OUKA
Osaka University Knowledge Archive

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	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

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)butyramide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)butyramide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，骨髄巨核球原形質より産生され血液中に存在する２－４μｍ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１㎣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]。

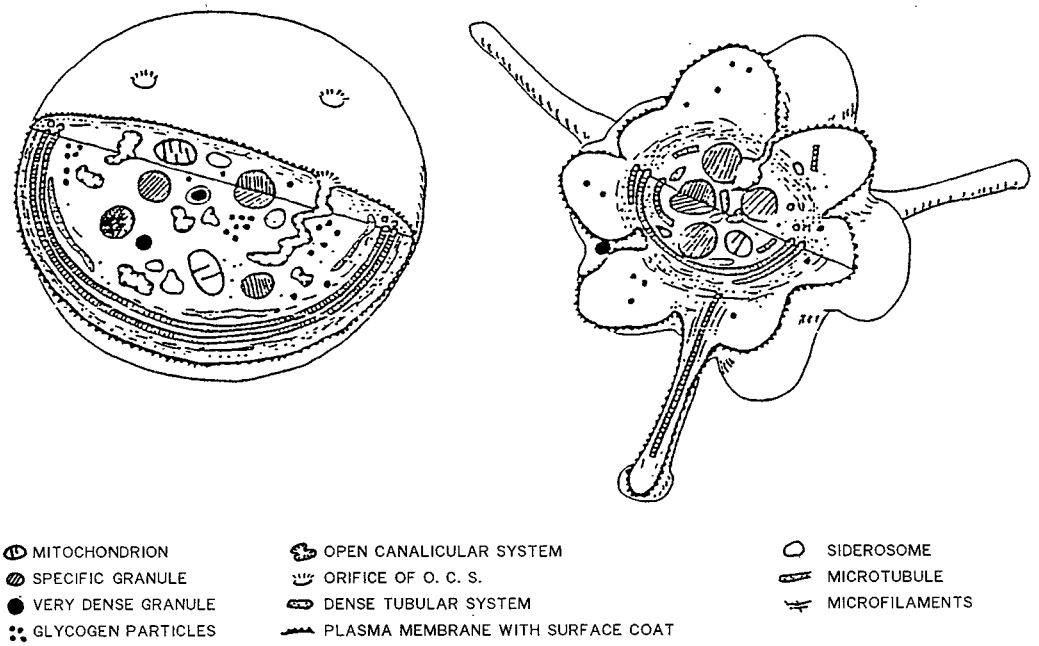


図1　血小板の模式図

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 A_2 が活性化されて血小板膜の燐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，マイクロゾームに含まれるcyclooxygenaseによりPG endoperoxidesに変換され，さらにthromboxane合成酵素によってthromboxane A_2 (TX A_2) に変換される。TX A_2 は Ca^{2+} を遊離し，この Ca^{2+} 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，薬理学的には

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。

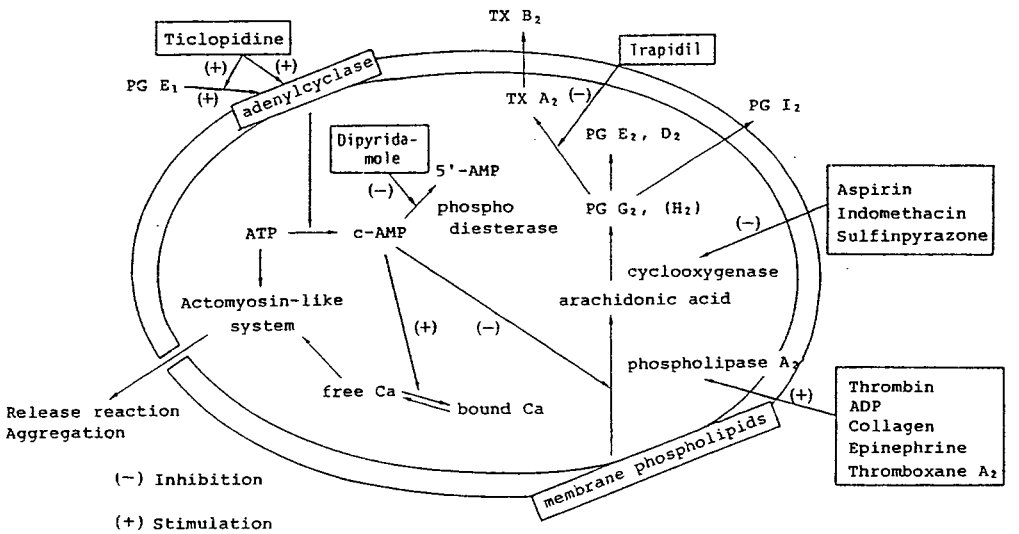


図2　血小板凝集抑制薬とその作用部位

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 A_2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 I_2の生成が抑制される。

臨床投与量は，約300mg／日である[6]。

スルフィンピラゾンは，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]。

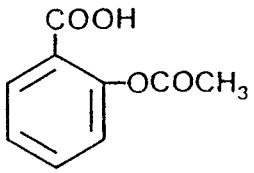
チクロピジンは血小板凝集抑制薬として開発された薬剤で，アスピリンやジピリダモールと異なり，血小板のadenylate cyclaseを活性化しATPからc-AMPへの変換を促進させる結果，血小板内のc-AMP量が増加し，血小板凝集を抑制する。またPG E_1によるadenylate cyclaseの活性化を促進させることによっても血小板内c-AMP量を増加させると言われている。しかし，チクロピジンは一次凝集が強いためにコントロールが必要とされる。

臨床投与量は，300－600mg／日が使用される[9]。

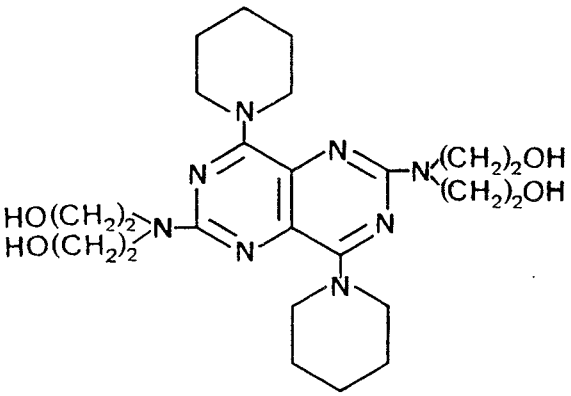
ジピリダモールと同様に冠拡張剤であるトラピジルの血小板凝集抑制作用機序としては，TX A_2の生成阻害，TX A_2活性に対する拮抗作用，血管内皮におけるPG I_2の生成促進などが報告されている。

通常，300mg／日が使用される[10]。

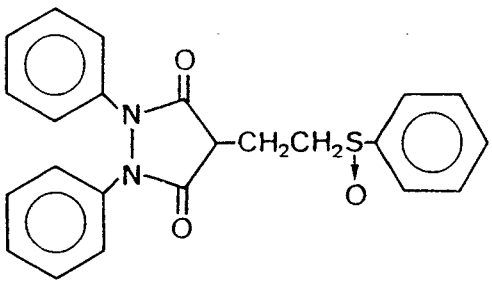
以上のように，脳血管障害や虚血性心疾患の予防や治療において血小板凝集抑制作用を主作用とした薬剤の開発が多方面から進められており，特に予防的見地から臨床的にはあまり強力でない phosphodiesterase の阻害剤や adenylate cyclase 活性の促進剤等が評価されている。



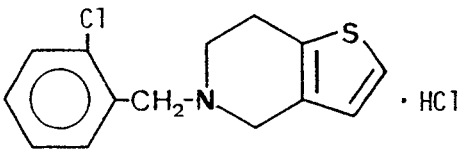
Aspirin



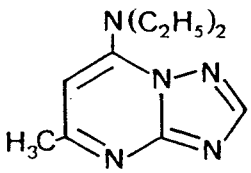
Dipyridamole



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

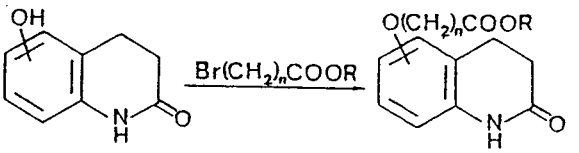
第二節に述べた考察をもとに，著者は 2-oxoquinoline 骨格を有する一連の誘導体合成を行った。

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-oxoquinoline[13] 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)



1 a-d

	position
a:	5
b:	6
c:	7
d:	8

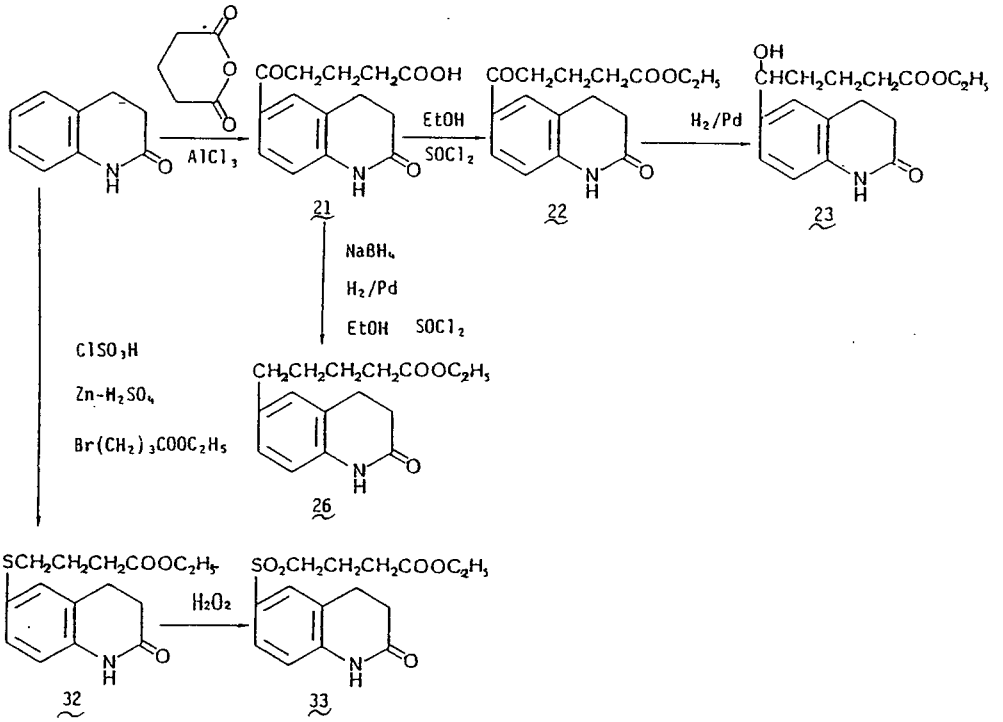
2 a-f

	position	n	R
a:	5	3	CH_2CH_3
b:	6	1	CH_2CH_3
c:	6	3	CH_3
d:	6	3	CH_2CH_3
e:	7	3	CH_2CH_3
f:	8	3	CH_2CH_3

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。

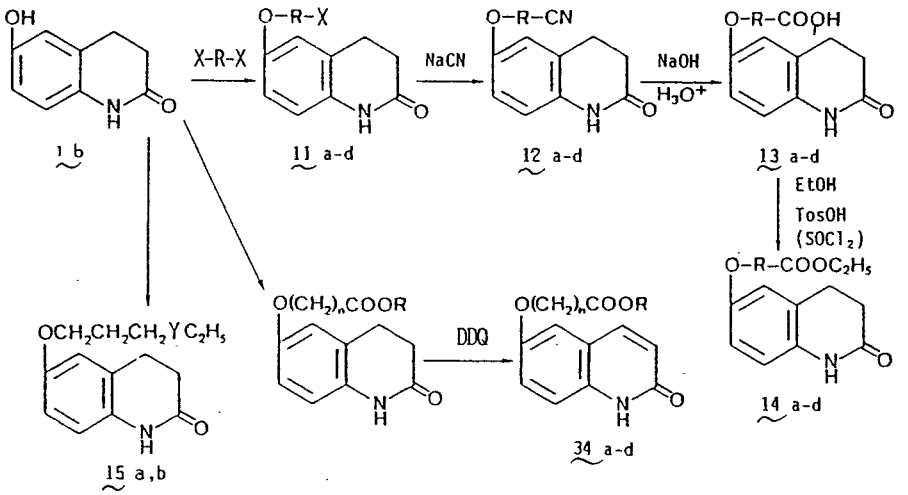
化合物 2d の側鎖は，酸素を介して 2-oxoquinoline 骨格と結合しているが，この結合基による血小板凝集抑制作用の差を検討するために，Scheme 2 に従って結合基の異なる一連の誘導体を合成した。その結果，2d より強い血小板凝集抑制作用を示す誘導体は得られなかった。



