

(12) STANDARD PATENT
(19) AUSTRALIAN PATENT OFFICE

(11) Application No. **AU 2002222682 B8**

(54) Title
Tropolone Derivatives

(51) International Patent Classification(s)
C07C 49/747 (2006.01) **C07C 45/67** (2006.01)
A61P 3/02 (2006.01) **C07C 45/68** (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01) **C07C 45/71** (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01) **C07C 49/683** (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01) **C07C 49/753** (2006.01)
A61P 19/00 (2006.01) **C07C 225/20** (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01) **C07C 225/22** (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) **C07C 233/32** (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01) **C07C 233/76** (2006.01)
A61P 37/08 (2006.01) **C07C 245/10** (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01) **C07C 275/28** (2006.01)
C07C 17/266 (2006.01) **C07C 275/38** (2006.01)
C07C 45/62 (2006.01) **C07C 311/20** (2006.01)
C07C 45/63 (2006.01) **C07D 307/46** (2006.01)
C07C 45/64 (2006.01) **C07D 333/22** (2006.01)
C07C 45/65 (2006.01) **C07D 333/74** (2006.01)

(21) Application No: **2002222682** (22) Date of Filing: **2001.12.18**

(87) WIPO No: **WO02/053523**

(30) Priority Data

(31) Number (32) Date (33) Country
2000-394338 **2000.12.26** **JP**

(43) Publication Date: **2002.07.16**

(43) Publication Journal Date: **2003.01.23**

(44) Accepted Journal Date: **2007.12.13**

(48) Corrigenda Journal Date: **2008.05.29**

(71) Applicant(s)
Research Foundation Itsuu Laboratory

(72) Inventor(s)
Kagechika, Hiroyuki

(74) Agent / Attorney
Collison & Co, 117 King William Street, Adelaide, SA, 5000

(56) Related Art
Bull Chem Soc Jpn, 1976, vol 49, no 3, pp 831-832
Mutation Research, 1985, vol 157, pp 29-37
Aust J Chem, 1997, vol 50, pp 115-122
JP 57-50934
WO 1998/007708
Chem Lett, 1977, pp 1505-1508
US 3391133
Biochimica et Biophysica Acta, 1994, vol 1208, 127-135
US 3424841
Yakagaku Zasshi, 1988, vol 108, no 8, pp 754-757

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2002年7月11日 (11.07.2002)

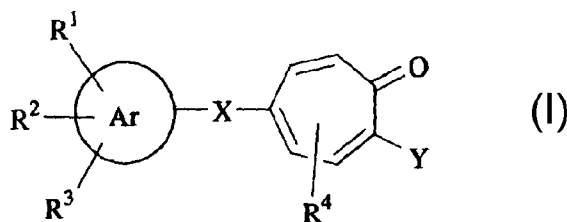
PCT

(10) 国際公開番号
WO 02/053523 A1

- (51) 国際特許分類: C07C 49/747, 225/20, 233/33, 233/76, 245/10, 275/28, 311/20, C07D 307/46, 333/22, 333/74, A61P 3/02, 3/10, 17/00, 17/06, 19/00, 29/00, 35/00, 35/02, 37/08, 43/00, A61K 31/122, 31/136, 31/166, 31/17, 31/18, 31/341, 31/381, 31/655
- (21) 国際出願番号: PCT/JP01/11083
- (22) 国際出願日: 2001年12月18日 (18.12.2001)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2000-394338
2000年12月26日 (26.12.2000) JP
- (71) 出願人 および
(72) 発明者: 影近弘之 (KAGECHIKA, Hiroyuki) [JP/JP];
〒178-0062 東京都練馬区大泉町2-39-6 Tokyo (JP).
- (74) 代理人: 今村正純, 外(IMAMURA, Masazumi et al.);
〒104-0031 東京都中央区京橋1丁目8番7号 京橋日殖ビル8階 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
— 請求の範囲の補正の期限前の公開であり、補正書受領の際には再公開される。
- 2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: TROPOLONE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: トロポロン誘導体



(57) Abstract: A tropolone derivative represented by the formula (I) which has retinoid activity and is useful as an active ingredient for medicines [R¹ to R⁴ each represents hydrogen, alkyl, or alkoxy; ring Ar represents an aryl ring or heteroaryl ring; X represents a single bond, -N=N-, -CON(R⁵)-, -(C=C)_nCON(R⁶)-, -N(R⁷)CON(R⁸)-, -SO₂N(R⁹)-, -N(R¹⁰)- (R⁵ to R⁹ each represents hydrogen or alkyl, n is 1 to 3, and R¹⁰ represents hydrogen, alkyl, or acyl), alkylene, arylene, or heterocyclic-diyl; and Y represents hydrogen, -OR¹¹ (R¹¹ represents

hydrogen, alkyl, or acyl), -NHR¹² (R¹² represents hydrogen, alkyl, acyl, or amino), or halogeno]. (I)

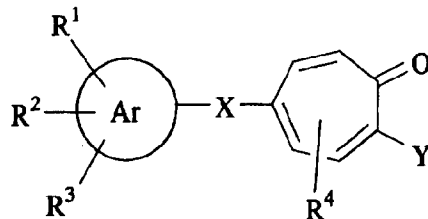
[続葉有]

WO 02/053523 A1



(57) 要約:

レチノイド作用を有し、医薬の有効成分として有用な式 (I) で表されるトロポロン誘導体 [R¹~R⁴ は水素原子、アルキル基、又はアルコキシ基を示し; Ar で表される環はアリール環又はヘテロアリール環を示し; X は単結合、-N=N-、-CON(R⁵)-、-(C=C)_nCON(R⁶)-、-N(R⁷)CON(R⁸)-、-SO₂N(R⁹)-、-N(R¹⁰)- (R⁵~R⁹ は水素原子又はアルキル基を示し、n は 1~3 を示し、R¹⁰ は水素原子、アルキル基、又はアシル基を示す)、アルキレン基、アリールジイル基、又は複素環ジイル基を示し; Y は水素原子、-OR¹¹ (R¹¹ は水素原子、アルキル基、又はアシル基を示す)、-NHR¹² (R¹² は水素原子、アルキル基、アシル基、又はアミノ基を示す)、又はハロゲン原子を示す]。



明 細 書

トロポロン誘導体

技術分野

本発明は、レチノイド作用を有し、医薬の有効成分として有用なトロポロン誘導体に関する。

背景技術

レチノイン酸（ビタミンA酸）はビタミンAの活性代謝産物であり、発生途上にある未熟な細胞を特有な機能を有する成熟細胞へと分化させる作用や、細胞の増殖促進作用や生命維持作用などの極めて重要な生理作用を有している。これまでに合成された種々のビタミンA誘導体、例えば、特開昭 61-22047 号公報や特開昭 61-76440 号公報記載の安息香酸誘導体、及びジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー（Journal of Medicinal Chemistry, 1988, Vol. 31, No. 11, p. 2182）に記載の化合物なども、同様な生理作用を有することが明らかにされている。レチノイン酸及びレチノイン酸様の生物活性を有する上記化合物は「レチノイド」と総称されている。

例えば、オール・トランス(all-trans)・レチノイン酸は、細胞核内に存在する核内レセプター・スーパーファミリー (Evans, R. M., Science, 240, p. 889, 1988) に属するレチノイン酸レセプター (RAR) にリガンドとして結合して、動物細胞の増殖・分化あるいは細胞死などを制御することが明らかにされている (Petkovich, M., et al., Nature, 330, pp. 444-450, 1987)。レチノイン酸様の生物活性を有する上記化合物（例えば、4-[(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル)カルバモイル]安息香酸: Am80 など）も、レチノイン酸と同様に RAR に結合して生理活性を発揮することが示唆されている (Hashimoto, Y., Cell Struct. Funct., 16, pp. 113-123, 1991; Hashimoto, Y., et al., Biochem. Biophys.

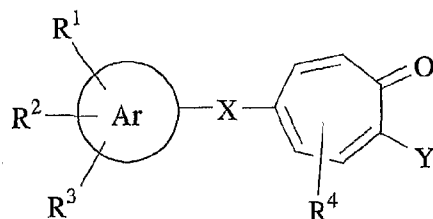
Res. Commun., 166, pp.1300-1307, 1990 を参照)。

これらの化合物は、臨床的には、ビタミンA欠乏症、上皮組織の角化症、リウマチ、遅延型アレルギー、骨疾患、及び白血病やある種の癌の治療や予防に有用であることが見出されている。しかしながら、これらのレチノイドは多様な生物活性を有しているがゆえに、副作用の観点からは必ずしも満足すべき医薬とはいえない。従って、特徴的な作用を有するレチノイドの創製が切望されていた。

発明の開示

本発明の課題は、レチノイド作用を有し、医薬の有効成分として有用な新規化合物を提供することにある。従来、Am80 などの強力なレチノイド作用を持つ化合物の活性発現には p-置換安息香酸（及びこれに類似構造の芳香族6員環を有するカルボン酸）の部分構造が活性発現に必須であると考えられている。本発明者は上記の課題を解決すべく、カルボキシル基を持たない新規化合物を鋭意探索した結果、下記一般式で表されるトロポロン誘導体が所望のレチノイド作用を有することを見いだした。本発明は上記の知見を基にして完成されたものである。

すなわち、本発明は、下記的一般式 (I) :



〔式中、R¹、R²、R³、及びR⁴はそれぞれ独立に水素原子、C₁₋₁₀アルキル基（該アルキル基は置換基を有していてもよい）、又はC₁₋₆アルコキシ基を示し、R²及びR³が隣接する場合にはそれら是一緒になってR²及びR³が結合するフェニル基上の炭素原子とともに5又は6員環を形成してもよく（上記の環はその環上に1個又は2個以上のC₁₋₄アルキル基を有するか、あるいは1個又は2個以上の置換基を有

することもある 1 個の縮合ベンゼン環を有していてもよい) ; Ar で表される環はアリール環又はヘテロアリール環を示し ; X は単結合、 $-N=N-$ 、 $-CON(R^5)-$ (式中、 R^5 は水素原子又は C_{1-6} アルキル基を示す)、 $-(C=C)_nCON(R^6)-$ (n は 1 ないし 3 の整数を示し、 R^6 は水素原子又は C_{1-6} アルキル基を示す)、 $-N(R^7)CON(R^8)-$ (R^7 及び R^8 は水素原子又は C_{1-6} アルキル基を示す)、 $-SO_2N(R^9)-$ (R^9 は水素原子又は C_{1-6} アルキル基を示す)、 $-N(R^{10})-$ (R^{10} は水素原子、 C_{1-6} アルキル基、又は C_{1-6} アシル基を示す)、 C_{1-6} アルキレン基 (該アルキレン基は 1 個又は 2 個以上の不飽和結合を含んでいてもよく、環状構造を含んでいてもよい)、アリールジイル基、又は複素環ジイル基を示し ; Y は水素原子、 $-OR^{11}$ (R^{11} は水素原子、 C_{1-6} アルキル基、又は C_{1-6} アシル基を示す)、 $-NHR^{12}$ (R^{12} は水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アシル基、又はアミノ基を示す)、又はハロゲン原子を示す] で表される化合物又はその塩を提供するものである。上記発明の好ましい態様によれば、 R^4 が水素原子又は C_{1-6} アルキル基であり、Y が水素原子、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、ヒドラジノ基、又はハロゲン原子である化合物又はその塩が提供される。

別の観点からは、本発明により、上記の一般式(I) で表される化合物または生理学的に許容されるその塩を含む医薬が提供される。この医薬は、核内レセプター・スーパーファミリーに属する核内レセプターに結合して生理作用を発揮する生理活性物質の作用抑制剤として用いることができる。

さらに本発明により、上記の医薬の製造のための上記の一般式(I) で表される化合物または生理学的に許容されるその塩の使用、及び核内レセプター・スーパーファミリーに属する核内レセプターに結合して生理作用を発揮する生理活性物質の作用を抑制する方法であって、上記の一般式(I) で表される化合物または生理学的に許容されるその塩の有効量をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法が提供される。

発明を実施するための最良の形態

本明細書において、アルキル基としては直鎖状、分枝鎖状、環状、又はそれら

の組み合わせからなるアルキル基のいずれでもよい。アルキル部分を有する他の置換基（アルコキシ基など）のアルキル部分についても同様である。ハロゲン原子という場合にはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、又はヨウ素原子のいずれでもよい。

R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 で表される基は、環上の任意の位置に結合することができる。 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 が示す C_{1-10} アルキル基としては、例えばアルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基などを挙げるができる。 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 が示すアルキル基が置換基を有する場合、置換基の種類は特に限定されないが、好ましくは、置換基としてハロゲン原子、さらに好ましくはフッ素原子などを用いることができる。 R^2 及び R^3 が一緒になって R^2 及び R^3 が結合するフェニル基上の炭素原子とともに 5 又は 6 員環を形成する場合には、形成される環が 6 員環であることが好ましい。この環の環上に C_{1-4} アルキル基が存在する場合には、該アルキル基としてメチル基が好ましい。例えば 2 個ないし 4 個のメチル基が環上に存在していてもよい。

Ar で表されるアリール基としては、単環性アリール基又は縮合アリール基のいずれでもよく、6 員～14 員のアリール基を用いることができる。より具体的には、例えば、フェニル基、ナフチル基、アントリル基、ピレニル基等が挙げられる。アリール部分を含む他の置換基のアリール部分についても同様である。Ar で表されるアリール基としては単環性アリール基が好ましく、フェニル基が特に好ましい。

Ar で表されるヘテロアリール基に含まれるヘテロ原子の種類及び個数は特に限定されないが、窒素原子、酸素原子、及びイオウ原子からなる群から選ばれる 1 個又は 2 個以上のヘテロ原子を環構成原子として含むヘテロアリール基が好ましい。2 個以上のヘテロ原子を含む場合にはそれらは同一でも異なってもよい。ヘテロアリール基は、単環性ヘテロアリール基又は縮合ヘテロアリール基の

いずれでもよい。より具体的には、例えば、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、トリアジニル基、キノリル基、イソキノリル基、キナゾリニル基、フタラジニル基、キノキサリニル基、ナフチリジニル基、シンノリニル基、チエニル基、フリル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、ベンゾチエニル基、ベンゾフリル基、インドリル基、インダゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、プリニル基等が挙げられる。これらのうちベンゾチエニル基が好ましい。

