

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7309725号

(P7309725)

(45)発行日 令和5年7月18日(2023.7.18)

(24)登録日 令和5年7月7日(2023.7.7)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 513/04 (2006.01)

C 0 7 D 513/04 3 0 1

A 6 1 P 31/14 (2006.01)

C 0 7 D 513/04 C S P

A 6 1 P 11/06 (2006.01)

A 6 1 P 31/14

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

A 6 1 P 11/06

A 6 1 K 31/433(2006.01)

A 6 1 P 11/00

請求項の数 16 (全213頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2020-538385(P2020-538385)

(86)(22)出願日 令和1年8月20日(2019.8.20)

(86)国際出願番号 PCT/JP2019/032335

(87)国際公開番号 WO2020/040104

(87)国際公開日 令和2年2月27日(2020.2.27)

審査請求日 令和4年8月15日(2022.8.15)

(31)優先権主張番号 特願2018-154411(P2018-154411)

(32)優先日 平成30年8月21日(2018.8.21)

(33)優先権主張国・地域又は機関

日本国(JP)

(73)特許権者 000001395

杏林製薬株式会社

東京都千代田区神田駿河台四丁目6番地

(74)代理人 100087398

弁理士 水野 勝文

(74)代理人 100128783

弁理士 井出 真

(74)代理人 100128473

弁理士 須澤 洋

(74)代理人 100160886

弁理士 久松 洋輔

(72)発明者 杵淵 政彦

栃木県下都賀郡野木町野木1848 杏

林製薬株式会社 わたらせ創薬センター内

(72)発明者 近藤 丈和

最終頁に続く

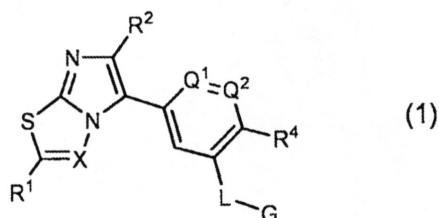
(54)【発明の名称】 2環性ヘテロ芳香環誘導体

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式(1)

【化1】



〔式(1)中、

Xは、NまたはCHを表し；

Q¹は、N又はCHを表し；Q²は、N又はCR³を表し；Lは、—SO₂—、—SO₂C(R⁸)₂—又は—SO₂NR⁸—を表し；

R¹は、H、C₁~C₆アルキル基(該アルキル基はハロゲン原子、水酸基、C₁~C₆アルキル基、C₁~C₆アルコキシ基、ハロC₁~C₆アルキル基、シアノ基、カルボキシ基、C₃~C₁₀シクロアルキル基、3~10員ヘテロシクロアルキル基、C₃~C₁₀シク

ロアルキルオキシ基、3～10員ヘテロシクロアルキルオキシ基、 $-C(O)R^9$ 、及び
 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ からなる群より選択される置換基で一つ又は複数置換されてもよ
い)、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル基(該シクロアルキル基はハロ $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$
アルコキシ基、水酸基、及びシアノ基からなる群より選択される置換基で一つ又
は複数置換されてもよい)又は $C_2 \sim C_6$ アルケニル基(該アルケニル基はハロゲン原子
、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、シアノ基、カルボキシ基、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル基、3
～10員ヘテロシクロアルキル基、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルオキシ基、3～10員ヘテ
ロシクロアルキルオキシ基、 $-C(O)R^9$ 、及び $-C(O)NR^{10}R^{11}$ からなる群より
選択される置換基で一つ又は複数置換されてもよい)を表し；

R^2 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基を表し；

R^3 は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基(該アルキル基はハロゲン原子、水酸基、 $C_1 \sim C_6$ ア
ルコキシ基、ハロ $C_1 \sim C_6$ アルキル基、シアノ基、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル基、3～
10員ヘテロシクロアルキル基、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルオキシ基、3～10員ヘテロ
シクロアルキルオキシ基、 $-C(O)R^9$ 、及び $-C(O)NR^{10}R^{11}$ からなる群より
選択される置換基で一つ又は複数置換されてもよい)、水酸基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ
基、ハロ $C_1 \sim C_6$ アルキル基、シアノ基、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル基、3～10員ヘテ
ロシクロアルキル基、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルオキシ基、3～10員ヘテロシクロアル
キルオキシ基、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 又はハロゲン原子を表し、；

R^4 は、H、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、重水素化 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、
 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、ハロ $C_1 \sim C_6$ アルキル基、ハロ $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、ヒドロ
キシ $C_1 \sim C_6$ アルキル基、水酸基、シアノ基、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$
又は $NR^{10}R^{11}$ を表し、；

Q^2 が CR^3 の場合、 R^3 及び R^4 は互いに結合して環を形成してもよく、；

Gは、 $-R^5-R^6-R^7$ 、ヒドロキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル基(該ヒドロキシ $C_1 \sim C_6$ ア
ルキル基は W^1 及び W^2 で置換されてもよく、 W^1 及び W^2 はそれぞれ独立に水素、 $C_1 \sim$
 C_6 アルキル基、重水素化 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、ハロ $C_1 \sim C_6$ アルキル基、及びヒドロ
キシ $C_1 \sim C_6$ アルキル基からなる群より選択され、 W^1 及び W^2 は互いに結合して環を形
成してもよく、 W^1 及び W^2 で環を形成した場合は環にハロゲン原子が一つ又は複数置換
してもよい)、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル基(該 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル基は W^3 及び W^4
で置換されてもよく、 W^3 及び W^4 はそれぞれ独立に水素、ハロゲン原子、水酸基、 C_1
～ C_6 アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アシル基、ヒドロキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ ア
ルコキシ基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニル基、 $-SO_2R^{12}$ 、及びオキソ基からなる
群より選択され、 W^3 及び W^4 は互いに結合して環を形成してもよい)、 $C_5 \sim C_8$ ビシク
ロアルキル基(該 $C_5 \sim C_8$ ビシクロアルキル基は W^3 及び W^4 で置換されてもよく、 W^3
及び W^4 はそれぞれ独立に水素、ハロゲン原子、水酸基、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$
アシル基、ヒドロキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、 $C_1 \sim C_6$ アル
コキシカルボニル基、 $-SO_2R^{12}$ 、及びオキソ基からなる群から選択され、 W^3 及び W^4
は互いに結合して環を形成してもよい)、3～10員ヘテロシクロアルキル基(該3～
10員ヘテロシクロアルキル基は W^3 及び W^4 で置換されてもよく、 W^3 及び W^4 はそれぞ
れ独立に水素、ハロゲン原子、水酸基、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アシル基、ヒド
ロキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニル
基、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-C(O)N(R^{13})_2$ 、及びオキソ基からなる群より選択され、 W^3 及び W^4
は互いに結合して環を形成してもよい)、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基(該 $C_1 \sim C_6$
アルキル基は W^5 及び W^6 で置換されてもよく、 W^5 及び W^6 はそれぞれ独立にH、シア
ノ基、ヒドロキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシカ
ルボニル基、カルボキシ基、及び $-C(O)N(R^{13})_2$ からなる群より選択され、 W^5
及び W^6 は互いに結合して環を形成してもよい)、フェニル基(該フェニル基はハロゲン
原子、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、ヒドロキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アシル基、カ
ルボキシ基、水酸基、ハロ $C_1 \sim C_6$ アルキル基、シアノ基、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル
基、3～10員ヘテロシクロアルキル基、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)$

10

20

30

40

50

) $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルコキシカルボニル基、 $-\text{SO}_2\text{R}^{12}$ 、及び $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルコキシ基からなる群より選択される置換基で一つ又は複数置換されてもよい)又はヘテロアリール基(該ヘテロアリール基はハロゲン原子、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル基、ヒドロキシ $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アシル基、カルボキシ基、水酸基、ハロ $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル基、シアノ基、 $\text{C}_3\sim\text{C}_{10}$ シクロアルキル基、 $3\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル基、 $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルコキシカルボニル基、 $-\text{SO}_2\text{R}^{12}$ 及び $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルコキシ基からなる群より選択される置換基で一つ又は複数置換されてもよい)を表し；

R^5 は、ヒドロキシ $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキレン基(該ヒドロキシ $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキレン基は W^1 及び W^2 で置換されてもよく、 W^1 及び W^2 はそれぞれ独立に H 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル基、重水素化 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル基、ハロ $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル基、及びヒドロキシ $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル基からなる群より選択され、 W^1 及び W^2 は互いに結合して環を形成してもよく、 W^1 及び W^2 で環を形成した場合は環にハロゲン原子が一つ又は複数置換してもよい)、 $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ シクロアルキレン基(該 $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ シクロアルキレン基は W^3 及び W^4 で置換されてもよく、 W^3 及び W^4 はそれぞれ独立に H 、ハロゲン原子、水酸基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アシル基、ヒドロキシ $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルコキシ基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルコキシカルボニル基、 $-\text{SO}_2\text{R}^{12}$ 、及びオキソ基からなる群より選択され、 W^3 及び W^4 は互いに結合して環を形成してもよい)、 $\text{C}_5\sim\text{C}_8$ ビスシクロアルキレン基(該 $\text{C}_5\sim\text{C}_8$ ビスシクロアルキレン基は W^3 及び W^4 で置換されてもよく、 W^3 及び W^4 はそれぞれ独立に H 、ハロゲン原子、水酸基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アシル基、ヒドロキシ $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルコキシ基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルコキシカルボニル基、 $-\text{SO}_2\text{R}^{12}$ 、及びオキソ基からなる群より選択され、 W^3 及び W^4 は互いに結合して環を形成してもよい)、 $3\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキレン基(該 $3\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキレン基は W^3 及び W^4 で置換されてもよく、 W^3 及び W^4 はそれぞれ独立に H 、ハロゲン原子、水酸基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル基、 $\text{C}_3\sim\text{C}_{10}$ シクロアルキル基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アシル基、ヒドロキシ $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルコキシ基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルコキシカルボニル基、 $-\text{SO}_2\text{R}^{12}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{13})_2$ 、及びオキソ基からなる群より選択され、 W^3 及び W^4 は互いに結合して環を形成してもよい)、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキレン基(該 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキレン基は W^5 及び W^6 で置換されてもよく、 W^5 及び W^6 はそれぞれ独立に H 、シアノ基、ヒドロキシ $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルコキシカルボニル基、カルボキシ基、及び $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{13})_2$ からなる群より選択され、 W^5 及び W^6 は互いに結合して環を形成してもよい)、フェニレン基(該フェニレン基はハロゲン原子、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル基、ヒドロキシ $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アシル基、カルボキシ基、水酸基、ハロ $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル基、シアノ基、 $\text{C}_3\sim\text{C}_{10}$ シクロアルキル基、 $3\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル基、 $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルコキシカルボニル基、 $-\text{SO}_2\text{R}^{12}$ 、及び $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルコキシ基からなる群より選択される置換基で一つ又は複数置換されてもよい)又はヘテロアリレン基(該ヘテロアリレン基はハロゲン原子、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル基、ヒドロキシ $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アシル基、カルボキシ基、水酸基、ハロ $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル基、シアノ基、 $\text{C}_3\sim\text{C}_{10}$ シクロアルキル基、 $3\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル基、 $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルコキシカルボニル基、 $-\text{SO}_2\text{R}^{12}$ 、及び $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルコキシ基からなる群より選択される置換基で一つ又は複数置換されてもよい)を表し；

R^6 は、結合又は $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ シクロアルキレン基を表し；

R^7 は、 H 又は水酸基を表し；

R^8 は、それぞれ独立に、 H 又は $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル基を表し；

R^9 は、 H 、水酸基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルコキシ基又は $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ シクロアルコキシ基を表し；

R^{10} は、 H 又は $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル基を表し；

R^{11} は、 H 又は $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル基を表し；

10

20

30

40

50

R^{12} は、H 又は $C_1 \sim C_6$ アルキル基を表し；

R^{13} は、それぞれ独立に、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基又はヒドロキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル基を表す）で表される化合物、前記化合物の薬理学的に許容される塩、前記化合物の水和物、又は前記塩の水和物。

【請求項 2】

一般式（1）中、 Q^1 は CH であり、 Q^2 は CR^3 であり、 R^3 は H である、請求項 1 に記載の化合物、前記化合物の薬理学的に許容される塩、前記化合物の水和物、又は前記塩の水和物。

【請求項 3】

一般式（1）中、X は N である、請求項 1 に記載の化合物、前記化合物の薬理学的に許容される塩、前記化合物の水和物、又は前記塩の水和物。

10

【請求項 4】

一般式（1）中、 R^2 はメチル基である、請求項 1～3 のいずれか一つに記載の化合物、前記化合物の薬理学的に許容される塩、前記化合物の水和物、又は前記塩の水和物。

【請求項 5】

一般式（1）中、
X は、N を表し；
 Q^1 は、CH を表し；
 Q^2 は、 CR^3 を表し；
L は、 $-SO_2-$ を表し；
 R^1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基（該アルキル基はハロゲン原子、水酸基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、ハロ $C_1 \sim C_6$ アルキル基、シアノ基、3～10 員ヘテロシクロアルキルオキシ基、 $-C(O)R^9$ 、及び $-C(O)NR^{10}R^{11}$ からなる群より選択される置換基で一つ又は複数置換されてもよい）を表し；

20

R^2 は、メチル基を表し；
 R^3 は、H を表し；
 R^4 は、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基又はハロ $C_1 \sim C_6$ アルキル基を表し；
G は、ヒドロキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル基（該ヒドロキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル基は W^1 及び W^2 で置換されてもよく、 W^1 及び W^2 はそれぞれ独立に H 又は $C_1 \sim C_6$ アルキル基であり、 W^1 及び W^2 は互いに結合して環を形成してもよく、 W^1 及び W^2 で環を形成した場合は環にハロゲン原子が一つ又は複数置換してもよい）を表す、請求項 1～4 のいずれか一つに記載の化合物、前記化合物の薬理学的に許容される塩、前記化合物の水和物、又は前記塩の水和物。

30

【請求項 6】

一般式（1）中、 R^4 は、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基である請求項 5 に記載の化合物、前記化合物の薬理学的に許容される塩、前記化合物の水和物、又は前記塩の水和物。

【請求項 7】

一般式（1）中、
X は、N を表し；
 Q^1 は、CH を表し；
 Q^2 は、 CR^3 を表し；
L は、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2NR^8-$ 又は $-SO_2C(R^8)_2-$ を表し；
 R^1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基（該アルキル基は水酸基又は $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基で一つ又は複数置換されてもよい）を表し；
 R^2 は、メチル基を表し；
 R^3 は、H を表し；
 R^4 は、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、ハロ $C_1 \sim C_6$ アルキル基又はハロ $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基を表し；
G は、ヒドロキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル基（該ヒドロキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル基は W^1 及び W^2 で置換されてもよく、 W^1 及び W^2 はそれぞれ独立に H 又は $C_1 \sim C_6$ アルキル基であり、 W^1 及び W^2 は互いに結合して環を形成してもよく、 W^1 及び W^2 で環を形成した場合は環にハロゲン原子が一つ又は複数置換してもよい）を表す、請求項 1～7 のいずれか一つに記載の化合物、前記化合物の薬理学的に許容される塩、前記化合物の水和物、又は前記塩の水和物。

40

50

²で置換されてもよく、 W^1 及び W^2 はそれぞれ独立にH又は $C_1 \sim C_6$ アルキル基であり、 W^1 及び W^2 は互いに結合して環を形成してもよく、 W^1 及び W^2 で環を形成した場合は環にハロゲン原子が一つ又は複数置換してもよい)、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル基(該 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル基は W^3 及び W^4 で置換されてもよく、 W^3 及び W^4 はそれぞれ独立にH、水酸基、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アシル基、ヒドロキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニル基、及び $-SO_2R^{12}$ からなる群より選択され、 W^3 及び W^4 は互いに結合して環を形成してもよい)、3～10員ヘテロシクロアルキル基(該3～10員ヘテロシクロアルキル基は W^3 及び W^4 で置換されてもよく、 W^3 及び W^4 はそれぞれ独立にH、水酸基、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アシル基、ヒドロキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニル基、 $-SO_2R^{12}$ 、及び $-C(O)N(R^{13})_2$ からなる群より選択され、 W^3 及び W^4 は互いに結合して環を形成してもよい)、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基(該 $C_1 \sim C_6$ アルキル基は W^5 及び W^6 で置換されてもよく、 W^5 及び W^6 はそれぞれ独立にH、シアノ基、ヒドロキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニル基、カルボキシ基、及び $-C(O)N(R^{13})_2$ からなる群より選択され、 W^5 及び W^6 は互いに結合して環を形成してもよい)又はヘテロアリール基(該ヘテロアリール基はハロゲン原子、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、ヒドロキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アシル基、カルボキシ基、水酸基、ハロ $C_1 \sim C_6$ アルキル基、シアノ基、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル基、3～10員ヘテロシクロアルキル基、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニル基、 $-SO_2R^{12}$ 及び $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基からなる群より選択される置換基で一つ又は複数置換されてもよい)を表す、請求項1～4のいずれか一つに記載の化合物、前記化合物の薬理学的に許容される塩、前記化合物の水和物、又は前記塩の水和物。

【請求項8】

一般式(1)中、

Xは、CHを表し；

Q^1 は、N又はCHを表し；

Q^2 は、N又は CR^3 を表し；

Lは、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2NR^8-$ 又は $-SO_2C(R^8)_2-$ を表し；

R^1 は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基(該アルキル基はハロゲン原子、水酸基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、及び3～10員ヘテロシクロアルキルオキシ基からなる群より選択される置換基で一つ又は複数置換されてもよい)、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル基(該シクロアルキル基は $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、水酸基からなる群より選択される置換基で一つ又は複数置換されてもよい)又は $C_2 \sim C_6$ アルケニル基を表し；

R^2 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基を表し；

R^3 は、H、又はハロゲン原子を表し；

R^4 は、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、ハロ $C_1 \sim C_6$ アルキル基、ハロ $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、シアノ基又は $NR^{10}R^{11}$ を表し；

Gは、ヒドロキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル基(該ヒドロキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル基は W^1 及び W^2 で置換されてもよく、 W^1 及び W^2 はそれぞれ独立にH又は $C_1 \sim C_6$ アルキル基であり、 W^1 及び W^2 は互いに結合して環を形成してもよく、 W^1 及び W^2 で環を形成した場合は環にハロゲン原子が一つ又は複数置換してもよい)、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル基(該 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル基は W^3 及び W^4 で置換されてもよく、 W^3 及び W^4 はそれぞれ独立に水素、水酸基、又は $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基であり、 W^3 及び W^4 は互いに結合して環を形成してもよい)、3～10員ヘテロシクロアルキル基、フェニル基(該フェニル基はハロゲン原子、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、ヒドロキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アシル基、カルボキシ基、水酸基、ハロ $C_1 \sim C_6$ アルキル基、シアノ基、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル基、3～10員ヘテロシクロアルキル基、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニル基、 $-SO_2R^{12}$ 、及び $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基からなる群より選択される置換基で一つ又は複数置換されてもよい)

又はヘテロアリール基（該ヘテロアリール基はハロゲン原子、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、ヒドロキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アシル基、カルボキシ基、水酸基、ハロ $C_1 \sim C_6$ アルキル基、シアノ基、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル基、3～10員ヘテロシクロアルキル基、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニル基、 $-SO_2R^{12}$ 、及び $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基からなる群より選択される置換基で一つ又は複数置換されてもよい）を表し；

R^8 は、H又は $C_1 \sim C_6$ アルキル基を表し；

R^{10} は、H又は $C_1 \sim C_6$ アルキル基を表し；

R^{11} は、H又は $C_1 \sim C_6$ アルキル基を表す、請求項1に記載の化合物、前記化合物の薬理的に許容される塩、前記化合物の水和物、又は前記塩の水和物。

10

【請求項9】

一般式(1)中、 Q^1 はCHであり、 Q^2 はNである請求項8に記載の化合物、前記化合物の薬理的に許容される塩、前記化合物の水和物、又は前記塩の水和物。

【請求項10】

一般式(1)で表される化合物が、表1～11に記載されている化合物のうちいずれか一つである、請求項1に記載の化合物、前記化合物の薬理的に許容される塩、前記化合物の水和物、又は前記塩の水和物。

【表1】

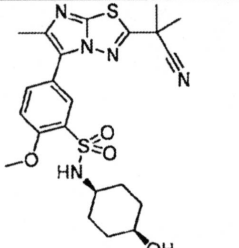
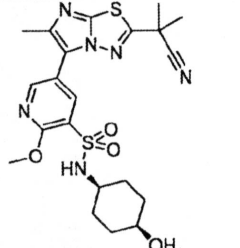
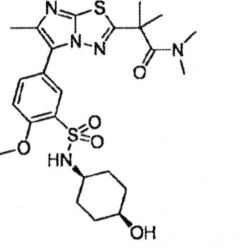
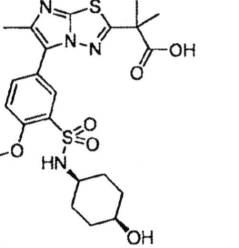
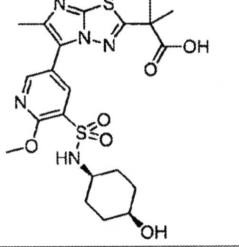
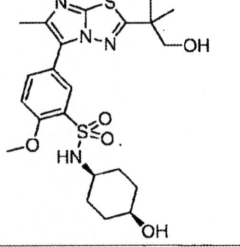
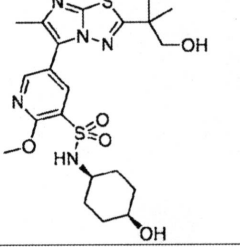
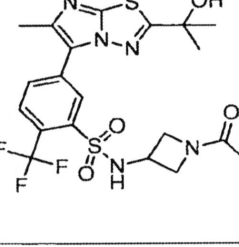
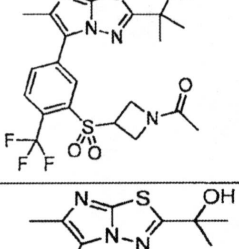
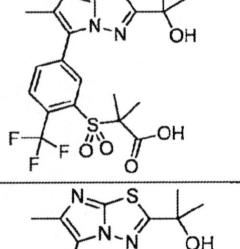
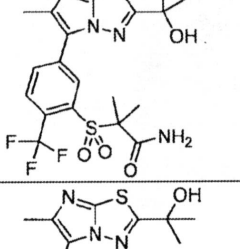
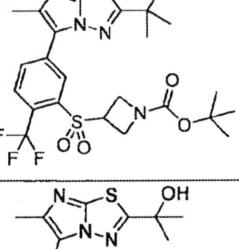
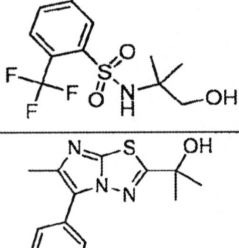
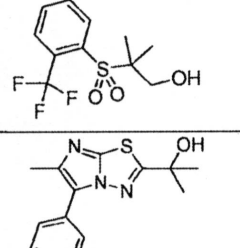
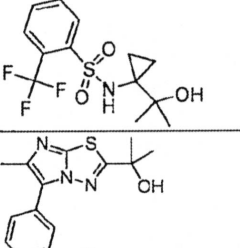
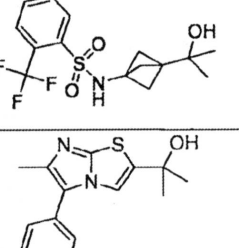
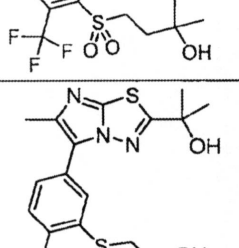
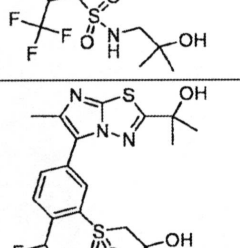
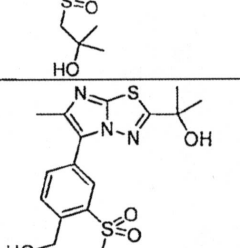
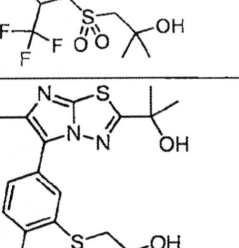
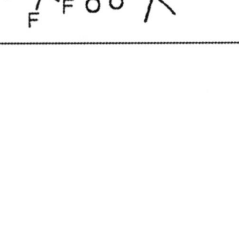
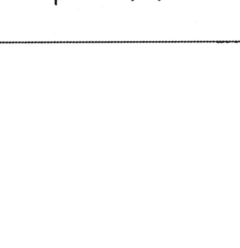
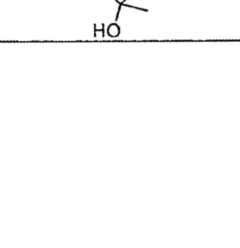
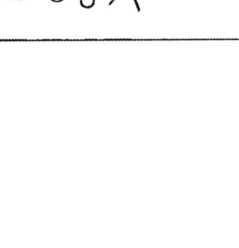
20

30

40

50

【表 2】

10

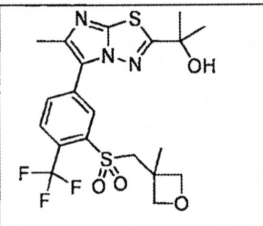
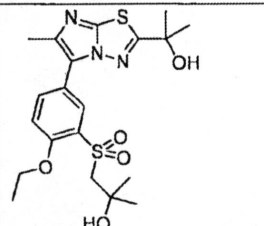
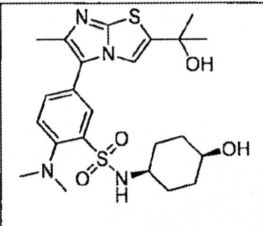
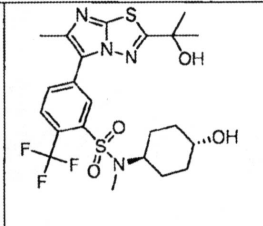
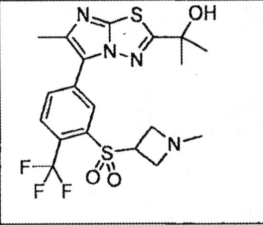
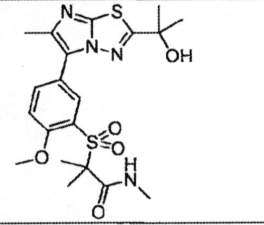
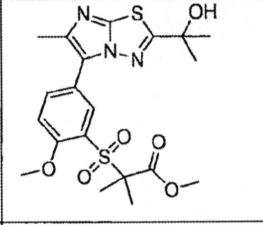
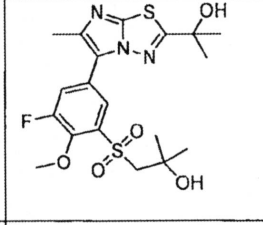
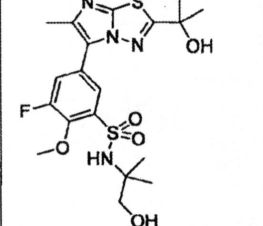
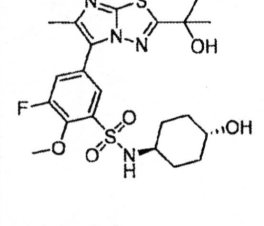
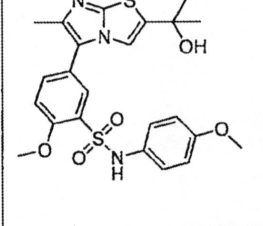
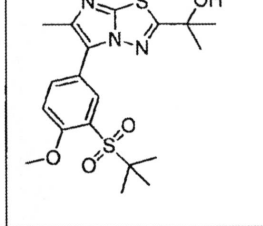
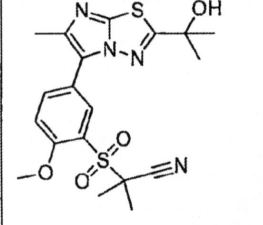
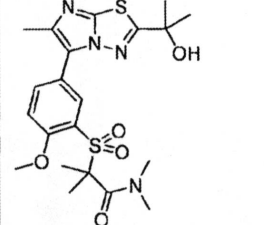
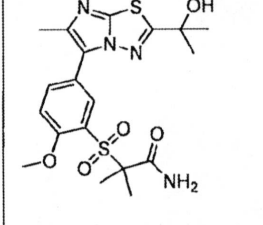
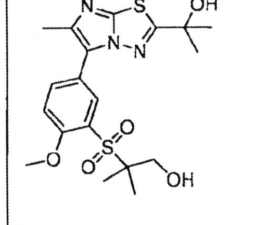
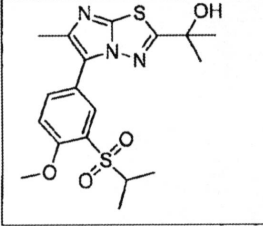
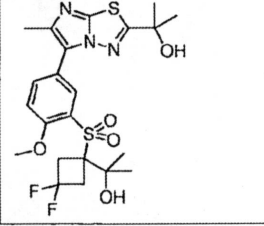
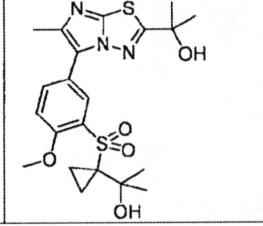
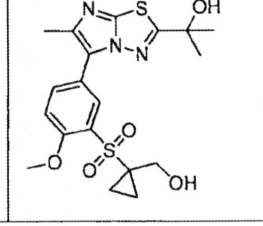
20

30

40

50

【表 3】

10

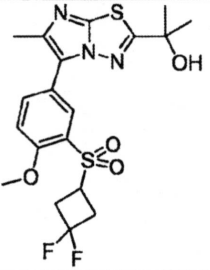
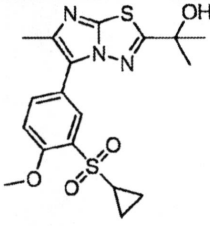
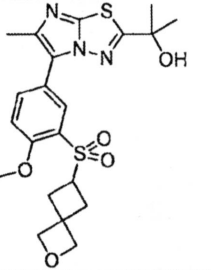
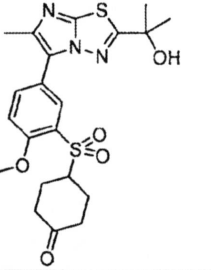
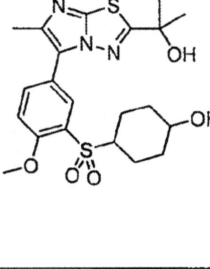
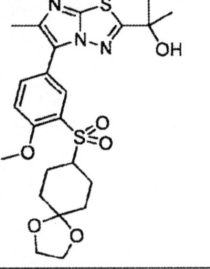
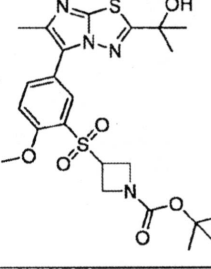
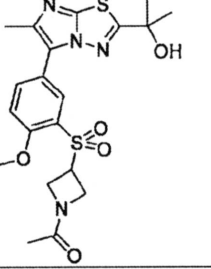
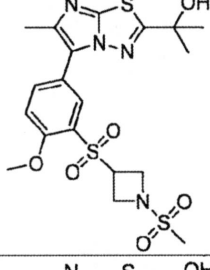
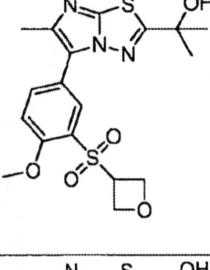
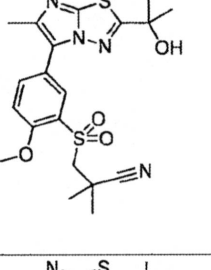
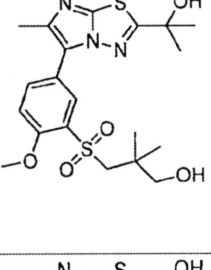
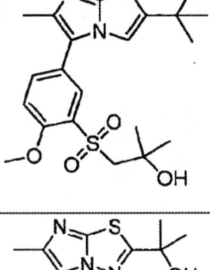
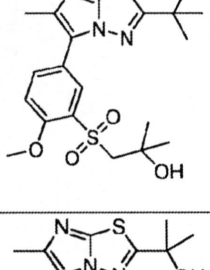
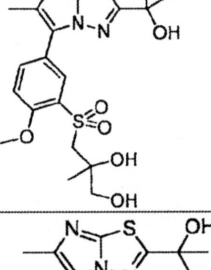
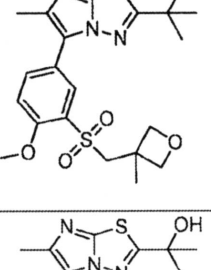
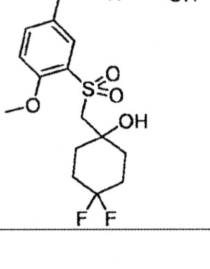
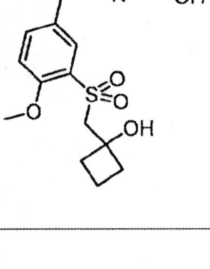
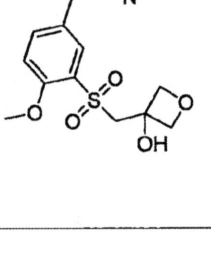
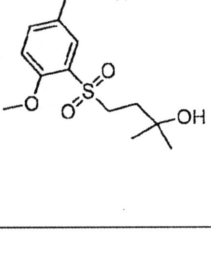
20

30

40

50

【表 4】

10

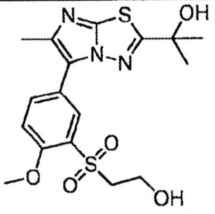
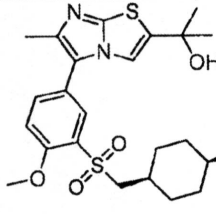
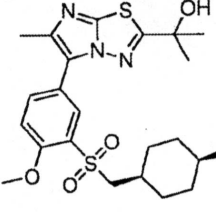
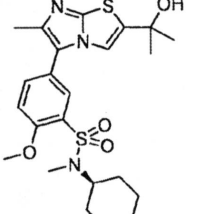
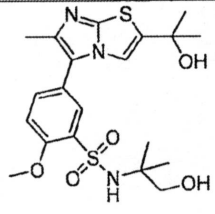
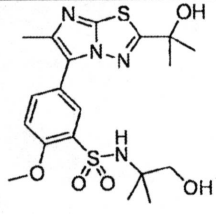
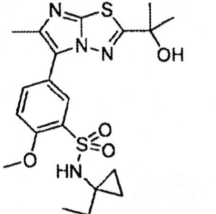
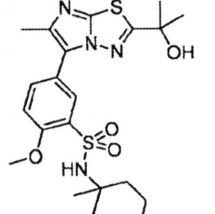
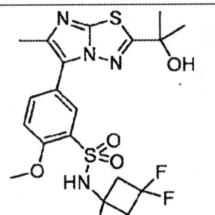
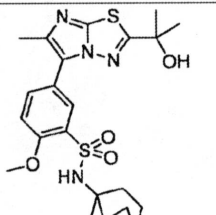
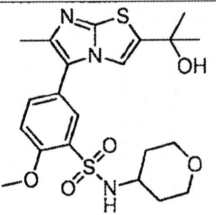
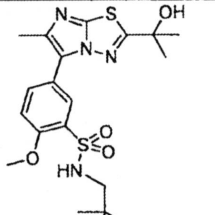
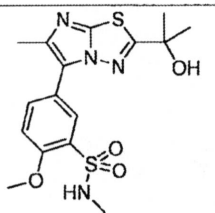
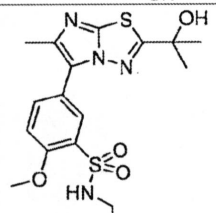
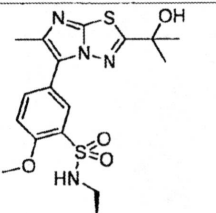
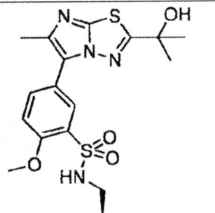
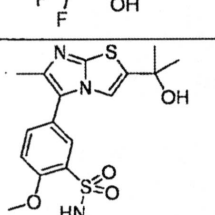
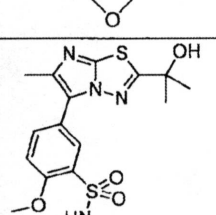
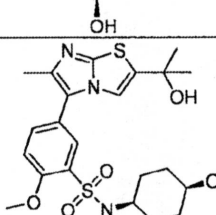
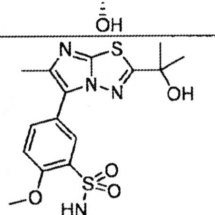
20

30

40

50

【表 5】

10

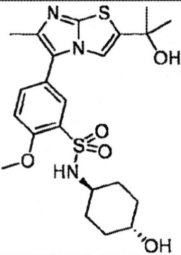
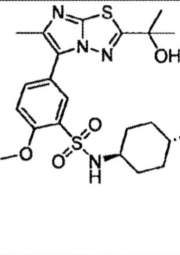
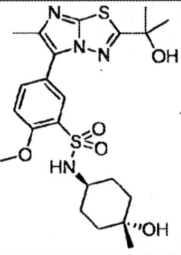
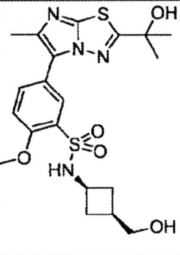
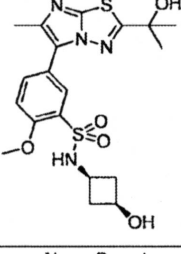
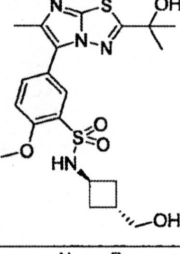
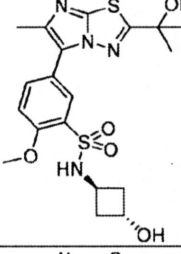
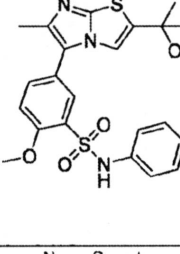
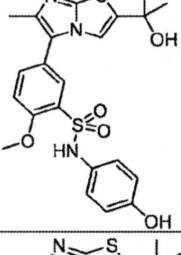
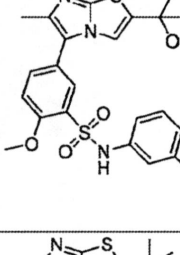
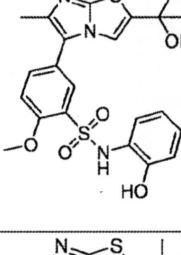
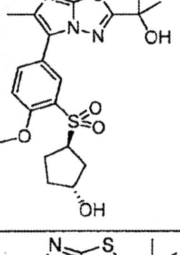
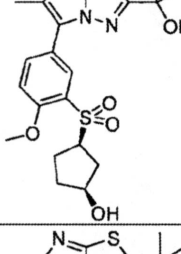
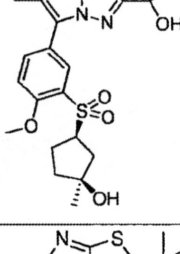
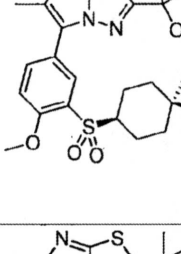
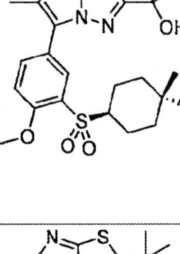
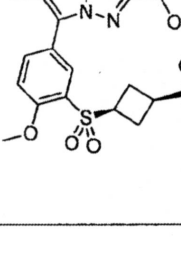
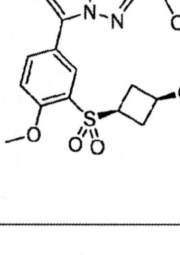
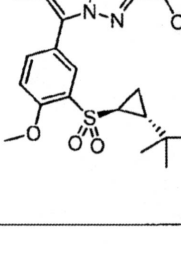
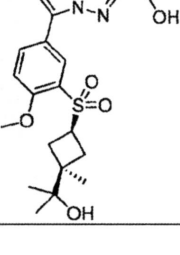
20

30

40

50

【表 6】

10

20

30

40

50

【表 7】

10

20

30

40

50

【表 8】

10

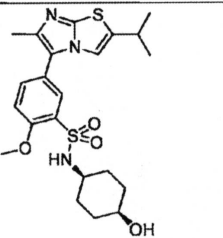
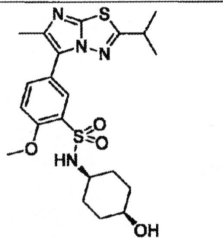
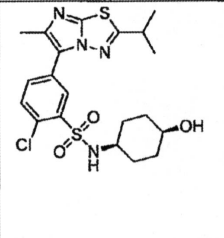
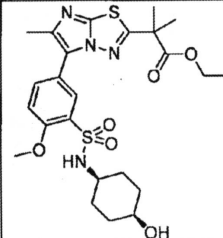
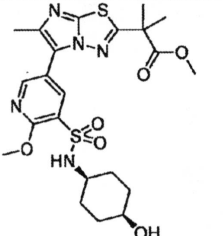
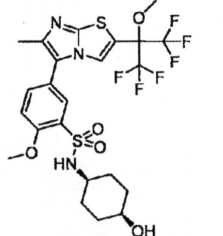
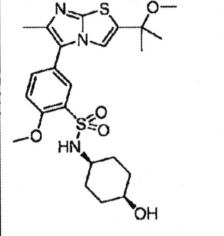
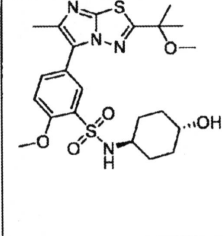
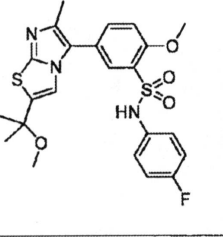
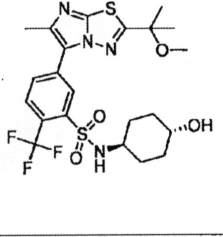
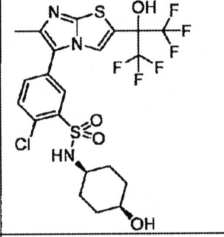
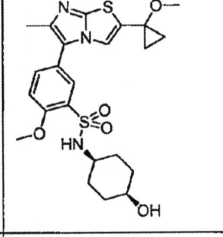
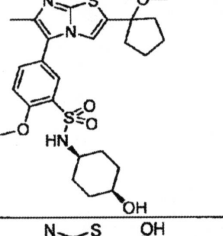
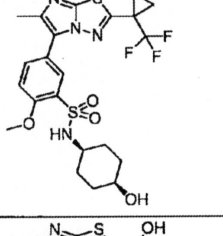
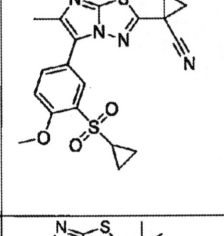
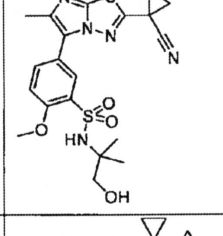
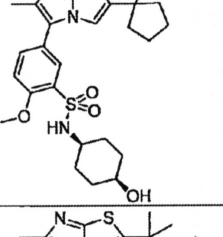
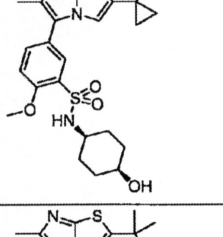
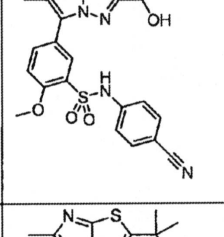
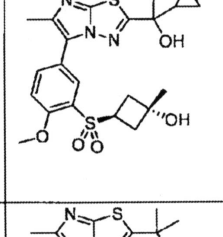
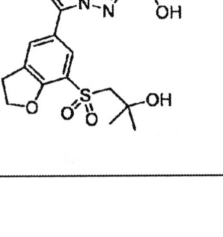
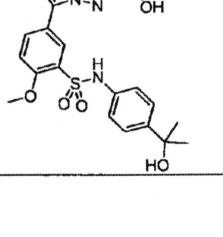
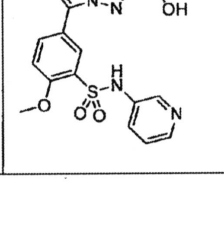
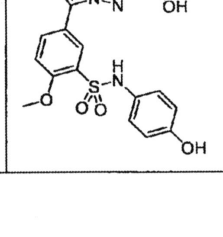
20

30

40

50

【表 9】

10

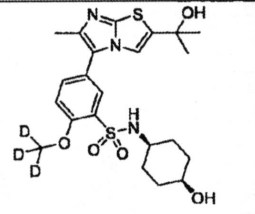
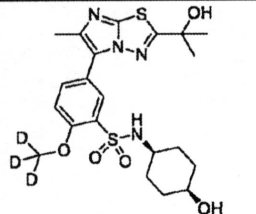
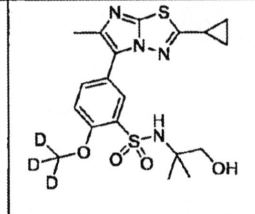
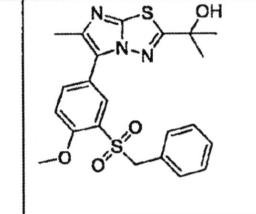
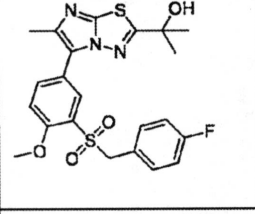
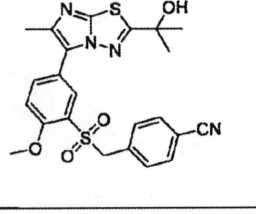
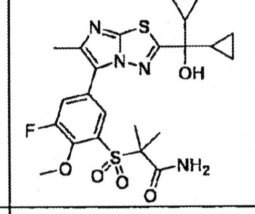
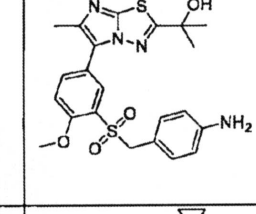
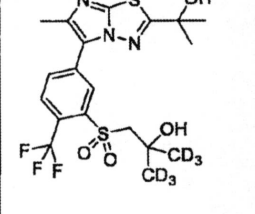
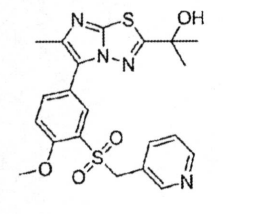
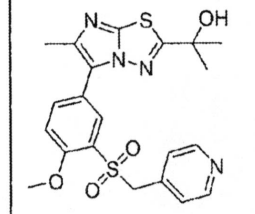
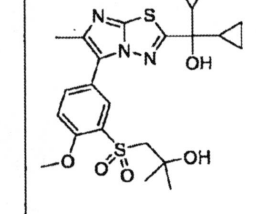
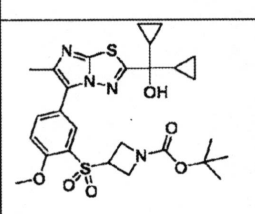
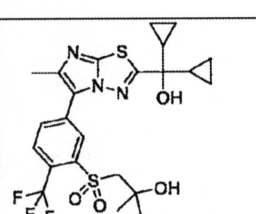
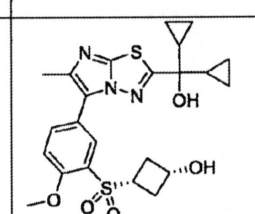
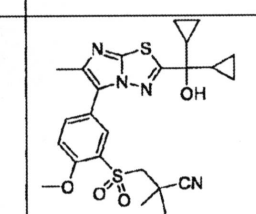
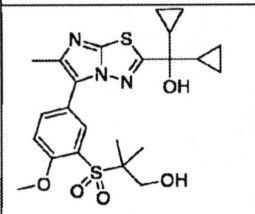
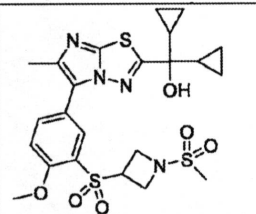
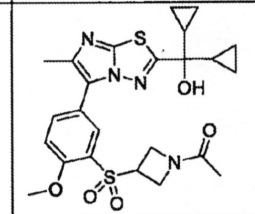
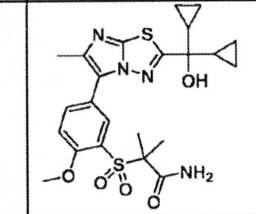
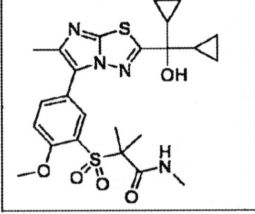
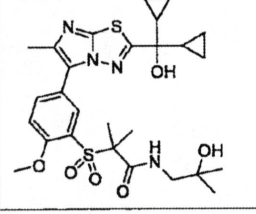
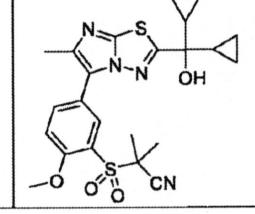
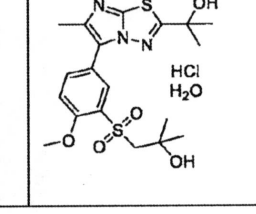
20

30

40

50

【表 10】

10

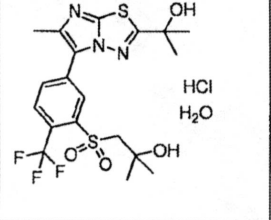
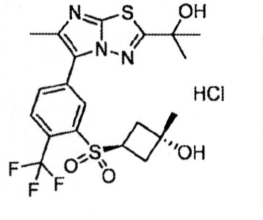
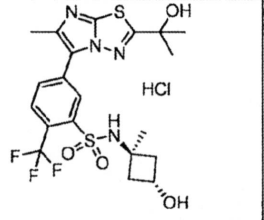
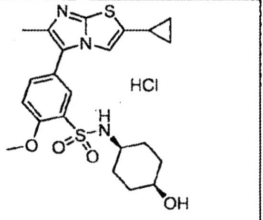
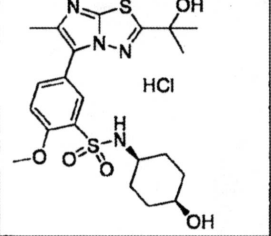
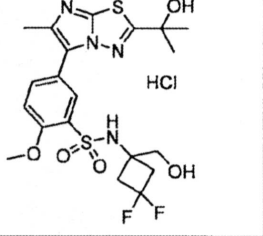
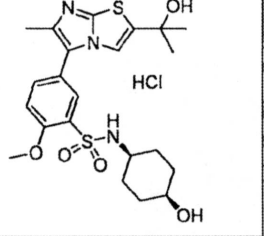
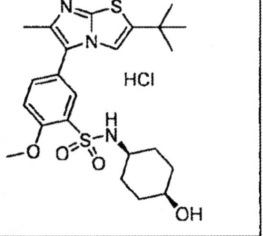
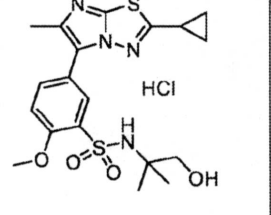
20

30

40

50

【表 1 1】

10

20

【請求項 1 1】

請求項 1 から 1 0 のいずれか 1 つに記載の化合物、前記化合物の薬理学的に許容される塩、前記化合物の水和物、又は前記塩の水和物を有効成分として含有する医薬。

【請求項 1 2】

請求項 1 から 1 0 のいずれか 1 つに記載の化合物、前記化合物の薬理学的に許容される塩、前記化合物の水和物、又は前記塩の水和物を有効成分として含有するピコルナウイルス科に属するウイルスに対する抗ウイルス薬。

【請求項 1 3】

エンテロウイルス、ライノウイルス、またはコクサッキーウイルスによって引き起こされるウイルス感染症の治療または予防のための医薬を製造するための、請求項 1 から 1 0 のいずれか 1 つに記載の化合物、前記化合物の薬理学的に許容される塩、前記化合物の水和物、又は前記塩の水和物の使用。

30

【請求項 1 4】

エンテロウイルス、ライノウイルス、またはコクサッキーウイルスによって引き起こされるウイルス感染症の治療または予防に使用するための、請求項 1 から 1 0 のいずれか 1 つに記載の化合物、前記化合物の薬理学的に許容される塩、前記化合物の水和物、又は前記塩の水和物、及び薬学的に許容されうる担体を含有する医薬組成物。

【請求項 1 5】

喘息または COPD の増悪治療または予防のための医薬を製造するための、請求項 1 から 1 0 のいずれか 1 つに記載の化合物、前記化合物の薬理学的に許容される塩、前記化合物の水和物、又は前記塩の水和物の使用。

40

【請求項 1 6】

喘息または COPD の増悪治療または予防に使用するための、請求項 1 から 1 0 のいずれか 1 つに記載の化合物、前記化合物の薬理学的に許容される塩、前記化合物の水和物、又は前記塩の水和物、および薬学的に許容されうる担体を含有する医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

50

本発明は、抗ピコルナウイルス作用を有する２環性ヘテロ芳香環誘導体、またはそれを含有する医薬品組成物およびその医薬用途に関する。

【背景技術】

【０００２】

ピコルナウイルス（Picornaviruses）はピコルナウイルス科（Family Picornaviridae）に属する一本のプラス鎖のRNAをゲノムとしてもつRNAウイルス科の１つである。小さな（ピコ=pico-）、RNAリボ核酸（ルナ=rna）および正20面体のカプシドタンパク質で構成される。ピコルナウイルス科は、エンテロウイルス（Enterovirus）属、ヘパトウイルス（Hepatovirus）属、パレコウイルス（Parechovirus）属、コブウイルス（Kobuvirus）属、カルジオウイルス（Cardiovirus）属等に分類され、それらに含まれる多くのウイルスがヒトの疾患に関与している。

10

エンテロウイルス属のウイルス感染症では、たとえば小児へのエンテロウイルスの感染により、急性気道炎、胃腸炎、ヘルパンギーナ、手足口病、ウイルス性発疹症、無菌性髄膜炎、急性脳脊髄炎、急性灰白髄炎（ポリオ）、心筋炎、出血性結膜炎等を引き起こす。また、ライノウイルスは、感冒（かぜ症候群）や喘息およびCOPD（慢性閉塞性肺疾患）の増悪などを発症させる。ヘパトウイルス属のウイルス感染症では、A型肝炎ウイルスにより引き起こされるA型肝炎感染症が知られている。パレコウイルス属のヒトパレコウイルス感染症では、胃腸炎（下痢、嘔吐）の症状が多く、次いでかぜ症状（咳、鼻）もよくみられる。まれに心筋炎、無菌性髄膜炎を起こすことが知られている。ピコルナウイルス科のコブウイルス属に分類されるアイチウイルスは、胃腸炎の原因ウイルスであることが知られている。

20

【０００３】

このようにピコルナウイルス科に属するウイルスは、そのウイルス種に相応した様々な疾病を引き起こす病原体として知られている。

【０００４】

一方で、ピコルナウイルス科に属するウイルス感染症に対する治療薬は、未だに開発されていない。抗ピコルナウイルス作用を有する化合物としては、プレコナリル（3-（3,5-ジメチル-4-（3-（3-メチルイソオキサゾール-5-イル）プロボキシ）フェニル）-5-（トリフルオロメチル）-1,2,4-オキサゾール）（特許文献1）およびエンビロキシム（2-アミノ-1-（イソプロピルスルホニル）-6-ベンズイミダゾールフェニルケトンオキシム）（特許文献2）が報告されている。しかしながら、これら化合物は、临床上使用されておらず、また本発明化合物とは構造が異なる。

30

【０００５】

さらにこれまでに２環性ヘテロ芳香環骨格を含む抗ウイルス薬としては、例えばイミダゾピラジン類（非特許文献1）などが知られているが、本発明化合物とは構造が異なる。

【先行技術文献】

【特許文献】

【０００６】

【文献】特開平06-49066号公報
米国特許 4118742号

40

【非特許文献】

【０００７】

【文献】ACS Med. Chem. Lett., 2013, 4, 585.

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【０００８】

現在、上述したようにピコルナウイルス科に属するウイルス感染症に対する治療薬は、未だに開発されていない。本発明の目的は、ピコルナウイルス科に属するウイルス、特にライノウイルスに対する抗ウイルス作用を有する化合物を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

50

【0009】

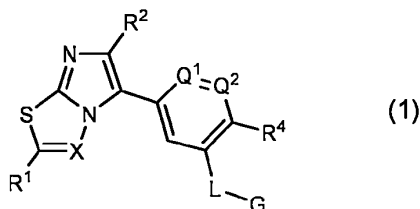
本発明者らは、鋭意研究を行った結果、下記一般式（1）で表される2環性ヘテロ芳香環化合物（以下、化合物（1）という場合もある）が強力な抗ピコルナウイルス作用を有し、医薬として十分に満足できるものであることを見出し、本発明を完成した。

【0010】

即ち、本発明は、以下の通りである。

〔1〕一般式（1）

【化1】



10

〔式（1）中、

Xは、NまたはCHを表し；

Q¹は、N又はCHを表し；

Q²は、N又はCR³を表し；

Lは、—SO₂—、—SO₂C(R⁸)₂—又は—SO₂NR⁸—を表し；

20

R¹は、H、C₁～C₆アルキル基（該アルキル基はハロゲン原子、水酸基、C₁～C₆アルキル基、C₁～C₆アルコキシ基、ハロC₁～C₆アルキル基、シアノ基、カルボキシ基、C₃～C₁₀シクロアルキル基、3～10員ヘテロシクロアルキル基、C₃～C₁₀シクロアルキルオキシ基、3～10員ヘテロシクロアルキルオキシ基、—C(O)R⁹、及び—C(O)NR¹⁰R¹¹からなる群より選択される置換基で一つ又は複数置換されてもよい）、C₃～C₆シクロアルキル基（該シクロアルキル基はハロC₁～C₆アルキル基、C₁～C₆アルコキシ基、水酸基、及びシアノ基からなる群より選択される置換基で一つ又は複数置換されてもよい）又はC₂～C₆アルケニル基（該アルケニル基はハロゲン原子、C₁～C₆アルコキシ基、シアノ基、カルボキシ基、C₃～C₁₀シクロアルキル基、3～10員ヘテロシクロアルキル基、C₃～C₁₀シクロアルキルオキシ基、3～10員ヘテロシクロアルキルオキシ基、—C(O)R⁹、及び—C(O)NR¹⁰R¹¹からなる群より選択される置換基で一つ又は複数置換されてもよい）を表し；

30

R²は、C₁～C₆アルキル基を表し；

R³は、H、C₁～C₆アルキル基（該アルキル基はハロゲン原子、水酸基、C₁～C₆アルコキシ基、ハロC₁～C₆アルキル基、シアノ基、C₃～C₁₀シクロアルキル基、3～10員ヘテロシクロアルキル基、C₃～C₁₀シクロアルキルオキシ基、3～10員ヘテロシクロアルキルオキシ基、—C(O)R⁹、及び—C(O)NR¹⁰R¹¹からなる群より選択される置換基で一つ又は複数置換されてもよい）、水酸基、C₁～C₆アルコキシ基、ハロC₁～C₆アルキル基、シアノ基、C₃～C₁₀シクロアルキル基、3～10員ヘテロシクロアルキル基、C₃～C₁₀シクロアルキルオキシ基、3～10員ヘテロシクロアルキルオキシ基、—C(O)R⁹、—C(O)NR¹⁰R¹¹又はハロゲン原子を表し、；

40

R⁴は、H、ハロゲン原子、C₁～C₆アルコキシ基、重水素化C₁～C₆アルコキシ基、C₁～C₆アルキル基、ハロC₁～C₆アルキル基、ハロC₁～C₆アルコキシ基、ヒドロキシC₁～C₆アルキル基、水酸基、シアノ基、—C(O)R⁹、—C(O)NR¹⁰R¹¹又はNR¹⁰R¹¹を表し、；

Q²がCR³の場合、R³及びR⁴は互いに結合して環を形成してもよく、；

Gは、—R⁵—R⁶—R⁷、ヒドロキシC₁～C₆アルキル基（該ヒドロキシC₁～C₆アルキル基はW¹及びW²で置換されてもよく、W¹及びW²はそれぞれ独立にH、C₁～C₆アルキル基、重水素化C₁～C₆アルキル基、ハロC₁～C₆アルキル基、ヒドロキシC₁～C₆アルキル基からなる群より選択され、W¹及びW²は互いに結合して環を形成して

50

もよく、 W^1 及び W^2 で環を形成した場合は環にハロゲン原子が一つ又は複数置換してもよい)、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル基(該 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル基は W^3 及び W^4 で置換されてもよく、 W^3 及び W^4 はそれぞれ独立にH、ハロゲン原子、水酸基、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アシル基、ヒドロキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニル基、 $-SO_2R^{12}$ 、及びオキソ基からなる群より選択され、 W^3 及び W^4 は互いに結合して環を形成してもよい)、 $C_5 \sim C_8$ ビスシクロアルキル基(該 $C_5 \sim C_8$ ビスシクロアルキル基は W^3 及び W^4 で置換されてもよく、 W^3 及び W^4 はそれぞれ独立にH、ハロゲン原子、水酸基、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アシル基、ヒドロキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニル基、 $-SO_2R^{12}$ 、及びオキソ基からなる群より選択され、 W^3 及び W^4 は互いに結合して環を形成してもよい)、3～10員ヘテロシクロアルキル基(該3～10員ヘテロシクロアルキル基は W^3 及び W^4 で置換されてもよく、 W^3 及び W^4 はそれぞれ独立にH、ハロゲン原子、水酸基、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アシル基、ヒドロキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニル基、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-C(O)N(R^{13})_2$ 、及びオキソ基からなる群より選択され、 W^3 及び W^4 は互いに結合して環を形成してもよい)、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基(該 $C_1 \sim C_6$ アルキル基は W^5 及び W^6 で置換されてもよく、 W^5 及び W^6 はそれぞれ独立にH、シアノ基、ヒドロキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニル基、カルボキシ基、及び $-C(O)N(R^{13})_2$ からなる群より選択され、 W^5 及び W^6 は互いに結合して環を形成してもよい)、フェニル基(該フェニル基はハロゲン原子、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、ヒドロキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アシル基、カルボキシ基、水酸基、ハロ $C_1 \sim C_6$ アルキル基、シアノ基、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル基、3～10員ヘテロシクロアルキル基、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニル基、 $-SO_2R^{12}$ 及び $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基からなる群より選択される置換基で一つ又は複数置換されてもよい)又はヘテロアリアル基(該ヘテロアリアル基はハロゲン原子、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、ヒドロキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アシル基、カルボキシ基、水酸基、ハロ $C_1 \sim C_6$ アルキル基、シアノ基、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル基、3～10員ヘテロシクロアルキル基、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニル基、 $-SO_2R^{12}$ 及び $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基からなる群より選択される置換基で一つ又は複数置換されてもよい)を表し；

R^5 は、ヒドロキシ $C_1 \sim C_6$ アルキレン基(該ヒドロキシ $C_1 \sim C_6$ アルキレン基は W^1 及び W^2 で置換されてもよく、 W^1 及び W^2 はそれぞれ独立にH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、重水素化 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、ハロ $C_1 \sim C_6$ アルキル基、ヒドロキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル基からなる群より選択され、 W^1 及び W^2 は互いに結合して環を形成してもよく、 W^1 及び W^2 で環を形成した場合は環にハロゲン原子が一つ又は複数置換してもよい)、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキレン基(該 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキレン基は W^3 及び W^4 で置換されてもよく、 W^3 及び W^4 はそれぞれ独立にH、ハロゲン原子、水酸基、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アシル基、ヒドロキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニル基、 $-SO_2R^{12}$ 、及びオキソ基からなる群より選択され、 W^3 及び W^4 は互いに結合して環を形成してもよい)、 $C_5 \sim C_8$ ビスシクロアルキレン基(該 $C_5 \sim C_8$ ビスシクロアルキレン基は W^3 及び W^4 で置換されてもよく、 W^3 及び W^4 はそれぞれ独立にH、ハロゲン原子、水酸基、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アシル基、ヒドロキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニル基、 $-SO_2R^{12}$ 、及びオキソ基からなる群より選択され、 W^3 及び W^4 は互いに結合して環を形成してもよい)、3～10員ヘテロシクロアルキレン基(該3～10員ヘテロシクロアルキレン基は W^3 及び W^4 で置換されてもよく、 W^3 及び W^4 はそれぞれ独立にH、ハロゲン原子、水酸基、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アシル基、ヒドロキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニル基、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-C(O)N(R^{13})_2$ 、及びオキソ基からなる群

10

20

30

40

50

より選択され、 W^3 及び W^4 は互いに結合して環を形成してもよい)、 $C_1 \sim C_6$ アルキレン基(該 $C_1 \sim C_6$ アルキレン基は W^5 及び W^6 で置換されてもよく、 W^5 及び W^6 はそれぞれ独立にH、シアノ基、ヒドロキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニル基、カルボキシ基、及び $-C(O)N(R^{13})_2$ からなる群より選択され、 W^5 及び W^6 は互いに結合して環を形成してもよい)、フェニレン基(該フェニレン基はハロゲン原子、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、ヒドロキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アシル基、カルボキシ基、水酸基、ハロ $C_1 \sim C_6$ アルキル基、シアノ基、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル基、 $3 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル基、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニル基、 $-SO_2R^{12}$ 、及び $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基からなる群より選択される置換基で一つ又は複数置換されてもよい)又はヘテロアリレン基(該ヘテロアリレン基はハロゲン原子、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、ヒドロキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アシル基、カルボキシ基、水酸基、ハロ $C_1 \sim C_6$ アルキル基、シアノ基、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル基、 $3 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル基、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニル基、 $-SO_2R^{12}$ 、及び $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基からなる群より選択される置換基で一つ又は複数置換されてもよい)を表し；

10

R^6 は、結合又は $C_3 \sim C_6$ シクロアルキレン基を表し；

R^7 は、H又は水酸基を表し；

R^8 は、それぞれ独立に、H又は $C_1 \sim C_6$ アルキル基を表し；

R^9 は、H、水酸基、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基又は $C_3 \sim C_6$ シクロアルコキシ基を表し；

20

R^{10} は、H又は $C_1 \sim C_6$ アルキル基を表し；

R^{11} は、H又は $C_1 \sim C_6$ アルキル基を表し；

R^{12} は、H又は $C_1 \sim C_6$ アルキル基を表し；

R^{13} は、それぞれ独立に、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基又はヒドロキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル基を表す)で表される化合物。

[2] 一般式(1)中、 Q^1 はCHであり、 Q^2 は CR^3 であり、 R^3 はHである、[1]に記載の化合物。

[3] 一般式(1)中、XはNである、[1]に記載の化合物。

[4] 一般式(1)中、 R^2 はメチル基である、[1]～[3]に記載の化合物。

30

[5] 一般式(1)中、

Xは、Nを表し；

Q^1 は、CHを表し；

Q^2 は、 CR^3 を表し；

Lは、 $-SO_2-$ を表し；

R^1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基(該アルキル基はハロゲン原子、水酸基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、ハロ $C_1 \sim C_6$ アルキル基、シアノ基、 $3 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキルオキシ基、 $-C(O)R^9$ 、及び $-C(O)NR^{10}R^{11}$ からなる群より選択される置換基で一つ又は複数置換されてもよい)を表し；

R^2 は、メチル基を表し；

40

R^3 は、Hを表し；

R^4 は、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基又はハロ $C_1 \sim C_6$ アルキル基を表し；

Gは、ヒドロキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル基(該ヒドロキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル基は W^1 及び W^2 で置換されてもよく、 W^1 及び W^2 はそれぞれ独立にH又は $C_1 \sim C_6$ アルキル基であり、 W^1 及び W^2 は互いに結合して環を形成してもよく、 W^1 及び W^2 で環を形成した場合は環にハロゲン原子が一つ又は複数置換してもよい)を表す、[1]～[4]に記載の化合物。

[6] 一般式(1)中、 R^4 は、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基である[5]に記載の化合物。[

7] 一般式(1)中、

50

Xは、Nを表し；

Q^1 は、CHを表し；

Q^2 は、 CR^3 を表し；

Lは、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2NR^8-$ 又は $-SO_2C(R^8)_2-$ を表し；

R^1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基（該アルキル基は水酸基、又は $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基で一つ又は複数置換されてもよい）を表し；

R^2 は、メチル基を表し；

R^3 は、H又はハロゲン原子を表し；

R^4 は、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、ハロ $C_1 \sim C_6$ アルキル基又はハロ $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基を表し；

Gは、ヒドロキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル基（該ヒドロキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル基は W^1 及び W^2 で置換されてもよく、 W^1 及び W^2 はそれぞれ独立にH又は $C_1 \sim C_6$ アルキル基であり、 W^1 及び W^2 は互いに結合して環を形成してもよく、 W^1 及び W^2 で環を形成した場合は環にハロゲン原子が一つ又は複数置換してもよい）、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル基（該 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル基は W^3 及び W^4 で置換されてもよく、 W^3 及び W^4 はそれぞれ独立にH、水酸基、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、及び $C_1 \sim C_6$ アシル基、ヒドロキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニル基、 $-SO_2R^{12}$ からなる群より選択され、 W^3 及び W^4 は互いに結合して環を形成してもよい）、3～10員ヘテロシクロアルキル基（該3～10員ヘテロシクロアルキル基は W^3 及び W^4 で置換されてもよく、 W^3 及び W^4 はそれぞれ独立にH、水酸基、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アシル基、ヒドロキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニル基、 $-SO_2R^{12}$ 、及び $-C(O)N(R^{13})_2$ からなる群より選択され、 W^3 及び W^4 は互いに結合して環を形成してもよい）、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基（該 $C_1 \sim C_6$ アルキル基は W^5 及び W^6 で置換されてもよく、 W^5 及び W^6 はそれぞれ独立にH、シアノ基、ヒドロキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニル基、カルボキシ基、及び $-C(O)N(R^{13})_2$ からなる群より選択され、 W^5 及び W^6 は互いに結合して環を形成してもよい）又はヘテロアリール基（該ヘテロアリール基はハロゲン原子、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、ヒドロキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アシル基、カルボキシ基、水酸基、ハロ $C_1 \sim C_6$ アルキル基、シアノ基、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル基、3～10員ヘテロシクロアルキル基、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニル基、 $-SO_2R^{12}$ 、及び $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基からなる群より選択される置換基で一つ又は複数置換されてもよい）を表す、[1]～[4]に記載の化合物。