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。

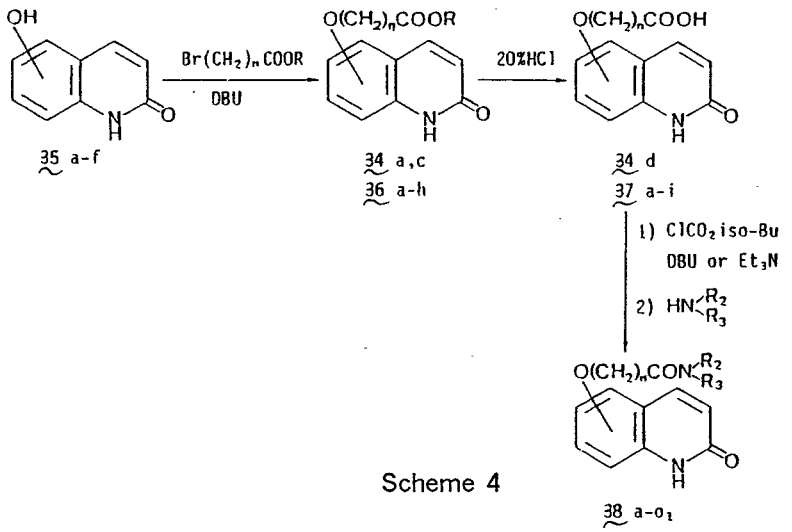
（第一章　第二節）



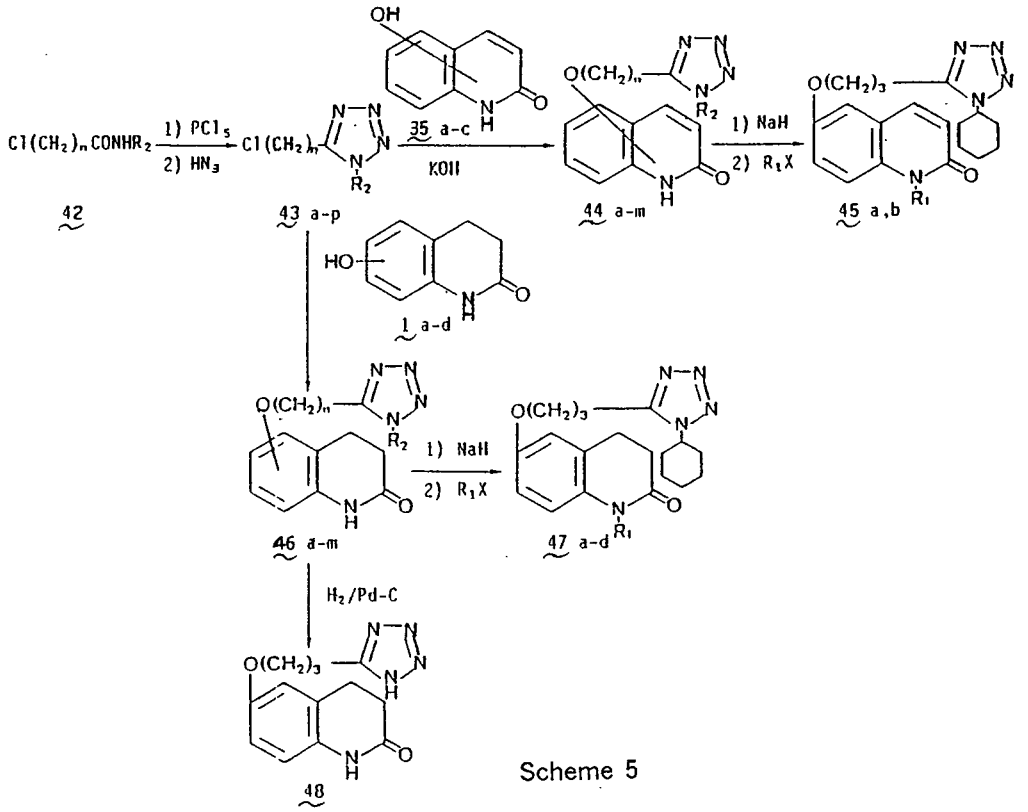
Scheme 3

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, 38a_1,38b_1,38e_1)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)

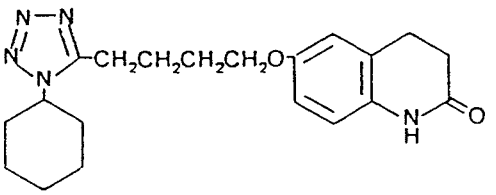
これらの誘導体は，in vivoの試験においても血小板凝集抑制作用を示すとともに生体内においても加水分解を受けにくく，カルボン酸の生成は僅かであった。(第三章)

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，トラピジル等は，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

1 a-d

	position
a:	5
b:	6
c:	7
d:	8

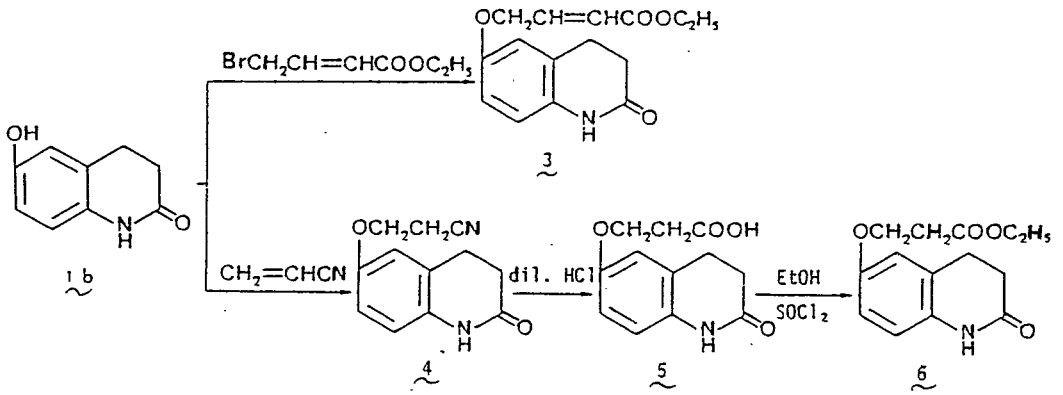
2 a-f

	position	n	R
a:	5	3	CH_2CH_3
b:	6	1	CH_2CH_3
c:	6	3	CH_3
d:	6	3	CH_2CH_3
e:	7	3	CH_2CH_3
f:	8	3	CH_2CH_3

Compound No.	Position	n	R	Yield (%)	mp(℃)	Analysis(%) Calcd. (Found)			Inhibition (IC_{50} μM)	
						C	H	N	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-bromocrotonate[19] 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 $SOCl_2$ により 5 をエステル化して 6 を得た。

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



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

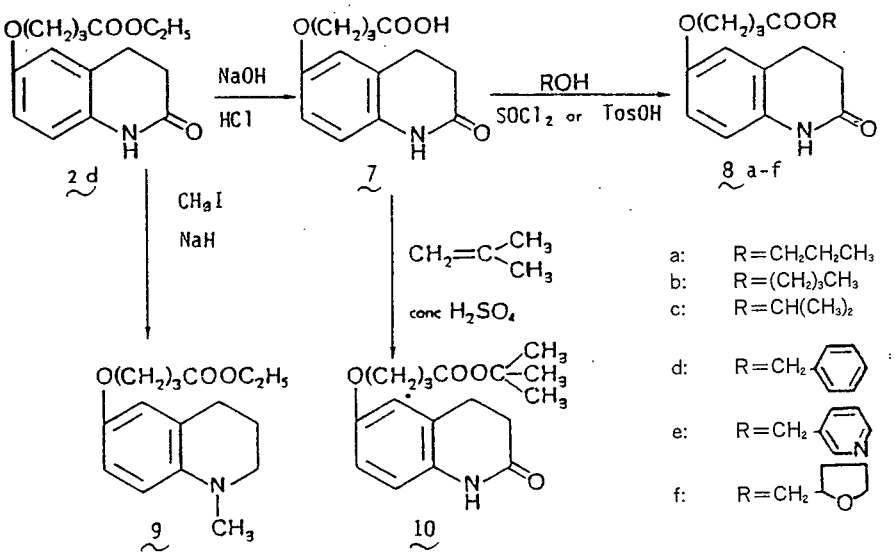
得られた誘導体について in vitro における血小板凝集抑制作用について検討を行ったところ，ethyl 4-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinolyloxy)butyrate (2d)が ADP,collagen による血小板凝集を最も強く抑制することが明らかになった。

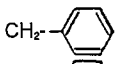
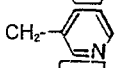
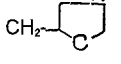
第二節　Ethyl 4-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinolyloxy)butyrate関連化合物の合成とその血小板凝集抑制作用

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

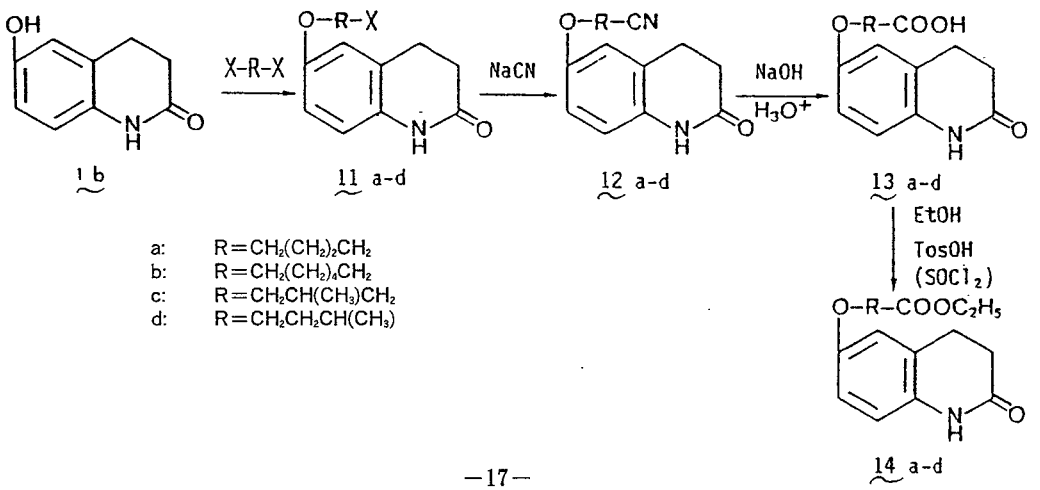


Compound No.	R	Yield (%)	mp(℃) [bp(℃)]	Analysis(%) Calcd. (Found) C	H	N	Inhibition (IC_{50} μM) ADP	Collagen
7		88	218-220	62.64	6.07	5.62	>1000	>1000
				(62.65	6.15	5.57)		
8a	$CH_2CH_2CH_3$	51	88- 89	65.96	7.27	4.81	3.6	4.6
				(65.81	7.25	4.80)		
8b	$(CH_2)_3CH_3$	58	61- 63	66.87	7.59	4.59	3.8	4.5
				(66.48	7.24	4.64)		
8c	$CH(CH_3)_2$	75	104-105	65.95	7.27	4.81	4.1	1.1
				(65.80	7.31	5.01)		
8d		63	96- 97	70.78	6.24	4.13	7.9	25
				(70.48	6.15	4.12)		
8e		46	87.5-89.5	67.04	5.92	8.23	4.0	3.9
				(66.67	5.81	8.10)		
8f		59	62.5- 64	64.85	6.95	4.20	3.0	2.6
				(64.92	6.85	4.26)		
9		76	[197-119/0.7]	65.95	7.27	4.81	640	56
				(65.68	7.40	5.17)		
10		25	107.5-108	66.86	7.59	4.59	8.9	9.8
				(67.03	7.90	4.76)		

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，ナトリウムエチラート存在下，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。同様にして，14a, b, d を合成した。

Synthesis of esters having straight or branched chains



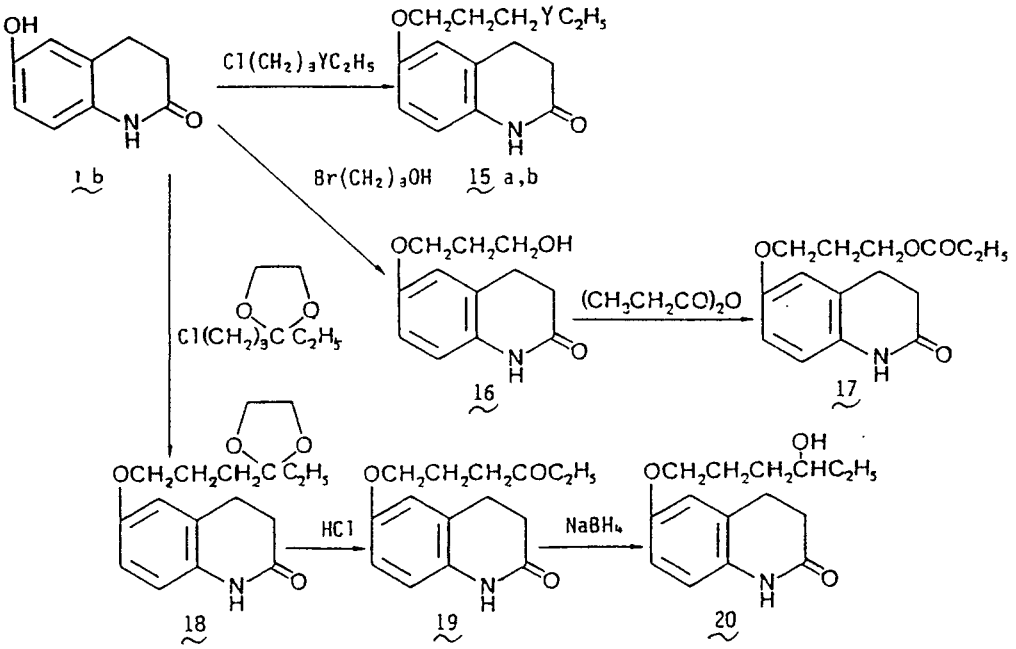
a: $R=CH_2(CH_2)_2CH_2$
b: $R=CH_2(CH_2)_4CH_2$
c: $R=CH_2CH(CH_3)CH_2$
d: $R=CH_2CH_2CH(CH_3)$

Compound No.	R	Yield (%)	mp(℃) [bp(℃)]	Analysis(%) Calcd. (Found)			Inhibition (IC_{50} μM)	
				C	H	N	ADP	Collagen
14a	$CH_2CH_2CH_2CH_2$	87	115-118	65.96	7.27	4.81	15	3.2
				(65.99	7.53	4.86)		
14b	$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$	55	103-105	67.69	7.89	4.39	>1000	>1000
				(67.85	8.10	4.52)		
14c	$CH_2CH(CH_3)CH_2$	54	95- 97	65.95	7.27	4.81	54	9
				(65.92	7.35	4.89)		
14d	$CH_2CH_2CH(CH_3)$	45	[206-208/0.6]	65.95	7.27	4.81	20	5.8
				(65.87	7.50	5.05)		

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 $NaBH_4$ 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

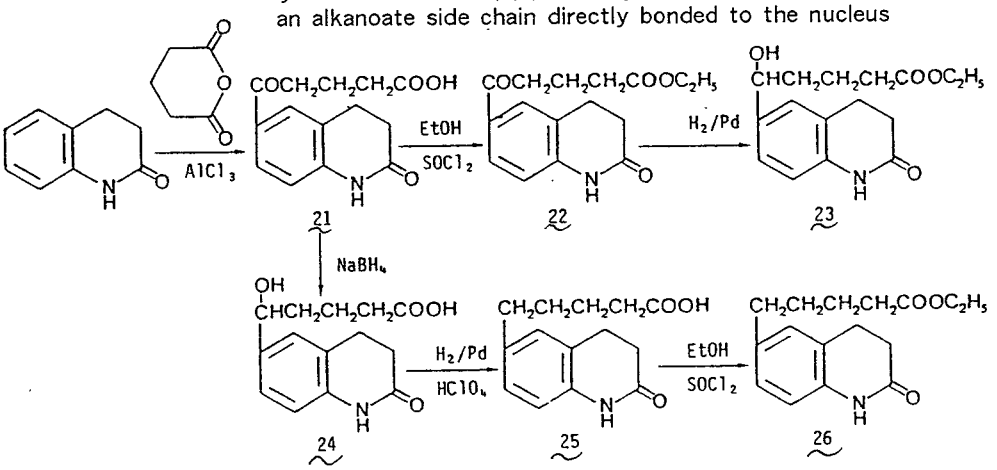


Compound No.	Y	Yield (%)	mp(℃)	Analysis(%) Calcd. (Found)			Inhibition (IC_{50} μM)	
				C	H	N	ADP	Collagen
15a	O	22	87- 88.5	67.44	7.68	5.62	45	28
				(67.06	7.76	5.66)		
15b	CH_2	16	91- 93	72.84	8.56	5.66	45	25
				(72.44	8.51	5.82)		
17		36	113-115	64.96	6.91	5.05	380	33
				(64.68	6.95	5.08)		
18		70	92- 94	66.86	7.59	4.59		
				(66.48	7.53	4.72)		
19		35	115-116	68.94	7.33	5.36	>1000	30
				(68.75	7.45	5.55)		
20		73	92- 93.5	68.42	8.04	5.32	>1000	69
				(68.17	7.83	5.47)		

