(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第4898677号
(P4898677)
(45)発行日　平成24年3月21日(2012.3.21)　(24)登録日　平成24年1月6日(2012.1.6)

(51)Int.Cl.		F I
C07D 239/84	(2006.01)	C07D 239/84
C07D 405/06	(2006.01)	C07D 405/06
C07D 401/04	(2006.01)	C07D 401/04
C07D 401/06	(2006.01)	C07D 401/06
C07D 413/06	(2006.01)	C07D 413/06

請求項の数 15　(全 284 頁)　最終頁に続く

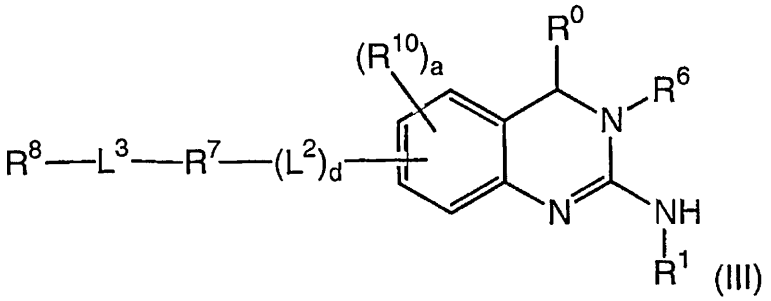
(21)出願番号	特願2007-524423 (P2007-524423)
(86)(22)出願日	平成17年8月8日(2005.8.8)
(65)公表番号	特表2008-509129 (P2008-509129A)
(43)公表日	平成20年3月27日(2008.3.27)
(86)国際出願番号	PCT/IB2005/002595
(87)国際公開番号	WO2006/024932
(87)国際公開日	平成18年3月9日(2006.3.9)
審査請求日	平成20年8月7日(2008.8.7)
(31)優先権主張番号	60/599,810
(32)優先日	平成16年8月6日(2004.8.6)
(33)優先権主張国	米国(US)

(73)特許権者　390033008
ジヤンセン・フアーマシユーチカ・ナームローゼ・フエンノートシヤツプ
ＪＡＮＳＳＥＮ　ＰＨＡＲＭＡＣＥＵＴＩＣＡ　ＮＡＡＭＬＯＺＥ　ＶＥＮＮＯＯＴＳＣＨＡＰ
ベルギー・ビー－２３４０－ビールセ・トウルンホウトセベーク３０
(74)代理人　110000741
特許業務法人小田島特許事務所
(72)発明者　ビシヨフ，フランソワ・ポール
ベルギー・ビー－２３５０フオセラール・リースターベーク７

最終頁に続く

(54)【発明の名称】β－セクレターゼ（ＢＡＣＥ）のインヒビターとして有用な２－アミノ－キナゾリン誘導体

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（III）
【化１】



［式中、
R^0は水素であり、
R^1は水素であり、
R^6はC_{1-6}アルキル及びヒドロキシ置換C_{1-8}アルキルからなる群から選択され、
ｄは０～１からの整数であり、
L^2は－Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）$_{0-2}$－、－ＮＲ^Q－からなる群から選択され、
ここでR^Qは水素及びC_{1-4}アルキルからなる群から選択され、

R^7はシクロアルキル、シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、アリール、C_{1-4}アルキル－アリール、アリール－C_{1-4}アルキル、一部不飽和カルボシクリル、一部不飽和カルボシクリル－C_{1-4}アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール－C_{1-4}アルキル、ヘテロシクロアルキル及びヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキルからなる群から選択され、

ここでアリール、シクロアルキル、一部不飽和カルボシクリル、ヘテロアリール又はヘテロシクロアルキル基は、単独でも又は置換基の一部としてでも、場合により、独立して、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルコキシ、ハロゲン置換C_{1-4}アルキル、ハロゲン置換C_{1-4}アルコキシ、ヒドロキシ置換C_{1-4}アルキル、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、C_{1-4}アルキルアミノ、ジ（C_{1-4}アルキル）アミノ、５－テトラゾリル及び１－（１，４－ジヒドロ－テトラゾール－５－オン）からなる群から選択される１個又は複数の置換基で置換されていてもよく、

L^3は－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－NR^A－、－Ｎ（ＣＮ）－、－NR^A－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－NR^A－、－NR^A－Ｃ（Ｓ）－、Ｃ（Ｓ）－NR^A－、－NR^A－SO_2－、－SO_2－NR^A－、－NR^A－ＳＯ－、－ＳＯ－NR^A、－NR^A－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－NR^A－、－Ｏ－SO_2－NR^A－、－NR^A－SO_2－Ｏ－、－NR^A－Ｃ（Ｏ）－NR^B－、－NR^A－Ｃ（Ｓ）－NR^B－及び－NR^A－SO_2－NR^B－からなる群から選択され、

ここでR^A及びR^Bはそれぞれ独立して水素、C_{1-8}アルキル、ヒドロキシ置換C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アラルキルオキシ置換C_{1-4}アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル－C_{1-4}アルキル－、C_{1-4}アラルキル、ヘテロアリール－C_{1-4}アルキル－、ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル－及びスピロ－ヘテロシクリルからなる群から選択され、

ここでシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル又はスピロ－ヘテロシクリルは、単独でも又は置換基の一部としてでも、場合により、独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルコキシ、C_{1-4}アルコキシ－カルボニル、ニトロ、シアノ、アミノ、C_{1-4}アルキルアミノ、ジ（C_{1-4}アルキル）アミノ、－SO_2－Ｎ（R^CR^D）、５－テトラゾリル及び１－（１，４－ジヒドロ－テトラゾール－５－オン）からなる群から選択される１個又は複数の置換基で置換されていてもよく、

ここでR^C及びR^Dはそれぞれ独立して水素及びC_{1-4}アルキルからなる群から選択され、

R^8はC_{1-10}アルキル、シクロアルキル、アリール、ビフェニル、一部不飽和カルボシクリル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル－C_{1-4}アルキル－、C_{1-4}アラルキル、一部不飽和カルボシクリル－C_{1-4}アルキル－、ヘテロアリール－C_{1-4}アルキル－、ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル－及びスピロ－ヘテロシクリルからなる群から選択され、

ここでC_{1-10}アルキル、シクロアルキル、アリール、一部不飽和カルボシクリル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル又はスピロ－ヘテロシクリルは、単独でも又は置換基の一部としてでも、場合により、独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、－Ｃ（Ｏ）－C_{1-4}アルキル、－Ｃ（Ｏ）－C_{1-4}アラルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－C_{1-4}アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－C_{1-4}アラルキル、－C_{1-4}アルキル－Ｃ（Ｏ）Ｏ－C_{1-4}アルキル、－C_{1-4}アルキル－Ｓ－C_{1-4}アルキル、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（R^LR^M）、－C_{1-4}アルキル－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（R^LR^M）、－NR^L－Ｃ（Ｏ）－C_{1-4}アルキル、－SO_2－C_{1-4}アルキル、－SO_2－アリール、－SO_2－Ｎ（R^LR^M）、－C_{1-4}アルキル－SO_2－Ｎ（R^LR^M）、C_{1-4}アルキル、フルオロ置換C_{1-4}アルキル、ヒドロキシ置換C_{1-4}アルキル、カルボキシ置換C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルコキシ、フルオロ置換C_{1-4}アルコキシ、ニトロ、シアノ、アミノ、C_{1-4}アルキルアミノ、ジ（C_{1-4}アルキル）アミノ、フェニル及びヘテロアリールからなる群から選択される１個又は複数の置換基で置換されていてもよく、

ここでフェニル又はヘテロアリールは場合により、独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、Ｃ（Ｏ）Ｏ－C_{1-4}アルキル、Ｃ（Ｏ）－C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ア

ルキル、フルオロ置換C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルコキシ、ニトロ、シアノ、アミノ、C_{1-4}アルキルアミノ及びジ（C_{1-4}アルキル）アミノからなる群から選択される１個又は複数の置換基で置換されていてもよく、

ここでR^L及びR^Mはそれぞれ独立して水素、C_{1-4}アルキル及びシクロアルキルからなる群から選択され、

ａは０であり、かつ、R^{10}は存在せず、

但し、ハロゲン置換C_{1-4}アルキル又はハロゲン置換C_{1-4}アルコキシ上のハロゲンはクロロ及びフルオロからなる群から選択されることとする］

の化合物又は製薬学的に許容できるその塩。

【請求項２】

R^0が水素であり、

R^1が水素であり、

R^6がC_{1-6}アルキル及びヒドロキシ置換C_{1-6}アルキルからなる群から選択され、

ｄが０～１からの整数であり、

L^2が－Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）$_{0-2}$－及び－ＮＨ－からなる群から選択され、

R^7がシクロアルキル、シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、アリール、C_{1-4}アルキル－アリール、アリール－C_{1-4}アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール－C_{1-4}アルキル、ヘテロシクロアルキル及びヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキルからなる群から選択され、

ここでアリール、シクロアルキル、一部不飽和カルボシクリル、ヘテロアリール又はヘテロシクロアルキル基は、単独でも又は置換基の一部としてでも、場合により、独立して、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルコキシ、ハロゲン置換C_{1-4}アルキル、ハロゲン置換C_{1-4}アルコキシ、ヒドロキシ置換C_{1-4}アルキル、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、C_{1-4}アルキルアミノ及びジ（C_{1-4}アルキル）アミノからなる群から選択される１個～２個の置換基で置換されていてもよく、

L^3が－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－NR^A－、－Ｎ（ＣＮ）－、－NR^A－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－NR^A－、－NR^A－SO_2－、－SO_2－NR^A－、－NR^A－Ｃ（Ｏ）Ｏ－及び－ＯＣ（Ｏ）－NR^Aからなる群から選択され、

ここでR^Aは水素、C_{1-4}アルキル、ヒドロキシ置換C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アラルキルオキシ置換C_{1-4}アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル－C_{1-4}アルキル－、C_{1-4}アラルキル、ヘテロアリール－C_{1-4}アルキル－及びヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル－からなる群から選択され、

ここでシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール又はヘテロシクロアルキルは、単独でも又は置換基の一部としてでも、場合により、独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルコキシ、C_{1-4}アルコキシ－カルボニル、ニトロ、シアノ、アミノ、C_{1-4}アルキルアミノ及びジ（C_{1-4}アルキル）アミノからなる群から選択される１個～２個の置換基で置換されていてもよく、

R^8がC_{1-6}アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル－C_{1-4}アルキル－、C_{1-4}アラルキル、ヘテロアリール－C_{1-4}アルキル－及びヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル－からなる群から選択され、

ここでC_{1-6}アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール又はヘテロシクロアルキルは、単独でも又は置換基の一部としてでも、場合により、独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、－Ｃ（Ｏ）－C_{1-4}アルキル、－Ｃ（Ｏ）－C_{1-4}アラルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－C_{1-4}アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－C_{1-4}アラルキル、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（R^L R^M）、－NR^L－Ｃ（Ｏ）－C_{1-4}アルキル、－SO_2－C_{1-4}アルキル、－SO_2－アリール、－SO_2－Ｎ（R^L R^M）、C_{1-4}アルキル、フルオロ置換C_{1-4}アルキル、ヒドロキシ置換C_{1-4}アルキル、カルボキシ置換C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルコキシ、フルオロ置換C_{1-4}アルコキシ、ニトロ、シアノ、アミノ、C_{1-4}アルキルアミノ、ジ（C_{1-4}アルキル）アミノ、フェニル及びヘテロアリールからなる群から選択される１個～２個の置換基で置換されていてもよく、

ここでフェニル又はヘテロアリールは場合により、独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、C_{1-4}アルキル、フルオロ置換C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルコキシ、ニトロ、シアノ、アミノ、C_{1-4}アルキルアミノ及びジ（C_{1-4}アルキル）アミノからなる群から選択される１個又は複数の置換基で置換されていてもよく、

ここでR^L及びR^Mはそれぞれ独立して水素、C_{1-4}アルキル及びC_{5-8}シクロアルキルからなる群から選択され、

ａが０であり、かつ、R^{10}が存在せず、

但し、ハロゲン置換C_{1-4}アルキル又はハロゲン置換C_{1-4}アルコキシ上のハロゲンはクロロ及びフルオロからなる群から選択されることとする、

請求項１記載の化合物又は製薬学的に許容できるその塩。

【請求項３】

R^0が水素であり、

R^1が水素であり、

R^6がC_{1-6}アルキル及びヒドロキシ置換C_{1-6}アルキルからなる群から選択され、

ｄが０～１からの整数であり、

L^2が－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－及び$-SO_2-$からなる群から選択され、

R^7がアリール、C_{1-4}アルキル－アリール及びアリール－C_{1-4}アルキルからなる群から選択され、

L^3が－ＮＨ－、－Ｎ（ＣＮ）－、－Ｎ（C_{1-4}アルキル）－、－ＮＨ－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－、－ＮＨ－SO_2－、－Ｎ（C_{1-4}アルキル）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－及び－Ｎ（シクロアルキル）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－からなる群から選択され、

R^8がC_{1-4}アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル－C_{1-4}アルキル－、アリール、C_{1-4}アラルキル、ヘテロアリール及びヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、

ここでアリール又はヘテロアリールは、単独でも又は置換基の一部としてでも、場合により、独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルコキシ、フルオロ置換C_{1-4}アルキル、フルオロ置換C_{1-4}アルコキシ、シアノ、アミノ、C_{1-4}アルキルアミノ、ジ（C_{1-4}アルキル）アミノ、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－C_{1-4}アルキル、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（R^LR^M）－SO_2－C_{1-4}アルキル、－SO_2－アリール、－ＮＨ－Ｃ（Ｏ）－C_{1-4}アルキル、フェニル及びヘテロアリールからなる群から選択される１個～３個の置換基で置換されていてもよく、

ここでフェニル又はヘテロアリールは場合により、フルオロ置換C_{1-4}アルキルからなる群から選択される１個の置換基で置換されていてもよく、

ここでR^L及びR^Mはそれぞれ独立して水素、C_{1-4}アルキル及びC_{5-6}シクロアルキルからなる群から選択され、

ａが０である、

請求項２記載の化合物又は製薬学的に許容できるその塩。

【請求項４】

R^0が水素であり、

R^1が水素であり、

R^6がｎ－プロピル、４－ヒドロキシ－ｎ－ブチル及び５－ヒドロキシ－ｎ－ペンチルからなる群から選択され、

ｄが０～１からの整数であり、

L^2が－Ｏ－、－Ｓ－及び－ＳＯ－からなる群から選択され、

R^7がフェニル、－CH_2－フェニル－、－フェニル－３－CH_2－及び－フェニル－２－CH_2－CH_2－からなる群から選択され、

L^3が－ＮＨ－、－Ｎ（ＣＮ）－、－Ｎ（CH_3）－、－ＮＨ－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－、－ＮＨ－SO_2－及び－Ｎ（シクロヘキシル）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－からなる群から選択され、

ここでL^3基はR^7基の３－位に結合され、

R^8がメチル、イソプロピル、ｎ－ブチル、シクロヘキシル、シクロヘキシル－メチル、フェニル、フェニル－エチル、フェニル－ｎ－プロピル、３－（Ｎ－メチル－Ｎ－シクロヘキシル－アミノ－カルボニル）－ｎ－プロピル、３－ブロモ－フェニル、３－メトキシ－フェニル、４－メトキシ－フェニル、２－メトキシ－４－メチル－フェニル、２，４，６－トリメチル－フェニル、２，５－ジメトキシ－フェニル、３，４－ジメトキシ－フェニル、３－トリフルオロメトキシ－フェニル、４－トリフルオロメトキシ－フェニル、３－シアノ－フェニル、２－（メチル－スルホニル）－フェニル、４－（メチル－カルボニル－アミノ）－フェニル、５－カルボキシ－２－メトキシ－フェニル、ベンジル、３－ヒドロキシ－ベンジル、４－メチル－ベンジル、２－メトキシ－ベンジル、４－メトキシ－ベンジル、２，６－ジメトキシ－ベンジル、２，４，６－トリメチル－ベンジル、１－ナフチル、２－ナフチル、１－ナフチル－メチル、１－（５－ジメチルアミノ）－ナフチル、４－ビフェニル、２－チエニル、３－チエニル、４－（３，５－ジメチル－イソオキサゾリル）、３－ベンゾチエニル、４－ベンゾ［２，３，１］チアジアゾリル、２－（５－（２－ピリジル）－チエニル）、２－（５－（３－（２－メチル－チアゾリル）－チエニル））、２－（５－（３－（５－トリフルオロメチル）－イソオキサゾリル）－チエニル）、６－（２，３－ジヒドロ－ベンゾ［１，４］ジオキサニル）、３－（２－メトキシ－カルボニル）－チエニル、２－（５－（５－イソオキサゾリル）－チエニル））、２－（５－ブロモ－チエニル）及び２－（４－フェニル－スルホニル）－チエニルからなる群から選択され、

ａが０である、

請求項３記載の化合物又は製薬学的に許容できるその塩。

【請求項５】

R^0が水素であり、

R^1が水素であり、

R^6がｎ－プロピル、４－ヒドロキシ－ｎ－ブチル及び５－ヒドロキシ－ｎ－ペンチルからなる群から選択され、

ｄが０～１からの整数であり、

L^2が－Ｏ－及び－Ｓ－からなる群から選択され、

R^7が－フェニル－、－フェニル－３－CH_2－及びフェニル－２－CH_2－CH_2－からなる群から選択され、

L^3が－ＮＨ－、－Ｎ（ＣＮ）－、－ＮＨ－Ｃ（Ｏ）－、－ＮＨ－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｎ（シクロヘキシル）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－及び－ＮＨ－SO_2－からなる群から選択され、ここでL^3は３－位でR^7フェニルに結合され、

R^8がｎ－ブチル、３－（Ｎ－メチル－Ｎ－シクロヘキシル－アミノ－カルボニル）－ｎ－プロピル、シクロヘキシル、シクロヘキシル－メチル－、フェニル、２－トリフルオロメチルフェニル、３－トリフルオロメトキシフェニル、３－シアノフェニル、３－メトキシフェニル、４－メトキシフェニル、２－メトキシ－４－メチルフェニル、２，４，６－トリメチルフェニル、ベンジル、２－メトキシベンジル、４－メトキシベンジル、２，４，６－トリメチルベンジル、フェニルエチル－、２－チエニル、３－チエニル、２－（５－ブロモ－チエニル）及び３－ベンゾチエニルからなる群から選択され、

ａが０である、

請求項４記載の化合物又は製薬学的に許容できるその塩。

【請求項６】

R^0が水素であり、

R^1が水素であり、

R^6がｎ－プロピル及び４－ヒドロキシ－ｎ－ブチルからなる群から選択され、

ｄが１であり、

L^2が－Ｏ－及び－Ｓ－からなる群から選択され、

R^7が－フェニル－及び－フェニル－３－CH_2－からなる群から選択され、

L^3が－ＮＨ－、－ＮＨ－Ｃ（Ｏ）－及び－ＮＨ－SO_2－からなる群から選択され、

ここでL^3は３－位でR^7フェニルに結合され、
R^8が３－（Ｎ－メチル－Ｎ－シクロヘキシル－アミノ－カルボニル）－ｎ－プロピル、フェニル、２－メトキシ－４－メチルフェニル、２，４，６－トリメチルフェニル、ベンジル、２－メトキシベンジル、４－メトキシベンジル、２，４，６－トリメチルベンジル及び３－ベンゾチエニルからなる群から選択され、
ａが０である、
請求項５記載の化合物又は製薬学的に許容できるその塩。
【請求項７】
R^0が水素であり、R^1が水素であり、R^6がｎ－プロピルであり、ｄが１であり、L^2が－Ｏ－及び－Ｓ－からなる群から選択され、R^7が－フェニル－であり、L^3が－ＮＨ－SO_2－であり、ここでL^3は３－位でR^7フェニルに結合され、R^8が２，４，６－トリメチルフェニルであり、ａが０である、
請求項６記載の化合物又は製薬学的に許容できるその塩。
【請求項８】
R^0が水素であり、R^1が水素であり、R^6がｎ－プロピルであり、ｄが１であり、L^2が－Ｏ－であり、R^7がフェニルであり、L^3が－ＮＨ－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｎ（シクロヘキシル）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮＨ－、－Ｎ（ＣＮ）－及び－ＮＨ－SO_2からなる群から選択され、ここでL^3は３－位でR^7フェニルに結合され、R^8が３－（Ｎ－メチル－Ｎ－シクロヘキシル－アミノ－カルボニル）－ｎ－プロピル、シクロヘキシル、シクロヘキシル－メチル－、フェニル及びベンジルからなる群から選択され、ａが０である、
請求項４記載の化合物又は製薬学的に許容できるその塩。
【請求項９】
製薬学的に許容できる担体及び請求項１記載の化合物を含んでなる製薬学的組成物。
【請求項１０】
請求項１記載の化合物及び製薬学的に許容できる担体を混合することにより製造される製薬学的組成物。
【請求項１１】
請求項１記載の化合物及び製薬学的に許容できる担体を混合する工程を含んでなる製薬学的組成物の製法。
【請求項１２】
β－セクレターゼにより媒介される障害の処置用の製薬学的製剤を製造するための有効成分としての請求項１記載の化合物の使用。
【請求項１３】
β－セクレターゼにより媒介される障害がアルツハイマー病（ＡＤ）、軽度認識障害、老化（ｓｅｎｉｌｉｔｙ）、痴呆、レービー小体を伴う痴呆、ダウン症、パーキンソン病に関連した痴呆及びベーターアミロイドに関連した痴呆からなる群から選択される、請求項１２記載の使用。
【請求項１４】
β－セクレターゼにより媒介される障害の処置用の製薬学的製剤を製造するための請求項９記載の組成物の使用。
【請求項１５】
アルツハイマー病（ＡＤ）、軽度認識障害、老化（ｓｅｎｉｌｉｔｙ）、痴呆、レービー小体を伴う痴呆、ダウン症、パーキンソン病に関連した痴呆及びベーターアミロイドに関連した痴呆からなる群から選択される状態の処置用の製薬学的製剤を製造するための有効成分としての請求項１記載の化合物の使用。
【発明の詳細な説明】
【関連出願】
【０００１】
本出願は２００４年８月０６日出願の米国仮出願第６０／５９９，８１１号，２００４年８月０６日出願の米国仮出願第６０／５９９，３１７号及び２００４年８月０６日出願

の米国仮出願第６０／５９９，８１０号の特典を請求し、それらは引用することにより全体が本明細書に採用されている。

【技術分野】

【０００２】

本発明は新規の２－アミノ－３，４－ジヒドロ－キナゾリン誘導体、それらを含有する製薬学的組成物及びアルツハイマー病（ＡＤ）、軽度認識障害、老化及び／又は痴呆の処置におけるそれらの使用に関する。本発明の化合物はβ－サイトのアミロイド開裂酵素、ＢＡＣＥ、ＢＡＣＥ１、Ａｓｐ２又はメマプシン２としても知られるβ－セクレターゼのインヒビターである。

【背景技術】

【０００３】

アルツハイマー病（ＡＤ）は老化と関連する神経変性疾患である。ＡＤ患者は認識欠損及び記憶喪失並びに心配症のような行動問題を患う。ＡＤを罹患する患者の９０％以上は散発性形態の障害を有するが、他方、症例の１０％未満は家族性又は遺伝性である。米国においては、６５歳において１０人に約１人がＡＤを有するが、他方８５歳においては２人の個体に１人がＡＤを患う。初診からの平均寿命は７～１０年であり、ＡＤ患者は、非常に経費のかかる補助生活施設におけるか又は家族による手厚い看護を要する。人口における老年者数の増加に伴い、ＡＤは増大する医学的問題である。ＡＤに対する現在利用可能な治療は、疾患の症状を単に処置し、それは認識特性を改善するためのアセチルコリンエステラーゼ・インヒビター並びに本疾患に伴う行動問題を抑制するための抗不安薬及び抗精神病薬を包含する。

【０００４】

ＡＤ患者の脳内の顕著な病理的特徴はタウタンパク質の過剰ホスホリル化により形成される神経繊維のもつれ及びβ－アミロイド$_{1-42}$（Ａβ$_{1-42}$）ペプチドの凝集により形成するアミロイドプラークである。Ａβ$_{1-42}$はオリゴマー、次にフィブリルを、そして最終的にアミロイドプラークを形成する。フィブリルは特に神経毒性であると考えられ、ＡＤに関連する大部分の神経学的損傷を誘起する可能性がある。Ａβ$_{1-42}$の形成を抑制する薬剤はＡＤの処置のための疾患治療剤である可能性を有する。Ａβ$_{1-42}$は７７０のアミノ酸からなるアミロイド前駆タンパク質（ＡＰＰ）から形成される。Ａβ$_{1-42}$のＮ－末端はβ－セクレターゼ（ＢＡＣＥ）により開裂され、次にγ－セクレターゼがＣ－末端を開裂する。Ａβ$_{1-42}$に加えて、γ－セクレターゼもまた、Ａβ$_{1-38}$及びＡβ$_{1-43}$とともに、主要な開裂生成物であるＡβ$_{1-40}$を放出する。従って、ＢＡＣＥのインヒビターはＡβ$_{1-42}$の形成を抑制することが期待され、そしてＡＤの処置における可能な治療剤であると考えられる。

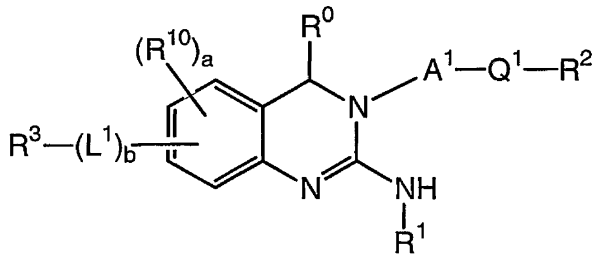
【発明の開示】

【０００５】

本発明は式（Ｉ）

【０００６】

【化１】



(I)

