薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
103 (3) 300-312 (1983)

5*H*-[1]Benzopyrano[2,3-*b*]pyridine 誘導体の合成と抗アレルギー作用

大江孝範,* 鶴田峯生, 松尾 浩, 寺沢道夫, 後藤一洋
吉富製薬株式会社 中央研究所

Studies on the Synthesis and Antiallergic Activity of 5*H*-[1]-Benzopyrano[2,3-*b*]pyridine Derivatives

TAKANORI OE,* MINEO TSURUDA, HIROSI MATSUO,
MICHIO TERASAWA, and KAZUHIRO GOTO
Research Laboratories, Yoshitomi Pharmaceutical Industries, Ltd.,
955 Koiwai, Yoshitomi-cho, Chikugo-gun, Fukuoka

(Received September 24, 1982)

A series of hydroxyalkyl, acyloxyalkyl, alkoxy(alkylthio)alkyl, acyl, carboxy or 1*H*-tetrazol-5-yl substituted 5*H*-[1]benzopyrano[2,3-*b*]pyridine derivatives were synthesized by various methods, and the relationship between their structures and inhibitory activities of passive cutaneous anaphylaxis was studied. 9-Chloro-5-oxo-7-(1*H*-tetrazol-5-yl)-5*H*-[1]benzopyrano[2,3-*b*]pyridine (XIVa-3) administered orally was found to be most potent among the compounds tested.

Keywords—5*H*-[1]benzopyrano[2,3-*b*]pyridine derivative; 9-chloro-5-oxo-7-(1*H*-tetrazol-5-yl)-5*H*-[1]benzopyrano[2,3-*b*]pyridine; antipassive cutaneous anaphylaxis activity; anti-allergic activity; structure-activity relationship

現在, 喘息およびアレルギー性鼻炎に対して disodium cromoglycate (DSCG) が優れた臨床効果を示しているが, 消化管から吸収され難いために特殊な吸入器具による局所適用がなされている。そのため適用の制限や副作用の発現があり, これらの欠点の少ない消化管吸収の優れた薬剤の開発が望まれている。

著者ら¹⁾は, 先に benzopyranopyridinyl-acetic acid 誘導体の抗炎症作用について報告したが, これらの研究の一環として進められた 5*H*-[1]benzopyrano[2,3-*b*]pyridine 誘導体が IgE 関与のアレルギー反応を抑制することを見出した。

従来, 5*H*-[1]benzopyrano[2,3-*b*]pyridine 誘導体の生物活性に関する報告の多くは, 中枢作用²⁾および抗ヒスタミン作用³⁾を目的とした 5 位のアミノアルキリデン置換誘導体であり, その他の作用に関する報告は乏しい。

今回, 著者らは hydroxyalkyl 基, acyloxyalkyl 基, alkoxyalkyl 基, alkylthioalkyl 基, acyl 基, carboxy 基および 1*H*-tetrazol-5-yl 基によって核置換された 5*H*-[1]benzopyrano[2,3-*b*]pyridine 誘導体を合成し, それらの構造とラットの IgE 様抗体により誘発される passive cutaneous anaphylaxis (PCA) 抑制を指標とする抗アレルギー作用について検討を加えた。その結果, 9-chloro-5-oxo-7-(1*H*-tetrazol-5-yl)-5*H*-[1]benzopyrano[2,3-*b*]pyridine (XIVa-3) に経口投与で特に優れた抗 PCA 活性を有することが見いだされたので報告する。

合成の部

Villani ら³⁾ および Jucker ら⁴⁾ の方法に従って合成した methyl-substituted 5-oxo-5*H*-[1]benzopyrano[2,3-*b*]pyridine 誘導体 [Ia] を四塩化炭素中, *N*-ブロムコハク酸イミド (NBS) で臭素化⁵⁾するか, またはすでに報告した方法¹⁾に従って 5*H*-[1]benzopyrano[2,3-*b*]pyridine 誘導体 (Ib) を塩酸中パラホルムアルデヒドでクロルメチル化することにより halogenomethyl 誘導体 (II) を合成した。

Chart 1 に示すように, II を Sommelet 反応に付し Table I に示すような formyl 誘導体 (III) を得た。

さらに, IIIa-1 を緩和な条件下で NaBH₄ (method A) 処理し, ホルミル基のみが還元された hydroxymethyl 誘導体 (IVa-1) を得た。IVa-1 は赤外吸収 (IR) スペクトル (KBr) で 3200 cm⁻¹ に OH, 1660 cm⁻¹ に C=O に

TABLE I. Formyl-substituted 5H-[1]Benzopyrano[2,3-b]pyridine Derivatives

Compd. No.	Position of -CHO	R ¹	R ²	A	Y	mp(°C)	Recryst. solvent	Formula	Analysis(%)		
									Calcd	Found	
									C	H	N
IIIa-1	7	H	H	C=O	O	233—235	DMF	C ₁₃ H ₇ NO ₃	69.33 (69.30)	3.13 3.26	6.22 6.38
IIIa-2	7	C ₆ H ₅	H	C=O	O	237—240	DMF	C ₁₉ H ₁₁ NO ₃	75.74 (75.71)	3.68 3.51	4.65 4.63
IIIa-3	9	H	H	C=O	O	212—213	DMF	C ₁₃ H ₇ NO ₃	69.33 (69.15)	3.13 3.09	6.22 6.18
IIIa-4	7	H	H	C=O	S	238—241	DMF	C ₁₃ H ₇ NO ₂ S	64.71 (64.58)	2.92 2.92	5.81 5.53
IIIb-1	7	H	H	CH ₂	O	170—172	Dioxane	C ₁₃ H ₉ NO ₂	73.92 (73.89)	4.30 4.15	6.63 6.42
IIIb-2	7	H	9-CH ₃	CH ₂	O	164—167	Dioxane	C ₁₄ H ₁₁ NO ₂	74.65 (74.51)	4.92 4.72	6.22 6.50
IIIb-3	7	H	H	C(CH ₃) ₂	O	123—126	iso-Pr ₂ O- iso-PrOH	C ₁₅ H ₁₃ NO ₂	75.29 (75.10)	5.48 5.50	5.85 5.63