X が単結合を示す場合には、トロポロン環と Ar で表されるアリール環又はヘテロアリール環は原子又は基を介さずに直結する。X が $-\text{CON}(\text{R}^5)-$ を表す場合、 R^5 は水素原子であることが好ましい。X が $-(\text{C}=\text{C})_n\text{CON}(\text{R}^6)-$ を示す場合、 n は 1 又は 2 であることが好ましく、 R^6 は水素原子であることが好ましい。X が $-\text{N}(\text{R}^7)\text{CON}(\text{R}^8)-$ を表す場合、 R^7 及び R^8 は水素原子であることが好ましい。X が $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^9)-$ を表す場合、 R^9 は水素原子であることが好ましい。X が $-\text{N}(\text{R}^{10})-$ を表す場合、 R^{10} は水素原子又は C_{1-6} アルキル基であることが好ましく、より好ましくは水素原子又はメチル基である。X が C_{1-6} アルキレン基を表す場合、該アルキレン基は直鎖状又は分枝鎖状のいずれでもよい。該アルキレン基が不飽和結合を含む場合には、該不飽和結合は二重結合又は三重結合のいずれか、又は両方の組み合わせであってもよい。該アルキレン基が三重結合を一つ含む場合が好ましい。

X がアリールジイル基を示す場合、アリールジイル基を構成するアリール環としては単環性アリール環又は縮合アリール環のいずれでもよく、6員ないし14員のアリール環からなるアリールジイル基を用いることができる。より具体的には、例えば、アリールジイル基として、フェニレン基、ナフチルジイル基、アントリルジイル基などを挙げるができる。

X が複素環ジイル基を示す場合、複素環ジイル基を構成する複素環としては単環性複素環又は縮合複素環のいずれでもよい。5又は6員の単環性複素環が好ま

しい。該複素環は、飽和、部分飽和、又は芳香族のいずれであってもよい。該複素環に含まれるヘテロ原子の種類及び個数は特に限定されないが、窒素原子、酸素原子、及びイオウ原子からなる群から選ばれる1個又は2個以上のヘテロ原子を環構成原子として含むことが好ましい。2個以上のヘテロ原子を含む場合にはそれらは同一でも異なってもよい。複素環ジイル基を構成する複素環の例としては、ピロリジンジイル基、ピペラジンジイル基、モルホリンジイル基、テトラヒドロフランジイル基、ジヒドロピランジイル基、ピリジンジイル基、ピリミジンジイル基、ピラジンジイル基、ピリダジンジイル基、トリアジンジイル基、キノリンジイル基、イソキノリンジイル基、キナゾリンジイル基、フタラジンジイル基、キノキサリンジイル基、ナフチリジンジイル基、シンノリンジイル基、チオフェンジイル基、フランジイル基、ピロールジイル基、ピロリンジイル基、イミダゾールジイル基、ピラゾールジイル基、トリアゾールジイル基、テトラゾールジイル基、オキサゾールジイル基、チアゾールジイル基、チアジアゾールジイル基、ベンゾチオフェンジイル基、ベンゾフランジイル基、インドールジイル基、インダゾールジイル基、ベンゾイミダゾールジイル基、ベンゾトリアゾールジイル基、ベンゾオキサゾールジイル基、ベンゾチアゾールジイル基、プリンジイル基などを挙げるができる。

Yが $-OR^{11}$ を表す場合、 R^{11} が水素原子又は C_{1-6} アルキル基であることが好ましく、水素原子又はメチル基であることがより好ましい。Yが $-NHR^{12}$ を示す場合、 R^{12} はアミノ基であることが好ましい。上記一般式(I)において、 R^4 が水素原子又は C_{1-6} アルキル基であることが好ましく、Yが水素原子、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、ヒドラジノ基、又はハロゲン原子であることが好ましい。

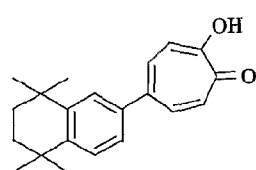
一般式(I)で表される本発明の化合物は、酸付加塩又は塩基付加塩などの塩の形態で存在する場合があるが、本発明の範囲にはいかなる塩も包含される。酸付加塩としては、塩酸塩若しくは臭化水素酸塩などの鉱酸塩、又はp-トルエンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩、シュウ酸塩、若しくは酒石酸塩などの有機酸塩を挙げるができる。塩基付加塩としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、

マグネシウム塩、若しくはカルシウム塩などの金属塩、アンモニウム塩、又はトリエチルアミン塩若しくはエタノールアミン塩などの有機アミン塩などを用いることができる。また、グリシン塩などのアミノ酸塩として存在することもできる。さらに、本発明の化合物又はその塩は、水和物又は溶媒和物として存在する場合があるが、これらの物質も本発明の範囲に包含される。

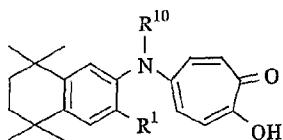
本発明の化合物は、置換基の種類に応じて、1個又は2個以上の不斉炭素を有する場合があるが、光学活性体やジアステレオマーなどの立体異性体、立体異性体の任意の混合物、ラセミ体などはいずれも本発明の範囲に包含される。また、オレフィン性の二重結合に基づく幾何異性体 (syn-又は anti-異性体) 又はそれらの任意の混合物のほか、互変異性体が存在する場合には、それらも全て本発明の範囲に包含される。

上記一般式(I)で示される本発明の化合物のうち、好ましい化合物として以下の化合物を挙げるができるが、本発明の化合物はこれらの化合物に限定されることはない。

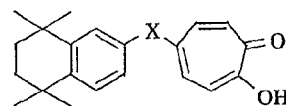
表 1



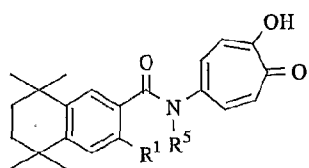
Tp05



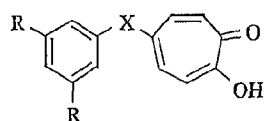
	R ¹	R ¹⁰
Tp10	H	H
Tp20	Me	H
Tp22	Me	Me



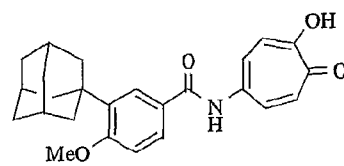
	X
Tp30	-NHCONH-
Tp40	-SO ₂ NH-
Tp150	-CH ₂ CH ₂ -
Tp180	- <i>para</i> -Ph-
Tp190	- <i>meta</i> -Ph-



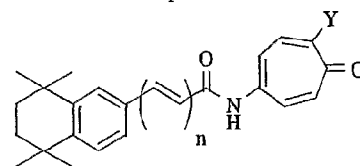
	R ¹	R ⁵
Tp80	H	H
Tp82	H	Me
Tp84	Me	H



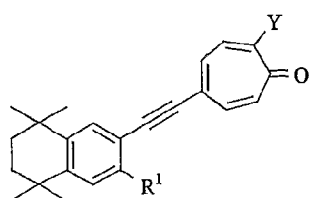
	R	X
Tp50	<i>tert</i> -Bu	-CONH-
Tp60	CF ₃	-CONH-
Tp155	<i>tert</i> -Bu	-C≡C-
Tp170	<i>tert</i> -Bu	-N=N-



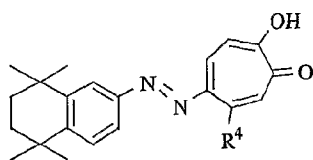
Tp88



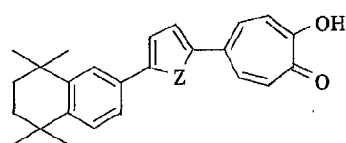
	n	Y
Tp90	1	OH
Tp93	1	Cl
Tp95	2	OH



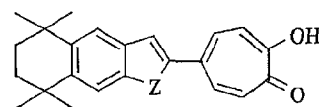
	R ¹	Y
Tp140	H	OH
Tp141	H	OMe
Tp145	Me	OH
Tp146	H	NH ₂ NH ₂
Tp149	H	H



	R ⁴
Tp160	H
Tp175	isoPr



	Z
Tp200	O
Tp210	S



	Z
Tp250	-CH=CH-
Tp260	S

本明細書の実施例には、上記一般式(I)に包含される上記の好ましい化合物の製造方法が具体的に説明されている。従って、これらの製造方法において用いられた出発原料、反応試薬、及び反応条件などを適宜選択し、必要に応じてこれらの製造方法に適宜の修飾ないし改変を加えることにより、本発明の範囲に包含される化合物はいずれも製造可能である。もっとも、本発明の化合物の製造方法は、実施例に具体的に説明されたものに限定されることはない。

一般式(I)で表される化合物又はその塩は、レチノイド様の生理活性(代表的なものとして細胞分化作用、細胞増殖促進作用、及び生命維持作用など)及びレチノイドの生理活性を調節する作用を有している。また、上記の化合物又はその塩は、細胞の核内に存在する核内レセプター・スーパーファミリーに属するレセプターに結合して生理活性を発現する物質(例えば、ステロイド化合物、ビタミンD₃などのビタミンD化合物、又はチロキシンなど)の生理活性を抑制する作用を有している。さらに、核内に存在するリガンド不明のオーファンレセプターの作用を抑制することもできる。

従って、一般式(I)で表される化合物又は生理学的に許容されるその塩を有効成分として含む医薬は、レチノイド様作用剤として有用である。上記化合物を有効成分として含む本発明の医薬は、例えば、細胞分化作用、細胞増殖促進作用、及び生命維持作用などを有しており、ビタミンA欠乏症、上皮組織の角化症、乾癬、アレルギー疾患、リウマチなどの免疫性疾患、骨疾患、糖尿病、白血病、又は癌の予防・治療のために用いることができる。

本発明の医薬は、上記の一般式(I)で表される化合物及びその塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質の1種または2種以上を有効成分として含んでいる。本発明の医薬としては上記物質それ自体を投与してもよいが、好ましくは、当業者に周知の方法によって製造可能な経口用あるいは非経口用の医薬組成物として投与することができる。経口投与に適する医薬用組成物としては、例えば、錠剤、カプセル剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、液剤、及びシロップ剤等を挙げることができ、非経口投与に適する医薬組成物としては、例えば、

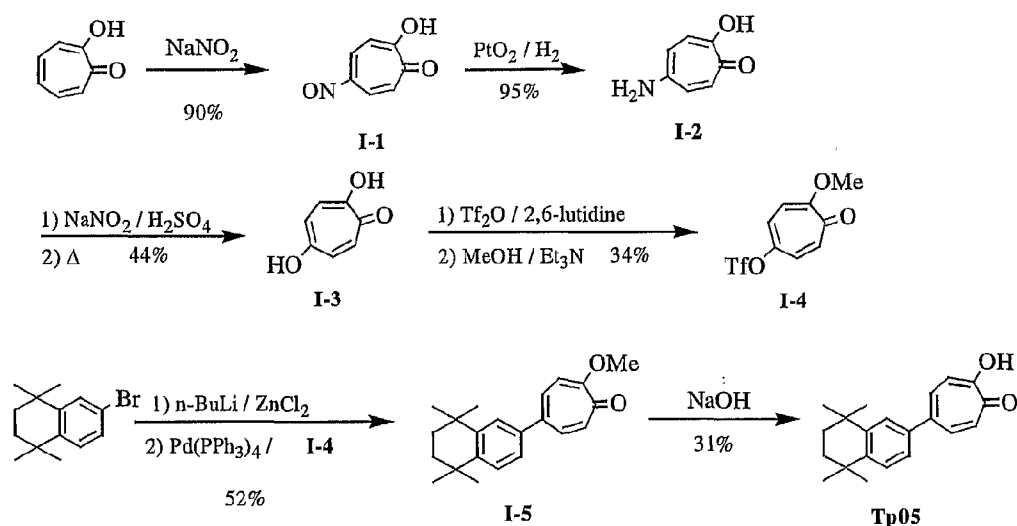
注射剤、点滴剤、座剤、吸入剤、点眼剤、点鼻剤、軟膏剤、クリーム剤、貼付剤、経皮吸収剤、又は経粘膜吸収剤等を挙げることができる。

上記の医薬組成物の製造に用いられる製剤用添加物としては、例えば、賦形剤、崩壊剤ないし崩壊補助剤、結合剤、滑沢剤、コーティング剤、色素、希釈剤、基剤、溶解剤ないし溶解補助剤、等張化剤、pH 調節剤、安定化剤、噴射剤、及び粘着剤等を挙げることができるが、これらは医薬組成物の形態に応じて当業者が適宜選択することができ、2種以上を組み合わせて用いてもよい。上記の医薬組成物には、さらにレチノイドやステロイド化合物などの有効成分の1種又は2種以上を配合して、いわゆる合剤の形態の医薬組成物として用いることもできる。医薬組成物は経口投与用又は非経口投与用のいずれの形態で調製することも可能である。

実施例

以下、本発明を実施例によりさらに具体的に説明するが、本発明の範囲は下記の実施例の範囲に限定されることはない。実施例中の化合物番号は、上記に好ましい化合物として例示した化合物の番号に対応させてある。

例1：化合物 Tp05 の合成



トロポロン 4.54 g (37.2 mmol) を酢酸 12 ml、水 4 ml に溶かし、氷冷下、亜硝酸ナトリウム 3.72 g (53.9 mmol) を水 8 ml に溶かしたものを徐々に加えた。1 時間後、水を加え、結晶を濾取、水で良く洗った後、少量のメタノールで洗い、乾燥した後、化合物 I-1 の粗生成物 5.03 g (90%) を得た。化合物 I-1 : $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6 , 30 °C) 13.92 (s, 1 H), 7.70 (d, $J = 12.4$ Hz, 1 H), 7.22 (d, $J = 11.7$ Hz, 1 H), 6.56 (d, $J = 12.8$ Hz, 2 H)。

化合物 I-1 5.00 g (33.1 mmol) をメタノール 50 ml に懸濁し、 PtO_2 40 mg を加え接触水素還元した。2.5 時間後、反応を止め、活性炭 500 mg を加え、セライト濾過し、濾液を濃縮して化合物 I-2 の粗生成物 4.30 g (95%) を得た。化合物 I-2 : $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6 , 30 °C) 7.10 (dd, $J = 10.6, 1.3$ Hz, 2 H), 6.71 (dd, $J = 10.6, 1.3$ Hz, 2 H), 6.23 (s, 2 H)。

