

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2010-195768

(P2010-195768A)

(43) 公開日 平成22年9月9日(2010.9.9)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/045 (2006.01)	A 6 1 K 31/045	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/12 (2006.01)	A 6 1 K 31/12	4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/5375 (2006.01)	A 6 1 K 31/5375	
A 6 1 K 31/36 (2006.01)	A 6 1 K 31/36	
A 6 1 K 31/4409 (2006.01)	A 6 1 K 31/4409	

審査請求 未請求 請求項の数 8 O L (全 111 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2009-255518 (P2009-255518)	(71) 出願人	503360115
(22) 出願日	平成21年11月6日 (2009.11.6)		独立行政法人科学技術振興機構
(31) 優先権主張番号	特願2009-15978 (P2009-15978)		埼玉県川口市本町四丁目1番8号
(32) 優先日	平成21年1月27日 (2009.1.27)	(74) 代理人	100091096
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)		弁理士 平木 祐輔
		(74) 代理人	100096183
			弁理士 石井 貞次
		(74) 代理人	100118773
			弁理士 藤田 節
		(72) 発明者	御子柴 克彦
			埼玉県和光市広沢2番1号 独立行政法人
			理化学研究所内
		(72) 発明者	濱田 耕造
			埼玉県和光市広沢2番1号 独立行政法人
			科学技術振興機構内

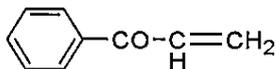
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 蛋白質架橋阻害剤およびその用途

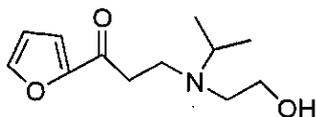
(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 トランスグルタミナーゼにより形成される異常架橋を有する蛋白質で引き起こされる疾患の予防または治療薬の提供。

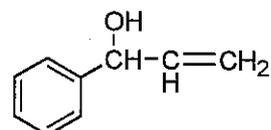
【解決手段】 下記式で代表されるアクリロイル基を有する化合物、



下記式で代表されるカルボニル基を有する化合物、または



下記式で代表される水酸基を有する化合物、

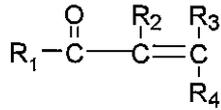


【特許請求の範囲】

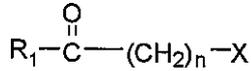
【請求項 1】

一般式 (1)、(2)、(3) または (4) :

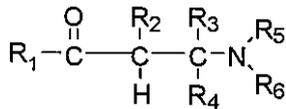
【化 1】



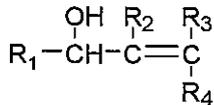
1



2



3



4

〔式中、 R_1 は、置換または未置換の、 $C1 \sim C20$ アルキル基、アリール基、アラルキル基または複素環式基であり、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 および R_6 は、独立に、水素原子、あるいは、置換または未置換の、 $C1 \sim C4$ アルキル基、アリール基、アラルキル基または複素環式基であり、ここで R_5 と R_6 は同時に水素原子ではなく、または R_5 と R_6 は一緒になって窒素原子(N)を含む飽和もしくは不飽和の複素環式基を形成してもよく、ならびに、Xはハロゲン、 NR_5R_6 、 CHR_7R_8 、 OR_7 、 $C(=O)R_7$ 、 $COOR_7$ 、 $CONHR_7$ 、 SO_2R_7 、または $SR_7CH=CHR_8$ (ここで R_5 と R_6 は上記定義のとおりであり、 R_7 と R_8 は独立に、水素原子、あるいは、置換または未置換の、 $C1 \sim C10$ アルキル基、アルキルカルボニル基、アルキルオキシカルボニル基、アリール基、アラルキル基または複素環式基である。) であり、nは1~10の整数である。〕
のいずれかの式によって表されるトランスグルタミナーゼ酵素阻害活性を有する化合物。

【請求項 2】

前記化合物が、アクリロイルベンゼン、4-メチル-1-アクリロイルベンゼン、4-フルオロ-1-アクリロイルベンゼン、1-ブromo-6-アクリロイルナフタレン、1-アクリロイルナフタレン、2-アクリロイルナフタレン、アクリロイルアントラセン、2-クロロエチル2-ナフチルケトン、2-クロロエチル2-アントラニルケトン、1-(3-クロロプロピオニル)-4-フルオロベンゼン、1-(3-クロロプロピオニル)-4-ブromoベンゼン、メタアクリロイルベンゼン、メタアクリロイルナフタレン、シンナモイルベンゼン、シンナモイルナフタレン、*p*-メタアクリロイルトルエン、1-メタアクリロイル-4-フルオロベンゼン、1-アクリロイル-4-ブromoベンゼン、2-ブromo-4,5-ジオキシメチレン-1-アクリロイルベンゼン、4-ブromo-2-メトキシ-1-アクリロイルベンゼン、4-ブromo-1-メタアクリロイルベンゼン、2-ブromo-4,5-ジオキシメチレン-1-メタアクリロイルベンゼン、2,5-ジメチル-1-メタアクリロイルベンゼン、2,5-ジメチル-1-アクリロイルベンゼン、1-メチル-6-メタアクリロイルナフタレン、1-メチル-6-アクリロイルナフタレン、メタアクリロイルベンゼン、チグロイルベンゼン、クロトノイルベンゼン、1-メチル-4-クロトノイルベンゼン、1-メトキシ-4-クロトノイルベンゼン、1-メトキシ-4-クロトノイルナフタレン、1-メトキシ-4-アクリロイルベンゼン、1-メトキシ-4-チグロイルベンゼン、4-クロロブチリルベンゼン、1-エチル-4-アクリロイルベンゼン、2,4-ジメチル-1-アクリロイルベンゼン、クロロアセ

10

20

30

40

50

チルベンゼン、3,4-ジメチル-1-アクリロイルベンゼン、2,6-ジメチル-4-t-ブチル-1-アクリロイルベンゼン、3,4-ジメトキシ-1-アクリロイルベンゼン、1-アクリロイルジベンジル、1-アクリロイルジフェニルエーテル、2-メチル-6-アクリロイルナフタレン、1-フルオロ-6-アクリロイルナフタレン、1-クロロ-6-アクリロイルナフタレン、1-プロモ-6-アクリロイルナフタレン、アクリロイルジナフチルエーテル、アクリロイルジフェニルサルファイド、4-クロロ-1-アクリロイルベンゼン、4-アクリロイルピリジン、4-プロモ-1-アクリロイルベンゼン、アクリロイルジフェニルメタン、3-メトキシアクリロイルベンゼン、1-アクリロイルナフタレン、アリル 2-ナフチル ケトン、アリル 1-ナフチル ケトン、2-フリル ビニル ケトンおよびビニル4-メトキシフェニルカルビノールからなる群から選択される、請求項1に記載の化合物。

10

【請求項3】

前記化合物が、2-(N-イソプロピル ベンジル)アミノエチル 3-ピリジル ケトン、2-(N-メルカプトエチル)アミノエチル 4-フェノキシフェニル ケトン、2-(N-t-ブチル ヒドロキシエチル)アミノエチル 2-フリルケトン、2-ヒドロキシメチルピラジニルエチル 2-チオフェニル ケトン、2-(2-メルカプトフェニル)アミノエチル チオフェニル ケトン、2-(N-ヒドロキシエチル イソプロピル)アミノエチル 4-ピリジル ケトン、2-(ヒドロキシエチル イソプロピル)アミノエチル3-チオフェニルケトン、2-(N-(イソプロピル ベンジル)アミノエチル 4-ベンジルフェニルケトン、2-(N-イソプロピル ベンジル)アミノエチル 4-メチルフェニルケトン、2-(N-イソプロピル ベンジル)アミノエチル 2-ナフチル ケトン、2-(N-イソプロピル ベンジル)アミノエチル 2-ナフチル ケトン、2-(イソプロピル ベンジル)アミノエチル フェニル ケトン、2-N-ジフェニルアミノエチル ナフチル ケトン、2-(N-メチル ベンジル)アミノエチル ナフチル ケトン、2-(N-イソプロピル ベンジル)アミノエチル 4-メトキシフェニル ケトン、2-(N-イソプロピル ベンジル)アミノエチル 2-ピリジル ケトン、2-(N-メチル ベンジル)アミノエチル 1-ナフチル ケトン、2-(N-メチル ベンジル)アミノエチル 5-メチル-2-ナフチル ケトン、2-(N-ジフェニル)アミノエチル 5-メチル-2-ナフチル ケトン、2-ピペリジノエチル 5-メチル-2-ナフチル ケトン、1-(N-ベンジル イソプロピル)アミノエチル 1-ナフチル ケトン、N-メチルピペラジニルプロピル1-チオフェニルケトン、2-(N-イソプロピル ベンジル)アミノエチル 5-クロル 2-ナフチル ケトン、2-(N-イソプロピル ベンジル)アミノエチル 4-フェノキシフェニル ケトン、2-(N-イソプロピル ベンジル)アミノエチル 4-ベンジルフェニル ケトン、N,N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノエチル2-ピラジニル ケトン、2-(N-メチル ベンジル)アミノエチル 4-ピリジル ケトン、2-(N-メチル ベンジル)アミノエチル 4-ベンジルフェニル ケトン、2-(N-t-ブチル ベンジル)アミノエチル 4-ベンジルフェニル ケトン、2-(N-イソプロピル ベンジル)アミノエチル 4-ピリジル ケトン、2-(N-ブチル 2-ヒドロキシエチル)アミノエチル 2-ピラジニル ケトン、2-(N-イソプロピル ベンジル)アミノエチル 2-フリル ケトン、2-(N-イソプロピル ベンジル)アミノエチル 2-ピロール ケトン、2-(N-エチル ベンジル)アミノエチル 2-ピラジニル ケトン、2-(N-イミダゾリル エチル)アミノエチル 4-フェノキシフェニル ケトン、2-(N-ヒドロキシエチル ブチル)アミノエチル 4-フェノキシフェニル ケトン、2-(N-フロイル ピペラジニル)アミノエチル 4-フェノキシフェニル ケトン、2-(N-フロイルピペラジニル)アミノエチル 4-フェノキシフェニル ケトン、2-(N-イソプロピルベンジル)アミノエチル 2-ピラジニル ケトン、2-(N-アミノブチル)アミノエチル 2-ナフチル ケトン、2-(N-アミノプロピル アミノブチル)アミノエチル 2-ナフチル ケトン、2-(N-イソプロピル ベンジル)アミノエチル 2-チアゾリル ケトン、2-(N-t-ブチル ベンジル)アミノエチル 2-フリルケトン、2-(N-t-ブチル ヒドロキシエチル)アミノエチル 2-チアゾリルケトン、2-(N-t-ブチル ヒドロキシエチル)アミノエチル 2-フリルケトン、2-(N-ヒドロキシエチル ベンジル)アミノエチル 2-フリルケトン、2-(N-メチル ベンジル)アミノエチル 2-チオフェニルケトン、2-(N-メチル ヒドロキシエチル)アミノエチル 2-チオフェニルケトン、2-(N-ベン

20

30

40

50

ジル ヒドロキシエチル) アミノエチル 2-ピラルジノ ケトン、2-(N-ビスヒドロキシエチル) アミノエチル 2-フリル ケトン、2-(N-フェニル ヒドロキシエチル) アミノエチル フェニル ケトン、2-(N-フェニル ヒドロキシエチル) アミノエチル 2-フリル ケトン、2-(N-フェニル ヒドロキシエチル) アミノエチル 4-ピリジル ケトン、2-(N-ベンジル ヒドロキシエチル) アミノエチル 4-ピリジル ケトン、2-(N-ベンジル ヒドロキシエチル) アミノエチル 5-メチル 2-フリル ケトン、2-(N-ジベンジル) アミノエチル 5-メチル 2-フリル ケトン、2-(N-メチル ヒドロキシエチル) アミノエチル 5-メチル 2-フリル ケトン、2-(N-メチル 1,1-ジヒドロキシメチル プロピル) アミノエチル 1-ナフチル ケトン、2-(N-ベンジル エチル) アミノエチル 2-フリル ケトン、2-(N,N-ジヒドロキシエチル) アミノエチル 2-チアゾリル ケトン、2-(N-ベンジル エチル) アミノエチル 3-ピリジル ケトン、2-(N-ビスヒドロキシエチル) アミノエチル 5-メチル 2-フリル ケトン、2-(N-イソプロピル ヒドロキシエチル) アミノエチル 5-メチル 2-フリル ケトン、2-(N-ビスヒドロキシエチル) アミノエチル 2-ナフチル ケトン、2-(N-ビスヒドロキシエチル) アミノエチル 4-メトキシフェニル ケトン、2-(N-ジヒドロキシエチル) アミノエチル チオフェニル ケトン、2-(N-ビスヒドロキシエチル) アミノエチル 3-ピリジル ケトン、2-(N-イソプロピル ヒドロキシエチル) アミノエチル 2-ピラジル ケトン、2-(N-ベンジル) アミノエチル 5-メチル 2-フリル ケトン、2-(N-ヒドロキシエチル イソプロピル) アミノエチル 2-フリル ケトン、2-(N-ヒドロキシエチルイソプロピル) アミノエチル 2-ピリジル」 ケトン、2-(N-ヒドロキシエチル イソプロピル) アミノエチル 2-チアゾリル ケトン、1-メチル-2-(N-ヒドロキシエチル イソプロピル) アミノエチル 4-フルオロフェニルケトン、2-(N-イソプロピル ヒドロキシエチル) アミノエチル 3-ピリジル ケトン、2-(N-ヒドロキシエチル ベンジル) アミノ1-メチルエチル 4-フルオロフェニル ケトン、2-(N-ヒドロキシエチル t-ブチル) アミノ1-メチルエチル 4-フルオロフェニル ケトン、2-(N-t-ブチルベンジル) アミノ-1-メチルエチル 4-フルオロフェニル ケトン、2-(N-ヒドロキシエチル メチル) アミノ-1-メチルエチル 4-フルオロフェニル ケトン、2-(N-ベンジル 2-ヒドロキシエチル) アミノエチル 2-(N-メチルピロリル) ケトン、2-(N-ベンジル t-ブチル) アミノエチル 2-(N-メチルピロリル) ケトン、2-(N-ヒドロキシエチル イソプロピル) アミノエチル 4-フルオロフェニル ケトン、2-(N-メチル 2-ヒドロキシエチル) アミノエチル 2-(N-メチルピロリル) ケトン、2-(N-イソプロピル ベンジル) アミノメチル 4-フルオロフェニル ケトン、2-(N-イソプロピル 2-ヒドロキシエチル) アミノエチル 2-(N-メチルピロリル) ケトン、2-(N-イソプロピル 2-ヒドロキシエチル) アミノエチル 2-ピロリル ケトン、2-フリルピニルケトン、2-(N-イソプロピル ヒドロキシエチル) アミノエチル 2-フリル ケトン、2-(N-ベンジル ヒドロキシエチル) アミノエチル 2-フリル ケトン、2-(N-ビス(ヒドロキシエチル)) アミノエチル 2-フリル ケトン、2-(N-ベンジルメチル)アミノエチル2-ピロリルケトン、2-(1-イミダゾリルエチル) アミノエチル 3-ピルジル ケトン、2-(N-2-ヒドロキシエチル ベンジル) アミノエチル 3-ピリジル ケトン、3-(N-イソプロピル ヒドロキシエチル) アミノプロピル フェニル ケトン、3-(N-イソプロピル ベンジル) アミノプロピル フェニル ケトン、2-(N-2-ヒドロキシエチル ブチル) アミノエチル 3-ピリジル ケトン、1-メチル-2-(N-ベンジル イソプロピル) アミノエチル 2-フルオロフェニル ケトン、2-(N-イソプロピル ベンジル) アミノエチル 2-チオフェニル ケトン、2-(N-2-ヒドロキシエチルベンジル) アミノエチル 3-チオフェニル ケトン、2-(N,N-ジフェニル) アミノエチル 2-ピリジル ケトン、2-(N-イソプロピル ベンジル) アミノエチル 2-(3-エチル)-ピラジル ケトン、2-(N-ヒドロキシエチル ベンジル) アミノエチル 2(3-エチル)-ピラジル ケトン、2-(N-t-ブチル ベンジル) アミノエチル 2(3-エチル)-ピラジル ケトン、2-N-アダマンタンアミノエチルフェニルケトン、2-N-アダマンタンアミノエチル2-メチルフリルケトン、1-メチル-2-(N-ベンジルイソプロピル) アミノエチル 2-フルオロフェニルケトン、2-(N-t-ブチル ベンジル) アミノエチル 2-チオフェニル ケトン、

2-(N-イソプロピル ヒドロキシエチル)アミノエチル 2-チオフェニル ケトン、2-(
 N-イソプロピル ベンジル)アミノエチル 1-メチル 2-ピリジル ケトン、1-(N-ベン
 ジル イソプロピル)アミノメチル 4-フルオロフェニルケトン、2-(N-ヒドロキシエチ
 ル イソプロピル)アミノエチル メチルケトン、2-(N-ベンジルイソプロピル)アミノ
 エチル メチルケトン、2-(N-イソプロピルヒドロキシエチル)アミノエチル 1-イミダ
 ザゾリル ケトン、3-(N-ベンジルイソプロピル)アミノプロピオニル カプロラクタム、
 3-(N-ヒドロキシエチル イソプロピル)アミノプロピオニル カプロラクタム、2-(N-
 イソプロピル ベンジル)アミノメチル 3-(2,5-ジクロールチオフェニル)ケトン、2-(
 N-イソプロピル 2-ヒドロキシエチル)アミノメチル 3-(2,5-ジクロールチオフェ
 ニル)ケトン、2-(N-2-ヒドロキシエチル ベンジル)アミノメチル 3-(2,5-ジクロールチオフ
 ェニル)ケトン、2-(N-ヒドロキシエチル イソプロピル)アミノエチル 2-ナフチル
 ケトン、2-(N-ヒドロキシエチル イソプロピル)アミノメチル フェニル ケトン、3-
 (N-ヒドロキシエチル イソプロピル)アミノプロピル フェニル ケトン、2-(N-ヒド
 ロキシエチル メチル)アミノエチル 2-ピラジル ケトン、2-(N-エチル ベンジル)
 アミノエチル 4-ピリジル ケトン、2-(N-t-ブチル ベンジル)アミノエチル 4-ピリ
 ジル ケトン、2-(N-2-フリル ピペラジノ)エチル 4-フルオロフェニル ケトン、2-
 (N-イソプロピル ベンジル)アミノエチル 4-フルオロフェニル ケトン、2-(N-2ベ
 ンジル イソプロピル)エチル 2-ピラジル ケトン、2-(N-2ヒドロキシエチル t-ブ
 チル)アミノエチル 2-ピラジル ケトン、2-(N-ベンジル メチル)アミノエチル 2-
 ピラジル ケトン、ビスN,N-(4-ピリゾイル エチル)スペルミジン、2-ヒドロキシピ
 ペリジノエチル 4-ピリジル ケトン、2-(N-ベンジル エチル)アミノエチル 2-フロ
 レニル ケトン、2-(N-ベンジル イソプロピル)アミノエチル 5-(2,4-ジメチルチア
 ザゾリル)ケトン、2-(N-2-ヒドロキシアミノエチル)アミノエチル 5-(2,4-ジメチルチ
 アゾリル)ケトン、2-(N-ベンジル イソプロピル)アミノエチル 3-(2,5-ジメチルフ
 リル)ケトン、2-(N-イソプロピル ベンジル)アミノエチル 3チオフェニル ケトン
 、2-(N-フェネチル)アミノエチル 3-チオフェニル ケトン、2-(N-イソプロピル ベ
 ンジル)アミノエチル 1-イミダゾリル ケトン、2-(N-イソプロピル ベンジル)アミ
 ノエチル 4,5-ジメチル-2-フリル ケトン、2-(N-2-ヒドロキシエチル エチル)アミ
 ノエチル 4,5-ジメチル-2-フリル ケトン、2-(N-2-ヒドロキシエチル ベンジル)ア
 ミノエチル 4,5-ジメチル-2-フリル ケトン、2-(N-2-ヒドロキシエチルエチル)アミ
 ノエチル 2,5-ジメチル-3-チオフェニル ケトン、2-(N,N-ビス-2-ヒドロキシエチル)
 アミノエチル 2,5-ジメチル-3-チオフェニル ケトン、2-(N-2-ヒドロキシエチルイソ
 プロピル)アミノエチル 2,5-ジメチル-3-チオフェニル ケトン、2-(N-2-ヒドロキシ
 エチルイソプロピル)アミノエチル 2,5-ジメチル-3-チオフェニル ケトン、2-(N-ベ
 ンジル t-ブチル)アミノエチル 3-ピリジル ケトン、2-(N-t-ブチル 2-ヒドロキシ
 エチル)アミノエチル 3-ピリジル ケトン、2-(N-ベンジル メチル)アミノエチル
 2-フリル ケトン、2-(N-2-ヒドロキシエチル ブチル)アミノエチル 2-フリル ケト
 ン、2-(N-2-ヒドロキシエチル メチル)アミノエチル 2-フリル ケトン、2-(N-ベン
 ジル メチル)アミノエチル 3-チオフェニル ケトン、2-(N-2-ヒドロキシ ブチル)
 アミノエチル 3-チオフ
 エニル ケトン、2-(N-ベンジル t-ブチル)アミノエチル 3-チオフェニル ケトン、
 2-(N-ベンジル エチル)アミノエチル 5-メチル 2-フリル ケトン、2-(N-2-ヒドロ
 キシエチルt-ブチル)アミノエチル 5-メチル 2-フリル ケトン、2-(N-ベンジル
 メチル)アミノエチル 5-メチル2-フリル ケトン、2-(N-ベンジル エチル)アミノエ
 チル 2-ピリジル ケトン、2-(N-ビス2-ヒドロキシエチル)アミノエチル 2-ピリジル
 ケトン、2-(N-t-ブチル 2-ヒドロキシエチル)アミノエチル 2-ピリジル ケトン
 、2-(N-ベンジル 2-ヒドロキシエチル)アミノエチル 2-チオフェニル ケトン、2-(
 N-t--ブチル 2-ヒドロキシエチル)アミノエチル 2-チオフ
 エニル ケトン、2-(N-ブチル 2-ヒドロキシエチル)アミノエチル 2-チオフェニル
 ケトン、2-(N-ベンジル メチル)アミノエチル 3-ピリジル ケトン、2-(N-ビス 2-

10

20

30

40

50

ヒドロキシエチル)アミノエチル 4-ピリジル ケトン、2-(N-2-ヒドロキシエチル プチル)アミノエチル 4-ピリジル ケトン、2-(N-ブチル 2-ヒドロキシエチル)アミノエチル 2-ピリジル ケトン、2-(N-イソプロピル 2-ヒドロキシエチル)アミノエチル 3-エチル 2-ピラジル ケトン、2-(N-2-ヒドロキシエチル メチル)アミノエチル 3-チオフェニル ケトン、2-(N-2-ヒドロキシエチル プチル)アミノエチル 5-メチル-2-フリル ケトン、2-(N-ベンジル t-ブチル)アミノエチル 2-チアゾリル ケトン、2-(N-イソプロピル 2-ヒドロキシエチル)アミノエチル 2、4-ジメチル 5-チアゾリル ケトン、2-(N-ベンジル メチル)アミノエチル 2-チアゾリル ケトン、2-(N-2-ヒドロキシエチル メチル)アミノエチル 3-ピリジル ケトン、2-(N-ビス-ヒドロキシエチル)アミノエチル 3-エチル2-ピラジル ケトン、2-(N-ベンジル エチル)アミノエチル 2-チオフェニル ケトン、2-(N-ヒドロキシエチル プチル)アミノエチル 4-ピリジル ケトン、2-(ヒドロキシエチル イソプロピル)アミノエチル 3-チオフェニル ケトン、2-(N-t-ブチル 2-ヒドロキシエチル)アミノエチル 4-ピリジル ケトン、2-(N-t-ブチル ベンジル)アミノエチル 5-プロモ-2-チオフェニル ケトン、および2-(N-2-ヒドロキシエチル メチル)アミノエチル 4-ピリジル ケトンからなる群から選択される、請求項1に記載の化合物。

10

【請求項4】

請求項1~3のいずれか1項に記載の化合物の少なくとも1つを含んでなる、カルシウム濃度調節剤。

【請求項5】

請求項1~3のいずれか1項に記載の化合物の少なくとも1つを含んでなる、トランスグルタミナーゼ活性阻害剤。

20

【請求項6】

請求項1~3のいずれか1項に記載の化合物の少なくとも1つを含んでなる、蛋白質架橋阻害剤。

【請求項7】

請求項5または6に記載のトランスグルタミナーゼ活性阻害剤または蛋白質架橋阻害剤を含む、蛋白質の架橋によって引き起こされる疾患の予防または治療用組成物。

【請求項8】

前記蛋白質の架橋によって引き起こされる疾患が、アルツハイマー病、ハンチントン病、パーキンソン病、セリアック病、白内障、狂牛病、先天性葉状魚鱗症、先天性止血障害症、肝障害、自己免疫疾患および脳梗塞からなる群から選択される疾患である、請求項7に記載の予防または治療用組成物。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、トランスグルタミナーゼ酵素阻害活性を有する化合物または蛋白質架橋阻害剤およびその用途に関する。

【0002】

より具体的には、本発明は、特定の構造を有するケトン類またはアルコール類、特にケトン類、からなるトランスグルタミナーゼ酵素阻害活性を有する化合物、蛋白質架橋阻害剤および/または細胞内カルシウム調節剤、ならびに、蛋白質の架橋によって引き起こされる疾患、たとえばアルツハイマー病、ハンチントン病、パーキンソン病、セリアック病、白内障、狂牛病、先天性葉状魚鱗症、先天性止血障害症、肝臓障害、自己免疫疾患、脳梗塞などの疾患の予防または治療用組成物に関する。

40

【背景技術】

【0003】

カルシウムが、生体内および細胞内で多様かつ重要な役割を果たしていることはよく知られている。本発明者らは、これまで、2-APB(2-aminoethyl diphenyl borinate)が細胞内カルシウム濃度調節作用をもつことを初めて見出し(非特許文献1)、その後、約500種

50

の2-APB類似のホウ素化合物を合成しカルシウム濃度調節活性を調べた(特許文献1~4)。これらの化合物は、SOCE(Store Operated Calcium Entry)またはIICR(IP3 Induced Calcium Release)に関わる細胞内カルシウム濃度を調節する機能を有することが判明し、その他の活性としてトランスグルタミナーゼ阻害活性をもつものが見出された。

【0004】

アルツハイマー病、ハンチントン病、パーキンソン病、セリアック病、白内障、狂牛病、先天性葉状魚鱗症、先天性止血障害症等の難病の原因が、ある特定の蛋白質類の異常架橋反応に基づくことがわかってきている(非特許文献2~4)。とりわけ、蛋白質の異常架橋反応に関与すると考えられている酵素がトランスグルタミナーゼ(transglutaminase)である。

10

【0005】

トランスグルタミナーゼは、カルシウムの存在によって活性化される酵素であり、アルツハイマー、パーキンソン、ハンチントン病等の神経疾患に関与することが最近知られるようになり、トランスグルタミナーゼ酵素の阻害剤がこれらの疾患の治療薬として有効であると考えられている(非特許文献5および6)。

【0006】

蛋白質の異常架橋に関して、蛋白質のグルタミンのアミド基とリジンのアミノ基から脱アンモニアによりイソペプチド結合をつくる反応が架橋の主反応である。この反応を引き起こす酵素トランスグルタミナーゼの阻害剤が、上記疾患等に効果的であろうとする作用機序が明らかにされた(非特許文献7)。その根拠をもとにしてトランスグルタミナーゼの阻害剤を、アルツハイマー病、ハンチントン病、パーキンソン病、セリアック病、白内障、狂牛病、先天性葉状魚鱗症、先天性止血障害症、肝臓障害、自己免疫疾患、脳梗塞等の治療薬として開発する研究が増加している(非特許文献8~13)。

20

【先行技術文献】

【特許文献】

【0007】

【特許文献1】国際公開WO03/033002号パンフレット

【特許文献2】国際公開WO2007/061074号パンフレット

【特許文献3】特開2009-184988号公報

【特許文献4】特開2007-169272号公報

【非特許文献】

【0008】

【非特許文献1】Mikoshiya et al., J.Biochem., 1997, 122:498-505

【非特許文献2】Hartley MD et al., Transglutaminase induces protofibril-like amyloid β -protein assemblies that are protease-resistant and inhibit long-term potentiation, J. Biol. Chem., 2008, 283:16790-16800

【非特許文献3】Thomas MJ et al., Increased levels of β -glutamylamines in Huntington disease CSF, J. Neurochemistry, 2008 Apr 1, 106(1):7-44

【非特許文献4】Kim SY et al., Transglutaminases in disease. Neurochem Int., 2002 Jan, 40(1):85-103

【非特許文献5】Hoffner G and Djian P, Transglutaminase and diseases of the central nervous system, Front Biosci., 2005 Sep 1, 10:3078-3092

【非特許文献6】Duval E et al., Structure-activity relationship study of novel tissue transglutaminase inhibitors., Bioorg Med Chem Lett., 2005 Apr 1, 15(7):1885-1889

【非特許文献7】Mastroberardino PG, et al., Tissue transglutaminase ablation reduce neuronal death and prolongs survival in a mouse model of Huntington's disease, Cell Death Differ., 2002 Sep, 9(9):873-880

【非特許文献8】Lorand L, Neurodegenerative diseases and transglutaminase, Proc

30

40

50

Natl Acad Sci U S A., 1996 Dec 10, 93(25):14310-14313

【非特許文献 9】Grierson AJ, et al., Three different human tau isoforms and rat neurofilament light, middle and heavy chain proteins are cellular substrates for transglutaminase, *Neurosci Lett.*, 2001 Jan 26, 298(1):9-12

【非特許文献 10】Watts RE, et al., Structure-activity relationship analysis of the selective inhibition of transglutaminase 2 by dihydroisoxazoles, *J Med Chem.*, 2006 Dec 14, 49(25):7493-7501

【非特許文献 11】Karpuj MV et al., Prolonged survival and decreased abnormal movements in transgenic model of Huntington disease, with administration of the transglutaminase inhibitor cystamine, *Nat Med.*, 2002 Feb, 8(2):143-149

【非特許文献 12】Thung GL et al., Identification of Chemical Inhibitors to Human Tissue Transglutaminase by Screening Existing Drug Libraries *Chemistry & Biology* 2008 Sept 22, 15:969-978

【非特許文献 13】Tatsukawa H et al., Transglutaminase Cross-links SP1-mediated transcriptional to ethanol- induce liver injury, *Gastroenterology* 2009. 136(5):1783-1795

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

本発明は、細胞内カルシウム濃度調節する作用をもつ化合物を創製すること、トランスグルタミナーゼ活性調節剤を創製すること、蛋白質の架橋反応を調節する化合物を創製すること、ならびに、蛋白質の架橋異常によって引き起こされる疾患の予防および/または治療薬を開発することを課題とする。

【課題を解決するための手段】

【0010】

本発明者らは、上記課題を解決するために、本発明者らによって開発されたホウ素化合物以外にこのような作用をもつものがないかと探した結果、特定の構造のケトン類およびアルコール類にホウ素化合物よりはるかに優れた作用をもつことを見出し、本発明を完成させた。これらの化合物はトランスグルタミナーゼ酵素阻害活性を有するものであるが、それらの化合物のなかには、SOCEを実質的に阻害しないがIICRを強く阻害する化合物も含まれることが判明した。

【0011】

本発明は、以下の特徴を有する。

【0012】

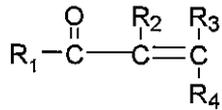
本発明は、第1の態様において、一般式(1)、(2)、(3)または(4)：

10

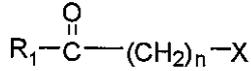
20

30

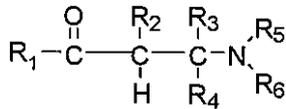
【化1】



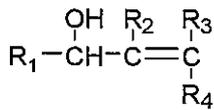
1



2



3



4

【0013】

〔式中、R₁は、置換または未置換の、C1~C20アルキル基、アリール基、アラルキル基または複素環式基であり、R₂、R₃、R₄、R₅およびR₆は、独立に、水素原子、あるいは、置換または未置換の、C1~C4アルキル基、アリール基、アラルキル基または複素環式基であり、ここでR₅とR₆は同時に水素原子ではなく、またはR₅とR₆は一緒になって窒素原子(N)を含む飽和もしくは不飽和の複素環式基を形成してもよく、ならびに、Xはハロゲン、NR₅R₆、CHR₇R₈、OR₇、C(=O)R₇、COOR₇、CONHR₇、SO₂R₇、またはSR₇CH=CHR₈（ここでR₅とR₆は上記定義のとおりであり、R₇とR₈は独立に、水素原子、あるいは、置換または未置換の、C1~C10アルキル基、アルキルカルボニル基、アルキルオキシカルボニル基、アリール基、アラルキル基または複素環式基である。）であり、nは1~10の整数である。〕

【0014】

本発明の実施形態において、上記化合物の例として、アクリロイルベンゼン、4-メチル-1-アクリロイルベンゼン、4-フルオロ-1-アクリロイルベンゼン、1-ブromo-6-アクリロイルナフタレン、1-アクリロイルナフタレン、2-アクリロイルナフタレン、アクリロイルアントラセン、2-クロロエチル2-ナフチルケトン、2-クロロエチル2-アントラニルケトン、1-(3-クロロプロピオニル)-4-フルオロベンゼン、1-(3-クロロプロピオニル)-4-ブromoベンゼン、メタアクリロイルベンゼン、メタアクリロイルナフタレン、シンナモイルベンゼン、シンナモイルナフタレン、p-メタアクリロイルトルエン、1-メタアクリロイル-4-フルオロベンゼン、1-アクリロイル-4-ブromoベンゼン、2-ブromo-4,5-ジオキシメチレン-1-アクリロイルベンゼン、4-ブromo-2-メトキシ-1-アクリロイルベンゼン、4-ブromo-1-メタアクリロイルベンゼン、2-ブromo-4,5-ジオキシメチレン-1-メタアクリロイルベンゼン、2,5-ジメチル-1-メタアクリロイルベンゼン、2,5-ジメチル-1-アクリロイルベンゼン、1-メチル-6-メタアクリロイルナフタレン、1-メチル-6-アクリロイルナフタレン、メタアクリロイルベンゼン、チグロイルベンゼン、クロトノイルベンゼン、1-メチル-4-クロトノイルベンゼン、1-メトキシ-4-クロトノイルベンゼン、1-メトキシ-4-クロトノイルナフタレン、1-メトキシ-4-アクリロイルベンゼン、1-メトキシ-4-チグロイルベンゼン、4-クロロブチリルベンゼン、1-エチル-4-アクリロイルベンゼン、2,4-ジメチル-1-アクリロイルベンゼン、クロロアセチルベンゼン、3,4-ジメチル-1-アクリロイルベンゼン、2,6-

10

20

30

40

50

ジメチル-4-t-ブチル-1-アクリロイルベンゼン、3,4-ジメトキシ-1アクリロイルベンゼン、1-アクリロイルジベンジル、1-アクリロイルジフェニルエーテル、2-メチル-6-アクリロイルナフタレン、1-フルオロ-6-アクリロイルナフタレン、1-クロロ-6-アクリロイルナフタレン、1-プロモ-6-アクリロイルナフタレン、アクリロイルジナフチルエーテル、アクリロイルジフェニルサルファイド、4-クロロ-1-アクリロイルベンゼン、4-アクリロイルピリジン、4-プロモ-1-アクリロイルベンゼン、アクリロイルジフェニルメタン、3-メトキシアクリロイルベンゼン、1-アクリロイルナフタレン、アリル 2-ナフチル ケトン、アリル 1-ナフチル ケトン、2-フリル ビニル ケトンおよびビニル4-メトキシフェニルカルピノールからなる群から選択される化合物が挙げられる。

【0015】

あるいは、本発明の上記化合物の別の例として、以下の化合物：

2-(N-イソプロピル ベンジル)アミノエチル 3-ピリジル ケトン、2-(N-メルカプトエチル)アミノエチル 4-フェノキシフェニル ケトン、2-(N-t-ブチル ヒドロキシエチル)アミノエチル 2-フリル ケトン、2-ヒドロキシメチルピラジニルエチル 2-チオフェニル ケトン、2-(2-メルカプトフェニル)アミノエチル チオフェニル ケトン、2-(N-ヒドロキシエチルイソプロピル)アミノエチル 4-ピリジル ケトン、2-(ヒドロキシエチルイソプロピル)アミノエチル3-チオフェニルケトン、2-(N-(イソプロピルベンジル)アミノエチル 4-ベンジルフェニルケトン、2-(N-イソプロピル ベンジル)アミノエチル 4-メチルフェニルケトン、2-(N-イソプロピル ベンジル)アミノエチル 2-ナフチル ケトン、2-(N-イソプロピル ベンジル)アミノエチル 2-ナフチル ケトン、2-(イソプロピルベンジル)アミノエチル フェニル ケトン、2-N-ジフェニルアミノエチル ナフチル ケトン、2-(N-メチル ベンジル)アミノエチル ナフチル ケトン、2-(N-イソプロピル ベンジル)アミノエチル 4-メトキシフェニル ケトン、2-(N-イソプロピル ベンジル)アミノエチル 2-ピリジル ケトン、2-(N-メチル ベンジル)アミノエチル 1-ナフチル ケトン、2-(N-メチル ベンジル)アミノエチル 5-メチル2-ナフチル ケトン、2-(N-ジフェニル)アミノエチル 5-メチル2- ナフチル ケトン、2-ピペリジノエチル 5-メチル 2- ナフチル ケトン、1-(N-ベンジルイソプロピル)アミノエチル 1-ナフチル ケトン、N-メチルピペラジニルプロピル1-チオフェニルケトン、2-(N-イソプロピル ベンジル)アミノエチル5-クロル-2-ナフチル ケトン、2-(N-イソプロピル ベンジル)アミノエチル 4-フェノキシフェニル ケトン、2-(N-イソプロピル ベンジル)アミノエチル 4-ベンジルフェニル ケトン、N,N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノエチル2-ピラジニルケトン、2-(N-メチルベンジル)アミノエチル 4-ベンジルフェニル ケトン、2-(N-t-ブチル ベンジル)アミノエチル 4-ベンジルフェニル ケトン、2-(N-イソプロピル ベンジル)アミノエチル 4ピリジル ケトン、2-(N-ブチル 2-ヒドロキシエチル)アミノエチル 2-ピラジニル ケトン、2-(N-イソプロピル ベンジル)アミノエチル 2-フリル ケトン、2-(N-イソプロピル ベンジル)アミノエチル 2-ピロール ケトン、2-(N-エチル ベンジル)アミノエチル 2-ピラジニル ケトン、2-(N-イミダゾリル エチル)アミノエチル 4-フェノキシフェニル ケトン、2-(N-ヒドロキシエチル ブチル)アミノエチル 4-フェノキシフェニル ケトン、2-(N-フロイル ピペラジニル)アミノエチル 4-フェノキシフェニル ケトン、2-(N-フロイルピペラジニル)アミノエチル 4-フェノキシフェニル ケトン、2-(N-イソプロピルベンジル)アミノエチル 2-ピラジニル ケトン、2-(N-アミノブチル)アミノエチル 2-ナフチル ケトン、2-(N-アミノプロピル アミノブチル)アミノエチル 2-ナフチル ケトン、2-(N-イソプロピル ベンジル)アミノエチル 2-チアゾリル ケトン、2-(N-t-ブチル ベンジル)アミノエチル 2-フリルケトン、2-(N-t-ブチル ヒドロキシエチル)アミノエチル 2-チアゾリルケトン、2-(N-t-ブチルヒドロキシエチル)アミノエチル 2-フリルケトン、2-(N-ヒドロキシエチル ベンジル)アミノエチル 2-フリルケトン、2-(N-メチル ベンジル)アミノエチル 2-チオフェニルケトン、2-(N-メチル ヒドロキシエチル)アミノエチル 2-チオフェニルケトン、2-(N-ベンジル ヒドロキシエチル)アミノエチル 2-ピラルジノ ケトン、2-(N-ビスヒドロキシエチル)

10

20

30

40

50

アミノエチル 2-フリル ケトン、2-(N-フェニル ヒドロキシエチル) アミノエチル
 フェニル ケトン、2-(N-フェニル ヒドロキシエチル) アミノエチル 2-フリル ケ
 ン、2-(N-フェニルル ヒドロキシエチル) アミノエチル 4-ピリジル ケトン、2-(N-
 ベンジル ヒドロキシエチル) アミノエチル 4-ピリジル ケトン、2-(N-ベンジル ヒ
 ドロキシエチル) アミノエチル 5-メチル 2-フリル ケトン、2-(N-ジベンジル)ア
 ミノエチル 5-メチル 2-フリル ケトン、2-(N-メチル ヒドロキシエチル) アミノエ
 チル 5-メチル 2-フリル ケトン、2-(N-メチル 1,1-ジヒドロキシメチル プロピル
) アミノエチル 1-ナフチル ケトン、2-(N-ベンジル エチル) アミノエチル 2-フリ
 ル ケトン、2-(N,N-ジヒドロキシエチル) アミノエチル 2-チアゾリル ケトン、2-(
 N-ベンジル エチル) アミノエチル 3-ピリジル ケトン、2-(N-ビスヒドロキシエチル 10
) アミノエチル 5-メチル 2-フリル ケトン、2-(N-イソプロピル ヒドロキシエチル
) アミノエチル 5-メチル 2-フリル ケトン、2-(N-ビスヒドロキシエチル) アミノエ
 チル 2-ナフチル ケトン、2-(N-ビスヒドロキシエチル) アミノエチル 4-メトキシフ
 ェニル ケトン、2-(N-ジヒドロキシエチル) アミノエチル チオフェニル ケトン、2-
 (N-ビスヒドロキシエチル) アミノエチル 3-ピリジル ケトン、2-(N-イソプロピルヒ
 ドロキシエチル) アミノエチル 2-ピラジル ケトン、2-(N-ベンジル) アミノエチル
 5-メチル 2-フリル ケトン、2-(N-ヒドロキシエチル イソプロピル) アミノエチル
 2-フリル ケトン、2-(N-ヒドロキシエチルイソプロピル) アミノエチル 2-ピリジル
 ケトン、2-(N-ヒドロキシエチル イソプロピル) アミノエチル 2-チアゾリル ケトン
 、1-メチル-2-(N-ヒドロキシエチル イソプロピル) アミノエチル 4-フルオロフェニル 20
 ルケトン、2-(N-イソプロピル ヒドロキシエチル) アミノエチル 3-ピリジル ケトン
 、2-(N-ヒドロキシエチル ベンジル) アミノ1-メチルエチル 4-フルオロフェニル ケ
 トン、2-(N-ヒドロキシエチル t-ブチル) アミノ1-メチルエチル 4-フルオロフェニル
 ケトン、2-(N-t-ブチルベンジル) アミノ-1-メチルエチル 4-フルオロフェニル ケ
 トン、2-(N-ヒドロキシエチル メチル) アミノ-1-メチルエチル 4-フルオロフェニル
 ケトン、2-(N-ベンジル 2-ヒドロキシエチル) アミノエチル 2-(N-メチルピロリル
) ケトン、2-(N-ベンジル t-ブチル) アミノエチル 2-(N-メチルピロリル) ケト
 ン、2-(N-ヒドロキシエチル イソプロピル) アミノエチル 4-フルオロフェニル ケト
 ン、2-(N-メチル 2-ヒドロキシエチル) アミノエチル 2-(N-メチルピロリル) ケト
 ン、2-(N-イソプロピル ベンジル) アミノメチル 4-フルオロフェニル ケトン、2-(
 N-イソプロピル 2-ヒドロキシエチル) アミノエチル 2-(N-メチルピロリル) ケトン 30
 、2-(N-イソプロピル 2-ヒドロキシエチル) アミノエチル 2-ピロリル ケトン、2-フ
 リルビニルケトン、2-(N-イソプロピル ヒドロキシエチル) アミノエチル 2-フリル
 ケトン、2-(N-ベンジル ヒドロキシエチル) アミノエチル 2-フリル ケトン、2-(N-
 ビス(ヒドロキシエチル)) アミノエチル 2-フリル ケトン、2-(N-ベンジルメチル)ア
 ミノエチル2-ピロリルケトン、2-(1-イミダゾリルエチル) アミノエチル 3-ピルジル
 ケトン、2-(N-2-ヒドロキシエチル ベンジル) アミノエチル 3-ピリジル ケトン、3-
 (N-イソプロピルヒドロキシエチル) アミノプロピル フェニル ケトン、3-(N-イソプ
 ロピルベンジル) アミノプロピル フェニル ケトン、2-(N-2-ヒドロキシエチルブチル
) アミノエチル 3-ピリジル ケトン、1-メチル-2-(N-ベンジル イソプロピル) アミ 40
 ノエチル 2-フルオロフェニル ケトン、2-(N-イソプロピル ベンジル) アミノエチル
 2-チオフェニル ケトン、2-(N-2-ヒドロキシエチルベンジル) アミノエチル 3-チオ
 フェニル ケトン、2-(N,N-ジフェニル) アミノエチル 2-ピリジル ケトン、2-(N-イ
 ソプロピル ベンジル) アミノエチル 2-(3-エチル)-ピラジル ケトン、2-(N-ヒド
 ロキシエチルベンジル) アミノエチル 2(3-エチル)-ピラジル ケトン、2-(N-t-ブチ
 ル ベンジル) アミノエチル 2(3-エチル)-ピラジル ケトン、2-N-アダマンタンアミ
 ノエチルフェニルケトン、2-N-アダマンタンアミノエチル2-メチルフリルケトン、1-メチ
 ル-2-(N-ベンジル イソプロピル) アミノエチル 2-フルオロフェニルケトン、2-(N-t
 -ブチルベンジル) アミノエチル 2-チオフェニル ケトン、2-(N-イソプロピル ヒド
 ロキシエチル) アミノエチル 2-チオフェニル ケトン、2-(N-イソプロピル ベンジル 50

