

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2009 年 3 月 26 日 (26.03.2009)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2009/038064 A1

(51) 国際特許分類:

C07D 265/24 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)
 A61K 31/536 (2006.01) A61P 9/10 (2006.01)
 A61K 31/54 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
 A61K 31/5415 (2006.01) C07D 279/06 (2006.01)
 A61K 31/547 (2006.01) C07D 279/08 (2006.01)
 A61K 31/55 (2006.01) C07D 417/04 (2006.01)
 A61P 3/04 (2006.01) C07D 417/12 (2006.01)
 A61P 3/06 (2006.01)

(30) 優先権データ:

特願2007-241976 2007 年 9 月 19 日 (19.09.2007) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 株式会社
 医薬分子設計研究所 (Institute of Medicinal Molecular
 Design, Inc.) [JP/JP]; 〒1130033 東京都文京区本郷 5 丁
 目 2 4 番 5 号 角川本郷ビル 4 F Tokyo (JP). 塩野義製
 薬株式会社 (Shionogi & Co., Ltd.) [JP/JP]; 〒5410045
 大阪府大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号 Osaka
 (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2008/066708

(22) 国際出願日: 2008 年 9 月 17 日 (17.09.2008)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

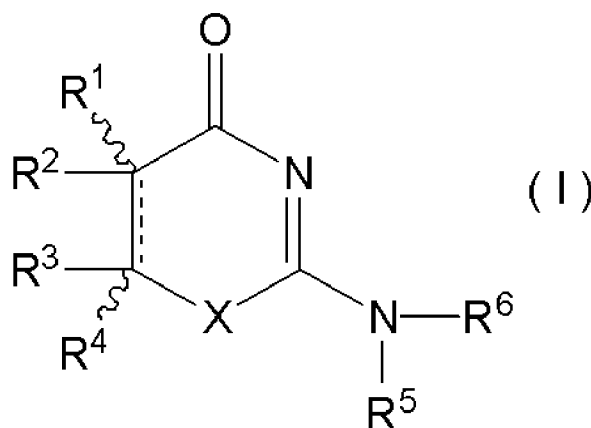
(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 板井 昭子 (ITAI,
 Akiko) [JP/JP]; 〒1130033 東京都文京区本郷 5 丁目
 2 4 番 5 号 角川本郷ビル 4 F 株式会社医薬分子
 設計研究所内 Tokyo (JP). 武藤 進 (MUTO, Susumu)
 [JP/JP]; 〒1130033 東京都文京区本郷 5 丁目 2 4 番

[続葉有]

(54) Title: HETEROCYCLIC DERIVATIVE HAVING INHIBITORY ACTIVITY ON TYPE-I 11 β -HYDROXYSTEROID DE-
 HYDROGENASE

(54) 発明の名称: I 型 11 β ヒドロキシステロイド脱水素酵素阻害活性を有する複素環誘導体



(57) Abstract: Disclosed is a compound useful as a type-I 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase inhibitor. Specifically disclosed is a compound represented by the formula shown below, a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate of the compound or the pharmaceutically acceptable salt, wherein X represents O or S; and the broken line and the wavy lines independently represent the presence or absence of a bond, provided that: (i) when the broken line represents the presence of a bond, then the wavy lines independently represent the absence of a bond and R² and R³ independently represent a hydrogen, a halogen or the like; and (ii) when the broken line represents the absence of a bond, then the wavy lines independently represent the presence of a bond, R¹ and R⁴ independently represent a hydrogen, a halogen or the like, R² and R³ independently represent a hydrogen, a halogen or the like, and R⁵ and R⁶ independently represent a hydrogen, an alkyl which may be substituted or the like.

(57) 要約: I 型 11 β ヒドロキシステロイド脱水素酵素阻害剤として有用な化合物を提供する。式: (式中、X は O または S であり、破線および波線は結合の存在または不存在を示し、(i) 破線が結合の存在を示す場合は、

[続葉有]



WO 2009/038064 A1



5号 角川本郷ビル4F 株式会社医薬分子設計研究所内 Tokyo (JP). 徳山 竜光 (TOKUYAMA, Ryuko) [JP/JP]; 〒1130033 東京都文京区本郷5丁目24番5号 角川本郷ビル4F 株式会社医薬分子設計研究所内 Tokyo (JP). 深澤 弘志 (FUKASAWA, Hiroshi) [JP/JP]; 〒1130033 東京都文京区本郷5丁目24番5号 角川本郷ビル4F 株式会社医薬分子設計研究所内 Tokyo (JP). 柳瀬 健志 (YANASE, Takeshi) [JP/JP]; 〒1130033 東京都文京区本郷5丁目24番5号 角川本郷ビル4F 株式会社医薬分子設計研究所内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 高山 裕貢, 外(TAKAYAMA, Hirotsugu et al.); 〒5530002 大阪府大阪市福島区鷺洲5丁目12番4号 塩野義製薬株式会社 知的財産部 Osaka (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE,

DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

波線は結合の不存在を示し、 R^2 および R^3 は各々独立して水素、ハロゲン等であり、(ii) 破線が結合の不存在を示す場合は、波線は結合の存在を示し、 R^1 および R^4 は各々独立して水素、ハロゲン等であり、 R^2 および R^3 は各々独立して水素、ハロゲン等であり、 R^5 および R^6 は各々独立して水素、置換されていてもよいアルキル等である。)で示される化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

明 細 書

I型11 β ヒドロキシステロイド脱水素酵素阻害活性を有する複素環誘導体
技術分野

[0001] 本発明はI型11 β ヒドロキシステロイド脱水素酵素(11 β hydroxysteroid dehydrogenase type 1)(以下、11 β -HSD-1とする)阻害活性を有し、医薬として有用な化合物に関する。

背景技術

[0002] 11 β -HSD-1は、不活性型ステロイドである11 β -デヒドロステロイドを活性型ステロイドに変換する酵素であり、生体の基礎代謝において重要な意義を有すると考えられている(非特許文献1)。また、この11 β -HSD-1ノックアウトマウスでは肥満やストレスに伴う高血糖に対して抵抗性を有する(非特許文献2)。さらに、ヒトにおいても11 β -HSD-1阻害薬であるカルベノキソロンを投与すると同様の現象が認められた(非特許文献3)。

これらの知見は、この酵素の選択的阻害剤はインスリン非依存性糖尿病や肥満における治療薬としての可能性を示唆するものである(非特許文献4)。

[0003] 特許文献1には、殺菌剤として有用なベンゾチアジノン誘導体が開示されている。

特許文献2には、抗炎症剤、中枢神経系抑制剤、鎮痛剤、利尿剤として有用なベンゾチアジノン誘導体が開示されている。

特許文献3には、気管支拡張剤として有用なベンゾチアジノン誘導体が開示されている。

特許文献4および5には、抗菌剤として有用なベンゾオキサジノン誘導体が開示されている。

特許文献6～9には、抗アテローム性動脈硬化剤として有用なベンゾオキサジノン誘導体が開示されている。

特許文献10には、鎮痛剤として有用なベンゾオキサジノン誘導体が開示されている。

特許文献11には、中枢神経系抑制剤として有用なチアジノン誘導体が開示されて

いる。

特許文献12、13および非特許文献8には、オキサジノン誘導体の製造法が開示されている。

非特許文献5には、抗がん剤として有用なベンゾチアジノン誘導体が開示されている。

非特許文献6には、結核治療剤として有用なベンゾチアジノン誘導体が開示されている。

非特許文献7には、抗菌剤として有用なチアジノン誘導体が開示されている。

[0004] 非特許文献1: Clin. Endocrinol, 1996年、第44巻、493ページ

非特許文献2: Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1997年、第94巻、14924ページ

非特許文献3: J. Clin. Endocrinol. Metab., 1995年、第80巻、3155ページ

非特許文献4: ランセット(Lancet)、1997年、第349巻、1210ページ

非特許文献5: Anticancer Research, 1999年、第19巻(1A)、119ページ

非特許文献6: Rev. chim., Acad. rep. populaire Roumaine 1956年、1(No. 1), 97ページ

非特許文献7: Collection of Czechoslovak Chemical Communications, 1998年、第63巻、1号、94ページ

非特許文献8: Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 1984年、第32巻、1号、106ページ

特許文献1: EP245902

特許文献2: US3470168

特許文献3: DE1807165

特許文献4: WO2002094797

特許文献5: WO2000051992

特許文献6: WO9119707

特許文献7: WO9006921

特許文献8: WO9002129

特許文献9: US4412071

特許文献10:FRM3318

特許文献11:US2585064

特許文献12:DD286171

特許文献13:JP60021985

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0005] 本発明の目的は、優れたI型11 β ヒドロキシステロイド脱水素酵素阻害剤を提供することである。

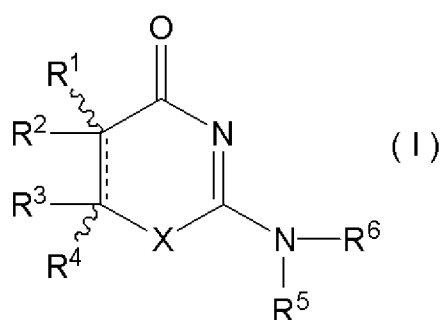
課題を解決するための手段

[0006] 本発明は、

(1)

式(I):

[化1]



(式中、

XはOまたはSであり、

破線および波線は結合の存在または不存在を示し、

(i)破線が結合の存在を示す場合は、波線は結合の不存在を示し、

R²およびR³は各々独立して水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルキルアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリールアルキル、置換されていてもよいヘテロアリール、置

換されていてもよいヘテロアリールアルキル、置換されていてもよいヘテロサイクル、置換されていてもよいヘテロサイクルアルキル、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアシル、置換されていてもよいカルバモイル、置換されていてもよいアルキルオキシ、置換されていてもよいアルキルオキシカルボニル、置換されていてもよいアルキルチオ、置換されていてもよいアリールチオ、置換されていてもよいアルキルスルホニルもしくは置換されていてもよいアリールスルホニルまたは R^2 と R^3 は隣接する炭素原子と一緒にあって置換されていてもよい非芳香族炭化水素環もしくは置換されていてもよい芳香族炭化水素環を形成していてもよく、

(ii) 破線が結合の不存在を示す場合は、波線は結合の存在を示し、

R^1 および R^4 は各々独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシ、置換されていてもよいアルキルオキシ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいシクロアルキルまたは置換されていてもよいアリールであり、

R^2 および R^3 は各々独立して水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルキルアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリールアルキル、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいヘテロアリールアルキル、置換されていてもよいヘテロサイクル、置換されていてもよいヘテロサイクルアルキル、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアシル、置換されていてもよいカルバモイル、置換されていてもよいアルキルオキシ、置換されていてもよいアルキルオキシカルボニル、置換されていてもよいアルキルチオ、置換されていてもよいアリールチオ、置換されていてもよいアルキルスルホニルまたは置換されていてもよいアリールスルホニルであり、または、

R^1 と R^2 、 R^2 と R^3 もしくは R^3 と R^4 が隣接する炭素原子と一緒にあって置換されていてもよい非芳香族炭化水素環を形成していてもよく、

R^5 および R^6 は各々独立して水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリールアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換

されていてもよいシクロアルキルアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいシクロアルケニルアルキル、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいヘテロアリールアルキル、置換されていてもよいヘテロサイクル、置換されていてもよいヘテロサイクルアルキル、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアシル、置換されていてもよいカルバモイル、置換されていてもよいアルキルスルホニルもしくは置換されていてもよいアリールスルホニルまたは R^5 と R^6 は隣接する窒素原子と一緒にあって置換されていてもよい環を形成していてもよい。)で示される化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を含有するI型11 β ヒドロキシステロイド脱水素酵素阻害活性を有する医薬組成物。

(2)

(i)破線が結合の存在を示し、波線が結合の不存在を示し、 R^2 と R^3 が隣接する炭素原子と一緒にあって置換されていてもよい非芳香族炭化水素環または置換されていてもよい芳香族炭化水素環を形成する、または

(ii)破線が結合の不存在を示し、波線が結合の存在を示し、 R^2 と R^3 は隣接する炭素原子と一緒にあって置換されていてもよい非芳香族炭化水素環を形成する前記(1)記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を含有するI型11 β ヒドロキシステロイド脱水素酵素阻害活性を有する医薬組成物。

(3)

破線が結合の存在を示し、波線が結合の不存在を示し、 R^2 と R^3 が隣接する炭素原子と一緒にあって置換されていてもよい非芳香族炭化水素環を形成する前記(2)記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を含有するI型11 β ヒドロキシステロイド脱水素酵素阻害活性を有する医薬組成物。

(4)

破線が結合の存在を示し、波線が結合の不存在を示し、 R^2 と R^3 が隣接する炭素原子と一緒にあって置換されていてもよい芳香族炭化水素環を形成する前記(2)記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を含有するI型11 β ヒドロキシステロイド脱水素酵素阻害活性を有する医薬組成物。

(5)

破線が結合の不存在を示し、波線が結合の存在を示し、 R^2 と R^3 は隣接する炭素原子と一緒にあって置換されていてもよい非芳香族炭化水素環を形成する前記(2)記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を含有するI型11 β ヒドロキシステロイド脱水素酵素阻害活性を有する医薬組成物。

(6)

XがSである前記(2)～(5)のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を含有するI型11 β ヒドロキシステロイド脱水素酵素阻害活性を有する医薬組成物。

(7)

破線が結合の不存在を示し、波線が結合の存在を示し、 R^1 および R^2 が各々水素であり、 R^3 および R^4 が各々独立してハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルキルアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリールアルキル、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいヘテロアリールアルキル、置換されていてもよいヘテロサイクル、置換されていてもよいヘテロサイクルアルキル、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアシル、置換されていてもよいカルバモイル、置換されていてもよいアルキルオキシ、置換されていてもよいアルキルオキシカルボニル、置換されていてもよいアルキルチオ、置換されていてもよいアリールチオ、置換されていてもよいアルキルスルホニルもしくは置換されていてもよいアリールスルホニルまたは R^3 と R^4 は隣接する炭素原子と一緒にあって置換されていてもよい非芳香族炭化水素環を形成していてもよく、または

破線が結合の不存在を示し、波線が結合の存在を示し、 R^3 および R^4 が各々水素であり、 R^1 および R^2 が各々独立してハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルキルアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいアリール、

置換されていてもよいアリールアルキル、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいヘテロアリールアルキル、置換されていてもよいヘテロサイクル、置換されていてもよいヘテロサイクルアルキル、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアシル、置換されていてもよいカルバモイル、置換されていてもよいアルキルオキシ、置換されていてもよいアルキルオキシカルボニル、置換されていてもよいアルキルチオ、置換されていてもよいアリールチオ、置換されていてもよいアルキルスルホニルもしくは置換されていてもよいアリールスルホニルまたは R^1 と R^2 は隣接する炭素原子と一緒にあって置換されていてもよい非芳香族炭化水素環を形成していてもよい前記(1)記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を含有するI型11 β ヒドロキシステロイド脱水素酵素阻害活性を有する医薬組成物。

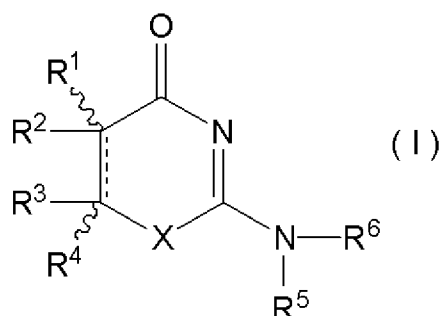
(8)

破線が結合の不存在を示し、波線が結合の存在を示し、 R^1 および R^2 が各々水素であり、 R^3 および R^4 が各々独立してハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルキルアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリールアルキル、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいヘテロアリールアルキル、置換されていてもよいヘテロサイクル、置換されていてもよいヘテロサイクルアルキル、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアシル、置換されていてもよいカルバモイル、置換されていてもよいアルキルオキシ、置換されていてもよいアルキルオキシカルボニル、置換されていてもよいアルキルチオ、置換されていてもよいアリールチオ、置換されていてもよいアルキルスルホニルもしくは置換されていてもよいアリールスルホニルまたは R^3 と R^4 は隣接する炭素原子と一緒にあって置換されていてもよい非芳香族炭化水素環を形成していてもよい前記(7)記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を含有するI型11 β ヒドロキシステロイド脱水素酵素阻害活性を有する医薬組成物。

(9)

式(I):

[化2]



(式中、

XはOまたはSであり、

破線および波線は結合の存在または不存在を示し、

(i)破線が結合の存在を示す場合は、波線は結合の不存在を示し、

R²とR³は隣接する炭素原子と一緒に置換されていてもよい非芳香族炭化水素環を形成し、

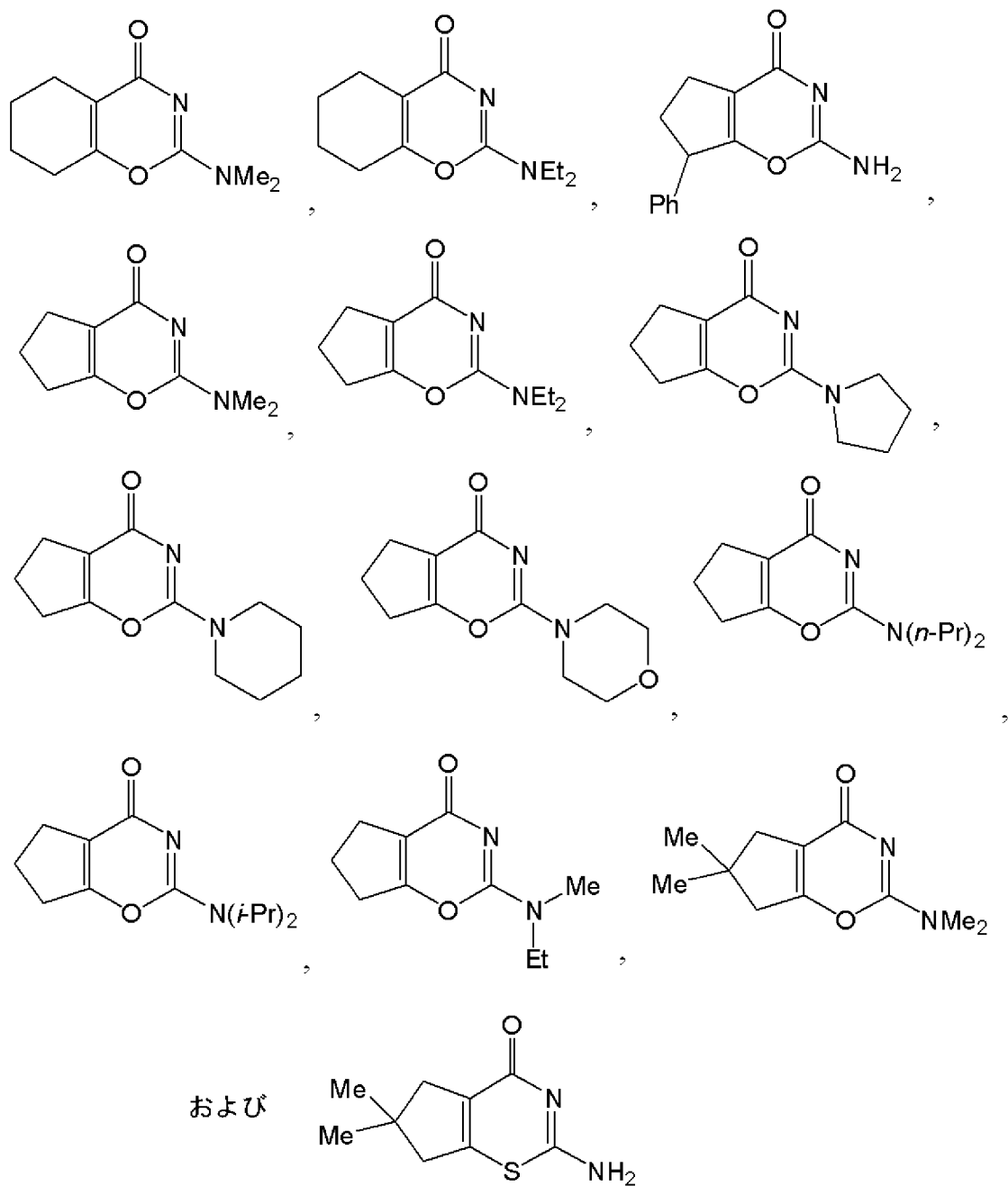
(ii)破線が結合の不存在を示す場合は、波線は結合の存在を示し、

R¹およびR⁴は各々独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシ、置換されていてもよいアルキルオキシまたは置換されていてもよいアルキルであり、R²とR³は隣接する炭素原子と一緒に置換されていてもよい非芳香族炭化水素環を形成し、

R⁵およびR⁶は各々独立して水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリールアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルキルアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいシクロアルケニルアルキル、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいヘテロアリールアルキル、置換されていてもよいヘテロサイクル、置換されていてもよいヘテロサイクルアルキル、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアシル、置換されていてもよいカルバモイル、置換されていてもよいアルキルスルホニルもしくは置換されていてもよいアリールスルホニルまたはR⁵とR⁶は隣接する窒素原子と一緒に置換されていてもよい環を形成していてもよい

。)で示される化合物(ただし、以下の化合物を除く。

[化3]



)、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

(10)

破線が結合の存在を示し、波線が結合の不存在を示し、 R^2 と R^3 が隣接する炭素原子と一緒に置換されていてもよい非芳香族炭化水素環を形成する前記(9)記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

(11)

破線が結合の不存在を示し、波線が結合の存在を示し、 R^2 と R^3 は隣接する炭素原子と一緒にあって置換されていてもよい非芳香族炭化水素環を形成する前記(9)記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

(12)

R^1 および R^4 が各々水素である前記(9)または(11)に記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

(13)

XがSである前記(9)～(12)のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

(14)

R^5 および R^6 が各々独立して置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいヘテロサイクル、置換されていてもよいアミノまたは R^5 と R^6 が隣接する窒素原子と一緒にあって置換されていてもよい環を形成していてもよい、前記(9)～(13)のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

(15)

前記(9)～(14)のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を含有する医薬組成物。

(16)

糖尿病の治療および/または予防のための、前記(1)～(8)または(15)のいずれかに記載の医薬組成物。

また、本発明には、

(17)

前記(1)～(16)のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を投与することを特徴とする、糖尿病の予防または治療方法、

(18)

糖尿病治療薬および/または予防薬の製造のための、前記(1)～(16)のいずれか

に記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物の使用、も包含される。

発明の効果

- [0007] 本発明化合物はI型11 β ヒドロキシステロイド脱水素酵素阻害作用を有するので、本発明化合物を含む医薬組成物は、医薬品、特に高脂血症、糖尿病、肥満、動脈硬化、アテローム性動脈硬化、高血糖および／またはシンドロームXの治療および／または予防のための医薬として非常に有用である。また、本発明化合物は、I型11 β ヒドロキシステロイド脱水素酵素を選択的に阻害し、その他、医薬としての有用性を備えた化合物である。ここで、医薬としての有用性としては、代謝安定性がよい点、薬物代謝酵素の誘導も少ない点、他の薬剤を代謝する薬物代謝酵素の阻害も小さい点、経口吸収性の高い化合物である点、クリアランスが小さい点、または、半減期が薬効を発現するために十分長い点などが含まれる。

発明を実施するための最良の形態

- [0008] 以下に本明細書中で使用する各用語を説明する。なお、本明細書中、各用語は単独で使用されている場合も、または他の用語と一緒に使われている場合も、同一の意義を有する。

「ハロゲン」とは、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素を包含する。特にフッ素、塩素および臭素が好ましい。

- [0009] 「アルキル」とは、炭素数1～10個の直鎖状又は分枝状のアルキル基を意味し、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、n-ヘキシル、イソヘキシル、n-ヘプチル、n-オクチル、n-ノニル、n-デシル等が挙げられる。好ましくは、炭素数1～6または1～4個のアルキルであり、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、n-ヘキシル、イソヘキシルが挙げられる。

- [0010] 「アルケニル」とは、上記「アルキル」に1個又はそれ以上の二重結合を有する炭素数2～8個の直鎖状又は分枝状のアルケニルを意味し、例えば、ビニル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、1,3-ブタジエニル、3-メチ

ル-2-ブテニル等が挙げられる。

- [0011] 「アルキニル」とは、上記「アルキル」に1個又はそれ以上の三重結合を有する炭素数2～8個の直鎖状又は分枝状のアルキニルを意味し、例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル等が挙げられる。
- [0012] 「シクロアルキル」とは、炭素数3～15の環状飽和炭化水素基を意味し、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、橋かけ環式炭化水素基、スピロ炭化水素基などが挙げられる。好ましくは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、橋かけ環式炭化水素基が挙げられる。
- [0013] 「橋かけ環式炭化水素基」とは、2つ以上の環が2個またはそれ以上の原子を共有している炭素数5～8の脂肪族環から水素を1つ除いてできる基を包含する。具体的にはビスクロ[2. 1. 0]ペンチル、ビスクロ[2. 2. 1]ヘプチル、ビスクロ[2. 2. 2]オクチルおよびビスクロ[3. 2. 1]オクチル、トリシクロ[2. 2. 1. 0]ヘプチルなどが挙げられる。
- [0014] 「スピロ炭化水素基」とは、2つの炭化水素環が1個の炭素原子を共有して構成されている環から水素を1つ除いてできる基を包含する。具体的にはスピロ[3. 4]オクチルなどが挙げられる。
- [0015] 「シクロアルケニル」は、炭素数3～7個の環状の不飽和脂肪族炭化水素基を意味し、例えば、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニルが挙げられ、好ましくはシクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニルである。シクロアルケニルには、環中に不飽和結合を有する橋かけ環式炭化水素基およびスピロ炭化水素基も含む。
- [0016] 「アリール」とは、単環芳香族炭化水素基(例:フェニル)及び多環芳香族炭化水素基(例:1-ナフチル、2-ナフチル、1-アントリル、2-アントリル、9-アントリル、1-フェナントリル、2-フェナントリル、3-フェナントリル、4-フェナントリル、9-フェナントリル等)を意味する。好ましくは、フェニル又はナフチル(1-ナフチル、2-ナフチル)が挙げられる。
- [0017] 「ヘテロアリール」とは、単環芳香族複素環式基及び縮合芳香族複素環式基を意

味する。単環芳香族複素環式基は、酸素原子、硫黄原子、および／又は窒素原子を環内に1～4個含んでいてもよい5～8員の芳香環から誘導される、置換可能な任意の位置に結合手を有していてもよい基を意味する。縮合芳香族複素環式基は、酸素原子、硫黄原子、および／又は窒素原子を環内に1～4個含んでいてもよい5～8員の芳香環が、1～4個の5～8員の芳香族炭素環もしくは他の5～8員の芳香族ヘテロ環と縮合している、置換可能な任意の位置に結合手を有していてもよい基を意味する。

[0018] 「ヘテロアリール」としては、例えば、フリル(例:2-フリル、3-フリル)、チエニル(例:2-チエニル、3-チエニル)、ピロリル(例:1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル)、イミダゾリル(例:1-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル)、ピラゾリル(例:1-ピラゾリル、3-ピラゾリル、4-ピラゾリル)、トリアゾリル(例:1, 2, 4-トリアゾール-1-イル、1, 2, 4-トリアゾール-3-イル、1, 2, 4-トリアゾール-4-イル)、テトラゾリル(例:1-テトラゾリル、2-テトラゾリル、5-テトラゾリル)、オキサゾリル(例:2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル)、イソキサゾリル(例:3-イソキサゾリル、4-イソキサゾリル、5-イソキサゾリル)、チアゾリル(例:2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル)、チアジアゾリル、イソチアゾリル(例:3-イソチアゾリル、4-イソチアゾリル、5-イソチアゾリル)、ピリジル(例:2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル)、ピリダジニル(例:3-ピリダジニル、4-ピリダジニル)、ピリミジニル(例:2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル)、フラザニル(例:3-フラザニル)、ピラジニル(例:2-ピラジニル)、オキサジアゾリル(例:1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)、ベンゾフリル(例:2-ベンゾ[b]フリル、3-ベンゾ[b]フリル、4-ベンゾ[b]フリル、5-ベンゾ[b]フリル、6-ベンゾ[b]フリル、7-ベンゾ[b]フリル)、ベンゾチエニル(例:2-ベンゾ[b]チエニル、3-ベンゾ[b]チエニル、4-ベンゾ[b]チエニル、5-ベンゾ[b]チエニル、6-ベンゾ[b]チエニル、7-ベンゾ[b]チエニル)、ベンズイミダゾリル(例:1-ベンズイミダゾリル、2-ベンズイミダゾリル、4-ベンズイミダゾリル、5-ベンズイミダゾリル)、ジベンゾフリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、キノキサリル(例:2-キノキサリニル、5-キノキサリニル、6-キノキサリニル)、シンノリニル(例:3-シンノリニル、4-シンノリニル、5-シンノリニル、6

ーシンノリニル、7ーシンノリニル、8ーシンノリニル)、キナゾリル(例:2ーキナゾリニル、4ーキナゾリニル、5ーキナゾリニル、6ーキナゾリニル、7ーキナゾリニル、8ーキナゾリニル)、キノリル(例:2ーキノリル、3ーキノリル、4ーキノリル、5ーキノリル、6ーキノリル、7ーキノリル、8ーキノリル)、フタラジニル(例:1ーフタラジニル、5ーフタラジニル、6ーフタラジニル)、イソキノリル(例:1ーイソキノリル、3ーイソキノリル、4ーイソキノリル、5ーイソキノリル、6ーイソキノリル、7ーイソキノリル、8ーイソキノリル)、ブリル、プテリジニル(例:2ープテリジニル、4ープテリジニル、6ープテリジニル、7ープテリジニル)、カルバゾリル、フェナントリジニル、アクリジニル(例:1ーアクリジニル、2ーアクリジニル、3ーアクリジニル、4ーアクリジニル、9ーアクリジニル)、インドリル(例:1ーインドリル、2ーインドリル、3ーインドリル、4ーインドリル、5ーインドリル、6ーインドリル、7ーインドリル)、イソインドリル、ファナジニル(例:1ーフェナジニル、2ーフェナジニル)又はフェノチアジニル(例:1ーフェノチアジニル、2ーフェノチアジニル、3ーフェノチアジニル、4ーフェノチアジニル)等が挙げられる。

[0019] 「ヘテロサイクル」とは、酸素原子、硫黄原子、及び／又は窒素原子を環内に1～4個含んでいてもよく、置換可能な任意の位置に結合手を有していてもよい非芳香族複素環式基を意味する。また、そのような非芳香族複素環式基がさらに炭素数1～4のアルキル鎖で架橋されていてもよく、シクロアルカン(5～6員環が好ましい)やベンゼン環が縮合していてもよい。非芳香族であれば、飽和でも不飽和でもよい。好ましくは5～8員環である。例えば、1ーピロリニル、2ーピロリニル、3ーピロリニル、1ーピロリジニル、2ーピロリジニル、3ーピロリジニル、1ーイミダゾリニル、2ーイミダゾリニル、4ーイミダゾリニル、1ーイミダゾリジニル、2ーイミダゾリジニル、4ーイミダゾリジニル、1ーピラゾリニル、3ーピラゾリニル、4ーピラゾリニル、1ーピラゾリジニル、3ーピラゾリジニル、4ーピラゾリジニル、ピペリジノ、2ーピペリジニル、3ーピペリジニル、4ーピペリジニル、1ーピペラジニル、2ーピペラジニル、2ーモルホリニル、3ーモルホリニル、モルホリノ、テトラヒドロピラニル等があげられる。

[0020] 「アシル」とは、ホルミル、置換されていてもよいアルキルカルボニル、置換されていてもよいアルケニルカルボニル、置換されていてもよいシクロアルキルカルボニル、置換されていてもよいシクロアルケニルカルボニル、置換されていてもよいアリーールカル

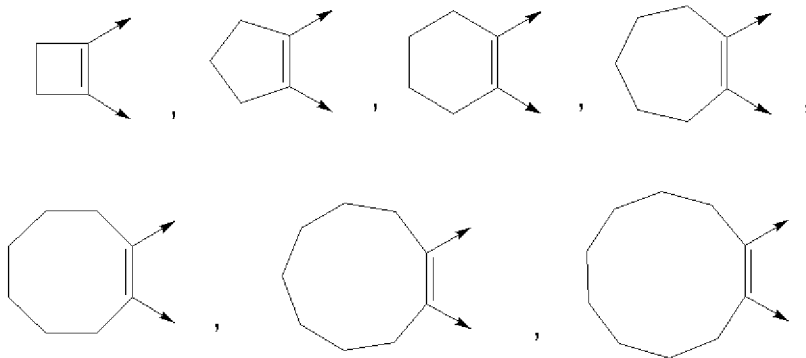
ボニル、置換されていてもよいヘテロアリールカルボニル、置換されていてもよいヘテロサイクルカルボニルを意味する。

[0021] 「置換されていてもよいアルコキシ」、「置換されていてもよいアルコシカルボニル」、「置換されていてもよいアルキルチオ」、「置換されていてもよいアルキルスルホニル」、「置換されていてもよいアリールアルキル」、「置換されていてもよいシクロアルキルアルキル」、「置換されていてもよいシクロアルケニルアルキル」、「置換されていてもよいヘテロアリールアルキル」および「置換されていてもよいヘテロサイクルアルキル」のアルキル部分は、上記「アルキル」を意味する。

[0022] 「置換されていてもよいアリールチオ」および「置換されていてもよいアリールスルホニル」のアリール部分は、上記「アリール」を意味する。

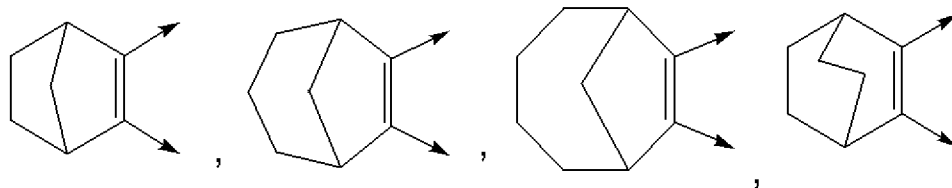
[0023] 破線が結合の存在を示し、波線が結合の不存在を示し、 R^2 と R^3 が隣接する炭素原子と一緒に形成する、置換されていてもよい非芳香族炭化水素環とは、以下の環が例示される。なお、該環は以下に示す環に限定されない。

[化4]

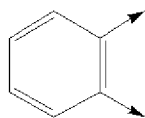


[0024] 該環は以下に例示するように、橋かけ構造を有していてもよい。

[化5]

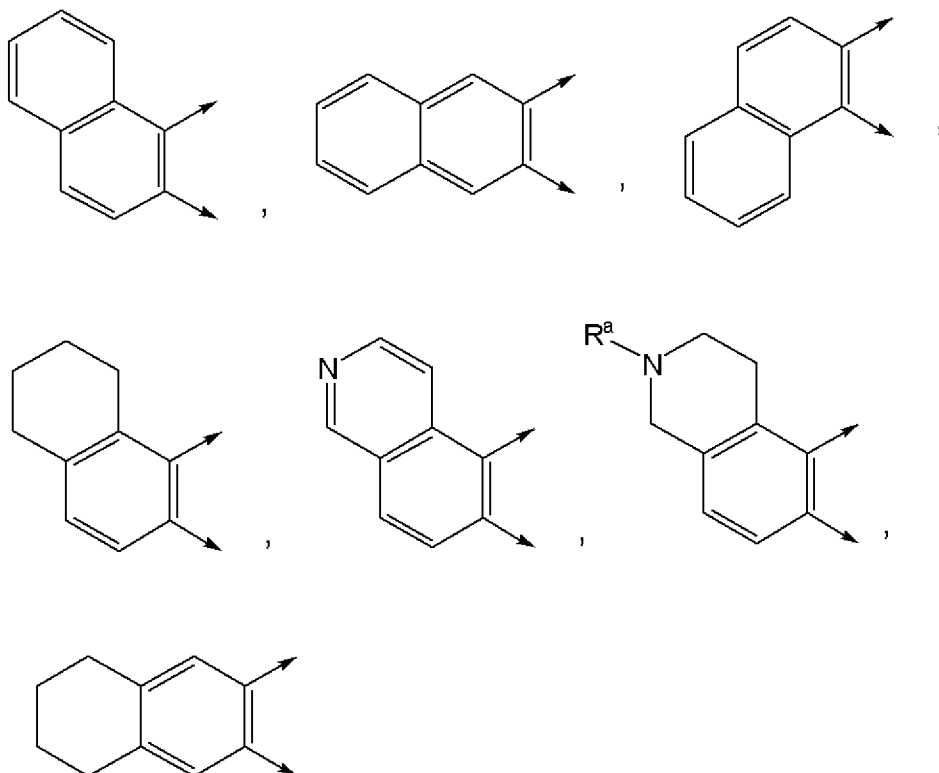


さらに、該環は以下に例示するように、芳香族炭化水素環、非芳香族炭化水素環、芳香族複素環や非芳香族複素環が縮合していてもよい。



[0027] 該環は、以下に例示するように、芳香族炭化水素環、非芳香族炭化水素環、芳香族複素環や非芳香族複素環が縮合していてもよい。

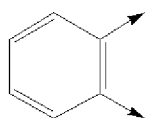
[化9]



(ここで、 R^a は水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいヘテロサイクル、置換されていてもよいアシル、置換されていてもよいアルキルスルホニルまたは置換されていてもよいアリールスルホニルである。)

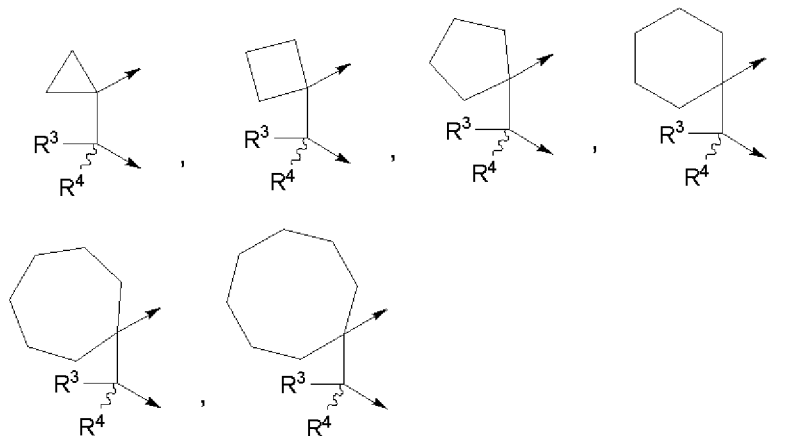
[0028] 破線が結合の存在を示し、波線が結合の不存在を示し、 R^2 と R^3 が隣接する炭素原子と一緒に形成する、置換されていてもよい芳香族炭化水素環として好ましくは、以下の環が挙げられる。

[化10]



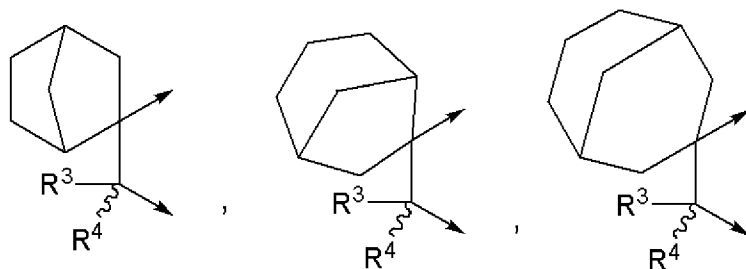
[0029] 破線が結合の不存在を示し、波線が結合の存在を示し、 R^1 と R^2 が隣接する炭素原子と一緒に形成する、置換されていてもよい非芳香族炭化水素環とは、以下の環が例示される。なお、該環は以下に示す環に限定されない。

[化11]



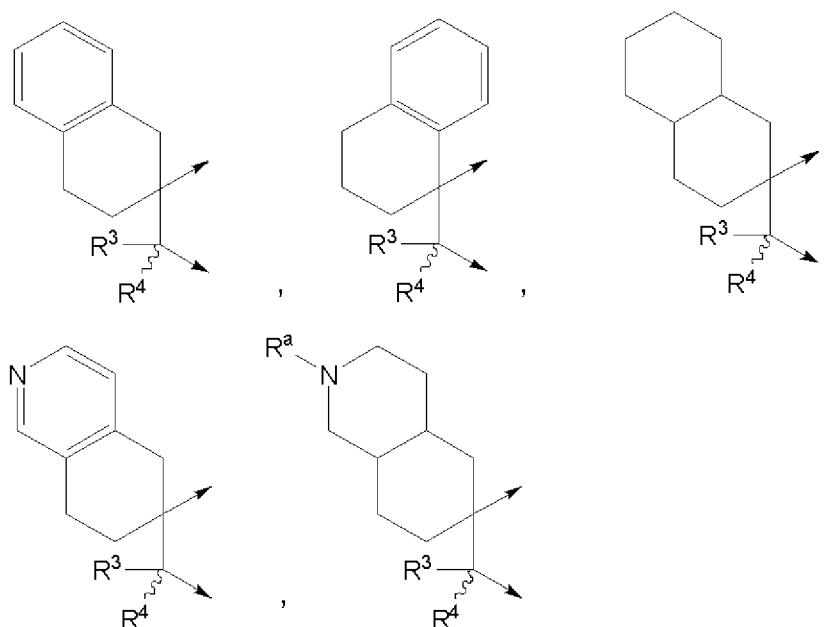
[0030] 該環は以下に例示するように、橋かけ構造を有していてもよい。

[化12]



さらに、該環は以下に例示するように、芳香族炭化水素環、非芳香族炭化水素環、芳香族複素環や非芳香族複素環が縮合していてもよい。

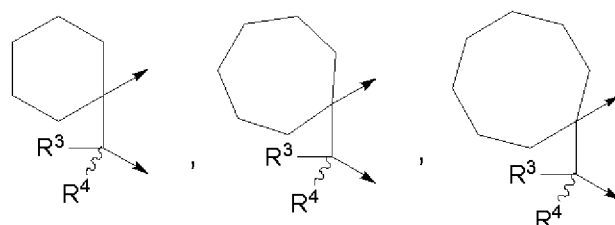
[化13]



(ここで、 R^a は水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいヘテロサイクル、置換されていてもよいアシル、置換されていてもよいアルキルスルホニルまたは置換されていてもよいアリールスルホニルである。)

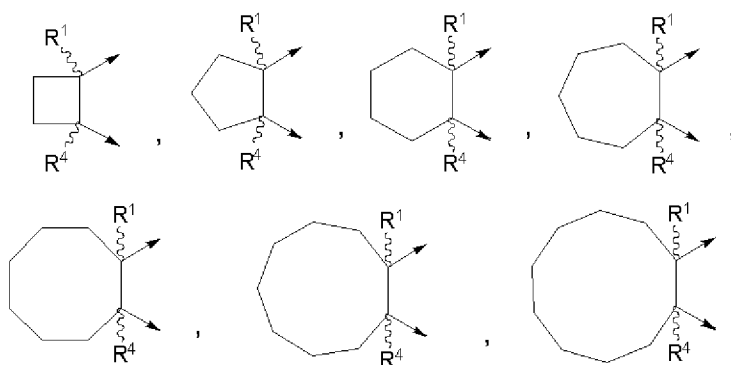
[0031] 破線が結合の不存在を示し、波線が結合の存在を示し、 R^1 と R^2 が隣接する炭素原子と一緒に形成する、置換されていてもよい非芳香族炭化水素環として好ましくは、以下に例示される環である。

[化14]



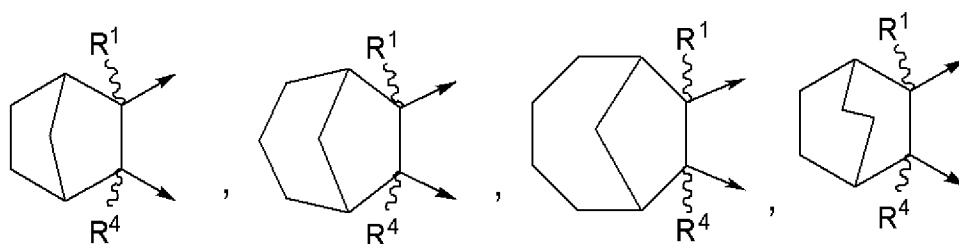
[0032] 破線が結合の不存在を示し、波線が結合の存在を示し、 R^2 と R^3 が隣接する炭素原子と一緒に形成する、置換されていてもよい非芳香族炭化水素環とは、以下の環が例示される。なお、該環は以下に示す環に限定されない。

[化15]



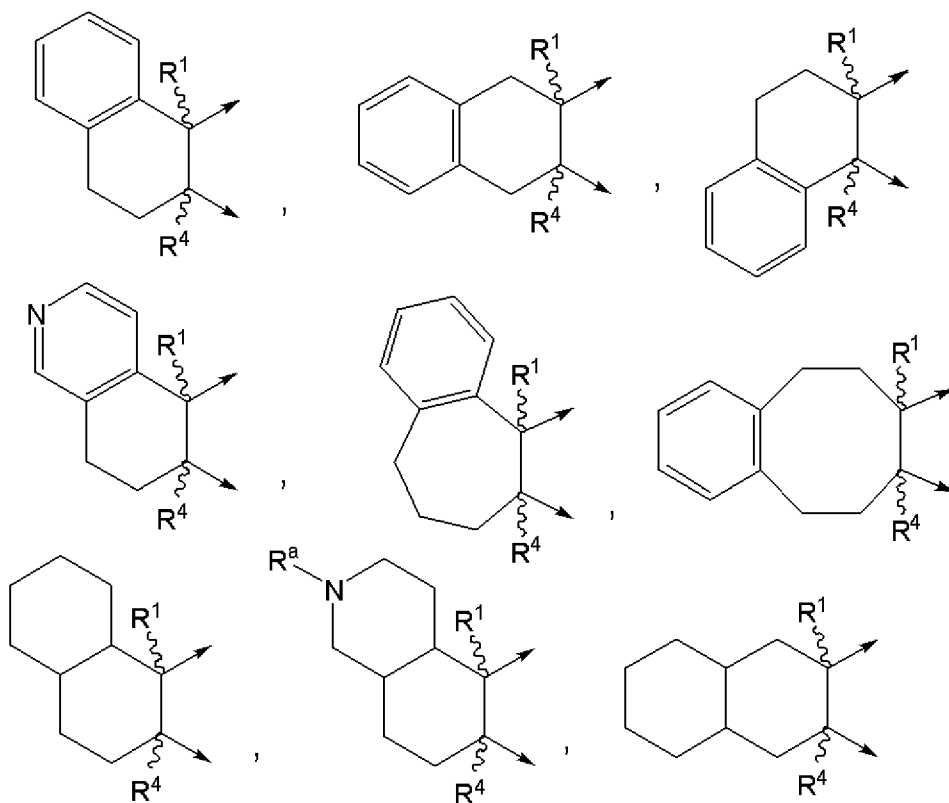
[0033] 該環は以下に例示するように、橋かけ構造を有していてもよい。

[化16]



さらに、該環は以下に例示するように、芳香族炭化水素環、非芳香族炭化水素環、芳香族複素環や非芳香族複素環が縮合していてもよい。

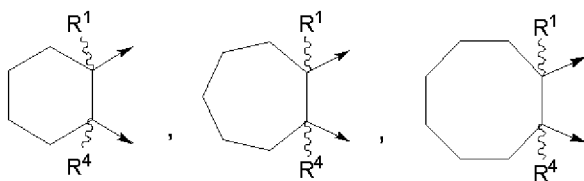
[化17]



(ここで、 R^a は水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいヘテロサイクル、置換されていてもよいアシル、置換されていてもよいアルキルスルホニルまたは置換されていてもよいアリールスルホニルである。)

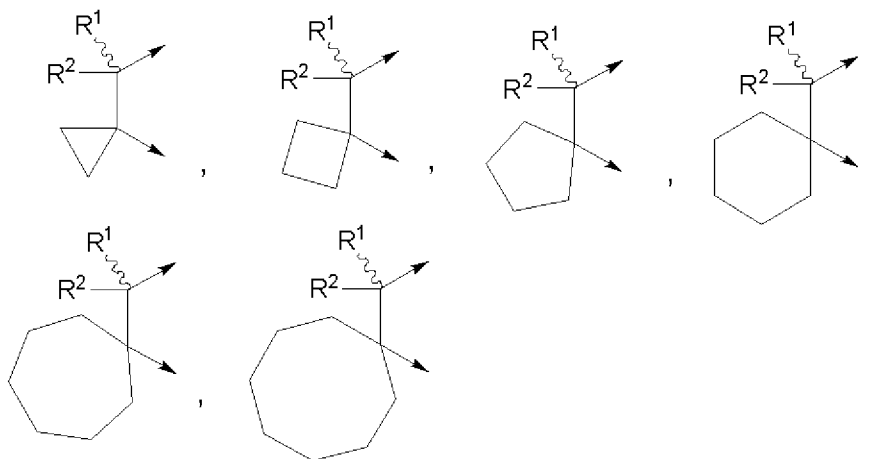
[0034] 破線が結合の不存在を示し、波線が結合の存在を示し、 R^2 と R^3 が隣接する炭素原子と一緒に形成する、置換されていてもよい非芳香族炭化水素環として好ましくは、以下の環が挙げられる。

