

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

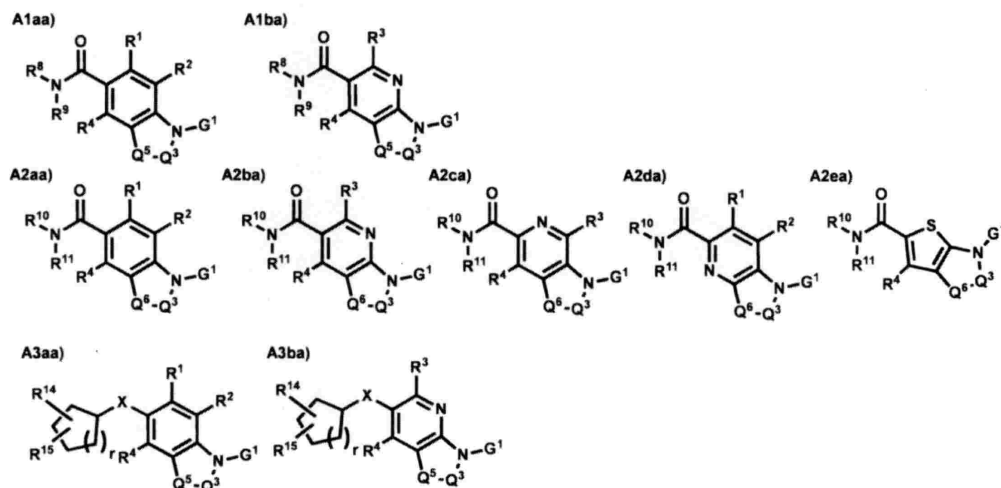
(11)特許番号
特許第7575952号
(P7575952)

(45)発行日 令和6年10月30日(2024.10.30)

(24)登録日 令和6年10月22日(2024.10.22)

(51)国際特許分類		F I		
C 0 7 D 265/36 (2006.01)		C 0 7 D 265/36		C S P
A 6 1 K 31/454 (2006.01)		A 6 1 K 31/454		
A 6 1 K 31/4545(2006.01)		A 6 1 K 31/4545		
A 6 1 K 31/4709(2006.01)		A 6 1 K 31/4709		
A 6 1 K 31/4725(2006.01)		A 6 1 K 31/4725		
請求項の数 10 (全378頁) 最終頁に続く				
(21)出願番号 特願2020-565151(P2020-565151)		(73)特許権者 512132147		
(86)(22)出願日 令和2年1月7日(2020.1.7)		杏林製薬株式会社		
(86)国際出願番号 PCT/JP2020/000115		東京都千代田区大手町1丁目3番7号		
(87)国際公開番号 WO2020/145250		(74)代理人 100087398		
(87)国際公開日 令和2年7月16日(2020.7.16)		弁理士 水野 勝文		
審査請求日 令和4年12月7日(2022.12.7)		(74)代理人 100128783		
(31)優先権主張番号 特願2019-915(P2019-915)		弁理士 井出 真		
(32)優先日 平成31年1月8日(2019.1.8)		(74)代理人 100128473		
(33)優先権主張国・地域又は機関		弁理士 須澤 洋		
日本国(JP)		(74)代理人 100160886		
		弁理士 久松 洋輔		
		(72)発明者 瀬戸 茂樹		
		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 山田 ひと美		
		最終頁に続く		
(54)【発明の名称】 15-PGDH阻害薬				
(57)【特許請求の範囲】				
【請求項1】				
以下のA1aa)、A1ba)、A2aa)、A2ba)、A2ca)、A2da)、				
A2ea)、A3aa)、及びA3ba)：				

【化 1】



〔式 A 1 a a)、A 1 b a)、A 2 a a)、A 2 b a)、A 2 c a)、A 2 d a)、A 2 e a)、A 3 a a)、及び A 3 b a) 中、 Q^3 は、 $-(CH_2)_m-(CR^5R^6)_n-(CH_2)_p$ であり；

Q^5 は、メチレン基、酸素原子、硫黄原子、または NR^7 基であり；

Q^6 は、単結合、メチレン基、酸素原子、硫黄原子、 SO 基、 SO_2 基、メチレンオキシ基、または NR^7 基であり；

X は、 $-C(=O)-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、または $-SO_2-$ であり；

R^1 及び R^2 は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_3$ アルキル基、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ基、または $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル基であり；

R^3 は、水素原子、 $C_1 \sim C_3$ アルキル基、または $C_1 \sim C_3$ アルコキシ基であり；

R^4 は、水素原子、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_3$ アルキル基、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ基、または $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル基であり；

R^7 は、水素原子、または $C_1 \sim C_3$ アルキル基であり；

R^8 及び R^9 は、同一または異なって、水素原子、または D 1 群から選ばれる 1 以上の置換基を有しても良い $C_1 \sim C_6$ アルキル基であり；

但し、 R^8 または R^9 の一方が水素原子のとき、他方は D 1 群から選ばれる 1 以上の置換基を有している $C_1 \sim C_6$ アルキル基であり；

R^5 及び R^6 は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、またはそれぞれ D 1 群から選ばれる 1 以上の置換基を有しても良い、 $C_1 \sim C_3$ アルキル基、若しくは $C_1 \sim C_3$ アルコキシ基であり；

$-CONR^{10}R^{11}$ 中の $NR^{10}R^{11}$ が、以下の B 1) ~ B 2 0)：

10

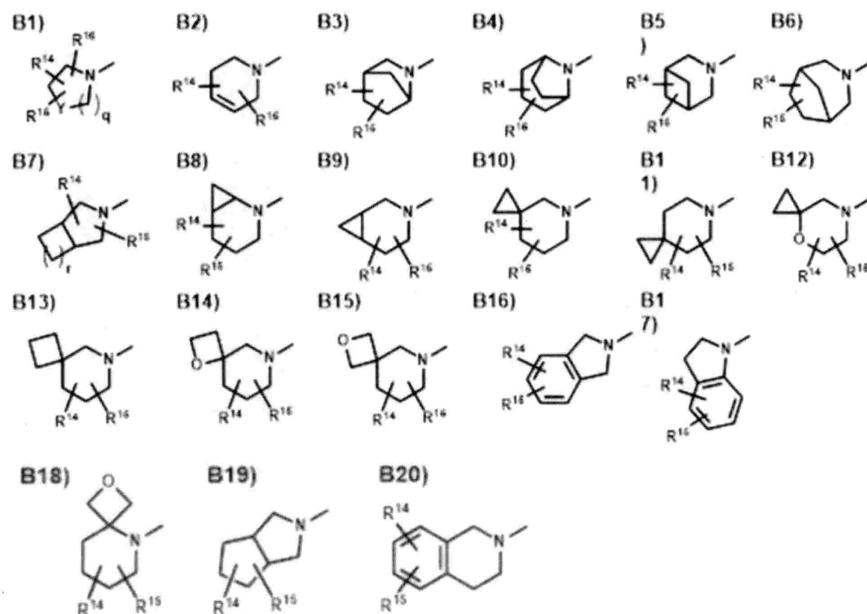
20

30

40

50

【化 2】



からなる群から選択される基であり；

R¹⁴、R¹⁵、及びR¹⁶は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、カルボニル基、カルボキシ基、C₁～C₆アルキル基、ハロC₁～C₆アルキル基、C₁～C₆アルキルカルボニル基、C₁～C₆アルコキシ基、ハロC₁～C₆アルコキシ基、C₁～C₆アルコキシカルボニル基、C₁～C₆アルキルスルホニルアミノ基、C₁～C₆アルキル基を1または2個有しても良いアミノカルボニル基、C₁～C₆アルキル基を1または2個有しても良いアミノ基、または3～8員ヘテロシクロアルキル基であり；

R¹⁴及びR¹⁵は、式中いずれの環に置換していても良く；

Yは、メチレン基、酸素原子、硫黄原子、またはN-R¹⁷基であり；

R¹⁷は、水素原子、またはD群から選ばれる1以上の置換基を有しても良いC₁～C₃アルキル基であり；

m、n、pは、それぞれ0、1、または2であり、m+n+pが2～5の整数であり；

qおよびrは、0、1、2、または3であり；

G¹は、以下のG1a)、G1b)、G1c)、G1d)、G1e)、G1f)、G1g)、G1h)、G1i)、G1j)、G1k)、G1l)、G1m)、G1n)、G1o)、G1p)、G1q)、G1r)、G1s)、G1t)、G1u)、G1v)、G1w)、G1x)、G1y)、G1z)、G1A)、G1B)、G1C)、G1D)、G1E)、G1F)、G1G)、G1H)、G1I)、G1J)、G1K)、G1L)、G1M)、G1N)、G1O)、G1P)、G1Q)、G1R)、G1S)およびG1T)：

10

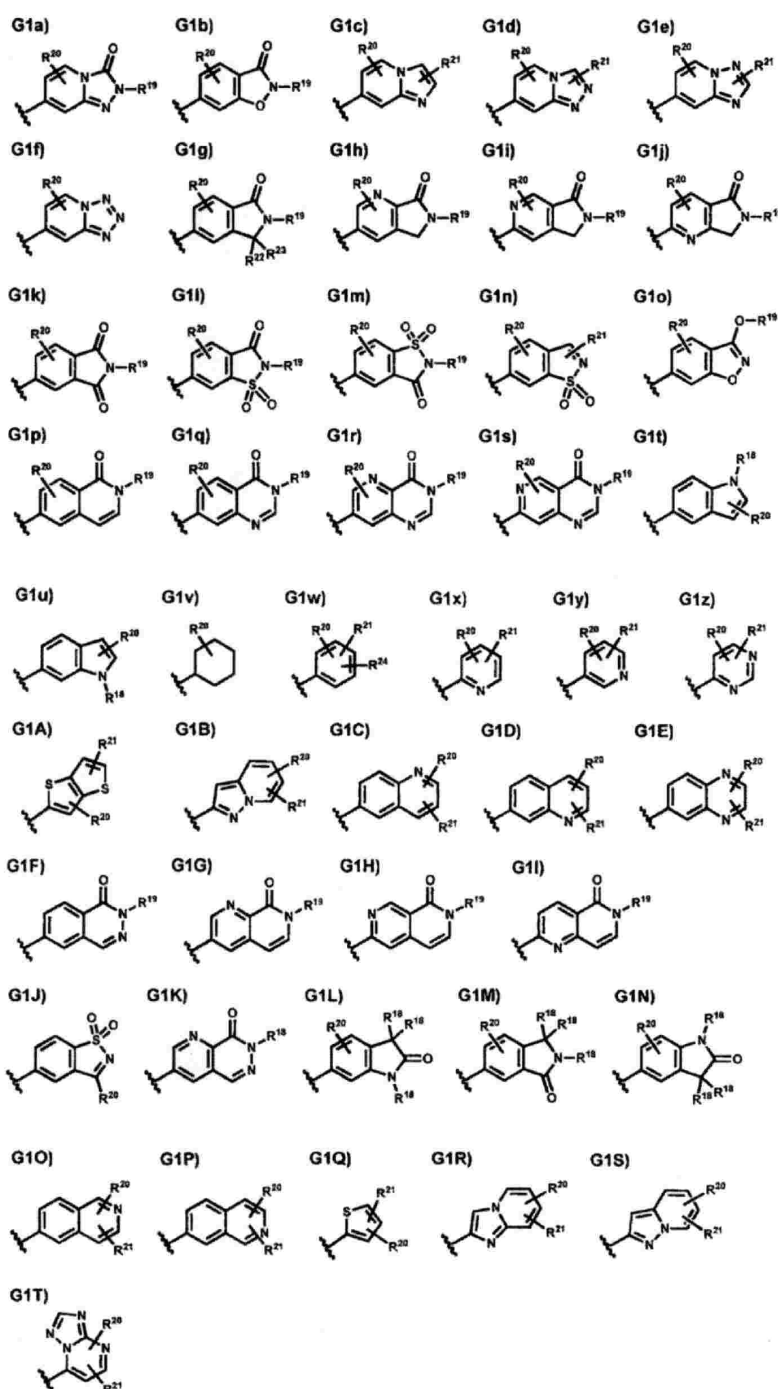
20

30

40

50

【化 3】



からなる群から選択される基であり；

R¹⁸ は水素原子、または C₁～C₃ アルキル基であり；

R¹⁹ は水素原子、酸素原子を含む 3～8 員ヘテロシクロアルキル基、またはそれぞれ C 群から選ばれる 1 以上の置換基を有しても良い、C₃～C₈ シクロアルキル基、ヒドロキシ C₁～C₆ アルキル基、フェニル基、フェニル C₁～C₃ アルキル基、6 員芳香族複素環基、6 員芳香族複素環 C₁～C₃ アルキル基、C₁～C₃ アルキル基、ハロ C₁～C₃ アルキル基、若しくは C₁～C₃ アルコキシ C₁～C₃ アルキル基であり；

R²⁰ は、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、ニトリル基、カルボキシル基、ホルミル基、またはそれぞれ A 3 群から選ばれる 1 以上の置換基を有しても良い、C₁～C₆

アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルカルボニル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニルアミノ基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル基、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル基、3～8員ヘテロシクロアルキルカルボニル基、3～8員ヘテロシクロアルキルアミノ基、若しくは3～8員ヘテロシクロアルキルアミノカルボニル基、またはB1群から選ばれる1以上の置換基を有しても良い $C_1 \sim C_6$ アルキル基を1または2個有しても良いアミノカルボニル基、またはそれぞれB1群から選ばれる1以上の置換基を有しても良い、5員芳香族複素環基、若しくは6員芳香族複素環基であり；

R^{21} は、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、ニトリル基、カルボキシル基、ホルミル基、またはそれぞれB1群から選ばれる1以上の置換基を有しても良い、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルカルボニル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニルアミノ基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル基、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル基、3～8員ヘテロシクロアルキルカルボニル基、3～8員ヘテロシクロアルキルアミノ基、若しくは3～8員ヘテロシクロアルキルアミノカルボニル基、またはそれぞれアミノ基にA3群から選ばれる1以上の置換基を有しても良い $C_1 \sim C_6$ アルキル基を1または2個有しても良い、アミノ基、若しくはアミノカルボニル基、またはそれぞれB1群から選ばれる1以上の置換基を有しても良い、5員芳香族複素環基、若しくは6員芳香族複素環基であり；

R^{20} 及び R^{21} は、式中いずれの環に置換していても良く；

R^{22} 及び R^{23} は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、または $C_1 \sim C_3$ アルキル基であり；

R^{24} は、水素原子、またはB1群から選ばれる置換基であり；

A3群は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、ニトリル基、カルボキシル基、ホルミル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルカルボニル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニル基、及び $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニルアミノ基からなる群から選択される基であり；

B1群は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、カルボニル基、カルボキシル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、ハロ $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルカルボニル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、ハロ $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニルアミノ基、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基を1または2個有しても良いアミノカルボニル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基を1または2個有しても良いアミノ基、及び3～8員ヘテロシクロアルキル基からなり；

C群は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、ニトリル基、カルボキシル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルカルボニル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基を1または2個有しても良いアミノカルボニル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基を1または2個有しても良いアミノ基、及び3～8員ヘテロシクロアルキル基からなり；D群は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、カルボキシル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルカルボニル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基を1または2個有しても良いアミノカルボニル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基を1または2個有しても良いアミノスルホニル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニルアミノ基、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基を1または2個有しても良いアミノ基、及び3～8員ヘテロシクロアルキル基からなり；

D1群は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、カルボキシル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルカルボニル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、及び $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニル基からなる。] からなる群から選択される式で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項2】

G^1 が以下の $G1a$)、 $G1b$)、 $G1c$)、 $G1f$)、 $G1g$)、 $G1h$)、 $G1i$)、 $G1l$)、 $G1o$)、 $G1p$)、 $G1q$)、 $G1v$)、 $G1w$)、 $G1x$)、 $G1y$)及び $G1A$)：

10

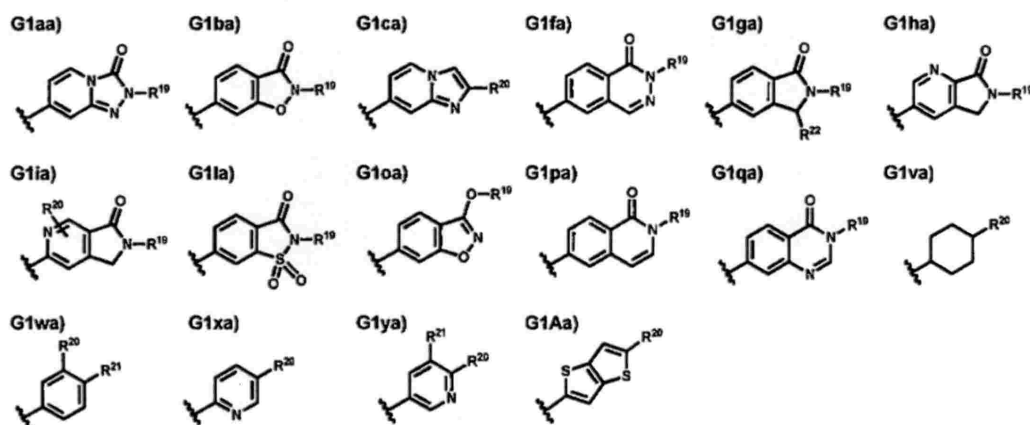
20

30

40

50

【化 4】



〔式 G1aa)、G1ba)、G1ca)、G1fa)、G1ga)、G1ha)、G1ia)、G1la)、G1oa)、G1pa)、G1qa)、G1va)、G1wa)、G1xa)、G1ya) 及び G1Aa) 中、R¹⁹ は水素原子、酸素原子を含む 3～8 員ヘテロシクロアルキル基、またはそれぞれ C 群から選ばれる 1 以上の置換基を有しても良い、C₃～C₈シクロアルキル基、ヒドロキシ C₁～C₆アルキル基、フェニル基、フェニル C₁～C₃アルキル基、6 員芳香族複素環基、6 員芳香族複素環 C₁～C₃アルキル基、C₁～C₃アルキル基、ハロ C₁～C₃アルキル基、若しくは C₁～C₃アルコキシ C₁～C₃アルキル基であり；

R²⁰ は、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、ニトリル基、カルボキシル基、ホルミル基、またはそれぞれ A 3 群から選ばれる 1 以上の置換基を有しても良い、C₁～C₆アルキル基、C₁～C₆アルキルカルボニル基、C₁～C₆アルコキシ基、C₁～C₆アルコキシカルボニル基、C₁～C₆アルキルスルホニルアミノ基、C₁～C₆アルキルスルホニル基、C₃～C₈シクロアルキル基、3～8 員ヘテロシクロアルキルカルボニル基、3～8 員ヘテロシクロアルキルアミノ基、若しくは 3～8 員ヘテロシクロアルキルアミノカルボニル基、または B 1 群から選ばれる 1 以上の置換基を有しても良い C₁～C₆アルキル基を 1 または 2 個有しても良いアミノカルボニル基、またはそれぞれ B 1 群から選ばれる 1 以上の置換基を有しても良い、5 員芳香族複素環基、若しくは 6 員芳香族複素環基であり；

R²¹ は、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、ニトリル基、カルボキシル基、ホルミル基、またはそれぞれ B 1 群から選ばれる 1 以上の置換基を有しても良い、C₁～C₆アルキル基、C₁～C₆アルキルカルボニル基、C₁～C₆アルコキシ基、C₁～C₆アルコキシカルボニル基、C₁～C₆アルキルスルホニルアミノ基、C₁～C₆アルキルスルホニル基、C₃～C₈シクロアルキル基、3～8 員ヘテロシクロアルキルカルボニル基、3～8 員ヘテロシクロアルキルアミノ基、若しくは 3～8 員ヘテロシクロアルキルアミノカルボニル基、またはそれぞれアミノ基に A 3 群から選ばれる 1 以上の置換基を有しても良い C₁～C₆アルキル基を 1 または 2 個有しても良い、アミノ基、若しくはアミノカルボニル基、またはそれぞれ B 1 群から選ばれる 1 以上の置換基を有しても良い、5 員芳香族複素環基、若しくは 6 員芳香族複素環基であり；

R²² は、水素原子、ハロゲン原子、または C₁～C₃アルキル基である。〕 からなる群から選択される基である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 3】

—CONR¹⁰R¹¹ 中の NR¹⁰R¹¹ が、以下の B1a)、B2a)、B4a)、B5a)、B7a)、B8a)、B9a)、B10a)、B11a)、B13a)、及び B16a)：

10

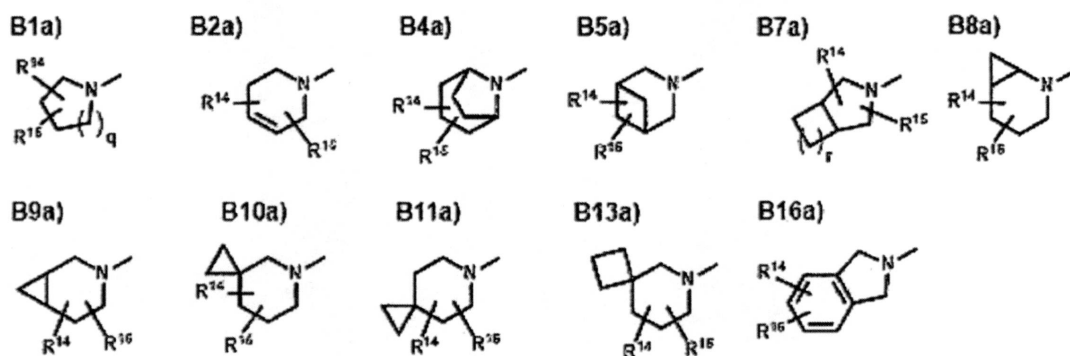
20

30

40

50

【化 5】



〔式 B 1 a)、B 2 a)、B 4 a)、B 5 a)、B 7 a)、B 8 a)、B 9 a)、B 1 0 a)、B 1 1 a)、B 1 3 a)、および B 1 6 a) 中、 R^{14} 及び R^{15} は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、ニトリル基、カルボキシ基、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルカルボニル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、 $C_1 \sim C_6$ アルコシカルボニル基、またはハロ $C_1 \sim C_6$ アルキル基であり；

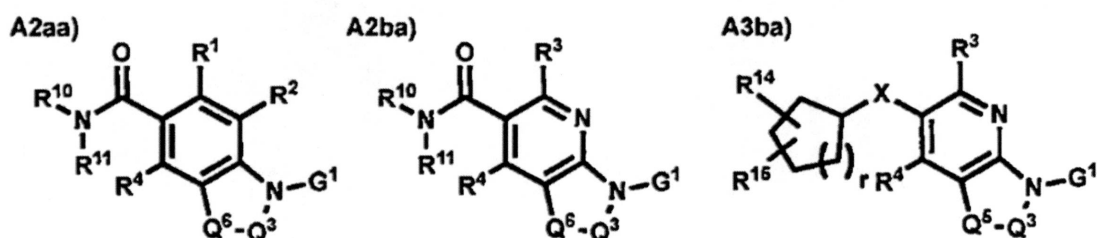
R^{14} 及び R^{15} は、式中いずれの環に置換していても良く；

q 、 r は、それぞれ 0、1、2、または 3 である。〕 かなる群から選択される基である、請求項 2 に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 4】

以下の A 2 a a)、A 2 b a)、及び A 3 b a)：

【化 6】



〔式 A 2 a a)、A 2 b a)、及び A 3 b a) 中、 Q^6 は、単結合、メチレン基、酸素原子、メチレンオキシ基、または NR^7 基であり；

Q^3 は、 $-(CH_2)_m-(CR^5R^6)_n-(CH_2)_p-$ であり；

R^5 及び R^6 は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_3$ アルキル基、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ基、またはハロ $C_1 \sim C_3$ アルキル基であり；

m 、 n 、 p は、それぞれ 0、1、または 2 であり、 $m+n+p$ が 2～5 の整数である。〕 かなる群から選択される式で表される化合物である、請求項 3 に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 5】

以下の A 2 a a a)、A 2 b a a)、A 2 c a a)、及び A 2 d a a)：

10

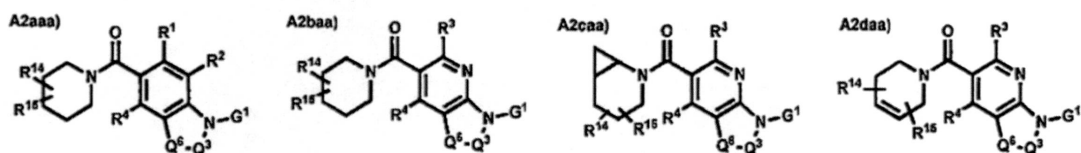
20

30

40

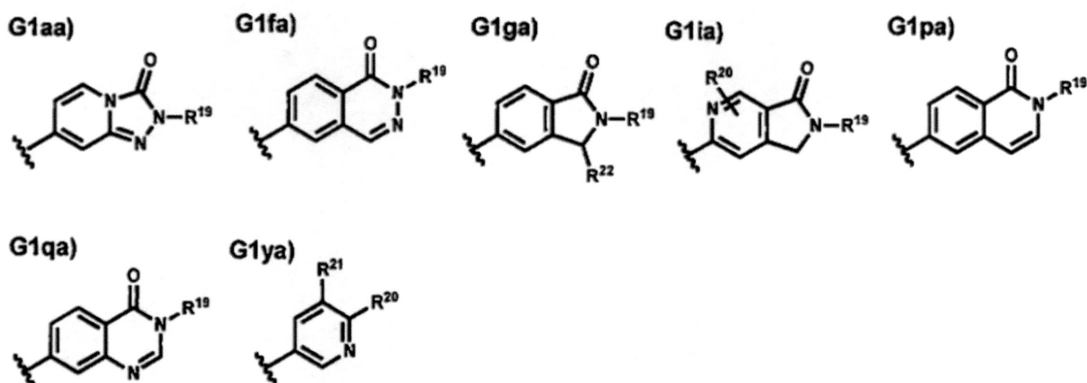
50

【化 7】



〔式 A 2 a a a) 、 A 2 b a a) 、 A 2 c a a) 、 及び A 2 d a a) 中、 G^1 は、以下の G 1 a a) 、 G 1 f a) 、 G 1 g a) 、 G 1 i a) 、 G 1 p a) 、 G 1 q a) 、 及び G 1 y a) :

【化 8】



からなる群から選択される基であり；

Q^3 は、 $-(CH_2)_m-(CR^5R^6)_n-(CH_2)_p-$ であり；

Q^6 は、単結合、メチレン基、酸素原子、または NR^7 基であり；

R^1 、 R^2 、は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、または $C_1 \sim C_3$ アルキル基であり；

R^3 は、水素原子、または $C_1 \sim C_3$ アルキル基であり；

R^4 は、水素原子、ハロゲン原子、または $C_1 \sim C_3$ アルキル基であり；

R^{14} 及び R^{15} は、同一または異なって、水素原子、フッ素原子、塩素原子、 $C_1 \sim C_3$ アルキル基、またはハロ $C_1 \sim C_6$ アルキル基であり；

R^5 及び R^6 は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、または $C_1 \sim C_3$ アルキル基であり；

R^7 は水素原子または $C_1 \sim C_3$ アルキル基であり；

R^{19} は、水素原子、 $C_1 \sim C_3$ アルキル基、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル基、ヒドロキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル基、ハロ $C_1 \sim C_3$ アルキル基、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ $C_1 \sim C_3$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニル $C_1 \sim C_3$ アルキル基、または 3 ～ 8 員ヘテロシクロアルキル $C_1 \sim C_3$ アルキル基であり；

R^{20} は、水素原子、ハロゲン原子、ニトリル基、カルボキシ基、ホルミル基、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、または $C_1 \sim C_6$ アルキル基を 1 または 2 個有しても良いアミノカルボニル基であり；

R^{21} は、水素原子、またはハロゲン原子であり；

R^{22} は、水素原子、または $C_1 \sim C_3$ アルキル基であり；

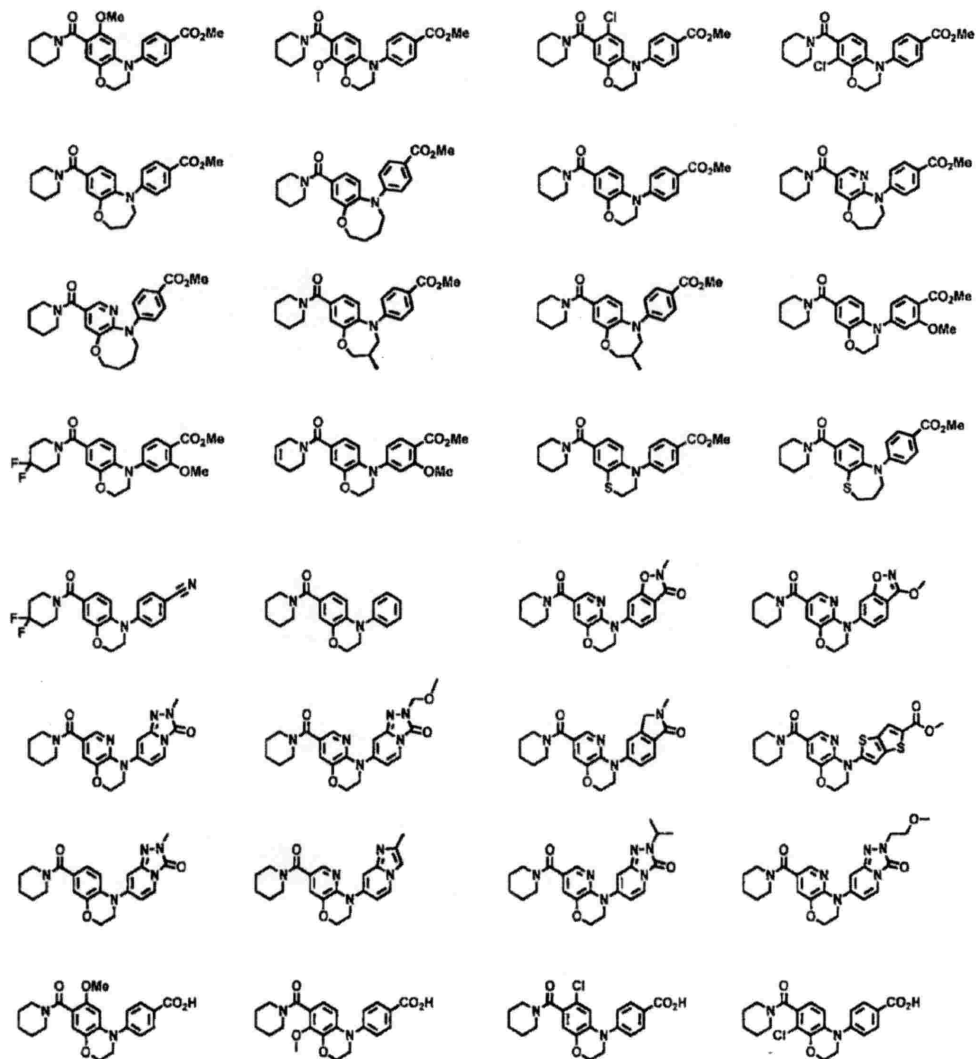
m 、 n 、 p は、それぞれ 0、1、または 2 であり、 $m+n+p$ が 2 ～ 5 の整数である。]

からなる群から選択される式で表される化合物である、請求項 4 に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 6】

以下の構造：

【化 9】



10

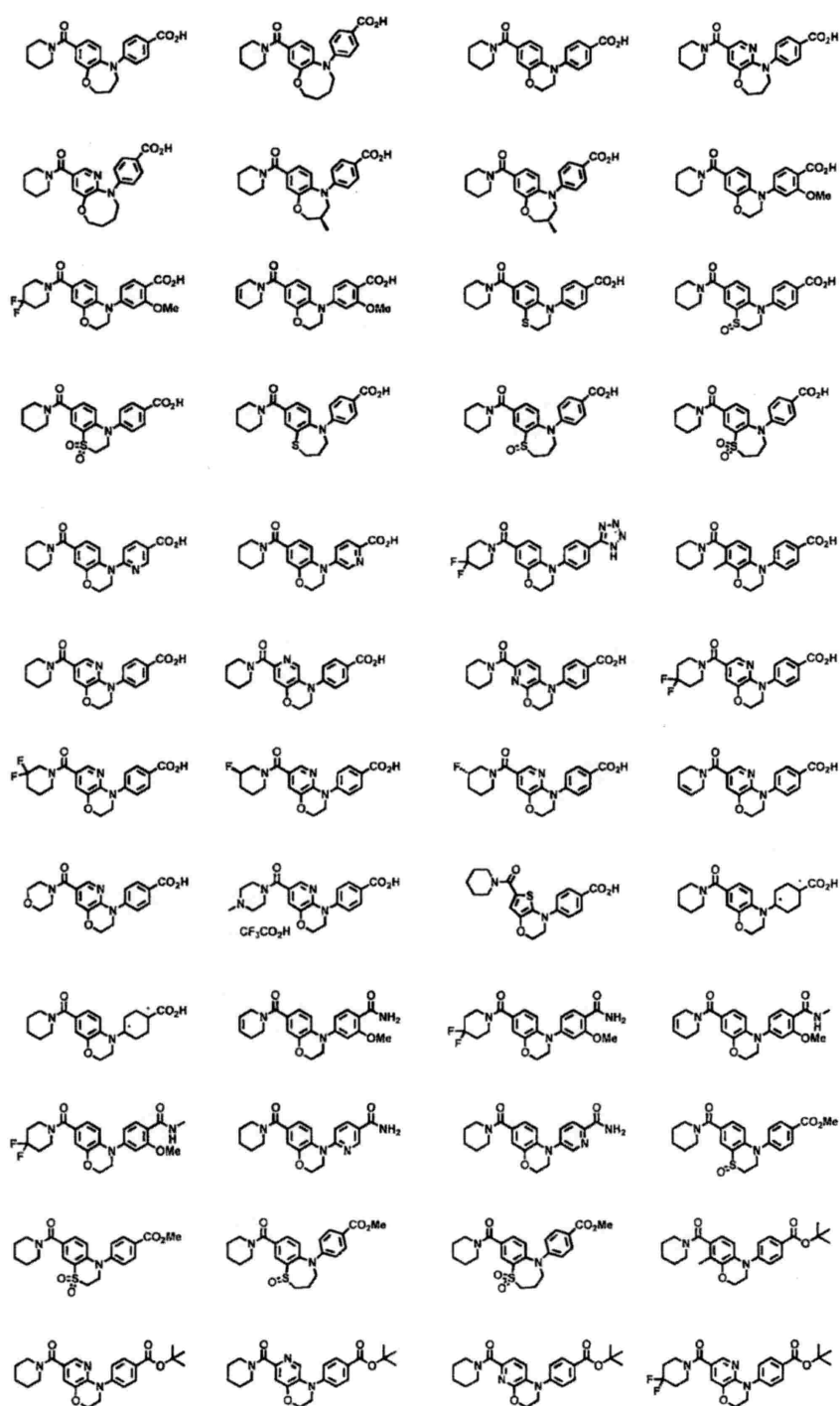
20

30

40

50

【化 10】



10

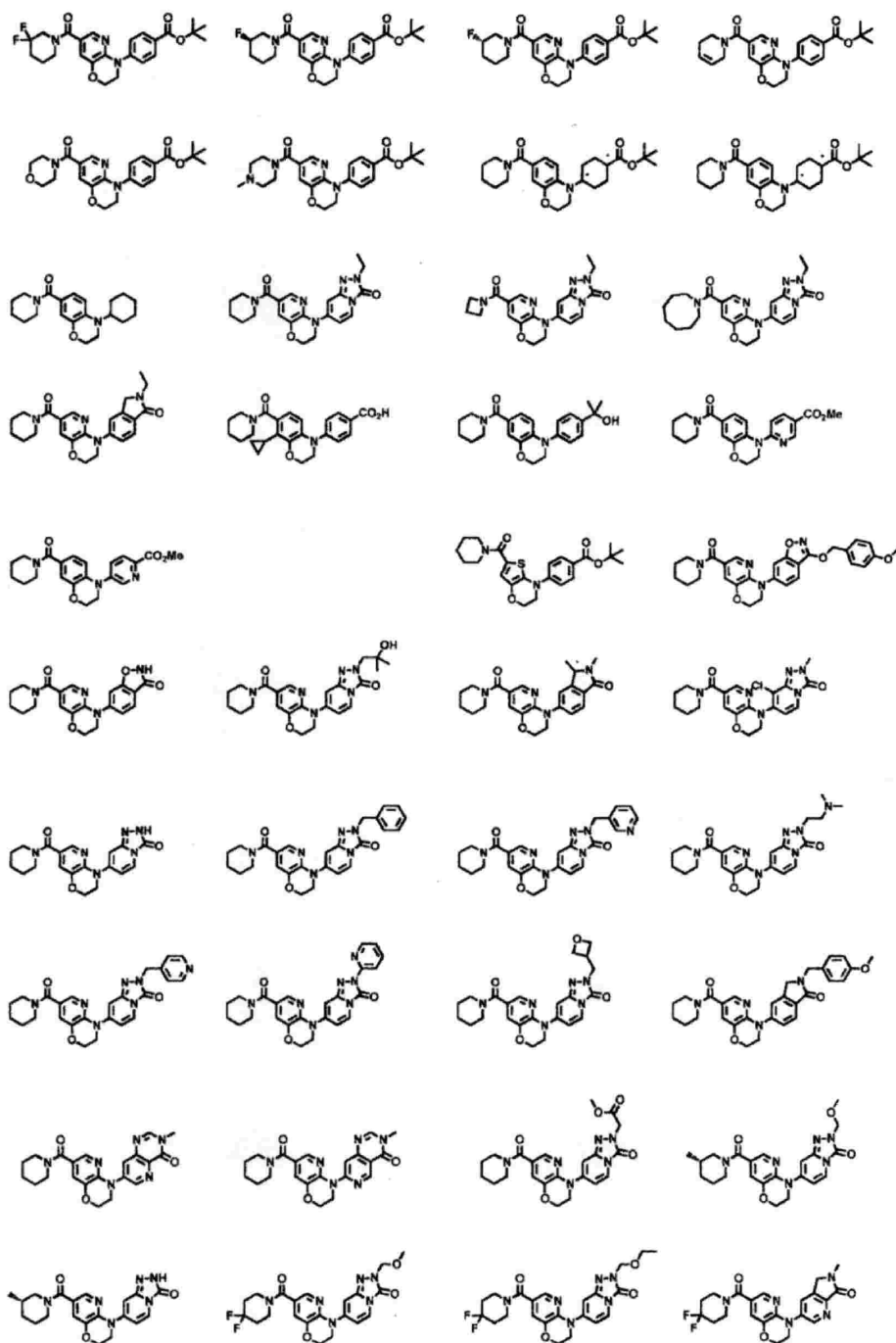
20

30

40

50

【化 1 1】



10

20

30

40

50

【化 1 2】



10

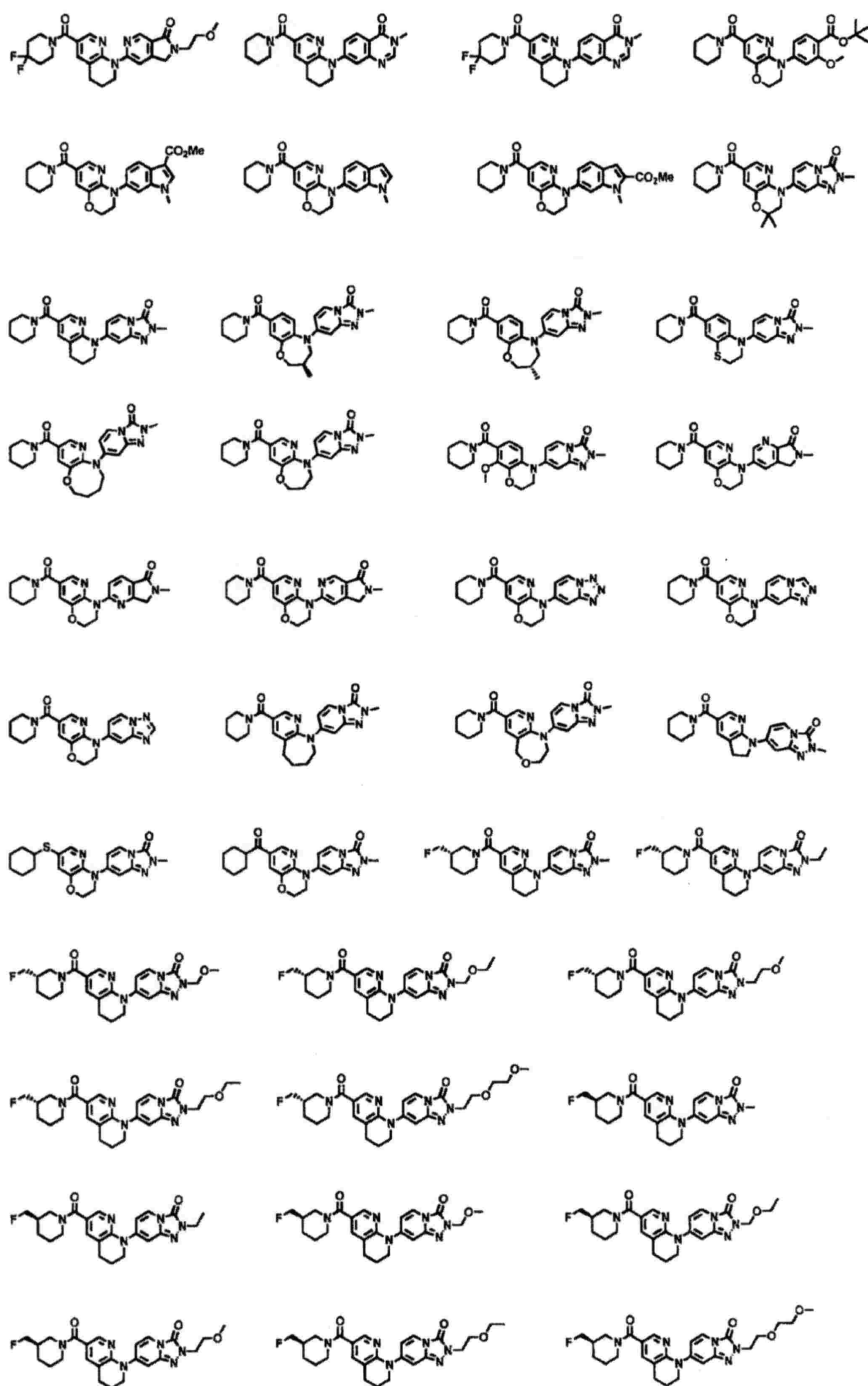
20

30

40

50

【化 1 3】



10

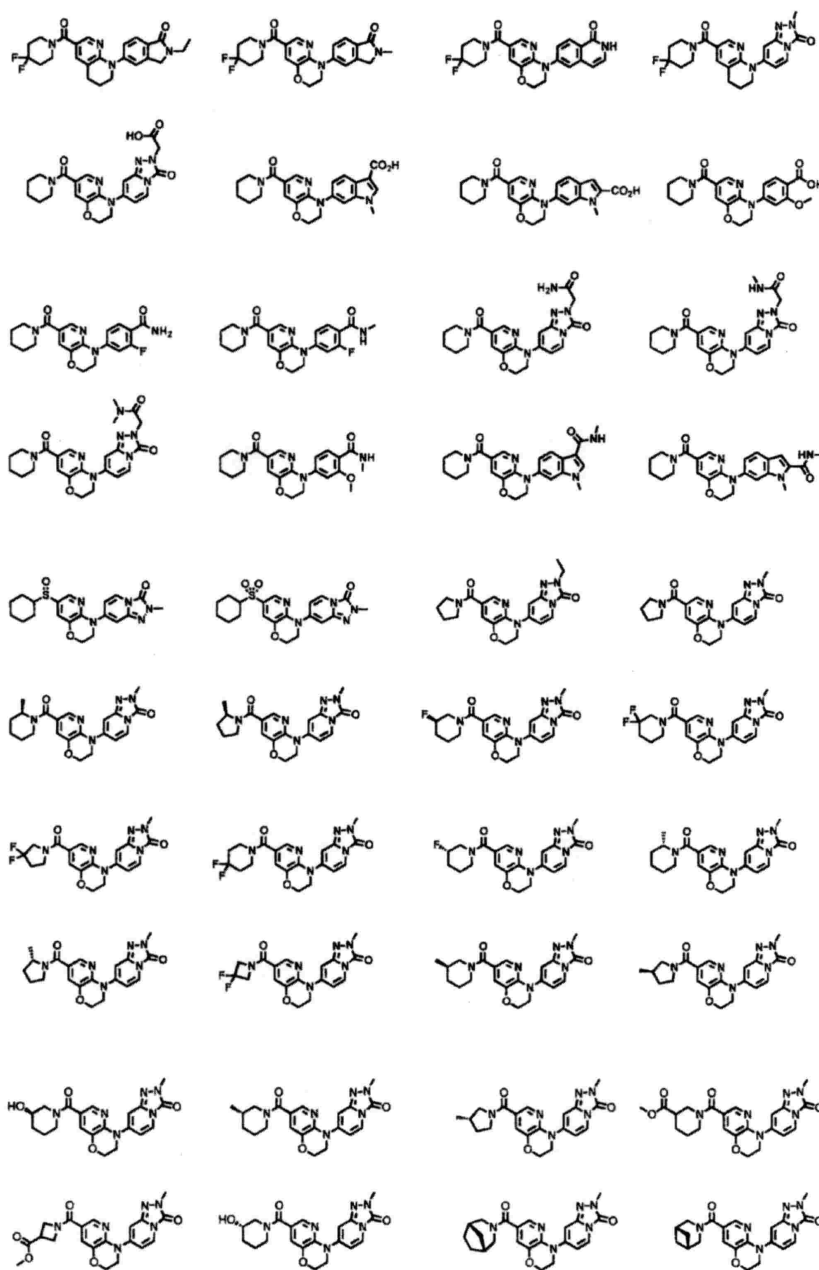
20

30

40

50

【化 1 4】



10

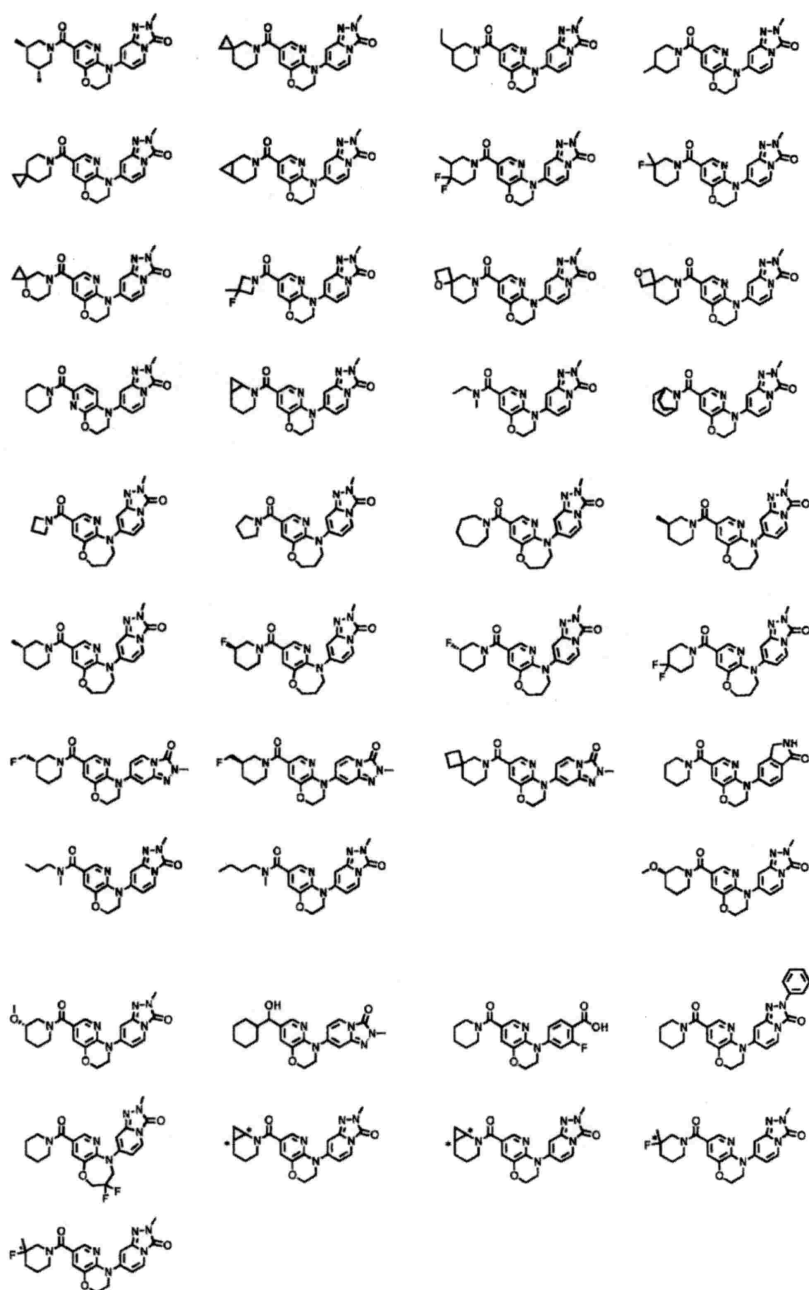
20

30

40

50

【化 15】



10

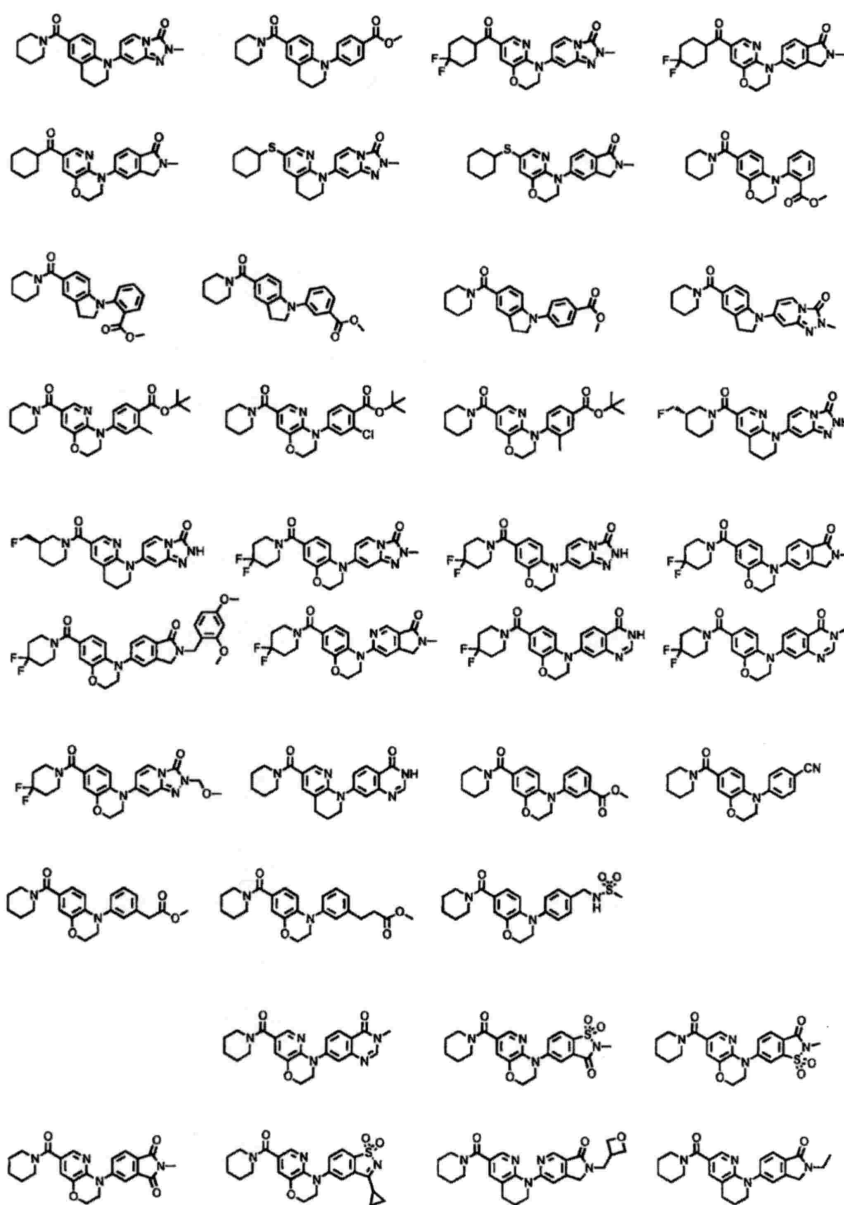
20

30

40

50

【化 1 6】



10

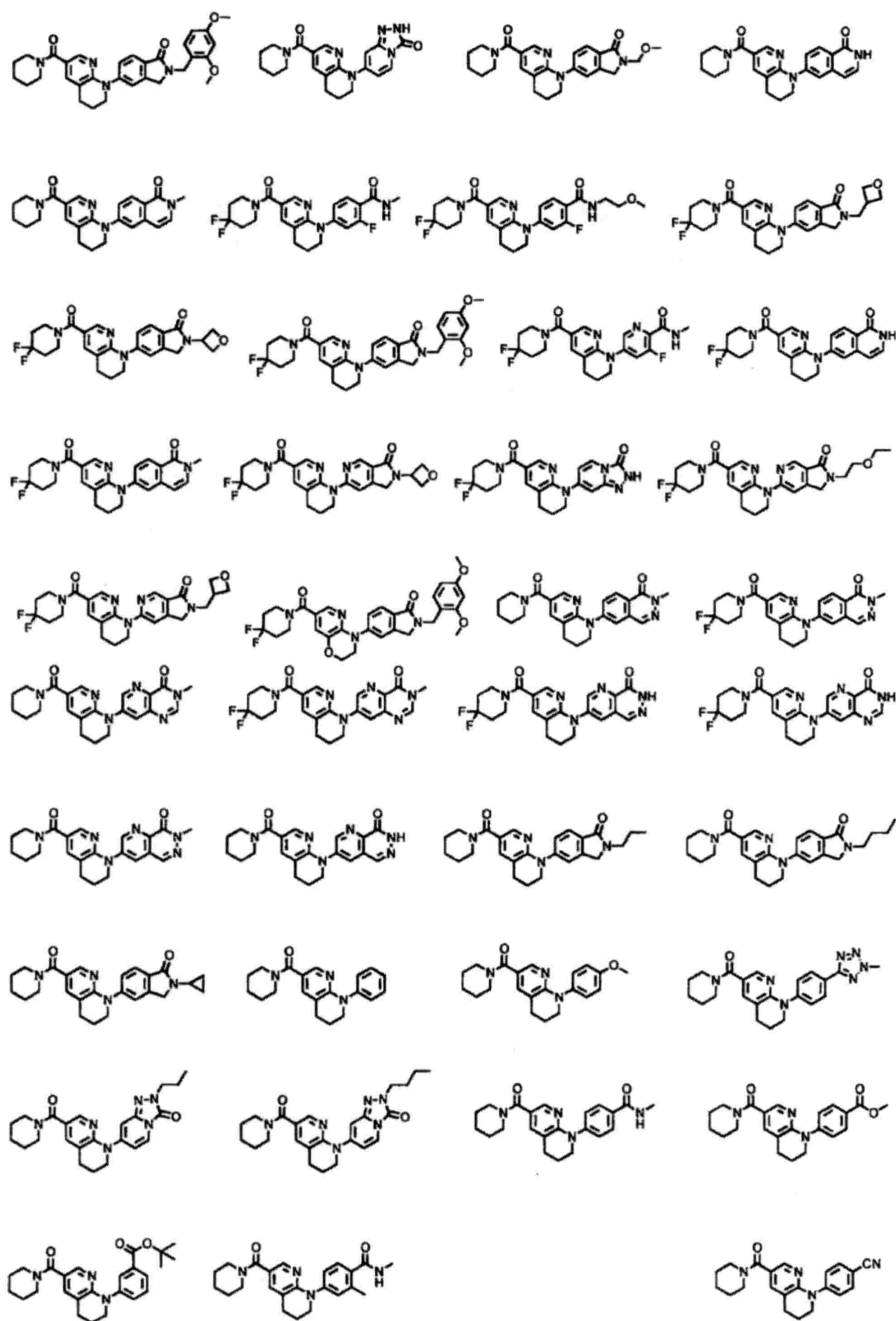
20

30

40

50

【化 1 7】



10

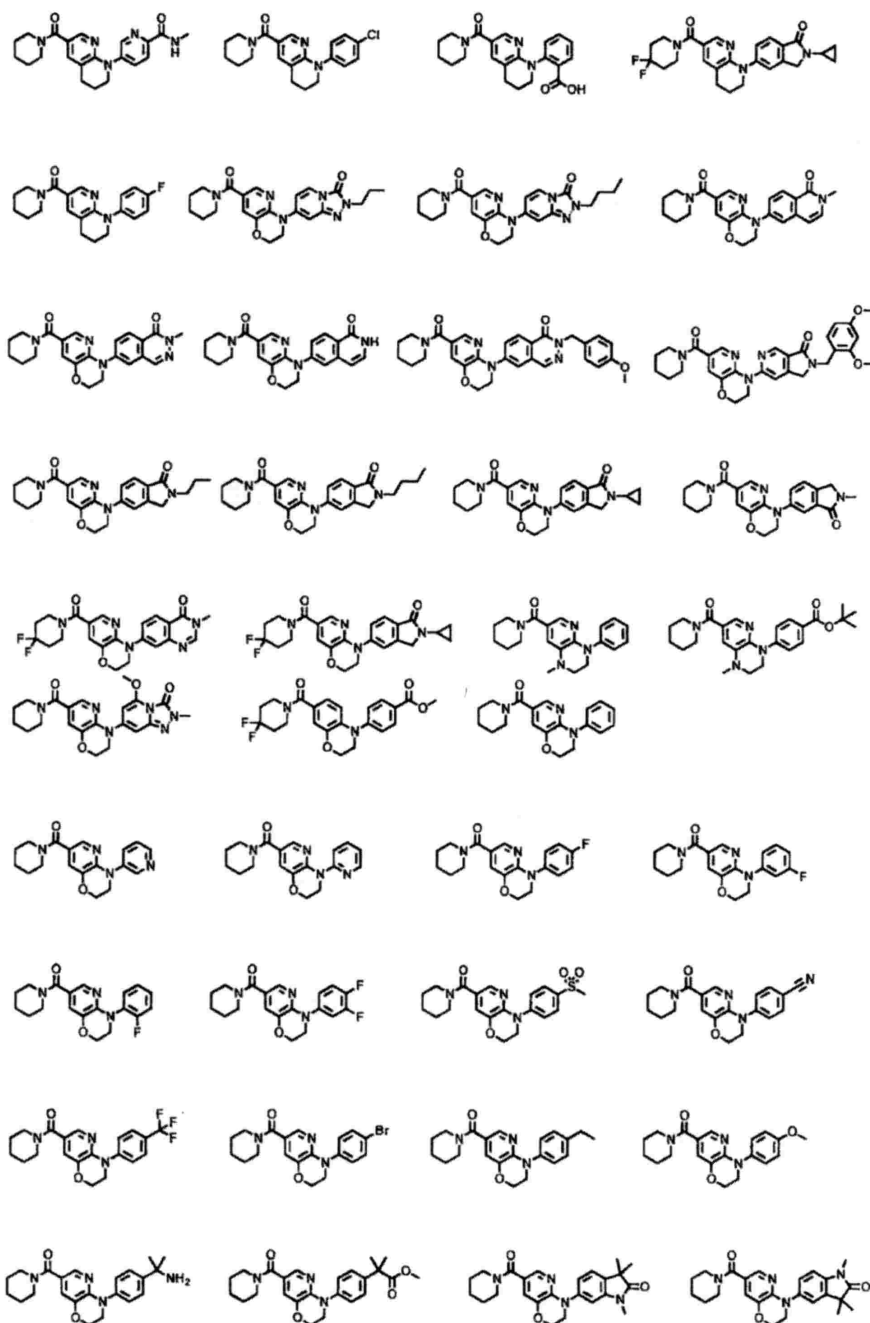
20

30

40

50

【化 18】



10

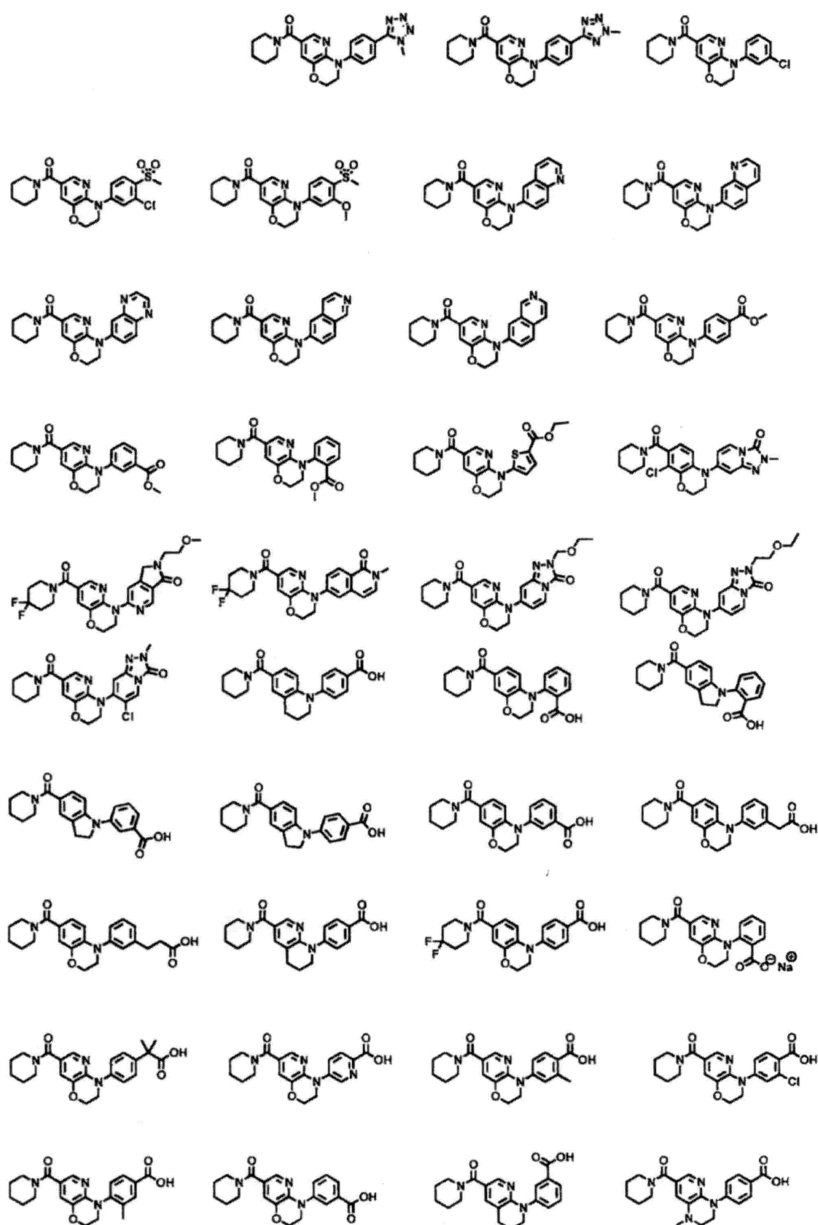
20

30

40

50

【化 19】

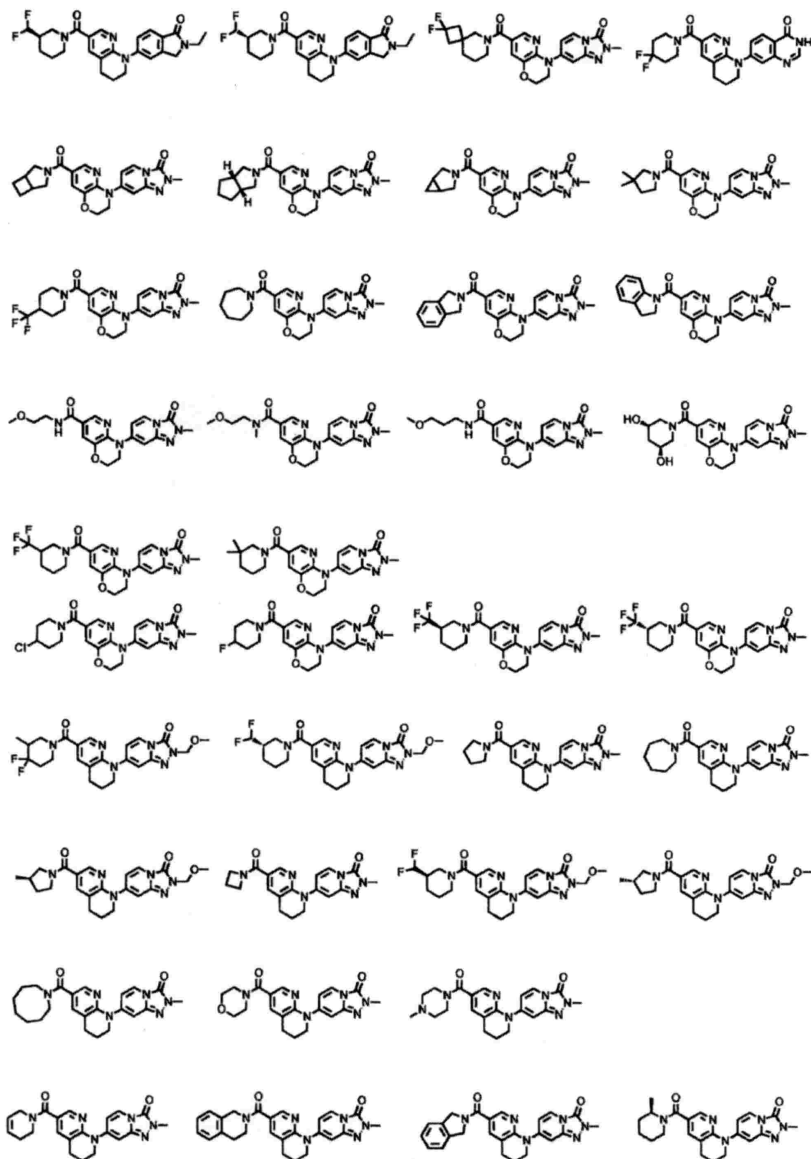


20

40

50

【化 2 1】



10

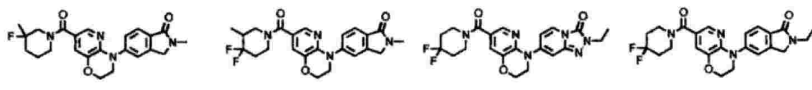
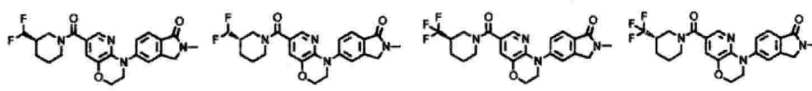
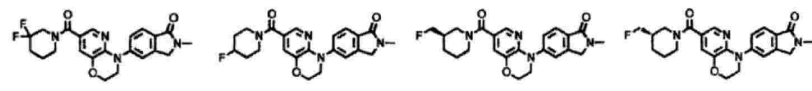
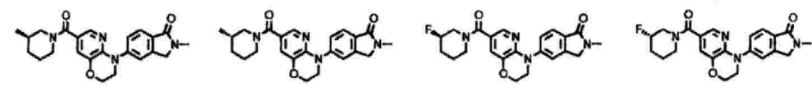
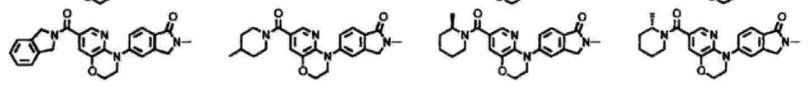
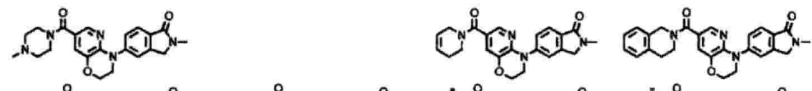
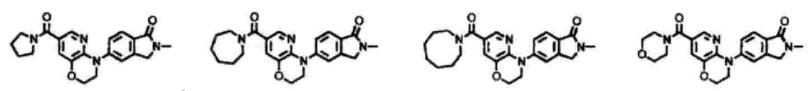
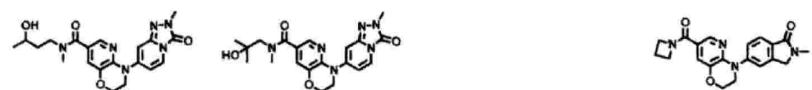
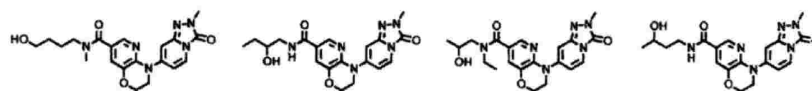
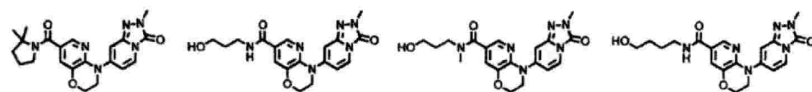
20

30

40

50

【化 2 3】



10

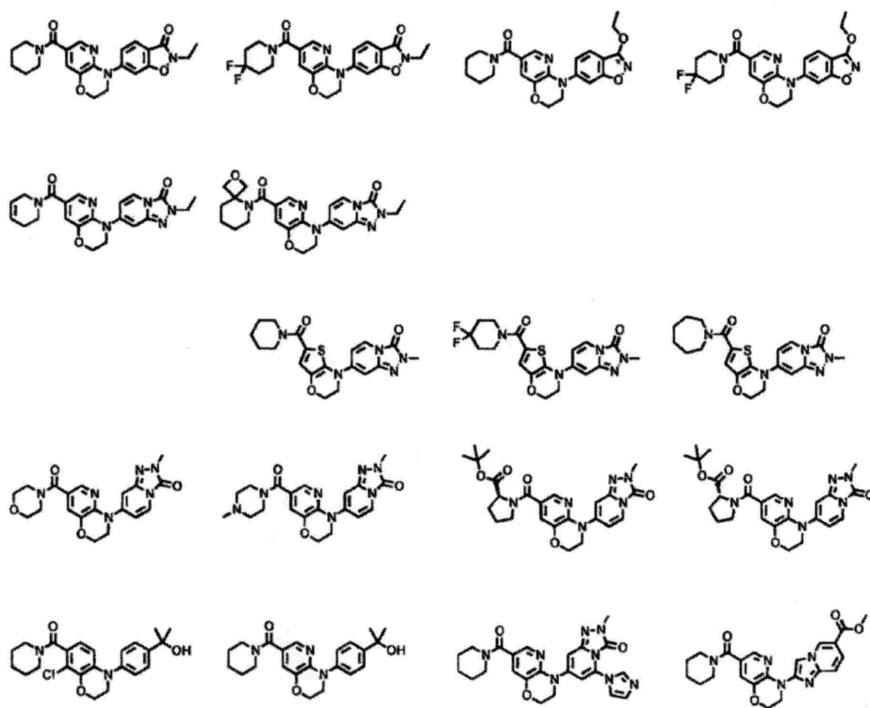
20

30

40

50

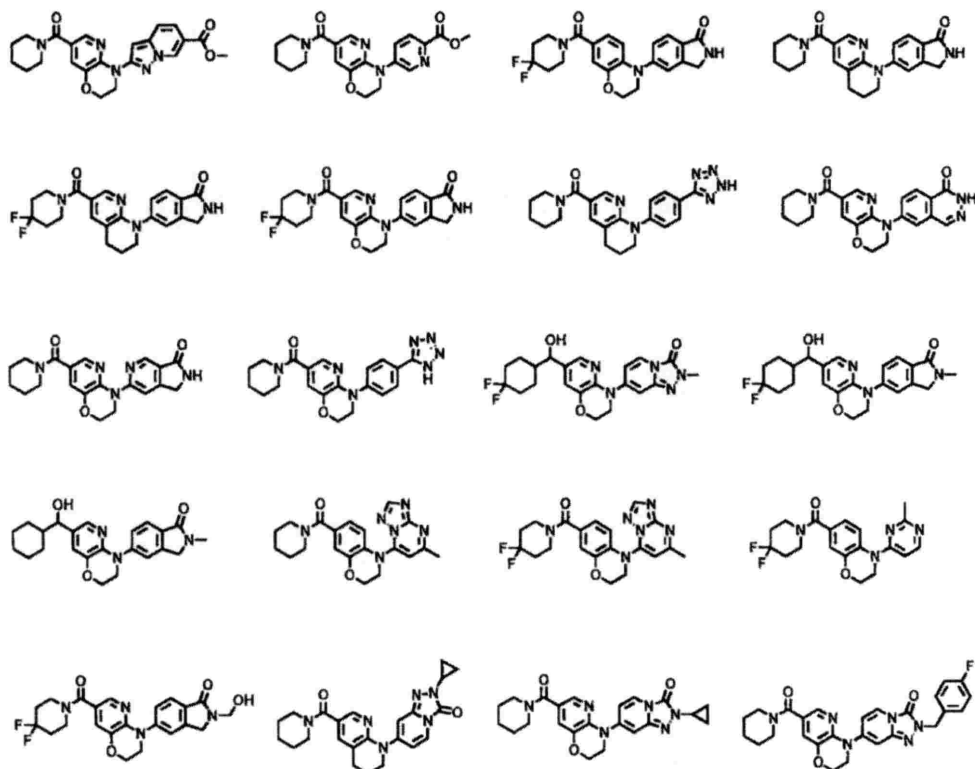
【化 2 4】



10

20

【化 2 5】

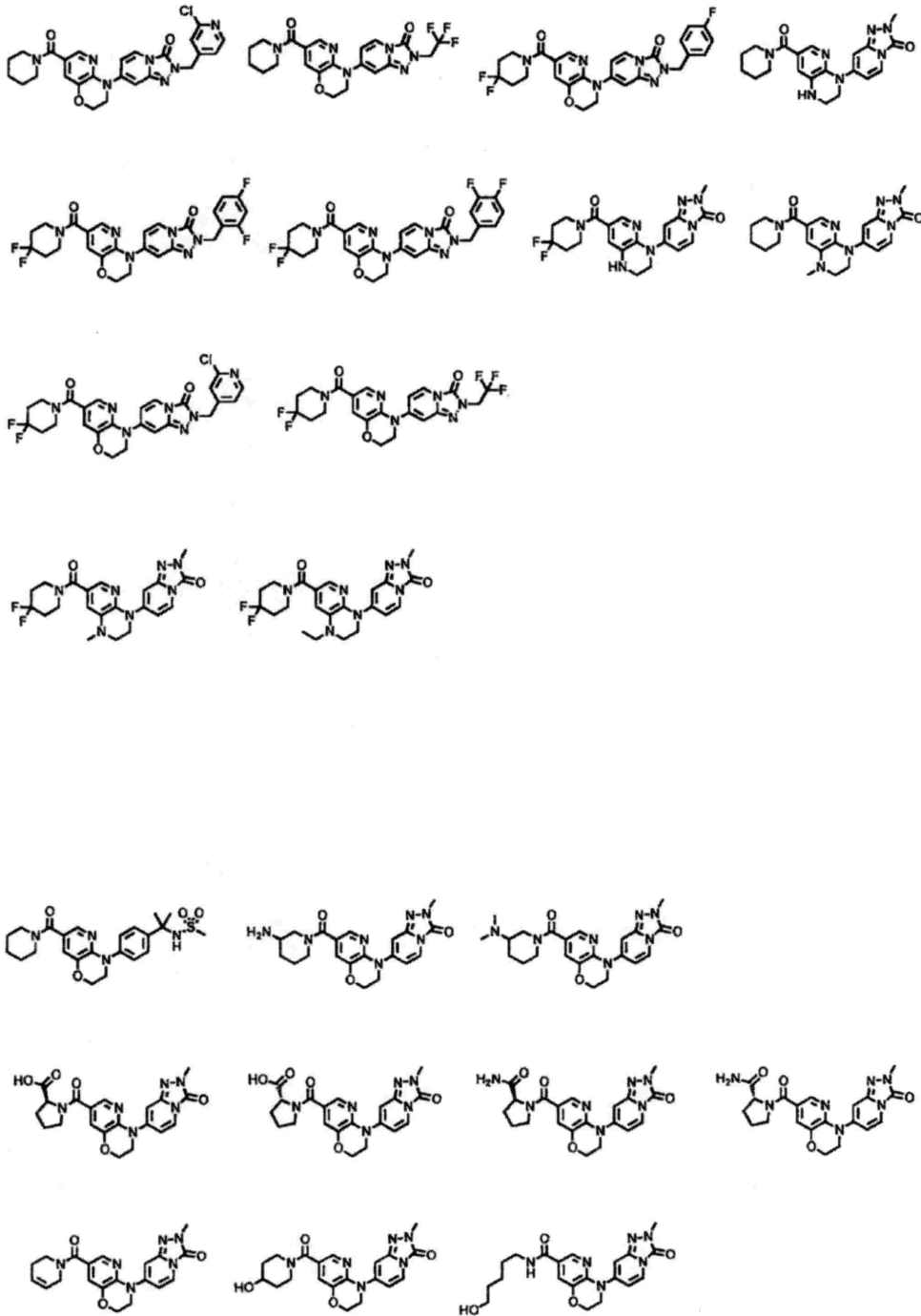


30

40

50

【化 26】



10

20

30

から選択される構造を有する化合物である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 7】

請求項 1 から 6 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬。

【請求項 8】

請求項 1 から 6 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する 15-PGDH 阻害薬。

【請求項 9】

線維症、炎症性疾患、循環器疾患、創傷、自己免疫性疾患、移植片対宿主病 (GVHD)、発毛、骨粗鬆症、耳科疾患、眼科疾患、好中球減少症、糖尿病、低活動膀胱、幹細胞お

40

50

および骨髄移植や臓器移植における生着促進、神経発生および神経細胞死、筋肉再生、及び子宮頸管熟化のうち一つまたは二以上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6のいずれか1項に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩の使用。

【請求項10】

線維症、炎症性疾患、循環器疾患、創傷、自己免疫性疾患、移植片対宿主病（GVHD）、発毛、骨粗鬆症、耳科疾患、眼科疾患、好中球減少症、糖尿病、低活動膀胱、幹細胞および骨髄移植や臓器移植における生着促進、神経発生および神経細胞死、筋肉再生、及び子宮頸管熟化のうち一つまたは二以上の治療または予防に使用するための、請求項1から6のいずれか1項に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩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】

【0001】

本発明は、医薬品として有用な15-PGDH阻害活性を有する誘導体、またはその薬理学的に許容される塩、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】

15-ヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼ（15-PGDH）は、活性プロスタグランジン（PGD2、PGE1、PGE2、PGF2 α 、PGI2等）、ヒドロキシエイコサテトラエン酸（HETE）、並びに炎症収束性脂質メディエーター（RvD1、RvD2、RvE1、MaR1、LXA4等）（以下、これらを総称して15-PGDHの基質という）の不活性化（例えば、PGE2の15位水酸基の酸化反応を触媒することによる15-ケトPGE2への変換）における重要な酵素である。15-PGDHにより酸化された15-PGDHの基質の15-オキソ誘導体は通常、15-ヒドロキシル分子と比較して生物学的活性が低下する。ヒト酵素は、HPGD遺伝子によりコードされ、29kDaのサブユニットを有するホモ二量体から構成される。酵素は短鎖デヒドロゲナーゼ／レダクターゼ酵素（SDR）の進化的に保存されたスーパーファミリーに属す。これまで、2つの型の15-PGDH（SDR36C1）、NAD+依存性I型15-PGDHおよびII型NADP依存性15-PGDH（CBR1、SDR21C1）が同定されている。しかしながら、CBR1の基質に対する親和性の低さから、生体内における活性のほとんどがI型15-PGDHに起因し得ることが示唆される（非特許文献1参照）。

【0003】

これらのプロスタグランジン（PGD2、PGE1、PGE2、PGF2 α 、PGI2等）、HETE、並びに炎症収束性脂質メディエーター（RvD1、RvD2、RvE1、MaR1、LXA4等）は、それぞれ標的細胞上に存在する特異的な受容体を介して作用を表す。15-PGDHの基質に対応する受容体は、生体内における発現部位がそれぞれ異なって広く分布しており、受容体の種類の多様性、シグナル伝達の多様性、発現分布の多様性によって、生体内での役割においても多様性が現れる。

【0004】

例えば、PGE1は、血管および血小板に作用し、血管拡張作用に基づく血流増加作用や血小板凝集抑制作用を示すことから、慢性動脈閉塞症（閉塞性血栓炎（TAO）、閉塞性動脈硬化症（ASO））や皮膚潰瘍等の治療に有用な薬物として知られている。PGF2 α は子宮収縮作用や眼圧低下作用を有し（例えば非特許文献2参照）、その誘導体が緑内障治療薬として使用されている。PGD2は肺血管のバリア機能を強めることで、炎症を抑制することが知られている（例えば非特許文献3参照）。また、PGE2は血管拡張作用を有し、血圧や疼痛、骨形成および細胞増殖、幹細胞分化への関与、抗線維化、抗炎症作用といった多様な作用を併せ持つ（例えば非特許文献2、4、5参照）。PGI2は血小板活性化の抑制作用と血管平滑筋の弛緩作用を持つことが知られており、その誘導体が慢性動脈閉塞症や原発性肺高血圧症の治療薬として使用されている。

また、PGE2およびPGI2の産生増加をメカニズムとした胃潰瘍治療薬もある（例

えば非特許文献 6 参照)。

【0005】

炎症収束性脂質メディエーター(RvD1、RvD2、RvE1、MaR1、LXA4等)は好中球の遊走・活性化を抑制し、好中球のアポトーシスを促進する。また炎症性サイトカインの分泌を伴わないマクロファージの貪食能を高めることで炎症部位に残存するアポトーシス好中球・組織デブリスを効率的に除去する。これらの作用により炎症は能動的に収束へと向かい、生体恒常性が保たれる(例えば非特許文献 7 参照)。

これらの炎症収束性脂質メディエーターは、各種の病態モデル(マウス肺炎モデル(非特許文献 8 参照)、大腸炎モデル(非特許文献 9 参照)、肝傷害モデル(非特許文献 10 参照))で薬効を示すことが報告されている。

10

【0006】

15-PGDHが、このように生体内で多くの作用に関与している15-PGDHの基質の不活性化における重要な酵素であることから、15-PGDH阻害薬は、15-PGDHおよび／または15-PGDHの基質と関連する疾患の防止または治療のために、および／または被験体において15-PGDHの基質レベルを増加させることが望ましい場合に、使用することができる。

【0007】

上記のように15-PGDHの基質には抗線維化作用、抗炎症作用、血流改善作用、増殖促進作用、幹細胞増加促進作用、平滑筋収縮/弛緩作用、免疫抑制作用、骨代謝作用をもつものが含まれる。これらのことから、15-PGDH阻害剤は、線維症(肺線維症(特発性肺線維症など)、肝線維症、腎線維症、心筋線維症、強皮症、骨髄線維症など)、炎症性疾患(慢性閉塞性肺疾患(COPD)、急性肺傷害、敗血症、喘息および肺疾患の増悪、炎症性腸疾患(潰瘍性大腸炎、クローン病など)、消化管潰瘍(NSAIDs起因性潰瘍など)、自己炎症性疾患(ベーチェット病など)、血管炎症候群、急性肝傷害、急性腎傷害、非アルコール性脂肪肝(NASH)、アトピー性皮膚炎、乾癬、間質性膀胱炎、前立腺炎症候群(慢性前立腺炎/慢性骨盤痛症候群など)など)、循環器疾患(肺高血圧症、狭心症、心筋梗塞、心不全、虚血性心臓損傷、慢性腎臓病、腎不全、脳卒中、末梢循環障害など)、創傷(糖尿病性潰瘍、熱傷、褥瘡、スティーブンス-ジョンソン症候群を含む急性粘膜傷害性疾患の急性粘膜傷害、主にアルキル化剤、DNA合成阻害剤、DNAジャイレース阻害剤、代謝拮抗薬のような抗癌化学療法剤や細胞性あるいは体液性免疫療法もしくは放射線、移植片対宿主病に関連する粘膜傷害(粘膜炎や口内炎)など)、自己免疫性疾患(多発性硬化症、関節リウマチなど)、移植片対宿主病(GVHD)、発毛、骨粗鬆症、耳科疾患(難聴、耳鳴り、めまい、平衡障害など)、眼科疾患(緑内障、ドライアイなど)、糖尿病、低活動膀胱、好中球減少症、幹細胞および骨髄移植や臓器移植における生着促進、神経発生および神経細胞死(精神神経疾患、神経傷害、神経毒性障害、神経因性疼痛、神経変性疾患)、筋肉再生(筋萎縮症、筋ジストロフィー、筋損傷)、子宮頸管熟化に関する治療または予防に有効となり得る。

20

30

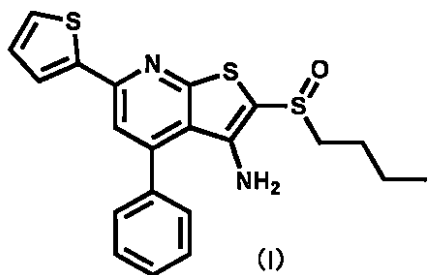
【0008】

現在、15-PGDH阻害作用を有する化合物として、特許文献 1 には、二重結合上にアミノ基およびアルキル基で置換された硫黄原子を有する式(I)の化合物が開示されている。

40

【0009】

【化 1】



10

【0010】

また、置換基を有するカルボニルメチル基を有するテトラゾール誘導体（特許文献2）、チアゾリジン-2, 4-ジオン誘導体（特許文献3）、特許文献4には、キナゾリン誘導体、ピロール誘導体、オキサゾリジン誘導体、チアゾリジン誘導体などが開示されている。

【0011】

しかし、これら化合物は、本発明化合物とは基本化学構造式が異なっている。なお、これらの化合物は、本願請求項に含有されないことは言うまでもない。

【先行技術文献】

20

【非特許文献】

【0012】

【文献】TTai HHら、Prostaglandins Other Lipid Mediat.、2002年、68-69巻、p483-493.

【文献】清水猛史ら、耳鼻臨床、2007年、100巻、3号、p157-166.

【文献】Takahisa Murataら、PNAS、2013年、110巻、13号、p5205-5210.

【文献】Trista E. Northら、Nature、2007、447巻、7147号、1007-1011.

【文献】Paul D. Bozykら、Am J Respir Cell Mol Biol 2011、45巻、445-452.

30

【文献】M. Kinoshitaら、J. Pharmacol. Exp. Ther.、1995年、275巻、1号、p494-501.

【文献】有田 誠ら、日鼻誌、2012年、51巻、1号、p60-62.

【文献】Zenglin Liaoら、Respiratory Research、2012年、13巻、p110-121.

【文献】Allisson Freire Bentoら、J Immunol. 2011年、187巻、1957-1969.

【文献】Xiahong Chenら、Immunopharmacol. Immunotoxicol. 2016年、38巻、2号、61-67.

40

【特許文献】

【0013】

【文献】国際公開第2013/158649号

【文献】国際公開第2003/090699号

【文献】特開2007-99775号

【文献】特開2014-55193号

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0014】

現在、上述の種々の病態に対する予防及び治療薬として、優れた15-PGDH阻害作

50

用を有し、十分に満足できる医薬品となり得る化合物は見出されていない。

【0015】

本発明の目的は、15-PGDH阻害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】

【0016】

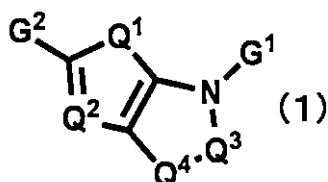
本発明者らは、鋭意研究を行った結果、下記一般式(1)で表される化合物(以下、化合物(1)という場合もある)が優れた15-PGDH阻害作用を有することを見出し、本発明を完成した。

【0017】

即ち、本発明は、以下の通りである。

[1] 一般式(1)

【化2】



〔式(1)中、

Q^1 は、 $-C(R^1)=C(R^2)-$ 、 $-C(R^3)=N-$ 、 $-N=C(R^3)-$ 、または硫黄原子であり；

Q^2 は、 $C(R^4)$ 、または窒素原子であり；

Q^3 は、 $-(CH_2)_m-(CR^5R^6)_n-(CH_2)_p-$ であり；

Q^4 は、単結合、メチレン基、酸素原子、硫黄原子、SO基、SO₂基、メチレンオキシ基、ジフルオロメチレン基、またはNR⁷基であり；

G^1 は、それぞれA群から選ばれる1以上の置換基を有しても良い、フェニル基、5員芳香族複素環基、6員芳香族複素環基、環原子数が8個～10個からなる縮合複素環基(但し、6,7-ジヒドロ-4H-チアゾロ[5,4-c]ピリジン環を除く)、C₃～C₈シクロアルキル基、または3～8員ヘテロシクロアルキル基であり；

G^2 は、 $-C(=O)-NR^8R^9$ 、 $-C(=O)-NR^{10}R^{11}$ 、 $-C(=O)-CHR^{12}R^{13}$ 、 $-CH(OH)-CHR^{12}R^{13}$ 、 $-S-CHR^{12}R^{13}$ 、 $-S(=O)-CHR^{12}R^{13}$ 、または $-SO_2-CHR^{12}R^{13}$ であり；

R^1 及び R^2 は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、またはそれぞれC群から選ばれる1以上の置換基を有しても良い、C₁～C₆アルキル基、C₁～C₆アルコキシ基、若しくはC₃～C₈シクロアルキル基であり；

R^3 は、水素原子、またはそれぞれC群から選ばれる1以上の置換基を有しても良い、C₁～C₆アルキル基、C₁～C₆アルコキシ基、若しくはC₃～C₈シクロアルキル基であり；

R^4 は、水素原子、ハロゲン原子、またはそれぞれC群から選ばれる1以上の置換基を有しても良い、C₁～C₆アルキル基、C₁～C₆アルコキシ基、若しくはC₃～C₈シクロアルキル基であり；

R^5 及び R^6 は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、またはそれぞれC群から選ばれる1以上の置換基を有しても良い、C₁～C₆アルキル基、C₁～C₆アルコキシ基、若しくはC₃～C₈シクロアルキル基であり；

R^7 は、水素原子、またはそれぞれC群から選ばれる1以上の置換基を有しても良い、C₁～C₆アルキル基、C₃～C₈シクロアルキル基、C₁～C₆アルキルカルボニル基、フェニル基、5員芳香族複素環基、若しくは6員芳香族複素環基であり；

R^8 及び R^9 は、同一または異なって、水素原子、またはそれぞれB群から選ばれる1以上の置換基を有しても良い、C₁～C₆アルキル基、若しくはC₃～C₈シクロアルキル基

10

20

30

40

50

であり；

但し、 R^8 または R^9 の一方が水素原子のとき、他方はハロゲン原子、ヒドロキシ基、カルボキシル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルカルボニル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、及び $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニル基から選ばれる1以上の置換基を有している $C_1 \sim C_6$ アルキル基であり；

R^{10} と R^{11} は、これらが結合する窒素原子と一緒にあって、B群から選ばれる1以上の置換基を有しても良い環原子数3個～11個からなる含窒素ヘテロシクロアルキル基であり；

R^{12} と R^{13} は、同一または異なって、それぞれB群から選ばれる1以上の置換基を有しても良い、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル基、または3～8員ヘテロシクロアルキル基であるか；

または、 R^{12} と R^{13} は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、B群から選ばれる1以上の置換基を有しても良い $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル基であり；

A群は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、カルボニル基、ニトリル基、カルボキシル基、ホルミル基、オキソ基(=O)、及びそれぞれA1群から選ばれる1以上の置換基を有しても良い、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルカルボニル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニルアミノ基、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル基、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルカルボニル基、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルコキシ基、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルスルホニル基、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルスルホニルアミノ基、酸素原子を含む3～8員ヘテロシクロアルキル基、3～8員ヘテロシクロアルキルカルボニル基、3～8員ヘテロシクロアルキルアミノ基、3～8員ヘテロシクロアルキルアミノカルボニル基、及びそれぞれアミノ基にA1群から選ばれる1以上の置換基を有しても良い $C_1 \sim C_6$ アルキル基を1または2個有しても良い、アミノ基、アミノカルボニル基、アミノスルホニル基、及びそれぞれB群から選ばれる1以上の置換基を有しても良い、フェニル基、5員芳香族複素環基、6員芳香族複素環基からなり；

A1群は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、カルボニル基、ニトリル基、カルボキシル基、ホルミル基、オキソ基(=O)、及びそれぞれA2群から選ばれる1以上の置換基を有しても良い、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルカルボニル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニルアミノ基、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル基、3～8員ヘテロシクロアルキル基、3～8員ヘテロシクロアルキルカルボニル基、3～8員ヘテロシクロアルキルアミノ基、3～8員ヘテロシクロアルキルアミノカルボニル基、及びそれぞれA2群から選ばれる1以上の置換基を有しても良い $C_1 \sim C_6$ アルキル基を1または2個有しても良い、アミノカルボニル基、アミノ基、及びそれぞれB群から選ばれる1以上の置換基を有しても良い、フェニル基、5員芳香族複素環基、6員芳香族複素環基からなり；

A2群は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、ニトリル基、カルボキシル基、ホルミル基、オキソ基(=O)、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルカルボニル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニルアミノ基、5員芳香族複素環基、6員芳香族複素環基、及び3～8員ヘテロシクロアルキル基からなり；

B群は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、ニトリル基、カルボニル基、オキソ基(=O)、カルボキシル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキニル基、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、 $C_1 \sim C_6$ アルキルカルボニル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、ハロ $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニル $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル基、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルカルボニル基、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルコキシ基、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基を1または2個有しても良いアミノカルボニル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基を1または2個有しても良いアミノスルホニル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニルアミノ基、及び $C_1 \sim C_6$ アルキル基

10

20

30

40

50

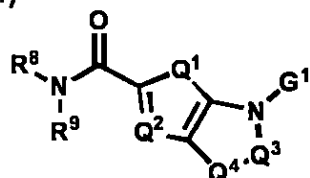
を1または2個有しても良いアミノ基からなり；

C群は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、ニトリル基、カルボキシル基、C₁～C₆アルキルカルボニル基、C₁～C₆アルコキシ基、C₁～C₆アルコキシカルボニル基、C₁～C₆アルキル基を1または2個有しても良いアミノカルボニル基、C₁～C₆アルキル基を1または2個有しても良いアミノ基、及び3～8員ヘテロシクロアルキル基からなり；m、n、pは、それぞれ0、1、または2であり、m+n+pが2～5の整数である。)で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩。

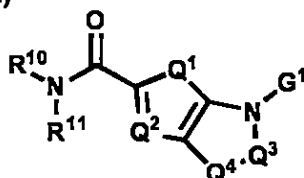
[2] 一般式(1)で表される化合物が、以下のA1)、A2)、及びA3)：

[化3]

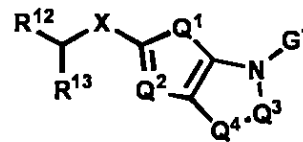
A1)



A2)



A3)



[式A1)、A2)、及びA3)中、

Q¹は、-C(R¹)=C(R²)-、-C(R³)=N-、-N=C(R³)-、または硫黄原子であり；

Q²は、C(R⁴)、または窒素原子であり；

Q³は、-(CH₂)_m-(CR⁵R⁶)_n-(CH₂)_p-であり；

Q⁴は、単結合、メチレン基、酸素原子、硫黄原子、SO基、SO₂基、メチレンオキシ基、ジフルオロメチレン基、またはNR⁷基であり；

Xは、-C(=O)-、-CH(OH)-、-S-、-SO-、または-SO₂-であり；

G¹は、それぞれA群から選ばれる1以上の置換基を有しても良い、フェニル基、6員芳香族複素環基、環原子数が8個～10個からなる縮合複素環(但し、6,7-ジヒドロ-4H-チアゾロ[5,4-c]ピリジン環を除く)基であり；

R¹及びR²は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、またはそれぞれC群から選ばれる1以上の置換基を有しても良い、C₁～C₃アルキル基、C₁～C₃アルコキシ基、若しくはC₃～C₈シクロアルキル基であり；

R³は、水素原子、またはそれぞれC群から選ばれる1以上の置換基を有しても良い、C₁～C₃アルキル基、若しくはC₁～C₃アルコキシ基であり；

R⁴は、水素原子、ハロゲン原子、またはそれぞれC群から選ばれる1以上の置換基を有しても良い、C₁～C₃アルキル基、C₁～C₃アルコキシ基、若しくはC₃～C₈シクロアルキル基であり；

R⁵及びR⁶は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、またはそれぞれC群から選ばれる1以上の置換基を有しても良い、C₁～C₃アルキル基、若しくはC₁～C₃アルコキシ基であり；

R⁷は、水素原子、またはC群から選ばれる1以上の置換基を有しても良いC₁～C₃アルキル基あり；

R⁸及びR⁹は、同一または異なって、水素原子、またはB群から選ばれる1以上の置換基を有しても良いC₁～C₆アルキル基であり；

但し、R⁸またはR⁹の一方が水素原子のとき、他方はB群から選ばれる1以上の置換基を有しているC₁～C₆アルキル基であり；

R¹⁰とR¹¹は、これらが結合する窒素原子と一緒に、B群から選ばれる1以上の置換基を有しても良い環原子数3個～11個からなる含窒素ヘテロシクロアルキル基であり；

該含窒素ヘテロシクロアルキル基は、単環、縮合二環、または架橋環若しくはスピロ環を含んでもよい二環であり；

該含窒素ヘテロシクロアルキル基は、更に窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選択される

10

20

30

40

50

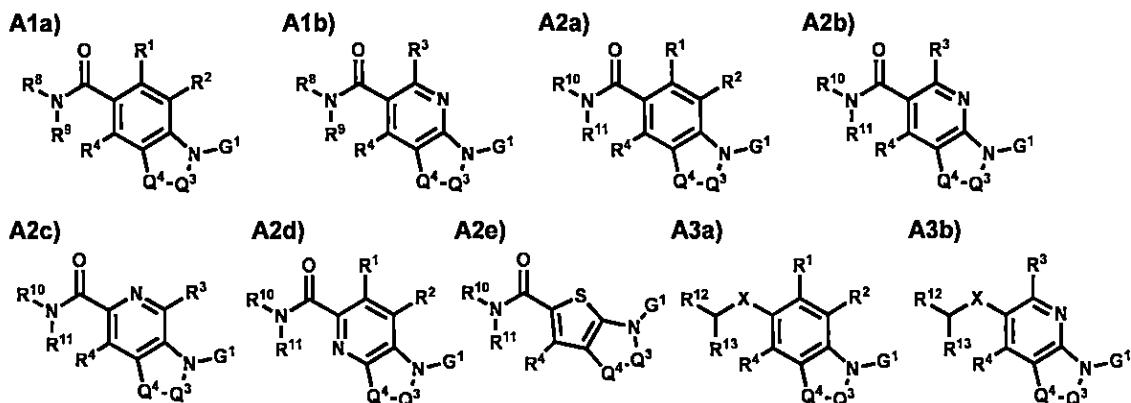
1個～3個のヘテロ原子を含有してもよく；

R^{12} と R^{13} は、それらが結合している炭素原子と一緒に、B群から選ばれる1以上の置換基を有しても良い $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル基であり；

m、n、pは、それぞれ0、1、または2であり、 $m+n+p$ が2～5の整数である。] かなる群から選択される式で表される化合物である、[1]に記載の化合物またはその薬理的に許容される塩。

[3] 一般式(1)で表される化合物が、以下のA1a)、A1b)、A2a)、A2b)、A2c)、A2d)、A2e)、A3a)、及びA3b)：

[化4]



[式A1a)、A1b)、A2a)、A2b)、A2c)、A2d)、A2e)、A3a)、及びA3b)中、 R^1 及び R^2 は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_3$ アルキル基、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ基、または $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル基であり；

R^3 は、水素原子、 $C_1 \sim C_3$ アルキル基、または $C_1 \sim C_3$ アルコキシ基であり；

R^4 は、水素原子、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_3$ アルキル基、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ基、または $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル基であり；

R^7 は、水素原子、または $C_1 \sim C_3$ アルキル基である。] かなる群から選択される式で表される化合物である、[2]に記載の化合物またはその薬理的に許容される塩。

[4] 一般式(1)中、 G^2 の $-CONR^{10}R^{11}$ 中の $NR^{10}R^{11}$ が、以下のB1)～B20)：

10

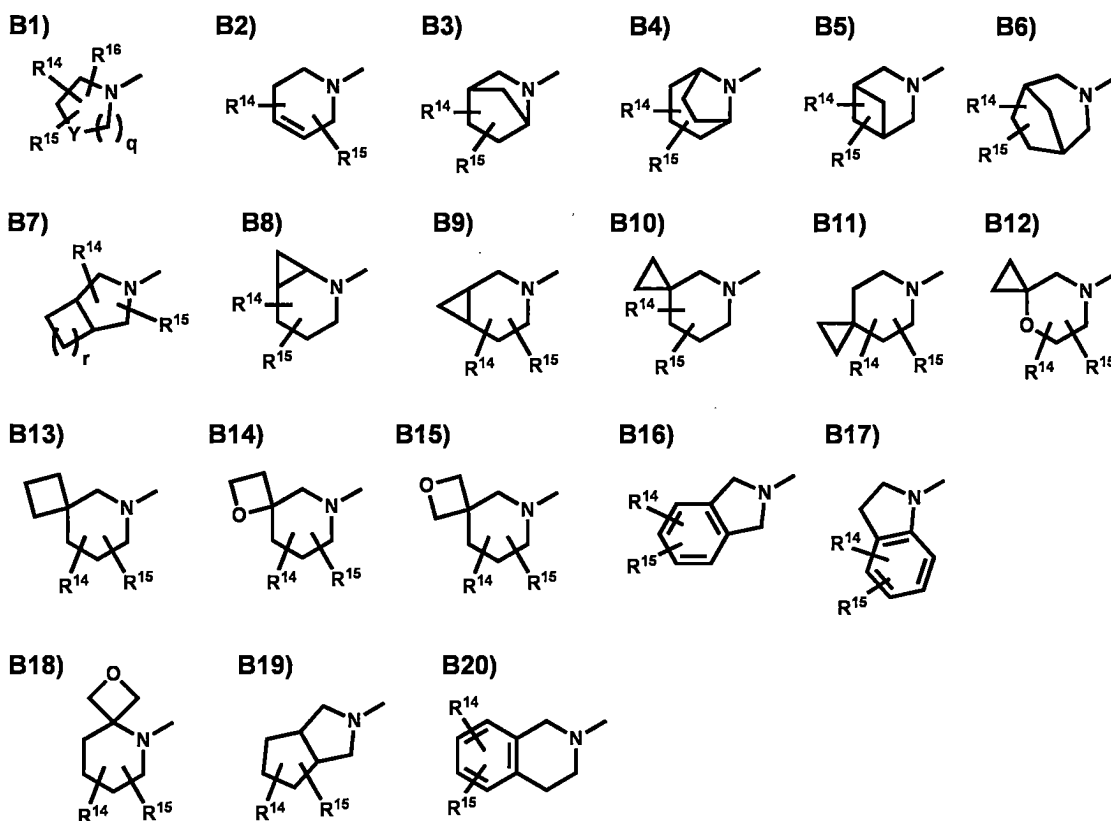
20

30

40

50

【化 5】



〔式 B 1) ~ B 20) 中、R¹⁴、R¹⁵ 及び R¹⁶ は、同一または異なって、水素原子、もしくは B 1 群から選ばれる置換基であり；
 R¹⁴ 及び R¹⁵ は、式中いずれの環に置換していても良く；
 Y は、メチレン基、酸素原子、硫黄原子、または N-R¹⁷ 基であり；
 R¹⁷ は、水素原子、または D 群から選ばれる 1 以上の置換基を有しても良い C₁ ~ C₃ アルキル基であり；
 B 1 群は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、カルボニル基、カルボキシ基、C₁ ~ C₆ アルキル基、ハロ C₁ ~ C₆ アルキル基、C₁ ~ C₆ アルキルカルボニル基、C₁ ~ C₆ アルコキシ基、ハロ C₁ ~ C₆ アルコキシ基、C₁ ~ C₆ アルコキシカルボニル基、C₁ ~ C₆ アルキルスルホニルアミノ基、C₁ ~ C₆ アルキル基を 1 または 2 個有しても良いアミノカルボニル基、C₁ ~ C₆ アルキル基を 1 または 2 個有しても良いアミノ基、及び 3 ~ 8 員ヘテロシクロアルキル基からなり；
 D 群は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、カルボキシ基、C₁ ~ C₆ アルキルカルボニル基、C₁ ~ C₆ アルコキシ基、C₁ ~ C₆ アルコキシカルボニル基、C₁ ~ C₆ アルキル基を 1 または 2 個有しても良いアミノカルボニル基、C₁ ~ C₆ アルキルスルホニル基、C₁ ~ C₆ アルキル基を 1 または 2 個有しても良いアミノスルホニル基、C₁ ~ C₆ アルキルスルホニルアミノ基、C₁ ~ C₆ アルキル基を 1 または 2 個有しても良いアミノ基、及び 3 ~ 8 員ヘテロシクロアルキル基からなり；
 q、r は、それぞれ 0、1、2、または 3 である。〕 からなる群から選択される基でありまたは
 G² の -CHR¹²R¹³ が、以下の C 1)：

10

20

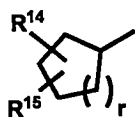
30

40

50

【化 6】

C1)



【式 C 1） 中、 R^{14} 及び R^{15} は、同一または異なって、水素原子、もしくは B 1 群から選ばれる置換基であり；

R^{14} 及び R^{15} は、式中いずれの環に置換していても良く；

r は、0、1、2、または 3 である。】で表される基である、【3】に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

【5】一般式（1）中、 G^1 が以下の $G1a)$ 、 $G1b)$ 、 $G1c)$ 、 $G1d)$ 、 $G1e)$ 、 $G1f)$ 、 $G1g)$ 、 $G1h)$ 、 $G1i)$ 、 $G1j)$ 、 $G1k)$ 、 $G1l)$ 、 $G1m)$ 、 $G1n)$ 、 $G1o)$ 、 $G1p)$ 、 $G1q)$ 、 $G1r)$ 、 $G1s)$ 、 $G1t)$ 、 $G1u)$ 、 $G1v)$ 、 $G1w)$ 、 $G1x)$ 、 $G1y)$ 、 $G1z)$ 、 $G1A)$ 、 $G1B)$ 、 $G1C)$ 、 $G1D)$ 、 $G1E)$ 、 $G1F)$ 、 $G1G)$ 、 $G1H)$ 、 $G1I)$ 、 $G1J)$ 、 $G1K)$ 、 $G1L)$ 、 $G1M)$ 、 $G1N)$ 、 $G1O)$ 、 $G1P)$ 、 $G1Q)$ 、 $G1R)$ 、 $G1S)$ 、及び $G1T)$ ）：

10

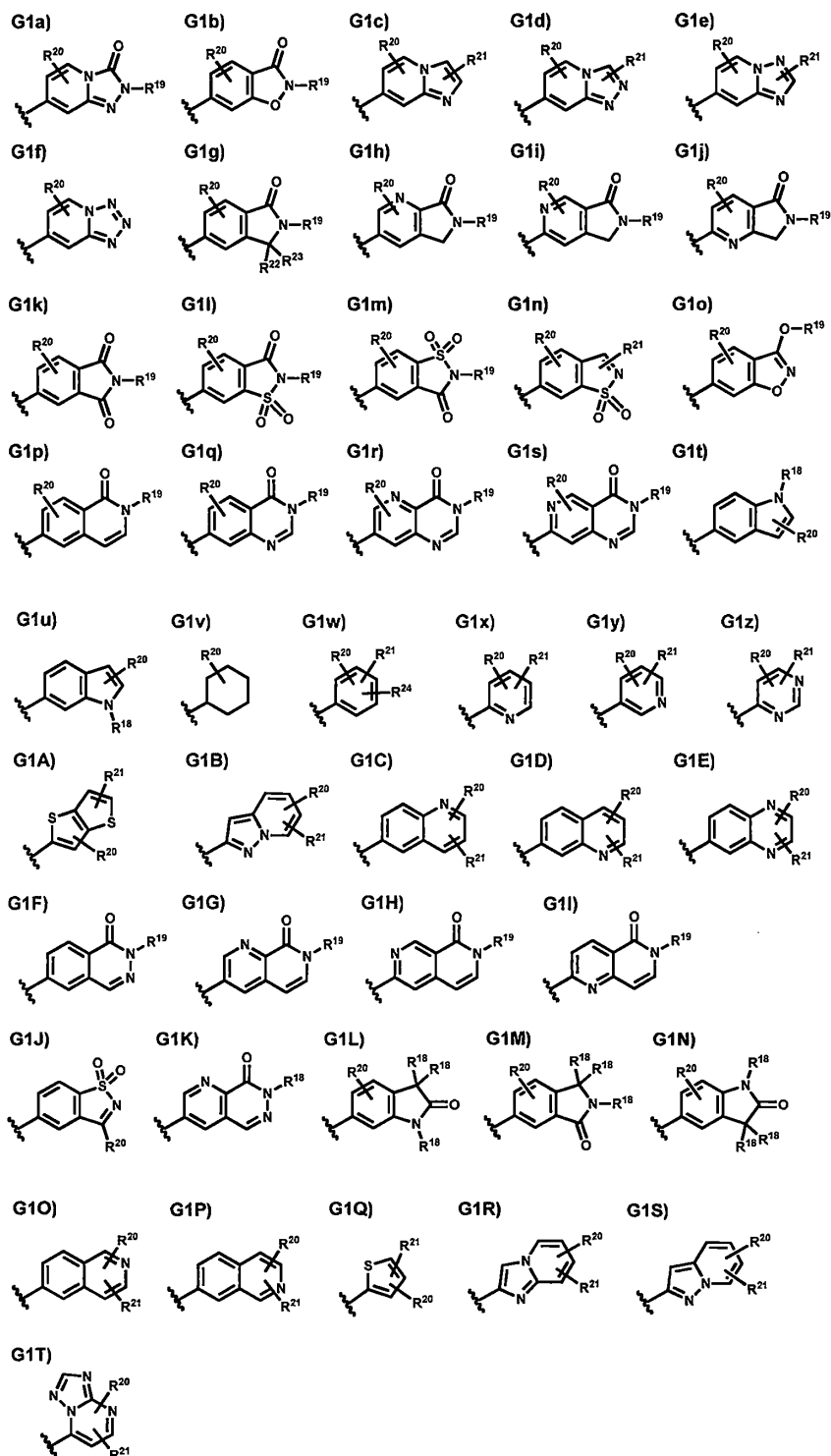
20

30

40

50

【化 7】



〔式 G 1 a) 、 G 1 b) 、 G 1 c) 、 G 1 d) 、 G 1 e) 、 G 1 f) 、 G 1 g) 、 G 1 h) 、 G 1 i) 、 G 1 j) 、 G 1 k) 、 G 1 l) 、 G 1 m) 、 G 1 n) 、 G 1 o) 、 G 1 p) 、 G 1 q) 、 G 1 r) 、 G 1 s) 、 G 1 t) 、 G 1 u) 、 G 1 v) 、 G 1 w) 、 G 1 x) 、 G 1 y) 、 G 1 z) 、 G 1 A) 、 G 1 B) 、 G 1 C) 、 G 1 D) 、 G 1 E) 、 G 1 F) 、 G 1 G) 、 G 1 H) 、 G 1 I) 、 G 1 J) 、 G 1 K) 、 G 1 L) 、 G 1 M) 、 G 1 N) 、 G 1 O) 、 G 1 P) 、 G 1 Q) 、 G 1 R) 、 G 1 S) 、 及び G 1 T) 中、R¹⁸は水素原子、またはC₁~C₃アルキル基であり；

R¹⁹は水素原子、酸素原子を含む3~8員ヘテロシクロアルキル基、またはそれぞれC群から選ばれる1以上の置換基を有しても良い、C₃~C₈シクロアルキル基、ヒドロキ

シ $C_1 \sim C_6$ アルキル基、フェニル基、フェニル $C_1 \sim C_3$ アルキル基、6員芳香族複素環基、6員芳香族複素環 $C_1 \sim C_3$ アルキル基、 $C_1 \sim C_3$ アルキル基、ハロ $C_1 \sim C_3$ アルキル基、若しくは $C_1 \sim C_3$ アルコキシ $C_1 \sim C_3$ アルキル基であり；

R^{20} は、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、ニトリル基、カルボキシ基、ホルミル基、またはそれぞれ A 3 群から選ばれる 1 以上の置換基を有しても良い、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルカルボニル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニルアミノ基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル基、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル基、3～8員ヘテロシクロアルキルカルボニル基、3～8員ヘテロシクロアルキルアミノ基、若しくは 3～8員ヘテロシクロアルキルアミノカルボニル基、または B 1 群から選ばれる 1 以上の置換基を有しても良い $C_1 \sim C_6$ アルキル基を 1 または 2 個有しても良いアミノカルボニル基、またはそれぞれ B 1 群から選ばれる 1 以上の置換基を有しても良い、5員芳香族複素環基、若しくは 6員芳香族複素環基であり；

10

R^{21} は、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、ニトリル基、カルボキシ基、ホルミル基、またはそれぞれ B 1 群から選ばれる 1 以上の置換基を有しても良い、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルカルボニル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニルアミノ基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル基、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル基、3～8員ヘテロシクロアルキルカルボニル基、3～8員ヘテロシクロアルキルアミノ基、若しくは 3～8員ヘテロシクロアルキルアミノカルボニル基、またはそれぞれアミノ基に A 3 群から選ばれる 1 以上の置換基を有しても良い $C_1 \sim C_6$ アルキル基を 1 または 2 個有しても良い、アミノ基、若しくはアミノカルボニル基、またはそれぞれ B 1 群から選ばれる 1 以上の置換基を有しても良い、5員芳香族複素環基、若しくは 6員芳香族複素環基であり；

20

R^{20} 及び R^{21} は、式中いずれの環に置換していても良く；

R^{22} 及び R^{23} は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、または $C_1 \sim C_3$ アルキル基であり；

R^{24} は、水素原子、または B 1 群から選ばれる置換基であり；

A 3 群は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、ニトリル基、カルボキシ基、ホルミル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルカルボニル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニル基、及び $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニルアミノ基からなる。] かなる群から選択される基である、[4] に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

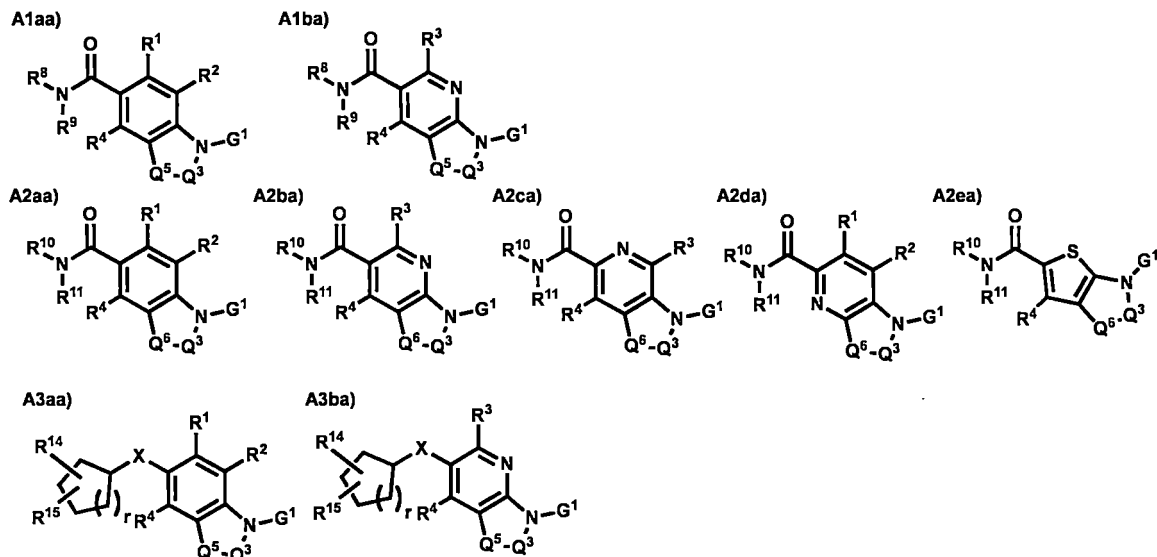
30

[6] 一般式 (1) で表される化合物が、以下の A 1 a a)、A 1 b a)、A 2 a a)、A 2 b a)、A 2 c a)、A 2 d a)、A 2 e a)、A 3 a a)、及び A 3 b a)：

40

50

【化 8】



〔式 A 1 a a 〕、A 1 b a 〕、A 2 a a 〕、A 2 b a 〕、A 2 c a 〕、A 2 d a 〕、A 2 e a 〕、A 3 a a 〕、及び A 3 b a 〕中、Q³は、 $-(CH_2)_m-(CR^5R^6)_n-(CH_2)_p$ であり；

Q⁵は、メチレン基、酸素原子、硫黄原子、またはNR⁷基であり；

Q⁶は、単結合、メチレン基、酸素原子、硫黄原子、SO基、SO₂基、メチレンオキシ基、またはNR⁷基であり；

R⁸及びR⁹は、同一または異なって、水素原子、またはD 1群から選ばれる1以上の置換基を有しても良いC₁～C₆アルキル基であり；

但し、R⁸またはR⁹の一方が水素原子のとき、他方はD 1群から選ばれる1以上の置換基を有しているC₁～C₆アルキル基であり；

R⁵及びR⁶は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、またはそれぞれD 1群から選ばれる1以上の置換基を有しても良い、C₁～C₃アルキル基、若しくはC₁～C₃アルコキシ基であり；

R¹⁴及びR¹⁵は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、カルボニル基、カルボキシル基、C₁～C₆アルキル基、ハロC₁～C₆アルキル基、C₁～C₆アルキルカルボニル基、C₁～C₆アルコキシ基、ハロC₁～C₆アルコキシ基、C₁～C₆アルコキシカルボニル基、C₁～C₆アルキルスルホニルアミノ基、C₁～C₆アルキル基を1または2個有しても良いアミノカルボニル基、C₁～C₆アルキル基を1または2個有しても良いアミノ基、または3～8員ヘテロシクロアルキル基であり；

m、n、pは、それぞれ0、1、または2であり、m+n+pが2～5の整数であり；

rは、0、1、2、または3であり；

D 1群は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、カルボキシル基、C₁～C₆アルキルカルボニル基、C₁～C₆アルコキシ基、及びC₁～C₆アルコキシカルボニル基からなる。〕からなる群から選択される式で表される化合物である、〔5〕に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

〔7〕一般式(1)中、G¹が以下のG 1 a a 〕、G 1 b a 〕、G 1 c a 〕、G 1 f a 〕、G 1 g a 〕、G 1 h a 〕、G 1 i a 〕、G 1 l a 〕、G 1 o a 〕、G 1 p a 〕、G 1 q a 〕、G 1 v a 〕、G 1 w a 〕、G 1 x a 〕、G 1 y a 〕及びG 1 A a 〕：

10

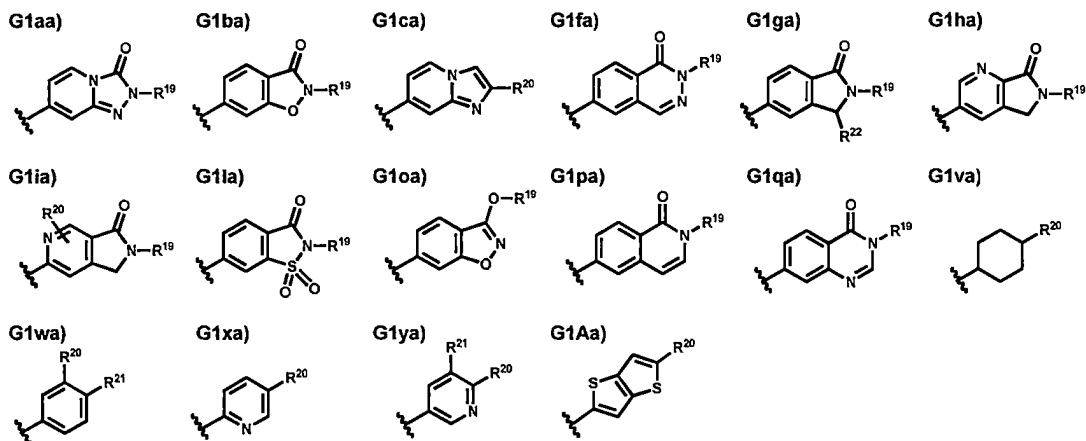
20

30

40

50

【化 9】



〔式 G1aa)、G1ba)、G1ca)、G1fa)、G1ga)、G1ha)、G1ia)、G1la)、G1oa)、G1pa)、G1qa)、G1va)、G1wa)、G1xa)、G1ya) 及び G1Aa) 中、R¹⁹ は水素原子、酸素原子を含む 3～8 員ヘテロシクロアルキル基、またはそれぞれ C 群から選ばれる 1 以上の置換基を有しても良い、C₃～C₈ シクロアルキル基、ヒドロキシ C₁～C₆ アルキル基、フェニル基、フェニル C₁～C₃ アルキル基、6 員芳香族複素環基、6 員芳香族複素環 C₁～C₃ アルキル基、C₁～C₃ アルキル基、ハロ C₁～C₃ アルキル基、若しくは C₁～C₃ アルコキシ C₁～C₃ アルキル基であり；

R²⁰ は、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、ニトリル基、カルボキシル基、ホルミル基、またはそれぞれ A3 群から選ばれる 1 以上の置換基を有しても良い、C₁～C₆ アルキル基、C₁～C₆ アルキルカルボニル基、C₁～C₆ アルコキシ基、C₁～C₆ アルコキシカルボニル基、C₁～C₆ アルキルスルホニルアミノ基、C₁～C₆ アルキルスルホニル基、C₃～C₈ シクロアルキル基、3～8 員ヘテロシクロアルキルカルボニル基、3～8 員ヘテロシクロアルキルアミノ基、若しくは 3～8 員ヘテロシクロアルキルアミノカルボニル基、または B1 群から選ばれる 1 以上の置換基を有しても良い C₁～C₆ アルキル基を 1 または 2 個有しても良いアミノカルボニル基、またはそれぞれ B1 群から選ばれる 1 以上の置換基を有しても良い、5 員芳香族複素環基、若しくは 6 員芳香族複素環基であり；

R²¹ は、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、ニトリル基、カルボキシル基、ホルミル基、またはそれぞれ B1 群から選ばれる 1 以上の置換基を有しても良い、C₁～C₆ アルキル基、C₁～C₆ アルキルカルボニル基、C₁～C₆ アルコキシ基、C₁～C₆ アルコキシカルボニル基、C₁～C₆ アルキルスルホニルアミノ基、C₁～C₆ アルキルスルホニル基、C₃～C₈ シクロアルキル基、3～8 員ヘテロシクロアルキルカルボニル基、3～8 員ヘテロシクロアルキルアミノ基、若しくは 3～8 員ヘテロシクロアルキルアミノカルボニル基、またはそれぞれアミノ基に A3 群から選ばれる 1 以上の置換基を有しても良い C₁～C₆ アルキル基を 1 または 2 個有しても良い、アミノ基、若しくはアミノカルボニル基、またはそれぞれ B1 群から選ばれる 1 以上の置換基を有しても良い、5 員芳香族複素環基、若しくは 6 員芳香族複素環基であり；

R²² は、水素原子、ハロゲン原子、または C₁～C₃ アルキル基である。〕 からの群から選択される基である、〔6〕に記載の化合物またはその薬理的に許容される塩。

〔8〕一般式 (1) 中、G² の -CONR¹⁰R¹¹ 中の NR¹⁰R¹¹ が、以下の B1a)、B2a)、B4a)、B5a)、B7a)、B8a)、B9a)、B10a)、B11a)、B13a)、及び B16a)：

10

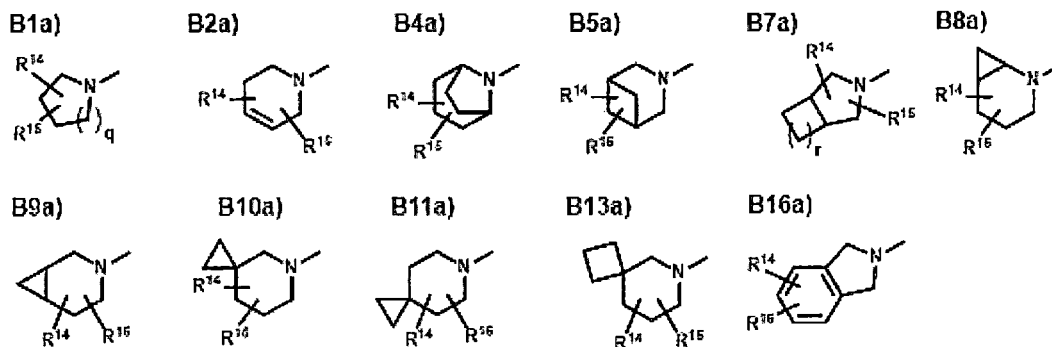
20

30

40

50

【化 10】



10

〔式 B 1 a)、B 2 a)、B 4 a)、B 5 a)、B 7 a)、B 8 a)、B 9 a)、B 10 a)、B 11 a)、B 13 a)、および B 16 a) 中、 R^{14} 及び R^{15} は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、ニトリル基、カルボキシル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルカルボニル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、 $C_1 \sim C_6$ アルコシカルボニル基、またはハロ $C_1 \sim C_6$ アルキル基であり；

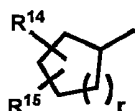
R^{14} 及び R^{15} は、式中いずれの環に置換していても良く；

q、r は、それぞれ 0、1、2、または 3 である。〕 かなる群から選択される基であり、
 G^2 の $-CHR^{12}R^{13}$ が、以下の C 1 a) ；

20

【化 11】

C1a)



〔式 C 1 a) 中、 R^{14} 及び R^{15} は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、ニトリル基、カルボキシル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルカルボニル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、 $C_1 \sim C_6$ アルコシカルボニル基、またはハロ $C_1 \sim C_6$ アルキル基であり、；

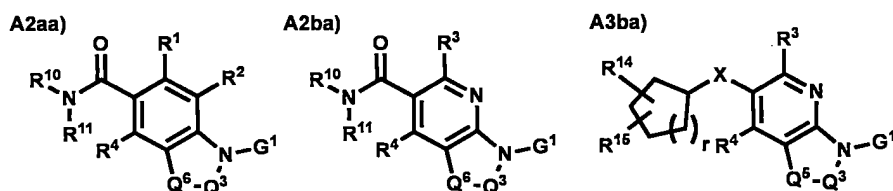
R^{14} 及び R^{15} は、式中いずれの環に置換していても良く；

r は 0、1、2、または 3 である。〕 で表される基である、〔7〕に記載の化合物またはその薬理的に許容される塩。

30

〔9〕一般式 (1) で表される化合物が、以下の A 2 a a)、A 2 b a)、及び A 3 b a) ；

【化 12】



40

〔式 A 2 a a)、A 2 b a)、及び A 3 b a) 中、 Q^6 は、単結合、メチレン基、酸素原子、メチレンオキシ基、または NR^7 基であり；

Q^3 は、 $-(CH_2)_m-(CR^5R^6)_n-(CH_2)_p-$ であり；

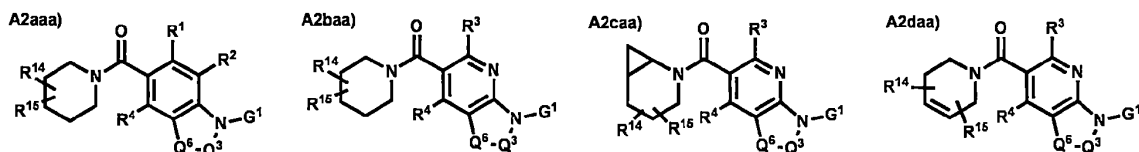
R^5 及び R^6 は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_3$ アルキル基、

50

C₁～C₃アルコキシ基、またはハロC₁～C₃アルキル基であり；
m、n、pは、それぞれ0、1、または2であり、m+n+pが2～5の整数である。]
からなる群から選択される式で表される化合物である、[8]に記載の化合物またはその
薬理的に許容される塩。

[10] 一般式(1)で表される化合物が、以下のA2aaa)、A2baa)、A2caa)、及びA2daa)：

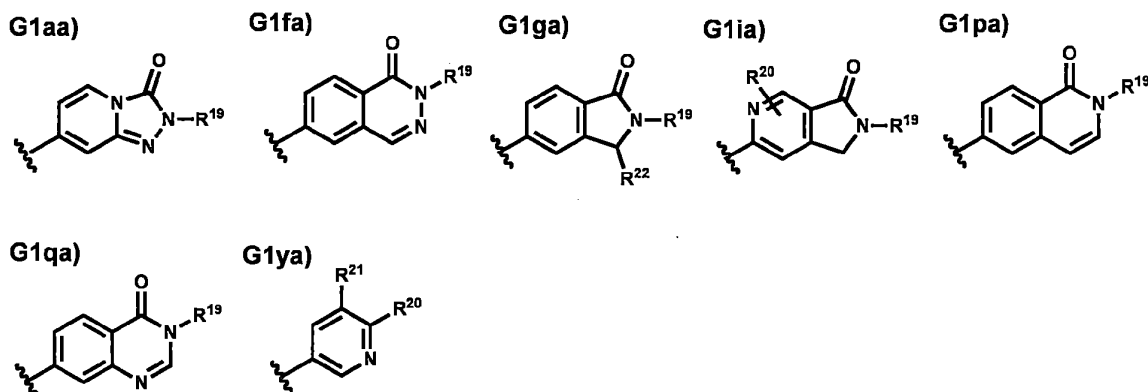
【化13】



10

[式A2aaa)、及びA2baa)中、G¹は、以下のG1aa)、G1fa)、G1ga)、G1ia)、G1pa)、G1qa)、及びG1ya)：

【化14】



20

からなる群から選択される基であり；

Q³は、-(CH₂)_m-(CR⁵R⁶)_n-(CH₂)_p-であり；

30

Q⁶は、単結合、メチレン基、酸素原子、またはNR⁷基であり；

R¹、R²、は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、またはC₁～C₃アルキル基であり；

R³は、水素原子、またはC₁～C₃アルキル基であり；

R⁴は、水素原子、ハロゲン原子、またはC₁～C₃アルキル基であり；

R¹⁴及びR¹⁵は、同一または異なって、水素原子、フッ素原子、塩素原子、C₁～C₃アルキル基、またはハロC₁～C₆アルキル基であり；

R⁵及びR⁶は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、またはC₁～C₃アルキル基であり；

R¹⁹は、水素原子、C₁～C₃アルキル基、C₃～C₈シクロアルキル基、ヒドロキシC₁～C₆アルキル基、ハロC₁～C₃アルキル基、C₁～C₆アルコキシC₁～C₃アルキル基、C₁～C₆アルコキシカルボニルC₁～C₃アルキル基、または3～8員ヘテロシクロアルキルC₁～C₃アルキル基であり；

40

R²⁰は、水素原子、ハロゲン原子、ニトリル基、カルボキシル基、ホルミル基、ヒドロキシC₁～C₆アルキル基、C₁～C₆アルコキシカルボニル基、またはC₁～C₆アルキル基を1または2個有しても良いアミノカルボニル基であり；

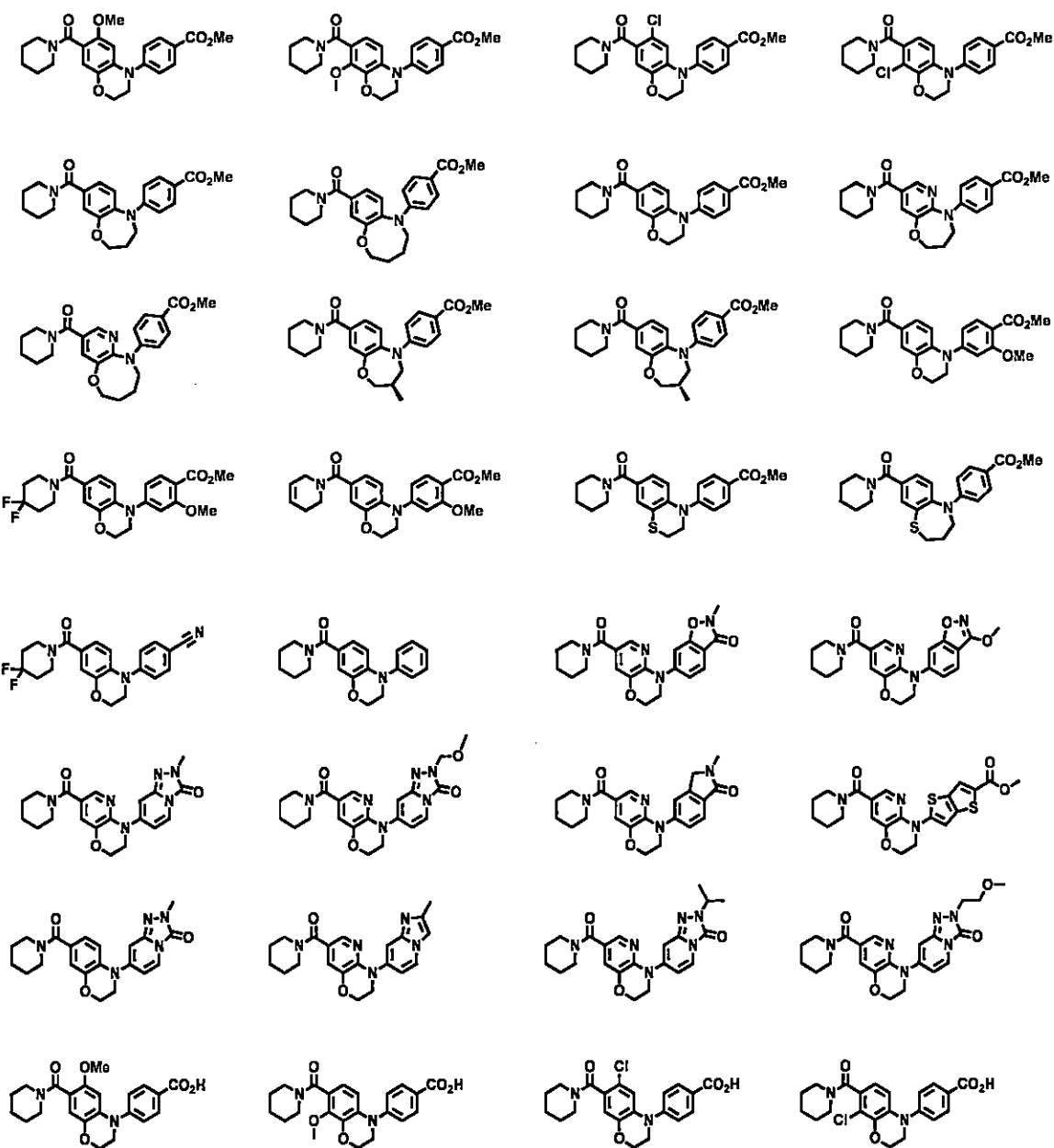
R²¹は、水素原子、またはハロゲン原子であり；

R²²は、水素原子、またはC₁～C₃アルキル基であり；

m、n、pは、それぞれ0、1、または2であり、m+n+pが2～5の整数である。]
からなる群から選択される式で表される化合物である、[9]に記載の化合物またはその