) アミノエチル 1-メチル 2-ピリジル ケトン、1-(N-ベンジル イソプロピル) アミノメチル 4-フルオロフェニルケトン、2-(N-ヒドロキシエチル イソプロピル) アミノエチル
 ル メチルケトン、2-(N-ベンジル イソプロピル) アミノエチル メチルケトン、2-(N-イソプロピル ヒドロキシエチル) アミノエチル 1-イミダゾリル ケトン、3-(N-ベンジルイソプロピル) アミノプロピオニル カプロラクタム、3-(N-ヒドロキシエチル イソプロピル) アミノプロピオニル カプロラクタム、2-(N-イソプロピル ベンジル) アミノメチル 3-(2,5-ジクロールチオフェニル) ケトン、2-(N-イソプロピル 2-ヒドロキシエチル) アミノメチル 3-(2,5-ジクロールチオフェニル) ケトン、2-(N-2-ヒドロキシエチル ベンジル) アミノメチル 3-(2,5-ジクロールチオフェニル) ケトン、2-(N-ヒ
 10 ドロキシエチル イソプロピル) アミノエチル 2-ナフチル ケトン、2-(N-ヒドロキシエチル イソプロピル) アミノメチル フェニル ケトン、3-(N-ヒドロキシエチル イソプロピル) アミノプロピル フェニル ケトン、2-(N-ヒドロキシエチル メチル) アミノエチル 2-ピラジル ケトン、2-(N-エチル ベンジル) アミノエチル 4-ピリジル
 ケトン、2-(N-t-ブチル ベンジル) アミノエチル 4-ピリジル ケトン、2-(N-2-フリル ピペラジノ) エチル 4-フルオロフェニル ケトン、2-(N-イソプロピル ベンジル) アミノエチル 4-フルオロフェニル ケトン、2-(N-2ベンジル イソプロピル) エ
 チル 2-ピラジル ケトン、2-(N-2ヒドロキシエチル t-ブチル) アミノエチル 2-ピ
 20 ラジル ケトン、2-(N-ベンジル メチル) アミノエチル 2-ピラジル ケトン、ビスN ,N-(4-ピリゾイル エチル) スペルミジン、2-ヒドロキシピペリジノエチル 4-ピリジル ケトン、2-(N-ベンジル エチル) アミノエチル 2-フロレニル ケトン、2-(N-ベンジル イソプロピル) アミノエチル 5-(2,4-ジメチルチアゾリル) ケトン、2-(N-2-ヒドロキシアミノエチル) アミノエチル 5-(2,4-ジメチルチアゾリル) ケトン、2-(N-ベンジル イソプロピル) アミノエチル 3-(2,5-ジメチルフリル) ケトン、2-(N-イソプロピル ベンジル) アミノエチル 3チオフェニル ケトン、2-(N-フェネチル) アミ
 ノエチル 3-チオフェニル ケトン、2-(N-イソプロピル ベンジル) アミノエチル 1-イミダゾリル ケトン、2-(N-イソプロピル ベンジル) アミノエチル 4,5-ジメチル-2-フリル ケトン、2-(N-2-ヒドロキシエチル エチル) アミノエチル 4,5-ジメチル-2-フリル ケトン、2-(N-2-ヒドロキシエチル ベンジル) アミノエチル 4,5-ジメチル-2-フリル ケトン、2-(N-2-ヒドロキシエチル エチル) アミノエチル 2,5-ジメチル-3-
 30 チオフェニル ケトン、2-(N、Nビス-2-ヒドロキシエチル) アミノエチル 2,5-ジメチル-3-チオフェニル ケトン、2-(N-2-ヒドロキシエチルイソプロピル) アミノエチル 2,5-ジメチル-3-チオフェニル ケトン、2-(N-2-ヒドロキシエチル イソプロピル) アミノエチル 2,5-ジメチル-3-チオフェニル ケトン、2-(N-ベンジル t-ブチル) アミノエチル 3-ピリジル ケトン、2-(N-t-ブチル 2-ヒドロキシエチル) アミノエチル 3-ピリジル ケトン、2-(N-ベンジル メチル) アミノエチル 2-フリル ケトン、2-(N-2-ヒドロキシエチル ブチル) アミノエチル 2-フリル ケトン、2-(N-2-ヒドロキシエチル メチル) アミノエチル 2-フリル ケトン、2-(N-ベンジル メチル) アミノエチル 3-チオフェニル ケトン、2-(N-2-ヒドロキシ ブチル) アミノエチル 3-チオフェニル ケトン、2-(N-ベンジル t-ブチル) アミノエチル 3-チオフェニル ケトン、2-
 40 (N-ベンジル エチル) アミノエチル 5-メチル 2-フリル ケトン、2-(N-2-ヒドロキシエチル t-ブチル) アミノエチル 5-メチル 2-フリル ケトン、2-(N-ベンジル メチル) アミノエチル 5-メチル2-フリル ケトン、2-(N-ベンジル エチル) アミノエチル 2-ピリジル ケトン、2-(N-ビス2-ヒドロキシエチル) アミノエチル 2-ピリジル ケトン、2-(N-t-ブチル 2-ヒドロキシエチル) アミノエチル 2-ピリジル ケトン、2-(N-ベンジル 2-ヒドロキシエチル) アミノエチル 2-チオフェニル ケトン、2-(N-t-ブチル 2-ヒドロキシエチル) アミノエチル 2-チオフェニル ケトン、2-(N-ブチル 2-ヒドロキシエチル) アミノエチル 2-チオフェニル ケトン、2-(N-ベンジル メチル) アミノエチル 3-ピリジル ケトン、2-(N-ビス 2-ヒドロキシエチル) アミノエチル 4-ピリジル ケトン、2-(N-2-ヒドロキシエチル ブチル) アミノエチル 4-ピリ

ジル ケトン、2-(N-ブチル 2-ヒドロキシエチル)アミノエチル 2-ピリジル ケトン、2-(N-イソプロピル 2-ヒドロキシエチル)アミノエチル 3-エチル 2-ピラジル ケトン、2-(N-2-ヒドロキシエチル メチル)アミノエチル 3-チオフェニル ケトン、2-(N-2-ヒドロキシエチル ブチル)アミノエチル 5-メチル-2-フリル ケトン、2-(N-ベンジル t-ブチル)アミノエチル 2-チアゾリル ケトン、2-(N-イソプロピル 2-ヒドロキシエチル)アミノエチル 2,4-ジメチル 5-チアゾリル ケトン、2-(N-ベンジル メチル)アミノエチル 2-チアゾリル ケトン、2-(N-2-ヒドロキシエチル メチル)アミノエチル 3-ピリジル ケトン、2-(N-ビス-ヒドロキシエチル)アミノエチル 3-エチル2-ピラジル ケトン、2-(N-ベンジル エチル)アミノエチル 2-チオフェニル ケトン、2-(N-メチル ベンジル)アミノエチル 4-ピリジル ケトン、2-(N-ヒドロキシエチル ブチル)アミノエチル 4-ピリジル ケトン、2-(ヒドロキシエチル イソプロピル)アミノエチル 3-チオフェニル ケトン、2-(N-t-ブチル 2-ヒドロキシエチル)アミノエチル 4-ピリジル ケトン、2-(N-t-ブチル ベンジル)アミノエチル 5-プロモ-2-チオフェニル ケトン、および2-(N-2-ヒドロキシエチル メチル)アミノエチル 4-ピリジル ケトンからなる群から選択される化合物が挙げられる。

10

【0016】

本発明はまた、第2の態様において、上記一般式(1)~(4)のいずれかで表される化合物または上記の特定の化合物の少なくとも1種を含んでなる、カルシウム濃度調節剤、あるいは、トランスグルタミナーゼ活性阻害剤または蛋白質架橋阻害剤を提供する。

20

【0017】

本発明はさらに、第3の態様において、上記トランスグルタミナーゼ活性阻害剤または蛋白質架橋阻害剤を含む、蛋白質の架橋によって引き起こされる疾患の予防または治療用組成物を提供する。

【0018】

本発明の実施形態において、該蛋白質の架橋によって引き起こされる疾患が、アルツハイマー病、ハンチントン病、パーキンソン病、セリアック病、白内障、狂牛病、先天性葉状魚鱗症、先天性止血障害症、肝障害、自己免疫疾患および脳梗塞からなる群から選択される。

【発明の効果】

【0019】

本発明の化合物は、細胞内カルシウム濃度を調節する作用(SOCEおよびIICR)、あるいは、トランスグルタミナーゼ酵素(TG)活性を阻害する作用または蛋白質の架橋反応を阻害する作用をもつ。また、これらの化合物のなかに、後述の表1に示されるように、強いTG活性阻害作用、すなわち蛋白質架橋阻害作用、をもちながら、SOCE阻害活性がほとんどない一方でIICR阻害活性が強い、治療上有用な化合物が見出された。このような特性をもつことにより、本発明の化合物は、蛋白質の架橋異常によって引き起こされる疾患(アルツハイマー病、ハンチントン病、パーキンソン病、セリアック病、白内障、狂牛病、先天性葉状魚鱗症、先天性止血障害症、肝障害、自己免疫疾患、脳梗塞など)の予防または治療のために有用である。

30

【発明を実施するための形態】

40

【0020】

本発明は、上記一般式(1)、(2)、(3)または(4)によって表されるトランスグルタミナーゼ酵素阻害活性を有するケトン化合物またはアルコール化合物を提供し、これらの化合物は蛋白質架橋阻害作用をもつため、ある特定の蛋白質の異常架橋反応にもとづく疾患の予防または治療のために有効に使用できる。

【0021】

上記一般式において、 R_1 は、置換または未置換の、C1~C20アルキル基、アリール基、アラルキル基または複素環式基であり、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 および R_6 は、独立に、水素原子、あるいは、置換または未置換の、C1~C4アルキル基、アリール基、アラルキル基または複素環式基であり、ここで R_5 と R_6 は同時に水素原子ではなく、または R_5 と R_6 は一緒になって

50

窒素原子(N)を含む飽和もしくは不飽和の複素環式基を形成してもよく、ならびに、Xはハロゲン、 NR_5R_6 、 CHR_7R_8 、 OR_7 、 C(=O)R_7 、 COOR_7 、 CONHR_7 、 SO_2R_7 、または $\text{SR}_7\text{CH=CHR}_8$ （ここで R_5 と R_6 は上記定義のとおりであり、 R_7 と R_8 は独立に、水素原子、あるいは、置換または未置換の、 $\text{C1} \sim \text{C10}$ アルキル基、アルキルカルボニル基、アルキルオキシカルボニル基、アリール基、アラルキル基または複素環式基である。）であり、 n は1～10、好ましくは2～4、より好ましくは2、の整数である。

【0022】

上記一般式において、特に好ましい化合物は、 R_1 が、置換または未置換の、アリール基、アラルキル基または複素環式基であり、 R_2 、 R_3 および R_4 が水素原子であり、Xが $\text{-NR}_5\text{R}_6$ であって R_5 と R_6 は上記定義のとおりであり、 n が2もしくは3、好ましくは2である、一般式(2)または一般式(3)で表される化合物群である。

10

【0023】

アルキル基は、 $\text{C1} \sim \text{C20}$ 、好ましくは $\text{C1} \sim \text{C10}$ 、例えば $\text{C1} \sim \text{C4}$ アルキル、の直鎖または分枝鎖アルキル、あるいは環状アルキルである。たとえば、メチル、エチル、 n -もしくは iso -プロピル、 n -、 iso -もしくは $tert$ -ブチル、 n -ペンチル、 n -ヘキシル、シクロペンチル、シクロヘキシル、アダマンチルなどである。

【0024】

アリール基は、置換または未置換の、単環式または(縮合)多環式芳香族基であり、たとえば、置換または未置換の、フェニル、ジフェニル、ジフェニルエーテル、ベンジルフェニル、ジフェニルサルファイド、ナフチル、アントラセニルなどが挙げられる。

20

【0025】

アラルキル基は、アリールアルキル基であり、たとえば、置換または未置換の、フェニルアルキル、たとえばベンジル、フェニルエチル、フェニルプロピルなどが含まれる。

【0026】

複素環式基は、環に1もしくは2以上の異種原子(例えばN,O,Sなど)を含む環状の基であり、置換または未置換のかつ飽和または不飽和の、単環複素環式基あるいは縮合複素環式基のいずれでもよく、例えば、非限定的に、ピリジル、ピリミジル、キノリル、イソキノリル、フリル、ピラジル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリミジニル、ピリダジニル、イミダゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、トリアゾリル、チエニル、ピロリル、インドリル、カルバゾリル、インダゾリル、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピペラジニル、インドリニル、モルホリニル、ベンゾフリル、ラクトン、ラクタムなどが含まれる。

30

【0027】

ハロゲンは、フッ素原子、臭素原子、塩素原子またはヨウ素原子のいずれかである。

【0028】

置換基の例は、1もしくは複数個の、 $\text{C1} \sim \text{C10}$ アルキル(たとえば、メチル、エチル、 n -もしくは iso -プロピル、 n -、 iso -もしくは $tert$ -ブチルなど)、 $\text{C2} \sim \text{C10}$ アルケニル(たとえば、エテニル、プロペニルなど)、 $\text{C2} \sim \text{C10}$ アルキニル、ハロゲン(フッ素、臭素、塩素およびヨウ素)、 $\text{C1} \sim \text{C4}$ アルコキシ(たとえば、メトキシ、エトキシ、 n -もしくは iso -プロポキシなど)、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、 $\text{C1} \sim \text{C4}$ アルキルチオ(たとえば、メチルチオ、エチルチオなど)、 $\text{C1} \sim \text{C4}$ アルキルスルホニル(たとえば、メシル、エチルスルホニルなど)、スルファモイル、カルボキシ、 $\text{C1} \sim \text{C4}$ アルコキシカルボニル(たとえば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなど)、 $\text{C1} \sim \text{C4}$ アルキルカルボニルオキシ(たとえば、アセトキシ、エチルカルボニルオキシなど)、ヒドロキシ、メルカプト、アルキルチオ、アミド、アセタミド、アミノ、モノ-もしくはジ- $\text{C1} \sim \text{C4}$ アルキルアミノ(たとえば、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノなど)、ヒドロキシアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、イソシアナト、チオシアナト、シクロアルキル(たとえば、シクロヘキシル、シクロペンチルなど)、上記定義の複素環式基などを含むが、トランスグルタミナーゼ阻害活性を付与するがぎり、これらの置換基に限定されな

40

50

いものとする。

【0029】

具体的には、本発明の化合物を、非限定的に以下に例示する。

【0030】

アクリロイルベンゼン、4-メチル-1-アクリロイルベンゼン、4-フルオロ-1-アクリロイルベンゼン、1-ブromo-6-アクリロイルナフタレン、1-アクリロイルナフタレン、2-アクリロイルナフタレン、アクリロイルアントラセン、2-クロロエチル2-ナフチルケトン、2-クロロエチル2-アントラニルケトン、1-(3-クロロプロピオニル)-4-フルオロベンゼン、1-(3-クロロプロピオニル)-4-ブromoベンゼン、メタアクリロイルベンゼン、メタアクリロイルナフタレン、シンナモイルベンゼン、シンナモイルナフタレン、p-メタアクリロイルトルエン、1-メタアクリロイル-4-フルオロベンゼン、1-アクリロイル-4-ブromoベンゼン、2-ブromo-4,5-ジオキシメチレン-1-アクリロイルベンゼン、4-ブromo-2-メトキシ-1-アクリロイルベンゼン、4-ブromo-1-メタアクリロイルベンゼン、2-ブromo-4,5-ジオキシメチレン-1-メタアクリロイルベンゼン、2,5-ジメチル-1-メタアクリロイルベンゼン、2,5-ジメチル-1-アクリロイルベンゼン、1-メチル-6-メタアクリロイルナフタレン、1-メチル-6-アクリロイルナフタレン、メタアクリロイルベンゼン、チグロイルベンゼン、クロトノイルベンゼン、1-メチル-4-クロトノイルベンゼン、1-メトキシ-4-クロトノイルベンゼン、1-メトキシ-4-クロトノイルナフタレン、1-メトキシ-4-アクリロイルベンゼン、1-メトキシ-4-チグロイルベンゼン、4-クロロブチリルベンゼン、1-エチル-4-アクリロイルベンゼン、2,4-ジメチル-1-アクリロイルベンゼン、クロロアセチルベンゼン、3,4-ジメチル-1-アクリロイルベンゼン、2,6-ジメチル-4-t-ブチル-1-アクリロイルベンゼン、3,4-ジメトキシ-1-アクリロイルベンゼン、1-アクリロイルジベンジル、1-アクリロイルジフェニルエーテル、2-メチル-6-アクリロイルナフタレン、1-フルオロ-6-アクリロイルナフタレン、1-クロロ-6-アクリロイルナフタレン、1-ブromo-6-アクリロイルナフタレン、アクリロイルジナフチルエーテル、アクリロイルジフェニルサルファイド、4-クロロ-1-アクリロイルベンゼン、4-アクリロイルピリジン、1-ブromo-4-アクリロイルベンゼン、アクリロイルジフェニルメタン、3-メトキシアクリロイルベンゼン、1-アクリロイルナフタレン、アリル 2-ナフチル ケトン、アリル 1-ナフチル ケトン、2-フリル ビニル ケトンおよびビニル4-メトキシフェニルカルビノールなどが挙げられる。

10

20

30

40

【0031】

上記化合物のなかで、とりわけ一般式(1)で表される化合物のなかにトランスグルタミナーゼ酵素阻害活性が高い化合物が含まれている。そのような化合物の多くがアクリロイル(-CO-CH=CH₂)基を有する、かつ、置換または未置換の、フェニル、ナフタレン、ジフェニルメタンなどの芳香族基を有する化合物である。このような化合物は、たとえば、アクリロイルベンゼン、3,4-ジメチル-1-アクリロイルベンゼン、1-ブromo-4-アクリロイルベンゼン、4-クロロ-1-アクリロイルベンゼン、1-クロロ-6-アクリロイルナフタレン、1-フルオロ-6-アクリロイルナフタレン、アクリロイルジフェニルメタン、2-ブromo-4,5-ジオキシメチレン-1-アクリロイルベンゼンなどである。また、一般式(2)で表される上記化合物のなかで、比較的トランスグルタミナーゼ酵素阻害活性が高い化合物は、たとえば、2-クロロエチル2-ナフチルケトン、2-クロロエチル2-アントラニルケトン、1-(3-クロロプロピオニル)-4-フルオロベンゼンなどである。

【0032】

あるいは、本発明の上記化合物の別の例として、一般式(2)(特に、Xが-NR₅R₆またはハロゲンであり、かつnが2または3、好ましくは2である。)および一般式(3)で表される下記の化合物が挙げられる。

【0033】

2-(N-イソプロピル ベンジル)アミノエチル 3-ピリジル ケトン、2-(N-メルカプトエチル)アミノエチル 4-フェノキシフェニル ケトン、2-(N-t-ブチル ヒドロキシエチル)アミノエチル 2-フリルケトン、2-ヒドロキシメチルピラジニルエチル 2-チオフェニル ケトン、2-(2-メルカプトフェニル)アミノエチル チオフェニル ケトン、2-

50

(N-ヒドロキシエチルイソプロピル)アミノエチル 4-ピリジル ケトン、2-(ヒドロキシエチルイソプロピル)アミノエチル3-チオフェニルケトン、2-(N-(イソプロピル ベンジル)アミノエチル 4-ベンジルフェニルケトン、2-(N-イソプロピル ベンジル)アミノエチル 4-メチルフェニルケトン、2-(N-イソプロピル ベンジル)アミノエチル 2-ナフチル ケトン、2-(N-イソプロピル ベンジル)アミノエチル 2-ナフチル ケトン、2-(イソプロピルベンジル)アミノエチル フェニル ケトン、2-N-ジフェニルアミノエチル ナフチル ケトン、2-(N-メチルベンジル)アミノエチル ナフチル ケトン、2-(N-イソプロピル ベンジル)アミノエチル 4-メトキシフェニル ケトン、2-(N-イソプロピル ベンジル)アミノエチル 2-ピリジル ケトン、2-(N-メチル ベンジル)アミノエチル 1-ナフチル ケトン、2-(N-メチル ベンジル)アミノエチル 5-メチル2-ナフチル ケトン、2-(N-ジフェニル)アミノエチル 5-メチル2- ナフチル ケトン、2-ピペリジノエチル 5-メチル 2- ナフチル ケトン、1-(N-ベンジルイソプロピル)アミノエチル 1-ナフチル ケトン、N-メチルピペラジニルプロピル1-チオフェニルケトン、2-(N-イソプロピル ベンジル)アミノエチル5-クロル 2-ナフチル ケトン、2-(N-イソプロピル ベンジル)アミノエチル 4-フェノキシフェニル ケトン、2-(N-イソプロピル ベンジル)アミノエチル 4-ベンジルフェニル ケトン、N,N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノエチル2-ピラジルケトン、2-(N-メチルベンジル)アミノエチル 4-ベンジルフェニル ケトン、2-(N-t-ブチル ベンジル)アミノエチル 4-ベンジルフェニル ケトン、2-(N-イソプロピル ベンジル)アミノエチル 4ピリジル ケトン、2-(N-ブチル 2-ヒドロキシエチル)アミノエチル 2-ピラジニル ケトン、2-(N-イソプロピル ベンジル)アミノエチル 2-フリル ケトン、2-(N-イソプロピル ベンジル)アミノエチル 2-ピロール ケトン、2-(N-エチル ベンジル)アミノエチル 2-ピラジニル ケトン、2-(N-イミダゾリル エチル)アミノエチル 4-フェノキシフェニルケトン、2-(N-ヒドロキシエチル ブチル)アミノエチル 4-フェノキシフェニル ケトン、2-(N-フロイル ピペラジル)アミノエチル 4-フェノキシフェニル ケトン、2-(N-フロイルピペラジル)アミノエチル 4-フェノキシフェニル ケトン、2-(N-イソプロピルベンジル)アミノエチル 2-ピラジル ケトン、2-(N-アミノブチル)アミノエチル 2-ナフチル ケトン、2-(N-アミノプロピル アミノブチル)アミノエチル 2-ナフチル ケトン、2-(N-イソプロピル ベンジル)アミノエチル 2-チアゾリル ケトン、2-(N-t-ブチル ベンジル)アミノエチル 2-フリルケトン、2-(N-t-ブチル ヒドロキシエチル)アミノエチル 2-チアゾリルケトン、2-(N-t-ブチルヒドロキシエチル)アミノエチル 2-フリルケトン、2-(N-ヒドロキシエチル ベンジル)アミノエチル 2-フリルケトン、2-(N-メチル ベンジル)アミノエチル 2-チオフェニルケトン、2-(N-メチル ヒドロキシエチル)アミノエチル 2-チオフェニルケトン、2-(N-ベンジル ヒドロキシエチル)アミノエチル 2-ピラルジノ ケトン、2-(N-ビスヒドロキシエチル)アミノエチル 2-フリル ケトン、2-(N-フェニル ヒドロキシエチル)アミノエチル フェニル ケトン、2-(N-フェニル ヒドロキシエチル)アミノエチル 2-フリル ケトン、2-(N-フェニルル ヒドロキシエチル)アミノエチル 4-ピリジル ケトン、2-(N-ベンジル ヒドロキシエチル)アミノエチル 4-ピリジル ケトン、2-(N-ベンジル ヒドロキシエチル)アミノエチル 5-メチル-2-フリル ケトン、2-(N-ジベンジル)アミノエチル 5-メチル-2-フリル ケトン、2-(N-メチル ヒドロキシエチル)アミノエチル 5-メチル 2-フリル ケトン、2-(N-メチル 1,1-ジヒドロキシメチル プロピル)アミノエチル 1-ナフチル ケトン、2-(N-ベンジル エチル)アミノエチル 2-フリルケトン、2-(N,N-ジヒドロキシエチル)アミノエチル 2-チアゾリル ケトン、2-(N-ベンジル エチル)アミノエチル 3-ピリジル ケトン、2-(N-ビスヒドロキシエチル)アミノエチル 5-メチル 2-フリル ケトン、2-(N-イソプロピル ヒドロキシエチル)アミノエチル 5-メチル 2-フリル ケトン、2-(N-ビスヒドロキシエチル)アミノエチル 2-ナフチル ケトン、2-(N-ビスヒドロキシエチル)アミノエチル 4-メトキシフェニル ケトン、2-(N-ジヒドロキシエチル)アミノエチル チオフェニル ケトン、2-(N-ビスヒドロキシエチル)アミノエチル 3-ピリジル ケトン、2-(N-イソプロピルヒド

10

20

30

40

50

ロキシエチル) アミノエチル 2-ピラジル ケトン、2-(N-ベンジル) アミノエチル 5-
 メチル 2-フリル ケトン、2-(N-ヒドロキシエチル イソプロピル) アミノエチル 2-
 フリル ケトン、2-(N-ヒドロキシエチルイソプロピル) アミノエチル 2-ピリジル、
 ケトン、2-(N-ヒドロキシエチル イソプロピル) アミノエチル 2-チアゾリル ケトン
 、1-メチル-2-(N-ヒドロキシエチル イソプロピル) アミノエチル 4-フルオロフェニ
 ルケトン、2-(N-イソプロピル ヒドロキシエチル) アミノエチル 3-ピリジル ケトン
 、2-(N-ヒドロキシエチル ベンジル) アミノ1-メチルエチル 4-フルオロフェニル ケ
 トン、2-(N-ヒドロキシエチル t-ブチル) アミノ1-メチルエチル 4-フルオロフェニル
 ケトン、2-(N-t-ブチルベンジル) アミノ-1-メチルエチル 4-フルオロフェニル ケ
 トン、2-(N-ヒドロキシエチル メチル) アミノ-1-メチルエチル 4-フルオロフェニル
 ケトン、2-(N-ベンジル 2-ヒドロキシエチル) アミノエチル 2-(N-メチルピロリル
) ケトン、2-(N-ベンジル t-ブチル) アミノエチル 2-(N-メチルピロリル) ケト
 ン、2-(N-ヒドロキシエチル イソプロピル) アミノエチル 4-フルオロフェニル ケト
 ン、2-(N-メチル 2-ヒドロキシエチル) アミノエチル 2-(N-メチルピロリル) ケト
 ン、2-(N-イソプロピル ベンジル) アミノメチル 4-フルオロフェニル ケトン、2-(
 N-イソプロピル 2-ヒドロキシエチル) アミノエチル 2-(N-メチルピロリル) ケトン
 、2-(N-イソプロピル 2-ヒドロキシエチル) アミノエチル 2-ピロリル ケトン、2-フ
 リルビニルケトン、2-(N-イソプロピル ヒドロキシエチル) アミノエチル 2-フリル
 ケトン、2-(N-ベンジル ヒドロキシエチル) アミノエチル 2-フリル ケトン、2-(N-
 ビス(ヒドロキシエチル)) アミノエチル 2-フリル ケトン、2-(N-ベンジルメチル)ア
 ミノエチル2-ピロリルケトン、2-(1-イミダゾリルエチル) アミノエチル 3-ピルジル
 ケトン、2-(N-2-ヒドロキシエチル ベンジル) アミノエチル 3-ピリジル ケトン、3-
 (N-イソプロピルヒドロキシエチル) アミノプロピル フェニル ケトン、3-(N-イソプ
 ロピルベンジル) アミノプロピル フェニル ケトン、2-(N-2-ヒドロキシエチルブチル
) アミノエチル 3-ピリジル ケトン、1-メチル-2-(N-ベンジル イソプロピル) アミ
 ノエチル 2-フルオロフェニル ケトン、2-(N-イソプロピル ベンジル) アミノエチル
 2-チオフェニル ケトン、2-(N-2-ヒドロキシエチルベンジル) アミノエチル 3-チオ
 フェニル ケトン、2-(N、N-ジフェニル) アミノエチル 2-ピリジル ケトン、2-(N-
 イソプロピル ベンジル) アミノエチル 2-(3-エチル)-ピラジル ケトン、2-(N-ヒ
 ドロキシエチルベンジル) アミノエチル 2(3-エチル)-ピラジル ケトン、2-(N-t-ブ
 チルベンジル) アミノエチル 2(3-エチル)-ピラジル ケトン、2-N-アダマンタンアミ
 ノエチルフェニルケトン、2-N-アダマンタンアミノエチル2-メチルフリルケトン、1-メ
 チル-2-(N-ベンジルイソプロピル) アミノエチル 2-フルオロフェニルケトン、2-(N-t-
 ブチルベンジル) アミノエチル 2-チオフェニル ケトン、2-(N-イソプロピルヒドロキ
 シエチル) アミノエチル 2-チオフェニル ケトン、2-(N-イソプロピル ベンジル) ア
 ミノエチル 1-メチル 2-ピリジル ケトン、1-(N-ベンジルイソプロピル) アミノメチ
 ル 4-フルオロフェニルケトン、2-(N-ヒドロキシエチルイソプロピル) アミノエチル
 メチル
 ケトン、2-(N-ベンジルイソプロピル) アミノエチル メチルケトン、2-(N-イソプロピ
 ルヒドロキシエチル) アミノエチル 1-イミダゾリル ケトン、3-(N-ベンジルイソプロ
 ピル) アミノプロピオニル カプロラクタム、3-(N-ヒドロキシエチル イソプロピル)
 アミノプロピオニル カプロラクタム、2-(N-イソプロピル ベンジル) アミノメチル
 3-(2,5-ジクロルチオフェニル) ケトン、2-(N-イソプロピル 2-ヒドロキシエチル) ア
 ミノメチル 3-(2,5-ジクロルチオフェニル) ケトン、2-(N-2-ヒドロキシエチル ベ
 ンジル) アミノメチル 3-(2,5-ジクロルチオフェニル) ケトン、2-(N-ヒドロキシエチル
 イソプロピル) アミノエチル 2-ナフチル ケトン、2-(N-ヒドロキシエチル イソプ
 ロピル) アミノメチル フェニル ケトン、3-(N-ヒドロキシエチル イソプロピル) ア
 ミノプロピル フェニル ケトン、2-(N-ヒドロキシエチル メチル) アミノエチル 2-
 ピラジル ケトン、2-(N-エチル ベンジル) アミノエチル 4-ピリジル ケトン、2-(
 N-t-ブチル ベンジル) アミノエチル 4-ピリジル ケトン、2-(N-2-フリル ピペラジ

10

20

30

40

50

ノ) エチル 4-フルオロフェニル ケトン、2-(N-イソプロピル ベンジル) アミノエチル 4-フルオロフェニル ケトン、2-(N-2ベンジル イソプロピル) エチル 2-ピラジル ケトン、2-(N-2ヒドロキシエチル t-ブチル) アミノエチル 2-ピラジル ケトン、2-(N-ベンジル メチル) アミノエチル 2-ピラジル ケトン、ビスN,N-(4-ピリゾイル エチル) スペルミジン、2-ヒドロキシピペリジノエチル 4-ピリジル ケトン、2-(N-ベンジル エチル) アミノエチル 2-フロレニル ケトン、2-(N-ベンジル イソプロピル) アミノエチル 5-(2,4-ジメチルチアゾリル) ケトン、2-(N-2-ヒドロキシアミノエチル) アミノエチル 5-(2,4-ジメチルチアゾリル) ケトン、2-(N-ベンジル イソプロピル) アミノエチル 3-(2,5-ジメチルフリル) ケトン、2-(N-イソプロピル ベンジル) アミノエチル 3チオフェニル ケトン、2-(N-フェネチル) アミノエチル 3-チオフェニル ケトン、2-(N-イソプロピル ベンジル) アミノエチル 1-イミダゾリル ケトン、2-(N-イソプロピル ベンジル) アミノエチル 4,5-ジメチル-2-フリル ケトン、2-(N-2-ヒドロキシエチル エチル) アミノエチル 4,5-ジメチル-2-フリル ケトン、2-(N-2-ヒドロキシエチル ベンジル) アミノエチル 4,5-ジメチル-2-フリル ケトン、2-(N-2-ヒドロキシエチルエチル) アミノエチル 2,5-ジメチル-3-チオフェニル ケトン、2-(N,Nビス-2-ヒドロキシエチル) アミノエチル 2,5-ジメチル-3-チオフェニル ケトン、2-(N-2-ヒドロキシエチルイソプロピル) アミノエチル 2,5-ジメチル-3-チオフェニル ケトン、2-(N-2-ヒドロキシエチルイソプロピル) アミノエチル 2,5-ジメチル-3-チオフェニル ケトン、2-(N-ベンジル t-ブチル) アミノエチル 3-ピリジル ケトン、2-(N-t-ブチル 2-ヒドロキシエチル) アミノエチル 3-ピリジル ケトン、2-(N-ベンジル メチル) アミノエチル 2-フリル ケトン、2-(N-2-ヒドロキシエチル ブチル) アミノエチル 2-フリル ケトン、2-(N-2-ヒドロキシエチル メチル) アミノエチル 2-フリル ケトン、2-(N-ベンジル メチル) アミノエチル 3-チオフェニル ケトン、2-(N-2-ヒドロキシ ブチル) アミノエチル 3-チオフェニル ケトン、2-(N-ベンジル t-ブチル) アミノエチル 3-チオフェニル ケトン、2-(N-ベンジル エチル) アミノエチル 5-メチル 2-フリル ケトン、2-(N-2-ヒドロキシエチルt-ブチル) アミノエチル 5-メチル 2-フリル ケトン、2-(N-ベンジル メチル) アミノエチル 5-メチル2-フリル ケトン、2-(N-ベンジル エチル) アミノエチル 2-ピリジル ケトン、2-(N-ビス2-ヒドロキシエチル) アミノエチル 2-ピリジル ケトン、2-(N-t-ブチル 2-ヒドロキシエチル) アミノエチル 2-ピリジル ケトン、2-(N-ベンジル 2-ヒドロキシエチル) アミノエチル 2-チオフェニル ケトン、2-(N-t-ブチル 2-ヒドロキシエチル) アミノエチル 2-チオフェニル ケトン、2-(N-ブチル 2-ヒドロキシエチル) アミノエチル 2-チオフェニル ケトン、2-(N-ベンジル メチル) アミノエチル 3-ピリジル ケトン、2-(N-ビス 2-ヒドロキシエチル) アミノエチル 4-ピリジル ケトン、2-(N-2-ヒドロキシエチル ブチル) アミノエチル 4-ピリジル ケトン、2-(N-ブチル 2-ヒドロキシエチル) アミノエチル 2-ピリジル ケトン、2-(N-イソプロピル 2-ヒドロキシエチル) アミノエチル 3-エチル 2-ピラジル ケトン、2-(N-2-ヒドロキシエチル メチル) アミノエチル 3-チオフェニル ケトン、2-(N-2-ヒドロキシエチル ブチル) アミノエチル 5-メチル-2-フリル ケトン、2-(N-ベンジル t-ブチル) アミノエチル 2-チアゾリル ケトン、2-(N-イソプロピル 2-ヒドロキシエチル) アミノエチル 2、4-ジメチル 5-チアゾリル ケトン、2-(N-ベンジル メチル) アミノエチル 2-チアゾリル ケトン、2-(N-2-ヒドロキシエチル メチル) アミノエチル 3-ピリジル ケトン、2-(N-ビス-ヒドロキシエチル) アミノエチル 3-エチル2-ピラジル ケトン、2-(N-ベンジル エチル) アミノエチル 2-チオフェニル ケトン、2-(N-メチル ベンジル) アミノエチル 4-ピリジル ケトン、2-(N-ヒドロキシエチル ブチル) アミノエチル 4-ピリジル ケトン、2-(ヒドロキシエチル イソプロピル) アミノエチル 3-チオフェニル ケトン、2-(N-t-ブチル 2-ヒドロキシエチル) アミノエチル 4-ピリジル ケトン、2-(N-t-ブチル ベンジル) アミノエチル 5-プロモ-2-チオフェニル ケトン、および2-(N-2-ヒドロキシエチル メチル) アミノエチル 4-ピリジル ケトン。

10

20

30

40

50

【 0 0 3 4 】

上記化合物のなかで、より好ましい化合物は、以下のものである。

【 0 0 3 5 】

2-(N-t-ブチル2-ヒドロキシエチル)アミノエチル 4-ピリジル ケトン、2-(N-メチル
 ベンジル)アミノエチル 4-ピリジル ケトン、2-(N-イソプロピル ベンジル)アミ
 ノエチル 3-ピリジル ケトン、2-(N-メルカプトエチル)アミノエチル 4-フェノキシ
 フェニル ケトン、2-(N-t-ブチルヒドロキシエチル)アミノエチル 2-フリルケトン、
 2-ヒドロキシメチルピラジニルエチル 2-チオフェニル ケトン、2-(2-メルカプトフ
 ェニルアミノエチル チオフェニルケトン、2-(N-ヒドロキシエチル イソプロピル)ア
 ミノエチル 4-ピリジル ケトン、2-(ヒドロキシエチル イソプロピル)アミノエチル 10
 3-チオフェニルケトン、2-(N-イソプロピル ベンジル)アミノエチル 4-ベンジル フェ
 ニル ケトン、2-(N-イソプロピル ベンジル)アミノエチル 4-メチルフェニル ケ
 トン、2(N-イソプロピル ベンジル)アミノエチル 2-ナフチル ケトン、2(N-イソプ
 ロピル ベンジル)アミノエチル 2-ナフチル ケトン、2-(イソプロピル ベンジル)
 アミノエチル フェニル ケトン、2-(N-イソプロピル ベンジル)アミノエチル 2-ピ
 リジル ケトン、N-メチルピペラジニルプロピル 1-チオフェニル ケトン、2-(N-イソ
 プロピル ベンジル)アミノエチル 5-クロル-2-ナフチル ケトン、2-(N-イソプロピ
 ル ベンジル)アミノエチル 4-フェノキシフェニル ケトン、2-(N-イソプロピルベン
 ジル)アミノエチル 4-ベンジルフェニル ケトン、2-(N-メチル ベンジル)アミノエ
 チル 4-ベンジルフェニル ケトン、2-(N-t-ブチル ベンジル)アミノエチル 4-ベン
 ジルフェニル ケトン、2-(N-イソプロピル ベンジル)アミノエチル 4-ピリジル ケ
 トン、2-(N-ブチル 2-ヒドロキシエチル)アミノエチル 2-ピラジニル ケトン、2-(
 N-エチル ベンジル)アミノエチル 2-ピラジニル ケトン、2-(N-イミダゾリルエチル
)アミノエチル 4-フェノキシフェニル ケトン、2-(N-ヒドロキシエチル ブチル)ア
 ミノエチル 4-フェノキシフェニル ケトン、2-(N-フロイル ピペラジル)アミノエチ
 ル 4-フェノキシフェニル ケトン、2-(N-イソプロピル ベンジル)アミノエチル 2-
 ピラジル ケトン、2-(N-アミノブチル)アミノエチル 2-ナフチル ケトン、2-(N-イ
 ソプロピル ベンジル)アミノエチル 2-チアゾリル ケトン、2-(N-t-ブチル ベンジ
 ル)アミノエチル 2-フリル ケトン、2-(N-t-ブチル ヒドロキシエチル)アミノエチ
 ル 2-チアゾリル ケトン、2-(N-t-ブチル ヒドロキシエチル)アミノエチル 2-フリ
 ルケトン、2-(N-ヒドロキシエチル ベンジル)アミノエチル 2-フリル ケトン、2-(
 N-メチル ベンジル)アミノエチル 2-チオフェニル ケトン、2-(N-メチル ヒドロキ
 シエチル)アミノエチル 2-チオフェニル ケトン、2-(N-ベンジル ヒドロキシエチル
)アミノエチル 2-ピラルジノ ケトン、2-(N-ビス ヒドロキシエチル)アミノエチ
 ル 2-フリル ケトン、2-(N-フェニル ヒドロキシエチル)アミノエチル 4-ピリジル
 ケトン、2-(N-ベンジル ヒドロキシエチル)アミノエチル 4-ピリジル ケトン、2-
 (N-ベンジル ヒドロキシエチル)アミノエチル 5-メチル 2-フリル ケトン、2-(N-
 ジベンジル)アミノエチル 5-メチル 2-フリル ケトン、2-(N-メチル ヒドロキシ
 エチル)アミノエチル 5-メチル 2-フリル ケトン、2-(N-ベンジル エチル)アミノ
 エチル 2-フリル ケトン、2-(N,N-ジヒドロキシエチル)アミノエチル 2-チアゾリル
 ケトン、2-(N-ベンジル エチル)アミノエチル 3-ピリジル ケトン、2-(N-ビスヒ
 ドロキシエチル)アミノエチル 5-メチル 2-フリル ケトン、2-(N-イソプロピル ヒ
 ドロキシエチル)アミノエチル 5-メチル 2-フリル ケトン、2-(N-ビスヒドロキシエ
 チル)アミノエチル 2-ナフチル ケトン、2-(N-ビスヒドロキシエチル)アミノエチル
 4-メトキシフェニル ケトン、2-(N-ジヒドロキシエチル)アミノエチル チオフェニ
 ル ケトン、2-(N-ビスヒドロキシエチル)アミノエチル 3-ピリジル ケトン、2-(N-
 イソプロピル ヒドロキシエチル)アミノエチル 2-ピラジル ケトン、2-(N-ベンジル
)アミノエチル 5-メチル-2-フリル ケトン、2-(N-ヒドロキシエチル イソプロピル
)アミノエチル 2-フリル ケトン、2-(N-ヒドロキシエチル イソプロピル)アミノエ
 チル 2-ピリジル ケトン、2-(N-ヒドロキシエチル イソプロピル)アミノエチル 2- 10
 50