[化18]



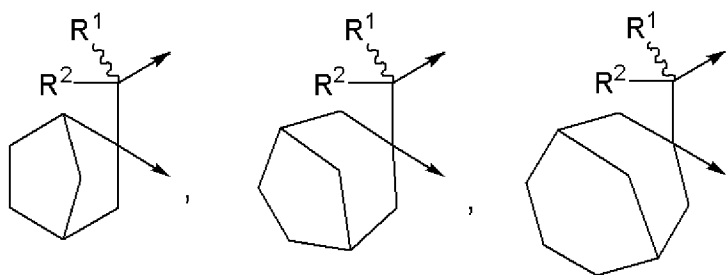
[0035] 破線が結合の不存在を示し、波線が結合の存在を示し、 R^3 と R^4 が隣接する炭素原子と一緒に形成する、置換されていてもよい非芳香族炭化水素環とは、以下の環が例示される。なお、該環は以下に示す環に限定されない。

[化19]



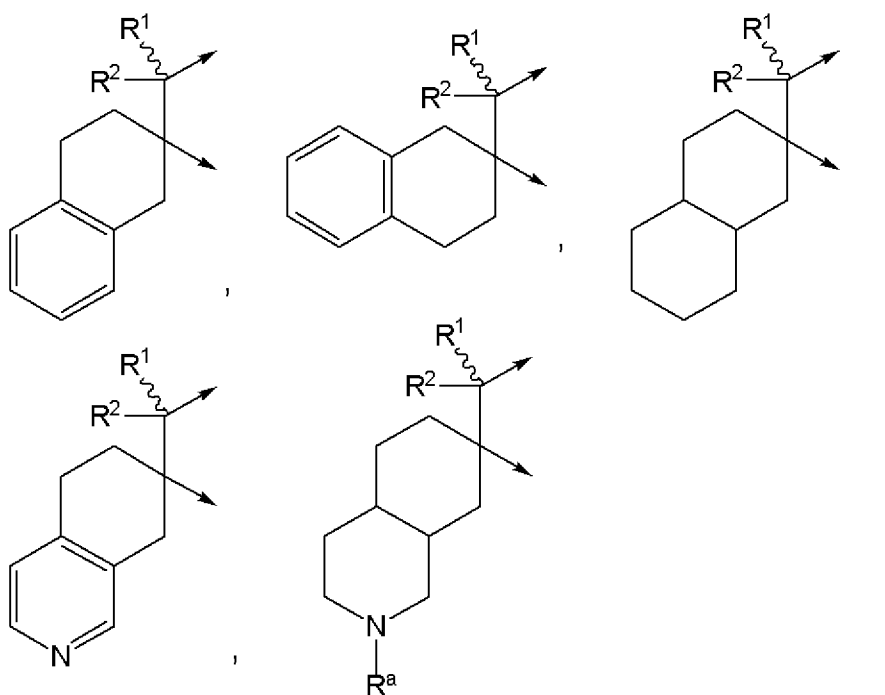
[0036] 該環は以下に例示するように、橋かけ構造を有していてもよい。

[化20]



さらに、該環は以下に例示するように、芳香族炭化水素環、非芳香族炭化水素環、芳香族複素環や非芳香族複素環が縮合していてもよい。

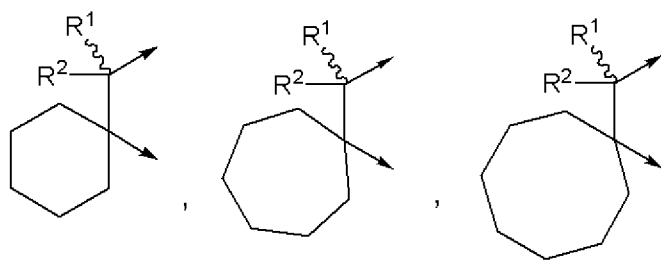
[化21]



(ここで、 R^a は水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいヘテロサイクル、置換されていてもよいアシル、置換されていてもよいアルキルスルホニルまたは置換されていてもよいアリールスルホニルである。)

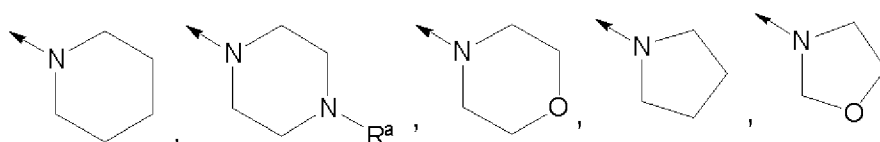
[0037] 破線が結合の不存在を示し、波線が結合の存在を示し、 R^3 と R^4 が隣接する炭素原子と一緒に形成する、置換されていてもよい非芳香族炭化水素環として好ましくは、以下に例示される環である。

[化22]



[0038] R^5 と R^6 が隣接する窒素原子と一緒になって形成する環としては、以下の環が例示される。

[化23]



(ここで、 R^a は水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいヘテロサイクル、置換されていてもよいアシル、置換されていてもよいアルキルスルホニルまたは置換されていてもよいアリールスルホニルである。)

[0039] 「置換されていてもよいアミノ」、「置換されていてもよいカルバモイル」、「置換されていてもよいスルファモイル」の置換基としては、例えば置換基群 α : ヒドロキシ、カルボキシ、アルキル (例: メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル)、アルケニル (例: ビニル)、アルキニル (例: エチニル)、シクロアルキル (例: シクロプロピル、アダマンチル)、シクロアルキルアルキル (例: シクロヘキシルメチル、アダマンチルメチル)、シクロアルケニル (例: シクロヘキセニル)、シクロアルケニルアルキル (例: シクロヘキセニルメチル)、アリール (例: フェニル、ナフチル)、アリールアルキル (例: ベンジル、フェネチル)、ヘテロアリール (例: ピリジル、フリル)、ヘテロアリールアルキル (例: ピリジルメチル)、ヘテロサイクル (例: ピペリジル)、ヘテロサイクルアルキル (例: モルホルルメチル)、アルコキシ (例: メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ)、シクロアルキルオキシ (例: シクロヘキシルオキシ)、アリールオキシ (例: フェニルオキシ)、アリールアルコキシ (例: ベンジルオキシ)、ヘテロアリールオキシ (例: ピリジルオキシ)、ヘテロサイクルオキシ (例: ピペリジルオキシ)、ハロゲン化アルコキシ (例: $-\text{OCF}_3$)、アルケニルオキシ (例: ビニルオキシ、アリルオキシ)、アルコキシカルボニル (例: メトキシカル

ボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル)、シクロアルキルオキシカルボニル(例:シクロヘキシルオキシカルボニル)、アリールオキシカルボニル(例:フェニルオキシカルボニル)、ヘテロアリールオキシカルボニル(例:ピリジルオキシカルボニル)、ヘテロサイクルオキシカルボニル(例:ピペリジルオキシカルボニル)、アシル(例:ホルミル、アルキルカルボニル(例:アセチル)、シクロアルキルカルボニル(例:シクロヘキシルカルボニル)、アリールカルボニル(例:ベンゾイル)、ヘテロアリールカルボニル(例:ピリジルカルボニル)、ヘテロサイクルカルボニル(例:ピペリジルカルボニル))、スルファモイル、カルバモイル、アルキルスルホニル(例:メタンスルホニル)、シクロアルキルスルホニル(例:シクロヘキシルスルホニル)、アリールスルホニル(例:ベンゼンスルホニル、トシル)、ヘテロアリールスルホニル(例:ピリジルスルホニル)、ヘテロサイクルスルホニル(例:ピペリジルスルホニル)、アルキルスルフィニル(例:メチルスルフィニル)、シクロアルキルスルフィニル(例:シクロヘキシルスルフィニル)、アリールスルフィニル(例:ベンゼンスルフィニル)、ヘテロアリールスルフィニル(例:ピリジルスルフィニル)、ヘテロサイクルスルフィニル(例:ピペリジルスルフィニル)、アミノ(例:アルキルアミノ(例:メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ)、アシルアミノ(例:アセチルアミノ、ベンゾイルアミノ)、アリールアミノ(例:アニリノ)、アリールアルキルアミノ(例:ベンジルアミノ、トリチルアミノ)、ヒドロキシアミノ、スルホアミノ)が挙げられる。1～2個の当該置換基で置換されていてもよい。

[0040] 「置換されていてもよいアルキル」、「置換されていてもよいアルケニル」、「置換されていてもよいアルキニル」、「置換されていてもよいシクロアルキル」、「置換されていてもよいシクロアルケニル」、「置換されていてもよいアリール」、「置換されていてもよいヘテロアリール」、「置換されていてもよいヘテロサイクル」、「置換されていてもよいアシル」、「置換されていてもよいアルコキシ」、「置換されていてもよいアルコキシカルボニル」、「置換されていてもよいアルキルチオ」、「置換されていてもよいアリールチオ」、「置換されていてもよいアルキルスルホニル」、「置換されていてもよいアリールスルホニル」、「置換されていてもよいアリールアルキル」、「置換されていてもよいシクロアルキルアルキル」、「置換されていてもよいシクロアルケニルアルキル」、「置換されていてもよいヘテロアリールアルキル」、「置換されていてもよいヘテロサイクルアルキル」

」における置換基としては、例えば、置換基群 α 、ハロゲン(例:F、Cl、Br、I)、ハロゲン化アルキル(例: CF_3 、 CH_2CF_3 、 CH_2CCl_3)、ニトロ、ニトロソ、シアノ、イソシアノ、イソシアナト、チオシアナト、イソチオシアナト、イミノ、アルキルチオ(例:メチルチオ)、シクロアルキルチオ(例:シクロヘキシルチオ)、アリールチオ(例:フェニルチオ)、ヘテロアリールチオ(例:ピリジルチオ)、ヘテロサイクルチオ(例:ピペリジルチオ)、メルカプト、スルホ、スルフィノ等からなる群から選択される。1～4個の当該置換基で置換されていてもよい。

- [0041] 「破線が結合の存在を示し、波線が結合の不存在を示し、 R^2 と R^3 が隣接する炭素原子と一緒に形成する、置換されていてもよい非芳香族炭化水素環」、「破線が結合の存在を示し、波線が結合の不存在を示し、 R^2 と R^3 が隣接する炭素原子と一緒に形成する、置換されていてもよい芳香族炭化水素環」、「破線が結合の不存在を示し、波線が結合の存在を示し、 R^1 と R^2 が隣接する炭素原子と一緒に形成する、置換されていてもよい非芳香族炭化水素環」、「破線が結合の不存在を示し、波線が結合の存在を示し、 R^2 と R^3 が隣接する炭素原子と一緒に形成する、置換されていてもよい非芳香族炭化水素環」、「破線が結合の不存在を示し、波線が結合の存在を示し、 R^3 と R^4 が隣接する炭素原子と一緒に形成する、置換されていてもよい非芳香族炭化水素環」の環上の置換基としては、ヒドロキシ、カルボキシ、ハロゲン(例:F、Cl、Br、I)、ハロゲン化アルキル(例: CF_3 、 CH_2CF_3 、 CH_2CCl_3)、ハロゲン化アルコキシ(例: $-\text{OCF}_3$)、ニトロ、シアノ、アルキル(例:メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル)、シクロアルキル(例:シクロプロピル、アダマンチル)、アリール(例:フェニル、ナフチル)、ヘテロアリール(例:ピリジル、フリル)、ヘテロサイクル(例:ピペリジル)、アルコキシ(例:メキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ)等からなる群から選択される。芳香族炭化水素環である場合は、1～4個の当該置換基で置換されていてもよい。非芳香族炭化水素環である場合は、1～12個の当該置換基で置換されていてもよい。

好ましくは、ハロゲン(例:F、Cl、Br、I)、アルキル(例:メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル)、アルコキシ(例:メキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ)である。

- [0042] 「ハロゲン化アルキル」および「ハロゲン化アルコキシ」のアルキル部分およびハロゲ

ン部分は上記と同様である。

- [0043] 「アルケニルオキシ」のアルケニル部分は、上記「アルケニル」を意味する。
- [0044] 「アルキルカルボニル」、「アルキルスルホニル」、「アルキルアミノ」、「アリールアルキルアミノ」のアルキル部分は、上記「アルキル」を意味する。
- [0045] 「シクロアルキルオキシ」、「シクロアルキルオキシカルボニル」、「シクロアルキルカルボニル」、「シクロアルキルスルホニル」、「シクロアルキルスルフィニル」、「シクロアルキルチオ」のシクロアルキル部分は、上記「シクロアルキル」を意味する。
- [0046] 「アリールオキシ」、「アリールオキシカルボニル」、「アリールカルボニル」、「アリールスルフィニル」、「アリールアルキルアミノ」のアリール部分は、上記「アリール」を意味する。
- [0047] 「ヘテロアリールオキシ」、「ヘテロアリールオキシカルボニル」、「ヘテロアリールカルボニル」、「ヘテロアリールスルホニル」、「ヘテロアリールスルフィニル」、「ヘテロアリールチオ」のヘテロアリール部分は、上記「ヘテロアリール」を意味する。
- [0048] 「ヘテロサイクルオキシ」、「ヘテロサイクルオキシカルボニル」、「ヘテロサイクルカルボニル」、「ヘテロサイクルスルホニル」、「ヘテロサイクルスルフィニル」、「ヘテロサイクルチオ」のヘテロサイクル部分は、上記「ヘテロサイクル」を意味する。
- [0049] 破線が結合の存在を示す場合は、波線は結合の不存在を示し、
 R^2 および R^3 は各々独立して水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルキルアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリールアルキル、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいヘテロアリールアルキル、置換されていてもよいヘテロサイクル、置換されていてもよいヘテロサイクルアルキル、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアシル、置換されていてもよいカルバモイル、置換されていてもよいアルキルオキシ、置換されていてもよいアルキルオキシカルボニル、置換されていてもよいアルキルチオ、置換されていてもよいアリールチオ、置換されていてもよいアルキルスルホニルもしくは置換されていてもよいアリールスルホニルまたは R^2 と R^3 は隣接

する炭素原子と一緒にになって置換されていてもよい非芳香族炭化水素環もしくは置換されていてもよい芳香族炭化水素環を形成することが挙げられる。

好ましくは、 R^2 および R^3 は各々独立して水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルキルアルキルまたは R^2 と R^3 は隣接する炭素原子と一緒にになって置換されていてもよい非芳香族炭化水素環もしくは置換されていてもよい芳香族炭化水素環を形成する。

さらに好ましくは、 R^2 と R^3 は隣接する炭素原子と一緒にになって置換されていてもよい非芳香族炭化水素環または置換されていてもよい芳香族炭化水素環を形成する。

[0050] 破線が結合の不存在を示す場合は、波線は結合の存在を示し、

R^1 および R^4 は各々独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシ、置換されていてもよいアルキルオキシ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいシクロアルキルまたは置換されていてもよいアリールであり、

R^2 および R^3 は各々独立して水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルキルアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリールアルキル、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいヘテロアリールアルキル、置換されていてもよいヘテロサイクル、置換されていてもよいヘテロサイクルアルキル、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアシル、置換されていてもよいカルバモイル、置換されていてもよいアルキルオキシ、置換されていてもよいアルキルオキシカルボニル、置換されていてもよいアルキルチオ、置換されていてもよいアリールチオ、置換されていてもよいアルキルスルホニルまたは置換されていてもよいアリールスルホニルであり、または、 R^1 と R^2 、 R^2 と R^3 もしくは R^3 と R^4 が隣接する炭素原子と一緒にになって置換されていてもよい非芳香族炭化水素環を形成することが挙げられる。

好ましくは、 R^1 、 R^2 および R^4 が各々独立して水素であり、 R^3 が置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリールであるか、

R^1 、 R^3 および R^4 が各々独立して水素であり、 R^2 が置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルキルアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリールアルキルであるか、 R^1 および R^2 が各々独立して水素であり、 R^3 と R^4 が隣接する炭素原子と一緒にになって置換されていてもよい非芳香族炭化水素環を形成するか、 R^1 および R^4 が各々独立して水素であり、 R^2 と R^3 が隣接する炭素原子と一緒にになって置換されていてもよい非芳香族炭化水素環を形成する。

さらに好ましくは、 R^1 および R^4 が各々独立して水素であり、 R^2 と R^3 が隣接する炭素原子と一緒にになって置換されていてもよい非芳香族炭化水素環を形成する。

[0051] R^5 および R^6 は各々独立して水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリールアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルキルアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいシクロアルケニルアルキル、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいヘテロアリールアルキル、置換されていてもよいヘテロサイクル、置換されていてもよいヘテロサイクルアルキル、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアシル、置換されていてもよいカルバモイル、置換されていてもよいスルファモイル、置換されていてもよいアルキルスルホニルもしくは置換されていてもよいアリールスルホニルまたは R^5 と R^6 は隣接する窒素原子と一緒にになって置換されていてもよい環を形成することが挙げられる。

好ましくは、 R^5 および R^6 は各々独立して水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリールアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいヘテロサイクル、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアリールスルホニルまたは R^5 と R^6 は隣接する窒素原子と一緒にになって置換されていてもよい環を形成する。

[0052] XとしてはOまたはSが挙げられる。好ましくはSである。

[0053] 本発明化合物の塩としては、製薬上許容される塩が好ましい。製薬上許容される塩

としては、以下の塩が挙げられる。

塩基性塩として、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；アンモニウム塩；トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、エタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、プロカイン塩、メグルミン塩、ジエタノールアミン塩またはエチレンジアミン塩等の脂肪族アミン塩；N, N-ジベンジルエチレンジアミン、ベネタミン塩等のアラルキルアミン塩；ピリジン塩、ピコリン塩、キノリン塩、イソキノリン塩等のヘテロ環芳香族アミン塩；テトラメチルアンモニウム塩、テトラエチルアンモニウム塩、ベンジルトリメチルアンモニウム塩、ベンジルトリエチルアンモニウム塩、ベンジルトリブチルアンモニウム塩、メチルトリオクチルアンモニウム塩、テトラブチルアンモニウム塩等の第4級アンモニウム塩；アルギニン塩、リジン塩等の塩基性アミノ酸塩等が挙げられる。

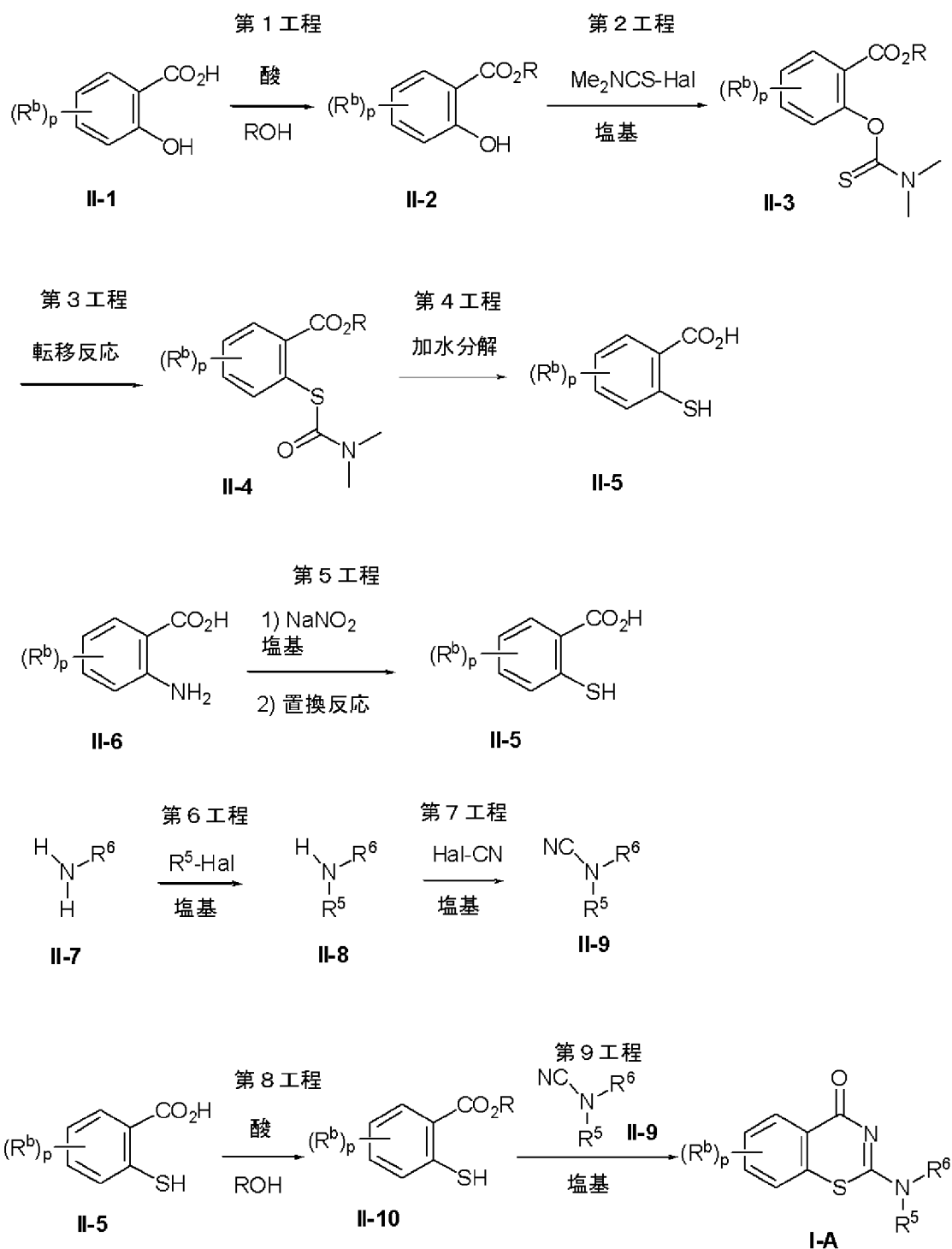
酸性塩としては、例えば、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、炭酸塩、炭酸水素塩、過塩素酸塩等の無機酸塩；酢酸塩、プロピオン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩等の有機酸塩；メタンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等のスルホン酸塩；アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩等の酸性アミノ酸等が挙げられる。

[0054] 溶媒和物とは、本発明化合物またはその製薬上許容される塩の溶媒和物を意味し、例えば、アルコール(例:エタノール)和物や水和物等が挙げられる。水和物としては、1水和物、2水和物等を挙げることができる。

[0055] 本発明化合物の一般的製造法を以下に例示する。また、抽出、精製などは、通常の有機化学の実験で行う処理を行えばよい。

(XがSであり、破線が結合の存在を示し、波線が結合の不存在を示し、R²とR³が隣接する炭素原子と一緒にあって置換されていてもよい芳香族炭化水素環を形成する場合)

[化24]



(式中、各記号は前記と同義であり、式(II-1)、式(II-6)および式(II-7)で示される化合物は公知の化合物を用いてもよく、公知の化合物から常法により誘導された化合物を用いてもよい。Rはアルキル、Halはハロゲン、pは0~4の整数を表す。R^bは「破線が結合の存在を示し、波線が結合の不存在を示し、R²とR³が隣接する炭素原子と一緒に形成する、置換されていてもよい芳香族炭化水素環」の環上の

置換基を意味する。)

[0056] 第1工程

式(II-1)で示されるカルボン酸をエステル化して式(II-2)で示される化合物を製造する工程である。

塩酸、硫酸、硝酸、塩化チオニル、塩化オキサリルなどの酸存在下で、溶媒としてアルコール類(例、メタノール、エタノールなど)を用いて反応すればよい。

エステル化反応としては、カルボン酸とジアゾメタンを反応させる方法など、一般的によく知られる方法を用いてもよい。

酸とアルコールを用いたエステル化反応は、 -20°C から使用する溶媒が還流する温度で0.5~24時間行えばよい。

[0057] 第2工程

式(II-2)で示される化合物とN, N-ジメチルチオカルバモイルハライドを塩基存在下で反応させ、式(II-3)で示される化合物を製造する工程である。

溶媒としては、N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、芳香族炭化水素類(例、トルエン、ベンゼン、キシレンなど)、飽和炭化水素類(例、シクロヘキサン、ヘキサンなど)、ハロゲン化炭化水素類(例、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、四塩化炭素など)、エーテル類(例、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタンなど)、エステル類(例、酢酸メチル、酢酸エチルなど)、ケトン類(例、アセトン、メチルエチルケトンなど)、ニトリル類(例、アセトニトリルなど)、アルコール類(例、メタノール、エタノール、t-ブタノールなど)、水およびこれらの混合溶媒等が挙げられる。

塩基としては、例えば金属水素化物(例、水素化ナトリウムなど)、金属水酸化物(例、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウムなど)、金属炭酸塩(例、炭酸ナトリウム、炭酸カルシウム、炭酸セシウム、炭酸カリウムなど)、金属アルコキシド(例、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムt-ブトキシドなど)、炭酸水素ナトリウム、金属ナトリウム、有機アミン(例、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、DBU、1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタンなど)、ピリジン、アルキルリチウム(n-BuLi, sec-BuLi, tert-BuLi)、LDA等が挙げられる。

好ましくは、溶媒としてはN-ジメチルホルムアミド、塩基としては1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタンを用いればよい。反応は $-20\sim 50^{\circ}\text{C}$ で0.5～36時間行えばよい。

[0058] 第3工程

式(II-3)で示される化合物を転移反応により式(II-4)で示される化合物に変換する工程である。

溶媒は工程2記載の溶媒を用いることができるが、使用しなくてもよい。例えば、 $180\sim 200^{\circ}\text{C}$ の高温で0.5～24時間反応させればよい。

[0059] 第4工程

式(II-4)で示される化合物を加水分解し、式(II-5)で示される化合物を製造する工程である。

工程2記載の溶媒および塩基を用いることができる。好ましくは、溶媒としては水、塩基としては金属水酸化物(例、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウムなど)を用いればよい。

反応は $50\sim 110^{\circ}\text{C}$ で0.5～24時間行えばよい。

[0060] 第5工程

式(II-5)で示される化合物の別の合成法である。式(II-6)で示される化合物をSandmeyer反応により式(II-5)で示される化合物に変換する工程である。

溶媒としては、工程2記載の溶媒を用いることができる。好ましくは、溶媒として水を用い、塩酸、亜硝酸ナトリウム、水酸化ナトリウムを用いてジアゾニウム塩を生成すればよい。反応液を中和後、ジチオ炭酸O-エチルカリウムと水の混合物中に反応液を滴下し、置換反応を行えばよい。ジアゾニウム塩を生成する工程は $-20\sim 0^{\circ}\text{C}$ で0.5～1時間行い、置換反応は $50\sim 100^{\circ}\text{C}$ で0.5～1時間行えばよい。

[0061] 第6工程

式(II-7)で示される化合物を $\text{R}^5\text{-Hal}$ と反応させて、式(II-8)で示される化合物を製造する工程である。

工程2記載の溶媒および塩基を用いることができる。好ましくは、溶媒としてはN-ジメチルホルムアミド、塩基としては金属炭酸塩(例、炭酸ナトリウム、炭酸カルシウム

、炭酸セシウム、炭酸カリウムなど)を用いればよい。

反応は $-20\sim 50^{\circ}\text{C}$ で0.5～24時間行えばよい。

[0062] 第7工程

式(II-8)で示される化合物と Hal-CN を反応させ、式(II-9)で示される化合物を製造する工程である。

工程2記載の溶媒および塩基を用いることができる。好ましくは、溶媒としてはエーテル類(例、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなど)、ケトン類(例、アセトン、メチルエチルケトンなど)を用いればよい。塩基としては有機アミン(例、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、DBU、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタンなど)、金属炭酸塩(例、炭酸ナトリウム、炭酸カルシウム、炭酸セシウム、炭酸カリウムなど)を用いればよい。

反応は $-20\sim 50^{\circ}\text{C}$ で0.5～24時間行えばよい。

[0063] 第8工程

式(II-5)で示されるカルボン酸をエステル化して式(II-10)で示される化合物を製造する工程である。

工程1記載の方法と同様に行えばよい。

[0064] 第9工程

式(II-10)で示される化合物と式(II-9)で示される化合物を反応させ、式(I-A)で示される化合物を製造する工程である。

工程2記載の溶媒および塩基を用いることができる。好ましくは、溶媒としては芳香族炭化水素類(例、トルエン、ベンゼン、キシレンなど)、塩基としては、有機アミン(例、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、DBU、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタンなど)を用いればよい。

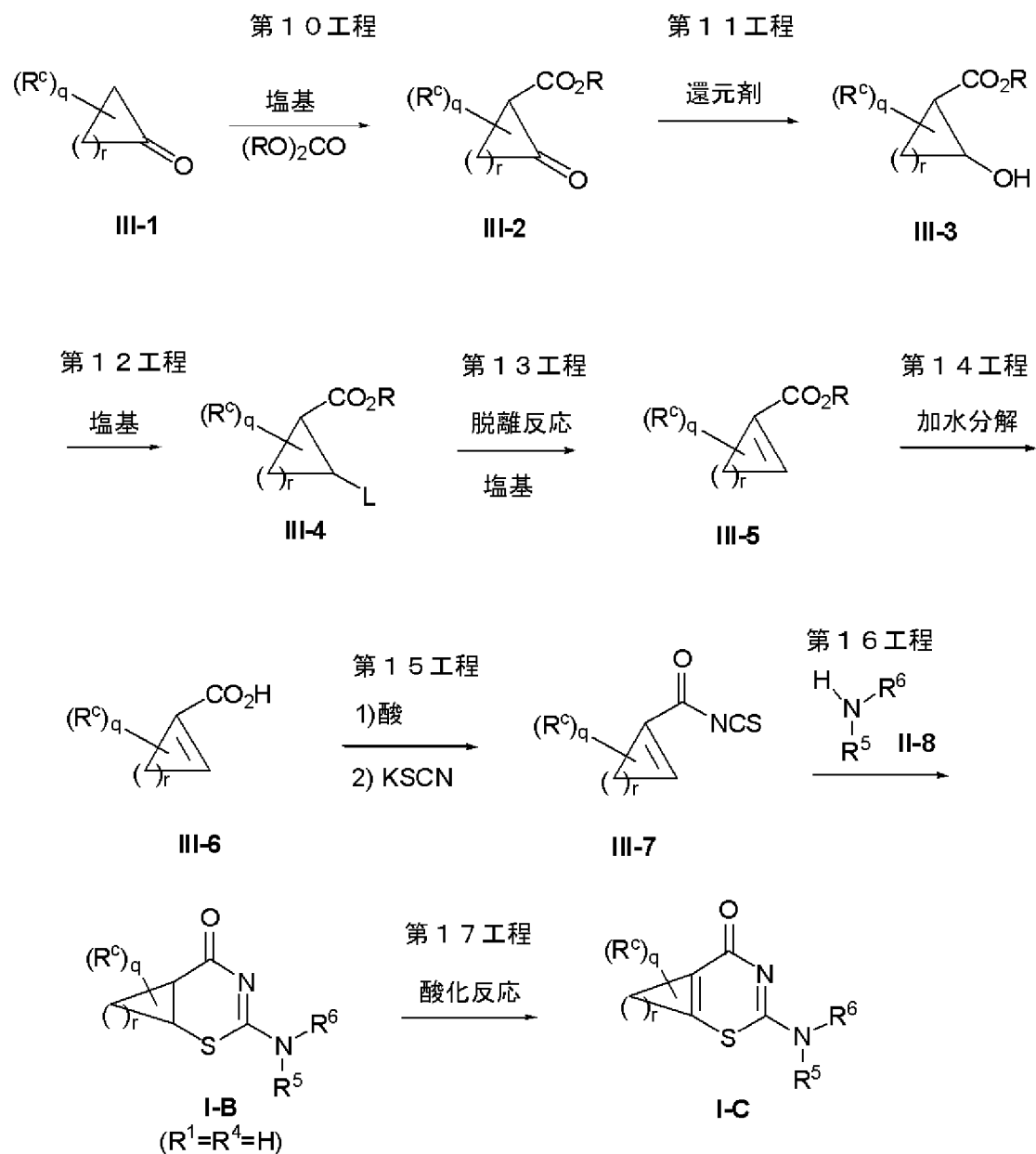
反応は 30°C から使用する溶媒が還流する温度で0.5～24時間行えばよい。

[0065] (XがSであり、破線が結合の存在を示し、波線が結合の不存在を示し、 R^2 と R^3 が隣接する炭素原子と一緒にあって置換されていてもよい非芳香族炭化水素環を形成する場合[化合物:I-C]、および

XがSであり、破線が結合の不存在を示し、波線が結合の存在を示し、 R^1 および R^4 が

水素であり、 R^2 と R^3 が隣接する炭素原子と一緒に置換されていてもよい非芳香族炭化水素環を形成する場合[化合物:I-B])

[化25]



(式中、各記号は前記と同義であり、式(III-1)で示される化合物は公知の化合物を用いてもよく、公知の化合物から常法により誘導された化合物を用いてもよい。

Rはアルキル、qは0～12の整数、rは1～6の整数、Lは脱離基を意味する。脱離基としては、-OMs、-OTs、-OTf、-ONs等があげられる。ここで、「Ms」はメタンスルホニル基、「Ts」はパントルエンスルホニル基、「Tf」はトリフルオロメタンスルホニル基。

ル基、「Ns」はオルトニトロベンゼンスルホニル基を表す。R[°]は「破線が結合の存在を示し、波線が結合の不存在を示し、R²とR³が隣接する炭素原子と一緒に形成する、置換されていてもよい非芳香族炭化水素環」の環上の置換基、または「破線が結合の不存在を示し、波線が結合の存在を示し、R²とR³が隣接する炭素原子と一緒に形成する、置換されていてもよい非芳香族炭化水素環」の環上の置換基を意味する。

[0066] 第10工程

式(III-1)で示される化合物を塩基存在下で炭酸ジアルキルと反応させ、式(III-2)で示される化合物を製造する工程である。

工程2記載の溶媒および塩基を用いることができる。好ましくは、溶媒としてはエーテル類(例、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタンなど)を用いればよい。塩基としては金属水素化物(例、水素化ナトリウムなど)、LDAを用いればよい。

反応は-78~40℃で0.5~24時間行えばよい。

[0067] 第11工程

式(III-2)で示される化合物を還元し、式(III-3)で示される化合物を製造する工程である。

工程2記載の溶媒を用いることができる。好ましくは、エーテル類(例、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタンなど)、アルコール類(例、メタノール、エタノールなど)を用いればよい。

還元剤としては、例えばトリアセトキシヒドロほう酸ナトリウム、水素化ほう素ナトリウム、テトラヒドロほう酸リチウム、ピリジンボラン錯体、テトラヒドロフランボラン錯体、2-ピコリンボラン錯体、硫化ジメチルーボラン錯体、ナトリウム、シアノ水素化ほう素ナトリウム、水素化トリエチルほう素リチウム、水素化リチウムアルミニウム、Red-Al[水素化ビス(2-メトキシエトキシ)アルミニウムナトリウム]、L-Selectride[水素化トリ(sec-ブチル)ほう素リチウム]、K-Selectride[水素化トリ(sec-ブチル)ほう素カリウム]、DIBAL-H(水素化ジイソブチルアルミニウム)等を用いることができる。好ましくは、水素化ほう素ナトリウムを用いればよい。

反応は $-20\sim 50^{\circ}\text{C}$ で0.5～24時間行えばよい。

[0068] 第12工程

式(III-3)で示される化合物の水酸基を脱離基に変換し、式(III-4)で示される化合物を製造する工程である。

溶媒としては、工程2記載の溶媒を用いることができる。好ましくは、エーテル類(例、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなど)を用いればよい。塩基としては、工程2記載の塩基を用いることができる。好ましくは、有機アミン(例、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、DBU、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタンなど)、ピリジンを用いればよい。

反応は、メシルクロリド(MsCl)、トシルクロリド(TsCl)、トリフルオロメタンスルホニルクロリド(TfCl)、トリフルオロメタンスルホン酸無水物(Tf_2O)、ノシルクロリド(NsCl)などの存在下、 $-20\sim 40^{\circ}\text{C}$ で0.5～24時間行えばよい。

[0069] 第13工程

式(III-4)で示される化合物を脱離反応により式(III-5)で示される化合物へ変換する工程である。

工程2記載の溶媒および塩基を用いることができる。好ましくは、溶媒としては芳香族炭化水素類(例、トルエン、ベンゼン、キシレンなど)、塩基としてはDBUを用いればよい。

反応は 40°C から使用する溶媒が還流する温度で、0.5～24時間行えばよい。

[0070] 第14工程

式(III-5)で示される化合物を加水分解反応により式(III-6)で示される化合物へ変換する工程である。

第4工程と同様に行えばよい。

[0071] 第15工程

式(III-6)で示される化合物を酸クロライドに変換した後、 KSCN と反応させ、式(I-II-7)で示される化合物に変換する工程である。

工程2記載の溶媒を用いることができる。好ましくは、エーテル類(例、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなど)を用いて、数滴の

DMFおよび酸の存在下で酸クロライドに変換し、次いでKSCNと反応させればよい。酸としては、オキサリルクロリド、塩化チオニルを用いればよい。

酸クロライドに変換するための反応は、 -20°C から使用する溶媒が還流する温度で、0.5～24時間行えばよい。次の置換反応は、 $0\sim 40^{\circ}\text{C}$ で0.5～24時間行えばよい。

[0072] 第16工程

式(III-7)で示される化合物と式(II-8)で示される化合物を反応させ、式(I-B)で示される化合物を製造する工程である。

溶媒としては、工程2記載の溶媒を用いることができる。好ましくは、エーテル類(例、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなど)を用いればよい。

反応は 40°C から使用する溶媒が還流する温度で、0.5～24時間行えばよい。

[0073] 第17工程

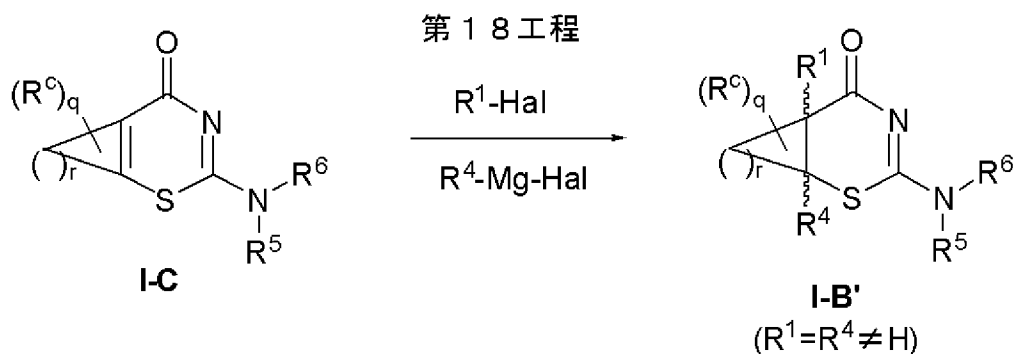
式(I-B)で示される化合物を酸化反応により式(I-C)で示される化合物に変換する工程である。

溶媒としては、工程2記載の溶媒を用いることができる。好ましくは、エーテル類(例、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなど)を用いて、DDQ存在下で反応させればよい。

反応は 40°C から使用する溶媒が還流する温度で、0.5～24時間行えばよい。

[0074] (XがSであり、破線が結合の不存在を示し、波線が結合の存在を示し、 R^1 および R^4 は前記と同義であり[ただし、 R^1 および R^4 が同時に水素である場合を除く]、 R^2 と R^3 が隣接する炭素原子と一緒にあって置換されていてもよい非芳香族炭化水素環を形成する場合)

[化26]



(式中、各記号は前記と同義であり、Halはハロゲン、 q は0～12の整数、 r は1～6の整数を表す。 R^c は「破線が結合の不存在を示し、波線が結合の存在を示し、 R^2 と R^3 が隣接する炭素原子と一緒に形成する、置換されていてもよい非芳香族炭化水素環」の環上の置換基を意味する。)

[0075] 第18工程

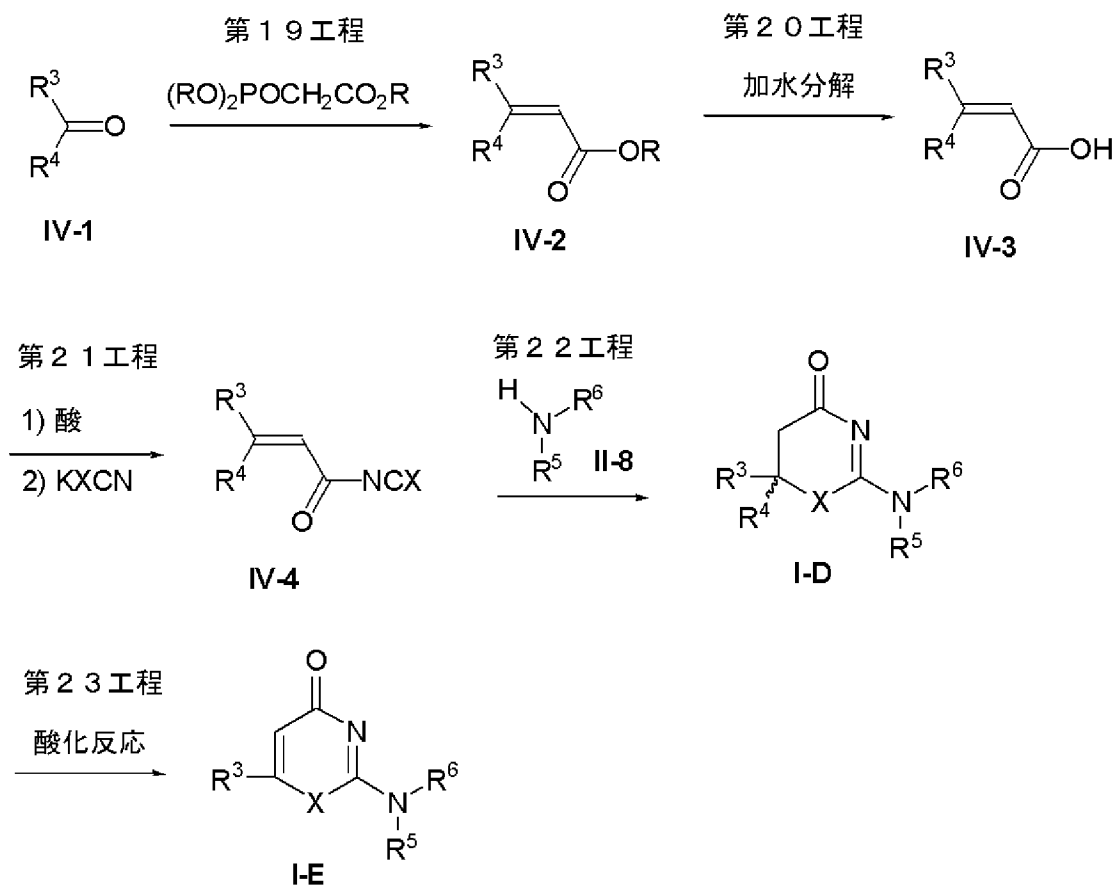
式(I-C)で示される化合物を式(I-B')で示される化合物に変換する工程である。

溶媒としては、工程2記載の溶媒を用いることができる。好ましくは、エーテル類(例、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなど)を用いばよい。 R^1 および R^4 両方に置換基を導入する場合は、式(I-C)で示される化合物と、 $R^4-Mg-Hal$ および R^1-Hal (もしくは、 $R^1-Mg-Hal$ および R^4-Hal)の3成分反応を行えばよい。 R^1 および R^4 のどちらか一方に置換基を導入する場合は、式(I-C)で示される化合物と $R^1-Mg-Hal$ または $R^4-Mg-Hal$ とのMichael付加反応を行えばよい。

[0076] (破線が結合の不存在を示し、波線が結合の存在を示し、 R^1 および R^2 が各々水素である場合[化合物:I-D]および

破線が結合の存在を示し、波線が結合の不存在を示し、 R^1 および R^2 が各々水素である場合[化合物:I-E])

[化27]



(式中、各記号は前記と同義であり、式(IV-1)で示される化合物は公知の化合物を用いてもよく、公知の化合物から常法により誘導された化合物を用いてもよい。

Rはアルキルを示す。)

第19工程

式(IV-1)で示される化合物をHorner-Wadsworth-Emmons反応により式(IV-2)で示される化合物を製造する工程である。

溶媒としては、工程2記載の溶媒を用いることができる。好ましくは、エーテル類(例、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなど)を用いればよい。

塩基としては、工程2記載の塩基を用いることができる。好ましくは、金属水素化物(例、水素化ナトリウムなど)を用いればよい。

反応は-20~40℃で、0.5~48時間行えばよい。

第20工程

式(IV-2)で示される化合物を加水分解し、式(IV-3)で示される化合物を製造

する工程である。

工程4記載の方法と同様に行えばよい。

第21工程

式(IV-3)で示される化合物をKXCNで示される化合物と反応させ、式(IV-4)で示される化合物を製造する工程である。

KSCNまたはKOCNを用いて、工程15記載の方法と同様に行えばよい。

第22工程

式(IV-4)で示される化合物と式(II-8)で示される化合物を反応させ、式(I-D)で示される化合物を製造する工程である。

工程16記載の方法と同様に行えばよい。

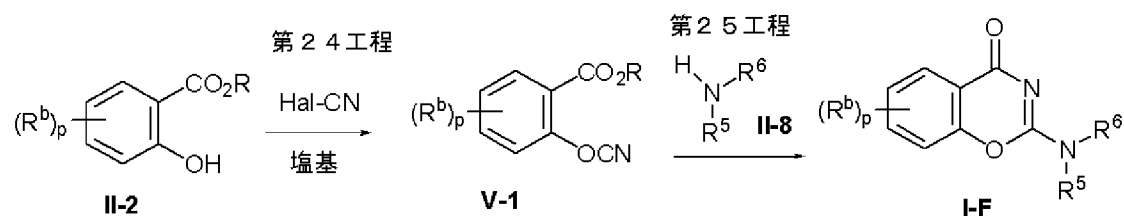
第23工程

式(I-D)で示される化合物を酸化反応により式(I-E)で示される化合物に変換する工程である。

工程17記載の方法と同様に行えばよい。

[0077] (XがOであり、破線が結合の存在を示し、波線が結合の不存在を示し、 R^2 と R^3 が隣接する炭素原子と一緒にあって置換されていてもよい芳香族炭化水素環を形成する場合)

[化28]



(式中、各記号は前記と同義であり、式(II-2)で示される化合物は公知の化合物を用いてもよく、公知の化合物から常法により誘導された化合物を用いてもよい。Halはハロゲン、Rはアルキル、pは0~4の整数を表す。 R^b は「破線が結合の存在を示し、波線が結合の不存在を示し、 R^2 と R^3 が隣接する炭素原子と一緒にあって形成する、置換されていてもよい芳香族炭化水素環」の環上の置換基を意味する。)

第24工程

式(II-2)で示される化合物とHal-CNで示される化合物を反応させ、式(V-1)で示される化合物を製造する工程である。

溶媒としては、工程2記載の溶媒を用いることができる。好ましくは、ケトン類(例、アセトン、メチルエチルケトンなど)を用いればよい。

塩基としては、工程2記載の塩基を用いることができる。好ましくは、有機アミン(例、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、DBU、1,4-ジアザビスクロ[2.2.2]オクタンなど)を用いればよい。

反応は-20~40℃で、0.5~48時間行えばよい。

第25工程

式(V-1)で示される化合物と式(II-8)で示される化合物を反応させ、式(I-F)で示される化合物を製造する工程である。

溶媒としては、工程2記載の溶媒を用いることができる。好ましくは、ケトン類(例、アセトン、メチルエチルケトンなど)を用いればよい。

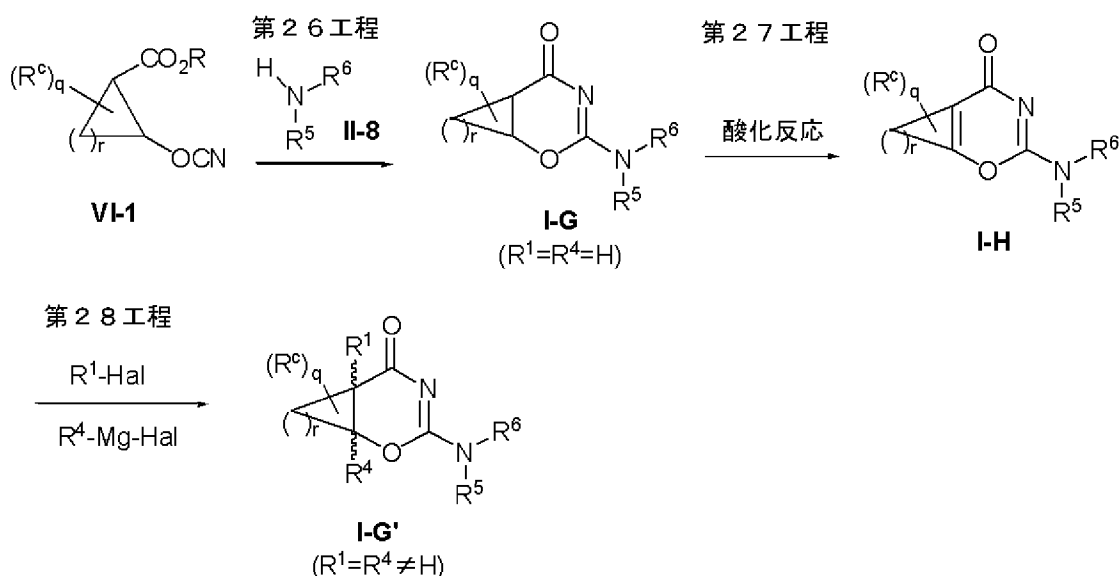
反応は安息香酸存在下、-20~40℃で、0.5~24時間行えばよい。

[0078] (XがOであり、破線が結合の存在を示し、波線が結合の不存在を示し、R²とR³が隣接する炭素原子と一緒にになって置換されていてもよい非芳香族炭化水素環を形成する場合[化合物:I-H]、