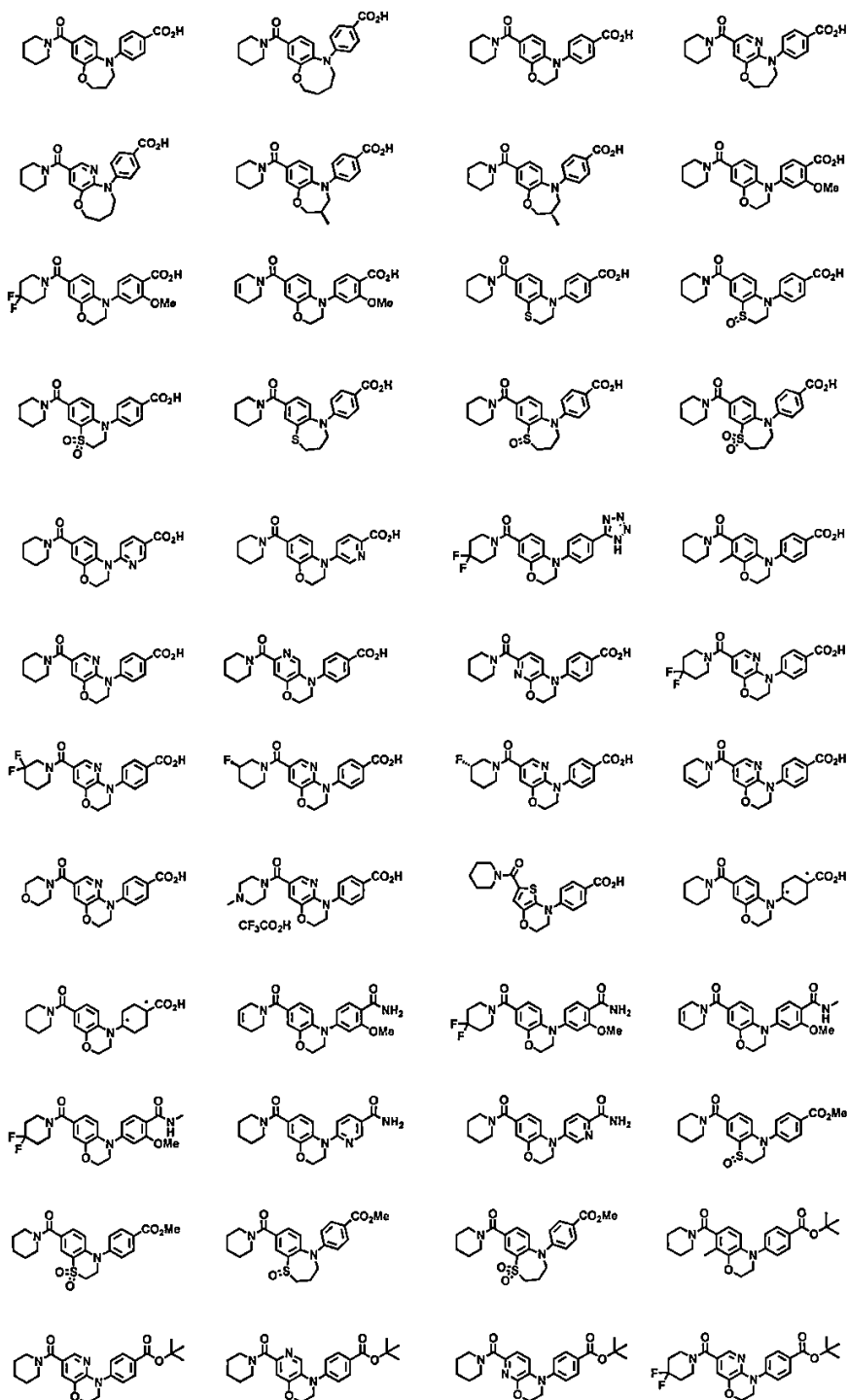
50

【化 1 5】



50

【化 16】



10

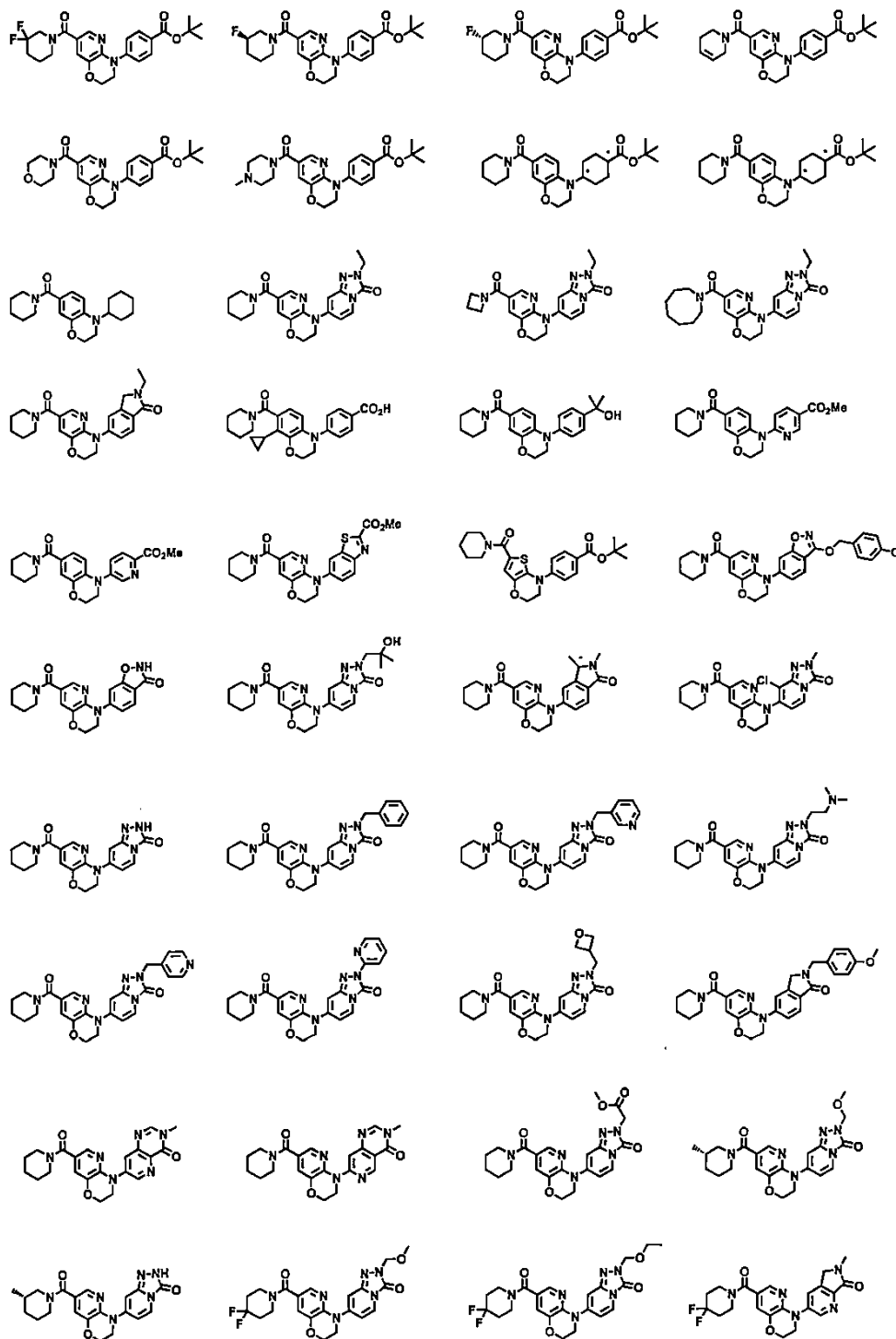
20

30

40

50

【化 17】



10

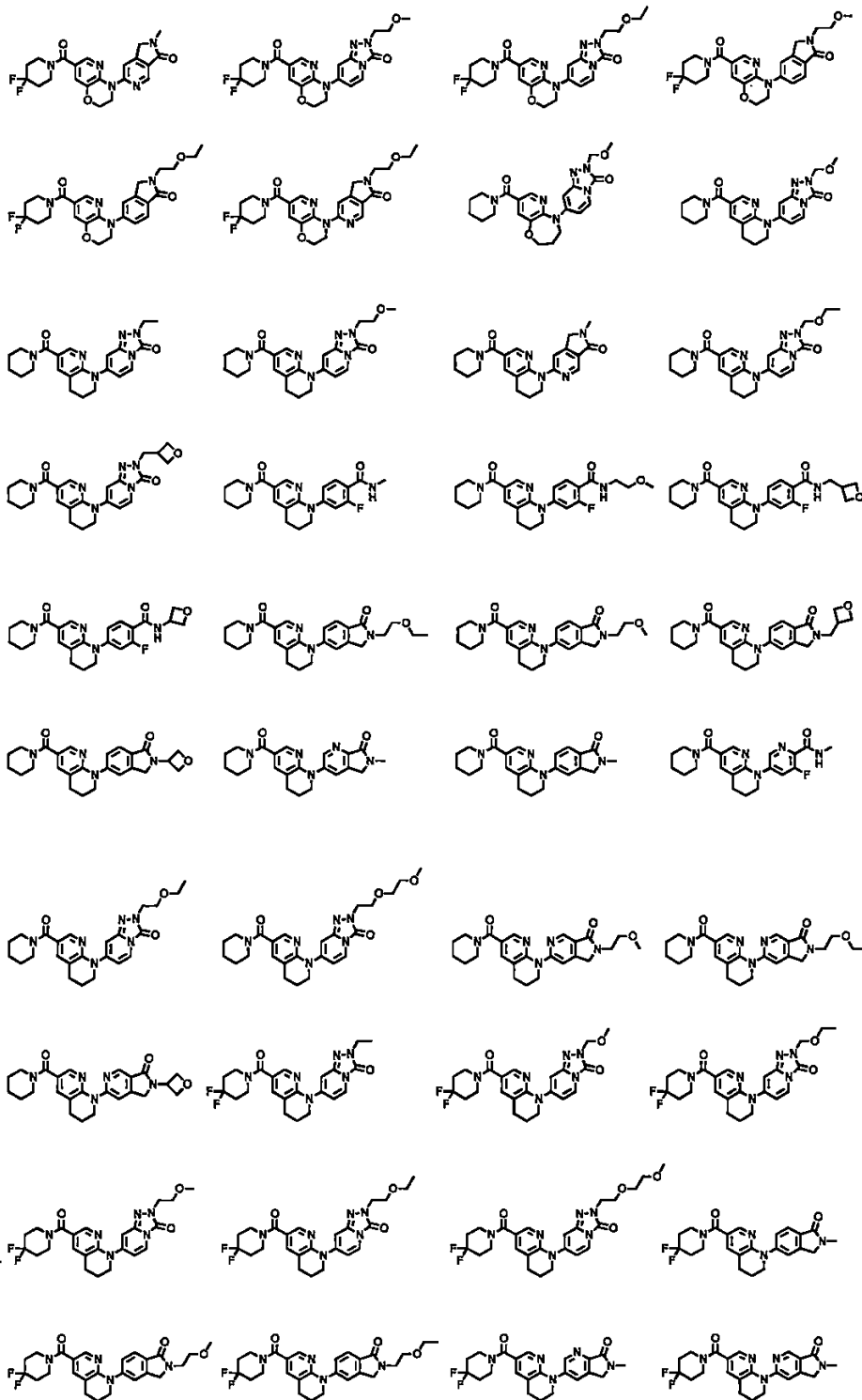
20

30

40

50

【化 18】



10

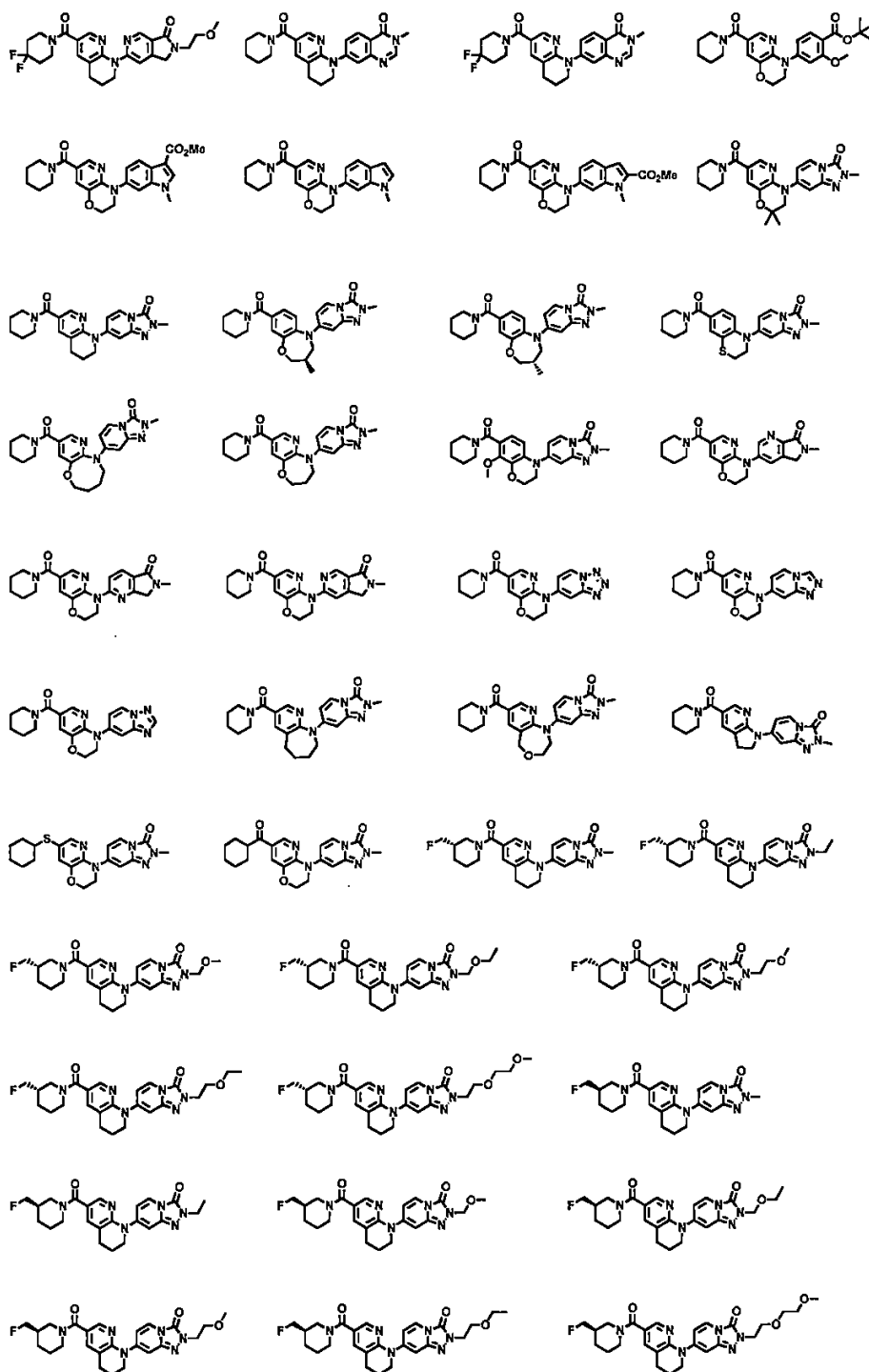
20

30

40

50

【化 19】



10

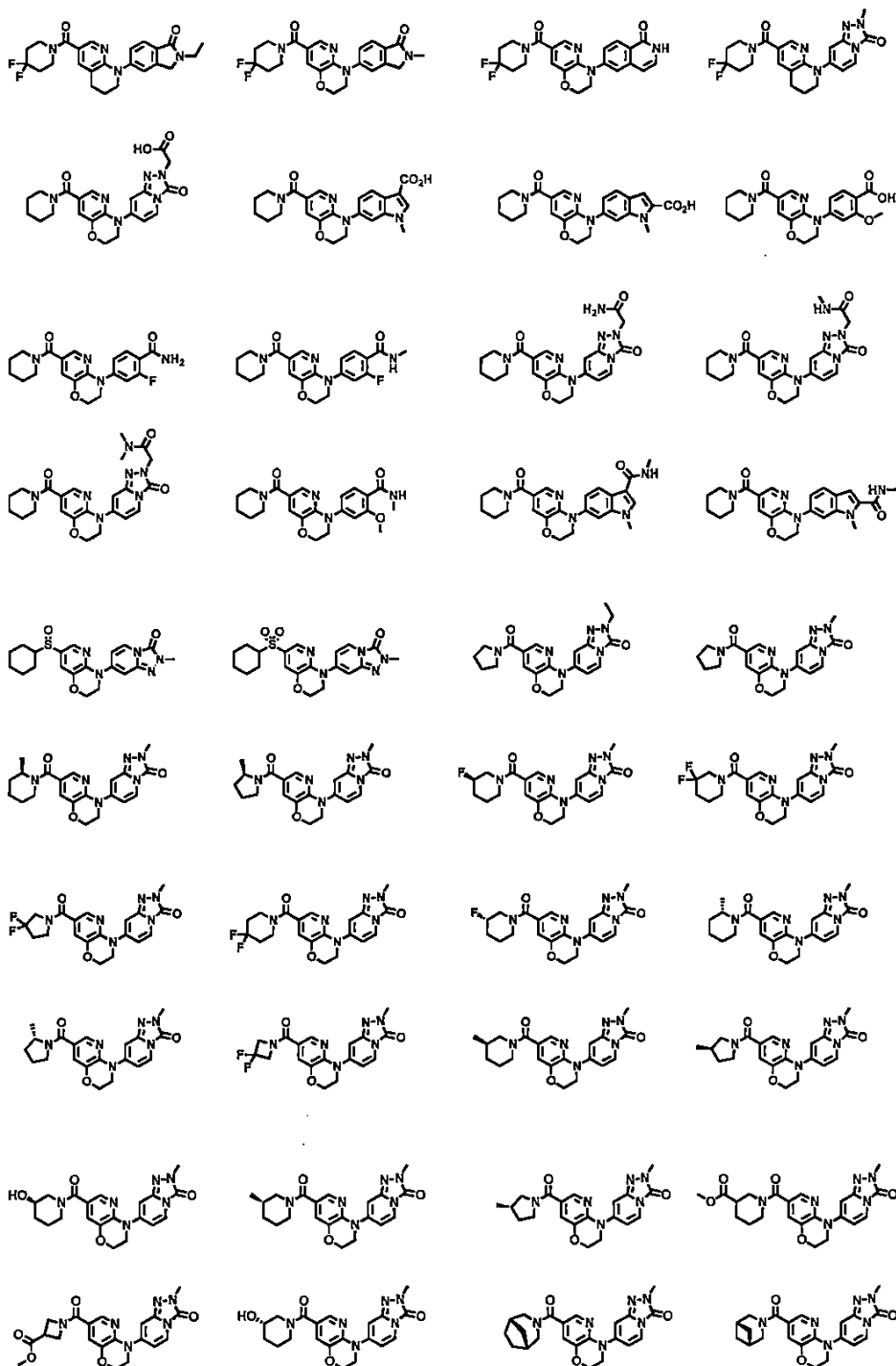
20

30

40

50

【化 20】



10

20

30

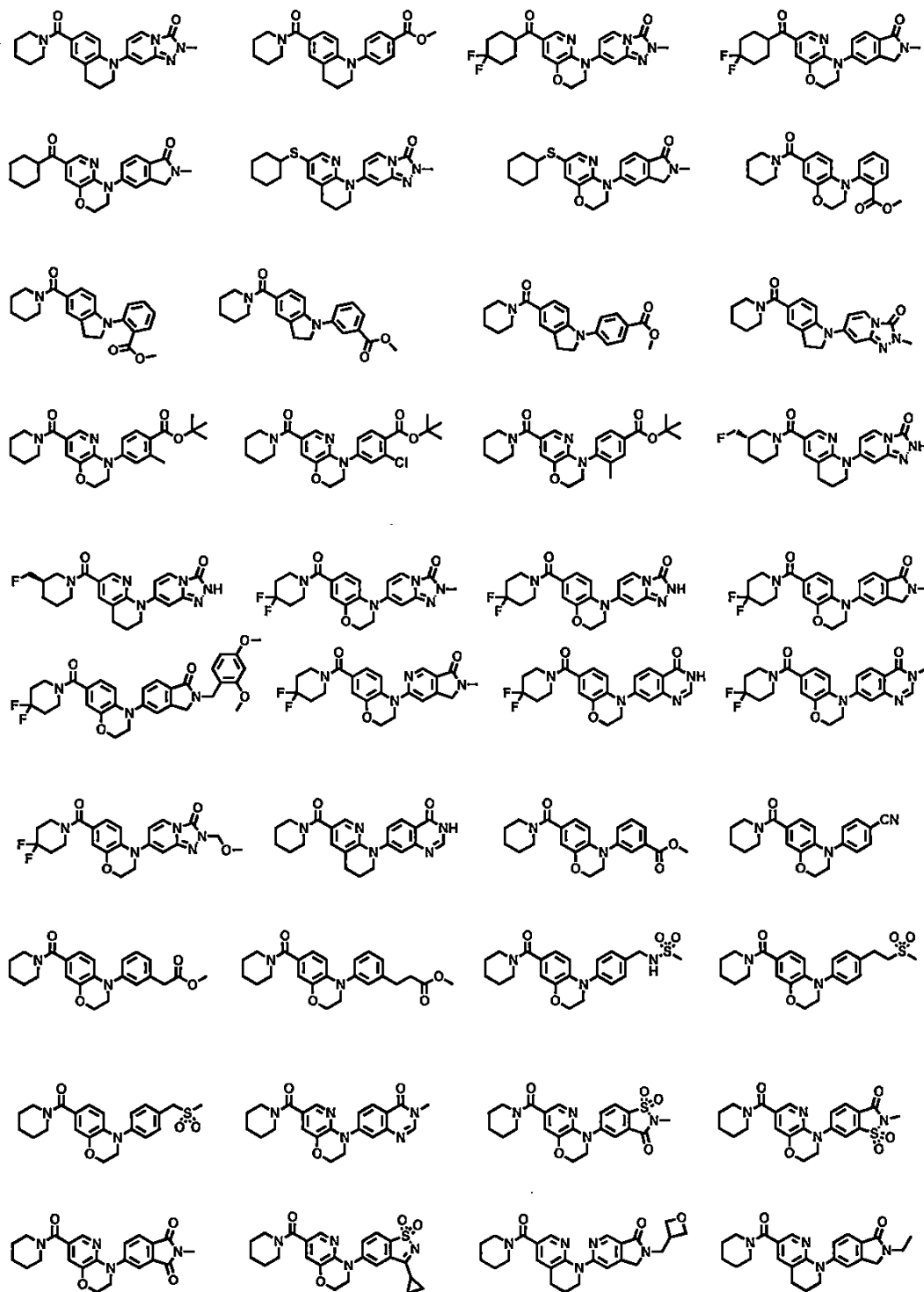
40

50

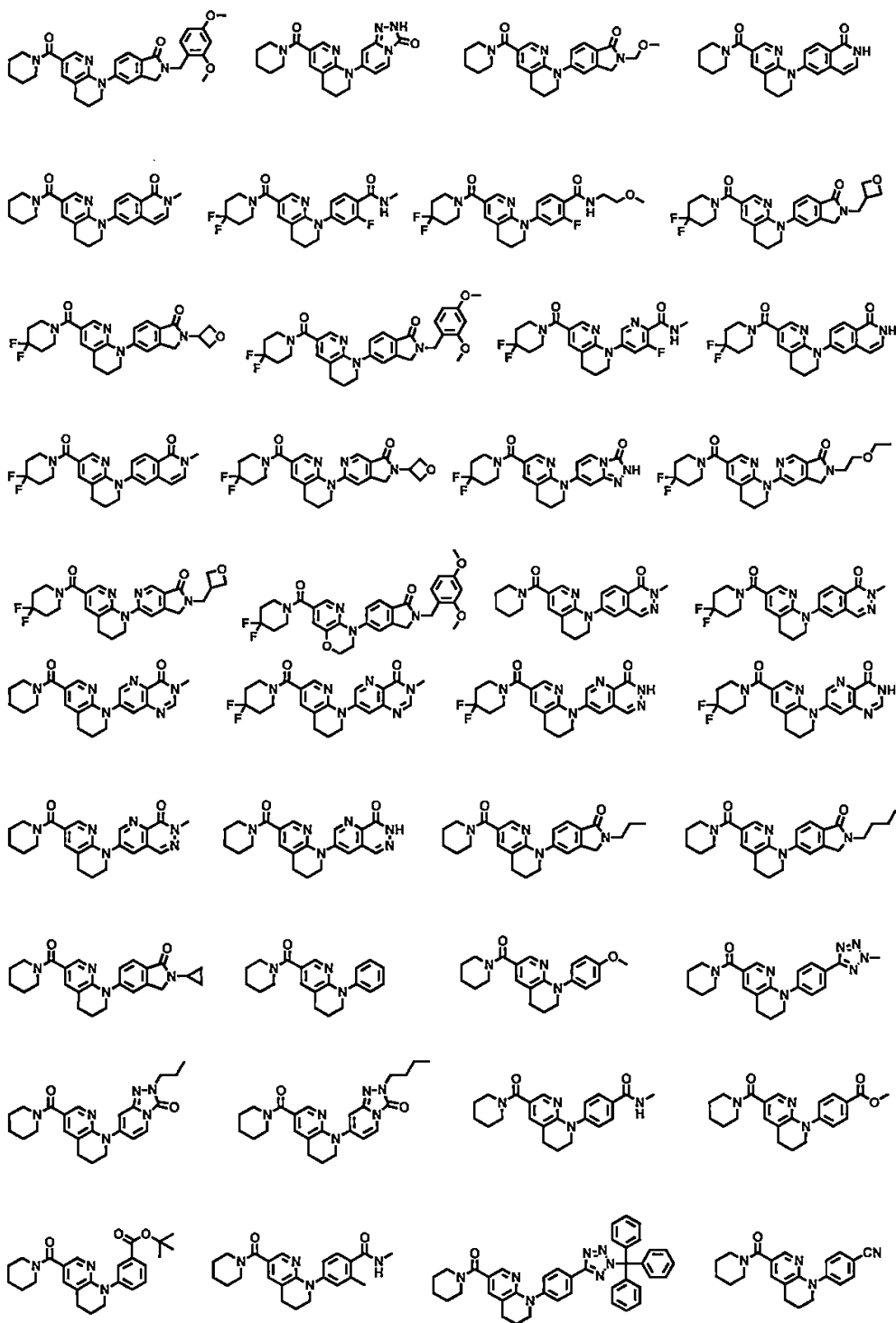
【化 2 1】



【化 2 2】



【化 2 3】



10

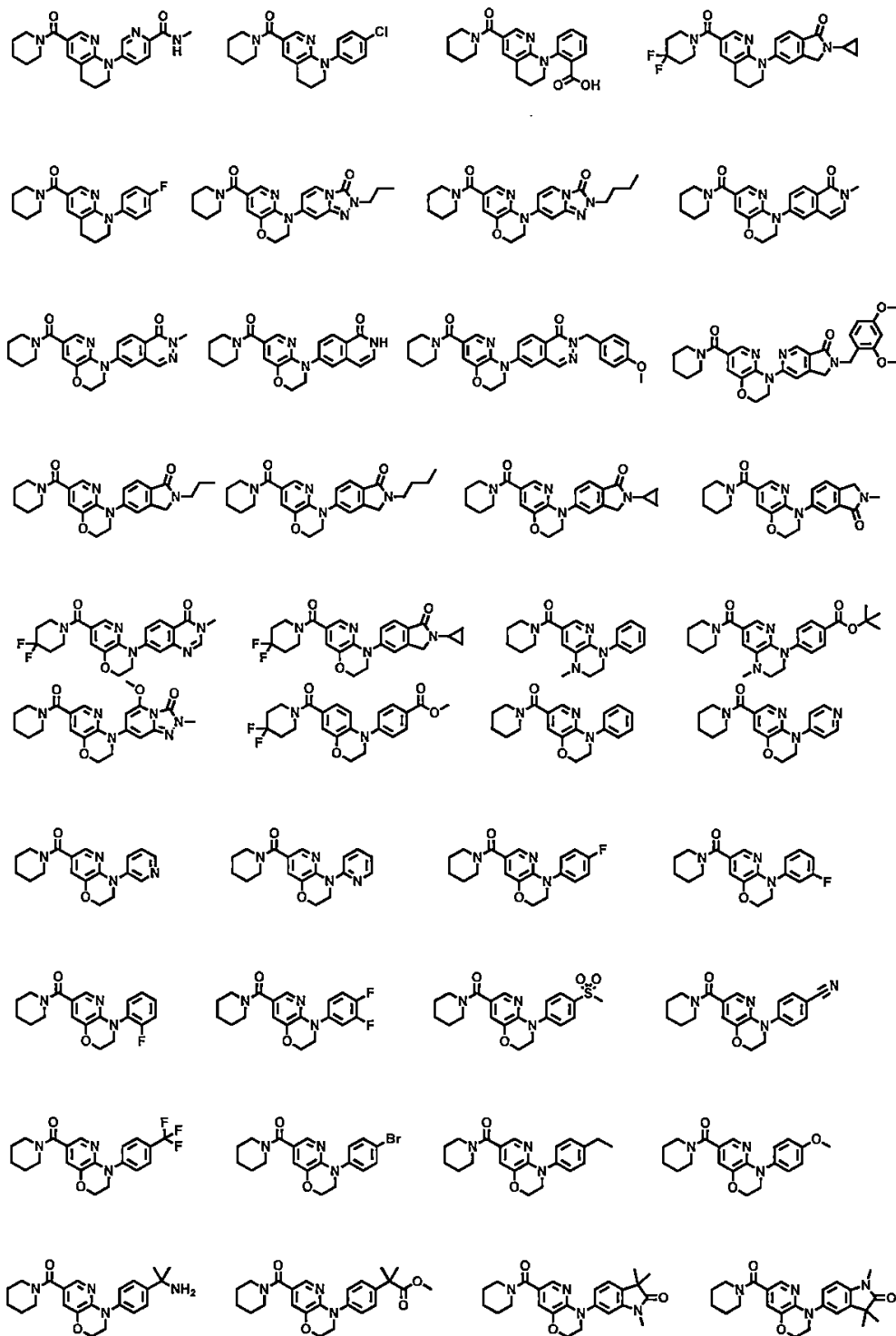
20

30

40

50

【化 2 4】



10

20

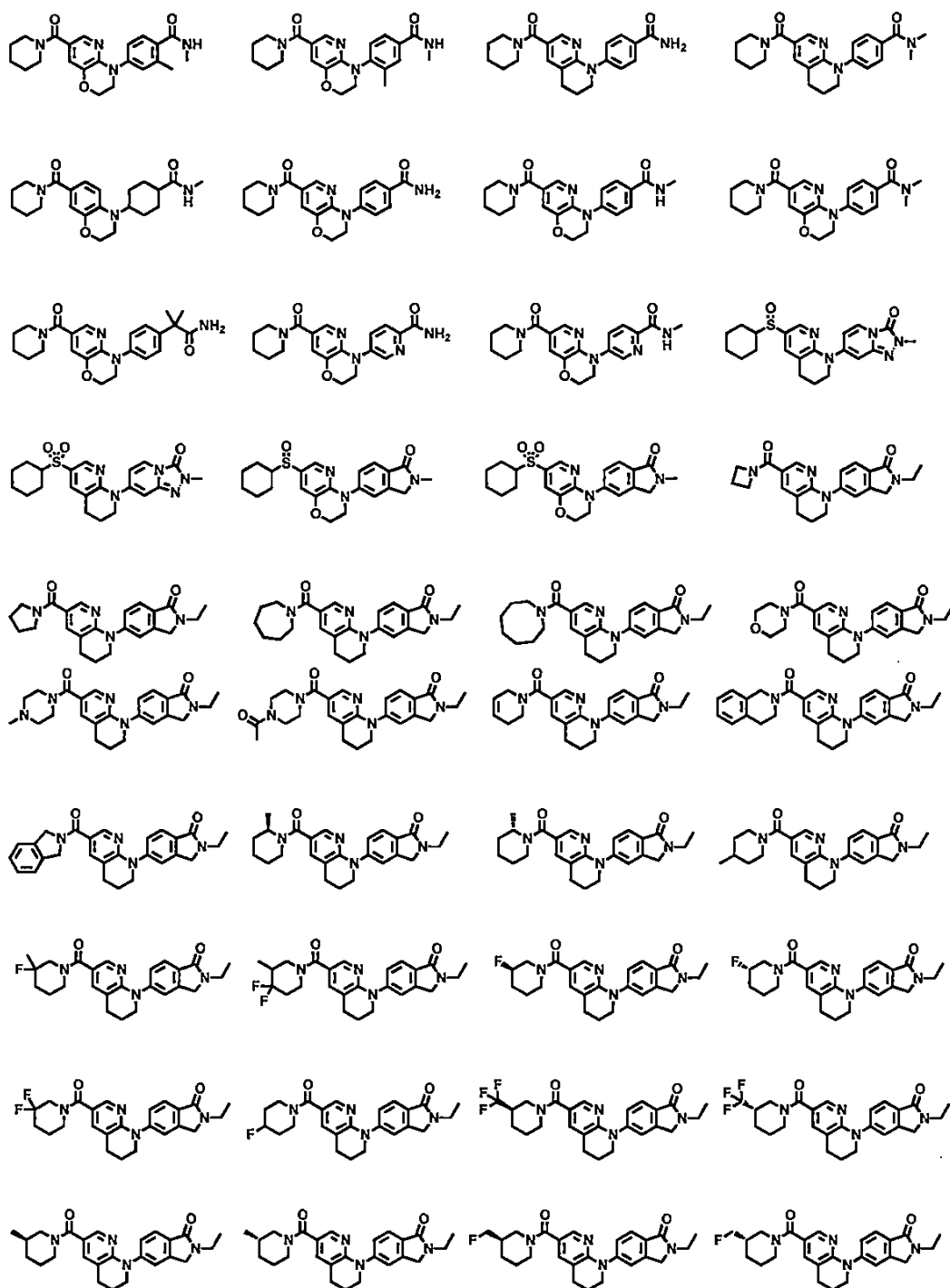
30

40

50

40

【化 2 6】



10

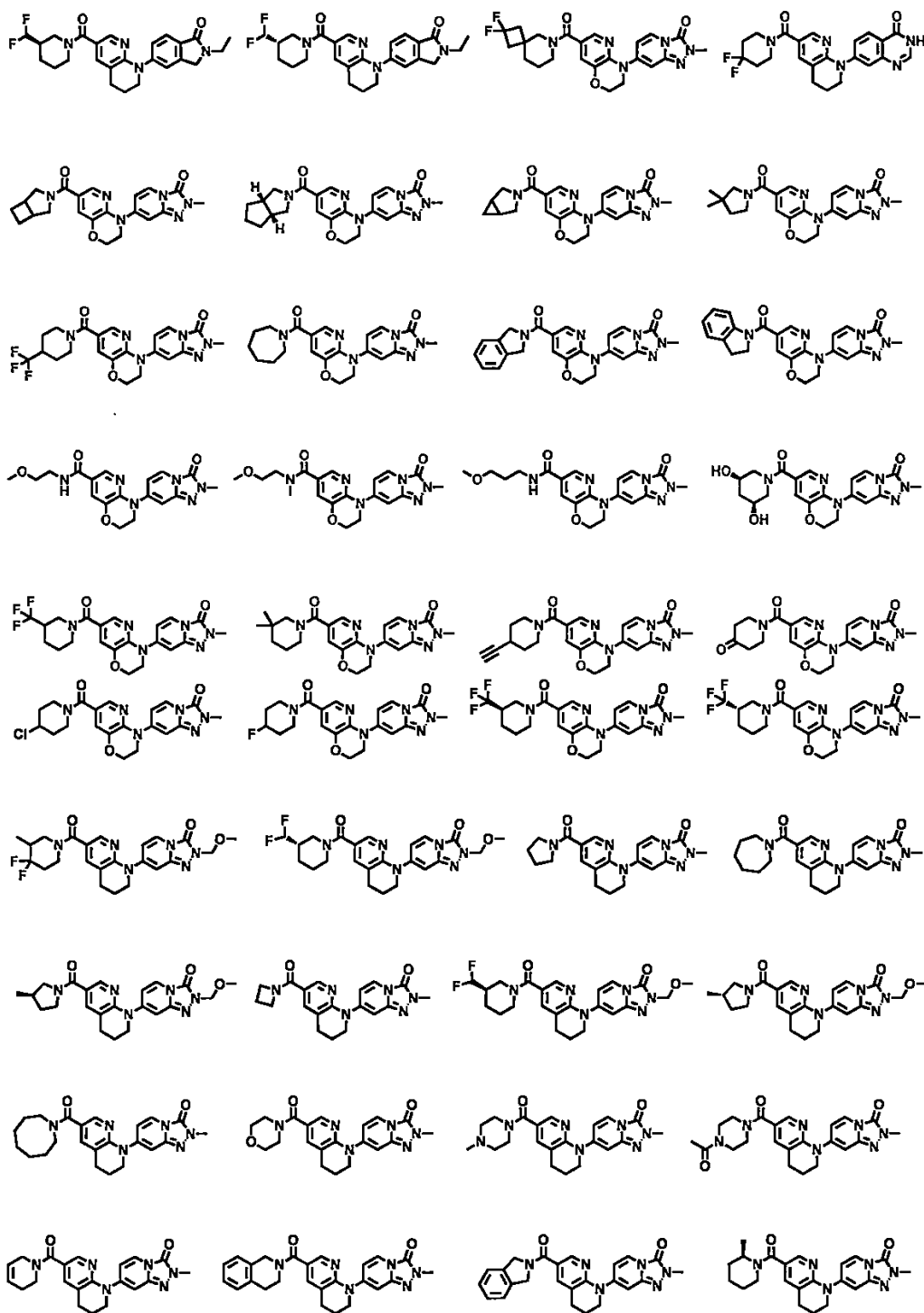
20

30

40

50

【化 27】



10

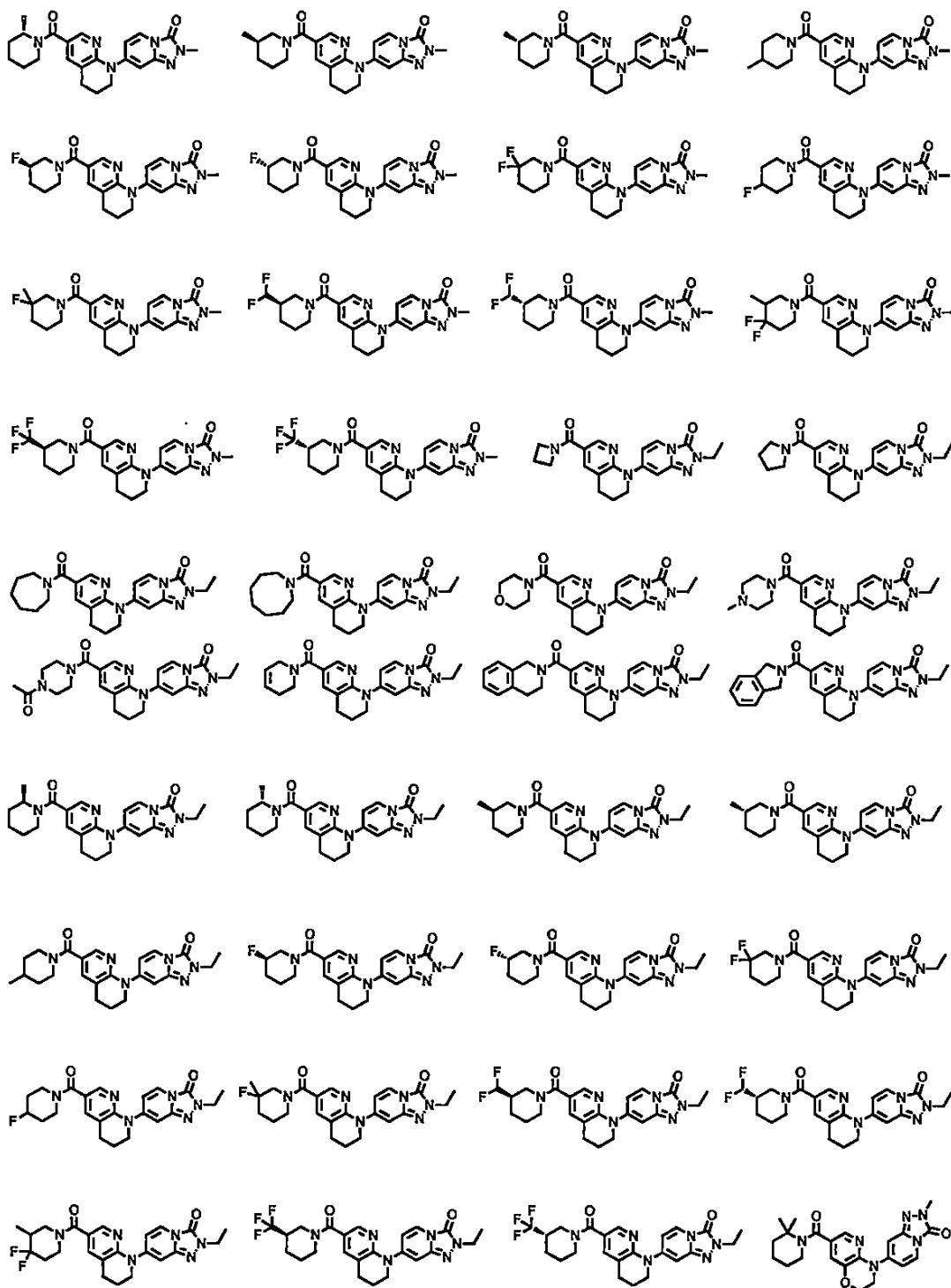
20

30

40

50

【化 28】



10

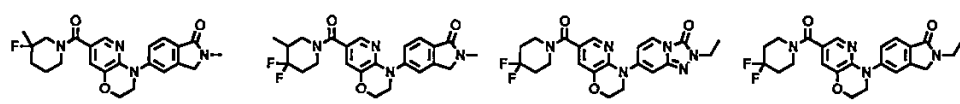
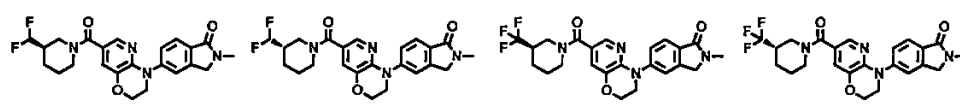
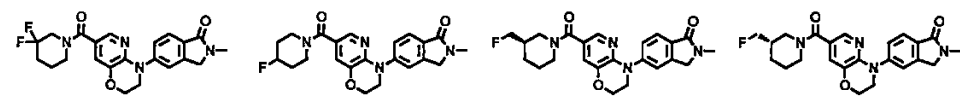
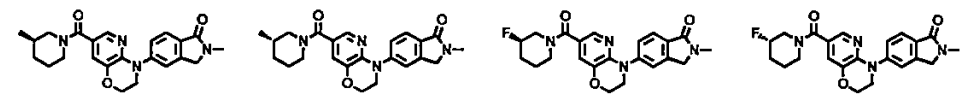
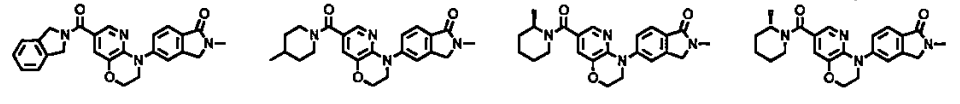
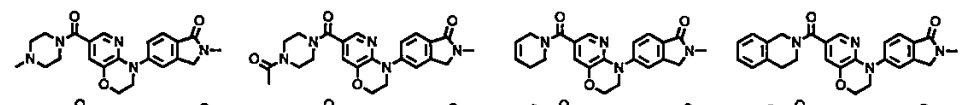
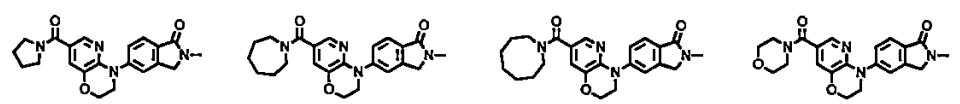
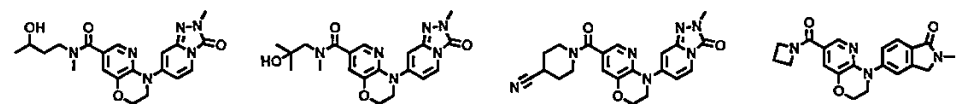
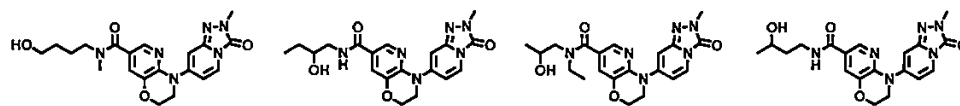
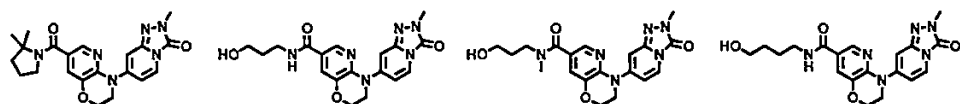
20

30

40

50

【化 2 9】



10

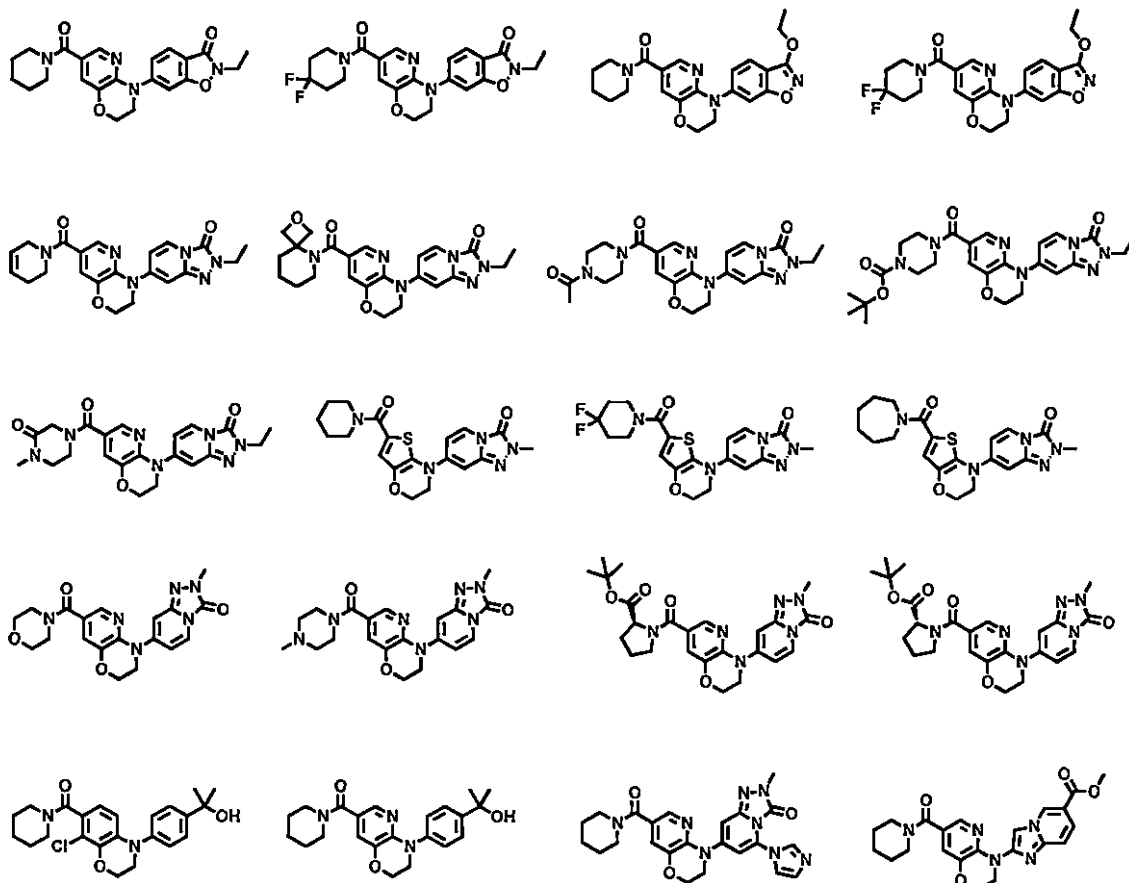
20

30

40

50

【化 3 0】



10

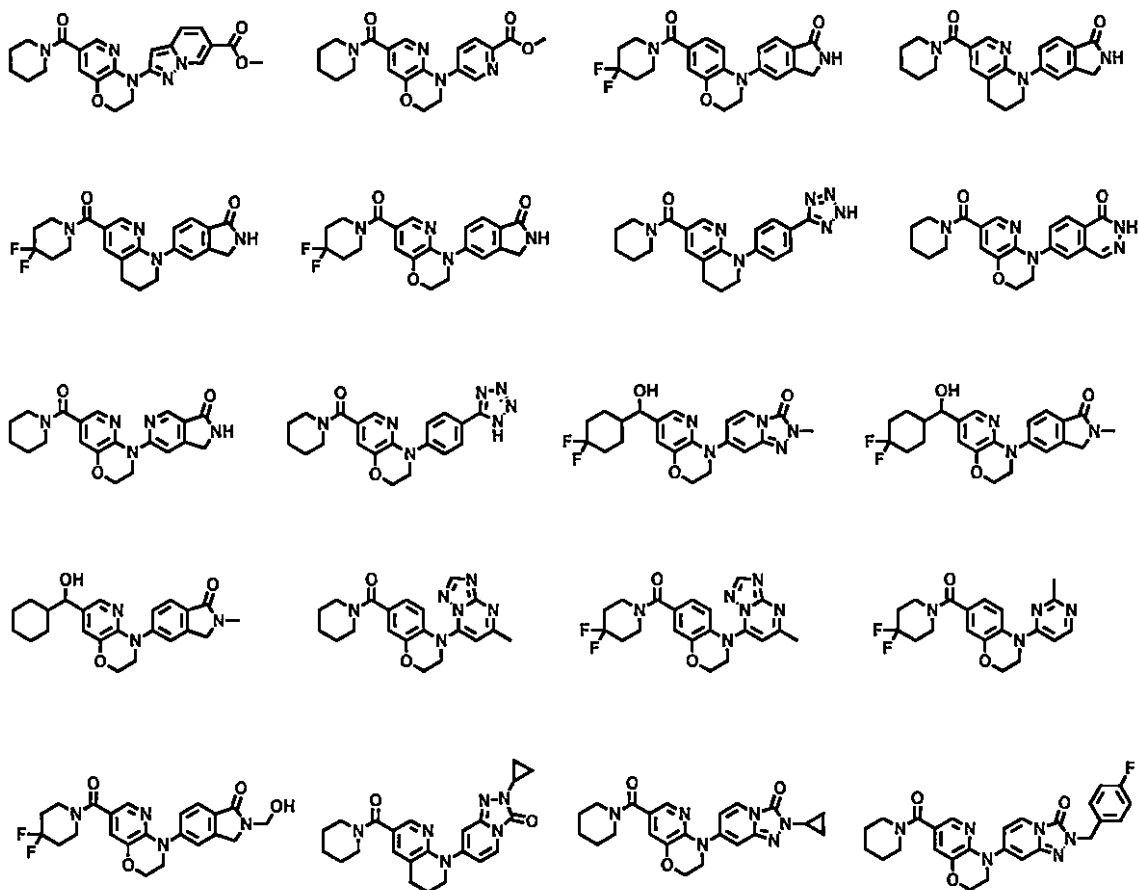
20

30

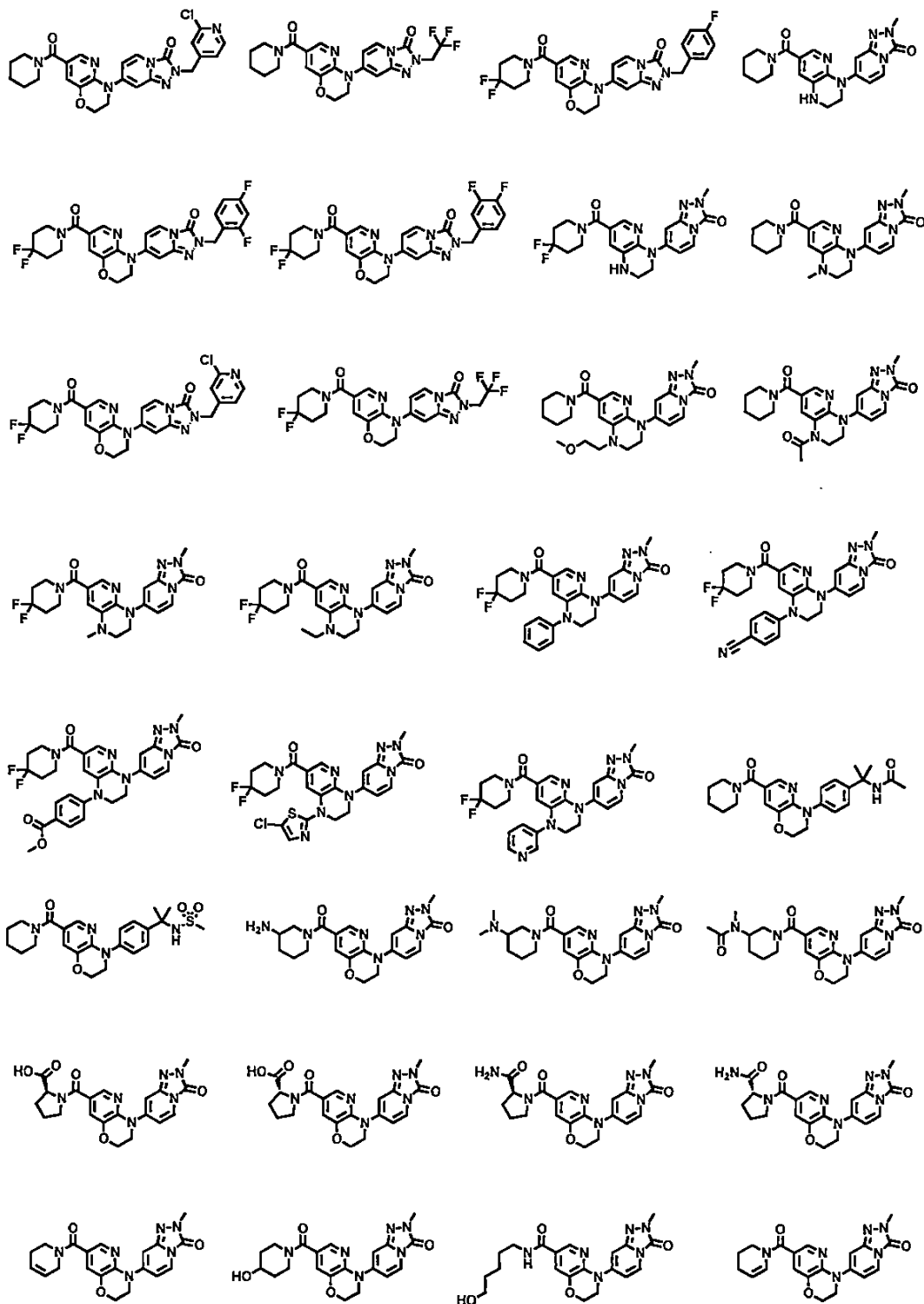
40

50

【化 3 1】



【化 3 2】



から選択される構造を有する化合物である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

「12」 [1] から [11] のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩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 項に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する 15-PGDH 阻害薬。

「14」 [1] から [11] のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩を投与する線維症（肺線維症（特発性肺線維症など）、肝線維症、腎線維症、心筋線維症、強皮症、骨髄線維症など）、炎症性疾患（慢性閉塞性肺疾患（COPD）、急性肺

傷害、敗血症、喘息および肺疾患の増悪、炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎、クローン病など）、消化管潰瘍（NSAIDs起因性潰瘍など）、自己炎症性疾患（ベーチェット病など）、血管炎症候群、急性肝傷害、急性腎傷害、非アルコール性脂肪肝（NASH）、アトピー性皮膚炎、乾癬、間質性膀胱炎、前立腺炎症候群（慢性前立腺炎/慢性骨盤痛症候群など）など）、循環器疾患（肺高血圧症、狭心症、心筋梗塞、心不全、虚血性心臓損傷、慢性腎臓病、腎不全、脳卒中、末梢循環障害など）、創傷（糖尿病性潰瘍、熱傷、褥瘡、スティーブンス-ジョンソン症候群を含む急性粘膜傷害性疾患の急性粘膜傷害、主にアルキル化剤、DNA合成阻害剤、DNAジャイレース阻害剤、代謝拮抗薬のような抗癌化学療法剤や細胞性あるいは体液性免疫療法もしくは放射線、移植片対宿主病に関連する粘膜傷害（粘膜炎や口内炎）など）、自己免疫性疾患（多発性硬化症、関節リウマチなど）、移植片対宿主病（GVHD）、発毛、骨粗鬆症、耳科疾患（難聴、耳鳴り、めまい、平衡障害など）、眼科疾患（緑内障、ドライアイなど）、糖尿病、低活動膀胱、好中球減少症、幹細胞および骨髄移植や臓器移植における生着促進、神経発生および神経細胞死（精神神経疾患、神経傷害、神経毒性障害、神経因性疼痛、神経変性疾患）、筋肉再生（筋萎縮症、筋ジストロフィー、筋損傷）、及び子宮頸管熟化のうち一つまたは二以上の治療または予防方法。

10

〔15〕線維症（肺線維症（特発性肺線維症など）、肝線維症、腎線維症、心筋線維症、強皮症、骨髄線維症など）、炎症性疾患（慢性閉塞性肺疾患（COPD）、急性肺傷害、敗血症、喘息および肺疾患の増悪、炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎、クローン病など）、消化管潰瘍（NSAIDs起因性潰瘍など）、自己炎症性疾患（ベーチェット病など）、血管炎症候群、急性肝傷害、急性腎傷害、非アルコール性脂肪肝（NASH）、アトピー性皮膚炎、乾癬、間質性膀胱炎、前立腺炎症候群（慢性前立腺炎/慢性骨盤痛症候群など）など）、循環器疾患（肺高血圧症、狭心症、心筋梗塞、心不全、虚血性心臓損傷、慢性腎臓病、腎不全、脳卒中、末梢循環障害など）、創傷（糖尿病性潰瘍、熱傷、褥瘡、スティーブンス-ジョンソン症候群を含む急性粘膜傷害性疾患の急性粘膜傷害、主にアルキル化剤、DNA合成阻害剤、DNAジャイレース阻害剤、代謝拮抗薬のような抗癌化学療法剤や細胞性あるいは体液性免疫療法もしくは放射線、移植片対宿主病に関連する粘膜傷害（粘膜炎や口内炎）など）、自己免疫性疾患（多発性硬化症、関節リウマチなど）、移植片対宿主病（GVHD）、発毛、骨粗鬆症、耳科疾患（難聴、耳鳴り、めまい、平衡障害など）、眼科疾患（緑内障、ドライアイなど）、糖尿病、低活動膀胱、好中球減少症、幹細胞および骨髄移植や臓器移植における生着促進、神経発生および神経細胞死（精神神経疾患、神経傷害、神経毒性障害、神経因性疼痛、神経変性疾患）、筋肉再生（筋萎縮症、筋ジストロフィー、筋損傷）、及び子宮頸管熟化のうち一つまたは二以上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項に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩の使用。

20

30

〔16〕線維症（肺線維症（特発性肺線維症など）、肝線維症、腎線維症、心筋線維症、強皮症、骨髄線維症など）、炎症性疾患（慢性閉塞性肺疾患（COPD）、急性肺傷害、敗血症、喘息および肺疾患の増悪、炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎、クローン病など）、消化管潰瘍（NSAIDs起因性潰瘍など）、自己炎症性疾患（ベーチェット病など）、血管炎症候群、急性肝傷害、急性腎傷害、非アルコール性脂肪肝（NASH）、アトピー性皮膚炎、乾癬、間質性膀胱炎、前立腺炎症候群（慢性前立腺炎/慢性骨盤痛症候群など）など）、循環器疾患（肺高血圧症、狭心症、心筋梗塞、心不全、虚血性心臓損傷、慢性腎臓病、腎不全、脳卒中、末梢循環障害など）、創傷（糖尿病性潰瘍、熱傷、褥瘡、スティーブンス-ジョンソン症候群を含む急性粘膜傷害性疾患の急性粘膜傷害、主にアルキル化剤、DNA合成阻害剤、DNAジャイレース阻害剤、代謝拮抗薬のような抗癌化学療法剤や細胞性あるいは体液性免疫療法もしくは放射線、移植片対宿主病に関連する粘膜傷害（粘膜炎や口内炎）など）、自己免疫性疾患（多発性硬化症、関節リウマチなど）、移植片対宿主病（GVHD）、発毛、骨粗鬆症、耳科疾患（難聴、耳鳴り、めまい、平衡障害など）、眼科疾患（緑内障、ドライアイなど）、糖尿病、低活動膀胱、好中球減少症、幹細胞および骨髄移植や臓器移植における生着促進、神経発生および神経細胞死（精神神経疾患、神経傷害、神経毒性障害、神経因性疼痛、神経変性疾患）、筋肉再生（筋萎縮症、筋ジストロフィー、筋損

40

50

傷)、及び子宮頸管熟化のうち一つまたは二以上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項に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩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。

【発明を実施するための形態】

【0018】

本明細書における用語について説明する。

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 $1 \sim 6$ 個を意味する。

【0019】

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。

【0020】

本明細書に示される「5員環芳香族複素環基」とは、硫黄原子、酸素原子、窒素原子の中から選ばれた1～4個の原子を環内に含む5員環芳香族複素環基を意味する。5員環芳香族複素環基としては、例えば、フリル基、チエニル基、ピロリル基、アゼピニル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、1, 2, 3-オキサジアゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、チアジアゾリル基等を挙げることができる。

【0021】

本明細書に示される「6員環芳香族複素環基」とは、1～4個の窒素原子を環内に含む6員環芳香族複素環基を意味する。6員環芳香族複素環基としては、例えば、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基等を挙げることができる。

【0022】

本明細書に示される「環原子数が8個～10個からなる縮合複素環基」とは、環を構成する原子の数が8個～10個であり、環を構成する原子中に硫黄原子、酸素原子、窒素原子の中から選ばれた1～5個のヘテロ原子を含有し、環中に二重結合を1～5個含んでもよく、環置換基にオキソ基を1～3個含んでもよい、縮環式である芳香環基または非芳香環基を意味する（但し、6, 7-ジヒドロ-4H-チアゾロ[5, 4-c]ピリジン環を除く）。環原子数が8個～10個からなる縮合複素環基としては、例えば、チエノチオフェニル基、チエノフラニル基、チエノイミダゾリル基、ベンゾフラニル基、イソベンゾフラニル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾイソオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾイソチアゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾチオフェニル基、インドリニル基、イソインドリニル基、インダゾリル基、チアゾロピリジル基、オキサゾロピラジニル基、テトラヒドロベンゾチオフェニル基、テトラヒドロベンゾフラニル基、ジヒドロベンゾオキサゾリル基、イミダゾ[1, 2-a]ピリジニル基、3-オキソ-2, 3-ジヒドロ[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジニル基、3-オキソ-2, 3-ジヒドロベンゾ[d]イソキサゾリル基、[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジニル基、[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジニル基、トリアゾロ[1, 5-a]ピリジニル基、7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3, 4-b]ピリジニル基、3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-c]ピリジニル基、1-オキソイソインドリニル基、1, 3-ジオキソイソインドリニル基、1, 1-ジオキシド-3-オキソ-2, 3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾリル基、1, 1-ジオキシド-3-オキソ-2, 3-ジヒドロベンゾ[b]チオフェニル基、1, 1-ジオキシドベンゾ[d]イソチアゾリル基、ベンゾ[d]イソオキサゾリル基、1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリニル基、4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリニル基、4-オキソ-3, 4-ジヒドロピリド[3, 2-d]ピリミジニル基、4-オキソ-3, 4-ジヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジニル基、8-オキソ-7, 8-ジヒドロ-1, 7-ナフチリジニル基、8-オキソ-7, 8-ジヒドロ-2, 7-ナフチリジニル基、5-オキソ-5, 6-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジニル基、1-オキソ-1, 2-ジヒドロフタラジニ

10

20

30

40

50

ル基、1-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル基、チエノ[3, 2-b]チオフェニル基、ピラゾロ[1, 5-a]ピリジニル基、キノリニル基、キノキサリニル基、ナフチリジニル基、8-オキソピリド[2, 3-d]ピリダジニル基、2-オキソインドリニル基、イソキノリニル基等を挙げることができる。

【0023】

本明細書に示される「メチレン基」とは、 CH_2 基を意味する。

【0024】

本明細書に示される「カルボニル基」とは、 $\text{C}=\text{O}$ 基を意味する。

【0025】

本明細書に示される「オキソ基」とは、 $=\text{O}$ 基を意味する。

10

【0026】

本明細書に示される「ホルミル基」とは、 $-\text{CHO}$ 基を意味する。

【0027】

本明細書に示される「 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル基」とは、炭素数1~6個の直鎖、または分枝鎖アルキル基を意味する。例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、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、ヘキシル基、イソヘキシル基等が挙げられる。

本明細書に示される「 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキニル基」とは、少なくとも1つの三重結合及び炭素数1~6個の直鎖、または分枝鎖アルキニル基を意味する。例えば、エチニル基、2-プロピニル基、ブチニル基、5-ペンチニル基、ヘキセニル基等が挙げられる。

20

【0028】

本明細書に示される「 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキルカルボニル基」とは、炭素原子1~6個を有する直鎖、または分岐鎖脂肪族カルボン酸から誘導されるアルキルカルボニル基であり、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル- $\text{C}(=\text{O})$ -基を意味する。 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキルカルボニル基として、例えば、メチルカルボニル基、エチルカルボニル基、プロピルカルボニル基、イソプロピルカルボニル基、ブチルカルボニル基、イソブチルカルボニル基、sec-ブチルカルボニル基、tert-ブチルカルボニル基、ペンチルカルボニル基、イソペンチルカルボニル基、ネオペンチルカルボニル基、1-メチルブチルカルボニル基、2-メチルブチルカルボニル基、1, 2-ジメチルプロピルカルボニル基、ヘキシルカルボニル基、イソヘキシルカルボニル基等が挙げられる。

30

【0029】

本明細書に示される「 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルコキシ基」とは、炭素数1~6個の直鎖、または分枝鎖アルコキシ基であり、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル- O -基を意味する。例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、イソブトキシ基、ブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基等が挙げられる。

【0030】

本明細書に示される「 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルコシカルボニル基」とは、炭素数1~6個の直鎖、または分枝鎖アルコシカルボニル基であり、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル- $\text{O}-\text{C}(=\text{O})$ -基を意味する。例えば、メトシカルボニル基、エトシカルボニル基、プロポシカルボニル基、イソプロポシカルボニル基、イソブトシカルボニル基、ブトシカルボニル基、sec-ブトシカルボニル基、tert-ブトシカルボニル基、ペンチルオシカルボニル基、ヘキシルオシカルボニル基等が挙げられる。

40

【0031】

本明細書に示される「 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキルスルホニル基」とは、炭素数1~6個の直鎖、または分岐鎖アルキルスルホニル基であり、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル- SO_2 -基を意味する。例えば、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、プロピルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基、ブチルスルホニル基、イソブチルスルホニル基、sec-ブチルスルホニル基、tert-ブチルスルホニル基などを挙げることができる。

50

【0032】

本明細書に示される「 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニルアミノ基」とは、アミノ基の1個の水素原子が、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル基で置換されたアミノ基であり、 $C_1 \sim C_6$ アルキル- SO_2NH- 基を意味する。例えば、メチルスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基、プロピルスルホニルアミノ基、イソプロピルスルホニルアミノ基、ブチルスルホニルアミノ基、イソブチルスルホニルアミノ基、sec-ブチルスルホニルアミノ基、tert-ブチルスルホニルアミノ基などを挙げることができる。

【0033】

本明細書に示される「 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル基」とは、炭素数3～8個の単環性飽和脂環式炭化水素基を意味する。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、シクロヘプチル基、シクロオクチル基等が挙げられる。

10

【0034】

本明細書に示される「 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルカルボニル基」とは、炭素原子3～8個を有する単環性飽和脂環式炭化水素カルボン酸から誘導されるシクロアルキルカルボニル基であり、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル- $C(=O)-$ 基を意味する。 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルカルボニル基として、例えば、シクロプロピルカルボニル基、シクロブチルカルボニル基、シクロペンチルカルボニル基、シクロヘキシルカルボニル基、シクロヘプチルカルボニル基、シクロオクチルカルボニル基等が挙げられる。

【0035】

本明細書に示される「 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルスルホニル基」とは、炭素原子3～8個を有するシクロアルキル- SO_2- 基を意味する。例えば、シクロプロピルスルホニル基、シクロブチルスルホニル基、シクロペンチルスルホニル基、シクロヘキシルスルホニル基、シクロヘプチルスルホニル基、シクロオクチルスルホニル基などを挙げるができる。

20

【0036】

本明細書に示される「 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルスルホニルアミノ基」とは、アミノ基の1個の水素原子が、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルスルホニル基で置換されたアミノ基であり、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル- SO_2NH- 基を意味する。例えば、シクロプロピルスルホニルアミノ基、シクロブチルスルホニルアミノ基、シクロペンチルスルホニルアミノ基、シクロヘキシルスルホニルアミノ基、シクロヘプチルスルホニルアミノ基、シクロオクチルスルホニルアミノ基などを挙げるができる。

30

【0037】

本明細書中に示される「環原子数3個～11個からなる含窒素ヘテロシクロアルキル基」とは、環状構造中に1個以上の窒素原子を含み、さらに酸素原子または硫黄原子を有してもよい飽和または非芳香族不飽和の単環式、二環式、または三環式の3、4、5、6、7、8、9、または10個の環員を有するヘテロシクロアルキル基を意味する。

環原子数3個～11個からなる含窒素ヘテロシクロアルキル基は、さらなる6員芳香族炭化水素環または6員芳香族複素環と縮合されていてもよい。また環原子数3個～11個からなる含窒素ヘテロシクロアルキル基は、架橋型、スピロ型であり得る。環原子数3個～11個からなる含窒素ヘテロシクロアルキル基として、例えば、アジリジニル基、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、アゼパニル基、アゾカニル基、ジヒドロピロリル基、テトラヒドロピリジニル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、1-オキシドチオモルホリニル基、1,1-ジオキシドチオモルホリニル基、オキサゼピニル基、チアゼパニル基、1-オキシドー1, 4-チアゼパニル基、1, 1-ジオキシドー1, 4-チアゼパニル基、1, 4-ジアゼパニル基、1, 4-オキサゾカニル基、1, 5-オキサゾカニル基、オクタヒドロインドリニル基、オクタヒドロイソインドリニル基、オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロリル基、3-アザビシクロ[3, 2, 0]ヘプタニル基、3-アザビシクロ[3, 1, 0]ヘキサニル基、5-アザビシクロ[2, 1, 1]ヘキサニル基、2-アザビシクロ[2, 1, 1]ヘキサニル基、2-アザビシクロ[4, 1, 0]ヘプタニル基、3-アザビシクロ[4, 1, 0]ヘプタニル基、2-

40

50

アザビシクロ [4, 2, 0] オクタニル基、3-アザビシクロ [4, 2, 0] オクタニル基、オクタヒドロ-1H-シクロペンタ [c] ピリジニル基、3-アザビシクロ [3, 1, 1] ヘプタニル基、2-アザビシクロ [2, 2, 1] ヘプタニル基、6-アザビシクロ [3, 1, 1] ヘプタニル基、8-アザビシクロ [3, 2, 1] オクタニル基、3-アザビシクロ [3, 2, 1] オクタニル基、6-アザビシクロ [3, 2, 1] オクタニル基、4-アザスピロ [2, 4] ヘプタニル基、5-アザスピロ [2, 4] ヘプタニル基、1-オキソ-5-アザスピロ [2, 4] ヘプタニル基、5-アザスピロ [3, 4] オクタニル基、6-アザスピロ [3, 4] オクタニル基、2-オキソ-6-アザスピロ [3, 4] オクタニル基、1-オキソ-6-アザスピロ [3, 4] オクタニル基、1-アザスピロ [4, 4] ノナニル基、2-アザスピロ [4, 4] ノナニル基、2-オキサ-7-アザスピロ [4, 4] ノナニル基、1-オキサ-7-アザスピロ [4, 4] ノナニル基、2-アザスピロ [4, 5] デカニル基、8-オキサ-2-アザスピロ [4, 5] デカニル基、7-オキサ-2-アザスピロ [4, 5] デカニル基、6-オキサ-2-アザスピロ [4, 5] デカニル基、2-アザスピロ [4, 6] ウンデカニル基、4-アザスピロ [2, 5] オクタニル基、5-アザスピロ [2, 5] オクタニル基、6-アザスピロ [2, 5] オクタニル基、1-オキサ-5-アザスピロ [2, 5] オクタニル基、4-オキサ-7-アザスピロ [2, 5] オクタニル基、1-オキサ-6-アザスピロ [2, 5] オクタニル基、5-アザスピロ [3, 5] ノナニル基、6-アザスピロ [3, 5] ノナニル基、7-アザスピロ [3, 5] ノナニル基、1-オキサ-6-アザスピロ [3, 5] ノナニル基、2-オキサ-6-アザスピロ [3, 5] ノナニル基、2-オキサ-5-アザスピロ [3, 5] ノナニル基、2-オキサ-7-アザスピロ [3, 5] ノナニル基、7-アザスピロ [4, 5] デカニル基、8-アザスピロ [4, 5] デカニル基、2-アザスピロ [5, 5] ウンデカニル基、3-アザスピロ [5, 5] ウンデカニル基等が挙げられる。6員芳香族炭化水素環または6員芳香族複素環系が縮合している環原子数3個～11個からなる含窒素ヘテロシクロアルキル基としては、インドリニル基、イソインドリニル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリル基、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ [b] アゼピニル基、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ [c] アゼピニル基、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ [d] アゼピニル基、2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジニル基、2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジニル基、2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジニル基、6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ [3, 4-b] ピリジニル基、2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-c] ピリジニル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジニル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 7-ナフチリジニル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジニル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 5-ナフチリジニル基、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジニル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 6-ナフチリジニル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 7-ナフチリジニル基、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 7-ナフチリジニル基、3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジニル基、2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピニル基、2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] チアゼピニル基、2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [f] [1, 4] オキサゼピニル基等が挙げられる。

【0038】

本明細書中に示される「3～8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及び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み、カルボニルを1～3個有していてもよく、環内に二重結合を1個有してもよい単環式、二環式、または三環式の3、4、5、6、7、または8個の環員を有するヘテロシクロアルキル基を意味する。

3～8員ヘテロシクロアルキル基は、さらなる6員芳香族炭化水素環または6員芳香族複素環と縮合されていてもよい。また3～8員ヘテロシクロアルキル基は、架橋型、スピ

10

20

30

40

50

口型であり得る。3～8員ヘテロシクロアルキル基として、例えば、アジリジニル基、アゼチジニル基、オキシラニル基、オキセタニル基、テトラヒドロ-2H-ピラニル基、ジヒドロピラニル基、ピラニル基、テトラヒドロフラニル基、イミダゾリル基、ジヒドロピラゾリル基、ジヒドロイミダゾリル基、ジヒドロオキサジアゾリル基、チアゾリル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、アゼパニル基、アゾカニル基、ジヒドロピロリル基、テトラヒドロピリジニル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、1-オキシドチオモルホリニル基、1,1-ジオキシドチオモルホリニル基、オキサゼピニル基、チアゼパニル基、1-オキシド-1,4-チアゼパニル基、1,1-ジオキシド-1,4-チアゼパニル基、1,4-ジアゼパニル基、1,4-オキサゾカニル基、1,5-オキサゾカニル基、オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロリル基、3-アザビシクロ[3,2,0]ヘプタニル基、3-アザビシクロ[3,1,0]ヘキサニル基、5-アザビシクロ[2,1,1]ヘキサニル基、2-アザビシクロ[2,1,1]ヘキサニル基、2-アザビシクロ[4,1,0]ヘプタニル基、3-アザビシクロ[4,1,0]ヘプタニル基、2-アザビシクロ[4,2,0]オクタニル基、3-アザビシクロ[4,2,0]オクタニル基、3-アザビシクロ[3,1,1]ヘプタニル基、2-アザビシクロ[2,2,1]ヘプタニル基、6-アザビシクロ[3,1,1]ヘプタニル基、8-アザビシクロ[3,2,1]オクタニル基、3-アザビシクロ[3,2,1]オクタニル基、6-アザビシクロ[3,2,1]オクタニル基、4-アザスピロ[2,4]ヘプタニル基、5-アザスピロ[2,4]ヘプタニル基、1-オキソ-5-アザスピロ[2,4]ヘプタニル基、5-アザスピロ[3,4]オクタニル基、6-アザスピロ[3,4]オクタニル基、2-オキソ-6-アザスピロ[3,4]オクタニル基、1-オキソ-6-アザスピロ[3,4]オクタニル基、4-アザスピロ[2,5]オクタニル基、5-アザスピロ[2,5]オクタニル基、6-アザスピロ[2,5]オクタニル基、1-オキサー-5-アザスピロ[2,5]オクタニル基、4-オキサー-7-アザスピロ[2,5]オクタニル基、1-オキサー-6-アザスピロ[2,5]オクタニル基等が挙げられる。6員芳香族炭化水素環または6員芳香族複素環が縮合している3～8員ヘテロシクロアルキル基としては、インドリニル基、イソインドリニル基、1,2,3,4-テトラヒドロキノリル基、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリル基、2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b]アゼピニル基、2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[c]アゼピニル基、2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピニル基、2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジニル基、2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジニル基、2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジニル基、2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジニル基、6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジニル基、2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジニル基、1,2,3,4-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジニル基、1,2,3,4-テトラヒドロ-1,7-ナフチリジニル基、1,2,3,4-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジニル基、1,2,3,4-テトラヒドロ-1,5-ナフチリジニル基、5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジニル基、1,2,3,4-テトラヒドロ-2,7-ナフチリジニル基、5,6,7,8-テトラヒドロ-1,7-ナフチリジニル基、3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジニル基、2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピニル基、2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]チアゼピニル基、2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[f][1,4]オキサゼピニル基等が挙げられる。

本明細書中に示される「酸素原子を含む3～8員ヘテロシクロアルキル基」とは、1個以上の環内酸素原子を含む3～8員ヘテロシクロアルキル基を意味する。酸素原子を含む3～8員ヘテロシクロアルキル基として、例えば、オキシラニル基、オキセタニル基、テトラヒドロ-2H-ピラニル基、ジヒドロピラニル基、ピラニル基、テトラヒドロフラニル基、ジヒドロオキサジアゾリル基、モルホニル基、オキサゼピニル基、1,4-オキサゾカニル基、1,5-オキサゾカニル基、3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1

10

20

30

40

50

， 4] オキサジニル基、 2， 3， 4， 5-テトラヒドロベンゾ [b] [1， 4] オキサゼピニル基、 2， 3， 4， 5-テトラヒドロベンゾ [f] [1， 4] オキサゼピニル基等が挙げられる。

【0039】

本明細書に示される「3～8員ヘテロシクロアルキルカルボニル基」とは、3～8員ヘテロシクロアルキル-C(=O)-基を意味する。3～8員ヘテロシクロアルキルカルボニル基として、例えば、アジリジニルカルボニル基、アゼチジニルカルボニル基、オキセタニルカルボニル基、イミダゾリジニルカルボニル基、チアゾリジニルカルボニル基、ピロリジニルカルボニル基、ピペリジニルカルボニル基、ピペラジニルカルボニル基、モルホリニルカルボニル基、チオモルホリニルカルボニル基、ジヒドロピラゾリルカルボニル基、ジヒドロピロリルカルボニル基、ジヒドロイミダゾリルカルボニル基、ジヒドロオキサジアゾリルカルボニル基、ジヒドロピラニルカルボニル基、ピラニルカルボニル基、テトラヒドロピラジニルカルボニル基、アゼパニルカルボニル基、ジアゼパニルカルボニル基、オキサゼパニルカルボニル基、チアゼパニルカルボニル基、テトラヒドロジアゼピニルカルボニル基等が挙げられる。

10

【0040】

本明細書に示される「3～8員ヘテロシクロアルキルアミノ基」とは、3～8員ヘテロシクロアルキル-NH-基を意味する。3～8員ヘテロシクロアルキルアミノ基として、例えば、アジリジニルアミノ基、アゼチジニルアミノ基、オキセタニルアミノ基、イミダゾリジニルアミノ基、チアゾリジニルアミノ基、ピロリジニルアミノ基、ピペリジニルアミノ基、ピペラジニルアミノ基、モルホリニルアミノ基、チオモルホリニルアミノ基、ジヒドロピラゾリルアミノ基、ジヒドロピロリルアミノ基、ジヒドロイミダゾリルアミノ基、ジヒドロオキサジアゾリルアミノ基、ジヒドロピラニルアミノ基、ピラニルアミノ基、テトラヒドロピラジニルアミノ基、アゼパニルアミノ基、ジアゼパニルアミノ基、オキサゼパニルアミノ基、チアゼパニルアミノ基、テトラヒドロジアゼピニルアミノ基等が挙げられる。

20

【0041】

本明細書に示される「3～8員ヘテロシクロアルキルアミノカルボニル基」とは、3～8員ヘテロシクロアルキル-NHC(=O)-基を意味する。3～8員ヘテロシクロアルキルアミノカルボニル基として、例えば、アジリジニルアミノカルボニル基、アゼチジニルアミノカルボニル基、オキセタニルアミノカルボニル基、イミダゾリジニルアミノカルボニル基、チアゾリジニルアミノカルボニル基、ピロリジニルアミノカルボニル基、ピペリジニルアミノカルボニル基、ピペラジニルアミノカルボニル基、モルホリニルアミノカルボニル基、チオモルホリニルアミノカルボニル基、ジヒドロピラゾリルアミノカルボニル基、ジヒドロピロリルアミノカルボニル基、ジヒドロイミダゾリルアミノカルボニル基、ジヒドロオキサジアゾリルアミノカルボニル基、ジヒドロピラニルアミノカルボニル基、ピラニルアミノカルボニル基、テトラヒドロピラジニルアミノカルボニル基、アゼパニルアミノカルボニル基、ジアゼパニルアミノカルボニル基、オキサゼパニルアミノカルボニル基、チアゼパニルアミノカルボニル基、テトラヒドロジアゼピニルアミノカルボニル基等が挙げられる。

30

【0042】

本明細書に示される「C₃～C₈シクロアルコキシ基」とは、炭素数3～8個の単環性飽和脂環式炭化水素環アルコキシ基であり、C₃～C₈シクロアルキル-O-基を意味する。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、シクロヘプチルオキシ基、シクロオクチルオキシ基等が挙げられる。

40

【0043】

本明細書中に示される「ハロC₁～C₆アルキル基」とは、1～5個の同種または異種のハロゲン原子で置換されたC₁～C₆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-

50

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、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。

【0044】

本明細書中に示される「ハロC₁~C₆アルコキシ基」とは、1~5個の同種または異種のハロゲン原子で置換されたC₁~C₆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、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-フルオロエトキシ基、2-クロロエトキシ基、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、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-フルオロペントキシ基、6-フルオロヘキシルオキシ基等が挙げられる。

【0045】

本明細書中に示される「ヒドロキシC₁~C₆アルキル基」とは、水酸基で置換されたC₁~C₆アルキル基を意味する。ヒドロキシC₁~C₆アルキル基としては、例えば、2-ヒドロキシエチル基、1-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシプロピル基、2-ヒドロキシプロピル基、1-ヒドロキシプロピル基、4-ヒドロキシブチル基、3-ヒドロキシブチル基、2-ヒドロキシブチル基、1-ヒドロキシブチル基、5-ヒドロキシペンチル基、6-ヒドロキシヘキシル基等が挙げられる。

【0046】

本明細書中に示される「C₇~C₁₀アラルキル基」とは、フェニル基で置換されたC₁~C₄アルキル基を意味する。C₇~C₁₀アラルキル基としては、例えば、ベンジル基、2-フェニルエチル基、1-フェニルエチル基、3-フェニルプロピル基、1-フェニルプロピル基、4-フェニルブチル基等が挙げられる。

【0047】

本明細書に示される「C₁~C₆アルキル基を1または2個有しても良いアミノ基」とは、アミノ基の1個または2個の水素原子が、炭素数1~6個の直鎖アルキル基、または分枝鎖アルキル基で置換されてもよいアミノ基を意味する。例えば、アミノ基、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、イソブチルアミノ基、sec-ブチルアミノ基、tert-ブチルアミノ基、ペンチルアミノ基、イソペンチルアミノ基、ネオペンチルアミノ基、1-メチルブチルアミノ基、2-メチルブチルアミノ基、1, 2-ジメチルプロピルアミノ基、ヘキシルアミノ基、イソヘキシルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、N-エチル-N-メチルアミノ基、N-エチル-N-プロピルアミノ基等が挙げられる。

【0048】

本明細書に示される「C₁~C₆アルキル基を1または2個有しても良いアミノカルボニル基」とは、アミノ基の1個または2個の水素原子が、炭素数1~6個の直鎖アルキル基、または分枝鎖アルキル基で置換されてもよいアミノカルボニル基を意味する。例えば、アミノカルボニル基、メチルアミノカルボニル基、エチルアミノカルボニル基、プロピルアミノカルボニル基、イソプロピルアミノカルボニル基、ブチルアミノカルボニル基、イソブチルアミノカルボニル基、sec-ブチルアミノカルボニル基、tert-ブチルアミノカルボニル基、ペンチルアミノカルボニル基、イソペンチルアミノカルボニル基、ネオペンチルアミノカルボニル基、1-メチルブチルアミノカルボニル基、2-メチルブチルアミノカルボニル基、1, 2-ジメチルプロピルアミノカルボニル基、ヘキシルアミノカルボニル基、イソヘキシルアミノカルボニル基、ジメチルアミノカルボニル基、ジエチル

アミノカルボニル基、N-エチル-N-メチルアミノカルボニル基、N-エチル-N-プロピルアミノカルボニル基等が挙げられる。

【0049】

本明細書に示される「C₁～C₆アルキル基を1または2個有しても良いアミノスルホニル基」とは、アミノ基の1個または2個の水素原子が、炭素数1～6個の直鎖アルキル基、または分枝鎖アルキル基で置換されてもよいアミノスルホニル基を意味する。例えば、アミノスルホニル基、メチルアミノスルホニル基、エチルアミノスルホニル基、プロピルアミノスルホニル基、イソプロピルアミノスルホニル基、ブチルアミノスルホニル基、イソブチルアミノスルホニル基、sec-ブチルアミノスルホニル基、tert-ブチルアミノスルホニル基、ペンチルアミノスルホニル基、イソペンチルアミノスルホニル基、ネオペンチルアミノスルホニル基、1-メチルブチルアミノスルホニル基、2-メチルブチルアミノスルホニル基、1,2-ジメチルプロピルアミノスルホニル基、ヘキシルアミノスルホニル基、イソヘキシルアミノスルホニル基、ジメチルアミノスルホニル基、ジエチルアミノスルホニル基、N-エチル-N-メチルアミノスルホニル基、N-エチル-N-プロピルアミノスルホニル基等が挙げられる。

【0050】

以下、本実施形態をより詳細に説明する。

【0051】

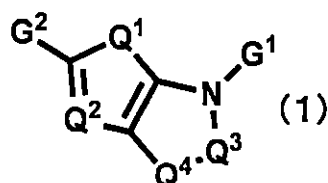
以下において、一般式が有する官能基の定義については、すでに記載した定義を引用してその説明を省略することがある。引用している定義は、以下に記載する実施形態の説明中に記載した定義を指している。

【0052】

本実施形態は、下記一般式(1)で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩に関する。

【0053】

【化33】



【0054】

一般式(1)中、Q¹は、-C(R¹)=C(R²)-、-C(R³)=N-、または硫黄原子であり；

Q²は、C(R⁴)、または窒素原子であり；

Q³は、-(CH₂)_m-(CR⁵R⁶)_n-(CH₂)_p-であり；

Q⁴は、単結合、メチレン基、酸素原子、硫黄原子、SO基、SO₂基、メチレンオキシ基、ジフルオロメチレン基、またはNR⁷基であり；

G¹は、それぞれA群から選ばれる1以上の置換基を有しても良い、フェニル基、5員芳香族複素環基、6員芳香族複素環基、環原子数が8個～10個からなる縮合複素環基（但し、6,7-ジヒドロ-4H-チアゾロ[5,4-c]ピリジン環を除く）、C₃～C₈シクロアルキル基、または3～8員ヘテロシクロアルキル基であり；

G²は、-C(=O)-NR⁸R⁹、-C(=O)-NR¹⁰R¹¹、-C(=O)-CHR¹²R¹³、-CH(OH)-CHR¹²R¹³、-S-CHR¹²R¹³、-S(=O)-CHR¹²R¹³、または-SO₂-CHR¹²R¹³であり；

R¹及びR²は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、またはそれぞれC群から選ばれる1以上の置換基を有しても良い、C₁～C₆アルキル基、C₁～C₆アルコキシ基、若しくはC₃～C₈シクロアルキル基であり；

R³は、水素原子、またはそれぞれC群から選ばれる1以上の置換基を有しても良い、C₁～C₆アルキル基、C₁～C₆アルコキシ基、若しくはC₃～C₈シクロアルキル基であり；

R⁴は、水素原子、ハロゲン原子、またはそれぞれC群から選ばれる1以上の置換基を有しても良い、C₁～C₆アルキル基、C₁～C₆アルコキシ基若しくはC₃～C₈シクロアルキル基であり；

R⁵及びR⁶は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、またはそれぞれC群から選ばれる1以上の置換基を有しても良い、C₁～C₆アルキル基、C₁～C₆アルコキシ基、若しくはC₃～C₈シクロアルキル基であり；

R⁷は、水素原子、またはそれぞれC群から選ばれる1以上の置換基を有しても良い、C₁～C₆アルキル基、C₃～C₈シクロアルキル基、C₁～C₆アルキルカルボニル基、フェニル基、5員芳香族複素環基、若しくは6員芳香族複素環基であり；

R⁸及びR⁹は、同一または異なって、水素原子、またはそれぞれB群から選ばれる1以上の置換基を有しても良い、C₁～C₆アルキル基、若しくはC₃～C₈シクロアルキル基であり；

但し、R⁸またはR⁹の一方が水素原子のとき、他方はハロゲン原子、ヒドロキシ基、カルボキシル基、C₁～C₆アルキルカルボニル基、C₁～C₆アルコキシ基、及びC₁～C₆アルコキシカルボニル基から選ばれる1以上の置換基を有しているC₁～C₆アルキル基であり；

R¹⁰とR¹¹は、これらが結合する窒素原子と一緒にあって、B群から選ばれる1以上の置換基を有しても良い環原子数3個～11個からなる含窒素ヘテロシクロアルキル基であり；

R¹²とR¹³は、同一または異なって、それぞれB群から選ばれる1以上の置換基を有しても良い、C₁～C₆アルキル基、C₃～C₈シクロアルキル基、または3～8員ヘテロシクロアルキル基であるか；

または、R¹²とR¹³は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、B群から選ばれる1以上の置換基を有しても良いC₃～C₈シクロアルキル基であり；

A群は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、カルボニル基、ニトリル基、カルボキシル基、ホルミル基、オキソ基(=O)、及びそれぞれA1群から選ばれる1以上の置換基を有しても良い、C₁～C₆アルキル基、C₁～C₆アルキルカルボニル基、C₁～C₆アルコキシ基、C₁～C₆アルコキシカルボニル基、C₁～C₆アルキルスルホニル基、C₁～C₆アルキルスルホニルアミノ基、C₃～C₈シクロアルキル基、C₃～C₈シクロアルキルカルボニル基、C₃～C₈シクロアルコキシ基、C₃～C₈シクロアルキルスルホニル基、C₃～C₈シクロアルキルスルホニルアミノ基、酸素原子を含む3～8員ヘテロシクロアルキル基、3～8員ヘテロシクロアルキルカルボニル基、3～8員ヘテロシクロアルキルアミノ基、3～8員ヘテロシクロアルキルアミノカルボニル基、及びそれぞれアミノ基にA1群から選ばれる1以上の置換基を有しても良いC₁～C₆アルキル基を1または2個有しても良いアミノ基、アミノカルボニル基、アミノスルホニル基、及びそれぞれB群から選ばれる1以上の置換基を有しても良い、フェニル基、5員芳香族複素環基、6員芳香族複素環基からなり；

A1群は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、カルボニル基、ニトリル基、カルボキシル基、ホルミル基、オキソ基(=O)、及びそれぞれA2群から選ばれる1以上の置換基を有しても良い、C₁～C₆アルキル基、C₁～C₆アルキルカルボニル基、C₁～C₆アルコキシ基、C₁～C₆アルコキシカルボニル基、C₁～C₆アルキルスルホニル基、C₁～C₆アルキルスルホニルアミノ基、C₃～C₈シクロアルキル基、3～8員ヘテロシクロアルキル基、3～8員ヘテロシクロアルキルカルボニル基、3～8員ヘテロシクロアルキルアミノ基、3～8員ヘテロシクロアルキルアミノカルボニル基、及びそれぞれA2群から選ばれる1以上の置換基を有しても良いC₁～C₆アルキル基を1または2個有しても良いアミノカルボニル基、アミノ基、及びそれぞれB群から選ばれる1以上の置換基を有しても良い、フェニル基、5員芳香族複素環基、6員芳香族複素環基からなり；

10

20

30

40

50

A 2 群は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、ニトリル基、カルボキシル基、ホルミル基、オキソ基 (=O)、C₁~C₆アルキル基、C₁~C₆アルキルカルボニル基、C₁~C₆アルコキシ基、C₁~C₆アルコキシカルボニル基、C₁~C₆アルキルスルホニルアミノ基、5員芳香族複素環基、6員芳香族複素環基、及び3~8員ヘテロシクロアルキル基からなり；

B 群は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、ニトリル基、カルボニル基、オキソ基 (=O)、カルボキシル基、C₁~C₆アルキル基、C₁~C₆アルキニル基、ハロC₁~C₆アルキル基、ヒドロキシC₁~C₆アルキル基、C₁~C₆アルキルカルボニル基、C₁~C₆アルコキシ基、ハロC₁~C₆アルコキシ基、C₁~C₆アルコキシカルボニル基、C₁~C₆アルコキシC₁~C₆アルキル基、C₁~C₆アルコキシカルボニルC₁~C₆アルキル基、C₃~C₈シクロアルキル基、C₃~C₈シクロアルキルカルボニル基、C₃~C₈シクロアルコキシ基、C₁~C₆アルキル基を1または2個有しても良いアミノカルボニル基、C₁~C₆アルキルスルホニル基、C₁~C₆アルキル基を1または2個有しても良いアミノスルホニル基、C₁~C₆アルキルスルホニルアミノ基、及びC₁~C₆アルキル基を1または2個有しても良いアミノ基からなり；

C 群は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、ニトリル基、カルボキシル基、C₁~C₆アルキルカルボニル基、C₁~C₆アルコキシ基、C₁~C₆アルコキシカルボニル基、C₁~C₆アルキル基を1または2個有しても良いアミノカルボニル基、C₁~C₆アルキル基を1または2個有しても良いアミノ基、及び3~8員ヘテロシクロアルキル基からなり；m、n、pは、それぞれ0、1、または2であり、m+n+pが2~5の整数である。

【0055】

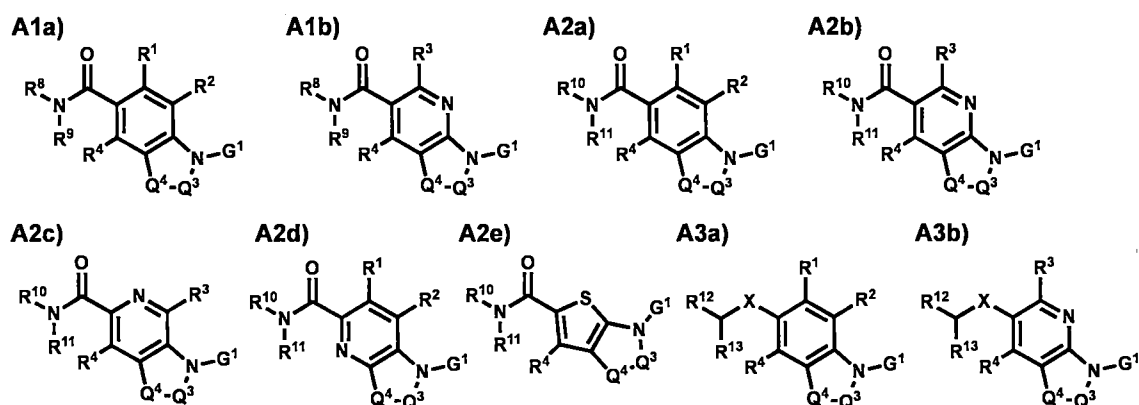
本実施態様の化合物(1)またはその薬理学的に許容される塩において、好ましい化合物は次の通りである。

【0056】

一般式(1)で表さる化合物は、好ましくは、以下のA1a)、A1b)、A2a)、A2b)、A2c)、A2d)、A2e)、A3a)、及びA3b)からなる群から選択される式で表される化合物である。

【0057】

【化34】



【0058】

一般式(1)中、好ましくは、G²の-CO-NR¹⁰R¹¹中のNR¹⁰R¹¹が、以下のB1)~B20)からなる群から選択される基であり、またはG²の-CH-R¹²R¹³が、以下のC1)で表される基である。

【0059】

10

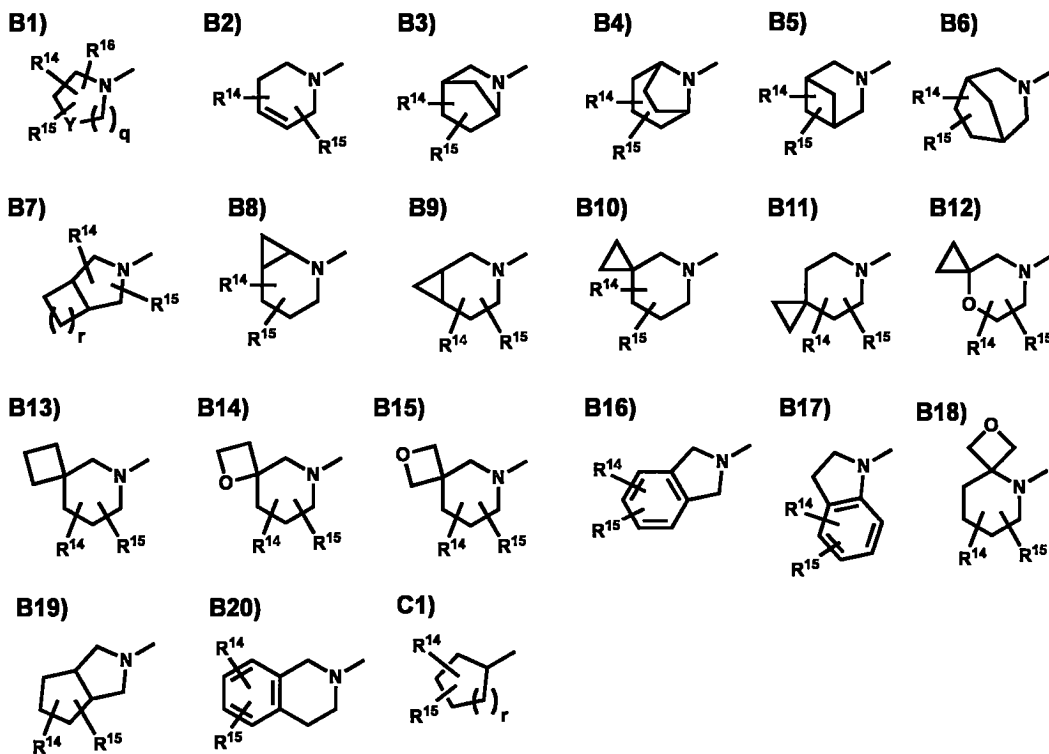
20

30

40

50

【化 3 5】



10

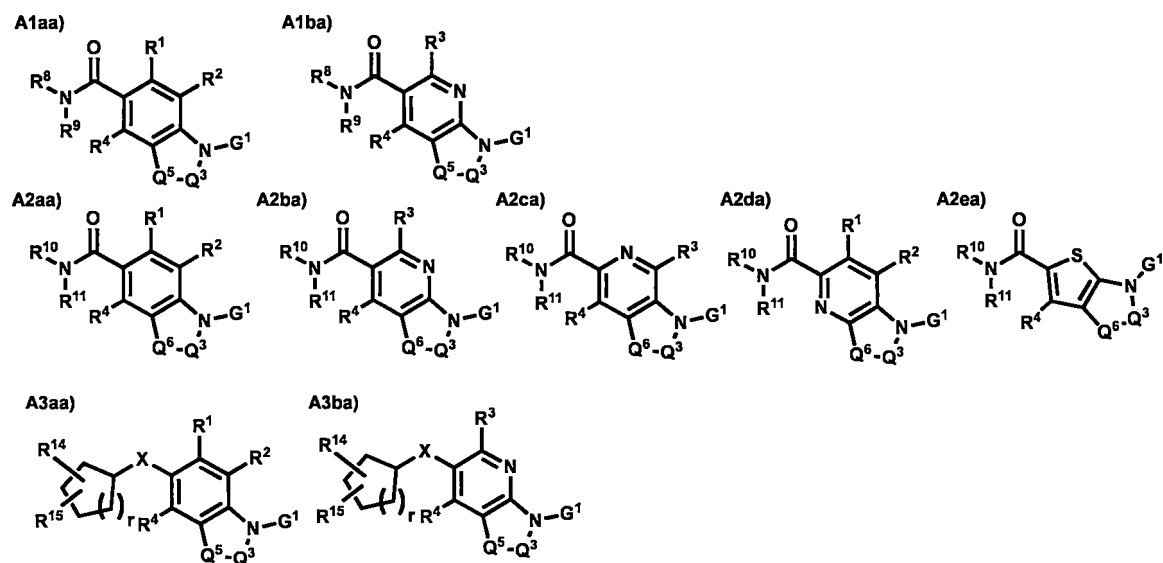
20

【0060】

一般式(1)で表される化合物は、より好ましくは、以下のA1aa)、A1ba)、A2aa)、A2ba)、A2ca)、A2da)、A2ea)、A3aa)、及びA3ba)からなる群から選択される式で表される化合物である。

【0061】

【化 3 6】



30

40

【0062】

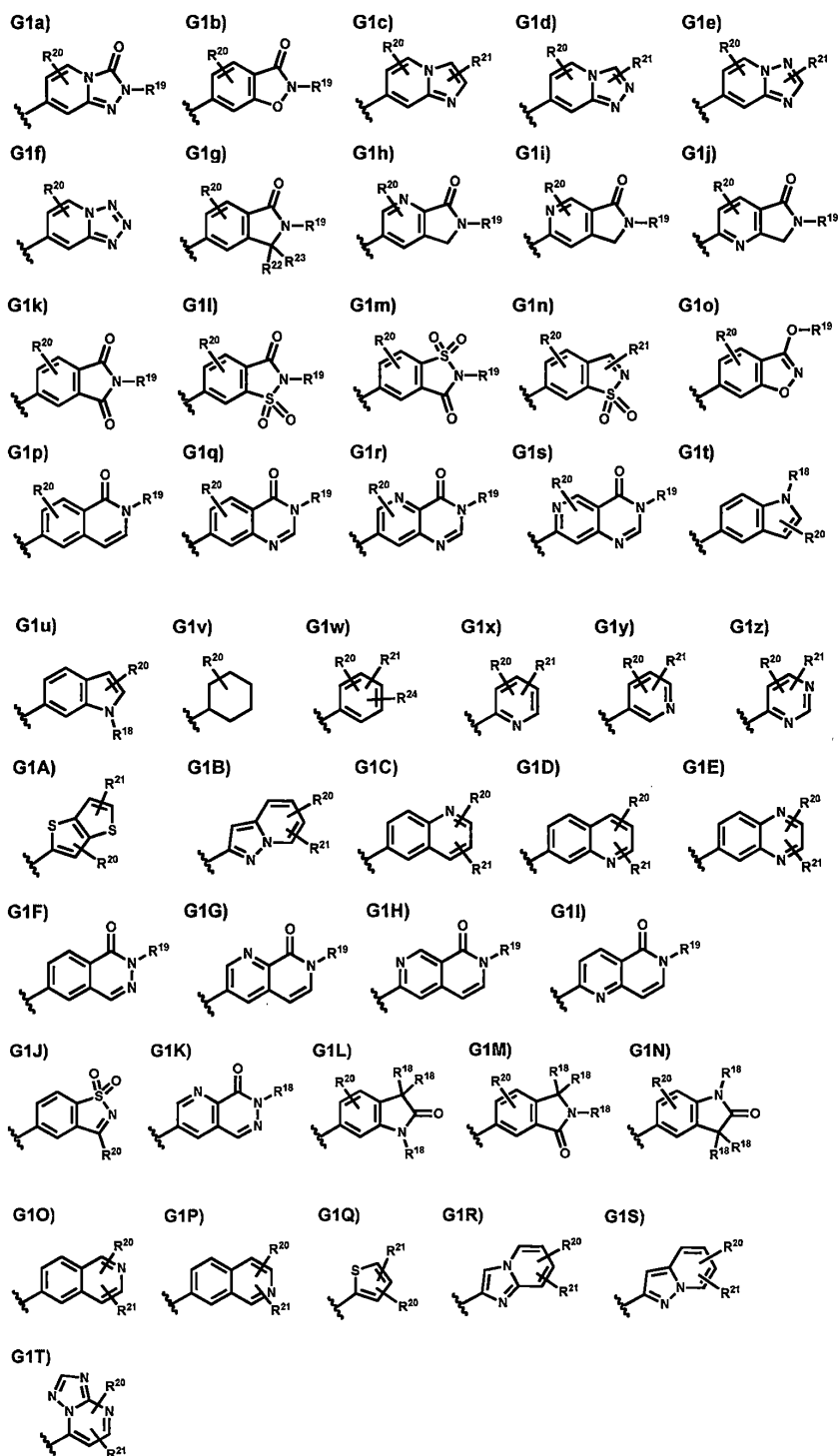
一般式(1)中、G¹が、好ましくは、以下のG1a)、G1b)、G1c)、G1d)、G1e)、G1f)、G1g)、G1h)、G1i)、G1j)、G1k)、G1l)、G1m)、G1n)、G1o)、G1p)、G1q)、G1r)、G1s)、G1t

50

)、G1u)、G1v)、G1w)、G1x)、G1y)、G1z)、G1A)、G1B)
)、G1C)、G1D)、G1E)、G1F)、G1G)、G1H)、G1I)、G1J)
)、G1K)、G1L)、G1M)、G1N)、G1O)、G1P)、G1Q)、G1R)、G
1S)、及びG1T)から選択される基である。

【0063】

【化37】



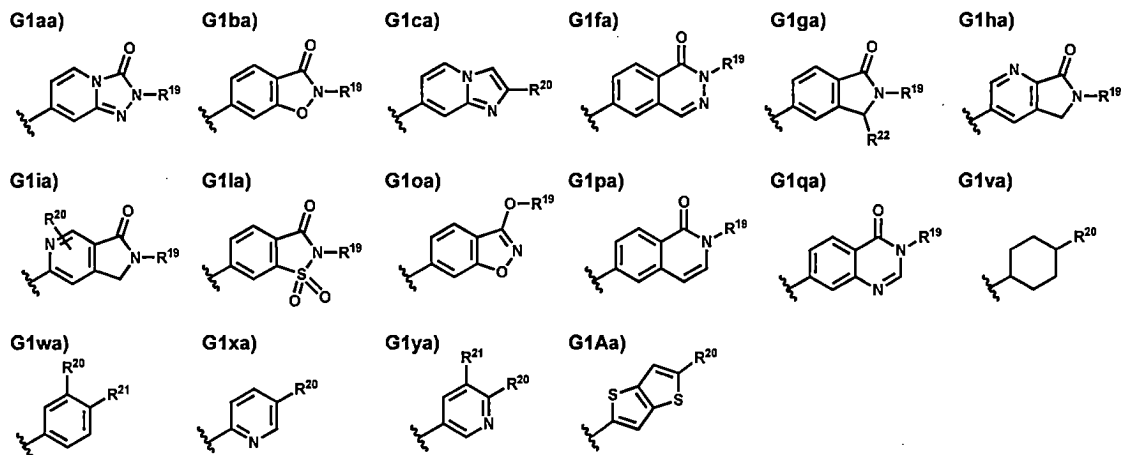
【0064】

一般式(1)中、G¹が、より好ましくは、以下のG1aa)、G1ba)、G1ca)
)、G1fa)、G1ga)、G1ha)、G1ia)、G1la)、G1oa)、G1
pa)、G1qa)、G1va)、G1wa)、G1xa)、G1ya)及びG1Aa)

から選択される基である。

【0065】

【化38】



【0066】

R¹及びR²は、好ましくは、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、またはそれぞれC群から選ばれる1以上の置換基を有しても良い、C₁～C₃アルキル基、C₁～C₃アルコキシ基、若しくはC₃～C₈シクロアルキル基であり；

R¹及びR²は、より好ましくは、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、C₁～C₃アルキル基、C₁～C₃アルコキシ基、またはC₃～C₈シクロアルキル基であり；

R³は、好ましくは、水素原子、またはそれぞれC群から選ばれる1以上の置換基を有しても良い、C₁～C₃アルキル基、若しくはC₁～C₃アルコキシ基であり；

R³は、より好ましくは、水素原子、C₁～C₃アルキル基、またはC₁～C₃アルコキシ基であり；

R⁴は、好ましくは、水素原子、ハロゲン原子、またはそれぞれC群から選ばれる1以上の置換基を有しても良い、C₁～C₃アルキル基、C₁～C₃アルコキシ基、若しくはC₃～C₈シクロアルキル基であり；

R⁴は、より好ましくは、水素原子、ハロゲン原子、C₁～C₃アルキル基、C₁～C₃アルコキシ基、またはC₃～C₈シクロアルキル基であり；

R⁵及びR⁶は、好ましくは、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、またはそれぞれC群から選ばれる1以上の置換基を有しても良い、C₁～C₆アルキル基、C₁～C₆アルコキシ基、若しくはC₃～C₈シクロアルキル基であり；

R⁵及びR⁶は、より好ましくは、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、またはそれぞれC群から選ばれる1以上の置換基を有しても良い、C₁～C₃アルキル基、若しくはC₁～C₃アルコキシ基であり；

R⁷は、好ましくは、水素原子、またはそれぞれC群から選ばれる1以上の置換基を有しても良い、C₁～C₆アルキル基、若しくはC₃～C₈シクロアルキル基であり；

R⁷は、より好ましくは、水素原子、またはC群から選ばれる1以上の置換基を有しても良いC₁～C₃アルキル基あり；

R⁷は、最も好ましくは、水素原子、またはC₁～C₃アルキル基である。

R⁸及びR⁹は、好ましくは、同一または異なって、水素原子、またはB群から選ばれる1以上の置換基を有しても良いC₁～C₆アルキル基であり；

但し、R⁸またはR⁹の一方が水素原子のとき、他方はB群から選ばれる1以上の置換基を有しているC₁～C₆アルキル基であり；

R⁸及びR⁹は、より好ましくは、同一または異なって、水素原子、またはD1群から選ばれる1以上の置換基を有しても良いC₁～C₆アルキル基であり；

但し、R⁸またはR⁹の一方が水素原子のとき、他方はD1群から選ばれる1以上の置換

基を有している $C_1 \sim C_6$ アルキル基であり；

R^{10} と R^{11} は、好ましくは、これらが結合する窒素原子と一緒にあって、B 群から選ばれる 1 以上の置換基を有しても良い環原子数 3 個～11 個からなる含窒素ヘテロシクロアルキル基であり；

該含窒素ヘテロシクロアルキル基は、単環、縮合二環、または架橋環若しくはスピロ環を含んでもよい二環であり；

該含窒素ヘテロシクロアルキル基は、更に窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選択される 1 個～3 個のヘテロ原子を含有してもよく；

R^{12} と R^{13} は、好ましくは、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、B 群から選ばれる 1 以上の置換基を有しても良い $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル基であり；

R^{14} 及び R^{15} は、好ましくは、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、ニトリル基、カルボキシ基、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルカルボニル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニル基、またはハロ $C_1 \sim C_6$ アルキル基であり；

R^{14} 及び R^{15} は、式中いずれの環に置換していても良く；

R^{16} は、水素原子、または D 群から選ばれる 1 以上の置換基を有しても良い $C_1 \sim C_3$ アルキル基であり；

R^{17} 及び R^{18} は、好ましくは、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、またはそれぞれ D 1 群から選ばれる 1 以上の置換基を有しても良い、 $C_1 \sim C_3$ アルキル基、若しくは $C_1 \sim C_3$ アルコキシ基であり；

R^{17} 及び R^{18} は、より好ましくは、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_3$ アルキル基、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ基、またはハロ $C_1 \sim C_3$ アルキル基であり

R^{19} は、好ましくは、水素原子、酸素原子を含む 3～8 員ヘテロシクロアルキル基、またはそれぞれ C 群から選ばれる 1 以上の置換基を有しても良い、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル基、ヒドロキシ $C_1 \sim C_3$ アルキル基フェニル基、フェニル $C_1 \sim C_3$ アルキル基、6 員芳香族複素環基、6 員芳香族複素環 $C_1 \sim C_3$ アルキル基、 $C_1 \sim C_3$ アルキル基、若しくは $C_1 \sim C_3$ アルコキシ $C_1 \sim C_3$ アルキル基であり；

R^{20} は、好ましくは、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、ニトリル基、カルボキシ基、ホルミル基、またはそれぞれ A 3 群から選ばれる 1 以上の置換基を有しても良い、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルカルボニル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニルアミノ基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル基、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル基、3～8 員ヘテロシクロアルキルカルボニル基、3～8 員ヘテロシクロアルキルアミノ基、若しくは 3～8 員ヘテロシクロアルキルアミノカルボニル基、または B 1 群から選ばれる 1 以上の置換基を有しても良い $C_1 \sim C_6$ アルキル基を 1 または 2 個有しても良いアミノカルボニル基、またはそれぞれ B 1 群から選ばれる 1 以上の置換基を有しても良い、5 員芳香族複素環基、若しくは 6 員芳香族複素環基であり；

R^{21} は、好ましくは、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、ニトリル基、カルボキシ基、ホルミル基、またはそれぞれ B 1 群から選ばれる 1 以上の置換基を有しても良い、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルカルボニル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニルアミノ基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル基、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル基、3～8 員ヘテロシクロアルキルカルボニル基、3～8 員ヘテロシクロアルキルアミノ基、若しくは 3～8 員ヘテロシクロアルキルアミノカルボニル基、またはそれぞれアミノ基に A 3 群から選ばれる 1 以上の置換基を有しても良い $C_1 \sim C_6$ アルキル基を 1 または 2 個有しても良い、アミノ基、若しくはアミノカルボニル基、またはそれぞれ B 1 群から選ばれる 1 以上の置換基を有しても良い、5 員芳香族複素環基、若しくは 6 員芳香族複素環基であり；

R^{20} 及び R^{21} は、式中いずれの環に置換していても良く；

R^{22} 及び R^{23} は、好ましくは、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、または $C_1 \sim C_3$ アルキル基であり；

10

20

30

40

50

R^{24} は、水素原子、もしくは B 1 群から選ばれる 1 以上の置換基であり；

Y は、好ましくは、メチレン基、酸素原子、硫黄原子、または $N-R^{16}$ 基であり；

Q^5 は、好ましくは、メチレン基、酸素原子、または硫黄原子であり；

Q^6 は、好ましくは、単結合、メチレン基、酸素原子、硫黄原子、SO 基、SO₂ 基、メチレンオキシ基、ジフルオロメチレン基、または NR^7 であり、より好ましくは、単結合、メチレン基、酸素原子、またはメチレンオキシ基である。

m、n、p は、それぞれ 0、1、または 2 であり、 $m+n+p$ が 2～5 の整数である。

q、r は、好ましくは、0、1、2、または 3 である

A 群は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、カルボニル基、ニトリル基、カルボキシ基、ホルミル基、オキソ基 (=O)、及びそれぞれ A 1 群から選ばれる 1 以上の置換基を有しても良い、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルカルボニル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニルアミノ基、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル基、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルカルボニル基、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルコキシ基、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルスルホニル基、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルスルホニルアミノ基、酸素原子を含む 3～8 員ヘテロシクロアルキル基、3～8 員ヘテロシクロアルキルカルボニル基、3～8 員ヘテロシクロアルキルアミノ基、3～8 員ヘテロシクロアルキルアミノカルボニル基、及びそれぞれアミノ基に A 1 群から選ばれる 1 以上の置換基を有しても良い $C_1 \sim C_6$ アルキル基を 1 または 2 個有しても良い、アミノ基、アミノカルボニル基、アミノスルホニル基、及びそれぞれ B 群から選ばれる 1 以上の置換基を有しても良い、フェニル基、5 員芳香族複素環基、6 員芳香族複素環基からなる。

A 1 群は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、カルボニル基、ニトリル基、カルボキシ基、ホルミル基、オキソ基 (=O)、及びそれぞれ A 2 群から選ばれる 1 以上の置換基を有しても良い、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルカルボニル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニルアミノ基、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル基、3～8 員ヘテロシクロアルキル基、3～8 員ヘテロシクロアルキルカルボニル基、3～8 員ヘテロシクロアルキルアミノ基、3～8 員ヘテロシクロアルキルアミノカルボニル基、及びそれぞれ A 2 群から選ばれる 1 以上の置換基を有しても良い $C_1 \sim C_6$ アルキル基を 1 または 2 個有しても良いアミノカルボニル基、アミノ基、及びそれぞれ B 群から選ばれる 1 以上の置換基を有しても良い、フェニル基、5 員芳香族複素環基、6 員芳香族複素環基からなる。

A 2 群は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、ニトリル基、カルボキシ基、ホルミル基、オキソ基 (=O)、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルカルボニル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニルアミノ基、5 員芳香族複素環基、6 員芳香族複素環基、及び 3～8 員ヘテロシクロアルキル基からなる。

A 3 群は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、ニトリル基、カルボキシ基、オキソ基 (=O)、ホルミル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキニル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルカルボニル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニル基、及び $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニルアミノ基からなる。

B 群は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、ニトリル基、カルボニル基、カルボキシ基、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、ハロ $C_1 \sim C_6$ アルキル基、ヒドロキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルカルボニル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、ハロ $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニル $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル基、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルカルボニル基、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルコキシ基、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基を 1 または 2 個有しても良いアミノカルボニル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基を 1 または 2 個有しても良いアミノスルホニル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニルアミノ基、及び $C_1 \sim C_6$ アルキル基を 1 または 2 個有しても良いアミノ基からなる。

B 1 群は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、ニトリル基、カルボニル基、カルボキシ基、

C₁～C₆アルキル基、ハロC₁～C₆アルキル基、C₁～C₆アルキルカルボニル基、C₁～C₆アルコキシ基、ハロC₁～C₆アルコキシ基、C₁～C₆アルコキシカルボニル基、C₁～C₆アルキルスルホニルアミノ基、C₁～C₆アルキル基を1または2個有しても良いアミノカルボニル基、C₁～C₆アルキル基を1または2個有しても良いアミノ基、及び3～8員ヘテロシクロアルキル基からなる。

C群は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、カルボキシ基、C₁～C₆アルキルカルボニル基、C₁～C₆アルコキシ基、C₁～C₆アルコキシカルボニル基、C₁～C₆アルキル基を1または2個有しても良いアミノカルボニル基、C₁～C₆アルキル基を1または2個有しても良いアミノ基、及び3～8員ヘテロシクロアルキル基からなる。

D群は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、カルボキシ基、C₁～C₆アルキルカルボニル基、C₁～C₆アルコキシ基、C₁～C₆アルコキシカルボニル基、C₁～C₆アルキル基を1または2個有しても良いアミノカルボニル基、C₁～C₆アルキルスルホニル基、C₁～C₆アルキル基を1または2個有しても良いアミノスルホニル基、C₁～C₆アルキルスルホニルアミノ基、C₁～C₆アルキル基を1または2個有しても良いアミノ基、及び3～8員ヘテロシクロアルキル基からなる。

D1群は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、カルボキシ基、C₁～C₆アルキルカルボニル基、C₁～C₆アルコキシ基、及びC₁～C₆アルコキシカルボニル基からなる。