チアゾリル ケトン、1-メチル-2-(N-ヒドロキシエチル イソプロピル)アミノエチル
 4-フルオロフェニルケトン、2-(N-イソプロピル ヒドロキシエチル)アミノエチル
 3-ピリジル ケトン、2-(N-ヒドロキシエチル ベンジル)アミノ 1-メチルエチル 4-
 フルオロフェニル ケトン、2-(N-ヒドロキシエチル t-ブチル)アミノ1-メチルエチル
 4-フルオロフェニル ケトン、2-(N-t-ブチル ベンジル)アミノ-1-メチルエチル 4
 -フルオロフェニル ケトン、2-(N-ヒドロキシエチル メチル)アミノ-1-メチルエチル
 4-フルオロフェニル ケトン、2-(N-ベンジル 2-ヒドロキシエチル)アミノエチル
 2-(N-メチル ピロリル) ケトン、2-(N-ベンジル t-ブチル)アミノエチル 2-(N-
 メチル ピロリル) ケトン、2-(N-ヒドロキシエチル イソプロピル)アミノエチル
 4-フルオロフェニル ケトン、2-(N-メチル 2-ヒドロキシエチル)アミノエチル 2-(
 N-メチル ピロリル) ケトン、2-(N-イソプロピル ベンジル)アミノメチル 4-フル
 オロフェニル ケトン、2-フリルビニルケトン、2-(N-ビス(ヒドロキシエチル))アミ
 ノエチル 2-フリル ケトン、2-(N-2-ヒドロキシエチル ベンジル)アミノエチル 3-
 ピリジル ケトン、2-(N-2-ヒドロキシエチル ベンジル)アミノエチル 3-チオフェニ
 ル ケトン、2-(N-t-ブチル ベンジル)アミノエチル 2(3-エチル)-ピラジル ケト
 ン、1-メチル-2-(N-ベンジル イソプロピル)アミノエチル 2-フルオロフェニル ケ
 トン、2-(N-t-ブチルベンジル)アミノエチル 2-チオフェニル ケトン、2-(N-イソプ
 ロピル ヒドロキシエチル)アミノエチル 2-チオフェニル ケトン、2-(N-イソプロピ
 ル ベンジル)アミノエチル 1-メチル 2-ピリル ケトン、2-(N-ヒドロキシエチル
 イソプロピル)アミノエチル メチルケトン、2-(N-ベンジル イソプロピル)アミノエ
 チル メチルケトン、2-(N-2-ヒドロキシエチル ベンジル)アミノメチル 3-(2,5-ジ
 クロルチオフェニル)ケトン、2-(N-ヒドロキシエチル メチル)アミノエチル 2-ピラ
 ジル ケトン、2-(N-エチル ベンジル)アミノエチル 4-ピリジル ケトン、2-(N-t
 -ブチル ベンジル)アミノエチル 4-ピリジル ケトン、2-(N-イソプロピル ベンジ
 ル)アミノエチル 4-フルオロフェニル ケトン、2-(N-2ベンジル イソプロピル)エ
 チル 2-ピラジル ケトン、2-(N-2ヒドロキシエチル t-ブチル)アミノエチル 2-ピ
 ラジル ケトン、2-(N-ベンジル メチル)アミノエチル 2-ピラジル ケトン、2-(N-
 イソプロピル ベンジル)アミノエチル 3チオフェニル ケトン、2-(N-フェネチル)
 アミノエチル 3-チオフェニル ケトン、2-(N-イソプロピル ベンジル)アミノエチル
 1-イミダゾリル ケトン、2-(N-イソプロピル ベンジル)アミノエチル 4,5-ジメチ
 ル-2-フリル ケトン、2-(N-2-ヒドロキシエチル エチル)アミノエチル 4,5-ジメチ
 ル-2-フリル ケトン、2-(N-2-ヒドロキシエチル ベンジル)アミノエチル 4,5-ジメ
 チル-2-フリル ケトン、2-(N-2-ヒドロキシエチル エチル)アミノエチル 2,5-ジメ
 チル-3-チオフェニル ケトン、2-(N,N-ビス-2-ヒドロキシエチル)アミノエチル 2,5-
 ジメチル-3-チオフェニル ケトン、2-(N-2-ヒドロキシエチル イソプロピル)アミノ
 エチル 2,5-ジメチル-3-チオフェニル ケトン、2-(N-ベンジル t-ブチル)アミノエ
 チル 3-ピリジル ケトン、2-(N-t-ブチル 2-ヒドロキシエチル)アミノエチル 3-ピ
 リジル ケトン、2-(N-ベンジル メチル)アミノエチル 2-フリル ケトン、2-(N-2-
 ヒドロキシエチル ブチル)アミノエチル 2-フリル ケトン、2-(N-2-ヒドロキシエチ
 ル メチル)アミノエチル 2-フリル ケトン、2-(N-2-ヒドロキシエチル t-ブチル)
 アミノエチル 5-メチル 2-フリル ケトン、2-(N-ベンジル エチル)アミノエチル
 2-ピリジル ケトン、2-(N-t-ブチル 2-ヒドロキシエチル)アミノエチル 2-チオフェ
 ニル ケトン、2-(N-ビス 2-ヒドロキシエチル)アミノエチル 4-ピリジル ケトン、
 2-(N-2-ヒドロキシエチル ブチル)アミノエチル 5-メチル-2-フリル ケトン、2-(N
 -ベンジル t-ブチル)アミノエチル 2-チアゾリル ケトン、2-(N-メチル ベンジル
)アミノエチル 4-ピリジル ケトン、2-(N-ヒドロキシエチル ブチル)アミノエチル
 4-ピリジル ケトン、2-(ヒドロキシエチル イソプロピル)アミノエチル 3-チオフ
 エニル ケトン、2-(N-t-ブチル 2-ヒドロキシエチル)アミノエチル 4-ピリジル ケ
 トン、2-(N-t-ブチル ベンジル)アミノエチル 5-プロモ-2-チオフェニル ケトン、
 および2-(N-ベンジル エチル)アミノエチル 2-チオフェニル ケトン。

10

20

30

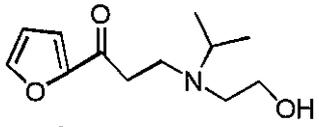
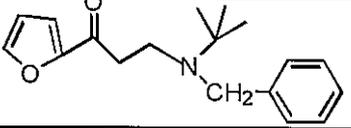
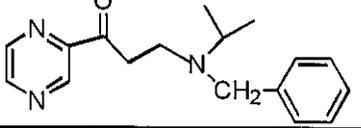
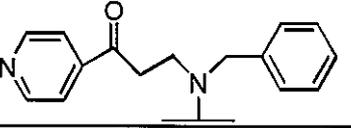
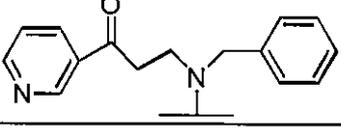
40

50

【 0 0 3 6 】

さらにまた、下記の表1に示す5つの化合物は、強いTG活性阻害作用または蛋白質架橋阻害作用をもち、かつ、SOCE抑制活性がほとんどないがIICR抑制活性が強いという特徴をもつ。

【表1】

実施例	化合物番号	構造式	SOCE IC50 (μmol)	IICR IC50 (μmol)	TG IC50 (μmol)
153	8424		100>	20	0.3
121	8385		100>	30	0.5
117	8381		100>	30	2
107	8367		100>	10<	1.3
106	8366		100>	10<	0.4

10

20

【 0 0 3 7 】

本発明の化合物は、たとえば実施例に記載されるような各種反応を利用して合成しおよび精製し、トランスグルタミナーゼ阻害活性等の生物活性を調べて最適化合物を選択することができる。

【 0 0 3 8 】

本発明に関わる化合物は、たとえばH.Dannenberget al., Zur Darstellung von 1,5-Benzindan, *Chemische Ber.* (1955) 88:1405、F. Mayer et al., Uber eine Synthese von Indanen, *Ber.* (1922) 60:2279、A. E. Vanstone et al., A Convenient Preparation of Viny Ketones, *J. Chem. Soc.(C)* (1966) 1972、F. Golemba et al., Polymers of Phenyl vinyl ketones, *Macromoleculer* (1972) 5:212、および国際公開WO 2007/136790に記載されるような方法によって製造することができる。

30

【 0 0 3 9 】

精製は、塩析、抽出、蒸発、蒸留、結晶化、シリカゲルカラムクロマトグラフィー、イオン交換クロマトグラフィー、疎水性相互作用クロマトグラフィー、サイズ排除クロマトグラフィー、HPLC、ガスクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー等のクロマトグラフィーなどの業界で一般的に使用される手法を含む。また、得られた化合物の分析は、NMR、IR、Mass、元素分析などによって行うことができる。

40

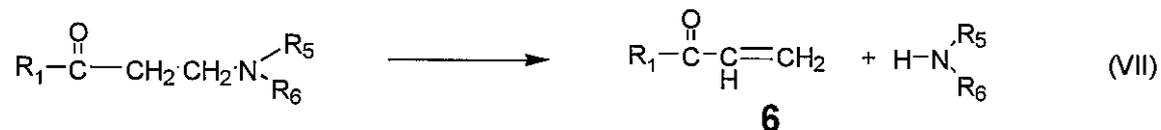
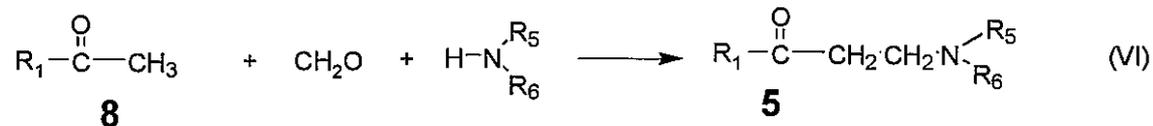
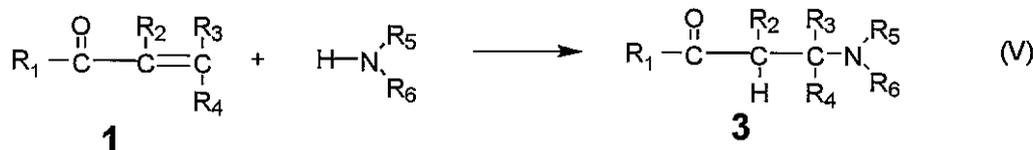
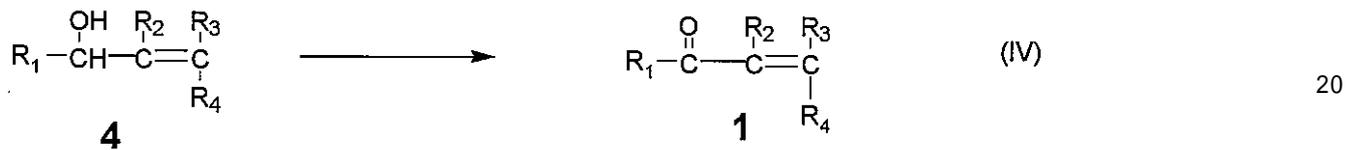
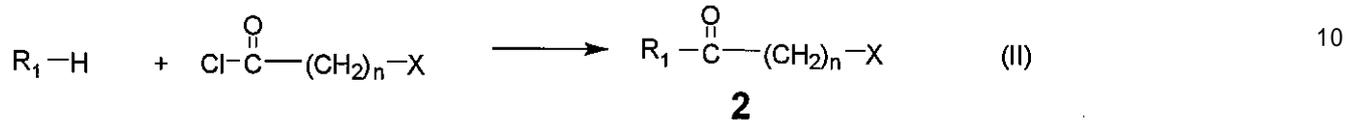
【 0 0 4 0 】

これら化合物は、次のスキームの反応式(I)~(VIII)で示されるように、フリーデルクラフト反応(I)および(II)、グリニャー反応(III)により合成することができる。グリニャー反応(III)により得られたアルコール(4)をクロム酸酸化するとケトン(1)が得られる(反応式(IV))。アクリロイル化合物であるケトン(1)とアミンをマイケル付加して化合物(3)を得ることができる(反応式(V))。ケトン(8)にパラホルムアルデヒドとアミンを作用させて化合物(5)を得ることができる(反応式(VI); Mannich Reaction(Arend M et al., *Angew.Chem Int.Ed* (1998) 37: 1044)。化合物(5)は、酸性にするとマイ

50

ケル反応の逆反応がおり化合物(6)を与える(反応式(VII))。ハロゲン化ケトン(化合物(2))(ここでX=Cl))とアミンを反応させて化合物(7)を得ることもできる(反応式(VIII))。

【化2】



【0041】

(上記式中、 $R_1 \sim R_6$ 、Xおよびnは、上記定義の意味を有する。)

本発明者らは、今回、ケトンのカルボニルと共役二重結合をもつ化合物(1)が強いトランスグルタミナーゼ活性を持つことを見出し、さらに、この化合物をアミンとマイケル付加反応させて合成される化合物(3)もまた化合物(1)と同様の活性をもつことを見出した。得られた化合物のカルシウム濃度調節作用(SOCE, IICR)およびトランスグルタミナーゼ活性阻害作用(TG)を測定して好ましい活性の化合物を合成し、好ましい $R_1 \sim R_6$ 、X、nを選択した。その結果、アセチルピリジン、アセチルフラン、アセチルピラジン等の化合物(8)を原料として得られる化合物(5)が最も好ましいTG活性をもつことが判った。またこれらの化合物のなかで、SOCE阻害活性がないかもしくは低くてIICR阻害活性が高いという特徴をもつ化合物も見出された(表1)。

【0042】

本発明の化合物は、TG活性阻害作用、すなわち蛋白質架橋阻害作用、をもつことから、アルツハイマー病、ハンチントン病、パーキンソン病、セリアック病、白内障、狂牛病、先天性葉状魚鱗症、先天性止血障害症、肝障害、自己免疫疾患、脳梗塞等の蛋白質の異常架橋反応にもとづく疾患の予防または治療のために、そのような疾患の予防薬、治療薬、または、予防もしくは治療用医薬組成物として使用できる。なお、上記例示の疾患と蛋白質の異常架橋との関係については上記背景技術に記載したとおりである。

【0043】

また、上記のとおり、本発明の化合物には、TG活性阻害作用または蛋白質架橋阻害作用に加えて、SOCE阻害活性が低い（すなわち、SOCEの機能に大きく影響を及ぼさない）一方でIICR阻害活性が高いという特性をもつ化合物も含まれる。細胞内カルシウム濃度の上昇を原因とする、例えばアルツハイマー病、血小板凝集、心臓又は脳における虚血性疾患、免疫不全症、アレルギー疾患、気管支喘息、高血圧、脳血管れん縮、種々の腎疾患、膵炎、自己免疫疾患、多発性硬化症（MS）、クローン病、シェーグレン症候群、等の疾患が知られており、例えば、IICRの機能（細胞内のカルシウムイオンプールからのカルシウムイオンの遊離を誘導する）が原因で引き起こされる疾患として心臓もしくは脳における虚血性疾患、高血圧、脳血管れん縮、アルツハイマー病等が知られている（特開2009-18498 8号公報）ため、このような疾患の治療または予防のための薬剤として本発明の化合物を使用しうる。

10

【0044】

本発明において、蛋白質の架橋とは、分子内または分子間に蛋白質鎖の新しい結合（たとえば共有結合、イオン結合、配位結合、水素結合など）ができて橋が架けられた状態をいう。

20

【0045】

また、脳内で蛋白質が異常な架橋反応が起こることによって不溶性の蛋白質または蛋白質凝集が生じる時、たとえばアルツハイマー病、ハンチントン病、パーキンソン病等の神経変性疾患が発症することが知られている。

【0046】

上記疾患における蛋白質の架橋に関わる酵素が、トランスグルタミナーゼである。したがって、この酵素の阻害剤は、上記疾患の予防または治療のために有用である。

30

【0047】

本発明において、トランスグルタミナーゼ（TGase）の酵素阻害作用は、Lorandらの方法（Lorand, L. et al. (1971) Anal Biochem. 1971 Nov 44(1):221-31）に基づいて適宜改変して酵素活性を測定することにより決定することができる。具体的には、例えば実施例に記載の方法で行うことができる。

【0048】

あるいは、アルツハイマー病、ハンチントン病、パーキンソン病等の疾患のモデル動物（たとえばマウス）に本発明の化合物を投与し、症状の軽減を観察することによって治療効果を確認することができる。モデル動物として、たとえばハンチントン病モデルマウス（J Neurol Sci, 231: 57-66 (Apr 15 2005))、アルツハイマー病モデルマウス（J. Clin. Invest., 116(3): 825-832 (2006))、パーキンソン病モデルマウス（PLoS Biol. 3(8): e303 (2005 August))等が知られている。

40

【0049】

本発明の化合物（すなわち、活性物質又は有効成分）の1つまたはそれ以上は、全身的または局所的に、経口または非経口の剤型で被験者（ヒトを含む哺乳動物、好ましくはヒト）に投与される。非経口投与には、静脈内投与、動脈内投与、筋肉内投与、皮下投与、皮内投与、腹腔内投与、直腸内投与、硬膜内投与、腔内投与、経粘膜投与、脳内、脳膜投与、眼球投与などを含む。

【0050】

投与量は、投与する化合物の種類、投与対象の年齢、性別、体重、症状、治療効果、投

50

与方法等により異なるが、通常、成人一人（体重約60kg）あたり、1回につき、例えば10 μ g~1,000mgの範囲で、1日1回から数回経口投与されるか、または成人一人（体重約60kg）あたり、1回につき、例えば1 μ g~100mgの範囲で、1日1回から数回非経口投与される。

【0051】

本発明の化合物の投与製剤は、経口投与のための内服用錠剤、丸剤、懸濁剤、溶液剤、カプセル剤、シロップ剤、エリキシル剤、顆粒剤、粉末剤など、非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤、外用液剤、軟膏剤、塗布剤、吸入剤、スプレー剤、腔内投与のためのペッサリー等を含むが、これらに限定されない。

【0052】

上記製剤には、有効成分としての本発明の化合物と組み合わせて、薬理学上許容可能な担体（賦形剤、希釈剤など）、添加剤を含有させることができる。

【0053】

賦形剤の例は、ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、デンプン等である。

【0054】

添加剤の例は、結合剤（ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等）、崩壊剤（繊維素グリコール酸カルシウム等）、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム等）、安定剤（アミノ酸類、糖類等）、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸等）等である。

【0055】

本発明の製剤は、コーティング剤（たとえば白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等）で被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆していてもよい。このような被覆によって制御放出製剤や腸溶性製剤などの形態とし得る。さらに（軟質もしくは硬質）ゼラチン等のような吸収されうる物質のカプセルも包含される。

【0056】

経口投与のための液剤においては、1つまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる希釈剤（精製水、エタノール、緩衝液、リンゲル液、またはそれらの混液等）に溶解、懸濁または乳化される。さらにこの液剤は、湿潤剤、懸濁化剤、乳化剤、安定剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、保存剤、緩衝剤等を含有していてもよい。

【0057】

非経口投与のための注射剤としては、溶液、懸濁液、乳濁液および用時溶剤に溶解または懸濁して用いる注射剤を包含する。注射剤は、1つまたはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。溶剤として、例えば注射用蒸留水、生理食塩水、植物油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、エタノールのようなアルコール類等およびそれらの組み合わせが用いられる。さらにこの注射剤は、安定剤（リジン、メチオニンなどのアミノ酸、トレハロースなどの糖）、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸、ポリソルベート80（登録商標）等）、懸濁化剤、乳化剤、無痛化剤、緩衝剤、保存剤等を含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか無菌操作法によって製造、調製される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の注射用蒸留水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

【0058】

スプレー剤は、一般的に用いられる希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を含有していてもよい。

【0059】

（実施例）

以下の実施例によって本発明をさらに具体的に説明するが、本発明の範囲は、これらの実施例によって制限されないものとする。

10

20

30

40

50

【 0 0 6 0 】

生物活性の測定：

< 貯蔵応答性カルシウム流入(SOCE, Store Operated Calcium Entry)の抑制作用の測定 >
 チャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞培養液を細胞外液のカルシウムが存在しないBSS液に置き換え、1分後に被検化合物を加え、2分後に1 μ Mのタブシカルギンを作用させて細胞内カルシウムストアを枯渇させた。9分後に外液に最終濃度2mMの塩化カルシウムを添加し、添加後の細胞内カルシウム濃度の上昇の度合いに対する該化合物の影響を評価することにより、各化合物濃度での貯蔵応答性カルシウム流入(SOCE)の抑制作用値を抑制%として決定した。

【 0 0 6 1 】

< IP3誘導カルシウム放出(IICR, IP3 Induced Calcium Release)の抑制作用の測定 >

CHO細胞培養液を細胞外液のカルシウムが存在するBSS液に置き換え、1分後に被検化合物を加え、2分後に10 μ MのATPを添加し、添加後の細胞内カルシウム濃度の上昇の度合いに対する各化合物の影響を評価することにより、各化合物濃度でのIP3誘導カルシウム流入(IICR)の抑制作用値を抑制%として決定した。

【 0 0 6 2 】

< TG(Trans Glutaminase)阻害活性の測定 >

TG酵素の阻害は、Lorandらの方法(Lorand, L. et al. (1971) Anal Biochem. 44(1):221-231)に基づいて、それを適宜改変して酵素活性を測定することにより決定した。

【 0 0 6 3 】

96ウェルプレート(Nunc、96 Well Black Plate with Clear Bottom)に、0.1mlの酵素反応溶液(100 mM HEPES-NaOH, pH 7.5, 1 mM CaCl₂, 20 μ M monodansyl cadaverine, 0.05 mg/ml N,N-dimethylcasein, 5 μ g/ml TGase)と、被検化合物の濃度が0.3, 1.0, 3.0, 10, 30 μ Mになるように加えて泡立たぬよう十分混合し、蛍光ドラッグスクリーニングシステムFDSS 3000(浜松ホトニクス)にセットし、単位時間あたりの340nmの蛍光波長の変化を測定することによって該化合物によるTGaseの阻害活性を算出した。コントロールとして被検化合物の代わりにDMSO(ジメチルスルホキシド)を1 μ l添加したときの蛍光変化を100として、被検化合物によりTGase活性が半分になったときの値をTG 50として表した。

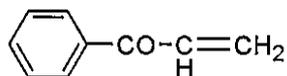
【 0 0 6 4 】

TG値、SOCE値およびIICR値の後のカッコ内は被検化合物の濃度を示す。また、下記の実施例の表題化合物の後の数字は、発明者が恣意的に名づけた化合物番号を表す。

【 0 0 6 5 】

[実施例 1] アクリロイルベンゼン 8184

【 化 3 】



【 0 0 6 6 】

ベンゼン1 mL、アクリロイルクロリド0.4 mL、塩化アルミニウム0.33gをジクロロメタン4 mL中0 で2時間攪拌した。反応後1規定塩酸を加えジクロロメタン5 mLを加え、有機層を濃縮し残渣をシリカゲルカラムにかけて表題化合物120mgを得た。

【 0 0 6 7 】

NMR(CDCl₃) 5.85(d, 1H), 6.45(d, 1H), 7.2-8.9(m, 6H)

TG 46(1 μ mol) 16.8(3 μ mol) 4.8(10 μ mol) 5.9(30 μ mol)

【 0 0 6 8 】

[実施例 2] 4-メチル-1-アクリロイルベンゼン 8185

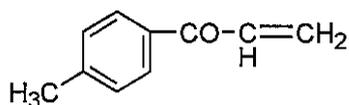
10

20

30

40

【化4】



【0069】

トルエン0.3 mL、アクリロイルクロリド0.23g、塩化アルミニウム0.33gより実施例1と同様に処理し表題化合物90mgを得た。

【0070】

NMR(CDCl₃) 2.85(s, 3H), 5.85(d, 1H), 6.45(d, 1H), 7.0-7.9(m, 5H)

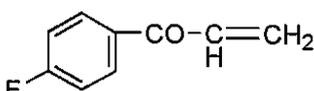
TG 72.8(1 μmol) 39.9(3 μmol) 18(10 μmol) 5.0(30 μmol)

10

【0071】

[実施例3] 4-フルオロ-1-アクリロイルベンゼン 8186

【化5】



【0072】

フルオロベンゼン0.5mL、アクリロイルクロリド0.23g、塩化アルミニウム0.33gを実施例1と同様に処理し表題化合物90mgを得た。

20

【0073】

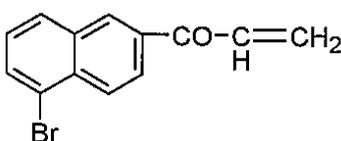
NMR(CDCl₃) 6.05(m, 1H), 6.45(d, 1H), 7.0-8.0(m, 5H)

TG 72.8(1 μmol) 39.9(3 μmol) 18(10 μmol) 5.0(30 μmol)

【0074】

[実施例4] 1-ブロモ-6-アクリロイルナフタレン 8187

【化6】



30

【0075】

1-ブロモナフタレン0.42g、アクリロイルクロリド0.31g、塩化アルミニウム0.27gを実施例1と同様に処理し表題化合物22mgを得た。

【0076】

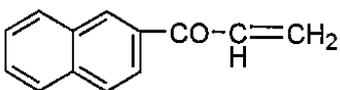
NMR(CDCl₃) 5.95(m, 1H), 6.52 (d, 1H), 7.35-8.20(m, 5H)

TG 90.5(1 μmol) 78.17(3 μmol) 60.7(10 μmol) 24.4(30 μmol)

【0077】

[実施例5] 2-アクリロイルナフタレン 8213

【化7】



40

【0078】

ナフタレン0.128 g、アクリロイルクロリド0.11 g、塩化アルミニウム0.15 gを実施例1と同様に処理し表題化合物75mgを得た。

【0079】

NMR(CDCl₃) 6.00(m, 1H), 6.5 (d, 1H), 7.35-8.00(m, 8H)

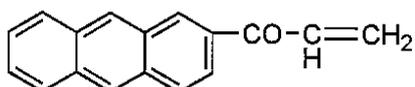
TG 44.1(3 μmol) 11.3(10 μmol) 0.4(30 μmol)

【0080】

50

[実施例 6] 2-アクリロイルアントラセン 8189

【化 8】



【 0 0 8 1】

アントラセン0.156g、アクリロイルクロリド0.11g、塩化アルミニウム0.15 gを実施例 1と同様に処理し表題化合物56mgを得た。

【 0 0 8 2】

NMR(CDC_l₃) 5.95(m, 1H), 6.45 (d.1H), 7.00-7.80(m,10H)

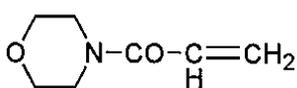
10

TG 90.3(3 μmol) 78.7(10 μmol) 68.0(30 μmol)

【 0 0 8 3】

[実施例 7] 1-アクリロイルモルホリン 8171

【化 9】



【 0 0 8 4】

市販品

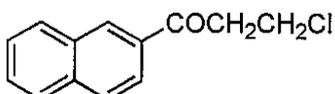
TG 81.3(1 μmol) 79.0(3 μmol)

20

【 0 0 8 5】

[実施例 8] 2-クロロエチル2-ナフチルケトン 8175

【化 10】



【 0 0 8 6】

2-クロロエチルプロピオニルクロリド2.78g、ナフタレン2.56g、塩化アルミニウム3.2gをニトロベンゼン9mL中0 で反応させ、塩酸処理し表題化合物1.5gを得た。

【 0 0 8 7】

30

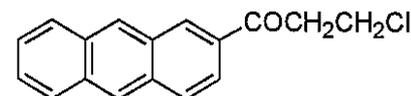
NMR(CDC_l₃) 3.60(m, 2H), 3.95 (m.2H), 6.70-8.20(m,7H)

TG 59.1(3 μmol) 39.2(10 μmol) 0.1(30 μmol)

【 0 0 8 8】

[実施例 9] 2-クロロエチル2-アントラニルケトン 8176

【化 11】



【 0 0 8 9】

2-クロロエチルプロピオニルクロリド0.63g、アントラセン0.89 g、塩化アルミニウム0.8gをニトロベンゼン2.3mL中0 で反応させ、塩酸処理し表題化合物1.5gを得た。NMR(CDC_l₃) 3.50(m, 2H), 4.4 (m.2H), 7.20-8.10(m,9H)

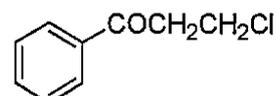
40

TG 59.1(3 μmol) 39.2(10 μmol) 0.1(30 μmol)

【 0 0 9 0】

[実施例 10] 3-クロロプロピオフェノン 8177

【化 12】



【 0 0 9 1】

50

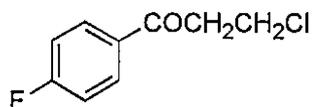
市販品

TG 100(3 μ mol) 100(10 μ mol) 96.9(30 μ mol)

【0092】

[実施例11] 1-(3-クロロプロピオニル)-4-フルオロベンゼン 8178

【化13】



【0093】

10

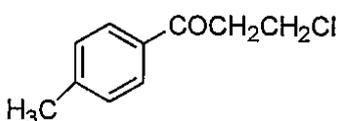
2-クロロエチルプロピオニルクロリド0.63g、フルオロベンゼン0.48 g、塩化アルミニウム0.8gをニトロベンゼン2.3mL中0 で反応させ、塩酸処理し表題化合物0.2gを得た。NMR(CDCl₃) 3.5(m, 2H), 4.3 (m, 2H), 7.2-8.1(m, 4H)

TG 49.6(3 μ mol) 22.4(10 μ mol) 5.6(30 μ mol)

【0094】

[実施例12] 1-(3-クロロプロピオニル)-4-メチルベンゼン 8179

【化14】



20

【0095】

2-クロロエチルプロピオニルクロリド0.63g、トルエン0.885g、アルミニウムクロリド0.8gをニトロベンゼン 1 mL中0 で反応させ、塩酸処理し表題化合物0.25gを得た。

【0096】

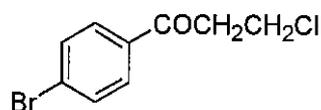
NMR(CDCl₃) 2.1(s, 3H) 3.5(m, 2H), 4.1 (m, 2H), 6.8-8.2(m, 4H)TG 89.5(3 μ mol) 50.7(10 μ mol) 3.7(30 μ mol)

【0097】

[実施例13] 3-クロロプロピオ 4-ブロモフェノン 8180

【化15】

30



【0098】

2-クロロエチルプロピオニルクロリド0.63g、プロモベンゼン0.46 gアルミニウムクロリド0.8gをニトロベンゼン 1 mL中0 で反応させ、塩酸処理し表題化合物0.25gを得た。NMR(CDCl₃) 3.55(m, 2H), 4.15 (m, 2H), 6.82-8.24(m, 4H)

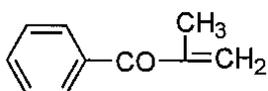
TG 90.2(3 μ mol) 52.5(10 μ mol) 7.8(30 μ mol)

【0099】

[実施例14] メタアクリロイルベンゼン 8192

【化16】

40



【0100】

ベンゼン 1 mL、メタアクリロイルクロリド0.156 mg、塩化アルミニウム199 mgを二硫化炭素2mL中0 から室温で2時間反応させ実施例1と同様に処理し表題化合物106mgを得た。

【0101】

50

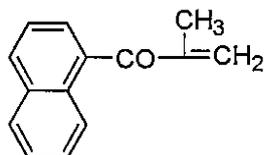
NMR(CDCI₃) 2.16(m,3H), 5.62(m, 1H), 6.20 (d,1H), 7.2-7.7(m,5H)

TG 95.2(3 μmol) 98.4(10 μmol) 88.7(30 μmol)

【 0 1 0 2 】

[実施例 1 5] メタアクリロイルナフタレン 8193

【 化 1 7 】



10

【 0 1 0 3 】

ナフタレン128 mg、メタアクリロイルクロリド0.156 mg、塩化アルミニウム199 mgを二硫化炭素2mL中0 から室温で2時間反応させ実施例 1 と同様に処理し表題化合物65mgを得た。

【 0 1 0 4 】

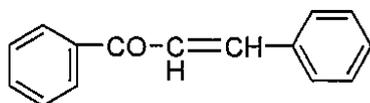
NMR(CDCI₃) 1.95(m,3H), 5.65(m, 1H), 6.20 (d,1H), 7.3-8.0(m,7H)

TG 88.3(3 μmol) 93.0(10 μmol) 86.7(30 μmol)

【 0 1 0 5 】

[実施例 1 6] シンナモイルベンゼン 8194

【 化 1 8 】



20

【 0 1 0 6 】

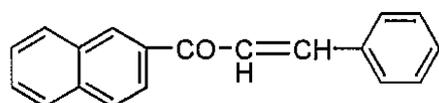
ベンゼン 1mL、シンナモイルクロリド0.160 mg、塩化アルミニウム150 mgを二硫化炭素5mL中0 から室温で2時間反応させ実施例 1 と同様に処理し表題化合物35mgを得た。NMR(CDCI₃) 6.45(d, 1H), 6.60 (d,1H), 7.4-8.0(m,10H)

TG 95.4(3 μmol) 95.4(10 μmol) 90.7(30 μmol)

【 0 1 0 7 】

[実施例 1 7] 2-(シンナモイル)-ナフタレン 9195

【 化 1 9 】



30

【 0 1 0 8 】

ナフタレン128 mg、シンナモイルクロリド0.160 mg、塩化アルミニウム150 mgを二硫化炭素5mL中0 から室温で2時間反応させ実施例 1 と同様に処理し表題化合物35mgを得た。

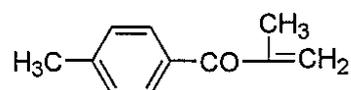
NMR(CDCI₃) 6.65(s, 1H), 6.68 (a1H) 7.4-8.0(m,12H)

TG 96.0(3 μmol) 95.9(10 μmol) 86.3(30 μmol)

【 0 1 0 9 】

[実施例 1 8] p-メタアクリロイルトルエン 8197

【 化 2 0 】



40

【 0 1 1 0 】

トルエン 1mL、シンナモイルクロリド100 mg、塩化アルミニウム150 mgを二硫化炭素5mL中0 から室温で2時間反応させ実施例 1 と同様に処理し表題化合物35mgを得た。NMR(CDCI₃) 2.05(s,3H), 5.50(s,1H), 5.84 (s,1H), 7.20-7.95(m,4H)

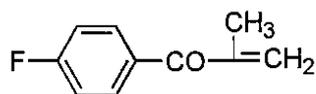
TG 100(3 μmol) 98.5(10 μmol) 86.7(30 μmol)

50

【 0 1 1 1 】

[実施例 1 9] 1-メタアクリロイル-4-フルオロベンゼン 8198

【 化 2 1 】



【 0 1 1 2 】

フルオロベンゼン 1 mL、シンナモイルクロリド 100 mg、塩化アルミニウム 150 mg を二硫化炭素 5 mL 中 0 から室温で 2 時間反応させ実施例 1 と同様に処理し表題化合物 52 mg を得た。

10

【 0 1 1 3 】

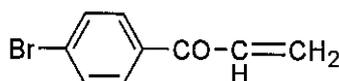
NMR(CDCI₃) 6.65(s, 1H), 6.68 (a1H), 7.4-8.0(m, 12H)

TG 99.1(3 μmol) 100(10 μmol) 100(30 μmol)

【 0 1 1 4 】

[実施例 2 0] 1-アクリロイル-4-ブロモベンゼン 8266

【 化 2 2 】



【 0 1 1 5 】

ブロモベンゼン 0.5 mL、アクリロイルクロリド 110 mg、塩化アルミニウム 160 mg をジクロロメタン 1.5 mL 中 0 から室温で 4 時間反応させ実施例 1 と同様に処理し表題化合物 1207.0 mg を得た。

20

【 0 1 1 6 】

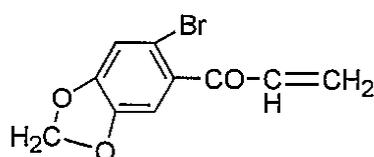
NMR(CDCI₃) 7.00-7.95(m, 7H)

TG 32.2(3 μmol) 31.0(10 μmol) 6.6(30 μmol)

【 0 1 1 7 】

[実施例 2 1] 2-ブロモ-4,5-ジオキシメチレン-1-アクリロイルベンゼン 8200

【 化 2 3 】



30

【 0 1 1 8 】

ブロモベンゼン 0.5 mL、アクリロイルクロリド 110 mg、塩化アルミニウム 160 mg をジクロロメタン 1.5 mL 中 0 から室温で 4 時間反応させ実施例 1 と同様に処理し表題化合物 1207 mg を得た。

【 0 1 1 9 】

NMR(CDCI₃) 7.00-7.95 (m, 7H)

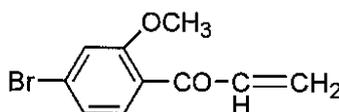
TG 32.2(3 μmol) 31.0(10 μmol) 6.6(30 μmol)

40

【 0 1 2 0 】

[実施例 2 2] 4-ブロモ-2-メトキシ-1-アクリロイルベンゼン 8203

【 化 2 4 】



【 0 1 2 1 】

3-メトキシブロモベンゼン 0.5 mL、アクリロイルクロリド 110 mg、塩化アルミニウム 160

50

mgをジクロロメタン1.5mL中0 から室温で4時間反応させ実施例1と同様に処理し表題化合物8.0mgを得た。

【0122】

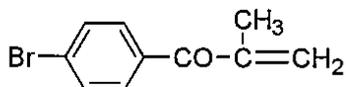
NMR(CDC₃) 3.7(s,3H), 5.8(m,1H), 6.3(m,1H), 6.8-7.5(m,4H)

TG 81.2(3 μmol) 73.6(10 μmol) 57.0(30 μmol)

【0123】

[実施例23] 4-ブロモ-1-メタアクリロイルベンゼン 8205

【化25】



10

【0124】

ブロモベンゼン0.5mL、メタアクリロイルクロリド110 mg、塩化アルミニウム150 mgをジクロロメタン1.5mL中-20 から室温で4時間反応させ実施例1と同様に処理し表題化合物1207mgを得た。

【0125】

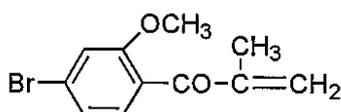
NMR(CDC₃) 2.0(m,3H), 5.57(s,1H), 6.25(m,1H), 7.2-7.5(m,5H)

TG 90.0(3 μmol) 99(10 μmol) 100(30 μmol)

【0126】

[実施例24] 4-ブロモ-2-メトキシ-1-メタアクリロイルベンゼン 8206

【化26】



20

【0127】

3-メトキシブロモベンゼン 238 mg、メタアクリロイルクロリド110 mg、塩化アルミニウム160 mgをジクロロメタン1.5mL中0 から室温で4時間反応させ実施例1と同様に処理し表題化合物120mgを得た。

【0128】

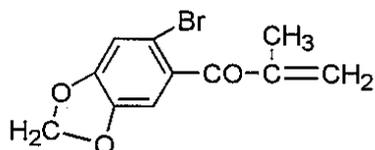
NMR(CDC₃) 3.8(m,3H), 5.62(m,1H), 5.93(m,1H), 6.8-7.4(m,3H)

TG 86(3 μmol) 97(10 μmol) 100(30 μmol)

【0129】

[実施例25] 2-ブロモ-4,5-ジオキシメチレン-1-メタアクリロイルベンゼン 8207

【化27】



40

【0130】

3,4-ジメトキシメチレンブロモベンゼン 201mg、メタアクリロイルクロリド110 mg、塩化アルミニウム160 mgをジクロロメタン1.5mL中0 から室温で4時間反応させ実施例1と同様に処理し表題化合物110. mgを得た。

【0131】

NMR(CDC₃) 2.15(m,3H), 5.62(m,1H), 5.8 (m,2H), 5.9(m1H), 6.2(m,1H), 6.7-7.4(m,2H)

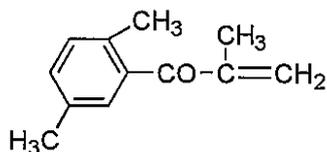
TG 94(3 μmol) 90(10 μmol) 93(30 μmol)

【0132】

[実施例26] 2,5-ジメチル-1-メタアクリロイルベンゼン 8208

50

【化28】



【0133】

パラキシレン 1 mL、メタアクリロイルクロリド 110 mg、塩化アルミニウム 160 mg をジクロロメタン 1.5 mL 中 0 から室温で 4 時間反応させ実施例 1 と同様に処理し表題化合物 140 mg を得た。

10

【0134】

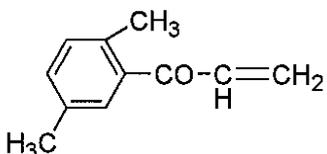
NMR(CDC₃) 2.3-2.4(m, 6H), 5.77(m, 1H), 5.95(m, 1H), 6.9-7.2(m, 3H)

TG 86(3 μmol) 96(10 μmol) 87(30 μmol)

【0135】

[実施例 27] 2,5-ジメチル-1-アクリロイルベンゼン 8209

【化29】



20

【0136】

パラキシレン 0.5 mL、メタアクリロイルクロリド 110 mg、塩化アルミニウム 150 mg をジクロロメタン 1.5 mL 中 0 から室温で 4 時間反応させ実施例 1 と同様に処理し表題化合物 89 mg を得た。

【0137】

NMR(CDC₃) 2.3-2.6(m, 6H), 6.8-7.4(m, 5H)

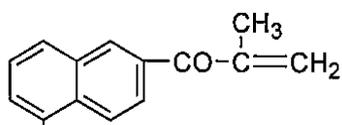
TG 100(3 μmol) 66(10 μmol) 12.9(30 μmol)

【0138】

[実施例 28] 1-メチル-6-メタアクリロイルナフタレン 8212

30

【化30】



【0139】

1-メチルナフタレン 142 mg、メタアクリロイルクロリド 110 mg、塩化アルミニウム 160 mg をジクロロメタン 1.5 mL 中 -30 から室温で 4 時間反応させ実施例 1 と同様に処理し表題化合物 122 mg を得た。

【0140】

40

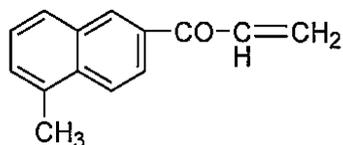
NMR(CDC₃) 2.8-2.9(m, 6H), 5.3(m, 1H), 6.9(m, 1H), 7.2-8.0(m, 6H)

TG 100(3 μmol) 100(10 μmol) 88(30 μmol)

【0141】

[実施例 29] 1-メチル-6-アクリロイルナフタレン 8211

【化31】



50

【 0 1 4 2 】

1-メチルナフタレン142 mg、アクリロイルクロリド100 mg、塩化アルミニウム150 mgを二硫化炭素0.5mL中-20 から室温で1時間反応させ実施例 1 と同様に処理し表題化合物169 mgを粘稠な液体としてえた。

【 0 1 4 3 】

NMR(CDCI₃) 6.0(m,1H), 6.27(m,1H), 6.95(m,1H), 7.2-8.0(m,6H)