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，次いで EtOH 中 Pd-black を用いて接触還元して，hydroxy ester (23) を得た。21を $NaBH_4$ で還元し，hydroxy alkanoic 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 alkanoate side chain directly bonded to the nucleus

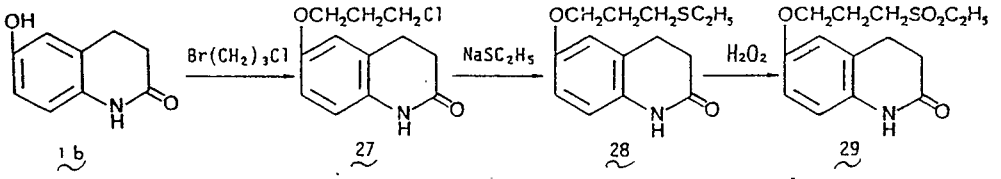


Compound No.	Yield (%)	mp(℃)	Analysis(%) Calcd. (Found)			Inhibition (IC_{50} μM)	
			C	H	N	ADP	Collagen
22	72	149-151	66.42	6.62	4.84	58	29
			(66.27	6.68	4.75)		
23	73	83- 84	65.96	7.27	4.81	450	34
			(65.86	7.21	4.83)		
26	48	60- 61	69.79	7.69	5.09	45	25
			(69.43	7.69	5.15)		

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$NaSC_2H_5$を反応させて，ethylthio誘導体(28)に容易に変換できた。28 を AcOH中，H_2O_2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)

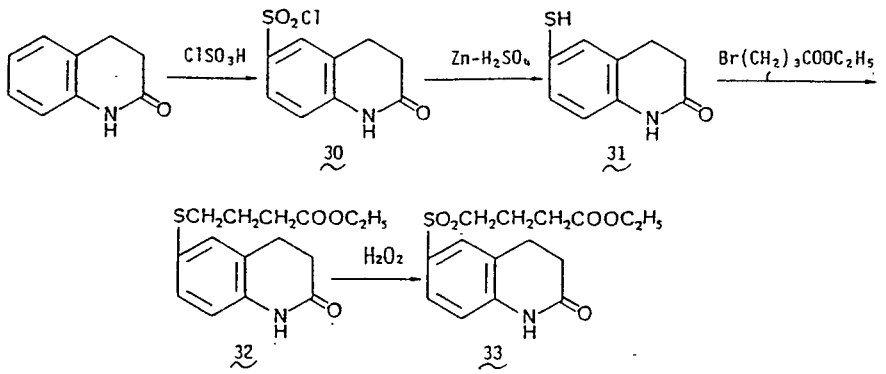


1b　27　28　29

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

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H_2O_2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)

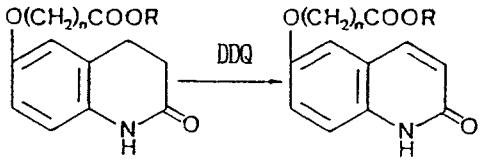


30　31　32　33

Compound No.	Yield (%)	mp(℃)	Analysis(%) Calcd. (Found)			Inhibition (IC_{50} μM)	
			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



34 a-d

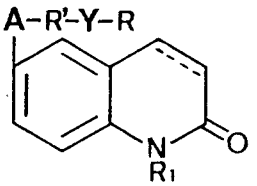
	n	R
6 :	2	C_2H_5
2d :	3	C_2H_5
14a :	4	C_2H_5
7 :	3	H

	n	R
a :	2	C_2H_5
b :	3	C_2H_5
c :	4	C_2H_5
d :	3	H

Compound No.	n	R	Yield (%)	mp(℃)	Analysis(%) Calcd. (Found)			Inhibition (IC_{50} μM)	
					C	H	N	ADP	Collagen
34a	2	CH_2CH_3	40	164-166	64.36	5.79	5.36	8.5	2.1
					(64.11	5.65	5.36)		
34b	3	CH_2CH_3	22	130-132	65.44	6.22	5.09	3.1	0.85
					(65.41	6.29	5.18)		
34c	4	CH_2CH_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)$_n$COOR 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)≧1(2b)≫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)≧CH_2(26)≧CO(22)＞SO_2(33)≧CH(OH)(23) の順であった。

④ 側鎖を -O(CH_2)$_3$YCH_2CH_3 と固定した時，Y による活性の強さの順は，COO(2d)≫O(15a), CH_2(15b)＞OCO(17)＞CO(19), CH(OH)(20), S(28), SO_2(29) であった。

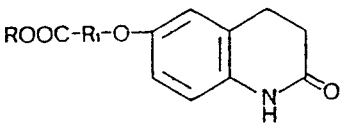
⑤ 母核に関しては，活性の強さが 34b≧2d であることから，2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoline は 1,2-dihydro-2-oxoquinoline よりやや低活性であるが，その差は非常に小さかった。

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_2CH_3	1.00
2c	$(CH_2)_3$	CH_3	0.90
8a	$(CH_2)_3$	$(CH_2)_2CH_3$	0.20
8b	$(CH_2)_3$	$(CH_2)_3CH_3$	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	$CH_2CH_2CH(CH_3)$	CH_2CH_3	0.55

Each value was defined by the following equation.
$T_{\frac{1}{2}}$ 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。

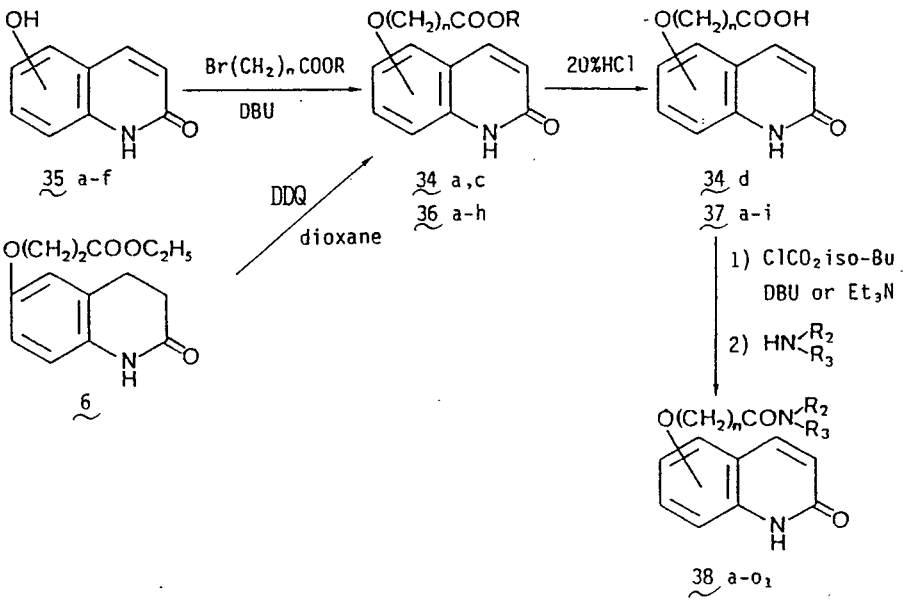
そこで生体内で安定で，且つ血小板凝集抑制作用を有し，2d に近い構造の 2-oxoquinoline 誘導体を検索するために，N,N-ジ置換アミド及びカルボキシル基と生物学的に等価と考えられる1.5－ジ置換テトラゾールを側鎖に有する 2－oxoquinoline 誘導体の合成を行った。

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

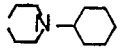
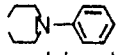
1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-ene(DBU) の存在下 hydroxy-1,2-dihydro-2-oxoquinoline(35a-f)[21] と ω-bromoalkanoic acid ester誘導体[22]を縮合させることにより，対応する ester 誘導体 (34a,c, 36a-h) が良い収率で得られた。しかし，ethyl 3-(1,2-dihydro-2-oxo-6-quinolyloxy)propionate(34a) は同じ方法では得られなかったために，ethyl 3-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinolyloxy)propionate 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-oxoquinolyoxy)alkanoic acid amide derivatives



Compound No.	Position	n	R	Yield (%)	mp(℃)	Recrystn. solvent	Analysis(%) Calcd. (Found)		
							C	H	N
34a	6	2	CH_2CH_3	40	164-166	MeOH	64.36	5.79	5.36
							(64.11	5.65	5.36)
34c	6	4	CH_2CH_3	86	131-133	$CHCl_3$-EtOAc	66.42	6.62	4.84
							(66.05	6.71	4.87)
36a	6	1	CH_3	91	204-206	MeOH	61.80	4.75	6.01
							(61.61	4.80	5.94)
36b	6	3	CH_3	74	150.5-152	MeOH	64.36	5.79	5.36
							(64.30	5.77	5.30)
36c	6	5	CH_2CH_3	88	107.5-109	$CHCl_3$-EtOAc	67.31	6.98	4.62
							(67.23	7.14	4.54)
36d	3	3	CH_3	83	144-145.5	$CHCl_3$-	64.36	5.79	5.36
						petr.ether	(64.36	5.81	5.33)
36e	4	3	CH_2CH_3	83	133-135	EtOH	65.44	6.22	5.09
							(65.39	6.31	5.12)
36f	5	3	CH_2CH_3	76	171-173	EtOH	65.44	6.22	5.09
							(65.26	6.31	5.36)
36g	7	3	CH_3	78	134.5-136	$CHCl_3$-	64.36	5.79	5.36
						petr.ether	(64.46	5.72	5.39)
36h	8	3	CH_3	86	138.5-140	iso-PrOH	64.36	5.79	5.36
							(64.13	5.94	5.38)

Compound No.	Position	n	Yield (%)	mp(℃)	Recrystn. solvent	Analysis(%) Calcd. (Found)		
						C	H	N
34d	6	3	95	262-265	DMF	63.15	5.30	5.67
						(63.30	5.28	5.70)
37a	6	1	98	288-290.5	DMF	60.27	4.14	6.39
						(60.10	4.11	6.42)
37b	6	2	92	272-273.5	MeOH	61.80	4.75	6.01
						(61.80	4.76	6.14)
37c	6	4	85	245-247	DMF	64.36	5.79	5.36
						(64.39	5.79	5.40)
37d	6	5	95	215-217	DMF	65.44	6.22	5.09
						(65.36	6.16	5.10)
37e	3	3	93	237-239	DMF-H_2O	63.15	5.30	5.67
						(63.27	5.58	5.73)
37f	4	3	60	300	DMF	63.15	5.30	5.67
						(63.10	5.22	5.81)
37g	5	3	90	241-243	EtOH-H_2O	63.15	5.30	5.67
						(63.15	5.35	5.70)
37h	7	3	96	275-278.5	DMF	63.15	5.30	5.67
						(62.87	5.41	5.76)
37i	8	3	96	258-261.5	DMF	63.15	5.30	5.67
						(63.39	5.32	5.82)

Compound No.	Position	n	R_2	R_3	Yield (%)	mp(°C)	Recrystn. solvent	Analysis(%) Calcd. (Found)			Inhibition (IC_{50} μM)	
								C	H	N	ADP	Collagen
38a	6	3	H	H	23	241-242	MeOH-H_2O	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_2O	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_2O	70.15 (70.19	7.65 7.79	8.18 8.30)	4.2	2.1
38h	6	3	CH_2CH_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_2O	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_2CH_3	cyclohexyl	73	173-174	EtOH-H_2O	70.76 (70.70	7.92 7.88	7.86 7.94)	4.2	2.1

NE : no effect

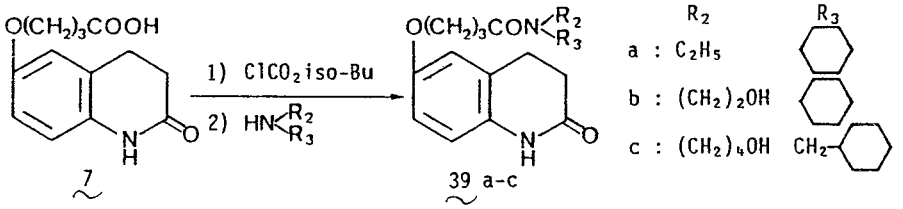
Compound No.	Position	n	R_2	R_3	Yield (%)	mp(℃)	Recrystn. solvent	Analysis(%) Calcd. (Found)			Inhibition (IC_{50} μM)	
								C	H	N	ADP	Collagen
38q	6	3	$CH_2CH_2CH_3$	cyclohexyl	70	182-184.5	EtOAc	71.32	8.16	7.56	27.3	2.1
								(71.57	7.95	7.81)		
38r	6	3	$CH(CH_3)_2$	cyclohexyl	47	174-175	Benzene-petr.ether	71.32	8.16	7.56	38.6	20.2
								(71.51	8.19	7.53)		
38s	6	3	$(CH_2)_3CH_3$	cyclohexyl	39	159-160	EtOH	71.84	8.39	7.29	42.0	14.7
								(71.91	8.25	7.34)		
38t	6	3	$(CH_2)_4CH_3$	cyclohexyl	65	156.5-157.5	EtOAc	72.33	8.60	7.03	323	54.6
								(72.35	8.58	6.81)		
38u	6	3	$(CH_2)_5CH_3$	cyclohexyl	58	129-132	Benzene-ligroin	72.78	8.80	6.79	96.6	111
								(72.63	8.92	6.52)		
38v	6	3	$(CH_2)_6CH_3$	cyclohexyl	32	100-103	Ligroin	73.20	8.98	6.57	58.8	46.2
								(73.32	8.85	6.41)		
38w	6	3	phenyl	cyclohexyl	69	180-181.5	$CHCl_3$-petr.ether	73.41	7.02	6.85	27.7	16.4
								(73.08	6.97	6.85)		
38x	6	3	benzyl	cyclohexyl	87	185.5-187	Benzene-ligroin	74.61	7.23	6.69	4.2	2.1
								(74.82	7.21	6.49)		
38y	6	3	cyclohexyl	cyclohexyl	44	228.5-230.5	MeOH	73.14	8.35	6.82	NE	252
								(73.10	8.33	6.75)		
38z	6	3	cyclohexyl-methyl	cyclohexyl	40	172-173.5	EtOAc-petr.ether	72.78	8.57	6.53	29.4	8.8
								(72.70	8.51	6.52)		
38a$_1$	6	3	$(CH_2)_2OH$	cyclohexyl	55	163-165.5	MeOH-H_2O	67.72	7.58	7.52	1.4	0.5
								(67.64	7.55	7.35)		
38b$_1$	6	3	$(CH_2)_4OH$	cyclohexyl	19	153-155	iso-PrOH-EtOAc	68.21	8.09	6.92	1.9	1.9
								(68.24	7.97	6.77)		
38c$_1$	6	1	CH_2CH_3	cyclohexyl	55	159.5-162	Benzene	69.49	7.37	8.53	483	44.1
								(69.63	7.68	8.39)		
38d$_1$	6	2	CH_2CH_3	cyclohexyl	16	149-150	EtOAc-petr.ether	69.24	7.70	8.07	54.6	6.5
								(69.50	7.63	8.07)		
38e$_1$	6	4	CH_2CH_3	cyclohexyl	47	142-142.5	EtOAc-petr.ether	70.47	8.20	7.47	4.2	0.5
								(70.50	7.98	7.43)		
38f$_1$	6	5	CH_2CH_3	cyclohexyl	48	128-130	EtOAc-petr.ether	71.84	8.39	7.29	37.0	27.3
								(71.88	8.34	7.28)		
38g$_1$	6	3	CH_2CH_3	cyclopropyl	17	150-152	Benzene-petr.ether	68.77	7.05	8.91	50.4	21.0
								(68.60	7.19	8.64)		