【0067】

本実施形態の好ましい化合物としては、例えば、以下の化合物が挙げられる。

【0068】

10

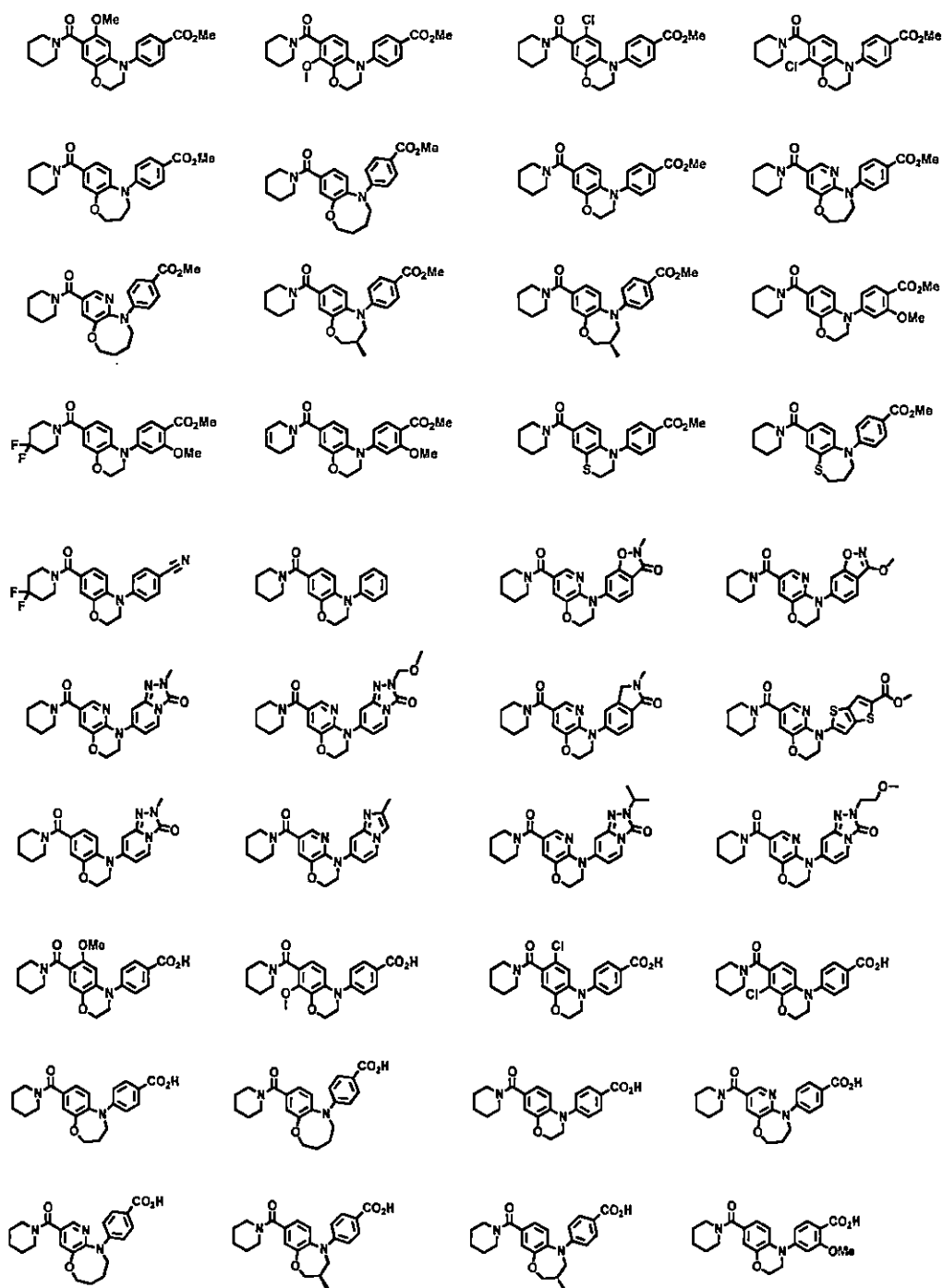
20

30

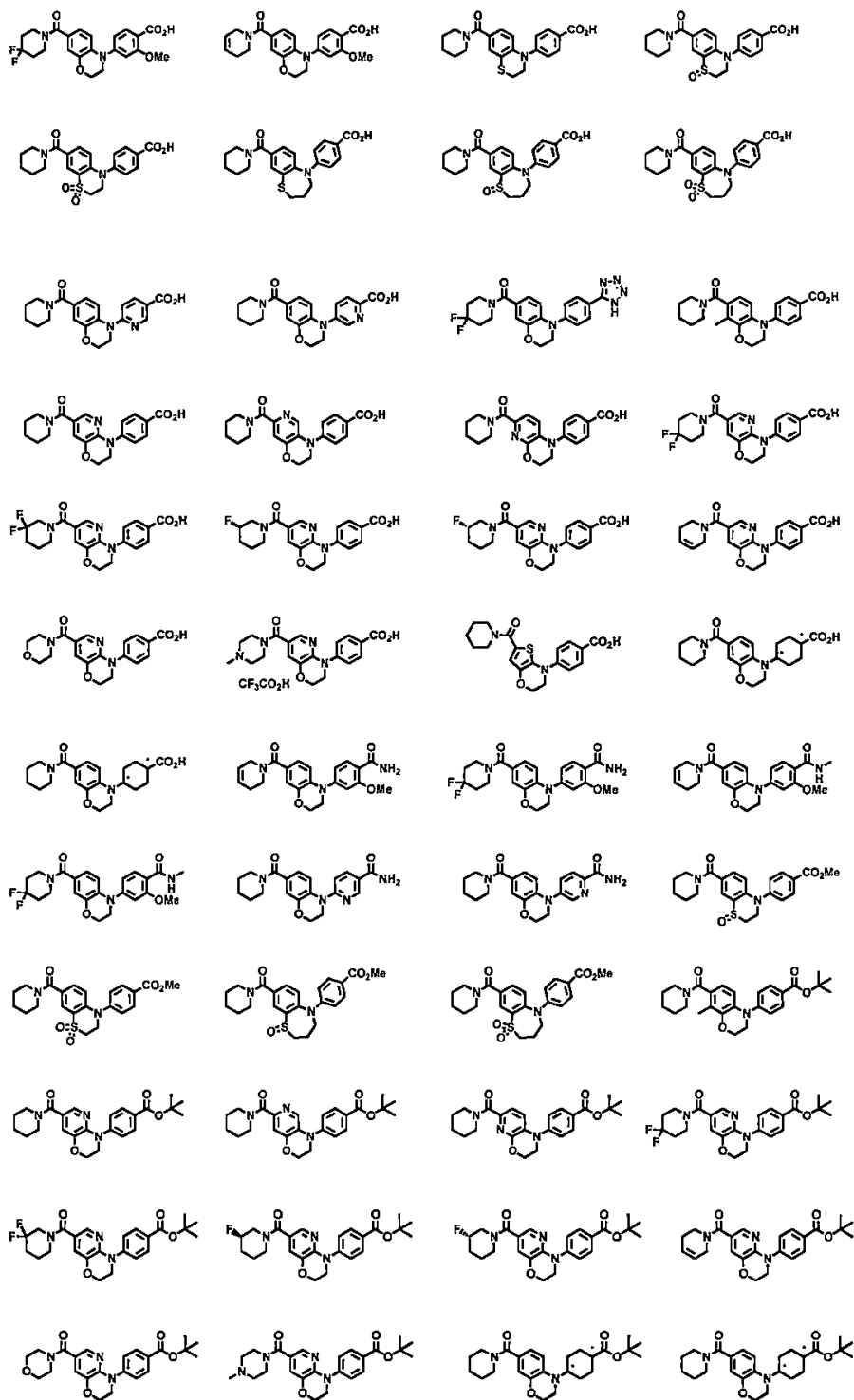
40

50

【化 3 9】



【化 40】



10

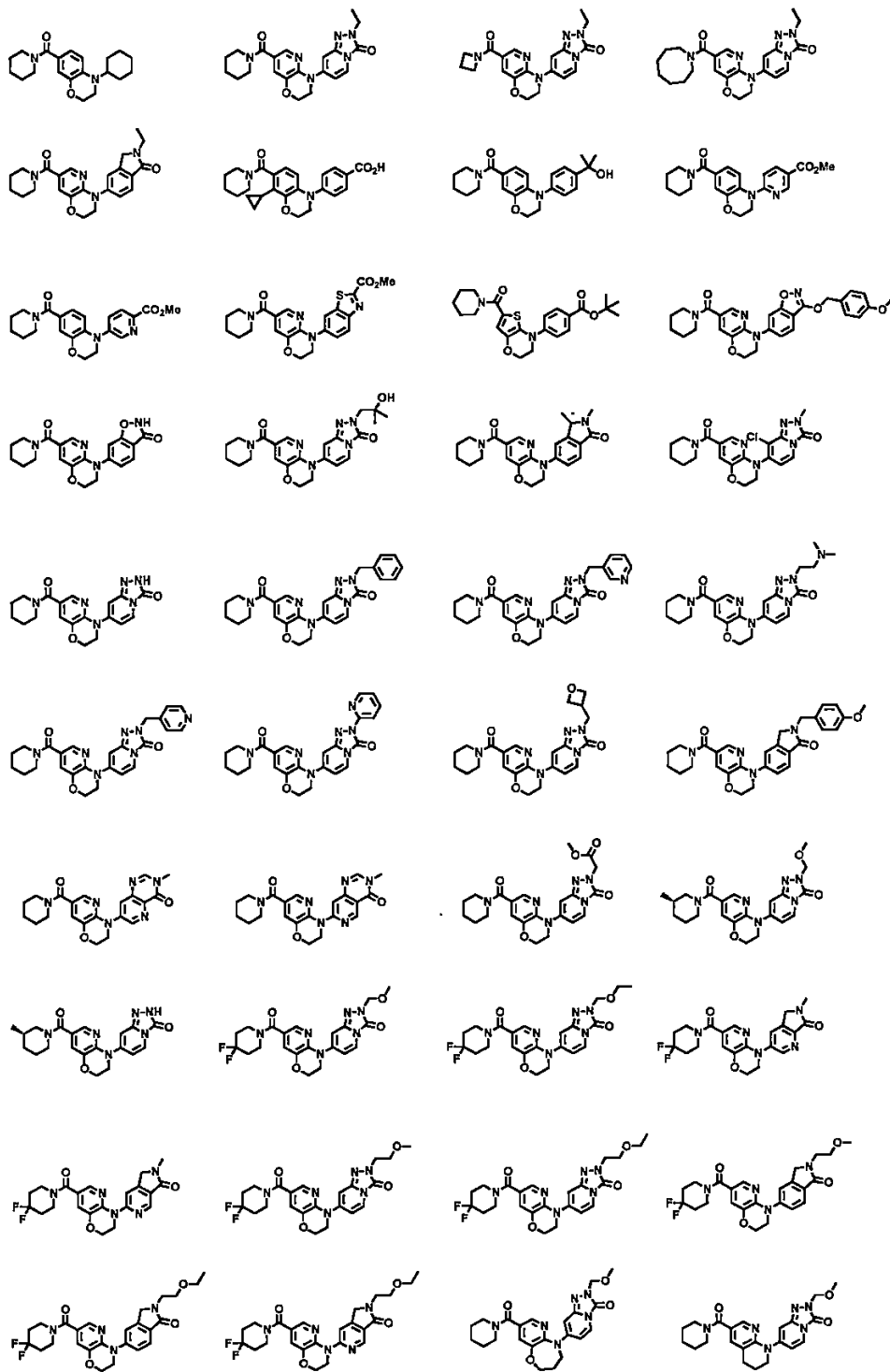
20

30

40

50

【化 4 1】



10

20

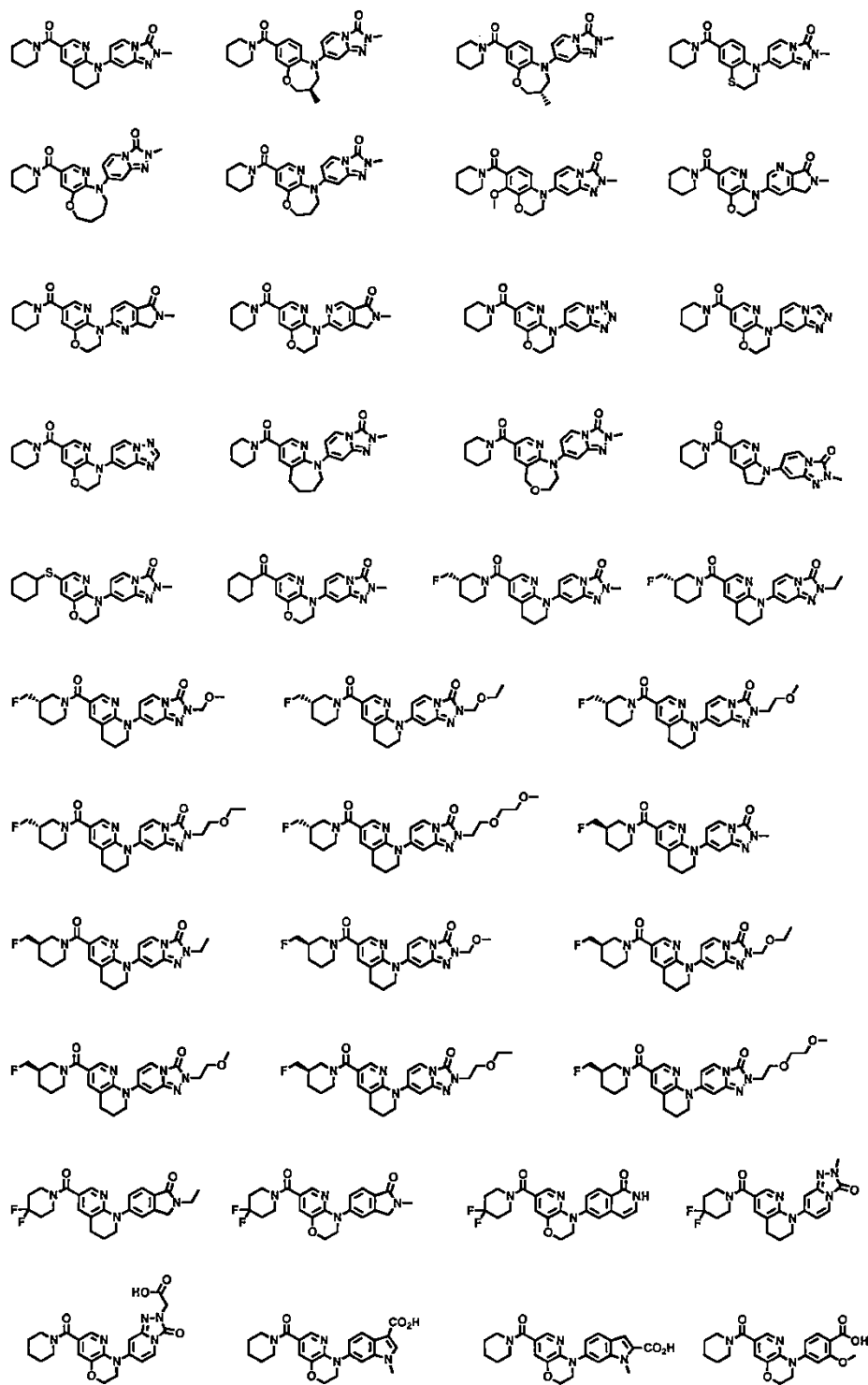
30

40

50

40

【化 4 3】



10

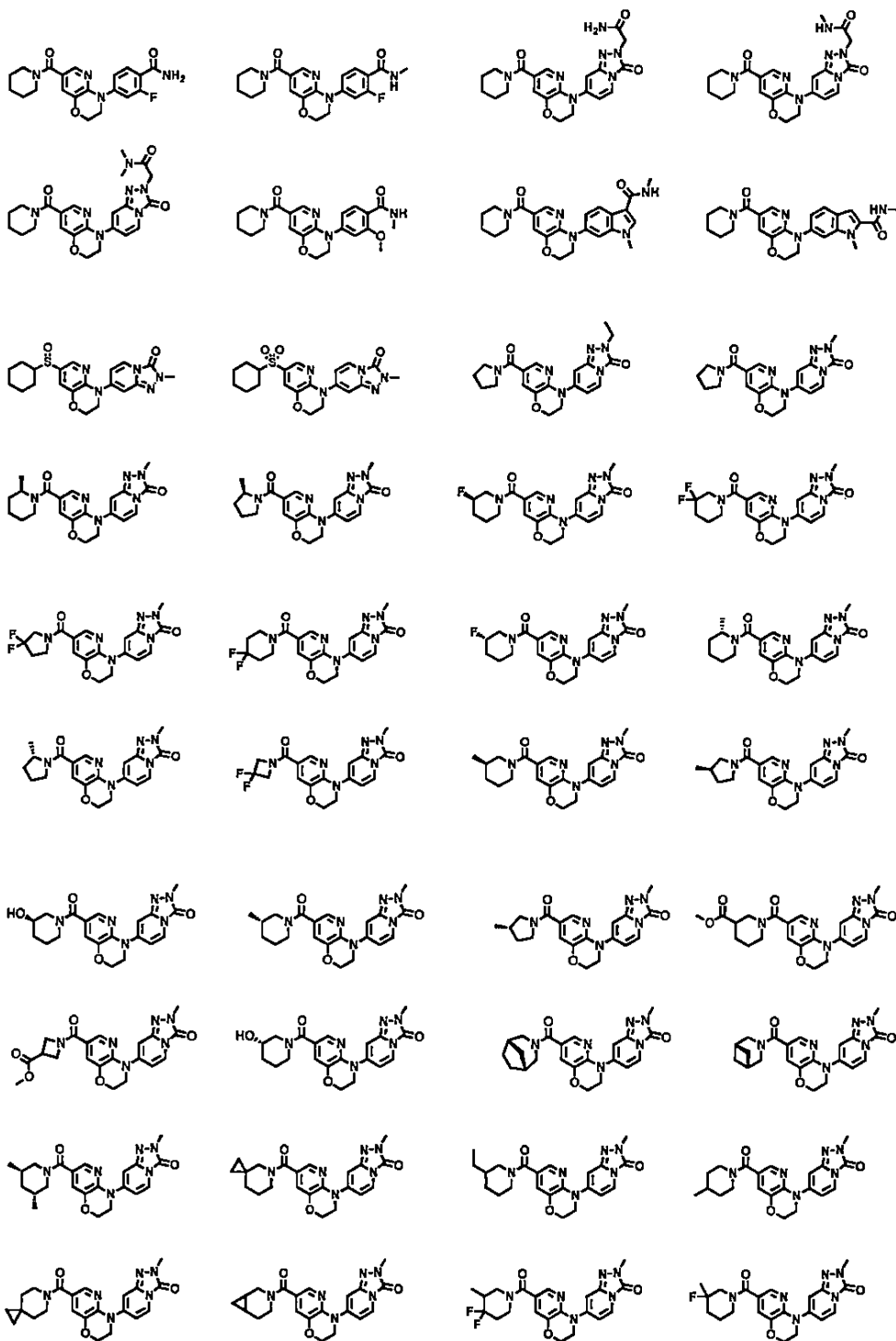
20

30

40

50

【化 4 4】



10

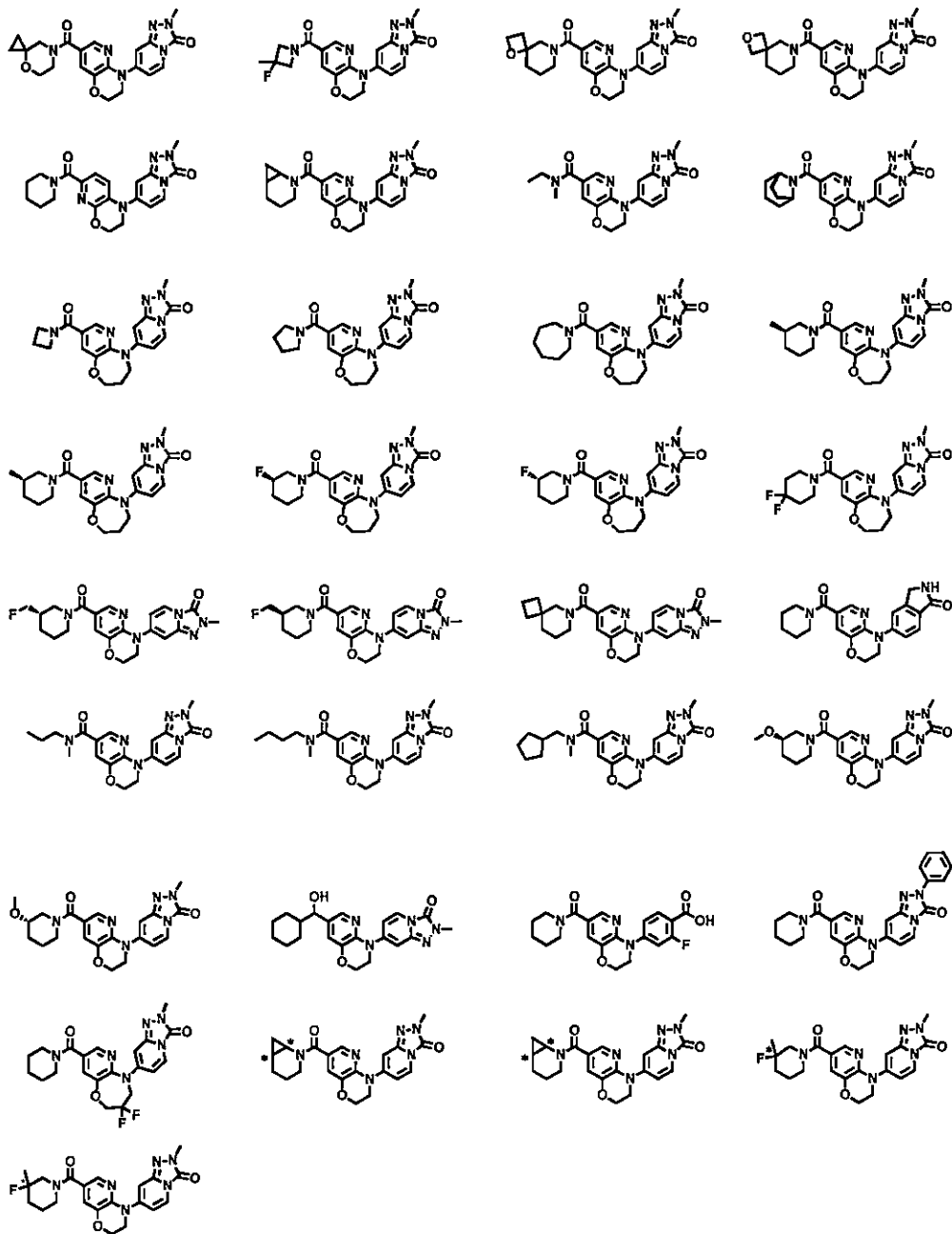
20

30

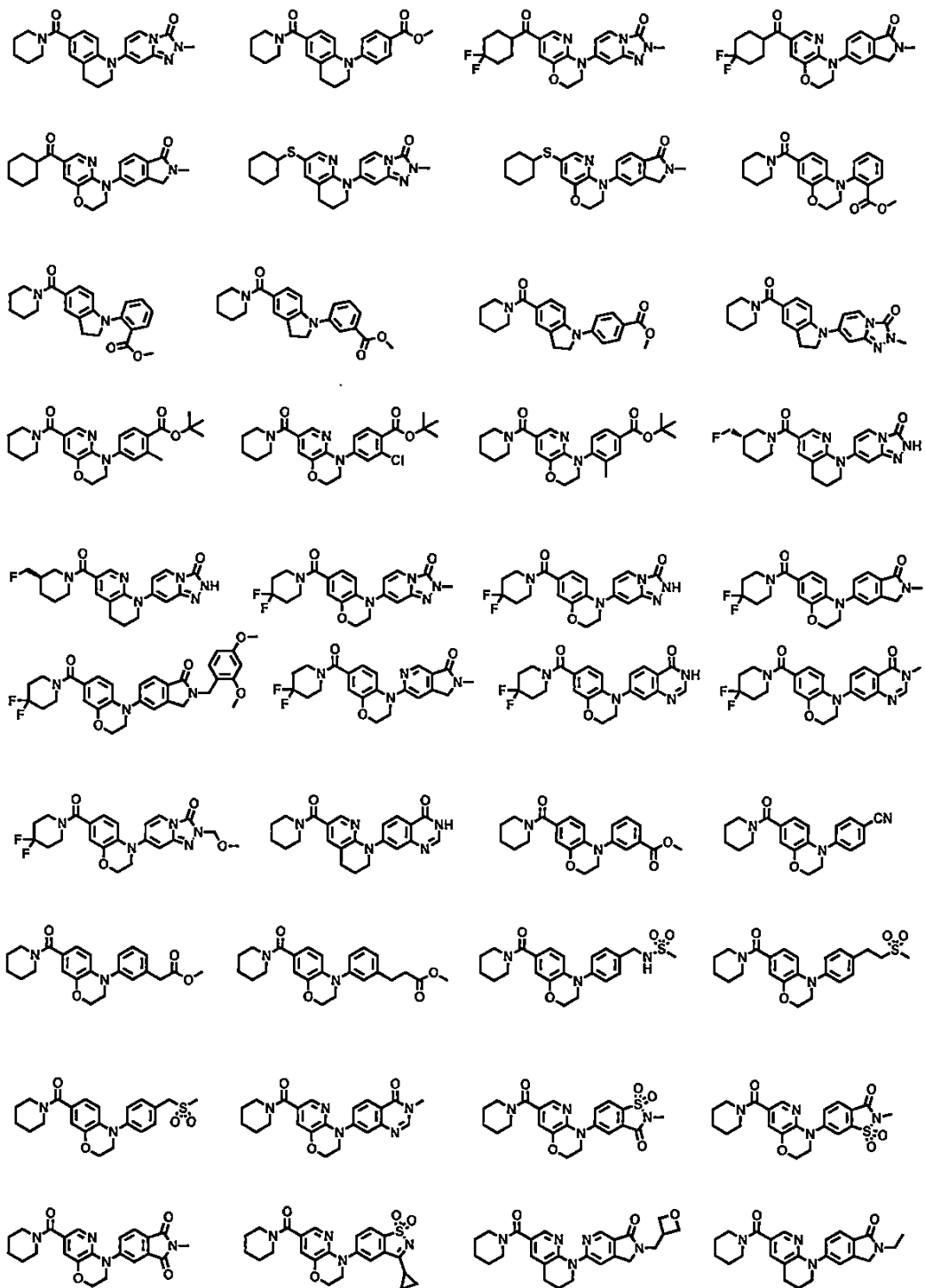
40

50

50



【化 4 6】



10

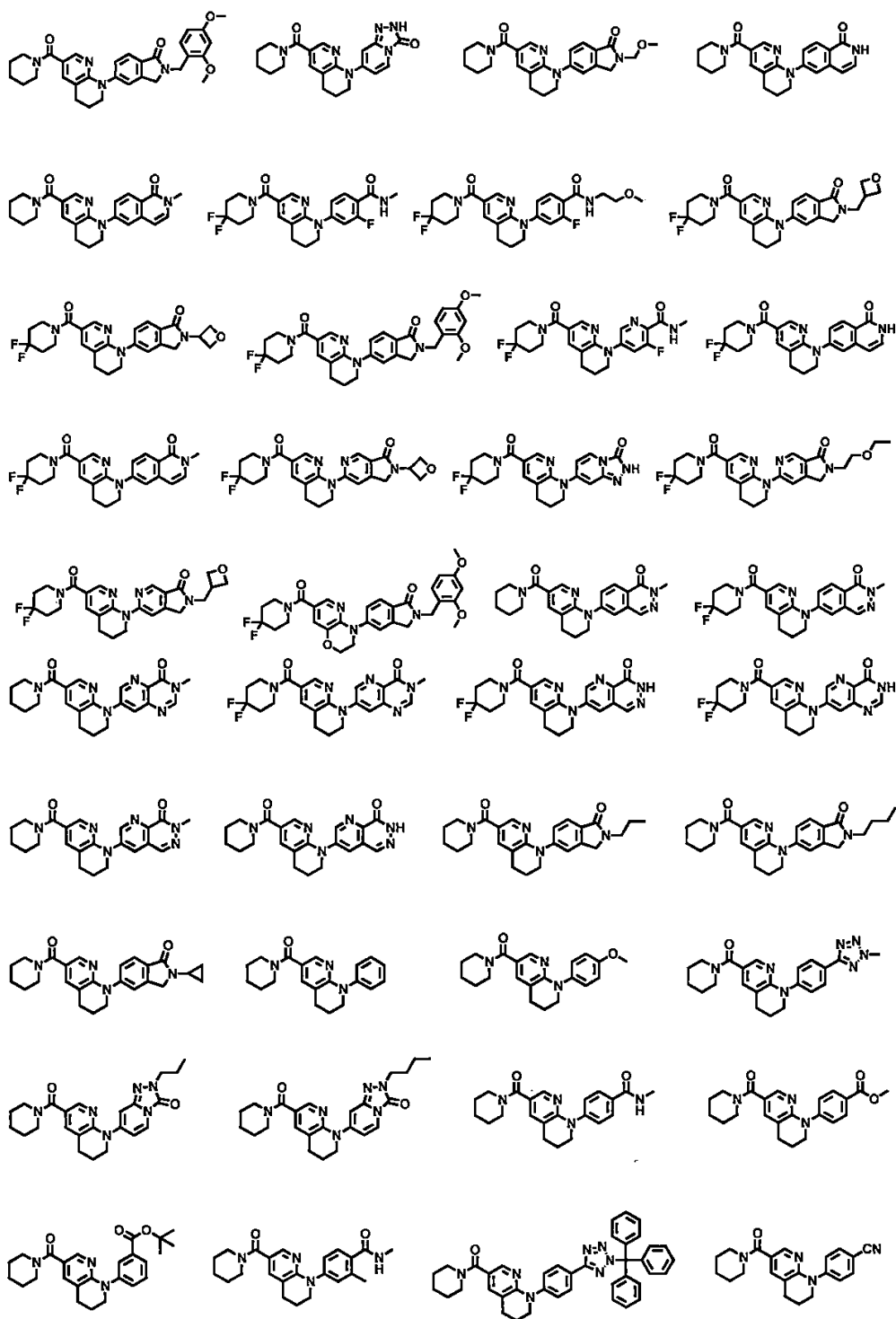
20

30

40

50

【化 4 7】



10

20

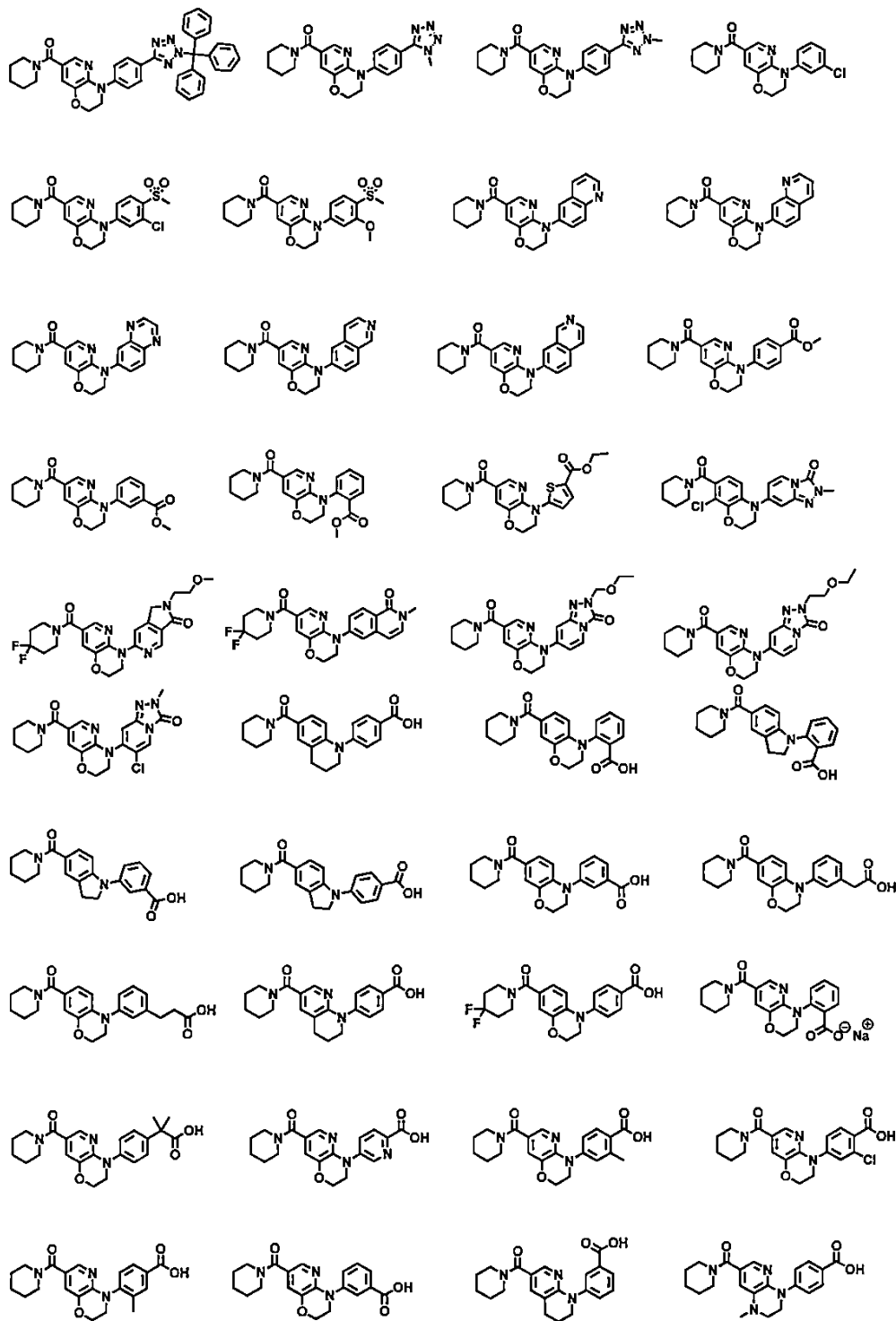
30

40

50

40

【化 4 9】



10

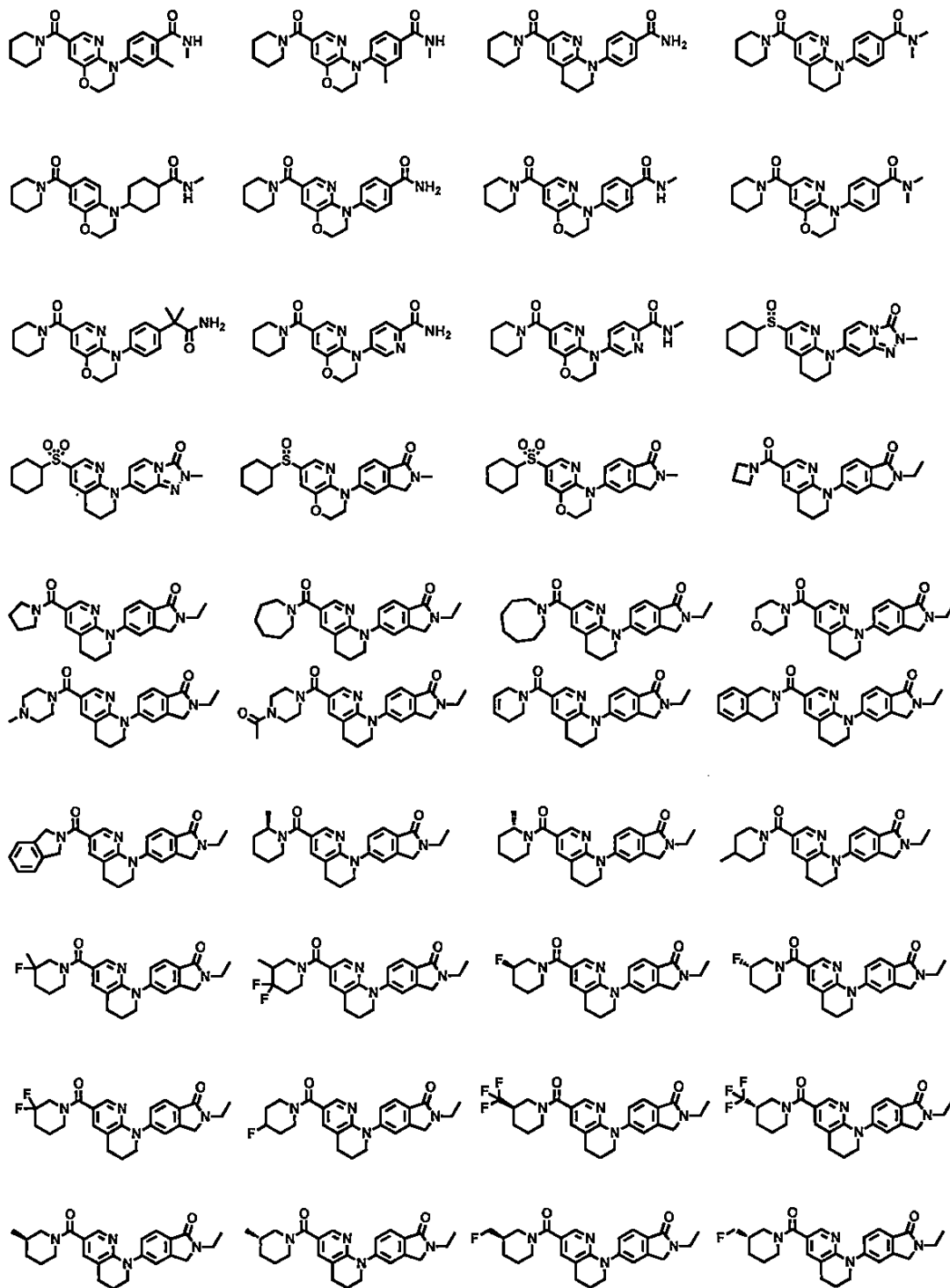
20

30

40

50

【化 5 0】



10

20

30

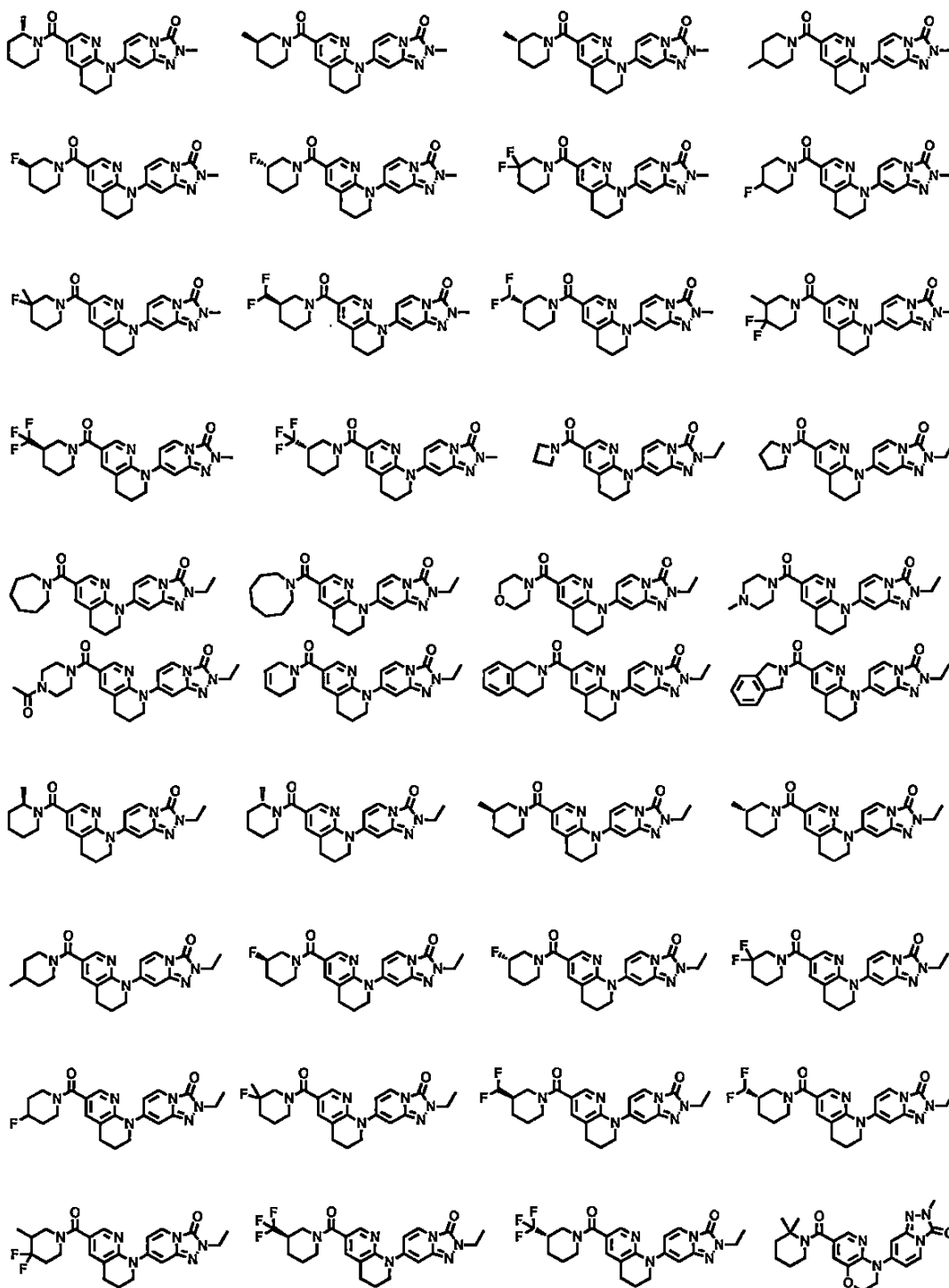
40

50

The image displays 32 chemical structures of 1,2,3,4-tetrahydro-1H-benzodiazepine derivatives, arranged in an 8x4 grid. Each structure features a central benzodiazepine core with a 1,2,3,4-tetrahydro-1H-benzodiazepine moiety. The structures are differentiated by the substituents on the benzodiazepine ring and the nature of the linker connecting it to the benzodiazepine core. The substituents include various functional groups such as fluorine, chlorine, methyl, ethyl, propyl, butyl, pentyl, hexyl, heptyl, octyl, nonyl, decyl, dodecyl, tetradecyl, hexadecyl, octadecyl, and various cyclic and acyclic amides, as well as various heterocyclic systems like pyridine, imidazole, and triazole. The linker groups include amide, ether, and various cyclic and acyclic amides, as well as various heterocyclic systems like pyridine, imidazole, and triazole.

40

【化 5 2】



10

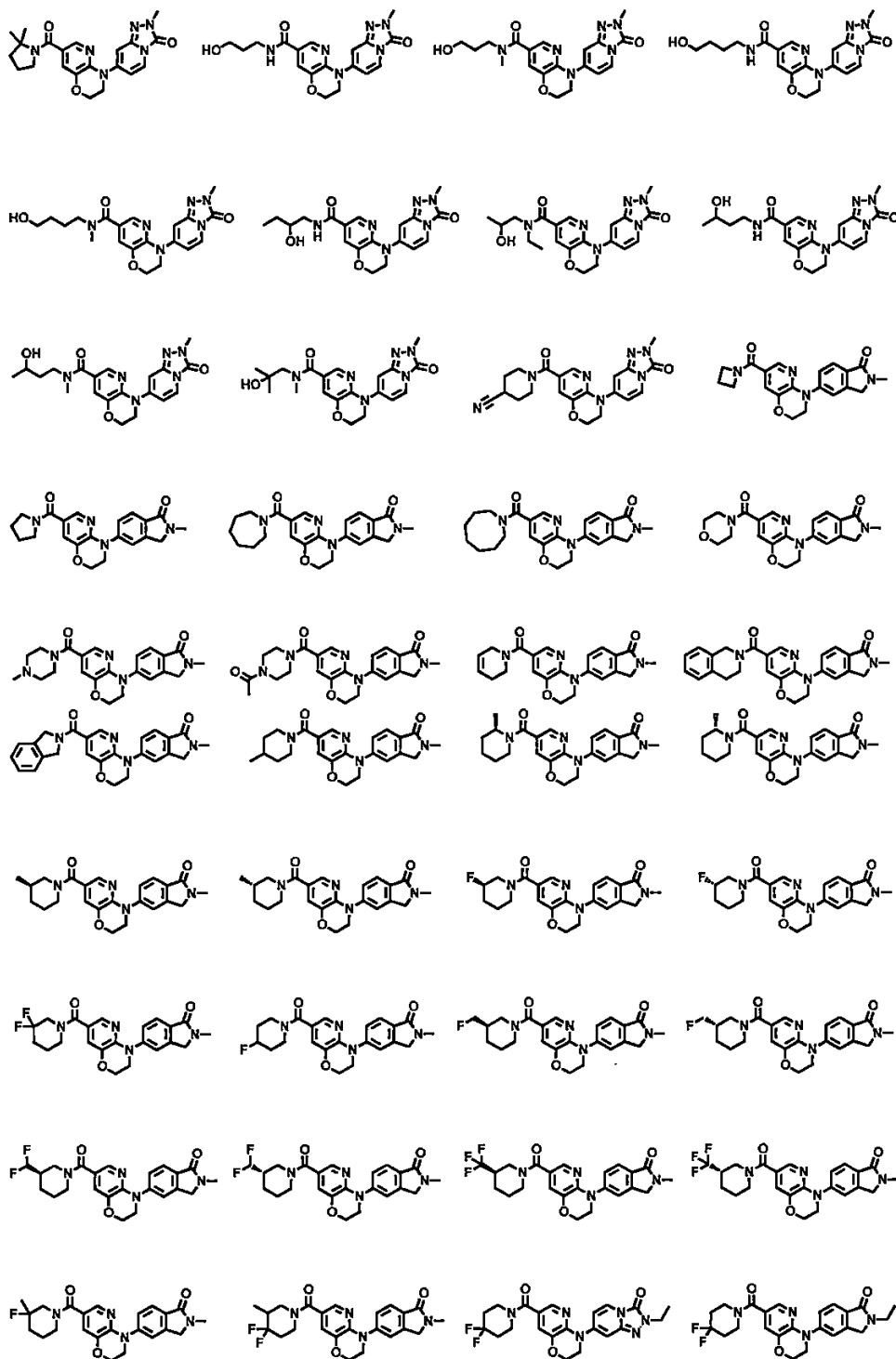
20

30

40

50

【化 5 3】



10

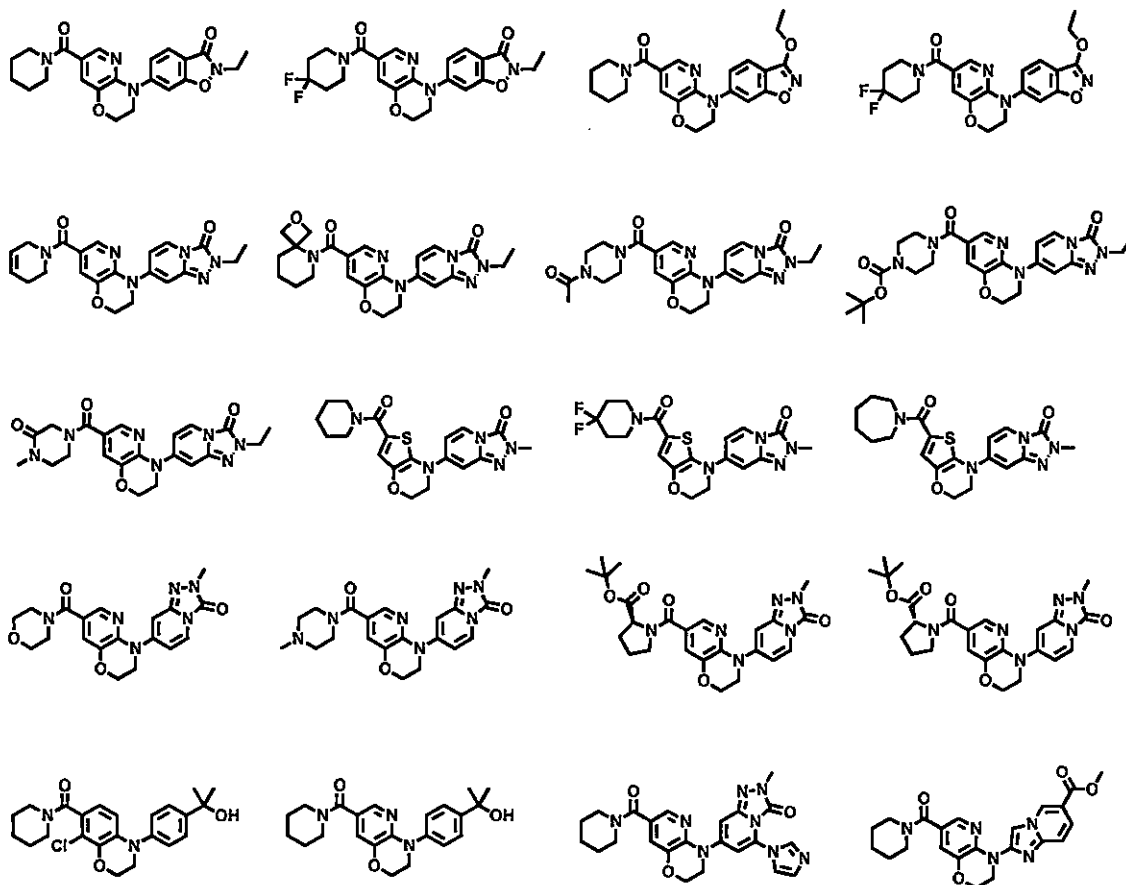
20

30

40

50

【化 5 4】



10

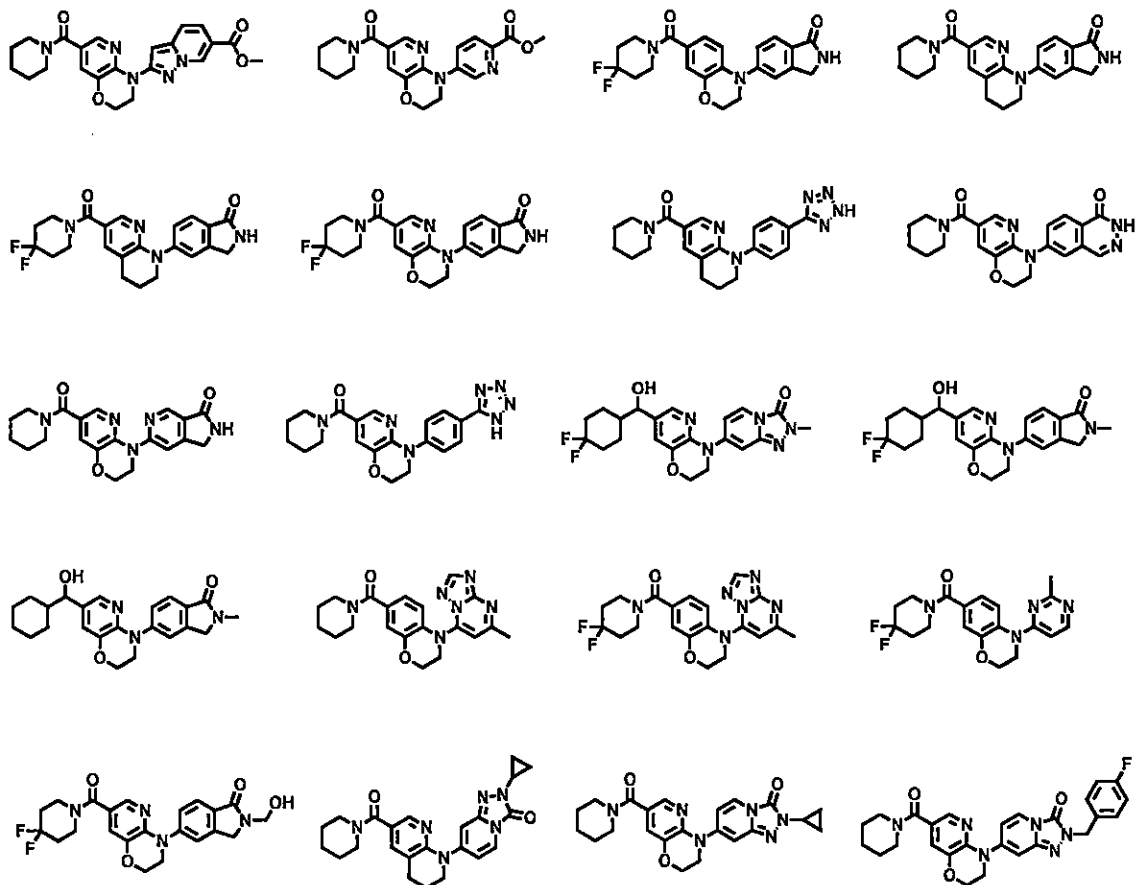
20

30

40

50

【化 5 5】



10

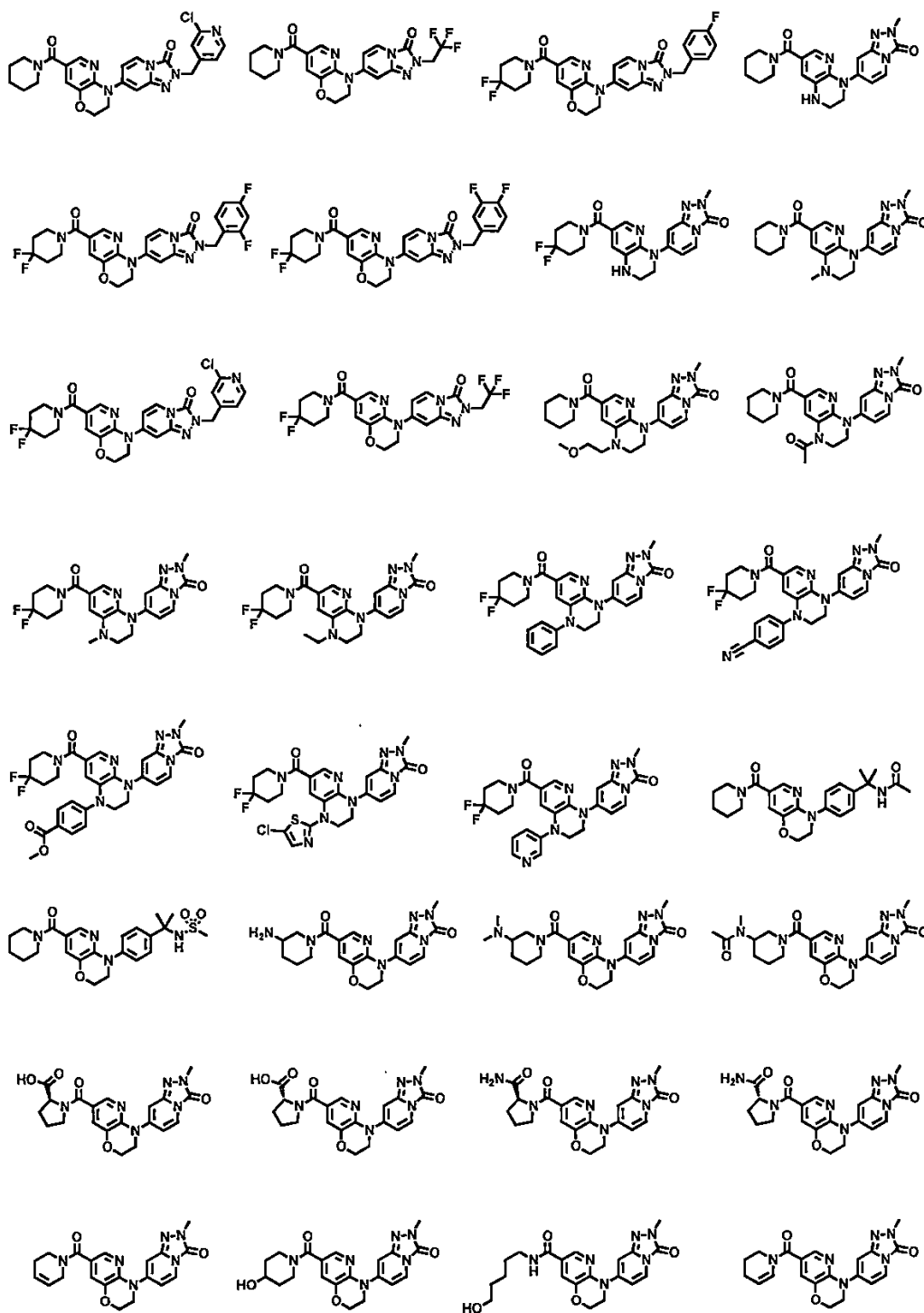
20

30

40

50

【化 5 6】



【0069】

本実施形態の化合物（1）は、必要に応じて常法に従い、その薬理学的に許容される塩とすることができる。薬理学的に許容される塩とは、薬学上許容な非毒性塩基または酸（例えば無機または有機塩基または無機または有機酸）との塩を意味する。

【0070】

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。

【0071】

10

20

30

40

50

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、トリフルオロ酢酸、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、p-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。

【0072】

さらに本実施形態の化合物(1)、またはその薬理学的に許容される塩は、水和物または溶媒和物として存在することもある。上記に具体的に記載した好ましい化合物を含めて、上述の一般式(1)で表される誘導体またはその塩が形成する任意の水和物及び溶媒和物は、いずれも本発明の範囲に包含される。溶媒和物を形成し得る溶媒としては、メタノール、エタノール、2-プロパノール、アセトン、酢酸エチル、ジクロロメタン、ジイソプロピルエーテル等が挙げられる。

10

【0073】

本実施形態の化合物(1)、またはその薬理学的に許容される塩には、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。

【0074】

本実施形態の化合物(1)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(1)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。

20

【0075】

本実施形態の化合物(1)において、幾何異性体が存在する場合、本発明はその幾何異性体のいずれも包含する。

本実施形態の化合物(1)において、互変異性体が存在する場合、本発明はその互変異性体のいずれも包含する。

またはその薬理学的に許容される塩には、プロトン互変異性体も含まれる。

【0076】

30

本実施形態の化合物(1)、またはその薬理学的に許容される塩には、同位元素(例、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{35}S 等)等で標識された化合物も、本発明の化合物に含まれる。

さらに、 ^1H を ^2H (D)に変換した重水素変換体も、本発明の化合物に含まれる。

【0077】

本実施形態の化合物(1)の化合物名は、ChemDraw Professional バージョン15.0.0.106(PerkinElmer Informatics, Inc.(登録商標))を使用して作成した。

【0078】

本実施形態でいう「15-PGDH阻害作用」とは、活性プロスタグランジン(PGD₂、PGE₁、PGE₂、PGF₂α、PGI₂等)、ヒドロキシエイコサテトラエン酸(HEETE)、並びに炎症収束性脂質メディエーター(RvD1、RvD2、RvE1、MaR1、LXA4等)(以下、これらを総称して15-PGDHの基質という)の不活性化(例えば、PGE₂の15位水酸基の酸化反応を触媒することによる15-ケトPGE₂への変換)における重要な酵素である15-ヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼ(15-PGDH)を阻害する作用である。

40

【0079】

本実施形態の化合物(1)、またはその薬理学的に許容される塩は、例えば、15-PGDHを阻害することでPGE₂の分解を抑制することを示す。その結果、本実施形態の化合物(1)またはその薬理学的に許容される塩は、15-PGDHの基質の不活性化が関与する疾患に適用できる。15-PGDH阻害剤は、線維症(肺線維症(特発性肺線維症など)、肝線維症、腎線維症、心筋線維症、強皮症、骨髄線維症など)、炎症性疾患(

50

慢性閉塞性肺疾患（COPD）、急性肺傷害、敗血症、喘息および肺疾患の増悪、炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎、クローン病など）、消化管潰瘍（NSAIDs起因性潰瘍など）、自己炎症性疾患（ベーチェット病など）、血管炎症候群、急性肝傷害、急性腎傷害、非アルコール性脂肪肝（NASH）、アトピー性皮膚炎、乾癬、間質性膀胱炎、前立腺炎症候群（慢性前立腺炎/慢性骨盤痛症候群など）など）、循環器疾患（肺高血圧症、狭心症、心筋梗塞、心不全、虚血性心臓損傷、慢性腎臓病、腎不全、脳卒中、末梢循環障害など）、創傷（糖尿病性潰瘍、熱傷、褥瘡、スティーブンス-ジョンソン症候群を含む急性粘膜傷害性疾患の急性粘膜傷害、主にアルキル化剤、DNA合成阻害剤、DNAジャイレース阻害剤、代謝拮抗薬のような抗癌化学療法剤や細胞性あるいは体液性免疫療法もしくは放射線、移植片対宿主病に関連する粘膜傷害（粘膜炎や口内炎）など）、自己免疫性疾患（多発性硬化症、関節リウマチなど）、移植片対宿主病（GVHD）、発毛、骨粗鬆症、耳科疾患（難聴、耳鳴り、めまい、平衡障害など）、眼科疾患（緑内障、ドライアイなど）、糖尿病、低活動膀胱、好中球減少症、幹細胞および骨髄移植や臓器移植における生着促進、神経発生および神経細胞死（精神神経疾患、神経傷害、神経毒性障害、神経因性疼痛、神経変性疾患）、筋肉再生（筋萎縮症、筋ジストロフィー、筋損傷）、及び子宮頸管熟化のうち一つまたは二以上の治療薬またはその予防薬として有用である。

【0080】

本実施形態の化合物（1）の製造方法

本実施形態の化合物（1）またはその薬理学的に許容される塩は、以下のスキーム1～31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。

【0081】

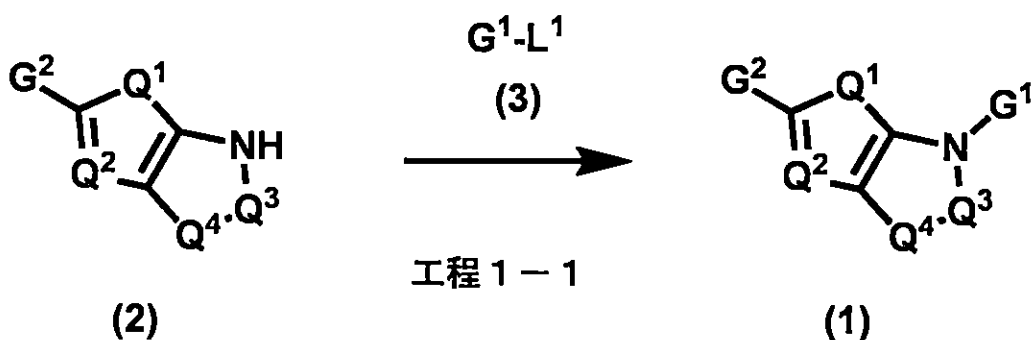
本実施形態の化合物（1）は、種々の合成法によって製造することができる。次に、本発明の化合物（1）の代表的な製造法について説明する。製造中間体は、必要に応じて常法に従い、塩で製造する場合もある。加熱はマイクロウェーブ照射を用いる場合もある。

【0082】

スキーム1

【0083】

【化57】



【0084】

式中、Q¹、Q²、Q³、Q⁴、G¹及びG²は上述の定義と同義であり；L¹はフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、ボロン酸誘導体等を示す。

【0085】

工程1-1

本工程は、化合物（2）と化合物（3）を反応させて、化合物（1）を製造する工程である。

化合物（1）は、例えば、化合物（3）のL¹が臭素原子またはヨウ素原子の場合、通常のBuchwald-Hartwigクロスカップリング反応条件、例えば、溶媒中、パラジウム試薬および塩基の存在下、化合物（2）と化合物（3）を反応させることにより

製造することができる。用いられる溶媒としては、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン、メタノール、エタノール、プロパノール、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、水、それらの混合溶媒等を挙げることができる。用いられるパラジウム試薬としては、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）、酢酸パラジウム（II）、ビス（トリ-tert-ブチルホスフィン）ジパラジウム（0）等が挙げられる。用いられる塩基としては、ナトリウムtert-ブトキシド、カリウムtert-ブトキシド、ナトリウムメトキシド、カリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムエトキシド、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、リン酸カリウム等が挙げられる。なお、本工程は、必要に応じて4, 5-ビス（ジフェニルホスフィノ）-9, 9-ジメチルキサンテン（Xantphos）、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジイソプロポキシビフェニル（RuPhos）、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジメトキシビフェニル（SPhos）、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（XPhos）、トリ-tert-ブチルホスフィン等の配位子を添加して行うこともできる。反応温度は、通常室温～溶媒還流温度である。反応時間は用いる原料物質や溶媒、反応温度等によって異なるが、通常30分～3日間である。

10

また、化合物（1）は、例えば、化合物（3）の L^1 がボロン酸誘導体の場合、通常のChan-Lam-Evansカップリング反応条件、例えば、溶媒中、銅試薬の存在下、塩基の存在下または非存在下において、化合物（2）と化合物（3）を反応させることにより製造することができる。用いられる溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、ベンゼン、トルエン、それらの混合溶媒等を挙げることができる。用いられる銅試薬としては、酢酸銅（II）等が挙げられる。用いられる塩基としては、トリエチルアミン、ピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等が挙げられる。なお、本工程は、必要に応じてモレキュラーシーブス4A等の乾燥剤を添加して行うこともできる。反応温度は、通常室温～溶媒還流温度である。反応時間は用いる原料物質や溶媒、反応温度等によって異なるが、通常30分～3日間である。

20

また、化合物（1）は、例えば、 L^1 がヨウ素原子或いは臭素原子の場合、通常のGoldbergアミノ化反応条件、例えば、溶媒中、銅試薬、塩基の存在下、配位子の存在下または非存在下において、化合物（2）と化合物（3）を反応させることにより製造することができる。用いられる溶媒としては、1, 4-ジオキサン、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、それらの混合溶媒等を挙げることができる。用いられる銅試薬としては、ヨウ化銅（I）、臭化銅（I）、銅等が挙げられる。用いられる塩基としては、リン酸カリウム、リン酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等が挙げられる。用いられる配位子としては、N, N'-ジメチルエチレンジアミン、テトラメチルエチレンジアミン等が挙げられる。反応温度は、通常室温～溶媒還流温度である。反応時間は用いる原料物質や溶媒、反応温度等によって異なるが、通常30分～3日間である。

30

また、化合物（1）は、例えば、 L^1 を脱離基とした求核置換反応により製造することもできる。脱離基としては、フッ素原子、塩素原子が挙げられる。本反応は、溶媒中或いは溶媒を用いずに、酸或いは塩基存在下または非存在下において、化合物（2）と化合物（3）を反応させることにより実施できる。用いられる溶媒としては、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、水、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、エタノール、それらの混合溶媒等を挙げることができる。用いられる酸としては、塩化水素、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸等が挙げられる。用いられる塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、2, 6-ジメチルピリジン、2, 4, 6-トリメチルピリジン、炭酸カリウム、炭酸セシウム等が挙げられる。反応温度は、通常室温～溶媒還流温度で実施できる。反応時間は用いる原料物質や溶媒、反応温度等によって異なるが、通常30分～3日間である。

40

【0086】

50

【化 5 8】



40

50

り製造することができる。用いられる溶媒としては、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等が挙げられる。反応温度は、通常 -20°C ～溶媒還流温度で実施でき、 0°C ～室温で行うのが好ましい。反応時間は用いる原料物質や溶媒、反応温度等によって異なるが、通常30分～3日間である。

【0091】

工程2-2

本工程は、化合物(6)にハロゲン原子を導入して化合物(5)を製造する工程である。化合物(5)は、例えば、溶媒中、ハロゲン化剤存在下で化合物(6)を反応させることにより製造することができる。用いられる溶媒としては、アセトニトリル、四塩化炭素、クロロホルム、ジクロロメタン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、それらの混合溶媒等を挙げることができる。用いられるハロゲン化剤としては、例えばプロモ化剤の場合、N-ブロモスクシンイミド、臭素等が挙げられる。反応温度は、通常 -20°C ～溶媒還流温度で実施できる。反応時間は用いる原料物質や溶媒、反応温度等によって異なるが、通常30分～3日間である。

【0092】

工程2-3

本工程は、化合物(6)のアミノ基へアルコキシカルボニル基或いはアシル基を導入することにより、化合物(7)を製造する工程である。化合物(7)は、例えば、溶媒中或いは溶媒を用いずに、塩基存在下或いは非存在下において、アルコキシカルボニル化剤或いはアシル化剤と化合物(6)を反応させることにより製造することができる。用いられるアルコキシカルボニル化剤としては、ジ-tert-ブチルジカルボネート等が挙げられる。用いられるアシル化剤としては、無水酢酸、酢酸クロリド等が挙げられる。反応に用いる溶媒としては、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、それらの混合溶媒等を挙げることができる。また、本反応において塩基を用いる場合、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、N,N-ジメチル-4-アミノピリジン等を用いることができる。反応温度は、通常 0°C ～溶媒還流温度で実施できる。反応時間は用いる原料物質や溶媒、反応温度等によって異なるが、通常30分～3日間である。

【0093】

工程2-4

本工程は、化合物(5)のアミノ基へアルコキシカルボニル基或いはアシル基を導入することにより、化合物(8)を製造する工程である。本工程は、上述の工程2-3に準じて行うことができる。

【0094】

工程2-5

本工程は、化合物(7)にハロゲン原子を導入して化合物(8)を製造する工程である。本工程は、上述の工程2-2に準じて行うことができる。

【0095】

工程2-6

本工程は、化合物(8)の L^2 をアルコキシカルボニル基または1以上のハロゲン原子を有しても良いフェノキシカルボニル基へ変換して、化合物(9)を製造する工程である。

化合物(9)は、 Y^2 が $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル基の場合、溶媒中、パラジウム試薬および塩基の存在下、一酸化炭素雰囲気下で化合物(8)を反応させることにより製造することができる。用いられる溶媒としては、メタノール、エタノール、プロパノール等のアルコールを挙げることができる他、これらのアルコールに、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、水等を混合して用いることもできる。用いられるパラジウム試薬としては、[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等が挙げられる。用いられる塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等が挙げられる。反応温度は、通常室温～溶媒還流温度である。反応時間は用いる原料物質や溶媒、反応温度

等によって異なるが、通常30分～3日間である。

また、化合物(9)は、Y²が1以上のハロゲン原子を有しても良いフェニル基の場合、溶媒中、パラジウム試薬および塩基の存在下、ギ酸フェニル誘導体と化合物(8)を反応させることにより製造することができる。用いられるギ酸フェニル誘導体としては、ギ酸フェニル、ギ酸2,4,6-トリクロロフェニル等が挙げられる。用いられる溶媒としては、トルエン、ベンゼン、1,4-ジオキサン等を挙げることができる他、これらに、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド等を混合して用いることもできる。用いられるパラジウム試薬としては、酢酸パラジウム(II)等が挙げられる。用いられる塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等が挙げられる。なお、本工程は、必要に応じて4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン(Xantphos)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジイソプロポキシビフェニル(RuPhos)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシビフェニル(SPhos)、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(XPhos)、トリ-tert-ブチルホスフィン等の配位子を添加して行うこともできる。反応温度は、通常室温～溶媒還流温度である。反応時間は用いる原料物質や溶媒、反応温度等によって異なるが、通常30分～3日間である。

【0096】

工程2-7

本工程は、化合物(9)のアルコキシカルボニル基或いはアシル基を除去して、化合物(10)を製造する工程である。

化合物(10)は、例えば、溶媒中或いは溶媒を用いずに、化合物(9)を酸で処理することにより製造することができる。反応に用いる溶媒としては、ジクロロメタン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、水、それらの混合溶媒等を挙げることができる。用いられる酸としては、トリフルオロ酢酸、塩化水素等を用いることができる。反応温度は、通常-20℃～溶媒還流温度で実施できる。反応時間は用いる原料物質や溶媒、反応温度等によって異なるが、通常30分～3日間である。

また、化合物(10)は、例えば、溶媒中、化合物(9)を塩基で処理することにより製造することができる。反応に用いる溶媒としては、メタノール、エタノール、水、テトラヒドロフラン、それらの混合溶媒等を挙げることができる。用いられる塩基としては、ナトリウムメトキシド、カリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムエトキシド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等が挙げられる。反応温度は、通常0℃～溶媒還流温度で実施できる。反応時間は用いる原料物質や溶媒、反応温度等によって異なるが、通常30分～3日間である。なお、本反応は、溶媒或いは塩基によってエステル交換反応を伴う場合がある。例えば、溶媒としてメタノール、塩基としてナトリウムメトキシドを用いた場合、製造される化合物(10)の内、全部或いは一部がCO₂Meに変換された化合物を得ることができる。

【0097】

工程2-8

本工程は、化合物(11)の2級アミドを2級アミンに還元して、化合物(10)を製造する工程である。本工程は、上述の工程2-1に準じて行うことができる。

【0098】

工程2-9

本工程は、化合物(10)のエステル部位を加水分解することにより、化合物(12)を製造する工程である。

化合物(12)は、通常のエステル加水分解反応条件、例えば、溶媒中、化合物(10)を塩基存在下で反応させることにより製造することができる。用いられる溶媒としては、水、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロピルアルコール、ブタノール、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、それらの混合溶媒等を挙げることができる。用いられる塩基としては、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

カリ金属塩を挙げることができる。反応温度は、通常0℃～溶媒還流温度で実施できる。反応時間は用いる原料物質や溶媒、反応温度等によって異なるが、通常30分～3日間である。

また、化合物(12)は、例えば、化合物(10)のY²がtert-ブチル基等の場合、酸存在下で反応させることにより製造することができる。用いられる溶媒としては、水、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、塩化メチレン、それらの混合溶媒等を挙げることができる。用いられる酸としては、トリフルオロ酢酸、塩化水素等を挙げることができる。反応温度は、通常、0℃～溶媒還流温度で実施できる。反応時間は用いる原料物質や溶媒、反応温度等によって異なるが、通常30分～3日間である。

【0099】

工程2-10

本工程は、化合物(12)と化合物(13a)または化合物(13b)の縮合反応により化合物(2a)を製造する工程である。

化合物(2a)は、例えば溶媒中、縮合剤存在下、且つ塩基存在下または非存在下において、化合物(12)と化合物(13a)または化合物(13b)を反応させることにより製造することができる。用いられる溶媒としては、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-メチルピロリドン、ジクロロメタン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、それらの混合溶媒等を挙げることができる。用いられる縮合剤としては、例えば、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ェート(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)、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)等が挙げられる。用いられる塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等が挙げられる。また、必要に応じて、N,N-ジメチル-4-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)等を反応促進剤として添加することができる。反応温度は、通常0℃～溶媒還流温度で実施でき、0℃～30℃で行うのが好ましい。反応時間は用いる原料物質や溶媒、反応温度等によって異なるが、通常30分～3日間である。

また、化合物(2a)は、例えば、溶媒存在下または非存在下、化合物(12)を塩化チオニル等と反応させることにより酸クロリドとした後、溶媒中、塩基存在下または非存在下において化合物(13a)または化合物(13b)と反応させることにより製造することもできる。酸クロリド製造に用いられる溶媒は、塩化メチレン、トルエン、テトラヒドロフラン等が挙げられる。反応温度は、通常0℃～溶媒還流温度で実施できる。反応時間は用いる原料物質や溶媒、反応温度等によって異なるが、通常30分～3日間である。酸クロリドと化合物(13a)または化合物(13b)との反応に用いられる溶媒としては、塩化メチレン、トルエン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等が挙げられる。用いられる塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、2,6-ジメチルピリジン、2,4,6-トリメチルピリジン等が挙げられる。反応温度は、通常0℃～溶媒還流温度で実施できる。反応時間は用いる原料物質や溶媒、反応温度等によって異なるが、通常30分～3日間である。

【0100】

工程2-11

本工程は、化合物(10)と化合物(13a)または化合物(13b)を反応させることにより化合物(2a)を製造する工程である。

化合物(2a)は、例えば溶媒中、塩基存在下または非存在下において、化合物(10)と化合物(13a)または化合物(13b)を反応させることにより製造することができる。用いられる溶媒としては、トルエン、キシレン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、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-メチルピロリドン、ジクロロメタン、それらの混合溶媒等を挙げることができる。用いられる塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、2,6-ジメチルピリジン、2,4,6-トリメチルピリジン等が挙げられる。反応温度は、通常0℃

10

20

30

40

50

～溶媒還流温度で実施できる。反応時間は用いる原料物質や溶媒、反応温度等によって異なるが、通常30分～3日間である。

また、本工程は、化合物(10)のエステル部位を加水分解した後、続く化合物(13a)または化合物(13b)との縮合反応により、製造することもできる。化合物(2a)は、上述の工程2-9と工程2-10を連続して行うことにより製造することができる。

【0101】

工程2-12

本工程は、化合物(9)と化合物(13a)または化合物(13b)を反応させることにより化合物(14)を製造する工程である。本工程は、上述の工程2-11に準じて行うことができる。

【0102】

工程2-13

本工程は、化合物(14)のアルコキシカルボニル基或いはアシル基を除去して、化合物(2a)を製造する工程である。本工程は、上述の工程2-7に準じて行うことができる。

【0103】

工程2-14

本工程は、化合物(9)と化合物(13a)または化合物(13b)を反応させた後、続くアルコキシカルボニル基或いはアシル基の除去により、化合物(2a)を製造する工程である。化合物(2a)は、上述の工程2-12と工程2-13を連続して行うことにより製造することができる。

【0104】

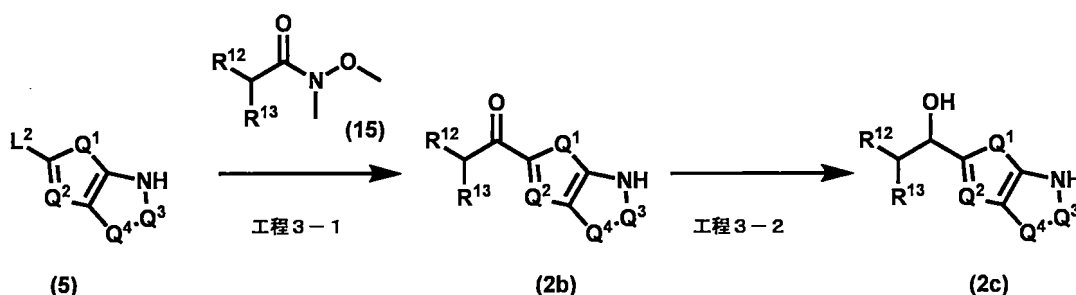
ここで、上述の化合物(2)が、化合物(2b)または化合物(2c)で表される場合、化合物(2b)または化合物(2c)は、スキーム3に示す方法もしくはそれに準じた方法、その他文献記載の方法またはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

【0105】

スキーム3

【0106】

【化59】



【0107】

式中、 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、 Q^4 、 R^{12} 、 R^{13} および L^2 は上述の定義と同義である。

【0108】

工程3-1

本工程は、化合物(5)と化合物(15)を反応させて、化合物(2b)を製造する工程である。化合物(2b)は、例えば、溶媒中、アルキルリチウム塩等用いて化合物(5)をリチオ化した後、化合物(15)と反応させることにより製造することができる。用いられる溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、それらの混合溶媒等を挙げることができる。用いられるアルキルリチウム塩としては、*n*-ブチルリチウム、*sec*-ブチルリチウム等を挙げることができる。反応温度は、通常 -78°C ～ 50°C で実施でき、 -78°C ～ 20°C で行うのが

好ましい。反応時間は用いる原料物質や溶媒、反応温度等によって異なるが、通常30分～3日間である。

【0109】

工程3-2

本工程は、化合物(2b)のケトン部分を還元してヒドロキシ基を有する化合物(2c)を製造する工程である。化合物(2c)は、例えば、溶媒中、化合物(2b)に金属水素化物等の還元剤を作用させることによって製造することができる。用いられる金属水素化物としては、水素化ホウ素ナトリウム等が挙げられる。溶媒としては、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒を単独で用いる他、これらの溶媒とジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等の混合溶媒を用いることができる。反応温度は、通常-78℃～溶媒還流温度で実施でき、-20℃～20℃で行うのが好ましい。反応時間は用いる原料物質や溶媒、反応温度等によって異なるが、通常30分～3日間である。

【0110】

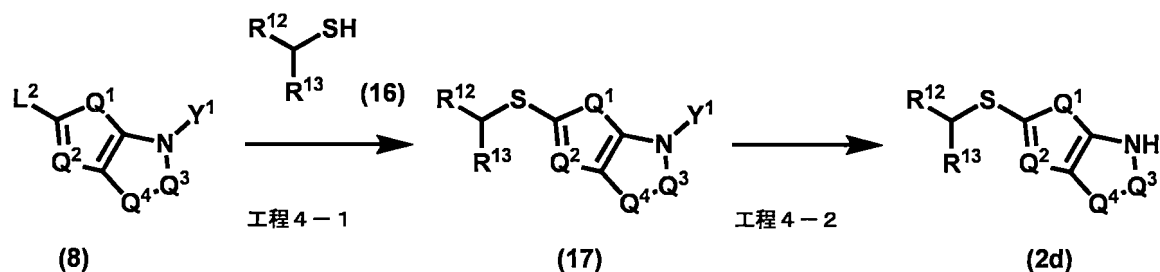
ここで、上述の化合物(2)が、化合物(2d)で表される場合、化合物(2d)は、スキーム4に示す方法もしくはそれに準じた方法、その他文献記載の方法またはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

【0111】

スキーム4

【0112】

【化60】



【0113】

式中、Q¹、Q²、Q³、Q⁴、R¹²、R¹³、L²およびY¹は上述の定義と同義である。

【0114】

工程4-1

本工程は、化合物(8)と化合物(16)を反応させて、化合物(17)を製造する工程である。

化合物(17)は、例えば、化合物(8)のL²が臭素原子またはヨウ素原子の場合、溶媒中、パラジウム試薬および塩基の存在下、化合物(8)と化合物(16)を反応させることにより製造することができる。用いられる溶媒としては、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、それらの混合溶媒等を挙げることができる。用いられるパラジウム試薬としては、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、酢酸パラジウム(II)、ビス(トリ-tert-ブチルホスフィン)ジパラジウム(0)等が挙げられる。用いられる塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等が挙げられる。用いられる配位子としては、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン(Xantphos)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジイソプロポキシビフェニル(RuPhos)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシビフェニル(SPhos)、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(XPhos)、トリ-tert-ブチルホスフィン等が挙げられる。反応温度は、通常室温～溶媒還流温度である。反応時間は用いる原

料物質や溶媒、反応温度等によって異なるが、通常30分～3日間である。

【0115】

工程4-2

本工程は、化合物(17)のアルコキシカルボニル基或いはアシル基を除去して、化合物(2d)を製造する工程である。本工程は、上述の工程2-7に準じて行うことができる。

【0116】

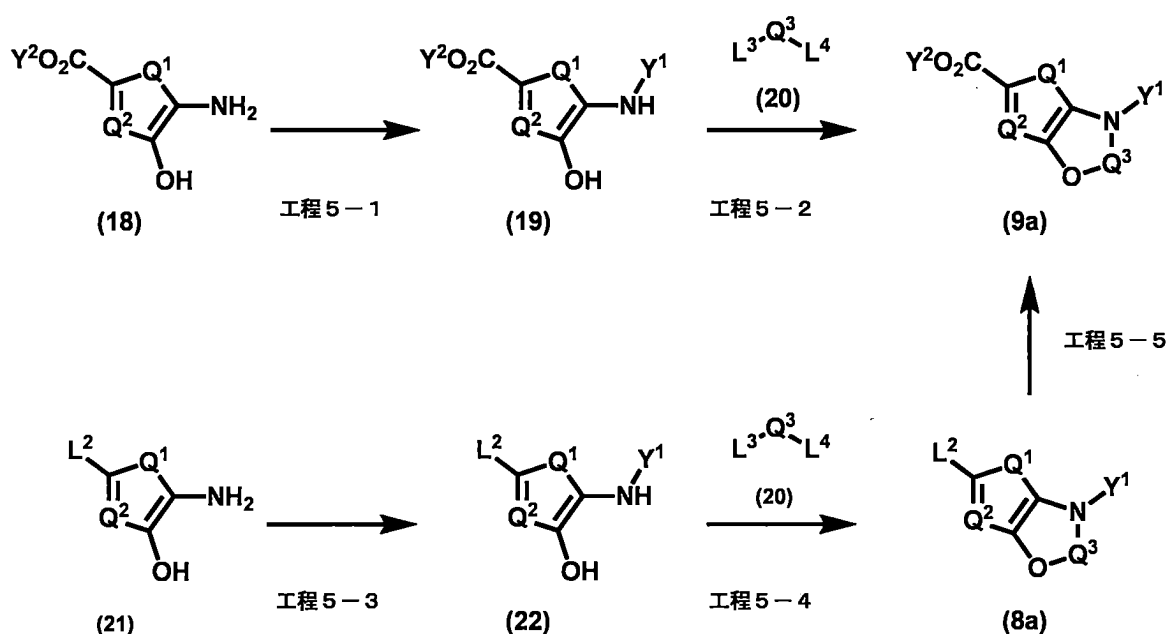
ここで、上述の化合物(9)が、化合物(9a)で表される場合、化合物(9a)は、スキーム5に示す方法もしくはそれに準じた方法、その他文献記載の方法またはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

【0117】

スキーム5

【0118】

【化61】



【0119】

式中、 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、 L^2 、 Y^1 および Y^2 は上述の定義と同義であり； L^3 および L^4 は、同一または異なって、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、メタンスルホニルオキシ基を示す。

【0120】

工程5-1

本工程は、化合物(18)のアミノ基へアルコキシカルボニル基或いはアシル基を導入することにより、化合物(19)を製造する工程である。本工程は、上述の工程2-3に準じて行うことができる。

【0121】

工程5-2

本工程は、化合物(19)と化合物(20)を反応させることにより、化合物(9a)を製造する工程である。化合物(9a)は、溶媒中、塩基存在下、化合物(19)と化合物(20)を反応させることにより製造することができる。用いられる溶媒としては、アセトニトリル、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-メチルピロリドン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド、それらの混合溶媒等を挙げることができる。用いられる塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、リン酸カリウム等が挙げられる。反応温度は、通常室温～溶

媒還流温度で実施できる。反応時間は用いる原料物質や溶媒、反応温度等によって異なるが、通常30分～3日間である。

【0122】

工程5-3

本工程は、化合物(21)のアミノ基へアルコシカルボニル基或いはアシル基を導入することにより、化合物(22)を製造する工程である。本工程は、上述の工程2-3に準じて行うことができる。

【0123】

工程5-4

本工程は、化合物(22)と化合物(20)を反応させることにより、化合物(8a)を製造する工程である。本工程は、上述の工程5-2に準じて行うことができる。

【0124】

工程5-5

本工程は、化合物(8a)の L^2 をアルコシカルボニル基またはアリールオシカルボニル基へ変換して、化合物(9a)を製造する工程である。本工程は、上述の工程2-6に準じて行うことができる。

【0125】

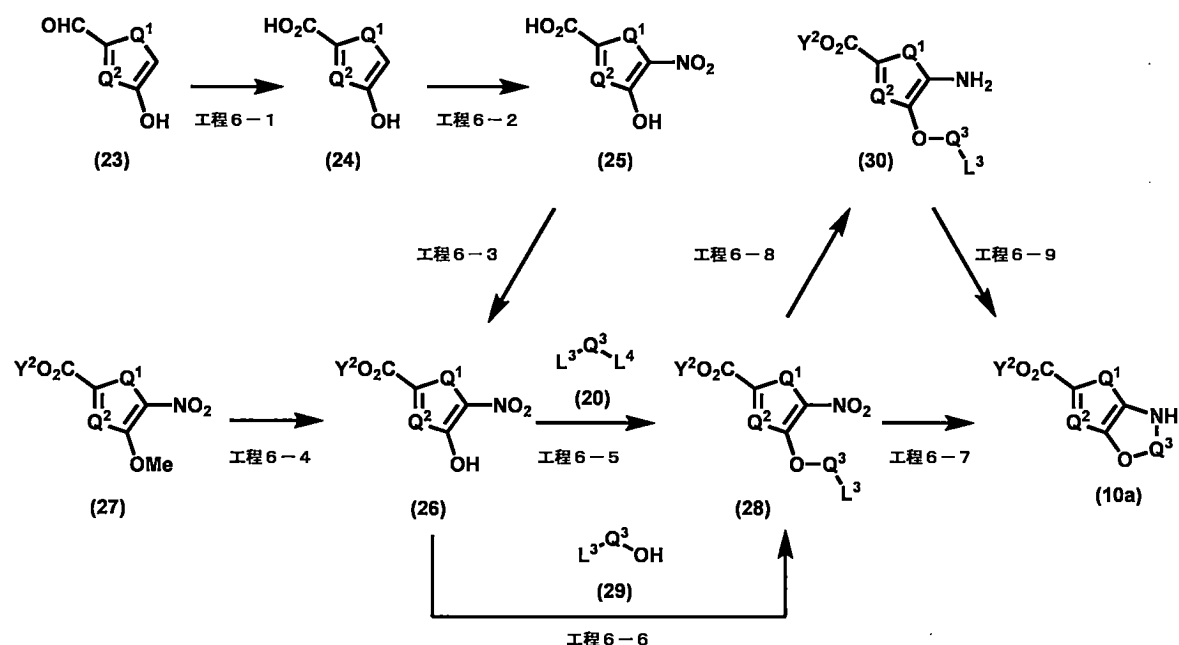
ここで、上述の化合物(10)が化合物(10a)で表される場合、化合物(10a)は、スキーム6に示す方法もしくはそれに準じた方法、その他文献記載の方法またはそれに準じた方法に従って製造することができる。

【0126】

スキーム6

【0127】

【化62】



【0128】

式中、 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、 L^3 、 L^4 、および Y^2 は上述のと同義である。

【0129】

工程6-1

本工程は、化合物(23)のアルデヒド基を酸化して、化合物(24)を製造する工程である。化合物(24)は、例えば、溶媒中、スルファミン酸および次亜塩素酸ナトリウムと化合物(23)を反応させることにより製造することができる。用いられる溶媒は、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジメチルスルホキシド、水、それらの混合溶

媒等を挙げることができる。反応温度は、通常 -20°C ～溶媒還流温度で実施できる。反応時間は用いる原料物質や溶媒、反応温度等によって異なるが、通常30分～3日間である。

【0130】

工程6-2

本工程は、化合物(24)をニトロ化して、化合物(25)を製造する工程である。化合物(25)は、例えば、酢酸を溶媒として、適当な濃度の硝酸水溶液と化合物(24)を反応させることにより製造することができる。用いられる硝酸水溶液の濃度は通常50～80%である。反応温度は、通常 -20°C ～溶媒還流温度で実施でき、 0°C ～ 30°C で行うのが好ましい。反応時間は用いる原料物質や溶媒、反応温度等によって異なるが、通常30分～3日間である。

10

【0131】

工程6-3

本工程は、化合物(25)のエステル化反応によって、化合物(26)を製造する工程である。化合物(26)は、アルコール溶媒中、塩化水素或いは塩化チオニル等の存在下において、化合物(25)を反応させることにより製造することができる。用いられるアルコール溶媒としては、メタノール、エタノール、プロパノール等を挙げることができる。反応温度は、通常 0°C ～溶媒還流温度で実施できる。反応時間は用いる原料物質や溶媒、反応温度等によって異なるが、通常30分～3日間である。

20

【0132】

工程6-4

本工程は、化合物(27)の脱メチル化反応によって、化合物(26)を製造する工程である。化合物(26)は、例えば、ピリジンを溶媒として、ヨウ化リチウムを作用させることにより製造することができる。反応温度は、通常室温～溶媒還流温度で実施できる。反応時間は用いる原料物質や溶媒、反応温度等によって異なるが、通常30分～3日間である。

【0133】

工程6-5

本工程は、化合物(26)と化合物(20)を反応させることにより、化合物(28)を製造する工程である。化合物(28)は、溶媒中、塩基存在下、化合物(26)と化合物(20)を反応させることにより製造することができる。用いられる溶媒としては、アセトニトリル、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-メチルピロリドン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド、それらの混合溶媒等を挙げることができる。用いられる塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、リン酸カリウム、水素化ナトリウム等が挙げられる。反応温度は、通常 0°C ～溶媒還流温度で実施できる。反応時間は用いる原料物質や溶媒、反応温度等によって異なるが、通常30分～3日間である。

30

【0134】

工程6-6

本工程は、化合物(26)と化合物(29)を反応させて化合物(28)を製造する工程である。化合物(28)は、例えば、化合物(26)を溶媒中、光延反応に用いられる試薬の存在下で化合物(29)と反応させることにより製造することができる。用いられる溶媒としては、テトラヒドロフラン等を挙げることができる。光延反応に用いられる試薬としては、アゾジカルボン酸ジイソプロピル、アゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ビス(2-メトキシエチル)、トリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン等を挙げることができる。反応温度は、通常 -78°C ～溶媒還流温度で実施でき、 0°C ～ 30°C で行うのが好ましい。反応時間は用いる原料物質、溶媒、反応温度等により異なるが、通常30分～3日間である。

40

【0135】

工程6-7

50

本工程は、化合物（２８）のニトロ基をアミノ基に還元した後、続く L^3 の脱離を伴う閉環反応により、化合物（１０ａ）を製造する工程である。化合物（１０ａ）は、例えば、溶媒中酸存在下、還元鉄と化合物（２８）を反応させることにより製造することができる。用いられる溶媒としては、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン等が挙げられる。用いられる酸としては酢酸等が挙げられ、酢酸を溶媒として用いることもできる。反応温度は、通常室温～溶媒還流温度で実施できる。なお、 L^3 の脱離を伴う閉環反応を完結させるために、通常、 60°C ～ 150°C の温度が必要である。反応時間は用いる原料物質や溶媒、反応温度等によって異なるが、通常３０分～３日間である。

【０１３６】

工程６－８

本工程は、化合物（２８）のニトロ基をアミノ基に還元することにより、化合物（３０）を製造する工程である。

化合物（３０）は、例えば、溶媒中、酸存在下または非存在下、還元鉄或いは亜鉛等と化合物（２８）を反応させることにより製造することができる。用いられる溶媒としては、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、 N ， N －ジメチルホルムアミド、 N ， N －ジメチルアセトアミド、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、水、それらの混合溶媒等が挙げられる。用いられる酸としては酢酸、塩化アンモニウム、ギ酸アンモニウム、塩化水素等が挙げられ、酢酸を溶媒として用いることもできる。反応温度は、通常室温～溶媒還流温度で実施できる。反応時間は用いる原料物質や溶媒、反応温度等によって異なるが、通常３０分～３日間である。

また、化合物（３０）は、例えば、溶媒中、塩化スズ（ II ）と化合物（２８）を反応させることにより製造することができる。用いられる溶媒としては、エタノール、メタノール、水、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン等が挙げられる。なお、本工程は、必要に応じて塩化水素等の酸を添加して行うこともできる。反応温度は、通常室温～溶媒還流温度で実施できる。反応時間は用いる原料物質や溶媒、反応温度等によって異なるが、通常３０分～３日間である。

また、化合物（３０）は、例えば、溶媒中、水素源の存在下、パラジウム炭素等を用いて、化合物（２８）を反応させることにより製造することができる。用いられる溶媒としては、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、 N ， N －ジメチルホルムアミド、 N ， N －ジメチルアセトアミド、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、水、それらの混合溶媒等が挙げられる。用いられる水素源としては水素、ギ酸アンモニウム等が挙げられる。反応温度は、通常室温～溶媒還流温度で実施できる。反応時間は用いる原料物質や溶媒、反応温度等によって異なるが、通常３０分～３日間である。

【０１３７】

工程６－９

本工程は、 L^3 の脱離を伴う閉環反応により、化合物（３０）から化合物（１０ａ）を製造する工程である。化合物（１０ａ）は、溶媒中、塩基存在下、化合物（３０）から製造することができる。用いられる溶媒としては、アセトニトリル、 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 －メチルピロリドン、１，４－ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド、それらの混合溶媒等を挙げることができる。用いられる塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、リン酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、１，８－ジアザビシクロ〔５，４，０〕－７－ウンデセン等が挙げられる。反応温度は、通常室温～溶媒還流温度で実施できる。反応時間は用いる原料物質や溶媒、反応温度等によって異なるが、通常３０分～３日間である。

【０１３８】

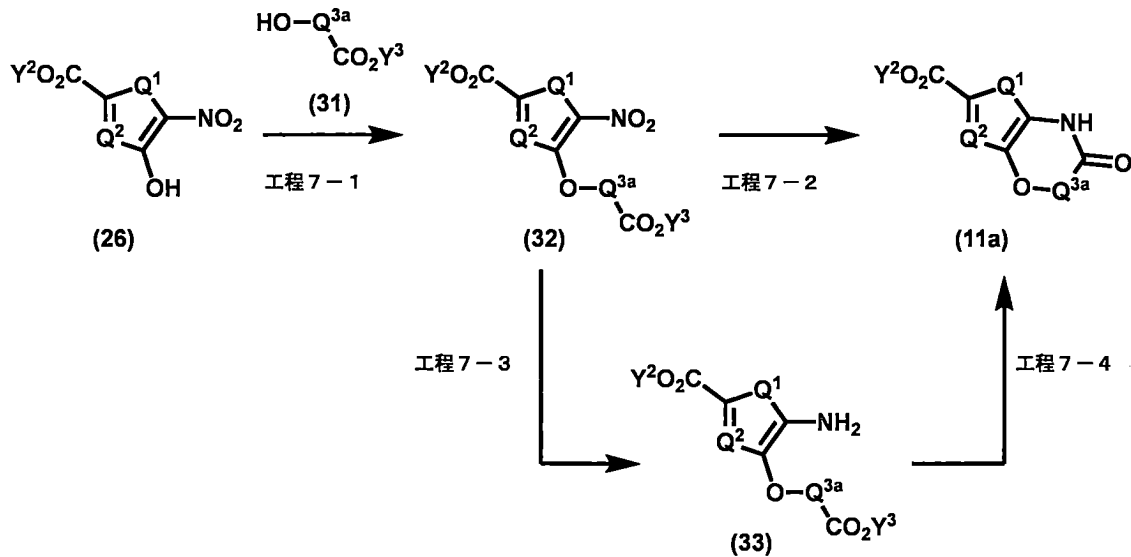
ここで、上述の化合物（１１）が、化合物（１１ａ）で表される場合、化合物（１１ａ）は、スキーム７に示す方法もしくはそれに準じた方法、その他文献記載の方法またはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

【０１３９】

スキーム 7

【0140】

【化63】



10

【0141】

式中、 Q^1 、 Q^2 、 Q^{3a} および Y^2 は上述の定義と同義であり； Y^3 は、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル基を示す。

20

【0142】

工程 7-1

本工程は、化合物(26)と化合物(31)を反応させて化合物(32)を製造する工程である。本工程は、上述の工程6-6に準じて行うことができる。

【0143】

工程 7-2

本工程は、化合物(32)のニトロ基をアミノ基に還元した後、続く閉環反応により、化合物(11a)を製造する工程である。本工程のうち、ニトロ基をアミノ基に還元する工程は、上述の工程6-8に準じて行うことができる。また、閉環反応は、ニトロ基からアミノ基へ変換反応条件下において速やかに進行することもあるが、通常、更に加熱が必要である。加熱の温度は、通常、 $50^\circ\text{C}\sim$ 溶媒還流温度である。反応時間は用いる原料物質や溶媒、反応温度等によって異なるが、通常30分～3日間である。

30

【0144】

工程 7-3

本工程は、化合物(32)のニトロ基をアミノ基に還元して、化合物(33)を製造する工程である。本工程は、上述の工程6-8に準じて行うことができる。

【0145】

工程 7-4

本工程は、化合物(33)の分子内縮合反応により、化合物(11a)を製造する工程である。

40

化合物(11a)は、例えば、溶媒中、酸存在下、化合物(33)から製造することができる。用いられる溶媒としては、トルエン、キシレン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、それらの混合溶媒等を挙げることができる。用いられる酸としては、p-トルエンスルホン酸、酢酸等が挙げられる。反応温度は、通常室温～溶媒還流温度で実施できる。反応時間は用いる原料物質や溶媒、反応温度等によって異なるが、通常30分～3日間である。

また、化合物(11a)は、溶媒中、塩基存在下、化合物(33)から製造することもできる。用いられる溶媒としては、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、N

50

、N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド、それらの混合溶媒等を挙げることができる。用いられる塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、リン酸カリウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]-7-ウンデセン等が挙げられる。反応温度は、通常室温～溶媒還流温度で実施できる。反応時間は用いる原料物質や溶媒、反応温度等によって異なるが、通常30分～3日間である。

【0146】

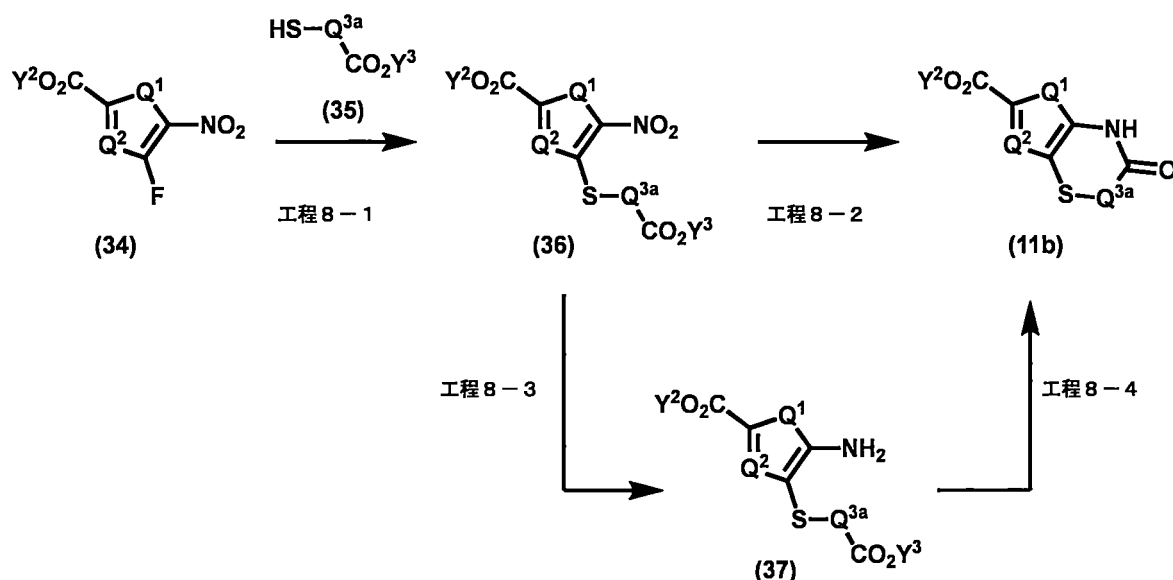
ここで、上述の化合物(11)が、化合物(11b)で表される場合、化合物(11b)は、スキーム8に示す方法もしくはそれに準じた方法、その他文献記載の方法またはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

【0147】

スキーム8

【0148】

【化64】



【0149】

式中、Q¹、Q²、Q^{3a}、Y²およびY³は上述のと同義である。

【0150】

工程8-1

本工程は、化合物(34)のフッ素原子を、化合物(35)で求核置換反応することにより、化合物(36)を製造する工程である。化合物(36)は、溶媒中、塩基存在下、化合物(34)から製造することができる。用いられる溶媒としては、アセトニトリル、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-メチルピロリドン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド、それらの混合溶媒等を挙げることができる。用いられる塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、リン酸カリウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]-7-ウンデセン等が挙げられる。反応温度は、通常0℃～溶媒還流温度で実施できる。反応時間は用いる原料物質や溶媒、反応温度等によって異なるが、通常30分～3日間である。

【0151】

工程8-2

本工程は、化合物(36)のニトロ基をアミノ基に還元した後、続く閉環反応により、化合物(11b)を製造する工程である。本工程は、上述の工程7-2に準じて行うこと

ができる。

【0152】

工程 8-3

本工程は、化合物(36)のニトロ基をアミノ基に還元して、化合物(37)を製造する工程である。本工程は、上述の工程6-8に準じて行うことができる。

【0153】

工程 8-4

本工程は、化合物(37)の分子内縮合反応により、化合物(11b)を製造する工程である。本工程は、上述の工程7-4に準じて行うことができる。

【0154】

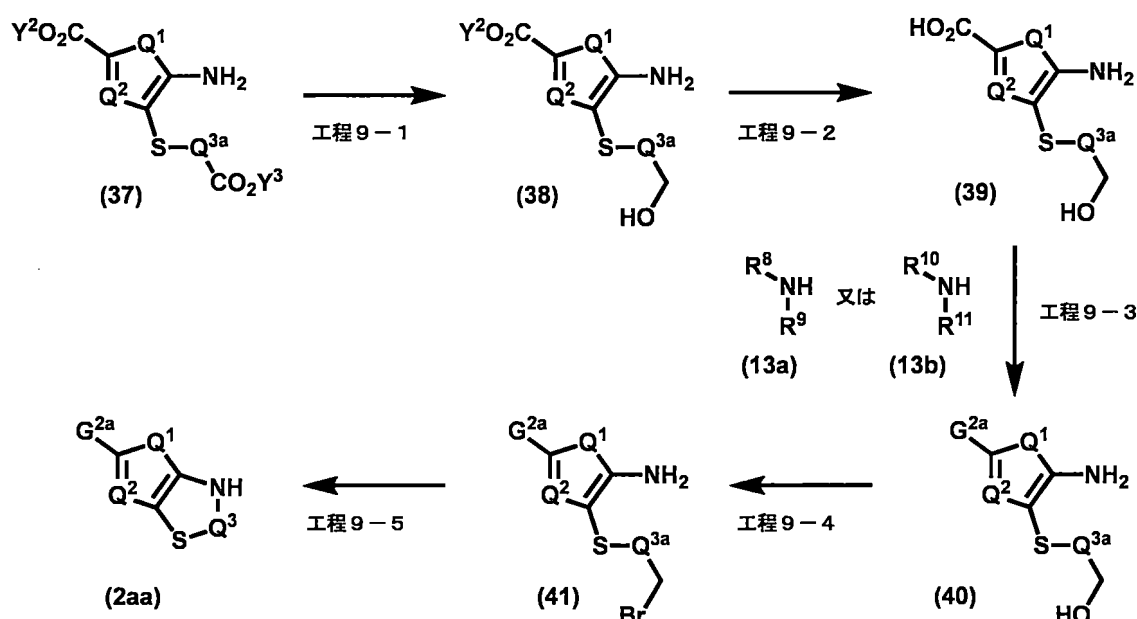
ここで、上述の化合物(2)が、化合物(2aa)で表される場合、化合物(2aa)は、スキーム9に示す方法もしくはそれに準じた方法、その他文献記載の方法またはそれに準じた方法に従って製造することができる。

【0155】

スキーム 9

【0156】

【化65】



【0157】

式中、 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 Q^{3a} 、 G^{2a} 、 Y^2 および Y^3 は上述のと同義である。

【0158】

工程 9-1

本工程は、化合物(37)から化合物(38)を製造する工程である。化合物(38)は、例えば、溶媒中、化合物(37)をボラン-テトラヒドロフランコンプレックス、或いはボラン-ジメチルスルフィドコンプレックス等を用いて還元反応を行うことにより製造することができる。用いられる溶媒としては、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等が挙げられる。反応温度は、通常 $-20^{\circ}C$ ~溶媒還流温度で実施でき、 $0^{\circ}C$ ~室温で行うのが好ましい。反応時間は用いる原料物質や溶媒、反応温度等によって異なるが、通常30分~3日間である。

【0159】

工程 9-2

本工程は、化合物(38)のエステル部位を加水分解することにより、化合物(39)

を製造する工程である。本工程は、上述の工程 2-9 に準じて行うことができる。

【0160】

工程 9-3

本工程は、化合物 (39) と化合物 (13a) または化合物 (13b) の縮合反応により化合物 (40) を製造する工程である。本工程は、上述の工程 2-10 に準じて行うことができる。

【0161】

工程 9-4

本工程は、化合物 (40) のヒドロキシ基を臭素原子に置換することにより、化合物 (41) を製造する工程である。化合物 (41) は、例えば、溶媒中あるいは無溶媒において、三臭化リンを作用させることにより製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、クロロホルム、テトラヒドロフラン等を挙げることができる。反応温度は、通常 -78°C ~ 溶媒還流温度で実施でき、 0°C ~ 80°C で行うのが好ましい。反応時間は用いる原料物質や溶媒、反応温度等によって異なるが、通常 30 分 ~ 3 日間である。

【0162】

工程 9-5

本工程は、臭素原子の脱離を伴う閉環反応により、化合物 (41) から化合物 (2aa) を製造する工程である。本工程は、上述の工程 6-9 に準じて行うことができる。

【0163】

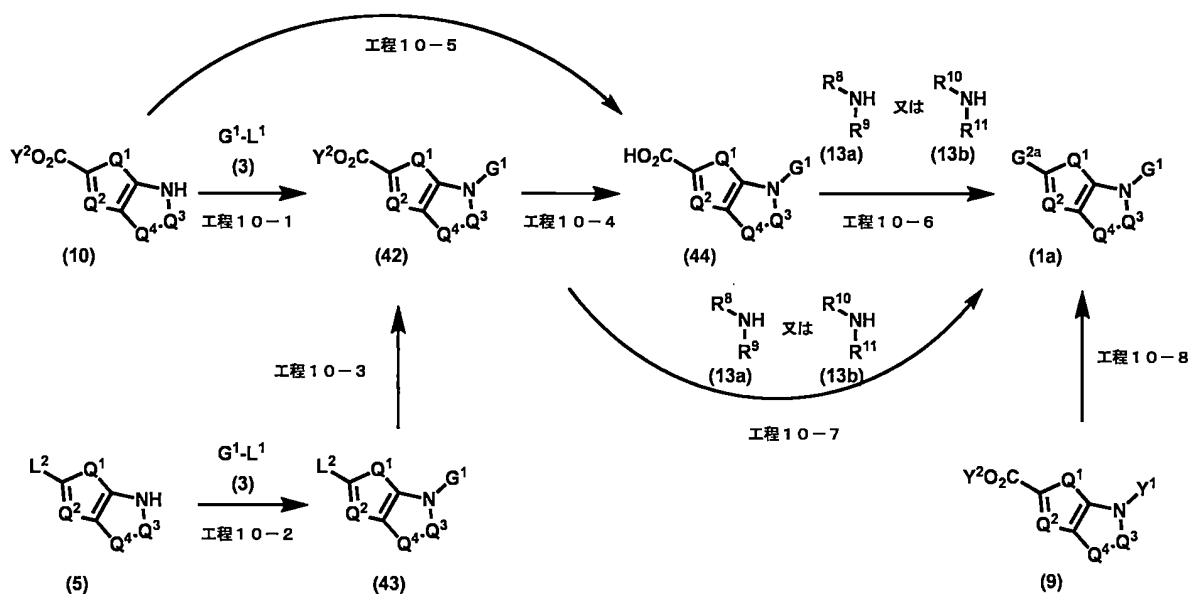
ここで、上述の化合物 (1) が、化合物 (1a) で表される場合、化合物 (1a) は、スキーム 10 に示す方法もしくはそれに準じた方法、その他文献記載の方法またはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

【0164】

スキーム 10

【0165】

【化 66】



【0166】

式中、 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、 Q^4 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 G^1 、 G^{2a} 、 L^1 、 L^2 、 Y^1 および Y^2 は上述のと同義である。

【0167】

工程 10-1

本工程は、化合物 (10) と化合物 (3) を反応させて、化合物 (42) を製造する工

程である。本工程は、上述の工程 1-1 に準じて行うことができる。

【0168】

工程 10-2

本工程は、化合物 (5) と化合物 (3) を反応させて、化合物 (43) を製造する工程である。本工程は、上述の工程 1-1 に準じて行うことができる。

【0169】

工程 10-3

本工程は、化合物 (43) の L^2 をアルコキシカルボニル基またはアリアルオキシカルボニル基へ変換して、化合物 (42) を製造する工程である。本工程は、上述の工程 2-6 に準じて行うことができる。

【0170】

工程 10-4

本工程は、化合物 (42) のエステル部位を加水分解することにより、化合物 (44) を製造する工程である。本工程は、上述の工程 2-9 に準じて行うことができる。

【0171】

工程 10-5

本工程は、化合物 (10) と化合物 (3) を反応させた後、得られた化合物 (42) のエステル部位の加水分解を行うことにより、化合物 (44) を製造する工程である。本工程は、上述の工程 10-1 と工程 10-4 を連続して行うことにより製造することができる。

【0172】

工程 10-6

本工程は、化合物 (44) と化合物 (13a) または化合物 (13b) の縮合反応により化合物 (1a) を製造する工程である。本工程は、上述の工程 2-10 に準じて行うことができる。

【0173】

工程 10-7

本工程は、化合物 (42) と化合物 (13a) または化合物 (13b) を反応させることにより化合物 (1a) を製造する工程である。本工程は、上述の工程 2-11 に準じて行うことができる。

【0174】

工程 10-8

本工程は、上述の工程 2-12、工程 2-13、工程 1-1 の一連の反応を連続して行うことにより、化合物 (9) から化合物 (1a) を製造する工程である。

【0175】

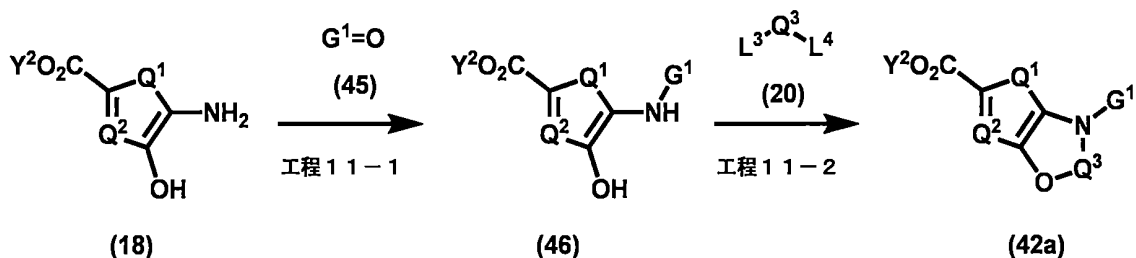
ここで、上述の化合物 (42) が、化合物 (42a) で表される場合、化合物 (42a) は、スキーム 11 に示す方法もしくはそれに準じた方法、その他文献記載の方法またはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

【0176】

スキーム 11

【0177】

【化 67】



10

20

30

40

50

【0178】

式中、 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、 G^1 、 L^3 、 L^4 および Y^2 は上述の定義と同義である。

【0179】

工程11-1

本工程は、化合物(18)と化合物(45)の還元的アミノ化反応により、化合物(46)を製造する工程である。化合物(46)は、例えば、溶媒中、酸存在下或いは非存在下、還元剤を作用させることにより製造することができる。用いられる溶媒としては、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン等を挙げることができる。用いられる還元剤としては、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム等が挙げられる。用いられる酸としては、酢酸等が挙げられる。反応温度は、通常 0°C ～溶媒還流温度で実施できる。反応時間は用いる原料物質や溶媒、反応温度等によって異なるが、通常30分～3日間である。

【0180】

工程11-2

本工程は、化合物(46)と化合物(20)を反応させることにより、化合物(42a)を製造する工程である。本工程は、上述の工程5-2に準じて行うことができる。

【0181】

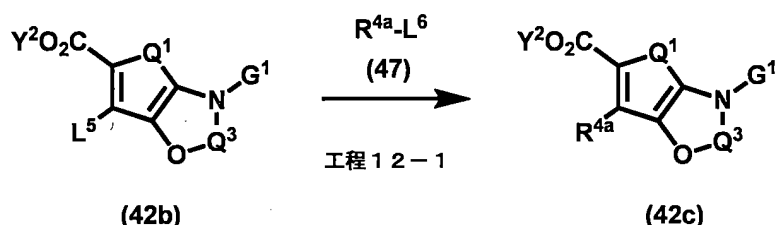
ここで、上述の化合物(42)が、化合物(42c)で表される場合、化合物(42c)は、スキーム12に示す方法もしくはそれに準じた方法、その他文献記載の方法またはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

【0182】

スキーム12

【0183】

【化68】



【0184】

式中、 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、 G^1 および Y^2 は上述の定義と同義であり； R^{4a} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基または $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル基を示し； L^5 は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、メタンスルホニルオキシ基を示し； L^6 はボロン酸誘導体等を示す。

【0185】

工程12-1

本工程は、化合物(42b)と化合物(47)の反応により、化合物(42c)を製造する工程である。化合物(42c)は、通常の鈴木カップリング反応条件、例えば、溶媒中、パラジウム試薬および塩基存在下において化合物(42b)と化合物(47)を反応させることにより製造することができる。用いられる溶媒としては、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ベンゼン、トルエン、エタノール、プロパノール、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、水、それらの混合溶媒等を挙げることができる。用いられるパラジウム試薬としては、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム等が挙げられる。用いられる塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸セシウム、リン酸ナトリウム、リン酸カリウム等が挙げられる。また、必要に応じて、(2-ビフェニル)ジ-tert-ブチルホスフィン(Johnphos)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシビフェニル(SPhos)、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 (XPhos) 等の配位子を加えることができる。反応温度は、通常室温～溶媒還流温度で実施できる。反応時間は用いる原料物質や溶媒、反応温度等によって異なるが、通常30分～3日間である。

【0186】

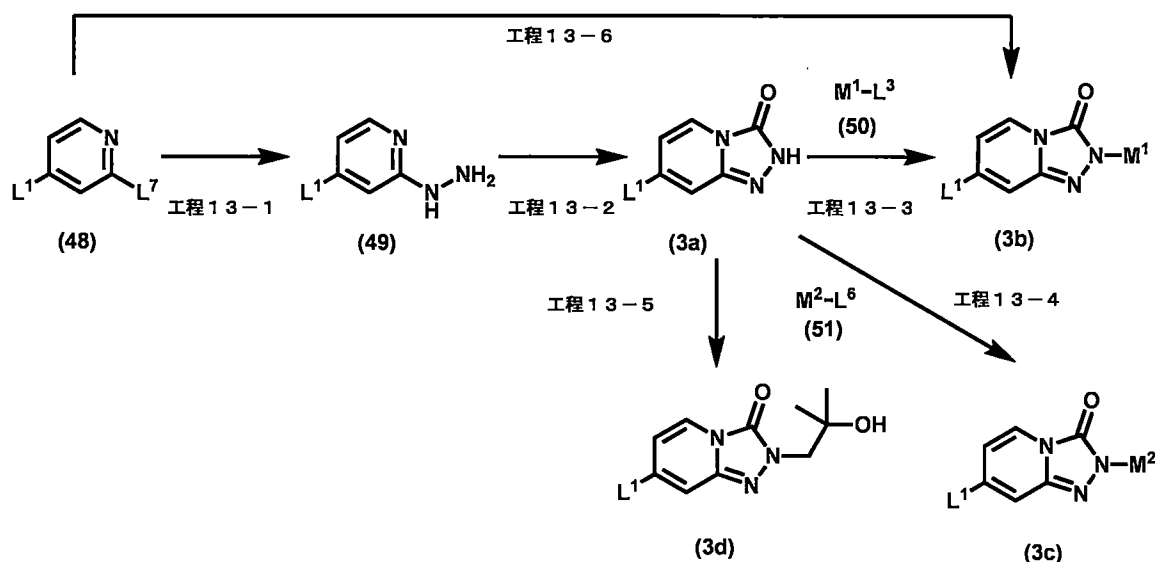
ここで、上述の化合物(3)が、化合物(3a)、化合物(3b)、化合物(3c)または化合物(3d)で表される場合、化合物(3a)、化合物(3b)、化合物(3c)または化合物(3d)は、スキーム13に示す方法もしくはそれに準じた方法、その他文献記載の方法またはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

【0187】

スキーム13

【0188】

【化69】



【0189】

式中、L¹、L³およびL⁶は上述の定義と同義であり；L⁷はフッ素原子、塩素原子を示し；M¹は、後述のE群から選ばれる1以上の置換基を有しても良い、C₁～C₆アルキル基、C₃～C₈シクロアルキル基、酸素原子を含む3～8員ヘテロシクロアルキル基を示し；

M²は、C₁～C₆アルキル基、C₃～C₈シクロアルキル基、フェニル基、5員芳香族複素環基、6員芳香族複素環基、複素環基を示し；

E群はハロゲン原子、C₁～C₆アルキル基、C₃～C₈シクロアルキル基、C₁～C₆アルコキシ基、C₁～C₆アルコキシカルボニル基、3～8員ヘテロシクロアルキル基、C₁～C₆アルキル基を2個有しても良いアミノカルボニル基、C₁～C₆アルキル基を2個有しても良いアミノ基、ハロゲン原子或いはC₁～C₆アルコキシ基を1個以上有しても良いフェニル基、5員芳香族複素環基、6員芳香族複素環基等を示す。

【0190】

工程13-1

本工程は、化合物(48)とヒドラジンを反応させることにより、化合物(49)を製造する工程である。化合物(49)は、溶媒中、塩基存在下において、化合物(48)とヒドラジン或いはその水和物を反応させることにより製造することができる。用いられる溶媒としては、エタノール、プロパノール、イソプロピルアルコール、ブタノール、メタノール、アセトニトリル、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-メチルピロリドン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド、それらの混合溶媒等を挙げることができる。反応温度は、通常0℃～溶媒還流温

度で実施できる。反応時間は用いる原料物質や溶媒、反応温度等によって異なるが、通常30分～3日間である。

【0191】

工程13-2

本工程は、化合物(49)にカルボニル基を導入して環化させることにより、化合物(3a)を製造する工程である。化合物(3a)は、溶媒中、塩基存在下或いは非存在下において、化合物(49)とカルボニル源となる化合物を反応させることにより製造することができる。用いられるカルボニル源は、1, 1'-カルボニルジイミダゾール、トリホスゲン、ホスゲンダイマー等を挙げることができる。用いられる溶媒としては、アセトニトリル、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-メチルピロリドン、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド、それらの混合溶媒等を挙げることができる。用いられる塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等が挙げられる。反応温度は、通常0℃～溶媒還流温度で実施できる。反応時間は用いる原料物質や溶媒、反応温度等によって異なるが、通常30分～3日間である。

10

本工程に於ける副反応として、カルボニル源として、1, 1'-カルボニルジイミダゾールを用い、かつ、化合物(3a)が求核反応を受けやすい原子、例えばフッ素原子等、を有する場合、イミダゾリル基が置換した化合物(3a)が得られてくる場合がある。

【0192】

工程13-3

本工程は、化合物(3a)と化合物(50)を反応させることにより、化合物(3b)を製造する工程である。化合物(3b)は、溶媒中、塩基存在下において、化合物(3a)と化合物(50)を反応させることにより製造することができる。用いられる溶媒としては、アセトニトリル、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-メチルピロリドン、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド、それらの混合溶媒等を挙げることができる。用いられる塩基としては、水素化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、リン酸カリウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、1, 8-ジアザビシクロ[5, 4, 0]-7-ウンデセン等が挙げられる。反応温度は、通常0℃～溶媒還流温度で実施できる。反応時間は用いる原料物質や溶媒、反応温度等によって異なるが、通常30分～3日間である。

20

30

【0193】

工程13-4

本工程は、化合物(3a)と化合物(51)を反応させて、化合物(3c)を製造する工程である。化合物(3c)は、通常のChan-Lam-Evansカップリング反応条件、例えば、溶媒中、銅試薬の存在下、塩基の存在下または非存在下において、化合物(51)と化合物(3a)を反応させることにより製造することができる。用いられる溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、ベンゼン、トルエン、それらの混合溶媒等を挙げることができる。用いられる銅試薬としては、酢酸銅(II)等が挙げられる。用いられる塩基としては、トリエチルアミン、ピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等が挙げられる。なお、本工程は、必要に応じてモレキュラーシーブス4A等の乾燥剤を添加して行うこともできる。反応温度は、通常室温～溶媒還流温度である。反応時間は用いる原料物質や溶媒、反応温度等によって異なるが、通常30分～3日間である。

40

【0194】

工程13-5

本工程は、化合物(3a)のアルキル化反応によって、化合物(3d)を製造する工程である。化合物(3d)は、溶媒中、塩基存在下において、化合物(3a)と2, 2-ジメチルオキシランを反応させることにより製造することができる。用いられる溶媒としては、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-メチルピロリ

50

ドン、アセトニトリル、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド、それらの混合溶媒等を挙げることができる。用いられる塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、リン酸カリウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]-7-ウンデセン等が挙げられる。反応温度は、通常、室温～溶媒還流温度で実施できる。反応時間は用いる原料物質や溶媒、反応温度等によって異なるが、通常30分～3日間である。

【0195】

工程13-6

本工程は、上述の工程13-1、工程13-2、工程13-3の一連の反応を連続して行うことにより、化合物(48)から化合物(3b)を製造する工程である。

【0196】

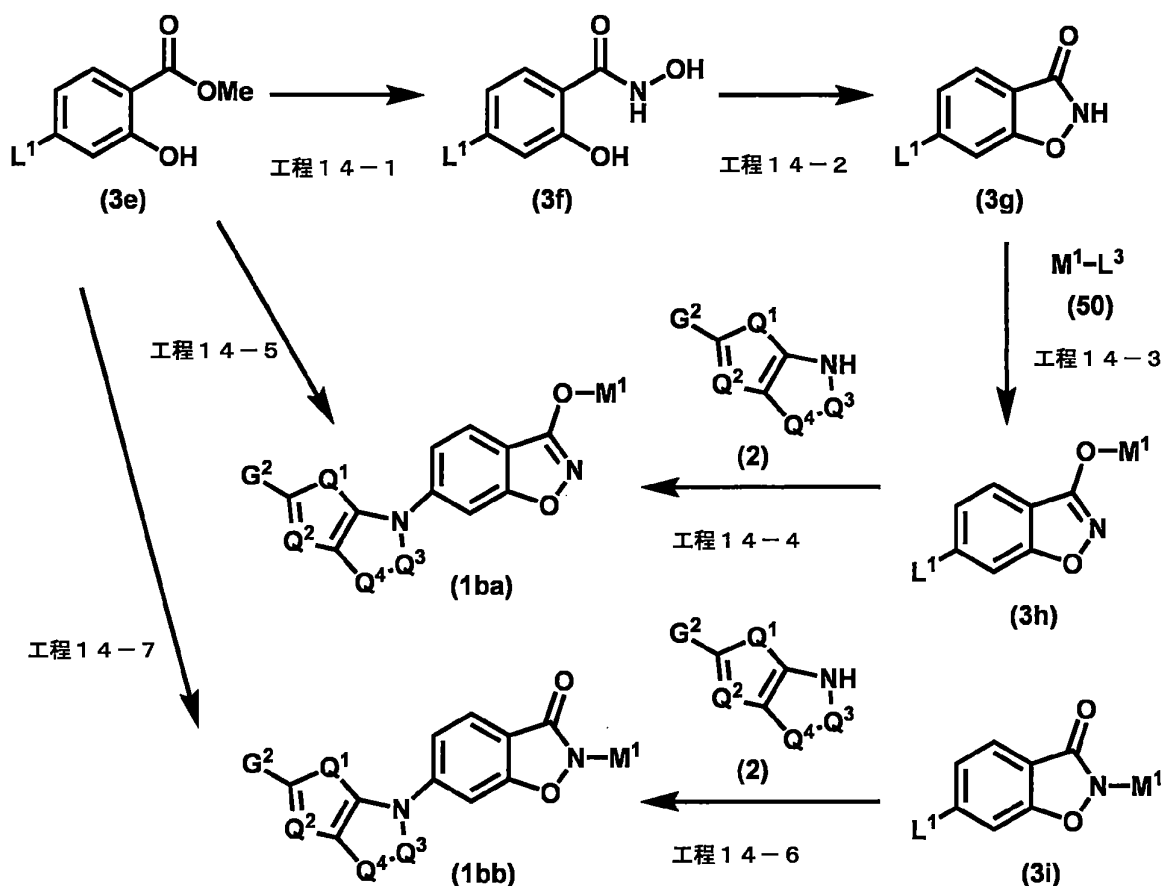
ここで、上述の化合物(1)が、化合物(1ba)、化合物(1bb)で表される場合、化合物(1ba)、化合物(1bb)は、スキーム14に示す方法もしくはそれに準じた方法、その他文献記載の方法またはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

【0197】

スキーム14

【0198】

【化70】



【0199】

式中、Q¹、Q²、Q³、Q⁴、G²、L¹、L³およびM¹は上述の定義と同義である。

【0200】

工程14-1

本工程は、化合物(3e)から、化合物(3f)を製造する工程である。化合物(3f)は、溶媒中、ヒドロキシルアミンと化合物(3e)を反応させることにより製造することができる。用いられる溶媒としては、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、N,

N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、それらの混合溶媒等を挙げることができる。反応温度は、通常0℃～溶媒還流温度で実施できる。反応時間は用いる原料物質や溶媒、反応温度等によって異なるが、通常30分～3日間である。

【0201】

工程14-2

本工程は、化合物(3f)の分子内縮合反応により、化合物(3g)を製造する工程である。化合物(3g)は、例えば溶媒中、1,1'-カルボジイミダゾール或いは塩化チオニル存在下、化合物(3f)を反応させることにより製造することができる。用いられる溶媒としては、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、それらの混合溶媒等を挙げることができる。また、必要に応じて、トリエチルアミン等を添加することができる。反応温度は、通常室温～溶媒還流温度で実施できる。反応時間は用いる原料物質や溶媒、反応温度等によって異なるが、通常30分～3日間である。

10

【0202】

工程14-3

本工程は、化合物(3g)と化合物(50)を反応させることにより、化合物(3h)または化合物(3i)のどちらか一方、或いは化合物(3h)と化合物(3i)の両方を製造する工程である。本工程は、上述の工程13-3に準じて行うことができる。

【0203】

工程14-4

本工程は、化合物(3h)と化合物(2)を反応させることにより、化合物(1ba)を製造する工程である。本工程は、上述の工程1-1に準じて行うことができる。

20

【0204】

工程14-5

本工程は、上述の工程14-1、工程14-2、工程14-3、工程14-4の一連の反応を連続して行うことにより、化合物(3a)から化合物(1ba)を製造する工程である。

【0205】

工程14-6

本工程は、化合物(3i)と化合物(2)を反応させることにより、化合物(1bb)を製造する工程である。本工程は、上述の工程1-1に準じて行うことができる。

30

【0206】

工程14-7

本工程は、上述の工程14-1、工程14-2、工程14-3、工程14-6の一連の反応を連続して行うことにより、化合物(3a)から化合物(1bb)を製造する工程である。

【0207】

ここで、上述の化合物(23)が、化合物(23a)または化合物(23b)で表される場合、化合物(23a)または化合物(23b)は、スキーム15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

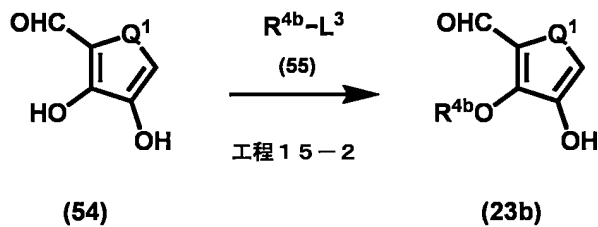
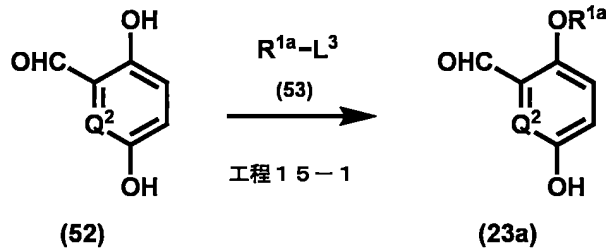
【0208】

スキーム15

【0209】

50

【化 7 1】



【 0 2 1 0】

式中、 Q^1 、 Q^2 および L^3 は上述の定義と同義であり； R^{1a} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基を示し； R^{4b} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基を示す。

【 0 2 1 1】

工程 15-1

本工程は、化合物 (52) と化合物 (53) を反応させることにより、化合物 (23a) を製造する工程である。本工程は、上述の工程 13-3 に準じて行うことができる。

【 0 2 1 2】

工程 15-2

本工程は、化合物 (54) と化合物 (55) を反応させることにより、化合物 (23b) を製造する工程である。本工程は、上述の工程 13-3 に準じて行うことができる。

【 0 2 1 3】

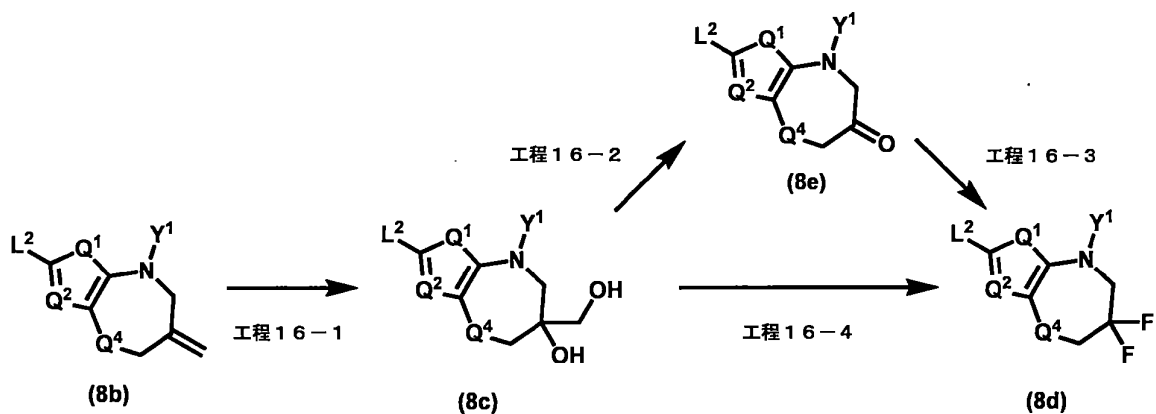
ここで、上述の化合物 (8) が、化合物 (8d) で表される場合、化合物 (8d) は、スキーム 16 に示す方法もしくはそれに準じた方法、その他文献記載の方法またはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

【 0 2 1 4】

スキーム 16

【 0 2 1 5】

【化 7 2】



【 0 2 1 6】

式中、 Q^1 、 Q^2 、 Q^4 、 L^2 および Y^1 は上述の定義と同義である。

【0217】

工程16-1

本工程は、化合物(8b)から、化合物(8c)を製造する工程である。化合物(8c)は、溶媒中、四酸化オスミウムと化合物(8b)を再酸化剤の存在下或いは非存在下で反応させることにより製造することができる。用いられる溶媒としては、アセトン、水、tert-ブタノール、それらの混合溶媒等を挙げることができる。用いられる再酸化剤としては、N-メチルモルホリンオキシド、トリメチルアミノオキシド、tert-ブチルヒドロペルオキシド、フェリシアン化カリウム等が挙げられる。反応温度は、通常0℃～溶媒還流温度で実施できる。反応時間は用いる原料物質や溶媒、反応温度等によって異なるが、通常30分～3日間である。

10

【0218】

工程16-2

本工程は、化合物(8c)から、化合物(8e)を製造する工程である。化合物(8e)は、溶媒中、過ヨウ素酸ナトリウムまたは過ヨウ素酸と化合物(8c)を反応させることにより製造することができる。用いられる溶媒としては、水、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、それらの混合溶媒等を挙げることができる。反応温度は、通常0℃～溶媒還流温度で実施できる。反応時間は用いる原料物質や溶媒、反応温度等によって異なるが、通常30分～3日間である。

20

【0219】

工程16-3

本工程は、化合物(8e)から、化合物(8d)を製造する工程である。化合物(8d)は、溶媒中、フッ素化剤と化合物(8e)を反応させることにより製造することができる。用いられるフッ素化剤としては、三フッ化N,N-ジメチルアミノ硫黄、デオキシフルオール、フェノフルオール等が挙げられる。用いられる溶媒としては、トルエン、ベンゼン等を挙げることができる。反応温度は、通常0℃～溶媒還流温度で実施できる。反応時間は用いる原料物質や溶媒、反応温度等によって異なるが、通常30分～3日間である。

【0220】

工程16-4

本工程は、上述の工程16-2と工程16-3の一連の反応を連続して行うことにより、化合物(8c)から化合物(8d)を製造する工程である。

30

【0221】

ここで、上述の化合物(8)が、化合物(8f)で表される場合、化合物(8f)は、スキーム17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。

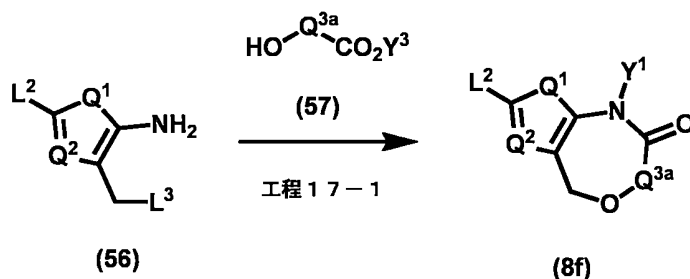
【0222】

スキーム17

【0223】

【化73】

40



【0224】

式中、 Q^1 、 Q^2 、 Q^{3a} 、 L^2 、 L^3 、 Y^1 および Y^3 は上述の定義と同義である。

50

【0225】

工程17-1

本工程は、化合物(56)と化合物(57)から、化合物(8f)を製造する工程である。化合物(8f)は、溶媒中、塩基存在下、化合物(56)と化合物(57)を反応させることにより製造することができる。用いられる溶媒としては、N,N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、それらの混合溶媒等を挙げることができる。用いられる塩基としては、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等が挙げられる。反応温度は、通常0℃～溶媒還流温度で実施できる。反応時間は用いる原料物質や溶媒、反応温度等によって異なるが、通常30分～3日間である。

【0226】

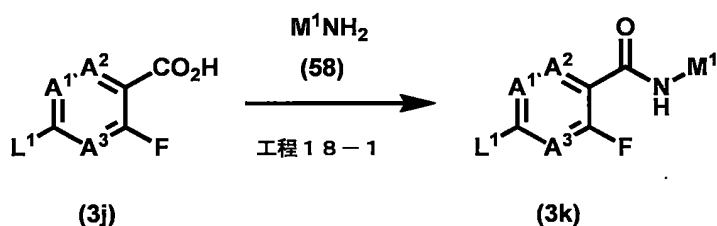
ここで、上述の化合物(3)が、化合物(3k)で表される場合、化合物(3k)は、スキーム18に示す方法もしくはそれに準じた方法、その他文献記載の方法またはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

【0227】

スキーム18

【0228】

【化74】



【0229】

式中、 L^1 および M^1 は上述の定義と同義であり； A^1 は炭素原子または窒素原子を示し； A^2 は炭素原子または窒素原子を示し； A^3 は炭素原子または窒素原子を示す。

【0230】

工程18-1

本工程は、化合物(3j)と化合物(58)の縮合反応により化合物(3k)を製造する工程である。化合物(3k)は、例えば溶媒中、縮合剤存在下、且つ塩基存在下または非存在下において、化合物(3j)と化合物(58)を反応させることにより製造することができる。用いられる溶媒としては、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-メチルピロリドン、ジクロロメタン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、それらの混合溶媒等を挙げることができる。用いられる縮合剤としては、例えば、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ェート(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)、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)等が挙げられる。用いられる塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等が挙げられる。また、必要に応じて、N,N-ジメチル-4-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)等を反応促進剤として添加することができる。反応温度は、通常0℃～溶媒還流温度で実施でき、0℃～30℃で行うのが好ましい。反応時間は用いる原料物質や溶媒、反応温度等によって異なるが、通常30分～3日間である。

【0231】

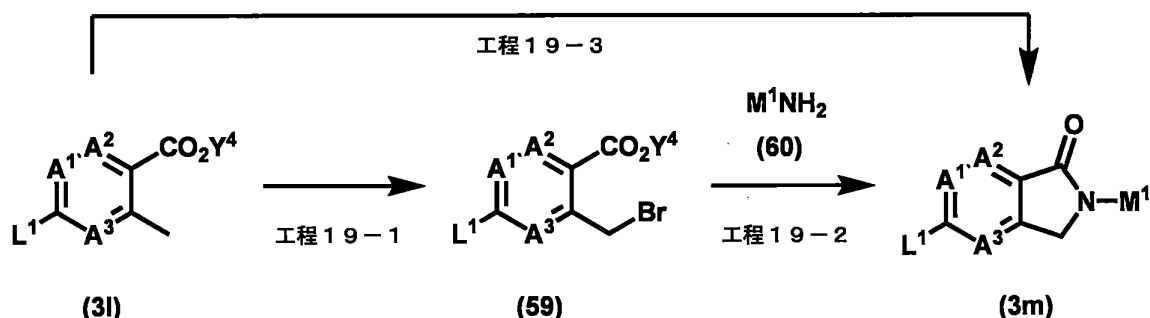
ここで、上述の化合物(3)が、化合物(3m)で表される場合、化合物(3m)は、スキーム19に示す方法もしくはそれに準じた方法、その他文献記載の方法またはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

【 0 2 3 2 】

スキーム 1 9

【 0 2 3 3 】

【 化 7 5 】



10

【 0 2 3 4 】

式中、 L^1 、 A^1 、 A^2 、 A^3 および M^1 は上述の定義と同義であり； Y^4 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基またはアリール基を示す。

【 0 2 3 5 】

工程 19-1

本工程は、化合物 (3l) のブロモ化反応により化合物 (59) を製造する工程である。化合物 (59) は、例えば溶媒中、臭素化剤存在下、ラジカル開始剤存在下または非存在下において、化合物 (3l) を反応させることにより製造することができる。用いられる溶媒としては、四塩化炭素、クロロホルム、ジクロロメタン、それらの混合溶媒等を挙げることができる。用いられる臭素化剤としては、N-ブロモスクシンイミド、臭素等が挙げられる。用いられるラジカル開始剤としては、アゾイソブチロニトリル、1, 1'-アゾビス (シクロヘキサンカルボニトリル) 等が挙げられる。反応温度は、通常 $0^\circ\text{C} \sim$ 溶媒還流温度で実施できる。反応時間は用いる原料物質や溶媒、反応温度等によって異なるが、通常 30 分～3 日間である。

20

【 0 2 3 6 】

工程 19-2

本工程は、臭素原子と $Y^4\text{OH}$ の脱離を伴う閉環反応により、化合物 (59) と化合物 (60) から化合物 (3m) を製造する工程である。化合物 (3m) は、溶媒中、塩基存在下、化合物 (59) と化合物 (60) から製造することができる。用いられる溶媒としては、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、トルエン、アセトニトリル、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-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、それらの混合溶媒等を挙げることができる。用いられる塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、1, 8-ジアザビシクロ [5, 4, 0] -7-ウンデセン、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、等が挙げられる。反応温度は、通常 $0^\circ\text{C} \sim$ 溶媒還流温度で実施できる。反応時間は用いる原料物質や溶媒、反応温度等によって異なるが、通常 30 分～3 日間である。

30

40

【 0 2 3 7 】

工程 19-3

本工程は、上述の工程 19-1 と工程 19-2 の一連の反応を連続して行うことにより、化合物 (3l) から化合物 (3m) を製造する工程である。

【 0 2 3 8 】

ここで、上述の化合物 (13) が、化合物 (13ba) で表される場合、化合物 (13ba) は、スキーム 20 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。

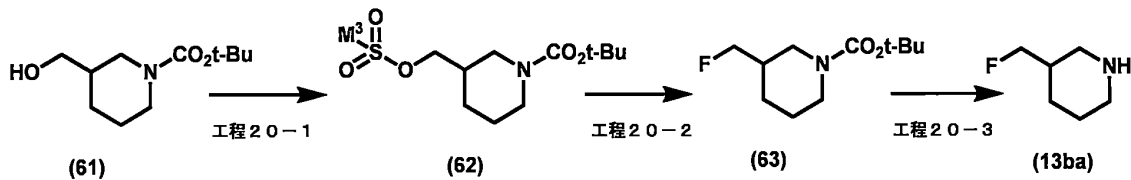
【 0 2 3 9 】

スキーム 20

50

【 0 2 4 0 】

【 化 7 6 】



【 0 2 4 1 】

式中、 M^3 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基を示す。

【 0 2 4 2 】

工程 20-1

本工程は、化合物（61）のアルキルスルホニル化反応により化合物（62）を製造する工程である。化合物（62）は、溶媒中、塩基存在下、化合物（61）とアルキルスルホニル化剤を反応させることにより製造することができる。用いられる溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、トルエン、テトラヒドロフラン、それらの混合溶媒等を挙げることができる。用いられる塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等が挙げられる。用いられるアルキルスルホニル化剤としては、メタンスルホニルクロリド、エタンスルホニルクロリド等が挙げられる。反応温度は、通常 0°C ~ 溶媒還流温度で実施できる。反応時間は用いる原料物質や溶媒、反応温度等によって異なるが、通常 30 分 ~ 3 日間である。

【 0 2 4 3 】

工程 20-2

本工程は、化合物（62）のアルキルスルホニル基をフッ素原子で置換することにより化合物（63）を製造する工程である。化合物（63）は、溶媒中、テトラブチルアンモニウムフルオリド存在下、化合物（62）と反応させることにより製造することができる。用いられる溶媒としては、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、それらの混合溶媒等を挙げることができる。反応温度は、通常 0°C ~ 溶媒還流温度で実施できる。反応時間は用いる原料物質や溶媒、反応温度等によって異なるが、通常 30 分 ~ 3 日間である。

【 0 2 4 4 】

工程 20-3

本工程は、化合物（63）の *tert*-ブトキシカルボニル基を除去して、化合物（13ba）を製造する工程である。化合物（13ba）は、例えば、溶媒中或いは溶媒を用いずに、化合物（63）を酸で処理することにより製造することができる。反応に用いる溶媒としては、ジクロロメタン、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、水、それらの混合溶媒等を挙げることができる。用いられる酸としては、トリフルオロ酢酸、塩化水素等を用いることができる。反応温度は、通常 0°C ~ 溶媒還流温度で実施できる。反応時間は用いる原料物質や溶媒、反応温度等によって異なるが、通常 30 分 ~ 3 日間である。

【 0 2 4 5 】

ここで、上述の化合物（1）が、化合物（1e）または化合物（1f）で表される場合、化合物（1e）または化合物（1f）は、スキーム 21 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。

【 0 2 4 6 】

スキーム 21

【 0 2 4 7 】

10

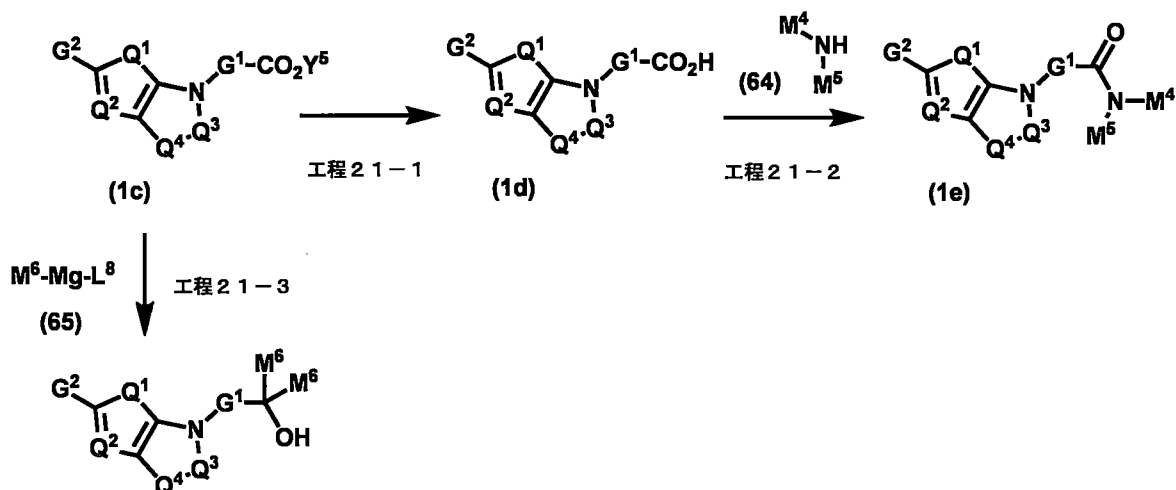
20

30

40

50

【化 7 7】



10

【0 2 4 8】

式中、 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、 Q^4 、 G^1 および G^2 は上述の定義と同義であり； L^8 は塩素原子または臭素原子を示し； Y^5 は $C_1 \sim C_6$ アルキル基またはアリール基を示し； M^4 は、水素原子または $C_1 \sim C_6$ アルキル基を示し； M^5 は、水素原子または $C_1 \sim C_6$ アルキル基を示し； M^6 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基を示す。

20

【0 2 4 9】

工程 2 1-1

本工程は、化合物（1 c）のエステル部位を加水分解することにより、化合物（1 d）を製造する工程である。本工程は、上述の工程 2-9 に準じて行うことができる。

【0 2 5 0】

工程 2 1-2

本工程は、化合物（1 d）と化合物（6 4）の縮合反応により化合物（1 e）を製造する工程である。本工程は、上述の工程 2-10 に準じて行うことができる。

【0 2 5 1】

工程 2 1-3

本工程は、化合物（1 c）から化合物（1 f）を製造する工程である。化合物（1 f）は、溶媒中、化合物（1 c）と化合物（6 5）を反応させることにより製造することができる。用いられる溶媒としては、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサン、それらの混合溶媒等を挙げることができる。反応温度は、通常 $-80^\circ\text{C} \sim$ 溶媒還流温度で実施できる。反応時間は用いる原料物質や溶媒、反応温度等によって異なるが、通常30分～3日間である。

30

【0 2 5 2】

ここで、上述の化合物（1）が、化合物（1 d a）で表される場合、化合物（1 d a）は、スキーム 2 2 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

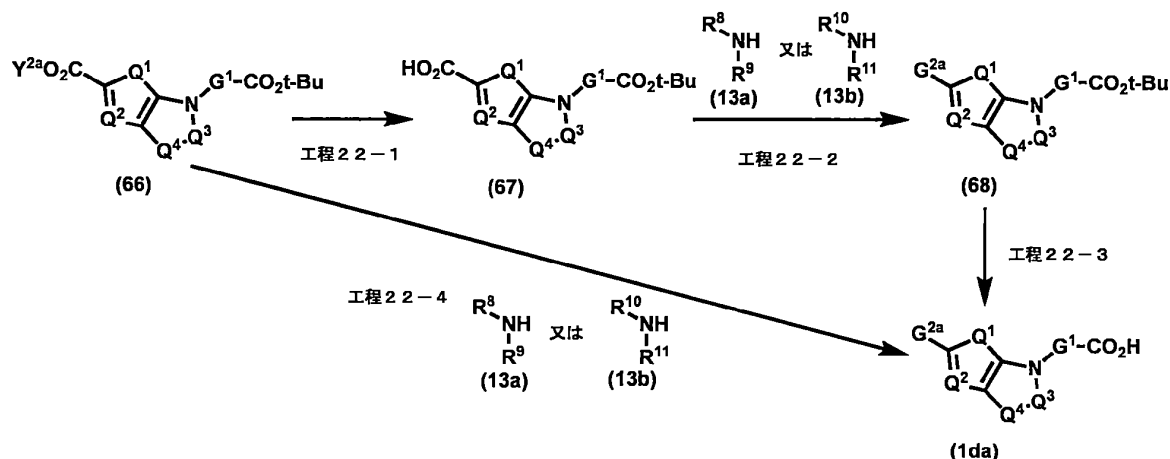
【0 2 5 3】

スキーム 2 2

【0 2 5 4】

50

【化 7 8】



【 0 2 5 5 】

式中、 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、 Q^4 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 G^1 および G^{2a} は上述の定義と同義であり； Y^{2a} は $C_1 \sim C_6$ アルキル基を示す。

【 0 2 5 6 】

工程 2 2 - 1

本工程は、化合物 (66) のアルキルエステル部位を加水分解することにより、化合物 (67) を製造する工程である。

化合物 (67) は、例えば、溶媒中、化合物 (66) を塩基存在下で反応させることにより製造することができる。用いられる溶媒としては、水、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロピルアルコール、ブタノール、テトラヒドロフラン、1, 4 - ジオキサン、それらの混合溶媒等を挙げることができる。用いられる塩基としては、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挙げることができる。反応温度は、通常 $0^\circ\text{C} \sim$ 溶媒還流温度で実施できる。反応時間は用いる原料物質や溶媒、反応温度等によって異なるが、通常 30 分～3 日間である。

【 0 2 5 7 】

工程 2 2 - 2

本工程は、化合物 (67) と化合物 (13a) または化合物 (13b) の縮合反応により化合物 (68) を製造する工程である。本工程は、上述の工程 2 - 10 に準じて行うことができる。

【 0 2 5 8 】

工程 2 2 - 3

本工程は、化合物 (68) の *tert*-ブチルエステル部位を加水分解することにより、化合物 (1da) を製造する工程である。化合物 (1da) は、溶媒存在下或いは非存在下において、化合物 (68) を酸存在下で反応させることにより製造することができる。用いられる溶媒としては、水、テトラヒドロフラン、1, 4 - ジオキサン、塩化メチレン、それらの混合溶媒等を挙げることができる。用いられる酸としては、トリフルオロ酢酸、塩化水素等を挙げることができる。反応温度は、通常、 $0^\circ\text{C} \sim$ 溶媒還流温度で実施できる。反応時間は用いる原料物質や溶媒、反応温度等によって異なるが、通常 30 分～3 日間である。

【 0 2 5 9 】

工程 2 2 - 4

本工程は、上述の工程 2 2 - 1、工程 2 2 - 2、工程 2 2 - 3 の一連の反応を連続して行うことにより、化合物 (66) から化合物 (1da) を製造する工程である。

【 0 2 6 0 】

ここで、上述の化合物 (1) が、化合物 (1ga) または化合物 (1gb) で表される

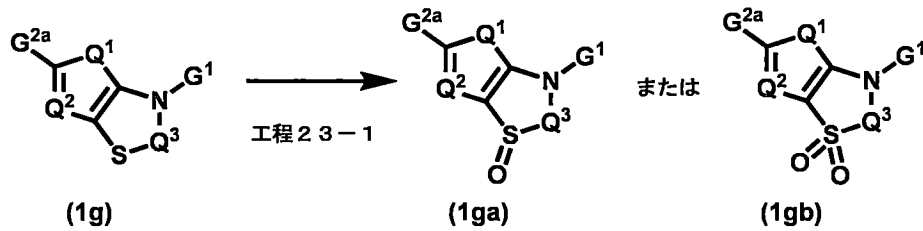
場合、化合物（1 g a）または化合物（1 g b）は、スキーム 2 3 に示す方法もしくはそれに準じた方法、その他文献記載の方法またはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

【0261】

スキーム 2 3

【0262】

【化79】



10

【0263】

式中、Q¹、Q²、Q³、G¹およびG^{2a}は上述の定義と同義であることを示す。

【0264】

工程 2 3 - 1

本工程は、化合物（1 g）の硫黄原子を酸化することにより、化合物（1 g a）または化合物（1 g b）を製造する工程である。化合物（1 g a）または化合物（1 g b）は、溶媒中、化合物（1 g）を過酸化剤と反応させることにより製造することができる。用いられる溶媒としては、ジクロロメタン、酢酸エチル、水、それらの混合溶媒等を挙げることができる。用いられる過酸化剤としては、3-クロロ過安息香酸、過酸化水素水等が挙げられる。反応温度は、通常0℃～溶媒還流温度で実施でき、0℃～室温で行うのが好ましい。反応時間は用いる原料物質や溶媒、反応温度等によって異なるが、通常30分～3日間である。

20

【0265】

ここで、上述の化合物（1）が、化合物（1 h a）または化合物（1 h b）で表される場合、化合物（1 h a）または化合物（1 h b）は、スキーム 2 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に従って製造することができる。

