



Title	血小板凝集抑制薬Cilostazolの合成研究
Author(s)	清水, 剛文
Citation	大阪大学, 1987, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/35830
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

血小板凝集抑制薬
cilostazol の合成研究

清水 剛 文

目 次

序 論	1
第一節 血小板およびその機能と血栓症	3
第二節 血小板凝集抑制薬開発の背景	5
第三節 血小板凝集抑制薬の開発に関する研究の概要	9

本 論

第一章 Ethyl 4-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinolyloxy)butyrate および関連化合物の 合成	14
第一節 Alkyl (2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolyloxy)alkanoates の合成とその血小板 凝集抑制作用	14
第二節 Ethyl 4-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinolyloxy)butyrate 関連化合物の合成 とその血小板凝集抑制作用	16
第三節 Ethyl 4-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinolyloxy)butyrate および関連化合物 の構造活性相関について	22

第二章 N, N-Disubstituted- ω -(1,2-dihydro-2-oxoquinolyloxy)alkanoic acid amide誘導 体および ω -(1-substituted-5-tetrazolyl)alkoxy-2-oxoquinoline 誘導体の合成	23
---	----

第一節

第一項 N-Cyclohexyl-N-(2-hydroxyethyl)-4-(1,2-dihydro-2-oxo-6-quinolyloxy)bu- tyramideおよび関連化合物の合成とその血小板凝集抑制作用	24
第二項 N-Cyclohexyl-N-(2-hydroxyethyl)-4-(1,2-dihydro-2-oxo-6-quinolyloxy)bu- tyramideおよび関連化合物の構造活性相関について	30

第二節

第一項 6-[3-(1-Cyclohexyl-5-tetrazolyl)propoxy]-1,2-dihydro-2-oxoquinoline およ び関連化合物の合成とその血小板凝集抑制作用	31
第二項 6-[3-(1-Cyclohexyl-5-tetrazolyl)propoxy]-1,2-dihydro-2-oxoquinoline およ び関連化合物の構造活性相関について	36

第三章	N, N-Disubstituted- ω -(1,2-dihydro-2-oxoquinolyloxy) alkanoic acid amide誘導体および ω -(1-substituted-5-tetrazolyl)alkoxy-2-oxoquinoline 誘導体の代謝	
第一節	N-Cyclohexyl-N-methyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-6-quinolyloxy)butyramide の代謝	37
第二節		
第一項	6-[4-(1-Cyclohexyl-5-tetrazolyl)butoxy]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoline の代謝	44
第二項	6-[4-(1-Cyclohexyl-5-tetrazolyl)butoxy]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoline の代謝物の合成	50
結 論		55
謝 辞		56
実験の部		57
第一章	第一節の実験	58
第一章	第二節の実験	59
第二章	第一節 第一項の実験	68
第二章	第二節 第一項の実験	70
第三章	第一節の実験	72
第三章	第二節 第一項の実験	74
第三章	第二節 第二項の実験	75

序 論

血栓とは、生体の心臓、血管内において血液が凝固して生じた塊で、これが形成される病的現象が血栓症である。この予防と治療には、抗血小板療法、抗凝血薬療法及び血栓融解療法の三大療法が用いられている。近年、血栓や血管内血液凝固の要因となる血小板の粘着凝集因子、網内系機能に関する多くのことが明らかになり、特にプロスタグランディンの代謝経路や各種プロスタグランディンの薬理作用が解明されるにつれて抗血小板療法の意義が注目されている。

現在までに *in vitro* において血小板凝集抑制作用を有する化合物として Table 1 のような種々の化合物が知られている。しかしながら、これらの化合物の多くは、血小板凝集抑制作用を目的として開発されたものではなく、別の薬理作用について開発されたのち、たまたま血小板凝集抑制作用を有することが見出されたものである。前述のように血液中における血小板の機能が、あらゆる角度から研究され明確になってきた現在、血小板凝集抑制作用を主目的とした血栓症に対する薬剤の開発に期待がかけられている。

Table 1 血小板凝集抑制作用を有する薬剤

α -アドレナリン遮断剤	Phentramine mesylate, Dihydroergotamine mesylate
β -アドレナリン遮断剤	Carteolol HCl, Propranolol HCl
Phospholipase A ₂ 阻害剤	Mepacrine, p-Bromophenacyl bromide, Imipramine, Chlorpromazine, Benzocaine, Procaine
Cyclooxygenase 阻害剤	Aspirin, Indomethacin, Sulfinpyrazone, Phenolic compounds,
Thromboxane 合成酵素阻害剤	Imidazole 及びその誘導体, Pyridine 誘導体, Trapidil
PG I ₂ 生成に影響を及ぼす薬剤	Bay g 6575, MK-447, Dipyridamole
Adenylate cyclase 活性化剤	Ticlopidine HCl, Gliclazide, PG E ₁ (Alprostadil)
Phosphodiesterase 阻害剤	Phthalazinol, Papaverine
Ca ²⁺ 拮抗剤	Nifedipine, Diltiazem, Nisoldipine

第一節 血小板及びその機能と血栓症^{1,2,3)}

血小板は、骨髓巨核球原形質より産生され血液中に存在する $2-4\mu\text{m}$ の円盤状をした無核細胞であり、その形態は、微小管束が輪状に配列されていることによって保持されている。そして血液細胞の中で最小のものであり、ヒトにおいては血液 1mm^3 あたり15-40万個存在し、その寿命は2週間前後とされている。

血小板はその形状のために血行力学上、血管壁に沿って流れるため、内皮との相互反応が起こり易い。またその表面には他の細胞には見られない血小板内外の流通路である開放小管系と呼ばれる小穴が開いている。血小板顆粒には、大別して血小板第4因子や β -トロンボグロブリン、フィブリノーゲンを含む α -顆粒及びセロトニンやCa, ADPとATPなどを含む濃染顆粒(dense granule)等の顆粒の存在が認められている。

血小板形質膜外層には、表皮があり酸性多糖類とともに凝固因子も吸着されており、形質膜には粘着、凝集に重要な役割を果たす糖蛋白が散在するとともに、各種の物質に対する受容体を有している。異物面との接触、ADP、トロンビンなど種々の機序により機能亢進状態即ち活性化された血小板は、辺縁部より偽足をのばしたり球状化する一方、内部構造においては顆粒などは中心部に集められる。そしてその表面にはフィブロネクチンが付着したり、散在していた糖蛋白Ⅱb/Ⅲaが集合し結合することが形態的に証明されているとともに、その足掛かりとして血小板のフィブリノーゲン、血小板第3因子活性が重要であろうと考えられている。このような血小板活性化の調節機構としては、血小板においてアラキドン酸より生成されるthromboxane A_2 や種々の細胞内反応を起こす細胞内貯蔵部位から遊離した血小板の Ca^{2+} 増加、細胞内情報伝達物質として働くcyclicAMP, cyclicGMP等の環状ヌクレオチドが重要な役割を担っている。

さらに各種の血小板の反応に重要な役割を果たしている放出反応は、血小板顆粒の分泌でありthromboxane A_2 , Ca^{2+} , ATP等による収縮によりこの過程は促進され、一方血小板膜の変化により、凝固因子が活性化されて生じたトロンビンは血小板をさらに活性化するとともにフィブリノーゲンをフィブリンに転化し、これが最後に血小板凝集塊を取り囲んで安定な血小板血栓が完成される。

このような止血機構の活性化が病的に過剰に起きた現象である血管内血栓においては、血小板は血栓部位における内皮下組織や粘着、凝集、血小板同志の接触あるいはADPやトロンビンにより活性化され、一旦血栓に加わったのち解離したり、単に通過

することにより循環血中に活性化血小板が増加し，血管内における血栓，塞栓症の要因となる。

これらの血栓の血管内における形成は，その部位から先の血流を著しく阻害し，組織に重大な障害をもたらす場合があり，特に白色血栓（動脈血栓）による血管腔の狭窄及び閉塞は主要臓器例えば心臓，脳，肺などに虚血性疾患や梗塞を生じることにより，これらの臓器の機能障害を招き，臨床的に重要な疾患を惹起すると言われている

4)。

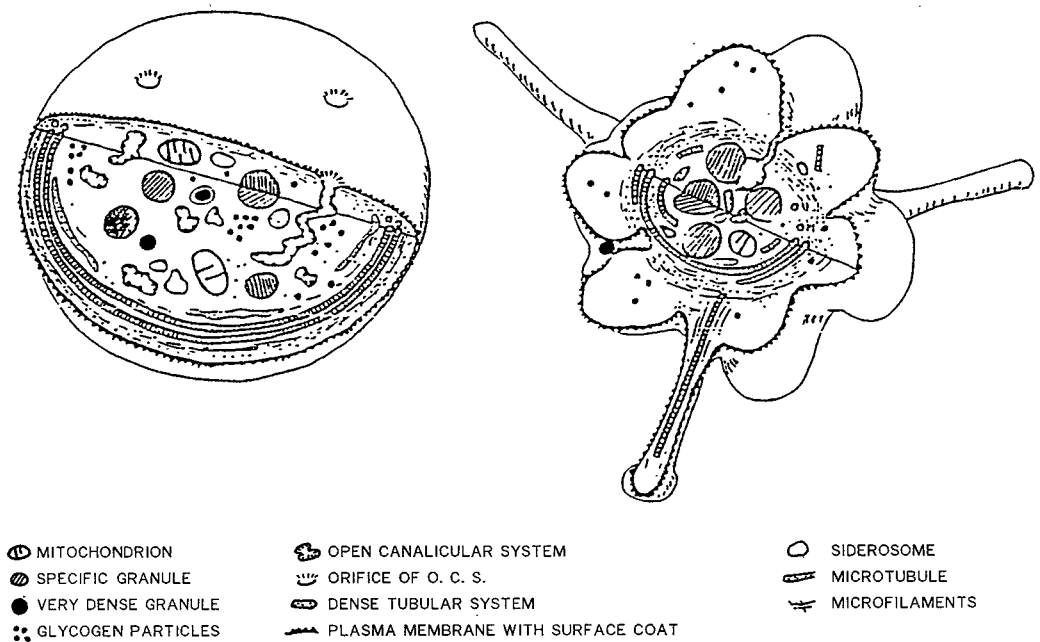


図1 血小板の模式図
左：静止相， 右：活性化相

第二節 血小板凝集抑制薬開発の背景

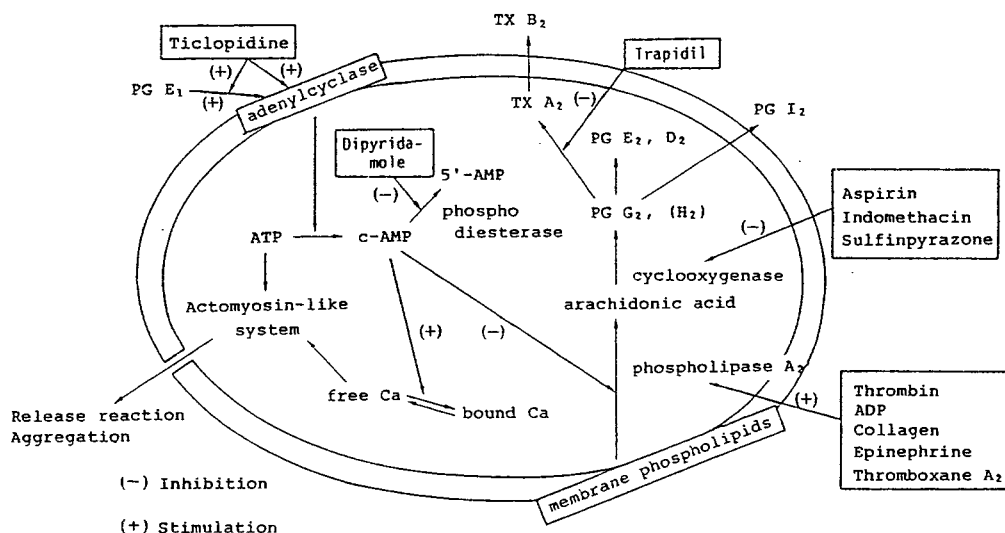
血小板の凝集は、血管の損傷部位に血小板が粘着すると、これが刺激となって phospholipase C または phospholipase A₂ が活性化されて血小板膜の磷脂質からアラキドン酸が遊離される。細胞内に遊離されたアラキドン酸は、マイクロソームに含まれる cyclooxygenase により PG endoperoxides に変換され、さらに thromboxane 合成酵素によって thromboxane A₂ (TX A₂) に変換される。TX A₂ は Ca²⁺ を遊離し、この Ca²⁺ が ADP やセロトニンを血小板外に放出し、さらに血小板凝集を促進させると考えられている⁵⁾。

動脈及び静脈における血栓形成の違いを考慮すると、白色血栓に対しては凝固系に作用する薬剤よりも血小板凝集抑制薬の方が有効であろうと考えられる。現在、血小板凝集抑制作用を有する薬剤は Table 1 のように多数みられるが、薬理的には

- ① 血小板膜に作用してレセプターと拮抗する薬剤
- ② 膜に伝えられた刺激を血小板内に伝達するセカンドメッセンジャーに影響を及ぼす薬剤
- ③ 血小板内の機能蛋白系に影響を及ぼす薬剤

に大別される。

これらの薬剤のうち、アスピリン、スルフィンピラゾン、ジピリダモール、チクロピジン、トラピジル等が抗血栓薬として臨床的に用いられているが、これらの作用機序について模式的にまとめたのが図2である。



アスピリンは古くから抗炎症剤、解熱鎮痛剤として使用されているが、血小板の cyclooxygenase 活性を阻害し、PG endoperoxides 及び TX A₂ の生成を阻害するために、血小板凝集が抑制される。このアスピリンの作用は、蛋白合成能のない血小板の寿命が尽きるまで持続するが、投与量が多くなると血管内皮の cyclooxygenase 活性も阻害され、強い血小板凝集抑制物質である PG I₂ の生成が抑制される。

臨床投与量は、約 300mg/日である⁶⁾。

スルフィニピラゾン⁷⁾は、フェニルブタゾン誘導体の痛風治療剤で、アスピリンと同様に cyclooxygenase 活性を阻害するが、その作用はアスピリンと異なり競合的且つ可逆的である。また、出血時間やコラーゲン凝集に対する作用もアスピリンに比べて弱く、PG 代謝系の抑制以外に、血管平滑筋細胞の増殖抑制なども作用機序と考えられている。

抗血栓薬としては、臨床的に 600—800mg/日と比較的大量が使用される⁷⁾。

冠拡張剤として虚血性心疾患に用いられるジピリダモールの主な作用機序としては、c-AMP に対する phosphodiesterase 活性を阻害して、血小板の c-AMP 量を増加させることにより、血小板の凝集を抑制すると考えられる。

血小板凝集抑制作用を目的とした際の投与量は、300—400mg/日が用いられる⁸⁾。

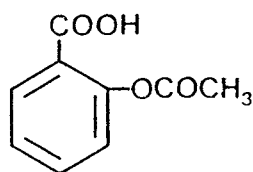
チクロピジン⁹⁾は血小板凝集抑制薬として開発された薬剤で、アスピリンやジピリダモールと異なり、血小板の adenylate cyclase を活性化し ATP から c-AMP への変換を促進させる結果、血小板内の c-AMP 量が増加し、血小板凝集を抑制する。また PG E₁ による adenylate cyclase の活性化を促進させることによって血小板内 c-AMP 量を増加させると言われている。しかし、チクロピジンは一次凝集が強いためにコントロールが必要とされる。

臨床投与量は、300—600mg/日が使用される⁹⁾。

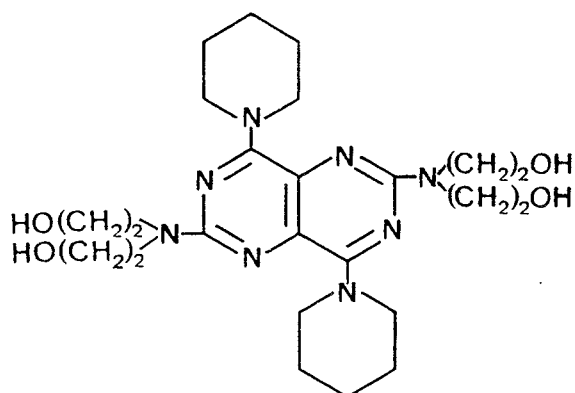
ジピリダモールと同様に冠拡張剤であるトラピジルの血小板凝集抑制作用機序としては、TX A₂ の生成阻害、TX A₂ 活性に対する拮抗作用、血管内皮における PG I₂ の生成促進などが報告されている。

通常、300mg/日が使用される¹⁰⁾。

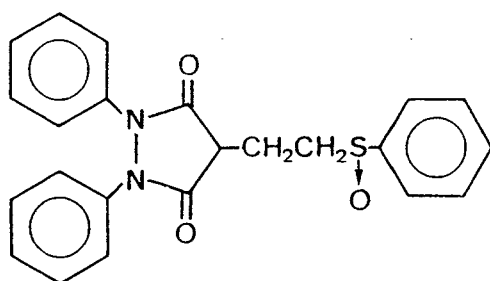
以上のように、脳血管障害や虚血性心疾患の予防や治療において血小板凝集抑制作用を主作用とした薬剤の開発が多方面から進められており、特に予防的見地から臨床的にはあまり強力でない phosphodiesterase の阻害剤や adenylyate cyclase 活性の促進剤等が評価されている。



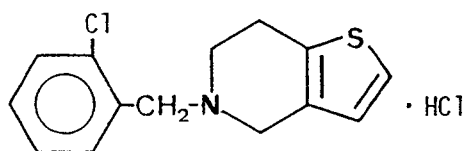
Aspirin



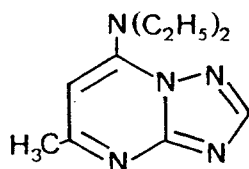
Dipyridamole



Sulfinpyrazone



Ticlopidine hydrochloride



Trapidil

図 3 臨床的に用いられている血小板凝集抑制薬

そこで著者は、脳血栓症、脳塞栓症、一過性脳虚血性発作、閉塞性動脈硬化症、閉塞性血栓血管炎などのいわゆる血栓症の治療や予防を目的とし、血小板凝集抑制作用を有すると同時に、血管の狭窄、閉塞による虚血性病変部の循環障害の改善作用を有する薬剤の開発をめざして本研究を行った。

第三節 血小板凝集抑制薬の開発に関する研究の概要

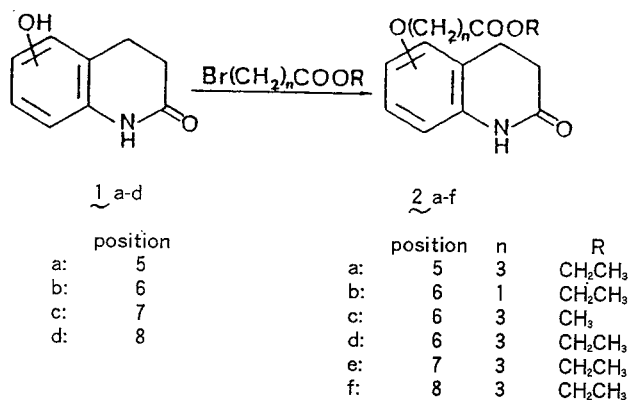
第二節に述べた考察をもとに、著者は 2-oxoquinoline 骨格を有する一連の誘導体合成を行った。

誘導体合成の基本となる骨格の選定にあたり、血小板凝集抑制薬の構造活性相関については、前節の如く明確でないために、古くから医薬品の原料として使用頻度の高いアセトアニリド誘導体であり、既に優れた β -アドレナリン遮断薬 (Carteolol)¹¹⁾ や β -アドレナリン作働薬 (Procaterol)¹²⁾ の母核に使用され、医薬品の骨格として有用なプロファイルを有すると考えられることより、2-oxoquinoline¹³⁾ を選択した。

一方、側鎖の選定にあたっては、アスピリンやインドメタシンをはじめとする酸性非ステロイド抗炎症剤が、血小板の cyclooxygenase 活性を阻害することにより血小板凝集抑制作用を示すこと¹⁴⁾、また現在 thromboxane 合成酵素阻害剤として開発中の化合物のうち、炭素数 7-10 個のカルボン酸を有する誘導体は、選択性の高い血小板凝集抑制作用を示すこと、さらにそれらの誘導体の溶解性（特に脂溶性）の向上及び bioavailability の向上を考慮して、カルボン酸誘導体を選んだ。

Ethyl 4-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinolyloxy)butyrate 及び関連化合物の合成は、以下に述べる手順で行った。

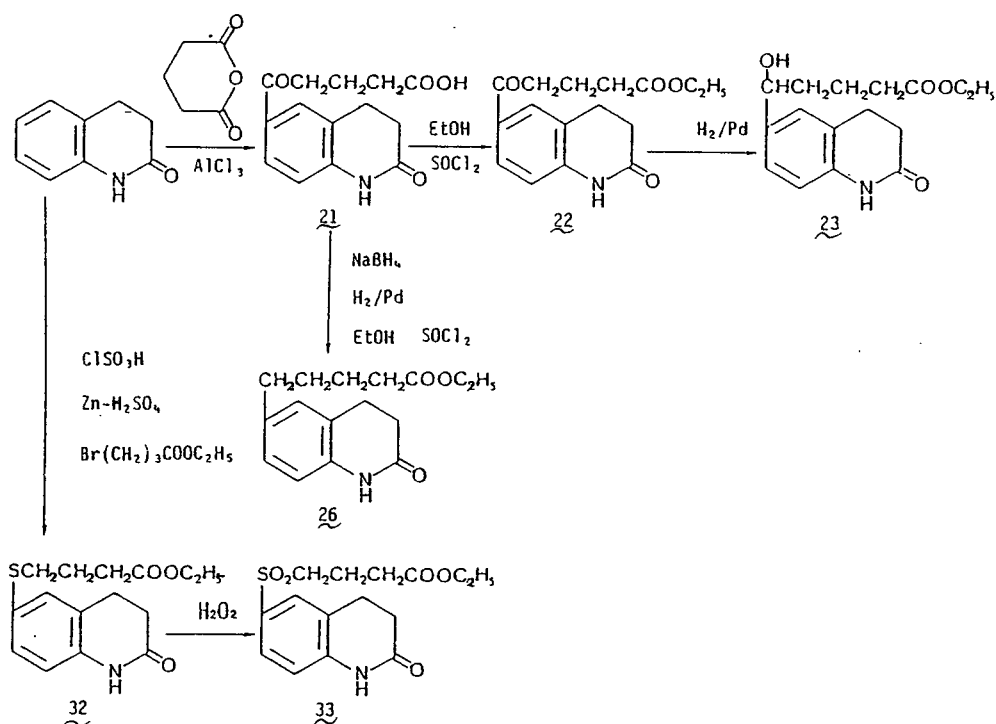
既知の方法に従って 5,6,7- or 8-hydroxy-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoline(1) を合成し、Scheme 1 に従って、alkyl (2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolyloxy)alkanoates(2) を合成した。(第一章 第一節)



Scheme 1

これらの誘導体について、in vitro における血小板凝集抑制作用を検討¹⁵⁾したところ ethyl 4-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinolyloxy)butyrate (2d) が, ADP, collagen による血小板凝集を最も強く抑制することが明らかになった。

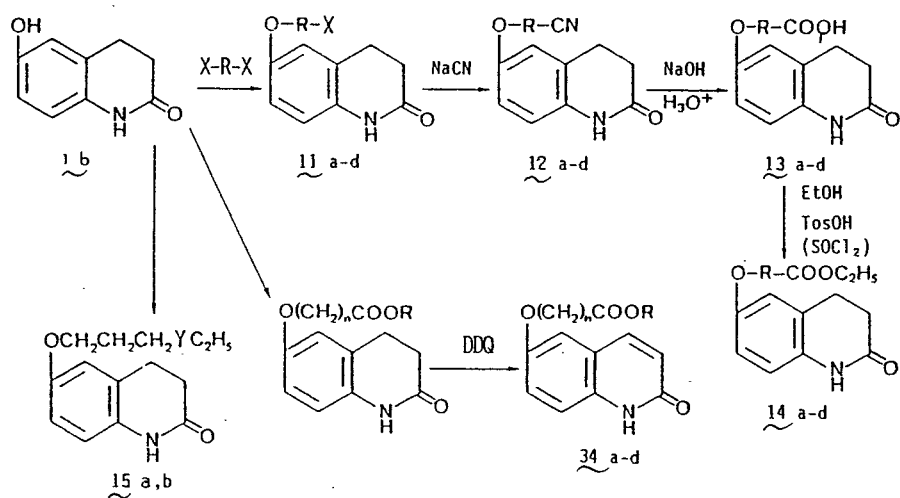
化合物 2d の側鎖は、酸素を介して 2-oxoquinoline 骨格と結合しているが、この結合基による血小板凝集抑制作用の差を検討するために、Scheme 2 に従って結合基の異なる一連の誘導体を合成した。その結果、2d より強い血小板凝集抑制作用を示す誘導体は得られなかった。



Scheme 2

次に 2d の側鎖メチレン基あるいはエステル基を Scheme 3 に従い変換し、一部誘導体については骨格変換も検討した。これらの血小板凝集抑制作用について検討した結果、何れの誘導体もその抑制作用は 2d より弱く ethyl 4-(1,2-dihydro-2-oxo-6-quinolyloxy)butyrate のみが、2d とほぼ同等の抑制作用を示した。

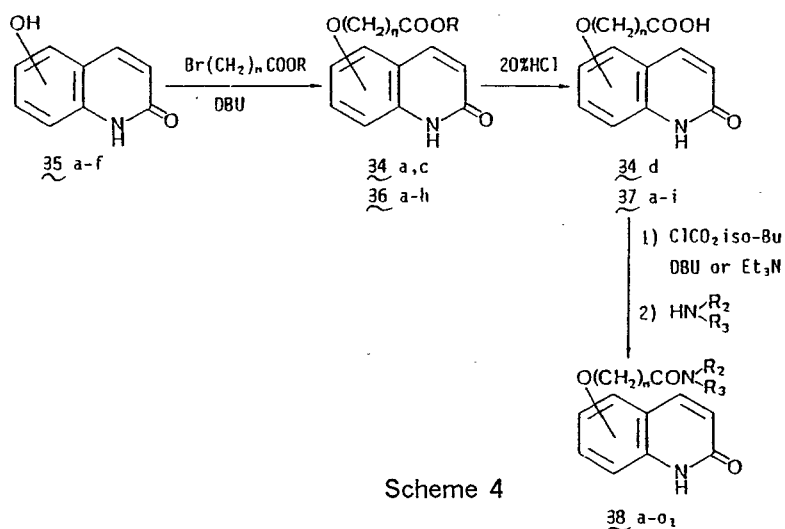
(第一章 第二節)



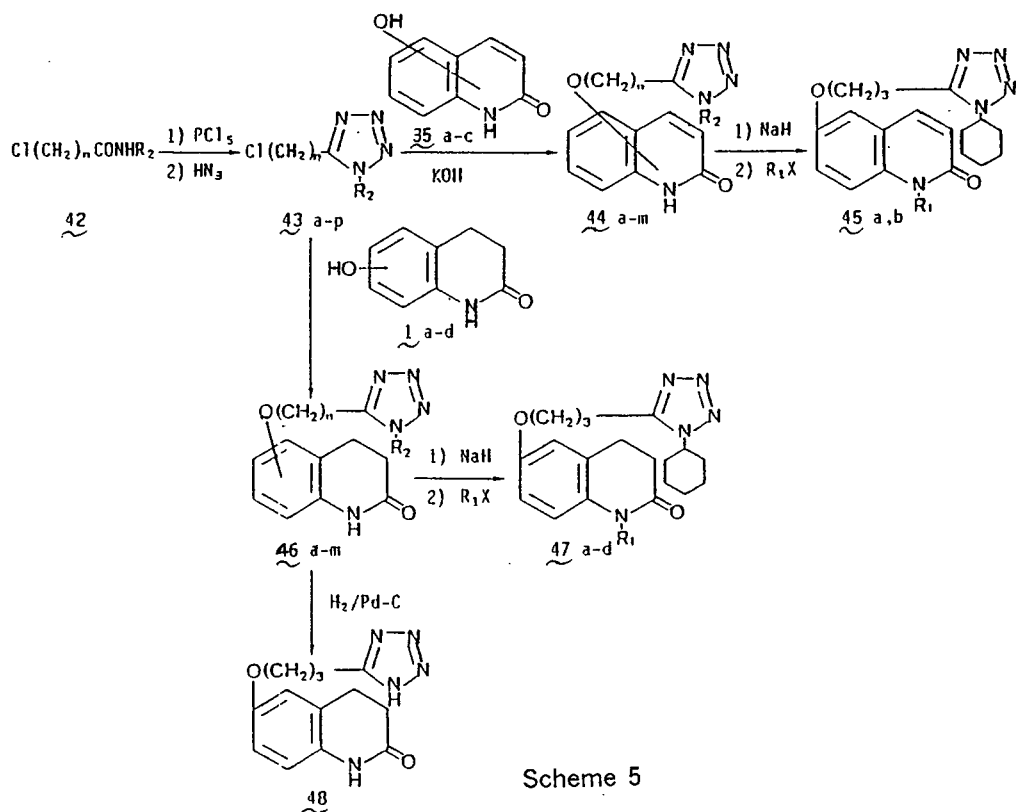
Scheme 3

これらの alkyl (2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinolyloxy)alkanoates は、家兎血漿を用いた *in vitro* の代謝試験において対応するカルボン酸を生成するために、血小板凝集抑制作用を示さなかった。