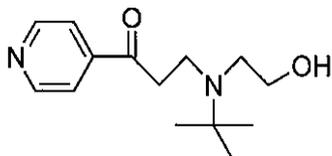
TG 85.1(0.3 μmol) 64.1(1 μmol) 22.2(3 μmol) 9.8(10 μmol) 4.9(30 μmol)

【 0 1 4 4 】

[実施例 3 0] 2-(N-t-ブチル 2-ヒドロキシエチル)アミノエチル 4-ピリジル ケトン 8672

10

【 化 3 2 】



【 0 1 4 5 】

4-アセチルピリジン121mg、t-ブチル2-ヒドロキシエチルアミン117mg、パラホルムアルデヒド36mgをジオキサソ0.2ml中で130 、2時間反応させた。

【 0 1 4 6 】

20

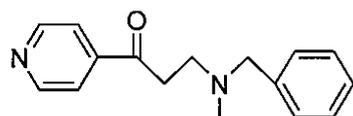
NMR(CDCI₃) 1.05(s,9H), 2.6-2.8(m,4H), 3.6(m,2H), 8.81(s,2H)

TG 75.9(3 μmol) 12.8(30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 0(30 μmol) 0(100 μmol) IICR 20(10 μmol) 10(30 μmol) 10(100 μmol)

【 0 1 4 7 】

[実施例 3 1] 2-(N-メチルベンジル)アミノエチル 4-ピリジル ケトン8673

【 化 3 3 】



30

【 0 1 4 8 】

4-アセチルピリジン121mg、メチルベンジルアミン121mg、パラホルムアルデヒド36mgをジオキサソ0.2ml中で130 、2時間反応させた。

【 0 1 4 9 】

NMR(CDCI₃) 2.1(s,3H), 2.6(m,2H), 2.8(m,2H), 3.4(m,2H)

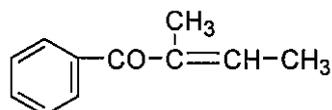
TG 27.4(3 μmol) 0.5(30 μmol) SOCE 0(10 μmol) 0(30 μmol) 0(100 μmol) IICR 40(10 μmol) 60(30 μmol) 80(100 μmol)

【 0 1 5 0 】

[実施例 3 2] チグロイルベンゼン 8222

【 化 3 4 】

40



【 0 1 5 1 】

ベンゼン 1mL、チグロイルクロリド236 mg、塩化アルミニウム160 mgをジクロロメタン1.5mL中0 から室温で4時間反応させ実施例 1 と同様に処理し表題化合物126mgを得た。

【 0 1 5 2 】

NMR(CDCI₃) 1.9-2.0(m,6H), 5.9(m,1H), 6.8-7.0(m,5H)

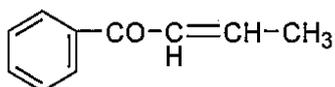
TG 100(3 μmol) 100(10 μmol) 100(30 μmol)

50

【 0 1 5 3 】

[実施例 3 3] クロトノイルベンゼン 6223

【 化 3 5 】



【 0 1 5 4 】

ベンゼン 1 mL、クロトノイルクロリド 236 mg、塩化アルミニウム 280 mg をジクロロメタン 1.5 mL 中 -30 から室温で 16 時間反応させ実施例 1 と同様に処理し表題化合物 66. mg を得た。

10

【 0 1 5 5 】

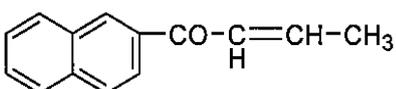
NMR(CDCI₃) 1.9-2.0(m,3H), 5.8(m,2H), 6.9-7.0(m,5H)

TG 100(3 μmol) 100(10 μmol) 100(30 μmol)

【 0 1 5 6 】

[実施例 3 4] クロトノイルナフタレン 8227

【 化 3 6 】



【 0 1 5 7 】

ナフタレン 128 mg、クロトノイルクロリド 124 mg、塩化アルミニウム 180 mg をジクロロメタン 1.5 mL 中 -20 から室温で 4 時間反応させ実施例 1 と同様に処理し表題化合物 126 mg を得た。

20

【 0 1 5 8 】

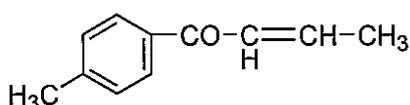
NMR(CDCI₃) 2.0(m,3H), 5.9(m,1H), 6.6(m,1H), 6.8-8.2(m,7H)

TG 100(3 μmol) 100(10 μmol) 88(30 μmol)

【 0 1 5 9 】

[実施例 3 5] 1-メチル-4-クロトノイルベンゼン 6228

【 化 3 7 】



30

【 0 1 6 0 】

ベンゼン 1 mL、クロトノイルクロリド 236 mg、塩化アルミニウム 160 mg をジクロロメタン 1.5 mL 中 0 から室温で 4 時間反応させ実施例 1 と同様に処理し表題化合物 126 mg を得た。

【 0 1 6 1 】

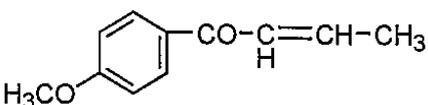
NMR(CDCI₃) 1.9-2.0(m,6H), 5.9(m,1H), 6.8-7.0(m,5H)

TG 90(3 μmol) 85(10 μmol) 57(30 μmol)

【 0 1 6 2 】

[実施例 3 6] 1-メトキシ-4-クロトノイルベンゼン 8229

【 化 3 8 】



40

【 0 1 6 3 】

アニソール 0.3 mL、クロトノイルクロリド 24 mg、塩化アルミニウム 160 mg をジクロロメタン 1.5 mL 中 -50 から室温で 4 時間反応させ実施例 1 と同様に処理し表題化合物 75 mg を得た。

【 0 1 6 4 】

50

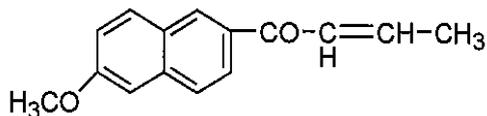
NMR(CDCI₃) 1.95 (m,3H), 3.9(m,3H), 6.96(m,2H), 7.06(m,1H), 7.25(m,1H), 7.95(m,2H)

TG 96(3 μmol) 74(10 μmol) 67(30 μmol)

【0165】

[実施例37] 2-メトキシ-6-クロトノイルナフタレン 8230

【化39】



10

【0166】

2-メトキシナフタレン158mg、クロトノイルクロリド124 mg、塩化アルミニウム150 mgをジクロロメタン1.5mL中0 から室温で4時間反応させ実施例1と同様に処理し表題化合物156mgを得た。

【0167】

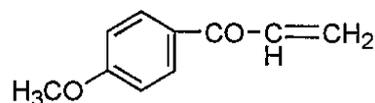
NMR(CDCI₃) 1.9-2.0(m,3H), 3.9(m,3H), 5.9(m,1H), 5.6(m,1H), 7.2-7.9(m,6H)

TG 100(3 μmol) 100(10 μmol) 100(30 μmol)

【0168】

[実施例38] 1-メトキシ-4-アクリロイルベンゼン 3231

【化40】



20

【0169】

アニソール108mg、アクリロイルクロリド154 mg、塩化アルミニウム199 mgをジクロロメタン1.5mL中-20 から室温で4時間反応させ実施例1と同様に処理し表題化合物160mgを得た。

【0170】

NMR(CDCI₃) 3.95(m,3H), 6.48-8.00(m,7H)

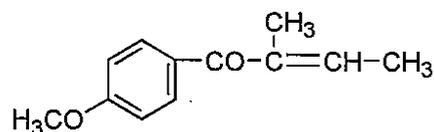
TG 100(3 μmol) 100(10 μmol) 93(30 μmol)

30

【0171】

[実施例39] 1-メトキシ-4-チグロイルベンゼン 8233

【化41】



【0172】

アニソール128 mg、チグロイルクロリド140 mg、塩化アルミニウム155 mgをジクロロメタン1.5mL中0 から室温で4時間反応させ実施例1と同様に処理し表題化合物63 mgを得た。

40

【0173】

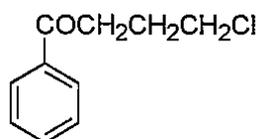
NMR(CDCI₃) 1.9(d,3H), 2.9(d,3H) 3.8(m,3H), 5.13(m,1H), 6.9-7.6(m,4H)

TG 63(3 μmol) 26(10 μmol) 8.2(30 μmol)

【0174】

[実施例40] 4-クロロブチリルベンゼン 8236

【化42】



【0175】

ベンゼン0.5 mg、4-クロロブチリルクロリ141 mg、塩化アルミニウム170 mgをジクロロメタン1.5mL中0 から室温で4時間反応させ実施例1と同様に処理し表題化合物10.3 mgを得た。

10

【0176】

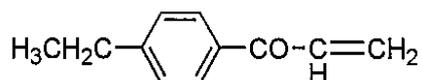
NMR(CDCI₃) 2.30(m,2H), 3.20(m,2H), 3.93(m,2H), 7.45-8.10(m,5H)

TG 85(3 μmol) 92(10 μmol) 83(30 μmol)

【0177】

[実施例41] 1-エチル-4-アクリロイルベンゼン 8237

【化43】



【0178】

20

エチルベンゼン0.5 mL、アクリロイルクロリド120 mg、塩化アルミニウム199 mgをジクロロメタン1.5mL中0 から室温で4時間反応させ実施例1と同様に処理し表題化合物110mgを得た。

【0179】

NMR(CDCI₃) 1.2(m,3H), 2.62(m,2H), 5.93(m,1H), 6.4(m,1H), 7.0-7.9(m,5H)

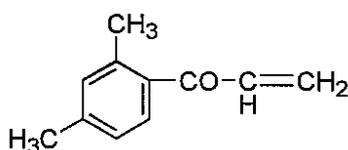
TG 71(3 μmol) 55(10 μmol) 21(30 μmol)

【0180】

[実施例42] 2,4-ジメチル-1-アクリロイルベンゼン 8239

【化44】

30



【0181】

メタキシレン128 mg、アクリロイルクロリド154 mg、塩化アルミニウム160 mgをジクロロメタン1.5mL中0 から室温で4時間反応させ実施例1と同様に処理し表題化合物31mgを得た。

【0182】

NMR(CDCI₃) 2.42(m,6H), 7.0-7.8(m,4H)

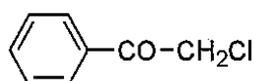
TG 88(3 μmol) 93(10 μmol) 85(30 μmol)

40

【0183】

[実施例43] クロロアセチルベンゼン 8240

【化45】



【0184】

ベンゼン0.5 mL、クロロアセチルクロリド120mg、塩化アルミニウム180mgをジクロロメタン1.5mL中-40 から室温で2時間反応させ実施例1と同様に処理し表題化合物11mgを得

50

た。

【 0 1 8 5 】

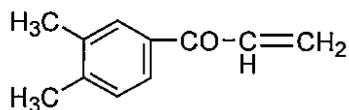
NMR(CDCI₃) 4.7(s,2H), 7.45(m,2H), 7.2(m,1H), 7.86(m,2H)

TG 59(3 μmol) 28(10 μmol) 12(30 μmol)

【 0 1 8 6 】

[実施例 4 4] 3,4-ジメチル-1-アクリロイルベンゼン 8241

【 化 4 6 】



10

【 0 1 8 7 】

オルトキシレン0.5 mL、アクリロイルクロリド120 mg、塩化アルミニウム150 mgをジクロロメタン1.5mL中0 から室温で4時間反応させ実施例 1 と同様に処理し表題化合物160mgを得た。

【 0 1 8 8 】

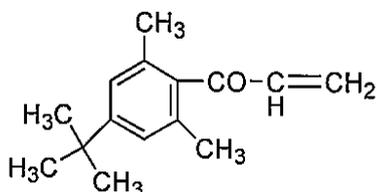
NMR(CDCI₃) 2.20-2.25(m,6H), 5.58(d,1H), 6.42(d,1H), 7.0-7.5(m,4H)

TG 51(3 μmol) 30(10 μmol) 10(30 μmol)

【 0 1 8 9 】

[実施例 4 5] 2,6-ジメチル-4-t-ブチル-1-アクリロイルベンゼン 8242

【 化 4 7 】



20

【 0 1 9 0 】

5-t-ブチルメタキシレン0.5 mL、アクリロイルクロリド120 mg、塩化アルミニウム150 mgをジクロロメタン1.5mL中-40 から室温で2時間反応させ実施例 1 と同様に処理し表題化合物120mgを得た。

30

【 0 1 9 1 】

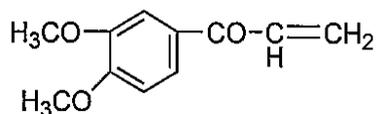
NMR(CDCI₃) 1.2(s,9H), 2.22(m,6H), 6.5-6.6(m,2H)

TG 86(3 μmol) 97(10 μmol) 99(30 μmol)

【 0 1 9 2 】

[実施例 4 6] 3,4-ジメトキシ-1-アクリロイルベンゼン 8243

【 化 4 8 】



40

【 0 1 9 3 】

1,2-ジメトキシベンゼン 135 mg、アクリロイルクロリド118 mg、塩化アルミニウム199 mgをジクロロメタン1.5mL中-40 から室温で2時間反応させ実施例 1 と同様に処理し表題化合物55 mgを得た。

【 0 1 9 4 】

NMR(CDCI₃) 3.8(m,6H), 6.4(m,1H), 5.75(m,1H), 6.7-7.5(m,4H)

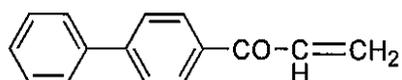
TG 87(3 μmol) 79(10 μmol) 47(30 μmol)

【 0 1 9 5 】

[実施例 4 7] 1-アクリロイルジベンジル 8250

50

【化49】



【0196】

ジフェニル154 mg、アクリロイルクロリド220 mg、塩化アルミニウム319 mgをジクロロメタン5mL中0 から室温で4時間反応させ実施例1と同様に処理し表題化合物240 mgを得た。

【0197】

NMR(CDC₃) 5.95(m,1H), 6.48(m,1H), 7.3-8.0(m,7H)

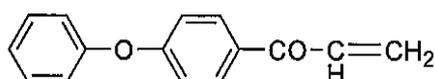
TG 88(3 μmol) 52(10 μmol) 15(30 μmol)

10

【0198】

[実施例48] 1-アクリロイルジフェニルエーテル 8251

【化50】



【0199】

ジフェニルエーテル170mg、アクリロイルクロリド220mg、塩化アルミニウム319mgをジクロロメタン6mL中0 から室温で4時間反応させ実施例1と同様に処理し表題化合物390 mgを得た。

20

【0200】

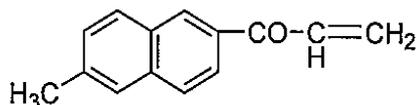
NMR(CDC₃) 5.91(m,1H), 6.5(m,1H), 6.9-8.2(m,10H)

TG 88(3 μmol) 52(10 μmol) 15(30 μmol)

【0201】

[実施例49] 2-メチル-6-アクリロイルナフタレン 8256

【化51】



30

【0202】

ジフェニルエーテル170mg、アクリロイルクロリド220mg、塩化アルミニウム319mgをジクロロメタン6mL中0 から室温で4時間反応させ実施例1と同様に処理し表題化合物390 mgを得た。

【0203】

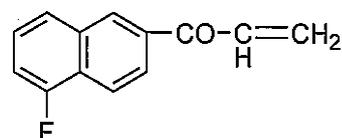
NMR(CDC₃) 5.91(m,1H), 6.5(m,1H), 6.9-8.2(m,10H)

TG 88(3 μmol) 52(10 μmol) 15(30 μmol)

【0204】

[実施例50] 1-フルオロ-6-アクリロイルナフタレン 8257

【化52】



40

【0205】

1-フルオロナフタレン146 mg、アクリロイルクロリド110 mg、塩化アルミニウム150 mgをジクロロメタン1mL中-15 から室温で2時間反応させ実施例1と同様に処理し表題化合物390mgを得た。

50

【 0 2 0 6 】

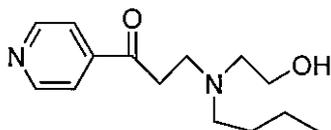
NMR(CDCI₃) 5.80(m,1H), 6.3(m,1H), 6.5(m,1H), 6.9-8.8(m,7H)

TG 46(3 μmol) 18(10 μmol) 7(30 μmol)

【 0 2 0 7 】

[実施例 5 1] 2-(N-ヒドロキシエチルブチル)アミノエチル4-ピリジルケトン 8674

【 化 5 3 】



10

【 0 2 0 8 】

4-アセチルピリジン124mg、2-ヒドロキシエチルブチルアミン117mg、パラホルムアルデヒド36mgをジオキサソ0.2ml中で130℃、2時間反応させた。

【 0 2 0 9 】

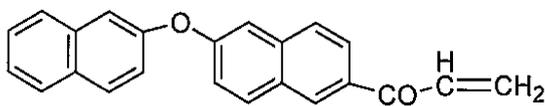
NMR(CDCI₃) 0.8(s,3H), 1.1-1.5(m,4H), 2.42(m,2H), 2.6(m,2H), 2.9(m,2H), 3.8(m,2H), 3.5(m,2H), 4.4(m,2H), 7.8(m,2H), 8.8(m,2H)

TG 42.7(3 μmol) 3.4(30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 0(30 μmol) 0 (100 μmol) IICR 0(10 μmol) 20(30 μmol) 100(100 μmol)

【 0 2 1 0 】

[実施例 5 2] アクリロイルジナフチルエーテル 8260

【 化 5 4 】



【 0 2 1 1 】

ジフェニルエーテル170mg、アクリロイルクロリド220mg、塩化アルミニウム319mgをジクロロメタン 6 mL中 0℃ から室温で4時間反応させ実施例 1 と同様に処理し表題化合物390 mgを得た。

【 0 2 1 2 】

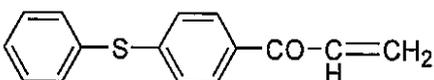
NMR(CDCI₃) 5.9 (m,1H), 6.5(m,1H), 7.0-8.1(m,14H)

TG 102(3 μmol) 92(10 μmol) 61(30 μmol)

【 0 2 1 3 】

[実施例 5 3] アクリロイルジフェニルサルファイド 9261

【 化 5 5 】



【 0 2 1 4 】

フェニルサルファイド188 mg、アクリロイルクロリド300 mg、塩化アルミニウム440 mg をジクロロメタン2mL中-40℃ から室温で2時間反応させ実施例 1 と同様に処理し表題化合物390 mgを得た。

40

【 0 2 1 5 】

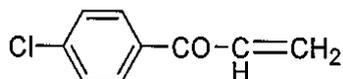
NMR(CDCI₃) 5.9 (m,1H), 6.5(m,1H), 7.29-7.90(m,10H)

TG 97(3 μmol) 88(10 μmol) 34(30 μmol)

【 0 2 1 6 】

[実施例 5 4] 4-クロロ-1-アクリロイルベンゼン 8264

【化56】



【0217】

クロロベンゼン0.3 mL、アクリロイルクロリド120 mg、塩化アルミニウム115 mgをジクロロメタン1mL中0 から室温で4時間反応させ実施例1と同様に処理し表題化合物390mgを得た。

【0218】

NMR(CDCl₃) 5.91(m,1H), 6.4(m,1H), 7.2-7.9(m,5H)

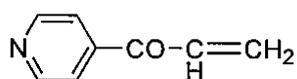
TG 27(3 μmol) 10(10 μmol) 7.9(30 μmol)

10

【0219】

[実施例55] 4-アクリロイルピリジン 8265

【化57】



【0220】

ピリジン0.5mL、アクリロイルクロリド120 mg、塩化アルミニウム150 mgをジクロロメタン1mL中0 から室温で2時間反応させ実施例1と同様に処理し表題化合物37.9 mgを得た。

20

【0221】

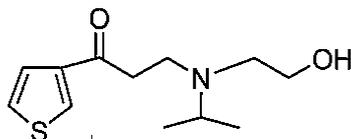
NMR(CDCl₃) 5.9 (m,1H), 6.6(m,1H), 6.0-8.2(m,5H)

TG 78(3 μmol) 75(10 μmol) 52(30 μmol)

【0222】

[実施例56] 2-(ヒドロキシエチルイソプロピル)アミノエチル3-チオフェニルケトン 8675

【化58】



30

【0223】

3-アセチルチオフェン121mg、イソプロピル2-ヒドロキシエチルアミン126mg、パラホルムアルデヒド36mgをジオキサソラン0.2ml中で130 °C、2時間反応させた。

【0224】

NMR(CDCl₃) 1.05(m,6H), 2.4(m,4H), 2.9(m,2H), 3.8(m,2H), 4.3(m,2H), 7.3(s,1H), 7.9(s,1H), 8.0(s,1H)

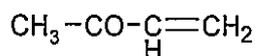
TG 70.9(3 μmol) 0.2 (30 μmol) SOCE 0(10 μmol) 0(30 μmol) 0(100 μmol) IICR 0(10 μmol) 0(30 μmol) 50(100 μmol)

40

【0225】

[実施例57] メチルビニルケトン 8267

【化59】



【0226】

市販品

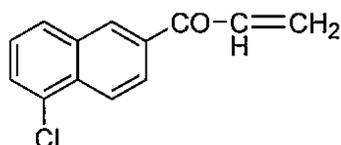
TG 84(3 μmol) 94(10 μmol) 37 (30 μmol)

50

【 0 2 2 7 】

[実施例 5 8] 1-クロロ-6-アクリロイルナフタレン 8268

【 化 6 0 】



【 0 2 2 8 】

1-クロロナフタレン183mg、アクリロイルクロリド120mg、塩化アルミニウム150mgをジクロロメタン1.5mL中-40 から室温で2時間反応させ実施例1と同様に処理し表題化合物277mgを得た。

10

【 0 2 2 9 】

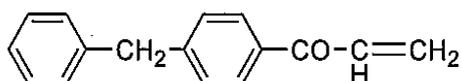
NMR(CDCI₃) 6.0(d,1H), 6.9(m,1H), 7.3-8.5(m,6H)

TG 15.1(3 μmol) 4.8(10 μmol) 2.6(30 μmol)

【 0 2 3 0 】

[実施例 5 9] アクリロイルジフェニルメタン 8269

【 化 6 1 】



20

【 0 2 3 1 】

ジフェニルメタン168mg、アクリロイルクロリド200mg、塩化アルミニウム280mgをジクロロメタン2mL中-40 から室温で2時間反応させ実施例1と同様に処理し表題化合物190mgを得た。

【 0 2 3 2 】

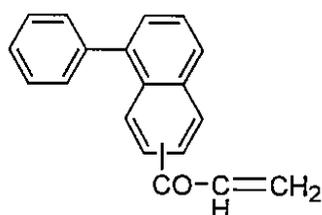
NMR(CDCI₃) 6.0(m,1H), 6.5(m,1H), 6.4(m,1H), 7.5-8.2(m,8H)

TG 6.7, 14.1(3 μmol) 1.7, 4.8(10 μmol) 0.6, 3.0 (30 μmol)

【 0 2 3 3 】

[実施例 6 0] アクリロイル-1-フェニルナフタレン 8270

【 化 6 2 】



30

【 0 2 3 4 】

1-フェニルナフタレン204 mg、アクリロイルクロリド200 mg、塩化アルミニウム290 mgをジクロロメタン1.5mL中-40 から室温で2時間反応させ実施例1と同様に処理し表題化合物323 mgを得た。

40

【 0 2 3 5 】

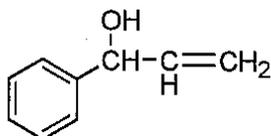
NMR(CDCI₃) 5.95(d,1H), 6.1(d,1H), 6.5-8.0(m,11H)

TG 70.6(3 μmol) 41.1(10 μmol) 19.1(30 μmol)

【 0 2 3 6 】

[実施例 6 1] ビニルフェニルカルビノール 8272

【化 6 3】



【 0 2 3 7】

ベンズアルデヒド342mgをTHF 4 mlと混合し、さらにビニルマグネシウムブロミド（1規定溶液）4mLと混合し12時間攪拌して表題化合物320mgを得た。

【 0 2 3 8】

NMR(CDCI₃) 5.42(d,1H), 5.23(m,1H), 6.1(m,1H), 7.3-7.4(m,5H)

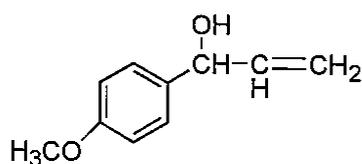
TG 100(3 μmol) 100(10 μmol) 62(30 μmol)

10

【 0 2 3 9】

[実施例 6 2] ビニル4-メトキシフェニルカルビノール 8273

【化 6 4】



20

【 0 2 4 0】

p-アニスアルデヒド136mgをTHF 4 mlと混合し、ビニルマグネシウムブロミド（1規定溶液）4mLと混合し12時間攪拌して表題化合物195mgを得た。

【 0 2 4 1】

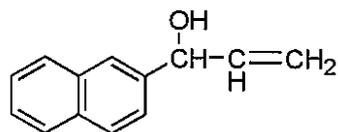
NMR(CDCI₃) 3.80(s,3H), 5.2(m,1H), 6.1(d,1H), 6.2(s,1H), 6.95(m,2H), 7.3(m,2H)

TG100(3 μmol) 100(10 μmol) 82(30 μmol)

【 0 2 4 2】

[実施例 6 3] ビニル2-ナフチルカルビノール 8274

【化 6 5】



30

【 0 2 4 3】

2-ナフチルアルデヒド300mgをTHF4mlと混合し、ビニルマグネシウムブロミド（1規定溶液）4mLと混合し12時間攪拌して表題化合物352mgを得た。

【 0 2 4 4】

NMR(CDCI₃) 5.25(m,1H), 5.39(m,1H), 6.14(d,1H), 7.5(m,3H), 7.85(m,4H)

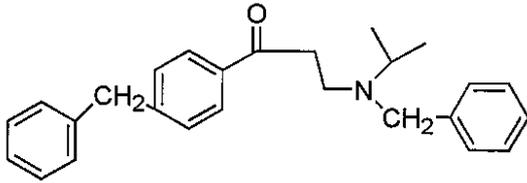
TG 100(3 μmol) 89(10 μmol) 71.5(30 μmol)

40

【 0 2 4 5】

[実施例 6 4] 2-(N-(イソプロピル ベンジル)アミノエチル 4-ベンジルフェニルケトン 8285

【化66】



【0246】

アクリロイル ジフェニルメタン22mg、イソプロピル ベンジルアミン14.9mg、ジイソプロピルエチルアミン5mg、をジクロルメタン0.2ml中で50℃、2時間反応させた。

10

【0247】

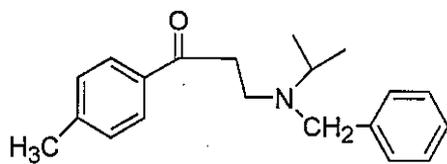
NMR(CDCl₃) 1.05(m, 6H), 2.5(m, 2H), 3.0(m, 2H), 3.5(m, 2H), 3.6(m, 2H), 7.5(m, 3H), 7.85(m, 4H)

TG 45.8 (3 μmol) 17.5 (10 μmol) 8.7(30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 0(30 μmol) 30 (100 μmol) IICR 50(10 μmol) 70 (30 μmol) 96 (100 μmol)

【0248】

[実施例65] 2-(N-イソプロピル ベンジル)アミノエチル 4-メチルフェニルケトン 8286

【化67】



20

【0249】

アクリロイルトルエン15mg、イソプロピルベンジルアミン14.9mg、ジイソプロピルエチルアミン5mg、をジクロルメタン0.2ml中で50℃、2時間反応させた。

【0250】

NMR(CDCl₃) 1.05(m, 6H) 2.5(m, 4H) .3.0(m, 2H) 3.0(m, 1H) .3.7(m, 2H) 6.8-7.8 (m, 9H)

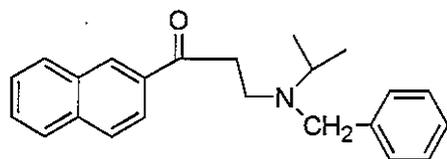
TG 88.8 (3 μmol) 62 (10 μmol) 16.3(30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 0(30 μmol) 30 (100 μmol) IICR 30(10 μmol) 10 (30 μmol) 30 (100 μmol)

30

【0251】

[実施例66] 2-(N-イソプロピル ベンジル)アミノエチル 2-ナフチル ケトン 8291

【化68】



【0252】

2-アセトナフトン17mg、イソプロピルベンジルアミン149mg、パラホルムアルデヒド39mg、をジオキサン0.2ml中で150℃、2時間反応させた。

40

【0253】

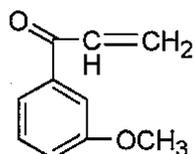
NMR(CDCl₃) 1.05(m, 6H) 2.5(m, 2H) .3.0(m, 2H) 3.0(m, 1H) .3.7(m, 2H) 7.1-7.9. (m, 12H)

TG 80.2 (3 μmol) 62.4(10 μmol) 17.5 (30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 0(30 μmol) 0 (100 μmol) IICR 10(10 μmol) 10 (30 μmol) 70 (100 μmol)

【0254】

[実施例67] 3-メトキシアクリロイルベンゼン 8294

【化69】



【0255】

ビニル4-メトキシフェニルカルビノール172mgをピリジニウムクロロクロメート230mgで酸化した。

【0256】

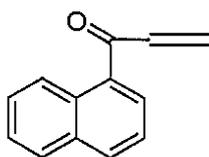
NMR(CDCl₃) 2.9(m,3H), 5.7(m,1H)6.3(m,1H)m7.2(m,1H)7.7(m,4H)

TG 83.9 (3 μmol)53.6(10 μmol) 16.8 (30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 0(30 μmol) 0 (100 μmol) IICR 40(10 μmol) 40 (30 μmol)70 (100 μmol)

【0257】

[実施例68] 1-アクリロイルナフタレン 8293

【化70】



【0258】

ビニル1-ナフチルカルビノール184mgをピリジニウムクロロクロメート214mgで酸化した。

【0259】

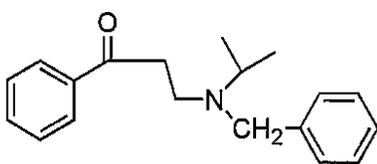
NMR(CDCl₃) 5.25(m,1H), 6.05(m,1H), 6.14(d,1H), 7.2-8.3(m,7H)

TG 33.1 (3 μmol)7.8(10 μmol) 0.8 (30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 10(30 μmol) 70 (100 μmol) IICR 80(10 μmol) 90 (30 μmol)95 (100 μmol)

【0260】

[実施例69] 2-(イソプロピルベンジル)アミノエチル フェニル ケトン 8299

【化71】



【0261】

アセトフェノン17mg、イソプロピルベンジルアミン149mg、パラホルムアルデヒド39mg、をジオキサン0.2ml中で150、2時間反応させた。

【0262】

NMR(CDCl₃) 1.05(m,6H) 2.5(m,2H) 3.0(m,2H) 3.0(m,1H) 3.7(m,2H) 6.5(1H) 7.0-7.9(m,10H)

TG 68.4 (3 μmol) 40.2(10 μmol) 3.4 (30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 10(30 μmol) 20(100 μmol) IICR 20(10 μmol) 20(30 μmol) 90(100 μmol)

【0263】

[実施例70] 2-N-ジフェニルアミノエチル ナフチル ケトン 8301

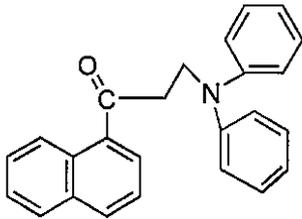
10

20

30

40

【化72】



【0264】

1-アセトナフトン170mg、ジフェニルアミン169mg、パラホルムアルデヒド39mg、をジオキサソラン0.2ml中で150℃、2時間反応させた。 10

【0265】

NMR(CDCl₃) 2.8(m, 2H) 3.2(m, 2H) 7.0-8.05(m, 17H)

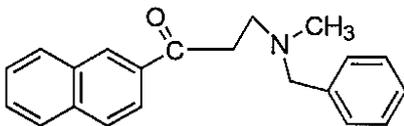
TG 100 (3 μmol) 91(10 μmol) 74 (30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 10(30 μmol) 20(100 μmol)

IIICR 10(10 μmol) 0(30 μmol) 40(100 μmol)

【0266】

[実施例71] 2-(N-メチルベンジル)アミノエチル ナフチル ケトン 8303

【化73】



20

【0267】

2-アセトナフトン170mg、メチルベンジルアミン121mg、パラホルムアルデヒド39mg、をジオキサソラン0.2ml中で150℃、2時間反応させた。

【0268】

NMR(CDCl₃) 2.3(m, 2H) 2.8(m, 2H) 3.8(m, 5H) 7.4-8.0(m, 12H)

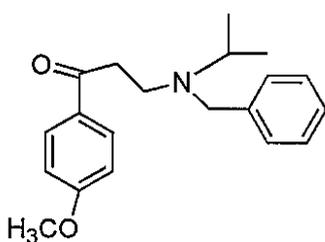
TG 92.9 (3 μmol) 82.7(10 μmol) 31.8 (30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 0(30 μmol) 0 (100 μmol)

IIICR 0(10 μmol) 0 (30 μmol) 0 (100 μmol)

【0269】

[実施例72] 2-(N-イソプロピルベンジル)アミノエチル 4-メトキシフェニル ケトン 8304

【化74】



40

【0270】

4-メトキシアセトフェノン150mg、イソプロピルベンジルアミン149mg、パラホルムアルデヒド39mg、をジオキサソラン0.2ml中で150℃、2時間反応させた。

【0271】

NMR(CDCl₃) 1.05(m, 6H) 2.5(m, 2H) 3.0(m, 2H) 3.0(m, 1H) 3.7(m, 2H) 3.9(s, 3H) 6.9-8.0(m, 9H)

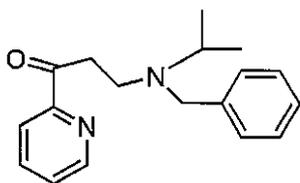
TG 93.6(3 μmol) 87.5(10 μmol) 43.1(30 μmol) SOCE 0(10 μmol) 10(30 μmol) 20(100 μmol)

IIICR 20(10 μmol) 20(30 μmol) 70(100 μmol)

【0272】

[実施例73] 2-(N-イソプロピルベンジル)アミノエチル 2-ピリジル ケトン 8305 50

【化75】



【0273】

2-アセチルピリジン121mg、イソプロピルベンジルアミン149mg、パラホルムアルデヒド39mg、をジオキサソ0.2ml中で150℃、2時間反応させた。

10

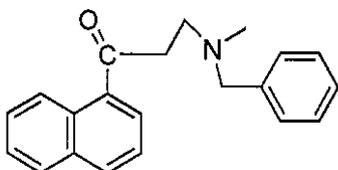
【0274】

NMR(CDCI₃) 1.05(m, 6H) 2.5(m, 2H) 3.0(m, 2H) 3.0(m, 1H) 3.7(m, 2H) 7.0-8.1(m, 9H)
TG 84(0.3 μmol) 52(1 μmol) 16.9(3 μmol) 9.5(10 μmol) 4.4(30 μmol) SOCE 0(10 μmol)
0(30 μmol) 10(100 μmol) IICR 70(10 μmol) 100(30 μmol) 90(100 μmol)

【0275】

[実施例74] 2-(N-メチルベンジル)アミノエチル 1-ナフチルケトン 8306

【化76】



20

【0276】

1-アセトナフトン170mg、メチルベンジルアミン121mg、パラホルムアルデヒド39mg、をジオキサソ0.2ml中で150℃、2時間反応させた。

【0277】

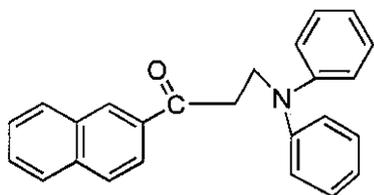
NMR(CDCI₃) 2.2(m, 3H) 2.7(m, 2H) 3.0(m, 2H) 3.7(m, 2H) 7.3-8.0(m, 12H)
TG 96.1(3 μmol) 89(10 μmol) 65(30 μmol) SOCE 0(10 μmol) 10(30 μmol) 30(100 μmol)
) IICR 30(10 μmol) 50(30 μmol) 70(100 μmol)

【0278】

[実施例75] 2-(N-ジフェニル)アミノエチル 2-ナフチルケトン 8307

30

【化77】



【0279】

2-アセトナフトン170mg、ジベンジルアミン169mg、パラホルムアルデヒド39mgをジオキサソ0.2ml中で150℃、2時間反応させた。

40

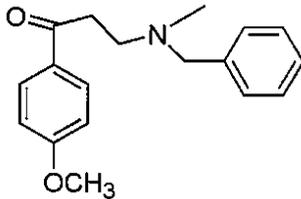
【0280】

NMR(CDCI₃) 2.5(m, 2H) 3.7(m, 2H) 6.7-8.0(m, 17H)
TG 91.4(3 μmol) 66.1(10 μmol) 35.1(30 μmol) SOCE 0(10 μmol) 0(30 μmol) 0(100 μmol)
IICR 0(10 μmol) 0(30 μmol) 0(100 μmol)

【0281】

[実施例76] 2-(N-メチルベンジル)アミノエチル 4-メトキシフェニルケトン 8309

【化78】



【0282】

1-4-メトキシアセトフェノン150mg、メチルベンジルアミン121mg、パラホルムアルデヒド39mgをジオキサン0.2ml中で150℃、2時間反応させた。

【0283】

NMR(CDCl₃) 2.2(m,3H) 2.5(m,2H) 3.7(m,2H) 3.9(m,5H) 6.9-8.0(9H)

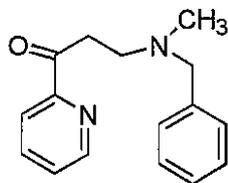
TG 93.5(3 μmol) 82(10 μmol) 57(30 μmol) SOCE 0(10 μmol) 10(30 μmol) 20(100 μmol)

IIICR 0(10 μmol) 10(30 μmol) 30(100 μmol)

【0284】

[実施例77] 2-(N-メチルベンジル)アミノエチル 2-ピリジル ケトン 8310

【化79】



【0285】

2-アセチルピリジン150mg、メチルベンジルアミン121mg、パラホルムアルデヒド39mgをジオキサン0.2ml中で150℃、2時間反応させた。

【0286】

NMR(CDCl₃) 2.27(s,3H) 2.5(m,2H) 3.0(m,2H) 3.7(m,2H) -8.0(9H)

TG 85.2(3 μmol) 71.2(10 μmol) 23.4(30 μmol) SOCE 0(10 μmol) 20(30 μmol) 30(100 μmol) 30

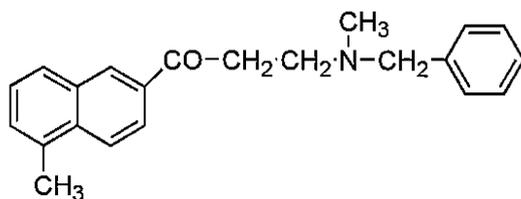
mol) IIICR 0(10 μmol) 10(30 μmol) 30(100 μmol)

【0287】

[実施例78]

2-(N-メチルベンジル)アミノエチル 5-メチル2-ナフチル ケトン 8315

【化80】



【0288】

5メチル アクリロイルナフタレン14.8mg、メチルベンジルアミン9.1mgを50℃、5時間反応させた。

【0289】

NMR(CDCl₃) 2.2(s,3H) 2.5(m,2H) 3.0(m,2H) 3.7(m,2H) 3.9(s,3H) 7.2-8.1(m,11H)

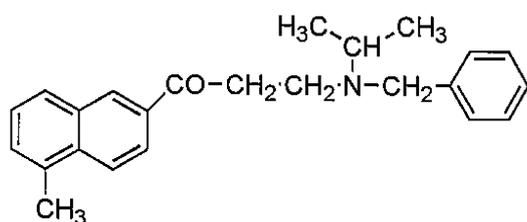
TG 87.9(3 μmol) 62.7(10 μmol) 8.2(30 μmol) SOCE 10(10 μmol) 20(30 μmol) 50(100 μmol) IIICR 20(10 μmol) 70(30 μmol) 90(100 μmol)

【0290】

[実施例79] 2-(N-イソプロピルベンジル)アミノエチル 5-メチル2-ナフチル ケトン 50

8316

【化 8 1】



【 0 2 9 1】

5メチル アクリロイルナフタレン14.8mg、イソプロピルベンジルアミン9.1mgを50 、5時間反応させた。

10

【 0 2 9 2】

NMR(CDCI₃) 1.05(m,6H) 2.5(m,2H) 3.0(m,2H) 3.0(m,1H) 3.7(m,2H) 3.9(s,3H) 7.2-8.1(m,11H)

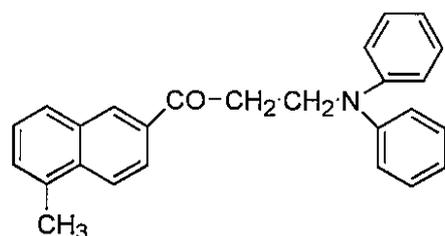
TG 64.4(3 μmol) 28.1(10 μmol) 1.8(30 μmol) SOCE 10(10 μmol) 30(30 μmol) 70(100 μmol) IICR 70(10 μmol) 90(30 μmol) 90(100 μmol)

【 0 2 9 3】

[実施例 8 0] 2-(N-ジフェニル)アミノエチル 5-メチル2-ナフチル ケトン 8317

【化 8 2】

20



【 0 2 9 4】

5メチル アクリロイルナフタレン14.8mg、ジフェニルアミン9.1mgを50 、5時間反応させた。

30

【 0 2 9 5】

NMR(CDCI₃) 2.7(m,2H) 3.4(m,2H) 4.2(s,3H) 6.9-8.0(16H)

TG 72.2(3 μmol) 54.9(10 μmol) 10.8(30 μmol) SOCE 10(10 μmol) 30(30 μmol) 50(100 μmol) IICR 10(10 μmol) 50(30 μmol) 90(100 μmol)

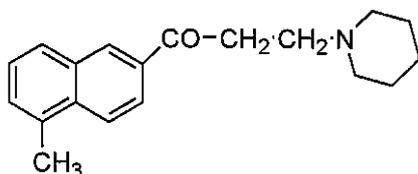
【 0 2 9 6】

[実施例 8 1] 2-ピペリジノエチル 5-メチル 2-ナフチル ケトン 8318

5-メチル アクリロイルナフタレン21.8mg、ピペリジン9.1mgを50 、5時間反応させた。

【化 8 3】

40



【 0 2 9 7】

NMR(CDCI₃) 1.4-1.8(m,6H) 2.5(m,2H) 2.8(m,6H) 3.2(s,3H) 7.0-8.0(6H)

TG 89.2(3 μmol) 99(10 μmol) 69.4(30 μmol) SOCE 0(10 μmol) 10(30 μmol) 40(100 μmol) IICR 0(10 μmol) 10(30 μmol) 30(100 μmol)

【 0 2 9 8】

50

[実施例 8 2] 1-(N-ベンジルイソプロピル)アミノエチル 1-ナフチルケトン 8298

【化 8 4】



【 0 2 9 9 】

1-アセトナフトン170mg、イソプロピルベンジルアミン149mg、パラホルムアルデヒド39 mg、をジオキサン0.2mol中で140℃、2時間反応させた。

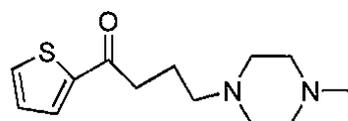
【 0 3 0 0 】

NMR(CDCI₃) 1.05(m,6H) 2.7(m,2H) 3.05(m,1H) 3.10(m,2H) 3.60(m,2H) 7.1-8.0(m,12H)
TG 90.3(3 μmol) 57(10 μmol) 6.5(30 μmol) SOCE 0(10 μmol) 0(30 μmol) 20(100 μmol)
IICR 50(10 μmol) 70(30 μmol) 100(100 μmol)