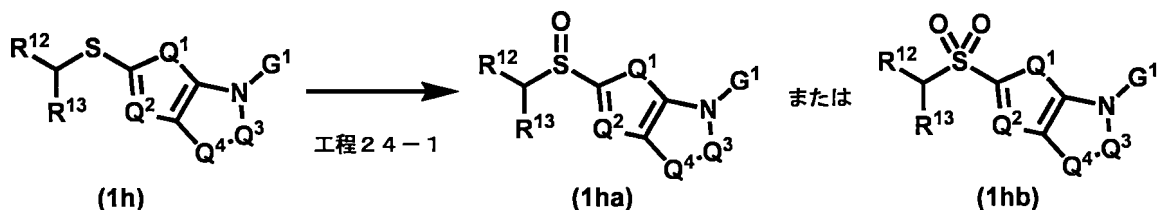
30

【0266】

スキーム 2 4

【0267】

【化80】



40

【0268】

（式中、Q¹、Q²、Q³、Q⁴、G¹、R¹²およびR¹³は上述の定義と同義であることを示す。）

【0269】

工程 2 4 - 1

本工程は、化合物（1 h）の硫黄原子を酸化することにより、化合物（1 h a）または化合物（1 h b）を製造する工程である。本工程は、上述の工程 2 3 - 1 に準じて行うこ

50

とができる。

【0270】

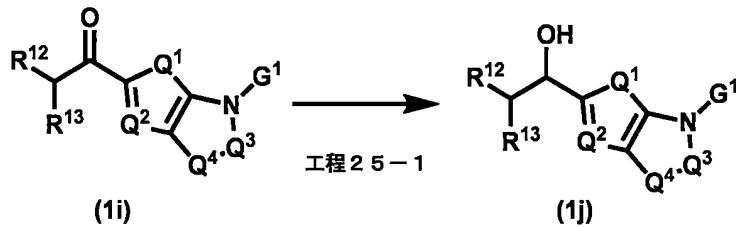
ここで、上述の化合物(1)が、化合物(1j)で表される場合、化合物(1j)は、スキーム25に示す方法もしくはそれに準じた方法、その他文献記載の方法またはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

【0271】

スキーム25

【0272】

【化81】



【0273】

式中、 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、 Q^4 、 G^1 、 R^{12} および R^{13} は上述の定義と同義であることを示す。

【0274】

工程25-1

本工程は、化合物(1i)のケトン部分を還元してヒドロキシ基を有する化合物(1j)を製造する工程である。本工程は、上述の工程3-2に準じて行うことができる。

【0275】

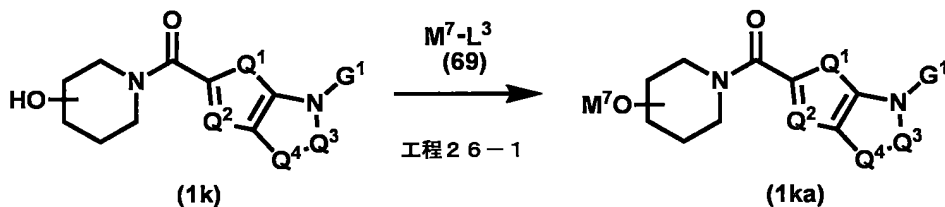
ここで、上述の化合物(1)が、化合物(1ka)で表される場合、化合物(1ka)は、スキーム26に示す方法もしくはそれに準じた方法、その他文献記載の方法またはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

【0276】

スキーム26

【0277】

【化82】



【0278】

式中、 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、 Q^4 、 G^1 および L^3 は上述の定義と同義であり； M^7 は $C_1 \sim C_6$ アルキル基を示す。

【0279】

工程26-1

本工程は、化合物(1k)と化合物(69)を反応させることにより、化合物(1ka)を製造する工程である。化合物(1ka)は、溶媒中、塩基存在下において、化合物(1k)と化合物(69)を反応させることにより製造することができる。用いられる溶媒としては、アセトニトリル、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-メチルピロリドン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメチルスル

10

20

30

40

50

ホキシド、それらの混合溶媒等を挙げることができる。用いられる塩基としては、水素化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、リン酸カリウム等が挙げられる。反応温度は、通常 0℃～溶媒還流温度で実施できる。反応時間は用いる原料物質や溶媒、反応温度等によって異なるが、通常 30 分～3 日間である。

【0280】

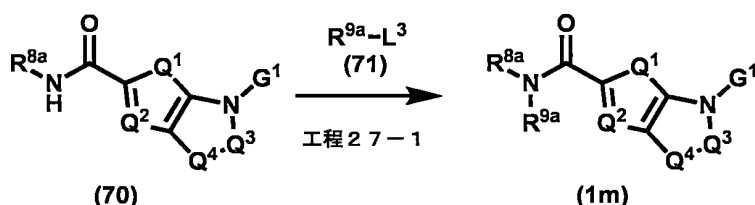
ここで、上述の化合物 (1) が、化合物 (1m) で表される場合、化合物 (1m) は、スキーム 27 に示す方法もしくはそれに準じた方法、その他文献記載の方法またはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

【0281】

スキーム 27

【0282】

【化 83】



【0283】

式中、Q¹、Q²、Q³、Q⁴、G¹およびL³は上述の定義と同義であり；R^{8a}はC₁～C₆アルキル基またはC₃～C₈シクロアルキル基を示し；R^{9a}はC₁～C₆アルキル基を示す。

【0284】

工程 27-1

本工程は、化合物 (70) と化合物 (71) を反応させることにより、化合物 (1m) を製造する工程である。化合物 (1m) は、溶媒中、塩基存在下において、化合物 (70) と化合物 (71) を反応させることにより製造することができる。用いられる溶媒としては、アセトニトリル、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-メチルピロリドン、1，4-ジオキサソラン、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド、それらの混合溶媒等を挙げることができる。用いられる塩基としては、水素化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、リン酸カリウム等が挙げられる。反応温度は、通常 0℃～溶媒還流温度で実施できる。反応時間は用いる原料物質や溶媒、反応温度等によって異なるが、通常 30 分～3 日間である。

【0285】

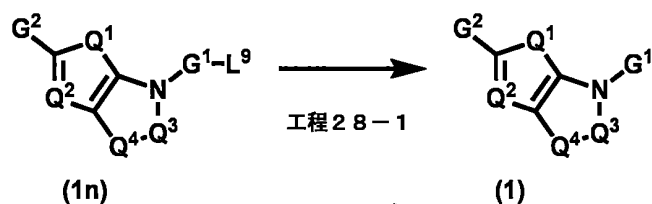
ここで、上述の化合物 (1) は、スキーム 28 に示す方法もしくはそれに準じた方法、その他文献記載の方法またはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

【0286】

スキーム 28

【0287】

【化 84】



【0288】

式中、Q¹、Q²、Q³、Q⁴、G¹およびG²は上述の定義と同義であり；L⁹はC₇～C

10

20

30

40

50

10 アラルキル基を示す。

【0289】

工程28-1

本工程は、化合物(1n)のL⁹を除去することにより、化合物(1)を製造する工程である。化合物(1)は、例えば、溶媒存在下あるいは非存在下で、化合物(1n)を酸存在下で反応させることにより製造することができる。用いられる溶媒としては、水、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、塩化メチレン、それらの混合溶媒等を挙げることができる。用いられる酸としては、トリフルオロ酢酸、塩化水素等を挙げることができる。反応温度は、通常、0℃～溶媒還流温度で実施できる。反応時間は用いる原料物質や溶媒、反応温度等によって異なるが、通常30分～3日間である。

10

【0290】

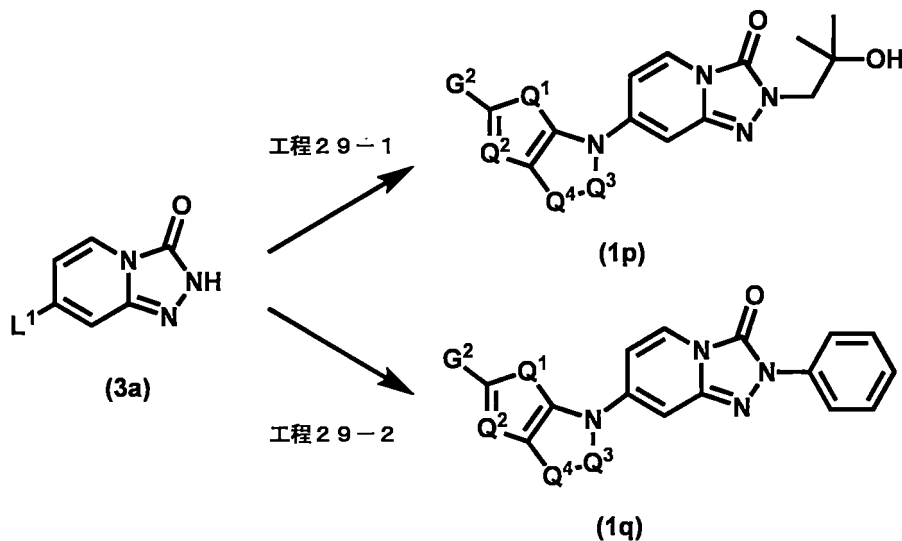
ここで、上述の化合物(1)が、化合物(1p)または化合物(1q)で表される場合、化合物(1p)または化合物(1q)は、スキーム29に示す方法もしくはそれに準じた方法、その他文献記載の方法またはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

【0291】

スキーム29

【0292】

【化85】



20

30

【0293】

式中、Q¹、Q²、Q³、Q⁴、G²およびL¹は上述の定義と同義である。

【0294】

工程29-1

本工程は、上述の工程13-5と工程1-1の一連の反応を連続して行うことにより、化合物(3a)から化合物(1p)を製造する工程である。

40

【0295】

工程29-2

本工程は、上述の工程13-4と工程1-1の一連の反応を連続して行うことにより、化合物(3a)から化合物(1q)を製造する工程である。

【0296】

ここで、上述の化合物(1)が、化合物(1d)で表される場合、化合物(1d)は、スキーム30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。

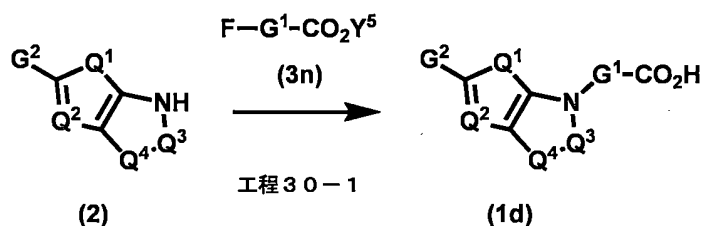
【0297】

スキーム30

50

【0298】

【化86】



【0299】

式中、 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、 Q^4 、 G^1 、 G^2 および Y^5 は上述の定義と同義である。

【0300】

工程30-1

本工程は、化合物(2)と化合物(3n)を反応させた後、続くエステル部位の加水分解反応を行うことにより、化合物(1d)を製造する工程である。

化合物(2)と化合物(3n)の反応は、溶媒中或いは溶媒を用いずに、酸或いは塩基存在下または非存在下において実施できる。用いられる溶媒としては、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、水、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、エタノール、それらの混合溶媒等を挙げることができる。用いられる酸としては、塩化水素、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸等が挙げられる。用いられる塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、2,6-ジメチルピリジン、2,4,6-トリメチルピリジン、炭酸カリウム、炭酸セシウム等が挙げられる。反応温度は、通常室温～溶媒還流温度で実施できる。反応時間は用いる原料物質や溶媒、反応温度等によって異なるが、通常30分～3日間である。また、続くエステル部位の加水分解反応は、上述の工程2-9に準じて行うことができる。

【0301】

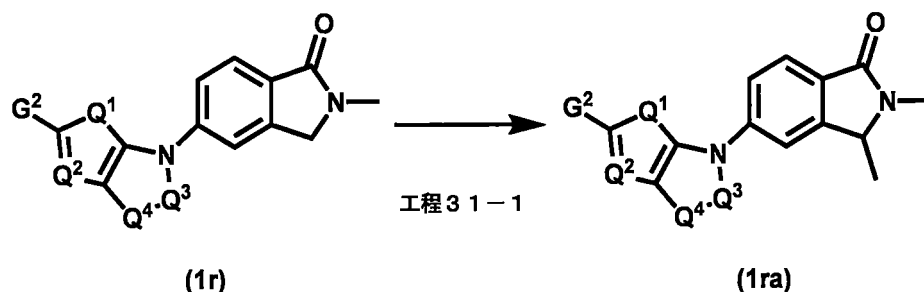
ここで、上述の化合物(1)が、化合物(1ra)で表される場合、化合物(1ra)は、スキーム31に示す方法もしくはそれに準じた方法、その他文献記載の方法またはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

【0302】

スキーム31

【0303】

【化87】



【0304】

式中、 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、 Q^4 および G^2 は上述の定義と同義である。

【0305】

工程31-1

本工程は、化合物(1r)のメチル化反応により、化合物(1ra)を製造する工程である。化合物(1ra)は、例えば、溶媒中、化合物(1r)を塩基とメチル化剤存在下

で反応させることにより製造することができる。用いられる溶媒としては、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、それらの混合溶媒等を挙げることができる。用いられる塩基としては、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド等を挙げることができる。用いられるメチル化剤としては、ヨウ化メチル、ジメチル硫酸等を挙げることができる。反応温度は、通常、 -78°C ～室温で実施できる。反応時間は用いる原料物質や溶媒、反応温度等によって異なるが、通常30分～3日間である。

【0306】

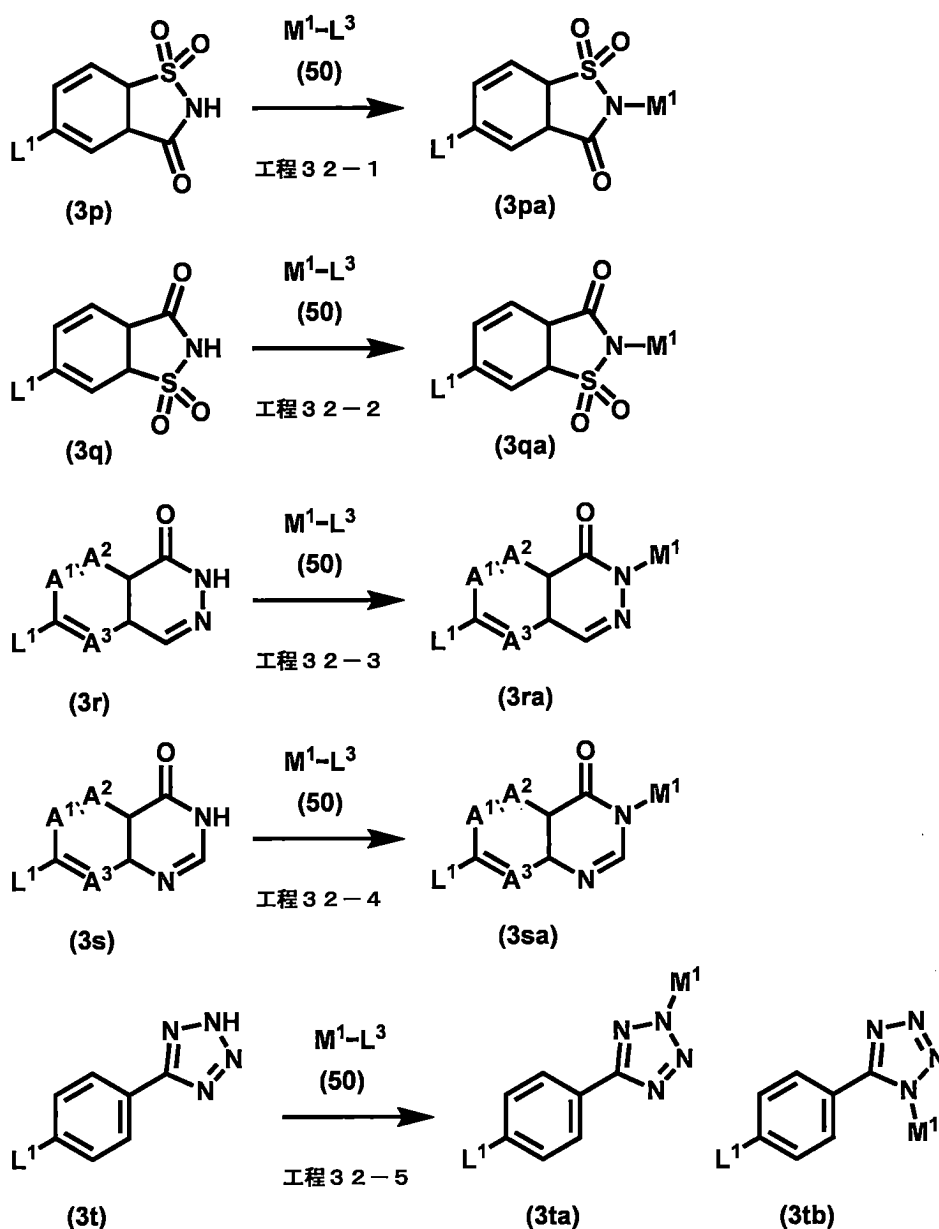
ここで、上述の化合物(3)が、化合物(3pa)、化合物(3qa)、化合物(3ra)、化合物(3sa)、化合物(3ta)、または化合物(3tb)で表される場合、化合物(3pa)、化合物(3qa)、化合物(3ra)、化合物(3sa)、化合物(3ta)、または化合物(3tb)は、スキーム32に示す方法もしくはそれに準じた方法、その他文献記載の方法またはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

【0307】

スキーム32

【0308】

【化88】



【0309】

式中、 A^1 、 A^2 、 A^3 、 L^1 、 L^3 、および M^1 は上述のと同義である。

【0310】

工程32-1

本工程は、化合物(3p)と化合物(50)を反応させることにより、化合物(3pa)を製造する工程である。本工程は、上述の工程13-3に準じて行うことができる。

【0311】

工程32-2

本工程は、化合物(3q)と化合物(50)を反応させることにより、化合物(3qa)を製造する工程である。本工程は、上述の工程13-3に準じて行うことができる。

10

【0312】

工程32-3

本工程は、化合物(3r)と化合物(50)を反応させることにより、化合物(3ra)を製造する工程である。本工程は、上述の工程13-3に準じて行うことができる。

【0313】

工程32-4

本工程は、化合物(3s)と化合物(50)を反応させることにより、化合物(3sa)を製造する工程である。本工程は、上述の工程13-3に準じて行うことができる。

【0314】

工程32-5

本工程は、化合物(3t)と化合物(50)を反応させることにより、化合物(3ta)または化合物(3tb)のいずれか一方、或いは化合物(3ta)と化合物(3tb)の両方を製造する工程である。本工程は、上述の工程13-3に準じて行うことができる。

20

【0315】

ここで、上述の化合物(1)が、化合物(1sa)、化合物(1sb)、化合物(1sc)、または化合物(1sd)で表される場合、化合物(1sa)、化合物(1sb)、化合物(1sc)、または化合物(1sd)は、スキーム33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。

【0316】

スキーム33

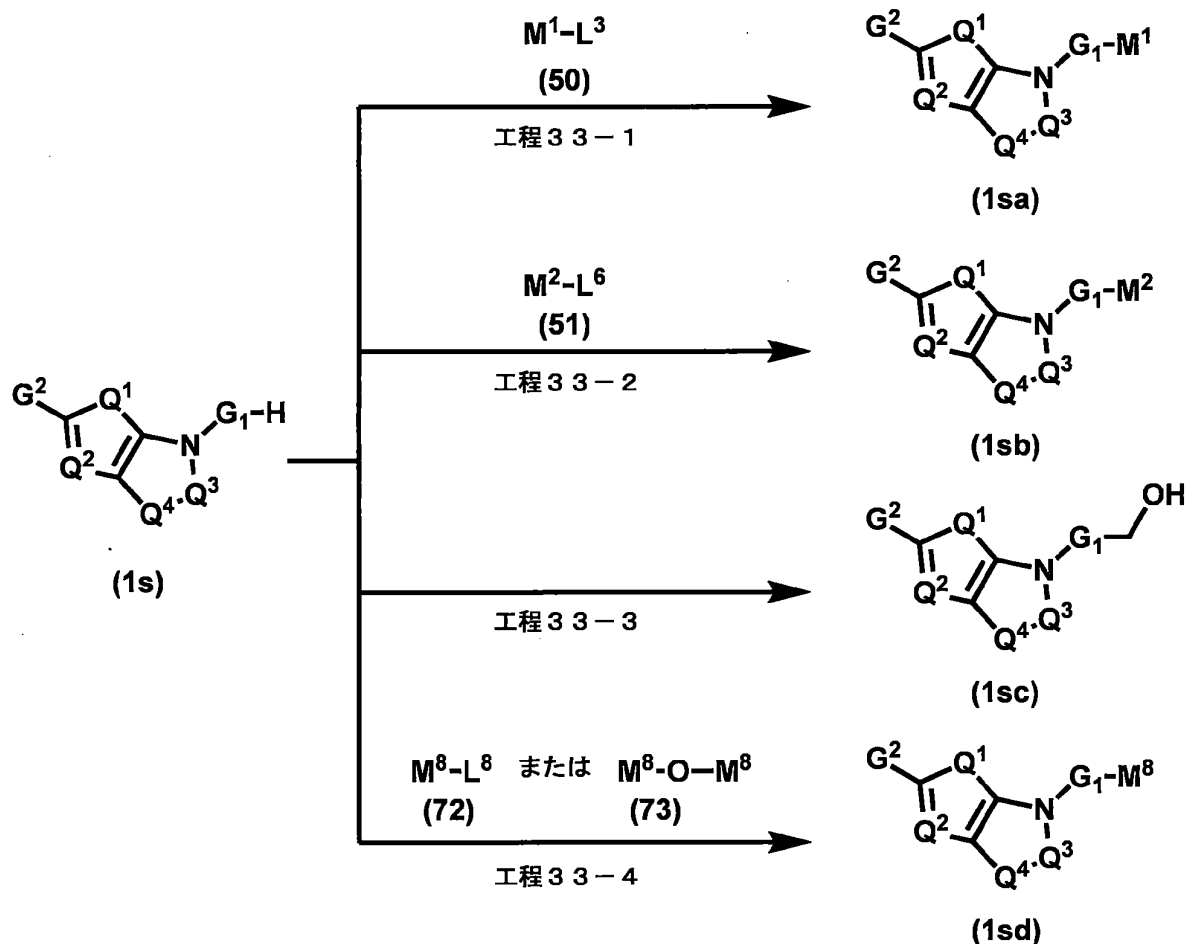
【0317】

30

40

50

【化 8 9】



【 0 3 1 8 】

式中、 G^1 、 G^2 、 L^3 、 L^6 、 L^8 、 M^1 、 M^2 、 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 および Q^4 は上述の定義と同義であり； M^8 は $C_1 \sim C_6$ アルキルカルボニル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル基、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルカルボニル基、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルスルホニル基を示す。

【 0 3 1 9 】

工程 3 3 - 1

本工程は、化合物 (1s) と化合物 (50) を反応させることにより、化合物 (1sa) を製造する工程である。本工程は、上述の工程 1 3 - 3 に準じて行うことができる。

【 0 3 2 0 】

工程 3 3 - 2

本工程は、化合物 (1s) と化合物 (51) を反応させることにより、化合物 (1sb) を製造する工程である。本工程は、上述の工程 1 3 - 4 に準じて行うことができる。

【 0 3 2 1 】

工程 3 3 - 3

本工程は、化合物 (1s) のヒドロキシメチル化反応により、化合物 (1sc) を製造する工程である。例えば、化合物 (1sc) は、溶媒中、化合物 (1s) を塩基の存在下または非存在下で、ホルムアルデヒドと反応させることにより製造することができる。用いられる溶媒としては、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、アセトン、メタノール、エタノール、水、それらの混合溶媒等を挙げることができる。用いられる塩基としては、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等を挙げることができる。反応温度は、通常、 $0^\circ C \sim$ 室温で実施できる。反応時間は用いる原料物質や溶媒、反応温度等によって異なるが、通常 30 分～3 日間であ

る。

【0322】

工程33-4

本工程は、化合物(1s)のアシル化またはスルホニル化反応により、化合物(1sd)を製造する工程である。

化合物(1sd)は、例えば、溶媒中、塩基存在下、化合物(1s)と化合物(72)或いは化合物(73)を反応させることにより製造することができる。用いられる溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリル、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-メチルピロリドン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド、それらの混合溶媒等を挙げることができる。用いられる塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、リン酸カリウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]-7-ウンデセン等が挙げられる。反応温度は、通常、0℃～溶媒還流温度で実施できる。反応時間は用いる原料物質や溶媒、反応温度等によって異なるが、通常30分～3日間である。

【0323】

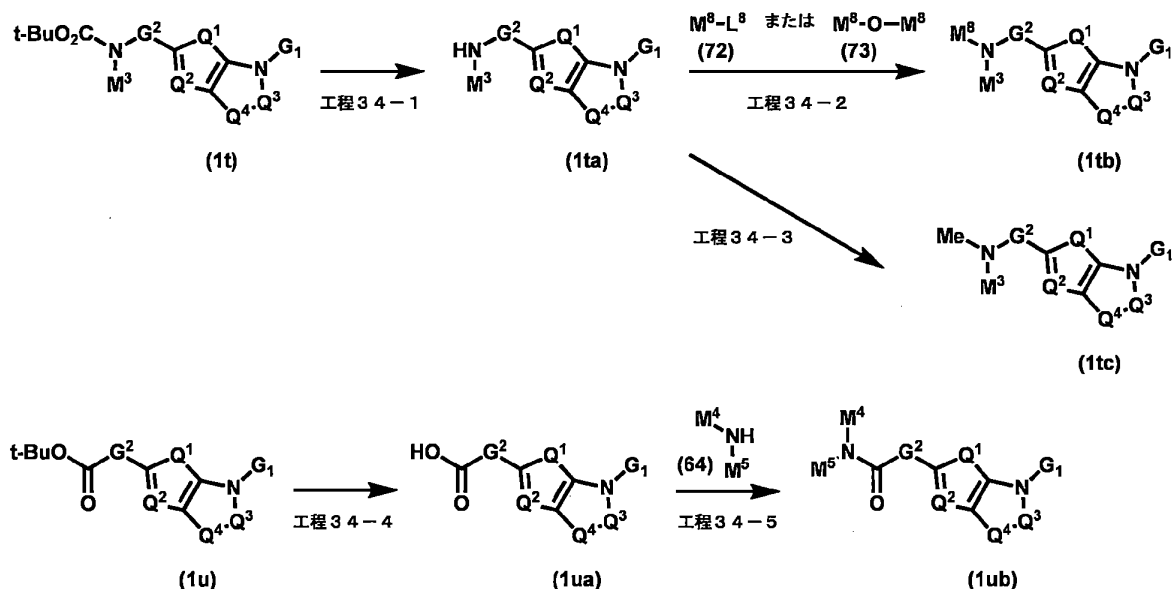
ここで、上述の化合物(1)が、化合物(1ta)、化合物(1tb)、化合物(1tc)、化合物(1ua)、または化合物(1ub)で表される場合、化合物(1ta)、化合物(1tb)、化合物(1tc)、化合物(1ua)、または化合物(1ub)は、スキーム34に示す方法もしくはそれに準じた方法、その他文献記載の方法またはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

【0324】

スキーム34

【0325】

【化90】



【0326】

式中、 G^1 、 G^2 、 L^8 、 M^3 、 M^4 、 M^5 、 M^8 、 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 および Q^4 は上述の定義と同義である。

【0327】

工程34-1

本工程は、化合物(1t)のtert-ブトキシカルボニル基を除去して、化合物(1ta)を製造する工程である。化合物(1ta)は、溶媒存在下或いは非存在下において、化合物(1t)を酸存在下で反応させることにより製造することができる。用いられる

溶媒としては、水、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、塩化メチレン、それらの混合溶媒等を挙げることができる。用いられる酸としては、トリフルオロ酢酸、塩化水素等を挙げることができる。反応温度は、通常、0℃～溶媒還流温度で実施できる。反応時間は用いる原料物質や溶媒、反応温度等によって異なるが、通常30分～3日間である。

【0328】

工程34-2

本工程は、化合物(1ta)のアシル化またはスルホニル化反応により、化合物(1tb)を製造する工程である。本工程は、上述の工程33-4に準じて行うことができる。

【0329】

工程34-3

本工程は、化合物(1ta)の還元的メチル化反応により、化合物(1tc)を製造する工程である。化合物(1tc)は、溶媒存在下或いは非存在下において、化合物(1ta)を酢酸または無水酢酸存在下でホルムアルデヒドと反応させた後、還元剤を作用させることにより製造することができる。用いられる溶媒としては、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、塩化メチレン、それらの混合溶媒等を挙げることができる。用いられる還元剤としては、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム等が挙げられる。反応温度は、通常、0℃～溶媒還流温度で実施できる。反応時間は用いる原料物質や溶媒、反応温度等によって異なるが、通常30分～3日間である。

【0330】

工程34-4

本工程は、化合物(1u)のtert-ブチルエステル部位を加水分解することにより、化合物(1ua)を製造する工程である。本工程は、上述の工程22-3に準じて行うことができる。

【0331】

工程34-5

本工程は、化合物(1ua)と化合物(64)の縮合反応により化合物(1ub)を製造する工程である。本工程は、上述の工程2-10に準じて行うことができる。

【0332】

ここで、上述の化合物(10)が、化合物(10ba)で表される場合、化合物(10ba)は、スキーム35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。

【0333】

スキーム35

【0334】

10

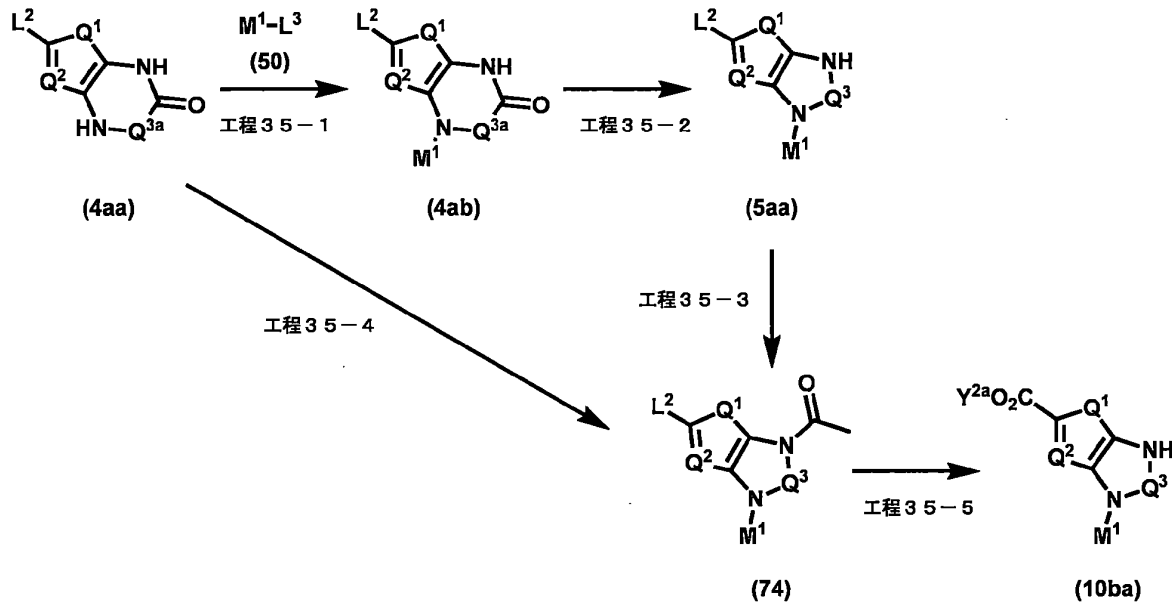
20

30

40

50

【化 9 1】



【 0 3 3 5】

式中、 L^2 、 L^3 、 M^1 、 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、 Q^{3a} および Y^{2a} は上述の定義と同義である。

【 0 3 3 6】

工程 3 5-1

本工程は、化合物 (4aa) と化合物 (50) を反応させることにより、化合物 (4ab) を製造する工程である。本工程は、上述の工程 1 3-3 に準じて行うことができる。

【 0 3 3 7】

工程 3 5-2

本工程は、化合物 (4ab) の 2 級アミドを 2 級アミンに還元して、化合物 (5aa) を製造する工程である。本工程は、上述の工程 2-1 に準じて行うことができる。

【 0 3 3 8】

工程 3 5-3

本工程は、化合物 (5aa) のアセチル化反応により、化合物 (74) を製造する工程である。化合物 (74) は、例えば、溶媒中、塩基存在下、化合物 (5aa) と、無水酢酸或いはアセチルクロリドを反応させることにより製造することができる。用いられる溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリル、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-メチルピロリドン、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド、それらの混合溶媒等を挙げることができる。用いられる塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、リン酸カリウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、1, 8-ジアザビスクロ [5, 4, 0] -7-ウンデセン等が挙げられる。反応温度は、通常、 0°C ~ 溶媒還流温度で実施できる。反応時間は用いる原料物質や溶媒、反応温度等によって異なるが、通常 30 分 ~ 3 日間である。

【 0 3 3 9】

工程 3 5-4

本工程は、化合物 (4aa) から、化合物 (74) を製造する工程である。化合物 (74) は、上述の工程 3 5-1 と工程 3 5-2 と工程 3 5-3 を連続して行うことにより製造することができる。

【 0 3 4 0】

工程 3 5-5

本工程は、化合物 (74) の L^2 をアルコキシカルボニル基へ変換すると共に、窒素原

子に置換しているアセチル基を除去することにより、化合物（10ba）を製造する工程である。

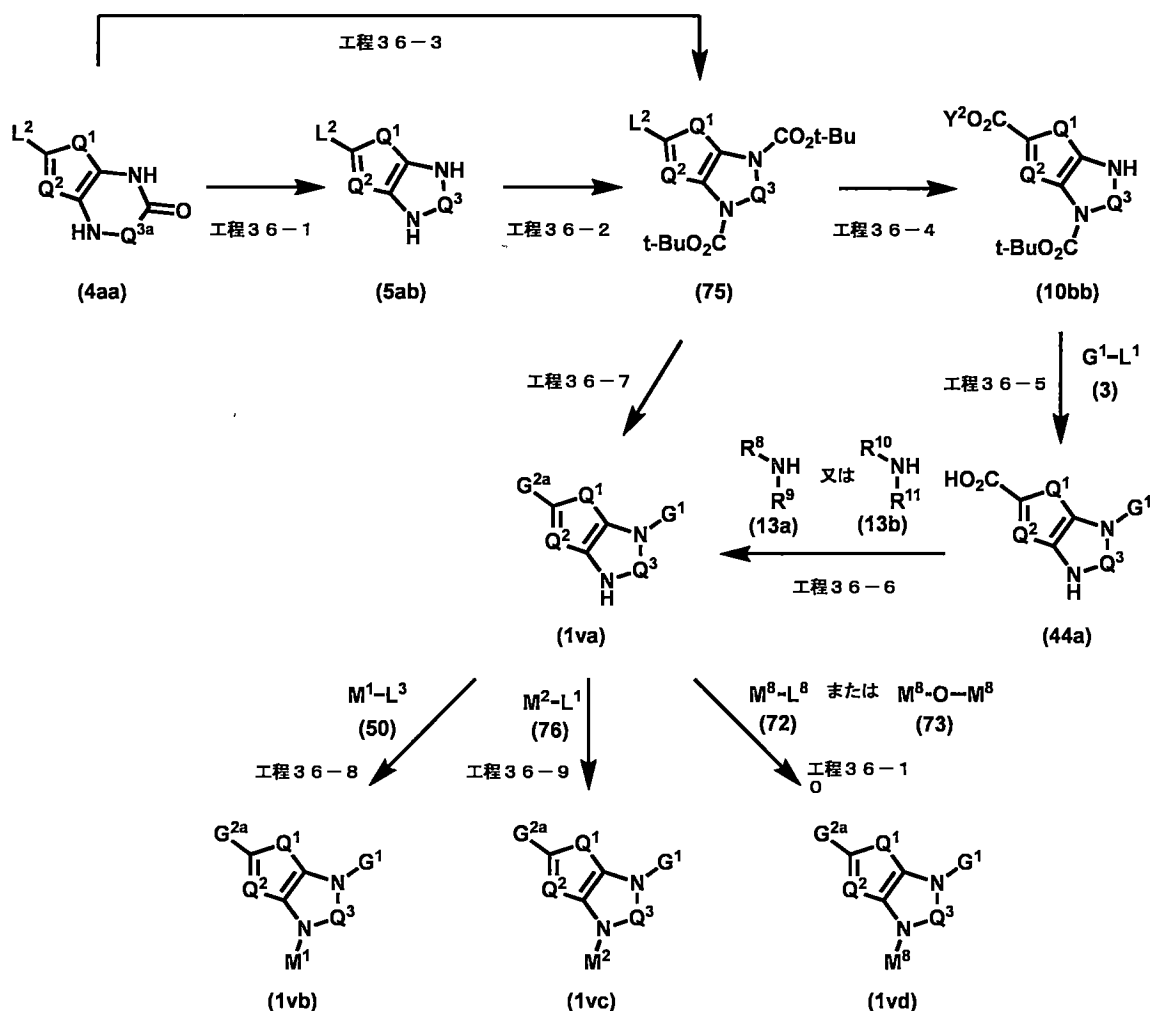
化合物（10ba）は、溶媒中、パラジウム試薬および塩基の存在下、一酸化炭素雰囲気下で化合物（74）を反応させることにより製造することができる。用いられる溶媒としては、メタノール、エタノール、プロパノール等のアルコールを挙げることができる他、これらのアルコールに、N，N-ジメチルホルムアミド、N，N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、水等を混合して用いることもできる。用いられるパラジウム試薬としては、[1，1-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]パラジウム（II）ジクロリド ジクロロメタン付加物等が挙げられる。用いられる塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等が挙げられる。反応温度は、通常室温～溶媒還流温度である。反応時間は用いる原料物質や溶媒、反応温度等によって異なるが、通常30分～3日間である。

【0341】

ここで、上述の化合物（1）が、化合物（1va）、化合物（1vb）、化合物（1vc）または化合物（1vd）で表される場合、化合物（1va）、化合物（1vb）、化合物（1vc）または化合物（1vd）は、スキーム36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。

【0342】

【化92】



【0343】

式中、L¹、L²、L³、L⁸、M¹、M²、M⁸、G¹、G^{2a}、Q¹、Q²、Q³、Q^{3a}、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、およびY²は上述のと同義である。

【0344】

工程36-1

本工程は、化合物(4aa)の2級アミドを2級アミンに還元して、化合物(5ab)を製造する工程である。本工程は、上述の工程2-1に準じて行うことができる。

【0345】

工程36-2

本工程は、化合物(5aa)にtert-ブトキシカルボニル基を導入することにより、化合物(75)を製造する工程である。化合物(75)は、例えば、溶媒中、塩基存在下、化合物(5ab)と、二炭酸ジ-tert-ブチルを反応させることにより製造することができる。用いられる溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリル、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-メチルピロリドン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド、それらの混合溶媒等を挙げることができる。用いられる塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、リン酸カリウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]-7-ウンデセン等が挙げられる。反応温度は、通常、0℃～溶媒還流温度で実施できる。反応時間は用いる原料物質や溶媒、反応温度等によって異なるが、通常30分～3日間である。

10

【0346】

工程36-3

本工程は、化合物(4aa)の2級アミドを2級アミンに還元して、化合物(5ab)を得た後、続くtert-ブトキシカルボニル基の導入反応により、化合物(75)を製造する工程である。化合物(75)は、上述の工程36-1と工程36-2を連続して行うことにより製造することができる。

20

【0347】

工程36-4

本工程は、化合物(75)のL²をアルコキシカルボニル基へ変換する反応であり、一方の窒素原子に置換しているtert-ブトキシ基の脱離反応が副反応として起こることによって、化合物(10bb)を生成する工程である。本工程は、上述の工程2-1に準じて行うことができる。

【0348】

工程36-5

本工程は、化合物(10bb)と化合物(3)をカップリング反応させるものであり、本反応条件に於いて化合物(10bb)のエステル基の加水分解反応と、tert-ブトキシ基の脱離反応が副反応として起こることによって、化合物(44a)を生成する工程である。本工程は、上述の工程1-1に準じて行うことができる。

30

【0349】

工程36-6

本工程は、化合物(44a)と化合物(13a)または化合物(13b)の縮合反応により化合物(1va)を製造する工程である。本工程は、上述の工程2-10に準じて行うことができる。

40

【0350】

工程36-7

本工程は、化合物(75)のtert-ブトキシカルボニル基を伴うアルコキシカルボニル化反応、得られた化合物(10bb)のエステル基の加水分解反応とtert-ブトキシ基の脱離反応を伴う化合物(3)とのカップリング反応、得られた化合物(44a)と化合物(13a)または化合物(13b)の縮合反応を連続して行うことにより、化合物(1va)を製造する工程である。化合物(1va)は、上述の工程36-4と工程36-5と工程36-6を連続して行うことにより製造することができる。

【0351】

工程36-8

50

本工程は、化合物（１ｖａ）と化合物（５０）を反応させることにより、化合物（１ｖｂ）を製造する工程である。本工程は、上述の工程１３－３に準じて行うことができる。

【０３５２】

工程３６－９

本工程は、化合物（１ｖａ）と化合物（７６）を反応させることにより、化合物（１ｖｃ）を製造する工程である。本工程は、上述の工程１－１に準じて行うことができる。

【０３５３】

工程３６－１０

本工程は、化合物（１ｖａ）のアシル化またはスルホニル化反応により、化合物（１ｖｄ）を製造する工程である。本工程は、上述の工程３３－４に準じて行うことができる。

【０３５４】

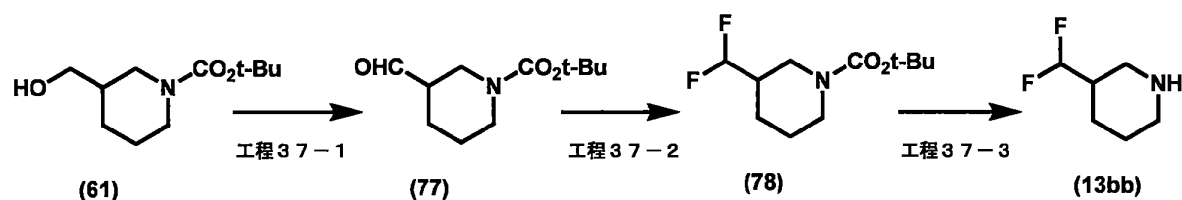
ここで、上述の化合物（１３）が、化合物（１３ｂｂ）で表される場合、化合物（１３ｂｂ）は、スキーム３７に示す方法もしくはそれに準じた方法、その他文献記載の方法またはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

【０３５５】

スキーム３７

【０３５６】

【化９３】



【０３５７】

工程３７－１

本工程は、化合物（６１）の一級アルコールを酸化することにより化合物（７７）を製造する工程である。化合物（７７）は、溶媒中、アルコールからアルデヒドへの通常の酸化条件、例えば、デスマーチン（Dess-Martin）酸化、クロロクロム酸ピリジニウム（PCC）酸化、ニクロム酸ピリジニウム（PDC）酸化、スワーン（Swern）酸化、２，２，６，６－テトラメチルピペリジーン－１－オキシラジカル（TEMPO）酸化、テトラプロピルアンモニウム ペルルテナート（TPAP）酸化、パリック・デーリング（Parikh-Doering）酸化等により、化合物（６１）より製造することができる。用いられる溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、それらの混合溶媒等を挙げることができる。用いられる酸化剤としては、デスマーチン ペルヨージナン（DMP）、クロロクロム酸ピリジニウム（PCC）、ニクロム酸ピリジニウム（PDC）、塩化オキサリルとジメチルスルホキシド、２，２，６，６－テトラメチルピペリジーン－１－オキシラジカル（TEMPO）、テトラプロピルアンモニウム ペルルテナート（TPAP）、三酸化硫黄ピリジン錯体とジメチルスルホキシド等が挙げられる。また、必要に応じて、トリエチルアミン等の塩基を加えることができる。また、再酸化剤として、ヨードベンゼンジアセテート、次亜塩素酸ナトリウム等を加えることができる。反応温度は、通常－７８℃～溶媒還流温度で実施できる。反応時間は用いる原料物質や溶媒、反応温度等によって異なるが、通常３０分～３日間である。

【０３５８】

工程３７－２

本工程は、化合物（７７）のアルデヒド基を２つのフッ素原子で置換することにより化合物（７８）を製造する工程である。化合物（７８）は、溶媒中、三フッ化ジエチルアミノ硫黄（DAST）存在下、化合物（７７）と反応させることにより製造することができる。用いられる溶媒としては、ジクロロメタン、それらの混合溶媒等を挙げることができ

【 0 3 5 9 】

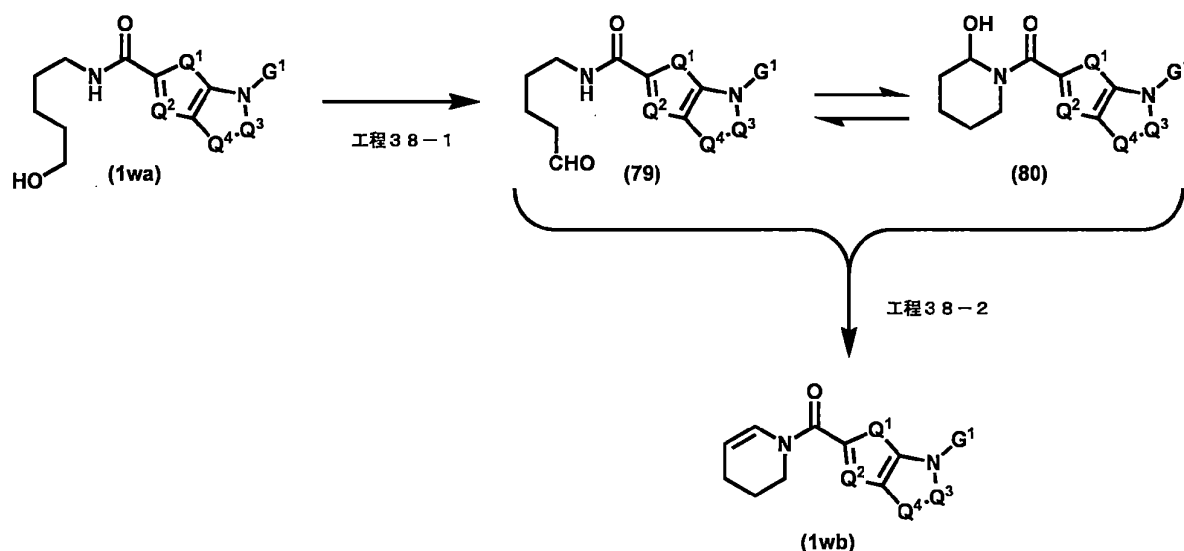
本工程は、化合物（78）のtert-ブトキシカルボニル基を除去して、化合物（13bb）を製造する工程である。本工程は、上述の工程20-3に準じて行うことができる。

【 0 3 6 0 】

ここで、上述の化合物（１）が、化合物（１ w b）で表される場合、化合物（１ w b）は、スキーム 38 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。

【 0 3 6 1 】

【化 9 4】



【 0 3 6 2 】

本工程は、化合物（１ｗａ）の一級アルコールを酸化することにより化合物（７９）、
或いは化合物（８０）、またはその両方を製造する工程である。本工程は、上述の工程３
７－１に準じて行うことができる。

【 0 3 6 3 】

本工程は、化合物（７９）或いは化合物（８０）の脱水反応により化合物（１ｗｂ）を製造する工程である。化合物（１ｗｂ）は、溶媒中、酸触媒存在下、化合物（７９）或いは化合物（８０）を反応させることにより製造することができる。用いられる酸触媒としては、トリフルオロ酢酸、塩化水素、硫酸等が挙げられる。用いられる溶媒としては、ジクロロメタン、１，２－ジクロロエタン、クロロホルム、ベンゼン、トルエン、それらの混合溶媒等を挙げることができる。反応温度は、通常０℃～溶媒還流温度で実施できる。反応時間は用いる原料物質や溶媒、反応温度等によって異なるが、通常３０分～３日間である。

【 0 3 6 4 】

本実施形態の化合物（１）の薬理的に許容な塩は、本実施形態の化合物（１）を用い、常法に従って製造することができる。

【 0 3 6 5 】

上記に示したスキームは、本実施形態の化合物（１）またはその製造中間体を製造するための方法の例示である。これらは、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。

【0366】

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。

【0367】

本実施形態の化合物(1)またはその薬理学的に許容される塩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。

【0368】

本実施形態でいう「15-PGDH阻害作用」とは、15-PGDHに作用することで、阻害活性を示すことを意味する。

【0369】

本実施形態の化合物(1)またはその薬理学的に許容される塩は、例えば、15-PGDH酵素阻害試験やマウス肺組織における15-PGDH阻害活性評価試験において、強力な阻害活性を示す。よって、本実施形態の化合物(1)またはその薬理学的に許容される塩は、線維症(肺線維症(特発性肺線維症など)、肝線維症、腎線維症、心筋線維症、強皮症、骨髄線維症など)、炎症性疾患(慢性閉塞性肺疾患(COPD)、急性肺傷害、敗血症、喘息および肺疾患の増悪、炎症性腸疾患(潰瘍性大腸炎、クローン病など)、消化管潰瘍(NSAIDs起因性潰瘍など)、自己炎症性疾患(ベーチェット病など)、血管炎症候群、急性肝傷害、急性腎傷害、非アルコール性脂肪肝(NASH)、アトピー性皮膚炎、乾癬、間質性膀胱炎、前立腺炎症候群(慢性前立腺炎/慢性骨盤痛症候群など)など)、循環器疾患(肺高血圧症、狭心症、心筋梗塞、心不全、虚血性心臓損傷、慢性腎臓病、腎不全、脳卒中、末梢循環障害など)、創傷(糖尿病性潰瘍、熱傷、褥瘡、スティーブンス-ジョンソン症候群を含む急性粘膜傷害性疾患の急性粘膜傷害、主にアルキル化剤、DNA合成阻害剤、DNAジャイレース阻害剤、代謝拮抗薬のような抗癌化学療法剤や細胞性あるいは体液性免疫療法もしくは放射線、移植片対宿主病に関連する粘膜傷害(粘膜炎や口内炎)など)、自己免疫性疾患(多発性硬化症、関節リウマチなど)、移植片対宿主病(GVHD)、発毛、骨粗鬆症、耳科疾患(難聴、耳鳴り、めまい、平衡障害など)、眼科疾患(緑内障、ドライアイなど)、糖尿病、低活動膀胱、好中球減少症、幹細胞および骨髄移植や臓器移植における生着促進、神経発生および神経細胞死(精神神経疾患、神経傷害、神経毒性障害、神経因性疼痛、神経変性疾患)、筋肉再生(筋萎縮症、筋ジストロフィー、筋損傷)、子宮頸管熟化に関する治療薬またはその予防薬として有用である。

【0370】

さらに、線維症(肺線維症(特発性肺線維症など)、肝線維症、腎線維症、心筋線維症、強皮症、骨髄線維症など)、炎症性疾患(慢性閉塞性肺疾患(COPD)、急性肺傷害、敗血症、喘息および肺疾患の増悪、炎症性腸疾患(潰瘍性大腸炎、クローン病など)、消化管潰瘍(NSAIDs起因性潰瘍など)、自己炎症性疾患(ベーチェット病など)、血管炎症候群、急性肝傷害、急性腎傷害、非アルコール性脂肪肝(NASH)、アトピー性皮膚炎、乾癬、間質性膀胱炎、前立腺炎症候群(慢性前立腺炎/慢性骨盤痛症候群など)など)、循環器疾患(肺高血圧症、狭心症、心筋梗塞、心不全、虚血性心臓損傷、慢性腎臓病、腎不全、脳卒中、末梢循環障害など)、創傷(糖尿病性潰瘍、熱傷、褥瘡、スティーブンス-ジョンソン症候群を含む急性粘膜傷害性疾患の急性粘膜傷害、主にアルキル化剤、DNA合成阻害剤、DNAジャイレース阻害剤、代謝拮抗薬のような抗癌化学療法剤や細胞性あるいは体液性免疫療法もしくは放射線、移植片対宿主病に関連する粘膜傷害(粘膜炎や口内炎)など)、自己免疫性疾患(多発性硬化症、関節リウマチなど)、移植片対宿主病(GVH

10

20

30

40

50

D)、発毛、骨粗鬆症、耳科疾患(難聴、耳鳴り、めまい、平衡障害など)、眼科疾患(緑内障、ドライアイなど)、糖尿病、低活動膀胱、好中球減少症、幹細胞および骨髄移植や臓器移植における生着促進、神経発生および神経細胞死(精神神経疾患、神経傷害、神経毒性障害、神経因性疼痛、神経変性疾患)、筋肉再生(筋萎縮症、筋ジストロフィー、筋損傷)、子宮頸管熟化に関する治療または予防するための医薬を製造するためにも使用できる。

【0371】

さらにまた、本実施形態の化合物(1)を有効成分として含有する医薬は、例えば、15-PGDHが関与する種々の病態(例えば、線維症(肺線維症(特発性肺線維症など)、肝線維症、腎線維症、心筋線維症、強皮症、骨髄線維症など)、炎症性疾患(慢性閉塞性肺疾患(COPD)、急性肺傷害、敗血症、喘息および肺疾患の増悪、炎症性腸疾患(潰瘍性大腸炎、クローン病など)、消化管潰瘍(NSAIDs起因性潰瘍など)、自己炎症性疾患(ベーチェット病など)、血管炎症候群、急性肝傷害、急性腎傷害、非アルコール性脂肪肝(NASH)、アトピー性皮膚炎、乾癬、間質性膀胱炎、前立腺炎症候群(慢性前立腺炎/慢性骨盤痛症候群など)など)、循環器疾患(肺高血圧症、狭心症、心筋梗塞、心不全、虚血性心臓損傷、慢性腎臓病、腎不全、脳卒中、末梢循環障害など)、創傷(糖尿病性潰瘍、熱傷、褥瘡、スティーブンス-ジョンソン症候群を含む急性粘膜傷害性疾患の急性粘膜傷害、主にアルキル化剤、DNA合成阻害剤、DNAジャイレース阻害剤、代謝拮抗薬のような抗癌化学療法剤や細胞性あるいは体液性免疫療法もしくは放射線、移植片対宿主病に関連する粘膜傷害(粘膜炎や口内炎)など)、自己免疫性疾患(多発性硬化症、関節リウマチなど)、移植片対宿主病(GVHD)、発毛、骨粗鬆症、耳科疾患(難聴、耳鳴り、めまい、平衡障害など)、眼科疾患(緑内障、ドライアイなど)、糖尿病、低活動膀胱、好中球減少症、幹細胞および骨髄移植や臓器移植における生着促進、神経発生および神経細胞死(精神神経疾患、神経傷害、神経毒性障害、神経因性疼痛、神経変性疾患)、筋肉再生(筋萎縮症、筋ジストロフィー、筋損傷)、子宮頸管熟化等)の予防または治療剤として使用できる。

【0372】

本実施形態の化合物(1)またはその薬理学的に許容される塩を含有する医薬

本実施形態の化合物(1)またはその薬理学的に許容される塩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、経口または非経口的に投与される。

【0373】

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発明の化合物(1)、またはその薬理学的に許容される塩と、薬理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、本発明の化合物(1)、またはその薬理学的に許容される塩との適宜混合、または化合物(1)、またはその薬理学的に許容される塩を添加物で希釈・溶解することにより調剤することができる。また、15-PGDH阻害薬以外の薬剤と組み合わせて使用する場合は、それぞれの活性成分を同時または別々に、前述と同様に製剤化することにより製造することができる。

【0374】

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。

【0375】

本実施形態の化合物(1)またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物を実際の治療に用いる場合、その有効成分である本実施形態の化合物(1)またはその薬理学的に許容される塩の投与量は、患者の年齢、性別、体重、疾患および治

10

20

30

40

50

療の程度等により適宜決定される。例えば、経口投与の場合、成人（体重60kgとする）1日当たり概ね0.03～1000mg／体の範囲で、一回または数回に分けて適宜投与することができる。経口剤としての1日当たりの投与量は、0.06～540mg／体が好ましく、0.18～180mg／体がより好ましい。非経口投与の場合、成人1日当たり概ね0.01～300mgの範囲で、一回または数回に分けて適宜投与することができる。非経口剤としての1日当たりの投与量は、0.01～100mg／体が好ましく、0.06～60mg／体がより好ましい。また、本実施形態の化合物（1）またはその薬理学的に許容される塩の投与量は、15－PGDH阻害薬以外の薬剤の投与量に応じて減量することができる。

【実施例】

【0376】

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。

【0377】

各参考例、各実施例、各表中で用いている記号のうち、 ^1H NMRは水素核磁気共鳴スペクトルを意味し、 CDCl_3 はクロロホルム-d、 $\text{DMSO}-d_6$ はジメチルスルホキシド-d₆を意味する。LRMS（ESI）、LRMS（EI）、LRMS（CI）、LRMS（FI）は、それぞれ、エレクトロスプレーイオン化法、電子イオン化法、化学イオン化法、フィールドイオン化法により測定した低分解能質量分析スペクトルデータを意味する。

【0378】

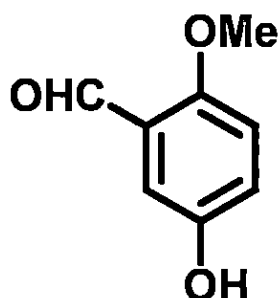
構造式中の、楔形の実線及び破線は、光学活性体における相対配置を示しているものであり、絶対配置を示すものではない。太線の実線及び破線は、ラセミ体及びラセミ体の分割により得られた光学活性体における相対配置を示している。

【0379】

<参考例1－1>

【0380】

【化95】



【0381】

5－ヒドロキシ－2－メトキシベンズアルデヒド

2、5－ジヒドロキシベンズアルデヒド（2.50g）とヨードメタン（1.24mL）のN，N－ジメチルホルムアミド（36.2mL）溶液に炭酸カリウム（8.26g）を氷冷下にて加え、その後室温で5時間攪拌した。反応液に水、6mol／L塩化水素水溶液を順次加えてpH＝1に調整した後、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウム上で乾燥した後、減圧濃縮した。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）で精製することにより、表題化合物を得た（1.57g）。 ^1H NMR（400 MHz， CDCl_3 ） δ 3.89（3H，s），4.93（1H，s），6.91（1H，d，J＝8.5 Hz），7.09（1H，dd，J＝8.5，3.6 Hz），7.29（1H，d，J＝3.6 Hz），10.42（1H，s）。

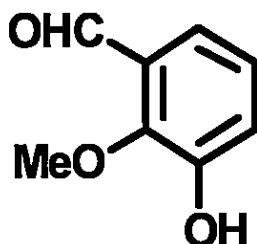
LRMS (ESI⁺) 153 [M+H]⁺.

【0382】

<参考例1-2>

【0383】

【化96】



10

【0384】

3-ヒドロキシ-2-メトキシベンズアルデヒド

対応するヒドロキシベンズアルデヒド誘導体及び反応剤を用い、参考例1-1と同様の方法で、表題化合物を合成した。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.98 (3H, s), 5.80 (1H, s), 7.16 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.23 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.38 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 10.27 (1H, s).

20

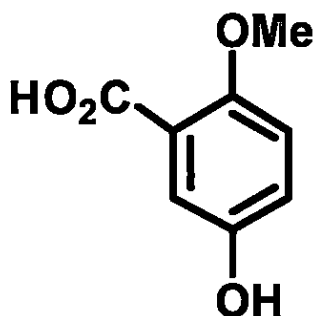
LRMS (ESI⁻) 151 [M-H]⁻.

【0385】

<参考例2-1>

【0386】

【化97】



30

【0387】

5-ヒドロキシ-2-メトキシ安息香酸

5-ヒドロキシ-2-メトキシベンズアルデヒド (1.96 g) に水 (250 mL)、テトラヒドロフラン (125 mL) とジメチルスルホキシド (12.5 mL) を加えて溶解し、スルファミン酸 (4.41 g) の水溶液 (50 mL)、並びに次亜塩素酸ナトリウム (3.80 g) の水溶液 (50 mL) を 0℃ にて順次加え、その後 1 時間攪拌した。反応液をジエチルエーテルにて抽出し、抽出液を無水硫酸ナトリウム上で乾燥した後、減圧濃縮した。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) で精製することにより、表題化合物を得た (2.06 g)。

40

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.72 (3H, s), 6.88 (1H, dd, J = 9.1, 3.0 Hz), 6.94 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.04 (1H, d, J = 3.0 Hz), 9.21 (1H, s), 12.50 (1H, brs).

LRMS (ESI⁺) 169 [M+H]⁺.

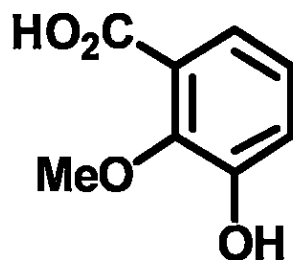
【0388】

<参考例2-2>

【0389】

50

【化 9 8】



10

【 0 3 9 0】

3-ヒドロキシ-2-メトキシ安息香酸

対応するベンズアルデヒド誘導体及び反応剤を用い、参考例 2-1 と同様の方法で、表題化合物を合成した。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3.74 (3H, s), 6.96 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.00 (1H, dd, $J = 7.9, 2.4$ Hz), 7.05 (1H, dd, $J = 7.9, 2.4$ Hz), 9.55 (1H, s), 12.71 (1H, brs).
LRMS (ESI $^-$) 167 [M-H] $^-$.

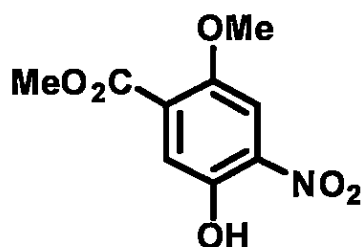
【 0 3 9 1】

<参考例 3-1>

【 0 3 9 2】

20

【化 9 9】



30

【 0 3 9 3】

メチル 5-ヒドロキシ-2-メトキシ-4-ニトロベンゾエート

5-ヒドロキシ-2-メトキシ安息香酸 (2.05 g) の酢酸 (50 mL) 溶液に、70 %硝酸水溶液 (0.80 mL) を室温にて5分間かけて加えた後、室温にて12時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をメタノール (60 mL) にて希釈し、塩化チオニル (1.80 mL) を0℃にて5分間かけて加え、その後室温にて12時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた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) で精製することにより、表題化合物を得た (698 mg)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.91 (3H, s), 3.93 (3H, s), 7.51 (1H, s), 7.60 (1H, s), 10.14 (1H, s).

LRMS (ESI $^-$) 226 [M-H] $^-$.

40

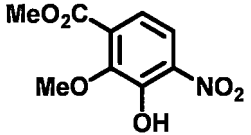
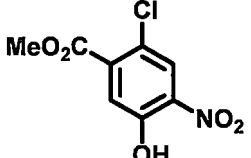
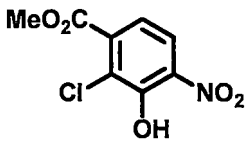
【 0 3 9 4】

対応する出発物質及び反応剤を用い、参考例 3-1 と同様にして、以下の参考例 3-2 から 3-4 を得た。これらの構造およびスペクトルデータを以下の表に示した。

【 0 3 9 5】

50

【表 1】

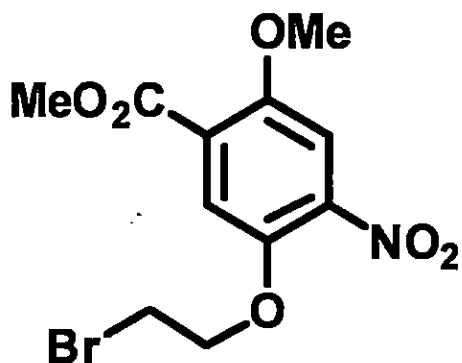
参考例番号	化学構造式	スペクトルデータ
3-2		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.96 (3H, s), 4.02 (3H, s), 7.26 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.89 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 10.73 (1H, s). LRMS (ESI $^-$) 226 $[\text{M}-\text{H}]^-$.
3-3		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.98 (3H, s), 7.58 (1H, s), 8.21 (1H, s), 10.34 (1H, s). LRMS (EI $^+$) 231 $[\text{M}]^+$.
3-4		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.99 (3H, s), 7.32 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.10 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 11.16 (1H, s). LRMS (EI $^+$) 231 $[\text{M}]^+$.

【0396】

<参考例 4-1>

【0397】

【化100】



【0398】

メチル 5-(2-ブロモエトキシ)-2-メトキシ-4-ニトロベンゾエート
 メチル 5-ヒドロキシ-2-メトキシ-4-ニトロ安息香酸 (692 mg)、1, 2-ジブロモエタン (1.10 mL)、炭酸カリウム (2.11 g) のアセトニトリル (31 mL) 懸濁液を 8 時間加熱還流した。反応液に水、1 mol/L 塩化水素水溶液を順次加えて pH=1 に調整した後、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウム上で乾燥した後、減圧濃縮した。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=7:3) で精製することにより、表題化合物を得た (748 mg)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.66 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 3.92 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.41 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 7.43 (1H, s), 7.54 (1H, s).

LRMS (ESI $^+$) 334 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0399】

対応する出発物質及び反応剤を用い、参考例 4-1 と同様にして、以下の参考例 4-2 から 4-4 を得た。これらの構造およびスペクトルデータを以下の表に示した。

【0400】

【表 2】

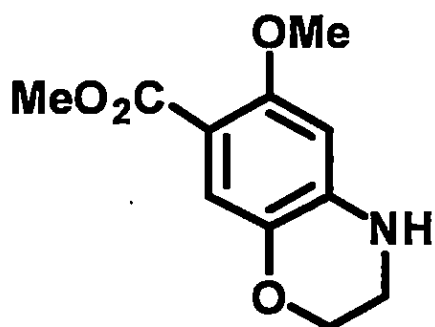
参考例番号	化学構造式	スペクトルデータ
4-2		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.68 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), 3.96 (3H, s), 3.99 (3H, s), 4.49 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), 7.54 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.61 (1H, d, $J = 8.6$ Hz). LRMS (EI^+) 333 $[\text{M}]^+$.
4-3		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.68 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), 3.99 (3H, s), 4.45 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), 7.53 (1H, s), 7.91 (1H, s). LRMS (EI^+) 337 $[\text{M}]^+$.
4-4		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.72 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 3.99 (3H, s), 4.49 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 7.64 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.74 (1H, d, $J = 8.6$ Hz). LRMS (EI^+) 337 $[\text{M}]^+$.

【0401】

<参考例5-1>

【0402】

【化101】



【0403】

メチル 6-メトキシ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-7-カルボキシレート

メチル 5-(2-ブロモエトキシ)-2-メトキシ-4-ニトロ安息香酸 (734 mg) と還元鉄 (615 mg) をテトラヒドロフラン (3.7 mL) と酢酸 (1.5 mL) に懸濁し、70℃にて3時間加熱撹拌した。反応液をセライトろ過し、固体を熱した酢酸エチルとエタノールで洗浄した。ろ液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてpH=10に調整した後、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウム上で乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をN,N-ジメチルホルムアミド (11 mL) に溶解し、炭酸カリウム (1.21 g) を加えた後、100℃で2時間加熱撹拌した。反応液をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮した。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) で精製することにより、表題化合物を得た (428 mg)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.45-3.49 (2H, m), 3.81 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.18 (2H, t, $J = 4.3$ Hz), 4.23 (1H, brs), 6.12 (1H, s), 7.36 (1H, s).

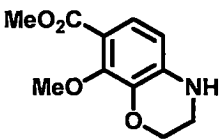
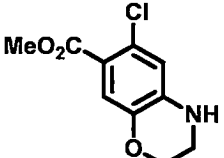
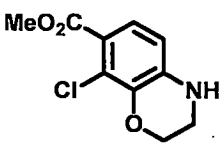
LRMS (ESI^+) 224 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【 0 4 0 4 】

対応する出発物質及び反応剤を用い、参考例 5 - 1 と同様にして、以下の参考例 5 - 2 から 5 - 4 を得た。これらの構造およびスペクトルデータを以下の表に示した。

【 0 4 0 5 】

【表 3】

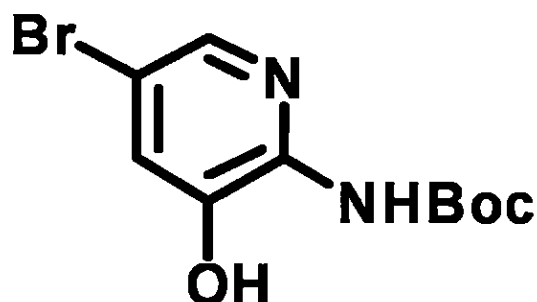
参考例番号	化学構造式	スペクトルデータ
5 - 2		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.48 (2H, t, $J = 4.3$ Hz), 3.85 (3H, s), 3.90 (3H, s), 4.28 (2H, t, $J = 4.3$ Hz), 6.32 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.33 (1H, d, $J = 8.6$ Hz). (NH proton signal is missing) LRMS (ESI^+) 224 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
5 - 3		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.44-3.49 (2H, m), 3.85 (3H, s), 4.19-4.25 (3H, m), 6.58 (1H, s), 7.40 (1H, s). LRMS (EI^+) 227 $[\text{M}]^+$.
5 - 4		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.48-3.52 (2H, m), 3.86 (3H, s), 4.25 (1H, brs), 4.34 (2H, t, $J = 4.9$ Hz), 6.45 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.41 (1H, d, $J = 8.5$ Hz). LRMS (ESI^+) 228 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【 0 4 0 6 】

< 参考例 6 - 1 >

【 0 4 0 7 】

【化 1 0 2】



【 0 4 0 8 】

tert-ブチル (5-ブromo-3-ヒドロキシピリジン-2-イル) カルバメート 2-アミノ-5-ブromopiridin-3-オール (5.00 g) と二炭酸ジ-tert-ブチル (7.05 g) のジクロロメタン (26 mL) 懸濁液に、トリエチルアミン (4.50 mL) を室温で加えた。反応液を室温で 8 時間攪拌した後、減圧濃縮した。得られた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) で精製することにより、表題化合物を得た (6.99 g)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.56 (9H, s), 4.63 (2H, brs), 7.58 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.98 (1H, d, $J = 2.4$ Hz).

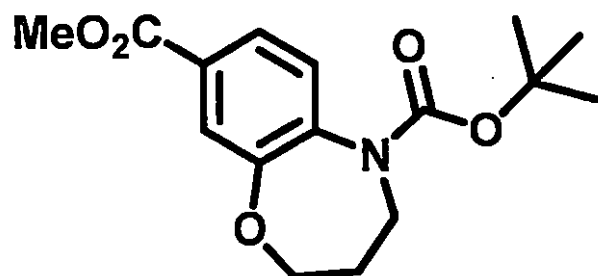
LRMS (ESI^+) 289 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【 0 4 0 9 】

< 参考例 7 - 1 >

【 0 4 1 0 】

【 化 1 0 3 】



10

【 0 4 1 1 】

5-(tert-ブチル) 8-メチル 3,4-ジヒドロベンゾ [b] [1,4] オキサゼピン-5,8 (2H)-ジカルボキシレート

メチル 4-((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) -3-ヒドロキシベンゾエート (1.00 g) のジメチルスルホキシド (19 mL) 溶液に炭酸カリウム (2.59 g) と 1,3-ジブロモプロパン (1.53 mL) を室温にて加えた後、100℃で3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=3:1) で精製することにより、表題化合物を得た (398 mg)。

20

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.45 (9H, s), 2.03-2.12 (2H, m), 3.68-3.81 (2H, m), 3.89 (3H, s), 4.10-4.20 (2H, m), 7.30-7.40 (1H, m), 7.60-7.70 (2H, m).

LRMS (ESI $^+$) 308 [M+H] $^+$.

【 0 4 1 2 】

対応する出発物質及び反応剤を用い、参考例 7-1 と同様にして、以下の参考例 7-2 から 7-9 を得た。これらの構造およびスペクトルデータを以下の表に示した。

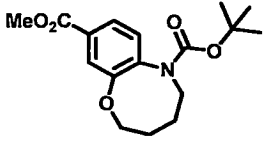
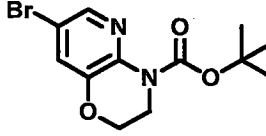
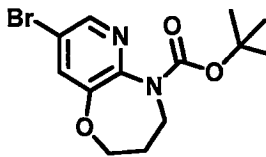
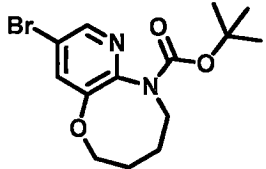
【 0 4 1 3 】

30

40

50

【表 4】

参考例番号	化学構造式	スペクトルデータ
7-2		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.38 (9H, s), 1.65-1.74 (2H, m), 1.75-1.84 (2H, m), 3.62 (2H, t, $J = 5.5$ Hz), 3.91 (3H, s), 4.18 (2H, t, $J = 5.5$ Hz), 7.21 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.74 (1H, dd, $J = 9.2, 1.8$ Hz), 7.75 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). LRMS (ESI $^+$) 322 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
7-3		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.54 (9H, s), 3.91 (2H, t, $J = 4.9$ Hz), 4.24 (2H, t, $J = 4.9$ Hz), 7.33 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.11 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). LRMS (ESI $^+$) 315 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
7-4		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.46 (9H, s), 2.03-2.13 (2H, m), 3.70-3.80 (2H, m), 4.18 (2H, t, $J = 5.5$ Hz), 7.49 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 8.22 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). LRMS (ESI $^+$) 329 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
7-5		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.39 (9H, s), 1.72-1.82 (4H, m), 3.65-3.72 (2H, m), 4.23-4.28 (2H, m), 7.56 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.28 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). LRMS (ESI $^+$) 343 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0414】

10

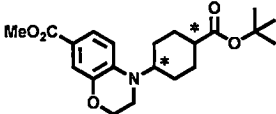
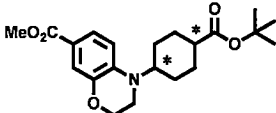
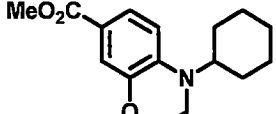
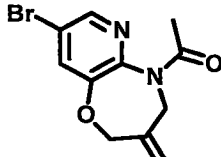
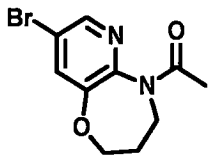
20

30

40

50

【表 5】

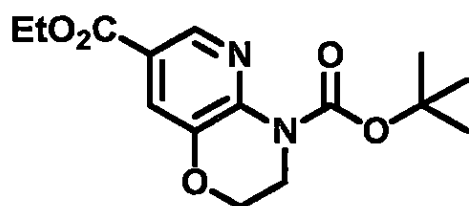
参考例番号	化学構造式	スペクトルデータ
7-6 異性体 A		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.48 (9H, s), 1.53-1.74 (6H, m), 2.22-2.30 (2H, m), 2.56-2.63 (1H, m), 3.32 (2H, t, $J = 4.5$ Hz), 3.61-3.71 (1H, m), 3.84 (3H, s), 4.16 (2H, t, $J = 4.5$ Hz), 6.67 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.43 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.54 (1H, dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz). LRMS (ESI $^+$) 376 [M+H] $^+$.
7-6 異性体 B		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.42-1.66 (13H, m), 1.90 (2H, d, $J = 11.5$ Hz), 2.07-2.22 (3H, m), 3.33 (2H, t, $J = 4.5$ Hz), 3.62-3.72 (1H, m), 3.84 (3H, s), 4.18 (2H, t, $J = 4.5$ Hz), 6.67 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.43 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.55 (1H, dd, $J = 8.8, 2.1$ Hz). LRMS (ESI $^+$) 376 [M+H] $^+$.
7-7		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.09-1.22 (1H, m), 1.33-1.50 (4H, m), 1.69-1.95 (5H, m), 3.35 (2H, t, $J = 4.5$ Hz), 3.60-3.69 (1H, m), 3.84 (3H, s), 4.17 (2H, t, $J = 4.5$ Hz), 6.68 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.43 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.55 (1H, dd, $J = 8.5, 1.8$ Hz). LRMS (ESI $^+$) 276 [M+H] $^+$.
7-8		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.09 (3H, s), 4.53 (2H, s), 4.66 (2H, s), 5.24 (2H, d, $J = 16.5$ Hz), 7.51 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.18 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). LRMS (ESI $^+$) 283 [M+H] $^+$.
7-9		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.89-1.99 (5H, m), 3.77 (2H, t, $J = 5.4$ Hz), 4.18 (2H, t, $J = 5.4$ Hz), 7.85 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.28 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). LRMS (ESI $^+$) 271 [M+H] $^+$.

【0415】

<参考例 8-1>

【0416】

【化104】



【0417】

4-(tert-ブチル) 7-エチル 2,3-ジヒドロ-4H-ピリド [3,2-b] [1,4] オキサジン-4,7-ジカルボキシレート

tert-ブチル 7-ブromo-2,3-ジヒドロ-4H-ピリド [3,2-b] [1,

4] オキサジン-4-カルボキシレート (20.0 g) に、[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 (5.19 g)、トリエチルアミン (17.7 mL)、エタノール (320 mL)、N, N-ジメチルホルムアミド (32 mL) を室温に加えて、その混合物を一酸化炭素雰囲気下、70℃で12時間攪拌した。反応液をセライトろ過した後、ろ液を減圧濃縮した。得られた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) で精製することにより、表題化合物を得た (17.2 g)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.39 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.56 (9H, s), 3.95 (2H, t, $J = 4.2$ Hz), 4.28 (2H, t, $J = 4.2$ Hz), 4.37 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 7.74 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 8.68 (1H, d, $J = 1.8$ Hz).

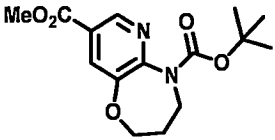
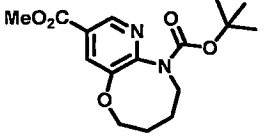
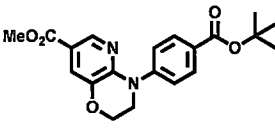
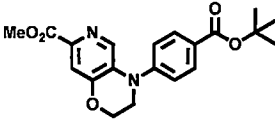
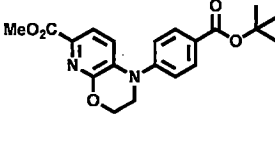
LRMS (ESI^+) 309 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0418】

対応する出発物質及び反応剤を用い、参考例8-1と同様にして、以下の参考例8-2から8-12を得た。これらの構造およびスペクトルデータを以下の表に示した。

【0419】

【表6】

参考例番号	化学構造式	スペクトルデータ
8-2		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.47 (9H, s), 2.07-2.15 (2H, m), 3.81 (2H, t, $J = 5.5$ Hz), 3.94 (3H, s), 4.21 (2H, t, $J = 5.5$ Hz), 7.90 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 8.76 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). LRMS (ESI^+) 309 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
8-3		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.39 (9H, s), 1.71-1.85 (4H, m), 3.71 (2H, t, $J = 5.5$ Hz), 3.96 (3H, s), 4.25 (2H, t, $J = 5.5$ Hz), 7.99 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 8.83 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). LRMS (ESI^+) 323 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
8-4		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.59 (9H, s), 3.88 (3H, s), 3.97 (2H, t, $J = 4.2$ Hz), 4.38 (2H, t, $J = 4.5$ Hz), 7.42-7.47 (2H, m), 7.65 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 8.00-8.05 (2H, m), 8.41 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). LRMS (ESI^+) 371 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
8-5		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.60 (9H, s), 3.82 (2H, t, $J = 4.2$ Hz), 3.96 (3H, s), 4.40 (2H, t, $J = 4.2$ Hz), 7.23-7.28 (2H, m), 7.68 (1H, s), 7.97-8.02 (2H, m), 8.39 (1H, s). LRMS (ESI^+) 371 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
8-6		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.61 (9H, s), 3.82 (2H, t, $J = 4.6$ Hz), 3.93 (3H, s), 4.53 (2H, t, $J = 4.6$ Hz), 7.25-7.30 (3H, m), 7.64 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.03-8.06 (2H, m). LRMS (ESI^+) 371 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0420】

【表 7】

参考例番号	化学構造式	スペクトルデータ
8-7		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.65 (3H, s), 3.78-3.83 (2H, m), 3.95 (3H, s), 4.53-4.57 (2H, m), 6.51 (1H, d, $J = 7.6, 2.1$ Hz), 6.64-6.66 (1H, m), 7.35 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.73 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.77 (1H, d, $J = 8.6$ Hz). LRMS (ESI^+) 342 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
8-8		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.35-1.41 (9H, m), 1.55 (9H, s), 3.70 (2H, s), 4.37 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 7.72 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 8.68 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). LRMS (ESI^+) 337 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
8-9		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.39 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.55 (9H, s), 1.91-1.99 (2H, m), 2.80 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 3.80 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), 4.37 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 7.97-7.98 (1H, m), 8.92 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). LRMS (ESI^+) 307 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
8-10		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.41 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.43 (9H, s), 1.65-1.76 (2H, m), 1.82-1.90 (2H, m), 2.79 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 3.37-3.77 (2H, m), 4.41 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 8.15 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.95 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). LRMS (ESI^+) 321 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
8-11		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.41 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.46 (9H, s), 3.37-3.99 (4H, m), 4.42 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 4.64 (2H, br s), 8.23 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 9.04 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). LRMS (ESI^+) 323 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
8-12		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.38 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.57 (9H, s), 3.09 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 4.07 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 4.36 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 7.97 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 8.88 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). LRMS (ESI^+) 293 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0421】

<参考例 9-1>

【0422】

10

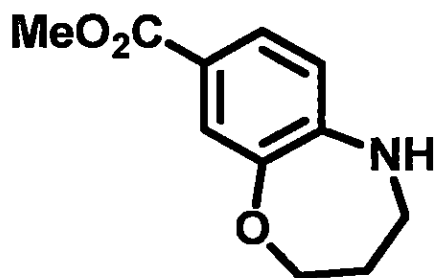
20

30

40

50

【化 105】



10

【0423】

メチル 2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-8-カルボキシレート

5-(tert-ブチル) 8-メチル 3, 4-ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-5, 8(2H)-ジカルボキシレート (390 mg) のジクロロメタン (1.3 mL) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (0.60 mL) を室温で加えた。その反応液を室温で 24 時間攪拌した後、減圧濃縮した。得られた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) で精製することにより、表題化合物を得た (266 mg)。

20

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2.00-2.09 (2H, m), 3.37 (2H, t, $J = 5.5$ Hz), 3.85 (3H, s), 4.06 (1H, brs), 4.16 (2H, t, $J = 5.5$ Hz), 6.64 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.54 (1H, dd, $J = 8.6, 1.8$ Hz), 7.60 (1H, d, $J = 1.8$ Hz).

LRMS (ESI $^+$) 208 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0424】

対応する出発物質及び反応剤を用い、参考例 9-1 と同様にして、以下の参考例 9-2 から 9-10 を得た。これらの構造およびスペクトルデータを以下の表に示した。

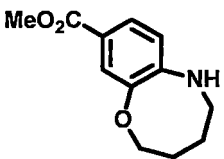
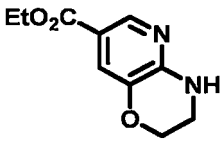
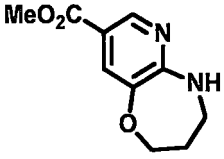
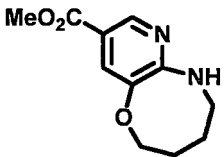
【0425】

30

40

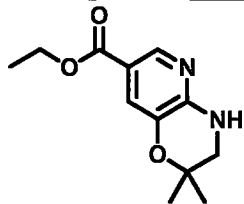
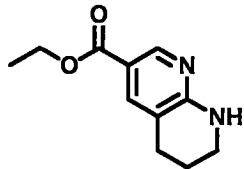
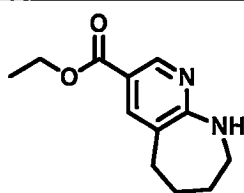
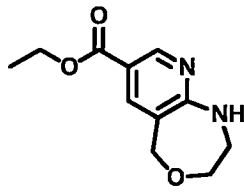
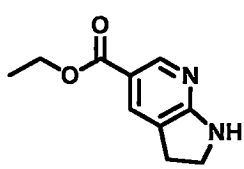
50

【表 8】

参考例番号	化学構造式	スペクトルデータ
9 - 2		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.70-1.78 (2H, m), 1.82-1.90 (2H, m), 3.74 (2H, t, $J = 5.5$ Hz), 3.83 (3H, s), 4.15 (2H, t, $J = 5.5$ Hz), 4.29 (1H, brs), 6.47 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.56 (1H, dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz), 7.59 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). LRMS (ESI $^+$) 222 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
9 - 3		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.36 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 3.59-3.65 (2H, m), 4.22 (2H, t, $J = 4.3$ Hz), 4.32 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 5.34 (1H, brs), 7.53 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 8.37 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). LRMS (FI $^+$) 208 $[\text{M}]^+$.
9 - 4		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.06-2.15 (2H, m), 3.48-3.55 (2H, m), 3.87 (3H, s), 4.22 (2H, t, $J = 5.5$ Hz), 5.16 (1H, brs), 7.67 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 8.43 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). LRMS (ESI $^+$) 209 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
9 - 5		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.71-1.80 (2H, m), 1.85-1.94 (2H, m), 3.75-3.85 (2H, m), 3.86 (3H, s), 4.16 (2H, t, $J = 5.5$ Hz), 5.37-5.47 (1H, m), 7.69 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 8.45 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). LRMS (ESI $^+$) 223 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【 0 4 2 6 】

【表 9】

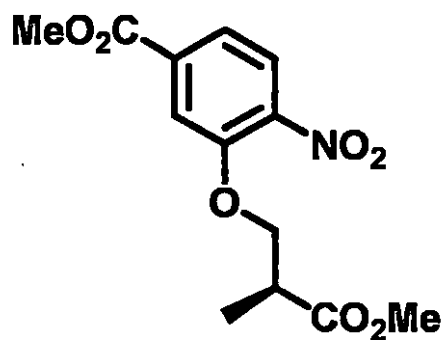
参考例番号	化学構造式	スペクトルデータ
9-6		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.36 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.36 (6H, s), 3.32 (2H, d, $J = 2.4$ Hz), 4.32 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 5.44 (1H, br s), 7.52 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 8.38 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). LRMS (ESI $^+$) 237 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
9-7		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.36 (3H, t, $J = 6.7$ Hz), 1.89-1.97 (2H, m), 2.76 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), 3.45-3.50 (2H, m), 4.32 (2H, q, $J = 6.7$ Hz), 5.47 (1H, br s), 7.71-7.74 (1H, m), 8.54 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). LRMS (ESI $^+$) 207 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
9-8		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.37 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.77-1.91 (4H, m), 2.75-2.80 (2H, m), 3.26-3.33 (2H, m), 4.34 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 5.20 (1H, br s), 7.87 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 8.57 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). LRMS (ESI $^+$) 221 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
9-9		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.38 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 3.33-3.38 (2H, m), 3.85-3.90 (2H, m), 4.35 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 4.60 (2H, s), 5.42 (1H, br s), 7.97 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 8.70 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). LRMS (ESI $^+$) 223 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
9-10		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.36 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 3.11 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 3.72 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 4.32 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 5.00 (1H, br s), 7.78 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 8.54 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). LRMS (ESI $^+$) 193 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0427】

<参考例10-1>

【0428】

【化106】



【0429】

メチル (S)-3-(3-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロポキシ)-4-ニト

10

20

30

40

50

ロベンゾエート

メチル 3-ヒドロキシ-4-ニトロベンゾエート (2.00 g) とメチル (S)-3-ヒドロキシ-2-メチルプロピオネート (1.70 mL) とトリフェニルホスフィン (4.04 g) のテトラヒドロフラン (40 mL) 溶液に、アゾジカルボン酸ジイソプロピル (3.10 mL) を室温で加えた。その反応混合物を室温で更に6時間攪拌した後、酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水にて順次洗浄した。有機層に無水硫酸ナトリウムを加えて乾燥させた後、ろ過してろ液を減圧濃縮した。得られた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) で精製することにより、表題化合物を得た (2.57 g)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.34 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 2.97-3.09 (1H, m), 3.75 (3H, s), 3.97 (3H, s), 4.21 (1H, dd, $J = 8.5, 6.7$ Hz), 4.37 (1H, dd, $J = 8.5, 6.7$ Hz), 7.70 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.76 (1H, s), 7.83 (1H, d, $J = 8.5$ Hz).

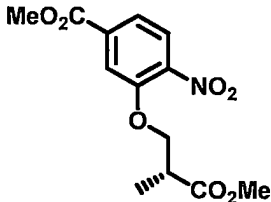
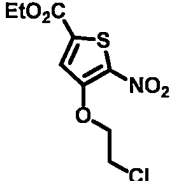
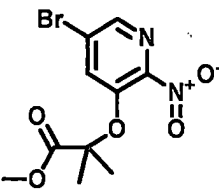
LRMS (ESI^+) 298 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0430】

対応する出発物質及び反応剤を用い、参考例10-1と同様にして、以下の参考例10-2から10-4を得た。これらの構造およびスペクトルデータを以下の表に示した。

【0431】

【表10】

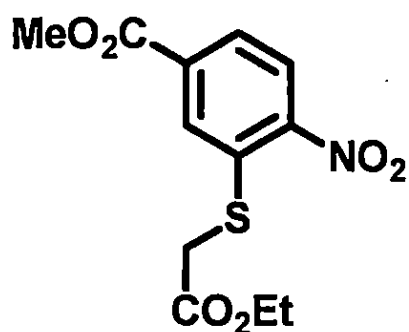
参考例番号	化学構造式	スペクトルデータ
10-2		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.34 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 2.98-3.09 (1H, m), 3.75 (3H, s), 3.97 (3H, s), 4.21 (1H, dd, $J = 8.6, 6.7$ Hz), 4.37 (1H, dd, $J = 8.6, 6.7$ Hz), 7.70 (1H, dd, $J = 8.5, 1.8$ Hz), 7.76 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.83 (1H, d, $J = 8.5$ Hz). LRMS (ESI^+) 298 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
10-3		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.41 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.89 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 4.41 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.49 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), 7.47 (1H, s).
10-4		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.67 (6H, s), 3.83 (3H, s), 7.61 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 8.20 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). LRMS (CI^+) 319 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0432】

<参考例11-1>

【0433】

【化 1 0 7】



10

【 0 4 3 4】

メチル 3-((2-エトキシ-2-オキソエチル)チオ)-4-ニトロベンゾエート
メチル 3-フルオロ-4-ニトロベンゾエート (4.00 g) と炭酸カリウム (3.34 g) の N,N-ジメチルホルムアミド (100 mL) 懸濁液に、エチル 2-メルカプト酢酸 (2.20 g) を 0℃ で加えた。その反応液を室温まで昇温し、更に 3 時間攪拌した。反応液をセライトろ過した後、ろ液を減圧濃縮した。得られた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 = 7 : 3) で精製することにより、表題化合物を得た (5.61 g)。

20

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.29 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 3.82 (2H, s), 3.98 (3H, s), 4.24 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 7.91 (1H, dd, $J = 8.5, 1.8$ Hz), 8.20 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 8.26 (1H, d, $J = 8.5$ Hz).

LRMS (ESI $^+$) 300 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

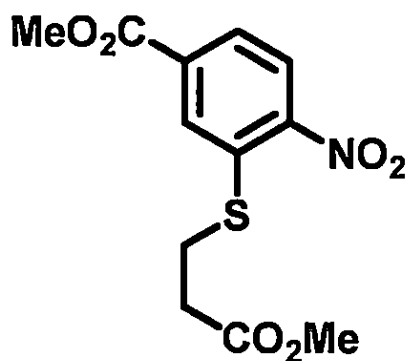
【 0 4 3 5】

< 参考例 1 1 - 2 >

【 0 4 3 6】

【化 1 0 8】

30



40

【 0 4 3 7】

メチル 3-((3-メトキシ-3-オキソプロピル)チオ)-4-ニトロベンゾエート
対応する出発原料及び反応剤を用い、参考例 1 1 - 1 と同様の方法で、表題化合物を合成した。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.76 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 3.33 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 3.74 (3H, s), 3.99 (3H, s), 7.89 (1H, dd, $J = 9.1, 1.8$ Hz), 8.10 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 8.23 (1H, d, $J = 9.1$ Hz).

LRMS (ESI $^+$) 300 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

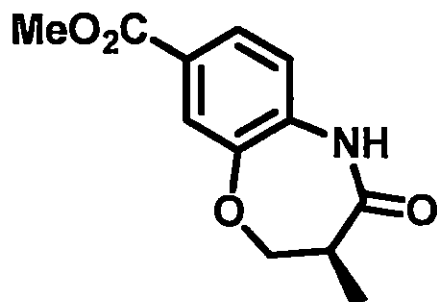
【 0 4 3 8】

50

< 参考例 12-1 >

【0439】

【化109】



10

【0440】

メチル (S)-3-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ [b]
[1,4] オキサゼピン-8-カルボキシレート

メチル (S)-3-(3-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロポキシ)-4-ニトロ
ロベンゾエート (3.60 g) に、還元鉄 (3.38 g)、1,4-ジオキサン (20 mL)、酢酸 (8.0 mL) を室温で加えて懸濁し、120℃にて6時間加熱攪拌した。反応液を室温まで冷却後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて pH = 10 に調整した後、セライトろ過し、固体を熱した酢酸エチルで洗浄した。抽出液を無水硫酸ナトリウム上で乾燥した後、減圧濃縮した。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) で精製することにより、表題化合物を得た (417 mg)。

20

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.22 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 2.95-3.06 (1H, m), 3.91 (3H, s), 4.25 (1H, dd, $J = 11.5, 9.7$ Hz), 4.35 (1H, dd, $J = 11.5, 4.9$ Hz), 6.95 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.71 (1H, dd, $J = 8.5, 1.8$ Hz), 7.74 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.88 (1H, brs).

LRMS (ESI $^+$) 236 [M+H] $^+$.

【0441】

30

対応する出発物質及び反応剤を用い、参考例 12-1 と同様にして、以下の参考例 12-2 から 12-5 を得た。これらの構造およびスペクトルデータを以下の表に示した。

【0442】

40

50

【表 1 1】

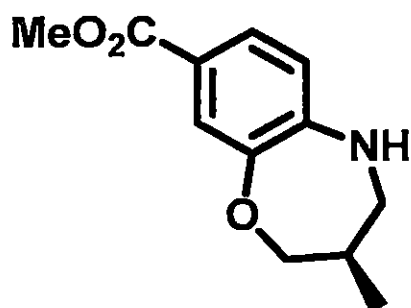
参考例番号	化学構造式	スペクトルデータ
1 2 - 2		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.22 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 2.95-3.05 (1H, m), 3.91 (3H, s), 4.25 (1H, dd, $J = 11.5, 9.7$ Hz), 4.35 (1H, dd, $J = 11.5, 4.9$ Hz), 6.92 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.57 (1H, brs), 7.71 (1H, dd, $J = 8.5, 1.8$ Hz), 7.74 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). LRMS (ESI $^+$) 236 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
1 2 - 3		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.47 (2H, s), 3.91 (3H, s), 6.88 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.85 (1H, dd, $J = 8.5, 1.8$ Hz), 8.03 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 8.45 (1H, brs). LRMS (ESI $^+$) 224 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
1 2 - 4		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.57 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 2.99 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 3.68 (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.86 (2H, s), 6.69 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.80 (1H, dd, $J = 8.5, 1.8$ Hz), 8.08 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). LRMS (ESI $^+$) 270 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
1 2 - 5		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.56 (6H, s), 7.40 (1H, d, $J = 3.1$ Hz), 8.04 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 8.91 (1H, brs). LRMS (ESI $^+$) 257 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0 4 4 3】

<参考例 1 3 - 1>

【0 4 4 4】

【化 1 1 0】



【0 4 4 5】

メチル (R) - 3 - メチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン - 8 - カルボキシレート

メチル (S) - 3 - メチル - 4 - オキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン - 8 - カルボキシレート (2.09 g) のテトラヒドロフラン (18 mL) 溶液に、ボラン - テトラヒドロフラン錯体 (27 mL、1 mol/L テトラヒドロフラン溶液) を 0℃ で加えた。その反応混合物を室温で更に 2 時間攪拌した後、水を加えて反応を停止した。酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥させた後、ろ過してろ液を減圧濃縮した。得られた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）で精製することにより、表題化合物を得た（１．５３ｇ）。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.99 (3H, d, J = 7.3 Hz), 2.20-2.32 (1H, m), 3.00 (1H, dd, J = 12.7, 6.7 Hz), 3.49 (1H, dd, J = 12.7, 4.9 Hz), 3.73 (1H, dd, J = 11.5, 7.9 Hz), 3.85 (3H, s), 3.99 (1H, brs), 4.27 (1H, dd, J = 11.5, 4.9 Hz), 6.60 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.52 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.55 (1H, d, J = 2.4 Hz).

LRMS (EI^+) 221 $[\text{M}]^+$.

【０４４６】

対応する出発物質及び反応剤を用い、参考例１３－１と同様にして、以下の参考例１３－２から１３－７を得た。これらの構造およびスペクトルデータを以下の表に示した。

【０４４７】

【表１２】

参考例番号	化学構造式	スペクトルデータ
13-2		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.99 (3H, d, J = 6.7 Hz), 2.20-2.32 (1H, m), 3.00 (1H, dd, J = 13.3, 6.7 Hz), 3.49 (1H, dd, J = 12.7, 4.2 Hz), 3.72 (1H, dd, J = 12.1, 7.3 Hz), 3.84 (3H, s), 3.99 (1H, brs), 4.27 (1H, dd, J = 12.1, 4.9 Hz), 6.60 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.52 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 7.55 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI^+) 222 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
13-3		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.00-3.05 (2H, m), 3.69-3.74 (2H, m), 3.84 (3H, s), 4.44 (1H, brs), 6.42 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.57 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.72 (1H, d, J = 2.4 Hz). LRMS (ESI^+) 210 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
13-4		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.43 (1H, brs), 1.77-1.85 (2H, m), 2.87 (2H, t, J = 7.3 Hz), 3.75 (2H, t, J = 6.1 Hz), 3.86 (3H, s), 4.80 (2H, s), 6.69 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.79 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 8.08 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI^+) 242 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
13-5		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.40-3.46 (2H, m), 3.82 (1H, br s), 4.31 (2H, t, J = 3.9 Hz), 6.72 (1H, s), 7.66 (1H, s). LRMS (ESI^+) 171 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
13-6		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.35 (6H, s), 3.24 (2H, d, J = 2.4 Hz), 4.85 (1H, br s), 7.08 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.71 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (FI^+) 242 $[\text{M}]^+$.
13-7		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.53 (2H, dd, J = 9.2, 4.3 Hz), 3.92 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.60 (2H, s), 6.70 (1H, br s), 7.60 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.35 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI^+) 229 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10

20

30

40

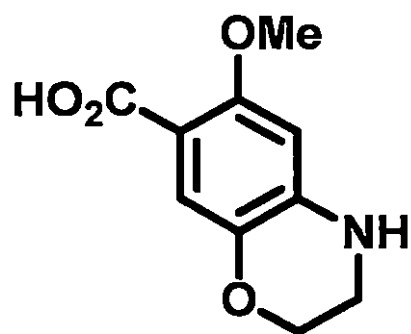
50

【 0 4 4 8 】

< 参考例 1 4 - 1 >

【 0 4 4 9 】

【 化 1 1 1 】



10

【 0 4 5 0 】

6-メトキシ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1,4] オキサジン-7-カルボン酸

メチル 6-メトキシ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1,4] オキサジン-7-カルボキシレート (200 mg) をテトラヒドロフラン (3.6 mL) とメタノール (3.6 mL) に溶解し、1 mol/L 水酸化リチウム水溶液 (3.6 mL) を室温にて加え、70℃で3時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣に6 mol/L 塩化水素水溶液を加えて pH = 4 に調整した。析出した生成物をろ取して、表題化合物を得た (151 mg)。

20

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3.10-3.50 (2H, m), 3.69 (3H, s), 4.04 (2H, t, J = 4.3 Hz), 6.21 (1H, s), 6.65 (1H, brs), 7.06 (1H, s), 11.53 (1H, brs).

LRMS (ESI $^+$) 210 [M+H] $^+$.

【 0 4 5 1 】

対応する出発物質及び反応剤を用い、参考例 1 4 - 1 と同様にして、以下の参考例 1 4 - 2 から 1 4 - 3 5 を得た。これらの構造およびスペクトルデータを以下の表に示した。

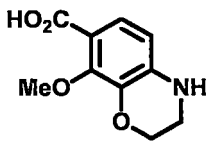
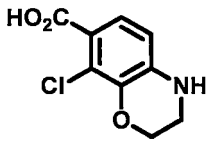
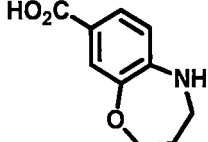
30

【 0 4 5 2 】

40

50

【表 1 3】

参考例番号	化学構造式	スペクトルデータ
1 4 - 2		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3.20-3.50 (2H, m), 3.71 (3H, s), 4.11 (2H, t, J = 4.9 Hz), 6.32 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.56 (1H, brs), 7.15 (1H, d, J = 8.6 Hz), 11.85 (1H, brs). LRMS (ESI $^+$) 210 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
1 4 - 3		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3.20-3.50 (2H, m), 4.18 (2H, t, J = 4.9 Hz), 6.50 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.81 (1H, brs), 7.30 (1H, d, J = 8.6 Hz), 12.35 (1H, brs). LRMS (ESI $^+$) 214 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
1 4 - 4		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.86-1.95 (2H, m), 3.18-3.25 (2H, m), 4.06 (2H, t, J = 5.5 Hz), 6.10 (1H, brs), 6.74 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.29 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.36 (1H, dd, J = 8.6, 1.8 Hz), 12.26 (1H, brs). LRMS (ESI $^+$) 194 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【 0 4 5 3 】

10

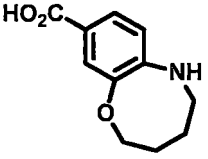
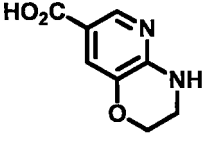
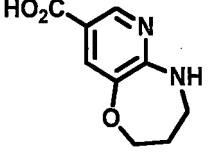
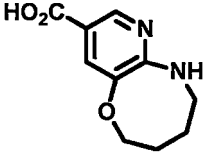
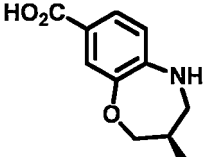
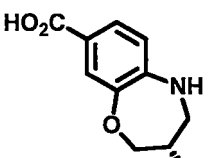
20

30

40

50

【表 1 4】

参考例番号	化学構造式	スペクトルデータ
1 4 - 5		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.56-1.66 (2H, m), 1.71-1.81 (2H, m), 3.51-3.61 (2H, m), 4.04 (2H, t, J = 5.5 Hz), 6.50 (1H, t, J = 6.1 Hz), 6.56 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.30 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.37 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 12.02 (1H, brs). LRMS (ESI $^+$) 208 [M+H] $^+$.
1 4 - 6		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3.42-3.47 (2H, m), 4.11 (2H, t, J = 4.2 Hz), 7.24 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.62 (1H, brs), 8.16 (1H, d, J = 1.8 Hz), 12.43 (1H, brs). LRMS (ESI $^+$) 181 [M+H] $^+$.
1 4 - 7		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.93-2.03 (2H, m), 3.30-3.50 (2H, m), 4.14 (2H, t, J = 6.1 Hz), 6.98 (1H, brs), 7.39 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.24 (1H, d, J = 1.8 Hz), 12.52 (1H, brs). LRMS (ESI $^+$) 195 [M+H] $^+$.
1 4 - 8		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.57-1.66 (2H, m), 1.73-1.83 (2H, m), 3.55-3.67 (2H, m), 4.05-4.15 (2H, m), 7.20-7.30 (1H, m), 7.47 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.26 (1H, d, J = 1.8 Hz), 12.33 (1H, brs). LRMS (ESI $^+$) 209 [M+H] $^+$.
1 4 - 9		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.91 (3H, d, J = 6.7 Hz), 2.08-2.20 (1H, m), 2.83-2.92 (1H, m), 3.30-3.40 (1H, m), 3.64 (1H, dd, J = 11.5, 7.3 Hz), 4.18 (1H, d, J = 11.5, 4.9 Hz), 6.08 (1H, brs), 6.70 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.25 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.34 (1H, dd, J = 7.9, 2.4 Hz), 12.23 (1H, brs). LRMS (EI $^+$) 207 [M] $^+$.
1 4 - 1 0		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.91 (3H, d, J = 6.7 Hz), 2.08-2.20 (1H, m), 2.83-2.92 (1H, m), 3.37-3.40 (1H, m), 3.65 (1H, dd, J = 12.2, 7.3 Hz), 4.18 (1H, d, J = 12.2, 4.9 Hz), 6.07 (1H, brs), 6.70 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.25 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.35 (1H, dd, J = 8.6, 1.8 Hz), 12.23 (1H, brs). LRMS (ESI $^+$) 208 [M+H] $^+$.

【 0 4 5 4 】

10

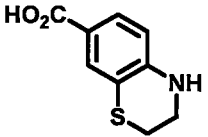
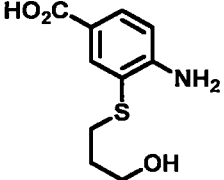
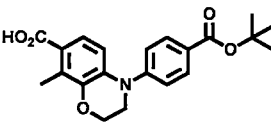
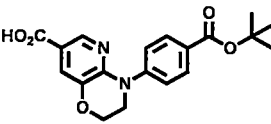
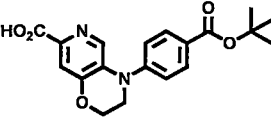
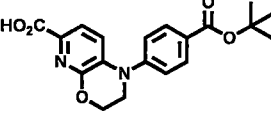
20

30

40

50

【表 15】

参考例番号	化学構造式	スペクトルデータ
14-11		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.92-3.00 (2H, m), 3.52-3.60 (2H, m), 6.50 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.88 (1H, brs), 7.39 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 7.43 (1H, d, J = 1.8 Hz), 12.12 (1H, brs). LRMS (ESI $^+$) 196 [M+H] $^+$.
14-12		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.55-1.65 (2H, m), 2.75 (2H, t, J = 7.3 Hz), 3.46 (2H, t, J = 6.7 Hz), 4.52 (1H, brs), 6.07 (2H, s), 6.70 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.59 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.80 (1H, d, J = 2.4 Hz), 12.19 (1H, brs). LRMS (ESI $^+$) 228 [M+H] $^+$.
14-13		^1H NMR (400 MHz, CDCl $_3$) δ : 1.60 (9H, s), 2.55 (3H, s), 3.78 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.37 (2H, t, J = 4.6 Hz), 6.87 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.24-7.28 (2H, m), 7.48 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.97-8.01 (2H, m). (COOH peak missing) LRMS (ESI $^+$) 370 [M+H] $^+$.
14-14		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.54 (9H, s), 3.98 (2H, t, J = 4.2 Hz), 4.35 (2H, t, J = 4.2 Hz), 7.48 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.52-7.58 (2H, m), 7.86-7.91 (2H, m), 8.19 (1H, d, J = 1.8 Hz), 12.81 (1H, br s). LRMS (ESI $^+$) 357 [M+H] $^+$.
14-15		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.54 (9H, s), 3.84 (2H, t, J = 4.2 Hz), 4.39 (2H, t, J = 4.2 Hz), 7.41 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.47 (1H, s), 7.90 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.27 (1H, s). (COOH peak missing) LRMS (ESI $^+$) 357 [M+H] $^+$.
14-16		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.41 (9H, s), 3.69 (2H, t, J = 4.6 Hz), 4.33 (2H, t, J = 4.6 Hz), 7.22 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.27-7.31 (2H, m), 7.39 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.78-7.82 (2H, m), 12.4 (1H, br s). LRMS (ESI $^+$) 357 [M+H] $^+$.

【0455】

10

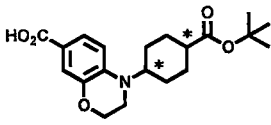
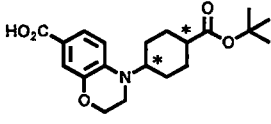
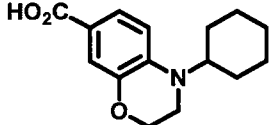
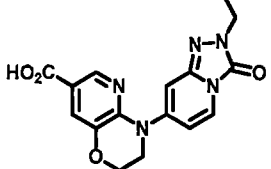
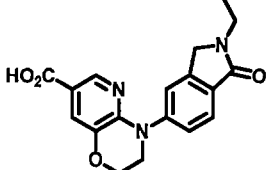
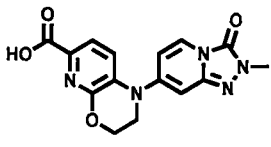
20

30

40

50

【表 16】

参考例番号	化学構造式	スペクトルデータ
14-17		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.43-1.74 (15H, m), 2.23-2.30 (2H, m), 2.58-2.63 (1H, m), 3.34 (2H, t, J = 4.5 Hz), 3.61-3.74 (1H, m), 4.17 (2H, t, J = 4.5 Hz), 6.69 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.47 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.59 (1H, dd, J = 8.8, 2.1 Hz). (COOH peak missing) LRMS (ESI ⁺) 362 [M+H] ⁺ .
14-18		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.39-1.70 (13H, m), 1.91 (2H, d, J = 11.5 Hz), 2.12 (2H, d, J = 15.1 Hz), 2.16-2.22 (1H, m), 3.35 (2H, t, J = 4.5 Hz), 3.63-3.76 (1H, m), 4.19 (2H, t, J = 4.5 Hz), 6.69 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.47 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.60 (1H, dd, J = 8.8, 2.1 Hz). (COOH peak missing) LRMS (ESI ⁺) 362 [M+H] ⁺ .
14-19		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.12-1.25 (1H, m), 1.36-1.95 (9H, m), 3.40 (2H, t, J = 4.5 Hz), 3.64-3.74 (1H, m), 4.21 (2H, t, J = 4.5 Hz), 6.72 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.50 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.63 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz). (COOH peak missing) LRMS (ESI ⁺) 262 [M+H] ⁺ .
14-20		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.28 (3H, t, J = 7.3 Hz), 3.88 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.96 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.37 (2H, t, J = 4.6 Hz), 6.93 (1H, dd, J = 7.6, 2.1 Hz), 6.99 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.52 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.77 (1H, d, J = 6.7 Hz), 8.26 (1H, d, J = 1.8 Hz), 12.94 (1H, s). LRMS (ESI ⁺) 342 [M+H] ⁺ .
14-21		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.16 (3H, t, J = 7.0 Hz), 3.53 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.98 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.36 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.46 (2H, s), 7.46 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.51 (1H, dd, J = 8.6, 1.8 Hz), 7.61-7.68 (2H, m), 8.17 (1H, d, J = 1.8 Hz), 12.79 (1H, s). LRMS (ESI ⁺) 340 [M+H] ⁺ .
14-22		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 3.49 (3H, s), 3.82 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.47 (2H, t, J = 4.3 Hz), 6.66 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 6.91 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.39 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.58 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.84 (1H, d, J = 7.9 Hz), 12.70 (1H, br s). LRMS (ESI ⁺) 328 [M+H] ⁺ .

【0456】

10

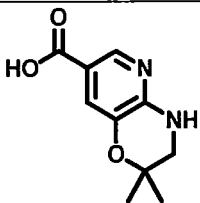
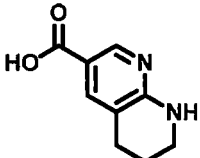
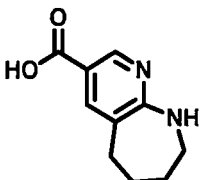
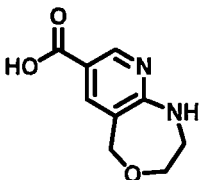
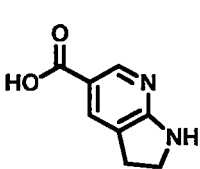
20

30

40

50

【表 1 7】

参考例番号	化学構造式	スペクトルデータ
1 4 - 2 3		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.26 (6H, s), 3.22 (2H, d, J = 2.4 Hz), 7.22 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.63 (1H, s), 8.17 (1H, d, J = 1.8 Hz), 12.42 (1H, s). LRMS (ESI $^+$) 209 [M+H] $^+$.
1 4 - 2 4		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.72-1.82 (2H, m), 2.68 (2H, t, J = 6.1 Hz), 3.26-3.39 (2H, m), 7.30 (1H, br s), 7.56-7.59 (1H, m), 8.32 (1H, d, J = 1.8 Hz), 12.22 (1H, s). LRMS (ESI $^+$) 179 [M+H] $^+$.
1 4 - 2 5		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.72-1.80 (4H, m), 2.70-2.77 (2H, m), 3.21-3.27 (2H, m), 6.79 (1H, t, J = 4.3 Hz), 7.70 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.36 (1H, d, J = 2.4 Hz), 12.42 (1H, br s). LRMS (ESI $^+$) 193 [M+H] $^+$.
1 4 - 2 6		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3.26 (2H, dd, J = 8.6, 4.3 Hz), 3.75 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.55 (2H, s), 7.11-7.16 (1H, m), 7.87 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.48 (1H, d, J = 2.4 Hz), 12.59 (1H, br s). LRMS (ESI $^+$) 195 [M+H] $^+$.
1 4 - 2 7		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3.01 (2H, t, J = 8.6 Hz), 3.56 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.27 (1H, br s), 7.59 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.30 (1H, d, J = 1.8 Hz), 12.26 (1H, br s). LRMS (ESI $^+$) 165 [M+H] $^+$.

【 0 4 5 7 】

10

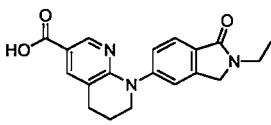
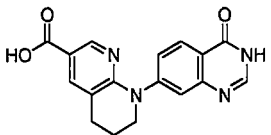
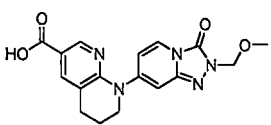
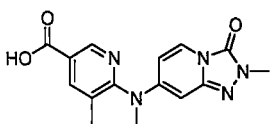
20

30

40

50

【表 18】

参考例番号	化学構造式	スペクトルデータ
14-28		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.17 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.97-2.07 (2H, m), 2.89 (2H, t, J = 6.1 Hz), 3.54 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.82 (2H, t, J = 5.5 Hz), 4.46 (2H, s), 7.42 (1H, dd, J = 7.9, 1.2 Hz), 7.54 (1H, s), 7.65 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.79 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.31 (1H, d, J = 1.8 Hz), 12.53 (1H, br s). LRMS (ESI $^+$) 338 [M+H] $^+$.
14-29		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.98-2.08 (2H, m), 2.89 (2H, t, J = 6.1 Hz), 3.90 (2H, t, J = 6.1 Hz), 7.55 (1H, dd, J = 8.6, 1.8 Hz), 7.57 (1H, t, J = 2.1 Hz), 7.84 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.03-8.09 (2H, m), 8.37 (1H, d, J = 1.8 Hz), 12.16 (1H, br s), 12.62 (1H, br s). LRMS (FD $^+$) 322 [M] $^+$.
14-30		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.95-2.06 (2H, m), 2.86 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.31 (3H, s), 3.84 (2H, t, J = 5.8 Hz), 5.18 (2H, s), 6.74 (1H, dd, J = 7.6, 2.1 Hz), 6.99 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.74 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.88 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.46 (1H, d, J = 1.8 Hz), 12.81 (1H, br s). LRMS (ESI $^+$) 356 [M+H] $^+$.
14-31		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.94-2.07 (2H, m), 2.86 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.51 (3H, s), 3.83 (2H, t, J = 5.8 Hz), 6.72 (1H, dd, J = 7.6, 2.1 Hz), 6.99 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.72 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.83-7.90 (1H, m), 8.45 (1H, d, J = 2.4 Hz), 12.75 (1H, s). LRMS (ESI $^-$) 324 [M-H] $^-$.

【0458】

10

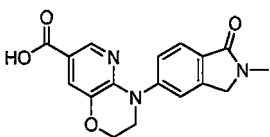
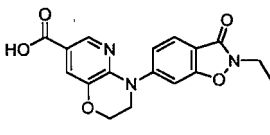
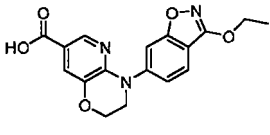
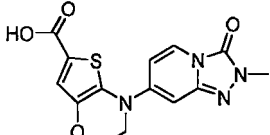
20

30

40

50

【表 19】

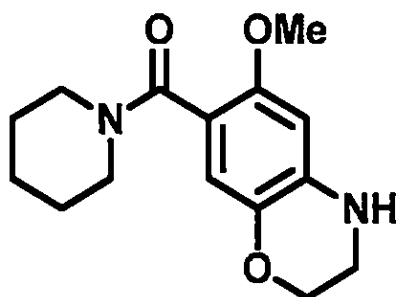
参考例番号	化学構造式	スペクトルデータ
14-32		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3.06 (3H, s), 3.98 (2H, t, J = 4.2 Hz), 4.36 (2H, t, J = 4.5 Hz), 4.45 (2H, s), 7.46 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.52 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 7.61-7.68 (2H, m), 8.18 (1H, d, J = 1.8 Hz), 12.76 (1H, s). LRMS (ESI $^+$) 326 [M+H] $^+$.
14-33		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.26 (3H, t, J = 7.3 Hz), 3.93-4.05 (4H, m), 4.37 (2H, t, J = 4.3 Hz), 7.44 (1H, dd, J = 8.6, 1.8 Hz), 7.50 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.55 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.73 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.23 (1H, d, J = 1.8 Hz), 12.86 (1H, s). LRMS (ESI $^+$) 342 [M+H] $^+$.
14-34		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.45 (3H, t, J = 7.0 Hz), 4.02 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.37 (2H, t, J = 4.6 Hz), 4.45 (2H, q, J = 6.9 Hz), 7.43-7.52 (2H, m), 7.64-7.71 (2H, m), 8.20 (1H, d, J = 1.8 Hz), 12.81 (1H, s). LRMS (ESI $^+$) 342 [M+H] $^+$.
14-35		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3.47 (3H, s), 3.81 (2H, t, J = 4.0 Hz), 4.30 (2H, t, J = 4.0 Hz), 6.77 (1H, d, J = 1.2 Hz), 6.84 (1H, dd, J = 7.3, 2.4 Hz), 7.24 (1H, s), 7.86 (1H, d, J = 7.3 Hz), 12.89 (1H, s). LRMS (ESI $^+$) 333 [M+H] $^+$.

【0459】

<参考例 15-1>

【0460】

【化112】



【0461】

(6-メトキシ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-7-イル)(ピペリジン-1-イル)メタノン

6-メトキシ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-7-カルボン酸(50.0mg)と塩化チオニル(0.40mL)の混合物を70℃で30分加熱攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣をテトラヒドロフラン(1mL)に溶解したものを、ピペリジン(1.00mL)のテトラヒドロフラン(1mL)溶液へ氷冷下で加えた。その後、反応液を室温で3時間攪拌した後、減圧濃縮した。得られ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)で精製することにより、表題化合物を得た(68.1mg)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.37-1.70 (6H, m), 3.24 (2H, t, $J = 4.2$ Hz), 3.42 (2H, t, $J = 4.2$ Hz), 3.55-3.65 (1H, m), 3.71 (3H, s), 3.72-3.82 (1H, m), 3.82-3.90 (1H, m), 4.10-4.25 (2H, m), 6.13 (1H, s), 6.68 (1H, s).

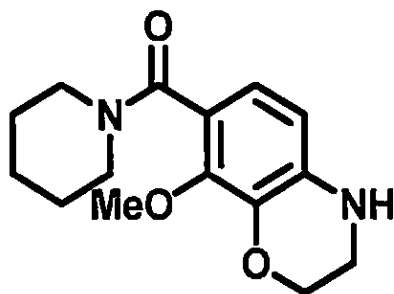
LRMS (ESI^+) 277 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0462】

<参考例15-2>

【0463】

【化113】



10

【0464】

(8-メトキシ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-7-イル)(ピペリジン-1-イル)メタノン

20

対応するカルボン酸誘導体及び反応剤を用い、参考例15-1と同様の方法で、表題化合物を合成した。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.38-1.50 (1H, m), 1.50-1.72 (5H, m), 3.15-3.35 (2H, m), 3.41-3.46 (2H, m), 3.65-3.75 (2H, m), 3.84 (3H, s), 3.85-3.90 (1H, m), 4.25-4.35 (2H, m), 6.35 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.64 (1H, d, $J = 8.5$ Hz).

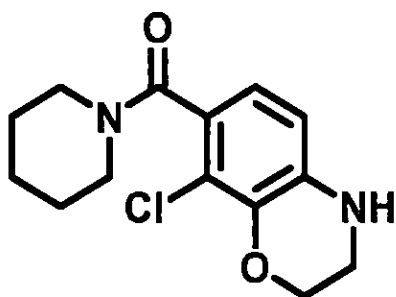
LRMS (ESI^+) 277 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0465】

<参考例16-1>

【0466】

【化114】



40

【0467】

(8-クロロ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-7-イル)(ピペリジン-1-イル)メタノン

8-クロロ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-7-カルボン酸 (60.0 mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (1.4 mL) 溶液に、ピペリジン (56.0 μL) と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ェート (130 mg) とジイソプロピルエチルアミン (100 μL) を室温で加えた後、更に室温で12時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

50

(ヘキサン：酢酸エチル＝４：１)で精製することにより、表題化合物を得た(78.8 mg)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.39-1.49 (1H, m), 1.53-1.73 (5H, m), 3.15-3.30 (2H, m), 3.42-3.48 (2H, m), 3.65-3.80 (2H, m), 3.92-4.00 (1H, m), 4.28-4.42 (2H, m), 6.50 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.66 (1H, d, $J = 8.6$ Hz).

LRMS (ESI^+) 281 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0468】

対応する出発物質及び反応剤を用い、参考例16-1と同様にして、以下の参考例16-2から16-26を得た。これらの構造およびスペクトルデータを以下の表に示した。

【0469】

10

20

30

40

50

【表 20】

参考例番号	化学構造式	スペクトルデータ
16-2		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.50-1.63 (4H, m), 1.63-1.70 (2H, m), 1.98-2.05 (2H, m), 3.28 (2H, t, $J = 5.5$ Hz), 3.35-3.70 (4H, m), 4.11 (2H, t, $J = 5.5$ Hz), 6.67 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 6.92 (1H, dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz), 7.00 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). (NH proton signal is missing) LRMS (ESI $^+$) 261 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
16-3		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.43-1.52 (4H, m), 1.56-1.68 (4H, m), 1.72-1.80 (2H, m), 3.40-3.45 (4H, m), 3.52 (2H, q, $J = 6.1$ Hz), 4.00-4.07 (2H, m), 6.11 (1H, t, $J = 6.1$ Hz), 6.55 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.81 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 6.86 (1H, dd, $J = 8.5, 1.8$ Hz). LRMS (ESI $^+$) 275 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
16-4		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.52-1.72 (6H, m), 3.45-3.65 (6H, m), 4.23 (2H, t, $J = 4.2$ Hz), 5.07 (1H, brs), 7.07 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.78 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). LRMS (ESI $^+$) 248 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
16-5		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.55-1.73 (6H, m), 2.02-2.12 (2H, m), 3.40-3.46 (2H, m), 3.46-3.66 (4H, m), 4.20 (2H, t, $J = 5.5$ Hz), 4.91 (1H, brs), 7.23 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.87 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). LRMS (ESI $^+$) 262 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
16-6		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.55-1.72 (6H, m), 1.72-1.80 (2H, m), 1.85-1.93 (2H, m), 3.45-3.65 (4H, m), 3.76 (2H, q, $J = 6.1$ Hz), 4.16 (2H, t, $J = 5.5$ Hz), 5.17 (1H, t, $J = 7.3$ Hz), 7.26 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.90 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). LRMS (ESI $^+$) 276 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
16-7		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.98 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.50-1.70 (6H, m), 2.15-2.30 (1H, m), 2.90 (1H, dd, $J = 12.7, 7.3$ Hz), 3.41 (1H, dd, $J = 12.7, 4.2$ Hz), 3.37-3.65 (4H, m), 3.69 (1H, dd, $J = 12.1, 7.3$ Hz), 3.79 (1H, brs), 4.24 (1H, dd, $J = 12.1, 4.2$ Hz), 6.63 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 6.91 (1H, dd, $J = 7.9, 2.4$ Hz), 6.97 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). LRMS (EI $^+$) 274 $[\text{M}]^+$.

【0470】

10

20

30

40

50

【表 2 1】

参考例番号	化学構造式	スペクトルデータ
16-8		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.98 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.50-1.72 (6H, m), 2.15-2.30 (1H, m), 2.90 (1H, dd, $J = 12.8, 7.3$ Hz), 3.41 (1H, dd, $J = 12.8, 4.9$ Hz), 3.40-3.65 (4H, m), 3.69 (1H, dd, $J = 11.6, 7.3$ Hz), 3.79 (1H, brs), 4.24 (1H, dd, $J = 11.6, 4.9$ Hz), 6.63 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 6.91 (1H, dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz), 6.97 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). LRMS (ESI^+) 275 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
16-9		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.90-2.08 (4H, m), 3.46 (2H, t, $J = 4.2$ Hz), 3.68-3.78 (4H, m), 4.03 (1H, brs), 4.24 (2H, t, $J = 4.2$ Hz), 6.56 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.85-6.90 (2H, m). LRMS (EI^+) 282 $[\text{M}]^+$.
16-10		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.16-2.25 (2H, m), 3.45 (2H, t, $J = 4.3$ Hz), 3.55-3.73 (2H, m), 3.95-4.15 (3H, m), 4.24 (2H, t, $J = 4.3$ Hz), 5.65-5.78 (1H, m), 5.82-5.90 (1H, m), 6.55 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.86-6.92 (2H, m). LRMS (EI^+) 244 $[\text{M}]^+$.
16-11		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.50-1.70 (6H, m), 3.00-3.05 (2H, m), 3.45-3.60 (4H, m), 3.67 (2H, t, $J = 4.9$ Hz), 4.20 (1H, brs), 6.42 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.97 (1H, dd, $J = 8.5, 1.8$ Hz), 7.08 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). LRMS (ESI^+) 263 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
16-12		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.47-1.74 (6H, m), 3.35-3.68 (6H, m), 3.94 (1H, s), 4.24 (2H, t, $J = 4.3$ Hz), 6.53-6.58 (1H, m), 6.82-6.89 (2H, m). LRMS (ESI^+) 247 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
16-13		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.50-1.75 (6H, m), 1.75-1.85 (2H, m), 2.88 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 2.98 (2H, d, $J = 5.5$ Hz), 3.42-3.65 (4H, m), 3.73 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), 4.40-4.70 (1H, m), 6.69 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.19 (1H, dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz), 7.46 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). LRMS (ESI^+) 295 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0471】

10

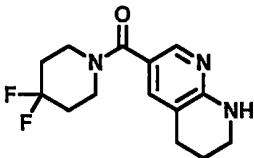
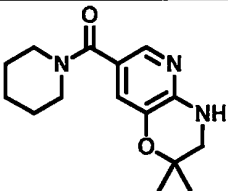
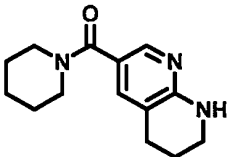
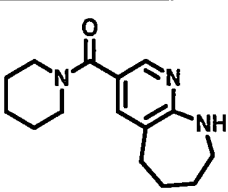
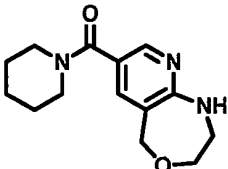
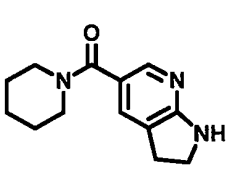
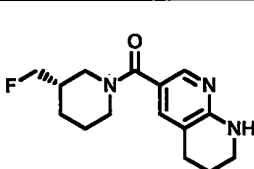
20

30

40

50

【表 2 2】

参考例番号	化学構造式	スペクトルデータ
16-14		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.85-2.11 (6H, m), 2.75 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 3.41-3.50 (2H, m), 3.75 (4H, t, $J = 5.4$ Hz), 5.17 (1H, br s), 7.29-7.33 (1H, m), 7.98 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). LRMS (ESI^+) 282 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
16-15		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.36 (6H, s), 1.41-1.76 (6H, m), 3.28 (2H, s), 3.46-3.64 (4H, m), 5.11 (1H, br s), 7.04 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.78 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). LRMS (ESI^+) 276 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
16-16		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.54-1.77 (6H, m), 1.89-1.95 (2H, m), 2.74 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), 3.45 (2H, t, $J = 4.8$ Hz), 3.50-3.64 (4H, m), 5.14 (1H, br s), 7.30 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 7.94 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). LRMS (ESI^+) 246 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
16-17		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.54-1.72 (6H, m), 1.72-1.80 (2H, m), 1.80-1.87 (2H, m), 2.71-2.76 (2H, m), 3.19-3.24 (2H, m), 3.40-3.71 (4H, m), 4.91-4.98 (1H, m), 7.44 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.01 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). LRMS (ESI^+) 260 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
16-18		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.53-1.73 (6H, m), 3.27-3.33 (2H, m), 3.36-3.76 (4H, m), 3.84-3.89 (2H, m), 4.56 (2H, s), 5.19 (1H, br s), 7.51 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 8.15 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). LRMS (ESI^+) 262 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
16-19		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.54-1.76 (6H, m), 3.10 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 3.50-3.62 (4H, m), 3.68 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 4.73 (1H, br s), 7.35-7.37 (1H, m), 7.88-7.91 (1H, m). LRMS (ESI^+) 232 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
16-20		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.35-1.62 (2H, m), 1.72-1.82 (1H, m), 1.83-2.03 (4H, m), 2.74 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), 2.80-3.07 (2H, m), 3.41-3.49 (2H, m), 3.99-4.47 (4H, m), 5.12 (1H, s), 7.30 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.96 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). LRMS (ESI^+) 278 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0472】

10

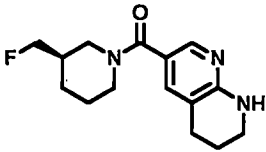
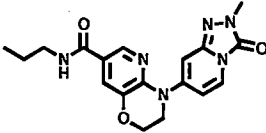
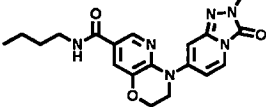
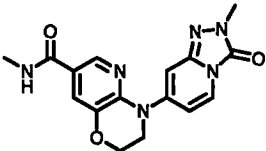
20

30

40

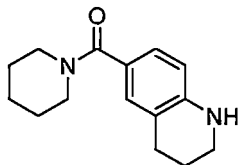
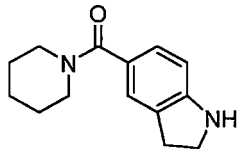
50

【表 2 3】

参考例番号	化学構造式	スペクトルデータ
1 6 - 2 1		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.33-1.64 (2H, m), 1.70-1.81 (1H, m), 1.82-2.05 (4H, m), 2.74 (2H, t, J = 6.1 Hz), 2.79-3.08 (2H, m), 3.45 (2H, t, J = 5.5 Hz), 3.85-4.54 (4H, m), 5.22 (1H, s), 7.30 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.95 (1H, d, J = 2.4 Hz). LRMS (FD ⁺) 277 [M] ⁺ .
1 6 - 2 2		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0.86 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.44-1.56 (2H, m), 3.13-3.22 (2H, m), 3.49 (3H, s), 3.94 (2H, t, J = 4.6 Hz), 4.36 (2H, t, J = 4.3 Hz), 6.91 (1H, d, J = 1.2 Hz), 6.96 (1H, dd, J = 7.3, 1.8 Hz), 7.60 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.76 (1H, d, J = 7.3 Hz), 8.24 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.37 (1H, t, J = 5.5 Hz). LRMS (ESI ⁺) 369 [M+H] ⁺ .
1 6 - 2 3		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0.88 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.25-1.34 (2H, m), 1.44-1.51 (2H, m), 3.22 (2H, q, J = 6.7 Hz), 3.49 (3H, s), 3.94 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.36 (2H, t, J = 4.3 Hz), 6.91 (1H, s), 6.96 (1H, dd, J = 7.6, 2.1 Hz), 7.60 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.76 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.23 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.35 (1H, t, J = 5.8 Hz). LRMS (ESI ⁺) 383 [M+H] ⁺ .
1 6 - 2 4		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3.01 (3H, d, J = 4.9 Hz), 3.65 (3H, s), 3.91 (2H, t, J = 4.6 Hz), 4.41 (2H, t, J = 4.6 Hz), 5.96-6.04 (1H, m), 6.66 (1H, d, J = 1.2 Hz), 6.95 (1H, dd, J = 7.6, 2.1 Hz), 7.58 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.69 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.17 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI ⁺) 341 [M+H] ⁺ .

【0 4 7 3】

【表 2 4】

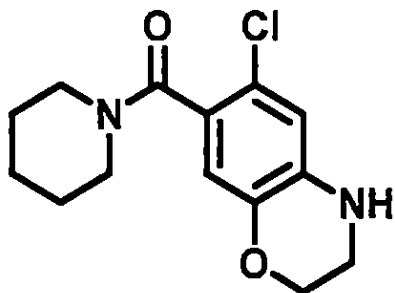
参考例番号	化学構造式	スペクトルデータ
1 6 - 2 5		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.52-1.62 (4H, m), 1.63-1.71 (2H, m), 1.88-1.98 (2H, m), 2.75 (2H, t, J = 6.1 Hz), 3.32 (2H, t, J = 5.5 Hz), 3.46-3.64 (4H, m), 4.03 (1H, s), 6.40 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.02 (1H, dd, J = 8.6, 1.8 Hz), 7.07 (1H, d, J = 1.2 Hz). LRMS (ESI ⁺) 245 [M+H] ⁺ .
1 6 - 2 6		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.52-1.71 (6H, m), 3.04 (2H, t, J = 8.5 Hz), 3.45-3.64 (6H, m), 3.92 (1H, br s), 6.56 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.08 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.20 (1H, d, J = 1.2 Hz). LRMS (ESI ⁺) 231 [M+H] ⁺ .

【0 4 7 4】

< 参考例 17-1 >

【0475】

【化115】



【0476】

(6-クロロ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-7-イル) (ピペリジン-1-イル) メタノン

メチル 6-クロロ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-7-カルボキシレート (56.0 mg) をテトラヒドロフラン (1.0 mL) とメタノール (1.0 mL) に溶解し、1 mol/L 水酸化リチウム水溶液 (1.0 mL) を室温にて加え、室温で12時間、続いて60℃で2時間攪拌した。反応液に6 mol/L 塩化水素水溶液を加えてpH=4に調整した後、減圧濃縮した。得られた残渣をN,N-ジメチルホルムアミド (1.2 mL) に溶解し、ピペリジン (49.0 μL) と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ェート (113 mg) とジイソプロピルエチルアミン (85.0 μL) を室温で加えた後、更に室温で12時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、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) で精製することにより、表題化合物を得た (61.5 mg)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.40-1.70 (6H, m), 3.18-3.32 (2H, m), 3.39-3.45 (2H, m), 3.59-3.70 (1H, m), 3.70-3.81 (1H, m), 3.94 (1H, brs), 4.15-4.28 (2H, m), 6.56 (1H, s), 6.67 (1H, s).

LRMS (ESI⁺) 281 [M+H]⁺.

【0477】

対応する出発物質及び反応剤を用い、参考例17-1と同様にして、以下の参考例17-2を得た。この構造およびスペクトルデータを以下の表に示した。

【0478】

【表25】

参考例番号	化学構造式	スペクトルデータ
17-2		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 1.51-1.74 (6H, m), 2.86 (3H, s), 3.20-3.27 (2H, m), 3.50-3.69 (6H, m), 6.73 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.53 (1H, d, J = 1.8 Hz). (NH peak missing) LRMS (ESI ⁺) 261 [M+H] ⁺ .

【0479】

< 参考例 18-1 >

【0480】

10

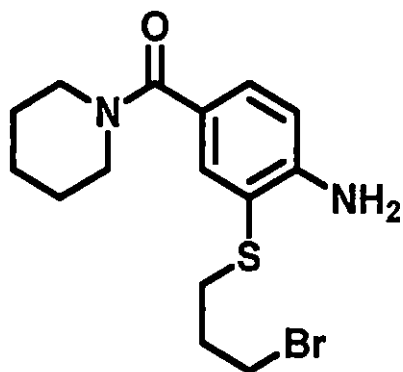
20

30

40

50

【化 1 1 6】



10

【0 4 8 1】

(4-アミノ-3-((3-ブロモプロピル)チオ)フェニル)(ピペリジン-1-イル)メタノン

(4-アミノ-3-((3-ヒドロキシプロピル)チオ)フェニル)(ピペリジン-1-イル)メタノン(1.26 g)のクロロホルム(8.5 mL)溶液に、三臭化リン(1.22 mL)を0℃にて加え、その後室温で1時間、続いて60℃で2時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてpH=10に調整した後、酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥させた後、ろ過してろ液を減圧濃縮した。得られた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)で精製することにより、表題化合物を得た(1.10 g)。

20

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.50-1.72 (6H, m), 2.02-2.10 (2H, m), 2.89 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 3.50 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 3.42-3.65 (4H, m), 4.54 (2H, brs), 6.70 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.22 (1H, dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz), 7.45 (1H, d, $J = 1.8$ Hz).