［式中、

Ｒ^{0}は水素、メチル及びＣＦ$_{3}$からなる群から選択され、

Ｒ^{1}は水素、ヒドロキシ、メチル、エチル、トリフルオロメチル、２，２，２－トリフ

ルオロエチル、メトキシ、エトキシ及びメチル－カルボニルからなる群から選択され、
A^1はC_{1-4}アルキルからなる群から選択され、ここでC_{1-4}アルキルは場合により１個又は複数のR^x置換基で置換されていてもよく、
ここでR^xはそれぞれ独立して、ヒドロキシ、オキソ、C_{1-8}アルキル、C_{1-8}アルコキシ、ヒドロキシ置換C_{1-6}アルキル、アミノ置換C_{1-6}アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル－C_{1-4}アルキル－、ビフェニル、アリール、C_{1-4}アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール－C_{1-4}アルキル－、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル－、スピロ－ヘテロシクリル及び－（C_{1-4}アルキル）$_n$－Q^2－R^4からなる群から選択され、
ここでシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル又はスピロ－ヘテロシクリル基は、単独でも又は置換基の一部としてでも、場合により、独立して、フルオロ、クロロ、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルコキシ、－C（O）O－（C_{1-4}アルキル）、ヒドロキシ置換C_{1-4}アルキル、フルオロ置換C_{1-4}アルキル、フルオロ置換C_{1-4}アルコキシ、５－テトラゾリル及び１－（１，４－ジヒドロ－テトラゾール－５－オン）からなる群から選択される１個又は複数の置換基で置換されていてもよく、
ここでｎは０～１からの整数であり、
ここでQ^2は－O－、－S－、－C（O）－、－C（S）－、－C（O）O－、－OC（O）－、－NR^G－、－NR^G－C（O）－、－C（O）－NR^G－、－NR^G－SO_2－、－SO_2－NR^G－、－NR^G－SO－、－SO－NR^G、－NR^G－C（O）O－、－OC（O）－NR^G－、－O－SO_2－NR^G－、－NR^G－SO_2－O－、－NR^G－C（O）－NR^H－、－NR^G－C（S）－NR^H－及び－NR^G－SO_2－NR^H－からなる群から選択され、
ここでR^G及びR^Hはそれぞれ独立して水素、C_{1-8}アルキル、ヒドロキシ置換C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アラルキルオキシ置換C_{1-4}アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル－C_{1-4}アルキル－、C_{1-4}アラルキル、ヘテロアリール－C_{1-4}アルキル－、ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル－及びスピロ－ヘテロシクリルからなる群から選択され、
ここでシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル又はスピロ－ヘテロシクリルは、単独でも又は置換基の一部としてでも、場合により、独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルコキシ、C_{1-4}アルコキシ－カルボニル、ニトロ、シアノ、アミノ、C_{1-4}アルキルアミノ、ジ（C_{1-4}アルキル）アミノ、－SO_2－N（$R^J$$R^K$）、５－テトラゾリル及び１－（１，４－ジヒドロ－テトラゾール－５－オン）からなる群から選択される１個又は複数の置換基で置換されていてもよく、
ここでR^J及びR^Kはそれぞれ独立して水素及びC_{1-4}アルキルからなる群から選択され、
ここでR^4は水素、C_{1-4}アルキル、C_{1-8}アルコキシ、ヒドロキシ置換C_{1-4}アルキル、フルオロ置換C_{1-4}アルキル、シクロアルキル、アリール、ビフェニル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル－C_{1-4}アルキル－、C_{1-4}アラルキル、ヘテロアリール－C_{1-4}アルキル－、ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル－及びスピロ－ヘテロシクリルからなる群から選択され、
ここでシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル又はスピロ－ヘテロシクリルは、単独でも又は置換基の一部としてでも、場合により、独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、－C（O）O－C_{1-4}アルキル、－C（O）－C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルキル、フルオロ置換C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルコキシ、ニトロ、シアノ、アミノ、C_{1-4}アルキルアミノ、ジ（C_{1-4}アルキル）アミノ及びフェニルからなる群から選択される１個又は複数の置換基で置換されていてもよく、
ここでフェニルは場合により、独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ

、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ$_{1-4}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$アルキル、フルオロ置換Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ、ニトロ、シアノ、アミノ、Ｃ$_{1-4}$アルキルアミノ、ジ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）アミノ及び－ＳＯ$_2$－Ｎ（Ｒ^{E}Ｒ^F）からなる群から選択される１個又は複数の置換基で置換されていてもよく、

ここでＲ^{E}及びＲ^{F}はそれぞれ独立して水素及びＣ$_{1-4}$アルキルからなる群から選択され、

Ｑ^{1}は－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－ＮＲ^A－、－ＮＲ^A－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－ＮＲ^A－、－ＮＲ^A－Ｃ（Ｓ）－、Ｃ（Ｓ）－ＮＲ^A－、－ＮＲ^A－ＳＯ$_2$－、－ＳＯ$_2$－ＮＲ^A－、－ＮＲ^A－ＳＯ－、－ＳＯ－ＮＲ^A、－ＮＲ^A－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－ＮＲ^A－、－Ｏ－ＳＯ$_2$－ＮＲ^A－、－ＮＲ^A－ＳＯ$_2$－Ｏ－、－ＮＲ^A－Ｃ（Ｏ）－ＮＲ^B－、－ＮＲ^A－Ｃ（Ｓ）－ＮＲ^B－及び－ＮＲ^A－ＳＯ$_2$－ＮＲ^B－からなる群から選択され、

ここでＲ^{A}及びＲ^{B}はそれぞれ独立して水素、Ｃ$_{1-8}$アルキル、ヒドロキシ置換Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$アラルキルオキシ置換Ｃ$_{1-4}$アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキル－、Ｃ$_{1-4}$アラルキル、ヘテロアリール－Ｃ$_{1-4}$アルキル－、ヘテロシクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキル－及びスピロ－ヘテロシクリルからなる群から選択され、

ここでシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル又はスピロ－ヘテロシクリルは、単独でも又は置換基の一部としてでも、場合により、独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ－カルボニル、ニトロ、シアノ、アミノ、Ｃ$_{1-4}$アルキルアミノ、ジ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）アミノ、－ＳＯ$_2$－Ｎ（Ｒ^{C}Ｒ^D）、５－テトラゾリル及び１－（１，４－ジヒドロ－テトラゾール－５－オン）からなる群から選択される１個又は複数の置換基で置換されていてもよく、

ここでＲ^{C}及びＲ^{D}はそれぞれ独立して水素及びＣ$_{1-4}$アルキルからなる群から選択され、

Ｒ^{2}はＣ$_{1-10}$アルキル、シクロアルキル、アリール、ビフェニル、一部不飽和カルボシクリル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキル－、Ｃ$_{1-4}$アラルキル、一部不飽和カルボシクリル－Ｃ$_{1-4}$アルキル－、ヘテロアリール－Ｃ$_{1-4}$アルキル－、ヘテロシクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキル－及びスピロ－ヘテロシクリルからなる群から選択され、

ここでＣ$_{1-10}$アルキル、シクロアルキル、アリール、一部不飽和カルボシクリル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル又はスピロ－ヘテロシクリルは、単独でも又は置換基の一部としてでも、場合により、独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{1-4}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{1-4}$アラルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ$_{1-4}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ$_{1-4}$アラルキル、－Ｃ$_{1-4}$アルキル－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ$_{1-4}$アルキル、－Ｃ$_{1-4}$アルキル－Ｓ－Ｃ$_{1-4}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ^{L}Ｒ^M）、－Ｃ$_{1-4}$アルキル－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ^{L}Ｒ^M）、－ＮＲ^L－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{1-4}$アルキル、－ＳＯ$_2$－Ｎ（Ｒ^{L}Ｒ^M）、－Ｃ$_{1-4}$アルキル－ＳＯ$_2$－Ｎ（Ｒ^{L}Ｒ^M）、Ｃ$_{1-6}$アルキル、フルオロ置換Ｃ$_{1-4}$アルキル、ヒドロキシ置換Ｃ$_{1-4}$アルキル、カルボキシ置換Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ、－Ｏ－Ｃ$_{1-4}$アラルキル、－Ｏ－（テトラヒドロピラニル）、－ＮＨ－Ｃ（Ｏ）Ｏ－ＣＨ$_2$－（テトラヒドロピラニル）、－Ｎ（ＣＨ$_3$）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－ＣＨ$_2$－（テトラヒドロピラニル）、ニトロ、シアノ、アミノ、Ｃ$_{1-4}$アルキルアミノ、ジ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）アミノ、フェニル、５－テトラゾリル及び１－（１，４－ジヒドロ－テトラゾール－５－オン）からなる群から選択される１個又は複数の置換基で置換されていてもよく、

ここでフェニル又はテトラヒドロピラニルは場合により、独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ$_{1-4}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{1-4}$アルキル、－ＯＣ（Ｏ）－Ｃ$_{1-4}$アルキル、－Ｃ$_{1-4}$アルキル－ＯＣ（Ｏ）－Ｃ$_{1-4}$アルキル、－Ｏ－Ｃ$_{1-4}$アラルキル、Ｃ$_{1-4}$アルキル、フルオロ置換Ｃ$_{1-4}$アルキ

ル、ヒドロキシ置換C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルコキシ、ニトロ、シアノ、アミノ、C_{1-4}アルキルアミノ及びジ（C_{1-4}アルキル）アミノからなる群から選択される１個又は複数の置換基で置換されていてもよく、

ここでR^L及びR^Mはそれぞれ独立して水素及びC_{1-4}アルキルからなる群から選択され、

ｂは０～１からの整数であり、

L^1は－Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）$_{0-2}$－、－ＮＲ^N－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－，－C_{1-4}アルキル－、－（ヒドロキシ置換C_{1-4}アルキル）－及び－（C_{2-4}アルケニル）－からなる群から選択され、

ここでR^Nは水素及びC_{1-4}アルキルからなる群から選択され、

R^3はC_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、シクロアルキル、一部不飽和カルボシクリル、アリール、ビフェニル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル－C_{1-4}アルキル－、C_{1-4}アラルキル、ヘテロアリール－C_{1-4}アルキル－、ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル－及びスピロ－ヘテロシクリルからなる群から選択され、

ここでC_{1-6}アルキル、シクロアルキル、一部不飽和カルボシクリル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル又はスピロ－ヘテロシクリルは、単独でも又は置換基の一部としてでも、場合により、独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、C_{1-4}アルキル、ヒドロキシ置換C_{1-4}アルキル、ハロゲン置換C_{1-4}アルキル、シアノ置換C_{1-4}アルキル、C_{2-4}アルケニル、C_{2-4}アルキニル、C_{1-4}アルコキシ、ハロゲン置換C_{1-4}アルコキシ、ニトロ、シアノ、－R^5、－Ｏ－R^5、－Ｓ－R^5、－ＳＯ$_2$－R^5、－ＳＯ$_2$－ＮＲ^P－R^5、－ＮＲ^P－ＳＯ$_2$－R^5、－ＮＨ$_2$、－Ｎ（R^P）－R^5、－Ｃ（Ｏ）－R^5、－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｏ）－ＮＲ^P－R^5、－ＮＲ^P－Ｃ（Ｏ）－R^5及び－ＮＲ^P－Ｃ（Ｏ）Ｏ－R^5からなる群から選択される１個又は複数の置換基で置換されていてもよく、

ここでR^5はC_{1-4}アルキル、アリール、C_{1-4}アラルキル、一部不飽和カルボシクリル、シクロアルキル、シクロアルキルC_{1-4}アルキル－、一部不飽和カルボシクリル－C_{1-4}アルキル－、ヘテロアリール、ヘテロアリール－C_{1-4}アルキル－、ヘテロシクロアルキル及びヘテロシクリル－C_{1-4}アルキル－からなる群から選択され、

ここでアリール、一部不飽和カルボシクリル、シクロアルキル、ヘテロアリール又はヘテロシクロアルキルは、単独でも又は置換基の一部としてでも、場合により、独立して、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、アミノ、C_{1-4}アルキルアミノ、ジ（C_{1-4}アルキル）アミノ、シアノ及びニトロからなる群から選択される１個又は複数の置換基で置換されていてもよく、

ここでR^Pは水素、C_{1-8}アルキル、ヒドロキシ置換C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アラルキルオキシ置換C_{1-4}アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル－C_{1-4}アルキル－、C_{1-4}アラルキル、ヘテロアリール－C_{1-4}アルキル－、ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル－及びスピロ－ヘテロシクリルからなる群から選択され、

ここでシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル又はスピロ－ヘテロシクリルは、単独でも又は置換基の一部としてでも、場合により、独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルコキシ、C_{1-4}アルコキシ－カルボニル、ニトロ、シアノ、アミノ、C_{1-4}アルキルアミノ、ジ（C_{1-4}アルキル）アミノ、－ＳＯ$_2$－Ｎ（$R^S R^T$）、５－テトラゾリル及び１－（１，４－ジヒドロ－テトラゾール－５－オン）からなる群から選択される１個又は複数の置換基で置換されていてもよく、

ここでR^S及びR^Tはそれぞれ独立して水素及びC_{1-4}アルキルからなる群から選択され、

ａは０～３からの整数であり、

R^{10}はそれぞれ独立してヒドロキシ、ハロゲン、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルコ

キシ、ハロゲン置換C_{1-4}アルキル、ハロゲン置換C_{1-4}アルコキシ、－C（O）－NR^VR^W、－SO_2－NR^VR^W、－C（O）－C_{1-4}アルキル及び－SO_2－C_{1-4}アルキルからなる群から選択され、

ここでR^V及びR^Wはそれぞれ独立して水素及びC_{1-4}アルキルからなる群から選択されるか、あるいはまた、R^V及びR^Wは、それらが結合されているN原子と一緒になって５～６員の飽和、一部不飽和又は芳香族の環構造を形成し、

但し、ハロゲン置換C_{1-4}アルキル又はハロゲン置換C_{1-4}アルコキシ上のハロゲンはクロロ及びフルオロからなる群から選択されることとし、

但し、R^0が水素であり、R^1が水素であり、ｂが１であり、L^1が－Ｏ－であり、R^3がC_3アルキルであり（ここでC_3アルキルは－C（O）－NR^R－R^5で置換されており、ここでR^Pはメチルであり、そしてR^5はシクロヘキシルである）、A^1が－CH_2－でありそしてQ^1が－C（O）－Ｏ－である時は、R^2がC_{1-6}アルキル、シクロアルキル又はC_{1-4}アラルキル以外であることとし、

更に但し、R^0が水素であり、R^1が水素であり、ｂが１であり、L^1が－Ｏ－であり、R^3がC_3アルキルであり（ここでC_3アルキルは－C（O）－NR^P－R^5で置換されており、ここでR^Pはメチルであり、そしてR^5はシクロヘキシルである）、A^1が－CH_2－でありそしてQ^1が－C（O）－である時は、R^2がモルホリニル又はピペリジニル以外であることとし、

更に但し、R^0が水素であり、R^1が水素であり、ｂが１であり、L^1が－Ｏ－であり、R^3がC_3アルキルであり（ここでC_3アルキルは－C（O）－NR^P－R^5で置換されており、ここでR^Pはメチルであり、そしてR^5はシクロヘキシルである）、A^1が－CH_2－でありそしてQ^1が－C（O）－ＮＨ－である時は、R^2がフェニル以外であることとする］

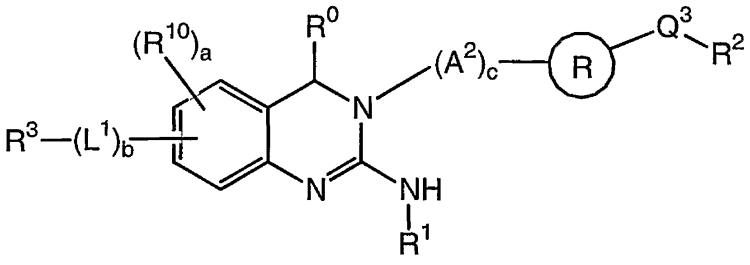
の化合物及び製薬学的に許容できるそれらの塩に関する。

【０００７】

本発明は更に、式（II）

【０００８】

【化２】



(II)

［式中、

R^0は水素、メチル及びCF_3からなる群から選択され、

R^1は水素、ヒドロキシ、メチル、エチル、トリフルオロメチル、２，２，２－トリフルオロエチル、メトキシ、エトキシ及びメチル－カルボニルからなる群から選択され、

ｃは０～１からの整数であり、

A^2はC_{1-4}アルキルからなる群から選択され、ここでC_{1-4}アルキルは場合により１個又は複数のR^Y置換基で置換されていてもよく、

ここでR^Yはそれぞれ独立して、ヒドロキシ、オキソ、C_{1-4}アルキル、C_{1-8}アルコキシ、ヒドロキシ置換C_{1-4}アルキル、アミノ置換C_{1-6}アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル－C_{1-4}アルキル－、ビフェニル、アリール、C_{1-4}アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール－C_{1-4}アルキル－、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル－及びスピロ－ヘテロシクリルからなる群から選択され、

ここでシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル又はスピロ

－ヘテロシクリル基は、単独でも又は置換基の一部としてでも、場合により、独立して、フルオロ、クロロ、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルコキシ、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（C_{1-4}アルキル）、ヒドロキシ置換C_{1-4}アルキル、フルオロ置換C_{1-4}アルキル、フルオロ置換C_{1-4}アルコキシ、５－テトラゾリル及び１－（１，４－ジヒドロ－テトラゾール－５－オン）からなる群から選択される１個又は複数の置換基で置換されていてもよく、

【０００９】

【化３】

はアリール、C_{1-4}アラルキル、シクロアルキル、一部不飽和カルボシクリル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル及びスピロ－ヘテロシクリルからなる群から選択され、

ここでアリール、シクロアルキル、一部不飽和カルボシクリル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル又はスピロ－ヘテロシクリル基は、単独でも又は置換基の一部としてでも、場合により、独立して、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルコキシ、ハロゲン置換C_{1-4}アルキル、ハロゲン置換C_{1-4}アルコキシ、ヒドロキシ置換C_{1-4}アルキル、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、C_{1-4}アルキルアミノ及びジ（C_{1-4}アルキル）アミノからなる群から選択される１個又は複数の置換基で置換されていてもよく、

但し、ｃが０である（すなわちA^1が存在しない）時は、

【００１０】

【化４】

がアリール又はヘテロアリール以外であることとし、

Q^3は－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－NR^A－、－NR^A－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－NR^A、－SO_2－NR^A－、－ＳＯ－NR^A、－ＯＣ（Ｏ）－NR^A－、－NR^A－Ｃ（Ｏ）Ｏ－及び－Ｏ－SO_2－NR^A－からなる群から選択され、

ここでR^Aはそれぞれ独立して水素、C_{1-8}アルキル、ヒドロキシ置換C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アラルキルオキシ置換C_{1-4}アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル－C_{1-4}アルキル－、C_{1-4}アラルキル、ヘテロアリール－C_{1-4}アルキル－、ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル－及びスピロ－ヘテロシクリルからなる群から選択され、

ここでシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル又はスピロ－ヘテロシクリルは、単独でも又は置換基の一部としてでも、場合により、独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルコキシ、C_{1-4}アルコキシ－カルボニル－、ニトロ、シアノ、アミノ、C_{1-4}アルキルアミノ、ジ（C_{1-4}アルキル）アミノ、－SO_2－Ｎ（R^C R^D）、５－テトラゾリル及び１－（１，４－ジヒドロ－テトラゾール－５－オン）からなる群から選択される１個又は複数の置換基で置換されていてもよく、

ここでR^C及びR^Dはそれぞれ独立して水素及びC_{1-4}アルキルからなる群から選択され、

R^2はC_{1-10}アルキル、シクロアルキル、アリール、ビフェニル、一部不飽和カルボシクリル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル－C_{1-4}アルキル－、C_{1-4}アラルキル、一部不飽和カルボシクリル－C_{1-4}アルキル－、ヘテロアリール－C_{1-4}アルキル－、ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル－及びスピロ－ヘテロシクリルからなる群から選択され、

ここでC_{1-10}アルキル、シクロアルキル、アリール、一部不飽和カルボシクリル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル又はスピロ－ヘテロシクリルは、単独でも又は置換基の一部としてでも、場合により、独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、－Ｃ（Ｏ）－C_{1-4}アルキル、－Ｃ（Ｏ）－C_{1-4}アラルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－C_{1-4}アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－C_{1-4}アラルキル、－C_{1-4}アルキル－Ｃ（Ｏ）Ｏ－C_{1-4}アルキル、－C_{1-4}アルキル－Ｓ－C_{1-4}アルキル、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（R^LR^M）、－C_{1-4}アルキル－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（R^LR^M）、－ＮＲ^L－Ｃ（Ｏ）－C_{1-4}アルキル、－SO_2－Ｎ（R^LR^M）、－C_{1-4}アルキル－SO_2－Ｎ（R^LR^M）、C_{1-6}アルキル、フルオロ置換C_{1-4}アルキル、ヒドロキシ置換C_{1-4}アルキル、カルボキシ置換C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルコキシ、－Ｏ－C_{1-4}アラルキル、－Ｏ－（テトラヒドロピラニル）、－ＮＨ－Ｃ（Ｏ）Ｏ－CH_2－（テトラヒドロピラニル）、－Ｎ（CH_3）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－CH_2－（テトラヒドロピラニル）、ニトロ、シアノ、アミノ、C_{1-4}アルキルアミノ、ジ（C_{1-4}アルキル）アミノ、フェニル、５－テトラゾリル及び１－（１，４－ジヒドロ－テトラゾール－５－オン）からなる群から選択される１個又は複数の置換基で置換されていてもよく、

ここでフェニル又はテトラヒドロピラニルは、場合により、独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、Ｃ（Ｏ）Ｏ－C_{1-4}アルキル、Ｃ（Ｏ）－C_{1-4}アルキル、－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－C_{1-4}アルキル、－C_{1-4}アルキル－ＯＣ（Ｏ）－C_{1-4}アルキル、－Ｏ－C_{1-4}アラルキル、C_{1-4}アルキル、フルオロ置換C_{1-4}アルキル、ヒドロキシ置換C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルコキシ、ニトロ、シアノ、アミノ、C_{1-4}アルキルアミノ及びジ（C_{1-4}アルキル）アミノからなる群から選択される１個又は複数の置換基で置換されていてもよく、

ここでＲ^{L}及びＲ^{M}はそれぞれ独立して水素及びC_{1-4}アルキルからなる群から選択され、

ｂは０～１からの整数であり、

Ｌ^{1}は－Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）$_{0-2}$－、－ＮＲ^N－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－，－C_{1-4}アルキル－、－（ヒドロキシ置換C_{1-4}アルキル）－及び－（C_{2-4}アルケニル）－からなる群から選択され、

ここでＲ^{N}は水素及びC_{1-4}アルキルからなる群から選択され、

Ｒ^{3}はC_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、シクロアルキル、一部不飽和カルボシクリル、アリール、ビフェニル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル－C_{1-4}アルキル－、C_{1-4}アラルキル、ヘテロアリール－C_{1-4}アルキル－、ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル－及びスピロ－ヘテロシクリルからなる群から選択され、

ここでC_{1-6}アルキル、シクロアルキル、一部不飽和カルボシクリル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル又はスピロ－ヘテロシクリルは、単独でも又は置換基の一部としてでも、場合により、独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、C_{1-4}アルキル、ヒドロキシ置換C_{1-4}アルキル、ハロゲン置換C_{1-4}アルキル、シアノ置換C_{1-4}アルキル、C_{2-4}アルケニル、C_{2-4}アルキニル、C_{1-4}アルコキシ、ハロゲン置換C_{1-4}アルコキシ、ニトロ、シアノ、－Ｒ^5、－Ｏ－Ｒ^5、－Ｓ－Ｒ^5、－SO_2－Ｒ^5、－SO_2－ＮＲ^P－Ｒ^5、－ＮＲ^A－SO_2－Ｒ^5、－NH_2、－Ｎ（Ｒ^P）－Ｒ^5、－Ｃ（Ｏ）－Ｒ^5、－Ｃ（Ｏ）－NH_2、－Ｃ（Ｏ）－ＮＲ^P－Ｒ^5、－ＮＲ^P－Ｃ（Ｏ）－Ｒ^{5}及び－ＮＲ^P－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｒ^{5}からなる群から選択される１個又は複数の置換基で置換されていてもよく、

ここでＲ^{5}はC_{1-4}アルキル、アリール、C_{1-4}アラルキル、一部不飽和カルボシクリル、シクロアルキル、シクロアルキルC_{1-4}アルキル－、一部不飽和カルボシクリル－C_{1-4}アルキル－、ヘテロアリール、ヘテロアリール－C_{1-4}アルキル－、ヘテロシクロアルキル及びヘテロシクリル－C_{1-4}アルキル－からなる群から選択され、

ここでアリール、一部不飽和カルボシクリル、シクロアルキル、ヘテロアリール又はヘテロシクロアルキルは、単独でも又は置換基の一部としてでも、場合により、独立して、

C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、アミノ、C_{1-4}アルキルアミノ、ジ（C_{1-4}アルキル）アミノ、シアノ及びニトロからなる群から選択される１個又は複数の置換基で置換されていてもよく、

ここでR^Pは水素、C_{1-8}アルキル、ヒドロキシ置換C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アラルキルオキシ置換C_{1-4}アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル－C_{1-4}アルキル－、C_{1-4}アラルキル、ヘテロアリール－C_{1-4}アルキル－、ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル－及びスピロ－ヘテロシクリルからなる群から選択され、

ここでシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル又はスピロ－ヘテロシクリルは、単独でも又は置換基の一部としてでも、場合により、独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルコキシ、C_{1-4}アルコキシ－カルボニル、ニトロ、シアノ、アミノ、C_{1-4}アルキルアミノ、ジ（C_{1-4}アルキル）アミノ、－SO_2－N（$R^S$$R^T$）、５－テトラゾリル及び１－（１，４－ジヒドロ－テトラゾール－５－オン）からなる群から選択される１個又は複数の置換基で置換されていてもよく、

ここでR^S及びR^Tはそれぞれ独立して水素及びC_{1-4}アルキルからなる群から選択され、

ａは０～３からの整数であり、

R^{10}はそれぞれ独立してヒドロキシ、ハロゲン、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルコキシ、ハロゲン置換C_{1-4}アルキル、ハロゲン置換C_{1-4}アルコキシ、－C（O）－NR^VR^W、－SO_2－NR^VR^W、－C（O）－C_{1-4}アルキル及び－SO_2－C_{1-4}アルキルからなる群から選択され、

ここでR^V及びR^Wはそれぞれ独立して水素及びC_{1-4}アルキルからなる群から選択されるか、あるいはまた、R^V及びR^Wは、それらが結合されているＮ原子と一緒になって５～６員の飽和、一部不飽和又は芳香族の環構造を形成し、