基づく吸収を示し、核磁気共鳴 (NMR) スペクトル (DMSO-*d*₆) で δ 4.66 にメチレンプロトンに基づく単一線のシグナル⁶⁾が認められた。また、R⁶ がアルキル基で示される化合物、すなわち IVa-2,3 は IIIb-1 を Grignard 反応に付し、中間体⁷⁾ (IVb) を精製することなく、冷時 KMnO₄ (method B) で処理し、5 位のメチレン基を酸

TABLE II. Hydroxyalkyl or Acyloxyalkyl-substituted 5-Oxo-5*H*-[1]benzopyrano[2,3-*b*]pyridine Derivatives

Compd. No.	R ⁶ -CHZ ¹	R ²	Y	mp(°C)	Recryst. solvent	Method	Formula	Analysis (%)			Rat PCA test: ID ₅₀ (mg/kg) <i>i.p.</i>
								Calcd	Found	N	
IVa-1	7-CH ₂ OH	H	O	198—200	Dioxane	A	C ₁₃ H ₉ NO ₃	68.72 (68.83)	3.99 4.04	6.17 5.91	2.5
IVa-2	7-CHOH CH ₃	H	O	137—138	iso-PrOH	B	C ₁₄ H ₁₁ NO ₃	69.70 (69.51)	4.60 4.63	5.81 5.78	15
IVa-3	7-CHOH CH(CH ₃) ₂	H	O	160	EtOH	B	C ₁₆ H ₁₅ NO ₃	71.36 (71.03)	5.61 5.45	5.20 5.14	10
V1	7-CH ₂ OCCH ₃ O	H	O	175	AcOEt	D	C ₁₅ H ₁₁ NO ₄	66.91 (66.89)	4.12 4.00	5.20 5.30	2.3
V2	7-CH ₂ OCCH ₂ CH ₃ O	H	O	129—131	EtOH	C	C ₁₆ H ₁₃ NO ₄	67.84 (67.50)	4.63 4.50	4.95 5.00	3.5
V3	7-CH ₂ OCCH(CH ₃) ₂ O	H	O	124—125	EtOH	C	C ₁₇ H ₁₅ NO ₄	68.67 (68.74)	5.08 5.08	4.71 4.77	4
V4	7-CHOCCH ₃ CH ₃ O	H	O	90—91	EtOH	C	C ₁₆ H ₁₃ NO ₄	67.84 (67.61)	4.63 4.70	4.95 4.65	5—25
V5	7-CH ₂ OCCH ₃ O	9-Cl	O	163—164	AcOEt	D	C ₁₅ H ₁₀ ClNO ₄	59.32 (59.01)	3.32 3.39	4.61 4.49	10
V6	9-CH ₂ OCCH ₃ O	H	O	149—150	EtOH	D	C ₁₅ H ₁₁ NO ₄	66.91 (66.74)	4.12 4.04	5.20 5.29	>25
V7	7-CH ₂ OCCH ₃ O	H	S	152—153	EtOH	D	C ₁₅ H ₁₁ NO ₃ S	63.16 (62.91)	3.89 3.75	4.91 4.76	3

TABLE III. Alkoxymethyl or Alkylthiomethyl-substituted 5-Oxo-5*H*-[1]benzopyrano[2,3-*b*]pyridine Derivative

Compd. No.	-CH ₂ -Z-R ⁴	R ²	Y	mp(°C)	Recryst. solvent	Formula	Analysis (%)			Rat PCA test: ID ₅₀ (mg/kg) <i>i.p.</i>
							Calcd	Found	N	
VI1	7-CH ₂ OCH ₃	H	O	143—145	EtOH	C ₁₄ H ₁₁ NO ₃	69.70 (69.75)	4.59 4.32	5.80 5.67	3
VI2	7-CH ₂ OCH(CH ₃) ₂	H	O	119—121	iso-PrOH	C ₁₆ H ₁₅ NO ₃	71.36 (71.32)	5.61 5.51	5.20 5.12	4
VI3	7-CH ₂ OCH ₃	9-Cl	O	150—153	EtOH-dioxane	C ₁₄ H ₁₀ ClNO ₃	60.99 (60.69)	3.66 3.57	5.08 4.99	10
VI4	9-CH ₂ OCH ₃	H	O	160—161	EtOH	C ₁₄ H ₁₁ NO ₃	69.70 (70.08)	4.59 4.41	5.80 5.94	>25
VI5	7-CH ₂ SCH ₃	H	O	146—147	Toluene	C ₁₄ H ₁₁ NO ₂ S	65.36 (65.01)	4.31 4.21	5.45 5.43	9
VI6	7-CH ₂ OCH ₃	H	S	135—136	EtOH	C ₁₄ H ₁₁ NO ₂ S	65.36 (65.18)	4.31 4.28	5.45 5.59	3

Chart 2

化することにより得られた. IVa-2,3 には IR スペクトルで OH, C=O に基づく吸収, NMR スペクトルでアルキルおよびメチレンプロトンに基づくシグナルが新たに認められ, 5 位のメチレンプロトンに基づくシグナルは消失した.

Acyloxyalkyl 誘導体 (V) は IVa をピリジン中で acyl chloride (method C) と処理するか, IIa をジメチルホルムアミド (DMF) 中で酢酸カリウム (method D) と処理することにより得られた. かくして得られた IVa および V を Table II に一括して示す.

また, IIa を sodium alcoholate あるいは sodium alkylthiolate と処理し, それぞれ対応する alkyloxy (alkylthio)alkyl 誘導体 (VI) を得た. かくして得られた VI を Table III に示す.

次に, Chart 2 に示すように Ib を AlCl_3 の存在下に, acetyl chloride にて Friedel-Crafts 反応 (method E) に付し acetyl 誘導体 (VIIb) に導いた. Acetyl 基の置換位置を確認するため, VIIb-1 を冷時, KMnO_4 (method F) で 5 位のメチレンを酸化し VIIa-1 に誘導した. 一方, 7-カルボキシ置換誘導体 (VIIIa-1) を SOCl_2 で酸クロライド (IX) とした後, エトキシマグネシウムマロン酸ジエチルと縮合させ, マロン酸誘導体 (X) とし, ついで酢酸-塩酸にて加水分解し, 脱炭酸 (method G) して得た acetyl 誘導体と上記 VIIa-1 を mp, IR スペクトル, NMR スペクトルで比較し, 完全に一致することから VIIa-1 のアセチル基は 7 位であることを確認した.