NE : no effect

Compound No.	Position	n	R_2	R_3	Yield (%)	mp(℃)	Recrystn. solvent	Analysis(%) Calcd. (Found)			Inhibition (IC_{50} μM)	
								C	H	N	ADP	Collagen
38h$_1$	6	3	CH_2CH_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_2CH_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_2CH_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_2CH_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_2CH_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_2CH_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_2CH_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_2CH_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

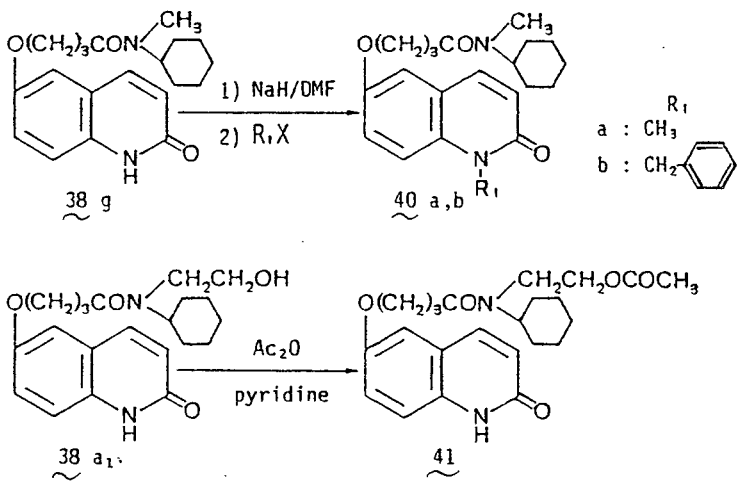
Synthesis of N,N-disubstituted-ω-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinolyloxy)-alkanoic acid amide derivatives



Compound No.	R_2	R_3	Yield (%)	mp(℃)	Recrystn. solvent	Analysis(%) Calcd. (Found) C	H	N	Inhibition (IC_{50} μM) ADP	Collagen
39a	CH_2CH_3	cyclohexyl	77	128-129	MeOH-H_2O	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_2O	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 $38a_1$ 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。

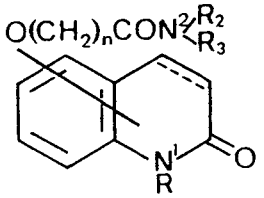
Synthesis of N,N-disubstituted-ω-(1,2-dihydro-2-oxo-6-quinolyloxy)-alkanoic acid amide derivatives



Compound No.	R_1	Yield (%)	mp(°C)	Recrystn. solvent	Analysis(%) Calcd. (Found) C	H	N	Inhibition (IC_{50} μM) 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_2O	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。

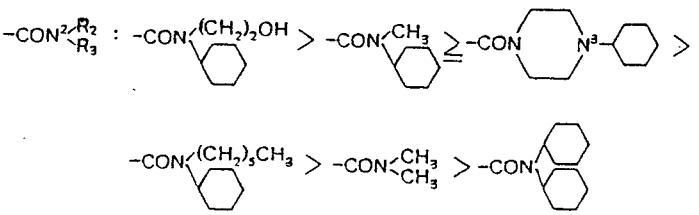
② 側鎖を-O$(CH_2)_3$CON^2 と固定した時に，位置異性体の評価では6位に置換された化合物（38p）が最も強い活性を示した。7位置換体（38n_1）は活性が弱く，3位，4位，5位及び8位置換体（38k_1, l_1, m_1, o_1）は活性を示さなかった。

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 N^2の置換基効果は，次のような順であった。



R_2に水酸基，R_3にcyclohexyl環を有する化合物(38a)が最も強い活性を示した。R_2にalkyl基，R_3にcyclohexyl環を有する誘導体(38g, 38p,38h_1,38i_1,38j_1)は強い活性を示したが，R_2及びR_3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，N^3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。R_2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。

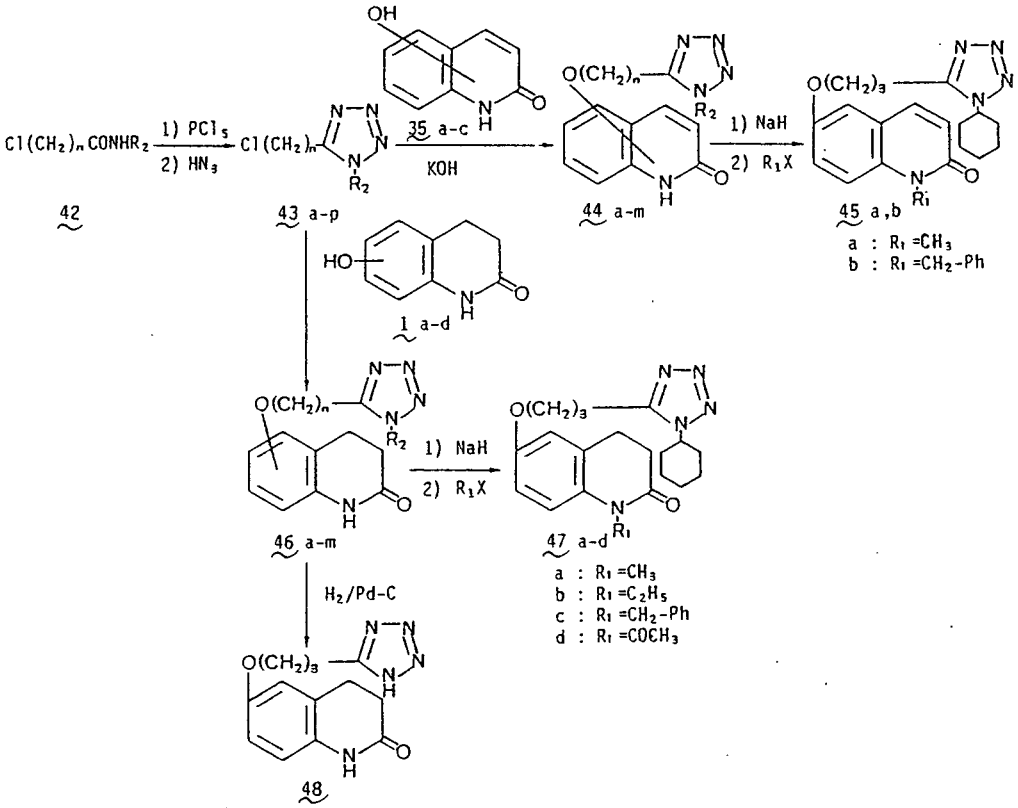
合成された化合物のうち，N-cyclohexyl-N-(2-hydroxyethyl)-4-(1,2-dihydro-2-oxo-6-quinolyloxy)butyramide(38a)が最も強い血小板凝集抑制作用を示した。

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(℃)	Recrystn. solvent	Analysis(%) Calcd. (Found)		
						C	H	N
43a	1	cyclohexyl	80	101-103.5	$CHCl_3$-petr.ether	47.88 (48.13	6.53 6.55	27.82 27.54)
43b	3	cyclohexyl	82	82- 85	iso-PrOH-H_2O	52.51 (52.34	7.49 7.72	24.50 24.71)
43c	4	cyclohexyl	87	48- 49	iso-PrOH-H_2O	54.42 (54.56	7.89 7.52	23.08 23.24)
43d	5	cyclohexyl	78	60- 62	$CHCl_3$-petr.ether	56.13 (56.31	8.24 8.40	21.82 22.09)
43j	3	cycloheptyl	86	42- 43.5	iso-PrOH-H_2O	54.42 (54.56	7.89 7.91	23.08 23.51)

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}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}H-NMR δ ($CDCl_3$)
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	$CH(CH_3)_2$	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。

N^1 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。

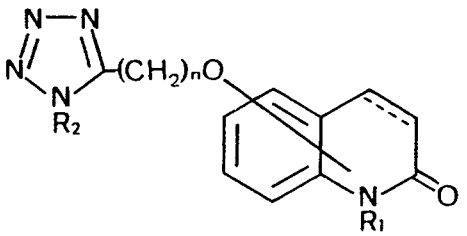
Compound No.	R_1	Yield (%)	mp(℃)	Recrystn. solvent	Analysis(%) Calcd. (Found)			Inhibition (IC_{50} μM)	
					C	H	N	ADP	Collagen
47a	CH_3	85	102-103	Benzene-hexane	65.01 (65.28	7.37 7.54	18.96 19.12)	73	250
47b	CH_2CH_3	77	106.5-108.5	Benzene-iso-Pr_2O	65.77 (65.89	7.62 7.82	18.26 17.89)	140	250
47c	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(℃)	Recrystn. solvent	Analysis(%) Calcd. (Found)			Inhibition (IC_{50} μM)	
								C	H	N	ADP	Collagen
44a	6	1		cyclohexyl	89	278-281	DMF	62.75	5.89	21.53	>250	>250
								(62.81	6.00	21.80)		
44b	6	3		cyclohexyl	50	211-212	$CHCl_3$	64.57	6.56	19.82	9.7	7.3
								(64.40	6.35	19.84)		
44c	6	4		cyclohexyl	37	177.5-178.5	iso-PrOH	65.37	6.86	19.06	21	16
								(65.46	6.95	19.09)		
44d	6	3		CH_2CH_3	10	179-181.5	$CHCl_3$	60.19	5.70	23.40	95	73
								(59.86	5.57	23.22)		
44e	6	3		$CH(CH_3)_2$	56	202-203	$CHCl_3$	61.32	6.11	22.35	70	49
								(61.48	6.05	22.27)		
44f	6	3		phenyl	53	173-174	$CHCl_3$-petr.ether	65.69	4.93	20.16	21	38
								(65.64	4.81	20.39)		
44g	6	3		benzyl	46	152-154	EtOH-H_2O	64.85	5.44	18.91	>250	93
								(64.85	5.34	19.11)		
44h	6	3		cyclopentyl	51	196.5-197.5	MeOH	63.70	6.24	20.64	21	37
								(63.42	6.29	20.84)		
44i	6	3		cycloheptyl	63	214-215	MeOH-H_2O	65.37	6.86	19.06	21	12
								(65.16	6.72	19.28)		
44j	6	3		cyclooctyl	40	220-220.5	EtOH	66.12	7.13	18.36	200	210
								(65.85	7.08	18.50)		
44k	6	3		cyclohexyl-methyl	52	175-175.5	EtOH	65.37	6.86	19.06	19	21
								(65.37	6.87	19.07)		
44l	3	3		cyclohexyl	74	208-209	$CHCl_3$-Acetone	64.57	6.56	19.82	>250	>250
								(64.35	6.43	19.86)		
44m	4	3		cyclohexyl	34	247-249	$CHCl_3$-petr.ether	64.57	6.56	19.82	>250	>250
								(64.44	6.57	19.96)		
45a			CH_3		87	150-151.5	Acetone	65.37	6.86	19.06	>250	>250
								(65.56	6.83	18.90)		
45b			benzyl		36	139-140	Benzene-iso-Pr_2O	70.40	6.59	15.79	>250	>250
								(70.47	6.62	15.81)		

Compound No.	Position	n	R_2	Yield (%)	mp(℃)	Recrystn. solvent	Analysis(%) Calcd. (Found)			Inhibition (IC_{50} μM)	
							C	H	N	ADP	Collagen
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_2O	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_2O	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)≫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-〔2-^{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

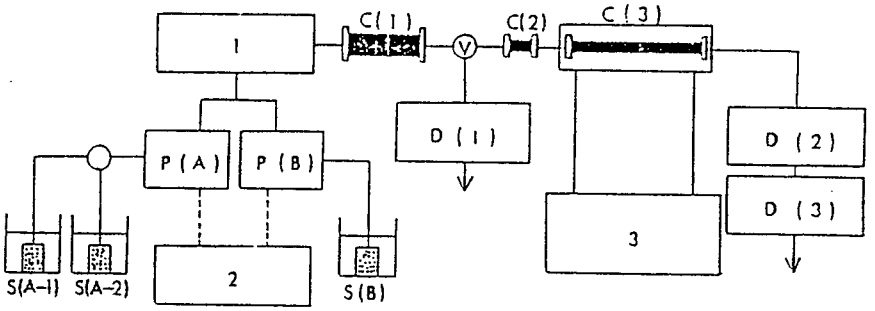
^{14}C−38gをラットに経口投与後，48時間までに尿，糞中にそれぞれ投与放射能の50.5%および47.6%が排泄され，その殆どは投与後24時間までに排泄された。また，投与後24時間までの胆汁排泄率は41.2%であることより，38gは投与後速やかに吸収され，24時間までに大部分が尿，糞中に排泄された。

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	
Feces	46.18	47.59	3
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。

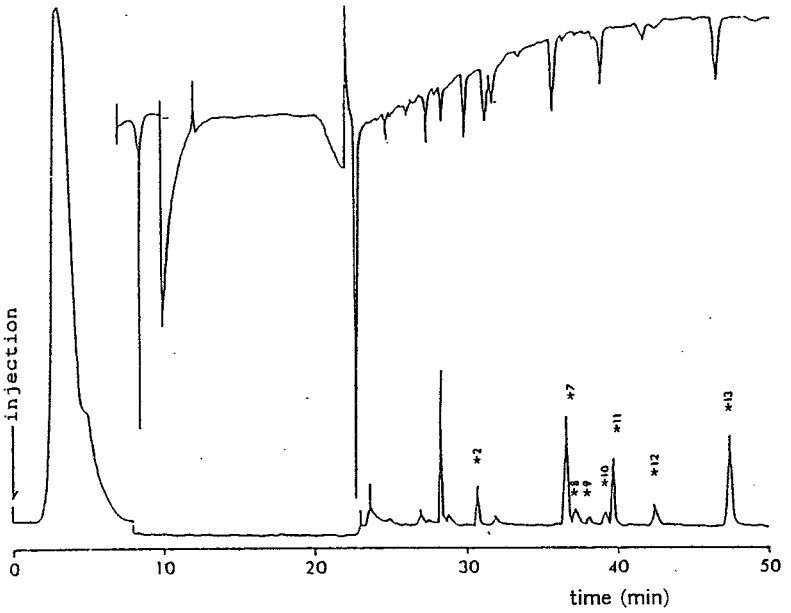


Schematic diagram of coupled column HPLC system

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ェント溶出を行い，螢光検出器を用いて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)

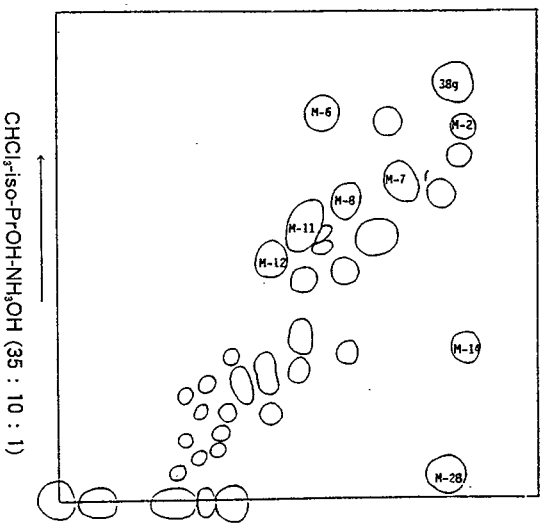
★ 38g and its metabolites

★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。



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.