但し、ハロゲン置換C_{1-4}アルキル及びハロゲン置換C_{1-4}アルコキシ上のハロゲンはクロロ及びフルオロからなる群から選択されることとし、

但し、R^0が水素であり、R^1は水素であり、A^1が－CH_2－であり、

【００１１】

【化５】

がフェニルであり、Q^3が－Ｏ－であり、R^2がメチルであり、ｂが０～１から選択される整数であり、そしてL^1が－Ｏ－、－ＮＨ－又は－Ｎ（CH_3）－から選択される時は、R^3はメチル以外であることとする］

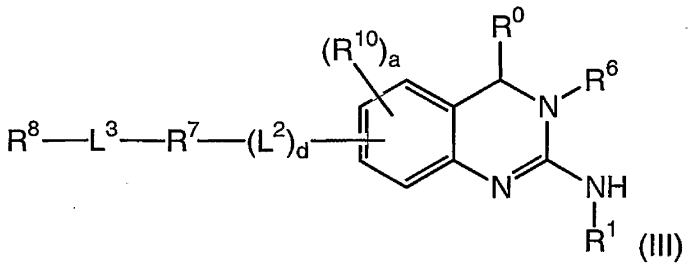
の化合物及び製薬学的に許容できるそれらの塩に関する。

【００１２】

本発明は更に式（III）

【００１３】

【化６】



［式中、

R^0は水素、メチル及びCF_3からなる群から選択され、
R^1は水素、ヒドロキシ、メチル、エチル、トリフルオロメチル、２，２，２－トリフルオロエチル、メトキシ、エトキシ及びメチル－カルボニルからなる群から選択され、
R^6はC_{1-6}アルキル及びヒドロキシ置換C_{1-8}アルキルからなる群から選択され、
ｄは０～１からの整数であり、
L^2は－Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）$_{0-2}$－、NR^Q－からなる群から選択され、
ここでR^Qは水素及びC_{1-4}アルキルからなる群から選択され、
R^7はシクロアルキル、シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、アリール、C_{1-4}アルキル－アリール、アリール－C_{1-4}アルキル、一部不飽和カルボシクリル、一部不飽和カルボシクリル－C_{1-4}アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール－C_{1-4}アルキル、ヘテロシクロアルキル及びヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキルからなる群から選択され、
ここでアリール、シクロアルキル、一部不飽和カルボシクリル、ヘテロアリール又はヘテロシクロアルキル基は、単独でも又は置換基の一部としてでも、場合により、独立して、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルコキシ、ハロゲン置換C_{1-4}アルキル、ハロゲン置換C_{1-4}アルコキシ、ヒドロキシ置換C_{1-4}アルキル、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、C_{1-4}アルキルアミノ、ジ（C_{1-4}アルキル）アミノ、５－テトラゾリル及び１－（１，４－ジヒドロ－テトラゾール－５－オン）からなる群から選択される１個又は複数の置換基で置換されていてもよく、
L^3は－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、$-NR^A-$、－Ｎ（ＣＮ）－、$-NR^A-C(O)-$、$-C(O)-NR^A-$、$-NR^A-C(S)-$、$C(S)-NR^A-$、$-NR^A-SO_2-$、$-SO_2-NR^A-$、$-NR^A-SO-$、$-SO-NR^A$、$-NR^A-C(O)O-$、$-OC(O)-NR^A-$、$-O-SO_2-NR^A-$、$-NR^A-SO_2-O-$、$-NR^A-C(O)-NR^B-$、$-NR^A-C(S)-NR^B-$及び$-NR^A-SO_2-NR^B-$からなる群から選択され、
ここでR^A及びR^Bはそれぞれ独立して水素、C_{1-8}アルキル、ヒドロキシ置換C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アラルキルオキシ置換C_{1-4}アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル－C_{1-4}アルキル－、C_{1-4}アラルキル、ヘテロアリール－C_{1-4}アルキル－、ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル－及びスピロ－ヘテロシクリルからなる群から選択され、
ここでシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル又はスピロ－ヘテロシクリルは、単独でも又は置換基の一部としてでも、場合により、独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルコキシ、C_{1-4}アルコキシ－カルボニル、ニトロ、シアノ、アミノ、C_{1-4}アルキルアミノ、ジ（C_{1-4}アルキル）アミノ、$-SO_2-N(R^CR^D)$、５－テトラゾリル及び１－（１，４－ジヒドロ－テトラゾール－５－オン）からなる群から選択される１個又は複数の置換基で置換されていてもよく、
ここでR^C及びR^Dはそれぞれ独立して水素及びC_{1-4}アルキルからなる群から選択され、
R^8はC_{1-10}アルキル、シクロアルキル、アリール、ビフェニル、一部不飽和カルボシクリル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル－C_{1-4}アルキル－、C_{1-4}アラルキル、一部不飽和カルボシクリル－C_{1-4}アルキル－、ヘテロアリール－C_{1-4}アルキル－、ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル－及びスピロ－ヘテロシクリルからなる群から選択され、
ここでC_{1-10}アルキル、シクロアルキル、アリール、一部不飽和カルボシクリル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル又はスピロ－ヘテロシクリルは、単独でも又は置換基の一部としてでも、場合により、独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、－Ｃ（Ｏ）－C_{1-4}アルキル、－Ｃ（Ｏ）－C_{1-4}アラルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－C_{1-4}アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－C_{1-4}アラルキル、－C_{1-4}アルキル－Ｃ（Ｏ

）Ｏ－Ｃ$_{1-4}$アルキル、－Ｃ$_{1-4}$アルキル－Ｓ－Ｃ$_{1-4}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ^{L}Ｒ^{M}）、－Ｃ$_{1-4}$アルキル－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ^{L}Ｒ^{M}）、－ＮＲ^{L}－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{1-4}$アルキル、－ＳＯ$_{2}$－Ｃ$_{1-4}$アルキル、－ＳＯ$_{2}$－アリール、－ＳＯ$_{2}$－Ｎ（Ｒ^{L}Ｒ^{M}）、－Ｃ$_{1-4}$アルキル－ＳＯ$_{2}$－Ｎ（Ｒ^{L}Ｒ^{M}）、Ｃ$_{1-4}$アルキル、フルオロ置換Ｃ$_{1-4}$アルキル、ヒドロキシ置換Ｃ$_{1-4}$アルキル、カルボキシ置換Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ、フルオロ置換Ｃ$_{1-4}$アルコキシ、ニトロ、シアノ、アミノ、Ｃ$_{1-4}$アルキルアミノ、ジ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）アミノ、フェニル及びヘテロアリールからなる群から選択される１個又は複数の置換基で置換されていてもよく、

ここでフェニル又はヘテロアリールは場合により、独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ$_{1-4}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$アルキル、フルオロ置換Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ、ニトロ、シアノ、アミノ、Ｃ$_{1-4}$アルキルアミノ及びジ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）アミノからなる群から選択される１個又は複数の置換基で置換されていてもよく、

ここでＲ^{L}及びＲ^{M}はそれぞれ独立して水素、Ｃ$_{1-4}$アルキル及びシクロアルキルからなる群から選択され、

ａは０～３からの整数であり、

Ｒ^{10}はそれぞれ独立してヒドロキシ、ハロゲン、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ、ハロゲン置換Ｃ$_{1-4}$アルキル、ハロゲン置換Ｃ$_{1-4}$アルコキシ、－Ｃ（Ｏ）－ＮＲ^{V}Ｒ^{W}、－ＳＯ$_{2}$－ＮＲ^{V}Ｒ^{W}、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{1-4}$アルキル及び－ＳＯ$_{2}$－Ｃ$_{1-4}$アルキルからなる群から選択され、

ここでＲ^{V}及びＲ^{W}はそれぞれ独立して水素及びＣ$_{1-4}$アルキルからなる群から選択されるか、あるいはまた、Ｒ^{V}及びＲ^{W}は、それらが結合されているＮ原子と一緒になって５～６員の飽和、一部不飽和又は芳香族の環構造を形成し、

但し、ハロゲン置換Ｃ$_{1-4}$アルキル及びハロゲン置換Ｃ$_{1-4}$アルコキシ上のハロゲンはクロロ及びフルオロからなる群から選択されることとする］

の化合物又は製薬学的に許容できるそれらの塩に関する。

【００１４】

本発明を具体的に表わすものは製薬学的に許容できる担体及び前記の任意の化合物を含んでなる製薬学的組成物である。本発明の１つの具体的に表わすものは、前記の任意の化合物及び製薬学的に許容できる担体を混合することにより製造される製薬学的組成物である。本発明を具体的に表わすものは、前記の任意の化合物及び製薬学的に許容できる担体を混合する工程を含んでなる、製薬学的組成物を調製する方法である。

【００１５】

本発明を代表するものは、治療的に有効量の前記の任意の化合物又は製薬学的組成物を、投与を要する被験体に投与する工程を含んでなる、β－セクレターゼ酵素により仲介される障害を処置する方法である。

【００１６】

本発明の１例は治療的に有効量の前記の任意の化合物又は製薬学的組成物を、投与を要する被験体に投与する工程を含んでなる、アルツハイマー病（ＡＤ）、軽度認識障害、老化（ｓｅｎｉｌｉｔｙ）、痴呆、レービー小体を伴う痴呆、ダウン症、パーキンソン病に関連した痴呆及びベーターアミロイドに関連した痴呆からなる群から選択される障害を処置する方法である。

【００１７】

本発明のもう１つの例は、投与を要する被験体における、（ａ）アルツハイマー病（ＡＤ）、（ｂ）軽度認識障害、（ｃ）老化（ｓｅｎｉｌｉｔｙ）、（ｄ）痴呆、（ｅ）レービー小体を伴う痴呆、（ｆ）ダウン症、（ｇ）パーキンソン病に関連した痴呆及び（ｈ）ベーターアミロイドに関連した痴呆：を処置するための医薬の調製における前記の任意の化合物の使用である。

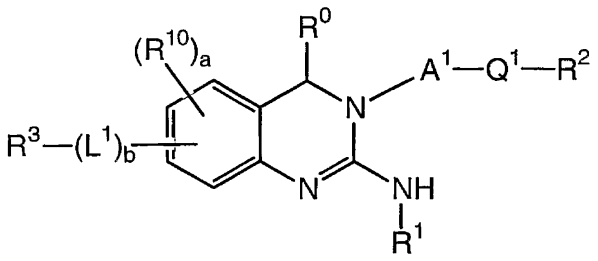
【００１８】

発明の詳細な説明

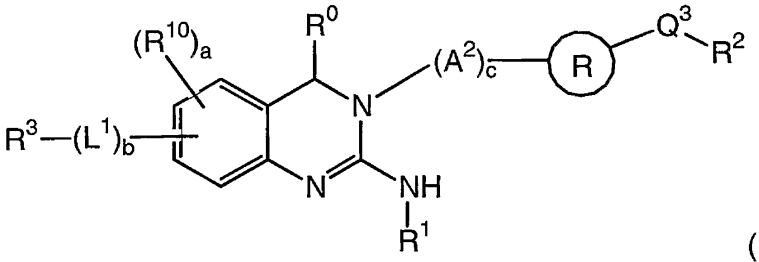
本発明は式（Ｉ）、（II）及び（III）

【００１９】

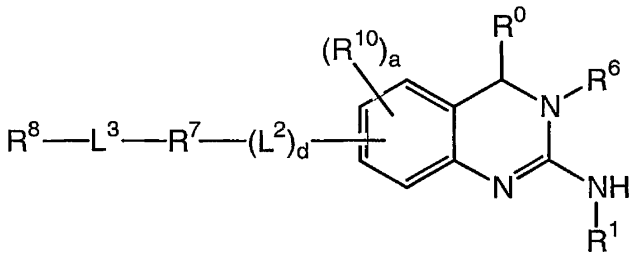
【化７】



(I),



(II) 及び



(III)

［式中Ｒ^{0}、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{6}、Ｒ^{7}、Ｒ^{8}、Ｒ^{10}、Ｌ^{1}、Ｌ^{2}、Ｌ^{3}、ａ、ｂ、ｃ、ｄ、Ａ^{1}、Ａ^{2}、Ｑ^{1}、Ｑ^{3}及び

【００２０】

【化８】

は前記に定義の通りである］

の化合物に関する。式（Ｉ）、式（II）及び式（III）の化合物はβ－セクレターゼ酵素（β－サイト開裂酵素、ＢＡＣＥ、ＢＡＣＥ１、Ａｓｐ２又はメマプシン２としても知られる）のインヒビターであり、アルツハイマー病（ＡＤ）、軽度認識障害（ＭＣＩ）、老化（ｓｅｎｉｌｉｔｙ）、痴呆、レービー小体を伴う痴呆、ダウン症、パーキンソン病に関連した痴呆及びベーターアミロイドに関連した痴呆，好ましくはアルツハイマー病の処置に有用である。

【００２１】

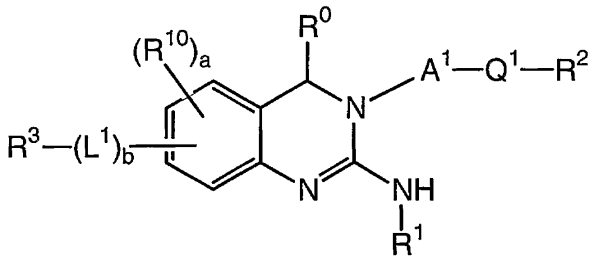
当業者は、式（Ｉ）、式（II）及び／又は式（III）の化合物に幾つかの変化物（例えば、Ｒ^{0}、Ｒ^{1}、Ｌ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{10}、等）が存在することを認めるであろう。当業者は更に、式（Ｉ）の化合物に対するある変化物としてして特定の置換基が選択される場合、該選択物は式（II）の化合物及び／又は式（III）の化合物に対する該変化物の範囲を限定することは意図されないことを認めるであろう。同様に、式（II）の化合物に対するある変化物の特定の置換基の選択物は式（Ｉ）の化合物及び／又は式（III）の化合物の前記変化物の範囲を限定することは意図されない。同様に式（III）の化合物に対するある変化物に対する特定の置換基の選択物は式（Ｉ）の化合物及び／又は式（II）の化合物の該変化物の範囲を限定することは意図されない。

【００２２】

１つの態様において、本発明は式（Ｉ）

【００２３】

【化９】



(I)

［式中、

Ｒ^{0}は水素、メチル及びＣＦ$_{3}$からなる群から選択され、

Ｒ^{1}は水素、ヒドロキシ、メチル、エチル、トリフルオロメチル、２，２，２－トリフルオロエチル、メトキシ、エトキシ及びメチル－カルボニルからなる群から選択され、

Ａ^{1}はＣ$_{1-4}$アルキルからなる群から選択され、ここでＣ$_{1-4}$アルキルは場合により１個又は複数のＲ^{X}置換基で置換されていてもよく、

ここでＲ^{X}はそれぞれ独立して、ヒドロキシ、オキソ、Ｃ$_{1-8}$アルキル、Ｃ$_{1-8}$アルコキシ、ヒドロキシ置換Ｃ$_{1-6}$アルキル、アミノ置換Ｃ$_{1-6}$アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキル－、ビフェニル、アリール、Ｃ$_{1-4}$アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール－Ｃ$_{1-4}$アルキル－、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキル－、スピロ－ヘテロシクリル及び－（Ｃ$_{1-4}$アルキル）$_{n}$－Ｑ^{2}－Ｒ^{4}からなる群から選択され、

ここでシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル又はスピロ－ヘテロシクリル基は、単独でも又は置換基の一部としてでも、場合によりフルオロ、クロロ、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ、－Ｃ（Ｏ）－（Ｃ$_{1-4}$アルキルオキシ）、ヒドロキシ置換Ｃ$_{1-4}$アルキル、フルオロ置換Ｃ$_{1-4}$アルキル、フルオロ置換Ｃ$_{1-4}$アルコキシ、５－テトラゾリル及び１－（１，４－ジヒドロ－テトラゾール－５－オン）からなる群から選択される１個の置換基で置換されていてもよく、

ここでｎは０～１からの整数であり、

ここでＱ^{2}は－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－ＮＲ^{G}－、－ＮＲ^{G}－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－ＮＲ^{G}－、－ＮＲ^{G}－ＳＯ$_{2}$－、－ＳＯ$_{2}$－ＮＲ^{G}－、－ＮＲ^{G}－ＳＯ－、－ＳＯ－ＮＲ^{G}、－ＮＲ^{G}－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－ＮＲ^{G}－、－Ｏ－ＳＯ$_{2}$－ＮＲ^{G}－、－ＮＲ^{G}－ＳＯ$_{2}$－Ｏ－、－ＮＲ^{G}－Ｃ（Ｏ）－ＮＲ^{H}－、－ＮＲ^{G}－Ｃ（Ｓ）－ＮＲ^{H}－及び－ＮＲ^{G}－ＳＯ$_{2}$－ＮＲ^{H}－からなる群から選択され、

ここでＲ^{G}及びＲ^{H}はそれぞれ独立して水素、Ｃ$_{1-8}$アルキル、ヒドロキシ置換Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$アラルキルオキシ置換Ｃ$_{1-4}$アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキル－、Ｃ$_{1-4}$アラルキル、ヘテロアリール－Ｃ$_{1-4}$アルキル－、ヘテロシクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキル－及びスピロ－ヘテロシクリルからなる群から選択され、

ここでシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル又はスピロ－ヘテロシクリルは、単独でも又は置換基の一部としてでも、場合により、独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ－カルボニル、ニトロ、シアノ、アミノ、Ｃ$_{1-4}$アルキルアミノ、ジ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）アミノ、－ＳＯ$_{2}$－Ｎ（Ｒ^{J}Ｒ^{K}）、５－テトラゾリル及び１－（１，４－ジヒドロ－テトラゾール－５－オン）からなる群から選択される１個又は複数の置換基で置換されていてもよく、

ここでＲ^{J}及びＲ^{K}はそれぞれ独立して水素及びＣ$_{1-4}$アルキルからなる群から選択

され、
ここでR^4は水素、C_{1-4}アルキル、ヒドロキシ置換C_{1-4}アルキル、フルオロ置換C_{1-4}アルキル、シクロアルキル、アリール、ビフェニル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル－C_{1-4}アルキル－、C_{1-4}アラルキル、ヘテロアリール－C_{1-4}アルキル－、ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル－及びスピロ－ヘテロシクリルからなる群から選択され、
ここでシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル又はスピロ－ヘテロシクリルは、単独でも又は置換基の一部としてでも、場合により、独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、－C（O）O－C_{1-4}アルキル、－C（O）－C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルキル、フルオロ置換C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルコキシ、ニトロ、シアノ、アミノ、C_{1-4}アルキルアミノ、ジ（C_{1-4}アルキル）アミノ及びフェニルからなる群から選択される１個又は複数の置換基で置換されていてもよく、
ここでフェニルは場合により、独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、－C（O）O－C_{1-4}アルキル、－C（O）－C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルキル、フルオロ置換C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルコキシ、ニトロ、シアノ、アミノ、C_{1-4}アルキルアミノ、ジ（C_{1-4}アルキル）アミノ及び－SO_2－N（R^ER^F）からなる群から選択される１個又は複数の置換基で置換されていてもよく、
ここでR^E及びR^Fはそれぞれ独立して水素及びC_{1-4}アルキルからなる群から選択され、
Q^1は－O－、－S－、－C（O）－、－C（S）－、－C（O）O－、－OC（O）－、－NR^A－、－NR^A－C（O）－、－C（O）－NR^A－、－NR^A－C（S）－、C（S）－NR^A－、－NR^A－SO_2－、－SO_2－NR^A－、－NR^A－SO－、－SO－NR^A、－NR^A－C（O）O－、－OC（O）－NR^A－、－O－SO_2－NR^A－、－NR^A－SO_2－O－、－NR^A－C（O）－NR^B－、－NR^A－C（S）－NR^B－及び－NR^A－SO_2－NR^B－からなる群から選択され、
ここでR^A及びR^Bはそれぞれ独立して水素、C_{1-8}アルキル、ヒドロキシ置換C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アラルキルオキシ置換C_{1-4}アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル－C_{1-4}アルキル－、C_{1-4}アラルキル、ヘテロアリール－C_{1-4}アルキル－、ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル－及びスピロ－ヘテロシクリルからなる群から選択され、
ここでシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル又はスピロ－ヘテロシクリルは、単独でも又は置換基の一部としてでも、場合により、独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルコキシ、C_{1-4}アルコキシ－カルボニル、ニトロ、シアノ、アミノ、C_{1-4}アルキルアミノ、ジ（C_{1-4}アルキル）アミノ、－SO_2－N（R^CR^D）、５－テトラゾリル及び１－（１，４－ジヒドロ－テトラゾール－５－オン）からなる群から選択される１個又は複数の置換基で置換されていてもよく、
ここでR^C及びR^Dはそれぞれ独立して水素及びC_{1-4}アルキルからなる群から選択され、
R^2はC_{1-10}アルキル、シクロアルキル、アリール、ビフェニル、一部不飽和カルボシクリル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル－C_{1-4}アルキル－、C_{1-4}アラルキル、一部不飽和カルボシクリル－C_{1-4}アルキル－、ヘテロアリール－C_{1-4}アルキル－、ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル－及びスピロ－ヘテロシクリルからなる群から選択され、
ここでC_{1-10}アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル又はスピロ－ヘテロシクリルは、単独でも又は置換基の一部としてでも、場合により、独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、－C（O）－C_{1-4}アルキル、－C（O）－C_{1-4}アラルキル、－C（O）O－C_{1-4}アルキル、－C（O）O－C_{1-4}アラルキル、－C_{1-4}アルキル－C（O）O－C_{1-4}アルキル、－

C_{1-4}アルキル－Ｓ－C_{1-4}アルキル、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（$R^L R^M$）、－C_{1-4}アルキル－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（$R^L R^M$）、－NR^L－Ｃ（Ｏ）－C_{1-4}アルキル、－SO_2－Ｎ（$R^L R^M$）、－C_{1-4}アルキル－SO_2－Ｎ（$R^L R^M$）、C_{1-6}アルキル、フルオロ置換C_{1-4}アルキル、ヒドロキシ置換C_{1-4}アルキル、カルボキシ置換C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルコキシ、ニトロ、シアノ、アミノ、C_{1-4}アルキルアミノ、ジ（C_{1-4}アルキル）アミノ、フェニル、５－テトラゾリル及び１－（１，４－ジヒドロ－テトラゾール－５－オン）からなる群から選択される１個又は複数の置換基で置換されていてもよく、

ここでフェニルは場合により、独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－C_{1-4}アルキル、－Ｃ（Ｏ）－C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルキル、フルオロ置換C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルコキシ、ニトロ、シアノ、アミノ、C_{1-4}アルキルアミノ及びジ（C_{1-4}アルキル）アミノからなる群から選択される１個又は複数の置換基で置換されていてもよく、

ここでR^L及びR^Mはそれぞれ独立して水素及びC_{1-4}アルキルからなる群から選択され、

ｂは０～１からの整数であり、

L^1は－Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）$_{0-2}$－、－NR^N－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－，－C_{1-4}アルキル－、－（ヒドロキシ置換C_{1-4}アルキル）及び－（C_{2-4}アルケニル）－からなる群から選択され、

ここでR^Nは水素及びC_{1-4}アルキルからなる群から選択され、

R^3はC_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、シクロアルキル、一部不飽和カルボシクリル、アリール、ビフェニル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル－C_{1-4}アルキル－、C_{1-4}アラルキル、ヘテロアリール－C_{1-4}アルキル－、ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル－及びスピロ－ヘテロシクリルからなる群から選択され、

ここでC_{1-6}アルキル、シクロアルキル、一部不飽和カルボシクリル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル又はスピロ－ヘテロシクリルは、単独でも又は置換基の一部としてでも、場合により、独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、C_{1-4}アルキル、ヒドロキシ置換C_{1-4}アルキル、ハロゲン置換C_{1-4}アルキル、シアノ置換C_{1-4}アルキル、C_{2-4}アルケニル、C_{2-4}アルキニル、C_{1-4}アルコキシ、ハロゲン置換C_{1-4}アルコキシ、ニトロ、シアノ、－R^5、－Ｏ－R^5、－Ｓ－R^5、－SO_2－R^5、－SO_2－NR^P－R^5、－NR^P－SO_2－R^5、－NH_2、－Ｎ（R^P）－R^5、－Ｃ（Ｏ）－R^5、－Ｃ（Ｏ）－NH_2、－Ｃ（Ｏ）－NR^P－R^5、－NR^P－Ｃ（Ｏ）－R^5及び－NR^P－Ｃ（Ｏ）Ｏ－R^5からなる群から選択される１個又は複数の置換基で置換されていてもよく、

ここでR^5はC_{1-4}アルキル、アリール、C_{1-4}アラルキル、一部不飽和カルボシクリル、シクロアルキル、シクロアルキル－C_{1-4}アルキル－、一部不飽和カルボシクリル－C_{1-4}アルキル－、ヘテロアリール、ヘテロアリール－C_{1-4}アルキル－、ヘテロシクロアルキル及びヘテロシクリル－C_{1-4}アルキル－からなる群から選択され、

ここでアリール、C_{1-4}アラルキル、一部不飽和カルボシクリル、シクロアルキル、ヘテロアリール又はヘテロシクロアルキルは、単独でも又は置換基の一部としてでも、場合により、独立して、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、アミノ、C_{1-4}アルキルアミノ、ジ（C_{1-4}アルキル）アミノ、シアノ及びニトロからなる群から選択される１個又は複数の置換基で置換されていてもよく、

ここでR^Pは水素、C_{1-8}アルキル、ヒドロキシ置換C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アラルキルオキシ置換C_{1-4}アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル－C_{1-4}アルキル－、C_{1-4}アラルキル、ヘテロアリール－C_{1-4}アルキル－、ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル－及びスピロ－ヘテロシクリルからなる群から選択され、

ここでシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル又はスピロ

－ヘテロシクリルは、単独でも又は置換基の一部としてでも、場合により、独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルコキシ、C_{1-4}アルコキシ－カルボニル、ニトロ、シアノ、アミノ、C_{1-4}アルキルアミノ、ジ（C_{1-4}アルキル）アミノ、－SO_2－N（R^S R^T）、５－テトラゾリル及び１－（１，４－ジヒドロ－テトラゾール－５－オン）からなる群から選択される１個又は複数の置換基で置換されていてもよく、