Method E で acetyl chloride の代わりに propionyl chloride および iso-butyl chloride を用いて acyl 化を試みたが, 目的物は得られなかった. しかし VII の acetyl 以外の acyl 誘導体は, IVb を温時 KMnO_4 (method H) で処理し, 5 位のメチレンおよび二級アルコール基を同時に酸化することにより合成した. これらの化合物は IR スペクトルで 2 種の C=O に基づく吸収, NMR スペクトルでアルキルに基づくシグナルが認められたが, 5 位のメチレンおよび IVa で観察されたメチンに基づくシグナルは認められなかった. かくして得られた VIIa,b を Table IV に, X を Table V にそれぞれ示す.

また, Ia のメチル基を酸化しカルボン酸誘導体 (VIII) の合成を試みた. KMnO_4 では副生物も多く低収率であったが, 硫酸中 $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ (method I) で処理することにより高収率で得られた. VIII で分子内に更に酸化され

TABLE IV. 7-Acyl-1-substituted 5*H*-[1]Benzopyrano[2,3-*b*]pyridine Derivatives

Compd. No.	R ⁵	R ¹	R ²	A	Y	mp(°C)	Recryst. solvent	Method	Formula	Analysis (%)			Rat PCA test: ID ₅₀ (mg/kg) <i>i.p.</i>
										Calcd	Found	N	
VIIa-1	-CH ₃	H	H	C=O	O	195—196	Toluene	F or G	C ₁₄ H ₉ NO ₃	70.29 (70.41)	3.79 3.67	5.86 5.94	2.7
VIIa-2	-C ₂ H ₅	H	H	C=O	O	204—205	Toluene	H	C ₁₅ H ₁₁ NO ₃	71.14 (70.90)	4.37 4.19	5.53 5.69	4
VIIa-3	-CH(CH ₃) ₂	H	H	C=O	O	158—159	EtOH	H	C ₁₆ H ₁₃ NO ₃	71.90 (71.70)	4.90 4.91	5.24 5.35	3
VIIa-4	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	H	C=O	O	104—106	EtOH	H	C ₁₇ H ₁₅ NO ₃	72.58 (72.43)	5.38 5.40	4.98 5.01	>10
VIIa-5	-C(CH ₃) ₃	H	H	C=O	O	120—121	iso-Pr ₂ O-toluene	H	C ₁₇ H ₁₅ NO ₃	72.58 (72.84)	5.38 5.48	4.98 5.04	>25
VIIa-6	-CH(CH ₂) ₂ CH ₂	H	H	C=O	O	200	Acetone	H	C ₁₆ H ₁₁ NO ₃	72.44 (72.69)	4.18 4.01	5.28 5.24	15
VIIa-7	-C ₆ H ₅	H	H	C=O	O	140—142	MeOH	H	C ₁₉ H ₁₇ NO ₃	74.25 (73.99)	5.58 5.46	4.56 4.54	15
VIIa-8	-CH ₃	CH ₃	H	C=O	O	245—246	DMF-H ₂ O	F	C ₁₅ H ₁₁ NO ₃	71.14 (71.22)	4.37 4.20	5.53 5.66	>50
VIIa-9	-CH ₃	C ₆ H ₅	H	C=O	O	229—230	AcOH	G	C ₂₀ H ₁₃ NO ₃	76.18 (76.09)	4.15 4.20	4.44 4.13	75
VIIa-10	-CH ₃	H	9-CH ₃	C=O	O	206—207	Toluene	F	C ₁₅ H ₁₁ NO ₃	71.14 (71.18)	4.37 4.21	5.53 5.55	3
VIIa-11	-CH ₃	H	H	C=O	S	189—190	Toluene	G	C ₁₄ H ₉ NO ₂ S	65.88 (65.83)	3.55 3.43	5.49 5.52	>25
VIIb-1	-CH ₃	H	H	CH ₂	O	142—144	EtOH	E	C ₁₄ H ₁₁ NO ₂	74.65 (74.41)	4.92 5.01	6.22 6.11	>50
VIIb-2	-CH ₃	CH ₃	H	CH ₂	O	185—186	Toluene	E	C ₁₅ H ₁₃ NO ₂	75.29 (75.30)	5.48 5.39	5.85 5.91	>50
VIIb-3	-CH ₃	H	9-CH ₃	CH ₂	O	135—137	MeOH	E	C ₁₅ H ₁₃ NO ₂	75.29 (75.10)	5.48 5.50	5.85 5.93	>50
VIIb-4	-CH ₃	H	H	C(CH ₃) ₂	O	106—108	iso-Pr ₂ O-CCl ₄	E	C ₁₆ H ₁₅ NO ₂	75.87 (75.79)	5.97 5.89	5.53 5.40	>50

TABLE V. Diethyl[(5-oxo-5*H*-[1]benzopyrano[2,3-*b*]pyridin-7-yl)carbonyl]malonate Derivatives

Compd. No.	R ¹	Y	mp(°C)	Recryst. solvent	Formula	Analysis (%)		
						Calcd	Found	
						C	H	N
X1	H	O	137—139	EtOH	C ₂₀ H ₁₁ NO ₇	62.66 (62.53)	4.47 (4.61)	3.65 (3.53)
X2	C ₆ H ₅	O	170—171	EtOH-CHCl ₃	C ₂₆ H ₂₁ NO ₇	67.97 (67.95)	4.61 (4.63)	3.05 (3.12)
X3	H	S	132—133	EtOH	C ₂₀ H ₁₇ NO ₆ S	60.15 (60.36)	4.29 (4.11)	3.51 (3.53)

Chart 3

やすい基, すなわち, A がメチレン, イソプロピリデン基, R¹ または R² がメチル基を有する化合物は対応する VIIa,b を Haloform 反応 (method J) か, また, Y が硫黄原子の化合物は IIIa-4 を Ag₂O (method K) で処理することにより carboxy 誘導体 (VIII) を得た. かくして得られた VIII を Table VI に示す.

次に, Chart 3 に示すように IX を NH₄OH で処理し carbamoyl 誘導体 (XI) とした後, DMF 中 SOCl₂ にて脱水反応 (method L) に付して cyano 誘導体 (XIII) を得た. XIII はまた III のオキシム誘導体 (XII) の無水酢酸による脱水 (method M) によっても得ることが出来た. かくして得られた XI, XII を Table VII に, XIII を Table VIII に示す.