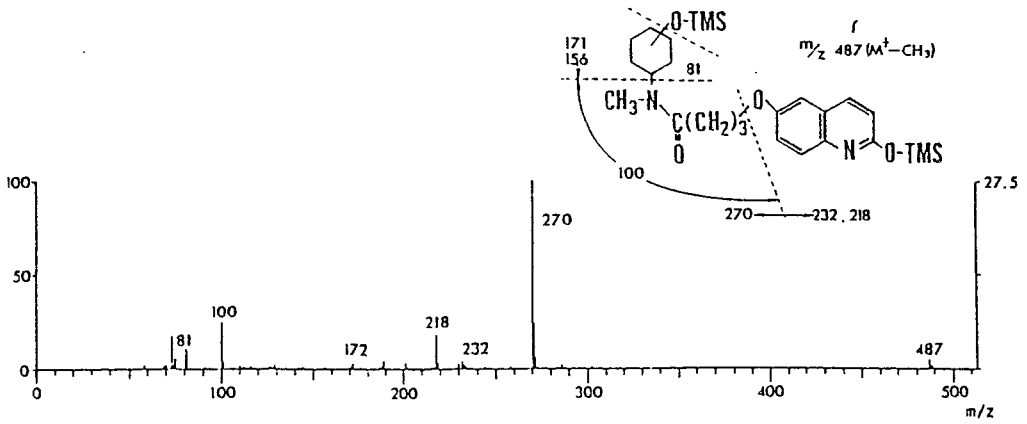
代謝物の同定

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。

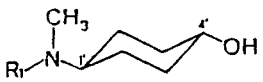
一水酸化 38g の合成標品との比較により，M-7 および M-8 はcyclohexyl 環の 2 位が水酸化された代謝物，M-11a は 3 位，M-11b と M-12 は 4 位が水酸化された代謝物であった。^{13}C-NMR データおよび文献値[25]より，M-12 は equatrial が水酸化された trans 体，M-11b は axial が水酸化された cis 体と推測された。これらの異性体のマスフラグメンテーションは酷似していたが m／z 81 のフラグメントイオンの相対強度に僅かに違いが認められた。即ち trans 体 (M-12) は cis 体 (M-11b) 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。



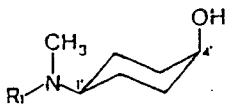
GC-Mass spectrum of trimethylsilylated momohydroxy-38g (M-7, 8, 11, 12) in urine
Column : 3% silicone OV-101 on chromosorb G HP (80-100 mesh).

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-R_1-cyclohexane-4′-(e)-ol

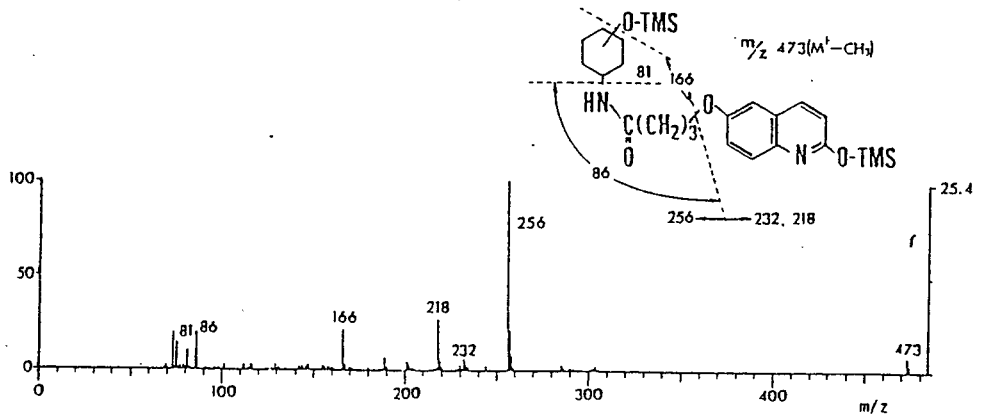


cis form
1′(e)-N-methyl-N-R_1-cyclohexane-4′-(a)-ol

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

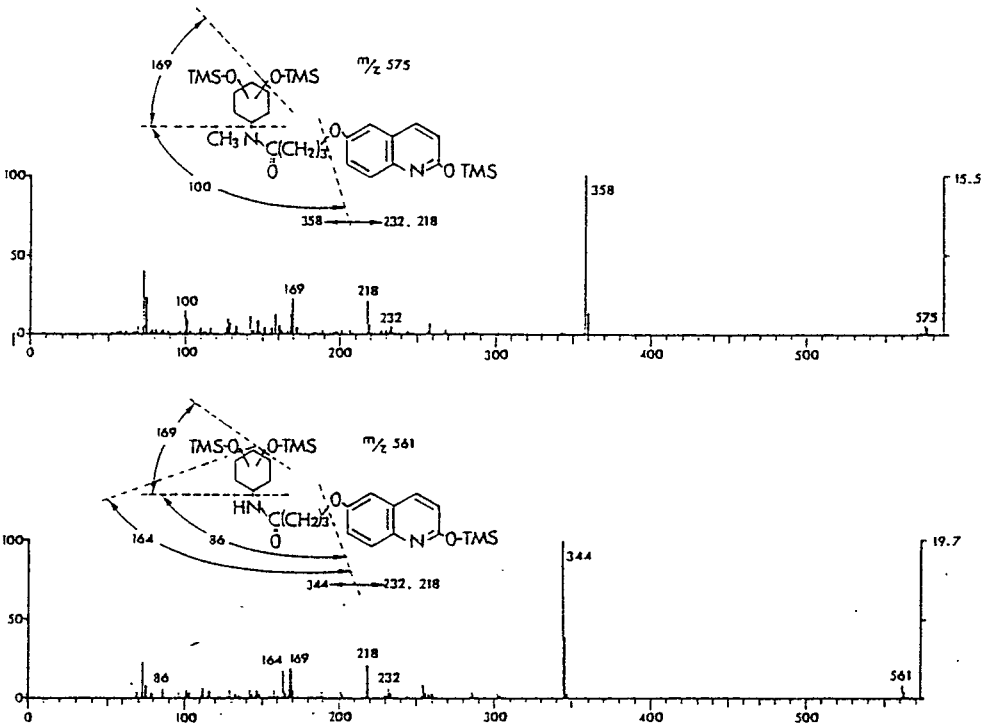
M-9,13,16および18の分子イオンはm／z 473に検出され,m／z 256, 218, 86に特徴的なフラグメントイオンが認められた。これらの代謝物は38$_o$のcyclohexyl環に水酸化された代謝物の異性体であることが認められた。



GC-Mass spectrum of trimethylsilylated monohydroxy-38$_o$ (M-9,13)

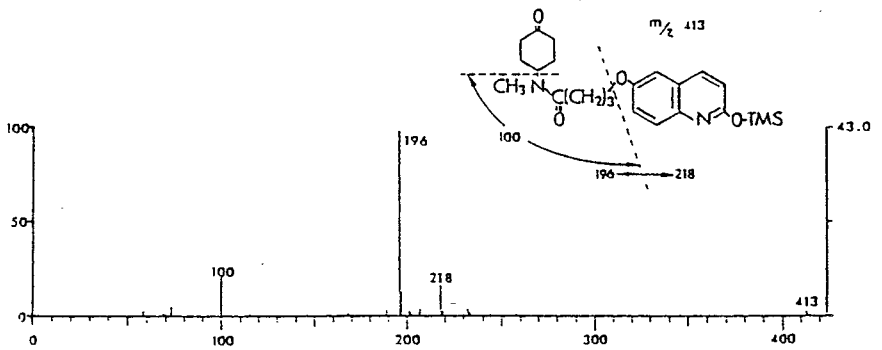
二水酸化代謝物

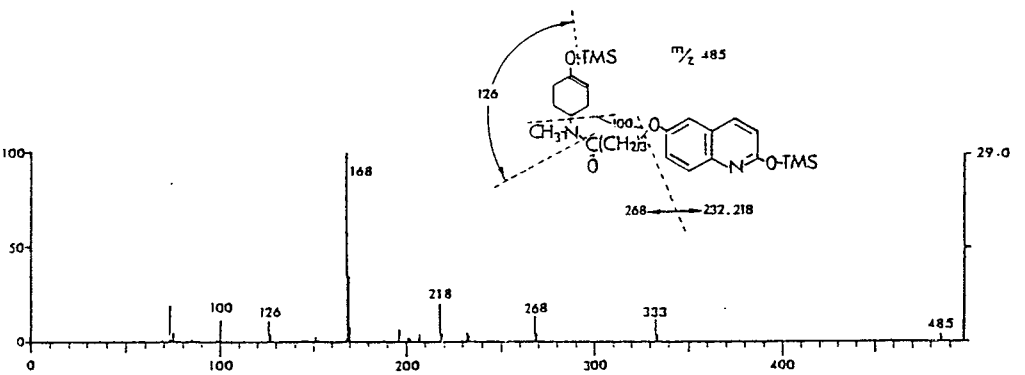
M-17, 22, 23 は 38g の cyclohexyl 環に 2 個の水酸基を有しており，M-19, 20および21は 38$_o$ の cyclohexyl 環に 2 個の水酸基を有する異性体であることが明らかになった。これらの二水酸化代謝物は，一水酸化代謝物が尿中に多く排泄されたのに比べて糞中への排泄が多かった。



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，ケトー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_r) cm^{-1}:1745(CH_3COO-), 1710(-NHCO-) および 1220 (CH_3COO-).

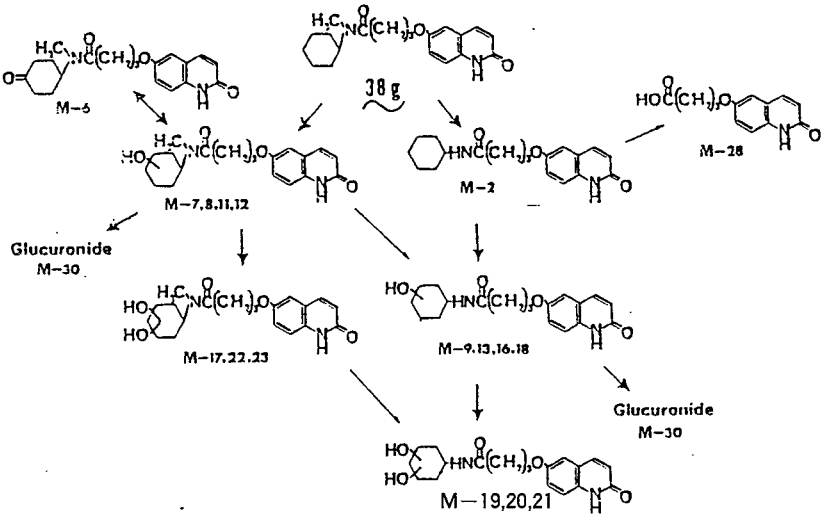
TMS 誘導体は m／z 275, 260, 232 に特徴的なフラグメントを生成した。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) : 2.32(3H, s, -COC<u>H</u>$_3$), 6.58(1H, d, J=9Hz, aromatic 3-<u>H</u>), 7.35-7.50 (3H, m, aromatic 5,7,8-<u>H</u>), 7.93(1H, d, J=9.6Hz, aromatic 4-<u>H</u>), 11.80(1H, br s, N<u>H</u>).