そこで、生体内で容易に加水分解を受けず、2d に近い構造の側鎖を有する 2-oxoquinoline 誘導体として、ジ置換アミドを側鎖に有する誘導体の合成 (Scheme 4) 及びカルボキシル基と生物学的に等価と考えられる 1,5-ジ置換テトラゾール¹⁶⁾ を側鎖に有する誘導体の合成を行った。(Scheme 5)。



Scheme 4



Scheme 5

Scheme 4および5に従って合成されたこれらの誘導体についてin vitroにおける血小板凝集抑制作用の検討を行った結果、N-cyclohexyl-N-(2-alkyl or 2-hydroxyalkyl)-4-(1,2-dihydro-2-oxo-6-quinolyloxy)butyramides (38g,38p,38x, 38a₁,38b₁,38e₁)に、また側鎖に1,5-ジ置換テトラゾール環を有する2-oxoquinoline誘導体(44b,44c,46a,46b)において、かなり強い血小板凝集抑制作用が認められた。(第二章)

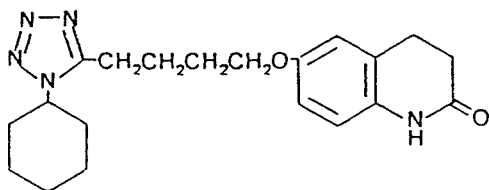
これらの誘導体は、in vivoの試験においても血小板凝集抑制作用を示すとともに生体内においても加水分解を受けにくく、カルボン酸の生成は僅かであった。(第三章)

第二節にも述べたような血小板凝集を抑制する薬剤として臨床で用いられているアスピリン、チクロピジン、トラベジル等は、同時に虚血性病変部の循環障害を改善しなかったが、2-oxoquinoline誘導体は血栓症の治療に望ましいと考えられる血管拡張作用並びに末梢循環改善作用についても検討を加えた。

以上のような諸作用を総合して選択した結果、6-[4-(1-cyclohexyl-5-tetrazolyl)butoxy]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (46b)が、種々の薬理試験において血小板凝集抑制作用とともに抗血栓作用や脳血流量及び四肢血流量の増加作用も有することが明らかになり¹⁷⁾、安全性試験を始めとする種々の基礎試験において、抗血栓薬として良好な

プロファイルを有することが明らかになり Phase I 試験の結果，ヒトにおいても安全性が確認された。さらに，対象疾患として選定された血栓症のうち，脳血栓症及び脳塞栓症，一過性脳虚血性発作，脳動脈硬化症及び慢性動脈閉塞症（閉塞性動脈硬化症，閉塞性血栓血管炎）などに対して 1 日当り 100～200mg の用量で有効性が認められ，現在新薬製造承認申請中である。

将来本化合物は，血栓症に対する薬剤として，大いに貢献し得るものと期待される。



Cilostazol

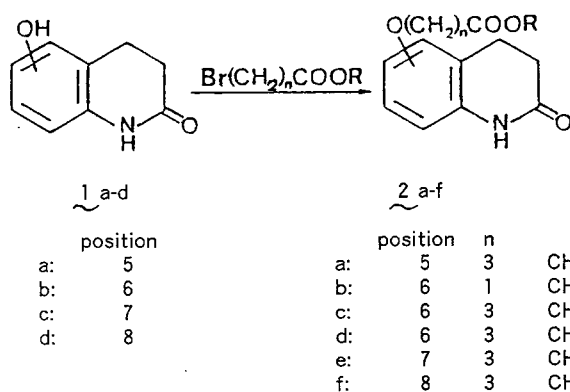
本 論

第一章 Ethyl 4-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinolyloxy)butyrate 及び関連化合物の合成

第一節 Alkyl (2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolyloxy)alkanoates の合成とその血小板凝集抑制作用

Alkyl (2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolyloxy)alkanoates (2a-f) は 5-,6-,7- 及び 8-hydroxy-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (1a-d)¹³⁾ と ethyl- 及び methylbromoalkanoates を DMF 中、水酸化ナトリウム存在下、45℃ で通常の方法¹⁸⁾ に従って合成できた。

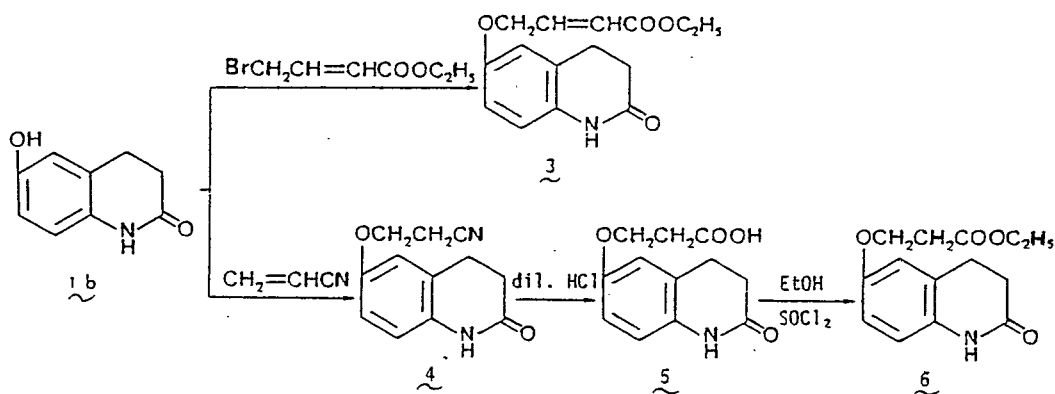
Synthesis of alkyl (2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolyloxy)alkanoates



Compound No.	Position	n	R	Yield (%)	mp(°C)	Analysis(%)			Inhibition (IC ₅₀ μM)	
						Calcd.	Found		ADP	Collagen
2a	5	3	CH_2CH_3	56	114-116	64.94 (65.06)	6.91 6.88	5.05 (5.20)	18	12
2b	6	1	CH_2CH_3	82	129-131.5	62.64 (62.58)	6.07 5.95	5.62 (5.56)	11	8.8
2c	6	3	CH_3	49	104-106	63.87 (63.63)	6.51 6.54	5.32 (5.23)	5.3	3.1
2d	6	3	CH_2CH_3	72	121-121.5	64.96 (64.93)	6.91 7.00	5.05 (5.11)	3.4	2.9
2e	7	3	CH_2CH_3	56	72- 74	64.96 (65.04)	6.91 6.85	5.05 (4.99)	890	19
2f	8	3	CH_2CH_3	62	126-128	64.96 (64.78)	6.91 6.90	5.05 (4.98)	>1000	97

Ethyl 4-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinolyloxy)crotonate (3) も 1b と 4-bromocrotonate¹⁹⁾ から同様の方法で合成出来た。Ethyl 3-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinolyloxy)propionate (6) は同じ方法では得られなかったが、以下の方法で得ることが出来た。3-(2-Oxo-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinolyloxy)propionitrile (4) は、Triton B 存在下、1b と acrylonitrile から容易に合成出来たが、低収率(26.5%)であった。4 のニトリル基のアルカリ性条件下の加水分解ではretro-Michael反応のみが進行し、1b が回収された。しかし、加熱還流下での塩酸加水分解では極めて速やかに進行し、高収率で3-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinolyloxy)propionic acid (5) が得られた。EtOH と SOCl₂ により 5 をエステル化して 6 を得た。

Syntheses of ethyl 4-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinolyloxy)crotonate and propionate



Compound No.	Yield (%)	mp(°C)	Analysis(%)			Inhibition (IC ₅₀ μ M)	
			Calcd. (Found)			ADP	Collagen
			C	H	N		
3	57	151-152	65.44 (65.31)	6.22 6.15	5.09 5.01)	8.6	12
6	63	136-137	63.86 (63.58)	6.51 6.41	5.32 5.23)	10	3.7

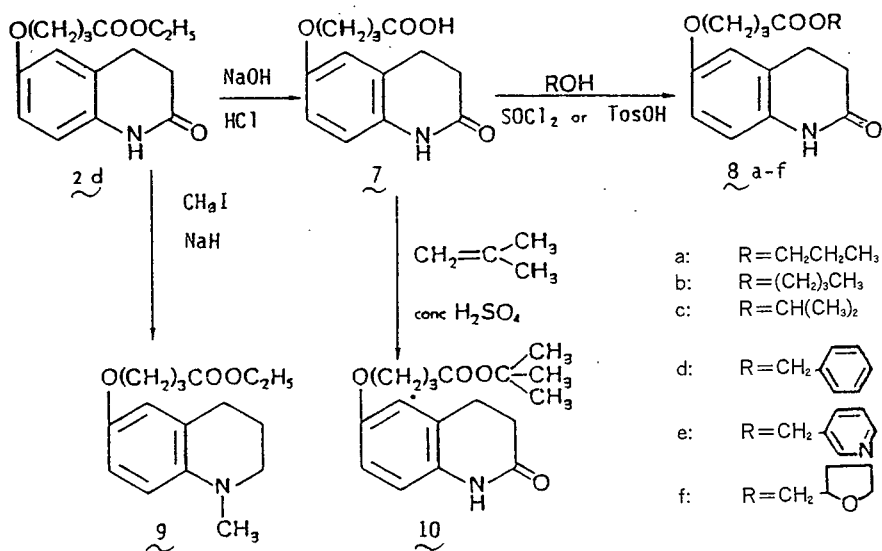
得られた誘導体について in vitro における血小板凝集抑制作用について検討を行ったところ、ethyl 4-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinolyloxy)butyrate (2d) が ADP, collagen による血小板凝集を最も強く抑制することが明らかになった。

第二節 Ethyl 4-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinolyloxy)butyrate 関連化合物の合成とその血小板凝集抑制作用

前節で得た化合物 2 の構造活性相関において 2-oxoquinoline の 6 位置換体が最も強い血小板凝集抑制作用を示したために、以後の 2-oxoquinoline 誘導体の合成研究は 6 位置換体に限定して行った。

4-(2-Oxo-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinolyloxy)butyric acid (7) の ethyl 及び methyl ester (2) 以外の種々のエステル(8)を、最初に 7 から合成した。すなわち、2d を MeOH 中、水酸化ナトリウムで加水分解して 7 を得、これを SOCl_2 または p-toluenesulfonic acid 存在下、種々の alcohol でエステル化した。一方、tert-butyl ester は濃硫酸を触媒として、7 を isobutylene で処理して合成した。2d を CH_3I でメチル化して、N-methyl 体(9)を得た。

Synthesis of various esters of 4-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinolyloxy)butyric acid

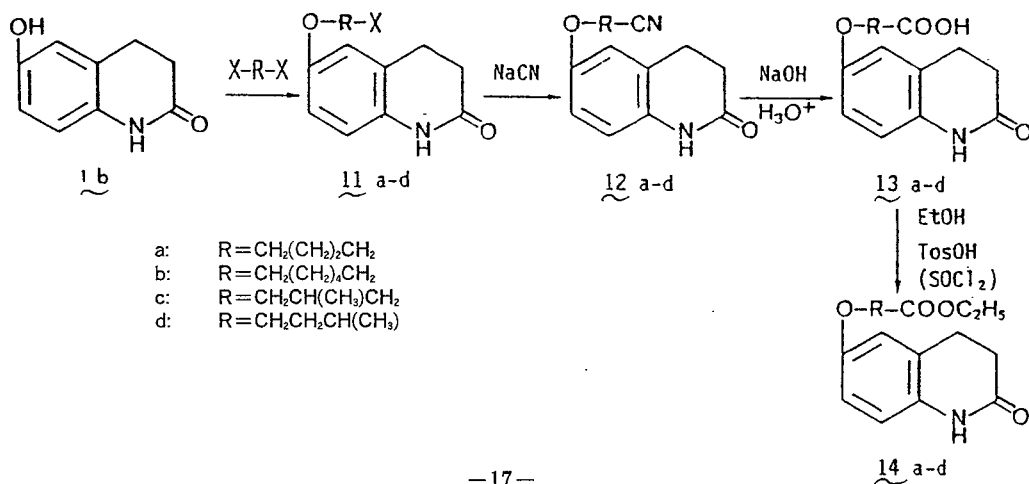


Compound No.	R	Yield (%)	mp(°C) [bp(°C)]	Analysis(%)			Inhibition (IC ₅₀ μM)	
				Calcd. (Found)			ADP	Collagen
				C	H	N		
7		88	218-220	62.64 (62.65)	6.07 (6.15)	5.62 (5.57)	>1000	>1000
8a	CH ₂ CH ₂ CH ₃	51	88- 89	65.96 (65.81)	7.27 (7.25)	4.81 (4.80)	3.6	4.6
8b	(CH ₂) ₃ CH ₃	58	61- 63	66.87 (66.48)	7.59 (7.24)	4.59 (4.64)	3.8	4.5
8c	CH(CH ₃) ₂	75	104-105	65.95 (65.80)	7.27 (7.31)	4.81 (5.01)	4.1	1.1
8d	CH ₂ - 	63	96- 97	70.78 (70.48)	6.24 (6.15)	4.13 (4.12)	7.9	25
8e	CH ₂ - 	46	87.5-89.5	67.04 (66.67)	5.92 (5.81)	8.23 (8.10)	4.0	3.9
8f	CH ₂ - 	59	62.5- 64	64.85 (64.92)	6.95 (6.85)	4.20 (4.26)	3.0	2.6
9		76	[197-119/0.7]	65.95 (65.68)	7.27 (7.40)	4.81 (5.17)	640	56
10		25	107.5-108	66.86 (67.03)	7.59 (7.90)	4.59 (4.76)	8.9	9.8

次に、直鎖あるいは分岐鎖の長さの異なる数種のエステル体(14)を合成した。例えば ethyl 3-methyl-4-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinolyloxy)butyrate (14c)は以下の方法で合成した。

EtOH 中、ナトリウムエチレート存在下、1b に 1-bromo-3-chloro-2-methylpropane を作用させて、6-(3-chloro-2-methylpropoxy)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (11c) を得、これに DMF 中、シアン化ナトリウムを作用させて nitrile (12c) に変換した。続いて、2N 水酸化ナトリウム溶液中で加熱還流して加水分解し、carboxylic acid (13c) を得た。13c をエステル化して 14c が容易に得られた。同様に、14a, b, d を合成した。

Synthesis of esters having straight or branched chains

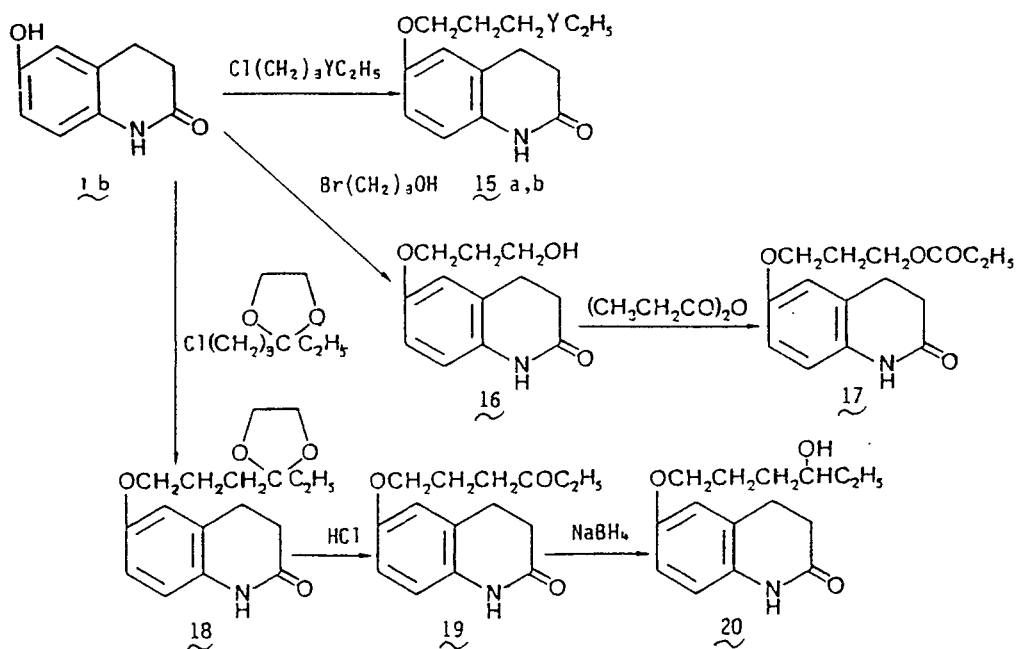


Compound No.	R	Yield (%)	mp(°C) [bp(°C)]	Analysis(%)			Inhibition (IC ₅₀ μ M)	
				Calcd. (Found)			ADP	Collagen
				C	H	N		
14a	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	87	115-118	65.96 (65.99)	7.27 (7.53)	4.81 (4.86)	15	3.2
14b	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	55	103-105	67.69 (67.85)	7.89 (8.10)	4.39 (4.52)	>1000	>1000
14c	CH ₂ CH(CH ₃)CH ₂	54	95- 97	65.95 (65.92)	7.27 (7.35)	4.81 (4.89)	54	9
14d	CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)	45	[206-208/0.6]	65.95 (65.87)	7.27 (7.50)	4.81 (5.05)	20	5.8

2d 側鎖のエステル基を他の官能基に変換した化合物(15-20)を次の様に合成した。

1b に数種の halides を作用させてアルキル化した化合物 (15a, b, 16, 18) を得た。6-(3-Hydroxypropoxy)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoline(16) を propionic anhydride でアシル化して 17 を得た。また, ketal (18) を加水分解して ketone (19) とし, 続いて NaBH₄ で還元して alcohol (20) を得た。

Synthesis of 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoline derivatives having other groups in place of the ester group

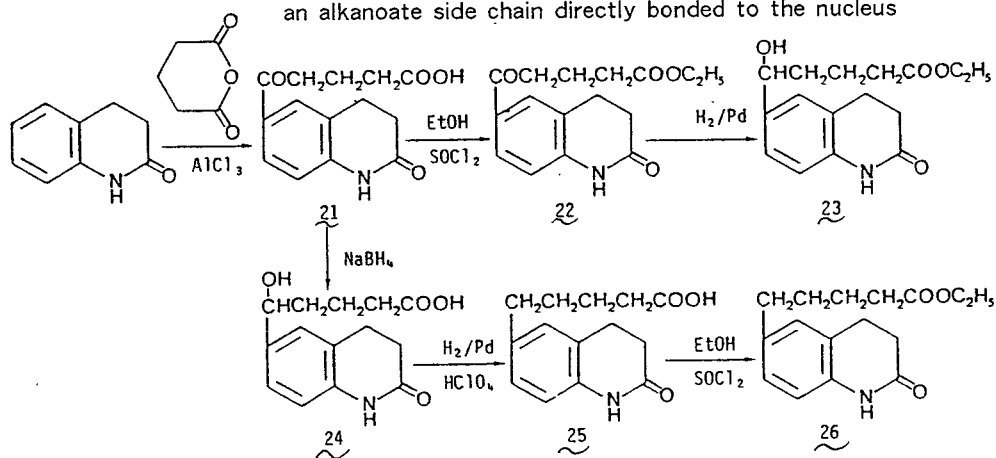


Compound No.	Y	Yield (%)	mp(°C)	Analysis(%)			Inhibition (IC ₅₀ μM)	
				Calcd.	(Found)		ADP	Collagen
				C	H	N		
15a	O	22	87- 88.5	67.44 (67.06)	7.68 7.76	5.62 5.66	45	28
15b	CH ₂	16	91- 93	72.84 (72.44)	8.56 8.51	5.66 5.82	45	25
17		36	113-115	64.96 (64.68)	6.91 6.95	5.05 5.08	380	33
18		70	92- 94	66.86 (66.48)	7.59 7.53	4.59 4.72		
19		35	115-116	68.94 (68.75)	7.33 7.45	5.36 5.55	>1000	30
20		73	92- 93.5	68.42 (68.17)	8.04 7.83	5.32 5.47	>1000	69

脂肪酸エステル側鎖が酸素原子を介さずに直接 tetrahydroquinoline 骨格に結合した ester 誘導体 (22, 23, 24) の合成を行った。

塩化アルミニウム存在下, 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoline に glutaric anhydride で Friedel-Crafts アシル化反応を行ない, 4-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinolylcarbonyl)butyric acid (21) とした後, エステル化して 22 に導き, 次の EtOH 中 Pd-black を用いて接触還元して, hydroxy ester (23) を得た。21 を NaBH₄ で還元し, hydroxy alcanoic acid (24) を容易に得, これをさらに過塩素酸存在下, Pd-black を触媒とし接触還元して valeric acid (25) とした。25 をエステル化して対応する ester (26) を得た。

Synthesis of 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoline derivatives having an alkanooate side chain directly bonded to the nucleus

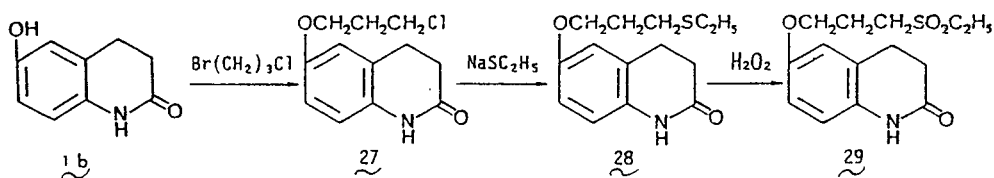


Compound No.	Yield (%)	mp(°C)	Analysis(%)			Inhibition (IC ₅₀ μM)	
			Calcd.	(Found)		ADP	Collagen
			C	H	N		
22	72	149-151	66.42 (66.27)	6.62 6.68	4.84 4.75	58	29
23	73	83- 84	65.96 (65.86)	7.27 7.21	4.81 4.83	450	34
26	48	60- 61	69.79 (69.43)	7.69 7.69	5.09 5.15	45	25

次に、数種の硫黄を含む誘導体(28, 29, 32, 33)を以下の工程で合成した。

11cと同様の操作で、化合物1bを1-bromo-3-chloropropaneで再びクロロアルキル化して6-(3-chloropropoxy)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (27)とし、これにDMF中、70-80℃でNaSC₂H₅を反応させて、ethylthio誘導体(28)に容易に変換できた。28をAcOH中、H₂O₂で酸化して非常に低収率ながら sulfone (29)を得た。

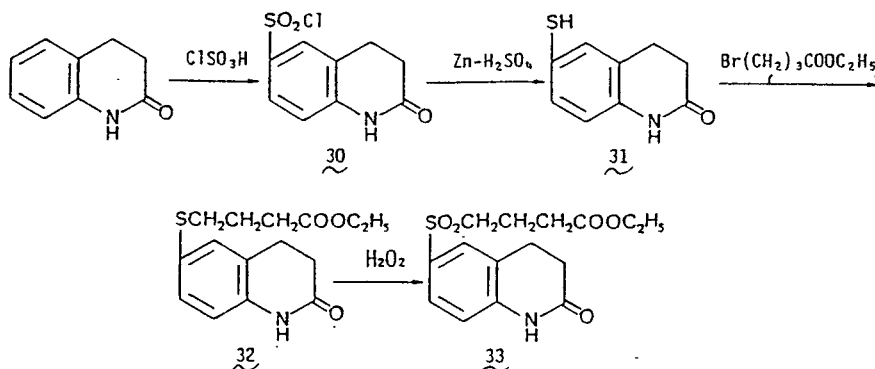
Synthesis of 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoline derivatives containing sulfur (1)



Compound No.	Yield (%)	mp(°C)	Analysis(%)			Inhibition (IC ₅₀ μM)	
			Calcd. (Found)			ADP	Collagen
28	55	92.5- 94.5	C	H	N	>1000	29
			63.37 (63.24)	7.22 (7.06)	5.28 (5.25)		
29	9	185-187	56.55 (56.75)	6.44 (6.07)	4.71 (4.78)	>1000	35

2-oxoquinolineの6位に硫黄原子が直接結合したもう1個の sulfone (33)は以下のようにして合成した。2-Oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoline に chlorosulfonic acid を作用させて chlorosulfone (30)とし、硫酸中 Zn 末で還元した後、これを ethyl 4-bromobutyrate でアルキル化して, sulfide (32)を得た。32を上述のように H₂O₂ で酸化して sulfone (33)を得たが、29と同様非常に低収率であった。

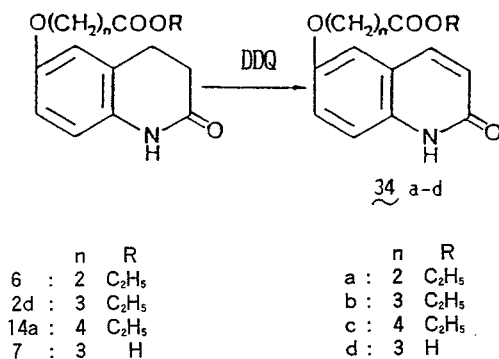
Synthesis of 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoline derivatives containing sulfur (2)



Compound No.	Yield (%)	mp(°C)	Analysis(%)			Inhibition (IC ₅₀ μ M)	
			Calcd.	(Found)			
			C	H	N	ADP	Collagen
32	49	82- 83	61.41	6.53	4.77	26	25
			(61.52)	6.44	4.68)		
33	8	115-117	55.37	5.89	4.30	400	29
			(55.31)	5.83	4.29)		

骨格の変換については，(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinolyloxy)alkanoic acid 誘導体 (6, 2d, 14a, 7) を 2,3-dichloro-5,6-dicyano-p-benzoquinone(DDQ) で脱水素して (1,2-dihydro-2-oxo-6-quinolyloxy)alkanoic acid 誘導体 (34a-d) を合成した。

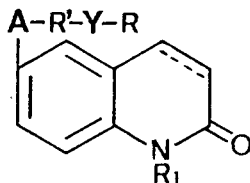
Synthesis of (1,2-dihydro-2-oxo-6-quinolyloxy)alkanoic acid derivatives



Compound No.	n	R	Yield (%)	mp(°C)	Analysis(%)			Inhibition (IC ₅₀ μ M)	
					Calcd.	(Found)			
					C	H	N	ADP	Collagen
34a	2	CH ₂ CH ₃	40	164-166	64.36	5.79	5.36	8.5	2.1
					(64.11)	5.65	5.36)		
34b	3	CH ₂ CH ₃	22	130-132	65.44	6.22	5.09	3.1	0.85
					(65.41)	6.29	5.18)		
34c	4	CH ₂ CH ₃	35	131-133	66.42	6.62	4.84	11	2.6
					(66.05)	6.71	4.87)		
34d	3	H	85	257-258	63.15	5.30	5.67	>1000	>1000
					(62.89)	5.25	5.71)		