さらに, XIII を DMF 中 NH₄Cl の存在下で NaN₃ と処理することにより 1*H*-tetrazol-5-yl 誘導体 (XIV) を得た. 得られた XIV を Table IX に示す.

作用の部

上記方法によって合成した化合物を, 電子供与性置換基群 IVa, V, VI (以下, 第 1 群化合物と略称) および電子吸引性置換基群 VII, VIII, XIV (以下, 第 2 群化合物と略称) に分類し, 腹腔内投与後のラットの PCA に対する抑制作用 (50% 抑制用量, ID₅₀) を指標にして構造活性相関を考察した.

第 1 群化合物 (Table II, III) に関しては, つぎのような関係が見い出された.

- Y が酸素原子または硫黄原子でも抗 PCA 作用は同等である.
- 7 位の置換基が hydroxymethyl (IVa-1), acyloxymethyl (V1—3, V5, V7) または alkoxymethyl (VI 1—3, VI6) であっても抗 PCA 作用は大きく変化しない.
- 置換位置は 7 位 (V1, V11) の方が 9 位 (V6, VI4) よりもかなり強い活性を示す.

TABLE VI. Carboxy-substituted 5*H*-[1]Benzopyrano[2,3-*b*]pyridine Derivatives

Compd. No.	Position of-COOH	R ¹	R ²	A	Y	mp(°C)	Recryst. solvent	Method	Formula	Analysis (%)				Rat PCA test: ID ₅₀ (mg/kg) <i>i.p.</i>
										Calcd (Found)		C	H	
VIIIa-1	7	H	H	C=O	O	293—294	Dioxane-H ₂ O	I	C ₁₃ H ₇ NO ₄	64.73 (64.47)	2.93 2.73			5.81 5.83)
VIIIa-2	7	C ₆ H ₅	H	C=O	O	>300	DMF	I	C ₁₉ H ₁₁ NO ₄	71.92 (71.86	3.49 3.35	4.41 4.19)	10	
VIIIa-3	7	H	9-Cl	C=O	O	312—313	DMF-H ₂ O	I	C ₁₃ H ₆ ClNO ₄	56.64 (56.74	2.19 2.12	5.08 5.26)	1	
VIIIa-4	7	H	9-CH ₃	C=O	O	304—306	AcOH-H ₂ O	J	C ₁₄ H ₉ NO ₄	65.88 (65.84	3.55 3.30	5.49 5.52)	1	
VIIIa-5	8	H	7-Cl	C=O	O	297	Dioxane-H ₂ O	I	C ₁₃ H ₆ ClNO ₄	56.64 (56.90	2.19 1.96	5.08 5.20)	>50	
VIIIa-6	9	H	H	C=O	O	301—304	DMF-dioxane	I	C ₁₃ H ₇ NO ₄	64.73 (64.81	2.93 2.74	5.81 5.88)	>25	
VIIIa-7	7	H	H	C=O	S	296—297	DMF-dioxane	K	C ₁₃ H ₇ NO ₃ S	60.71 (60.62	2.74 2.55	5.45 5.37)	5	
VIIIb-1	7	H	H	CH ₂	O	285—286	AcOH	J	C ₁₃ H ₉ NO ₃	68.72 (68.36	3.99 3.84	6.17 6.07)	>25	
VIIIb-2	7	H	9-CH ₃	CH ₂	O	250—251	AcOH-H ₂ O	J	C ₁₄ H ₁₁ NO ₃	69.70 (69.53	4.60 4.62	5.81 5.91)	>50	
VIIIb-3	7	H	H	C(CH ₃) ₂	O	241—242	AcOH-H ₂ O	J	C ₁₅ H ₁₃ NO ₃	70.58 (70.59	5.13 5.03	5.49 5.21)	>100	

$$\text{R}^1\text{-}\text{N}\text{C}(\text{A})\text{C}(\text{Y})\text{C}(\text{R}^2)\text{C}(\text{CONH}_2(-\text{CH}=\text{NOH}))\text{C}(\text{R}^2)\text{C}(\text{Y})\text{C}(\text{A})\text{N}\text{R}^1$$

Compd. No.	-CONH ₂ (-CH=NOH)	R ¹	R ²	A	Y	mp(°C)	Recryst. solvent	Formula	Analysis (%)		
									Calcd	Found	
									C	H	N
XI1	7-CONH ₂	H	H	C=O	O	317(dec.)	DMF	C ₁₃ H ₈ N ₂ O ₃	65.00 (64.85)	3.36 3.37	11.66 11.95)
XI2	7-CONH ₂	H	9-Cl	C=O	O	>300	DMF	C ₁₃ H ₇ ClN ₂ O ₃	56.84 (56.71)	2.57 2.63	10.20 10.50)
XIIa-1	7-CH=NOH	H	H	C=O	O	280(dec.)	DMF	C ₁₃ H ₈ N ₂ O ₃	65.00 (65.10)	3.36 3.25	11.66 11.52)
XIIa-2	7-CH=NOH	C ₆ H ₅	H	C=O	O	246—248 (dec.)	DMF	C ₁₉ H ₁₂ N ₂ O ₃	72.14 (72.03)	3.83 3.91	8.86 9.00)
XIIa-3	9-CH=NOH	H	H	C=O	O	245—247 (dec.)	DMF	C ₁₃ H ₈ N ₂ O ₃	65.00 (64.91)	3.36 3.25	11.66 11.43)
XIIa-4	7-CH=NOH	H	H	C=O	S	252—253 (dec.)	DMF	C ₁₃ H ₈ N ₂ O ₂ S	60.92 (61.11)	3.15 3.20	10.93 10.85)
XIIb-1	7-CH=NOH	H	9-CH ₃	CH ₂	O	207—210 (dec.)	DMF-H ₂ O	C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O ₂	69.98 (70.01)	5.04 5.13	11.66 11.75)
XIIb-2	7-CH=NOH	H	H	C(CH ₃) ₂	O	160—163 (dec.)	DMF-H ₂ O	C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O ₂	70.85 (70.59)	5.55 5.39	11.02 11.05)

$$\text{R}^1-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \begin{array}{c} \text{A} \\ \text{Y} \end{array} \begin{array}{c} \diagdown \\ \diagup \end{array} \text{CN} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{R}_2$$