LRMS (ESI $^+$) 357 [M+H] $^+$.

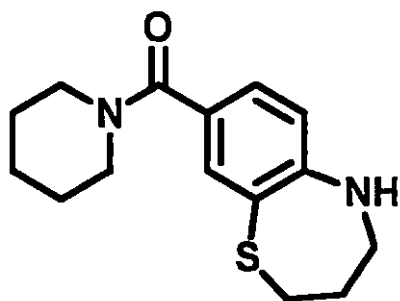
【0 4 8 2】

<参考例 19-1>

【0 4 8 3】

30

【化 1 1 7】



40

【0 4 8 4】

ピペリジン-1-イル(2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]チアゼピン-8-イル)メタノン

(4-アミノ-3-((3-ブロモプロピル)チオ)フェニル)(ピペリジン-1-イル)メタノン(914 mg)のジメチルスルホキシド(5 mL)溶液に水酸化カリウム(215 mg)を加えて100℃にて5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた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)で精製することにより、表題化合物を得た(410 mg)。

50

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.50-1.70 (6H, m), 2.03-2.12 (2H, m), 2.93 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), 3.38 (2H, t, $J = 5.5$ Hz), 3.35-3.70 (4H, m), 4.06 (1H, brs), 6.66 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.09 (1H, dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz), 7.40 (1H, d, $J = 1.8$ Hz).

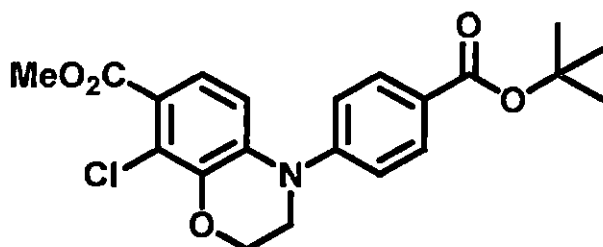
LRMS (ESI $^+$) 277 [M+H] $^+$.

【0485】

<参考例20-1>

【0486】

【化118】



【0487】

メチル 4-(4-tert-ブトキシカルボニル)フェニル)-8-クロロ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジンを7-カルボキシレート

メチル 8-クロロ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジンを7-カルボキシレート (341mg)、tert-ブチル 4-ヨードベンゾエート (684mg)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (68.6mg)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン(Xantphos) (86.8mg)、及びナトリウム tert-ブトキシド (288mg) のトルエン (15mL) 溶液を、85℃で2時間攪拌した後、反応液をろ過してろ液を減圧濃縮した。得られ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：ヘキサン=5：95 to 20：80)で精製することにより、表題化合物を得た(394mg)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.60 (9H, s), 3.80 (2H, t, $J = 4.3$ Hz), 3.89 (3H, s), 4.45 (2H, t, $J = 4.3$ Hz), 6.88 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.23-7.28 (2H, m), 7.34 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.98-8.03 (2H, m).

LRMS (ESI $^+$) 404 [M+H] $^+$.

【0488】

対応する出発物質及び反応剤を用い、参考例20-1と同様にして、以下の参考例20-2から20-10を得た。これらの構造およびスペクトルデータを以下の表に示した。

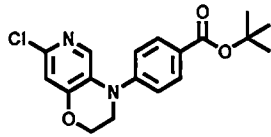
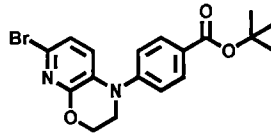
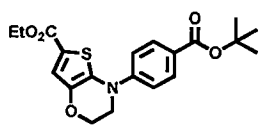
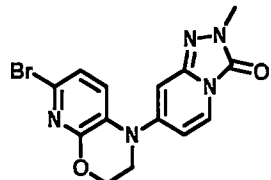
【0489】

【表26】

参考例番号	化学構造式	スペクトルデータ
20-2		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.59 (9H, s), 3.91 (2H, t, $J = 4.5$ Hz), 4.35 (2H, t, $J = 4.5$ Hz), 7.24-7.27 (1H, m), 7.37-7.42 (2H, m), 7.80 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.97-8.02 (2H, m). LRMS (ESI $^+$) 391 [M+H] $^+$.

【0490】

【表 2 7】

参考例番号	化学構造式	スペクトルデータ
2 0 - 3		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.59 (9H, s), 3.76 (2H, t, $J = 4.2$ Hz), 4.35 (2H, t, $J = 4.2$ Hz), 6.86 (1H, s), 7.17-7.22 (2H, m), 7.95-7.99 (2H, m), 8.09 (1H, s). LRMS (ESI^+) 347 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
2 0 - 4		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.60 (9H, s), 3.75 (2H, t, $J = 4.2$ Hz), 4.48 (2H, t, $J = 4.2$ Hz), 6.93 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.17-7.21 (2H, m), 7.23 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.97-8.01 (2H, m). LRMS (ESI^+) 391 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
2 0 - 5		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.33 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.59 (9H, s), 3.80 (2H, t, $J = 4.3$ Hz), 4.29 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.35 (2H, t, $J = 4.3$ Hz), 7.31-7.35 (3H, m), 7.96-8.00 (2H, m). LRMS (ESI^+) 390 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
2 0 - 6		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.63 (3H, s), 3.72-3.77 (2H, m), 4.48-4.52 (2H, m), 6.47 (1H, dd, $J = 7.6, 2.1$ Hz), 6.51 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.03 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.22 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.73 (1H, d, $J = 8.6$ Hz). LRMS (ESI^+) 362 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【 0 4 9 1 】

10

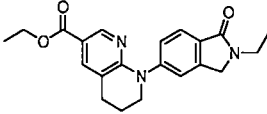
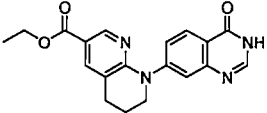
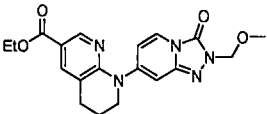
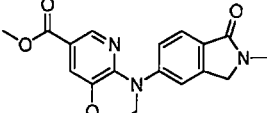
20

30

40

50

【表 28】

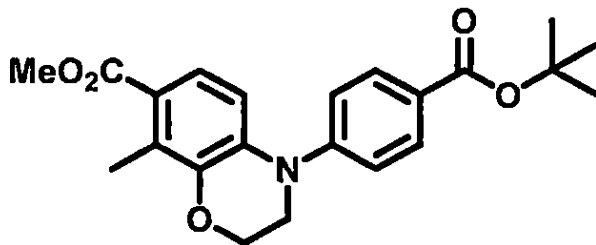
参考例番号	化学構造式	スペクトルデータ
20-7		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.26 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.35 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 2.08-2.16 (2H, m), 2.92 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), 3.68 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 3.86 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), 4.32 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 4.39 (2H, s), 7.37 (1H, dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz), 7.44 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 7.83-7.89 (2H, m), 8.56 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). LRMS (ESI $^+$) 366 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
20-8		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.36 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 2.10-2.19 (2H, m), 2.94 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), 3.95 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), 4.34 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 7.60-7.65 (2H, m), 7.90-7.92 (1H, m), 8.00 (1H, br s), 8.24 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 8.61 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 9.70-9.87 (1H, m). LRMS (FD $^+$) 350 $[\text{M}]^+$.
20-9		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.38 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.09-2.21 (2H, m), 2.91 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 3.44 (3H, s), 3.85 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 4.36 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 5.31 (2H, s), 6.68-6.79 (2H, m), 7.64 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.94 (1H, t, $J = 1.2$ Hz), 8.66 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). LRMS (ESI $^+$) 384 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
20-10		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.22 (3H, s), 3.90 (3H, s), 3.98-4.03 (2H, m), 4.37-4.44 (4H, m), 7.43 (1H, dd, $J = 8.6, 1.8$ Hz), 7.56-7.58 (1H, m), 7.68 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.89 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.42 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). LRMS (ESI $^+$) 340 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0492】

<参考例 21-1>

【0493】

【化119】



【0494】

メチル 4- (4- (tert-ブトキシカルボニル) フェニル) -8-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-7-カルボキシレート
メチル 4- (4-tert-ブトキシカルボニル) フェニル) -8-クロロ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-7-カルボキシレート (80.0 mg)、トリメチルボロキシシン (49.7 mg)、テトラキス (トリフェニルホスフィン

）パラジウム（０）（４５．８ｍｇ）、及び炭酸カリウム（１０９ｍｇ）の１，４－ジオキサン（２．０ｍＬ）溶液を、７．５時間加熱還流した後、１，４－ジオキサン（４ｍＬ）を加えた。反応液に、トリメチルボロキシシン（４９．７ｍｇ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（４５．８ｍｇ）、及び炭酸カリウム（１０９ｍｇ）を加え、９．５時間加熱還流した後、反応液を減圧濃縮した。得られ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：ヘキサン＝５：９５　ｔｏ　２０：８０）で精製することにより、表題化合物を得た（５３．１ｍｇ）。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.59 (9H, s), 2.50 (3H, s), 3.77 (2H, t, $J = 4.6$ Hz), 3.85 (3H, s), 4.35 (2H, t, $J = 4.3$ Hz), 6.87 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.22-7.28 (2H, m), 7.36 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.95-7.99 (2H, m).

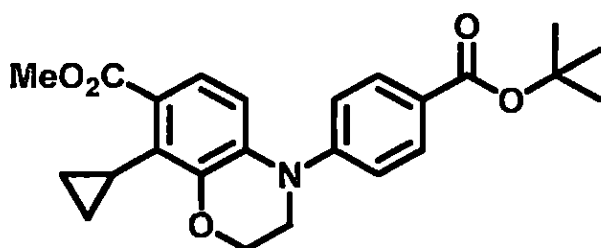
LRMS (ESI^+) 384 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【０４９５】

<参考例２１－２>

【０４９６】

【化１２０】



【０４９７】

メチル ４－（４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）フェニル）－８－シクロプロピル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ〔ｂ〕〔１，４〕オキサジーン－７－カルボキシレート 対応する出発物質及び反応剤を用い、参考例２１－１と同様の方法で、表題化合物を合成した。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.53 (2H, q, $J = 5.5$ Hz), 0.92-0.98 (2H, m), 1.59 (9H, s), 1.92-2.01 (1H, m), 3.77 (2H, t, $J = 4.3$ Hz), 3.88 (3H, s), 4.35 (2H, t, $J = 4.3$ Hz), 6.90 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.09 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.20-7.25 (2H, m), 7.94-7.98 (2H, m).

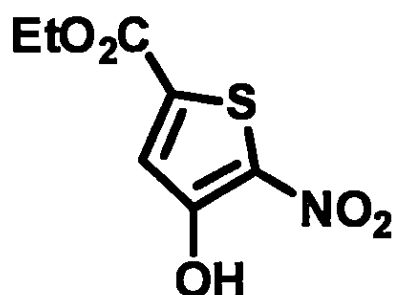
LRMS (ESI^+) 410 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【０４９８】

<参考例２２－１>

【０４９９】

【化１２１】



【０５００】

エチル ４－ヒドロキシ－５－ニトロチオフェン－２－カルボキシレート

エチル 4-メトキシ-5-ニトロチオフェン-2-カルボキシレート (701mg; 文献既知化合物US 20130324501) のピリジン (30.3mL) 溶液に、ヨウ化リチウム (4.05g) を加えた。100℃で2.5時間攪拌した後、反応液を1mol/L塩酸 (100mL) に加えた。ジクロロメタン (10mL x 5) で抽出し、有機層を合わせ、4mol/L塩酸 (35mL x 3)、及び飽和食塩水で洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮して、赤茶色固体の表題化合物を得た (505mg)。
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.40 (3H, t, J = 7.3 Hz), 4.41 (2H, q, J = 7.1 Hz), 7.39 (1H, s), 9.83 (1H, s).

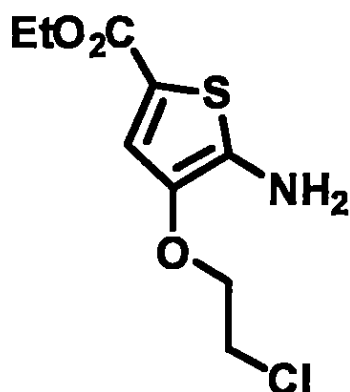
LRMS (ESI-) 216 [M-H]⁻.

【0501】

<参考例23-1>

【0502】

【化122】



【0503】

エチル 5-アミノ-4-(2-クロロエトキシ)チオフェン-2-カルボキシレート
 エチル 4-(2-クロロエトキシ)-5-ニトロチオフェン-2-カルボキシレート (617mg)、及び還元鉄 (614mg) の酢酸 (44mL) 溶液を、60℃で40分間攪拌した後、反応液をセライトろ過した。ろ液を減圧濃縮し、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:ヘキサン=10:90 to 50:50) で精製して、表題化合物を得た (507mg)。

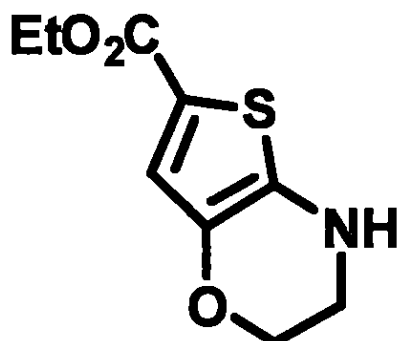
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.33 (3H, t, J = 7.3 Hz), 3.75 (2H, t, J = 5.5 Hz), 4.08-4.22 (4H, m), 4.28 (2H, q, J = 7.3 Hz), 7.37 (1H, s).

【0504】

<参考例24-1>

【0505】

【化123】



10

20

30

40

50

【0506】

エチル 3, 4-ジヒドロ-2H-チエノ[3, 2-b][1, 4]オキサジン-6-カルボキシレート

エチル 5-アミノ-4-(2-クロロエトキシ)チオフェン-2-カルボキシレート (481mg) のN, N-ジメチルアセトアミド (38mL) 溶液に、炭酸カリウム (530mg) を加えた。反応溶液を100℃で1時間攪拌した後、反応液を氷冷下、0.2mol/L塩酸に加えた。酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、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：ヘキサン=5：95 to 35：65) で精製することにより、表題化合物を得た (266mg)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.33 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.44 (2H, t, $J = 4.3$ Hz), 3.94 (1H, s), 4.17 (2H, t, $J = 4.3$ Hz), 4.28 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 7.24 (1H, s).

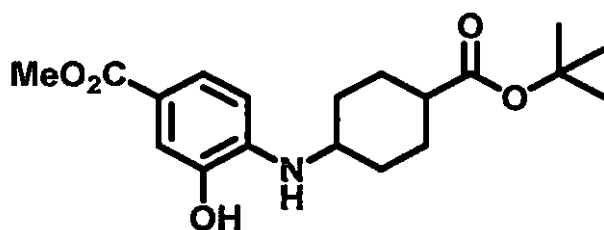
LRMS (ESI $^+$) 214 [M+H] $^+$.

【0507】

<参考例25-1>

【0508】

【化124】



【0509】

メチル 4-((4-(tert-ブトキシカルボニル)シクロヘキシル)アミノ)-3-ヒドロキシベンゾエート

メチル 4-アミノ-3-ヒドロキシベンゾエート (1.00g) とtert-ブチル 4-オキシシクロヘキサン-1-カルボキシレート (991mg) のテトラヒドロフラン (50mL) 溶液に、酢酸 (2.8mL) を加えた。65℃で1.5時間攪拌した後、反応液に室温でナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (1.59g) を加えて、65℃で4時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (200mL) に加え、酢酸エチル (50mL x 2) で抽出し、有機層を合わせて、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過してろ液を減圧濃縮し、得られ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：ヘキサン=10：90 to 40：60) で精製することにより、表題化合物を得た (1.12g)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.14-2.49 (18H, m), 3.25-3.60 (1H, m), 3.85 (3H, d, $J = 1.8$ Hz), 4.37-4.74 (1H, m), 5.19-5.64 (1H, m), 6.55 (1H, t, $J = 7.0$ Hz), 7.35-7.49 (1H, m), 7.57 (1H, d, $J = 8.5$ Hz).

LRMS (ESI $^+$) 350 [M+H] $^+$.

【0510】

<参考例25-2>

【0511】

10

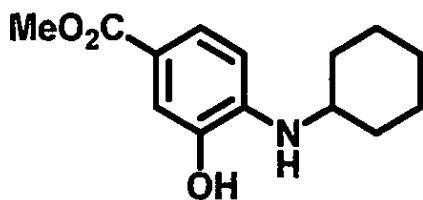
20

30

40

50

【化 1 2 5】



【0 5 1 2】

メチル 4-（シクロヘキシルアミノ）-3-ヒドロキシベンゾエート

10

対応する出発物質及び反応剤を用い、参考例 2 5 - 1 と同様の方法で、表題化合物を合成した。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.17-1.32 (3H, m), 1.33-1.46 (2H, m), 1.62-1.71 (1H, m), 1.72-1.85 (2H, m), 1.99-2.13 (2H, m), 3.26-3.41 (1H, m), 3.85 (3H, s), 4.53 (1H, s), 5.09-5.51 (1H, m), 6.56 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.38-7.50 (1H, m), 7.57 (1H, d, $J = 7.9$ Hz).

LRMS (ESI^+) 250 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

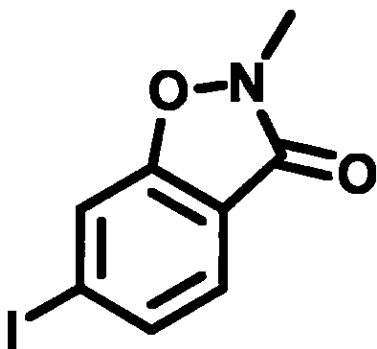
【0 5 1 3】

<参考例 2 6 - 1>

【0 5 1 4】

20

【化 1 2 6】

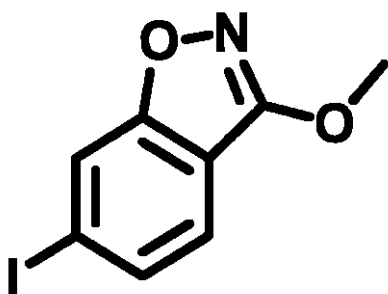


異性体 A

30

【0 5 1 5】

【化 1 2 7】



異性体 B

40

【0 5 1 6】

異性体 A: 6-ヨード-2-メチルベンゾ[d]イソオキサゾール-3(2H)-オン

異性体 B: 6-ヨード-3-メトキシベンゾ[d]イソオキサゾール

メチル 2-ヒドロキシ-4-ヨードベンゾエート (7.75 g; 市販品) の 1, 4-ジ

50

オキサン（200 mL）溶液に、室温でヒドロキシルアミン（50 mL）を加えた。室温で3日間攪拌した後、反応液に水と酢酸エチルを加えて、有機層と水層を分けた。濃塩酸を用いて、水層を酸性に調製した。酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過してろ液を減圧濃縮して、N，2-ジヒドロキシ-4-ヨードベンズアミドを含む粗生成物を得た（11.8 g）。

N，2-ジヒドロキシ-4-ヨードベンズアミドを含む粗生成物（11.8 g）のテトラヒドロフラン（200 mL）溶液に、1，1'-カルボニルジイミダゾール（13.6 g）を加えた。反応液を1.5時間加熱還流した後、水と酢酸エチルを加えて、有機層と水層を分けた。濃塩酸を用いて、水層を酸性に調製した。酢酸エチルで抽出し、水と飽和食塩水で洗浄して、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過してろ液を減圧濃縮して、6-ヨードベンゾ[d]イソオキサゾール-3（2H）-オンを含む粗生成物を得た（4.08 g）。6-ヨードベンゾ[d]イソオキサゾール-3（2H）-オンを含む粗生成物（461 mg）のN，N-ジメチルホルムアミド（5.9 mL）溶液にヨウ化メチル（219 μ L）を加えた。反応液に、室温で炭酸カリウム（486 mg）を加えて、室温で5時間攪拌した。ろ過してろ液を減圧濃縮し、得られ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：ヘキサン＝5：95 to 100：0）で精製して、6-ヨード-2-メチルベンゾ[d]イソオキサゾール-3（2H）-オン（104 mg）と6-ヨード-3-メトキシベンゾ[d]イソオキサゾール（111 mg）を得た。

6-ヨード-2-メチルベンゾ[d]イソオキサゾール-3（2H）-オン

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.65 (3H, s), 7.55 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.61 (1H, dd, $J = 7.9, 1.2$ Hz), 7.65 (1H, d, $J = 1.2$ Hz).

LRMS (ESI^+) 276 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

6-ヨード-3-メトキシベンゾ[d]イソオキサゾール

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.16 (3H, s), 7.36 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.59 (1H, dd, $J = 7.9, 1.2$ Hz), 7.86 (1H, s).

LRMS (ESI^+) 276 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

【0517】

対応する出発物質及び反応剤を用い、参考例26-1と同様にして、以下の参考例26-2（異性体Aと異性体B）を得た。この構造およびスペクトルデータを以下の表に示した。

【0518】

【表29】

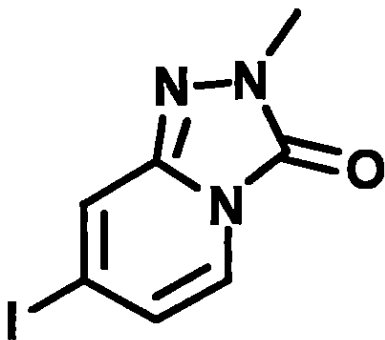
参考例番号	化学構造式	スペクトルデータ
26-2 異性体A		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.38 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 4.08 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 7.55 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.61 (1H, dd, $J = 7.9, 1.2$ Hz), 7.66 (1H, d, $J = 1.2$ Hz). LRMS (ESI^+) 290 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.
26-2 異性体B		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.51 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 4.49 (2H, q, $J = 6.9$ Hz), 7.37 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.58 (1H, dd, $J = 7.9, 1.2$ Hz), 7.85 (1H, s). LRMS (ESI^+) 290 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

【0519】

<参考例27-1>

【0520】

【化 1 2 8】



10

【0 5 2 1】

7-ヨード-2-メチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-3 (2H) -オン

7-ヨード-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-3 (2H) -オン (203 mg; 文献既知 WO 2011057757 A1) の N, N-ジメチルホルムアミド (2.6 mL) 溶液にヨウ化メチル (96 μ L) を加えた。反応液に、室温で炭酸カリウム (214 mg) を加えて、室温で2時間攪拌した。反応液に水を加えて、析出した固体をろ取し、ジクロロメタン (5 mL) に溶解して硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過してろ液を減圧濃縮し、得られ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:ヘキサン=10:90 to 65:35) で精製することにより、表題化合物を得た (122 mg)。

20

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.64 (3H, s), 6.71 (1H, dd, $J = 7.3, 1.8$ Hz), 7.50 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.56 (1H, d, $J = 1.2$ Hz).

LRMS (ESI^+) 276 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

【0 5 2 2】

対応する出発物質及び反応剤を用い、参考例 27-1と同様にして、以下の参考例 27-2から27-32を得た。これらの構造およびスペクトルデータを以下の表に示した。

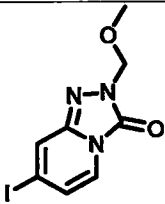
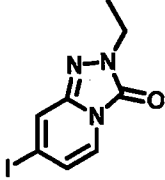
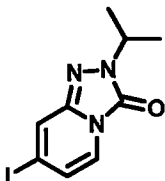
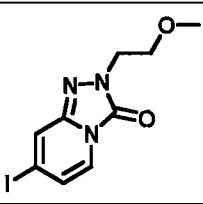
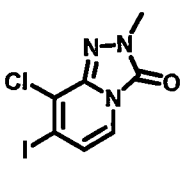
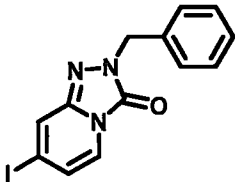
30

【0 5 2 3】

40

50

【表 3 0】

参考例番号	化学構造式	スペクトルデータ
2 7 - 2		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3.28 (3H, s), 5.17 (2H, s), 6.81 (1H, dd, $J = 7.3, 1.2$ Hz), 7.65 (1H, dd, $J = 7.3, 1.2$ Hz), 7.82 (1H, s). LRMS (ESI $^+$) 306 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
2 7 - 3		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.41 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 4.03 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 6.70 (1H, dd, $J = 7.3, 1.8$ Hz), 7.50 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.57 (1H, t, $J = 1.2$ Hz). LRMS (CI $^+$) 290 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
2 7 - 4		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.44 (6H, d, $J = 6.7$ Hz), 4.64-4.71 (1H, m), 6.69 (1H, dd, $J = 7.3, 1.2$ Hz), 7.50 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.59 (1H, s). LRMS (ESI $^+$) 304 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
2 7 - 5		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.36 (3H, s), 3.76 (2H, t, $J = 5.5$ Hz), 4.16 (2H, t, $J = 5.5$ Hz), 6.70 (1H, dd, $J = 7.3, 1.2$ Hz), 7.50 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.57 (1H, s). LRMS (ESI $^+$) 320 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
2 7 - 6		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.70 (3H, s), 6.86 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.47 (1H, d, $J = 7.3$ Hz). LRMS (ESI $^+$) 310 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
2 7 - 7		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.13 (2H, s), 6.70 (1H, dd, $J = 7.3, 1.8$ Hz), 7.27-7.41 (5H, m), 7.51 (1H, dd, $J = 7.3, 1.2$ Hz), 7.54 (1H, d, $J = 1.2$ Hz). LRMS (ESI $^+$) 352 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【 0 5 2 4】

10

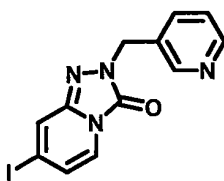
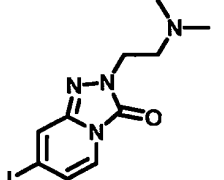
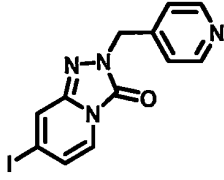
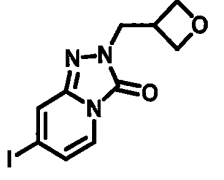
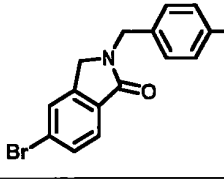
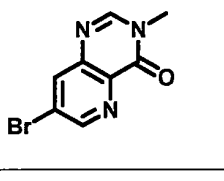
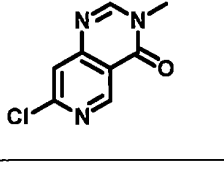
20

30

40

50

【表 3 1】

参考例番号	化学構造式	スペクトルデータ
2 7 - 8		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.14 (2H, s), 6.72 (1H, dd, $J = 7.3, 1.2$ Hz), 7.24-7.32 (1H, m), 7.51 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.55 (1H, t, $J = 1.2$ Hz), 7.72 (1H, dt, $J = 7.9, 1.8$ Hz), 8.57 (1H, dd, $J = 4.6, 1.5$ Hz), 8.67 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). LRMS (ESI $^+$) 353 [M+H] $^+$.
2 7 - 9		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.30 (6H, s), 2.74 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 4.07 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 6.69 (1H, dd, $J = 7.3, 1.8$ Hz), 7.49 (1H, dd, $J = 7.3, 1.2$ Hz), 7.56 (1H, t, $J = 1.2$ Hz). LRMS (ESI $^+$) 333 [M+H] $^+$.
2 7 - 1 0		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.13 (2H, s), 6.75 (1H, dd, $J = 7.3, 1.8$ Hz), 7.22-7.30 (2H, m), 7.52 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.56-7.59 (1H, m), 8.57-8.61 (2H, m). LRMS (ESI $^+$) 353 [M+H] $^+$.
2 7 - 1 1		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.42-3.56 (1H, m), 4.27 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 4.61 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), 4.82 (2H, dd, $J = 7.9, 6.7$ Hz), 6.72 (1H, dd, $J = 7.3, 1.2$ Hz), 7.49 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.56 (1H, t, $J = 1.2$ Hz). LRMS (ESI $^+$) 332 [M+H] $^+$.
2 7 - 1 2		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.79 (3H, s), 4.22 (2H, s), 4.72 (2H, s), 6.83-6.90 (2H, m), 7.20-7.25 (2H, m), 7.53 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 7.58-7.62 (1H, m), 7.74 (1H, d, $J = 7.9$ Hz). LRMS (ESI $^+$) 332 [M+H] $^+$.
2 7 - 1 3		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.67 (3H, s), 8.12 (1H, s), 8.24 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 8.90 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). LRMS (ESI $^+$) 240 [M+H] $^+$.
2 7 - 1 4		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3.48 (3H, s), 7.75 (1H, s), 8.60 (1H, s), 9.14 (1H, s). LRMS (ESI $^+$) 196 [M+H] $^+$.

【 0 5 2 5 】

10

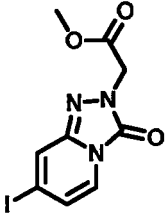
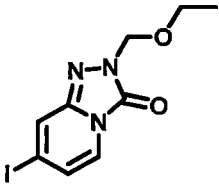
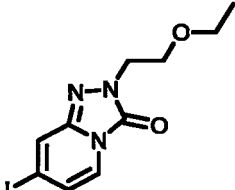
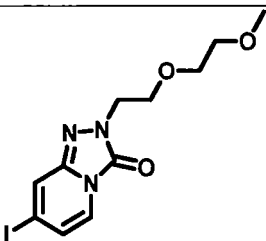
20

30

40

50

【表 3 2】

参考例番号	化学構造式	スペクトルデータ
2 7 - 1 5		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.79 (3H, s), 4.75 (2H, s), 6.73 (1H, dd, $J = 7.3, 1.2$ Hz), 7.50 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.57 (1H, d, $J = 1.2$ Hz). LRMS (ESI^+) 334 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
2 7 - 1 6		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.22 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.65 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 5.34 (2H, s), 6.71 (1H, d, $J = 7.3, 1.8$ Hz), 7.50 (1H, dd, $J = 7.3, 1.2$ Hz), 7.56-7.61 (1H, m). LRMS (ESI^+) 320 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
2 7 - 1 7		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.16 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.53 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 3.80 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 4.15 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 6.69 (1H, dd, $J = 7.3, 1.2$ Hz), 7.50 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.57 (1H, d, $J = 1.2$ Hz). LRMS (ESI^+) 334 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
2 7 - 1 8		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.34 (3H, s), 3.49-3.54 (2H, m), 3.61-3.67 (2H, m), 3.88 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), 4.16 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 6.69 (1H, dd, $J = 7.3, 1.2$ Hz), 7.49 (1H, dd, $J = 7.3, 1.2$ Hz), 7.56 (1H, d, $J = 1.2$ Hz). LRMS (ESI^+) 364 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0 5 2 6】

10

20

30

40

50

【表 3 3】

参考例番号	化学構造式	スペクトルデータ
27-19		^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 3.27 (3H, s), 7.80 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 8.00 (1H, dd, $J = 8.2, 1.8$ Hz), 8.20 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). LRMS (ESI $^+$): 276 [M+H] $^+$.
27-20		^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 3.26 (3H, s), 7.92 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.96 (1H, dd, $J = 8.5, 1.8$ Hz), 8.07 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). LRMS (ESI $^+$): 276 [M+H] $^+$.
27-21		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.32 (3H, s), 4.46 (2H, s), 5.01 (2H, s), 7.62 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.84 (1H, d, $J = 9.7$ Hz), 7.88 (1H, s). LRMS (ESI $^+$) 304 [M+H] $^+$.
27-23		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.92 (3H, s), 8.09 (1H, s), 8.22 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 9.12 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). LRMS (ESI $^+$) 240 [M+H] $^+$.
27-24		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.96 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.79-1.92 (2H, m), 3.93 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 6.70 (1H, dd, $J = 7.3, 1.2$ Hz), 7.48-7.53 (1H, m), 7.55-7.59 (1H, m). LRMS (EI $^+$) 303 [M] $^+$.
27-25		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.95 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.31-1.43 (2H, m), 1.75-1.87 (2H, m), 3.96 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 6.70 (1H, dd, $J = 7.3, 1.2$ Hz), 7.48-7.52 (1H, m), 7.55-7.58 (1H, m). LRMS (EI $^+$) 317 [M] $^+$.
27-26		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3.70 (3H, s), 7.88 (1H, dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz), 8.09 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 8.23 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.37 (1H, s). LRMS (ESI $^+$) 195 [M+H] $^+$.

【0527】

10

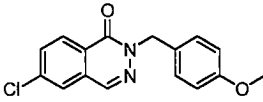
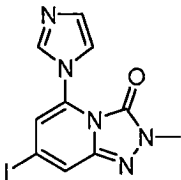
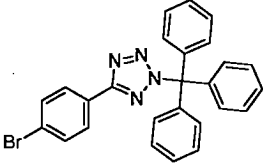
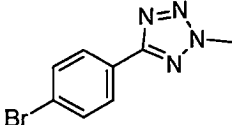
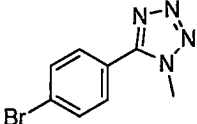
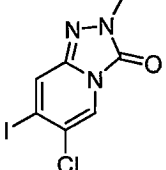
20

30

40

50

【表 3 4】

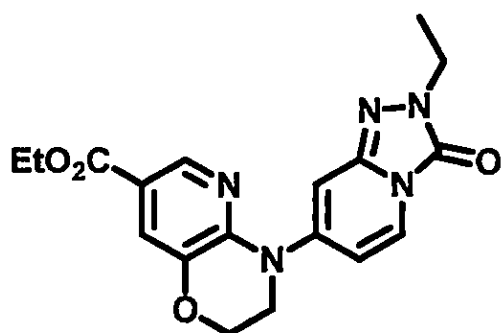
参考例番号	化学構造式	スペクトルデータ
2 7 - 2 7		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.77 (3H, s), 5.32 (2H, s), 6.83-6.88 (2H, m), 7.40-7.45 (2H, m), 7.65 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.69 (1H, dd, $J = 8.3, 2.1$ Hz), 8.09 (1H, s), 8.36 (1H, d, $J = 8.6$ Hz). LRMS (ESI^+) 301 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
2 7 - 2 8		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.57 (3H, s), 6.58 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 7.19-7.23 (2H, m), 7.59 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.75 (1H, s). LRMS (ESI^+) 342 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
2 7 - 2 9		^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.09-7.20 (6H, m), 7.29-7.45 (9H, m), 7.56-7.61 (2H, m), 7.99-8.04 (2H, m). MS (not detected)
2 7 - 3 0		^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 4.40 (3H, s), 7.61-7.65 (2H, m), 7.99-8.03 (2H, m). LRMS (ESI^+) 239 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
2 7 - 3 1		^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 4.18 (3H, s), 7.62-7.65 (2H, m), 7.71-7.75 (2H, m). LRMS (ESI^+) 239 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
2 7 - 3 2		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.65 (3H, s), 7.76 (1H, s), 7.88 (1H, s). LRMS (ESI^+) 310 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【 0 5 2 8 】

< 参考例 2 8 - 1 >

【 0 5 2 9 】

【 化 1 2 9 】



10

20

30

40

50

【0530】

エチル 4- (2-エチル-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-7-イル) -3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-7-カルボキシレート
 エチル 3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-7-カルボキシレート (339 mg)、2-エチル-7-ヨード- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-3 (2H) -オン (474 mg)、酢酸パラジウム (II) (18.3 mg)、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 (58.1 mg)、及び炭酸セシウム (1.59 g) のトルエン (16 mL) 溶液を、加熱還流下で3時間攪拌した後、反応液をろ過してろ液を減圧濃縮した。得られ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：ヘキサン=10：90 to 100：0) で精製することにより、表題化合物を得た (498 mg)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.25-1.31 (6H, m), 3.89 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 3.97 (2H, t, $J = 4.2$ Hz), 4.27 (2H, q, $J = 7.5$ Hz), 4.37 (2H, t, $J = 4.2$ Hz), 6.92 (1H, dd, $J = 7.6, 2.1$ Hz), 7.01 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 7.53 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.78 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 8.29 (1H, d, $J = 1.8$ Hz).

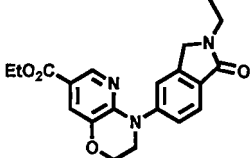
LRMS (ESI $^+$) 370 [M+H] $^+$.

【0531】

対応する出発物質及び反応剤を用い、参考例28-1と同様にして、以下の参考例28-2から28-6を得た。この構造およびスペクトルデータを以下の表に示した。

【0532】

【表35】

参考例番号	化学構造式	スペクトルデータ
28-2		^1H NMR (400 MHz, CDCl $_3$) δ : 1.27 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.36 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 3.68 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 3.98 (2H, t, $J = 4.3$ Hz), 4.31-4.42 (6H, m), 7.40 (1H, dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz), 7.56 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 7.66 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.87 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.41 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). LRMS (ESI $^+$) 368 [M+H] $^+$.

【0533】

10

20

30

40

50

【表 3 6】

参考例番号	化学構造式	スペクトルデータ
28-3		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.37 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.08-2.18 (2H, m), 2.90 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 3.64 (3H, s), 3.84 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 4.35 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 6.70-6.76 (2H, m), 7.61-7.68 (1H, m), 7.90-7.95 (1H, m), 8.63-8.68 (1H, m). LRMS (ESI $^+$) 354 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
28-4		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.33-1.42 (6H, m), 4.00 (2H, t, $J = 4.6$ Hz), 4.08 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.31-4.42 (4H, m), 7.29 (1H, dd, $J = 8.6, 1.8$ Hz), 7.33 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.70 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.82 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.45 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). LRMS (ESI $^+$) 370 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
28-5		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.36 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.52 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 4.00 (2H, t, $J = 4.6$ Hz), 4.34 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.40 (2H, t, $J = 4.6$ Hz), 4.50 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 7.37 (1H, dd, $J = 8.6, 1.8$ Hz), 7.41 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 7.62 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.67 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.42 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). LRMS (ESI $^+$) 370 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
28-6		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.25 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.47 (3H, s), 3.83 (2H, t, $J = 4.3$ Hz), 4.22 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.33 (2H, t, $J = 4.0$ Hz), 6.81 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.85 (1H, dd, $J = 7.6, 2.1$ Hz), 7.37 (1H, s), 7.88 (1H, d, $J = 6.7$ Hz). LRMS (ESI $^+$) 361 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10

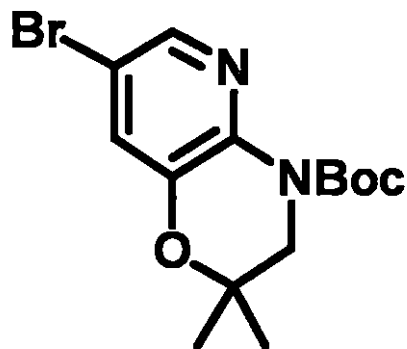
20

【0534】

<参考例29-1>

【0535】

【化130】



30

40

【0536】

tert-ブチル 7-ブromo-2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロ-4H-ピリド [3,2-b] [1,4] オキサジン-4-カルボキシレート

7-ブromo-2,2-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド [3,2-b] [1,4] オキサジン (633 mg) と二炭酸ジ-tert-ブチル (2.84 g) の混合物を 80℃にて5時間攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エ

50

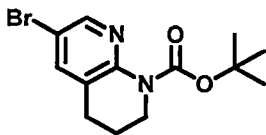
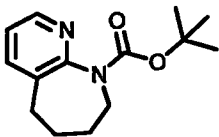
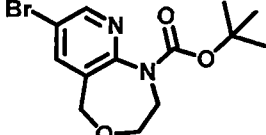
チル：ヘキサン＝１：５）で精製することにより、表題化合物を得た（９２５ｍｇ）。
¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 1.34 (6H, s), 1.54 (9H, s), 3.67 (2H, s), 7.29 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.10 (1H, d, J = 1.8 Hz).
 LRMS (ESI⁺) 343 [M+H]⁺.

【０５３７】

対応する出発物質及び反応剤を用い、参考例２９－１と同様にして、以下の参考例２９－２から２９－４を得た。この構造およびスペクトルデータを以下の表に示した。

【０５３８】

【表３７】

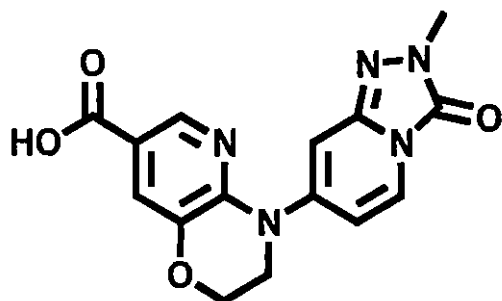
参考例番号	化学構造式	スペクトルデータ
29-2		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 1.53 (9H, s), 1.88-1.96 (2H, m), 2.75 (2H, t, J = 6.7 Hz), 3.76 (2H, t, J = 6.1 Hz), 7.52 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.35 (1H, d, J = 2.4 Hz). LRMS (ESI ⁺) 313 [M+H] ⁺ .
29-3		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 1.43 (9H, s), 1.55-1.79 (4H, m), 1.80-1.91 (2H, m), 2.73 (2H, t, J = 5.4 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 7.3, 4.8 Hz), 7.54 (1H, dd, J = 7.3, 1.8 Hz), 8.35 (1H, d, J = 3.6 Hz). LRMS (ESI ⁺) 249 [M+H] ⁺ .
29-4		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 1.46 (9H, s), 3.29-4.22 (4H, m), 4.54 (2H, s), 7.76 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.49 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI ⁺) 329 [M+H] ⁺ .

【０５３９】

<参考例３０－１>

【０５４０】

【化１３１】



【０５４１】

４－（２－メチル－３－オキソ－２，３－ジヒドロ－〔１，２，４〕トリアゾロ〔４，３－a〕ピリジン－７－イル）－３，４－ジヒドロ－２H－ピリド〔３，２－b〕〔１，４〕オキサジン－７－カルボン酸

エチル ３，４－ジヒドロ－２H－ピリド〔３，２－b〕〔１，４〕オキサジン－７－カルボキシレート（１．０２ｇ）、７－ヨード－２－メチル－〔１，２，４〕トリアゾロ〔４，３－a〕ピリジン－３（２H）－オン（１．４８ｇ）、酢酸パラジウム（II）（５

5.0 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 (175 mg) と炭酸セシウム (4.79 g) のトルエン (49 mL) 溶液を
 3時間加熱還流した。反応液をセライトろ過して、ろ液に活性炭 (55 mg) と Q u a d
 r a P u r eTM MPA (26 mg) を加えた後、1時間加熱還流した。その混合物をセ
 ライトろ過し、ろ液を減圧濃縮して、エチル 4-(2-メチル-3-オキソ-2, 3-
 ジヒドロ-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-7-イル)-3, 4-ジ
 ヒドロ-2H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-7-カルボキシレートの粗
 生成物を得た (2.09 g)。

得られたエチル 4-(2-メチル-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-[1, 2, 4] ト
 リアゾロ [4, 3-a] ピリジン-7-イル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド [3,
 2-b] [1, 4] オキサジン-7-カルボキシレートの粗生成物 (2.09 g) のテト
 ラヒドロフラン (80 mL)、及びメタノール (20 mL) の混合溶液に、室温で1mo
 l/L 水酸化リチウム水溶液 (4.9 mL) を加えた。反応液を45℃で4時間攪拌し
 た後、室温で13.7時間攪拌した。反応液に、室温で1mol/L 水酸化リチウム水
 溶液 (490 μL) を加えた。反応液を45℃で2.5時間攪拌した後、反応液に、室温
 で1mol/L 塩化水素水溶液 (5.4 mL) を加えた。反応溶液を減圧濃縮して、水
 で洗浄した後、酢酸エチルで洗浄することにより表題化合物を得た (1.59 g)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.50 (3H, s), 3.96 (2H, t, J = 4.6 Hz), 4.37 (2
 H, t, J = 4.6 Hz), 6.94 (1H, dd, J = 7.6, 2.1 Hz), 6.97 (1H, s), 7.52 (1H, d, J =
 1.8 Hz), 7.77 (1H, d, J = 7.3 Hz), 8.27 (1H, d, J = 1.8 Hz), 12.93 (1H, s).

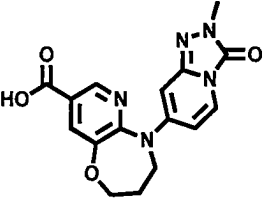
LRMS (ESI⁺) 328 [M+H]⁺.

【0542】

対応する出発物質及び反応剤を用い、参考例30-1と同様にして、以下の参考例30-
 2から30-3を得た。この構造およびスペクトルデータを以下の表に示した。

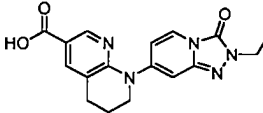
【0543】

【表38】

参考例番号	化学構造式	スペクトルデータ
30-2		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.02-2.10 (2H, m), 3 .47 (3H, s), 3.99 (2H, t, J = 6.1 Hz), 4.24 (2H, t, J = 5.8 Hz), 6.46 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 6.75 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.66 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.73 (1H, d , J = 2.4 Hz), 8.48 (1H, d, J = 1.8 Hz), 13.26 (1H, s). LRMS (ESI ⁻) 340 [M-H] ⁻ .

【0544】

【表39】

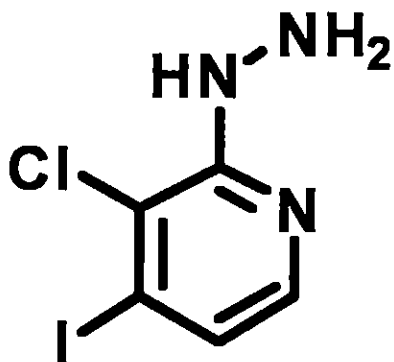
参考例番号	化学構造式	スペクトルデータ
30-3		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.29 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.95-2.06 (2H, m), 2.86 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3. 78-3.94 (4H, m), 6.72 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.01 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.72 (1H, d, J = 6.7 Hz), 7.84 -7.89 (1H, m), 8.45 (1H, d, J = 1.8 Hz), 12.75 (1H, br s). LRMS (ESI ⁻) 338 [M-H] ⁻ .

【0545】

< 参考例 3 1 - 1 >

【 0 5 4 6 】

【 化 1 3 2 】



10

【 0 5 4 7 】

3-クロロ-2-ヒドラジニル-4-ヨードピリジン

3-クロロ-2-フルオロ-4-ヨードピリジン (257 mg) のエタノール (2.6 mL) 溶液に、ヒドラジン 1水和物 (514 μ L) を加えた。室温で0.5時間、50℃で1時間加熱攪拌した後、反応液に氷水を添加し、析出した固体をろ取することにより、表題化合物を得た (245 mg)。

20

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.98 (2H, br s), 6.34 (1H, br s), 7.14 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.72 (1H, d, J = 5.5 Hz).

LRMS (ESI $^+$) 270 [M+H] $^+$.

【 0 5 4 8 】

対応する出発物質及び反応剤を用い、参考例 3 1 - 1 と同様にして、以下の参考例 3 1 - 2 から 3 1 - 3 を得た。この構造およびスペクトルデータを以下の表に示した。

【 0 5 4 9 】

【 表 4 0 】

30

参考例番号	化学構造式	スペクトルデータ
3 1 - 2		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.76 (2H, s), 5.86 (1H, s), 6.62 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.01 (1H, s). LRMS (ESI $^+$) 254 [M+H] $^+$.
3 1 - 3		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.77 (2H, br s), 5.81 (1H, br s), 7.36 (1H, s), 8.04 (1H, s). LRMS (ESI $^+$) 270 [M+H] $^+$.

40

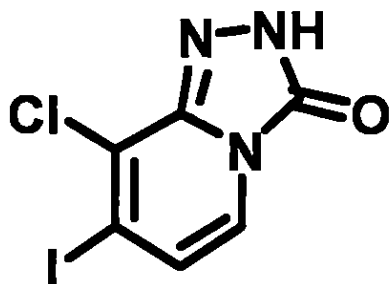
【 0 5 5 0 】

< 参考例 3 2 - 1 >

【 0 5 5 1 】

50

【化 1 3 3】



10

【0 5 5 2】

8-クロロ-7-ヨード- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-3 (2H) -オン

3-クロロ-2-ヒドラジニル-4-ヨードピリジン (240 mg) のアセトニトリル (4.8 mL) 溶液に、1, 1'-カルボニルジイミダゾール (173 mg) を加えて室温で 8.3 時間攪拌した。反応液に氷水を添加し、析出した固体をろ取することにより表題化合物を得た (242 mg)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6.91 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.60 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 12.70 (1H, s).

20

LRMS (ESI-) 294 [M-H] $^-$.

【0 5 5 3】

対応する出発物質及び反応剤を用い、参考例 3 2 - 1 と同様にして、以下の参考例 3 2 - 2 を得た。この構造およびスペクトルデータを以下の表に示した。

【0 5 5 4】

【表 4 1】

参考例番号	化学構造式	スペクトルデータ
3 2 - 2		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.03 (1H, s), 8.13 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 12.63 (1H, s). LRMS (ESI-) 294 [M-H] $^-$.

30

【0 5 5 5】

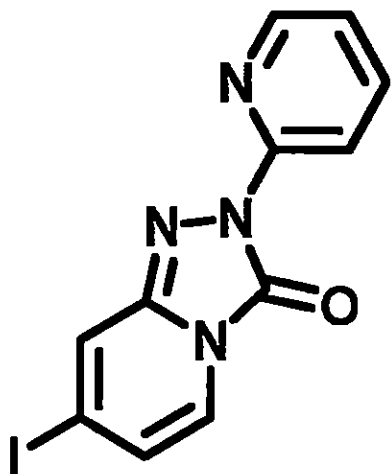
< 参考例 3 3 - 1 >

【0 5 5 6】

40

50

【化 1 3 4】



10

【0 5 5 7】

7-ヨード-2-(ピリジン-2-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3(2H)-オン

7-ヨード-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3(2H)-オン (131 mg) のジクロロメタン (20 mL) とメタノール (4 mL) の混合溶液に、トリエチルアミン (209 μ L)、ピリジン-2-イルボロン酸 (92.3 mg) を加えた。反応液に、室温で酢酸銅 (II) (136 mg) を加えた後、13.5 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮して、得られ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：ヘキサン=5：95 to 100：0、続いて、メタノール：酢酸エチル=0：100 to 20：80) で精製することにより、表題化合物を得た (8.4 mg)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.75-6.78 (1H, m), 7.19-7.32 (1H, m), 7.58 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.69-7.71 (1H, m), 7.84-7.90 (1H, m), 8.28-8.33 (1H, m), 8.60-8.64 (1H, m).

20

LRMS (ESI⁺) 339 [M+H]⁺.

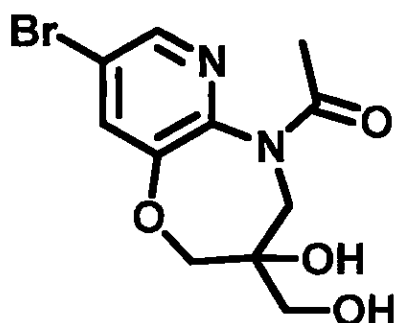
30

【0 5 5 8】

<参考例 3 4-1>

【0 5 5 9】

【化 1 3 5】



40

【0 5 6 0】

1-(8-ブロモ-3-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)-3,4-ジヒドロピリド[3,2-b][1,4]オキサゼピン-5(2H)-イル)エタン-1-オン

1-(8-ブロモ-3-メチレン-3,4-ジヒドロピリド[3,2-b][1,4]オキサゼピン-5(2H)-イル)エタン-1-オン (111 mg) のアセトン (3.6 mL)

50

L)と水(0.4 mL)の混合物に、室温で四酸化オスミウム(2.5 wt% tert-ブタノール溶液、160 μ L)、N-メチルモルホリンオキシド(68.9 mg)を加えた。60℃で3時間攪拌した後、反応液に亜硫酸水素ナトリウム(40 mg)の水溶液(30 mL)を添加した。ジクロロメタンで抽出し、有機層を合わせて、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。ろ過してろ液を減圧濃縮して、得られ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：ヘキサン=10：90 to 100：0、続いて、メタノール：酢酸エチル=0：100 to 20：80)で精製することにより、表題化合物を得た(115 mg)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.53-1.66 (1H, m), 2.22 (3H, s), 2.91-3.08 (1H, m), 3.48-3.83 (4H, m), 3.88 (1H, d, J = 12.2 Hz), 3.99-4.20 (1H, m), 7.59 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.23 (1H, d, J = 2.4 Hz).

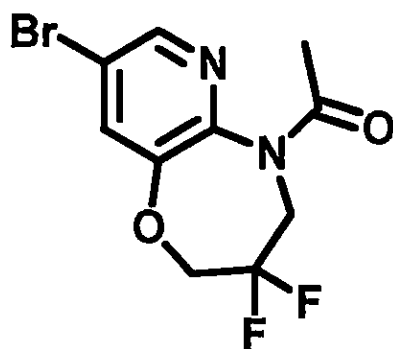
LRMS (ESI⁺) 317 [M+H]⁺.

【0561】

<参考例35-1>

【0562】

【化136】



【0563】

1-(8-ブromo-3,3-ジフルオロ-4,5-ジヒドロピリド[3,2-b][1,4]オキサゼピン-5(2H)-イル)エタン-1-オン

1-(8-ブromo-3-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)-4,5-ジヒドロピリド[3,2-b][1,4]オキサゼピン-5(2H)-イル)エタン-1-オン(114 mg)のアセトン(13.5 mL)と水(4.5 mL)の混合溶液に、過ヨウ素酸ナトリウム(385 mg)を加えた。室温で5時間攪拌した後、反応溶液に水を添加した。ジクロロメタンとメタノールの混合溶媒で抽出し、有機層を合わせて、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。ろ過してろ液を減圧濃縮して、得られ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：ヘキサン=10：90 to 100：0)で精製し、5-アセチル-8-ブromo-4,5-ジヒドロピリド[3,2-b][1,4]オキサゼピン-3(2H)-オンの粗生成物を得た(118 mg)。得られた5-アセチル-8-ブromo-4,5-ジヒドロピリド[3,2-b][1,4]オキサゼピン-3(2H)-オンの粗生成物(71.1 mg)のジクロロメタン(12 mL)溶液に、室温で三フッ化N,N-ジエチルアミノ硫黄(131 μ L)を加えた。室温で2.5時間攪拌した後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加した。ジクロロメタンで抽出し、有機層を合わせて、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。ろ過してろ液を減圧濃縮して、得られ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：ヘキサン=0：100 to 100：0)で精製することにより、表題化合物を得た(39.3 mg)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.22 (3H, s), 4.18-4.41 (4H, m), 7.63 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.26 (1H, d, J = 1.8 Hz).

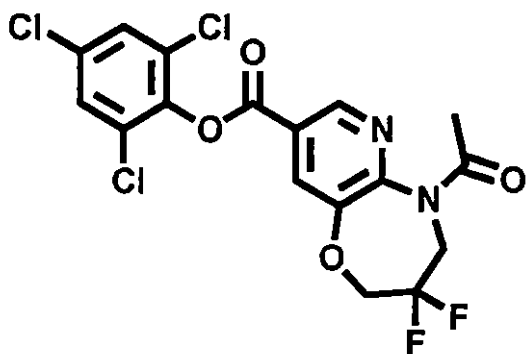
LRMS (FI⁺) 306 [M]⁺.

【 0 5 6 4 】

< 参考例 3 6 - 1 >

【 0 5 6 5 】

【 化 1 3 7 】



10

【 0 5 6 6 】

2, 4, 6-トリクロロフェニル 5-アセチル-3, 3-ジフルオロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサゼピン-8-カルボキシレート 1-(8-プロモ-3, 3-ジフルオロ-3, 4-ジヒドロピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサゼピン-5 (2H) -イル) エタン-1-オン (38.3 mg)、酢酸パラジウム (2.8 mg)、4, 5-ビス (ジフェニルホスフィノ) -9, 9-ジメチルキサンテン (Xantphos) (14.5 mg)、及びジイソプロピルエチルアミン (63.8 μ L) のトルエン (2.6 mL) 溶液に、85℃でギ酸 2, 4, 6-トリクロロフェニル (56.4 mg) のトルエン (1.3 mL) 溶液を1時間かけて滴下し、85℃で1.5時間攪拌した。反応液に、ジイソプロピルエチルアミン (63.8 μ L) を加えた後、ギ酸 2, 4, 6-トリクロロフェニル (56.4 mg) のトルエン (1.3 mL) 溶液を1時間かけて滴下した。85℃で0.5時間攪拌した後、反応液を減圧濃縮して、得られ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：ヘキサン=5：95 to 50：50) で精製することにより、表題化合物を得た (47.4 mg)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2.39 (3H, s), 4.37 (2H, t, $J = 10.7$ Hz), 4.45 (2H, t, $J = 11.6$ Hz), 7.45 (2H, s), 8.18 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.96 (1H, d, $J = 2.4$ Hz) .LRMS (ESI $^+$) 451 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20

30

【 0 5 6 7 】

対応する出発物質及び反応剤を用い、参考例 3 6 - 1 と同様にして、以下の参考例 3 6 - 2 から 3 6 - 3 を得た。この構造およびスペクトルデータを以下の表に示した。

【 0 5 6 8 】

40

50

【表 4 2】

参考例番号	化学構造式	スペクトルデータ
3 6 - 2		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.96-2.04 (2H, m), 2.16 (3H, s), 3.90 (2H, t, J = 6.1 Hz), 4.29 (2H, t, J = 5.8 Hz), 7.95 (2H, s), 8.09 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.87 (1H, d, J = 2.4 Hz). LRMS (ESI $^+$) 415 [M+H] $^+$.
3 6 - 3		^1H NMR (400 MHz, CDCl $_3$) δ 2.71 (3H, s), 4.12 (2H, t, J = 4.9 Hz), 4.33 (2H, t, J = 4.9 Hz), 7.44 (2H, s), 7.94 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.79 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI $^+$) 401 [M+H] $^+$.

10

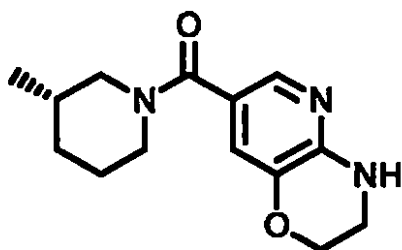
【0 5 6 9】

<参考例 3 7 - 1 >

【0 5 7 0】

【化 1 3 8】

20



30

【0 5 7 1】

(S) - (3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-7-イル) (3-メチルピペリジン-1-イル) メタノン

(S) - 3-メチルピペリジン塩酸塩 (814 mg) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液に、トリエチルアミン (2.79 mL)、N, N-ジメチル-4-アミノピリジン (30.5 mg)、及び 2, 4, 6-トリクロロフェニル 4-アセチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-7-カルボキシレート (2.01 g) を加えた。45℃で8.3時間攪拌した後、反応液にトリエチルアミン (1.4 mL) を加えた。45℃で1.5時間攪拌した後、反応液にメタノール (6 mL) と水酸化カリウム (701 mg) の水溶液 (6 mL) を加えた。室温で7.3時間攪拌した後、反応液に水酸化カリウム (420 mg) の水溶液 (6 mL) を加えた。室温で16時間攪拌した後、反応液に1 mol/L 塩化水素水溶液 (12.5 mL) を加えた。酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせて、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。ろ過してろ液を減圧濃縮して、得られ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：ヘキサン=20：80 to 100：0) で精製することにより、表題化合物を得た (1.28 g)。

40

^1H NMR (400 MHz, CDCl $_3$) δ 0.78-0.99 (3H, m), 1.10-1.22 (1H, m), 1.42-1.76 (3H, m), 1.82-1.90 (1H, m), 2.37-3.03 (2H, m), 3.56-3.61 (2H, m), 3.63-4.71 (4H, m), 5.07 (1H, s), 7.07 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.78 (1H, d, J = 1.8 Hz).

LRMS (ESI $^+$) 262 [M+H] $^+$.

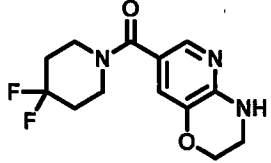
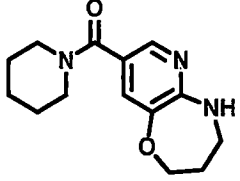
50

【0572】

対応する出発物質及び反応剤を用い、参考例37-1と同様にして、以下の参考例37-2から37-3を得た。この構造およびスペクトルデータを以下の表に示した。

【0573】

【表43】

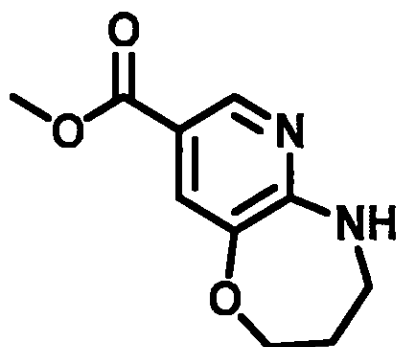
参考例番号	化学構造式	スペクトルデータ
37-2		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.92-2.08 (4H, m), 3.38-3.45 (2H, m), 3.57 (4H, t, J = 5.5 Hz), 4.11 (2H, t, J = 4.6 Hz), 6.99 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.23 (1H, s), 7.70 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI $^+$) 284 [M+H] $^+$.
37-3		^1H NMR (400 MHz, CDCl $_3$) δ 1.55-1.73 (6H, m), 2.02-2.12 (2H, m), 3.40-3.46 (2H, m), 3.46-3.66 (4H, m), 4.20 (2H, t, J = 5.5 Hz), 4.91 (1H, brs), 7.23 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.87 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI $^+$) 262 [M+H] $^+$.

【0574】

<参考例38-1>

【0575】

【化139】



【0576】

メチル 2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサゼピン-8-カルボキシレート

2, 4, 6-トリクロロフェニル 5-アセチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサゼピン-8-カルボキシレート (1.10 g) のメタノール (13.2 mL) 懸濁液に 5 mol/L ナトリウムメトキシド メタノール溶液 (1.06 mL) を滴下し、40℃で17.5時間攪拌した、反応液に、氷冷下で、3 mol/L 塩化水素水溶液を加えた後、ジクロロメタンで洗浄した。有機層を 1 mol/L

塩化水素水溶液で抽出し、抽出した水層を合わせた。その水層へ 2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加えて pH 10 から 12 に調節し、ジクロロメタンで抽出した。抽出した有機層を合わせて、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。減圧濃縮することにより、表題化合物を得た (446 mg)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl $_3$) δ 2.06-2.15 (2H, m), 3.48-3.55 (2H, m), 3.87 (3H, s), 4.22 (2H, t, J = 5.5 Hz), 5.16 (1H, brs), 7.67 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.43 (1H,

d, J = 1.8 Hz).

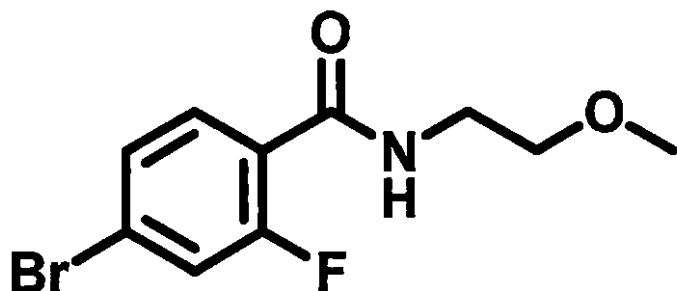
LRMS (ESI⁺) 209 [M+H]⁺.

【0577】

<参考例39-1>

【0578】

【化140】



10

【0579】

4-ブロモ-2-フルオロ-N-(2-メトキシエチル)ベンズアミド

4-ブロモ-2-フルオロ安息香酸 (500 mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (22.9 mL) 溶液に、2-メトキシエタン-1-アミン (236 μL)、ジイソプロピルエチルアミン (1.94 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ェート (1.04 g) を加えて、室温で6時間攪拌した、反応液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン20：80 to 100：0) で精製することにより、表題化合物を得た (599 mg)。

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.40 (3H, s), 3.57 (2H, t, J = 5.1 Hz), 3.63-3.70 (2H, m), 6.99 (1H, br s), 7.32 (1H, dd, J = 10.9, 1.8 Hz), 7.41 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 7.98 (1H, t, J = 8.2 Hz).

LRMS (ESI⁺) 276 [M+H]⁺.

【0580】

対応する出発物質及び反応剤を用い、参考例39-1と同様にして、以下の参考例39-2から39-5を得た。この構造およびスペクトルデータを以下の表に示した。

【0581】

30

40

50

【表 4 4】

参考例番号	化学構造式	スペクトルデータ
3 9 - 2		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.23-3.39 (1H, m), 3.74-3.81 (2H, m), 4.48 (2H, t, J = 6.1 Hz), 4.84 (2H, dd, J = 7.6, 6.4 Hz), 6.85 (1H, br s), 7.33 (1H, dd, J = 10.9, 1.8 Hz), 7.43 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 7.98 (1H, t, J = 8.5 Hz). LRMS (ESI^+) 288 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
3 9 - 3		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.61 (2H, t, J = 6.7 Hz), 5.02 (2H, t, J = 7.3 Hz), 5.19-5.30 (1H, m), 7.14 (1H, br s), 7.37 (1H, dd, J = 11.5, 1.8 Hz), 7.44 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 7.97 (1H, t, J = 8.5 Hz). LRMS (ESI^+) 274 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
3 9 - 4		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.01 (3H, d, J = 4.8 Hz), 7.55-7.80 (2H, m), 8.41-8.46 (1H, m). LRMS (ESI^+) 233 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10

20

【 0 5 8 2 】

【表 4 5】

参考例番号	化学構造式	スペクトルデータ
3 9 - 5		^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 2.40 (3H, s), 2.99 (3H, d, J = 4.8 Hz), 5.62-5.85 (1H, m), 7.07 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.54 (1H, dd, J = 7.9, 1.2 Hz), 7.58-7.63 (1H, m). LRMS (ESI^+) 276 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

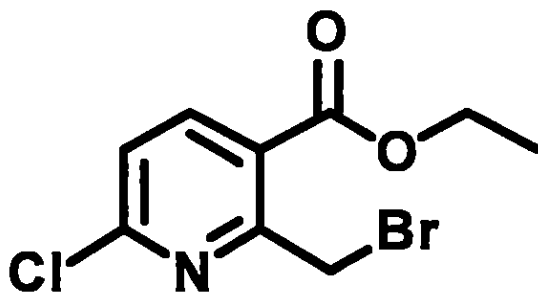
30

【 0 5 8 3 】

< 参考例 4 0 - 1 >

【 0 5 8 4 】

【化 1 4 1】



40

【 0 5 8 5 】

エチル 2 - (ブロモメチル) - 6 - クロロニコチネート

エチル 6 - クロロ - 2 - メチルニコチネート (5 0 0 m g) の四塩化炭素 (5 m L) 溶液に、N - ブロモスクシンイミド (4 9 0 m g) とアゾビスイソブチロニトリル (4 . 2

50

mg) を室温で加えた後、反応混合物を 4 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、減圧濃縮した。得られた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）で精製することにより、表題化合物を得た（713mg）。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.44 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 4.44 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 4.97 (2H, s), 7.36 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.24 (1H, d, $J = 7.9$ Hz).

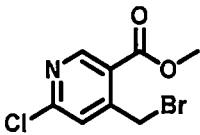
LRMS (ESI^+) 278 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0586】

対応する出発物質及び反応剤を用い、参考例 40-1 と同様にして、以下の参考例 40-2 を得た。この構造およびスペクトルデータを以下の表に示した。

【0587】

【表 46】

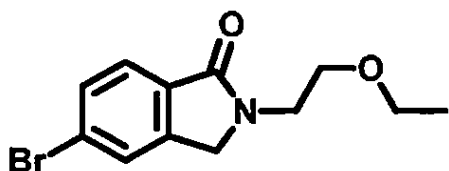
参考例番号	化学構造式	スペクトルデータ
40-2		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.98 (3H, s), 4.86 (2H, s), 7.50 (1H, s), 8.94 (1H, s). LRMS (ESI^+) 264 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0588】

<参考例 41-1>

【0589】

【化 142】



【0590】

5-ブロモ-2-(2-エトキシエチル)イソインドリン-1-オン

メチル 4-ブロモ-2-(ブロモメチル)ベンゾエート (500mg) のテトラヒドロフラン (8.1mL) 溶液に、2-エトキシエタン-1-アミン (341 μ L)、ジイソプロピルエチルアミン (827 μ L) を加えて、室温で 21 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られ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：ヘキサン＝20：80 to 80：20）で精製することにより、表題化合物を得た (431mg)。
 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.19 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.49 (2H, q, $J = 6.9$ Hz), 3.66 (2H, t, $J = 4.8$ Hz), 3.78 (2H, t, $J = 4.8$ Hz), 4.53 (2H, s), 7.57-7.63 (2H, m), 7.71 (1H, d, $J = 8.5$ Hz).

LRMS (ESI^+) 284 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0591】

対応する出発物質及び反応剤を用い、参考例 41-1 と同様にして、以下の参考例 41-2 から 41-15 を得た。この構造およびスペクトルデータを以下の表に示した。

【0592】

10

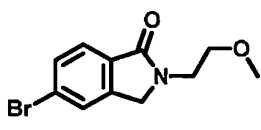
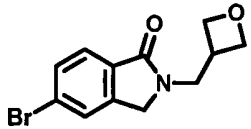
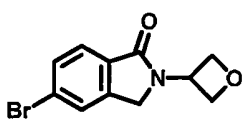
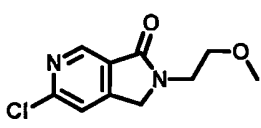
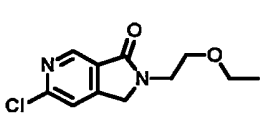
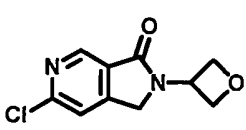
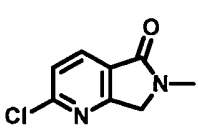
20

30

40

50

【表 4 7】

参考例番号	化学構造式	スペクトルデータ
4 1 - 2		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.35 (3H, s), 3.63 (2H, t, $J = 4.8$ Hz), 3.79 (2H, t, $J = 4.8$ Hz), 4.51 (2H, s), 7.57-7.62 (2H, m), 7.71 (1H, d, $J = 9.1$ Hz). LRMS (ESI $^+$) 270 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
4 1 - 3		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.32-3.42 (1H, m), 3.94 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 4.35 (2H, s), 4.56 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 4.84 (2H, dd, $J = 7.9, 6.7$ Hz), 7.59-7.64 (2H, m), 7.71 (1H, dd, $J = 7.0, 2.1$ Hz). LRMS (ESI $^+$) 282 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
4 1 - 4		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.69 (2H, s), 4.86 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 5.00 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 5.59-5.69 (1H, m), 7.61-7.65 (1H, m), 7.68-7.73 (2H, m). LRMS (ESI $^+$) 268 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
4 1 - 5		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.35 (3H, s), 3.63 (2H, t, $J = 4.8$ Hz), 3.79 (2H, t, $J = 5.1$ Hz), 4.58 (2H, s), 7.45 (1H, s), 8.86 (1H, s). LRMS (ESI $^+$) 227 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
4 1 - 6		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.19 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.49 (2H, q, $J = 6.9$ Hz), 3.66 (2H, t, $J = 4.8$ Hz), 3.79 (2H, t, $J = 5.1$ Hz), 4.60 (2H, s), 7.46 (1H, s), 8.86 (1H, s). LRMS (ESI $^+$) 241 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
4 1 - 7		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.75 (2H, s), 4.84 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 5.01 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 5.58-5.67 (1H, m), 7.55 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 8.87 (1H, s). LRMS (ESI $^+$) 225 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
4 1 - 8		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.23 (3H, s), 4.43 (2H, s), 7.43 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.05 (1H, d, $J = 7.9$ Hz). LRMS (ESI $^+$) 183 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【 0 5 9 3 】

10

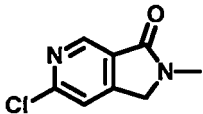
20

30

40

50

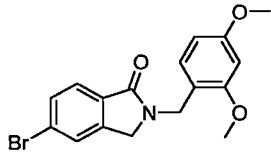
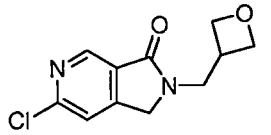
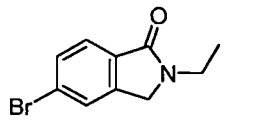
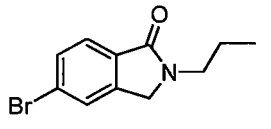
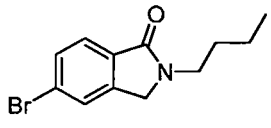
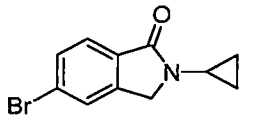
【表 4 8】

参考例番号	化学構造式	スペクトルデータ
4 1 - 9		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.20 (3H, s), 4.42 (2H, s), 7.46 (1H, s), 8.85 (1H, s). LRMS (ESI^+) 183 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10

【 0 5 9 4】

【表 4 9】

参考例番号	化学構造式	スペクトルデータ
4 1 - 1 0		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.79 (3H, s), 3.84 (3H, s), 4.26 (2H, s), 4.73 (2H, s), 6.44 (1H, dd, $J = 8.6$, 2.4 Hz), 6.47 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.20 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.53 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 7.58 (1H, dd, $J = 7.9$, 1.2 Hz), 7.71 (1H, d, $J = 8.6$ Hz). LRMS (FD^+) 361 $[\text{M}]^+$.
4 1 - 1 1		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.29-3.43 (1H, m), 3.95 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 4.41 (2H, s), 4.54 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 4.81-4.88 (2H, m), 7.46 (1H, s), 8.86 (1H, s). LRMS (ESI^+) 239 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
4 1 - 1 2		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.27 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 3.67 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 4.37 (2H, s), 7.58-7.63 (2H, m), 7.70 (1H, d, $J = 7.9$ Hz). LRMS (ESI^+) 240 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
4 1 - 1 3		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.96 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.63-1.76 (2H, m), 3.57 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 4.36 (2H, s), 7.58-7.62 (2H, m), 7.69-7.73 (1H, m). LRMS (ESI^+) 254 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
4 1 - 1 4		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.96 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.32-1.43 (2H, m), 1.60-1.69 (2H, m), 3.61 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 4.35 (2H, s), 7.56-7.63 (2H, m), 7.67-7.73 (1H, m). LRMS (ESI^+) 268 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
4 1 - 1 5		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.80-0.98 (4H, m), 2.87-2.95 (1H, m), 4.30 (2H, s), 7.56-7.63 (2H, m), 7.66-7.73 (1H, m). LRMS (ESI^+) 252 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20

30

40

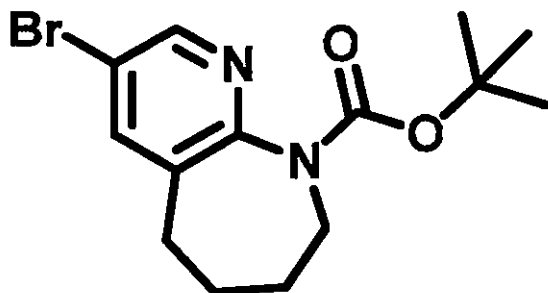
【 0 5 9 5】

50

<参考例 4 2 - 1>

【0 5 9 6】

【化 1 4 3】



10

【0 5 9 7】

tert-ブチル 3-ブromo-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-ピリド [2, 3-b] アゼピン-9-カルボキシレート

tert-ブチル 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-ピリド [2, 3-b] アゼピン-9-カルボキシレート (749 mg) のアセトニトリル (6 mL) 溶液にN-ブromosuccinimide (644 mg) を室温で加えた。反応液を40℃で3時間、続いて80℃で8時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した。得られた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) で精製することにより、表題化合物を得た (534 mg)。

20

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.43 (9H, s), 1.62-1.76 (2H, m), 1.79-1.89 (2H, m), 2.65-2.74 (2H, m), 3.11-4.03 (2H, m), 7.69 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.39 (1H, d, $J = 2.4$ Hz).

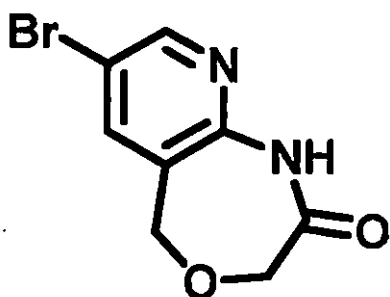
LRMS (ESI $^+$) 327 [M+H] $^+$.

【0 5 9 8】

<参考例 4 3 - 1>

【0 5 9 9】

【化 1 4 4】



40

【0 6 0 0】

7-ブromo-1, 5-ジヒドロピリド [2, 3-e] [1, 4] オキサゼピン-2 (3H) -オン

エチル 2-ヒドロキシアセテート (5.50 mL) のN, N-ジメチルホルムアミド (200 mL) 溶液に、水素化ナトリウム (60%オイル懸濁、2.30 g) を0℃で加えた。反応液を0℃で0.5時間攪拌後、5-ブromo-3-(ブromomethyl) ピリジン-2-アミン塩酸塩 (10.0 g) を10分間かけて加えた後、0℃で0.5時間、続いて室温で3時間攪拌した。反応液に水を加えた。析出した固体をろ取することにより、表題化

50

合物を得た (2.06 g)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4.51 (2H, s), 4.74 (2H, s), 7.90 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 8.34 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 10.56 (1H, s).

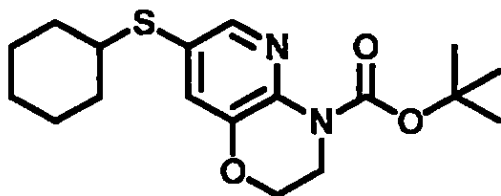
LRMS (ESI^+) 243 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

【0601】

<参考例 44-1>

【0602】

【化145】



【0603】

tert-ブチル 7-(シクロヘキシルチオ)-2,3-ジヒドロ-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-4-カルボキシレート

tert-ブチル 7-ブロモ-2,3-ジヒドロ-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-4-カルボキシレート (765 mg) の1, 4-ジオキサン (24 mL) 溶液に、シクロヘキサントール (0.36 mL)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (111 mg)、4,5-ビス (ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン (Xantphos) (140 mg)、及びジイソプロピルエチルアミン (0.85 mL) を室温で加えた後、90℃で5時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、減圧濃縮した。得られた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 = 5 : 1) で精製することにより、表題化合物を得た (984 mg)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.16-1.40 (6H, m), 1.55 (9H, s), 1.70-1.81 (2H, m), 1.91-2.00 (2H, m), 2.92-3.03 (1H, m), 3.92 (2H, t, $J = 4.6$ Hz), 4.24 (2H, t, $J = 4.6$ Hz), 7.24 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.11 (1H, d, $J = 1.8$ Hz).

LRMS (ESI^+) 351 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

【0604】

対応する出発物質及び反応剤を用い、参考例 44-1と同様にして、以下の参考例 44-2を得た。この構造およびスペクトルデータを以下の表に示した。

【0605】

【表50】

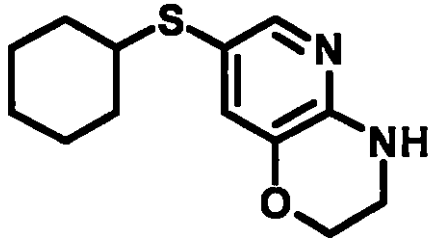
参考例番号	化学構造式	スペクトルデータ
44-2		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.15-1.40 (6H, m), 1.54 (9H, s), 1.71-1.80 (2H, m), 1.88-1.99 (4H, m), 2.74 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 2.88-2.98 (1H, m), 3.77 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), 7.44-7.47 (1H, m), 8.37 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). LRMS (ESI^+) 349 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

【0606】

<参考例 45-1>

【0607】

【化 1 4 6】



【0 6 0 8】

7-(シクロヘキシルチオ)-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン

tert-ブチル 7-(シクロヘキシルチオ)-2,3-ジヒドロ-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-4-カルボキシレート (300 mg) と 4 mol/L 塩化水素 1,4-ジオキサン溶液 (2.0 mL) の混合物を室温で3時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた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) で精製することにより、表題化合物を得た (219 mg)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.13-1.36 (6H, m), 1.70-1.81 (2H, m), 1.86-1.96 (2H, m), 2.74-2.84 (1H, m), 3.54-3.59 (2H, m), 4.22 (2H, t, $J = 4.3$ Hz), 4.92 (1H, br s), 7.10 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.77 (1H, d, $J = 1.8$ Hz).

LRMS (ESI^+) 251 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0 6 0 9】

対応する出発物質及び反応剤を用い、参考例 4 5 - 1 と同様にして、以下の参考例 4 5 - 2 を得た。この構造およびスペクトルデータを以下の表に示した。

【0 6 1 0】

【表 5 1】

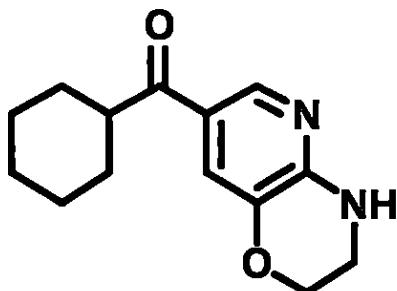
参考例番号	化学構造式	スペクトルデータ
4 5 - 2		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.10-1.34 (6H, m), 1.69-1.80 (2H, m), 1.86-1.98 (4H, m), 2.72 (3H, t, $J = 6.4$ Hz), 3.39-3.46 (2H, m), 4.91 (1H, s), 7.25 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 7.95 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). LRMS (ESI^+) 249 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0 6 1 1】

< 参考例 4 6 - 1 >

【0 6 1 2】

【化 1 4 7】



10

20

30

40

50

【0613】

シクロヘキシル（3，4－ジヒドロ－2H－ピリド〔3，2－b〕〔1，4〕オキサジン－7－イル）メタノン

7－ブロモ－3，4－ジヒドロ－2H－ピリド〔3，2－b〕〔1，4〕オキサジン（2．15 g）のテトラヒドロフラン（20 mL）溶液に、n－ブチルリチウム（2．6 mol/L テトラヒドロフラン溶液、10．0 mL）を－78℃で30分間かけて滴下した後、更に1時間攪拌した。この溶液に、N－エトキシ－N－メチルシクロヘキサンカルボキシアミド（4．50 g）を10分間かけて－78℃で加えた。反応液を0℃までゆっくり昇温し、0℃で0．5時間攪拌した。反応液に水と6 mol/L 塩化水素水溶液を加えてpHを4に調節した。酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。反応液を減圧濃縮し、得られた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）で精製することにより、表題化合物を得た（1．41 g）。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.19-1.31 (1H, m), 1.31-1.43 (2H, m), 1.44-1.56 (2H, m), 1.68-1.77 (1H, m), 1.79-1.89 (4H, m), 3.05-3.15 (1H, m), 3.59-3.66 (2H, m), 4.22 (2H, t, J = 4.6 Hz), 5.43 (1H, br s), 7.52 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.34 (1H, d, J = 1.8 Hz).

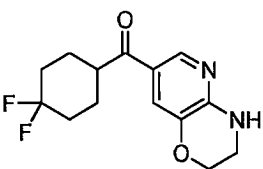
LRMS (ESI⁺) 247 [M+H]⁺.

【0614】

対応する出発物質及び反応剤を用い、参考例46－1と同様にして、以下の参考例46－2を得た。この構造およびスペクトルデータを以下の表に示した。

【0615】

【表52】

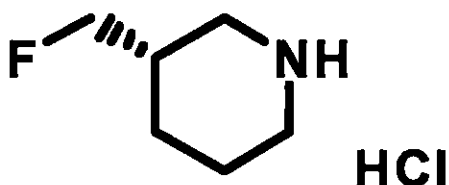
参考例番号	化学構造式	スペクトルデータ
46－2		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 1.75-2.00 (6H, m), 2.14-2.28 (2H, m), 3.13-3.25 (1H, m), 3.60-3.69 (2H, m), 4.23 (2H, t, J = 4.9 Hz), 5.49 (1H, s), 7.50 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.32 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI ⁺) 283 [M+H] ⁺ .

【0616】

<参考例47－1>

【0617】

【化148】



【0618】

(S)－3－（フルオロメチル）ピペリジン 塩酸塩

tert－ブチル（S）－3－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－1－カルボキシレート（3．23 g）のジクロロメタン（30 mL）溶液に、トリエチルアミン（4．20 mL）とエタンスルホニル クロリド（2．14 mL）を氷冷下で加えた。反応液を3時間かけてゆっくり室温まで昇温した。反応液をクロロホルムで希釈後、10%クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。反応液を減圧濃縮し、得られた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）で精製することにより、*tert*-ブチル（*S*）-３-（（（エチルスルホニル）オキシ）メチル）ピペリジン-１-カルボキシレートを得た（５．９５ｇ）。

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 1.23-1.36 (1H, m), 1.44 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.46 (9H, s), 1.48-1.54 (1H, m), 1.63-1.71 (1H, m), 1.78-1.87 (1H, m), 1.89-2.01 (1H, m), 2.64-2.84 (1H, m), 2.84-2.93 (1H, m), 3.15 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 3.79-3.89 (1H, m), 3.90-4.03 (1H, m), 4.03-4.15 (2H, m).

LRMS (ESI⁺) 308 [M+H]⁺.

【０６１９】

tert-ブチル（*S*）-３-（（（エチルスルホニル）オキシ）メチル）ピペリジン-１-カルボキシレート（１．５０ｇ）とテトラブチルアンモニウムフルオリド（１mol/L テトラヒドロフラン溶液、２６．０mL）の混合物を８０℃で１２時間撹拌した。反応液をクロロホルムで希釈後、１０％クエン酸水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。反応液を減圧濃縮し、得られた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）で精製することにより、*tert*-ブチル（*S*）-３-（フルオロメチル）ピペリジン-１-カルボキシレートを得た（９１４mg）。

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 1.22-1.35 (1H, m), 1.41-1.54 (10H, m), 1.61-1.71 (1H, m), 1.74-1.82 (1H, m), 1.83-1.96 (1H, m), 2.60-2.88 (2H, m), 3.85-4.14 (2H, m), 4.20-4.29 (1H, m), 4.31-4.41 (1H, m).

LRMS (ESI⁺) 218 [M+H]⁺.

【０６２０】

tert-ブチル（*S*）-３-（フルオロメチル）ピペリジン-１-カルボキシレート（９０３mg）と４mol/L 塩化水素 １，４-ジオキサン溶液（１１．０mL）の混合物を室温で１２時間撹拌した。反応液を減圧濃縮して、表題化合物を得た（６５５mg）。

^1H NMR(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.20-1.35 (1H, m), 1.61-1.84 (3H, m), 2.06-2.25 (1H, m), 2.61-2.81 (2H, m), 3.16-3.29 (2H, m), 4.25-4.50 (2H, m), 8.92-9.23 (2H, m).

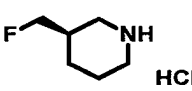
LRMS (ESI⁺) 118 [M+H]⁺.

【０６２１】

対応する出発物質及び反応剤を用い、参考例４７-１と同様にして、以下の参考例４７-２を得た。この構造およびスペクトルデータを以下の表に示した。

【０６２２】

【表５３】

参考例番号	化学構造式	スペクトルデータ
４７-２		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.20-1.35 (1H, m), 1.61-1.84 (3H, m), 2.07-2.24 (1H, m), 2.61-2.81 (2H, m), 3.15-3.29 (2H, m), 4.24-4.50 (2H, m), 8.92-9.27 (2H, m). LRMS (ESI ⁺) 118 [M+H] ⁺ .

【０６２３】

<参考例４８-１>

【０６２４】

10

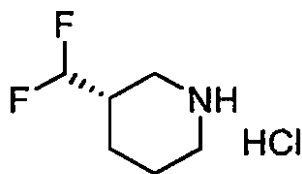
20

30

40

50

【化 1 4 9】



【0 6 2 5】

(S) - 3 - (ジフルオロメチル) ピペリジン 塩酸塩

10

tert-ブチル (S) - 3 - (ヒドロキシメチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (3.23 g) をジクロロメタン (125 mL) に溶解させた。デスーマーチン ペルヨージナン (DMP) (7.00 g) を加えて、室温にて1.5時間攪拌した。反応液に10%チオ硫酸ナトリウム水溶液 (125 mL)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (125 mL) を加えて30分攪拌した後、ジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせて、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。溶媒を留去して、tert-ブチル (S) - 3 - ホルミルピペリジン - 1 - カルボキシレートを得た (2.91 g)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.37-1.55 (10H, m), 1.63-1.76 (2H, m), 1.90-2.02 (1H, m), 2.36-2.50 (1H, m), 3.03-3.15 (1H, m), 3.32 (1H, dd, $J = 13.6, 8.2$ Hz), 3.56-3.72 (1H, m), 3.92 (1H, br s), 9.70 (1H, s).

20

【0 6 2 6】

反応容器にジクロロメタン (53.5 mL) を加え、 -20°C にて三フッ化ジエチルアミノ硫黄 (DAST) (4.00 mL) を滴下した。続いて、tert-ブチル (S) - 3 - (ヒドロキシメチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (2.67 g) のジクロロメタン (9.00 mL) 溶液を加えた後、5時間攪拌した。反応液を氷冷した飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加えた後、ジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせて、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。反応液を減圧濃縮し、得られ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：ヘキサン = 10 : 90 to 50 : 50) で精製することにより、tert-ブチル (S) - 3 - (ジフルオロメチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレートを得た (1.27 g)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.35-1.52 (11H, m), 1.68-1.77 (1H, m), 1.82-2.08 (2H, m), 2.56-3.10 (2H, m), 3.72-4.37 (2H, m), 5.64 (1H, td, $J = 56.2, 4.6$ Hz). LRMS (ESI⁺) 236 [M+H]⁺.

30

【0 6 2 7】

tert-ブチル (S) - 3 - (ジフルオロメチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (1.26 g) の1, 4 - ジオキサン (26.8 mL) 溶液に、4 mol/L 塩化水素1, 4 - ジオキサン溶液 (26.8 mL) を加えて、室温にて4時間攪拌した。反応液を減圧留去することで、表題化合物を得た (919 mg)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.29-1.45 (1H, m), 1.53-1.71 (1H, m), 1.75-1.88 (2H, m), 2.17-2.39 (1H, m), 2.72-2.86 (2H, m), 3.15-3.45 (2H, m), 6.03 (1H, t, $J = 55.7, 4.2$ Hz), 8.74 (2H, s).

40

LRMS (ESI⁺) 136 [M+H]⁺.

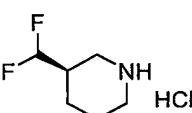
【0 6 2 8】

対応する出発物質及び反応剤を用い、参考例 48 - 1 と同様にして、以下の参考例 48 - 2 を得た。この構造およびスペクトルデータを以下の表に示した。

【0 6 2 9】

50

【表 5 4】

参考例番号	化学構造式	スペクトルデータ
4 8 - 2		^1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 1.30-1.45 (1H, m), 1.60-1.75 (1H, m), 1.77-1.88 (2H, m), 2.22-2.44 (1H, m), 2.70-2.86 (2H, m), 3.18-3.31 (2H, m), 6.05 (1H, td, J = 56.0, 4.0 Hz), 9.12 (2H, br s). LRMS (ESI ⁺) 136 [M+H] ⁺ .

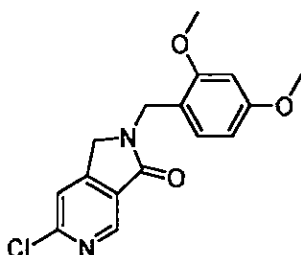
10

【 0 6 3 0 】

< 参考例 4 9 - 1 >

【 0 6 3 1 】

【 化 1 5 0 】



20

【 0 6 3 2 】

6-クロロ-2-(2,4-ジメトキシベンジル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン

メチル 6-クロロ-4-メチルニコチネート (1.86 g) の四塩化炭素 (74 mL) 溶液に、室温で N-ブロモスクシンイミド (NBS) (2.14 g) と過酸化ベンゾイル (129 mg) を加えた後、85℃で6時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られ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：ヘキサン=0：100 to 20：80) で精製することにより、メチル 4-(ブロモメチル)-6-クロロニコチネートを含む混合物を得た (582 mg)。

30

メチル 4-(ブロモメチル)-6-クロロニコチネートを含む混合物 (580 mg) のメタノール (20 mL) 溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (701 μ L)、(2,4-ジメトキシフェニル)メタナミン (310 μ L) を室温で順次加えた。室温で7.5時間攪拌した後、反応液を減圧濃縮し、得られ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：ヘキサン=10：90 to 80：20) で精製することにより、表題化合物を得た (378 mg)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.80 (3H, s), 3.84 (3H, s), 4.31 (2H, s), 4.73 (2H, s), 6.43-6.49 (2H, m), 7.23 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.38 (1H, s), 8.85 (1H, s).
LRMS (ESI⁺) 319 [M+H]⁺.

40

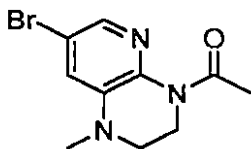
【 0 6 3 3 】

< 参考例 5 0 - 1 >

【 0 6 3 4 】

50

【化 1 5 1】



【0 6 3 5】

1- (7-ブロモ-1-メチル-2, 3-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-4 (1H)-イル) エタン-1-オン

7-ブロモ-3, 4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2 (1H)-オン (228 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (5.0 mL) 溶液に、室温で水素化ナトリウム (22 mg) を加えた。室温で3時間攪拌した後、ヨウ化メチル (31 μ L) を加えた。室温で2時間攪拌した後、N, N-ジメチルホルムアミド (15.0 mL) を加えた。室温で17.5時間攪拌した後、水素化ナトリウム (22 mg) を加えた。室温で20分間攪拌した後、ヨウ化メチル (31 μ L) を加えた。室温で7.5時間攪拌した後、反応溶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、有機層を合わせて、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。反応液を減圧濃縮し、7-ブロモ-1-メチル-3, 4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2 (1H)-オンを含む混合物を得た (174 mg)。

7-ブロモ-1-メチル-3, 4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2 (1H)-オンを含む混合物を得た (174 mg) のテトラヒドロフラン (7.2 mL) 溶液に、室温でボラン-ジメチルスルフィド錯体 (720 μ L) を加えた。室温で22.5時間攪拌した後、加熱還流下、5時間攪拌した。反応液にメタノールを加えた後、減圧濃縮し、7-ブロモ-1-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリド [2, 3-b] ピラジンを含む混合物を得た (173 mg)。

7-ブロモ-1-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリド [2, 3-b] ピラジンを含む混合物 (173 mg) に、ピリジン (1 mL) と無水酢酸 (1 mL) を加えた。室温で2.5時間攪拌した後、反応液を減圧濃縮し、得られ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：ヘキサン=10：90 to 100：0) で精製することにより、表題化合物を得た (43.0 mg)。

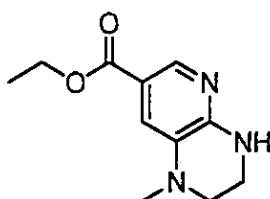
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.43 (3H, s), 2.96 (3H, s), 3.36 (2H, t, J = 5.2 Hz), 3.98 (2H, t, J = 5.2 Hz), 6.97 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.71 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI $^+$) 270 $[M+H]^+$.

【0 6 3 6】

<参考例 5 1-1>

【0 6 3 7】

【化 1 5 2】



【0 6 3 8】

エチル 1-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-7-カルボキシレート

1-(7-ブromo-1-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-イル)エタン-1-オン(115mg)のエタノール(4.3mL)溶液に、ジイソプロピルエチルアミン(289 μ L)[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(34.7mg)を加えた。その混合物を一酸化炭素雰囲気下、85℃で9時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して、得られ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：ヘキサン=5：95 to 100：0)で精製することにより、表題化合物を得た(68.0mg)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.37 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.89 (3H, s), 3.19-3.23 (2H, m), 3.62-3.67 (2H, m), 4.33 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 5.22 (1H, s), 7.15 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 8.18 (1H, d, $J = 1.8$ Hz).

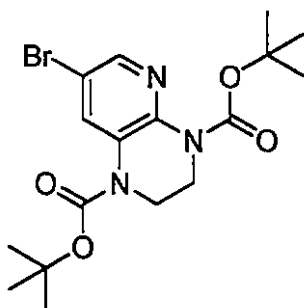
LRMS (ESI^+) 222 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

【0639】

<参考例52-1>

【0640】

【化153】



【0641】

ジ-tert-ブチル 7-ブromo-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-1,4-ジカルボキシレート

7-ブromo-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン(3.08g)のテトラヒドロフラン(135mL)溶液に、室温でボラン-ジメチルスルフィド錯体(3.8mL)を加えた。加熱還流下、2時間攪拌した後、反応液にエタノール(20mL)と1mol/L水酸化ナトリウム水溶液(80mL)を加えた。85℃で2時間攪拌した後、セライト濾過した。濾液を酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせて、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣のジクロロメタン(100mL)溶液に、室温で二炭酸ジ-tert-ブチル(5.89g)、N,N-ジメチル-4-アミノピリジン(82.5mg)を加えた。室温で14.5時間攪拌した後、反応液を減圧濃縮して、得られ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：ヘキサン=0：100 to 50：50)で精製することにより、表題化合物を得た(2.69g)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.53 (9H, s), 1.55 (9H, s), 3.76-3.87 (4H, m), 8.18 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 8.41-8.56 (1H, m).

LRMS (ESI^+) 414 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

【0642】

<参考例53-1>

【0643】

10

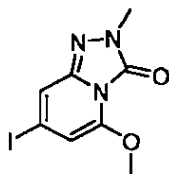
20

30

40

50

【化 1 5 4】



【0 6 4 4】

7-ヨード-5-メトキシ-2-メチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-3 (2H) -オン

10

2-フルオロ-4-ヨード-6-メトキシピリジン (228 mg) のエタノール (2.3 mL) 溶液に、室温でヒドラジン 1水和物 (456 μ L) を加えた。50℃で8時間攪拌した後、反応液に氷水を加え、析出した固体をろ取することにより、2-ヒドラジニル-4-ヨード-6-メトキシピリジンを含む混合物を得た (111 mg)。

2-ヒドラジニル-4-ヨード-6-メトキシピリジンを含む混合物 (111 mg) のアセトニトリル (2.5 mL) 溶液に、1, 1'-カルボニルジイミダゾール (81.2 mg) を加えた。室温で2.6日間攪拌した後、反応液に氷水を加え、析出した固体をろ取することにより7-ヨード-5-メトキシ-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-3 (2H) -オンを含む混合物を得た (93.3 mg)。

20

7-ヨード-5-メトキシ-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-3 (2H) -オンを含む混合物 (93.3 mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (1.2 mL) 溶液に、室温で炭酸カリウム (88.5 mg)、ヨウ化メチル (40 μ L) を加えた。室温で1時間攪拌した後、反応液にN, N-ジメチルホルムアミド (1.2 mL) を加えた。室温で17時間攪拌した後、反応液にテトラヒドロフラン (1.0 mL) を加え、加熱還流下、40分間攪拌した。反応液に氷水を加え、析出した固体をろ取することにより、表題化合物を得た (70.9 mg)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3.37 (3H, s), 3.89 (3H, s), 5.99 (1H, s), 7.19 (1H, s).

LRMS (ESI $^+$) 306 [M+H] $^+$.

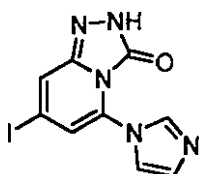
30

【0 6 4 5】

<参考例 5 4-1>

【0 6 4 6】

【化 1 5 5】



40

【0 6 4 7】

5-(1H-イミダゾール-1-イル)-7-ヨード-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-3 (2H) -オン

2-フルオロ-6-ヒドラジニル-4-ヨードピリジン (225 mg) のアセトニトリル (4.5 mL) 溶液に、1, 1'-カルボニルジイミダゾール (174 mg) を加えた。室温で1.6日間攪拌した後、反応液に氷水を加え、析出した固体をろ取することにより、表題化合物を得た (141 mg)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6.76 (1H, d, J = 1.2 Hz), 6.98 (1H, t, J = 1.2 Hz), 7.48 (1H, t, J = 1.5 Hz), 7.80 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.93 (1H, d, J = 1.2 Hz)

50

, 12.51 (1H, s).

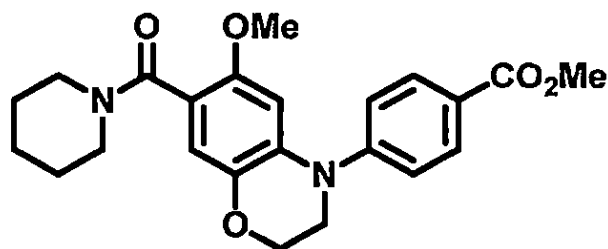
LRMS (ESI⁺) 328 [M+H]⁺.

【0648】

<実施例1-1>

【0649】

【化156】



10

【0650】

メチル 4- (6-メトキシ-7- (ピペリジン-1-カルボニル) -2,3-ジヒドロ-4H-ベンゾ [b] [1,4] オキサジン-7-イル) ベンゾエート

(6-メトキシ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1,4] オキサジン-7-イル) (ピペリジン-1-イル) メタノン (62.0 mg) のトルエン (1.2 mL) 溶液に、メチル 4-ヨードベンゾエート (89.0 mg) とトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (11.0 mg) と4,5-ビス (ジフェニルホスフィノ) -9,9-ジメチルキサンテン (Xantphos) (13.0 mg) とナトリウム tert-ブトキシド (43.1 mg) を室温で加えた後、90℃で3時間加熱攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、不溶物をろ去した後、減圧濃縮した。得られた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) で精製することにより、表題化合物を得た (67.7 mg)。

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.40-1.70 (6H, m), 3.26 (2H, t, J = 5.5 Hz), 3.60-3.85 (4H, m), 3.61 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.20-4.30 (2H, m), 6.63 (1H, s), 6.82 (1H, s), 7.27 (2H, d, J = 9.1 Hz), 8.01 (2H, d, J = 9.1 Hz).

30

LRMS (ESI⁺) 411 [M+H]⁺.

【0651】

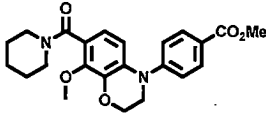
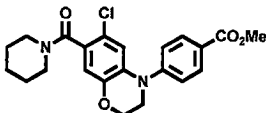
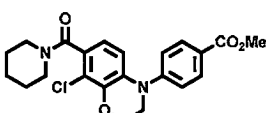
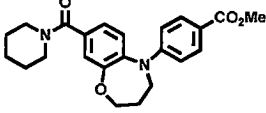
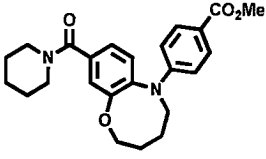
対応する出発物質及び反応剤を用い、実施例1-1と同様にして、以下の実施例1-2から1-270を得た。これらの構造およびスペクトルデータを以下の表に示した。

【0652】

40

50

【表 5 5】

実施例番号	化学構造式	スペクトルデータ
1 - 2		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.40-1.70 (6H, m), 3.18-3.38 (2H, m), 3.65-3.77 (2H, m), 3.79 (2H, t, $J = 4.8$ Hz), 3.89 (3H, s), 3.90 (3H, s), 4.29-4.43 (2H, m), 6.66 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.88 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.24 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.00 (2H, d, $J = 8.5$ Hz). LRMS (ESI $^+$) 411 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
1 - 3		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.42-1.72 (6H, m), 3.20-3.33 (2H, m), 3.62-3.81 (4H, m), 3.92 (3H, s), 4.24-4.36 (2H, m), 6.82 (1H, s), 7.06 (1H, s), 7.27 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.04 (2H, d, $J = 8.6$ Hz). LRMS (ESI $^+$) 415 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
1 - 4		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.40-1.75 (6H, m), 3.17-3.35 (2H, m), 3.70-3.77 (2H, m), 3.77-3.82 (2H, m), 3.91 (3H, s), 4.34-4.49 (2H, m), 6.69 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.01 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.23 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.01 (2H, d, $J = 8.6$ Hz). LRMS (ESI $^+$) 415 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
1 - 5		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.55-1.75 (6H, m), 2.07-2.17 (2H, m), 3.35-3.77 (4H, m), 3.86 (3H, s), 3.96 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), 4.11 (2H, t, $J = 5.5$ Hz), 6.89 (2H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.01 (1H, dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz), 7.09 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.18 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.89 (2H, d, $J = 9.2$ Hz). LRMS (ESI $^+$) 395 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
1 - 6		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.50-1.75 (6H, m), 1.80-1.90 (4H, m), 3.35-3.76 (4H, m), 3.80-3.85 (2H, m), 3.86 (3H, s), 4.18 (2H, t, $J = 5.5$ Hz), 6.73 (2H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.05 (1H, dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz), 7.14 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.15 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.87 (2H, d, $J = 9.1$ Hz). LRMS (ESI $^+$) 409 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0 6 5 3】

10

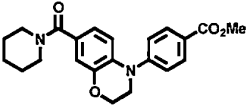
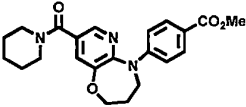
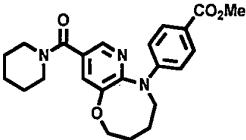
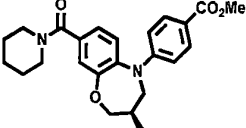
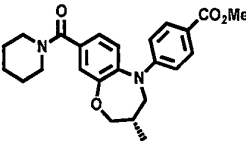
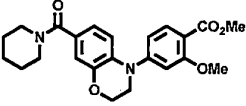
20

30

40

50

【表 5 6】

実施例番号	化学構造式	スペクトルデータ
1 - 7		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.52-1.72 (6H, m), 3.45-3.65 (4H, m), 3.78 (2H, t, $J = 4.2$ Hz), 3.90 (3H, s), 4.30 (2H, t, $J = 4.2$ Hz), 6.85 (1H, dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz), 6.98 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.10 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.24 (2H, d, $J = 9.1$ Hz), 8.00 (2H, d, $J = 9.1$ Hz). LRMS (ESI $^+$) 381 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
1 - 8		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.50-1.75 (6H, m), 2.09-2.18 (2H, m), 3.35-3.78 (4H, m), 3.88 (3H, s), 4.09 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), 4.23 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), 7.14 (2H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.37 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.96 (2H, d, $J = 9.2$ Hz), 8.06 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). LRMS (ESI $^+$) 396 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
1 - 9		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.51-1.74 (6H, m), 1.82-1.95 (4H, m), 3.35-3.80 (4H, m), 3.88 (3H, s), 4.10 (2H, t, $J = 5.5$ Hz), 4.23 (2H, t, $J = 5.5$ Hz), 7.07 (2H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.44 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.97 (2H, d, $J = 9.1$ Hz), 8.04 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). LRMS (ESI $^+$) 410 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
1 - 10		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.02 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.50-1.75 (6H, m), 2.35-2.45 (1H, m), 3.33 (1H, dd, $J = 14.5, 9.7$ Hz), 3.35-3.75 (4H, m), 3.76 (1H, dd, $J = 12.1, 4.8$ Hz), 3.86 (3H, s), 4.12-4.20 (2H, m), 6.90 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.00 (1H, dd, $J = 8.5, 1.8$ Hz), 7.09 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.16 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.88 (2H, d, $J = 8.5$ Hz). LRMS (EI $^+$) 408 $[\text{M}]^+$.
1 - 11		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.02 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.50-1.75 (6H, m), 2.35-2.45 (1H, m), 3.33 (1H, dd, $J = 15.1, 10.3$ Hz), 3.35-3.80 (4H, m), 3.76 (1H, dd, $J = 12.1, 4.9$ Hz), 3.86 (3H, s), 4.12-4.20 (2H, m), 6.90 (2H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.00 (1H, dd, $J = 8.5, 1.8$ Hz), 7.09 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.16 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.87 (2H, d, $J = 9.1$ Hz). LRMS (ESI $^+$) 409 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
1 - 12		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.50-1.72 (6H, m), 3.40-3.75 (4H, m), 3.78 (2H, t, $J = 4.2$ Hz), 3.86 (3H, s), 3.88 (3H, s), 4.31 (2H, t, $J = 4.2$ Hz), 6.78 (1H, dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz), 6.81 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.86 (1H, dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz), 6.98 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.12 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.84 (1H, d, $J = 8.5$ Hz). LRMS (EI $^+$) 410 $[\text{M}]^+$.

【0654】

10

20

30

40

50

【表 5 7】

実施例番号	化学構造式	スペクトルデータ
1-13		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.93-2.10 (4H, m), 3.70-3.78 (4H, m), 3.79 (2H, t, J = 4.2 Hz), 3.87 (3H, s), 3.88 (3H, s), 4.33 (2H, t, J = 4.2 Hz), 6.80 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 6.81 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.88 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.00 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.12 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.85 (1H, d, J = 8.5 Hz). LRMS (EI^+) 446 $[\text{M}]^+$.
1-14		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.15-2.27 (2H, m), 3.50-3.70 (2H, m), 3.78 (2H, t, J = 4.3 Hz), 3.86 (3H, s), 3.88 (3H, s), 4.00-4.20 (2H, m), 4.32 (2H, t, J = 4.3 Hz), 5.50-5.80 (1H, m), 5.84-5.92 (1H, m), 6.78 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), 6.82 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.90 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.01 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.13 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.84 (1H, d, J = 7.9 Hz). LRMS (EI^+) 408 $[\text{M}]^+$.
1-15		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.52-1.65 (4H, m), 1.65-1.72 (2H, m), 3.10-3.15 (2H, m), 3.35-3.75 (4H, m), 3.90 (3H, s), 3.96-4.02 (2H, m), 6.99 (2H, d, J = 1.2 Hz), 7.14 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.23-7.28 (1H, m), 7.96 (2H, d, J = 8.5 Hz). LRMS (ESI^+) 397 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
1-16		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.52-1.75 (6H, m), 2.16-2.24 (2H, m), 2.85 (2H, t, J = 5.5 Hz), 3.35-3.80 (4H, m), 3.85 (3H, s), 3.88-3.96 (2H, m), 6.67 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.21-7.29 (2H, m), 7.59 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.86 (2H, d, J = 9.1 Hz). LRMS (ESI^+) 411 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
1-17		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.94-2.07 (4H, m), 3.50-3.64 (4H, m), 3.81 (2H, t, J = 4.5 Hz), 4.27 (2H, t, J = 4.2 Hz), 6.88 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 6.98 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.13 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.38-7.42 (2H, m), 7.75-7.79 (2H, m). LRMS (ESI^+) 384 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
1-18		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.40-1.51 (4H, m), 1.55-1.64 (2H, m), 3.37-3.48 (4H, m), 3.71 (2H, t, J = 4.5 Hz), 4.28 (2H, t, J = 4.5 Hz), 6.71-6.77 (2H, m), 6.80-6.82 (1H, m), 7.12-7.17 (1H, m), 7.26-7.31 (2H, m), 7.37-7.43 (2H, m). LRMS (ESI^+) 323 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0655】

10

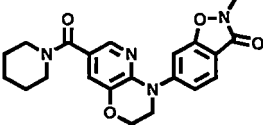
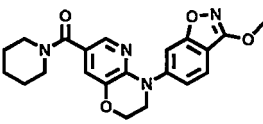
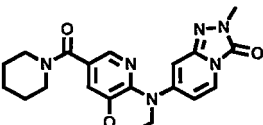
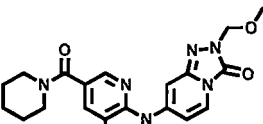
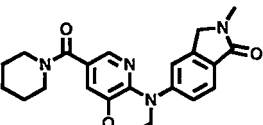
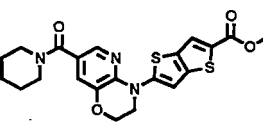
20

30

40

50

【表 5 8】

実施例番号	化学構造式	スペクトルデータ
1-19		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.41-1.66 (6H, m), 3.35-3.53 (4H, m), 3.54 (3H, s), 3.99 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.36 (2H, t, J = 4.6 Hz), 7.19 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.45 (1H, dd, J = 8.6, 1.8 Hz), 7.50 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.70 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.74 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI $^+$) 395 [M+H] $^+$.
1-20		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.40-1.66 (6H, m), 3.37-3.53 (4H, m), 3.99 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.09 (3H, s), 4.36 (2H, t, J = 4.3 Hz), 7.17 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.50 (1H, dd, J = 8.6, 1.8 Hz), 7.62 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.65 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.71 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI $^+$) 395 [M+H] $^+$.
1-21		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.41-1.66 (6H, m), 3.23-3.64 (7H, m), 3.93 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.36 (2H, t, J = 4.3 Hz), 6.88 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.98 (1H, dd, J = 7.6, 2.1 Hz), 7.21 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.75 (1H, d, J = 6.7 Hz), 7.77 (1H, d, J = 2.4 Hz). LRMS (ESI $^+$) 395 [M+H] $^+$.
1-22		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.42-1.66 (6H, m), 3.29 (3H, s), 3.30-3.60 (4H, m), 3.94 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.37 (2H, t, J = 4.3 Hz), 5.16 (2H, s), 6.89 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.00 (1H, dd, J = 7.6, 2.1 Hz), 7.22 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.75-7.80 (2H, m). LRMS (ESI $^+$) 425 [M+H] $^+$.
1-23		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.40-1.66 (6H, m), 3.06 (3H, s), 3.35-3.55 (4H, m), 3.96 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.35 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.44 (2H, s), 7.15 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.51 (1H, dd, J = 8.3, 2.1 Hz), 7.59-7.66 (2H, m), 7.69 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI $^+$) 393 [M+H] $^+$.
1-24		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.43-1.66 (6H, m), 3.34-3.60 (4H, m), 3.81 (3H, s), 4.16 (2H, t, J = 4.9 Hz), 4.44 (2H, t, J = 4.6 Hz), 7.13 (1H, s), 7.28 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.97 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.07 (1H, s). LRMS (ESI $^+$) 444 [M+H] $^+$.

【0656】

10

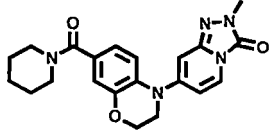
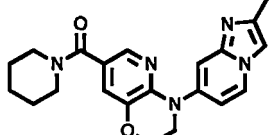
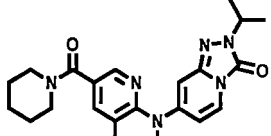
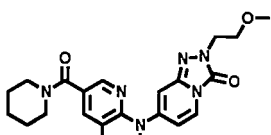
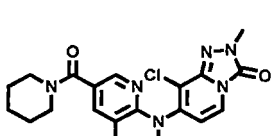
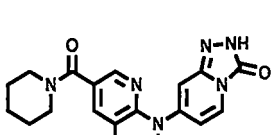
20

30

40

50

【表 5 9】

実施例番号	化学構造式	スペクトルデータ
1 - 2 5		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.40-1.65 (6H, m), 3.36-3.57 (7H, m), 3.77 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.29 (2H, t, J = 4.3 Hz), 6.64-6.70 (2H, m), 6.83 (1H, dd, J = 8.3, 2.1 Hz), 6.87 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.05 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.75-7.81 (1H, m). LRMS (ESI $^+$) 394 [M+H] $^+$.
1 - 2 6		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.40-1.64 (6H, m), 2.29 (3H, s), 3.37-3.53 (4H, m), 3.95 (2H, t, J = 4.2 Hz), 4.36 (2H, t, J = 4.2 Hz), 7.07 (1H, dd, J = 7.3, 1.8 Hz), 7.14 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.27 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.56 (1H, s), 7.70 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.33 (1H, d, J = 7.3 Hz). LRMS (ESI $^+$) 378 [M+H] $^+$.
1 - 2 7		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.33 (6H, d, J = 6.7 Hz), 1.40-1.66 (6H, m), 3.34-3.57 (4H, m), 3.92 (2H, t, J = 4.6 Hz), 4.36 (2H, t, J = 4.6 Hz), 4.45-4.55 (1H, m), 6.92-7.00 (2H, m), 7.20 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.72-7.81 (2H, m). LRMS (ESI $^+$) 423 [M+H] $^+$.
1 - 2 8		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.42-1.64 (6H, m), 3.22 (3H, s), 3.25-3.59 (4H, m), 3.66 (2H, t, J = 5.5 Hz), 3.93 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.00 (2H, t, J = 5.5 Hz), 4.36 (2H, t, J = 4.3 Hz), 6.91 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.98 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.21 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.73-7.79 (2H, m). LRMS (ESI $^+$) 439 [M+H] $^+$.
1 - 2 9		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.40-1.64 (6H, m), 3.25-3.61 (7H, m), 3.87 (2H, t, J = 4.6 Hz), 4.35 (2H, t, J = 4.3 Hz), 6.73 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.19 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.70 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.90 (1H, d, J = 7.3 Hz). LRMS (ESI $^+$) 429 [M+H] $^+$.
1 - 3 0		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.40-1.64 (6H, m), 3.27-3.65 (4H, m), 3.92 (2H, t, J = 4.6 Hz), 4.36 (2H, t, J = 4.3 Hz), 6.88 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.93 (1H, d, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.20 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.71 (1H, d, J = 6.7 Hz), 7.77 (1H, d, J = 1.8 Hz), 12.22 (1H, s). LRMS (ESI $^+$) 381 [M+H] $^+$.

【 0 6 5 7 】

10

20

30

40

50

【表 60】

実施例番号	化学構造式	スペクトルデータ
1-31		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.41-1.65 (6H, m), 3.25-3.57 (4H, m), 3.92 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.35 (2H, t, J = 4.3 Hz), 5.06 (2H, s), 6.88 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.00 (1H, dd, J = 7.6, 2.1 Hz), 7.20 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.25-7.37 (5H, m), 7.76-7.81 (2H, m). LRMS (ESI $^+$) 471 [M+H] $^+$.
1-32		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.40-1.67 (6H, m), 3.21-3.65 (4H, m), 3.91 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.35 (2H, t, J = 4.6 Hz), 5.12 (2H, s), 6.89 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.00 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.21 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.33-7.41 (1H, m), 7.67-7.72 (1H, m), 7.75-7.81 (2H, m), 8.50 (1H, dd, J = 4.9, 1.8 Hz), 8.55 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI $^+$) 472 [M+H] $^+$.
1-33		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.39-1.67 (6H, m), 2.15 (6H, s), 2.59 (2H, t, J = 6.1 Hz), 3.22-3.65 (4H, m), 3.87-3.97 (4H, m), 4.36 (2H, t, J = 4.3 Hz), 6.91 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.97 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.21 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.72-7.79 (2H, m). LRMS (ESI $^+$) 452 [M+H] $^+$.
1-34		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.38-1.68 (6H, m), 3.21-3.64 (4H, m), 3.93 (2H, t, J = 4.6 Hz), 4.36 (2H, t, J = 4.3 Hz), 5.12 (2H, s), 6.90 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.02 (1H, dd, J = 7.6, 2.1 Hz), 7.21 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.22-7.26 (2H, m), 7.78 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.81 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.49-8.55 (2H, m). LRMS (ESI $^+$) 472 [M+H] $^+$.
1-35		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.41-1.66 (6H, m), 3.25-3.62 (4H, m), 3.98 (2H, t, J = 4.6 Hz), 4.39 (2H, t, J = 4.3 Hz), 6.94 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.06 (1H, d, J = 7.6, 2.1 Hz), 7.24 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.32-7.37 (1H, m), 7.81 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.85 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.95-8.05 (2H, m), 8.51-8.55 (1H, m). LRMS (ESI $^+$) 458 [M+H] $^+$.
1-36		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.39-1.66 (6H, m), 3.24-3.64 (5H, m), 3.92 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.15 (2H, d, J = 6.7 Hz), 4.36 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.44 (2H, d, J = 6.1, 6.1 Hz), 4.65 (2H, dd, J = 7.9, 6.1 Hz), 6.91 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.99 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.21 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.74-7.79 (2H, m). LRMS (ESI $^+$) 451 [M+H] $^+$.

【0658】

10

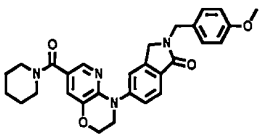
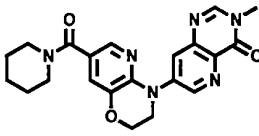
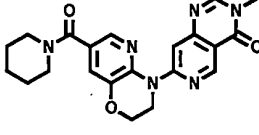
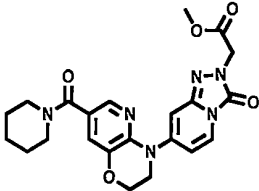
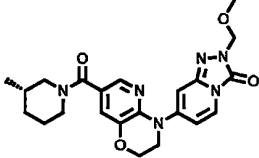
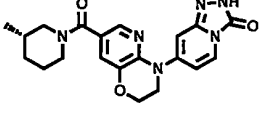
20

30

40

50

【表 6 1】

実施例番号	化学構造式	スペクトルデータ
1-37		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.46-1.77 (6H, m), 3.34-3.73 (4H, m), 3.79 (3H, s), 3.93 (2H, t, $J = 4.3$ Hz), 4.24 (2H, s), 4.36 (2H, t, $J = 4.3$ Hz), 4.73 (2H, s), 6.83-6.89 (2H, m), 7.19-7.28 (3H, m), 7.39 (1H, dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz), 7.48 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 7.80 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.89 (1H, d, $J = 8.6$ Hz). LRMS (ESI $^+$) 499 [M+H] $^+$.
1-38		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.43-1.64 (6H, m), 3.37-3.56 (7H, m), 4.05-4.11 (2H, m), 4.39-4.44 (2H, m), 7.24 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.76 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.93 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.42 (1H, s), 9.07 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). LRMS (ESI $^+$) 407 [M+H] $^+$.
1-39		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.42-1.67 (6H, m), 3.26-3.68 (7H, m), 4.29-4.42 (4H, m), 7.31 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.94 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 8.29 (1H, s), 8.44 (1H, s), 9.12 (1H, s). LRMS (ESI $^+$) 407 [M+H] $^+$.
1-40		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.41-1.66 (6H, m), 3.26-3.63 (4H, m), 3.69 (3H, s), 3.94 (2H, t, $J = 4.3$ Hz), 4.37 (2H, t, $J = 4.3$ Hz), 4.77 (2H, s), 6.88 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 7.01 (1H, dd, $J = 7.6, 2.1$ Hz), 7.22 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.77-7.81 (2H, m). LRMS (ESI $^+$) 453 [M+H] $^+$.
1-41		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0.74-1.04 (3H, m), 1.07-1.33 (1H, m), 1.39-1.55 (1H, m), 1.56-1.77 (2H, m), 1.78-1.94 (1H, m), 2.64-3.17 (2H, m), 3.37 (3H, s), 3.56-3.87 (1H, m), 4.01 (2H, t, $J = 4.3$ Hz), 4.13-4.54 (3H, m), 5.24 (2H, s), 6.96 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 7.08 (1H, dd, $J = 7.6, 2.1$ Hz), 7.29 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.82-7.90 (2H, m). LRMS (ESI $^+$) 439 [M+H] $^+$.
1-42		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0.73-0.93 (3H, m), 1.07-1.19 (1H, m), 1.34-1.46 (1H, m), 1.49-1.67 (2H, m), 1.71-1.81 (1H, m), 2.61-3.13 (2H, m), 3.40-3.83 (1H, m), 3.92 (2H, t, $J = 4.3$ Hz), 4.00-4.45 (3H, m), 6.88 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 6.94 (1H, dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz), 7.19 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.71 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.77 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 12.22 (1H, s). LRMS (ESI $^+$) 395 [M+H] $^+$.

【0659】

10

20

30

40

50

【表 6 2】

実施例番号	化学構造式	スペクトルデータ
1-43		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.93-2.12 (4H, m), 3.29 (3H, s), 3.43-3.77 (4H, m), 3.94 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.37 (2H, t, J = 4.3 Hz), 5.16 (2H, s), 6.90 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.00 (1H, dd, J = 7.6, 2.1 Hz), 7.31 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.79 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.86 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI ⁺) 461 [M+H] ⁺ .
1-44		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.09 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.95-2.11 (4H, m), 3.45-3.70 (6H, m), 3.94 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.37 (2H, t, J = 4.3 Hz), 5.20 (2H, s), 6.90 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.99 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.31 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.78 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.86 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI ⁺) 475 [M+H] ⁺ .
1-45		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.95-2.09 (4H, m), 3.10 (3H, s), 3.51-3.66 (4H, m), 3.99-4.05 (2H, m), 4.36-4.42 (2H, m), 4.47 (2H, s), 7.28 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.78 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.06 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.82 (1H, d, J = 2.4 Hz). LRMS (ESI ⁺) 430 [M+H] ⁺ .
1-46		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.95-2.12 (4H, m), 3.03 (3H, s), 3.49-3.74 (4H, m), 4.27 (2H, t, J = 4.0 Hz), 4.36 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.50 (2H, s), 7.37 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.96 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.28 (1H, s), 8.63 (1H, s). LRMS (ESI ⁺) 430 [M+H] ⁺ .
1-47		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.95-2.10 (4H, m), 3.22 (3H, s), 3.47-3.71 (6H, m), 3.94 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.00 (2H, t, J = 5.5 Hz), 4.37 (2H, t, J = 4.3 Hz), 6.92 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.98 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.30 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.76 (1H, d, J = 6.7 Hz), 7.86 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI ⁺) 475 [M+H] ⁺ .
1-48		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.04 (3H, t, J = 6.7 Hz), 1.95-2.11 (4H, m), 3.42 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.51-3.65 (4H, m), 3.70 (2H, t, J = 5.5 Hz), 3.94 (2H, t, J = 4.3 Hz), 3.99 (2H, t, J = 5.5 Hz), 4.37 (2H, t, J = 4.3 Hz), 6.92 (1H, d, J = 1.2 Hz), 6.98 (1H, dd, J = 7.6, 2.1 Hz), 7.30 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.77 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.85 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI ⁺) 489 [M+H] ⁺ .

【0660】

10

20

30

40

50

【表 6 3】

実施例番号	化学構造式	スペクトルデータ
1 - 4 9		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.94-2.09 (4H, m), 3.26 (3H, s), 3.52-3.63 (6H, m), 3.67 (2H, t, J = 5.2 Hz), 3.96 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.36 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.50 (2H, s), 7.24 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.52 (1H, dd, J = 8.3, 2.1 Hz), 7.60-7.67 (2H, m), 7.76 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI $^+$) 473 [M+H] $^+$.
1 - 5 0		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.09 (3H, t, J = 6.7 Hz), 1.95-2.08 (4H, m), 3.45 (2H, q, J = 6.9 Hz), 3.51-3.69 (8H, m), 3.96 (2H, t, J = 4.6 Hz), 4.36 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.51 (2H, s), 7.24 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.52 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.61-7.67 (2H, m), 7.76 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI $^+$) 487 [M+H] $^+$.
1 - 5 1		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.09 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.96-2.12 (4H, m), 3.44 (2H, q, J = 6.9 Hz), 3.49-3.74 (8H, m), 4.24-4.29 (2H, m), 4.34-4.40 (2H, m), 4.57 (2H, s), 7.38 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.95 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.29 (1H, s), 8.66 (1H, d, J = 1.2 Hz). LRMS (ESI $^+$) 488 [M+H] $^+$.
1 - 5 2		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.41-1.69 (6H, m), 2.02-2.14 (2H, m), 3.15-3.70 (7H, m), 3.96 (2H, t, J = 6.1 Hz), 4.22 (2H, t, J = 5.8 Hz), 5.13 (2H, s), 6.49 (1H, dd, J = 7.9, 2.4 Hz), 6.63 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.42 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.68 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.04 (1H, d, J = 2.4 Hz). LRMS (ESI $^+$) 439 [M+H] $^+$.
1 - 5 3		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.43-1.67 (6H, m), 1.95-2.06 (2H, m), 2.83 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.33 (3H, s), 3.36-3.59 (4H, m), 3.81 (2H, t, J = 5.8 Hz), 5.17 (2H, s), 6.80 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 6.89 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.51 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.71 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.00 (1H, d, J = 2.4 Hz). LRMS (ESI $^+$) 423 [M+H] $^+$.
1 - 5 4		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.29 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.43-1.68 (6H, m), 1.94-2.05 (2H, m), 2.83 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.39-3.57 (4H, m), 3.80 (2H, t, J = 5.8 Hz), 3.88 (2H, q, J = 7.3 Hz), 6.77 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 6.91 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.49 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.69 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.99 (1H, d, J = 2.4 Hz). LRMS (ESI $^+$) 407 [M+H] $^+$.

【0 6 6 1】

10

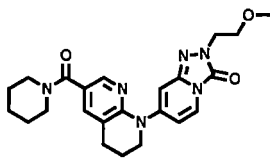
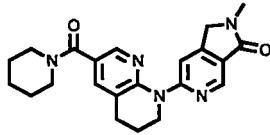
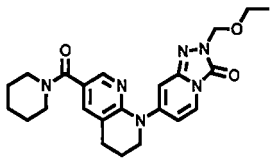
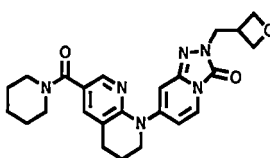
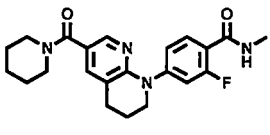
20

30

40

50

【表 6 4】

実施例番号	化学構造式	スペクトルデータ
1-55		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.44-1.67 (6H, m), 1.95-2.05 (2H, m), 2.83 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.23 (3H, s), 3.38-3.57 (4H, m), 3.67 (2H, t, J = 5.4 Hz), 3.80 (2H, t, J = 5.8 Hz), 4.00 (2H, t, J = 5.4 Hz), 6.78 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 6.91 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.49 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.69 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.99 (1H, d, J = 2.4 Hz). LRMS (ESI $^+$) 437 [M+H] $^+$.
1-56		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.43-1.68 (6H, m), 1.93-2.03 (2H, m), 2.86 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.03 (3H, s), 3.40-3.57 (4H, m), 4.03-4.11 (2H, m), 4.47 (2H, s), 7.56 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.97 (1H, s), 8.06 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.63 (1H, s). LRMS (ESI $^+$) 392 [M+H] $^+$.
1-57		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.11 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.40-1.67 (6H, m), 1.95-2.05 (2H, m), 2.83 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.38-3.61 (6H, m), 3.81 (2H, t, J = 5.8 Hz), 5.21 (2H, s), 6.79 (1H, dd, J = 7.6, 2.1 Hz), 6.89 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.50 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.70 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.00 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI $^+$) 437 [M+H] $^+$.
1-58		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.43-1.67 (6H, m), 1.94-2.05 (2H, m), 2.83 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.27-3.37 (1H, m), 3.38-3.57 (4H, m), 3.79 (2H, t, J = 6.1 Hz), 4.16 (2H, d, J = 7.3 Hz), 4.45 (2H, t, J = 6.1 Hz), 4.66 (2H, dd, J = 7.6, 6.4 Hz), 6.78 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 6.91 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.49 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.70 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.98 (1H, d, J = 2.4 Hz). LRMS (ESI $^+$) 449 [M+H] $^+$.
1-59		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.43-1.67 (6H, m), 1.93-2.06 (2H, m), 2.78 (3H, d, J = 4.8 Hz), 2.84 (2H, t, J = 6.1 Hz), 3.37-3.55 (4H, m), 3.79 (2H, t, J = 5.4 Hz), 7.26 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.32 (1H, dd, J = 13.0, 2.1 Hz), 7.44 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.61 (1H, t, J = 8.5 Hz), 7.91 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.08-8.17 (1H, m). LRMS (ESI $^+$) 397 [M+H] $^+$.

【0662】

10

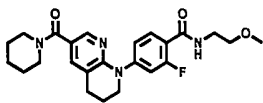
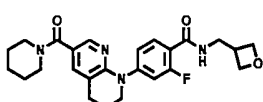
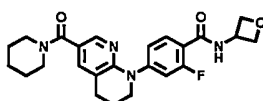
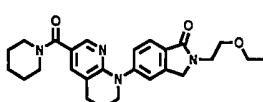
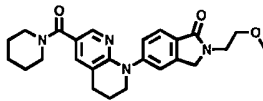
20

30

40

50

【表 6 5】

実施例番号	化学構造式	スペクトルデータ
1-60		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.42-1.67 (6H, m), 1.94-2.05 (2H, m), 2.85 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.21-3.53 (11H, m), 3.80 (2H, t, J = 5.4 Hz), 7.26 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.32 (1H, dd, J = 13.3, 1.8 Hz), 7.44 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.61 (1H, t, J = 8.5 Hz), 7.90 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.13-8.21 (1H, m). LRMS (ESI $^+$) 441 [M+H] $^+$.
1-61		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.42-1.68 (6H, m), 1.95-2.06 (2H, m), 2.85 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.10-3.22 (1H, m), 3.38-3.57 (6H, m), 3.79 (2H, t, J = 5.4 Hz), 4.35 (2H, t, J = 6.1 Hz), 4.62 (2H, dd, J = 7.9, 6.1 Hz), 7.26 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.32 (1H, dd, J = 12.7, 1.8 Hz), 7.43 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.57 (1H, t, J = 8.5 Hz), 7.89 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.34-8.43 (1H, m). LRMS (ESI $^+$) 453 [M+H] $^+$.
1-62		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.42-1.68 (6H, m), 1.95-2.06 (2H, m), 2.85 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.37-3.56 (4H, m), 3.80 (2H, t, J = 5.4 Hz), 4.56 (2H, t, J = 6.7 Hz), 4.76 (2H, t, J = 7.0 Hz), 4.93-5.05 (1H, m), 7.27 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.34 (1H, dd, J = 13.0, 2.1 Hz), 7.44 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.58 (1H, t, J = 8.5 Hz), 7.90 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.94 (1H, d, J = 5.4 Hz). LRMS (ESI $^+$) 439 [M+H] $^+$.
1-63		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.10 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.39-1.67 (6H, m), 1.97-2.06 (2H, m), 2.87 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.40-3.51 (6H, m), 3.59 (2H, t, J = 5.1 Hz), 3.67 (2H, t, J = 5.4 Hz), 3.81 (2H, t, J = 5.4 Hz), 4.51 (2H, s), 7.39-7.46 (2H, m), 7.52-7.56 (1H, m), 7.64 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.84 (1H, d, J = 2.4 Hz). LRMS (ESI $^+$) 449 [M+H] $^+$.
1-64		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.43-1.67 (6H, m), 1.97-2.06 (2H, m), 2.87 (2H, t, J = 6.1 Hz), 3.27 (3H, s), 3.40-3.51 (4H, m), 3.56 (2H, t, J = 5.1 Hz), 3.67 (2H, t, J = 5.4 Hz), 3.80 (2H, t, J = 5.8 Hz), 4.49 (2H, s), 7.40-7.45 (2H, m), 7.54 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.64 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.84 (1H, d, J = 2.4 Hz). LRMS (ESI $^+$) 435 [M+H] $^+$.

【0663】

10

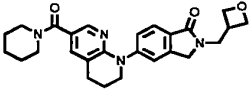
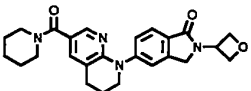
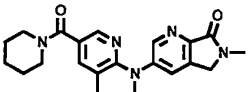
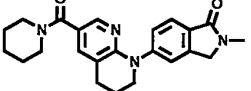
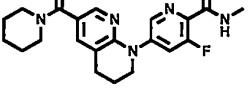
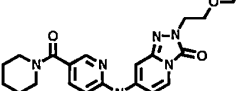
20

30

40

50

【表 6 6】

実施例番号	化学構造式	スペクトルデータ
1-65		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.41-1.66 (6H, m), 1.95-2.07 (2H, m), 2.86 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.26-3.36 (1H, m), 3.37-3.56 (4H, m), 3.76-3.87 (4H, m), 4.35-4.44 (4H, m), 4.67 (2H, dd, J = 7.9, 6.1 Hz), 7.39-7.45 (2H, m), 7.52 (1H, s), 7.64 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.83 (1H, d, J = 2.4 Hz). LRMS (ESI $^+$) 447 [M+H] $^+$.
1-66		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.42-1.69 (6H, m), 1.97-2.08 (2H, m), 2.87 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.38-3.57 (4H, m), 3.82 (2H, t, J = 5.4 Hz), 4.75-4.91 (6H, m), 5.37-5.47 (1H, m), 7.40-7.47 (2H, m), 7.59-7.62 (1H, m), 7.65 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.85 (1H, d, J = 2.4 Hz). LRMS (ESI $^+$) 433 [M+H] $^+$.
1-67		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.43-1.66 (6H, m), 2.00-2.09 (2H, m), 2.89 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.10 (3H, s), 3.39-3.54 (4H, m), 3.86 (2H, t, J = 5.4 Hz), 4.46 (2H, s), 7.45 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.87 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.00 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.72 (1H, d, J = 2.4 Hz). LRMS (ESI $^+$) 392 [M+H] $^+$.
1-68		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.40-1.67 (6H, m), 1.94-2.07 (2H, m), 2.86 (2H, t, J = 6.1 Hz), 3.07 (3H, s), 3.37-3.55 (4H, m), 3.80 (2H, t, J = 5.4 Hz), 4.43 (2H, s), 7.39-7.44 (2H, m), 7.52-7.54 (1H, m), 7.62 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.84 (1H, d, J = 2.4 Hz). LRMS (ESI $^+$) 391 [M+H] $^+$.
1-69		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.42-1.68 (6H, m), 1.98-2.07 (2H, m), 2.78 (3H, d, J = 4.8 Hz), 2.87 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.38-3.56 (4H, m), 3.87 (2H, t, J = 5.4 Hz), 7.50 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.85 (1H, dd, J = 13.3, 1.8 Hz), 7.95 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.50-8.58 (1H, m), 8.59-8.63 (1H, m). LRMS (ESI $^+$) 398 [M+H] $^+$.
1-70		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.05 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.41-1.67 (6H, m), 1.95-2.05 (2H, m), 2.83 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.38-3.57 (6H, m), 3.71 (2H, t, J = 5.4 Hz), 3.80 (2H, t, J = 5.8 Hz), 3.99 (2H, t, J = 5.8 Hz), 6.78 (1H, dd, J = 7.6, 2.1 Hz), 6.91 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.49 (1H, t, J = 1.2 Hz), 7.70 (1H, d, J = 6.7 Hz), 7.99 (1H, d, J = 2.4 Hz). LRMS (ESI $^+$) 451 [M+H] $^+$.