ここでR^S及びR^Tはそれぞれ独立して水素及びC_{1-4}アルキルからなる群から選択され、

ａは０～３からの整数であり、

R^{10}はそれぞれ独立してヒドロキシ、ハロゲン、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルコキシ、ハロゲン化C_{1-4}アルキル、ハロゲン化C_{1-4}アルコキシ、－C（O）－NR^V R^W、－SO_2－NR^V R^W、－C（O）－C_{1-4}アルキル及び－SO_2－C_{1-4}アルキルからなる群から選択され、

ここでR^V及びR^Wはそれぞれ独立して水素及びC_{1-4}アルキルからなる群から選択されるか、あるいはまた、R^V及びR^Wは、それらが結合されているＮ原子と一緒になって５～６員の飽和、一部不飽和又は芳香族の環構造を形成し、

但し、ハロゲン化C_{1-4}アルキル又はハロゲン化C_{1-4}アルコキシ上のハロゲンはクロロ又はフルオロからなる群から選択されることとし、

但し、R^0が水素であり、R^1が水素であり、ｂが１であり、L^1が－Ｏ－であり、R^3がC_3アルキルであり（ここでC_3アルキルは－C（O）－NR^P－R^5で置換されており、ここでR^Pはメチルであり、そしてR^5はシクロヘキシルであり）、A^1が－CH_2－であり、Q^1が－C（O）－Ｏ－である時は、R^2がC_{1-6}アルキル、シクロアルキル又はC_{1-4}アラルキル以外であることとし、

更に但し、R^0が水素であり、R^1が水素であり、ｂが１であり、L^1が－Ｏ－であり、R^3がC_3アルキルであり（ここでC_3アルキルは－C（O）－NR^P－R^5で置換されており、ここでR^Pはメチルであり、そしてR^5はシクロヘキシルであり）、A^1が－CH_2－であり、Q^1が－C（O）－である時は、R^2がモルホリニル又はピペリジニル以外であることとし、

更に但し、R^0が水素であり、R^1が水素であり、ｂが１であり、L^1が－Ｏ－であり、R^3がC_3アルキルであり（ここでC_3アルキルは－C（O）－NR^P－R^5で置換されており、ここでR^Pはメチルであり、そしてR^5はシクロヘキシルであり）、A^1が－CH_2－であり、Q^1が－C（O）－NH－である時は、R^2がフェニル以外であることとする］

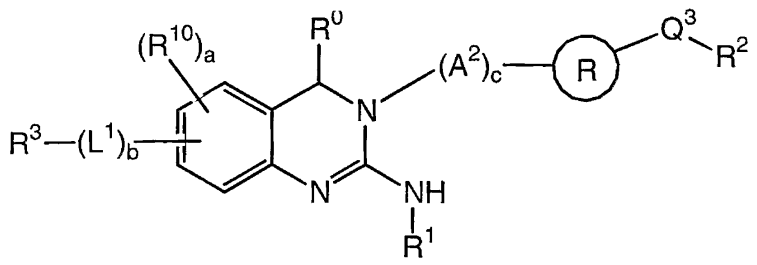
の化合物及び製薬学的に許容できるそれらの塩に関する。

【００２４】

１つの態様において、本発明は式（II）

【００２５】

【化１０】



(II)

［式中、

R^0は水素、メチル及びCF_3からなる群から選択され、

R^1は水素、ヒドロキシ、メチル、エチル、トリフルオロメチル、２，２，２－トリフルオロエチル、メトキシ、エトキシ及びメチル－カルボニルからなる群から選択され、

ｃは０～１からの整数であり、
A^2はC_{1-4}アルキルから選択され、ここでC_{1-4}アルキルは場合により１個又は複数のR^Y置換基で置換されていてもよく、
ここでR^Yはそれぞれ独立して、ヒドロキシ、オキソ、C_{1-4}アルキル、C_{1-8}アルコキシ、ヒドロキシ置換C_{1-4}アルキル、アミノ置換C_{1-6}アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル－C_{1-4}アルキル－、ビフェニル、アリール、C_{1-4}アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール－C_{1-4}アルキル－、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル－及びスピロ－ヘテロシクリルからなる群から選択され、
ここでシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル又はスピロ－ヘテロシクリル基は、単独でも又は置換基の一部としてでも、場合によりフルオロ、クロロ、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルコキシ、－C（Ｏ）Ｏ－（C_{1-4}アルキル）、ヒドロキシ置換C_{1-4}アルキル、フルオロ置換C_{1-4}アルキル、フルオロ置換C_{1-4}アルコキシ、５－テトラゾリル及び１－（１，４－ジヒドロ－テトラゾール－５－オン）からなる群から選択される１個の置換基で置換されていてもよく、
【００２６】
【化１１】

はアリール、アリールC_{1-4}アルキル、シクロアルキル、一部不飽和カルボシクリル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル及びスピロ－ヘテロシクリルからなる群から選択され、
ここでアリール、シクロアルキル、一部不飽和カルボシクリル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル又はスピロ－ヘテロシクリル基は、場合により、独立して、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルコキシ、ハロゲン置換C_{1-4}アルキル、ハロゲン置換C_{1-4}アルコキシ、ヒドロキシ置換C_{1-4}アルキル、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、C_{1-4}アルキルアミノ及びジ（C_{1-4}アルキル）アミノからなる群から選択される１個又は複数の置換基で置換されていてもよく、
但し、ｃが０である（すなわちA^1が存在しない）時は、
【００２７】
【化１２】

はアリール又はヘテロアリール以外であることとし、
Q^3は－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－NR^A－、－NR^A－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－NR^A、－SO_2－NR^A－、－ＳＯ－NR^A、－ＯＣ（Ｏ）－NR^A－、－NR^A－Ｃ（Ｏ）Ｏ－及び－Ｏ－SO_2－NR^A－からなる群から選択され、
ここでR^Aはそれぞれ独立して水素、C_{1-8}アルキル、ヒドロキシ置換C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アラルキルオキシ置換C_{1-4}アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル－C_{1-4}アルキル－、C_{1-4}アラルキル、ヘテロアリール－C_{1-4}アルキル－、ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル－及びスピロ－ヘテロシクリルからなる群から選択され、
ここでシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル又はスピロ－ヘテロシクリルは、単独でも又は置換基の一部としてでも、場合により、独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルコキシ、C_{1-4}アルコキシ－カルボニル－、ニトロ、シアノ、アミノ、C_{1-4}アルキルアミノ、

ジ（C_{1-4}アルキル）アミノ、－SO_2－N（R^CR^D）、５－テトラゾリル及び１－（１，４－ジヒドロ－テトラゾール－５－オン）からなる群から選択される１個又は複数の置換基で置換されていてもよく、

ここでR^C及びR^Dはそれぞれ独立して水素及びC_{1-4}アルキルからなる群から選択され、

R^2はC_{1-10}アルキル、シクロアルキル、アリール、ビフェニル、一部不飽和カルボシクリル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル－C_{1-4}アルキル－、C_{1-4}アラルキル、一部不飽和カルボシクリル－C_{1-4}アルキル－、ヘテロアリール－C_{1-4}アルキル－、ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル－及びスピロ－ヘテロシクリルからなる群から選択され、

ここでC_{1-10}アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル又はスピロ－ヘテロシクリルは、単独でも又は置換基の一部としてでも、場合により、独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、－C（O）－C_{1-4}アルキル、－C（O）－C_{1-4}アラルキル、－C（O）O－C_{1-4}アルキル、－C（O）O－C_{1-4}アラルキル、－C_{1-4}アルキル－C（O）O－C_{1-4}アルキル、－C_{1-4}アルキル－S－C_{1-4}アルキル、－C（O）－N（R^LR^M）、－C_{1-4}アルキル－C（O）－N（R^LR^M）、－NR^L－C（O）－C_{1-4}アルキル、－SO_2－N（R^LR^M）、－C_{1-4}アルキル－SO_2－N（R^LR^M）、C_{1-6}アルキル、フルオロ置換C_{1-4}アルキル、ヒドロキシ置換C_{1-4}アルキル、カルボキシ置換C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルコキシ、ニトロ、シアノ、アミノ、C_{1-4}アルキルアミノ、ジ（C_{1-4}アルキル）アミノ、フェニル、５－テトラゾリル及び１－（１，４－ジヒドロ－テトラゾール－５－オン）からなる群から選択される１個又は複数の置換基で置換されていてもよく、

ここでフェニルは場合により、独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、C（O）O－C_{1-4}アルキル、C（O）－C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルキル、フルオロ置換C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルコキシ、ニトロ、シアノ、アミノ、C_{1-4}アルキルアミノ及びジ（C_{1-4}アルキル）アミノからなる群から選択される１個又は複数の置換基で置換されていてもよく、

ここでR^L及びR^Mはそれぞれ独立して水素及びC_{1-4}アルキルからなる群から選択され、

ｂは０～１からの整数であり、

L^1は－O－、－S（O）$_{0-2}$－、－NR^N－、－C（O）－、－C（S）－，－C_{1-4}アルキル－、－（ヒドロキシ置換C_{1-4}アルキル）－及び－（C_{2-4}アルケニル）－からなる群から選択され、

ここでR^Nは水素及びC_{1-4}アルキルからなる群から選択され、

R^3はC_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、シクロアルキル、一部不飽和カルボシクリル、アリール、ビフェニル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル－C_{1-4}アルキル－、C_{1-4}アラルキル、ヘテロアリール－C_{1-4}アルキル－、ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル－及びスピロ－ヘテロシクリルからなる群から選択され、

ここでC_{1-6}アルキル、シクロアルキル、一部不飽和カルボシクリル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル又はスピロ－ヘテロシクリルは、単独でも又は置換基の一部としてでも、場合により、独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、C_{1-4}アルキル、ヒドロキシ置換C_{1-4}アルキル、ハロゲン置換C_{1-4}アルキル、シアノ置換C_{1-4}アルキル、C_{2-4}アルケニル、C_{2-4}アルキニル、C_{1-4}アルコキシ、ハロゲン置換C_{1-4}アルコキシ、ニトロ、シアノ、－R^5、－O－R^5、－S－R^5、－SO_2－R^5、－SO_2－NR^P－R^5、－NR^A－SO_2－R^5、－NH_2、－N（R^P）－R^5、－C（O）－R^5、－C（O）－NH_2、－C（O）－NR^P－R^5、－NR^P－C（O）－R^5及び－NR^P－C（O）O－R^5からなる群から選択される１個又は複数の置換基で置換されていてもよく、

ここでR^5はC_{1-4}アルキル、アリール、C_{1-4}アラルキル、一部不飽和カルボシクリル、シクロアルキル、シクロアルキルC_{1-4}アルキル－、一部不飽和カルボシクリル－C_{1-4}アルキル－、ヘテロアリール、ヘテロアリール－C_{1-4}アルキル－、ヘテロシクロアルキル及びヘテロシクリル－C_{1-4}アルキル－からなる群から選択され、

ここでアリール、C_{1-4}アラルキル、一部不飽和カルボシクリル、シクロアルキル、ヘテロアリール又はヘテロシクロアルキルは、単独でも又は置換基の一部としてでも、場合により、独立して、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、アミノ、C_{1-4}アルキルアミノ、ジ（C_{1-4}アルキル）アミノ、シアノ及びニトロからなる群から選択される１個又は複数の置換基で置換されていてもよく、

ここでR^Pは水素、C_{1-8}アルキル、ヒドロキシ置換C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アラルキルオキシ置換C_{1-4}アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル－C_{1-4}アルキル－、C_{1-4}アラルキル、ヘテロアリール－C_{1-4}アルキル－、ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル－及びスピロ－ヘテロシクリルからなる群から選択され、

ここでシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル又はスピロ－ヘテロシクリルは、単独でも又は置換基の一部としてでも、場合により、独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルコキシ、C_{1-4}アルコキシ－カルボニル、ニトロ、シアノ、アミノ、C_{1-4}アルキルアミノ、ジ（C_{1-4}アルキル）アミノ、－SO_2－N（R^S R^T）、５－テトラゾリル及び１－（１，４－ジヒドロ－テトラゾール－５－オン）からなる群から選択される１個又は複数の置換基で置換されていてもよく、

ここでR^S及びR^Tはそれぞれ独立して水素及びC_{1-4}アルキルからなる群から選択され、

ａは０～３からの整数であり、

R^{10}はそれぞれ独立してヒドロキシ、ハロゲン、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルコキシ、ハロゲン化C_{1-4}アルキル、ハロゲン化C_{1-4}アルコキシ、－C（O）－NR^V R^W、－SO_2－NR^V R^W、－C（O）－C_{1-4}アルキル及び－SO_2－C_{1-4}アルキルからなる群から選択され、

ここでR^V及びR^Wはそれぞれ独立して水素及びC_{1-4}アルキルからなる群から選択されるか、あるいはまた、R^V及びR^Wは、それらが結合されているＮ原子と一緒になって５～６員の飽和、一部不飽和又は芳香族の環構造を形成し、

但し、ハロゲン化C_{1-4}アルキル及びハロゲン化C_{1-4}アルコキシ上のハロゲンはクロロ又はフルオロから選択されることとし、

但し、R^0が水素であり、R^1は水素であり、A^1が－CH_2－であり、

【００２８】

【化１３】

がフェニルであり、Q^3が－Ｏ－であり、R^2がメチルであり、ｂが０～１から選択される整数であり、そしてL^1が－Ｏ－、－ＮＨ－又は－Ｎ（CH_3）－から選択される時は、R^3がメチル以外であることとする］

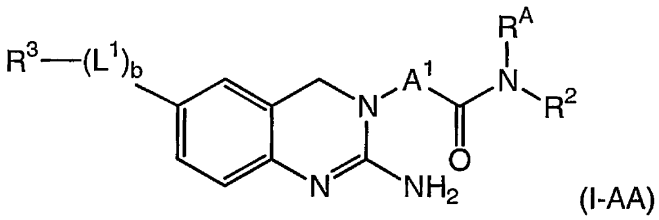
の化合物及び製薬学的に許容できるそのれら塩に関する。

【００２９】

１つの態様において、本発明は式（Ｉ－ＡＡ）

【００３０】

【化１４】



(I-AA)

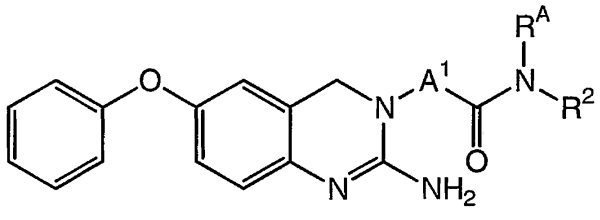
［式中、Ａ[1]、Ｒ[A]、Ｒ[2]、ｂ、Ｌ[1]及びＲ[3]は本明細書に定義の通りである］の化合物に関する。好ましくは、式（Ｉ－ＡＡ）の化合物において、Ａ[1]基はキナゾリンコアの窒素原子に結合された炭素原子において（すなわちアルファ炭素原子において）置換される。

【００３１】

もう１つの態様において、本発明は式（Ｉ－ＢＢ）

【００３２】

【化１５】



(I-BB)

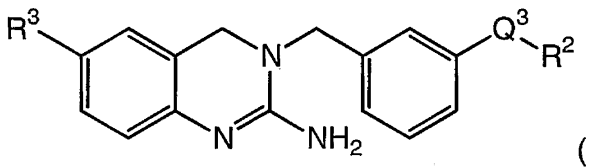
［式中、Ａ[1]、Ｒ[A]及びＲ[2]は本明細書に定義の通りである］の化合物に関する。好ましくは、式（Ｉ－ＢＢ）の化合物において、Ａ[1]基はキナゾリンコアの窒素原子に結合された炭素原子において（すなわちアルファ炭素原子において）置換される。

【００３３】

１つの態様において、本発明は式（II－ＡＡ）

【００３４】

【化１６】



(II-AA)

［式中、Ｒ[3]、Ｑ[3]及びＲ[3]は本明細書に定義の通りである］の化合物に関する。

【００３５】

本発明の１つの態様はその－（Ｌ[1]）[b]－Ｒ[3]置換基が６位又は７位に、好ましくは、６－位に結合されている式（Ｉ）の化合物である。

【００３６】

本発明の１つの態様はその－（Ｌ[1]）[b]－Ｒ[3]置換基が６位又は７位、好ましくは、６－位に結合されている式（II）の化合物である。本発明のもう１つの態様はその－Ｑ[3]－Ｒ[2]置換基が

【００３７】

【化１７】

置換基の２－、３－、４－又は５－位、好ましくは、

【００３８】

【化１８】

置換基の３－位に結合された式（II）の化合物である。

【００３９】

本発明の１つの態様はその－（Ｌ^{2}）$_{d}$－Ｒ^{7}－Ｌ^{3}－Ｒ^{8}置換基が６又は７位、好ましくは、６－位に結合された式（III）の化合物である。本発明のもう１つの態様はその－Ｌ^{3}－Ｒ^{8}置換基がＲ^{7}置換基の２－、３－又は４－位、好ましくは、Ｒ^{7}置換基の３－位に結合された式（III）の化合物である。

【００４０】

本発明の１つの態様において、Ｒ^{0}は水素及びメチルからなる群から選択される。本発明のもう１つの態様においては、Ｒ^{0}は水素である。

【００４１】

本発明の１つの態様におい、Ｒ^{1}は水素、ヒドロキシ、メチル、トリフルオロメチル、メトキシ及びメチル－カルボニルからなる群から選択される。本発明のもう１つの態様において、Ｒ^{1}は水素、ヒドロキシ及びメトキシからなる群から選択される。本発明の更にもう１つの態様において、Ｒ^{1}は水素である。

【００４２】

本発明の１つの態様において、Ａ^{1}はＣ$_{1-4}$アルキルからなる群から選択され、ここでＣ$_{1-4}$アルキルは場合により１～２個のＲ^{x}置換基で置換されていてもよく、ここでＲ^{x}はそれぞれ独立してヒドロキシ、オキソ、Ｃ$_{1-8}$アルキル、Ｃ$_{1-8}$アルコキシ、ヒドロキシ置換Ｃ$_{1-4}$アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、ビフェニル、アリール、Ｃ$_{1-4}$アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール－Ｃ$_{1-4}$アルキル－、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキル－、スピロ－ヘテロシクリル及び－（Ｃ$_{1-4}$アルキル）$_{n}$－Ｑ^{2}－Ｒ^{4}から選択され、そしてここで、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール又はヘテロシクロアルキル基は、単独でも又は置換基の一部としてでも、場合によりフルオロ、クロロ、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ、ヒドロキシ置換Ｃ$_{1-4}$アルキル、フルオロ置換Ｃ$_{1-4}$アルキル、フルオロ置換Ｃ$_{1-4}$アルコキシ、５－テトラゾリル又は１－（１，４－ジヒドロ－テトラゾール－５－オン）で置換されていてもよい。

【００４３】

本発明のもう１つの態様において、Ａ^{1}はＣ$_{1-4}$アルキルからなる群から選択され、ここでＣ$_{1-4}$アルキルは場合により１個～２個のＲ^{x}置換基で置換されていてもよく、ここでＲ^{x}はそれぞれ独立して、Ｃ$_{1-8}$アルキル、ヒドロキシ置換Ｃ$_{1-4}$アルキル、シクロアルキル、アリール、Ｃ$_{1-4}$アラルキル、ビフェニル、ヘテロシクロアルキル、スピロ－ヘテロシクリル及び－（Ｃ$_{1-4}$アルキル）$_{n}$－Ｑ^{2}－Ｒ^{4}からなる群から選択され、ここでシクロアルキル、アリールは、単独でも又は置換基の一部としてでも、場合によりフルオロ、クロロ、ヒドロキシ、オキソ、Ｃ$_{1-4}$アルキル又はＣ$_{1-4}$アルコキシで置換されていてもよい。

【００４４】

本発明のもう１つの態様において、Ａ^{1}はメチル、エチル、１－メチル－エチル、（１）－（Ｒ）－メチル－エチル、（１）－（Ｓ）－メチル－エチル、１－ｎ－プロピル－エチル、（１）－（Ｒ）－ｎ－プロピル－エチル、（１）－（Ｓ）－ｎ－プロピル－エチル、１－イソプロピル－エチル、（１）－（Ｒ）－イソプロピル－エチル、（１）－（Ｓ）－イソプロピル－エチル、１－シクロヘキシル－エチル、（１）－（Ｒ）－シクロヘキシル－エチル、（１）－（Ｓ）－シクロヘキシル－エチル、１－フェニル－エチル、１－（４－ヒドロキシベンジル）－エチル、（１）－（Ｒ）－（４－ヒドロキシベンジル）－エチル、（１）－（Ｓ）－（４－ヒドロキシベンジル）－エチル、１－（１－カルボキシ－２－ヒドロキシ－エチル）、１－（Ｓ）－（１－カルボキシ－２－ヒドロキシ－エチル）

、１－（Ｒ）－（１－カルボキシ－２－ヒドロキシ－エチル）、１－（１－カルボキシ－２－ｔ－ブトキシ－エチル）、１－（Ｒ）－（１－カルボキシ－２－ｔ－ブトキシ－エチル）、１－（１－カルボキシ－２－ベンジルオキシ－エチル）、１－（Ｓ）－（１－カルボキシ－２－ベンジルオキシ－エチル）、１－（Ｒ）－（１－カルボキシ－２－ベンジルオキシ－エチル）、１－（１－メトキシ－カルボニル－２－ベンジルオキシ－エチル）、１－（Ｓ）－（１－メトキシ－カルボニル－２－ベンジルオキシ－エチル）、１－（Ｒ）－（１－メトキシ－カルボニル－２－ベンジルオキシ－エチル）、ｎ－プロピル、１－ヒドロキシメチル－ｎ－プロピル、（１）－（Ｒ）－ヒドロキシメチル－ｎ－プロピル、（１）－（Ｓ）－ヒドロキシメチル－ｎ－プロピル、１－（ジメチル）－ｎ－プロピル、１－（ｎ－プロピル）－ｎ－プロピル、１－イソプロピル－ｎ－プロピル、（１）－（Ｓ）－イソプロピル－ｎ－プロピル、（１）－（Ｒ）－イソプロピル－ｎ－プロピル、１－（ｎ－ペンチル）－ｎ－プロピル、１－ｎ－オクチル－ｎ－プロピル、１－シクロヘキシル－ｎ－プロピル、（１）－（Ｒ）－シクロヘキシル－ｎ－プロピル、（１）－（Ｓ）－シクロヘキシル－ｎ－プロピル、１－フェニル－ｎ－プロピル、１－（４－クロロフェニル）－ｎ－プロピル、１－（４－メチルフェニル）－ｎ－プロピル、１－（４－メトキシフェニル）－ｎ－プロピル、１－（４－ビフェニル）－ｎ－プロピル、１－（Ｎ－ピペリジニル－カルボニル－ｎ－プロピル）－ｎ－プロピル、１－（４－テトラヒドロピラニル）－ｎ－プロピル、（１）－（Ｒ）－（４－テトラヒドロピラニル）－ｎ－プロピル、（１）－（Ｓ）－（４－テトラヒドロピラニル）－ｎ－プロピル、１－（４－ヒドロキシ－シクロヘキシル）－ｎ－プロピル、１－（Ｎ－メチル－Ｎ－シクロヘキシル－アミノカルボニル）－ｎ－プロピル、（１）－（Ｒ）－（Ｎ－メチル－Ｎ－シクロヘキシル－アミノカルボニル）－ｎ－プロピル、（１）－（Ｓ）－（Ｎ－メチル－Ｎ－シクロヘキシル－アミノカルボニル）－ｎ－プロピル、１－（１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカン）－ｎ－プロピル、（１）－（Ｒ）－（１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカン）－ｎ－プロピル、（１）－（Ｓ）－（１，４－ジオキサスピロ［４．５］デシ－８－イル）－ｎ－プロピル、（１）－（Ｒ）－（（４Ｒ）－ヒドロキシシクロヘキシル）－ｎ－プロピル、１－（シクロヘキサン－４－オン）－ｎ－プロピル、（１）－（Ｒ）－（シクロヘキサン－４－オン）－ｎ－プロピル、（１）－（Ｓ）－（シクロヘキサン－４－オン）－ｎ－プロピル、１－ピラニル－ｎ－プロピル、（１）－（Ｓ）－ピラニル－ｎ－プロピル、ｎ－ブチル、１－プロピル－ｎ－ブチル、１－フェニル－ｎ－ブチル、１－（シクロヘキシルカルボニルアミノメチル）－エチル、１－（Ｎ－シクロヘキシル－Ｎ－メチル－アミノカルボニルエチル）－ｎ－プロピル、１－（２－メチル－ピペリジニルカルボニル－ｎ－プロピル）－ｎ－プロピル及び１－（４－メチル－ピペリジニルカルボニル－ｎ－プロピル）－ｎ－プロピルからなる群から選択される。

【００４５】

本発明のもう１つの態様において、A^1はメチル、エチル、１－メチル－エチル、（１）－（Ｒ）－メチル－エチル、（１）－（Ｓ）－メチル－エチル、１－ｎ－プロピル－エチル、（１）－（Ｒ）－ｎ－プロピル－エチル、（１）－（Ｓ）－ｎ－プロピル－エチル、１－イソプロピル－エチル、（１）－（Ｒ）－イソプロピル－エチル、（１）－（Ｓ）－イソプロピル－エチル、１－シクロヘキシル－エチル、（１）－（Ｒ）－シクロヘキシル－エチル、（１）－（Ｓ）－シクロヘキシル－エチル、１－フェニル－エチル、１－（４－ヒドロキシベンジル）－エチル、（１）－（Ｒ）－（４－ヒドロキシベンジル）－エチル、（１）－（Ｓ）－（４－ヒドロキシベンジル）－エチル、ｎ－プロピル、１－ヒドロキシメチル－ｎ－プロピル、（１）－（Ｒ）－ヒドロキシメチル－ｎ－プロピル、（１）－（Ｓ）－ヒドロキシメチル－ｎ－プロピル、１－（ジメチル）－ｎ－プロピル、１－（ｎ－プロピル）－ｎ－プロピル、１－イソプロピル－ｎ－プロピル、（１）－（Ｓ）－イソプロピル－ｎ－プロピル、（１）－（Ｒ）－イソプロピル－ｎ－プロピル、１－（ｎ－ペンチル）－ｎ－プロピル、１－ｎ－オクチル－ｎ－プロピル、１－シクロヘキシル－ｎ－プロピル、（１）－（Ｒ）－シクロヘキシル－ｎ－プロピル、（１）－（Ｓ）－シクロヘキシル－ｎ－プロピル、１－フェニル－ｎ－プロピル、１－（４－クロロフェニル）