第三節 Ethyl 4-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinolyloxy)butyrate 及び関連化合物の構造活性相関について

in vitro におけるスクリーニング結果から第一節及び第二節で得られた 2-oxoquinoline 誘導体の構造活性相関は次のように表すことができる。



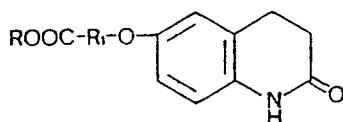
- ① N^1 -置換基の影響を調べたところ、無置換体 (2d) が N^1 -methyl体 (9) より活性が強かった。
- ② $-O(CH_2)_nCOOR$ のメチレン基の数 (n) の影響を調べたところ、活性の強さは $n=3(2d) > 2(6), 4(14a) \geq 1(2b) \gg 6(14b)$ の順であることが明らかとなった。また、分岐した側鎖を有する化合物 14c と 14d 及び不飽和の側鎖を有する 3 はかなり低活性であった。
- ③ 母核と側鎖間の結合基による活性の強さは、 $O(2d) > S(32) \geq CH_2(26) \geq CO(22) > SO_2(33) \geq CH(OH)(23)$ の順であった。
- ④ 側鎖を $-O(CH_2)_3YCH_2CH_3$ と固定した時、Y による活性の強さの順は、 $COO(2d) \gg O(15a), CH_2(15b) > OCO(17) > CO(19), CH(OH)(20), S(28), SO_2(29)$ であった。
- ⑤ 母核に関しては、活性の強さが 34b $\geq$ 2d であることから、2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoline は 1,2-dihydro-2-oxoquinoline よりやや低活性であるが、その差は非常に小さかった。

これらの化合物の中で、ethyl 4-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinolyloxy)butyrate (2d) と ethyl 4-(1,2-dihydro-2-oxo-6-quinolyloxy)butyrate (34b) が最も強い血小板凝集抑制作用を有していた。

第二章 N,N-Disubstituted- ω -(1,2-dihydro-2-oxoquinolyloxy)alkanoic acid amide 誘導体及び ω -(1-substituted-5-tetrazolyl)alkoxy-2-oxoquinoline 誘導体の合成

第一章で得た数種の alkyl (2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinolyloxy)alkanoates を、家兎血漿中37℃で一定時間インキュベートしたところ、2-oxoquinoline のエステル誘導体は、容易にそれぞれ対応するカルボン酸を生成した。

Metabolism of alkyl (2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinolyloxy)alkanoates in rabbit plasma



Compound No.	R ₁	R	Ratio of half-life
2d	(CH ₂) ₃	CH ₂ CH ₃	1.00
2c	(CH ₂) ₃	CH ₃	0.90
8a	(CH ₂) ₃	(CH ₂) ₂ CH ₃	0.20
8b	(CH ₂) ₃	(CH ₂) ₃ CH ₃	0.12
8c	(CH ₂) ₃	CH(CH ₃) ₂	2.30
8d	(CH ₂) ₃	benzyl	0.11
8e	(CH ₂) ₃	pyridylmethyl	0.18
14d	CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)	CH ₂ CH ₃	0.55

Each value was defined by the following equation.

$$T_{\frac{1}{2}} \text{ ratio} = T_{\frac{1}{2}}(B) / T_{\frac{1}{2}}(A)$$

$T_{\frac{1}{2}}$: elimination half-life

$T_{\frac{1}{2}}(A)$: $T_{\frac{1}{2}}$ of 2d

$T_{\frac{1}{2}}(B)$: $T_{\frac{1}{2}}$ of 2c, 8a-e and 14d

一般にエステル分解酵素は、生体の広い範囲に分布していること²⁰⁾からこれらの 2-oxoquinoline 誘導体は、吸収された後、速やかに加水分解を受け血小板凝集抑制作用が消失するものと推定された。

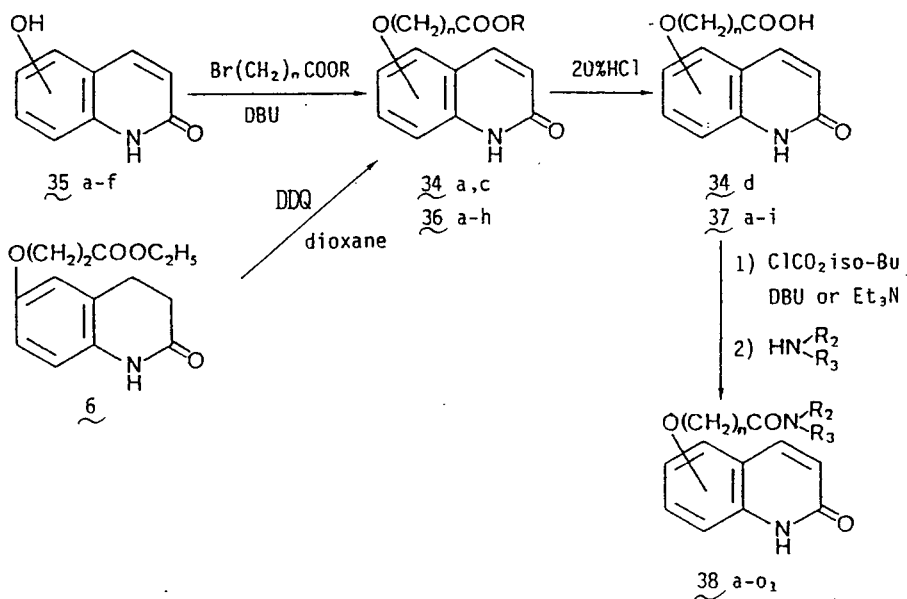
そこで生体内で安定で、且つ血小板凝集抑制作用を有し、2d に近い構造の 2-oxoquinoline 誘導体を検索するために、N,N-ジ置換アミド及びカルボキシル基と生物学的に等価と考えられる 1.5-ジ置換テトラゾールを側鎖に有する 2-oxoquinoline 誘導体の合成を行った。

第一節

第一項 N-Cyclohexyl-N-(2-hydroxyethyl)-4-(1,2-dihydro-2-oxo-6-quinolyloxy)butyramide 及び関連化合物の合成とその血小板凝集抑制作用

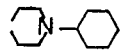
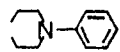
1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-ene(DBU) の存在下 hydroxy-1,2-dihydro-2-oxoquinoline(35a-f)²¹⁾ と ω -bromoalkanoic acid ester 誘導体²²⁾ を縮合させることにより, 対応する ester 誘導体 (34a,c, 36a-h) が良い収率で得られた。しかし, ethyl 3-(1,2-dihydro-2-oxo-6-quinolyloxy)propionate(34a) は同じ方法では得られなかったために, ethyl 3-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinolyloxy)propionate を DDQ により脱水素して得た。34a,c 及び 36a-h を 20% 塩酸で加水分解して, 対応するカルボン酸 (34d, 37a-i) を得た。種々のアミド誘導体 (38a-o, 39a-c) は isobutyl chloroformate を用いる, 通常の混酸無水物法により 34d 及び 37a-i と種々のアミンにより合成された。

Synthesis of N,N-disubstituted- ω -(1,2-dihydro-2-oxoquinolyloxy)alkanoic acid amide derivatives



Compound No.	Position	n	R	Yield (%)	mp(°C)	Recrystn. solvent	Analysis(%)		
							Calcd.		
							(Found)		
							C	H	N
34a	6	2	CH ₂ CH ₃	40	164-166	MeOH	64.36 (64.11)	5.79 5.65	5.36 5.36)
34c	6	4	CH ₂ CH ₃	86	131-133	CHCl ₃ -EtOAc	66.42 (66.05)	6.62 6.71	4.84 4.87)
36a	6	1	CH ₃	91	204-206	MeOH	61.80 (61.61)	4.75 4.80	6.01 5.94)
36b	6	3	CH ₃	74	150.5-152	MeOH	64.36 (64.30)	5.79 5.77	5.36 5.30)
36c	6	5	CH ₂ CH ₃	88	107.5-109	CHCl ₃ -EtOAc	67.31 (67.23)	6.98 7.14	4.62 4.54)
36d	3	3	CH ₃	83	144-145.5	CHCl ₃ - petr.ether	64.36 (64.36)	5.79 5.81	5.36 5.33)
36e	4	3	CH ₂ CH ₃	83	133-135	EtOH	65.44 (65.39)	6.22 6.31	5.09 5.12)
36f	5	3	CH ₂ CH ₃	76	171-173	EtOH	65.44 (65.26)	6.22 6.31	5.09 5.36)
36g	7	3	CH ₃	78	134.5-136	CHCl ₃ - petr.ether	64.36 (64.46)	5.79 5.72	5.36 5.39)
36h	8	3	CH ₃	86	138.5-140	iso-PrOH	64.36 (64.13)	5.79 5.94	5.36 5.38)

Compound No.	Position	n	Yield (%)	mp(°C)	Recrystn. solvent	Analysis(%)		
						Calcd.		
						(Found)		
						C	H	N
34d	6	3	95	262-265	DMF	63.15 (63.30)	5.30 5.28	5.67 5.70)
37a	6	1	98	288-290.5	DMF	60.27 (60.10)	4.14 4.11	6.39 6.42)
37b	6	2	92	272-273.5	MeOH	61.80 (61.80)	4.75 4.76	6.01 6.14)
37c	6	4	85	245-247	DMF	64.36 (64.39)	5.79 5.79	5.36 5.40)
37d	6	5	95	215-217	DMF	65.44 (65.36)	6.22 6.16	5.09 5.10)
37e	3	3	93	237-239	DMF-H ₂ O	63.15 (63.27)	5.30 5.58	5.67 5.73)
37f	4	3	60	300	DMF	63.15 (63.10)	5.30 5.22	5.67 5.81)
37g	5	3	90	241-243	EtOH-H ₂ O	63.15 (63.15)	5.30 5.35	5.67 5.70)
37h	7	3	96	275-278.5	DMF	63.15 (62.87)	5.30 5.41	5.67 5.76)
37i	8	3	96	258-261.5	DMF	63.15 (63.39)	5.30 5.32	5.67 5.82)

Compound No.	Position	n	R ₂	R ₃	Yield (%)	mp(°C)	Recrystn. solvent	Analysis(%)			Inhibition (IC ₅₀ μ M)	
								Calcd. (Found)	C	H	N	ADP
38a	6	3	H	H	23	241-242	MeOH-H ₂ O	63.42 (63.48)	5.71 5.73	11.38 11.19)	495	254
38b	6	3	CH ₃	H	17	201-202	CHCl ₃	64.60 (64.28)	6.20 6.06	10.76 10.39)	134	139
38c	6	3	CH ₃	CH ₃	66	163-163.5	CHCl ₃ - petr.ether	65.67 (65.57)	6.61 6.98	10.21 10.48)	160	103
38d	6	3	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	86	123-124	CHCl ₃ - petr.ether	66.53 (66.58)	7.39 7.25	9.13 9.09)	50.4	77.7
38e	6	3	CH ₃	phenyl	58	187-189	CHCl ₃ - petr.ether	71.41 (71.20)	5.99 6.09	8.33 8.23)	12.6	6.3
38f	6	3	CH ₃	cyclohexyl- methyl	80	163-163.5	MeOH-H ₂ O	71.98 (71.68)	6.33 6.26	8.00 7.78)	11.8	21.0
38g	6	3	CH ₃	cyclohexyl	75	186-188	MeOH-H ₂ O	70.15 (70.19)	7.65 7.79	8.18 8.30)	4.2	2.1
38h	6	3	CH ₂ CH ₃	cyclohexyl- methyl	59	166.5-168	CHCl ₃ - petr.ether	71.32 (71.02)	8.16 8.24	7.56 7.52)	NE	NE
38i	6	3	CH ₃	3-methyl- pyridyl	55	169.5-171	CHCl ₃ - petr.ether	67.49 (67.32)	6.09 6.06	11.81 11.75)	11.3	6.7
38j	6	3	CH ₃	3-furyl- methyl	77	125.5-127.5	CHCl ₃ - petr.ether	67.04 (67.03)	5.92 5.87	8.23 8.22)	29.4	15.1
38k	6	3	CH ₃	2-pyranyl- methyl	75	150-151.5	CHCl ₃ - petr.ether	67.02 (66.89)	7.41 7.32	7.82 7.77)	11.3	6.7
38l	6	3			83	170-172	CHCl ₃ - petr.ether	68.77 (68.69)	7.05 7.13	8.91 8.60)	63.0	23.1
38m	6	3			25	184.5-186	MeOH-H ₂ O	69.49 (69.42)	7.86 7.88	10.57 10.38)	4.6	6.1
38n	6	3			40	202.5-203.5	DMF	70.57 (70.39)	6.44 6.47	10.73 10.73)	5.9	10.5
38o	6	3	H	cyclohexyl	81	251-252	DMF	69.49 (69.30)	7.37 7.64	8.53 8.66)	NE	69.3
38p	6	3	CH ₂ CH ₃	cyclohexyl	73	173-174	EtOH-H ₂ O	70.76 (70.70)	7.92 7.88	7.86 7.94)	4.2	2.1

NE : no effect

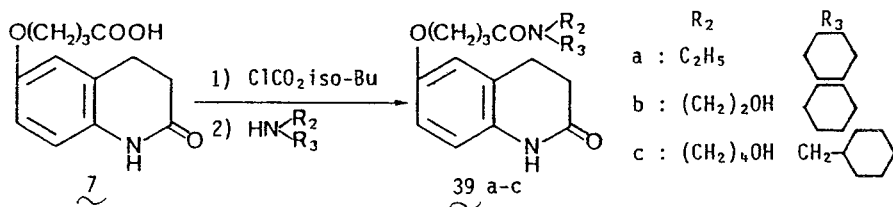
Compound No.	Position	n	R ₂	R ₃	Yield (%)	mp(°C)	Recrystn. solvent	Analysis(%)			Inhibition (IC ₅₀ μ M)	
								Calcd. (Found)	C	H	N	ADP
38q	6	3	CH ₂ CH ₂ CH ₃	cyclohexyl	70	182-184.5	EtOAc	71.32 (71.57)	8.16 7.95	7.56 7.81)	27.3	2.1
38r	6	3	CH(CH ₃) ₂	cyclohexyl	47	174-175	Benzene- petr.ether	71.32 (71.51)	8.16 8.19	7.56 7.53)	38.6	20.2
38s	6	3	(CH ₂) ₃ CH ₃	cyclohexyl	39	159-160	EtOH	71.84 (71.91)	8.39 8.25	7.29 7.34)	42.0	14.7
38t	6	3	(CH ₂) ₄ CH ₃	cyclohexyl	65	156.5-157.5	EtOAc	72.33 (72.35)	8.60 8.58	7.03 6.81)	323	54.6
38u	6	3	(CH ₂) ₅ CH ₃	cyclohexyl	58	129-132	Benzene- ligroin	72.78 (72.63)	8.80 8.92	6.79 6.52)	96.6	111
38v	6	3	(CH ₂) ₆ CH ₃	cyclohexyl	32	100-103	Ligroin	73.20 (73.32)	8.98 8.85	6.57 6.41)	58.8	46.2
38w	6	3	phenyl	cyclohexyl	69	180-181.5	CHCl ₃ - petr.ether	73.41 (73.08)	7.02 6.97	6.85 6.85)	27.7	16.4
38x	6	3	benzyl	cyclohexyl	87	185.5-187	Benzene- ligroin	74.61 (74.82)	7.23 7.21	6.69 6.49)	4.2	2.1
38y	6	3	cyclohexyl	cyclohexyl	44	228.5-230.5	MeOH	73.14 (73.10)	8.35 8.33	6.82 6.75)	NE	252
38z	6	3	cyclohexyl- methyl	cyclohexyl	40	172-173.5	EtOAc- petr.ether	72.78 (72.70)	8.57 8.51	6.53 6.52)	29.4	8.8
38a ₁	6	3	(CH ₂) ₂ OH	cyclohexyl	55	163-165.5	MeOH-H ₂ O	67.72 (67.64)	7.58 7.55	7.52 7.35)	1.4	0.5
38b ₁	6	3	(CH ₂) ₄ OH	cyclohexyl	19	153-155	iso-PrOH- EtOAc	68.21 (68.24)	8.09 7.97	6.92 6.77)	1.9	1.9
38c ₁	6	1	CH ₂ CH ₃	cyclohexyl	55	159.5-162	Benzene	69.49 (69.63)	7.37 7.68	8.53 8.39)	483	44.1
38d ₁	6	2	CH ₂ CH ₃	cyclohexyl	16	149-150	EtOAc- petr.ether	69.24 (69.50)	7.70 7.63	8.07 8.07)	54.6	6.5
38e ₁	6	4	CH ₂ CH ₃	cyclohexyl	47	142-142.5	EtOAc- petr.ether	70.47 (70.50)	8.20 7.98	7.47 7.43)	4.2	0.5
38f ₁	6	5	CH ₂ CH ₃	cyclohexyl	48	128-130	EtOAc- petr.ether	71.84 (71.88)	8.39 8.34	7.29 7.28)	37.0	27.3
38g ₁	6	3	CH ₂ CH ₃	cyclopropyl	17	150-152	Benzene- petr.ether	68.77 (68.60)	7.05 7.19	8.91 8.64)	50.4	21.0

NE : no effect

Compound No.	Position	n	R ₂	R ₃	Yield (%)	mp(°C)	Recrystn. solvent	Analysis(%)			Inhibition (IC ₅₀ μ M)	
								Calcd. (Found)			ADP	Collagen
								C	H	N		
38h ₁	6	3	CH ₂ CH ₃	cyclopentyl	51	158-160	CHCl ₃ -petr.ether	70.15 (70.37)	7.65 (7.70)	8.18 (8.20)	9.7	2.1
38i ₁	6	3	CH ₂ CH ₃	cycloheptyl	22	145-147	Benzene-petr.ether	70.46 (70.73)	8.20 (8.04)	7.47 (7.29)	5.5	2.1
38j ₁	6	3	CH ₂ CH ₃	cyclooctyl	34	143-144.5	Benzene-petr.ether	71.84 (71.52)	8.39 (8.24)	7.29 (7.29)	7.6	2.1
38k ₁	3	3	CH ₂ CH ₃	cyclohexyl	72	201-202	CHCl ₃ -petr.ether	70.76 (70.65)	7.92 (7.86)	7.86 (7.92)	NE	NE
38l ₁	4	3	CH ₂ CH ₃	cyclohexyl	49	176-178	CHCl ₃ -petr.ether	69.88 (69.88)	7.96 (7.79)	7.76 (7.66)	NE	NE
38m ₁	5	3	CH ₂ CH ₃	cyclohexyl	67	165-168	Benzene-petr.ether	70.76 (70.58)	7.92 (7.98)	7.86 (7.75)	NE	NE
38n ₁	7	3	CH ₂ CH ₃	cyclohexyl	90	98-101	EtOAc-petr.ether	70.76 (70.44)	7.92 (8.10)	7.86 (7.47)	420	42.0
38o ₁	8	3	CH ₂ CH ₃	cyclohexyl	73	160.5-161.5	EtOAc	70.76 (70.71)	7.92 (7.91)	7.86 (7.78)	NE	NE

NE : no effect

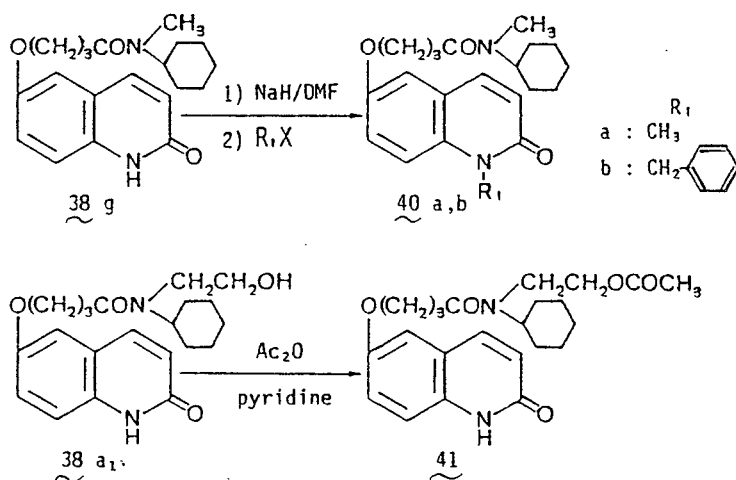
Synthesis of N,N-disubstituted- ω -(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinolyloxy)-alkanoic acid amide derivatives



Compound No.	R_2	R_3	Yield (%)	mp(°C)	Recrystn. solvent	Analysis(%)			Inhibition (IC ₅₀ μ M)	
						Calcd.	(Found)	N	ADP	Collagen
39a	CH_3CH_3	cyclohexyl	77	128-129	MeOH-H ₂ O	70.36 (69.97)	8.44 8.49	7.82 7.87	6.3	16.0
39b	$(CH_2)_2OH$	cyclohexyl	41	139-141	$CHCl_3$ - petr.ether	67.35 (67.02)	8.08 8.25	7.48 7.20	18.1	8.8
39c	$(CH_2)_4OH$	cyclohexyl- methyl	62	109-111	EtOAc- iso-Pr ₂ O	69.20 (69.49)	8.71 8.68	6.73 6.73	6.7	2.9

Alkyl halides による 38g のアルキル化及び acetic anhydride-pyridine による 38a₁ のアセチル化により、それぞれ対応する N-alkyl 誘導体 (40a, b) 及び N-(2-acetoxyethyl)-N-cyclohexyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-6-quinolyloxy)butyramide (41) を得た。

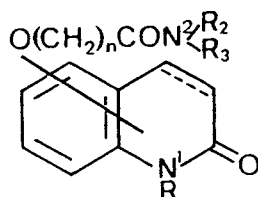
Synthesis of N,N-disubstituted- ω -(1,2-dihydro-2-oxo-6-quinolyloxy)-alkanoic acid amide derivatives



Compound No.	R ₁	Yield (%)	mp(°C)	Recrystn. solvent	Analysis(%)			Inhibition (IC ₅₀ μM)	
					Calcd. (Found)	C	H	N	ADP Collagen
40a	CH ₃	90	118.5-119.5	Benzene-ligroin	70.76 (70.80)	7.92 (7.80)	7.86 (7.86)	NE	134
40b	benzyl	46	107.5-108.5	Benzene-ligroin	74.97 (75.18)	7.46 (7.36)	6.48 (6.41)	NE	NE
41	H	77	137 -139	CHCl ₃ -iso-Pr ₂ O	66.64 (66.69)	7.30 (7.22)	6.76 (6.79)	1.4	0.5

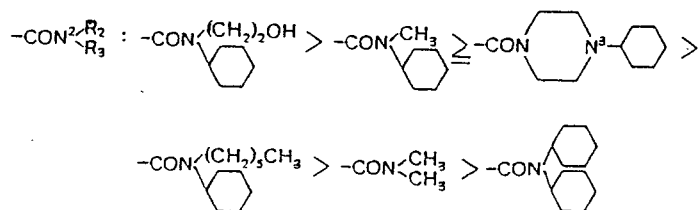
第二項 N-Cyclohexyl-N-(2-hydroxyethyl)-4-(1,2-dihydro-2-oxo-6-quinolyloxy)butyramide 及び関連化合物の構造活性相関について

第二章 第一節 第一項で得られた2-oxoquinoline誘導体の in vitro における血小板凝集抑制作用の構造活性相関は次のように表すことができる。



- ① 母核に関しては、活性の強さの比較において $38p > 39a, 38a_1 > 39b$ であることから、2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoline 誘導体よりも1,2-dihydro-2-oxoquinoline 誘導体の方が、強い活性を示した。
- ② 側鎖を $-O(CH_2)_3CON^2$  と固定した時に、位置異性体の評価では6位に置換された化合物 (38p) が最も強い活性を示した。7位置換体 (38n) は活性が弱く、3位、4位、5位及び8位置換体 (38k₁, 1₁, m₁, o₁) は活性を示さなかった。
- ③ 母核の1位水素が置換された誘導体 (40a,b) は、大きな活性の低下を示したことから、母核の1位水素は恐らく必須であろうと思われる。
- ④ 側鎖のメチレン基の数 (n) による活性の強さの順は $n = 3(38p) > 4(38e) > 2(38d) > 5(38f) > 1(38c)$ であった。

- ⑤ アミド基の種類による活性の強さは、三級アミド (38c) > 二級アミド (38b) > 一級アミド (38a) の順であった。
- ⑥ N² の置換基効果は、次のような順であった。



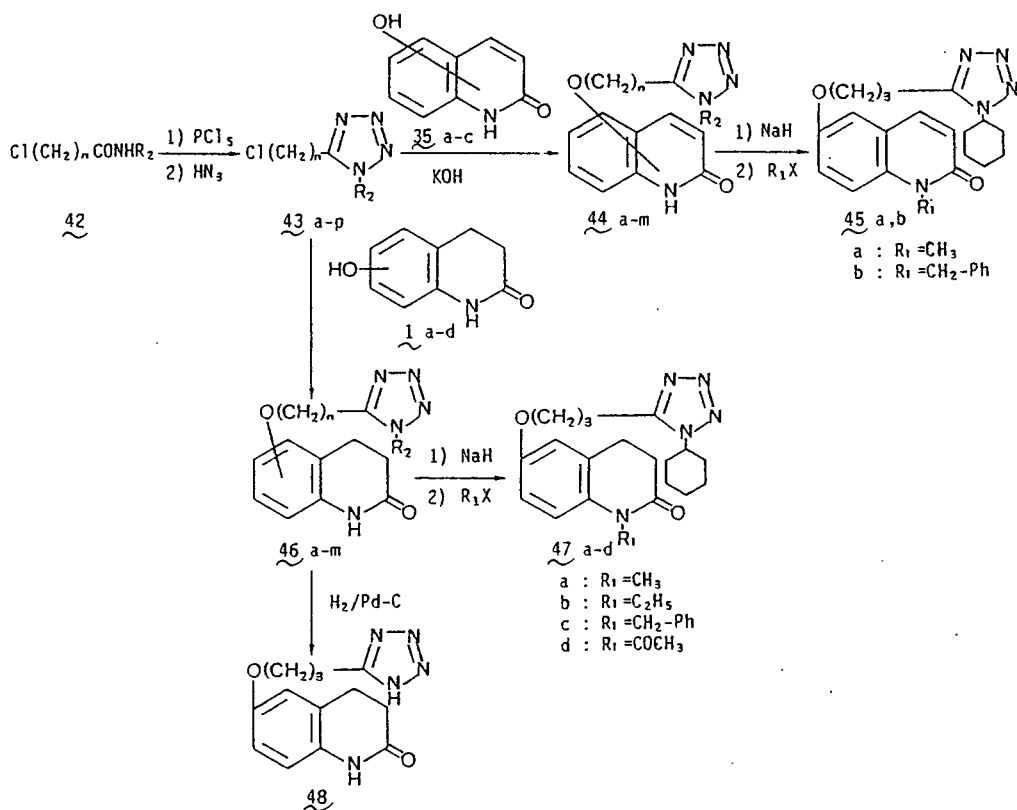
R₂ に水酸基, R₃ に cyclohexyl 環を有する化合物 (38a) が最も強い活性を示した。R₂ に alkyl 基, R₃ に cyclohexyl 環を有する誘導体 (38g, 38p, 38h_i, 38i_i, 38j_i) は強い活性を示したが, R₂ 及び R₃ ともに alkyl 基あるいは cyclohexyl 環の化合物は活性が低下した。一方, N³ 位が置換された piperazine を有する化合物 (38m, 38n) は強い活性を示した。R₂ としては, 長鎖の alkyl 基に比べて methyl 基や ethyl 基 (38g, 38p) が活性の発現に大きく寄与した。

合成された化合物のうち, N-cyclohexyl-N-(2-hydroxyethyl)-4-(1,2-dihydro-2-oxo-6-quinolyloxy)butyramide (38a) が最も強い血小板凝集抑制作用を示した。

第二節

第一項 6-[3-(1-Cyclohexyl-5-tetrazolyl)propoxy]-1,2-dihydro-2-oxoquinoline 及び関連化合物の合成とその血小板凝集抑制作用

ω-(1-Substituted-5-tetrazolyl)alkoxy-2-oxoquinoline 誘導体 (44a-m, 45a, b, 46a-m, 47a-d, 48) は次のようにして合成した。

Synthesis of ω -(1-substituted-5-tetrazolyl)alkoxy-2-oxoquinoline derivatives


アミド誘導体 (42)²³⁾ の benzene 溶液を PCl_5 で処理し, HN_3 (1.5-2.0 当量) を加えた。この溶液を室温にて一夜放置した後 2 時間加熱還流すると 1-substituted-5-(ω -chloroalkyl)tetrazole (43a-p) が高収率で得られた。これらの中で固体の化合物 (43a-d, 43j) の精製は再結晶により容易にできた。