【 0 3 0 1 】

[実施例 8 3] N-メチルピペラジニルプロピル1-チオフェニルケトン 8576

【化 8 5】



【 0 3 0 2 】

2-(4-クロロブタノイル)チオフェン188mg、N-メチルピペリジン100mg、ジイソプロピルエチルアミン128mgを100℃に1時間加熱した。

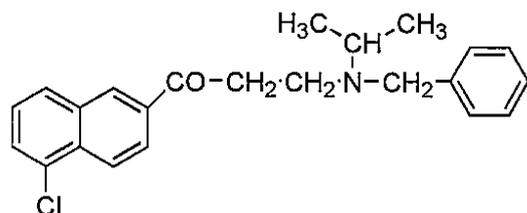
【 0 3 0 3 】

NMR(CDCI₃) 1.3(m,2H) 2.20(m,2H) 2.40(m,2H) 2.9(m,4H) 3.6(m,2H) 4.2(s,2H), 6.8(s,1H) 7.7(s,1H) 7/7(s,1H)
TG 100(3 μmol) 100(10 μmol) 88(30 μmol)

【 0 3 0 4 】

[実施例 8 4] 2-(N-イソプロピルベンジル)アミノエチル5-クロル 2-ナフチル ケトン 8323

【化 8 6】



【 0 3 0 5 】

ピニル5-クロル 2-ナフチル ケトン18.5mg、イソプロピルベンジルアミン12.7mgをジクロロメタン0.5mL中で反応させた。

【 0 3 0 6 】

NMR(CDCI₃) 1.05(m,6H) 2.5(m,2H) 3.0(m,2H) 3.0(m,1H) 3.7(m,2H) 7.0-8.9(11H)
TG 34.5(3 μmol) 11.6(10 μmol) 1.4(30 μmol) SOCE 20(10 μmol) 30(30 μmol) 70(100 μmol) IICR 90(10 μmol) 100(30 μmol) 100(100 μmol)

【 0 3 0 7 】

[実施例 8 5] 2-(N-イソプロピルベンジル)アミノエチル 4-フェノキシフェニル ケトン 8324

10

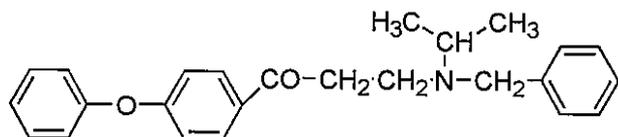
20

30

40

50

【化 8 7】



【 0 3 0 8 】

ビニル 4-フェノキシフェニル ケトン15.9mg、イソプロピルベンジルアミン10.6mgをジクロロメタン0.3mL中で反応させた。

【 0 3 0 9 】

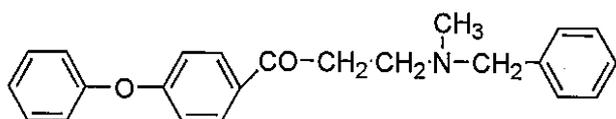
NMR(CDCI₃) 1.05(m,6H) 2.5(m,2H) 3.0(m,2H) 3.0(m,1H) 3.7(m,2H) 6.9-7.9(14H)
TG 73.7(3 μmol) 61.8(10 μmol) 16.9(30 μmol) SOCE 10(10 μmol) 20(30 μmol) 30(100 μmol) IICR 50(10 μmol) 50(30 μmol) 95(100 μmol)

10

【 0 3 1 0 】

[実施例 8 6] 2-(N-メチルベンジル)アミノエチル 4-フェノキシフェニル ケトン 8327

【化 8 8】



【 0 3 1 1 】

ビニル 4-フェノキシフェニル ケトン18.9mg、メチルベンジルアミン10.3mgをジクロロメタン0.3mL中で反応させた。

【 0 3 1 2 】

NMR(CDCI₃) 2.5(m,2H) 3.0(m,2H) 3.7(m,2H) 3.9(m,3H) 6.9-7.9(m,14H)
TG 89.3(3 μmol) 72.6(10 μmol) 28.7(30 μmol) SOCE 0(10 μmol) 20(30 μmol) 50(100 μmol) IICR 30(10 μmol) 70(30 μmol) 95(100 μmol)

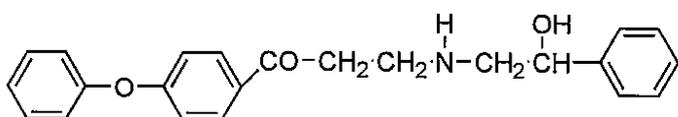
20

【 0 3 1 3 】

[実施例 8 7] 2-(N-2ヒドロキシ2フェニル エチル)アミノエチル 4-フェノキシフェニル ケトン 8329

30

【化 8 9】



【 0 3 1 4 】

ビニル 4-フェノキシフェニル ケトン10.4mg、2-アミノ1-フェニルエタノールアミン10.3mgをジクロロメタン0.3mL中で反応させた。

【 0 3 1 5 】

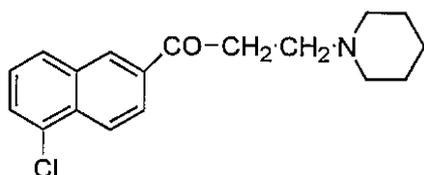
NMR(CDCI₃) 3.2(m,2H) 3.4(m,2H) 3.7(m,2H) 6.8-8.0(m,14H)
TG 61.7(3 μmol) 41.7(10 μmol) 8.7(30 μmol) SOCE 0(10 μmol) 0(30 μmol) 20(100 μmol) IICR 10(10 μmol) 10(30 μmol) 90(100 μmol)

40

【 0 3 1 6 】

[実施例 8 8] 2-ピペリジノエチル 5-クロル 2-ナフチル ケトン 8330

【化90】



【0317】

ビニル5-クロル 2-ナフチル ケトン21.4mg、ピペリジン8.4mgをジクロロメタン0.3mL
中で反応させた。

10

【0318】

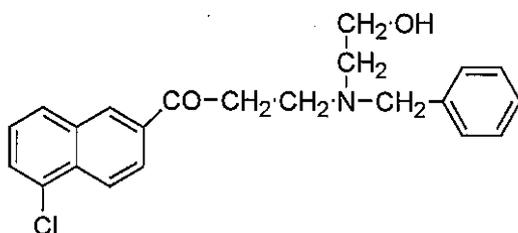
NMR(CDCI₃) 1.4-1.8(m, 6H) 2.5(m, 2H) 2.8(m, 6H) 7.0-8.0(6H)

TG 69.9(3 μmol) 52.2(10 μmol) 10.2(30 μmol) SOCE 0(10 μmol) 0(30 μmol) 20(100 μmol)
IICR 10(10 μmol) 10(30 μmol) 100(100 μmol)

【0319】

[実施例89] 2-(N-2ヒドロキシエチル ベンジル)アミノエチル 5-クロル 2-ナフチル
ケトン 8331

【化91】



20

【0320】

ビニル5-クロル 2-ナフチル ケトン14.8mg、ベンジルエタノールアミン10.3mgをジク
ロロメタン0.3mL中で反応させた。

【0321】

NMR(CDCI₃) 2.6(m, 2H) 2.8(m, 2H) 3.0(m, 2H) 3.2(m, 2H) 4.2(m, 2H) 7.2-8.0(11H)

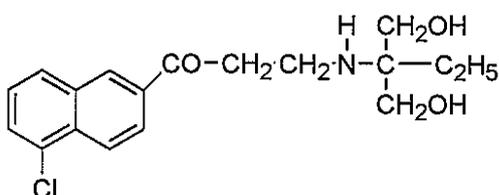
TG 27.6(3 μmol) 11.2(10 μmol) 11.2(30 μmol) SOCE 0(10 μmol) 10(30 μmol) 80(100 μmol)
IICR 30(10 μmol) 80(30 μmol) 100(100 μmol)

30

【0322】

[実施例90] 2-(N-1,1 ジヒドロキシメチル プロピル)アミノエチル 5-クロル 2-
ナフチル ケトン 8332

【化92】



40

【0323】

ビニル5-クロル 2-ナフチル ケトン28.4mg、2-アミノ-2-エチル-1,3-プロパンジオール
11.4mgをジクロロメタン0.3mL中で反応させた。

【0324】

NMR(CDCI₃) 0.9(m, 3H) 1.6(m, 2H) 3.05(m, 2H) 3.2(m, 2H) 3.4(m, 2H) 3.6(m, 2H) 7.4-8.3(6H)

TG 64.5(3 μmol) 44.5(10 μmol) 11.7(30 μmol) SOCE 0(10 μmol) 10(30 μmol) 30(100 μmol)
IICR 10(10 μmol) 20(30 μmol) 100(100 μmol)

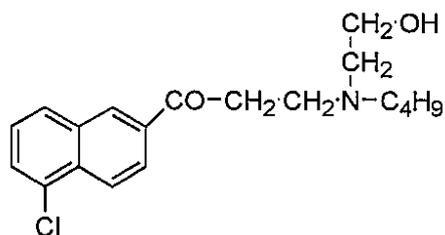
50

【 0 3 2 5 】

[実施例 9 1]

2-(N-2-ヒドロキシエチル プチル)アミノエチル 5-クロル 2-ナフチル ケトン 8333

【 化 9 3 】



10

【 0 3 2 6 】

ビニル5-クロル 2-ナフチル ケトン19.1mg、N-n-プチルエタノールアミン9.9mgをジクロロメタン0.3mL中で反応させた。

【 0 3 2 7 】

NMR(CDC_l₃) 0.9(m,3H) 1.4(m,4H) 2.6(m,2H) 3.05(m,2H) 3.2(m,2H) 3.6(m,2H) .3.9(m,2H) 7.6-8.4(6H)

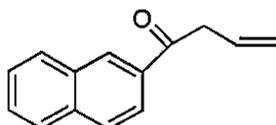
TG 31.8(3 μ mol) 14.4(10 μ mol) 18.5(30 μ mol) SOCE 0(10 μ mol) 10(30 μ mol) 90(100 μ mol) IICR 20(10 μ mol) 90(30 μ mol) 100(100 μ mol)

20

【 0 3 2 8 】

[実施例 9 2] アリル 2-ナフチル ケトン 8334

【 化 9 4 】



【 0 3 2 9 】

ナフチルアルデヒド960mg、アリルマグネシウムブロミド1規定6.3mlを反応させて得たアリル-2-ナフチルカルビノール205mgをピリジニウムクロムクロメート230mg、とジクロロメタン2mL中で室温4時間反応させた。

30

【 0 3 3 0 】

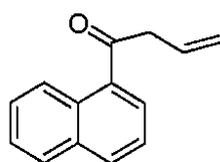
TG 82.2(3 μ mol) 67.4(10 μ mol) 52.2(30 μ mol) SOCE 0(10 μ mol) 0(30 μ mol) 0(100 μ mol) IICR 0(10 μ mol) 0(30 μ mol) 30(100 μ mol)

【 0 3 3 1 】

[実施例 9 3]

アリル 1-ナフチル ケトン 8335

【 化 9 5 】



40

【 0 3 3 2 】

アリル-1-ナフチルカルビノール205mg、ピリジニウムクロムクロメート230mgをジクロロメタン2mL中で室温4時間反応させた。

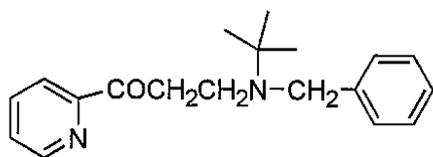
【 0 3 3 3 】

TG 71(3 μ mol) 69(10 μ mol) 46(30 μ mol) SOCE 0(10 μ mol) 0(30 μ mol) 30(100 μ mol) IICR 20(10 μ mol) 70(30 μ mol) 90(100 μ mol)

【 0 3 3 4 】

50

[実施例 9 4] 2-(N-t-ブチルベンジル)アミノエチル 2-ピリジル ケトン 8336
【化 9 6】



【 0 3 3 5 】

アセチルピリジン121mg、N-t-ブチルベンジルアミン163mg、パラホルムアルデヒド36mgをジオキサソ0.2ml中で150℃、2時間反応させた。

10

【 0 3 3 6 】

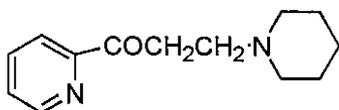
NMR(CDCI₃) 1.2(m,9H) 2.7(m,2H) 3.0(m,2H) 3.2(m,2H) 7.0-7.9(m,9H)

TG 27.3(3 μmol) 16.0(10 μmol) 12.2(30 μmol) SOCE 0(10 μmol) 0(30 μmol) 0(100 μmol) IICR 30(10 μmol) 90(30 μmol) 100(100 μmol)

【 0 3 3 7 】

[実施例 9 5] 2-ピペリジノエチル2-ピリジルケトン 8338

【化 9 7】



20

【 0 3 3 8 】

2-アセチルピリジン121mg、ピペリジン65mg、パラホルムアルデヒド36mgをジオキサソ0.2ml中で150℃、2時間反応させた。

【 0 3 3 9 】

NMR(CDCI₃) 1.4(m,6H) 2.5(m,4H) 2.6(m,2H) 2.8(m,2H) 7.4-8.7(m,4H)

TG 89.0(3 μmol) 76.9(10 μmol) 69.2(30 μmol) SOCE 0(10 μmol) 0(30 μmol) 0(100 μmol) IICR 0(10 μmol) 10(30 μmol) 10(100 μmol)

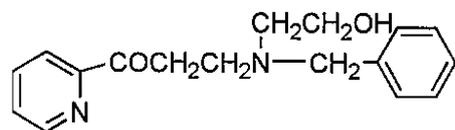
【 0 3 4 0 】

[実施例 9 6]

30

2-(N-ヒドロキシメチルベンジル)アミノエチル2ピリジルケトン 8339

【化 9 8】



【 0 3 4 1 】

アセチルピリジン121mg、N-ベンジルエタノールアミン151mg、パラホルムアルデヒド36mgをジオキサソ0.2ml中で150℃、2時間反応させた。

【 0 3 4 2 】

40

NMR(CDCI₃) 2.7(m,2H) 3.0(m,2H) 3.7(m,2H) 3.8(m,2H) 3.6(m,2H) 7.2-8.0(m,9H)

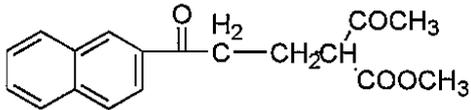
TG 56.9(3 μmol) 41.8(10 μmol) 15.6(30 μmol) SOCE 0(10 μmol) 0(30 μmol) 0(100 μmol) IICR 20(10 μmol) 30(30 μmol) 100(100 μmol)

【 0 3 4 3 】

[実施例 9 7]

3-アセチル3-メトキシカルボニルプロピル 2-ナフチルケトン 8341

【化 9 9】



【 0 3 4 4 】

アクリロイルナフタレン11.9mg、アセト酢酸メチルエステル7.6mgをごく微量のナトリウムエチラートと共に45℃に5時間加熱した。

【 0 3 4 5 】

NMR(CDC_l₃) 1.6(m,2H) 2.6(m,3H) 3.6(m,2H) 3.8(m,3H) 7.4-8.3(7H)

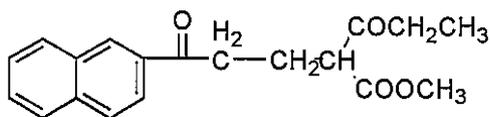
10

TG 100(3 μmol) 77.5(10 μmol) 47.6(30 μmol) SOCE 0(10 μmol) 10(30 μmol) 90(100 μmol) IICR 0(10 μmol) 10(30 μmol) 70(100 μmol)

【 0 3 4 6 】

[実施例 9 8] 3-プロピオニル3メトキシカルボニルプロピル 2-ナフチルケトン 8342

【化 1 0 0】



【 0 3 4 7 】

20

2-アクリロイルナフタレン9.9mg、3-ケト吉草酸メチルエステル7.1mgをごく微量のナトリウムエチラートと共に45℃に5時間加熱した。

【 0 3 4 8 】

NMR(CDC_l₃) 1.1(m,3H) 1.3(m,2H) 2.3(m,2H) 2.6(m,2H) 3.8(m,3H) 7.4-8.3(7H)

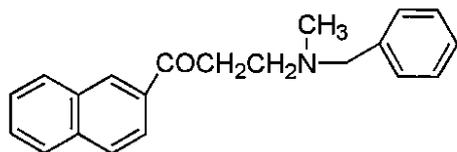
TG 100(3 μmol) 92.2(10 μmol) 77.2(30 μmol) SOCE 0(10 μmol) 10(30 μmol) 60(100 μmol) IICR 0(10 μmol) 0(30 μmol) 0(100 μmol)

【 0 3 4 9 】

[実施例 9 9] 2-(N-メチルベンジル)アミノエチル 2-ナフチル ケトン 8346

【化 1 0 1】

30



【 0 3 5 0 】

2-アクリロイルナフタレン17.2mg、N-メチルベンジルアミン7.1mgを45℃に15時間加熱した。

【 0 3 5 1 】

NMR(CDC_l₃) 2.5(m,2H) 3.0(m,2H) 3.7(m,2H) 3.9(m,3H) 7.2-78.0(m,12H)

TG 100(3 μmol) 84(10 μmol) 35(30 μmol) SOCE 0(10 μmol) 0(30 μmol) 30(100 μmol) IICR 0(10 μmol) 20(30 μmol) 60(100 μmol)

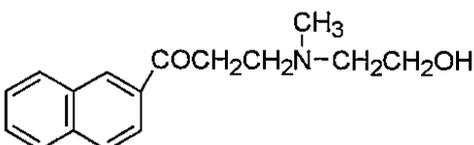
40

【 0 3 5 2 】

[実施例 1 0 0]

2-(N-メチル ヒドロキシエチル)アミノエチル 2-ナフチル ケトン 8347

【化 1 0 2】



50

【 0 3 5 3 】

2-アクリロイルナフタレン9.8mg、N-メチルエタノールアミン4.1mgを45 に15時間加熱した。

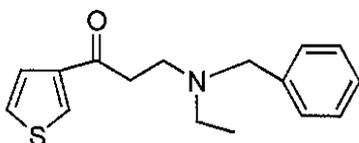
【 0 3 5 4 】

NMR(CDCI₃) 2.5(m,2H) 2.6(m,2H) 3.1(m,2H) 3.6(m,2H) 3.7(m,3H) 6.9-7.9(m,7 H)
TG 92.5(3 μmol) 57.6(30 μmol) SOCE 0(10 μmol) 0(30 μmol) 20(100 μmol) IICR 0(10 μmol) 0(30 μmol) 60(100 μmol)

【 0 3 5 5 】

[実施例 1 0 1] N-ベンジルエチルアミノエチル3-チオフェニルケトン 8677

【 化 1 0 3 】



【 0 3 5 6 】

2-アセチルチオフェン126mg、エチルベンジルアミン135mg、パラホルムアルデヒド39mg、をジオキサン0.2ml中で130 、2時間反応させた。

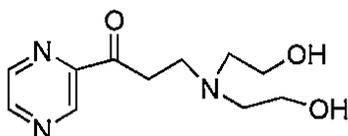
【 0 3 5 7 】

NMR(CDCI₃) 1.0(s,3H) 2.2-3.2(m,6H) 3.6-3.8(m,2H) 7.1-8.0(m,8H)
TG 80.5(3 μmol) 13.4(30 μmol) SOCE 10 (10 μmol) 20(30 μmol) 40(100 μmol) IICR 30 20
(10 μmol) 70(30 μmol) 100(100 μmol)

【 0 3 5 8 】

[実施例 1 0 2] N,N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノエチル2-ピラジリルケトン8678

【 化 1 0 4 】



【 0 3 5 9 】

1-アセチルピラジン122mg、ジエタノールアミン105mg、パラホルムアルデヒド39mg、をジオキサン0.2ml中で130 、2時間反応させた。

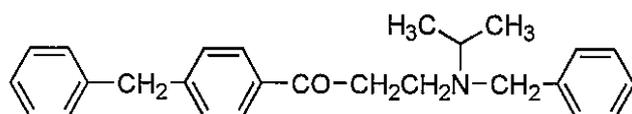
【 0 3 6 0 】

NMR(CDCI₃) 2.5-2.8(m,4H) 3.4-3.8(m,8H) 7.6(s,1H) 8.7(s,1H) 9.2(s,1H)
TG 57.8(1 μmol) 19.8(3 μmol) 1.1(30 μmol) SOCE 0(10 μmol) 0(30 μmol) 0(100 μmol)
IICR 0(10 μmol) 20(30 μmol) 100(100 μmol)

【 0 3 6 1 】

[実施例 1 0 3] 2-(N-イソプロピルベンジル)アミノエチル 4-ベンジルフエニル ケトン 8361

【 化 1 0 5 】



【 0 3 6 2 】

ビニル4-ベンジルフエニル ケトン15.3mg、イソプロピルベンジルアミン10.2mgを45 に5時間加熱した。

【 0 3 6 3 】

NMR(CDCI₃) 1.05(m,6H) 2.4(m,2H) 2.7(m,2H) 2.9(m,1H) 3.7(m,2H) 4.0(s,2H) 7.2-7.8(m,14H)
TG 79.3(3 μmol) 46.3(10 μmol) 18.5(30 μmol) SOCE 10(10 μmol) 50(30 μmol) 60(100 μmol) 50

10

20

30

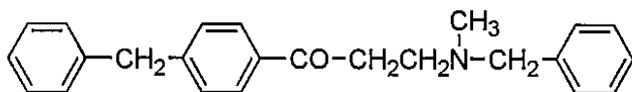
40

μmol) 11CR 80(10 μmol) 80(30 μmol) 100(100 μmol)

【0364】

[実施例104] 2-(N-メチルベンジル)アミノエチル 4-ベンジルフェニル ケトン 8362

【化106】



【0365】

ビニル4-ベンジルフェニルケトン15.3mg、メチルベンジルアミン8.2mgを45℃に5時間加熱した

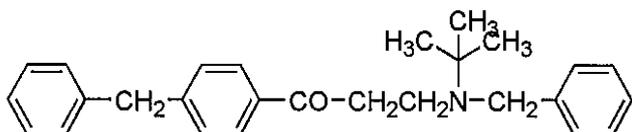
NMR(CDC₃) 2.4(m,2H) 2.7(m,2H) 3.7(m,2H) 3.8(m,3H) 4.0(m,2H) 7.1-7.8(m,14H)

TG 95 (3 μmol) 82(10 μmol) 44 (30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 10(30 μmol) 70 (100 μmol) 11CR 40(10 μmol) 20 (30 μmol) 90 (100 μmol)

【0366】

[実施例105] 2-(N-t-ブチルベンジル)アミノエチル 4-ベンジルフェニル ケトン 8363

【化107】



【0367】

ビニル4-ベンジルフェニルケトン15.3mg、t-ブチルベンジルアミン12.2mgを45℃に5時間加熱した

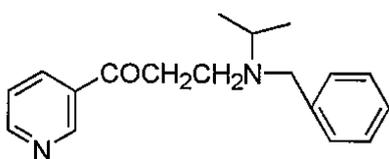
NMR(CDC₃) 1.25(s,9H) 2.4(m,2H) 2.7(m,2H) 3.7(m,2H) 4.0(m,2H) 7.1-7.8(m,14H)

TG 63.3 (3 μmol) 36.2(10 μmol) 23.6 (30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 20(30 μmol) 40 (100 μmol) 11CR 40(10 μmol) 70 (30 μmol) 90 (100 μmol)

【0368】

[実施例106] 2-(N-イソプロピルベンジル)アミノエチル 3-ピリジル ケトン 8366 30

【化108】



【0369】

アセチルピリジン121mg、プロピルベンジルアミン149mg、パラホルムアルデヒド36mgをジオキサン0.2ml中で150℃、2時間反応させた。

【0370】

NMR(CDC₃) 1.05(m,6H) 2.6(m,2H) 2.7(m,2H) 2.9(m,1H) 3.7(m,2H) 7.0-9.1(m,9H)

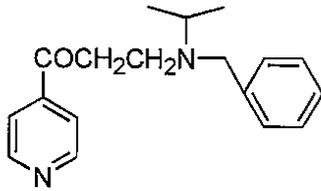
TG 57.4 (0.3 μmol) 19.4(1 μmol) 23.4 (3 μmol) 8.7(10 μmol) 6.0 (30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 0(30 μmol) 0 (100 μmol) 11CR 90(10 μmol) 90 (30 μmol) 100 (100 μmol)

【0371】

[実施例107]

2-(N-イソプロピルベンジル)アミノエチル 4-ピリジル ケトン 8367 40

【化109】



【0372】

アセチルピリジン121mg、イソプロピルベンジルアミン163mg、パラホルムアルデヒド36mgをジオキサン0.2ml中で150℃、2時間反応させた。

10

【0373】

NMR(CDC₃) 1.05(m,6H) 2.5-2.7(m,2H) 2.8(m,2H) 3.0(m,1H) 3.7(m,2H) 7.1-7.6(7H) 7.8(2H)

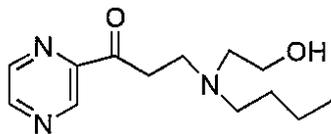
TG 10.4 (3 μmol) 6.5(10 μmol) 6.3(30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 20(30 μmol) 30 (100 μmol) IICR 30(10 μmol) 90 (30 μmol) 90 (100 μmol)

【0374】

[実施例108]

2-(N-ブチル2-ヒドロキシエチル)アミノエチル 2-ピラジニル ケトン 8679

【化110】



20

【0375】

アセチルピラジン122mg、2-ヒドロキシエチルブチルアミン105mg、パラホルムアルデヒド36mgをジオキサン0.2ml中で150℃、2時間反応させた。

【0376】

NMR(CDC₃) 0.8(s,3H) 1.5(m,4H) 2.4(m,2H) 2.7(m,2H) 2.9(m,2H) 3.5(m,2H) 3.7(m,2H) 8.72(s,1H) 8.75(s,1H) 9.21(m,1H)

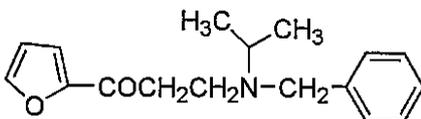
TG 29.6 (3 μmol) 2.6 (30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 0(30 μmol) 0 (100 μmol) IICR 0(100 μmol) 10 (30 μmol) 80 (100 μmol)

30

【0377】

[実施例109] 2-(N-イソプロピルベンジル)アミノエチル 2-フリル ケトン 8370

【化111】



【0378】

アセチルフラン121mg、イソプロピルベンジルアミン163mg、パラホルムアルデヒド36mgをジオキサン0.2ml中で150℃、2時間反応させた。

40

【0379】

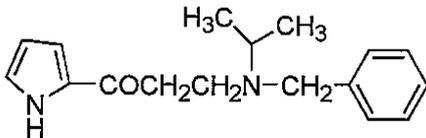
NMR(CDC₃) 0.9-1.1(m,6H) 2.45(m,2H) 2.8(m,2H) 2.9(m,1H) 3.7(m,2H) 7.0-7.6(m,8H)

TG 71 (0.3 μmol) 40 (1 μmol) 13.8 (3 μmol) 14.5(10 μmol) 17.5 (30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 0(30 μmol) 10 (100 μmol) IICR 20(10 μmol) 90 (30 μmol) 70 (100 μmol)

【0380】

[実施例110] 2-(N-イソプロピルベンジル)アミノエチル 2-ピロール ケトン 8372

【化 1 1 2】



【 0 3 8 1】

アセチルピロール109mg、N-イソプロピルベンジルアミン149mg、パラホルムアルデヒド36mgをジオキサン0.2ml中で140℃、2時間反応させた。

【 0 3 8 2】

NMR(CDCl₃) 1.05(m,6H) 2.4(m,2H) 2.9(m,3H) 3.7(m,2H) 7.0-8.0(m,8H)

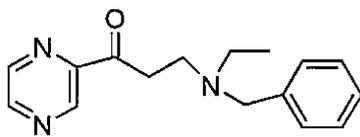
10

TG 92 (3 μmol) 91.2(10 μmol) 85.9 (30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 0(30 μmol) 0 (100 μmol) IICR 20(10 μmol) 40 (30 μmol) 100 (100 μmol)

【 0 3 8 3】

[実施例 1 1 1] 2-(N-エチルベンジル)アミノエチル 2-ピラジニル ケトン8680

【化 1 1 3】



【 0 3 8 4】

20

アセチルピラジン122mg、エチルベンジルアミン135mg、パラホルムアルデヒド36mgをジオキサン0.2ml中で140℃、2時間反応させた。

【 0 3 8 5】

NMR(CDCl₃) 0.8(s,3H) 2.5-2.7(m,2H) 3.3(m,2H) 3.6(m,2H) 6.9-7.1(m,6H) 8.6(s,H) 9.1(s,1H)

TG 14 (3 μmol) 4.2 (30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 0(30 μmol) 0 (100 μmol) IICR 30(10 μmol) 80 (30 μmol) 95 (100 μmol)

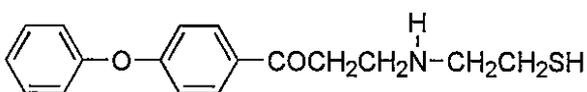
【 0 3 8 6】

[実施例 1 1 2]

2-(N-メルカプトエチル)アミノエチル 4-フェノキシフェニル ケトン 8375

30

【化 1 1 4】



【 0 3 8 7】

1-アクリロイルジフェニルエーテル12.3mg、システアミン4.3mgを50℃、5時間反応させた。

【 0 3 8 8】

NMR(CDCl₃) 2.9-3.2(m,4H) 3.3(m,2H) 3.4(m,2H) 6.8-8.0(9H)

TG 71.4 (3 μmol) 47.1(10 μmol) 20.3 (30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 0(30 μmol) 30 (100 μmol) IICR 20(10 μmol) 30 (30 μmol) 40 (100 μmol)

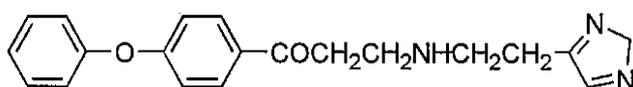
40

【 0 3 8 9】

[実施例 1 1 3]

2-(N-イミダゾリルエチル)アミノエチル 4-フェノキシフェニル ケトン 8376

【化 1 1 5】



【 0 3 9 0】

1-アクリロイルジフェニルエーテル11.3mg、ヒスタミン5.6mgを50℃、5時間反応させた

50

。

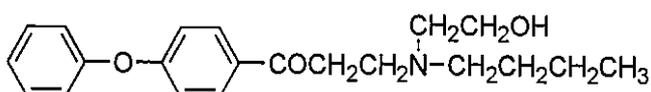
【 0 3 9 1 】

NMR(CDCI₃) 2.9-3.2(m,2H) 3.5(m,2H) 3.7(m,2H) 3.8(m,2H) 6.8-8.0(m,11H)
 TG 72.6 (3 μmol) 34.2(10 μmol) 4.0 (30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 10(30 μmol) 40 (10
 0 μmol) IICR 70(10 μmol) 90 (30 μmol) 100 (100 μmol)

【 0 3 9 2 】

[実施例 1 1 4] 2-(N-ヒドロキシエチルブチル)アミノエチル 4-フェノキシフェニル
 ケトン 8377

【 化 1 1 6 】



10

【 0 3 9 3 】

1-アクリロイルジフェニルエーテル12.3mg、ブチルエタノールアミン6.63mgを50、5
 時間反応させた。

【 0 3 9 4 】

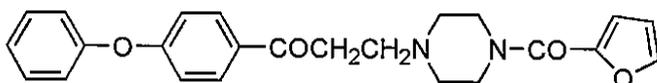
NMR(CDCI₃) 1.4-1.7(m,7H) 2.4(m,2H) 2.7(m,2H) 3.02(m,2H) 3.7(m,2H) 7.4-8.3(m,9H)
 TG 73.9 (3 μmol) 44.4(10 μmol) 3.7 (30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 10(30 μmol) 40 (10
 0 μmol) IICR 70(10 μmol) 100 (30 μmol) 30 (100 μmol)

20

【 0 3 9 5 】

[実施例 1 1 5] 2-(N-フロイルピペラジル)アミノエチル 4-フェノキシフェニル ケト
 ン 8378

【 化 1 1 7 】



【 0 3 9 6 】

1-アクリロイルジフェニルエーテル12.3mg、フロイルピペラジン10mgを50、5時間反
 応させた。

30

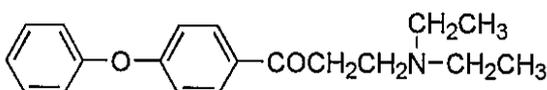
【 0 3 9 7 】

NMR(CDCI₃) 12.5(m,2H) 3.1(m,2H) 3.8(m,8H) 6.5-8.0(12H)
 TG 84 (3 μmol) 89(10 μmol) 28.8 (30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 0(30 μmol) 30 (100 μ m
 ol) IICR 20(10 μmol) 20 (30 μmol) 20 (100 μmol)

【 0 3 9 8 】

[実施例 1 1 6] 2-(N-ジエチル)アミノエチル 4-フェノキシフェニル ケトン 8379

【 化 1 1 8 】



40

【 0 3 9 9 】

1-アクリロイルジフェニルエーテル12.3mg、ジエチルアミン4.3mgを50、5時間反応さ
 せた。

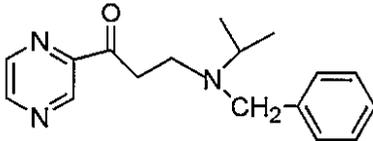
【 0 4 0 0 】

NMR(CDCI₃) 1.50(m,6H) 3.0(m,4H) 3.4(m,2H) 7.0-8.0(m,9H)
 TG 84.8(3 μmol) 65.1(10 μmol) 14.1 (30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 0(30 μmol) 20 (100
 μmol) IICR 20(10 μmol) 20 (30 μmol) 70 (100 μmol)

【 0 4 0 1 】

[実施例 1 1 7] 2-(N-イソプロピルベンジル)アミノエチル 2-ピラジルケトン 8381

【化 1 1 9】



【 0 4 0 2】

アセチルピラジン61mg、N-イソプロピルベンジルアミン75mg、パラホルムアルデヒド20mgをジオキサン0.2ml中で150℃、2時間反応させた。

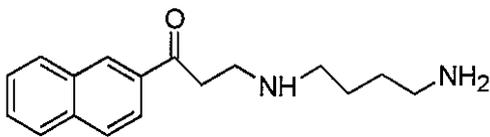
【 0 4 0 3】

NMR(CDCI₃) 1.05(m,6H) 2.7(m,2H) 2.9(m,2H) 2.9(m,1H) 3.7(m,2H) 7.0-8.8(m,8H) 10
 TG 32.9 (3 μmol)12.4(10 μmol) 0.7 (30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 0(30 μmol) 0 (100 μmol) 11CR 20(10 μmol) 50 (30 μmol) 90 (100 μmol)

【 0 4 0 4】

[実施例 1 1 8] 2-(N-アミノブチル)アミノエチル 2-ナフチル ケトン 8382

【化 1 2 0】



【 0 4 0 5】

20

アセチルナフタレン170mg、ジアミノブタン88mg、パラホルムアルデヒド36mgをジオキサン0.2ml中で150℃、2時間反応させた。

【 0 4 0 6】

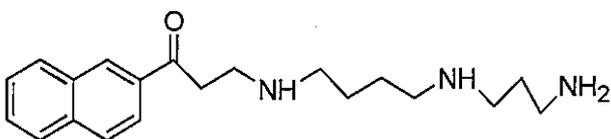
NMR(CDCI₃)1.3(m,4H) 1.8(m,4H) 3.0(m,2H) 3.0(m,1H) 3.7(m,2H) 6.5(1H) 7.1(1H) 7.2-0(1H)
 TG 100 (3 μmol) 88.6(10 μmol) 56.1 (30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 0(30 μmol) 0 (100 μmol) 11CR 0(10 μmol) 0 (30 μmol) 0 (100 μmol)

【 0 4 0 7】

[実施例 1 1 9] 2-(N-アミノプロピルアミノブチル)アミノエチル 2-ナフチル ケトン 8383

30

【化 1 2 1】



【 0 4 0 8】

アセチルナフタレン170mg、スペルミジン145mg、パラホルムアルデヒド36mgをジオキサン0.2ml中で150℃、2時間反応させた。

【 0 4 0 9】

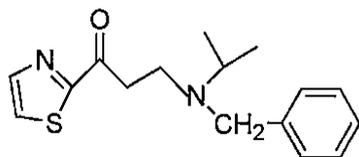
NMR(CDCI₃) 1.60(m,4H) 2.54(m,4H) 2.6(m,2H) 2.8(m,2H) 3.2(m,2H) 3.4(m,2H) 3.6(m,2H) 7.5-8.2(7H) 40
 TG 100 (3 μmol) 72.4(10 μmol) 31.7 (30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 0(30 μmol) 0 (100 μmol) 11CR 0(10 μmol) 0 (30 μmol) 0 (100 μmol)

【 0 4 1 0】

[実施例 1 2 0] 2-(N-イソプロピルベンジル)アミノエチル 2-チアゾリル ケトン 83

84

【化 1 2 2】



【 0 4 1 1】

アセチルチアゾール64mg、N-イソプロピルベンジルアミン75mg、パラホルムアルデヒド18mgをジオキサン0.2ml中で150℃、2時間反応させた。

【 0 4 1 2】

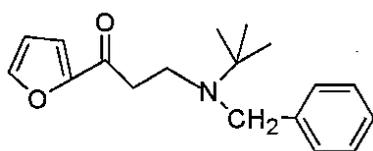
NMR(CDCI₃) 1.05(m,6H) 2.4(m,2H) 2.7(m,2H) 2.9(m,1H) 3.7(m,2H) 7.0-8.0(m,7H)
TG 47.5(3 μmol) 23.5(10 μmol) 1.7(30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 0(30 μmol) 20 (100 μmol)
IICR 10(10 μmol) 90 (30 μmol) 100 (100 μmol)

10

【 0 4 1 3】

[実施例 1 2 1] 2-(N-t-ブチルベンジル)アミノエチル 2-フリルケトン 8385

【化 1 2 3】



20

【 0 4 1 4】

アセチルフラン110mg、N-t-ブチルベンジルアミン163mg、パラホルムアルデヒド36mgをジオキサン0.2ml中で150℃、2時間反応させた。

【 0 4 1 5】

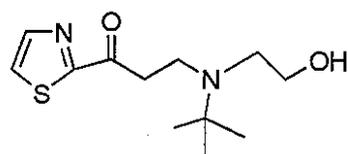
NMR(CDCI₃) 1.2(m,9H) 2.4(m,2H) 2.7(m,2H) 3.7(m,2H) 7.0-8.0(m,8H)
TG 70 (0.3 μmol) 38 (1 μmol) 13.3(3 μmol) 0.2(10 μmol) 1.7(30 μmol) SOCE 0 (10 μmol)
0(30 μmol) 0 (100 μmol) IICR 10(10 μmol) 50 (30 μmol) 100 (100 μmol)

【 0 4 1 6】

[実施例 1 2 2] 2-(N-t-ブチルヒドロキシエチル)アミノエチル 2-チアゾリルケトン 8681

30

【化 1 2 4】



【 0 4 1 7】

アセチルチアゾール127mg、N-t-ブチルエタノールアミン117mg、パラホルムアルデヒド36mgをジオキサン0.2ml中で130℃、2時間反応させた。

40

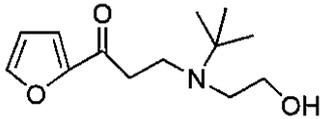
【 0 4 1 8】

NMR(CDCI₃) 1.0(m,9H), 3.0(m,2H), 3.6(m,4H), 6.8(m,1H), 8.2(m,1H)
TG 102(3 μmol) 68(30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 0(30 μmol) 0 (100 μmol) IICR 0(10 μmol)
0 (30 μmol) 0 (100 μmol)

【 0 4 1 9】

[実施例 1 2 3] 2-(N-t-ブチルヒドロキシエチル)アミノエチル 2-フリルケトン 8387

【化 1 2 5】



【0 4 2 0】

アセチルフラン110mg、N-t-ブチルエタノールアミン117mg、パラホルムアルデヒド36mgをジオキサン0.2ml中で150℃、2時間反応させた。

【0 4 2 1】

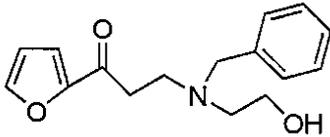
NMR(CDCl₃) 1.05(m,6H) 2.5(m,2H) 3.0(m,2H) 3.0(m,2H) 3.6(m,2H) 6.6(1H) 7.2(1H) 7.6. (1H) 10

TG 57.9 (3 μmol) 25.5(10 μmol) 9.2 (30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 10(30 μmol) 20 (100 μmol) IICR 20(10 μmol) 20 (30 μmol)70 (100 μmol)

【0 4 2 2】

[実施例 1 2 4] 2-(N-ヒドロキシエチル ベンジル)アミノエチル 2-フリルケトン 8388

【化 1 2 6】



20

【0 4 2 3】

アセチルフラン110mg、ベンジルエタノールアミン151mg、パラホルムアルデヒド36mgをジオキサン0.2ml中で150℃、2時間反応させた。

【0 4 2 4】

NMR(CDCl₃) 2.5(m,2H) 3.0(m,2H) 3.7(m,2H) 3.8(m,2H) 4.2(m,2H) 6.6(1H) 7.2(1H) 7.1-7.6. (1H) 7.2-7.4 (5H)

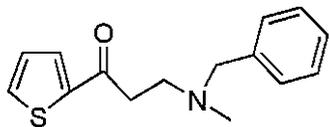
TG 31.6 (3 μmol) 23(10 μmol) 6.8 (30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 0(30 μmol) 0 (100 μmol) IICR 20(10 μmol) 20 (30 μmol)70 (100 μmol) 30

30

【0 4 2 5】

[実施例 1 2 5] 2-(N-メチル ベンジル)アミノエチル 2-チオフェニルケトン 8389

【化 1 2 7】



【0 4 2 6】

アセチルチオフエン126mg、メチルベンジルアミン121mg、パラホルムアルデヒド36mgをジオキサン0.2ml中で150℃、2時間反応させた。

40

【0 4 2 7】

NMR(CDCl₃) 2.2(m,3H) 2.5(m,2H) 3.1(m,2H) 3.7(m,2H) 7.0-7.7(8H)

TG 78.9 (3 μmol) 62.2(10 μmol) 19.0 (30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 0(30 μmol) 0 (100 μmol) IICR 0(10 μmol) 30 (30 μmol) 70 (100 μmol)

【0 4 2 8】

[実施例 1 2 6] 2-(N-メチル ヒドロキシエチル)アミノエチル 2-チオフェニルケトン 8390

【 0 4 3 8 】

アセチルピラジン122mg、ベンジルエタノールアミン157mg、パラホルムアルデヒド36mgをジオキサン0.2ml中で150℃、2時間反応させた。

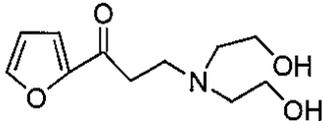
【 0 4 3 9 】

NMR(CDCI₃) 2.6(m,2H) 3.0(m,2H) 3.7(m,2H) 3.8(m,2H) 7.2-7.4(5H) 8.6(s,1H), 8.7(s,1H), 9.2(s,1H)