XがOであり、破線が結合の不存在を示し、波線が結合の存在を示し、R¹およびR⁴が水素であり、R²とR³が隣接する炭素原子と一緒にになって置換されていてもよい非芳香族炭化水素環を形成する場合[化合物:I-G]および

XがOであり、破線が結合の不存在を示し、波線が結合の存在を示し、R¹およびR⁴は前記と同義であり[ただし、R¹およびR⁴が同時に水素である場合を除く]、R²とR³が隣接する炭素原子と一緒にになって置換されていてもよい非芳香族炭化水素環を形成する場合[化合物:I-G'])

[化29]



(式中、各記号は前記と同義であり、式(VI-1)で示される化合物は公知の化合物を用いてもよく、公知の化合物から常法により誘導された化合物を用いてもよい。

Rはアルキル、qは0～12の整数、rは1～6の整数を意味する。R⁶は「破線が結合の存在を示し、波線が結合の不存在を示し、R²とR³が隣接する炭素原子と一緒に形成する、置換されていてもよい非芳香族炭化水素環」の環上の置換基、または「破線が結合の不存在を示し、波線が結合の存在を示し、R²とR³が隣接する炭素原子と一緒に形成する、置換されていてもよい非芳香族炭化水素環」の環上の置換基を意味する。)

第26工程

式(VI-1)で示される化合物と式(II-8)で示される化合物を反応させ、式(I-G)で示される化合物を製造する工程である。

工程25記載の方法と同様に行えばよい。

第27工程

式(I-G)で示される化合物を酸化反応により式(I-H)で示される化合物に変換する工程である。

工程17記載の方法と同様に行えばよい。

第28工程

式(I-H)で示される化合物を式(I-G')で示される化合物に変換する工程である。

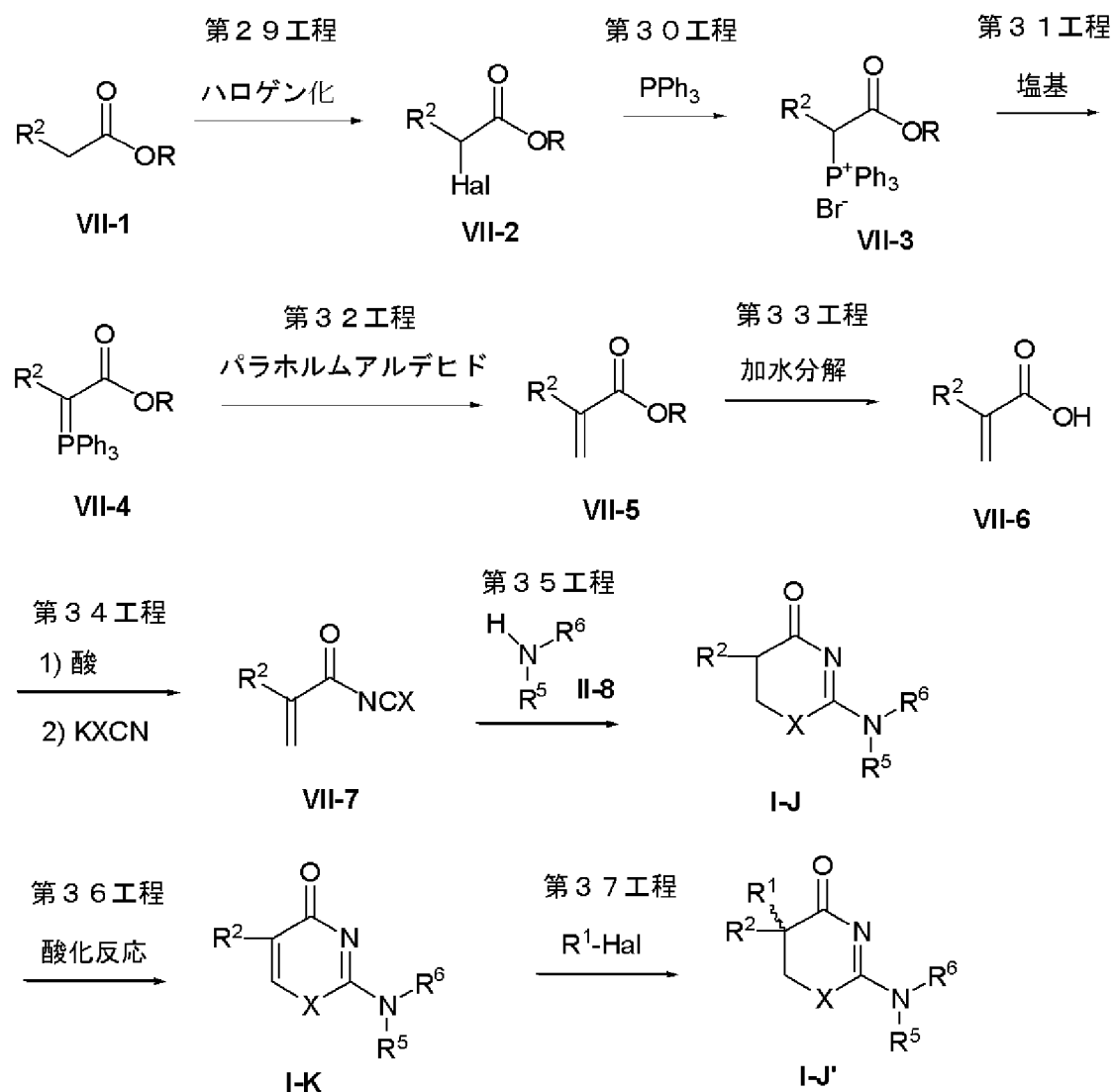
。

工程18記載の方法と同様に行えばよい。

[0079] (破線が結合の不存在を示し、波線が結合の存在を示し、 R^3 および R^4 が各々水素である場合[化合物:I-J、I-J']および

破線が結合の存在を示し、波線が結合の不存在を示し、 R^3 および R^4 が各々水素である場合[化合物:I-K])

[化30]



(式中、各記号は前記と同義であり、式(VII-1)で示される化合物は公知の化合物を用いてもよく、公知の化合物から常法により誘導された化合物を用いてもよい。Rはアルキル、Halはハロゲンを意味する。)

第29工程

式(VII-1)で示される化合物のハロゲン化により、式(VII-2)で示される化合物を製造する工程である。

溶媒としては、工程2記載の溶媒を用いることができる。好ましくは、ハロゲン化炭化水素類(例、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、四塩化炭素など)、エーテル類(例、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタンなど)を用いればよい。

反応は例えば臭素存在下、 $-20\sim 50^{\circ}\text{C}$ で、0.5～48時間行えばよい。臭素化する場合は、触媒量のAIBN存在下でNBSと反応させてもよい。

第30工程

式(VII-2)で示される化合物とトリフェニルホスフィンとを反応させ、式(VII-3)で示される化合物を製造する工程である。

溶媒としては、工程2記載の溶媒を用いることができる。好ましくは、ニトリル類(例、アセトニトリルなど)、エーテル類(例、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタンなど)を用いればよい。

反応はトリフェニルホスフィン存在下、 -20°C から使用する溶媒が還流する温度で、0.5～48時間行えばよい。

第31工程

式(VII-3)で示される化合物から式(VII-4)で示される化合物を製造する工程である。

溶媒としては、工程2記載の溶媒を用いることができる。好ましくは、芳香族炭化水素類(例、トルエン、ベンゼン、キシレンなど)を用いればよい。

塩基としては、工程2記載の塩基を用いることができる。好ましくは、金属炭酸塩(例、炭酸ナトリウム、炭酸カルシウム、炭酸セシウム、炭酸カリウムなど)、金属水酸化物(例、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウムなど)を用いればよい。

反応は $-20\sim 50^{\circ}\text{C}$ で、0.5～24時間行えばよい。

第32工程

式(VII-4)で示される化合物をWittig反応により式(VII-5)で示される化合物に

変換する工程である。

溶媒としては、工程2記載の溶媒を用いることができる。好ましくは、エーテル類(例、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタンなど)を用いればよい。

反応はパラホルムアルデヒド存在下、20℃から使用する溶媒が還流する温度で0.5～24時間行えばよい。

第33工程

式(VII-5)で示される化合物を加水分解し、式(VII-6)で示される化合物を製造する工程である。

工程4記載の方法と同様に行えばよい。

第34工程

式(VII-6)で示される化合物をKXCNで示される化合物と反応させ、式(VII-7)で示される化合物を製造する工程である。

KSCNまたはKOCNを用いて、工程15記載の方法と同様に行えばよい。

第35工程

式(VII-7)で示される化合物と式(II-8)で示される化合物を反応させ、式(I-J)で示される化合物を製造する工程である。

工程16記載の方法と同様に行えばよい。

第36工程

式(I-J)で示される化合物を酸化反応により式(I-K)で示される化合物に変換する工程である。

工程17記載の方法と同様に行えばよい。

第37工程

式(I-K)で示される化合物を式(I-J')で示される化合物に変換する工程である。工程18記載の方法と同様に行えばよい。

[0080] 本発明化合物の各種の置換基は、(1) Alan R.Katriszly et al., Comprehensive Heterocyclic Chemistry (2) Alan R.Katriszly et al., Comprehensive Heterocyclic Chemistry II (3) RODD'S CHEMISTRY OF CARBON COMPOUNDS VOLUME IV HETE

ROCYCLIC COMPOUNDS等を参考にして、導入することができる。

[0081] 本発明化合物は、優れたI型11 β ヒドロキシステロイド脱水素酵素阻害活性を有する。従って、I型11 β ヒドロキシステロイド脱水素酵素が関与する疾患、特に、高脂血症、糖尿病、肥満、動脈硬化、アテローム性動脈硬化、高血糖および／またはシンドロームXなどの疾患の治療または予防に用いることができる。特に、糖尿病の治療または予防においては、有用である。

[0082] 本発明に使用される化合物は、経口的又は非経口的に投与することができる。経口投与による場合、本発明に使用される化合物は通常の製剤、例えば、錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤等の固形剤；水剤；油性懸濁剤；又はシロップ剤若しくはエリキシル剤等の液剤のいずれかの剤形としても用いることができる。非経口投与による場合、本発明に使用される化合物は、水性又は油性懸濁注射剤、点鼻液として用いることができる。その調製に際しては、慣用の賦形剤、結合剤、滑沢剤、水性溶剤、油性溶剤、乳化剤、懸濁化剤、保存剤、安定剤等を任意に用いることができる。特に、経口剤として使用する場合が好ましい。

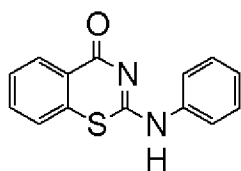
本発明に使用される化合物の製剤は、治療有効量の本発明に使用される化合物を製薬上許容される担体または希釈剤とともに組み合わせる(例：混合する)ことによって製造される。本発明に使用される化合物の製剤は、周知の、容易に入手できる成分を用いて既知の方法により製造される。

本発明に使用される化合物の投与量は、投与方法、患者の年齢、体重、状態及び疾患の種類によっても異なるが、通常、経口投与の場合、成人1日あたり約0.05mg～3000mg、好ましくは、約0.1mg～1000mgを、要すれば分割して投与すればよい。また、非経口投与の場合、成人1日あたり約0.01mg～1000mg、好ましくは、約0.05mg～500mgを投与する。また投与においては他の治療剤と併用することもできる。

[0083] 以下に実施例を示し、本発明をさらに詳しく説明するが、これらは本発明を限定するものではない。

実施例 1

[0084] [化31]



化合物(I-1):

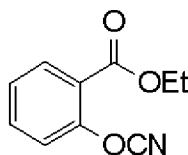
チオサリチル酸メチル2.00g(11.9mmole)、トリエチルアミン2.49ml(17.8mmole)及びアセトンの混合物中、臭化シアン1.26g(11.9mmole)及びアセトン7mlの混合物を氷冷下、滴下した後、室温下16.5時間攪拌した。反応液を減圧下溶媒を留去し、残渣に塩化メチレン及び水を加え抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで脱水、ろ過した。ろ液を減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=3:1)で精製し、淡黄色結晶を得た。

上記結晶100mg、アニリン48.2mg、安息香酸13.2mg及びアセトン2mlの混合物を室温下、17時間攪拌した。反応液を減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=3:1)で精製し、標題化合物を無色結晶として132mg(93%)を得た。

^1H NMR(CDCl_3): δ (ppm) 4.54(1H, s(br), NH), 6.70(2H, d, $J = 7.5$ Hz), 6.77(1H, tt, $J = 7.2$ Hz, $J = 1.1$ Hz), 7.13–7.19(3H, m), 7.47(1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.61(1H, t, $J = 7.5$ Hz), 8.11(1H, d, $J = 7.5$ Hz)

(参考例1)

[0085] [化32]



化合物(I'-1):

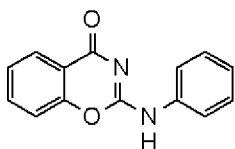
サリチル酸エチル1.5g(9.03mmole)、トリエチルアミン0.96g(9.03mmole)及びアセトン30mlの混合物に氷冷下、臭化シアン0.96gのアセトン溶液5mlを滴下後、室温下、18時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に水及び飽和炭酸水素ナトリウムを加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで脱水後、ろ過し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n

ーヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し、標題化合物0.73g(42%)を黄色液体として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 1.42 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 4.43 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 7.42 (1H, dt, $J=7.0, 1.0\text{Hz}$), 7.57 (1H, dd, $J=9.0, 1.0\text{Hz}$), 7.66 (1H, dt, $J=7.5, 2.0\text{Hz}$), 8.02 (1H, dd, $J=7.5, 2.0\text{Hz}$)

実施例 2

[0086] [化33]



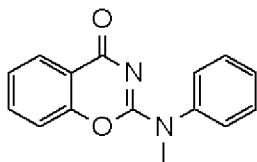
化合物(I-2):

化合物(I'-1) 0.72g (3.77mmole)、アニリン 0.35g (3.77mmole)、安息香酸 0.46g (3.77mmole) 及びアセトン 4ml の混合物を室温下、3.5時間攪拌した。不溶物を除去し、ろ液を減圧下濃縮後、アセトン洗浄し、標題化合物を無色結晶として 0.62g (69%) 得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: δ (ppm) 7.16 (1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.38-7.46 (4H, m), 7.60-7.79 (3H, m), 7.95 (1H, dd, $J=7.5, 1.0\text{Hz}$).

実施例 3

[0087] [化34]



化合物(I-3):

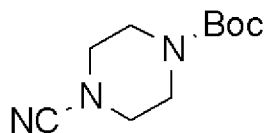
化合物(I-2) 0.10g (0.42mmole)、ナトリウムエトキシド 32mg (0.47mmole)、ヨウ化メチル 62mg (0.44mmole) 及びエタノール 4.2ml の混合物を室温下2日間攪拌した。反応液に水及び酢酸エチルを加え抽出後、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=3:1)で精製し、標題化合物を

黄色液体として0.01g(9%)得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 3.59 (3H, s), 7.03–7.15 (3H, m), 7.27 (1H, dt, $J=8.0$, 1.0 Hz), 7.34 (3H, t, $J=8.5\text{Hz}$), 7.54–7.60 (1H, m), 8.07 (1H, dd, $J=8.0$, 1.5 Hz)

(参考例2)

[0088] [化35]



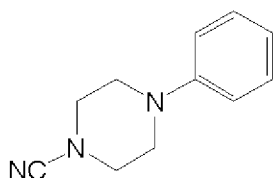
化合物(I' - 2):

1-tertブトキシカルボニルピペラジン0.30g(1.61mmole)、炭酸カリウム0.33g(2.42mmole)、臭化シアン0.20g(1.93mmole)及びアセトン12mlの混合物を室温下、1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に水及び酢酸エチルを加え抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水後、ろ過した後、ろ液を減圧下溶媒を留去して標題化合物を黄色結晶0.33g(100%)として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 1.46 (9H, s), 3.20 (4H, t, $J=5.0\text{Hz}$), 3.52 (4H, t, $J=5.5\text{Hz}$)

[0089] 参考例2と同様にして、以下の化合物を合成した。

[化36]

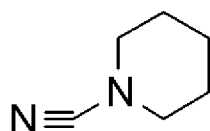


化合物(I' - 3):

収率:98%

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 3.23 (4H, t, $J=5.0\text{Hz}$), 3.39 (4H, t, $J=5.0\text{Hz}$), 6.90–6.97 (3H, m), 7.26–7.33 (2H, m)

[0090] [化37]

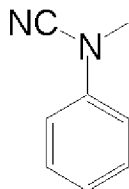


化合物(I' - 4) :

収率:54%

¹H-NMR(CDCl₃): δ (ppm) 1.53-1.69 (6H, m), 3.18 (4H, t, J=5.0Hz)

[0091] [化38]

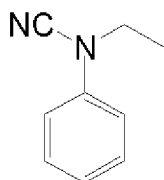


化合物(I' - 5) :

収率:54%

¹H NMR(CDCl₃) : δ (ppm) 3.33(3H, s), 7.08-7.13(3H, m), 7.39(2H, t, J = 8.0 Hz)

[0092] [化39]

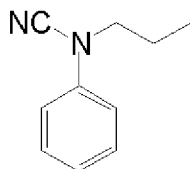


化合物(I' - 6) :

収率:51%

¹H NMR(CDCl₃) : δ (ppm) 1.46(3H, t, J = 7.2 Hz), 3.64(2H, q, J = 7.3 Hz), 7.07-7.14(3H, m), 7.37(2H, t, J = 8.1 Hz)

[0093] [化40]

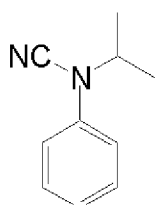


化合物(I' - 7) :

収率:63%

¹H NMR(CDCl₃) : δ (ppm) 1.06(3H, t, J = 7.5 Hz), 1.87(2H, sextet, J = 7.5 Hz), 3.56(2H, t, J = 7.5 Hz), 7.07-7.14(3H, m), 7.35-7.40(2H, m)

[0094] [化41]

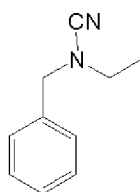


化合物(I' - 8) :

収率:52%

¹H NMR(CDCl₃) : δ (ppm) 1.43(6H, d, J = 6.3 Hz), 4.20(1H, septet, J = 6.6 Hz), 7.07-7.17(3H, m), 7.37(2H, t, J = 8.1 Hz)

[0095] [化42]

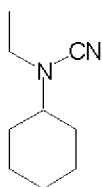


化合物(I' - 9) :

収率:43%

¹H NMR(CDCl₃) : δ (ppm) 1.26(3H, t, J = 7.2 Hz), 2.89(2H, q, J = 7.2 Hz), 4.20(2H, s), 7.33-7.38(5H, m).

[0096] [化43]

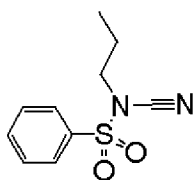


化合物(I' - 10) :

収率:54%

¹H NMR(CDCl₃) : δ (ppm) 1.13-1.49(7H, m), 1.59-1.66(2H, m), 1.82(2H, d, J = 12.9 Hz), 1.95(2H, d, J = 12.3 Hz), 2.73(1H, tt, J = 11.1 Hz, J = 3.6 Hz), 3.06(2H, q, J = 11.0 Hz)

[0097] [化44]

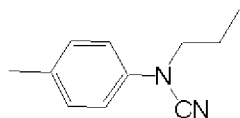


化合物(I' - 11):

収率:51%

¹H NMR(CDCl₃): δ (ppm) 0.93(3H, t, J = 7.5 Hz), 1.70(2H, sextet, J = 7.5 Hz), 3.37(2H, t, J = 7.5 Hz), 7.64(2H, tt, J = 7.2 Hz, J = 1.2 Hz), 7.76(1H, tt, J = 7.2 Hz, J = 1.2 Hz), 7.98(2H, d, J = 7.2 Hz)

[0098] [化45]

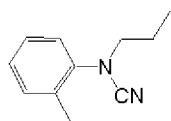


化合物(I' - 12):

収率:38%

¹H NMR(CDCl₃): δ (ppm) 1.05(3H, t, J = 7.5 Hz), 1.84(2H, sextet, J = 7.5 Hz), 2.32(3H, s), 3.51(2H, t, J = 7.5 Hz), 7.01(2H, d, J = 8.7 Hz), 7.16(2H, d, J = 8.7 Hz)

[0099] [化46]

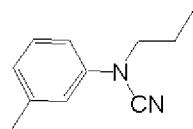


化合物(I' - 13):

収率:46%

¹H NMR(CDCl₃): δ (ppm) 1.02(3H, t, J = 7.5 Hz), 1.78(2H, sextet, J = 7.5 Hz), 2.43(3H, s), 3.39(2H, t, J = 7.5 Hz), 7.21-7.26(4H, m)

[0100] [化47]

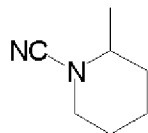


化合物(I' - 14):

収率:47%

^1H NMR(CDCl_3) : δ (ppm) 1.06(3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.85(2H, sextet, $J = 7.5$ Hz), 2.36(3H, s), 3.54(2H, t, $J = 7.5$ Hz), 6.87–6.96(3H, m), 7.12–7.29(1H, m)

[0101] [化48]

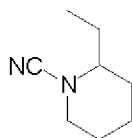


化合物(I' - 15) :

収率:100%

^1H NMR(CDCl_3) : δ (ppm) 1.26–1.45(4H, m), 1.58–1.71(4H, m), 1.80–1.88(1H, m), 2.97–3.07(2H, m), 3.40–3.47(1H, m)

[0102] [化49]

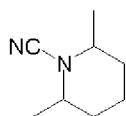


化合物(I' - 16) :

収率:100%

^1H NMR(CDCl_3) : δ (ppm) 0.99(3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.24–1.87(8H, m), 2.74–2.82(1H, m), 2.97–3.06(1H, m), 3.39–3.47(1H, m)

[0103] [化50]

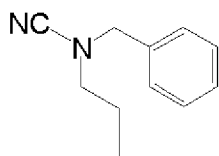


化合物(I' - 17) :

収率:100%

^1H NMR(CDCl_3) : δ (ppm) 1.18–1.46(8H, m), 1.59–1.68(4H, m), 1.79–1.86(1H, m), 2.95–3.03(1H, m)

[0104] [化51]

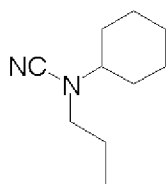


化合物(I' - 18) :

収率:100%

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 0.95(3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.67(2H, sextet, $J = 7.3$ Hz), 2.90(2H, t, $J = 7.4$ Hz), 4.20(2H, s), 7.32-7.42(5H, m)

[0105] [化52]

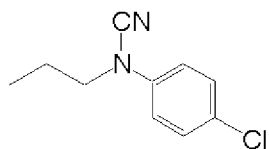


化合物(I' - 19) :

収率:31%

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 0.97(3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.13-1.49(4H, m), 1.55-1.65(2H, m), 1.67(2H, sextet, $J = 7.3$ Hz), 1.80-1.87(2H, m), 1.92-2.00(2H, m), 2.70(1H, tt, $J = 11.4$ Hz, $J = 3.9$ Hz), 2.97(2H, t, $J = 7.4$ Hz)

[0106] [化53]

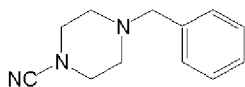


化合物(I' - 20) :

収率:39%

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 1.06(3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.85(2H, sextet, $J = 7.3$ Hz), 3.53(2H, t, $J = 7.4$ Hz), 7.05(2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.34(2H, d, $J = 8.4$ Hz)

[0107] [化54]

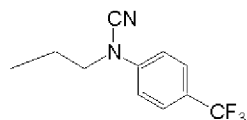


化合物(I' - 21) :

収率:100%

¹H NMR(CDCl₃) : δ (ppm) 2.51(4H, t, J = 5.1 Hz), 3.25(4H, t, J = 5.0 Hz), 3.53(2H, s), 7.24–7.35(5H, m)

[0108] [化55]

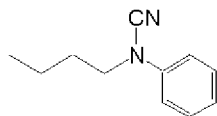


化合物(I' - 22) :

収率:6%

¹H NMR(CDCl₃) : δ (ppm) 1.08(3H, t, J = 7.5 Hz), 1.89(2H, sextet, J = 7.3 Hz), 3.60(2H, t, J = 7.5 Hz), 7.20(2H, d, J = 8.7 Hz), 7.64(2H, d, J = 9.0 Hz)

[0109] [化56]

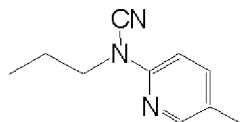


化合物(I' - 23) :

収率:60%

¹H NMR(CDCl₃) : δ (ppm) 0.99(3H, t, J = 7.4 Hz), 1.48(2H, sextet, J = 7.5 Hz), 1.82(2H, quint, J = 7.4 Hz), 3.59(2H, t, J = 7.2 Hz), 7.07–7.17(3H, m), 7.35–7.40(2H, m),

[0110] [化57]

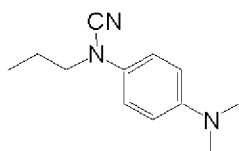


化合物(I' - 24) :

収率:28%

¹H NMR(CDCl₃) : δ (ppm) 1.03(3H, t, J = 7.5 Hz), 1.83(2H, sextet, J = 7.3 Hz), 2.28(3H, s), 3.79(2H, t, J = 7.5 Hz), 7.10(1H, d, J = 8.7 Hz), 7.50(1H, dd, J = 8.4 Hz, J = 2.4 Hz), 8.12(1H, s)

[0111] [化58]

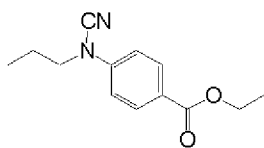


化合物(I' - 25) :

収率:54%

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)_{50^\circ\text{C}}$: δ (ppm) 1.03(3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.80(2H, sextet, $J = 7.2$ Hz), 2.97(6H, s), 3.46(2H, t, $J = 7.2$ Hz), 6.73(2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.03(2H, d, $J = 9.0$ Hz)

[0112] [化59]

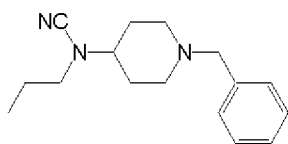


化合物(I' - 26) :

収率:33%

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 1.08(3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.39(3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.90(2H, sextet, $J = 7.5$ Hz), 3.61(2H, t, $J = 7.5$ Hz), 4.37(2H, q, $J = 7.2$ Hz), 7.15(2H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.06(2H, d, $J = 8.4$ Hz)

[0113] [化60]

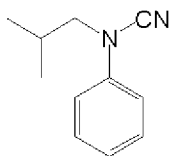


化合物(I' - 27) :

収率:93%

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 0.97(3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.28(2H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.62-1.96(4H, m), 1.97-2.05(2H, m), 2.77(1H, tt, $J = 11.1$ Hz, $J = 3.9$ Hz), 2.90-3.08(4H, m), 3.50(2H, s), 7.23-7.32(5H, m)

[0114] [化61]

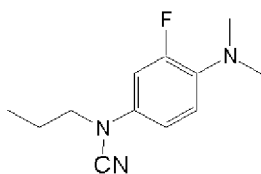


化合物(I' - 28) :

収率:51%

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 1.05(6H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.20(1H, nonet, $J = 6.7$ Hz), 3.41(2H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.07–7.14(3H, m), 7.34–7.40(2H, m)

[0115] [化62]

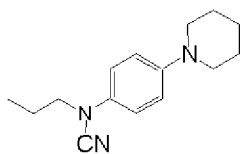


化合物(I' - 29) :

収率:71%

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 1.05(3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.83(2H, sextet, $J = 7.2$ Hz), 2.81(6H, s), 3.48(2H, t, $J = 7.2$ Hz), 6.80–6.93(3H, m)

[0116] [化63]

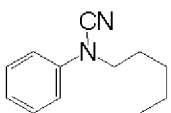


化合物(I' - 30) :

収率:11%

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 1.03(3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.53–1.60(2H, m), 1.67–1.88(6H, m), 3.10(4H, t, $J = 5.4$ Hz), 3.48(2H, t, $J = 7.2$ Hz), 6.92(2H, d, $J = 9.3$ Hz), 7.02(2H, d, $J = 9.3$ Hz)

[0117] [化64]

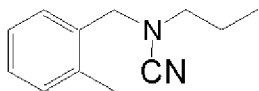


化合物(I' - 31) :

収率:44%

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 0.93(3H, t, $J = 6.8$ Hz), 1.32–1.50(4H, m), 1.84(2H, qu
intet, $J = 6.9$ Hz), 3.58(2H, t, $J = 7.4$ Hz), 7.07–7.14(3H, m), 7.38(2H, t, $J = 7.5$ Hz
)

[0118] [化65]

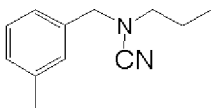


化合物(I' - 32):

収率:100%

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 0.95(3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.69(2H, sextet, $J = 7.2$ Hz), 2.
38(3H, s), 2.91(2H, t, $J = 7.2$ Hz), 4.20(2H, s), 7.19–7.30(4H, m)

[0119] [化66]

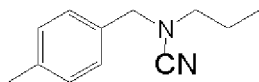


化合物(I' - 33):

収率:100%

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 0.95(3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.67(2H, sextet, $J = 7.2$ Hz), 2.
37(3H, s), 2.89(2H, t, $J = 7.2$ Hz), 4.16(2H, s), 7.11–7.17(3H, m), 7.24–7.30(1H, m)

[0120] [化67]

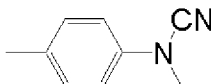


化合物(I' - 34):

収率:100%

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 0.94(3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.66(2H, sextet, $J = 7.2$ Hz), 2.
36(3H, s), 2.88(2H, t, $J = 7.2$ Hz), 4.11(2H, s), 7.17–7.28(4H, m)

[0121] [化68]

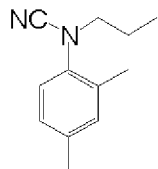


化合物(I' - 35) :

収率:54%

¹H NMR(CDCl₃) : δ (ppm) 2.33(3H, s), 3.32(3H, s), 6.98(2H, d, J = 8.7 Hz), 7.18(2H, d, J = 8.7 Hz)

[0122] [化69]

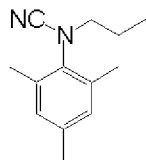


化合物(I' - 36) :

収率:41%

¹H NMR(CDCl₃) : δ (ppm) 1.01(3H, t, J = 7.2 Hz), 1.76(2H, sextet, J = 7.2 Hz), 2.31(3H, s), 2.36(3H, s), 3.34(2H, t, J = 7.2 Hz), 6.99–7.06(2H, m), 7.11(1H, d, J = 8.1 Hz)

[0123] [化70]

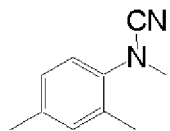


化合物(I' - 37) :

収率:47%

¹H NMR(CDCl₃) : δ (ppm) 1.02(3H, t, J = 7.5 Hz), 1.83(2H, sextet, J = 7.5 Hz), 2.27(3H, s), 2.35(6H, s), 3.18(2H, t, J = 7.5 Hz), 6.90(2H, s)

[0124] [化71]



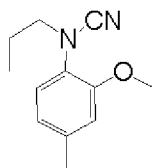
化合物(I' - 38) :

収率:53%

¹H NMR(CDCl₃) : δ (ppm) 2.31(3H, s), 2.37(3H, s), 3.24(3H, s), 7.00–7.06(2H, m)

, 7.12(1H, d, J = 8.1 Hz)

[0125] [化72]

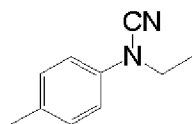


化合物(I' - 39) :

収率:56%

¹H NMR(CDCl₃) : δ (ppm) 0.99(3H, t, J = 7.5 Hz), 1.70(2H, sextet, J = 7.5 Hz), 2.34(3H, s), 3.39(2H, t, J = 7.2 Hz), 3.87(3H, s), 6.72-6.78(2H, m), 7.11(1H, d, J = 8.4 Hz)

[0126] [化73]

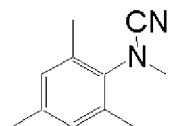


化合物(I' - 40) :

収率:57%

¹H NMR(CDCl₃) : δ (ppm) 1.44(3H, t, J = 7.2 Hz), 2.32(3H, s), 3.61(2H, q, J = 7.2 Hz), 7.01(2H, d, J = 8.4 Hz), 7.17(2H, d, J = 8.4 Hz)

[0127] [化74]

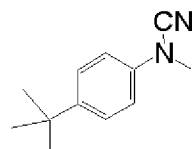


化合物(I' - 41) :

収率:78%

¹H NMR(CDCl₃) : δ (ppm) 2.27(3H, s), 2.36(6H, s), 3.15(3H, s), 6.90(2H, s)

[0128] [化75]

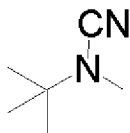


化合物(I' - 42) :

収率:41%

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 1.31(9H, s), 3.33(3H, s), 7.03(2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.39(2H, d, $J = 8.4$ Hz)

[0129] [化76]

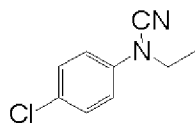


化合物(I' - 43) :

収率:61%

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 1.29(9H, s), 2.80(3H, s)

[0130] [化77]

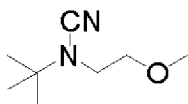


化合物(I' - 44) :

収率:52%

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 1.46(3H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.61(2H, q, $J = 7.2$ Hz), 7.05(2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.34(2H, d, $J = 9.0$ Hz)

[0131] [化78]

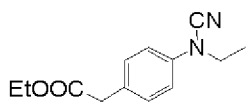


化合物(I' - 45) :

収率:94%

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 1.31(9H, s), 3.15(2H, t, $J = 5.7$ Hz), 3.40(3H, s), 3.60(2H, t, $J = 5.6$ Hz)

[0132] [化79]



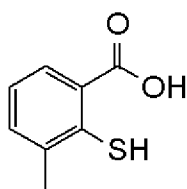
化合物(I' - 46):

収率:45%

¹H NMR(CDCl₃): δ (ppm) 1.26(3H, t, J = 7.2 Hz), 1.45(3H, t, J = 7.2 Hz), 3.58(2H, s), 3.63(2H, q, J = 7.2 Hz), 4.15(2H, q, J = 7.2 Hz), 7.07(2H, d, J = 8.7 Hz), 7.29(2H, d, J = 8.7 Hz)

(参考例3)

[0133] [化80]



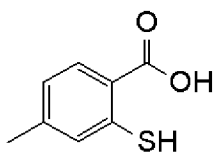
化合物(I' - 47):

6N-塩酸水溶液8ml中に、氷冷下、3-メチルアントラニル酸2.00g (13.2mmole)、亜硝酸ナトリウム0.91g (13.2mmole)、水酸化ナトリウム0.58g (14.5mmole)及び水16mlの混合物をゆっくりと滴下した後、氷冷下30分撹拌した。反応液を酢酸ナトリウムで中和後、80℃下、ジチオ炭酸O-エチルカリウム6.58g (41mmole)及び水20mlの混合物中に反応液を滴下し、30分間撹拌した。反応液を室温に戻し、濃塩酸で酸性とした後、デカンテーションにより上澄を除去した。残渣を2N-水酸化ナトリウムでアルカリとし、不溶物をろ去した後、ろ液を濃塩酸で酸性とし、析出結晶をろ取し、標題化合物1.44g (65%)を黄色結晶として得た。

¹H-NMR(CDCl₃): δ (ppm) 2.40 (3H, s), 6.43 (1H, d, J=8.0Hz), 7.10 (1H, t, J=7.5Hz), 7.36 (1H, d, J=7.5Hz), 8.06 (1H, d, J=7.5Hz), 12.01 (1H, br).

[0134] 参考例3と同様にして、以下の化合物を合成した。

[0135] [化81]

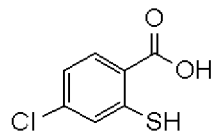


化合物(I' - 48):

収率:72%

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 2.35 (3H, s), 6.20 (1H, br), 7.00 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.15 (1H, s), 8.03 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 11.90 (1H, br)

[0136] [化82]

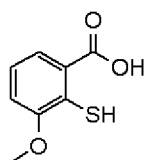


化合物(I' - 49):

収率:33%

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 4.78 (1H, s), 7.17 (1H, dd, $J=9.0\text{Hz}$), 7.35 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 8.06 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 12.03 (1H, br).

[0137] [化83]

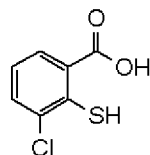


化合物(I' - 50):

収率:71%

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: δ (ppm) 3.90 (3H, s), 5.62 (1H, br), 7.16-7.25 (2H, m), 7.58 (1H, dd, $J=7.5, 2.0\text{Hz}$), 13.2 (1H, br).

[0138] [化84]

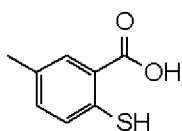


化合物(I' - 51):

収率:77%

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: δ (ppm) 7.19 (1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 7.69 (1H, dd, $J=8.0, 1.5\text{Hz}$), 7.97 (1H, dd, $J=8.0, 1.5\text{Hz}$), 9.43 (1H, br) (SH : not detected)

[0139] [化85]

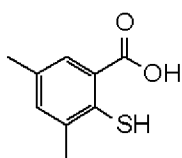


化合物(I' - 52):

収率:60%

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ (ppm) 2.27 (3H, s), 5.24 (1H, br), 7.22 (1H, dd, J=8.0, 1.5 Hz), 7.39 (1H, d, J=8.0Hz), 7.74 (1H, d, J=1.5Hz), 13.12 (1H, br)

[0140] [化86]



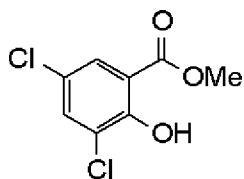
化合物(I' - 53):

収率:79%

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ (ppm) 2.26 (3H, s), 2.33 (3H, s), 5.23 (1H, br), 7.11 (1H, s), 7.54 (1H, s), 12.09 (1H, br)

(参考例4)

[0141] [化87]



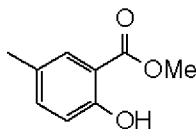
化合物(I' - 54):

3,5-ジクロロサリチル酸1.5g (7.25mmole)、濃硫酸0.71g及びメタノールの混合物を10時間加熱還流撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウムを加えアルカリとした。析出結晶をろ取し、標題化合物1.0g (80%)を無色結晶として得た。

¹H-NMR(CDCl₃): δ (ppm) 3.96 (3H, s), 7.73 (1H, d, J=2.5Hz), 7.89 (1H, dd, J=2.5, 0.5Hz), 10.99 (1H, br).

[0142] 参考例4と同様にして、以下の化合物を合成した。

[0143] [化88]

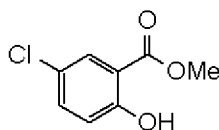


化合物(I' - 55):

収率:87%

¹H-NMR(CDCl₃): δ (ppm) 2.28 (3H, s), 3.94 (3H, s), 6.88 (1H, d, J=8.5Hz), 7.26 (1H, dd, J=8.5, 2.0Hz), 7.63 (1H, d, J=2.0Hz).

[0144] [化89]



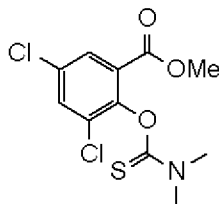
化合物(I' - 56):

収率:100%

¹H-NMR(CDCl₃): δ (ppm) 3.98 (3H, s), 6.94 (1H, d, J=9.0Hz), 7.40 (1H, dd, J=9.0, 2.5Hz), 7.81 (1H, d, J=2.5Hz).

(参考例5)

[0145] [化90]



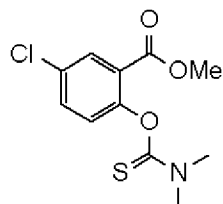
化合物(I' - 57):

化合物(I' - 54) 1.0g (4.52mmole)、N,N-ジメチルチオカルバモイルクロリド 0.56g (4.53mmole)、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン0.52g (4.53mmole) 及びN,N-ジメチルホルムアミド7.5mlの混合物を室温下、2日間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで脱水後、ろ過し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン: 酢酸エチル=3:1)で精製し、標題化合物0.54g (39%)を黄色液体として得た。

¹H-NMR(CDCl₃): δ (ppm) 3.42 (3H, s), 3.47 (3H, s), 3.86 (3H, s), 7.63 (1H, d, J=2.5Hz), 7.90 (1H, d, J=2.5Hz).

[0146] 参考例5と同様にして、以下の化合物を合成した。

[0147] [化91]

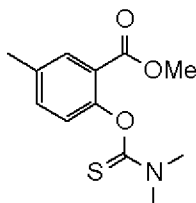


化合物(I' - 58):

収率:64%

¹H-NMR(CDCl₃): δ (ppm) 3.39 (3H, s), 3.46 (3H, s), 3.85 (3H, s), 7.07 (1H, d, J=9.0Hz), 7.52 (1H, dd, J=9.0, 2.5Hz), 7.98 (1H, d, J=2.5Hz).

[0148] [化92]



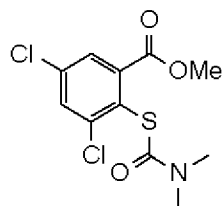
化合物(I' - 59):

収率:50%

¹H-NMR(CDCl₃): δ (ppm) 2.39 (3H, s), 3.40 (3H, s), 3.47 (3H, s), 3.83 (3H, s), 7.01 (1H, d, J=8.0Hz), 7.37 (1H, ddd, J=8.0, 2.0, 0.5Hz), 7.81 (1H, d, J=2.0Hz).

(参考例6)

[0149] [化93]



化合物(I' - 60):

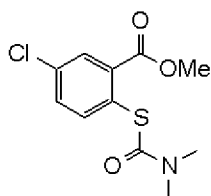
化合物(I' - 57) 0.50gを200℃で12時間攪拌した。反応液を空冷後、シリカゲルカ

ラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=3:1)で精製し、標題化合物0.46g (92%)を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 3.02 (3H, br), 3.15 (3H, br), 3.92 (3H, s), 7.63 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 7.69 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$).

[0150] 参考例6と同様にして、以下の化合物を合成した。

[0151] [化94]

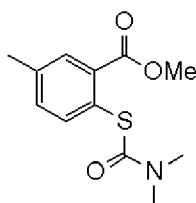


化合物(I' - 61):

収率:65%

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 3.02 (3H, s), 3.12 (3H, s), 3.89 (3H, s), 7.45 (1H, dd, $J=8.5, 2.5\text{Hz}$), 7.54 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.88 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$).

[0152] [化95]



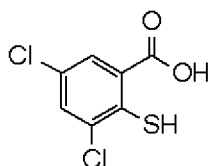
化合物(I' - 62):

収率:53%

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 2.39 (3H, s), 3.02 (3H, br), 3.11 (3H, br), 3.88 (3H, s), 7.29 (1H, ddd, $J=7.5, 2.0, 1.0\text{Hz}$), 7.48 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.70 (1H, dd, $J=1.5, 0.5\text{Hz}$).

(参考例7)

[0153] [化96]



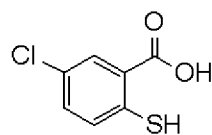
化合物(I' - 63):

化合物(I' - 61) 0.40g (1.30mmole) 及び2N-水酸化ナトリウム水溶液の混合物を4時間加熱還流撹拌した。空冷後、2N-塩酸水溶液で酸性とし、析出結晶をろ取し、標題化合物を無色結晶として0.26g (90%) 得た。

¹H-NMR(CDCl₃): δ (ppm) 2.40 (1H, br), 6.18 (1H, br), 7.62 (1H, d, J=2.5Hz), 8.07 (1H, d, J=2.5Hz)

[0154] 参考例7と同様にして、以下の化合物を合成した。

[0155] [化97]

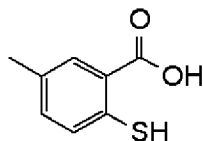


化合物(I' - 64):

収率:90%

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ (ppm) 6.42 (1H, s), 7.45 (1H, dd, J=8.5, 2.5Hz), 7.55 (1H, d, J=8.5Hz), 7.87 (1H, d, J=2.5Hz), 12.00 (1H, br).

[0156] [化98]



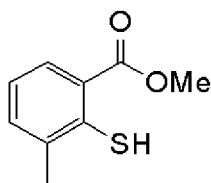
化合物(I' - 65):

収率:89%

¹H-NMR(CDCl₃): δ (ppm) 2.35 (3H, s), 4.55 (1H, s), 7.20-7.25 (2H, m), 7.95 (1H, s), 12.01 (1H, br).

[0157] 参考例4と同様にして、以下の化合物を合成した。

[0158] [化99]

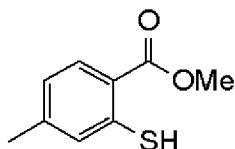


化合物(I' - 66) :

収率:66%

¹H-NMR(CDCl₃): δ (ppm) 2.38 (3H, s), 3.93 (3H, s), 6.56 (1H, s), 7.05 (1H, t, J=7.5Hz), 7.29 (1H, d, J=7.5Hz), 7.89 (1H, d, J=7.5Hz).

[0159] [化100]

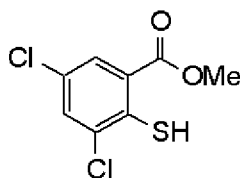


化合物(I' - 67) :

収率:28%

¹H-NMR(CDCl₃): δ (ppm) 2.32 (3H, s), 3.90 (3H, s), 4.74 (1H, s), 6.96 (1H, dd, J=8.0, 1.0Hz), 7.12 (1H, s), 7.91 (1H, d, J=8.0Hz).

[0160] [化101]

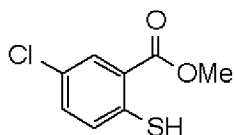


化合物(I' - 68) :

収率:43%

¹H-NMR(CDCl₃): δ (ppm) 3.95 (3H, s), 6.25 (1H, s), 7.57 (1H, d, J=2.5Hz), 7.97 (1H, d, J=2.5Hz).

[0161] [化102]

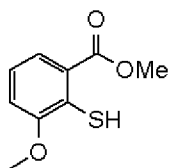


化合物(I' - 69) :

収率:76%

¹H-NMR(CDCl₃): δ (ppm) 3.94 (3H, s), 6.26 (1H, s), 7.37 (1H, dd, J=8.0, 2.0Hz), 7.64 (1H, d, J=8.0Hz), 8.04 (1H, d, J=2.0Hz).

[0162] [化103]

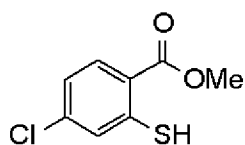


化合物(I' - 70) :

収率:29%

¹H-NMR(CDCl₃): δ (ppm) 3.93 (3H, s), 3.94 (3H, s), 5.31 (1H, s), 7.01 (1H, dd, J=8.0, 1.0Hz), 7.11 (1H, t, J=8.0Hz), 7.66 (1H, dd, J=8.0, 1.0Hz).