Compound No.	n	R ₂	Yield (%)	mp(°C)	Recrystn. solvent	Analysis(%)		
						Calcd. (Found)	C	H
43a	1	cyclohexyl	80	101-103.5	CHCl_3 -petr.ether	47.88 (48.13)	6.53	27.82
43b	3	cyclohexyl	82	82- 85	iso-PrOH-H ₂ O	52.51 (52.34)	7.49	24.50
43c	4	cyclohexyl	87	48- 49	iso-PrOH-H ₂ O	54.42 (54.56)	7.89	23.08
43d	5	cyclohexyl	78	60- 62	CHCl_3 -petr.ether	56.13 (56.31)	8.24	21.82
43j	3	cycloheptyl	86	42- 43.5	iso-PrOH-H ₂ O	54.42 (54.56)	7.89	23.08

しかし、液体の化合物 (43e-i,43k-p) は、熱に不安定なために蒸溜による精製はできなかったが、その構造はプロトン核磁気共鳴 ($^1\text{H-NMR}$) スペクトル及びマススペクトルにより確認された。

Compound No.	n	R ₂	Yield (%)	$^1\text{H-NMR } \delta$ (CDCl_3)
43e	3	phenyl	62	2.29(2H, quint, 6Hz), 3.05(2H, t, 6Hz), 3.63(2H, t, 6Hz), 7.25-7.80 (5H, m)
43f	3	benzyl	83	2.19(2H, quint, 6Hz), 2.93(2H, t, 6Hz), 3.58(2H, t, 6Hz), 5.54(2H, s), 7.00-7.57(5H, m)
43g	3	CH_2CH_3	50	1.52(3H, t, 7Hz), 2.26(2H, quint, 6Hz), 3.02(2H, t, 6Hz), 3.68(2H, t, 6Hz), 4.36(2H, quart, 7Hz)
43h	3	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	87	1.59(6H, d, 7Hz), 2.27(2H, quint, 6Hz), 3.00(2H, t, 6Hz), 3.66(2H, t, 6Hz), 4.44-4.98(1H, m)
43i	3	cyclopentyl	51	1.46-2.67(10H, m), 3.06(2H, t, 6Hz), 3.70(2H, t, 6Hz), 4.80(1H, br quint, 6Hz)
43k	3	cyclooctyl	64	1.30-2.60(14H, m), 2.33(2H, quint, 6H), 3.00(2H, t, 7Hz), 3.65(2H, t, 6Hz), 4.17-4.70(1H, m)
43l	3	cyclohexyl-methyl	90	0.60-2.70(11H, m), 2.34(2H, quint, 6Hz), 3.04(2H, t, 6Hz), 3.72(2H, t, 6Hz), 4.14(2H, quint, 6Hz)
43m	4	cyclohexyl-methyl	87	0.75-2.50(15H, m), 2.86(2H, t, 6Hz), 3.57(2H, t, 6Hz), 4.07(2H, d, 7Hz)
43n	4	cyclohexyl-ethyl	82	0.60-2.50(17H, m), 2.80(2H, t, 6Hz), 3.56(2H, t, 6Hz), 4.23(2H, t, 8Hz)
43o	4	3-pyridyl-methyl	75	1.56-2.16(4H, m), 2.83(2H, t, 6Hz), 3.50(2H, t, 6Hz), 5.56(2H, s), 7.21-7.70(2H, m), 8.53-8.70(2H, m)
43p	4	2-pyranyl-methyl	91	1.00-2.50(10H, m), 2.93(2H, t, 6Hz), 3.06-4.55(5H, m), 3.57(2H, t, 6Hz)

化合物 43 と hydroxy-1,2-dihydro-2-oxoquinoline(35a-c) または hydroxy-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoline(1a-d) を水酸化カリウムの存在下、通常の方法で縮合させて、1,2-dihydro-2-oxoquinoline 誘導体 (44a-m), または 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoline 誘導体(46a-m) をそれぞれ得た。

N¹ 置換体 (45a, b, 47a-c) は 2-oxoquinoline 誘導体 (44b,46a) のナトリウム塩を alkyl halide でアルキル化して得た。同様に化合物 46a を acetyl chloride でアセチル化して N-acetyl 体 (47d) を得た。また、tetrazole の 1 位無置換体(48)は benzyl 誘導体 (46d) を Pd-C 触媒で水素化して得た。

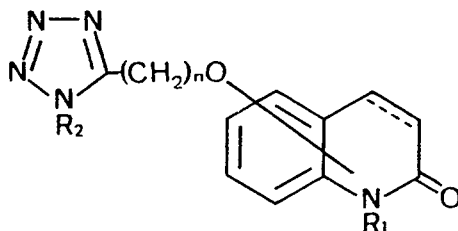
Compound No.	R ₁	Yield (%)	mp(°C)	Recrystn. solvent	Analysis(%)			Inhibition (IC ₅₀ μ M)	
					Calcd.	(Found)	N	ADP	Collagen
					C				
47a	CH_3	85	102-103	Benzene-hexane	65.01 (65.28)	7.37 7.54	18.96 (19.12)	73	250
47b	CH_2CH_3	77	106.5-108.5	Benzene-iso-Pr ₂ O	65.77 (65.89)	7.62 7.82	18.26 (17.89)	140	250
47c	benzyl	53	140.5-141.5	EtOAc-hexane	70.08 (69.90)	7.01 7.09	15.72 (15.93)	250	250
47d	COCH_3	15	124-126.5	CHCl_3 -petr.ether	63.45 (63.14)	8.85 6.73	17.62 (17.55)	210	250

Compound No.	Position	n	R ₁	R ₂	Yield (%)	mp(°C)	Recrystn. solvent	Analysis(%)			Inhibition (IC ₅₀ μ M)	
								Calcd. (Found)	C	H	N	ADP
44a	6	1		cyclohexyl	89	278-281	DMF	62.75 (62.81)	5.89 6.00	21.53 21.80	>250	>250
44b	6	3		cyclohexyl	50	211-212	CHCl ₃	64.57 (64.40)	6.56 6.35	19.82 19.84	9.7	7.3
44c	6	4		cyclohexyl	37	177.5-178.5	iso-PrOH	65.37 (65.46)	6.86 6.95	19.06 19.09	21	16
44d	6	3		CH ₂ CH ₃	10	179-181.5	CHCl ₃	60.19 (59.86)	5.70 5.57	23.40 23.22	95	73
44e	6	3		CH(CH ₃) ₂	56	202-203	CHCl ₃	61.32 (61.48)	6.11 6.05	22.35 22.27	70	49
44f	6	3		phenyl	53	173-174	CHCl ₃ - petr.ether	65.69 (65.64)	4.93 4.81	20.16 20.39	21	38
44g	6	3		benzyl	46	152-154	EtOH-H ₂ O	64.85 (64.85)	5.44 5.34	18.91 19.11	>250	93
44h	6	3		cyclopentyl	51	196.5-197.5	MeOH	63.70 (63.42)	6.24 6.29	20.64 20.84	21	37
44i	6	3		cycloheptyl	63	214-215	MeOH-H ₂ O	65.37 (65.16)	6.86 6.72	19.06 19.28	21	12
44j	6	3		cyclooctyl	40	220-220.5	EtOH	66.12 (65.85)	7.13 7.08	18.36 18.50	200	210
44k	6	3		cyclohexyl- methyl	52	175-175.5	EtOH	65.37 (65.37)	6.86 6.87	19.06 19.07	19	21
44l	3	3		cyclohexyl	74	208-209	CHCl ₃ - Acetone	64.57 (64.35)	6.56 6.43	19.82 19.86	>250	>250
44m	4	3		cyclohexyl	34	247-249	CHCl ₃ - petr.ether	64.57 (64.44)	6.56 6.57	19.82 19.96	>250	>250
45a			CH ₃		87	150-151.5	Acetone	65.37 (65.56)	6.86 6.83	19.06 18.90	>250	>250
45b			benzyl		36	139-140	Benzene- iso-Pr ₂ O	70.40 (70.47)	6.59 6.62	15.79 15.81	>250	>250

Compound No.	Position	n	R ₂	Yield (%)	mp(°C)	Recrystn. solvent	Analysis(%)			Inhibition (IC ₅₀ μ M)	
							Calcd. (Found)	C	H	N	ADP
46a	6	3	cyclohexyl	63	154.5-155.5	CHCl ₃ -petr.ether	64.20 (64.39)	7.09 7.13	19.71 (19.89)	21	16
46b	6	4	cyclohexyl	74	158-159	MeOH-H ₂ O	65.01 (65.11)	7.37 7.33	18.96 (19.16)	24	32
46c	6	5	cyclohexyl	40	174-176	MeOH-petr.ether	65.77 (65.60)	7.54 7.54	18.49 (18.49)	>250	>250
46d	6	3	cyclohexyl	61	159-160.5	EtOH	65.31 (65.37)	5.48 5.35	20.05 (20.10)	56	>250
46e	6	3	phenyl	24	136.5-138	EtOAc	66.10 (66.08)	5.82 5.70	19.27 (19.01)	31	210
46f	6	3	benzyl	54	137-138	EtOH	65.01 (64.74)	7.37 7.39	18.96 (18.90)	24	46
46g	6	4	cyclohexyl-methyl	44	141-143	Acetone	65.77 (65.39)	7.62 7.48	18.26 (18.04)	29	114
46h	6	4	cyclohexyl-ethyl	8	137.5-139	MeOH-H ₂ O	66.47 (66.50)	7.86 7.57	17.62 (17.61)	41	>250
46i	6	4	3-pyridyl-methyl	53	135-136.5	CHCl ₃ -acetone	63.47 (63.27)	5.86 5.91	22.21 (22.29)	23	>250
46j	6	4	2-pyranyl-methyl	39	120-121	MeOH	62.32 (62.06)	7.06 6.85	18.17 (18.20)	23	24
46k	5	3	cyclohexyl	57	220-221.5	CHCl ₃ -hexane	64.20 (64.05)	7.09 7.34	19.71 (19.93)	>250	>250
46l	7	3	cyclohexyl	52	171.5-173.5	EtOH	64.20 (64.04)	7.09 7.22	19.71 (20.01)	68	180
46m	8	3	cyclohexyl	43	164.5-166	CHCl ₃ -EtOAc	64.20 (64.28)	7.09 7.27	19.71 (20.06)	>250	>250
48				80	242-244	MeOH	57.13 (57.03)	5.53 5.50	25.63 (25.81)	>250	>250

第二項 6-[3-(1-Cyclohexyl-5-tetrazolyl)propoxy]-1,2-dihydro-2-oxoquinoline 及び
関連化合物の構造活性相関について

第二章 第二節 第一項で合成された ω -(1-substituted-5-tetrazolyl)alkoxy-2-oxoquinoline 誘導体の *in vitro* における活性を測定した結果、その構造活性相関は次のように表すことができる。



- ① 母核に関しては、活性の強さの比較において $44b > 46a$, $44c > 46b$, $44f > 46d$, $44k > 46f$ であることより、1,2-dihydro-2-oxoquinoline 誘導体が 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoline 誘導体より強い活性を有していた。
- ② 側鎖部分を 3-(1-cyclohexyl-5-tetrazolyl)propoxy 基に固定し、各位置異性体の活性を比較すると 6 位異性体 (44b, 46a) が最も強い活性を示した。7 位異性体 (46l) はかなり弱く、3 位、4 位、5 位及び 8 位異性体 (44l, 44m, 46k, 46m) は非常に低い活性を示した。
- ③ 母核の 1 位を置換すると (45a, b, 47a-d)、活性が消失したために、母核の 1 位水素は必須であると思われる。
- ④ (1-Cyclohexyl-5-tetrazolyl)alkoxy 基のメチレン基の数 (n) による活性の強さの順は、 $n=3(44b, 46a) > 4(44c, 46b) \gg 1(44a), 5(46c)$ であった。
- ⑤ Tetrazole の 1 位の置換基効果をみると、cyclohexyl 基 (44b) が最も強く、無置換体 (48) は活性が低かった。そのため、tetrazole 基の 1 位置換基は活性発現に必須である。

これらの化合物の中で 6-[3-(1-cyclohexyl-5-tetrazolyl)propoxy]-1,2-dihydro-2-oxoquinoline (44b) が最も強い活性を示し、ethyl 4-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinolyloxy)butyrate (2d) とほぼ同等であった。

第三章 N,N-Disubstituted- ω -(1,2-dihydro-2-oxoquinolyloxy)alkanoic acid amide誘導体および ω -(1-substituted-5-tetrazolyl)alkoxy-2-oxoquinoline 誘導体の代謝

第一節 N-Cyclohexyl-N-methyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-6-quinolyloxy)butyramide の代謝

38g あるいは ^{14}C - 38g [N-cyclohexyl-N-methyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-6- ^{14}C)-quinolyloxy)butyramide] を経口投与したラットの尿、糞中代謝物を、二次元展開薄層クロマトグラフィー (TLC) により分離・定量した。尿、糞中代謝物の同定は、カラムクロマトグラフィー および高速液体クロマトグラフィー (HPLC) により単離・精製したのち、ガスクロマトグラフを直結した質量分析計 (GC-MS) および NMR によって行った。

尿、糞中排泄率

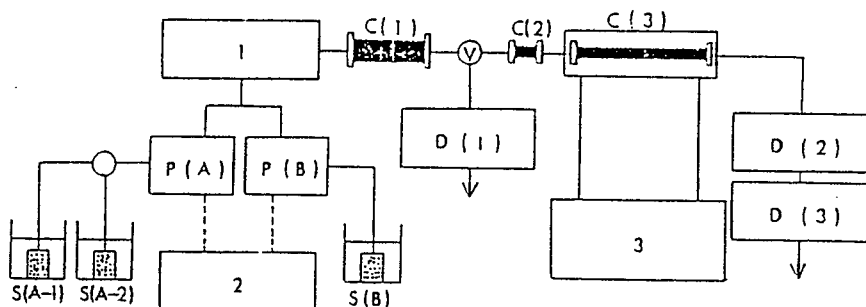
^{14}C - 38g をラットに経口投与後、48時間までに尿、糞中にそれぞれ投与放射能の50.5%および47.6%が排泄され、その殆どは投与後24時間までに排泄された。また、投与後24時間までの胆汁排泄率は41.2%であることより、 38g は投与後速やかに吸収され、24時間までに大部分が尿、糞中に排泄された。

Urinary and fecal excretion of radioactivity after the oral administration of ^{14}C - 38g in rat

	Excretion (% of dose)		Dose (mg/kg)
	0 - 24 h	0 - 48 h	
Urine	50.19	50.48	3
Feces	46.18	47.59	
Total	96.37	98.07	

38g 投与後の血漿および尿中代謝物の定量

未変化体および代謝物の一斉分析のために、水系ゲル濾過カラム (TSK-G2000 SW) と逆相分配カラムを四方バルブを介して直結したHPLCシステムを考案した。



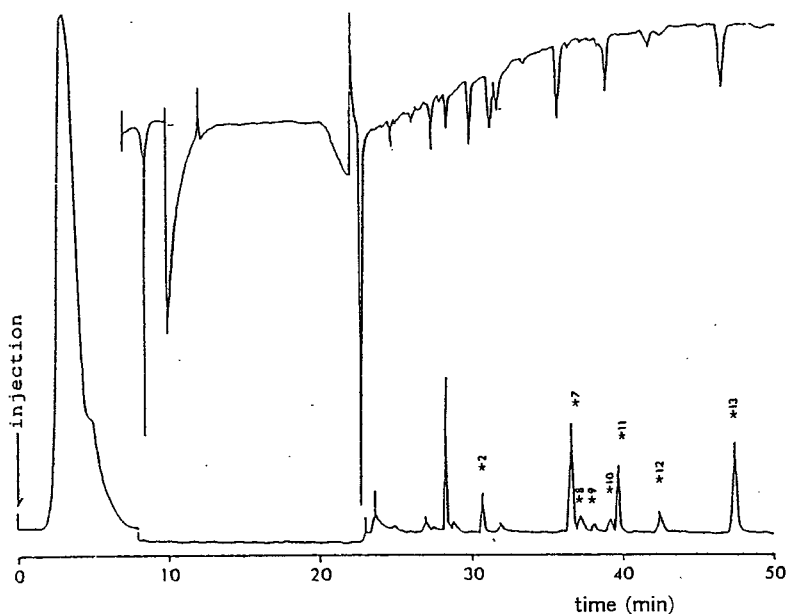
Schematic diagram of coupled column HPLC system

1 sample injector; 2 solvent programmer; 3 thermostat; P (A) and P (B) pump;

D (1) RI detector (x128); D (2) UV detector (340 nm); D(3) FL detector (λ_{ex} 360 nm, λ_{em} 425nm); C (1) gel-permeation column ; C (2) pre column; C (3) RP column; V four port valve

S (A-1) 1/15M phosphate buffer + 0.1M KCl; S (A-2) 10% CH_3CN ; S (B) 60% CH_3CN

1/15 M リン酸緩衝液で十分平衡化したGPCカラムに、濾過した生体試料の一定量を注入し、示差屈折計でモニターしながら生体高分子成分が、ほぼ溶出し終わるまでの画分を四方バルブを通して廃棄する。次いでこの四方バルブを操作し、GPCカラムと逆相分配カラムを直列に接続し、移動相を水-アセトニトリル系に変えてグラジエント溶出を行い、蛍光検出器を用いて 38g 由来の各ピークを検出する。溶出終了後、全流路系を水に置換し、平衡化したのち、四方バルブの切り換えによって GPC カラムと逆相分配カラムを分離し、次の定量操作に移る方法であり、38g 経口投与後、採取した血漿の溶出パターンは次のようであった。



Elution pattern of 38g and its metabolites in laboratory animal plasma at 1h after a single oral administration (Dose : 3 mg/kg)

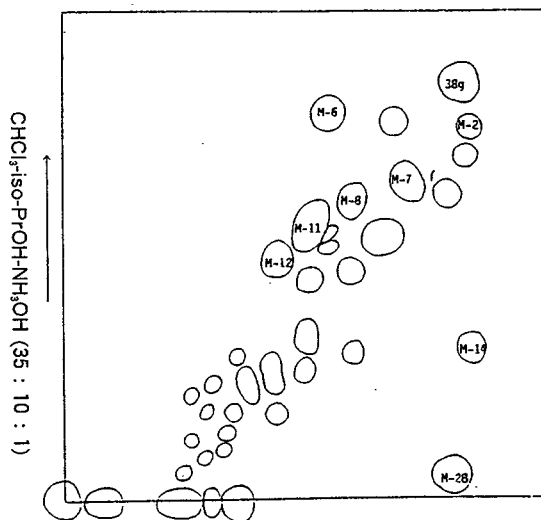
★ 38g and its metabolites

★2 M-28; ★7 M-12; ★8 M-11b; ★9 M-7,8; ★10 M-6; ★11 M-3; ★12 M-12; ★13 38g;

しかし、今回の38g経口投与後の代謝物の定量値は後述のように多数の異性体の存在が予測されたために TLC 法を採用した。

尿，糞中代謝物の定量

アンバーライト XAD-2 カラム精製後の試料を TLC により定量した。多数の放射能を有する spot が検出され，極性の低い38gは in vivo の試験において極性代謝物に変換された。



AcOEt-n-BuOH-AcOH-H₂O (10 : 4 : 1 : 1)
Representative two-dimensional TLC chromatogram showing the separation of 38g and its metabolites by UV detection and x-ray film

Excretion of 38g and its metabolites in 0-24h urine

Metabolites	% of radioactivity	
	Urine	Feces
38g	trace	1.2
M-2(38o)	trace	0.7
M-6	2.4	0.6
M-7, 8, 11, 12	16.2	12.0
M-9, 13, 16, 18	21.3	16.7
M-17, 19, 24, 25, 26	5.1	13.7
M-14	1.4	1.6
M-28	8.7	1.9
M-30	12.5	2.2

Diluted urine and homogenized feces were counted two-dimensional TLC.

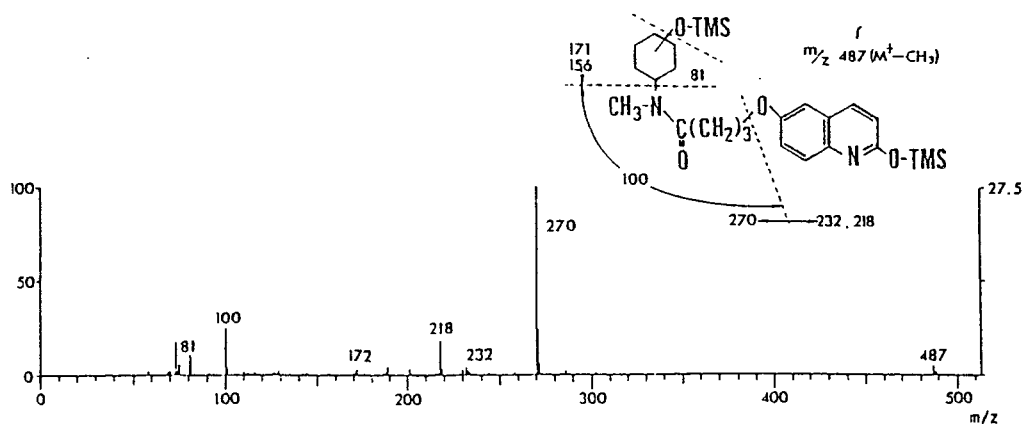
代謝物の同定

採取した試料をアンバーライト XAD-2 カラムにより生体成分と分離後、シリカゲルカラムにより分画する。主要代謝物を含む分画を HPLC により精製した後、trimethylsilyl 化後 GC-MS で検索した。

一水酸化代謝物

M-7, 8, 11a, 11b, 12 の分子イオンピークは、38g の分子イオンに酸素原子が付加した後 trimethylsilyl 基の methyl 基が 1 個脱離した m/z 487 に検出された。マスフラグメンテーションは 2 個の trimethylsilyl 基を有し 38g の cyclohexyl 環が水酸化された代謝物の異性体と同定した。

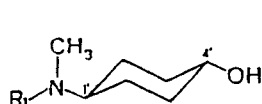
一水酸化 38g の合成標品との比較により、M-7 および M-8 は cyclohexyl 環の 2 位が水酸化された代謝物、M-11a は 3 位、M-11b と M-12 は 4 位が水酸化された代謝物であった。¹³C-NMR データおよび文献値²⁵⁾ より、M-12 は equatorial が水酸化された trans 体、M-11b は axial が水酸化された cis 体と推測された。これらの異性体のマスフラグメンテーションは酷似していたが m/z 81 のフラグメントイオンの相対強度に僅かに違いが認められた。即ち trans 体 (M-12) は cis 体 (M-11b) よりも trimethylsilanol 基の脱離が容易に起こるようである。同様に M-7 は cis 体、M-8 は trans 体と同定された。M-11a については cyclohexyl 環の 3 位が水酸化された代謝物であるが TLC、および HPLC では分離ができなかった。



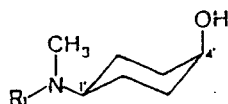
GC-Mass spectrum of trimethylsilylated momohydroxy-38g (M-7, 8, 11, 12) in urine
Column : 3% silicone OV-101 on chromosorb G HP (80-100 mesh).

Substituent effects (in part per million) of hydroxyl group of monohydroxy-38g

Metabolites	C-4' (α)	C-3' & 5' (β)	C-2' & 6' (γ)
M-11	66.162	30.096	21.727
M-12	70.243	35.183	29.266



trans form
1'-(e)-N-methyl-N-R₁-
cyclohexane-4'-(e)-ol

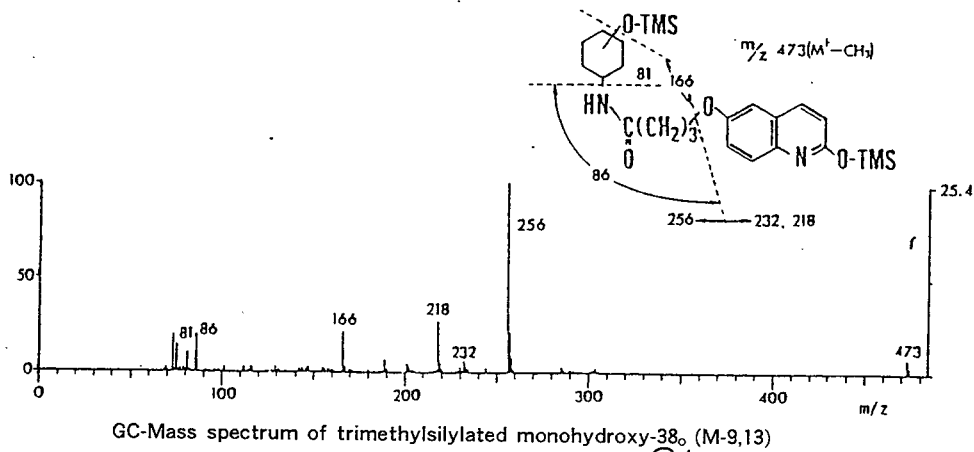


cis form
1'-(e)-N-methyl-N-R₁-
cyclohexane-4'-(a)-ol

Substituent effects (in part per million) of hydroxyl group of monohydroxy-38g

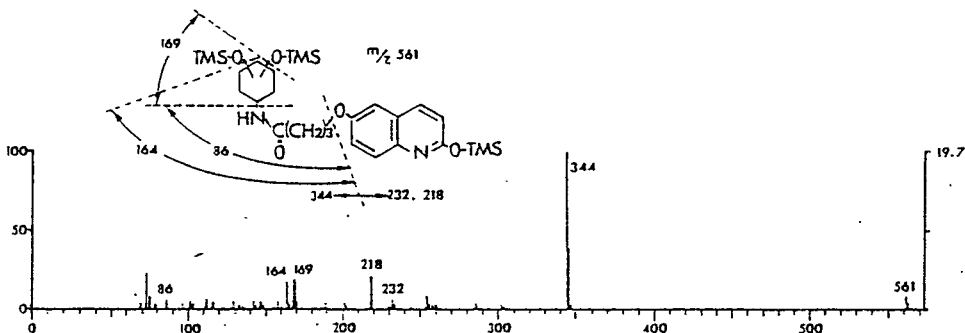
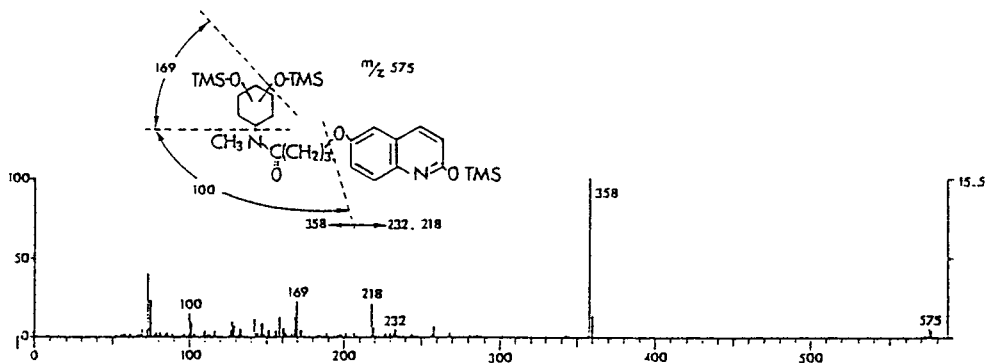
Metabolites	C-2' (α)	C-3'	C' (β)	C-4'	C-6' (γ)
M-7	70.371	34.208	57.729	20.248	26.944
M-8	70.312	35.812	62.293	26.325	30.116

M-9, 13, 16 および 18 の分子イオンは m/z 473 に検出され、 m/z 256, 218, 86 に特徴的なフラグメントイオンが認められた。これらの代謝物は 38₀ の cyclohexyl 環に水酸化された代謝物の異性体であることが認められた。