TG 68 (1 μmol) 37.3 (3 μmol) 8.0(10 μmol) 10.8 (30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 0(30 μmol) 0 (100 μmol) IICR 0(10 μmol) 50 (30 μmol) 90 (100 μmol)

【 0 4 4 0 】

[実施例 1 3 0] 2-(N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノエチル) 2-フリル ケトン 8398 10
【 化 1 3 2 】



【 0 4 4 1 】

アセチルフラン110mg、ジエタノールアミン105mg、パラホルムアルデヒド36mgをジオキサン0.2ml中で150℃、2時間反応させた。

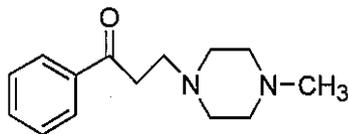
【 0 4 4 2 】

NMR(CDCI₃) 2.4-2.6(m,4H) 2.8(m,2H) 3.4-3.7(m,4H) 3.7(m,2H) 6.5(1H) 7.1(1H) 7.5(1H) 20

TG 60 (1 μmol) 16.8 (3 μmol) 6.4(10 μmol) 1.9 (30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 0(30 μmol) 0 (100 μmol) IICR 20(10 μmol) 20 (30 μmol) 50 (100 μmol)

【 0 4 4 3 】

[実施例 1 3 1] 2-(N-メチルピペラジル)エチル フェニル ケトン 8399
【 化 1 3 3 】



【 0 4 4 4 】

アセトフェノン120mg、N-メチルピペラジン100mg、パラホルムアルデヒド36mgをジオキサン0.2ml中で150℃、2時間反応させた。

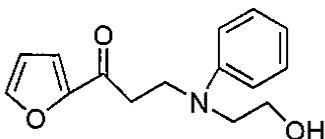
【 0 4 4 5 】

NMR(CDCI₃) 2.5(m,2H) 3.0(m,4H) 3.0(m,2H) 3.6(m,2H) 6.6(1H) 6.5(1H) 7.1-7.2.0(7H)

TG 100 (3 μmol) 92.2(10 μmol) 83.1 (30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 0(30 μmol) 0 (100 μmol) IICR 30(10 μmol) 20 (30 μmol) 50 (100 μmol)

【 0 4 4 6 】

[実施例 1 3 2] 2-(N-フェニル(2-ヒドロキシエチル)アミノエチル) 2-フリル ケトン 8400 40
【 化 1 3 4 】



【 0 4 4 7 】

アセチルフラン110mg、アニリノエタノール137mg、パラホルムアルデヒド36mgをジオキサン0.2ml中で150℃、2時間反応させた。

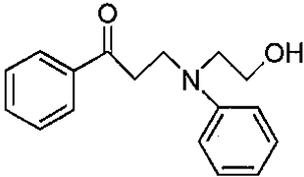
【 0 4 4 8 】

NMR(CDCI₃) 2.5(m,2H) 3.0(m,4H) 3.0(m,2H) 3.6(m,2H) 6.6(1H) 6.5(1H) 7.1-7.2.0(7H)
 TG 100 (3 μmol) 99(10 μmol) 67 (30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 0(30 μmol) 0 (100 μmol)
 IICR 10(10 μmol) 20 (30 μmol) 20 (100 μmol)

【0449】

[実施例133] 2-(N-フェニル ヒドロキシエチル)アミノエチル フェニル ケトン
 8401

【化135】



10

【0450】

アセトフェノン111mg、2-アニリノエタノール137mg、パラホルムアルデヒド36mgをジオキサソ0.2ml中で150、2時間反応させた。

【0451】

NMR(CDCI₃) 2.5(m,2H) 3.0(m,4H) 3.0(m,2H) 3.6(m,2H) 6.6(1H) 6.5(1H) 7.1-7.2.0(7H)

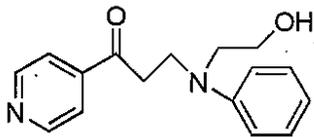
TG 100 (3 μmol) 92.2(10 μmol) 90 (30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 0(30 μmol) 0 (100 μmol) IICR 20(10 μmol) 20 (30 μmol) 30 (100 μmol)

20

【0452】

[実施例134] 2-(N-フェニル ヒドロキシエチル)アミノエチル 4-ピリジル ケトン
 8402

【化136】



30

【0453】

アセチルピリジン121mg、2-アニリノエタノール146mg、パラホルムアルデヒド36mgをジオキサソ0.2ml中で150、2時間反応させた。

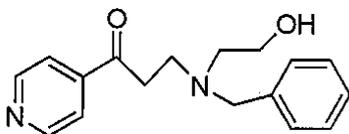
【0454】

NMR(CDCI₃) 2.5(m,2H) 3.0(m,4H) 3.0(m,2H) 3.6(m,2H) 6.6(1H) 6.5(1H) 7.1-7.2.0(7H)
 TG 63.6 (3 μmol) 42.0(10 μmol) 10.9 (30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 0(30 μmol) 0 (100 μmol) IICR 20(10 μmol) 20 (30 μmol) 30 (100 μmol)

【0455】

[実施例135] 2-(N-ベンジル ヒドロキシエチル)アミノエチル 4-ピリジル ケトン
 8403

【化137】



40

【0456】

4-アセチルピリジン243mg、ベンジルヒドロキシエチルアミン302mg、パラホルムアルデヒド80mgをジオキサソ0.4ml中で130、2時間反応させた。

【0457】

NMR(CDCI₃) 2.60(m,2H), 3.0(m,2H), 3.6(m, 2H), 4.3(m,2H), 7.1(m,1H), 7.3(m,5H), 7.7

50

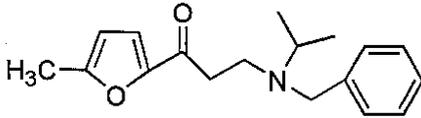
(s, 1H), 8.8(s, 1H)

TG 64(3 μmol) 42(10 μmol) 11(30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 0(30 μmol) 0 (100 μmol) IICR 20(10 μmol) 10 (30 μmol) 0 (100 μmol)

【0458】

[実施例136] 2-(N-ベンジル ヒドロキシエチル)アミノエチル 5-メチル 2-フリル ケトン 8404

【化138】



10

【0459】

4-メチル-アセチルフラン124mg、イソプロピルベンジルアミン144mg、パラホルムアルデヒド36mgをジオキサン0.2ml中で150℃、2時間反応させた。

【0460】

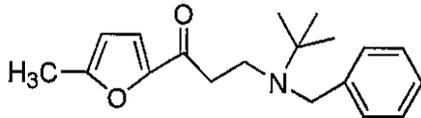
NMR(CDCl₃) 1.05(m, 6H) 2.1(m, 2H) 2.8(m, 2H) 3.0(m, 1H) 3.7(m, 2H) 6.1(1H) 7.1-7.5(m, 7H)

TG 13.6 (3 μmol) 11.0(10 μmol) 0 (30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 0(30 μmol) 20 (100 μmol) IICR 50(10 μmol) 60 (30 μmol) 80 (100 μmol)

【0461】

[実施例137] 2-(N-ベンジル t-ブチル)アミノエチル 5-メチル 2-フリル ケトン 8405

【化139】



20

【0462】

4-メチル-アセチルフラン124mg、N-t-ブチルベンジルアミン163mg、パラホルムアルデヒド36mgをジオキサン0.2ml中で150℃、2時間反応させた。

30

【0463】

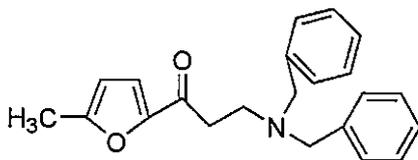
NMR(CDCl₃) 1.1(m, 9H) 2.1(s, 3H) 2.5(m, 2H) 2.8(m, 2H) 3.7(m, 2H) 6.1(1H) 7.0-7.2.(6H)

TG 42.8 (3 μmol) 16.4(10 μmol) 5.8 (30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 0(30 μmol) 0 (100 μmol) IICR 40(10 μmol) 50 (30 μmol) 50 (100 μmol)

【0464】

[実施例138] 2-(N-ジベンジル)アミノエチル 5-メチル 2-フリル ケトン 8406

【化140】



40

【0465】

4-メチル-アセチルフラン124mg、ジベンジルアミン198mg、パラホルムアルデヒド36mgをジオキサン0.2ml中で150℃、2時間反応させた。

【0466】

NMR(CDCl₃) 2.1(m, 3H) 2.5(m, 2H) 3.4(m, 2H) 3.7(m, 4H) 7.3-7.5 (m, 12H)

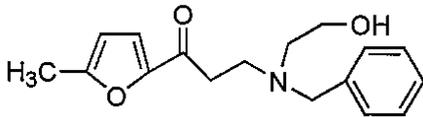
TG 77.3 (3 μmol) 46.1(10 μmol) 17.4 (30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 10(30 μmol) 20 (100 μmol) IICR 0(10 μmol) 0 (30 μmol) 10 (100 μmol)

50

【 0 4 6 7 】

[実施例 1 3 9] 2-(N-ベンジル ヒドロキシエチル)アミノエチル 5-メチル 2-フリル
ケトン 8407

【 化 1 4 1 】



【 0 4 6 8 】

4-メチル-アセチルフラン124mg、ヒドロキシエチルベンジルアミン154mg、パラホルム
アルデヒド36mgをジオキサソ0.2ml中で150、2時間反応させた。

10

【 0 4 6 9 】

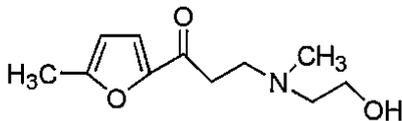
NMR(CDCI₃) 2.1(m,3H) 2.5(m,2H) .2.9(m,2H) 3.7(m,2H) 3.8(m,2H) 4.3(m,2H) 6.2(s,1H)
7.1(m,1H) 7.2-7.5 (m,5H)TG 68.6 (3 μmol) 31.7(10 μmol) 5.6 (30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 0(30 μmol) 0 (100
μmol) IICR 20(10 μmol) 20 (30 μmol) 30 (100 μmol)

【 0 4 7 0 】

[実施例 1 4 0] 2-(N-メチル ヒドロキシエチル)アミノエチル 5-メチル 2-フリル
ケトン 8409

【 化 1 4 2 】

20



【 0 4 7 1 】

4-メチル-アセチルフラン124mg、ヒドロキシエチルメチルアミン76mg、パラホルムアル
デヒド36mgをジオキサソ0.2ml中で150、2時間反応させた。

【 0 4 7 2 】

NMR(CDCI₃) 2.1(m,3H) 2.3(m,2H) .3.0(m,2H) 3.6(m,2H) 6.6(1H) 7.0(1H)TG 67 (1 μmol) 32.3 (3 μmol) 11.9(10 μmol) 4.4 (30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 0(30 μ
mol) 0 (100 μmol) IICR 20(10 μmol) 20 (30 μmol) 30 (100 μmol)

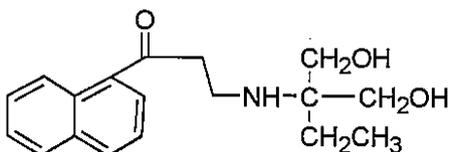
30

【 0 4 7 3 】

[実施例 1 4 1] 2-(N-メチル 1、1-ジヒドロキシメチル プロピル)アミノエチル 1-
ナフチル ケトン 8410

【 化 1 4 3 】

40



【 0 4 7 4 】

1-アセチルナフタレン170mg、2-アミノ-2エチル-1,3-プロパンジオール161mg、パラホ
ルムアルデヒド36mgをジオキサソ0.2ml中で150、2時間反応させた。

【 0 4 7 5 】

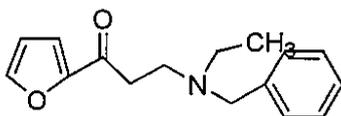
NMR(CDCI₃) 0.9(m,3H) 2.5(m,2H) 3.6(m,2H) 3.7(m,2H) 4.4(m,4H) 7.4-8.0(7H)TG 81.5 (3 μmol) 80.2(10 μmol) 61.6 (30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 0(30 μmol) 0 (100
μmol) IICR 20(10 μmol) 20 (30 μmol) 20 (100 μmol)

【 0 4 7 6 】

[実施例 1 4 2] 2-(N-ベンジル エチル)アミノエチル 2-フリル ケトン 8412

50

【化 1 4 4】



【 0 4 7 7】

2-アセチルフラン121mg、エチルベンジルアミン140mg、パラホルムアルデヒド36mgをジオキサン0.2ml中で150℃、2時間反応させた。

【 0 4 7 8】

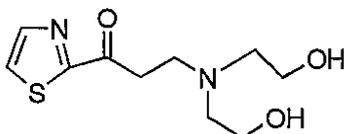
NMR(CDCI₃) 1.05(m, 3H) 2.5(m, 2H) 2.9(m, 2H) 3.5(m, 2H) 3.7(m, 2H) 6.5(1H) 7.2-7.2 (7H)

TG 24.8 (3 μmol) 10.8(10 μmol) 6.9 (30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 0(30 μmol) 0 (100 μmol) IICR 40(10 μmol) 50 (30 μmol) 80 (100 μmol)

【 0 4 7 9】

[実施例 1 4 3] 2-(NNジヒドロキシエチル)アミノエチル 2-チアゾリル ケトン 8682

【化 1 4 5】



20

【 0 4 8 0】

2-アセチルチアゾール50mg、ジエタノールアミン44mg、パラホルムアルデヒド10mg、を130℃、1時間反応させた。

【 0 4 8 1】

NMR(CDCI₃) 2.5-2.8(m, 6H), 3.5-3.9(m, 6H), 7.6-8.1(m, 2H)

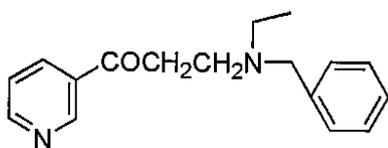
TG 66(3 μmol) 10(30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 0(30 μmol) 10 (100 μmol) IICR 0(10 μmol) 50 (30 μmol) 90 (100 μmol)

【 0 4 8 2】

[実施例 1 4 4] 2-(N-ベンジル エチル)アミノエチル 3-ピリジル ケトン 8414

30

【化 1 4 6】



【 0 4 8 3】

3-アセチルピリジン121mg、エチルベンジルアミン135mg、パラホルムアルデヒド36mgをジオキサン0.2ml中で150℃、2時間反応させた。

【 0 4 8 4】

NMR(CDCI₃) 0.9-1.0(m, 3H) 2.3-2.8(m, 4H) 3.4(m, 2H) 3.7(m, 2H) 7.0-7.8(m, 8H) 8.8(1H)

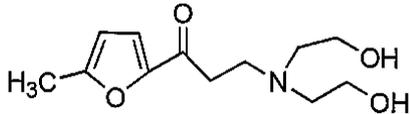
TG 32.6 (3 μmol) 10.2(10 μmol) 10.4 (30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 0(30 μmol) 0 (100 μmol) IICR 30(10 μmol) 40 (30 μmol) 50 (100 μmol)

【 0 4 8 5】

[実施例 1 4 5] 2-(N-ビスヒドロキシエチル)アミノエチル 5-メチル 2-フリル ケトン 8415

40

【化 1 4 7】



【 0 4 8 6】

4-メチル-アセチルフラン124mg、ビスヒドロキシエチルアミン125mg、パラホルムアルデヒド36mgをジオキサン0.2ml中で150℃、2時間反応させた。

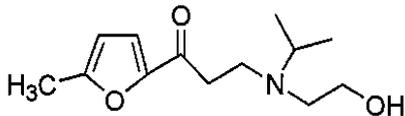
【 0 4 8 7】

NMR(CDCI₃) 2.15-2.4(m,4H) 2.4-2.4(m,2H) 3.5-3.9(m,4H) 4.2(m,2H) 6.1(1H) 7.2(1H) 10
TG 62.9 (3 μmol) 45.3(10 μmol) 13.1 (30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 10(30 μmol) 20 (100 μmol) IICR 50(10 μmol) 30 (30 μmol) 30 (100 μmol)

【 0 4 8 8】

[実施例 1 4 6] 2-(N-イソプロピル ヒドロキシエチル)アミノエチル 5-メチル 2-フリル ケトン 8416

【化 1 4 8】



【 0 4 8 9】

4-メチル-アセチルフラン124mg、イソプロピルアミノエタノール106mg、パラホルムアルデヒド36mgをジオキサン0.2ml中で150℃、2時間反応させた。

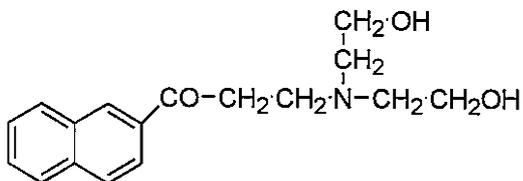
【 0 4 9 0】

NMR(CDCI₃) 0.96(m,6H) 2.4(m,4H) 3.0(m,2H) 3.6(m,2H) 6.6(1H) 7.1-7.2.0(1H) 10
TG 36 (3 μmol) 15(10 μmol) 5 (30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 0(30 μmol) 0 (100 μmol) IICR 50(10 μmol) 30 (30 μmol) 90 (100 μmol)

【 0 4 9 1】

[実施例 1 4 7] 2-(N-ビスヒドロキシエチル)アミノエチル 2-ナフチル ケトン 8418

【化 1 4 9】



【 0 4 9 2】

2-アセチルナフタレン167mg、ジエタノールアミン102mg、パラホルムアルデヒド36mgをジオキサン0.2ml中で150℃、2時間反応させた。

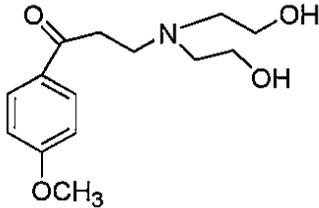
【 0 4 9 3】

NMR(CDCI₃) 2.6(m,4H) 3.0(m,2H) 3.6(m,2H) 3.8(m,2H) 7.6-8.1(7H) 40
TG 76.2 (3 μmol) 63.3(10 μmol) 30.3 (30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 0(30 μmol) 0 (100 μmol) IICR 20(10 μmol) 60 (30 μmol) 90 (100 μmol)

【 0 4 9 4】

[実施例 1 4 8] 2-(N-ビスヒドロキシエチル)アミノエチル 4-メトキシフェニル ケトン 8419

【化150】



【0495】

4-メトキシアセトフェノン171mg、ジエタノールアミン102mg、パラホルムアルデヒド36 mgをジオキサソラン0.2ml中で150℃、2時間反応させた。

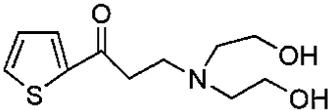
【0496】

NMR(CDCl₃) 2.4-2.6(m,4H) 2.8(m,2H) 3.4-3.7(m,4H) 3.7(s, 3H) 7.0(m,2H) 7.95(m,2H)
TG 115 (3 μmol) 105(10 μmol) 58 (30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 0(30 μmol) 0 (100 μmol)
HICR 20(10 μmol) 30 (30 μmol) 90 (100 μmol)

【0497】

[実施例149] 2-(N-ジヒドロキシエチル)アミノエチル チオフェニル ケトン 8420

【化151】



【0498】

アセチルチオフェン134mg、ジエタノールアミン112mg、パラホルムアルデヒド36mgをジオキサソラン0.2ml中で150℃、2時間反応させた。

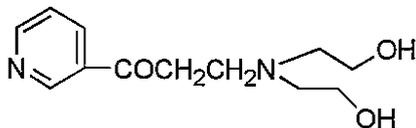
【0499】

NMR(CDCl₃) 2.4-2.6(m,4H) 2.8(m,2H) 3.4-3.7(m,4H) 3.7(m,2H) 6.5(1H) 7.1(1H) 7.2.0(1H)
TG 84.1 (3 μmol) 60.6(10 μmol) 24.3 (30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 0(30 μmol) 0 (100 μmol)
HICR 20(10 μmol) 20 (30 μmol) 80 (100 μmol)

【0500】

[実施例150] 2-(N-ビスヒドロキシエチル)アミノエチル 3-ピリジル ケトン 8421

【化152】



【0501】

3-アセチルピリジン126mg、ジエタノールアミン114mg、パラホルムアルデヒド36mgをジオキサソラン0.2ml中で150℃、2時間反応させた。

【0502】

NMR(CDCl₃) 2.5(m,2H) 2.8 (m,4H) 3.6(m,4H)4.0(m,2H) 7.4(1H) 8.2(1H) 8.6-9.2 (2H)
TG 103.4 (3 μmol) 83.4(10 μmol) 57.4 (30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 0(30 μmol) 10 (100 μmol)
HICR 30(10 μmol) 20 (30 μmol) 50 (100 μmol)

【0503】

[実施例151] 2-(N-イソプロピルヒドロキシエチル)アミノエチル 2-ピラジル ケトン 8422

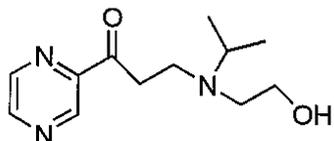
10

20

30

40

【化 1 5 3】



【 0 5 0 4】

アセチルピラジン122mg、イソプロピルエタノールアミン111mg、パラホルムアルデヒド36mgをジオキサソ0.2ml中で150℃、2時間反応させた。

【 0 5 0 5】

NMR(CDCI₃) 1.1-1.2(m,6H) 2.1(m,2H) 2.7(m,4H) 3.8(m,2H) 8.6-9.3(m,3H)

TG 64.0 (3 μmol) 46.9(10 μmol) 18.0 (30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 0(30 μmol) 0 (100 μmol) IICR 20(10 μmol) 20 (30 μmol) 50 (100 μmol)

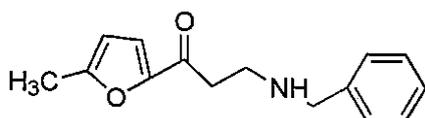
10

【 0 5 0 6】

[実施例 1 5 2]

2-(N-ベンジル)アミノエチル 5-メチル 2-フリル ケトン 8423

【化 1 5 4】



20

【 0 5 0 7】

4-メチル-アセチルフラン124mg、ベンジルアミン107mg、パラホルムアルデヒド36mgをジオキサソ0.2ml中で150℃、2時間反応させた。

【 0 5 0 8】

NMR(CDCI₃)2.2-2.5(m,5H) 3.4(m,2H) 3.6(m,2H) 6.1(1H) 7.1-7.5(6H)

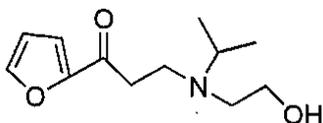
TG 83.3 (3 μmol) 86.4(10 μmol) 81.4 (30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 10(30 μmol) 30 (100 μmol) IICR 20(10 μmol) 10 (30 μmol) 30 (100 μmol)

【 0 5 0 9】

[実施例 1 5 3] 2-(N-ヒドロキシエチル イソプロピル)アミノエチル 2-フリル ケトン 8424

30

【化 1 5 5】



【 0 5 1 0】

アセチルフラン110mg、イソプロピルエタノールアミン111mg、パラホルムアルデヒド36mgをジオキサソ0.2ml中で150℃、2時間反応させた。

【 0 5 1 1】

NMR(CDCI₃)1.05(m,6H) 2.5(m,2H) 2.9(m,2H) 3.9(m,2H) 4.2(m,2H) 6.6(1H) 6.5(1H) 7.1-7.2 (1H)

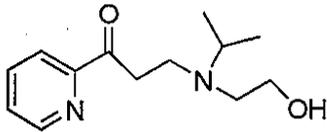
TG 25.1 (3 μmol) 6.4(10 μmol) 8.3 (30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 0(30 μmol) 10 (100 μmol) IICR 50(20 μmol) 60 (30 μmol) 80 (100 μmol)

40

【 0 5 1 2】

[実施例 1 5 4] 2-(N-ヒドロキシエチルイソプロピル)アミノエチル 2-ピリジル ケトン 8426

【化 1 5 6】



【 0 5 1 3】

アセチルピリジン121mg、イソプロピルエタノールアミン111mg、パラホルムアルデヒド36mgをジオキサン0.2ml中で150℃、2時間反応させた。

【 0 5 1 4】

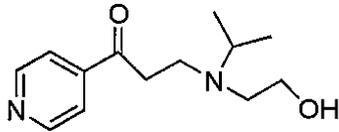
NMR(CDCI₃) 1.05(m,6H) 2.6(m,2H) 2.7(m,2H) 3.4(m,2H) 3.8(m,2H) 7.5(1H) 7.9(1H) 8.0(1H) 8.7(m,1H)

TG 60.6 (3 μmol) 44.5(10 μmol) 12.9 (30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 0(30 μmol) 0 (100 μmol) IICR 40(10 μmol) 20 (30 μmol) 80 (100 μmol)

【 0 5 1 5】

[実施例 1 5 5] 2-(N-ヒドロキシエチルイソプロピル)アミノエチル 4-ピリジル ケトン 8428

【化 1 5 7】



【 0 5 1 6】

4-アセチルピリジン121mg、イソプロピルエタノールアミン111mg、パラホルムアルデヒド36mgをジオキサン0.2ml中で150℃、2時間反応させた。

【 0 5 1 7】

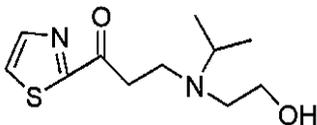
NMR(CDCI₃) 1.1(m,6H) 2.6(m,4H) 2.8(m,2H) 3.6(m,2H) 7.2(2H) 7.8(2H)

TG 60 (3 μmol) 37(10 μmol) 9.4 (30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 0(30 μmol) 0 (100 μmol) IICR 20(10 μmol) 50 (30 μmol) 80 (100 μmol)

【 0 5 1 8】

[実施例 1 5 6] 2-(N-ヒドロキシエチルイソプロピル)アミノエチル 2-チアゾリル ケトン 8429

【化 1 5 8】



【 0 5 1 9】

アセチルチアゾール63mg、イソプロピルエタノールアミン52mg、パラホルムアルデヒド20mgをジオキサン0.2ml中で150℃、2時間反応させた。

【 0 5 2 0】

NMR(CDCI₃) 0.9-1.2(m,6H) 2.7(m,2H) 3.0(m,4H) 3.4(m,1H) 3.8(m,2H) 7.7(1H) 8.1(1H)

TG 80.9 (3 μmol) 68.4(10 μmol) 26.0 (30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 10(30 μmol) 20 (100 μmol) IICR 20(10 μmol) 30 (30 μmol) 60 (100 μmol)

【 0 5 2 1】

[実施例 1 5 7] 1-メチル-2-(N-ヒドロキシエチルイソプロピル)アミノエチル 4-フルオロフェニルケトン 8431

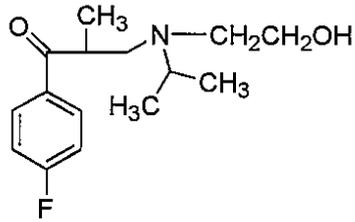
10

20

30

40

【化 1 5 9】



【 0 5 2 2】

4-フルオロプロピオフェノン152mg、イソプロピルエタノールアミン103mg、パラホルムアルデヒド36mgをジオキサン0.2ml中で150℃、2時間反応させた。

【 0 5 2 3】

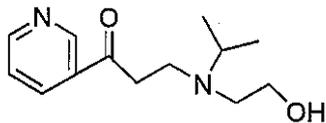
NMR(CDCI₃) 1.05(m,6H) 1.2(m,3H) 2.02.5(m,2H) 2.8-3.0(m,3H) 3.53.6(m,2H) 6.5(1H) 7.2(2H) 7.9.(2H)

TG 104.6 (3 μmol) 107.1(10 μmol) 84.8 (30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 0(30 μmol) 0 (100 μmol) IICR 0(10 μmol) 0 (30 μmol) 0 (100 μmol)

【 0 5 2 4】

[実施例 1 5 8] 2-(N-イソプロピルヒドロキシエチル)アミノエチル 3'-ピリジル ケトン 8433

【化 1 6 0】



【 0 5 2 5】

3-アセチルピリジン363mg、イソプロピルエタノールアミン309mg、パラホルムアルデヒド110mgをジオキサン0.6ml中で150℃、2時間反応させた。

【 0 5 2 6】

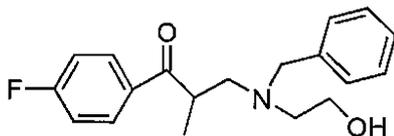
NMR(CDCI₃) 1.05(m,6H) 2.5(m,4H) 3.0(m,2H) 3.0(m,1H) 3.7(m,2H) 6.5(1H) 6.8(1H) 8.6(1H) 9.0(1H).

TG 92 (3 μmol) 55(10 μmol) 11.4 (30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 0(30 μmol) 0 (100 μmol) IICR 30(10 μmol) 20 (30 μmol) 20 (100 μmol)

【 0 5 2 7】

[実施例 1 5 9] 2-(N-ヒドロキシエチルベンジル)アミノ1-メチルエチル 4-フルオロフェニル ケトン 8436

【化 1 6 1】



【 0 5 2 8】

4-フルオロプロピオフェノン152mg、ベンジルエタノールアミン103mg、パラホルムアルデヒド36mgをジオキサン0.2ml中で150℃、2時間反応させた。

【 0 5 2 9】

NMR(CDCI₃) 1.28(m,3H) 2.5(m,2H) 3.4(m,2H) 3.5(m,2H) 4.0(m,2H) 7.1-7.2.0(7H) 8.0(m,2H)

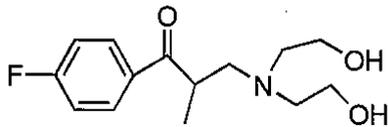
TG 100 (3 μmol) 100(10 μmol) 92 (30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 0(30 μmol) 20 (100 μmol) IICR 0(10 μmol) 0 (30 μmol) 20 (100 μmol)

【 0 5 3 0】

[実施例 1 6 0] 2-(N-ビス(ヒドロキシエチル))アミノ1-メチルエチル 4-フルオロフェ

ニル ケトン 8439

【化 1 6 2】



【 0 5 3 1】

4-フルオロプロピオフェノン152mg、ジエタノールアミン105mg、パラホルムアルデヒド36mgをジオキサソ0.2ml中で150℃、2時間反応させた。

10

【 0 5 3 2】

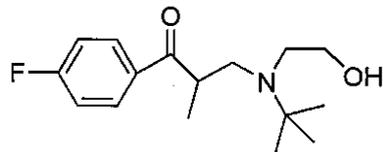
NMR(CDC₃) 1.25(m, 3H) 2.5(m, 2H) 3.0(m, 4H) 3.0(m, 2H) 3.6-3.7(m, 4H) 6.9-7.2(2H) 7.9-8.1 (2H)

TG 92 (3 μmol) 113(10 μmol) 103 (30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 20(30 μmol) 60 (100 μmol) IICR 0(10 μmol) 0 (30 μmol) 20 (100 μmol)

【 0 5 3 3】

[実施例 1 6 1] 2-(N-ヒドロキシエチル-t-ブチル)アミノ-1-メチルエチル 4-フルオロフェニル ケトン 8444

【化 1 6 3】



20

【 0 5 3 4】

4-フルオロプロピオフェノン152mg、t-ブチルエタノールアミン103mg、パラホルムアルデヒド36mgをジオキサソ0.2ml中で150℃、2時間反応させた。

【 0 5 3 5】

NMR(CDC₃) 1.05(m, 6H) 2.5(m, 2H) 3.0(m, 2H) 3.0(m, 1H) 3.7(m, 2H) 6.5(1H) 7.1(1H) 7.2-7.0(1H)

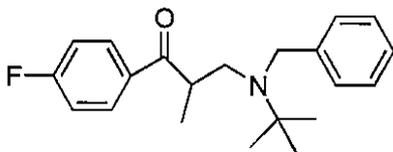
30

TG 100 (3 μmol) 106(10 μmol) 88 (30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 0(30 μmol) 20 (100 μmol) IICR 0(10 μmol) 0 (30 μmol) 20 (100 μmol)

【 0 5 3 6】

[実施例 1 6 2] 2-(N-t-ブチルベンジル)アミノ-1-メチルエチル 4-フルオロフェニル ケトン 8445

【化 1 6 4】



40

【 0 5 3 7】

4-フルオロプロピオフェノン152mg、t-ブチルベンジルアミン163mg、パラホルムアルデヒド36mgをジオキサソ0.2ml中で150℃、2時間反応させた。

【 0 5 3 8】

NMR(CDC₃) 1.2(m, 9H) 1.3(m, 3H) 2.0(m, 2H) 3.8(m, 2H) 6.8-8.1(9H)

TG 100 (3 μmol) 104(10 μmol) 87 (30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 0(30 μmol) 40 (100 μmol) IICR 0(10 μmol) 0 (30 μmol) 0 (100 μmol)

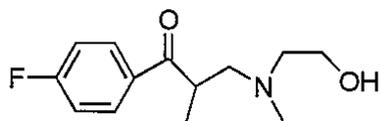
【 0 5 3 9】

[実施例 1 6 3]

50

2-(N-ヒドロキシエチルメチル)アミノ-1-メチルエチル 4-フルオロフェニル ケトン 84
46

【化165】



【0540】

4-フルオロプロピオフェノン152mg、メチルエタノールアミン73mg、パラホルムアルデヒド40mgをジオキササン0.2ml中で150℃、2時間反応させた。

10

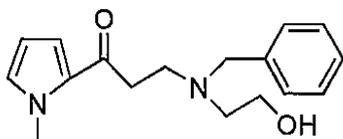
【0541】

NMR(CDCI₃) 1.3(m, 3H) 2.3(m, 3H) 2.5(2H) 3.0(m, 2H) 3.6(m, 2H) 6.6(2H) 7.1-7.2.0(2H)
TG 100 (3 μmol) 100(10 μmol) 91 (30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 0(30 μmol) 2 0 (100 μmol)
IICR 0(10 μmol) 0 (30 μmol) 0 (100 μmol)

【0542】

[実施例164] 2-(N-ベンジル2-ヒドロキシエチル)アミノエチル 2-(N-メチルピロリル) ケトン 8683

【化166】



20

【0543】

2-アセチル1-メチルピロール62mg、ヒドロキシエチルベンジルアミン76mg、パラホルムアルデヒド18mgをジオキササン0.1ml中で150℃、2時間反応させた。

【0544】

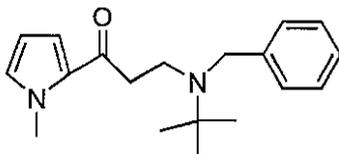
NMR(CDCI₃) 2.7(m, 2H), 3.0(m, 2H), 3.6-3.8(m, 6H), 4.3(s, 3H), 7.2(m, 5H)
TG 107(3 μmol) 91.3(30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 0(30 μmol) 10 (100 μmol) IICR 0(10 μmol) 0 (30 μmol) 40 (100 μmol)

30

【0545】

[実施例165] 2-(N-ベンジルt-ブチル)アミノエチル 2-(N-メチルピロリル) ケトン 8684

【化167】



40

【0546】

2-アセチル1メチルピロール62mg、t-ブチルベンジルアミン81mg、パラホルムアルデヒド18mgをジオキササン0.2ml中で150℃、2時間反応させた。

【0547】

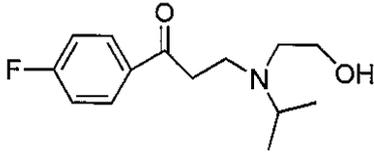
NMR(CDCI₃) 1.0(s, 9H), 2.33(m, 2H), 3.64(m, 2H), 3.83(m, 2H), 6.0(s, 1H), 6.6(s, 1H), 6.7(s, 1H), 7.24(m, 5H)
TG 114(3 μmol) 100(30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 0(30 μmol) 0 (100 μmol) IICR 0(10 μmol) 0 (30 μmol) 0 (100 μmol)

【0548】

[実施例166] 2-(N-ヒドロキシエチルイソプロピル)アミノエチル 4-フルオロフェニル ケトン 8503

50

【化168】



【0549】

4-フルオロアセトフェノン138mg、ヒドロキシエチルイソプロピルアミン103mg、パラホルムアルデヒド36mgをジオキサン0.2ml中で150℃、2時間反応させた。

【0550】

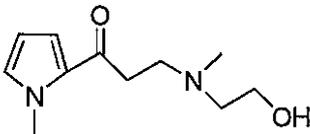
NMR(CDCl₃) 1.05(m,6H) 2.5(m,4H) 3.0(m,2H) 3.0(m,1H) 3.7(m,2H) 7.2(2H) 8.0(2H)
TG 97(3 μmol) 67(10 μmol) 35.5(30 μmol) SOCE 0(10 μmol) 0(30 μmol) 20(100 μmol)
IICR 0(10 μmol) 0(30 μmol) 0(100 μmol)

10

【0551】

[実施例167] 2-(N-メチル-2-ヒドロキシエチル)アミノエチル-2-(N-メチルピロリル)ケトン 8685

【化169】



20

【0552】

2-アセチル-1-メチルピロール62mg、ヒドロキシエチルメチルアミン41mg、パラホルムアルデヒド18mgをジオキサン0.1ml中で150℃、2時間反応させた。

【0553】

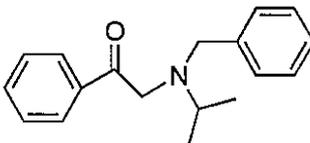
NMR(CDCl₃) 2.4-2.8(m,6H) 3.8-4.1(m,5H) 6.0(s,1H) 6.6-6.7(m,2H)
TG 104(3 μmol) 100(30 μmol) SOCE 0(10 μmol) 0(30 μmol) 0(100 μmol) IICR 0(10 μmol)
0(30 μmol) 0(100 μmol)

【0554】

[実施例168] 2-(N-イソプロピルベンジル)アミノメチル-4-フェニルケトン 8506

30

【化170】



【0555】

フェナシルクロリド154mg、イソプロピルベンジルアミン149mg、ジイソプロピルエチルアミン128mgをジオキサン0.1ml中で100℃、2時間反応させた。

40

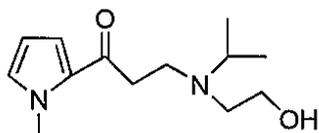
【0556】

NMR(CDCl₃) 1.05(m,6H) 2.5(m,2H) 3.0(m,1H) 3.7(m,2H) 7.2-8.0(10H)
TG 77(3 μmol) 41.6(10 μmol) 10.6(30 μmol) SOCE 0(10 μmol) 0(30 μmol) 50(100 μmol)
IICR 0(10 μmol) 0(30 μmol) 70(100 μmol)

【0557】

[実施例169] 2-(N-イソプロピル-2-ヒドロキシエチル)アミノエチル-2-(N-メチルピロリル)ケトン8686

【化171】



【0558】

2-アセチル-1-メチルピロール62mg、ヒドロキシエチルイソプロピルアミン53mg、パラホルムアルデヒド20mgをジオキサン0.1ml中で150℃、2時間反応させた。

【0559】

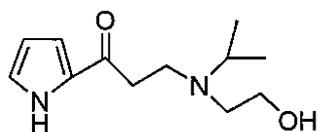
NMR(CDCl₃) 1.0(m,6H), 2.4(m,2H), 2.9(m,2H), 3.9(m,2H), 4.0(m,3H), 4.3(m,2H), 5.15, 6.8, 6.95

TG 107(3 μmol) 95(30 μmol) SOCE 0(10 μmol) 0(30 μmol) 0(100 μmol) IICR 0(10 μmol) 0(30 μmol) 0(100 μmol)

【0560】

[実施例170] 2-(N-イソプロピル 2-ヒドロキシエチル)アミノエチル 2-ピロリルケトン8687

【化172】



【0561】

2-アセチルピロール109mg、ヒドロキシエチルイソプロピルアミン107mg、パラホルムアルデヒド40mgをジオキサン0.1ml中で150℃、2時間反応させた。

【0562】

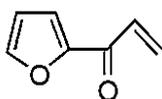
NMR(CDCl₃) 1.60(m,6H), 2.35(m,2H), 2.83(m,2H), 3.78(m,2H), 4.23(m,2H), 6.16, 6.84, 6.97

TG 103(3 μmol) 85.2(30 μmol) SOCE 0(10 μmol) 0(30 μmol) 0(100 μmol) IICR 0(10 μmol) 0(30 μmol) 0(100 μmol)

【0563】

[実施例171] 2-フリルビニルケトン 8512

【化173】



【0564】

アクリロイルクロリド0.45g、フラン0.34g、AlCl₃ 0.66gをCH₂Cl₂中-60℃で反応させた。

【0565】

NMR(CDCl₃) 5.2(m,1H) 5.4(m,1H) 6.0(m,1H) 6.2-6.5(m,1H) 7.2(m,1H) 7.5(m,1H).