Compd. No.	Position of -CN	R ¹	R ²	A	Y	mp(°C)	Recryst. solvent	Method	Formula	Analysis (%)		
										Calcd	Found	
										C	H	N
XIIIa-1	7	H	H	C=O	O	260	DMF	L	C ₁₃ H ₆ N ₂ O ₂	70.27 (70.07)	2.72 2.83	12.61 12.56)
XIIIa-2	7	C ₆ H ₅	H	C=O	O	267—270	DMF	M	C ₁₉ H ₁₀ N ₂ O ₂	76.50 (76.63)	3.38 3.21	9.39 9.40)
XIIIa-3	7	H	9-Cl	C=O	O	248	DMF	L	C ₁₃ H ₅ ClN ₂ O ₂	60.83 (60.68)	1.96 2.01	10.92 10.85)
XIIIa-4	9	H	H	C=O	O	254—256	DMF	M	C ₁₃ H ₆ N ₂ O ₂	70.27 (70.38)	2.72 2.93	12.61 12.51)
XIIIa-5	7	H	H	C=O	S	268—270	DMF	M	C ₁₃ H ₆ N ₂ OS	65.53 (65.41)	2.54 2.38	11.76 11.95)
XIIIb-1	7	H	9-CH ₃	CH ₂	O	177—179	EtOH- CHCl ₃	M	C ₁₄ H ₁₀ N ₂ O	75.66 (75.73)	4.54 4.51	12.61 12.53)
XIIIb-2	7	H	H	C(CH ₃) ₂	O	155—156	EtOH	M	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O	76.25 (76.11)	5.12 5.03	11.86 11.85)

vi) Methylthiomethyl 誘導体 (VI5) は methoxymethyl 誘導体 (VI1) よりも作用は減弱する。

第2群化合物 (Table IV, VI, IX) に関しては, 次のような関係にある.

TABLE IX. 1H-Tetrazol-5-yl-substituted 5H-[1]Benzopyrano[2,3-*b*]pyridine Derivatives

Compd. No.	Position of $\begin{array}{c} \text{N-N} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} \end{array}$ $\begin{array}{c} \text{N-N} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{H} \end{array}$	R ²	A	Y	mp(°C)	Recryst. solvent	Formula	Analysis (%)			Rat PCA test: ID ₅₀ (mg/kg) <i>i.p.</i>
								Calcd (Found)	C	H	N
XIVa-1	7	H	C=O	O	>300	DMF	C ₁₃ H ₇ N ₅ O ₂	58.87 (58.71)	2.66 (2.58)	26.41 (26.53)	0.5
XIVa-2	7	C ₆ H ₅	C=O	O	>300	DMF	C ₁₉ H ₁₁ N ₅ O ₂	66.86 (66.82)	3.25 (3.02)	20.52 (20.31)	>25
XIVa-3	7	H	C=O	O	>300	DMF	C ₁₃ H ₆ ClN ₅ O ₂	52.10 (52.39)	2.02 (2.29)	23.37 (23.65)	0.1
XIVa-4	7	H	C=O	O	290–291 (dec.)	DMF	C ₁₄ H ₉ N ₅ O ₂	60.21 (59.98)	3.25 (3.04)	25.08 (24.79)	0.25
XIVa-5	9	H	C=O	O	275(dec.)	DMF	C ₁₃ H ₇ N ₅ O ₂	58.87 (58.53)	2.66 (2.51)	26.41 (26.15)	6.5
XIVa-6	7	H	C=O	S	>300	DMF	C ₁₃ H ₇ N ₅ OS	55.52 (55.81)	2.51 (2.55)	24.90 (25.08)	2
XIVb-1	7	H	CH ₂	O	258–259 (dec.)	DMF	C ₁₄ H ₁₁ N ₅ O	63.38 (63.15)	4.18 (4.23)	26.40 (26.30)	>25
XIVb-2	7	H	C(CH ₃) ₂	O	244(dec.)	Dioxane-H ₂ O	C ₁₅ H ₁₃ N ₅ O	64.50 (64.76)	4.69 (4.42)	25.08 (25.27)	>25

TABLE X. Inhibits Effects of the Compounds orally administered on PCA in Rats

Compd. No.	ID ₅₀ (mg/kg)	Compd. No.	ID ₅₀ (mg/kg)
IVa-1	100	VIIIa-1	25
V1	5	VIIIa-3	100
V7	5	VIIIa-4	100
VI1	10	XIVa-1	10
VI6	4	XIVa-3	2.5
VIIa-1	11	XIVa-4	5
VIIa-3	30	XIVa-6	10
VIIa-10	>50		

i) 第1群化合物とは異なり Y は硫黄原子よりも酸素原子の方が強い抗 PCA 作用を示す.

ii) A が carbonyl 基の場合のみ抗 PCA 作用を示し, メチレンおよびイソプロピリデン基の場合には試験用量から ID₅₀ を求めることはできなかった.

iii) 置換基としては 1H-tetrazol-5-yl 基の場合に最も強い活性を示し, 次いで carboxyl 基, acyl 基の順に活性は低下する.

iv) 置換基の位置は, 第1群化合物と同様に7位が最も強力である.

v) 他の置換基として, R¹ が methyl 基や phenyl 基では作用が減弱し, R² が 9-methyl 基または 9-chloro 基では作用が強くなる傾向にある.

vi) Acyl 誘導体で R⁵ が methyl, ethyl, iso-propyl 基では同程度の活性を示すが, より高位のアルキルまたは環状アルキルでは活性は低下する.

これらのことから, Y が酸素原子, A が carbonyl 基, R¹ が水素原子, R² が9位の塩素原子で7位に 1H-tetrazol-5-yl 基を有する化合物が最も強い活性を示し, この作用は第1群化合物と比較しても強力である. この条件での DSCG の抗 PCA 作用 (ID₅₀) は 2.2 mg/kg であることから, 第2群化合物のいくつかは DSCG よりも強い作用を有することになる.