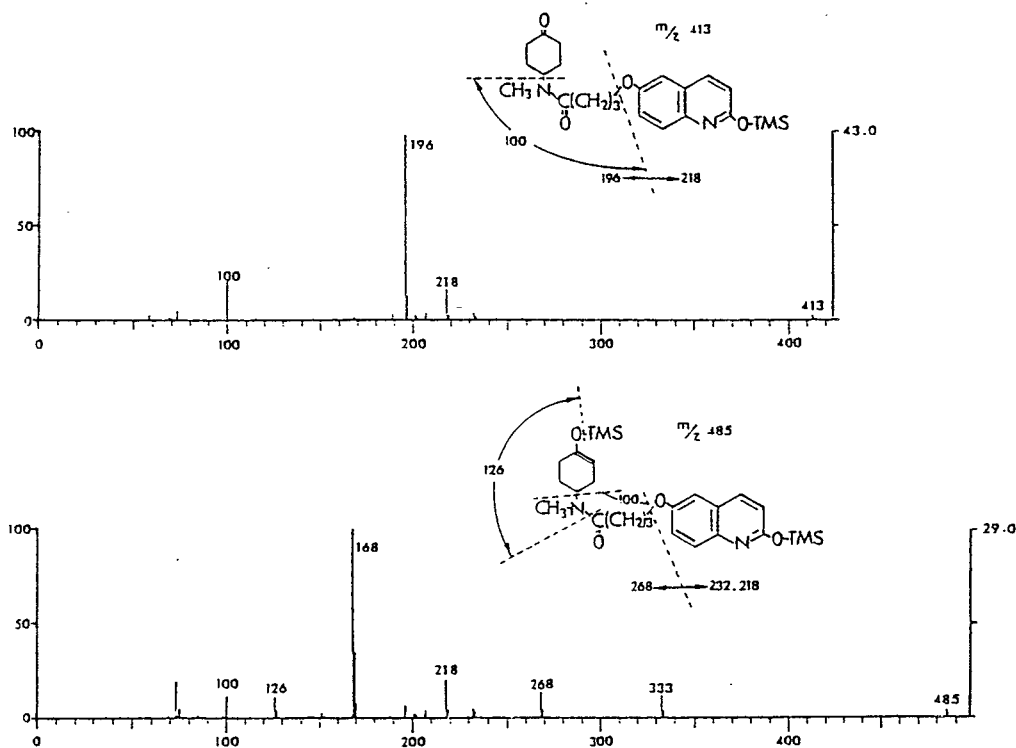
二水酸化代謝物

M-17, 22, 23 は 38_g の cyclohexyl 環に 2 個の水酸基を有しており, M-19, 20 および 21 は 38_o の cyclohexyl 環に 2 個の水酸基を有する異性体であることが明らかになった。これらの二水酸化代謝物は, 一水酸化代謝物が尿中に多く排泄されたのに比べて糞中への排泄が多かった。



ケト型代謝物

M-6 の trimethylsilyl 誘導体の測定を GC-MS で行い, oxocyclohexyl 環を有する代謝物が推察された。この代謝物は, ケト-エノール互変異性を示す 2 種の TMS 化されたフラグメントを生成した。TLC において, カルボニル基の存在を示す 2,4-dinitrophenylhydrazine で黄色に着色し, NaBH_4 による還元で cyclohexyl 環の 4-equatorial が水酸化された化合物を生成した。その結果 M-6 は N-(4-oxocyclohexyl)-N-methyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-6-quinolyloxy)-butyramide と同定できた。



酸性代謝物

M-14 および M-28 は Dowex 50 カラムに吸着されることから, カルボン酸あるいはフェノール性水酸基などの酸性基を有していることが推測された。M-14 は, アセチル化ののち得た分析結果より, 1,2-dihydro-6-hydroxy-2-oxoquinoline と同定された。

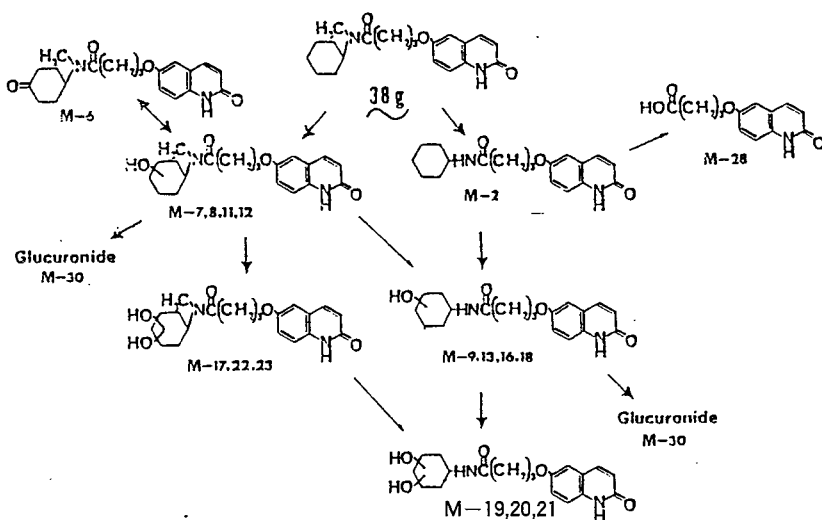
IR (KB_t) cm^{-1} : 1745 ($\text{CH}_3\text{COO}-$), 1710 ($-\text{NHCO}-$) および 1220 ($\text{CH}_3\text{COO}-$).
TMS 誘導体は m/z 275, 260, 232 に特徴的なフラグメントを生成した。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 2.32(3H, s, $-\text{COCH}_3$), 6.58(1H, d, $J=9\text{Hz}$, aromatic 3-H), 7.35-7.50 (3H, m, aromatic 5,7,8-H), 7.93(1H, d, $J=9.6\text{Hz}$, aromatic 4-H), 11.80(1H, br s, NH).

M-28 は、メチル化して得た分析結果より 4-(1,2-dihydro-2-oxo-6-quinolyl-oxy)butyric acid と同定された。

IR(KBr) cm^{-1} : 1735($-\text{COOCH}_3$), 1655($-\text{NHCO}-$), 1240($-\text{COOCH}_3$) TMS 誘導体は m/z 333, 318, 232, 101 に特徴的なフラグメントを生成した。

以上の結果、38g の代謝経路は次のように推定された。



Proposed metabolic pathways of 38g

M-2 38g; M-6 4-oxo-38g; M-7,8,11,12 monohydroxy-38g;
M-9,13,16,18 monohydroxy-38g; M-17,22,23 dihydroxy-38g;
M-19,20,21 dihydroxy-38g; M-28 carboxylic type; M-30 glucuronide

第二節

第一項 6-[4-(1-Cyclohexyl-5-tetrazolyl)butoxy]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoline の代謝

46b あるいは ^{14}C -46b {6-[4-(1-cyclohexyl-5-tetrazolyl)butoxy]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-[2- ^{14}C]-quinoline} を、経口投与したラットおよびマウスの尿、糞中代謝物をクロロホルム抽出ののち、HPLCにより定量あるいは同定用試料を分離精製した。その後、直接導入法による Mass スペクトルおよび $^1\text{H-NMR}$ スペクトルにより構造を推定した。

尿および糞中排泄

^{14}C -46bを経口投与した雄性ラットにおける尿および糞中排泄率は、投与後72hrまでにそれぞれ42.7%および61.7%，雌性ラットではそれぞれ31.1%および55.7%であった。イヌにおける投与後48hrまでの尿および糞中排泄率は、それぞれ20.9%および74.1%であった。

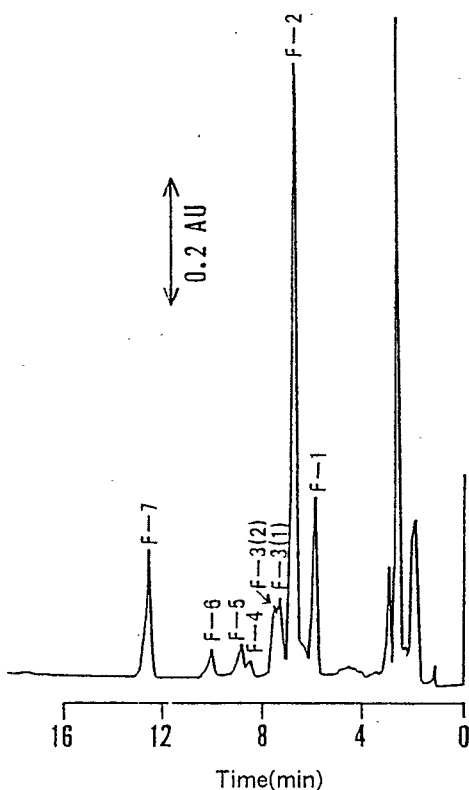
Urinary and fecal excretions of radioactivity after the oral administration of ^{14}C -46b in male and female rat and dog

Animal		Excretion (% of dose)				Dose (mg/Kg)
		0-24 h	24-48 h	48-72 h	total	
Male rat	Urine	41.8±0.8	0.7±0.2	0.2±0.1	42.7±0.9	10
	Feces	58.8±2.7	2.8±1.1	0.1±0.0	61.7±2.3	
Female rat	Urine	26.0±1.8	4.3±1.4	0.8±0.1	31.1±1.2	10
	Feces	43.5±3.9	11.1±1.5	1.1±0.2	55.7±4.1	
Dog	Urine	20.4±0.4	0.5±0.1	★	20.9±0.3	3
	Feces	72.7±5.7	1.4±0.2	★	74.1±5.6	

mean±SE, ★not measured

代謝物の同定

尿のクロロホルム抽出物の HPLC 溶出パターンは右図の様である。溶出順に F-1, 2, 3(1), 3(2), 4, 5, 6および7とした。



Elution pattern on HPLC chromatogram of metabolites of 46b

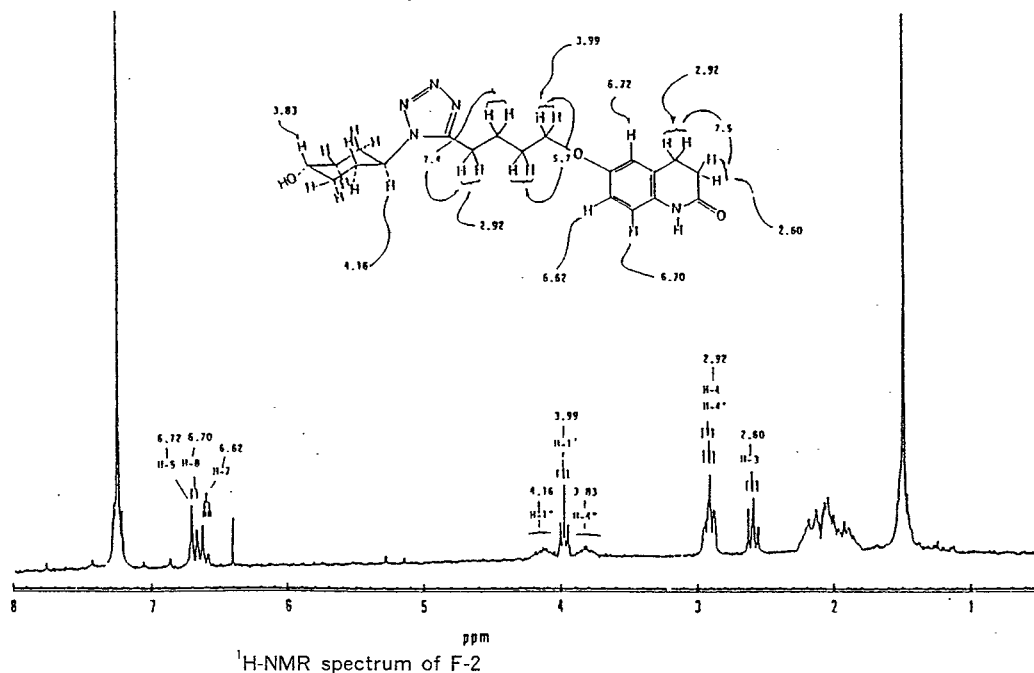
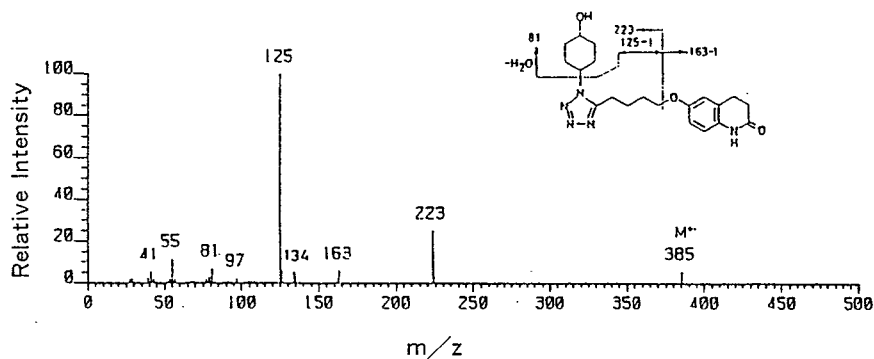
これらの分画を分離後、それぞれのマスペクトルおよび¹H-NMR スペクトルを測定した。46bのマスペクトルにおける m/z 369(M⁺), 244, 207, 163, 125 のフラグメントイオンに注目すれば代謝物の構造推定が容易になると考えられた。また, 46b の ¹H-NMR スペクトルから, cyclohexyl 環の 1 位に結合した bulky な tetrazole 基は equatorial 配置をとることから, 1 位 axial 水素のシグナル幅が広がっていると考えられた。

F-2 のマスペクトルにおいて, m/z 385 は分子イオンピーク, m/z 233 はフラグメントイオンピークと考えられた。これらのピークは 46b に比べて 16m.u. 高質量側にシフトしていた。一方, m/z 163 および 125 のフラグメントイオンピークはシフトしていないことから, F-2 は 46b の cyclohexyl 環が一水酸化された代謝物と推定された。また, F-2 の ¹H-NMR スペクトルにおいて, 2.60ppm (t, 骨格 3 位水素) および 2.92ppm (t, 骨格 4 位水素) のシグナルは 46b と殆ど同じであった。従って, 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoline 骨格の存在が確認された。3.83ppm のシグナルは, 水酸基が結合した位置の水素のシグナルと考えられ, そのシグナル幅が cyclohexyl 環の 1 位 axial 水素のシグナル幅と同じであることから, この水素は axial, 水酸基は equatorial であると推定した。さらに HPLC において F-2 の溶出時間は後述する合成標品の溶出時間と一致した。

この結果 F-2 の構造は, 水酸基が cyclohexyl 環の 4 位 equatorial 即ち tetrazole 基に対して trans 位であった。

F-1, 3(1), 3(2), 4, 5, 6 および 7 の構造についても同様の方法によりそれぞれ 6 - {4-[1-(trans-4-hydroxycyclohexyl)-5-tetrazolyl]butoxy} - 1,2-dihydro-2-oxoquinoline, 6 - {4-[1-(cis-4-hydroxycyclohexyl)-5-tetrazolyl]butoxy} - 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoline, 6 - {4-[1-(cis-3-hydroxycyclohexyl)-5-tetrazolyl]butoxy} - 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoline, 6 - {4-[1-(trans-3-hydroxycyclohexyl)-5-tetrazolyl]butoxy} - 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoline, 6 - {4-[1-(cis-2-hydroxycyclohexyl)-5-tetrazolyl]butoxy} - 1,2-dihydro-2-oxoquinoline, 6 - {4-[1-(cis-2-hydroxycyclohexyl)-5-tetrazolyl]butoxy} - 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoline, 6 - {4-[1-cyclohexyl-5-tetrazolyl]butoxy}-4-hydroxy-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoline と同定できた。

以上の代謝物に加えて, さらに 44c が血漿中に, 一水酸化代謝物のグルクロン酸抱合体が尿中に同定された。



代謝物の尿中排泄

非抱合型代謝物

ラットおよびイヌ尿のクロロホルム抽出液における放射能は、ラットでは尿中総放射能の24.7%，イヌでは52.2%であり，これらは主に非抱合型代謝物によるものであった。また，monohydroxy-46bおよびmonohydroxy-44cはラットおよびイヌ尿中にそれぞれ8.5%および8.7%(of dose)排泄され，46bおよび44cは全く排泄されなかった。

抱合型代謝物

酸加水分解前の水層における放射能は，ラットでは尿中総放射能の

75.3%, イヌでは 47.8% であり, これらは主に抱合型代謝物によるものであった。

水層における代謝物は, 1 M塩酸による加水分解で殆ど非抱合型代謝物に変化し, ラットおよびイヌ尿の水層中放射能のそれぞれ 86.1% および 83.4% が酢酸エチルにより抽出された。この抽出液を HPLC で分画し, 定量した。Monohydroxy-46b および monohydroxy-44c の抱合体, および 6-hydroxy-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (6-HQ) の抱合体は, ラット尿中にそれぞれ 0.4% および 24.5%(of dose), イヌ尿中にそれぞれ 2.7% および 3.7%(of dose) 排泄された。

水層を β -glucuronidase あるいは sulfatase で酵素処理後, 酢酸エチルにより抽出された放射能は, ラットではそれぞれ水層中総放射能の 3.7% および 98.5%, イヌでは 67.5% および 12.2% であった。この抽出液を HPLC で分画定量したところ, ラット尿中には monohydroxy-46b および monohydroxy-44c の glucuronide および 6-HQ の glucuronide がそれぞれ 0.3% および 0.7%(of dose), 6-HQ の sulfate が 26.2%(of dose) 排泄された。イヌ尿中には monohydroxy-46b および monohydroxy-44c の glucuronide および 6-HQ の glucuronide がそれぞれ 2.1% および 3.8%(of dose), 6-HQ の sulfate が 0.8%(of dose) が排泄された。

代謝物の糞中排泄

メタノールにより抽出された放射能は, ラットでは糞中総放射能の 83.0%, イヌでは 91.4% であった。糞中に検出された代謝物の種類は尿中の場合と殆ど同じであった。また, 46b は, ラット糞中に 12.0%(of dose) イヌ糞中に 49.3%(of dose) 排泄された。

Urinary and fecal excretions of metabolites 0-24h after the oral administration of ^{14}C -46b in rats and dogs

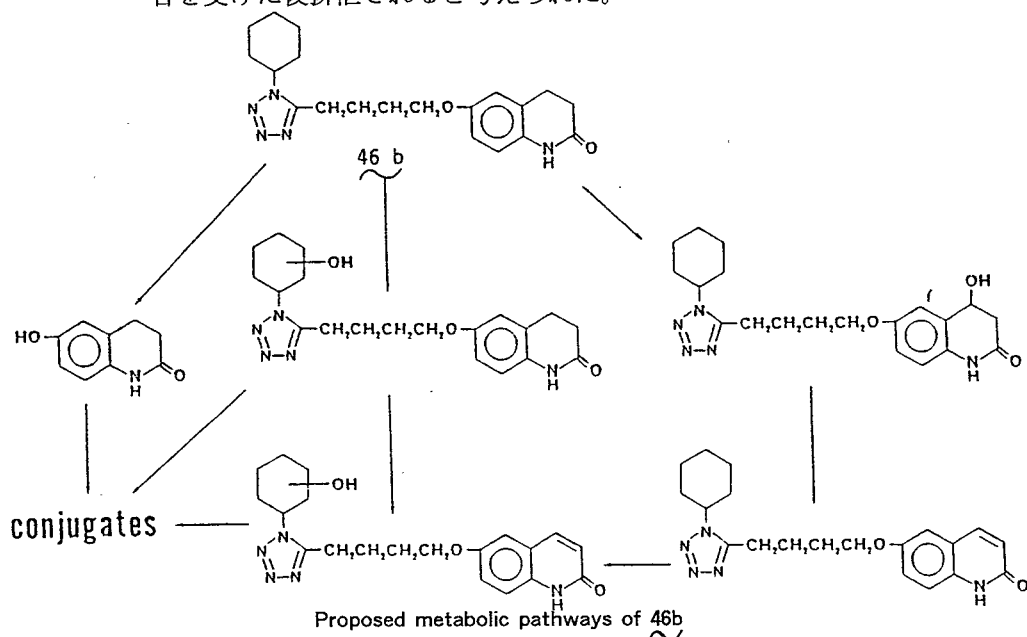
Metabolites	Rats		Dogs	
	Urine	Feces	Urine	Feces
46 b	ND	12.0±0.5	ND	49.3±5.7
49 b	3.2±0.3	2.9±0.4	4.1±0.6	1.7±0.6
49 a	0.7±0.1	0.7±0.1	2.5±0.9	3.2±1.3
49 d	0.3±0.1	0.4±0.0	0.4±0.2	ND
49 c	1.7±0.3	1.9±0.4	1.5±0.5	2.7±0.3
49 e	0.3±0.1	0.8±0.2	ND	ND
monohydroxy-44 c (4)	0.6±0.0	1.8±0.3	ND	ND
monohydroxy-44 c (2)	1.6±0.1	0.4±0.1	ND	ND
50	0.1±0.0	0.5±0.0	0.2±0.0	0.8±0.2
6-HQ	0.4±0.1	3.3±0.1	0.5±0.3	ND
After enzyme digestion				
glucuronide of 49	0.3±0.1		2.1±0.5	
glucuronide of 6-HQ	0.7±0.1		3.8±0.9	
sulfate of 49	ND		ND	
sulfate of 6-HQ	26.2±1.4		0.8±0.2	
After acid hydrolysis				
conjugate of 49	0.4±0.1		2.7±0.5	
conjugate of 6-HQ	24.5±1.8		3.7±0.9	
Dose	10 mg/kg		3 mg/kg	

Values are % of dose; mean±S.E. n=3

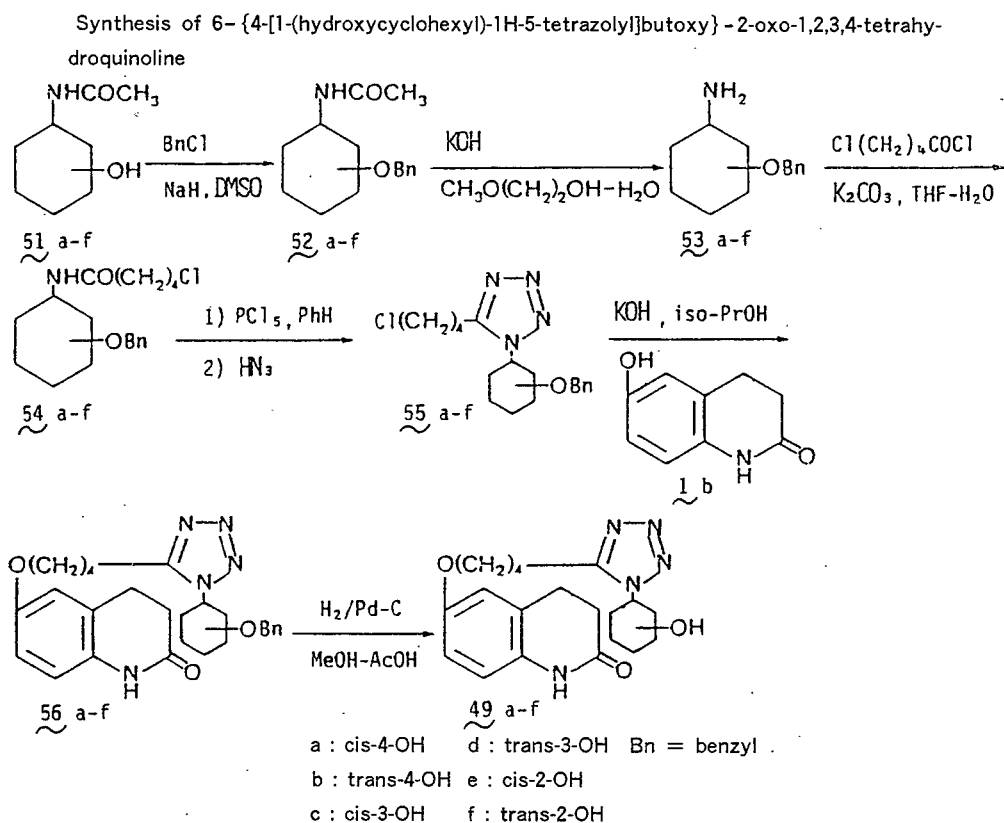
ND : not detectable; : not measured

6-HQ ; 6-hydroxy-2-oxoquinoline

以上の結果 46b の代謝経路は次のように推定され、吸収された 46b は未変化体としては排泄されず、水酸化、6-HQ への変換およびそれらに続く抱合を受けた後排泄されると考えられた。



第二項 6-[4-(1-Cyclohexyl-5-tetrazolyl)butoxy]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoline
の代謝物の合成



Cyclohexyl 環が水酸化された代謝物 (49) の構造確認のために生成する可能性のある異性体 (49a-f) を以下のようにして合成した。

N-(Hydroxycyclohexyl)acetamides (51a-f)²⁶⁾ の水酸基を次のように選択的にベンジル化して保護した。

51a-f を室温下, DMF 中, benzyl chloride—barium hydroxide octahydrate の系²⁷⁾ で処理した。しかし, この反応は不均一系で, しかも長時間の処理中に脱アセチル化が進行したため, 収率は広範囲に変化した。(3-81%)。そのため, DMSO 中 dimethyl sodium を用いる均一で無水の系を適用した。室温下 DMSO 中, benzyl chloride (1-1.1 等量) と dimethyl sodium (1-1.1 等量) によるベンジル化は非常に良好に進行し, 高収率で benzyl ether (52a-f) を得た。

Compound No.	Yield (%)	mp (°C)	Recrystn. solvent	Analysis (%)		
				Calcd. (Found)		
				C	H	N
52 a	61	65.5- 67	CH ₂ Cl ₂ -	72.84	8.56	5.66
	(11)*		hexane	(72.85	8.47	5.71)
52 b	74	147 -147.5	EtOAc-	72.84	8.56	5.66
	(23)*		iso-PrOH	(72.73	8.43	5.63)
52 c	69	104 -105	CHCl ₃ -	72.84	8.56	5.66
	(24)*		petr. ether	(73.19	8.49	5.74)
52 d	81	80 - 82	CHCl ₃ -	72.84	8.56	5.66
	(13)*		petr. ether	(72.80	8.52	5.70)
52 e	(84)	97.5- 99	CHCl ₃ -	72.84	8.56	5.66
	(30)*		petr. ether	(73.17	8.37	5.62)
52 f	79	85 - 85.5	(iso-Pr) ₂ O	72.84	8.56	5.66
	(81)*			(72.69	8.47	5.81)

*Each value in parenthesis shows the value treated with BaO-Ba(OH)₂·8H₂O.