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(KB$_r$) cm^{-1}: 1735(-COOCH$_3$), 1655(-NHCO-), 1240(-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 38o; M-6 4 -oxo-38g; M-7,8,11,12 monohydroxy-38g;
M-9,13,16,18 monohydroxy-38o; M-17,22,23 dihydroxy-38g;
M-19,20,21 dihydroxy-38o; 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イヌの尿，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}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。

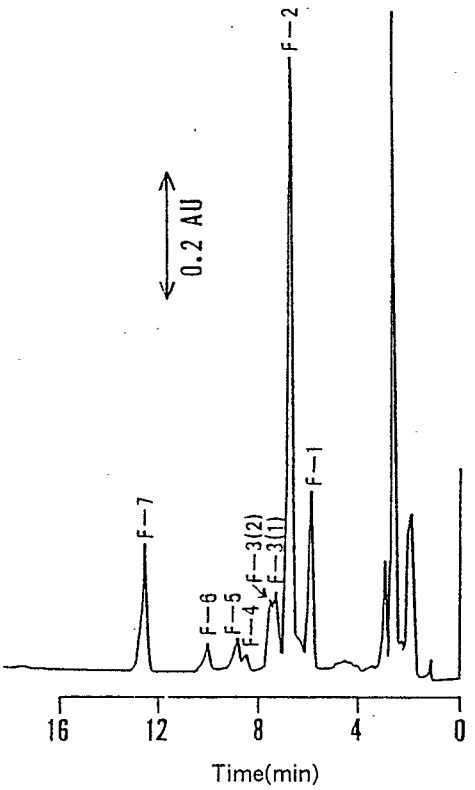
Urinary and fecal excretions of radioactivity after the oral administration of ^{14}C-46b in male and female rat and dog

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

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 chromatogranm of metabolites of 46b

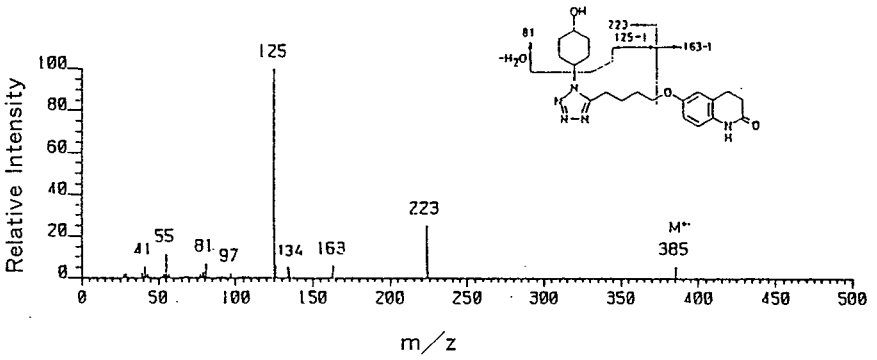
これらの分画を分離後，それぞれのマススペクトルおよび^{1}H-NMRスペクトルを測定した。46bのマススペクトルにおけるm／z 369(M^+), 244, 207, 163, 125のフラグメントイオンに注目すれば代謝物の構造推定が容易になると考えられた。また，46bの^{1}H-NMRスペクトルから，cyclohexyl環の1位に結合したbulkyなtetrazole基はequatorial配置をとることから，1位axial水素のシグナル幅が広くなっていると考えられた。

F-2のマス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^{1}H-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。

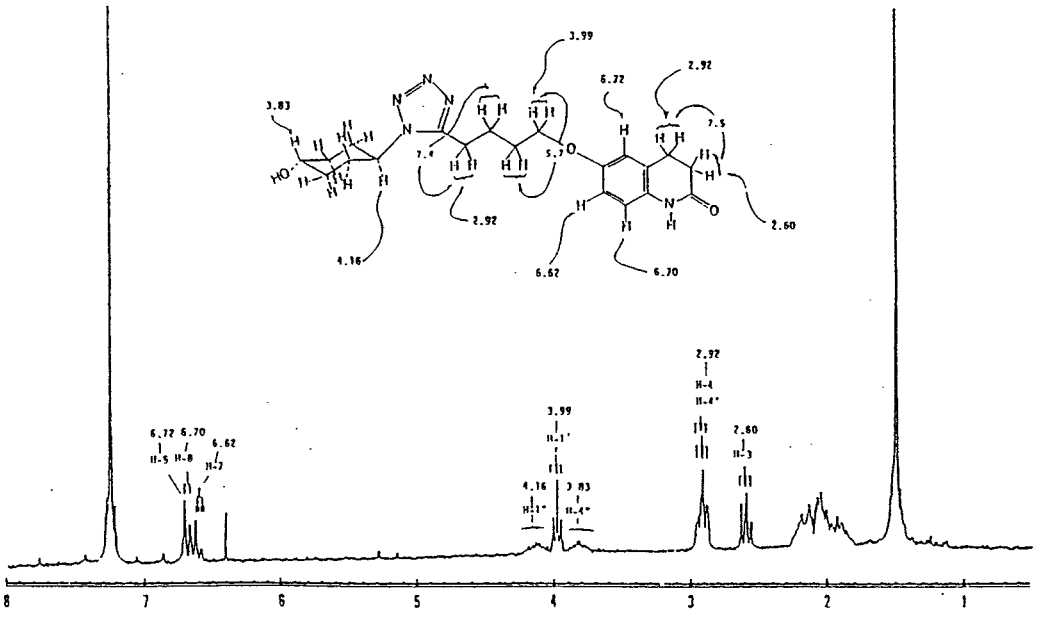
この結果F-2の構造は，水酸基がcyclohexyl環の4位equatorial即ちtetrazole基に対してtrans位であった。

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。



Mass spectrum of F-2



^{1}H-NMR spectrum of F-2

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

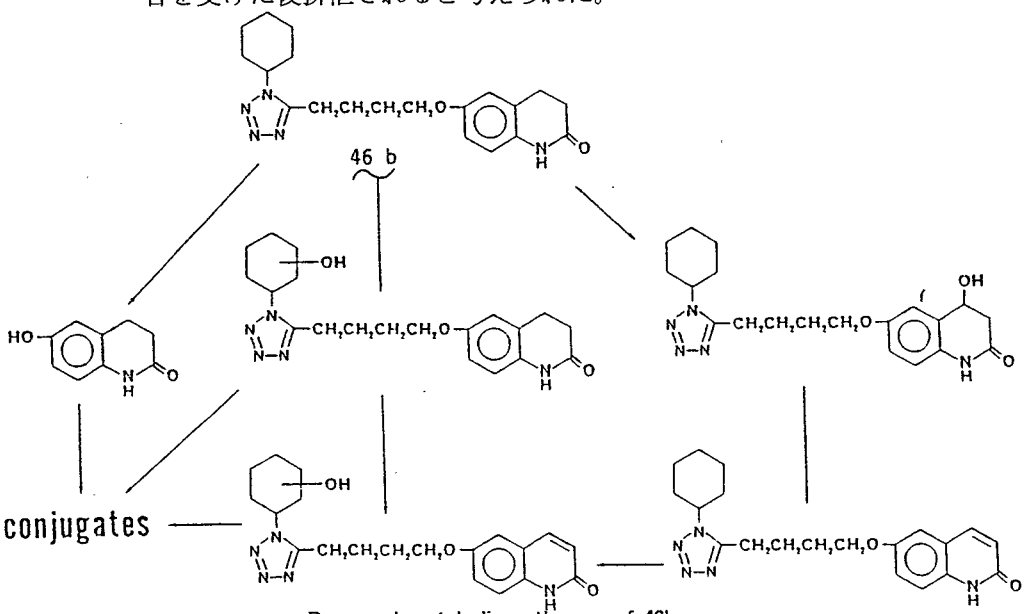
メタノールにより抽出された放射能は，ラットでは糞中総放射能の 83.0%，イヌでは91.4%であった。糞中に検出された代謝物の種類は尿中の場合と殆ど同じであった。また，46b は，ラット糞中に 12.0%(of dose) イヌ糞中に 49.3%(of dose) 排泄された。

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

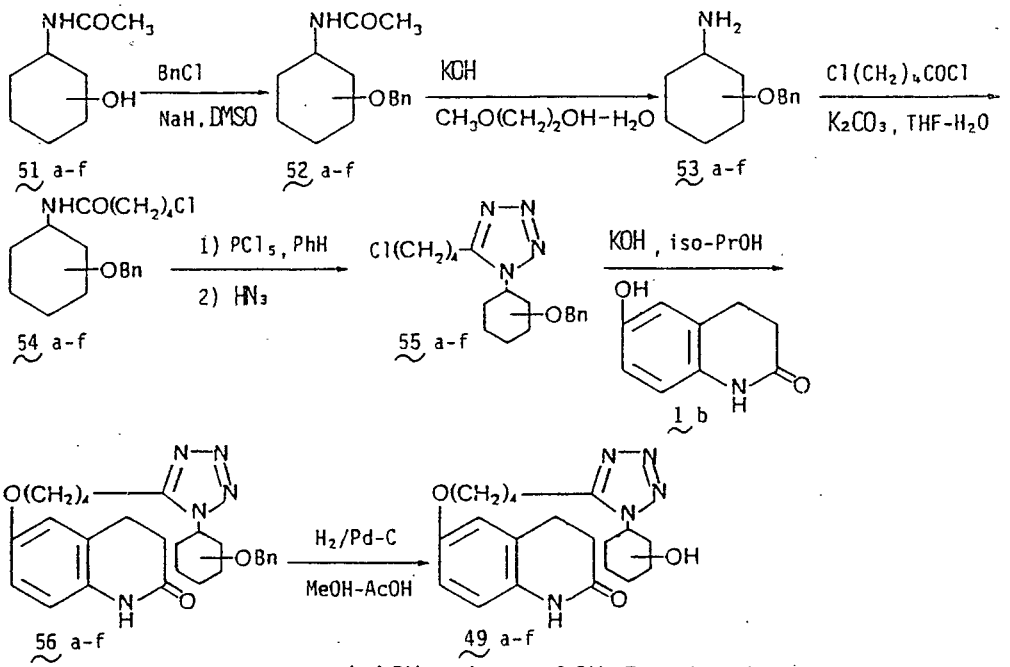
以上の結果46bの代謝経路は次のように推定され，吸収された46bは未変化体としては排泄されず，水酸化，6-HQへの変換およびそれらに続く抱合を受けた後排泄されると考えられた。



Proposed metabolic pathways of 46b

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

Synthesis of 6-{4-[1-(hydroxycyclohexyl)-1H-5-tetrazolyl]butoxy}-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoline



a : cis-4-OH　d : trans-3-OH　Bn = benzyl
b : trans-4-OH　e : cis-2-OH
c : cis-3-OH　f : trans-2-OH

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 dimsyl 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 dimsyl 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 (℃)	Recrystn. solvent	Analysis (%) Calcd. (Found)		
				C	H	N
52 a	61	65.5- 67	CH_2Cl_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	$(iso\text{-}Pr)_2O$	72.84	8.56	5.66
	(81)*			(72.69	8.47	5.81)

*Each value in parethesis shows the value treated with $BaO\text{-}Ba(OH)_2\cdot 8H_2O$.

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 (℃) (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 (℃)	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_2Cl_2-	66.75	8.10	4.33
			hexane	(66.80	8.19	4.26)
54 d	98	65.5- 68.5	Et_2O-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[24]。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}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 (℃)	Recrystn. solvent	Analysis (%) Calcd. (Found)		
				C	H	N
55 a	94	80.5- 81.5	CH_2Cl_2-hexane	61.97	7.22	16.06
				(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	$CHCl_3$-petr.ether	61.97	7.22	16.06
				(61.86	7.19	16.02)
55 f	53	78.5- 79.5	$CHCl_3$-petr.ether	61.97	7.22	16.06
				(61.86	7.08	16.04)

Compound No.	Yield (%)	^{1}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 ℃で MeOH-H_2O の混液中，10%Pd-C を用いベンジル基を水素化分解で脱保護して 6 種の水酸化された異性体 (49a-f) を得た。

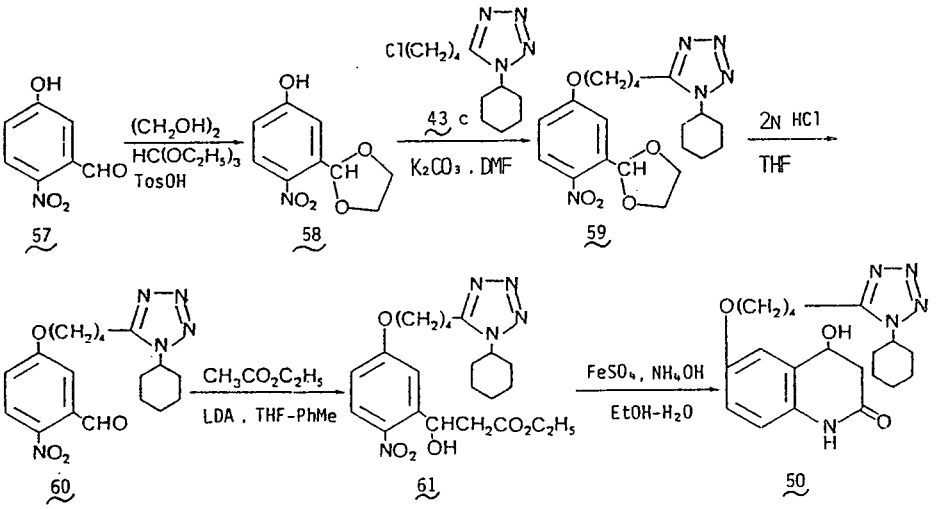
Compound No.	Yield (%)	mp (℃)	Recrystn. solvent	Analysis (%) Calcd. (Found)		
				C	H	N
56 a	66	149 -151	$CHCl_3$-petr.ether	68.19	6.99	14.73
				(68.14	6.74	14.92)
56 b	74	146.5-148	$CHCl_3$-Et_2O	68.19	6.99	14.73
				(68.06	6.86	14.79)
56 c	64	148 -151	CH_2Cl_2-EtOAc	68.19	6.99	14.73
				(68.14	7.12	14.66)
56 d	41	94 - 96	$CHCl_3$-hexane	68.19	6.99	14.73
				(68.00	7.06	14.80)
56 e	36	133 -135	$CHCl_3$-petr.ether	68.19	6.99	14.73
				(67.89	6.96	14.53)
56 f	51	117 -118	$CHCl_3$-Et_2O	68.19	6.99	14.73
				(68.19	7.01	14.70)

Compound No.	Yield (%)	mp (℃)	Recrystn. solvent	Analysis (%) Calcd. (Found)		
				C	H	N
49 a	88	195 -196.5	MeOH-H_2O	62.32	7.06	18.17
				(62.06	7.08	18.40)
49 b	93	202.5-204	MeOH-H_2O	62.32	7.06	18.17
				(62.28	7.14	18.35)
49 c	87	154.5-156.5	MeOH-H_2O	62.32	7.06	18.17
				(62.32	7.16	18.15)
49 d	86	157.5-158.5	$CHCl_3$-Et_2O	62.32	7.06	18.17
				(62.52	7.19	18.20)
49 e	80	158 -160	EtOH-H_2O	62.32	7.06	18.17
				(62.34	7.06	17.84)
49 f	82	176 -177	EtOH-H_2O	62.32	7.06	18.17
				(61.93	6.80	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 NH_4OH-H_2O 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

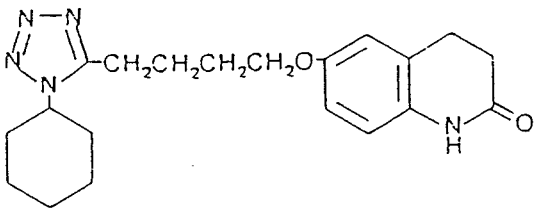
結　　論

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)はウォーターズ 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 ($CDCl_3$) δ ： 1.27 (3H, t, J=7Hz, $-COOCH_2C\underline{H}_3$), 1.94-2.30 (2H, m, $-OCH_2C\underline{H}_2CH_2-$), 2.38-3.10 (6H, m, $-C\underline{H}_2C\underline{H}_2-$, $-OCH_2CH_2C\underline{H}_2-$), 3.97 (2H, t, J=5.5Hz, $-OC\underline{H}_2CH_2CH_2-$), 4.19 (2H, q, J=7Hz, $-COOC\underline{H}_2CH_3$), 6.68-6.89 (3H, m, 芳香環上水素), 9.71 (1H, br s, -N<u>H</u>-)。