【0664】

10

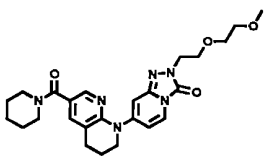
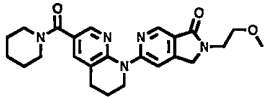
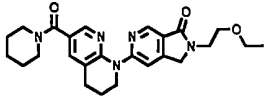
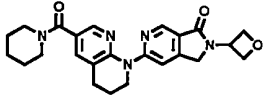
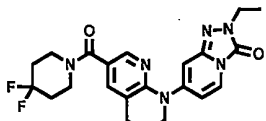
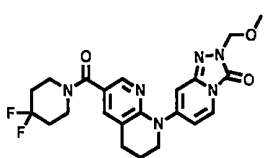
20

30

40

50

【表 6 7】

実施例番号	化学構造式	スペクトルデータ
1-71		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.42-1.68 (6H, m), 1.94-2.06 (2H, m), 2.83 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.20 (3H, s), 3.26-3.55 (8H, m), 3.72-3.85 (4H, m), 4.00 (2H, t, J = 5.8 Hz), 6.78 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 6.91 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.49 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.70 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.99 (1H, d, J = 2.4 Hz). LRMS (ESI $^+$) 481 [M+H] $^+$.
1-72		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.45-1.68 (6H, m), 1.91-2.03 (2H, m), 2.87 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.26 (3H, s), 3.39-3.59 (6H, m), 3.65 (2H, t, J = 5.1 Hz), 4.07 (2H, t, J = 5.8 Hz), 4.53 (2H, s), 7.56 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.97 (1H, s), 8.06 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.65 (1H, d, J = 1.2 Hz). LRMS (ESI $^+$) 436 [M+H] $^+$.
1-73		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.10 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.44-1.68 (6H, m), 1.92-2.02 (2H, m), 2.87 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.40-3.61 (8H, m), 3.64 (2H, t, J = 5.1 Hz), 4.07 (2H, t, J = 5.8 Hz), 4.54 (2H, s), 7.56 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.98 (1H, s), 8.06 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.65 (1H, s). LRMS (ESI $^+$) 450 [M+H] $^+$.
1-74		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.45-1.69 (6H, m), 1.93-2.03 (2H, m), 2.87 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.39-3.64 (4H, m), 4.08 (2H, t, J = 5.8 Hz), 4.73-4.90 (6H, m), 5.34-5.45 (1H, m), 7.58 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.02-8.08 (2H, m), 8.67 (1H, d, J = 1.2 Hz). LRMS (ESI $^+$) 434 [M+H] $^+$.
1-75		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.29 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.94-2.12 (6H, m), 2.84 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.53-3.67 (4H, m), 3.81 (2H, t, J = 5.8 Hz), 3.88 (2H, q, J = 7.1 Hz), 6.77 (1H, dd, J = 7.6, 2.1 Hz), 6.93 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.56 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.71 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.07 (1H, d, J = 2.4 Hz). LRMS (ESI $^+$) 443 [M+H] $^+$.
1-76		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.95-2.13 (6H, m), 2.84 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.31 (3H, s), 3.52-3.69 (4H, m), 3.82 (2H, t, J = 5.8 Hz), 5.17 (2H, s), 6.79 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 6.91 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.58 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.73 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.08 (1H, d, J = 2.4 Hz). LRMS (ESI $^+$) 459 [M+H] $^+$.

【0665】

10

20

30

40

50

【表 6 8】

実施例番号	化学構造式	スペクトルデータ
1-77		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.11 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.95-2.12 (6H, m), 2.84 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.51-3.68 (6H, m), 3.82 (2H, t, J = 5.8 Hz), 5.21 (2H, s), 6.79 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 6.91 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.58 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.72 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.08 (1H, d, J = 2.4 Hz). LRMS (ESI $^+$) 473 [M+H] $^+$.
1-78		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.96-2.11 (6H, m), 2.84 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.23 (3H, s), 3.55-3.71 (6H, m), 3.81 (2H, t, J = 5.8 Hz), 4.01 (2H, t, J = 5.4 Hz), 6.77 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 6.93 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.56 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.71 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.07 (1H, d, J = 2.4 Hz). LRMS (ESI $^+$) 473 [M+H] $^+$.
1-79		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.05 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.94-2.12 (6H, m), 2.84 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.43 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.52-3.66 (4H, m), 3.71 (2H, t, J = 5.8 Hz), 3.81 (2H, t, J = 5.8 Hz), 3.99 (2H, t, J = 5.8 Hz), 6.77 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 6.94 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.56 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.71 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.07 (1H, d, J = 2.4 Hz). LRMS (ESI $^+$) 487 [M+H] $^+$.
1-80		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.95-2.12 (6H, m), 2.84 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.20 (3H, s), 3.36-3.42 (2H, m), 3.49-3.55 (2H, m), 3.56-3.68 (4H, m), 3.72-3.85 (4H, m), 4.00 (2H, t, J = 5.4 Hz), 6.77 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 6.94 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.56 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.71 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.07 (1H, d, J = 2.4 Hz). LRMS (ESI $^+$) 517 [M+H] $^+$.
1-81		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.94-2.09 (6H, m), 2.87 (2H, t, J = 6.1 Hz), 3.07 (3H, s), 3.55-3.64 (4H, m), 3.81 (2H, t, J = 5.4 Hz), 4.44 (2H, s), 7.42 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 7.48 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.53 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.63 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.93 (1H, d, J = 2.4 Hz). LRMS (ESI $^+$) 427 [M+H] $^+$.

【0666】

10

20

30

40

50

【表 6 9】

実施例番号	化学構造式	スペクトルデータ
1-82		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.94-2.10 (6H, m), 2.87 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.27 (3H, s), 3.53-3.63 (6H, m), 3.68 (2H, t, J = 5.4 Hz), 3.81 (2H, t, J = 5.8 Hz), 4.50 (2H, s), 7.43 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 7.48 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.54 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.64 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.92 (1H, d, J = 2.4 Hz). LRMS (ESI $^+$) 471 [M+H] $^+$.
1-83		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.10 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.91-2.12 (6H, m), 2.87 (2H, t, J = 6.1 Hz), 3.46 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.56-3.63 (6H, m), 3.67 (2H, t, J = 5.1 Hz), 3.81 (2H, t, J = 5.4 Hz), 4.51 (2H, s), 7.43 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 7.48 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.55 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.65 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.92 (1H, d, J = 2.4 Hz). LRMS (ESI $^+$) 485 [M+H] $^+$.
1-84		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.93-2.12 (6H, m), 2.89 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.11 (3H, s), 3.52-3.67 (4H, m), 3.86 (2H, t, J = 5.4 Hz), 4.47 (2H, s), 7.53 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.95 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.00 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.72 (1H, d, J = 2.4 Hz). LRMS (ESI $^+$) 428 [M+H] $^+$.
1-85		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.91-2.13 (6H, m), 2.87 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.04 (3H, s), 3.53-3.71 (4H, m), 4.07 (2H, t, J = 5.8 Hz), 4.47 (2H, s), 7.63 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.97 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.14 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.64 (1H, s). LRMS (ESI $^+$) 428 [M+H] $^+$.
1-86		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.92-2.14 (6H, m), 2.87 (2H, t, J = 6.1 Hz), 3.26 (3H, s), 3.51-3.72 (8H, m), 4.08 (2H, t, J = 5.8 Hz), 4.53 (2H, s), 7.63 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.97 (1H, s), 8.13 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.66 (1H, s). LRMS (ESI $^+$) 472 [M+H] $^+$.
1-87		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.43-1.67 (6H, m), 1.97-2.09 (2H, m), 2.87 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.40-3.54 (7H, m), 3.88 (2H, t, J = 5.8 Hz), 7.46 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.55 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.59 (1H, dd, J = 8.8, 2.1 Hz), 7.92 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.05 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.33 (1H, s). LRMS (ESI $^+$) 404 [M+H] $^+$.

【0667】

10

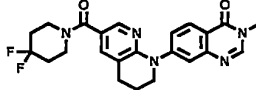
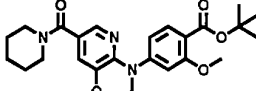
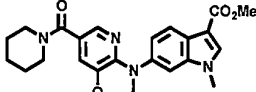
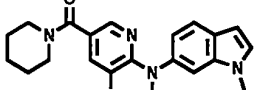
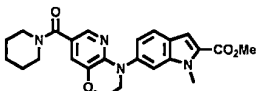
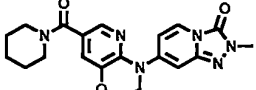
20

30

40

50

【表 70】

実施例番号	化学構造式	スペクトルデータ
1-88		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.94-2.12 (6H, m), 2.88 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.49 (3H, s), 3.54-3.68 (4H, m), 3.89 (2H, t, J = 5.4 Hz), 7.53 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.56 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.59 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 8.00 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.06 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.34 (1H, s). LRMS (ESI $^+$) 440 [M+H] $^+$.
1-89		^1H NMR (400 MHz, CDCl $_3$) δ 1.50-1.72 (15H, m), 3.36-3.76 (4H, m), 3.89 (3H, s), 3.93 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.36 (2H, t, J = 4.3 Hz), 6.92 (1H, dd, J = 8.6, 1.8 Hz), 7.08 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.21 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.82 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.86 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI $^+$) 454 [M+H] $^+$.
1-90		^1H NMR (400 MHz, CDCl $_3$) δ 1.50-1.71 (6H, m), 3.45-3.66 (4H, m), 3.81 (3H, s), 3.91 (3H, s), 3.97 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.39 (2H, t, J = 4.3 Hz), 7.19 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.23 (1H, dd, J = 8.6, 1.8 Hz), 7.37 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.78 (1H, s), 7.81 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.18 (1H, d, J = 8.6 Hz). LRMS (ESI $^+$) 435 [M+H] $^+$.
1-91		^1H NMR (400 MHz, CDCl $_3$) δ 1.48-1.70 (6H, m), 3.43-3.68 (4H, m), 3.77 (3H, s), 3.95 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.38 (2H, t, J = 4.3 Hz), 6.47 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.03-7.08 (2H, m), 7.18 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.29 (1H, s), 7.64 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.81 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI $^+$) 377 [M+H] $^+$.
1-92		^1H NMR (400 MHz, CDCl $_3$) δ 1.48-1.71 (6H, m), 3.40-3.71 (4H, m), 3.91 (3H, s), 3.98 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.05 (3H, s), 4.39 (2H, t, J = 4.6 Hz), 7.16 (1H, dd, J = 8.6, 1.8 Hz), 7.20 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.27 (1H, s), 7.33 (1H, s), 7.68 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.82 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI $^+$) 435 [M+H] $^+$.
1-93		^1H NMR (400 MHz, CDCl $_3$) δ 1.41 (6H, s), 1.47-1.74 (6H, m), 3.35-3.78 (4H, m), 3.62 (2H, s), 3.64 (3H, s), 6.59 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.93 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.22 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.68 (1H, d, J = 6.7 Hz), 7.89 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI $^+$) 423 [M+H] $^+$.

【0668】

10

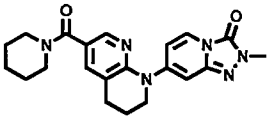
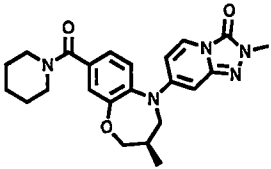
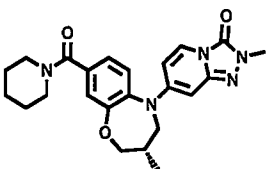
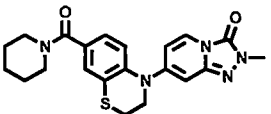
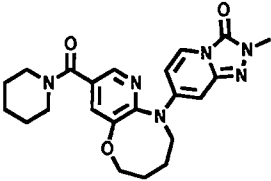
20

30

40

50

【表 7 1】

実施例番号	化学構造式	スペクトルデータ
1-94		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 1.51-1.76 (6H, m), 2.08-2.16 (2H, m), 2.88 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.41-3.73 (4H, m), 3.64 (3H, s), 3.81 (2H, t, J = 6.1 Hz), 6.67 (1H, d, J = 1.2 Hz), 6.76 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.50 (1H, t, J = 1.2 Hz), 7.63 (1H, d, J = 6.7 Hz), 8.09 (1H, d, J = 2.4 Hz). LRMS (ESI ⁺) 393 [M+H] ⁺ .
1-95		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 1.02 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.50-1.75 (6H, m), 2.35-2.51 (1H, m), 3.24 (1H, dd, J = 14.7, 11.0 Hz), 3.34-3.49 (2H, m), 3.58 (3H, s), 3.64-3.78 (3H, m), 4.00 (1H, dd, J = 14.7, 4.9 Hz), 4.19 (1H, dd, J = 11.6, 3.7 Hz), 6.15 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.27 (1H, dd, J = 7.9, 2.4 Hz), 7.05 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.11-7.14 (2H, m), 7.58 (1H, d, J = 7.9 Hz). LRMS (ESI ⁺) 422 [M+H] ⁺ .
1-96		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 1.02 (3H, d, J = 7.3 Hz), 1.51-1.75 (6H, m), 2.36-2.50 (1H, m), 3.24 (1H, dd, J = 14.1, 10.4 Hz), 3.33-3.48 (2H, m), 3.58 (3H, s), 3.64-3.78 (3H, m), 4.00 (1H, dd, J = 14.7, 4.9 Hz), 4.19 (1H, dd, J = 11.6, 4.3 Hz), 6.15 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.27 (1H, dd, J = 7.3, 2.4 Hz), 7.05 (1H, dd, J = 8.6, 1.8 Hz), 7.10-7.15 (2H, m), 7.58 (1H, d, J = 7.9 Hz). LRMS (ESI ⁺) 422 [M+H] ⁺ .
1-97		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 1.50-1.75 (6H, m), 3.13-3.18 (2H, m), 3.32-3.56 (2H, m), 3.62 (3H, s), 3.63-3.77 (2H, m), 3.91-3.97 (2H, m), 6.37-6.42 (2H, m), 7.01 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.10 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.31 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.61 (1H, d, J = 7.3 Hz). LRMS (ESI ⁺) 410 [M+H] ⁺ .
1-98		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 1.55-1.75 (6H, m), 1.86-2.00 (4H, m), 3.35-3.50 (2H, m), 3.62 (3H, s), 3.65-3.78 (2H, m), 3.94 (2H, t, J = 4.9 Hz), 4.28 (2H, t, J = 4.9 Hz), 6.18 (1H, dd, J = 7.9, 2.4 Hz), 6.44 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.45 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.58 (1H, d, J = 7.3 Hz), 8.10 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI ⁺) 423 [M+H] ⁺ .

【0669】

10

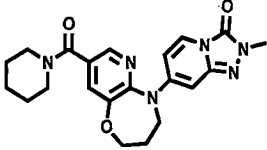
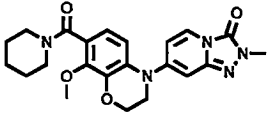
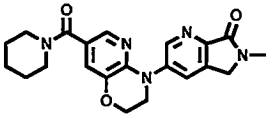
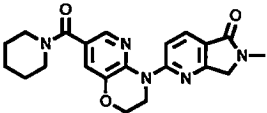
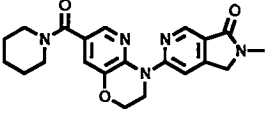
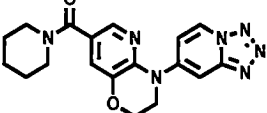
20

30

40

50

【表 7 2】

実施例番号	化学構造式	スペクトルデータ
1-99		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.55-1.76 (6H, m), 2.15-2.24 (2H, m), 3.35-3.50 (2H, m), 3.61 (3H, s), 3.65-3.77 (2H, m), 3.96 (2H, t, J = 6.1 Hz), 4.26 (2H, t, J = 6.1 Hz), 6.42-6.46 (2H, m), 7.40 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.60 (1H, dd, J = 6.7, 2.4 Hz), 8.10 (1H, d, J = 2.4 Hz). LRMS (ESI $^+$) 409 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
1-100		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.40-1.71 (6H, m), 3.17-3.35 (2H, m), 3.62 (3H, s), 3.68-3.80 (4H, m), 3.89 (3H, s), 4.36-4.43 (2H, m), 6.51 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.57 (1H, dd, J = 7.9, 2.4 Hz), 6.72 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.82 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.69 (1H, d, J = 8.6 Hz). LRMS (ESI $^+$) 424 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
1-101		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.51-1.72 (6H, m), 3.27 (3H, s), 3.36-3.76 (4H, m), 4.03 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.39-4.43 (4H, m), 7.25 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.83 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.02 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.73 (1H, d, J = 2.4 Hz). LRMS (ESI $^+$) 394 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
1-102		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.53-1.74 (6H, m), 3.21 (3H, s), 3.37-3.78 (4H, m), 4.31-4.41 (6H, m), 7.29 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.97 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.99 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.24 (1H, d, J = 9.2 Hz). LRMS (ESI $^+$) 394 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
1-103		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.51-1.74 (6H, m), 3.18 (3H, s), 3.38-3.76 (4H, m), 4.34-4.43 (6H, m), 7.27 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.96 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.29 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.79 (1H, s). LRMS (ESI $^+$) 394 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
1-104		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.51-1.75 (6H, m), 3.32-3.77 (4H, m), 4.03 (2H, t, J = 4.5 Hz), 4.47 (2H, t, J = 4.5 Hz), 7.31 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.53 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.80 (1H, dd, J = 7.9, 2.4 Hz), 7.89 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.67 (1H, d, J = 7.3 Hz). LRMS (ESI $^+$) 366 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0670】

10

20

30

40

50

【表 7 3】

実施例番号	化学構造式	スペクトルデータ
1-105		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.48-1.79 (6H, m), 3.31-3.78 (4H, m), 3.99 (2H, t, $J = 4.5$ Hz), 4.44 (2H, t, $J = 4.5$ Hz), 7.26 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.33 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.41 (1H, dd, $J = 7.3, 1.8$ Hz), 7.87 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 8.01 (1H, d, $J = 6.7$ Hz), 8.72 (1H, s). LRMS (ESI $^+$) 365 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
1-106		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.50-1.74 (6H, m), 3.34-3.76 (4H, m), 4.00 (2H, t, $J = 4.5$ Hz), 4.44 (2H, t, $J = 4.5$ Hz), 7.28 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.42 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.50 (1H, dd, $J = 7.9, 2.4$ Hz), 7.88 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 8.27 (1H, s), 8.48 (1H, d, $J = 7.3$ Hz). LRMS (ESI $^+$) 365 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
1-107		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.53-1.76 (6H, m), 1.77-1.91 (4H, m), 2.80 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), 3.36-3.53 (2H, m), 3.59 (3H, s), 3.64-3.79 (4H, m), 6.08 (1H, dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz), 6.23 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.52 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.71 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.36 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). LRMS (ESI $^+$) 407 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
1-108		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.52-1.76 (6H, m), 3.34-3.52 (2H, m), 3.62 (3H, s), 3.65-3.78 (2H, m), 3.80-3.85 (2H, m), 3.93-3.98 (2H, m), 4.67 (2H, s), 6.17 (1H, dd, $J = 7.9, 2.4$ Hz), 6.45 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.57 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.74 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.36 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). LRMS (ESI $^+$) 409 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
1-109		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.54-1.75 (6H, m), 3.23 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 3.43-3.75 (4H, m), 3.64 (3H, s), 4.08 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 6.68 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 7.51-7.55 (1H, m), 7.72 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.09-8.14 (2H, m). LRMS (ESI $^+$) 379 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
1-110		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.15-1.39 (6H, m), 1.70-1.83 (2H, m), 1.87-2.01 (2H, m), 2.86-2.97 (1H, m), 3.64 (3H, s), 3.87 (2H, t, $J = 4.6$ Hz), 4.39 (2H, t, $J = 4.6$ Hz), 6.59 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 7.01 (1H, dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz), 7.26 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.67 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.88 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). LRMS (ESI $^+$) 398 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0671】

10

20

30

40

50

【表 7 4】

実施例番号	化学構造式	スペクトルデータ
1-111		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.20-1.54 (5H, m), 1.69-1.77 (1H, m), 1.80-1.91 (4H, m), 3.07-3.16 (1H, m), 3.65 (3H, s), 3.93 (2H, t, $J = 4.3$ Hz), 4.42 (2H, t, $J = 4.3$ Hz), 6.69 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 6.97 (1H, dd, $J = 7.3, 1.8$ Hz), 7.68 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.70 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.43 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). LRMS (ESI^+) 394 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
1-112		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.33-2.06 (6H, m), 2.09-2.17 (2H, m), 2.77-3.10 (4H, m), 3.64 (3H, s), 3.82 (2H, t, $J = 5.5$ Hz), 4.15-4.51 (3H, m), 6.68 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 6.76 (1H, dd, $J = 7.3, 1.8$ Hz), 7.47-7.51 (1H, m), 7.64 (1H, d, $J = 6.7$ Hz), 8.09 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). LRMS (ESI^+) 425 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
1-113		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.34-2.06 (6H, m), 1.41 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 2.09-2.17 (2H, m), 2.76-3.10 (4H, m), 3.82 (2H, t, $J = 5.5$ Hz), 4.02 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 4.16-4.53 (3H, m), 6.71 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 6.74 (1H, dd, $J = 7.3, 1.8$ Hz), 7.47-7.51 (1H, m), 7.64 (1H, d, $J = 6.7$ Hz), 8.08 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). LRMS (ESI^+) 439 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
1-114		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.33-2.06 (6H, m), 2.09-2.19 (2H, m), 2.72-3.14 (4H, m), 3.43 (3H, s), 3.82 (2H, t, $J = 5.5$ Hz), 4.12-4.67 (3H, m), 5.30 (2H, s), 6.67 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 6.77 (1H, dd, $J = 7.3, 1.8$ Hz), 7.48-7.52 (1H, m), 7.63 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.10 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). LRMS (ESI^+) 455 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
1-115		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.22 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.34-2.05 (6H, m), 2.09-2.18 (2H, m), 2.71-3.13 (4H, m), 3.65 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 3.82 (2H, t, $J = 5.5$ Hz), 4.06-4.64 (3H, m), 5.34 (2H, s), 6.65-6.69 (1H, m), 6.76 (1H, dd, $J = 7.3, 1.8$ Hz), 7.48-7.52 (1H, m), 7.63 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.09 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). LRMS (ESI^+) 469 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0672】

10

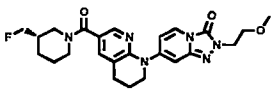
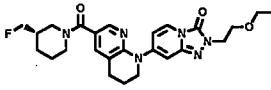
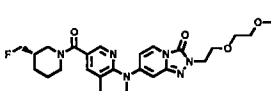
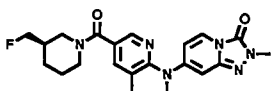
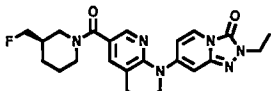
20

30

40

50

【表 7 5】

実施例番号	化学構造式	スペクトルデータ
1-116		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.34-2.06 (6H, m), 2.08-2.16 (2H, m), 2.69-3.14 (4H, m), 3.37 (3H, s), 3.77 (2H, t, J = 5.5 Hz), 3.81 (2H, t, J = 5.5 Hz), 4.15 (2H, t, J = 5.5 Hz), 4.20-4.60 (3H, m), 6.69-6.71 (1H, m), 6.73 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.49 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.62-7.66 (1H, m), 8.08 (1H, d, J = 2.4 Hz). LRMS (ESI $^+$) 469 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
1-117		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.18 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.32-2.06 (6H, m), 2.08-2.18 (2H, m), 2.70-3.15 (4H, m), 3.53 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.78-3.84 (4H, m), 4.15 (2H, t, J = 5.5 Hz), 4.20-4.58 (3H, m), 6.70 (1H, d, J = 1.2 Hz), 6.73 (1H, dd, J = 7.3, 1.8 Hz), 7.49 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.64 (1H, d, J = 6.7 Hz), 8.08 (1H, d, J = 2.4 Hz). LRMS (ESI $^+$) 483 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
1-118		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.34-2.05 (6H, m), 2.08-2.17 (2H, m), 2.75-3.14 (4H, m), 3.36 (3H, s), 3.50-3.55 (2H, m), 3.62-3.67 (2H, m), 3.81 (2H, t, J = 5.8 Hz), 3.88 (2H, t, J = 5.8 Hz), 4.16 (2H, t, J = 5.8 Hz), 4.21-4.49 (3H, m), 6.69 (1H, d, J = 1.2 Hz), 6.73 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.47-7.51 (1H, m), 7.63 (1H, dd, J = 7.9, 1.2 Hz), 8.08 (1H, d, J = 2.4 Hz). LRMS (ESI $^+$) 513 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
1-119		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.34-2.05 (6H, m), 2.08-2.19 (2H, m), 2.69-3.12 (4H, m), 3.64 (3H, s), 3.82 (2H, t, J = 5.5 Hz), 4.16-4.62 (3H, m), 6.68 (1H, d, J = 1.2 Hz), 6.76 (1H, dd, J = 7.9, 1.2 Hz), 7.49 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.64 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.09 (1H, d, J = 2.4 Hz). LRMS (ESI $^+$) 425 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
1-120		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.34-2.06 (6H, m), 1.41 (3H, t, J = 7.3 Hz), 2.08-2.18 (2H, m), 2.72-3.14 (4H, m), 3.82 (2H, t, J = 5.5 Hz), 4.02 (2H, q, J = 7.3 Hz), 4.17-4.63 (3H, m), 6.71 (1H, d, J = 1.2 Hz), 6.74 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.49 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.64 (1H, dd, J = 7.3, 1.2 Hz), 8.08 (1H, d, J = 2.4 Hz). LRMS (ESI $^+$) 439 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0673】

10

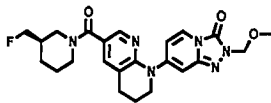
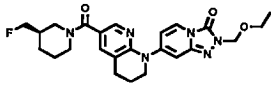
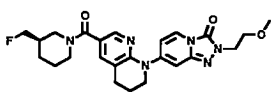
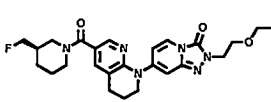
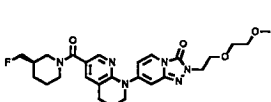
20

30

40

50

【表 7 6】

実施例番号	化学構造式	スペクトルデータ
1-121		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.33-2.06 (6H, m), 2.09-2.20 (2H, m), 2.67-3.14 (4H, m), 3.43 (3H, s), 3.83 (2H, t, $J = 5.5$ Hz), 4.17-4.67 (3H, m), 5.30 (2H, s), 6.67 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 6.77 (1H, dd, $J = 7.3, 1.8$ Hz), 7.50 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.64 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 8.10 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). LRMS (ESI $^+$) 455 [M+H] $^+$.
1-122		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.22 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.33-2.06 (6H, m), 2.08-2.19 (2H, m), 2.70-3.15 (4H, m), 3.65 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 3.82 (2H, t, $J = 5.5$ Hz), 4.17-4.62 (3H, m), 5.34 (2H, s), 6.67 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 6.76 (1H, dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz), 7.50 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.63 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 8.09 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). LRMS (ESI $^+$) 469 [M+H] $^+$.
1-123		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.34-2.06 (6H, m), 2.08-2.18 (2H, m), 2.69-3.13 (4H, m), 3.37 (3H, s), 3.77 (2H, t, $J = 5.5$ Hz), 3.81 (2H, t, $J = 5.5$ Hz), 4.16 (2H, t, $J = 5.5$ Hz), 4.20-4.65 (3H, m), 6.71 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 6.73 (1H, dd, $J = 7.3, 1.8$ Hz), 7.49 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 7.64 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.08 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). LRMS (ESI $^+$) 469 [M+H] $^+$.
1-124		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.17 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.34-2.06 (11H, m), 2.08-2.17 (2H, m), 2.73-3.12 (4H, m), 3.53 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 3.77-3.85 (4H, m), 4.14 (2H, t, $J = 5.5$ Hz), 4.19-4.59 (3H, m), 6.70 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 6.73 (1H, dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz), 7.49 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 7.64 (1H, dd, $J = 7.3, 1.2$ Hz), 8.08 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). LRMS (ESI $^+$) 483 [M+H] $^+$.
1-125		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.33-2.06 (6H, m), 2.08-2.17 (2H, m), 2.70-3.14 (4H, m), 3.36 (3H, s), 3.50-3.55 (2H, m), 3.63-3.68 (2H, m), 3.81 (2H, t, $J = 5.5$ Hz), 3.88 (2H, t, $J = 5.5$ Hz), 4.16 (2H, t, $J = 5.5$ Hz), 4.20-4.64 (3H, m), 6.69 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 6.74 (1H, dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz), 7.49 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.63 (1H, d, $J = 6.7$ Hz), 8.08 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). LRMS (ESI $^+$) 513 [M+H] $^+$.

【0674】

10

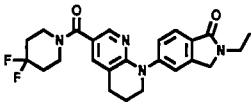
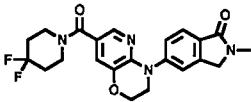
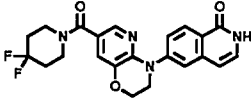
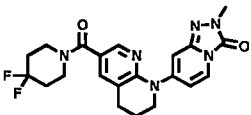
20

30

40

50

【表 7 7】

実施例番号	化学構造式	スペクトルデータ
1-126		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.17 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.93-2.11 (6H, m), 2.87 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 3.47-3.68 (6H, m), 3.81 (2H, t, $J = 5.4$ Hz), 4.45 (2H, s), 7.42 (1H, dd, $J = 8.5, 1.8$ Hz), 7.48 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.54 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 7.63 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.92 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). LRMS (ESI^+) 441 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
1-127		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.94-2.10 (4H, m), 3.06 (3H, s), 3.48-3.69 (4H, m), 3.96 (2H, t, $J = 4.3$ Hz), 4.36 (2H, t, $J = 4.3$ Hz), 4.44 (2H, s), 7.24 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.51 (1H, dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz), 7.60-7.66 (2H, m), 7.76 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). LRMS (ESI^+) 429 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
1-128		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.95-2.09 (4H, m), 3.48-3.68 (4H, m), 4.01 (2H, t, $J = 4.3$ Hz), 4.37 (2H, t, $J = 4.3$ Hz), 6.48 (1H, d, $J = 6.7$ Hz), 7.13 (1H, d, $J = 7.0, 5.8$ Hz), 7.26 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.58 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.62 (1H, dd, $J = 8.9, 2.1$ Hz), 7.80 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.11 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 11.08-11.15 (1H, m). LRMS (ESI^+) 427 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
1-129		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.94-2.08 (4H, m), 2.10-2.17 (2H, m), 2.89 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 3.64 (3H, s), 3.69-3.80 (4H, m), 3.83 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 6.70 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 6.74 (1H, dd, $J = 7.6, 2.1$ Hz), 7.51 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.65 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.10 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). LRMS (ESI^+) 429 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0675】

10

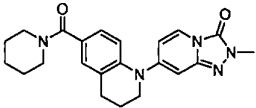
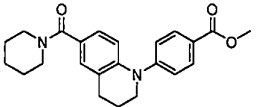
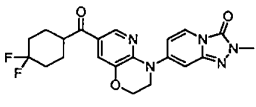
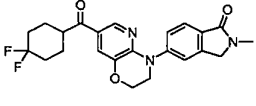
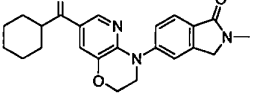
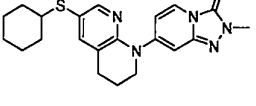
20

30

40

50

【表 7 8】

実施例番号	化学構造式	スペクトルデータ
1-130		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.51-1.75 (6H, m), 2.01-2.11 (2H, m), 2.76 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), 3.36-3.78 (9 H, m), 6.42 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 6.54 (1H, dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz), 6.98 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.15 (1H, dd, $J = 8.6, 1.8$ Hz), 7.24 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.59 (1H, d, $J = 7.9$ Hz). LRMS (ESI $^+$) 392 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
1-131		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.51-1.73 (6H, m), 1.99-2.09 (2H, m), 2.81 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), 3.36-3.66 (4 H, m), 3.69 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), 3.90 (3H, s), 7.01 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.04 (1H, dd, $J = 8.6, 1.8$ Hz), 7.20 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 7.24 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.97 (2H, d, $J = 9.2$ Hz). LRMS (ESI $^+$) 379 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
1-132		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.75-2.01 (6H, m), 2.14-2.27 (2H, m), 3.15-3.25 (1H, m), 3.66 (3H, s), 3.94 (2H, t, $J = 4.3$ Hz), 4.43 (2H, t, $J = 4.3$ Hz), 6.72 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 6.94 (1H, dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz), 7.67 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.71 (1H, dd, $J = 7.9, 1.2$ Hz), 8.41 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). LRMS (ESI $^+$) 430 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
1-133		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.72-2.00 (6H, m), 2.13-2.26 (2H, m), 3.12-3.24 (4H, m), 4.00 (2H, t, $J = 4.9$ Hz), 4.37-4.44 (4H, m), 7.44 (1H, dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz), 7.53 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 7.63 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.89 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.35 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). LRMS (ESI $^+$) 428 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
1-134		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.19-1.41 (3H, m), 1.43-1.56 (2H, m), 1.67-1.76 (1H, m), 1.78-1.93 (4H, m), 3.02-3.15 (1H, m), 3.21 (3H, s), 3.99 (2H, t, $J = 4.3$ Hz), 4.33-4.47 (4H, m), 7.43 (1H, dd, $J = 8.6, 1.8$ Hz), 7.54 (1H, s), 7.65 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.88 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.38 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). LRMS (ESI $^+$) 392 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
1-135		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.15-1.39 (6H, m), 1.71-1.82 (2H, m), 1.88-1.99 (2H, m), 2.06-2.15 (2H, m), 2.80-2.91 (3H, m), 3.63 (3H, s), 3.79 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), 6.61 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 6.80 (1H, dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz), 7.43-7.47 (1H, m), 7.61 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 8.10 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). LRMS (ESI $^+$) 396 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0676】

10

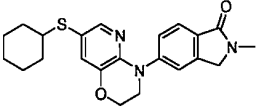
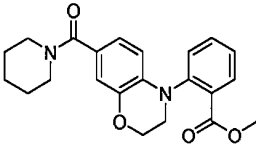
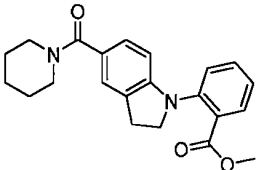
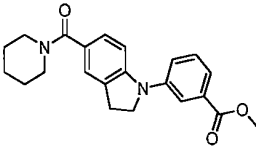
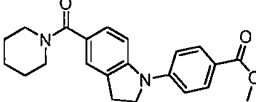
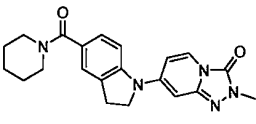
20

30

40

50

【表 7 9】

実施例番号	化学構造式	スペクトルデータ
1-136		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.13-1.38 (6H, m), 1.69-1.80 (2H, m), 1.89-1.98 (2H, m), 2.81-2.90 (1H, m), 3.19 (3H, s), 3.94 (2H, t, $J = 4.3$ Hz), 4.33-4.39 (4H, m), 7.23 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.38 (1H, dd, $J = 7.9$, 1.8 Hz), 7.55 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 7.80-7.86 (2H, m). LRMS (ESI $^+$) 396 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
1-137		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.49-1.70 (6H, m), 3.35-3.83 (9H, m), 4.25-4.44 (2H, m), 6.35 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 6.75 (1H, dd, $J = 8.5$, 1.8 Hz), 6.95 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.29-7.37 (2H, m), 7.56 (1H, td, $J = 7.3$, 1.8 Hz), 7.88 (1H, dd, $J = 7.9$, 1.2 Hz). LRMS (ESI $^+$) 381 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
1-138		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.51-1.71 (6H, m), 3.17 (2H, t, $J = 8.5$ Hz), 3.46-3.63 (4H, m), 3.69 (3H, s), 3.98 (2H, t, $J = 8.5$ Hz), 6.40 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.05 (1H, dd, $J = 7.9$, 1.8 Hz), 7.21 (1H, td, $J = 7.3$, 1.2 Hz), 7.25 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 7.37 (1H, dd, $J = 7.9$, 1.2 Hz), 7.51 (1H, td, $J = 7.3$, 1.8 Hz), 7.83 (1H, dd, $J = 7.9$, 1.8 Hz). LRMS (ESI $^+$) 365 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
1-139		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.51-1.73 (6H, m), 3.17 (2H, t, $J = 8.5$ Hz), 3.44-3.70 (4H, m), 3.93 (3H, s), 4.04 (2H, t, $J = 8.5$ Hz), 7.09 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.17 (1H, dd, $J = 7.9$, 1.2 Hz), 7.29 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 7.38-7.46 (2H, m), 7.65 (1H, td, $J = 6.7$, 1.8 Hz), 7.88 (1H, s). LRMS (ESI $^+$) 365 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
1-140		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.52-1.73 (6H, m), 3.18 (2H, t, $J = 8.5$ Hz), 3.41-3.73 (4H, m), 3.90 (3H, s), 4.06 (2H, t, $J = 8.5$ Hz), 7.16-7.25 (4H, m), 7.30 (1H, s), 7.99-8.05 (2H, m). LRMS (ESI $^+$) 365 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
1-141		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.51-1.74 (6H, m), 3.19 (2H, t, $J = 8.3$ Hz), 3.39-3.73 (7H, m), 4.02 (2H, t, $J = 8.3$ Hz), 6.41 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 6.75 (1H, dd, $J = 7.9$, 1.8 Hz), 7.12 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.20 (1H, dd, $J = 8.6$, 1.8 Hz), 7.31 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 7.71 (1H, d, $J = 7.9$ Hz). LRMS (ESI $^+$) 378 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0677】

10

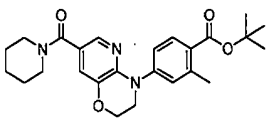
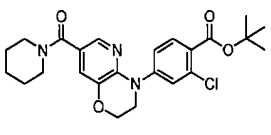
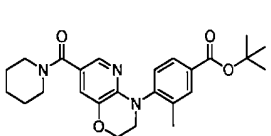
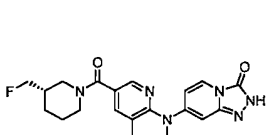
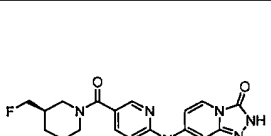
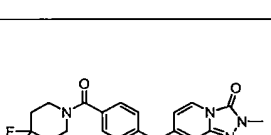
20

30

40

50

【表 80】

実施例番号	化学構造式	スペクトルデータ
1-142		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.56-1.58 (4H, m), 1.58 (9H, s), 1.64-1.73 (2H, m), 2.59 (3H, s), 3.37-3.75 (4H, m), 3.89-3.94 (2H, m), 4.32-4.37 (2H, m), 7.21 (2H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.24-7.28 (1H, m), 7.84 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.90 (1H, d, $J = 8.6$ Hz). LRMS (ESI $^+$) 438 [M+H] $^+$.
1-143		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.50-1.58 (4H, m), 1.60 (9H, s), 1.65-1.73 (2H, m), 3.34-3.76 (4H, m), 3.91 (2H, t, $J = 4.6$ Hz), 4.36 (2H, t, $J = 4.6$ Hz), 7.23 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.38 (1H, dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz), 7.46 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.82 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.85 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). LRMS (ESI $^+$) 458 [M+H] $^+$.
1-144		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.50-1.58 (4H, m), 1.59 (9H, s), 1.62-1.71 (2H, m), 2.22 (3H, s), 3.39-3.99 (6H, m), 4.34-4.43 (2H, m), 7.18 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.24 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.77 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.90 (1H, dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz), 7.94 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). LRMS (ESI $^+$) 438 [M+H] $^+$.
1-145		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.34-2.06 (6H, m), 2.08-2.19 (2H, m), 2.71-3.14 (4H, m), 3.83 (2H, t, $J = 5.5$ Hz), 4.14-4.63 (3H, m), 6.70 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 6.77 (1H, dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz), 7.48-7.52 (1H, m), 7.64 (1H, d, $J = 6.7$ Hz), 8.10 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 9.22 (1H, br s). LRMS (ESI $^+$) 411 [M+H] $^+$.
1-146		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.35-2.06 (6H, m), 2.09-2.18 (2H, m), 2.75-3.14 (4H, m), 3.83 (2H, t, $J = 5.5$ Hz), 4.12-4.68 (3H, m), 6.70 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 6.77 (1H, dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz), 7.48-7.52 (1H, m), 7.64 (1H, d, $J = 6.7$ Hz), 8.10 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 9.21 (1H, br s). LRMS (ESI $^+$) 411 [M+H] $^+$.
1-147		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.93-2.11 (4H, m), 3.63 (3H, s), 3.66-3.87 (6H, m), 4.35 (2H, t, $J = 4.3$ Hz), 6.53-6.59 (2H, m), 6.91 (1H, dd, $J = 8.6, 1.8$ Hz), 7.02 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.06 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.71 (1H, dd, $J = 7.3, 1.2$ Hz). LRMS (ESI $^+$) 430 [M+H] $^+$.

【0678】

10

20

30

40

50

【表 8 1】

実施例番号	化学構造式	スペクトルデータ
1-148		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.90-2.14 (4H, m), 3.46-3.95 (6H, m), 4.35 (2H, t, $J = 4.3$ Hz), 6.55-6.61 (2H, m), 6.93 (1H, dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz), 7.02 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.07 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.72 (1H, dd, $J = 7.3, 1.2$ Hz), 9.36 (1H, br s). LRMS (ESI^+) 416 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
1-149		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.91-2.11 (4H, m), 3.20 (3H, s), 3.64-3.85 (6H, m), 4.33 (2H, t, $J = 4.3$ Hz), 4.35 (2H, s), 6.86 (1H, dd, $J = 8.6, 1.8$ Hz), 7.00 (2H, dd, $J = 5.5, 3.1$ Hz), 7.28-7.32 (2H, m), 7.82 (1H, d, $J = 8.6$ Hz). LRMS (ESI^+) 428 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
1-150		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.91-2.08 (4H, m), 3.67-3.79 (6H, m), 3.79 (3H, s), 3.84 (3H, s), 4.26 (2H, s), 4.31 (2H, t, $J = 4.2$ Hz), 4.75 (2H, s), 6.44 (1H, d, $J = 8.5, 2.4$ Hz), 6.47 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.83 (1H, dd, $J = 8.5, 1.8$ Hz), 6.95-7.00 (2H, m), 7.20-7.24 (2H, m), 7.28 (1H, dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz), 7.83 (1H, d, $J = 7.9$ Hz). LRMS (ESI^+) 564 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
1-151		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.94-2.12 (4H, m), 3.16 (3H, s), 3.63-3.88 (4H, m), 4.22 (2H, t, $J = 4.9$ Hz), 4.29-4.34 (4H, m), 6.96 (1H, dd, $J = 8.6, 1.8$ Hz), 7.02 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.28 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 7.42 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.76 (1H, d, $J = 1.2$ Hz). LRMS (ESI^+) 429 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
1-152		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.94-2.11 (4H, m), 3.64-3.84 (4H, m), 3.87 (2H, t, $J = 4.3$ Hz), 4.35 (2H, t, $J = 4.3$ Hz), 6.89 (1H, dd, $J = 8.6, 1.8$ Hz), 7.04 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.24 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.41-7.47 (2H, m), 8.00 (1H, d, $J = 3.7$ Hz), 8.23 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 9.72 (1H, br s). LRMS (ESI^+) 427 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
1-153		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.93-2.12 (4H, m), 3.59 (3H, s), 3.66-3.83 (4H, m), 3.86 (2H, t, $J = 4.3$ Hz), 4.35 (2H, t, $J = 4.3$ Hz), 6.88 (1H, dd, $J = 8.6, 1.8$ Hz), 7.03 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.21 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.38-7.43 (2H, m), 8.02 (1H, s), 8.22-8.28 (1H, m). LRMS (ESI^+) 441 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0679】

10

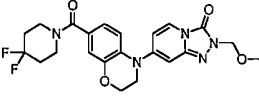
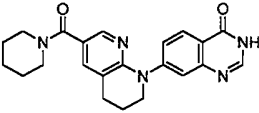
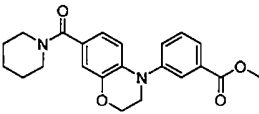
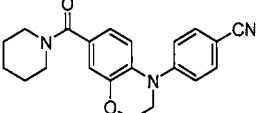
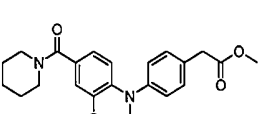
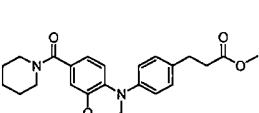
20

30

40

50

【表 8 2】

実施例番号	化学構造式	スペクトルデータ
1-154		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.92-2.12 (4H, m), 3.46 (3H, s), 3.61-3.88 (6H, m), 4.35 (2H, t, $J = 4.3$ Hz), 5.28 (2H, s), 6.54 (1H, t, $J = 1.2$ Hz), 6.58 (1H, dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz), 6.92 (1H, dd, $J = 8.6, 1.8$ Hz), 7.02 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.07 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.71 (1H, dd, $J = 7.9, 1.2$ Hz). LRMS (ESI $^+$) 460 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
1-155		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.49-1.73 (6H, m), 2.09-2.19 (2H, m), 2.92 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), 3.41-3.75 (4H, m), 3.93 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), 7.51 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.60-7.67 (2H, m), 8.02 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.05 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.23 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 10.43 (1H, br s). LRMS (ESI $^+$) 390 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
1-156		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.59 (4H, s), 1.67 (2H, s), 3.45-3.65 (4H, m), 3.75 (2H, t, $J = 4.2$ Hz), 3.92 (3H, s), 4.32 (2H, t, $J = 4.2$ Hz), 6.84 (2H, dt, $J = 15.3, 6.4$ Hz), 6.97 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.44 (2H, t, $J = 3.0$ Hz), 7.78 (1H, t, $J = 3.3$ Hz), 7.90 (1H, s). LRMS (ESI $^+$) 381 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
1-157		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.43-1.53 (4H, m), 1.55-1.64 (2H, m), 3.35-3.50 (4H, m), 3.81 (2H, t, $J = 4.5$ Hz), 4.26 (2H, t, $J = 4.5$ Hz), 6.80 (1H, dd, $J = 8.5, 1.8$ Hz), 6.88 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.13 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.39 (2H, dd, $J = 7.0, 2.1$ Hz), 7.76 (2H, dd, $J = 11.5, 2.4$ Hz). LRMS (ESI $^+$) 348 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
1-158		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.64-1.70 (6H, m), 3.43-3.60 (4H, m), 3.62 (2H, s), 3.70 (2H, t, $J = 3.6$ Hz), 3.72 (3H, s), 4.30 (2H, t, $J = 4.5$ Hz), 6.80 (1H, dd, $J = 8.5, 1.8$ Hz), 6.86 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.95 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.19 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.28 (2H, d, $J = 8.5$ Hz). LRMS (ESI $^+$) 395 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
1-159		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.57-1.71 (6H, m), 2.65 (2H, t, $J = 7.9$ Hz), 2.95 (2H, t, $J = 7.9$ Hz), 3.45-3.65 (4H, m), 3.69 (3H, s), 3.71 (2H, s), 4.31 (2H, t, $J = 4.3$ Hz), 6.80 (2H, s), 6.94 (1H, s), 7.16 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.21 (2H, d, $J = 8.6$ Hz). LRMS (ESI $^+$) 409 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0680】

10

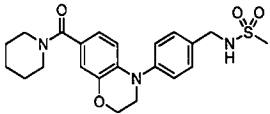
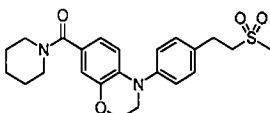
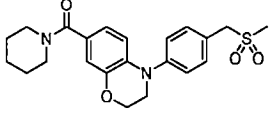
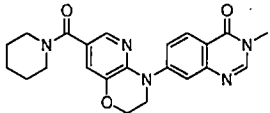
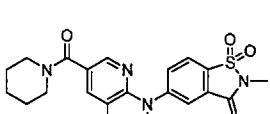
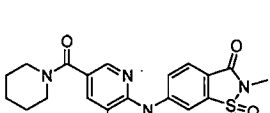
20

30

40

50

【表 8 3】

実施例番号	化学構造式	スペクトルデータ
1-160		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.58-1.70 (6H, m), 2.95 (3H, s), 3.40-3.68 (4H, m), 3.72 (2H, t, $J = 4.3$ Hz), 4.29-4.34 (4H, m), 4.55 (1H, t, $J = 5.8$ Hz), 6.81 (1H, dd, $J = 8.6, 1.8$ Hz), 6.86 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 6.96 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.23 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.35 (2H, d, $J = 8.6$ Hz). LRMS (ESI^+) 430 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
1-161		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.51-1.70 (6H, m), 2.89 (3H, s), 3.14-3.19 (2H, m), 3.29-3.34 (2H, m), 3.39-3.67 (4H, m), 3.70 (2H, t, $J = 4.3$ Hz), 4.30 (2H, t, $J = 4.3$ Hz), 6.79-6.84 (2H, m), 6.95 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 7.19-7.25 (4H, m). LRMS (ESI^+) 429 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
1-162		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.59-1.72 (6H, m), 2.83 (3H, s), 3.40-3.65 (4H, m), 3.74 (2H, t, $J = 4.3$ Hz), 4.23 (2H, s), 4.30 (2H, t, $J = 4.3$ Hz), 6.83 (1H, dd, $J = 8.3, 2.1$ Hz), 6.97 (2H, dd, $J = 4.9, 3.1$ Hz), 7.27-7.28 (2H, m), 7.39 (2H, d, $J = 8.6$ Hz). LRMS (ESI^+) 415 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
1-163		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.62-1.73 (6H, m), 3.40-3.77 (7H, m), 4.02 (2H, dd, $J = 5.5, 3.1$ Hz), 4.40 (2H, dd, $J = 5.8, 3.4$ Hz), 7.26 (1H, s), 7.59 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.73 (1H, dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz), 7.87 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.03 (1H, s), 8.28 (1H, d, $J = 8.6$ Hz). LRMS (ESI^+): 406 $(\text{M}+\text{H})^+$.
1-164		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.54-1.73 (6H, m), 3.27 (3H, s), 3.36-3.80 (4H, m), 4.00 (2H, t, $J = 4.3$ Hz), 4.42 (2H, t, $J = 4.3$ Hz), 7.29 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.86 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.88 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.98 (1H, dd, $J = 8.6, 1.8$ Hz), 8.02 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). LRMS (ESI^+): 443 $(\text{M}+\text{H})^+$.
1-165		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.56-1.74 (6H, m), 3.26 (3H, s), 3.38-3.82 (4H, m), 4.00-4.02 (2H, m), 4.41-4.43 (2H, m), 7.30 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.82 (1H, dd, $J = 8.6, 1.8$ Hz), 7.89 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 8.00 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.07 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). LRMS (ESI^+): 443 $(\text{M}+\text{H})^+$.

【0681】

10

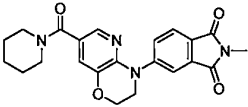
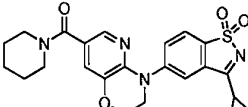
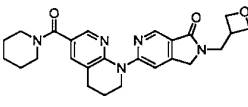
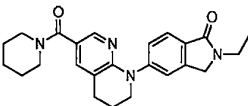
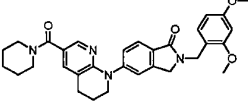
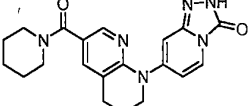
20

30

40

50

【表 8 4】

実施例番号	化学構造式	スペクトルデータ
1-166		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.59-1.76 (6H, m), 3.18 (3H, s), 3.35-3.79 (4H, m), 3.99 (2H, t, $J = 4.3$ Hz), 4.40 (2H, t, $J = 4.6$ Hz), 7.27 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.71 (1H, dd, $J = 8.3, 2.1$ Hz), 7.83 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.86 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.92 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). LRMS (ESI $^+$): 407 ($\text{M}+\text{H}^+$).
1-167		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.39-1.44 (2H, m), 1.58-1.74 (8H, m), 2.22-2.29 (1H, m), 3.40-3.74 (4H, m), 3.99 (2H, t, $J = 4.5$ Hz), 4.41 (2H, t, $J = 4.5$ Hz), 7.26 (1H, s), 7.57 (1H, dd, $J = 8.5, 1.8$ Hz), 7.86 (1H, d, $J = 6.1$ Hz), 7.88 (1H, s), 8.05 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). LRMS (ESI $^+$): 453 ($\text{M}+\text{H}^+$).
1-168		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.44-1.68 (6H, m), 1.90-2.03 (2H, m), 2.86 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 3.22-3.37 (1H, m), 3.40-3.59 (4H, m), 3.80 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 4.07 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 4.37 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), 4.45 (2H, s), 4.66 (2H, dd, $J = 7.9, 6.1$ Hz), 7.56 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.96 (1H, s), 8.04 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.65 (1H, d, $J = 1.2$ Hz). LRMS (ESI $^+$): 448 ($\text{M}+\text{H}^+$).
1-169		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.17 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.41-1.67 (6H, m), 1.95-2.07 (2H, m), 2.87 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 3.39-3.60 (6H, m), 3.80 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 4.45 (2H, s), 7.39-7.45 (2H, m), 7.53 (1H, s), 7.63 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.84 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). LRMS (ESI $^+$): 405 ($\text{M}+\text{H}^+$).
1-170		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.45-1.77 (6H, m), 2.02-2.15 (2H, m), 2.89 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 3.43-3.67 (4H, m), 3.72-3.89 (8H, m), 4.26 (2H, s), 4.74 (2H, s), 6.41-6.48 (2H, m), 7.18 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.32-7.38 (2H, m), 7.41-7.44 (1H, m), 7.86 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.96 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). LRMS (ESI $^+$): 527 ($\text{M}+\text{H}^+$).
1-171		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.46-1.76 (6H, m), 2.08-2.19 (2H, m), 2.88 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 3.22-3.76 (4H, m), 3.82 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 6.69 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 6.78 (1H, dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz), 7.49-7.52 (1H, m), 7.64 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.10 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 9.05 (1H, br s). LRMS (ESI $^+$): 379 ($\text{M}+\text{H}^+$).

【0682】

10

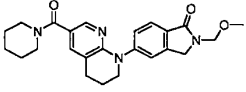
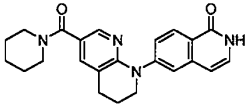
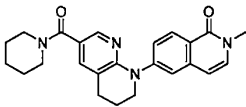
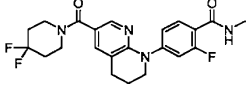
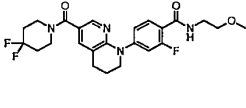
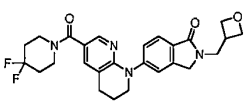
20

30

40

50

【表 8 5】

実施例番号	化学構造式	スペクトルデータ
1-172		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.42-1.68 (6H, m), 1.97-2.07 (2H, m), 2.87 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.21 (3H, s), 3.38-3.55 (4H, m), 3.82 (2H, t, J = 5.8 Hz), 4.52 (2H, s), 4.91 (2H, s), 7.42 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.58 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.70 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.86 (1H, d, J = 2.4 Hz). LRMS (ESI $^+$) 421 [M+H] $^+$.
1-173		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.42-1.67 (6H, m), 1.97-2.08 (2H, m), 2.87 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.37-3.59 (4H, m), 3.85 (2H, t, J = 5.4 Hz), 6.48 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.10-7.16 (1H, m), 7.44 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.49 (1H, dd, J = 8.8, 2.1 Hz), 7.54 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.88 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.10 (1H, d, J = 8.5 Hz), 11.11 (1H, d, J = 4.8 Hz). LRMS (ESI $^+$) 389 [M+H] $^+$.
1-174		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.44-1.67 (6H, m), 1.97-2.08 (2H, m), 2.87 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.39-3.57 (7H, m), 3.85 (2H, t, J = 5.4 Hz), 6.54 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.40-7.46 (2H, m), 7.49-7.56 (2H, m), 7.86-7.90 (1H, m), 8.13 (1H, d, J = 8.5 Hz). LRMS (ESI $^+$) 403 [M+H] $^+$.
1-175		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.91-2.12 (6H, m), 2.78 (3H, d, J = 4.8 Hz), 2.85 (2H, t, J = 6.1 Hz), 3.51-3.68 (4H, m), 3.80 (2H, t, J = 5.8 Hz), 7.26 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.33 (1H, dd, J = 13.0, 2.1 Hz), 7.51 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.61 (1H, t, J = 8.5 Hz), 7.98 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.08-8.18 (1H, m). LRMS (ESI $^+$) 433 [M+H] $^+$.
1-176		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.93-2.12 (6H, m), 2.85 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.28 (3H, s), 3.38-3.50 (4H, m), 3.52-3.69 (4H, m), 3.80 (2H, t, J = 5.8 Hz), 7.27 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.33 (1H, dd, J = 13.3, 1.8 Hz), 7.51 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.61 (1H, t, J = 8.5 Hz), 7.98 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.18 (1H, t, J = 4.2 Hz). LRMS (ESI $^+$) 477 [M+H] $^+$.
1-177		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.90-2.13 (6H, m), 2.87 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.27-3.35 (1H, m), 3.52-3.68 (4H, m), 3.76-3.87 (4H, m), 4.35-4.45 (4H, m), 4.64-4.71 (2H, m), 7.43 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.48 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.53 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.65 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.91 (1H, d, J = 2.4 Hz). LRMS (ESI $^+$) 483 [M+H] $^+$.

【0683】

10

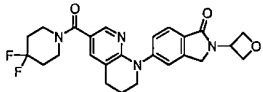
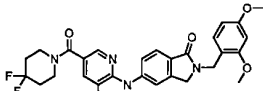
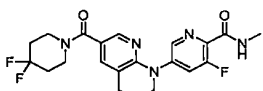
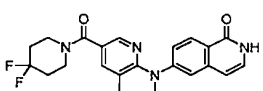
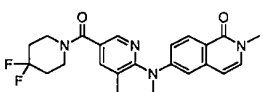
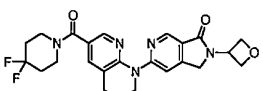
20

30

40

50

【表 8 6】

実施例番号	化学構造式	スペクトルデータ
1-178		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.94-2.11 (6H, m), 2.88 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.52-3.66 (4H, m), 3.82 (2H, t, J = 5.4 Hz), 4.75-4.90 (6H, m), 5.36-5.49 (1H, m), 7.45 (1H, dd, J = 8.2, 2.1 Hz), 7.49 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.61 (1H, s), 7.66 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.93 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI $^+$) 469 [M+H] $^+$.
1-179		^1H NMR (400 MHz, CDCl $_3$) δ 1.83-2.18 (6H, m), 2.90 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.61-3.91 (12H, m), 4.27 (2H, s), 4.74 (2H, s), 6.39-6.49 (2H, m), 7.16-7.21 (1H, m), 7.32-7.37 (2H, m), 7.43-7.47 (1H, m), 7.86 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.95-7.99 (1H, m). LRMS (ESI $^+$) 563 [M+H] $^+$.
1-180		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.93-2.12 (6H, m), 2.78 (3H, d, J = 4.8 Hz), 2.88 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.52-3.71 (4H, m), 3.87 (2H, t, J = 5.4 Hz), 7.57 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.86 (1H, dd, J = 13.0, 2.1 Hz), 8.03 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.51-8.58 (1H, m), 8.61 (1H, t, J = 1.5 Hz). LRMS (ESI $^+$) 434 [M+H] $^+$.
1-181		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.94-2.12 (6H, m), 2.88 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.52-3.67 (4H, m), 3.86 (2H, t, J = 5.4 Hz), 6.48 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.11-7.17 (1H, m), 7.46-7.52 (2H, m), 7.55 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.96 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.10 (1H, d, J = 9.1 Hz), 11.12 (1H, d, J = 4.8 Hz). LRMS (ESI $^+$) 425 [M+H] $^+$.
1-182		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.95-2.11 (6H, m), 2.88 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.50 (3H, s), 3.54-3.69 (4H, m), 3.86 (2H, t, J = 5.4 Hz), 6.54 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.44 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.48-7.56 (3H, m), 7.96 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.14 (1H, d, J = 9.1 Hz). LRMS (ESI $^+$) 439 [M+H] $^+$.
1-183		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.92-2.16 (6H, m), 2.88 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.49-3.76 (4H, m), 4.09 (2H, t, J = 5.4 Hz), 4.74-4.90 (6H, m), 5.34-5.45 (1H, m), 7.63-7.67 (1H, m), 8.03-8.06 (1H, m), 8.14 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.68 (1H, d, J = 1.2 Hz). LRMS (ESI $^+$) 470 [M+H] $^+$.

【0684】

10

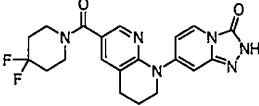
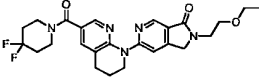
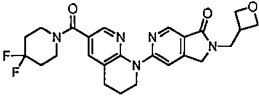
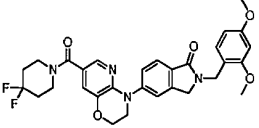
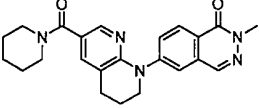
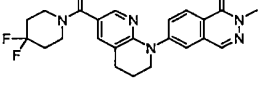
20

30

40

50

【表 8 7】

実施例番号	化学構造式	スペクトルデータ
1-184		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 1.92-2.09 (4H, m), 2.10-2.19 (2H, m), 2.90 (2H, t, <i>J</i> = 6.7 Hz), 3.67-3.88 (6H, m), 6.70-6.78 (2H, m), 7.52 (1H, d, <i>J</i> = 1.8 Hz), 7.65 (1H, d, <i>J</i> = 7.3 Hz), 8.11 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 8.98 (1H, br s). LRMS (ESI ⁺) 415 [M+H] ⁺ .
1-185		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.10 (3H, t, <i>J</i> = 7.0 Hz), 1.90-2.13 (6H, m), 2.87 (2H, t, <i>J</i> = 6.4 Hz), 3.45 (2H, q, <i>J</i> = 6.9 Hz), 3.53-3.69 (8H, m), 4.08 (2H, t, <i>J</i> = 5.8 Hz), 4.54 (2H, s), 7.63 (1H, d, <i>J</i> = 1.8 Hz), 7.98 (1H, s), 8.13 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 8.66 (1H, s). LRMS (ESI ⁺) 486 [M+H] ⁺ .
1-186		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.93-2.14 (6H, m), 2.91 (2H, t, <i>J</i> = 6.4 Hz), 3.29-3.44 (1H, m), 3.66-3.87 (4H, m), 3.93 (2H, d, <i>J</i> = 7.3 Hz), 4.19 (2H, t, <i>J</i> = 5.8 Hz), 4.38 (2H, s), 4.55 (2H, t, <i>J</i> = 6.1 Hz), 4.80-4.87 (2H, m), 7.51-7.55 (1H, m), 7.91-7.95 (1H, m), 8.12 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 8.83-8.87 (1H, m). LRMS (ESI ⁺) 484 [M+H] ⁺ .
1-187		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 1.92-2.09 (4H, m), 3.66-3.77 (4H, m), 3.80 (3H, s), 3.84 (3H, s), 3.95 (2H, t, <i>J</i> = 4.3 Hz), 4.28 (2H, s), 4.37 (2H, t, <i>J</i> = 4.3 Hz), 4.75 (2H, s), 6.44 (1H, dd, <i>J</i> = 7.9, 1.8 Hz), 6.47 (1H, d, <i>J</i> = 1.8 Hz), 7.19 (1H, d, <i>J</i> = 7.9 Hz), 7.22 (1H, d, <i>J</i> = 1.8 Hz), 7.37 (1H, dd, <i>J</i> = 7.9, 1.8 Hz), 7.47 (1H, d, <i>J</i> = 1.2 Hz), 7.81 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 7.88 (1H, d, <i>J</i> = 7.9 Hz). LRMS (ESI ⁺) 565 [M+H] ⁺ .
1-188		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.42-1.69 (6H, m), 1.98-2.10 (2H, m), 2.89 (2H, t, <i>J</i> = 6.4 Hz), 3.36-3.57 (4H, m), 3.71 (3H, s), 3.90 (2H, t, <i>J</i> = 5.4 Hz), 7.47-7.51 (1H, m), 7.84 (1H, d, <i>J</i> = 1.8 Hz), 7.88-7.94 (2H, m), 8.16 (1H, d, <i>J</i> = 8.5 Hz), 8.33 (1H, s). LRMS (ESI ⁺) 404 [M+H] ⁺ .
1-189		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.93-2.15 (6H, m), 2.90 (2H, t, <i>J</i> = 6.1 Hz), 3.51-3.66 (4H, m), 3.71 (3H, s), 3.91 (2H, t, <i>J</i> = 5.1 Hz), 7.53-7.59 (1H, m), 7.82-7.86 (1H, m), 7.88-7.94 (1H, m), 7.98-8.03 (1H, m), 8.17 (1H, d, <i>J</i> = 8.5 Hz), 8.33 (1H, s). LRMS (ESI ⁺) 440 [M+H] ⁺ .

【0685】

10

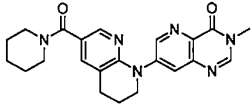
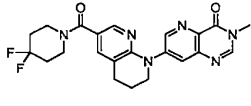
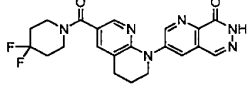
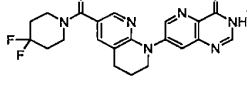
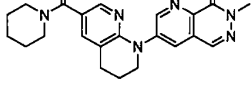
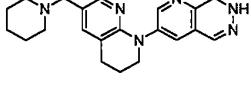
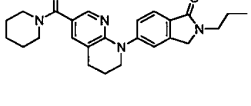
20

30

40

50

【表 88】

実施例番号	化学構造式	スペクトルデータ
1-190		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.45-1.67 (6H, m), 2.01-2.11 (2H, m), 2.89 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.39-3.57 (7H, m), 3.93 (2H, t, J = 5.4 Hz), 7.49-7.53 (1H, m), 7.89 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.95 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.42 (1H, s), 8.95 (1H, d, J = 2.4 Hz). LRMS (ESI $^+$) 405 [M+H] $^+$.
1-191		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.97-2.12 (6H, m), 2.90 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.52 (3H, s), 3.56-3.68 (4H, m), 3.94 (2H, t, J = 5.4 Hz), 7.58 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.91 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.03 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.43 (1H, s), 8.95 (1H, d, J = 2.4 Hz). LRMS (ESI $^+$) 441 [M+H] $^+$.
1-192		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.95-2.15 (6H, m), 2.92 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.56-3.67 (4H, m), 3.94 (2H, t, J = 5.4 Hz), 7.58-7.63 (1H, m), 8.03 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.19 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.32 (1H, s), 9.20 (1H, d, J = 2.4 Hz), 12.79 (1H, s). LRMS (ESI $^+$) 427 [M+H] $^+$.
1-193		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.95-2.13 (6H, m), 2.90 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.49-3.72 (4H, m), 3.93 (2H, t, J = 5.8 Hz), 7.56-7.60 (1H, m), 7.89 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.02 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.11 (1H, s), 8.91 (1H, d, J = 2.4 Hz), 12.37 (1H, br s). LRMS (ESI $^+$) 427 [M+H] $^+$.
1-194		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.44-1.68 (6H, m), 2.02-2.13 (2H, m), 2.91 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.39-3.58 (4H, m), 3.74 (3H, s), 3.94 (2H, t, J = 5.8 Hz), 7.51-7.56 (1H, m), 7.95 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.19 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.36 (1H, s), 9.22 (1H, d, J = 2.4 Hz). LRMS (ESI $^+$) 405 [M+H] $^+$.
1-195		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.43-1.67 (6H, m), 2.03-2.12 (2H, m), 2.91 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.38-3.55 (4H, m), 3.94 (2H, t, J = 5.8 Hz), 7.51-7.55 (1H, m), 7.93-7.97 (1H, m), 8.18 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.32 (1H, s), 9.20 (1H, d, J = 2.4 Hz), 12.78 (1H, s). LRMS (ESI $^+$) 391 [M+H] $^+$.
1-196		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.87 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.41-1.69 (8H, m), 1.96-2.07 (2H, m), 2.87 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.36-3.57 (6H, m), 3.80 (2H, t, J = 5.4 Hz), 4.44 (2H, s), 7.38-7.45 (2H, m), 7.51-7.55 (1H, m), 7.63 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.84 (1H, d, J = 2.4 Hz). LRMS (ESI $^+$) 419 [M+H] $^+$.

【0686】

10

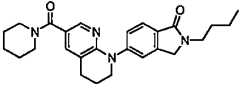
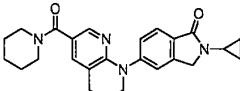
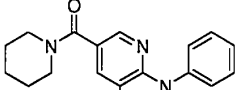
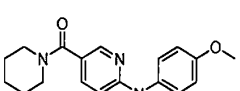
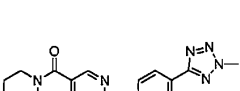
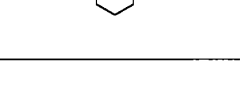
20

30

40

50

【表 89】

実施例番号	化学構造式	スペクトルデータ
1-197		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.91 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.23-1.36 (2H, m), 1.43-1.66 (8H, m), 1.96-2.08 (2H, m), 2.87 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.39-3.55 (6H, m), 3.80 (2H, t, J = 5.4 Hz), 4.44 (2H, s), 7.39-7.44 (2H, m), 7.53 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.63 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.84 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI $^+$) 433 [M+H] $^+$.
1-198		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.76-0.86 (4H, m), 1.41-1.68 (6H, m), 1.96-2.06 (2H, m), 2.80-2.97 (3H, m), 3.36-3.57 (4H, m), 3.79 (2H, t, J = 5.4 Hz), 4.37 (2H, s), 7.38-7.44 (2H, m), 7.47-7.51 (1H, m), 7.61 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.83 (1H, d, J = 2.4 Hz). LRMS (ESI $^+$) 417 [M+H] $^+$.
1-199		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.42-1.67 (6H, m), 1.94-2.06 (2H, m), 2.85 (2H, t, J = 6.1 Hz), 3.38-3.53 (4H, m), 3.74 (2H, t, J = 5.4 Hz), 7.13-7.20 (1H, m), 7.28-7.41 (5H, m), 7.80 (1H, d, J = 2.4 Hz). LRMS (ESI $^+$) 322 [M+H] $^+$.
1-200		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.41-1.65 (6H, m), 1.93-2.04 (2H, m), 2.83 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.38-3.50 (4H, m), 3.68 (2H, t, J = 5.4 Hz), 3.76 (3H, s), 6.90-6.96 (2H, m), 7.17-7.23 (2H, m), 7.30-7.33 (1H, m), 7.77 (1H, d, J = 2.4 Hz). LRMS (ESI $^+$) 352 [M+H] $^+$.
1-201		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.43-1.69 (6H, m), 1.97-2.08 (2H, m), 2.87 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.39-3.56 (4H, m), 3.82 (2H, t, J = 5.4 Hz), 4.43 (3H, s), 7.39-7.44 (1H, m), 7.50-7.56 (2H, m), 7.87 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.99-8.06 (2H, m). LRMS (ESI $^+$) 404 [M+H] $^+$.
1-202		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.86 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.41-1.67 (6H, m), 1.69-1.81 (2H, m), 1.95-2.06 (2H, m), 2.83 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.36-3.65 (4H, m), 3.75-3.86 (4H, m), 6.77 (1H, dd, J = 7.6, 2.1 Hz), 6.91 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.49 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.70 (1H, d, J = 6.7 Hz), 7.99 (1H, d, J = 2.4 Hz). LRMS (ESI $^+$) 421 [M+H] $^+$.
1-203		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.90 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.23-1.35 (2H, m), 1.40-1.78 (8H, m), 1.95-2.06 (2H, m), 2.83 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.36-3.62 (4H, m), 3.75-3.91 (4H, m), 6.77 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 6.91 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.47-7.51 (1H, m), 7.69 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.99 (1H, d, J = 2.4 Hz). LRMS (ESI $^+$) 435 [M+H] $^+$.

【0687】

10

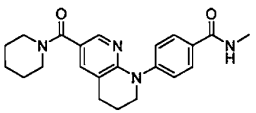
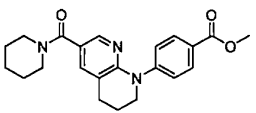
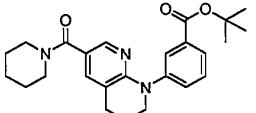
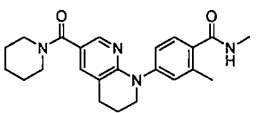
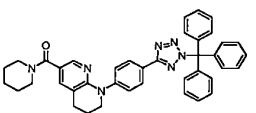
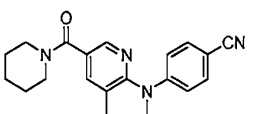
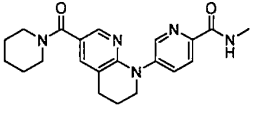
20

30

40

50

【表 90】

実施例番号	化学構造式	スペクトルデータ
1-204		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.42-1.68 (6H, m), 1.94-2.06 (2H, m), 2.78 (3H, d, J = 4.2 Hz), 2.85 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.36-3.59 (4H, m), 3.79 (2H, t, J = 5.8 Hz), 7.37-7.45 (3H, m), 7.77-7.83 (2H, m), 7.85 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.31-8.40 (1H, m). LRMS (ESI $^+$) 379 [M+H] $^+$.
1-205		^1H NMR (400 MHz, CDCl $_3$) δ 1.48-1.75 (6H, m), 2.06-2.14 (2H, m), 2.89 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.39-3.73 (4H, m), 3.84 (2H, t, J = 5.8 Hz), 3.90 (3H, s), 7.38-7.48 (3H, m), 7.99-8.08 (3H, m). LRMS (ESI $^+$) 380 [M+H] $^+$.
1-206		^1H NMR (400 MHz, CDCl $_3$) δ 1.51-1.71 (15H, m), 2.06-2.15 (2H, m), 2.89 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.42-3.70 (4H, m), 3.81 (2H, t, J = 5.4 Hz), 7.40-7.45 (2H, m), 7.48-7.52 (1H, m), 7.79-7.83 (1H, m), 7.91 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.97 (1H, d, J = 2.4 Hz). LRMS (ESI $^+$) 422 [M+H] $^+$.
1-207		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.42-1.65 (6H, m), 1.93-2.05 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.74 (3H, d, J = 4.2 Hz), 2.84 (2H, t, J = 6.1 Hz), 3.37-3.55 (4H, m), 3.73 (2H, t, J = 5.4 Hz), 7.13-7.19 (2H, m), 7.31 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.36 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.82 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.11-8.20 (1H, m). LRMS (ESI $^+$) 393 [M+H] $^+$.
1-208		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.43-1.66 (6H, m), 1.96-2.07 (2H, m), 2.86 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.39-3.52 (4H, m), 3.81 (2H, t, J = 5.4 Hz), 7.07-7.14 (6H, m), 7.39-7.47 (10H, m), 7.49-7.54 (2H, m), 7.85 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.96-8.01 (2H, m). LRMS (ESI $^+$) 632 [M+H] $^+$.
1-209		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.42-1.67 (6H, m), 1.94-2.06 (2H, m), 2.85 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.38-3.57 (4H, m), 3.82 (2H, t, J = 5.4 Hz), 7.45-7.48 (1H, m), 7.54-7.58 (2H, m), 7.74-7.79 (2H, m), 7.90-7.93 (1H, m). LRMS (ESI $^+$) 347 [M+H] $^+$.
1-210		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.43-1.66 (6H, m), 1.98-2.08 (2H, m), 2.82 (3H, d, J = 4.8 Hz), 2.88 (2H, t, J = 6.1 Hz), 3.38-3.54 (4H, m), 3.86 (2H, t, J = 5.4 Hz), 7.43-7.48 (1H, m), 7.86-7.93 (2H, m), 8.00 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.62-8.73 (2H, m). LRMS (ESI $^+$) 380 [M+H] $^+$.

【0688】

10

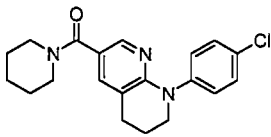
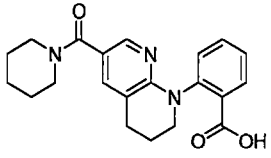
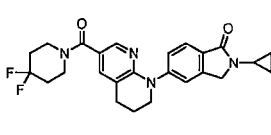
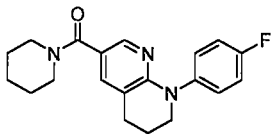
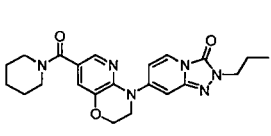
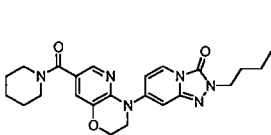
20

30

40

50

【表 9 1】

実施例番号	化学構造式	スペクトルデータ
1-211		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.41-1.67 (6H, m), 1.94-2.06 (2H, m), 2.84 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.36-3.55 (4H, m), 3.74 (2H, t, J = 5.8 Hz), 7.31-7.45 (5H, m), 7.82 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI $^+$) 356 [M+H] $^+$.
1-212		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.38-1.67 (6H, m), 1.91-2.11 (2H, m), 2.73-2.88 (2H, m), 3.38-3.50 (4H, m), 3.54-3.88 (2H, m), 7.30 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.32-7.38 (2H, m), 7.58-7.63 (1H, m), 7.69 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.79 (1H, d, J = 7.3 Hz), 12.58 (1H, br s). LRMS (ESI $^+$) 366 [M+H] $^+$.
1-213		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.75-0.89 (4H, m), 1.93-2.11 (6H, m), 2.82-2.98 (3H, m), 3.53-3.66 (4H, m), 3.80 (2H, t, J = 5.8 Hz), 4.37 (2H, s), 7.41 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 7.45-7.51 (2H, m), 7.61 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.91 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI $^+$) 453 [M+H] $^+$.
1-214		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.41-1.69 (6H, m), 1.93-2.07 (2H, m), 2.84 (2H, t, J = 6.1 Hz), 3.39-3.55 (4H, m), 3.72 (2H, t, J = 5.4 Hz), 7.15-7.24 (2H, m), 7.30-7.38 (3H, m), 7.80 (1H, d, J = 2.4 Hz). LRMS (ESI $^+$) 340 [M+H] $^+$.
1-215		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.85 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.41-1.64 (6H, m), 1.67-1.80 (2H, m), 3.28-3.58 (4H, m), 3.80 (2H, t, J = 6.7 Hz), 3.93 (2H, t, J = 4.6 Hz), 4.36 (2H, t, J = 4.6 Hz), 6.90 (1H, d, J = 1.2 Hz), 6.98 (1H, dd, J = 7.6, 2.1 Hz), 7.21 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.73-7.79 (2H, m). LRMS (ESI $^+$) 423 [M+H] $^+$.
1-216		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.87 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.19-1.32 (2H, m), 1.40-1.62 (6H, m), 1.63-1.74 (2H, m), 3.33-3.57 (4H, m), 3.83 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.92 (2H, t, J = 4.5 Hz), 4.35 (2H, t, J = 4.2 Hz), 6.89 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.96 (1H, dd, J = 7.6, 2.1 Hz), 7.19 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.71-7.78 (2H, m). LRMS (ESI $^+$) 437 [M+H] $^+$.

【0689】

10

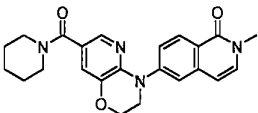
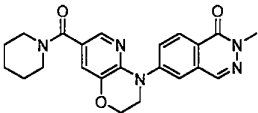
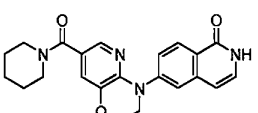
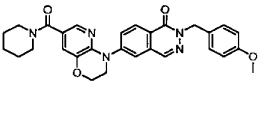
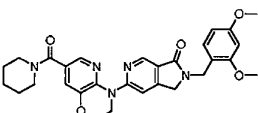
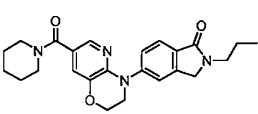
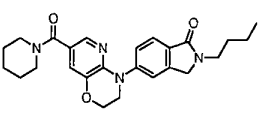
20

30

40

50

【表 9 2】

実施例番号	化学構造式	スペクトルデータ
1-217		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.41-1.66 (6H, m), 3.34-3.58 (7H, m), 4.00 (2H, t, J = 3.7 Hz), 4.37 (2H, t, J = 4.3 Hz), 6.54 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.17 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.43 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.57 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.64 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), 7.72 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.14 (1H, d, J = 8.6 Hz). LRMS (ESI $^+$) 405 [M+H] $^+$.
1-218		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.43-1.65 (6H, m), 3.35-3.55 (4H, m), 3.70 (3H, s), 3.98-4.12 (2H, m), 4.39 (2H, t, J = 4.5 Hz), 7.22 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.75 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.87 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.01 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 8.18 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.34 (1H, s). LRMS (ESI $^+$) 406 [M+H] $^+$.
1-219		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.42-1.64 (6H, m), 3.35-3.56 (4H, m), 4.00 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.37 (2H, t, J = 4.3 Hz), 6.48 (1H, d, J = 6.7 Hz), 7.12 (1H, dd, J = 7.0, 5.8 Hz), 7.17 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.57 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.62 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), 7.72 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.10 (1H, d, J = 9.2 Hz), 11.08-11.13 (1H, m). LRMS (ESI $^+$) 391 [M+H] $^+$.
1-220		^1H NMR (400 MHz, CDCl $_3$) δ 1.42-1.73 (6H, m), 3.33-3.87 (7H, m), 4.00 (2H, t, J = 4.2 Hz), 4.40 (2H, t, J = 4.2 Hz), 5.34 (2H, s), 6.82-6.88 (2H, m), 7.26 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.37-7.43 (2H, m), 7.65 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.79-7.87 (2H, m), 8.10 (1H, s), 8.41 (1H, d, J = 9.1 Hz). LRMS (ESI $^+$) 512 [M+H] $^+$.
1-221		^1H NMR (400 MHz, CDCl $_3$) δ 1.47-1.79 (6H, m), 3.31-3.75 (4H, m), 3.80 (3H, s), 3.84 (3H, s), 4.28-4.32 (2H, m), 4.33-4.39 (4H, m), 4.71-4.75 (2H, m), 6.42-6.49 (2H, m), 7.20 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.24-7.28 (1H, m), 7.92 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.20 (1H, s), 8.80 (1H, s). LRMS (ESI $^+$) 530 [M+H] $^+$.
1-222		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.86 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.43-1.66 (8H, m), 3.35-3.52 (6H, m), 3.96 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.35 (2H, t, J = 4.6 Hz), 4.44 (2H, s), 7.15 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.51 (1H, dd, J = 8.6, 1.8 Hz), 7.60-7.65 (2H, m), 7.68 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI $^+$) 421 [M+H] $^+$.
1-223		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.90 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.22-1.34 (2H, m), 1.43-1.64 (8H, m), 3.35-3.55 (6H, m), 3.96 (2H, t, J = 4.6 Hz), 4.35 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.44 (2H, s), 7.15 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.50 (1H, dd, J = 8.6, 1.8 Hz), 7.60-7.65 (2H, m), 7.68 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI $^+$) 435 [M+H] $^+$.

【0690】

10

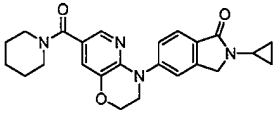
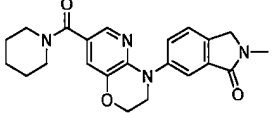
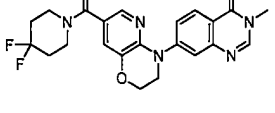
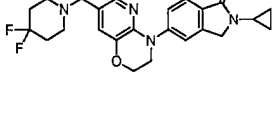
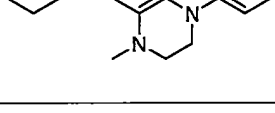
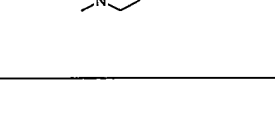
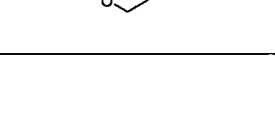
20

30

40

50

【表 9 3】

実施例番号	化学構造式	スペクトルデータ
1 - 2 2 4		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.72-0.87 (4H, m), 1.42-1.64 (6H, m), 2.87-2.95 (1H, m), 3.34-3.54 (4H, m), 3.94 (2H, t, J = 4.2 Hz), 4.32-4.39 (4H, m), 7.14 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.50 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 7.57 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.67 (1H, d, J = 2.4 Hz). LRMS (ESI $^+$) 419 [M+H] $^+$.
1 - 2 2 5		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.42-1.63 (6H, m), 3.08 (3H, s), 3.36-3.51 (4H, m), 3.95 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.35 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.44 (2H, s), 7.11 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.53-7.58 (1H, m), 7.60-7.66 (3H, m). LRMS (ESI $^+$) 393 [M+H] $^+$.
1 - 2 2 6		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.95-2.10 (4H, m), 3.48 (3H, s), 3.50-3.69 (4H, m), 4.04 (2H, t, J = 4.6 Hz), 4.38 (2H, t, J = 4.3 Hz), 7.28 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.61 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.71 (1H, dd, J = 8.9, 2.1 Hz), 7.82 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.08 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.34 (1H, s). LRMS (ESI $^+$) 442 [M+H] $^+$.
1 - 2 2 7		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.74-0.87 (4H, m), 1.95-2.09 (4H, m), 2.90-2.93 (1H, m), 3.51-3.66 (4H, m), 3.95 (2H, t, J = 4.2 Hz), 4.33-4.40 (4H, m), 7.23 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.50 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 7.56-7.59 (1H, m), 7.62 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.75 (1H, d, J = 2.4 Hz). LRMS (ESI $^+$) 455 [M+H] $^+$.
1 - 2 2 8		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.40-1.65 (6H, m), 2.86 (3H, s), 3.33-3.39 (2H, m), 3.40-3.52 (4H, m), 3.83-3.90 (2H, m), 6.71 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.08-7.15 (1H, m), 7.28-7.38 (5H, m). LRMS (ESI $^+$) 337 [M+H] $^+$.
1 - 2 2 9		^1H NMR (400 MHz, CDCl $_3$) δ 1.47-1.75 (15H, m), 2.95 (3H, s), 3.38-3.45 (2H, m), 3.45-3.73 (4H, m), 3.92-3.99 (2H, m), 6.88 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.34-7.40 (2H, m), 7.57 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.96-8.01 (2H, m). LRMS (ESI $^+$) 437 [M+H] $^+$.
1 - 2 3 0		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.43-1.64 (6H, m), 3.25-3.58 (7H, m), 3.83-3.94 (5H, m), 4.30-4.37 (2H, m), 6.13 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.48 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.19 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.80 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI $^+$) 425 [M+H] $^+$.

【0 6 9 1】

10

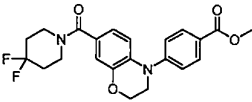
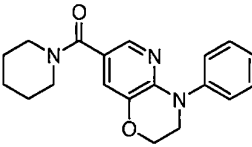
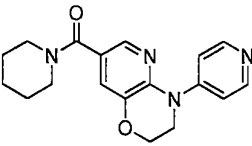
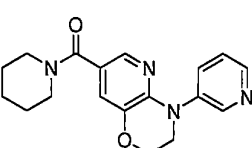
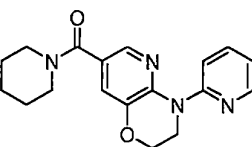
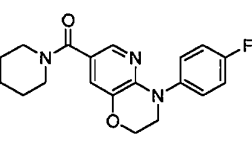
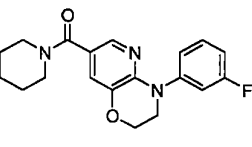
20

30

40

50

【表 9 4】

実施例番号	化学構造式	スペクトルデータ
1-231		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.94-2.09 (4H, m), 3.50-3.65 (4H, m), 3.78-3.84 (5H, m), 4.28 (2H, t, J = 4.5 Hz), 6.87 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 6.97 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.10 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.34-7.39 (2H, m), 7.90-7.95 (2H, m). LRMS (ESI $^+$) 417 [M+H] $^+$.
1-232		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.40-1.64 (6H, m), 3.35-3.53 (4H, m), 3.89 (2H, t, J = 4.5 Hz), 4.33 (2H, t, J = 4.5 Hz), 7.09 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.11-7.17 (1H, m), 7.33-7.43 (4H, m), 7.64 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI $^+$) 324 [M+H] $^+$.
1-233		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.41-1.64 (6H, m), 3.34-3.58 (4H, m), 3.96 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.34 (2H, t, J = 4.6 Hz), 7.22 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.48-7.51 (2H, m), 7.79 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.41-8.44 (2H, m). LRMS (ESI $^+$) 325 [M+H] $^+$.
1-234		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.41-1.64 (6H, m), 3.36-3.51 (4H, m), 3.95 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.36 (2H, t, J = 4.6 Hz), 7.14 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.40 (1H, dd, J = 8.3, 4.6 Hz), 7.67 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.81-7.85 (1H, m), 8.31 (1H, dd, J = 4.6, 1.5 Hz), 8.69 (1H, d, J = 2.4 Hz). LRMS (ESI $^+$) 325 [M+H] $^+$.
1-235		^1H NMR (400 MHz, CDCl $_3$) δ 1.44-1.76 (6H, m), 3.33-3.79 (4H, m), 4.24-4.29 (2H, m), 4.33-4.38 (2H, m), 6.92-6.98 (1H, m), 7.24 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.61-7.68 (1H, m), 7.92 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.08 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.35-8.38 (1H, m). LRMS (ESI $^+$) 325 [M+H] $^+$.
1-236		^1H NMR (400 MHz, CDCl $_3$) δ 1.46-1.72 (6H, m), 3.45-3.66 (4H, m), 3.86-3.89 (2H, m), 4.33-4.37 (2H, m), 7.07-7.12 (2H, m), 7.18 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.28-7.34 (2H, m), 7.80 (1H, d, J = 2.4 Hz). LRMS (ESI $^+$) 342 [M+H] $^+$.
1-237		^1H NMR (400MHz, CDCl $_3$) δ 1.50-1.73 (6H, m), 3.37-3.72 (4H, m), 3.90 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.35 (2H, t, J = 4.3 Hz), 6.83-6.89 (1H, m), 7.13-7.18 (2H, m), 7.21 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.30-7.38 (1H, m), 7.84 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI $^+$) 342 [M+H] $^+$.

【0692】

10

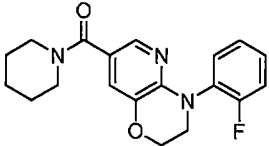
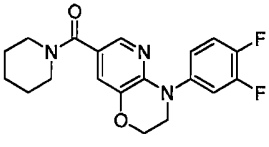
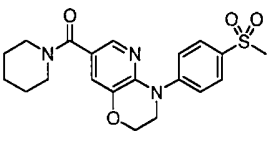
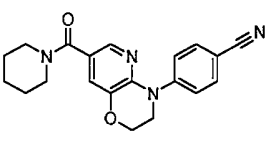
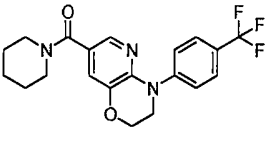
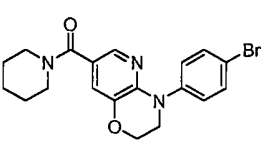
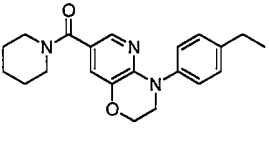
20

30

40

50

【表 9 5】

実施例番号	化学構造式	スペクトルデータ
1-238		^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.49-1.72 (6H, m), 3.40-3.70 (4H, m), 3.86 (2H, t, $J = 4.6$ Hz), 4.37 (2H, t, $J = 4.6$ Hz), 7.14-7.30 (4H, m), 7.34-7.41 (1H, m), 7.79 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). LRMS (ESI $^+$) 342 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
1-239		^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.50-1.66 (6H, m), 3.38-3.72 (4H, m), 3.87 (2H, t, $J = 4.5$ Hz), 4.35 (2H, t, $J = 4.5$ Hz), 7.04-7.10 (1H, m), 7.13-7.22 (2H, m), 7.23-7.30 (1H, m), 7.81 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). LRMS (ESI $^+$) 360 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
1-240		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.41-1.66 (6H, m), 3.20 (3H, s), 3.34-3.54 (4H, m), 3.98 (2H, t, $J = 4.3$ Hz), 4.36 (2H, t, $J = 4.3$ Hz), 7.19 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.65-7.70 (2H, m), 7.72 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.85-7.89 (2H, m). LRMS (ESI $^+$) 402 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
1-241		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.40-1.65 (6H, m), 3.35-3.53 (4H, m), 3.96 (2H, t, $J = 4.3$ Hz), 4.35 (2H, t, $J = 4.3$ Hz), 7.20 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.61-7.66 (2H, m), 7.73 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.76-7.82 (2H, m). LRMS (ESI $^+$) 349 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
1-242		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.43-1.63 (6H, m), 3.34-3.53 (4H, m), 3.96 (2H, t, $J = 4.6$ Hz), 4.35 (2H, t, $J = 4.3$ Hz), 7.17 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.61-7.67 (2H, m), 7.68-7.72 (3H, m). LRMS (ESI $^+$) 392 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
1-243		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.41-1.63 (6H, m), 3.35-3.50 (4H, m), 3.89 (2H, t, $J = 4.6$ Hz), 4.33 (2H, t, $J = 4.3$ Hz), 7.11 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.35-7.42 (2H, m), 7.51-7.56 (2H, m), 7.65 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). LRMS (ESI $^+$) 402 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
1-244		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.18 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.42-1.63 (6H, m), 2.59 (2H, q, $J = 7.5$ Hz), 3.38-3.48 (4H, m), 3.86 (2H, t, $J = 4.6$ Hz), 4.32 (2H, t, $J = 4.6$ Hz), 7.07 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.17-7.22 (2H, m), 7.26-7.31 (2H, m), 7.62 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). LRMS (ESI $^+$) 352 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0693】

10

20

30

40

50

【表 9 6】

実施例番号	化学構造式	スペクトルデータ
1-245		^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.47-1.70 (6H, m), 3.40-3.70 (4H, m), 3.82 (3H, s), 3.86 (2H, t, $J = 4.2$ Hz), 4.34 (2H, t, $J = 4.5$ Hz), 6.92-6.97 (2H, m), 7.16 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.23-7.29 (2H, m), 7.80 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). LRMS (ESI $^+$) 354 [M+H] $^+$.
1-246		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.37 (6H, s), 1.41-1.64 (6H, m), 1.85 (2H, s), 3.37-3.51 (4H, m), 3.87 (2H, t, $J = 4.3$ Hz), 4.32 (2H, t, $J = 4.3$ Hz), 7.07 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.26-7.31 (2H, m), 7.48-7.53 (2H, m), 7.62 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). LRMS (ESI $^+$) 381 [M+H] $^+$.
1-247		^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.49-1.71 (12H, m), 3.47-3.64 (4H, m), 3.66 (3H, s), 3.90 (2H, t, $J = 4.3$ Hz), 4.32 (2H, t, $J = 4.3$ Hz), 7.19 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.32-7.38 (4H, m), 7.83 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). LRMS (ESI $^+$) 424 [M+H] $^+$.
1-248		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.27 (6H, s), 1.43-1.63 (6H, m), 3.10 (3H, s), 3.36-3.50 (4H, m), 3.90 (2H, t, $J = 4.3$ Hz), 4.33 (2H, t, $J = 4.3$ Hz), 7.02 (1H, dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz), 7.06-7.11 (2H, m), 7.33 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.65 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). LRMS (ESI $^+$) 421 [M+H] $^+$.
1-249		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.27 (6H, s), 1.40-1.64 (6H, m), 3.14 (3H, s), 3.37-3.49 (4H, m), 3.86 (2H, t, $J = 4.3$ Hz), 4.33 (2H, t, $J = 4.3$ Hz), 7.00 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.06 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.26 (1H, dd, $J = 8.3, 2.1$ Hz), 7.38 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.60 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). LRMS (ESI $^+$) 421 [M+H] $^+$.
1-250		^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.45-1.73 (6H, m), 3.39-3.69 (4H, m), 3.95 (2H, t, $J = 4.3$ Hz), 4.37 (2H, t, $J = 4.3$ Hz), 7.14-7.19 (6H, m), 7.21 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.29-7.41 (9H, m), 7.45-7.51 (2H, m), 7.83 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 8.14-8.21 (2H, m). LRMS (ESI $^+$) 634 [M+H] $^+$.

【0694】

10

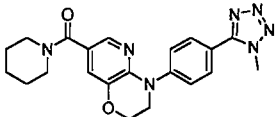
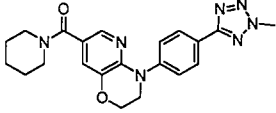
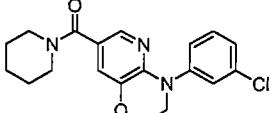
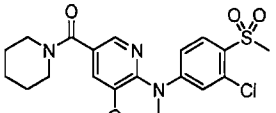
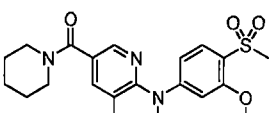
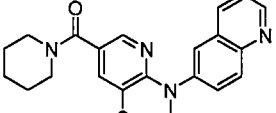
20

30

40

50

【表 9 7】

実施例番号	化学構造式	スペクトルデータ
1-251		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.43-1.64 (6H, m), 3.37-3.52 (4H, m), 3.97 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.36 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.42 (3H, s), 7.15 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.59-7.64 (2H, m), 7.71 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.01-8.05 (2H, m). LRMS (ESI $^+$) 406 [M+H] $^+$.
1-252		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.44-1.64 (6H, m), 3.38-3.52 (4H, m), 4.00 (2H, t, J = 4.6 Hz), 4.19 (3H, s), 4.37 (2H, t, J = 4.3 Hz), 7.18 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.65-7.70 (2H, m), 7.72 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.83-7.88 (2H, m). LRMS (ESI $^+$) 406 [M+H] $^+$.
1-253		^1H NMR (400MHz, CDCl $_3$) δ 1.46-1.78 (6H, m), 3.40-3.70 (4H, m), 3.89 (2H, t, J = 4.6 Hz), 4.35 (2H, t, J = 4.3 Hz), 7.14 (1H, dt, J = 7.0, 1.8 Hz), 7.21 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.25-7.35 (2H, m), 7.39 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.83 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI $^+$) 358 [M+H] $^+$.
1-254		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.43-1.65 (6H, m), 3.31 (3H, s), 3.35-3.56 (4H, m), 3.99 (2H, t, J = 4.5 Hz), 4.36 (2H, t, J = 4.2 Hz), 7.23 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.63 (1H, dd, J = 8.8, 2.1 Hz), 7.77 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.84 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.97 (1H, d, J = 9.1 Hz). LRMS (ESI $^+$) 436 [M+H] $^+$.
1-255		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.43-1.64 (6H, m), 3.21 (3H, s), 3.33-3.56 (4H, m), 3.92 (3H, s), 3.99 (2H, t, J = 4.2 Hz), 4.36 (2H, t, J = 4.5 Hz), 7.15-7.21 (2H, m), 7.35 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.72 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.75 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI $^+$) 432 [M+H] $^+$.
1-256		^1H NMR (400MHz, CDCl $_3$) δ 1.40-1.72 (6H, m), 3.40-3.70 (4H, m), 4.04 (2H, t, J = 4.2 Hz), 4.42 (2H, t, J = 4.2 Hz), 7.21-7.28 (1H, m), 7.39 (1H, dd, J = 8.5, 4.2 Hz), 7.65 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.84 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.89 (1H, dd, J = 9.1, 2.4 Hz), 8.08-8.13 (2H, m), 8.86 (1H, d, J = 4.2 Hz). LRMS (ESI $^+$) 375 [M+H] $^+$.

【0695】

10

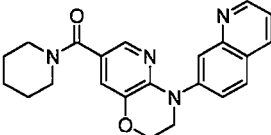
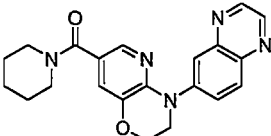
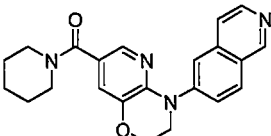
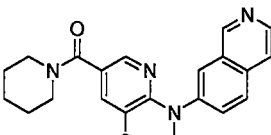
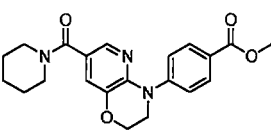
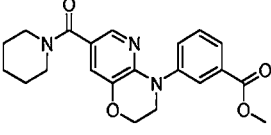
20

30

40

50

【表 9 8】

実施例番号	化学構造式	スペクトルデータ
1-257		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.47-1.78 (6H, m), 3.35-3.75 (4H, m), 4.08 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.43 (2H, t, J = 4.6 Hz), 7.24 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.34 (1H, dd, J = 8.6, 4.3 Hz), 7.79 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.82-7.90 (3H, m), 8.12 (1H, dd, J = 8.3, 1.5 Hz), 8.86 (1H, dd, J = 4.3, 1.8 Hz). LRMS (ESI $^+$) 375 [M+H] $^+$.
1-258		^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.49-1.78 (6H, m), 3.30-3.80 (4H, m), 4.09 (2H, t, J = 4.5 Hz), 4.45 (2H, t, J = 4.5 Hz), 7.27 (1H, t, J = 2.1 Hz), 7.84 (2H, dd, J = 12.4, 2.1 Hz), 8.07 (1H, d, J = 9.1 Hz), 8.13 (1H, dd, J = 9.1, 2.4 Hz), 8.78 (2H, dd, J = 9.1, 1.8 Hz). LRMS (ESI $^+$) 376 [M+H] $^+$.
1-259		^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.37-1.66 (6H, m), 3.35-3.55 (4H, m), 4.06 (2H, t, J = 4.2 Hz), 4.40 (2H, t, J = 4.2 Hz), 7.19 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.70-7.75 (2H, m), 7.77 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.91 (1H, dd, J = 8.8, 2.1 Hz), 8.04 (1H, d, J = 9.1 Hz), 8.42 (1H, d, J = 5.4 Hz), 9.20 (1H, s). LRMS (ESI $^+$) 375 [M+H] $^+$.
1-260		^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.39-1.65 (6H, m), 3.36-3.53 (4H, m), 4.05 (2H, t, J = 3.6 Hz), 4.41 (2H, t, J = 3.9 Hz), 7.17 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.68 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.77 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.88-8.02 (3H, m), 8.43 (1H, d, J = 5.4 Hz), 9.23 (1H, s). LRMS (ESI $^+$) 375 [M+H] $^+$.
1-261		^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.39-1.65 (6H, m), 3.34-3.61 (4H, m), 3.83 (3H, s), 3.96 (2H, t, J = 4.5 Hz), 4.35 (2H, t, J = 4.2 Hz), 7.18 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.55-7.60 (2H, m), 7.72 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.91-7.96 (2H, m). LRMS (ESI $^+$) 382 [M+H] $^+$.
1-262		^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.38-1.68 (6H, m), 3.34-3.59 (4H, m), 3.85 (3H, s), 3.91-3.98 (2H, m), 4.28-4.41 (2H, m), 7.13 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.52 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.66 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.68-7.75 (2H, m), 7.95-7.99 (1H, m). LRMS (ESI $^+$) 382 [M+H] $^+$.

【0696】

10

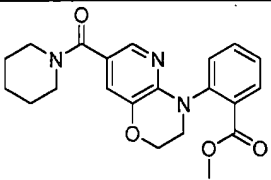
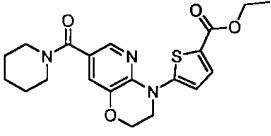
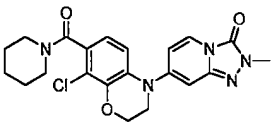
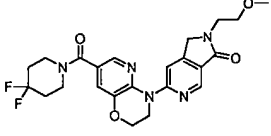
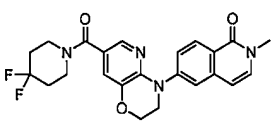
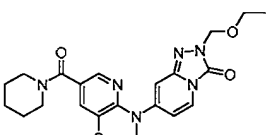
20

30

40

50

【表 99】

実施例番号	化学構造式	スペクトルデータ
1-263		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.38-1.66 (6H, m), 3.34-3.46 (4H, m), 3.48 (3H, s), 3.77-4.05 (2H, m), 4.24-4.44 (2H, m), 7.07 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.32-7.38 (1H, m), 7.41-7.45 (1H, m), 7.49 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.62-7.68 (1H, m), 7.75 (1H, dd, J = 7.6, 1.5 Hz). LRMS (ESI $^+$) 382 [M+H] $^+$.
1-264		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.28 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.40-1.68 (6H, m), 3.24-3.66 (6H, m), 4.15 (2H, t, J = 4.6 Hz), 4.24 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.42 (2H, t, J = 4.6 Hz), 6.77 (1H, d, J = 4.9 Hz), 7.28 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.65 (1H, d, J = 4.3 Hz), 8.03 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI $^+$) 402 [M+H] $^+$.
1-265		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.34-1.67 (6H, m), 3.09-3.18 (2H, m), 3.47 (3H, s), 3.57 (2H, t, J = 5.2 Hz), 3.74-3.85 (2H, m), 4.39 (2H, t, J = 4.6 Hz), 6.65 (1H, dd, J = 7.6, 2.1 Hz), 6.72 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.75 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.01 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.80 (1H, d, J = 7.3 Hz). LRMS (ESI $^+$) 428 [M+H] $^+$.
1-266		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.97-2.12 (4H, m), 3.25 (3H, s), 3.46-3.74 (8H, m), 4.27 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.36 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.56 (2H, s), 7.38 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.95 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.28 (1H, s), 8.65 (1H, s). LRMS (ESI $^+$) 474 [M+H] $^+$.
1-267		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.95-2.10 (4H, m), 3.48 (3H, s), 3.51-3.71 (4H, m), 4.01 (2H, t, J = 4.6 Hz), 4.37 (2H, t, J = 4.3 Hz), 6.54 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.26 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.43 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.58 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.64 (1H, dd, J = 8.9, 2.1 Hz), 7.80 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.14 (1H, d, J = 8.6 Hz). LRMS (ESI $^+$) 441 [M+H] $^+$.
1-268		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.09 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.42-1.64 (6H, m), 3.26-3.60 (6H, m), 3.94 (2H, t, J = 4.6 Hz), 4.37 (2H, t, J = 4.3 Hz), 5.20 (2H, s), 6.88 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.00 (1H, dd, J = 7.6, 2.1 Hz), 7.22 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.75-7.80 (2H, m). LRMS (ESI $^+$) 439 [M+H] $^+$.

【0697】

10

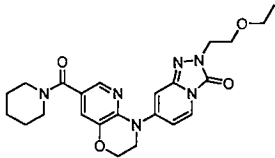
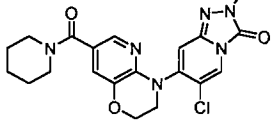
20

30

40

50

【表 100】

実施例番号	化学構造式	スペクトルデータ
1-269		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.04 (3H, t, J = 6.7 Hz), 1.44-1.65 (6H, m), 3.34-3.57 (6H, m), 3.70 (2H, t, J = 5.5 Hz), 3.93 (2H, t, J = 4.6 Hz), 3.98 (2H, t, J = 5.5 Hz), 4.36 (2H, t, J = 4.3 Hz), 6.91 (1H, d, J = 1.2 Hz), 6.98 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.21 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.74-7.79 (2H, m). LRMS (ESI $^+$) 453 [M+H] $^+$.
1-270		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.42-1.64 (6H, m), 3.36-3.57 (7H, m), 3.75-3.98 (2H, m), 4.31-4.46 (2H, m), 7.16 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.44 (1H, s), 7.68 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.19 (1H, s). LRMS (ESI $^+$) 429 [M+H] $^+$.

10

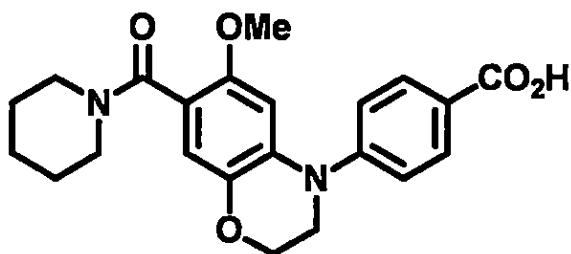
【0698】

<実施例 2-1>

【0699】

【化157】

20



【0700】

30

4-(6-メトキシ-7-(ピペリジン-1-カルボニル)-2,3-ジヒドロ-4H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-4-イル)安息香酸

メチル 4-(6-メトキシ-7-(ピペリジン-1-カルボニル)-2,3-ジヒドロ-4H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-4-イル)ベンゾエート (61.9 mg)

のメタノール (1.5 mL) 溶液に、2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (0.45 mL) を室温で加えた後、50℃で3時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣に 1 mol/L 塩化水素水溶液を加えて pH = 2 に調整した。析出した生成物をろ取して、表題化合物を得た (51.9 mg)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.33-1.54 (4H, m), 1.54-1.63 (2H, m), 3.12-3.18 (2H, m), 3.40-3.52 (2H, m), 3.57 (3H, s), 3.75-3.82 (2H, m), 4.18-4.23 (2H, m), 6.67 (2H, s), 7.36 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.91 (2H, d, J = 8.6 Hz), 12.60 (1H, brs).
LRMS (ESI $^+$) 397 [M+H] $^+$.

40

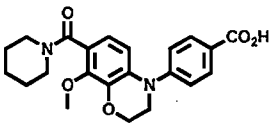
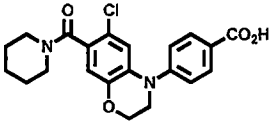
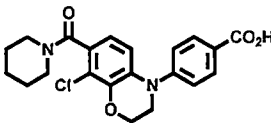
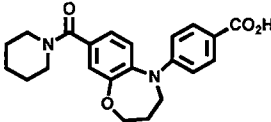
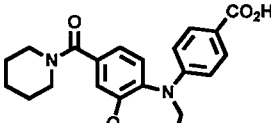
【0701】

対応する出発物質及び反応剤を用い、実施例 2-1 と同様にして、以下の実施例 2-2 から 2-38 を得た。これらの構造およびスペクトルデータを以下の表に示した。

【0702】

50

【表 101】

実施例番号	化学構造式	スペクトルデータ
2-2		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.33-1.55 (4H, m), 1.55-1.63 (2H, m), 3.13-3.21 (2H, m), 3.45-3.65 (2H, m), 3.74 (3H, s), 3.80 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.31 (2H, t, J = 4.3 Hz), 6.56 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.82 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.32 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.90 (2H, d, J = 8.6 Hz), 12.68 (1H, brs). LRMS (ESI $^+$) 397 [M+H] $^+$.
2-3		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.38-1.65 (6H, m), 3.17 (2H, t, J = 5.5 Hz), 3.45-3.65 (2H, m), 3.78-3.82 (2H, m), 4.30 (2H, t, J = 4.3 Hz), 6.82 (1H, s), 6.99 (1H, s), 7.38 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.95 (2H, d, J = 8.6 Hz), 12.77 (1H, brs). LRMS (ESI $^+$) 401 [M+H] $^+$.
2-4		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.35-1.65 (6H, m), 3.10-3.20 (2H, m), 3.55-3.62 (2H, m), 3.80-3.85 (2H, m), 4.34-4.42 (2H, m), 6.69 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.02 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.34 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.92 (2H, d, J = 8.6 Hz), 12.73 (1H, brs). LRMS (ESI $^+$) 401 [M+H] $^+$.
2-5		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.45-1.58 (4H, m), 1.58-1.67 (2H, m), 1.97-2.06 (2H, m), 3.25-3.65 (4H, m), 3.93 (2H, t, J = 5.5 Hz), 4.05 (2H, t, J = 5.5 Hz), 6.90 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.00-7.06 (2H, m), 7.22 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.76 (2H, d, J = 9.2 Hz), 12.36 (1H, brs). LRMS (ESI $^+$) 381 [M+H] $^+$.
2-6		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.45-1.57 (4H, m), 1.57-1.67 (2H, m), 1.67-1.80 (4H, m), 3.25-3.65 (4H, m), 3.73-3.80 (2H, m), 4.10 (2H, t, J = 5.5 Hz), 6.65 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.15 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.20 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.73 (2H, d, J = 8.5 Hz), 12.24 (1H, brs). LRMS (ESI $^+$) 395 [M+H] $^+$.

【0703】

10

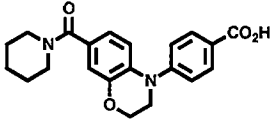
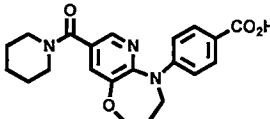
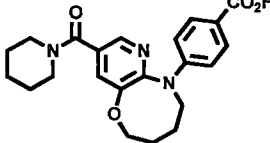
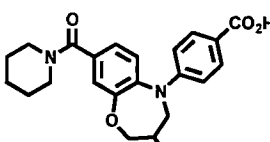
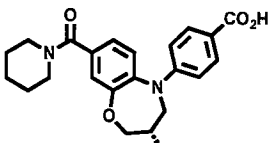
20

30

40

50

【表 102】

実施例番号	化学構造式	スペクトルデータ
2-7		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.42-1.65 (6H, m), 3.35-3.55 (4H, m), 3.80 (2H, t, J = 4.8 Hz), 4.28 (2H, t, J = 4.8 Hz), 6.79 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 6.86 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.06 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.33 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.91 (2H, d, J = 8.5 Hz), 12.77 (1H, brs). LRMS (ESI $^+$) 367 [M+H] $^+$.
2-8		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.40-1.70 (6H, m), 1.95-2.12 (2H, m), 3.15-3.70 (4H, m), 3.97-4.09 (2H, m), 4.12-4.22 (2H, m), 7.19 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.38 (1H, s), 7.81 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.99 (1H, s), 12.51 (1H, brs). LRMS (ESI $^+$) 382 [M+H] $^+$.
2-9		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.47-1.66 (6H, m), 1.71-1.85 (4H, m), 3.35-3.60 (4H, m), 3.97-4.05 (2H, m), 4.15-4.24 (2H, m), 7.08 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.44 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.82 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.95 (1H, d, J = 2.4 Hz), 12.53 (1H, brs). LRMS (ESI $^+$) 396 [M+H] $^+$.
2-10		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.93 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.42-1.68 (6H, m), 2.25-2.35 (1H, m), 3.20-3.65 (5H, m), 3.71 (1H, dd, J = 12.1, 6.1 Hz), 4.09 (1H, d, J = 12.1, 4.2 Hz), 4.25 (1H, dd, J = 15.1, 4.2 Hz), 6.92 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.00-7.06 (2H, m), 7.20 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.76 (2H, d, J = 8.5 Hz), 12.36 (1H, brs). LRMS (ESI $^+$) 395 [M+H] $^+$.
2-11		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.93 (3H, d, J = 7.3 Hz), 1.42-1.67 (6H, m), 2.25-2.35 (1H, m), 3.20-3.65 (5H, m), 3.71 (1H, dd, J = 12.2, 5.5 Hz), 4.09 (1H, d, J = 12.2, 4.3 Hz), 4.24 (1H, dd, J = 15.3, 4.3 Hz), 6.92 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.02 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.04 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.20 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.76 (2H, d, J = 8.6 Hz), 12.35 (1H, brs). LRMS (ESI $^+$) 395 [M+H] $^+$.

【0704】

10

20

30

40

50

【表 103】

実施例番号	化学構造式	スペクトルデータ
2-12		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.43-1.65 (6H, m), 3.40-3.55 (4H, m), 3.81 (3H, s), 3.72-3.85 (2H, m), 4.29 (2H, t, J = 4.9 Hz), 6.80 (1H, dd, J = 8.6, 1.8 Hz), 6.85-6.90 (2H, m), 6.92 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.10 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.69 (1H, d, J = 8.6 Hz), 12.30 (1H, brs). LRMS (ESI $^+$) 397 [M+H] $^+$.
2-13		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.94-2.10 (4H, m), 3.52-3.65 (4H, m), 3.77-3.87 (2H, m), 3.81 (3H, s), 4.30 (2H, t, J = 4.9 Hz), 6.88 (2H, dd, J = 8.6, 1.8 Hz), 6.93 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.97 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.10 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.70 (1H, d, J = 8.6 Hz), 12.31 (1H, brs). LRMS (ESI $^+$) 433 [M+H] $^+$.
2-14		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.10-2.18 (2H, m), 3.45-3.60 (2H, m), 3.78-3.85 (2H, m), 3.81 (3H, s), 3.95-4.03 (2H, m), 4.29 (2H, t, J = 4.9 Hz), 5.60-5.80 (1H, m), 5.80-5.90 (1H, m), 6.84 (1H, dd, J = 8.6, 1.8 Hz), 6.88 (1H, dd, J = 8.6, 1.8 Hz), 6.91 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.93 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.10 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.69 (1H, d, J = 8.6 Hz), 12.37 (1H, brs). LRMS (ESI $^+$) 395 [M+H] $^+$.
2-15		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.43-1.53 (4H, m), 1.56-1.65 (2H, m), 3.13-3.20 (2H, m), 3.35-3.50 (4H, m), 3.95-4.00 (2H, m), 6.97 (2H, s), 7.17 (1H, s), 7.23 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.87 (2H, d, J = 9.1 Hz), 12.66 (1H, brs). LRMS (ESI $^-$) 381 [M-H] $^-$.
2-16		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.43-1.56 (4H, m), 1.56-1.66 (2H, m), 3.12-3.30 (2H, m), 3.40-3.55 (4H, m), 3.90-4.00 (1H, m), 4.08-4.20 (1H, m), 6.80 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.32 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 7.49 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.63 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.03 (2H, d, J = 8.5 Hz), 13.01 (1H, brs). LRMS (ESI $^-$) 397 [M-H] $^-$.
2-17		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.44-1.55 (4H, m), 1.55-1.65 (2H, m), 3.35-3.50 (4H, m), 3.73-3.82 (2H, m), 4.20-4.28 (2H, m), 6.63 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.34 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 7.51 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.68 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.04 (2H, d, J = 8.5 Hz), 13.08 (1H, brs). LRMS (ESI $^-$) 413 [M-H] $^-$.

【0705】

10

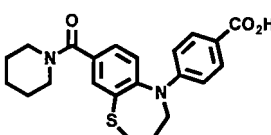
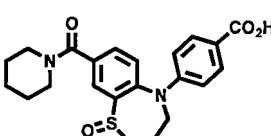
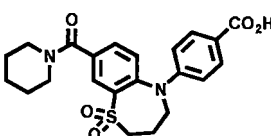
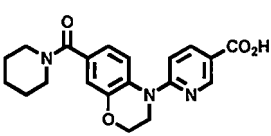
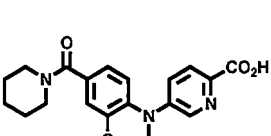
20

30

40

50

【表 104】

実施例番号	化学構造式	スペクトルデータ
2-18		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.42-1.66 (6H, m), 2.05-2.12 (2H, m), 2.82-2.90 (2H, m), 3.20-3.45 (2H, m), 3.45-3.65 (2H, m), 3.83-3.95 (2H, m), 6.64 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.28-7.35 (2H, m), 7.54 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.73 (2H, d, J = 8.5 Hz), 12.26 (1H, brs). LRMS (ESI $^+$) 397 [M+H] $^+$.
2-19		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.45-1.70 (6H, m), 1.90-2.00 (1H, m), 2.30-2.45 (1H, m), 2.95-3.06 (1H, m), 3.09-3.20 (1H, m), 3.25-3.45 (3H, m), 3.50-3.75 (2H, m), 4.14-4.25 (1H, m), 6.69 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.40 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.62 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 7.67 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.76 (2H, d, J = 9.1 Hz), 12.36 (1H, brs). LRMS (ESI $^+$) 413 [M+H] $^+$.
2-20		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.45-1.70 (6H, m), 2.00-2.17 (2H, m), 3.25-4.00 (8H, m), 6.71 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.55 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.71-7.83 (3H, m), 7.95 (1H, d, J = 1.8 Hz), 12.31 (1H, brs). LRMS (ESI $^+$) 429 [M+H] $^+$.
2-21		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.39-1.65 (6H, m), 3.18-3.61 (4H, m), 4.09 (2H, t, J = 3.9 Hz), 4.27 (2H, t, J = 4.2 Hz), 6.86 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 6.90 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.28 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.50 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.07 (1H, dd, J = 8.8, 2.1 Hz), 8.76 (1H, d, J = 2.4 Hz). (COOH peak missing) LRMS (ESI $^+$) 368 [M+H] $^+$.
2-22		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.42-1.53 (4H, m), 1.56-1.64 (2H, m), 3.28-3.54 (4H, mbrs), 3.84 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.29 (2H, t, J = 4.6 Hz), 6.80 (1H, dd, J = 8.6, 1.8 Hz), 6.88 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.06-7.12 (1H, m), 7.75 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), 7.98 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.60 (1H, d, J = 2.4 Hz). (COOH peak missing) LRMS (ESI $^+$) 368 [M+H] $^+$.

【0706】

10

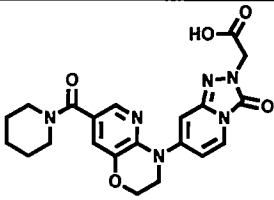
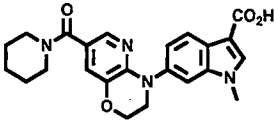
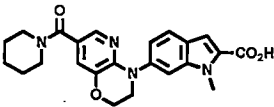
20

30

40

50

【表 105】

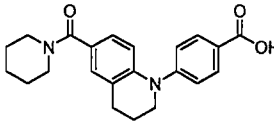
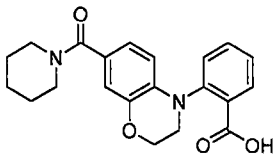
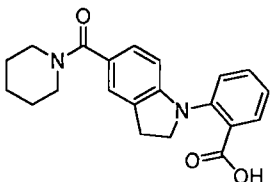
実施例番号	化学構造式	スペクトルデータ
2-23		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.44-1.64 (6H, m), 3.27-3.55 (4H, m), 3.94 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.37 (2H, t, J = 4.6 Hz), 4.62 (2H, s), 6.89 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.00 (1H, dd, J = 7.6, 2.1 Hz), 7.21 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.76-7.80 (2H, m), 13.20 (1H, s). LRMS (ESI $^+$) 439 [M+H] $^+$.
2-24		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.43-1.65 (6H, m), 3.40-3.50 (4H, m), 3.82 (3H, s), 3.92-4.02 (2H, m), 4.38 (2H, t, J = 4.3 Hz), 7.09 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.21-7.27 (1H, m), 7.53 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.61 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.97 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.04 (1H, d, J = 7.9 Hz), 12.02 (1H, br s). LRMS (ESI $^+$) 421 [M+H] $^+$.
2-25		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.42-1.65 (6H, m), 3.39-3.55 (4H, m), 3.95-4.03 (5H, m), 4.38 (2H, t, J = 4.3 Hz), 7.11 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.18-7.23 (2H, m), 7.54 (1H, s), 7.61-7.66 (2H, m), 12.86 (1H, br s). LRMS (ESI $^+$) 421 [M+H] $^+$.

10

20

【0707】

【表 106】

実施例番号	化学構造式	スペクトルデータ
2-26		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.42-1.55 (4H, m), 1.57-1.66 (2H, m), 1.91-2.01 (2H, m), 2.78 (2H, t, J = 6.1 Hz), 3.39-3.53 (4H, m), 3.67 (2H, t, J = 6.1 Hz), 6.93 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.02 (1H, dd, J = 8.6, 1.8 Hz), 7.14 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.31 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.89 (2H, d, J = 8.6 Hz), 12.67 (1H, br s). LRMS (ESI $^+$) 365 [M+H] $^+$.
2-27		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.39-1.65 (6H, m), 3.38-3.47 (4H, m), 3.62-3.72 (2H, m), 4.29 (2H, t, J = 4.6 Hz), 6.18 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.67 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 6.78 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.36-7.46 (2H, m), 7.64 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.82 (1H, d, J = 7.9 Hz), 12.94 (1H, br s). LRMS (ESI $^+$) 367 [M+H] $^+$.
2-28		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.42-1.67 (6H, m), 3.11 (2H, t, J = 8.6 Hz), 3.40-3.52 (4H, m), 3.95 (2H, t, J = 8.6 Hz), 6.32 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.00 (1H, dd, J = 8.6, 1.2 Hz), 7.16 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.25 (1H, t, J = 7.3, 1.2 Hz), 7.44 (1H, dd, J = 7.9, 1.2 Hz), 7.56 (1H, td, J = 7.3, 1.8 Hz), 7.75 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 12.87 (1H, br s). LRMS (ESI $^+$) 351 [M+H] $^+$.

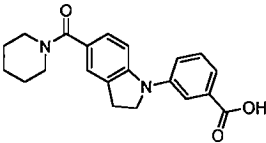
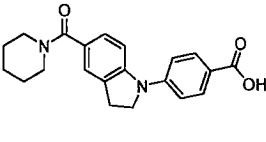
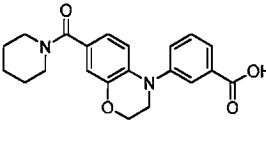
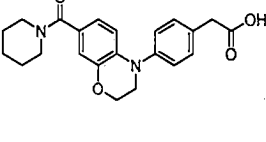
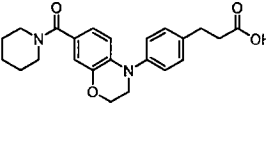
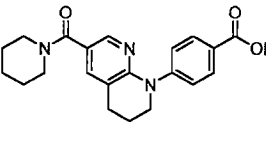
30

40

50

【 0 7 0 8 】

【 表 1 0 7 】

実施例番号	化学構造式	スペクトルデータ
2-29		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.42-1.67 (6H, m), 3.14 (2H, t, J = 8.6 Hz), 3.41-3.54 (4H, m), 4.03 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.08 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.14 (1H, dd, J = 8.6, 1.8 Hz), 7.23 (1H, s), 7.45-7.58 (3H, m), 7.79 (1H, s), 13.07 (1H, br s). LRMS (ESI $^+$) 351 [M+H] $^+$.
2-30		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.43-1.68 (6H, m), 3.15 (2H, t, J = 8.6 Hz), 3.40-3.55 (4H, m), 4.06 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.16 (1H, dd, J = 8.6, 1.8 Hz), 7.25 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.28 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.32 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.92 (2H, d, J = 8.6 Hz), 12.56 (1H, br s). LRMS (ESI $^+$) 351 [M+H] $^+$.
2-31		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.42-1.52 (4H, m), 1.55-1.63 (2H, m), 3.38-3.48 (4H, m), 3.75 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.28 (2H, t, J = 4.3 Hz), 6.75 (1H, dd, J = 8.6, 1.8 Hz), 6.80-6.84 (2H, m), 7.48-7.55 (2H, m), 7.65-7.69 (1H, m), 7.79 (1H, d, J = 1.8 Hz), 13.11 (1H, s). LRMS (ESI $^+$) 367 [M+H] $^+$.
2-32		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.42-1.51 (4H, m), 1.54-1.63 (2H, m), 3.37-3.48 (4H, m), 3.55 (2H, s), 3.69 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.27 (2H, t, J = 4.3 Hz), 6.72 (2H, s), 6.80 (1H, s), 7.21-7.24 (2H, m), 7.28 (2H, d, J = 8.6 Hz), 12.26 (1H, s). LRMS (ESI $^+$) 381 [M+H] $^+$.
2-33		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.42-1.51 (4H, m), 1.54-1.63 (2H, m), 2.54 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.81 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.38-3.48 (4H, m), 3.67 (2H, t, J = 4.2 Hz), 4.27 (2H, t, J = 4.2 Hz), 6.67 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.72 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 6.79 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.19 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.26 (2H, d, J = 8.5 Hz), 12.13 (1H, s). LRMS (ESI $^+$) 395 [M+H] $^+$.
2-34		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.41-1.69 (6H, m), 1.94-2.07 (2H, m), 2.85 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.22-3.60 (4H, m), 3.81 (2H, t, J = 5.4 Hz), 7.37-7.53 (3H, m), 7.85-7.97 (3H, m), 12.58-12.92 (1H, m). LRMS (ESI $^+$) 366 [M+H] $^+$.

【 0 7 0 9 】

10

20

30

40

50

【表 108】

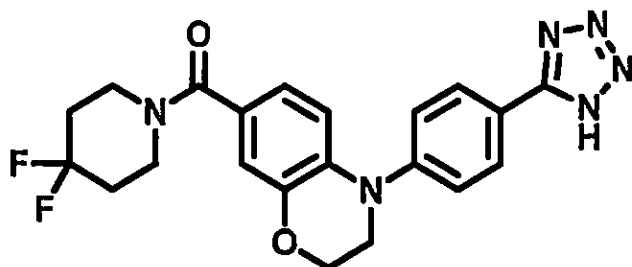
実施例番号	化学構造式	スペクトルデータ
2-35		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.94-2.07 (4H, m), 3.51-3.63 (4H, m), 3.79 (2H, t, J = 4.2 Hz), 4.28 (2H, t, J = 4.2 Hz), 6.86 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 6.96 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.07 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.31-7.36 (2H, m), 7.89-7.93 (2H, m), 12.59-12.92 (1H, m). LRMS (ESI $^+$) 403 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
2-36		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.40-1.64 (6H, m), 3.39-3.48 (4H, m), 3.77-3.89 (2H, m), 4.27 (2H, t, J = 4.3 Hz), 6.92 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.09-7.22 (3H, m), 7.48 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.57 (1H, dd, J = 7.6, 2.1 Hz). LRMS (ESI $^+$) 368 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
2-37		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.26-1.70 (12H, m), 3.00-3.65 (4H, m), 3.85 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.31 (2H, t, J = 4.3 Hz), 7.05 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.17-7.22 (2H, m), 7.32-7.37 (2H, m), 7.62 (1H, d, J = 1.8 Hz). (C OOH peak missing) LRMS (ESI $^+$) 410 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
2-38		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.36-1.68 (6H, m), 3.09-3.67 (4H, m), 3.92-4.00 (2H, m), 4.32-4.40 (2H, m), 7.15 (1H, s), 7.67 (1H, s), 7.85 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.95 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.60 (1H, s). (COOH peak missing) LRMS (ESI $^+$) 369 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0710】

<実施例 3-1>

【0711】

【化158】



【0712】

(4-(4-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-7-イル)(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メタノン

(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)(3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-7-イル)メタノン(56.5mg)のトルエン(2mL)溶液に、5-(4-ブロモフェニル)-1H-テトラゾール(67.6mg)とビス(トリ-tert-ブチルホスフィン)パラジウム(0)(10.5mg)とナトリウム tert-ブトキシド(58.0mg)を室温に加えた後、100℃で3時間加熱攪拌した。反

応混合物を室温まで冷却し、反応液に 6 mol/L 塩化水素水溶液を加えて pH = 4 に調整した。その混合物を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール = 9 : 1）で精製することにより、表題化合物を得た（22.0 mg）。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.85-2.10 (4H, m), 3.40-3.90 (7H, m), 4.05-4.20 (2H, m), 6.65-7.05 (5H, m), 7.75-7.90 (2H, m).

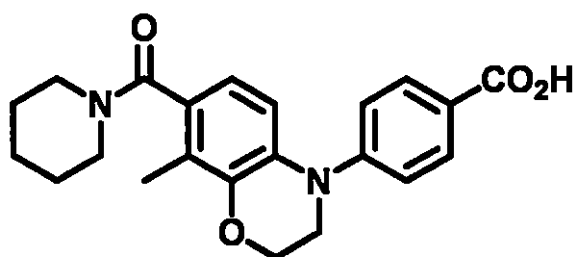
LRMS (ESI⁻) 425 [M-H]⁻.

【0713】

<実施例 4-1>

【0714】

【化159】



【0715】

4-(8-メチル-7-(ピペリジン-1-カルボニル)-2,3-ジヒドロ-4H-ベンゾ [b] [1,4] オキサジン-4-イル) 安息香酸

tert-ブチル 4-(8-メチル-7-(ピペリジン-1-カルボニル)-2,3-ジヒドロ-4H-ベンゾ [b] [1,4] オキサジン-4-イル) ベンゾエート (30.1 mg) のジクロロメタン (1.0 mL) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (0.5 mL) を加えた。室温で 4 時間攪拌した後、反応液を減圧濃縮することにより、表題化合物を得た (23.9 mg)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.30-1.45 (2H, m), 1.47-1.62 (4H, m), 2.03 (3H, s), 3.30-3.63 (4H, m), 3.74-3.81 (2H, m), 4.29 (2H, t, $J = 4.3$ Hz), 6.55 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.94 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.26-7.31 (2H, m), 7.85-7.91 (2H, m), 12.61 (1H, s).

LRMS (ESI⁺) 381 [M+H]⁺.

【0716】

対応する出発物質及び反応剤を用い、実施例 4-1 と同様にして、以下の実施例 4-2 から 4-21 を得た。これらの構造およびスペクトルデータを以下の表に示した。

【0717】

10

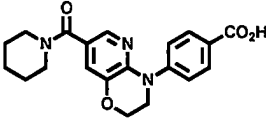
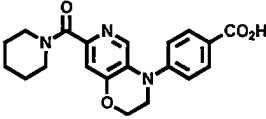
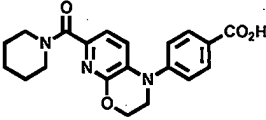
20

30

40

50

【表 1 0 9】

実施例番号	化学構造式	スペクトルデータ
4 - 2		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.40-1.65 (6H, m), 3.27-3.56 (4H, m), 3.96 (2H, t, J = 4.2 Hz), 4.35 (2H, t, J = 4.5 Hz), 7.17 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.52-7.57 (2H, m), 7.71 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.89-7.93 (2H, m), 12.71 (1H, brs). LRMS (ESI $^+$) 368 [M+H] $^+$.
4 - 3		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.40-1.63 (6H, m), 3.40-3.47 (2H, m), 3.51-3.57 (2H, m), 3.81 (2H, t, J = 4.2 Hz), 4.36 (2H, t, J = 4.2 Hz), 7.03 (1H, s), 7.32 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.91 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.15 (1H, s). (COOH peak missing) LRMS (ESI $^-$) 366 [M-H] $^-$.
4 - 4		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.41-1.65 (6H, m), 3.42-3.59 (4H, m), 3.81 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.43 (2H, t, J = 4.3 Hz), 7.04 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.37 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.44 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.94 (2H, d, J = 8.6 Hz), 12.79 (1H, brs). LRMS (ESI $^+$) 368 [M+H] $^+$.

10

20

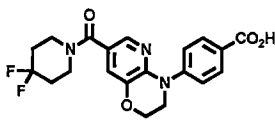
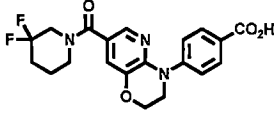
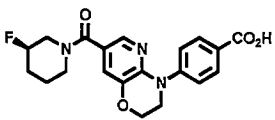
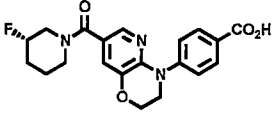
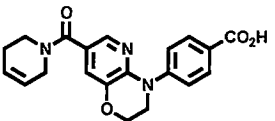
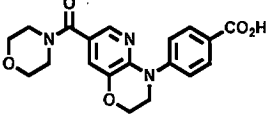
【 0 7 1 8】

30

40

50

【表 1 1 0】

実施例番号	化学構造式	スペクトルデータ
4 - 5		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.96-2.08 (4H, m), 3.52-3.65 (4H, m), 3.96 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.35 (2H, t, J = 4.6 Hz), 7.25 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.51-7.56 (2H, m), 7.79 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.89-7.94 (2H, m), 12.74 (1H, s). LRMS (ESI $^+$) 404 [M+H] $^+$.
4 - 6		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.64-1.73 (2H, m), 2.01-2.14 (2H, m), 3.45-3.60 (2H, m), 3.82 (2H, t, J = 11.3 Hz), 3.97 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.36 (2H, t, J = 4.0 Hz), 7.17 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.55 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.73 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.92 (2H, d, J = 8.6 Hz), 12.76 (1H, s). LRMS (ESI $^+$) 404 [M+H] $^+$.
4 - 7		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.43-1.94 (4H, m), 3.00-3.58 (3H, m), 3.84 (1H, s), 3.96 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.35 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.75 (1H, d, J = 47.1 Hz), 7.16 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.53 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.72 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.91 (2H, d, J = 8.6 Hz), 12.77 (1H, s). LRMS (ESI $^+$) 386 [M+H] $^+$.
4 - 8		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.42-1.97 (4H, m), 3.00-3.58 (3H, m), 3.72-4.03 (3H, m), 4.35 (2H, t, J = 4.6 Hz), 4.75 (1H, d, J = 47.7 Hz), 7.16 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.88-7.94 (2H, m), 7.72 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.90-7.92 (2H, m), 12.77 (1H, s). LRMS (ESI $^+$) 386 [M+H] $^+$.
4 - 9		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.10-2.18 (2H, m), 3.42-3.65 (2H, m), 3.93-4.04 (4H, m), 4.35 (2H, t, J = 4.2 Hz), 5.62-5.76 (1H, m), 5.80-5.88 (1H, m), 7.20 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.54 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.76 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.91 (2H, d, J = 8.5 Hz), 12.76 (1H, s). LRMS (ESI $^+$) 366 [M+H] $^+$.
4 - 1 0		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3.40-3.56 (8H, m), 3.90 (2H, t, J = 4.6 Hz), 4.29 (2H, t, J = 4.3 Hz), 7.16 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.46-7.51 (2H, m), 7.70 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.83-7.88 (2H, m). (COOH peak missing) LRMS (ESI $^+$) 370 [M+H] $^+$.