52a-fを水酸化カリウムで脱アセチル化し、液体のamino化合物(53a-f)を得、これを Schotten-Baumann 反応により高収率で valeramides (54a-f) に変換した。

Compound No.	Yield (%)	bp (°C) (mmHg)
53 a	89	123-125 (1)
53 b	83	140-142 (3)
53 c	88	144-146 (3)
53 d	89	124-126 (4)
53 e	76	115-118 (1)
53 f	84	155-157 (13)

Compound NO.	Yield (%)	mp (°C)	Recrystn. solvent	Analysis (%)		
				Calcd. (Found)		
				C	H	N
54 a	94	67 - 68	CHCl ₃ -	66.75	8.10	4.33
			petr. ether	(66.49	8.10	4.24)
54 b	80	108 -109.5	CHCl ₃ -	66.75	8.10	4.33
			petr. ether	(66.41	8.07	4.31)
54 c	93	86 - 86.5	CH ₂ Cl ₂ -	66.75	8.10	4.33
			hexane	(66.80	8.19	4.26)
54 d	98	65.5- 68.5	Et ₂ O-hexane	66.75	8.10	4.33
				(66.45	7.91	4.43)
54 e	90	68 - 69	CHCl ₃ -	66.75	8.10	4.33
			petr. ether	(66.70	7.91	4.36)
54 f	92	125 -126.5	CHCl ₃ -	66.75	8.10	4.33
			petr. ether	(66.53	7.96	4.32)

54a-f の benzene 溶液を PCl_5 (1-1.1 等量) で処理し, HN_3 (約 2 等量) を加えた。この溶液を終夜室温にて放置し, tetrazole (55a-f) を得た^{2,4)}。この化合物の中で, 液体の化合物(55c および d) は熱に不安定なために蒸留できなかったが, その構造は $^1\text{H-NMR}$ スペクトルとマススペクトルにより確認できた。

Compound No.	Yield (%)	mp ($^{\circ}\text{C}$)	Recrystn. solvent	Analysis (%)		
				Calcd. (Found)		
				C	H	N
55 a	94	80.5- 81.5	CH_2Cl_2	61.97	7.22	16.06
			hexane	(61.83)	7.19	(16.20)
55 b	94	102.5-103.5	iso-PrOH	61.97	7.22	16.06
				(61.82)	7.17	(16.39)
55 e	96	76 - 78	CHCl_3	61.97	7.22	16.06
			petr.ether	(61.86)	7.19	(16.02)
55 f	53	78.5- 79.5	CHCl_3	61.97	7.22	16.06
			petr.ether	(61.86)	7.08	(16.04)

Compound No.	Yield (%)	$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3)
55 c	94	1.20-2.52 (12H,m), 2.86 (2H,t,7.0), 3.52 (1H,m), 3.60 (2H,t,6.0), 4.16(1H,m), 4.59 (2H,s), 7.33 (5H,s)
55 d	96	1.22-2.22 (12H,m), 2.83 (2H,t,7.0), 3.55 (2H,t,6.0), 3.99 (1H,m), 4.56 (1H,m), 4.49 and 4.61 (1H each,ABq,12.0), 7.35 (5H,s)

55a-f と 6-hydroxy-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoline 誘導体 (56a-f) を得, これを 60-70 $^{\circ}\text{C}$ で $\text{MeOH-H}_2\text{O}$ の混液中, 10%Pd-C を用いベンジル基を水素分解で脱保護して 6 種の水酸化された異性体 (49a-f) を得た。

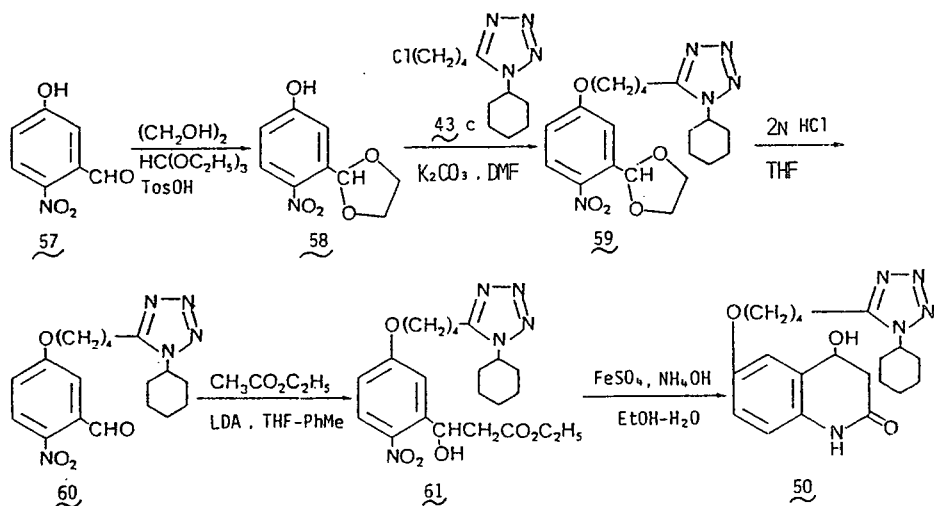
Compound No.	Yield (%)	mp ($^{\circ}\text{C}$)	Recrystn. solvent	Analysis (%)		
				Calcd. (Found)		
				C	H	N
56 a	66	149 -151	CHCl_3	68.19	6.99	14.73
			petr.ether	(68.14)	6.74	(14.92)
56 b	74	146.5-148	$\text{CHCl}_3\text{-Et}_2\text{O}$	68.19	6.99	14.73
				(68.06)	6.86	(14.79)
56 c	64	148 -151	CH_2Cl_2	68.19	6.99	14.73
			EtOAc	(68.14)	7.12	(14.66)
56 d	41	94 - 96	$\text{CHCl}_3\text{-hexane}$	68.19	6.99	14.73
				(68.00)	7.06	(14.80)
56 e	36	133 -135	CHCl_3	68.19	6.99	14.73
			petr.ether	(67.89)	6.96	(14.53)
56 f	51	117 -118	$\text{CHCl}_3\text{-Et}_2\text{O}$	68.19	6.99	14.73
				(68.19)	7.01	(14.70)

Compound No.	Yield (%)	mp (°C)	Recrystn. solvent	Analysis (%)		
				Calcd. (Found)		
				C	H	N
49 a	88	195 -196.5	MeOH-H ₂ O	62.32 (62.06)	7.06 (7.08)	18.17 (18.40)
49 b	93	202.5-204	MeOH-H ₂ O	62.32 (62.28)	7.06 (7.14)	18.17 (18.35)
49 c	87	154.5-156.5	MeOH-H ₂ O	62.32 (62.32)	7.06 (7.16)	18.17 (18.15)
49 d	86	157.5-158.5	CHCl ₃ -Et ₂ O	62.32 (62.52)	7.06 (7.19)	18.17 (18.20)
49 e	80	158 -160	EtOH-H ₂ O	62.32 (62.34)	7.06 (7.06)	18.17 (17.84)
49 f	82	176 -177	EtOH-H ₂ O	62.32 (61.93)	7.06 (6.80)	18.17 (17.82)

次に、2-oxoquinoline 環の 4 位が水酸化された 4-hydroxy-46b(50) を以下の工程で合成した。この親化合物である 4-hydroxy-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoline は Einhorn によりすでに合成されている²⁸⁾。そしてこの化合物は高温下、酸性または塩基性条件下で容易に脱水され、1,2-dihydro-2-oxoquinoline を与えると報告されている。そのため 50 の合成では pyridine 環の構築を最終工程で行った。5-hydroxy-2-nitrobenzaldehyde (57) を通常の方法で acetal (58) として保護し、58 を 5-(4-chlorobutyl)-1-cyclohexyl-1H-tetrazole と DMF 中炭酸カリウム存在下で縮合させた後、2 N 塩酸で acetal 基を脱保護して、高収率で aldehyde (60) を得た。60 と酢酸エチルの lithium enolate とを cross aldol 反応して、 β -hydroxy ester (61) を得た。最後に、61 を Einhorn の方法に従って NH₄OH-H₂O の系中、ferrous sulfate で還元後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、4-hydroxy-46b (50) を収率 48% で得た。

代謝物 (49a-c, 44c および 50) の構造と対応する合成品の構造は NMR, マススペクトルおよび HPLC の保持時間の比較により、一致した。

Synthesis of 6-[4-(1-cyclohexyl-1H-5-tetrazolyl)butoxy]-4-hydroxy-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoline



46bの代謝物の血小板凝集抑制作用

In vitro における代謝物の血小板凝集抑制作用を測定した結果, 44c の活性は親化合物 (46b) の約 3 倍であった。

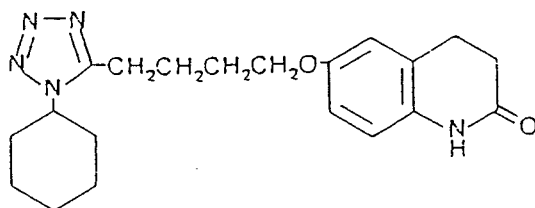
しかし, 4-hydroxy-46b (50) の活性はかなり弱かった。シクロヘキシル環が水酸化された代謝物の中では cis 体 (49a および 49c) が 46b とほぼ同等の活性を有していた。

Compound No.	Inhibition (IC_{50} μM)	
	ADP	Collagen
46 b	24	32
49 a	23	33
49 b	59	78
49 c	25	37
49 d	56	107
49 e	25	44
49 f	23	38
44 c	9.7	7.3
50	59	100

結 論

- 1 抗血栓薬の開発を目的として 2-oxoquinoline 骨格を有する各種脂肪酸誘導体を合成し、血小板凝集抑制作用、末梢循環改善作用および生体内における安定性について検討を行った結果、優れた抗血栓薬に成り得る化合物として、6-[4-(1-cyclohexyl-5-tetrazolyl)butoxy]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (Cilostazol, 46b) を、見出した。
- 2 Cilostazol をラットおよびイヌに経口投与した場合、極性の異なる多種類の代謝産物が生成することを明らかにしたが、これらの代謝産物を含めて生体試料中 Cilostazol 関連物質の一斉分析を行うために、高速液体クロマトグラフィーによる簡便な分析システムを考案した。
- 3 Cilostazol の代謝産物について単離・精製を行うとともに標品の合成を行い、シクロヘキシル環が水酸化された monohydroxy cilostazole が主要代謝産物であること、これらの代謝産物も血小板凝集抑制作用を有すること、また Cilostazol は速やかに体外に排泄されることを明らかにした。

以上の結果、6-[4-(1-cyclohexyl-5-tetrazolyl)butoxy]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (Cilostazol, 46b) は、合成した化合物のうち抗血栓薬として最も優れたプロファイルを有することが明らかになった。



Cilostazol

謝 辞

本研究に際して、終始御懇篤なる御指導と御鞭撻を賜りました大阪大学薬学部薬品合成化学教室の田村恭光教授に心より感謝致します。

本研究の機会を賜り、且つ多大の御援助を賜りました大塚製薬株式会社大塚明彦社長ならびに中川量之徳島研究所長補佐に深謝致します。

実験に御協力頂きました大塚製薬株式会社徳島研究所の西孝夫博士，田房不二男修士，田中達義修士，内多稔博士，上田敬博士，秋山仁修士，工藤庄次学士，久保正則修士，特許室の山本活義修士，元素分析およびスペクトルの測定をして頂いた分析室および天然物研究部の方々，ならびに薬理実験を担当して頂いた木村征夫博士，神辺敏実博士，ならびに共同実験者の方々に感謝致します。

実験の部

融点は未補正である。赤外線吸収スペクトル (IR) は JASCO IRA-2 あるいは Hitachi 215を用いて測定した。核磁気共鳴 (NMR) スペクトルは Varian EM-390 もしくは Bruker WH-200 (200MHz) あるいは WH-400 (400MHz) NMR スペクトロメータにより、内部標準に tetramethylsilane (TMS)を用いて測定した。融点は Yamato MP-21を用いて測定した。質量分析 (Mass) スペクトルは Hitachi RMU-6MG あるいは Varian MAT 312マススペクトロメータを用いて測定した。高速液体クロマトグラフ (HPLC)はウォータース ALC/GPC 244 あるいは ALC/GPC 204 コンパクト型を用いた。

第1章 第一節の実験

2a-fと3の合成

Ethyl 4-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinolyloxy)butyrate (2d)

1b 19.6g と水酸化ナトリウム 6.2g の水溶液 200ml を減圧下に濃縮乾固した。次いで残渣に 200ml の EtOH を加え再び減圧下で濃縮した。残渣を 160ml の DMF に懸濁し室温攪拌下、これに ethyl 4-bromobutyrate 30g の DMF 溶液 50ml を 1 時間かけて加えた。混合液を 40-45℃ で 3 時間攪拌し、反応液を 1.5l の飽和食塩水に注いだ。沈殿した結晶を濾取し、EtOH から再結晶して無色プリズム晶の 2d を 23.9g (71.8%) 得た。融点 121.0-121.5℃。NMR (CDCl₃) δ : 1.27 (3H, t, J=7Hz, -COOCH₂CH₃), 1.94-2.30 (2H, m, -OCH₂CH₂CH₂-), 2.38-3.10 (6H, m, -CH₂CH₂-, -OCH₂CH₂CH₂-), 3.97 (2H, t, J=5.5Hz, -OCH₂CH₂CH₂-), 4.19 (2H, q, J=7Hz, -COOCH₂CH₃), 6.68-6.89 (3H, m, 芳香環上水素), 9.71 (1H, br s, -NH-)。

化合物 2a-c, 2e, f と 3 は 2d で記載したのと同様の方法で得た。

3-(2-Oxo-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinolyloxy)propionitrile (4)

1b 11.4 g を acrylonitrile 30ml に懸濁し、氷冷攪拌下 Triton B (2ml) を少しずつ滴下した。反応混合物を 3 時間加熱還流下攪拌した後、冷却した。沈殿した結晶を濾取し、EtOH と acetonitrile とから連続再結晶して無色針状晶の 4 を 4.0 g (26.5%) 得た。融点 116-118.5℃。IR^{KBr}_{max}, cm⁻¹ : 3210 (NH), 2260 (CN), 1670 (C=O)。NMR (CDCl₃) δ : 2.33-3.00 (4H, m, -CH₂CH₂-), 2.81 (2H, t, J=6Hz, -CH₂CH₂CN), 4.10 (2H, t, J=6Hz, -CH₂CH₂CN), 6.53-6.87 (3H, m, 芳香環上水素), 9.69 (1H, br s, -NH-)。元素分析値, C₁₂H₁₂N₂O₂ としての計算値 : C, 66.65 ; H, 5.59 ; N, 12.96。実測値 : C, 66.56 ; H, 5.67 ; N, 13.02。

3-(2-Oxo-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinolyloxy)propionic acid (5)

濃塩酸 25ml と水 25ml に 4 5.0 g を懸濁し、油浴上で 3 時間加熱還流し、氷水に注いだ。不溶物を濾取し、水洗後 DMF から再結晶して無色針状晶の 5 を 5.0 g (91.9%) 得た。融点 188-190.5℃。IR^{KBr}_{max}, cm⁻¹ : 3370 (NH), 1740 (COOH), 1650 (CONH)。NMR (DMSO-d₆) δ : 2.25-3.00 (4H, m, -CH₂CH₂-), 2.63 (2H, t, J=6Hz, -CH₂CH₂COOH), 4.07 (2H, t, J=6Hz, -CH₂CH₂COOH), 6.53-6.83 (3H, m, 芳香環上水素), 9.80 (1H, br s, -NH-)。元素分析値, C₁₂H₁₃NO₄ としての計算値 : C, 61.27 ; H, 5.57 ; N, 5.96。

実測値 : C, 61.11 ; H, 5.58 ; N, 6.06。

Ethyl 3-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinolyloxy)propionic acid (6)

5 3.0 g を EtOH 60ml に懸濁し、0-10 °C で攪拌下、これに SOCl_2 (1ml) を滴下した。50-60 °C で3時間攪拌した後、反応液を減圧下に濃縮乾固した。残渣を CHCl_3 100ml に溶解し、この溶液を水、1 % 水酸化ナトリウム水溶液および水で十分洗浄し、 MgSO_4 で乾燥した。溶媒を減圧下に留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液、 CHCl_3 -MeOH = 100 : 1) で精製し、AcOEt と Et_2O の混液から再結晶して無色針状晶の 6 を 2.1g (62.5%) 得た。融点 136-137 °C。IR_{max}^{KBr}, cm^{-1} : 3220 (NH), 1735 (COOEt), 1680 (CONH)。NMR (CDCl_3) δ : 1.23 (3H, t, J=7Hz, $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 2.40-3.00 (4H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 2.70 (2H, t, J=6Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$), 4.11 (2H, q, J=7Hz, $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 4.13 (2H, t, J=6Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$), 6.51-6.83 (3H, m, 芳香環上水素), 9.20 (1H, br s, $-\text{NH}-$)。

第一章 第二節の実験

4-(2-Oxo-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinolyloxy)butyric acid (7)

2d 5.6g と水酸化ナトリウム 1.2g の MeOH 溶液 80ml を 1.5 時間加熱還流した。反応液を減圧下に濃縮乾固した。残渣を水 100 ml に溶解し、希塩酸で酸性とした。生成した沈殿を濾取し、水で洗浄し EtOH から再結晶して、無色針状晶の 7 を 4.4g (87.4%) 得た。融点 218-220 °C。

Alkyl 4-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinolyloxy)butyrate (8a-f)

化合物 8a-f は 6 で記載した方法と同様の方法で得られた。

Ethyl 4-(1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinolyloxy)butyrate (9)

2d 2.5g の DMF 溶液 25ml を、窒素気流中攪拌下に NaH (50% 油性) 0.5g で処理した。反応液を室温で1時間攪拌し、 CHI_3 0.7g を加えて 35-40 °C で5時間攪拌した後、飽和食塩水に注いだ。この溶液を CHCl_3 で抽出し、抽出液を水で洗浄後、 Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、油状の残渣を蒸留して無色油状の 9 を 2.0g (76.4%) 得た。

沸点 197-199 °C / 0.7mmHg

t-Butyl 4-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinolyloxy)butyrate (10)

7 1.0g を CH_2Cl_2 100 ml に懸濁し、濃硫酸 1.0ml を加えた。この混合液に isobutylene を室温で36時間吹きこんだ。不溶物を除去後、 CHCl_3 50ml を濾液に加えた。 CHCl_3 溶液を水、5%炭酸水素ナトリウム水溶液および水で十分洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液、 CHCl_3 ）で精製し、 CHCl_3 と石油エーテルの混液から再結晶して無色針状晶の 10 を 0.31g (25.3%) 得た。

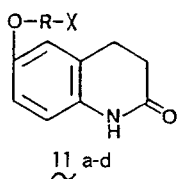
融点 107.5-108℃。NMR (CDCl_3) δ : 1.49 (9H, s, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.90-2.30 (2H, m, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 2.31-3.13 (6H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 3.97 (2H, t, $J=6\text{Hz}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$), 6.80 (3H, br s, 芳香環上水素), 9.47 (1H, br s, $-\text{NH}-$)。

11a-d の合成

6-(3-Chloro-2-methylpropoxy)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (11c)

1b 32g と NaOEt 17g の EtOH 溶液 200ml に 1-bromo-3-chloro-2-methylpropane 38g を加熱還流攪拌下に滴下した。反応液を12時間加熱還流した後、0.5N水酸化ナトリウム水溶液 1.5l に注いだ。沈殿した結晶を濾取し、水で洗浄した。EtOH から再結晶して無色針状晶の 11c を 34g (68.3%) 得た。融点 103-105℃。NMR (CDCl_3) δ : 1.15 (3H, d, $J=7\text{Hz}$, $=\text{CHCH}_3$), 2.45-3.12 (5H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $=\text{CHCH}_3$), 3.65 (2H, d, $J=6\text{Hz}$, $-\text{CH}_2\text{Cl}$), 3.87 (2H, d, $J=6\text{Hz}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}-$), 6.79 (3H, br s, 芳香環上水素), 9.69 (1H, br s, $-\text{NH}-$)。

化合物 11a, b および 11d は 11c で記載した方法と同様の方法で得た。



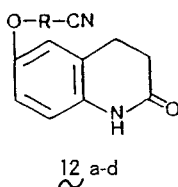
compound No.	R	X	Yield (%)	mp (°C)	Analysis(%)		
					Calcd. (Found)		
					C	H	N
11 a	$\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$	Br	52	139-141	52.36 (52.22)	5.41 5.31	4.70 4.82)
11 b	$\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2$	Br	47	118-119	55.22 (55.07)	6.17 6.15	4.29 4.42)
11 c	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$	Cl	68	103-105	61.54 (61.26)	6.36 6.42	5.52 5.37)
11 d	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$	Br	61	105-106	52.36 (52.09)	5.41 5.23	4.70 4.57)

12a-dの合成

6-(3-Cyano-2-methylpropoxy)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (12c)

11c 10g, NaCN 4g および NaI 2g を DMF 100ml 中, 120-130℃ で15時間攪拌した。反応混合物を水 1 l に注いだ。沈殿した結晶を濾取し水で洗浄した。EtOH から再結晶して無色針状晶の12c を 7.3g (75.8%) 得た。融点 125-127℃。NMR (CDCl₃) δ : 1.15 (3H, d, J=7Hz, =CHCH₃), 2.45-3.12 (5H, m, -CH₂CH₂-, =CHCH₃), 3.65 (2H, d, J=6Hz, -CH₂CN), 3.87 (2H, d, J=6Hz, -OCH₂CH=), 6.79 (3H, br s, 芳香環上水素), 9.69 (1H, br s, -NH-)。

化合物12a, b および12d は12c で記載した方法と同様の方法で得た。



compound No.	R	Yield (%)	mp (°C)	Analysis(%)		
				Calcd. (Found)		
				C	H	N
12 a	CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₂	89	151-153	68.83 (68.71)	6.60 (6.47)	11.47 (11.62)
12 b	CH ₂ (CH ₂) ₄ CH ₂	69	122-125	70.56 (70.30)	7.40 (7.37)	10.29 (10.12)
12 c	CH ₂ CH(CH ₃)CH ₂	76	125-127	68.83 (68.88)	6.60 (6.56)	11.47 (11.43)
12 d	CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)	74	102-104	68.83 (68.65)	6.60 (6.44)	11.47 (11.17)

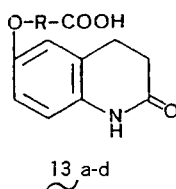
13a-dの合成

3-Methyl-4-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinolyloxy)butyric acid (13c)

12c 11.4g を 2 N 水酸化ナトリウム水溶液 120ml に懸濁し, 17時間加熱還流した。冷却後, 反応液を 1 N 塩酸で酸性にした。生成した沈殿を濾取し, 5 % 水酸化ナトリウム 100ml に溶解した。不溶物を除き, 濾液を 1 N 塩酸で酸性にした。生成した沈殿を濾取し, EtOH と水の混液から再結晶して無色針状晶の13c を 5.6g (45.6%) 得た。融点 173-174℃。NMR (DMSO-d₆) δ : 1.02 (3H, d, J=6.5Hz, =CHCH₃), 2.17-3.03 (7H, m, -CH₂CH₂-, -CH(CH₃)CH₂COO-), 3.77 (2H, d, J=5Hz, -OCH₂CH-), 6.70-6.87 (3H, m, 芳香

環上水素), 9.89 (1H, br s, -NH-).

化合物13a, bおよび13dは13cで記載した方法と同様の方法で得た。



compound No.	R	Yield (%)	mp (°C)	Analysis(%)		
				Calcd. (Found)		
				C	H	N
13 a	CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₂	56	185-187	63.86 (63.75)	6.51 (6.63)	5.32 (5.14)
13 b	CH ₂ (CH ₂) ₄ CH ₂	43	179-181	65.95 (65.67)	7.27 (7.26)	4.81 (4.86)
13 c	CH ₂ CH(CH ₃)CH ₂	46	173-174	63.86 (63.64)	6.51 (6.38)	5.32 (5.27)
13 d	CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)	19	201-203	63.86 (63.72)	6.51 (6.54)	5.32 (5.34)

14a-dの合成

Ethyl 3-methyl-4-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinolyloxy)butyrate (14c)

13c 4.0g と p-toluenesulfonic acid 40mg の EtOH 溶液 40ml を 4.5 時間加熱還流した。溶媒を留去し残渣を CHCl₃ に溶解した。CHCl₃ 層を冷却した 5% 炭酸ナトリウム水溶液と水で十分洗浄し, Na₂SO₄ で乾燥した。CHCl₃ を留去後, 残渣を EtOH から再結晶して無色針状晶の 14c を 2.4g (54.2%) 得た。融点 95-97°C。NMR (CDCl₃) δ : 1.18 (3H, d, J=6.5Hz, =CHCH₃), 1.35 (3H, t, J=7Hz, -CH₂CH₃), 2.11-3.24 (7H, m, -CH₂CH₂-, -CHCH₃-, -CH₂COO-), 3.86 (2H, d, J=5Hz, -OCH₂CH), 4.21 (2H, q, J=7Hz, -COOCH₂CH₃), 6.79 (3H, s, 芳香環上水素), 9.03 (1H, br s, -NH-).

化合物14a, bおよび14dは14cで記載した方法と同様の方法で得た。

化合物15a, bおよび18は2dで記載した方法と同様の方法で得た。

6-(3-Hydroxypropoxy)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (16)

1b 8.2g と NaOH 2.0g の水溶液 80ml を室温で30分攪拌した。この溶液に KI 0.3g と 3-bromo-1-propanol 8.4g を加えて, 90-95°C で 5 時間攪拌し冷却した。沈殿した結晶

を濾取し、希水酸化ナトリウム水溶液 100ml と水で十分洗浄した。EtOH から再結晶して無色針状晶の 16 を 5.2g (47%) 得た。融点 163-164℃。NMR (DMSO-d₆) δ : 1.57-1.93 (2H, m, -OCH₂CH₂CH₂O-), 2.17-2.91 (4H, m, -NHCOCH₂CH₂-), 3.22 (1H, br s, -CH₂OH), 3.33-3.63 (2H, m, -CH₂OH), 3.88 (2H, t, J=6Hz, -OCH₂CH₂-), 6.64 (3H, br s, 芳香環上水素), 9.73 (1H, br s, -NH-)。元素分析値, C₁₂H₁₅NO₃ としての計算値 : C, 65.14 ; H, 6.83 ; N, 6.33。実測値 : C, 65.10 ; H, 6.94 ; N, 6.37。

3-(2-Oxo-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinolyloxy)propyl propionate (17)

16 2.2g と propionic anhydride 2.6g の pyridine 溶液 10ml を氷冷下で 1 時間、さらに室温で 6 時間攪拌した。反応液を氷水 200ml に注いだ。沈殿した結晶を濾取し、CHCl₃ と石油エーテルの混液から再結晶して無色針状晶の 17 を 1.0g (36%) 得た。融点 113-115℃。NMR (CDCl₃) δ : 1.09 (3H, t, J=7.5Hz, -OCOCH₂CH₃), 1.87-2.40 (4H, m, -OCOCH₂CH₃, -OCH₂CH₂CH₂-), 2.41-2.95 (4H, m, -NHCOCH₂CH₂-), 3.91 (2H, t, J=6Hz, -OCH₂CH₂-), 4.17 (2H, t, J=6Hz, -CH₂OCO-), 6.57-6.77 (3H, m, 芳香環上水素), 9.18 (1H, br s, -NH-)。

6-(4-Oxohexyloxy)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (19)

18 1.0g の酢酸溶液 20ml に濃塩酸 1ml を加え、90-95℃ で 1 時間攪拌した。冷後反応液に水 50ml を加え、CHCl₃ で抽出した (50ml x 3)。抽出液を合わせて、希水酸化ナトリウム水溶液 20ml と水で十分洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥した。溶媒を留去後、EtOH と水の混液から再結晶して無色針状晶の 19 を 0.3g (35.1%) 得た。融点 115-116℃。NMR (CDCl₃) δ : 1.14 (3H, t, J=7.5Hz, -COCH₂CH₃), 1.85-3.05 (10H, m, -CH₂CH₂-, -COCH₂-, -OCH₂CH₂CH₂-), 4.00 (2H, t, J=6Hz, -OCH₂-), 6.81 (3H, br s, 芳香環上水素), 9.50 (1H, br s, -NH-)。

6-(4-Hydroxyhexyloxy)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (20)

19 1.5g の EtOH 溶液 250ml に NaBH₄ 0.5g を室温にて攪拌下に加えた。2 時間攪拌後、反応液を希塩酸で酸性とし、減圧下で濃縮乾固した。残渣を CHCl₃ 100ml で抽出し、水洗後 Na₂SO₄ で乾燥した。溶媒を留去後、CHCl₃ と石油エーテルの混液から再結晶して無色針状晶の 20 を 1.1g (72.8%) 得た。融点 92.0-93.5℃。NMR (CDCl₃) δ : 0.96 (3H, t, J=7Hz, -CH(OH)CH₂CH₃), 1.26-2.06 (6H, m, -OCH₂CH₂CH₂CH(OH)CH₂CH₃), 2.19 (1H, br s, =CHOH), 2.41-3.13 (4H, m, -CH₂CH₂-), 3.42-3.76 (1H, m, =CHOH),

3.95 (2H, t, $J=5.5\text{Hz}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$), 6.76 (3H, br s, 芳香環上水素), 9.31 (1H, br s, $-\text{NH}-$)。

4-(2-Oxo-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinolylcarbonyl)butyric acid (21)

2-Oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoline 4.4g, glutaric anhydride 5.1g および AlCl_3 27.0g を 1,2-dichloroethane 50ml に懸濁した液を 30-40℃ で 3 時間攪拌後, 氷水 200ml に注いだ。沈殿した結晶を濾取し, 水洗後, 10% 水酸化ナトリウム水溶液 50ml に溶解した。不溶物を除き, 濾液を希塩酸で pH 約 3.0 に調整した。生成した沈殿を再度濾取し, 水で洗浄した。50% EtOH から再結晶して淡黄色針状晶の 21 を 2.7g (34.6%) 得た。融点 244-245℃。NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.59-2.0 (2H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-$), 2.12-3.08 (8H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-$), 6.85 (1H, d, $J=9\text{Hz}$, 芳香環の 8 位水素), 7.62-7.80 (2H, m, 芳香環の 5 位と 7 位水素), 10.29 (1H, br s, $-\text{NH}-$), 12.92 (1H, br s, $-\text{COOH}$)。元素分析値, $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_4$ としての計算値: C, 64.36; H, 5.75; N, 5.36。実測値: C, 64.27; H, 6.01; N, 5.42。

Ethyl 4-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinolylcarbonyl)butyrate (22)

化合物 22 は 6 で記載した方法と同様の方法によって得られた。

Ethyl 5-hydroxy-5-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinolyl)valerate (23)

Ethyl 4-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinolylcarbonyl)butyrate (22) 1.0g と Pd-black 0.1g の EtOH 混合液 100ml を, 常圧の水素雰囲気下, 40-50℃ で 8 時間攪拌した。混合液を冷却後, 触媒を濾去し, 濾液を減圧下で濃縮乾固した。残渣を CHCl_3 と石油エーテルの混液から再結晶して無色針状晶の 23 を 0.74g (73.4%) 得た。融点 83-84℃。NMR (CDCl_3) δ : 1.20 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$, $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 1.53-1.79 (2H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}-$), 2.13-2.98 (8H, m, $-\text{NHCOCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}-$), 4.02 (2H, q, $J=9\text{Hz}$, $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 4.53 (1H, m, $-\text{CH}(\text{OH})-$), 6.65 (1H, d, $J=9\text{Hz}$, 芳香環の 8 位水素), 6.91-7.09 (2H, m, 芳香環の 5 位と 7 位水素), 8.70 (1H, br s, $-\text{NH}-$)。

5-Hydroxy-5-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinolyl)valeric acid (24)

化合物 24 は 20 で記載した方法と同様にして得た。無色針状晶, 融点 124-126℃ (水から再結晶)。NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.33-1.77 (4H, m, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 2.03-2.93 (6H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{COOH}$), 4.24-4.47 (1H, m, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$), 6.69 (1H, d,

J=9Hz, 芳香環の8位水素), 7.01 (2H, m, 芳香環の5位と7位水素), 9.88 (1H, br s, -NH-). 元素分析値, $C_{14}H_{17}NO_4$ としての計算値: C, 63.88; H, 6.46; N, 5.32.
実測値: C, 63.64; H, 6.51; N, 5.38.