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) を少しづつ滴下した。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4.0g（26.5%）得た。融点116-118.5℃。IR^{KBr}_{max}, cm^{-1} : 3210 (NH), 2260 (CN), 1670 (C=O)。NMR ($CDCl_3$) δ : 2.33-3.00 (4H, m, $-C\underline{H}_2C\underline{H}_2-$), 2.81 (2H, t, J=6Hz, $-CH_2C\underline{H}_2CN$), 4.10 (2H, t, J=6Hz, $-C\underline{H}_2CH_2CN$), 6.53-6.87 (3H, m, 芳香環上水素), 9,69 (1H, br s, -N<u>H</u>-)。元素分析値，$C_{12}H_{12}N_2O_2$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-d_6) δ : 2.25-3.00 (4H, m, $-C\underline{H}_2C\underline{H}_2-$), 2.63 (2H, t, J=6Hz, $-CH_2C\underline{H}_2COOH$), 4.07 (2H, t, J=6Hz, $-C\underline{H}_2CH_2COOH$), 6.53-6.83 (3H, m, 芳香環上水素), 9,80 (1H, br s, -N<u>H</u>-)。元素分析値，$C_{12}H_{13}NO_4$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 ℃で攪拌下，これに $SOCl_2$ (1ml) を滴下した。50-60 ℃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 ℃。IR^{KBr}_{max}, cm^{-1} : 3220 (NH), 1735 (COOEt), 1680 (CONH)。NMR ($CDCl_3$) δ : 1.23 (3H, t, J=7Hz, $-COOCH_2\underline{CH_3}$), 2.40-3.00 (4H, m, $-\underline{CH_2}\underline{CH_2}-$), 2.70 (2H, t, J=6Hz, $-CH_2\underline{CH_2}COOC_2H_5$), 4.11 (2H, q, J=7Hz, $-COO\underline{CH_2}CH_3$), 4.13 (2H, t, J=6Hz, $-\underline{CH_2}CH_2COOC_2H_5$), 6.51-6.83 (3H, m, 芳香環上水素), 9.20 (1H, br s, $-N\underline{H}-$)。

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 ℃。

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，CH_3I 0.7g を加えて 35-40℃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℃ ／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。

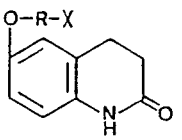
融点 107.5-108℃。NMR ($CDCl_3$) δ : 1.49 (9H, s, -C(CH_3)$_3$), 1.90-2.30 (2H, m, -$OCH_2CH_2CH_2$-), 2.31-3.13 (6H, m, -CH_2CH_2-, -$OCH_2CH_2CH_2$-), 3.97 (2H, t, J=6Hz, -OCH_2CH_2-), 6.80 (3H, br s, 芳香環上水素), 9.47 (1H, br s, -NH-)。

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=7Hz, =CHCH_3), 2.45-3.12 (5H, m, -CH_2CH_2-, =$CHCH_3$), 3.65 (2H, d, J=6Hz, -CH_2Cl), 3.87 (2H, d, J=6Hz, -OCH_2CH=), 6.79 (3H, br s, 芳香環上水素), 9.69 (1H, br s, -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。



11 a-d

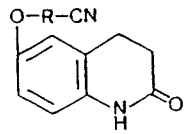
compound No.	R	X	Yield (%)	mp (℃)	Analysis(%) Calcd. (Found)		
					C	H	N
11 a	$CH_2(CH_2)_2CH_2$	Br	52	139-141	52.36	5.41	4.70
					(52.22	5.31	4.82)
11 b	$CH_2(CH_2)_4CH_2$	Br	47	118-119	55.22	6.17	4.29
					(55.07	6.15	4.42)
11 c	$CH_2CH(CH_3)CH_2$	Cl	68	103-105	61.54	6.36	5.52
					(61.26	6.42	5.37)
11 d	$CH_2CH_2CH(CH_3)$	Br	61	105-106	52.36	5.41	4.70
					(52.09	5.23	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 1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12 cを 7.3g (75.8%) 得た。融点 125-127℃。 NMR ($CDCl_3$) δ : 1.15 (3H, d, J=7Hz, =CHC$\underline{H}_3$), 2.45-3.12 (5H, m, -C$\underline{H}_2$C$\underline{H}_2$-, =C$\underline{H}$CH$_3$), 3.65 (2H, d, J=6Hz, -C$\underline{H}_2$CN), 3.87 (2H, d, J=6Hz, -OC$\underline{H}_2$CH=), 6.79 (3H, br s, 芳香環上水素), 9.69 (1H, br s, -N$\underline{H}$-)。

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



12 a-d

compound No.	R	Yield (%)	mp (℃)	Analysis(%) Calcd. (Found)		
				C	H	N
12 a	$CH_2(CH_2)_2CH_2$	89	151-153	68.83	6.60	11.47
				(68.71	6.47	11.62)
12 b	$CH_2(CH_2)_4CH_2$	69	122-125	70.56	7.40	10.29
				(70.30	7.37	10.12)
12 c	$CH_2CH(CH_3)CH_2$	76	125-127	68.83	6.60	11.47
				(68.88	6.56	11.43)
12 d	$CH_2CH_2CH(CH_3)$	74	102-104	68.83	6.60	11.47
				(68.65	6.44	11.17)

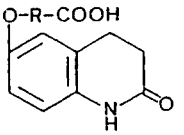
13a-dの合成

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

12c 11.4gを2N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。冷後，反応液を1N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1N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13 cを 5.6g (45.6%)得た。融点 173-174℃。NMR (DMSO-d_6) δ : 1.02 (3H, d, J=6.5Hz, =CHC$\underline{H}_3$), 2.17-3.03 (7H, m, -C$\underline{H}_2$C$\underline{H}_2$-, -C$\underline{H}$(CH$_3$)C$\underline{H}_2$COO-), 3.77 (2H, d, J=5Hz, -OC$\underline{H}_2$CH-), 6.70-6.87 (3H, m, 芳香

環上水素)， 9.89 (1H, br s, -NH-)。

化合物13 a，bおよび13 dは13 cで記載した方法と同様の方法で得た。



13 a-d

compound No.	R	Yield (%)	mp (℃)	Analysis(%) Calcd. (Found)		
				C	H	N
13 a	$CH_2(CH_2)_2CH_2$	56	185-187	63.86	6.51	5.32
				(63.75	6.63	5.14)
13 b	$CH_2(CH_2)_4CH_2$	43	179-181	65.95	7.27	4.81
				(65.67	7.26	4.86)
13 c	$CH_2CH(CH_3)CH_2$	46	173-174	63.86	6.51	5.32
				(63.64	6.38	5.27)
13 d	$CH_2CH_2CH(CH_3)$	19	201-203	63.86	6.51	5.32
				(63.72	6.54	5.34)

14a-dの合成

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

13 c 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 $CHCl_3$ に溶解した。$CHCl_3$ 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，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14 cを 2.4g (54.2%) 得た。融点 95-97℃。NMR ($CDCl_3$) δ : 1.18 (3H, d, J=6.5Hz, $=CHCH_3$), 1.35 (3H, t, J=7Hz, $-CH_2CH_3$), 2.11-3.24 (7H, m, $-CH_2CH_2-$, $-CHCH_3$, $-CH_2COO-$), 3.86 (2H, d, J=5Hz, $-OCH_2CH$), 4.21 (2H, q, J=7Hz, $-COOCH_2CH_3$), 6.79 (3H, s, 芳香環上水素)，9,03 (1H, br s, -NH-)。

化合物14 a，bおよび14 dは14 cで記載した方法と同様の方法で得た。

化合物15 a，bおよび18は2 d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℃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-d_6) δ : 1.57-1.93 (2H, m, -OCH$_2$C<u>H$_2$</u>CH$_2$O-), 2.17-2.91 (4H, m, -NHCOC<u>H$_2$</u>C<u>H$_2$</u>-), 3.22 (1H, br s, -CH$_2$O<u>H</u>), 3.33-3.63 (2H, m, -C<u>H$_2$</u>OH), 3.88 (2H, t, J=6Hz, -OC<u>H$_2$</u>CH$_2$-), 6.64 (3H, br s, 芳香環上水素), 9.73 (1H, br s, -N<u>H</u>-)。元素分析値,$C_{12}H_{15}NO_3$ 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，$CHCl_3$ と石油エーテルの混液から再結晶して無色針状晶の17を 1.0g (36%) 得た。融点 113-115℃。NMR($CDCl_3$) δ : 1.09 (3H, t, J=7.5Hz, -OCOCH$_2$C<u>H$_3$</u>), 1.87-2.40 (4H, m, -OCOC<u>H$_2$</u>CH$_3$, -OCH$_2$C<u>H$_2$</u>CH$_2$-), 2.41-2.95 (4H, m, -NHCOC<u>H$_2$</u>C<u>H$_2$</u>-), 3.91 (2H, t, J=6Hz, -OC<u>H$_2$</u>CH$_2$-), 4.17 (2H, t, J=6Hz, -C<u>H$_2$</u>OCO-), 6.57-6.77 (3H, m, 芳香環上水素), 9.18 (1H, br s, -N<u>H</u>-)。

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，$CHCl_3$ 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，Na_2SO_4 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 ($CDCl_3$) δ : 1.14 (3H, t, J=7.5Hz, -COCH$_2$C<u>H$_3$</u>), 1.85-3.05 (10H, m, -C<u>H$_2$</u>C<u>H$_2$</u>-, -COC<u>H$_2$</u>-, -OCH$_2$C<u>H$_2$</u>C<u>H$_2$</u>-), 4.00 (2H, t, J=6Hz, -OC<u>H$_2$</u>-), 6.81 (3H, br s, 芳香環上水素), 9.50 (1H, br s, -N<u>H</u>-)。

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

19 1.5g の EtOH 溶液 250ml に $NaBH_4$ 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 $CHCl_3$ 100ml で抽出し，水洗後 Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒を留去後，$CHCl_3$ と石油エーテルの混液から再結晶して無色針状晶の20を 1.1g (72.8%) 得た。融点 92.0-93.5℃。NMR ($CDCl_3$) δ : 0.96 (3H, t, J=7Hz, -CH(OH)CH$_2$C<u>H$_3$</u>), 1.26-2.06 (6H, m, -OCH$_2$C<u>H$_2$</u>C<u>H$_2$</u>CH(OH)C<u>H$_2$</u>CH$_3$), 2.19 (1H, br s, =CHO<u>H</u>), 2.41-3.13 (4H, m, -C<u>H$_2$</u>C<u>H$_2$</u>-), 3.42-3.76 (1H, m, =C<u>H</u>OH),

3.95 (2H, t, J=5.5Hz, -OC$\underline{H}_2$CH_2-), 6.76 (3H, br s, 芳香環上水素), 9.31 (1H, br s, -N$\underline{H}$-)。

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 (DMSO-d_6) δ : 1.59-2.0 (2H, m, -CH_2C$\underline{H}_2$CH_2CO-), 2.12-3.08 (8H, m, -C$\underline{H}_2$C$\underline{H}_2$-, -COC$\underline{H}_2$CH_2C$\underline{H}_2$CO-), 6.85 (1H, d, J=9Hz, 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, -N$\underline{H}$-), 12.92 (1H, br s, -COO$\underline{H}$)。元素分析値，$C_{14}H_{15}NO_4$ 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=7.5Hz, -COOCH$_2$C$\underline{H}_3$), 1.53-1.79 (2H, m, -CH$_2$C$\underline{H}_2$CH$_2$COO-), 2.13-2.98 (8H, m, -NHCOC$\underline{H}_2$C$\underline{H}_2$-, -C$\underline{H}_2$CH$_2$C$\underline{H}_2$COO-), 4.02 (2H, q, J=9Hz, -COOC$\underline{H}_2$CH$_3$), 4.53 (1H, m, -C$\underline{H}$(OH)-), 6.65 (1H, d, J=9Hz, 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, -N$\underline{H}$-)。

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 (DMSO-d_6) δ : 1.33-1.77 (4H, m, -CH(OH)C$\underline{H}_2$C$\underline{H}_2$CH$_2$-), 2.03-2.93 (6H, m, -C$\underline{H}_2$C$\underline{H}_2$-, -C$\underline{H}_2$COOH), 4.24-4.47 (1H, m, -C$\underline{H}$(OH)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)-CH_2-, -CH_2CH_2CO-), 2.03-2.93 (6H, m, -CH_2CH_2-, -CH_2COOH), 4.24-4.47 (1H, m, -$CH(OH)CH_2$-), 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, $C_{14}H_{17}NO_3$ 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, -$CH_2CH_2CH_2$-), 2.30-2.90 (4H, m, -CH_2CH_2-), 3.72 (2H, t, J＝6Hz, -CH_2Cl), 3.98 (2H, t, J＝6Hz, -OCH_2-), 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, -SCH_2CH_3), 1.70-2.10 (2H, m, -$CH_2CH_2CH_2$-),

2.20-2.90 (8H, m, -C$\underline{H_2}$C$\underline{H_2}$-, -C$\underline{H_2}$SC$\underline{H_2}$-), 3.98 (2H, t, J=6Hz, -OC$\underline{H_2}$-), 6.50-6.70 (3H, m, 芳香環上水素), 9.82 (1H, br s, -N$\underline{H}$-)。

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℃。 NMR (DMSO-d_6) δ : 1.22 (3H, t, J=7Hz, -SCH$_2$C$\underline{H_3}$), 1.90-2.30 (2H, m, -CH$_2$C$\underline{H_2}$CH$_2$-), 2.30-2.90 (4H, m, -C$\underline{H_2}$C$\underline{H_2}$-), 2.90-3.30 (4H, m, -C$\underline{H_2}$SC$\underline{H_2}$-), 3.98 (2H, t, J=6Hz, -OC$\underline{H_2}$-), 6.50-6.90 (3H, m,芳香環上水素), 9.82 (1H, br s, -N$\underline{H}$-)。