[8] 一般式(1)中、

Xは、CHを表し；

Q^1 は、N又はCHを表し；

Q^2 は、N又は CR^3 を表し；

Lは、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2NR^8-$ 又は $-SO_2C(R^8)_2-$ を表し；

R^1 は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基（該アルキル基はハロゲン原子、水酸基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、及び3～10員ヘテロシクロアルキルオキシ基からなる群より選択される置換基で一つ又は複数置換されてもよい）、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル基（該シクロアルキル基は $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、及び水酸基からなる群より選択される置換基で一つ又は複数置換されてもよい）又は $C_2 \sim C_6$ アルケニル基を表し；

R^2 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基を表し；

R^3 は、H、又はハロゲン原子を表し；

R^4 は、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、ハロ $C_1 \sim C_6$ アルキル基、ハロ $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、シアノ基又は $NR^{10}R^{11}$ を表し；

Gは、ヒドロキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル基（該ヒドロキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル基は W^1 及び W^2 で置換されてもよく、 W^1 及び W^2 はそれぞれ独立にH又は $C_1 \sim C_6$ アルキル基であり、 W^1 及び W^2 は互いに結合して環を形成してもよく、 W^1 及び W^2 で環を形成した場合は

環にハロゲン原子が一つ又は複数置換してもよい)、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル基(該 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル基は W^3 及び W^4 で置換されてもよく、 W^3 及び W^4 はそれぞれ独立にH、水酸基、又は $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基であり、 W^3 及び W^4 は互いに結合して環を形成してもよい)、3～10員ヘテロシクロアルキル基、フェニル基(該フェニル基はハロゲン原子、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、ヒドロキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アシル基、カルボキシ基、水酸基、ハロ $C_1 \sim C_6$ アルキル基、シアノ基、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル基、3～10員ヘテロシクロアルキル基、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニル基、 $-SO_2R^{12}$ 及び $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基からなる群より選択される置換基で一つ又は複数置換されてもよい)又はヘテロアリール基(該ヘテロアリール基はハロゲン原子、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、ヒドロキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アシル基、カルボキシ基、水酸基、ハロ $C_1 \sim C_6$ アルキル基、シアノ基、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル基、3～10員ヘテロシクロアルキル基、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニル基、 $-SO_2R^{12}$ 及び $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基からなる群より選択される置換基で一つ又は複数置換されてもよい)を表し；

R^8 は、H又は $C_1 \sim C_6$ アルキル基を表し；

R^{10} は、H又は $C_1 \sim C_6$ アルキル基を表し；

R^{11} は、H又は $C_1 \sim C_6$ アルキル基を表す、[1]に記載の化合物。

[9]一般式(1)中、 Q^1 はCHであり、 Q^2 はNである[8]に記載の化合物。

[10]上記一般式(1)で表される化合物が、表1～11に記載されている化合物のうちいずれか一つである、請求項1に記載の化合物。

10

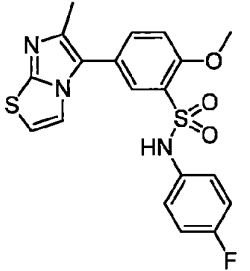
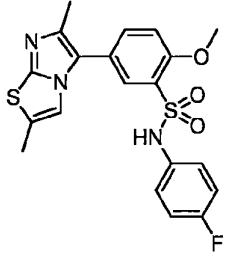
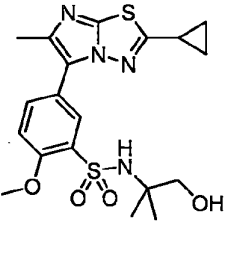
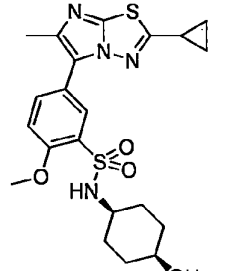
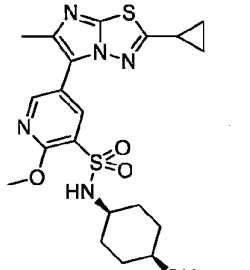
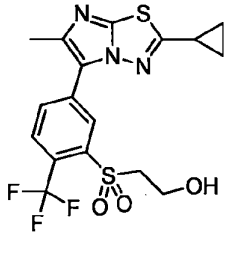
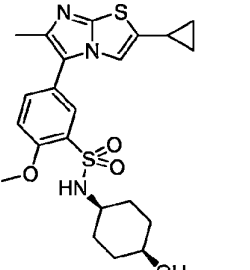
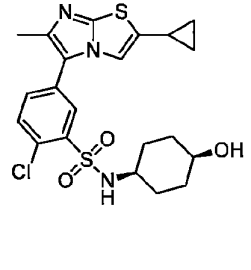
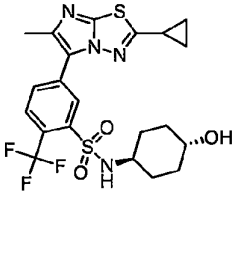
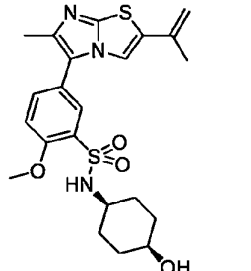
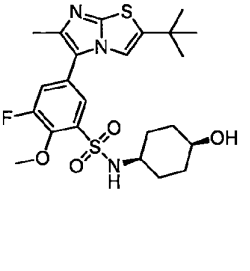
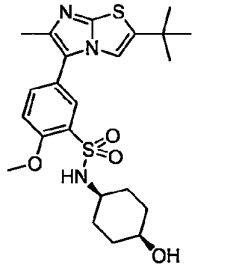
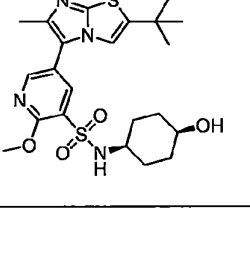
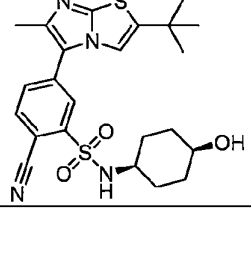
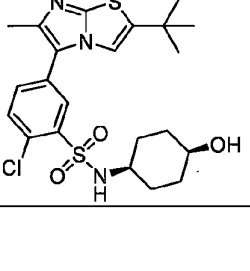
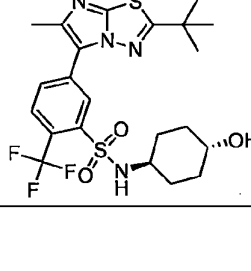
20

30

40

50

【表 1】

10

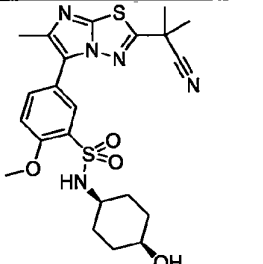
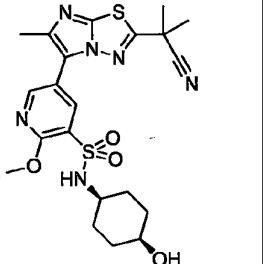
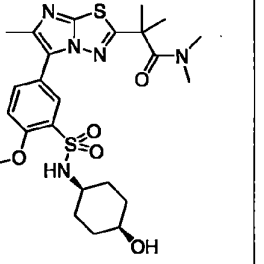
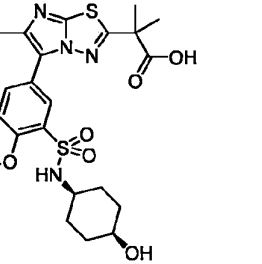
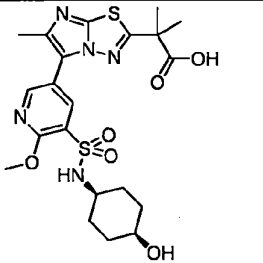
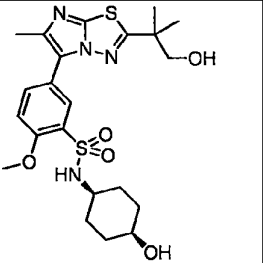
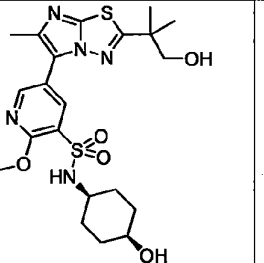
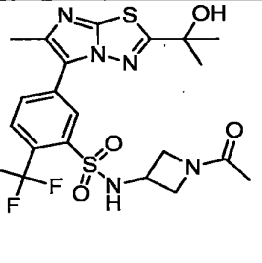
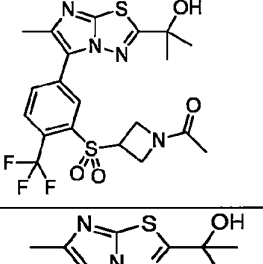
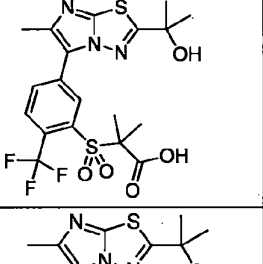
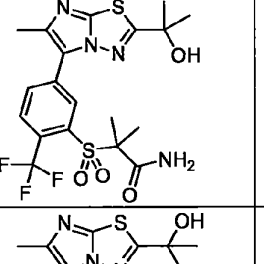
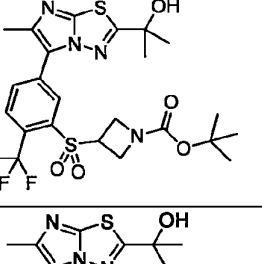
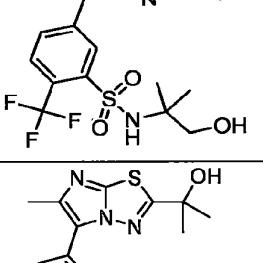
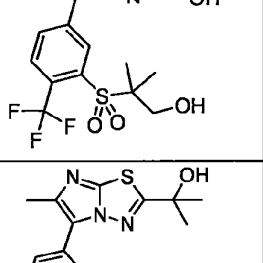
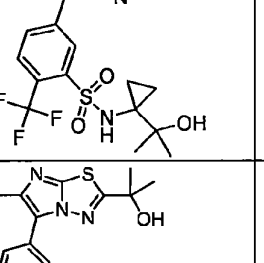
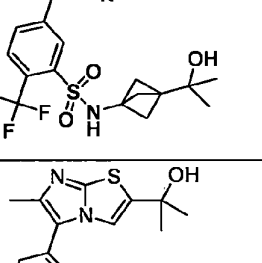
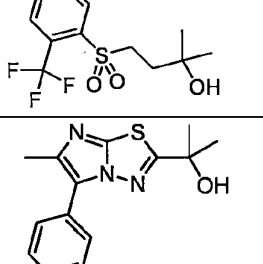
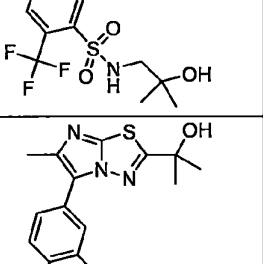
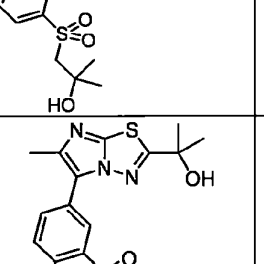
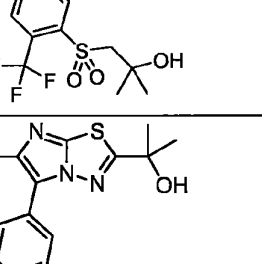
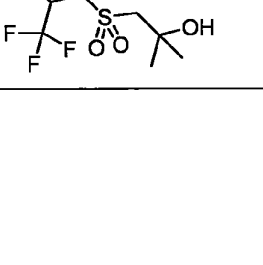
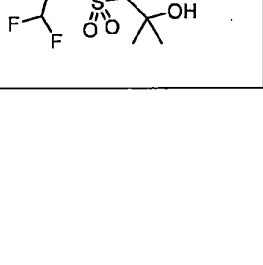
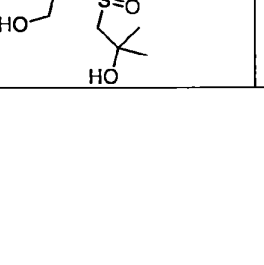
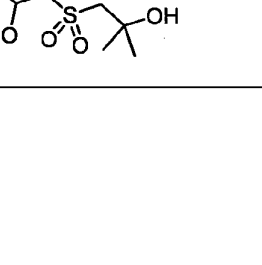
20

30

40

50

【表 2】

10

20

30

40

50

【表 3】

10

20

30

40

50

【表 4】

10

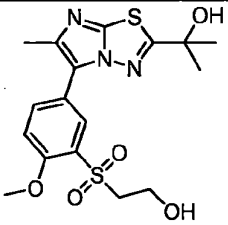
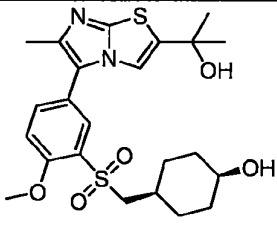
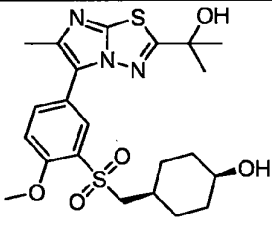
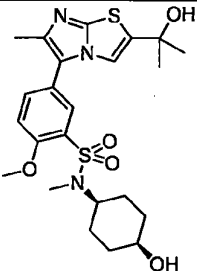
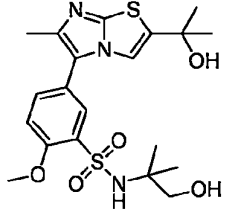
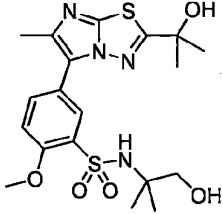
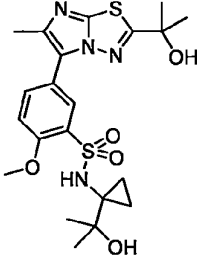
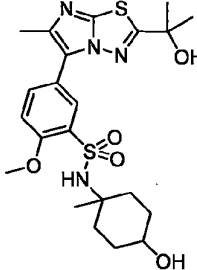
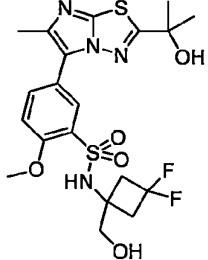
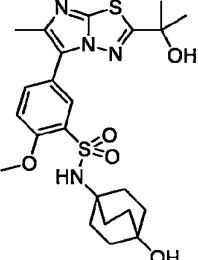
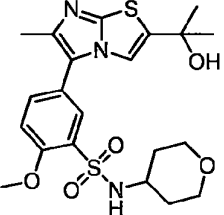
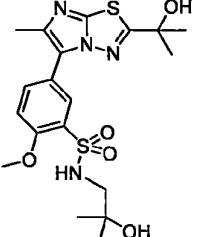
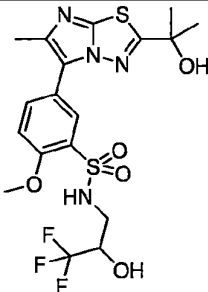
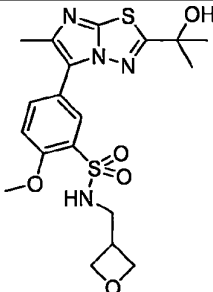
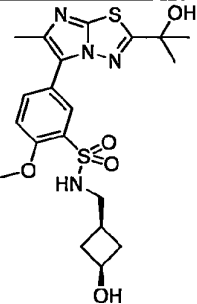
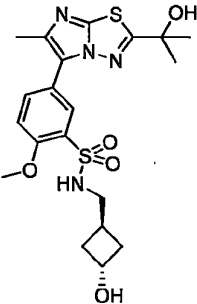
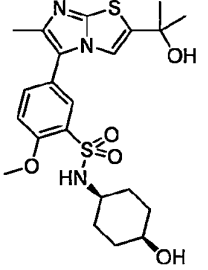
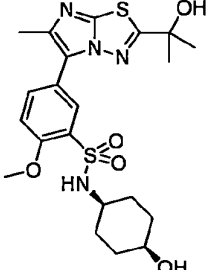
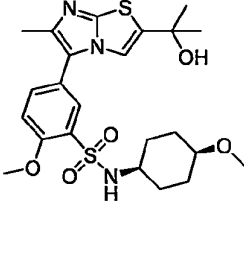
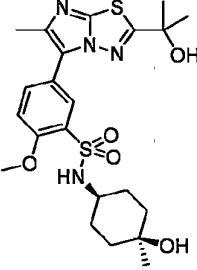
20

30

40

50

【表 5】

10

20

30

40

50

【表 6】

10

20

30

40

50

【表 7】

10

20

30

40

50

【表 8】

10

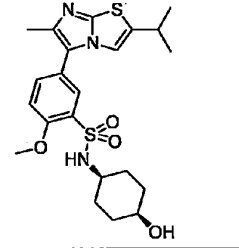
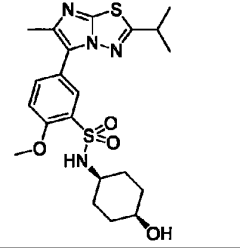
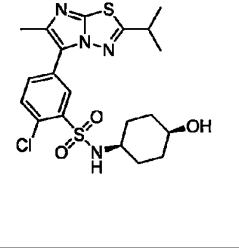
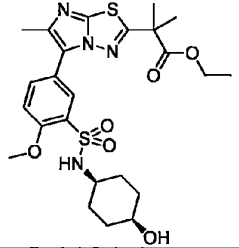
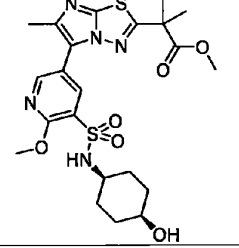
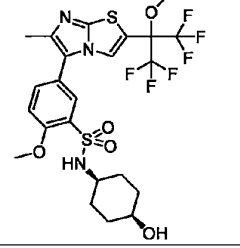
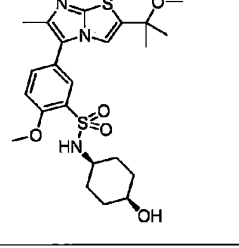
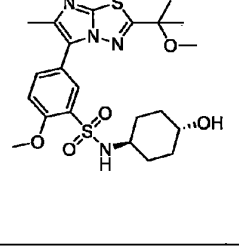
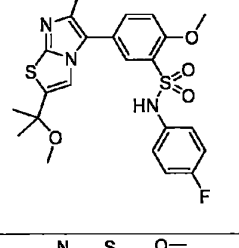
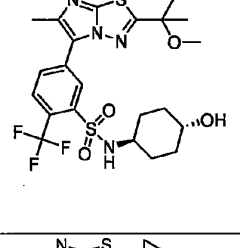
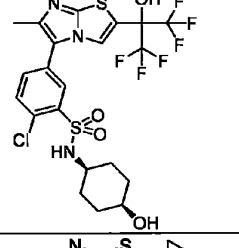
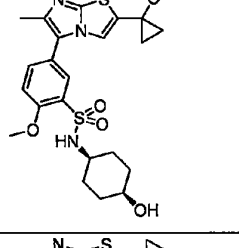
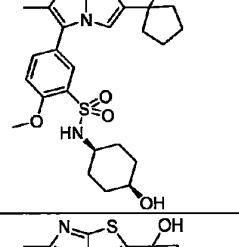
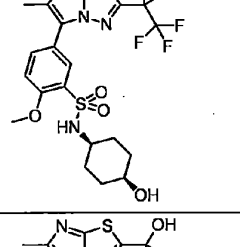
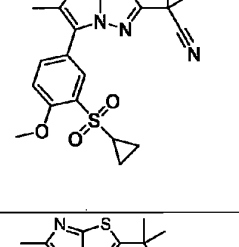
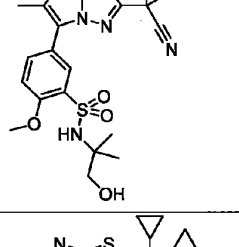
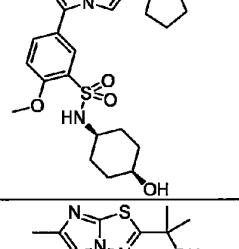
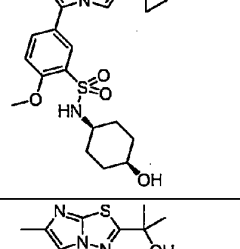
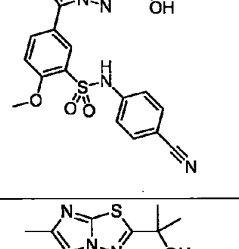
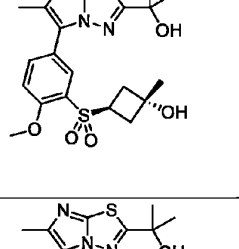
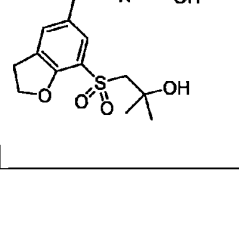
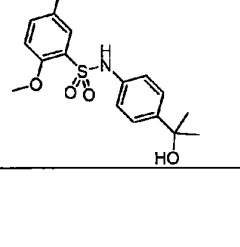
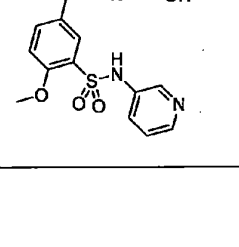
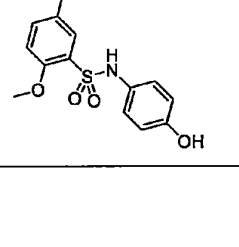
20

30

40

50

【表 9】

10

20

30

40

50

【表 10】

10

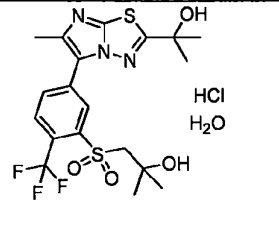
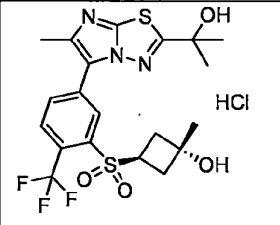
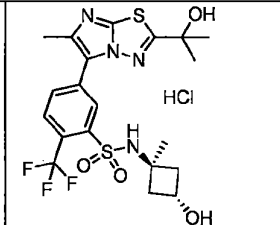
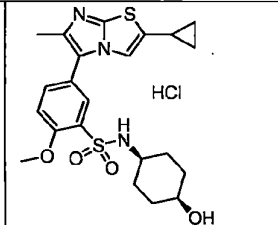
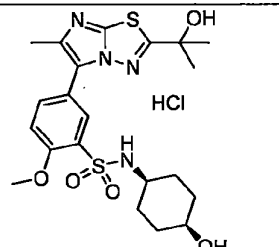
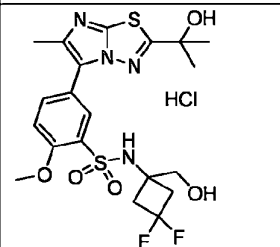
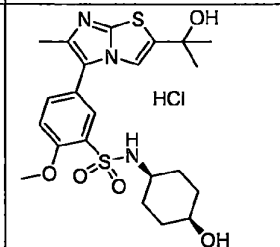
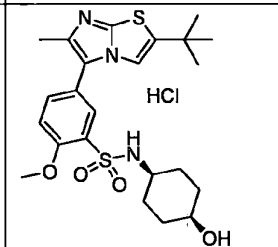
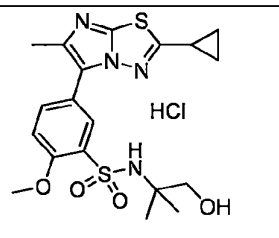
20

30

40

50

【表 1 1】

10

20

【11】 【1】 から【10】のいずれか1つに記載の化合物の薬理的に許容される塩、または【1】から【10】のいずれか1つに記載の化合物若しくはその薬理的に許容される塩の水和物。

【12】 【1】 から【11】のいずれか1つに記載の化合物を有効成分として含有する医薬。

【13】 【1】 から【11】のいずれか1つに記載の化合物を有効成分として含有するピコルナウイルス科に属するウイルスに対する抗ウイルス薬。

30

【14】 【1】 から【11】のいずれか1つに記載の化合物を投与するエンテロウイルス、ライノウイルス、またはコクサッキーウイルスによって引き起こされるウイルス感染症の治療または予防方法。

【15】 エンテロウイルス、ライノウイルス、またはコクサッキーウイルスによって引き起こされるウイルス感染症の治療または予防のための医薬を製造するための、【1】から【11】のいずれか1つに記載の化合物の使用。

【16】 エンテロウイルス、ライノウイルス、またはコクサッキーウイルスによって引き起こされるウイルス感染症の治療または予防に使用するための、【1】から【11】のいずれか1つに記載の化合物、及び薬学的に許容されうる担体を含有する医薬組成物。

【17】 【1】 から【11】のいずれか1つに記載の化合物を投与する喘息またはCOPDの増悪治療または予防方法。

40

【18】 喘息またはCOPDの増悪治療または予防のための医薬を製造するための、【1】から【11】のいずれか1つに記載の化合物の使用。

【19】 喘息またはCOPDの増悪治療または予防に使用するための、【1】から【11】のいずれか1つに記載の化合物および薬学的に許容されうる担体を含有する医薬組成物。

【発明の効果】

【0011】

本発明によれば、ピコルナウイルス科に属するウイルス、特にライノウイルスに対する抗ウイルス作用を有する化合物を提供することができる。

【発明を実施するための形態】

50

【0012】

本明細書における用語について説明する。

【0013】

本明細書に示される「 $C_n \sim C_m$ 」とは、炭素数 $n \sim m$ 個を意味し、 n 及び m はそれぞれ独立した自然数であり、 n より m の方が大きい数字である。例えば、「 $C_1 \sim C_6$ 」とは、炭素数 1 ～ 6 個を意味する。

【0014】

本明細書に示される「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、またはヨウ素原子を意味する。好ましくは、フッ素原子または塩素原子である。

【0015】

本明細書に示される「アルキル基」とは、直鎖または分枝鎖の脂肪族飽和炭化水素から水素原子を一個除いた基を意味する。アルキル基として、例えば、メチル基、エチル基、1-プロピル基、イソプロピル基、1-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、1-ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1,2-ジメチルプロピル基、1-ヘキシル基、イソヘキシル基等が挙げられる。

【0016】

本明細書に示される「重水素化 $C_1 \sim C_6$ アルキル基」とは、上述の「アルキル基」のうち炭素数 1 ～ 6 個のアルキル基からさらに任意の水素原子が一つ又は複数重水素原子に置き換わった基を意味する。

【0017】

本明細書に示される「アルキレン基」とは、上述の「アルキル基」からさらに任意の水素原子を1個除いて誘導される二価の基を示す。具体例としては、メタンジイル基、1,1-エタンジイル基、1,2-エタンジイル基、1,1-プロパンジイル基、1,2-プロパンジイル基、1,3-プロパンジイル基、2,2-プロパンジイル基、1,4-ブタンジイル基、2-メチル-1,1-プロパンジイル基、2-メチル-1,2-プロパンジイル基、1,5-ペンタンジイル基、3-メチル-1,3-ブタンジイル基、1,6-ヘキサンジイル基等が挙げられる。

【0018】

本明細書に示される「ヒドロキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル基」とは、炭素数 1 ～ 6 個のアルキル基の1つの水素原子が水酸基で置換された上記アルキル基を意味する。ヒドロキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル基として、例えば、ヒドロキシメチル基、1-ヒドロキシエチル基、1-ヒドロキシ-1,1-ジメチルメチル基、2-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル基、3-ヒドロキシプロピル基等が挙げられる。

【0019】

本明細書に示される「ヒドロキシ $C_1 \sim C_6$ アルキレン基」とは、上述の「ヒドロキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル基」からさらに任意の水素原子を1個除いて誘導される二価の基を示す。ヒドロキシ $C_1 \sim C_6$ アルキレン基として、例えば、ヒドロキシメチレン基、1-ヒドロキシエチレン基、1-ヒドロキシ-1,1-ジメチルメチレン基、2-ヒドロキシエチレン基、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピレン基、3-ヒドロキシプロピレン基等が挙げられる。

【0020】

本明細書に示される「アルコキシ基」とは、直鎖または分枝鎖のアルキル基が酸素原子に結合した基を意味する。アルコキシ基として、例えば、メトキシ基、エトキシ基、1-プロポキシ基、イソプロポキシ基、イソブトキシ基、1-ブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、1-ペンチルオキシ基、1-ヘキシルオキシ基等が挙げられる。

【0021】

本明細書に示される「重水素化 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基」とは、上述の「アルコキシ基」のうち炭素数 1 ～ 6 個のアルコキシ基からさらに任意の水素原子が一つ又は複数重水素原子に置き換わった基を意味する。

10

20

30

40

50

【0022】

本明細書に示される「シクロアルキル基」とは、単環式または二環式の飽和脂環式炭化水素基を意味する。シクロアルキル基として、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、スピロヘプチル基、スピロオクチル基、オクタヒドロペンタレニル基等が挙げられる。

【0023】

本明細書に示される「シクロアルコキシ基」とは、上述の「シクロアルキル基」が酸素原子に結合した基を意味し、例えば、シクロプロピルオキシ基、シクロブチルオキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基等が挙げられる。

【0024】

本明細書に示される「シクロアルキレン基」とは、上述の「シクロアルキル基」からさらに任意の水素原子を1個除いて誘導される二価の基を意味し、例えばシクロプロピレン基、シクロブチレン基、シクロペンチレン基、シクロヘキシレン基等が挙げられる。

【0025】

本明細書に示される「アルケニル基」とは、不飽和結合を含む直鎖または分枝鎖の炭化水素基を意味する。例えば、ビニル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、2-メチルエテニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、1-ペンテニル基、2-ペンテニル基、3-ペンテニル基、4-ペンテニル基、3-メチル-1-ブテニル基、3-メチル-2-ブテニル基、3-メチル-3-ブテニル基、1-ヘキセニル基、2-ヘキセニル基、3-ヘキセニル基、4-ヘキセニル基、5-ヘキセニル基等が挙げられる。

【0026】

本明細書に示される「アシル基」とは、直鎖または分岐鎖の脂肪族カルボン酸から誘導されるアシル基を意味する。例えば、ホルミル基、アセチル基、プロパノイル基、ブタノイル基、ペンタノイル基、ヘキサノイル基等が挙げられる。

【0027】

本明細書に示される「アルコキシカルボニル基」とは、直鎖または分岐鎖のアルコキシカルボニル基を意味する。アルコキシカルボニル基として、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、1-プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、1-ブトキシカルボニル基、sec-ブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、1-ペンチルオキシカルボニル基、1-ヘキシルオキシカルボニル基等が挙げられる。

【0028】

本明細書に示される「ビスシクロアルキル基」とは、シクロアルキルの隣接していない2つの炭素原子をC₁またはC₂で架橋した炭素数5~8個の飽和脂環式炭化水素基を意味する。例えば、ビスシクロ[1.1.1]ペンチル基、ビスシクロ[2.1.1]ヘキシル基、ビスシクロ[2.2.1]ヘプチル基、ビスシクロ[2.2.2]オクチル基等が挙げられる。

【0029】

本明細書に示される「ビスシクロアルキレン基」とは、上述の「ビスシクロアルキル基」からさらに任意の水素原子を1個除いて誘導される二価の基を示す。具体例としては、ビスシクロ[1.1.1]ペンチレン基、ビスシクロ[2.1.1]ヘキシレン基、ビスシクロ[2.2.1]ヘプチレン基、ビスシクロ[2.2.2]オクチレン基等が挙げられる。

【0030】

本明細書に示される「3~10員ヘテロシクロアルキル基」とは、独立して、N、N-オキシド、O、S、SOおよびSO₂からなる群から選択される1~4個の環内ヘテロ原子を含む単環式、二環式、または三環式の3, 4, 5, 6, 7, 8, 9、または10員の環員を有する飽和ヘテロシクロアルキル基を意味する。例えば、アジリジニル基、オキシラニル基、アゼチジニル基、オキセタニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、チアゼパニル基、ジアゼパニル基、オキサゾカニル基、オクタヒドロインドリル基、デカヒドロキノリル基、アザスピロヘプチ

10

20

30

40

50

ル基、オキサアザスピロヘプチル基、オキサアザスピロオクチル基、オキサアザスピロノニル基等が挙げられる。

【0031】

本明細書に示される「3～10員ヘテロシクロアルキルオキシ基」とは、上述の「3～10員ヘテロシクロアルキル基」が酸素原子に結合した基を意味し、例えば、アジリジニルオキシ基、アゼチジニルオキシ基等が挙げられる。

【0032】

本明細書に示される「フェニレン基」とは、フェニル基からさらに任意の水素原子を1個除いて誘導される二価の基を意味する。

【0033】

本明細書に示される「ヘテロアリール基」とは、部分不飽和または完全に不飽和であり、炭素原子とN、OおよびSからなる群より独立して選択される1、2、3または4個のヘテロ原子とを含有する、安定した5～14員ヘテロアリール基を意味し、窒素および硫黄原子は所望により酸化されてもよい。すなわち、N→OおよびS(O)_pであり、ここでpは1または2である。窒素原子は置換されていてもよい。すなわち、NまたはNRであり、ここでRは、定義されるとすれば、H、—C(O)R⁹、—C(O)NR¹⁰R¹¹またはC₁～C₆アルキル基（該アルキル基はハロゲン原子、水酸基、C₁～C₆アルコキシ基、ハロC₁～C₆アルキル基、シアノ基、C₃～C₁₀シクロアルキル基、3～10員ヘテロシクロアルキル基、C₃～C₁₀シクロアルキルオキシ基、3～10員ヘテロシクロアルキルオキシ基、—C(O)R⁹、及び—C(O)NR¹⁰R¹¹からなる群より選択される置換基で一つ又は複数置換されてもよい）である。ヘテロアリール基の例として、以下に限定されないが、ベンズイミダゾリル基、ベンゾフラニル基、ベンゾチオフラニル基、ベンゾチオフェニル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾオキサゾリニル基、ベンズチアゾリル基、ベンズトリアゾリル基、ベンズテトラゾリル基、ベンズイソキサゾリル基、ベンズイソチアゾリル基、ベンズイミダゾリニル基、フラニル基、イミダゾリジニル基、イミダゾリニル基、イミダゾリル基、1H-インダゾリル基、イミダゾロピリジニル基、インドレニル基、インドリニル基、インドリジニル基、インドリル基、3H-インドリル基、イソベンゾフラニル基、イソインダゾリル基、イソインドリニル基、イソインドリル基、イソキノリニル基、イソチアゾリル基、イソチアゾロピリジニル基、イソキサゾリル基、イソキサゾロピリジニル基、ナフチリジニル基、オキサジアゾリル基、1,2,3-オキサジアゾリル基、1,2,4-オキサジアゾリル基、1,2,5-オキサジアゾリル基、1,3,4-オキサジアゾリル基、オキサゾリジニル基、オキサゾリル基、オキサゾロピリジニル基、オキサゾリジニルペリミジニル基、オキシインドリル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピラゾリジニル基、ピラゾリニル基、ピラゾロピリジニル基、ピラゾリル基、ピリダジニル基、ピリドオキサゾリル基、ピリドイミダゾリル基、ピリドチアゾリル基、ピリジニル基、ピリミジニル基、キナゾリニル基、キノリニル基、4H-キノリジニル基、キノキサリニル基、キヌクリジニル基、テトラゾリル基、6H-1,2,5-チアジアニル基、1,2,3-チアジアニル基、1,2,4-チアジアニル基、1,2,5-チアジアニル基、1,3,4-チアジアニル基、チアントレニル基、チアゾリル基、チエニル基、チアゾロピリジニル基、チエノチアゾリル基、チエノオキサゾリル基、チエノイミダゾリル基、チオフェニル基、トリアジニル基、1,2,3-トリアゾリル基、1,2,4-トリアゾリル基、1,2,5-トリアゾリル基および1,3,4-トリアゾリル基が挙げられる。

【0034】

本明細書に示される「ヘテロアリレン基」とは、ヘテロアリール基からさらに任意の水素原子を1個除いて誘導される二価の基を意味する。

【0035】

本明細書に示される「3～10員ヘテロシクロアルキレン基」とは、上述の「3～10員ヘテロシクロアルキル基」からさらに任意の水素原子を1個除いて誘導される二価の基を意味する。

10

20

30

40

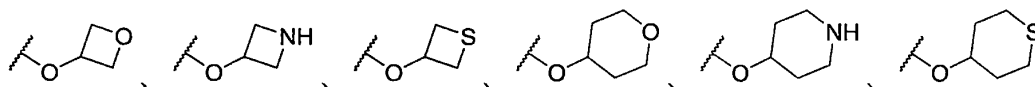
50

【0036】

本明細書に示される「3～10員ヘテロシクロアルキルオキシ基」とは、上述の「3～10員ヘテロシクロアルキル基」が酸素原子に結合した基を意味し、例えば、以下の官能基を挙げることができる。

【0037】

【化2】



10

【0038】

本明細書に示される「ハロC₁～C₆アルキル基」とは、炭素数1～6個のアルキル基の水素原子が1～8個の同種または異種のハロゲン原子で置換された上記アルキル基を意味する。ハロC₁～C₆アルキル基として、例えば、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、2-フルオロエチル基、2-クロロエチル基、2,2-ジフルオロエチル基、1,1-ジフルオロエチル基、1,2-ジフルオロエチル基、1-クロロ-2-フルオロエチル基、2,2,2-トリフルオロエチル基、1,1,2,2,2-ペンタフルオロエチル基、2,2,2-トリクロロエチル基、3-フルオロプロピル基、2-フルオロプロピル基、1-フルオロプロピル基、3,3-ジフルオロプロピル基、2,2-ジフルオロプロピル基、1,1-ジフルオロプロピル基、4-フルオロブチル基、5-フルオロペンチル基、6-フルオロヘキシル基等が挙げられる。

20

【0039】

本明細書に示される「ハロC₁～C₆アルコキシ基」とは、炭素数1～6個のアルキル基の水素原子が1～8個の同種または異種のハロゲン原子で置換された上記アルコキシ基を意味する。ハロC₁～C₆アルコキシ基として、例えば、モノフルオロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、2-クロロエトキシ基、2-フルオロエトキシ基、2,2-ジフルオロエトキシ基、1,1-ジフルオロエトキシ基、1,2-ジフルオロエトキシ基、1-クロロ-2-フルオロエトキシ基、2,2,2-トリフルオロエトキシ基、1,1,2,2,2-ペンタフルオロエトキシ基、2,2,2-トリクロロエトキシ基、3-フルオロプロポキシ基、2-フルオロプロポキシ基、1-フルオロプロポキシ基、3,3-ジフルオロプロポキシ基、2,2-ジフルオロプロポキシ基、1,1-ジフルオロプロポキシ基、4-フルオロブトキシ基、5-フルオロペンチルオキシ基、6-フルオロヘキシルオキシ基等が挙げられる。

30

【0040】

本明細書に示される「フェニルメチル基」とは、メチレン基にフェニル基が直結した基を意味する。

【0041】

本明細書に示される「ヘテロアリールメチル基」とは、メチル基の一つの水素原子が上記で定義したヘテロアリール基によって置換された基を意味する。

【0042】

本明細書に示される「置換基を有してもよいフェニルメチル基」「置換基を有してもよいヘテロアリールメチル基」「置換基を有してもよいフェニル基」「置換基を有してもよいヘテロアリール基」「置換基を有してもよいC₁～C₆アルキル基」「置換基を有してもよい重水素化C₁～C₆アルキル基」「置換基を有してもよいC₂～C₆アルケニル基」「置換基を有してもよいC₃～C₆シクロアルキル基」「置換基を有してもよいC₅～C₈ビスシクロアルキル基」「置換基を有してもよい3～10員ヘテロシクロアルキル基」「置換基を有してもよいヒドロキシC₁～C₆アルキル基」「置換基を有してもよいC₃～C₅シクロアルキレン基」における「置換基」として許容される基は、通常知られている置換基であれば特に制限はない。置換基は、一つ又は複数有しても良いが、当該置換基として、例えばハロゲン原子、アミノ基、水酸基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、C₁～

40

50

C₆アシル基、C₁～C₆アルキル基、ハロC₁～C₆アルキル基、ヒドロキシC₁～C₆アルキル基、C₁～C₆アルコキシ基、ハロC₁～C₆アルコキシ基、C₁～C₆アルコシカルボニル基、C₃～C₆シクロアルキル基、3～10員ヘテロシクロアルキル基、フェニル基、ヘテロアリール基、*tert*-ブチルジメチルシリルオキシ基、オキソ基等が挙げられる。

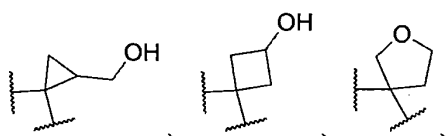
【0043】

本明細書に示される「互いに結合して環を形成」とは、環を形成する2つの置換基からさらに任意の水素原子をそれぞれ1個ずつ除いて、水素を除いた部位同士を結合させることを意味する。例えば、メチレン基に2つの置換基を有する場合、環を形成する2つの置換基がメチル基と1-ヒドロキシエチル基の場合は以下の環状構造が挙げられる。

10

【0044】

【化3】



【0045】

以下、本実施形態をより詳細に説明する。

20

【0046】

以下において、一般式が有する官能基の定義については、すでに記載した定義を引用してその説明を省略することがある。引用している定義は、以下に記載する実施形態の説明中に記載した定義を指している。

【0047】

また、一般式が有する官能基についての定義に関し、特に言及しない限り、同一の符号で表される定義は、その符号を含む各一般式の間で共通する。

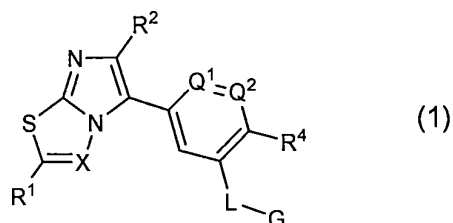
【0048】

本実施形態は、下記一般式(1)で表される化合物、薬理学的に許容されるその塩、またはそれらの水和物に関する。これらを総称して本実施形態の化合物、ともいう。

30

【0049】

【化4】



40

【0050】

〔式(1)中、

Xは、NまたはCHを表し；

Q¹は、N又はCHを表し；

Q²は、N又はCR³を表し；

Lは、—SO₂—、—SO₂C(R⁸)₂—又は—SO₂NR⁸—を表し；

R¹は、H、C₁～C₆アルキル基（該アルキル基はハロゲン原子、水酸基、C₁～C₆アルキル基、C₁～C₆アルコキシ基、ハロC₁～C₆アルキル基、シアノ基、カルボキシ基、C₃～C₁₀シクロアルキル基、3～10員ヘテロシクロアルキル基、C₃～C₁₀シクロアルキルオキシ基、3～10員ヘテロシクロアルキルオキシ基、—C(O)R⁹、及び

50

—C(O)NR¹⁰R¹¹からなる群より選択される置換基で一つ又は複数置換されてもよい)、C₃～C₆シクロアルキル基(該シクロアルキル基はハロゲン原子、C₁～C₆アルコキシ基、水酸基、及びシアノ基からなる群より選択される置換基で一つ又は複数置換されてもよい)又はC₂～C₆アルケニル基(該アルケニル基はハロゲン原子、C₁～C₆アルコキシ基、シアノ基、カルボキシ基、C₃～C₁₀シクロアルキル基、3～10員ヘテロシクロアルキル基、C₃～C₁₀シクロアルキルオキシ基、3～10員ヘテロシクロアルキルオキシ基、—C(O)R⁹、及び—C(O)NR¹⁰R¹¹からなる群より選択される置換基で一つ又は複数置換されてもよい)を表し；

R²は、C₁～C₆アルキル基を表し；

R³は、H、C₁～C₆アルキル基(該アルキル基はハロゲン原子、水酸基、C₁～C₆アルコキシ基、ハロゲン原子、C₁～C₆アルキル基、シアノ基、C₃～C₁₀シクロアルキル基、3～10員ヘテロシクロアルキル基、C₃～C₁₀シクロアルキルオキシ基、3～10員ヘテロシクロアルキルオキシ基、—C(O)R⁹、及び—C(O)NR¹⁰R¹¹からなる群より選択される置換基で一つ又は複数置換されてもよい)、水酸基、C₁～C₆アルコキシ基、ハロゲン原子、C₁～C₆アルキル基、シアノ基、C₃～C₁₀シクロアルキル基、3～10員ヘテロシクロアルキル基、C₃～C₁₀シクロアルキルオキシ基、3～10員ヘテロシクロアルキルオキシ基、—C(O)R⁹、—C(O)NR¹⁰R¹¹又はハロゲン原子を表し、；

R⁴は、H、ハロゲン原子、C₁～C₆アルコキシ基、重水素化C₁～C₆アルコキシ基、C₁～C₆アルキル基、ハロゲン原子、C₁～C₆アルキル基、ハロゲン原子、C₁～C₆アルコキシ基、ヒドロキシC₁～C₆アルキル基、水酸基、シアノ基、—C(O)R⁹、—C(O)NR¹⁰R¹¹又はNR¹⁰R¹¹を表し、；

Q²がCR³の場合、R³及びR⁴は互いに結合して環を形成してもよく、；

Gは、—R⁵—R⁶—R⁷、ヒドロキシC₁～C₆アルキル基(該ヒドロキシC₁～C₆アルキル基はW¹及びW²で置換されてもよく、W¹及びW²はそれぞれ独立にH、C₁～C₆アルキル基、重水素化C₁～C₆アルキル基、ハロゲン原子、C₁～C₆アルキル基、及びヒドロキシC₁～C₆アルキル基からなる群より選択され、W¹及びW²は互いに結合して環を形成してもよく、W¹及びW²で環を形成した場合は環にハロゲン原子が一つ又は複数置換されてもよい)、C₃～C₆シクロアルキル基(該C₃～C₆シクロアルキル基はW³及びW⁴で置換されてもよく、W³及びW⁴はそれぞれ独立にH、ハロゲン原子、水酸基、C₁～C₆アルキル基、C₁～C₆アシル基、ヒドロキシC₁～C₆アルキル基、C₁～C₆アルコキシ基、C₁～C₆アルコキシカルボニル基、—SO₂R¹²、及びオキソ基からなる群より選択され、W³及びW⁴は互いに結合して環を形成してもよい)、C₅～C₈ビシクロアルキル基(該C₅～C₈ビシクロアルキル基はW³及びW⁴で置換されてもよく、W³及びW⁴はそれぞれ独立にH、ハロゲン原子、水酸基、C₁～C₆アルキル基、C₁～C₆アシル基、ヒドロキシC₁～C₆アルキル基、C₁～C₆アルコキシ基、C₁～C₆アルコキシカルボニル基、—SO₂R¹²、及びオキソ基からなる群より選択され、W³及びW⁴は互いに結合して環を形成してもよい)、3～10員ヘテロシクロアルキル基(該3～10員ヘテロシクロアルキル基はW³及びW⁴で置換されてもよく、W³及びW⁴はそれぞれ独立にH、ハロゲン原子、水酸基、C₁～C₆アルキル基、C₁～C₆アシル基、ヒドロキシC₁～C₆アルキル基、C₁～C₆アルコキシ基、C₁～C₆アルコキシカルボニル基、—SO₂R¹²、—C(O)N(R¹³)₂、及びオキソ基からなる群より選択され、W³及びW⁴は互いに結合して環を形成してもよい)、C₁～C₆アルキル基(該C₁～C₆アルキル基はW⁵及びW⁶で置換されてもよく、W⁵及びW⁶はそれぞれ独立にH、シアノ基、ヒドロキシC₁～C₆アルキル基、C₁～C₆アルキル基、C₁～C₆アルコキシカルボニル基、カルボキシ基、及び—C(O)N(R¹³)₂からなる群より選択され、W⁵及びW⁶は互いに結合して環を形成してもよい)、フェニル基(該フェニル基はハロゲン原子、C₁～C₆アルキル基、ヒドロキシC₁～C₆アルキル基、C₁～C₆アシル基、カルボキシ基、水酸基、ハロゲン原子、C₁～C₆アルキル基、シアノ基、C₃～C₁₀シクロアルキル基、3～10員ヘテロシクロアルキル基、—NR¹⁰R¹¹、—C(O)R⁹、—C(O)NR¹⁰R¹¹、C₁～C₆アルコキシカルボニル基、—SO₂R¹²及びC₁～C₆アルコキシ

10

20

30

40

50

基からなる群より選択される置換基で一つ又は複数置換されてもよい)又はヘテロアリール基(該ヘテロアリール基はハロゲン原子、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、ヒドロキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アシル基、カルボキシ基、水酸基、ハロ $C_1 \sim C_6$ アルキル基、シアノ基、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル基、3～10員ヘテロシクロアルキル基、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニル基、 $-SO_2R^{12}$ 、及び $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基からなる群より選択される置換基で一つ又は複数置換されてもよい)を表し；

R^5 は、ヒドロキシ $C_1 \sim C_6$ アルキレン基(該ヒドロキシ $C_1 \sim C_6$ アルキレン基は W^1 及び W^2 で置換されてもよく、 W^1 及び W^2 はそれぞれ独立にH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、重水素化 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、ハロ $C_1 \sim C_6$ アルキル基、及びヒドロキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル基からなる群より選択され、 W^1 及び W^2 は互いに結合して環を形成してもよく、 W^1 及び W^2 で環を形成した場合は環にハロゲン原子が一つ又は複数置換してもよい)、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキレン基(該 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキレン基は W^3 及び W^4 で置換されてもよく、 W^3 及び W^4 はそれぞれ独立にH、ハロゲン原子、水酸基、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アシル基、ヒドロキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニル基、 $-SO_2R^{12}$ 、及びオキソ基からなる群より選択され、 W^3 及び W^4 は互いに結合して環を形成してもよい)、 $C_5 \sim C_8$ ビスシクロアルキレン基(該 $C_5 \sim C_8$ ビスシクロアルキレン基は W^3 及び W^4 で置換されてもよく、 W^3 及び W^4 はそれぞれ独立にH、ハロゲン原子、水酸基、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アシル基、ヒドロキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニル基、 $-SO_2R^{12}$ 、及びオキソ基からなる群より選択され、 W^3 及び W^4 は互いに結合して環を形成してもよい)、3～10員ヘテロシクロアルキレン基(該3～10員ヘテロシクロアルキレン基は W^3 及び W^4 で置換されてもよく、 W^3 及び W^4 はそれぞれ独立にH、ハロゲン原子、水酸基、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アシル基、ヒドロキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニル基、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-C(O)N(R^{13})_2$ 、及びオキソ基からなる群より選択され、 W^3 及び W^4 は互いに結合して環を形成してもよい)、 $C_1 \sim C_6$ アルキレン基(該 $C_1 \sim C_6$ アルキレン基は W^5 及び W^6 で置換されてもよく、 W^5 及び W^6 はそれぞれ独立にH、シアノ基、ヒドロキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニル基、カルボキシ基、及び $-C(O)N(R^{13})_2$ からなる群より選択され、 W^5 及び W^6 は互いに結合して環を形成してもよい)、フェニレン基(該フェニレン基はハロゲン原子、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、ヒドロキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アシル基、カルボキシ基、水酸基、ハロ $C_1 \sim C_6$ アルキル基、シアノ基、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル基、3～10員ヘテロシクロアルキル基、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニル基、 $-SO_2R^{12}$ 、及び $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基からなる群より選択される置換基で一つ又は複数置換されてもよい)又はヘテロアリレン基(該ヘテロアリレン基はハロゲン原子、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、ヒドロキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アシル基、カルボキシ基、水酸基、ハロ $C_1 \sim C_6$ アルキル基、シアノ基、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル基、3～10員ヘテロシクロアルキル基、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニル基、 $-SO_2R^{12}$ 、及び $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基からなる群より選択される置換基で一つ又は複数置換されてもよい)を表し；

R^6 は、結合又は $C_3 \sim C_6$ シクロアルキレン基を表し；

R^7 は、H又は水酸基を表し；

R^8 は、それぞれ独立に、H又は $C_1 \sim C_6$ アルキル基を表し；

R^9 は、H、水酸基、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基又は $C_3 \sim C_6$ シクロアルコキシ基を表し；

R^{10} は、H又は $C_1 \sim C_6$ アルキル基を表し；

R^{11} は、H又は $C_1 \sim C_6$ アルキル基を表し；

R^{12} は、H又は $C_1 \sim C_6$ アルキル基を表し；

10

20

30

40

50

R¹³は、それぞれ独立に、H、C₁～C₆アルキル基又はヒドロキシC₁～C₆アルキル基を表す)で表される化合物。

【0051】

本実施形態の好ましい化合物としては、例えば、以下の表12～22の化合物が挙げられる。

【0052】

【表12】

【0053】

10

20

30

40

50

【表 13】

10

20

30

40

【0054】

50

【表 1 4】

【0055】

10

20

30

40

50

【表 15】

10

20

30

40

【0056】

50

【表 16】

10

20

30

【0057】

40

50

【表 17】

10

20

30

【0058】

40

50

【表 18】

【0059】

10

20

30

40

50

【表 19】

10

20

30

40

【0060】

50

【表 20】

10

20

30

40

【0061】

50

【表 2 1】

【0062】

10

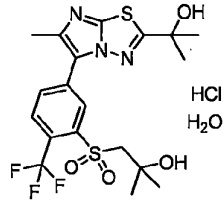
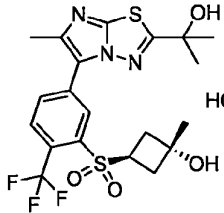
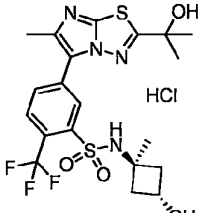
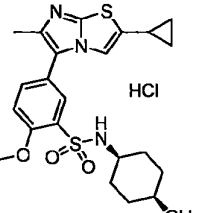
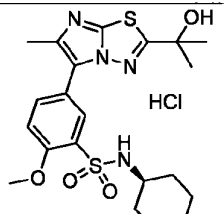
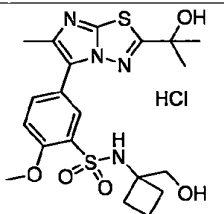
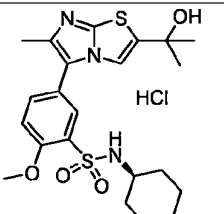
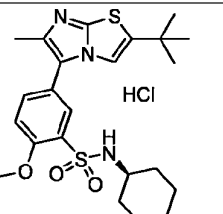
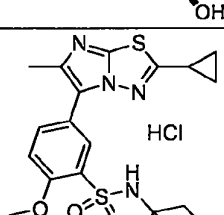
20

30

40

50

【表 2 2】

10

20

【0063】

本実施形態の化合物は、化合物（1）またはその薬理的に許容される塩の、水和物または溶媒和物のいずれも包含する。

上述の化合物（1）は、必要に応じて常法に従い、その薬理的に許容される塩とすることができる。薬理的に許容される塩とは、薬学上許容な非毒性塩基又は酸（例えば無機又は有機塩基及び無機又は有機酸）との塩を意味する。

【0064】

薬学上許容な非毒性塩基から誘導される塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等の無機塩基との塩、ピペリジン、モルホリン、ピロリジン、アルギニン、リジン等の有機塩基との塩が挙げることができる。

【0065】

薬学上許容な非毒性酸から誘導される塩としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸等の鉱酸との酸付加塩、ギ酸、酢酸、マレイン酸、フマル酸、コハク酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、パラトルエンスルホン酸、サリチル酸、ステアリン酸、パルミチン酸等の有機酸との酸付加塩を挙げることができる。

【0066】

本実施形態の化合物には、ラセミ体の他に光学活性体、立体異性体、または回転異性体も含まれる。

【0067】

本実施形態の化合物が1つ以上の不斉炭素原子を有する光学異性体である場合、本実施形態の化合物は、各不斉炭素原子における立体配置が、R配置またはS配置のいずれの立体配置であってもよい。また、いずれの光学異性体も本発明に含まれ、それらの光学異性体の混合物も含まれる。さらに、光学活性体の混合物において、等量の各光学異性体からなるラセミ体も本発明の範囲に含まれる。本実施形態の化合物（1）がラセミ体の固体または結晶である場合、ラセミ体、ラセミ混合物およびラセミ固溶体も本発明の範囲に含まれる。

【0068】

30

40

50

【 0 0 6 9 】

【 0 0 7 0 】

【 0 0 7 1 】

10

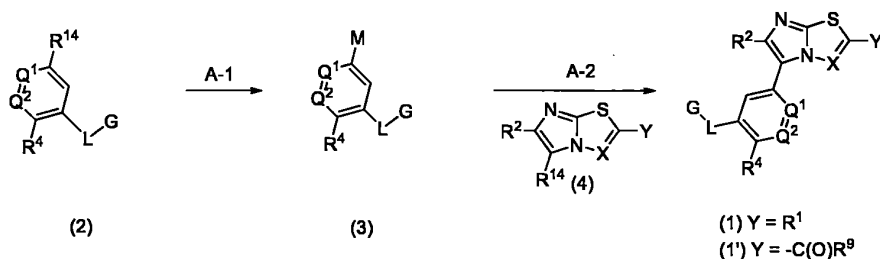
【 0 0 7 2 】

本実施形態の化合物は、例えば、以下の合成経路 A に詳述する方法もしくはそれに準じた方法、またはその他文献記載の方法もしくはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

[合成経路 A]

【 0 0 7 3 】

【化 5】



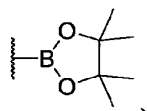
【 0 0 7 4 】

30

R¹⁴ は、それぞれ独立して、臭素原子、ヨウ素原子又は塩素原子を表し、；

Mは、 $-B(OH)_2$ 、トリC₁~C₆アルキルスズ基、又は

【化 6】



40

【 0 0 7 5 】

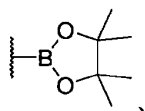
工程 A - 1

化合物(3)のMが $-B(OH)_2$ 、又は以下の構造の官能基である場合、1,4-ジオキサンやジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、トルエン、ベンゼン等の溶媒中、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド($PdCl_2(dppf)$)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェ

50

ロセン]パラジウム(II)ジクロリド塩化メチレン錯体($\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム($\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$)、酢酸パラジウム($\text{Pd}(\text{OAc})_2$)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$)、(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル)アミノビフェニルパラジウムクロリド(XPhos Pd G3)等のパラジウム触媒存在下、酢酸カリウムやトリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基とホウ素化剤を加えて室温～加熱還流下にて行うことができる。ホウ素化剤として、ビス(ピナコラート)ジボロンもしくはピナコールボラン等を加えることができる。

【化7】



10

化合物(3)のMがトリC₁～C₆アルキルスズ基の場合、反応条件として、1,4-ジオキサンやテトラヒドロフラン、アセトニトリル、トルエン、ベンゼン等の溶媒中、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド($\text{PdCl}_2(\text{dppf})$)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム($\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$)、酢酸パラジウム($\text{Pd}(\text{OAc})_2$)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$)、等のパラジウム触媒存在下、ビス(トリメチルスズ)もしくはビス(トリブチルスズ)などのスズ化剤を加えて室温～加熱還流下にて行うことができる。

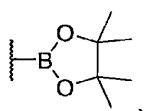
【0076】

工程A-2

一般式(1)で表される化合物は、一般式(4)で表される化合物と一般式(3)で表される化合物をカップリング反応に付すことで製造することができる。

化合物(3)のMが-B(OH)₂、又は以下の構造の官能基である場合、一般的な鈴木-宮浦カップリング反応の条件を適用できる。例えばジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、1,4-ジオキサン、トルエン、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、メタノール、エタノール、水等、またはこれらの混合溶媒中、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、リン酸三カリウム、フッ化セシウム、トリエチルアミン、またはN,N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基を加え、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド($\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド塩化メチレン錯体($\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド($\text{PdCl}_2(\text{dppf})$)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム($\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$)、酢酸パラジウム($\text{Pd}(\text{OAc})_2$)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル)アミノビフェニルパラジウムクロリド(XPhos Pd G3)等のパラジウムを触媒として用い、室温～加熱還流下に行うことができる。

【化8】



30

40

化合物(3)のMがトリC₁～C₆アルキルスズ基の場合、一般的な右田・小杉・ステイルクロスカップリング反応の条件を適用できるが、例えば1,4-ジオキサンやテトラ

50

ヒドロフラン、アセトニトリル、トルエン等の溶媒中、望ましくは、反応促進剤としてヨウ化銅（I）を添加し、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（Pd（Ph₃P）₄）、酢酸パラジウム（Pd（OAc）₂）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（Pd₂（dba）₃）等のパラジウムを触媒として用い、室温～加熱還流下に行うことができる。場合によっては、反応促進剤として塩化リチウムを添加することもできる。

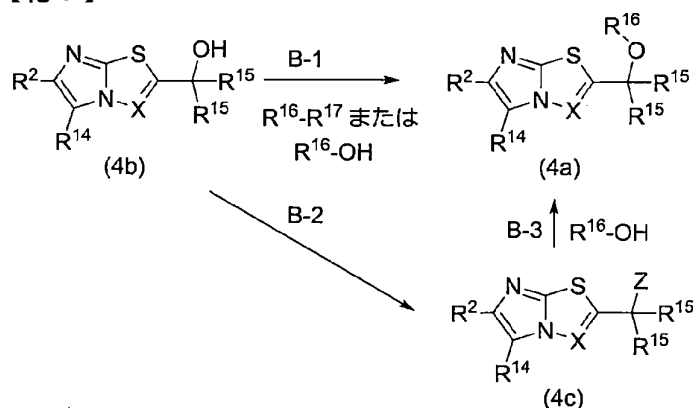
【0077】

上述の化合物（4）が化合物（4a）または（4c）で表される場合は合成経路Bに示す方法、もしくはそれに準じた方法、その他文献記載の方法またはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

〔合成経路B〕

【0078】

〔化9〕



【0079】

式中、

Zは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を表し、；

R¹⁵はそれぞれ独立して、C₁～C₆アルキル基、重水素化C₁～C₆アルキル基、C₃～C₁₀シクロアルキル基、3～10員ヘテロシクロアルキル基を表し、R¹⁵は互いに結合して環を形成してもよく、；

R¹⁶は、C₁～C₆アルキル基、重水素化C₁～C₆アルキル基、C₃～C₆シクロアルキル基、3～10員ヘテロシクロアルキル基、を表し、

R¹⁷は、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、パラトルエンスルホナート、メタンスルホナート、トリフルオロメタンスルホナートを表し、

R¹⁴、R²、およびXは上述の一般式（4）で記載した定義と同じである。

【0080】

工程B-1

一般式（4a）で表される化合物は、一般式（4b）で表される化合物の水酸基をR¹⁶－R¹⁷を用いてアルキル化することにより製造することができる。

反応条件としては、一般的なS_N2反応の条件を適用できるが、例えばジメチルスルホキシド、N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミド、N－メチル－2－ピロリジノン、1，4－ジオキサソラン、テトラヒドロフラン、1，2－ジメトキシエタン等の溶媒中、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、リン酸三カリウム、フッ化セシウム、トリエチルアミン、またはN，N－ジイソプロピルエチルアミン等の塩基を加え、R¹⁶－R¹⁷で表されるヨウ化アルキル、臭化アルキル、塩化アルキル、アルキルパラトルエンスルホナート、アルキルメタンスルホナート、アルキルトリフルオロメタンスルホナート等のアルキル化剤、例えばヨウ化メチル、2－ブロモエタノール、ブロモ酢酸メチル等を用い、0℃～加熱還流にて行うことができる。場合によっては、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム、テト

ラ n -ブチルアンモニウムヨード、臭化ナトリウム、臭化カリウム、テトラ n -ブチルアンモニウムブロミド等の反応促進剤を添加することもできる。

また、 R^{15} がトリフルオロメチル等の場合、上述の反応条件の他に、一般式(4b)で表される化合物の水酸基を $R^{16}-OH$ を用いてアルキル化することにより製造することができる。

反応条件としては、一般的な光延反応条件を用いることができるが、例えばテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、トルエン、ベンゼン等の溶媒中、もしくは無溶媒条件にて、トリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン、トリメチルホスフィン等のリン試薬と、アゾジカルボン酸ジイソプロピル(DIAD)、アゾジカルボン酸ジエチル(DEAD)、1,1'-アゾビス(N,N-ジメチルホルムアミド)などのジアゾ化合物を用い、 $R^{16}-OH$ 、例えばメタノール等を加え、 $0^{\circ}C$ ~加熱還流にて行うことができる。

【0081】

工程B-2

一般式(4c)で表される化合物は、一般式(4b)で表される化合物の水酸基をハロゲン化、好ましくはフッ素化することにより製造することができる。

反応条件としては、塩化メチレンやクロロホルム、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等の溶媒中、ハロゲン化試薬を加え、 $-78^{\circ}C$ ~加熱還流にて行うことができる。化合物(4c)のZがフッ素原子の場合、ハロゲン化試薬としては三フッ化N,N-ジエチルアミノ硫黄(DAST)、ビス(2-メトキシエチル)アミノサルファートリフルオリドなどを用いることができる。

【0082】

工程B-3

一般式(4a)で表される化合物は、一般式(4c)で表される化合物に $R^{16}-OH$ で表されるアルコールを作用させることにより製造することもできる。

反応条件としては、無溶媒、もしくはテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、アセトニトリル、トルエン、ベンゼン等の溶媒中、 $R^{16}-OH$ で表されるアルコール、例えば3-オキセタノール等を加え、室温~加熱還流にて行うことができる。場合によって、塩酸、臭化水素酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、硫酸などの酸や、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、リン酸三カリウム、フッ化セシウム、トリエチルアミン、またはN,N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基を加えることもできる。

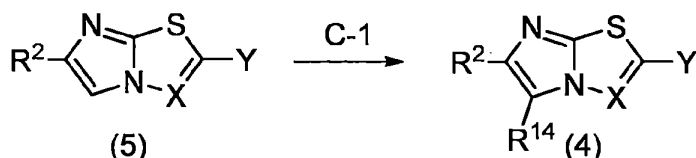
【0083】

上述の化合物(4)は合成経路Cに示す方法、もしくはそれに準じた方法、その他文献記載の方法またはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

〔合成経路C〕

【0084】

〔化10〕



【0085】

式中、

R^{14} 、Yは、上述の合成経路Aで記載した定義と同じであり、；

R^2 、およびXは上述の一般式(1)で記載した定義と同じである。

【0086】

工程C-1

一般式(4)で表される化合物は、一般式(5)で表される化合物をハロゲン化、好ま

しくはヨウ素化することにより製造することができる。

反応は、アセトニトリル、N，N－ジメチルホルムアミド、メタノール、エタノール、塩化メチレン、クロロホルム、酢酸、水等の溶媒中、ハロゲン化剤を加えて、0℃～室温にて行うことができる。化合物(4)のR¹⁴がヨウ素の場合、N－ヨードスクシンイミド、1，3－ジヨード－5，5－ジメチルヒダントイン、もしくはヨウ素等のヨウ素化剤を加えることができ、R¹⁴が臭素の場合、N－ブロモスクシンイミド、1，3－ジブロモ－5，5－ジメチルヒダントイン、もしくは臭素などの臭素化剤を加えることができる。場合によっては、酢酸、トリフルオロ酢酸、硫酸、塩化鉄(III)、塩化アルミニウム等の酸や、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム等の塩基を加えることもできる。

10

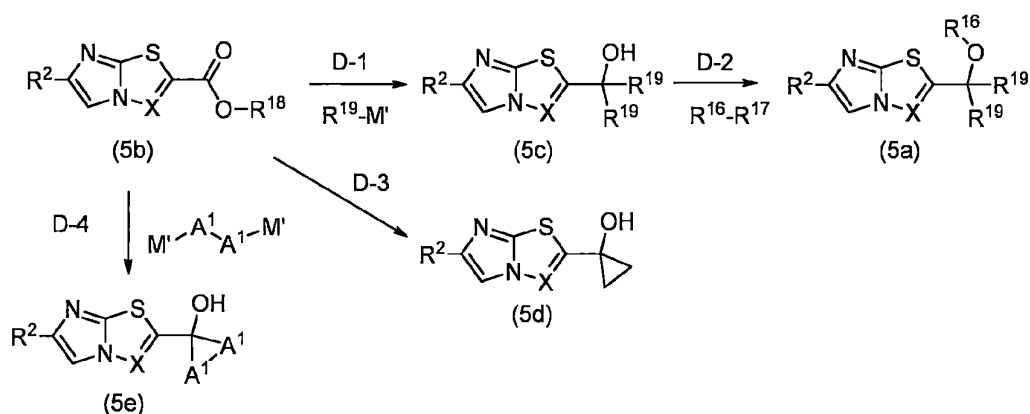
【0087】

上述の化合物(5)が化合物(5a)(5c)(5d)(5e)で表される場合は合成経路Dに示す方法、もしくはそれに準じた方法、その他文献記載の方法またはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