－ｎ－プロピル、１－（４－メチルフェニル）－ｎ－プロピル、１－（４－メトキシフェニル）－ｎ－プロピル、１－（４－ビフェニル）－ｎ－プロピル、１－（Ｎ－ピペリジニル－カルボニル－ｎ－プロピル）－ｎ－プロピル、１－（４－テトラヒドロピラニル）－ｎ－プロピル、（１）－（Ｒ）－（４－テトラヒドロピラニル）－ｎ－プロピル、（１）－（Ｓ）－（４－テトラヒドロピラニル）－ｎ－プロピル、１－（４－ヒドロキシ－シクロヘキシル）－ｎ－プロピル、１－（Ｎ－メチル－Ｎ－シクロヘキシル－アミノカルボニル）－ｎ－プロピル、（１）－（Ｒ）－（Ｎ－メチル－Ｎ－シクロヘキシル－アミノカルボニル）－ｎ－プロピル、（１）－（Ｓ）－（Ｎ－メチル－Ｎ－シクロヘキシル－アミノカルボニル）－ｎ－プロピル、１－（１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカン）－ｎ－プロピル、（１）－（Ｒ）－（１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカン）－ｎ－プロピル、（１）－（Ｓ）－（１，４－ジオキサスピロ［４．５］デシ－８－イル）－ｎ－プロピル、（１）－（Ｒ）－（（４Ｒ）－ヒドロキシシクロヘキシル）－ｎ－プロピル、１－（シクロヘキサン－４－オン）－ｎ－プロピル、（１）－（Ｒ）－（シクロヘキサン－４－オン）－ｎ－プロピル、（１）－（Ｓ）－（シクロヘキサン－４－オン）－ｎ－プロピル、１－ピラニル－ｎ－プロピル、（１）－（Ｓ）－ピラニル－ｎ－プロピル、ｎ－ブチル、１－プロピル－ｎ－ブチル、１－フェニル－ｎ－ブチル、１－（シクロヘキシルカルボニルアミノメチル）－エチル、１－（Ｎ－シクロヘキシル－Ｎ－メチル－アミノカルボニルエチル）－ｎ－プロピル、１－（２－メチル－ピペリジニルカルボニル－ｎ－プロピル）－ｎ－プロピル及び１－（４－メチル－ピペリジニルカルボニル－ｎ－プロピル）－ｎ－プロピルからなる群から選択される。

【００４６】

本発明の１つの態様において、A^1は－エチル－、－ｎ－ブチル－、－ｎ－プロピル－、１－（Ｒ）－メチル－エチル－、１－ｎ－プロピル－エチル－、１－シクロヘキシル－エチル－、１－（Ｒ）－シクロヘキシル－エチル－、１－シクロヘキシル－ｎ－プロピル、１－（Ｓ）－シクロヘキシル－ｎ－プロピル、１－（Ｒ）－シクロヘキシル－ｎ－プロピル、１－（ｎ－プロピル）－ｎ－プロピル、１－（ｎ－プロピル）－ｎ－ブチル－、１－（Ｒ）－イソプロピル－ｎ－プロピル、１－（Ｓ）－イソプロピル－ｎ－プロピル、１－（４－クロロフェニル）－ｎ－プロピル、１－（４－メチルフェニル）－ｎ－プロピル、１－（４－メトキシフェニル）－ｎ－プロピル、１－（フェニル）－エチル－、１－（シクロヘキシル－カルボニル－アミノ－メチル）－エチル及び１－（Ｎ－シクロヘキシル－Ｎ－メチル－アミノ－カルボニル－エチル）－ｎ－プロピルからなる群から選択される。

【００４７】

本発明のもう１つの態様において、A^1は－エチル－、－ｎ－ブチル－、１－（Ｒ）－メチル－エチル－、１－ｎ－プロピル－エチル－、１－シクロヘキシル－エチル－、１－（Ｒ）－シクロヘキシル－エチル－、１－シクロヘキシル－ｎ－プロピル、１－（Ｓ）－シクロヘキシル－ｎ－プロピル、１－（ｎ－プロピル）－ｎ－プロピル、１－（ｎ－プロピル）－ｎ－ブチル－、１－（Ｒ）－イソプロピル－ｎ－プロピル、１－（Ｓ）－イソプロピル－ｎ－プロピル、１－（４－クロロフェニル）－ｎ－プロピル、１－（４－メチルフェニル）－ｎ－プロピル及び１－（４－メトキシフェニル）－ｎ－プロピルからなる群から選択される。

【００４８】

本発明のもう１つの態様において、A^1は－エチル－、１－ｎ－プロピル－エチル－、１－シクロヘキシル－エチル－、１－（Ｒ）－シクロヘキシル－エチル－、１－シクロヘキシル－ｎ－プロピル、１－（Ｓ）－シクロヘキシル－ｎ－プロピル、１－（ｎ－プロピル）－ｎ－プロピル、１－（Ｒ）－イソプロピル－ｎ－プロピル及び１－（Ｓ）－イソプロピル－ｎ－プロピルからなる群から選択される。

【００４９】

本発明のもう１つの態様において、A^1は－エチル－、－ｎ－ブチル－、－ｎ－プロピル－、１－（Ｒ）－メチル－エチル、１－ｎ－プロピル－エチル、１－（Ｒ）－ｎ－プロ

ピル－エチル－、１－（ｎ－プロピル）－ｎ－プロピル－、１－（ｎ－プロピル）－ｎ－ブチル－、１－イソプロピル－エチル－、１－（ｎ－ペンチル）－ｎ－プロピル－、１－シクロヘキシル－エチル－、１－（Ｒ）－シクロヘキシル－エチル、１－（Ｓ）－シクロヘキシル－エチル、１－フェニル－エチル、１－（４－クロロフェニル）－ｎ－プロピル－、１－（４－メトキシフェニル）－ｎ－プロピル、１－シクロヘキシル－ｎ－プロピル－、１－フェニル－ｎ－プロピル－、１－（Ｒ）－イソプロピル－ｎ－プロピル、１－（Ｓ）－イソプロピル－ｎ－プロピル、１－（Ｒ）－シクロヘキシル－ｎ－プロピル－、１－（Ｓ）－（シクロヘキシル）－ｎ－プロピル－、１－（Ｓ）－（ヒドロキシメチル）－ｎ－プロピル－、１－（４－テトラヒドロピラニル）－ｎ－プロピル－、１－（Ｓ）－（４－テトラヒドロピラニル）－ｎ－プロピル－、１－（４－ヒドロキシ－シクロヘキシル）－ｎ－プロピル－、１－（Ｓ）－（４－オキソ－シクロヘキシル）－ｎ－プロピル、１－（Ｓ）－（シス－４－ヒドロキシ－シクロヘキシル）－ｎ－プロピル、１－（Ｓ）－（Ｎ－シクロヘキシル－Ｎ－メチル－アミノ－カルボニル）－ｎ－プロピル－、１－（Ｎ－シクロヘキシル－Ｎ－メチル－アミノ－カルボニル－エチル）－ｎ－プロピル－及び１－（Ｓ）－（１，４－ジオキサ－スピロ［４．５］デシ－８－イル）－ｎ－プロピルからなる群から選択される。

【００５０】

本発明のもう１つの態様において、A^1は－エチル－、－ｎ－プロピル－、１－（Ｒ）－メチル－エチル、１－ｎ－プロピル－エチル、１－（Ｒ）－ｎ－プロピル－エチル－、１－（ｎ－プロピル）－ｎ－プロピル－、１－（ｎ－プロピル）－ｎ－ブチル－、１－（ｎ－ペンチル）－ｎ－プロピル－、１－シクロヘキシル－エチル－、１－（Ｒ）－シクロヘキシル－エチル、１－フェニル－エチル、１－（４－クロロフェニル）－ｎ－プロピル－、１－（４－メトキシフェニル）－ｎ－プロピル、１－シクロヘキシル－ｎ－プロピル－、１－フェニル－ｎ－プロピル－、１－（Ｒ）－イソプロピル－ｎ－プロピル、１－（Ｓ）－イソプロピル－ｎ－プロピル、１－（Ｒ）－シクロヘキシル－ｎ－プロピル－、１－（Ｓ）－（シクロヘキシル）－ｎ－プロピル－、１－（Ｓ）－（ヒドロキシメチル）－ｎ－プロピル－、１－（４－テトラヒドロピラニル）－ｎ－プロピル－、１－（Ｓ）－（４－テトラヒドロピラニル）－ｎ－プロピル－、１－（４－ヒドロキシ－シクロヘキシル）－ｎ－プロピル－、１－（Ｓ）－（４－オキソ－シクロヘキシル）－ｎ－プロピル、１－（Ｓ）－（シス－４－ヒドロキシ－シクロヘキシル）－ｎ－プロピル、１－（Ｓ）－（Ｎ－シクロヘキシル－Ｎ－メチル－アミノ－カルボニル）－ｎ－プロピル－及び１－（Ｓ）－（１，４－ジオキサ－スピロ［４．５］デシ－８－イル）－ｎ－プロピルからなる群から選択される。

【００５１】

本発明のもう１つの態様において、A^1は－エチル－、１－シクロヘキシル－エチル－、１－（Ｒ）－シクロヘキシル－エチル、１－シクロヘキシル－ｎ－プロピル－、１－（Ｒ）－イソプロピル－ｎ－プロピル、１－（Ｓ）－イソプロピル－ｎ－プロピル、１－（Ｒ）－シクロヘキシル－ｎ－プロピル－、１－（Ｓ）－（シクロヘキシル）－ｎ－プロピル－、１－（４－テトラヒドロピラニル）－ｎ－プロピル－、１－（Ｓ）－（４－テトラヒドロピラニル）－ｎ－プロピル－、１－（４－ヒドロキシ－シクロヘキシル）－ｎ－プロピル－及び１－（Ｓ）－（４－オキソ－シクロヘキシル）－ｎ－プロピルからなる群から選択される。

【００５２】

本発明の１つの態様において、Q^2は－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－ＮＲ^G－、－ＮＲ^G－Ｃ（Ｏ）－及び－Ｃ（Ｏ）－ＮＲ^G－からなる群から選択され、ここでR^Gは水素、C_{1-8}アルキル、ヒドロキシ置換C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アラルキルオキシ置換C_{1-4}アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル及びC_{1-4}アラルキルからなる群から選択され、ここでシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル又はスピロ－ヘテロシクリルは、単独でも又は置換基の一部としてでも、場合により、独立して、ハロゲン、ヒ

ドロキシ、オキソ、カルボキシ、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルコキシ、C_{1-4}アルコキシ－カルボニル、ニトロ、シアノ、アミノ、C_{1-4}アルキルアミノ、ジ（C_{1-4}アルキル）アミノ、－SO_2－N（R^JR^K）、５－テトラゾリル又は１－（１，４－ジヒドロ－テトラゾール－５－オン）から選択される１個～２個の置換基で置換されていてもよく、そしてここでR^J及びR^Kはそれぞれ独立して水素又はC_{1-4}アルキルから選択される。

【００５３】

本発明のもう１つの態様において、Q^2は－C（O）－、－C（O）－NR^G－及び－NR^G－C（O）－からなる群から選択され、ここでR^Gは水素及びC_{1-4}アルキルからなる群から選択される。

【００５４】

本発明の１つの態様において、R^4はC_{1-4}アルキル、ヒドロキシ置換C_{1-4}アルキル、フルオロ置換C_{1-4}アルキル、シクロアルキル、アリール、ビフェニル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル及びC_{1-4}アラルキルからなる群から選択され、ここでシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール又はヘテロシクロアルキルは、単独でも又は置換基の一部としてでも、場合により、独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、C（O）O－C_{1-4}アルキル、C（O）－C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルキル、フルオロ置換C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルコキシ、ニトロ、シアノ、アミノ、C_{1-4}アルキルアミノ、ジ（C_{1-4}アルキル）アミノ又はフェニルから選択される１個～２個の置換基で置換されていてもよく、ここでフェニルは場合により、独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、－C（O）O－C_{1-4}アルキル、－C（O）－C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルキル、フルオロ置換C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルコキシ、ニトロ、シアノ、アミノ、C_{1-4}アルキルアミノ及びジ（C_{1-4}アルキル）アミノから選択される１個～２個の置換基で置換されていてもよい。

【００５５】

本発明のもう１つの態様において、R^4はシクロアルキル及びヘテロシクロアルキルからなる群から選択される。

【００５６】

本発明の１つの態様において、Q^1は－O－、－S－、－C（O）－、－C（S）－、－C（O）O－、－OC（O）－、－C（O）－NH－、－C（O）－N（CH_3）－、－C（O）－N（CH_2CH_3）－、－C（O）－N（CH_2CH_2OH）－、－C（O）－N（C_{1-4}アルキル）－、－C（O）－N（シクロアルキル）－、－C（O）－N（CH_2CH_2－O－C_{1-4}アラルキル）－、－NH－、－N（C_{1-4}アルキル）－、－NH－C（O）－、－N（C_{1-4}アルキル）－C（O）－、－NH－C（O）O－、－N（C_{1-4}アルキル）－C（O）O－、－NH－SO_2－、－SO_2－NH－、－NH－C（O）－NH－、NH－C（S）－NH－及び－NH－SO_2－NH－からなる群から選択される。

【００５７】

本発明のもう１つの態様において、Q^1は－O－、－C（O）－、－C（O）O－、－C（O）－NH－、－C（O）－N（CH_3）－、－C（O）－N（CH_2CH_3）－、－C（O）－N（CH_2CH_2OH）－、－C（O）－N（C_{1-4}アルキル）－、－C（O）－N（シクロアルキル）－、－C（O）－N（CH_2CH_2O－C_{1-4}アラルキル）－、－NH－、－N（C_{1-4}アルキル）－、－NH－C（O）－、－N（C_{1-4}アルキル）－C（O）－、－NH－C（O）O－、－N（C_{1-4}アルキル）－C（O）O－、－NH－SO_2－、－NH－C（O）－NH－及びNH－C（S）－NH－からなる群から選択される。

【００５８】

本発明のもう１つの態様において、Q^1は－O－、－C（O）－、－C（O）O－、－C（O）－NH－、－C（O）－N（CH_3）－、－C（O）－N（CH_2CH_3）－、－C（O）－N（CH_2CH_2OH）－、－C（O）－N（イソプロピル）－、－C（O

）－Ｎ（シクロヘキシル）－、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－Ｏ－ベンジル）－、－ＮＨ－、－Ｎ（ＣＨ$_3$）－、－Ｎ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$）－、－ＮＨ－Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（ＣＨ$_3$）－Ｃ（Ｏ）－、－ＮＨ－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｎ（ＣＨ$_3$）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮＨ－ＳＯ$_2$－、－ＮＨ－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－及びＮＨ－Ｃ（Ｓ）－ＮＨ－からなる群から選択される。

【００５９】

本発明の１つの態様において、Ｑ^{1}は－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（ＣＨ$_3$）－、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（シクロヘキシル）－、－ＮＨ－Ｃ（Ｏ）－、－ＮＨ－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｎ（ＣＨ$_3$）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮＨ－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－、－ＮＨ－Ｃ（Ｓ）－ＮＨ－及び－ＮＨ－ＳＯ$_2$－からなる群から選択される。本発明のもう１つの態様において、Ｑ^{1}は－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（ＣＨ$_3$）－、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（シクロヘキシル）－、－ＮＨ－Ｃ（Ｏ）－、－ＮＨ－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｎ（ＣＨ$_3$）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮＨ－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－及び－ＮＨ－Ｃ（Ｓ）－ＮＨ－からなる群から選択される。本発明の更にもう１つの態様において、Ｑ^{1}は－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（ＣＨ$_3$）－及び－ＮＨ－Ｃ（Ｏ）－からなる群から選択される。

【００６０】

本発明の１つの態様において、Ｑ^{1}は－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（ＣＨ$_3$）－、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（エチル）－、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（シクロヘキシル）－、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（ヒドロキシエチル）－、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（ベンジルオキシ－エチル）－、－Ｎ（ＣＨ$_3$）－、－ＮＨ－Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（ＣＨ$_3$）－Ｃ（Ｏ）－、－ＮＨ－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｎ（ＣＨ$_3$）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮＨ－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－、－ＮＨ－Ｃ（Ｓ）－ＮＨ及び－ＮＨ－ＳＯ$_2$－からなる群から選択される。本発明のもう１つの態様において、Ｑ^{1}は－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（ＣＨ$_3$）－、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（エチル）－、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（ヒドロキシエチル）－、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（ベンジルオキシ－エチル）－、－Ｎ（ＣＨ$_3$）－、－ＮＨ－Ｃ（Ｏ）－、－ＮＨ－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｎ（ＣＨ$_3$）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－及び－ＮＨ－Ｃ（Ｓ）－ＮＨからなる群から選択される。本発明の更にもう１つの態様において、Ｑ^{1}は－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（ＣＨ$_3$）－、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（ヒドロキシエチル）－、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（ベンジルオキシ－エチル）－及び－ＮＨ－Ｃ（Ｏ）－からなる群から選択される。

【００６１】

本発明のもう１つの態様において、Ｑ^{1}は－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（ＣＨ$_3$）－、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（エチル）－、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨ）－、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（シクロヘキシル）－、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（ヒドロキシエチル）－、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（ベンジルオキシ－エチル）－、－Ｎ（ＣＨ$_3$）－、－ＮＨ－Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（ＣＨ$_3$）－Ｃ（Ｏ）－、－ＮＨ－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｎ（ＣＨ$_3$）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮＨ－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ、－ＮＨ－Ｃ（Ｓ）－ＮＨ及び－ＮＨ－ＳＯ$_2$－からなる群から選択される。

【００６２】

本発明のもう１つの態様において、Ｑ^{1}は－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（ＣＨ$_3$）－、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（エチル）－、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨ）－、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（ヒドロキシエチル）－、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（ベンジルオキシ－エチル）－、－Ｎ（ＣＨ$_3$）－、－ＮＨ－Ｃ（Ｏ）－、－ＮＨ－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｎ（ＣＨ$_3$）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－及び－ＮＨ－Ｃ（Ｓ）－ＮＨからなる群から選択される。

【００６３】

本発明のもう１つの態様において、Ｑ^{1}は－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（ＣＨ$_3$）－、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（ヒドロキシエチル）－、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（ベンジルオキシ－エチル）－、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（シクロヘキシル）－及び－ＮＨ－Ｃ（Ｏ）－からなる群から選択される。

【００６４】

本発明の１つの態様において、Ｒ^{2}はＣ$_{1-10}$アルキル、シクロアルキル、アリール

、ビフェニル、一部不飽和カルボシクリル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル－C_{1-4}アルキル－、C_{1-4}アラルキル、一部不飽和カルボシクリル－C_{1-4}アルキル－、ヘテロアリール－C_{1-4}アルキル－、ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル－及びスピロ－ヘテロシクリルからなる群から選択され、

ここでC_{1-10}アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル又はスピロ－ヘテロシクリルは、単独でも又は置換基の一部としてでも、場合により、独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、－C（O）－C_{1-4}アルキル、－C（O）－C_{1-4}アラルキル、－C（O）O－C_{1-4}アルキル、－C（O）O－C_{1-4}アラルキル、－C_{1-4}アルキル－C（O）O－C_{1-4}アルキル、－C_{1-4}アルキル－S－C_{1-4}アルキル、－C（O）－N（$R^L R^M$）、－C_{1-4}アルキル－C（O）－N（$R^L R^M$）、－NR^L－C（O）－C_{1-4}アルキル、－SO_2－N（$R^L R^M$）、－C_{1-4}アルキル－SO_2－N（$R^L R^M$）、C_{1-6}アルキル、フルオロ置換C_{1-4}アルキル、ヒドロキシ置換C_{1-4}アルキル、カルボキシ置換C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルコキシ、ニトロ、シアノ、アミノ、C_{1-4}アルキルアミノ、ジ（C_{1-4}アルキル）アミノ、フェニル、５－テトラゾリル及び１－（１，４－ジヒドロ－テトラゾール－５－オンからなる群から選択される１個又は複数の置換基で置換されていてもよく、

ここでフェニルは場合により、独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、C（O）O－C_{1-4}アルキル、C（O）－C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルキル、フルオロ置換C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルコキシ、ニトロ、シアノ、アミノ、C_{1-4}アルキルアミノ及びジ（C_{1-4}アルキル）アミノからなる群から選択される１個又は複数の置換基で置換されていてもよく、

ここでR^L及びR^Mはそれぞれ独立して水素及びC_{1-4}アルキルからなる群から選択される。

【００６５】

本発明のもう１つの態様において、R^2はC_{1-10}アルキル、シクロアルキル、アリール、ビフェニル、一部不飽和カルボシクリル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル－C_{1-4}アルキル－、C_{1-4}アラルキル、一部不飽和カルボシクリル－C_{1-4}アルキル－、ヘテロアリール－C_{1-4}アルキル－、ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル－及びスピロ－ヘテロシクリルからなる群から選択され、

ここでC_{1-10}アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル又はスピロ－ヘテロシクリルは、単独でも又は置換基の一部としてでも、場合により、独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、－C（O）－C_{1-4}アルキル、－C（O）－C_{1-4}アラルキル、－C（O）O－C_{1-4}アルキル、－C（O）O－C_{1-4}アラルキル、－C（O）－N（$R^L R^M$）、－C_{1-4}アルキル－C（O）O－C_{1-4}アルキル、－C_{1-4}アルキル－C（O）－N（$R^L R^M$）、－NR^L－C（O）－C_{1-4}アルキル、C_{1-6}アルキル、フルオロ置換C_{1-4}アルキル、ヒドロキシ置換C_{1-4}アルキル、カルボキシ置換C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルコキシ、－O－C_{1-4}アラルキル、－O－（テトラヒドロピラニル）、－NH－C（O）－O－CH_2－（テトラヒドロピラニル）、ニトロ、シアノ、アミノ、C_{1-4}アルキルアミノ、ジ（C_{1-4}アルキル）アミノ、フェニル及び５－テトラゾリルからなる群から選択される１個又は複数の置換基で置換されていてもよく、

ここでフェニル又はテトラヒドロピラニルは場合により、独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、－OC（O）－C_{1-4}アルキル、－C_{1-4}アルキル－OC（O）－C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルキル、フルオロ置換C_{1-4}アルキル、ヒドロキシ置換C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルコキシ、ニトロ、シアノ、アミノ、C_{1-4}アルキルアミノ及びジ（C_{1-4}アルキル）アミノからなる群から選択される１個～２個の置換基で置換されていてもよく、

ここでR^L及びR^Mはそれぞれ独立して水素及びC_{1-4}アルキルからなる群から選択される。

【００６６】
本発明のもう１つの態様において、R^2はC_{1-10}アルキル、シクロアルキル、アリール、ビフェニル、一部不飽和カルボシクリル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル－C_{1-4}アルキル－、C_{1-4}アラルキル、一部不飽和カルボシクリル－C_{1-4}アルキル－、ヘテロアリール－C_{1-4}アルキル－、ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル－及びスピロ－ヘテロシクリルからなる群から選択され、ここでC_{1-10}アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル又はスピロ－ヘテロシクリルは、単独でも又は置換基の一部としてでも、場合により、独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、－Ｃ（Ｏ）－C_{1-4}アルキル、－Ｃ（Ｏ）－C_{1-4}アラルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－C_{1-4}アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－C_{1-4}アラルキル、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（R^LR^M）、－C_{1-4}アルキル－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（R^LR^M）、－ＮR^L－Ｃ（Ｏ）－C_{1-4}アルキル、C_{1-6}アルキル、フルオロ置換C_{1-4}アルキル、ヒドロキシ置換C_{1-4}アルキル、カルボキシ置換C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルコキシ、ニトロ、シアノ、アミノ、C_{1-4}アルキルアミノ、ジ（C_{1-4}アルキル）アミノ又はフェニルから選択される１個又は複数の置換基で置換されていてもよく、ここでフェニルは場合により、独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、C_{1-4}アルキル、フルオロ置換C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルコキシ、ニトロ、シアノ、アミノ、C_{1-4}アルキルアミノ又はジ（C_{1-4}アルキル）アミノから選択される１個～２個の置換基で置換されていてもよく、そしてここでR^L及びR^Mはそれぞれ独立して水素及びC_{1-4}アルキルからなる群から選択される。

【００６７】
本発明のもう１つの態様において、R^2はC_{1-10}アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル－アルキル、アリール、C_{1-4}アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、スピロ－ヘテロシクリル及びヘテロアリール－C_{1-4}アルキル－からなる群から選択され、
ここでC_{1-10}アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール又はヘテロシクロアルキルは、単独でも又は置換基の一部としてでも、場合により、独立して、C_{1-5}アルキル、C_{1-4}アルコキシ、－Ｏ－C_{1-2}アラルキル、－Ｏ－（テトラヒドロピラニル）、－ＮＨ－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－CH_2－（テトラヒドロピラニル）、ハロゲン、トリフルオロメチル、アミノ、シアノ、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、フェニル、－Ｃ（Ｏ）－C_{1-4}アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－C_{1-2}アラルキル、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（R^LR^M）、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（C_{1-4}アルキル）（シクロアルキル）、－ＮＨ－Ｃ（Ｏ）－C_{1-4}アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－C_{1-4}アルキル、－C_{1-2}アルキル－Ｃ（Ｏ）Ｏ－C_{1-4}アルキル、カルボキシ置換C_{1-2}アルキル及び５－テトラゾリルからなる群から選択される１個～２個の置換基で置換されていてもよく、
ここでフェニル又はテトラヒドロピラニルは場合により、独立して、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルコキシ、ヒドロキシ置換C_{1-2}アルキル、－ＯＣ（Ｏ）－C_{1-2}アルキル、－C_{1-2}アルキル－ＯＣ（Ｏ）－C_{1-2}アルキル、アミノ、C_{1-4}アルキルアミノ及びジ（C_{1-4}アルキル）アミノからなる群から選択される１個～２個の置換基で置換されていてもよく、
ここでR^L及びR^Mはそれぞれ独立して水素，メチル及びエチルからなる群から選択される。