[0163] [化104]

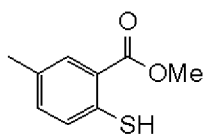


化合物(I' - 71) :

収率:66%

¹H-NMR(CDCl₃): δ (ppm) 3.90 (3H, s), 6.26 (1H, s), 7.09 (1H, d, J=1.0Hz), 7.54 (1H, dd, J=8.0, 1.0Hz), 7.96 (1H, d, J=8.0Hz)

[0164] [化105]

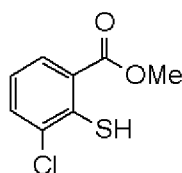


化合物(I' - 72) :

収率:42%

¹H-NMR(CDCl₃): δ (ppm) 2.32 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.58 (1H, s), 7.14 (1H, dd, J=8.0, 1.5Hz), 7.20 (1H, d, J=8.0Hz), 7.83 (1H, d, J=1.5Hz)

[0165] [化106]

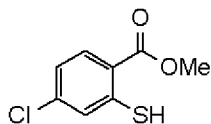


化合物(I' - 73):

収率:66%

¹H-NMR(CDCl₃): δ (ppm) 3.93 (3H, s), 6.25 (1H, s), 7.09 (1H, t, J=8.0Hz), 7.54 (1H, dd, J=8.0, 1.5Hz), 7.96 (1H, dd, J=8.0, 1.5, 1.0Hz)

[0166] [化107]

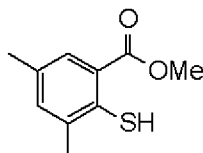


化合物(I' - 74):

収率:36%

¹H-NMR(CDCl₃): δ (ppm) 4.01 (3H, s), 6.25 (1H, s), 7.23 (1H, dd, J=8.0, 2.0Hz), 7.70 (1H, d, J=2.0Hz), 8.01 (1H, d, J=8.5Hz)

[0167] [化108]



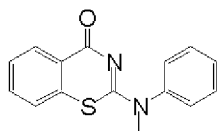
化合物(I' - 75):

収率:69%

¹H-NMR(CDCl₃): δ (ppm) 2.29 (3H, s), 2.34 (3H, s), 3.90 (3H, s), 6.29 (1H, s), 7.13 (1H, s), 7.70 (1H, s)

実施例 4

[0168] [化109]



化合物(I - 4):

化合物(I' - 5) 0.39g (2.97mmole)、チオサリチル酸メチル 0.50g (2.97mmole)、トリエチルアミン 0.62ml (4.46mmole) 及びトルエン 5ml の混合物を 12 時間加熱還流撹拌した。反応液に水及び酢酸エチルを加え抽出後、有機層を飽和食塩水で洗浄した後

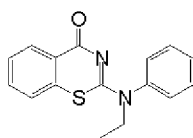
、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=1:3)で精製し、標題化合物を淡褐色固体として0.20g(25%)得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 3.63(3H, s), 7.14(1H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.34–7.59(7H, m), 8.47(1H, d, $J = 7.5$ Hz)

[0169] 実施例4と同様にして、以下の化合物を合成した。

実施例 5

[0170] [化110]



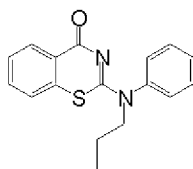
化合物(I-5) :

収率:53%

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 1.27(3H, t, $J = 7.1$ Hz), 4.19(2H, q, $J = 7.1$ Hz), 7.12(1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.31–7.34(2H, m), 7.38–7.47(2H, m), 7.53–7.58(3H, m), 8.46(1H, d, $J = 6.9$ Hz)

実施例 6

[0171] [化111]



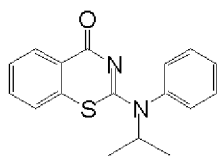
化合物(I-6) :

収率:3%

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 0.95(3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.69(2H, sextet, $J = 7.7$ Hz), 4.10(2H, t, $J = 7.7$ Hz), 7.12(1H, d, $J = 6.9$ Hz), 7.31–7.34(2H, m), 7.39–7.46(2H, m), 7.52–7.56(3H, m), 8.45(1H, d, $J = 6.9$ Hz)

実施例 7

[0172] [化112]



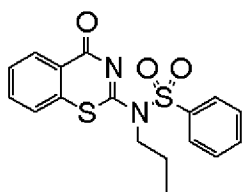
化合物(I-7):

収率:22%

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 1.17(6H, d, $J = 6.9$ Hz), 5.73(1H, septet, $J = 6.7$ Hz), 7.10(1H, d, $J = 6.9$ Hz), 7.25–7.30(2H, m), 7.36–7.49(2H, m), 7.53–7.59(3H, m), 8.45(1H, d, $J = 7.2$ Hz)

実施例 8

[0173] [化113]



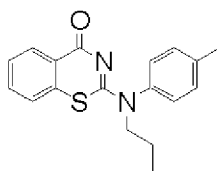
化合物(I-8):

収率:60%

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 1.01(3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.86(2H, sextet, $J = 7.5$ Hz), 4.08(2H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.44(1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.50–7.64(5H, m), 8.05(2H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.40(1H, d, $J = 7.8$ Hz)

実施例 9

[0174] [化114]



化合物(I-9):

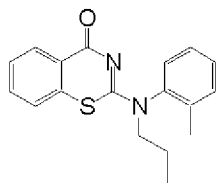
収率:23%

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 0.94(3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.67(2H, sextet, $J = 7.5$ Hz), 2.47(3H, s), 4.07(2H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.12(1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.19(2H, d, $J = 7.8$ Hz),

7.34(2H, d, J = 7.8 Hz), 7.39–7.46(2H, m), 8.45(1H, d, J = 7.8 Hz)

実施例 10

[0175] [化115]



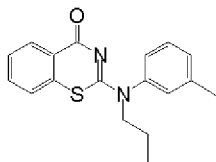
化合物(I-10):

収率:54%

¹H NMR(CDCl₃): δ (ppm) 0.95(3H, t, J = 7.5 Hz), 1.53–1.82(2H, m), 2.27(3H, s), 3.40–3.49(1H, m), 4.50–4.60(1H, m), 7.12(1H, d, J = 7.0 Hz), 7.20–7.47(6H, m), 8.47(1H, d, J = 7.0 Hz)

実施例 11

[0176] [化116]



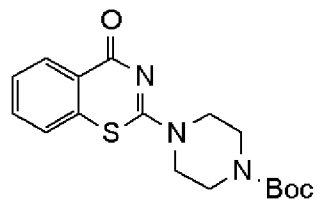
化合物(I-11):

収率:25%

¹H NMR(CDCl₃): δ (ppm) 0.95(3H, t, J = 7.5 Hz), 1.68(2H, sextet, J = 7.5 Hz), 2.44(3H, s), 4.08(2H, t, J = 7.5 Hz), 7.12–7.14(3H, m), 7.26–7.47(4H, m), 8.45(1H, d, J = 6.9 Hz)

実施例 12

[0177] [化117]



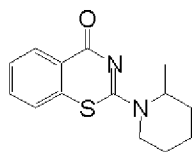
化合物(I-12):

収率:50%

¹H-NMR(CDCl₃): δ (ppm) 1.49 (9H, s), 3.57 (4H, t, J=2.0Hz), 3.90 (4H, br), 7.35 (1H, dd, J=8.0, 1.0Hz), 7.44-7.57 (2H, m), 8.46 (1H, dd, J=7.5, 1.5Hz).

実施例 13

[0178] [化118]



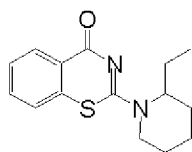
[0179] 化合物(I-13):

収率:42%

¹H NMR(CDCl₃) : δ (ppm) 1.32(3H, d, J = 7.2 Hz), 1.50-1.60(3H, m), 1.65-1.84(5H, m), 3.12(1H, t, J = 13.5 Hz), 7.32(1H, d, J = 7.5 Hz), 7.41-7.53(2H, m), 8.45(1H, d, J = 7.5Hz)

実施例 14

[0180] [化119]



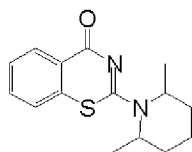
[0181] 化合物(I-14):

収率:28%

¹H NMR(CDCl₃) : δ (ppm) 0.95(3H, t, J = 7.2 Hz), 1.40-1.61(5H, m), 1.64-1.95(6H, m), 7.32(1H, d, J = 8.1 Hz), 7.40-7.53(2H, m), 8.44(1H, d, J = 7.8Hz)

実施例 15

[0182] [化120]



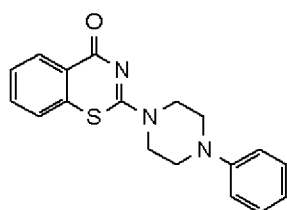
化合物(I-15):

収率:82%

¹H NMR(CDCl₃): δ (ppm) 1.20-1.98(14H, m), 7.32(1H, d, J = 7.8 Hz), 7.40-7.54(2H, m), 8.45(1H, d, J = 7.8Hz)

実施例 16

[0183] [化121]



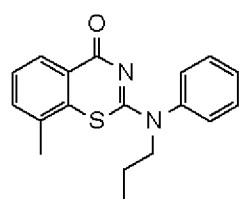
化合物(I-16):

収率:10%

¹H-NMR(CDCl₃): δ (ppm) 3.31 (4H, t, J=5.5Hz), 4.07 (4H, br), 6.92-6.97 (3H, m), 7.27-7.38 (3H, m), 7.44-7.57 (2H, m), 8.47 (1H, dd, J=8.0, 1.5Hz).

実施例 17

[0184] [化122]



化合物(I-17):

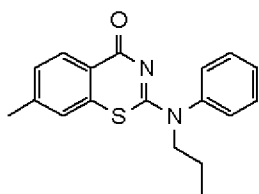
収率:13%

¹H-NMR(CDCl₃): δ (ppm) 0.95 (3H, t, J=7.0Hz), 1.62-1.75 (2H, m), 2.16 (3H, s), 4.10 (2H, t, J=7.5Hz), 7.30-7.34 (4H, m), 7.52-7.57 (3H, m), 8.35 (1H, t, J=5.0Hz)

.

実施例 18

[0185] [化123]



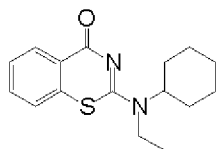
化合物(I-18):

収率:10%

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 0.95 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.64–1.74 (2H, m), 2.34 (3H, s), 4.06–4.13 (2H, m), 6.92 (1H, br), 7.20 (1H, dd, $J=8.5, 1.0\text{Hz}$), 7.30–7.33 (2H, m), 7.51–7.58 (3H, m), 8.33 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$).

実施例 19

[0186] [化124]



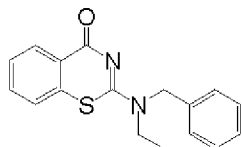
化合物(I-19):

収率:82%

$^1\text{H NMR}(\text{DMSO})100^\circ\text{C}$: δ (ppm) 1.17–1.50 (7H, m), 1.60–1.72 (3H, m), 1.77–1.88 (3H, m), 3.63 (2H, q, $J = 7.0\text{ Hz}$), 4.32 (1H, br), 7.44–7.62 (3H, m), 8.19 (1H, d, $J = 7.8\text{ Hz}$)

実施例 20

[0187] [化125]



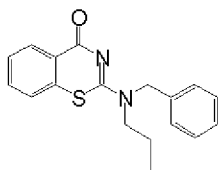
化合物(I-20):

収率:22%

$^1\text{H NMR}(\text{DMSO})100^\circ\text{C}$: δ (ppm) 1.20 (3H, t, $J = 7.1\text{ Hz}$), 3.68 (2H, q, $J = 7.1\text{ Hz}$), 4.93 (2H, s), 7.25–7.40 (5H, m), 7.46–7.63 (3H, m), 8.23 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$)

実施例 21

[0188] [化126]



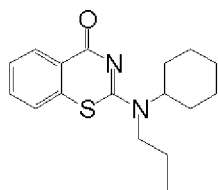
化合物(I-21):

収率:79%

^1H NMR(DMSO)- 100°C : δ (ppm) 0.90(3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.67(2H, sextet, $J = 7.5$ Hz), 3.59(2H, t, $J = 7.5$ Hz), 4.94(2H, s), 7.25–7.38(5H, m), 7.46–7.63(3H, m), 8.21(1H, d, $J = 7.8$ Hz)

実施例 22

[0189] [化127]



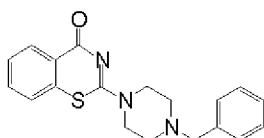
化合物(I-22):

収率:27%

^1H NMR(DMSO)- 100°C : δ (ppm) 0.94(3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.15–1.49(3H, m), 1.58–1.87(9H, m), 3.49(2H, t, $J = 8.1$ Hz), 4.32(1H, br), 7.44–7.62(3H, m), 8.19(1H, d, $J = 7.8$ Hz)

実施例 23

[0190] [化128]



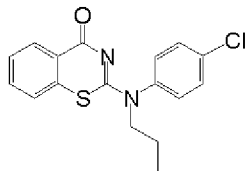
化合物(I-23):

収率:81%

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 2.53(4H, t, $J = 5.1$ Hz), 3.56(2H, s), 3.81(4H, t, $J = 5.3$ Hz), 7.22–7.33(5H, m), 7.45–7.63(3H, m), 8.19(1H, d, $J = 7.8$ Hz)

実施例 24

[0191] [化129]

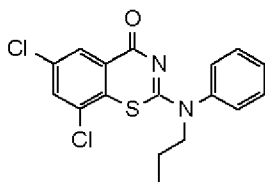


化合物(I-24) :

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 0.95(3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.66(2H, sextet, $J = 7.5$ Hz), 4.07(2H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.14(1H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.25–7.30(2H, m), 7.39–7.49(2H, m), 7.52(2H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.45(1H, d, $J = 7.5$ Hz)

実施例 25

[0192] [化130]



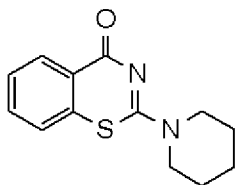
化合物(I-25) :

収率:34%

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 0.95 (3H, t, $J=7.5$ Hz), 1.66–1.73 (2H, m), 4.09 (2H, t, $J=7.5$ Hz), 7.31–7.34 (2H, m), 7.52 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.54–7.61 (3H, m), 8.41 (1H, d, $J=2.0$ Hz).

実施例 26

[0193] [化131]



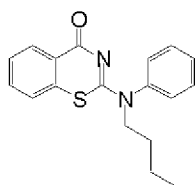
化合物(I-26):

収率:56%

¹H-NMR(CDCl₃): δ (ppm) 1.67-1.73 (6H, m), 3.86 (4H, br), 7.32 (1H, dd, J=8.0, 1.5Hz), 7.40-7.54 (2H, m), 8.45 (1H, dd, J=7.5, 1.5Hz).

実施例 27

[0194] [化132]



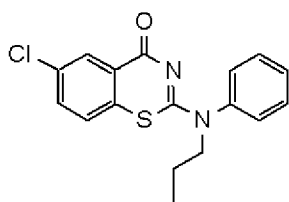
化合物(I-27):

収率:42%

¹H NMR(CDCl₃): δ (ppm) 0.90(3H, t, J = 7.5 Hz), 1.37(2H, sextet, J = 7.5 Hz), 1.63(2H, quintet, J = 7.5 Hz), 4.13(2H, t, J = 7.8 Hz), 7.12(1H, d, J = 7.2 Hz), 7.26-7.46(4H, m), 7.53-7.58(3H, m), 8.45(1H, d, J = 7.2Hz)

実施例 28

[0195] [化133]



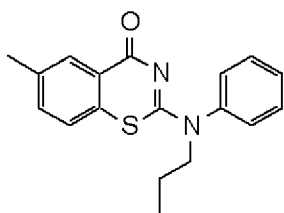
化合物(I-28):

収率:4%

¹H-NMR(CDCl₃): δ (ppm) 0.95 (3H, t, J=7.5Hz), 1.67-1.73 (2H, m), 4.09 (2H, t, J=7.5Hz), 7.07 (1H, d, J=8.5Hz), 7.30-7.33 (2H, m), 7.41 (1H, dd, J=8.5, 2.5Hz), 7.53-7.58 (3H, m), 8.46 (1H, d, J=2.5Hz).

実施例 29

[0196] [化134]



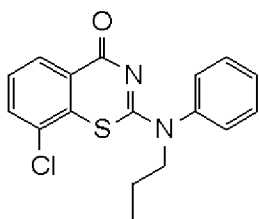
化合物(I-29):

収率:31%

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 0.95 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.61-1.72 (2H, m), 2.40 (3H, s), 4.09 (2H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 7.02 (1H, dd, $J=8.5, 1.0\text{Hz}$), 7.25-7.33 (3H, m), 7.52-7.55 (3H, m), 8.29 (1H, br).

実施例 30

[0197] [化135]



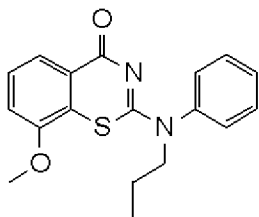
化合物(I-30):

収率:56%

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 0.95 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.65-1.73 (2H, m), 4.10 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.32-7.38 (3H, m), 7.49-7.59 (4H, m), 8.41 (1H, br).

実施例 31

[0198] [化136]



化合物(I-31):

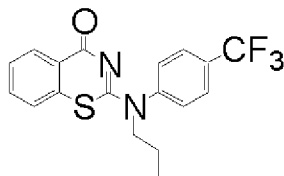
収率:19%

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 0.94 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.64-1.72 (2H, m), 3.81 (3H, s),

4.09 (2H, t, J=7.5Hz), 6.97 (1H, dd, J=8.0, 1.0Hz), 7.31-7.38 (3H, m), 7.51-7.58 (3H, m), 8.09 (1H, dd, J=8.0, 1.0Hz).

実施例 32

[0199] [化137]



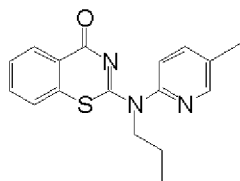
化合物(I-32):

収率:50%

¹H NMR(CDCl₃): δ (ppm) 0.96(3H, t, J = 7.5 Hz), 1.68(2H, sextet, J = 7.5 Hz), 4.11(2H, t, J = 7.5 Hz), 7.15(1H, d, J = 7.1 Hz), 7.41-7.50(4H, m), 7.82(2H, d, J = 8.4Hz), 8.45(1H, d, J = 7.1 Hz)

実施例 33

[0200] [化138]



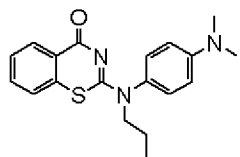
化合物(I-33):

収率:14%

¹H NMR(CDCl₃): δ (ppm) 0.94(3H, t, J = 7.5 Hz), 1.71(2H, sextet, J = 7.5 Hz), 2.45(3H, s), 4.18(2H, t, J = 7.5 Hz), 7.16(1H, d, J = 7.5 Hz), 7.28(1H, d, J = 8.1 Hz), 7.39-7.49(2H, m), 7.69(1H, d, J = 7.8 Hz), 8.42-8.47(2H, m)

実施例 34

[0201] [化139]



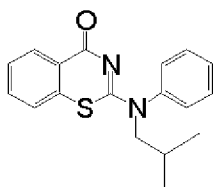
化合物(I-34):

収率:21%

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 0.94(3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.67(2H, sextet, $J = 7.5$ Hz), 3.06(6H, s), 4.04(2H, t, $J = 7.5$ Hz), 6.77(2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.12(3H, m), 7.34-7.45(2H, m), 8.45(1H, d, $J = 7.5$ Hz)

実施例 35

[0202] [化140]



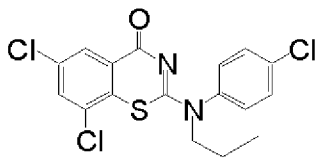
化合物(I-35):

収率:73%

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 0.99(6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.94(1H, nonet, $J = 6.9$ Hz), 4.05(2H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.13(1H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.33-7.45(4H, m), 7.52-7.59(3H, m), 8.45(1H, d, $J = 7.2$ Hz)

実施例 36

[0203] [化141]



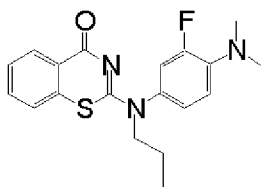
化合物(I-36):

収率:77%

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 0.95(3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.67(2H, sextet, $J = 7.5$ Hz), 4.06(2H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.25-7.30(2H, m), 7.53-7.56(3H, m), 8.41(1H, d, $J = 2.4$ Hz)

実施例 37

[0204] [化142]



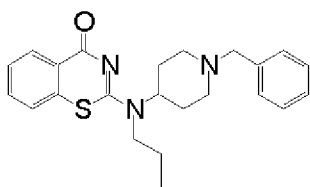
化合物(I-37):

収率:65%

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 0.94(3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.67(2H, sextet, $J = 7.5$ Hz), 2.97(6H, s), 4.03(2H, t, $J = 8.0$ Hz), 6.89–7.00(3H, m), 7.15(1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.38–7.48(2H, m), 8.45(1H, d, $J = 7.2$ Hz)

実施例 38

[0205] [化143]



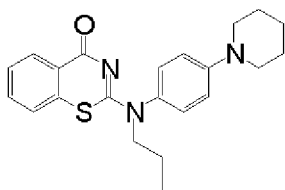
化合物(I-38):

収率:11%

$^1\text{H NMR}(\text{DMSO})100^\circ\text{C}$: δ (ppm) 0.95(3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.62–1.79(4H, m), 1.84–1.97(2H, m), 2.13(2H, td, $J = 11.7$ Hz, $J = 2.1$ Hz), 2.90–2.95(2H, m), 3.47–3.52(4H, m), 4.23(1H, br), 7.21–7.34(5H, m), 7.44–7.62(3H, m), 8.18(1H, d, $J = 7.2$ Hz),

実施例 39

[0206] [化144]



化合物(I-39):

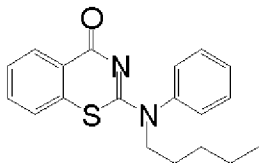
収率:76%

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 0.94(3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.60–1.79(8H, m), 3.29(4H, t, J

= 5.4 Hz), 4.03(2H, t, J = 7.2 Hz), 6.99(2H, d, J = 8.7 Hz), 7.11-7.14(3H, m), 7.35-7.45(2H, m), 8.45(1H, d, J = 7.2 Hz)

実施例 40

[0207] [化145]



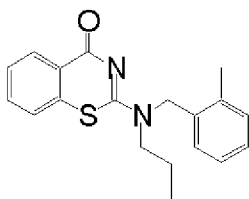
化合物(I-40):

収率:58%

¹H NMR(CDCl₃): δ (ppm) 0.86(3H, t, J = 7.2 Hz), 1.26-1.35(4H, m), 1.55-1.70(2H, m), 4.12(2H, t, J = 7.8 Hz), 7.12(1H, d, J = 7.2 Hz), 7.30-7.34(2H, m), 7.37-7.46(2H, m), 7.52-7.57(3H, m), 8.45(1H, d, J = 6.9 Hz)

実施例 41

[0208] [化146]



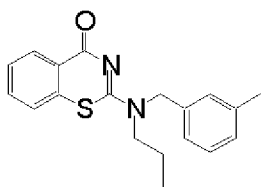
化合物(I-41):

収率:78%

¹H NMR(DMSO)-d₆: δ (ppm) 0.89(3H, t, J = 7.5 Hz), 1.68(2H, sextet, J = 7.5 Hz), 2.32(3H, s), 3.57(2H, t, J = 7.5 Hz), 4.92(2H, s), 7.06-7.10(1H, m), 7.13-7.22(3H, m), 7.46-7.63(3H, m), 8.21(1H, d, J = 8.1 Hz)

実施例 42

[0209] [化147]



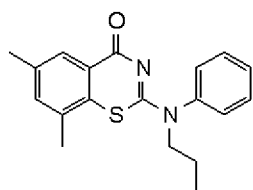
化合物(I-42):

収率:85%

^1H NMR(DMSO)- 100°C : δ (ppm) 0.89(3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.68(2H, sextet, $J = 7.5$ Hz), 2.29(3H, s), 3.58(2H, t, $J = 7.5$ Hz), 4.90(2H, s), 7.07–7.15(3H, m), 7.20–7.25 (1H, m), 7.46–7.63(3H, m), 8.22(1H, d, $J = 7.8$ Hz)

実施例 43

[0210] [化148]



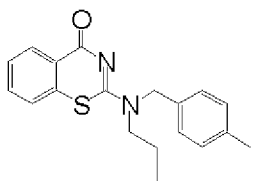
化合物(I-43):

収率:8%

^1H -NMR(CDCl_3): δ (ppm) 0.94 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.60–1.72 (2H, m), 2.13 (3H, s), 2.37 (3H, s), 4.10 (2H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 7.15 (1H, dd, $J=8.0, 1.0\text{Hz}$), 7.25–7.34 (2H, m), 7.51–7.61 (3H, m), 8.18 (1H, dd, $J=8.0, 1.0\text{Hz}$).

実施例 44

[0211] [化149]



化合物(I-44):

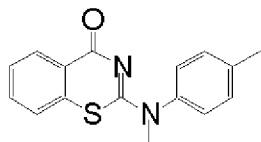
収率:93%

^1H NMR(DMSO)- 100°C : δ (ppm) 0.89(3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.67(2H, sextet, $J = 7.5$

Hz), 2.28(3H, s), 3.57(2H, t, $J = 7.5$ Hz), 4.89(2H, s), 7.14–7.23(4H, m), 7.46–7.63(3H, m), 8.21(1H, d, $J = 7.8$ Hz)

実施例 45

[0212] [化150]



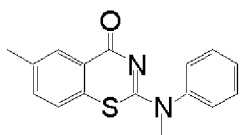
化合物(I-45):

収率:92%

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 2.46(3H, s), 3.61(3H, s), 7.13(1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.22(2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.33–7.48(4H, m), 8.46(1H, d, $J = 7.5$ Hz)

実施例 46

[0213] [化151]



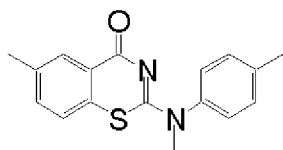
化合物(I-46):

収率:90%

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 2.41(3H, s), 3.63(3H, s), 7.03(1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.26–7.30(1H, m), 7.33–7.36(2H, m), 7.51–7.58(3H, m), 8.30(1H, s)

実施例 47

[0214] [化152]



化合物(I-47):

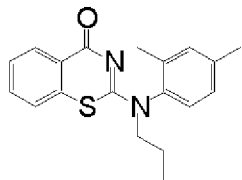
収率:54%

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 2.41(3H, s), 2.46(3H, s), 3.61(3H, s), 7.03(1H, d, $J = 7.$

8 Hz), 7.21(2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.25–7.29(1H, m), 7.34(2H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.30(1H, s)

実施例 48

[0215] [化153]



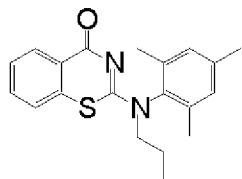
化合物(I-48):

収率:70%

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 0.94(3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.50–1.80(2H, m), 2.22(3H, s), 2.42(3H, s), 3.37–3.47(1H, m), 4.48–4.57(1H, m), 7.07–7.28(4H, m), 7.37–7.46(2H, m), 8.47(1H, d, $J = 6.9$ Hz)

実施例 49

[0216] [化154]



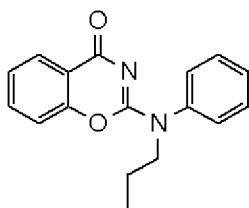
化合物(I-49):

収率:72%

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 0.93(3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.59–1.72(2H, m), 2.21(6H, s), 2.38(3H, s), 3.91–3.97(2H, m), 7.04(2H, s), 7.12(1H, d, $J = 6.9$ Hz), 7.38–7.47(2H, m), 8.48(1H, d, $J = 6.9$ Hz)

実施例 50

[0217] [化155]



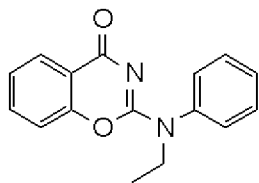
化合物(I-50):

収率:25%

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 0.94 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.69 (2H, sextet, $J=7.5\text{Hz}$), 3.98 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 6.91 (1H, br), 7.24–7.51 (7H, m), 8.13 (1H, dd, $J=7.5, 2.0\text{Hz}$).

実施例 51

[0218] [化156]



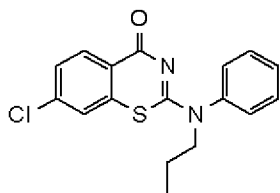
化合物(I-51):

収率:58%

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 1.28 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 4.07 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 6.91 (1H, br), 7.26–7.51 (7H, m), 8.13 (1H, dd, $J=7.5, 2.0\text{Hz}$).

実施例 52

[0219] [化157]



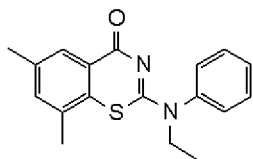
化合物(I-52):

収率:10%

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 0.95 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.65–1.72 (2H, m), 4.09 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.12 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.29–7.37 (3H, m), 7.52–7.58 (3H, m), 8.38 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$).

実施例 53

[0220] [化158]



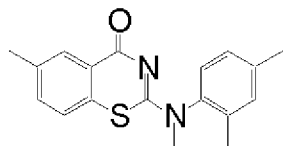
化合物(I-53):

収率:10%

¹H-NMR(CDCl₃): δ (ppm) 0.91 (3H, t, J=7.5Hz), 2.12 (3H, s), 2.37 (3H, s), 4.01-4.12 (2H, m), 7.15 (1H, dd, J=8.0, 1.0Hz), 7.25-7.34 (2H, m), 7.51-7.61 (3H, m), 8.18 (1H, dd, J=8.0, 1.0Hz).

実施例 54

[0221] [化159]



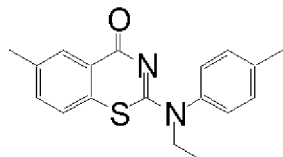
化合物(I-54):

収率:74%

¹H NMR(CDCl₃): δ (ppm) 2.21(3H, s), 2.40(3H, s), 2.42(3H, s), 3.54(3H, s), 7.02(1H, d, J = 8.1 Hz), 7.10-7.20(3H, m), 7.25-7.29(1H, m), 8.32(1H, s)

実施例 55

[0222] [化160]



化合物(I-55):

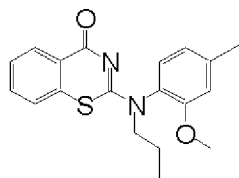
収率:27%

¹H NMR(CDCl₃): δ (ppm) 1.24(3H, t, J = 7.2 Hz), 2.40(3H, s), 2.46(3H, s), 4.16(2

H, q, J = 7.2 Hz), 7.02(1H, d, J = 7.8 Hz), 7.19(2H, d, J = 8.4 Hz), 7.24-7.30(1H, m), 7.34(2H, d, J = 8.4 Hz), 8.30(1H, s)

実施例 56

[0223] [化161]



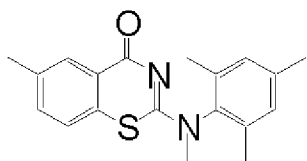
化合物(I-56):

収率:55%

¹H NMR(CDCl₃): δ (ppm) 0.93(3H, t, J = 7.2 Hz), 1.63(2H, sextet, J = 7.5 Hz), 2.46(3H, s), 3.50-3.62(1H, m), 3.82(3H, s), 4.36-4.45(1H, m), 6.87-6.90(2H, m), 7.09-7.13(2H, m), 7.35-7.44(2H, m), 8.46(1H, d, J = 7.2 Hz)

実施例 57

[0224] [化162]



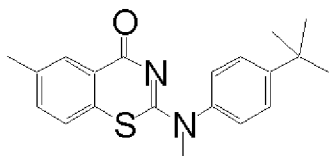
化合物(I-57):

収率:46%

¹H NMR(CDCl₃): δ (ppm) 2.18(6H, s), 2.37(3H, s), 2.41(3H, s), 3.49(3H, s), 7.01-7.04(3H, m), 7.26-7.29(1H, m), 8.33(1H, s)

実施例 58

[0225] [化163]



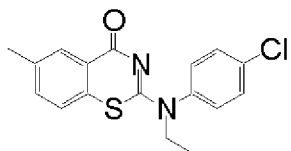
化合物(I-58):

収率:47%

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 1.39(9H, s), 2.41(3H, s), 3.61(3H, s), 7.05(1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.23–7.29(3H, m), 7.53(2H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.30(1H, s)

実施例 59

[0226] [化164]



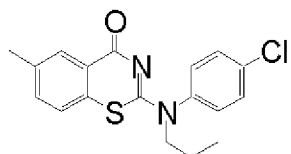
化合物(I-59):

収率:32%

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 1.25(3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.41(3H, s), 4.16(2H, q, $J = 7.2$ Hz), 7.03(1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.25–7.30(3H, m), 7.52(2H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.29(1H, s)

実施例 60

[0227] [化165]



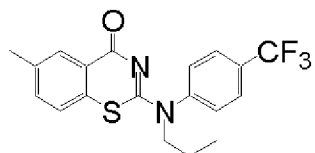
化合物(I-60):

収率:34%

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 0.94(3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.66(2H, sextet, $J = 7.5$ Hz), 2.41(3H, s), 4.06(2H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.03(1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.24–7.30(3H, m), 7.51(2H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.29(1H, s)

実施例 61

[0228] [化166]



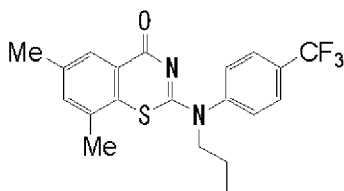
化合物(I-61):

収率:38%

¹H NMR(CDCl₃): δ (ppm) 0.95(3H, t, J = 7.5 Hz), 1.68(2H, sextet, J = 7.5 Hz), 2.42(3H, s), 4.10(2H, t, J = 7.8 Hz), 7.04(1H, d, J = 8.1 Hz), 7.29(1H, dd, J = 7.5 Hz, J = 1.2 Hz), 7.47(2H, d, J = 8.1 Hz), 7.81(2H, d, J = 8.1 Hz), 8.29(1H, s)

実施例 62

[0229] [化167]



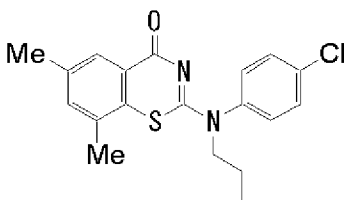
化合物(I-62):

収率:46%

¹H-NMR(CDCl₃): δ (ppm) 0.95 (3H, t, J=7.5Hz), 1.60-1.75 (2H, m), 2.17 (3H, s), 2.38 (3H, s), 4.06-4.15 (2H, m), 7.17 (1H, s), 7.48 (2H, d, J=8Hz), 7.81 (2H, d, J=8 Hz), 8.18 (1H, s).

実施例 63

[0230] [化168]



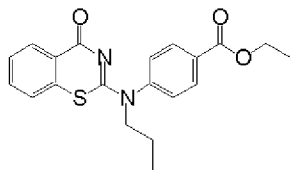
化合物(I-63):

収率:47%

¹H-NMR(CDCl₃): δ (ppm) 0.94 (3H, t, J=7.5Hz), 1.60-1.73 (2H, m), 2.16 (3H, s), 2.37 (3H, s), 4.00-4.12 (2H, m), 7.16 (1H, s), 7.26 (2H, d, J=8.5Hz), 7.51 (2H, d, J=8.5Hz), 8.18 (1H, s).

実施例 64

[0231] [化169]



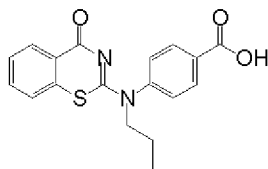
化合物(I-64):

収率:100%

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 0.95(3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.44(3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.68(2H, sextet, $J = 7.5$ Hz), 4.11(2H, t, $J = 7.5$ Hz), 4.44(2H, q, $J = 7.2$ Hz), 7.12(1H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.40–7.47(4H, m), 8.22(2H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.46(1H, d, $J = 7.5$ Hz)

実施例 65

[0232] [化170]



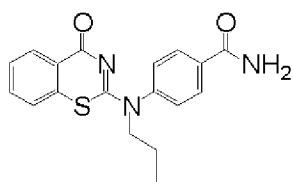
化合物(I-65):

化合物(I-64) 0.10g (0.271mmole)、濃塩酸2ml及び酢酸4mlの混合物を3.5時間加熱還流攪拌した。反応液に水及び塩化メチレンを加え抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過し、減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、標題化合物を無色固体として0.10g(100%)得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 1.01(3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.67(2H, sextet, $J = 7.2$ Hz), 3.16(2H, t, $J = 7.2$ Hz), 6.56(2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.37(1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.47(1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.65(1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.91(2H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.39(1H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.63(1H, s(br), OH)

実施例 66

[0233] [化171]



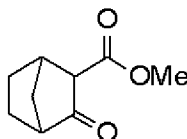
化合物(I-66):

化合物(I-65) 50mg(1.47mmole)、1,1-カルボニルジイミダゾール36mg(2.2mmole)及びテトラヒドロフラン5mlの混合物を室温下、4.5時間攪拌した。反応液に28%アンモニア水3mlを加え、19時間攪拌した。反応液に水及び水及び酢酸エチルを加え抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過し、減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、標題化合物を無色固体として5mg(10%)得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 0.95(3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.60-1.75(2H, m), 4.10(2H, t, $J = 7.8$ Hz), 5.79(1H, s(br), NH), 6.38(1H, s(br), NH), 7.14(1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.40-7.50(4H, m), 8.00(2H, d $J = 8.4$ Hz), 8.45(1H, d, $J = 7.2$ Hz)

(参考例8)

[0234] [化172]



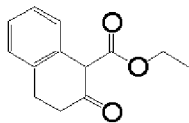
化合物(I'-76):

ノルカンファ1.5g(13.6mmole)及びテトラヒドロフラン53mlの混合物にアルゴン雰囲気下、 -78°C 下、リチウムジイソプロピルアミン7.0ml(14.2mmole)を滴下後、30分同温で攪拌した。炭酸ジメチル2.45g(27.2mmole)及びテトラヒドロフラン20mlの混合物を滴下後、室温で15時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで脱水、ろ過し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n -ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し、標題化合物0.59g(26%)を黄色液体として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 1.48-1.90 (6H, m), 2.67-2.74 (1H, m), 2.86 (1H, d, $J=3.0$ Hz), 2.92-2.93 (1H, m), 3.73 (3H, s).

[0235] 参考例8と同様にして、次の化合物を合成した。

[0236] [化173]



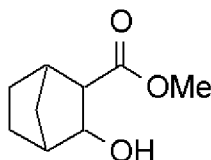
化合物(I' - 77) :

収率:54%

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 1.41(3H, t $J = 7.2$ Hz), 2.53(2H, t $J = 7.2$ Hz), 2.82(2H, t $J = 7.2$ Hz), 4.39(2H, q $J = 7.2$ Hz), 7.03-7.21(3H, m), 7.72(1H, d $J = 7.8$ Hz), 13.43(1H, s)

(参考例9)

[0237]



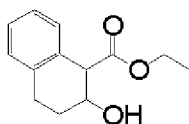
化合物(I' - 78) :

化合物(I' - 76) 0.59g (3.51mmole) 及びメタノール10mlの混合物に、氷冷下、水素化ほう素ナトリウム0.13g (3.51mmole)を加え、室温下15時間攪拌した。反応液に5%塩酸水溶液5mlを加え、ジイソプロピルエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで脱水、ろ過し、減圧下溶媒を留去し、標題化合物0.37g (62%)を黄色液体として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 1.19-1.60 (4H, m), 1.56-1.65 (2H, m), 1.83-1.90 (1H, m), 2.01-2.03 (1H, m), 2.31-2.33 (1H, m), 2.46-2.47 (1H, m), 3.69 (3H, s), 4.40-4.42 (1H, m)

[0238] 参考例9と同様にして、次の化合物を合成した。

[0239] [化174]



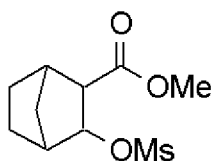
化合物(I' - 79) :

収率:68%

¹H NMR(CDCl₃): δ (ppm) 1.31(3H, t J = 7.2 Hz), 1.93-2.10(1H, m), 2.22-2.33(1H, m), 2.78-2.88(1H, m), 3.02-3.11(2H, m), 4.00(1H, d J = 4.8 Hz), 4.21-4.28(3H, m), 7.11-7.23(4H, m)

(参考例10)

[0240] [化175]



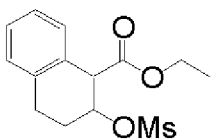
化合物(I' - 80):

化合物(I' - 78) 0.37g (2.17mmole)、トリエチルアミン0.31g (3.04mmole)及びテトラヒドロフラン10mlの混合物に、氷冷下、メタンスルホニルクロリド0.27g (2.39mmole)を加え、室温下14時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで脱水、ろ過し、減圧下溶媒を留去し、標題化合物0.41g (76%)を褐色液体として得た。

¹H-NMR(CDCl₃): δ (ppm) 1.19-1.82 (6H, m), 2.36 (1H, t, J=3.0Hz), 2.53-2.55 (1H, m), 2.64-2.65 (1H, m), 3.04 (3H, s), 3.73 (3H, s), 5.18-5.21 (1H, m)

[0241] 参考例10と同様にして、次の化合物を合成した。

[0242] [化176]



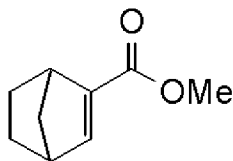
化合物(I' - 81):

収率:60%

¹H NMR(CDCl₃): δ (ppm) 1.29(3H, t J = 7.2 Hz), 2.10-2.19(1H, m), 2.37-2.44(1H, m), 2.70-2.83(1H, m), 2.87-2.98(1H, m), 3.07(3H, s), 4.17-4.23(3H, m), 5.21-5.27(1H, m), 7.15-7.23(4H, m)

(参考例11)

[0243] [化177]



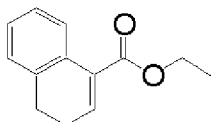
化合物(I' - 82) :

化合物(I' - 80) 0.41g (1.65mmole)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカー7-エン0.50g (3.30mmole) 及びトルエン10mlの混合物を2時間加熱還流撹拌した。空冷後、反応液に水及び5%塩酸水溶液を加え、トルエンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで脱水、ろ過し、減圧下溶媒を留去し、標題化合物0.27g (90%)を褐色液体として得た。

¹H-NMR(CDCl₃): δ (ppm) 1.05-1.79 (6H, m), 3.00-3.04 (1H, m), 3.22-3.26 (1H, m), 3.73 (3H, s), 6.92 (1H, d, J=3.0Hz)

[0244] 参考例11と同様にして、次の化合物を合成した。

[0245] [化178]



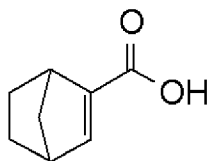
化合物(I' - 83) :

収率:77%

¹H NMR(CDCl₃) : δ (ppm) 1.37(3H, t J = 7.2 Hz), 2.37-2.44(2H, m), 2.77(2H, t J = 7.2 Hz), 4.32(2H, q J = 7.2 Hz), 7.13-7.29(4H, m), 7.78(1H, d, J = 7.5 Hz)

(参考例12)

[0246] [化179]



化合物(I' - 84) :

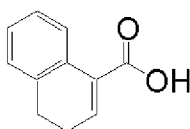
化合物(I' - 82) 0.27g (1.49mmole) 及び2N-水酸化ナトリウム水溶液4.3mlの混合

物を8時間加熱還流撹拌した。空冷後、反応液に2N塩酸水溶液を加え、酸性とした後、ジイソプロピルエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで脱水、ろ過し、減圧下溶媒を留去し、標題化合物0.17g(71%)を褐色液体として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 1.07–1.81 (6H, m), 3.04–3.06 (1H, m), 3.24–3.28 (1H, m), 7.08 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 11.59 (1H, br)

[0247] 参考例12と同様にして、次の化合物を合成した。

[0248] [化180]



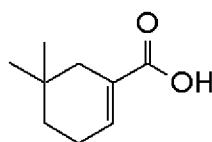
化合物(I' - 85):

収率:80%

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 1.26(1H, s(br), OH), 2.42–2.49(2H, m), 2.79(2H, t $J = 7.8\text{ Hz}$), 7.14–7.29(3H, m), 7.42(1H, t, $J = 7.8\text{ Hz}$), 7.91(1H, d, $J = 8.1\text{ Hz}$)

[0249] テトラヘドロン レター P1621-1622(1975年)及びシンセシス p619-633(2004年)記載の公知化合物を用いて、参考例7と同様にして、以下の化合物を合成した。

[0250] [化181]

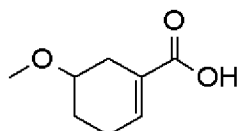


化合物(I' - 86):

収率:90%

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 0.94 (6H, s), 1.36 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 2.05 (2H, q, $J=2.5\text{ Hz}$), 2.21–2.29 (2H, m), 7.11 (1H, septet, $J=2.0\text{Hz}$), 11.52 (1H, br)

[0251] [化182]



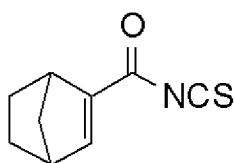
化合物(I' - 87) :

収率:100%

¹H-NMR(CDCl₃): δ (ppm) 1.67-1.87 (2H, m), 2.22-2.64 (4H, m), 3.39 (3H, s), 3.55-3.60 (1H, m), 7.11-7.14 (1H, m), 11.59 (1H, br)

(参考例13)

[0252] [化183]



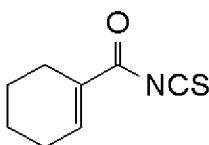
化合物(I' - 88) :

化合物(I' - 84) 0.16g (1.16mmole)、無水テトラヒドロフラン0.5ml、無水ジクロロメタン1.5ml及び無水N,N-ジメチルホルムアミド3滴の混合物に氷冷下、オキザリルクロリド0.23g (1.85mmole)を滴下後、3時間加熱還流撹拌した。反応液を減圧下濃縮後、トルエンで3回共沸した。残渣にアセトン1.2ml及びチオシアン酸カリウム0.14g (1.39mmole)を加え、30分間、室温下、撹拌した。反応液を減圧下濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し、標題化合物0.08g (40%)を褐色液体として得た。

¹H-NMR(CDCl₃): δ (ppm) 1.06-1.29 (4H, m), 1.75-1.87 (2H, m), 3.12 (1H, br), 3.33 (1H, br), 7.20-7.22 (1H, m)

[0253] 参考例13と同様にして、化合物(I' - 85)～化合物(I' - 87)およびケミカルレター917-918(1997年)に記載されている公知化合物を用いて、以下の化合物を合成した。

[0254] [化184]

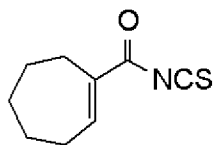


化合物(I' - 89) :

収率:43%

¹H-NMR(CDCl₃): δ (ppm) 1.59–1.71 (4H, m), 2.26–2.34 (4H, m), 7.20 (1H, quint, J=1.5Hz)

[0255] [化185]

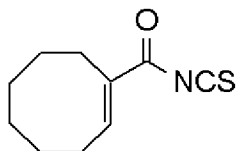


化合物(I' - 90):

収率:56%

¹H-NMR(CDCl₃): δ (ppm) 1.48–1.61 (4H, m), 1.76–1.84 (2H, m), 2.40 (2H, dd, J=11.5, 6.5Hz), 2.52 (2H, t, J=5.5Hz), 7.40 (1H, t, J=6.5Hz)

[0256] [化186]

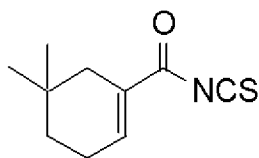


化合物(I' - 91):

収率:53%

¹H-NMR(CDCl₃): δ (ppm) 1.40–1.71 (8H, m), 2.38 (2H, td, J=8.5, 6.0Hz), 2.48 (2H, t, J=6.5Hz), 7.20 (1H, t, J=8.5Hz)

[0257] [化187]

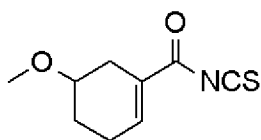


化合物(I' - 92):

収率:91%

¹H-NMR(CDCl₃): δ (ppm) 0.93 (6H, s), 2.05–2.07 (2H, m), 2.29–2.37 (2H, m), 2.21–2.29 (2H, m), 7.19 (1H, septet, J=2.0Hz)

[0258] [化188]

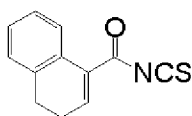


化合物(I' - 93):

収率:34%

¹H-NMR(CDCl₃): δ (ppm) 1.76-1.82 (2H, m), 2.27-2.60 (4H, m), 3.38 (3H, s), 3.55-3.63 (1H, m), 7.18-7.22 (1H, m)

[0259] [化189]



化合物(I' - 94):

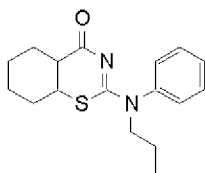
収率:63%

¹H NMR(CDCl₃): δ (ppm) 2.48-2.55(2H, m), 2.79(2H, t J = 7.8 Hz), 7.16-7.30(3H, m), 7.51(1H, d, J = 7.8 Hz), 7.92-7.97(1H, m)

[0260] 以下に示す本化合物のジアステレオマー(A体)は低極性化合物を、ジアステレオマー(B体)は高極性化合物を示す。

実施例 67

[0261] [化190]



化合物(I-67):

化合物(I' - 89)0.10g (0.60mmole)、N-プロピルアニリン0.081g (0.60mmole) 及び1,4-ジオキサン1.2mlの混合物を40分加熱還流撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=1:2)で精製し、ジアステレオマー(A体)を無色結晶として68mg (38%)、ジアステレオマー(B体)を無色結晶として81mg (44%) 得た。

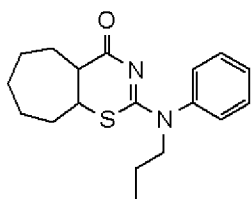
ジアステレオマー(A体): $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 0.89 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.26-1.43 (4H, m), 1.55-1.62 (2H, m), 1.73-1.90 (3H, m), 2.05-2.17 (1H, m), 2.30-2.38 (1H, m), 3.10 (1H, td, $J=12.0, 3.5\text{Hz}$), 3.74-3.83 (1H, m), 4.04-4.14 (1H, m), 7.23-7.26 (2H, m), 7.45-7.50 (3H, m).