【合成経路D】

【0088】

【化11】



20

【0089】

式中、M'は、－MgBr、－MgCl、－MgI、リチウムを表し、；

A¹はそれぞれ独立して、C₁～C₆アルキレン基、重水素化C₁～C₆アルキレン基、C₃～C₆シクロアルキレン基、を表し、；

R¹⁸、R¹⁹はそれぞれ独立して、C₁～C₆アルキル基、C₃～C₁₀シクロアルキル基、重水素化C₁～C₆アルキル基、を表し、；

X、R²、R¹⁶、及びR¹⁷は、上述の合成経路Bで記載した定義と同じである。

【0090】

工程D－1

一般式(5c)で表される化合物は、一般式(5b)で表される化合物のエステル部位をR¹⁹－M'を用いてアルキル化することにより製造することができる。

40

反応条件として、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ｾｰﾌﾞﾁﾙﾒﾁﾙｴｰﾃﾙ、トルエン、ヘキサン等の溶媒中、R¹⁹－M'で表される臭化アルキルマグネシウム、塩化アルキルマグネシウム、アルキルリチウム等のアルキル化剤、例えば臭化メチルマグネシウム、塩化メチルマグネシウム、臭化シクロプロピルマグネシウム等を加え、－78℃～加熱還流にて行なうことができる。場合によっては、アルキル化剤として、ハロゲン化アルキルを用いて用時調製したアルキルリチウムまたはハロゲン化アルキルマグネシウムを用いても良い。

【0091】

工程D－2

一般式(5a)で表される化合物は、一般式(5c)で表される化合物の水酸基をR¹⁶

50

—R¹⁷を用いて工程B-1と同様の方法でアルキル化することにより製造することができる。

【0092】

工程D-3

一般式(5d)で表される化合物は、一般式(5b)で表される化合物のエステル部位を、クリンコビッチ反応条件(Kulinkovich Reaction)を用いて製造することができる。反応条件としては、一般的なクリンコビッチ反応条件を用いることができるが、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、または1,4-ジオキサン等の溶媒中、テトラアルコキシチタン、望ましくはオルトチタン酸テトライソプロピル、およびハロゲン化エチルマグネシウム、望ましくは臭化エチルマグネシウムを加え、-78℃～加熱還流にて行なうことができる。

【0093】

工程D-4

合成経路Dで、一般式(5e)で表される化合物は、一般式(5b)で表される化合物のエステルを、M'-A¹-A¹-M'を用いて環化することにより製造することができる。

反応条件として、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、t-ブチルメチルエーテル、トルエン、ヘキサン等の溶媒中、M'-A¹-A¹-M'で表される環化剤を加え、-78℃～加熱還流にて行なうことができる。場合によっては、環化剤として、ジハロゲン化アルカンより用時調製したアルキレンニリチウムもしくはジハロゲン化アルキレンニマグネシウムを用いても良い。例えば、1,4-ジブロモブタンに対し、金属マグネシウムを作用させることにより生じる(ブタン-1,4-ジイル)ジマグネシウムジブロミドを用時調製し用いることもできる。

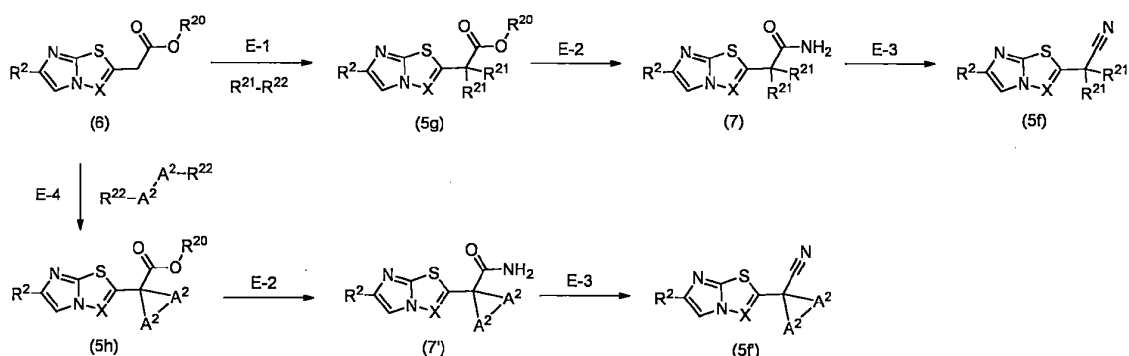
【0094】

上述の化合物(5)が化合物(5f)(5g)(5h)で表される場合は合成経路Eに示す方法、もしくはそれに準じた方法、その他文献記載の方法またはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

[合成経路E]

【0095】

【化12】



【0096】

式中、

R²⁰は、C₁～C₆アルキル基、重水素化C₁～C₆アルキル基、C₃～C₆シクロアルキル基、を表し、；

R²¹は、C₁～C₆アルキル基、重水素化C₁～C₆アルキル基、C₃～C₆シクロアルキル基、を表し、；

R²²は、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、パラトルエンスルホナート、メタンスルホナート、トリフルオロメタンスルホナートを表し、；

A²はそれぞれ独立して、C₁～C₆アルキレン基、重水素化C₁～C₆アルキレン基、を表し、；

10

20

30

40

50

R²、およびXは上述の合成経路Dで記載した定義と同じである。

【0097】

工程E-1

一般式(5g)で表される化合物は、一般式(6)で表される化合物をR²¹-R²²を用いてアルキル化することにより製造することができる。

反応条件として、ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリジノン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン等の溶媒中、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、リン酸三カリウム、フッ化セシウム、トリエチルアミン、またはN,N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基を加え、R²¹-R²²で表されるヨウ化アルキル、臭化アルキル、塩化アルキル、アルキルパラトルエンスルホナート、アルキルメタンスルホナート、アルキルトリフルオロメタンスルホナート等のアルキル化剤、例えばヨウ化メチルや1,2-ジブロモエタン等を用い、0℃～加熱還流にて行うことができる。場合によっては、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム、テトラn-ブチルアンモニウムヨード、臭化ナトリウム、臭化カリウム、テトラn-ブチルアンモニウムブロミド等の反応促進剤を添加することもできる。

【0098】

工程E-2

一般式(7)で表される化合物は、一般式(5g)で表される化合物を第一級アミド化することにより製造することができる。

反応条件として、無溶媒、もしくはメタノール、エタノール、ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、水等の溶媒中、アンモニアまたはアンモニアを含有するメタノール、エタノール、1,4-ジオキサン、水などの溶液、塩化アンモニウム、酢酸アンモニウム、ギ酸アンモニウム等を用い、0℃～加熱還流にて行うことができる。場合によっては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、リン酸三カリウム、フッ化セシウム、トリエチルアミン、またはN,N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基を添加することもできる。

【0099】

工程E-3

一般式(5f)で表される化合物は、一般式(7)で表される化合物の第一級アミドを脱水反応に付し、シアノ基に変換することにより製造することができる。

反応条件として、塩化メチレン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル等の溶媒中、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、リン酸三カリウム、フッ化セシウム、ピリジン、トリエチルアミン、またはN,N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基を添加し、無水トリフルオロ酢酸、無水酢酸、無水トリフルオロメタンスルホン酸、塩化パラトルエンスルホニル、塩化メタンスルホニル等を用い、0℃～加熱還流にて行うことができる。

【0100】

工程E-4

一般式(5h)で表される化合物は、一般式(6)で表される化合物を、R²²-A²-A²-R²²を用いてシクロアルキル化することにより製造することができる。

反応条件として、ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリジノン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン等の溶媒中、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、リン酸三カリウム、フッ化セシウム、トリエチルアミン、またはN,N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基を加え、R²²-A²-A²-R²²で表されるシクロアルキル化剤、例えば1,2-ジブロモエタン等を用い、0℃～加熱還流にて行うことができる。場合によっては、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム、テトラn-ブチルアンモニウムヨード、臭化ナトリウム

、臭化カリウム、テトラ n -ブチルアンモニウムブロミド等の反応促進剤を添加することもできる。

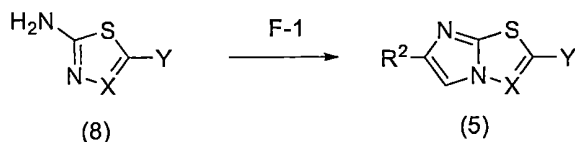
【0101】

上述の化合物(5)は合成経路Fに示す方法、もしくはそれに準じた方法、その他文献記載の方法またはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

【合成経路F】

【0102】

【化13】



10

【0103】

式中、

Yは、上述の合成経路Aで記載した定義と同じであり、；

R^2 、およびXは上述の一般式(1)で記載した定義と同じである。

【0104】

工程F-1

20

一般式(5)で表される化合物は、一般式(8)で表される化合物を対応する α -ハロカルボニル化合物と共に混合することで製造することができる。

反応条件としては、 R^2 がメチル基の場合は、 α -ハロカルボニル化合物としてブromoアセトンまたはクロロアセトンを用い、エタノール、2-プロパノール、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、エチルメチルケトン、アセトン、トルエン、ベンゼン等の溶媒中、室温～加熱還流下に行うことができる。場合によっては、反応促進剤として、塩酸、臭化水素酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、硫酸などの酸や、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、リン酸三カリウム、フッ化セシウム、トリエチルアミン、またはN,N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基を加えることもできる。また必要に応じて、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム、テトラ n -ブチルアンモニウムヨード、臭化ナトリウム、臭化カリウム、テトラ n -ブチルアンモニウムブロミド等を添加することもできる。

30

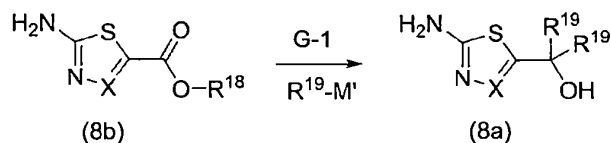
【0105】

上述の化合物(8)が化合物(8a)で表される場合は合成経路Gに示す方法、もしくはそれに準じた方法、その他文献記載の方法またはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

【合成経路G】

【0106】

【化14】



40

【0107】

式中、 R^{18} 、 R^{19} 、 M' およびXは上述の合成経路Dで記載した定義と同じである。

【0108】

工程G-1

一般式(8a)で表される化合物は、一般式(8b)で表される化合物のエステル部位

50

を $R^{19}-M'$ を用いてアルキル化することにより製造することができる。

反応条件としては、工程 D-1 と同様の方法にて行なうことができる。

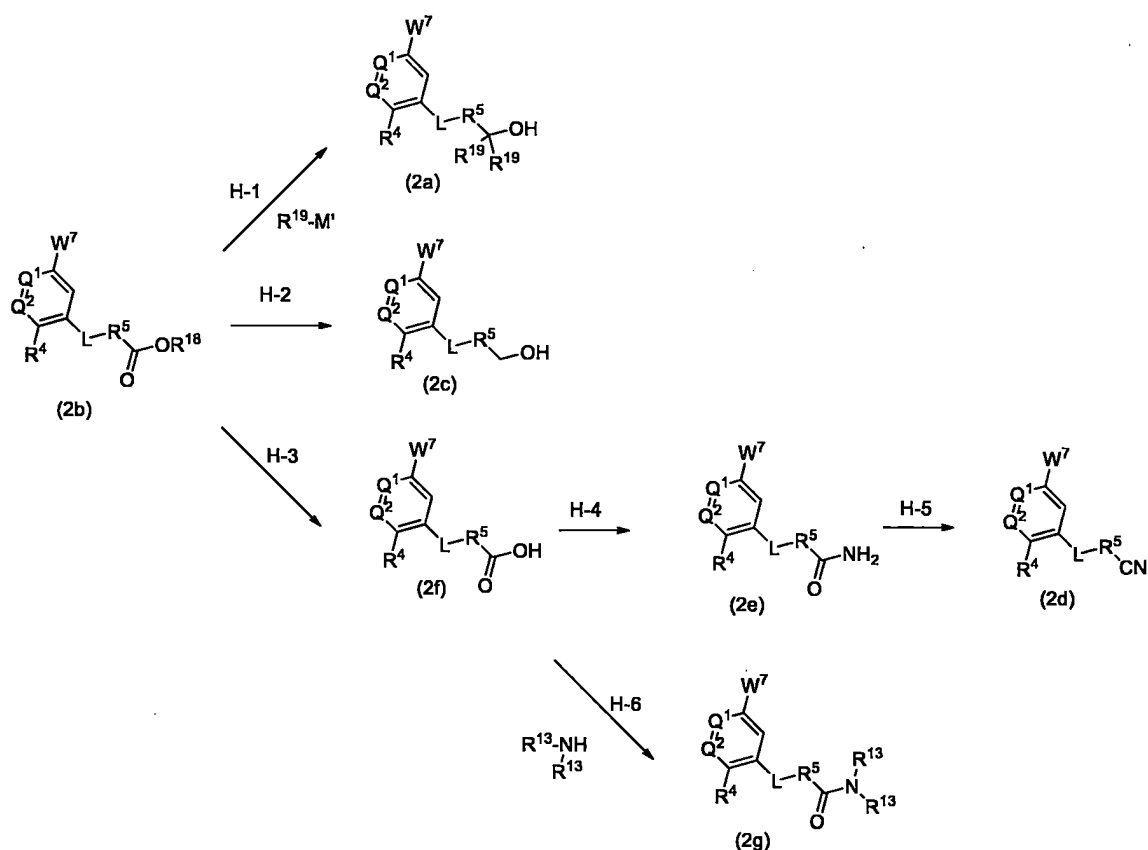
【0109】

上述の化合物 (2) が化合物 (2a) (2c) (2d) (2e) (2f) (2g) で表される場合は合成経路 H に示す方法、もしくはそれに準じた方法、その他文献記載の方法またはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

【合成経路 H】

【0110】

【化15】

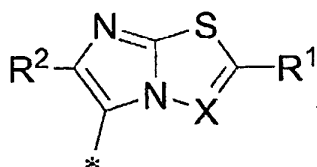


【0111】

式中、

W^7 は、臭素原子、ヨウ素原子、塩素原子、トリフルオロメタンスルホナート又は、

【化16】



を示し、；

R^{18} 、 R^{19} 、 M' および X は上述の合成経路 D で記載した定義と同じであり、 R^1 、 R^2 、 Q^1 、 Q^2 、 L 、 R^4 、 R^5 、 R^{13} は上述の一般式 (1) で記載した定義と同じである。

【0112】

工程 H-1

一般式 (2a) で表される化合物は、一般式 (2b) で表される化合物のエステル部位

を $R^{19}-M'$ を用いてアルキル化することにより製造することができる。

反応条件としては、工程 D-1 と同様の方法にて行なうことができる。

【0113】

工程 H-2

一般式 (2c) で表される化合物は、一般式 (2b) で表される化合物のエステル部位を還元することにより製造することができる。

反応条件としては、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、塩化メチレン、トルエン、ベンゼン、ヘキサン等、もしくはこれらの混合溶媒中、水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ビス (2-メトキシエトキシ) アルミニウムナトリウム (Red-Al)、水素化トリ (sec-ブチル) ホウ素リチウム等のヒドリド還元剤を用い、 -78°C ~ 加熱還流にて行うことができる。

【0114】

工程 H-3

一般式 (2f) で表される化合物は、一般式 (2b) で表される化合物のエステル部位を加水分解することにより製造することができる。

反応条件としては、水、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、又はそれらの含水混合溶媒中、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム等のアルカリ金属塩を用い、 -78°C ~ 加熱還流にて行うことができる。

【0115】

工程 H-4

一般式 (2e) で表される化合物は、一般式 (2f) で表される化合物のカルボン酸を第一級アミド化することにより製造することができる。

反応条件としては、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、塩化メチレン、アセトニトリル、トルエン、ベンゼン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン等の溶媒中、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム-3-オキシドヘキサフルオロホスファート (HATU)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド (EDCI)、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC) 等の縮合剤を用い、アンモニア源として、塩化アンモニウムまたはアンモニアを含有するメタノール、エタノール、1,4-ジオキサン、水等の溶媒等を添加し、 0°C ~ 室温、場合によっては加熱還流にて行うことができる。必要に応じて、トリエチルアミンやN,N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基を加えることもできる。また、必要に応じて、N,N-ジメチルアミノピリジン、ピリジン、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール (HOAt) 等を反応促進剤として添加することができる。

【0116】

工程 H-5

一般式 (2d) で表される化合物は、一般式 (2e) で表される化合物の第一級アミドを脱水反応に付し、シアノ基に変換することにより製造することができる。

反応条件としては、工程 E-3 と同様の方法にて行なうことができる。

【0117】

工程 H-6

合成経路 H で、一般式 (2g) で表される化合物は、一般式 (2f) で表される化合物のカルボン酸を、 $R^{13}-NH-R^{13}$ を用いてアミド化することにより製造することができる。

反応条件としては、アンモニア源の代わりに、 $R^{13}-NH-R^{13}$ で表される第一級アミン、第二級アミン、もしくはそれらの塩、例えば、メチルアミン、ジメチルアミン、もしくはそれらを含むテトラヒドロフラン溶媒、または1-アミノ-2-メチル-2-プロ

10

20

30

40

50

パノール等を用い、工程 H-4 と同様の方法にて行なうことができる。

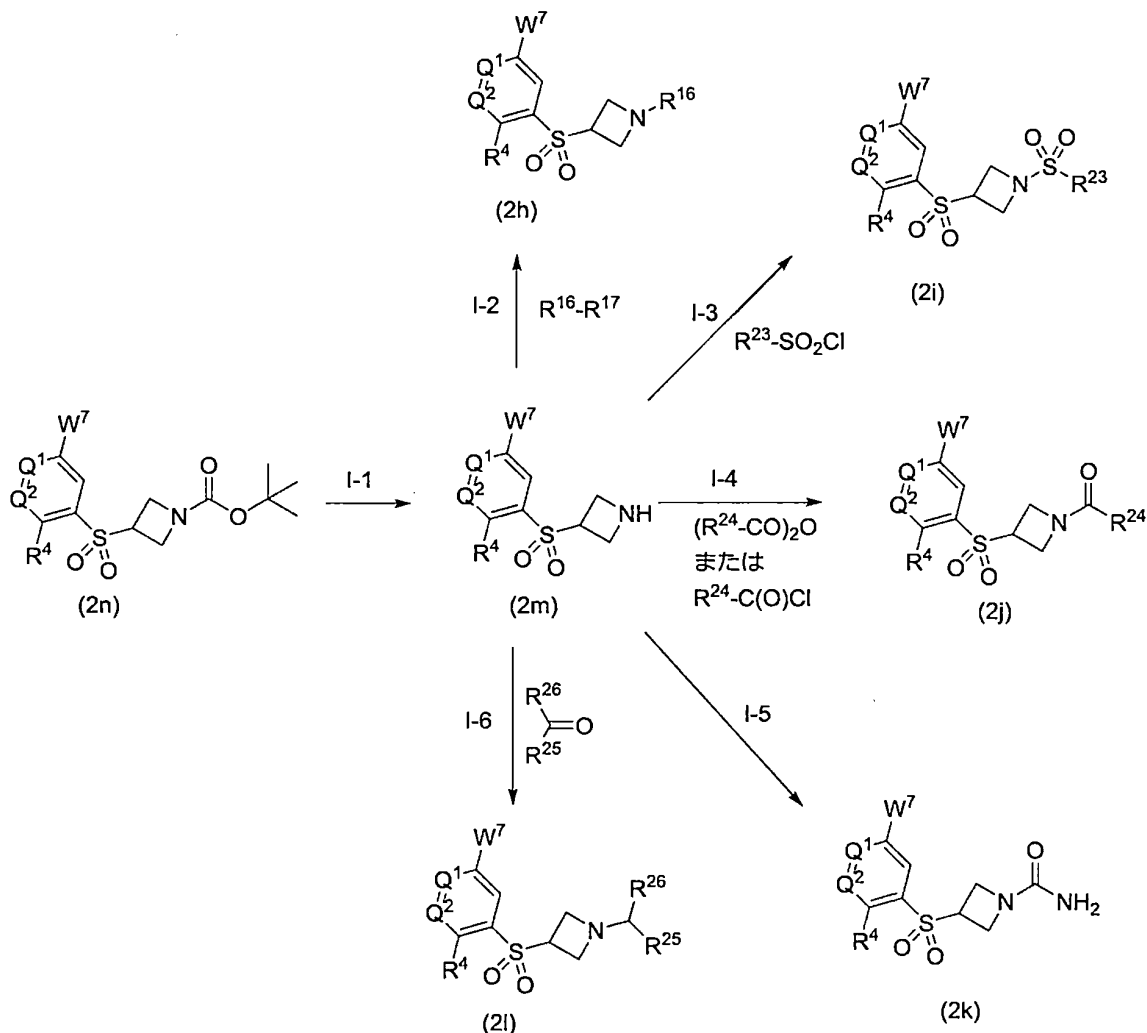
【0118】

上述の化合物 (2) が化合物 (2h) (2i) (2j) (2k) (2l) (2m) で表される場合は合成経路 I に示す方法、もしくはそれに準じた方法、その他文献記載の方法またはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

【合成経路 I】

【0119】

【化17】



【0120】

式中、

R^{23} 、 R^{24} は、それぞれ $C_1 \sim C_6$ アルキル基、重水素化 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル基、を表し、；

R^{25} 、 R^{26} は、それぞれ H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、重水素化 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル基、ヒドロキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル基、を表し、；

R^{16} 、および R^{17} は上述の合成経路 B で記載した定義と同じであり、 W^7 は上述の合成経路 H で記載した定義と同じであり、 Q^1 、 Q^2 、 R^4 、は上述の一般式 (1) で記載した定義と同じである。

【0121】

工程 I-1

一般式 (2m) で表される化合物は、一般式 (2n) で表される化合物の t -ブチルオキシカルボニル基を除去することにより製造することができる。

反応条件としては、塩化メチレン、クロロホルム、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン、ベンゼン、水等の溶媒中、トリフルオロ酢酸、パラトルエンスルホン酸、硫酸、塩酸、臭化水素酸、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体、三臭化ホウ素、塩化アルミニウム等の酸を添加し、 -78°C ～室温、場合によっては加熱還流にて行うことができる。

【0122】

工程I-2

一般式(2h)で表される化合物は、一般式(2m)で表される化合物に対し、 $\text{R}^{16}-\text{R}^{17}$ を作用させることにより製造することができる。

反応条件としては、 $\text{R}^{16}-\text{R}^{17}$ を用いて工程B-1と同様の方法にて行なうことができる。

10

【0123】

工程I-3

一般式(2i)で表される化合物は、一般式(2m)で表される化合物に対し、 $\text{R}^{23}-\text{SO}_2\text{Cl}$ を用いてスルホニル化することにより製造することができる。

反応条件としては、塩化メチレン、クロロホルム、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン、ベンゼン、水等、もしくはこれらの混合溶媒中、望ましくは、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、リン酸三カリウム、フッ化セシウム、ピリジン、N,N-ジメチル-4-アミノピリジン、N-メチルイミダゾール、トリエチルアミン、またはN,N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基を加え、 $\text{R}^{23}-\text{SO}_2\text{Cl}$ で表される塩化スルホニル等のスルホニル化剤、例えば、塩化メタンスルホニル等を添加し、 -78°C ～室温、場合によっては加熱還流にて行うことができる。

20

【0124】

工程I-4

一般式(2j)で表される化合物は、一般式(2m)で表される化合物に対し、 $(\text{R}^{24}-\text{CO})_2\text{O}$ または $\text{R}^{24}-\text{C}(\text{O})\text{Cl}$ を用いてアシル化することにより製造することができる。

反応条件としては、塩化メチレン、クロロホルム、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン、ベンゼン、水等の溶媒中、望ましくは、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、リン酸三カリウム、フッ化セシウム、ピリジン、N,N-ジメチル-4-アミノピリジン、N-メチルイミダゾール、トリエチルアミン、またはN,N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基を加え、 $(\text{R}^{24}-\text{CO})_2\text{O}$ または $\text{R}^{24}-\text{C}(\text{O})\text{Cl}$ 等で表される塩化アシル、無水カルボン酸等のアシル化剤、例えば無水酢酸などを添加し、 -78°C ～室温、場合によっては加熱還流にて行うことができる。

30

【0125】

工程I-5

一般式(2k)で表される化合物は、一般式(2m)で表される化合物をウレア化することにより製造することができる。

40

反応条件としては、塩化メチレン、クロロホルム、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン、ベンゼン、水等の溶媒中、トリメチルシリルイソシアネート等のウレア化剤を添加し、 0°C ～室温、場合によっては加熱還流にて行うことができる。場合によっては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、リン酸三カリウム、フッ化セシウム、ピリジン、N,N-ジメチル-4-アミノピリジン、N-メチルイミダゾール、トリエチルアミン、またはN,N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基を加えることもできる。

【0126】

工程I-6

一般式(2l)で表される化合物は、一般式(2m)で表される化合物に対し、 R^{25}

50

10

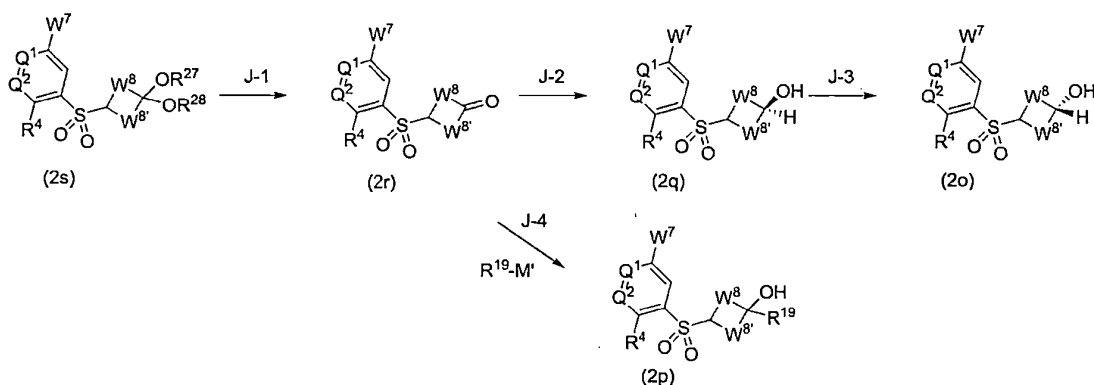
20

30

40

50

【化 1 8】



式中、

R²⁷ 及び R²⁸ は、それぞれ独立して H、C₁～C₆ アルキル基、重水素化 C₁～C₆ アルキル基、及び C₃～C₆ シクロアルキル基、からなる群より選択され、R²⁷ 及び R²⁸ は互いに結合して環を形成してもよく；

R^{19} 、および M' は上述の合成経路 D で記載した定義と同じであり、 W^7 は上述の合成経路 H で記載した定義と同じであり、 Q^1 、 Q^2 、 R^4 は上述の一般式 (1) で記載した定義と同じである。

工程 J - 1

一般式 (2 r) で表される化合物は、一般式 (2 s) で表される化合物のアセタールをケトンへと変換することにより製造することができる。

反応条件としては、水、アセトン、塩化メチレン、クロロホルム、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン、ベンゼン、メタノール、エタノール等の溶媒中、トリフルオロ酢酸、パラトルエンスルホン酸、硫酸、塩酸、臭化水素酸、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体、三臭化ホウ素、塩化アルミニウム等の酸を添加し、-78℃～加熱還流にて行うことができる。

工程 J-2

一般式(2q)で表される化合物は、一般式(2r)で表される化合物のケトン還元することにより製造することができる。

反応条件としては、工程H-2と同様の方法にて行なうことができる。

【0132】

工程J-3

一般式(2o)で表される化合物は、一般式(2q)で表される化合物の水酸基を光延反応を用いて立体化学を反転させることにより製造することができる。すなわち、一段階目として一般的な光延反応によりO-アシル基を導入した後、二段階目として導入したアシル基を除去することにより行なうことができる。

一段階目の光延反応の場合、反応条件としては、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、トルエン、ベンゼン等の溶媒中、もしくは無溶媒条件にて、トリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン、トリメチルホスフィン等のリン試薬と、アゾジカルボン酸ジイソプロピル(DIAD)、アゾジカルボン酸ジエチル(DEAD)、1,1'-アゾビス(N,N-ジメチルホルムアミド)などのジアゾ化合物を用い、例えば酢酸、パラニトロ安息香酸等のカルボン酸を加え、0℃～加熱還流にて行うことができる。

二段階目のアシル基の除去の場合、反応条件としては、水、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、それらの混合溶媒中、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属塩を用い、0℃～加熱還流にて行うことができる。

【0133】

工程J-4

一般式(2p)で表される化合物は、一般式(2r)で表される化合物のケトンにR¹⁹～M'を用いてアルキル化することにより製造することができる。

反応条件としては、工程D-1と同様の方法にて行なうことができる。

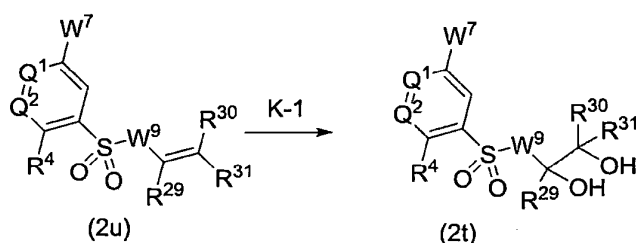
【0134】

ここで、上述の化合物(2)が化合物(2t)で表される場合は合成経路Kに示す方法、もしくはそれに準じた方法、その他文献記載の方法またはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

【合成経路K】

【0135】

【化19】



【0136】

式中、

W⁹は、C₁～C₆アルキレン基、を表し、；

R²⁹、R³⁰及びR³¹は、それぞれ独立してH、C₁～C₆アルキル基、重水素化C₁～C₆アルキル基、C₃～C₆シクロアルキル基から選択され、；

W⁷は上述の合成経路Hで記載した定義と同じであり、Q¹、Q²、R⁴、は上述の一般式(1)で記載した定義と同じである。

【0137】

一般式(2t)で表される化合物は、一般式(2u)で表される化合物の二重結合をジオール化することにより製造することができる。

反応条件として、水、テトラヒドロフラン、アセトン、t-ブタノール、1,4-ジオ

キサンもしくはそれらの混合溶媒中、四酸化オスミウム、四酸化ルテニウム等の酸化剤を加え、望ましくはN-メチルモルホリン-N-オキシド、トリメチルアミン-N-オキシド、tert-ブチルヒドロペルオキシド等の再酸化剤を共存させ、0℃～室温、必要に応じて加熱還流にて行うことができる。場合によっては、反応促進剤として、ピリジン、2,6-ルチジン、メタンスルホニルアミド等を添加する事が出来る。

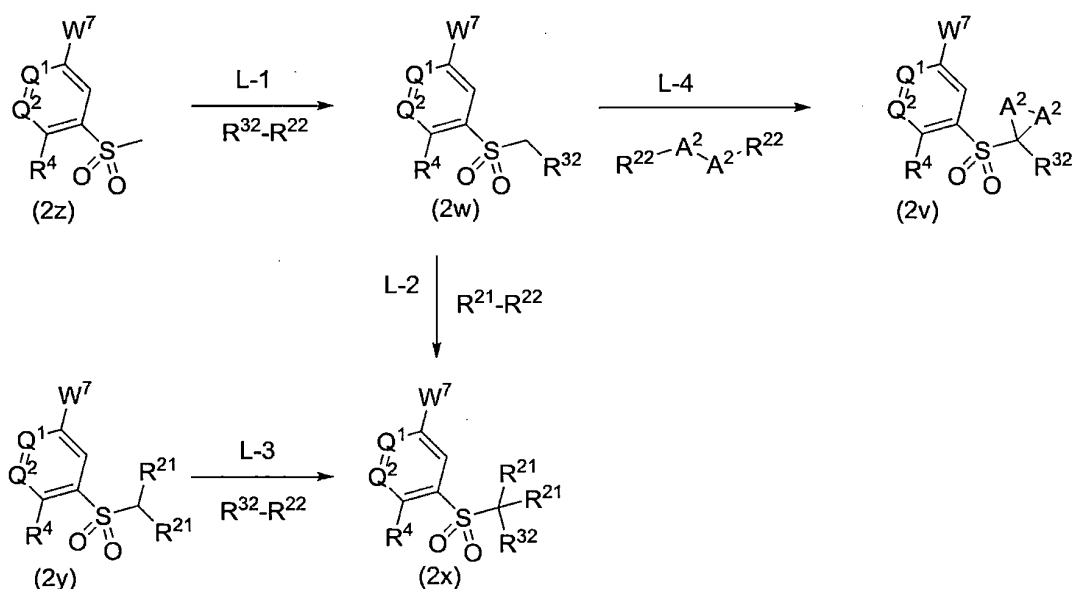
【0138】

上述の化合物(2)が化合物(2v)(2w)(2x)で表される場合は合成経路Lに示す方法、もしくはそれに準じた方法、その他文献記載の方法またはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

【合成経路L】

【0139】

【化20】



【0140】

式中、

R^{32} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、重水素化 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル基、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニル基を表し、；

R^{21} 、 R^{22} 、および A^2 は上述の合成経路Eで記載した定義と同じであり、 W^7 は上述の合成経路Hで記載した定義と同じであり、 Q^1 、 Q^2 、 R^4 は上述の一般式(1)で記載した定義と同じである。

【0141】

工程L-1

一般式(2w)で表される化合物は、一般式(2z)で表される化合物に対し、 $R^{32}-R^{22}$ を用いてアルキル化することにより製造することができる。

反応条件として、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、N,N-ジメチルホルムアミド、トルエン、ヘキサン等の溶媒中、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジド、n-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウム、フェニルリチウム、カリウムtert-ブトキシド、水素化ナトリウム、水素化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、リン酸三カリウム等の塩基を加え、 $R^{32}-R^{22}$ で表されるヨウ化アルキル、臭化アルキル、塩化アルキル、アルキルパラトルエンスルホナート、アルキルメタンスルホナート、アルキルトリフルオロメタンスルホナート、クロロギ酸エステル等のアルキル化剤またはアルコキシカルボニル化剤、例えばヨウ化メチルや1-ブロモ-3-メチル-2-ブテン等を用い、-78℃～室温、

場合によっては加熱還流にて行なうことができる。

【0142】

工程 L-2

一般式 (2x) で表される化合物は、一般式 (2w) で表される化合物に対し、 R^{21} - R^{22} を用いてアルキル化することにより製造することができる。

反応条件としては、例えばヨウ化メチル等を用い、工程 L-1 と同様の方法にて行なうことができる。

【0143】

工程 L-3

一般式 (2x) で表される化合物は、一般式 (2y) で表される化合物に対し、 R^{32} - R^{22} を用いてアルキル化することにより製造することもできる。

反応条件としては、例えばヨウ化メチル等を用い、工程 L-1 と同様の方法にて行なうことができる。

【0144】

工程 L-4

一般式 (2v) で表される化合物は、一般式 (2w) で表される化合物を、 R^{22} - A^2 - A^2 - R^{22} を用いてシクロアルキル化することにより製造することができる。

反応条件としては、例えば 1, 2-ジブロモエタン等を用い、工程 E-4 と同様の方法にて行なうことができる。

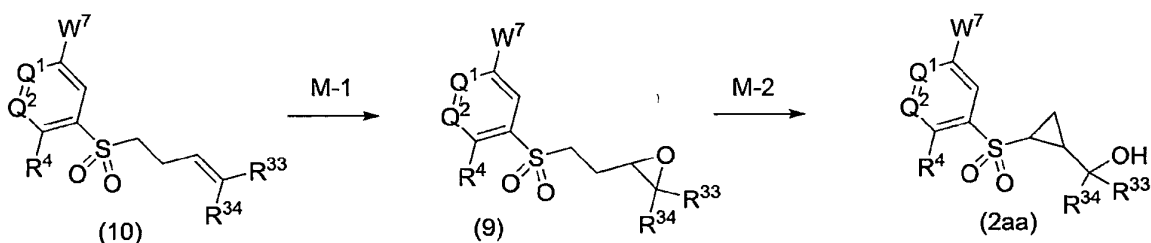
【0145】

ここで、上述の化合物 (2) が化合物 (2aa) で表される場合は合成経路 M に示す方法、もしくはそれに準じた方法、その他文献記載の方法またはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

[合成経路 M]

【0146】

【化 21】



【0147】

式中、

R^{33} 、 R^{34} は、それぞれ独立して $C_1 \sim C_6$ アルキル基、重水素化 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル基、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル基、を表し、；

W^7 は上述の合成経路 H で記載した定義と同じであり、 Q^1 、 Q^2 、 R^4 、は上述の一般式 (1) で記載した定義と同じである。

【0148】

工程 M-1

一般式 (9) で表される化合物は、一般式 (10) で表される化合物の二重結合をエポキシ化することにより製造することができる。

反応条件としては、塩化メチレン、クロロホルム、N,N-ジメチルホルムアミド、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、水等の溶媒中、3-クロロ過安息香酸、過酸化水素水、ジメチルジオキシラン等の酸化剤を加え、 $-20^\circ\text{C} \sim$ 加熱還流にて行うことができる。場合によっては、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の塩基を添加することもできる。

【0149】

工程M-2

一般式(2aa)で表される化合物は、一般式(9)で表される化合物の分子内でのシクロプロパン化により製造することができる。

反応条件としては、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、*tert*-ブチルメチルエーテル、トルエン、ヘキサン等の溶媒中、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジド、*n*-ブチルリチウム、*sec*-ブチルリチウム、*tert*-ブチルリチウム、フェニルリチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、リン酸三カリウム等の塩基を加え、 -78°C ～室温、場合によっては加熱還流にて行なうことができる。

10

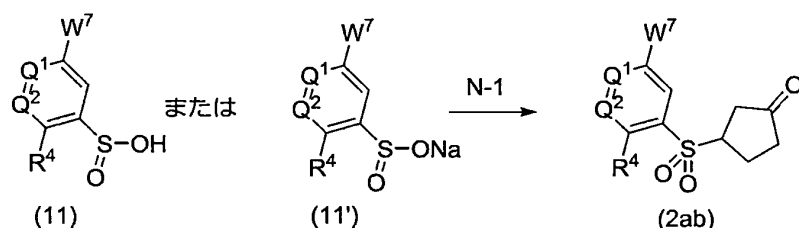
【0150】

上述の化合物(2)が化合物(2ab)で表される場合は合成経路Nに示す方法、もしくはそれに準じた方法、その他文献記載の方法またはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

[合成経路N]

【0151】

【化22】



20

【0152】

式中、 W^7 は上述の合成経路Hで記載した定義と同じであり、 Q^1 、 Q^2 、 R^4 は上述の一般式(1)で記載した定義と同じである。

30

【0153】

工程N-1

一般式(2ab)で表される化合物は、一般式(11)または(11')で表される化合物に2-シクロペンテン-1-オンを作用させることにより製造することができる。

反応条件として、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、アセトニトリル、トルエン、塩化メチレン、クロロホルム、水、もしくはこれらの混合溶媒中、塩酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、硫酸、臭化水素酸、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体、塩化アルミニウム、塩化トリメチルシリル等の酸を加え、2-シクロペンテン-1-オンを作用させて、室温～加熱還流にて行なうことができる。

【0154】

40

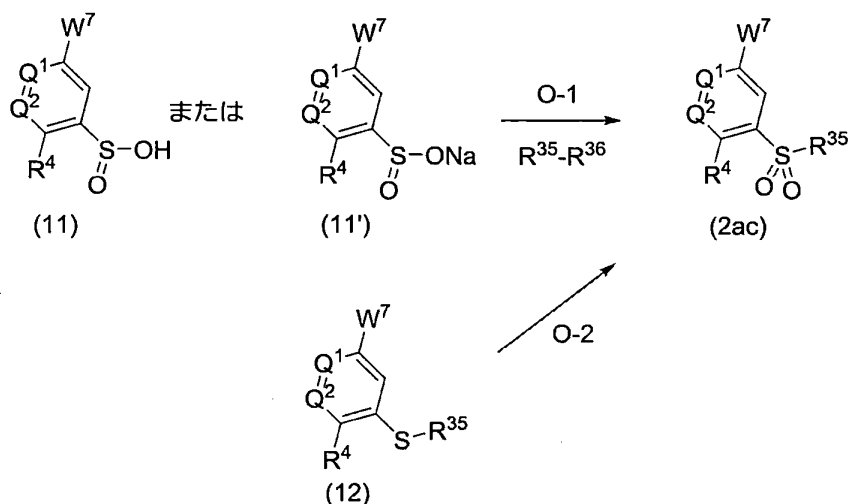
上述の化合物(2)が化合物(2ac)で表される場合は合成経路Oに示す方法、もしくはそれに準じた方法、その他文献記載の方法またはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

[合成経路O]

【0155】

50

【化 2 3】



10

【0156】

式中、

R^{35} は、G、置換基を有してもよいヒドロキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル基、置換基を有してもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基、置換基を有してもよい重水素化 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、置換基を有してもよい $C_2 \sim C_6$ アルケニル基、置換基を有してもよい $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル基、置換基を有してもよい $C_5 \sim C_8$ ビシクロアルキル基、置換基を有してもよい 3～10 員ヘテロシクロアルキル基、置換基を有してもよいフェニル基、置換基を有してもよいヘテロアリール基、置換基を有してもよいフェニルメチル基、置換基を有してもよいヘテロアリールメチル基を表し、；

20

R^{36} は、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、パラトルエンスルホナート、メタンスルホナート、トリフルオロメタンスルホナートを表し、

W^7 は上述の合成経路 H で記載した定義と同じであり、 Q^1 、 Q^2 、 R^4 、G は上述の一般式 (1) で記載した定義と同じである。

【0157】

工程 O-1

一般式 (2ac) で表される化合物は、一般式 (11) もしくは (11') で表される化合物を $R^{35}-R^{36}$ を用いてアルキル化することにより製造することができる。

30

反応条件としては、一般的な S_N2 反応の条件を適用できるが、例えばジメチルスルホキシド、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリジノン、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン等の溶媒中、必要に応じて、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、リン酸三カリウム、フッ化セシウム、トリエチルアミン、または N, N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基を加え、 $R^{35}-R^{36}$ で表されるヨウ化アルキル、臭化アルキル、塩化アルキル、アルキルパラトルエンスルホナート、アルキルメタンスルホナート、アルキルトリフルオロメタンスルホナート等のアルキル化剤、例えばヨウ化メチルやブromo酢酸メチルを用い、 $0^\circ C \sim$ 加熱還流にて行うことができる。場合によっては、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム、テトラ n-ブチルアンモニウムヨード、臭化ナトリウム、臭化カリウム、テトラ n-ブチルアンモニウムブロミド等の反応促進剤を添加することもできる。

40

【0158】

工程 O-2

一般式 (2ac) で表される化合物は、一般式 (12) で表される化合物のスルフィドを酸化することにより製造することもできる。

反応条件としては、例えば塩化メチレン、クロロホルム、N, N-ジメチルホルムアミド、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、水等の溶媒

50

中、3-クロロ過安息香酸、モノペルオキシフタル酸マグネシウム六水和物、過酸化水素水、次亜塩素酸ナトリウム等の酸化剤を加え、 -20°C ～加熱還流にて行うことができる。場合によっては、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の塩基を添加することもできる。

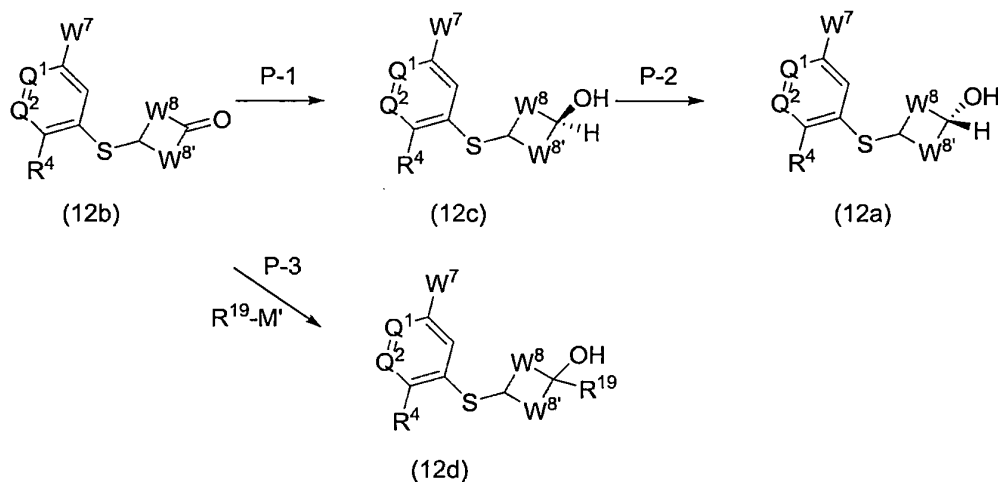
【0159】

上述の化合物(12)が化合物(12a)(12c)(12d)で表される場合は合成経路Pに示す方法、もしくはそれに準じた方法、その他文献記載の方法またはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

〔合成経路P〕

【0160】

〔化24〕



【0161】

式中、 W^8 、 $W^{8'}$ 、 R^{19} 、 M' は上述の合成経路Jで記載した定義と同じであり、 W^7 は上述の合成経路Hで記載した定義と同じであり、 Q^1 、 Q^2 、 R^4 、は上述の一般式(1)で記載した定義と同じである。

【0162】

工程P-1

一般式(12c)で表される化合物は、一般式(12b)で表される化合物を還元することにより製造することができる。

反応条件としては、工程H-2と同様の方法にて行なうことができる。

【0163】

工程P-2

一般式(12a)で表される化合物は、一般式(12c)で表される化合物の水酸基の立体化学を光延反応を用いて立体化学を反転することにより製造することができる。

反応条件としては、工程J-3と同様の方法にて行なうことができる。

【0164】

工程P-3

一般式(12d)で表される化合物は、一般式(12b)で表される化合物のケトンに $R^{19}-M'$ を用いてアルキル化することにより製造することができる。

反応条件としては、工程D-1と同様の方法にて行なうことができる。

【0165】

上述の化合物(12)は合成経路Qに示す方法、もしくはそれに準じた方法、その他文献記載の方法またはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

〔合成経路Q〕

【0166】

10

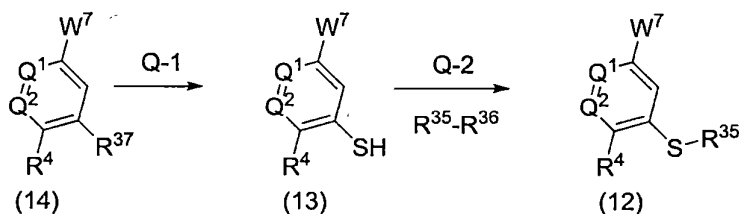
20

30

40

50

【化 2 5】



【0167】

式中、

R^{37} は、フッ素原子又は塩素原子、を表し、；

R^{35} 、及び R^{36} は上述の合成経路 O で記載した定義と同じであり、 W^7 は上述の合成経路 H で記載した定義と同じであり、 Q^1 、 Q^2 、 R^4 、は上述の一般式 (1) で記載した定義と同じである。また、工程 Q-1 で得られる一般式 (13) で表される化合物は、精製せずに工程 Q-2 に用いて一般式 (12) を製造することができる。

【0168】

工程 Q-1

一般式 (13) で表される化合物は、一般式 (14) で表される化合物をチオール化することにより製造することができる。

反応条件としては、N，N-ジメチルホルムアミド、N，N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、塩化メチレン、1，4-ジオキサン、テトラヒドロフラン等の溶媒中、硫化水素ナトリウム、または硫化ナトリウム等を添加し、0℃～室温、場合によっては加熱還流にて行うことができる。必要に応じて、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミン、またはN，N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基を添加することもできる。ここで、上記に示した硫化水素ナトリウム、硫化ナトリウム等の代わりに、チオ酢酸やチオ尿素等を用いることもでき、この場合、反応後に、水、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、テトラヒドロフラン、1，4-ジオキサン、それらの混合溶媒中、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属塩を用い、0℃～加熱還流にて行う追加の操作が必要となる場合がある。

【0169】

工程 Q-2

一般式 (12) で表される化合物は、一般式 (13) で表される化合物を $R^{35}-R^{36}$ を用いてアルキル化することにより製造することができる。

反応条件としては、工程 O-1 と同様の方法にて行なうことができる。

【0170】

上述の化合物 (11) もしくは (11') 又は一般式 (20) で表される化合物は合成経路 R に示す方法、もしくはそれに準じた方法、その他文献記載の方法またはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

【合成経路 R】

【0171】

10

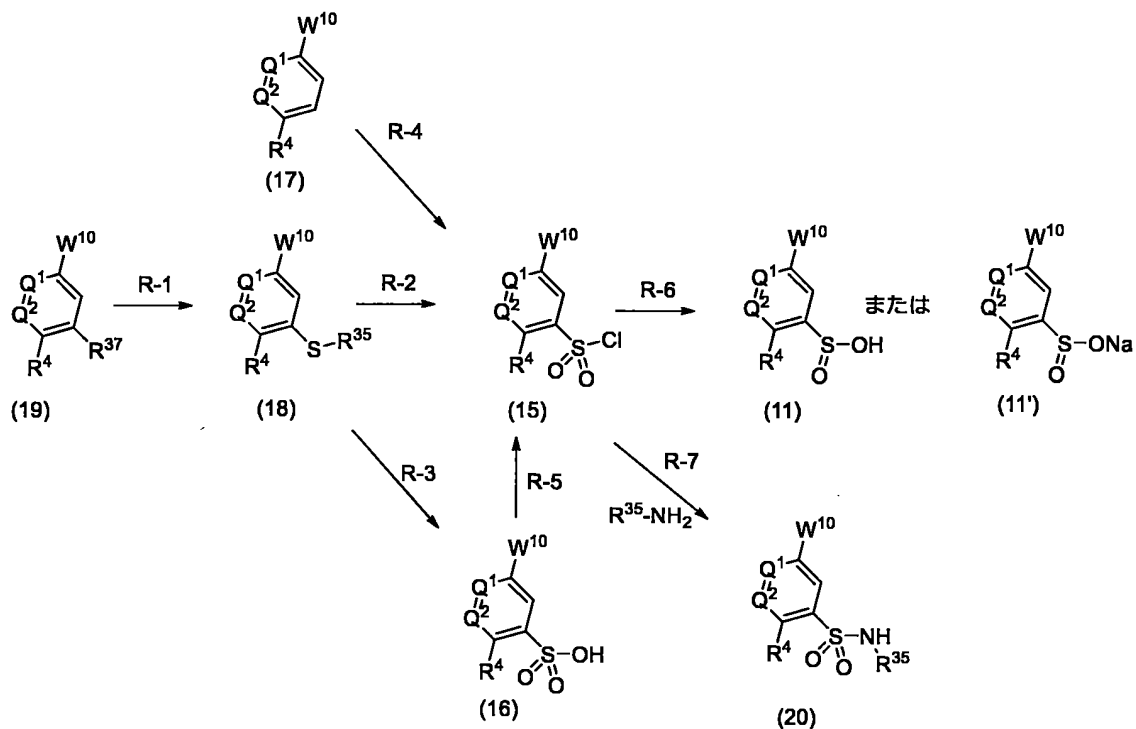
20

30

40

50

【化 2 6】

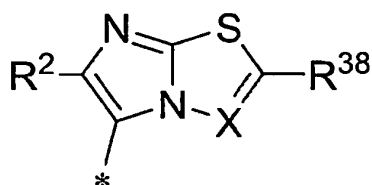


【 0 1 7 2】

式中、

W^{10} は、臭素原子、ヨウ素原子、塩素原子、トリフルオロメタンスルホナート又は、

【化 2 7】



を示し、；

R^{38} は、 R^1 又は $-C(O)R^9$ 、を表し、；

R^{35} 、 R^{37} は上述の合成経路 Q で記載した定義と同じであり、 Q^1 、 Q^2 、 X 、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^9 、は上述の一般式 (1) で記載した定義と同じである。

【 0 1 7 3】

工程 R-1

一般式 (18) で表される化合物は、一般式 (19) で表される化合物をスルフィド化することにより製造することができる。

反応条件としては、N，N-ジメチルホルムアミド、N，N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、塩化メチレン、1，4-ジオキサン、テトラヒドロフラン等の溶媒中、対応するスルフィド化剤、例えばベンジルメルカプタン、チオグリコール酸エステルなどを添加し、0℃～室温、場合によっては加熱還流にて行うことができる。必要に応じて、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミン、またはN，N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基を添加することもできる。

【 0 1 7 4】

工程 R-2

一般式 (15) で表される化合物は、一般式 (18) で表される化合物の R^{35} がベン

ジル基の場合、チオベンジル基を塩化スルホニルへ変換することにより製造することができる。

反応条件として、塩化メチレン、クロロホルム、アセトニトリル、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、水、酢酸、硫酸等、またはこれらの混合溶媒中、N-クロロスクシンイミド、1,3-ジクロロ-5,5-ジメチルイミダゾリジン-2,4-ジオン、塩化スルフルル、塩素等を加え、 -78°C ～加熱還流にて行うことができる。

【0175】

工程 R-3

一般式(16)で表される化合物は、一般式(18)で表される化合物の R^{35} がベンジル基の場合、チオベンジル基をスルホン酸へ変換することにより製造することができる。

10

反応条件としては、工程 R-2 と同様の方法にて行なうことができる。

【0176】

工程 R-4

一般式(15)で表される化合物は、一般式(17)で表される化合物を塩化スルホニル化することにより製造することができる。

反応条件として、塩化メチレン、クロロホルム等の溶媒中、もしくは無溶媒条件にて、クロロ硫酸等の塩化スルホニル化試薬を加え、 -78°C ～加熱還流にて行うことができる。

【0177】

工程 R-5

合成経路 R で、一般式(15)で表される化合物は、一般式(16)で表される化合物のスルホン酸部位を塩化スルホニルへ変換することにより製造することができる。

20

反応条件として、塩化メチレン、クロロホルム、アセトニトリル、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン等の溶媒中、塩化チオニル、塩化オキザリル、オキシ塩化リン、トリホスゲン、五塩化リン等を加え、 -78°C ～加熱還流にて行うことができる。必要に応じて、反応促進剤として N,N-ジメチルホルムアミドを添加することもできる。

【0178】

工程 R-6

一般式(11)もしくは(11')で表される化合物は、一般式(15)で表される化合物の塩化スルホニル部位をスルフィン酸、もしくはその塩へと変換することにより製造することができる。

30

反応条件としては、例えば水もしくは N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジエチルエーテル、トルエン、ベンゼン等の溶媒中、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、リン酸三カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の塩基を加え、還元剤と共に室温～加熱還流にて行うことができる。還元剤として、亜硫酸ナトリウム、亜鉛、塩化スズ(II)、水素化ホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウム、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム等を用いることができる。

【0179】

工程 R-7

一般式(20)で表される化合物は、一般式(15)で表される化合物に対し、 $\text{R}^{35}-\text{NH}_2$ で表されるアミンもしくはその塩酸塩を作用させることにより製造することができる。

40

反応条件としては、塩化メチレン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、アセトニトリル、水、ピリジン等、もしくはこれらの混合溶媒中、必要に応じて、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、リン酸三カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、ピリジン、トリエチルアミン、または N,N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基を加え、 -78°C ～加熱還流にて行うことができる。 $\text{R}^{35}-\text{NH}_2$ で表されるアミンもしくはその塩酸塩としては、例えば、シス-4-アミノシクロヘキサノール塩酸塩、パラアミノフェノールなどが挙げられる。

50

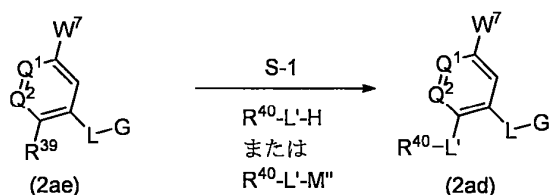
【0180】

ここで、化合物(2)が化合物(2ad)で表される場合は合成経路Sに示す方法、もしくはそれに準じた方法、その他文献記載の方法またはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

[合成経路S]

【0181】

【化28】



10

【0182】

式中、

L'は、-O-、または-NR⁴¹-を表し、；

R³⁹は、フッ素原子又は塩素原子、を表し、；

R⁴⁰、及びR⁴¹は、それぞれ独立してC₁～C₆アルキル基、重水素化C₁～C₆アルキル基、を表し、；

M''は、リチウム、ナトリウムまたはカリウムを表し、；

W⁷は上述の合成経路Hで記載した定義と同じであり、Q¹、Q²、G、L、は上述の一般式(1)で記載した定義と同じである。

20

【0183】

工程S-1

一般式(2ad)で表される化合物は、一般式(2ae)で表される化合物に対し、-L'-R⁴⁰を置換することによって製造することができる。

反応条件としては、一般的な芳香族求核置換反応の条件を適用できるが、例えばジメチルスルホキシド、N，N-ジメチルホルムアミド、N，N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリジノン、1，4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、1，2-ジメトキシエタン、塩化メチレン、メタノール等の溶媒中、必要に応じて炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、リン酸三カリウム、フッ化セシウム、トリエチルアミン、またはN，N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基を加え、R⁴⁰-L'-H又はR⁴⁰-L'-M''で表される試薬、例えばアルコキシ基の場合、メタノール、エタノール、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド等、例えばアミノ基の場合、アンモニア、メチルアミン、ジメチルアミン、またはそれらの塩、もしくはそれらを含む、メタノール、エタノール、1，4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、水などの溶液を用い、0℃～加熱還流、必要に応じて、マイクロ波照射下にて行うことができる。場合によっては、テトラn-ブチルアンモニウムフルオリド、塩酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、硫酸、パラトルエンスルホン酸、臭化水素酸、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体、塩化アルミニウム等の酸等の反応促進剤を添加することもできる。

30

40

【0184】

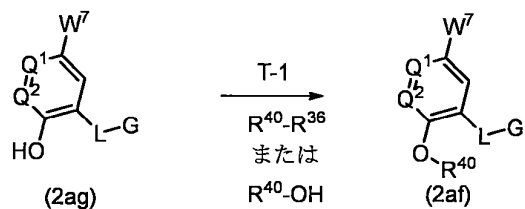
上述の化合物(2)が化合物(2af)で表される場合は合成経路Tに示す方法、もしくはそれに準じた方法、その他文献記載の方法またはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

[合成経路T]

【0185】

50

【化 2 9】



【0186】

式中、 R^{36} は上述の合成経路Oで記載した定義と同じであり、 R^{40} は上述の合成経路Sで記載した定義と同じであり、 W^7 は上述の合成経路Hで記載した定義と同じであり、 Q^1 、 Q^2 、G、L、は上述の一般式(1)で記載した定義と同じである。

【0187】

工程 T-1

一般式(2af)で表される化合物は、一般式(2ag)で表される化合物の水酸基を、 $\text{R}^{40}\text{-OH}$ 、または $\text{R}^{40}\text{-R}^{36}$ を用いてアルキル化することにより製造することができる。

反応条件としては、工程B-1と同様の方法にて行なうことができ、前述の $\text{S}_{\text{N}}2$ 反応、光延反応のいずれによっても行うことができる。

【0188】

ここで、上述の化合物(1)が化合物(1a)(1b)で表される場合は合成経路Uに示す方法、もしくはそれに準じた方法、その他文献記載の方法またはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

【合成経路U】

【0189】

10

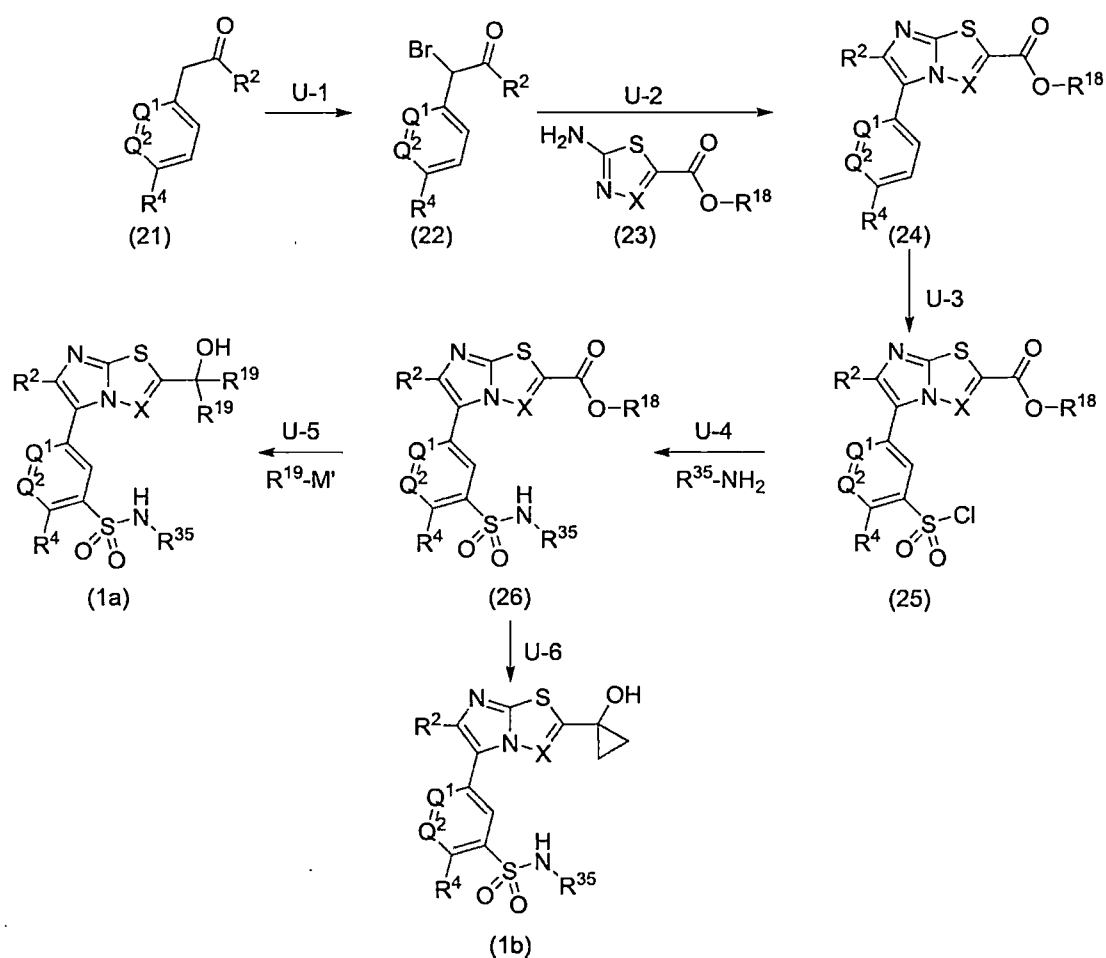
20

30

40

50

【化 3 0】



【0190】

式中、 R^{18} 、 R^{19} 、 M' は上述の合成経路Dで記載した定義と同じであり、 R^{25} は上述の合成経路Qで記載した定義と同じであり、 Q^1 、 Q^2 、 R^2 、 R^4 、 X 、は上述の一般式(1)で記載した定義と同じである。

【0191】

工程U-1

一般式(22)で表される化合物は、一般式(21)で表される化合物を臭素化することにより製造することができる。

反応条件として、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ベンゼン、1,4-ジオキサン、塩化メチレン、クロロホルム、アセトニトリル、酢酸等の溶媒中、臭素、N-ブロモスクシンイミド、トリメチルフェニルアンモニウムトリブロミド、ピリジニウムブロミド、ペルブロミド等の臭素化剤を加えて、 -78°C ～加熱還流にて行うことができる。

【0192】

工程U-2

一般式(24)で表される化合物は、一般式(22)で表される化合物に一般式(23)で表される化合物を作用させることにより製造することができる。

反応は、エタノール、2-プロパノール、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、エチルメチルケトン、もしくはアセトン等の溶媒中、室温～加熱還流下に行うことができる。場合によっては、反応促進剤として、塩酸、臭化水素酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、硫酸などの酸や、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、リン酸三カリウム、フッ化セシウム、トリエチルアミン、またはN

、N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基を加えることもできる。

【0193】

工程U-3

一般式(25)で表される化合物は、一般式(24)で表される化合物を塩化スルホニル化することにより製造することができる。

反応条件としては、工程R-4と同様の方法にて行なうことができる。

【0194】

工程U-4

一般式(26)で表される化合物は、一般式(25)で表される化合物に対し、 $R^{35}-NH_2$ で表されるアミンもしくはその塩酸塩を作用させることにより製造することができる。

10

反応条件としては、工程R-7と同様の方法にて行なうことができる。

【0195】

工程U-5

一般式(1a)で表される化合物は、一般式(26)で表される化合物のエステルを、 $R^{19}-M'$ を用いてアルキル化することにより製造することができる。

反応条件としては、工程D-1と同様の方法にて行なうことができる。

【0196】

工程U-6

一般式(1b)で表される化合物は、一般式(26)で表される化合物のエステルを、クリンコビッチ反応条件に付すことにより製造することができる。

20

反応条件としては、工程D-3と同様の方法にて行なうことができる。

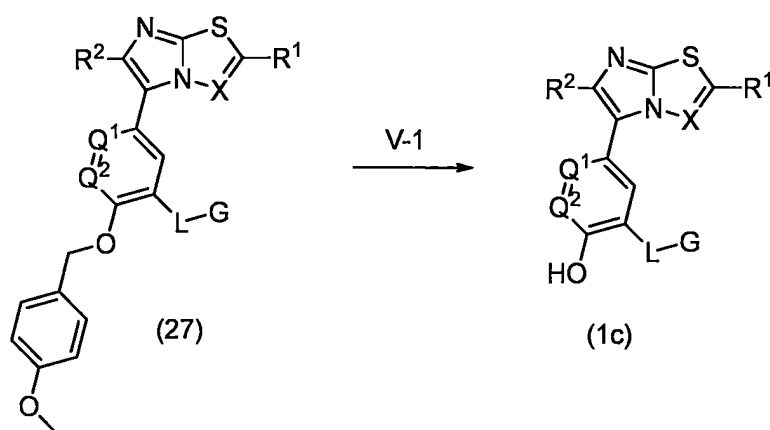
【0197】

上述の化合物(1)が化合物(1c)で表される場合は合成経路Vに示す方法、もしくはそれに準じた方法、その他文献記載の方法またはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

[合成経路V]

【0198】

【化31】



30

【0199】

式中、 Q^1 、 Q^2 、 R^1 、 R^2 、 G 、 L 、 X 、は上述の一般式(1)に記載した定義と同じである。

【0200】

工程V-1

一般式(1c)で表される化合物は、一般式(27)で表される化合物のパラメトキシベンジル基を除去することにより製造することができる。

反応条件としては、塩化メチレン、クロロホルム、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン、ベンゼン、水等の溶媒中、トリフルオロ酢酸、パラトルエンスルホン

50

酸、硫酸、塩酸、臭化水素酸、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体、三臭化ホウ素、塩化アルミニウム等の酸を添加し、 -78°C ～室温、場合によっては加熱還流にて行うことができる。必要に応じて、アニソール、ペンタメチルベンゼン、ジメチルスルフィド等を添加することもできる。

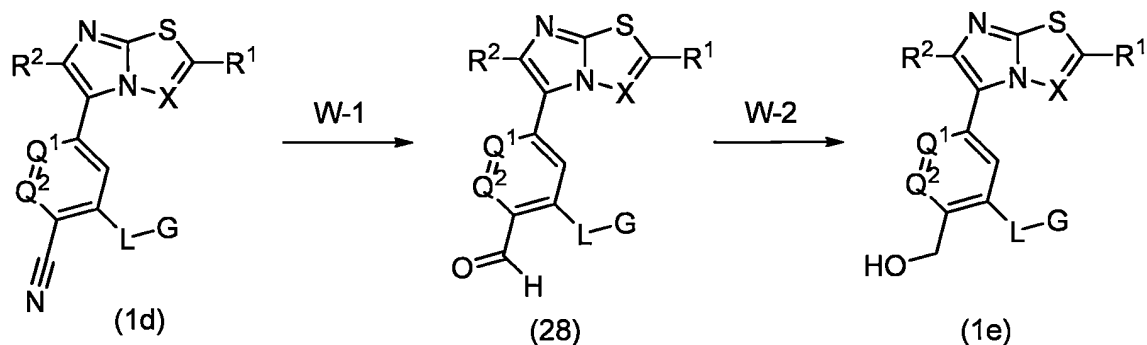
【0201】

上述の化合物(1)が化合物(1e)で表される場合は合成経路Wに示す方法、もしくはそれに準じた方法、その他文献記載の方法またはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

〔合成経路W〕

【0202】

〔化32〕



【0203】

式中、 Q^1 、 Q^2 、 R^1 、 R^2 、 G 、 L 、 X 、は上述の一般式(1)で記載した定義と同じである。

【0204】

工程W-1

一般式(28)で表される化合物は、一般式(1d)で表される化合物のシアノ基をアルデヒドへと還元することにより製造することができる。

反応条件としては、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、塩化メチレン、トルエン、ベンゼン、ヘキサン等の溶媒中、水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化リチウムアルミニウム、水素化ビス(2-メトキシエトキシ)アルミニウムナトリウム(Red-Al)、水素化トリ(sec-ブチル)ホウ素リチウム等のヒドリド還元剤を用い、 -78°C ～室温、必要に応じて加熱還流にて行うことができる。

【0205】

工程W-2

一般式(1e)で表される化合物は、一般式(28)で表される化合物のアルデヒドをヒドロキシメチルへと還元することにより製造することができる。

反応条件としては、工程H-2と同様の方法にて行なうことができる。

【0206】

上述の化合物(1)が化合物(1g)(1h)(1i)で表される場合は合成経路Xに示す方法、もしくはそれに準じた方法、その他文献記載の方法またはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