【 0 7 1 9】

10

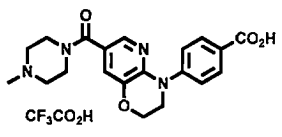
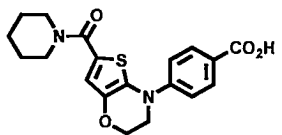
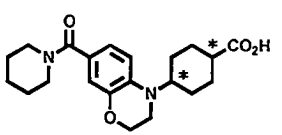
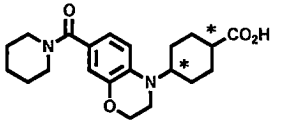
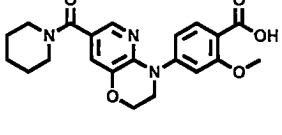
20

30

40

50

【表 1 1 1】

実施例番号	化学構造式	スペクトルデータ
4-11		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.77 (3H, s), 2.91-3.64 (8H, m), 3.97 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.36 (2H, t, J = 4.3 Hz), 7.25 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.53-7.59 (2H, m), 7.81 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.90-7.96 (2H, m), 9.83 (1H, s), 12.75 (1H, s). LRMS (ESI $^+$) 383 [M-CF $_3$ COO] $^+$.
4-12		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.45-1.65 (6H, m), 3.55-3.62 (4H, m), 3.83 (2H, t, J = 4.0 Hz), 4.30 (2H, t, J = 4.3 Hz), 7.05 (1H, s), 7.38-7.43 (2H, m), 7.89-7.94 (2H, m). (COOH peak missing) LRMS (ESI $^+$) 373 [M+H] $^+$.
4-13		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.40-1.67 (12H, m), 2.06-2.16 (2H, m), 2.56-2.62 (1H, m), 3.19 (2H, t, J = 4.2 Hz), 3.34-3.56 (4H, m), 3.62-3.72 (1H, m), 4.10 (2H, t, J = 4.5 Hz), 6.67 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.75-6.84 (2H, m), 12.18 (1H, s). LRMS (ESI $^+$) 373 [M+H] $^+$.
4-14		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.41-1.63 (10H, m), 1.64-1.77 (2H, m), 1.91-2.02 (2H, m), 2.13-2.23 (1H, m), 3.25 (2H, t, J = 4.2 Hz), 3.30-3.53 (4H, m), 3.60-3.70 (1H, m), 4.11 (2H, t, J = 4.2 Hz), 6.67 (1H, s), 6.80 (2H, s), 12.07 (1H, s). LRMS (ESI $^+$) 373 [M+H] $^+$.
4-15		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.42-1.65 (6H, m), 3.42-3.58 (4H, m), 3.81 (3H, s), 3.98 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.36 (2H, t, J = 4.3 Hz), 7.07 (1H, dd, J = 8.3, 2.1 Hz), 7.17 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.20 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.69 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.74 (1H, d, J = 1.8 Hz), 12.35 (1H, br s). LRMS (ESI $^+$) 398 [M+H] $^+$.

【0 7 2 0】

10

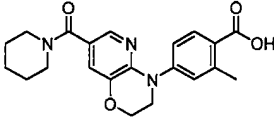
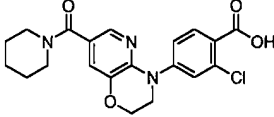
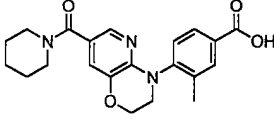
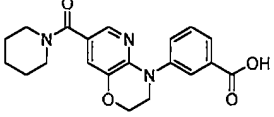
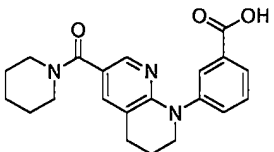
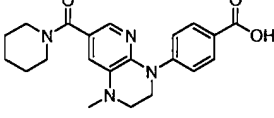
20

30

40

50

【表 1 1 2】

実施例番号	化学構造式	スペクトルデータ
4-16		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.42-1.66 (6H, m), 2.54 (3H, s), 3.41-3.62 (4H, m), 3.94 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.34 (2H, t, J = 4.6 Hz), 7.16 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.32-7.39 (2H, m), 7.72 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.85 (1H, d, J = 7.9 Hz), 12.60 (1H, br s). LRMS (ESI $^+$) 382 [M+H] $^+$.
4-17		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.43-1.67 (6H, m), 3.41-3.65 (4H, m), 3.97 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.35 (2H, t, J = 4.3 Hz), 7.20 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.50 (1H, dd, J = 8.6, 1.8 Hz), 7.65 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.76 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.85 (1H, d, J = 8.6 Hz), 13.12 (1H, br s). LRMS (ESI $^+$) 402 [M+H] $^+$.
4-18		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.41-1.64 (6H, m), 2.17 (3H, s), 3.37-3.53 (4H, m), 3.60-4.05 (2H, m), 4.30-4.48 (2H, m), 7.10 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.39 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.60 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.82 (1H, dd, J = 8.3, 2.1 Hz), 7.87 (1H, d, J = 1.8 Hz), 12.89 (1H, br s). LRMS (ESI $^+$) 382 [M+H] $^+$.
4-19		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.44-1.54 (4H, m), 1.55-1.63 (2H, m), 3.37-3.50 (4H, m), 3.94 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.35 (2H, t, J = 4.3 Hz), 7.12 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.48 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.67 (2H, dd, J = 6.4, 1.5 Hz), 7.70 (1H, dt, J = 7.7, 1.4 Hz), 7.94 (1H, t, J = 1.8 Hz), 13.01 (1H, s). LRMS (ESI $^+$) 368 [M+H] $^+$.
4-20		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.41-1.67 (6H, m), 1.96-2.08 (2H, m), 2.86 (2H, t, J = 6.1 Hz), 3.39-3.57 (4H, m), 3.78 (2H, t, J = 5.4 Hz), 7.38 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.48 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.54-7.60 (1H, m), 7.70-7.75 (1H, m), 7.81-7.87 (2H, m), 13.04 (1H, br s). LRMS (ESI $^+$) 366 [M+H] $^+$.
4-21		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.42-1.65 (6H, m), 2.89 (3H, s), 3.35-3.52 (6H, m), 3.89-3.94 (2H, m), 6.79 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.39 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.42-7.47 (2H, m), 7.85-7.90 (2H, m), 12.67 (1H, s). LRMS (ESI $^+$) 381 [M+H] $^+$.

【0721】

<実施例5-1>

【0722】

10

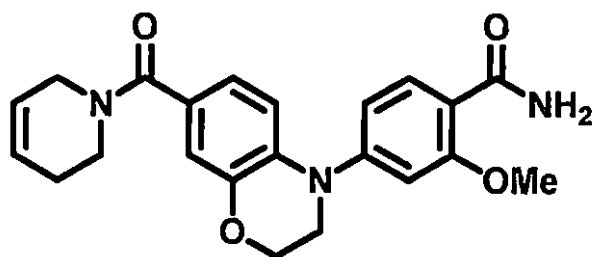
20

30

40

50

【化 1 6 0】



10

【0 7 2 3】

2-メトキシ-4-(7-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-カルボニル)-2,3-ジヒドロ-4H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-4-イル)ベンズアミド 2-メトキシ-4-(7-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-カルボニル)-2,3-ジヒドロ-4H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-4-イル)安息香酸 (50.0 mg) と塩化チオニル (0.5 mL) の混合物を室温で12時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣にテトラヒドロフラン (1 mL) を加え、次いで 7 mol/L アンモニア メタノール溶液 (2 mL) を室温に加えた。その混合物を室温で5時間攪拌した後、減圧濃縮し、得られ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) で精製することにより、表題化合物を得た (11.2 mg)。

20

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.17-2.27 (2H, m), 3.50-3.75 (2H, m), 3.79 (2H, t, $J = 4.3$ Hz), 3.92 (3H, s), 4.00-4.25 (2H, m), 4.32 (2H, t, $J = 4.3$ Hz), 5.60-5.80 (2H, m), 5.83-5.91 (1H, m), 6.83-6.94 (3H, m), 7.01 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.14 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.62 (1H, brs), 8.20 (1H, d, $J = 8.5$ Hz).

LRMS (ESI^+) 394 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0 7 2 4】

対応する出発物質及び反応剤を用い、実施例5-1と同様にして、以下の実施例5-2から5-3を得た。これらの構造およびスペクトルデータを以下の表に示した。

30

【0 7 2 5】

【表 1 1 3】

実施例番号	化学構造式	スペクトルデータ
5-2		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.94-2.10 (4H, m), 3.65-3.80 (4H, m), 3.79 (2H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.93 (3H, s), 4.33 (2H, t, $J = 4.9$ Hz), 5.73 (1H, brs), 6.85 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 6.86-6.93 (2H, m), 7.00 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 7.13 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.62 (1H, brs), 8.21 (1H, d, $J = 8.6$ Hz). LRMS (ESI^+) 432 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
5-3		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.16-2.28 (2H, m), 3.10 (3H, d, $J = 4.3$ Hz), 3.50-3.75 (2H, m), 3.78 (2H, t, $J = 4.3$ Hz), 3.91 (3H, s), 4.00-4.25 (2H, m), 4.32 (2H, t, $J = 4.2$ Hz), 5.55-5.80 (1H, m), 5.84-5.91 (1H, m), 6.83 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 6.85-6.92 (2H, m), 7.01 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.10 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.70-7.78 (1H, m), 8.21 (1H, d, $J = 8.6$ Hz). LRMS (ESI^+) 408 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

40

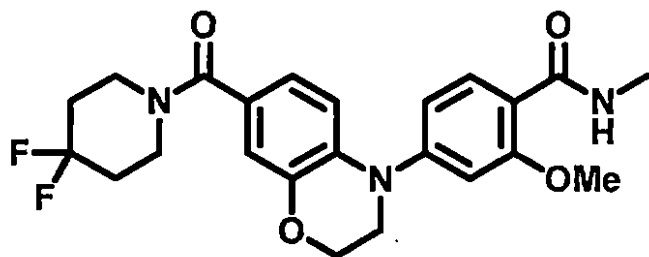
50

【0726】

<実施例6-1>

【0727】

【化161】



10

【0728】

4-(7-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-2,3-ジヒドロ-4H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-4-イル)-2-メトキシ-N-メチルベンズアミド

4-(7-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-2,3-ジヒドロ-4H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-4-イル)-2-メトキシ安息香酸(30.0 mg)と2mol/Lメチルアミン テトラヒドロフラン(1mL)のテトラヒドロフラン(0.5mL)懸濁液に、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ェート(32.0mg)とジイソプロピルエチルアミン(24.0μL)を室温で加えた後、更に室温で2時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、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)で精製することにより、表題化合物を得た(12.8mg)。

20

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.94-2.08 (4H, m), 3.01 (3H, d, $J = 4.8$ Hz), 3.68-3.80 (4H, m), 3.78 (2H, t, $J = 4.2$ Hz), 3.92 (3H, s), 4.33 (2H, t, $J = 4.2$ Hz), 6.83 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 6.87 (1H, dd, $J = 8.5, 1.8$ Hz), 6.90 (1H, dd, $J = 8.5, 1.8$ Hz), 6.99 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.09 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.68-7.75 (1H, m), 8.22 (1H, d, $J = 8.5$ Hz).

30

LRMS (ESI $^+$) 446 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0729】

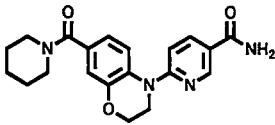
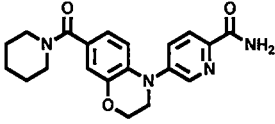
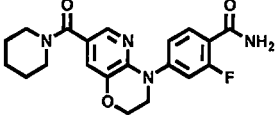
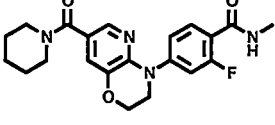
対応する出発物質及び反応剤を用い、実施例6-1と同様にして、以下の実施例6-2から6-22を得た。これらの構造およびスペクトルデータを以下の表に示した。

【0730】

40

50

【表 1 1 4】

実施例番号	化学構造式	スペクトルデータ
6-2		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.39-1.66 (6H, m), 3.27-3.62 (4H, m), 4.07 (2H, t, J = 4.2 Hz), 4.27 (2H, t, J = 4.5 Hz), 6.86 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 6.89 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.28 (1H, d., J = 9.1 Hz), 7.34 (1H, s), 7.49 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.93 (1H, s), 8.08 (1H, dd, J = 9.1, 2.4 Hz), 8.77 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI $^+$) 367 [M+H] $^+$.
6-3		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.40-1.66 (6H, m), 3.29-3.58 (4H, m), 3.83 (2H, t, J = 4.5 Hz), 4.29 (2H, t, J = 4.5 Hz), 6.79 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 6.87 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.05 (1H, d., J = 7.9 Hz), 7.48-7.54 (1H, m), 7.80 (1H, dd, J = 8.8, 2.7Hz), 7.94-8.02 (2H, m), 8.54 (1H, d, J = 2.4 Hz). LRMS (ESI $^+$) 367 [M+H] $^+$.
6-4		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.39-1.67 (6H, m), 3.34-3.61 (4H, m), 3.94 (2H, t, J = 4.6 Hz), 4.34 (2H, t, J = 4.3 Hz), 7.18 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.33 (1H, d, J = 8.6, 2.4 Hz), 7.41 (1H, dd, J = 13.4, 1.8 Hz), 7.55 (2H, br s), 7.67 (1H, t, J = 8.9 Hz), 7.74 (1H, d, J = 2.4 Hz). LRMS (ESI $^+$) 385 [M+H] $^+$.
6-5		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.39-1.66 (6H, m), 2.77 (3H, d, J = 4.3 Hz), 3.34-3.58 (4H, m), 3.94 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.34 (2H, t, J = 4.3 Hz), 7.17 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.33 (1H, dd, J = 8.6, 1.8 Hz), 7.42 (1H, dd, J = 13.1, 2.1 Hz), 7.63 (1H, t, J = 8.9 Hz), 7.73 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.05-8.16 (1H, m). LRMS (ESI $^+$) 399 [M+H] $^+$.

10

20

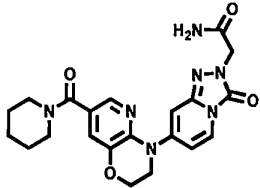
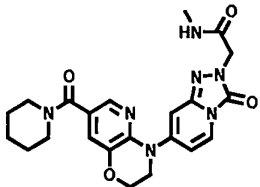
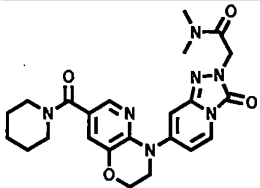
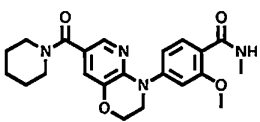
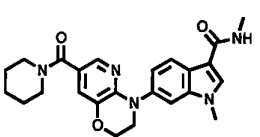
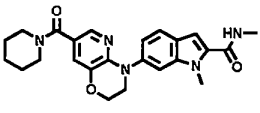
30

【0 7 3 1】

40

50

【表 1 1 5】

実施例番号	化学構造式	スペクトルデータ
6-6		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.41-1.64 (6H, m), 3.26-3.62 (4H, m), 3.93 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.37 (2H, t, J = 4.6 Hz), 4.42 (2H, s), 6.88 (1H, d, J = 1.2 Hz), 6.97 (1H, dd, J = 7.6, 2.1 Hz), 7.21 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.24-7.31 (1H, m), 7.47-7.53 (1H, m), 7.74-7.79 (2H, m). LRMS (ESI $^+$) 438 [M+H] $^+$.
6-7		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.38-1.66 (6H, m), 2.59 (3H, d, J = 4.3 Hz), 3.22-3.65 (4H, m), 3.93 (2H, t, J = 4.6 Hz), 4.37 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.44 (2H, s), 6.88 (1H, d, J = 1.2 Hz), 6.98 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.21 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.75-7.80 (2H, m), 7.92 (1H, q, J = 4.5 Hz). LRMS (ESI $^+$) 452 [M+H] $^+$.
6-8		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.43-1.64 (6H, m), 2.83 (3H, s), 3.03 (3H, s), 3.27-3.58 (4H, m), 3.94 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.37 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.79 (2H, s), 6.86 (1H, d, J = 1.2 Hz), 6.97 (1H, dd, J = 7.6, 2.1 Hz), 7.21 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.75-7.79 (2H, m). LRMS (ESI $^+$) 466 [M+H] $^+$.
6-9		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.20-1.30 (2H, m), 1.42-1.56 (2H, m), 1.56-1.65 (2H, m), 2.73-2.89 (3H, m), 3.38-3.55 (4H, m), 3.88 (3H, s), 3.96 (2H, t, J = 4.2 Hz), 4.35 (2H, t, J = 4.2 Hz), 7.08 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 7.16 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.21 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.72 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.79 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.06-8.12 (1H, m). LRMS (ESI $^+$) 411 [M+H] $^+$.
6-10		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.42-1.67 (6H, m), 2.77 (3H, d, J = 4.9 Hz), 3.40-3.50 (4H, m), 3.79 (3H, s), 3.95 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.37 (2H, t, J = 4.0 Hz), 7.08 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.18 (1H, dd, J = 8.6, 1.2 Hz), 7.48 (1H, s), 7.61 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.80-7.86 (1H, m), 7.90 (1H, s), 8.10 (1H, d, J = 8.6 Hz). LRMS (ESI $^+$) 434 [M+H] $^+$.
6-11		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.42-1.65 (6H, m), 2.79 (3H, d, J = 4.3 Hz), 3.34-3.57 (4H, m), 3.92-4.04 (5H, m), 4.40 (2H, t, J = 4.3 Hz), 7.05 (1H, s), 7.14-7.21 (2H, m), 7.52-7.61 (2H, m), 7.65 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.43-8.51 (1H, m). LRMS (ESI $^+$) 434 [M+H] $^+$.

【0 7 3 2】

10

20

30

40

50

【表 1 1 6】

実施例番号	化学構造式	スペクトルデータ
6-12		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.43-1.66 (6H, m), 2.34 (3H, s), 2.74 (3H, d, J = 4.9 Hz), 3.40-3.58 (4H, m), 3.85-3.95 (2H, m), 4.29-4.39 (2H, m), 7.12 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.24-7.29 (2H, m), 7.33 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.66 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.11-8.19 (1H, m). LRMS (ESI $^+$) 395 [M+H] $^+$.
6-13		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.42-1.63 (6H, m), 2.16 (3H, s), 2.79 (3H, d, J = 4.9 Hz), 3.39-3.52 (4H, m), 3.56-4.00 (2H, m), 4.31-4.45 (2H, m), 7.09 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.35 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.59 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.69 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.75 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.37-8.45 (1H, m). LRMS (ESI $^+$) 395 [M+H] $^+$.
6-14		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.41-1.68 (6H, m), 1.94-2.06 (2H, m), 2.85 (2H, t, J = 6.1 Hz), 3.38-3.56 (4H, m), 3.79 (2H, t, J = 5.4 Hz), 7.23-7.31 (1H, m), 7.36-7.43 (3H, m), 7.80-7.95 (4H, m). LRMS (ESI $^+$) 365 [M+H] $^+$.
6-15		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.41-1.68 (6H, m), 1.95-2.06 (2H, m), 2.85 (2H, t, J = 6.1 Hz), 2.98 (6H, s), 3.36-3.56 (4H, m), 3.78 (2H, t, J = 5.4 Hz), 7.35-7.44 (5H, m), 7.85 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI $^+$) 393 [M+H] $^+$.
6-16		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.36-1.63 (10H, m), 1.66-1.84 (4H, m), 2.00-2.10 (1H, m), 2.55 (3H, d, J = 4.9 Hz), 3.26 (2H, t, J = 4.3 Hz), 3.58-3.68 (4H, m), 3.61-3.66 (1H, m), 4.11 (2H, t, J = 4.3 Hz), 6.67 (1H, d, J = 1.2 Hz), 6.76-6.84 (2H, m), 7.63-7.72 (1H, m). LRMS (ESI $^+$) 386 [M+H] $^+$.
6-17		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.41-1.63 (6H, m), 3.36-3.52 (4H, m), 3.94 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.34 (2H, t, J = 4.3 Hz), 7.14 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.26 (1H, s), 7.45-7.51 (2H, m), 7.69 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.82-7.93 (3H, m). LRMS (ESI $^+$) 367 [M+H] $^+$.
6-18		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.41-1.64 (6H, m), 2.77 (3H, d, J = 4.9 Hz), 3.36-3.52 (4H, m), 3.94 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.34 (2H, t, J = 4.3 Hz), 7.14 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.46-7.51 (2H, m), 7.69 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.79-7.84 (2H, m), 8.35 (1H, q, J = 4.9 Hz). LRMS (ESI $^+$) 381 [M+H] $^+$.

【0 7 3 3】

10

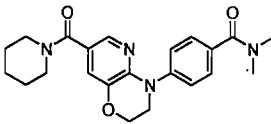
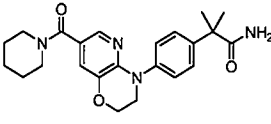
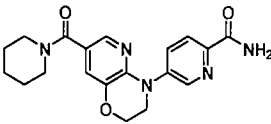
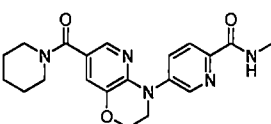
20

30

40

50

【表 1 1 7】

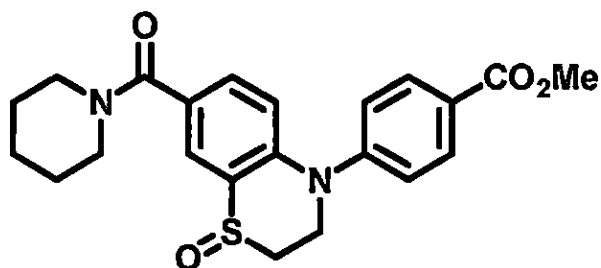
実施例番号	化学構造式	スペクトルデータ
6-19		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.41-1.65 (6H, m), 2.97 (6H, s), 3.37-3.50 (4H, m), 3.93 (2H, t, J = 4.0 Hz), 4.34 (2H, t, J = 4.0 Hz), 7.13 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.41 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.47 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.67-7.70 (1H, m). LRMS (ESI $^+$) 395 [M+H] $^+$.
6-20		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.36-1.65 (12H, m), 3.38-3.49 (4H, m), 3.87 (2H, t, J = 4.5 Hz), 4.32 (2H, t, J = 4.2 Hz), 6.86-6.95 (2H, m), 7.08 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.29-7.36 (4H, m), 7.64 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI $^+$) 409 [M+H] $^+$.
6-21		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.41-1.64 (6H, m), 3.34-3.53 (4H, m), 4.00 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.38 (2H, t, J = 4.3 Hz), 7.19 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.50-7.55 (1H, m), 7.72 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.95 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), 7.98-8.05 (2H, m), 8.80 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI $^+$) 368 [M+H] $^+$.
6-22		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.40-1.64 (6H, m), 2.81 (3H, d, J = 4.9 Hz), 3.37-3.51 (4H, m), 4.00 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.38 (2H, t, J = 4.3 Hz), 7.19 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.72 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.95 (1H, dd, J = 8.6, 1.8 Hz), 8.01 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.63-8.69 (1H, m), 8.80 (1H, d, J = 2.4 Hz). LRMS (ESI $^+$) 382 [M+H] $^+$.

【0734】

<実施例 7-1>

【0735】

【化162】



【0736】

メチル 4- (1-オキシド-7- (ピペリジン-1-カルボニル) -2, 3-ジヒドロ-4H-ベンゾ [b] [1, 4] チアジン-4-イル) ベンゾエート

メチル 4- (7- (ピペリジン-1-カルボニル) -2, 3-ジヒドロ-4H-ベンゾ [b] [1, 4] チアジン-4-イル) ベンゾエート (90 mg) のジクロロメタン (1.2 mL) 溶液に、3-クロロ過安息香酸 (56.0 mg) を 0℃ で加えた。反応液を室温まで昇温し、更に 2 時間攪拌し、減圧濃縮した。得られ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) で精製することにより、表題化合物を得た (88.1 mg)

)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.53-1.64 (4H, m), 1.64-1.73 (2H, m), 2.90-3.00 (1H, m), 3.19-3.27 (1H, m), 3.43-3.67 (4H, m), 3.87-3.94 (1H, m), 3.95 (3H, s), 4.38-4.48 (1H, m), 6.80 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.31 (1H, dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz), 7.37 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.74 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.13 (2H, d, $J = 8.6$ Hz).

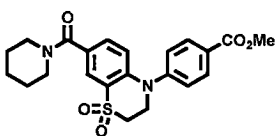
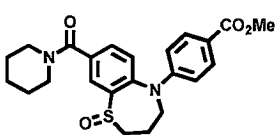
LRMS (ESI^+) 413 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0737】

対応する出発物質及び反応剤を用い、実施例7-1と同様にして、以下の実施例7-2から7-10を得た。これらの構造およびスペクトルデータを以下の表に示した。

【0738】

【表118】

実施例番号	化学構造式	スペクトルデータ
7-2		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.54-1.65 (4H, m), 1.65-1.74 (2H, m), 3.46-3.53 (2H, m), 3.53-3.70 (4H, m), 3.95 (3H, s), 4.28-4.35 (2H, m), 6.65 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.30-7.38 (3H, m), 7.90 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.14 (2H, d, $J = 8.6$ Hz). LRMS (ESI^+) 429 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
7-3		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.57-1.76 (6H, m), 2.00-2.12 (1H, m), 2.45-2.57 (1H, m), 2.94-3.03 (1H, m), 3.10-3.20 (1H, m), 3.33-3.50 (3H, m), 3.67-3.82 (2H, m), 3.87 (3H, s), 4.08-4.17 (1H, m), 6.66 (2H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.29 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.61 (1H, dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz), 7.89 (2H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.91 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). LRMS (ESI^+) 427 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0739】

10

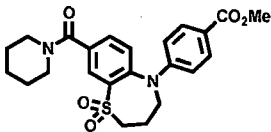
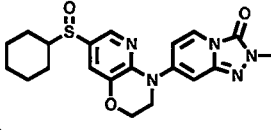
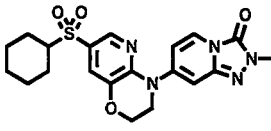
20

30

40

50

【表 1 1 9】

実施例番号	化学構造式	スペクトルデータ
7 - 4		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.52-1.78 (6H, m), 2.25-2.36 (2H, m), 3.27-3.35 (2H, m), 3.37-3.48 (2H, m), 3.65-3.80 (2H, m), 3.86 (3H, s), 3.83-3.95 (2H, m), 6.72 (2H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.44 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.70 (1H, dd, $J = 8.5, 1.8$ Hz), 7.90 (2H, d, $J = 9.1$ Hz), 8.18 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). LRMS (ESI^+) 443 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
7 - 5		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.17-1.38 (4H, m), 1.39-1.52 (1H, m), 1.63-1.72 (1H, m), 1.75-1.94 (3H, m), 1.96-2.04 (1H, m), 2.57-2.67 (1H, m), 3.65 (3H, s), 3.93 (2H, dd, $J = 6.1, 3.7$ Hz), 4.42-4.47 (2H, m), 6.68 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 6.96 (1H, dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz), 7.46 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.70 (1H, dd, $J = 7.9, 1.2$ Hz), 7.90 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). LRMS (ESI^+) 414 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
7 - 6		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.07-1.30 (3H, m), 1.33-1.46 (2H, m), 1.64-1.72 (1H, m), 1.83-1.92 (2H, m), 2.06-2.15 (2H, m), 2.83-2.92 (1H, m), 3.66 (3H, s), 3.96 (2H, t, $J = 4.6$ Hz), 4.45 (2H, t, $J = 4.6$ Hz), 6.72-6.75 (1H, m), 6.91 (1H, dd, $J = 7.6, 2.1$ Hz), 7.51 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.71 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.22 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). LRMS (ESI^+) 430 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0 7 4 0】

10

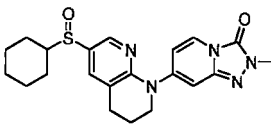
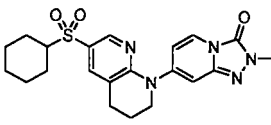
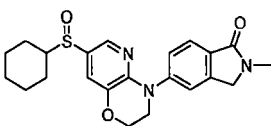
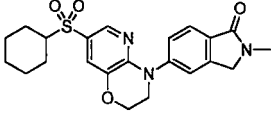
20

30

40

50

【表 1 2 0】

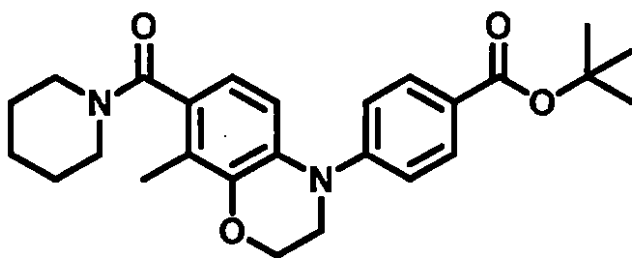
実施例番号	化学構造式	スペクトルデータ
7-7		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.16-1.37 (4H, m), 1.39-1.52 (1H, m), 1.63-1.95 (4H, m), 1.99-2.08 (1H, m), 2.10-2.21 (2H, m), 2.56-2.67 (1H, m), 2.94 (2H, t, J = 6.1 Hz), 3.64 (3H, s), 3.85 (2H, t, J = 6.1 Hz), 6.71-6.76 (2H, m), 7.65 (1H, dd, J = 7.3, 1.2 Hz), 7.67-7.70 (1H, m), 8.08 (1H, d, J = 2.4 Hz). LRMS (ESI $^+$) 412 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
7-8		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.08-1.30 (3H, m), 1.33-1.46 (2H, m), 1.64-1.74 (1H, m), 1.83-1.93 (2H, m), 2.06-2.21 (4H, m), 2.86 (1H, tt, J = 12.2, 3.1 Hz), 2.94 (2H, t, J = 5.5 Hz), 3.65 (3H, s), 3.87 (2H, t, J = 5.5 Hz), 6.68 (1H, dd, J = 7.3, 1.8 Hz), 6.79 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.66-7.72 (2H, m), 8.39 (1H, d, J = 2.4 Hz). LRMS (ESI $^+$) 428 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
7-9		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.14-1.35 (4H, m), 1.38-1.51 (1H, m), 1.63-1.76 (2H, m), 1.78-1.95 (2H, m), 2.00-2.10 (1H, m), 2.57-2.67 (1H, m), 3.21 (3H, s), 3.93-4.05 (2H, m), 4.35-4.46 (4H, m), 7.39-7.44 (2H, m), 7.55 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.83 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.87 (1H, d, J = 8.6 Hz). LRMS (ESI $^+$) 412 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
7-10		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.06-1.30 (3H, m), 1.32-1.45 (2H, m), 1.63-1.72 (1H, m), 1.82-1.91 (2H, m), 2.06-2.14 (2H, m), 2.85 (1H, tt, J = 12.2, 3.7 Hz), 3.21 (3H, s), 4.01 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.38-4.45 (4H, m), 7.41 (1H, dd, J = 8.6, 1.8 Hz), 7.45 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.55 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.89 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.14 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI $^+$) 428 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0741】

<実施例 8-1>

【0742】

【化163】



【0743】

tert-ブチル 4-(8-メチル-7-(ピペリジン-1-カルボニル)-2,3-ジヒドロ-4H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-4-イル)ベンゾエート

4- (4- (tert-ブトキシカルボニル) フェニル) -8-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸 (29.1 mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (0.8 mL) 溶液に、ピペリジン (8.6 μ L)、及びジイソプロピルエチルアミン (29.4 μ L) を加えた。反応液に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 (32.9 mg) を添加した後、室温で2.5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 (メタノール：水=5：95 to 65：35 to 90：10 to 100：0) で精製することにより、表題化合物を得た (31.9 mg)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.41-1.70 (15H, m), 2.17 (3H, s), 3.25 (2H, t, J = 5.5 Hz), 3.67-3.81 (4H, m), 4.24-4.37 (2H, m), 6.60 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.95 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.17-7.23 (2H, m), 7.91-7.96 (2H, m).

LRMS (ESI^+) 437 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

【0744】

対応する出発物質及び反応剤を用い、実施例8-1と同様にして、以下の実施例8-2から8-231を得た。これらの構造およびスペクトルデータを以下の表に示した。

【0745】

10

20

30

40

50

【表 1 2 1】

実施例番号	化学構造式	スペクトルデータ
8 - 2		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.44-1.72 (15H, m), 3.3 6-3.70 (4H, m), 3.94 (2H, t, $J = 4.2$ Hz), 4.37 (2H, t, $J = 4.2$ Hz), 7.22 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.41-7.46 (2H, m), 7.84 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.99-8.03 (2H, m). LRMS (ESI $^+$) 424 [M+H] $^+$.
8 - 3		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.47-1.71 (15H, m), 3.5 1-3.58 (2H, m), 3.67-3.73 (2H, m), 3.79 (2H, t, $J = 4.2$ Hz), 4.37 (2H, t, $J = 4.2$ Hz), 7.17-7.19 (1H, m), 7.21-7.28 (2H, m), 7.96-8.01 (2H, m), 8.29 (1H, s). LRMS (ESI $^+$) 424 [M+H] $^+$.
8 - 4		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.42-1.64 (15H, m), 3.42-3.57 (4H, m), 3.80 (2H, t, $J = 4.3$ Hz), 4.44 (2H, t, $J = 4.3$ Hz), 7.04 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.35-7.39 (2H, m), 7.43 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.88-7.92 (2H, m). LRMS (ESI $^+$) 424 [M+H] $^+$.
8 - 5		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.59 (9H, s), 1.94-2.08 (4H, m), 3.68-3.80 (4H, m), 3.96 (2H, t, $J = 4.6$ Hz), 4.38 (2H, t, $J = 4.3$ Hz), 7.21-7.25 (1H, m), 7.42-7.46 (2H, m), 7.85 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 8.00-8.04 (2H, m). LRMS (ESI $^+$) 460 [M+H] $^+$.
8 - 6		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.59 (9H, s), 1.78-1.87 (2H, m), 2.00-2.14 (2H, m), 3.56-3.85 (4H, m), 3.95 (2H, t, $J = 4.6$ Hz), 4.38 (2H, t, $J = 4.6$ Hz), 7.21-7.31 (1H, m), 7.42-7.46 (2H, m), 7.86 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 8.00-8.04 (2H, m). LRMS (ESI $^+$) 460 [M+H] $^+$.
8 - 7		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.39-2.11 (13H, m), 3.02-3.75 (3H, m), 3.84-4.01 (3H, m), 4.37 (2H, t, $J = 4.0$ Hz), 4.51-4.84 (1H, m), 7.25 (1H, s), 7.44 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.86 (1H, s), 8.01 (2H, d, $J = 7.9$ Hz). LRMS (ESI $^+$) 442 [M+H] $^+$.

【0 7 4 6】

10

20

30

40

50

【表 1 2 2】

実施例番号	化学構造式	スペクトルデータ
8-8		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.41-2.07 (13H, m), 3.17-4.04 (6H, m), 4.37 (2H, t, $J = 4.3$ Hz), 4.52-4.82 (1H, m), 7.25 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.41-7.46 (2H, m), 7.86 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.99-8.04 (2H, m). LRMS (ESI $^+$) 442 [M+H] $^+$.
8-9		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.59 (9H, s), 2.16-2.29 (2H, m), 3.47-3.84 (2H, m), 3.95 (2H, t, $J = 4.6$ Hz), 4.01-4.19 (2H, m), 4.37 (2H, t, $J = 4.3$ Hz), 5.58-5.90 (2H, m), 7.21-7.32 (1H, m), 7.42-7.46 (2H, m), 7.87 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.99-8.03 (2H, m). LRMS (ESI $^+$) 422 [M+H] $^+$.
8-10		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.59 (9H, s), 3.47-3.81 (8H, m), 3.95 (2H, t, $J = 4.6$ Hz), 4.38 (2H, t, $J = 4.3$ Hz), 7.23 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.41-7.45 (2H, m), 7.84 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.99-8.04 (2H, m). LRMS (ESI $^+$) 426 [M+H] $^+$.
8-11		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.59 (9H, s), 2.32 (3H, s), 2.34-2.50 (4H, m), 3.50-3.78 (4H, m), 3.95 (2H, t, $J = 4.6$ Hz), 4.37 (2H, t, $J = 4.6$ Hz), 7.23 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.41-7.46 (2H, m), 7.85 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.99-8.03 (2H, m). LRMS (ESI $^+$) 439 [M+H] $^+$.
8-12		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.41-1.78 (21H, m), 2.21-2.30 (2H, m), 2.56-2.61 (1H, m), 3.27 (2H, t, $J = 4.5$ Hz), 3.42-3.68 (5H, m), 4.17 (2H, t, $J = 4.5$ Hz), 6.67 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 6.86 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.93 (1H, dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz). LRMS (ESI $^+$) 429 [M+H] $^+$.
8-13		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.39-1.80 (19H, m), 1.85-1.93 (2H, m), 2.06-2.21 (3H, m), 3.28 (2H, t, $J = 4.5$ Hz), 3.42-3.68 (5H, m), 4.19 (2H, t, $J = 4.5$ Hz), 6.67 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.87 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 6.93 (1H, dd, $J = 8.5, 1.8$ Hz). LRMS (ESI $^+$) 429 [M+H] $^+$.

【0 7 4 7】

10

20

30

40

50

【表 1 2 3】

実施例番号	化学構造式	スペクトルデータ
8-14		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.05-1.19 (1H, m), 1.31-1.50 (8H, m), 1.55-1.81 (7H, m), 3.26 (2H, t, J = 4.5 Hz), 3.42 (4H, t, J = 4.8 Hz), 3.57-3.66 (1H, m), 4.11 (2H, t, J = 4.5 Hz), 6.67 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.76 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.81 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz). LRMS (ESI $^+$) 329 [M+H] $^+$.
8-15		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.28 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.41-1.64 (6H, m), 3.32-3.58 (4H, m), 3.83-3.95 (4H, m), 4.36 (2H, t, J = 4.3 Hz), 6.91 (1H, d, J = 1.2 Hz), 6.98 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.21 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.73-7.79 (2H, m). LRMS (ESI $^+$) 409 [M+H] $^+$.
8-16		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.28 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.20-2.28 (2H, m), 3.88 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.94 (2H, t, J = 4.6 Hz), 3.98-4.06 (2H, m), 4.28-4.41 (4H, m), 6.93-6.97 (2H, m), 7.36 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.75-7.79 (1H, m), 8.00 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI $^+$) 381 [M+H] $^+$.
8-17		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.28 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.43-1.61 (8H, m), 1.64-1.75 (2H, m), 3.27-3.39 (2H, m), 3.50 (2H, t, J = 5.8 Hz), 3.87 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.93 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.36 (2H, t, J = 4.3 Hz), 6.90 (1H, d, J = 1.2 Hz), 6.98 (1H, dd, J = 7.6, 2.1 Hz), 7.19 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.73-7.78 (2H, m). LRMS (ESI $^+$) 437 [M+H] $^+$.
8-18		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.16 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.40-1.65 (6H, m), 3.35-3.59 (6H, m), 3.96 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.35 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.45 (2H, s), 7.15 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.51 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.63 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.68 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI $^+$) 407 [M+H] $^+$.
8-19		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.28 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.75-1.88 (4H, m), 3.38-3.51 (4H, m), 3.88 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.93 (2H, t, J = 4.6 Hz), 4.36 (2H, t, J = 4.3 Hz), 6.92 (1H, d, J = 1.2 Hz), 6.97 (1H, dd, J = 7.6, 2.1 Hz), 7.34 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.76 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.95 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI $^+$) 395 [M+H] $^+$.

【0 7 4 8】

10

20

30

40

50

【表 1 2 4】

実施例番号	化学構造式	スペクトルデータ
8-20		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.74-1.89 (4H, m), 3.38-3.54 (7H, m), 3.93 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.36 (2H, t, J = 4.3 Hz), 6.89 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.98 (1H, d, J = 7.6, 2.1 Hz), 7.34 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.75 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.95 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI $^+$) 381 [M+H] $^+$.
8-21		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.17 (3H, d, J = 7.3 Hz), 1.27-1.73 (6H, m), 2.90-3.04 (1H, m), 3.49 (3H, s), 3.77-4.05 (3H, m), 4.25-4.47 (3H, m), 6.88 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.98 (1H, dd, J = 7.3, 1.8 Hz), 7.19 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.73-7.77 (2H, m). LRMS (ESI $^+$) 409 [M+H] $^+$.
8-22		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.73-1.32 (3H, m), 1.40-1.95 (3H, m), 1.99-2.12 (1H, m), 3.34-3.63 (5H, m), 3.93 (2H, t, J = 4.6 Hz), 4.01-4.16 (1H, m), 4.29-4.42 (2H, m), 6.89 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.98 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.31 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.75 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.85-7.97 (1H, m). LRMS (ESI $^+$) 395 [M+H] $^+$.
8-23		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.43-1.95 (4H, m), 2.87-3.27 (1H, m), 3.38-3.60 (4H, m), 3.69-4.24 (4H, m), 4.37 (2H, t, J = 4.6 Hz), 4.75 (1H, d, J = 47.7 Hz), 6.89 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.98 (1H, dd, J = 7.6, 2.1 Hz), 7.20 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.75 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.78 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI $^+$) 413 [M+H] $^+$.
8-24		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.63-1.74 (2H, m), 2.02-2.16 (2H, m), 3.40-3.64 (5H, m), 3.71-3.90 (2H, m), 3.94 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.37 (2H, t, J = 4.3 Hz), 6.91 (1H, d, J = 1.2 Hz), 6.99 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.21 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.75 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.79 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI $^+$) 431 [M+H] $^+$.
8-25		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.35-2.52 (2H, m), 3.49 (3H, s), 3.61-4.09 (6H, m), 4.37 (2H, t, J = 4.3 Hz), 6.92 (1H, d, J = 1.2 Hz), 6.97 (1H, dd, J = 7.3, 1.8 Hz), 7.37 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.76 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.98 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI $^+$) 417 [M+H] $^+$.

【0 7 4 9】

10

20

30

40

50

【表 1 2 5】

実施例番号	化学構造式	スペクトルデータ
8-26		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.95-2.10 (4H, m), 3.49 (3H, s), 3.51-3.69 (4H, m), 3.93 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.37 (2H, t, J = 4.3 Hz), 6.90 (1H, d, J = 1.2 Hz), 6.98 (1H, dd, J = 7.6, 2.1 Hz), 7.30 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.76 (1H, d, J = 6.7 Hz), 7.85 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI $^+$) 431 [M+H] $^+$.
8-27		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.40-1.99 (4H, m), 2.93-3.28 (1H, m), 3.39-3.58 (4H, m), 3.68-4.24 (4H, m), 4.37 (2H, t, J = 4.6 Hz), 4.75 (1H, d, J = 47.1 Hz), 6.89 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.98 (1H, dd, J = 7.6, 2.1 Hz), 7.20 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.75 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.78 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI $^+$) 413 [M+H] $^+$.
8-28		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.17 (3H, d, J = 7.3 Hz), 1.27-1.76 (6H, m), 2.83-3.11 (1H, m), 3.49 (3H, s), 3.68-4.06 (3H, m), 4.15-4.58 (3H, m), 6.88 (1H, d, J = 1.2 Hz), 6.98 (1H, dd, J = 7.6, 2.1 Hz), 7.19 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.73-7.77 (2H, m). LRMS (ESI $^+$) 409 [M+H] $^+$.
8-29		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.73-1.29 (3H, m), 1.42-1.93 (3H, m), 1.99-2.11 (1H, m), 3.34-3.64 (5H, m), 3.93 (2H, t, J = 4.6 Hz), 4.02-4.15 (1H, m), 4.31-4.41 (2H, m), 6.89 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.98 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.31 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.75 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.85-7.96 (1H, m). LRMS (ESI $^+$) 395 [M+H] $^+$.
8-30		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3.50 (3H, s), 3.95 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.27-5.02 (6H, m), 6.92-6.97 (2H, m), 7.43 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.78 (1H, dd, J = 6.7, 1.2 Hz), 8.08 (1H, d, J = 2.4 Hz). LRMS (ESI $^+$) 403 [M+H] $^+$.
8-31		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.66-0.99 (3H, m), 1.06-1.20 (1H, m), 1.33-1.47 (1H, m), 1.48-1.69 (2H, m), 1.71-1.81 (1H, m), 2.56-3.07 (2H, m), 3.49 (3H, s), 3.51-3.76 (1H, m), 3.85-4.00 (2H, m), 4.04-4.40 (3H, m), 6.88 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.99 (1H, dd, J = 7.6, 2.1 Hz), 7.20 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.75 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.77 (1H, d, J = 2.4 Hz). LRMS (ESI $^+$) 409 [M+H] $^+$.

【0 7 5 0】

10

20

30

40

50

【表 1 2 6】

実施例番号	化学構造式	スペクトルデータ
8-32		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.91-1.06 (3H, m), 1.37-1.53 (1H, m), 1.88-2.04 (1H, m), 2.09-2.30 (1H, m), 2.91-3.15 (1H, m), 3.35-3.64 (6H, m), 3.93 (2H, t, J = 4.6 Hz), 4.36 (2H, t, J = 4.3 Hz), 6.89 (1H, d, J = 1.2 Hz), 6.95-7.01 (1H, m), 7.31-7.37 (1H, m), 7.75 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.92-7.98 (1H, m). LRMS (ESI $^+$) 395 [M+H] $^+$.
8-33		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.26-1.51 (2H, m), 1.55-1.95 (2H, m), 2.63-3.74 (8H, m), 3.93 (2H, t, J = 4.6 Hz), 4.36 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.78-5.03 (1H, m), 6.88 (1H, d, J = 1.2 Hz), 6.98 (1H, dd, J = 7.6, 2.1 Hz), 7.18-7.28 (1H, m), 7.70-7.87 (2H, m). LRMS (ESI $^+$) 411 [M+H] $^+$.
8-34		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.75-0.93 (3H, m), 1.07-1.20 (1H, m), 1.32-1.47 (1H, m), 1.48-1.83 (3H, m), 2.59-3.12 (2H, m), 3.42-3.77 (4H, m), 3.85-4.00 (2H, m), 4.04-4.45 (3H, m), 6.88 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.99 (1H, dd, J = 7.3, 1.8 Hz), 7.20 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.73-7.79 (2H, m). LRMS (ESI $^+$) 409 [M+H] $^+$.
8-35		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.92-1.07 (3H, m), 1.38-1.55 (1H, m), 1.86-2.04 (1H, m), 2.10-2.29 (1H, m), 2.93-3.15 (1H, m), 3.34-3.63 (6H, m), 3.93 (2H, t, J = 4.6 Hz), 4.36 (2H, t, J = 4.3 Hz), 6.90 (1H, d, J = 1.2 Hz), 6.95-7.00 (1H, m), 7.32-7.36 (1H, m), 7.75 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.92-7.97 (1H, m). LRMS (ESI $^+$) 395 [M+H] $^+$.
8-36		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.36-2.03 (4H, m), 2.52-2.68 (1H, m), 2.74-3.18 (2H, m), 3.49 (3H, s), 3.52-4.04 (7H, m), 4.12-4.44 (2H, m), 6.89 (1H, d, J = 1.2 Hz), 6.98 (1H, dd, J = 7.6, 2.1 Hz), 7.23 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.72-7.83 (2H, m). LRMS (ESI $^+$) 453 [M+H] $^+$.
8-37		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3.49 (3H, s), 3.51-3.60 (1H, m), 3.65 (3H, s), 3.91-3.98 (2H, m), 4.02-4.27 (2H, m), 4.30-4.46 (3H, m), 4.49-4.62 (1H, m), 6.91-6.98 (2H, m), 7.36 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.76 (1H, d, J = 6.7 Hz), 8.01 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI $^+$) 425 [M+H] $^+$.

【0 7 5 1】

10

20

30

40

50

【表 1 2 7】

実施例番号	化学構造式	スペクトルデータ
8-38		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.30-1.51 (2H, m), 1.56-1.94 (2H, m), 2.92-3.75 (8H, m), 3.93 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.36 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.77-5.02 (1H, m), 6.88 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.98 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.17-7.29 (1H, m), 7.71-7.84 (2H, m). LRMS (ESI $^+$) 411 [M+H] $^+$.
8-39		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.23-1.63 (6H, m), 2.01-2.30 (2H, m), 2.68-2.89 (1H, m), 3.05-3.54 (5H, m), 3.87-3.98 (2H, m), 4.14-4.44 (3H, m), 6.87 (1H, d, J = 1.2 Hz), 6.98 (1H, dd, J = 7.3, 1.8 Hz), 7.18 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.72-7.77 (2H, m). LRMS (ESI $^+$) 421 [M+H] $^+$.
8-40		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.29-1.39 (2H, m), 2.03-2.14 (2H, m), 2.30-2.39 (1H, m), 2.41-2.58 (1H, m), 3.49 (3H, s), 3.59-3.73 (4H, m), 3.92 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.36 (2H, t, J = 4.3 Hz), 6.88 (1H, d, J = 1.2 Hz), 6.98 (1H, dd, J = 7.3, 1.8 Hz), 7.33 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.75 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.87 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI $^+$) 407 [M+H] $^+$.
8-41		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.63-1.03 (7H, m), 1.49-1.64 (2H, m), 1.72-1.81 (1H, m), 2.09-2.70 (2H, m), 3.44-3.78 (4H, m), 3.93 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.28-4.48 (3H, m), 6.89 (1H, d, J = 1.2 Hz), 6.99 (1H, dd, J = 7.6, 2.1 Hz), 7.20 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.73-7.79 (2H, m). LRMS (ESI $^+$) 423 [M+H] $^+$.
8-42		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.04-0.55 (4H, m), 1.38-1.49 (2H, m), 1.53-1.66 (2H, m), 3.09-3.68 (7H, m), 3.93 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.36 (2H, t, J = 4.3 Hz), 6.88 (1H, d, J = 1.2 Hz), 6.98 (1H, dd, J = 7.6, 2.1 Hz), 7.14-7.22 (1H, m), 7.71-7.81 (2H, m). LRMS (ESI $^+$) 421 [M+H] $^+$.
8-43		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.68-0.97 (3H, m), 1.00-1.47 (5H, m), 1.53-1.71 (1H, m), 1.77-1.88 (1H, m), 2.41-3.09 (2H, m), 3.38-3.77 (4H, m), 3.87-4.00 (2H, m), 4.12-4.42 (3H, m), 6.88 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.98 (1H, dd, J = 7.3, 1.8 Hz), 7.20 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.75 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.77 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI $^+$) 423 [M+H] $^+$.

【0 7 5 2】

10

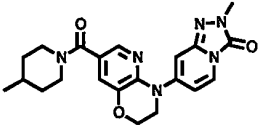
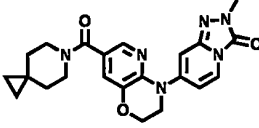
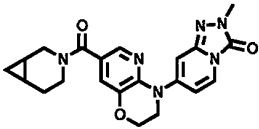
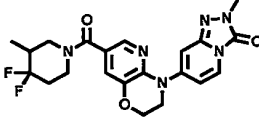
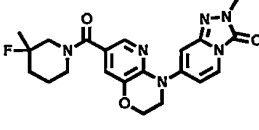
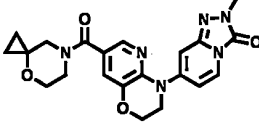
20

30

40

50

【表 1 2 8】

実施例番号	化学構造式	スペクトルデータ
8-44		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.90 (3H, d, J = 6.1 Hz), 0.96-1.12 (2H, m), 1.50-1.71 (3H, m), 2.62-3.10 (2H, m), 3.49 (3H, s), 3.59-4.02 (3H, m), 4.15-4.45 (3H, m), 6.88 (1H, d, J = 1.2 Hz), 6.98 (1H, dd, J = 7.6, 2.1 Hz), 7.21 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.75 (1H, d, J = 6.7 Hz), 7.77 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI $^+$) 409 [M+H] $^+$.
8-45		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.29-0.36 (4H, m), 1.28-1.39 (4H, m), 3.36-3.63 (7H, m), 3.93 (2H, t, J = 4.6 Hz), 4.36 (2H, t, J = 4.6 Hz), 6.88 (1H, d, J = 1.2 Hz), 6.98 (1H, dd, J = 7.6, 2.1 Hz), 7.23 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.75 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.80 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI $^+$) 421 [M+H] $^+$.
8-46		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.03-0.33 (1H, m), 0.53-0.69 (1H, m), 0.88-1.20 (2H, m), 1.58-1.71 (1H, m), 1.89-2.00 (1H, m), 3.00-3.14 (1H, m), 3.49 (3H, s), 3.51-3.89 (3H, m), 3.93 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.36 (2H, t, J = 4.3 Hz), 6.88 (1H, d, J = 1.2 Hz), 6.98 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.19 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.73-7.79 (2H, m). LRMS (ESI $^+$) 407 [M+H] $^+$.
8-47		^1H NMR (400 MHz, CDCl $_3$) δ 1.14-1.75 (4H, m), 1.84-2.10 (2H, m), 2.73-3.17 (2H, m), 3.64 (3H, s), 3.84-3.94 (3H, m), 4.29-4.68 (3H, m), 6.64 (1H, d, J = 1.2 Hz), 6.99 (1H, dd, J = 7.6, 2.1 Hz), 7.29 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.68 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.92 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI $^+$) 445 [M+H] $^+$.
8-48		^1H NMR (400 MHz, CDCl $_3$) δ 0.79-1.17 (4H, m), 1.75-2.24 (3H, m), 2.94-3.13 (1H, m), 3.29-3.42 (1H, m), 3.65 (3H, s), 3.73-4.60 (6H, m), 6.66 (1H, d, J = 1.2 Hz), 6.96 (1H, dd, J = 7.6, 2.1 Hz), 7.24-7.28 (1H, m), 7.69 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.89 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI $^+$) 427 [M+H] $^+$.
8-49		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.39-0.76 (4H, m), 3.43-3.70 (9H, m), 3.93 (2H, t, J = 4.6 Hz), 4.36 (2H, t, J = 4.3 Hz), 6.90 (1H, d, J = 1.2 Hz), 6.98 (1H, d, J = 7.6, 2.1 Hz), 7.20-7.27 (1H, m), 7.75 (1H, d, J = 6.7 Hz), 7.78-7.85 (1H, m). LRMS (ESI $^+$) 423 [M+H] $^+$.

【0 7 5 3】

10

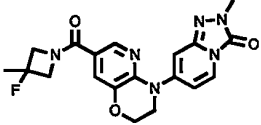
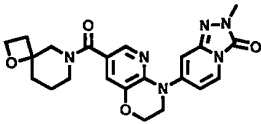
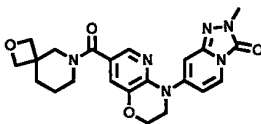
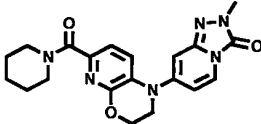
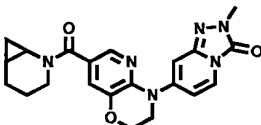
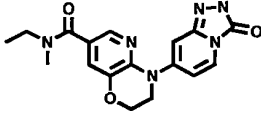
20

30

40

50

【表 1 2 9】

実施例番号	化学構造式	スペクトルデータ
8-50		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.57 (3H, d, J = 22.0 Hz), 3.50 (3H, s), 3.94 (2H, t, J = 4.3 Hz), 3.99-4.22 (2H, m), 4.25-4.64 (4H, m), 6.93-6.97 (2H, m), 7.40 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.77 (1H, dd, J = 7.0, 1.5 Hz), 8.04 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI $^+$) 399 [M+H] $^+$.
8-51		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.37-1.64 (2H, m), 1.66-2.02 (2H, m), 2.08-2.38 (2H, m), 2.73-3.37 (2H, m), 3.49 (3H, s), 3.55-4.02 (3H, m), 4.06-4.47 (5H, m), 6.90 (1H, d, J = 1.2 Hz), 6.99 (1H, dd, J = 7.3, 1.8 Hz), 7.16-7.34 (1H, m), 7.72-7.88 (2H, m). LRMS (ESI $^+$) 437 [M+H] $^+$.
8-52		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.38-1.48 (2H, m), 1.82 (2H, t, J = 5.8 Hz), 3.25-3.47 (2H, m), 3.49 (3H, s), 3.58-3.84 (2H, m), 3.94 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.03-4.45 (6H, m), 6.89 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.00 (1H, dd, J = 7.6, 1.5 Hz), 7.23 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.72-7.83 (2H, m). LRMS (ESI $^+$) 437 [M+H] $^+$.
8-53		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.42-1.65 (6H, m), 3.38-3.59 (7H, m), 3.79 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.45 (2H, t, J = 4.6 Hz), 6.66 (1H, dd, J = 7.6, 2.1 Hz), 6.79 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.08 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.43 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.81 (1H, d, J = 7.3 Hz). LRMS (ESI $^+$) 395 [M+H] $^+$.
8-54		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.30-0.41 (0.3H, m), 0.52-0.59 (0.7H, m), 0.61-0.71 (0.7H, m), 0.77-0.91 (0.3H, m), 1.17-1.39 (2.0H, m), 1.44-1.67 (1.0H, m), 1.69-1.90 (2.0H, m), 2.44-2.57 (0.7H, m), 2.68-2.76 (0.7H, m), 2.87-3.02 (0.6H, m), 3.49 (3.0H, s), 3.89-4.05 (3.0H, m), 4.30-4.41 (2.0H, m), 6.88 (1.0H, s), 6.98 (1.0H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.23 (0.3H, s), 7.41 (0.7H, d, J = 1.8 Hz), 7.75 (1.0H, d, J = 7.3 Hz), 7.79 (0.3H, s), 8.01 (0.7H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI $^+$) 407 [M+H] $^+$.
8-55		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.10 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.94 (3H, br s), 3.24-3.46 (2H, m), 3.50 (3H, s), 3.94 (2H, t, J = 4.2 Hz), 4.37 (2H, t, J = 4.5 Hz), 6.90 (1H, d, J = 1.2 Hz), 6.99 (1H, dd, J = 7.6, 2.1 Hz), 7.24 (1H, br s), 7.74-7.85 (2H, m). LRMS (ESI $^+$) 369[M+H] $^+$.

【0 7 5 4】

10

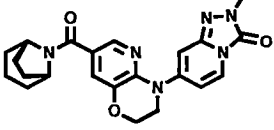
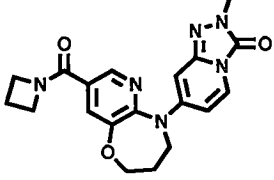
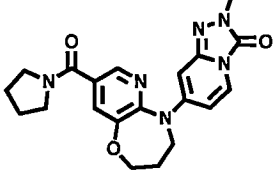
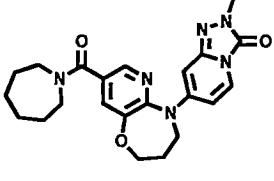
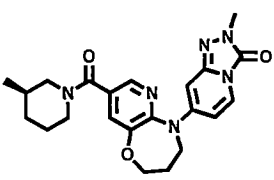
20

30

40

50

【表 130】

実施例番号	化学構造式	スペクトルデータ
8-56		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.37-2.04 (10H, m), 3.50 (3H, s), 3.95 (2H, t, J = 4.2 Hz), 4.08 (1H, br s), 4.38 (2H, t, J = 4.2 Hz), 4.54 (1H, br s), 6.91 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.00 (1H, dd, J = 7.6, 2.1 Hz), 7.27 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.76 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.87 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI $^+$) 421[M+H] $^+$.
8-57		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.01-2.10 (2H, m), 2.22-2.31 (2H, m), 3.46 (3H, s), 3.97 (2H, t, J = 6.1 Hz), 4.05 (2H, t, J = 7.9 Hz), 4.22 (2H, t, J = 5.8 Hz), 4.37 (2H, t, J = 7.6 Hz), 6.45 (1H, dd, J = 7.9, 2.4 Hz), 6.69 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.56 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.66 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.25 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI $^+$) 381 [M+H] $^+$.
8-58		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.76-1.92 (4H, m), 2.02-2.12 (2H, m), 3.42-3.53 (7H, m), 3.95 (2H, t, J = 6.1 Hz), 4.21 (2H, t, J = 5.8 Hz), 6.44 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 6.63 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.55 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.65 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.19 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI $^+$) 395 [M+H] $^+$.
8-59		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.46-1.65 (6H, m), 1.67-1.75 (2H, m), 2.03-2.11 (2H, m), 3.39 (2H, t, J = 5.8 Hz), 3.45 (3H, s), 3.54 (2H, t, J = 5.8 Hz), 3.95 (2H, t, J = 5.8 Hz), 4.21 (2H, t, J = 5.8 Hz), 6.46 (1H, dd, J = 7.9, 2.4 Hz), 6.61 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.42 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.65 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.04 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI $^+$) 423 [M+H] $^+$.
8-60		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.68-1.01 (3H, m), 1.10-1.26 (1H, m), 1.38-1.50 (1H, m), 1.53-1.84 (3H, m), 2.02-2.11 (2H, m), 2.72-3.12 (2H, m), 3.42-3.69 (4H, m), 3.96 (2H, t, J = 6.1 Hz), 4.15-4.37 (3H, m), 6.47 (1H, dd, J = 7.6, 2.1 Hz), 6.63 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.41 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.65 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.03 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI $^+$) 423 [M+H] $^+$.

【0755】

10

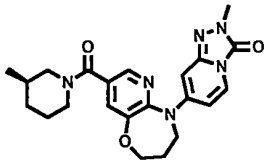
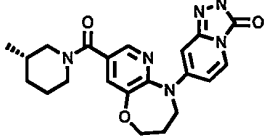
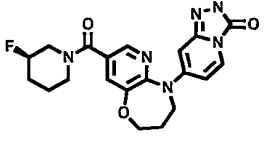
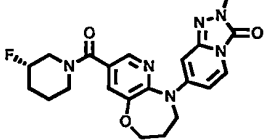
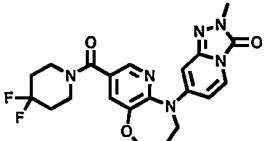
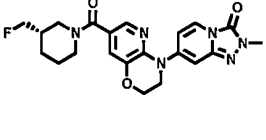
20

30

40

50

【表 1 3 1】

実施例番号	化学構造式	スペクトルデータ
8-60		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.68-1.01 (3H, m), 1.10-1.26 (1H, m), 1.38-1.50 (1H, m), 1.53-1.84 (3H, m), 2.02-2.11 (2H, m), 2.72-3.12 (2H, m), 3.42-3.69 (4H, m), 3.96 (2H, t, J = 6.1 Hz), 4.15-4.37 (3H, m), 6.47 (1H, dd, J = 7.6, 2.1 Hz), 6.63 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.41 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.65 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.03 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI $^+$) 423 [M+H] $^+$.
8-61		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.66-1.02 (3H, m), 1.09-1.26 (1H, m), 1.35-1.84 (4H, m), 2.01-2.13 (2H, m), 2.71-3.14 (2H, m), 3.40-3.66 (4H, m), 3.92-3.99 (2H, m), 4.15-4.36 (3H, m), 6.47 (1H, dd, J = 7.9, 2.4 Hz), 6.63 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.41 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.65 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.03 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI $^+$) 423 [M+H] $^+$.
8-62		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.45-1.96 (4H, m), 2.01-2.12 (2H, m), 2.92-3.17 (1H, m), 3.42-3.84 (5H, m), 3.93-4.27 (5H, m), 4.79 (1H, d, J = 46.0 Hz), 6.49 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 6.64 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.39 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.66 (1H, d, J = 7.3 Hz), 8.03 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI $^+$) 427 [M+H] $^+$.
8-63		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.46-1.97 (4H, m), 2.00-2.13 (2H, m), 2.86-3.17 (1H, m), 3.42-3.84 (5H, m), 3.89-4.27 (5H, m), 4.79 (1H, d, J = 47.2 Hz), 6.48 (1H, dd, J = 7.9, 2.4 Hz), 6.64 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.39 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.65 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.03 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI $^+$) 427 [M+H] $^+$.
8-64		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.99-2.14 (6H, m), 3.38-3.84 (7H, m), 3.96 (2H, t, J = 6.1 Hz), 4.22 (2H, t, J = 5.8 Hz), 6.48 (1H, dd, J = 7.9, 2.4 Hz), 6.64 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.51 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.66 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.10 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI $^+$) 445 [M+H] $^+$.
8-65		^1H NMR (400 MHz, CDCl $_3$) δ 1.35-2.06 (6H, m), 2.69-3.14 (2H, m), 3.64 (3H, s), 3.90 (2H, t, J = 4.6 Hz), 4.15-4.72 (5H, m), 6.64 (1H, d, J = 1.2 Hz), 6.97 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.25 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.68 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.89 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI $^+$) 427 [M+H] $^+$.

【0 7 5 6】

10

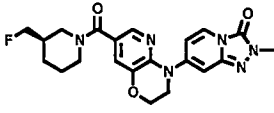
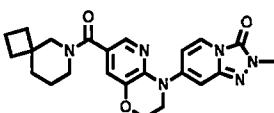
20

30

40

50

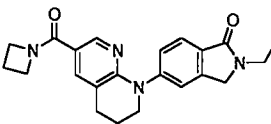
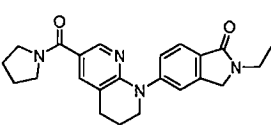
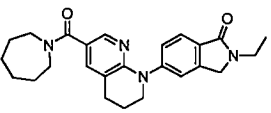
【表 1 3 2】

実施例番号	化学構造式	スペクトルデータ
8-66		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.34-2.08 (6H, m), 2.72-3.14 (2H, m), 3.64 (3H, s), 3.90 (2H, t, $J = 4.6$ Hz), 4.13-4.71 (5H, m), 6.64 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 6.97 (1H, dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz), 7.25 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.68 (1H, d, $J = 6.7$ Hz), 7.89 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). LRMS (ESI $^+$) 427 [M+H] $^+$.
8-67		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.46-1.97 (10H, m), 3.25-3.73 (7H, m), 3.91 (2H, t, $J = 4.3$ Hz), 4.41 (2H, t, $J = 4.3$ Hz), 6.64 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 6.99 (1H, dd, $J = 7.3, 1.8$ Hz), 7.25 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.69 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.88 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). LRMS (ESI $^+$) 435 [M+H] $^+$.

10

【0 7 5 7】

【表 1 3 3】

実施例番号	化学構造式	スペクトルデータ
8-68		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.26 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 2.07-2.15 (2H, m), 2.29-2.38 (2H, m), 2.91 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), 3.67 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 3.84 (2H, t, $J = 5.5$ Hz), 4.14-4.37 (4H, m), 4.38 (2H, s), 7.37 (1H, dd, $J = 8.6, 1.8$ Hz), 7.44 (1H, s), 7.72 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.86 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.15 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). LRMS (ESI $^+$) 377 [M+H] $^+$.
8-69		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.26 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.82-2.00 (4H, m), 2.07-2.15 (2H, m), 2.90 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), 3.49-3.65 (4H, m), 3.68 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 3.84 (2H, t, $J = 5.5$ Hz), 4.38 (2H, s), 7.37 (1H, dd, $J = 8.6, 1.8$ Hz), 7.45 (1H, s), 7.59 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.85 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.14 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). LRMS (ESI $^+$) 391 [M+H] $^+$.
8-70		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.26 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.51-1.72 (6H, m), 1.76-1.87 (2H, m), 2.06-2.14 (2H, m), 2.90 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), 3.44-3.71 (6H, m), 3.84 (2H, t, $J = 5.5$ Hz), 4.37 (2H, s), 7.36 (1H, dd, $J = 8.6, 1.8$ Hz), 7.41-7.43 (1H, m), 7.45 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 7.84 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.99 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). LRMS (ESI $^+$) 419 [M+H] $^+$.

20

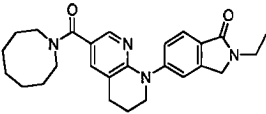
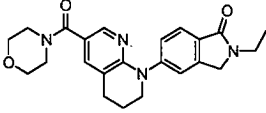
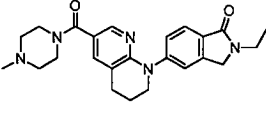
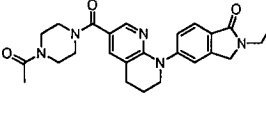
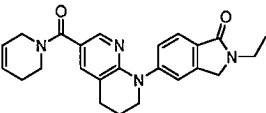
30

40

【0 7 5 8】

50

【表 1 3 4】

実施例番号	化学構造式	スペクトルデータ
8-71		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.26 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.53-1.70 (8H, m), 1.79-1.89 (2H, m), 2.06-2.15 (2H, m), 2.90 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), 3.40-3.63 (4H, m), 3.67 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 3.84 (2H, t, $J = 5.5$ Hz), 4.37 (2H, s), 7.36 (1H, dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz), 7.40 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.45 (1H, s), 7.84 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.99 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). LRMS (ESI $^+$) 433 [M+H] $^+$.
8-72		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.26 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 2.07-2.16 (2H, m), 2.91 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), 3.60-3.74 (10H, m), 3.84 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), 4.38 (2H, s), 7.36 (1H, dd, $J = 8.6, 1.8$ Hz), 7.44 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 7.46 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.86 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.99 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). LRMS (ESI $^+$) 407 [M+H] $^+$.
8-73		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.26 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 2.07-2.17 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.37-2.54 (4H, m), 2.91 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), 3.58-3.74 (6H, m), 3.84 (2H, t, $J = 5.5$ Hz), 4.38 (2H, s), 7.36 (1H, dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz), 7.43-7.48 (2H, m), 7.85 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.99 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). LRMS (ESI $^+$) 420 [M+H] $^+$.
8-74		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.26 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 2.08-2.16 (4H, m), 2.92 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), 3.46-3.53 (2H, m), 3.57-3.72 (8H, m), 3.85 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), 4.38 (2H, s), 7.37 (1H, dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz), 7.44 (1H, s), 7.46 (2H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.86 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.99 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). LRMS (ESI $^+$) 448 [M+H] $^+$.
8-75		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.26 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 2.07-2.15 (2H, m), 2.17-2.26 (2H, m), 2.91 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), 3.55-3.76 (4H, m), 3.84 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), 4.03-4.16 (2H, m), 4.38 (2H, s), 5.58-5.77 (1H, m), 5.83-5.90 (1H, m), 7.37 (1H, dd, $J = 1.8, 1.5$ Hz), 7.45 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 7.48 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.85 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.01 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). LRMS (ESI $^+$) 403 [M+H] $^+$.

【0 7 5 9】

10

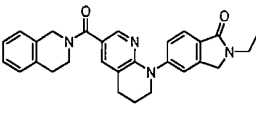
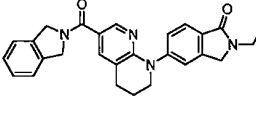
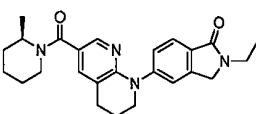
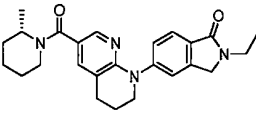
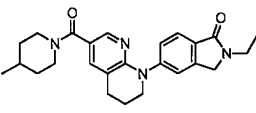
20

30

40

50

【表 1 3 5】

実施例番号	化学構造式	スペクトルデータ
8-76		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.26 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 2.08-2.16 (2H, m), 2.88-2.95 (4H, m), 3.68 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 3.75-3.94 (4H, m), 4.39 (2H, s), 4.73-4.84 (2H, m), 7.02-7.22 (4H, m), 7.38 (1H, dd, $J = 7.9$, 1.8 Hz), 7.46 (1H, s), 7.51 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.86 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.07 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). LRMS (ESI^+) 453 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
8-77		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.27 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 2.09-2.18 (2H, m), 2.93 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), 3.68 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 3.86 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), 4.39 (2H, s), 4.87-5.05 (4H, m), 7.12-7.20 (1H, m), 7.23-7.36 (3H, m), 7.40 (1H, dd, $J = 7.9$, 1.8 Hz), 7.48 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 7.60-7.64 (1H, m), 7.87 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.24 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). LRMS (ESI^+) 439 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
8-78		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.24 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 1.26 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.38-1.56 (2H, m), 1.62-1.75 (4H, m), 2.06-2.15 (2H, m), 2.90 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 2.96-3.07 (1H, m), 3.67 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 3.84 (2H, t, $J = 5.5$ Hz), 3.99-4.19 (1H, m), 4.37 (2H, s), 4.50-4.69 (1H, m), 7.36 (1H, dd, $J = 8.6$, 1.8 Hz), 7.42 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.45 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 7.84 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.97 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). LRMS (ESI^+) 419 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
8-79		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.24 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 1.26 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.37-1.57 (2H, m), 1.63-1.74 (4H, m), 2.06-2.15 (2H, m), 2.90 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 2.96-3.08 (1H, m), 3.67 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 3.84 (2H, t, $J = 5.5$ Hz), 4.01-4.18 (1H, m), 4.38 (2H, s), 4.51-4.67 (1H, m), 7.36 (1H, dd, $J = 7.9$, 1.8 Hz), 7.40-7.43 (1H, m), 7.45 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 7.85 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.97 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). LRMS (ESI^+) 419 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
8-80		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.96 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.07-1.22 (2H, m), 1.26 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.61-1.74 (3H, m), 2.06-2.15 (2H, m), 2.67-3.06 (4H, m), 3.67 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 3.84 (2H, t, $J = 5.5$ Hz), 3.94-4.87 (4H, m), 7.36 (1H, dd, $J = 7.9$, 1.8 Hz), 7.43-7.46 (2H, m), 7.85 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.98 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). LRMS (ESI^+) 419 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0 7 6 0】

10

20

30

40

50

【表 1 3 6】

実施例番号	化学構造式	スペクトルデータ
8-81		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.26 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.29-1.41 (3H, m), 1.50-1.69 (2H, m), 1.82-1.97 (1H, m), 1.98-2.07 (1H, m), 2.07-2.15 (2H, m), 2.82-3.15 (4H, m), 3.67 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.84 (2H, dd, J = 6.1, 4.9 Hz), 3.91-4.61 (4H, m), 7.37 (1H, dd, J = 8.6, 1.8 Hz), 7.45 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.47 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.85 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.01 (1H, d, J = 2.4 Hz). LRMS (ESI $^+$) 437 [M+H] $^+$.
8-82		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.02 (3H, d, J = 6.1 Hz), 1.26 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.75-2.20 (5H, m), 2.91 (2H, t, J = 6.1 Hz), 2.96-3.10 (1H, m), 3.26-3.38 (1H, m), 3.67 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.85 (2H, t, J = 5.5 Hz), 3.94-4.31 (2H, m), 4.38 (2H, s), 7.37 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.43-7.48 (2H, m), 7.86 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.99 (1H, d, J = 2.4 Hz). LRMS (ESI $^+$) 455 [M+H] $^+$.
8-83		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.26 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.78-2.05 (4H, m), 2.07-2.15 (2H, m), 2.91 (2H, t, J = 6.1 Hz), 3.22-3.37 (1H, m), 3.45-3.63 (1H, m), 3.67 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.79-3.99 (4H, m), 4.38 (2H, s), 4.56-4.79 (1H, m), 7.36 (1H, dd, J = 8.6, 1.8 Hz), 7.43-7.48 (2H, m), 7.85 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.01 (1H, d, J = 2.4 Hz). LRMS (ESI $^+$) 423 [M+H] $^+$.
8-84		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.26 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.76-2.05 (4H, m), 2.07-2.15 (2H, m), 2.91 (2H, t, J = 6.1 Hz), 3.23-3.37 (1H, m), 3.44-3.63 (1H, m), 3.67 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.80-4.00 (4H, m), 4.38 (2H, s), 4.56-4.77 (1H, m), 7.36 (1H, dd, J = 8.6, 1.8 Hz), 7.44-7.48 (2H, m), 7.85 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.01 (1H, d, J = 2.4 Hz). LRMS (ESI $^+$) 423 [M+H] $^+$.
8-85		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.26 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.78-1.88 (2H, m), 2.00-2.17 (4H, m), 2.91 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.57-3.72 (4H, m), 3.74-3.88 (4H, m), 4.38 (2H, s), 7.37 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.43-7.47 (2H, m), 7.86 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.00 (1H, d, J = 2.4 Hz). LRMS (ESI $^+$) 441 [M+H] $^+$.

【0 7 6 1】

10

20

30

40

50

【表 1 3 7】

実施例番号	化学構造式	スペクトルデータ
8-86		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.26 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.77-1.96 (4H, m), 2.07-2.16 (2H, m), 2.91 (2H, t, J = 6.1 Hz), 3.57-3.81 (6H, m), 3.84 (2H, t, J = 6.1 Hz), 4.38 (2H, s), 4.80-4.99 (1H, m), 7.37 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.43-7.47 (2H, m), 7.85 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.99 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI $^+$) 423 [M+H] $^+$.
8-87		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.26 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.41-1.57 (2H, m), 1.76-1.85 (1H, m), 2.06-2.16 (3H, m), 2.21-2.37 (1H, m), 2.83-3.01 (4H, m), 3.67 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.84 (2H, t, J = 5.8 Hz), 4.00-4.72 (4H, m), 7.37 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.42-7.47 (2H, m), 7.86 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.98 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI $^+$) 473 [M+H] $^+$.
8-88		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.26 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.41-1.57 (2H, m), 1.76-1.87 (1H, m), 2.06-2.17 (3H, m), 2.23-2.38 (1H, m), 2.85-3.01 (4H, m), 3.67 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.85 (2H, t, J = 5.5 Hz), 4.00-4.72 (4H, m), 7.37 (1H, dd, J = 8.6, 1.8 Hz), 7.42-7.47 (2H, m), 7.86 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.98 (1H, d, J = 2.4 Hz). LRMS (ESI $^+$) 473 [M+H] $^+$.
8-89		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.79-0.98 (3H, m), 1.08-1.21 (1H, m), 1.26 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.41-1.53 (2H, m), 1.63-1.76 (2H, m), 1.80-1.91 (1H, m), 2.06-2.15 (2H, m), 2.35-2.70 (1H, m), 2.82-2.97 (3H, m), 3.67 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.84 (2H, t, J = 5.5 Hz), 3.95-4.65 (3H, m), 7.36 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.41-7.44 (2H, m), 7.85 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.98 (1H, d, J = 2.4 Hz). LRMS (ESI $^+$) 419 [M+H] $^+$.
8-90		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.75-1.00 (3H, m), 1.09-1.21 (1H, m), 1.26 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.41-1.54 (2H, m), 1.63-1.75 (2H, m), 1.80-1.90 (1H, m), 2.06-2.15 (2H, m), 2.38-2.70 (1H, m), 2.81-2.95 (3H, m), 3.67 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.84 (2H, t, J = 5.5 Hz), 4.09-4.67 (3H, m), 7.36 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.41-7.47 (2H, m), 7.85 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.98 (1H, d, J = 2.4 Hz). LRMS (ESI $^+$) 419 [M+H] $^+$.

【0 7 6 2】

10

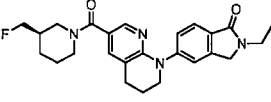
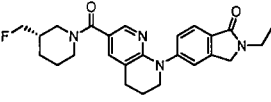
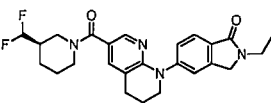
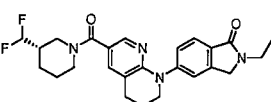
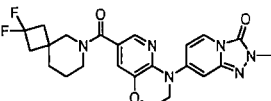
20

30

40

50

【表 1 3 8】

実施例番号	化学構造式	スペクトルデータ
8-91		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.26 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.34-1.51 (2H, m), 1.69-2.02 (3H, m), 2.06-2.16 (2H, m), 2.78-3.05 (4H, m), 3.67 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.84 (2H, t, J = 5.5 Hz), 3.96-4.45 (6H, m), 7.36 (1H, d, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.42-7.47 (2H, m), 7.85 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.99 (1H, d, J = 2.4 Hz). LRMS (ESI $^+$) 437 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
8-92		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.26 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.33-1.59 (2H, m), 1.69-2.04 (3H, m), 2.06-2.15 (2H, m), 2.73-3.07 (4H, m), 3.67 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.84 (2H, t, J = 5.4 Hz), 3.93-4.50 (6H, m), 7.36 (1H, d, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.42-7.47 (2H, m), 7.85 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.99 (1H, d, J = 2.4 Hz). LRMS (ESI $^+$) 437 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
8-93		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.26 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.41-1.56 (2H, m), 1.72-1.84 (1H, m), 1.92-2.16 (4H, m), 2.83-3.06 (4H, m), 3.67 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.84 (2H, t, J = 5.8 Hz), 3.94-4.54 (4H, m), 5.67 (1H, t, J = 56.6 Hz), 7.37 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 7.41-7.47 (2H, m), 7.85 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.98 (1H, d, J = 2.4 Hz). LRMS (ESI $^+$) 455 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
8-94		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.26 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.41-1.56 (2H, m), 1.70-1.85 (1H, m), 1.92-2.16 (4H, m), 2.82-3.06 (4H, m), 3.67 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.84 (2H, t, J = 5.8 Hz), 3.95-4.56 (4H, m), 5.67 (1H, t, J = 52.7 Hz), 7.37 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 7.42-7.46 (2H, m), 7.85 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.98 (1H, d, J = 2.4 Hz). LRMS (ESI $^+$) 455 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
8-95		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.62-1.83 (4H, m), 2.41 (4H, t, J = 12.5 Hz), 3.36-3.75 (7H, m), 3.90 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.41 (2H, t, J = 4.3 Hz), 6.65 (1H, d, J = 1.2 Hz), 6.96 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.25 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.69 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.88 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI $^+$) 471 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0 7 6 3】

10

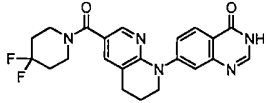
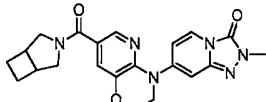
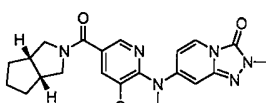
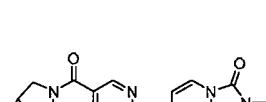
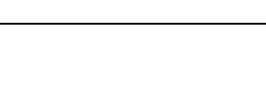
20

30

40

50

【表 1 3 9】

実施例番号	化学構造式	スペクトルデータ
8-96		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.93-2.09 (4H, m), 2.11-2.19 (2H, m), 2.93 (2H, t, J = 6.1 Hz), 3.70-3.82 (4H, m), 3.94 (2H, t, J = 5.5 Hz), 7.52 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.60-7.65 (2H, m), 8.01 (1H, s), 8.05 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.25 (1H, dd, J = 7.9, 1.2 Hz), 9.85 (1H, br s). LRMS (ESI $^+$): 426 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
8-97		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.62-1.80 (2H, m), 2.15-2.28 (2H, m), 2.92-3.00 (2H, m), 3.35-3.60 (3H, m), 3.64 (3H, s), 3.90 (2H, t, J = 4.6 Hz), 4.08-4.25 (1H, m), 4.41 (2H, t, J = 4.6 Hz), 6.64 (1H, d, J = 1.2 Hz), 6.99 (1H, dd, J = 7.6, 2.1 Hz), 7.40 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.69 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.03 (1H, d, J = 2.4 Hz). LRMS (ESI $^+$): 407 $(\text{M}+\text{H}^+)$.
8-98		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.30-1.45 (1H, m), 1.61-1.91 (4H, m), 2.61-2.75 (2H, m), 3.22-3.58 (3H, m), 3.64 (3H, s), 3.67-3.87 (2H, m), 3.90 (2H, t, J = 4.5 Hz), 4.40 (2H, t, J = 4.5 Hz), 6.64 (1H, d, J = 1.2 Hz), 6.98 (1H, dd, J = 7.6, 2.1 Hz), 7.35 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.68 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.99 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI $^+$): 421 $(\text{M}+\text{H}^+)$.
8-99		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.17 (1H, dd, J = 9.1, 4.2 Hz), 0.68-0.73 (1H, m), 1.47-1.58 (2H, m), 3.48 (1H, d, J = 10.3 Hz), 3.58 (1H, d, J = 10.3 Hz), 3.64 (3H, s), 3.67-3.76 (1H, m), 3.90 (2H, t, J = 4.5 Hz), 4.17 (1H, d, J = 12.1 Hz), 4.40 (2H, t, J = 4.5 Hz), 6.64 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.97 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.31 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.68 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.95 (1H, d, J = 2.4 Hz). LRMS (ESI $^+$): 393 $(\text{M}+\text{H}^+)$.
8-100		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.05 (4H, s), 1.15 (2H, s), 1.70-1.77 (2H, m), 3.26 (1.3H, s), 3.39 (0.7H, s), 3.61 (1H, t, J = 7.3 Hz), 3.64 (3H, s), 3.72 (1H, t, J = 7.3 Hz), 3.90 (2H, t, J = 4.6 Hz), 4.41 (2H, t, J = 4.6 Hz), 6.64 (1H, s), 6.99 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.39 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.68 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.03 (1H, dd, J = 12.8, 1.8 Hz). LRMS (ESI $^+$): 409 $(\text{M}+\text{H}^+)$.

【0 7 6 4】

10

20

30

40

50

【表 1 4 0】

実施例番号	化学構造式	スペクトルデータ
8-101		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.61-1.69 (2H, m), 1.87-2.02 (2H, m), 2.26-2.38 (1H, m), 2.72-3.14 (2H, m), 3.65 (3H, s), 3.91 (2H, t, J = 4.6 Hz), 4.04-4.98 (4H, m), 6.65 (1H, d, J = 1.2 Hz), 6.97 (1H, dd, J = 7.6, 2.1 Hz), 7.25-7.27 (1H, m), 7.69 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.89 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI $^+$): 463 ($\text{M}+\text{H}^+$).
8-102		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.60-1.72 (6H, m), 1.78-1.88 (2H, m), 3.47 (2H, t, J = 5.5 Hz), 3.60-3.70 (5 H, m), 3.89 (2H, t, J = 4.6 Hz), 4.40 (2H, t, J = 4.6 Hz), 6.63 (1H, d, J = 1.2 Hz), 6.98 (1H, dd, J = 7.3, 1.8 Hz), 7.24 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.68 (1H, d, J = 6.7 Hz), 7.89 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI $^+$): 409 ($\text{M}+\text{H}^+$).
8-103		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.65 (3H, s), 3.93 (2H, t, J = 4.5 Hz), 4.43 (2H, t, J = 4.5 Hz), 4.89 (2H, s), 5.02 (2H, s), 6.67 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.01 (1H, dd, J = 7.6, 2.1 Hz), 7.18 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.28-7.36 (3H, m), 7.44 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.70 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.13 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI $^+$): 429 ($\text{M}+\text{H}^+$).
8-104		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.14 (2H, t, J = 8.2 Hz), 3.65 (3H, s), 3.93 (2H, t, J = 4.5 Hz), 4.15 (2H, t, J = 8.2 Hz), 4.43 (2H, t, J = 4.5 Hz), 6.67 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.99 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.05 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.14-7.23 (3H, m), 7.40 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.69 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.08 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI $^+$): 429 ($\text{M}+\text{H}^+$).
8-105		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.39 (3H, s), 3.55 (2H, t, J = 4.9 Hz), 3.62-3.66 (5H, m), 3.91 (2H, t, J = 4.6 Hz), 4.41 (2H, t, J = 4.6 Hz), 6.40 (1H, t, J = 5.2 Hz), 6.65 (1H, d, J = 1.6 Hz), 6.97 (1H, dd, J = 8.0, 2.4 Hz), 7.58 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.68 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.22 (1H, d, J = 2.4 Hz). LRMS (ESI $^+$): 385 ($\text{M}+\text{H}^+$).
8-106		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.12 (3H, s), 3.30-3.41 (3H, m), 3.45-3.75 (7H, m), 3.90 (2H, t, J = 4.6 Hz), 4.40 (2H, t, J = 4.6 Hz), 6.63 (1H, d, J = 1.2 Hz), 6.98 (1H, dd, J = 7.6, 1.8 Hz), 7.30 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.68 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.94 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI $^+$): 399 ($\text{M}+\text{H}^+$).

【0 7 6 5】

10

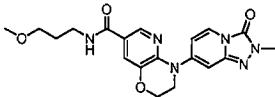
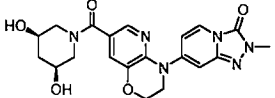
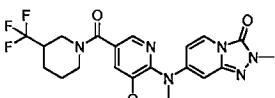
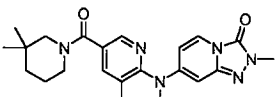
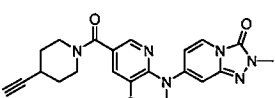
20

30

40

50

【表 1 4 1】

実施例番号	化学構造式	スペクトルデータ
8-107		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.85-1.91 (2H, m), 3.39 (3H, s), 3.55-3.60 (4H, m), 3.64 (3H, s), 3.91 (2H, t, $J = 4.5$ Hz), 4.41 (2H, t, $J = 4.5$ Hz), 6.66 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 6.92 (1H, t, $J = 4.8$ Hz), 6.96 (1H, dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz), 7.59 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.69 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.16 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). LRMS (ESI^+): 399 ($\text{M}+\text{H}^+$).
8-108		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.81 (1H, d, $J = 14.5$ Hz), 2.20 (1H, d, $J = 14.5$ Hz), 2.93-3.42 (3H, m), 3.64 (3H, s), 3.89-4.08 (5H, m), 4.18-4.36 (1H, m), 4.40 (2H, t, $J = 4.5$ Hz), 4.61-4.84 (1H, m), 6.64 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 6.98 (1H, dd, $J = 8.3, 1.8$ Hz), 7.41 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.68 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.01 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). LRMS (ESI^+): 427 ($\text{M}+\text{H}^+$).
8-109		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.45-1.68 (2H, m), 1.78-1.89 (1H, m), 2.08-2.16 (1H, m), 2.23-2.40 (1H, m), 2.80-3.10 (2H, m), 3.65 (3H, s), 3.78-4.88 (6H, m), 6.66 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 6.96 (1H, dd, $J = 7.6, 2.1$ Hz), 7.25 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.69 (1H, d, $J = 6.7$ Hz), 7.88 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). LRMS (ESI^+): 463 ($\text{M}+\text{H}^+$).
8-110		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.78-1.06 (6H, m), 1.41-1.48 (2H, m), 1.61-1.70 (2H, m), 3.03-3.68 (7H, m), 3.90 (2H, t, $J = 4.3$ Hz), 4.41 (2H, t, $J = 4.6$ Hz), 6.64 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 6.99 (1H, dd, $J = 7.6, 2.1$ Hz), 7.24 (1H, s), 7.68 (1H, d, $J = 6.7$ Hz), 7.88 (1H, s). LRMS (ESI^+): 423 ($\text{M}+\text{H}^+$).
8-111		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.62-1.97 (4H, m), 2.15 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 2.71-2.79 (1H, m), 3.30-3.60 (2H, m), 3.64 (3H, s), 3.70-4.01 (4H, m), 4.41 (2H, t, $J = 4.3$ Hz), 6.64 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 6.97 (1H, dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz), 7.25 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.68 (1H, d, $J = 6.7$ Hz), 7.88 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). LRMS (ESI^+): 419 ($\text{M}+\text{H}^+$).

【0 7 6 6】

10

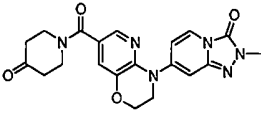
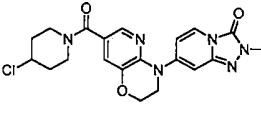
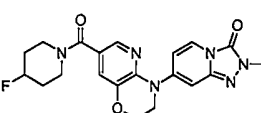
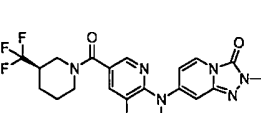
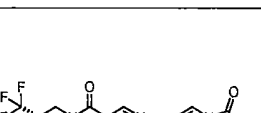
20

30

40

50

【表 1 4 2】

実施例番号	化学構造式	スペクトルデータ
8-112		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.40-2.66 (4H, m), 3.65 (3H, s), 3.85-4.00 (6H, m), 4.43 (2H, t, J = 4.6 Hz), 6.67 (1H, t, J = 1.5 Hz), 6.96 (1H, dd, J = 7.6, 2.1 Hz), 7.32 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.70 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.97 (1H, d, J = 2.4 Hz). LRMS (ESI^+): 409 ($\text{M}+\text{H}^+$).
8-113		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.82-1.99 (2H, m), 2.01-2.20 (2H, m), 3.41-3.89 (7H, m), 3.90 (2H, t, J = 4.6 Hz), 4.31-4.36 (1H, m), 4.41 (2H, t, J = 4.6 Hz), 6.65 (1H, d, J = 1.2 Hz), 6.96 (1H, dd, J = 7.3, 1.8 Hz), 7.26 (1H, t, J = 1.5 Hz), 7.69 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.89 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI^+): 429 ($\text{M}+\text{H}^+$).
8-114		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.76-2.01 (4H, m), 3.47-4.02 (9H, m), 4.41 (2H, t, J = 4.6 Hz), 4.84-5.00 (1H, m), 6.65 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.96 (1H, dd, J = 7.6, 2.1 Hz), 7.26 (1H, s), 7.69 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.90 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI^+): 413 ($\text{M}+\text{H}^+$).
8-115		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.51-1.68 (2H, m), 1.77-1.91 (1H, m), 2.08-2.17 (1H, m), 2.23-2.41 (1H, m), 2.81-3.13 (2H, m), 3.64 (3H, s), 3.90-4.99 (6H, m), 6.66 (1H, d, J = 1.2 Hz), 6.96 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.25 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.69 (1H, d, J = 6.7 Hz), 7.88 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI^+): 463 ($\text{M}+\text{H}^+$).
8-116		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.46-1.68 (2H, m), 1.76-1.90 (1H, m), 2.08-2.17 (1H, m), 2.23-2.40 (1H, m), 2.78-3.12 (2H, m), 3.65 (3H, s), 3.90-4.96 (6H, m), 6.66 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.96 (1H, dd, J = 7.6, 2.1 Hz), 7.25 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.69 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.88 (1H, d, J = 2.4 Hz). LRMS (ESI^+): 463 ($\text{M}+\text{H}^+$).
8-117		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.96-1.12 (3H, m), 1.77-2.28 (5H, m), 2.90 (2H, t, J = 6.7 Hz), 2.96-3.14 (1H, m), 3.25-3.68 (6H, m), 3.84 (2H, t, J = 5.8 Hz), 5.30 (2H, s), 6.70 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.76 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.50-7.53 (1H, m), 7.65 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.10 (1H, d, J = 2.4 Hz). LRMS (ESI^+): 473 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

【0 7 6 7】

10

20

30

40

50

【表 1 4 3】

実施例番号	化学構造式	スペクトルデータ
8-118		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.38-1.54 (2H, m), 1.62-1.78 (1H, m), 1.80-1.93 (1H, m), 1.94-2.15 (3H, m), 2.74-3.20 (6H, m), 3.28-3.37 (3H, m), 3.82 (2H, t, J = 5.8 Hz), 5.17 (2H, s), 6.02 (1H, t, J = 56.0 Hz), 6.79 (1H, dd, J = 7.6, 2.1 Hz), 6.90 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.53 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.72 (1H, d, J = 7.3 Hz), 8.03 (1H, d, J = 2.4 Hz). LRMS (ESI $^+$) 473 [M+H] $^+$.
8-119		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.37-1.55 (2H, m), 1.62-1.77 (1H, m), 1.80-1.92 (1H, m), 1.95-2.18 (3H, m), 2.72-3.19 (4H, m), 3.33 (3H, s), 3.53-4.58 (4H, m), 5.17 (2H, s), 6.02 (1H, t, J = 55.7 Hz), 6.79 (1H, dd, J = 7.6, 2.1 Hz), 6.90 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.53 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.72 (1H, d, J = 7.3 Hz), 8.04 (1H, d, J = 2.4 Hz). LRMS (ESI $^+$) 473 [M+H] $^+$.
8-120		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.92-1.10 (3H, m), 1.39-1.60 (1H, m), 1.91-2.05 (3H, m), 2.12-2.30 (1H, m), 2.83 (2H, t, J = 6.7 Hz), 2.94-3.17 (1H, m), 3.27-3.36 (3H, m), 3.39-3.67 (3H, m), 3.81 (2H, t, J = 5.8 Hz), 5.17 (2H, s), 6.79 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.90 (1H, s), 7.65 (1H, s), 7.72 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.17 (1H, s). LRMS (ESI $^+$) 423 [M+H] $^+$.
8-121		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.91-1.11 (3H, m), 1.40-1.57 (1H, m), 1.88-2.08 (3H, m), 2.13-2.30 (1H, m), 2.84 (2H, t, J = 6.1 Hz), 2.94-3.19 (1H, m), 3.27-3.36 (3H, m), 3.38-3.67 (3H, m), 3.82 (2H, t, J = 5.4 Hz), 5.17 (2H, s), 6.79 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.90 (1H, s), 7.65 (1H, s), 7.72 (1H, d, J = 7.3 Hz), 8.17 (1H, s). LRMS (ESI $^+$) 423 [M+H] $^+$.
8-122		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.93-2.06 (2H, m), 2.19-2.31 (2H, m), 2.84 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.50 (3H, s), 3.81 (2H, t, J = 5.8 Hz), 3.92-4.12 (2H, m), 4.22-4.44 (2H, m), 6.74 (1H, dd, J = 7.3, 1.8 Hz), 6.93 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.66-7.74 (2H, m), 8.21 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI $^+$) 365 [M+H] $^+$.

【0 7 6 8】

10

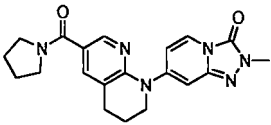
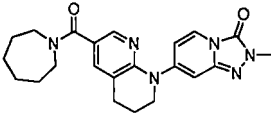
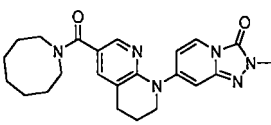
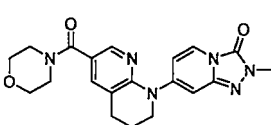
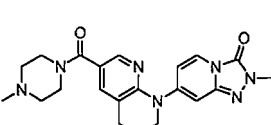
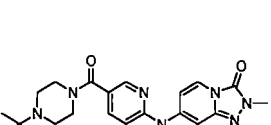
20

30

40

50

【表 1 4 4】

実施例番号	化学構造式	スペクトルデータ
8-123		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.76-1.90 (4H, m), 1.94-2.06 (2H, m), 2.83 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.38-3.56 (7H, m), 3.80 (2H, t, J = 5.8 Hz), 6.77 (1H, dd, J = 7.6, 2.1 Hz), 6.88-6.91 (1H, m), 7.62-7.66 (1H, m), 7.69 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.17 (1H, d, J = 2.4 Hz). LRMS (ESI $^+$) 379 [M+H] $^+$.
8-124		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.43-1.76 (8H, m), 1.96-2.06 (2H, m), 2.83 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.37-3.59 (7H, m), 3.80 (2H, t, J = 5.8 Hz), 6.78 (1H, dd, J = 7.6, 2.1 Hz), 6.86-6.89 (1H, m), 7.48-7.53 (1H, m), 7.69 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.99 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI $^+$) 407 [M+H] $^+$.
8-125		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.46-1.63 (8H, m), 1.65-1.78 (2H, m), 1.95-2.05 (2H, m), 2.83 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.34-3.42 (2H, m), 3.45-3.58 (5H, m), 3.80 (2H, t, J = 5.8 Hz), 6.78 (1H, dd, J = 7.6, 2.1 Hz), 6.88 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.46-7.50 (1H, m), 7.69 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.97 (1H, d, J = 2.4 Hz). LRMS (ESI $^+$) 421 [M+H] $^+$.
8-126		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.95-2.05 (2H, m), 2.83 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.44-3.65 (11H, m), 3.80 (2H, t, J = 5.8 Hz), 6.77 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 6.88-6.91 (1H, m), 7.51-7.56 (1H, m), 7.69 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.04 (1H, d, J = 2.4 Hz). LRMS (ESI $^+$) 395 [M+H] $^+$.
8-127		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.95-2.05 (2H, m), 2.19 (3H, s), 2.24-2.38 (4H, m), 2.83 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.39-3.61 (7H, m), 3.80 (2H, t, J = 5.8 Hz), 6.78 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 6.87-6.92 (1H, m), 7.49-7.53 (1H, m), 7.69 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.01 (1H, d, J = 2.4 Hz). LRMS (ESI $^+$) 408 [M+H] $^+$.
8-128		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.95-2.07 (5H, m), 2.84 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.44-3.61 (11H, m), 3.81 (2H, t, J = 5.8 Hz), 6.78 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 6.91 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.54 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.70 (1H, d, J = 7.3 Hz), 8.05 (1H, d, J = 2.4 Hz). LRMS (ESI $^+$) 436 [M+H] $^+$.

【0 7 6 9】

10

20

30

40

50

【表 1 4 5】

実施例番号	化学構造式	スペクトルデータ
8-129		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.95-2.06 (2H, m), 2.11-2.22 (2H, m), 2.84 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.41-3.70 (5H, m), 3.81 (2H, t, J = 5.8 Hz), 3.98-4.04 (2H, m), 5.59-5.78 (1H, m), 5.81-5.91 (1H, m), 6.78 (1H, dd, J = 7.6, 2.1 Hz), 6.90 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.53 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.69 (1H, d, J = 6.7 Hz), 8.03 (1H, d, J = 2.4 Hz). LRMS (ESI $^+$) 391 [M+H] $^+$.
8-130		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.95-2.08 (2H, m), 2.80-2.92 (4H, m), 3.50 (3H, s), 3.64-3.86 (4H, m), 4.71 (2H, s), 6.80 (1H, dd, J = 7.6, 2.1 Hz), 6.90-6.93 (1H, m), 7.12-7.26 (4H, m), 7.56-7.60 (1H, m), 7.70 (1H, d, J = 7.3 Hz), 8.09 (1H, d, J = 2.4 Hz). LRMS (ESI $^+$) 441 [M+H] $^+$.
8-131		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.96-2.09 (2H, m), 2.81-2.92 (2H, m), 3.51 (3H, s), 3.83 (2H, t, J = 5.8 Hz), 4.80-4.98 (4H, m), 6.80 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 6.93 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.23-7.34 (3H, m), 7.36-7.45 (1H, m), 7.69-7.78 (2H, m), 8.29 (1H, d, J = 2.4 Hz). LRMS (ESI $^+$) 427 [M+H] $^+$.
8-132		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.19 (3H, d, J = 7.3 Hz), 1.30-1.77 (6H, m), 1.93-2.07 (2H, m), 2.83 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.91-3.10 (1H, m), 3.50 (3H, s), 3.65-4.07 (3H, m), 4.22-4.58 (1H, m), 6.78 (1H, dd, J = 7.6, 2.1 Hz), 6.88 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.44-7.50 (1H, m), 7.69 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.97 (1H, d, J = 2.4 Hz). LRMS (ESI $^+$) 407 [M+H] $^+$.
8-133		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.19 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.30-1.75 (6H, m), 1.93-2.06 (2H, m), 2.83 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.90-3.10 (1H, m), 3.50 (3H, s), 3.65-4.06 (3H, m), 4.23-4.54 (1H, m), 6.78 (1H, dd, J = 7.6, 2.1 Hz), 6.88 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.46-7.49 (1H, m), 7.69 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.97 (1H, d, J = 2.4 Hz). LRMS (ESI $^+$) 407 [M+H] $^+$.
8-134		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.85 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.07-1.70 (4H, m), 1.73-1.85 (1H, m), 1.94-2.08 (2H, m), 2.54-2.70 (1H, m), 2.77-3.04 (3H, m), 3.49 (3H, s), 3.68-4.17 (4H, m), 6.77 (1H, dd, J = 7.6, 2.1 Hz), 6.85-6.88 (1H, m), 7.45-7.49 (1H, m), 7.66 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.98 (1H, d, J = 2.4 Hz). LRMS (ESI $^+$) 407 [M+H] $^+$.

【0 7 7 0】

10

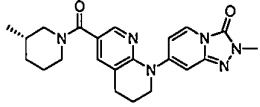
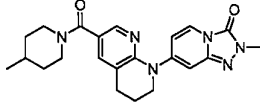
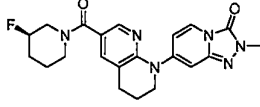
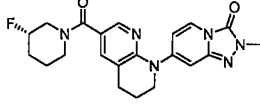
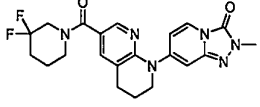
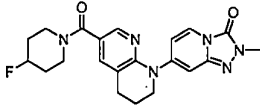
20

30

40

50

【表 1 4 6】

実施例番号	化学構造式	スペクトルデータ
8-135		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.85 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.09-1.23 (1H, m), 1.34-1.70 (3H, m), 1.73-1.84 (1H, m), 1.95-2.08 (2H, m), 2.57-2.69 (1H, m), 2.83 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.88-3.01 (1H, m), 3.49 (3H, s), 3.72-4.12 (4H, m), 6.77 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 6.86 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.44-7.49 (1H, m), 7.65 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.98 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI $^+$) 407 [M+H] $^+$.
8-136		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.92 (3H, d, J = 6.1 Hz), 0.99-1.16 (2H, m), 1.48-1.75 (3H, m), 1.93-2.06 (2H, m), 2.72-3.19 (4H, m), 3.50 (3H, s), 3.58-4.54 (4H, m), 6.78 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 6.89 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.48-7.51 (1H, m), 7.69 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.99 (1H, d, J = 2.4 Hz). LRMS (ESI $^+$) 407 [M+H] $^+$.
8-137		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.44-1.58 (1H, m), 1.64-2.09 (5H, m), 2.83 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.95-3.26 (1H, m), 3.43-3.61 (4H, m), 3.70-4.18 (4H, m), 4.66-4.87 (1H, m), 6.78 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 6.90 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.47-7.52 (1H, m), 7.69 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.99 (1H, d, J = 2.4 Hz). LRMS (ESI $^+$) 411 [M+H] $^+$.
8-138		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.42-1.59 (1H, m), 1.62-1.94 (3H, m), 1.95-2.07 (2H, m), 2.83 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.94-3.27 (1H, m), 3.42-3.60 (4H, m), 3.66-4.19 (4H, m), 4.64-4.88 (1H, m), 6.78 (1H, dd, J = 7.6, 2.1 Hz), 6.90 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.48-7.51 (1H, m), 7.69 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.99 (1H, d, J = 2.4 Hz). LRMS (ESI $^+$) 411 [M+H] $^+$.
8-139		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.64-1.75 (2H, m), 1.94-2.18 (4H, m), 2.84 (2H, t, J = 6.1 Hz), 3.43-3.64 (5H, m), 3.73-3.92 (4H, m), 6.74-6.81 (1H, m), 6.88-6.94 (1H, m), 7.48-7.53 (1H, m), 7.69 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.98-8.03 (1H, m). LRMS (ESI $^+$) 429 [M+H] $^+$.
8-140		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.64-1.80 (2H, m), 1.81-2.08 (4H, m), 2.83 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.37-3.70 (7H, m), 3.80 (2H, t, J = 5.8 Hz), 4.80-5.03 (1H, m), 6.78 (1H, dd, J = 7.3, 1.8 Hz), 6.87-6.93 (1H, m), 7.51-7.56 (1H, m), 7.69 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.03 (1H, d, J = 2.4 Hz). LRMS (ESI $^+$) 411 [M+H] $^+$.

【0 7 7 1】

10

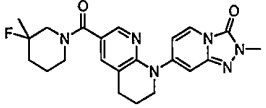
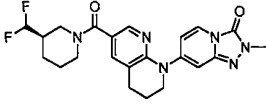
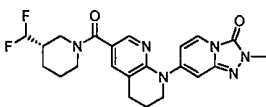
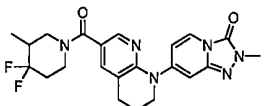
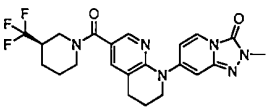
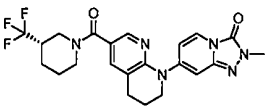
20

30

40

50

【表 1 4 7】

実施例番号	化学構造式	スペクトルデータ
8-141		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.12-1.42 (3H, m), 1.47-1.80 (3H, m), 1.82-2.06 (3H, m), 2.72-3.27 (4H, m), 3.50 (3H, s), 3.57-4.53 (4H, m), 6.79 (1H, dd, J = 7.6, 2.1 Hz), 6.90 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.47-7.51 (1H, m), 7.69 (1H, d, J = 6.7 Hz), 7.99 (1H, d, J = 2.4 Hz). LRMS (ESI $^+$) 425 [M+H] $^+$.
8-142		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.36-1.55 (2H, m), 1.61-1.91 (2H, m), 1.93-2.17 (3H, m), 2.73-3.17 (4H, m), 3.50 (3H, s), 3.61-4.47 (4H, m), 5.83-6.20 (1H, m), 6.77 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 6.90 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.52 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.69 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.02 (1H, d, J = 2.4 Hz). LRMS (ESI $^+$) 443 [M+H] $^+$.
8-143		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.34-1.54 (2H, m), 1.62-1.91 (2H, m), 1.93-2.17 (3H, m), 2.73-3.17 (4H, m), 3.50 (3H, s), 3.59-4.55 (4H, m), 5.84-6.19 (1H, m), 6.77 (1H, dd, J = 7.6, 2.1 Hz), 6.88-6.92 (1H, m), 7.49-7.54 (1H, m), 7.69 (1H, d, J = 7.3 Hz), 8.02 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI $^+$) 443 [M+H] $^+$.
8-144		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.85-1.05 (3H, m), 1.85-2.28 (5H, m), 2.78-3.14 (4H, m), 3.50 (3H, s), 3.67-4.20 (4H, m), 6.78 (1H, dd, J = 7.6, 2.1 Hz), 6.91 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.54-7.58 (1H, m), 7.70 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.29 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI $^+$) 443 [M+H] $^+$.
8-145		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.38-1.81 (3H, m), 1.92-2.08 (3H, m), 2.56-2.70 (1H, m), 2.74-3.20 (4H, m), 3.50 (3H, s), 3.62-4.70 (4H, m), 6.77 (1H, dd, J = 7.6, 2.1 Hz), 6.91 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.50-7.55 (1H, m), 7.70 (1H, d, J = 7.3 Hz), 8.03 (1H, d, J = 2.4 Hz). LRMS (ESI $^+$) 461 [M+H] $^+$.
8-146		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.39-1.81 (3H, m), 1.89-2.10 (3H, m), 2.55-2.71 (1H, m), 2.73-3.21 (4H, m), 3.50 (3H, s), 3.60-4.51 (4H, m), 6.77 (1H, dd, J = 7.6, 2.1 Hz), 6.91 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.49-7.54 (1H, m), 7.70 (1H, d, J = 7.3 Hz), 8.03 (1H, d, J = 2.4 Hz). LRMS (ESI $^+$) 461 [M+H] $^+$.

【0 7 7 2】

10

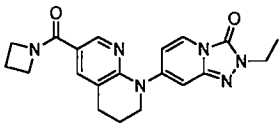
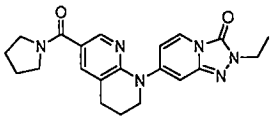
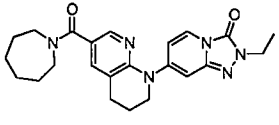
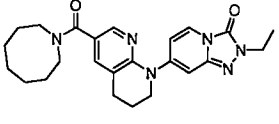
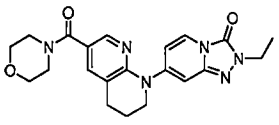
20

30

40

50

【表 1 4 8】

実施例番号	化学構造式	スペクトルデータ
8-147		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.29 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.97-2.02 (2H, m), 2.19-2.31 (2H, m), 2.84 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.81 (2H, t, J = 5.8 Hz), 3.89 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.95-4.13 (2H, m), 4.20-4.53 (2H, m), 6.74 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 6.96 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.65-7.75 (2H, m), 8.20 (1H, d, J = 2.4 Hz). LRMS (ESI $^+$) 379 [M+H] $^+$.
8-148		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.28 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.75-1.89 (4H, m), 1.95-2.05 (2H, m), 2.82 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.39-3.54 (4H, m), 3.79 (2H, t, J = 5.8 Hz), 3.87 (2H, q, J = 7.1 Hz), 6.75 (1H, dd, J = 7.6, 2.1 Hz), 6.91 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.60-7.64 (1H, m), 7.69 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.15 (1H, d, J = 2.4 Hz). LRMS (ESI $^+$) 393 [M+H] $^+$.
8-149		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.29 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.42-1.78 (8H, m), 1.95-2.06 (2H, m), 2.83 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.36-3.60 (4H, m), 3.80 (2H, t, J = 5.8 Hz), 3.88 (2H, q, J = 7.1 Hz), 6.77 (1H, dd, J = 7.6, 2.1 Hz), 6.90 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.48-7.52 (1H, m), 7.69 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.99 (1H, d, J = 2.4 Hz). LRMS (ESI $^+$) 421 [M+H] $^+$.
8-150		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.29 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.45-1.79 (10H, m), 1.95-2.05 (2H, m), 2.83 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.34-3.57 (4H, m), 3.80 (2H, t, J = 5.8 Hz), 3.88 (2H, q, J = 7.3 Hz), 6.78 (1H, dd, J = 7.6, 2.1 Hz), 6.90 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.45-7.50 (1H, m), 7.69 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.97 (1H, d, J = 2.4 Hz). LRMS (ESI $^+$) 435 [M+H] $^+$.
8-151		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.29 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.94-2.07 (2H, m), 2.83 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.42-3.68 (8H, m), 3.80 (2H, t, J = 5.8 Hz), 3.88 (2H, q, J = 7.3 Hz), 6.77 (1H, dd, J = 7.6, 2.1 Hz), 6.93 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.51-7.56 (1H, m), 7.70 (1H, d, J = 7.3 Hz), 8.03 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI $^+$) 409 [M+H] $^+$.

【0 7 7 3】

10

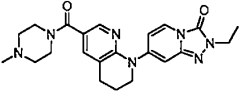
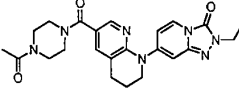
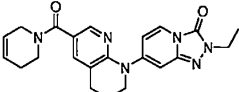
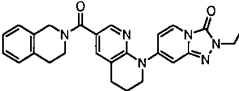
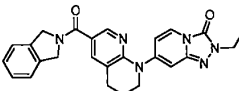
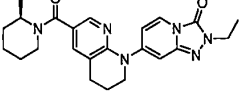
20

30

40

50

【表 1 4 9】

実施例番号	化学構造式	スペクトルデータ
8-152		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.29 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.95-2.06 (2H, m), 2.19 (3H, s), 2.24-2.40 (4H, m), 2.83 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.38-3.65 (4H, m), 3.80 (2H, t, J = 5.8 Hz), 3.88 (2H, q, J = 7.3 Hz), 6.77 (1H, dd, J = 7.6, 2.1 Hz), 6.92 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.49-7.53 (1H, m), 7.69 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.00 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI $^+$) 422 [M+H] $^+$.
8-153		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.29 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.96-2.07 (5H, m), 2.84 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.40-3.61 (8H, m), 3.81 (2H, t, J = 5.8 Hz), 3.89 (2H, q, J = 7.1 Hz), 6.77 (1H, dd, J = 7.6, 2.1 Hz), 6.94 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.52-7.56 (1H, m), 7.71 (1H, d, J = 7.3 Hz), 8.05 (1H, d, J = 2.4 Hz). LRMS (ESI $^+$) 450 [M+H] $^+$.
8-154		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.29 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.95-2.06 (2H, m), 2.10-2.24 (2H, m), 2.84 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.41-3.71 (2H, m), 3.80 (2H, t, J = 5.8 Hz), 3.88 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.97-4.08 (2H, m), 5.58-5.93 (2H, m), 6.77 (1H, dd, J = 7.6, 2.1 Hz), 6.93 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.51-7.56 (1H, m), 7.70 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.01-8.06 (1H, m). LRMS (ESI $^+$) 405 [M+H] $^+$.
8-155		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.29 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.97-2.08 (2H, m), 2.79-2.93 (4H, m), 3.59-3.94 (6H, m), 4.67-4.76 (2H, m), 6.80 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 6.94 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.09-7.29 (4H, m), 7.56-7.60 (1H, m), 7.71 (1H, d, J = 7.3 Hz), 8.09 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI $^+$) 455 [M+H] $^+$.
8-156		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.30 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.96-2.09 (2H, m), 2.87 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.78-3.94 (4H, m), 4.80-4.97 (4H, m), 6.79 (1H, dd, J = 7.6, 2.1 Hz), 6.96 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.24-7.45 (4H, m), 7.69-7.78 (2H, m), 8.29 (1H, d, J = 2.4 Hz). LRMS (ESI $^+$) 441 [M+H] $^+$.
8-157		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.19 (3H, d, J = 7.3 Hz), 1.29 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.33-1.75 (6H, m), 1.95-2.06 (2H, m), 2.83 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.91-3.09 (1H, m), 3.67-4.00 (5H, m), 4.27-4.58 (1H, m), 6.77 (1H, dd, J = 7.6, 2.1 Hz), 6.89-6.92 (1H, m), 7.45-7.49 (1H, m), 7.69 (1H, d, J = 6.7 Hz), 7.96 (1H, d, J = 2.4 Hz). LRMS (ESI $^+$) 421 [M+H] $^+$.

【0 7 7 4】

10

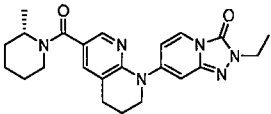
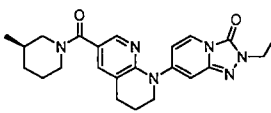
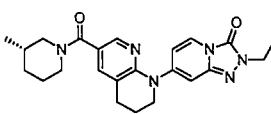
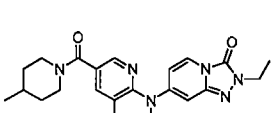
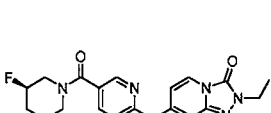
20

30

40

50

【表 150】

実施例番号	化学構造式	スペクトルデータ
8-158		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.19 (3H, d, J = 7.3 Hz), 1.29 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.33-1.75 (6H, m), 1.95-2.05 (2H, m), 2.83 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.93-3.08 (1H, m), 3.72-3.98 (5H, m), 4.29-4.54 (1H, m), 6.77 (1H, dd, J = 7.6, 2.1 Hz), 6.89-6.92 (1H, m), 7.46-7.49 (1H, m), 7.69 (1H, d, J = 6.7 Hz), 7.96 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI $^+$) 421 [M+H] $^+$.
8-159		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.68-0.98 (3H, m), 1.08-1.22 (1H, m), 1.29 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.34-1.69 (3H, m), 1.73-1.84 (1H, m), 1.94-2.06 (2H, m), 2.60-3.16 (4H, m), 3.46-4.61 (6H, m), 6.78 (1H, dd, J = 7.6, 2.1 Hz), 6.90-6.93 (1H, m), 7.46-7.51 (1H, m), 7.69 (1H, d, J = 6.7 Hz), 7.98 (1H, d, J = 2.4 Hz). LRMS (ESI $^+$) 421 [M+H] $^+$.
8-160		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.63-1.01 (3H, m), 1.06-1.22 (1H, m), 1.29 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.34-1.85 (4H, m), 1.92-2.08 (2H, m), 2.55-3.16 (4H, m), 3.46-4.46 (6H, m), 6.77 (1H, dd, J = 7.3, 1.8 Hz), 6.91 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.49 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.69 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.98 (1H, d, J = 2.4 Hz). LRMS (ESI $^+$) 421 [M+H] $^+$.
8-161		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.92 (3H, d, J = 6.7 Hz), 0.99-1.15 (2H, m), 1.29 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.53-1.71 (3H, m), 1.95-2.06 (2H, m), 2.60-3.22 (4H, m), 3.46-4.74 (6H, m), 6.77 (1H, dd, J = 7.6, 2.1 Hz), 6.91 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.47-7.51 (1H, m), 7.69 (1H, d, J = 6.7 Hz), 7.99 (1H, d, J = 2.4 Hz). LRMS (ESI $^+$) 421 [M+H] $^+$.
8-162		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.29 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.41-1.59 (1H, m), 1.63-2.13 (5H, m), 2.83 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.95-3.27 (1H, m), 3.43-3.60 (1H, m), 3.64-4.31 (6H, m), 4.65-4.88 (1H, m), 6.77 (1H, dd, J = 7.6, 2.1 Hz), 6.92 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.47-7.52 (1H, m), 7.70 (1H, d, J = 6.7 Hz), 7.99 (1H, d, J = 2.4 Hz). LRMS (ESI $^+$) 425 [M+H] $^+$.

【0775】

10

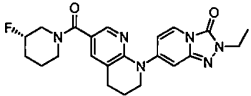
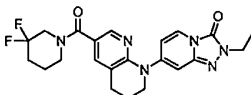
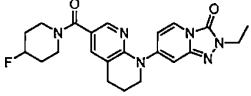
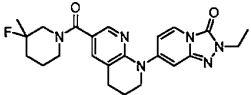
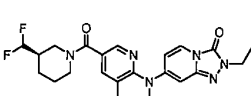
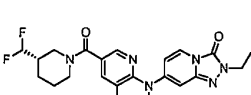
20

30

40

50

【表 1 5 1】

実施例番号	化学構造式	スペクトルデータ
8-163		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.29 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.45-1.94 (4H, m), 1.96-2.08 (2H, m), 2.83 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.02-3.27 (1H, m), 3.42-3.60 (1H, m), 3.66-4.13 (6H, m), 4.66-4.88 (1H, m), 6.77 (1H, dd, J = 7.6, 2.1 Hz), 6.92 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.47-7.52 (1H, m), 7.70 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.99 (1H, d, J = 2.4 Hz). LRMS (ESI $^+$) 425 [M+H] $^+$.
8-164		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.29 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.63-1.78 (2H, m), 1.94-2.20 (4H, m), 2.84 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.46-3.61 (2H, m), 3.72-3.95 (6H, m), 6.78 (1H, dd, J = 7.3, 1.8 Hz), 6.93-6.96 (1H, m), 7.48-7.53 (1H, m), 7.70 (1H, d, J = 7.3 Hz), 8.00 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI $^+$) 443 [M+H] $^+$.
8-165		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.29 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.63-2.06 (6H, m), 2.83 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.39-3.69 (4H, m), 3.80 (2H, t, J = 5.8 Hz), 3.88 (2H, q, J = 7.3 Hz), 4.80-5.03 (1H, m), 6.77 (1H, dd, J = 7.6, 2.1 Hz), 6.92 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.50-7.55 (1H, m), 7.70 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.03 (1H, d, J = 2.4 Hz). LRMS (ESI $^+$) 425 [M+H] $^+$.
8-166		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.02-1.42 (6H, m), 1.49-1.78 (3H, m), 1.82-2.08 (3H, m), 2.64-3.28 (4H, m), 4.88-5.21 (6H, m), 6.78 (1H, dd, J = 7.6, 2.1 Hz), 6.90-6.95 (1H, m), 7.46-7.52 (1H, m), 7.69 (1H, d, J = 6.7 Hz), 7.98 (1H, d, J = 2.4 Hz). LRMS (ESI $^+$) 439 [M+H] $^+$.
8-167		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.29 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.37-1.54 (2H, m), 1.60-1.91 (2H, m), 1.95-2.21 (3H, m), 2.73-3.22 (4H, m), 3.53-5.30 (6H, m), 5.83-6.21 (1H, m), 6.77 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 6.92 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.52 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.70 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.02 (1H, d, J = 2.4 Hz). LRMS (ESI $^+$) 457 [M+H] $^+$.
8-168		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.29 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.38-1.54 (2H, m), 1.63-1.92 (2H, m), 1.94-2.22 (3H, m), 2.74-3.21 (4H, m), 3.47-5.49 (6H, m), 5.82-6.22 (1H, m), 6.77 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 6.93 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.52 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.70 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.02 (1H, d, J = 2.4 Hz). LRMS (ESI $^+$) 457 [M+H] $^+$.

【0 7 7 6】

10

20

30

40

50

【表 1 5 2】

実施例番号	化学構造式	スペクトルデータ
8-169		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.84-1.05 (3H, m), 1.29 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.85-2.27 (5H, m), 2.84 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.90-3.07 (1H, m), 3.16-3.31 (1H, m), 3.64-4.29 (6H, m), 6.77 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 6.94 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.53-7.58 (1H, m), 7.70 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.06 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI $^+$) 457 [M+H] $^+$.
8-170		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.29 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.40-1.79 (3H, m), 1.93-2.06 (3H, m), 2.56-2.70 (1H, m), 2.77-3.20 (4H, m), 3.45-4.65 (6H, m), 6.76 (1H, dd, J = 7.6, 2.1 Hz), 6.93 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.50-7.54 (1H, m), 7.70 (1H, d, J = 7.3 Hz), 8.03 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI $^+$) 475 [M+H] $^+$.
8-171		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.29 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.39-1.81 (3H, m), 1.89-2.09 (3H, m), 2.57-2.71 (1H, m), 2.74-3.20 (4H, m), 3.45-4.70 (6H, m), 6.76 (1H, dd, J = 7.3, 1.8 Hz), 6.93 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.49-7.55 (1H, m), 7.70 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.03 (1H, d, J = 2.4 Hz). LRMS (ESI $^+$) 475 [M+H] $^+$.
8-172		^1H NMR (400 MHz, CDCl $_3$) δ 1.53 (6H, s), 1.61-1.69 (6H, m), 3.33 (2H, t, J = 5.4 Hz), 3.64 (3H, s), 3.89 (2H, t, J = 4.5 Hz), 4.39 (2H, t, J = 4.5 Hz), 6.63 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.97 (1H, dd, J = 7.6, 2.1 Hz), 7.30 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.68 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.94 (1H, d, J = 2.4 Hz). LRMS (ESI $^+$) 423[M+H] $^+$.
8-173		^1H NMR (400 MHz, CDCl $_3$) δ 1.57 (6H, s), 1.80-1.89 (4H, m), 3.47-3.54 (2H, m), 3.64 (3H, s), 3.89 (2H, t, J = 4.6 Hz), 4.39 (2H, t, J = 4.6 Hz), 6.62 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.98 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.29 (1H, s), 7.67 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.94 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI $^+$): 409 [M+H] $^+$.
8-174		^1H NMR (400 MHz, CDCl $_3$) δ 1.78-1.84 (2H, m), 2.78 (1H, s), 3.61-3.67 (5H, m), 3.72-3.79 (2H, m), 3.91 (2H, t, J = 4.6 Hz), 4.41 (2H, t, J = 4.6 Hz), 6.61 (1H, t, J = 5.5 Hz), 6.67 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.95 (1H, dd, J = 7.3, 1.8 Hz), 7.59 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.68 (1H, d, J = 7.3 Hz), 8.19 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI $^+$): 385 [M+H] $^+$.

【0 7 7 7】

10

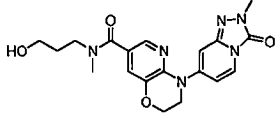
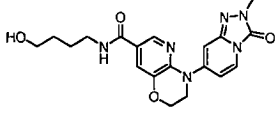
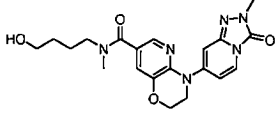
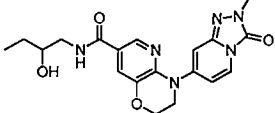
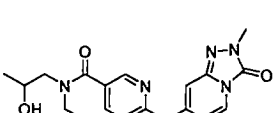
20

30

40

50

【表 1 5 3】

実施例番号	化学構造式	スペクトルデータ
8-175		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.80-1.86 (2H, m), 3.06 (3H, s), 3.57-3.62 (2H, m), 3.65 (3H, s), 3.67-3.74 (2H, m), 3.75-3.83 (1H, m), 3.91 (2H, t, $J = 4.6$ Hz), 4.41 (2H, t, $J = 4.6$ Hz), 6.65 (1H, s), 6.97 (1H, dd, $J = 7.9, 2.1$ Hz), 7.29 (1H, s), 7.69 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.93 (1H, s). LRMS (ESI $^+$): 399 [M+H] $^+$.
8-176		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.64-1.76 (5H, m), 3.50 (2H, q, $J = 6.3$ Hz), 3.65 (3H, s), 3.74 (2H, q, $J = 5.1$ Hz), 3.91 (2H, t, $J = 4.3$ Hz), 4.41 (2H, t, $J = 4.3$ Hz), 6.53 (1H, s), 6.66 (1H, d, $J = 3.1$ Hz), 6.96 (1H, dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz), 7.60 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.68 (1H, dd, $J = 7.9, 1.2$ Hz), 8.20 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). LRMS (ESI $^+$): 399 [M+H] $^+$.
8-177		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.30-1.86 (5H, m), 3.06 (3H, s), 3.35-3.72 (7H, m), 3.90 (2H, t, $J = 4.6$ Hz), 4.41 (2H, t, $J = 4.6$ Hz), 6.64 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 6.97 (1H, dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz), 7.26 (1H, m), 7.68 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.90 (1H, s). LRMS (ESI $^+$): 413 [M+H] $^+$.
8-178		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.00 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.50-1.55 (1H, m), 1.58-1.61 (1H, m), 2.33 (1H, d, $J = 4.3$ Hz), 3.27-3.33 (1H, m), 3.65 (3H, s), 3.69-3.79 (2H, m), 3.91 (2H, t, $J = 4.3$ Hz), 4.41 (2H, t, $J = 4.3$ Hz), 6.49 (1H, s), 6.66 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 6.96 (1H, dd, $J = 7.6, 2.1$ Hz), 7.59 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.68 (1H, d, $J = 6.7$ Hz), 8.22 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). LRMS (ESI $^+$): 399 [M+H] $^+$.
8-179		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.19-1.28 (6H, m), 3.29 (1H, d, $J = 13.9$ Hz), 3.40-3.52 (2H, m), 3.64 (3H, s), 3.68-3.86 (2H, m), 3.91 (2H, t, $J = 4.2$ Hz), 4.06-4.18 (1H, m), 4.41 (2H, t, $J = 4.2$ Hz), 6.65 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 6.97 (1H, dd, $J = 7.6, 2.1$ Hz), 7.28 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.69 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.92 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). LRMS (ESI $^+$): 413 [M+H] $^+$.

【0 7 7 8】

10

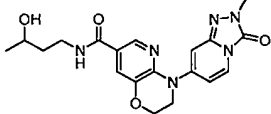
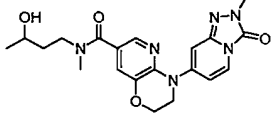
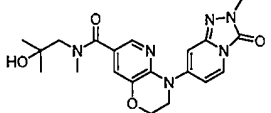
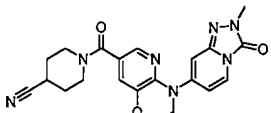
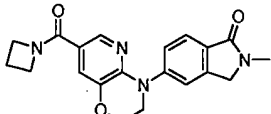
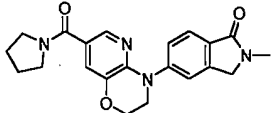
20

30

40

50

【表 1 5 4】

実施例番号	化学構造式	スペクトルデータ
8-180		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.26 (3H, d, J = 6.1 Hz), 1.60-1.67 (1H, m), 1.73-1.80 (1H, m), 2.67 (1H, d, J = 3.0 Hz), 3.31-3.39 (1H, m), 3.64 (3H, s), 3.84-3.99 (4H, m), 4.41 (2H, t, J = 4.5 Hz), 6.66 (1H, d, J = 1.2 Hz), 6.78 (1H, s), 6.95 (1H, dd, J = 7.6, 2.1 Hz), 7.59 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.68 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.19 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI $^+$): 399 [M+H] $^+$
8-181		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.24 (3H, d, J = 6.1 Hz), 1.50-1.88 (2H, m), 3.06 (3H, s), 3.08-3.19 (1H, m), 3.65 (3H, s), 3.69-3.78 (1H, m), 3.91 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.08 (1H, s), 4.17-4.29 (1H, m), 4.41 (2H, t, J = 4.3 Hz), 6.65 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.97 (1H, dd, J = 7.6, 2.1 Hz), 7.28 (1H, s), 7.68 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.93 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI $^+$): 413 [M+H] $^+$
8-182		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.30 (6H, s), 3.19 (3H, s), 3.59 (2H, s), 3.65 (3H, s), 3.91 (3H, t, J = 4.3 Hz), 4.42 (2H, t, J = 4.3 Hz), 6.65 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.97 (1H, dd, J = 8.6, 1.8 Hz), 7.31 (1H, s), 7.69 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.96 (1H, s). LRMS (ESI $^+$): 413 [M+H] $^+$
8-183		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.85-2.03 (4H, m), 2.92-3.00 (1H, m), 3.55-3.86 (7H, m), 3.91 (2H, t, J = 4.9 Hz), 4.42 (2H, dd, J = 4.9, 3.7 Hz), 6.66 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.95 (1H, dd, J = 7.6, 2.1 Hz), 7.25 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.69 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.88 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI $^+$): 420 [M+H] $^+$
8-184		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.17-2.28 (2H, m), 3.06 (3H, s), 3.92-4.05 (4H, m), 4.25-4.39 (4H, m), 4.44 (2H, s), 7.31 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.51 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 7.60-7.66 (2H, m), 7.92 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI $^+$): 365 [M+H] $^+$
8-185		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.73-1.91 (4H, m), 3.06 (3H, s), 3.37-3.55 (4H, m), 3.96 (2H, t, J = 4.5 Hz), 4.35 (2H, t, J = 4.2 Hz), 4.44 (2H, s), 7.29 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.51 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.60-7.65 (2H, m), 7.87 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI $^+$): 379 [M+H] $^+$

【0 7 7 9】

10

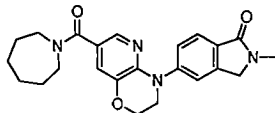
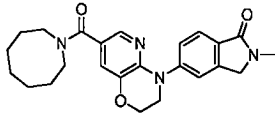
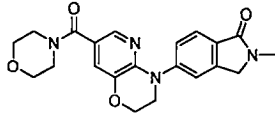
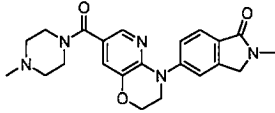
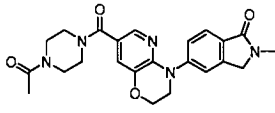
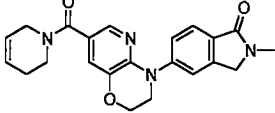
20

30

40

50

【表 155】

実施例番号	化学構造式	スペクトルデータ
8-186		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.40-1.76 (8H, m), 3.05 (3H, s), 3.34-3.56 (4H, m), 3.95 (2H, t, $J = 4.6$ Hz), 4.35 (2H, t, $J = 4.3$ Hz), 4.43 (2H, s), 7.16 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.51 (1H, dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz), 7.59-7.65 (2H, m), 7.68 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). LRMS (ESI $^+$) 407 [M+H] $^+$.
8-187		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.42-1.79 (10H, m), 3.06 (3H, s), 3.27-3.55 (4H, m), 3.96 (2H, t, $J = 4.3$ Hz), 4.35 (2H, t, $J = 4.3$ Hz), 4.43 (2H, s), 7.13 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.51 (1H, d, $J = 8.3, 2.1$ Hz), 7.59-7.65 (2H, m), 7.67 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). LRMS (ESI $^+$) 421 [M+H] $^+$.
8-188		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3.06 (3H, s), 3.40-3.65 (8H, m), 3.96 (2H, t, $J = 4.2$ Hz), 4.35 (2H, t, $J = 4.2$ Hz), 4.43 (2H, s), 7.20 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.51 (1H, dd, $J = 8.5, 1.8$ Hz), 7.59-7.65 (2H, m), 7.73 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). LRMS (ESI $^+$) 395 [M+H] $^+$.
8-189		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.17 (3H, s), 2.24-2.34 (4H, m), 3.06 (3H, s), 3.41-3.56 (4H, m), 3.96 (2H, t, $J = 4.6$ Hz), 4.35 (2H, t, $J = 4.3$ Hz), 4.44 (2H, s), 7.16 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.51 (1H, dd, $J = 8.6, 1.8$ Hz), 7.60-7.65 (2H, m), 7.70 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). LRMS (ESI $^+$) 408 [M+H] $^+$.
8-190		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.01 (3H, s), 3.06 (3H, s), 3.39-3.59 (8H, m), 3.97 (2H, t, $J = 4.3$ Hz), 4.36 (2H, t, $J = 4.3$ Hz), 4.44 (2H, s), 7.21 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.52 (1H, dd, $J = 8.6, 1.8$ Hz), 7.60-7.66 (2H, m), 7.75 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). LRMS (ESI $^+$) 436 [M+H] $^+$.
8-191		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.07-2.20 (2H, m), 3.06 (3H, s), 3.41-3.68 (2H, m), 3.90-4.07 (4H, m), 4.36 (2H, t, $J = 4.3$ Hz), 4.44 (2H, s), 5.59-5.77 (1H, m), 5.79-5.89 (1H, m), 7.19 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.52 (1H, dd, $J = 8.6, 1.8$ Hz), 7.60-7.66 (2H, m), 7.73 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). LRMS (ESI $^+$) 391 [M+H] $^+$.