【００６８】
本発明のもう１つの態様において、R^2はC_{1-10}アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル－アルキル、アリール、C_{1-4}アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル及びスピロ－ヘテロシクリルからなる群から選択され、ここでC_{1-10}アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール又はヘテロシクロアルキルは、単独でも又は置換基の一部としてでも、場合により、独立して、C_{1-5}アルキル、C_{1-4}アルコキシ、ハロゲン、トリフルオロメチル、アミノ、シアノ、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、フェニル、－Ｃ（Ｏ）－C_{1-4}アルキル、－Ｃ（Ｏ）－NH_2、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ

（C_{1-4}アルキル）（シクロアルキル）、－ＮＨ－Ｃ（Ｏ）－C_{1-4}アルキル又は－Ｃ（Ｏ）Ｏ－C_{1-4}アルキルから選択される１個～２個の置換基で置換されていてもよく、ここでフェニルは場合により、独立して、ハロゲン、シアノ、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルコキシ、アミノ、C_{1-4}アルキルアミノ及びジ（C_{1-4}アルキル）アミノからなる群から選択される１個～２個の置換基で置換されていてもよい。

【００６９】

本発明のもう１つの態様において、R^2はメチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｔ－ブチル、イソブチル、イソペンチル、３－ｎ－ヘプチル、ｎ－ノニル、アミノ－メチル、カルボキシ－メチル－、２－アミノ－エチル、２－シアノ－エチル、４－カルボキシ－ｎ－ブチル、３－ｎ－ヘプチル、４－ｎ－ヘプチル、３－アミノ－ｎ－プロピル、３，３，３－トリフルオロ－ｎ－プロピル、３，３，３－トリフルオロ－イソブチル、１－（１－カルボキシ－２－ヒドロキシ－エチル）、１－（１－（Ｓ）－カルボキシ－２－ヒドロキシ－エチル）、１－（１－（Ｒ）－カルボキシ－２－ヒドロキシ－エチル）、１－（１－カルボキシ－２－ｔ－ブトキシ－エチル）、１－（１－（Ｒ）－カルボキシ－２－ｔ－ブトキシ－エチル）、１－（１－カルボキシ－２－ベンジルオキシ－エチル）、１－（１－（Ｓ）－カルボキシ－２－ベンジルオキシ－エチル）、１－（１－（Ｒ）－カルボキシ－２－ベンジルオキシ－エチル）、１－（１－メトキシ－カルボニル－２－ベンジルオキシ－エチル）、１－（１－（Ｓ）－メトキシ－カルボニル－２－ベンジルオキシ－エチル）、１－（１－（Ｒ）－メトキシ－カルボニル－２－ベンジルオキシ－エチル）、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、２－フェニル－シクロプロピル、シクロペンチル－メチル、シクロペンチル－エチル、１－（１－アミノカルボニル－シクロプロピル、４－ヒドロキシ－シクロヘキシル、４－カルボキシ－シクロヘキシル、シス－（４－カルボキシ）－シクロヘキシル、トランス－（４－カルボキシ）－シクロヘキシル、３－カルボキシ－シクロヘキシル、シス－（３－カルボキシ）－シクロヘキシル、４－シアノ－シクロヘキシル、４－メトキシ－カルボニル－シクロヘキシル、３－メトキシ－カルボニル－シクロヘキシル、シス－（３－メトキシ－カルボニル）－シクロヘキシル、４－エトキシ－カルボニル－シクロヘキシル、（１）－（Ｓ）－（（４Ｒ）－メトキシ－カルボニル－シクロヘキシル、（１）－（Ｒ）－（（４Ｓ）－メトキシ－カルボニル－シクロヘキシル、２－メチル－シクロヘキシル、４－メチル－シクロヘキシル、４－ｎ－ペンチル－シクロヘキシル、４－ｔ－ブチル－シクロヘキシル、（１）－（Ｓ）－２－（Ｒ）－メチル－シクロペンチル、３－メトキシ－シクロヘキシル、１－（１－（４－クロロフェニル）－シクロペンチル）、４－トリフルオロメチル－シクロヘキシル、４－オキソ－シクロヘキシル、１－（４－ベンジルオキシ－カルボニル－シクロヘキシル）、１－（Ｓ）－（４－（Ｓ）－ベンジルオキシ－カルボニル－シクロヘキシル）、１－（４－アミノ－カルボニル－シクロヘキシル）、１－（Ｓ）－（４－（Ｓ）－アミノ－カルボニル－シクロヘキシル）、１－（４－メチルアミノ－カルボニル－シクロヘキシル）、１－（Ｓ）－（４－（Ｓ）－メチルアミノ－カルボニル－シクロヘキシル）、１－（４－（５－テトラゾリル）－シクロヘキシル）、フェニル、ベンジル、フェニル－エチル、３－カルボキシ－メチル－ベンジル、３－メトキシ－カルボニル－メチル－ベンジル、４－カルボキシ－フェニル、３－シアノ－フェニル、４－メチル－フェニル、４－ｔ－ブチル－フェニル、４－ｎ－ブチル－フェニル、２－メトキシ－フェニル、３－メトキシ－フェニル、４－ジメチルアミノ－フェニル、４－（メチルカルボニルアミノ）－フェニル、１－ナフチル－メチル、１－（１，２，３，４－テトラヒドロナフチル）、４－ビフェニル、ベンズヒドリル、１－アダマンチル、２－アダマンチル、２－（Ｒ）－アダマンチル、２－（Ｓ）－アダマンチル、Ｎ－ピペリジニル、１－（２－カルボキシ－ピペリジニル）、１－（Ｓ）－２－カルボキシ－ピペリジニル）、１－（２－メトキシ－カルボニル－ピペリジニル）、１－（Ｓ）－２－メトキシ－カルボニル－ピペリジニル）、１－（２－メチル－ピペリジニル）、１－（４－メチル－ピペリジニル）、１－（４－イソプロピル－ピペリジニル）、４－（１－メチルカルボニル）－ピペリジニル、３－（２，５－ジメチル－フリル）、４－テトラヒドロピラニル、４－（２－フェニル

－チアゾリル）－メチル、４－（１－フェニル－ピラゾリル）－メチル、５－（３－メチル－イソオキサゾリル）－メチル、３－（５－フェニル－イソオキサゾリル）－メチル、１－（２－カルボキシ－ピロリジニル）、１－（Ｓ）－２－カルボキシ－ピロリジニル）、１－（２－Ｎ－メチル－Ｎ－シクロヘキシルアミノカルボニル）－ピロリジニル）、１，４－ジオキサスピロ［４．５］デシ－８－イル、２－（ビシクロ［２．２．１］ヘプチル）、１－（３－ｎ－ペンチル－ビシクロ［２．２．２］－オクチル、２－ビシクロ［２．２．２］オクチル、２－（Ｒ）－ビシクロ［２．２．２］オクチル、２－（Ｓ）－ビシクロ［２．２．２］オクチル、５－テトラゾリル－メチル、２－イミダゾリル－メチル、５－イミダゾリル－メチル、４－ピリジル－メチル、３－（１，２，４－トリアゾリル）－メチル、１－（２－カルボキシ－オクタヒドロインドリル）、１－（Ｓ）－２－カルボキシ－オクタヒドロインドリル）、１－（２－メトキシ－カルボニル－オクタヒドロインドリル）、１－（Ｓ）－２－メトキシ－カルボニル－オクタヒドロインドリル）、２Ｒ－（３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ－トリ（メチル－カルボニルオキシ）－６Ｒ－（メチル－カルボニルオキシ－メチル）－テトラヒドロピラニル）オキシ－エチル、２Ｒ－（３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ－トリヒドロキシ－６Ｒ－（ヒドロキシ－メチル）－テトラヒドロピラニル）オキシ－エチル及び３－（２Ｒ－（３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｒ－テトラヒドロキシ－テトラヒドロピラニル）－メトキシ－カルボニル－アミノ）－ｎ－プロピルからなる群から選択される。

【００７０】

本発明のもう１つの態様において、R^2はメチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｔ－ブチル、イソブチル、イソペンチル、３－ｎ－ヘプチル、ｎ－ノニル、アミノ－メチル、２－アミノ－エチル、２－シアノ－エチル、４－カルボキシ－ｎ－ブチル、３－ｎ－ヘプチル、４－ｎ－ヘプチル、３－アミノ－ｎ－プロピル、３，３，３－トリフルオロ－ｎ－プロピル、３，３，３－トリフルオロ－イソブチル、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、２－フェニル－シクロプロピル、シクロペンチル－メチル、シクロペンチル－エチル、１－（１－アミノカルボニル－シクロプロピル、４－ヒドロキシ－シクロヘキシル、４－カルボキシ－シクロヘキシル、シス－（４－カルボキシ）－シクロヘキシル、トランス－（４－カルボキシ）－シクロヘキシル、４－メトキシ－カルボニル－シクロヘキシル、４－エトキシ－カルボニル－シクロヘキシル、（１）－（Ｓ）－（（４Ｒ）－メトキシ－カルボニル－シクロヘキシル、（１）－（Ｒ）－（（４Ｓ）－メトキシ－カルボニル－シクロヘキシル、２－メチル－シクロヘキシル、４－メチル－シクロヘキシル、４－ｎ－ペンチル－シクロヘキシル、４－ｔ－ブチル－シクロヘキシル、（１）－（Ｓ）－２－（Ｒ）－メチル－シクロペンチル、３－メトキシ－シクロヘキシル、１－（１－（４－クロロフェニル）－シクロペンチル）、４－トリフルオロメチル－シクロヘキシル、４－オキソ－シクロヘキシル、フェニル、ベンジル、フェニル－エチル、３－シアノ－フェニル、４－メチル－フェニル、４－ｔ－ブチル－フェニル、４－ｎ－ブチル－フェニル、２－メトキシ－フェニル、３－メトキシ－フェニル、４－ジメチルアミノ－フェニル、４－（メチルカルボニルアミノ）－フェニル、１－ナフチル－メチル、１－（１，２，３，４－テトラヒドロ－ナフチル）、４－ビフェニル、ベンズヒドリル、１－アダマンチル、２－アダマンチル、２－（Ｒ）－アダマンチル、２－（Ｓ）－アダマンチル、Ｎ－ピペリジニル、１－（２－メチル－ピペリジニル）、１－（４－メチル－ピペリジニル）、１－（４－イソプロピル－ピペリジニル）、４－（１－メチルカルボニル）－ピペリジニル、３－（２，５－ジメチル－フリル）、４－テトラヒドロピラニル、４－（２－フェニル－チアゾリル）－メチル、４－（１－フェニル－ピラゾリル）－メチル、５－（３－メチル－イソオキサゾリル）－メチル、３－（５－フェニル－イソオキサゾリル）－メチル、１－（２－Ｎ－メチル－Ｎ－シクロヘキシルアミノカルボニル）－ピロリジニル）、１，４－ジオキサスピロ［４．５］デシ－８－イル、２－（ビシクロ［２．２．１］ヘプチル）、１－（３－ｎ－ペンチル－ビシクロ［２．２．２］－オクチル、２－ビシクロ［２．２．２］オクチル、２－（Ｒ）－ビシクロ［２．２．２］オクチル）及び２－（Ｓ）－ビシクロ［２．２．２］オクチルからなる群から選択される。

【００７１】
本発明の１つの態様において、R^2はイソプロピル、ｎ－ブチル、ｔ－ブチル、１－エチル－ｎ－ペンチル、イソペンチル、３－ｎ－ヘプチル、４－ｎ－ヘプチル、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、シクロペンチル－メチル－、２－メチル－シクロヘキシル、３－メトキシ－シクロヘキシル、フェニル、フェニルエチル－、４－（１－メチル－ピペリジニル）、１－（１－（４－クロロフェニル）－シクロペンチル）、１－アダマンチル及び２－アダマンチルからなる群から選択される。
【００７２】
本発明のもう１つの態様において、R^2はイソプロピル、ｔ－ブチル、１－エチル－ｎ－ペンチル、イソペンチル、３－ｎ－ヘプチル、４－ｎ－ヘプチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロペンチル－メチル－、２－メチル－シクロヘキシル、フェニル、４－（１－メチル－ピペリジニル）、１－（１－（４－クロロフェニル）－シクロペンチル）、１－アダマンチル及び２－アダマンチルからなる群から選択される。
【００７３】
本発明のもう１つの態様において、R^2はイソペンチル、４－ｎ－ヘプチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロペンチル－メチル－、１－（１－（４－クロロフェニル）－シクロペンチル）、１－アダマンチル及び２－アダマンチルからなる群から選択される。
【００７４】
本発明のもう１つの態様において、R^2はカルボキシ－メチル－、２－シアノエチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、イソブチル、ｔ－ブチル、イソペンチル、３－ｎ－ヘプチル、４－ｎ－ヘプチル、４－カルボキシ－ｎ－ブチル、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、シクロペンチル－メチル－、シクロペンチル－エチル－、１－（Ｓ）－（１－カルボキシ－２－ヒドロキシ－エチル）、１－（Ｒ）－（１－カルボキシ－２－ヒドロキシ－エチル）、１－（Ｒ）－（１－カルボキシ－２－ｔ－ブトキシ－エチル）、１－（Ｓ）－（１－メトキシ－カルボニル－２－ベンジルオキシ－エチル）、１－（Ｒ）－（１－メトキシ－カルボニル－２－ベンジルオキシ－エチル）、１－（Ｓ）－（１－カルボキシ－２－ベンジルオキシ－エチル）、１－（Ｒ）－（－カルボキシ－２－ベンジルオキシ－エチル）、トランス－２－メチル－シクロヘキシル－、１－（１－（４－クロロフェニル）－シクロペンチル）、３－メトキシ－シクロヘキシル、４－ヒドロキシ－シクロヘキシル、１－シス－（３－カルボキシ）－シクロヘキシル、４－カルボキシ－シクロヘキシル、（１）－（Ｓ）－（（４Ｒ）－カルボキシ－シクロヘキシル）、（１）－（Ｒ）－（（４Ｓ）－カルボキシ－シクロヘキシル）、４－（エトキシ－カルボニル）－シクロヘキシル、シス－（４－メトキシ－カルボニル）－シクロヘキシル、トランス－（４－メトキシ－カルボニル）－シクロヘキシル、１－４－オキソ－シクロヘキシル、１－シス－（４－アミノ－カルボニル－シクロヘキシル）、フェニル、２－メトキシフェニル、２－メチルフェニル、ベンジル、フェニルエチル－、ベンズヒドリル、４－（１－イソプロピル）－ピペリジニル、４－（１－メチル－ピペリジニル）、１－アダマンチル、２－アダマンチル、４－（テトラヒドロピラニル）、５－（３－メチル－イソオキサゾリル）－メチル、１，４－オキサスピロ［４．５］デシ－８－イル及び５－テトラゾリル－メチルからなる群から選択される。
【００７５】
本発明の１つの態様において、R^2は２－シアノエチル－、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、イソブチル、ｔ－ブチル、イソペンチル、３－ｎ－ヘプチル、４－ｎ－ヘプチル、４－カルボキシ－ｎ－ブチル、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、シクロペンチル－メチル－、シクロペンチル－エチル－、トランス－２－メチル－シクロヘキシル－、１－（１－（４－クロロフェニル）－シクロペンチル）、３－メトキシ－シクロヘキシル、４－ヒドロキシ－シクロヘキシル、４－カルボキシ－シクロヘキシル、（１）－（Ｓ）－（（４Ｒ）－カルボキシ－シクロ

ヘキシル）、（１）－（Ｒ）－（（４Ｓ）－カルボキシ－シクロヘキシル）、４－（エトキシ－カルボニル）－シクロヘキシル、シス－（４－メトキシ－カルボニル）－シクロヘキシル、トランス－（４－メトキシ－カルボニル）－シクロヘキシル、１－４－オキソ－シクロヘキシル、フェニル、２－メトキシフェニル、２－メチルフェニル、ベンジル、フェニルエチル－、ベンズヒドリル、４－（１－イソプロピル）－ピペリジニル、４－（１－メチル－ピペリジニル）、１－アダマンチル、２－アダマンチル、４－（テトラヒドロピラニル）、５－（３－メチル－イソオキサゾリル）－メチル及び１，４－オキサスピロ［４．５］デシ－８－イルからなる群から選択される。

【００７６】

本発明のもう１つの態様において、Ｒ^{2}はカルボキシ－メチル、イソプロピル、イソブチル、ｔ－ブチル、イソペンチル、３－ｎ－ヘプチル、４－ｎ－ヘプチル、４－カルボキシ－ｎ－ブチル、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、シクロペンチル－メチル－、シクロペンチル－エチル－、１－（Ｓ）－（１－カルボキシ－２－ヒドロキシ－エチル）、１－（Ｒ）－（１－カルボキシ－２－ヒドロキシ－エチル）、１－（Ｒ）－（１－カルボキシ－２－ｔ－ブトキシ－エチル）、１－（Ｓ）－（１－メトキシ－カルボニル－２－ベンジルオキシ－エチル）、１－（Ｒ）－（１－メトキシ－カルボニル－２－ベンジルオキシ－エチル）、１－（Ｓ）－（１－カルボキシ－２－ベンジルオキシ－エチル）、トランス－２－メチル－シクロヘキシル－、１－（１－（４－クロロフェニル）－シクロペンチル）、３－メトキシ－シクロヘキシル、４－ヒドロキシ－シクロヘキシル、１－シス－（３－カルボキシ－シクロヘキシル）、４－カルボキシ－シクロヘキシル、（１）－（Ｓ）－（（４Ｒ）－カルボキシ－シクロヘキシル）、（１）－（Ｒ）－（（４Ｓ）－カルボキシ－シクロヘキシル）、シス－（４－メトキシ－カルボニル）－シクロヘキシル、トランス－（４－メトキシ－カルボニル）－シクロヘキシル、１－シス－（４－アミノ－カルボニル－シクロヘキシル）、フェニル、２－メチルフェニル、フェニルエチル－、４－（１－メチル－ピペリジニル）、１－アダマンチル、２－アダマンチル、４－（テトラヒドロピラニル）、５－（３－メチル－イソオキサゾリル）－メチル及び５－テトラゾリル－メチルからなる群から選択される。

【００７７】

本発明のもう１つの態様において、Ｒ^{2}はイソプロピル、イソブチル、ｔ－ブチル、イソペンチル、３－ｎ－ヘプチル、４－ｎ－ヘプチル、４－カルボキシ－ｎ－ブチル、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、シクロペンチル－メチル－、シクロペンチル－エチル－、トランス－２－メチル－シクロヘキシル－、１－（１－（４－クロロフェニル）－シクロペンチル）、３－メトキシ－シクロヘキシル、４－ヒドロキシ－シクロヘキシル、４－カルボキシ－シクロヘキシル、（１）－（Ｓ）－（（４Ｒ）－カルボキシ－シクロヘキシル）、（１）－（Ｒ）－（（４Ｓ）－カルボキシ－シクロヘキシル）、シス－（４－メトキシ－カルボニル）－シクロヘキシル、トランス－（４－メトキシ－カルボニル）－シクロヘキシル、フェニル、２－メチルフェニル、フェニルエチル－、４－（１－メチル－ピペリジニル）、１－アダマンチル、２－アダマンチル、４－（テトラヒドロピラニル）及び５－（３－メチル－イソオキサゾリル）－メチルからなる群から選択される。

【００７８】

本発明のもう１つの態様において、Ｒ^{2}はカルボキシ－メチル、イソブチル、イソペンチル、１－（１－（Ｒ）－カルボキシ－２－ヒドロキシ－エチル）、１－（１－（Ｒ）－カルボキシ－２－ｔ－ブトキシ－エチル）、１－（１－（Ｓ）－カルボキシ－２－ベンジルオキシ－エチル）、シクロペンチル、シクロヘキシル、４－カルボキシ－シクロヘキシル、（１）－（Ｓ）－（（４Ｒ）－カルボキシ－シクロヘキシル）、１－アダマンチル及び２－アダマンチルからなる群から選択される。

【００７９】

本発明のもう１つの態様において、Ｒ^{2}はイソブチル、イソペンチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、４－カルボキシ－シクロヘキシル、（１）－（Ｓ）－（（４Ｒ）－カ

ルボキシ－シクロヘキシル）、１－アダマンチル及び２－アダマンチルからなる群から選択される。

【００８０】

本発明の１つの態様において、L^1は－Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）$_{0-2}$－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－，－C_{1-4}アルキル－及び（ヒドロキシ置換C_{1-4}アルキル）－からなる群から選択される。本発明のもう１つの態様において、L^1は－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－、－CH_2－及び－Ｃ（ＯＨ）－からなる群から選択される。本発明のもう１つの態様において、L^1は－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－、－CH_2－及び－Ｃ（ＯＨ）－からなる群から選択される。

【００８１】

本発明の１つの態様において、L^1は－Ｃ（Ｏ）－及び－Ｏ－からなる群から選択される。本発明のもう１つの態様において、L^1は－Ｏ－である。

【００８２】

本発明の１つの態様において、L^1は－Ｃ（Ｏ）－及び－（Ｏ）－からなる群から選択される。本発明のもう１つの態様において、L^1は－（Ｏ）－である。

【００８３】

本発明の１つの態様において、R^3はC_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、シクロアルキル、一部不飽和カルボシクリル、アリール、C_{1-4}アラルキル、ビフェニル、ヘテロアリール及びヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、ここでシクロアルキル、一部不飽和カルボシクリル、アリール、ヘテロアリール又はヘテロシクロアルキルは、単独でも又は置換基の一部としてでも、場合により、独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、C_{1-4}アルキル、ヒドロキシ置換C_{1-4}アルキル、ハロゲン置換C_{1-4}アルキル、シアノ置換C_{1-4}アルキル、C_{2-4}アルケニル、C_{2-4}アルキニル、C_{1-4}アルコキシ、ハロゲン置換C_{1-4}アルコキシ、ニトロ、シアノ、－R^5、－Ｏ－R^5、－Ｓ－R^5、－NH_2、－Ｎ（R^P）－R^5、－Ｃ（Ｏ）－R^5、－Ｃ（Ｏ）－NH_2、－Ｃ（Ｏ）－NR^P－R^5、－NR^P－Ｃ（Ｏ）－R^5、－NR^P－Ｃ（Ｏ）Ｏ－R^5及び－SO_2－NR^P－R^5から選択される１個～２個の置換基で置換されていてもよい。

【００８４】

本発明のもう１つの態様において、R^3はC_{2-6}アルケニル、アリール、ビフェニル、一部不飽和カルボシクリル及びヘテロアリールからなる群から選択され、ここでアリール又はヘテロアリール基は場合により、独立して、ヒドロキシ、ハロゲン、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルコキシ、－Ｓ－C_{1-4}アルキル、ヒドロキシ置換C_{1-4}アルキル、ハロゲン置換C_{1-4}アルキル、－Ｃ（Ｏ）－NH_2、－Ｃ（Ｏ）－C_{1-4}アルキル、－ＮＨ－C_{1-4}アルキル－シクロアルキル、－ＮＨ－Ｃ（Ｏ）－C_{1-4}アルキル、－ＮＨ－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－C_{1-4}アラルキル、－SO_2－ＮＨ－C_{1-4}アルキル又は－SO_2－ＮＨ－フェニルから選択される１個～２個の置換基で置換されていてもよい。

【００８５】

本発明のもう１つの態様において、R^3はｎ－ペンテン－１－イル、フェニル、２－ヒドロキシ－フェニル、２－クロロ－フェニル、３－クロロ－フェニル、４－クロロ－フェニル、２－フルオロ－フェニル、４－フルオロフェニル、２，６－ジフルオロ－フェニル、２－メチル－フェニル、３－メチル－フェニル、４－メチル－フェニル、２－メトキシ－フェニル、４－メトキシ－フェニル、３，５－ジメトキシ－フェニル、２，６－ジメトキシ－フェニル、２－イソプロピル－フェニル、２－メチルチオ－フェニル、２－フルオロ－６－メトキシ－フェニル、２－メトキシ－５－メチル－フェニル、２－メトキシ－５－フルオロ－フェニル、３－（ヒドロキシメチル）－フェニル、３－トリフルオロメチル－フェニル、２－（メチルカルボニルアミノ）－フェニル、２－（ｔ－ブチルアミノスルホニル）－フェニル、２－（アミノカルボニル）－フェニル、２－（メチルスルホニルアミノ）－フェニル、３－（メチルカルボニル）－フェニル、３－（ベンジルオキシカルボニルアミノ）－フェニル、３－（Ｎ－（シクロヘキシルメチル）－アミノ）－フェニル、

３－（フェニルスルホニルアミノ）－フェニル、２－ナフチル、１－シクロヘキセニル、１－シクロペンテニル、２－ビフェニル、５－ピリミジニル、４－ピリジル、３－キノリニル及び３－（６－フルオロ－ベンゾ［ｄ］イソオキサゾリル）からなる群から選択される。

【００８６】

本発明の１つの態様において、R^3はフェニル、２－メトキシフェニル、３－（ベンジルオキシ－カルボニル－アミノ）－フェニル、３－（Ｎ－（シクロヘキシル－メチル）－アミノ）－フェニル及び３－（フェニル－スルホニル－アミノ）－フェニルからなる群から選択される。本発明のもう１つの態様において、R^3はフェニル、２－メトキシフェニル、３－（ベンジルオキシ－カルボニル－アミノ）－フェニル及び３－（フェニル－スルホニル－アミノ）－フェニルからなる群から選択される。本発明の更にもう１つの態様において、R^3はフェニル及び２－メトキシフェニルからなる群から選択される。

【００８７】

本発明の１つの態様において、R^3はフェニル、２－ヒドロキシフェニル、２－フルオロフェニル、２，６－ジフルオロ－フェニル、２－クロロフェニル、３－クロロフェニル、２－メチルフェニル、３－メチルフェニル、２－メトキシ－フェニル、２－フルオロ－６－メトキシフェニル、３－ヒドロキシメチル－フェニル及び３－（フェニル－スルホニル－アミノ）－フェニルからなる群から選択される。本発明のもう１つの態様において、R^3はフェニル、２－フルオロフェニル、２，６－ジフルオロ－フェニル、２－クロロフェニル、２－メチルフェニル、３－メチルフェニル、２－メトキシ－フェニル及び２－フルオロ－６－メトキシフェニルからなる群から選択される。本発明のもう１つの態様において、R^3はフェニル、２－フルオロフェニル及び２－メトキシ－フェニルからなる群から選択される。