〔合成経路X〕

【0207】

10

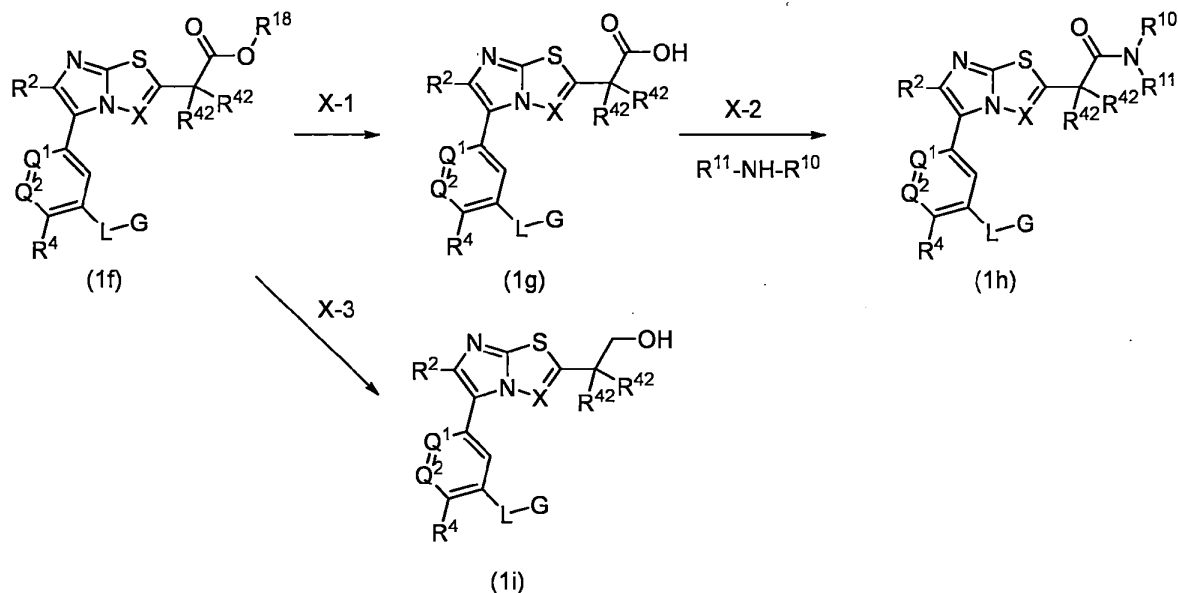
20

30

40

50

【化 3 3】



10

【0208】

式中、

R^{42} は、それぞれ独立して、H、 $C_1 \sim C_5$ アルキル基を表し、；

R^{18} は上述の合成経路Dで記載した定義と同じであり、 Q^1 、 Q^2 、 R^2 、 R^4 、G、 R^{10} 、 R^{11} 、L、X、は上述の一般式(1)で記載した定義と同じである。

20

【0209】

工程X-1

一般式(1g)で表される化合物は、一般式(1f)で表される化合物のエステル部位を加水分解することにより製造することができる。

反応条件としては、工程H-3と同様の方法にて行なうことができる。

【0210】

工程X-2

一般式(1h)で表される化合物は、一般式(1g)で表される化合物のカルボン酸を $R^{10}-NH-R^{11}$ を用いてアミド化することにより製造することができる。

反応条件としては、工程H-4に示すアンモニア源の他に、 $R^{10}-NH-R^{11}$ で表される第一級アミン、第二級アミン、もしくはそれらの塩、例えばジメチルアミンを含有するテトラヒドロフラン溶液等を用い、工程H-4と同様の方法にて行なうことができる。

30

【0211】

工程X-3

一般式(1i)で表される化合物は、一般式(1f)で表される化合物のエステル部位を還元することにより製造することができる。

反応条件としては、工程H-2と同様の方法にて行なうことができる。

40

【0212】

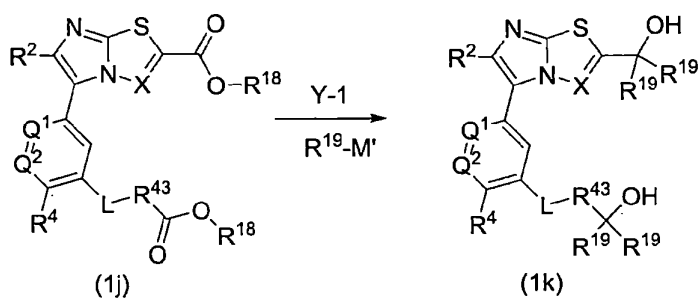
上述の化合物(1)が化合物(1k)で表される場合は合成経路Yに示す方法、もしくはそれに準じた方法、その他文献記載の方法またはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

【合成経路Y】

【0213】

50

【化 3 4】



10

【 0 2 1 4】

式中、

R^{43} は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ アルキレン基、置換基を有してもよい $\text{C}_3 \sim \text{C}_5$ シクロアルキレン基を表し、；

R^{18} 、 R^{19} 、 M' は上述の合成経路 D で記載した定義と同じであり、 R^{18} はそれぞれ独立に選択でき、 R^4 、 Q^1 、 Q^2 、 R^2 、 L 、 X は上述の一般式 (1) で記載した定義と同じである。

【 0 2 1 5】

工程 Y-1

一般式 (1k) で表される化合物は、一般式 (1j) で表される化合物の二つのエステルを、 $\text{R}^{19}\text{-M}'$ を用いてアルキル化することにより製造することができる。

20

反応条件としては、工程 D-1 と同様の方法にて行なうことができる。

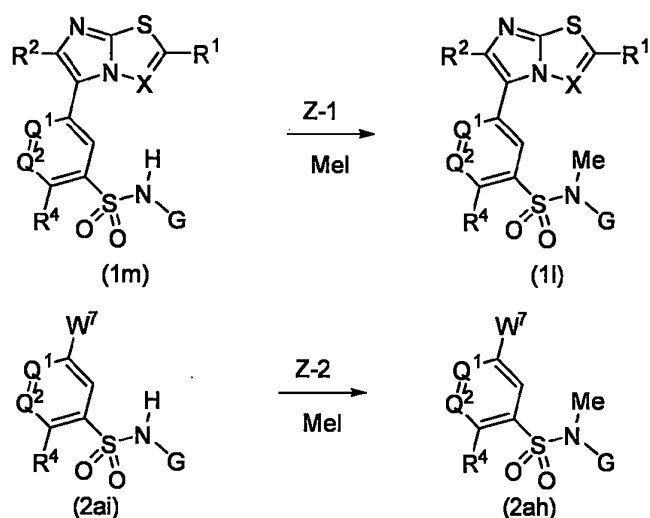
【 0 2 1 6】

上述の化合物 (1) 又は (2) が、化合物 (1l) 又は (2ah) で表される場合は合成経路 Z に示す方法、もしくはそれに準じた方法、その他文献記載の方法またはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

【合成経路 Z】

【 0 2 1 7】

【化 3 5】



30

【 0 2 1 8】

式中、 W^7 は上述の合成経路 H で記載した定義と同じであり、 Q^1 、 Q^2 、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 G 、 X は上述の一般式 (1) で記載した定義と同じである。

【 0 2 1 9】

工程 Z-1

一般式 (1l) で表される化合物は、一般式 (1m) で表される化合物を N-メチル化

50

することにより製造することができる。

反応条件としては、ヨウ化メチルを用い、工程 B-1 と同様の方法にて行なうことができる。

【0220】

工程 Z-2

一般式 (2ah) で表される化合物は、一般式 (2ai) で表される化合物を N-メチル化することにより製造することができる。

反応条件としては、ヨウ化メチルを用い、工程 B-1 と同様の方法にて行なうことができる。

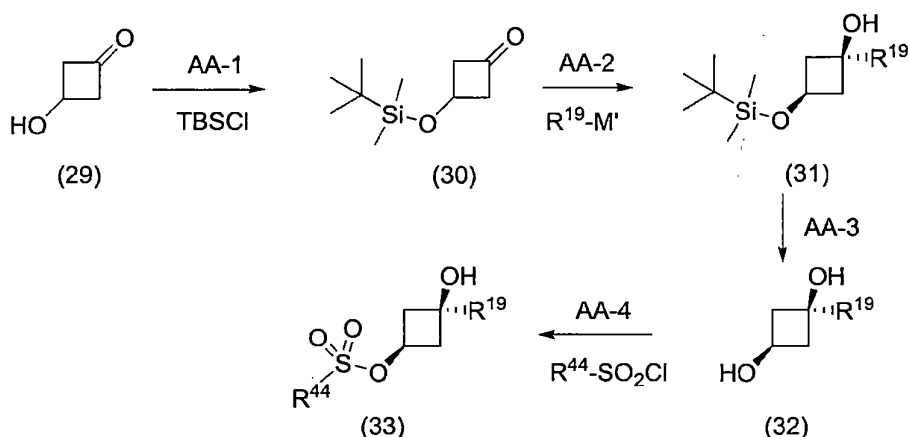
【0221】

ここで、本製造方法に記載されるヨウ化アルキル、臭化アルキル、塩化アルキル、アルキルパラトルエンスルホナート、アルキルメタンスルホナート、アルキルトリフルオロメタンスルホナート等のアルキル化剤は、容易に入手可能な試薬を除き、文献記載の方法またはそれらに準じた方法に従って製造することができる。例えば、次の一般式 (33) で表される化合物は、合成経路 AA に従って製造することができる。

〔合成経路 AA〕

【0222】

〔化36〕



【0223】

(式中、

R⁴⁴ は、C₁~C₆ アルキル基、置換基を有してもよいフェニル基を表し、；

R¹⁹、M' は上述の合成経路 D で記載した定義と同じである。)

【0224】

工程 AA-1

一般式 (30) で表される化合物は、一般式 (29) で表される化合物の水酸基を *t*-ブチルジメチルシリル化することにより製造することができる。

反応条件としては、一般的なシリル化反応の条件を適用できるが、例えば N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリジノン、1, 4-ジオキサソラン、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン等の溶媒中、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、リン酸三カリウム、フッ化セシウム、イミダゾール、ピリジン、トリエチルアミン、または N, N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基を加え、*t*-ブチルジメチルクロロシラン (TBSCl) を用い、0℃~加熱還流にて行うことができる。場合によっては、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム、テトラ *n*-ブチルアンモニウムヨウ化物、臭化ナトリウム、臭化カリウム、テトラ *n*-ブチルアンモニウムプロミド、硝酸銀等の反応促進剤を添加することもできる。

【0225】

工程 A A - 2

一般式 (31) で表される化合物は、一般式 (30) で表される化合物のケトンを、 $R^{19}-M'$ を用いてアルキル化することにより製造することができる。

反応条件としては、工程 D - 1 と同様の方法にて行なうことができる。

【0226】

工程 A A - 3

一般式 (32) で表される化合物は、一般式 (31) で表される化合物の α -ブチルジメチルシリル基を除去することにより製造することができる。

反応条件としては、水、アセトン、塩化メチレン、クロロホルム、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン、ベンゼン、メタノール、エタノール等、もしくはこれらの混合溶媒中、フッ化テトラ- n -ブチルアンモニウム、フッ化セシウム、ジフルオロトリメチルケイ酸トリス(ジメチルアミノ)スルホニウム(TASF)、トリフルオロ酢酸、パラトルエンスルホン酸、硫酸、塩酸、臭化水素酸、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体、三臭化ホウ素、塩化アルミニウム等の酸を添加し、 -78°C ~加熱還流にて行うことができる。

【0227】

工程 A A - 4

一般式 (33) で表される化合物は、一般式 (32) で表される化合物の水酸基を、 $R^{44}-SO_2Cl$ を用いてスルホニル化することにより製造することができる。

反応条件としては、塩化メチレン、クロロホルム、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン、ベンゼン、水等の溶媒中、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、リン酸三カリウム、フッ化セシウム、ピリジン、N,N-ジメチル-4-アミノピリジン、N-メチルイミダゾール、トリエチルアミン、またはN,N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基を加え、 $R^{44}-SO_2Cl$ で表される塩化アルキルスルホニル、無水アルキルスルホン酸等のスルホニル化剤、例えば、塩化パラトルエンスルホニルを添加し、 -78°C ~加熱還流にて行うことができる。

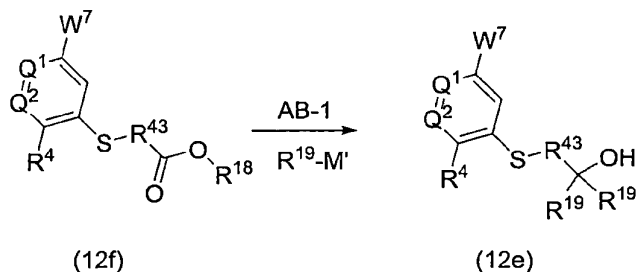
【0228】

上述の化合物(12)が化合物(12e)で表される場合は合成経路ABに示す方法、もしくはそれに準じた方法、その他文献記載の方法またはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

【合成経路AB】

【0229】

【化37】



【0230】

式中、

R^{18} 、 R^{19} 、 M' は上述の合成経路Dで記載した定義と同じであり、 W^7 は上述の合成経路Hで記載した定義と同じであり、 R^{43} は上述の合成経路Yで記載した定義と同じであり、 R^4 、 Q^1 、 Q^2 は上述の一般式(1)で記載した定義と同じである。

【0231】

工程 A B - 1

一般式 (12e) で表される化合物は、一般式 (12f) で表される化合物のエステル

を、 $R^{19}-M'$ を用いてアルキル化することにより製造することができる。

反応条件としては、工程D-1と同様の方法にて行なうことができる。

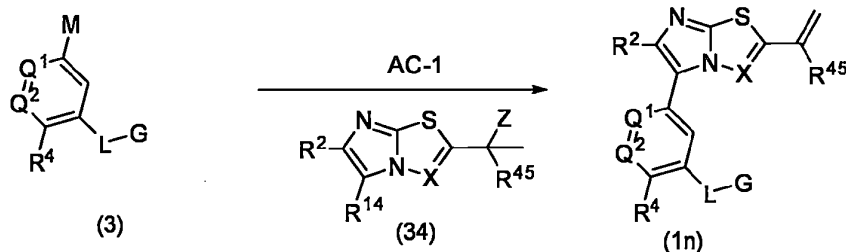
【0232】

上述の化合物(1)が化合物(1n)で表される場合は合成経路ACに示す方法、もしくはそれに準じた方法、その他文献記載の方法またはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

〔合成経路AC〕

【0233】

〔化38〕



10

【0234】

式中、

R^{45} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基を表し、；

Mは上述の合成経路Aで記載した定義と同じであり、 R^{14} 、Zは上述の合成経路Bで記載した定義と同じであり、L、X、 Q^1 、 Q^2 、 R^2 、 R^4 、G、は上述の一般式(1)で記載した定義と同じである。

20

【0235】

工程AC-1

一般式(1n)で表される化合物は、一般式(3)で表される化合物と一般式(34)で表される化合物をカップリング反応に付すことで製造することができる。

反応条件としては、工程A-2と同様の方法にて行なうことができる。

【0236】

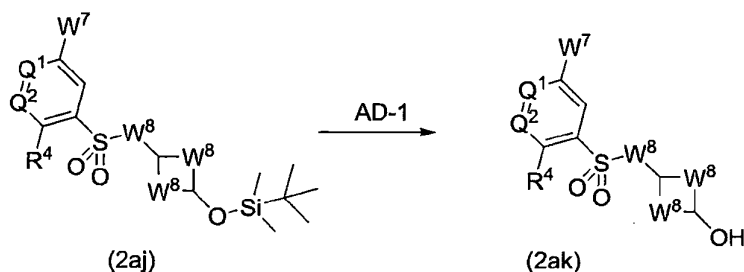
上述の化合物(2)が化合物(2ak)で表される場合は合成経路ADに示す方法、もしくはそれに準じた方法、その他文献記載の方法またはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

30

〔合成経路AD〕

【0237】

〔化39〕



40

【0238】

式中、 W^7 は上述の合成経路Hで記載した定義と同じであり、 W^8 は上述の合成経路Jで記載した定義と同じであり、 Q^1 、 Q^2 、 R^4 、は上述の一般式(1)で記載した定義と同じである。

【0239】

工程AD-1

50

一般式(2ak)で表される化合物は、一般式(2aj)で表される化合物の α -ブチルジメチルシリル基を除去することにより製造することができる。

反応条件としては、工程AA-3と同様の方法にて行なうことができる。

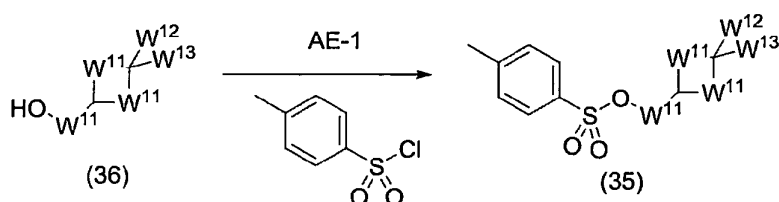
【0240】

ここで、本製造方法に記載されるヨウ化アルキル、臭化アルキル、塩化アルキル、アルキルパラトルエンスルホナート、アルキルメタンスルホナート、アルキルトリフルオロメタンスルホナート等のアルキル化剤は、容易に入手可能な試薬を除き、文献記載の方法またはそれらに準じた方法に従って製造することができる。例えば、次の一般式(35)で表される化合物は、合成経路AEに従って製造することができる。

【合成経路AE】

【0241】

【化40】



【0242】

式中、

W^{11} は、それぞれ独立して結合、 $C_1 \sim C_6$ アルキレン基、を表し、；

W^{12} 及び W^{13} はそれぞれ独立にH、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニル基、 α -ブチルジメチルシリルオキシ基から選択され、 W^{12} 及び W^{13} は互いに結合して環を形成してもよい。但し、環内に存在する2つの W^{11} は、同時に結合を選択しない。

【0243】

工程AE-1

一般式(35)で表される化合物は、一般式(36)で表される化合物の水酸基を、塩化パラトルエンスルホニルを用いてスルホニル化することにより製造することができる。

反応条件としては、工程AA-4と同様の方法にて行なうことができる。

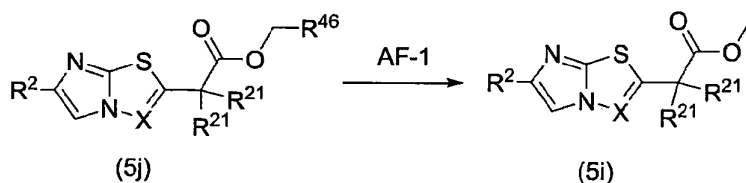
【0244】

上述の化合物(5g)が化合物(5i)で表される場合は合成経路AFに示す方法、もしくはそれに準じた方法、その他文献記載の方法またはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

【合成経路AF】

【0245】

【化41】



【0246】

式中、

R^{46} は、 $C_1 \sim C_5$ アルキル基、を表し、；

R^{21} は上述の合成経路Eで記載した定義と同じであり、 R^2 、 X 、は上述の一般式(1)で記載した定義と同じである。

【0247】

工程AF-1

一般式(5i)で表される化合物は、一般式(5j)で表される化合物のエステルをメチルエステル化することにより製造することができる。

反応条件としては、無溶媒、もしくはメタノール、塩化メチレン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン、ベンゼン、水等の溶媒中、アンモニア・メタノール溶液を添加し、0℃～加熱還流にて行うことができる。なお、メタノールを溶媒として用いた場合は、トリフルオロ酢酸、パラトルエンスルホン酸、硫酸、塩酸、臭化水素酸、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体、三臭化ホウ素、塩化アルミニウム等の酸を添加し、-78℃～加熱還流にて行うこともできる。

10

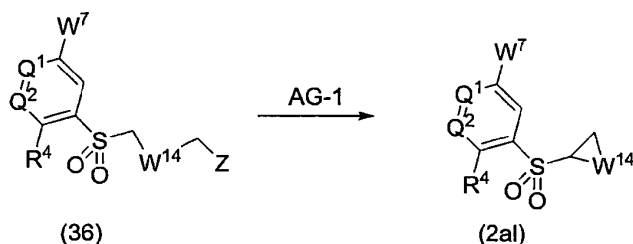
【0248】

ここで、上述の化合物(2)が化合物(2al)で表される場合は合成経路AGに示す方法、もしくはそれに準じた方法、その他文献記載の方法またはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

[合成経路AG]

【0249】

【化42】



20

【0250】

式中、

W^{14} は、 $C_1 \sim C_4$ アルキレン基、を表し、；

Zは上述の合成経路Bで記載した定義と同じであり、 W^7 は上述の合成経路Hで記載した定義と同じであり、 Q^1 、 Q^2 、 R^4 、は上述の一般式(1)で記載した定義と同じである。

30

【0251】

工程AG-1

合成経路AGで、一般式(2al)で表される化合物は、一般式(36)で表される化合物を分子内でアルキル化することにより製造することができる。

反応条件としては、工程M-2と同様の方法にて行なうことができる。

【0252】

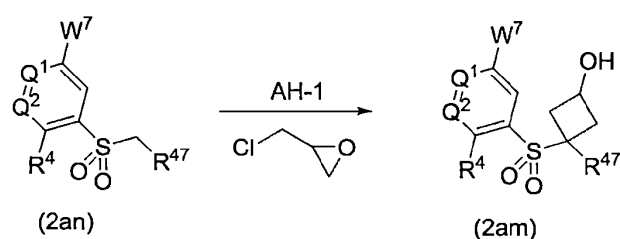
上述の化合物(2)が化合物(2am)で表される場合は、合成経路AHに示す方法、もしくはそれに準じた方法、その他文献記載の方法またはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

40

[合成経路AH]

【0253】

【化43】



50

【0254】

(式中、

R⁴⁷は、C₁～C₅アルキル基、C₃～C₆シクロアルキル基、を表し、；W⁷は上述の合成経路Hで記載した定義と同じであり、Q¹、Q²、R⁴、は上述の一般式(1)で記載した定義と同じである。)

【0255】

工程AH-1

一般式(2am)で表される化合物は、一般式(2an)で表される化合物にエピクロロヒドリンを作用させることにより製造することができる。

反応条件としては、エピクロロヒドリンを用い、工程M-2と同様の方法にて行なうことができる。

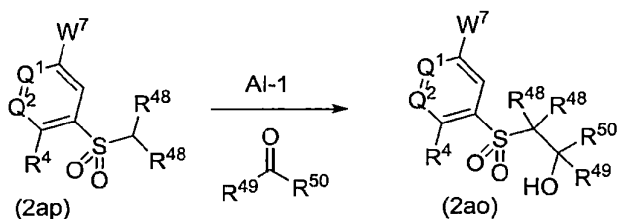
【0256】

上述の化合物(2)が化合物(2ao)で表される場合は合成経路AIに示す方法、もしくはそれに準じた方法、その他文献記載の方法またはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

[合成経路AI]

【0257】

【化44】



【0258】

式中、

R⁴⁸は、それぞれ独立して、H、置換基を有してもよいC₁～C₆アルキル基、置換基を有してもよいヒドロキシC₁～C₆アルキル基、置換基を有してもよいC₃～C₆シクロアルキル基、を表し、R⁴⁸同士は互いに結合して環を形成してもよく、；R⁴⁹、R⁵⁰は、それぞれ独立して、H、置換基を有してもよいC₁～C₆アルキル基、重水素化C₁～C₆アルキル基、ハロC₁～C₆アルキル基、置換基を有してもよいヒドロキシC₁～C₆アルキル基、を表し、R⁴⁹及びR⁵⁰は互いに結合して環を形成してもよく、；W⁷は上述の合成経路Hで記載した定義と同じであり、Q¹、Q²、R⁴、は上述の一般式(1)で記載した定義と同じである。

【0259】

工程AI-1

一般式(2ao)で表される化合物は、一般式(2ap)で表される化合物に対し、R⁴⁹C(O)R⁵⁰を用いて、ヒドロシアルキル化することにより製造することができる。

反応条件として、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、*t*-ブチルメチルエーテル、N,N-ジメチルホルムアミド、トルエン、ヘキサン等の溶媒中、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジド、*n*-ブチルリチウム、*sec*-ブチルリチウム、*tert*-ブチルリチウム、フェニルリチウム、カリウム*tert*-ブトキシド、水素化ナトリウム、水素化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、リン酸三カリウム等の塩基を加え、R⁴⁹C(O)R⁵⁰で表されるアルデヒドやケトン、例えばアセトンやシクロブタノン、4,4-ジフルオロシクロヘキサノン、3-オキセタノン、重アセトン等を用い、-78℃～室温、場合によっては加熱還流にて行なうことができる。

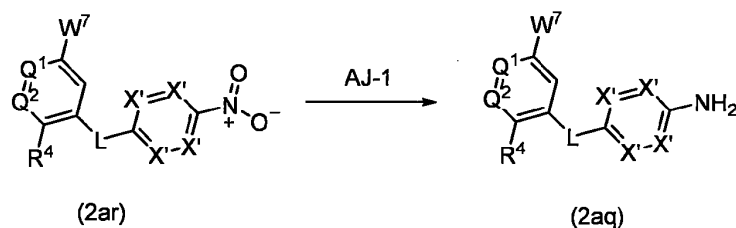
【0260】

上述の化合物(2)が化合物(2aq)で表される場合は合成経路AJに示す方法、もしくはそれに準じた方法、その他文献記載の方法またはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

〔合成経路AJ〕

【0261】

【化45】



10

【0262】

式中、

X'は、それぞれ独立にN又はCHを表し、；

Q¹、Q²、R⁴、Lは上述の一般式(1)で記載した定義と同じである。

【0263】

20

工程AJ-1

一般式(2aq)で表される化合物は、一般式(2ar)で表される化合物に対し、ニトロ基をアミノ基へと還元することにより製造することができる。

反応条件として、一般的なニトロ基の還元条件を用いる事ができる。例えば、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、酢酸、酢酸エチル、水、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、t-ブチルメチルエーテル、N,N-ジメチルホルムアミド、トルエン、ヘキサン、もしくはこれらの混合溶媒等の溶媒中、鉄粉、亜鉛粉末、塩化スズ(II)、金属スズ、金属インジウム、金属サマリウム、ランネニッケル、ギ酸、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ニッケル、水素化ホウ素コバルト、水素化リチウムアルミニウム、亜ジチオン酸ナトリウム、硫化ナトリウム、硫化水素ナトリウム、ヒドラジン等を用い、0℃～室温、場合によっては加熱還流にて行なうことができる。場合によっては、塩化アンモニウム、塩酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、硫酸などの酸や、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、リン酸三カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、ピリジン、トリエチルアミン、またはN,N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基を加えても良い。もしくは、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、酢酸、酢酸エチル、水、テトラヒドロフラン、t-ブチルメチルエーテル、N,N-ジメチルホルムアミド、トルエン、もしくはこれらの混合溶媒等の溶媒中、水素雰囲気下、パラジウムカーボン、ロジウムカーボン、白金カーボン、酸化白金などの触媒を添加して還元することも出来る。

30

40

【0264】

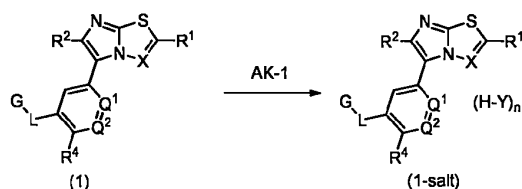
本実施形態の化合物が化合物(1-salt)で表される場合は合成経路AKに示す方法、もしくはそれに準じた方法、その他文献記載の方法またはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

〔合成経路AK〕

【0265】

50

【化 4 6】



【 0 2 6 6】

式中、 R^1 、 R^2 、 Q^1 、 Q^2 、 R^4 、 L 、 G および X は一般式(1)で記載した定義と同じである。また、 $H-Y$ は塩化水素、臭化水素、硫酸、硝酸、リン酸、ギ酸、酢酸、マレイン酸、フマル酸、コハク酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、パラトルエンスルホン酸、サリチル酸、ステアリン酸、パルミチン酸を示し、 n は1／3から3を示す。

【 0 2 6 7】

工程 A K - 1

一般式(1-salt)で表される化合物は、一般式(1)で表される化合物を対応する塩とすることで製造することができる。

反応条件としては、一般的な塩化の手法を用いることができるが、例えば、メタノール、エタノール、2-プロパノール、水、アセトニトリル、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、酢酸エチル、エチルメチルケトン、アセトン、トルエン、ベンゼン等の溶媒中もしくは無溶媒で、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、ギ酸、酢酸、マレイン酸、フマル酸、コハク酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、パラトルエンスルホン酸、サリチル酸、ステアリン酸、パルミチン酸と一般式(1)を混合し、0℃～加熱還流下に行うことができる。また、塩酸や臭化水素酸の代わりに、塩化水素ガスや臭化水素ガス、または塩化水素や臭化水素を含有する酢酸エチル、1,4-ジオキサン、メタノール、エタノール、2-プロパノール、ジエチルエーテル、酢酸等の溶液を用いることができる。

【 0 2 6 8】

上記に示した合成経路は、本実施形態の化合物を製造するための方法の例示であり、本実施形態の化合物は、上記に示した方法もしくはそれに準じた方法、またはその他文献記載の方法もしくはそれらに準じた方法に従って製造することができる。これらの製造方法は、当業者の容易に理解され得るようなスキームへの様々な改変が可能である。

【 0 2 6 9】

また、官能基の種類により保護基が必要な場合は、定法に従って適宜導入および脱離の操作を組み合わせて実施することができる。保護基の種類、導入、脱離に関しては、例えば、Theodora W. Green & Peter G. M. Wuts著編、「Greene's Protective Groups in Organic Synthesis」、fourth edition、Wiley-Interscience、2006年に記載の方法を挙げることができる。

【 0 2 7 0】

本実施形態の化合物を製造する為に使用される中間体は、必要に応じて、当該分野における当業者にとって周知の単離・精製手段である溶媒抽出、晶析、再結晶、クロマトグラフィー、分取高速液体クロマトグラフィー等により、単離・精製することができる。また、単離・精製せず、粗生成物のまま次の反応に用いる場合もある。

【 0 2 7 1】

本実施形態でいう「抗ウイルス作用」とは、ウイルスの増殖を抑えることを意味する。本実施形態でいう「抗ピコルナウイルス作用」とは、ピコルナウイルス科に属するウイルスの増殖を抑えることを意味する。

【 0 2 7 2】

ピコルナウイルス科に属するウイルスは、一本鎖RNAウイルスであり、宿主細胞の蛋

白質合成機能を利用してウイルス蛋白質を合成する。

【0273】

ピコルナウイルス科に属するウイルスは、更に、エンテロウイルス属、ヘパトウイルス属、パレコウイルス属、コブウイルス属、カルジオウイルス属、アフトウイルス属、アクアマウイルス属、アビヘパトウイルス属、コサウイルス属、ディシピウイルス属、エルボウイルス属、サリウイルス属、サペロウイルス属、セネカウイルス属、テッシュウウイルス属、トゥレモウイルス属等に分類される。

【0274】

エンテロウイルス属に含まれるウイルスとして、エンテロウイルス、ライノウイルス、コクサッキーウイルス等が挙げられる。

【0275】

ヘパトウイルス属に含まれるウイルスとして、A型肝炎ウイルスが挙げられる。

【0276】

本実施形態の化合物は、特に、エンテロウイルス属に含まれるウイルスに対して強い抗ウイルス作用を示す。

【0277】

本実施形態の化合物は、特に、エンテロウイルス、コクサッキーウイルス、またはライノウイルスに対して強い抗ウイルス作用を示す。

【0278】

本実施形態の化合物は、例えば、ピコルナウイルスの増殖を強力に抑制する。その結果、本実施形態の化合物は、ピコルナウイルス感染、特に、エンテロウイルス、コクサッキーウイルス、ライノウイルス等のウイルス感染症の治療薬またはその予防薬として有用である。より好ましくは、ライノウイルス感染症の治療薬または予防薬として有用である。

【0279】

また、本実施形態の化合物を有効成分として含有する医薬は、例えば、呼吸器ウイルスの感染によって引き起こされる喘息またはCOPDの増悪に対する予防または治療剤として使用できる。

【0280】

本実施形態の化合物を有効成分として含有する医薬は、用法に応じ種々の剤形とすることができる。このような剤形としては、例えば、散剤、顆粒剤、細粒剤、ドライシロップ剤、錠剤、カプセル剤、注射剤、液剤、軟膏剤、坐剤、貼付剤、舌下剤等を挙げることができる。

【0281】

これらの医薬は、その剤形に応じて公知の手法により、有効成分としての本実施形態の化合物と、薬学的に許容される添加物とを含む医薬組成物として構成することができる。当該医薬組成物に含有される添加物としては、賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、希釈剤、緩衝剤、等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、溶解補助剤等を挙げることができる。当該医薬組成物は、本実施形態の化合物と添加物との適宜混合、または化合物を添加物で希釈・溶解することにより調剤することができる。

【0282】

本実施形態に係る医薬は、全身的または局所的に、経口または非経口（経鼻、経肺、静脈内、直腸内、皮下、筋肉、経皮等）により、投与することができる。

【実施例】

【0283】

以下、試験例、実施例および参考例に基づいて本発明をより詳細に説明する。また、化合物（1）の製造に用いる原料化合物の中にも新規化合物が含まれているので、原料化合物の製造例についても参考例として説明する。本発明は、下記実施例に記載の化合物に限定されるものではなく、本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させても良い。

【0284】

各参考例、各実施例、各表中で用いている記号のうち、 $^1\text{H-NMR}$ はプロトン核磁気

10

20

30

40

50

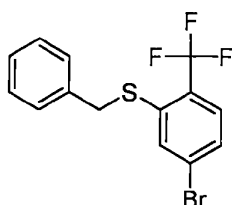
共鳴分光法により測定したスペクトルを意味する。CDCl₃はクロロホルム-d、DMSO-d₆はジメチルスルホキシド-d₆を意味する。MS (ESI⁺) およびMS (ESI⁻) はエレクトロスプレーイオン化法、MS (FI⁺) は電界イオン化法、MS (FD⁺) は電界脱離イオン化法、MS (EI⁺) は電子イオン化法、MS (CI⁺) は化学イオン化法により測定した質量分析スペクトルデータを意味する。室温とは、1～30℃を意味する。

【0285】

<参考例1-1>

【0286】

【化47】



【0287】

アルゴン雰囲気下、ベンジルメルカプタン(2.41 mL)をN,N-ジメチルホルムアミド(40 mL)に溶解後、氷冷下、55%水素化ナトリウム(943 mg)を加え、0℃にて10分間攪拌後、昇温し、室温にて10分間攪拌した(反応液1)。続いて、4-ブromo-2-フルオロ-1-トリフルオロメチルベンゼン(5.00 g)をN,N-ジメチルホルムアミド(53 mL)に溶解し、氷冷した(反応液2)。氷冷下、反応液1を反応液2にゆっくり滴下し、同温度にて30分間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液(100 mL)及び水(100 mL)を加え、酢酸エチル(200 mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水(100 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、不溶物をろ去した。減圧下溶媒を留去した後、ヘキサン：ジクロロメタン=2:1の混合液(30 mL)に溶解し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=98:2～90:10)で精製することで、表題化合物(6.11 g)を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 4.16 (2H, s), 7.25-7.34 (5H, m), 7.36-7.41 (1H, m), 7.46-7.51 (2H, m). MS (ESI⁻): 345 [M-H]⁻.

【0288】

<参考例1-2～1-5>

対応する一般式(19)の化合物を用いて、参考例1-1と同様な方法、工程R-1に示す方法、もしくはそれに準じた方法、その他文献記載の方法、またはそれらに準じた方法で反応させ、以下の参考例1-2～1-5を得た。

【0289】

10

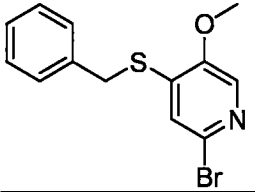
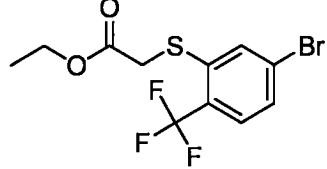
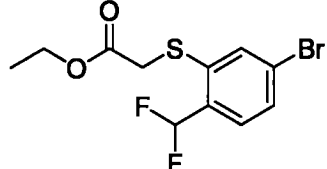
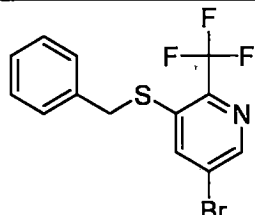
20

30

40

50

【表 2 3】

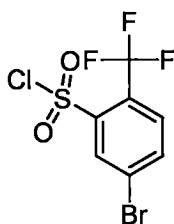
参考例	構造	機器データ
1-2		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.94 (3H, s), 4.14 (2H, s), 7.19 (1H, s), 7.30-7.41 (5H, m), 7.81 (1H, s). MS (EI^+): 309 [M] $^+$
1-3		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.26 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 3.68 (2H, s), 4.20 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 7.47 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.52 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.74 (1H, s). MS (ESI^-): 341 [M-H] $^-$
1-4		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.23 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 3.62 (2H, s), 4.16 (2H, dd, $J = 14.1, 7.3$ Hz), 7.10 (1H, t, $J = 55.3$ Hz), 7.53-7.54 (2H, m), 7.73-7.74 (1H, m). MS (ESI^-): 323 [M-H] $^-$
1-5		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.17 (2H, s), 7.27-7.38 (5H, m), 7.77 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 8.48 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). MS (ESI^+): 348 [M+H] $^+$

【0290】

<参考例2>

【0291】

【化48】



【0292】

参考例1-1で得られた化合物 (6.11 g) を酢酸 (43.5 mL) 及び水 (14.5 mL) に懸濁後、氷冷下、N-クロロスクシンイミド (7.05 g) を加えた。室温にて2時間攪拌した後、水 (100 mL) を加え、酢酸エチル (100 mL) で抽出した。有機層を飽和食塩水 (100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、不溶物をろ去した。減圧下溶媒を留去した後、ヘキサン：ジクロロメタン=1:1の混合液 (30 mL) に溶解し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=98:2 ~ 80:20) で精製することで、表題化合物 (4.96 g) を得た。

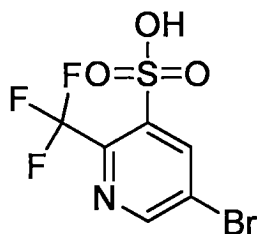
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.84 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.98-8.03 (1H, m), 8.48 (1H, d, $J = 1.8$ Hz).

【0293】

<参考例3>

【0294】

【化 4 9】



【 0 2 9 5】

10

参考例 1 - 5 で得られた化合物 (213 mg) を酢酸 (4.6 mL) 及び水 (1.8 mL) に懸濁後、氷冷下、N-クロロスクシンイミド (245 mg, 1.84 mmol) を加え、室温にて 1 時間攪拌した後、50℃で 1 時間攪拌した。室温にて、水 (10 mL) を加えた後、静置した。減圧下溶媒を留去した後、水 (8 mL) に溶解し、逆相シリカゲルカラムクロマトグラフィー (水：アセトニトリル = 80 : 20) で精製することで、表題化合物 (138.4 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.53 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 8.84 (1H, d, $J = 2.1$ Hz). MS (ESI $^-$): 304 [M-H] $^-$.

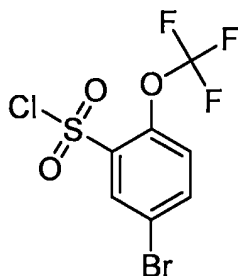
【 0 2 9 6】

< 参考例 4 - 1 >

【 0 2 9 7】

20

【化 5 0】



30

【 0 2 9 8】

クロロ硫酸 (13.0 mL) に 1-ブromo-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン (2.0 mL) を溶解し、室温で 2.5 時間攪拌した。室温にて、反応液を氷 (100 g) にゆっくり注ぎ、容器を水 (20 mL) で洗浄した。水 (20 mL) を加え、ジクロロメタン (100 mL) で抽出した。有機層を飽和食塩水 (75 mL) で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、不溶物をろ去した。減圧下溶媒を留去することで、表題化合物 (2.91 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl $_3$) δ : 7.39-7.43 (1H, m), 7.88-7.93 (1H, m), 8.23 (1H, d, $J = 2.4$ Hz).

【 0 2 9 9】

< 参考例 4 - 2 ~ 4 - 3 >

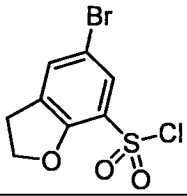
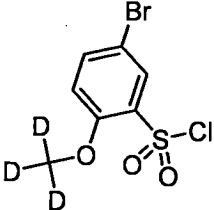
40

対応する一般式 (17) の化合物を用いて、参考例 4 - 1 と同様な方法、工程 R - 4 に示す方法、もしくはそれに準じた方法、その他文献記載の方法、またはそれらに準じた方法で反応させ、以下の参考例 4 - 2 ~ 4 - 3 を得た。

【 0 3 0 0】

50

【表 2 4】

4-2		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.38 (2H, t, $J = 8.9$ Hz), 4.94 (2H, t, $J = 8.9$ Hz), 7.62-7.64 (1H, m), 7.81-7.82 (1H, m).
4-3		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 6.94 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.46 (1H, dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz), 7.76 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). MS (Cl^+): 287 [M] $^+$

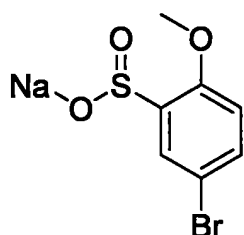
10

【0301】

<参考例 5-1>

【0302】

【化 5 1】



20

【0303】

亜硫酸ナトリウム(1.42 g)、炭酸水素ナトリウム(948 mg)を水(17.0 mL)に溶解し、70℃にて加熱攪拌した。5-ブromo-2-メトキシベンゼンスルホニルクロリド(2.00 g)の1, 4-ジオキサン(17.0 mL)溶液を10分間掛けて滴下し、70℃にて2.5時間攪拌した。減圧下溶媒等を留去した後、残渣を水(15 mL)に溶解して、逆相シリカゲルカラムクロマトグラフィー(水：アセトニトリル = 100 : 0 ~ 80 : 20)で精製し、表題化合物(1.89 g)を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 3.72 (3H, s), 6.82 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.30 (1H, dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz), 7.60 (1H, t, $J = 2.4$ Hz). MS (ESI^-): 249 [M-H] $^-$.

30

【0304】

<参考例 5-2 ~ 5-4>

対応する一般式(15)の化合物を用いて、参考例 5-1 と同様な方法、工程 R-6 に示す方法、もしくはそれに準じた方法、その他文献記載の方法、またはそれらに準じた方法で反応させ、以下の参考例 5-2 ~ 5-4 を得た。

【0305】

40

50

【表 2 5】

5-2		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 3.23 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 4.67 (2H, t, $J = 8.9$ Hz), 7.43-7.44 (1H, m), 7.58-7.59 (1H, m). MS (ESI $^-$): 261 $[\text{M-H}]^-$.
5-3		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 3.86 (3H, s), 7.14 (1H, dd, $J = 6.7, 3.0$ Hz), 7.68-7.72 (2H, m).
5-4		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 3.93 (3H, s), 7.53-7.56 (1H, m), 7.85 (1H, dd, $J = 10.9, 2.4$ Hz). MS (ESI $^-$): 267 $[\text{M-H}]^-$.

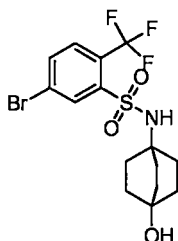
10

【0306】

<参考例 6-1>

【0307】

【化52】



20

30

【0308】

4-アミノピシクロ[2.2.2]オクタン-1-オール塩酸塩(100 mg)をテトラヒドロフラン (2.3 mL)に懸濁し、2 mol/L水酸化ナトリウム水溶液(0.705 mL)、参考例2で得られた化合物(152 mg)を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液に1 mol/L塩酸 (1.41 mL)及び水(10 mL)を加え、酢酸エチル(10 mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水(10 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、不溶物をろ去した。減圧下溶媒を留去した後、ジクロロメタンに溶解し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル= 84 : 16 ~ 0 : 100)で精製することで、表題化合物 (108 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.16 (1H, s), 1.67-1.75 (6H, m), 1.84-1.93 (6H, m), 4.60 (1H, s), 7.69 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.79-7.83 (1H, m), 8.41 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). MS (ESI $^-$): 426 $[\text{M-H}]^-$.

40

【0309】

<参考例 6-2 ~ 6-43>

対応するアミン誘導体と、対応する一般式(15)の化合物を用いて、参考例6-1と同様な方法、工程R-7に記した方法またはそれらに準じた方法で反応させ、以下の参考例6-2 ~ 6-43を得た。

【0310】

50

【表 2 6】

参考例	構造	機器データ
6-2		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.45-1.67 (9H, m), 3.25 (1H, br), 3.83 (1H, br s), 3.98 (3H, s), 4.91-4.95 (1H, m), 6.92 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.63 (1H, dd, $J = 9.1, 2.4$ Hz), 8.04 (1H, d, $J = 2.4$ Hz).
6-3		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.03-1.12 (2H, m), 1.15-1.27 (2H, m), 1.53-1.56 (2H, m), 1.69-1.72 (2H, m), 2.92-2.99 (1H, m), 3.24-3.30 (1H, m), 3.90 (3H, s), 4.48 (1H, d, $J = 4.2$ Hz), 7.20 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.42 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.76-7.79 (2H, m). MS (ESI $^+$): 364 $[\text{M}+\text{H}]^+$
6-4		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 3.92 (3H, s), 6.57-6.61 (2H, m), 6.84-6.87 (2H, m), 7.17 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.64 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.73 (1H, dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz), 9.30 (1H, s), 9.60 (1H, s).
6-5		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.81 (1H, s), 3.39 (2H, d, $J = 6.3$ Hz), 4.48 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 4.57 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 5.22 (1H, t, $J = 6.3$ Hz), 7.76 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.84-7.89 (1H, m), 8.39 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). MS (ESI $^-$): 388 $[\text{M}-\text{H}]^-$
6-6		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.06 (2H, s), 4.39 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 4.69 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 5.42 (1H, s), 7.75 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.85-7.89 (1H, m), 8.38 (1H, d, $J = 2.1$ Hz). MS (ESI $^-$): 388 $[\text{M}-\text{H}]^-$
6-7		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.97 (1H, t, $J = 4.8$ Hz), 2.63-2.83 (4H, m), 3.76 (2H, d, $J = 4.8$ Hz), 5.40 (1H, s), 7.75 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.84-7.89 (1H, m), 8.38 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). MS (ESI $^-$): 422 $[\text{M}-\text{H}]^-$

【0 3 1 1】

10

20

30

40

50

【表 2 7】

参考例	構造	機器データ
6-8		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.96 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 3.12-3.21 (1H, m), 3.41-3.50 (1H, m), 4.12-4.22 (1H, m), 5.18-5.25 (1H, m), 7.76 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.85-7.89 (1H, m), 8.37 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). MS (ESI $^-$): 414 [M-H] $^-$
6-9		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.53-1.78 (8H, m), 3.31-3.40 (1H, m), 3.85-3.90 (1H, m), 5.15 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.70 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.82 (1H, dd, $J = 8.1, 2.1$ Hz), 8.30 (1H, d, $J = 2.1$ Hz). MS (ESI $^-$): 357 [M-H] $^-$
6-10		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.23-1.28 (1H, m), 1.51-1.68 (8H, m), 3.21-3.30 (1H, m), 3.81-3.87 (1H, m), 4.08 (3H, d, $J = 1.8$ Hz), 4.90 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.47 (1H, dd, $J = 10.6, 2.4$ Hz), 7.82 (1H, dd, $J = 2.4, 1.5$ Hz). MS (ESI $^+$): 382 [M+H] $^+$
6-11		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.04 (3H, s), 6.87 (1H, s), 6.90-6.96 (3H, m), 7.01-7.07 (2H, m), 7.60 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 7.87 (1H, d, $J = 2.7$ Hz). MS (ESI $^-$): 358 [M-H] $^-$
6-12		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 3.65 (3H, s), 3.91 (3H, s), 6.77-6.81 (2H, m), 6.96-7.01 (2H, m), 7.17 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.67 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 7.74 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 9.78 (1H, s). MS (ESI $^-$): 370 [M-H] $^-$
6-13		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 3.88 (3H, s), 6.37 (1H, dd, $J = 8.2, 1.8$ Hz), 6.50 (1H, dd, $J = 7.9, 1.2$ Hz), 6.55 (1H, t, $J = 2.1$ Hz), 6.97 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.16 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.74 (1H, dd, $J = 8.8, 2.7$ Hz), 7.77 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 9.43 (1H, s), 10.03 (1H, s). MS (ESI $^-$): 356 [M-H] $^-$

【 0 3 1 2 】

10

20

30

40

50

【表 28】

参考例	構造	機器データ
6-14		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 3.87 (3 H, s), 6.69 (1H, td, J = 7.8, 1.5 Hz), 6.74 (1H, dd, J = 7.8, 1.5 Hz), 6.93 (1H, td, J = 7.8, 1.5 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 7.8, 1.5 Hz), 7.19 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.69 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.75 (1H, dd, J = 9.0, 2.7 Hz), 8.75 (1H, br s), 9.68 (1H, br s). MS (ESI ⁻): 356 [M-H] ⁻
6-15		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.13 (6H, s), 2.12 (1H, t, J = 6.3 Hz), 3.46 (2H, d, J = 6.3 Hz), 3.99 (3H, s), 5.21 (1H, s), 6.92 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.63 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.04 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI ⁻): 336 [M-H] ⁻
6-16		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.21-1.31 (1H, m), 1.50-1.72 (8H, m), 3.27-3.40 (1H, m), 3.83-3.90 (1H, m), 4.71 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.73 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.80-7.85 (1H, m), 8.40 (1H, d, J = 1.8 Hz). MS (ESI ⁻): 400 [M-H] ⁻
6-17		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.28 (1H, br s), 1.57-1.71 (8H, m), 3.29-3.38 (1H, m), 3.84-3.90 (1H, m), 4.78 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.11 (1H, t, J = 9.1 Hz), 7.65-7.69 (1H, m), 8.04 (1H, dd, J = 6.4, 2.4 Hz). MS (ESI ⁻): 350 [M-H] ⁻
6-18		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.29-1.43 (5H, m), 1.86-1.99 (4H, m), 3.19-3.30 (1H, m), 3.56-3.67 (1H, m), 5.00 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.70 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.83 (1H, dd, J = 8.2, 2.0 Hz), 8.31 (1H, d, J = 2.0 Hz). MS (ESI ⁻): 357 [M-H] ⁻
6-19		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.19-1.41 (5H, m), 1.83-1.96 (4H, m), 3.17-3.29 (1H, m), 3.53-3.63 (1H, m), 4.56 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.73 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.81-7.86 (1H, m), 8.41 (1H, d, J = 1.8 Hz). MS (ESI ⁻): 400 [M-H] ⁻

【0313】

10

20

30

40

50

【表 2 9】

参考例	構造	機器データ
6-20		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.27-1.39 (4H, m), 1.48-1.67 (4H, m), 3.01-3.13 (1H, m), 3.57-3.64 (1H, m), 4.34 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 7.63 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.85 (1H, dd, $J = 8.5, 2.6$ Hz), 8.06 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 8.08 (1H, d, $J = 7.6$ Hz). MS (ESI $^-$): 366 [M-H] $^-$
6-21		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.21-1.37 (4H, m), 1.40 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 1.83-1.97 (4H, m), 3.17-3.27 (1H, m), 3.54-3.63 (1H, m), 4.56 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.26-7.30 (1H, m), 7.73 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 8.18 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). MS (ESI $^-$): 416 [M-H] $^-$
6-22		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.21-1.33 (4H, m), 1.35 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 1.81-1.96 (4H, m), 3.10-3.19 (1H, m), 3.52-3.62 (1H, m), 4.06 (3H, d, $J = 1.8$ Hz), 4.77 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.48 (1H, dt, $J = 13.0, 2.4$ Hz), 7.82 (1H, dd, $J = 2.4, 1.5$ Hz). MS (ESI $^-$): 380 [M-H] $^-$
6-23		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.20 (6H, s), 2.00 (1H, t, $J = 5.7$ Hz), 3.51 (2H, d, $J = 5.7$ Hz), 5.07 (1H, s), 7.71 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.79-7.84 (1H, m), 8.43 (1H, d, $J = 2.1$ Hz). MS (ESI $^-$): 374 [M-H] $^-$
6-24		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.14-2.26 (4H, m), 3.99-4.09 (1H, m), 4.42-4.49 (1H, m), 4.84 (1H, d, $J = 7.0$ Hz), 7.73 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.84 (1H, dd, $J = 8.3, 1.5$ Hz), 8.36 (1H, d, $J = 1.5$ Hz). MS (ESI $^-$): 372 [M-H] $^-$

【 0 3 1 4 】

10

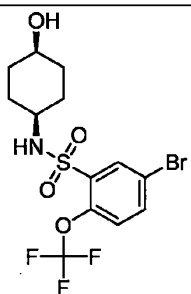
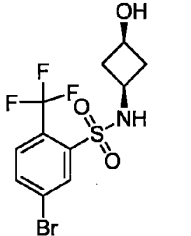
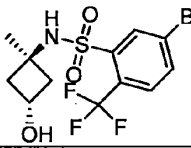
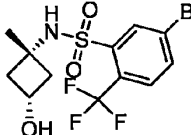
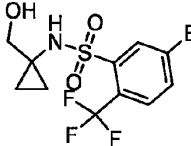
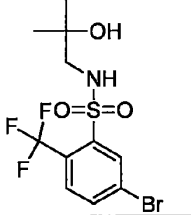
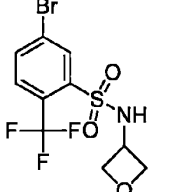
20

30

40

50

【表 3 0】

参考例	構造	機器データ
6-25		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.29-1.41 (4H, m), 1.50-1.69 (4H, m), 3.09-3.21 (1H, m), 3.58-3.68 (1H, m), 4.35 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 7.52-7.56 (1H, m), 7.95 (1H, dd, $J = 8.8, 2.7$ Hz), 8.04 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 8.06 (1H, br s). MS (ESI $^-$): 416 [M-H] $^-$
6-26		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.69-1.81 (3H, m), 2.56-2.65 (2H, m), 3.37-3.50 (1H, m), 3.94-4.04 (1H, m), 4.86 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.73 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.81-7.86 (1H, m), 8.36 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). MS (ESI $^-$): 372 [M-H] $^-$
6-27		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.43 (3H, s), 1.71 (1H, d, $J = 4.5$ Hz), 1.93-2.01 (2H, m), 2.58-2.68 (2H, m), 4.31-4.40 (1H, m), 4.83 (1H, s), 7.71 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.80-7.84 (1H, m), 8.41 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). MS (ESI $^-$): 386 [M-H] $^-$
6-28		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.34 (3H, s), 1.76 (1H, d, $J = 6.4$ Hz), 2.10-2.18 (2H, m), 2.41-2.49 (2H, m), 4.09-4.18 (1H, m), 4.95 (1H, s), 7.72 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.80-7.84 (1H, m), 8.40 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). MS (ESI $^-$): 386 [M-H] $^-$
6-29		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.72-0.76 (2H, m), 0.78-0.83 (2H, m), 2.00 (1H, t, $J = 5.7$ Hz), 3.49 (2H, d, $J = 5.7$ Hz), 5.51 (1H, s), 7.72 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.82-7.86 (1H, m), 8.43 (1H, d, $J = 2.1$ Hz). MS (ESI $^-$): 372 [M-H] $^-$
6-30		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.26 (6H, s), 1.46 (1H, s), 2.94 (2H, d, $J = 6.1$ Hz), 5.13 (1H, t, $J = 6.1$ Hz), 7.74 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.81-7.85 (1H, m), 8.35 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). MS (ESI $^-$): 374 [M-H] $^-$
6-31		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.45 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 4.52-4.63 (1H, m), 4.75 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 5.33-5.44 (1H, m), 7.74 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.84-7.89 (1H, m), 8.33 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). MS (ESI $^-$): 358 [M-H] $^-$

【 0 3 1 5 】

10

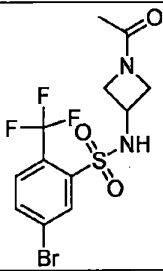
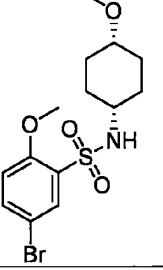
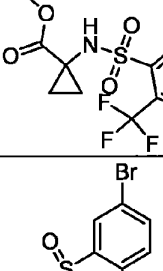
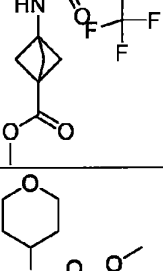
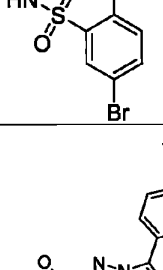
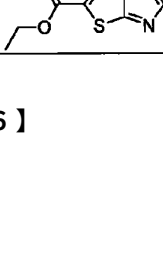
20

30

40

50

【表 3 1】

参考例	構造	機器データ
6-32		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.85 (3H, s), 3.68 (1H, dd, $J = 10.4, 5.3$ Hz), 3.99 (1H, dd, $J = 9.1, 5.1$ Hz), 4.14 (1H, t, $J = 9.2$ Hz), 4.19-4.28 (1H, m), 4.36 (1H, t, $J = 8.3$ Hz), 5.54 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.76 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.85-7.89 (1H, m), 8.34 (1H, d, $J = 2.1$ Hz). MS (ESI $^+$): 401 [M+H] $^+$
6-33		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.27-1.38 (4H, m), 1.39-1.51 (2H, m), 1.64-1.74 (2H, m), 2.99-3.10 (1H, m), 3.15 (3H, s), 3.17-3.22 (1H, m), 3.90 (3H, s), 7.20 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.46 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.75-7.80 (2H, m). MS (ESI $^+$): 378 [M+H] $^+$
6-34		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.49 (2H, t, $J = 3.0$ Hz), 1.52 (2H, t, $J = 3.0$ Hz), 3.37 (3H, s), 5.67 (1H, s), 7.75 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.81-7.85 (1H, m), 8.30 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). MS (ESI $^-$): 400 [M-H] $^-$
6-35		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.18 (6H, s), 3.66 (3H, s), 5.42 (1H, s), 7.73 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.83-7.88 (1H, m), 8.41 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). MS (ESI $^-$): 426 [M-H] $^-$
6-36		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.41-1.51 (2H, m), 1.68-1.74 (2H, m), 3.32-3.38 (3H, m), 3.82-3.88 (2H, m), 3.98 (3H, s), 4.89 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 6.93 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.64 (1H, dd, $J = 9.1, 2.4$ Hz), 8.04 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). MS (FD $^+$): 349 [M+H] $^+$
6-37		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.32 (1H, br), 1.46 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.54-1.67 (8H, m), 2.55 (3H, s), 3.27 (1H, br), 3.82 (1H, br), 4.06 (3H, s), 4.52 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.96 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.19 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.96 (1H, dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz), 8.18 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). MS (ESI $^+$): 495 [M+H] $^+$

【0316】

10

20

30

40

50

【表 3 2】

参考例	構造	機器データ
6-38		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.27 (1H, br), 1.56-1.62 (8H, m), 3.31 (1H, br), 3.88 (1H, br), 4.09 (3H, s), 4.91 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.92 (1H, s), 8.24 (1H, s). MS (ESI $^+$): 365 $[\text{M}+\text{H}]^+$
6-39		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.16 (6H, s), 2.12 (1H, t, $J = 6.4$ Hz), 3.49 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), 3.95 (3H, s), 5.34 (1H, s), 7.44 (1H, d, $J = 10.3$ Hz), 7.77 (1H, d, $J = 8.5$ Hz).
6-40		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.87 (3H, s), 4.00 (3H, s), 6.87 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.05 (1H, s), 7.10-7.14 (2H, m), 7.59 (1H, dd, $J = 9.2, 2.4$ Hz), 7.89-7.93 (2H, m), 7.99 (1H, d, $J = 2.4$ Hz).
6-41		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 3.85 (3H, s), 7.17 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.26-7.29 (1H, m), 7.48-7.51 (1H, m), 7.76-7.78 (1H, m), 7.81 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.23 (1H, dd, $J = 4.9, 1.2$ Hz), 8.30 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 10.43 (1H, s). MS (ESI $^+$): 343 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
6-42		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.24-1.38 (4H, m), 1.47-1.62 (4H, m), 2.97-3.07 (1H, m), 3.56-3.62 (1H, m), 4.31 (1H, d, $J = 3.1$ Hz), 7.19 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.41 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.75-7.79 (2H, m). MS (ESI $^+$): 367 $[\text{M}+\text{H}]^+$
6-43		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 0.98 (6H, s), 3.16 (2H, d, $J = 5.5$ Hz), 4.90 (1H, t, $J = 5.5$ Hz), 6.79 (1H, s), 7.21 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.77 (1H, dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz), 7.80 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). MS (ESI $^+$): 341 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0317】

<参考例7>

【0318】

10

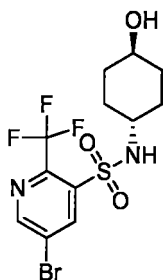
20

30

40

50

【化53】



【0319】

アルゴン雰囲気下、参考例3で得られた化合物(123 mg)をジクロロメタン(2.0 mL)に溶解し、塩化オキサリル(0.103 mL)、N, N-ジメチルホルムアミド(0.020 mL)を加え、室温にて5時間攪拌した。再度、塩化オキサリル(0.0515 mL)を加え、15分間攪拌した後、減圧下溶媒を留去した。トルエン(2 mL)を加えた後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣を精製することなく、次工程に使用した。

トランス-4-アミノシクロヘキサノール(69.2 mg)をジクロロメタン(2.0 mL)に溶解後、N, N-ジイソプロピルエチルアミン(0.136 mL)を加えた後、先に得られた残渣のジクロロメタン(2.0 mL)溶液をゆっくり滴下した。5分間攪拌した後、水(20 mL)を加え、酢酸エチル(20 mL)で2回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水(10 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、不溶物をろ去した。減圧下溶媒を留去した後、ジクロロメタン(4 mL)に溶解し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 92 : 8 ~ 0 : 100)で精製することで、表題化合物(65.6 mg)を得た。

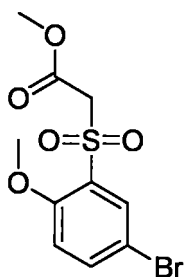
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.23-1.39 (4H, m), 1.41 (1H, d, $J = 4.2$ Hz), 1.84-1.98 (4H, m), 3.20-3.33 (1H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 4.72 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 8.70 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 8.90 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). MS (ESI $^-$): 401 [M-H] $^-$.

【0320】

<参考例8-1>

【0321】

【化54】



【0322】

アルゴン雰囲気下、参考例5-1で得られた化合物(1.00 g)をN,N-ジメチルホルムアミド(12.2 mL)に懸濁し、ブromo酢酸メチル(0.675 mL)を加え、室温にて8.5時間攪拌した後、14.5時間静置した。再度、3時間攪拌した後、水(20 mL)を加え、酢酸エチル(20 mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水(10 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、不溶物をろ去した。減圧下溶媒を留去した後、ジクロロメタン(8 mL)に溶解し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 84 : 16 ~ 0 : 100)で精製することで、表題化合物(871 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 3.70 (3H, s), 4.00 (3H, s), 4.38 (2H, s), 6.96 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.72 (1H, dd, $J = 8.8, 2.7$ Hz), 8.06 (1H, d, $J = 2.7$ Hz). MS (ESI $^+$): 323 [M+H] $^+$.

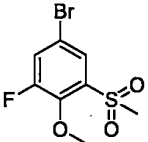
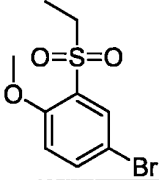
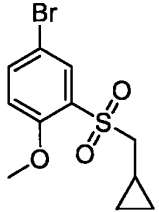
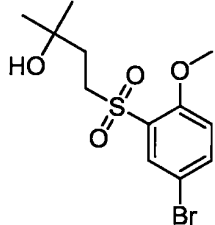
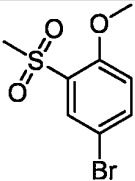
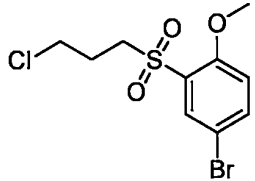
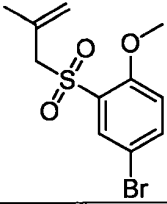
【 0 3 2 3 】

< 参考例 8 - 2 ~ 8 - 1 6 >

対応する一般式 (11) 又は (11') の化合物を用いて、参考例 8 - 1 と同様な方法、工程 0 - 1 に記した方法またはそれらに準じた方法で反応させ、以下の参考例 8 - 2 ~ 8 - 1 6 を得た。

【 0 3 2 4 】

【 表 3 3 】

参考例	構造	機器データ
8-2		$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 3.24 (3H, s), 4.09 (3H, d, $J = 2.1\text{ Hz}$), 7.54 (1H, dd, $J = 10.4, 2.3\text{ Hz}$), 7.88 (1H, dd, $J = 2.3, 1.7\text{ Hz}$). MS (ESI $^+$): 282 [M] $^+$
8-3		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.26 (3H, t, $J = 7.4\text{ Hz}$), 3.37 (2H, q, $J = 7.4\text{ Hz}$), 3.97 (3H, s), 6.94 (1H, d, $J = 9.1\text{ Hz}$), 7.69 (1H, dd, $J = 9.1, 2.4\text{ Hz}$), 8.07 (1H, s). MS (FI $^+$): 278 [M] $^+$
8-4		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.18-0.24 (2H, m), 0.52-0.59 (2H, m), 0.93-1.04 (1H, m), 3.27 (2H, d, $J = 7.3\text{ Hz}$), 3.96 (3H, s), 6.93 (1H, d, $J = 8.8\text{ Hz}$), 7.69 (1H, dd, $J = 8.8, 2.6\text{ Hz}$), 8.12 (1H, d, $J = 2.6\text{ Hz}$). MS (ESI $^+$): 305 [M+H] $^+$
8-5		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.24 (6H, s), 1.41 (1H, s), 1.80-1.87 (2H, m), 3.47-3.54 (2H, m), 3.98 (3H, s), 6.95 (1H, d, $J = 8.8\text{ Hz}$), 7.69 (1H, dd, $J = 8.8, 2.5\text{ Hz}$), 8.06 (1H, d, $J = 2.5\text{ Hz}$). MS (ESI $^+$): 337 [M+H] $^+$
8-6		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.22 (3H, s), 4.00 (3H, s), 6.95 (1H, d, $J = 8.8\text{ Hz}$), 7.69 (1H, dd, $J = 8.8, 2.6\text{ Hz}$), 8.10 (1H, d, $J = 2.6\text{ Hz}$).
8-7		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.16-2.24 (2H, m), 3.54 (2H, t, $J = 7.6\text{ Hz}$), 3.64 (2H, t, $J = 6.2\text{ Hz}$), 3.99 (3H, s), 6.96 (1H, d, $J = 8.8\text{ Hz}$), 7.70 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4\text{ Hz}$), 8.07 (1H, d, $J = 2.4\text{ Hz}$). MS (ESI $^+$): 327 [M+H] $^+$
8-8		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.87 (3H, s), 3.99 (3H, s), 4.04 (2H, s), 4.81 (1H, s), 5.01-5.02 (1H, m), 6.93 (1H, d, $J = 9.1\text{ Hz}$), 7.68 (1H, dd, $J = 9.1, 2.7\text{ Hz}$), 8.03 (1H, d, $J = 2.7\text{ Hz}$). MS (ESI $^+$): 305 [M+H] $^+$

【 0 3 2 5 】

10

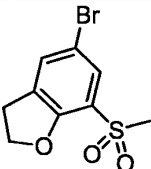
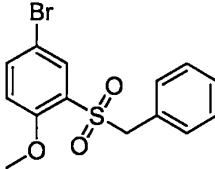
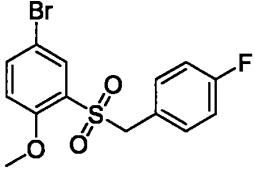
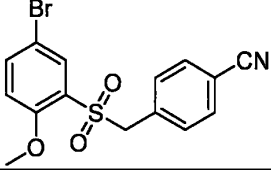
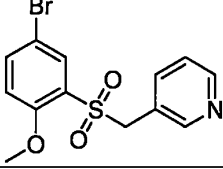
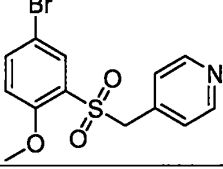
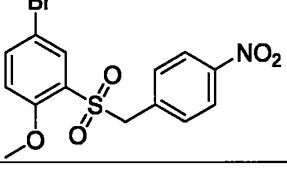
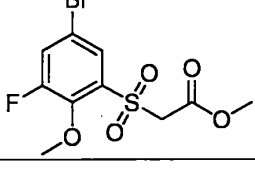
20

30

40

50

【表 3 4】

参考例	構造	機器データ
8-9		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.19 (3H, s), 3.32 (2H, t, $J = 8.9$ Hz), 4.84 (2H, t, $J = 8.9$ Hz), 7.54-7.55 (1H, m), 7.805-7.808 (1H, m). MS (FI^+): 276 [M] $^+$.
8-10		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.04 (3H, s), 4.58 (2H, s), 6.94 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.18-7.22 (2H, m), 7.24-7.33 (3H, m), 7.63 (1H, dd, $J = 9.1, 2.4$ Hz), 7.80 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). MS (EI^+): 340 [M] $^+$.
8-11		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.04 (3H, s), 4.55 (2H, s), 6.93-7.01 (3H, m), 7.16-7.22 (2H, m), 7.65 (1H, dd, $J = 8.8, 2.7$ Hz), 7.82 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). MS (EI^+): 358 [M] $^+$.
8-12		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.05 (3H, s), 4.62 (2H, s), 6.97 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.36 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.60 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.68 (1H, dd, $J = 9.1, 2.4$ Hz), 7.82 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). MS (FI^+): 365 [M] $^+$.
8-13		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.05 (3H, s), 4.59 (2H, s), 6.96 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.25-7.29 (1H, m), 7.66 (1H, dd, $J = 8.8, 2.7$ Hz), 7.69 (1H, dt, $J = 7.9, 1.8$ Hz), 7.80 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.34 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 8.55 (1H, dd, $J = 4.8, 1.2$ Hz). MS (FI^+): 341 [M] $^+$.
8-14		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.05 (3H, s), 4.57 (2H, s), 6.96 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.17 (2H, dd, $J = 4.3, 1.8$ Hz), 7.68 (1H, dd, $J = 9.2, 2.4$ Hz), 7.83 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.55 (2H, dd, $J = 4.3, 1.8$ Hz). MS (ESI^+): 342 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.
8-15		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.07 (3H, s), 4.68 (2H, s), 6.98 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.41-7.45 (2H, m), 7.69 (1H, dd, $J = 9.1, 2.4$ Hz), 7.83 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.14-8.18 (2H, m). MS (ESI^-): 384 [$\text{M}-\text{H}$] $^-$.
8-16		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.71 (3H, s), 4.10 (3H, d, $J = 1.8$ Hz), 4.40 (2H, s), 7.56 (1H, dd, $J = 10.6, 2.1$ Hz), 7.84-7.87 (1H, m). MS (ESI^-): 339 [$\text{M}-\text{H}$] $^-$.