そこで, 腹腔内投与で強い活性を有する化合物について, 経口投与後の抗 PCA 作用を検討した. Table X に示すように, 経口投与後の抗 PCA 作用については, 第1群化合物では IVa-1 を除き, ほぼ同様の効果が得られたが, 第2群化合物では一定の方向性は認められなかった. このことは, これらの化合物の消化管吸収率や吸収速度にかなりの相異があることを示唆している. 被検化合物の中で腹腔内投与で最も強い活性を示す XIVa-3 が, 経口投与でも最強の抗 PCA 作用を示したので, 本化合物の抗アレルギー薬または抗喘息薬としての有用性を詳細に検討中である.

実 験 の 部⁹⁾

7-Formyl-5-oxo-5H-[1]benzopyrano[2,3-b]pyridine (IIIa-1) 7-Bromomethyl-5-oxo-5H-[1]benzopyrano[2,3-b]pyridine 50 g (0.172 mol), hexamethylenetetramine 48.4 g (0.345 mol), AcOH 167 ml, H₂O 167 ml を 4 h 還流後, conc. HCl 100 ml を加え 20 min 還流, 冷却して析出する結晶をろ取, 水洗, DMF から再結し, mp 233—235°C の IIIa-1 29 g (75%) を得る. IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1655 (C=O), 1705 (CHO). NMR (CF₃COOH) δ : 7.92—9.60 (6H, aromatic H), 10.13 (1H, s, CHO).

7-Hydroxymethyl-5-oxo-5H-[1]benzopyrano[2,3-b]pyridine (IVa-1) A 法: IIIa-1 10 g (0.044 mol), MeOH 80 ml, dioxane 20 ml の懸濁液を 10—15°C に保ち, NaBH₄ 0.8 g (0.021 mol) を少量ずつ加える. 1 h 後, 冷却し結晶をろ取, 水洗, dioxane から再結し, mp 198—200°C の IVa-1 4.9 g (49%) を得, IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1660 (C=O), 3200 (OH). NMR (DMSO-*d*₆) δ : 4.66 (2H, s, ⁶⁾CH₂), 7.48—8.85 (6H, aromatic H).

7-(1-Hydroxy-isobutyl)-5H-[1]benzopyrano[2,3-b]pyridine (IVb, R⁵=CH(CH₃)₂) Ether 50 ml, Mg 2.14 g, (CH₃)₂CHI 13.1 g (0.077 mol) から製した grignard 試薬溶液に冷時 IIIb-1 12.5 g (0.059 mol) を加え 2.5 h 還流, 冷後, aq. NH₄Cl を加え, ether 層を分取, 水洗, 乾燥 (MgSO₄), ether を留去すれば粗 (IVb) (R⁵=CH(CH₃)₂) 12 g (79%) を得, 本品をシリカゲルクロマトグラフィー (展開溶媒: CHCl₃-AcOEt) で精製

すれば淡黄色油状物として得.

NMR (CCl_4) δ : 0.78 (3H, d, $J=7.0$ Hz, CH_3), 0.87 (3H, d, $J=7.0$ Hz, CH_3), 1.68—2.02 (1H, m, $J=7.0$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.08—2.32 (1H, br, OH), 3.99 (2H, s, CH_2), 4.21 (1H, d, $J=7.0$ Hz, CHOH), 6.80—8.02 (6H, aromatic H).

7-(1-Hydroxy-isobutyl)-5-oxo-5H-[1]benzopyrano[2,3-b]pyridine (IVa-3) B 法: 粗 IVb ($\text{R}^5=\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) 11 g (0.043 mol), acetone 200 ml に 10°C 以下で KMnO_4 10 g (0.063 mol) を少量ずつ加える, 20°C で 1 h 保ち, MnO_2 をろ去し acetone を留去, 残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (展開溶媒: CHCl_3 -MeOH) に付し溶出部より結晶を得, EtOH より再結し mp 160°C の IVa-3 6.5 g (56%) を得. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1660 ($\text{C}=\text{O}$), 3470 (OH). NMR (CDCl_3) δ : 0.86 (3H, d, $J=7.0$ Hz, CH_3), 1.03 (3H, d, $J=7.0$ Hz, CH_3), 1.91—2.24 (1H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.20—2.64 (1H, br, OH), 4.56 (1H, d, $J=7.0$ Hz, CHOH), 7.36—8.71 (6H, aromatic H).

7-Acetoxymethyl-5-oxo-5H-[1]benzopyrano[2,3-b]pyridine (V1) D 法: 7-Bromomethyl-5-oxo-5H-[1]benzopyrano[2,3-b]pyridine 5.8 g (0.020 mol), DMF 40 ml, CH_3COOK 2.4 g (0.024 mol) を 80°C , 2.5 h 加熱, 冷後水に注ぎ CHCl_3 抽出, 水洗, 乾燥 (MgSO_4), CHCl_3 を留去, 残渣を AcOEt より再結し mp 175°C の V1 2.3 g (43%) を得. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1660 ($\text{C}=\text{O}$), 1730 (OCOCH_3). NMR (CDCl_3) δ : 2.14 (3H, s, CH_3), 5.26 (2H, s, CH_2), 7.42—8.40 (6H, aromatic H).

7-Propionyloxymethyl-5-oxo-5H-[1]benzopyrano[2,3-b]pyridine (V2) C 法: IVa-1 2.3 g (0.010 mol), pyridine 2 ml, propionyl chloride 1.5 g (0.016 mol) を 75°C で 1 h 攪拌, 冷後水に注ぎ CHCl_3 抽出. H_2O , dil. HCl にて洗滌, 乾燥 (MgSO_4), CHCl_3 を留去, 残渣を EtOH より再結し mp 129 — 131°C の V2 を 1.8 g (63%) を得. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1660 ($\text{C}=\text{O}$), 1740 (COO), NMR (CDCl_3) δ : 1.20 (3H, t, $J=7.0$ Hz, CH_3), 2.43 (2H, q, $J=7.0$ Hz, CH_2CH_3), 5.22 (2H, s, CH_2), 7.35—8.76 (6H, aromatic H).