ジアステレオマー(B体): $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 0.89 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.35-1.41 (2H, m), 1.53-1.81 (7H, m), 1.98-2.08 (1H, m), 2.66 (1H, quintet, $J=4.0\text{Hz}$), 3.48-3.52 (1H, m), 3.87-4.06 (2H, m), 7.24-7.27 (2H, m), 7.45-7.51 (3H, m).

[0262] 実施例67と同様にして、以下の化合物を合成した。

実施例 68

[0263] [化191]



化合物(I-68):

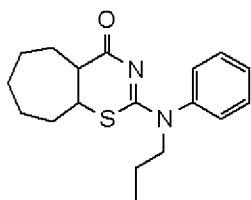
ジアステレオマー(A体)

収率:15%

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 0.88 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.45-1.81 (11H, m), 2.32-2.41 (2H, m), 3.18-3.26 (1H, m), 3.76 (1H, ddd, $J=13.0, 9.0, 6.5\text{Hz}$), 4.10 (1H, ddd, $J=13.0, 9.0, 6.5\text{Hz}$), 7.24-7.27 (2H, m), 7.42-7.50 (3H, m).

実施例 69

[0264] [化192]



化合物(I-69):

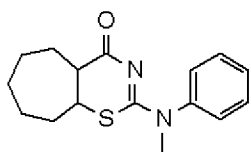
ジアステレオマー(B体)

収率:72%

¹H-NMR(CDCl₃): δ (ppm) 0.89 (3H, t, J=7.5Hz), 1.47-2.08 (12H, m), 2.72-2.78 (1H, m), 3.65-3.70 (1H, m), 3.83-3.92 (1H, m), 3.99-4.09 (1H, m), 7.24-7.27 (2H, m), 7.44-7.51 (3H, m).

実施例 70

[0265] [化193]



化合物(I-70):

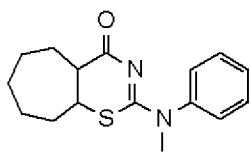
ジアステレオマー(A体)

収率:49%

¹H-NMR(CDCl₃): δ (ppm) 1.41-1.83 (9H, m), 2.34-2.42 (2H, m), 3.22-3.30 (1H, m), 3.49 (3H, s), 7.25-7.30 (2H, m), 7.42-7.50 (3H, m).

実施例 71

[0266] [化194]



化合物(I-71):

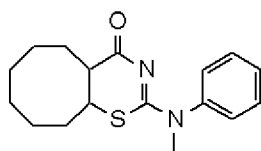
ジアステレオマー(B体)

収率:27%

¹H-NMR(CDCl₃): δ (ppm) 1.47-2.14 (10H, m), 2.77 (1H, m), 3.51 (3H, 2), 3.68 (1H, m), 7.26-7.30 (2H, m), 7.44-7.51 (3H, m).

実施例 72

[0267] [化195]



化合物(I-72):

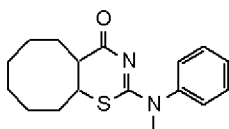
ジアステレオマー(A体)

収率:2%

¹H-NMR(CDCl₃): δ (ppm) 1.26-1.71 (12H, m), 1.96-2.04 (1H, m), 3.46-3.60 (1H, m), 3.64 (3H, s), 7.24-7.52 (5H, m).

実施例 73

[0268] [化196]



化合物(I-73):

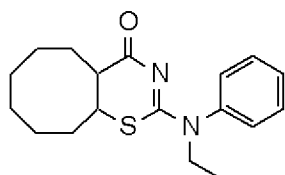
ジアステレオマー(B体)

収率:8%

¹H-NMR(CDCl₃): δ (ppm) 1.35-1.95 (10H, m), 2.23-2.27 (1H, m), 2.43-2.53 (1H, m), 2.60-2.69 (1H, m), 3.32-3.49 (1H, m), 3.57 (3H, s), 7.27-7.50 (5H, m).

実施例 74

[0269] [化197]



化合物(I-74):

ジアステレオマー(A体)

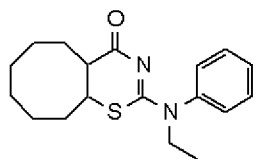
収率:4%

¹H-NMR(CDCl₃): δ (ppm) 1.17 (3H, t, J=7.0Hz), 1.38-2.00 (11H, m), 2.46 (1H, d dd, J=13.5, 6.5, 2.5Hz), 2.61-2.68 (1H, m), 3.35 (1H, ddd, J=13.0, 5.5, 2.0Hz), 3.8

9-4.01 (1H, m), 4.06-4.17 (1H, m), 7.24-7.27 (2H, m), 7.45-7.51 (3H, m).

実施例 75

[0270] [化198]



化合物(I-75):

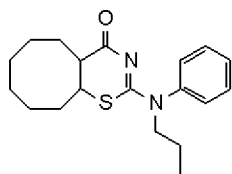
ジアステレオマー(B体)

収率:38%

¹H-NMR(CDCl₃): δ (ppm) 1.18 (3H, t, J=7.0Hz), 1.43-1.81 (11H, m), 1.94-2.07 (1H, m), 2.92 (1H, dt, J=10.0, 3.0Hz), 3.57-3.63 (1H, m), 3.94-4.14 (2H, m), 7.23-7.29 (2H, m), 7.44-7.51 (3H, m).

実施例 76

[0271] [化199]



化合物(I-76):

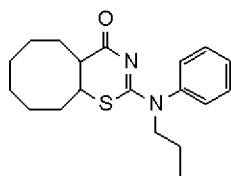
ジアステレオマー(A体)

収率:9%

¹H-NMR(CDCl₃): δ (ppm) 0.89 (3H, t, J=7.0Hz), 1.47-1.93 (13H, m), 2.45 (1H, dd, J=13.0, 6.5, 2.5Hz), 2.59-2.67 (1H, m), 3.34 (1H, ddd, J=13.0, 5.5, 3.0Hz), 3.73-3.83 (1H, m), 4.04-4.13 (1H, m), 7.24-7.27 (2H, m), 7.42-7.50 (3H, m).

実施例 77

[0272] [化200]



化合物(I-77):

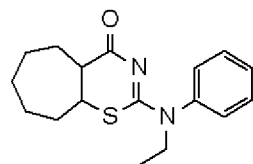
ジアステレオマー(B体)

収率:91%

¹H-NMR(CDCl₃): δ (ppm) 0.89 (3H, t, J=7.0Hz), 1.53-1.78 (13H, m), 1.95-2.05 (1H, m), 2.92 (1H, dt, J=9.0, 3.5Hz), 3.56-3.63 (1H, m), 3.79-3.89 (1H, m), 4.00-4.10 (1H, m), 7.23-7.26 (2H, m), 7.43-7.51 (3H, m).

実施例 78

[0273] [化201]



化合物(I-78):

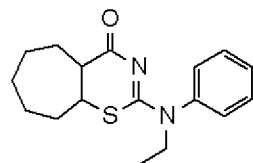
ジアステレオマー(A体)

収率:76%

¹H-NMR(CDCl₃): δ (ppm) 1.17 (3H, t, J=7.0Hz), 1.42-1.76 (9H, m), 2.33-2.42 (2H, m), 3.19-3.27 (1H, m), 3.87-3.98 (1H, m), 4.07-4.18 (1H, m), 7.23-7.28 (2H, m), 7.44-7.49 (3H, m).

実施例 79

[0274] [化202]



化合物(I-79):

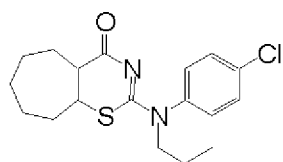
ジアステレオマー(B体)

収率:23%

¹H-NMR(CDCl₃): δ (ppm) 1.18 (3H, t, J=7.0Hz), 1.45-2.10 (10H, m), 2.73-2.78 (1H, m), 3.65-3.70 (1H, m), 3.96-4.16 (2H, m), 7.24-7.27 (2H, m), 7.45-7.50 (3H, m).

実施例 80

[0275] [化203]



化合物(I-80):

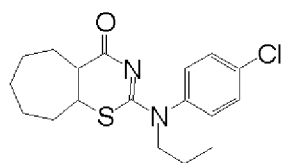
ジアステレオマー(A体)

収率:66%

¹H NMR(CDCl₃): δ (ppm) 0.88(3H, t, J = 7.5 Hz), 1.38-1.92(11H, m), 2.31-2.42(2H, m), 3.19-3.28(1H, m), 3.68-3.78(1H, m), 4.01-4.10(1H, m), 7.19(2H, d, J = 8.7 Hz), 7.43(2H, d J = 8.7 Hz)

実施例 81

[0276] [化204]



化合物(I-81):

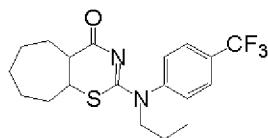
ジアステレオマー(B体)

収率:29%

¹H NMR(CDCl₃): δ (ppm) 0.89(3H, t, J = 7.5 Hz), 1.40-1.85(10H, m), 1.92-2.10(2H, m), 2.72-2.78(1H, m), 3.60-3.74(1H, m), 3.84-4.04(2H, m), 7.19(2H, d, J = 8.7 Hz), 7.44(2H, d J = 8.7 Hz)

実施例 82

[0277] [化205]



化合物(I-82):

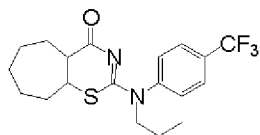
ジアステレオマー(A体)

収率:66%

¹H NMR(CDCl₃): δ (ppm) 0.89(3H, t, J = 7.5 Hz), 1.40–1.85(11H, m), 2.33–2.44(2H, m), 3.22–3.32(1H, m), 3.71–3.82(1H, m), 4.03–4.15(1H, m), 7.40(2H, d, J = 8.1 Hz), 7.72(2H, d, J = 8.1 Hz)

実施例 83

[0278] [化206]



化合物(I-83):

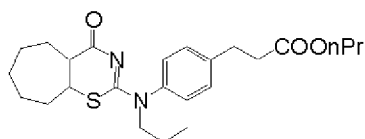
ジアステレオマー(B体)

収率:29%

¹H NMR(CDCl₃): δ (ppm) 0.90(3H, t, J = 7.5 Hz), 1.50–2.22(12H, m), 2.74–2.79(1H, m), 3.68–3.73(1H, m), 3.85–4.07(2H, m), 7.40(2H, d, J = 8.1 Hz), 7.73(2H, d, J = 8.1 Hz)

実施例 84

[0279] [化207]



化合物(I-84):

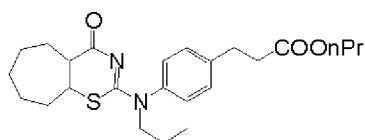
ジアステレオマー(A体)

収率:65%

¹H NMR(CDCl₃) : δ (ppm) 0.85-0.93(6H, m), 1.40-1.85(14H, m), 2.30-2.45(2H, m), 2.67(2H, t, J = 7.5 Hz), 3.01(2H, t, J = 7.5 Hz), 3.18-3.25(1H, m), 3.67-3.76(1H, m), 4.04(2H, t, J = 6.9 Hz), 7.15(2H, d, J = 8.1 Hz), 7.28(2H, d, J = 8.7 Hz)

実施例 85

[0280] [化208]



化合物(I-85):

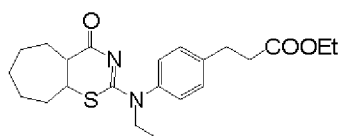
ジアステレオマー(B体)

収率:35%

¹H NMR(CDCl₃) : δ (ppm) 0.85-0.94(6H, m), 1.45-2.10(14H, m), 2.65-2.77(3H, m), 3.02(2H, t, J = 7.5 Hz), 3.64-3.69(1H, m), 3.79-3.89(1H, m), 3.96-4.07(3H, m), 7.16(2H, d, J = 8.4 Hz), 7.29(2H, d, J = 8.4 Hz)

実施例 86

[0281] [化209]



化合物(I-86):

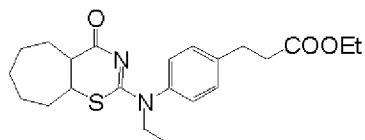
ジアステレオマー(A体)

収率:65%

¹H NMR(CDCl₃) : δ (ppm) 1.15(3H, t, J = 7.2 Hz), 1.24(3H, t, J = 7.2 Hz), 1.40-1.85(9H, m), 2.32-2.44(2H, m), 2.66(2H, t, J = 7.8 Hz), 3.01(2H, t, J = 7.8 Hz), 3.18-3.28(1H, m), 3.85-3.95(1H, m), 4.05-4.18(3H, m), 7.15(2H, d, J = 8.4 Hz), 7.28(2H, d, J = 8.4 Hz)

実施例 87

[0282] [化210]



化合物(I-87):

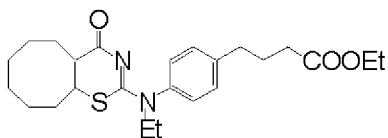
ジアステレオマー(B体)

収率:35%

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 1.16(3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.24(3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.40-2.15(10H, m), 2.67(2H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.72-2.76(1H, m), 3.02(2H, t, $J = 7.8$ Hz), 3.64-3.69(1H, m), 3.95-4.09(2H, m), 4.14(2H, q, $J = 7.2$ Hz), 7.16(2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.30(2H, d, $J = 8.1$ Hz)

実施例 88

[0283] [化211]



化合物(I-88):

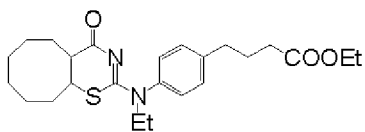
ジアステレオマー(A体)

収率:46%

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 1.16(3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.27(3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.40-2.05(12H, m), 2.34-2.48(3H, m), 2.60-2.74(3H, m), 3.30-3.39(1H, m), 3.86-4.18(5H, m), 7.15(2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.27(2H, d, $J = 8.1$ Hz)

実施例 89

[0284] [化212]



化合物(I-89):

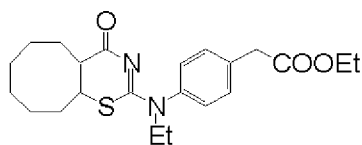
ジアステレオマー(B体)

収率:37%

¹H NMR(CDCl₃) : δ (ppm) 1.16(3H, t, J = 7.2 Hz), 1.27(3H, t, J = 7.2 Hz), 1.45-1.80(11H, m), 1.94-2.05(3H, m), 2.36(2H, t, J = 7.2 Hz), 2.71(2H, t, J = 7.2 Hz), 2.88-2.94(1H, m), 3.56-3.62(1H, m), 3.91-4.18(4H, m), 7.15(2H, d, J = 8.4 Hz), 7.26-7.30(2H, m)

実施例 90

[0285] [化213]



化合物(I-90):

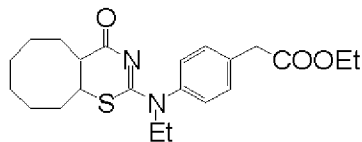
ジアステレオマー(A体)

収率:51%

¹H NMR(CDCl₃) : δ (ppm) 1.16(3H, t, J = 7.2 Hz), 1.29(3H, t, J = 7.2 Hz), 1.40-2.00(11H, m), 2.42-2.49(1H, m), 2.60-2.68(1H, m), 3.31-3.39(1H, m), 3.68(2H, s), 3.87-3.98(1H, m), 4.04-4.23(3H, m), 7.20(2H, d, J = 8.1 Hz), 7.38(2H, d, J = 8.4 Hz)

実施例 91

[0286] [化214]



化合物(I-91):

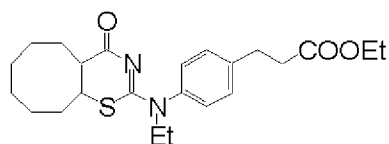
ジアステレオマー(B体)

収率:41%

¹H NMR(CDCl₃) : δ (ppm) 1.17(3H, t, J = 7.2 Hz), 1.29(3H, t, J = 7.2 Hz), 1.50-2.05(12H, m), 2.88-2.93(1H, m), 3.57-3.63(1H, m), 3.68(2H, s), 3.91-4.11(2H, m), 4.19(2H, q, J = 7.2 Hz), 7.20(2H, d, J = 8.1 Hz), 7.39(2H, d, J = 7.8 Hz)

実施例 92

[0287] [化215]



化合物(I-92):

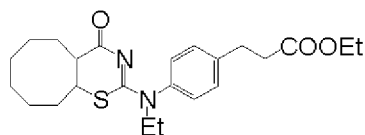
ジアステレオマー(A体)

収率:50%

¹H NMR(CDCl₃): δ (ppm) 1.15(3H, t, J = 7.2 Hz), 1.24(3H, t, J = 7.2 Hz), 1.40-2.00(11H, m), 2.42-2.48(1H, m), 2.60-2.69(3H, m), 3.01(2H, t, J = 7.5 Hz), 3.30-3.38(1H, m), 3.86-3.97(1H, m), 4.03-4.18(3H, m), 7.16(2H, d, J = 8.1 Hz), 7.29(2H, d, J = 8.1 Hz)

実施例 93

[0288] [化216]



化合物(I-93):

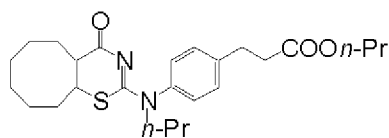
ジアステレオマー(B体)

収率: 42%

¹H NMR(CDCl₃): δ (ppm) 1.16(3H, t, J = 7.2 Hz), 1.24(3H, t, J = 7.2 Hz), 1.45-2.05(12H, m), 2.67(2H, t, J = 7.5 Hz), 2.85-2.95(1H, m), 3.02(2H, t, J = 7.5 Hz), 3.56-3.62(1H, m), 3.92-4.09(2H, m), 4.14(2H, q, J = 7.2 Hz), 7.15(2H, d, J = 8.1 Hz), 7.30(2H, d, J = 8.4 Hz)

実施例 94

[0289] [化217]



化合物(I-94):

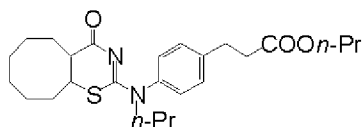
ジアステレオマー(A体)

収率: 19%

¹H NMR(CDCl₃): δ (ppm) 0.85-0.93(6H, m), 1.36-1.98(16H, m), 2.40-2.47(1H, m), 2.59-2.70(3H, m), 3.01(2H, t, J = 7.5 Hz), 3.26-3.36(1H, m), 3.70-3.81(1H, m), 4.05(2H, t, J = 6.9 Hz), 7.16(2H, d, J = 8.1 Hz), 7.26-7.30(2H, m)

実施例 95

[0290] [化218]



化合物(I-95):

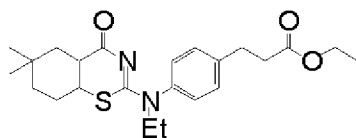
ジアステレオマー(B体)

収率: 52%

¹H NMR(CDCl₃): δ (ppm) 0.85-0.94(6H, m), 1.50-1.80(15H, m), 1.85-2.05(1H, m), 2.68(2H, t, J = 7.5 Hz), 2.87-2.93(1H, m), 3.02(2H, t, J = 7.8 Hz), 3.45-3.65(1H, m), 3.76-3.86(1H, m), 3.97-4.07(3H, m), 7.15(2H, d, J = 8.1 Hz), 7.29(2H, d, J = 8.4 Hz)

実施例 96

[0291] [化219]



化合物(I-96):

ジアステレオマー(A体)

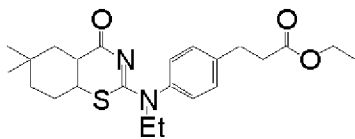
収率: 84%

¹H NMR(CDCl₃): δ (ppm) 0.93(3H, s), 0.99(3H, s), 1.13-1.70(11H, m), 2.02-2.08(1H, m), 2.28(1H, td, J = 12.5 Hz, J = 3.6 Hz), 2.66(2H, t, J = 7.5 Hz), 2.93-3.04(3H, m), 3.87-3.96(1H, m), 4.07-4.18(3H, m), 7.16(2H, d, J = 8.1 Hz), 7.30(2H, d, J =

8.7 Hz)

実施例 97

[0292] [化220]



化合物(I-97):

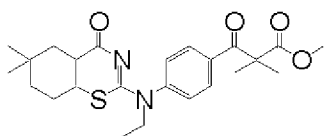
ジアステレオマー(B体)

収率: 16%

¹H NMR(CDCl₃): δ (ppm) 0.93-0.97(6H, m), 1.14-1.65(11H, m), 1.87-1.97(1H, m), 2.67(2H, t, J = 7.5 Hz), 2.78(1H, dt, J = 12.6 Hz, J = 3.9 Hz), 3.02(2H, t, J = 7.5 Hz), 3.68-3.72(1H, m), 3.97-4.18(4H, m), 7.17(2H, d, J = 8.4 Hz), 7.31(2H, d, J = 8.4 Hz)

実施例 98

[0293] [化221]



化合物(I-98):

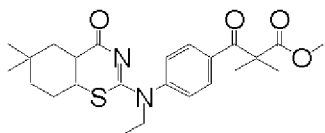
ジアステレオマー(A体)

収率: 6%

¹H NMR(CDCl₃): δ (ppm) 0.94(3H, s), 1.00(3H, s), 1.15-1.66(14H, m), 2.02-2.10(1H, m), 2.30(1H, td, J = 12.9 Hz, J = 3.9 Hz), 2.97-3.07(1H, m), 3.68(3H, s), 3.90-4.17(2H, m), 7.32(2H, d, J = 8.7 Hz), 7.89(2H, d, J = 8.7 Hz)

実施例 99

[0294] [化222]



化合物(I-99):

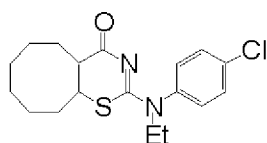
ジアステレオマー(B体)

収率: 58%

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 0.95–0.96(6H, m), 1.16–1.64(15H, m), 2.81(1H, dt, $J = 12.3 \text{ Hz}$, $J = 3.9 \text{ Hz}$), 3.69(3H, s), 3.74(1H, br), 4.03–4.10(2H, m), 7.33(2H, d, $J = 8.7 \text{ Hz}$), 7.90(2H, d, $J = 9.0 \text{ Hz}$)

実施例 100

[0295] [化223]



化合物(I-100):

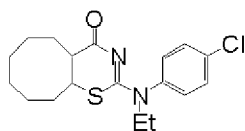
ジアステレオマー(A体)

収率: 40%

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 1.16(3H, t, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 1.45–2.03(11H, m), 2.41–2.49(1H, m), 2.60–2.68(1H, m), 3.32–3.40(1H, m), 3.87–4.12(2H, m), 7.20(2H, d, $J = 8.4 \text{ Hz}$), 7.43(2H, d, $J = 8.4 \text{ Hz}$)

実施例 101

[0296] [化224]



化合物(I-101):

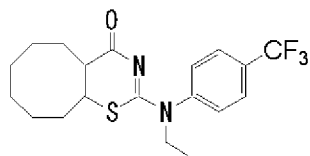
ジアステレオマー(B体)

収率: 36%

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 1.16(3H, t, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 1.50–2.05(12H, m), 2.88–2.93(1H, m), 3.58–3.65(1H, m), 3.92–4.13(2H, m), 7.19(2H, d, $J = 8.4 \text{ Hz}$), 7.43(2H, d, $J = 8.1 \text{ Hz}$)

実施例 102

[0297] [化225]



化合物(I-102):

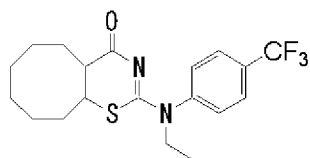
ジアステレオマー(A体)

収率:33%

¹H-NMR(CDCl₃): δ (ppm) 1.18 (3H, t, J=7Hz), 1.37-2.04 (11H, m), 2.40-2.54 (1H, m), 2.57-2.70 (1H, m), 3.31-3.45 (1H, m), 3.90-4.20 (2H, m), 7.40 (2H, d, J=8Hz), 7.73 (2H, d, J=8Hz).

実施例 103

[0298] [化226]



化合物(I-103):

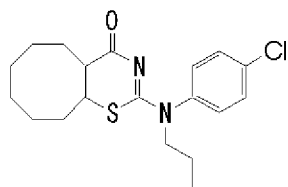
ジアステレオマー(B体)

収率:36%

¹H-NMR(CDCl₃): δ (ppm) 1.18 (3H, t, J=7Hz), 1.49-2.04 (12H, m), 2.85-2.95 (1H, m), 3.60-3.70 (1H, m), 3.98-4.15 (2H, m), 7.39 (2H, d, J=8Hz), 7.74 (2H, d, J=8Hz).

実施例 104

[0299] [化227]



化合物(I-104):

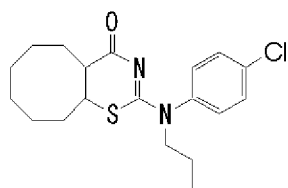
ジアステレオマー(A体)

収率:37%

¹H-NMR(CDCl₃): δ (ppm) 0.88(3H, t, J=7.5Hz), 1.35-2.05 (13H, m), 2.39-2.50 (1H, m), 2.57-2.70 (1H, m), 3.29-3.40 (1H, m), 3.70-3.83 (1H, m), 3.95-4.10 (1H, m), 7.20 (2H, d, J=8.5Hz), 7.43 (2H, d, J=8.5Hz).

実施例 105

[0300] [化228]



化合物(I-105):

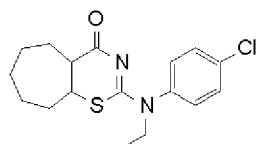
ジアステレオマー(B体)

収率:43%

¹H-NMR(CDCl₃): δ (ppm) 0.88(3H, t, J=7.5Hz), 1.45-2.05 (14H, m), 2.86-2.96 (1H, m), 3.56-3.65 (1H, m), 3.75-3.89 (1H, m), 4.00-4.13 (1H, m), 7.19 (2H, d, J=8.5Hz), 7.44 (2H, d, J=8.5Hz).

実施例 106

[0301] [化229]



化合物(I-106):

ジアステレオマー(A体)

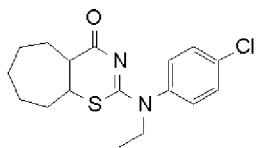
収率:66%

¹H-NMR(CDCl₃): δ (ppm) 1.16 (3H, t, J=7.0Hz), 1.41-1.81 (9H, m), 2.32-2.41 (2H, m), 3.20-3.28 (1H, m), 3.85-3.96 (1H, m), 4.02-4.14 (1H, m), 7.19 (2H, d, J=8.5Hz).

5Hz), 7.44 (2H, d, J=8.5Hz).

実施例 107

[0302] [化230]



化合物(I-107):

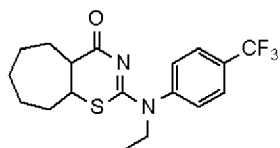
ジアステレオマー(B体)

収率:24%

¹H-NMR(CDCl₃): δ (ppm) 1.16 (3H, t, J=7.0Hz), 1.50-2.07 (10H, m), 2.72-2.78 (1H, m), 3.66-3.71 (1H, m), 3.98-4.06 (2H, m), 7.20 (2H, d, J=8.5Hz), 7.45 (2H, d, J=8.5Hz).

実施例 108

[0303] [化231]



化合物(I-108):

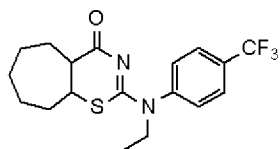
ジアステレオマー(A体)

収率:10%

¹H-NMR(CDCl₃): δ (ppm) 1.18 (3H, t, J=7.5Hz), 1.34-1.87 (9H, m), 2.34-2.42 (2H, m), 3.23-3.31 (1H, m), 3.89-4.01 (1H, m), 4.06-4.18 (1H, m), 7.40 (2H, d, J=8.5Hz), 7.73 (2H, d, J=8.5Hz).

実施例 109

[0304] [化232]



化合物(I-109):

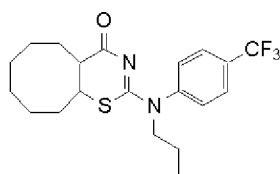
ジアステレオマー(B体)

収率:72%

¹H-NMR(CDCl₃): δ (ppm) 1.19 (3H, t, J=7.5Hz), 1.44-2.13 (10H, m), 2.75-2.81 (1H, m), 3.68-3.73 (1H, m), 4.02-4.10 (2H, m), 7.40 (2H, d, J=8.0Hz), 7.74 (2H, d, J=8.0Hz)

実施例 110

[0305] [化233]



化合物(I-110):

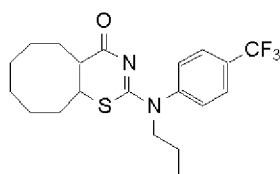
ジアステレオマー(A体)

収率:31%

¹H-NMR(CDCl₃): δ (ppm) 0.89 (3H, t, J=7.5Hz), 1.48-1.80 (12H, m), 1.92-1.97 (1H, m), 2.46 (1H, ddd, J=13.0, 6.0, 2.0Hz), 2.59-2.67 (1H, m), 3.38 (1H, ddd, J=13.0, 5.5, 3.0Hz), 3.76-3.86 (1H, m), 4.01-4.14 (1H, m), 7.41 (2H, d, J=8.0Hz), 7.73 (2H, d, J=8.0Hz).

実施例 111

[0306] [化234]



化合物(I-111):

ジアステレオマー(B体)

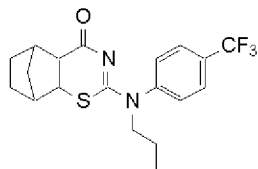
収率:32%

¹H-NMR(CDCl₃): δ (ppm) 0.90 (3H, t, J=7.5Hz), 1.55-1.80 (13H, m), 1.94-2.05 (1

H, m), 2.89–2.94 (1H, m), 3.60–3.67 (1H, m), 3.82–3.92 (1H, m), 3.99–4.09 (1H, m), 7.40 (2H, d, J=8.5Hz), 7.74 (2H, d, J=8.5Hz).

実施例 112

[0307] [化235]



化合物(I-112):

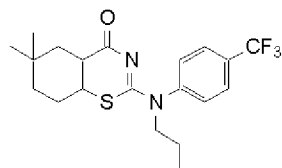
ジアステレオマー(A体)

収率:23%

¹H-NMR(CDCl₃): δ (ppm) 0.90 (3H, t, J=7.5Hz), 1.23–1.45 (3H, m), 1.54–1.74 (5H, m), 2.19 (1H, br), 2.57 (1H, d, J=9.0Hz), 2.95 (1H, br), 3.40 (1H, d, J=9.0Hz), 3.93 (2H, t, J=8.0Hz), 7.35 (2H, d, J=9.0Hz), 7.72 (2H, d, J=8.5Hz).

実施例 113

[0308] [化236]



化合物(I-113):

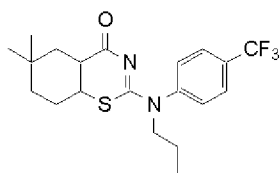
ジアステレオマー(A体)

収率:28%

¹H-NMR(CDCl₃): δ (ppm) 0.89 (3H, t, J=7.5Hz), 0.94 (3H, s), 1.00 (3H, s), 1.19 (3H, m), 1.56–1.67 (4H, m), 2.04 (1H, dt, J=14.0, 3.0Hz), 2.30 (1H, td, J=13.0, 4.0Hz), 3.02 (1H, td, J=13.0, 4.0Hz), 3.75–3.85 (1H, m), 4.04–4.14 (1H, m), 7.40 (2H, d, J=8.5Hz), 7.73 (2H, d, J=8.5Hz).

実施例 114

[0309] [化237]



化合物(I-114):

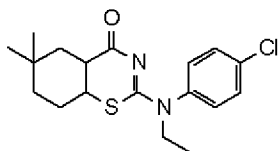
ジアステレオマー(B体)

収率:47%

¹H-NMR(CDCl₃): δ (ppm) 0.90 (3H, t, J=7.5Hz), 0.97 (6H, s), 1.14-1.19 (1H, m), 1.42-1.66 (6H, m), 1.90-2.01 (1H, m), 2.81 (1H, dt, J=13.0, 4.0Hz), 3.75 (1H, br), 3.87-3.97 (1H, m), 4.01-4.10 (1H, m), 7.43 (2H, d, J=8.5Hz), 7.75 (2H, d, J=8.5Hz).

実施例 115

[0310] [化238]



化合物(I-115):

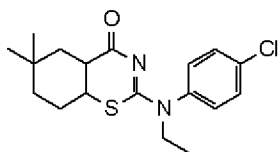
ジアステレオマー(A体)

収率:35%

¹H-NMR(CDCl₃): δ (ppm) 0.94 (3H, s), 1.00 (3H, s), 1.16 (3H, t, J=7.0Hz), 1.20-1.45 (3H, m), 1.55-1.69 (2H, m), 2.04 (1H, dt, J=14.0, 3.0Hz), 2.29 (1H, td, J=12.0, 4.0Hz), 3.00 (1H, td, J=12.0, 4.5Hz), 3.86-3.98 (1H, m), 4.03-4.15 (1H, m), 7.19 (2H, d, J=8.5Hz), 7.44 (2H, d, J=8.5Hz).

実施例 116

[0311] [化239]



化合物(I-116):

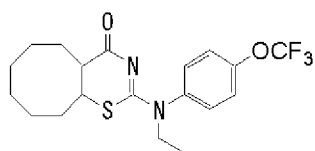
ジアステレオマー(B体)

収率:17%

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 0.95 (6H, s), 1.17 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.39–1.64 (5H, m), 1.88–2.45 (1H, m), 2.80 (1H, dt, $J=14.0, 4.0\text{Hz}$), 3.72 (1H, br), 4.04 (2H, ddd, $J=14.0, 7.0, 2.5\text{Hz}$), 7.21 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.45 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$).

実施例 117

[0312] [化240]



化合物(I-117):

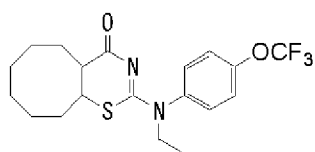
ジアステレオマー(A体)

収率:24%

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 1.17 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.40–2.05 (11H, m), 2.40–2.50 (1H, m), 2.58–2.70 (1H, m), 3.32–3.40 (1H, m), 3.87–4.15 (2H, m), 7.30 (4H, s).

実施例 118

[0313] [化241]



化合物(I-118):

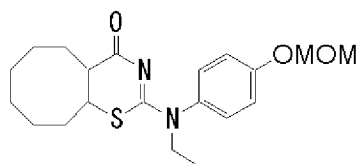
ジアステレオマー(B体)

収率:12%

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 1.18 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.45–2.05 (12H, m), 2.87–2.95 (1H, m), 3.58–3.68 (1H, m), 3.93–4.12 (2H, m), 7.30 (4H, s).

実施例 119

[0314] [化242]



化合物(I-119):

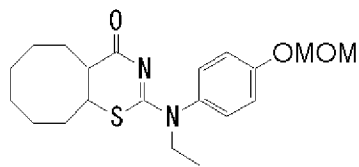
ジアステレオマー(A体)

収率:64%

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 1.16 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.35–2.00 (11H, m), 2.40–2.50 (1H, m), 2.58–2.70 (1H, m), 3.29–3.39 (1H, m), 3.51 (3H, s), 3.85–3.97 (1H, m), 4.00–4.15 (1H, m), 5.22 (2H, s), 7.09 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.16 (2H, d, $J=9\text{Hz}$).

実施例 120

[0315] [化243]



化合物(I-120):

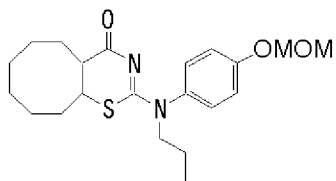
ジアステレオマー(B体)

収率:23%

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 1.16 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.40–2.05 (12H, m), 2.86–2.95 (1H, m), 3.51 (3H, s), 3.54–3.63 (1H, m), 3.89–4.08 (2H, m), 5.22 (2H, s), 7.09 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.16 (2H, d, $J=9\text{Hz}$).

実施例 121

[0316] [化244]



化合物(I-121):

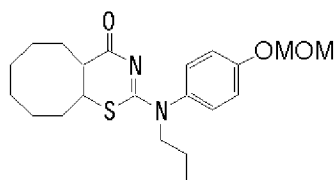
ジアステレオマー(A体)

収率:58%

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 0.88 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.35–2.03 (13H, m), 2.38–2.50 (1H, m), 2.57–2.70 (1H, m), 3.25–3.38 (1H, m), 3.51 (3H, s), 3.65–3.80 (1H, m), 3.97–4.16 (1H, m), 5.21 (2H, s), 7.09 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.15 (2H, d, $J=9\text{Hz}$).

実施例 122

[0317] [化245]



化合物(I-122):

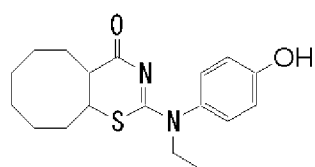
ジアステレオマー(B体)

収率:38%

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 0.88 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.40–2.05 (14H, m), 2.86–2.94 (1H, m), 3.51 (3H, s), 3.53–3.64 (1H, m), 3.74–3.85 (1H, m), 3.94–4.06 (1H, m), 5.22 (2H, s), 7.09 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.15 (2H, d, $J=9\text{Hz}$)

実施例 123

[0318] [化246]



化合物(I-123):

化合物(I-119) 0.18g (0.4781mole)、濃塩酸2ml及び酢酸4mlの混合物を室温下、14時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び酢酸エチルを加え抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧下溶媒を留去し、標題化合物を無色結晶として0.30g (69%)を得た。

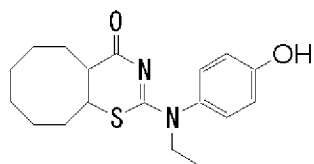
ジアステレオマー(A体)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm) 1.05 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.30–1.75 (8H, m), 1.80–1.95 (1H, m), 2.25–2.50 (4H, m), 3.25–3.30 (1H, m), 3.80 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 6.84 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.13 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 9.87 (1H, s).

[0319] 実施例123と同様にして、以下の化合物を合成した。

実施例 124

[0320] [化247]



化合物(I-124):

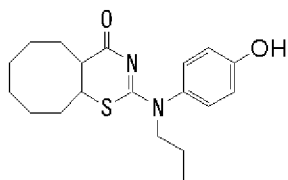
ジアステレオマー(B体)

収率:75%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm) 1.05 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.30–1.95 (11H, m), 2.64–2.75 (1H, m), 3.55–3.72 (2H, m), 3.82 (2H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 6.83 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.12 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 9.88 (1H, s).

実施例 125

[0321] [化248]



化合物(I-125):

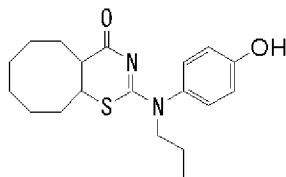
ジアステレオマー(A体)

収率:69%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) 0.84 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.35–2.00 (13H, m), 2.40–2.50 (1H, m), 2.55–2.68 (1H, m), 3.27–3.72 (1H, m), 3.67–3.78 (1H, m), 3.90–4.05 (1H, m), 6.55 (1H, brs), 6.93 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.08 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$).

実施例 126

[0322] [化249]



化合物(I-126):

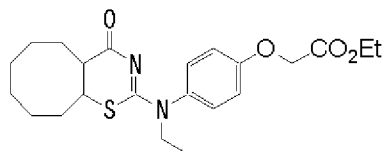
ジアステレオマー(B体)

収率:75%

¹H-NMR(CDCl₃): δ (ppm) 0.86 (3H, t, J=7.5Hz), 1.42-2.05 (14H, m), 2.86-2.95 (1H, m), 3.50-3.63 (1H, m), 3.72-3.85 (1H, m), 3.94-4.05 (1H, m), 6.02 (1H, brs), 6.93 (2H, d, J=8.5Hz), 7.09 (2H, d, J=8.5Hz).

実施例 127

[0323] [化250]



化合物(I-127):

ジアステレオマー(A体)

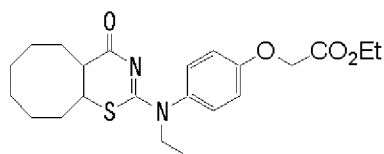
化合物(I-123)、200mg (0.6016mmole)、ブromo酢酸エチル0.15g (0.9024mmole)、炭酸セシウム0.29g (0.9024mmole) 及びN,N-ジメチルホルムアミド2mlの混合物を50℃で1時間攪拌した。反応液に水及び酢酸エチルを加え抽出後、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、標題化合物を無色液体0.24g (95%)として得た。

¹H-NMR(CDCl₃): δ (ppm) 1.15 (3H, t, J=7Hz), 1.26 (3H, t, J=7Hz), 1.39-2.00 (11H, m), 2.39-2.50 (1H, m), 2.59-2.65 (1H, m), 3.28-3.39 (1H, m), 3.84-3.96 (1H, m), 4.00-4.10 (1H, m), 4.30 (2H, q, J=7Hz), 4.66 (2H, s), 6.96 (2H, d, J=9Hz), 7.16 (2H, d, J=9Hz).

[0324] 実施例127と同様にして、以下の化合物を合成した。

実施例 128

[0325] [化251]



化合物(I-128):

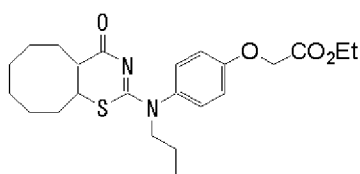
ジアステレオマー(B体)

収率:79%

¹H-NMR(CDCl₃): δ (ppm) 1.15 (3H, t, J=7Hz), 1.26 (3H, t, J=7Hz), 1.45-1.80 (11 H, m), 1.90-2.05 (1H, m), 2.85-2.94 (1H, m), 3.54-3.64 (1H, m), 3.88-4.07 (2H, m), 4.30 (2H, q, J=7Hz), 4.66 (2H, s), 6.96 (2H, d, J=9Hz), 7.17 (2H, d, J=9Hz).

実施例 129

[0326] [化252]



化合物(I-129):

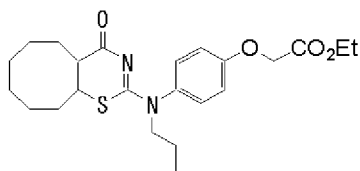
ジアステレオマー(A体)

収率:100%

¹H-NMR(CDCl₃): δ (ppm) 0.88 (3H, t, J=7.5Hz), 1.32 (3H, t, J=7Hz), 1.39-2.00 (13H, m), 2.33-2.48 (1H, m), 2.52-2.70 (1H, m), 3.25-3.37 (1H, m), 3.77-3.80 (1H, m), 3.95-4.10 (1H, m), 4.30 (2H, q, J=7.5Hz), 4.66 (2H, s), 6.95 (2H, d, J=8.5Hz), 7.17 (2H, d, J=8.5Hz).

実施例 130

[0327] [化253]



化合物(I-130):

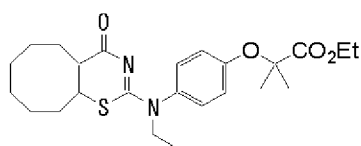
ジアステレオマー(B体)

収率:65%

¹H-NMR(CDCl₃): δ (ppm) 0.88 (3H, t, J=7.5Hz), 1.32 (3H, t, J=7Hz), 1.45-1.80 (13H, m), 1.88-2.05 (1H, m), 2.86-2.94 (1H, m), 3.53-3.64 (1H, m), 3.73-3.85 (1H, m), 3.94-4.06 (1H, m), 4.30 (2H, q, J=7.5Hz), 4.66 (2H, s), 6.96 (2H, d, J=9Hz), 7.16 (2H, d, J=9Hz).

実施例 131

[0328] [化254]



化合物(I-131):

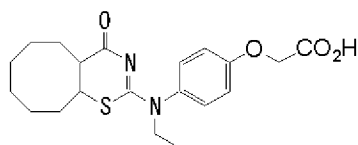
ジアステレオマー(A体)

収率:70%

¹H-NMR(CDCl₃): δ (ppm) 1.14 (3H, t, J=7Hz), 1.24 (3H, t, J=7Hz), 1.40-2.00 (17H, m), 2.38-2.46 (1H, m), 2.57-2.70 (1H, m), 3.26-3.37 (1H, m), 3.83-3.98 (1H, m), 4.00-4.20 (1H, m), 4.25 (2H, q, J=7Hz), 6.86 (2H, d, J=9Hz), 7.09 (2H, d, J=9Hz).

実施例 132

[0329] [化255]



化合物(I-132):

ジアステレオマー(A体)

化合物(I-127)、0.24g(0.5734mmole)、濃塩酸1ml及び酢酸2mlの混合物を室温下、18時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水

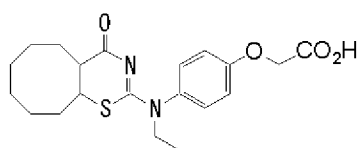
溶液を加え、pH=7とし、減圧下濃縮した。残渣にエタノールを加え、不溶物をろ去した後、ろ液を減圧下溶媒を留去して、標題化合物を無色アモルファスとして0.17g (76%)得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 1.05 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.35–1.95 (11H, m), 2.25–2.50 (2H, m), 3.25–3.45 (1H, m), 3.81 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 4.13 (2H, s), 6.86 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.18 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 8.32 (1H, s).

[0330] 実施例132と同様にして、以下の化合物を合成した。

実施例 133

[0331] [化256]



化合物(I-133):

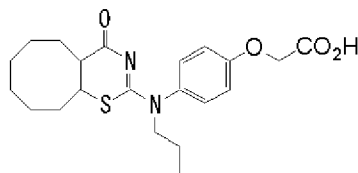
ジアステレオマー(B体)

収率:41%

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 1.05 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.35–2.00 (12H, m), 2.63–2.75 (1H, m), 3.60–3.70 (1H, m), 3.82 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 4.14 (2H, s), 6.87 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.17 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.33 (1H, s).

実施例 134

[0332] [化257]



化合物(I-134):

ジアステレオマー(A体)

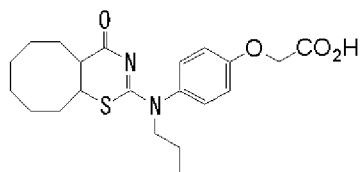
収率:96%

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: δ (ppm) 0.82 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.33–2.00 (13H, m), 2.25–2.45 (2H, m), 3.30–3.35 (1H, m), 3.65–3.80 (2H, m), 4.11 (2H, s), 6.84 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.18 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 8.32 (1H, s).

, 7.17 (2H, d, J=9Hz), 8.32 (1H, s).

実施例 135

[0333] [化258]



化合物(I-135):

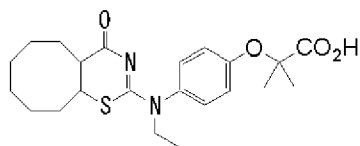
ジアステレオマー(B体)

収率:100%

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ (ppm) 0.82 (3H, t, J=7.5Hz), 1.35-1.95 (14H, m), 2.62-2.74 (1H, m), 3.58-3.85 (3H, m), 4.12 (2H, s), 6.85 (2H, d, J=9Hz), 7.17 (2H, d, J=9Hz), 8.33 (1H, s).

実施例 136

[0334] [化259]



化合物(I-136):

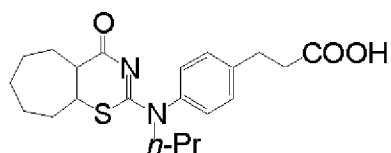
ジアステレオマー(A体)

収率:51%

¹H-NMR(CDCl₃): δ (ppm) 1.05 (3H, t, J=7Hz), 1.35-1.96 (17H, m), 2.30-2.50 (2H, m), 3.25-3.35 (1H, m), 3.79 (2H, q, J=7Hz), 6.84 (2H, d, J=8.5Hz), 7.08 (2H, d, J=8.5Hz), 8.32 (1H, s).