【0326】

<参考例 9-1>

【0327】

10

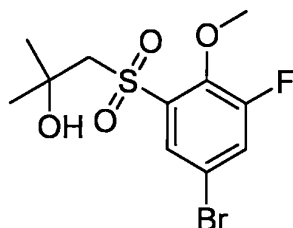
20

30

40

50

【化 5 5】



【0328】

アルゴン雰囲気下、参考例 8-2 で得られた化合物 (286 mg) をテトラヒドロフラン (5.1 mL) に溶解し、0℃に冷却後、1.08 mol/L リチウムジイソプロピルアミド-テトラヒドロフラン-ヘキサン溶液 (1.12 mL) を加え、30 分間攪拌した後、アセトン (0.112 mL) を加え、同温度にて 1 時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液 (6 mL) 及び水 (6 mL) を加えた後、酢酸エチル (10 mL) で抽出した。有機層を飽和食塩水 (10 mL) で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、不溶物をろ去した。減圧下溶媒を留去した後、ジクロロメタン (3 mL) に溶解し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 95 : 5 ~ 60 : 40) で精製することで、表題化合物 (220 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.42 (6H, s), 3.42 (1H, s), 3.58 (2H, s), 4.08 (3H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.54 (1H, dd, $J = 10.4, 2.3$ Hz), 7.86 (1H, dd, $J = 2.3, 1.5$ Hz). MS (ESI $^+$): 341 [M+H] $^+$.

【0329】

<参考例 9-2 ~ 9-15>

対応する一般式 (2ap) の化合物を用いて、参考例 9-1 と同様な方法、工程 A I-1 に記した方法またはそれらに準じた方法で反応させ、以下の参考例 9-2 ~ 9-15 を得た。

【0330】

【表 35】

参考例	構造	機器データ
9-2		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.42 (6H, s), 3.54 (2H, s), 3.63 (1H, s), 6.95 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.69 (1H, dd, $J = 8.8, 2.1$ Hz), 8.06 (1H, d, $J = 2.1$ Hz). MS (CI $^+$): 325 [M] $^+$
9-3		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.63-2.38 (6H, m), 3.70 (2H, s), 3.85 (1H, s), 4.01 (3H, s), 6.96 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.68-7.70 (1H, m), 8.06 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). MS (ESI $^+$): 317 [M-OH] $^+$
9-4		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.70-1.77 (2H, m), 1.90-2.28 (6H, m), 3.53 (2H, s), 3.72 (1H, s), 4.00 (3H, s), 6.96 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.71 (1H, dd, $J = 8.9, 2.4$ Hz), 8.06 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). MS (ESI $^-$): 443 [M+HCOO] $^-$

【0331】

10

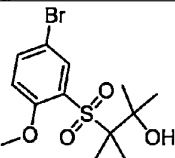
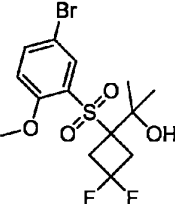
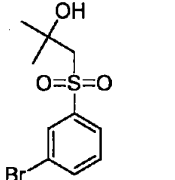
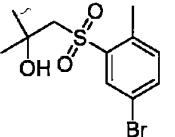
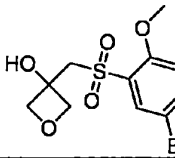
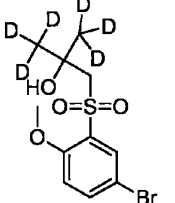
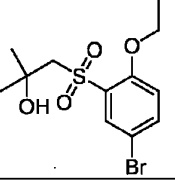
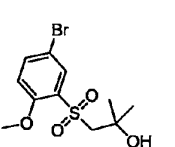
20

30

40

50

【表 3 6】

参考例	構造	機器データ
9-5		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.20-1.23 (8H, m), 1.69 (2H, dd, $J = 7.0, 5.1$ Hz), 2.56 (1H, s), 3.94 (3H, s), 6.90 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.66 (1H, dd, $J = 9.1, 2.4$ Hz), 8.14 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). MS (Cl^+): 331 [M-OH] $^+$
9-6		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.44 (6H, s), 2.84 (1H, s), 3.01-3.11 (2H, m), 3.33-3.44 (2H, m), 3.95 (3H, s), 6.96 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.73 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 8.08 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). MS (Cl^+): 381 [M-OH] $^+$
9-7		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.47 (6H, s), 3.32 (2H, s), 3.52 (1H, s), 7.48 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.80 (1H, d, $J = 6.7$ Hz), 7.87 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 8.08 (1H, s). MS (ESI^+): 315 [M+Na] $^+$
9-8		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.48 (6H, s), 2.66 (3H, s), 3.31 (2H, s), 3.63 (1H, s), 7.23 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.65 (1H, dd, $J = 8.1, 2.3$ Hz), 8.15 (1H, d, $J = 2.3$ Hz). MS (ESI^+): 329 [M+Na] $^+$
9-9		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.94 (2H, s), 4.02 (3H, s), 4.12 (1H, s), 4.61 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 4.70 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.98 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.74 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 8.04 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). MS (ESI^+): 337 [M+H] $^+$
9-10		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.53 (2H, s), 3.60 (1H, s), 3.99 (3H, s), 6.95 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.70 (1H, dd, $J = 8.9, 2.4$ Hz), 8.07 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). MS (EI^+): 328 [M] $^+$
9-11		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.43 (6H, s), 1.52 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.57 (2H, s), 3.66 (1H, s), 4.21 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 6.92 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.66 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 8.06 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). MS (Cl^+): 336 [M] $^+$
9-12		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.43 (6H, s), 3.54 (2H, s), 3.62 (1H, s), 3.99 (3H, s), 6.95 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.70 (1H, dd, $J = 8.8, 2.6$ Hz), 8.07 (1H, d, $J = 2.6$ Hz). MS (ESI^+): 323 [M+H] $^+$

【0 3 3 2】

10

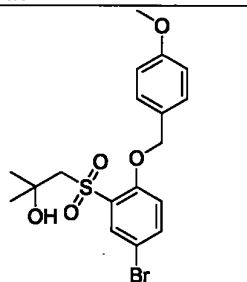
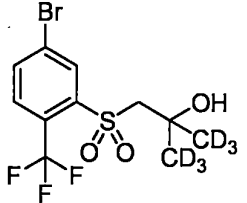
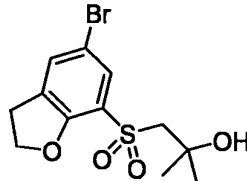
20

30

40

50

【表 3 7】

参考例	構造	機器データ
9-13		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.34 (6H, s), 3.50 (1H, s), 3.51 (2H, s), 3.82 (3H, s), 5.18 (2H, s), 6.92 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.99 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.40 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.65 (1H, dd, $J = 9.0, 2.6$ Hz), 8.08 (1H, d, $J = 2.6$ Hz). MS (ESI $^-$): 427 [M-H] $^-$
9-14		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.40 (1H, s), 3.44 (2H, s), 7.77 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.90-7.94 (1H, m), 8.42 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). MS (EI $^+$): 366 [M] $^+$
9-15		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.43 (6H, s), 3.31 (2H, t, $J = 8.9$ Hz), 3.49 (2H, s), 3.52 (1H, s), 4.83 (2H, t, $J = 8.9$ Hz), 7.53-7.54 (1H, m), 7.75-7.77 (1H, m). MS (FI $^+$): 334 [M] $^+$

10

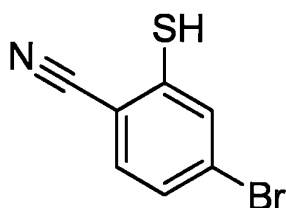
20

【0333】

<参考例10>

【0334】

【化56】



30

【0335】

4-ブロモ-2-フルオロベンゾニトリル(1.07 g) のN, N-ジメチルホルムアミド (5.4 mL) 溶液に、0℃にて硫化水素ナトリウム・n水和物(純度65%, 461 mg)を添加し、アルゴン雰囲気下室温にて17時間攪拌した。反応液に、0℃にて1 mol/L 塩酸を添加した後、酢酸エチルで抽出した。有機層の溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1)で精製し、表題化合物(467 mg)を得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.13 (1H, s), 7.37 (1H, dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz), 7.45 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.59 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). MS (EI $^+$): 213 [M] $^+$.

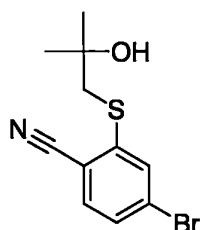
【0336】

<参考例11-1>

【0337】

50

【化 5 7】



【 0 3 3 8】

参考例 10 で得られた化合物 (467 mg) および 1-クロロ-2-メチル-2-プロパノール (0.335 mL) の N, N-ジメチルホルムアミド (44 mL) 溶液に、0 °C にて炭酸カリウム (602 mg) を添加し、アルゴン雰囲気下室温にて 6 時間攪拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1) で精製し、表題化合物 (557 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.38 (6H, s), 1.94 (1H, s), 3.19 (2H, s), 7.40 (1H, dd, $J = 8.5, 1.8$ Hz), 7.46 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.68 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). MS (ESI^+): 268 $[\text{M-OH}]^+$.

【 0 3 3 9】

<参考例 11-2 ~ 11-18>

対応する一般式 (13) の化合物を用いて、参考例 11-1 と同様な方法、工程 Q-2 に記した方法またはそれらに準じた方法で反応させ、以下の参考例 11-2 ~ 11-18 を得た。

【 0 3 4 0】

【表 3 8】

参考例	構造	機器データ
11-2		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.46 (6H, s), 3.08 (2H, s), 3.89 (3H, s), 6.76 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.34 (1H, dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz), 7.50 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). MS (CI^+): 300 $[\text{M+H}]^+$
11-3		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.24-2.29 (2H, m), 2.78-2.84 (2H, m), 3.62-3.69 (1H, m), 3.85 (3H, s), 4.68 (2H, s), 4.72 (2H, s), 6.69 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.08 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.24 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz). MS (ESI^+): 315 $[\text{M+H}]^+$
11-4		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.55-2.67 (2H, m), 3.03-3.14 (2H, m), 3.61-3.71 (1H, m), 3.87 (3H, s), 6.73 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.20 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.30 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz). MS (CI^+): 309 $[\text{M+H}]^+$
11-5		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.56-1.62 (2H, m), 1.67-1.76 (2H, m), 1.83-1.89 (2H, m), 1.95-2.01 (2H, m), 3.25-3.32 (1H, m), 3.86 (3H, s), 3.94 (4H, s), 6.73 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.31 (1H, dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz), 7.43 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). MS (CI^+): 358 $[\text{M+H}]^+$

【 0 3 4 1】

【表 3 9】

参考例	構造	機器データ
11-6		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.35-2.43 (2H, m), 2.70-2.77 (2H, m), 3.06-3.15 (1H, m), 3.68 (3H, s), 3.72-3.80 (1H, m), 3.85 (3H, s), 6.70 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.21 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 7.25 (1H, dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz). MS (ESI $^+$): 331 [M+H] $^+$
11-7		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.46 (3H, s), 2.01-2.06 (2H, m), 3.02-3.08 (2H, m), 3.75 (3H, s), 3.82-3.89 (4H, m), 6.69 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.10 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 7.24 (1H, dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz). MS (FI $^+$): 344 [M] $^+$
11-8		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.48 (3H, s), 2.38-2.44 (2H, m), 2.55-2.60 (2H, m), 3.69 (3H, s), 3.79-3.87 (4H, m), 6.70 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.16 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.25 (1H, dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz). MS (FI $^+$): 344 [M] $^+$
11-9		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.50 (3H, s), 1.70 (1H, s), 2.13-2.18 (2H, m), 2.65-2.72 (2H, m), 3.86 (3H, s), 3.88-3.95 (1H, m), 6.69 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.08 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.23 (1H, dd, $J = 8.8, 2.3$ Hz). MS (FI $^+$): 302 [M] $^+$
11-10		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.07-3.14 (2H, m), 3.56-3.63 (2H, m), 3.88 (3H, s), 3.94-4.01 (1H, m), 6.75 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.25 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.32 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz).
11-11		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.45 (3H, s), 3.22 (2H, s), 3.89 (3H, s), 4.39 (2H, d, $J = 5.9$ Hz), 4.52 (2H, d, $J = 5.9$ Hz), 6.72 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.29 (1H, dd, $J = 8.6, 2.3$ Hz), 7.37 (1H, d, $J = 2.3$ Hz). MS (ESI $^+$): 303 [M+H] $^+$
11-12		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.86 (3H, s), 4.39-4.47 (1H, m), 4.66 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 5.05 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 6.73 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.12 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.30 (1H, dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz). MS (EI $^+$): 274 [M] $^+$

【0 3 4 2】

10

20

30

40

50

【表 40】

参考例	構造	機器データ
11-13		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.05 (6H, s), 1.76 (1H, t, J = 6.2 Hz), 2.89 (2H, s), 3.50 (2H, d, J = 6.2 Hz), 3.88 (3H, s), 6.71 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.26 (1H, dd, J = 8.6, 2.2 Hz), 7.38 (1H, d, J = 2.2 Hz) MS (ESI ⁺): 305 [M+H] ⁺
11-14		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.44 (9H, s), 3.84-3.90 (5H, m), 3.95-4.02 (1H, m), 4.35 (2H, dd, J = 8.9, 7.7 Hz), 6.73 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.13 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.30 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz) MS (ESI ⁺): 374 [M+H] ⁺
11-15		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 0.03 (6H, s), 0.89 (9H, s), 1.38-1.49 (2H, m), 1.50-1.70 (7H, m), 2.79 (2H, d, J = 5.8 Hz), 3.87 (3H, s), 3.91-3.96 (1H, m), 6.69 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.22 (1H, dd, J = 8.7, 2.3 Hz), 7.25 (1H, d, J = 2.3 Hz) MS (ESI ⁺): 444 [M] ⁺
11-16		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 2.27 (1H, t, J = 6.1 Hz), 3.07 (2H, t, J = 6.1 Hz), 3.71 (2H, q, J = 6.1 Hz), 3.88 (3H, s), 6.75 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.34 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.47 (1H, d, J = 2.4 Hz) MS (ESI ⁺): 245 [M-OH] ⁺
11-17		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.32 (6H, s), 2.40 (1H, s), 3.04 (2H, s), 3.89 (3H, s), 6.73 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.30 (1H, dd, J = 8.7, 2.4 Hz), 7.48 (1H, d, J = 2.4 Hz) MS (ESI ⁺): 273 [M-OH] ⁺
11-18		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.31 (6H, d, J = 6.7 Hz), 3.42-3.54 (1H, m), 3.86 (3H, s), 6.72 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.29 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), 7.41 (1H, d, J = 2.4 Hz) MS (EI ⁺): 260 [M] ⁺

【0343】

<参考例 12-1 ~ 12-12>

対応する一般式(14)の化合物を用いて、参考例10と同様な方法、工程Q-1に記した方法またはそれらに準じた方法で反応させて合成した対応する一般式(13)を粗生成物のまま用いて、参考例11-1と同様な方法、工程Q-2に記した方法またはそれらに準じた方法で反応させ、以下の参考例12-1 ~ 12-12を得た。

【0344】

10

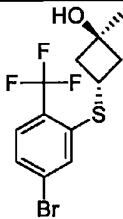
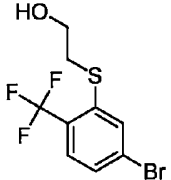
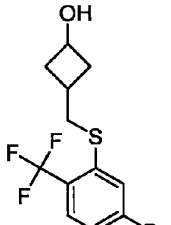
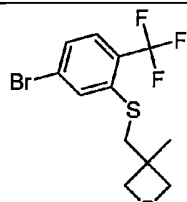
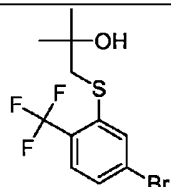
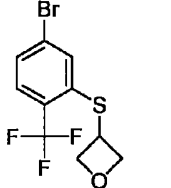
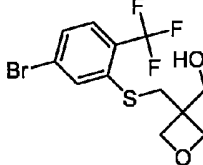
20

30

40

50

【表 4 1】

参考例	構造	機器データ
12-1		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.51 (3H, s), 1.68 (1H, s), 2.16-2.21 (2H, m), 2.69-2.75 (2H, m), 3.96-4.04 (1H, m), 7.31 (1H, s), 7.34 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.46 (1H, d, $J = 8.5$ Hz). MS (FI^+): 340 $[\text{M}]^+$
12-2		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.97 (1H, t, $J = 6.1$ Hz), 3.20 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), 3.81 (2H, dd, $J = 12.1, 6.1$ Hz), 7.44 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.51 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.68 (1H, s). MS (CI^+): 300 $[\text{M}]^+$
12-3		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.62-1.70 (2H, m), 1.78 (1H, br), 2.00-2.08 (1H, m), 2.51-2.58 (2H, m), 3.06 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 4.11-4.18 (1H, m), 7.38 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.47 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.54 (1H, s). MS (ESI^+): 340 $[\text{M}]^+$
12-4		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.44 (3H, s), 3.34 (2H, s), 4.42 (2H, d, $J = 6.1$ Hz), 4.51 (2H, d, $J = 6.1$ Hz), 7.43 (1H, dd, $J = 8.5, 1.2$ Hz), 7.50 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.64 (1H, d, $J = 1.2$ Hz). MS (ESI^+): 341 $[\text{M}+\text{H}]^+$
12-5		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.35 (6H, s), 2.04 (1H, s), 3.17 (2H, s), 7.41 (1H, dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz), 7.49 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.71 (1H, d, $J = 1.5$ Hz). MS (EI^+): 328 $[\text{M}]^+$
12-6		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.49-4.56 (1H, m), 4.69 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 5.10 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 7.20 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 7.43 (1H, dd, $J = 8.5, 1.2$ Hz), 7.52 (1H, d, $J = 8.5$ Hz). MS (EI^+): 312 $[\text{M}]^+$
12-7		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.74 (1H, t, $J = 4.8$ Hz), 3.46 (2H, s), 3.99 (2H, d, $J = 4.2$ Hz), 4.50 (4H, dd, $J = 7.9, 6.7$ Hz), 7.43 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.50 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.71 (1H, s). MS (ESI^+): 357 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【 0 3 4 5 】

10

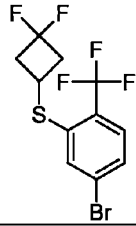
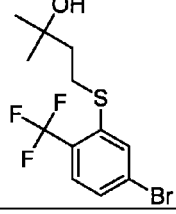
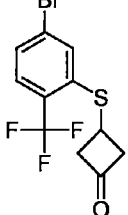
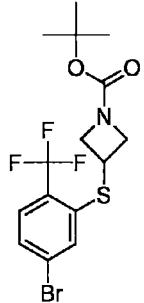
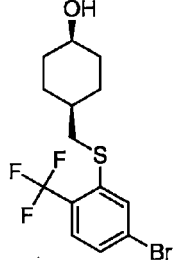
20

30

40

50

【表 4 2】

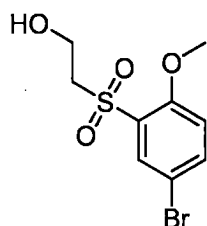
参考例	構造	機器データ
12-8		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.61-2.74 (2H, m), 3.09-3.20 (2H, m), 3.69-3.74 (1H, m), 7.40 (1H, s), 7.43 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.52 (1H, d, $J = 8.5$ Hz). MS (EI $^+$): 346 [M] $^+$
12-9		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.27-1.31 (7H, m), 1.82-1.86 (2H, m), 3.07-3.11 (2H, m), 7.37 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.48 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.58 (1H, s). MS (ESI $^+$): 325 [M-OH] $^+$
12-10		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.14-3.20 (2H, m), 3.63-3.70 (2H, m), 3.99-4.06 (1H, m), 7.43-7.46 (2H, m), 7.53 (1H, d, $J = 8.6$ Hz). MS (ESI $^+$): 325 [M+H] $^+$
12-11		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 3.90-3.94 (2H, m), 4.04-4.10 (1H, m), 4.39-4.43 (2H, m), 7.25 (1H, s), 7.42 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.51 (1H, d, $J = 8.5$ Hz). MS (ESI $^+$): 412 [M+H] $^+$
12-12		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.23-1.31 (1H, m), 1.53-1.77 (8H, m), 2.91 (2H, d, $J = 6.1$ Hz), 4.01 (1H, s), 7.36 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.47 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.52 (1H, s). MS (ESI $^+$): 368 [M] $^+$

【 0 3 4 6 】

< 参考例 1 3 - 1 >

【 0 3 4 7 】

【化 5 8】



【 0 3 4 8 】

アルゴン雰囲気下、参考例 1 1 - 1 6 で得られた化合物(178 mg)をジクロロメタン(3.4 mL)に溶解し、3-クロロ過安息香酸(423 mg)を加え、室温にて1.5時間攪拌した。飽和チ

10

20

30

40

50

オ硫酸ナトリウム水溶液(10 mL)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)及び水(5 mL)を加えた後、酢酸エチル(20 mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水(10 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、不溶物をろ去した。減圧下溶媒を留去した後、ジクロロメタン(6 mL)に溶解し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 84 : 16 ~ 0 : 100)で精製することで、表題化合物 (183.3 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 2.64 (1H, t, $J = 6.5$ Hz), 3.58-3.62 (2H, m), 3.98 (3H, s), 3.99-4.04 (2H, m), 6.96 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.72 (1H, dd, $J = 8.8, 2.7$ Hz), 8.09 (1H, d, $J = 2.7$ Hz). MS (ESI $^+$): 295 [M+H] $^+$.

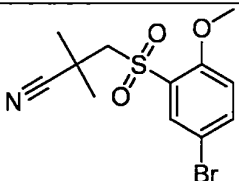
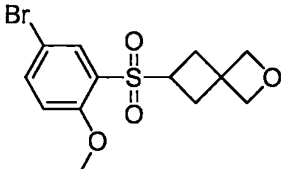
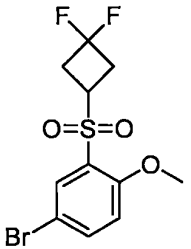
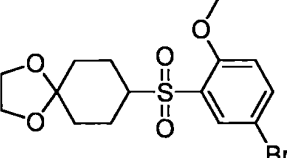
【0349】

<参考例 13-2 ~ 13-34>

対応する一般式 (12) の化合物を用いて、参考例 13-1 と同様な方法、工程 O-2 に記した方法またはそれらに準じた方法で反応させ、以下の参考例 13-2 ~ 13-34 を得た。

【0350】

【表 43】

参考例	構造	機器データ
13-2		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.60 (6H, s), 3.56 (2H, s), 4.01 (3H, s), 6.97 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.73 (1H, dd, $J = 9.2, 2.4$ Hz), 8.10 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). MS (ESI $^+$): 332 [M+H] $^+$
13-3		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.48-2.54 (2H, m), 2.70-2.75 (2H, m), 3.94 (3H, s), 4.00-4.08 (1H, m), 4.66 (2H, s), 4.71 (2H, s), 6.92 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.68 (1H, dd, $J = 8.8, 2.7$ Hz), 8.05 (1H, d, $J = 2.7$ Hz). MS (ESI $^+$): 347 [M+H] $^+$
13-4		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.75-2.85 (2H, m), 3.06-3.22 (2H, m), 3.98 (3H, s), 4.01-4.11 (1H, m), 6.95 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.71 (1H, dd, $J = 9.0, 2.6$ Hz), 8.07 (1H, d, $J = 2.6$ Hz). MS (CI $^+$): 341 [M+H] $^+$
13-5		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.49-1.57 (2H, m), 1.87-1.97 (6H, m), 3.35-3.46 (1H, m), 3.93 (4H, s), 3.97 (3H, s), 6.94 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.68 (1H, dd, $J = 9.1, 2.4$ Hz), 8.05 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). MS (CI $^+$): 391 [M+H] $^+$

【0351】

10

20

30

40

50

【表 4 4】

参考例	構造	機器データ
13-6		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.13 (6H, s), 2.04-2.14 (2H, m), 2.26-2.35 (1H, m), 2.45-2.53 (2H, m), 3.96 (3H, s), 4.03-4.15 (1H, m), 6.91 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.66 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.08 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (EI ⁺): 362 [M] ⁺
13-7		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.14 (6H, s), 1.21 (3H, s), 1.29 (1H, s), 2.15-2.21 (2H, m), 2.42-2.48 (2H, m), 3.93 (3H, s), 4.07-4.16 (1H, m), 6.89 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.64 (1H, dd, J = 9.1, 2.6 Hz), 8.09 (1H, d, J = 2.6 Hz). MS (EI ⁺): 376 [M] ⁺
13-8		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.10 (6H, s), 1.21 (3H, s), 1.68-1.74 (2H, m), 1.79 (1H, s), 2.77-2.82 (2H, m), 3.97 (3H, s), 4.10-4.19 (1H, m), 6.91 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), 8.09 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (EI ⁺): 376 [M] ⁺
13-9		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.48 (3H, s), 1.71 (1H, s), 2.26-2.32 (2H, m), 2.57-2.63 (2H, m), 3.95 (3H, s), 4.32-4.41 (1H, m), 6.91 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.67 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.06 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (EI ⁺): 334 [M] ⁺
13-10		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.50 (3H, s), 1.66 (1H, s), 2.28-2.34 (2H, m), 2.61-2.67 (2H, m), 4.18-4.27 (1H, m), 7.77 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.89 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.33 (1H, s). MS (EI ⁺): 372 [M] ⁺
13-11		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 2.50-2.59 (1H, m), 3.53-3.56 (2H, m), 4.10-4.15 (2H, m), 7.78 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.93 (1H, dd, J = 8.6, 1.2 Hz), 8.42 (1H, d, J = 1.8 Hz). MS (CI ⁺): 333 [M+H] ⁺

【 0 3 5 2 】

10

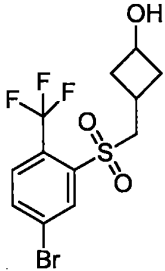
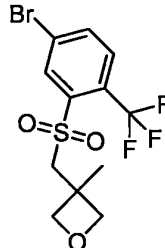
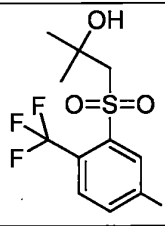
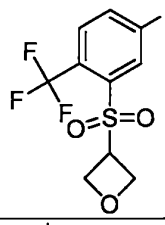
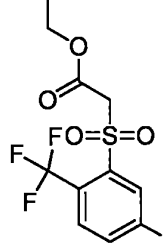
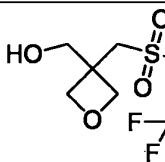
20

30

40

50

【表 4 5】

参考例	構造	機器データ
13-12		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.65-1.73 (2H, m), 1.84 (1H, s), 2.25-2.33 (1H, m), 2.49-2.56 (2H, m), 3.40 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 4.17-4.24 (1H, m), 7.77 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.91 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.38 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). MS (ESI $^+$): 373 $[\text{M}+\text{H}]^+$
13-13		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.75 (3H, s), 3.63 (2H, s), 4.48 (2H, d, $J = 6.4$ Hz), 4.69 (2H, d, $J = 6.4$ Hz), 7.79 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.93 (1H, dd, $J = 8.6, 1.5$ Hz), 8.41 (1H, d, $J = 1.5$ Hz). MS (ESI $^+$): 373 $[\text{M}+\text{H}]^+$
13-14		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.51 (6H, s), 3.43 (1H, s), 3.45 (2H, s), 7.77 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.92 (1H, dd, $J = 8.6, 1.5$ Hz), 8.42 (1H, d, $J = 1.5$ Hz). MS (ESI $^+$): 361 $[\text{M}+\text{H}]^+$
13-15		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.71-4.78 (1H, m), 4.83 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 5.03 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 7.79 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.94 (1H, dd, $J = 8.6, 1.5$ Hz), 8.44 (1H, d, $J = 1.5$ Hz). MS (EI $^+$): 345 $[\text{M}+\text{H}]^+$
13-16		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.22 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 4.17 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.31 (2H, s), 7.79 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.94 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.42 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). MS (ESI $^-$): 373 $[\text{M}-\text{H}]^-$
13-17		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.42 (1H, s), 3.76 (2H, s), 4.31 (2H, s), 4.54 (2H, d, $J = 6.7$ Hz), 4.67 (2H, d, $J = 6.7$ Hz), 7.80 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.95 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.41 (1H, s). MS (ESI $^+$): 389 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【 0 3 5 3 】

10

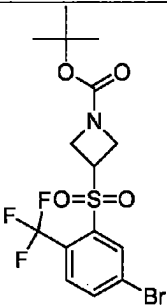
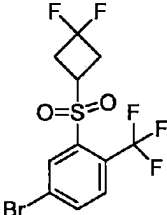
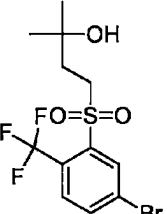
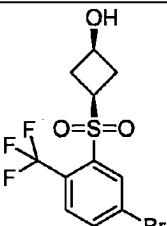
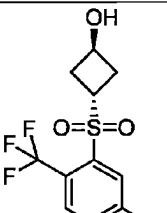
20

30

40

50

【表 4 6】

参考例	構造	機器データ
13-18		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.46 (9H, s), 4.07-4.15 (2H, m), 4.24-4.33 (3H, m), 7.80 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.94 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.43 (1H, d, J = 1.8 Hz). MS (ESI ⁺): 444 [M+H] ⁺
13-19		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.49 (6H, s), 3.28 (1H, s), 3.39 (2H, s), 7.55 (1H, t, J = 55.0 Hz), 7.77 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.90 (1H, dd, J = 8.3, 1.8 Hz), 8.23 (1H, s). MS (ESI ⁻): 387 [M+HCOO] ⁻
13-20		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 2.79-2.89 (2H, m), 3.10-3.23 (2H, m), 3.91-3.96 (1H, m), 7.81 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.95 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.36 (1H, s). MS (EI ⁺): 378 [M] ⁺
13-21		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.26 (6H, s), 1.30 (1H, s), 1.94-1.98 (2H, m), 3.40-3.44 (2H, m), 7.78 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.91 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.41 (1H, s). MS (ESI ⁺): 375 [M+H] ⁺
13-22		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 2.14 (1H, d, J = 8.5 Hz), 2.44-2.51 (2H, m), 2.59-2.66 (2H, m), 3.62-3.70 (1H, m), 4.18-4.27 (1H, m), 7.77 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.90 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.35 (1H, s). MS (EI ⁺): 341 [M-OH] ⁺
13-23		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.97 (1H, d, J = 4.8 Hz), 2.30-2.38 (2H, m), 2.81-2.88 (2H, m), 4.04-4.11 (1H, m), 4.69-4.77 (1H, m), 7.78 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.90 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.38 (1H, s). MS (EI ⁺): 359 [M+H] ⁺

【 0 3 5 4 】

10

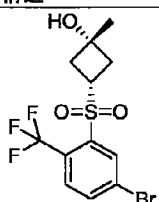
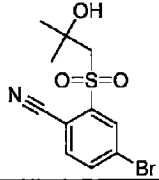
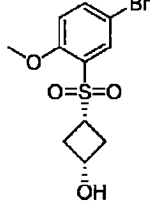
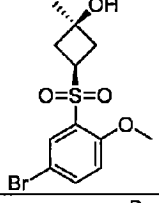
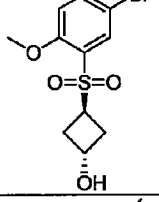
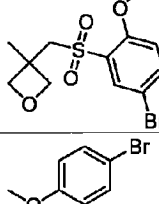
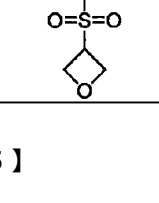
20

30

40

50

【表 4 7】

参考例	構造	機器データ
13-24		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.38 (3H, s), 2.37-2.44 (3H, m), 2.58-2.63 (2H, m), 3.68-3.77 (1H, m), 7.77 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.90 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.35 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). MS (EI $^+$): 355 [M-OH] $^+$
13-25		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.50 (6H, s), 2.95 (1H, s), 3.58 (2H, s), 7.75 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.91 (1H, dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz), 8.32 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). MS (ESI $^-$): 362 [M+HCOO] $^-$
13-26		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.40-2.47 (3H, m), 2.59-2.66 (2H, m), 3.79-3.87 (1H, m), 3.95 (3H, s), 4.20-4.26 (1H, m), 6.92 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.68 (1H, dd, $J = 9.1, 2.4$ Hz), 8.07 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). MS (CI $^+$): 321 [M+H] $^+$
13-27		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.38 (3H, s), 2.35-2.41 (2H, m), 2.53-2.59 (2H, m), 2.90 (1H, br), 3.85-3.92 (1H, m), 3.96 (3H, s), 6.91 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.68 (1H, dd, $J = 9.1, 2.4$ Hz), 8.06 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). MS (ESI $^+$): 335 [M+H] $^+$
13-28		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.95 (1H, d, $J = 4.9$ Hz), 2.27-2.34 (2H, m), 2.76-2.82 (2H, m), 3.95 (3H, s), 4.17-4.24 (1H, m), 4.66-4.74 (1H, m), 6.92 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.68 (1H, dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz), 8.09 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). MS (CI $^+$): 321 [M+H] $^+$
13-29		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.64 (3H, s), 3.73 (2H, s), 4.01 (3H, s), 4.43 (2H, d, $J = 6.4$ Hz), 4.68 (2H, d, $J = 6.4$ Hz), 6.96 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.70 (1H, dd, $J = 8.9, 2.5$ Hz), 8.05 (1H, d, $J = 2.5$ Hz). MS (ESI $^+$): 335 [M+H] $^+$
13-30		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.94 (3H, s), 4.73-4.84 (3H, m), 5.00-5.09 (2H, m), 6.93 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.70 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 8.12 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). MS (EI $^+$): 306 [M] $^+$

【 0 3 5 5 】

【表 4 8】

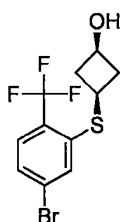
参考例	構造	機器データ
13-31		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.14 (6H, s), 2.58 (1H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.36 (2H, s), 3.63 (2H, d, $J = 7.1$ Hz), 3.99 (3H, s), 6.94 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.69 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 8.06 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). MS (EI^+): 336 $[\text{M}]^+$
13-32		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.44 (9H, s), 3.96 (3H, s), 4.09 (2H, t, $J = 8.8$ Hz), 4.26-4.40 (3H, m), 6.94 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.71 (1H, dd, $J = 8.9, 2.5$ Hz), 8.11 (1H, d, $J = 2.5$ Hz). MS (ESI^+): 406 $[\text{M}+\text{H}]^+$
13-33		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.02 (6H, s), 0.87 (9H, s), 1.42-1.52 (2H, m), 1.53-1.63 (6H, m), 1.99-2.08 (1H, m), 3.27 (2H, d, $J = 6.1$ Hz), 3.87-3.92 (1H, m), 3.98 (3H, s), 6.93 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.67 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 8.08 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). MS (ESI^+): 477 $[\text{M}+\text{H}]^+$
13-34		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.30 (6H, d, $J = 7.0$ Hz), 3.64-3.75 (1H, m), 3.96 (3H, s), 6.93 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.68 (1H, dd, $J = 8.8, 2.6$ Hz), 8.07 (1H, d, $J = 2.6$ Hz). MS (EI^+): 292 $[\text{M}]^+$

【0356】

<参考例 14-1>

【0357】

【化59】



【0358】

参考例 12-10 で得られた化合物 (590 mg) のメタノール (9 mL) 溶液に、0 °C にて水素化ホウ素ナトリウム (68.6 mg) を添加し、アルゴン雰囲気下室温にて 1 時間攪拌した。反応液に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、酢酸エチルで抽出した。有機層の

溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1）で精製し、表題化合物（539 mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.90 (1H, d, $J = 6.7$ Hz), 2.06-2.14 (2H, m), 2.93-2.99 (2H, m), 3.33-3.41 (1H, m), 4.25-4.34 (1H, m), 7.37 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.40 (1H, s), 7.47 (1H, d, $J = 8.6$ Hz). MS (EI^+): 326 $[\text{M}]^+$.

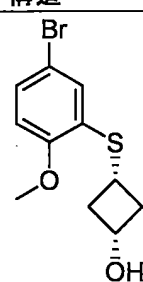
【0359】

<参考例 14-2>

対応する一般式（12b）の化合物を用いて、参考例 14-1 と同様な方法、工程 P-1 に記した方法またはそれらに準じた方法で反応させ、以下の参考例 14-2 を得た。

【0360】

【表 49】

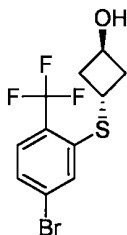
参考例	構造	機器データ
14-2		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.85 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 2.00-2.08 (2H, m), 2.88-2.96 (2H, m), 3.26-3.35 (1H, m), 3.86 (3H, s), 4.22-4.31 (1H, m), 6.70 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.19 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.25 (1H, dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz). MS (ESI^+): 289 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0361】

<参考例 15-1>

【0362】

【化 60】



【0363】

参考例 14-1 で得られた化合物（285 mg）、4-ニトロ安息香酸（174 mg）、トリフェニルホスフィン（275 mg）のテトラヒドロフラン（4.4 mL）溶液に、0℃にてアゾジカルボン酸ジイソプロピル（0.175 mL）を添加し、アルゴン雰囲気下室温にて0.5時間攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 4 : 1）で精製し、得られた残渣をメタノール（8.7 mL）に溶解させた。反応液に、室温にて炭酸カリウム（361 mg）を添加し、室温にて1時間攪拌した。0℃にて反応液に、飽和塩化アンモニウム水溶液を添加し、酢酸エチルで抽出した。有機層の溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 3 : 1）で精製し、表題化合物（250 mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.89 (1H, d, $J = 4.9$ Hz), 2.40-2.46 (2H, m), 2.52-2.60 (2H, m), 3.91-3.96 (1H, m), 4.67-4.71 (1H, m), 7.29 (1H, s), 7.36 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.47 (1H, d, $J = 8.3$ Hz). MS (EI^+): 326 $[\text{M}]^+$.

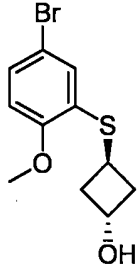
【0364】

<参考例 15-2>

対応する一般式（12c）の化合物を用いて、参考例 15-1 と同様な方法、工程 P-2 に記した方法またはそれらに準じた方法で反応させ、以下の参考例 15-2 を得た。

【0365】

【表50】

参考例	構造	機器データ
15-2		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.81 (1H, d, J = 4.8 Hz), 2.38-2.44 (2H, m), 2.49-2.56 (2H, m), 3.81-3.86 (1H, m), 3.86 (3H, s), 4.63-4.70 (1H, m), 6.70 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.06 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.23 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz). MS (CI ⁺): 289 [M+H] ⁺

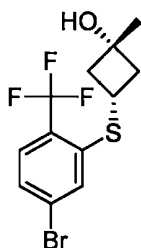
10

【0366】

<参考例16-1>

【0367】

【化61】



20

【0368】

参考例12-10で得られた化合物(543 mg)のテトラヒドロフラン(9.0 mL)溶液に、-78℃にて臭化メチルマグネシウム(0.95 mol/Lジエチルエーテル溶液, 2.1 mL)を添加し、アルゴン雰囲気下同温度にて1時間、0℃にて1時間攪拌後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を添加し、酢酸エチルで抽出した。有機層の溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=4:1)で精製し、表題化合物(220 mg)を得た。

30

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.46 (3H, s), 1.91 (1H, s), 2.24 (2H, t, J = 10.7 Hz), 2.68-2.73 (2H, m), 3.40-3.48 (1H, m), 7.36-7.38 (2H, m), 7.47 (1H, d, J = 9.2 Hz). MS (EI⁺): 340 [M]⁺.

【0369】

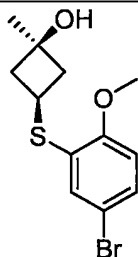
<参考例16-2>

対応する一般式(12b)の化合物を用いて、参考例16-1と同様な方法、工程P-3に記した方法またはそれらに準じた方法で反応させ、以下の参考例16-2を得た。

【0370】

【表51】

40

参考例	構造	機器データ
16-2		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.44 (3H, s), 2.00 (1H, br), 2.13-2.23 (2H, m), 2.64-2.70 (2H, m), 3.34-3.42 (1H, m), 3.85 (3H, s), 6.70 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.15 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.24 (1H, dd, J = 9.0, 2.3 Hz). MS (ESI ⁺): 303 [M+H] ⁺

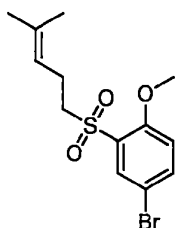
50

【0371】

<参考例17>

【0372】

【化62】



10

【0373】

参考例8-6で得られた化合物(111 mg) のテトラヒドロフラン (4.2 mL) 溶液に、0℃にてリチウムビス(トリメチルシリル)アミド(1.0 mol/L テトラヒドロフラン溶液, 0.545 mL) を添加し、アルゴン雰囲気下0℃にて5分間攪拌した。反応液に、0℃にて1-ブromo-3-メチル-2-ブテン(0.0580 mL) を添加し、さらに0℃にて3時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層の溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 1) で精製し、表題化合物 (53.6 mg) を得た。

20

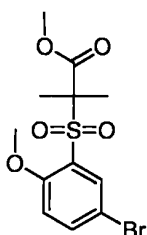
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.55 (3H, s), 1.60 (3H, s), 2.38 (2H, q, $J = 7.7$ Hz), 3.33-3.36 (2H, m), 3.97 (3H, s), 4.93-4.98 (1H, m), 6.93 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.67 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 8.06 (1H, d, $J = 2.4$ Hz).

【0374】

<参考例18-1>

【0375】

【化63】



30

【0376】

アルゴン雰囲気下、参考例8-1で得られた化合物(500 mg)をN,N-ジメチルホルムアミド(7.7 mL)に溶解し、ヨードメタン(0.482 mL)、炭酸カリウム(855 mg)を加え、60℃で6.5時間攪拌後、室温にて16時間40分間静置した。室温にて反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液(20 mL)及び水(10 mL)に注いだ後、酢酸エチル(20 mL)及び水(10 mL)で容器を洗浄した。酢酸エチル(20 mL)を追加し、有機層を抽出した。有機層を飽和食塩水(20 mL)で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、不溶物をろ去した。減圧下溶媒を留去した後、ジクロロメタン(6 mL)に溶解し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン: 酢酸エチル = 88 : 12 ~ 0 : 100)で精製することで、表題化合物 (535.1 mg)を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.64 (6H, s), 3.72 (3H, s), 3.89 (3H, s), 6.92 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.69 (1H, dd, $J = 8.9, 2.4$ Hz), 7.99 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). MS (ESI^+): 351 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$

40

【0377】

<参考例18-2~18-3>

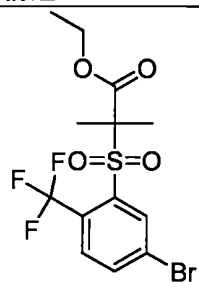
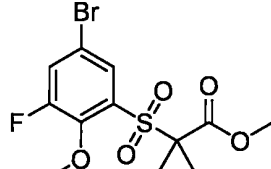
対応する一般式(2w)の化合物を用いて、参考例18-1と同様な方法、工程L-

50

2 に記した方法またはそれらに準じた方法で反応させ、以下の参考例 18-2 ~ 18-3 を得た。

【0378】

【表52】

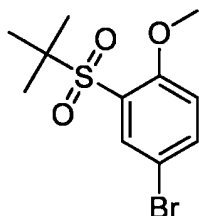
参考例	構造	機器データ
18-2		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.22 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.67 (6H, s), 4.15 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 7.79 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.91 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.23 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). MS (EI^+): 403 $[\text{M}+\text{H}]^+$
18-3		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.64 (6H, s), 3.73 (3H, s), 3.96 (3H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.55 (1H, dd, $J = 10.3, 2.4$ Hz), 7.77-7.79 (1H, m). MS (ESI^+): 369 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0379】

<参考例19>

【0380】

【化64】



【0381】

アルゴン雰囲気下、参考例 13-34 で得られた化合物(100 mg)をテトラヒドロフラン(3.4 mL)に溶解し、氷冷下、1.13 mol/Lリチウムジイソピロピルアミド-テトラヒドロフラン溶液(0.362 mL)を滴下し、20分間攪拌した。ヨードメタン(0.0319 mL)を加え、同温度で10分間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液(5 mL)及び水(5 mL)を加え、酢酸エチル(10 mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水(10 mL)で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、不溶物をろ去した。減圧下溶媒を留去した後、ジクロロメタン(3 mL)に溶解し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 92 : 8 ~ 34 : 66)で精製し、表題化合物 (83.0 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.37 (9H, s), 3.91 (3H, s), 6.94 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.68 (1H, dd, $J = 9.0, 2.7$ Hz), 8.02 (1H, d, $J = 2.7$ Hz). MS (ESI^+): 307 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0382】

<参考例20-1>

【0383】

10

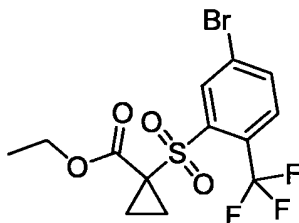
20

30

40

50

【化 6 5】



【0384】

参考例 13-16 で得られた化合物 (215 mg) および 1, 2-ジブromoエタン (0.0593 mL) の N,N-ジメチルホルムアミド (11 mL) 溶液に、0 °C にて炭酸カリウム (238 mg) を添加し、アルゴン雰囲気下室温にて 2.5 時間、60 °C にて 9.5 時間攪拌した。0 °C にて、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層の溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1) で精製し、表題化合物 (206 mg) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.03 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.86 (2H, q, J = 4.5 Hz), 2.11 (2H, q, J = 4.5 Hz), 4.04 (2H, q, J = 7.1 Hz), 7.74 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.88 (1H, dd, J = 7.6, 1.5 Hz), 8.61 (1H, d, J = 1.8 Hz).

【0385】

<参考例 20-2>

対応する一般式 (2w) の化合物を用いて、参考例 20-1 と同様な方法、工程 L-4 に記した方法またはそれらに準じた方法で反応させ、以下の参考例 20-2 を得た。

【0386】

【表 5 3】

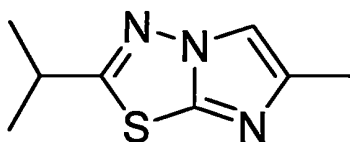
参考例	構造	機器データ
20-2		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.75 (2H, dd, J = 8.4, 4.7 Hz), 2.10 (2H, dd, J = 8.4, 4.7 Hz), 3.59 (3H, s), 3.91 (3H, s), 6.90 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.66 (1H, dd, J = 8.9, 2.5 Hz), 8.24 (1H, d, J = 2.5 Hz). MS (ESI ⁺): 349 [M+H] ⁺

【0387】

<参考例 21-1>

【0388】

【化 6 6】



【0389】

5-イソプロピル-1,3,4-チアジアゾール-2-アミン (600 mg) のエタノール (4.2 mL) 溶液に、室温にてブromoアセトン (0.352 mL) を添加し、アルゴン雰囲気下 8 時間加熱還流した。反応液の溶媒を減圧留去後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、酢酸エチルで抽出した。有機層の溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 9 : 1) で精製し、表題化合物 (659 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.42 (6H, d, $J = 6.7$ Hz), 2.35 (3H, d, $J = 1.2$ Hz), 3.23-3.30 (1H, m), 7.40-7.41 (1H, m). MS (EI^+): 181 [M] $^+$.

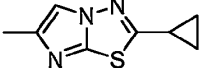
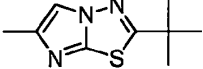
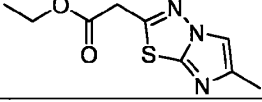
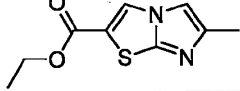
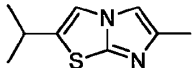
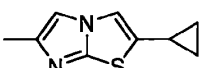
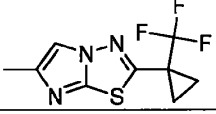
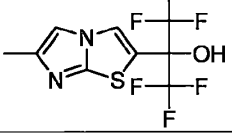
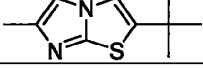
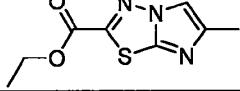
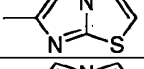
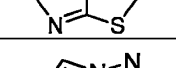
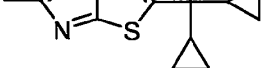
【0390】

<参考例 21-2 ~ 21-14>

対応する一般式 (8) の化合物を用いて、参考例 21-1 と同様な方法、工程 F-1 に記した方法またはそれらに準じた方法で反応させ、以下の参考例 21-2 ~ 21-14 を得た。

【0391】

【表 54】

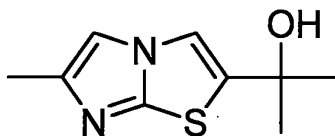
参考例	構造	機器データ
21-2		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.08-1.23 (4H, m), 2.16-2.23 (1H, m), 2.33 (3H, s), 7.37 (1H, d, $J = 1.2$ Hz). MS (EI^+): 179 [M] $^+$
21-3		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 2.35 (3H, d, $J = 1.2$ Hz), 7.40 (1H, s). MS (ESI^+): 196 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$
21-4		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.31 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 2.36 (3H, s), 4.01 (2H, s), 4.26 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 7.45 (1H, d, $J = 1.2$ Hz). MS (ESI^+): 226 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$
21-5		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.38 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 2.36 (3H, s), 4.38 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 7.22 (1H, s), 8.06 (1H, s).
21-6		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.32 (6H, d, $J = 6.7$ Hz), 2.32 (3H, s), 3.00-3.07 (1H, m), 7.03 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 7.06 (1H, s). MS (ESI^+): 181 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$
21-7		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.71-0.75 (2H, m), 0.95-1.00 (2H, m), 1.90-1.97 (1H, m), 2.31 (3H, s), 7.04 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 7.05 (1H, d, $J = 1.2$ Hz). MS (ESI^+): 179 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$
21-8		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.52-1.59 (4H, m), 2.36 (3H, d, $J = 1.2$ Hz), 7.45 (1H, s).
21-9		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.23 (3H, s), 7.49 (1H, s), 8.23 (1H, s), 9.74 (1H, br s). MS (ESI^+): 305 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$
21-10		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.36 (9H, s), 2.32 (3H, s), 7.02 (1H, s), 7.05 (1H, s). MS (ESI^+): 195 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$
21-11		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.47 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.40 (3H, d, $J = 0.9$ Hz), 4.53 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 7.60 (1H, d, $J = 0.9$ Hz). MS (ESI^+): 212 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$
21-12		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.35 (3H, d, $J = 1.2$ Hz), 6.74 (1H, d, $J = 4.3$ Hz), 7.20 (1H, s), 7.33 (1H, d, $J = 4.3$ Hz).
21-13		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.32 (3H, s), 2.38 (3H, d, $J = 1.2$ Hz), 7.03 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 7.07 (1H, s).
21-14		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.45-0.51 (2H, m), 0.58-0.67 (6H, m), 1.31-1.38 (2H, m), 2.35 (1H, s), 2.36 (3H, d, $J = 1.2$ Hz), 7.43 (1H, d, $J = 1.2$ Hz). MS (ESI^+): 250 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$

【0392】

< 参考例 22-1 >

【0393】

【化67】



【0394】

参考例 21-5 で得られた化合物 (116 mg) のテトラヒドロフラン (5.5 mL) 溶液に、氷冷下にてメチルマグネシウムクロリド (3.0 mol/L テトラヒドロフラン溶液, 0.552 mL) を滴下し、アルゴン雰囲気下室温にて 8 時間攪拌した。氷冷下、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を添加し、酢酸エチルで抽出した。有機層の溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、表題化合物 (57.7 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.65 (6H, s), 2.15 (1H, s), 2.33 (3H, s), 7.08 (1H, s), 7.22 (1H, s). MS (ESI $^+$): 197 [M+H] $^+$.

【0395】

< 参考例 22-2 >

対応する一般式 (5b) の化合物を用いて、参考例 22-1 と同様な方法、工程 D-1 に記した方法またはそれらに準じた方法で反応させ、以下の参考例 22-2 を得た。

【0396】

【表55】

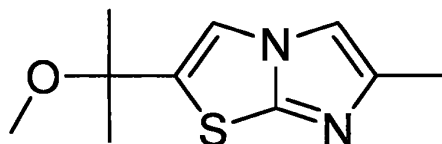
参考例	構造	機器データ
22-2		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.71 (6H, s), 2.35 (3H, d, $J = 1.1$ Hz), 3.28 (1H, s), 7.40 (1H, d, $J = 1.1$ Hz). MS (ESI $^+$): 198 [M+H] $^+$

【0397】

< 参考例 23 >

【0398】

【化68】



【0399】

参考例 22-1 で得られた化合物 (18.0 mg) およびヨウ化メチル (0.00860 mL) の N, N-ジメチルホルムアミド (0.4 mL) 溶液に、氷冷下にて 60% 水素化ナトリウム (4.4 mg) を添加し、アルゴン雰囲気下室温にて 1 時間攪拌した。反応液に、飽和塩化アンモニウム水溶液を添加し、酢酸エチルで抽出した。有機層の溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 4) で精製し、表題化合物 (16.7 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.58 (6H, s), 2.33 (3H, s), 3.18 (3H, s), 7.09 (1

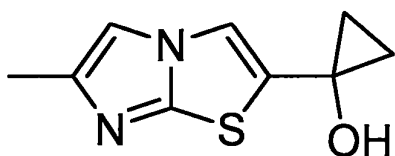
H, s), 7.17 (1H, s).

【0400】

<参考例24>

【0401】

【化69】



10

【0402】

参考例21-5で得られた化合物(500 mg)のテトラヒドロフラン(12 mL)溶液に、氷冷下にてオルトチタン酸テトライソプロピル(0.418 mL)を滴下し、アルゴン雰囲気下同温度にて30分間、室温にて10分間攪拌した。室温にて反応液に、エチルマグネシウムブロミド(1.0 mol/L テトラヒドロフラン溶液, 7.14 mL)を1時間かけて滴下し、アルゴン雰囲気下室温にて3日間攪拌した。反応液に、飽和塩化アンモニウム水溶液を添加し、酢酸エチルで抽出した。有機層の溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル = 1:1)で精製し、表題化合物(61.0 mg)を得た。¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ: 1.05 (2H, dd, J = 7.6, 5.8 Hz), 1.30 (2H, dd, J = 7.9, 5.4 Hz), 2.33 (3H, t, J = 1.8 Hz), 2.87 (1H, s), 7.08 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.23 (1H, s).

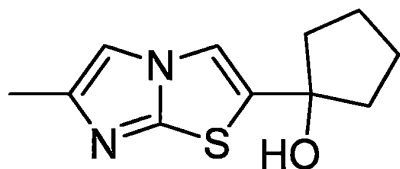
20

【0403】

<参考例25>

【0404】

【化70】



30

【0405】

マグネシウム(ワイヤー, 77.5 mg)のテトラヒドロフラン(3.4 mL)懸濁液に、氷冷下にて1,4-ジブロモブタン(0.197 mL)を滴下し、アルゴン雰囲気下室温にて1時間攪拌した。反応液に、氷冷下にて参考例21-5で得られた化合物(100 mg)を添加し、アルゴン雰囲気下、0℃にて40分間、室温にて10分間攪拌した。0℃にて反応液に、飽和塩化アンモニウム水溶液を添加し、酢酸エチルで抽出した。有機層の溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、表題化合物(98.3 mg)を得た。

40

¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ: 1.80-2.05 (9H, m), 2.33 (3H, s), 7.08 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.26 (1H, s). MS (ESI⁺): 223 [M+H]⁺.

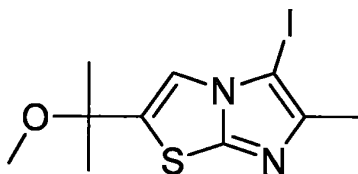
【0406】

<参考例26-1>

【0407】

50

【化 7 1】



【 0 4 0 8 】

参考例 2 3 で得られた化合物 (63.9 mg) のアセトニトリル (1.5 mL) 溶液に、氷冷下にて N-ヨードスクシンイミド (68.4 mg) を添加し、アルゴン雰囲気下室温にて 30 分攪拌した。反応液に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を添加し、酢酸エチルで抽出した。有機層の溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) で精製し、表題化合物 (83.8 mg) を得た。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.60 (6H, s), 2.33 (3H, s), 3.19 (3H, s), 7.09 (1H, s). MS (ESI⁺): 337 [M+H]⁺.

【 0 4 0 9 】

< 参考例 2 6 - 2 ~ 2 6 - 2 1 >

対応する一般式 (5) の化合物を用いて、参考例 2 6 - 1 と同様な方法、工程 C - 1 に記した方法またはそれらに準じた方法で反応させ、以下の参考例 2 6 - 2 ~ 2 6 - 2 1 を得た。

【 0 4 1 0 】

10

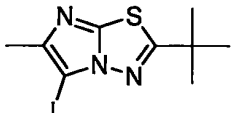
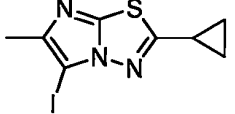
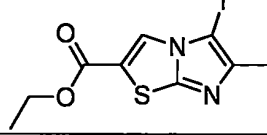
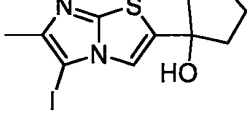
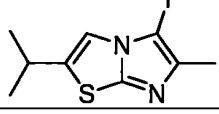
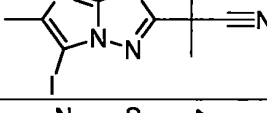
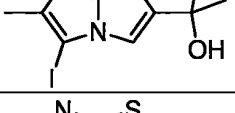
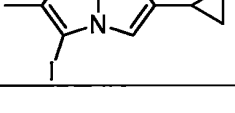
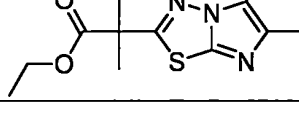
20

30

40

50

【表 5 6】

参考例	構造	機器データ
26-2		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.47 (9H, s), 2.35 (3H, s). MS (ESI $^+$): 322 [M+H] $^+$
26-3		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.10-1.26 (4H, m), 2.24-2.31 (1H, m), 2.34 (3H, s). MS (EI $^+$): 305 [M] $^+$
26-4		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.40 (3H, t, J = 7.3 Hz), 2.37 (3H, s), 4.40 (2H, q, J = 7.3 Hz), 7.99 (1H, s).
26-5		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.84-2.06 (9H, m), 2.33 (3H, s), 7.21 (1H, s). MS (ESI $^+$): 349 [M+H] $^+$
26-6		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.34 (6H, d, J = 6.7 Hz), 2.32 (3H, s), 3.04-3.11 (1H, m), 6.99 (1H, d, J = 1.2 Hz). MS (ESI $^+$): 307 [M+H] $^+$
26-7		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.92 (6H, s), 2.38 (3H, s). MS (ESI $^+$): 333 [M+H] $^+$
26-8		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.01-1.05 (2H, m), 1.30-1.34 (2H, m), 1.68 (1H, s), 2.30 (3H, d, J = 1.2 Hz), 7.12 (1H, d, J = 1.8 Hz). MS (ESI $^+$): 321 [M+H] $^+$
26-9		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.75-0.79 (2H, m), 0.99-1.03 (2H, m), 1.93-1.99 (1H, m), 2.31 (3H, s), 7.01 (1H, d, J = 1.2 Hz). MS (ESI $^+$): 305 [M+H] $^+$
26-10		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.28 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.74 (6H, s), 2.36 (3H, s), 4.23 (2H, q, J = 7.2 Hz). MS (ESI $^+$): 380 [M+H] $^+$

【 0 4 1 1 】

10

20

30

40

50

【表 5 7】

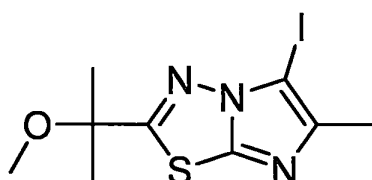
参考例	構造	機器データ
26-11		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.75 (6H, s), 2.36 (3H, s), 3.76 (3H, s). MS (ESI $^+$): 366 [M+H] $^+$
26-12		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.61-1.63 (4H, m), 2.37 (3H, s). MS (ESI $^+$): 374 [M+H] $^+$
26-13		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.43 (6H, d, J = 6.7 Hz), 2.35 (3H, s), 3.31-3.38 (1H, m). MS (EI $^+$): 307 [M] $^+$
26-14		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.98 (4H, q, J = 3.4 Hz), 2.36 (3H, s). MS (ESI $^+$): 331 [M+H] $^+$
26-15		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 2.24 (3H, s), 7.83 (1H, s), 9.84 (1H, s). MS (ESI $^+$): 431 [M+H] $^+$
26-16		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.38 (9H, s), 2.32 (3H, s), 6.96 (1H, s). MS (ESI $^+$): 321 [M+H] $^+$
26-17		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.67 (6H, s), 2.32 (3H, s), 7.15 (1H, s).
26-18		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.74 (6H, s), 2.36 (3H, s), 2.94 (1H, s). MS (ESI $^+$): 324 [M+H] $^+$
26-19		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 2.22 (3H, s), 7.31 (1H, d, J = 4.2 Hz), 7.71 (1H, d, J = 4.2 Hz). MS (EI $^+$): 264 [M] $^+$
26-20		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 2.19 (3H, s), 2.40 (3H, d, J = 1.2 Hz), 7.52 (1H, d, J = 1.2 Hz). MS (EI $^+$): 278 [M] $^+$
26-21		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 0.47-0.52 (2H, m), 0.57-0.70 (6H, m), 1.35-1.42 (2H, m), 2.358 (1H, s), 2.363 (3H, s). MS (ESI $^+$): 376 [M+H] $^+$

【0 4 1 2】

< 参考例 2 7 - 1 >

【0 4 1 3】

【化 7 2】



10

20

30

40

50

【0414】

アルゴン雰囲気下、参考例26-18で得られた化合物(300 mg)をN,N-ジメチルホルムアミド(3.1 mL)に溶解し、ヨードメタン(0.0867 mL)を加え、氷冷下、55%水素化ナトリウム(48.6 mg)を加え、同温度で40分間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液(5 mL)および水(10 mL)を加え、35分間攪拌後、生じた生成物をろ取し、水で洗浄後、減圧下70°Cで乾燥することで、表題化合物(309.8 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.67 (6H, s), 2.36 (3H, s), 3.28 (3H, s). MS (ESI^+): 338 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

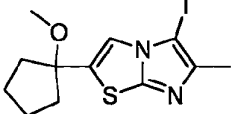
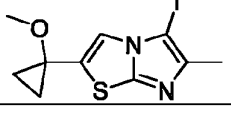
【0415】

<参考例27-2~27-3>

対応する一般式(4b)の化合物を用いて、参考例27-1と同様な方法、工程B-1に記した方法またはそれらに準じた方法で反応させ、以下の参考例27-2~27-3を得た。

【0416】

【表58】

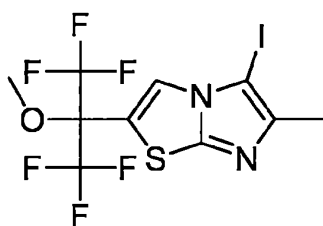
参考例	構造	機器データ
27-2		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.73-1.93 (6H, m), 2.13-2.20 (2H, m), 2.33 (3H, s), 3.14 (3H, s), 7.11 (1H, s). MS (ESI^+): 363 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$
27-3		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.03 (2H, dd, $J = 7.9, 5.4$ Hz), 1.25 (2H, dd, $J = 7.3, 5.4$ Hz), 2.33 (3H, s), 3.31 (3H, s), 7.14 (1H, s).

【0417】

<参考例28>

【0418】

【化73】



【0419】

参考例26-15で得られた化合物(35.4 mg), トリフェニルホスフィン(25.9 mg), メタノール(0.0132 mL)のテトラヒドロフラン(0.4 mL)溶液に、氷冷下アゾジカルボン酸ジイソプロピル(0.0194 mL)を添加し、アルゴン雰囲気下室温にて2時間攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1)で精製し、表題化合物(21.4 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.36 (3H, s), 3.69 (3H, s), 7.46 (1H, s). MS (EI^+): 444 [M] $^+$.

【0420】

<参考例29>

【0421】

10

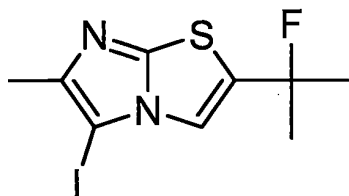
20

30

40

50

【化 7 4】



【0 4 2 2】

参考例 2 6 - 1 7 で得られた化合物 (61.0 mg) の塩化メチレン (0.9 mL) 溶液に、氷冷下にて(ジエチルアミノ)サルファートリフルオリド(0.0297 mL) を添加し、アルゴン雰囲気下室温にて2時間攪拌した。反応液に、氷冷下にて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、塩化メチレンで抽出した。有機層の溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 4 : 1) で精製し、表題化合物 (44.2 mg) を得た。

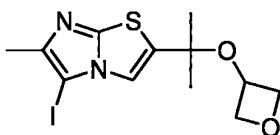
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.77 (3H, s), 1.83 (3H, s), 2.34 (3H, s), 7.23 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). MS (ESI^+): 325 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

【0 4 2 3】

<参考例 3 0>

【0 4 2 4】

【化 7 5】



【0 4 2 5】

参考例 2 9 で得られた化合物 (56.7 mg) の1,4-ジオキサン (0.1 mL) 溶液に、室温にて3-オキセタノール(64.8 mg) を添加し、アルゴン雰囲気下80℃にて1時間、110℃にて1時間攪拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1) で精製し、表題化合物 (17.1 mg) を得た。

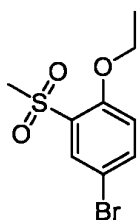
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.56 (6H, s), 2.33 (3H, s), 4.59-4.69 (5H, m), 7.08 (1H, s). MS (ESI^+): 379 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

【0 4 2 6】

<参考例 3 1 - 1>

【0 4 2 7】

【化 7 6】



【0 4 2 8】

4-ブロモ-2-(メチルスルホニル)フェノール (51.5 mg) およびヨウ化エチル(0.0197 mL) のN, N-ジメチルホルムアミド (0.6 mL) 溶液に、0℃にて炭酸カリウム(42.4 mg) を添加し、アルゴン雰囲気下室温にて4時間攪拌した。反応液をシリカゲルカ

ムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1）で精製し、表題化合物（38.2 mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.52 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.23 (3H, s), 4.21 (2H, q, $J = 6.9$ Hz), 6.92 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.66 (1H, dd, $J = 9.1, 2.4$ Hz), 8.09 (1H, d, $J = 2.4$ Hz).

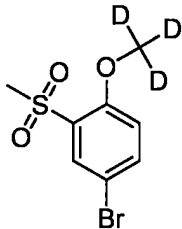
【0429】

<参考例31-2>

対応する一般式（2a g）の化合物を用いて、参考例31-1と同様な方法、工程T-1に記した方法またはそれらに準じた方法で反応させ、以下の参考例31-2を得た。

【0430】

【表59】

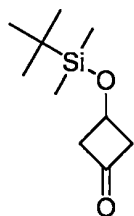
参考例	構造	機器データ
31-2		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.22 (3H, s), 6.95 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.69 (1H, dd, $J = 9.1, 2.4$ Hz), 8.10 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). MS (ESI $^+$): 268 [M+H] $^+$

【0431】

<参考例32>

【0432】

【化77】



【0433】

3-ヒドロキシシクロブタン-1-オン(220 mg)のN, N-ジメチルホルムアミド(2.6 mL)溶液に、0℃にてイミダゾール(261 mg)及びt-ブチルジメチルクロロシラン(463 mg)を添加し、アルゴン雰囲気下室温にて18時間攪拌した。反応液に、メタノール(0.5 mL)を添加し室温にて30分間攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 4 : 1)で精製し、表題化合物(428 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.09 (6H, s), 0.91 (9H, s), 3.04-3.12 (2H, m), 3.20-3.28 (2H, m), 4.58-4.63 (1H, m). MS (ESI $^+$): 201 [M+H] $^+$.