化合物 I-2 1.99 g (14.5 mmol) を水 50 ml、濃硫酸 22.4 ml に懸濁し、0 °C にて亜硝酸ナトリウム水溶液 1.20 g (17.4 mmol) を水 5 ml に溶かしたものを徐々に加えた。30 分攪拌後、2 時間還流した。冷却し、水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗い、 MgSO_4 で乾燥した後、濃縮し、化合物 I-3 の粗生成物 836 mg (42%) を得た。化合物 I-3 : $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6 , 30 °C) 10.24

(b, 1 H), 7.15 (dt, $J = 11.7, 1.3$ Hz, 2 H), 6.96 (dd, $J = 10.4, 1.5$ Hz, 2 H)。

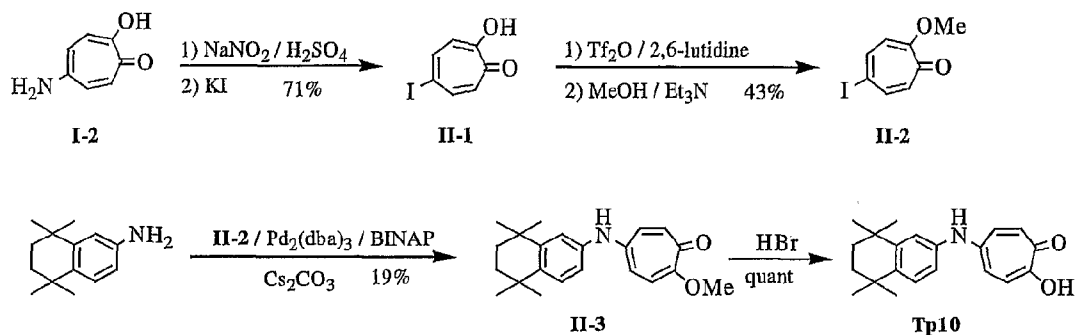
化合物 I-3 420 mg (3.04 mmol) 及び 2,6-ルチジン 0.85 ml (782 mg, 7.30 mmol、2.4 当量) を塩化メチレン 5 ml に懸濁し、 -30 °C で無水トリフルオロ酢酸 (TFA) 1.89 g (6.70 mmol) を加え、室温で攪拌した。3.5 時間後、水を加え、塩化メチレンで抽出し、有機層を 2 N 塩酸、飽和食塩水で洗い、 $MgSO_4$ で乾燥した後、濃縮した。粗結晶全量をメタノール 5 ml に溶かし、トリエチルアミン 1 ml を加えて室温で攪拌した。3 時間後、溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、化合物 I-4 258 mg (34 %) を得た。化合物 I-4: 1H -NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$, $30^\circ C$) 7.45 (dd, $J = 12.9, 2.9$ Hz, 1 H), 7.39 (dd, $J = 10.7, 2.9$ Hz, 1 H), 7.10 (d, $J = 12.9$ Hz, 1 H), 6.93 (d, $J = 10.7$ Hz, 1 H), 3.90 (s, 3 H)。

2-ブromo-5,6,7,8-テトラヒドロ 5,5,8,8-テトラメチルナフタレン 328 mg (1.23 mmol) をテトラヒドロフラン (THF) 3 ml に溶かし、 $-78^\circ C$ にて $n-BuLi$ 1.6 M ヘキサン溶液 0.92 ml (1.48 mmol) を加え、30 分攪拌した。この溶液を塩化亜鉛 168 mg (1.23 mmol) を THF 2 ml に溶かした溶液に加え、室温で攪拌した。1 時間後、これを化合物 I-4 220 mg (0.82 mmol) 及び $Pd(PPh_3)_4$ 71 mg (0.062 mmol) を THF 5 ml に溶かしたものに加え、室温で攪拌した。4 時間後、水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗い、 $MgSO_4$ で乾燥した後、濃縮した。フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: n -ヘキサン = 2 : 1) で精製し、化合物 I-5 138 mg (52 %) を得た。化合物 I-5: 1H -NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$, $30^\circ C$) 7.55 (dd, 1 H, $Pd(PPh_3)_4$ と重なっている), 7.47 (d, $J = 2.2$ Hz, 1 H), 7.40 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 7.37 (dd, $J = 10.3, 1.7$ Hz, 1 H), 7.30 (dd, $J = 8.1, 2.0$ Hz, 1 H), 7.11 (d, $J = 12.7$ Hz, 1 H), 7.07 (d, $J = 10.5$ Hz, 1 H), 7.07 (d, $J = 10.5$ Hz, 1 H), 3.87 (s, 4 H), 1.66 (s, 4 H), 1.29 (s, 6 H), 1.26

(s, 6 H)。

化合物 I-5 130 mg (0.40 mmol) をエタノール 6 ml に溶かし、2 N 水酸化ナトリウム 3 ml を加えて室温で攪拌した。15 時間後、2 N 塩酸で酸性にし、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗い、MgSO₄ で乾燥した後、濃縮した。エタノールで再結晶して化合物 Tp05 38 mg (31 %) を得た。化合物 Tp05 : 黄色針状晶 (エタノール) ; 融点 161 °C ; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 30°C) 7.64 (d, J = 11.7 Hz, 2 H), 4.78 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.40 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.30 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1 H), 7.27 (d, J = 11.7 Hz, 2 H) ; Anal. Calcd for C₂₁H₂₄O₂ C (81.78 %) H (7.87 %) Found C (81.57 %) H (7.87 %)

例 2 : 化合物 Tp10 の合成



化合物 I-2 5.38 g (39.3 mmol) を濃塩酸 21 ml に懸濁し、氷 30 g を加えた。0 °C にて亜硝酸ナトリウム 2.98 g (43.2 mmol) を水 15 ml に溶かして徐々に加え、さらに 30 分攪拌した。反応液を室温にし、ヨウ化カリウム 71.7 g (432 mmol) を水 90 ml に溶かした溶液に徐々に加えそのまま一晩攪拌した。酢酸エチルを加え、不溶物を濾取し、化合物 II-1 の粗生成物 3.45 g を得た。さらに酢酸エチル層を飽和食塩水で洗い、MgSO₄ で乾燥した後、濃縮し、さらに化合物 II-1 3.45 g (計 6.90 g, 71 %) を得た。化合物 II-1 : ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 30 °C)

7.83 (d, $J = 11.9$ Hz, 2 H), 6.81 (d, $J = 11.7$ Hz, 2 H)。

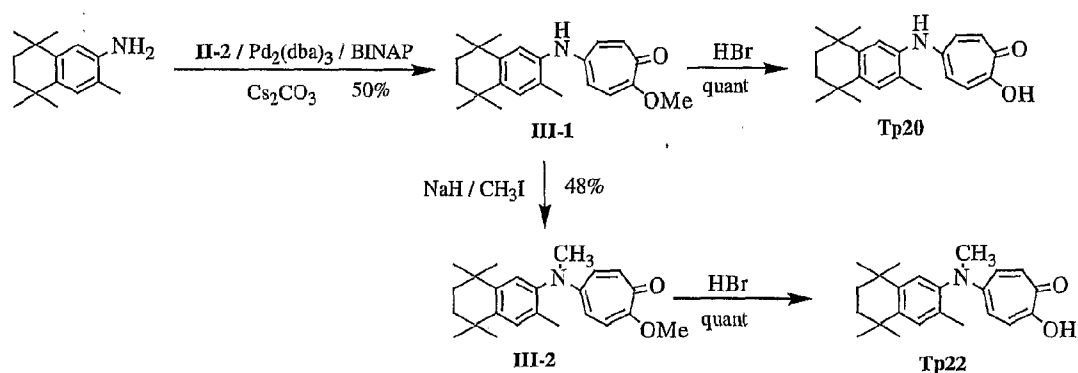
化合物 II-1 300 mg (1.21 mmol) 及び 2,6-ルチジン 0.11 ml (97 mg, 1.45 mmol、2.4 当量) を塩化メチレン 3 ml に懸濁し、 -30 °C で無水 TFA 375 mg (1.33 mmol) を加え、室温で攪拌した。2 時間後、水を加え、塩化メチレンで抽出し、有機層を 2 N 塩酸、飽和食塩水で洗い、 $MgSO_4$ で乾燥した後、濃縮した。粗結晶全量をメタノール 4 ml に溶かし、トリエチルアミン 1.5 ml を加えて室温で攪拌した。1 時間後、溶媒を留去し、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n -ヘキサン = 2 : 1) で精製、化合物 II-2 135 mg (43 %) を得た。化合物 II-2 : 1H -NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$, $30^\circ C$) 7.75 (dd, $J = 10.3, 1.7$ Hz, 1 H), 7.63 (dd, $J = 12.7, 1.7$ Hz, 1 H), 6.65 (d, $J = 12.7$ Hz, 1 H), 6.60 (d, $J = 1.5$ Hz, 1 H), 3.81 (s, 3 H)。

化合物 II-2 310 mg (1.18 mmol)、2-アミノ-5,6,7,8-テトラヒドロ 5,5,8,8-テトラメチルナフタレン 240 mg (1.18 mmol)、炭酸セシウム 463 mg (1.42 mmol)、2.5 mol % $Pd_2(dba)_3$ 27.1 mg (0.030 mmol)、racemic BINAP 81.0 mg (0.13 mmol) を無水トルエン 8 ml に懸濁し、 100 °C で攪拌した。5 時間後、室温まで冷やし、水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗い、 $MgSO_4$ で乾燥した後、濃縮した。フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : メタノール = 40 : 1) で精製し、化合物 II-3 98 mg (19 %) を得た。化合物 II-3 : 1H -NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$, $30^\circ C$) 8.51 (s, 1 H), 7.27 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 7.15 (dd, $J = 13.2, 2.7$ Hz, 1 H), 7.02 (d, $J = 13.0$ Hz, 1 H), 6.94 (dd, $J = 8.5, 2.2$ Hz, 1 H), 6.93 (d, $J = 11.5$ Hz, 1 H), 6.55 (dd, $J = 11.2, 2.7$ Hz, 1 H), 3.71 (s, 3 H), 1.64 (s, 4 H), 1.24 (s, 12 H)。

化合物 II-3 90 mg (0.27 mmol) を 47 % HBr 5 ml に懸濁し、還流した。9 時間後、水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗い、 $MgSO_4$ で乾燥

した後、濃縮した。化合物の粗生成物 Tp10 94 mg (quant) を得た。化合物 Tp10 : 茶色針状晶 (エタノール/水); 融点 216 °C; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6 , 30°C) 8.58 (s, 1 H), 7.28 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 7.16 (dd, $J = 12.2$, 2 H), 7.03 (d, $J = 11.5$ Hz, 2 H), 7.02 (d, $J = 2.5$ Hz, 1 H), 6.94 (dd, $J = 8.5$, 2.5 Hz, 1 H), 1.64 (s, 4 H), 1.23 (s, 6 H), 1.23 (s, 6 H)。

例 3 : 化合物 Tp20 及び Tp22 の合成



化合物 II-2 158 mg (0.60 mmol)、2-アミノ-5,6,7,8-テトラヒドロ-3,5,5,8,8-テトラメチルナフタレン 131 mg (0.60 mmol)、炭酸セシウム 236 mg (0.72 mmol)、2.5 mol % $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 13.8 mg (0.015 mmol)、racemic BINAP 41.1 mg (0.066 mmol) を無水トルエン 4 ml に懸濁し、100 °C で攪拌した。5 時間後、室温まで冷やし、水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗い、 MgSO_4 で乾燥した後、濃縮した。フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:メタノール=40:1) で精製、化合物 III-1 129 mg (50%) を得た。化合物 III-1 : $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6 , 30°C) 8.14 (s, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 7.11 (dd, $J = 13.2$, 2.2 Hz, 1 H), 7.02 (s, 1 H), 7.01 (d, $J = 13.0$ Hz, 1 H), 6.91 (d, $J = 11.2$ Hz, 1 H), 5.91 (dd, $J = 11.2$, 2.4 Hz, 1 H), 3.66 (s, 3 H), 2.09 (s, 3 H), 1.63 (s, 4 H), 1.24 (s, 6 H), 1.20 (s, 6 H)。

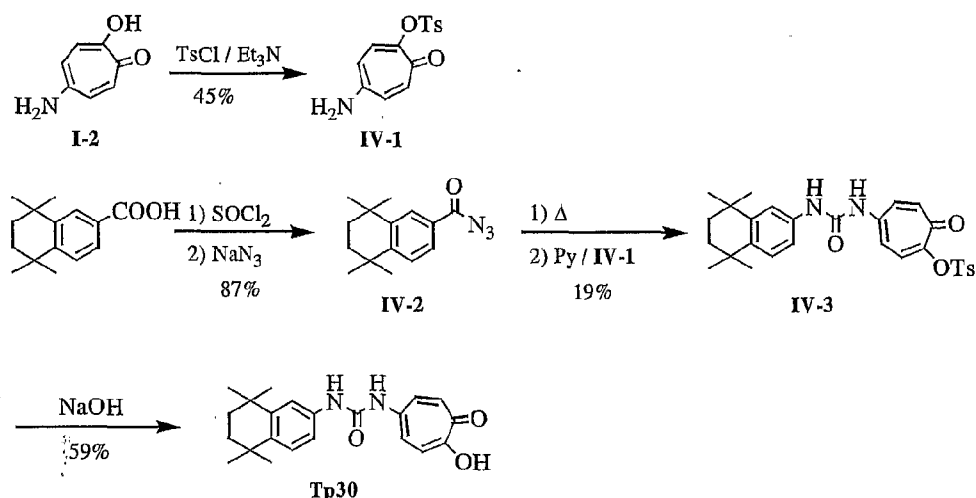
化合物 III-1 125 mg (0.36 mmol) を 47 % HBr 6 ml に懸濁し、還流した。3 日後、水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗い、MgSO₄ で乾燥した後、濃縮した。化合物 Tp20 の粗生成物 131 mg (quant) を得た。化合物 Tp20 : 黄色粉末 (塩化メチレン/n-ヘキサン) ; 融点 166 °C ; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 30°C) 8.28 (s, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 7.15 (d, J = 12.2 Hz, 2 H), 7.04 (s, 1 H), 6.72 (d, J = 12.2 Hz, 2 H), 2.09 (s, 1 H), 1.63 (s, 4 H), 1.25 (s, 6 H), 1.30 (s, 6 H) ; Anal. Calcd for C₂₂H₂₇N₂O₂·1/4H₂O C (77.27 %) H (8.11 %) N (4.10 %) Found C (77.37 %) H (8.02 %) N (4.12 %)。