7-Methoxymethyl-5-oxo-5H-[1]benzopyrano[2,3-b]pyridine (VII) MeOH 100 ml, Na 0.63 g (0.027 mol) の溶液に 7-bromomethyl-5-oxo-5H-[1]benzopyrano[2,3-b]pyridine 7.2 g (0.025 mol) を加え 1.5 h 還流, H_2O 50 ml を加えて冷却, 析出する結晶をろ取, 水洗, EtOH より再結し, mp 143 — 145°C の VII 4.2 g (70%) を得. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1665 ($\text{C}=\text{O}$). NMR (CDCl_3) δ : 2.56 (3H, s, CH_3), 4.16 (2H, s, CH_2), 7.00—8.24 (6H, aromatic H).

7-Acetyl-5H-[1]benzopyrano[2,3-b]pyridine (VIIb-1) E 法: 5H-[1]Benzopyrano[2,3-b]pyridine 3.6 g (0.020 mol), acetyl chloride 5 ml (0.070 mol) に少量ずつ AlCl_3 4 g (0.030 mol) を投入, 発熱しながら HCl ガスを発生. 70°C で 1 h 攪拌後, 冷却し多量の水に注ぐ, 析出する結晶をろ取, 水洗, iso-PrOH より再結し, mp 147°C の VIIb-1 2.1 g (47%) を得. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1665 ($\text{C}=\text{O}$). NMR (CDCl_3) δ : 2.56 (3H, s, CH_3), 4.16 (2H, s, CH_2), 7.00—8.24 (6H, aromatic H).

7-Acetyl-5H-[1]benzopyrano[2,3-b]pyridine (VIIa-1) i) F 法: VIIb-1 38 g (0.169 mol), acetone 760 ml の溶液に 10 — 20°C を保ちながら KMnO_4 52 g (0.329 mol) を加える. 後 30°C で 2 h 攪拌し, ろ過, MnO_2 層は CHCl_3 で良く洗う. ろ液を集め溶媒を留去, 残渣を toluene より再結し, mp 195 — 196°C の VIIa-1 28.8 g (71%) を得. NMR (CDCl_3) δ : 2.74 (3H, s, CH_3), 7.47—8.90 (6H, aromatic H).

ii) G 法: $\text{X1}^{9)}$ 44 g (0.115 mol), AcOH 150 ml, conc. HCl 22 ml を 4 h 還流後, 溶媒を留去, 残渣に水を加え CHCl_3 抽出, H_2O , aq. K_2CO_3 にて洗滌後乾燥 (MgSO_4), CHCl_3 を留去, 残渣を toluene より再結し, 19 g (69%) を得. 本品は F 法により得られた化合物と IR, NMR, 混融試験により比較同定.

7-Isobutyryl-5-oxo-5H-[1]benzopyrano[2,3-b]pyridine (VIIa-3) H 法: 粗 IVb ($\text{R}^5=\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) 3 g (0.012 mol), acetone 80 ml, KMnO_4 6.5 g (0.041 mol) を F 法と同様処理, EtOH より再結し, mp 158 — 159°C の VIIa-3 2.7 g (86%) を得. NMR (CDCl_3) δ : 1.28 (6H, d, $J=7.0$ Hz, $\text{CH}_3 \times 2$), 3.67 (1H, q, $J=7.0$ Hz, CH), 7.40—8.80 (6H, aromatic H).

7-Carboxy-5-oxo-5H-[1]benzopyrano[2,3-b]pyridine (VIIIa-1) I 法: $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 3.9 g (0.013 mol), conc. H_2SO_4 15 ml, H_2O 15 ml に 7-methyl-5-oxo-5H-[1]benzopyrano[2,3-b]pyridine 2.1 g (0.010 mol) を加えて徐々に加熱, 70 — 80°C で 3 h 攪拌し, 冷後水を加えて析出する結晶をろ取, 水洗, 結晶は熱時 aq. NaHCO_3 に溶解, ろ過, ろ液を conc. HCl で酸性とする. 最初ゲル状となるが加熱すると徐々に結晶化する. 結晶をろ取, dioxane- H_2O より再結し, mp 293 — 294°C の VIIIa-1 1.9 g (79%) を得. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1660 ($\text{C}=\text{O}$), 1675 (COOH). NMR (CF_3COOH) δ : 7.85—8.92 (6H, aromatic H).

7-Carboxy-5H-[1]benzopyrano[2,3-b]pyridine (VIIIb-1) J 法: NaOH 11 g, H_2O 90 ml, Br_2 16 g (0.100 mol) より NaOBr を調製し, VIIb-1 7.5 g (0.033 mol), dioxane 40 ml を加えると結晶は次第に溶解する. 25—

30°C で 1 h 攪拌後, conc. HCl で酸性とし析出する結晶をろ取, 水洗, AcOH より再結し, mp 285—286°C の VIIb-15.0 g (66%) を得. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1675 (COOH). NMR (CF_3COOH) δ : 4.43 (2H, s, CH_2), 7.32—8.55 (6H, aromatic H).

7-Carboxy-5-oxo-5H-[1]benzothiopyrano[2,3-b]pyridine (VIIIa-7) K 法: NaOH 2.7 g, H_2O 27 ml, Ag_2O 2.5 g (0.011 mol), IIIa-4 3.6 g (0.015 mol) を 50°C で 15 min 攪拌, 熱時ろ過. ろ液を conc. HCl で酸性とし, しばらく加温し析出した結晶をろ取, dioxane-DMF より再結し, mp 296—297°C の VIIIa-7 1.1 g (29%) を得. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1650 (C=O), 1700 (COOH). NMR (CF_3COOH) δ : 7.90—9.60 (6H, aromatic H).

7-Chloroformyl-5-oxo-5H-[1]benzopyrano[2,3-b]pyridine (IX, $\text{R}^1, \text{R}^2=\text{H}$) VIIIa-1 のナトリウム塩 4.5 g (0.017 mol), CCl_4 35 ml, SOCl_2 2.5 g (0.024 mol) を 3 h 還流, 結晶をろ取, 冷水および acetone にて洗滌し乾燥すれば粗製の IX ($\text{R}^1, \text{R}^2=\text{H}$) 4.3 g (97%) を得.