【0434】

<参考例33>

【0435】

10

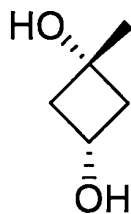
20

30

40

50

【化 7 8】



【0 4 3 6】

参考例 3 2 で得られた化合物 (428 mg) のテトラヒドロフラン (11 mL) 溶液に、-78 °C にてメチルマグネシウムクロリド (3 mol/L テトラヒドロフラン溶液, 0.853 mL) を添加し、アルゴン雰囲気下同温度にて 40 分攪拌した。メチルマグネシウムクロリド (3 mol/L テトラヒドロフラン溶液, 0.213 mL) を加え、徐々に -20 °C に昇温し、同温度にて 10 分間攪拌した。-20 °C にて、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を添加し、酢酸エチルで抽出した。有機層の溶媒を減圧留去し、残渣の塩化メチレン (10 mL) 溶液に、0 °C にてパラトルエンスルホン酸一水和物 (81.0 mg) を添加し、アルゴン雰囲気下室温にて 2 時間攪拌した。室温にて反応液に、パラトルエンスルホン酸一水和物 (81.0 mg) を添加し同温度にて 16 時間攪拌した。反応液に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、クロロホルム-メタノール (5:1) で抽出した。有機層の溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: メタノール = 9:1) で精製し、表題化合物 (139 mg) を得た。

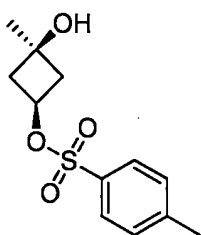
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.32 (3H, s), 1.71 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 1.74 (1H, s), 2.02-2.06 (2H, m), 2.48-2.55 (2H, m), 3.96-4.04 (1H, m). MS (FI^+): 103 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

【0 4 3 7】

< 参考例 3 4 >

【0 4 3 8】

【化 7 9】



【0 4 3 9】

参考例 3 3 で得られた化合物 (139 mg) の塩化メチレン (3.4 mL) 溶液に、室温にてピリジン (0.215 mL) 及び塩化パラトルエンスルホン酸 (259 mg) を添加し、アルゴン雰囲気下 0 °C にて 1.5 時間、室温にて 21 時間攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1) で精製し、表題化合物 (283 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.29 (3H, s), 1.72 (1H, s), 2.23-2.28 (2H, m), 2.40-2.44 (2H, m), 2.45 (3H, s), 4.47-4.54 (1H, m), 7.34 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.78 (2H, d, $J = 7.9$ Hz). MS (FI^+): 257 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

【0 4 4 0】

< 参考例 3 5 >

【0 4 4 1】

10

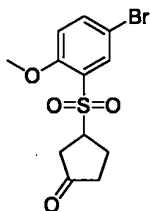
20

30

40

50

【化 8 0】



【 0 4 4 2】

5-ブロモ-2-メトキシベンゼンスルフィン酸(107 mg)の水(0.22 mL)懸濁液に、室温にてシクロペンテノン(35.0 mg)及び1 mol/L塩酸(0.43 mL)を添加し、アルゴン雰囲気下室温にて7時間攪拌した。反応液に水を10 mL添加し、生成物をろ取することで、表題化合物(129 mg)を得た。

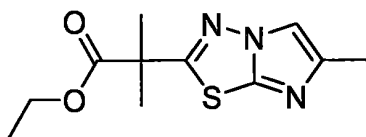
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.27-2.70 (6H, m), 3.99 (3H, s), 4.25-4.33 (1H, m), 6.97 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.72 (1H, dd, $J = 9.1, 2.4$ Hz), 8.07 (1H, d, $J = 2.4$ Hz).

【 0 4 4 3】

<参考例 3 6>

【 0 4 4 4】

【化 8 1】



【 0 4 4 5】

参考例 2 1-4 で得られた化合物(345 mg) およびヨウ化メチル(0.286 mL)のN,N-ジメチルホルムアミド(3 mL)溶液に、0℃にて60%水素化ナトリウム(153 mg)を添加し、アルゴン雰囲気下室温にて2時間攪拌した。0℃にて、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を添加し、酢酸エチルで抽出した。有機層の溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 3 : 1)で精製し、表題化合物(229 mg)を得た。

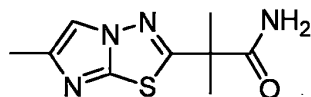
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.26 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.71 (6H, s), 2.36 (3H, d, $J = 1.2$ Hz), 4.21 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 7.44 (1H, s). MS (ESI^+): 254 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【 0 4 4 6】

<参考例 3 7-1>

【 0 4 4 7】

【化 8 2】



【 0 4 4 8】

耐圧容器に参考例 3 6 で得られた化合物(141 mg)を入れ、室温にてアンモニア(7.0 mol/Lメタノール溶液, 1 mL)を添加後密閉し、70℃にて5.5時間、110℃で3時間加熱した。反応液の溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、表題化合物(55.5 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.74 (6H, s), 2.36 (3H, d, $J = 1.2$ Hz), 5.36 (1H, br s), 6.03 (1H, br s), 7.45 (1H, d, $J = 1.2$ Hz). MS (ESI^+): 225 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【 0 4 4 9】

10

20

30

40

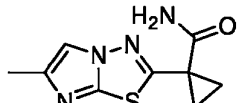
50

< 参考例 37-2 >

対応する一般式 (5 g) の化合物を用いて、参考例 37-1 と同様な方法、工程 E-2 に記した方法またはそれらに準じた方法で反応させ、表 51 の参考例 37-2 を得た。

【0450】

【表 60】

参考例	構造	機器データ
37-2		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.45 (2H, q, $J = 4.0$ Hz), 1.95 (2H, q, $J = 4.0$ Hz), 2.36 (3H, s), 3.38-3.65 (1H, m), 5.48-5.70 (1H, m), 7.44 (1H, s).

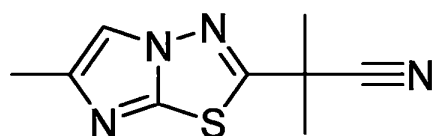
10

【0451】

< 参考例 38-1 >

【0452】

【化 83】



20

【0453】

参考例 37-1 で得られた化合物 (55.5 mg) の塩化メチレン (2.5 mL) 溶液に、0℃にて N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.210 mL) 及び無水トリフルオロ酢酸 (0.0865 mL) を添加し、アルゴン雰囲気下 0℃にて 1 時間、室温にて 1 時間攪拌した。反応液に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、酢酸エチルで抽出した。有機層の溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) で精製し、表題化合物 (39.8 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.89 (6H, s), 2.37 (3H, d, $J = 1.2$ Hz), 7.49 (1H, s). MS (ESI⁺): 207 [M+H]⁺.

【0454】

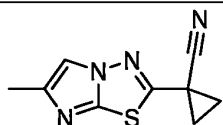
30

< 参考例 38-2 >

対応する一般式 (7) の化合物を用いて、参考例 38-1 と同様な方法、工程 E-3 に記した方法またはそれらに準じた方法で反応させ、表 52 の参考例 38-2 を得た。

【0455】

【表 61】

参考例	構造	機器データ
38-2		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.86-1.90 (2H, m), 1.93-1.97 (2H, m), 2.35 (3H, d, $J = 1.2$ Hz), 7.42 (1H, d, $J = 1.2$ Hz). MS (ESI ⁺): 205 [M+H] ⁺ .

40

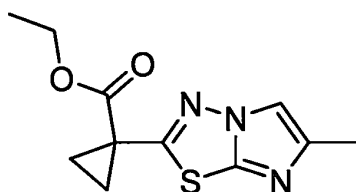
【0456】

< 参考例 39 >

【0457】

50

【化 8 4】



【 0 4 5 8 】

参考例 2 1 - 4 で得られた化合物 (3.50 g) および 1, 2 - ジブロモエタン (1.60 mL) の N,N - ジメチルホルムアミド (31 mL) 溶液に、0 °C にて 6 0 % 水素化ナトリウム (1.49 g) を添加し、アルゴン雰囲気下室温にて 4 時間攪拌した。0 °C にて 1, 2 - ジブロモエタン (0.543 mL) および 6 0 % 水素化ナトリウム (4 9 6 mg) を加え、室温にて 1.5 時間攪拌した。0 °C にて反応液に、飽和塩化アンモニウム水溶液を添加し、酢酸エチルで抽出した。有機層の溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) で精製し、表題化合物 (645 mg) を得た。

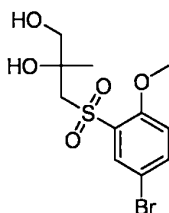
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.29 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.78-1.81 (2H, m), 1.88-1.91 (2H, m), 2.35 (3H, d, $J = 1.2$ Hz), 4.25 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 7.36 (1H, d, $J = 1.2$ Hz). MS (ESI^+): 252 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【 0 4 5 9 】

< 参考例 4 0 >

【 0 4 6 0 】

【化 8 5】



【 0 4 6 1 】

参考例 8 - 8 で得られた化合物 (132 mg) のテトラヒドロフラン (3 mL) と水 (1 mL) の混合溶液に、室温にて N - メチルモルホリン N - オキシド (76.1 mg) および四酸化オスミウム (2.5% 2 - メチル - 2 - プロパノール溶液, 0.0881 mL) を添加し、室温にて 19 時間攪拌した。反応液に、0 °C にて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および 10 % 硫酸ナトリウム水溶液を添加し、酢酸エチルで抽出した。有機層の溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、表題化合物 (160 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.41 (3H, s), 2.52-2.58 (1H, m), 3.53 (1H, d, $J = 14.5$ Hz), 3.58-3.66 (2H, m), 3.71 (1H, d, $J = 14.5$ Hz), 3.73 (1H, s), 3.99 (3H, s), 6.96 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.71 (1H, dd, $J = 9.0, 2.6$ Hz), 8.05 (1H, d, $J = 2.6$ Hz). MS (ESI^+): 339 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【 0 4 6 2 】

< 参考例 4 1 >

【 0 4 6 3 】

10

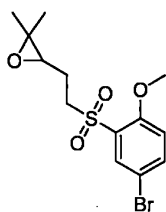
20

30

40

50

【化 8 6】



【 0 4 6 4】

参考例 17 で得られた化合物 (53.6 mg) の塩化メチレン (1.6 mL) 溶液に、0 °C にて 3-クロロ過安息香酸 (純度 70%, 43.7 mg) を添加し、アルゴン雰囲気下室温にて 1 時間攪拌した。反応液に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を添加し、塩化メチレンで抽出した。有機層の溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1) で精製し、表題化合物 (45.9 mg) を得た。

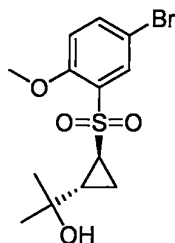
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.25 (3H, s), 1.30 (3H, s), 1.80-1.89 (1H, m), 2.04-2.13 (1H, m), 2.79 (1H, dd, $J = 7.9, 4.8$ Hz), 3.42-3.59 (2H, m), 3.98 (3H, s), 6.95 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.70 (1H, dd, $J = 9.0, 2.6$ Hz), 8.08 (1H, d, $J = 2.6$ Hz). MS (FI^+): 348 $[\text{M}]^+$.

【 0 4 6 5】

< 参考例 4 2 >

【 0 4 6 6】

【化 8 7】



【 0 4 6 7】

参考例 4 1 で得られた化合物 (45.9 mg) のテトラヒドロフラン (1.3 mL) 溶液に、0 °C にてリチウムビス(トリメチルシリル)アミド (1.0 mol/L テトラヒドロフラン溶液, 0.157 mL) を添加し、アルゴン雰囲気下 0 °C にて 40 分間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層の溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、表題化合物 (39.0 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.10 (1H, s), 1.14-1.19 (4H, m), 1.26 (3H, s), 1.36-1.41 (1H, m), 1.74-1.79 (1H, m), 2.98-3.03 (1H, m), 3.99 (3H, s), 6.94 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.66 (1H, dd, $J = 9.0, 2.6$ Hz), 7.98 (1H, d, $J = 2.6$ Hz). MS (FI^+): 348 $[\text{M}]^+$.

【 0 4 6 8】

< 参考例 4 3 - 1 >

【 0 4 6 9】

10

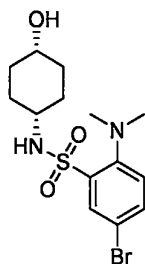
20

30

40

50

【化 8 8】



【0 4 7 0】

参考例 6-17 で得られた化合物 (50.0 mg) を 2 mol/L ジメチルアミン-テトラヒドロフラン溶液 (1.4 mL) に溶解し、マイクロウェーブ照射下、150℃ で 1 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、ジクロロメタン (2 mL) に溶解し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 84 : 16 ~ 0 : 100) で精製することで、表題化合物 (48.3 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.22 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 1.45-1.70 (8H, m), 2.77 (6H, s), 3.14-3.26 (1H, m), 3.79-3.88 (1H, m), 6.03 (1H, d, $J = 7.0$ Hz), 7.28 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.65 (1H, dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz), 8.12 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). MS (ESI $^+$): 377 [M+H] $^+$.

【0 4 7 1】

< 参考例 43-2 ~ 43-3 >

対応する一般式 (15) を用いて、参考例 6-1 と同様な方法、工程 R-7 に記した方法またはそれらに準じた方法で得られる対応する一般式 (20) の化合物に対して、参考例 43-1 と同様な方法、工程 S-1 に記した方法またはそれらに準じた方法で反応させ、以下の参考例 43-2 ~ 43-3 を得た。

【0 4 7 2】

【表 6 2】

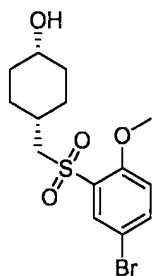
参考例	構造	機器データ
43-2		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.25-1.42 (4H, m), 1.47-1.64 (4H, m), 3.03-3.14 (1H, m), 3.57-3.64 (1H, m), 3.99 (3H, s), 4.33 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 7.78 (1H, d, $J = 6.7$ Hz), 8.17 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.54 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). MS (ESI $^+$): 365 [M+H] $^+$
43-3		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.20-1.36 (4H, m), 1.38 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 1.81-1.88 (2H, m), 1.89-1.97 (2H, m), 3.07-3.19 (1H, m), 3.53-3.64 (1H, m), 4.09 (3H, s), 4.83 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 8.29 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.38 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). MS (ESI $^+$): 365 [M+H] $^+$

【0 4 7 3】

< 参考例 44 >

【0 4 7 4】

【化 89】



【0475】

参考例 13-33 で得られた化合物(603 mg)を 2 mol/L 塩化水素-エタノール溶液(4.2 mL)に溶解し、室温にて 5 時間攪拌した。反応液を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20 mL)と水(10 mL)を混合した液に注ぎ、酢酸エチル(20 mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水(10 mL)で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、不溶物をろ去した。減圧下溶媒を留去した後、ジクロロメタン(4 mL)に溶解し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 84 : 16 ~ 0 : 100)で精製し、表題化合物(422.7 mg)を得た。

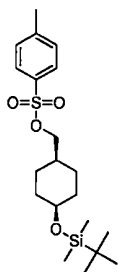
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.21-1.30 (1H, m), 1.49-1.68 (8H, m), 2.06-2.15 (1H, m), 3.30 (2H, d, $J = 6.1$ Hz), 3.93-4.02 (4H, m), 6.94 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.68 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 8.08 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). MS (ESI $^+$): 363 [M+H] $^+$.

【0476】

<参考例 45-1>

【0477】

【化 90】



【0478】

シス-4-(tert-ブチルジメチルシロキシ)シクロヘキサンメタノール(500 mg)をジクロロメタン(6.8 mL)に溶解し、N, N-ジイソプロピルエチルアミン(0.428 mL)、塩化パラトルエンスルホン(409 mg)を加え、室温にて 3 時間攪拌した。N, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン(0.0308 mL)を加え、4 時間攪拌した後、15 時間静置した。再度、2.5 時間攪拌した後、N, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン(0.0308 mL)、ジイソプロピルエチルアミン(0.285 mL)、塩化パラトルエンスルホン(175 mg)を加え、4.5 時間攪拌した。反応液に水(5 mL)を加え、1 時間攪拌した後に、飽和塩化アンモニウム水溶液(5 mL)、水(10 mL)を加え、酢酸エチル(20 mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水(20 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、不溶物をろ去した。減圧下溶媒を留去した後、ジクロロメタン(6 mL)に溶解し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 95 : 5 ~ 60 : 40)で精製することで、表題化合物(806 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.00 (6H, s), 0.85 (9H, s), 1.32-1.46 (6H, m), 1.56-1.72 (3H, m), 2.45 (3H, s), 3.84 (2H, d, $J = 7.0$ Hz), 3.89-3.94 (1H, m), 7.34 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.79 (2H, d, $J = 8.2$ Hz). MS (ESI $^+$): 399 [M+H] $^+$.

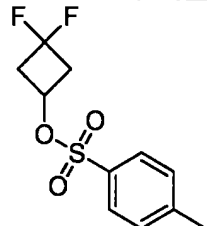
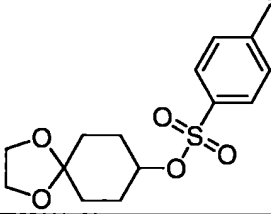
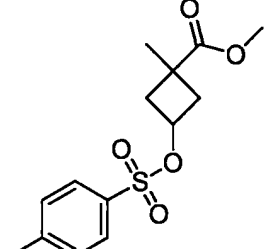
【0479】

<参考例 45-2 ~ 45-4>

対応する一般式(36)の化合物を用いて、参考例45-1と同様な方法、工程A E-1に記した方法またはそれらに準じた方法で反応させ、以下の参考例45-2～45-4を得た。

【0480】

【表63】

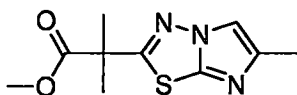
参考例	構造	機器データ
45-2		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.47 (3H, s), 2.69-2.82 (2H, m), 2.86-2.96 (2H, m), 4.70-4.77 (1H, m), 7.37 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.79 (2H, d, $J = 8.3$ Hz). MS (CI^+): 263 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$
45-3		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.52-1.58 (2H, m), 1.75-1.90 (6H, m), 2.45 (3H, s), 3.87-3.95 (4H, m), 4.62-4.66 (1H, m), 7.33 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.80 (2H, d, $J = 8.5$ Hz). MS (CI^+): 140 [$\text{M-OSO}_2\text{PhMe}$] $^+$
45-4		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.33 (3/2H, s), 1.38 (3/2H, s), 2.08-2.13 (1H, m), 2.17-2.22 (1H, m), 2.45 (3H, s), 2.56-2.62 (1H, m), 2.71-2.76 (1H, m), 3.679 (3/2H, s), 3.685 (3/2H, s), 4.85-4.93 (1H, m), 7.34 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.78 (2H, d, $J = 8.2$ Hz). MS (FI^+): 299 [M] $^+$

【0481】

<参考例46>

【0482】

【化91】



【0483】

耐圧容器に参考例36で得られた化合物(141 mg)を入れ、室温にてアンモニア(7.0 mol/L メタノール溶液, 1 mL)を添加後密閉し、70℃で5.5時間、110℃で3時間加熱した。反応液の溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、表題化合物(72.9 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.75 (6H, s), 2.38 (3H, s), 3.78 (3H, s), 7.46 (1H, s). MS (FI^+): 239 [M] $^+$.

【0484】

<参考例47>

【0485】

10

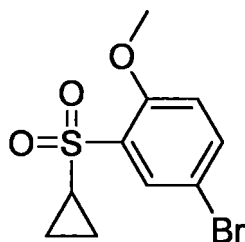
20

30

40

50

【化 9 2】



【0 4 8 6】

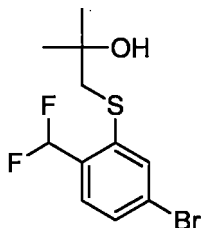
アルゴン雰囲気下、参考例 8-7 で得られた化合物 (221 mg) をテトラヒドロフラン (6.7 mL) に溶解後、 -78°C に冷却し、 1 mol/L カリウムヘキサメチルジシラジド-テトラヒドロフラン溶液 (1.01 mL) を滴下し、1 時間攪拌した。 0°C にした後、飽和塩化アンモニウム水溶液 (10 mL) 及び水 (10 mL) を加え、酢酸エチル (10 mL) で抽出した。有機層を飽和食塩水 (10 mL) で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、不溶物をろ去した。減圧下溶媒を留去した後、ジクロロメタン (6 mL) に溶解し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 88 : 12 ~ 0 : 100) で精製することで、表題化合物 (178 mg) を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.98-1.04 (2H, m), 1.29-1.35 (2H, m), 2.92-3.00 (1H, m), 3.99 (3H, s), 6.95 (1H, d, $J = 8.8\text{ Hz}$), 7.66 (1H, dd, $J = 8.8, 2.7\text{ Hz}$), 7.99 (1H, d, $J = 2.7\text{ Hz}$). MS (ESI⁺): 291 [M+H]⁺.

【0 4 8 7】

< 参考例 4 8 - 1 >

【0 4 8 8】

【化 9 3】



【0 4 8 9】

参考例 1-4 で得られた化合物 (1.15 g) のテトラヒドロフラン (18 mL) 溶液に、 0°C にて臭化メチルマグネシウム (0.98 mol/L ジエチルエーテル溶液, 10.8 mL) を添加し、アルゴン雰囲気下室温にて 1 時間攪拌した。反応液に、飽和塩化アンモニウム水溶液を添加し、酢酸エチルで抽出した。有機層の溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 4 : 1) で精製し、表題化合物 (601 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.34 (6H, s), 2.01 (1H, s), 3.11 (2H, s), 7.06 (1H, t, $J = 55.0\text{ Hz}$), 7.44-7.50 (2H, m), 7.69 (1H, d, $J = 1.2\text{ Hz}$).

【0 4 9 0】

< 参考例 4 8 - 2 ~ 4 8 - 4 >

対応する一般式 (1 2 f) の化合物を用いて、参考例 4 8 - 1 と同様な方法、工程 A B - 1 に記した方法またはそれらに準じた方法で反応させ、以下の参考例 4 8 - 2 ~ 4 8 - 4 を得た。

【0 4 9 1】

10

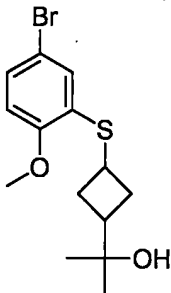
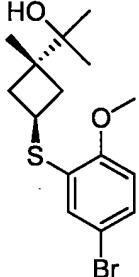
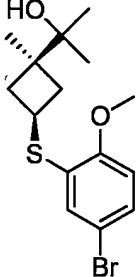
20

30

40

50

【表 6 4】

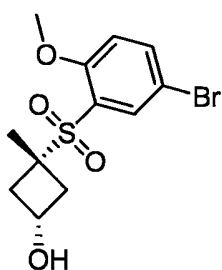
参考例	構造	機器データ
48-2		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.12 (6H, s), 1.98-2.05 (2H, m), 2.31-2.40 (1H, m), 2.44-2.51 (2H, m), 3.62-3.70 (1H, m), 3.85 (3H, s), 6.69 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.19 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.22 (1H, dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz). MS (FI^+): 330 $[\text{M}]^+$
48-3		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.16 (6H, s), 1.26 (3H, s), 1.36 (1H, s), 1.75 (2H, dd, $J = 14.1, 6.1$ Hz), 2.89 (2H, dd, $J = 14.1, 9.2$ Hz), 3.66-3.74 (1H, m), 3.86 (3H, s), 6.68 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.04 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.20 (1H, dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz). MS (FI^+): 344 $[\text{M}]^+$
48-4		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.09 (6H, s), 1.26 (3H, s), 1.40 (1H, s), 2.07-2.12 (2H, m), 2.32-2.37 (2H, m), 3.75-3.81 (1H, m), 3.84 (3H, s), 6.67 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.14 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.21 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz). MS (FI^+): 344 $[\text{M}]^+$

【0492】

<参考例 49-1>

【0493】

【化94】



【0494】

参考例 8-3 で得られた化合物 (81.3 mg) のテトラヒドロフラン (2.5 mL) 溶液に、-78 °C にてリチウムジイソプロピルアミド (1.1 mol/L ヘキサン-テトラヒドロフラン溶液, 0.635 mL) を添加し、アルゴン雰囲気下 -78 °C にて 5 分間攪拌した。反応液に、-78 °C にてエピクロロヒドリン (0.0350 mL) を添加し、2 時間かけて室温にまで昇温後、さらに室温にて 26 時間攪拌した。0 °C にて反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層の溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 2) で精製し、表題化合物 (69.0 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.31 (3H, s), 2.20 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 2.39-2.44 (2H, m), 2.86-2.91 (2H, m), 3.90 (3H, s), 4.28-4.37 (1H, m), 6.90 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.67 (1H, dd, $J = 8.9, 2.8$ Hz), 8.06 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). MS (FI^+): 334 $[\text{M}]^+$.

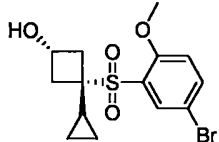
【0495】

<参考例49-2>

対応する一般式(2an)の化合物を用いて、参考例49-1と同様な方法、工程A H-1に記した方法またはそれらに準じた方法で反応させ、以下の参考例49-2を得た。

【0496】

【表65】

参考例	構造	機器データ
49-2		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.19 (2H, q, $J = 5.5$ Hz), 0.36-0.41 (2H, m), 0.85-0.91 (1H, m), 2.24-2.29 (2H, m), 2.34 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 2.80-2.85 (2H, m), 3.89 (3H, s), 4.12-4.21 (1H, m), 6.88 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.65 (1H, dd, $J = 8.9, 2.4$ Hz), 8.09 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). MS (ESI $^+$): 361 [M+H] $^+$

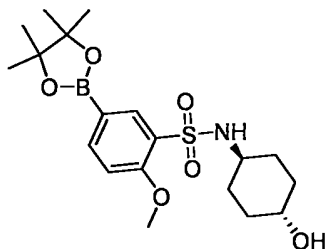
10

【0497】

<参考例50-1>

【0498】

【化95】



20

【0499】

アルゴン雰囲気下、参考例6-3で得られた化合物(500 mg) ビス(ピナコラート)ジボロン(418 mg)、酢酸カリウム(404 mg)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン付加物(112 mg)を1,4-ジオキサン(6.9 mL)に溶解し、脱気後、90℃で2.5時間攪拌した。室温にて酢酸エチル(10 mL)で希釈後、セライトを用いて不溶物をろ去し、酢酸エチル(30 mL)で洗浄した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をジクロロメタン(8 mL)に溶解し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 25 : 75 ~ 0 : 100)で精製することで、表題化合物(535 mg)を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.19-1.30 (4H, m), 1.35 (12H, s), 1.78-1.93 (4H, m), 3.04-3.15 (1H, m), 3.51-3.62 (1H, m), 4.00 (3H, s), 4.73 (1H, d, $J = 7.0$ Hz), 7.01 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.97 (1H, dd, $J = 8.3, 1.5$ Hz), 8.36 (1H, d, $J = 1.5$ Hz).

30

【0500】

<参考例50-2~50-7>

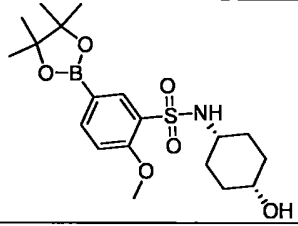
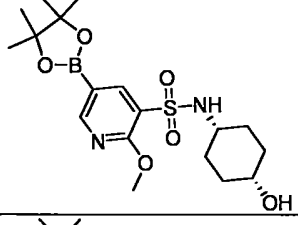
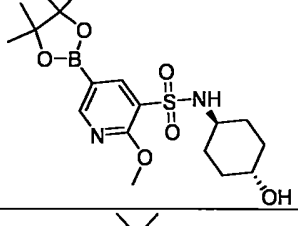
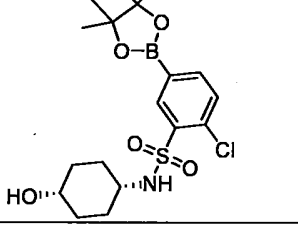
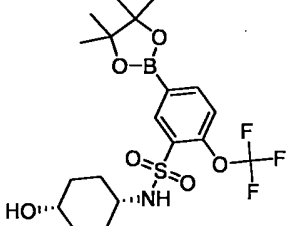
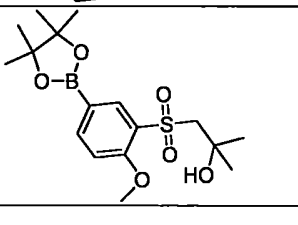
対応する一般式(2)の化合物を用いて、参考例50-1と同様な方法、工程A-1に記した方法またはそれらに準じた方法で反応させ、以下の参考例50-2~50-7を得た。

40

【0501】

50

【表 6 6】

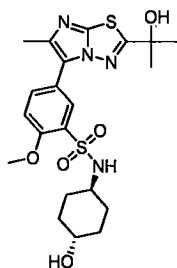
参考例	構造	機器データ
50-2		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.34 (12H, s), 1.50-1.73 (9H, m), 3.24 (1H, br), 3.79 (1H, br), 4.00 (3H, s), 4.89 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.01 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.96 (1H, dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz), 8.36 (1H, d, $J = 1.2$ Hz)
50-3		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.35 (12H, s), 1.49-1.67 (8H, m), 3.18-3.27 (1H, m), 3.79-3.86 (1H, m), 4.13 (3H, s), 4.93 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 8.53 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 8.66 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). MS (ESI $^+$): 413 [M+H] $^+$
50-4		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.17-1.29 (5H, m), 1.35 (12H, s), 1.79-1.94 (4H, m), 3.04-3.15 (1H, m), 3.52-3.62 (1H, m), 4.13 (3H, s), 4.77 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 8.54 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 8.67 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). MS (ESI $^+$): 413 [M+H] $^+$
50-5		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.23-1.25 (1H, m), 1.35 (12H, s), 1.50-1.71 (8H, m), 3.21-3.31 (1H, m), 3.77-3.84 (1H, m), 4.99 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.52 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.89 (1H, dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz), 8.51 (1H, d, $J = 1.5$ Hz).
50-6		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.25-1.28 (1H, m), 1.35 (12H, s), 1.52-1.71 (8H, m), 3.24-3.35 (1H, m), 3.81-3.87 (1H, m), 4.66 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.34-7.39 (1H, m), 8.01 (1H, dd, $J = 8.3, 1.7$ Hz), 8.45 (1H, d, $J = 1.7$ Hz).
50-7		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.34 (12H, s), 1.41 (6H, s), 3.53 (2H, s), 3.85 (1H, s), 4.02 (3H, s), 7.03 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.02 (1H, dd, $J = 8.5, 1.8$ Hz), 8.40 (1H, d, $J = 1.2$ Hz). MS (FI $^+$): 370 [M] $^+$

【 0 5 0 2 】

< 実施例 1 - 1 >

【 0 5 0 3 】

【化 9 6】



【0504】

アルゴン雰囲気下、参考例 26-18 で得られた化合物 (50.0 mg)、参考例 50-1 で得られた化合物 (76.4 mg)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド ジクロロメタン付加物 (12.6 mg) をジメチルスルホキシド (1.6 mL) に溶解後、2 mol/L 炭酸ナトリウム水溶液 (0.232 mL) を加え、脱気後、80℃で1時間攪拌した。室温にて飽和塩化アンモニウム水溶液 (5 mL) 及び水 (5 mL) を加えた後、酢酸エチル (10 mL) で抽出した。有機層を飽和食塩水 (10 mL) で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、不溶物をろ去した。減圧下溶媒を留去した後、ジクロロメタン (2 mL) に溶解し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：メタノール = 98 : 2 ~ 80 : 20) で精製し、表題化合物 (42.5 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 0.98-1.10 (2H, m), 1.17-1.29 (2H, m), 1.55-1.62 (8H, m), 1.67-1.75 (2H, m), 2.40 (3H, s), 2.92-3.02 (1H, m), 3.22-3.32 (1H, m), 3.95 (3H, s), 4.48 (1H, d, $J = 4.3$ Hz), 6.47 (1H, s), 7.31 (1H, d, $J = 6.4$ Hz), 7.37 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.89 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 8.10 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). MS (ESI $^+$): 481 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0505】

<実施例 1-2 ~ 1-53>

対応する一般式 (3) と一般式 (4) の化合物を用いて、実施例 1-1 と同様な方法、工程 A-2 に記した方法またはそれらに準じた方法で反応させ、以下の実施例 1-2 ~ 1-53 を得た。

【0506】

10

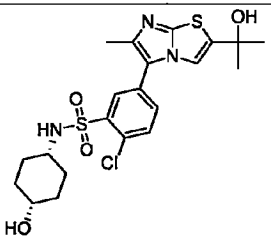
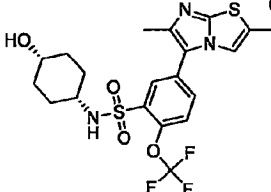
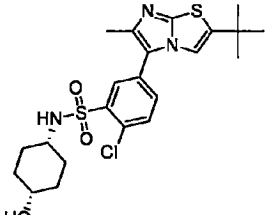
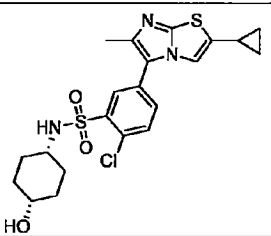
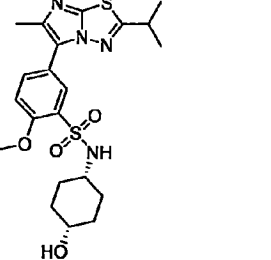
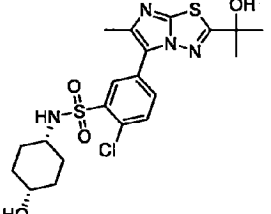
20

30

40

50

【表 6 7】

実施例	構造	機器データ
1-2		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.29-1.42 (4H, m), 1.48-1.58 (8H, m), 1.59-1.71 (2H, m), 2.32 (3H, s), 3.06-3.18 (1H, m), 3.56-3.63 (1H, m), 4.35 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 5.79 (1H, s), 7.67 (1H, s), 7.72-7.78 (2H, m), 7.94-8.00 (2H, m). MS (ESI $^+$): 484 [M+H] $^+$
1-3		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.31-1.44 (4H, m), 1.49-1.70 (10H, m), 2.32 (3H, s), 3.16-3.26 (1H, m), 3.60-3.65 (1H, m), 4.36 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 5.80 (1H, s), 7.64-7.69 (1H, m), 7.70 (1H, s), 7.85 (1H, dd, $J = 8.5$, 1.8 Hz), 7.91 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.99-8.05 (1H, m). MS (ESI $^+$): 534 [M+H] $^+$
1-4		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.30-1.39 (13H, m), 1.49-1.58 (2H, m), 1.59-1.70 (2H, m), 2.31 (3H, s), 3.06-3.16 (1H, m), 3.57-3.62 (1H, m), 4.35 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 7.55 (1H, s), 7.75-7.77 (2H, m), 7.95-7.99 (2H, m). MS (ESI $^+$): 482 [M+H] $^+$
1-5		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 0.75-0.81 (2H, m), 0.95-1.01 (2H, m), 1.29-1.42 (4H, m), 1.49-1.58 (2H, m), 1.59-1.70 (2H, m), 2.05-2.13 (1H, m), 2.31 (3H, s), 3.08-3.18 (1H, m), 3.57-3.64 (1H, m), 4.35 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 7.70 (1H, d, $J = 0.9$ Hz), 7.73-7.76 (2H, m), 7.95 (1H, t, $J = 1.4$ Hz), 7.98 (1H, d, $J = 4.8$ Hz). MS (ESI $^+$): 466 [M+H] $^+$
1-6		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.27 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 1.44 (6H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.54-1.66 (8H, m), 2.52 (3H, s), 3.26-3.36 (2H, m), 3.81 (1H, br), 4.04 (3H, s), 4.94 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.15 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.91 (1H, dd, $J = 8.5$, 2.4 Hz), 8.29 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). MS (ESI $^+$): 465 [M+H] $^+$
1-7		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.26 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 1.51-1.71 (8H, m), 1.76 (6H, s), 2.44 (1H, s), 2.57 (3H, s), 3.26-3.33 (1H, m), 3.80-3.84 (1H, m), 5.02 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.61 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.87 (1H, dd, $J = 8.2$, 2.1 Hz), 8.56 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). MS (ESI $^+$): 485 [M+H] $^+$

【0507】

10

20

30

40

50

【表 6 8】

実施例	構造	機器データ
1-8		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.15 (1H, d, $J = 6.1$ Hz), 1.56-1.76 (14H, m), 2.45 (3H, s), 3.28-3.35 (1H, m), 3.83-3.88 (1H, m), 4.61-4.71 (5H, m), 5.05 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.24 (1H, s), 7.56 (1H, dd, $J = 8.2, 2.1$ Hz), 7.66 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.18 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). MS (ESI $^+$): 540 [M+H] $^+$
1-9		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.25-1.43 (10H, m), 1.49-1.58 (2H, m), 1.58-1.70 (2H, m), 2.46 (3H, s), 3.02-3.13 (1H, m), 3.37-3.46 (1H, m), 3.56-3.62 (1H, m), 4.34 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.79 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.93 (1H, dd, $J = 8.5, 1.8$ Hz), 7.96 (1H, d, $J = 6.1$ Hz), 8.42 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). MS (ESI $^+$): 469 [M+H] $^+$
1-10		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.33-1.47 (13H, m), 1.50-1.70 (4H, m), 2.38 (3H, s), 3.21-3.30 (1H, m), 3.59-3.65 (1H, m), 4.37 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 7.66 (1H, s), 7.93 (1H, dd, $J = 8.2, 1.8$ Hz), 8.01 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 8.15 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 8.24 (1H, s). MS (ESI $^+$): 473 [M+H] $^+$
1-11		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.61-1.73 (8H, m), 2.45 (3H, s), 3.28-3.33 (1H, m), 3.85-3.90 (1H, m), 5.03 (1H, d, $J = 6.7$ Hz), 7.55 (1H, dd, $J = 8.2, 2.1$ Hz), 7.66-7.69 (2H, m), 8.17 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). MS (ESI $^+$): 592 [M+H] $^+$
1-12		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.28 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 1.51-1.67 (8H, m), 2.41 (3H, s), 3.30 (1H, br), 3.69 (3H, s), 3.84 (1H, br), 4.07 (3H, s), 4.94 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.20 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.52 (1H, s), 7.57 (1H, dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz), 7.99 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). MS (ESI $^+$): 602 [M+H] $^+$
1-13		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.29-1.41 (13H, m), 1.49-1.68 (4H, m), 2.25 (3H, s), 3.10-3.20 (1H, m), 3.58-3.64 (1H, m), 4.06 (3H, s), 4.34 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 7.55 (1H, s), 7.70 (1H, q, $J = 7.1$ Hz), 8.07 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.56 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). MS (ESI $^+$): 479 [M+H] $^+$

【0508】

10

20

30

40

50

【表 6 9】

実施例	構造	機器データ
1-14		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.29 (1H, br), 1.56-1.65 (8H, m), 1.75 (6H, s), 2.53 (3H, s), 2.58 (1H, s), 3.28 (1H, br), 3.81 (1H, br), 4.05 (3H, s), 4.95 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.15 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.87 (1H, dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz), 8.31 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). MS (ESI $^+$): 481 [M+H] $^+$
1-15		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.11-1.28 (5H, m), 1.54-1.66 (8H, m), 2.23-2.30 (1H, m), 2.50 (3H, s), 3.28 (1H, br), 3.82 (1H, br), 4.04 (3H, s), 4.94 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.14 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.88 (1H, dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz), 8.26 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). MS (ESI $^+$): 483 [M+H] $^+$
1-16		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.12-1.28 (5H, m), 1.53-1.69 (8H, m), 2.23-2.29 (1H, m), 2.51 (3H, s), 3.29 (1H, br), 3.84 (1H, br), 4.17 (3H, s), 4.98 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 8.55 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 8.67 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). MS (ESI $^+$): 464 [M+H] $^+$
1-17		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.27-1.42 (4H, m), 1.51-1.69 (10H, m), 2.46 (3H, s), 3.11-3.22 (1H, m), 3.59-3.65 (1H, m), 4.35 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 6.52 (1H, s), 7.68-7.73 (1H, m), 7.98 (1H, br s), 8.05 (1H, dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz), 8.32 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). MS (ESI $^+$): 535 [M+H] $^+$
1-18		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.27 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 1.55-1.68 (8H, m), 1.93 (6H, s), 2.55 (3H, s), 3.31 (1H, br), 3.85 (1H, br), 4.18 (3H, s), 4.98 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 8.55 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.68 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). MS (ESI $^+$): 491 [M+H] $^+$
1-19		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.31-1.46 (4H, m), 1.48-1.59 (8H, m), 1.59-1.72 (2H, m), 2.38 (3H, s), 3.15-3.23 (1H, m), 3.57-3.65 (1H, m), 4.36 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 5.82 (1H, s), 7.76 (1H, s), 7.91 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 8.04 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.07 (1H, d, $J = 6.1$ Hz), 8.13 (1H, d, $J = 1.5$ Hz). MS (ESI $^+$): 518 [M+H] $^+$

【0509】

10

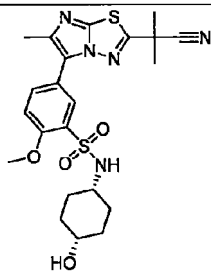
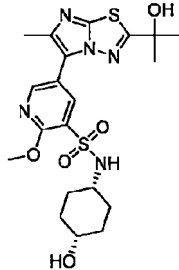
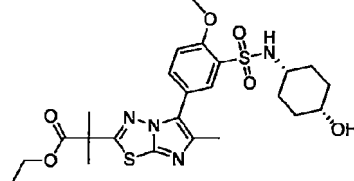
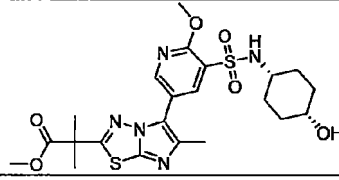
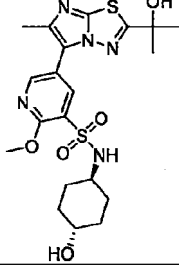
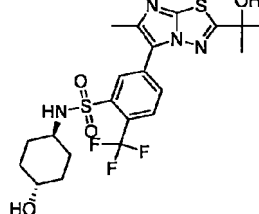
20

30

40

50

【表 70】

実施例	構造	機器データ
1-20		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.25-1.27 (1H, br m), 1.54-1.66 (8H, m), 1.93 (6H, s), 2.54 (3H, s), 3.29 (1H, br), 3.82 (1H, br), 4.05 (3H, s), 4.94 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.17 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.89 (1H, dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz), 8.29 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). MS (ESI $^-$): 488 $[\text{M-H}]^-$
1-21		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.28-1.39 (4H, m), 1.50-1.67 (10H, m), 2.42 (3H, s), 3.07-3.16 (1H, m), 3.57-3.63 (1H, m), 4.06 (3H, s), 4.33 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 6.49 (1H, s), 7.71 (1H, d, $J = 6.4$ Hz), 8.43 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.70 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). MS (ESI $^+$): 482 $[\text{M+H}]^+$
1-22		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.25-1.29 (4H, m), 1.55-1.65 (8H, m), 1.75 (6H, s), 2.53 (3H, s), 3.28 (1H, br), 3.82 (1H, br), 4.05 (3H, s), 4.23 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.93 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.14 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.89 (1H, dd, $J = 9.1, 2.4$ Hz), 8.32 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). MS (ESI $^+$): 537 $[\text{M+H}]^+$
1-23		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.26 (1H, br), 1.55-1.68 (8H, m), 1.75 (6H, s), 2.54 (3H, s), 3.30 (1H, br), 3.77 (3H, s), 3.85 (1H, br), 4.17 (3H, s), 4.97 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 8.59 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.68 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). MS (ESI $^+$): 524 $[\text{M+H}]^+$
1-24		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.00-1.13 (2H, m), 1.18-1.32 (2H, m), 1.56-1.65 (8H, m), 1.68-1.77 (2H, m), 2.43 (3H, s), 2.99-3.11 (1H, m), 3.22-3.36 (1H, m), 4.05 (3H, s), 4.51 (1H, d, $J = 4.2$ Hz), 6.50 (1H, s), 7.70 (1H, br s), 8.44 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.70 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). MS (ESI $^+$): 482 $[\text{M+H}]^+$
1-25		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.00-1.12 (2H, m), 1.22-1.34 (2H, m), 1.58-1.66 (8H, m), 1.68-1.75 (2H, m), 2.52 (3H, s), 3.03-3.12 (1H, m), 3.23-3.31 (1H, m), 4.51 (1H, d, $J = 4.2$ Hz), 6.56 (1H, s), 7.92 (1H, s), 8.08 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 8.10-8.14 (1H, m), 8.57 (1H, d, $J = 1.5$ Hz). MS (ESI $^+$): 519 $[\text{M+H}]^+$

【0510】

10

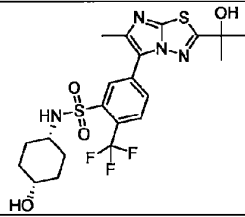
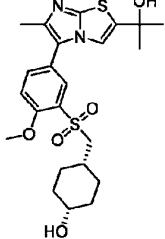
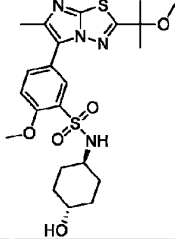
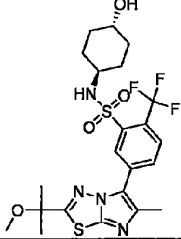
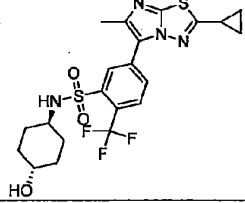
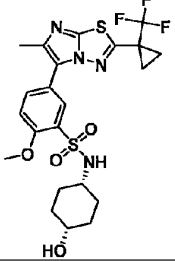
20

30

40

50

【表 7 1】

実施例	構造	機器データ
1-26		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.27-1.41 (4H, m), 1.49-1.58 (2H, m), 1.58-1.70 (8H, m), 2.52 (3H, s), 3.09-3.18 (1H, m), 3.57-3.63 (1H, m), 4.34 (1H, d, J = 3.0 Hz), 6.55 (1H, s), 7.98 (1H, d, J = 6.7 Hz), 8.08 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.13 (1H, dd, J = 8.5, 1.5 Hz), 8.55 (1H, d, J = 1.5 Hz). MS (ESI ⁺): 519 [M+H] ⁺
1-27		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.33-1.55 (14H, m), 1.80-1.89 (1H, m), 2.27 (3H, s), 3.37 (2H, d, J = 6.4 Hz), 3.62-3.68 (1H, m), 4.01 (3H, s), 4.33 (1H, d, J = 3.1 Hz), 5.76 (1H, s), 7.45 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.53 (1H, s), 7.77 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.83 (1H, dd, J = 8.5, 2.2 Hz). MS (ESI ⁺): 479 [M+H] ⁺
1-28		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 0.98-1.10 (2H, m), 1.17-1.29 (2H, m), 1.54-1.64 (8H, m), 1.67-1.75 (2H, m), 2.41 (3H, s), 2.92-3.03 (1H, m), 3.23 (3H, s), 3.24-3.31 (1H, m), 3.96 (3H, s), 4.48 (1H, d, J = 4.2 Hz), 7.32 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.37 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.91 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 8.13 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI ⁺): 495 [M+H] ⁺
1-29		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.00-1.12 (2H, m), 1.22-1.35 (2H, m), 1.59-1.67 (8H, m), 1.68-1.76 (2H, m), 2.53 (3H, s), 3.03-3.13 (1H, m), 3.23-3.32 (4H, m), 4.51 (1H, d, J = 4.2 Hz), 7.92 (1H, s), 8.09 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.12-8.17 (1H, m), 8.59 (1H, d, J = 1.5 Hz). MS (ESI ⁺): 533 [M+H] ⁺
1-30		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.01-1.17 (4H, m), 1.22-1.36 (4H, m), 1.61-1.77 (4H, m), 2.47-2.56 (4H, m), 3.03-3.14 (1H, m), 3.23-3.35 (1H, m), 4.51 (1H, d, J = 4.2 Hz), 7.95 (1H, d, J = 6.4 Hz), 8.07 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.08-8.13 (1H, m), 8.54 (1H, d, J = 1.2 Hz). MS (ESI ⁺): 501 [M+H] ⁺
1-31		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.26 (1H, br s), 1.53-1.66 (12H, m), 2.53 (3H, s), 3.25-3.31 (1H, m), 3.79-3.84 (1H, m), 4.05 (3H, s), 4.93 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.16 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.86 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 8.27 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI ⁺): 531 [M+H] ⁺

【0511】

10

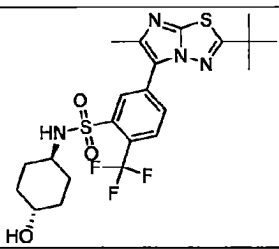
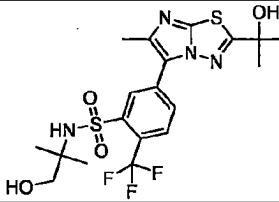
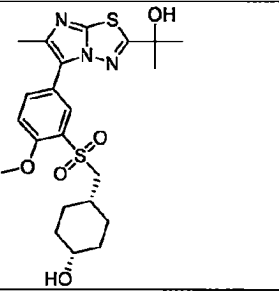
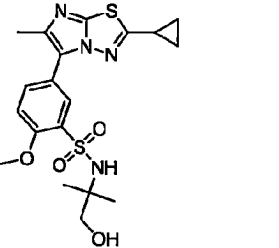
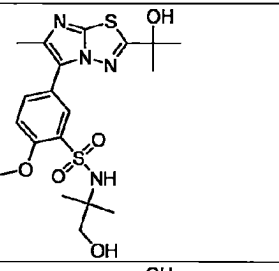
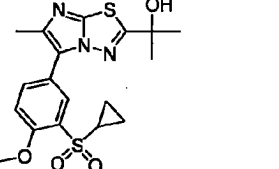
20

30

40

50

【表 7 2】

実施例	構造	機器データ
1-32		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 0.99-1.11 (2H, m), 1.21-1.33 (2H, m), 1.48 (9H, s), 1.57-1.65 (2H, m), 1.67-1.76 (2H, m), 2.53 (3H, s), 3.03-3.13 (1H, m), 3.22-3.31 (1H, m), 4.50 (1H, d, $J = 4.2$ Hz), 7.87 (1H, s), 8.08 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.11-8.16 (1H, m), 8.63 (1H, d, $J = 1.5$ Hz). MS (ESI $^+$): 517 [M+H] $^+$
1-33		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.13 (6H, s), 1.61 (6H, s), 2.52 (3H, s), 3.29 (2H, s), 4.91 (1H, br s), 6.55 (1H, br s), 7.45 (1H, s), 8.06 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.09-8.13 (1H, m), 8.66 (1H, d, $J = 1.5$ Hz). MS (ESI $^+$): 493 [M+H] $^+$
1-34		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.32-1.52 (8H, m), 1.58 (6H, s), 1.75-1.87 (1H, m), 2.41 (3H, s), 3.36 (2H, d, $J = 6.4$ Hz), 3.61-3.66 (1H, m), 4.01 (3H, s), 4.32 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 6.47 (1H, s), 7.46 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.99 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 8.16 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). MS (ESI $^+$): 480 [M+H] $^+$
1-35		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.11-1.26 (10H, m), 2.21-2.27 (2H, m), 2.49 (3H, s), 3.49 (2H, d, $J = 6.1$ Hz), 4.05 (3H, s), 5.15 (1H, s), 7.14 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.86 (1H, dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz), 8.27 (1H, d, $J = 2.1$ Hz). MS (ESI $^+$): 437 [M+H] $^+$
1-36		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.15 (6H, s), 1.74 (6H, s), 2.34 (1H, s), 2.52 (3H, s), 2.59 (1H, s), 3.50 (2H, d, $J = 6.7$ Hz), 4.06 (3H, s), 5.13 (1H, s), 7.15 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.84 (1H, dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz), 8.33 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). MS (ESI $^+$): 455 [M+H] $^+$
1-37		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.02-1.12 (4H, m), 1.58 (6H, s), 2.41 (3H, s), 3.03-3.12 (1H, m), 4.02 (3H, s), 6.46 (1H, s), 7.48 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.98 (1H, dd, $J = 8.7, 2.2$ Hz), 8.08 (1H, d, $J = 2.2$ Hz). MS (ESI $^+$): 408 [M+H] $^+$

【0512】

10

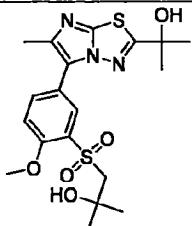
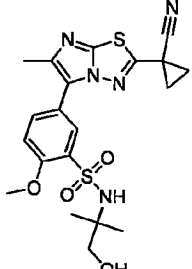
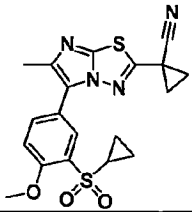
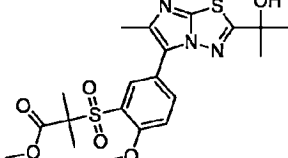
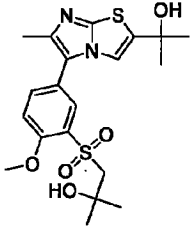
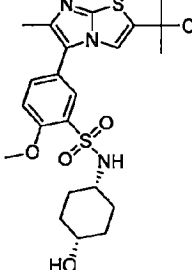
20

30

40

50

【表 7 3】

実施例	構造	機器データ
1-38		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.24 (6H, s), 1.58 (6H, s), 2.41 (3H, s), 3.56 (2H, s), 4.01 (3H, s), 4.80 (1H, s), 6.47 (1H, s), 7.44 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.97 (1H, dd, $J = 9.0, 2.3$ Hz), 8.16 (1H, d, $J = 2.3$ Hz). MS (ESI $^+$): 440 $[\text{M}+\text{H}]^+$
1-39		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.15 (6H, s), 1.94-1.98 (4H, m), 2.24 (1H, t, $J = 6.4$ Hz), 2.51 (3H, s), 3.48 (2H, d, $J = 6.1$ Hz), 4.06 (3H, s), 5.16 (1H, s), 7.15 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.78 (1H, dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz), 8.26 (1H, d, $J = 2.3$ Hz). MS (ESI $^+$): 462 $[\text{M}+\text{H}]^+$
1-40		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.02-1.09 (4H, m), 1.89 (2H, dd, $J = 8.5, 5.1$ Hz), 2.12 (2H, dd, $J = 8.5, 5.1$ Hz), 2.41 (3H, s), 3.03-3.12 (1H, m), 4.02 (3H, s), 7.48 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.97 (1H, dd, $J = 8.7, 2.4$ Hz), 8.03 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). MS (ESI $^+$): 415 $[\text{M}+\text{H}]^+$
1-41		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.54 (6H, s), 1.58 (6H, s), 2.42 (3H, s), 3.62 (3H, s), 3.91 (3H, s), 6.48 (1H, s), 7.44 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 8.02 (1H, dd, $J = 8.9, 2.4$ Hz), 8.10 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). MS (ESI $^+$): 468 $[\text{M}+\text{H}]^+$
1-42		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.26 (6H, s), 1.51 (6H, s), 2.28 (3H, s), 3.56 (2H, s), 4.01 (3H, s), 4.80 (1H, s), 5.75 (1H, s), 7.42 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.52 (1H, s), 7.77 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.80 (1H, dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz). MS (ESI $^+$): 439 $[\text{M}+\text{H}]^+$
1-43		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.32 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 1.56-1.63 (14H, m), 2.39 (3H, s), 3.19 (3H, s), 3.30 (1H, br), 3.83 (1H, br), 4.06 (3H, s), 4.95 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.16 (2H, t, $J = 4.2$ Hz), 7.58 (1H, dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz), 7.99 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). MS (ESI $^+$): 494 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0 5 1 3】

10

20

30

40

50

【表 7 4】

実施例	構造	機器データ
1-44		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.31 (1H, d, $J = 3.7$ Hz), 1.53-1.67 (8H, m), 1.82-2.05 (8H, m), 2.39 (3H, s), 3.29 (1H, br), 3.83 (1H, br), 4.05 (3H, s), 4.95 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.15 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.30 (1H, s), 7.57 (1H, dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz), 7.98 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). MS (ESI $^+$): 506 $[\text{M}+\text{H}]^+$
1-45		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.30 (1H, d, $J = 3.7$ Hz), 1.51-1.64 (8H, m), 1.75-1.90 (6H, m), 2.10-2.20 (2H, m), 2.40 (3H, s), 3.14 (3H, s), 3.30 (1H, br), 3.83 (1H, br), 4.06 (3H, s), 4.95 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.16 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.20 (1H, s), 7.58 (1H, dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz), 7.99 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). MS (ESI $^+$): 520 $[\text{M}+\text{H}]^+$
1-46		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.31 (1H, d, $J = 3.7$ Hz), 1.33 (6H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.52-1.67 (8H, m), 2.39 (3H, s), 3.04-3.10 (1H, m), 3.29 (1H, br), 3.83 (1H, br), 4.05 (3H, s), 4.95 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.09 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 7.15 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.57 (1H, dd, $J = 8.3, 2.1$ Hz), 7.99 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). MS (ESI $^+$): 464 $[\text{M}+\text{H}]^+$
1-47		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.01 (2H, dd, $J = 7.6, 5.8$ Hz), 1.23 (2H, dd, $J = 7.3, 5.4$ Hz), 1.29 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 1.52-1.66 (8H, m), 2.40 (3H, s), 3.29-3.33 (4H, m), 3.84 (1H, br), 4.06 (3H, s), 4.95 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.16 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.23 (1H, s), 7.57 (1H, dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz), 7.98 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). MS (ESI $^+$): 492 $[\text{M}+\text{H}]^+$
1-48		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.72-0.77 (2H, m), 0.97-1.02 (2H, m), 1.33 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 1.54-1.66 (8H, m), 1.93-2.00 (1H, m), 2.39 (3H, s), 3.29 (1H, br), 3.83 (1H, br), 4.05 (3H, s), 4.96 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.13 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 7.15 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.56 (1H, dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz), 7.97 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). MS (ESI $^+$): 462 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0514】

10

20

30

40

50

【表 7 5】

実施例	構造	機器データ
1-49		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.30 (1H, d, $J = 3.1$ Hz), 1.37 (9H, s), 1.53-1.67 (8H, m), 2.39 (3H, s), 3.29 (1H, br), 3.83 (1H, br), 4.06 (3H, s), 4.94 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.04 (1H, s), 7.16 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.58 (1H, dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz), 7.99 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). MS (ESI $^+$): 478 [M+H] $^+$
1-50		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.51 (6H, s), 2.18 (3H, s), 3.08 (3H, s), 3.95 (3H, s), 7.03-7.07 (2H, m), 7.11-7.15 (2H, m), 7.32 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.51 (1H, s), 7.70 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.73 (1H, dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz), 10.14 (1H, brs). MS (ESI $^+$): 490 [M+H] $^+$
1-51		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 2.18 (3H, s), 3.33 (3H, s), 3.94 (3H, s), 7.04-7.08 (2H, m), 7.11-7.15 (2H, m), 7.31 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.41 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.67-7.69 (2H, m), 10.13 (1H, s). MS (ESI $^+$): 432 [M+H] $^+$
1-52		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 2.21 (3H, s), 3.94 (3H, s), 7.04-7.09 (2H, m), 7.12-7.15 (2H, m), 7.27 (1H, d, $J = 4.2$ Hz), 7.32 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.64 (1H, d, $J = 4.2$ Hz), 7.69-7.72 (2H, m), 10.14 (1H, s). MS (ESI $^+$): 418 [M+H] $^+$
1-53		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 0.34-0.41 (2H, m), 0.46-0.62 (6H, m), 1.24 (6H, s), 1.29-1.37 (2H, m), 2.43 (3H, s), 3.56 (2H, s), 4.01 (3H, s), 4.81 (1H, s), 6.01 (1H, s), 7.44 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.97 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 8.25 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). MS (ESI $^+$): 492 [M+H] $^+$

【0515】

<参考例 51-1~51-3>

対応する一般式(4)の化合物と、対応する一般式(3)の化合物を用いて、実施例1-1と同様な方法、工程A-2に記した方法またはそれらに準じた方法で反応させ、以下の参考例51-1~51-3を得た。

【0516】

10

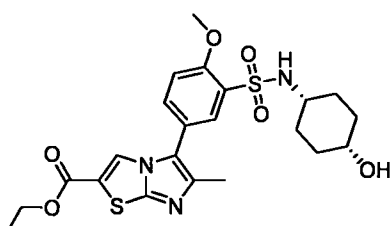
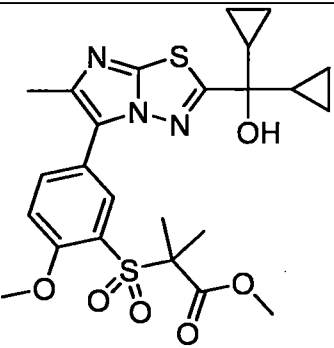
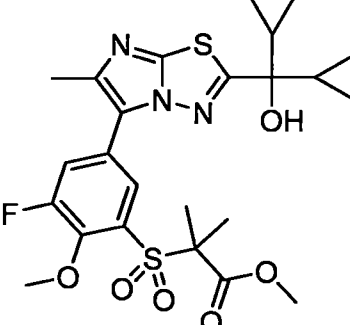
20

30

40

50

【表 7 6】

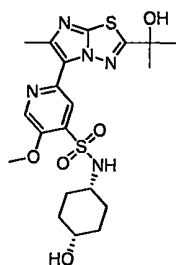
参考例	構造	機器データ
51-1		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.34 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 1.39 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.53-1.67 (8H, m), 2.42 (3H, s), 3.31 (1H, br), 3.84 (1H, br), 4.07 (3H, s), 4.39 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 4.97 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.18 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.59 (1H, dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz), 7.99 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.06 (1H, s). MS (FD $^+$): 493 [M] $^+$
51-2		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.47-0.52 (2H, m), 0.59-0.69 (6H, m), 1.33-1.40 (2H, m), 1.68 (6H, s), 2.40 (1H, s), 2.52 (3H, s), 3.71 (3H, s), 3.96 (3H, s), 7.15 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.91 (1H, dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz), 8.32 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). MS (ESI $^+$): 520 [M+H] $^+$
51-3		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 0.34-0.41 (2H, m), 0.46-0.62 (6H, m), 1.30-1.38 (2H, m), 1.57 (6H, s), 2.48 (3H, s), 3.62 (3H, s), 3.93 (3H, d, $J = 1.8$ Hz), 6.05 (1H, s), 8.01 (1H, dd, $J = 12.7, 2.4$ Hz), 8.07-8.09 (1H, m). MS (ESI $^+$): 538 [M+H] $^+$

【0517】

<実施例 2-1>

【0518】

【化97】



【0519】

参考例 6-38 で得られた化合物 (79.6 mg), ヘキサメチルジスタンナン (107 mg), 及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (25.2 mg) を 1, 4-ジオキサン (2 mL) に懸濁させ、アルゴン雰囲気下、加熱還流下にて 2 時間攪拌した。反応液をセライトを用いてろ過し、ろ液の溶媒を減圧留去した。残渣を 1, 4-ジオキサン (1 mL) に溶解させ、参考例 26-18 で得られた化合物 (56.4 mg), テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (25.2 mg) 及びヨウ化銅(I) (8.3 mg) を加え、アルゴン雰囲気下、加熱還流下にて 3.5 時間攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラム

クロマトグラフィー(酢酸エチル：メタノール＝ 20 : 1) で精製し、表題化合物 (40.2 m g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.27-1.30 (1H, m), 1.58-1.67 (8H, m), 1.80 (6H, s), 2.56 (1H, s), 2.74 (3H, s), 3.29-3.36 (1H, m), 3.82-3.87 (1H, m), 4.14 (3H, s), 4.94 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.56 (1H, s), 8.70 (1H, s). MS (ESI $^+$): 482 [M+H] $^+$.