NaH 60 % in oil 16 mg (0.43 mmol) を n-ヘキサンで洗い、乾燥した後、DMF 1 ml に懸濁した。そこに、化合物 III-1 100 mg (0.28 mmol) を DMF 2 ml に溶かして加え、室温で攪拌した。20 分後、ヨウ化メチル 0.1 ml を加えて室温で 1 時間攪拌した。水を加え、エーテルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗い、MgSO₄ で乾燥した後、濃縮した。フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : メタノール = 40 : 1 → 20 : 1) で精製し、化合物 III-2 70 mg (48 %) を得た。化合物 III-2 : ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 30°C) 7.28 (s, 1 H), 7.03 (s, 1 H), 7.01 (d, J = 11.3 Hz, 1 H), 6.89 (d, J = 13.4 Hz, 1 H), 6.72 (dd, J = 13.4, 2.9 Hz, 1 H), 6.22 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1 H), 3.72 (s, 3 H), 3.18 (s, 3 H), 2.04 (s, 3 H), 1.63 (s, 4 H), 1.26 (s, 6 H), 1.19 (s, 6 H)。

化合物 III-2 65 mg (0.18 mmol) を 47 % HBr 3.5 ml に懸濁し、還流した。24 時間後、水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗い、MgSO₄ で乾燥した後、濃縮した。化合物 Tp22 の粗生成物 66 mg (quant) を得た。化合物 Tp22 : 茶色針状 (エタノール/水) ; 融点 168 °C ; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 30°C) 7.29 (s, 1 H), 7.14 (d, J = 12.4 Hz, 2 H), 7.05 (s, 1 H), 6.65 (d, J = 12.5 Hz, 2 H), 3.19 (s, 1 H), 2.03 (s, 3 H), 1.64 (s, 4 H), 1.26 (s, 6 H), 1.19 (s, 6 H) ; Anal. Calcd for C₂₃H₂₉N₁O₂ C (78.60 %) H (8.32 %) N (3.98 %) Found

C (78.47 %) H (8.41 %) N (3.92 %).

例4：化合物 Tp30 の合成



化合物 I-2 250 mg (2.07 mmol) を無水塩化メチレン 5 ml に懸濁し、トシルクロライド 473 mg (2.48 mmol)、トリエチルアミン 1 ml を加え、室温で攪拌した。5 時間後、水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗い、 MgSO_4 で乾燥した後、濃縮した。フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、化合物 IV-1 245 mg (46%) を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6 , 30°C) 7.77 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 7.41 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 7.22 (s, 2 H), 7.05 (d, $J = 11.2$ Hz, 1 H), 6.98 (d, $J = 13.2$ Hz, 1 H), 6.96 (dd, $J = 13.4$, 1.7 Hz, 1 H), 5.92 (dd, $J = 11.2$, 2.0 Hz, 1 H), 2.40 (s, 3 H)。

5,6,7,8-テトラヒドロ 5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2-カルボン酸 500 mg (2.16 mmol) を無水ベンゼン 5 ml、塩化チオニル 2.56 g に懸濁し、還流した。2 時間後、溶媒を留去し、残渣をアセトン 5 ml に溶かし、アジ化ナトリウム 238 mg (3.66 mmol) を水 1.2 ml に溶かして加えて $35\sim 40^\circ\text{C}$ で 30 分攪拌した。水を加

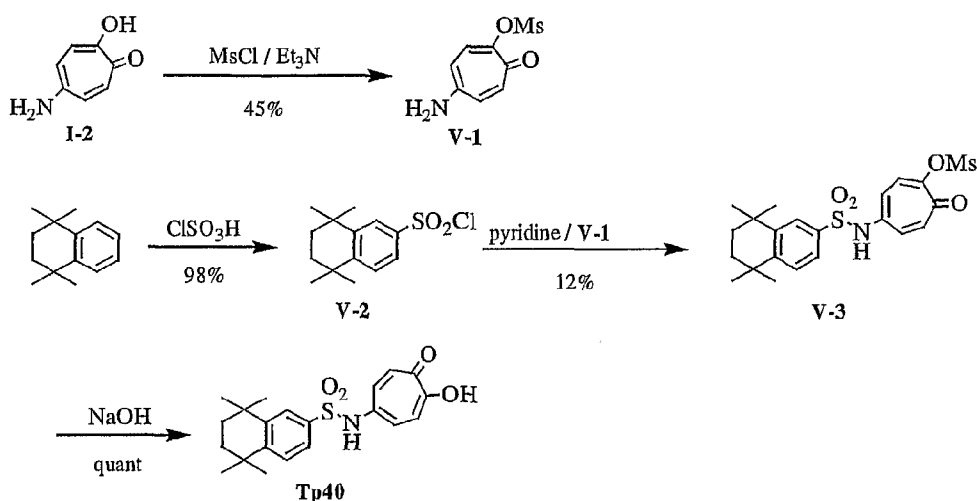
え、析出物を濾取し、水でよく洗った。化合物 IV-2 の粗生成物 482 mg (87 %) を得た。化合物 IV-2 : $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6 , 30°C) 7.89 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 7.68 (dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz, 1 H), 7.51 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 1.66 (s, 4 H), 1.25 (s, 12 H)。

化合物 IV-2 206 mg (0.80 mmol) を無水トルエン 3ml に懸濁し、還流した。2 時間後、室温にし、化合物 IV-1 200 mg (0.69 mmol)、ジメチルアミノピリジン (DMAP) 8.9 mg (0.072 mmol) を加え還流した。20 時間後、室温にし、水を加え、酢酸エチルで抽出し、不溶物を濾過して除去し、有機層を飽和食塩水で洗い、 MgSO_4 で乾燥した後、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、化合物 IV-3 68 mg (19 %) を得た。化合物 IV-3 : $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6 , 30°C) 9.27 (s, 1 H), 8.81 (s, 1 H), 7.80 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H), 7.50 (dd, $J = 11.7, 1.9$ Hz, 1 H), 7.45 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 7.38 (d, $J = 1.9$ Hz, 1 H), 7.37 (dd, $J = 16.8, 2.5$ Hz, 1 H), 7.34 (d, $J = 11.2$ Hz, 1 H), 7.23 (d, $J = 12.6$ Hz, 1 H), 7.16 (dd, $J = 8.3, 1.9$ Hz, 1 H), 7.14 (d, $J = 13.2$ Hz, 1 H), 2.42 (s, 3 H), 1.62 (s, 3 H), 1.22 (s, 6 H), 1.21 (s, 6 H)。

化合物 IV-3 60 mg (0.12 mmol) と水酸化ナトリウム 40 mg を 12 ml のメタノールにとかし、室温で攪拌した。5 時間後、 60°C 以下で減圧下に濃縮して、水を加え、2 N 塩酸で pH を 4.5~5.0 くらいにし、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗い、 MgSO_4 で乾燥した後、濃縮した。フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、化合物 Tp30 25 mg (59 %) を得た。化合物 Tp30 : 淡黄色粉末 (メタノール) ; 融点 207°C ; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6 , 30°C) 8.78 (s, 1 H), 8.59 (s, 1 H), 7.57 (d, $J = 12.2$ Hz, 2 H), 7.37 (d, $J = 2.2$ Hz, 1 H), 7.22 (d, $J = 12.2$ Hz, 2 H), 7.20 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H), 7.15 (dd, $J = 2.2, 8.6$ Hz, 1 H), 1.62 (s, 4 H), 1.22 (s, 6 H), 1.21 (s, 6 H) ; Anal. Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ C (70.38 %) H (7.25 %) N (7.46 %) Found C

(70.32 %) H(7.21 %) N (7.37 %)。

例5：化合物Tp40の合成



化合物 I-2 1.00 g (7.30 mmol) を無水塩化メチレン 10 ml に懸濁し、トリエチルアミン 1.5 ml、メシルクロライド 836 mg (0.56 ml、7.30 mmol) を加え、室温で攪拌した。28 時間後、溶媒を留去し、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製、化合物 V-1 828 mg (52 %) を得た。化合物 V-1 : ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 30°C) 7.29 (bs, 2 H), 7.24 (dd, J = 12.2, 1.0 Hz, 1 H), 7.13 (d, J = 13.2 Hz, 1 H), 7.02 (dd, J = 13.2, 2.0 Hz, 1 H), 6.02 (dd, J = 11.7, 2.0 Hz, 1 H), 3.33 (s, 3 H)。

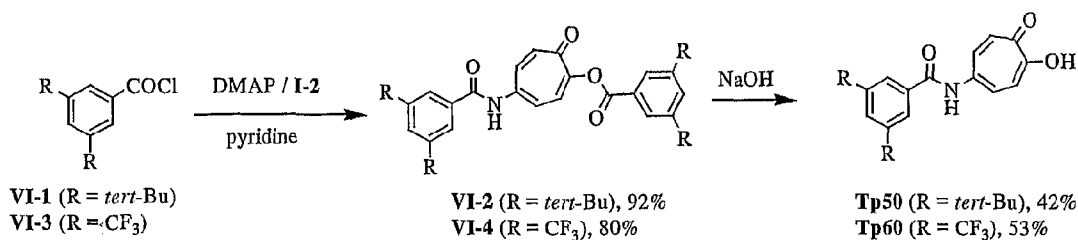
クロロスルホン酸 2.0 ml に 0 °C で、1,2,3,4-テトラヒドロ 1,1,4,4-テトラメチルナフタレン 1.00 g (5.32 mmol) を加え、約 1 時間攪拌した。氷水にあげ、エーテルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗い、MgSO₄ で乾燥した後、濃縮した。化合物 V-2 の粗生成物 1.50 g (98 %) を得た。化合物 V-2 : ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.93 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 7.74 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1 H), 7.52 (d, J = 8.6

Hz, 1 H), 1.73 (s, 4 H), 1.33 (s, 6 H), 1.32 (s, 6 H)。

化合物 V-1 200 mg (0.93 mmol)、化合物 V-2 267 mg (0.93 mmol) を無水ピリジン 3ml に懸濁し、室温で攪拌した。2 時間後、水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を 2 N 塩酸、飽和食塩水で洗い、MgSO₄ で乾燥した後、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、化合物 V-3 50 mg (12 %) を得た。化合物 V-3 : ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 30°C) 10.94 (b, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.58 (s, 2 H), 7.51 (d, J = 10.7 Hz, 1 H), 7.30 (dd, J = 13.5, 2.7 Hz, 1 H), 7.21 (d, J = 13.2 Hz, 1 H), 6.89 (dd, J = 10.9, 2.7 Hz, 1 H), 3.42 (s, 3 H), 1.63 (s, 4 H), 1.22 (s, 6 H), 1.20 (s, 6 H)。

化合物 V-3 45 mg (0.097 mmol) をエタノール 3 ml、2 N 水酸化ナトリウム 1 ml に溶かし、室温で攪拌した。6 時間後、2 N 塩酸で酸性とし、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗い、MgSO₄ で乾燥した後、濃縮した。化合物 Tp40 の粗生成物 39 mg (quant) を得た。化合物 Tp40 : 淡黄色プリズム (酢酸エチル/n-ヘキサン) ; 融点 211 °C ; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 30°C) 10.11 (s, 1 H), 7.53 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 7.51 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.44 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1 H), 7.13 (d, J = 12.2 Hz, 2 H), 7.19 (d, J = 12.5 Hz, 2 H), 1.61 (s, 4 H), 1.21 (s, 6 H), 1.13 (s, 6 H) ; Anal. Calcd for C₂₁H₂₅N₁O₄S₁ C (65.09 %) H (6.50 %) N (3.61 %) Found C (64.84 %) H (6.47 %) N (3.69 %)。

例 6 : 化合物 Tp50 の合成



3,5-ジ-*t*-ブチル安息香酸 550 mg (2.00 mmol) から調整した酸クロライド VI-1 に化合物 I-2 158 mg (1.15 mmol)、ピリジン 10 ml、DMAP 1 片 を加えた。原料消失後、反応液を 2 N 塩酸にあげ、塩化メチレンで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒留去した。フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) にて精製し、化合物 VI-2 600 mg (92 %) を得た。

化合物 V-2 600 mg (1.05 mmol) をエタノール 10 ml に溶かし、そこへ 5 % 水酸化ナトリウム 10 ml を加え攪拌した。原料消失後、反応液を 2 N 塩酸 30 ml にあげ pH 2 とし酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後溶媒留去した。ODS フラッシュカラムクロマトグラフィー (アセトニトリル : 水 = 2 : 1) にて精製し、化合物 Tp50 149 mg (42 %) を得た。化合物 Tp50 : 淡黄色プリズム (塩化メチレン / n-ヘキサン); 融点 236 °C; Anal. Calcd for C₂₂H₂₇N₁O₃ C (74.76 %) H (7.70 %) N (3.96 %) Found C (74.56 %) H (7.63 %) N (3.82 %)。