TG 96(3 μmol) 97(10 μmol) 7.4(30 μmol) SOCE 0(10 μmol) 10(30 μmol) 30(100 μmol) IICR 0(10 μmol) 0(30 μmol) 0(100 μmol)

【0566】

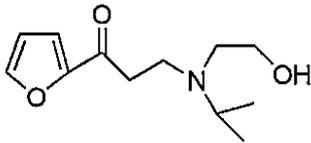
[実施例172] 2-(N-イソプロピルヒドロキシエチル)アミノエチル 2-フリルケトン 8513

20

30

40

【化174】



【0567】

2-フリルビニルケトン36mgとイソプロピルヒドロキシエチルアミン30mgをジクロルメタン0.5mL中で混合し2時間放置した。

【0568】

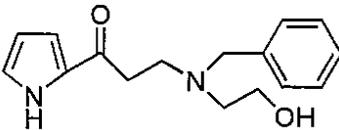
NMR(CDCI₃) 1.4(m,6H) 2.2(m,2H) 2.8(m,2H) 3.4 (m,2H) 3.8(m,2H) 6.5(1H) 7.1(1H) 7.2(1H)

TG 70.6 (3 μmol) 104(10 μmol) 77.7 (30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 0(30 μmol) 0 (100 μmol) IICR 0(10 μmol) 0 (30 μmol) 0 (100 μmol)

【0569】

[実施例173] 2-(N-ベンジルヒドロキシエチル)アミノエチル 2-ピロリル ケトン8688

【化175】



【0570】

2-アセチルピロール109mg、ヒドロキシエチルベンジルアミン151mg、パラホルムアルデヒド40mgをジオキササン0.2ml中で150℃、2時間反応させた。

【0571】

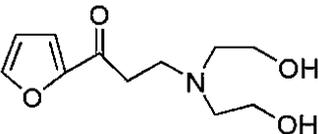
NMR(CDCI₃) 2.42(m,2H), 2.73(m,2H), 2.97(m,2H), 3.70-90(m,4H), 4.31(2H), 5.29(m,1H), 6.24(m,1H), 7.0(m,1H), 7.31(m,5H)

TG 107(3 μmol) 91.3(30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 0(30 μmol) 0 (100 μmol) IICR 0(10 μmol) 50 (30 μmol) 80 (100 μmol)

【0572】

[実施例174] 2-(N-ビス(ヒドロキシエチル))アミノエチル 2-フリル ケトン8516

【化176】



【0573】

2-アクリロイルフラン29mg、ジエタノールアミン24mg、をジオキササン0.2ml中で50℃、2時間反応させた。

【0574】

NMR(CDCI₃) 3.0(m,4H) 3.7(m,4H) 3.8(m,2H) 6.2(1H) 6.4(1H) 7.1-7.2 (1H)

TG 88 (3 μmol) 79.0(10 μmol) 51.6(30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 0(30 μmol) 0 (100 μmol) IICR 0(10 μmol) 0 (30 μmol) 0 (100 μmol)

【0575】

[実施例175] 2-(N-ベンジルメチル)アミノエチル2-ピロリルケトン 8689

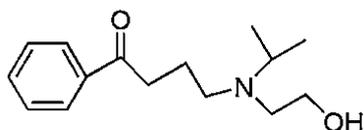
10

20

30

40

【化180】



【0585】

クロロブチロフェノン10.9mg、ヒドロキシエチルイソプロピルアミン3.8mg、ジイソプロピルエチルアミン4mgをジオキサン0.2ml中で50℃、2時間反応させた。

【0586】

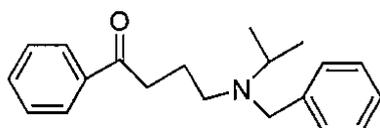
NMR(CDCI₃) 2.5(m,2H) 3.0(m,4H) 3.0(m,2H) 3.6(m,2H) 6.6(1H) 6.5(1H) 7.1-7.2.0(7H)
TG 107 (3 μmol) 100(10 μmol) 60.3(30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 0(30 μmol) 0 (100 μmol)
IICR 0(10 μmol) 0 (30 μmol) 0 (100 μmol)

10

【0587】

[実施例179] 3-(N-イソプロピルベンジル)アミノプロピル フェニル ケトン8523

【化181】



【0588】

4-クロロブチロフェノン10mg、イソプロピルベンジルアミン3.8mg、ジイソプロピルエタノールアミン4.7mgを100℃に1.5時間加熱した。

【0589】

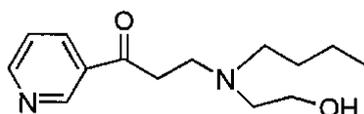
NMR(CDCI₃) 1.05(m,6H) 2.3(m,4H) 3.2(m,2H) 3.0(m,1H) 3.7(m,2H) 6.5(1H) 7.5-8.0(10H)
TG 107 (3 μmol) 100(10 μmol) 75(30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 0(30 μmol) 0 (100 μmol)
IICR 0(10 μmol) 0 (30 μmol) 0 (100 μmol)

20

【0590】

[実施例180] 2-(N-2-ヒドロキシエチルブチル)アミノエチル 3-ピリジル ケトン8692

【化182】



【0591】

3-アセチルピリジン122mg、ヒドロキシエチルブチルアミン115mg、パラホルムアルデヒド40mgをジオキサン0.2ml中で150℃、2時間反応させた。

【0592】

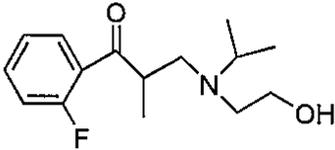
NMR(CDCI₃) 0.95(s,3H) 1.4(m,4H) 2.5(m,2H), 2.7(m,2H) 2.9(m,2H), 3.8(m,2H) 4.3(m,2H)
) 7.5, 8.2, 8.9, 9.1(s,1H)
TG 39.7(3 μmol) 6.6(10 μmol) -4.8(30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 0(30 μmol) 0 (100 μmol)
IICR 0(10 μmol) 0 (30 μmol) 50 (100 μmol)

40

【0593】

[実施例181] 1-メチル-2-(N-ヒドロキシエチルイソプロピル)アミノエチル 2-フルオロフェニルケトン8525

【化 1 8 3】



【 0 5 9 4】

2-フルオロプロピルフェノン152mg、ヒドロキシエチルイソプロピルアミン103mg、パラホルムアルデヒド40mgをジオキサン0.2ml中で150℃、2時間反応させた。

【 0 5 9 5】

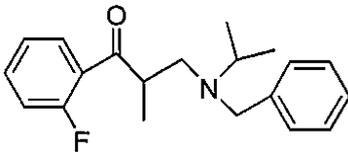
NMR(CDCI₃) 1.2(m,6H) 1.7(m,3H) 3.0(m,4H) 3.4(m,2H) 3.6(m,2H) 6.6(1H) 7.0-7.8. (4H)

TG 108 (3 μmol) 91.3(10 μmol) 67 (30 μmol) SOCE 20 (10 μmol) 40(30 μmol) 80 (100 μmol) IICR 0(10 μmol) 10 (30 μmol) 20 (100 μmol)

【 0 5 9 6】

[実施例 1 8 2] 1-メチル-2-(N-ベンジルイソプロピル)アミノエチル 2-フルオロフェニルケトン8526

【化 1 8 4】



【 0 5 9 7】

2-フルオロプロピルフェノン152mg、ベンジルイソプロピルアミン149mg、パラホルムアルデヒド40mgをジオキサン0.2ml中で150℃、2時間反応させた。

【 0 5 9 8】

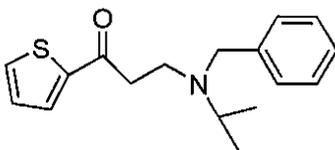
NMR(CDCI₃) 1.1(m,6H) 1.4(m,3H) 2.8(m,2H) 3.0(m,1H) 3.7(m,2H) 7.1-7.5(m,9H)

TG 100(3 μmol) 96(10 μmol) 74(30 μmol) SOCE 10 (10 μmol) 50(30 μmol) 80 (100 μmol) IICR 0(10 μmol) 0 (30 μmol) 50 (100 μmol)

【 0 5 9 9】

[実施例 1 8 3] 2-(N-イソプロピルベンジル)アミノエチル 2-チオフェニル ケトン8651

【化 1 8 5】



【 0 6 0 0】

2-アセチルチオフェン126mg、ベンジルイソプロピルアミン149mg、パラホルムアルデヒド40mgをジオキサン0.2ml中で130℃、2時間反応させた。

【 0 6 0 1】

NMR(CDCI₃) 1.1(m,6H), 2.6(m,2H), 2.9(m,2H), 3.6-3.8(m,3H), 7.0-7.8(,m,8H)

TG 27.5(3 μmol) 5.4(10 μmol) 68.0(30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 0(30 μmol) 20 (100 μmol) IICR 0(10 μmol) 0 (30 μmol) 50 (100 μmol)

【 0 6 0 2】

[実施例 1 8 4] 2-(N-2-ヒドロキシエチルベンジル)アミノエチル 3-チオフェニル ケトン8652

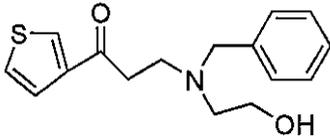
10

20

30

40

【化186】



【0603】

2-アセチルチオフェン126mg、ベンジルヒドロキシエチルアミン151mg、パラホルムアルデヒド40mgをジオキサン0.2ml中で130℃、2時間反応させた。

【0604】

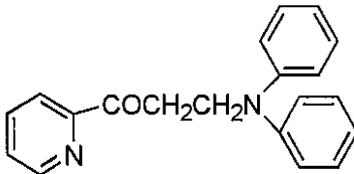
NMR(CDCl₃) 2.55(m,2H), 3.0(m,2H), 3.7(m,2H), 3.8(m,2H), 4.35(m,2H), 7.1(m,6H), 7.55(s,1H), 8.0(s,1H)

TG 76.5(3 μmol) 36.8(10 μmol) 7.3(30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 0(30 μmol) 0 (100 μmol) IICR 30(10 μmol) 50 (30 μmol) 60 (100 μmol)

【0605】

[実施例185] 2-(N,N-ジフェニル)アミノエチル 2-ピリジル ケトン8337

【化187】



【0606】

2-アセチルピリジン121mg、ジフェニルアミン169mg、パラホルムアルデヒド40mgをジオキサン0.2ml中で130℃、2時間反応させた。

【0607】

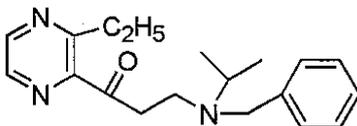
NMR(CDCl₃) 2.8(m,4H) 6.8-7.4(m,10H) 7.4(1H) 7.8.(1H) 8.1(m,1H) 8.7(m,1H)

TG 97.1 (3 μmol) 114.6(10 μmol) 106.2(30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 10(30 μmol) 20 (100 μmol) IICR 0(10 μmol) 10 (30 μmol) 20 (100 μmol)

【0608】

[実施例186] 2-(N-イソプロピルベンジル)アミノエチル 2-(3-エチル)-ピラジルケトン8656

【化188】



【0609】

2-アセチル-3-エチルピラジン151mg、ベンジルイソプロピルアミン149mg、パラホルムアルデヒド40mgをジオキサン0.2ml中で130℃、2時間反応させた。

【0610】

NMR(CDCl₃) 1.1-1.2(m,6H), 2.7(m,1H), 3.1(m,4H), 3.7(m,2H), 7-7.2(m,1H)

TG 29(3 μmol) 16(10 μmol) 14(30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 0(30 μmol) 10 (100 μmol)

IICR 70(10 μmol) 90 (30 μmol) 100 (100 μmol)

【0611】

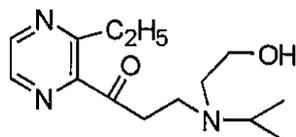
[実施例187] 2-(N-ヒドロキシエチルベンジル)アミノエチル 2-(3-エチル)-ピラジルケトン8657

20

30

40

【化189】



【0612】

2-アセチル-3-エチルピラジン150mg、ヒドロキシエチルイソプロピルアミン149mg、パラホルムアルデヒド40mgをジオキサン0.2ml中で130℃、2時間反応させた。

【0613】

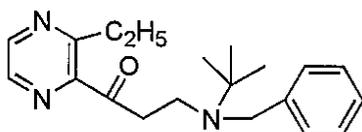
NMR(CDCl₃) 1.3(m,3H), 2.6(m,4H), 3.2(m,4H), 8.6(s,1H), 8.7(s,1H)

TG 90.3(3 μmol) 73(10 μmol) 30(30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 0(30 μmol) 10 (100 μmol)
IICR 20(10 μmol) 10 (30 μmol) 100 (100 μmol)

【0614】

[実施例188] 2-(N-tert-ブチルベンジル)アミノエチル 2-(3-エチル)-ピラジルケトン 8658

【化190】



【0615】

2-アセチル-3-エチルピラジン151mg、ベンジルtert-ブチルアミン149mg、パラホルムアルデヒド40mgをジオキサン0.2ml中で130℃、2時間反応させた。

【0616】

NMR(CDCl₃) 1.1(m,9H), 2.7(m,1H), 3.1(m,4H), 3.7(m,2H), 7-7.1(m,1H), 8.5-8.6(m,1H)

TG 42(3 μmol) 22(10 μmol) 10(30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 0(30 μmol) 20 (100 μmol)

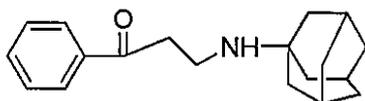
IICR 50(10 μmol) 90 (30 μmol) 100 (100 μmol)

【0617】

[実施例189]

2-N-アダマンタンアミノエチルフェニルケトン 8533

【化191】



【0618】

アセトフェノン120mg、アミノアダマンタンHCl187mg、パラホルムアルデヒド36mgをジオキサン0.2ml中で110℃、2時間反応させた。

【0619】

NMR(CDCl₃) 1.8-2.1(m,12H) 3.4(m,2H) 3.95(m,2H) 7.2-9.4(5H)

TG 116 (3 μmol) 105(10 μmol) 83(30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 10(30 μmol) 10 (100 μmol)
IICR 0(10 μmol) 0 (30 μmol) 0 (100 μmol)

【0620】

[実施例190]

2-N-アダマンタンアミノエチル2-メチルフリルケトン8534

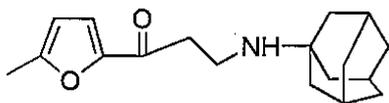
10

20

30

40

【化 1 9 2】



【 0 6 2 1】

メチルアセトフラン124mg、アミノアダマンタンHCl187mg、パラホルムアルデヒド120mgを110℃、2時間反応させた。

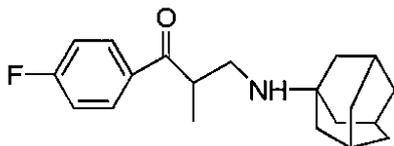
【 0 6 2 2】

NMR(CDCI₃) 1.7-2.2(m,16H) 3.4(m,2H) 3.6(m,2H) 6.1(1H) 7.3(1H) 10
 TG 106 (3 μmol) 87.3(10 μmol) 35.9(30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 10(30 μmol) 50 (100 μmol) IICR 0(10 μmol) 10 (30 μmol) 50 (100 μmol)

【 0 6 2 3】

[実施例 1 9 1] 1-メチル-2-(N-アダマンタン)アミノエチル 2-フルオロフェニルケトン8535

【化 1 9 3】



20

【 0 6 2 4】

実施例189と類似の方法で標題化合物を合成した。

【 0 6 2 5】

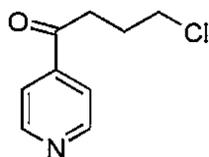
NMR(CDCI₃) 1.8(m,3H) 2.2(m,13H) 3.0(m,2H) 6.5(2H) 7.1-8.2(2H)
 TG 111(3 μmol) 124.4(10 μmol) 113.1(30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 0(30 μmol) 0 (100 μmol) IICR 0(10 μmol) 0 (30 μmol) 0 (100 μmol)

【 0 6 2 6】

[実施例 1 9 2] 3-クロロプロピル4-ピリジル ケトン 8537

【化 1 9 4】

30



【 0 6 2 7】

クロロブチルクロリド141mg、ピリジン2ml、AlCl₃260mgより合成した。

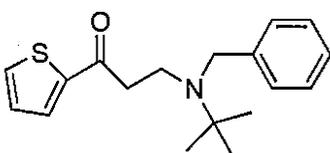
【 0 6 2 8】

NMR(CDCI₃) 2.1(m,2H) 2.2(m,2H) 2.6(m,2H) 3.7(m,2H) 7.7(2H) 8.6(2H)
 TG 117(3 μmol) 93(10 μmol) 49(30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 10(30 μmol) 20 (100 μmol) IICR 0(10 μmol) 0 (30 μmol) 0 (100 μmol) 40

【 0 6 2 9】

[実施例 1 9 3] 2-(N-t-ブチルベンジル)アミノエチル 2-チオフェニル ケトン8638

【化 1 9 5】



【 0 6 3 0】

50

2-アセチルチオフェン127mg、ベンジルt-ブチルアミン169mg、パラホルムアルデヒド40mgをジオキサソ0.2ml中で130℃、2時間反応させた。

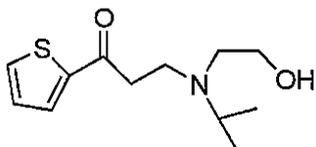
【0631】

NMR(CDC₃) 1.1(m,9H) 2.7(m,2H) 3.0(m,2H) 3.8(m,2H) 7.0-7.4(5H) 7.7(2H).
TG 51.5 (0.3 μmol) 18.5(1.0 μmol) 4.3(3 μmol) -14.6(10 μmol) -15.6(30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 0(30 μmol) 0 (100 μmol) IICR 70(10 μmol) 95 (30 μmol) 100 (100 μmol)

【0632】

[実施例194] 2-(N-イソプロピルヒドロキシエチル)アミノエチル 2-チオフェニルケトン8639

【化196】



10

【0633】

2-アセチルチオフェン126mg、2-ヒドロキシエチルイソプロピルアミン121mg、パラホルムアルデヒド40mgをジオキサソ0.2ml中で130℃、2時間反応させた。

【0634】

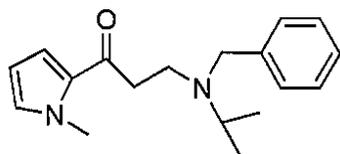
NMR(CDC₃) 1.05(m,6H) 2.5(m,2H) 3.0(m,4H) 3.0(m,2H) 3.6(m,2H) 6.6(1H) 6.5(1H) 7.1-7.2.0(7H)
TG 80.5 (3 μmol) 38.3(10 μmol) -4.3(30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 0(30 μmol) 10 (100 μmol) IICR 0(10 μmol) 0 (30 μmol) 0 (100 μmol)

20

【0635】

[実施例195] 2-(N-イソプロピルベンジル)アミノエチル 1-メチル 2-ピリル ケトン8646

【化197】



30

【0636】

2-アセチル-1-メチルピロール123mg、イソプロピルベンジルアミン149mg、パラホルムアルデヒド36mgを70℃、10分反応させた。

【0637】

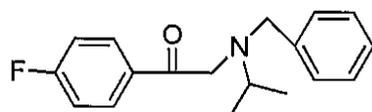
NMR(CDC₃) 1.05(m,6H) 2.5(m,2H) 3.0(m,3H) 3.5-3.8(m,2H) 3.7(m,2H) 7.0-7.5(m,6H) 7.7-8.0(2H)
TG 73 (3 μmol) 62.6(10 μmol) 6.4(30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 0(30 μmol) 10 (100 μmol) IICR 0(10 μmol) 0 (30 μmol) 0 (100 μmol)

40

【0638】

[実施例196] 1-(N-ベンジルイソプロピル)アミノメチル 4-フルオロフェニルケトン8559

【化198】



50

【0639】

4-フルオロプロモアセトフェノン217mg、ベンジルイソプロピルアミン149mg、パラホルムアルデヒド40mgをジイソプロピルエチルアミン128mgジオキサン0.2ml中で130℃、2時間反応させた。

【0640】

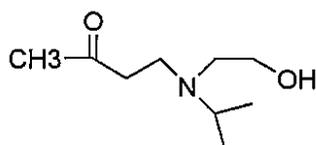
NMR(CDCl₃) 1.05(m,6H) 3.2(m,2H) 3.2(m,1H) 3.6(m,2H) 6.2-7.6(9H)

TG 108 (3 μmol) 98(10 μmol) 77.6(30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 20(30 μmol) 40 (100 μmol) IICR 0(10 μmol) 10 (30 μmol) 30 (100 μmol)

【0641】

[実施例197] 2-(N-ヒドロキシエチルイソプロピル)アミノエチル メチルケトン8560
【化199】

10



【0642】

メチルピニルケトン106mg、イソプロピル2-ヒドロキシエチルアミン156mgをヘキサン0.5ml中80℃で2時間加熱した。

【0643】

NMR(CDCl₃) 1.1(m,6H) 2.1(s,3H) 2.6(m,2H) 2.8(m,2H) 2.9(m,1H) 3.5(m,2H) 3.85(m,2H)

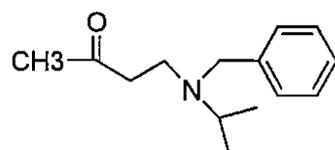
20

TG 97 (3 μmol) 79(10 μmol) 35.9(30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 0(30 μmol) 0 (100 μmol) IICR 0(10 μmol) 0 (30 μmol) 0 (100 μmol)

【0644】

[実施例198] 2-(N-ベンジルイソプロピル)アミノエチル メチルケトン8561
【化200】

30



【0645】

メチルピニルケトン117mg、イソプロピルベンジルアミン246mgをヘキサン0.5ml中30℃で2時間加熱した。

【0646】

NMR(CDCl₃) 1.05(m,6H) 2.0(m,3H) 2.5(m,2H) 2.8(m,2H) 2.85(m,1H) 3.6(m,2H) 7.3(5H)

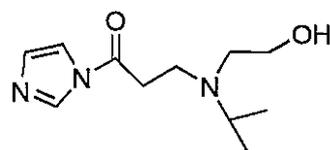
TG 87 (3 μmol) 66(10 μmol) 29.2(30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 0(30 μmol) 0 (100 μmol) IICR 0(10 μmol) 0 (30 μmol) 0 (100 μmol)

【0647】

40

[実施例199] 2-(N-イソプロピルヒドロキシエチル)アミノエチル 1-イミダゾリルケトン8630

【化201】



【0648】

3-アセチルイミダゾール110mg、ヒドロキシエチルイソプロピルアミン103mg、パラホル

50

ムアルデヒド40mgをジオキサソ0.2ml中で130℃、2時間反応させた。

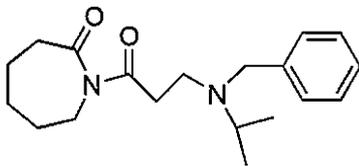
【0649】

NMR(CDCI₃) 1.05(m,6H) 2.2(m,2H) 2.8(m,2H) 3.0(m,2H) 3.7(m,2H) 6.9(1H) 7.1-7.6 (2H),

TG 104.9 (3 μmol) 127.1(10 μmol) 132.2(30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 0(30 μmol) 0 (100 μmol) IICR 10(10 μmol) 20 (30 μmol) 0 (100 μmol)

【0650】

[実施例200] 3-(N-ベンジルイソプロピル)アミノプロピオニル カプロラクタム8563
【化202】



10

【0651】

N-アセチル-カプロラクタム153mg、ベンジルイソプロピルアミン149mg、パラホルムアルデヒド40mgをジオキサソ0.2ml中で130℃、2時間反応させた。

【0652】

NMR(CDCI₃) 1.05(m,6H) 1.7(m,6H) 2.0(m,2H) 2.5(m,2H) 2.8(m,2H) 2.85(m,2H) 3.8(m,2H) 7.2(5H)

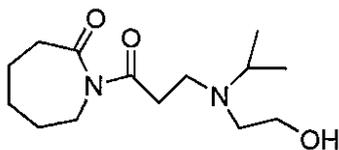
20

TG 101.2 (3 μmol) 83.7(10 μmol) 47.9(30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 0(30 μmol) 10 (100 μmol) IICR 0(10 μmol) 0 (30 μmol) 20 (100 μmol)

【0653】

[実施例201] 3-(N-ヒドロキシエチルイソプロピル)アミノプロピオニル カプロラクタム 8564

【化203】



30

【0654】

N-アセチル-カプロラクタム153mg、イソプロピル2-ヒドロキシエチルアミン149mg、パラホルムアルデヒド40mgをジオキサソ0.2ml中で130℃、2時間反応させた。

【0655】

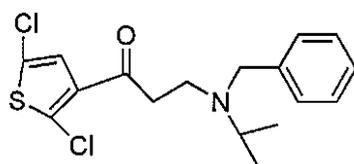
NMR(CDCI₃) 1.05(m,6H) 1.7(m,6H) 2.0(m,2H) 2.5(m,2H) 2.8(m,2H) 2.85(m,2H) 3.3(m,2H) 4.0(m,2H)

TG 103.2 (3 μmol) 97.9(10 μmol) 65.3(30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 0(30 μmol) 0 (100 μmol) IICR 0(10 μmol) 0 (30 μmol) 0 (100 μmol)

【0656】

[実施例202] 2-(N-イソプロピルベンジル)アミノメチル 3-(2,5-ジクロルチオフェニル)ケトン 8659

【化204】



40

【0657】

3-アセチル-2、5-ジクロルチオフェン195mg、ベンジルイソプロピルアミン149mg、パラ

50

ホルムアルデヒド40mgをジオキサソ0.2ml中で130℃、2時間反応させた。

【0658】

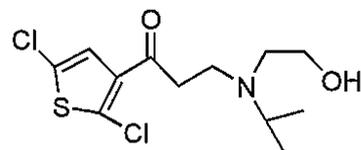
NMR(CDCI₃) 1.0-1.2(m,6H), 2.0(m,H), 2.6(m2H), 2.8-2.9(m,2H), 3.4-3.8(m,2H), 7-7.5(m,6H)

TG 17.8(3 μmol) 10.5(10 μmol) -1.1(30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 20(30 μmol) 50 (100 μmol) IICR 50(10 μmol) 80 (30 μmol) 100 (100 μmol)

【0659】

[実施例203] 2-(N-イソプロピル2-ヒドロキシエチル)アミノメチル 3-(2,5-ジクロルチオフェニル) ケトン8660

【化205】



10

【0660】

3-アセチル-2,5-ジクロルチオフェン195mg、2-ヒドロキシエチルイソプロピルアミン103mg、パラホルムアルデヒド40mgをジオキサソ0.2ml中で130℃、2時間反応させた。

【0661】

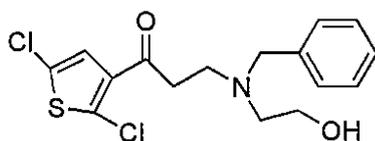
NMR(CDCI₃) 11.9-1.1(m,6H), 2.3(m,2H), 2.7(m,2H), 3.6(m,2H), 3.8(m,2H), 7.2(s,1H)
TG 35(3 μmol) 13(10 μmol) 2.5(30 μmol) SOCE 50 (10 μmol) 20(30 μmol) 10 (100 μmol)
IICR 40(10 μmol) 90 (30 μmol) 100 (100 μmol)

20

【0662】

[実施例204] 2-(N-2-ヒドロキシエチルベンジル)アミノメチル 3-(2,5-ジクロルチオフェニル) ケトン8661

【化206】



30

【0663】

3-アセチル-2,5-ジクロルチオフェン195mg、ベンジル2-ヒドロキシエチルアミン151mg、パラホルムアルデヒド40mgをジオキサソ0.2ml中で130℃、2時間反応させた。

【0664】

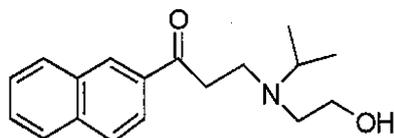
NMR(CDCI₃) 2.5(m,2H), 2.9(m,2H), 3.6-7(m,4H), 4.2(m,2H), 7.0-7.5(m,6H)
TG 49.1 (3 μmol) 17.6(10 μmol) 7.7(30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 0(30 μmol) 50 (100 μmol) IICR 0(10 μmol) 40 (30 μmol) 70 (100 μmol)

【0665】

[実施例205] 2-(N-ヒドロキシエチルイソプロピル)アミノエチル 2-ナフチル ケトン8570

40

【化207】



【0666】

2-アセチル-ナフタレン170mg、2-ヒドロキシエチルイソプロピルアミン103mg、パラホルムアルデヒド40mgをジオキサソ0.2ml中で130℃、2時間反応させた。

【0667】

50

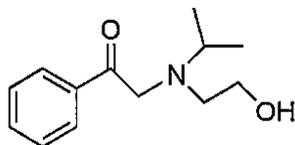
NMR(CDCI₃) 1.05(m,6H) 2.7(m,2H) 2.9(m,1H) 3.7(m,2H) 3.85(m,2H) 4.3(m,2H) 7.6-8.4(m,7H)

TG 82.5 (3 μmol) 62.4(10 μmol) 28.3(30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 0(30 μmol) 0 (100 μmol) IICR 0(10 μmol) 0 (30 μmol) 0 (100 μmol)

【0668】

[実施例206] 2-(N-ヒドロキシエチルイソプロピル)アミノメチル フェニル ケトン 8572

【化208】



10

【0669】

クロルアセトフェノン154mg、2-ヒドロキシエチルイソプロピルアミン103mg、ジイソプロピルエチルアミン128mgをジオキサン0.2ml中で130℃、2時間反応させた。

【0670】

NMR(CDCI₃) 1.05(m,6H) 3.1(m,2H) 3.6(m,1H) 3.6(m,2H) 4.0(m,2H) 7.1-7.2 (m,5H)

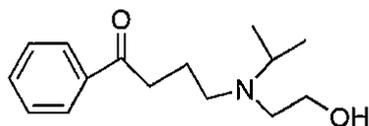
TG 67.6 (3 μmol) 63.6(10 μmol) 27.4(30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 0(30 μmol) 0 (100 μmol) IICR 0(10 μmol) 0 (30 μmol) 40 (100 μmol)

20

【0671】

[実施例207] 3-(N-ヒドロキシエチルイソプロピル)アミノプロピル フェニル ケトン 8573

【化209】



【0672】

4-クロロブチロフェノン269mg、2-ヒドロキシエチルイソプロピルアミン152mg、ジイソプロピルエチルアミン187mgを120℃で2時間反応させた。

30

【0673】

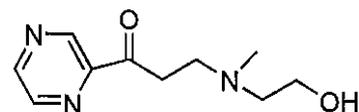
NMR(CDCI₃) 1.4(m,6H) 2.5(m,2H) 3.05(m,4H) 3.0(m,2H) 3.6(m,2H) 6.6(1H) 6.5(1H) 7.1-7.2.0(7H)

TG 95.2 (3 μmol) 92.5(10 μmol) 82.9(30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 0(30 μmol) 30 (100 μmol) IICR 20(10 μmol) 20 (30 μmol) 20 (100 μmol)

【0674】

[実施例208] 2-(N-ヒドロキシエチルメチル)アミノエチル 2-ピラジル ケトン 8593

【化210】



40

【0675】

2-アセチルピラジン122mg、メチルヒドロキシエチルアミン75mg、パラホルムアルデヒド40mgを130℃、2時間反応させた。

【0676】

NMR(CDCI₃) 1.8-2.8(m,7H) 3.0(m,2H) 3.2(m,2H) 7.5-8.1(3H)

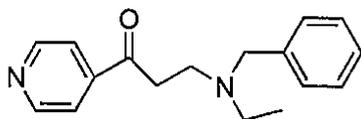
TG 99.0 (3 μmol) 53.6(10 μmol) 11.0(30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 10(30 μmol) 20 (100 μmol) IICR 20(10 μmol) 30 (30 μmol) 30 (100 μmol)

50

【 0 6 7 7 】

[実施例 2 0 9] 2-(N-エチルベンジル)アミノエチル 4-ピリジル ケトン 8594

【 化 2 1 1 】



【 0 6 7 8 】

アセチルピリジン121mg、ベンジルエチルアミン135mg、パラホルムアルデヒド40mgをジ
オキサン0.2ml中で130、2時間反応させた。

10

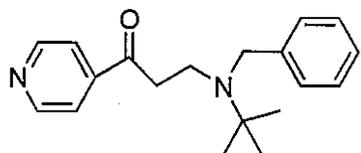
【 0 6 7 9 】

NMR(CDCI₃) 1.05(m, 3H) 1.8(m, 2H) 1.9 (m, 2H) 2.6(m, 2H) 3.5(m, 2H) 7.-8.5 (9H)
TG 100 (3 μmol) 85.9(10 μmol) 46.0(30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 20(30 μmol) 60 (100
μmol) IICR 20(10 μmol) 20 (30 μmol) 50 (100 μmol)

【 0 6 8 0 】

[実施例 2 1 0] 2-(N-t-ブチルベンジル)アミノエチル 4-ピリジル ケトン 8595

【 化 2 1 2 】



20

【 0 6 8 1 】

4-アセチルピリジン121mg、ベンジルt-ブチルアミン149mg、パラホルムアルデヒド40mg
をジオキサン0.2ml中で130、2時間反応させた。

【 0 6 8 2 】

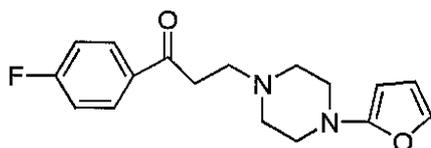
NMR(CDCI₃) 1.05(m, 9H) 2.5(m, 2H) 3.4(m, 2H) 3.8(m, 2H) 7.5(5H) 7.9(2H) 8.3(2H)
TG 102 (3 μmol) 96(10 μmol) 69(30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 10(30 μmol) 30 (100 μmol)
) IICR 0(10 μmol) 20 (30 μmol) 0 (100 μmol)

【 0 6 8 3 】

[実施例 2 1 1] 2-(N-2-フリルピペラジノ)エチル 4-フルオロフェニル ケトン 859

6

【 化 2 1 3 】



30

【 0 6 8 4 】

4-フルオロアセトフェノン138mg、アセチルピペラジン180mg、パラホルムアルデヒド40
mgをジオキサン0.2ml中で130、2時間反応させた。

40

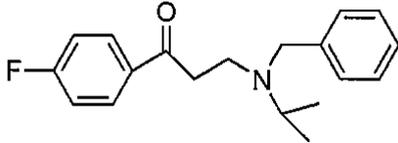
【 0 6 8 5 】

NMR(CDCI₃) 2.5(m, 2H) 3.0(m, 4H) 3.0(m, 2H) 3.6(m, 2H) 6.5(2H) 6.5(1H) 7.1-7.2.0(4H)
8.0(m, 2H)
TG 100 (3 μmol) 91.0(10 μmol) 49.7(30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 10(30 μmol) 30 (100
μmol) IICR 30(10 μmol) 20 (30 μmol) 20 (100 μmol)

【 0 6 8 6 】

[実施例 2 1 2] 2-(N-イソプロピルベンジル)アミノエチル 4-フルオロフェニル ケト
ン 8597

【化 2 1 4】



【 0 6 8 7】

4-フルオロアセトフェノン138mg、ベンジルイソプロピルアミン149mg、パラホルムアルデヒド40mgをジオキサン0.2ml中で130℃、2時間反応させた。

【 0 6 8 8】

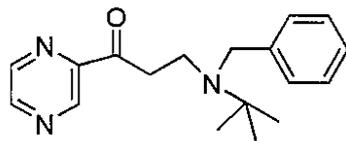
NMR(CDCI₃) 1.05(m, 6H) 2.5(m, 4H) 2.9(m, 1H) 3.9(m, 2H) 7.0-7.5(7H) 8.0(2H)
TG 104 (3 μmol) 82(10 μmol) 37(30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 30(30 μmol) 50 (100 μmol)
IICR 20(10 μmol) 80 (30 μmol) 30 (100 μmol)

10

【 0 6 8 9】

[実施例 2 1 3] 2-(N-2ベンジルt-ブチル)アミノエチル 2-ピラジリル ケトン 8693

【化 2 1 5】



20

【 0 6 9 0】

2-アセチルピラジン122mg、t-ブチルベンジルアミン162mg、パラホルムアルデヒド40mgをジオキサン0.2ml中で130℃、2時間反応させた。

【 0 6 9 1】

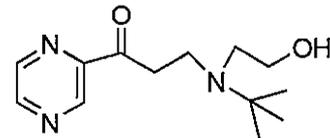
NMR(CDCI₃) 1.2(m, 6H), 2.7(m, 2H), 3.1(m, 2H), 3.7(m, 2H), 7.0(m, 1H), 7.3(m, 5H), 8.5(m, 1H), 9.1(m, 1H)
TG 10.1 (3 μmol) 2.7(10 μmol) 0.4(30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 0(30 μmol) 10 (100 μmol)
IICR 20(10 μmol) 80 (30 μmol) 90 (100 μmol)

30

【 0 6 9 2】

[実施例 2 1 4] 2-(N-2ヒドロキシエチルt-ブチル)アミノエチル 2-ピラジリル ケトン 8694

【化 2 1 6】



【 0 6 9 3】

2-アセチルピラジン122mg、t-ブチル2-ヒドロキシエチルアミン117mg、パラホルムアルデヒド40mgをジオキサン0.2ml中で130℃、2時間反応させた。

40

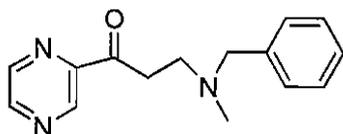
【 0 6 9 4】

NMR(CDCI₃) 1.10(s, 9H), 2.60(m, 2H), 2.45(m, 2H), 3.9(m, 2H), 4.25(m, 2H) 8.71(s, 1H), 8.8(s, 1H), 9.21(s, 1H)
TG 45.8 (3 μmol) 7.1 (30 μmol) SOCE 10 (10 μmol) 0(30 μmol) 0 (100 μmol) IICR 0(10 μmol) 0 (30 μmol) 0 (100 μmol)

【 0 6 9 5】

[実施例 2 1 5] 2-(N-ベンジルメチル)アミノエチル 2-ピラジリル ケトン 8695

【化 2 1 7】



【 0 6 9 6】

2-アセチルピラジン122mg、メチルベンジルアミン121mg、パラホルムアルデヒド40mgをジオキサン0.2ml中で130℃、2時間反応させた。

【 0 6 9 7】

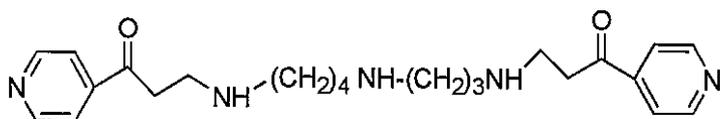
NMR(CDCI₃) 2.15(m,2H), 3.0(m,2H), 3.4(m,2H), 3.7(m,3H),
TG 24.5 (3 μmol) -1.3(10 μmol) -3.1(30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 0(30 μmol) 0 (100 μmol)
IICR 0(10 μmol) 0 (30 μmol) 50 (100 μmol)

10

【 0 6 9 8】

[実施例 2 1 6] ビスN,N-(4-ピリゾイルエチル)スペルミジン 8603

【化 2 1 8】



20

【 0 6 9 9】

2-アセチルピリジン121mg、スペルミジン87mg、パラホルムアルデヒド40mgをジオキサン0.2ml中で130℃、2時間反応させた。

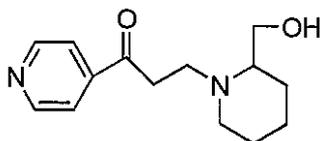
【 0 7 0 0】

NMR(CDCI₃) 1.7-2.4(6H) 2.6(m,4H) 3.4-3.6(m,8H) 3.8(2H) 7.4-8.4(8H)
TG 106.8(3 μmol) 87.0(10 μmol) 45.3(30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 10(30 μmol) 10 (100 μmol)
IICR 0(10 μmol) 0 (30 μmol) 30 (100 μmol)

【 0 7 0 1】

[実施例 2 1 7] 2-ヒドロキシピペリジノエチル 4-ピリジル ケトン 8604

【化 2 1 9】



30

【 0 7 0 2】

2-アセチルピリジン121mg、ピペリジンメタノール115mg、パラホルムアルデヒド40mgをジオキサン0.2ml中で130℃、2時間反応させた。

【 0 7 0 3】

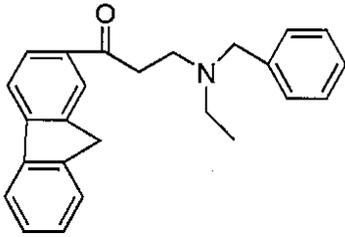
NMR(CDCI₃) 1.2-2.2(6H) 2.6(m,4H) 3.4-4.0(m,6H) 7.4-8.2(4H)
TG 107 (3 μmol) 93.5(10 μmol) 81.2(30 μmol) SOCE 10 (10 μmol) 0(30 μmol) 20 (100 μmol)
IICR 0(10 μmol) 20 (30 μmol) 50 (100 μmol)

40

【 0 7 0 4】

[実施例 2 1 8] 2-(N-ベンジルエチル)アミノエチル 2-フロレニル ケトン 8663

【化 2 2 0】



【 0 7 0 5】

2-アセチルフルオレン208mg、エチルベンジルアミン135mg、パラホルムアルデヒド40mg をジオキサソ0.2ml中で130℃、2時間反応させた。

【 0 7 0 6】

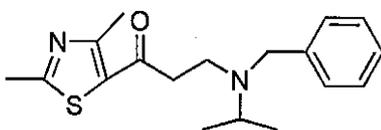
NMR(CDCI₃) 1.0(m,3H), 2.2(m,m,2H), 2.5(m,2H), 2.8(m,m,2H), 2.9(m,2H), 7.1-8.1(m,7H)

TG 100(3 μmol) 73.6(10 μmol) 28,5(30 μmol) SOCE 20 (10 μmol) 60(30 μmol) 70 (100 μmol) IICR 10(10 μmol) 40 (30 μmol) 70 (100 μmol)

【 0 7 0 7】

[実施例 2 1 9] 2-(N-ベンジルイソプロピル)アミノエチル 5-(2,4-ジメチルチアゾリル)ケトン 8666

【化 2 2 1】



【 0 7 0 8】

5-アセチル、2、4ジメチルチアゾール155mg、イソプロピルベンジルアミン162mg、パラホルムアルデヒド40mgをジオキサソ0.2ml中で130℃、2時間反応させた。

【 0 7 0 9】

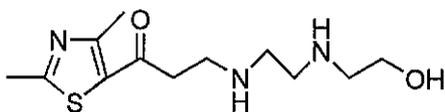
NMR(CDCI₃) 1.0-1.2(m,12H), 2.55(m,2H), 2.6-2.7(m,6H), 2.8(m,m,2H), 3.6(m,2H)

TG 36(3 μmol) -2.5(30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 0(30 μmol) 0 (100 μmol) IICR 20(10 μmol) 90 (30 μmol) 100 (100 μmol)

【 0 7 1 0】

[実施例 2 2 0] 2-(N-2-ヒドロキシアミノエチル)アミノエチル 5-(2,4-ジメチルチアゾリル)ケトン8668

【化 2 2 2】



【 0 7 1 1】

5-アセチル-2,4-ジメチルチアゾール155mg、ヒドロキシエチルエチルアミン104mg、パラホルムアルデヒド40mgをジオキサソ0.2ml中で130℃、2時間反応させた。

【 0 7 1 2】

NMR(CDCI₃) 2.55(m,2H) 2.65(m,10H) 3.5-3.7(m,4H) 5. (m,4H)

TG 103(3 μmol) 70(30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 0(30 μmol) 0 (100 μmol) IICR 0(10 μmol) 40 (30 μmol) 40 (100 μmol)

【 0 7 1 3】

[実施例 2 2 1] 2-(N-ベンジルイソプロピル)アミノエチル 3-(2,5-ジメチルフリル)ケトン8669

10

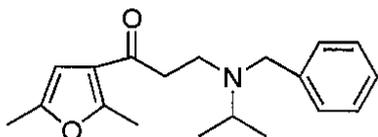
20

30

40

50

【化 2 2 3】



【 0 7 1 4】

3-アセチル、2、5ジメチルフラン155mg、イソプロピルベンジルアミン49mg、パラホルムアルデヒド40mgをジオキサン0.2ml中で130℃、2時間反応させた。

【 0 7 1 5】

NMR(CDCI₃) 1.05(m,6H), 1.25(m,6H), 2.2(m,2H), 2.4(m,2H), 3.6(m,2H), 3.8(m,1H), 7.2(m,6H)

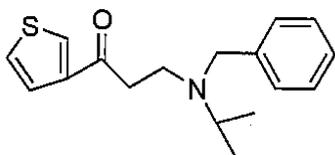
TG 98(3 μmol) 44.5(30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 0(30 μmol) 0 (100 μmol) IICR 0(10 μmol) 0 (30 μmol) 0 (100 μmol)

10

【 0 7 1 6】

[実施例 2 2 2] 2-(N-イソプロピルベンジル)アミノエチル 3-チオフェニル ケトン 8625

【化 2 2 4】



20

【 0 7 1 7】

3-アセチルチオフェン126mg、N-イソプロピルベンジルアミン149mg、パラホルムアルデヒド36mgをジオキサン0.2ml中で130℃、2時間反応させた。

【 0 7 1 8】

NMR(CDCI₃) 1.05(m,6H) 2.5(m,2H) .3.0(m,2H) 3.0(m,1H) 3.7(m,2H) 7.0-7.5(6H) 7.6(2H)

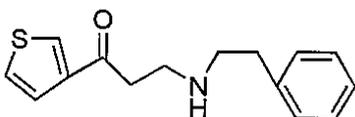
TG 65.3 (3 μmol) 10.8(10 μmol) -24.2(30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 0(30 μmol) 10 (100 μmol) IICR 0(10 μmol) 30 (30 μmol) 80 (100 μmol)