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℃ (分解)。 NMR (DMSO-d_6) δ : 2.30-3.00 (4H, m, -C$\underline{H_2}$C$\underline{H_2}$-), 6.82 (1H, d, J=9Hz, 芳香環の8位水素), 7.38 (1H, dd, J=9Hz, J=1.5Hz, 芳香環の7位水素), 7.42 (1H, d, J=1.5Hz, 芳香環の5位水素), 10.13 (1H, br s, -N$\underline{H}$-)。元素分析値，$C_9H_8ClNO_3S$ 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℃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℃。 NMR (DMSO-d_6) δ : 2.20-2.90 (4H, m, -C$\underline{H_2}$C$\underline{H_2}$-), 5.40 (1H, br s, -S$\underline{H}$), 6.72 (1H, d, J=9Hz, 芳香環の8位水素), 7.02 (1H, dd, J=9Hz, J=1.5Hz, 芳香環の7位水素), 7.06 (1H, d, J=1.5Hz, 芳香環の5位水素), 9.97 (1H, br s, -N$\underline{H}$-)。元素分析値，C_9H_9NOS 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，3.5g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$CHCl_3$-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℃。IR_{max}^{KBr}, cm^{-1}：3160 (NH), 1730 ($COOCH_3$), 1655(CONH), 1625 (C＝C)。NMR ($CDCl_3$) δ：1.25 (3H, t, J＝7Hz, -$COOCH_2CH_3$), 2.76 (2H, t, J＝6Hz, -OCH_2CH_2-), 4.15 (2H, q, J＝7Hz, -$COOCH_2CH_3$), 4.23 (2H, t, J＝6Hz, -OCH_2CH_2-), 6.65 (1H, d, J＝9Hz, 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＝9Hz, 芳香環の4位水素)，12.79 (1H, br s, -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＝7Hz, -$COOCH_2CH_3$), 1.92-2.27 (2H, m, -$OCH_2CH_2CH_2$-), 2.48 (2H, t, J＝6Hz, -CH_2COO-), 3.97 (2H, t, J＝6Hz, -OCH_2CH_2-), 4.09 (2H, q, J＝7Hz, -$COOCH_2CH_3$), 6.53 (1H, d, J＝10Hz, 芳香環の3位水素)，6.89 (1H, d, J＝3Hz, 芳香環の5位水素)，7.05 (1H, dd, J＝6Hz, J＝3Hz, 芳香環の7位水素)，7.35 (1H, d, J＝6Hz, 芳香環の8位水素)，7.55 (1H, d, J＝10Hz, 芳香環の4位水素)，12.90 (1H, br s, -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 x 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（20μl）を0.2mlのPRPに加え，凝集惹起剤（20μl）を加えるまでの1分間37℃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，200μg/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75μM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を少量づつ加え，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 150.5-152℃。IR_{max}^{KBr}, cm^{-1} : 3160 (NH), 1730 ($COOCH_3$), 1655 (CONH), 1620 (C=C)。NMR ($CDCl_3$) δ : 2.12 (2H, m, -$OCH_2\underline{CH_2}CH_2$-), 2.53(2H, t, J=6Hz, -$\underline{CH_2}COOCH_3$), 3.70 (3H, s, -$COOC\underline{H_3}$), 4.02 (2H, t, J=6Hz, -$OC\underline{H_2}$-), 6.69 (1H, d, J=9Hz, 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=9Hz, 芳香環の4位水素), 12.88 (1H, br s, -N$\underline{H}$-)。

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晶の34 d を 5.4g (95 %) 得た。融点 262-265℃。IR_{max}^{KBr}, cm^{-1} : 3140 (NH), 1700 (COOH), 1640 (CONH), 1610 (C=C)。NMR (CF_3COOD) δ : 1.94 (2H, m, $-OCH_2\underline{CH_2}\underline{CH_2}-$), 2.38 (2H, t, J=6Hz, $-\underline{CH_2}COOH$), 3.96 (2H, t, J=6Hz, $-O\underline{CH_2}CH_2-$), 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, $-N\underline{H}-$)。

37a-i は34 d と同様の方法で得た。

38a-o および39a-cの合成

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

$CHCl_3$ 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, Na_2SO_4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晶の38 g を2.56 g (75%) 得た。融点 186-188℃。IR_{max}^{KBr}, cm^{-1} : 3170 (NH), 1660, 1630 (CON)。NMR ($CDCl_3$) δ : 0.77-1.96 (10H, m, methylene protons of cyclohexyl環), 1.96-2.73 (4H, m, $-OCH_2\underline{CH_2}\underline{CH_2}-$), 2.81 (3H, s, $N\underline{CH_3}$), 3.23-3.73 (0.5H, br, methine proton of cyclohexyl環), 4.02 (2H, t, J=6Hz, $-O\underline{CH_2}CH_2-$), 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, $-N\underline{H}-$)。

38a-f, 38h-o と 39a-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H_2の発生が止むまで攪拌する。その後, CH_3I 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40 a を3.2 g (90%) 得た。融点 118.5-119.5℃。IR^{KBr}_{max}, cm^{-1} : 1665, 1635 (C=O), 1600 (C=C)。NMR ($CDCl_3$) δ : 0.80-1.97(10H, m, methylene protons of cyclohexyl環), 1.97-2.73(4H, m, $-OCH_2\underline{CH_2}\underline{CH_2}-$), 2.81(3H, s, $-OCH_2CH_2CH_2CON\underline{CH_3}$), 3.63(3H, s, $-CN^1\underline{CH_3}$), 3.30-4.63 (1H, m, methine proton of cyclohexyl環), 4.03 (2H, t, J=6Hz, $-O\underline{CH_2}CH_2$), 6.59 (1H, d, J=9Hz, 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=9Hz, 芳香環の4位水素)

化合物40 b は40 a 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38 a 1.5 g 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。$CHCl_3$-isoPr$_2$O 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}_{max}, cm^{-1} : 3150(NH), 1740 (CH_2OCOCH_3), 1650, 1640 (CO), 1620(C=C)。NMR ($CDCl_3$) δ : 0.76-1.95(10H, m, methylene protons of cyclohexyl環), 2.03(3H, d, J=3Hz, $-COCH_3$), 2.16(2H, m, $-OCH_2\underline{CH_2}CH_2-$), 2.57(2H, t, J=6Hz, $-\underline{CH_2}CO-$), 3.45(2H, t, J=7Hz, $-NCH_2\underline{CH_2}O-$), 3.33-4.40(1H, m, methine proton of cyclohexyl環), 3.95-4.30 (4H, m, $-NCH_2\underline{CH_2}OCOCH_3$, $-OCH_2CH_2CH_2-$), 6.68(1H, d, J=9Hz, 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=9Hz, 芳香環の4位水素), 12.97 (1H, br s, -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 を少しづつ加えた。反応混液を室温にて1時間撹拌し、これに HN_3 の benzene 溶液 (1.4M) 11ml を滴下した。反応液を終夜撹拌後、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, $ClCH_2\underline{CH_2}\underline{CH_2}CH_2$-), 2.92(2H, t, J=6Hz, $ClCH_2CH_2CH_2\underline{CH_2}$-), 3.60(2H, t, J=6Hz, $ClCH_2\underline{CH_2}CH_2$-), 4.23 (1H, m, methine proton of cyclohexy環)。 Mass m/z : 207 (M^+ −Cl), 125 [M^+ − (Cl^- −cyclohexane)], 55 (=$CHCH_2CH_2CH_2$, 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づつ滴下した。4時間加熱還流撹拌し、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1N 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, $CHCl_3$-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_{max}^{KBr}, cm^{-1}: 3200(NH), 1670(CONH)。 NMR ($CDCl_3$) δ : 1.10-2.40 (14H, m, methylene protons of cyclohexyl環, $-OCH_2\underline{CH_2}\underline{CH_2}CH_2$-), 2.43-3.10 (4H, m, $-NHCO\underline{CH_2}\underline{CH_2}$-), 2.93 (2H, t, J=6Hz, $-OCH_2CH_2CH_2\underline{CH_2}$-), 3.96 (2H, t, J=6Hz, $-O\underline{CH_2}CH_2$-), 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, $-N\underline{H}$-)。 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時間撹拌後、benzyl chloride 1.2gを室温にて撹拌下に少量づつ滴下した。室温にて3時間撹拌後、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 47c を 2.3g (61.2%) 得た。融点 140.5-141.5℃。IR_{max}^{KBr}, cm^{-1}: 1670 (CONH)。NMR ($CDCl_3$) δ : 1.07-2.10 (10H, m, methylene protons of chclohexyl環), 2.26 (2H, m, $-OCH_2\underline{C}H_2\underline{C}H_2-$), 2.55-3.09(6H, m, $-NHCO\underline{C}H_2\underline{C}H_2-$, $-OCH_2CH_2\underline{C}H_2-$), 3.91 (2H, t, J=6Hz, $-O\underline{C}H_2CH_2CH_2-$), 3.73-4.27 (lH, m, methine proton of cyclohexyl環), 5.06 (2H, s, $-N-\underline{C}H_2-Ph$), 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 45a,b および 47a,b,d は 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)

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 時間撹拌し、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 48 を 0.85g (80%) 得た。融点 242-244℃。IR_{max}^{KBr}, cm^{-1}: 3200 (NH), 1650 (CONH)。NMR (DMSO-d_6) δ : 1.97-3.23 (8H, m, $-OCH_2\underline{C}H_2\underline{C}H_2-$, $-NHCO\underline{C}H_2\underline{C}H_2-$), 3.99(2H, t, J=6Hz, $-O\underline{C}H_2CH_2-$), 6.53-6.90 (3H, m, 芳香環上水素), 9.89 (lH, br s, $N\underline{H}$)。

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-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 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% NH_4OH 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-H_2O=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(NH_4^+ form)続いてDowex 1カラム(acetate form)により精製する。精製試料は、$CHCl_3$-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 (NH_4^+ 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 F_{254} Art No. 5715)。

展開溶媒：1st $CHCl_3$-iso-PrOH-28%NH_4OH (35：10：1)

2nd AcOEt-n-BuOH-H_2O (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　20μlに，また糞の場合　70% MeOHで均質化し100mlとした後，その上清50μlにトルエン系シンチレータ(PPO 4g, POPOP 0.1g, Triton－X 500ml, Toluene 1l) 5ml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) 5ml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100μlを1mlの0.2M酢酸緩衝液(pH 5.0)に溶解し，β-glucuronidaseを加えて 37 ℃ 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 $CHCl_3$ ・ MeOH混液 (97 : 3)あるいは 1-5% MeOH ・ $CHCl_3$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 $CHCl_3$-H_2O (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 $CHCl_3$ ・ 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-Benzyloxycyclohexyl)acetamide (52b)

60% NaH 0.32g (8.0 mmol)と DMSO 13ml より調製した dimsyl 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 時間撹拌した後，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℃。 IR_{max}^{KBr} ,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=8.0Hz), 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-Benzyloxycyclohexyl)-5-chlorovaleramide (54b)

53b 5.0g (24 mmol), K_2CO_3 4.14g (30 mmol), THF 50ml および水30mlの混合液に氷冷撹拌下，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時間撹拌した。 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^{KBr}_{max}, 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

1-(trans-4-Benzyloxycyclohexyl)-5-(4-chlorobutyl)-1H-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時間撹拌した後， 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^{KBr}_{max} ,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-Benzyloxycyclohexyl)-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 を撹拌下，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_{max}^{KBr} ,cm^{-1} : 3201, 3068, 2955, 2875, 1668, 1506。NMR δ : 1.30-2.38 (12H, m), 2.59 (2H, br t, J=7.5Hz), 2.93 (4H, br t, J=7.5Hz), 3.53 (1H, m), 3.98 (2H, t, J=7.0Hz), 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_{max}^{KBr} ,cm^{-1} : 3400, 3208, 3060, 2952, 2875, 1660, 1508。NMR δ : 1.75-2.26 (10H, m), 2.60 (2H, br t, J=7.5Hz), 2.92 (2H, t, J=7.5Hz), 2.93 (2H, br t, J=7.5Hz), 3.83 (1H, tt, J=10.5, 4.5Hz), 3.98 (2H, t, J=6Hz), 4.14 (1H, tt, J=10.5, 4.5Hz), 6.62 (1H, d, J=8.5Hz), 6.69 (1H, dd, J=8.5, 2.5Hz), 6.72 (1H, d, J=2.5Hz), 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), eyhylene glycol 50ml および

p-toluenesulfonic acid 1gの混合液を撹拌下1時間加熱還流した。反応液を$CHCl_3$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，$CHCl_3$-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K_2CO_3 1.5g (11 mmol)の DMF溶液 20mlに撹拌下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$CHCl_3$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（溶出液，$CHCl_3$）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2N塩酸 20mlを加えて50℃で撹拌した。1時間後，反応液を真空下で濃縮した。残渣を$CHCl_3$で抽出し，抽出液を$NaHCO_3$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 $C_{18}H_{23}N_5O_4$ 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℃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，$CHCl_3$-MeOH＝50：1)で精製し黄色液体の 61 を3.0g (90%) 得た。 IR_{max}^{KBr} ,cm^{-1} : 3420, 2960, 2880, 1742, 1621, 1615, 1598, 1588, 1522。NMR δ : 1.27 (3H, t, J=7.5Hz), 1.20-2.26 (14H, m), 2.56 (1H, dd, J=16.0, 9.0Hz), 2.92 (1H, dd, J=16.0, 3.0Hz), 2.93 (2H, t, J=7.0Hz), 4.12 (2H, br s), 4.15 (2H, t, J=6.0Hz), 4.22 (2H, q, J=7.5Hz), 5.79 (1H, dd, J=9.0, 3.0Hz), 6.83 (1H, dd, J=9.0, 3.0Hz), 7.38 (1H, d, J=3.0Hz), 8.05 (1H, d, J=9.0Hz)。 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)

$FeSO_4 \cdot 7H_2O$ 28gの水溶液 150mlに 61 3.0g の EtOH 溶液 50ml と28% NH_4OH 12mlの混合液を撹拌下室温にて加えた。50-60 ℃で 1.5時間撹拌後，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，$CHCl_3$-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 ℃。 IR_{max}^{KBr} ,cm^{-1} : 3355, 3250, 2915, 2848, 1664, 1503。NMR δ : 1.18-2.10 (14H, m), 2.82 (1H, dd, J=17.0, 5.0Hz), 2.86 (1H, dd, J=17.0, 5.0Hz), 2.91 (2H, t, J=7.5Hz), 4.00 (2H, t, J=6.0Hz), 4.12 (1H, tt, J=10.5, 4.5Hz), 4.92(1H, t, J=5.0Hz), 6.71 (1H, d, J=9.0Hz), 6.77 (1H, dd, J=9.0, 3.0Hz), 6.95 (1H, d, J=3.0Hz), 8.08 (1H, br s)。元素分析値 $C_{20}H_{27}N_5O_3$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 。 Mass m／z : 367 (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，和田瑳一： 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. Ingerman, 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. Lad. 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. Korbut : Lancet, 1, 1286 (1978) .

S. Moncada and R. Korbut : 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. Jacquinet 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.