実施例 137

[0335] [化260]



化合物(I-137) :

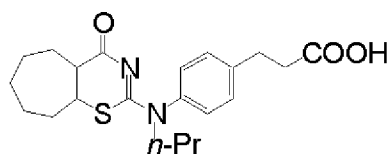
ジアステレオマー(A体)

収率:100%

¹H NMR(CDCl₃) : δ (ppm) 0.88(3H, t, J = 7.5 Hz), 1.40–1.82(12H, m), 2.31–2.42(2H, m), 2.73(2H, t, J = 7.8 Hz), 3.03(2H, t, J = 7.8 Hz), 3.18–3.26(1H, m), 3.67–3.77(1H, m), 4.01–4.11(1H, m), 7.17(2H, d, J = 8.1 Hz), 7.30(2H, d, J = 8.1 Hz)

実施例 138

[0336] [化261]



化合物(I-138) :

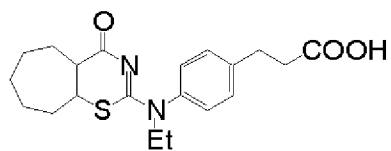
ジアステレオマー(B体)

収率:100%

¹H NMR(CDCl₃) : δ (ppm) 0.88(3H, t, J = 7.2 Hz), 1.45–2.15(14H, m), 2.74(2H, t, J = 7.5 Hz), 3.04(2H, t, J = 7.5 Hz), 3.64–3.70(1H, m), 3.80–3.89(1H, m), 3.96–4.06(1H, m), 7.17(2H, d, J = 8.4 Hz), 7.31(2H, d, J = 8.4 Hz)

実施例 139

[0337] [化262]



化合物(I-139) :

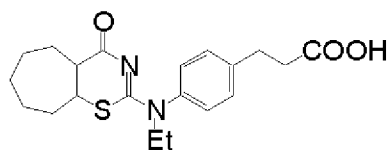
ジアステレオマー(A体)

収率:76%

¹H NMR(CDCl₃) : δ (ppm) 1.15(3H, t, J = 7.2 Hz), 1.35–1.85(10H, m), 2.33–2.43(2H, m), 2.74(2H, t, J = 7.5 Hz), 3.03(2H, t, J = 7.5 Hz), 3.20–3.27(1H, m), 3.83–3.95(1H, m), 4.03–4.15(1H, m), 7.16(2H, d, J = 8.4 Hz), 7.30(2H, d, J = 8.4 Hz)

実施例 140

[0338] [化263]



化合物(I-140):

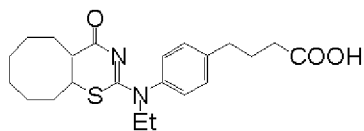
ジアステレオマー(B体)

収率:90%

¹H NMR(CDCl₃): δ (ppm) 1.16(3H, t, J = 7.2 Hz), 1.40-2.10(11H, m), 2.72-2.78(3H, m), 3.04(2H, t, J = 7.5 Hz), 3.64-3.70(1H, m), 3.97-4.07(2H, m), 7.17(2H, d, J = 8.4 Hz), 7.32(2H, d, J = 8.4 Hz)

実施例 141

[0339] [化264]



化合物(I-141):

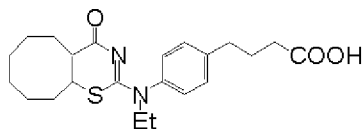
ジアステレオマー(A体)

収率:86%

¹H NMR(CDCl₃): δ (ppm) 1.16(3H, t, J = 7.2 Hz), 1.40-2.05(14H, m), 2.36-2.49(3H, m), 2.59-2.76(3H, m), 3.30-3.38(1H, m), 3.86-4.12(2H, m), 7.15(2H, d, J = 8.1 Hz), 7.26-7.29(2H, m)

実施例 142

[0340] [化265]



化合物(I-142):

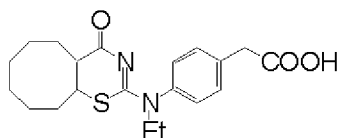
ジアステレオマー(B体)

収率:83%

¹H NMR(CDCl₃) : δ (ppm) 1.16(3H, t, J = 7.2 Hz), 1.45–1.80(12H, m), 1.96–2.06(3H, m), 2.42(2H, t, J = 7.2 Hz), 2.74(2H, t, J = 7.5 Hz), 2.89–2.94(1H, m), 3.55–3.63(1H, m), 3.90–4.10(2H, m), 7.15(2H, d, J = 7.8 Hz), 7.26–7.30(2H, m)

実施例 143

[0341] [化266]



化合物(I-143):

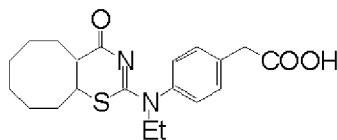
ジアステレオマー(A体)

収率:91%

¹H NMR(CDCl₃) : δ (ppm) 1.15(3H, t, J = 7.2 Hz), 1.45–2.00(12H, m), 2.42–2.49(1H, m), 2.59–2.66(1H, m), 3.32–3.39(1H, m), 3.72(2H, s), 3.85–3.97(1H, m), 4.00–4.12(1H, m), 7.21(2H, d, J = 8.1 Hz), 7.40(2H, d, J = 8.4 Hz)

実施例 144

[0342] [化267]



化合物(I-144):

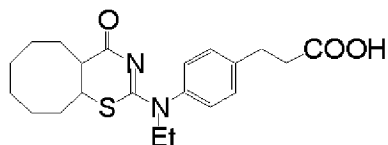
ジアステレオマー(B体)

収率:100%

¹H NMR(CDCl₃) : δ (ppm) 1.17(3H, t, J = 7.2 Hz), 1.45–2.05(13H, m), 2.88–2.94(1H, m), 3.57–3.64(1H, m), 3.74(2H, s), 3.94–4.11(2H, m), 7.22(2H, d, J = 8.4 Hz), 7.41(2H, d, J = 8.1 Hz)

実施例 145

[0343] [化268]



化合物(I-145):

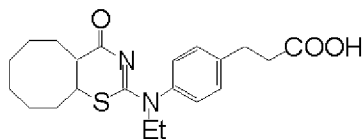
ジアステレオマー(A体)

収率:83%

¹H NMR(CDCl₃): δ (ppm) 1.16(3H, t, J = 7.2 Hz), 1.50–2.05(13H, m), 2.73(2H, t, J = 7.5 Hz), 2.89–2.95(1H, m), 3.03(2H, t, J = 7.5 Hz), 3.57–3.63(1H, m), 3.90–4.11(2H, m), 7.16(2H, d, J = 8.4 Hz), 7.31(2H, d, J = 8.4 Hz)

実施例 146

[0344] [化269]



化合物(I-146):

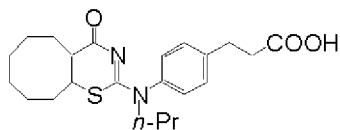
ジアステレオマー(B体)

収率:87%

¹H NMR(CDCl₃): δ (ppm) 1.16(3H, t, J = 7.2 Hz), 1.50–2.05(13H, m), 2.73(2H, t, J = 7.5 Hz), 2.89–2.95(1H, m), 3.03(2H, t, J = 7.5 Hz), 3.57–3.63(1H, m), 3.90–4.11(2H, m), 7.16(2H, d, J = 8.4 Hz), 7.31(2H, d, J = 8.4 Hz)

実施例 147

[0345] [化270]



化合物(I-147):

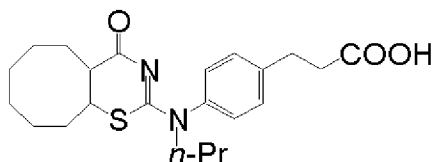
ジアステレオマー(A体)

収率:67%

¹H NMR(CDCl₃) : δ (ppm) 0.88(3H, t, J = 7.5 Hz), 1.40–2.05(15H, m), 2.58–2.76(3H, m), 3.03(2H, t, J = 7.5 Hz), 3.11–3.38(1H, m), 3.71–4.12(2H, m), 7.16(2H, d, J = 8.1 Hz), 7.23–7.33(2H, m)

実施例 148

[0346] [化271]



化合物(I-148) :

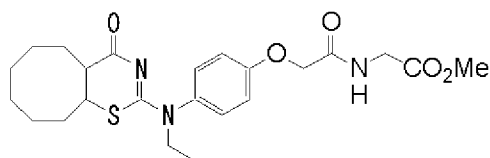
ジアステレオマー(B体)

収率:100%

¹H NMR(CDCl₃) : δ (ppm) 0.88(3H, t, J = 7.5 Hz), 1.40–1.80(14H, m), 1.85–2.05(1H, m), 2.73(2H, t, J = 7.5 Hz), 2.80–2.94(1H, m), 3.03(2H, t, J = 7.5 Hz), 3.57–3.62(1H, m), 3.76–3.85(1H, m), 3.97–4.07(1H, m), 7.16(2H, d, J = 8.4 Hz), 7.30(2H, d, J = 8.4 Hz)

実施例 149

[0347] [化272]



化合物(I-149) :

ジアステレオマー(A体)

化合物(I-133) 0.12g(0.3073mmole)、グリシンメチルエステル・塩酸塩 39mg(0.3073mmole)、HOBt84mg(0.615mmole)、WSC・塩酸塩62mg(0.3227mmole)、トリエチルアミン62mg(0.615mmole)及びジメチルホルムアミド1.2mlの混合物を室温下、23時間攪拌した。反応液に水及び酢酸エチルを加え抽出後、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウム脱水後、ろ過し、ろ液を減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、標題化合物を無色液体とし

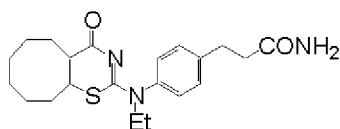
て60mg(42%)得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 1.16 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.40–2.05 (11H, m), 2.40–2.50 (1H, m), 2.57–2.70 (1H, m), 3.30–3.40 (1H, m), 3.80 (3H, s), 3.85–4.00 (1H, m), 4.00–4.15 (1H, m), 4.17 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 4.59 (2H, s), 7.00 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.09 (1H, br s), 7.21 (2H, d, $J=9\text{Hz}$).

[0348] 実施例66と同様にして、以下の化合物を合成した。

実施例 150

[0349] [化273]



化合物(I-150):

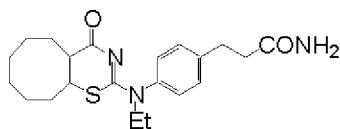
ジアステレオマー(A体)

収率:21%

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 1.16(3H, t, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 1.40–2.00(11H, m), 2.41–2.64(4H, m), 3.04(2H, t, $J = 7.5 \text{ Hz}$), 3.30–3.38(1H, m), 3.85–3.97(1H, m), 4.02–4.16(1H, m), 5.30–5.50(2H, br, NH_2), 7.16(2H, d, $J = 8.4 \text{ Hz}$), 7.31(2H, d, $J = 8.7 \text{ Hz}$)

実施例 151

[0350] [化274]



化合物(I-151):

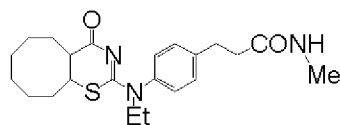
ジアステレオマー(B体)

収率:96%

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 1.16(3H, t, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 1.50–2.10(12H, m), 2.58(2H, t, $J = 7.8\text{Hz}$), 2.88–2.93(1H, m), 3.04(2H, t, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 3.55–3.62(1H, m), 3.92–4.01(2H, m), 5.86(2H, br, NH_2), 7.15(2H, d, $J = 8.1 \text{ Hz}$), 7.31(2H, d, $J = 8.4 \text{ Hz}$)

実施例 152

[0351] [化275]



化合物(I-152) :

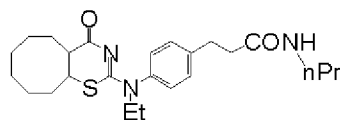
ジアステレオマー(B体)

収率:50%

¹H NMR(CDCl₃) : δ (ppm) 1.16(3H, t, J = 7.2 Hz), 1.45-2.10(12H, m), 2.51(2H, t, J = 7.8 Hz), 2.80(3H, d, J = 8.1 Hz), 2.86-2.93(1H, m), 3.04(2H, t, J = 7.8 Hz), 3.55-3.64(1H, m), 3.90-4.15(2H, m), 5.49(1H, br, NH), 7.15(2H, d, J = 8.1 Hz), 7.29(2H, d, J = 8.1 Hz)

実施例 153

[0352] [化276]



化合物(I-153) :

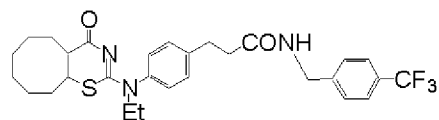
ジアステレオマー(B体)

収率:19%

¹H NMR(CDCl₃) : δ (ppm) 0.87(3H, t, J = 7.2 Hz), 1.15(3H, t, J = 6.9 Hz), 1.41-2.05(14H, m), 2.50(2H, t, J = 7.5 Hz), 2.88-2.94(1H, m), 3.04(2H, t, J = 7.5 Hz), 3.20(2H, q, J = 6.7 Hz), 3.56-3.61(1H, m), 3.90-4.08(2H, m), 5.40(1H, br, NH), 7.15(2H, d, J = 8.1 Hz), 7.30(2H, d, J = 8.4 Hz)

実施例 154

[0353] [化277]



化合物(I-154) :

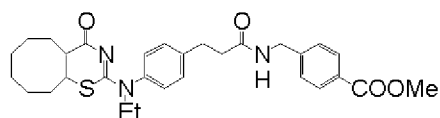
ジアステレオマー(B体)

収率:15%

¹H NMR(CDCl₃) : δ (ppm) 1.15(3H, t, J = 7.2 Hz), 1.40-2.05(12H, m), 2.59(2H, t, J = 7.5 Hz), 2.86-2.93(1H, m), 3.07(2H, t, J = 7.5Hz), 3.55-3.62(1H, m), 3.85-4.07(2H, m), 4.49(2H, d, J = 5.7 Hz), 6.01(1H, br, NH), 7.14(2H, d, J = 8.1 Hz), 7.27-7.36(4H, m), 7.56(2H, d, J = 8.1 Hz)

実施例 155

[0354] [化278]



化合物(I-155) :

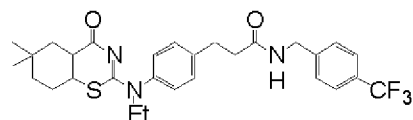
ジアステレオマー(B体)

収率:74%

¹H NMR(CDCl₃) : δ (ppm) 1.15(3H, t, J = 7.2 Hz), 1.40-2.10(12H, m), 2.59(2H, t, J = 7.8 Hz), 2.88-2.94(1H, m), 3.08(2H, t, J = 7.8Hz), 3.55-3.61(1H, m), 3.91-4.08(5H, m), 4.49(2H, d, J = 6.0 Hz), 5.82(1H, br, NH), 7.15(2H, d, J = 8.4 Hz), 7.26-7.32(4H, m), 7.98(2H, d, J = 8.4 Hz)

実施例 156

[0355] [化279]



化合物(I-156) :

ジアステレオマー(B体)

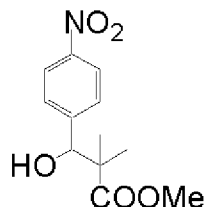
収率:19%

¹H NMR(CDCl₃) : δ (ppm) 0.94-0.96(6H, m), 1.10-2.05(9H, m), 2.60(2H, t, J = 6.9 Hz), 2.76(1H, dt, J = 12.6 Hz, J = 4.0 Hz), 3.07(2H, t, J = 6.9 Hz), 3.66-3.72(1H,

m), 3.95–4.10(2H, m), 4.49(2H, d, $J = 4.5$ Hz), 6.03(1H, br, NH), 7.10–7.20(2H, m), 7.29–7.45(4H, m), 7.55–7.58(2H, m)

(参考例14)

[0356] [化280]

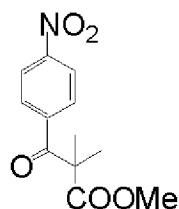


化合物(I'－95)：

イソブタン酸メチル2.00g (19.6mmole) 及び無水テトラヒドロフラン30mlの混合物にアルゴン雰囲気下、 -78°C でリチウムジイソプロピルアミン14.7ml (29.4mmole)を滴下後、1.5時間攪拌した。その後4－ニトロベンズアルデヒド2.96g (19.6mmole)を滴下し、室温下15.5時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで脱水、ろ過し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n－ヘキサン：酢酸エチル＝3：1)で精製し、標題化合物3.00g (60%)を淡黄色結晶として得た。

^1H NMR(CDCl_3) : δ (ppm) 1.14(3H, s), 1.15(3H, s), 3.41(1H, d, $J = 4.2$ Hz), 3.75(3H, s), 5.01(1H, d, $J = 4.2$ Hz), 7.49(2H, d, $J = 9.0$ Hz), 8.19(2H, d, $J = 8.7$ Hz)

[0357] [化281]



化合物(I'－96)：

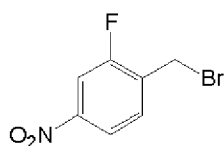
化合物(I'－95) 3.00g (11.8mmole)、二クロム酸ピリジニウム8.91g (23.7mmole) 及びジクロロメタン40mlの混合物を19時間加熱還流攪拌した。反応液をセライトろ過し、ろ液に水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで脱水、ろ過し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロ

マトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル=3:1) で精製し、標題化合物2.74g (92%) を淡黄色結晶として得た。

^1H NMR(CDCl_3): δ (ppm) 1.57(6H, s), 3.67(3H, s), 7.97(2H, d, $J = 9.0$ Hz), 8.28(2H, d, $J = 9.0$ Hz)

(参考例15)

[0358] [化282]

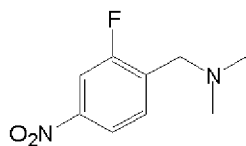


化合物(I' - 97):

2-フルオロ-4-ニトロトルエン3g (19.33mmole)、N-ブロモスクシイミド3.6g (20.3mmole)、 α 、 α -アゾビスイソブチロニトリル63mg及び四塩化炭素15mlの混合物を8時間加熱還流攪拌した。反応液に水を加え抽出後、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水後、ろ過し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン) で精製し、標題化合物3.57g (79%) 得た。

^1H -NMR(CDCl_3): δ (ppm) 4.53 (2H, s), 7.61 (1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 7.96 (1H, dd, $J=9.0$, 2.0Hz), 8.04 (1H, dd, $J=8.0$, 2.0Hz).

[0359] [化283]



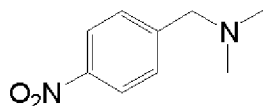
化合物(I' - 98):

化合物(I' - 97) 1.5g (6.41mmole)、トリエチルアミン2.33g (23.1mmole)、ジメチルアミン塩酸塩0.63g (7.69mmole) 及びN,N-ジメチルホルムアミド15mlの混合物を室温下、18時間攪拌した。反応液に水及び酢酸エチルを加え抽出後、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水後、ろ過し、減圧下溶媒を留去し、標題化合物1.21g (95%) を褐色液体として得た。

¹H NMR(CDCl₃) : δ (ppm) 2.29(6H, s), 3.57(2H, s), 7.62(1H, t, J = 7.8 Hz), 7.92(1H, dd, J = 9.6 Hz, J = 2.1 Hz), 8.01–8.05(1H, m)

[0360] 化合物(I' - 98)と同様にして、以下の化合物を合成した。

[0361] [化284]

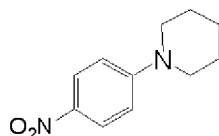


化合物(I' - 99) :

収率:100%

¹H NMR(CDCl₃) : δ (ppm) 2.26(6H, s), 3.51(2H, s), 7.49(2H, d, J = 9.0 Hz), 8.18(2H, d, J = 8.7 Hz)

[0362] [化285]

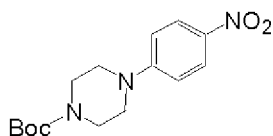


化合物(I' - 100) :

収率:100%

¹H NMR(CDCl₃) : δ (ppm) 1.66–1.72(6H, m), 3.42–3.50(4H, m), 6.79(2H, d, J = 9.3 Hz), 8.10(2H, d, J = 9.6 Hz)

[0363] [化286]

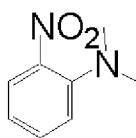


化合物(I' - 101) :

収率:79%

¹H NMR(CDCl₃) : δ (ppm) 1.49(9H, s), 3.40–3.44(4H, m), 3.56–3.63(4H, m), 6.82(2H, d, J = 9.6 Hz), 8.14(2H, d, J = 9.6 Hz)

[0364] [化287]

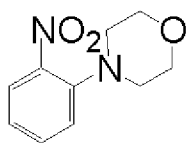


化合物(I' - 102) :

収率:100%

¹H NMR(CDCl₃) : δ (ppm) 2.90(6H, s), 6.80–6.85(1H, m), 7.02(1H, dd, J = 8.4 Hz, J = 1.2 Hz), 7.38–7.43(1H, m), 7.77(1H, dd, J = 8.4 Hz, J = 1.5 Hz)

[0365] [化288]

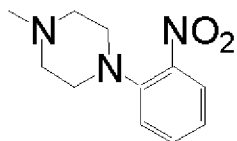


化合物(I' - 103) :

収率:100%

¹H NMR(CDCl₃) : δ (ppm) 3.06(4H, t, J = 4.5 Hz), 3.85(4H, t, J = 4.5 Hz), 7.09(1H, t, J = 7.5 Hz), 7.15(1H, d, J = 8.1 Hz), 7.51(1H, t, J = 7.8 Hz), 7.77(1H, dd, J = 8.1 Hz, J = 1.5 Hz)

[0366] [化289]



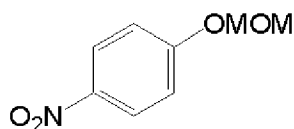
化合物(I' - 104) :

収率:80%

¹H NMR(CDCl₃) : δ (ppm) 2.37(3H, s), 2.59(4H, t, J = 4.7 Hz), 3.10(4H, t, J = 4.7 Hz), 7.04(1H, t, J = 7.7 Hz), 7.15(1H, dd, J = 8.4 Hz, J = 1.2 Hz), 7.48(1H, t, J = 7.7 Hz), 7.75(1H, dd, J = 8.1 Hz, J = 1.5 Hz)

(参考例16)

[0367] [化290]

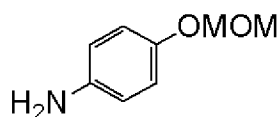


化合物(I' - 105):

4-ニトロフェノール10g (0.07189mole)、ジイソプロピルエチルアミン31.3ml (0.1797mole) 及びTHF50mlの混合物に氷冷下、2-メトキシメトキシクロリド13.6ml (0.1797mole) を滴下し、室温で2時間攪拌した。反応液に水及び酢酸エチルを加え抽出後、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水後、ろ過し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=3:1)で精製し、4-メトキシメトキシニトロベンゼンを淡黄色液体として14.3g (100%)得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 3.50 (3H, s), 5.26 (2H, s), 7.11 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 8.21 (2H, d, $J=9\text{Hz}$).

[0368] [化291]



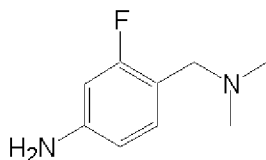
化合物(I' - 106):

4-メトキシメトキシニトロベンゼン14.3g (0.07148mole)、酸化白金(IV)0.14g及びメタノール70mlの混合物を水素雰囲気下、室温で20時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を減圧下溶媒を留去し、4-メトキシメトキシアニリンを赤褐色液体9.05g (82%)として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 3.46 (2H, brs), 3.47 (3H, s), 5.08 (2H, s), 6.63 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 6.87 (2H, d, $J=9\text{Hz}$).

[0369] 化合物(I' - 106)同様にして、以下の化合物を合成した。

[0370] [化292]

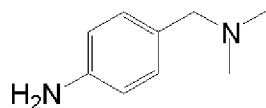


化合物(I' - 107) :

収率:100%

¹H NMR(CDCl₃) : δ (ppm) 2.23(6H, s), 3.37(2H, s), 3.72(2H, s(br), NH₂), 6.35–6.44(2H, m), 7.06(1H, t, J = 8.3 Hz)

[0371] [化293]

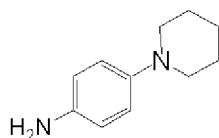


化合物(I' - 108) :

収率:100%

¹H NMR(CDCl₃) : δ (ppm) 2.21(6H, s), 3.31(2H, s), 3.62(2H, s(br), NH₂), 6.65(2H, d, J = 8.4 Hz), 7.08(2H, d, J = 8.1 Hz)

[0372] [化294]

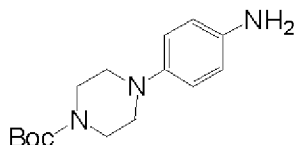


化合物(I' - 109) :

収率:100%

¹H NMR(CDCl₃) : δ (ppm) 1.50–1.62(2H, m), 1.71(4H, quintet, J = 5.6 Hz), 2.98(4H, t, J = 5.4 Hz), 3.40(2H, s(br), NH₂), 6.34(2H, d, J = 8.7 Hz), 6.83(2H, d, J = 8.7 Hz)

[0373] [化295]

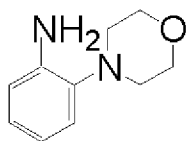


化合物(I' - 110) :

収率:100%

¹H NMR(CDCl₃) : δ (ppm) 1.48(9H, s), 2.96(4H, t, J = 8.1 Hz), 3.45(2H, s(br), NH₂), 3.56(4H, t, J = 8.1 Hz), 6.65(2H, d, J = 8.1 Hz), 6.81(2H, d, J = 8.1 Hz)

[0374] [化296]

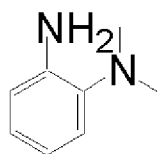


化合物(I' - 111) :

収率:93%

¹H NMR(CDCl₃) : δ (ppm) 2.92(4H, t, J = 4.7 Hz), 3.85(4H, t, J = 4.7 Hz), 3.98(2H, br, NH₂), 6.74–6.79(2H, m), 6.93–7.03(2H, m)

[0375] [化297]

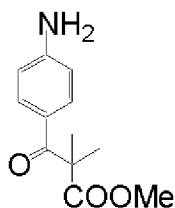


化合物(I' - 112) :

収率:88%

¹H NMR(CDCl₃) : δ (ppm) 2.67(6H, s), 3.97(2H, br, NH₂), 6.71–6.78(2H, m), 6.91(1H, t, J = 7.5 Hz), 7.01(1H, d, J = 7.8 Hz)

[0376] [化298]

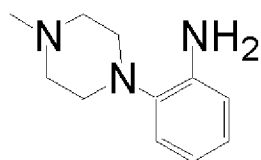


化合物(I' - 113) :

収率:100%

¹H NMR(CDCl₃) : δ (ppm) 1.52(6H, s), 3.64(3H, s), 4.11(2H, s(br), NH₂), 6.61(2H, d, J = 9.0 Hz), 7.70(2H, d, J = 9.0 Hz)

[0377] [化299]



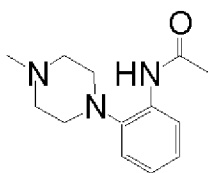
化合物(I' - 114) :

収率:100%

¹H NMR(CDCl₃) : δ (ppm) 2.38(3H, s), 2.56-2.66(4H, m(br)), 2.97(4H, t, J = 4.7 Hz), 3.97(2H, s(br), NH₂), 6.71-6.78(2H, m), 6.94(1H, t, J = 7.7 Hz), 7.02(1H, dd, J = 8.4 Hz, J = 1.5 Hz)

(参考例17)

[0378] [化300]



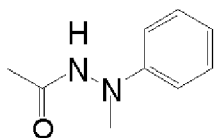
化合物(I' - 115) :

化合物(I' - 114) 1.00g(5.23mmole)、トリエチルアミン0.58g (5.75mmole)およびテトラヒドロフラン15mlの混合物に、氷冷下、塩化アセチル0.45g (5.75mmole)を加え、室温下、14.5時間攪拌した。反応液に水及び酢酸エチルを加え、抽出後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水後、ろ過し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、標題化合物0.65g (54%)を紫色液体として得た。

¹H NMR(CDCl₃) : δ (ppm) 2.21(3H, s), 2.41(3H, s), 2.60-2.74(4H, br), 2.93(4H, t, J = 4.8 Hz), 7.06(1H, dd, J = 7.5 Hz, J = 1.5 Hz), 7.12-7.20(2H, m), 8.34(1H, d, J = 8.4 Hz), 8.46(1H, s(br), NH)

[0379] 参考例17と同様にして、次の化合物を合成した。

[0380] [化301]



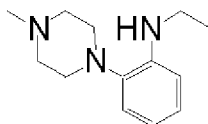
化合物(I' - 116):

収率:100%

¹H-NMR(CDCl₃): δ (ppm) 2.04, 2.07 (3H, s), 2.42 (1H, s), 3.16, 3.17 (3H, s), 6.80-6.91 (3H, m), 7.21-7.33 (2H, m)

(参考例18)

[0381] [化302]



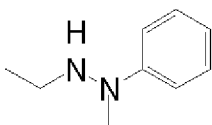
化合物(I' - 117):

化合物(I' - 115) 0.65g (2.80mmole) 及び無水テトラヒドロフラン10mlの混合物に氷冷下、水素化リチウムアルミニウム0.32g (18.4mmole)を加え、室温下24時間攪拌した。反応液に、氷冷下、水2.27mlを加え、室温下2時間攪拌した。不要物をろ過し、ろ液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水後、ろ過し、減圧下溶媒を留去し、標題化合物0.14g (23%)を赤褐色液体として得た。

¹H NMR(CDCl₃): δ (ppm) 1.29(3H, t, J = 7.2 Hz), 2.38(3H, s), 2.50-2.68(4H, br), 2.93(4H, t, J = 4.6 Hz), 3.10-3.20(2H, m), 4.54(1H, s(br), NH), 6.61-6.70(2H, m), 7.00-7.05(2H, m)

[0382] 参考例18と同様にして、次の化合物を合成した。

[0383] [化303]



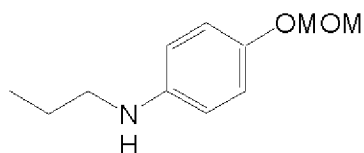
化合物(I' - 118):

収率:66%

¹H-NMR(CDCl₃): δ (ppm) 1.11 (3H, t, J=7.5Hz), 2.93 (2H, q, J=7.5Hz), 3.04 (3H, s), 6.73-6.78 (1H, m), 6.96-7.01 (2H, m), 7.19-7.24 (2H, m) (NH : not detected)

(参考例19)

[0384] [化304]



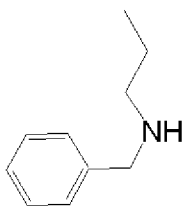
化合物(I' - 119) :

化合物(I' - 106) : 2.0g (0.01306mole)、よう化プロピル1.40ml (0.014366mole)、炭酸カリウム5.42g (0.03918mole) 及びN、N-ジメチルホルムアミド10mlの混合物を室温下18時間攪拌した。反応液に水及び酢酸エチルを加え抽出後、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水後、ろ過し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル=7:1) で精製し、標題化合物1.47g (58%) を淡黄色液体として得た。

¹H-NMR(CDCl₃): δ (ppm) 0.99 (3H, t, J=7.5Hz), 1.62 (2H, sextet, J=7.5Hz), 3.04 (2H, t, J=7.5Hz), 3.34 (1H, brs), 3.48 (3H, s), 5.07 (2H, s), 6.55 (2H, d, J=9Hz), 6.90 (2H, d, J=9Hz).

[0385] 参考例19と同様にして、以下の化合物を合成した。

[0386] [化305]

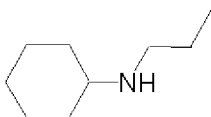


化合物(I' - 120) :

収率:45%

¹H NMR(CDCl₃) : δ (ppm) 0.92(3H, t, J = 7.4 Hz), 1.54(2H, sextet, J = 7.2 Hz), 1.64(1H, s(br), NH), 2.61(2H, t, J = 7.2 Hz), 3.80(2H, s), 7.22-7.36(5H, m)

[0387] [化306]

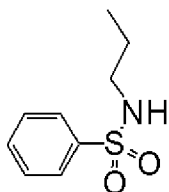


化合物(I' - 121) :

収率:64%

^1H NMR(CDCl_3) : δ (ppm) 0.91(3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.03–1.90(13H, m), 2.33–2.41(1H, m), 2.58(2H, t, $J = 7.4$ Hz)

[0388] [化307]

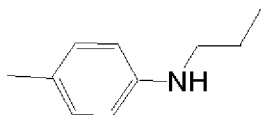


化合物(I' - 122) :

収率:45%

^1H NMR(CDCl_3) : δ (ppm) 0.87(3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.49(2H, sextet, $J = 7.3$ Hz), 2.93(2H, q, $J = 6.8$ Hz), 4.35(1H, s(br), NH), 7.49–7.59(3H, m), 7.87(2H, d, $J = 6.6$ Hz)

[0389] [化308]

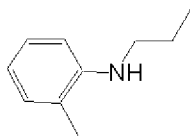


化合物(I' - 123) :

収率:49%

^1H NMR(CDCl_3) : δ (ppm) 0.99(3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.63(2H, sextet, $J = 7.2$ Hz), 2.17(3H, s), 3.06(2H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.49(1H, s(br), NH), 6.54(2H, d, $J = 6.9$ Hz), 6.98(2H, d, $J = 7.8$ Hz)

[0390] [化309]



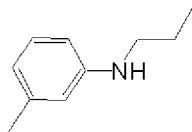
化合物(I' - 124) :

収率:58%

^1H NMR(CDCl_3) : δ (ppm) 1.02(3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.69(2H, sextet, $J = 7.5$ Hz), 2.14(3H, s), 3.13(2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.47(1H, s(br), NH), 6.60–6.67(2H, m), 7.04–7.1

5(2H, m)

[0391] [化310]

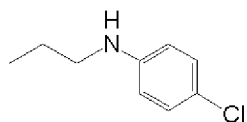


化合物(I' - 125) :

収率:54%

¹H NMR(CDCl₃) : δ (ppm) 0.99(3H, t, J = 7.5 Hz), 1.63(2H, sextet, J = 7.5 Hz), 2.28(3H, s), 3.07(2H, t, J = 7.5 Hz), 3.57(1H, s(br), NH), 6.41-6.44(2H, s), 6.51(1H, d, J = 7.5 Hz), 7.06(1H, t, J = 7.5 Hz)

[0392] [化311]

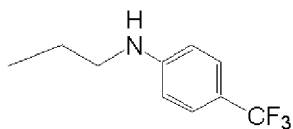


化合物(I' - 126) :

収率:59%

¹H NMR(CDCl₃) : δ (ppm) 0.99(3H, t, J = 7.5 Hz), 1.63(2H, sextet, J = 7.4 Hz), 3.05(2H, t, J = 7.2 Hz), 3.63(1H, s(br), NH), 6.52(2H, d, J = 8.4 Hz), 7.11(2H, d, J = 8.4 Hz)

[0393] [化312]

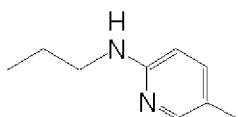


化合物(I' - 127) :

収率:59%

¹H NMR(CDCl₃) : δ (ppm) 1.01(3H, t, J = 7.4 Hz), 1.65(2H, sextet, J = 7.3 Hz), 3.11(2H, q, J = 6.6 Hz), 3.98(1H, s(br), NH), 6.58(2H, d, J = 8.4 Hz), 7.39(2H, d, J = 8.4 Hz)

[0394] [化313]

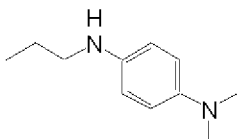


化合物(I' - 128) :

収率:20%

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 0.99(3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.63(2H, sextet, $J = 7.3$ Hz), 2.17(3H, s), 3.19(2H, q, $J = 6.6$ Hz), 4.34(1H, s(br), NH), 6.32(1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.23-7.28(1H, m), 7.90(1H, s)

[0395] [化314]

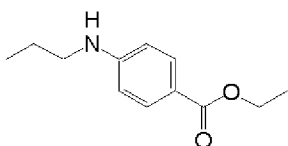


化合物(I' - 129) :

収率:42%

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 0.98(3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.48(1H, s(br), NH), 1.62(2H, sextet, $J = 7.2$ Hz), 2.81(6H, s), 3.04(2H, t, $J = 7.2$ Hz), 6.58(2H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.73(2H, d, $J = 8.7$ Hz)

[0396] [化315]

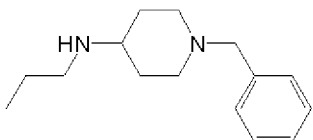


化合物(I' - 130) :

収率:50%

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 1.01(3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.36(3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.66(2H, sextet, $J = 7.2$ Hz), 3.13(2H, q, $J = 6.6$ Hz), 4.09(1H, s(br), NH), 4.31(2H, q, $J = 7.2$ Hz), 6.54(2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.86(2H, d, $J = 8.7$ Hz)

[0397] [化316]

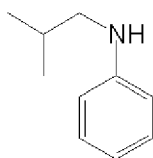


化合物(I' - 131) :

収率:51%

¹H NMR(CDCl₃) : δ (ppm) 0.91(3H, t, J = 7.5 Hz), 1.31-1.79(5H, m), 1.83-1.87(2H, m), 2.01(2H, td, J = 11.7 Hz, J = 2.4 Hz), 2.44(1H, tt, J = 10.7 Hz, J = 3.9 Hz), 2.58(2H, t, J = 7.5 Hz), 2.83-2.86(2H, m), 3.50(2H, s), 7.22-7.32(5H, m)

[0398] [化317]

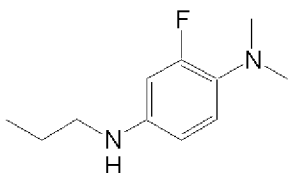


化合物(I' - 132) :

収率:52%

¹H NMR(CDCl₃) : δ (ppm) 0.98(6H, d, J = 6.6 Hz), 1.89(1H, nonet, J = 6.7 Hz), 2.93(2H, d, J = 6.6 Hz), 3.69(1H, s(br), NH), 6.60(2H, d, J = 7.8 Hz), 6.67(1H, t, J = 7.4 Hz), 7.16(2H, t, J = 8.0 Hz)

[0399] [化318]

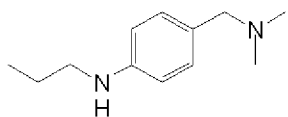


化合物(I' - 133) :

収率:41%

¹H NMR(CDCl₃) : δ (ppm) 0.99(3H, t, J = 7.5 Hz), 1.62(2H, sextet, J = 7.5 Hz), 2.72(6H, s), 3.02(2H, t, J = 7.2 Hz), 3.49(1H, s(br), NH), 6.30-6.38(2H, m), 6.84(1H, t, J = 8.4 Hz)

[0400] [化319]

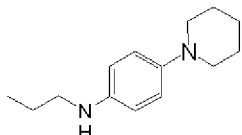


化合物(I' - 134) :

収率:20%

¹H NMR(CDCl₃) : δ (ppm) 1.00(3H, t, J = 7.5 Hz), 1.64(2H, sextet, J = 7.2 Hz), 2.21(6H, s), 3.07(2H, t, J = 7.2 Hz), 3.31(2H, s), 3.60(1H, s(br), NH), 6.56(2H, d, J = 8.4 Hz), 7.09(2H, d, J = 8.7 Hz)

[0401] [化320]

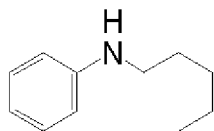


化合物(I' - 135) :

収率:48%

¹H NMR(CDCl₃) : δ (ppm) 0.99(3H, t, J = 7.5 Hz), 1.50-1.75(9H, m), 2.95-3.06(6H, m), 6.58(2H, d, J = 8.7 Hz), 6.87(2H, d, J = 9.0 Hz)

[0402] [化321]

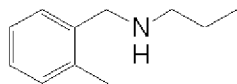


化合物(I' - 136) :

収率:40%

¹H NMR(CDCl₃) : δ (ppm) 0.92(3H, t, J = 6.9 Hz), 1.35-1.41(4H, m), 1.57-1.65(2H, m), 3.10(2H, t, J = 6.9 Hz), 3.59(1H, s(br), NH), 6.60(2H, d, J = 7.5 Hz), 6.68(1H, t, J = 7.5 Hz), 7.17(2H, t, J = 7.8 Hz)

[0403] [化322]

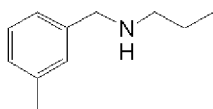


化合物(I' - 137) :

収率:41%

¹H NMR(CDCl₃) : δ (ppm) 0.94(3H, t, J = 7.5 Hz), 1.49-1.61(3H, m), 2.35(3H, s), 2.65(2H, t, J = 7.5 Hz), 3.77(2H, s), 7.15-7.20(2H, m), 7.26-7.31(2H, m)

[0404] [化323]

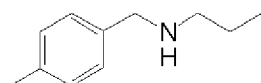


化合物(I' - 138) :

収率:36%

¹H NMR(CDCl₃) : δ (ppm) 0.92(3H, t, J = 7.5 Hz), 1.48–1.60(3H, m), 2.35(3H, s), 2.60(2H, t, J = 7.2 Hz), 3.75(2H, s), 7.04–7.29(4H, m)

[0405] [化324]

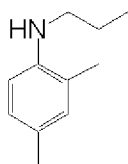


化合物(I' - 139) :

収率:43%

¹H NMR(CDCl₃) : δ (ppm) 0.92(3H, t, J = 7.5 Hz), 1.47–1.59(3H, m), 2.34(3H, s), 2.59(2H, t, J = 7.2 Hz), 3.75(2H, s), 7.13(2H, d, J = 8.1 Hz), 7.21(2H, d, J = 7.8 Hz)

[0406] [化325]

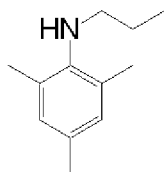


化合物(I' - 140) :

収率:27%

¹H NMR(CDCl₃) : δ (ppm) 1.01(3H, t, J = 7.5 Hz), 1.67(2H, sextet, J = 7.2 Hz), 2.11(3H, s), 2.23(3H, s), 3.10(2H, t, J = 7.2 Hz), 3.34(1H, s(br), NH), 6.53(1H, d, J = 8.1 Hz), 6.88(1H, s), 6.92(1H, d, J = 8.4 Hz)

[0407] [化326]

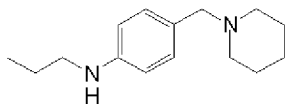


化合物(I' - 141) :

収率:40%

¹H NMR(CDCl₃) : δ (ppm) 0.98(3H, t, J = 7.5 Hz), 1.53-1.66(3H, m), 2.22(3H, s), 2.52(6H, s), 2.89(2H, t, J = 7.5 Hz), 6.81(2H, s)

[0408] [化327]

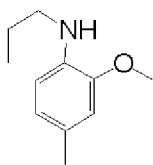


化合物(I' - 142) :

収率:18%

¹H NMR(CDCl₃) : δ (ppm) 0.99(3H, t, J = 7.5 Hz), 1.35-1.69(9H, m), 2.30-2.40(4 H, m), 3.07(2H, t, J = 7.2 Hz), 3.64(2H, s), 6.55(2H, d, J = 8.4 Hz), 7.09(2H, d, J = 8.4 Hz)

[0409] [化328]

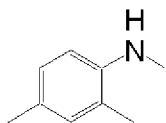


化合物(I' - 143) :

収率:63%

¹H NMR(CDCl₃) : δ (ppm) 1.00(3H, t, J = 7.5 Hz), 1.66(2H, sextet, J = 7.5 Hz), 2.27(3H, s), 3.07(2H, t, J = 7.2 Hz), 3.83(3H, s), 4.03(1H, s(br), NH), 6.51(1H, d, J = 7.8 Hz), 6.60(1H, s), 6.66(1H, d, J = 7.5 Hz)

[0410] [化329]



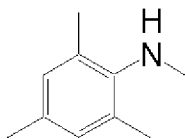
化合物(I' - 144) :

収率:56%

¹H NMR(CDCl₃) : δ (ppm) 2.11(3H, s), 2.24(3H, s), 2.87(3H, s), 3.42(1H, s(br), N

H), 6.53(1H, d, J = 8.1 Hz), 6.89(1H, s), 6.96(1H, d, J = 8.1 Hz)

[0411] [化330]

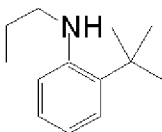


化合物(I' - 145) :

収率:28%

¹H NMR(CDCl₃) : δ (ppm) 2.23(3H, s), 2.27(6H, s), 2.74(3H, s), 2.90(1H, s(br), N H), 6.83(2H, s)

[0412] [化331]

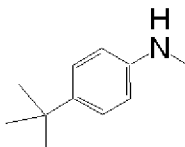


化合物(I' - 146) :

収率:28%

¹H NMR(CDCl₃) : δ (ppm) 1.05(3H, t, J = 7.5 Hz), 1.42(9H, s), 1.72(2H, sextet, J = 7.5 Hz), 3.14(2H, q, J = 6.2 Hz), 3.85(1H, s(br), NH), 6.65-6.70(2H, m), 7.13(1H, t, J = 7.5 Hz), 7.23(1H, d, J = 7.8 Hz)

[0413] [化332]

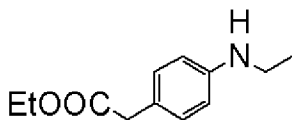


化合物(I' - 147) :

収率:43%

¹H NMR(CDCl₃) : δ (ppm) 1.28(9H, s), 2.83(3H, s), 3.59(1H, s(br), NH), 6.58(2H, d, J = 8.4 Hz), 7.22(2H, d, J = 8.4 Hz)

[0414] [化333]

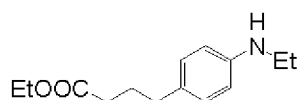


化合物(I' - 148) :

収率:59%

¹H NMR(CDCl₃) : δ (ppm) 1.22-1.27(6H, m), 3.14(2H, q, J = 7.2 Hz), 3.49(2H, s), 3.52(1H, s(br), NH), 4.13(2H, q, J = 7.2 Hz), 6.56(2H, d, J = 8.4 Hz), 7.09(2H, d J = 8.4 Hz)

[0415] [化334]

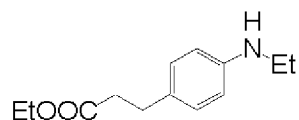


化合物(I' - 149) :

収率:13%

¹H NMR(CDCl₃) : δ (ppm) 1.22-1.27(6H, m), 1.89(2H, quintet, J = 7.5 Hz), 2.30(2H, t, J = 7.5 Hz), 2.54(2H, t, J = 7.5 Hz), 3.13(2H, q, J = 7.2 Hz), 3.45(1H, s(br), NH), 4.11(2H, q, J = 7.2 Hz), 6.55(2H, d, J = 8.4 Hz), 6.98(2H, d J = 8.4 Hz)

[0416] [化335]

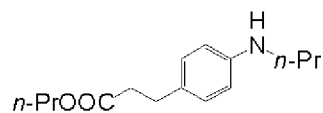


化合物(I' - 150) :

収率:46%

¹H NMR(CDCl₃) : δ (ppm) 1.21-1.27(6H, m), 2.56(2H, t, J = 7.8 Hz), 2.84(2H, t, J = 7.5 Hz), 3.13(2H, q, J = 7.2 Hz), 3.45(1H, s(br), NH), 4.12(2H, q, J = 7.2 Hz), 6.54(2H, d, J = 8.4 Hz), 7.01(2H, d J = 8.4 Hz)

[0417] [化336]



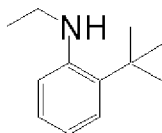
化合物(I' - 151) :

収率:56%

¹H NMR(CDCl₃) : δ (ppm) 0.92(3H, t, J = 7.5 Hz), 0.99(3H, t, J = 7.5 Hz), 1.55-1.