Diethyl (5-oxo-5H-[1]benzopyrano[2,3-b]pyridine-7-carbonyl)malonate (X1) Mg 0.57 g (0.023 mol), CCl_4 0.8 ml, EtOH 3.6 ml を 10 min 攪拌後, $\text{C}_6\text{H}_5\text{Cl}$ 36.5 ml を加える. 次いで $\text{C}_6\text{H}_5\text{Cl}$ 18 ml, EtOH 12.6 ml, diethyl malonate 2.67 g (0.017 mol) の混液を 65°C に保ちながら滴下, 冷後 IX ($\text{R}^1, \text{R}^2=\text{H}$) 4 g (0.015 mol) を加えて 30—35°C で 1.5 h 攪拌し 4 N H_2SO_4 7 ml, H_2O 100 ml を加え $\text{C}_6\text{H}_5\text{Cl}$ 層を分取, 乾燥 (MgSO_4), $\text{C}_6\text{H}_5\text{Cl}$ を留去, 残渣を EtOH より再結し, mp 137—139°C の X1 5 g (85%) を得. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1660 (C=O), 1690 ($\text{O}=\text{C}-\text{CH}_2$), 1730, 1745 ($\text{COOEt} \times 2$). NMR (CDCl_3) δ : 1.28 (6H, t, $J=7.0$ Hz, $\text{CH}_3 \times 2$), 4.22 (4H, q, $J=7.0$ Hz, $\text{CH}_2 \times 2$), 5.32 (1H, s, CH), 7.34—8.68 (6H, aromatic H).

7-Carbamoyl-5-oxo-5H-[1]benzopyrano[2,3-b]pyridine (XI1) 28% NH_4OH 20 ml, dioxane 50 ml に IX ($\text{R}^1, \text{R}^2=\text{H}$) 5.2 g (0.020 mol) を加え 40—45°C で 4 h 攪拌, 後 H_2O 50 ml を加えて冷却, 析出する結晶をろ取, 水洗, DMF より再結し, mp 317°C (dec.) の XI1 3.4 g (71%) を得. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1625 (CONH_2), 1650 (C=O). NMR (CF_3COOH) δ : 7.90—9.60 (6H, aromatic H).

7-Hydroxyiminomethyl-5-oxo-5H-[1]benzopyrano[2,3-b]pyridine (XIIa-1) IIIa-1 30 g (0.133 mol), pyridine 60 ml, $\text{NH}_4\text{OH} \cdot \text{HCl}$ 11 g (0.158 mol) を 80°C, 1 h 加熱, 冷後析出した結晶をろ取, 水洗, DMF より再結し, mp 280°C の XIIa-1 25 g (78%) を得. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1650 (C=O), 3340 (OH).

7-Cyano-5-oxo-5H-[1]benzopyrano[2,3-b]pyridine (XIIIa-1) i) L 法: XII 4.5 g (0.019 mol), DMF 45 ml を 70—80°C に加熱しながら SOCl_2 3.9 g (0.038 mol) を滴下, 後 100—110°C で 2 h 攪拌, 冷後 H_2O を加えて析出する結晶をろ取, 水洗, DMF より再結し, mp 260°C の XIIIa-1 3.8 g (91%) を得. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1655 (C=O), 2210 (CN). NMR (CF_3COOH) δ : 7.96—9.56 (6H, aromatic H).

ii) M 法: XIIa-1 25 g (0.104 mol), Ac_2O 150 ml を 24 h 還流, 冷後析出する結晶をろ取, 水洗, DMF より再結し, 20 g (86%) を得. 本品は L 法により得られた化合物と IR, NMR, 混融試験により比較同定.

5-Oxo-7-(1H-tetrazol-5-yl)-5H-[1]benzopyrano[2,3-b]pyridine (XIVa-1) XIIIa-1 4.4 g (0.020 mol), DMF 60 ml, NH_4Cl 1.36 g (0.026 mol), NaN_3 1.7 g (0.026 mol) を 110—120°C で 20 h 攪拌, 冷後 dil.HCl 中に注ぎ析出する結晶をろ取, 水洗, DMF より再結, 本品は DMF を結晶溶媒として保持するため, 一旦 aq. NaHCO_3 に溶解し, conc. HCl で酸性として析出する結晶をろ取, 水洗, 乾燥すれば mp >300°C の XIVa-1 4.0 g (76%) を得. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1655 (C=O), NMR (CF_3COOH) δ : 8.09—9.63 (6H, aromatic H).

薬理試験法 ラットの IgE 血清による PCA test は, Mota の方法¹⁰⁾により得られた抗 egg albumin ラット血清を用い, 既報の方法¹¹⁾で実施した. 被検薬の腹腔内投与 30 min 後, または経口投与 1 h 後に抗原を challenge し PCA を惹起させた. その 30 min 後に PCA 部位の bluing spot の直径を測定し, 対照に対する抑制率を算出した. 各投与量の抑制率から ID_{50} をグラフ上で求めた.

謝辞 終りに臨み終始ご鞭撻を賜った当社常務取締役, 中西美智夫博士ならびに本研究に協力された当研究所の諸氏に感謝致します.

引用文献および注

- 1) 中西美智夫, 大江孝範, 鶴田峯生, 松尾 浩, 桜木俊治, 丸山 裕, 薬誌, **96**, 99 (1976).
- 2) P. Nantka-Namiski, J. Piechaczek, *Pol. J. Pharmacol. Pharm.*, **28**, 89 (1976).
- 3) F.J. Villani, T.A. Mann, E.A. Wefer, J. Hannon, L-L-Larca, M.T. Landon, *J. Med. Chem.*, **18**, 1 (1975).

- 4) E. Jucker, A. Ebnoether, Belg. Patent, 638 971 (1964) [*Chem. Abstr.*, **62**, 9138 (1965)].
- 5) G. Vasilin, N. Rasanu, O. Maion, *Rev. Chim.* (Bucharest), **19**, 561 (1968).
- 6) DMSO- d_6 に含まれている水分の影響により単一線として表われたと推測.
- 7) 油状物, 実験例参照.
- 8) 融点は未補正, 赤外線吸収 (IR) スペクトルは日本分光 IRA-2 型で, 核磁気共鳴 (NMR) スペクトルは日本電子 PS-100 型で (Me₄Si 内部標準) で測定. 結合定数は Hz (ヘルツ) で表わした. 略号: s=singlet, d=doublet, t=triplet, q=quartet, br=broad.
- 9) 合成については後述する.
- 10) I. Mota, *Immunology.*, **7**, 681 (1964).
- 11) 丸山 裕, 寺沢道夫, 後藤一洋, 大江孝範, 日薬理, **74**, 179 (1978).