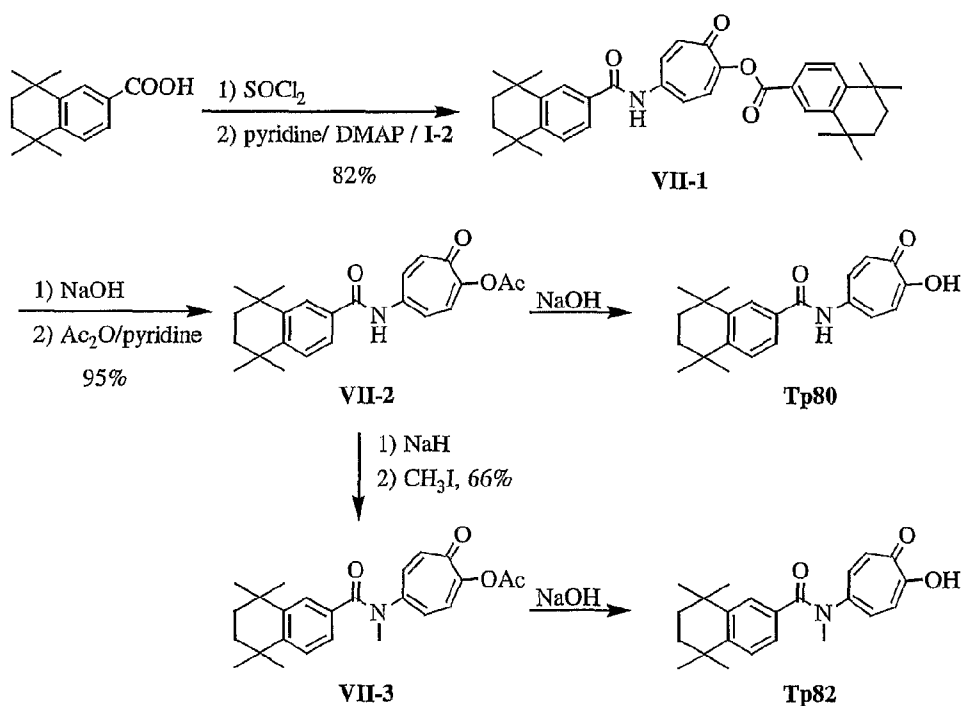
例 7 : 化合物 Tp60 の合成

3,5-ビストリフルオロメチルベンゾイルクロライド (化合物 VI-3) 560 mg (2.02 mmol)、化合物 I-2 137 mg (1.00 mmol)、ピリジン 5 ml、DMAP 1 片 を加えた。原料消失後、反応液を 2 N 塩酸にあげ、塩化メチレンで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒留去した。フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) にて精製し、化合物 VI-4 500 mg (80 %) を得た。化合物 VI-4 : ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 9.00 (s, 1 H), 8.47 (s, 2 H), 8.39 (s, 2 H), 8.12 (s, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.70 (d, J = 12.1 Hz, 2 H), 7.35 (d, J = 12.1 Hz, 2 H)。

化合物 VI-4 500 mg (0.81 mmol) をエタノール 6 ml に溶かし、そこへ 5 % 水酸化ナトリウム 3 ml を加え攪拌した。原料消失後、反応液を 2 N 塩酸 30 ml にあげ

pH 2 とし塩化メチレンで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後溶媒留去した。ODS フラッシュカラムクロマトグラフィー（アセトニトリル：水＝1：1）にて精製し、化合物 Tp60 160 mg (53 %) を得た。化合物 Tp60：淡黄色プリズム（メタノール）；融点 149–150 °C；¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.33 (s, 2 H), 8.09 (s, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.71 (d, J = 11.3 Hz, 2 H), 7.38 (d, J = 11.5 Hz, 2 H)；Anal. Calcd for C₁₆H₉N₁O₃F₆ C (50.94 %) H (2.40 %) N (3.71 %) Found C (50.87 %) H (2.70 %) N (3.44 %)。

例 8：化合物 Tp80、Tp82 および Tp84 の合成



5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチルナフタレン-2-カルボン酸 7.00 g (30.2 mmol) を塩化チオニル 18.0 g、無水ベンゼン 20 ml に懸濁し、加熱還流した。2 時間後、溶媒を留去し、5-アミノトロポロン 2.07 g (15.1 mmol) を加え、無水ピリジン 20 ml に懸濁し、DMAP 一片を加えて 100 °C で攪拌した。1 時間後、水を加え塩化メチレンで抽出し、有機層を 2 N 塩酸、飽和食塩水で洗い、MgSO₄

で乾燥した後、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：塩化メチレン＝1：20）で精製し、化合物 VII-1 6.96 g (82 %)を得た。化合物 VII-1: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8.13 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 7.90 (dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz, 1 H), 7.86 (d, $J = 2.2$ Hz, 1 H), 7.56 (dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz, 1 H), 7.41 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 7.40 (b, 1 H), 7.38 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 7.29 (bd, $J = 11.7$ Hz, 2 H), 7.29 (b, 1 H), 1.72 (s, 8 H), 1.33 (s, 6 H), 1.32 (s, 6 H), 1.31 (s, 6 H), 1.29 (s, 6 H)。

化合物 VII-1 6.96 g (12.3 mmol)を塩化メチレン 40 ml、エタノール 40 ml に溶かし、2 N 水酸化ナトリウム 30 ml を加え、室温で攪拌した。20 時間後、2 N 塩酸で酸性にし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、 MgSO_4 で乾燥後、濃縮した。Tp80 の粗生成物と 5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-2-ナフトエ酸の混合物、計 7.35 g (quant.)を得た。この混合物 6.43 g を無水ピリジン 20 ml、無水酢酸 30 ml に溶かし、室温で攪拌した。2 時間後、溶媒を減圧留去し、残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：塩化メチレン＝1：3）で精製して、化合物 VII-2 4.12 g (95 %)を得た。化合物 VII-2: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.87 (br s, 1 H), 7.84 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 7.54 (dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz, 1 H), 7.53 (b, 2 H), 7.43 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 7.23 (d, $J = 12.0$ Hz, 2 H), 2.34 (s, 3 H), 1.72 (s, 4 H), 1.34 (s, 6 H), 1.31 (s, 6 H)。

化合物 VII-2 4.12 g (10.5 mmol)を塩化メチレン 50 ml、エタノール 40 ml に溶かし、2 N 水酸化ナトリウム 40 ml を加え、室温で攪拌した。2 時間後、2 N 塩酸で酸性にし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、 MgSO_4 で乾燥した後、濃縮して Tp80 の粗生成物 2.90 g (91 %)を得た。Tp80：淡黄色鱗片状晶（メタノール）、融点 209 °C； $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.83 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.71 (d, $J = 12.3$ Hz, 2 H), 7.54 (dd, $J = 8.2$ Hz, 1.8

Hz, 1 H), 7.42 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.36 (d, J = 12.1 Hz, 2 H), 1.72 (s, 4 H), 1.33 (s, 6 H), 1.31 (s, 6 H); Anal. Calcd for $C_{22}H_{25}NO_3$ C (75.19 %) H (7.17 %) N (3.99 %) Found C (75.24 %) H (7.27 %) N (3.90 %)。

NaH (60 %, 31 mg, 0.76 mmol) を n-ヘキサンで洗い、DMF 1 ml に懸濁した。そこに化合物 VII-2 200 mg (0.51 mmol) を DMF 3 ml に溶かして加え、室温で攪拌した。15 分後、ヨウ化メチル 0.1 ml を加え、室温で攪拌した。30 分後、水を加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、 $MgSO_4$ で乾燥した後、濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 1) で精製して、化合物 VII-3 136 mg (66 %) を得た。化合物 VII-3: 1H -NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$, 30°C) 7.32 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.26 (dd, J = 8.1, 1.7 Hz, 1 H), 7.16 (d, J = 12.2 Hz, 2 H), 7.13 (d, J = 1.7 Hz, 1 H), 7.10 (d, J = 11.7 Hz, 2 H), 3.35 (s, 3 H), 1.55 (s, 4 H), 1.18 (s, 6 H), 1.01 (s, 6 H)。

化合物 VII-3 133 mg (0.33 mmol) をエタノール 8 ml に溶かし、2 N 水酸化ナトリウム 4 ml を加えて、室温で攪拌した。2 時間後、2 N 塩酸で酸性にして、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、 $MgSO_4$ で乾燥した後、濃縮して、Tp82 の粗生成物 120 mg (quant.) を得た。Tp82: 淡黄色鱗片状晶 (塩化メチレン / n-ヘキサン)、融点 194 °C ; 1H -NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$, 30°C) 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.27 (d, J = 12.0 Hz, 1 H), 7.20 (dd, J = 9.0, 1.7 Hz, 1 H), 7.07 (d, J = 1.7 Hz, 1 H), 7.01 (d, J = 12.0 Hz, 2 H), 3.32 (s, 3 H), 1.53 (s, 4 H), 1.16 (s, 6 H), 0.97 (s, 6 H); Anal. Calcd for $C_{23}H_{27}N_1O_3 \cdot 1/4H_2O$ C (74.67 %) H (7.49 %) N (3.78 %) Found C (74.91 %) H (7.58 %) N (3.71 %)。

5,6,7,8-テトラヒドロ-3,5,5,8,8-ペンタメチルナフタレン-2-カルボン酸を出発原料にして、Tp80 と同様にして Tp84 を合成した。Tp84: 淡黄色粉状晶 (塩化

メチレン/ n -ヘキサン)、融点 206 °C ; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.72 (d, $J = 12.0$ Hz, 2 H), 7.45 (bs, 1 H), 7.41 (s, 1 H), 7.37 (d, $J = 12.0$ Hz, 2 H), 7.20 (s, 1 H), 2.46 (s, 3 H), 1.70 (s, 4 H), 1.30 (s, 6 H), 1.29 (s, 6 H) ; Anal. Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_3$ C (75.59 %) H (7.45 %) N (3.83 %) Found C (75.49 %) H (7.50 %) N (3.64 %).

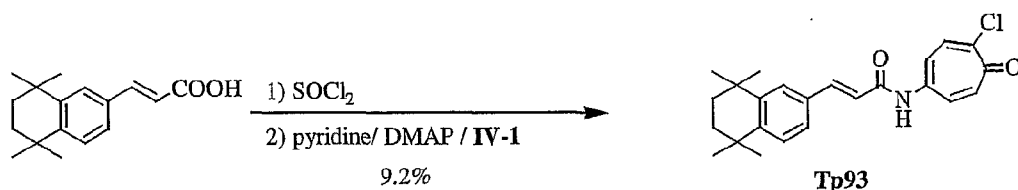
例 9 : 化合物 Tp88 の合成

3-(1-アダマンチル)-4-メトキシベンゾイルクロライドを出発原料にして、例 6 の方法に従い、化合物 Tp88 を合成した。化合物 Tp88 : 淡黄色粉状晶 (酢酸エチル)、融点 142 °C ; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6 , 30 °C) 10.16 (s, 1 H), 7.83 (dd, $J = 8.6, 2.2$ Hz, 1 H), 7.73 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 7.72 (d, $J = 12.2$ Hz, 1 H), 7.22 (d, $J = 12.2$ Hz, 2 H), 7.08 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 2.07 (s, 6 H), 2.05 (s, 3 H), 1.74 (s, 6 H) ; Anal. Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_1\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ C (70.90 %) H (6.90 %) N (3.31 %) Found C (71.19 %) H (6.94 %) N (3.31 %).

例 10 : 化合物 Tp90 の合成

(E)-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2-イル)アクリル酸クロライドを出発原料にして、例 6 の方法に従い、化合物 Tp90 を合成した。化合物 Tp90 : 黄色鱗片状晶 (エタノール/水)、融点 149 °C ; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6 , 30 °C) 10.23 (s, 1 H), 7.82 (d, $J = 12.2$ Hz, 2 H), 7.56 (d, $J = 15.6$ Hz, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 7.34-7.42 (m, 2 H), 7.25 (d, $J = 12.2$ Hz, 1 H), 6.75 (d, $J = 15.9$ Hz, 1 H), 3.65 (s, 4 H), 1.27 (s, 6 H), 1.25 (s, 6 H) ; Anal. Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_1\text{O}_3 \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$ C (75.46 %) H (7.25 %) N (3.67 %) Found C (75.47 %) H (7.31 %) N (3.59 %).

例 11 : 化合物 Tp93 の合成

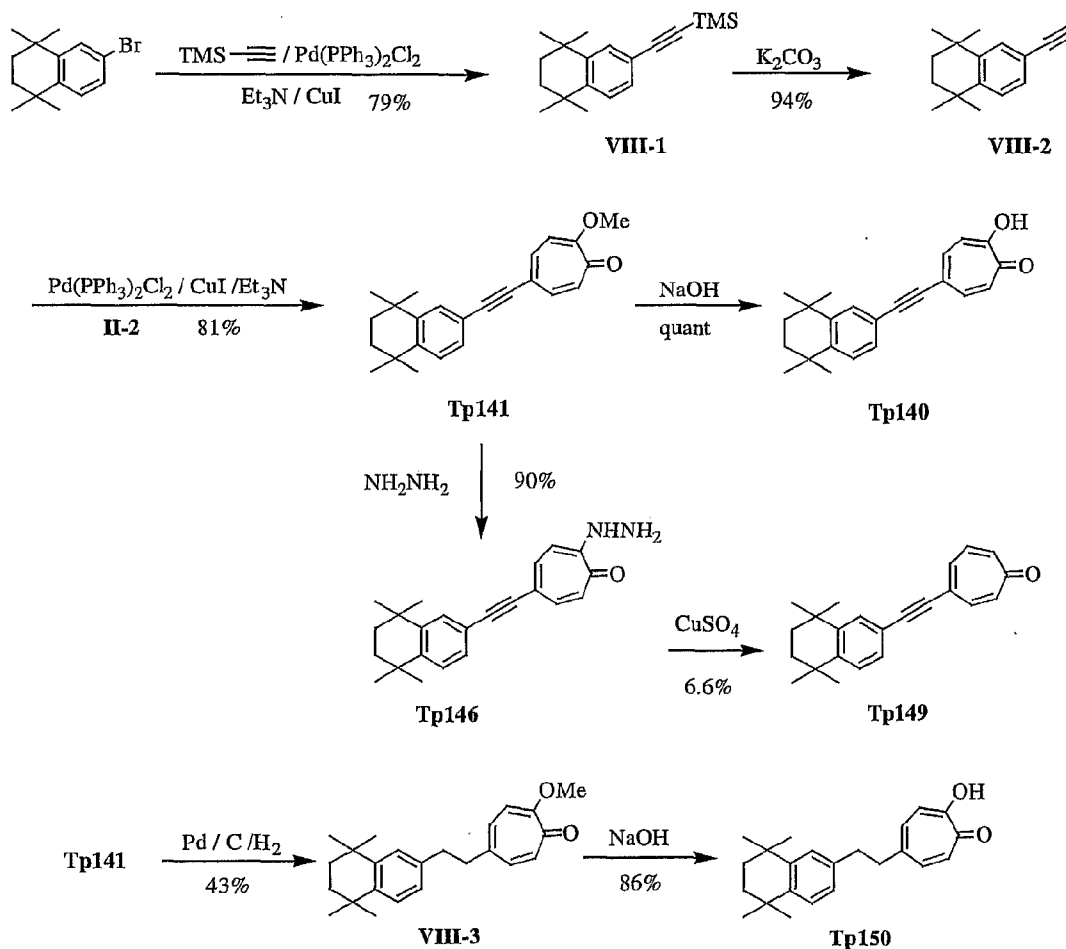


(E)-5-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2-イル)アクリル酸 355 mg (1.45 mmol) を塩化チオニル 1.73 g、無水ベンゼン 5 ml に懸濁し、還流した。2 時間後、溶媒を留去し、化合物 IV-1 400mg (1.45 mmol) を加え、無水ピリジン 5 ml に懸濁し、DMAP 53 mg (0.44 mmol) を加えて 100 °C で攪拌した。20 分後、水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を 2 N 塩酸、飽和食塩水で洗い、MgSO₄ で乾燥した後、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 1) で精製し、化合物 Tp93 48 mg (9.2 %) を得た。化合物 Tp93 : 黄色プリズム (酢酸エチル) ; 融点 241 °C ; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 30°C) 10.05 (s, 1 H), 7.99 (d, J = 11.0 Hz, 1 H), 7.91 (dd, J = 11.0, 2.2 Hz, 1 H), 7.60 (d, J = 16.1 Hz, 1 H), 7.58 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 7.55 (dd, J = 13.2, 2.2 Hz, 1 H), 7.36-7.42 (m, 2 H), 7.24 (d, J = 13.2 Hz, 1 H), 6.78 (d, J = 15.7 Hz, 1 H), 1.65 (s, 4 H), 1.27 (s, 6 H), 1.24 (s, 6 H)。