6.9(4H, m), 2.57(2H, t, $J = 7.8$ Hz), 2.84(2H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.06(2H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.54(1H, s(br), NH), 4.02(2H, t, $J = 6.6$ Hz), 6.54(2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.01(2H, d, $J = 8.4$ Hz)

[0418] [化337]

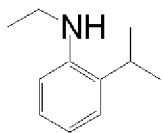


化合物(I' - 152) :

収率:56%

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 1.32(3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.42(9H, s), 3.17-3.24(2H, m), 3.79(1H, s(br), NH), 6.66-6.71(2H, m), 7.13(1H, td, $J = 7.7$ Hz, $J = 1.5$ Hz), 7.23(1H, dd, $J = 8.1$ Hz, $J = 1.5$ Hz)

[0419] [化338]

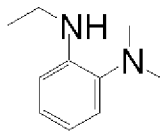


化合物(I' - 153) :

収率:58%

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 1.24-1.33(9H, m), 2.86(1H, septet, $J = 6.9$ Hz), 3.19(2H, q, $J = 7.2$ Hz), 3.55(1H, s(br), NH), 6.64(1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.72(1H, td, $J = 7.5$ Hz, $J = 1.2$ Hz), 7.08-7.16(2H, m)

[0420] [化339]

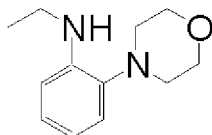


化合物(I' - 154) :

収率:57%

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 1.29(3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.64(6H, s), 3.19(2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.51(1H, br, NH), 6.60-6.69(2H, m), 6.97-7.03(2H, m)

[0421] [化340]

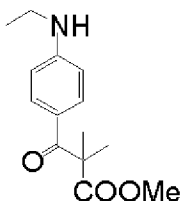


化合物(I' - 155) :

収率:20%

¹H NMR(CDCl₃) : δ (ppm) 1.29(3H, t, J = 7.2 Hz), 2.89(4H, t, J = 4.5 Hz), 3.12-3.21(2H, m), 3.85(4H, t, J = 4.5 Hz), 4.58(1H, br, NH), 6.63(1H, d, J = 7.8 Hz), 6.68(1H, td, J = 7.5 Hz, J = 1.5 Hz), 6.95-7.07(2H, m)

[0422] [化341]



化合物(I' - 156) :

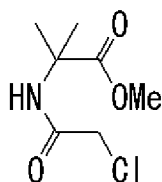
収率:28%

¹H NMR(CDCl₃) : δ (ppm) 1.28(3H, t, J = 7.2 Hz), 1.52(6H, s), 3.18-3.26(2H, m), 3.64(3H, s), 4.12(1H, br, NH), 6.50(2H, d, J = 9.0 Hz), 7.72(2H, d, J = 9.0 Hz)

[0423] WO2007/023882を参考にして、以下の化合物を合成した。

(参考例20)

[0424] [化342]



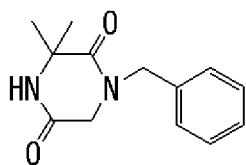
化合物(I' - 157) :

2-アミノイソ酪酸15g (0.1454mole) のメタノール100ml溶液に、氷冷下、塩化チオニル45mlを滴下後、室温下15時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、無色結晶を得た。上記結晶に水60ml及び炭酸水素ナトリウム29.7g (0.3533mole)を加え、氷冷下、クロ

ロアセチルクロリド12.2ml (0.1527mole) のトルエン38ml溶液を加え、室温で18時間攪拌した。反応液を分液後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残渣をn-ヘキサンで洗浄し、2-(N-クロロアセトアミド)-2-メチルプロピオン酸メチルを無色結晶8.9g (32%)として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 1.61 (6H, s), 3.77 (3H, s), 4.01 (2H, s), 7.17 (1H, brs).

[0425] [化343]

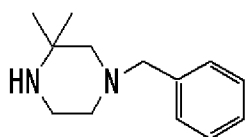


化合物(I' - 158):

2-(N-クロロアセトアミド)-2-メチルプロピオン酸メチル8.9g (0.04658mole)、ベンジルアミン7.6ml (0.06987mole)、トリエチルアミン9.7ml (0.06987mole) 及びメタノール45mlの混合物を10時間加熱還流攪拌した。反応液を減圧下、溶媒を留去後、残渣にキシレン45mlを加え、20時間加熱還流攪拌した。空冷後、水を加え、析出結晶をろ取り、1-ベンジル-3,3-ジメチルピペラジン-2,5-ジオンを無色結晶7.3g (67%)として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 1.53 (6H, s), 3.86 (2H, s), 4.61 (2H, s), 6.25 (1H, brs), 7.20-7.40 (5H, m).

[0426] [化344]



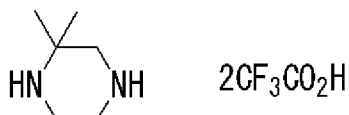
化合物(I' - 159):

水素化リチウムアルミニウム4.22g (0.1111mole) の無水テトラヒドロフラン70ml懸濁液に氷冷下、1-ベンジル-3,3-ジメチルピペラジン-2,5-ジオン7.29g (0.03138mole) を加え、9時間加熱還流攪拌した。氷冷下、反応液に水8.5ml及びテトラヒドロフラン17mlの混合液及び2N-水酸化ナトリウム水溶液6.5mlを順次滴下後、室温下2時間攪拌した。水酸化アルミニウムを濾去した後、濾液を減圧下溶媒を留去し、1-ベンジ

ル-3,3-ジメチルピペラジンを淡黄色液体5.8g (90%)として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 1.13 (6H, s), 2.11 (2H, brs), 2.35 (2H, brs), 2.93 (2H, t, $J=5\text{Hz}$), 3.44 (2H, s) 7.20-7.40 (5H, m).

[0427] [化345]

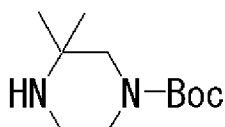


化合物(I' - 160):

1-ベンジル-3,3-ジメチルピペラジン5.25g (0.02570mole)、水酸化パラジウム0.5g、メタノール25ml、トリフルオロ酢酸7.8ml (0.0771mole) 及びシクロヘキセン7.8ml (0.0771mole) の混合物を2時間加熱還流撹拌した。反応液をろ過し、減圧下溶媒を留去した。残渣に酢酸エチルを加え結晶をろ取し、2,2-ジメチルピペラジン・2トリフルオロ酢酸塩を無色結晶6.9g (78%)として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: δ (ppm) 1.39 (6H, s), 3.20 (2H, s), 3.21-3.30 (2H, m), 3.30-3.40 (2H, m), 9.41 (2H, s).

[0428] [化346]



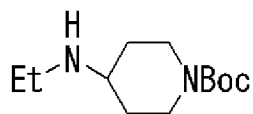
化合物(I' - 161):

2,2-ジメチルピペラジン・2トリフルオロ酢酸塩6.02g (0.01760mole)、トリエチルアミン7.8ml (0.0563mole) 及びテトラヒドロフラン30mlの混合物に氷冷下、二炭酸ジ-tert-ブチル4.2ml (0.01848mole) を滴下後、室温下3時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、1N-塩酸水溶液及びジイソプロピルエーテルを加え抽出した。水層を2N-水酸化ナトリウム水溶液でアルカリとし、酢酸エチルを加え抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、1-tert-ブトキシカルボニル3,3-ジメチルピペラジンを淡黄色液体として2.6g (69%)得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 1.11 (6H, s), 1.46 (9H, s), 2.87 (2H, t, $J=5\text{Hz}$), 3.16 (2H, s), 3.36 (2H, t, $J=5\text{Hz}$).

[0429] 参考例19と同様にして、次の化合物を合成した。

[0430] [化347]



化合物(I' - 162) :

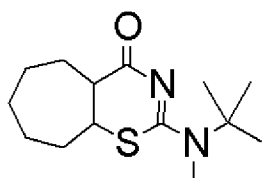
収率:85%

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 1.05 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.10-1.40 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.70-1.90 (2H, m), 2.57 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 2.60-2.80 (2H, m), 3.95-4.15 (3H, m).

[0431] 実施例67と同様にして、以下の化合物を合成した。以下に示す本化合物のジアステレオマー(A体)は低極性化合物を、ジアステレオマー(B体)は高極性化合物を示す。

実施例 157

[0432] [化348]



化合物(I-157) :

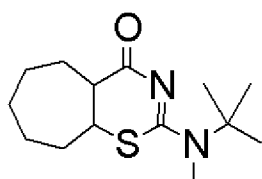
ジアステレオマー(A体)

収率:7%

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 1.40-1.90(18H, m), 2.21-2.29(1H, m), 2.32-2.41(1H, m), 3.09(3H, s), 3.17-3.25(1H, m)

実施例 158

[0433] [化349]



化合物(I-158) :

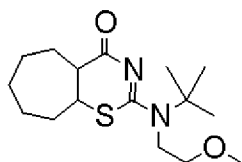
ジアステレオマー (B体)

収率:34%

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 1.50–1.85(17H, m), 1.92–2.10(2H, m), 2.67–2.73(1H, m), 3.14(3H, s), 3.70–3.75(1H, m)

実施例 159

[0434] [化350]



化合物 (I-159) :

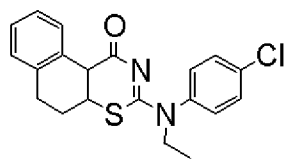
ジアステレオマー (A体)

収率:7%

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 1.40–1.90(18H, m), 2.23–2.40(2H, m), 3.20–3.28(1H, m), 3.37(3H, s), 3.52–3.60(2H, m), 3.74(2H, t, $J = 6.9$ Hz)

実施例 160

[0435] [化351]



化合物 (I-160) :

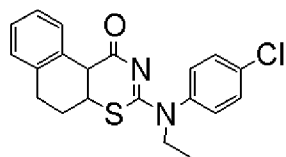
ジアステレオマー (A体)

収率:16%

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 1.20(3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.76–1.91(1H, m), 1.94–2.20(1H, m), 2.80–2.90(2H, m), 3.58(1H, td, $J = 12.5$ Hz, $J = 3.3$ Hz), 3.74(1H, d, $J = 12.6$ Hz), 3.89–3.99(1H, m), 4.09–4.20(1H, m), 7.06(1H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.16–7.28(4H, m), 7.44–7.48(3H, m)

実施例 161

[0436] [化352]



化合物(I-161):

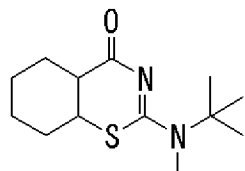
ジアステレオマー(B体)

収率:80%

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 1.10(3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.98–2.09(1H, m), 2.12–2.22(1H, m), 2.75–2.85(1H, m), 2.92–3.03(1H, m), 3.85–4.03(4H, m), 7.07–7.23(6H, m), 7.40(2H, d, $J = 8.1$ Hz)

実施例 162

[0437] [化353]



化合物(I-162):

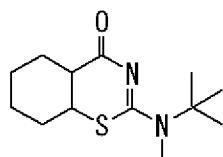
ジアステレオマー(A体)

収率:5%

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 1.23–1.54 (4H, m), 1.55 (9H, s), 1.74–2.08 (4H, m), 2.25–2.35 (1H, m), 3.09 (3H, s), 3.09–3.18 (1H, m).

実施例 163

[0438] [化354]



化合物(I-163):

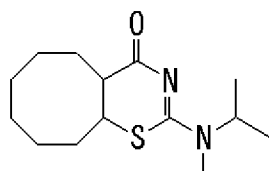
ジアステレオマー(B体)

収率:19%

¹H-NMR(CDCl₃): δ (ppm) 1.33–1.98 (17H, m), 2.56–2.64 (1H, m), 3.15 (3H, s), 3.55–3.64 (1H, m).

実施例 164

[0439] [化355]



化合物(I-164):

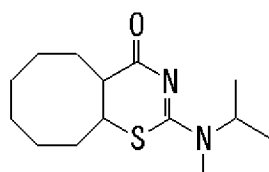
ジアステレオマー(A体)

収率:36%

¹H-NMR(CDCl₃): δ (ppm) 1.06–1.34 (6H, m), 1.40–1.90 (10H, m), 2.02–2.16 (1H, m), 2.36–2.50 (1H, m), 2.60–2.74 (1H, m), 2.94, 3.05 (3H, s), 3.38–3.48 (1H, m), 4.20–4.35, 5.30–5.50 (1H, m).

実施例 165

[0440] [化356]



化合物(I-165):

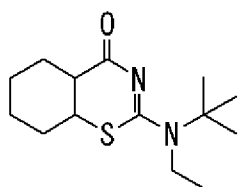
ジアステレオマー(B体)

収率:35%

¹H-NMR(CDCl₃): δ (ppm) 1.05–1.30 (6H, m), 1.45–2.04 (12H, m), 2.85–3.10 (4H, m), 3.65–3.75 (1H, m), 4.26–4.44, 5.36–5.54 (1H, m).

実施例 166

[0441] [化357]



化合物(I-166):

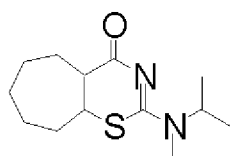
ジアステレオマー(B体)

収率:11%

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 1.29 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.30-2.00 (17H, m), 2.55-2.67 (1H, m), 3.55-3.75 (3H, m).

実施例 167

[0442] [化358]



化合物(I-167):

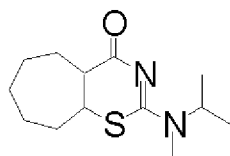
ジアステレオマー(A体)

収率:11%

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 1.10-1.28(6H, m), 1.42-1.88(9H, m), 2.30-2.43(2H, m), 2.92-3.04(3H, m), 3.27-3.35(1H, m), [4.20-4.32, 5.32-5.46(1H, m(rotamar))]

実施例 168

[0443] [化359]



化合物(I-168):

ジアステレオマー(B体)

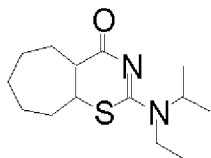
収率:75%

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 1.10-1.30(6H, m), 1.54-1.90(8H, m), 2.01-2.11(2H, m),

2.73-2.78(1H, m), 2.98-3.07(3H, m), 3.74-3.79(1H, m), [4.32-4.45, 5.40-5.70(1H, m(rotamar))]

実施例 169

[0444] [化360]



化合物(I-169):

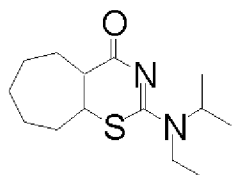
ジアステレオマー(A体)

収率:12%

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 1.14-2.10(18H, m), 2.32-2.44(2H, m), 3.28-3.83(3H, m), [4.38-4.30, 5.30-5.42(1H, m(rotamar))]

実施例 170

[0445] [化361]



化合物(I-170):

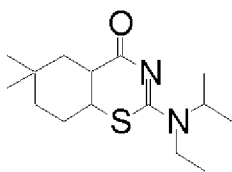
ジアステレオマー(B体)

収率:74%

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 1.16-1.30(9H, m), 1.50-1.90(8H, m), 1.98-2.13(2H, m), 2.73-2.78(1H, m), 3.42-3.70(2H, m), 3.75-3.80(1H, m), [4.32-4.44, 5.44-5.48(1H, m(rotamar))]

実施例 171

[0446] [化362]



化合物(I-171):

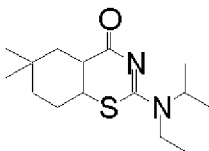
ジアステレオマー(A体)

収率:11%

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 0.97(3H, s), 1.01(3H, s), 1.15-1.88(14H, m), 2.02-2.11(1H, m), 2.27(1H, td, $J = 12.6$ Hz, $J = 3.9$ Hz), 3.02-3.13(1H, m), 3.40-3.81(2H, m), [4.21-4.35, 5.35-5.45(1H, m(rotamor))]

実施例 172

[0447] [化363]



化合物(I-172):

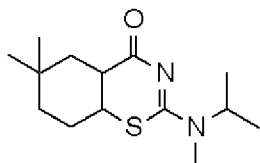
ジアステレオマー(B体)

収率:80%

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 0.96(3H, s), 0.98(3H, s), 1.16-1.69(14H, m), 1.96-2.09(1H, m), 2.80(1H, dt, $J = 12.3$, $J = 4.2$ Hz), 3.45-3.80(3H, m), [4.38-4.50, 5.40-5.52(1H, m(rotamar))]

実施例 173

[0448] [化364]



化合物(I-173):

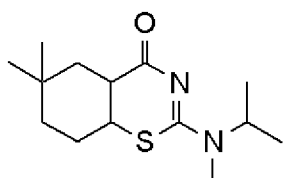
ジアステレオマー(A体)

収率:26%

¹H-NMR(CDCl₃): δ (ppm) 0.95 (3H, s), 1.01 (3H, s), 1.14–1.87 (12H, m), 2.06 (1H, dt, J=13.0, 3.0Hz), 2.27 (1H, dt, J=12.0, 3.5Hz), 2.94, 3.05 (3H, m), 4.30, 5.44 (1H, br).

実施例 174

[0449] [化365]



化合物(I-174):

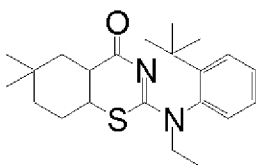
ジアステレオマー(B体)

収率:56%

¹H-NMR(CDCl₃): δ (ppm) 0.96 (3H, s), 0.98 (3H, s), 1.12–1.76 (11H, m), 1.97–2.09 (1H, m), 2.80 (1H, dt, J=12.0, 3.5Hz), 3.01, 3.09 (3H, br), 3.78–3.81 (1H, m), 4.46, 5.52 (1H, br).

実施例 175

[0450] [化366]



化合物(I-175):

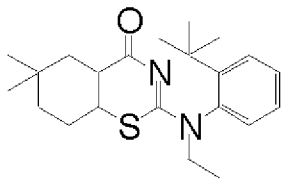
ジアステレオマー(A体)

収率:16%

¹H NMR(CDCl₃): δ (ppm) 0.95(3H, s), 1.00(3H, s), 1.13–1.68(17H, m), 2.05–2.36 (2H, m), 2.94–3.10(2H, m), 4.65–4.81(1H, m), 7.01–7.06(1H, m), 7.22–7.28(1H, m), 7.39–7.45(1H, m), 7.59–7.62(1H, m)

実施例 176

[0451] [化367]



化合物(I-176):

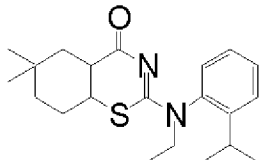
ジアステレオマー(B体)

収率:73%

¹H NMR(CDCl₃): δ (ppm) 0.91-0.96(6H, m), 1.12-1.67(17H, m), 1.86-1.98(1H, m), 2.76-2.82(1H, m), 2.98-3.12(1H, m), 3.69-3.78(1H, m), 4.67-4.86(1H, m), 7.03-7.07(1H, m), 7.24-7.30(1H, m), 7.40-7.47(1H, m), 7.62(1H, dd, J = 8.1 Hz, J = 1.5 Hz)

実施例 177

[0452] [化368]



化合物(I-177):

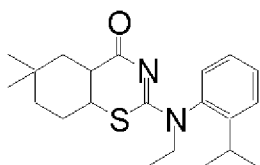
ジアステレオマー(A体)

収率:17%

¹H NMR(CDCl₃): δ (ppm) 0.93-1.00(6H, m), 1.13-1.65(14H, m), 2.02-2.10(1H, m), 2.20-2.36(1H, m), 2.90-3.04(2H, m), 3.16-3.37(1H, m), 4.48-4.74(1H, m), 7.10-7.14(1H, m), 7.23-7.29(1H, m), 7.42-7.49(2H, m)

実施例 178

[0453] [化369]



化合物(I-178):

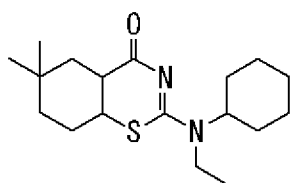
ジアステレオマー(B体)

収率:83%

^1H NMR(CDCl_3): δ (ppm) 0.91-0.95(6H, m), 1.10-1.68(14H, m), 1.86-1.96(1H, m), 2.76-2.96(2H, m), 3.24-3.35(1H, m), 3.68-3.78(1H, m), 4.56-4.72(1H, m), 7.13(1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.25-7.32(1H, m), 7.43-7.50(2H, m)

実施例 179

[0454] [化370]



化合物(I-179):

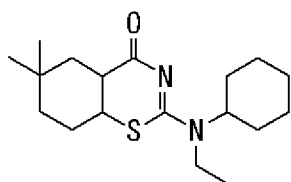
ジアステレオマー(A体)

収率:8%

^1H -NMR(CDCl_3): δ (ppm) 0.85-1.95 (23H, m), 2.00-2.10 (1H, m), 2.26 (1H, td, $J = 12, 4$ Hz), 3.00-3.15 (1H, m), 3.35-3.50 (2H, m), 3.70-3.90, 4.90-5.10 (2H, m).

実施例 180

[0455] [化371]



化合物(I-180):

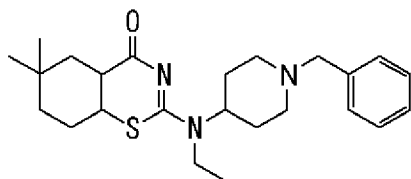
ジアステレオマー(B体)

収率:57%

^1H -NMR(CDCl_3): δ (ppm) 0.96 (3H, s), 0.97 (3H, s), 1.10-2.10 (18H, m), 2.80 (1H, dt, $J = 12.5, 4$ Hz), 3.45-3.60 (2H, m), 3.65-3.83 (2H, m), 3.90-4.02, 5.00-5.18 (1H, m).

実施例 181

[0456] [化372]



化合物(I-181):

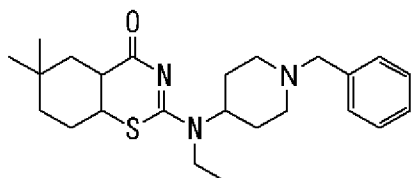
ジアステレオマー(A体)

収率:19%

¹H-NMR(CDCl₃): δ (ppm) 0.83-1.05 (9H, m), 1.15-2.35 (16H, m), 2.83-3.15 (3H, m), 3.20-3.35 (1H, m), 3.50 (2H, s), 3.65-3.85, 4.95-5.10 (1H, m), 7.20-7.35 (5H, m).

実施例 182

[0457] [化373]



化合物(I-182):

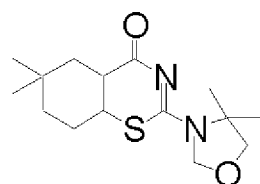
ジアステレオマー(B体)

収率:61%

¹H-NMR(CDCl₃): δ (ppm) 0.85-1.00 (9H, m), 1.15-1.85 (14H, m), 1.95-2.20 (2H, m), 2.75-3.10 (2H, m), 3.30-3.55 (3H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 3.95-4.05, 5.00-5.20 (1H, m), 7.30 (5H, brs).

実施例 183

[0458] [化374]



化合物(I-183):

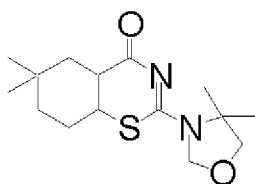
ジアステレオマー(A体)

収率:17%

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 0.97(3H, s), 1.01(3H, s), 1.20–1.90(11H, m), 2.03–2.11(1H, m), 2.28–2.38(1H, m), 3.14(1H, td, $J = 12.3 \text{ Hz}$, $J = 4.5 \text{ Hz}$), 3.79–3.87(2H, m), 4.92–5.34(2H, m(br))

実施例 184

[0459] [化375]



化合物(I-184):

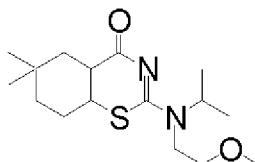
ジアステレオマー(B体)

収率:83%

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 0.97(3H, s), 0.98(3H, s), 1.19–1.30(1H, m), 1.41–1.64(10H, m), 1.97–2.08(1H, m), 2.80(1H, dt, $J = 12.1 \text{ Hz}$, $J = 3.9 \text{ Hz}$), 3.80–3.90(3H, m), 5.02–5.34(2H, m(br))

実施例 185

[0460] [化376]



化合物(I-185):

ジアステレオマー(A体)

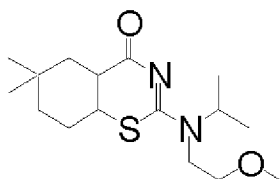
収率:16%

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 0.97(3H, s), 1.02(3H, s), 1.15–1.36(9H, m), 1.45–1.53(1H, m), 1.65–1.88(3H, m), 2.00–2.10(1H, m), 2.27(1H, td, $J = 12.6 \text{ Hz}$, $J = 3.9 \text{ Hz}$),

3.00–3.12(1H, m), 3.33–3.83(5H, m), [4.20–4.35, 5.25–5.40(1H, m(rotamar))]

実施例 186

[0461] [化377]



化合物(I-186) :

ジアステレオマー(B体)

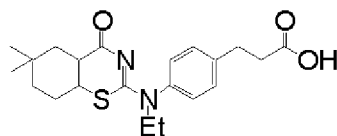
収率:83%

¹H NMR(CDCl₃) : δ (ppm) 0.96(3H, s), 0.98(3H, s), 1.18–1.70(11H, m), 1.97–2.13 (1H, m), 2.80(1H, dt, J = 12.9 Hz, J = 3.9 Hz), 3.32–3.40(3H, m), 3.61–3.80(5H, m), [4.40–4.50, 5.30–5.50(1H, m(rotamar))]

[0462] 実施例132と同様にして、以下の化合物を合成した。

実施例 187

[0463] [化378]



化合物(I-187) :

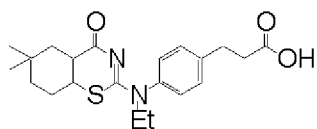
ジアステレオマー(A体)

収率:80%

¹H NMR(CDCl₃) : δ (ppm) 0.93(3H, s), 0.99(3H, s), 1.14–1.70(9H, m), 2.05(1H, dt, J = 13.5 Hz, J = 2.7 Hz), 2.29(1H, td, J = 14.5 Hz, J = 1.6 Hz), 2.73(2H, t, J = 7.8 Hz), 2.94–3.06(3H, m), 3.85–4.14(2H, m), 7.17(2H, d, J = 8.1 Hz), 7.31(2H, d J = 8.4 Hz)

実施例 188

[0464] [化379]



化合物(I-188):

ジアステレオマー(B体)

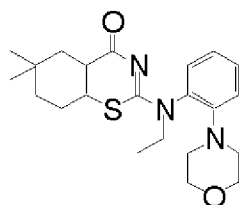
収率:100%

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 0.94-0.96(6H, m), 1.17(3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.40-2.00(7H, m), 2.72-2.83(3H, m), 3.04(2H, t, $J = 7.8$ Hz), 3.68-3.74(1H, m), 3.97-4.10(2H, m), 7.18(2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.32(2H, d, $J = 8.1$ Hz)

[0465] 実施例67と同様にして、以下の化合物を合成した。

実施例 189

[0466] [化380]



化合物(I-189):

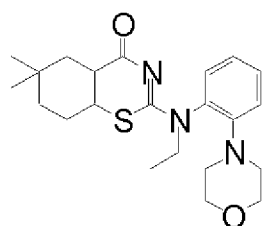
ジアステレオマー(A体)

収率:66%

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 0.92-1.68(13H, m), 2.03-2.19(1H, m), 2.35(1H, td, $J = 12.5$ Hz, $J = 3.9$ Hz), 2.80-3.19(6H, m), 3.36-3.55(1H, m), 3.72-3.86(4H, m), 4.60-4.82(1H, m), 7.07-7.20(3H, m), 7.37-7.44(1H, m)

実施例 190

[0467] [化381]



化合物(I-190):

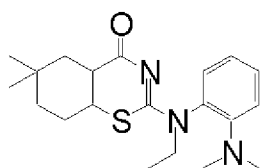
ジアステレオマー(B体)

収率:13%

¹H NMR(CDCl₃): δ (ppm) 0.86-1.69(14H, m), 1.88-1.99(1H, m), 2.79-2.90(3H, m), 3.11-3.24(2H, m), 3.39-3.52(1H, m), 3.67-3.87(5H, m), 4.64-4.86(1H, m), 7.09-7.20(3H, m), 7.40-7.45(1H, m)

実施例 191

[0468] [化382]



化合物(I-191):

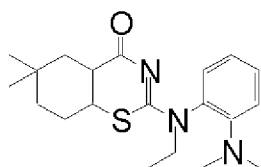
ジアステレオマー(A体)

収率:59%

¹H NMR(CDCl₃): δ (ppm) 0.88-1.73(13H, m), 2.01-2.23(1H, m), 2.36(1H, td, J = 12.0 Hz, J = 3.6 Hz), 2.80(3H, s), 2.82(3H, s), 2.94-3.10(1H, m), [3.21-3.42, 4.52-4.77(3H, m), rotamar] 6.88-6.95(1H, m), 6.98-7.03(1H, m), 7.08-7.13(1H, m), 7.30-7.37(1H, m)

実施例 192

[0469] [化383]



化合物(I-192):

ジアステレオマー(B体)

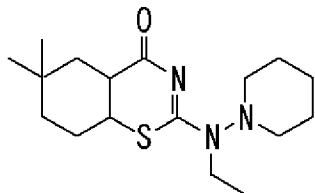
収率:35%

¹H NMR(CDCl₃): δ (ppm) 0.85-1.71(14H, m), 1.83-2.05(1H, m), 2.17-2.25(1H, m)

), 2.80(3H, s), 2.84(3H, s), 3.20-3.38(1H, m), 3.68-3.80(1H, m), 4.56-4.90(1H, m),
6.90-7.14(3H, m), 7.25-7.38(1H, m)

実施例 193

[0470] [化384]



化合物(I-193):

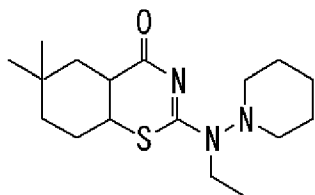
ジアステレオマー(A体)

収率:62%

¹H-NMR(CDCl₃): δ (ppm) 0.95 (3H, s), 1.00 (3H, s), 1.05-1.85 (14H, m), 1.95-2.05 (1H, m), 2.24 (1H, td, J=12, 4Hz), 2.65-2.95 (5H, m), 3.52 (1H, quint, J=7Hz), 3.76 (1H, quint, J=7Hz).

実施例 194

[0471] [化385]



化合物(I-194):

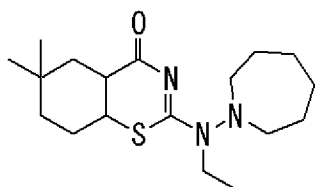
ジアステレオマー(B体)

収率:8%

¹H-NMR(CDCl₃): δ (ppm) 0.97 (3H, s), 0.98 (3H, s), 1.05-1.80 (14H, m), 1.90-2.05 (1H, m), 2.65-2.83 (3H, m), 2.85-2.95 (2H, m), 3.53-3.80 (3H, m).

実施例 195

[0472] [化386]



化合物(I-195):

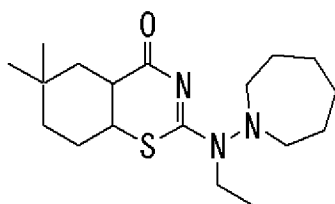
ジアステレオマー(A体)

収率:2%

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 0.96 (3H, s), 1.00 (3H, s), 1.19–2.06 (17H, m), 2.23 (1H, td, $J=12.5$, 4Hz), 2.83 (1H, td, $J=12.5$, 4.5Hz), 2.94–3.10 (4H, m), 3.54 (1H, quint, $J=7\text{Hz}$), 3.79 (1H, quint, $J=7\text{Hz}$).

実施例 196

[0473] [化387]



化合物(I-196):

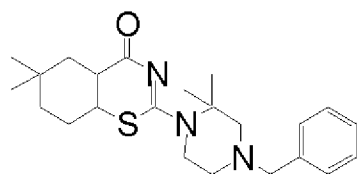
ジアステレオマー(B体)

収率:5%

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 0.97 (6H, s), 1.15–1.25 (1H, m), 1.31 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.35–2.05 (13H, m), 2.76 (1H, td, $J=7$, 4Hz), 2.95–3.10 (4H, m), 3.55–3.85 (3H, m).

実施例 197

[0474] [化388]



化合物(I-197):

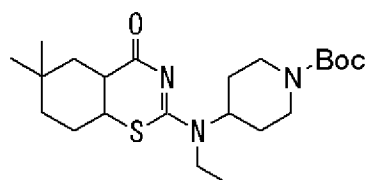
ジアステレオマー(B体)

収率:17%

¹H NMR(CDCl₃) : δ (ppm) 0.95-0.97(6H, m), 1.17-1.66(11H, m), 1.92-2.06(1H, m), 2.17-2.38(2H, m), 2.41-2.50(1H, m), 2.66-2.81(2H, m), 3.45-3.52(2H, m), 3.57-3.65(1H, m), 3.70-3.74(1H, m), 3.80-3.87(1H, m), 7.26-7.34(5H, m)

実施例 198

[0475] [化389]



化合物(I-198):

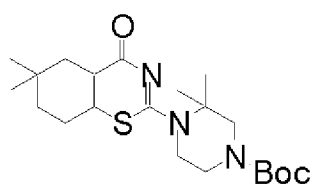
ジアステレオマー(B体)

収率:44%

¹H-NMR(CDCl₃): δ (ppm) 0.96 (3H, s), 0.97 (3H, s), 1.15-2.10 (18H, m), 2.50-2.86 (7H, m), 3.40-3.60 (1H, m), 3.72-3.80 (1H, m), 3.95-4.45, 5.10-5.50 (4H, m).

実施例 199

[0476] [化390]



化合物(I-199):

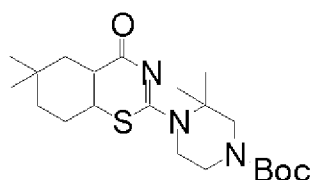
ジアステレオマー(A体)

収率:23%

¹H NMR(CDCl₃) : δ (ppm) 0.96(3H, s), 1.01(3H, s), 1.20-1.84(20H, m), 1.99-2.06(1H, m), 2.22(1H, td, J = 12.6 Hz, J = 3.9 Hz), 3.03(1H, td, J = 12.3 Hz, J = 4.2 Hz), 3.45-3.58(4H, m), 3.74-3.94(2H, m)

実施例 200

[0477] [化391]



化合物(I-200) :

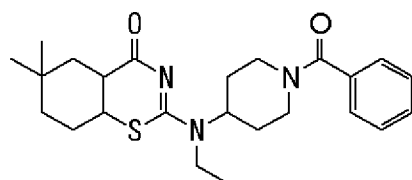
ジアステレオマー(B体)

収率:30%

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 0.95-0.98(6H, m), 1.20-1.68(20H, m), 1.96-2.08(1H, m), 2.77(1H, dt, $J = 12.3 \text{ Hz}$, $J = 4.2 \text{ Hz}$), 3.45-3.61(4H, m), 3.77-4.02(3H, m)

実施例 201

[0478] [化392]



化合物(I-201) :

ジアステレオマー(B体)

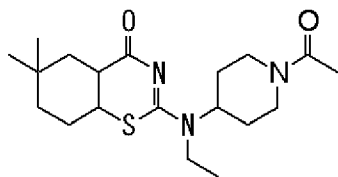
化合物(I-198) : 0.19g (0.4485mmole)、濃塩酸1ml及び酢酸2mlの混合物を室温下、18時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、残渣にテトラヒドロフラン2ml及びトリエチルアミン0.19ml (1.345mmole)を加え、氷冷下、ベンゾイルクロリド69mg (0.4934mmole)を加え、室温下24時間攪拌した。反応液に水及び酢酸エチルを加え抽出後、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチルのみ)で精製し、標題化合物を無色アモルファス0.06g (29%)として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 0.98 (6H, s), 1.15-2.10 (14H, m), 2.76-2.86, 3.05-3.25 (3H, m), 3.40-3.60 (2H, m), 3.82 (2H, s), 4.75-4.90, 5.10-5.50 (1H, m), 7.42 (5H, s).

[0479] 実施例201と同様にして、以下の化合物を合成した。

実施例 202

[0480] [化393]



化合物(I-202):

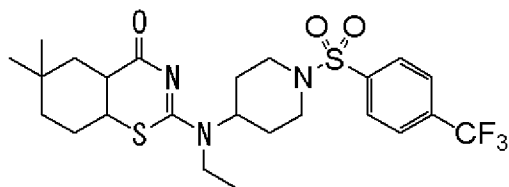
ジアステレオマー(B体)

収率:37%

¹H-NMR(CDCl₃): δ (ppm) 0.97 (3H, s), 0.99 (3H, s), 1.35 (13H, m), 2.11 (3H, s), 2.54-2.70 (1H, m), 2.82 (1H, dt, J=12.5, 4Hz), 3.10-3.30 (1H, m), 3.40-3.55 (3H, m), 3.78-3.90 (1H, m), 4.68-4.80 (1H, m), 5.26-5.42 (1H, m).

実施例 203

[0481] [化394]



化合物(I-203):

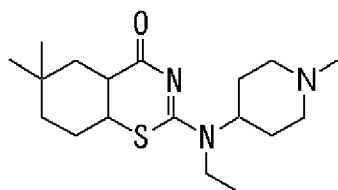
ジアステレオマー(B体)

収率:18%

¹H-NMR(CDCl₃): δ (ppm) 0.95 (6H, s), 1.15-2.10 (16H, m), 2.31-2.50 (1H, m), 2.70-2.80 (1H, m), 3.43-3.50 (1H, m), 3.75-3.77, 4.95-5.10 (1H, m), 3.81-3.93 (2H, m), 7.80-8.00 (4H, m).

実施例 204

[0482] [化395]



化合物(I-204):

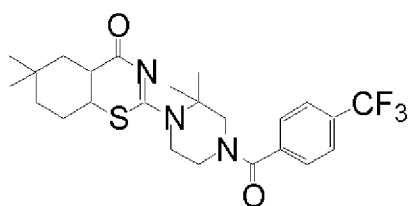
ジアステレオマー(B体)

収率:12%

¹H-NMR(CDCl₃): δ (ppm) 0.95 (3H, s), 0.98 (3H, s), 1.14-1.87 (11H, m), 1.88-2.25 (3H, m), 2.28, 2.31 (3H, s), 2.75-3.02 (3H, m), 3.42-3.62 (3H, m), 3.65-3.82 (1H, m), 3.89-4.05, 5.00-5.19 (1H, m).

実施例 205

[0483] [化396]



化合物(I-205):

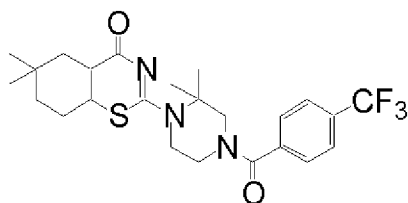
ジアステレオマー(A体)

収率:84%

¹H NMR(CDCl₃): δ (ppm) 0.97(3H, s), 1.02(3H, s), 1.20-1.36(2H, m), 1.45-1.85(10H, m), 1.98-2.06(1H, m), 2.24(1H, td, J = 12.6 Hz, J = 3.9 Hz), 2.97-3.14(1H, m), 3.37-4.20(5H, m), 7.53(2H, d, J = 8.1 Hz), 7.72(2H, d, J = 8.1 Hz)

実施例 206

[0484] [化397]



化合物(I-206):

ジアステレオマー(B体)

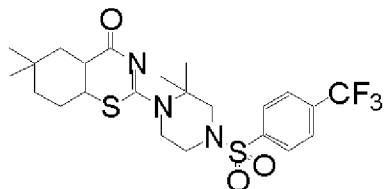
収率:47%

¹H NMR(CDCl₃): δ (ppm) 0.95-0.98(6H, m), 1.123-2.22(13H, m), 2.79(1H, dt, J =

12.6 Hz, $J = 4.2$ Hz), 3.37–4.16(6H, m), 7.54(2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.72(2H, d, $J = 8.1$ Hz)

実施例 207

[0485] [化398]



化合物(I-207) :

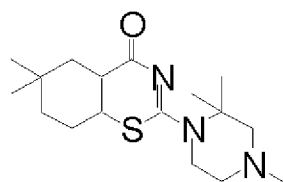
ジアステレオマー(A体)

収率:74%

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 0.94(3H, s), 1.00(3H, s), 1.18–1.82(11H, m), 1.97(1H, d, $J = 14.1$ Hz, $J = 3.3$ Hz), 2.19(1H, td, $J = 12.6$ Hz, $J = 3.9$ Hz), 2.96–3.06(2H, m), 3.21–3.29(2H, m), 3.44–3.51(1H, m), 3.68–3.84(2H, m), 7.83(2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.92(2H, d, $J = 8.4$ Hz)

実施例 208

[0486] [化399]



化合物(I-208) :

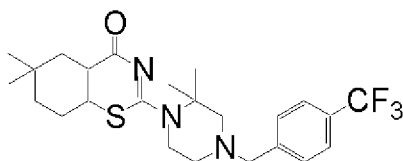
ジアステレオマー(A体)

収率:54%

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 0.96(3H, s), 1.01(3H, s), 1.20–1.83(10H, m), 1.94–2.36(9H, m), 2.60–2.69(1H, m), 2.97(1H, td, $J = 12.3$ Hz, $J = 4.2$ Hz), 3.47–3.56(1H, m), 3.70–3.77(1H, m)

実施例 209

[0487] [化400]



化合物(I-209) :

ジアステレオマー(A体)

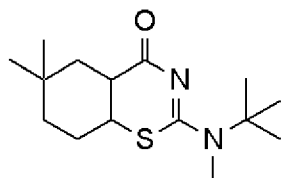
収率:64%

¹H NMR(CDCl₃) : δ (ppm) 0.95(3H, s), 1.01(3H, s), 1.19-1.84(11H, m), 1.96(1H, d, J = 14.4 Hz, J = 3.3 Hz), 2.14-2.26(2H, m), 2.33-2.44(2H, m), 2.67-2.75(1H, m), 2.98(1H, td, J = 12.3 Hz, J = 4.5 Hz), 3.49-3.60(3H, m), 3.76(1H, dt, J = 13.2 Hz, J = 4.4 Hz), 7.46(2H, d, J = 8.1 Hz), 7.58(2H, d, J = 8.1 Hz)

[0488] 実施例67と同様にして、以下の化合物を合成した。

実施例 210

[0489] [化401]



化合物(I-210) :

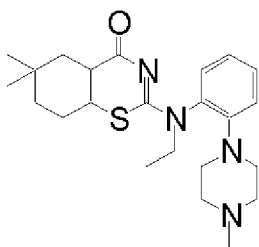
ジアステレオマー(B体)

収率:10%

¹H-NMR(CDCl₃): δ (ppm) 0.96 (3H, s), 0.97 (3H, s), 1.17-1.25 (1H, m), 1.35-1.41 (1H, m), 1.45-1.68 (3H, m), 1.56 (9H, s), 1.94-2.07 (1H, m), 2.73-2.80 (1H, m), 3.21 (3H, s), 3.72-3.74 (1H, m).

実施例 211

[0490] [化402]



化合物(I-211):

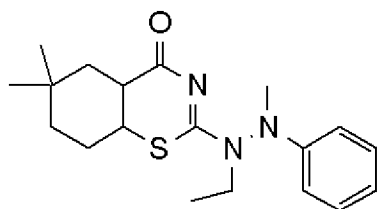
ジアステレオマー(B体)

収率:38%

¹H NMR(CDCl₃): δ (ppm) 0.87-1.00(6H, m), 1.09-1.20(3H, m), 1.24-1.69(3H, m), 1.88-2.41(6H, m), 2.50-2.70(4H, m), 2.77-2.86(1H, m), 2.90-2.99(2H, m), 3.20-3.50(3H, m), 3.65-3.82(1H, m), 4.64-4.85(1H, m), 7.07-7.18(3H, m), 7.38-7.44(1H, m)

実施例 212

[0491] [化403]



化合物(I-212):

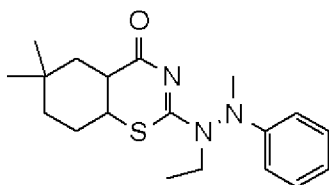
ジアステレオマー(A体)

収率:10%

¹H-NMR(CDCl₃): δ (ppm) 0.96-1.02 (6H, m), 1.22-1.48 (5H, m), 1.66-1.72 (3H, m), 2.01-2.07 (1H, m), 2.28-2.36 (1H, m), 2.95-3.10 (1H, m), 3.19, 3.22 (3H, s), 3.28-3.59 (1H, m), 3.94-4.26 (1H, m), 6.75-6.80 (2H, m), 6.94-6.99 (1H, m), 7.28-7.35 (2H, m).

実施例 213

[0492] [化404]



化合物(I-213):

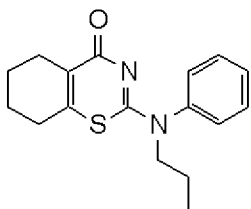
ジアステレオマー(B体)

収率:88%

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 0.94-0.99 (6H, m), 1.23-1.29 (4H, m), 1.49-1.65 (4H, m), 1.90-2.10 (1H, m), 2.80-2.85 (1H, m), 3.22, 3.25 (3H, s), 3.37-3.53 (1H, m), 3.70-3.75 (1H, m), 4.04-4.22 (1H, m), 6.74-6.87 (2H, m), 6.95-7.00 (1H, m), 7.29-7.36 (2H, m)

実施例 214

[0493] [化405]



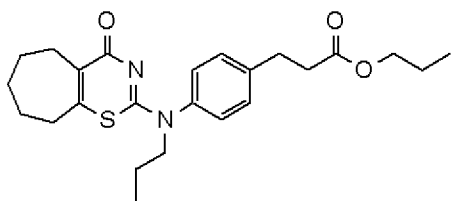
化合物(I-214):

化合物(I-67) 27mg (0.089mmole)、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノン 22mg (0.098mmole) 及び 1,4-ジオキササン 1ml の混合物を 2 時間加熱還流した。不溶物をろ去し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル=1:2) で精製し、標題化合物を無色結晶として 8mg (31%) 得た。
 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 0.91 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.56-1.78 (6H, m), 2.22-2.26 (2H, m), 2.51-2.56 (2H, m), 3.99 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.23-7.27 (2H, m), 7.46-7.54 (3H, m).

[0494] 実施例214と同様にして、以下の化合物を合成した。

実施例 215

[0495] [化406]



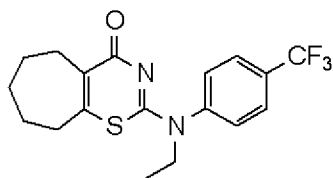
化合物(I-215):

収率:54%

¹H-NMR(CDCl₃): δ (ppm) 0.90 (3H, t, J=7.5Hz), 0.92 (3H, t, J=7.5Hz), 1.50-1.70 (8H, m), 1.74-1.79 (2H, m), 2.37 (2H, t, J=5.5Hz), 2.69 (2H, t, J=7.5Hz), 2.89 (2H, t, J=5.5Hz), 3.03 (2H, t, J=7.5Hz), 3.96 (2H, t, J=7.5Hz), 4.05 (2H, t, J=7.5Hz), 7.17 (2H, d, J=8.5Hz), 7.33 (2H, d, J=8.5Hz).

実施例 216

[0496] [化407]



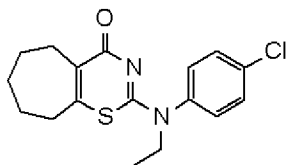
化合物(I-216):

収率:61%

¹H-NMR(CDCl₃): δ (ppm) 1.19 (3H, t, J=7.0Hz), 1.45-1.61 (4H, m), 1.70-1.85 (2H, m), 2.40 (2H, t, J=5.5Hz), 2.89 (2H, t, J=5.5Hz), 4.06 (2H, q, J=7.0Hz), 7.11 (2H, d, J=8.5Hz), 7.49 (2H, d, J=8.5Hz).

実施例 217

[0497] [化408]



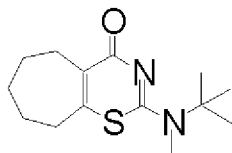
化合物(I-217):

収率:92%

¹H-NMR(CDCl₃): δ (ppm) 1.22 (3H, t, J=7.5Hz), 1.49–1.60 (4H, m), 1.76–1.84 (2H, m), 2.41 (2H, t, J=5.5Hz), 2.90 (2H, t, J=5.5Hz), 4.11 (2H, q, J=7.5Hz), 7.43 (2H, d, J=8.5Hz), 7.79 (2H, d, J=8.5Hz)

実施例 218

[0498] [化409]



化合物(I-218):

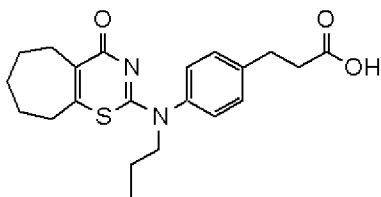
収率:58%

¹H NMR(CDCl₃): δ (ppm) 1.48–1.67(13H, m), 1.79–1.86(2H, m), 2.51–2.54(2H, m), 2.88–2.91(2H, m), 3.07(3H, s)

[0499] 実施例65と同様にして、以下の化合物を合成した。

実施例 219

[0500] [化410]



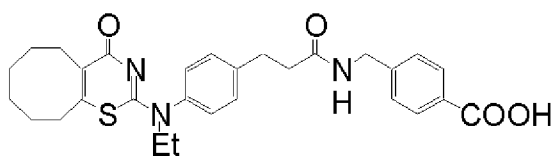
化合物(I-219):

収率:55%

¹H-NMR(CDCl₃): δ (ppm) 0.90 (3H, t, J=7.5Hz), 1.48–1.68 (6H, m), 1.75–1.84 (2H, m), 2.40 (2H, t, J=5.0Hz), 2.75 (2H, t, J=7.5Hz), 2.89 (2H, t, J=5.0Hz), 3.05 (2H, t, J=5.0Hz), 3.94 (2H, t, J=7.5Hz), 7.17 (2H, d, J=8.0Hz), 7.36 (2H, d, J=8.0Hz), 9.14 (1H, br).