【0520】

<実施例 2-2 ~ 2-98>

対応する一般式 (2) の化合物を用いて、参考例 50-1 と同様な方法、工程 A-1 に記した方法またはそれらに準じた方法で反応させて合成した対応する一般式 (3) を粗生成物のまま用いて、実施例 1-1 もしくは実施例 2-1 と同様な方法、工程 A-2 に記した方法またはそれらに準じた方法で反応させ、以下の実施例 2-2 ~ 2-98 を得た。

【0521】

10

20

30

40

50

【表 7 7】

実施例	構造	機器データ
2-2		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.29-1.40 (4H, m), 1.43-1.54 (8H, m), 1.66-1.76 (2H, m), 2.27 (3H, s), 3.06-3.13 (1H, m), 3.15 (3H, s), 3.18-3.22 (1H, m), 3.96 (3H, s), 5.75 (1H, s), 7.35 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.39 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.52 (1H, s), 7.71 (1H, dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz), 7.74 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). MS (ESI $^+$): 494 [M+H] $^+$
2-3		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.28-1.44 (13H, m), 1.50-1.70 (4H, m), 2.29 (3H, s), 3.10-3.18 (1H, m), 3.58-3.64 (1H, m), 4.03 (3H, d, $J = 2.1$ Hz), 4.34 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 7.54-7.56 (1H, m), 7.56 (1H, s), 7.67 (1H, d, $J = 6.7$ Hz), 7.75 (1H, dd, $J = 12.3, 2.3$ Hz). MS (ESI $^+$): 496 [M+H] $^+$
2-4		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.02 (6H, s), 1.51 (6H, s), 2.27 (3H, s), 3.19 (2H, d, $J = 5.5$ Hz), 3.97 (3H, s), 4.92 (1H, t, $J = 5.5$ Hz), 5.75 (1H, s), 6.74 (1H, s), 7.36 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.50 (1H, s), 7.72 (1H, dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz), 7.75 (1H, d, $J = 2.3$ Hz). MS (ESI $^+$): 454 [M+H] $^+$
2-5		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.27-1.38 (4H, m), 1.45-1.64 (10H, m), 2.29 (3H, s), 2.76 (6H, s), 2.96-3.05 (1H, m), 3.54-3.60 (1H, m), 4.34 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 5.77 (1H, s), 7.13 (1H, d, $J = 6.7$ Hz), 7.59-7.63 (2H, m), 7.72 (1H, dd, $J = 8.3, 2.4$ Hz), 7.84 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). MS (ESI $^+$): 493 [M+H] $^+$
2-6		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.02-1.15 (2H, m), 1.22-1.34 (2H, m), 1.57-1.78 (10H, m), 2.53 (3H, s), 3.09-3.18 (1H, m), 3.23-3.36 (1H, m), 4.52 (1H, d, $J = 4.2$ Hz), 6.57 (1H, s), 8.11 (1H, dd, $J = 8.2, 1.7$ Hz), 8.19 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 8.48 (1H, d, $J = 1.7$ Hz). MS (ESI $^+$): 476 [M+H] $^+$
2-7		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.01-1.12 (2H, m), 1.21-1.33 (2H, m), 1.57-1.67 (8H, m), 1.69-1.78 (2H, m), 2.47 (3H, s), 3.05-3.14 (1H, m), 3.23-3.35 (1H, m), 4.52 (1H, d, $J = 4.2$ Hz), 6.52 (1H, s), 7.68-7.73 (1H, m), 7.95 (1H, br s), 8.05 (1H, dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz), 8.33 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). MS (ESI $^+$): 535 [M+H] $^+$

【0 5 2 2】

10

20

30

40

50

【表 7 8】

実施例	構造	機器データ
2-8		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.00-1.12 (2 H, m), 1.20-1.32 (2H, m), 1.60 (6H, s), 1.61-1.69 (2H, m), 1.69-1.76 (2H, m), 2.44 (3H, s), 2.98-3.08 (1H, m), 3.23-3.35 (1H, m), 4.02 (3H, d, $J = 2.1$ Hz), 4.50 (1H, d, $J = 4.2$ Hz), 6.51 (1H, s), 7.61-7.66 (1H, m), 7.84 (1H, dd, $J = 12.9, 2.3$ Hz), 7.96-7.98 (1H, m). MS (ESI $^+$): 499 $[\text{M}+\text{H}]^+$
2-9		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.08-1.21 (2H, m), 1.36-1.45 (2H, m), 1.50-1.65 (8H, m), 1.76-1.85 (2H, m), 2.53 (3H, s), 2.81 (3H, s), 3.24-3.35 (1H, m), 3.62-3.73 (1H, m), 4.57 (1H, d, $J = 4.5$ Hz), 6.58 (1H, s), 8.10-8.16 (2H, m), 8.53-8.55 (1H, m). MS (ESI $^+$): 533 $[\text{M}+\text{H}]^+$
2-10		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.45-1.53 (6H, m), 1.63 (6H, s), 1.75-1.84 (6H, m), 2.52 (3H, s), 4.30 (1H, s), 6.57 (1H, s), 7.82 (1H, s), 8.05 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 8.08-8.12 (1H, m), 8.61 (1H, d, $J = 1.5$ Hz). MS (ESI $^+$): 545 $[\text{M}+\text{H}]^+$
2-11		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.01-1.15 (2H, m), 1.25-1.38 (2H, m), 1.63 (6H, s), 1.65-1.77 (4H, m), 2.57 (3H, s), 3.07-3.17 (1H, m), 3.25-3.39 (1H, m), 4.52 (1H, d, $J = 4.2$ Hz), 6.59 (1H, s), 8.25-8.28 (1H, m), 8.87 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 9.25 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). MS (ESI $^+$): 520 $[\text{M}+\text{H}]^+$
2-12		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.59 (6H, s), 2.42 (3H, s), 3.58 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 3.69 (2H, q, $J = 5.8$ Hz), 4.00 (3H, s), 4.84 (1H, t, $J = 5.8$ Hz), 6.46 (1H, s), 7.45 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.00 (1H, dd, $J = 8.7, 2.4$ Hz), 8.13 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). MS (ESI $^+$): 412 $[\text{M}+\text{H}]^+$
2-13		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.58 (6H, s), 2.42 (3H, s), 3.30 (3H, s), 4.02 (3H, s), 6.47 (1H, s), 7.47 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.00 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 8.18 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). MS (ESI $^+$): 382 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0523】

10

20

30

40

50

【表 7 9】

実施例	構造	機器データ
2-14		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.77 (6H, s), 2.62 (3H, s), 2.71 (1H, s), 2.82 (1H, t, J = 6.7 Hz), 3.57-3.59 (2H, m), 4.10 (2H, dd, J = 10.6, 6.4 Hz), 8.01 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.08 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.81 (1H, s). MS (ESI ⁺): 450 [M+H] ⁺
2-15		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.17-1.32 (4H, m), 2.25-2.31 (1H, m), 2.60 (3H, s), 2.72 (1H, t, J = 6.7 Hz), 3.56-3.59 (2H, m), 4.09-4.13 (2H, m), 8.00 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.10 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.76 (1H, d, J = 1.8 Hz). MS (ESI ⁺): 432 [M+H] ⁺
2-16		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.63 (6H, s), 1.88-1.97 (2H, m), 2.06-2.15 (2H, m), 2.52 (3H, s), 3.84-3.94 (1H, m), 4.11-4.19 (1H, m), 4.93 (1H, d, J = 4.9 Hz), 6.54 (1H, s), 8.09 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.14 (1H, dd, J = 8.3, 1.2 Hz), 8.29 (1H, s), 8.50 (1H, d, J = 1.2 Hz). MS (ESI ⁺): 491 [M+H] ⁺
2-17		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.62 (6H, s), 1.69-1.79 (2H, m), 2.26-2.35 (2H, m), 2.52 (3H, s), 3.19-3.30 (1H, m), 3.60-3.70 (1H, m), 5.04 (1H, d, J = 5.5 Hz), 6.55 (1H, s), 8.08 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.14 (1H, dd, J = 8.4, 1.3 Hz), 8.25 (1H, s), 8.49 (1H, d, J = 1.3 Hz). MS (ESI ⁺): 491 [M+H] ⁺
2-18		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.36 (3H, s), 1.62 (6H, s), 1.69-1.76 (2H, m), 2.52 (3H, s), 2.53-2.58 (2H, m), 3.93-4.02 (1H, m), 4.95 (1H, d, J = 5.8 Hz), 6.55 (1H, s), 8.07 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.09-8.16 (2H, m), 8.62 (1H, d, J = 1.5 Hz). MS (ESI ⁺): 505 [M+H] ⁺
2-19		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.24 (3H, s), 1.62 (6H, s), 1.99-2.07 (2H, m), 2.14-2.22 (2H, m), 2.53 (3H, s), 3.82-3.92 (1H, m), 5.01 (1H, d, J = 6.1 Hz), 6.55 (1H, s), 8.07 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.12 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.20 (1H, s), 8.62 (1H, d, J = 1.5 Hz). MS (ESI ⁺): 505 [M+H] ⁺
2-20		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 0.55-0.60 (2H, m), 0.61-0.66 (2H, m), 1.62 (6H, s), 2.52 (3H, s), 3.37 (2H, d, J = 5.6 Hz), 4.66 (1H, t, J = 5.6 Hz), 6.54 (1H, s), 8.06 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.10-8.15 (1H, m), 8.46 (1H, br s), 8.56 (1H, d, J = 1.8 Hz). MS (ESI ⁺): 491 [M+H] ⁺

10

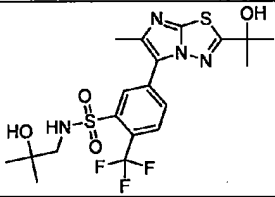
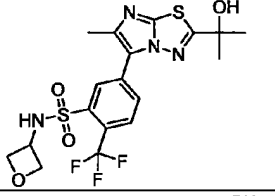
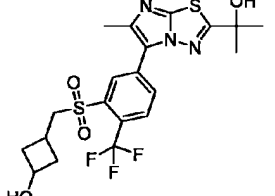
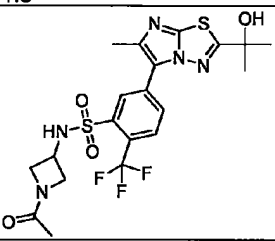
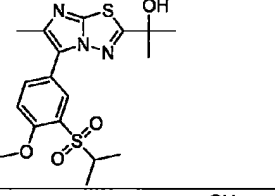
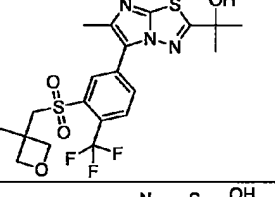
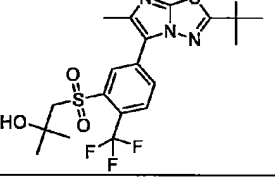
20

30

40

【 0 5 2 4 】

【表 80】

実施例	構造	機器データ
2-21		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.07 (6H, s), 1.62 (6H, s), 2.52 (3H, s), 2.89 (2H, s), 4.49 (1H, s), 6.54 (1H, s), 7.91 (1H, s), 8.07-8.13 (2H, m), 8.44 (1H, s). MS (ESI $^+$): 493 [M+H] $^+$
2-22		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.63 (6H, s), 2.52 (3H, s), 4.41-4.45 (2H, m), 4.46-4.53 (1H, m), 4.54-4.58 (2H, m), 6.55 (1H, s), 8.09 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.14 (1H, dd, J = 8.5, 1.4 Hz), 8.49 (1H, d, J = 1.4 Hz), 8.94 (1H, br s). MS (ESI $^+$): 477 [M+H] $^+$
2-23		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.64-1.77 (3H, m), 1.78 (6H, s), 2.23-2.31 (1H, m), 2.48-2.55 (3H, m), 2.63 (3H, s), 3.45 (2H, d, J = 7.3 Hz), 4.11-4.18 (1H, m), 7.99 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.10 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.76 (1H, s). MS (ESI $^+$): 490 [M+H] $^+$
2-24		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.61 (6H, s), 1.67 (3H, s), 2.53 (3H, s), 3.54-3.61 (1H, m), 3.86-3.94 (2H, m), 4.12-4.26 (2H, m), 6.55 (1H, s), 8.11 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.15-8.20 (1H, m), 8.53 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.74 (1H, br s). MS (ESI $^+$): 518 [M+H] $^+$
2-25		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.19 (6H, d, J = 6.7 Hz), 1.58 (6H, s), 2.42 (3H, s), 3.61-3.73 (1H, m), 3.99 (3H, s), 6.46 (1H, s), 7.46 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.01 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.15 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI $^+$): 410 [M+H] $^+$
2-26		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.75 (3H, s), 1.78 (6H, s), 2.59 (1H, s), 2.63 (3H, s), 3.69 (2H, s), 4.46 (2H, d, J = 6.7 Hz), 4.69 (2H, d, J = 6.1 Hz), 8.00 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.11 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.81 (1H, s). MS (ESI $^+$): 490 [M+H] $^+$
2-27		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.50 (6H, s), 1.77 (6H, s), 2.60 (1H, s), 2.63 (3H, s), 3.51 (2H, s), 3.64 (1H, s), 7.99 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.09 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.84 (1H, s). MS (ESI $^+$): 478 [M+H] $^+$

【0525】

10

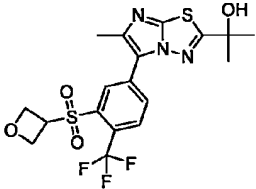
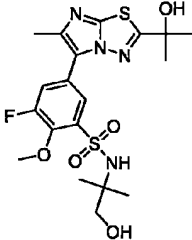
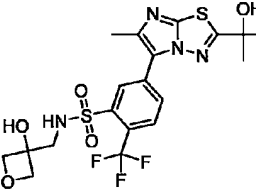
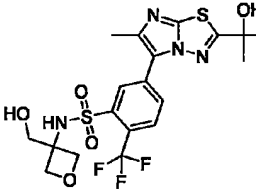
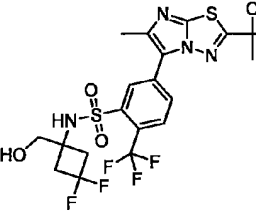
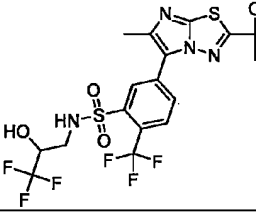
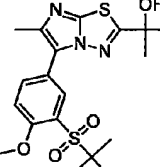
20

30

40

50

【表 8 1】

実施例	構造	機器データ
2-28		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.78 (6H, s), 2.52 (1H, s), 2.63 (3H, s), 4.76-4.86 (3H, m), 5.07 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 8.00 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.09 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.85 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). MS (ESI $^+$): 462 [M+H] $^+$
2-29		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.18 (6H, s), 1.76 (6H, s), 2.28-2.34 (1H, m), 2.55 (3H, s), 2.56-2.60 (1H, m), 3.49 (2H, s), 4.15 (3H, d, $J = 2.4$ Hz), 5.12 (1H, s), 7.67 (1H, dd, $J = 12.4, 2.0$ Hz), 8.10 (1H, t, $J = 2.0$ Hz). MS (ESI $^+$): 473 [M+H] $^+$
2-30		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.60 (6H, s), 2.52 (3H, s), 3.27 (2H, s), 4.37 (2H, d, $J = 6.7$ Hz), 4.44 (2H, d, $J = 6.7$ Hz), 5.95 (1H, br s), 6.53 (1H, s), 8.08-8.14 (2H, m), 8.28-8.50 (2H, m). MS (ESI $^+$): 507 [M+H] $^+$
2-31		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.79 (6H, s), 2.64 (3H, s), 2.96 (1H, s), 4.13 (2H, d, $J = 5.1$ Hz), 4.40 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 4.79 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 5.47 (1H, s), 8.00-8.03 (2H, m), 8.84-8.86 (1H, m). MS (ESI $^+$): 507 [M+H] $^+$
2-32		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.61 (6H, s), 2.52 (3H, s), 2.66-2.84 (4H, m), 3.42 (2H, br s), 5.19 (1H, br s), 6.54 (1H, s), 8.07 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 8.11-8.15 (1H, m), 8.56 (1H, br s), 8.63 (1H, d, $J = 1.5$ Hz). MS (ESI $^+$): 541 [M+H] $^+$
2-33		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.60 (6H, d, $J = 1.8$ Hz), 2.52 (3H, s), 3.10 (1H, dd, $J = 13.9, 8.2$ Hz), 3.25 (1H, dd, $J = 14.1, 4.1$ Hz), 3.99-4.10 (1H, m), 6.54 (1H, s), 8.09 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.11-8.14 (1H, m), 8.47 (1H, d, $J = 1.5$ Hz). MS (ESI $^+$): 533 [M+H] $^+$
2-34		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.30 (9H, s), 1.56 (6H, s), 2.41 (3H, s), 3.92 (3H, s), 6.47 (1H, s), 7.44 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.98 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 8.11 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). MS (ESI $^+$): 424 [M+H] $^+$

【0526】

10

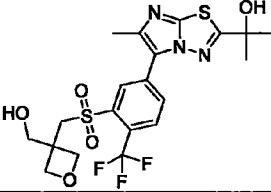
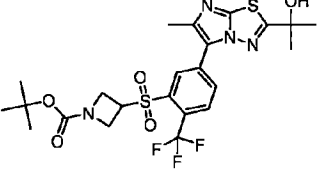
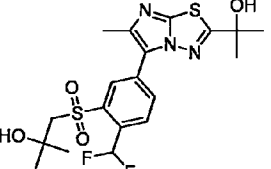
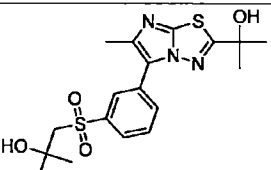
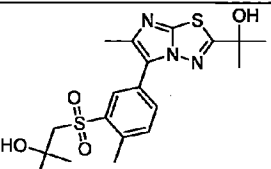
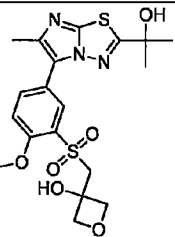
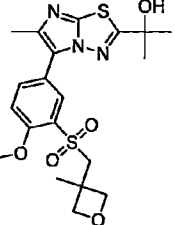
20

30

40

50

【表 8 2】

実施例	構造	機器データ
2-35		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.77 (6H, s), 2.47-2.52 (1H, m), 2.63 (3H, s), 2.65 (1H, s), 3.82 (2H, s), 4.33 (2H, d, $J = 6.1$ Hz), 4.54 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 4.66 (2H, d, $J = 6.7$ Hz), 8.02 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.12 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.82 (1H, s). MS (ESI $^+$): 506 [M+H] $^+$
2-36		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 1.78 (6H, s), 2.61 (3H, s), 3.52 (1H, s), 4.11-4.40 (5H, m), 8.01 (2H, s), 8.86 (1H, s). MS (ESI $^+$): 561 [M+H] $^+$
2-37		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.49 (6H, s), 1.77 (6H, s), 2.61 (3H, s), 2.70 (1H, s), 3.46 (2H, s), 3.49 (1H, s), 7.63 (1H, t, $J = 55.3$ Hz), 7.99 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.08 (1H, dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz), 8.61 (1H, s). MS (ESI $^+$): 460 [M+H] $^+$
2-38		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.47 (6H, s), 1.76 (6H, s), 2.58 (3H, s), 2.67 (1H, s), 3.38 (2H, s), 3.70 (1H, s), 7.68 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.86 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.97 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.38 (1H, s). MS (ESI $^+$): 410 [M+H] $^+$
2-39		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.48 (6H, s), 1.75 (6H, s), 2.55 (3H, s), 2.59 (1H, s), 2.76 (3H, s), 3.38 (2H, s), 3.78 (1H, s), 7.45 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.85 (1H, dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz), 8.47 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). MS (ESI $^+$): 424 [M+H] $^+$
2-40		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.58 (6H, s), 2.40 (3H, s), 3.96 (2H, s), 3.99 (3H, s), 4.38 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 4.67 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 5.97 (1H, s), 6.47 (1H, s), 7.42 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.96 (1H, dd, $J = 8.9, 2.3$ Hz), 8.08 (1H, d, $J = 2.3$ Hz). MS (ESI $^+$): 454 [M+H] $^+$
2-41		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.47 (3H, s), 1.58 (6H, s), 2.41 (3H, s), 3.88 (2H, s), 4.03 (3H, s), 4.15 (2H, d, $J = 5.9$ Hz), 4.56 (2H, d, $J = 5.9$ Hz), 6.48 (1H, s), 7.48 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.00 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 8.14 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). MS (ESI $^+$): 452 [M+H] $^+$

【0527】

10

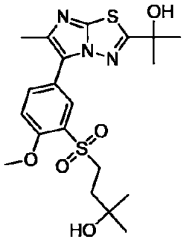
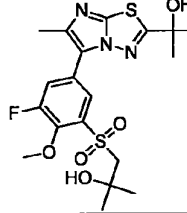
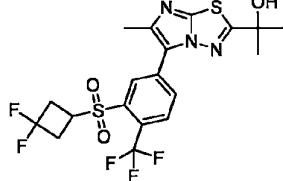
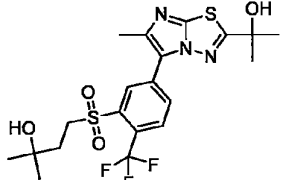
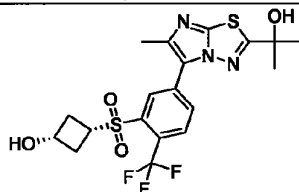
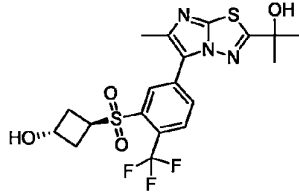
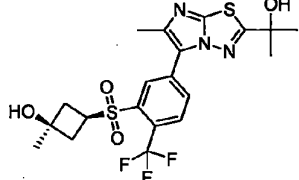
20

30

40

50

【表 8 3】

実施例	構造	機器データ
2-42		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.06 (6H, s), 1.55-1.63 (8H, m), 2.42 (3H, s), 3.40-3.49 (2H, m), 4.00 (3H, s), 4.46 (1H, s), 6.48 (1H, s), 7.47 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.01 (1H, dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz), 8.15 (1H, d, $J = 2.3$ Hz). MS (ESI $^+$): 454 [M+H] $^+$
2-43		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.27 (6H, s), 1.59 (6H, s), 2.45 (3H, s), 3.62 (2H, s), 4.05 (3H, d, $J = 1.8$ Hz), 4.81 (1H, s), 6.50 (1H, s), 7.93 (1H, dd, $J = 12.7, 2.3$ Hz), 8.03 (1H, dd, $J = 2.3, 1.1$ Hz). MS (ESI $^+$): 458 [M+H] $^+$
2-44		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.78 (6H, s), 2.55 (1H, s), 2.62 (3H, s), 2.78-2.91 (2H, m), 3.13-3.26 (2H, m), 3.96-4.01 (1H, m), 8.02 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.07 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.79 (1H, s). MS (ESI $^+$): 496 [M+H] $^+$
2-45		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.27 (6H, s), 1.43 (1H, s), 1.80 (6H, s), 1.98-2.02 (2H, m), 2.65 (3H, s), 2.72 (1H, s), 3.47-3.51 (2H, m), 8.03 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.12 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.78 (1H, s). MS (ESI $^+$): 492 [M+H] $^+$
2-46		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.78 (6H, s), 2.38 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 2.49-2.56 (2H, m), 2.62 (3H, s), 2.65-2.69 (2H, m), 2.71 (1H, s), 3.69-3.77 (1H, m), 4.24 (1H, dd, $J = 14.7, 7.3$ Hz), 7.99 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.05 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.75 (1H, s). MS (ESI $^+$): 476 [M+H] $^+$
2-47		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.77 (6H, s), 1.99 (1H, d, $J = 4.9$ Hz), 2.32-2.40 (2H, m), 2.54 (1H, s), 2.62 (3H, s), 2.88-2.95 (2H, m), 4.07-4.13 (1H, m), 4.73-4.77 (1H, m), 8.00 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.06 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.74 (1H, s). MS (ESI $^+$): 476 [M+H] $^+$
2-48		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.38 (3H, s), 1.77 (6H, s), 2.42-2.48 (2H, m), 2.62 (3H, s), 2.64-2.69 (2H, m), 2.88 (1H, s), 2.92 (1H, s), 3.78-3.86 (1H, m), 7.99 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.03 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.79 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). MS (ESI $^+$): 490 [M+H] $^+$

【0528】

10

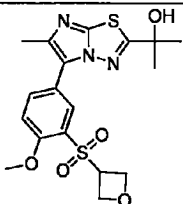
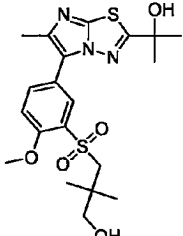
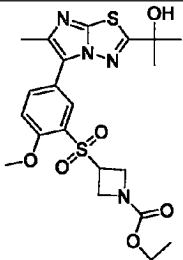
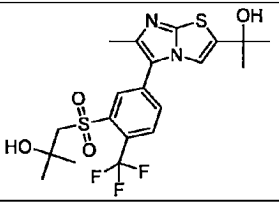
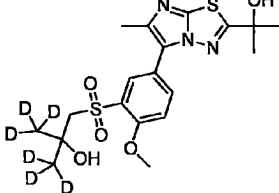
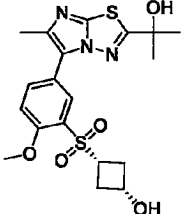
20

30

40

50

【表 8 4】

実施例	構造	機器データ
2-49		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.58 (6H, s), 2.42 (3H, s), 3.96 (3H, s), 4.80 (4H, d, $J = 7.3$ Hz), 4.96-5.04 (1H, m), 6.48 (1H, s), 7.45 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 8.01 (1H, dd, $J = 8.9, 2.4$ Hz), 8.21 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). MS (ESI $^+$): 424 [M+H] $^+$
2-50		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 0.97 (6H, s), 1.58 (6H, s), 2.42 (3H, s), 3.15 (2H, d, $J = 5.2$ Hz), 3.42 (2H, s), 4.00 (3H, s), 4.77 (1H, t, $J = 5.2$ Hz), 6.47 (1H, s), 7.45 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.97 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 8.18 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). MS (ESI $^+$): 454 [M+H] $^+$
2-51		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.38 (9H, s), 1.58 (6H, s), 2.42 (3H, s), 3.95-4.05 (5H, m), 4.07-4.18 (2H, m), 4.52-4.60 (1H, m), 6.47 (1H, s), 7.47 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.02 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 8.22 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). MS (ESI $^+$): 523 [M+H] $^+$
2-52		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.50 (6H, s), 1.68 (6H, s), 2.22 (1H, s), 2.49 (3H, s), 3.43 (1H, s), 3.51 (2H, s), 7.43 (1H, s), 7.79 (1H, dd, $J = 8.5, 1.2$ Hz), 8.00 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.35 (1H, d, $J = 1.2$ Hz). MS (ESI $^+$): 477 [M+H] $^+$
2-53		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.58 (6H, s), 2.41 (3H, s), 3.55 (2H, s), 4.01 (3H, s), 4.78 (1H, s), 6.47 (1H, s), 7.44 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.97 (1H, dd, $J = 8.7, 2.2$ Hz), 8.16 (1H, d, $J = 2.2$ Hz). MS (ESI $^+$): 446 [M+H] $^+$
2-54		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.75 (6H, s), 2.30 (1H, d, $J = 9.7$ Hz), 2.42-2.49 (2H, m), 2.52 (3H, s), 2.54 (1H, s), 2.64-2.71 (2H, m), 3.87-3.95 (1H, m), 4.02 (3H, s), 4.19-4.28 (1H, m), 7.15 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.90 (1H, dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz), 8.36 (1H, d, $J = 2.1$ Hz). MS (ESI $^+$): 438 [M+H] $^+$

【 0 5 2 9 】

10

20

30

40

50

【表 8 5】

実施例	構造	機器データ
2-55		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.38 (3H, s), 1.75 (6H, s), 2.41-2.47 (2H, m), 2.52 (3H, s), 2.56-2.61 (3H, m), 2.83 (1H, s), 3.93-4.01 (1H, m), 4.03 (3H, s), 7.15 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.90 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 8.37 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI ⁺): 452 [M+H] ⁺
2-56		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.69 (6H, s), 2.28-2.36 (2H, m), 2.50 (3H, s), 2.73-2.80 (2H, m), 3.31 (1H, s), 4.02 (3H, s), 4.21-4.28 (1H, m), 4.56-4.63 (1H, m), 7.19 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.92 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 8.31 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI ⁺): 438 [M+H] ⁺
2-57		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.44 (6H, s), 1.56-1.57 (3H, m), 1.75 (6H, s), 2.48 (1H, s), 2.52 (3H, s), 3.64 (2H, s), 3.83 (1H, s), 4.30 (2H, q, J = 7.1 Hz), 7.15 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.90 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.36 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI ⁺): 454 [M+H] ⁺
2-58		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.43 (6H, s), 1.74 (6H, s), 2.51 (3H, s), 2.56 (1H, s), 3.61 (2H, s), 3.78 (1H, s), 7.17 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.91 (1H, dd, J = 8.8, 2.1 Hz), 8.36 (1H, d, J = 2.1 Hz). MS (ESI ⁺): 443 [M+H] ⁺
2-59		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.41 (3H, s), 1.74 (6H, s), 2.52 (3H, s), 2.56 (1H, t, J = 7.0 Hz), 2.60 (1H, s), 3.59-3.69 (3H, m), 3.75-3.80 (2H, m), 4.07 (3H, s), 7.18 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.93 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 8.35 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI ⁺): 456 [M+H] ⁺
2-60		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.61 (6H, s), 1.74 (6H, s), 2.52 (3H, s), 2.53 (1H, s), 3.62 (2H, s), 4.08 (3H, s), 7.19 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.95 (1H, dd, J = 8.5, 2.1 Hz), 8.40 (1H, d, J = 2.1 Hz). MS (ESI ⁺): 449 [M+H] ⁺

【0530】

10

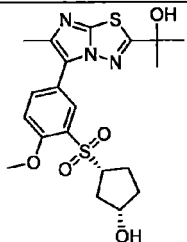
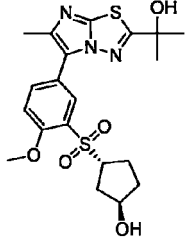
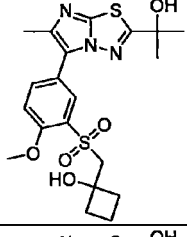
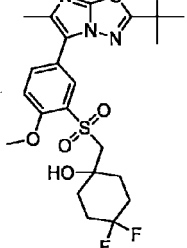
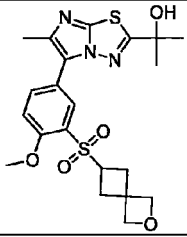
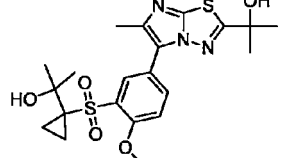
20

30

40

50

【表 8 6】

実施例	構造	機器データ
2-61		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.40 (1H, d, J = 2.4 Hz), 1.72-1.77 (7H, m), 1.95-2.07 (2H, m), 2.12-2.18 (2H, m), 2.24-2.31 (1H, m), 2.49 (1H, s), 2.52 (3H, s), 4.04 (3H, s), 4.30-4.37 (1H, m), 4.53-4.57 (1H, m), 7.16 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.91 (1H, dd, J = 8.9, 2.1 Hz), 8.33 (1H, d, J = 2.1 Hz). MS (ESI $^+$): 452 [M+H] $^+$
2-62		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.73 (6H, d, J = 1.8 Hz), 1.81-1.88 (1H, m), 1.96-2.06 (2H, m), 2.16-2.20 (2H, m), 2.29-2.38 (1H, m), 2.53 (3H, s), 3.11 (1H, s), 3.24 (1H, d, J = 9.8 Hz), 4.04 (3H, s), 4.15-4.22 (1H, m), 4.31-4.37 (1H, m), 7.17 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.89 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), 8.42 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI $^+$): 452 [M+H] $^+$
2-63		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.59-1.67 (1H, m), 1.74 (6H, s), 1.87-1.93 (1H, m), 2.18-2.22 (4H, m), 2.50-2.52 (4H, m), 3.75 (2H, s), 4.05 (1H, s), 4.08 (3H, s), 7.19 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.92 (1H, dd, J = 8.6, 2.1 Hz), 8.34 (1H, d, J = 2.1 Hz). MS (ESI $^+$): 452 [M+H] $^+$
2-64		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.69-1.77 (8H, m), 1.88-1.97 (2H, m), 2.05-2.24 (4H, m), 2.49 (1H, s), 2.52 (3H, s), 3.60 (2H, s), 3.85 (1H, s), 4.07 (3H, s), 7.19 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.94 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 8.36 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI $^+$): 516 [M+H] $^+$
2-65		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.75 (6H, s), 2.51-2.56 (5H, m), 2.73-2.79 (3H, m), 4.01 (3H, s), 4.06-4.14 (1H, m), 4.67 (2H, s), 4.71 (2H, s), 7.14 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.90 (1H, dd, J = 8.7, 2.3 Hz), 8.33 (1H, d, J = 2.3 Hz). MS (ESI $^+$): 464 [M+H] $^+$
2-66		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.20-1.26 (8H, m), 1.73-1.77 (8H, m), 2.52 (3H, s), 2.58 (1H, s), 2.76 (1H, s), 4.00 (3H, s), 7.13 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.86 (1H, dd, J = 8.5, 2.1 Hz), 8.47 (1H, d, J = 2.1 Hz). MS (ESI $^+$): 466 [M+H] $^+$

【0 5 3 1】

10

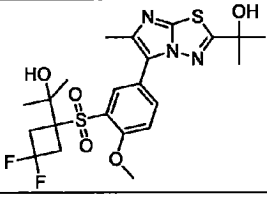
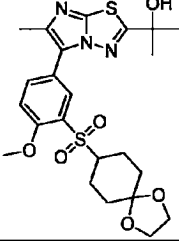
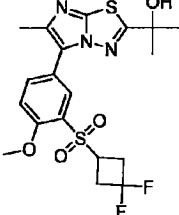
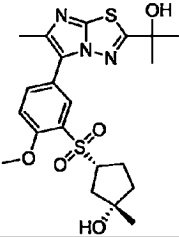
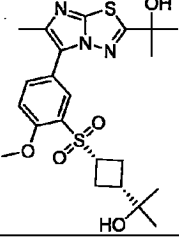
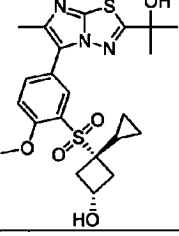
20

30

40

50

【表 8 7】

実施例	構造	機器データ
2-67		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.46 (6H, s), 1.73 (6H, s), 2.52 (3H, s), 2.53 (1H, s), 2.99 (1H, s), 3.03-3.13 (2H, m), 3.41-3.52 (2H, m), 4.02 (3H, s), 7.18 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.93 (1H, dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz), 8.41 (1H, d, $J = 2.1$ Hz). MS (ESI $^+$): 516 [M+H] $^+$
2-68		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.52-1.60 (2H, m), 1.74 (6H, s), 1.86-2.05 (6H, m), 2.51 (4H, s), 3.42-3.50 (1H, m), 3.93 (4H, s), 4.04 (3H, s), 7.16 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.91 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 8.32 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). MS (ESI $^+$): 508 [M+H] $^+$
2-69		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.75 (6H, s), 2.52 (4H, s), 2.77-2.88 (2H, m), 3.09-3.22 (2H, m), 4.04 (3H, s), 4.07-4.17 (1H, m), 7.17 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.93 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 8.36 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). MS (ESI $^+$): 458 [M+H] $^+$
2-70		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.36 (3H, s), 1.67-1.71 (1H, m), 1.73 (6H, s), 1.95-2.42 (5H, m), 2.53 (3H, s), 2.82 (1H, s), 3.60 (1H, s), 4.04 (3H, s), 4.20-4.29 (1H, m), 7.17 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.89 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 8.44 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). MS (ESI $^+$): 466 [M+H] $^+$
2-71		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.12 (6H, s), 1.66 (1H, s), 1.74 (6H, s), 2.12-2.19 (2H, m), 2.28-2.37 (1H, m), 2.47-2.55 (5H, m), 2.76 (1H, s), 4.02 (3H, s), 4.08-4.17 (1H, m), 7.13 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.87 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 8.38 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). MS (ESI $^+$): 480 [M+H] $^+$
2-72		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.24 (2H, q, $J = 5.7$ Hz), 0.41 (2H, q, $J = 6.7$ Hz), 0.87-0.94 (1H, m), 1.73 (6H, s), 2.27-2.34 (3H, m), 2.51 (3H, s), 2.57 (1H, s), 2.84-2.89 (2H, m), 3.96 (3H, s), 4.11-4.19 (1H, m), 7.11 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.88 (1H, dd, $J = 8.7, 2.0$ Hz), 8.38 (1H, d, $J = 2.0$ Hz). MS (ESI $^+$): 478 [M+H] $^+$

【0532】

10

20

30

40

50

【表 8 8】

実施例	構造	機器データ
2-73		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.15 (6H, s), 1.21 (3H, s), 1.28 (1H, s), 1.74 (6H, s), 2.19-2.24 (2H, m), 2.45-2.50 (2H, m), 2.52 (3H, s), 2.56 (1H, s), 4.00 (3H, s), 4.11-4.18 (1H, m), 7.12 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.86 (1H, dd, $J = 9.1, 2.3$ Hz), 8.35 (1H, d, $J = 2.3$ Hz). MS (ESI $^+$): 494 [M+H] $^+$
2-74		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.09 (6H, s), 1.22 (3H, s), 1.73-1.78 (8H, m), 1.97 (1H, s), 2.52 (3H, s), 2.79-2.85 (3H, m), 4.03 (3H, s), 4.15-4.24 (1H, m), 7.14 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.86 (1H, dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz), 8.40 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). MS (ESI $^+$): 494 [M+H] $^+$
2-75		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.38 (3H, s), 1.73 (6H, s), 2.31 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 2.42-2.47 (2H, m), 2.51 (3H, s), 2.70 (1H, s), 2.91-2.96 (2H, m), 3.97 (3H, s), 4.30-4.36 (1H, m), 7.13 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.89 (1H, dd, $J = 8.7, 2.0$ Hz), 8.34 (1H, d, $J = 2.0$ Hz). MS (ESI $^+$): 452 [M+H] $^+$
2-76		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.48 (3H, s), 1.66 (1H, s), 1.74 (6H, s), 2.30-2.35 (2H, m), 2.52 (4H, s), 2.61-2.66 (2H, m), 4.02 (3H, s), 4.37-4.46 (1H, m), 7.14 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.89 (1H, dd, $J = 8.6, 2.1$ Hz), 8.33 (1H, d, $J = 2.1$ Hz). MS (ESI $^+$): 452 [M+H] $^+$
2-77		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.50 (3H, s), 1.67 (1H, s), 1.78 (6H, s), 2.31-2.37 (2H, m), 2.56 (1H, s), 2.62 (3H, s), 2.66-2.72 (2H, m), 4.24-4.32 (1H, m), 7.99 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.06 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.71 (1H, d, $J = 1.2$ Hz). MS (ESI $^+$): 490 [M+H] $^+$
2-78		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.04 (1H, s), 1.14-1.19 (4H, m), 1.26 (3H, s), 1.37-1.42 (1H, m), 1.74 (6H, s), 1.78-1.83 (1H, m), 2.51 (3H, s), 2.55 (1H, s), 3.03-3.07 (1H, m), 4.06 (3H, s), 7.17 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.89 (1H, dd, $J = 8.9, 2.4$ Hz), 8.26 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). MS (ESI $^+$): 466 [M+H] $^+$

【0533】

10

20

30

40

50

【表 8 9】

実施例	構造	機器データ
2-79		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.50 (6H, s), 2.17 (3H, s), 3.63 (3H, s), 3.97 (3H, s), 5.74 (1H, s), 6.77 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.03 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.32 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.40 (1H, s), 7.63 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.67 (1H, dd, J = 8.6, 2.2 Hz), 9.79 (1H, s). MS (ESI ⁺): 488 [M+H] ⁺
2-80		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.50 (6H, s), 2.21 (3H, s), 3.94 (3H, s), 5.74 (1H, s), 6.34 (1H, d, J = 7.3 Hz), 6.54-6.61 (2H, m), 6.95 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.32 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.46 (1H, s), 7.68 (1H, dd, J = 8.7, 2.2 Hz), 7.73 (1H, d, J = 2.2 Hz), 9.38 (1H, s), 10.05 (1H, s). MS (ESI ⁺): 474 [M+H] ⁺
2-81		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.49 (6H, s), 2.16 (3H, s), 3.94 (3H, s), 5.73 (1H, br s), 6.66 (1H, td, J = 7.8, 1.4 Hz), 6.74 (1H, dd, J = 7.8, 1.4 Hz), 6.88 (1H, td, J = 7.8, 1.4 Hz), 7.20 (1H, dd, J = 7.8, 1.4 Hz), 7.34 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.40 (1H, s), 7.65 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.68 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 8.61 (1H, br s), 9.74 (1H, br s). MS (ESI ⁺): 474 [M+H] ⁺
2-82		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 0.50-0.75 (8H, m), 1.37-1.43 (2H, m), 1.51 (3H, s), 1.70 (1H, s), 2.29 (1H, s), 2.32-2.38 (2H, m), 2.55 (3H, s), 2.63-2.69 (2H, m), 4.05 (3H, s), 4.40-4.49 (1H, m), 7.17 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.91 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), 8.41 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI ⁺): 504 [M+H] ⁺
2-83		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.47 (6H, s), 1.76 (6H, s), 2.52 (3H, s), 2.63 (1H, s), 3.42 (2H, t, J = 8.9 Hz), 3.59 (2H, s), 3.69 (1H, s), 4.91 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.75 (1H, s), 8.04 (1H, s). MS (ESI ⁺): 452 [M+H] ⁺
2-84		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 0.49-0.54 (2H, m), 0.59-0.71 (6H, m), 1.34-1.41 (2H, m), 1.44 (9H, s), 2.34 (1H, s), 2.53 (3H, s), 4.03 (3H, s), 4.08-4.15 (2H, m), 4.31-4.44 (3H, m), 7.16 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.91 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.46 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI ⁺): 575 [M+H] ⁺

【 0 5 3 4 】

10

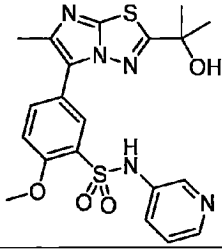
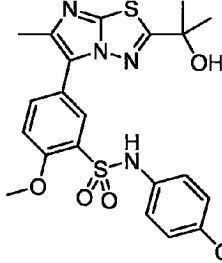
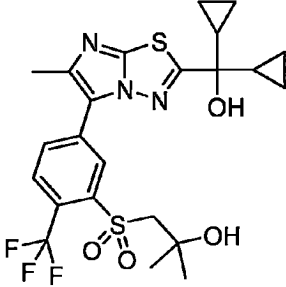
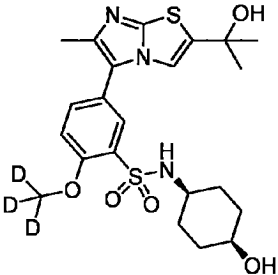
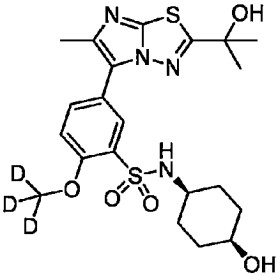
20

30

40

50

【表 90】

実施例	構造	機器データ
2-85		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.56 (6H, s), 2.33 (3H, s), 3.90 (3H, s), 6.42 (1H, s), 7.20 (1H, dd, $J = 8.2, 5.1$ Hz), 7.32 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.48 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.84 (1H, dd, $J = 8.8, 2.1$ Hz), 8.12 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.16 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 8.32 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 10.39 (1H, s). MS (ESI $^+$): 460 [M+H] $^+$.
2-86		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.57 (6H, s), 2.32 (3H, s), 3.97 (3H, s), 6.44 (1H, s), 6.53-6.57 (2H, m), 6.88-6.92 (2H, m), 7.33 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.83 (1H, dd, $J = 9.1, 2.4$ Hz), 7.98 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 9.20 (1H, s), 9.57 (1H, s). MS (ESI $^+$): 475 [M+H] $^+$.
2-87		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.50-0.55 (2H, m), 0.62-0.71 (6H, m), 1.38-1.42 (2H, m), 1.50 (6H, s), 2.36 (1H, s), 2.63 (3H, s), 3.50 (2H, s), 3.64 (1H, s), 7.98 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.07 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.89 (1H, d, $J = 1.2$ Hz). MS (ESI $^+$): 530 [M+H] $^+$.
2-88		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.28-1.38 (4H, m), 1.51-1.64 (10H, m), 2.26 (3H, s), 3.03-3.11 (1H, m), 3.57-3.61 (1H, m), 4.32 (1H, d, $J = 3.1$ Hz), 5.75 (1H, s), 7.32-7.36 (2H, m), 7.51 (1H, s), 7.69-7.74 (2H, m). MS (ESI $^+$): 483 [M+H] $^+$.
2-89		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.24-1.36 (4H, m), 1.52-1.63 (10H, m), 2.40 (3H, s), 2.99-3.08 (1H, m), 3.56-3.61 (1H, m), 4.31 (1H, d, $J = 3.1$ Hz), 6.45 (1H, s), 7.28 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.36 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.89 (1H, dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz), 8.10 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). MS (ESI $^+$): 484 [M+H] $^+$.

【0535】

10

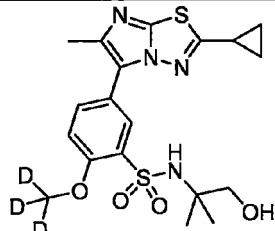
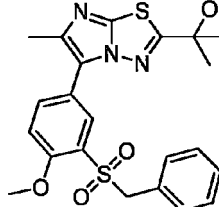
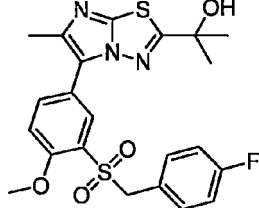
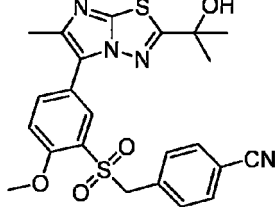
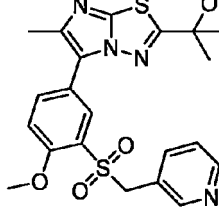
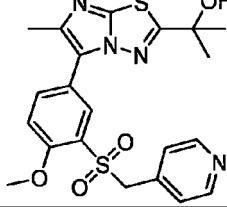
20

30

40

50

【表 9 1】

実施例	構造	機器データ
2-90		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.02 (6H, s), 1.05-1.09 (2H, m), 1.20-1.25 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.44-2.48 (1H, m), 3.18 (2H, d, $J = 6.1$ Hz), 4.91 (1H, t, $J = 5.8$ Hz), 6.67 (1H, s), 7.36 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.86 (1H, dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz), 8.08 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). MS (ESI $^+$): 440 [M+H] $^+$
2-91		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.55 (6H, s), 2.26 (3H, s), 4.09 (3H, s), 4.76 (2H, s), 6.44 (1H, s), 7.17-7.22 (2H, m), 7.24-7.29 (3H, m), 7.47 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.82 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.96 (1H, dd, $J = 9.2, 2.4$ Hz). MS (ESI $^+$): 458 [M+H] $^+$
2-92		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.54 (6H, s), 2.27 (3H, s), 4.09 (3H, s), 4.76 (2H, s), 6.44 (1H, s), 7.07-7.13 (2H, m), 7.20-7.26 (2H, m), 7.47 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.82 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.97 (1H, dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz). MS (ESI $^+$): 476 [M+H] $^+$
2-93		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.54 (6H, s), 2.27 (3H, s), 4.08 (3H, s), 4.91 (2H, s), 6.44 (1H, s), 7.40 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.48 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.76 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.81 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.97 (1H, dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz). MS (ESI $^+$): 483 [M+H] $^+$
2-94		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.55 (6H, s), 2.27 (3H, s), 4.09 (3H, s), 4.84 (2H, s), 6.44 (1H, s), 7.31 (1H, dd, $J = 7.6, 5.1$ Hz), 7.49 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.61-7.65 (1H, m), 7.82 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.98 (1H, dd, $J = 9.1, 2.4$ Hz), 8.34 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 8.46 (1H, dd, $J = 4.8, 1.2$ Hz). MS (ESI $^+$): 459 [M+H] $^+$
2-95		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.55 (6H, s), 2.28 (3H, s), 4.09 (3H, s), 4.85 (2H, s), 6.45 (1H, s), 7.21 (2H, dd, $J = 4.2, 1.2$ Hz), 7.48 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.85 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.98 (1H, dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz), 8.47 (2H, dd, $J = 4.2, 1.8$ Hz). MS (ESI $^+$): 459 [M+H] $^+$

【0 5 3 6】

10

20

30

40

50

【表 9 2】

実施例	構造	機器データ
2-96		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.48-0.54 (2H, m), 0.59-0.71 (6H, m), 1.34-1.42 (2H, m), 2.26 (1H, s), 2.32 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 2.42-2.49 (2H, m), 2.53 (3H, s), 2.62-2.71 (2H, m), 3.88-3.96 (1H, m), 4.02 (3H, s), 4.19-4.28 (1H, m), 7.15 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.90 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 8.41 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). MS (ESI $^+$): 490 $[\text{M}+\text{H}]^+$
2-97		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.62 (6H, s), 2.55 (3H, s), 3.55 (2H, s), 4.83 (1H, s), 6.55 (1H, s), 8.12 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.20-8.24 (1H, m), 8.75 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). MS (ESI $^+$): 484 $[\text{M}+\text{H}]^+$
2-98		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.48-0.53 (2H, m), 0.58-0.72 (6H, m), 1.33-1.40 (2H, m), 1.61 (6H, s), 2.39 (1H, s), 2.53 (3H, s), 3.63 (2H, s), 4.08 (3H, s), 7.19 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.94 (1H, dd, $J = 8.9, 2.4$ Hz), 8.46 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). MS (ESI $^+$): 501 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0537】

<参考例 52-1 ~ 52-14>

対応する一般式(2)の化合物を用いて、参考例50-1と同様な方法、工程A-1に記した方法またはそれらに準じた方法で反応させて合成した対応する一般式(3)を粗生成物のまま用いて、実施例1-1もしくは実施例2-1と同様な方法、工程A-2に記した方法またはそれらに準じた方法で反応させ、以下の参考例52-1 ~ 52-14を得た。

【0538】

10

20

30

40

50

【表 9 3】

参考例	構造	機器データ
52-1		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.05-1.11 (2H, m), 1.16-1.26 (2H, m), 1.31 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.59-1.61 (2H, m), 1.71-1.73 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.97-3.02 (1H, m), 3.25-3.32 (1H, m), 3.97 (3H, s), 4.33 (2H, q, J = 7.3 Hz), 4.48 (1H, d, J = 4.2 Hz), 7.35-7.38 (2H, m), 7.80-7.83 (2H, m), 8.37 (1H, s). MS (ESI ⁺): 494 [M+H] ⁺
52-2		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.40 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.28 (3H, s), 4.12 (3H, s), 4.39 (2H, q, J = 7.1 Hz), 6.68-6.71 (2H, m), 6.92-6.96 (2H, m), 7.16 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.51 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.70 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.77 (1H, s). MS (FD ⁺): 487 [M] ⁺
52-3		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 0.92 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.77 (6H, s), 1.89 (2H, q, J = 4.4 Hz), 2.13 (2H, q, J = 4.4 Hz), 2.63 (3H, s), 2.77 (1H, s), 4.01 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.97 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.07 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.89 (1H, s). MS (ESI ⁺): 518 [M+H] ⁺
52-4		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.14 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.73 (6H, s), 1.77 (6H, s), 2.62 (3H, s), 2.72 (1H, s), 4.09 (2H, q, J = 7.2 Hz), 8.00 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.09 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.67 (1H, d, J = 1.8 Hz). MS (ESI ⁺): 520 [M+H] ⁺
52-5		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.50 (6H, s), 1.78 (6H, s), 2.60 (1H, s), 2.64 (3H, s), 3.24 (1H, s), 3.64 (2H, s), 7.98 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.11 (1H, dd, J = 8.2, 1.8 Hz), 8.73 (1H, d, J = 1.8 Hz). MS (ESI ⁺): 435 [M+H] ⁺
52-6		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.35 (6H, s), 1.74 (6H, s), 2.51 (3H, s), 2.58 (1H, s), 3.58 (2H, s), 3.67 (1H, s), 3.83 (3H, s), 5.26 (2H, s), 6.95 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.21 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.45 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.87 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 8.38 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI ⁺): 546 [M+H] ⁺
52-7		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.59 (6H, s), 1.76 (2H, q, J = 4.6 Hz), 1.94 (2H, q, J = 4.6 Hz), 2.44 (3H, s), 3.50 (3H, d, J = 0.6 Hz), 3.95 (3H, s), 6.48 (1H, s), 7.42 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.00 (1H, dd, J = 8.8, 1.5 Hz), 8.29 (1H, d, J = 1.5 Hz). MS (ESI ⁺): 466 [M+H] ⁺

【0 5 3 9】

10

20

30

40

50

【表 9 4】

参考例	構造	機器データ
52-8		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.30 (3 H, t, J = 7.2 Hz), 2.22 (3H, s), 3.95 (3H, s), 4.34 (2H, q, J = 7.1 Hz), 7.03-7.09 (2H, m), 7.11-7.17 (2H, m), 7.33 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.75-7.80 (2H, m), 8.27 (1H, s), 10.14 (1H, s). MS (ESI ⁺): 490 [M+H] ⁺
52-9		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.22-1.26 (2H, m), 1.32-1.37 (2H, m), 1.62 (6H, s), 2.50-2.51 (3H, m), 3.27 (3H, s), 6.55 (1H, s), 8.09 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.11-8.15 (1H, m), 8.54 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.93 (1H, s). MS (ESI ⁺): 519 [M+H] ⁺
52-10		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.61 (6H, s), 2.06 (6H, s), 2.53 (3H, s), 3.52 (3H, s), 6.57 (1H, s), 8.09 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.11-8.15 (1H, m), 8.66 (1H, d, J = 1.5 Hz), 9.11 (1H, br s). MS (ESI ⁺): 545 [M+H] ⁺
52-11		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.39 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.49-1.53 (2H, m), 1.73-1.79 (2H, m), 2.42 (3H, s), 3.33-3.44 (3H, m), 3.85-3.90 (2H, m), 4.07 (3H, s), 4.39 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.92 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.19 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.60 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.99 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.06 (1H, s). MS (ESI ⁺): 480 [M+H] ⁺
52-12		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 0.47-0.52 (2H, m), 0.59-0.69 (6H, m), 1.33-1.40 (2H, m), 1.68 (6H, s), 2.40 (1H, s), 2.52 (3H, s), 3.71 (3H, s), 3.96 (3H, s), 7.15 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.91 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), 8.32 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI ⁺): 520 [M+H] ⁺
52-13		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.51 (6H, s), 2.27 (3H, s), 4.09 (3H, s), 4.99 (2H, s), 6.43 (1H, s), 7.47-7.52 (3H, m), 7.84 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.98 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 8.13-8.17 (2H, m). MS (ESI ⁺): 503 [M+H] ⁺

【0 5 4 0】

【表 9 5】

参考例	構造	機器データ
52-14		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.74 (6H, s), 2.47 (3H, s), 2.53 (1H, s), 3.84 (3H, s), 4.06 (3H, s), 7.09 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.14-7.18 (3H, m), 7.81 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), 7.86-7.90 (2H, m), 8.28 (1H, d, J = 1.8 Hz). MS (ESI ⁺): 517 [M+H] ⁺

10

20

30

40

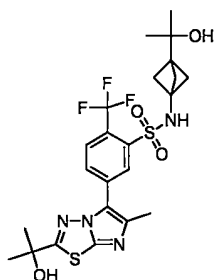
50

【0541】

<実施例3-1>

【0542】

【化98】



10

【0543】

アルゴン雰囲気下、参考例52-10で得られた化合物(32.7 mg)をテトラヒドロフラン(0.60 mL)に溶解し、0℃に冷却後、0.95 mol/Lメチルマグネシウムブロミド-テトラヒドロフラン溶液(0.316 mL)を滴下し、同温度にて1.5時間攪拌した後、室温にて3.5時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液(5 mL)及び水(5 mL)を加え、酢酸エチル(10 mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水(10 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、不溶物をろ去した。減圧下溶媒を留去した後、ジクロロメタン(3 mL)に溶解し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：メタノール＝99：1～90：10)で精製し、表題化合物(12.5 mg)を得た。

20

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.92 (6H, s), 1.61 (6H, s), 1.63 (6H, s), 2.54 (3H, s), 4.07 (1H, s), 6.55 (1H, s), 8.08 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.14-8.15 (1H, m), 8.62 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.94 (1H, br s). MS (ESI⁺): 545 [M+H]⁺.

【0544】

<実施例3-2～3-3>

対応する一般式(2b)の化合物を用いて、実施例3-1と同様な方法、工程H-1に記した方法またはそれらに準じた方法で反応させ、以下の実施例3-2～3-3を得た。

【0545】

30

【表96】

実施例	構造	機器データ
3-2		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 0.55-0.59 (2H, m), 0.86-0.91 (2H, m), 1.18 (6H, s), 1.64 (6H, s), 2.48-2.52 (3H, m), 4.26 (1H, s), 6.56 (1H, s), 8.03-8.06 (2H, m), 8.35-8.37 (1H, m), 8.52 (1H, br s). MS (ESI ⁺): 519 [M+H] ⁺
3-3		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.28 (6H, s), 1.56 (6H, s), 2.32 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.82 (1H, s), 6.43 (1H, s), 7.03 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.24 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.31 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.82 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), 8.09 (1H, d, J = 2.4 Hz), 10.00 (1H, s). MS (ESI ⁺): 517 [M+H] ⁺

40

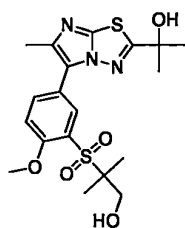
【0546】

<実施例4-1>

50

【 0 5 4 7 】

【化 9 9】



10

【 0 5 4 8 】

アルゴン雰囲気下、実施例 1-41 (18.8 mg) をテトラヒドロフラン (0.400 mL) に溶解し、1.01 mol/L 水素化ジイソブチルアルミニウム-トルエン溶液 (0.199 mL) を加え、室温にて 5 時間攪拌した後、14 時間静置した。テトラヒドロフラン (0.400 mL) で希釈した後、室温にて水 (5 mL) 及び (+)-酒石酸カリウムナトリウム (100 mg)、酢酸エチル (5 mL) を加え、室温で 2 時間攪拌した。水 (15 mL) 及び酢酸エチル (15 mL) を加え、抽出した。有機層を飽和食塩水 (10 mL) で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、不溶物をろ去した。減圧下溶媒を留去した後、ジクロロメタン (3 mL) に溶解し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：メタノール = 99 : 1 ~ 90 : 10) で精製することで、表題化合物 (14.3 mg) を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.25 (6H, s), 1.57 (6H, s), 2.41 (3H, s), 3.57 (2H, d, $J = 5.5$ Hz), 3.93 (3H, s), 4.94 (1H, t, $J = 5.5$ Hz), 6.47 (1H, s), 7.43 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.97 (1H, dd, $J = 8.7, 2.1$ Hz), 8.10 (1H, d, $J = 2.1$ Hz). MS (ESI $^+$): 440 [M+H] $^+$.

【 0 5 4 9 】

< 実施例 4-2 ~ 4-5 >

対応する一般式 (2b) の化合物を用いて、実施例 4-1 と同様な方法、工程 H-2 に記した方法またはそれらに準じた方法で反応させ、以下の実施例 4-2 ~ 4-5 を得た。

【 0 5 5 0 】

30

40

50

【表 9 7】

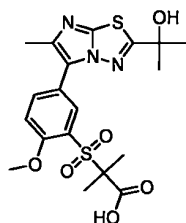
実施例	構造	機器データ
4-2		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.17 (2H, dd, $J = 7.3, 5.5$ Hz), 1.75 (6H, s), 1.81 (2H, dd, $J = 6.7, 4.9$ Hz), 2.62 (3H, s), 2.89 (1H, t, $J = 5.8$ Hz), 3.35 (1H, s), 3.81 (2H, d, $J = 5.5$ Hz), 8.00-8.05 (2H, m), 8.81 (1H, s). MS (ESI^+): 476 $[\text{M}+\text{H}]^+$
4-3		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.43 (6H, s), 1.75 (6H, s), 2.62 (3H, s), 3.37 (1H, t, $J = 6.4$ Hz), 3.55 (1H, s), 3.89 (2H, d, $J = 6.7$ Hz), 8.00 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.06 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.71 (1H, d, $J = 1.2$ Hz). MS (ESI^+): 478 $[\text{M}+\text{H}]^+$
4-4		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.09 (2H, dd, $J = 7.1, 4.6$ Hz), 1.43 (2H, dd, $J = 7.1, 4.6$ Hz), 1.59 (6H, s), 2.42 (3H, s), 3.62 (2H, d, $J = 5.8$ Hz), 3.94 (3H, s), 4.79 (1H, t, $J = 5.8$ Hz), 6.47 (1H, s), 7.42 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.96 (1H, dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz), 8.18 (1H, d, $J = 2.3$ Hz). MS (ESI^+): 438 $[\text{M}+\text{H}]^+$
4-5		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 0.33-0.41 (2H, m), 0.45-0.62 (6H, m), 1.25 (6H, s), 1.29-1.38 (2H, m), 2.42 (3H, s), 3.56 (2H, d, $J = 5.5$ Hz), 3.93 (3H, s), 4.93 (1H, t, $J = 6.1$ Hz), 6.01 (1H, s), 7.43 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.98 (1H, dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz), 8.17 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). MS (ESI^+): 492 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0551】

<参考例 53-1>

【0552】

【化100】



【0553】

実施例 1-41 で得られた化合物 (199 mg) をメタノール (2.1 mL) に懸濁し、2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (0.640 mL) を加え、50°C にて 2 時間攪拌した。減圧下溶媒等を留去した後、水 (2 mL) を加え、1 mol/L 塩酸 (1.28 mL) を加え、水 (6 mL) を加えた後、ろ取し、減圧下 70°C で乾燥することで、表題化合物 (180.9 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.50 (6H, s), 1.58 (6H, s), 2.41 (3H, s), 3.89 (3H, s), 6.46 (1H, s), 7.41 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.00 (1H, dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz), 8.09 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 13.21 (1H, s). MS (ESI^+): 454 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

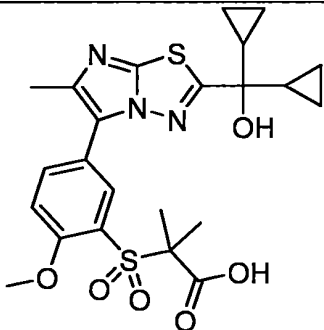
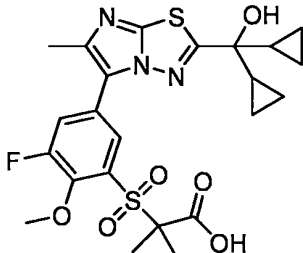
【0554】

<参考例53-2~53-3>

対応する一般式(2b)の化合物を用いて、参考例53-1と同様な方法、工程H-3に記した方法またはそれらに準じた方法で反応させ、以下の実施例53-2~53-3を得た。

【0555】

【表98】

参考例	構造	機器データ
53-2		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 0.33-0.41 (2H, m), 0.45-0.62 (6H, m), 1.29-1.38 (2H, m), 1.49 (6H, s), 2.42 (3H, s), 3.89 (3H, s), 6.00 (1H, s), 7.41 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.00 (1H, dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz), 8.16 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 13.21 (1H, br s). MS (ESI $^+$): 506 $[\text{M}+\text{H}]^+$
53-3		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 0.34-0.42 (2H, m), 0.46-0.62 (6H, m), 1.29-1.38 (2H, m), 1.54 (6H, s), 2.47 (3H, s), 3.95 (3H, d, $J = 1.8$ Hz), 6.04 (1H, s), 7.99 (1H, dd, $J = 12.4, 2.1$ Hz), 8.05-8.07 (1H, m), 13.41 (1H, br s). MS (ESI $^+$): 524 $[\text{M}+\text{H}]^+$

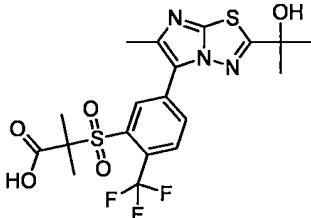
【0556】

<実施例5>

対応する一般式(2b)の化合物を用いて、参考例53-1と同様な方法、工程H-3に記した方法またはそれらに準じた方法で反応させ、以下の実施例5を得た。

【0557】

【表99】

実施例	構造	機器データ
5		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.56 (6H, s), 1.60 (6H, s), 2.54 (3H, s), 6.57 (1H, br), 8.13 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.23 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.64 (1H, s), 13.49 (1H, br). MS (ESI $^+$): 492 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0558】

<実施例6-1>

【0559】

10

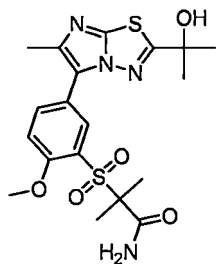
20

30

40

50

【化 1 0 1】



【 0 5 6 0】

参考例 5 3 - 1 で得られた化合物(50.0 mg)をN,N-ジメチルホルムアミド(1.1 mL)に溶解し、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.0576 mL)、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム-3-オキシドヘキサフルオロホスファート (HATU) (62.9 mg)、塩化アンモニウム(8.8 mg)を加え、室温にて7.5時間攪拌した後、15.5時間静置した。攪拌を再開後、水(10 mL)を加え、1時間攪拌した後、ろ取り、減圧下50℃で乾燥することで、表題化合物(42.9 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 1.48 (6H, s), 1.58 (6H, s), 2.41 (3H, s), 3.89 (3H, s), 6.46 (1H, s), 7.33 (1H, s), 7.41 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.44 (1H, s), 7.99 (1H, dd, $J = 9.0, 2.4$ Hz), 8.05 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). MS (ESI $^+$): 453 [M+H] $^+$.

【 0 5 6 1】

<実施例 6 - 2 ~ 6 - 4>

対応する一般式 (2 f) の化合物を用いて、実施例 6 - 1 と同様な方法、工程 H - 4 に記した方法またはそれらに準じた方法で反応させ、以下の実施例 6 - 2 ~ 6 - 4 を得た。

【 0 5 6 2】

10

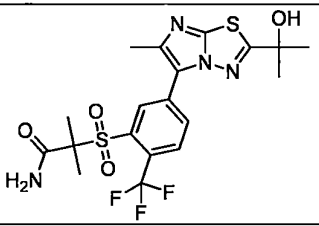
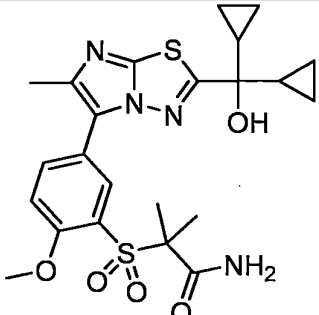
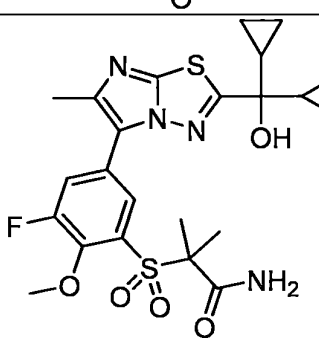
20

30

40

50

【表 100】

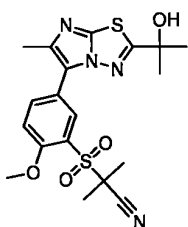
実施例	構造	機器データ
6-2		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.68 (6H, s), 1.72 (6H, s), 2.57 (3H, s), 4.66 (1H, s), 6.60 (1H, s), 6.97 (1H, s), 7.94 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.04 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.53 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). MS (ESI $^+$): 491 [M+H] $^+$
6-3		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 0.34-0.41 (2H, m), 0.45-0.62 (6H, m), 1.30-1.38 (2H, m), 1.47 (6H, s), 2.42 (3H, s), 3.89 (3H, s), 6.00 (1H, s), 7.32 (1H, s), 7.41 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.45 (1H, s), 8.00 (1H, dd, $J = 9.1, 2.1$ Hz), 8.12 (1H, d, $J = 2.1$ Hz). MS (ESI $^+$): 505 [M+H] $^+$
6-4		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 0.35-0.42 (2H, m), 0.47-0.61 (6H, m), 1.30-1.39 (2H, m), 1.52 (6H, s), 2.46 (3H, s), 3.96 (3H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.02 (1H, s), 7.42 (1H, s), 7.52 (1H, s), 7.95-8.01 (2H, m). MS (ESI $^+$): 523 [M+H] $^+$

【0563】

<実施例 7-1>

【0564】

【化102】



【0565】

アルゴン雰囲気下、実施例 6-1 で得られた化合物 (33.9 mg) をジクロロメタン (0.750 mL) に懸濁し、ピリジン (0.0302 mL)、無水トリフルオロ酢酸 (0.0315 mL) を加え、室温にて 7 時間 30 分間攪拌した後、15 時間静置した。ジクロロメタン (0.750 mL) を加え、1 時間 30 分間攪拌した。ピリジン (0.0302 mL)、無水トリフルオロ酢酸 (0.0315 mL) を加え、室温にて 5 時間 30 分間攪拌した後、17 時間静置した。再度 3 時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (5 mL) 及び水 (10 mL) を加え、酢酸エチル (15 mL) で抽出した。有機層を飽和食塩水 (10 mL) で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、不溶物をろ去した。減圧下溶媒等を留去した後、ジクロロメタン (4 mL) に溶解し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：メタノール = 99 : 1 ~ 90 : 10) で精製することで、表題化合物 (14.4 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.58 (6H, s), 1.70 (6H, s), 2.43 (3H, s), 3.97 (3H, s), 6.47 (1H, s), 7.54 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 8.12 (1H, dd, $J = 9.0, 2.3$ Hz), 8.21 (1H, d, $J = 2.3$ Hz). MS (ESI^+): 435 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

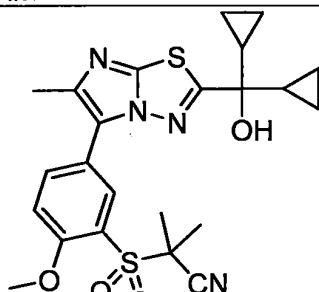
【0566】

<実施例7-2>

対応する一般式(2e)の化合物を用いて、実施例7-1と同様な方法、工程H-5に記した方法またはそれらに準じた方法で反応させ、以下の実施例7-2を得た。

【0567】

【表101】

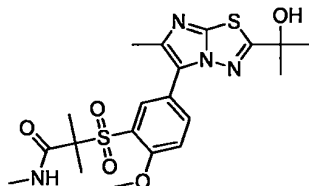
実施例	構造	機器データ
7-2		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 0.33-0.41 (2H, m), 0.45-0.62 (6H, m), 1.30-1.38 (2H, m), 1.70 (6H, s), 2.44 (3H, s), 3.97 (3H, s), 6.00 (1H, s), 7.55 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.12 (1H, dd, $J = 9.1, 2.4$ Hz), 8.28 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). MS (ESI^+): 487 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0568】

<実施例8-1>

【0569】

【化103】



【0570】

参考例53-1で得られた化合物(26.0 mg)をN,N-ジメチルホルムアミド(0.3 mL)に溶解させ、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.0146 mL), 1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム-3-オキシドヘキサフルオロホスファート(HATU)(23.2 mg, 0.0688 mmol)およびメチルアミン(2.0 mol/L テトラヒドロフラン溶液, 0.0573 mL)を添加し、室温にて1時間攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール = 20:1)で精製し、表題化合物(15.6 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.60 (6H, s), 1.73 (6H, s), 2.50 (3H, s), 2.60 (1H, s), 2.91 (3H, d, $J = 4.8$ Hz), 3.94 (3H, s), 7.01 (1H, d, $J = 4.3$ Hz), 7.13 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.91 (1H, dd, $J = 9.1, 2.1$ Hz), 8.26 (1H, d, $J = 2.1$ Hz). MS (ESI^+): 467 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0571】

<実施例8-2~8-4>

対応する一般式(2f)の化合物を用いて、実施例8-1と同様な方法、工程H-6に記した方法またはそれらに準じた方法で反応させ、以下の実施例8-2~8-4を得た。

【0572】

10

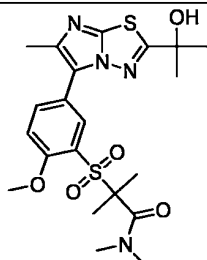
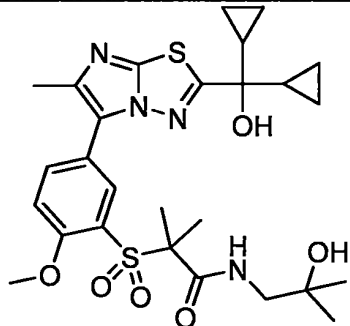
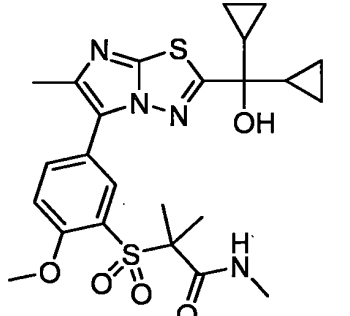
20

30

40

50

【表 102】

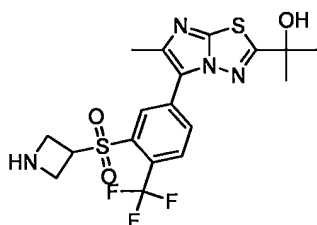
実施例	構造	機器データ
8-2		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.72 (6H, s), 1.73 (6H, s), 2.50 (3H, s), 2.64 (1H, s), 2.94-3.47 (6H, m), 3.92 (3H, s), 7.10 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.89 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 8.23 (1H, d, $J = 2.0$ Hz) MS (ESI $^+$): 481 [M+H] $^+$
8-3		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 0.34-0.41 (2H, m), 0.46-0.62 (6H, m), 1.02 (6H, s), 1.29-1.37 (2H, m), 1.51 (6H, s), 2.42 (3H, s), 3.08 (2H, d, $J = 5.4$ Hz), 3.90 (3H, s), 4.57 (1H, s), 6.00 (1H, s), 7.43 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.48 (1H, t, $J = 5.8$ Hz), 8.01 (1H, dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz), 8.14 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). MS (ESI $^+$): 577 [M+H] $^+$
8-4		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 0.34-0.41 (2H, m), 0.46-0.61 (6H, m), 1.30-1.38 (2H, m), 1.49 (6H, s), 2.42 (3H, s), 2.60 (3H, d, $J = 4.8$ Hz), 3.88 (3H, s), 5.99 (1H, s), 7.41 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.88 (1H, q, $J = 4.4$ Hz), 8.00 (1H, dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz), 8.09 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). MS (ESI $^+$): 519 [M+H] $^+$

【0573】

< 参考例 54-1 >

【0574】

【化104】



【0575】

実施例 2-36 で得られた化合物 (26.9 mg) の塩化メチレン (1 mL) 溶液に、0 °C にてトリフルオロ酢酸 (0.5 mL) を添加し、0 °C にて 1 時間、室温 にて 1 時間 攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、クロロホルム-メタノール (10:1) で抽出した。有機層の溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: メタノール = 9:1) で精製し、表題化合物 (12.9 mg) を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.77 (6H, s), 2.62 (3H, s), 3.80 (2H, t, $J = 8.9$ Hz), 4.20 (2H, dd, $J = 9.2, 6.7$ Hz), 4.49-4.57 (1H, m), 8.00 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.09 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.76 (1H, d, $J = 1.2$ Hz). MS (ESI $^+$): 461 [M+H] $^+$.