30

【 0 7 1 9】

[実施例 2 2 3] 2-(N-フェネチル)アミノエチル 3-チオフェニル ケトン8626

【化 2 2 5】



【 0 7 2 0】

3-アセチルチオフェン126mg、フェニルエチルアミン121mg、パラホルムアルデヒド40mgをジオキサン0.2ml中で130℃、2時間反応させた。

40

【 0 7 2 1】

NMR(CDCI₃) 2.5(m,2H) 2.7(m,2H) 3.4(m,2H)3.8(m,2H) 7.1-7.2.(5H) 7.5(m,2H) 8.0(m,2H)

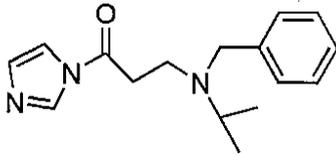
TG 113.3 (3 μmol) 108,7(10 μmol) 104.4(30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 10(30 μmol) 20 (100 μmol) IICR 0(10 μmol) 0 (30 μmol) 0 (100 μmol)

【 0 7 2 2】

[実施例 2 2 4] 2-(N-イソプロピルベンジル)アミノエチル 1-イミダゾリル ケトン8629

29

【化226】



【0723】

3-アセチルイミダゾール70mg、ベンジルイソプロピルアミン140mg、パラホルムアルデヒド40mgをジオキサソ0.2ml中で130℃、2時間反応させた。

【0724】

10

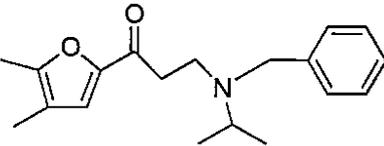
NMR(CDCI₃) 1.05(m,6H)2.5(m,2H).3.0(m,2H)3.0(m,1H).3.7(m,2H) 5.9(1H)6.8-7.4(6H)8.0(1H)

TG 112 (3 μmol)122(10 μmol) 144.9(30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 0(30 μmol) 20 (100 μmol) IICR 20(10 μmol) 20 (30 μmol) 0 (100 μmol)

【0725】

[実施例225] 2-(N-イソプロピルベンジル)アミノエチル 4,5-ジメチル-2-フリルケトン 8696

【化227】



20

【0726】

3-アセチル2,3-ジメチルフラン136mg、ベンジルイソプロピルアミン149mg、パラホルムアルデヒド40mgをジオキサソ0.2ml中で130℃、2時間反応させた。

【0727】

NMR(CDCI₃) 1.0(m,6H), 1.9(m,3H), 2.3(m,3H), 2.4(m,2H), 2.8(m,2H), 3.6(m,2H), 7.0(m,6H)

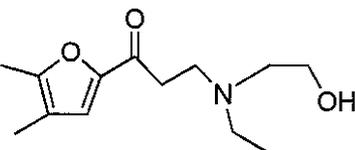
TG 34.8 (3 μmol) 6.0(10 μmol) -13.9(30 μmol) SOCE 10 (10 μmol) 30(30 μmol) 70 (100 μmol) IICR 20(10 μmol) 30 (30 μmol) 90 (100 μmol)

30

【0728】

[実施例226] 2-(N-2-ヒドロキシエチルエチル)アミノエチル 4,5-ジメチル-2-フリルケトン 8697

【化228】



40

【0729】

3-アセチル-2,3-ジメチルフラン136mg、2-エチルアミノエタノール89mg、パラホルムアルデヒド40mgをジオキサソ0.2ml中で130℃、2時間反応させた。

【0730】

NMR(CDCI₃) 1.0(m,3H), 2.0(m,6H), 2.2(m,4H), 2.6(m,4H), 2.6(m,2H), 7.0(s, 1H)

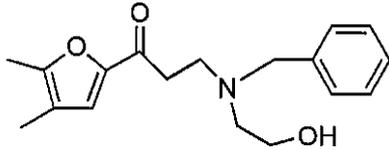
TG 61.7 (3 μmol) 11.4(10 μmol) -5.9(30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 0(30 μmol) 0 (100 μmol) IICR 0(10 μmol) 0 (30 μmol) 50 (100 μmol)

【0731】

[実施例227] 2-(N-2-ヒドロキシエチルベンジル)アミノエチル 4,5-ジメチル-2-フリルケトン 698

50

【化 2 2 9】



【 0 7 3 2】

3-アセチル-2,3-ジメチルフラン136mg、ベンジルアミノエタノール151mg、パラホルムアルデヒド40mgをジオキサン0.2ml中で130℃、2時間反応させた。

【 0 7 3 3】

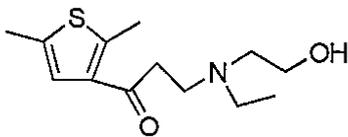
NMR(CDCI₃) 2.0(m,3H), 2.15(m,2H), 2.5(m,2H), 2.8(m,2H), 4.1(m,2H), 7.1(m,6H)
TG 76.6 (3 μmol) 43.8(10 μmol) 2.5(30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 0(30 μmol) 0 (100 μmol)
IICR 20(10 μmol) 0 (30 μmol) 20 (100 μmol)

10

【 0 7 3 4】

[実施例 2 2 8] 2-(N-2-ヒドロキシエチルエチル)アミノエチル 2,5-ジメチル-3-チオフェニル ケトン 8699

【化 2 3 0】



20

【 0 7 3 5】

3-アセチル-2,3-ジメチルチオフエン154mg、エチルエタノールアミン89mg、パラホルムアルデヒド40mgをジオキサン0.2ml中で130℃、2時間反応させた。

【 0 7 3 6】

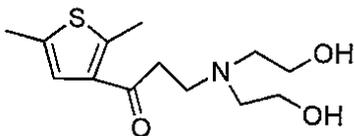
NMR(CDCI₃) 1.0(m,3H), 2.4(m,8H), 2.6(m,4H), 2.9(m,2H), 6.9(s,1H)
TG 96.3 (3 μmol) 75.1(10 μmol) 30.9(30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 0(30 μmol) 20 (100 μmol)
IICR 20(10 μmol) 0 (30 μmol) 20 (100 μmol)

30

【 0 7 3 7】

[実施例 2 2 9] 2-(N,Nビス-2-ヒドロキシエチル)アミノエチル 2,5-ジメチル-3-チオフェニル ケトン 8700

【化 2 3 1】



【 0 7 3 8】

3-アセチル-2,3-ジメチルチオフエン154mg、ジエタノールアミン105mg、パラホルムアルデヒド40mgをジオキサン0.2ml中で130℃、2時間反応させた。

40

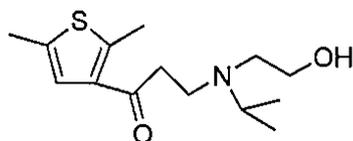
【 0 7 3 9】

NMR(CDCI₃) 2.4(m,3H), 2.5(m,3H), 2.6(m,2H), 2.7(m,2H), 2.9(m,2H), 3.0(m,2H), 3.7(m,2H), 3.7(m,2H), 4.3(m,2H), 7.0(s,1H)
TG 107 (3 μmol) 107(10 μmol) 77(30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 0(30 μmol) 0 (100 μmol)
IICR 0(10 μmol) 0 (30 μmol) 0 (100 μmol)

【 0 7 4 0】

[実施例 2 3 0] 2-(N-2-ヒドロキシエチルイソプロピル)アミノエチル 2,5-ジメチル-3-チオフェニル ケトン 9701

【化232】



【0741】

3-アセチル2,3-ジメチルチオフエン154mg、イソプロピルエタノールアミン103mg、パラホルムアルデヒド40mgをジオキサソラン0.2ml中で130℃、2時間反応させた。

【0742】

NMR(CDCl₃) 1.0(m,6H), 2.15(m,6H), 2.2(m,2H), 2.8(m,2H), 3.8(m,2H), 4.1(m,2H), 7.0(s,1H)

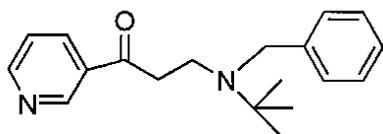
TG 102 (3 μmol) 99 (10 μmol) 87.1 (30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 0 (30 μmol) 0 (100 μmol)

IIICR 0 (10 μmol) 0 (30 μmol) 20 (100 μmol)

【0743】

[実施例231] 2-(N-ベンジル t-ブチル)アミノエチル 3-ピリジル ケトン8702

【化233】



【0744】

3-アセチルピリジン242mg、t-ブチルベンジルアミン326mg、パラホルムアルデヒド80mgをジオキサソラン0.4ml中で130℃、2時間反応させた。

【0745】

NMR(CDCl₃) 1.17(s,9H), 2.64(m,2H), 3.02(m,2H), 3.72(m,2H), 7.2-9.1(,9H)

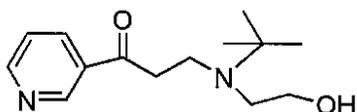
TG 4.8 (3 μmol) 1.0 (10 μmol) 0.5 (30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 0 (30 μmol) 0 (100 μmol)

IIICR 20 (10 μmol) 90 (30 μmol) 100 (100 μmol)

【0746】

[実施例232] 2-(N-t-ブチル 2-ヒドロキシエチル)アミノエチル 3-ピリジル ケトン8703

【化234】



【0747】

3-アセチルピリジン280mg、t-ブチルエタノールアミン272mg、パラホルムアルデヒド80mgをジオキサソラン0.4ml中で130℃、2時間反応させた。

【0748】

NMR(CDCl₃) 1.13(s,9H), 2.66(m,2H), 2.90(m,2H), 3.83(m,2H), 4.39(m,2H), 7.45, 8.26, 8.80, 9.17

TG 85.5 (3 μmol) 49.0 (10 μmol) 7.5 (30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 0 (30 μmol) 0 (100 μmol)

IIICR 0 (10 μmol) 10 (30 μmol) 10 (100 μmol)

【0749】

[実施例233] 2-(N-ベンジル メチル)アミノエチル 2-フリル ケトン8705

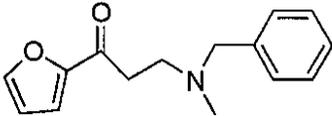
10

20

30

40

【化 2 3 5】



【 0 7 5 0】

2-アセチルフラン220mg、ベンジルメチルアミン242mg、パラホルムアルデヒド40mgを130℃、2時間反応させた。

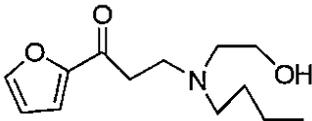
【 0 7 5 1】

NMR(CDCI₃) 2.16(m,3H), 2.49(m,2H), 2.89(m,2H), 3.55(m,2H), 6.5-7.7(m,8H) 10
TG 96.3 (3 μmol) 75.1(10 μmol) 30.9(30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 0(30 μmol) 10 (100 μmol) IICR 30(10 μmol) 70 (30 μmol) 80 (100 μmol)

【 0 7 5 2】

[実施例 2 3 4] 2-(N-2-ヒドロキシエチル プチル)アミノエチル 2-フリル ケトン8706

【化 2 3 6】



【 0 7 5 3】

2-アセチルフラン220mg、プチルエタノールアミン134mg、パラホルムアルデヒド78mgを130℃、2時間反応させた。

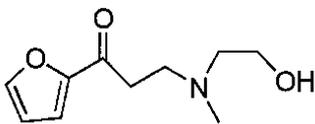
【 0 7 5 4】

NMR(CDCI₃) 0.90(m,3H), 1.3(m,4H), 2.5(m,2H) 2.90(m,2H), 3.54(m,2H), 3.76(2H), 6.53(s,1H), 7.21(1H), 7.6(1H)
TG 25.0 (3 μmol) 2.9(10 μmol) -2.5(30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 0(30 μmol) 10 (100 μmol) IICR 0(10 μmol) 70 (30 μmol) 80 (100 μmol)

【 0 7 5 5】

[実施例 2 3 5] 2-(N-2-ヒドロキシエチル メチル)アミノエチル 2-フリル ケトン8707

【化 2 3 7】



【 0 7 5 6】

2-アセチルフラン220mg、メチルエタノールアミン155mg、パラホルムアルデヒド78mgを130℃、2時間反応させた。

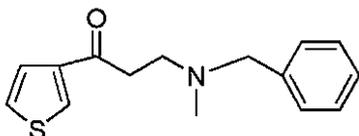
【 0 7 5 7】

NMR(CDCI₃) 2.2-2.5(m,7H), 3.6-3.9(m,4H), 6.56, 7.21, 7.61
TG 16.5 (3 μmol) 2.8(10 μmol) 0.5(30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 0(30 μmol) 0 (100 μmol) IICR 0(10 μmol) 90 (30 μmol) 80 (100 μmol)

【 0 7 5 8】

[実施例 2 3 6] 2-(N-ベンジル メチル)アミノエチル 3-チオフェニル ケトン 8708

【化238】



【0759】

3-アセチルチオフェン252mg、メチルベンジルアミン244mg、パラホルムアルデヒド78mgを130℃、2時間反応させた。

【0760】

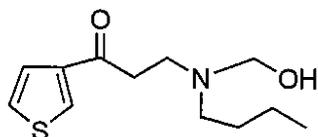
NMR(CDCI₃) 2.16(m,3H), 2.23(m,2H), 3.04(m,2H), 3.63(m,2H), 7.1-8.0(m,8H)

TG 102 (3 μmol) 79.0(10 μmol) 37.3(30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 0(30 μmol) 20 (100 μmol) IICR 10(10 μmol) 10 (30 μmol) 80 (100 μmol)

【0761】

[実施例237] 2-(N-(2-ヒドロキシエチル)ブチル)アミノエチル 3-チオフェニル ケトン 8709

【化239】



【0762】

3-アセチルチオフェン252mg、ブチルエタノールアミン234mg、パラホルムアルデヒド78mgを130℃、2時間反応させた。

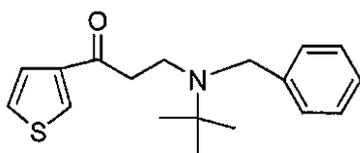
【0763】

NMR(CDCI₃) 0.90(m,3H), 1.4(m,4H), 2.56(m,2H), 2.95(m,2H), 3.78(m,2H), 7.5-8.1(m,3H)

TG 83.6 (3 μmol) 57.6(10 μmol) 15.2(30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 0(30 μmol) 0 (100 μmol) IICR 20(10 μmol) 10 (30 μmol) 70 (100 μmol)

[実施例238] 2-(N-ベンジル t-ブチル)アミノエチル 3-チオフェニル ケトン 8710

【化240】



【0764】

2-アセチルチオフェン252mg、ベンジル t-ブチルアミン234mg、パラホルムアルデヒド78mgを130℃、2時間反応させた。

【0765】

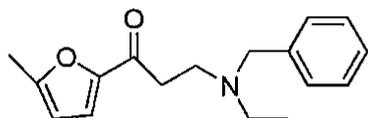
NMR(CDCI₃) 1.12(m,9H), 2.34(m,2H), 2.94(m,2H), 3.84(m,2H), 7.5-8.0(m,8H)

TG 83.7 (3 μmol) 55.3(10 μmol) 11.8(30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 0(30 μmol) 0 (100 μmol) IICR 10(10 μmol) 0 (30 μmol) 0 (100 μmol)

【0766】

[実施例239] 2-(N-ベンジル エチル)アミノエチル 5-メチル 2-フリル ケトン8711

【化241】



【0767】

2-アセチル5-メチルフラン248mg、エチルベンジルアミン270mg、パラホルムアルデヒド78mgを130℃、2時間反応させた。

【0768】

NMR(CDCI₃) 1.09(m,3H), 2.40(m,2H), 2.91(m,2H), 3.50(m,2H), 3.60(m,2H), 6.10(m,1H), 7.20(m,6H)

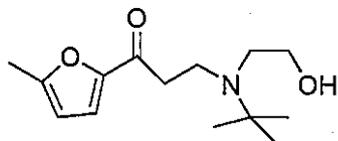
TG 51.7 (3 μmol) 2.2(10 μmol) 4.3(30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 0(30 μmol) 10 (100 μmol)

IICR 0(10 μmol) 50 (30 μmol) 80 (100 μmol)

【0769】

[実施例240] 2-(N-2-ヒドロキシエチル-t-ブチル)アミノエチル 5-メチル 2-フリル ケトン8712

【化242】



【0770】

2-アセチル5-メチルフラン248mg、t-ブチルエタノールアミン234mg、パラホルムアルデヒド78mgを130℃、2時間反応させた。

【0771】

NMR(CDCI₃) 2.24(m,3H), 2.48(m,3H), 2.85(m,2H), 3.55(m,2H), 6.1(s,1H), 7.0-7.4(m,7H)

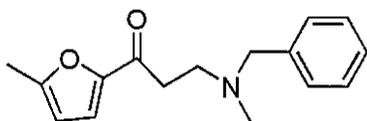
TG 4.5 (3 μmol) 1.1(10 μmol) 0(30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 0(30 μmol) 0 (100 μmol)

IICR 10(10 μmol) 30 (30 μmol) 50 (100 μmol)

【0772】

[実施例241] 2-(N-ベンジル-メチル)アミノエチル 5-メチル2-フリル ケトン8713

【化243】



【0773】

2-アセチル5-メチルフラン248mg、ベンジルメチルアミン242mg、パラホルムアルデヒド78mgを130℃、2時間反応させた。

【0774】

NMR(CDCI₃) 2.24(m,3H), 2.48(m,3H), 2.85(m,2H), 3.55(m,2H), 6.1s,1H), 7.0-7.4(m,6H)

TG 55.9 (3 μmol) 22.6(10 μmol) 3.6(30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 0(30 μmol) 10 (100 μmol)

IICR 0(10 μmol) 0 (30 μmol) 70 (100 μmol)

【0775】

[実施例242] 2-(N-ベンジル-エチル)アミノエチル 2-ピリジル ケトン8714

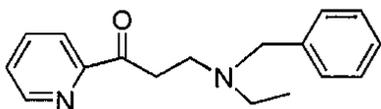
10

20

30

40

【化244】



【0776】

2-アセチルピリジン242mg、エチルベンジルアミン270mg、パラホルムアルデヒド78mgを130℃、2時間反応させた。

【0777】

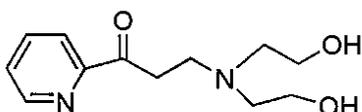
NMR(CDC₃) 0.88(m,3H), 2.41(m,2H), 2.61(m,2H), 2.93(m,2H), 3.48(m,2H), 3.69(m,2H), 7.1-8.3(m,9H)

TG 43.2 (3 μmol) 8.1(10 μmol) 3.0(30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 0(30 μmol) 0 (100 μmol) IICR 30(10 μmol) 80 (30 μmol) 90 (100 μmol)

【0778】

[実施例243] 2-(N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ)エチル 2-ピリジル ケトン8715

【化245】



【0779】

2-アセチルピリジン242mg、ジエタノールアミン210mg、パラホルムアルデヒド78mgを130℃、2時間反応させた。

【0780】

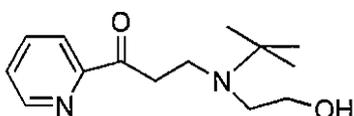
NMR(CDC₃) 2.74(m,2H), 3.06(m,2H), 3.65(m,2H), 3.78(m,4H), 4.32(m,2H), 7.7, 7.9, 8.1, 8.6

TG 42.6(10 μmol) 10.1(30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 0(30 μmol) 0 (100 μmol) IICR 0(10 μmol) 0 (30 μmol) 50 (100 μmol)

【0781】

[実施例244] 2-(N-t-ブチル 2-ヒドロキシエチル)アミノ)エチル 2-ピリジル ケトン8716

【化246】



【0782】

2-アセチルピリジン242mg、t-ブチルエタノールアミン234mg、パラホルムアルデヒド78mgを130℃、2時間反応させた。

【0783】

NMR(CDC₃) 1.12(ms,9H), 2.70(m,2H), 2.95(m,2H), 3.84(m,2H), 4.18(m,2H), 7.48, 7.85, 9.03, 8.69

TG 96.3 (3 μmol) 75.1(10 μmol) 30.9(30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 0(30 μmol) 0 (100 μmol) IICR 0(10 μmol) 0 (30 μmol) 0 (100 μmol)

【0784】

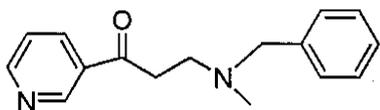
[実施例245] 2-(N-ベンジル 2-ヒドロキシエチル)アミノ)エチル 2-チオフェニル ケトン 8717

20

30

40

【化250】



【0794】

2-アセチルピリジン242mg、ベンジルメチルアミン242mg、パラホルムアルデヒド78mgを130℃、2時間反応させた。

【0795】

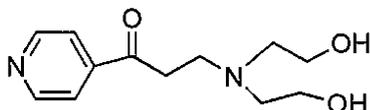
NMR(CDCl₃) 2.2(m,3H), 2.2(m,2H), 2.6(m,2H), 3.6(m,2H), 7.7(m,2H), 8.5(m,2H)
TG 55.7 (3 μmol) 23.8(10 μmol) 6.0(30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 0(30 μmol) 0 (100 μmol)
HCR 0(10 μmol) 10 (30 μmol) 80 (100 μmol)

10

【0796】

[実施例249] 2-(N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノエチル) 4-ピリジル ケトン 8721

【化251】



20

【0797】

4-アセチルピリジン242mg、ジエタノールアミン210mg、パラホルムアルデヒド78mgを130℃、2時間反応させた。

【0798】

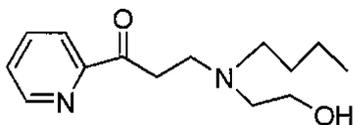
NMR(CDCl₃) 1.9(m, 2H), 2.1(m,2H), 2.6(m,2H), 2.7(m,2H), 3.5-3.7(m,4H), 7.0-9.2(m, 4H)
TG 56.2 (3 μmol) 13.6(10 μmol) 12(30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 0(30 μmol) 20 (100 μmol)
HCR 0(10 μmol) 60 (30 μmol) 80 (100 μmol)

【0799】

[実施例250] 2-(N-2-ヒドロキシエチル)ブチル)アミノエチル 4-ピリジル ケトン 8723

30

【化252】



【0800】

4-アセチルピリジン242mg、ブチルエタノールアミン234mg、パラホルムアルデヒド78mgを130℃、2時間反応させた。

【0801】

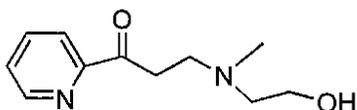
NMR(CDCl₃) 0.9(m,3H), 1.4-1.4(m,4H), 2.5(m,2H), 2.6(m,2H), 2.9(m,2H), 3.7(m,2H), 4.1(m,2H), 7.5, 7.8, 8.1, 8.7
TG 97.3 (3 μmol) 63.2(10 μmol) 27.0(30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 0(30 μmol) 0 (100 μmol)
HCR 0(10 μmol) 10 (30 μmol) 20 (100 μmol)

40

【0802】

[実施例251] 2-(N-メチル(2-ヒドロキシエチル)アミノエチル) 2-ピリジル ケトン 8724

【化 2 5 3】



【 0 8 0 3】

2-アセチルピリジン242mg、メチルエタノールアミン150mg、パラホルムアルデヒド78mgを130℃、2時間反応させた。

【 0 8 0 4】

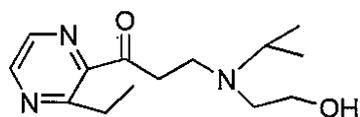
NMR(CDCI₃) 2.35(m,2H), 2.7(m,3H), 2.9(m, 2H), 3.7(m,2H), 7.5,7.8,8.1,8.4
TG 81.4 (3 μmol) 80.8(10 μmol) 53.1(30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 0(30 μmol) 0 (100 μmol) IICR 0(10 μmol) 0 (30 μmol) 0 (100 μmol)

10

【 0 8 0 5】

[実施例 2 5 2] 2-(N-イソプロピル 2-ヒドロキシエチル)アミノエチル 3-エチル 2-ピラジリル ケトン 8725

【化 2 5 4】



20

【 0 8 0 6】

2-アセチル3-エチルピラジン150mg、イソプロピルエタノールアミン103mg、パラホルムアルデヒド38mgを130℃、2時間反応させた。

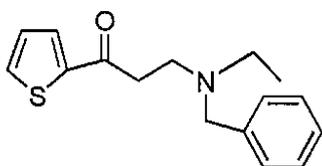
【 0 8 0 7】

NMR(CDCI₃) 1.30(m,6H), 2.73(m,2H), 3.14(m,2H), 3.9(m,2H), 4.25(m,2H), 8.4,8.5
TG 75.4 (3 μmol) 42.9(10 μmol) 17.7(30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 0(30 μmol) 0 (100 μmol) IICR 0(10 μmol) 0 (30 μmol) 80 (100 μmol)

【 0 8 0 8】

[実施例 2 5 3] 2-(N-ベンジル エチル)アミノエチル 2-チオフェニル ケトン 8734

【化 2 5 5】



30

【 0 8 0 9】

2-アセチルチオフェン240mg、エチルベンジルアミン270mg、パラホルムアルデヒド78mgを130℃、2時間反応させた。

【 0 8 1 0】

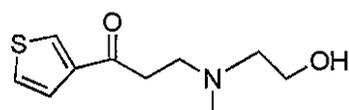
NMR(CDCI₃) 1.0(m,3H), 2.5(m,2H), 3.0(m,2H), 3.6(m,4H), 7.0-7.8(m,8H)
TG 39.1 (3 μmol) 3.3(10 μmol) 0.4(30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 10(30 μmol) 40 (100 μmol) IICR 20(10 μmol) 0 (30 μmol) 20 (100 μmol)

40

【 0 8 1 1】

[実施例 2 5 4] 2-(N-2-ヒドロキシエチル メチル)アミノエチル 3-チオフェニル ケトン 8727

【化 2 5 6】



50

【 0 8 1 2 】

3-アセチルチオフェン252mg、メチルエタノールアミン150mg、パラホルムアルデヒド78mgを130℃、2時間反応させた。

【 0 8 1 3 】

NMR(CDCI₃) 2,15(m,2H),2.2(m,5H),2.8(m,2H),3.7(m,2H),6.7,6.6,8.0

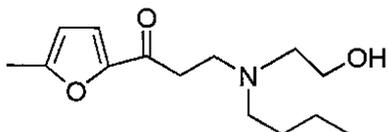
TG 85.3 (3 μmol) 64.3(10 μmol) 19.0(30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 0(30 μmol) 0 (100 μmol) IICR 0(10 μmol) 30 (30 μmol) 40 (100 μmol)

【 0 8 1 4 】

[実施例 2 5 5] 2-(N-2-ヒドロキシエチル t-ブチル)アミノエチル 5-メチル-2-フリルケトン 8728

10

【 化 2 5 7 】



【 0 8 1 5 】

2-アセチル5-メチルフラン248mg、t-ブチルエタノールアミン234mg、パラホルムアルデヒド78mgを130℃、2時間反応させた。

【 0 8 1 6 】

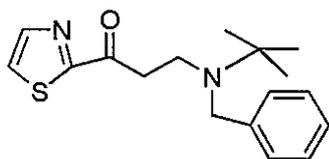
20

NMR(CDCI₃) 1.90(m,3H),1,40(m,4H),2.4-2.8(M,4H),3.3(m,2H),3.7(m,2H),6.15,7.15
TG 11.6 (3 μmol) -6.1.1(10 μmol) -7.9(30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 0(30 μmol) 0 (100 μmol) IICR 0(10 μmol) 30 (30 μmol) 50 (100 μmol)

【 0 8 1 7 】

[実施例 2 5 6] 2-(N-ベンジル t-ブチル)アミノエチル 2-チアゾリルケトン 8729

【 化 2 5 8 】



30

【 0 8 1 8 】

2-アセチルチアゾール32mg、t-ブチルベンジルアミン34mg、パラホルムアルデヒド10mgを130℃、2時間反応させた。

【 0 8 1 9 】

NMR(CDCI₃) 1.00(s,9H),2.70(m,2H),2,95(m,2H),3.7(m,2H),7.0-7.7(m,8H)

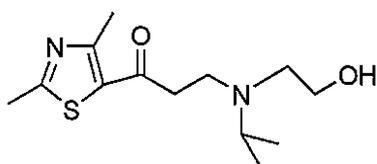
TG 19.1 (3 μmol) 5.8(10 μmol) -0.3(30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 0(30 μmol) 10 (100 μmol) IICR 50(10 μmol) 90 (30 μmol) 80 (100 μmol)

【 0 8 2 0 】

[実施例 2 5 7] 2-(N-イソプロピル 2-ヒドロキシエチル)アミノエチル 2,4-ジメチル 5-チアゾリルケトン 8730

40

【 化 2 5 9 】



【 0 8 2 1 】

5-アセチル-2,4-ジメチルチアゾール82.5mg、イソプロピルエタノールアミン55mg、パラホルムアルデヒド78mgを130℃、2時間反応させた。

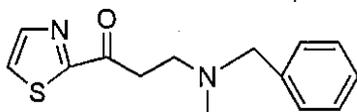
50

【 0 8 2 2 】

NMR(CDCI₃) 1.00(m,s,6H),2.9(m,2H),2.6(m,3H),2.8(m,2H),2.97(m,1H),3.8(m,2H)
 TG 101 (3 μmol) 91.4(10 μmol) 60.6(30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 0(30 μmol) 0 (100 μmol)
 IICR 0(10 μmol) 0 (30 μmol) 20 (100 μmol)

【 0 8 2 3 】

[実施例 2 5 8] 2-(N-ベンジル メチル)アミノエチル 2-チアゾリル ケトン 8731
 【化 2 6 0】



10

【 0 8 2 4 】

2-アセチルチアゾール33mg、ベンジルメチルアミン32mg、パラホルムアルデヒド10mgを130℃、2時間反応させた。

【 0 8 2 5 】

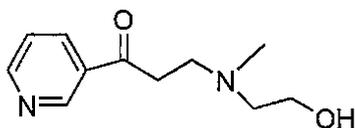
NMR(CDCI₃) 2.2(m,3H),2.4(m,2H),2.5(m,2H),3.63.7(m,2H),7.0,8.0(m,8H)
 TG 48.5 (3 μmol) 19.6(10 μmol) 0.4(30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 0(30 μmol) 0 (100 μmol)
 IICR 20(10 μmol) 0 (30 μmol)20 (100 μmol)

【 0 8 2 6 】

[実施例 2 5 9] 2-(N-2-ヒドロキシエチル メチル)アミノエチル 3-ピリジル ケトン 8732

20

【化 2 6 1】



【 0 8 2 7 】

2-アセチルピリジン248mg、メチルエタノールアミン150mg、パラホルムアルデヒド78mgを130℃、2時間反応させた。

【 0 8 2 8 】

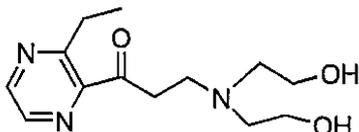
NMR(CDCI₃) 1.50(m,2H), 1.75(m,2H), 2.80(m,2H), 3.4(m,2H),6.9(m,2H), 7,9(m,2H)
 TG 53.7 (3 μmol) 19.9(10 μmol) 3.4(30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 0(30 μmol) 0 (100 μmol)
 IICR 0(10 μmol) 0 (30 μmol) 20 (100 μmol)

30

【 0 8 2 9 】

[実施例 2 6 0] 2-(N-ビス-ヒドロキシエチル)アミノエチル 3-エチル2-ピラジル ケトン 8733

【化 2 6 2】



40

【 0 8 3 0 】

2-アセチル-3-エチルピラジン148mg、ジエタノールアミン119mg、パラホルムアルデヒド40mgを130℃、2時間反応させた。

【 0 8 3 1 】

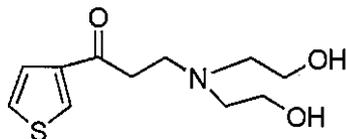
NMR(CDCI₃) 1.31(t,3H),2.75(m,43H),3.25(m,2H), 3.71(m,2H), 3.80(M,2H), 4.0(m,2H), 8.2(s,1H), 8.25(s,1H)
 TG 76.3 (3 μmol) 45.2(10 μmol) 10.2(30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 0(30 μmol) 0 (100 μmol)
 IICR 20(10 μmol) 0 (30 μmol)20 (100 μmol)

50

【 0 8 3 2 】

[実施例 2 6 1] 2-(N-ビス-ヒドロキシエチル)アミノエチル 2-チオフェニル ケトン
8676

【 化 2 6 3 】



【 0 8 3 3 】

アセチルチオフェン126mg、ジエタノールアミン105mg、パラホルムアルデヒド40mgを130℃、2時間反応させた。

10

【 0 8 3 4 】

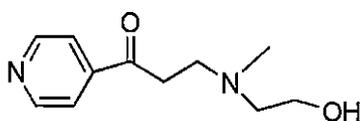
NMR(CDCI₃) 2.5(m,2H), 2.6(m,2H), 2.8(m,2H), 3.6(m,4H)4.2(m,2H), 6.6, 7.7, 8.0
TG 87(3 μmol) 22(30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 0(30 μmol) 0 (100 μmol) IICR 10(10 μmol)
20 (30 μmol) 20 (100 μmol)

【 0 8 3 5 】

[実施例 2 6 2] 2-(N-2-ヒドロキシエチル メチル)アミノエチル 4-ピリジル ケトン
8722

【 化 2 6 4 】

20



【 0 8 3 6 】

4-アセチルピリジン242mg、メチルエタノールアミン150mg、パラホルムアルデヒド78mgを130℃、2時間反応させた。

【 0 8 3 7 】

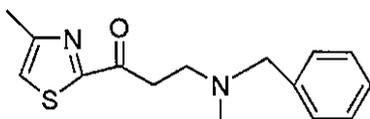
NMR(CDCI₃) 2.69(m,2H), 2.89(m,2H), 3.69(m,3H), 7.8(m,2H), 8.7(m,2H)
TG 75(3 μmol) 8.6(30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 0(30 μmol) 0 (100 μmol) IICR 0(10 μmol)
0 (30 μmol) 70 (100 μmol)

30

【 0 8 3 8 】

[実施例 2 6 3] 2-(N-ベンジル イソプロピル)アミノエチル 4-メチル 2-チアゾリル
ケトン8738

【 化 2 6 5 】



【 0 8 3 9 】

2-アセチル-4-メチルチアゾール152mg、イソプロピルベンジルルアミン134mg、パラホルムアルデヒド78mgを130℃、2時間反応させた。

40

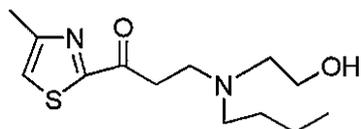
【 0 8 4 0 】

NMR(CDCI₃) 0.9-1.1(m,6H), 2.3-2.9(m,3H), 3.4-3.8(m,4H), 7.0-7.4(m,6H)
TG 26(3 μmol) 8.6(30 μmol) 5.6(10 μmol) 0.2(30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 0(30 μmol)
30 (100 μmol) IICR 0(10 μmol) 0 (30 μmol) 70 (100 μmol)

【 0 8 4 1 】

[実施例 2 6 4] 2-(N-ブチル 2-ヒドロキシエチル)アミノエチル 4-メチル 2-チアゾ
リル ケトン8739

【化 2 6 6】



【 0 8 4 2】

2-アセチル-4-メチルチアゾール、n-ブチル 2-ヒドロキシエチルアミン、パラホルムアルデヒドを130℃、2時間反応させた。

【 0 8 4 3】

NMR(CDC₃) 0.6-0.95(m,3H), 1.1-1.5(m,4H), 2.5-2.6(m,6H), 2.9(m,2H), 3.5-3.8(m,4H), 7.25 (s,1H)

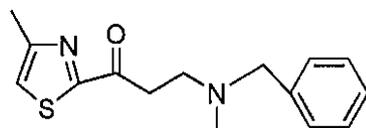
TG 40(3 μmol) 9.9(10 μmol) 2.6(30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 0(30 μmol) 10 (100 μmol)

IICR 0(10 μmol) 0 (30 μmol) 70 (100 μmol)

【 0 8 4 4】

[実施例 2 6 5] 2-(N-ベンジル メチル)アミノエチル 4-メチル 2-チアゾリル ケトン 8740

【化 2 6 7】



【 0 8 4 5】

2-アセチル-4-メチルチアゾール、メチルベンジルルアミン、パラホルムアルデヒドを130℃、2時間反応させた。

【 0 8 4 6】

NMR(CDC₃) 2.1-3.6(m,5H), 2.4-3.1(m,2H), 3.4-3.7(m,2H), 7.0-7.2(m,6H)

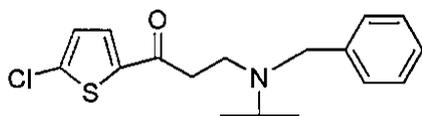
TG 33(3 μmol) 7.1(10 μmol) 130 μmol SOCE 10 (10 μmol) 10(30 μmol) 10 (100 μmol)

IICR 0(10 μmol) 0 (30 μmol) 70 (100 μmol)

【 0 8 4 7】

[実施例 2 6 6] 2-(N-ベンジル イソプロピル)アミノエチル 5-クロル 2-チオフェニル ケトン8741

【化 2 6 8】



【 0 8 4 8】

2-アセチル-5-クロルチオフェン320mg、イソプロピルベンジルアミン298mg、パラホルムアルデヒド78mgを130℃、2時間反応させた。

【 0 8 4 9】

NMR(CDC₃) 0.9-1.2(m,6H), 2.50(m,2H), 2.7-3.0(m,3H), 3.5-3.7(m,2H), 6.8-7.2(m,7H)

TG 2.6(3 μmol) 4.7(10 μmol) -4.7(30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 20(30 μmol) 40 (100 μmol)

IICR 0(10 μmol) 0 (30 μmol) 70 (100 μmol)

【 0 8 5 0】

[実施例 2 6 7] 2-(N-2-ヒドロキシエチル イソプロピル)アミノエチル 5-クロル 2-チオフェニル ケトン8742

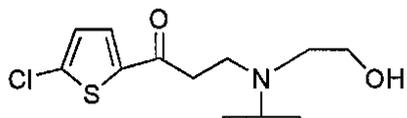
10

20

30

40

【化269】



【0851】

2-アセチル-5-クロルチオフェン、2-ヒドロキシエチル イソプロピルアミン、パラホルムアルデヒドを130℃、2時間反応させた。

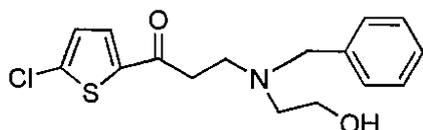
【0852】

NMR(CDCl₃) 2.69(m,2H), 2.89(m,2H), 3.69(m,3H), 7.8(m,2H), 8.7(m,2H) 10
 TG 58(3 μmol) 27(10 μmol) 7.9(30 μmol) SOCE 0 (10 μmol) 0(30 μmol) 0 (100 μmol)
 IICR 0(10 μmol) 0 (30 μmol) 70 (100 μmol)

【0853】

[実施例268] 2-(N-ベンジル 2-ヒドロキシエチル)アミノエチル 5-クロル 2-チオフェニル ケトン8743

【化270】



20

【0854】

2-アセチル-5-クロルチオフェン、2-ヒドロキシエチル ベンジルアミン、パラホルムアルデヒドを130℃、2時間反応させた。

【0855】

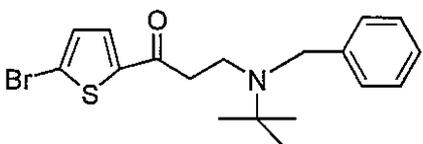
NMR(CDCl₃) 2.69(m,2H), 2.89(m,2H), 3.69(m,3H), 7.8(m,2H), 8.7(m,2H)
 TG 32(3 μmol) 28(10 μmol) 6.3(30 μmol) SOCE 10 (10 μmol) 0(30 μmol) 10 (100 μmol)
 IICR 0(10 μmol) 0 (30 μmol) 70 (100 μmol)

【0856】

[実施例269] 2-(N-t-ブチルベンジル)アミノエチル 5-プロモ-2-チオフェニル ケトン8778

30

【化271】



【0857】

2-アセチル-5-プロモチオフェン410mg、t-ブチルベンジルアミン326.5mg、パラホルムアルデヒド78mgをジオキサソラン0.4ml中で130℃に30分加熱した。

40

【0858】

NMR(CDCl₃) 1.20(s,9H), 2.64(t,2H), 2.97(t,2H), 3.73 (m,2H), 7.1(s,1H), 7.4-7.6(m,6H)
 TG 15(0.3 μmol) 12(1 μmol) 4.7(3 μmol) 4.5(10 μmol) 3.1(30 μmol)

【産業上の利用可能性】

【0859】

本発明の上記化合物は、トランスグルタミナーゼ酵素阻害活性または蛋白質架橋阻害性を有するうえに、細胞内カルシウム調節活性も有するため、蛋白質の架橋によって引き起こされる疾患や細胞内カルシウム濃度の上昇に起因した疾患の予防または治療のために利用可能である。

50

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/381 (2006.01)	A 6 1 K 31/381	
A 6 1 K 31/085 (2006.01)	A 6 1 K 31/085	
A 6 1 K 31/137 (2006.01)	A 6 1 K 31/137	
A 6 1 K 31/136 (2006.01)	A 6 1 K 31/136	
A 6 1 K 31/4402 (2006.01)	A 6 1 K 31/4402	
A 6 1 K 31/4453 (2006.01)	A 6 1 K 31/4453	
A 6 1 K 31/4545 (2006.01)	A 6 1 K 31/4545	
A 6 1 K 31/4965 (2006.01)	A 6 1 K 31/4965	
A 6 1 K 31/4406 (2006.01)	A 6 1 K 31/4406	
A 6 1 K 31/341 (2006.01)	A 6 1 K 31/341	
A 6 1 K 31/40 (2006.01)	A 6 1 K 31/40	
A 6 1 K 31/417 (2006.01)	A 6 1 K 31/417	
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/426 (2006.01)	A 6 1 K 31/426	
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 K 31/55 (2006.01)	A 6 1 K 31/55	
A 6 1 K 31/444 (2006.01)	A 6 1 K 31/444	
A 6 1 K 31/216 (2006.01)	A 6 1 K 31/216	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/14 (2006.01)	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 1/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/00	
A 6 1 P 27/12 (2006.01)	A 6 1 P 27/12	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 7/04 (2006.01)	A 6 1 P 7/04	
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 1/16	
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	

- (72)発明者 寺内 明子
埼玉県和光市広沢 2 番 1 号 独立行政法人科学技術振興機構内
- (72)発明者 尾崎 庄一郎
埼玉県和光市広沢 2 番 1 号 独立行政法人理化学研究所内
- (72)発明者 後藤 純一
埼玉県和光市広沢 2 番 1 号 独立行政法人理化学研究所内
- (72)発明者 戎井 悦子
埼玉県和光市広沢 2 番 1 号 独立行政法人理化学研究所内
- (72)発明者 鈴木 商信
埼玉県和光市広沢 2 番 1 号 独立行政法人理化学研究所内

F ターム(参考) 4C086 AA01 AA02 BA03 BA13 BB02 BC05 BC17 BC21 BC31 BC38
BC48 BC50 BC73 BC82 GA02 GA04 GA07 GA08 MA01 MA02
MA04 MA05 NA14 ZA02 ZA16 ZA33 ZA36 ZA53 ZA66 ZA75
ZA89 ZB08 ZC20
4C206 AA01 AA02 CA11 CA27 CB18 CB19 DB20 DB43 FA07 FA09
FA10 FA31 JA49 JA52 KA01 KA04 KA05 KA09 MA01 MA02

MA04 MA05 NA14 ZA02 ZA16 ZA33 ZA36 ZA53 ZA66 ZA75
ZA89 ZB08 ZC20

【要約の続き】

などのケトンまたはアルコールを有する化合物。

【選択図】なし