実施例 220

[0501] [化411]



化合物(I-220) :

ジアステレオマー(B体)

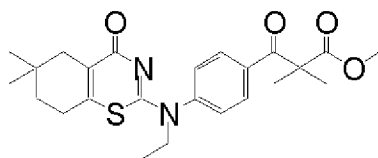
収率:75%

¹H NMR(DMSO) : δ (ppm) 1.09(3H, t, J = 6.9 Hz), 1.30–1.60(7H, m), 2.43–2.73(5 H, m), 2.94(2H, t, J = 7.5 Hz), 3.30–3.33(2H, m), 3.90(2H, q, J = 7.2 Hz), 4.33(2H, d, J = 6.0 Hz), 7.27–7.41(6H, m), 7.85(2H, d, J = 8.4 Hz), 8.45–8.50(1H, m), 12.9(1H, s(br), OH)

[0502] 実施例67と同様にして、以下の化合物を合成した。

実施例 221

[0503] [化412]



化合物(I-221) :

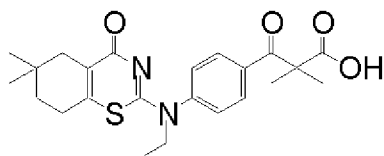
収率:42%

¹H NMR(CDCl₃) : δ (ppm) 0.96(6H, s), 1.19–1.29(5H, m), 1.44–1.58(8H, m), 2.25–2.32(1H, m), 2.35–2.37(1H, m), 3.70(3H, s), 4.06–4.16(2H, m), 7.34(2H, d, J = 9.0 Hz), 7.93(2H, d J = 8.7 Hz)

[0504] 実施例65と同様にして、以下の化合物を合成した。

実施例 222

[0505] [化413]



化合物(I-222) :

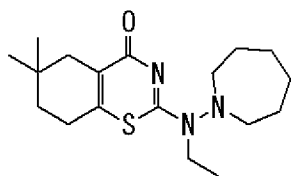
収率:65%

^1H NMR(CDCl_3): δ (ppm) 0.97(6H, s), 1.20–1.29(10H, m), 1.48(2H, t, $J = 6.3$ Hz), 2.29–2.38(4H, m), 4.06–4.16(2H, m), 7.38(2H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.23(2H, d, $J = 8.4$ Hz)

[0506] 実施例214と同様にして以下の化合物を合成した。

実施例 223

[0507] [化414]



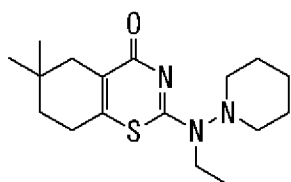
化合物(I-223):

収率:20%

^1H -NMR(CDCl_3): δ (ppm) 0.97 (6H, s), 1.33 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.45–2.00 (10H, m), 2.36 (2H, s), 2.44 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 2.90–3.10 (4H, m), 3.70 (2H, q, $J=7\text{Hz}$).

実施例 224

[0508] [化415]



化合物(I-224):

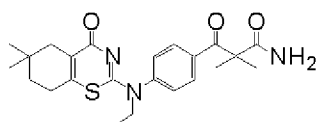
収率:19%

^1H -NMR(CDCl_3): δ (ppm) 0.97 (6H, s), 1.30 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.50 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 1.60–1.85 (6H, m), 2.36 (2H, s), 2.45 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 2.77 (2H, td, $J=9, 4\text{Hz}$), 2.83–2.94 (2H, m), 3.69 (2H, q, $J=7\text{Hz}$).

[0509] 実施例66と同様に以下の化合物を得た。

実施例 225

[0510] [化416]



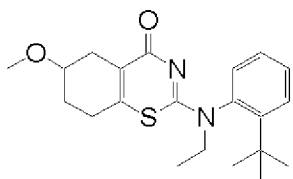
化合物(I-225) :

収率:48%

^1H NMR(CDCl_3) : δ (ppm) 0.96(6H, s), 1.22(3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.46(2H, t, $J = 6.6$ Hz), 1.59(6H, s), 2.26–2.36(4H, m), 4.10(2H, q, $J = 6.9$ Hz), 5.60–6.30(2H, br, NH 2), 7.37(2H, d, $J = 9.3$ Hz), 7.96(2H, d, $J = 9.6$ Hz)

実施例 226

[0511] [化417]



化合物(I-226) :

化合物(I'-93)92mg(0.35mmole)、化合物(I'-152)61mg(0.35mmole)及び1,4-ジオキサン1mlの混合物を2時間加熱還流撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n -ヘキサン:酢酸エチル=1:2)で精製した。生成物に2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノン56mg及び1,4-ジオキサン2mlを加え、3時間加熱還流撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n -ヘキサン:酢酸エチル=1:2)で精製し、ジアステレオマー(A体)を無色結晶として6mg(7%)、ジアステレオマー(B体)を無色結晶として40mg(49%)得た。

ジアステレオマー(A体): ^1H -NMR(CDCl_3): δ (ppm) 1.23, 1.26 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.38, 1.39 (9H, s), 1.48–1.98 (3H, m), 2.38–2.68 (2H, m), 2.98–3.16 (2H, m), 3.31, 3.32 (3H, s), 3.64–3.67 (1H, m), 4.60–4.75 (1H, m), 7.02 (1H, ddd, $J=7.5, 3.5, 1.5\text{Hz}$), 7.21–7.27 (1H, m), 7.38–7.45 (1H, m), 7.60 (1H, dd, $J=7.5, 1.5\text{Hz}$)

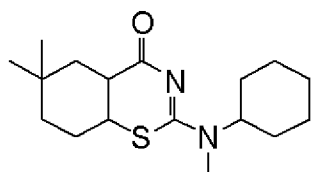
ジアステレオマー(B体): ^1H -NMR(CDCl_3): δ (ppm) 1.22, 1.26 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.39, 1.42 (9H, s), 1.48–2.05 (4H, m), 2.56–2.66 (1H, m), 2.86–3.02 (1H, m), 3.30, 3.

31 (3H, s), 3.66–3.68 (1H, m), 4.05–4.12 (2H, m), 7.02 (1H, ddd, $J=7.5, 3.5, 1.5\text{Hz}$)
 , 7.20–7.27 (1H, m), 7.32–7.44 (1H, m), 7.59 (1H, dd, $J=7.5, 1.5\text{Hz}$)

[0512] 実施例67と同様にして、以下の化合物を合成した。

実施例 227

[0513] [化418]



化合物(I-227):

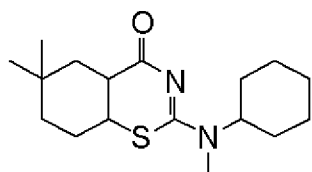
ジアステレオマー(A体)

収率:59%

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 0.96 (3H, s), 1.01 (3H, s), 1.05–2.40 (16H, m), 2.90–3.13 (5H, m), 3.70–3.88 4.90–5.10 (1H, m).

実施例 228

[0514] [化419]



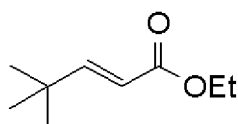
化合物(I-228):

ジアステレオマー(B体)

収率:25%

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 0.96 (3H, s), 0.98 (3H, s), 1.15–2.10 (16H, m), 2.80 (1H, dt, $J=12.5, 4\text{Hz}$), 3.03 3.12 (3H, s), 3.79 (1H, s), 3.90–4.03 5.02–5.17 (1H, m).
 (参考例21)

[0515] [化420]



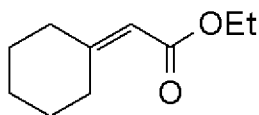
化合物(I' - 163):

水素化ナトリウム1.17g (48.8mmole) 及び無水テトラヒドロフラン30mlの混合物に、氷冷下、ジエチルホスホ酢酸エチル9.37g(41.8mmole)を加え、30分撹拌した。反応液にピバルアルデヒド3.00g (34.8mmole) 及び無水テトラヒドロフラン30mlの混合物を加え、室温下2日間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出後、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで脱水、ろ過し、減圧下溶媒を留去して、標題化合物5.58g (100%)を褐色液体として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 1.08 (9H, s), 1.30 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 4.19 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 5.73 (1H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 6.97 (1H, d, $J=16.0\text{Hz}$)

[0516] 参考例21と同様にして、以下の化合物を合成した。

[0517] [化421]

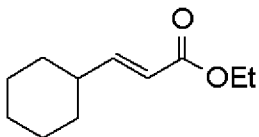


化合物(I' - 164):

収率:99%

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 1.23-1.30 (3H, m), 1.53-1.68 (4H, m), 2.00-2.17 (4H, m), 2.80-2.93 (2H, m), 4.11-4.18 (2H, m), 5.54-5.60 (1H, m)

[0518] [化422]



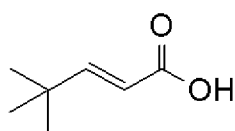
化合物(I' - 165):

収率:90%

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 0.86-1.28 (7H, m), 1.48-1.79 (6H, m), 2.05-2.34 (3H, m), 4.05-4.16 (2H, m)

[0519] 参考例7と同様にして、以下の化合物を合成した。

[0520] [化423]

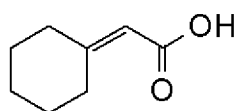


化合物(I' - 166) :

収率:72%

¹H-NMR(CDCl₃): δ (ppm) 1.10 (9H, s), 5.75 (1H, d, J=15.5Hz), 7.09 (1H, d, J=15.5Hz), 10.09 (1H, br)

[0521] [化424]

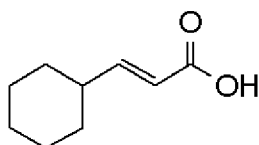


化合物(I' - 167) :

収率:100%

¹H-NMR(CDCl₃): δ (ppm) 1.53-1.69 (5H, m), 2.01-2.05 (3H, m), 2.20-2.24, 2.80-2.84 (1H, m), 2.99 (1H, s), 5.60-5.63 (1H, m), 10.80 (1H, br)

[0522] [化425]



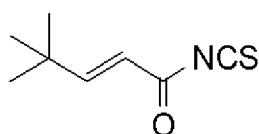
化合物(I' - 168) :

収率:57%

¹H-NMR(CDCl₃): δ (ppm) 1.06-1.33 (6H, m), 1.54-1.79 (4H, m), 2.05-2.22 (1H, m), 5.76 (1H, d, J=15.0Hz), 7.03 (1H, dd, J=15.0, 6.0Hz), 12.01 (1H, br)

[0523] 参考例13と同様にして、以下の化合物を合成した。

[0524] [化426]

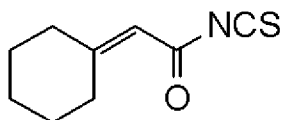


化合物(I' - 169) :

収率:43%

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 1.12 (9H, s), 5.84 (1H, d, $J=15.5\text{Hz}$), 7.00 (1H, d, $J=15.5\text{Hz}$)

[0525] [化427]

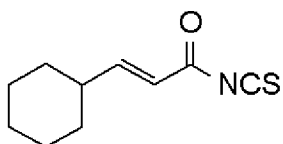


化合物(I' - 170):

収率:42%

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 1.55-1.82 (5H, m), 1.95-2.11 (3H, m), 2.23-2.27, 2.82-2.85 (1H, m), 3.22 (1H, s), 5.70-5.72 (1H, m)

[0526] [化428]

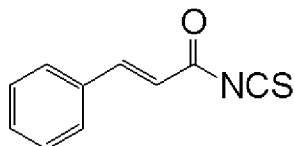


化合物(I' - 171):

収率:21%

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 1.11-1.34 (6H, m), 1.68-1.84 (4H, m), 1.94-1.97 (1H, m), 5.88 (1H, d, $J=15.0\text{Hz}$), 7.06 (1H, dd, $J=15.0, 6.0\text{Hz}$)

[0527] [化429]



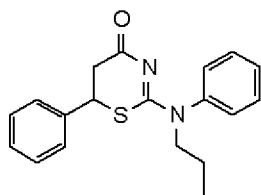
化合物(I' - 172):

収率:100%

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 6.41 (1H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 7.40-7.50 (3H, m), 7.54-7.60 (2H, m), 7.77 (1H, d, $J=16.0\text{Hz}$)

実施例 229

[0528] [化430]



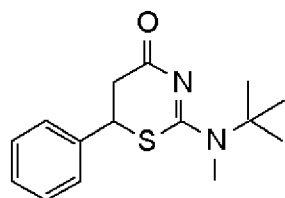
化合物(I-229):

収率:75%

¹H-NMR(CDCl₃): δ (ppm) 0.92 (3H, t, J=7.5Hz), 1.64 (2H, q, J=7.5Hz), 2.80 (1H, dd, J=15.0, 13.0Hz), 2.95 (1H, dd, J=15.0, 2.5Hz), 3.86-3.96 (1H, m), 4.05-4.16 (1H, m), 4.46 (1H, dd, J=13.5, 2.5Hz), 7.22-7.33 (7H, m), 7.40-7.46 (3H, m).

実施例 230

[0529] [化431]



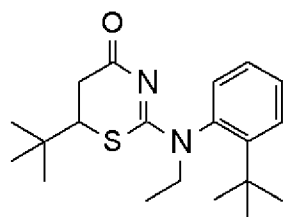
化合物(I-230):

収率:12%

¹H-NMR(CDCl₃): δ (ppm) 1.60 (9H, s), 2.73 (1H, dd, J=15.0, 12.0Hz), 2.93 (1H, d, J=15.0, 3.0Hz), 3.15 (3H, s), 4.50 (1H, dd, J=12.0, 3.0Hz), 7.30-7.42 (5H, m).

実施例 231

[0530] [化432]



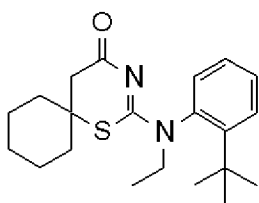
化合物(I-231):

収率:100%

¹H-NMR(CDCl₃): δ (ppm) 0.91, 0.92 (9H, s), 1.25–1.28 (3H, m), 1.37, 1.39 (9H, s), 2.30–2.40 (1H, m), 2.71–2.83 (1H, m), 3.01–3.08 (1H, m), 3.13–3.26 (1H, m), 4.68–4.81 (1H, m), 7.00–7.05 (1H, m), 7.21–7.28 (1H, m), 7.38–7.44 (1H, m), 7.60 (1H, dd, J=8.0, 1.5Hz)

実施例 232

[0531] [化433]



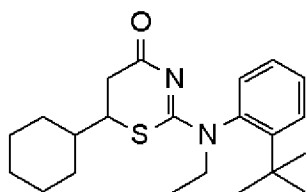
化合物(I-232):

収率:31%

¹H-NMR(CDCl₃): δ (ppm) 0.88 (3H, t, J=7.0Hz), 1.22–1.73 (10H, m), 1.38 (9H, s), 2.53–2.65 (2H, m), 2.99–3.06 (1H, m), 4.74–4.81 (1H, m), 7.00 (1H, dd, J=7.0, 1.5 Hz), 7.22–7.27 (1H, m), 7.38–7.45 (1H, m), 7.61 (1H, dd, J=7.0, 1.5Hz)

実施例 233

[0532] [化434]



化合物(I-233):

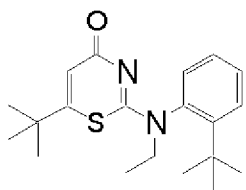
収率:47%

¹H-NMR(CDCl₃): δ (ppm) 0.94–1.28 (8H, m), 1.37, 1.39 (9H, s), 1.60–1.78 (6H, m), 2.35–2.59 (1H, m), 2.73 (1H, dt, J=15.0, 3.0Hz), 3.00–3.21 (2H, m), 4.71–4.80 (1H, m), 7.02 (1H, ddd, J=8.0, 5.0, 1.5Hz), 7.22–7.27 (1H, m), 7.42 (1H, t, J=7.5Hz), 7.61 (1H, dd, J=8.0, 1.5Hz).

[0533] 実施例214と同様にして、以下の化合物を得た。

実施例 234

[0534] [化435]



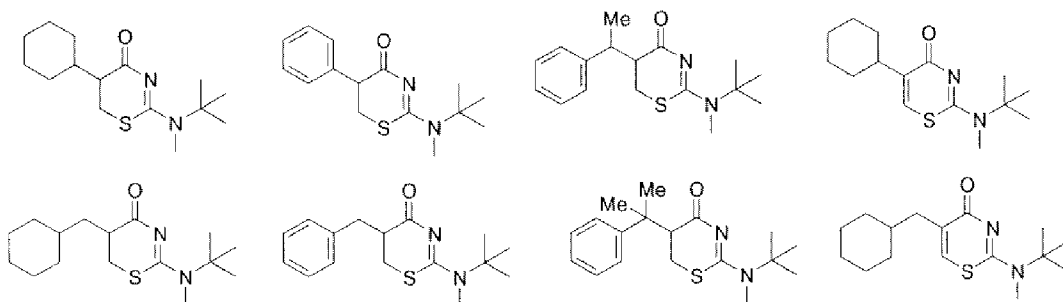
化合物(I-234):

収率:100%

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.18 (9H, s), 1.32 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.37 (9H, s), 3.16–3.28 (1H, m), 4.60–4.72 (1H, m), 6.41 (1H, s), 7.15 (1H, dd, $J=8.0, 1.5\text{Hz}$), 7.38 (1H, dt, $J=8.0, 1.5\text{Hz}$), 7.53 (1H, dt, $J=8.0, 1.5\text{Hz}$), 7.77 (1H, dd, $J=8.0, 1.5\text{Hz}$)

[0535] 上記記載の工程29～工程37に従って、例えば以下の化合物も合成することができる

[化436]



(試験例1)

[0536] 11 β -HSD1阻害剤の評価法(ヒト11 β -HSD1 に対する化合物の評価)

阻害剤を、50 mM リン酸ナトリウム緩衝液(pH 7.6)、ウシ血清アルブミン(1 mg/ml)、NADPH (0.42 mg/ml)、グルコース-6-リン酸 (1.26 mg/ml)、グルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ、酵素で構成される反応溶液中で室温で30分間プレインキュベーション後、基質コルチゾン(5 μM)を添加した(全量で10 μl)。37°Cで2時間反応後、XL-665標識コルチゾール溶液(5 μl)、Cryptate標識抗コルチゾール抗体溶液(5 μl)を添加し、室温で2時間反応後、蛍光強度(HTRF法)を測定した。実験ごとに濃度既知のコルチゾールで作成した標準曲線からコルチゾール濃度を算出した。

阻害剤を含まない時に生成されたコルチゾール濃度をコントロール値とし、阻害剤の各濃度でのコントロール値に対する阻害率をプロットした阻害曲線から阻害剤の11 β -HSD1 に対する50%阻害濃度 (IC₅₀値)を算出した。

(試験例2)

[0537] 11 β -HSD1阻害剤の評価法(マウス 11 β -HSD1に対する化合物の評価)

阻害剤を、50 mM リン酸ナトリウム緩衝液 (pH 7.6)、ウシ血清アルブミン(1 mg/ml)、NADPH (0.42 mg/ml)、グルコース-6-リン酸 (1.26 mg/ml)、グルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ、酵素で構成される反応溶液中で室温で30分間プレインキュベーション後、基質11-デヒドロコルチコステロン (2 μ M)を添加した(全量で10 μ l)。37°Cで2時間反応後、XL-665標識コルチゾール溶液 (5 μ l)、Cryptate標識抗コルチゾール抗体溶液 (5 μ l) を添加し、室温で2時間反応後、蛍光強度を測定した (HTRF法)。実験ごとに濃度既知のコルチコステロンで作成した標準曲線からコルチコステロン濃度を算出した。

阻害剤を含まない時に生成されたコルチコステロン濃度をコントロール値とし、阻害剤の各濃度でのコントロール値に対する阻害率をプロットした阻害曲線から阻害剤の11 β -HSD1 に対する50%阻害濃度 (IC₅₀値)を算出した。

[0538] 試験例1及び2の結果を以下に示す。

化合物 (I-158) : ヒト IC₅₀ = 0.19 μ M、マウス IC₅₀ = 1.49 μ M

化合物 (I-195) : ヒト IC₅₀ = 0.011 μ M、マウス IC₅₀ = 1.64 μ M

化合物 (I-175) : ヒト IC₅₀ = 0.032 μ M、マウス IC₅₀ = 0.82 μ M

(試験例3)

[0539] 糖尿病に対する11 β -HSD1 阻害剤の経口吸収性の検討実験材料と方法

(1) 使用動物 6週齢の雄性C57BL/6J Jclマウスを日本クレアより購入し、1週間の予備飼育の後、7週齢で実験に使用した。

(2) 飼育条件 マウスは、飼育環境として温度は23 $\pm$ 2°C、湿度は55 $\pm$ 10%に設定され、照明は8:00~20:00点灯、20:00~8:00消灯のサイクルに設定されている。予備飼育中、実験期間中は固形飼料 (CE-2、日本クレア) および滅菌水道水を自由摂取させた。

(3) 個体およびケージの識別 マウスの尾に油性インクで個体番号を記し識別を行った。ケージには試験責任者名、入荷日、系統、性別、供給元を記したラベルを付け、予備飼育中は20匹／ケージで飼育した。実験開始後は3匹／ケージで飼育した。

(4) 投与量、群分けの設定 経口投与、静脈内投与の投与量により、以下のように群を設定した。

経口投与 20mg/kg (n=3)

静脈内投与 5mg/kg (n=3)

(5) 投与液の調製 調製法は以下に示した。経口投与媒体として、0.5%メチルセルロース(1500cP)を用い懸濁液を調整した。静脈内投与媒体として、N, N-ジメチルアセトアミド／ポリエチレングリコール400 (=1/2)を用い、可溶化溶液を調整した。

(6) 投与方法 経口投与は、10mL/kgの割合で経口ゾンデにより強制的に胃内に投与した。静脈内投与は、2.5mL/kgの割合でガラスシリンジにより尾静脈から投与した。

(7) 評価項目 採血は心臓からの時点採血とし、血漿中薬物濃度をHPLCまたはLC/MS/MSを用いて測定した。

(8) 統計解析 血漿中濃度推移について、非線型最小プログラムWinNonlin (登録商標)を用いて血漿中濃度-時間曲線下面積(AUC)を算出し、経口投与群と静脈内投与群のAUCからバイオアベイラビリティを算出した。

製剤例

以下に示す製剤例1～8は例示にすぎないものであり、発明の範囲を何ら限定することを意図するものではない。「活性成分」なる用語は、本発明化合物、その互変異性体、それらのプロドラッグ、それらの製薬的に許容される塩、又はそれらの水和物を意味する。

[0540] (製剤例1)

硬質ゼラチンカプセルは次の成分を用いて製造する：

用量

(mg／カプセル)

活性成分

250

デンプン(乾燥)	200
ステアリン酸マグネシウム	<u>10</u>
合計	460mg

[0541] (製剤例2)

錠剤は下記の成分を用いて製造する:

	用量
	<u>(mg/錠剤)</u>
活性成分	250
セルロース(微結晶)	400
二酸化ケイ素(ヒューム)	10
ステアリン酸	<u>5</u>
合計	665mg

成分を混合し、圧縮して各重量665mgの錠剤にする。

[0542] (製剤例3)

以下の成分を含有するエアロゾル溶液を製造する:

	<u>重量</u>
活性成分	0. 25
エタノール	25. 75
プロペラント22(クロロジフルオロメタン)	<u>74. 00</u>
合計	100. 00

活性成分とエタノールを混合し、この混合物をプロペラント22の一部に加え、-30℃に冷却し、充填装置に移す。ついで必要量をステンレススチール容器へ供給し、残りのプロペラントで希釈する。バブルユニットを容器に取り付ける。

[0543] (製剤例4)

活性成分60mgを含む錠剤は次のように製造する:

活性成分	60mg
デンプン	45mg
微結晶性セルロース	35mg

ポリビニルピロリドン(水中10%溶液)	4mg
ナトリウムカルボキシメチルデンプン	4. 5mg
ステアリン酸マグネシウム	0. 5mg
滑石	<u>1mg</u>
合計	150mg

活性成分、デンプン、およびセルロースはNo. 45メッシュU. S. のふるいにかけて、十分に混合する。ポリビニルピロリドンを含む水溶液を得られた粉末と混合し、ついで混合物をNo. 14メッシュU. S. ふるいに通す。このようにして得た顆粒を50℃で乾燥してNo. 18メッシュU. S. ふるいに通す。あらかじめNo. 60メッシュU. S. ふるいに通したナトリウムカルボキシメチルデンプン、ステアリン酸マグネシウム、および滑石をこの顆粒に加え、混合した後、打錠機で圧縮して各重量150mgの錠剤を得る。

[0544] (製剤例5)

活性成分80mgを含むカプセル剤は次のように製造する:

活性成分	80mg
デンプン	59mg
微結晶性セルロース	59mg
ステアリン酸マグネシウム	<u>2mg</u>
合計	200mg

活性成分、デンプン、セルロース、およびステアリン酸マグネシウムを混合し、No. 45メッシュU. S. のふるいを通して硬質ゼラチンカプセルに200mgずつ充填する。

[0545] (製剤例6)

活性成分225mgを含む坐剤は次のように製造する:

活性成分	225mg
飽和脂肪酸グリセリド	<u>2000mg</u>
合計	2225mg

活性成分をNo. 60メッシュU. S. のふるいに通し、あらかじめ必要最小限に加熱して融解させた飽和脂肪酸グリセリドに懸濁する。ついでこの混合物を、みかけ2gの型に入れて冷却する。

[0546] (製剤例7)

活性成分50mgを含む懸濁剤は次のように製造する:

活性成分	50mg
ナトリウムカルボキシメチルセルロース	50mg
シロップ	1. 25ml
安息香酸溶液	0. 10ml
香料	q. v.
色素	q. v.
精製水を加え合計	5ml

活性成分をNo. 45メッシュU. S. のふるいにかけて、ナトリウムカルボキシメチルセルロースおよびシロップと混合して滑らかなペーストにする。安息香酸溶液および香料を水の一部で希釈して加え、攪拌する。ついで水を十分量加えて必要な体積にする。

[0547] (製剤例8)

静脈用製剤は次のように製造する:

活性成分	100mg
飽和脂肪酸グリセリド	1000ml

上記成分の溶液は通常、1分間に1mlの速度で患者に静脈内投与される。

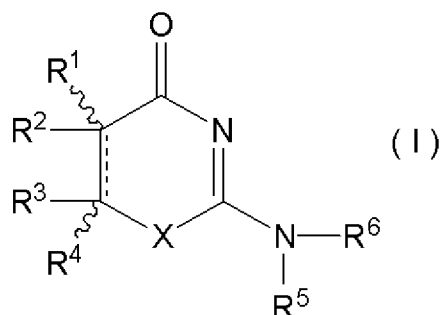
産業上の利用可能性

[0548] 以上の試験例から明らかなように、本発明に係る化合物はI型11 β ヒドロキシステロイド脱水素酵素阻害作用を示す。従って、本発明に係る化合物は糖尿病治療剤として非常に有用である。

請求の範囲

[1] 式(I):

[化1]



(式中、

XはOまたはSであり、

破線および波線は結合の存在または不存在を示し、

(i)破線が結合の存在を示す場合は、波線は結合の不存在を示し、

R²およびR³は各々独立して水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルキルアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリールアルキル、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいヘテロアリールアルキル、置換されていてもよいヘテロサイクル、置換されていてもよいヘテロサイクルアルキル、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアシル、置換されていてもよいカルバモイル、置換されていてもよいアルキルオキシ、置換されていてもよいアルキルオキシカルボニル、置換されていてもよいアルキルチオ、置換されていてもよいアリールチオ、置換されていてもよいアルキルスルホニルもしくは置換されていてもよいアリールスルホニルまたはR²とR³は隣接する炭素原子と一緒に置換されていてもよい非芳香族炭化水素環もしくは置換されていてもよい芳香族炭化水素環を形成していてもよく、

(ii)破線が結合の不存在を示す場合は、波線は結合の存在を示し、

R¹およびR⁴は各々独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシ、置換されていてもよいアルキ

ルオキシ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいシクロアルキルまたは置換されていてもよいアリールであり、

R^2 および R^3 は各々独立して水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルキルアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリールアルキル、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいヘテロアリールアルキル、置換されていてもよいヘテロサイクル、置換されていてもよいヘテロサイクルアルキル、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアシル、置換されていてもよいカルバモイル、置換されていてもよいアルキルオキシ、置換されていてもよいアルキルオキシカルボニル、置換されていてもよいアルキルチオ、置換されていてもよいアリールチオ、置換されていてもよいアルキルスルホニルまたは置換されていてもよいアリールスルホニルであり、または、

R^1 と R^2 、 R^2 と R^3 もしくは R^3 と R^4 が隣接する炭素原子と一緒にあって置換されていてもよい非芳香族炭化水素環を形成していてもよく、

R^5 および R^6 は各々独立して水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリールアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルキルアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいシクロアルケニルアルキル、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいヘテロアリールアルキル、置換されていてもよいヘテロサイクル、置換されていてもよいヘテロサイクルアルキル、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアシル、置換されていてもよいカルバモイル、置換されていてもよいアルキルスルホニルもしくは置換されていてもよいアリールスルホニルまたは R^5 と R^6 は隣接する窒素原子と一緒にあって置換されていてもよい環を形成していてもよい。)で示される化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を含有するI型11βヒドロキシステロイド脱水素酵素阻害活性を有する医薬組成物。

[2] (i) 破線が結合の存在を示し、波線が結合の不存在を示し、 R^2 と R^3 が隣接する炭素

原子と一緒に置換されていてもよい非芳香族炭化水素環または置換されていてもよい芳香族炭化水素環を形成する、または

(ii)破線が結合の不存在を示し、波線が結合の存在を示し、 R^2 と R^3 は隣接する炭素原子と一緒に置換されていてもよい非芳香族炭化水素環を形成する請求項1記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を含有するI型11 β ヒドロキシステロイド脱水素酵素阻害活性を有する医薬組成物。

- [3] 破線が結合の存在を示し、波線が結合の不存在を示し、 R^2 と R^3 が隣接する炭素原子と一緒に置換されていてもよい非芳香族炭化水素環を形成する請求項2記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を含有するI型11 β ヒドロキシステロイド脱水素酵素阻害活性を有する医薬組成物。
- [4] 破線が結合の存在を示し、波線が結合の不存在を示し、 R^2 と R^3 が隣接する炭素原子と一緒に置換されていてもよい芳香族炭化水素環を形成する請求項2記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を含有するI型11 β ヒドロキシステロイド脱水素酵素阻害活性を有する医薬組成物。
- [5] 破線が結合の不存在を示し、波線が結合の存在を示し、 R^2 と R^3 は隣接する炭素原子と一緒に置換されていてもよい非芳香族炭化水素環を形成する請求項2記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を含有するI型11 β ヒドロキシステロイド脱水素酵素阻害活性を有する医薬組成物。
- [6] XがSである請求項2～5のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を含有するI型11 β ヒドロキシステロイド脱水素酵素阻害活性を有する医薬組成物。
- [7] 破線が結合の不存在を示し、波線が結合の存在を示し、 R^1 および R^2 が各々水素であり、 R^3 および R^4 が各々独立してハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルキルアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリールアルキル、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいヘテロアリールアルキル、置換されていてもよいヘテロサイクル、置

換されていてもよいヘテロサイクルアルキル、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアシル、置換されていてもよいカルバモイル、置換されていてもよいアルキルオキシ、置換されていてもよいアルキルオキシカルボニル、置換されていてもよいアルキルチオ、置換されていてもよいアリールチオ、置換されていてもよいアルキルスルホニルもしくは置換されていてもよいアリールスルホニルまたは R^3 と R^4 は隣接する炭素原子と一緒にあって置換されていてもよい非芳香族炭化水素環を形成していてもよく、または

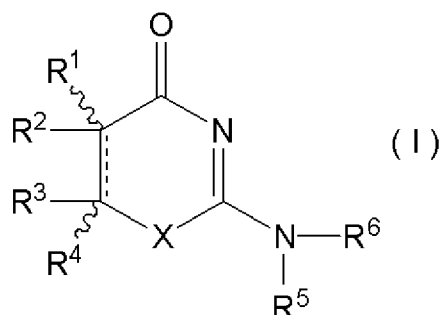
破線が結合の不存在を示し、波線が結合の存在を示し、 R^3 および R^4 が各々水素であり、 R^1 および R^2 が各々独立してハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルキルアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリールアルキル、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいヘテロアリールアルキル、置換されていてもよいヘテロサイクル、置換されていてもよいヘテロサイクルアルキル、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアシル、置換されていてもよいカルバモイル、置換されていてもよいアルキルオキシ、置換されていてもよいアルキルオキシカルボニル、置換されていてもよいアルキルチオ、置換されていてもよいアリールチオ、置換されていてもよいアルキルスルホニルもしくは置換されていてもよいアリールスルホニルまたは R^1 と R^2 は隣接する炭素原子と一緒にあって置換されていてもよい非芳香族炭化水素環を形成していてもよい請求項1記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を含有するI型11 β ヒドロキシステロイド脱水素酵素阻害活性を有する医薬組成物。

- [8] 破線が結合の不存在を示し、波線が結合の存在を示し、 R^1 および R^2 が各々水素であり、 R^3 および R^4 が各々独立してハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルキルアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいアリール、

置換されていてもよいアリールアルキル、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいヘテロアリールアルキル、置換されていてもよいヘテロサイクル、置換されていてもよいヘテロサイクルアルキル、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアシル、置換されていてもよいカルバモイル、置換されていてもよいアルキルオキシ、置換されていてもよいアルキルオキシカルボニル、置換されていてもよいアルキルチオ、置換されていてもよいアリールチオ、置換されていてもよいアルキルスルホニルもしくは置換されていてもよいアリールスルホニルまたは R^3 と R^4 は隣接する炭素原子と一緒に置換されていてもよい非芳香族炭化水素環を形成していてもよい請求項7記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を含有するI型11 β ヒドロキシステロイド脱水素酵素阻害活性を有する医薬組成物。

[9] 式(I)：

[化2]



(式中、

XはOまたはSであり、

破線および波線は結合の存在または不存在を示し、

(i)破線が結合の存在を示す場合は、波線は結合の不存在を示し、

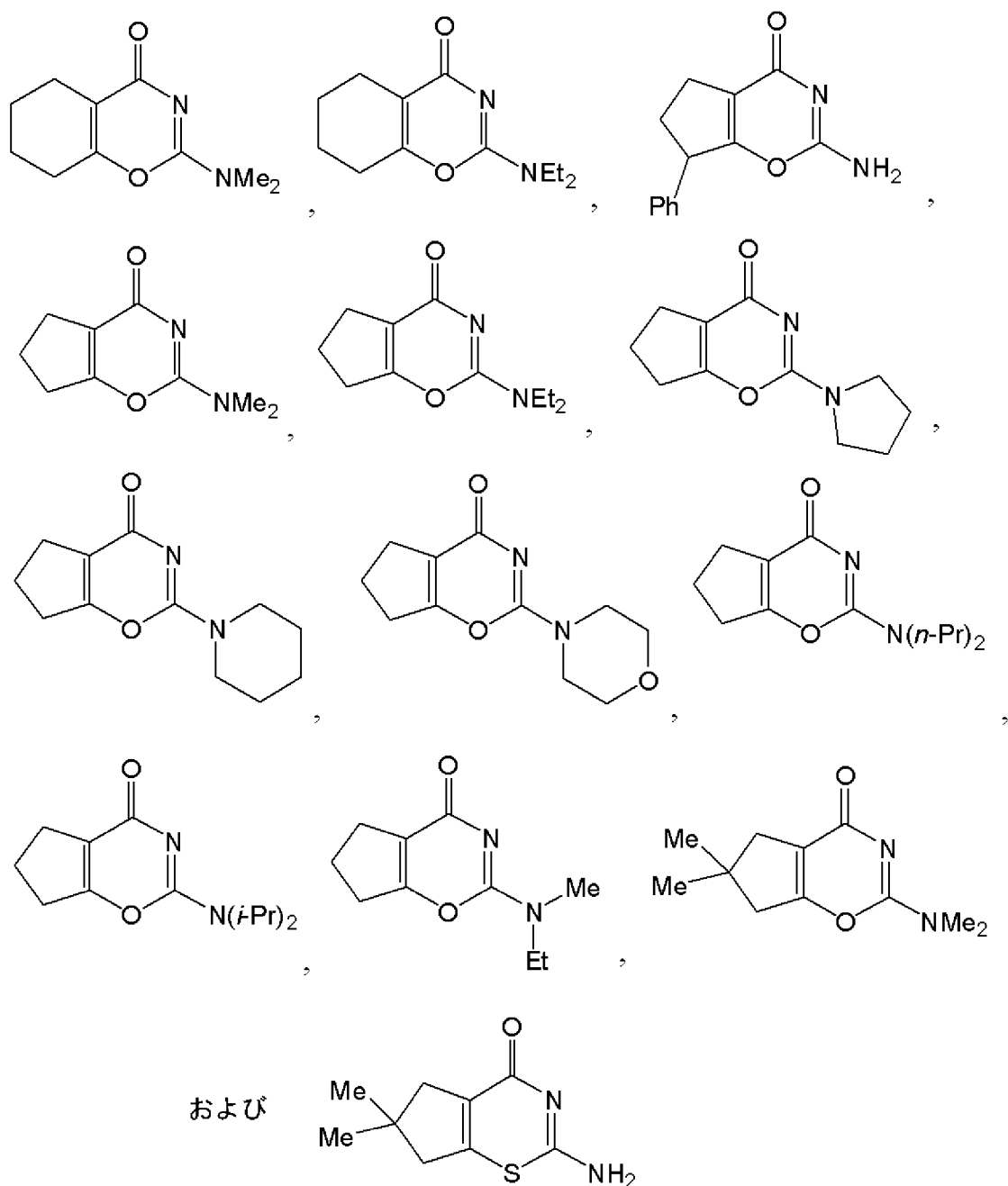
R^2 と R^3 は隣接する炭素原子と一緒に置換されていてもよい非芳香族炭化水素環を形成し、

(ii)破線が結合の不存在を示す場合は、波線は結合の存在を示し、

R^1 および R^4 は各々独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシ、置換されていてもよいアルキルオキシまたは置換されていてもよいアルキルであり、 R^2 と R^3 は隣接する炭素原子と一緒に置換されていてもよい非芳香族炭化水素環を形成し、

R⁵およびR⁶は各々独立して水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリールアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルキルアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいシクロアルケニルアルキル、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいヘテロアリールアルキル、置換されていてもよいヘテロサイクル、置換されていてもよいヘテロサイクルアルキル、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアシル、置換されていてもよいカルバモイル、置換されていてもよいアルキルスルホニルもしくは置換されていてもよいアリールスルホニルまたはR⁵とR⁶は隣接する窒素原子と一緒に置換されていてもよい環を形成していてもよい。)で示される化合物(ただし、以下の化合物を除く。

[化3]



)、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

- [10] 破線が結合の存在を示し、波線が結合の不存在を示し、 R^2 と R^3 が隣接する炭素原子と一緒に置換されていてもよい非芳香族炭化水素環を形成する請求項9記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。
- [11] 破線が結合の不存在を示し、波線が結合の存在を示し、 R^2 と R^3 は隣接する炭素原子と一緒に置換されていてもよい非芳香族炭化水素環を形成する請求項9記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

- [12] R^1 および R^4 が各々水素である請求項9または11に記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。
- [13] XがSである請求項9～12のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。
- [14] R^5 および R^6 が各々独立して置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいヘテロサイクル、置換されていてもよいアミノまたは R^5 と R^6 が隣接する窒素原子と一緒に置換されていてもよい環を形成していてもよい、請求項9～13のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。
- [15] 請求項9～14のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を含有する医薬組成物。
- [16] 糖尿病の治療および/または予防のための、請求項1～8または15のいずれかに記載の医薬組成物。
- [17] 請求項1～16のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を投与することを特徴とする、糖尿病の予防または治療方法。
- [18] 糖尿病治療薬および/または予防薬の製造のための、請求項1～16のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物の使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/066708

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D265/24, A61K31/536, A61K31/54, A61K31/5415, A61K31/547, A61K31/55, A61P3/04, A61P3/06, A61P3/10, A61P9/10, A61P43/00, C07D279/06, C07D279/08, C07D417/04, C07D417/12

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2008
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2008	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2008

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), JSTPLUS (JDreamII), JMEDPLUS (JDreamII), JST7580 (JDreamII)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X, Y A	JP 5-509302 A (The Upjohn Co.), 22 December, 1993 (22.12.93), Claims 14 to 16; page 22, lower right column, line 12 to page 23, upper left column, line 4 & US 5703075 A & EP 525123 A & WO 1991/019707 A2	1, 2, 4 3, 5-16, 18
X, Y A	JP 4-502322 A (The Upjohn Co.), 23 April, 1992 (23.04.92), Claims 11 to 17; page 46, lower right column, line 4 to page 47, upper left column, line 14 & US 5703075 A & EP 459983 A & WO 1990/006921 A1	1, 2, 4 3, 5-16, 18
X A	DD 286171 A5 (VEB Fahlberg-List), 17 January, 1991 (17.01.91), Page 2, tables; compounds (9), (10)	9, 10, 14, 15 1-8, 11-13, 16, 18

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
10 November, 2008 (10.11.08)

Date of mailing of the international search report
18 November, 2008 (18.11.08)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/066708

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X, Y A	JP 4-500506 A (The Upjohn Co.), 30 January, 1992 (30.01.92), Table 1; compound II; page 3, upper right column, lines 5 to 11 & US 5304548 A & US 5180717 A & EP 429464 A & WO 1990/002129 A1	1, 2, 4, 6 3, 5, 7-16, 18
X, Y A	JP 58-210088 A (The Upjohn Co.), 07 December, 1983 (07.12.83), Claims 1 to 3; examples 2 to 11; page 11, upper right column, lines 4 to 17 & JP 3-41079 A & JP 3-56488 A & US 4412071 A & US 4412071 A & EP 95836 A1	1, 2, 4 3, 5-16, 18
Y A	HERMANOWSKI-VOSATKA, A., et al., 11beta-HSD1 inhibition ameliorates metabolic syndrome and prevents progression of atherosclerosis in mice, The Journal of experimental medicine, 2005, 202(4), p. 517-527	1, 2, 4, 6 3, 5, 7-16, 18
A	AKERBLOM, E. B., Synthesis and structure- activity relationships of a series of antibacterially active 5-(5-nitro-2- furfurylidene)thiazolones, 5-(5-nitro-2- furylpropenylidene)thiazolones, and 6-(5-nitro- 2-furyl)-4H-1,3-thiazinones, Journal of Medicinal Chemistry, 1974, 17(6), p. 609-615	1-16, 18
A	SU 1088317 A1 (Permskij Gosudarstvennyj Farmatsevticheskij Institut), 10 April, 1996 (10.04.96), Full text (Family: none)	1-16, 18
A	SU 1112747 A1 (Permskij Gosudarstvennyj Farmatsevticheskij Institut), 10 April, 1996 (10.04.96), Full text (Family: none)	1-16, 18
A	DD 273571 A1 (VEB Fahlberg-List, Ger. Dem. Rep.), 22 November, 1989 (22.11.89), Full text (Family: none)	1-16, 18
A	LARSEN, J. S., et al., Synthesis of annelated analogues of 6-benzyl-1-(ethoxymethyl)-5- isopropyluracil (MKC-442) using 1,3-oxazine-2, 4-(3H)-diones as key intermediates, Journal of the Chemical Society. Perkin Transactions. 1, 2000, (18), p.3035-3038	1-16, 18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/066708

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CAPUANO, L., et al., Syntheses with 2-diazo-1, 3-diketones, I. 1,3-Oxazines, Chemische Berichte, 1976, 109(7), p. 2456-2461	1-16, 18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/066708

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

C07D265/24(2006.01)i, A61K31/536(2006.01)i, A61K31/54(2006.01)i,
A61K31/5415(2006.01)i, A61K31/547(2006.01)i, A61K31/55(2006.01)i,
A61P3/04(2006)i, A61P3/06(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i, A61P9/10
(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D279/06(2006.01)i, C07D279/08
(2006.01)i, C07D417/04(2006.01)i, C07D417/12(2006.01)i

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national
classification and IPC)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/066708

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 17

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

The invention of claim 17 pertains to a method for treatment of a human body by therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required to search (PCT Article 17(2)(a)(i) and PCT Rule 39.1(iv)).

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest
the

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. 特別ページ参照

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. C07D265/24, A61K31/536, A61K31/54, A61K31/5415, A61K31/547, A61K31/55, A61P3/04, A61P3/06, A61P3/10, A61P9/10, A61P43/00, C07D279/06, C07D279/08, C07D417/04, C07D417/12

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 0 8 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 0 8 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 0 8 年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAplus (STN), REGISTRY (STN), JSTPlus (JDreamII), JMEDPlus (JDreamII), JST7580 (JDreamII)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X, Y A	JP 5-509302 A (ジ・アツプジョン・カンパニー) 1993. 12. 22, 請求 の範囲 1 4 - 1 6、第 2 2 頁右下欄第 1 2 行 - 第 2 3 頁左上欄第 4 行 & US 5703075 A & EP 525123 A & WO 1991/019707 A2	1, 2, 4 3, 5-16, 18
X, Y A	JP 4-502322 A (ジ・アツプジョン・カンパニー) 1992. 04. 23, 請求 の範囲 1 1 - 1 7、第 4 6 頁右下欄第 4 行 - 第 4 7 頁左上欄第 1 4 行 & US 5703075 A & EP 459983 A & WO 1990/006921 A1	1, 2, 4 3, 5-16, 18

☒ C 欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の 1 以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

1 0 . 1 1 . 2 0 0 8

国際調査報告の発送日

1 8 . 1 1 . 2 0 0 8

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (I S A / J P)

郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5

東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号

特許庁審査官 (権限のある職員)

早乙女 智美

4 P

3 7 5 9

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 9 2

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	DD 286171 A5 (VEB Fahlberg-List) 1991.01.17, 第2頁表、化合物(9), (10)	9, 10, 14, 15 1-8, 11-13, 16, 18
X, Y A	JP 4-500506 A (ジ・アツプジヨン・カンパニー) 1992.01.30, 第1表、化合物 I I、第3頁右上欄第5-11行 & US 5304548 A & US 5180717 A & EP 429464 A & WO 1990/002129 A1	1, 2, 4, 6 3, 5, 7-16, 18
X, Y A	JP 58-210088 A (ジ・アツプジヨン・カンパニー) 1983.12.07, 特許請求の範囲1-3, 実施例2-11、第11頁右上欄第4-17行 & JP 3-41079 A & JP 3-56488 A & US 4412071 A & US 4412071 A & EP 95836 A1	1, 2, 4 3, 5-16, 18
Y A	HERMANOWSKI-VOSATKA, A., et al., 11beta-HSD1 inhibition ameliorates metabolic syndrome and prevents progression of atherosclerosis in mice, The Journal of experimental medicine, 2005, 202(4), p. 517-527	1, 2, 4, 6 3, 5, 7-16, 18
A	AKERBLOM, E. B., Synthesis and structure-activity relationships of a series of antibacterially active 5-(5-nitro-2-furfurylidene)thiazolones, 5-(5-nitro-2-furylpropenylidene)thiazolones, and 6-(5-nitro-2-furyl)-4H-1,3-thiazinones, Journal of Medicinal Chemistry, 1974, 17(6), p. 609-615	1-16, 18
A	SU 1088317 A1 (Permskij Gosudarstvennyj Farmatsevticheskiy Institut) 1996.04.10, 全文参照 (ファミリーなし)	1-16, 18
A	SU 1112747 A1 (Permskij Gosudarstvennyj Farmatsevticheskiy Institut) 1996.04.10, 全文参照 (ファミリーなし)	1-16, 18
A	DD 273571 A1 (VEB Fahlberg-List, Ger. Dem. Rep.) 1989.11.22, 全文参照 (ファミリーなし)	1-16, 18
A	LARSEN, J. S., et al., Synthesis of annelated analogues of 6-benzyl-1-(ethoxymethyl)-5-isopropyluracil (MKC-442) using 1,3-oxazine-2,4-(3H)-diones as key intermediates, Journal of the Chemical Society. Perkin Transactions. 1, 2000, (18), p. 3035-3038	1-16, 18
A	CAPUANO, L., et al., Syntheses with 2-diazo-1,3-diketones, I.	1-16, 18

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
	1,3-Oxazines, Chemische Berichte, 1976, 109(7), p. 2456-2461	

発明の属する分野の分類

C07D265/24(2006.01)i, A61K31/536(2006.01)i, A61K31/54(2006.01)i,
A61K31/5415(2006.01)i, A61K31/547(2006.01)i, A61K31/55(2006.01)i,
A61P3/04(2006.01)i, A61P3/06(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i, A61P9/10(2006.01)i,
A61P43/00(2006.01)i, C07D279/06(2006.01)i, C07D279/08(2006.01)i,
C07D417/04(2006.01)i, C07D417/12(2006.01)i

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（P C T 17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 1 7 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲 1 7に係る発明は、治療による人体の処置方法に関するものであり、国際調査機関が調査を要しないものに該当する（P C T 第 1 7 条(2)(a)(i)、P C T 規則 39.1(iv)）。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってP C T 規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- ☐ 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。