【００８８】

本発明の１つの態様において、R^5はC_{1-4}アルキル、アリール、C_{1-4}アラルキル、シクロアルキル及びシクロアルキルC_{1-4}アルキル－からなる群から選択され、ここでアリールは、単独でも又は置換基の一部としてでも、場合により、独立して、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、アミノ、C_{1-4}アルキルアミノ、ジ（C_{1-4}アルキル）アミノ、シアノ又はニトロから選択される１個～２個の置換基で置換されていてもよい。

【００８９】

本発明の１つの態様において、R^Pは水素、C_{1-8}アルキル、ヒドロキシ置換C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アラルキルオキシ置換C_{1-4}アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル及びC_{1-4}アラルキルからなる群から選択され、ここでシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル又はスピロ－ヘテロシクリルは、単独でも又は置換基の一部としても、場合により、独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルコキシ、C_{1-4}アルコキシ－カルボニル、ニトロ、シアノ、アミノ、C_{1-4}アルキルアミノ、ジ（C_{1-4}アルキル）アミノ、－SO_2－Ｎ（R^S R^T）、５－テトラゾリル又は１－（１，４－ジヒドロ－テトラゾール－５－オン）から選択される１個～２個の置換基で置換されていてもよく、そしてここでR^S及びR^Tはそれぞれ独立して水素又はC_{1-4}アルキルから選択される。

【００９０】

本発明の１つの態様において、R^{10}はヒドロキシ、ハロゲン、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルコキシ、ハロゲン置換C_{1-4}アルキル、ハロゲン置換C_{1-4}アルコキシからなる群から選択され、但し、ハロゲン置換C_{1-4}アルキル及びハロゲン置換C_{1-4}アルコキシ上のハロゲンはフルオロ又はクロロから選択されることとする。本発明のもう１つの態様において、R^{10}はハロゲンからなる群から選択される。本発明のもう１つの態様において、R^{10}はフルオロである。

【００９１】

本発明の１つの態様において、R^1は水素、メチル及びメチルカルボニルからなる群から選択される。本発明のもう１つの態様において、R^1は水素である。本発明のもう１つの態様において、R^1は水素及びメトキシからなる群から選択される。

【００９２】

本発明の１つの態様において、ｃは０～１からの整数である。本発明のもう１つの態様において、ｃは１である。

【００９３】

本発明の１つの態様において、A^2はC_{1-4}アルキルからなる群から選択され、ここでC_{1-4}アルキルは場合によりR^Y置換基で置換されていてもよく、ここでR^YはC_{1-4}アルキル、アリール、C_{1-4}アラルキル及びシクロアルキル－C_{1-4}アルキル－からなる群から選択される。本発明のもう１つの態様において、A^2は－CH_2－、－CH（CH_2CH_3）－、－CH（フェニル）－、－CH（ベンジル）－及び－CH（シクロヘキシルメチル）－からなる群から選択される。

【００９４】

本発明のもう１つの態様において、A^2は－CH_2－及び－CH（CH_2CH_3）－からなる群から選択される。本発明のもう１つの態様において、A^2は－CH_2－である。

【００９５】

本発明のもう１つの態様において、A^2は－CH_2－、－CH（CH_2CH_3）－、－CH（フェニル）－及び－CH（シクロヘキシル）－からなる群から選択される。本発明の更にもう１つの態様において、A^2は－CH_2－、－CH（CH_2CH_3）－及び－CH（シクロヘキシル）－からなる群から選択される。本発明のもう１つの態様において、A^2は－CH_2－である。

【００９６】

本発明の１つの態様において、

【００９７】

【化１９】

はアリール、アリール－C_{1-4}アルキル－、シクロアルキル、ヘテロアリール及びヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、ここでアリール、シクロアルキル、ヘテロアリール又はヘテロシクロアルキル基は、単独でも又は置換基の一部としてでも、場合により、独立して、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルコキシ、ハロゲン置換C_{1-4}アルキル、ハロゲン置換C_{1-4}アルコキシ、ヒドロキシ置換C_{1-4}アルキル、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、C_{1-4}アルキルアミノ又はジ（C_{1-4}アルキル）アミノから選択される１個～２個の置換基で置換されていてもよく、但し、ｃが０である時は、

【００９８】

【化２０】

はアリール又はヘテロアリール以外であることとする。

【００９９】

本発明の１つの態様において、

【０１００】

【化２１】

はシクロアルキル、アリール、アリール－C_{1-4}アルキル－、ヘテロアリール及びヘテ

ロシクロアルキルからなる群から選択され、ここでアリール、ヘテロアリール又はヘテロシクロアルキルは、単独でも又は置換基の一部としてでも、場合により、独立して、C_{1-4}アルキル又はC_{1-4}アルコキシから選択される１個～２個の置換基で置換されていてもよく、但し、ｃが０である時は、

【０１０１】

【化２２】

はアリール又はヘテロアリール以外であることとする。

【０１０２】

本発明のもう１つの態様において、

【０１０３】

【化２３】

はシクロペンチル、（Ｓ）－シクロペンチル、（Ｒ）－シクロペンチル、シクロヘキシル、（Ｒ）－シクロヘキシル、（Ｓ）－シクロヘキシル、トランス－シクロヘキシル、フェニル、ベンジル、９－フルオレニル、３－ピロリジニル、１－インダニル、１－（５－メトキシ－インダニル）－メチル、３－ピペリジニル、４－ピペリジニル、３－アゼピニル、２－ピリジル、４－ピリジル、２－フリル、２－チエニル及び５－オキサゾリルからなる群から選択され、但しｃが０である時は

【０１０４】

【化２４】

はフェニル以外であることとする。

【０１０５】

本発明の１つの態様において、

【０１０６】

【化２５】

はフェニル、４－ピペリジニル及び４－ピリジルからなる群から選択され、但しｃが０である時は、

【０１０７】

【化２６】

はフェニル以外であることとする。本発明のもう１つの態様において、

【０１０８】

【化２７】

はフェニル及び４－ピペリジニルからなる群から選択され、但しｃが０である時は、

【０１０９】

【化２８】

は４－ピペリジニルであることとする。本発明の更にもう１つの態様において、ｃは１であり、そして

【０１１０】

【化２９】

はフェニルである。

【０１１１】

本発明の１つの態様において、

【０１１２】

【化３０】

はフェニル、２－ピリジル及び２－フリルからなる群から選択される。本発明のもう１つの態様において、

【０１１３】

【化３１】

はフェニル及び２－ピリジルからなる群から選択される。

【０１１４】

本発明の１つの態様において、Q^3は－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（$Ｃ_{1-8}$アルキル）－、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（シクロアルキル）－、－ＮＨ－Ｃ（Ｏ）－及び－ＮＨ－Ｃ（Ｏ）Ｏ－からなる群から選択され、ここでシクロアルキルは場合により$Ｃ_{1-4}$アルキルで置換されていてもよい。

【０１１５】

本発明のもう１つの態様において、Q^3は－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（$ＣＨ_3$）－、－（Ｒ）－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（$ＣＨ_3$）－、－（Ｓ）－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（$ＣＨ_3$）、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（イソプロピル）－、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（ｎ－プロピル）－、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（イソブチル）－、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（２－エチル－ｎ－ヘキシル）－、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（シクロヘキシル）－、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（４－メチル－シクロヘキシル）－、－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－、－ＮＨ－Ｃ（Ｏ）－及び－ＮＨ－Ｃ（Ｏ）Ｏ－からなる群から選択される。

【０１１６】

本発明の１つの態様において、Q^3は－１－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－３－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－２－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（$ＣＨ_3$）－及び－３－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（$ＣＨ_3$）－からなる群から選択される。本発明のもう１つの態様において、Q^3は－１－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－３－Ｃ（Ｏ）Ｏ－及び－３－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（$ＣＨ_3$）－からなる群から選択される。本発明のもう１つの態様において、Q^3は－３－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（$ＣＨ_3$）－である。

【０１１７】

本発明の１つの態様において、Q^3は－３－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（$ＣＨ_3$）－、－３－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（イソプロピル）－、－３－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（イソブチル）－、－３－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（シクロヘキシル）－、－４－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（$ＣＨ_3$）－及び５－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（$ＣＨ_3$）－からなる群から選択される。本発明のもう１つの態様において、Q^3は－３－Ｃ（Ｏ

）－Ｎ（ＣＨ$_3$）－、－３－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（イソプロピル）－、－３－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（シクロヘキシル）－及び－４－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（ＣＨ$_3$）－からなる群から選択される。本発明のもう１つの態様において、Ｑ^{3}は－３－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（ＣＨ$_3$）－である。

【０１１８】

本発明の１つの態様において、Ｒ^{2}はＣ$_{1-8}$アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキル－、アリール、Ｃ$_{1-4}$アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール－Ｃ$_{1-4}$アルキル－、ヘテロシクロアルキル及びヘテロシクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキル－からなる群から選択され、ここでＣ$_{1-8}$アルキル、シクロアルキル、アリール又はヘテロシクロアルキルは、単独でも又は置換基の一部としてでも、場合により１個～３個のハロゲン、Ｃ$_{1-4}$アルキル、－ＳＯ$_2$－ＮＨ$_2$又はフェニルで置換されていてもよい。

【０１１９】

本発明のもう１つの態様において、Ｒ^{2}はトリフルオロメチル、メチル、エチル、イソブチル、ｔ－ブチル、３－ｎ－ヘプチル、４－ｎ－ヘプチル、２－エチル－ｎ－ヘキシル、
シクロペンチル、シクロヘキシル、４－メチル－シクロヘキシル、シクロプロピル－メチル、４－アミノスルホニル－フェニルエチル、ベンズヒドリル、１－アダマンチル、２－アダマンチル、２－（Ｒ）－アダマンチル、２－（Ｓ）－アダマンチル、２－デカヒドロ－イソキノリニル、２－（１－メチル－ピロリジニル）－エチル、１－ピペリジニル－及び４－（１－メチル－ピペリジニル）からなる群から選択される。

【０１２０】

本発明のもう１つの態様において、Ｒ^{2}はメチル、エチル、ｔ－ブチル及びシクロヘキシルからなる群から選択される。本発明の１つの態様において、Ｒ^{2}はイソブチル及びシクロヘキシルからなる群から選択される。本発明のもう１つの態様において、Ｒ^{2}はシクロヘキシルである。

【０１２１】

本発明の１つの態様において、Ｌ^{1}は－Ｏ－、－Ｓ－、－ＮＨ－、－Ｃ$_{1-4}$アルキル－及び－（Ｃ$_{2-4}$アルケニル）－からなる群から選択される。本発明のもう１つの態様において、Ｌ^{1}は－Ｏ－、－Ｓ－、－ＮＨ－、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）－及び－ＣＨ＝ＣＨ－からなる群から選択される。本発明のもう１つの態様において、Ｌ^{1}は－Ｏ－、－Ｓ－及び－ＮＨ－からなる群から選択される。本発明のもう１つの態様において、Ｌ^{1}は－Ｏ－及び－Ｓ－からなる群から選択される。

【０１２２】

本発明の１つの態様において、Ｒ^{3}はＣ$_{1-4}$アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキル－、アリール、ヘテロアリール及びヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、ここでシクロアルキル又はアリールは、単独でも又は置換基の一部としてでも、場合により、独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、Ｃ$_{1-4}$アルキルアミノ、ジ（Ｃ$_{1-4}$アルキルアミノ）、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{2-4}$アルケニル、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ、ヒドロキシ置換Ｃ$_{1-4}$アルキル、ハロゲン置換Ｃ$_{1-4}$アルキル、シアノ置換Ｃ$_{1-4}$アルキル、ハロゲン置換Ｃ$_{1-4}$アルコキシ、－Ｏ－アリール、－Ｏ－Ｃ$_{1-4}$アラルキル、－Ｓ－Ｃ$_{1-4}$アルキル、－ＳＯ$_2$－Ｃ$_{1-4}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{1-4}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－Ｃ$_{1-4}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）$_2$、－ＮＨ－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{1-4}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－Ｃ$_{1-4}$アルキル、－ＮＨ－ＳＯ$_2$－Ｃ$_{1-4}$アルキル、－ＮＨ－ＳＯ$_2$－フェニル、アリール、Ｃ$_{1-4}$アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキル－、ヘテロアリール、ヘテロアリール－Ｃ$_{1-4}$アルキル－、ヘテロシクロアルキル又はヘテロシクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキル－から選択される１個～２個の置換基で置換されていてもよく、そしてここでアリール、シクロアルキル、ヘテロアリール又ヘテロシクロアルキル置換基は、単独でも又は置換基の一部としてでも、場合により、独立して、Ｃ$_{1-4}$アルキル又はＣ$_{1-4}$アルコキシから選択され

る１～３個の置換基で置換されていてもよい。
【０１２３】
本発明のもう１つの態様において、R^3はｎ－ペンチル、イソペンチル、イソブチル、イソプロピル、シクロペンチル、シクロペンチル－メチル、フェニル、２－ヒドロキシ－フェニル、３－カルボキシ－フェニル、２－シアノ－フェニル、２－ニトロ－フェニル、２－ブロモ－フェニル、２－フルオロ－フェニル、２－クロロ－フェニル、２，６－ジクロロ－フェニル、２－メチル－フェニル、３－メチル－フェニル、２－エチル－フェニル、４－イソプロピル－フェニル、３，４－ジメチル－フェニル、３，５－ジメチル－フェニル、２，６－ジメチル－フェニル、２－メトキシ－フェニル、３－メトキシ－フェニル、４－メトキシ－フェニル、３，４－ジメトキシ－フェニル、２，６－ジメトキシ－フェニル、２－エトキシ－フェニル、３－エトキシ－フェニル、２－イソプロポキシ－フェニル、２－メトキシ－５－メチル－フェニル、２－メトキシ－６－メトキシ－フェニル、２－トリフルオロメチル－フェニル、２－トリフルオロメトキシ－フェニル、２－メチルチオ－フェニル、４－メチルチオ－フェニル、２－ヒドロキシメチル－フェニル、２－シアノメチル－フェニル、２－（アミノカルボニル）－フェニル、４－（アミノカルボニル）－フェニル、２－（ジメチルアミノカルボニル）－フェニル、３－（ジメチルアミノ）－フェニル、４－（ジメチルアミノ）－フェニル、２－アリル－６－メチル－フェニル、２－アリル－６－エトキシ－フェニル、２－メチル－６－ｎ－プロピル－フェニル、３－（メチルカルボニルアミノ）－フェニル、２－（メチルアミノカルボニル）－フェニル、２－（メチルカルボニル）－フェニル、４－（メチルカルボニルアミノ）－フェニル、２－（アミノカルボニルメチル）－フェニル、２－（メチルスルホニル）－フェニル、（３－（２－メトキシ－４－メチル－フェニル）－スルホニルアミノ）－フェニル、３－（２，４，６－トリメチルフェニルスルホニルアミノ）－フェニル、３－（フェニルスルホニルアミノ）－フェニル、２－（ｔ－ブチルアミノスルホニル）－フェニル、２－（ｔ－ブチルカルボニルアミノ）－５－メトキシ－フェニル、３－（フェニルスルホニルアミノ）－フェニル、２－フェノキシ－フェニル、３－フェノキシ－フェニル、２－ベンジルオキシ－フェニル、２－（２－ベンズチアゾリル）－５－メトキシ－フェニル、２－（２－ベンズチアゾリル）－フェニル、２－（１－ピロリル）－フェニル、３－（２－キノリニル）－フェニル、２－（１－ピロリジニル－メチル）－フェニル、２－シクロペンチル－フェニル、４－シクロヘキシル－フェニル、４－（４－モルホリニル）－フェニル、３－メトキシ－ベンジル、１－ナフチル、２－ナフチル、２－（５，６，７，８－テトラヒドロ－ナフチル）、２－ビフェニル、３－ビフェニル、２－ビフェニル－メチル、３－ピリジル、３，４－メチレンジオキシフェニル、４（３，５－ジメチル－イソオキサゾリル）、４－ピラゾリル、３－チエニル、３－ピリジル、４－ピリジル、５－インドリル及び３－ベンゾチエニルからなる群から選択される。
【０１２４】
本発明の１つの態様において、R^3はフェニル、２－ブロモフェニル、２－クロロフェニル、２，６－ジクロロフェニル、２－ヒドロキシ－フェニル、２－ヒドロキシメチル－フェニル、２－メトキシ－フェニル、３－メトキシ－フェニル、２－エトキシ－フェニル、２－メチルチオ－フェニル、２－シアノメチル－フェニル、３－（フェニル－スルホニル－アミノ）－フェニル、３－（２，４，６－トリメチルフェニル－スルホニル－アミノ）－フェニル、（３－（２－メトキシ－４－メチル－フェニル）－スルホニル－アミノ）－フェニル、２－（ｔ－ブチル－カルボニル－アミノ）－５－メトキシ－フェニル、１－ナフチル、３－チエニル及び４－（３，５－ジメチル－イソオキサゾリル）からなる群から選択される。
【０１２５】
本発明のもう１つの態様において、R^3はフェニル、２－ブロモフェニル、２－クロロフェニル、２，６－ジクロロフェニル、２－ヒドロキシ－フェニル、２－ヒドロキシメチル－フェニル、２－メトキシ－フェニル、３－メトキシ－フェニル、２－エトキシ－フェニル、２－メチルチオ－フェニル、２－シアノメチル－フェニル、３－（フェニル－スル

ホニル－アミノ）－フェニル、１－ナフチル及び３－チエニルからなる群から選択される。本発明のもう１つの態様において、R^3はフェニル、２－メトキシ－フェニル、２－エトキシ－フェニル及び１－ナフチルからなる群から選択される。

【０１２６】

本発明の１つの態様において、R^3はフェニル、２－ブロモフェニル、２－フルオロフェニル、２－クロロフェニル、２，６－ジクロロフェニル、２－ヒドロキシフェニル、２－ヒドロキシメチル－フェニル、２－メチルフェニル、３－メチルフェニル、２，６－ジメチルフェニル、２－メトキシフェニル、３－メトキシフェニル、２，６－ジメトキシ－フェニル、２－エトキシフェニル、２－トリフルオロメチルフェニル、２－トリフルオロメトキシフェニル、２－メチルチオ－フェニル、２－ニトロフェニル、２－シアノフェニル、２－シアノメチル－フェニル、２－フェノキシ－フェニル、２－（メチル－カルボニル－アミノ）－フェニル、２－（アミノ－カルボニル）－フェニル、３－（フェニル－スルホニル－アミノ）－フェニル、２－（ｔ－ブチル－アミノ－スルホニル）－フェニル、２－（ｔ－ブチル－カルボニル－アミノ）－５－メトキシ－フェニル、４（３，５－ジメチル－イソオキサゾリル）、１－ナフチル、３－チエニル及び３－ピリジルからなる群から選択される。

【０１２７】

本発明のもう１つの態様において、R^3はフェニル、２－ブロモフェニル、２－フルオロフェニル、２－クロロフェニル、２－ヒドロキシフェニル、２－ヒドロキシメチル－フェニル、３－メチルフェニル、２－メトキシフェニル、２－エトキシフェニル、２－シアノメチル－フェニル、２－（ｔ－ブチル－カルボニル－アミノ）－５－メトキシ－フェニル、１－ナフチル及び３－チエニルからなる群から選択される。

【０１２８】

本発明のもう１つの態様において、R^3は２－メトキシフェニル及び２－エトキシフェニルからなる群から選択される。

【０１２９】

本発明の１つの態様において、R^6はC_{1-6}アルキル及びヒドロキシ置換C_{1-6}アルキルからなる群から選択される。本発明のもう１つの態様において、R^6はｎ－プロピル、４－ヒドロキシ－ｎ－ブチル及び５－ヒドロキシ－ｎ－ペンチルからなる群から選択される。

【０１３０】

本発明の１つの態様において、R^6はｎ－プロピル、４－ヒドロキシ－ｎ－ブチル及び５－ヒドロキシ－ｎ－ペンチルからなる群から選択される。本発明のもう１つの態様において、R^6はｎ－プロピル及び４－ヒドロキシ－ｎ－ブチルからなる群から選択される。本発明のもう１つの態様において、R^6はｎ－プロピルである。

【０１３１】

本発明の１つの態様において、ｄは０～１からの整数である。本発明のもう１つの態様において、ｄは１である。

【０１３２】

本発明の１つの態様において、L^2は－Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）$_{0-2}$－及び－ＮＨ－からなる群から選択される。本発明のもう１つの態様において、L^2は－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－及び－ＳＯ－からなる群から選択される。本発明の更にもう１つの態様において、L^2は－Ｏ－、－Ｓ－、及び－ＳＯ－からなる群から選択される。本発明のもう１つの態様において、L^2は－Ｏ－及び－Ｓ－からなる群から選択される。本発明の更にもう１つの態様において、L^2は－Ｏ－である。

【０１３３】

本発明の１つの態様において、R^7はシクロアルキル、シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、アリール、C_{1-4}アルキル－アリール、アリール－C_{1-4}アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール－C_{1-4}アルキル、ヘテロシクロアルキル及びヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキルからなる群から選択され、ここでアリール、シクロアルキル、

一部不飽和カルボシクリル、ヘテロアリール又はヘテロシクロアルキル基は、単独でも又は置換基の一部としてでも、場合により、独立して、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルコキシ、ハロゲン置換C_{1-4}アルキル、ハロゲン置換C_{1-4}アルコキシ、ヒドロキシ置換C_{1-4}アルキル、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、C_{1-4}アルキルアミノ又はジ（C_{1-4}アルキル）アミノから選択される１個～２個の置換基で置換されていてもよい。

【０１３４】

本発明のもう１つの態様において、R^7はアリール、C_{1-4}アルキル－アリール及びアリール－C_{1-4}アルキルからなる群から選択される。本発明のもう１つの態様において、R^7はフェニル、－CH_2－フェニル－、－フェニル－３－CH_2－及び－フェニル－２－CH_2－CH_2－からなる群から選択される。

【０１３５】

本発明の１つの態様において、R^7は－フェニル－、－フェニル－３－CH_2－及び－フェニル－２－CH_2－CH_2－からなる群から選択される。本発明のもう１つの態様において、R^7は－フェニル－及び－フェニル－３－CH_2－からなる群から選択される。本発明のもう１つの態様において、R^7はフェニルである。

【０１３６】

本発明の１つの態様において、L^3は－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－NR^A－、－Ｎ（ＣＮ）－、－NR^A－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－NR^A－、－NR^A－SO_2－、－SO_2－NR^A－、－NR^A－Ｃ（Ｏ）Ｏ－及び－ＯＣ（Ｏ）－NR^Aからなる群から選択される。

【０１３７】

本発明のもう１つの態様において、L^3は－ＮＨ－、－Ｎ（ＣＮ）－，－Ｎ（C_{1-4}アルキル）－、－ＮＨ－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－、－ＮＨ－SO_2－、－Ｎ（C_{1-4}アルキル）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－及び－Ｎ（シクロアルキル）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－からなる群から選択される。本発明の更にもう１つの態様において、L^3は－ＮＨ－、－Ｎ（ＣＮ）－、－Ｎ（CH_3）－、－ＮＨ－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－、－ＮＨ－SO_2－及び－Ｎ（シクロヘキシル）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－からなる群から選択され、ここでL^3基はR^7基の３－位に結合される。

【０１３８】

本発明の１つの態様において、L^3は－ＮＨ－、－Ｎ（ＣＮ）－、－ＮＨ－Ｃ（Ｏ）－、－ＮＨ－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｎ（シクロヘキシル）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－及び－ＮＨ－SO_2－からなる群から選択され、ここでL^3は３－位でR^7フェニルに結合される。本発明のもう１つの態様において、L^3は－ＮＨ－、－ＮＨ－Ｃ（Ｏ）－及び－ＮＨ－SO_2－からなる群から選択され、ここでL^3は３－位でR^7フェニルに結合される。本発明のもう１つの態様において、L^3は－ＮＨ－SO_2－であり、ここでL^3は３－位でR^7フェニルに結合される。

【０１３９】

本発明の１つの態様において、L^3は－ＮＨ－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｎ（シクロヘキシル）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮＨ－、－Ｎ（ＣＮ）－及び－ＮＨ－SO_2からなる群から選択され、ここでL^3は３－位でR^7フェニルに結合される。

【０１４０】

本発明の１つの態様において、R^Aは水素、C_{1-4}アルキル、ヒドロキシ置換C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アラルキルオキシ置換C_{1-4}アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル－C_{1-4}アルキル－、C_{1-4}アラルキル、ヘテロアリール－C_{1-4}アルキル－及びヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル－からなる群から選択され、ここでシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール又はヘテロシクロアルキルは、単独でも又は置換基の一部としてでも、場合により、独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルコキシ、C_{1-4}アルコキシ－カルボニル、ニトロ、シアノ、アミノ、C_{1-4}アル

キルアミノ又はジ（C_{1-4}アルキル）アミノから選択される１個～２個の置換基で置換されていてもよい。

【０１４１】

本発明の１つの態様において、R^8はC_{1-6}アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル－C_{1-4}アルキル－、C_{1-4}アラルキル、ヘテロアリール－C_{1-4}アルキル－及びヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル－からなる群から選択され、ここでC_{1-6}アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール又はヘテロシクロアルキルは、単独でも又は置換基の一部としてでも、場合により、独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、－C（O）－C_{1-4}アルキル、－C（O）－C_{1-4}アラルキル、－C（O）O－C_{1-4}アルキル、－C（O）O－C_{1-4}アラルキル、－C（O）－N（R^LR^M）、－NR^L－C（O）－C_{1-4}アルキル、－SO_2－C_{1-4}アルキル、－SO_2－アリール、－SO_2－N（R^LR^M）、C_{1-4}アルキル、フルオロ置換C_{1-4}アルキル、ヒドロキシ置換C_{1-4}アルキル、カルボキシ置換C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルコキシ、フルオロ置換C_{1-4}アルコキシ、ニトロ、シアノ、アミノ、C_{1-4}アルキルアミノ、ジ（C_{1-4}アルキル）アミノ、フェニル又はヘテロアリールから選択される１個～２個の置換基で置換されていてもよく、ここでフェニル又はヘテロアリール置換基は場合により、独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、C_{1-4}アルキル、フルオロ置換C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルコキシ、ニトロ、シアノ、アミノ、C_{1-4}アルキルアミノ又はジ（C_{1-4}アルキル）アミノから選択される１個又は複数の置換基で置換されていてもよく、そしてここでR^L及びR^Mはそれぞれ独立して水素、C_{1-4}アルキル及びC_{5-8}シクロアルキルからなる群から選択される。