例 12 : 化合物 Tp95 の合成

(E, E)-5-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2-イル)-2,4-ペンタジエン酸クロライドを出発原料にして、例 6 の方法に従い化合物 Tp95 を合成した。化合物 Tp95 : 淡黄色プリズム (メタノール) ; 融点 216 °C ; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.71 (d, J = 11.9 Hz, 2 H), 7.53 (dd, J = 10.8 Hz, 14.9 Hz, 1 H), 7.29-7.37 (m, 5 H), 7.18 (brs, 1 H), 6.95 (d, J = 15.2 Hz, 1 H), 6.85 (dd, J = 10.8 Hz, 15.4 Hz, 1 H), 6.04 (d, J = 14.7 Hz, 1 H), 1.70 (s, 4 H), 1.31 (s, 6 H), 1.29 (s, 6 H)。

例 13 : 化合物 Tp140、Tp141 及び Tp145 の合成



2-ブロモ-5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン 3.00 g (11.2 mmol) 及びヨウ化銅 237 mg (1.12 mmol) をアルゴン下トリエチルアミン 25 ml に溶かした。ここに、TMS アセチレン 3.31 g (33.7 mmol) 及び Pd(PPh₃)₂Cl₂ 786 mg (1.12 mmol) を加え、70 °C で攪拌した。22 時間後、室温にし、エーテルで抽出、濾過した後エーテル層を水、NH₄OH / NH₄Cl = 9 / 1 水溶液、水、1N 塩酸、飽和食塩水で洗い、MgSO₄ で乾燥した後、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン) で精製、化合物 VIII-1 2.51 g (79%) を得た。化合物 VIII-1 : ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.40 (s, 1 H), 7.21 (s, 2 H), 1.66 (s, 4 H), 1.26

(s, 6 H), 1.25 (s, 6 H), 0.24 (s, 9 H)。

化合物 VIII-1 1.00 g (3.52 mmol) をメタノール 15 ml に溶かし、炭酸カリウム 97 mg (0.70 mmol) を加え、室温で 24 時間攪拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗い、 MgSO_4 で乾燥した後、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 50) で精製して、化合物 VIII-2 700 mg (94 %) を得た。化合物 VIII-2: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.44 (s, 1 H), 7.26 (s, 2 H), 3.01 (s, 4 H), 1.27 (s, 6 H), 1.26 (s, 6 H)。

化合物 VIII-2 136 mg (0.64 mmol) 及び化合物 II-2 160 mg (0.61 mmol) をトリエチルアミン 6.0 ml に懸濁し、アルゴンを吹き込んでよく置換した。ここに $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ 112 mg (0.16 mmol) 及び、ヨウ化銅 30.5 mg (0.16 mmol) を加え、さらにアルゴンを吹き込んだ後、室温で 24 時間攪拌した。反応液をセライト濾過し、エーテルで抽出、有機層を飽和食塩水で洗い、 MgSO_4 で乾燥した後、濃縮した。フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n-ヘキサン = 2 : 1) で精製し、化合物 Tp141 171 mg (81 %) を得た。化合物 Tp141 : 黄色針状晶 (塩化メチレン / n-ヘキサン); 融点 139 °C; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6 , 30°C) 7.50 (d, $J = 1.7$ Hz, 1 H), 7.41-7.46 (m, 2 H), 7.37 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 7.28 (dd, $J = 8.1, 2.0$ Hz, 1 H), 7.02 (d, $J = 13.0$ Hz, 1 H), 6.97 (d, $J = 11.0$ Hz, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 1.65 (s, 4 H), 1.26 (s, 6 H), 1.25 (s, 6 H); Anal. Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{O}_2$ C (83.20 %) H (7.56 %) Found C (82.93 %) H (7.63 %)。

化合物 Tp141 125 mg (0.36 mmol) をエタノール 8 ml、2 N 水酸化ナトリウム 4 ml に溶かし、室温で攪拌した。3 時間後、2 N 塩酸で酸性にし、酢酸エチルで抽出、有機層を飽和食塩水で洗い、 MgSO_4 で乾燥した後、濃縮し、化合物 Tp140 の粗生成物 123 mg (quant) を得た。化合物 Tp140 : 黄色針状晶 (酢酸エチル); 融点 182 °C; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6 , 30°C) 7.53 (d, $J = 11.7$ Hz, 2 H), 7.48 (d, $J = 1.7$

Hz, 1 H), 7.36 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.26 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1 H), 7.09 (d, J = 11.7 Hz, 2 H), 1.64 (s, 4 H), 1.25 (s, 6 H), 1.24 (s, 6 H); Anal. Calcd for $C_{23}H_{24}O_2$ C (83.10 %) H (7.28 %) Found C (82.83 %) H (7.42 %).

2-ブromo-5,6,7,8-テトラヒドロ-3,5,5,8,8-ペンタメチルナフタレンを出発原料として、Tp140と同様にして化合物 Tp145 を合成した。化合物 Tp145: 黄色プリズム晶(塩化メチレン/n-ヘキサン)、融点 137 °C ; 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 7.62 (d, J = 12.0 Hz, 2 H), 7.42 (s, 1 H), 7.30 (d, J = 12.0 Hz, 2 H), 7.16 (s, 1 H), 2.43 (s, 3 H), 1.68 (s, 4 H), 1.284 (s, 6 H), 1.278 (s, 6 H); Anal. Calcd for $C_{24}H_{26}O_2$ C (83.20 %) H (7.56 %) Found C (82.92 %) H (7.73 %).

例 14 : 化合物 Tp146 及び Tp149 の合成

化合物 Tp141 332 mg (0.96 mmol)、メタノール 2 ml、水 2 ml、80 %ヒドラジン水和物 2 ml の懸濁液を沸騰浴上で約 10 分加熱した。反応液を室温まで放冷した後、氷で冷やし、析出物を濾取し、水でよく洗った。減圧乾燥後、化合物 Tp146 の粗生成物 299 mg (90 %) を得た。化合物 Tp146 : 1H -NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$, 30°C) 9.19 (s, 1 H), 7.48 (dd, J = 11.5, 1.7 Hz, 1 H), 7.41 (d, J = 1.7 Hz, 1 H), 7.36 (dd, J = 12.2, 1.7 Hz, 1 H), 7.32 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.21 (dd, J = 8.0, 1.7 Hz, 1 H), 6.99 (d, J = 11.2 Hz, 1 H), 6.74 (d, J = 12.0 Hz, 1 H), 5.00 (bs, 2 H), 1.64 (s, 4 H), 1.25 (s, 6 H), 1.23 (s, 6 H)。

化合物 Tp146 250 mg (0.72 mmol) を酢酸 1 ml、水 4 ml に懸濁し、加熱還流した。そこに、10 %硫酸銅熱水溶液 8 ml を加え、攪拌した。ガスが発生し終わって 30 分後、室温まで冷却し、酢酸エチルで抽出し、有機層を 2 N 塩酸、飽和食塩水で洗い、 $MgSO_4$ で乾燥後、濃縮した。フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン : 酢酸エチル = 100 : 1) で精製し、化合物 Tp149 15 mg (6.6 %) を得た。化合物 Tp149 : 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 7.45 (d, J = 1.7 Hz, 1

H), 7.30 (d, $J = 10.7$ Hz, 1 H), 7.28 (d, $J = 10.3$ Hz, 1 H), 7.22–7.26 (m, 2 H), 7.08 (dd, $J = 12.0, 8.5$ Hz, 1 H), 6.97–7.003 (m, 2 H), 1.57 (s, 4 H), 1.30 (s, 6 H), 1.28 (s, 6 H)。

例 15 : 化合物 Tp150 の合成

Tp141 80 mg (0.23 mmol) をエタノール 5 ml に溶かし、Pd / C 20 mg を加え、室温で接触水素還元した。2 時間後、濾過して不溶物を取り除き、溶媒を濃縮した。フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n-ヘキサン = 2 : 1) で精製し、化合物 VIII-3 35 mg (43 %) を得た。化合物 VIII-3 : $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.23 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 7.22 (d, $J = 11.0$ Hz, 1 H), 7.14 (dd, $J = 12.4, 2.0$ Hz, 1 H), 7.00 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 6.94 (dd, $J = 8.1, 2.0$ Hz, 1 H), 6.85 (d, $J = 10.2$ Hz, 1 H), 6.64 (d, $J = 10.5$ Hz, 1 H), 3.92 (s, 3 H), 2.83 (s, 4 H), 1.66 (s, 4 H), 1.27 (s, 6 H), 1.22 (s, 6 H)。

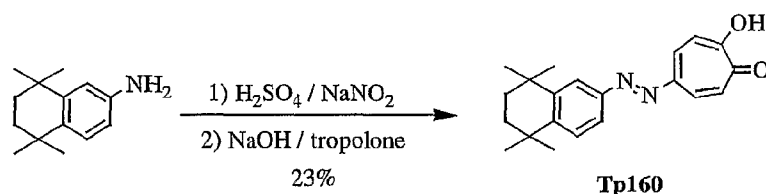
化合物 VIII-3 34 mg (0.097 mmol) をエタノール 2 ml に溶かし、2 N 水酸化ナトリウム 1 ml を加え、室温で攪拌した。12 時間後、70 °C に温度上げ、さらに 6 時間攪拌した。2 N 塩酸で酸性にし、酢酸エチルで抽出、有機層を飽和食塩水で洗い、 MgSO_4 で乾燥後、濃縮し、化合物 Tp150 の粗生成物 28 mg (86 %) を得た。化合物 Tp150 : 淡黄色鱗片状晶 (エタノール/水)、融点 138 °C ; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6 , 30 °C) 7.29 (d, $J = 11.5$ Hz, 2 H), 7.19 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 7.12 (d, $J = 11.7$ Hz, 2 H), 7.05 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 6.96 (dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz, 1 H), 2.70–2.85 (m, 4 H), 1.60 (s, 4 H), 1.20 (s, 6 H), 1.17 (s, 6 H) ; Anal. Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_2 \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$ C (81.02 %) H (8.42 %) Found C (80.85 %) H (8.28 %)。

例 16 : 化合物 Tp155 の合成

1-ブromo-3,5-ジ-(tert-ブチル)ベンゼンを出発原料にして、例 15 の方法に従い化合物 Tp155 を合成した。化合物 Tp155 : 黄色針状晶 (エタノール) ; 融点

204 °C ; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6 , 30 °C) 7.60 (d, $J = 11.7$ Hz, 2 H), 7.45 (t, $J = 1.7$ Hz, 1 H), 7.36 (d, $J = 1.7$ Hz, 2 H), 7.16 (d, $J = 12.0$ Hz, 2 H), 1.29 (s, 18 H) ; Anal. Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{O}_2$ C (82.60 %) H (7.84 %) Found C (82.46 %) H (7.93 %).

例 17 : 化合物 Tp160 の合成



2-アミノ-5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン 102 mg (0.50 mmol) に 30 % 硫酸 2 ml を入れ加熱攪拌し、溶解したところで氷冷した。そこへ 硝酸ナトリウム 70 mg、水 2 ml を加えて攪拌した。その後、10 %水酸化ナトリウム 2 ml にトロポロン 70 mg (0.57 mmol) を溶かした溶液を加えて攪拌した。反応終了後、反応液を水にあげ塩化メチレンで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去した。ODS フラッシュカラムクロマトグラフィー (メタノール) にて精製し、化合物 Tp160 38 mg (23 %) を得た。化合物 Tp160 : 赤色針状晶 (メタノール/塩化メチレン) ; 融点 185 °C ; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 8.21 (dd, $J = 1.6$ Hz, 10.7 Hz, 2 H), 7.90 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 7.65 (dd, $J = 2.0$ Hz, 8.4 Hz, 1 H), 7.49 (dd, $J = 1.3$ Hz, 10.5 Hz, 2 H), 7.45 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 1.74 (s, 4 H), 1.37 (s, 6 H), 1.33 (s, 6 H)。

例 18 : 化合物 Tp170 の合成

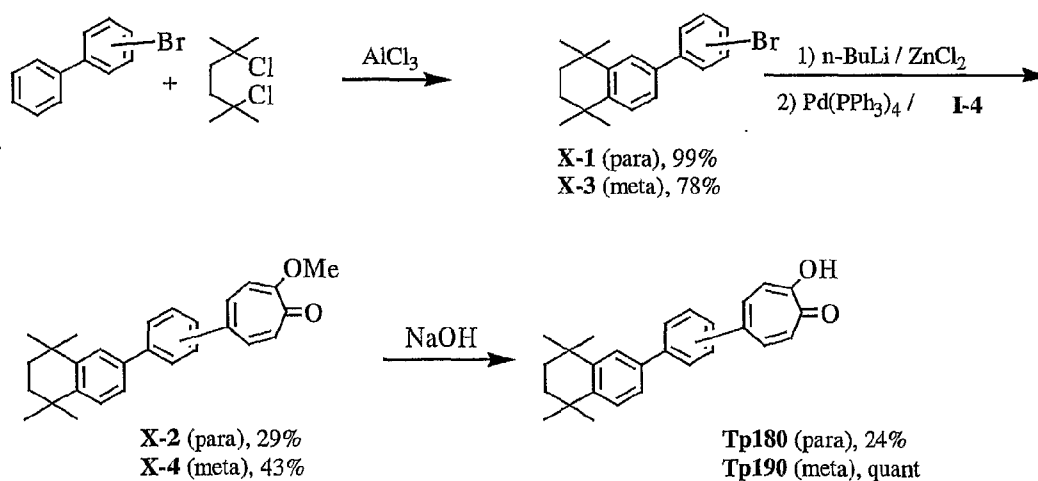
3,5-ジ-(tert-ブチル)アニリンを出発原料にして、例 17 の方法に従い化合物 Tp170 を合成した。化合物 Tp170 : 橙色針状晶 (エタノール) ; 融点 199~201 °C ; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6 , 30°C) 8.12 (d, $J = 12.0$ Hz, 2 H), 7.71 (d, $J = 1.7$

Hz, 2 H), 7.61 (d, J = 1.7 Hz, 1 H), 7.36 (d, J = 11.7 Hz, 2 H), 1.35 (s, 18 H); Anal. Calcd for $C_{21}H_{26}N_2O_2$ C (74.53 %) H (7.74 %) N (8.28 %) Found C (74.38 %) H (7.80 %) N (8.19 %).