5-(2-Oxo-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinolyl)valeric acid (25)

24 1.0g, 70% $HClO_4$ 0.5ml および Pd-black 0.3g の AcOH 50ml の混合液を常圧の水素雰囲気下, 60-65℃で攪拌した。混合液を室温まで冷却し, 触媒と不溶物を濾去し, 濾液を減圧下で濃縮乾固した。残渣を EtOH から再結晶して無色針状晶の 25 を 0.3g (31.9%) 得た。融点 181-182℃。NMR ($DMSO-d_6$) δ : 1.33-1.77 (4H, m, -CH(OH)-CH₂-, -CH₂CH₂CO-), 2.03-2.93 (6H, m, -CH₂CH₂-, -CH₂COOH), 4.24-4.47 (1H, m, -CH(OH)CH₂-), 6.69 (1H, d, J=9Hz, 芳香環の8位水素), 7.01 (2H, m, 芳香環の5位と7位水素), 9.88 (1H, br s, -NH-). 元素分析値, $C_{14}H_{17}NO_3$ としての計算値: C, 67.99; H, 6.93; N, 5.66。実測値: C, 68.15; H, 7.17; N, 5.72。

Ethyl 5-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinolyl)valerate (26)

化合物 26 は 6 で記載した方法と同様にして得た。

6-(3-Chloropropoxy)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (27)

1b 4.2g と KOH 1.6g の iso-PrOH 80ml と水 10ml の混合溶液に, 1-bromo-3-chloropropane 4.3g を加え, 4 時間加熱還流下に攪拌した後, 反応液を減圧下で濃縮した。残渣を, 水に注ぎ沈殿した結晶を濾取した。EtOH から再結晶して無色針状晶の 27 を 3.3g (53.5%) 得た。融点 133-135℃。NMR ($DMSO-d_6$) δ : 1.90-2.30 (2H, m, -CH₂CH₂CH₂-), 2.30-2.90 (4H, m, -CH₂CH₂-), 3.72 (2H, t, J=6Hz, -CH₂Cl), 3.98 (2H, t, J=6Hz, -OCH₂-), 6.50-6.90 (3H, m, 芳香環上水素), 9.83 (1H, br s, -NH-). 元素分析値, $C_{12}H_{14}ClNO_2$ としての計算値: C, 60.13; H, 5.89; N, 5.84。実測値: C, 60.11; H, 5.86; N, 5.83。

6-(3-Ethylthiopropoxy)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (28)

Ethylmercaptan 0.7g と NaOH 0.8g の水溶液 10ml に 27 2.3g の DMF 溶液 70ml を加え, 70-80℃で 3 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ沈殿した結晶を濾取した。Ligroin から再結晶して無色針状晶の 28 を 1.4g (55.0%) 得た。融点 92.5-94.5℃。NMR ($DMSO-d_6$) δ : 1.16 (3H, t, J=7Hz, -SCH₂CH₃), 1.70-2.10 (2H, m, -CH₂CH₂CH₂-),

2.20-2.90 (8H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{SCH}_2-$), 3.98 (2H, t, $J=6\text{Hz}$, $-\text{OCH}_2-$), 6.50-6.70 (3H, m, 芳香環上水素), 9.82 (1H, br s, $-\text{NH}-$).

6-(3-Ethylsulfonylpropoxy)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (29)

28 1.0g の酢酸溶液 30ml に室温攪拌下, 30% H_2O_2 2ml を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を飽和食塩水に注ぎ CHCl_3 で抽出した。抽出液を飽和 NaHCO_3 水溶液で洗浄し, MgSO_4 で乾燥した。溶媒を留去後, 残渣を EtOH から再結晶して無色針状晶の 29 を 0.1g (8.9 %) 得た。融点 $185-187^\circ\text{C}$ 。NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.22 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, $-\text{SCH}_2\text{CH}_3$), 1.90-2.30 (2H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 2.30-2.90 (4H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 2.90-3.30 (4H, m, $-\text{CH}_2\text{SCH}_2-$), 3.98 (2H, t, $J=6\text{Hz}$, $-\text{OCH}_2-$), 6.50-6.90 (3H, m, 芳香環上水素), 9.82 (1H, br s, $-\text{NH}-$).

6-Chlorosulfonyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (30)

氷冷攪拌下, ClSO_3H 90ml と CCl_4 120ml の混合液に 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoline 26.7g を少しづつ加えた。反応液を室温で 3 時間攪拌し水に注いだ。沈殿した結晶を濾取し, 水で洗浄後, Na_2SO_4 で乾燥した。 CHCl_3 から再結晶して無色板状晶の 30 を 27g (60.6%) 得た。融点 $209-212^\circ\text{C}$ (分解)。NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.30-3.00 (4H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 6.82 (1H, d, $J=9\text{Hz}$, 芳香環の 8 位水素), 7.38 (1H, dd, $J=9\text{Hz}$, $J=1.5\text{Hz}$, 芳香環の 7 位水素), 7.42 (1H, d, $J=1.5\text{Hz}$, 芳香環の 5 位水素), 10.13 (1H, br s, $-\text{NH}-$)。元素分析値, $\text{C}_9\text{H}_8\text{ClNO}_3\text{S}$ としての計算値: C, 44.00; H, 3.28; N, 5.70。実測値: C, 43.68; H, 3.21; N, 5.58。

6-Mercapto-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (31)

氷冷攪拌下, 濃硫酸 26ml の水溶液 140ml に 30 9.4g をゆっくり加えた。次に Zn 末 26g を室温攪拌下, 反応液に少量づつ加え, $60-70^\circ\text{C}$ で 5 時間攪拌した。不溶物を濾取し, 水洗後, 0.5N 水酸化ナトリウム水溶液 100ml に溶解した。不溶物を濾去し, 濾液を希塩酸で酸性にした。生成した沈殿を濾取し, 水から再結晶して無色針状晶の 31 を 3.7g (68.6%) 得た。融点, $163.5-166^\circ\text{C}$ 。NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.20-2.90 (4H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 5.40 (1H, br s, $-\text{SH}$), 6.72 (1H, d, $J=9\text{Hz}$, 芳香環の 8 位水素), 7.02 (1H, dd, $J=9\text{Hz}$, $J=1.5\text{Hz}$, 芳香環の 7 位水素), 7.06 (1H, d, $J=1.5\text{Hz}$, 芳香環の 5 位水素), 9.97 (1H, br s, $-\text{NH}-$)。元素分析値, $\text{C}_9\text{H}_9\text{NOS}$ としての計算値: C, 60.31; H, 5.06; N, 7.81。実測値: C, 60.12; H, 4.81; N, 7.89。

6-(3-Ethoxycarbonylpropylthio)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoline(32)と6-(3-ethoxycarbonylpropylsulfonyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (33)

化合物32と33は、それぞれ 2d と 29 で記載した方法と同様の方法で得た。

34a-dの合成

Ethyl 3-(1,2-dihydro-2-oxo-6-quinolyloxy)propionate (34a)

Ethyl 3-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinolyloxy)propionate 2g を60ml の dioxane に懸濁し、3.5 g の DDQ で処理した。その反応混液を油浴上 6 時間加熱還流した。溶媒を減圧下留去し、残渣 100ml の CHCl_3 を加えた。不溶物を除去した後、 CHCl_3 抽出液を希水酸化ナトリウム水溶液および水で洗浄後、 MgSO_4 で乾燥した。溶媒留去後、残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、溶出液 $\text{CHCl}_3\text{-MeOH} = 100 : 1$ ）で精製したのち、MeOH から再結晶して無色針状晶の 34a を 0.8g（40%）得た。融点 164-166℃。 $\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$: 3160 (NH), 1730 (COOCH_3), 1655 (CONH), 1625 ($\text{C}=\text{C}$)。 NMR (CDCl_3) δ : 1.25 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 2.76 (2H, t, $J=6\text{Hz}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$), 4.15 (2H, q, $J=7\text{Hz}$, $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 4.23 (2H, t, $J=6\text{Hz}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$), 6.65 (1H, d, $J=9\text{Hz}$, 芳香環の 3 位水素), 6.90-7.43 (3H, m, 芳香環の 5, 7, 8, 位水素), 7.67 (1H, d, $J=9\text{Hz}$, 芳香環の 4 位水素), 12.79 (1H, br s, $-\text{NH}-$)。

Ethyl 4-(1,2-dihydro-2-oxo-6-quinolyloxy)butyrate (34b)

Dioxane 28ml に 2d 1.4g と DDQ 1.7g を加え、加熱還流下 15 時間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液を減圧下に濃縮乾固した。残渣を CHCl_3 で抽出し、抽出液を飽和 NaHCO_3 水溶液 20ml および水で十分洗浄した後、 Na_2SO_4 で乾燥した。 CHCl_3 を留去後、残渣を EtOH から再結晶して無色針状晶の 34b を 0.3g（21.6%）得た。融点 130-132℃。 NMR (CDCl_3) δ : 1.23 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 1.92-2.27 (2H, m, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 2.48 (2H, t, $J=6\text{Hz}$, $-\text{CH}_2\text{COO}-$), 3.97 (2H, t, $J=6\text{Hz}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$), 4.09 (2H, q, $J=7\text{Hz}$, $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 6.53 (1H, d, $J=10\text{Hz}$, 芳香環の 3 位水素), 6.89 (1H, d, $J=3\text{Hz}$, 芳香環の 5 位水素), 7.05 (1H, dd, $J=6\text{Hz}$, $J=3\text{Hz}$, 芳香環の 7 位水素), 7.35 (1H, d, $J=6\text{Hz}$, 芳香環の 8 位水素), 7.55 (1H, d, $J=10\text{Hz}$, 芳香環の 4 位水素), 12.90 (1H, br s, $-\text{NH}-$)。

化合物 34c, d は 34a, b で記載した方法と同様の方法で得た。

血小板凝集抑制

クエン酸処理し 5×10^{-6} 個の血小板を含む多血小板血漿 (PRP) は、頸動脈に埋め込まれたカニューレから採血し調製した。血小板凝集はアグリゴメータ (血小板凝集トレイサー, Nicho Bioscience社) を用いた比濁法により測定した。被験薬またはその対照溶液 ($20 \mu\text{l}$) を 0.2ml の PRP に加え、凝集惹起剤 ($20 \mu\text{l}$) を加えるまでの 1 分間 37°C で攪拌しながらインキュベートした。Collagen (Collagen 試薬 Horm, Hormon-Chemie 社) や Adenosine diphosphate (ADP) (Sigma Chemical 社) のような凝集惹起剤は次のように調製した。Collagen は使用直前に SKF Horm 緩衝液 (Hormon-Chemie 社) で、 $200 \mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度になるようにさらに希釈した。そして、ADP は生理食塩水で $75 \mu\text{M}$ の溶液とし、使用時まで凍結保存した。凝集力は PRP と亡血小板血漿 (PPP) との光学透光度の差を 100% とした時の PRP が示す最大の透光度変化を百分率で示した。

被験薬の抑制率は対照実験で得られた凝集率を 100 とした時、それに対する被験薬での実験で得られた凝集率との差で表示した。

第二章 第一節 第一項の実験

34 c および 36a-h の合成

Methyl 4-(1,2-dihydro-2-oxo-6-quinolyloxy)butyrate (36b)

iso-PrOH 75ml に 1,2-dihydro-6-hydroxy-2-oxoquinoline (1d) 5g と DBU 7g を溶解し、加熱還流攪拌下 methyl 4-bromobutyrate 6.8g を少量ずつ加え、混液を 4 時間加熱還流した。溶媒を減圧下留去し、残渣を CHCl_3 で抽出し CHCl_3 抽出液を、 0.5N 水酸化ナトリウム、希塩酸および水で洗浄した後、 Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒留去後、残渣を MeOH から再結晶して無色針状晶の 36b を 6.0g (74 %) 得た。融点 $150.5\text{--}152^\circ\text{C}$ 。IR_{max}^{KBr}, cm^{-1} : 3160 (NH), 1730 (COOCH_3), 1655 (CONH), 1620 ($\text{C}=\text{C}$)。NMR (CDCl_3) δ : 2.12 (2H, m, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 2.53 (2H, t, $J=6\text{Hz}$, $-\text{CH}_2\text{COOCH}_3$), 3.70 (3H, s, $-\text{COOCH}_3$), 4.02 (2H, t, $J=6\text{Hz}$, $-\text{OCH}_2-$), 6.69 (1H, d, $J=9\text{Hz}$, 芳香環の 3 位水素), 6.90-7.52 (3H, m, 芳香環の 5, 7, 8 位水素), 7.71 (1H, d, $J=9\text{Hz}$, 芳香環の 4 位水素), 12.88 (1H, br s, $-\text{NH}-$)。

34 d および 37 a-i の合成

4-(1,2-Dihydro-2-oxo-6-quinolyloxy)butyric acid (34d)

20%塩酸 60ml に 36 b 6 g を懸濁し 85-90℃ で 2 時間攪拌した後冷却する。沈殿を濾取し水洗する。DMF-水から再結晶して無色粒状品の 34 d を 5.4g (95 %) 得た。融点 262-265℃。IR^{KBr}, cm⁻¹: 3140 (NH), 1700 (COOH), 1640 (CONH), 1610 (C=C)。NMR (CF₃COOD) δ: 1.94 (2H, m, -OCH₂CH₂CH₂-), 2.38 (2H, t, J=6Hz, -CH₂COOH), 3.96 (2H, t, J=6Hz, -OCH₂CH₂-), 6.43 (1H, d, J=9Hz, 芳香環の 3 位水素), 6.97-7.30 (3H, m, 芳香環の 5, 7, 8 位水素), 7.76 (1H, d, J=9Hz, 芳香環の 4 位水素), 11.45-12.05 (1H, br s, -NH-)。

37 a-i は 34 d と同様の方法で得た。

38 a-o および 39 a-c の合成

N-Cyclohexyl-N-methyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-6-quinolyloxy)butyramide (38g)

CHCl₃ 60ml に 34 d 2.47 g と DBU 1.7g を溶解した液に、氷冷攪拌下 isobutylchloroformate 1.42ml を滴下する。反応混液を室温で 1 時間攪拌する。次いで室温攪拌下、N-methylcyclohexylamine を滴下した後、室温で 3 時間攪拌する。反応液を 0.5N 水酸化ナトリウム、希塩酸および水で洗浄した後、Na₂SO₄ で乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣を MeOH-水から再結晶して無色針状品の 38 g を 2.56 g (75%) 得た。融点 186-188℃。IR^{KBr}, cm⁻¹: 3170 (NH), 1660, 1630 (CON)。NMR (CDCl₃) δ: 0.77-1.96 (10H, m, methylene protons of cyclohexyl環), 1.96-2.73 (4H, m, -OCH₂CH₂CH₂-), 2.81 (3H, s, NCH₃), 3.23-3.73 (0.5H, br, methine proton of cyclohexyl環), 4.02 (2H, t, J=6Hz, -OCH₂CH₂-), 4.17-4.67 (0.5H, br, methine proton of cyclohexyl環), 6.61 (1H, d, J=9Hz, 芳香環の 3 位水素), 6.78-7.47 (3H, m, 芳香環の 5, 7, 8 位水素), 7.64 (1H, d, J=9Hz, 芳香環の 4 位水素), 12.76 (1H, br s, -NH-)。

38 a-f, 38 h-o と 39 a-c は 38 g と同様の方法で得た。

40 a, b の合成

N-Cyclohexyl-N-methyl-4-(1,2-dihydro-1-methyl-2-oxo-6-quinolyloxy)butyramide

(40a)

DMF 200ml に 38 g 3.4 g を溶解した液を NaH (50%油性) 0.5 g で室温処理し、この反応混液を H₂ の発生が止むまで攪拌する。その後、CH₃I 0.75ml を室温で滴下したのち、1 時間攪拌する。溶媒留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶

(溶出液 CHCl_3 - MeOH =50:1)で精製する。Benzene-ligroinから再結晶して無色針状晶の40aを3.2g (90%) 得た。融点 118.5-119.5℃。IR^{KBr}, cm^{-1} : 1665, 1635 ($\text{C}=\text{O}$), 1600 ($\text{C}=\text{C}$)。NMR (CDCl_3) δ : 0.80-1.97(10H, m, methylene protons of cyclohexyl環), 1.97-2.73(4H, m, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 2.81(3H, s, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONCH}_3$), 3.63(3H, s, $-\text{CN}^1\text{CH}_3$), 3.30-4.63 (1H, m, methine proton of cyclohexyl環), 4.03 (2H, t, $J=6\text{Hz}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2$), 6.59 (1H, d, $J=9\text{Hz}$, 芳香環の3位水素)。6.86-7.33 (3H, m, 芳香環の5, 7, 8 位水素), 7.48 (1H, d, $J=9\text{Hz}$, 芳香環の4位水素)

化合物40bは40aと同様の方法で得た。

N-(2-Acetoxyethyl)-N-cyclohexyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-6-quinolyloxy)butyramide (41)

Dry pyridine 10mlに38a 1.5gを溶解した液に室温攪拌下, 無水酢酸 0.75mlを滴下した後反応混液を一夜攪拌する。反応混液に CHCl_3 を加え CHCl_3 抽出液を飽和 NaHCO_3 水溶液, 飽和 KH_2SO_4 水溶液および水で洗浄後, Na_2SO_4 で乾燥する。溶媒を減圧留去後, 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液, CHCl_3 - MeOH =30:1)で精製する。 CHCl_3 -iso Pr_2O から再結晶して無色針状晶の41を1.28g (77 %) 得た。融点 137-139℃。IR^{KBr}, cm^{-1} : 3150(NH), 1740 ($\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$), 1650, 1640 (CO), 1620($\text{C}=\text{C}$)。NMR (CDCl_3) δ : 0.76-1.95(10H, m, methylene protons of cyclohexyl環), 2.03(3H, d, $J=3\text{Hz}$, $-\text{COCH}_3$), 2.16(2H, m, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 2.57(2H, t, $J=6\text{Hz}$, $-\text{CH}_2\text{CO}-$), 3.45(2H, t, $J=7\text{Hz}$, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 3.33-4.40(1H, m, methine proton of cyclohexyl環), 3.95-4.30 (4H, m, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 6.68(1H, d, $J=9\text{Hz}$, 芳香環の3位水素), 6.90-7.50 (3H, m, 芳香環の5, 7, 8 位水素), 7.71 (1H, d, $J=9\text{Hz}$, 芳香環の4位水素), 12.97 (1H, br s, $-\text{NH}-$)。

第二章 第二節 第一項の実験

43a-p の合成

5-(4-Chlorobutyl)-1-cyclohexyltetrazole (43c)

5-Chloro-N-cyclohexylvaleramide 1.75g の benzene 溶液 15ml に、氷冷下 PCl_5 1.9g を少しずつ加えた。反応混液を室温にて1時間攪拌し、これに HN_3 の benzene 溶液 (1.4M) 11ml を滴下した。反応液を終夜攪拌後、2時間加熱還流した。溶媒を減圧下留去し、残渣を氷水に注ぎ、 CHCl_3 で抽出した。抽出液を水、希 NaHCO_3 水溶液、水の順

に十分洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥した。 CHCl_3 を留去後、残渣を iso-PrOH-水の混液から再結晶して 無色針状晶の 43c を 1.7g (87%) 得た。融点 48-49℃。NMR (CDCl_3) δ : 1.10-2.17 (14H, m, methylene protons of cyclohexyl環, $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.92(2H, t, $J=6\text{Hz}$, $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.60(2H, t, $J=6\text{Hz}$, ClCH_2CH_2), 4.23 (1H, m, methine proton of cyclohexyl環)。Mass m/z : 207 ($\text{M}^+ - \text{Cl}$), 125 [$\text{M}^+ - (\text{Cl} - \text{cyclohexane})$], 55 ($=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, 基準ピーク)。

化合物 43a, b と 43d-p は 43c で記載した同様の方法で得られた。

44a-m と 46a-m の合成

6-[4-(1-Cyclohexyl-5-tetrazolyl)butoxy]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (46b)

6-Hydroxy-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoline 3.2g と KOH 1.4g の iso-PrOH 溶液 20ml に 43c 5.7g の iso-PrOH 溶液 15ml を加熱還流下に少量ずつ滴下した。4 時間加熱還流攪拌し、反応液を減圧下に濃縮乾固した。残渣を CHCl_3 で抽出し、抽出液を IN NaOH 水溶液、希塩酸および水で十分洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥した。 CHCl_3 を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液, $\text{CHCl}_3\text{-MeOH}=30:1$) で精製し、MeOH-水の混液から再結晶して無色針状晶の 46b を 6.0g (74%) 得た。融点 158-159℃。IR $_{\text{max}}^{\text{KBr}}$, cm^{-1} : 3200(NH), 1670(CONH)。NMR (CDCl_3) δ : 1.10-2.40 (14H, m, methylene protons of cyclohexyl環, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.43-3.10 (4H, m, $-\text{NHCOCH}_2\text{CH}_2$), 2.93 (2H, t, $J=6\text{Hz}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.96 (2H, t, $J=6\text{Hz}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2$), 4.15 (1H, m, methine proton of cyclohexyl環), 6.53-6.90 (3H, m, 芳香環上水素), 9.57 (1H, br s, $-\text{NH}-$)。Mass m/z : 369 (M^+), 125 (側鎖より cyclohexyl 環の脱離したフラグメントイオン, 基準ピーク)。

化合物 44a-m, 46a および 46c-m は 46b で記載した方法と同様の方法で得られた。

45a,b および 47a-d の合成

1-Benzyl-6-[3-(1-cyclohexyl-5-tetrazolyl)propoxy]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (47c)

NaH 0.5g の DMF 懸濁液 15ml に 46a 3g を加えて、50-60℃で溶解させた。反応液を、室温にて 1 時間攪拌後、benzyl chloride 1.2g を室温にて攪拌下に少量ずつ滴下した。室温にて 3 時間攪拌後、反応液を氷水に注ぎ、 CHCl_3 で抽出した。抽出液を水洗し、 MgSO_4 で乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、残渣を Et_2O 中で結晶化させた。結晶を再び MeOH に溶解させ、活性炭で脱色した。MeOH から再結晶して無色針状晶

の $\underline{47c}$ を 2.3g (61.2%) 得た。融点 140.5-141.5℃。IR_{max}^{KBr}, cm⁻¹: 1670 (CONH)。NMR (CDCl₃) δ : 1.07-2.10 (10H, m, methylene protons of chclohexyl環), 2.26 (2H, m, -OCH₂CH₂CH₂-), 2.55-3.09(6H, m, -NHCOCH₂CH₂-, -OCH₂CH₂CH₂-), 3.91 (2H, t, J=6Hz, -OCH₂CH₂CH₂-), 3.73-4.27 (1H, m, methine proton of cyclohexyl環), 5.06 (2H, s, -N-CH₂-Ph), 6.40-6.77 (3H, m, 芳香環上水素), 6.90-7.37 (6H, m, 芳香環上水素)。

化合物 $\underline{45a,b}$ および $\underline{47a,b,d}$ は $\underline{47c}$ で記載した方法と同様の方法で得られた。

6-[3-(5-Tetrazolyl)propoxy]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (48)

$\underline{46e}$ 1.5g と 10% Pd-C 0.3g の MeOH 混合液 200ml を 2 気圧 (初気圧) の水素雰囲気下、60-70℃ にて 5 時間攪拌し、室温まで冷却した。解媒を濾去し、母液を減圧下濃縮乾固した。残渣を MeOH から再結晶して無色プリズム晶の $\underline{48}$ を 0.85g (80%) 得た。融点 242-244℃。IR_{max}^{KBr}, cm⁻¹: 3200 (NH), 1650 (CONH)。NMR (DMSO-d₆) δ : 1.97-3.23 (8H, m, -OCH₂CH₂CH₂-, -NHCOCH₂CH₂-), 3.99(2H, t, J=6Hz, -OCH₂CH₂-), 6.53-6.90 (3H, m, 芳香環上水素), 9.89 (1H, br s, NH)。

第三章 第一節の実験

実験動物および薬物の投与

SD 系雄性ラット (体重 約 180-200g) に、代謝物の定量には ^{14}C - $\underline{38g}$ の水性懸濁液を 3 mg/kg の用量で経口投与し、代謝物の検索には $\underline{38g}$ を 2000ppm の割合で混餌し与えた。

代謝物の分離

尿および 70%MeOH で均質化した糞を Glass wool で濾過後、Amberlite XAD-2 (400ml) カラムに通じた。カラムを 600ml の水で洗浄後、50% EtOH で溶出する。溶出液を減圧下 35℃ 以下で濃縮した後、残渣を少量の 70% EtOH に溶解する。Sephadex LH-20 カラムを用いて 70%EtOH で分画し、濃縮後、以下のような方法で精製する。

Fr 1 は、少量の水に溶解し、QAE Sephadex A-25 (acetate form) に apply し、0.1N 塩酸で溶出する。溶出液は、28% NH₄OH で中和後、Amberlite XAD-2 カラムを

用いて脱塩した後、TLC（展開溶媒：n-BuOH-AcOH-H₂O=4：1：1）で分離し、0.1M リン酸緩衝液（pH 7.4）で抽出する。

Fr 2はDowex 50 カラム(NH₄⁺ form)続いてDowex 1 カラム(acetate form)により精製する。精製試料は、CHCl₃-MeOH (2：1)に溶解した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより再分画する。それぞれの分画 (Fr A,B,C) は HPLC (Column：Lichrosorb RP 18, 移動相：35-50% MeOH Gradient) により精製する。

Fr 3はDowex 50 (NH₄⁺ form) に吸着後、70% EtOH で溶出した後、Dowex 1 (actate form) を用いて、70% EtOH と 0.01M 酢酸-EtOH (30:70) で溶出して精製する。

薄層クロマトグラフィー(TLC)

代謝物の単離精製および定量は、TLCで行った（単離精製：Merck Kieselgel 60, Art No. 5745, 定量：Merck Kieselgel 60 F₂₅₄ Art No. 5715）。

展開溶媒：1st CHCl₃-iso-PrOH-28%NH₄OH (35：10：1)

2nd AcOEt-n-BuOH-H₂O (10：4：1：1)