【0780】

10

20

30

40

50

【表 1 5 6】

実施例番号	化学構造式	スペクトルデータ
8-192		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.85 (2H, t, J = 6.1 Hz), 3.06 (3H, s), 3.60-3.79 (2H, m), 3.98 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.37 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.44 (2H, s), 4.69 (2H, s), 7.11-7.22 (4H, m), 7.24 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.53 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.62-7.66 (2H, m), 7.79 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI $^+$) 441 [M+H] $^+$.
8-193		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3.06 (3H, s), 3.99 (2H, t, J = 4.6 Hz), 4.38 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.45 (2H, s), 4.84 (2H, s), 4.90 (2H, s), 7.25-7.32 (3H, m), 7.35-7.40 (1H, m), 7.42 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.54 (1H, dd, J = 7.9, 2.4 Hz), 7.62-7.67 (2H, m), 7.99 (1H, d, J = 2.4 Hz). LRMS (ESI $^+$) 427 [M+H] $^+$.
8-194		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.90 (3H, d, J = 6.1 Hz), 0.98-1.14 (2H, m), 1.52-1.67 (3H, m), 2.70-3.15 (5H, m), 3.54-4.61 (2H, m), 3.96 (2H, t, J = 4.5 Hz), 4.35 (2H, t, J = 4.2 Hz), 4.43 (2H, s), 7.15 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.51 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 7.60-7.64 (2H, m), 7.68 (1H, d, J = 2.4 Hz). LRMS (ESI $^+$) 407 [M+H] $^+$.
8-195		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.17 (3H, d, J = 7.3 Hz), 1.27-1.41 (1H, m), 1.42-1.69 (5H, m), 2.90-3.03 (1H, m), 3.06 (3H, s), 3.82-4.01 (3H, m), 4.29-4.46 (5H, m), 7.13 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.51 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.59-7.64 (2H, m), 7.66 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI $^+$) 407 [M+H] $^+$.
8-196		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.17 (3H, d, J = 7.3 Hz), 1.27-1.42 (1H, m), 1.43-1.75 (5H, m), 2.90-3.03 (1H, m), 3.06 (3H, s), 3.72-4.05 (3H, m), 4.23-4.50 (5H, m), 7.13 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.51 (1H, dd, J = 8.3, 2.1 Hz), 7.59-7.64 (2H, m), 7.66 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI $^+$) 407 [M+H] $^+$.
8-197		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.70-0.93 (3H, m), 1.06-1.20 (1H, m), 1.31-1.47 (1H, m), 1.48-1.68 (2H, m), 1.71-1.80 (1H, m), 2.36-3.01 (2H, m), 3.06 (3H, s), 3.48-3.90 (1H, m), 3.96 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.06-4.29 (1H, m), 4.35 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.44 (2H, s), 7.15 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.51 (1H, dd, J = 8.3, 2.1 Hz), 7.60-7.65 (2H, m), 7.68 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI $^+$) 407 [M+H] $^+$.
8-198		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.84 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.07-1.22 (1H, m), 1.33-1.49 (1H, m), 1.50-1.69 (2H, m), 1.71-1.85 (1H, m), 2.55-2.70 (1H, m), 2.85-2.99 (1H, m), 3.07 (3H, s), 3.80-4.04 (4H, m), 4.36 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.43 (2H, s), 7.13 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.52 (1H, dd, J = 8.3, 2.1 Hz), 7.59-7.65 (2H, m), 7.69 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI $^+$) 407 [M+H] $^+$.

【0 7 8 1】

10

20

30

40

50

【表 1 5 7】

実施例番号	化学構造式	スペクトルデータ
8-199		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.42-1.96 (4H, m), 2.93-3.25 (4H, m), 3.41-3.57 (1H, m), 3.71-4.06 (4H, m), 4.36 (2H, t, J = 4.6 Hz), 4.44 (2H, s), 4.64-4.87 (1H, m), 7.14 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.51 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.59-7.65 (2H, m), 7.69 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI $^+$) 411 [M+H] $^+$.
8-200		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.38-1.96 (4H, m), 2.97-3.24 (4H, m), 3.40-3.58 (1H, m), 3.74-4.05 (4H, m), 4.36 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.44 (2H, s), 4.65-4.85 (1H, m), 7.14 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.51 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.60-7.65 (2H, m), 7.69 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI $^+$) 411 [M+H] $^+$.
8-201		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.61-1.73 (2H, m), 2.00-2.16 (2H, m), 3.06 (3H, s), 3.41-3.59 (2H, m), 3.73-3.89 (2H, m), 3.97 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.36 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.44 (2H, s), 7.15 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.52 (1H, dd, J = 8.3, 2.1 Hz), 7.61-7.65 (2H, m), 7.71 (1H, d, J = 2.4 Hz). LRMS (ESI $^+$) 429 [M+H] $^+$.
8-202		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.62-1.78 (2H, m), 1.79-1.96 (2H, m), 3.06 (3H, s), 3.38-3.66 (4H, m), 3.96 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.36 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.44 (2H, s), 4.76-5.01 (1H, m), 7.19 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.51 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.59-7.66 (2H, m), 7.73 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI $^+$) 411 [M+H] $^+$.
8-203		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.19-1.35 (1H, m), 1.36-1.51 (1H, m), 1.54-1.79 (2H, m), 1.81-1.99 (1H, m), 2.69-3.12 (5H, m), 3.64-4.50 (10H, m), 7.17 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.51 (1H, dd, J = 8.3, 2.1 Hz), 7.59-7.65 (2H, m), 7.71 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI $^+$) 425 [M+H] $^+$.
8-204		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.20-1.36 (1H, m), 1.36-1.51 (1H, m), 1.54-1.79 (2H, m), 1.81-2.00 (1H, m), 2.68-3.11 (5H, m), 3.51-4.50 (10H, m), 7.17 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.51 (1H, dd, J = 8.6, 1.8 Hz), 7.59-7.65 (2H, m), 7.71 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI $^+$) 425 [M+H] $^+$.
8-205		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.35-1.51 (2H, m), 1.60-1.75 (1H, m), 1.77-1.92 (1H, m), 1.94-2.19 (1H, m), 2.76-3.12 (5H, m), 3.40-4.61 (8H, m), 5.90-6.11 (1H, m), 7.19 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.51 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.59-7.67 (2H, m), 7.72 (1H, d, J = 2.4 Hz). LRMS (ESI $^+$) 443 [M+H] $^+$.

【0 7 8 2】

10

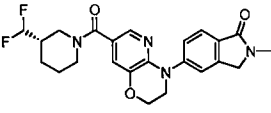
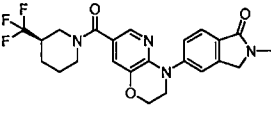
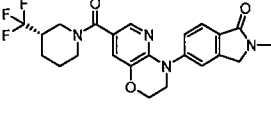
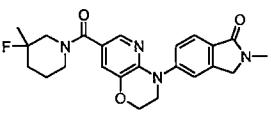
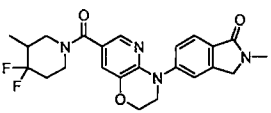
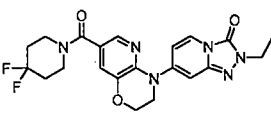
20

30

40

50

【表 1 5 8】

実施例番号	化学構造式	スペクトルデータ
8-206		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.35-1.52 (2H, m), 1.60-1.75 (1H, m), 1.76-1.90 (1H, m), 1.95-2.14 (1H, m), 2.74-3.12 (5H, m), 3.57-4.49 (8H, m), 5.80-6.19 (1H, m), 7.19 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.51 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.59-7.66 (2H, m), 7.72 (1H, d, J = 2.4 Hz). LRMS (ESI $^+$) 443 [M+H] $^+$.
8-207		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.41-1.62 (2H, m), 1.63-1.77 (1H, m), 1.90-2.02 (1H, m), 2.55-2.71 (1H, m), 2.82-3.16 (5H, m), 3.68-4.04 (3H, m), 4.27-4.51 (5H, m), 7.19 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.52 (1H, dd, J = 8.3, 2.1 Hz), 7.60-7.65 (2H, m), 7.73 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI $^+$) 461 [M+H] $^+$.
8-208		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.40-1.63 (2H, m), 1.64-1.79 (1H, m), 1.88-2.05 (1H, m), 2.41-2.75 (1H, m), 2.86-3.25 (5H, m), 3.90-4.11 (3H, m), 4.27-4.63 (5H, m), 7.19 (1H, s), 7.52 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.60-7.67 (2H, m), 7.73 (1H, s). LRMS (ESI $^+$) 461 [M+H] $^+$.
8-209		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.10-1.42 (3H, m), 1.47-1.78 (3H, m), 1.80-1.93 (1H, m), 2.66-3.02 (1H, m), 3.06 (3H, s), 3.08-3.30 (1H, m), 3.58-4.51 (8H, m), 7.13 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.52 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.60-7.65 (2H, m), 7.69 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI $^+$) 425 [M+H] $^+$.
8-210		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.92 (3H, d, J = 5.5 Hz), 1.86-2.25 (3H, m), 2.85-3.03 (1H, m), 3.06 (3H, s), 3.14-3.28 (1H, m), 3.60-4.12 (4H, m), 4.36 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.44 (2H, s), 7.23 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.52 (1H, dd, J = 8.3, 2.1 Hz), 7.59-7.67 (2H, m), 7.76 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI $^+$) 443 [M+H] $^+$.
8-211		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.28 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.95-2.10 (4H, m), 3.58 (4H, s), 3.88 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.94 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.37 (2H, t, J = 4.6 Hz), 6.92 (1H, d, J = 1.2 Hz), 6.97 (1H, dd, J = 7.6, 2.1 Hz), 7.30 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.76 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.85 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI $^+$) 445 [M+H] $^+$.

【0 7 8 3】

10

20

30

40

50

【表 1 5 9】

実施例番号	化学構造式	スペクトルデータ
8-212		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.16 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.95-2.09 (4H, m), 3.46-3.68 (6H, m), 3.96 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.36 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.45 (2H, s), 7.24 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.51 (1H, dd, J = 8.3, 2.1 Hz), 7.60-7.66 (2H, m), 7.76 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI $^+$) 443 [M+H] $^+$.
8-213		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.25 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.39-1.67 (6H, m), 3.44 (4H, s), 3.93-4.03 (4H, m), 4.36 (2H, t, J = 4.6 Hz), 7.20 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.44 (1H, dd, J = 8.6, 1.8 Hz), 7.52 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.70 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.74 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI $^+$) 409 [M+H] $^+$.
8-214		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.25 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.95-2.10 (4H, m), 3.50-3.66 (4H, m), 3.92-4.05 (4H, m), 4.37 (2H, t, J = 4.3 Hz), 7.28 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.45 (1H, dd, J = 8.6, 1.8 Hz), 7.52 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.71 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.82 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI $^+$) 445 [M+H] $^+$.
8-215		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.40-1.64 (9H, m), 3.35-3.52 (4H, m), 3.99 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.36 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.44 (2H, q, J = 6.9 Hz), 7.17 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.49 (1H, dd, J = 8.6, 1.8 Hz), 7.62 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.65 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.71 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI $^+$) 409 [M+H] $^+$.
8-216		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.44 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.95-2.08 (4H, m), 3.52-3.64 (4H, m), 4.00 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.37 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.44 (2H, q, J = 6.9 Hz), 7.26 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.49 (1H, dd, J = 8.6, 1.8 Hz), 7.63 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.65 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.79 (1H, d, J = 2.4 Hz). LRMS (ESI $^+$) 445 [M+H] $^+$.
8-217		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.28 (3H, t, J = 7.3 Hz), 2.14 (2H, s), 3.39-3.74 (2H, m), 3.81-4.07 (6H, m), 4.36 (2H, t, J = 4.3 Hz), 5.54-5.88 (2H, m), 6.92 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.98 (1H, dd, J = 7.6, 2.1 Hz), 7.24 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.76 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.82 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI $^+$) 407 [M+H] $^+$.

【0 7 8 4】

10

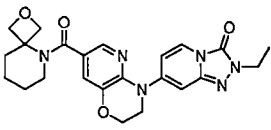
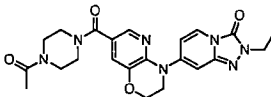
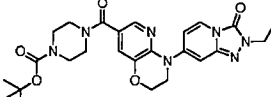
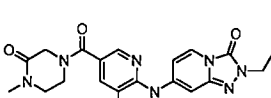
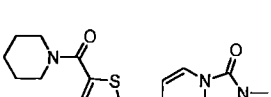
20

30

40

50

【表 160】

実施例番号	化学構造式	スペクトルデータ
8-218		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.17-1.25 (2H, m), 1.28 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.60-1.69 (2H, m), 1.99 (2H, t, J = 5.5 Hz), 3.24 (2H, t, J = 5.2 Hz), 3.88 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.94 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.32 (2H, d, J = 7.3 Hz), 4.37 (2H, t, J = 4.6 Hz), 4.62 (2H, d, J = 6.7 Hz), 6.92-6.98 (2H, m), 7.30 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.76 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.91 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI $^+$) 451 [M+H] $^+$.
8-219		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.28 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.01 (3H, s), 3.39-3.62 (8H, m), 3.88 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.94 (2H, t, J = 4.6 Hz), 4.37 (2H, t, J = 4.6 Hz), 6.93 (1H, d, J = 1.2 Hz), 6.97 (1H, dd, J = 7.3, 1.8 Hz), 7.27 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.76 (1H, d, J = 6.7 Hz), 7.84 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI $^+$) 452 [M+H] $^+$.
8-220		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.28 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.40 (9H, s), 3.36 (4H, s), 3.47 (4H, s), 3.88 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.93 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.37 (2H, t, J = 4.6 Hz), 6.93 (1H, d, J = 1.2 Hz), 6.97 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.25 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.76 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.82 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI $^+$) 510 [M+H] $^+$.
8-221		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.28 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.85 (3H, s), 3.36 (2H, t, J = 5.5 Hz), 3.72 (2H, s), 3.88 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.94 (2H, t, J = 4.6 Hz), 4.08 (2H, s), 4.37 (2H, t, J = 4.3 Hz), 6.93 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.98 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.29 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.76 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.86 (1H, d, J = 2.4 Hz). LRMS (ESI $^+$) 438 [M+H] $^+$.
8-222		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.47-1.66 (6H, m), 3.46 (3H, s), 3.58 (4H, t, J = 5.2 Hz), 3.80 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.30 (2H, t, J = 4.3 Hz), 6.73 (1H, d, J = 1.2 Hz), 6.82 (1H, dd, J = 7.9, 2.4 Hz), 7.06 (1H, s), 7.85 (1H, d, J = 7.9 Hz). LRMS (ESI $^+$) 400 [M+H] $^+$.

【0785】

10

20

30

40

50

【表 1 6 1】

実施例番号	化学構造式	スペクトルデータ
8-223		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.97-2.12 (4H, m), 3.46 (3H, s), 3.72 (4H, t, J = 5.5 Hz), 3.81 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.31 (2H, t, J = 4.0 Hz), 6.75 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.82 (1H, dd, J = 7.9, 2.4 Hz), 7.19 (1H, s), 7.86 (1H, d, J = 7.3 Hz). LRMS (ESI $^+$) 436 [M+H] $^+$.
8-224		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.36-1.59 (6H, m), 1.70 (4H, s), 3.46 (3H, s), 3.59 (4H, s), 3.80 (2H, t, J = 4.0 Hz), 4.30 (2H, t, J = 4.3 Hz), 6.73 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.83 (1H, dd, J = 7.6, 2.1 Hz), 7.08 (1H, s), 7.86 (1H, d, J = 7.3 Hz). LRMS (ESI $^+$) 428 [M+H] $^+$.
8-225		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3.38-3.68 (11H, m), 3.93 (2H, t, J = 4.6 Hz), 4.36 (2H, t, J = 4.6 Hz), 6.89 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.98 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.25 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.75 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.82 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI $^+$) 397 [M+H] $^+$.
8-226		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.17 (3H, s), 2.22-2.38 (4H, m), 3.35-3.65 (7H, m), 3.93 (2H, t, J = 4.6 Hz), 4.36 (2H, t, J = 4.6 Hz), 6.89 (1H, d, J = 1.2 Hz), 6.98 (1H, dd, J = 7.6, 2.1 Hz), 7.22 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.75 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.79 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI $^+$) 410 [M+H] $^+$.
8-227		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.23 (3H, s), 1.39 (6H, s), 1.72-1.95 (3H, m), 2.17-2.33 (1H, m), 3.44-3.66 (5H, m), 3.87-4.00 (2H, m), 4.24-4.51 (3H, m), 6.86-7.01 (2H, m), 7.16-7.34 (1H, m), 7.76 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.80-7.99 (1H, m). LRMS (ESI $^+$) 481 [M+H] $^+$.
8-228		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.23 (3H, s), 1.39 (6H, s), 1.74-1.95 (3H, m), 2.15-2.30 (1H, m), 3.42-3.68 (5H, m), 3.85-4.00 (2H, m), 4.25-4.52 (3H, m), 6.86-7.00 (2H, m), 7.17-7.35 (1H, m), 7.76 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.79-7.99 (1H, m). LRMS (ESI $^+$) 481 [M+H] $^+$.

【0 7 8 6】

10

20

30

40

50

【表 1 6 2】

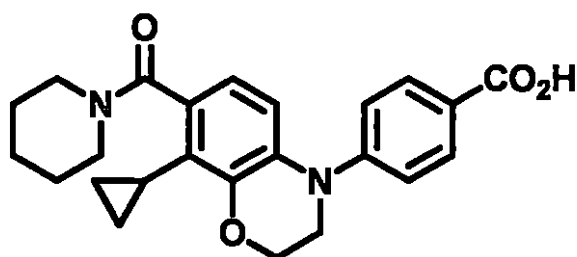
実施例番号	化学構造式	スペクトルデータ
8-229		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.12-2.18 (2H, m), 3.49 (3H, s), 3.56 (2H, t, J = 5.8 Hz), 3.94 (2H, t, J = 4.2 Hz), 3.98-4.03 (2H, m), 4.37 (2H, t, J = 4.2 Hz), 5.66-5.73 (1H, m), 5.81-5.88 (1H, m), 6.90 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.97 (1H, dd, J = 7.3, 2.4 Hz), 7.21 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.70 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.82 (1H, d, J = 2.4 Hz). LRMS (ESI $^+$) 393 [M+H] $^+$.
8-230		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.27-1.42 (2H, m), 1.66-1.81 (2H, m), 3.14-3.25 (2H, m), 3.50 (3H, s), 3.56-4.02 (5H, m), 4.37 (2H, t, J = 1.8 Hz), 4.78 (1H, d, J = 4.2 Hz), 6.89 (1H, d, J = 1.2 Hz), 6.99 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.22 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.76 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.79 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI $^+$) 411 [M+H] $^+$.
8-231		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.26-1.36 (2H, m), 1.39-1.55 (4H, m), 3.19-3.26 (2H, m), 3.35-3.41 (2H, m), 3.51 (3H, s), 3.95 (2H, t, J = 4.2 Hz), 4.33-4.40 (3H, m), 6.92 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.97 (1H, dd, J = 7.9, 2.4 Hz), 7.61 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.77 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.24 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.36 (1H, t, J = 5.8 Hz). LRMS (ESI $^+$) 413 [M+H] $^+$.

【0787】

<実施例 9-1>

【0788】

【化164】



【0789】

4-(8-シクロプロピル-7-(ピペリジン-1-カルボニル)-2,3-ジヒドロ-4H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-4-イル)安息香酸
メチル 4-(4-(tert-ブトキシカルボニル)フェニル)-8-シクロプロピル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-7-カルボキシレート (31.4 mg) のテトラヒドロフラン (1.0 mL) 溶液に、1 mol/L 水酸化リチウム水溶液 (0.23 mL) を加えた後、室温で4時間、65℃で3.5時間、70℃で9時間攪拌した。反応液に1 mol/L 水酸化リチウム水溶液 (0.23 mL) を加えた後、10時間加熱還流した。室温で5.5日間攪拌して、反応液に1 mol/L 塩酸 (460 μ L) を添加した後、減圧濃縮して、残渣を水で洗浄した。残渣を酢酸エチルに溶解させ、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過してろ液を減圧濃縮し、4-(4-(tert-

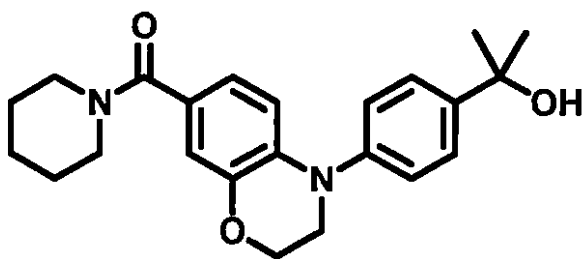
ブトキシカルボニル) フェニル) - 8 - シクロプロピル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン - 7 - カルボン酸を含む粗生成物を得た (17.1 mg)。
 4 - (4 - (tert - ブトキシカルボニル) フェニル) - 8 - シクロプロピル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン - 7 - カルボン酸を含む粗生成物 (17.1 mg) の N, N - ジメチルホルムアミド (0.5 mL) 溶液に、ピペリジン (6.4 μ L)、及びジイソプロピルエチルアミン (22.1 μ L) を加えた。反応液に 1 - [ビス (ジメチルアミノ) メチレン] - 1 H - 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 (24.6 mg) を添加した後、室温で 2.5 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られ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 : ヘキサン = 5 : 95 to 30 : 70) で精製して、tert - ブチル 4 - (8 - シクロプロピル - 7 - (ピペリジン - 1 - カルボニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 4 H - ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン - 4 - イル) ベンゾエートを含む混合物を得た (12.5 mg)。
 tert - ブチル 4 - (8 - シクロプロピル - 7 - (ピペリジン - 1 - カルボニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 4 H - ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン - 4 - イル) ベンゾエートを含む混合物 (12.5 mg) のジクロロメタン (0.5 mL) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (0.25 mL) を加えた。室温で 2.5 時間攪拌した後、反応液を減圧濃縮して、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (アセトニトリル : 水 = 5 : 95 to 60 : 40 to 80 : 20) で精製して、表題化合物を得た (10.1 mg)。
 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.48-0.57 (1H, m), 0.73-0.76 (3H, m), 1.32-1.71 (7H, m), 3.17 (2H, t, J = 5.5 Hz), 3.45-3.55 (1H, m), 3.59-3.68 (1H, m), 3.73-3.79 (2H, m), 4.23-4.29 (2H, m), 6.50 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.91 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.26 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.87 (2H, d, J = 8.6 Hz). (COOH peak missing)
 LRMS (ESI $^+$) 407 [M+H] $^+$.

[0790]

<実施例 10 - 1>

[0791]

[化 165]



[0792]

(4 - (4 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) フェニル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン - 7 - イル) (ピペリジン - 1 - イル) メタノンメチル 4 - (7 - (ピペリジン - 1 - カルボニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 4 H - ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン - 4 - イル) ベンゾエート (46.2 mg) のテトラヒドロフラン (1.2 mL) 溶液に、氷冷下でメチルマグネシウム プロミド (100 μ L; 3 mol/L ジエチルエーテル溶液) を添加した後、50 分間攪拌した。室温で 13.5 時間攪拌した後、メチルマグネシウム プロミド (100 μ L; 3 mol/L ジエチルエーテル溶液) を添加して、室温で 23.5 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) と水 (5 mL) を加え、酢酸エチル (10 mL x 2) で抽出した。有機層を合わせて、硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過して、ろ液を減圧濃縮した。得られ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 : ヘキサン = 10 : 90 to 80 : 20) で精製して、表題化合物を得た (30.8 mg)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.40-1.51 (10H, m), 1.55-1.62 (2H, m), 3.38-3.46 (4H, m), 3.68 (2H, t, J = 4.2 Hz), 4.27 (2H, t, J = 4.2 Hz), 4.99 (1H, s), 6.69 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.73 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 6.80 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.18-7.23 (2H, m), 7.46-7.51 (2H, m).

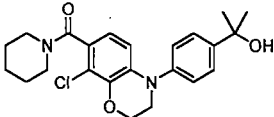
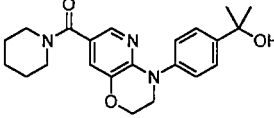
LRMS (ESI $^+$) 381 [M+H] $^+$.

【0793】

対応する出発物質及び反応剤を用い、実施例10-1と同様にして、以下の実施例10-2から10-3を得た。これらの構造およびスペクトルデータを以下の表に示した。

【0794】

【表163】

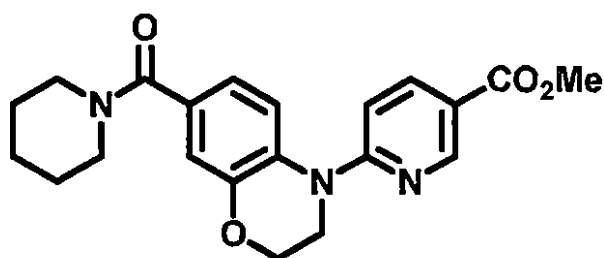
実施例番号	化学構造式	スペクトルデータ
10-2		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.31-1.62 (12H, m), 3.06-3.18 (2H, m), 3.48-3.61 (2H, m), 3.70 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.34-4.39 (2H, m), 5.00 (1H, s), 6.60 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.64 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.18-7.23 (2H, m), 7.46-7.51 (2H, m). LRMS (ESI $^+$) 415 [M+H] $^+$.
10-3		^1H NMR (400MHz, CDCl $_3$) δ 1.45-1.76 (12H, m), 3.40-3.70 (4H, m), 3.91 (2H, t, J = 4.6 Hz), 4.34 (2H, t, J = 4.3 Hz), 7.19 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.32-7.37 (2H, m), 7.50-7.55 (2H, m), 7.83 (1H, d, J = 1.8 Hz). (OH peak missing) LRMS (ESI $^+$) 382 [M+H] $^+$.

【0795】

<実施例11-1>

【0796】

【化166】



【0797】

メチル 6- (7- (ピペリジン-1-カルボニル) -2, 3-ジヒドロ-4H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-4-イル) ニコチネート (3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-7-イル) (ピペリジン-1-イル) メタノン (103 mg)、メチル 6-ブロモニコチネート (108 mg; 市販品)、酢酸パラジウム (II) (4.7 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 (15.0 mg) と炭酸セシウム (163 mg) のトルエン (4.2 mL) 溶液を、外温105℃で3時間攪拌した後、加熱還流下で8時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して、得られ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: ヘキサン=10:90 to 80:20 to 100:0) で精製することにより、表題化合物を得た (35.7 mg)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl $_3$) δ 1.48-1.74 (6H, m), 3.32-3.78 (4H, m), 3.91 (3H,

s), 4.22 (2H, t, $J = 4.5$ Hz), 4.32 (2H, t, $J = 4.5$ Hz), 6.93 (1H, dd, $J = 8.5, 1.8$ Hz), 7.01 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.29 (1H, s), 7.40 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.08 (1H, dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz), 8.92 (1H, d, $J = 2.4$ Hz).

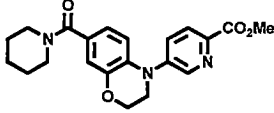
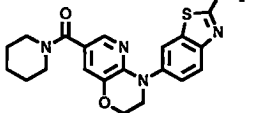
LRMS (ESI⁺) 382 [M+H]⁺.

【0798】

対応する出発物質及び反応剤を用い、実施例11-1と同様にして、以下の実施例11-2から11-7を得た。これらの構造およびスペクトルデータを以下の表に示した。

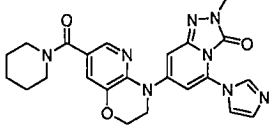
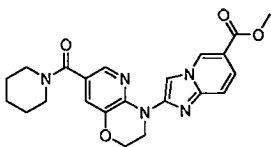
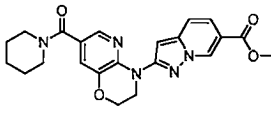
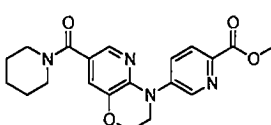
【0799】

【表164】

実施例番号	化学構造式	スペクトルデータ
11-2		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 1.45-1.72 (6H, m), 3.34-3.75 (4H, m), 3.82 (2H, t, $J = 4.2$ Hz), 4.00 (3H, s), 4.33 (2H, t, $J = 4.2$ Hz), 6.87 (1H, dd, $J = 8.5, 1.8$ Hz), 7.01 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.11 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.62 (1H, dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz), 8.09 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.64 (1H, d, $J = 3.0$ Hz). LRMS (ESI ⁺) 382 [M+H] ⁺ .
11-3		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ : 1.36-1.69 (6H, m), 3.22-3.92 (4H, m), 3.97 (3H, s), 4.01 (2H, t, $J = 4.3$ Hz), 4.38 (2H, t, $J = 4.3$ Hz), 7.17 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.70 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.79 (1H, dd, $J = 8.9, 2.1$ Hz), 8.16 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 8.22 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). LRMS (ESI ⁺) 439 [M+H] ⁺ .

【0800】

【表 1 6 5】

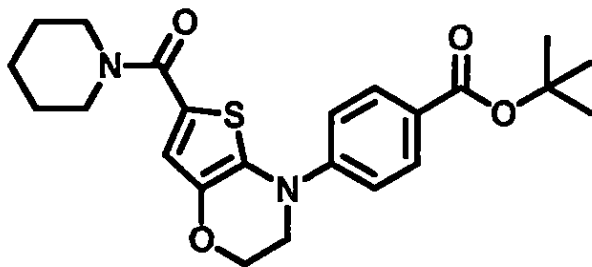
実施例番号	化学構造式	スペクトルデータ
1 1 - 4		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.39-1.64 (6H, m), 3.17-3.58 (7H, m), 3.95 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.36 (2H, t, J = 4.6 Hz), 6.97-7.03 (3H, m), 7.21 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.50 (1H, t, J = 1.5 Hz), 7.79 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.97 (1H, s). LRMS (ESI $^+$) 461 [M+H] $^+$.
1 1 - 5		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.45-1.67 (6H, m), 3.38-3.56 (4H, m), 3.87 (3H, s), 4.37 (4H, s), 7.21 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.53 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.63 (1H, dd, J = 9.8, 1.8 Hz), 7.97 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.74 (1H, s), 9.36 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI $^+$) 422 [M+H] $^+$.
1 1 - 6		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.42-1.67 (6H, m), 3.37-3.58 (4H, m), 3.86 (3H, s), 4.27 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.38 (2H, t, J = 4.6 Hz), 7.24 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.47 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.56 (1H, dd, J = 9.2, 1.8 Hz), 7.66 (1H, dd, J = 9.2, 1.2 Hz), 7.95 (1H, d, J = 1.8 Hz), 9.06 (1H, s). LRMS (ESI $^+$) 422 [M+H] $^+$.
1 1 - 7		^1H NMR (400MHz, CDCl $_3$) δ 1.42-1.79 (6H, m), 3.26-3.79 (4H, m), 3.94-4.04 (5H, m), 4.41 (2H, t, J = 4.3 Hz), 7.23-7.29 (1H, m), 7.84 (1H, t, J = 1.5 Hz), 7.94 (1H, dd, J = 8.6, 1.8 Hz), 8.15 (1H, dd, J = 8.6, 1.2 Hz), 8.85 (1H, d, J = 2.4 Hz). LRMS (ESI $^+$) 383 [M+H] $^+$.

【 0 8 0 1】

< 実施例 1 2 - 1 >

【 0 8 0 2】

【化 1 6 7】



【 0 8 0 3】

tert-ブチル 4- (6- (ピペリジン-1-カルボニル) -2, 3-ジヒドロ-4 H-チエノ [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-4-イル) ベンゾエート

エチル 4- (4- (tert-ブトキシカルボニル) フェニル) -3, 4-ジヒドロ-2 H-チエノ [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-カルボキシレート (60.5 mg) のテトラヒドロフラン (3.1 mL) 溶液に、水酸化リチウム (19.5 mg) の水 (1 mL) 溶液を加えた後、室温で2.5時間、40℃で0.5時間、65℃で3時間、70℃で9時間攪拌した。反応液に1 mol/L塩酸 (465 μ L) を添加した後、減圧

濃縮して、4-(4-(tert-ブトキシカルボニル)フェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-チエノ[3,2-b][1,4]オキサジン-6-カルボン酸を含む粗生成物(57.7mg)を得た。

4-(4-(tert-ブトキシカルボニル)フェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-チエノ[3,2-b][1,4]オキサジン-6-カルボン酸を含む粗生成物(57.7mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(0.8mL)溶液に、ピペリジン(16.8μL)とジイソプロピルエチルアミン(57.8μL)を加えた。反応液に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(64.6mg)を添加して、0.5時間撹拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール：水=5：95 to 60：40 to 100：0)で精製することにより、表題化合物を得た(41.1mg)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.46-1.72 (15H, m), 3.65-3.71 (4H, m), 3.78 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.32 (2H, t, J = 4.3 Hz), 6.88 (1H, s), 7.30-7.35 (2H, m), 7.93-7.97 (2H, m).

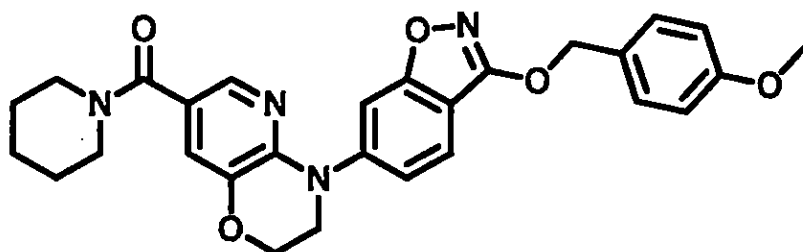
LRMS (ESI⁺) 429 [M+H]⁺.

【0804】

<実施例13-1>

【0805】

【化168】



【0806】

(4-(3-((4-メトキシベンジル)オキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール-6-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-7-イル)(ピペリジン-1-イル)メタノン

メチル 2-ヒドロキシ-4-ヨードベンゾエート(7.75g; 市販品)の1,4-ジオキサン(200mL)溶液に、室温でヒドロキシルアミン(50mL)を加えた。室温で3日間撹拌した後、反応液に水と酢酸エチルを加えて、有機層と水層を分けた。濃塩酸を用いて、水層を酸性に調製した。酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過してろ液を減圧濃縮して、N,2-ジヒドロキシ-4-ヨードベンズアミドを含む粗生成物を得た(11.8g)。

N,2-ジヒドロキシ-4-ヨードベンズアミドを含む粗生成物(11.8g)のテトラヒドロフラン(200mL)溶液に、1,1'-カルボニルジイミダゾール(13.6g)を加えた。反応液を1.5時間加熱還流した後、水と酢酸エチルを加えて、有機層と水層を分けた。濃塩酸を用いて、水層を酸性に調製した。酢酸エチルで抽出し、水と飽和食塩水で洗浄して、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過してろ液を減圧濃縮して、6-ヨードベンゾ[d]イソオキサゾール-3(2H)-オンを含む粗生成物を得た(4.08g)。6-ヨードベンゾ[d]イソオキサゾール-3(2H)-オンを含む粗生成物(300mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(5.8mL)溶液に4-メトキシベンジルクロリド(235μL)を加えた。反応液に、室温で炭酸カリウム(477mg)を加えて、室温で17時間撹拌した。反応液を水に加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせて、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過してろ液を減圧濃縮し、得られ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：ヘキサン＝０：１００ to ３０：７０）で精製して、６－ヨード－３－（（４－メトキシベンジル）オキシ）ベンゾ[d]イソオキサゾールを含んだ混合物を得た（１６５ｍｇ）。

（３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリド[３，２－b][１，４]オキサジン－７－イル）（ピペリジン－１－イル）メタノン（３０．０ｍｇ）、６－ヨード－３－（（４－メトキシベンジル）オキシ）ベンゾ[d]イソオキサゾールを含んだ混合物（６９．４ｍｇ）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（１１．０ｍｇ）、４，５－ビス（ジフェニルホスフィノ）－９，９－ジメチルキサンテン（Xantphos）（１４．０ｍｇ）、及びナトリウム tert-ブトキシド（２３．３ｍｇ）のトルエン（０．８ｍＬ）溶液を、８５℃で１時間攪拌した後、反応液をろ過してろ液を減圧濃縮した。得られ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：ヘキサン＝５：９５ to １００：０ to 酢酸エチル：メタノール＝５０：５０）で精製することにより、表題化合物（６２．４ｍｇ）を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.50-1.75 (6H, m), 3.36-3.74 (4H, m), 3.84 (3H, s), 3.96 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.38 (2H, t, J = 4.3 Hz), 5.39 (2H, s), 6.92-6.98 (2H, m), 7.23 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.36 (1H, dd, J = 8.6, 1.8 Hz), 7.39-7.41 (1H, m), 7.43-7.49 (2H, m), 7.59 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.83 (1H, d, J = 1.8 Hz).

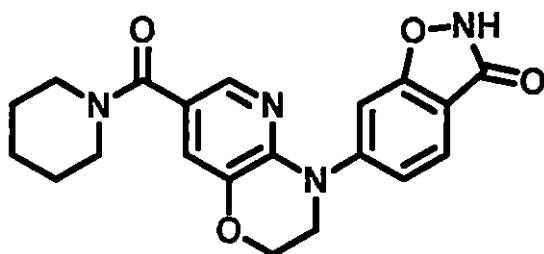
LRMS (ESI⁺) 501 [M+H]⁺.

【０８０７】

<実施例１４－１>

【０８０８】

【化１６９】



【０８０９】

６－（７－（ピペリジン－１－カルボニル）－２，３－ジヒドロ－４Ｈ－ピリド[３，２－b][１，４]オキサジン－４－イル）ベンゾ[d]イソオキサゾール－３（２Ｈ）－オン

（４－（３－（（４－メトキシベンジル）オキシ）ベンゾ[d]イソオキサゾール－６－イル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリド[３，２－b][１，４]オキサジン－７－イル）（ピペリジン－１－イル）メタノン（６０．６ｍｇ）のジクロロメタン（２．４ｍＬ）溶液に、室温でトリフルオロ酢酸（１．２ｍＬ）を加えた。室温で５時間攪拌した後、反応液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール：水＝１０：９０ to ３０：７０ to １００：０）で精製することにより、表題化合物を得た（１０．２ｍｇ）。

¹H NMR (400 Hz, DMSO-D₆) δ: 1.40-1.63 (6H, m), 3.15-3.60 (4H, m), 3.95 (2H, t, J = 4.2 Hz), 4.35 (2H, t, J = 3.9 Hz), 7.13 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.28 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.39 (1H, s), 7.64 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.68 (1H, d, J = 1.8 Hz). (N H peak missing)

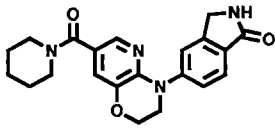
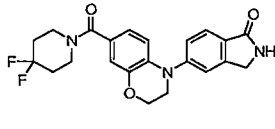
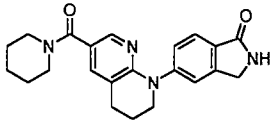
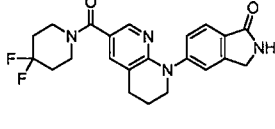
LRMS (ESI⁺) 381 [M+H]⁺.

【０８１０】

対応する出発物質及び反応剤を用い、実施例１４－１と同様にして、以下の実施例１４－２から１４－１０を得た。これらの構造およびスペクトルデータを以下の表に示した。

【 0 8 1 1 】

【表 1 6 6】

実施例番号	化学構造式	スペクトルデータ
1 4 - 2		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.41-1.65 (6H, m), 3.35-3.55 (4H, m), 3.92-3.99 (2H, m), 4.31-4.38 (4H, m), 7.15 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.51 (1H, dd, J = 8.6, 1.8 Hz), 7.59 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.63 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.68 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.44 (1H, s). LRMS (ESI $^+$) 379 [M+H] $^+$.
1 4 - 3		^1H NMR (400 MHz, CDCl $_3$) δ 1.93-2.10 (4H, m), 3.64-3.86 (6H, m), 4.34 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.44 (2H, s), 6.30 (1H, br s), 6.87 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), 7.00 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.04 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.29-7.37 (2H, m), 7.85 (1H, d, J = 8.6 Hz). LRMS (ESI $^+$) 414 [M+H] $^+$.
1 4 - 4		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.39-1.67 (6H, m), 1.95-2.07 (2H, m), 2.87 (2H, t, J = 6.1 Hz), 3.38-3.57 (4H, m), 3.80 (2H, t, J = 5.4 Hz), 4.35 (2H, s), 7.38-7.45 (2H, m), 7.51 (1H, s), 7.63 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.84 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.45 (1H, s). LRMS (ESI $^+$) 377 [M+H] $^+$.
1 4 - 5		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.94-2.11 (6H, m), 2.87 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.51-3.67 (4H, m), 3.81 (2H, t, J = 5.4 Hz), 4.35 (2H, s), 7.42 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.48 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.51 (1H, s), 7.64 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.92 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.46 (1H, s). LRMS (ESI $^+$) 413 [M+H] $^+$.

【 0 8 1 2 】

10

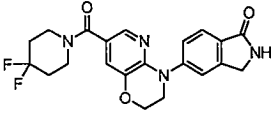
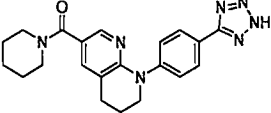
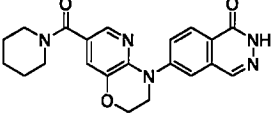
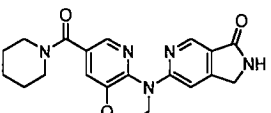
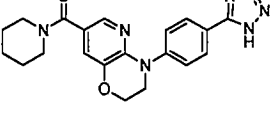
20

30

40

50

【表 1 6 7】

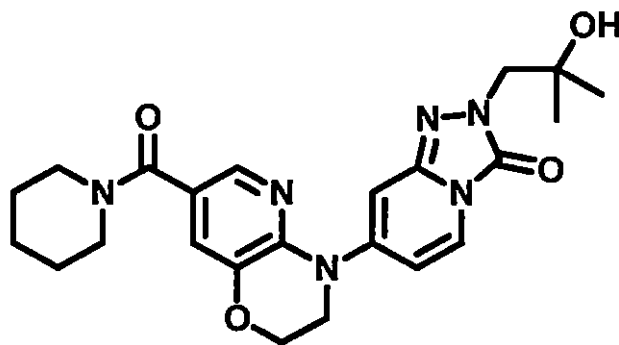
実施例番号	化学構造式	スペクトルデータ
1 4 - 6		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.99-2.07 (4H, m), 3.56-3.62 (4H, m), 3.97 (2H, t, J = 4.6 Hz), 4.36-4.38 (4H, m), 7.24 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.53 (1H, dd, J = 8.4, 1.9 Hz), 7.61 (1H, d, J = 1.1 Hz), 7.65 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.77 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.45 (1H, s). LRMS (ESI $^+$) 415 [M+H] $^+$.
1 4 - 7		^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.42-1.69 (6H, m), 2.01-2.12 (2H, m), 2.91 (2H, t, J = 6.1 Hz), 3.34-3.55 (4H, m), 3.85 (2H, t, J = 5.8 Hz), 7.59-7.71 (3H, m), 7.79-7.85 (1H, m), 8.09-8.19 (2H, m). (NH peak missing) LRMS (ESI $^+$) 390 [M+H] $^+$.
1 4 - 8		^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.39-1.70 (6H, m), 3.34-3.68 (4H, m), 4.04 (2H, t, J = 4.2 Hz), 4.39 (2H, t, J = 4.5 Hz), 7.22 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.75 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.86 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.99 (1H, dd, J = 8.8, 2.1 Hz), 8.15 (1H, d, J = 9.1 Hz), 8.29 (1H, s), 12.52 (1H, s). LRMS (ESI $^+$) 392 [M+H] $^+$.
1 4 - 9		^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.41-1.65 (6H, m), 3.33-3.62 (4H, m), 4.23-4.30 (2H, m), 4.32-4.38 (2H, m), 4.41 (2H, s), 7.28 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.87 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.28 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.47-8.51 (1H, m), 8.64 (1H, d, J = 1.2 Hz). LRMS (ESI $^+$) 380 [M+H] $^+$.
1 4 - 1 0		^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.43-1.66 (6H, m), 3.33-3.53 (4H, m), 3.98 (2H, t, J = 3.6 Hz), 4.37 (2H, t, J = 4.2 Hz), 7.17 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.63-7.69 (2H, m), 7.72 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.99-8.05 (2H, m). (NH peak missing) LRMS (ESI $^+$) 392 [M+H] $^+$.

【 0 8 1 3 】

< 実施例 1 5 - 1 >

【 0 8 1 4 】

【 化 1 7 0 】



【 0 8 1 5 】

2 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 7 - (7 - (ピペリジン - 1 - カルボニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 4 H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 4 - イル

)- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-3 (2H) -オン
 7-ヨード- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-3 (2H) -オン (1
 83mg; 文献既知 WO2011057757A1) のN, N-ジメチルホルムアミド
 (1.8mL) 溶液に、炭酸カリウム (193mg) を加えた。反応液に、室温で2, 2-
 ジメチルオキシラン (125μL) を加えて、120℃で40分間攪拌した。マイクロ
 ウェーブ照射下、120℃で30分間攪拌した。反応液に水を加えて、酢酸エチルで抽出
 し、有機層を合わせて、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過してろ液を減圧濃縮し、得られ
 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:ヘキサン=10:90 to
 100:0 to 酢酸エチル:メタノール=90:10) で精製して、2-(2-ヒドロ
 キシ-2-メチルプロピル)-7-ヨード- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピ
 リジン-3 (2H) -オンを含む混合物を得た (34.7mg)。

10

(3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-7-イル) (ピ
 ペリジン-1-イル) メタノン (24.7mg)、2-(2-ヒドロキシ-2-メチル
 プロピル)-7-ヨード- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-3 (2H)
) -オンを含む混合物 (34.7mg)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウ
 ム (0) (4.6mg)、4, 5-ビス (ジフェニルホスフィノ) -9, 9-ジメチルキ
 サンテン (Xantphos) (5.8mg)、及びナトリウム tert-ブトキシド
 (19.2mg) のトルエン (2mL) 溶液を、85℃で1.5時間攪拌した後、反応液
 をろ過してろ液を減圧濃縮した。得られ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:ヘキサン=30:70 to 100:0 to 酢酸エチル:メタノール=85:15) で精製することにより、表題化合物を得た (35.9mg)。

20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.14 (6H, s), 1.40-1.65 (6H, m), 3.15-3.57 (4H, m), 3.76 (2H, s), 3.93 (2H, t, J = 4.6 Hz), 4.36 (2H, t, J = 4.6 Hz), 4.66 (1H, s), 6.92 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.97 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.21 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.73-7.79 (2H, m).

LRMS (ESI⁺) 453 [M+H]⁺.

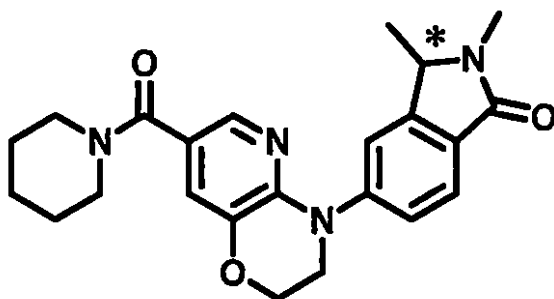
[0816]

<実施例16-1>

[0817]

[化171]

30



40

[0818]

異性体A

2, 3-ジメチル-5-(7-(ピペリジン-1-カルボニル)-2, 3-ジヒドロ-4
 H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-4-イル) イソインドリン-1-オン

異性体B

2, 3-ジメチル-5-(7-(ピペリジン-1-カルボニル)-2, 3-ジヒドロ-4
 H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-4-イル) イソインドリン-1-オン
 2-メチル-5-(7-(ピペリジン-1-カルボニル)-2, 3-ジヒドロ-4H-ピ
 リド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-4-イル) イソインドリン-1-オン (75

50

・ 0 mg) のテトラヒドロフラン (3.5 mL) 溶液に、ヨウ化メチル (13.1 μ L) を加えた。反応液に、 -78°C でナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド (229 μ L ; 1.0 M テトラヒドロフラン溶液) を加えて、 -78°C で 20 分間攪拌した後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。ジクロロメタン (3 mL $\times$ 3) で抽出し、有機層を合わせて、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過してろ液を減圧濃縮して、得られ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：ヘキサン = 50 : 50 to 100 : 0 to 酢酸エチル：メタノール = 90 : 10) で精製することにより、表題化合物の混合物 (35.6 mg) を得た。得られた混合物を光学活性カラム (CHIRALPAK IA : ダイセル化学) を用いて高速液体クロマトグラフィー (IPA、流速 3 mL/min) により精製することにより、分析条件 (流速 0.3 mL/min) の保持時間 28.1 分の異性体 A (10.8 mg) と保持時間 42.9 分の異性体 B (11.2 mg) をそれぞれとして得た。

異性体 A

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.44-1.74 (9H, m), 3.12 (3H, s), 3.34-3.74 (4H, m), 3.89-4.05 (2H, m), 4.31-4.50 (3H, m), 7.23 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.40 (1H, dd, $J = 8.6, 1.8$ Hz), 7.49 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.81-7.86 (2H, m).

LRMS (ESI^+) 407 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

異性体 B

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.40-1.75 (9H, m), 3.12 (3H, s), 3.34-3.74 (4H, m), 3.89-4.04 (2H, m), 4.32-4.50 (3H, m), 7.23 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.40 (1H, dd, $J = 8.6, 1.8$ Hz), 7.49 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.80-7.88 (2H, m).

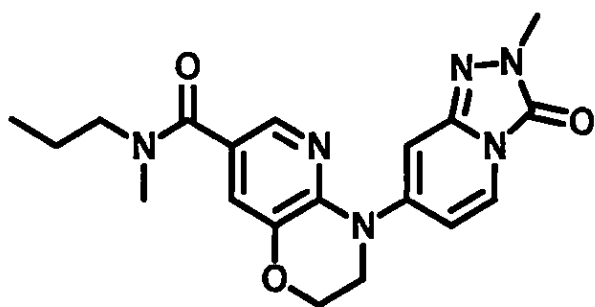
LRMS (ESI^+) 407 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0819】

<実施例 17-1>

【0820】

【化 172】



【0821】

N-メチル-4-(2-メチル-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-7-イル)-N-プロピル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-7-カルボキサミド

4-(2-メチル-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-7-イル)-N-プロピル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-7-カルボキサミド (25.0 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (0.8 mL) 溶液に、室温で水素化ナトリウム (3.0 mg)、続いてヨウ化メチル (8.5 μ L) を加えた。室温で 3.5 時間攪拌した後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を添加した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール：水 = 5 : 95 to 100 : 0, 更に別カラムにて、酢酸エチル：ヘキサン = 30 : 70 to 100 : 0, 続いてメタノール：酢酸エチル = 0 : 100 to 10 : 90) で精製することにより、表題化合物を得た (19.8 mg)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0.64-0.96 (3H, m), 1.45-1.62 (2H, m), 2.93 (

3H, s), 3.18-3.41 (2H, m), 3.49 (3H, s), 3.93 (2H, t, $J = 4.2$ Hz), 4.36 (2H, t, $J = 4.5$ Hz), 6.89 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 6.99 (1H, dd, $J = 7.6, 2.1$ Hz), 7.18-7.26 (1H, m), 7.73-7.86 (2H, m).

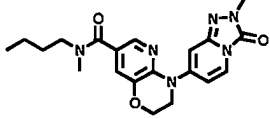
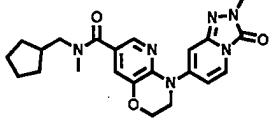
LRMS (ESI⁺) 383 [M+H]⁺.

【0822】

対応する出発物質及び反応剤を用い、実施例17-1と同様にして、以下の実施例17-2から17-3を得た。これらの構造およびスペクトルデータを以下の表に示した。

【0823】

【表168】

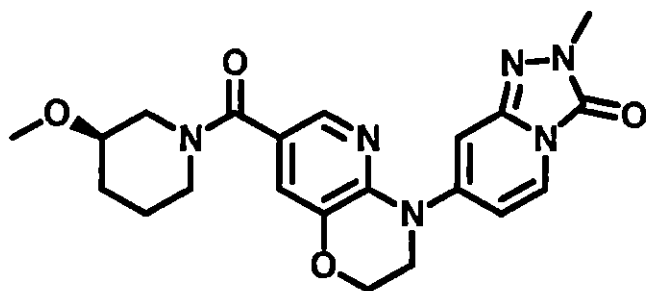
実施例番号	化学構造式	スペクトルデータ
17-2		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 0.68-1.37 (5H, m), 1.42-1.60 (2H, m), 2.93 (3H, s), 3.19-3.44 (2H, m), 3.49 (3H, s), 3.93 (2H, t, $J = 4.2$ Hz), 4.36 (2H, t, $J = 4.5$ Hz), 6.89 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 6.98 (1H, dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz), 7.18-7.27 (1H, m), 7.72-7.85 (2H, m). LRMS (ESI ⁺) 397 [M+H] ⁺ .
17-3		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 0.87-1.29 (2H, m), 1.31-1.81 (6H, m), 2.08-2.30 (1H, m), 2.94 (3H, s), 3.15-3.43 (2H, m), 3.49 (3H, s), 3.93 (2H, t, $J = 4.3$ Hz), 4.36 (2H, t, $J = 4.3$ Hz), 6.88 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 6.98 (1H, dd, $J = 7.6, 2.1$ Hz), 7.17-7.26 (1H, m), 7.71-7.85 (2H, m). LRMS (ESI ⁺) 423 [M+H] ⁺ .

【0824】

<実施例18-1>

【0825】

【化173】



【0826】

(R)-7-(7-(3-methoxypiperidin-1-ylidene)-2,3-dihydro-4H-pyridine[3,2-b][1,4]oxiazine-4-yl)-2-methyl-1,2,4-triazole[4,3-a]pyridine-3(2H)-one

(R)-7-(7-(3-hydroxypiperidin-1-ylidene)-2,3-dihydro-4H-pyridine[3,2-b][1,4]oxiazine-4-yl)-2-methyl-1,2,4-triazole[4,3-a]pyridine-3(2H)-one (36.3 mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (1 mL) 溶液に、室温で水素化ナトリウム (3.9 mg)、続いてヨウ化メチル (6.1 μ L) を加えた。室温で5.5時間攪拌した後、反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール：水 = 5：95 to 100：0) で精製することにより、表題化合物を得た (27.0 mg)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.30-2.02 (4H, m), 3.00-3.79 (11H, m), 3.93 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.36 (2H, t, J = 4.6 Hz), 6.89 (1H, d, J = 1.2 Hz), 6.98 (1H, dd, J = 7.3, 1.8 Hz), 7.18-7.24 (1H, m), 7.72-7.85 (2H, m).

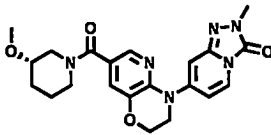
LRMS (ESI $^+$) 425 [M+H] $^+$.

【0827】

対応する出発物質及び反応剤を用い、実施例18-1と同様にして、以下の実施例18-2を得た。これらの構造およびスペクトルデータを以下の表に示した。

【0828】

【表169】

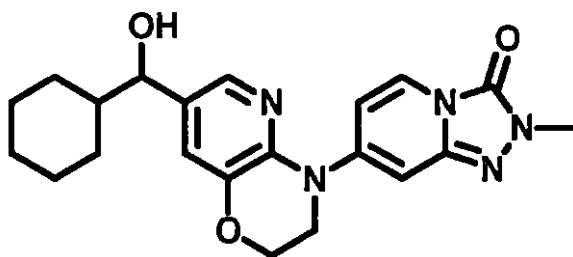
実施例番号	化学構造式	スペクトルデータ
18-2		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.26-1.96 (4H, m), 3.06-3.45 (8H, m), 3.49 (3H, s), 3.93 (2H, t, J = 4.5 Hz), 4.36 (2H, t, J = 4.2 Hz), 6.89 (1H, d, J = 1.2 Hz), 6.98 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.20-7.23 (1H, m), 7.73-7.81 (2H, m). LRMS (ESI $^+$) 425 [M+H] $^+$.

【0829】

<実施例19-1>

【0830】

【化174】



【0831】

7-(7-(シクロヘキシル(ヒドロキシ)メチル)-2,3-ジヒドロ-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-4-イル)-2-メチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3(2H)-オン

7-(7-(シクロヘキサノール)-2,3-ジヒドロ-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-4-イル)-2-メチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3(2H)-オン (35.0 mg) のメタノール (1 mL) 懸濁液に、室温で水素化ホウ素ナトリウム (6.8 mg) を加えた。室温で1時間攪拌した後、反応液に水を加えて、更に室温で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られ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) で精製することにより、表題化合物を得た (35.0 mg)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl $_3$) δ 0.85-1.29 (5H, m), 1.38-1.46 (1H, m), 1.62-1.73 (2H, m), 1.74-1.82 (1H, m), 1.83 (1H, d, J = 3.7 Hz), 1.94-2.02 (1H, m), 3.63 (3H, s), 3.86 (2H, dd, J = 4.9, 3.7 Hz), 4.33 (1H, dd, J = 7.3, 3.1 Hz), 4.39 (2H, dd, J = 4.9, 3.7 Hz), 6.56 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.04 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.16 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.65 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.73 (1H, d, J = 1.8 Hz).

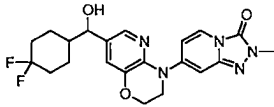
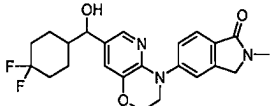
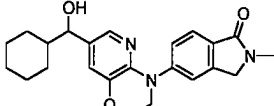
LRMS (ESI $^+$) 396 [M+H] $^+$.

【0832】

対応する出発物質及び反応剤を用い、実施例 19-1 と同様にして、以下の実施例 19-2 から 19-4 を得た。これらの構造およびスペクトルデータを以下の表に示した。

【0833】

【表 170】

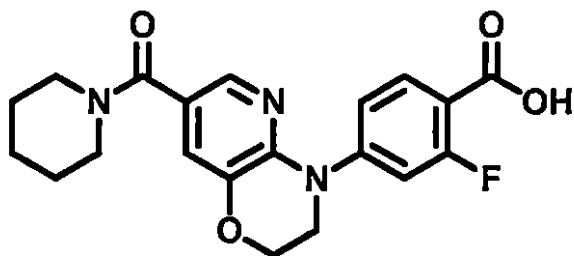
実施例番号	化学構造式	スペクトルデータ
19-2		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.17-1.53 (4H, m), 1.54-1.81 (2H, m), 1.98-2.22 (3H, m), 2.36 (1H, s), 3.61 (3H, s), 3.86 (2H, t, $J = 4.9$ Hz), 4.32-4.44 (3H, m), 6.52 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 7.01 (1H, dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz), 7.15 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 7.60 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.72 (1H, d, $J = 1.2$ Hz). LRMS (ESI $^+$) 432 [M+H] $^+$.
19-3		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.17-1.53 (4H, m), 1.61-1.74 (2H, m), 1.82 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 1.97-2.21 (3H, m), 3.19 (3H, s), 3.94 (2H, dd, $J = 5.4, 3.6$ Hz), 4.32-4.40 (5H, m), 7.12 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.39 (1H, dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz), 7.54 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 7.66 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.83 (1H, d, $J = 8.5$ Hz). LRMS (ESI $^+$) 430 [M+H] $^+$.
19-4		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.80-1.32 (6H, m), 1.36-1.47 (1H, m), 1.52-1.73 (2H, m), 1.73-1.83 (1H, m), 1.86-1.95 (1H, m), 1.96-2.06 (1H, m), 3.19 (3H, s), 3.93 (2H, dd, $J = 5.5, 3.7$ Hz), 4.24-4.43 (5H, m), 7.13 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.38 (1H, dd, $J = 8.6, 1.8$ Hz), 7.55 (1H, s), 7.66 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.82 (1H, d, $J = 8.6$ Hz). LRMS (ESI $^+$) 394 [M+H] $^+$.

【0834】

<実施例 20-1>

【0835】

【化 175】



【0836】

2-フルオロ-4-(7-(ピペリジン-1-カルボニル)-2,3-ジヒドロ-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-4-イル)安息香酸

(3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-7-イル)(ピペリジン-1-イル)メタノン(100mg)とエチル 2,4-ジフルオロベンゾエート(607 μL)と炭酸セシウム(394mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(3mL)溶液をマイクロウェーブ照射下、80℃で3時間、130℃で2.5時間攪拌した後、反応液を水に注いだ。酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせて、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。ろ過してろ液を減圧濃縮し、得られ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：ヘキサン＝５：９５　ｔ o　６０：４０）で精製することにより、エチル　２－フルオロ－４－（７－（ピペリジン－１－カルボニル）－２，３－ジヒドロ－４Ｈ－ピリド〔３，２－ｂ〕〔１，４〕オキサジン－４－イル）ベンゾエートの粗生成物を得た（１３５ｍｇ）。得られたエチル　２－フルオロ－４－（７－（ピペリジン－１－カルボニル）－２，３－ジヒドロ－４Ｈ－ピリド〔３，２－ｂ〕〔１，４〕オキサジン－４－イル）ベンゾエートの粗生成物（１３５ｍｇ）のテトラヒドロフラン（５．３ｍＬ）溶液に、室温で１ｍ o l／Ｌ水酸化リチウム水溶液（１．９６ｍＬ）を加えた。室温で１７．３時間攪拌した後、反応液を減圧濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルで洗浄した後、１ｍ o l／Ｌ塩化水素水溶液（１．９６ｍＬ）を添加した。酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせて、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。濾過して濾液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール：水＝５：９５　ｔ o　１００：０）で精製した。酢酸エチルで洗浄することにより、表題化合物を得た（２７．９ｍｇ）。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.41-1.64 (6H, m), 3.23-3.58 (4H, m), 3.97 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.34 (2H, t, J = 4.3 Hz), 7.20 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.37 (1H, dd, J = 8.9, 2.1 Hz), 7.44 (1H, dd, J = 13.4, 1.8 Hz), 7.77 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.83 (1H, t, J = 8.9 Hz), 12.97 (1H, s).

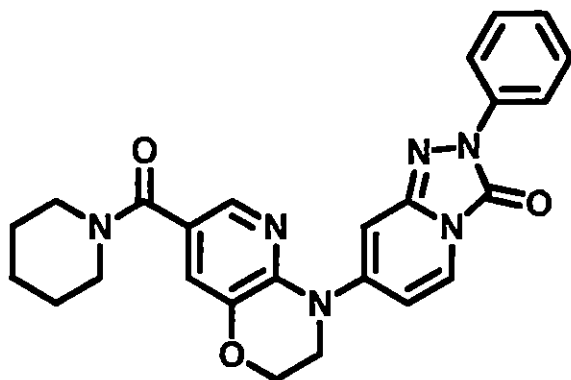
LRMS (ESI⁺) 386 [M+H]⁺.

【０８３７】

<実施例２１－１>

【０８３８】

【化１７６】



【０８３９】

２－フェニル－７－（７－（ピペリジン－１－カルボニル）－２，３－ジヒドロ－４Ｈ－ピリド〔３，２－ｂ〕〔１，４〕オキサジン－４－イル）－〔１，２，４〕トリアゾロ〔４，３－ａ〕ピリジン－３（２Ｈ）－オン
 ７－ヨード－〔１，２，４〕トリアゾロ〔４，３－ａ〕ピリジン－３（２Ｈ）－オン（１３１ｍｇ）のジクロロメタン（２０ｍＬ）溶液にトリエチルアミン（２０９μＬ）を加えた。反応液に、室温でメタノール（４ｍＬ）、フェニルボロン酸（９１．４ｍｇ）、及び酢酸銅（Ⅱ）（１３６ｍｇ）を加えた。室温で１．５時間攪拌した後、１３．５時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、得られ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：ヘキサン＝５：９５　ｔ o　１００：０）で精製することにより、７－ヨード－２－フェニル－〔１，２，４〕トリアゾロ〔４，３－ａ〕ピリジン－３（２Ｈ）－オンの粗生成物を得た（３．５ｍｇ）。得られた７－ヨード－２－フェニル－〔１，２，４〕トリアゾロ〔４，３－ａ〕ピリジン－３（２Ｈ）－オンの粗生成物（３．５ｍｇ）、（３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリド〔３，２－ｂ〕〔１，４〕オキサジン－７－イル）（ピペリジン－１－イル）メタノン（２．６ｍｇ）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（０．５ｍｇ）と４，５－ビス（ジフェニルホスフィノ）－９，９－ジメ

チルキサンテン (Xantphos) (0.6 mg) とナトリウム *tert*-ブトキシド (2.0 mg) の 1, 4-ジオキサン (1.0 mL) 溶液を 4.5 時間加熱還流した後、減圧濃縮した。得られ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：ヘキサン = 30 : 70 to 100 : 0) で精製し、ジエチルエーテルで洗浄することにより、表題化合物を得た (3.1 mg)。

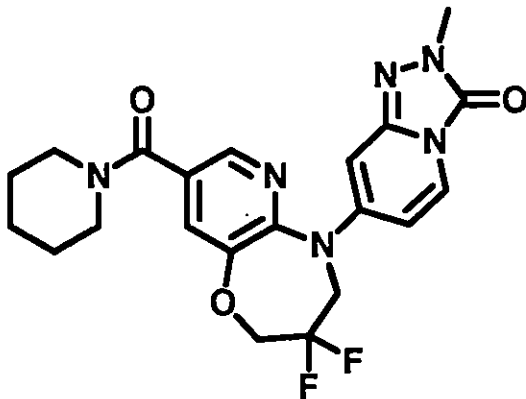
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.39-1.69 (6H, m), 3.17-3.68 (4H, m), 3.97 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.39 (2H, t, J = 4.3 Hz), 6.99 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.08 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.24 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.25-7.31 (1H, m), 7.51 (2H, t, J = 8.3 Hz), 7.81 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.86 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.05 (2H, d, J = 7.9 Hz). LRMS (ESI $^+$) 457 [M+H] $^+$.

【0840】

<実施例 22-1>

【0841】

【化177】



【0842】

7-(3,3-ジフルオロ-8-(ピペリジン-1-カルボニル)-3,4-ジヒドロピリド [3,2-b] [1,4] オキサゼピン-5(2H)-イル)-2-メチル-[1,2,4] トリアゾロ [4,3-a] ピリジン-3(2H)-オン

2,4,6-トリクロロフェニル 5-アセチル-3,3-ジフルオロ-2,3,4,5-テトラヒドロピリド [3,2-b] [1,4] オキサゼピン-8-カルボキシレート (47.4 mg) のテトラヒドロフラン (1 mL) 溶液に、トリエチルアミン (24 μ L)、N,N-ジメチル-4-アミノピリジン (0.7 mg)、ピペリジン (13.7 μ L) を加えた。45℃で6時間攪拌した後、反応液に、室温でメタノール (0.6 mL)、水酸化カリウム (16.1 mg) の水溶液 (0.6 mL) を加えた。室温で21.2時間攪拌した後、1 mol/L 塩化水素水溶液 (287 μ L) を加えた。反応液を減圧濃縮して、酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせて、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。減圧濃縮して (3,3-ジフルオロ-2,3,4,5-テトラヒドロピリド [3,2-b] [1,4] オキサゼピン-8-イル) (ピペリジン-1-イル) メタノンの粗生成物を得た (40.3 mg)。

得られた (3,3-ジフルオロ-2,3,4,5-テトラヒドロピリド [3,2-b] [1,4] オキサゼピン-8-イル) (ピペリジン-1-イル) メタノンの粗生成物 (40.3 mg)、7-ヨード-2-メチル-[1,2,4] トリアゾロ [4,3-a] ピリジン-3(2H)-オン (38.0 mg)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (5.3 mg) と 4,5-ビス (ジフェニルホスフィノ) -9,9-ジメチルキサンテン (Xantphos) (6.7 mg) とナトリウム *tert*-ブトキシド (22.1 mg) の 1, 4-ジオキサン (1.2 mL) 溶液を、85℃で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して、得られ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：ヘキサン = 10 : 90 to 100 : 0、続いて、メタノール：酢酸エチル = 0 : 10

0 t o 10 : 90) で精製することにより、表題化合物を得た (18.8 mg)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.42-1.65 (6H, m), 3.26-3.63 (7H, m), 4.51-4.64 (4H, m), 6.62 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.01 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.46 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.73 (1H, d, J = 6.7 Hz), 7.99 (1H, d, J = 1.8 Hz).

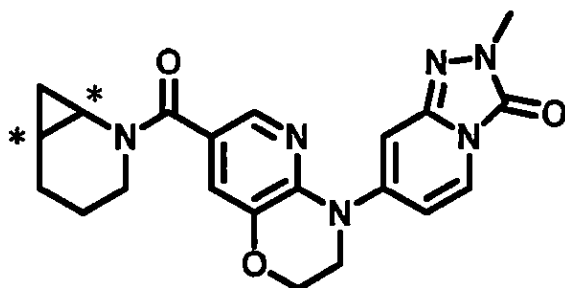
LRMS (ESI⁺) 445 [M+H]⁺.

【0843】

<実施例23-1>

【0844】

【化178】



【0845】

異性体A

7-(7-(2-アザビシクロ[4,1,0]ヘプタン-2-カルボニル)-2,3-ジヒドロ-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-4-イル)-2-メチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3(2H)-オン

異性体B

7-(7-(2-アザビシクロ[4,1,0]ヘプタン-2-カルボニル)-2,3-ジヒドロ-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-4-イル)-2-メチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3(2H)-オン

ラセミ混合物の7-(7-(2-アザビシクロ[4,1,0]ヘプタン-2-カルボニル)-2,3-ジヒドロ-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-4-イル)-2-メチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3(2H)-オン(77.9 mg)を光学活性カラム(CHIRALPAK IA:ダイセル化学)を用いて高速液体クロマトグラフィー(エタノール:ジクロロメタン=5:95、流速7.5 mL/min)により精製し、分析条件(流速0.5 mL/min)の保持時間11.8分の異性体A(21.0 mg)と保持時間13.9分の異性体B(17.0 mg)をそれぞれ得た。

異性体A:

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.37-0.58 (1H, m), 0.62-0.93 (1H, m), 1.20-1.40 (2H, m), 1.47-1.70 (1H, m), 1.73-1.87 (2H, m), 2.37-3.07 (2H, m), 3.49 (3H, s), 3.85-4.08 (3H, m), 4.33-4.39 (2H, m), 6.89 (1H, d, J = 1.2 Hz), 6.98 (1H, dd, J = 7.6, 2.1 Hz), 7.21-7.45 (1H, m), 7.72 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.86-8.09 (1H, m).

LRMS (ESI⁺) 407 [M+H]⁺.

異性体B:

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.28-0.59 (1H, m), 0.60-0.95 (1H, m), 1.19-1.43 (2H, m), 1.50-1.69 (1H, m), 1.73-1.89 (2H, m), 2.40-3.05 (2H, m), 3.49 (3H, s), 3.84-4.07 (3H, m), 4.31-4.42 (2H, m), 6.89 (1H, d, J = 1.2 Hz), 6.98 (1H, dd, J = 7.6, 2.1 Hz), 7.15-7.47 (1H, m), 7.72 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.86-8.12 (1H, m).

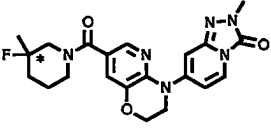
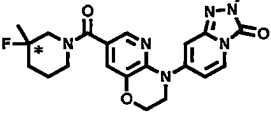
LRMS (ESI⁺) 407 [M+H]⁺.

【 0 8 4 6 】

対応する出発物質及び反応剤を用い、実施例 2 3 - 1 と同様にして、以下の実施例 2 3 - 2 の異性体 A と異性体 B を得た。これらの構造およびスペクトルデータを以下の表に示した。

【 0 8 4 7 】

【表 1 7 1】

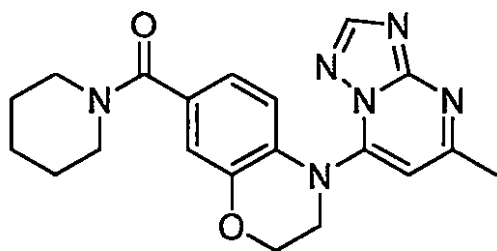
実施例番号	化学構造式	スペクトルデータ
2 3 - 2 異性体 A		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.11-1.40 (3H, m), 1.42-1.78 (3H, m), 1.80-1.95 (1H, m), 2.58-3.30 (2H, m), 3.49 (3H, s), 3.55-4.58 (6H, m), 6.89 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.99 (1H, dd, J = 7.6, 2.1 Hz), 7.18 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.73-7.79 (2H, m). LRMS (ESI $^+$) 427 [M+H] $^+$.
2 3 - 2 異性体 B		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.10-1.42 (3H, m), 1.43-1.78 (3H, m), 1.80-1.94 (1H, m), 2.62-3.36 (2H, m), 3.49 (3H, s), 3.55-4.47 (6H, m), 6.89 (1H, d, J = 1.2 Hz), 6.99 (1H, dd, J = 7.6, 2.1 Hz), 7.18 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.73-7.79 (2H, m). LRMS (ESI $^+$) 427 [M+H] $^+$.

【 0 8 4 8 】

< 実施例 2 4 - 1 >

【 0 8 4 9 】

【化 1 7 9】



【 0 8 5 0 】

(4 - (5 - メチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 7 - イル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン - 7 - イル) (ピペリジン - 1 - イル) メタノン

(3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン - 7 - イル) (ピペリジン - 1 - イル) メタノン (50.0 mg) と 7 - クロロ - 5 - メチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリミジン (50.0 mg) のエタノール (2 mL) 溶液を室温で 24 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル : メタノール = 9 : 1) で精製することにより、表題化合物を得た (74.0 mg)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl $_3$) δ 1.48-1.76 (6H, m), 2.59 (3H, s), 3.29-3.83 (4H, m), 4.29 (2H, t, J = 4.2 Hz), 4.36 (2H, t, J = 4.2 Hz), 6.64 (1H, s), 6.97 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 7.06 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.16 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.41 (1H, s).
LRMS (ESI $^+$) 379 [M+H] $^+$.

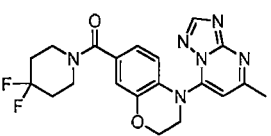
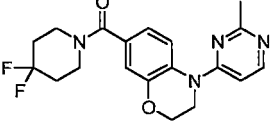
【 0 8 5 1 】

対応する出発物質及び反応剤を用い、実施例 2 4 - 1 と同様にして、以下の実施例 2 4 -

2 から 2 4 - 3 を得た。これらの構造およびスペクトルデータを以下の表に示した。

【 0 8 5 2 】

【表 1 7 2】

実施例番号	化学構造式	スペクトルデータ
2 4 - 2		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.90-2.17 (4H, m), 2.60 (3H, s), 3.51-3.99 (4H, m), 4.28-4.39 (4H, m), 6.65 (1H, s), 6.98 (1H, dd, $J = 8.5, 1.8$ Hz), 7.08 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.17 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.42 (1H, s). LRMS (ESI $^+$) 415 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
2 4 - 3		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.89-2.16 (4H, m), 2.61 (3H, s), 3.54-3.96 (4H, m), 4.23 (2H, t, $J = 4.3$ Hz), 4.32 (2H, t, $J = 4.3$ Hz), 6.96 (1H, dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz), 6.99 (1H, d, $J = 6.1$ Hz), 7.02 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.45 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.27 (1H, d, $J = 6.1$ Hz). LRMS (ESI $^+$) 375 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

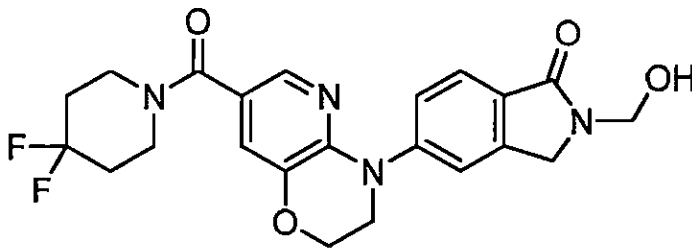
10

【 0 8 5 3 】

< 実施例 2 5 - 1 >

【 0 8 5 4 】

【化 1 8 0】



20

30

【 0 8 5 5 】

5 - (7 - (4 , 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - カルボニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 4 H - ピリド [3 , 2 - b] オキサジン - 4 - イル) - 2 - (ヒドロキシメチル) イソインドルリン - 1 - オン

5 - (7 - (4 , 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - カルボニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 4 H - ピリド [3 , 2 - b] オキサジン - 4 - イル) イソインドルリン - 1 - オン (1 4 1 m g) のテトラヒドロフラン (2 . 0 m L) 溶液に、ホルムアルデヒド (3 7 % 水溶液、 3 0 μ L) と水酸化カリウム (4 8 % 水溶液、 1 0 μ L) を室温に加え、そのまま 1 時間攪拌した。反応混合物を氷水中に注いだ後、酢酸エチルで抽出した。抽出した有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル : メタノール = 1 0 : 1) で精製することにより、表題化合物を得た (1 1 7 m g) 。

40

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.98-2.04 (4H, m), 3.05 (1H, t, $J = 6.9$ Hz), 3.7 2-3.77 (4H, m), 3.97 (2H, t, $J = 4.6$ Hz), 4.39 (2H, t, $J = 4.6$ Hz), 4.59 (2H, s), 5.14 (2H, d, $J = 6.5$ Hz), 7.24 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 7.44 (1H, dd, $J = 8.4, 1.9$ Hz), 7.56 (1H, d, $J = 1.1$ Hz), 7.85 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 7.88 (1H, d, $J = 8.4$ Hz).
LRMS (ESI $^+$) 445 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

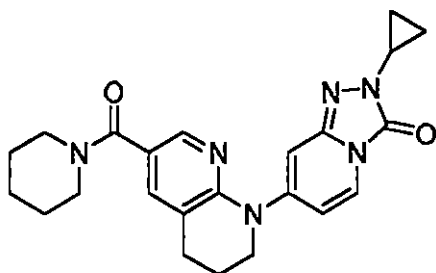
【 0 8 5 6 】

50

<実施例 26-1>

【0857】

【化181】



10

【0858】

2-シクロプロピル-7-(6-(ピペリジン-1-カルボニル)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3(2H)-オン

7-(6-(ピペリジン-1-カルボニル)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3(2H)-オン (41.0 mg) のトルエン (540 μ L) 懸濁液に、シクロプロピルボロン酸 (27.8 mg)、酢酸銅 (39.2 mg)、ピリジン (72 μ L)、トリエチルアミン (72 μ L) を加えてマイクロウェーブ照射下、140°Cで1時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン=40：60 to 酢酸エチル：メタノール=80：20) で精製することにより、表題化合物を得た (10.1 mg)。

20

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.91-1.06 (4H, m), 1.44-1.69 (6H, m), 1.94-2.05 (2H, m), 2.82 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.35-3.58 (5H, m), 3.78 (2H, t, J = 5.8 Hz), 6.76 (1H, dd, J = 7.3, 1.8 Hz), 6.85-6.88 (1H, m), 7.47-7.51 (1H, m), 7.67 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.98 (1H, d, J = 2.4 Hz).

LRMS (ESI+) 419 $[M+H]^+$.

【0859】

30

対応する出発物質及び反応剤を用い、実施例 26-1 と同様にして、以下の実施例 26-2 を得た。これらの構造およびスペクトルデータを以下の表に示した。

【0860】

【表173】

実施例番号	化学構造式	スペクトルデータ
26-2		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.90-1.07 (4H, m), 1.41-1.65 (6H, m), 3.24-3.58 (5H, m), 3.91 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.35 (2H, t, J = 4.3 Hz), 6.86 (1H, d, J = 1.2 Hz), 6.96 (1H, dd, J = 7.3, 1.8 Hz), 7.20 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.73 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.77 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI+) 421 $[M+H]^+$.

40

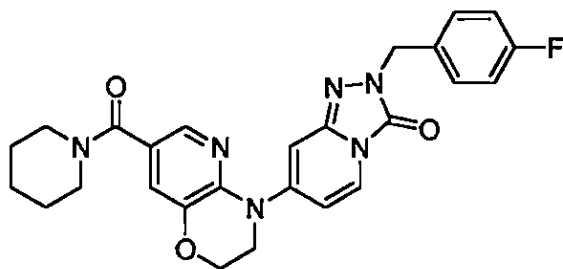
【0861】

<実施例 27-1>

【0862】

50

【化 1 8 2】



10

【0 8 6 3】

2- (4-フルオロベンジル) -7- (7- (ピペリジン-1-カルボニル) -2, 3-ジヒドロ-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-4-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-3 (2H) -オン
 7- (7- (ピペリジン-1-カルボニル) -2, 3-ジヒドロ-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-4-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-3 (2H) -オン (41.8 mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (500 μ L) 溶液に、室温で1- (プロモメチル) -4-フルオロベンゼン (22.9 mg) を加えた後、水素化ナトリウム (4.8 mg) を加えて、室温で22時間攪拌した。反応混合物をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン=10：90 to 100：0) で精製することにより、表題化合物を得た (29.7 mg)。

20

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.43-1.64 (6H, m), 3.28-3.57 (4H, m), 3.91 (2H, t, J = 4.6 Hz), 4.35 (2H, t, J = 4.3 Hz), 5.05 (2H, s), 6.88 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.00 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.13-7.22 (3H, m), 7.31-7.36 (2H, m), 7.76-7.81 (2H, m).

LRMS (ESI $^+$) 489 [M+H] $^+$.

【0 8 6 4】

対応する出発物質及び反応剤を用い、実施例27-1と同様にして、以下の実施例27-2から27-8を得た。これらの構造およびスペクトルデータを以下の表に示した。

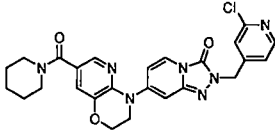
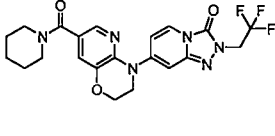
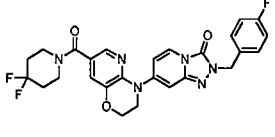
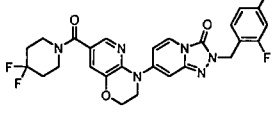
30

【0 8 6 5】

40

50

【表 1 7 4】

実施例番号	化学構造式	スペクトルデータ
2 7 - 2		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.42-1.64 (6H, m), 3.27-3.62 (4H, m), 3.93 (2H, t, J = 4.6 Hz), 4.36 (2H, t, J = 4.3 Hz), 5.16 (2H, s), 6.90 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.03 (1H, dd, J = 7.6, 2.1 Hz), 7.21 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.28 (1H, dd, J = 5.2, 1.5 Hz), 7.42 (1H, s), 7.78 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.81 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.36 (1H, d, J = 4.3 Hz). LRMS (ESI $^+$) 506 [M+H] $^+$.
2 7 - 3		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.40-1.66 (6H, m), 3.22-3.63 (4H, m), 3.94 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.37 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.78 (2H, q, J = 9.0 Hz), 6.92 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.05 (1H, dd, J = 7.6, 2.1 Hz), 7.22 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.77-7.82 (2H, m). LRMS (ESI $^+$) 463 [M+H] $^+$.
2 7 - 4		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.95-2.10 (4H, m), 3.49-3.67 (4H, m), 3.92 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.36 (2H, t, J = 4.3 Hz), 5.05 (2H, s), 6.90 (1H, d, J = 1.2 Hz), 6.99 (1H, dd, J = 7.3, 1.8 Hz), 7.13-7.20 (2H, m), 7.29 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.31-7.37 (2H, m), 7.80 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.85 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI $^+$) 525 [M+H] $^+$.
2 7 - 5		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.95-2.10 (4H, m), 3.47-3.68 (4H, m), 3.91 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.35 (2H, t, J = 4.6 Hz), 5.08 (2H, s), 6.90 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.99 (1H, dd, J = 7.6, 2.1 Hz), 7.03-7.12 (1H, m), 7.22-7.31 (2H, m), 7.35-7.44 (1H, m), 7.79 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.85 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI $^+$) 543 [M+H] $^+$.

【 0 8 6 6 】

10

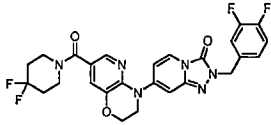
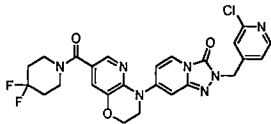
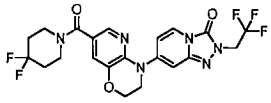
20

30

40

50

【表 175】

実施例番号	化学構造式	スペクトルデータ
27-6		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.93-2.12 (4H, m), 3.45-3.69 (4H, m), 3.93 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.36 (2H, t, J = 4.3 Hz), 5.07 (2H, s), 6.90 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.00 (1H, dd, J = 7.6, 2.1 Hz), 7.11-7.17 (1H, m), 7.30 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.34-7.45 (2H, m), 7.80 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.85 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI $^+$) 543 [M+H] $^+$.
27-7		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.96-2.10 (4H, m), 3.47-3.70 (4H, m), 3.94 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.37 (2H, t, J = 4.3 Hz), 5.16 (2H, s), 6.92 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.02 (1H, dd, J = 7.6, 2.1 Hz), 7.28 (1H, dd, J = 4.9, 1.2 Hz), 7.30 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.42 (1H, s), 7.82 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.86 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.37 (1H, d, J = 5.5 Hz). LRMS (ESI $^+$) 542 [M+H] $^+$.
27-8		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.95-2.10 (4H, m), 3.45-3.70 (4H, m), 3.95 (2H, t, J = 4.6 Hz), 4.37 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.79 (2H, q, J = 9.0 Hz), 6.93 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.04 (1H, dd, J = 7.6, 2.1 Hz), 7.31 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.81 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.87 (1H, d, J = 1.8 Hz). LRMS (ESI $^+$) 499 [M+H] $^+$.

10

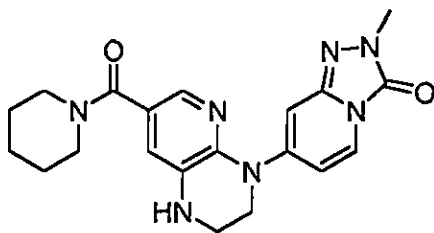
20

【0867】

<実施例 28-1>

【0868】

【化183】



30

【0869】

2-メチル-7-(7-(ピペリジン-1-カルボニル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3(2H)-オン

ジ-tert-ブチル 7-ブromo-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-1,4-ジカルボキシレート (2.69 g) のエタノール (70 mL) と N,N-ジメチルアセトアミド (70 mL) の混合溶液に、[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 (795 mg)、トリエチルアミン (3.62 mL) を室温で加えて、その混合物を一酸化炭素雰囲気下、加熱還流下で3時間攪拌した後、反応液を減圧濃縮した。得られ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：ヘキサン=0：100 to 100：0) で精製することにより、1-(tert-ブチル) 7-エチル 3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]

40

50

ピラジン-1, 7 (2H) -ジカルボキシレートを含む混合物を得た (1.51 g)。
 1-(tert-ブチル) 7-エチル 3, 4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-1, 7 (2H) -ジカルボキシレートを含む混合物 (1.51 g) と、7-ヨード-2-メチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-3 (2H) -オン (946 mg) の 1, 4-ジオキサン (31 mL) 溶液に、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (143 mg)、4, 5-ビス (ジフェニルホスフィノ) -9, 9-ジメチルキサンテン (Xantphos) (181 mg)、及びナトリウム tert-ブトキシド (1.50 g) を加えた後加熱還流下、1.5 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、ジクロロメタンで洗浄して、固体をろ取した。得られた固体をメタノールで洗浄し、ろ液を減圧濃縮して、酢酸エチルで洗浄して、2-(2-メチル-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-7-イル) 1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-7-カルボン酸 ナトリウム塩を含む混合物を得た (1.62 g)。

10

2-(2-メチル-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-7-イル) 1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-7-カルボン酸 ナトリウム塩を含む混合物 (469 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (7.2 mL) 溶液に、ピペリジン (428 µL)、ジイソプロピルエチルアミン (1.22 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ェート (658 mg) を加えて、室温で 6 時間攪拌した後、反応液を水に注いだ。ジクロロメタンで抽出し、有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮し、得られ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:ヘキサン 10:90 to 100:0、メタノール:酢酸エチル=0:100 to 20:80) で精製することにより、表題化合物を得た (306 mg)。

20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.41-1.71 (6H, m), 3.12-3.27 (6H, m), 3.47 (3H, s), 3.76 (2H, t, J = 4.9 Hz), 6.39 (1H, t, J = 7.3 Hz), 6.71 (1H, d, J = 1.2 Hz), 6.83-6.87 (2H, m), 7.40 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.66 (1H, d, J = 7.9 Hz).
 LRMS (ESI⁺) 394 [M+H]⁺.

【0870】

対応する出発物質及び反応剤を用い、実施例 28-1 と同様にして、以下の実施例 28-2 を得た。これらの構造およびスペクトルデータを以下の表に示した。

30

【0871】

【表 176】

実施例番号	化学構造式	スペクトルデータ
28-2		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.93-2.09 (4H, m), 3.38-3.44 (2H, m), 3.48 (3H, s), 3.50-3.64 (4H, m), 3.77 (2H, t, J = 4.6 Hz), 6.38-6.43 (1H, m), 6.73 (1H, d, J = 1.2 Hz), 6.85 (1H, dd, J = 7.6, 2.1 Hz), 6.90 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.49 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.67 (1H, d, J = 7.3 Hz). LRMS (ESI ⁺) 430 [M+H] ⁺ .

40

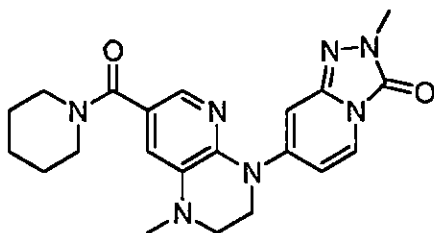
【0872】

<実施例 29-1>

【0873】

50

【化 1 8 4】



10

【0 8 7 4】

2-メチル-7-(1-メチル-7-(ピペリジン-1-カルボニル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3(2H)-オン

2-メチル-7-(7-(ピペリジン-1-カルボニル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3(2H)-オン(48.4 mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(1 mL)溶液に、室温で水素化ナトリウム(5.9 mg)、続いてヨウ化メチル(15.3 μ L)を加えた。室温で4日間攪拌した後、反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール：水=10：90 to 100：0)で精製して、表題化合物を得た(10.4 mg)。

20

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.42-1.65 (6H, m), 2.90 (3H, s), 3.36-3.54 (9H, m), 3.84-3.90 (2H, m), 6.77-6.79 (1H, m), 6.80-6.84 (2H, m), 7.44 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.67 (1H, d, J = 6.7 Hz).

LRMS (ESI $^+$) 408 [M+H] $^+$.

【0 8 7 5】

対応する出発物質及び反応剤を用い、実施例29-1と同様にして、以下の実施例29-2から29-5を得た。これらの構造およびスペクトルデータを以下の表に示した。

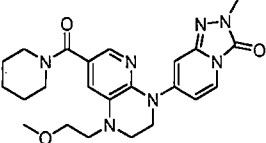
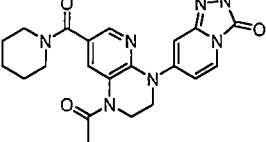
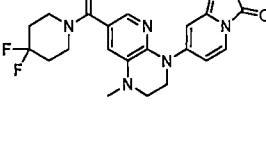
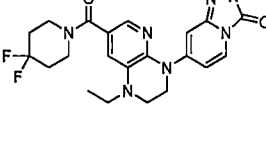
【0 8 7 6】

30

40

50

【表 1 7 7】

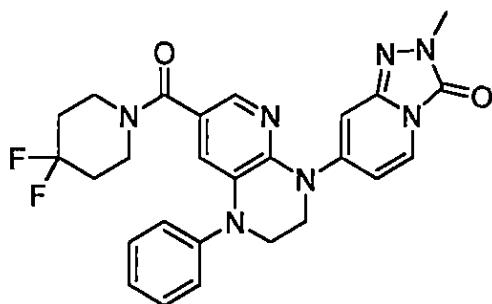
実施例番号	化学構造式	スペクトルデータ
2 9 - 2		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.43-1.65 (6H, m), 3.25 (3H, s), 3.36-3.58 (13H, m), 3.79 (2H, t, J = 4.9 Hz), 6.72 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.81 (1H, dd, J = 7.6, 2.1 Hz), 6.91 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.40 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.65 (1H, d, J = 7.9 Hz). LRMS (ESI $^+$) 452 [M+H] $^+$.
2 9 - 3		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.41-1.67 (6H, m), 2.25 (3H, s), 3.34-3.63 (7H, m), 3.85-4.02 (4H, m), 6.81 (1H, dd, J = 7.6, 2.1 Hz), 7.00 (1H, s), 7.74 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.94 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.98-8.48 (1H, m). LRMS (ESI $^+$) 436 [M+H] $^+$.
2 9 - 4		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.95-2.09 (4H, m), 2.91 (3H, s), 3.38-3.45 (2H, m), 3.48 (3H, s), 3.51-3.67 (4H, m), 3.85-3.91 (2H, m), 6.81 (2H, dq, J = 11.6, 3.1 Hz), 6.90 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.52 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.68 (1H, d, J = 6.7 Hz). LRMS (ESI $^+$) 444 [M+H] $^+$.
2 9 - 5		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.09 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.96-2.10 (4H, m), 3.35-3.47 (4H, m), 3.48 (3H, s), 3.50-3.68 (4H, m), 3.83 (2H, t, J = 4.9 Hz), 6.75 (1H, d, J = 1.2 Hz), 6.81 (1H, dd, J = 7.3, 1.8 Hz), 6.95 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.47 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.66 (1H, d, J = 7.9 Hz). LRMS (ESI $^+$) 458 [M+H] $^+$.

【 0 8 7 7】

< 実施例 3 0 - 1 >

【 0 8 7 8】

【 化 1 8 5】



【 0 8 7 9】

7 - (7 - (4, 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - カルボニル) - 1 - フェニル - 2, 3 - ジヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 4 (1 H) - イル) - 2 - メチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピリジン - 3 (2 H) - オン

7 - (7 - (4, 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - カルボニル) - 2, 3 - ジヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 4 (1 H) - イル) - 2 - メチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピリジン - 3 (2 H) - オン (50.0 mg)、ブロモベンゼン (14.7 μ L)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (5.3 mg)、4

、5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン(Xantphos)(6.7mg)、炭酸セシウム(113mg)の1,4-ジオキサン(2mL)溶液を加熱還流下で7時間攪拌した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール：酢酸エチル=0:100 to 20:80)で精製し、エタノールで洗浄して、表題化合物を得た(47.7mg)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.88-2.03 (4H, m), 3.43-3.63 (7H, m), 3.78-3.86 (2H, m), 3.94-4.02 (2H, m), 6.86-6.93 (3H, m), 7.23 (1H, t, $J = 7.3$ Hz), 7.35 (2H, dd, $J = 8.6, 1.2$ Hz), 7.43-7.50 (2H, m), 7.66 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.71-7.76 (1H, m).

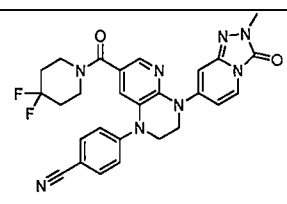
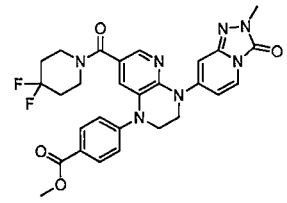
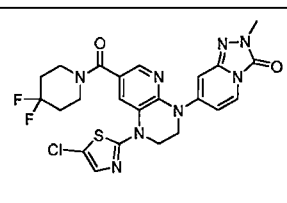
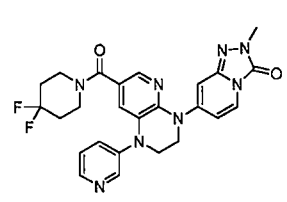
LRMS (ESI $^+$) 506 [M+H] $^+$.

【0880】

対応する出発物質及び反応剤を用い、実施例30-1と同様にして、以下の実施例30-2から30-5を得た。これらの構造およびスペクトルデータを以下の表に示した。

【0881】

【表178】

実施例番号	化学構造式	スペクトルデータ
30-2		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.93-2.07 (4H, m), 3.47-3.65 (7H, m), 3.88-3.99 (4H, m), 6.86 (1H, dd, $J = 7.6, 2.1$ Hz), 6.96 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 7.38-7.47 (3H, m), 7.75 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.79-7.85 (3H, m). LRMS (ESI $^+$) 531 [M+H] $^+$.
30-3		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.91-2.06 (4H, m), 3.50 (3H, s), 3.52-3.64 (4H, m), 3.83 (3H, s), 3.88-4.00 (4H, m), 6.87 (1H, dd, $J = 7.6, 2.1$ Hz), 6.95 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.34 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.37-7.43 (2H, m), 7.74 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.80 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.94-7.99 (2H, m). LRMS (ESI $^+$) 564 [M+H] $^+$.
30-4		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.98-2.13 (4H, m), 3.50 (3H, s), 3.54-3.69 (4H, m), 3.95-4.05 (4H, m), 6.81 (1H, dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz), 6.96 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 7.48 (1H, s), 7.75 (1H, dd, $J = 7.6, 0.9$ Hz), 7.96 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 8.60 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). LRMS (ESI $^+$) 547 [M+H] $^+$.
30-5		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.88-2.04 (4H, m), 3.45-3.62 (7H, m), 3.82-3.90 (2H, m), 3.95-4.02 (2H, m), 6.88 (1H, dd, $J = 7.6, 2.1$ Hz), 6.91-6.94 (1H, m), 6.98 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.48 (1H, dd, $J = 8.6, 4.3$ Hz), 7.71 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.74 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.78-7.82 (1H, m), 8.41 (1H, dd, $J = 4.6, 1.5$ Hz), 8.61 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). LRMS (ESI $^+$) 507 [M+H] $^+$.

【0882】

<実施例31-1>

【0883】

10

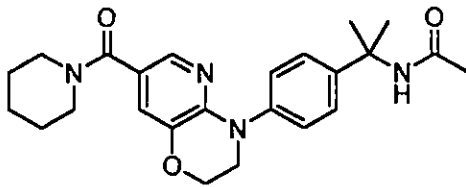
20

30

40

50

【化 1 8 6】



【0 8 8 4】

N- (2- (4- (7- (ピペリジン-1-カルボニル)-2, 3-ジヒドロ-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-4-イル) フェニル) プロパン-2-イル) アセタミド

(4- (4- (2-アミノプロパン-2-イル) フェニル) -3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-7-イル) (ピペリジン-1-イル) メタノン (38.0 mg)、トリエチルアミン (41.8 μ L) のジクロロメタン (1.0 mL) 溶液に、室温でアセチルクロリド (7.1 μ L) を加えた。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン=30：70 to 100：0 to 酢酸エチル：メタノール=80：20) で精製し、ジエチルエーテルとヘキサンの混合液で洗浄して、表題化合物を得た (18.8 mg)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.42-1.64 (12H, m), 1.82 (3H, s), 3.37-3.51 (4H, m), 3.86 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.31 (2H, t, J = 4.3 Hz), 7.07 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.28 (4H, s), 7.64 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.04 (1H, s).

LRMS (ESI $^+$) 423 [M+H] $^+$.

【0 8 8 5】

対応する出発物質及び反応剤を用い、実施例 3 1-1 と同様にして、以下の実施例 3 1-2 を得た。これらの構造およびスペクトルデータを以下の表に示した。

【0 8 8 6】

【表 1 7 9】

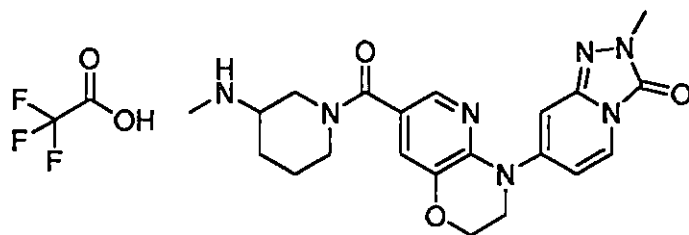
実施例番号	化学構造式	スペクトルデータ
3 1-2		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.40-1.68 (12H, m), 2.64 (3H, s), 3.35-3.54 (4H, m), 3.89 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.32 (2H, t, J = 4.3 Hz), 7.09 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.34-7.39 (2H, m), 7.45-7.51 (3H, m), 7.65 (1H, d, J = 2.4 Hz). LRMS (ESI $^+$) 459 [M+H] $^+$.

【0 8 8 7】

< 実施例 3 2-1 >

【0 8 8 8】

【化 1 8 7】



【0 8 8 9】

2-メチル-7-(7-(3-(メチルアミノ)ピペリジン-1-カルボニル)-2,3-ジヒドロ-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3(2H)-オン トリフルオロ酢酸塩
tert-ブチル メチル(1-(4-(2-メチル-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-
[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-7-イル)-3,4-ジヒドロ-2
H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-7-カルボニル)ピペリジン-3-イ
ル)カルバメート(165mg)のジクロロメタン(3.2mL)溶液に、室温でトリフ
ルオロ酢酸(1.6mL)を加えた。室温で2.5時間攪拌した後、反応液を減圧濃縮し
た。得られ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：ヘキサン=50
：50 to 100：0 to 酢酸エチル：メタノール=80：20)で精製して、表題
化合物を得た(133mg)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.40-1.54 (1H, m), 1.60-1.82 (2H, m), 2.00-2.11 (1H, m), 2.52-2.62 (3H, m), 3.10-3.26 (2H, m), 3.27-3.47 (2H, m), 3.49 (3H, s), 3.94 (2H, t, $J = 4.3$ Hz), 3.98-4.08 (1H, m), 4.37 (2H, t, $J = 4.6$ Hz), 6.91 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 6.98 (1H, dd, $J = 7.6, 2.1$ Hz), 7.29 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.76 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.85 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 8.62-8.96 (2H, m).

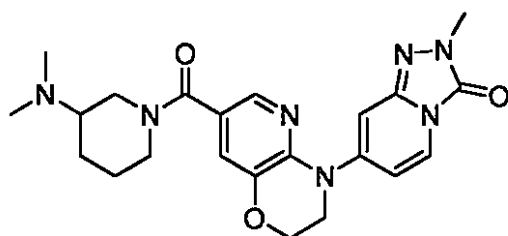
LRMS (ESI⁺) 424 [M+H]⁺.

【0 8 9 0】

<実施例 3 3 - 1>

【0 8 9 1】

【化 1 8 8】



【0 8 9 2】

7-(7-(3-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-カルボニル)-2,3-ジヒドロ-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-4-イル)-2-メチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3(2H)-オン
2-メチル-7-(7-(3-(メチルアミノ)ピペリジン-1-カルボニル)-2,3-ジヒドロ-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3(2H)-オン トリフルオロ酢酸塩(56.1mg)のテトラヒドロフラン(1.3mL)溶液に、室温でパラホルムアルデヒド(18.2mg)を加えた。室温で5分間攪拌した後、酢酸(375μL)を加えて、65℃で3時間攪拌した。反応液に、室温で水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(14

0 mg) を加えた。65℃で4時間攪拌した後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、反応液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール：水＝5：95 to 100：0）で精製して、表題化合物を得た（41.0 mg）。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.31-1.48 (2H, m), 1.57-1.75 (1H, m), 1.83-1.93 (1H, m), 2.00-2.30 (6H, m), 2.62-3.70 (8H, m), 3.93 (2H, t, $J = 4.3$ Hz), 4.36 (2H, t, $J = 4.3$ Hz), 6.88 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 6.98 (1H, dd, $J = 7.3, 1.8$ Hz), 7.21 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.72-7.80 (2H, m).

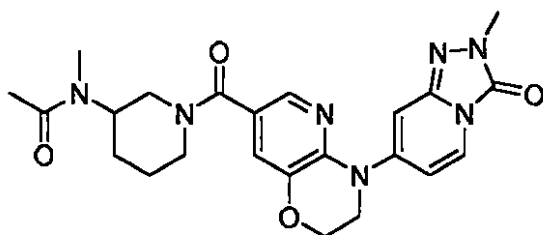
LRMS (ESI $^+$) 438 [M+H] $^+$.

【0893】

<実施例34-1>

【0894】

【化189】



【0895】

N-メチル-N-(1-(4-(2-メチル-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-7-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-7-カルボニル)ピペリジン-3-イル)アセタミド

2-メチル-7-(7-(3-(メチルアミノ)ピペリジン-1-カルボニル)-2,3-ジヒドロ-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3(2H)-オン トリフルオロ酢酸塩 (42.1 mg)、トリエチルアミン (41.5 μL) のジクロロメタン (1.0 mL) 溶液に、室温でアセチルクロリド (7.8 μL) を加えた。室温で7時間攪拌した後、反応液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール：水＝5：95 to 100：0）で精製して、表題化合物を得た（31.8 mg）。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.38-1.86 (4H, m), 1.88-2.10 (3H, m), 2.29-2.53 (1H, m), 2.60-3.12 (5H, m), 3.49 (3H, s), 3.61-3.79 (1H, m), 3.86-3.99 (2H, m), 4.13-4.47 (3H, m), 6.89 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 6.98 (1H, dd, $J = 7.3, 1.8$ Hz), 7.25 (1H, dd, $J = 12.1, 1.8$ Hz), 7.75 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.81 (1H, dd, $J = 7.3, 2.4$ Hz).

LRMS (ESI $^+$) 466 [M+H] $^+$.

【0896】

<実施例35-1>

【0897】

10

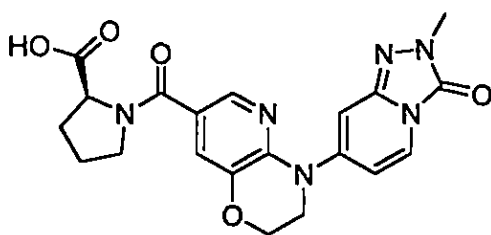
20

30

40

50

【化 1 9 0】



【0 8 9 8】

(4-(2-メチル-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-7-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-7-カルボニル)-L-プロリン

tert-ブチル (4-(2-メチル-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-7-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-7-カルボニル)-L-プロリン (167 mg) のジクロロメタン (3 mL) 溶液に、室温でトリフルオロ酢酸 (1.5 mL) を加えた。室温で24時間攪拌した後、反応液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール：水=5：95 to 100：0) で精製し、ジエチルエーテルで洗浄して、表題化合物を得た (104 mg)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.72-2.02 (3H, m), 2.16-2.30 (1H, m), 3.44-3.69 (5H, m), 3.86-4.14 (2H, m), 4.28-4.52 (3H, m), 6.85-7.01 (2H, m), 7.20 (0.2H, s), 7.33 (0.8H, d, J = 1.8 Hz), 7.76 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.81 (0.2H, s), 7.97 (0.8H, d, J = 1.8 Hz), 12.34-12.97 (1H, m).

LRMS (ESI $^+$) 425 [M+H] $^+$.

【0 8 9 9】

対応する出発物質及び反応剤を用い、実施例35-1と同様にして、以下の実施例35-2を得た。これらの構造およびスペクトルデータを以下の表に示した。

【0 9 0 0】

【表 1 8 0】

実施例番号	化学構造式	スペクトルデータ
3 5 - 2		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.75-2.01 (3H, m), 2.16-2.30 (1H, m), 3.45-3.68 (5H, m), 3.88-3.99 (2H, m), 4.29-4.53 (3H, m), 6.86-7.01 (2H, m), 7.20 (0.2H, s), 7.33 (0.8H, d, J = 1.8 Hz), 7.76 (1H, d, J = 6.7 Hz), 7.81 (0.2H, s), 7.97 (0.8H, d, J = 1.8 Hz), 12.29-13.00 (1H, m). LRMS (ESI $^+$) 425 [M+H] $^+$.

【0 9 0 1】

<実施例 3 6 - 1>

【0 9 0 2】

10

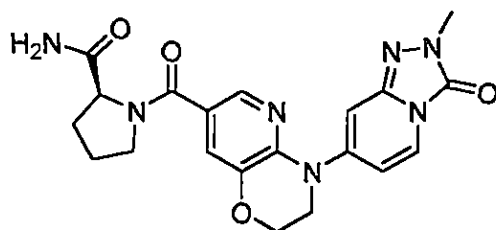
20

30

40

50

【化 1 9 1】



【0 9 0 3】

(S) - 1 - (4 - (2 - メチル - 3 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピリジン - 7 - イル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 7 - カルボニル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド (4 - (2 - メチル - 3 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピリジン - 7 - イル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 7 - カルボニル) - L - プロリン (50.9 mg)、塩化アンモニウム (12.8 mg)、ジイソプロピルエチルアミン (102 μ L) の N, N - ジメチルホルムアミド (0.5 mL) 溶液に、1 - [ビス (ジメチルアミノ) メチレン] - 1 H - 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ェート (50.2 mg) を加えて、室温で 4.5 時間攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール : 水 = 5 : 95 to 100 : 0) で精製することにより、表題化合物を得た (5.7 mg)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.69-1.95 (3H, m), 2.08-2.21 (1H, m), 3.44-3.70 (5H, m), 3.87-3.99 (2H, m), 4.23-4.41 (3H, m), 6.83-7.08 (3H, m), 7.13-7.21 (0.3H, m), 7.27-7.46 (1.7H, m), 7.72-7.82 (1.3H, m), 7.98-8.04 (0.7H, m). LRMS (ESI $^+$) 424 [M+H] $^+$.

【0 9 0 4】

対応する出発物質及び反応剤を用い、実施例 3 6 - 1 と同様にして、以下の実施例 3 6 - 2 を得た。これらの構造およびスペクトルデータを以下の表に示した。

【0 9 0 5】

【表 1 8 1】

実施例番号	化学構造式	スペクトルデータ
3 6 - 2		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.67-1.96 (3H, m), 2.09-2.21 (1H, m), 3.45-3.69 (5H, m), 3.88-3.98 (2H, m), 4.22-4.42 (3H, m), 6.87-7.06 (3H, m), 7.15-7.21 (0.3H, m), 7.31-7.47 (1.7H, m), 7.72-7.81 (1.3H, m), 7.97-8.04 (0.7H, m). LRMS (ESI $^+$) 424 [M+H] $^+$.

【0 9 0 6】

< 実施例 3 7 - 1 >

【0 9 0 7】

10

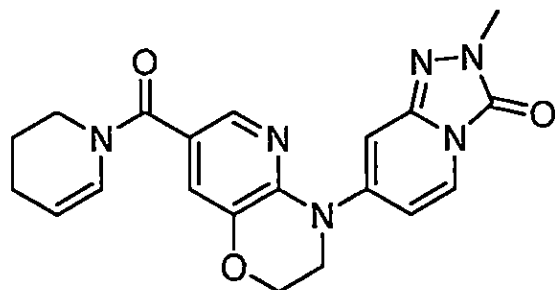
20

30

40

50

【化 192】



10

【0908】

2-メチル-7-(7-(1,2,3,4-テトラヒドロピリジン-1-カルボニル)-2,3-ジヒドロ-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3(2H)-オン
N-(5-ヒドロキシペンチル)-4-(2-メチル-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-7-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-7-カルボキサミド (41.2 mg) にジクロロメタン (2.00 mL) 及びトリエチルアミン (41.8 μ L) を加え、氷冷した。氷冷下に三酸化硫黄ピリジン錯体 (52.5 mg) のジメチルスルホキシド (1.20 mL) 溶液を加え、室温まで昇温した後に2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=100：0 to 90：10) で精製した後、得られた残渣にイソプロピルエーテル (5 mL) 及びアセトン (3 mL) を加えて固化させた。得られた固体をろ取して、4-(2-メチル-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-7-イル)-N-(5-オキソペンチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-7-カルボキサミド (14.9 mg) を得た。

20

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.42-1.60 (4H, m), 2.42-2.48 (2H, m), 3.17-3.28 (2H, m), 3.51 (3H, s), 3.95 (2H, t, $J = 4.8$ Hz), 4.37 (2H, t, $J = 4.8$ Hz), 6.92 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.97 (1H, dd, $J = 7.9, 2.4$ Hz), 7.60 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.77 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.24 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.38 (1H, t, $J = 5.8$ Hz), 9.67 (1H, t, $J = 1.8$ Hz).

30

LRMS (ESI $^+$): 411 [M+H] $^+$.

得られた4-(2-メチル-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-7-イル)-N-(5-オキソペンチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-7-カルボキサミド (20.5 mg) にジクロロメタン (1.00 mL) 及びトリフルオロ酢酸 (1滴) を加えて、加熱還流下に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 (クロロホルム：メタノール=100：0 to 90：10) で精製した後、得られた残渣にイソプロピルエーテル (5 mL) 及びアセトン (3 mL) を加えて固化させた。得られた固体をろ取することにより、表題化合物を得た (7.8 mg)。

40

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.77-1.86 (2H, m), 2.03-2.10 (2H, m), 3.50 (3H, s), 3.64 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 3.95 (2H, t, $J = 4.2$ Hz), 4.37 (2H, t, $J = 4.2$ Hz), 4.96-5.07 (1H, m), 6.65-6.83 (1H, m), 6.92 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 6.97 (1H, dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz), 7.26 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.73 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.86 (1H, d, $J = 1.8$ Hz).

LRMS (ESI $^+$) 393 [M+H] $^+$.

【0909】

次に本発明化合物について、有用性を裏付ける成績を試験例によって示す。

【0910】

50

<試験例 1>

15-PGDH 酵素阻害試験

0.01% TWEEN 20 (Sigma) および 0.01% bovine gamma globulin (Sigma) を含む 50 mM Tris-HCl (pH 8.0) 中で、試験化合物および 4 nM リコンビナント ヒト 15-PGDH (R&D systems) を 384 Flat Bottom Black plate (Corning, 3820) に添加し 12 分間室温で静置したのち、30 μ M PGE2 (Cayman chemical) および 1 mM NAD⁺ (Sigma) を加えて反応を開始した。反応開始から 60 分後に励起波長 340 nm、蛍光波長 440 nm にて Synergy 2 (BioTek) で測定を行った。試験化合物および NAD⁺ の代わりにアッセイバッファーを添加したときに得られた蛍光シグナルを 100%、NAD⁺ を添加した時に得られたシグナルを 0% とし、試験化合物の濃度-反応曲線から 50% の阻害を示す濃度を IC₅₀ 値とした。なお、表中、IC₅₀ 値 < 10 nM : +++、10 nM $\leq$ IC₅₀ 値 < 100 nM : ++、100 nM $\leq$ IC₅₀ 値 : + として表記した。

【0911】

10

20

30

40

50

【表 1 8 2】

披験化合物(実施例番号)	I C ₅₀ 値
1-7	+++
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	+++
1-44	+++
1-45	+++
1-46	++
1-47	+++
1-48	+++
1-49	+++
1-50	+++
1-51	++
1-52	+++
1-53	+++

10

20

30

40

【0 9 1 2】

50

【表 1 8 3】

披験化合物(実施例番号)	I C ₅₀ 値
1-54	+++
1-55	+++
1-56	++
1-57	+++
1-58	+++
1-59	+++
1-60	+++
1-61	+++
1-62	+++
1-63	+++
1-64	+++
1-65	+++
1-66	+++
1-67	+++
1-68	+++
1-69	+++
1-70	+++
1-71	+++
1-72	++
1-73	++
1-74	++
1-75	+++
1-76	+++
1-77	+++
1-78	+++
1-79	+++
1-80	+++
1-81	+++
1-82	+++
1-83	+++
1-84	+++
1-85	++
1-86	++
1-87	+++
1-88	+++
1-90	++
1-91	++
1-92	+++
1-93	+++

10

20

30

40

【0 9 1 3】

50

【表 1 8 4】

被験化合物(実施例番号)	I C ₅₀ 値
1-94	+++
1-95	+++
1-96	+++
1-97	+++
1-98	++
1-99	+++
1-100	+++
1-101	+++
1-102	++
1-103	+++
1-104	+++
1-105	+++
1-106	+++
1-107	+++
1-108	++
1-109	+++
1-110	+++
1-111	+++
1-112	+++
1-113	+++
1-114	+++
1-115	+++
1-116	+++
1-117	+++
1-118	+++
1-119	+++
1-120	+++
1-121	+++
1-122	+++
1-123	+++
1-124	+++
1-125	+++
1-126	+++
1-127	+++
1-128	+++
1-129	+++
2-1	++
2-2	+++
2-3	+++
2-4	+++

10

20

30

40

【0 9 1 4】

50

【表 1 8 5】

披験化合物(実施例番号)	I C ₅₀ 値
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	+++
3-1	+++
4-1	+++
4-2	+++
4-3	++
4-4	+++
4-5	+++
4-6	+++
4-7	+++
4-8	+++
4-9	+++
4-10	++
4-11	++
4-12	+++
4-13	++
4-14	+++
4-15	++
5-1	+++
5-2	+++
5-3	+++
6-1	+++

10

20

30

40

【0 9 1 5】

50

【表 1 8 6】

披験化合物(実施例番号)	I C ₅₀ 値
6-2	+++
6-3	+++
6-4	+++
6-5	+++
6-6	+++
6-7	+++
6-8	+++
6-11	++
7-5	+++
8-7	++
8-14	++
8-15	+++
8-16	+++
8-17	+++
8-18	+++
8-19	+++
8-20	+++
8-21	+++
8-22	++
8-23	+++
8-24	+++
8-25	+++
8-26	+++
8-27	+++
8-28	+++
8-29	+++
8-30	+++
8-31	+++
8-32	+++
8-33	+++
8-34	+++
8-35	+++
8-36	+++
8-37	+++
8-38	+++
8-39	+++
8-40	+++
8-41	+++
8-42	+++
8-43	+++

10

20

30

40

【0 9 1 6】

50

【表 1 8 7】

披験化合物(実施例番号)	I C ₅₀ 値
8-44	+++
8-45	+++
8-46	+++
8-47	+++
8-48	+++
8-49	+++
8-50	+++
8-51	++
8-52	++
8-53	+++
8-54	+++
8-55	+++
8-56	+++
8-57	+++
8-58	+++
8-59	+++
8-60	+++
8-61	+++
8-62	+++
8-63	+++
8-64	+++
8-65	+++
8-66	+++
8-67	+++
9-1	+++
10-1	+++
11-3	+++
14-1	+++
14-2	+++
15-1	+++
16-1 異性体A	+++
16-1 異性体B	+++
17-1	+++
17-2	+++
17-3	+++
18-1	+++
18-2	+++
19-1	+++
20-1	+++
21-1	+++

10

20

30

40

【0 9 1 7】

50

【表 188】

披験化合物(実施例番号)	I C ₅₀ 値
22-1	++
23-1 異性体A	+++
23-1 異性体B	+++
23-2 異性体A	+++
23-2 異性体B	+++

【0918】

10

【表 189】

披験化合物(実施例番号)	I C ₅₀ 値
1-130	+++
1-131	+++
1-132	+++
1-133	+++
1-134	+++
1-135	++
1-136	++
1-137	+
1-138	+
1-139	+++
1-140	+++
1-141	+++
1-145	+++
1-146	+++
1-147	+++
1-148	+++
1-149	+++
1-150	+++
1-151	+++
1-152	+++
1-153	+++
1-154	+++
1-155	+++
1-157	+++
1-160	+++
1-161	+++
1-162	+++
1-163	+++
1-164	++
1-165	+++
1-166	+++
1-167	++
1-168	++
1-169	+++

20

30

40

【0919】

50

【表 190】

披験化合物(実施例番号)	I C ₅₀ 値
1-171	+++
1-172	+++
1-173	+++
1-174	+++
1-175	+++
1-176	+++
1-177	+++
1-178	+++
1-180	+++
1-181	+++
1-182	+++
1-183	++
1-184	+++
1-185	++
1-186	++
1-188	+++
1-189	+++
1-190	+++
1-191	+++
1-192	+++
1-193	+++
1-194	+++
1-195	+++
1-196	+++
1-197	+++
1-198	+++
1-199	++
1-200	++
1-201	+++
1-202	+++
1-203	+++
1-204	+++
1-205	+++
1-207	++
1-209	+++
1-210	+++
1-211	++
1-212	++

10

20

30

40

【0920】

50

【表 1 9 1】

被験化合物(実施例番号)	I C ₅₀ 値
1-213	+++
1-214	++
1-215	+++
1-216	+++
1-217	+++
1-218	+++
1-219	+++
1-222	+++
1-223	+++
1-224	+++
1-225	++
1-226	+++
1-227	+++
1-228	+
1-230	++
1-232	++
1-233	++
1-234	++
1-235	+
1-236	+
1-237	+++
1-238	+
1-239	++
1-240	++
1-241	+++
1-242	++
1-243	++
1-244	++
1-245	++
1-246	+
1-247	+
1-248	+
1-249	+
1-251	+++
1-252	+++
1-253	++
1-254	++
1-255	++

10

20

30

40

【0 9 2 1】

50

【表 1 9 2】

被験化合物(実施例番号)	I C ₅₀ 値
1-257	+++
1-258	+++
1-259	+++
1-260	+++
1-261	+++
1-262	+++
1-263	+
1-264	+++
1-265	+++
1-266	++
1-267	+++
1-268	+++
1-269	+++
1-270	+
2-26	+++
2-27	+
2-28	+
2-29	+++
2-30	+++
2-31	+++
2-32	+++
2-33	+++
2-34	+++
2-35	+++
2-36	+
2-37	+
2-38	+++
4-16	+++
4-17	+++
4-18	++
4-19	++
4-20	++
4-21	+++
6-10	+
6-12	+
6-13	+
6-14	+++
6-15	++

10

20

30

40

【0 9 2 2】

50

【表 1 9 3】

披験化合物(実施例番号)	I C ₅₀ 値
6-16	++
6-17	+++
6-18	+++
6-19	+++
6-20	+
6-21	+++
6-22	+++
7-6	+
7-7	+++
7-8	+
7-9	+++
7-10	++
8-8	+
8-68	+++
8-69	+++
8-70	+++
8-71	+++
8-72	+++
8-73	+++
8-74	+
8-75	+++
8-76	+++
8-77	+++
8-78	+++
8-79	+++
8-80	+++
8-81	+++
8-82	+++
8-83	+++
8-84	+++
8-85	+++
8-86	+++
8-87	+++
8-88	+++
8-89	+++
8-90	+++
8-91	+++
8-92	+++

10

20

30

40

【 0 9 2 3】

50

【表 1 9 4】

披驗化合物(実施例番号)	I C ₅₀ 値
8-93	+++
8-94	+++
8-95	++
8-96	+++
8-97	+++
8-98	+++
8-99	+++
8-100	+++
8-101	+++
8-102	+++
8-103	+++
8-104	++
8-105	+++
8-106	+++
8-107	+++
8-108	++
8-109	+++
8-110	+++
8-111	+++
8-112	++
8-113	+++
8-114	+++
8-115	+++
8-116	+++
8-117	+++
8-118	+++
8-119	+++
8-120	+++
8-121	+++
8-122	+++
8-123	+++
8-124	+++
8-125	+++
8-126	++
8-127	++
8-128	+
8-129	+++
8-130	+++

10

20

30

40

【0 9 2 4】

50

【表 195】

披験化合物(実施例番号)	I C ₅₀ 値
8-131	+++
8-132	+++
8-133	+++
8-134	+++
8-135	+++
8-136	+++
8-137	+++
8-138	+++
8-139	+++
8-140	+++
8-141	+++
8-142	+++
8-143	+++
8-144	+++
8-145	++
8-146	+++
8-147	+++
8-148	+++
8-149	+++
8-150	+++
8-151	++
8-152	++
8-153	+
8-154	+++
8-155	+++
8-156	+++
8-157	++
8-158	+++
8-159	+++
8-160	+++
8-161	+++
8-162	+++
8-163	+++
8-164	+++
8-165	+++
8-166	+++
8-167	+++
8-168	+++

10

20

30

40

【0925】

50

【表 1 9 6】

被験化合物(実施例番号)	I C ₅₀ 値
8-169	+++
8-170	++
8-171	+++
8-172	+
8-173	++
8-174	++
8-175	++
8-176	++
8-177	+
8-178	+
8-179	++
8-180	++
8-181	++
8-182	++
8-183	++
8-184	+++
8-185	+++
8-186	+++
8-187	+++
8-188	+++
8-189	+++
8-190	+
8-191	+++
8-192	+++
8-193	+++
8-194	+++
8-195	+++
8-196	+++
8-197	+++
8-198	+++
8-199	+++
8-200	+++
8-201	+++
8-202	+++
8-203	+++
8-204	+++
8-205	+++
8-206	+++

10

20

30

40

【 0 9 2 6】

50

【表 1 9 7】

披験化合物(実施例番号)	I C ₅₀ 値
8-207	+++
8-208	+++
8-209	+++
8-210	+++
8-211	+++
8-212	+++
8-213	+++
8-214	+++
8-215	+++
8-216	+++
8-217	+++
8-218	+
8-219	+
8-220	+
8-221	+
8-222	+++
8-223	++
8-224	++
8-225	++
8-226	++
8-227	+
8-228	+
8-229	+++
8-230	+++
10-2	+++
10-3	++
11-4	++
11-5	+
11-6	+++
14-3	+++
14-4	+++
14-5	+++
14-6	+++
14-7	+++
14-8	+++
14-9	+++
14-10	+++
19-2	++

10

20

30

40

【0 9 2 7】

50

【表 198】

披験化合物(実施例番号)	I C ₅₀ 値
19-3	+++
19-4	+++
24-1	+
24-2	+
24-3	++
25-1	+++
26-1	+++
26-2	+++
27-1	+++
27-2	+++
27-3	+++
27-4	+++
27-5	+++
27-6	+++
27-7	+++
27-8	+++
28-2	+++
29-1	+++
29-2	+++
29-3	+++
29-4	+++
29-5	+++
30-1	++
30-2	++
30-3	++
30-4	+++
30-5	+
31-1	+
31-2	+
32-1	+
33-1	+
34-1	+
35-1	+
35-2	+
36-1	+
36-2	+
37-1	+++

10

20

30

【0928】

以上の表から理解できるとおり、本発明の化合物（1）、またはその薬理学的に許容される塩が、強力な15-PGDH阻害作用を示すことが分かる。

【0929】

<試験例2>

病態モデル試験

材料および方法

動物

9週齢の雌C57BL/6JマウスをCharles River Laboratoriesから購入し、10週齢で使用した。マウスは、温度（標準範囲: 20～26℃）、相対湿度（標準範囲: 30～70%）および12時間の明暗サイクル（午前7:00から午後7:00までの照明）に管理された環境条件下で飼

40

50

育した。マウスに自由に食餌（CE-2; CLEA Japan）および飲料水を与えた。本試験に用いた動物実験は全て、杏林製薬わたらせ創薬センターのInstitutional Animal Care and Use Committeeのガイドラインに従って実施した。

【0930】

慢性DSS誘発マウス大腸炎モデル

DSS [M.W. 36~50 kDa (591-18791、ロット番号Q6182)]はMP Biomedicalsから購入した。DSS投与日（1日目）に、DSS粉末を秤量し、オートクレーブ滅菌水を用いて3% DSS溶液を調製した。各ケージ内の給水瓶に100mLのDSS溶液を充填し、3日ごとに新たに調製したものと交換した。DSS非処理群にはDSSを含まない同量のオートクレーブ滅菌水を与えた。急性大腸炎後の回復期を確認するため、5日目にDSS溶液を通常の飲料水に交換し、2日毎に交換した（7日目、9日目、11日目）。

10

【0931】

【表199】

・群構成表

群	DSS	投与	化合物投与量 (mg/kg/day)	動物数 (匹)
DSS非処理群	オートクレーブ滅菌水	溶媒 (0.5% MC)	0	8-10
DSS処理対照群	3% DSS溶液	溶媒 (0.5% MC)	0	8-10
化合物投与群	3% DSS溶液	化合物懸濁液	20	8-10

20

【0932】

化合物投与

試験管に5個のステンレスビーズ（直径3mm）を入れ、ShakeMaster Auto ver. 2.0（BMS-A20TP; Biomedical Science）を用いて1100rpm、5分間処理して化合物を均質に粉砕した。次に、粉砕した化合物に0.5%メチルセルロース（0.5% MC）を加え、Shake Masterを用いて1100rpmで5分間処理することにより懸濁し、適切な濃度の化合物懸濁液を作製した。5分間超音波処理した後、これらの懸濁液を使用時まで4℃で保存した。投与量は10mL/kgとした。5日目の夕方に投与を開始し、一日二回化合物懸濁液または溶媒をマウスに経口投与した。

30

【0933】

疾患活動性指標（DAI）スコアの測定

DAIスコアは、10日目から12日目における3つのパラメータ（便の硬さ（下痢）、出血（糞便中の血液）および体重減少率）のスコアの総和として算出した。

各パラメータのスコアを以下のように定義した。

便の硬さ：0（正常）、1（軟便）、2（下痢便）、3（水様性の下痢）

出血：0（血液なし）、1（便の外側に出血）、2（便の内部に出血）、3（直腸出血）

体重減少率：0（<5%）、1（5-10%）、2（10-15%）、3（>15%）

（マウスを15~30分間個別ケージで飼育し糞便を採取した。）

40

【0934】

改善率の算出

各化合物投与群におけるDAIスコアの改善率を以下に示す式より算出した。

改善率 = $100 - \left(\frac{\text{化合物投与群のスコア} - \text{DSS非処理群のスコアの平均}}{\text{DSS処理対照群のスコアの平均} - \text{DSS非処理群のスコアの平均}} \right) \times 100$

なお、改善率30%-50%を+、>50%を++として表記した。

【0935】

試験に用いた4化合物では、いずれも改善率が+又は++であった。

【0936】

以上から理解できるとおり、本発明の化合物（1）、またはその薬理学的に許容される塩

50

は、生体内に投与された場合においても、疾患に対する優れた治療または予防効果を示すことが分かる。

【産業上の利用可能性】

【0937】

発明の化合物は、強力な 15-PGDH 阻害作用により線維症（肺線維症（特発性肺線維症など）、肝線維症、腎線維症、心筋線維症、強皮症、骨髄線維症など）、炎症性疾患（慢性閉塞性肺疾患（COPD）、急性肺傷害、敗血症、喘息および肺疾患の増悪、炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎、クローン病など）、消化管潰瘍（NSAIDs 起因性潰瘍など）、自己炎症性疾患（ベーチェット病など）、血管炎症候群、急性肝傷害、急性腎傷害、非アルコール性脂肪肝（NASH）、アトピー性皮膚炎、乾癬、間質性膀胱炎、前立腺炎症候群（慢性前立腺炎/慢性骨盤痛症候群など）など）、循環器疾患（肺高血圧症、狭心症、心筋梗塞、心不全、虚血性心臓損傷、慢性腎臓病、腎不全、脳卒中、末梢循環障害など）、創傷（糖尿病性潰瘍、熱傷、褥瘡、スティーブンス-ジョンソン症候群を含む急性粘膜傷害性疾患の急性粘膜傷害、主にアルキル化剤、DNA 合成阻害剤、DNA ジャイレース阻害剤、代謝拮抗薬のような抗癌化学療法剤や細胞性あるいは体液性免疫療法もしくは放射線、移植片対宿主病に関連する粘膜傷害（粘膜炎や口内炎）など）、自己免疫性疾患（多発性硬化症、関節リウマチなど）、移植片対宿主病（GVHD）、脱毛、骨粗鬆症、耳科疾患（難聴、耳鳴り、めまい、平衡障害など）、眼科疾患（緑内障、ドライアイなど）、糖尿病、低活動膀胱、好中球減少症、幹細胞および骨髄移植や臓器移植における生着促進、神経発生および神経細胞死（精神神経疾患、神経傷害、神経毒性障害、神経因性疼痛、神経変性疾患）、筋肉再生（筋萎縮症、筋ジストロフィー、筋損傷）、子宮頸管熟化等に関する治療薬またはその予防薬として有用である。

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	31/497 (2006.01)	A 6 1 K	31/497	
A 6 1 K	31/502 (2006.01)	A 6 1 K	31/502	
A 6 1 K	31/5025 (2006.01)	A 6 1 K	31/5025	
A 6 1 K	31/517 (2006.01)	A 6 1 K	31/517	
A 6 1 K	31/519 (2006.01)	A 6 1 K	31/519	
A 6 1 K	31/538 (2006.01)	A 6 1 K	31/538	
A 6 1 K	31/5383 (2006.01)	A 6 1 K	31/5383	
A 6 1 K	31/5415 (2006.01)	A 6 1 K	31/5415	
A 6 1 K	31/55 (2006.01)	A 6 1 K	31/55	
A 6 1 K	31/553 (2006.01)	A 6 1 K	31/553	
A 6 1 K	31/554 (2006.01)	A 6 1 K	31/554	
A 6 1 P	3/10 (2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	7/00 (2006.01)	A 6 1 P	7/00	
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	13/10 (2006.01)	A 6 1 P	13/10	
A 6 1 P	15/00 (2006.01)	A 6 1 P	15/00	
A 6 1 P	17/02 (2006.01)	A 6 1 P	17/02	
A 6 1 P	17/14 (2006.01)	A 6 1 P	17/14	
A 6 1 P	19/10 (2006.01)	A 6 1 P	19/10	
A 6 1 P	21/00 (2006.01)	A 6 1 P	21/00	
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	27/02 (2006.01)	A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	27/16 (2006.01)	A 6 1 P	27/16	
A 6 1 P	37/02 (2006.01)	A 6 1 P	37/02	
A 6 1 P	37/06 (2006.01)	A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
C 0 7 D	209/08 (2006.01)	C 0 7 D	209/08	
C 0 7 D	215/14 (2006.01)	C 0 7 D	215/14	
C 0 7 D	267/14 (2006.01)	C 0 7 D	267/14	
C 0 7 D	267/22 (2006.01)	C 0 7 D	267/22	
C 0 7 D	279/16 (2006.01)	C 0 7 D	279/16	
C 0 7 D	281/10 (2006.01)	C 0 7 D	281/10	Z
C 0 7 D	281/18 (2006.01)	C 0 7 D	281/18	
C 0 7 D	413/04 (2006.01)	C 0 7 D	413/04	
C 0 7 D	413/06 (2006.01)	C 0 7 D	413/06	
C 0 7 D	413/14 (2006.01)	C 0 7 D	413/14	
C 0 7 D	471/04 (2006.01)	C 0 7 D	471/04	1 0 1
C 0 7 D	498/04 (2006.01)	C 0 7 D	471/04	1 1 3
C 0 7 D	519/00 (2006.01)	C 0 7 D	498/04	1 1 1
		C 0 7 D	519/00	
		C 0 7 D	519/00	3 0 1
		C 0 7 D	519/00	3 1 1

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 齋藤 佳史

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 倉崎 晴彰

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 早乙女 智美

(56)参考文献 特表 2 0 1 4 - 5 0 5 0 5 3 (J P, A)

国際公開第 2 0 0 9 / 0 5 1 1 1 9 (W O, A 1)

特表 2 0 0 8 - 5 3 1 5 4 2 (J P, A)

国際公開第 2 0 0 8 / 0 0 1 0 7 6 (W O, A 1)

DUVEAU, D. Y. et al., Structure-activity relationship studies and biological characterization of human NAD⁺-dependent 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase inhibitors, Bioorganic

& Medicinal Chemistry Letters, 2014年, 24(2), pp. 630-635

ANTCZAK, M. I. et al., Inhibitors of 15-Prostaglandin Dehydrogenase To Potentiate Tissue Repair, Journal of Medicinal Chemistry, 2017年, 60(9), pp. 3979-4001

NIESEN, F. H. et al., High-Affinity Inhibitors of Human NAD⁺-Dependent 15-Hydroxyprostaglandin Dehydrogenase: Mechanisms of Inhibition and Structure-Activity Relationships, PLoS One, 2010年, 5(11), e13719

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C 0 7 D

A 6 1 K

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