例 19 : 化合物 Tp175 の合成

3,5-ジ-(tert-ブチル)アニリンと 4-イソプロピルトロポレンを出発原料にして、例 17 の方法に従い化合物 Tp175 を合成した。化合物 Tp175: 赤色針状晶(エタノール/水); 融点 145 °C; 1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 30°C) 7.91 (d, J = 12.7 Hz, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 7.50-7.55 (m, 2 H), 7.35 (s, 1 H), 7.19 (d, J = 12.7 Hz, 1 H), 4.32 (h, J = 6.8 Hz, 1 H), 1.69 (s, 4 H), 1.32 (s, 6 H), 1.29 (s, 3 H), 1.28 (s, 6 H), 1.28 (s, 3 H); Anal. Calcd for $C_{24}H_{30}N_2O_2$ C (76.16 %) H (7.99 %) N (7.40 %) Found C (75.88 %) H (7.96 %) N (7.44 %).

例 20 : 化合物 Tp180 の合成



2,5-ジクロロ-2,5-ジメチルヘキサノール 1.73 g (9.48 mmol) と 4-ブロモフェニール 2.00 g (8.58 mmol) を塩化メチレン 10 ml に溶かし、氷冷下攪拌しながら塩化アルミニウム 63 mg を徐々に加えた。室温で 7 時間攪拌後、反応液を氷水にあげ、

塩化メチレンで抽出し、有機層を水、2 N 塩酸、飽和食塩水で洗い、 $MgSO_4$ で乾燥した後、濃縮した。化合物 X-1 の粗生成物 2.90 g (99 %) を得た。化合物 X-1: 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 7.53 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 7.47 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 7.43 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 7.37 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 7.31 (dd, $J = 8.3, 2.2$ Hz, 1 H), 1.72 (s, 4 H), 1.33 (s, 6 H), 1.31 (s, 6 H); Anal. Calcd for $C_{21}H_{24}N_2O_2 \cdot 1/4H_2O$ C (73.98 %) H (7.24 %) N (8.22 %) Found C (74.11 %) H (7.27 %) N (8.28 %)。

化合物 X-1 275 mg (0.80 mmol) を THF 3 ml に溶かし、 -78 °C にて n -BuLi 1.6 M ヘキサン溶液 0.60 ml (0.96 mmol) を加え、30 分攪拌した。この溶液を塩化亜鉛 109 mg (0.80 mmol) を THF 2 ml に溶かした溶液に加え、室温で攪拌した。1 時間後、これを化合物 I-4 152 mg (0.54 mmol) 及び $Pd(PPh_3)_4$ 46 mg (0.040 mmol) を THF 4 ml に溶かしたものに加え、室温で攪拌した。4.5 時間後、水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を 2 N 塩酸、飽和食塩水で洗い、 $MgSO_4$ で乾燥した後、濃縮した。フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: n -ヘキサン = 2 : 1 及び塩化メチレン: 酢酸エチル = 3 : 2) で精製し、化合物 X-2 91 mg (29 %) を得た。化合物 X-2: 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 7.66 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 7.60 (dd, $J = 12.7, 2.0$ Hz, 1 H), 7.52-7.56 (m, 3 H), 7.33-7.41 (m, 3 H), 7.36 (dd, $J = 12.4, 2.0$ Hz, 1 H), 6.88 (d, $J = 10.5$ Hz, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 1.74 (s, 4 H), 1.36 (s, 6 H), 1.33 (s, 6 H)。

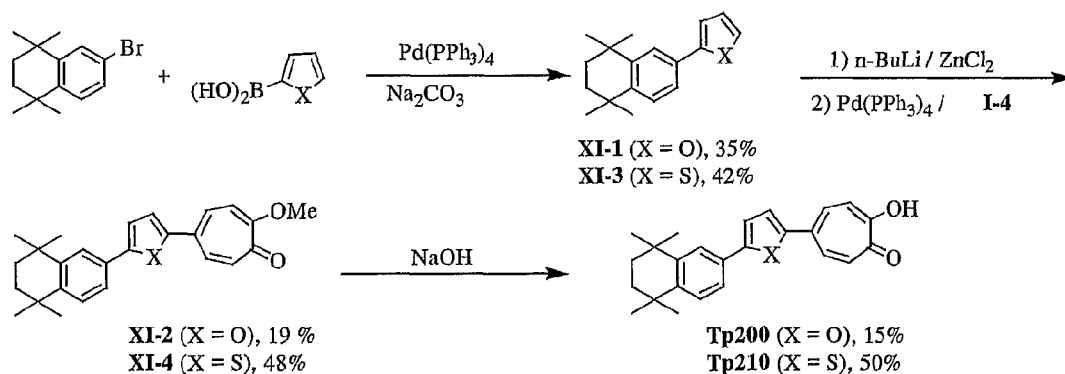
化合物 X-2 85 mg (0.21 mmol) をエタノール 8 ml に溶かし、2 N 水酸化ナトリウム 3 ml を加え、室温で攪拌した。6 時間後、2 N 塩酸で酸性にし、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗い、 $MgSO_4$ で乾燥した後、濃縮した。酢酸エチル/ n -ヘキサンで再結晶、化合物 Tp180 20 mg (24 %) を得た。化合物 Tp180: 黄緑色針状晶 (酢酸エチル/ n -ヘキサン)、融点 212 °C; 1H -NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$, $30^\circ C$) 7.73 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 7.71 (d, $J = 10.8$ Hz, 2 H), 7.65 (d, $J =$

8.3 Hz, 2 H), 7.59 (d, $J = 1.6$ Hz, 1 H), 7.45 (dd, $J = 8.3, 1.6$ Hz, 1 H), 7.40 (dd, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 1.67 (s, 4 H), 1.31 (s, 6 H), 1.27 (s, 6 H)。

例 21 : 化合物 Tp190 の合成

3-ブromoビフェニルを出発原料にして、例 20 の方法に従い化合物 Tp190 を合成した。化合物 Tp190 : 白色粉末 (酢酸エチル/*n*-ヘキサン)、融点 140 °C ; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 30°C) 7.75 (d, $J = 12.0$ Hz, 2 H), 7.75 (bs, 1 H), 7.63 (dt, $J = 4.4, 7.3$ Hz, 1 H), 7.60 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 7.53 (d, $J = 4.9$ Hz, 2 H), 7.45 (dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz, 1 H), 7.40 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 7.30 (d, $J = 11.8$ Hz, 2 H), 1.67 (s, 4 H), 1.31 (s, 6 H), 1.27 (s, 6 H)。

例 22 : 化合物 Tp200 の合成



2-ブromo-5,6,7,8-テトラヒドロ 5,5,8,8-テトラメチルナフタレン 3.00 g (11.2 mmol) 及び Pd(PPh₃)₄ 416 mg (0.36 mmol) をアルゴン下ジメトキシエタン 3.6 ml に溶かし、10 分間攪拌した。2-フランボロン酸 1.45 g (12.9 mmol) を加え、すぐに 1 M 炭酸ナトリウム水溶液 28 ml を加え、還流した。5.5 時間後、室温まで冷やし、溶媒を留去後、水を加え、エーテルで抽出、不溶物を濾過して除去後、濾液を飽和食塩水で洗い、MgSO₄ で乾燥した後、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:*n*-ヘキサン=1:50) で精製、化合物 XI-1 1.00

g (35 %)を得た。化合物 XI-1: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.61 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 7.44 (d, $J = 1.1$ Hz, 1 H), 7.42 (dd, $J = 8.1, 2.0$ Hz, 1 H), 7.31 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 6.58 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 6.44 (dd, $J = 3.1, 1.1$ Hz, 1 H), 1.70 (s, 4 H), 1.33 (s, 6 H), 1.29 (s, 6 H)。

化合物 XI-1 497 mg (1.96 mmol) を THF 4 ml に溶かし、 -78 °C にて $n\text{-BuLi}$ 1.6 M ヘキサン溶液 1.84 ml (2.94 mmol) を加え、30 分攪拌した。この溶液を塩化亜鉛 267 mg (1.96 mmol) を THF 4 ml に溶かした溶液に加え、室温で攪拌した。1 時間後、これを化合物 I-4 370 mg (1.30 mmol) 及び $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 75 mg (0.065 mmol) を THF 6 ml に溶かしたものに加え、室温で攪拌した。1.5 時間後、水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を 2 N 塩酸、飽和食塩水で洗い、 MgSO_4 で乾燥した後、濃縮した。フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、化合物 XI-2 142 mg (19 %) を得た。化合物 XI-2 : $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6 , 30°C) 7.81 (dd, $J = 12.7, 2.0$ Hz, 1 H), 7.71 (d, $J = 1.7$ Hz, 1 H), 7.69 (dd, $J = 10.3, 1.7$ Hz, 1 H), 7.54 (dd, $J = 8.3, 1.9$ Hz, 1 H), 7.39 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 7.15 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 10.5$ Hz, 1 H), 7.09 (d, $J = 12.9$ Hz, 1 H), 7.07 (d, $J = 3.7$ Hz, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 1.66 (s, 4 H), 1.31 (s, 6 H), 1.26 (s, 6 H)。

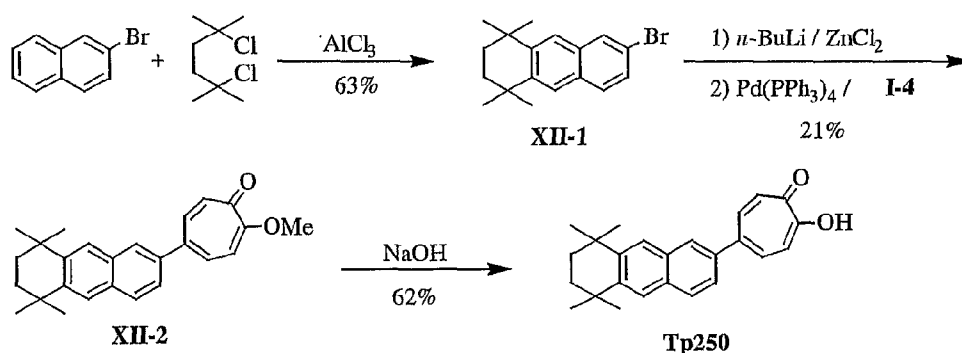
化合物 XI-2 135 mg (0.35 mmol) をエタノール 4 ml に溶かし、2 N 水酸化ナトリウム 1.5 ml を加え、室温で攪拌した。2 時間後、エタノールをとばし、2 N 水酸化ナトリウムを加え、析出物を濾取し、酢酸エチルでよく洗い、さらに粗結晶を水に懸濁したものを 2N 塩酸で酸性にし、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗い、 MgSO_4 で乾燥した後、濃縮した。化合物 Tp200 の粗生成物 19 mg (15 %) を得た。化合物 Tp200 : 橙色粉末 (エタノール/水) ; 融点 173 °C ; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6 , 30°C) 7.91 (d, $J = 12.0$ Hz, 2 H), 7.70 (d, $J = 1.7$ Hz, 1 H), 7.55 (dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 1 H), 7.38 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 7.28 (d, $J = 12.0$

Hz, 2 H), 7.16 (d, $J = 3.7$ Hz, 1 H), 7.08 (d, $J = 3.7$ Hz, 1 H), 1.66 (s, 4 H), 1.32 (s, 6 H), 1.26 (s, 6 H); Anal. Calcd for $C_{25}H_{26}O_3 \cdot 1/4H_2O$ C (79.23 %) H (7.05 %) Found C (79.43 %) H (7.12 %).

例 23 : 化合物 Tp210 の合成

2-チオフェンボロン酸を出発原料にして、実施例 22 の方法に従い、化合物 Tp210 を合成した。化合物 Tp210 : 黄色針状晶 (酢酸エチル/n-ヘキサン); 融点 176 °C ; 1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , $30^\circ C$) 7.80 (d, $J = 12.2$ Hz, 2 H), 7.57 (d, $J = 3.9$ Hz, 1 H), 7.51 (d, $J = 3.9$ Hz, 1 H), 7.42 (dd, $J = 8.3, 2.2$ Hz, 1 H), 7.37 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H), 7.24 (d, $J = 12.0$ Hz, 1 H), 1.66 (s, 4 H), 1.29 (s, 6 H), 1.25 (s, 6 H); Anal. Calcd for $C_{25}H_{26}O_2S_1$ C (76.89 %) H (6.71 %) Found C (76.68 %) H (6.84 %).