検出は、UVランプ（254および365 nm）を用いるとともに、工業用 X線フィルム（サクラ Type N）によるオートラジオグラムを作成した。

放射能濃度の測定

放射能の測定には、尿の場合 希釈尿 20 μlに、また糞の場合 70% MeOHで均質化し 100mlとした後、その上清 50 μlにトルエン系シンチレータ (PPO 4g, POPOP 0.1g, Triton-X 500ml, Toluene 1l) 5 mlを加え、それぞれ液体シンチレーションカウンターにより測定した。補正は外部標準線源法により行った。

代謝物の定量は、希釈尿および70% MeOH均質化糞試料上清を、それぞれ二次元展開 TLCにより分離した放射能を有するスポットをかき取りDMSO 0.5mlを加え、しばらく放置した後、ジオキサン系シンチレータ (PPO 7g, POPOP 0.3g, Naphthalene 100g, Dioxane 900ml) 5 mlを加えて、放射能を測定した。

極性代謝物の酵素処理

分離された極性代謝物の分画100 μlを1 mlの0.2M酢酸緩衝液(pH 5.0)に溶解し、β-glucuronidaseを加えて 37 °C で3時間インキュベートした後、EtOHで酵素反応を止め、前述の方法により測定した。

第三章 第二節 第一項の実験

実験動物および薬物の投与

SD系雄性および雌性ラット（体重 約200-250g）に ^{14}C -46b を 10mg/kgあるいは 46b を 30mg/kgの用量で、また、雄性ビーグル犬（体重 約10kg）に ^{14}C -46b および 46b を 3mg/kgの用量で、5% EtOH に懸濁し経口投与した。

高速液体クロマトグラフィー(HPLC)

試料の精製のために用いた HPLC は Column に μ Bondapak C_{18} (8.0mmi.d. x 25cm), 移動相に 25-50% CH_3CN のgradientを用いた後、さらに μ Porasil (7.8mmi.d. x 30cm), 移動相に $\text{CHCl}_3 \cdot \text{MeOH}$ 混液 (97:3) あるいは 1-5% $\text{MeOH} \cdot \text{CHCl}_3$ のgradientを用いて行った。

定量のために用いた HPLC は Column に μ Bondapak C_{18} (3.9mmi.d. x 30cm), 移動相に 42% CH_3CN を用いて、ラジオアナライザーを接続して分析を行った。抱合体の測定には、移動相に 0-20% CH_3CN を、非抱合体の測定には 25-50% または 30-60% CH_3CN のgradientを用いた。

尿中代謝物の測定

尿試料を CHCl_3 で抽出し、 CHCl_3 層と水層に分離した。 CHCl_3 層（非抱合体分画）は空気気流下濃縮後残渣を少量の MeOH に溶解し、代謝物を HPLC で分離した。代謝物濃度は、各代謝物の放射能を測定することにより決定した。水層（抱合体分画）は、塩酸加水分解または酵素処理を行った。

加水分解

水層に濃塩酸を 1M の濃度になるように加え、100℃, 3時間加水分解した。反応液を AcOEt で抽出し、 AcOEt 層は空気気流下で蒸発乾固した。残渣を少量の MeOH に溶解し、代謝物を HPLC で分離した。

酵素処理

ラットの場合、水層成分を HPLC で分画し、放射能を有する画分を濃縮し、抱合体画分とした。イヌの場合、水層成分をそのまま濃縮し抱合体画分とした。それぞれの抱合体画分は、水 0.75ml に溶解し、0.2M 酢酸緩衝液 (pH 5.0) 0.75ml および β -glucuronidase (Bovine Liver) 900-2000FU あるいは sulfatase (abalone entails) 10-20unit を加えた後、37℃ で 22 時間インキュベートした。反応液を 4 倍量の

AcOEt で抽出し、AcOEt 層は空気気流下で蒸発乾固し、残渣を少量の MeOH に溶解後代謝物を HPLC で分離した。

糞中代謝物の測定

糞試料を 10 倍量の MeOH で 3 回抽出し、不溶物を遠心分離後、上清を濃縮した。残渣を $\text{CHCl}_3\text{-H}_2\text{O}$ (3 : 1) で抽出後、有機層と水層に分離した。水層はさらに 3 倍量の AcOEt で 3 回抽出した。 CHCl_3 層は、濃縮後、残渣を少量の CHCl_3 に溶解し、Sep-pak silica カラムに apply した。代謝物は $\text{CHCl}_3 \cdot \text{MeOH}$ 混液 (95 : 5) , 次いで MeOH で溶出した。溶出液を減圧濃縮後、残渣を少量の MeOH に溶解し、代謝物を HPLC で分離した。AcOEt 層についても、同様にして分離測定した。

放射能濃度の測定は、第三章 第一節の実験に準じて行った。

第三章 第二章 第二項の実験

52a-f の合成

N-(trans-4-Benzylloxycyclohexyl)acetamide (52b)

60% NaH 0.32g (8.0 mmol)と DMSO 13ml より調製した dimethyl sodium 溶液に室温アルゴン雰囲気下、51b 1.2g (7.6mmol) を添加した。1.5 時間後、benzyl chloride 0.95ml (0.76mmol) を加えた。さらに 1 時間攪拌した後、淡褐色の溶液を氷水に注いだ。析出晶を濾取し水洗後、AcOEt-iso Pr_2O の混液から再結晶して、無色板状晶の 52b を 1.4g (74%) 得た。融点 147-147.5℃。 $\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$: 3320, 2945, 2860, 1640, 1558。NMR δ : 0.88-1.65 (4H, m), 1.90 (3H, s), 1.80-2.21 (4H, m), 3.30 (1H, m), 3.73 (1H, m), 4.51 (2H, s), 5.97 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.28 (5H, s)。

化合物 52a と 52c-f は 52b と同様の方法で得た。

53a-f の合成

trans-O-Benzyl-4-aminocyclohexanol (53b)

52b 1.4g (5.7 mmol), 85% KOH 2.4g (43 mmol), 2-methoxyethanol 14ml および水 1.5ml の混合液を 20 時間加熱還流した。溶媒を留去後、残渣に CH_2Cl_2 と水を加えた。

CH_2Cl_2 層を水洗し、 Na_2SO_4 で乾燥後、溶媒を留去した。褐色の残渣を真空下蒸留して、無色液体の 53b を 0.96g (83%) 得た。沸点 140-142℃ (3mmHg)。NMR δ :

0.70-2.15 (10H, m), 2.59 (1H, m), 3.24 (1H, m), 4.42 (2H, s), 7.21 (5H, s)。 Mass m/z : 205 (M^+ , 2%), 188 (2), 149 (9), 114 (7), 91 (100), 56 (75)。

化合物 53a と 53c-f は 53b と同様の方法で得た。

54a-f の合成

N-(trans-4-Benzylloxycyclohexyl)-5-chlorovaleramide (54b)

53b 5.0g (24 mmol), K_2CO_3 4.14g (30 mmol), THF 50ml および水 30ml の混合液に氷冷攪拌下, 5-chlorovaleryl chloride 3.72g (24 mmol) を少量づつ滴下した後, 反応液を室温にて 0.5 時間攪拌した。THF を留去後, 残渣を CH_2Cl_2 で抽出した。抽出液を水と 1N 塩酸で洗浄後, Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒を真空下で濃縮し, 得られた固体を $CHCl_3$ と石油エーテルの混液から再結晶して, 無色針状晶の 54b を 6.4g (80%) 得た。

融点 108-109.5℃。 IR_{max}^{KBr}, cm^{-1} : 3325, 2940, 2860, 1630, 1550。 NMR δ : 0.94-2.24 (14H, m), 3.32 (1H, m), 3.55 (2H, t, $J=6.5Hz$), 3.78 (1H, m), 4.54 (2H, s), 5.24 (1H, d, $J=7.5Hz$), 7.33 (5H, s)。

化合物 54a と 54c-f は 54b と同様の方法で得た。

55a-f の合成

l-(trans-4-Benzylloxycyclohexyl)-5-(4-chlorobutyl)-lH-tetrazole (55b)

PCl_5 4.2g (20 mmol) を 53b 6.3g (19 mmol) の benzene 溶液 60ml に外部氷冷により液温を 30℃ 以下に保ちつつ, 3 分割して加え, 得られた透明な反応液を 30℃ にて 1 時間攪拌した後, 1.6M の HN_3 の benzene 溶液 25ml (40 mmol) を加え, 反応液を一夜放置した。溶媒を留去後, 残渣を $CHCl_3$ で抽出した。抽出液を水で十分洗浄後, Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒を真空下で濃縮し, 残渣を iso-PrOH から再結晶して, 無色針状晶の 55b を 6.3g (94%) 得た。融点 102.5-103.5℃。 IR_{max}^{KBr}, cm^{-1} : 2945, 2870, 1515, 1500。 NMR δ : 1.20-2.50 (12H, m), 2.86 (2H, t, $J=6.5Hz$), 3.50 (1H, m), 3.56 (2H, t, $J=5.5Hz$), 4.18 (1H, m), 4.56 (2H, s), 7.31 (5H, s)。

化合物 55a と 55c-f は 55b と同様の方法で得た。

56a-f の合成

6- {4-[1-(trans-4-Benzoyloxycyclohexyl)-1H-5-tetrazolyl]butoxy} -2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (56b)

6-Hydroxy-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoline 3.3g (20 mmol), 55b 7.5g (22 mmol) および 85% KOH 1.6g (24 mmol) の iso-PrOH 溶液 100ml を攪拌下、加熱還流を 18 時間行った後、室温まで冷却した。黄色固体を濾取し CHCl_3 に溶解させた。 CHCl_3 溶液を NaOH 水溶液と水で洗浄後、 Na_2SO_4 で乾燥し、真空下で濃縮した。淡褐色の残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液、 CHCl_3 -MeOH=50:1）で精製して、白色固体の 55b を 7.0g (73%) 得た。これを CHCl_3 と Et_2O の混液から再結晶して、無色針状晶を得た。融点 146.5-148℃。IR $_{\text{max}}^{\text{KBr}}$, cm^{-1} : 3201, 3068, 2955, 2875, 1668, 1506。NMR δ : 1.30-2.38 (12H, m), 2.59 (2H, br t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.93 (4H, br t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.53 (1H, m), 3.98 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 4.17 (1H, m), 4.59 (2H, s), 6.66-6.76 (3H, m), 7.35 (5H, s), 9.08 (1H, s)。

化合物 56a と 56c-f は 56b と同様の方法で得た。

49a-f の合成

6- {4-[1-(trans-4-Hydroxycyclohexyl)-1H-5-tetrazolyl]butoxy} -2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (49b)

56b 0.8g の MeOH-AcOH 混液 (1:1) 80ml を 10% Pd-C 0.4g の存在下、60-70℃ で水素圧 1.5-2.0 気圧で 8 時間水素添加した。触媒を濾去後、母液を真空下で濃縮し、短いシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液、 CHCl_3 -MeOH=15:1）で精製し白色固体を得た。これを EtOH と水の混液から再結晶して、無色針状晶の 49b を 0.6g (93%) 得た。融点 202.5-204℃。IR $_{\text{max}}^{\text{KBr}}$, cm^{-1} : 3400, 3208, 3060, 2952, 2875, 1660, 1508。NMR δ : 1.75-2.26 (10H, m), 2.60 (2H, br t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.92 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.93 (2H, br t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.83 (1H, tt, $J=10.5, 4.5\text{Hz}$), 3.98 (2H, t, $J=6\text{Hz}$), 4.14 (1H, tt, $J=10.5, 4.5\text{Hz}$), 6.62 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 6.69 (1H, dd, $J=8.5, 2.5\text{Hz}$), 6.72 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 7.32 (1H, s)。Mass m/z : 385 (M^+ , 1%), 244 (1), 223 (16), 207 (3), 163 (7), 134 (7), 125 (100)。

化合物 49a と 49c-f は 49b と同様の方法で得た。

5-Hydroxy-2-nitrobenzaldehyde ethylene acetal (58)

57 10g (60 mmol), triethylorthoformate 11g (74 mmol), ethylene glycol 50ml および

p-toluenesulfonic acid 1gの混合液を攪拌下1時間加熱還流した。反応液をCHCl₃で抽出し、抽出液を食塩水で洗浄した。溶媒を濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液，CHCl₃-MeOH= 100 : 1）で精製し黄色液体の 58 を8.3g (66%) 得た。NMR δ : 3.95 (4H, s), 6.52 (1H, s), 6.78 (1H, dd, J=9, 3Hz), 7.16 (1H, d, J=3Hz), 7.92 (1H, d, J=9Hz)。Mass m/z : 210 (M^+ , 1.4%), 194, (35), 164 (100), 120 (57), 107 (56), 73, (64)。

5-[4-(1-Cyclohexyl-1H-5-tetrazolyl)butoxy]-2-nitrobenzaldehyde ethylene acetal (59)

5-(4-Chlorobutyl)-1-cyclohexyltetrazole 2.5g (10 mmol)の DMF溶液 30mlを 58 2.1g (10 mmol)とK₂CO₃ 1.5g (11 mmol)の DMF溶液 20mlに攪拌下120℃で滴下した。6時間後、溶媒を真空下で留去した後、残渣をCHCl₃で抽出し、抽出液を食塩水で洗浄した。溶媒を真空下で留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液，CHCl₃）で精製し黄色液体の 59 を 3.6g (87%) 得た。NMR δ : 1.10-2.20 (14H, m), 2.94 (2H, t, J=7Hz), 4.06 (4H, s), 4.10 (1H, m), 4.13 (2H, t, J=6Hz), 6.65 (1H, s), 6.90 (1H, dd, J=9, 3Hz), 7.28 (1H, d, J=3Hz), 8.02 (1H, d, J=3Hz)。Mass m/z : 417 (M^+ , 3%), 297 (9), 207 (10), 178(13), 125 (100)。

5-[4-(1-Cyclohexyl-1H-5-tetrazolyl)butoxy]-2-nitrobenzaldehyde (60)

59 9.0g のTHF溶液 70mlに 2 N塩酸 20mlを加えて50℃で攪拌した。1時間後、反応液を真空下で濃縮した。残渣をCHCl₃で抽出し、抽出液をNaHCO₃水溶液で洗浄した後、溶媒を真空下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液，AcOEt-hexane = 1 : 1）で精製し黄色固体の 60 を6.9g (86%) 得た。これをAcOEtとhexaneの混液から再結晶して黄色針状晶を得た。融点 92-94℃。IR_{max}^{KBr}, cm⁻¹ : 2960, 1702, 1600。NMR δ : 1.10-2.20 (14H, m), 2.94 (2H, t, J=7Hz), 4.10 (1H, m), 4.18 (2H, t, J=6Hz), 7.14 (1H, dd, J=9, 3Hz), 7.30 (1H, d, J=3Hz), 8.16 (1H, d, J=9Hz), 10.50 (1H, s)。元素分析値 C₁₈H₂₃N₅O₄ としての計算値 : C, 57.90 ; H, 6.21 ; N, 18.76。実測値 : C, 57.56 ; H, 6.06 ; N, 18.76。

Ethyl 3- {5-[4-(1-cyclohexyl-1H-5-tetrazolyl)butoxy]-2-nitrophenyl} -3-hydroxypropionate (61)

1.4Mの n-BuLi のhexane溶液 8ml (11 mmol)を diisopropylamine 1.0g (10 mmol) のTHF溶液 20ml にアルゴン雰囲気下、氷冷により液温を20℃以下に保ちながら加え

た。0.5時間後、反応液を -60°C に冷却し、AcOEt 1.0ml (10 mmol)を同温度で加えた。これに 60 2.7g (7.2 mmol) の toluene溶液 10mlを加え、反応液が室温になるまで放置した。反応液を5%塩酸で酸性とした後、 CHCl_3 を加えた。 CHCl_3 溶液を食塩水と NaHCO_3 水で洗い、 K_2CO_3 で乾燥した後、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液、 $\text{CHCl}_3\text{-MeOH}=50:1$)で精製し黄色液体の 61 を3.0g (90%) 得た。 $\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$: 3420, 2960, 2880, 1742, 1621, 1615, 1598, 1588, 1522。 $\text{NMR } \delta$: 1.27 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.20-2.26 (14H, m), 2.56 (1H, dd, $J=16.0, 9.0\text{Hz}$), 2.92 (1H, dd, $J=16.0, 3.0\text{Hz}$), 2.93 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 4.12 (2H, br s), 4.15 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 4.22 (2H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 5.79 (1H, dd, $J=9.0, 3.0\text{Hz}$), 6.83 (1H, dd, $J=9.0, 3.0\text{Hz}$), 7.38 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 8.05 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$)。 $\text{Mass } m/z$: 461 (M^+ , 0.7%), 444 (20), 397 (2), 207 (17), 125 (100)。

6-[4-(1-Cyclohexyl-1H-5-tetrazolyl)butoxy]-4-hydroxy-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (50)

$\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 28gの水溶液 150mlに 61 3.0g の EtOH 溶液 50ml と28% NH_4OH 12mlの混合液を攪拌下室温にて加えた。50-60 $^{\circ}\text{C}$ で1.5時間攪拌後、反応液を CHCl_3 で抽出した。抽出液を食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥後、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液、 $\text{CHCl}_3\text{-MeOH} = 30:1$)で精製し、得られた固体を CHCl_3 と Et_2O の混液から再結晶して無色針状晶の 50 を1.2g (48%) 得た。融点 109.5-112 $^{\circ}\text{C}$ 。 $\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$: 3355, 3250, 2915, 2848, 1664, 1503。 $\text{NMR } \delta$: 1.18-2.10 (14H, m), 2.82 (1H, dd, $J=17.0, 5.0\text{Hz}$), 2.86 (1H, dd, $J=17.0, 5.0\text{Hz}$), 2.91 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 4.00 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 4.12 (1H, tt, $J=10.5, 4.5\text{Hz}$), 4.92 (1H, t, $J=5.0\text{Hz}$), 6.71 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 6.77 (1H, dd, $J=9.0, 3.0\text{Hz}$), 6.95 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 8.08 (1H, br s)。元素分析値 $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_3$ としての計算値 : C, 62.32 ; H, 7.06 ; N, 18.17。実測値 : C, 62.01 ; H, 7.32 ; N, 17.89。 $\text{Mass } m/z$: 367 ($\text{M}^+-18, 2\%$), 243 (1), 207 (24), 161 (10), 125 (100)。

References

- 1) 吉川春寿, 中尾喜久 編 (朝倉書店) : 血液の生化学 (基礎と臨床), 453~526 (1969) .
J. L. Gordon (Elsevier/North-Holland Biomedical Press) : Platelet in biology and pathology, (1977) .
P. Didisheim and V. Fuster : Seminars in Haematology, 15, 55 (1978) .
鹿取信 : ファルマシア, 17 (9) (1981) .
橋本豊三, 阿久津滋夫, 和田瑛一 : 総合臨床, 31, 105 (1982) .
日高弘義 編 (講談社サイエンティフィック) : 血小板の分子薬理 (基礎と臨床) (1983) .
山崎博男, 日高弘義, 池田康夫 : Medicina, 20 (10), 1727 (1983) .
田中健蔵 : 総合臨床, 34, 2251 (1985) .
- 2) 田中健蔵 編 (文光堂) : 血栓症の病理 血栓症 (1977) .
村上元孝 編 (日本メディカルセンター出版部) : 血栓症の病理 血栓症の基礎と臨床 (1977) .
- 3) J. B. Smith, C. Ingberman, J. J. Kocsis and M. J. Silver : J. Clin. Invest., 52, 965 (1973) .
P. N. Walsh : Blood, 43, 597 (1974) .
J. H. Joist, G. Dolezel, J. V. Lloid, R. L. Kinlough-Rathbone and J. F. Mustard : J. Lab. Clin. Med., 84, 474 (1974) .
A. L. Willis, F. M. Vane, D. C. Kuhn, C. G. Scott and M. Petrin : Prostaglandins, 8, 453 (1974) .
H. J. Weiss : N. Engl. J. Med., 293, 531 (1975) .
H. J. Weiss : ibid., 293, 580 (1975) .
J. F. Mustard : Trans. Am. Clin. Climatol. Assoc., 87, 104 (1976) .
H. R. Baumgartner, R. Muggli, T. B. Tschopp and V. T. Turitto : Thromb. Haemostasis, 35, 124 (1976) .
M. A. Packham and J. F. Mustard : Blood, 50, 555 (1977) .
柴田昭 : 最新医学特集, 416, 2156 (1980) .
森田久男 : 医学のあゆみ, 9, 497 (1980) .
- 4) E. Genton, M. Gent, J. Hirsh and L. A. Harker : N. Engl. J. Med., 293, 1174

(1975) .

E. Genton, M. Gent, J. Hirsh and L. A. Harker : *ibid.*, 293, 1236 (1975) .

E. Genton, M. Gent, J. Hirsh and L. A. Harker : *ibid.*, 293, 1296 (1975) .

G. de Gaetano, M. B. Donati and S. Garattini : *Thromb. Diath. Haemorrh.*, 34, 285 (1975) .

H. J. Weiss : *Am. Heart J.*, 92, 86 (1976) .

M. Verstraete : *Am. J. Med.*, 61, 897 (1976) .

医学大辞典 第16版 南山堂 (1978) .

安藤泰彦 : *Medicina*, 20 (10) , 1650 (1983) .

服部晃 : *Medicina*, 20 (10) , 1652 (1983) .

田中健蔵, 石井寛 : *Medicina*, 20 (10) , 1660 (1983) .

田中憲次郎 : *Medicina*, 20 (10) , 1706 (1983) .

松田保 : *総合臨床*, 34, 2251 (1985) .

5) R. R. Gorman : *Fed. Proc.*, 38, 83 (1979) .

6) J. R. Vane : *Nature*, 231, 232 (1971) .

J. B. Smith and A. L. Willis : *Nature*, 231, 235 (1971) .

C. J. Roth, N. Stanford and P. W. Majerus : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 72, 3073 (1975) .

L. H. Rome and W. E. M. Lands : *Fed. Proc.*, 34, 790 (1975) .

7) J. W. D. McDonald, M. Ali and G. R. Nagai : *Blood*, 46, 10 (1975) .

J. W. D. McDonald, M. Ali and W. H. Barnett : *Stroke*, 7, 11 (1976) .

M. Ali and J. W. D. McDonald : *J. Lab. Clin. Med.*, 89, 868 (1977) .

8) P. R. Emmons, M. J. G. Harrison and A. J. Honour : *Lancet*, 2, 603 (1965) .

M. B. Zucker and J. Peterson : *J. Lab. Clin. Med.*, 76, 66 (1970) .

M. P. Cucuianu, E. E. Nishizawa and J. F. Mustard : *J. Lab. Clin. Med.*, 77, 958 (1971) .

D. C. B. Mills and J. B. Smith : *Biochem. J.*, 121, 185 (1971) .

S. Moncada and R. Korb : *Lancet*, 1, 1286 (1978) .

S. Moncada and R. Korb : *Lancet*, 15, 1286 (1978) .

9) S. Ashida and Y. Abiko : *Thrombos. Haemostas.*, 40, 542 (1979) .

S. Ashida and Y. Abiko : *ibid.*, 41, 436 (1979) .

10) Y. Suzuki, et al. : *Prostagl. Leukotr. Med.*, 9, 685 (1982) .

- 11) K. Nakagawa, N. Murakami, S. Yoshizaki, M. Tominaga, H. Mori, Y. Yabuuchi and S. Shintani : J. Med. Chem., 17, 529 (1974) .
- 12) S. Yoshizaki, K. Tanimura, S. Tamada, Y. Yabuuchi and K. Nakagawa : J. Med. Chem., 19, 1138 (1976) .
- 13) F. Mayer, L. van Zutphan and H. Philips : Chem. Ber., 60, 858 (1927) .
J. D. London and J. Ogg : J. Chem. Soc., 1955, 739.
N. Shigematsu : Chem. Pharm. Bull., 9, 970 (1961) .
Y. Tamura, M. Terashima, Y. Higuchi and K. Ozaki : Chem. Ind. (London) , 1970, 1935.
- 14) T. Yoshimoto, S. Yamamoto and O. Hayaishi : Prostaglandins, 16, 529 (1978) .
- 15) G. V. R. Born : J. Physiol. (London) , 162, 67 (1962) .
- 16) N. N. Bulter, in Advances in Heterocyclic Chemistry, Vol. 21, A. R. Katritzky and A. J. Boulton, Eds., Academic Press, New York, 1977, p323.
A. Nohara, H. Kuriki, T. Saijo, H. Sugihara M. Kanno and Y. Sanno : J. Med. Chem., 20, 141 (1977) .
Y. Maki and Y. Sanno : *ibid.*, 22, 290 (1979) .
E. H. Erickson, C. F. Hainline and L. S. Lenon : *ibid.* 22, 816 (1979) .
- 17) K. Kawamura, K. Watanabe and Y. Kimura : Arzneim.—Forsch./Drug Res., 35 (7a) , 1149 (1985) .
K. Kawamura, S. Fujita, T. Tani and Y. Kimura : Arzneim.—Forsch./Drug Res., 35 (7a) , 1154 (1985) .
- 18) M. Taniguchi and Y. Satomura : Agric. Biol. Chem., 34, 506 (1970) .
- 19) J. W. E. Glattfield and E. Rietz : J. Am. Chem. Soc., 62, 974 (1940) .
- 20) C. L. Markert and R. L. Hunter : J. Histochem. Cytochem., 7, 42 (1959) .
J. Paul and P. Fottrell : Biochem. J., 78, 418 (1961) .
- 21) R. R. Holmes, J. Conrady, J. Guthrie and R. Mckay : J. Am. Chem. Soc., 76, 2400 (1954) .
E. Ziegler and K. Gelfert : Monatsh. Chem., 90, 822 (1959) .
B. Eistert and H. Salzer : Chem. Ber., 96, 1234 (1963) .
G. R. Pettit, W. C. Fleming and K. D. Paull : J. Org. Chem., 33, 1089 (1968) .
W. C. Fleming and G. R. Pettit : J. Org. Chem., 36, 3490 (1971) .
- 22) C. G. Derick and R. W. Hess : J. Am. Chem. Soc., 40, 537 (1918) .

- R. Merchand, J. N. Wickert and C. S. Marvel : J. Am. Chem. Soc., 49, 1828 (1927) .
- G. Barger, R. Robinson and L. H. Smith : J. Chem. Soc., 1937, 718.
- 23) S. Kushner, R. I. Cassel, J. Morton II and J. H. Williams : J. Org. Chem., 16, 1283 (1951) .
- A. H. Schlesinger and E. J. Prill : J. Am. Chem. Soc., 78, 6123 (1956) .
- J. Falbe, R. Paatz and F. Korte : Chem. Ber., 97, 2544 (1964) .
- H. Wamhoff and F. Korte : Chem. Ber., 100, 2122 (1967) .
- 24) E. K. Harvill, R. M. Herbst, E. C. Schreiner and C. W. Roberts : J. Org. Chem., 15, 662 (1950) .
- E. K. Harvill, R. M. Herbst and E. C. Schreiner : J. Org. Chem., 17, 1597 (1952) .
- 25) E. Frankus, E. Friedrichs, S. M. Kim and G. Osteloh : Arzneim. Forsch., 28, 114 (1978) .
- P. M. Gros, H. J. Davi, L. F. Chasseaud and D. R. Hawkins : Arzneim. Forsch., 24, 1385 (1974) .
- S. H. Grover and J. B. Stothers : Can. J. Chem., 52, 870 (1974) .
- J. D. Roberts, F. J. Weigert, J. I. Kroschwitz and H. J. Reich : J. Am. Chem. Soc., 92, 1338 (1970) .
- 26) M. Hartmann, H. Ensslin and L. Panizzon : US Patent 2152960 (1939) .
- R. R. Burford, F. R. Hewgill and P. R. Jefferies : J. Chem. Soc., 1957, 2937.
- J. H. Billman and A. Buehler : J. Am. Chem. Soc., 75, 1345 (1953) .
- 27) J. C. Jacquinot and P. Sinay : J. Org. Chem., 42, 720 (1977) .
- 28) A. Einhorn : Chem. Ber., 17, 2011 (1884) .
- 29) W. S. Wadsworth, Jr. and W. D. Emmons, "Organic Synthesis" Coll. vol. V, ed. by H. E. Baumgarten, John Wiley and Sons, Inc., New York, London, Sydney, Toronto, 1973, p545.