【0576】

10

20

30

40

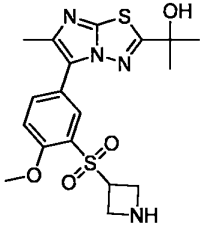
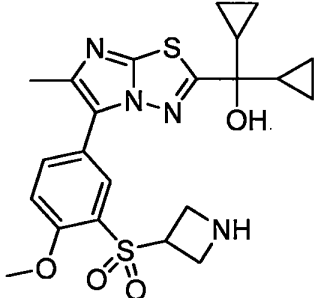
50

< 参考例 5 4 - 2 ~ 5 4 - 3 >

対応する一般式 (2 n) の化合物を用いて、参考例 5 4 - 1 と同様な方法、工程 I - 1 に記した方法またはそれらに準じた方法で反応させ、以下の参考例 5 4 - 2 ~ 5 4 - 3 を得た。

【 0 5 7 7 】

【 表 1 0 3 】

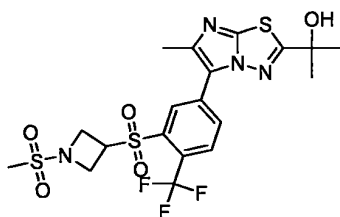
参考例	構造	機器データ
54-2		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.59 (6H, s), 2.42 (3H, s), 3.86 (2H, t, $J = 9.4$ Hz), 3.95-4.02 (5H, m), 4.65-4.74 (1H, m), 6.48 (1H, s), 7.47 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.02 (1H, dd, $J = 8.7, 2.4$ Hz), 8.19 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). MS (ESI $^+$): 423 [M+H] $^+$
54-3		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.48-0.54 (2H, m), 0.59-0.71 (6H, m), 1.34-1.41 (2H, m), 2.53 (3H, s), 2.56 (1H, s), 3.77 (2H, t, $J = 8.5$ Hz), 3.81-3.84 (1H, m), 4.02 (3H, s), 4.15-4.20 (2H, m), 4.61-4.68 (1H, m), 7.15 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.91 (1H, dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz), 8.41 (1H, d, $J = 2.3$ Hz). MS (ESI $^+$): 475 [M+H] $^+$

【 0 5 7 8 】

< 実施例 9 - 1 >

【 0 5 7 9 】

【 化 1 0 5 】



【 0 5 8 0 】

参考例 5 4 - 1 で得られた化合物 (44.6 mg) および N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.0329 mL) の塩化メチレン (1 mL) 溶液に、0 °C にてメタンスルホニルクロリド (0.00750 mL) を添加し、室温にて 1 時間攪拌した。0 °C にて、反応液に 2 mol/L 炭酸ナトリウム水溶液およびクロロホルム-メタノール (10:1) を添加し、5 分間攪拌した。生じた不溶物をろ取することで、表題化合物 (28.8 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.61 (6H, s), 2.54 (3H, s), 3.08 (3H, s), 4.18-4.25 (4H, m), 4.62-4.69 (1H, m), 6.55 (1H, s), 8.20 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 8.25 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 8.74 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). MS (ESI $^+$): 539 [M+H] $^+$.

【 0 5 8 1 】

< 実施例 9 - 2 ~ 9 - 3 >

対応する一般式 (2 m) の化合物を用いて、実施例 9 - 1 と同様な方法、工程 I - 3 に記した方法またはそれらに準じた方法で反応させ、以下の実施例 9 - 2 ~ 9 - 3 を得た。

【 0 5 8 2 】

10

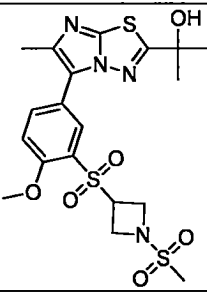
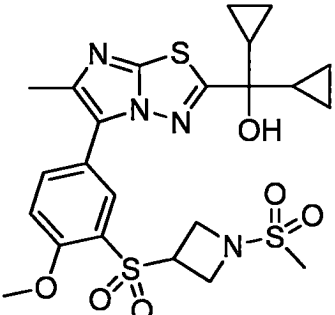
20

30

40

50

【表 104】

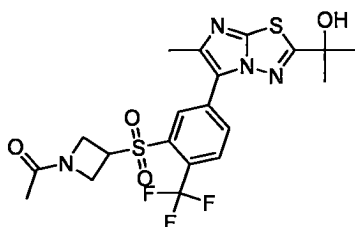
実施例	構造	機器データ
9-2		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.58 (6H, s), 2.42 (3H, s), 3.07 (3H, s), 3.99 (3H, s), 4.13-4.21 (4H, m), 4.61-4.70 (1H, m), 6.47 (1H, s), 7.48 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.03 (1H, dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz), 8.22 (1H, d, $J = 2.3$ Hz). MS (ESI $^+$): 501 $[\text{M}+\text{H}]^+$
9-3		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.48-0.54 (2H, m), 0.59-0.71 (6H, m), 1.34-1.41 (2H, m), 2.54 (3H, s), 2.99 (3H, s), 4.04 (3H, s), 4.23 (2H, t, $J = 9.2$ Hz), 4.34 (2H, dd, $J = 9.8, 6.1$ Hz), 4.43-4.50 (1H, m), 7.18 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.94 (1H, dd, $J = 8.8, 2.3$ Hz), 8.44 (1H, d, $J = 2.3$ Hz). MS (ESI $^+$): 553 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0583】

<実施例 10-1>

【0584】

【化106】



参考例 54-1 で得られた化合物 (37.4 mL) および N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.0329 mL) の塩化メチレン (0.8 mL) 溶液に、0℃にて無水酢酸 (0.00920 mL) を添加し、室温にて 1 時間攪拌した。反応液に、2 mol/L 炭酸ナトリウム水溶液を添加し、クロロホルム-メタノール (10:1) で抽出した。有機層の溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：メタノール = 20:1) で精製し、表題化合物 (30.5 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.75 (3H, s), 1.79 (3H, s), 1.93 (3H, s), 2.61 (3H, d, $J = 1.2$ Hz), 3.81 (1H, s), 4.08-4.13 (1H, m), 4.28-4.33 (1H, m), 4.40-4.47 (2H, m), 4.67-4.70 (1H, m), 8.01 (2H, s), 8.85 (1H, s). MS (ESI $^+$): 503 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0585】

<実施例 10-2 ~ 10-3>

対応する一般式 (2m) の化合物を用いて、実施例 10-1 と同様な方法、工程 I-4 に記した方法またはそれらに準じた方法で反応させ、以下の実施例 10-2 ~ 10-3 を得た。

【0586】

10

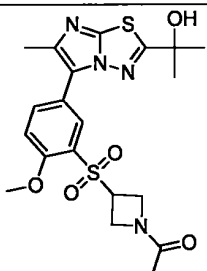
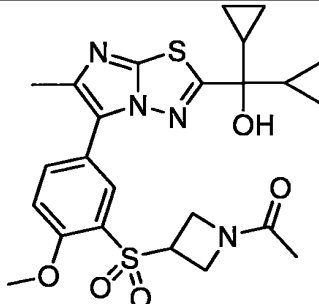
20

30

40

50

【表 105】

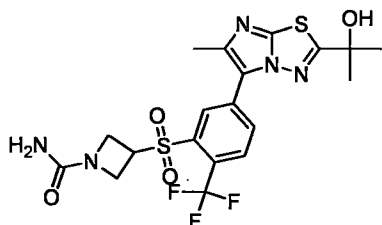
実施例	構造	機器データ
10-2		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.75 (6H, s), 1.90 (3H, s), 2.52 (3H, s), 2.75 (1H, s), 4.04 (3H, s), 4.13-4.17 (1H, m), 4.31-4.37 (2H, m), 4.42-4.48 (1H, m), 4.58-4.61 (1H, m), 7.18 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.93 (1H, dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz), 8.40 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). MS (ESI $^+$): 465 $[\text{M}+\text{H}]^+$
10-3		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.49-0.54 (2H, m), 0.59-0.70 (6H, m), 1.33-1.40 (2H, m), 1.90 (3H, s), 2.40 (1H, s), 2.54 (3H, s), 4.04 (3H, s), 4.12-4.18 (1H, m), 4.32-4.37 (2H, m), 4.42-4.49 (1H, m), 4.58-4.61 (1H, m), 7.18 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.93 (1H, dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz), 8.45 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). MS (ESI $^+$): 517 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0587】

<実施例 11>

【0588】

【化107】



【0589】

参考例 54-1 で得られた化合物 (20.0 mg) の塩化メチレン (0.8 mL) 溶液に、0 °C にてイソシアナートトリメチルシラン (10.0 mg) を添加し、室温にて 2.5 時間攪拌した。反応液に、水 (1 mL) を添加し、生じた不溶物をろ取することで、表題化合物 (16.3 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.62 (6H, s), 2.55 (3H, s), 4.04-4.05 (4H, m), 4.50-4.57 (1H, m), 6.08 (2H, s), 6.54 (1H, s), 8.20 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 8.26 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 8.71 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). MS (ESI $^+$): 504 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0590】

<実施例 12-1>

【0591】

10

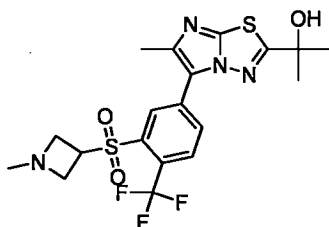
20

30

40

50

【化 108】



【0592】

参考例 54-1 で得られた化合物 (25.2 mg) の塩化メチレン (0.27 mL) およびメタノール (0.27 mL) 溶液に、0℃にてホルマリン水溶液 (37%, 0.00670 mL) およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (17.4 mg) を添加し、室温にて1.5時間攪拌した。反応液に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、塩化メチレンで抽出した。有機層の溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、表題化合物 (15.3 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.78 (6H, s), 2.38 (3H, s), 2.62 (3H, s), 2.87 (1H, s), 3.56-3.63 (4H, m), 4.25-4.32 (1H, m), 7.99 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.07 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.75 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). MS (ESI^+): 475 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0593】

<実施例 12-2>

対応する一般式 (2m) の化合物を用いて、実施例 12-1 と同様な方法、工程 I-6 に記した方法またはそれらに準じた方法で反応させ、以下の実施例 12-2 を得た。

【0594】

【表 106】

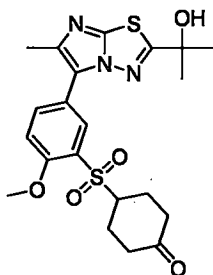
実施例	構造	機器データ
12-2		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.78 (6H, s), 2.62 (3H, s), 2.70 (2H, t, $J = 5.1$ Hz), 3.55 (2H, t, $J = 5.1$ Hz), 3.67 (4H, dt, $J = 18.4, 7.9$ Hz), 4.31-4.39 (1H, m), 8.00 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 8.06 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 8.79 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). MS (ESI^+): 505 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0595】

<実施例 13>

【0596】

【化 109】



【0597】

実施例 2-68 で得られた化合物 (138 mg) のアセトン (4 mL) 溶液に、0℃にて3mol/L塩酸 (2 mL) を添加し、アルゴン雰囲気下室温にて5時間攪拌した。反応液に、飽

和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、クロロホルム-メタノール(10:1)で抽出した。有機層を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：メタノール=20:1)で精製し、表題化合物(126 mg)を得た。

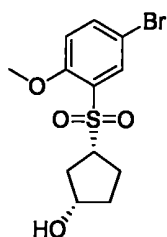
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.74 (6H, s), 2.12-2.23 (2H, m), 2.28-2.41 (4H, m), 2.45 (1H, s), 2.52 (3H, s), 2.60-2.68 (2H, m), 3.83-3.91 (1H, m), 4.07 (3H, s), 7.20 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.94 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 8.36 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). MS (ESI $^+$): 464 [M+H] $^+$.

【0598】

<参考例55>

【0599】

【化110】



【0600】

参考例35で得られた化合物(123 mg)のメタノール-テトラヒドロフラン(1:1, 4.2 mL)溶液に、0℃にてテトラヒドロほう酸ナトリウム(15.9 mg, 0.420 mmol)を添加し、アルゴン雰囲気下室温にて30分間攪拌した。反応液に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液およびアセトンを加え、酢酸エチルで抽出した。有機層の溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、表題化合物(128 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.73-1.82 (1H, m), 1.91-1.98 (2H, m), 2.16-2.23 (3H, m), 2.87-2.92 (1H, m), 3.97 (3H, s), 4.09-4.19 (1H, m), 4.33 (1H, s), 6.96 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.68-7.71 (1H, m), 8.08-8.09 (1H, m). MS (ESI $^+$): 335 [M+H] $^+$.

【0601】

<実施例14>

対応する一般式(2r)の化合物を用いて、参考例55と同様な方法、工程J-2に記した方法またはそれらに準じた方法で反応させ、以下の実施例14をシス体とトランス体の混合物として得た。

【0602】

【表107】

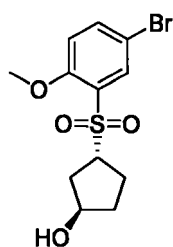
実施例	構造	機器データ
14		主生成物 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ: 1.24-2.14 (14H, m), 2.54 (3H, s), 2.66 (1H, s), 3.39-3.47 (1H, m), 3.62-3.69 (1H, m), 4.07 (3H, s), 7.20 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.83 (1H, dd, $J = 8.8, 2.1$ Hz), 8.25 (1H, d, $J = 2.1$ Hz). MS (ESI$^+$): 466 [M+H]$^+$

【0603】

<参考例56>

【0604】

【化111】



【0605】

参考例55で得られた化合物(78.7 mg), 4-ニトロ安息香酸(47.1 mg), トリフェニルホスフィン(92.5 mg) のテトラヒドロフラン(1.2 mL) 溶液に、0℃にてアゾジカルボン酸ジイソプロピル(0.0694 mL) を添加し、アルゴン雰囲気下室温にて3時間攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 1：1) で精製し、得られた残渣をメタノール(2.4 mL) に溶解させた。反応液に、室温にて炭酸カリウム(97.3 mg)を添加し、室温にて16時間攪拌した。反応液に、酢酸エチルを添加し、セライトを用いてろ過した。ろ液の溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル) で精製し、表題化合物(63.4 mg)を得た。

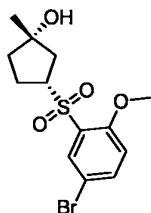
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.43 (1H, s), 1.71-1.77 (1H, m), 1.90-2.05 (2H, m), 2.09-2.15 (2H, m), 2.19-2.26 (1H, m), 3.97 (3H, s), 4.24-4.32 (1H, m), 4.54 (1H, s), 6.94 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.68 (1H, dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz), 8.06 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). MS (Cl^+): 335 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

【0606】

<参考例57>

【0607】

【化112】



【0608】

参考例35で得られた化合物(72.0 mg) のテトラヒドロフラン(2.2 mL) 溶液に、0℃にて臭化メチルマグネシウム(0.98 mol/L テトラヒドロフラン溶液, 0.331 mL) を添加し、アルゴン雰囲気下0℃にて20分、室温にて17時間攪拌した。反応液に、飽和塩化アンモニウム水溶液を添加し、酢酸エチルで抽出した。有機層の溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル) で精製し、表題化合物(9.9 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.37 (3H, s), 1.61-1.69 (1H, m), 1.92-2.05 (3H, m), 2.17-2.31 (2H, m), 3.27 (1H, s), 3.97 (3H, s), 4.17-4.25 (1H, m), 6.95 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.70 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 8.10 (1H, d, $J = 2.4$ Hz).

【0609】

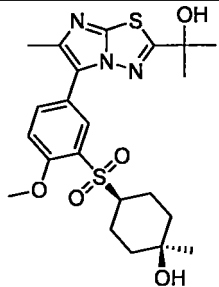
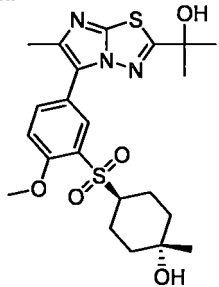
<実施例15-1～15-2>

対応する一般式(2r)の化合物を用いて、参考例57と同様な方法、工程J-4に記載の方法またはそれらに準じた方法で反応させ、以下の実施例15-1～15-2を得

た。

【0610】

【表108】

実施例	構造	機器データ
15-1		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.24 (3H, s), 1.39-1.46 (2H, m), 1.74 (6H, s), 1.78-1.87 (4H, m), 1.96-2.06 (2H, m), 2.51 (4H, s), 3.35-3.44 (1H, m), 4.03 (3H, s), 7.16 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.91 (1H, dd, $J = 8.7, 2.0$ Hz), 8.33 (1H, d, $J = 2.0$ Hz). MS (ESI $^+$): 480 $[\text{M}+\text{H}]^+$
15-2		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.29 (3H, s), 1.31 (1H, s), 1.46-1.53 (2H, m), 1.74 (6H, s), 1.78-1.91 (4H, m), 1.99-2.04 (2H, m), 2.45 (1H, s), 2.52 (3H, s), 3.46-3.53 (1H, m), 4.03 (3H, s), 7.17 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.92 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 8.31 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). MS (ESI $^+$): 480 $[\text{M}+\text{H}]^+$

10

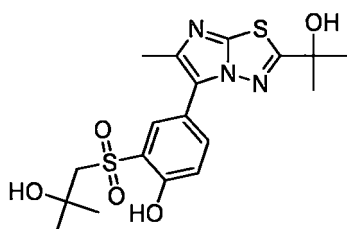
20

【0611】

<実施例16>

【0612】

【化113】



30

【0613】

参考例52-6で得られた化合物(44.1 mg)の塩化メチレン(0.8 mL)溶液に、0℃にて、トリフルオロ酢酸(0.4 mL)およびアニソール(0.0437 mL)を添加し、アルゴン雰囲気下室温にて0.5時間攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：メタノール=20:1)で精製し、表題化合物(30.9 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.44 (6H, s), 1.69 (6H, s), 2.48 (3H, s), 3.61 (2H, s), 7.12 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.78 (1H, dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz), 8.17 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). MS (ESI $^+$): 426 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

40

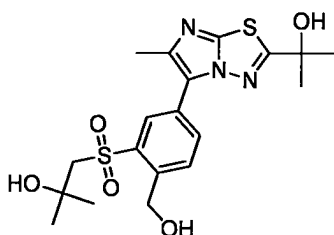
【0614】

<実施例17>

【0615】

50

【化 1 1 4】



【0 6 1 6】

参考例 5 2 - 5 で得られた化合物 (53.7 mg) の塩化メチレン (1.2 mL) 溶液に、氷冷下水素化ジイソブチルアルミニウム (1.0 mol/L ヘキサン溶液, 0.494 mL) を添加し、アルゴン雰囲気下室温にて 2 時間攪拌した。反応液に、氷冷下 10% 酒石酸水溶液を添加し攪拌後、クロロホルム：メタノール (10 : 1) で抽出した。有機層の溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) に通し、不純物を含んだまま次の工程に用いた。残渣の一部 (7.3 mg) のメタノール (0.2 mL) および塩化メチレン (0.4 mL) 溶液に 0 °C にてテトラヒドロほう酸ナトリウム (0.63 mg) を添加し、アルゴン雰囲気下室温にて 7 時間攪拌した。反応液に、0 °C にて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、クロロホルム：メタノール (10 : 1) で抽出した。有機層の溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、表題化合物 (3.2 mg) を得た。

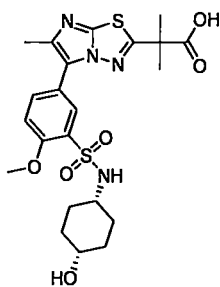
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.49 (6H, s), 1.75 (6H, s), 2.57 (3H, s), 2.77 (1H, s), 3.02-3.07 (1H, m), 3.52 (2H, s), 3.61 (1H, s), 5.01 (2H, d, $J = 6.1$ Hz), 7.67 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.96 (1H, dd, $J = 8.1, 2.0$ Hz), 8.51 (1H, d, $J = 2.0$ Hz). MS (ESI $^+$): 440 [M+H] $^+$.

【0 6 1 7】

< 実施例 1 8 - 1 >

【0 6 1 8】

【化 1 1 5】



【0 6 1 9】

実施例 1 - 2 2 で得られた化合物 (44.7 mg) のテトラヒドロフラン (0.3 mL) およびエタノール (0.3 mL) 溶液に、水酸化ナトリウム水溶液 (2.0 mol/L, 0.3 mL) を加え、アルゴン雰囲気下 50 °C で 1 時間攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、0 °C にて残渣に 10% クエン酸水溶液を添加し、生じた固体をろ取り水で洗浄することで、表題化合物 (33.2 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.27-1.35 (4H, m), 1.51-1.61 (4H, m), 1.65 (6H, s), 2.42 (3H, s), 3.04 (1H, br), 3.58 (1H, br), 3.96 (3H, s), 4.31 (1H, br), 7.29 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.37 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.90 (1H, dd, $J = 8.8, 2.1$ Hz), 8.14 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). MS (ESI $^+$): 509 [M+H] $^+$.

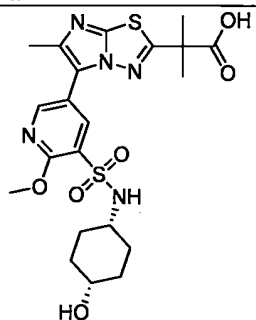
【0 6 2 0】

<実施例 18-2>

対応する一般式 (1 f) の化合物を用いて、実施例 18-1 と同様な方法、工程 X-1 に記した方法またはそれらに準じた方法で反応させ、以下の実施例 18-2 を得た。

【0621】

【表 109】

実施例	構造	機器データ
18-2		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.30-1.37 (4H, m), 1.50-1.60 (4H, m), 1.63 (6H, s), 2.43 (3H, s), 3.12 (1H, br), 3.60 (1H, br), 4.06 (3H, s), 4.31-4.34 (1H, m), 7.70 (1H, d, J = 7.3 Hz), 8.47 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.70 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI ⁺): 510 [M+H] ⁺

10

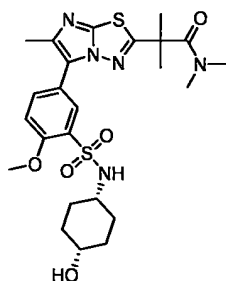
【0622】

<実施例 19>

【0623】

【化 116】

20



【0624】

30

実施例 18-1 で得られた化合物 (19.2 mg) を N,N-ジメチルホルムアミド (0.2 mL) に溶解させ、0 °C にて N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.00950 mL), 1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム-3-オキシドヘキサフルオロホスファート (HATU) (17.2 mg) およびジメチルアミン (2.0 mol/L テトラヒドロフラン溶液, 0.0283 mL) を添加し、室温にて 1 時間攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: メタノール = 9:1) で精製し、表題化合物 (6.5 mg) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.44-1.65 (9H, m), 1.73 (6H, s), 2.53 (3H, s), 2.83-3.02 (6H, m), 3.29 (1H, br), 3.82 (1H, br), 4.05 (3H, s), 4.94 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.15 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.83 (1H, dd, J = 8.9, 2.1 Hz), 8.27 (1H, d, J = 1.8 Hz). MS (ESI⁺): 536 [M+H]⁺.

40

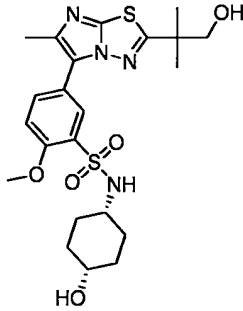
【0625】

<実施例 20-1>

【0626】

50

【化 1 1 7】



10

【0 6 2 7】

実施例 1-22 で得られた化合物 (30.2 mg) を塩化メチレン (0.6 mL) に溶解させ、0 °C にて水素化ジイソブチルアルミニウム (1.0 mol/L ヘキサン溶液, 0.282 mL) を加え、アルゴン雰囲気下、同温度にて 1 時間攪拌した。反応液に水 (0.5 mL) を添加し、室温にて 20 分攪拌した。反応液に、酢酸エチル及び無水硫酸ナトリウムを添加し、さらに室温にて 30 分攪拌した。反応液を、セライトを用いてろ過し、ろ液の溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：メタノール = 10:1) で精製し、表題化合物 (21.2 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.28 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 1.47 (6H, s), 1.54-1.67 (8H, m), 2.31 (1H, t, $J = 6.4$ Hz), 2.52 (3H, s), 3.28 (1H, br), 3.79-3.83 (3H, m), 4.05 (3H, s), 4.93 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.14 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.85 (1H, dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz), 8.35 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). MS (ESI $^+$): 495 [M+H] $^+$.

20

【0 6 2 8】

< 実施例 20-2 >

対応する一般式 (1 f) の化合物を用いて、実施例 20-1 と同様な方法、工程 X-3 に記した方法またはそれらに準じた方法で反応させ、以下の実施例 20-2 を得た。

【0 6 2 9】

【表 1 1 0】

実施例	構造	機器データ
20-2		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.28 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 1.47 (6H, s), 1.54-1.68 (8H, m), 2.07-2.11 (1H, m), 2.53 (3H, s), 3.29 (1H, br), 3.80 (2H, d, $J = 6.1$ Hz), 3.84 (1H, br), 4.17 (3H, s), 4.97 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.61 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.67 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). MS (ESI $^+$): 496 [M+H] $^+$

30

【0 6 3 0】

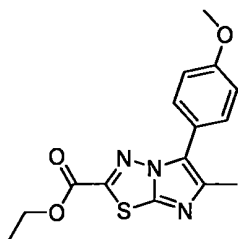
< 参考例 58 >

【0 6 3 1】

40

50

【化 1 1 8】



【0 6 3 2】

1-ブロモ-1-(4-メトキシフェニル)プロパン-2-オン(7.12 g)のエチルメチルケトン(60 mL)溶液に、0℃にて5-アミノ-1,3,4-チアジアゾール-2-カルボン酸エチル(5.07 g)を添加し、アルゴン雰囲気下、室温にて1時間攪拌し、15時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却した後、不溶物をろ去し、飽和炭酸ナトリウム水溶液を添加し、溶液のpHを10に調整し、酢酸エチルで抽出した。有機層の溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1)で精製し、表題化合物(965 mg)を得た。

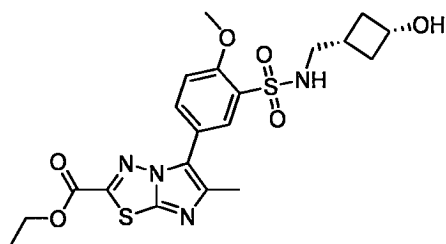
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.45 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.52 (3H, s), 3.87 (3H, s), 4.51 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 7.04 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.61 (2H, d, $J = 8.5$ Hz). MS (ESI $^+$): 318 [M+H] $^+$.

【0 6 3 3】

<参考例 5 9 - 1>

【0 6 3 4】

【化 1 1 9】



【0 6 3 5】

参考例 5 8 で得られた化合物(965 mg)の塩化メチレン(15 mL)溶液に、-10℃にてクロロ硫酸(5 mL)を滴下し、アルゴン雰囲気下同温にて1時間攪拌した。反応液を氷水(30 mL)に滴下し、酢酸エチルで抽出した。有機層の溶媒を減圧留去することで得られた残渣(1.22 g)の一部(126 mg)の塩化メチレン溶液(1 mL)を、シス-3-(アミノメチル)シクロブタン-1-オール塩酸塩(62.7 mg)および炭酸ナトリウム水溶液(2.0 mol/L, 1.0 mL)の混合物に対し、0℃にて滴下した。反応液を室温にて17時間攪拌した後、塩化メチレン層をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、表題化合物(101 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.46 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.50-1.55 (2H, m), 1.77 (1H, d, $J = 6.1$ Hz), 1.91-1.95 (1H, m), 2.35-2.42 (2H, m), 2.54 (3H, s), 2.98 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 4.05 (3H, s), 4.10-4.16 (1H, m), 4.52 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 4.91 (1H, t, $J = 6.1$ Hz), 7.20 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.94 (1H, dd, $J = 9.0, 2.0$ Hz), 8.16 (1H, d, $J = 2.0$ Hz). MS (ESI $^+$): 481 [M+H] $^+$.

【0 6 3 6】

<参考例 5 9 - 2 ~ 5 9 - 1 6>

対応する一般式(24)の化合物を用いて、参考例59-1と同様な方法、工程U-3と工程U-4に記した方法またはそれらに準じた方法で反応させ、以下の参考例59-2～59-16を得た。

【0637】

【表111】

参考例	構造	機器データ
59-2		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.46 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.55 (3H, s), 3.11-3.18 (1H, m), 3.26 (2H, t, J = 6.7 Hz), 4.06 (3H, s), 4.33 (2H, t, J = 5.8 Hz), 4.52 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.74 (2H, dd, J = 7.6, 6.4 Hz), 5.06 (1H, t, J = 6.4 Hz), 7.21 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.97 (1H, dd, J = 8.8, 2.1 Hz), 8.19 (1H, d, J = 2.1 Hz). MS (ESI ⁺): 467 [M+H] ⁺
59-3		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.46 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.93-2.05 (4H, m), 2.28-2.34 (1H, m), 2.54 (3H, s), 3.58 (2H, dd, J = 6.7, 5.4 Hz), 3.88-3.96 (1H, m), 4.07 (3H, s), 4.52 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.08 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.18 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.93 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.15 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI ⁺): 481 [M+H] ⁺
59-4		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.46 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.72 (1H, d, J = 5.4 Hz), 1.98-2.11 (4H, m), 2.32-2.38 (1H, m), 2.55 (3H, s), 2.97 (2H, dd, J = 7.6, 6.4 Hz), 4.05 (3H, s), 4.34-4.39 (1H, m), 4.52 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.90 (1H, t, J = 6.1 Hz), 7.20 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.96 (1H, dd, J = 8.7, 2.3 Hz), 8.16 (1H, d, J = 2.3 Hz). MS (ESI ⁺): 481 [M+H] ⁺
59-5		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.26 (6H, s), 1.46 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.63 (1H, s), 2.55 (3H, s), 2.84 (2H, d, J = 6.7 Hz), 4.05 (3H, s), 4.52 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.32 (1H, t, J = 6.7 Hz), 7.20 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.96 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.16 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI ⁺): 469 [M+H] ⁺
59-6		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.46 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.74 (1H, d, J = 3.6 Hz), 2.14-2.25 (4H, m), 2.54 (3H, s), 3.93-3.98 (1H, m), 4.06 (3H, s), 4.45-4.47 (1H, m), 4.52 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.02 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.19 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.94 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 8.15 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI ⁺): 467 [M+H] ⁺
59-7		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.31 (1H, t, J = 5.5 Hz), 1.46 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.58-1.66 (2H, m), 2.02-2.12 (1H, m), 2.17-2.24 (2H, m), 2.54 (3H, s), 3.52 (2H, t, J = 4.8 Hz), 3.69-3.77 (1H, m), 4.07 (3H, s), 4.52 (2H, q, J = 7.3 Hz), 5.14 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.18 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.95 (1H, dd, J = 8.7, 2.3 Hz), 8.16 (1H, d, J = 2.3 Hz). MS (ESI ⁺): 481 [M+H] ⁺

【0638】

10

20

30

40

50

【表 1 1 2】

参考例	構造	機器データ
59-8		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.46 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.72-1.79 (3H, m), 2.51-2.57 (5H, m), 3.34-3.40 (1H, m), 3.91-3.96 (1H, m), 4.08 (3H, s), 4.52 (2H, q, $J = 7.4$ Hz), 5.05 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.19 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.96 (1H, dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz), 8.16 (1H, d, $J = 2.3$ Hz). MS (ESI $^+$): 467 $[\text{M}+\text{H}]^+$
59-9		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.46 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.67-1.69 (6H, m), 1.84-1.88 (6H, m), 2.55 (3H, s), 4.05 (3H, s), 4.53 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.81 (1H, s), 7.18 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.95 (1H, dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz), 8.15 (1H, d, $J = 2.3$ Hz). MS (ESI $^+$): 521 $[\text{M}+\text{H}]^+$
59-10		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.24 (3H, s), 1.41-1.50 (7H, m), 1.59-1.65 (2H, m), 1.79-1.87 (2H, m), 2.55 (3H, s), 3.23-3.29 (1H, m), 4.05 (3H, s), 4.52 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.88 (1H, d, $J = 6.1$ Hz), 7.19 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.97 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 8.18 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). MS (ESI $^+$): 509 $[\text{M}+\text{H}]^+$
59-11		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.17 (3H, s), 1.33-1.39 (2H, m), 1.46 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.51-1.63 (6H, m), 2.55 (3H, s), 3.09-3.21 (1H, m), 4.05 (3H, s), 4.53 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.84 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.18 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.96 (1H, dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz), 8.17 (1H, d, $J = 2.3$ Hz). MS (ESI $^+$): 509 $[\text{M}+\text{H}]^+$
59-12		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.19 (3H, s), 1.30-1.37 (2H, m), 1.44-1.55 (5H, m), 1.68-1.75 (2H, m), 1.96-2.03 (2H, m), 2.54 (3H, s), 3.60 (1H, br), 4.08 (3H, s), 4.51 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.88 (1H, s), 7.18 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.92 (1H, dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz), 8.18 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). MS (ESI $^+$): 509 $[\text{M}+\text{H}]^+$
59-13		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.96 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.45 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.47-1.50 (4H, m), 2.52 (3H, s), 3.86 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.07 (3H, s), 4.51 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 5.92 (1H, s), 7.18 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.91 (1H, dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz), 8.11 (1H, d, $J = 2.4$ Hz).

【0 6 3 9】

10

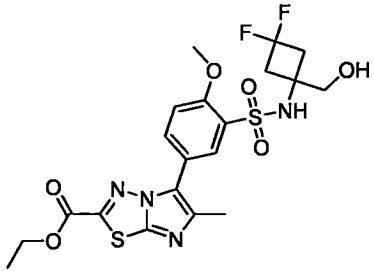
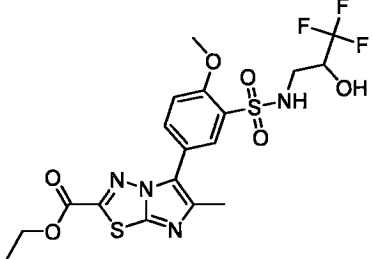
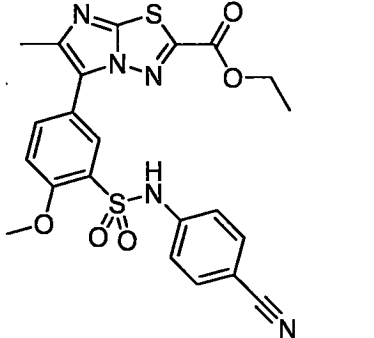
20

30

40

50

【表 1 1 3】

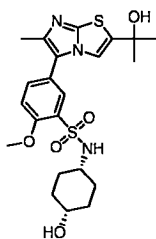
参考例	構造	機器データ
59-14		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.45 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.30 (1H, s), 2.54 (3H, s), 2.60-2.69 (2H, m), 2.74-2.86 (2H, m), 3.71 (2H, d, $J = 5.4$ Hz), 4.08 (3H, s), 4.52 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 5.66 (1H, s), 7.21 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.93 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 8.18 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). MS (ESI $^+$): 517 [M+H] $^+$
59-15		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.45 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.77 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 2.53 (3H, s), 3.06-3.13 (1H, m), 3.38-3.44 (1H, m), 4.06 (3H, s), 4.16 (1H, br s), 4.52 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 5.52-5.56 (1H, m), 7.22 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.95 (1H, dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz), 8.18 (1H, d, $J = 2.3$ Hz). MS (ESI $^+$): 509 [M+H] $^+$
59-16		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.47 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 2.52 (3H, s), 4.06 (3H, s), 4.54 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 7.15 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.22-7.25 (2H, m), 7.52-7.56 (2H, m), 7.57 (1H, s), 7.89 (1H, dd, $J = 9.1, 2.4$ Hz), 8.22 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). MS (ESI $^-$): 496 [M-H] $^-$

【0 6 4 0】

<実施例 2 1 - 1>

【0 6 4 1】

【化 1 2 0】



【0 6 4 2】

参考例 5 1 - 1 で得られた化合物 (43.0 mg) のテトラヒドロフラン (0.4 mL) 溶液に、0℃にて臭化メチルマグネシウム (0.98 mol/L テトラヒドロフラン溶液, 0.53 mL) 溶液を添加し、0℃にて5時間攪拌した。0℃にて、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を添加し、クロロホルム：メタノール(10:1)混合溶媒で抽出した。有機層の溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：メタノール = 9 : 1)で精製し、表題化合物 (16.6 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.31 (1H, d, $J = 3.1$ Hz), 1.51-1.62 (8H, m), 1.66 (6H, s), 2.14 (1H, s), 2.39 (3H, s), 3.29 (1H, br), 3.83 (1H, br), 4.05 (3H, s), 4.95 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.15 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.26 (1H, s), 7.57 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.98 (1H, s). MS (ESI $^+$): 480 [M+H] $^+$.

【 0 6 4 3 】

<実施例 21-2 ~ 21-20>

対応する一般式(26)の化合物を用いて、実施例21-1と同様な方法、工程U-5に記した方法またはそれらに準じた方法で反応させ、以下の実施例21-2~21-20を得た。

【 0 6 4 4 】

【表 1 1 4】

実施例	構造	機器データ
21-2		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.37-1.56 (10H, m), 2.27 (3H, s), 3.18-3.27 (3H, m), 3.70-3.77 (2H, m), 3.97 (3H, s), 5.75 (1H, s), 7.36 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.52 (1H, s), 7.56 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.72 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.75 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI ⁺): 466 [M+H] ⁺
21-3		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.51-1.56 (2H, m), 1.71 (1H, d, J = 6.1 Hz), 1.75 (6H, s), 1.92-1.97 (1H, m), 2.36-2.42 (2H, m), 2.50 (1H, s), 2.52 (3H, s), 2.96 (2H, t, J = 6.4 Hz), 4.04 (3H, s), 4.10-4.17 (1H, m), 4.90 (1H, t, J = 6.4 Hz), 7.16 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.88 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 8.29 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI ⁺): 467 [M+H] ⁺
21-4		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.75 (6H, s), 2.53 (3H, s), 2.55 (1H, s), 3.10-3.17 (1H, m), 3.26 (2H, t, J = 7.0 Hz), 4.05 (3H, s), 4.33 (2H, t, J = 6.1 Hz), 4.73 (2H, dd, J = 7.6, 6.4 Hz), 5.05 (1H, t, J = 6.4 Hz), 7.17 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.89 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.31 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI ⁺): 453 [M+H] ⁺
21-5		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.75 (6H, s), 1.97-1.99 (4H, m), 2.27-2.34 (1H, m), 2.52 (3H, s), 2.56 (1H, s), 3.57 (2H, dd, J = 7.0, 5.1 Hz), 3.88-3.92 (1H, m), 4.06 (3H, s), 5.09 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.14 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.86 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.28 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI ⁺): 467 [M+H] ⁺
21-6		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.67 (1H, d, J = 5.4 Hz), 1.75 (6H, s), 1.98-2.09 (4H, m), 2.34-2.37 (1H, m), 2.48 (1H, s), 2.53 (3H, s), 2.97 (2H, dd, J = 7.9, 6.1 Hz), 4.04 (3H, s), 4.33-4.38 (1H, m), 4.90 (1H, t, J = 6.4 Hz), 7.16 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.89 (1H, dd, J = 8.7, 2.3 Hz), 8.30 (1H, d, J = 2.3 Hz). MS (ESI ⁺): 467 [M+H] ⁺
21-7		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.26 (6H, s), 1.68 (1H, s), 1.75 (6H, s), 2.52 (3H, s), 2.55 (1H, s), 2.84 (2H, d, J = 6.7 Hz), 4.04 (3H, s), 5.31 (1H, t, J = 6.7 Hz), 7.16 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.88 (1H, dd, J = 8.5, 2.1 Hz), 8.29 (1H, d, J = 2.1 Hz). MS (ESI ⁺): 455 [M+H] ⁺

10

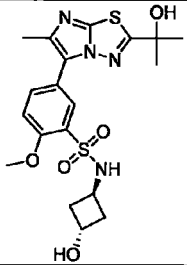
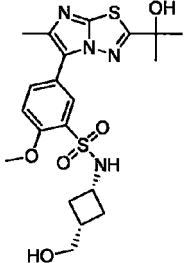
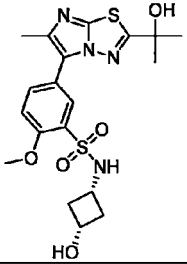
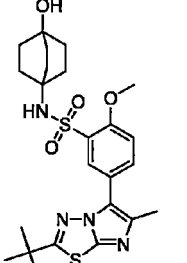
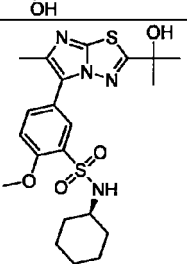
20

30

40

【 0 6 4 5 】

【表 1 1 5】

実施例	構造	機器データ
21-8		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.70 (6H, s), 2.04-2.22 (4H, m), 2.49 (3H, s), 3.88-3.91 (1H, m), 4.04 (3H, s), 4.35-4.38 (1H, m), 7.17 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.88 (1H, dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz), 8.25 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). MS (ESI $^+$): 453 [M+H] $^+$
21-9		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.57-1.65 (2H, m), 1.75 (6H, s), 2.02-2.10 (1H, m), 2.16-2.21 (2H, m), 2.48 (1H, s), 2.52 (3H, s), 3.52 (2H, t, $J = 5.4$ Hz), 3.67-3.75 (1H, m), 4.06 (3H, s), 5.12 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.14 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.87 (1H, dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz), 8.30 (1H, d, $J = 2.3$ Hz). MS (ESI $^+$): 467 [M+H] $^+$
21-10		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.71-1.78 (9H, m), 2.47 (1H, s), 2.49-2.55 (5H, m), 3.34-3.40 (1H, m), 3.91-3.93 (1H, m), 4.07 (3H, s), 5.05 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.15 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.88 (1H, dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz), 8.29 (1H, d, $J = 2.3$ Hz). MS (ESI $^+$): 453 [M+H] $^+$
21-11		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.64-1.68 (6H, m), 1.75 (6H, s), 1.85-1.89 (6H, m), 2.516 (1H, s), 2.524 (3H, s), 4.04 (3H, s), 4.81 (1H, s), 7.14 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.84 (1H, dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz), 8.29 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). MS (ESI $^+$): 507 [M+H] $^+$
21-12		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.24 (3H, s), 1.41-1.48 (4H, m), 1.58-1.65 (2H, m), 1.75 (6H, s), 1.79-1.85 (2H, m), 2.50 (1H, s), 2.53 (3H, s), 3.25 (1H, s), 4.04 (3H, s), 4.88 (1H, d, $J = 6.1$ Hz), 7.15 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.88 (1H, dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz), 8.32 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). MS (ESI $^+$): 495 [M+H] $^+$

【0 6 4 6】

10

20

30

40

50

【表 1 1 6】

実施例	構造	機器データ
21-13		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.17 (3H, s), 1.34-1.38 (2H, m), 1.55-1.64 (6H, m), 1.75 (6H, s), 2.47 (1H, s), 2.53 (3H, s), 3.16 (1H, br), 4.04 (3H, s), 4.84 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.14 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.87 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.31 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI ⁺): 495 [M+H] ⁺
21-14		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.20 (3H, s), 1.31-1.70 (6H, m), 1.74 (6H, s), 1.97-2.00 (2H, m), 2.49 (1H, s), 2.51 (3H, s), 3.60 (1H, br), 4.07 (3H, s), 4.82 (1H, s), 7.14 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.82 (1H, dd, J = 8.9, 2.4 Hz), 8.30 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI ⁺): 495 [M+H] ⁺
21-15		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.74 (6H, s), 2.13 (1H, t, J = 5.4 Hz), 2.52 (3H, s), 2.55 (1H, s), 2.58-2.65 (2H, m), 2.78 (2H, q, J = 14.1 Hz), 3.71 (2H, d, J = 5.4 Hz), 4.07 (3H, s), 5.54 (1H, s), 7.18 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.87 (1H, dd, J = 8.7, 2.0 Hz), 8.31 (1H, d, J = 2.0 Hz). MS (ESI ⁺): 503 [M+H] ⁺
21-16		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.74 (6H, d, J = 1.2 Hz), 2.51 (1H, s), 2.52 (3H, s), 3.04-3.14 (2H, m), 3.37-3.44 (1H, m), 4.06 (3H, s), 4.11-4.19 (1H, m), 5.34-5.41 (1H, m), 7.18 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.89 (1H, dd, J = 8.8, 2.1 Hz), 8.32 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI ⁺): 495 [M+H] ⁺
21-17		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.25-1.31 (4H, m), 1.36 (1H, d, J = 4.8 Hz), 1.66 (6H, s), 1.87-1.94 (4H, m), 2.09 (1H, s), 2.40 (3H, s), 3.13 (1H, br), 3.58 (1H, br), 4.05 (3H, s), 4.79 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.16 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.25 (1H, s), 7.59 (1H, dd, J = 8.8, 2.1 Hz), 7.98 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI ⁺): 480 [M+H] ⁺

【0 6 4 7】

10

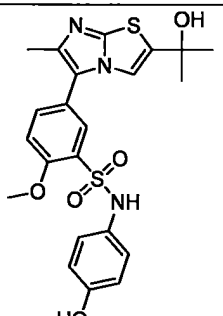
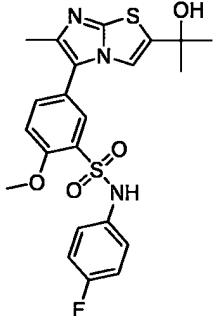
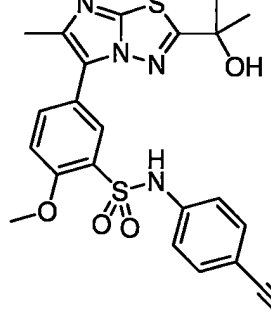
20

30

40

50

【表 1 1 7】

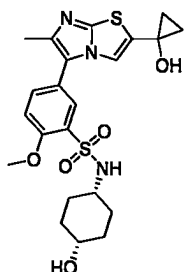
実施例	構造	機器データ
21-18		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.50 (6H, s), 2.17 (3H, s), 3.98 (3H, d, $J = 8.6$ Hz), 5.74 (1H, s), 6.57 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.89 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.31 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.39 (1H, s), 7.60 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.65 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 9.21 (1H, s), 9.61 (1H, s). MS (ESI $^+$): 474 [M+H] $^+$
21-19		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.50 (6H, s), 2.18 (3H, s), 3.94 (3H, s), 5.75 (1H, s), 7.02-7.09 (2H, m), 7.10-7.16 (2H, m), 7.32 (1H, d, $J = 9.4$ Hz), 7.42 (1H, s), 7.66-7.71 (2H, m), 10.14 (1H, s). MS (ESI $^+$): 476 [M+H] $^+$
21-20		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.75 (6H, s), 2.49 (3H, s), 2.54 (1H, s), 4.06 (3H, s), 7.12 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.19-7.22 (2H, m), 7.29 (1H, s), 7.49-7.52 (2H, m), 7.85 (1H, dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz), 8.31 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). MS (ESI $^+$): 484 [M+H] $^+$

【0 6 4 8】

<実施例 2 2>

【0 6 4 9】

【化 1 2 1】



【0 6 5 0】

参考例 5 1-1 で得られた化合物 (232 mg) のテトラヒドロフラン (9.4 mL) 溶液に、0℃にてオルトチタン酸テトライソプロピル (0.209 mL) を滴下し、アルゴン雰囲気下 0℃から室温に徐々に昇温し、20分攪拌した。反応液に、0℃にてエチルマグネシウムブロミド (1.0 mol/L テトラヒドロフラン溶液, 2.82 mL) を2時間かけて滴下し、アルゴン雰囲気下 0℃から室温に徐々に昇温し、16時間攪拌した。反応液に、飽和塩化アンモニウム水溶液を添加し、酢酸エチルで抽出した。有機層の溶媒を減圧留去し、残渣をシリカ

ゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：メタノール = 20 : 1) で精製し、表題化合物 (26.5 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.04-1.07 (2H, m), 1.30-1.33 (3H, m), 1.53-1.66 (8H, m), 2.39 (3H, s), 2.92 (1H, br), 3.29 (1H, br), 3.83 (1H, br), 4.05 (3H, s), 4.95 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.15 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.26 (1H, s), 7.55 (1H, d, $J = 8.2, 2.1$ Hz), 7.96 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). MS (ESI^+): 478 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

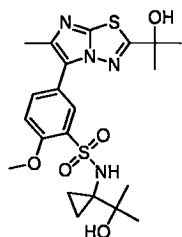
【0651】

<実施例23>

【0652】

【化122】

10



【0653】

20

参考例59-13で得られた化合物(116 mg) のテトラヒドロフラン (2.4 mL) 溶液に、0℃にて臭化メチルマグネシウム (0.95 mol/L テトラヒドロフラン溶液, 2.4 mL) を添加し、アルゴン雰囲気下室温にて9時間攪拌した。反応液に、飽和塩化アンモニウム水溶液を添加し、酢酸エチルで抽出した。有機層の溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：メタノール = 20 : 1) で精製し、表題化合物 (48.4 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.68 (2H, dd, $J = 6.9, 5.7$ Hz), 0.88 (2H, dd, $J = 6.9, 5.7$ Hz), 1.23 (6H, s), 1.74 (6H, s), 2.51 (1H, s), 2.52 (3H, s), 2.70 (1H, s), 4.03 (3H, s), 5.42 (1H, s), 7.13 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.84 (1H, dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz), 8.27 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). MS (ESI^+): 481 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

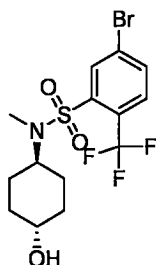
30

【0654】

<参考例60>

【0655】

【化123】



40

【0656】

アルゴン雰囲気下、参考例6-19で得られた化合物(80.0 mg)、炭酸カリウム(35.7 mg)をN,N-ジメチルホルムアミド(2.0 mL)に懸濁し、ヨードメタン(0.0186 mL)を加え、室温で1.5時間攪拌した。水(10 mL)を加え、酢酸エチル(10 mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水(10 mL)で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、不溶物をろ去した。減圧下溶媒を留去した後、ジクロロメタン(4 mL)に溶解し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 84 : 16 ~ 0 : 100)で精製することで、表題化合物 (80.3

50

mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.34-1.47 (3H, m), 1.50-1.63 (2H, m), 1.66-1.75 (2H, m), 1.99-2.07 (2H, m), 2.77 (3H, s), 3.48-3.57 (1H, m), 3.75-3.84 (1H, m), 7.73 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.79-7.83 (1H, m), 8.29 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). MS (ESI⁺): 416 [M+H]⁺.

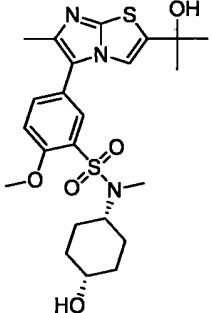
【0657】

<実施例24>

対応する一般式(1m)の化合物を用いて、参考例60と同様な方法、工程Z-1に記した方法またはそれらに準じた方法で反応させ、以下の実施例24を得た。

【0658】

【表118】

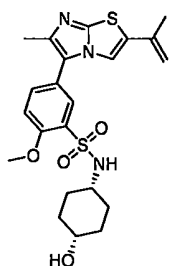
実施例	構造	機器データ
24		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.19 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 1.40-1.62 (4H, m), 1.66 (6H, s), 1.82-1.93 (4H, m), 2.08 (1H, s), 2.39 (3H, s), 2.90 (3H, s), 3.75-3.82 (1H, m), 3.99 (3H, s), 4.00-4.03 (1H, m), 7.11 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.25 (1H, s), 7.54 (1H, dd, $J = 8.6, 2.1$ Hz), 8.01 (1H, d, $J = 2.1$ Hz). MS (ESI ⁺): 494 [M+H] ⁺

【0659】

<実施例25>

【0660】

【化124】



【0661】

参考例29で得られた化合物(41.2 mg)をジメチルスルホキシド(0.6 mL)に溶解させ、参考例50-2で得られた化合物(57.5 mg)、(2-ジシクロヘキシルホスフィノー-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル)アミノビフェニルパラジウムクロリド(10.7 mg)及び炭酸ナトリウム水溶液(2.0 mol/L, 0.19 mL)を加え、アルゴン雰囲気下90℃にて1時間加熱攪拌した。反応液に酢酸エチルを添加し、セライト及び無水硫酸ナトリウムを用いてろ過し、ろ液の溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：メタノール=20：1)にて精製後、さらに逆相シリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール：水=4：1)で精製し、表題化合物(5.9 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.29 (1H, s), 1.56-1.66 (8H, m), 2.09 (3H, s), 2.39 (3H, s), 3.26-3.32 (1H, s), 3.83 (1H, s), 4.06 (3H, s), 4.95 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 5.09 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 5.26 (1H, s), 7.17 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.24 (1H, s), 7.58 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 7.99 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). MS (ESI⁺): 462 [M+H]⁺.

【0662】

10

20

30

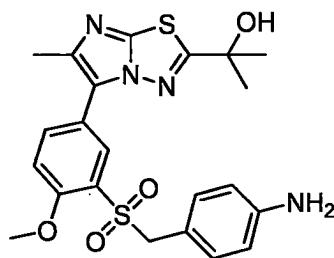
40

50

<実施例 26>

【0663】

【化125】



10

【0664】

参考例 52-13 で得られた化合物 (20.0 mg) をエタノール (0.2 mL) 及び水 (0.2 mL) に懸濁し、飽和塩化アンモニウム水溶液 (0.2 mL) 及び還元鉄 (11.1 mg) を加え、50℃にて10分間攪拌した。テトラヒドロフラン (0.2 mL) を加え、50℃にて1時間攪拌した後、室温にて17時間静置した。再度、50℃にて1時間攪拌した後、室温にてテトラヒドロフラン (2 mL) で希釈した。粉末ろ紙を用いて、不溶物をろ去し、テトラヒドロフランで洗浄した。ろ液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、不溶物をろ去した。減圧下溶媒を留去した後、ジクロロメタンに溶解して、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：メタノール = 99 : 1 ~ 90 : 10) で精製することで、表題化合物 (5.9 mg) を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.56 (6H, s), 2.29 (3H, s), 4.07 (3H, s), 4.50 (2H, s), 5.12 (2H, s), 6.38 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.44 (1H, s), 6.80 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.44 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.83 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.95 (1H, dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz). MS (ESI $^+$): 473 [M+H] $^+$.

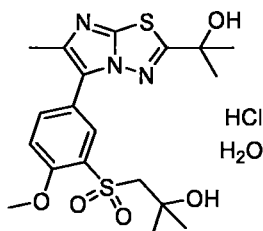
【0665】

<実施例 27-1>

【0666】

【化126】

30



【0667】

実施例 1-38 で得られた化合物 (100.0 mg) を酢酸エチル (1.5 mL) に懸濁し、1 mol/L 塩化水素-酢酸エチル (0.30 mL) を加えた。室温で10分間攪拌後、ろ取し、酢酸エチル (1 mL) で洗浄した。得られた生成物を減圧下 50℃ で乾燥することで、表題化合物 (90.4 mg) を得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.24 (6H, s), 1.59 (6H, s), 2.45 (3H, s), 3.57 (2H, s), 4.02 (3H, s), 7.46 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.98 (1H, dd, $J = 8.8, 2.3$ Hz), 8.17 (1H, d, $J = 2.3$ Hz).

【0668】

<実施例 27-2 ~ 27-10>

対応する一般式 (1) の化合物を用いて、実施例 27-1 と同様な方法、工程 AK-1 に記した方法またはそれらに準じた方法で反応させ、以下の実施例 27-2 ~ 27-1

50

0を得た。

【0669】

【表119】

実施例	構造	機器データ
27-2		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.31 (3H, s), 1.62 (6H, s), 2.18-2.27 (2H, m), 2.43-2.52 (2H, m), 2.54 (3H, s), 4.15-4.26 (1H, m), 8.14-8.21 (2H, m), 8.68 (1H, s).
27-3		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.36 (3H, s), 1.62 (6H, s), 1.69-1.77 (2H, m), 2.52-2.59 (5H, m), 3.93-4.03 (1H, m), 8.08 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.10-8.14 (1H, m), 8.15 (1H, s), 8.62 (1H, s).
27-4		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 0.81-0.88 (2H, m), 1.01-1.08 (2H, m), 1.28-1.39 (4H, m), 1.48-1.66 (4H, m), 2.14-2.23 (1H, m), 2.34 (3H, s), 3.02-3.14 (1H, m), 3.55-3.64 (1H, m), 3.98 (3H, s), 7.37-7.44 (2H, m), 7.76-7.84 (3H, m).
27-5		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.25-1.36 (4H, m), 1.49-1.66 (10H, m), 2.44 (3H, s), 2.98-3.09 (1H, m), 3.55-3.62 (1H, m), 3.97 (3H, s), 7.33 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.39 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.90 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 8.11 (1H, d, J = 2.4 Hz).
27-6		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.58 (6H, s), 2.43 (3H, s), 2.70 (4H, t, J = 12.5 Hz), 3.33 (2H, s), 3.97 (3H, s), 7.39 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.86 (1H, s), 7.90 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), 8.10 (1H, d, J = 2.4 Hz).

【0670】

10

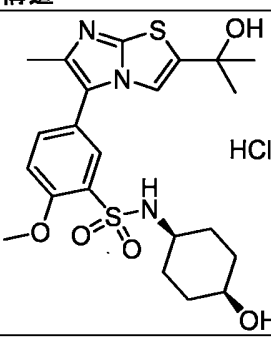
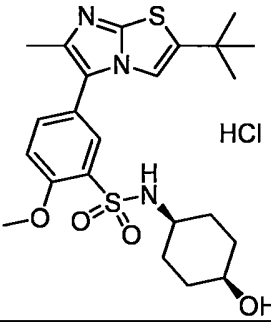
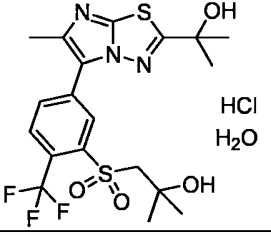
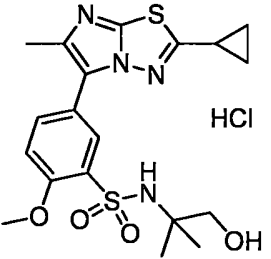
20

30

40

50

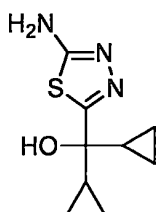
【表 1 2 0】

実施例	構造	機器データ
27-7	 HCl	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.27-1.39 (4H, m), 1.49-1.67 (10H, m), 2.34 (3H, s), 3.02-3.13 (1H, m), 3.57-3.63 (1H, m), 3.99 (3H, s), 7.39-7.44 (2H, m), 7.78-7.87 (3H, m).
27-8	 HCl	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.28-1.41 (13H, m), 1.49-1.67 (4H, m), 2.34 (3H, s), 3.02-3.12 (1H, m), 3.57-3.63 (1H, m), 3.99 (3H, s), 7.39-7.44 (2H, m), 7.69 (1H, s), 7.80-7.85 (2H, m).
27-9	 HCl H ₂ O	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.33 (6H, s), 1.62 (6H, s), 2.55 (3H, s), 3.56 (2H, s), 8.13 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.20-8.24 (1H, m), 8.74 (1H, d, J = 1.8 Hz).
27-10	 HCl	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.02 (6H, s), 1.08-1.12 (2H, m), 1.23-1.29 (2H, m), 2.43 (3H, s), 2.48-2.56 (1H, m), 3.18 (2H, s), 3.98 (3H, s), 6.71 (1H, s), 7.39 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.86 (1H, dd, J = 8.9, 2.1 Hz), 8.09 (1H, d, J = 2.4 Hz).

< 参考例 6 1 >

【 0 6 7 1】

【化 1 2 7】



5-アミノ-1,3,4-チアジアゾール-2-カルボン酸エチル (2.62 g) のテトラヒドロフラン (100 mL) 溶液に、0℃にて臭化シクロプロピルマグネシウム (0.5 mol/L テトラヒドロフラン溶液, 100 mL) を添加し、アルゴン雰囲気下0℃にて4.5時間攪拌した。反応液に、飽和塩化アンモニウム水溶液を添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出層の溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、表題化合物 (1.24 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.40-0.46 (2H, m), 0.50-0.67 (6H, m), 1.22-1.29 (2H, m), 2.80 (1H, s), 5.07 (1H, s), 5.78 (1H, s). MS (ESI⁺): 212 [M+H]⁺.

【0672】

<試験例1>

ヒトライノウイルス感染増殖の阻害活性評価 (定量的リアルタイムPCR法)

被験化合物を必要量秤量し、10 mmol/Lとなるようdimethyl sulfoxide (DMSO)を用いて溶解した。次に、ウイルス感染用培地(2% ウシ胎児血清, 5% Tryptose phosphate broth、30 mmol/L MgCl_2 含む minimum essential medium (MEM)) で100 nmol/Lと1000 nmol/Lの濃度の被験化合物溶液を調製した。細胞培養培地 (10% ウシ胎児血清を含むMEM)を用いて、3万細胞/mLに懸濁したMRC-5 (ヒト胎児肺線維芽細胞: ATCC) を24ウェルセルカルチャープレートへ1ウェルあたり625 μL 播種し、37°C、5% CO_2 条件下で培養した。72時間後、80%コンフルエントであることを確認して625 μL のりん酸緩衝生理食塩水 (Ca, Mg 不含; PBS-) で1回洗浄し、直ちに用時調製した625 μL の被験化合物溶液を加えた。30分後、培地を除去して、HRV14 (ATCC)が多重感染度 (multiplicity of infection; MOI) = 0.2 になるように調製した被験化合物溶液187.5 μL を添加して、35°C、5% CO_2 条件下で培養した。さらに2時間後、用時調製した625 μL の被験化合物溶液を加え、35°C、5% CO_2 条件下で培養した。48時間後、625 μL のPBS-で1回洗浄し、RNeasy (登録商標) plus kit (Qiagen社)を用いて、細胞の総RNAを製造者の説明書に従って抽出した。さらに、High-Capacity cDNA Reverse Transcription Kit (Thermo Fisher Scientific社)によってcDNAを合成した。最後に、HRV14と18s rRNAを7500 Fast Real-time PCR system (Life technologies社)を用いて定量的リアルタイムPCRによって測定した。測定は、95°Cで20秒間の最初の変性、40サイクルの95°Cで3秒間の変性と60°Cで30秒間のアニーリング／伸長反応での条件で行った。プライマーは、配列番号1に示したHRV14フォワードプライマーと、配列番号2に示したHRV14リバースプライマーを使用し、プローブは配列番号3に示したプローブを用いた。18s rRNAの測定は、Eukaryotic 18S rRNA Endogenous Control (Applied Biosystems社)を用いて行った。計算式1に従い、内部標準として、18sリボソームRNAを用いてHRV14感染量を標準化した。:

(計算式1)

HRV14感染量 =

ウイルス感染細胞のHRV14量 / ウイルス感染細胞の18s rRNA量

被験化合物の阻害活性は計算式2に従い阻害率 (%) を算出した。:

(計算式2)

阻害率(%) =

[被験化合物を含まないウイルス感染細胞のHRV感染量 - 被験化合物を含んだウイルス感染細胞HRV感染量] / [被験化合物を含まないウイルス感染細胞のHRV感染量] $\times$ 100

【0673】

100 nmol/Lでの結果を実施例ごとに以下の表に示す。なお、表中、阻害率>80% : +++、80% $\geq$ 阻害率>50% : ++、50% $\geq$ 阻害率 : +として表記した。

【0674】

10

20

30

40

50

【表 1 2 1】

実施例番号	阻害率
1-1	++
1-2	+
1-3	+
1-4	+++
1-5	++
1-6	+++
1-7	+++
1-8	++
1-9	+++
1-10	+++
1-11	+
1-12	+++
1-13	+++
1-14	++
1-15	+++
1-16	++
1-17	+++
1-18	++
1-19	+++
1-20	+++
1-21	+
1-22	+++
1-23	+++
1-24	+
1-25	+++
1-26	+++
1-27	+
1-28	+++
1-29	+++
1-30	+++
1-31	+++
1-32	+++
1-33	+++
1-34	++
1-35	+++
1-36	++
1-37	++
1-38	+++
1-39	+
1-40	+
1-41	++
1-42	+
1-43	+++

10

20

30

【0 6 7 5】

40

50

【表 1 2 2】

実施例番号	阻害率
1-44	+
1-45	+++
1-46	+++
1-47	++
1-48	++
1-49	+++
1-50	+++
1-51	++
1-52	+
1-53	+++
2-1	+
2-2	+
2-3	+++
2-4	+
2-5	+
2-6	+
2-7	+++
2-8	+++
2-9	+++
2-10	+++
2-11	+
2-12	+
2-13	+
2-14	+
2-15	++
2-16	+++
2-17	+++
2-18	+++
2-19	+++
2-20	+++
2-21	+++
2-22	+++
2-23	++
2-24	+
2-25	+
2-26	+++
2-27	+++
2-28	+++
2-29	+++
2-30	+++
2-31	+++
2-32	+++
2-33	+++
2-34	+++
2-35	++
2-36	+++

10

20

30

【0 6 7 6】

40

50

【表 1 2 3】

実施例番号	阻害率
2-37	++
2-38	+
2-39	+++
2-40	+
2-41	++
2-42	+
2-43	++
2-44	+++
2-45	+
2-46	+++
2-47	+++
2-48	++
2-49	+
2-50	+
2-51	+++
2-52	+
2-53	++
2-54	+
2-55	+
2-56	+
2-57	++
2-58	++
2-59	+
2-60	+
2-61	++
2-62	+
2-63	+
2-64	+++
2-65	+++
2-66	+++
2-67	+++
2-68	++
2-69	++
2-70	+
2-71	+++
2-72	+
2-73	+++
2-74	+
2-75	+
2-76	+++
2-77	+++
2-78	+
2-79	++
2-80	+
2-81	+++
2-82	+++
2-83	++

10

20

30

【0 6 7 7】

40

50

【表 1 2 4】

実施例番号	阻害率
2-84	+++
2-85	+
2-86	+++
2-87	+++
2-88	+
2-89	++
2-90	+++
2-91	+++
2-92	++
2-93	++
2-94	++
2-95	++
2-96	+++
2-97	+++
2-98	+++
3-1	+++
3-2	+++
3-3	+
4-1	+++
4-2	+++
4-3	+++
4-4	++
4-5	+++
5	+
6-1	++
6-2	+
6-3	+++
6-4	+++
7-1	+++
7-2	+++
8-1	++
8-2	+
8-3	+++
8-4	+++
9-1	+++
9-2	++
9-3	+++
10-1	+++
10-2	+
10-3	+++
11	+
12-1	++
12-2	++
13	+
14	+
15-1	+
15-2	++

10

20

30

【0 6 7 8】

40

50

【表 1 2 5】

実施例番号	阻害率
16	+
17	+
18-1	++
18-2	+
19	+++
20-1	+++
20-2	+
21-1	+
21-2	+
21-3	++
21-4	++
21-5	+
21-6	+
21-7	++
21-8	++
21-9	+
21-10	+
21-11	+
21-12	++
21-13	+
21-14	+++
21-15	+++
21-16	++
21-17	+
21-18	++
21-19	++
21-20	+
22	+
23	+++
24	+
25	++
26	+

10

20

30

【産業上の利用可能性】

【0679】

本発明の化合物は、ピコルナウイルス感染症、特にライノウイルス感染症の治療薬またはその予防薬として有用である。

【配列表フリーテキスト】

【0680】

<配列表1>

配列番号1は、HRV14のRNAの相補的DNA配列を認識するフォワードプライマーの配列である。

<配列表2>

配列番号2は、HRV14のRNAの相補的DNA配列を認識するリバースプライマーの配列である。

40

50

< 配列表 3 >

配列番号 3 は、5' 末端に蛍光色素FAM配列が付加されているプローブの配列である。

【配列表】

0007309725000001.app

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K 31/429 (2006.01)

A 6 1 K 31/433

A 6 1 K 31/4439 (2006.01)

A 6 1 K 31/429

A 6 1 P 31/16 (2006.01)

A 6 1 K 31/4439

C 1 2 N 7/00 (2006.01)

A 6 1 P 31/16

C 1 2 N 7/00

Z N A

栃木県下都賀郡野木町野木 1 8 4 8 杏林製薬株式会社 わたらせ創薬センター内

(72)発明者 落合 貢司

栃木県下都賀郡野木町野木 1 8 4 8 杏林製薬株式会社 わたらせ創薬センター内

(72)発明者 西ヶ谷 洋輔

栃木県下都賀郡野木町野木 1 8 4 8 杏林製薬株式会社 わたらせ創薬センター内

審査官 谷尾 忍

(56)参考文献 特表 2 0 1 0 - 5 4 0 5 0 8 (J P , A)

特表平 1 0 - 5 0 0 1 3 6 (J P , A)

特開平 0 7 - 1 8 8 0 1 7 (J P , A)

特表平 0 7 - 5 0 3 9 6 6 (J P , A)

特表 2 0 0 7 - 5 0 5 0 9 1 (J P , A)

特表 2 0 0 2 - 5 4 0 1 5 6 (J P , A)

特表 2 0 1 2 - 5 2 2 7 5 9 (J P , A)

特表 2 0 1 1 - 5 2 9 4 5 6 (J P , A)

特開平 1 1 - 1 0 6 3 4 0 (J P , A)

特開昭 6 1 - 1 8 7 8 6 7 (J P , A)

MACLEOD, A.M. et al., Identification of a Series of Compounds with Potent Antiviral Activity for the Treatment of Enterovirus Infections, ACS Medicinal Chemistry Letters, 2013年, V ol.4, No.7, p.585-589

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B 名)

C 0 7 D 5 1 3 / 0 4

A 6 1 K 3 1 / 4 3 3

A 6 1 K 3 1 / 4 2 9

A 6 1 K 3 1 / 4 4 3 9

C 1 2 N 7 / 0 0

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)