例 24 : 化合物 Tp250 の合成



2-ブロモナフタレン 3.00 g (14.5 mmol) 及び 2,5-ジクロロ-2,5-ジメチルヘキサン 2.92 g (15.9 mmol) を無水塩化メチレン 24 ml に懸濁し、氷冷下塩化アルミニウム 300 mg を加えた。室温で 6 時間攪拌後、反応液を氷水にあけ、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗い、 $MgSO_4$ で乾燥した後、濃縮した。粗結晶をエーテルに懸濁し、不溶物を濾過して除去し、濾液を濃縮し

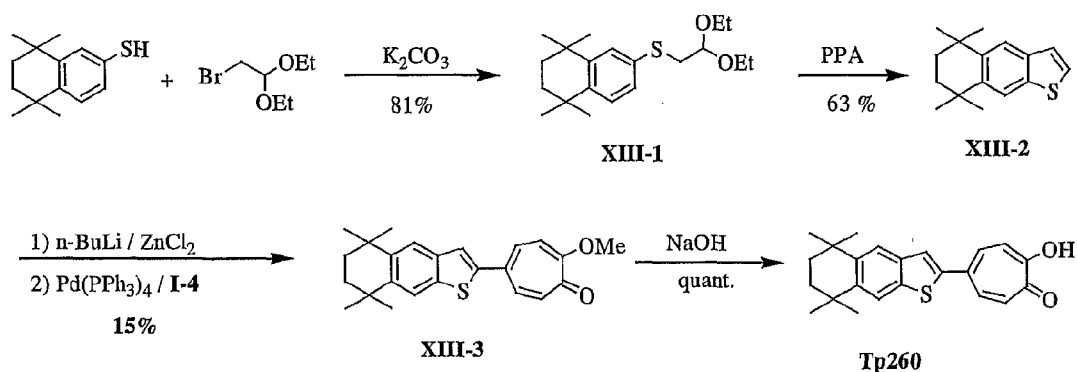
たものをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン) で精製して、化合物 XII-1 2.88 g (63 %) を得た。化合物 XII-1 : $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.90 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.59 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H), 7.41 (dd, $J = 9.4, 2.0$ Hz, 1 H), 1.76 (s, 4 H), 1.38 (s, 6 H), 1.38 (s, 6 H)。

化合物 XII-1 796 mg (2.51 mmol) を THF 5 ml に溶かし、 -78°C にて、n-ブチルリチウム (1.6 M solution in hexane) 2.35 ml (3.77 mmol) を加え、30 分攪拌した。この溶液を塩化亜鉛 (II) 342 mg (2.51 mmol) を THF 4 ml に溶かした溶液に加え、室温で 1 時間攪拌した。さらにこの溶液を化合物 I-4 415 mg (1.67 mmol) 及び $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 96mg (0.08 mmol) を THF 7 ml に溶かしたものに加え、室温で攪拌した。2 時間後、水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を 2 N 塩酸、飽和食塩水で洗い、 MgSO_4 で乾燥した後、濃縮した。フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、化合物 XII-2 198 mg (21 %) を得た。化合物 XII-2 : $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6 , 30°C) 8.02 (s, 1 H), 7.94 (s, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 7.89 (d, $J = 9.3$ Hz, 1 H), 7.75 (dd, $J = 12.9, 2.2$ Hz, 1 H), 7.49-7.63 (m, 2 H), 7.17 (d, $J = 12.7$ Hz, 1 H), 7.11 (d, $J = 10.7$ Hz, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 1.74 (s, 4 H), 1.37 (s, 12 H)。

化合物 XII-2 150 mg (0.40 mmol) をエタノール 7 ml に溶かし、2 N 水酸化ナトリウム 3ml を加え、 70°C で攪拌した。30 分後、エタノールをとばし、2 N 水酸化ナトリウムをさらに加え十分に結晶を析出させ、濾取し、この塩を水に懸濁し、2 N 塩酸で酸性にして、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、 MgSO_4 で乾燥した後、濃縮した。化合物 Tp250 の粗生成物 89 mg (62 %) を得た。化合物 Tp250 : 淡黄色鱗片状晶 (酢酸エチル/n-ヘキサン); 融点 192°C ; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6 , 30°C) 8.03 (s, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 7.89 (d, $J = 9.5$ Hz, 1 H), 7.78 (d, $J = 11.9$ Hz, 2 H), 7.60 (dd, $J = 8.3, 1.7$ Hz, 1

H), 7.33 (d, $J = 11.7$ Hz, 2 H), 1.74 (s, 4 H), 1.37 (s, 12 H); Anal. Calcd for $C_{26}H_{26}O_2$ C (83.76 %) H (7.31 %) Found C (83.49 %) H (7.52 %).

例 25 : 化合物 Tp260 の合成



5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-2-ナフタレンチオール 550 mg (2.50 mmol) を DMF 4 ml に溶かし、炭酸カリウム 691 mg (5.00 mmol)、ブromoアセトアルデヒドジエチルアセタール 0.45 ml (591 mmol, 3.00 mmol) を室温で加えた後、140 °C で攪拌した。3 時間後、室温まで冷やし、水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗い、 $MgSO_4$ で乾燥後、濃縮した。フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n -ヘキサン = 1 : 16) で精製し、化合物 XIII-1 677 mg (81%) を得た。化合物 XIII-1 : 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 7.32 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 7.21 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 7.15 (dd, $J = 8.3, 2.2$ Hz, 1 H), 4.64 (t, $J = 5.6$ Hz, 1 H), 3.66 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 3.54 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 3.10 (d, $J = 5.6$ Hz, 2 H), 1.66 (s, 4 H), 1.26 (s, 6 H), 1.25 (s, 6 H), 1.19 (t, $J = 7.1$ Hz, 6 H)。

化合物 XIII-2 673 mg (2.00 mmol) をトルエン 2.5 ml に溶かし、これを PPA 2.0 g 中に加え、90 °C で攪拌した。1 時間後、室温まで冷やし、水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗い、 $MgSO_4$ で乾燥後、濃縮した。フラッシュ

シリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：*n*-ヘキサン＝1：10）で精製し、化合物 XIII-2 309 mg (63%) を得た。化合物 XIII-2：¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.82 (s, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.31 (d, J = 5.4 Hz, 1 H), 7.22 (d, J = 4.9 Hz, 1 H), 1.75 (s, 4 H), 1.36 (s, 6 H), 1.35 (s, 6 H)。

化合物 XIII-2 192 mg (0.79 mmol) を THF 2 ml に溶かし、-78 °C にて *n*-BuLi 1.6 M ヘキサン溶液 0.74 ml (1.19 mmol) を加え、30 分攪拌した。この溶液を塩化亜鉛 108 mg (0.79 mmol) を THF 2 ml に溶かした溶液に加え、室温で攪拌した。1 時間後、これを化合物 II-2 149 mg (0.52 mmol) 及び Pd(PPh₃)₄ 30 mg (0.026 mmol) を THF 4 ml に溶かしたものに加え、室温で攪拌した。3 時間後、水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を 2 N 塩酸、飽和食塩水で洗い、MgSO₄ で乾燥した後、濃縮した。フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：酢酸エチル＝2：1, 及び酢酸エチル：*n*-ヘキサン＝2：1）で精製し、化合物 XIII-3 34 mg (15%) を得た。化合物 XIII-3：¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.75 (s, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.71 (dd, J = 12.7, 2.0 Hz, 1 H), 7.43 (s, 1 H), 7.43 (dd, J = 10.5, 2.0 Hz, 1 H), 7.30 (d, J = 12.7 Hz, 1 H), 6.82 (d, J = 10.7 Hz, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 1.75 (s, 4 H), 1.36 (s, 12 H)。

化合物 XIII-3 32 mg (0.085 mmol) をエタノール 2 ml に溶かし、2 N 水酸化ナトリウム 1 ml を加え、室温で攪拌した。3 時間後、2 N 塩酸で酸性にし、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗い、MgSO₄ で乾燥後、濃縮した。化合物 Tp260 の粗生成物 32 mg (quant) を得た。化合物 Tp260：茶色プリズム晶（酢酸エチル/*n*-ヘキサン）、融点 172 °C；¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 30 °C) 7.91 (s, 1 H), 7.81 (d, J = 12.0 Hz, 2 H), 7.78 (s, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.27 (d, J = 12.0 Hz, 2 H), 1.69 (s, 4 H), 1.32 (s, 12 H)；Anal. Calcd for C₂₃H₂₄O₂S₁ C (75.79%) H (6.64%) Found C (75.49%) H (6.69%)。

試験例 1 : HL-60 細胞における細胞分化誘導検定

実施例の各化合物に関して、単独および 1×10^{-7} M の HX630 と共存した場合での細胞分化誘導作用を検討した。特開昭 61-76440 号公報に記載された方法に準じて、前骨髄球性白血病細胞株 HL-60 を用いて、顆粒球系への分化を、形態変化およびニトロブルーテトラゾリウム (NBT) の還元能測定により判定した。以下の表に示した分化した細胞の割合 (%) は NBT 還元能から算出したものである。HX630 はレチノイドの作用を増強するレチノイドシナジストであり、濃度-8、-7、-6 はそれぞれ各化合物を 1×10^{-8} M、 1×10^{-7} M、 1×10^{-6} M の濃度で添加したことを示す。

表 2

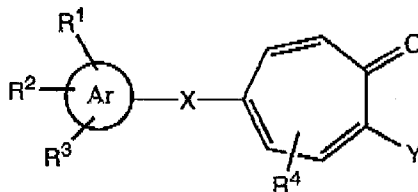
化合物	化合物単独での分化誘導した細胞の割合 (%)			1 x 10 ⁻⁷ M HX630 と共存した場合の分化誘導した細胞の割合 (%)		
	濃度	濃度	濃度	濃度	濃度	濃度
	-8	-7	-6	-8	-7	-6
Tp05	0.6	0.5	13	1.2	1.2	35
Tp10	6.8	2.9	3.3	3	2.9	5.6
Tp20	2.1	1.8	2.7	4.6	3.7	2.4
Tp22	2.8	2.4	18	2.1	3.3	78
Tp30	1.3	1.5	1.2	2.5	2.3	20
Tp40	1.3	0.9	2.3	1.8	2.5	2
Tp50	1.6	2.8	5.1			
Tp60	0.8	1.3	2.1	2.2	21.2	37.8
Tp80	7	26	21	82	85	79
Tp82	0.5	1.2	1.4	1.9	7	42
Tp84	0.7	5	26	15	89	90
Tp88	0.9	1.2	46	2.6	14	62
Tp90	0.7	0.9	67	1.5	2.1	43
Tp93	0.6	0.8	9	3.6	0.8	40
Tp95	0.5	0.5	0.3	0.8	0.5	1.7
Tp140	65	73	14	89	93	66
Tp141	2.2	3.3	6.4	4.1	7	84
Tp145	73	76	70	82	75	77
Tp146	3.6	2.2	69	66	91	83
Tp149	1.4	4	40	3.5	85	40
Tp150	1.5	5.4	60	9	80	50
Tp155	2.7	24	62.5	68	89	78
Tp160	18.5	34.4	32	81	84	90
Tp170	1.1	0.8	2.3	0.5	2.3	10
Tp175	1.9	1.2	25	3	2	33
Tp180	0.9	0.5	0	2.7	2.6	33
Tp190	1.6	32	0	77	90	50
Tp200	2	14	36	77	95	50
Tp210	0.8	6	11	64	91	91
Tp250	63	66	56	91	84	79
Tp260	10	20	55	91	83	67

産業上の利用可能性

本発明の化合物はレチノイド作用を有しており、ビタミンA欠乏症や核内レセプター・スーパーファミリーに属する核内レセプターに結合して生理作用を発揮する生理活性物質の作用抑制のための医薬の有効成分として有用である。

CLAIMS

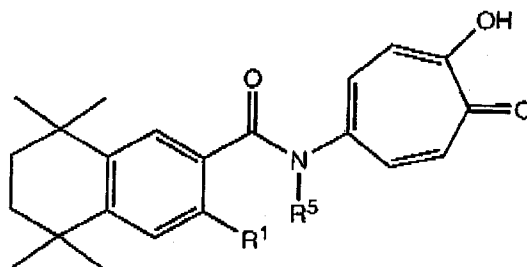
1. A medicament comprising the compound represented by the following general formula (I) or a salt thereof



(I)

- 5 wherein R^1 , R^2 , R^3 and R^4 independently represent hydrogen atom, a C_1 - C_{10} alkyl group, said alkyl group may be substituted, or a C_1 - C_6 alkoxy group, and when R^2 and R^3 are adjacent to each other, they may combine together with carbon atoms of the phenyl group to which R^2 and R^3 bind to form a 5- or 6-membered ring, said ring may have one or more C_1 - C_4 alkyl groups or one condensed benzene ring which may
- 10 have one or more substituents on the ring; the ring represented by Ar represents an aryl ring; X represents a single bond, $-N=N-$, $-CON(R^5)-$, (wherein R^5 represents hydrogen atom or a C_1 - C_6 alkyl group), $-(C=C)_nCON(R^6)-$, wherein n represents an integer of 1 to 3, and R^6 represents hydrogen atom or a C_1 - C_6 alkyl group, $-N(R^7CON(R^8)-$, R^7 and R^8 represent hydrogen atom or a C_1 - C_6 alkyl group,
- 15 $-SO_2N(R^9)-$, R^9 represents hydrogen atom or a C_1 - C_6 alkyl group, $-N(R^{10})-$, R^{10} represents hydrogen atom, a C_1 - C_6 alkyl group, or a C_1 - C_6 acyl group, a C_1 - C_6 alkylene group, said alkylene group may contain one or more unsaturated bonds or a cyclic structure, an aryldiyl group; Y represents hydrogen atom, $-OR^{11}$, R^{11} represents hydrogen atom, a C_1 - C_6 alkyl group, or a C_1 - C_6 acyl group, $-NHR^{12}$, R^{12} represents
- 20 hydrogen atom, a C_1 - C_6 alkyl group, a C_1 - C_6 acyl group, or amino group, or a halogen atom.
2. The medicament of claim 1 wherein R^4 is hydrogen atom or a C_1 - C_6 alkyl group, Y is hydrogen atom, hydroxyl group, a C_1 - C_6 alkoxy group, hydrazino group, or a halogen atom.
- 25 3. A method for treating leukemia, comprising administering a pharmaceutical composition of the medicament according to claim 2 in a therapeutically effective amount.

4. A pharmaceutical composition comprising the compound or a physiologically acceptable salt thereof according to claim 2.
5. A method for treating leukemia, comprising administering a pharmaceutical composition according to claim 5 in a therapeutically effective amount.
- 5 6. The medicament of claim 1 wherein the compound or salt thereof according to claim 1, is a compound or salt thereof of the following formula:



wherein R¹ and R⁵ are hydrogen.

- 10 8. A pharmaceutical composition comprising the compound or a physiologically acceptable salt thereof according to claim 7.
9. A method for treating leukemia, comprising administering a pharmaceutical composition according to claim 7 in a therapeutically effective amount.