【０１４２】

本発明のもう１つの態様において、R^8はC_{1-4}アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、アリール、C_{1-4}アラルキル、ヘテロアリール及びヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、ここでアリール又はヘテロアリールは、単独でも又は置換基の一部としてでも、場合により、独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルコキシ、フルオロ置換C_{1-4}アルキル、フルオロ置換C_{1-4}アルコキシ、シアノ、アミノ、C_{1-4}アルキルアミノ、ジ（C_{1-4}アルキル）アミノ、－C（O）O－C_{1-4}アルキル、－C（O）－N（R^LR^M）－SO_2－C_{1-4}アルキル、－SO_2－アリール、－NH－C（O）－C_{1-4}アルキル、フェニル又はヘテロアリールから選択される１個～３個の置換基で置換されていてもよく、ここでフェニル又はヘテロアリール置換基は場合により、フルオロ置換C_{1-4}アルキルから選択される置換基で置換されていてもよく、そしてここでR^L及びR^Mはそれぞれ独立して水素、C_{1-4}アルキル又はC_{5-6}シクロアルキルから選択される。

【０１４３】

本発明の更にもう１つの態様において、R^8はメチル、イソプロピル、ｎ－ブチル、シクロヘキシル、シクロヘキシル－メチル、フェニル、フェニル－エチル、フェニル－ｎ－プロピル、３－（Ｎ－メチル－Ｎ－シクロヘキシル－アミノ－カルボニル）－ｎ－プロピル、３－ブロモ－フェニル、３－メトキシ－フェニル、４－メトキシ－フェニル、２－メトキシ－４－メチル－フェニル、２，４，６－トリメチル－フェニル、２，５－ジメトキシ－フェニル、３，４－ジメトキシ－フェニル、３－トリフルオロメトキシ－フェニル、４－トリフルオロメトキシ－フェニル、３－シアノ－フェニル、２－（メチル－スルホニル）－フェニル、４－（メチル－カルボニル－アミノ）－フェニル、５－カルボキシ－２－メトキシ－フェニル、ベンジル、３－ヒドロキシ－ベンジル、４－メトキシ－ベンジル、２－メトキシ－ベンジル、４－メトキシ－ベンジル、２，６－ジメトキシ－ベンジル、２，４，６－トリメチル－ベンジル、１－ナフチル、２－ナフチル、１－ナフチル－メチル、１－（５－ジメチルアミノ）－ナフチル、４－ビフェニル、２－チエニル、３－チエニル、４－（３，５－ジメチル－イソオキサゾリル）、３－ベンゾチエニル、４－ベンゾ［２，３，１］チアジアゾリル、２－（５－（２－ピリジル）－チエニル）、２－（５－

（３－（２－メチル－チアゾリル）－チエニル））、２－（５－（３－（５－トリフルオロメチル）－イソオキサゾリル）－チエニル）、６－（２，３－ジヒドロ－ベンゾ［１，４］ジオキサニル）、３－（２－メトキシ－カルボニル）－チエニル、２－（５－（５－イソオキサゾリル）－チエニル））、２－（５－ブロモ－チエニル）及び２－（４－フェニル－スルホニル）－チエニルからなる群から選択される。

【０１４４】

本発明の１つの態様において、R^8はｎ－ブチル、３－（Ｎ－メチル－Ｎ－シクロヘキシル－アミノ－カルボニル）－ｎ－プロピル、シクロヘキシル、シクロヘキシル－メチル－、フェニル、２－トリフルオロメチルフェニル、３－トリフルオロメトキシフェニル、３－シアノフェニル、３－メトキシフェニル、４－メトキシフェニル、２－メトキシ－４－メチルフェニル、２，４，６－トリメチルフェニル、ベンジル、２－メトキシベンジル、４－メトキシベンジル、２，４，６－トリメチルベンジル、フェニルエチル－、２－チエニル、３－チエニル、２－（５－ブロモ－チエニル）及び３－ベンゾチエニルからなる群から選択される。本発明のもう１つの態様において、R^8は３－（Ｎ－メチル－Ｎ－シクロヘキシル－アミノ－カルボニル）－ｎ－プロピル、フェニル、２－メトキシ－４－メチルフェニル、２，４，６－トリメチルフェニル、ベンジル、２－メトキシベンジル、４－メトキシベンジル、２，４，６－トリメチルベンジル及び３－ベンゾチエニルからなる群から選択される。本発明の更にもう１つの態様において、R^8は２，４，６－トリメチルフェニルである。

【０１４５】

本発明の１つの態様において、R^8は３－（Ｎ－メチル－Ｎ－シクロヘキシル－アミノ－カルボニル）－ｎ－プロピル、シクロヘキシル、シクロヘキシル－メチル－、フェニル及びベンジルからなる群から選択される。

【０１４６】

本発明の１つの態様において、R^{10}はヒドロキシ、ハロゲン、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルコキシ、ハロゲン置換C_{1-4}アルキル及びハロゲン置換C_{1-4}アルコキシからなる群から選択され、但し、ハロゲン置換C_{1-4}アルキル又はハロゲン置換C_{1-4}アルコキシ上のハロゲンはクロロ及びフルオロからなる群から選択されることとする。

【０１４７】

本発明の１つの態様はそのR^3がC_{1-6}アルキル以外である式（Ｉ）の化合物である。本発明のもう１つの態様において、R^3はそのC_{1-6}アルキルが－Ｃ（Ｏ）－ＮR^P－シクロアルキルで置換されたC_{1-6}アルキル以外であり、好ましくは、R^3はそのC_{1-6}アルキルが－Ｃ（Ｏ）－ＮR^P－R^5で置換されたC_{1-6}アルキル以外のものである。本発明のもう１つの態様において、R^3は未置換シクロアルキル、一部不飽和カルボシクリル、アリール、ヘテロアリール又はヘテロシクリルアルキルである。本発明のもう１つの態様において、R^3はその置換基が本明細書に定義された通りである、置換又は未置換アリール又はヘテロアリールである。

【０１４８】

本発明の１つの態様は以下の表１～６に記載の化合物からなる群から選択される式（Ｉ）の化合物である。本発明のもう１つの態様は以下の表９～１３に記載の化合物からなる群から選択される式（II）の化合物である。本発明のもう１つの態様は以下の表７～８に記載の化合物からなる群から選択される式（III）の化合物である。

【０１４９】

本発明の１つの態様は、実施例１５９に記載の方法に従って測定された通りのそのＫｉが約１μＭ以下、好ましくは約２５０ｎＭ以下、より好ましくは約１００ｎＭ以下、更にまだ好ましくは約５０ｎＭ以下である、式（Ｉ）の化合物である。本発明のもう１つの態様は、実施例１５９に記載の方法に従って測定された通りのそのＫｉが約１μＭ以下、好ましくは約２５０ｎＭ以下、より好ましくは約１００ｎＭ以下、更にまだ好ましくは約５０ｎＭ以下である、式（II）の化合物である。本発明のもう１つの態様は、実施例１５９に記載の方法に従って測定された通りのそのＫｉが約１μＭ以下、好ましくは約２５０ｎ

M以下、より好ましくは約１００ｎM以下、更にまだ好ましくは約５０ｎM以下である、式（III）の化合物である。

【０１５０】

本発明の１つの態様は、実施例１５８に記載の方法に従って測定された通りのそのＩＣ$_{50}$が約１μM以下、好ましくは約２５０ｎM以下、より好ましくは約５０ｎM以下である、式（Ｉ）の化合物である。本発明の１つの態様は、実施例１５８に記載の方法に従って測定された通りのそのＩＣ$_{50}$が約１μM以下、好ましくは約２５０ｎM以下、より好ましくは約５０ｎM以下である、式（II）の化合物である。本発明の１つの態様は、実施例１５８に記載の方法に従って測定された通りのそのＩＣ$_{50}$が約１μM以下、好ましくは約２５０ｎM以下、より好ましくは約５０ｎM以下である、式（III）の化合物である。

【０１５１】

本発明の更なる態様は、本明細書に定義された１個又は複数の変化物に対して選択された置換基（例えば、Ｒ^{0}、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{6}、Ｒ^{7}、Ｒ^{8}、Ｒ^{10}、Ｌ^{1}、Ｌ^{2}、Ｌ^{3}、ａ、ｂ、ｃ、ｄ、Ａ^{1}、Ａ^{2}、Ｑ^{1}、Ｑ^{3}、

【０１５２】

【化３２】

、等）が独立して、本明細書に定義された完全なリストから選択される任意の個々の置換基又は置換基の任意のサブセットであるように選択されるものを包含する。

【０１５３】

本発明の代表的化合物は以下の表１～１３に記載される通りのものである。別記されない限り、すべの化合物は立体異性体の混合物として調製された。式（Ｉ）の代表的化合物は表１～６に記載され、式（III）の化合物は表７及び８に記載され、そして式（II）の化合物は以下の表９～１３に記載される。

【０１５４】

以下の表中の構造物内の２点を通って結合される置換基、例えば、Ｒ^{7}、Ａ^{1}、Ａ^{2}、Ｑ^{1}、Ｑ^{3}、Ｌ^{1}、Ｌ^{2}、Ｌ^{3}、等に対して、置換基は表中の表題の構造中に取り込まれると考えられる通りに明記されている。従って例えば、表１において、Ａ^{1}が１－（シクロヘキシル）－ｎ－プロピル－である場合は、ｎ－プロピルの１－及び３－炭素原子がそれぞれ窒素及びＱ^{1}基に結合され、そしてシクロヘキシルはｎ－プロピルの１－炭素に結合される。同様にＱ^{1}が－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（ＣＨ$_{3}$）－である時は、カルボニルはＡ^{1}に結合され、そしてメチルアミノの窒素はＲ^{2}基に結合される。同様に、表７において、Ｒ^{7}が－ＣＨ$_{2}$－フェニルである場合は、ＣＨ$_{2}$－の炭素はＬ^{3}基に結合され、そしてフェニルは（Ｌ^{2}）$_{d}$基に結合され、他方Ｒ^{7}が－フェニル－３－ＣＨ$_{2}$－である時は、フェニルはＬ^{3}基に結合され、そしてＣＨ$_{2}$－の炭素は（Ｌ^{2}）$_{d}$基に結合される。更に、別記されない限り、あらゆる末端置換基は１－位に結合される。従って、例えば、４－フルオロフェニルは１－位に結合されたフェニル基に対応し、４－位でフルオロ基と置換され、そして別に１－（４－フルオロフェニル）と定義することができるであろう。更に、表９～１３記載の式（II）の化合物に対し、別記されない限り、

【０１５５】

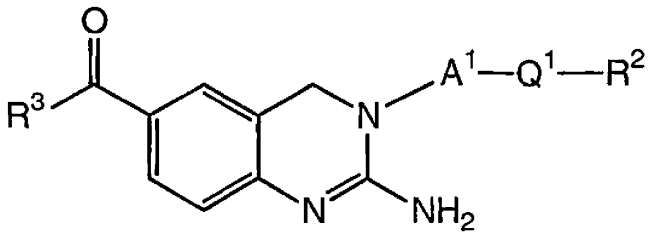
【化３３】

置換基は、１－位に結合されることが推定されるべきであり、ここでＱ^{3}置換基は、Ｑ^{3}置換基の欄に記載の番号付けにより示されるように結合される。

【０１５６】

【表１】

表1:式(I)の化合物

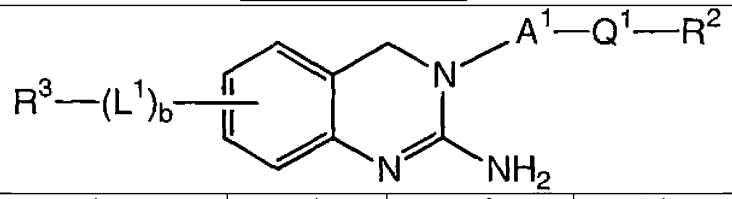


識別番号	A^1	Q^1	R^2	R^3
1	－エチル－	－C(O)－N(CH_3)－	シクロヘキシル	フェニル
2	－エチル－	－C(O)－N(CH_3)－	シクロヘキシル	4－フルオロ－フェニル
3	－エチル－	－C(O)－N(CH_2CH_3)－	シクロヘキシル	フェニル
4	－エチル－	－C(O)－N(CH_3)－	シクロヘキシル	フェニル
5	－エチル－	－C(O)－N(CH_3)－	シクロヘキシル	4－フルオロ－フェニル
6	－エチル－	－C(O)－N(CH_2CH_3)－	シクロヘキシル	4－フルオロ－フェニル
7	－エチル－	－NH－C(O)－	シクロヘキシル	フェニル
8	－n－プロピル－	－O－	フェニル	フェニル
10	－n－プロピル－	－C(O)－N(CH_3)－	シクロヘキシル	フェニル
12	－エチル－	－C(O)－N(シクロヘキシル)－	フェニル	フェニル
13	－エチル－	－C(O)－N(CH_3)－	フェニル	フェニル
15	－n－プロピル－	－N(CH_3)－	シクロヘキシル	フェニル
18	－エチル－	－O－	メチル	フェニル
22	－エチル－	－C(O)－N(CH_3)－	イソプロピル	フェニル
23	－エチル－	－N(CH_3)－C(O)－	シクロヘキシル	フェニル
24	－エチル－	－C(O)－N(CH_3)－	シクロペンチル	フェニル
25	－エチル－	－C(O)－N(CH_3)－	シクロペンチル	4－フルオロ－フェニル
27	－n－ブチル－	－C(O)－N(CH_3)－	シクロヘキシル	フェニル
30	－n－ブチル－	－NH－C(O)－	シクロヘキシル	フェニル
31	－n－ブチル－	－C(O)－NH－	シクロヘキシル	フェニル
39	－エチル－	－C(O)－N(シクロヘキシル)－	シクロヘキシル	フェニル
40	－エチル－	－C(O)－N(CH_3)－	フェニルエチル－	フェニル
41	－エチル－	－C(O)－N(CH_3)－	1－アダマンチル	フェニル
42	－エチル－	－C(O)－N(CH_3)－	1－ナフチル－メチル－	フェニル
43	－エチル－	－C(O)－N(CH_3)－	ベンジル	フェニル
45	－エチル－	－C(O)－N(CH_3)－	1－(1，2，3，4－テトラヒドロナフチル)	フェニル
46	－n－ブチル－	－C(O)－N(シクロヘキシル)－	シクロヘキシル	フェニル
47	－n－ブチル－	－C(O)－N(CH_3)－	ベンジル	フェニル
48	－n－ブチル－	－C(O)－N(CH_3)－	1－アダマンチル	フェニル
50	－n－ブチル－	－C(O)－N(CH_3)－	フェニルエチル－	フェニル
51	－n－ブチル－	－C(O)－N(CH_3)－	1－ナフチル－メチル－	フェニル
54	－n－ブチル－	－C(O)－N(CH_3)－	1－(1，2，3，4－テトラヒドロナフチル)	フェニル
57	－エチル－	－SO_2－N(CH_3)－	シクロヘキシル	フェニル

【０１５７】

【表２】

表2:式(I)の化合物

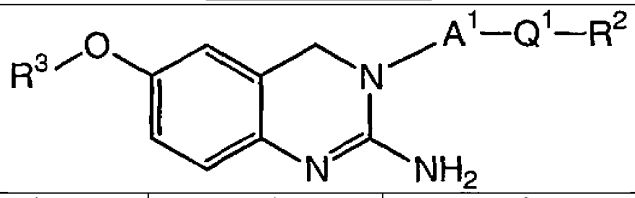


識別番号	A^1	Q^1	R^2	$(L^1)_b$	R^3
35	－エチル－	－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（CH_3）－	シクロヘキシル	7－C(O)－	
753	１－（Ｓ）－（シクロヘキシル）－ｎ－プロピル－	－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（CH_3）－	シクロヘキシル	5－O－	フェニル
754	１－（Ｓ）－（シクロヘキシル）－ｎ－プロピル－	－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（CH_3）－	シクロヘキシル	7－O－	フェニル

【０１５８】

【表３】

表3:式(I)の化合物



識別番号	A^1	Q^1	R^2	R^3
19	－n－ブチル－	－C(O)－N(CH_3)－	シクロヘキシル	フェニル
20	－エチル－	－C(O)－N(CH_3)－	シクロヘキシル	フェニル
65	－エチル－	－C(O)O－	エチル	フェニル
71	－エチル－	－SO_2－N(CH_3)－	シクロヘキシル	3－(ベンジルオキシ－カルボニル－アミノ)－フェニル
75	－n－ブチル－	－C(O)－N(シクロヘキシル)－	シクロヘキシル	3－(ベンジルオキシ－カルボニル－アミノ)－フェニル
79	－エチル－	－N(エチル)－	エチル	フェニル
80	－エチル－	－NH－C(O)O－	t－ブチル	フェニル
84	1－(N－シクロヘキシル－N－メチル－アミノ－カルボニル－エチル)－n－プロピル－	－C(O)－N(CH_3)－	シクロヘキシル	フェニル
85	1－シクロヘキシル－n－プロピル－	－C(O)－N(CH_3)－	シクロヘキシル	フェニル
86	1－(n－プロピル)－n－プロピル－	－C(O)－N(CH_3)－	シクロヘキシル	フェニル
88	－メチル－	－C(O)－	1－(2－(S)－(N－メチル－N－シクロヘキシル－アミノカルボニル)－ピロリジニル)	フェニル
90	1－(n－プロピル)－n－ブチル－	－C(O)－N(CH_3)－	シクロヘキシル	フェニル
91	1－(n－プロピル)－n－ブチル－	－C(O)－NH－	シクロヘキシル	フェニル
96	－n－ブチル－	－C(O)－N(CH_3)－	シクロヘキシル	3－(N－シクロヘキシル－メチル)－アミノ)－フェニル
101	－n－ブチル－	－NH－C(O)O－	t－ブチル	フェニル
103	－n－プロピル－	－NH－C(O)O－	t－ブチル	フェニル
105	1－(n－プロピル)－n－ブチル－	－C(O)－N(エチル)－	シクロヘキシル	フェニル
106	1－(n－プロピル)－n－ブチル－	－C(O)－N(CH_3)－	4－(1－メチル－ピペリジニル)	フェニル
107	1－(シクロヘキシル－カルボニルアミノ－メチル)－エチル－	－NH－C(O)－	シクロヘキシル	フェニル
108	－n－プロピル－	－NH－C(O)－	シクロヘキシル	フェニル
109	－エチル－	－NH－SO_2－	4－メチル－フェニル	フェニル
111	－エチル－	－NH－C(O)－	シクロヘキシル	フェニル
112	－エチル－	－NH－C(O)－	シクロペンチル	フェニル
113	－n－ブチル－	－C(O)－N(シクロヘキシル)－	シクロヘキシル	3－(フェニル－スルホニル－アミノ)－フェニル
114	－n－ブチル－	－C(O)－N(CH_3)－	シクロヘキシル	3－(フェニル－スルホニル－アミノ)－フェニル

【０１５９】

【表４】

115	－ｎ－ブチル－	－ＮＨ－Ｃ(Ｏ)－	シクロヘキシル	フェニル
116	－ｎ－ブチル－	－ＮＨ－Ｃ(Ｏ)－	シクロペンチル	フェニル
121	－エチル－	－ＮＨ－Ｃ(Ｏ)	イソプロピル	フェニル
122	－エチル－	－ＮＨ－Ｃ(Ｏ)－	１－エチル－ｎ－ペンチル	フェニル
123	－エチル－	－ＮＨ－Ｃ(Ｏ)－	シクロプロピル	フェニル
127	１－(ｎ－プロピル)－ｎ－プロピル－	－Ｃ(Ｏ)－Ｎ(エチル)－	シクロヘキシル	フェニル
128	１－(ｎ－プロピル)－ｎ－プロピル－	－Ｃ(Ｏ)－ＮＨ－	シクロヘプチル	フェニル
129	１－(ｎ－プロピル)－ｎ－プロピル－	－Ｃ(Ｏ)－ＮＨ－	シクロヘキシル	フェニル
130	－エチル－	－ＮＨ－Ｃ(Ｏ)－	シクロブチル	フェニル
131	－エチル－	－ＮＨ－Ｃ(Ｏ)－	１－アダマンチル	フェニル
133	－ｎ－ブチル－	－Ｃ(Ｏ)－Ｎ(CH_3)－	シクロヘキシル	３－(ベンジルオキシ－カルボニル－アミノ)－フェニル
134	－エチル－	－ＮＨ－SO_2－	ｎ－プロピル	フェニル
135	－エチル－	－ＮＨ－SO_2－	ｎ－ブチル	フェニル
137	１－(ｎ－プロピル)－ｎ－ブチル	－Ｃ(Ｏ)－ＮＨ－	シクロヘプチル	フェニル
139	－エチル－	－ＮＨ－Ｃ(Ｏ)－	２－フェニル－シクロプロピル	フェニル
140	－エチル－	－ＮＨ－Ｃ(Ｏ)－	シクロペンチル－エチル－	フェニル
141	－エチル－	－ＮＨ－Ｃ(Ｏ)－	ｔ－ブチル	フェニル
142	－エチル－	－ＮＨ－Ｃ(Ｏ)－	ｎ－ノニル	フェニル
143	ｎ－プロピル－	－ＮＨ－Ｃ(Ｏ)－	シクロプロピル	フェニル
144	ｎ－プロピル－	－ＮＨ－Ｃ(Ｏ)－	シクロブチル	フェニル
148	１－(ｎ－ペンチル)－ｎ－プロピル－	－Ｃ(Ｏ)－Ｎ(CH_3)－	シクロヘキシル	フェニル
149	１－(ｎ－ペンチル)－ｎ－プロピル－	－Ｃ(Ｏ)－ＮＨ－	シクロヘキシル	フェニル
150	１－(ｎ－ペンチル)－ｎ－プロピル－	－Ｃ(Ｏ)－ＮＨ－	シクロヘプチル	フェニル
151	１－フェニル－ｎ－プロピル－	－Ｃ(Ｏ)－Ｎ(CH_3)－	シクロヘキシル	フェニル
152	１－フェニル－ｎ－ブチル－	－Ｃ(Ｏ)－Ｎ(CH_3)－	シクロヘキシル	フェニル
154	－エチル－	－ＮＨ－Ｃ(Ｏ)－	フェニル	フェニル
155	－エチル－	－ＮＨ－Ｃ(Ｏ)－	フェニルエチル－	フェニル
156	－エチル－	－ＮＨ－Ｃ(Ｏ)－	４－ｔ－ブチル－フェニル	フェニル
157	－エチル－	－ＮＨ－Ｃ(Ｏ)－	４－ｎ－ブチル－フェニル	フェニル
177	－ｎ－プロピル－	－Ｃ(Ｏ)－Ｎ(CH_3)－	シクロヘキシル	フェニル
178	－エチル－	－Ｃ(Ｏ)－ＮＨ－	シクロヘキシル	フェニル
179	－エチル－	－Ｃ(Ｏ)－Ｎ(イソプロピル)－	シクロヘキシル	フェニル
180	－エチル－	－Ｃ(Ｏ)－Ｎ(シクロヘキシル)－	シクロヘキシル	フェニル
181	－エチル－	－Ｃ(Ｏ)－Ｎ(イソプロピル)－	イソプロピル	フェニル
182	－エチル－	－ＮＨ－Ｃ(Ｏ)－	４－ｎ－ペンチル－シクロヘキシル	フェニル
183	－エチル－	－ＮＨ－Ｃ(Ｏ)－	４－ｎ－ヘプチル	フェニル
184	－エチル－	－ＮＨ－Ｃ(Ｏ)－	４－ｔ－ブチル－シクロヘキシル	フェニル
189	－エチル－	－ＮＨ－Ｃ(Ｏ)－	４－ジメチルアミノ－フェニル	フェニル
190	－エチル－	－ＮＨ－Ｃ(Ｏ)－	イソブチル	フェニル

【０１６０】

【表５】

191	－エチル－	－NH－C(O)－	４－メチル－シクロヘキシル	フェニル
194	－エチル－	－NH－C(O)－	１－(３－ｎ－ペンチル－ビシクロ[２．２．２]－オクチル)	フェニル
195	－エチル－	－NH－C(O)－	４－ビフェニル	フェニル
196	－エチル－	－NH－C(O)－	１－(１－(４－クロロフェニル)－シクロペンチル)	フェニル
199	１－シクロヘキシル－エチル－	－C(O)－N(CH_3)－	シクロヘキシル	フェニル
200	１－シクロヘキシル－エチル－	－C(O)－N(イソプロピル)－	シクロヘキシル	フェニル
201	１－イソプロピル－エチル－	－C(O)－N(CH_3)－	シクロヘキシル	フェニル
202	１－イソプロピル－エチル－	－C(O)－N(イソプロピル)－	シクロヘキシル	フェニル
205	－エチル－	－NH－C(O)－NH－	フェニル	フェニル
206	－エチル－	－NH－C(O)－NH－	１－アダマンチル	フェニル
207	－エチル－	－NH－C(O)－	ベンズヒドリル	フェニル
208	１－(ｎ－オクチル)－ｎ－プロピル－	－C(O)－NH－	シクロヘプチル	フェニル
210	１－(ｎ－オクチル)－ｎ－プロピル－	－C(O)－N(CH_3)－	シクロヘキシル	フェニル
214	－エチル－	－NH－C(S)－NH－	１－アダマンチル	フェニル
215	－エチル－	－NH－C(O)－NH－	シクロヘキシル	フェニル
216	－エチル－	－NH－C(O)－	２－メトキシ－フェニル	フェニル
217	－エチル－	－NH－C(O)－	３－メトキシ－フェニル	フェニル
218	－エチル－	－NH－C(O)－	２－メチル－シクロヘキシル	フェニル
219	－エチル－	－NH－C(O)－	３－メトキシ－シクロヘキシル	フェニル
220	－エチル－	－NH－C(O)O－	イソプロピル	フェニル
221	－エチル－	－C(O)－NH－	２－アダマンチル	フェニル
257	１－シクロヘキシル－エチル－	－NH－C(O)O－	ｔ－ブチル	フェニル
258	１－フェニル－エチル－	－NH－C(O)O－	ｔ－ブチル	フェニル
288	－ｎ－ブチル－	－C(O)－N(CH_3)－	シクロヘキシル	３，５－ジメトキシ－フェニル
294	１－シクロヘキシル－エチル－	－NH－C(O)－	シクロヘキシル	フェニル
295	１－シクロヘキシル－エチル－	－NH－C(O)－	シクロペンチル	フェニル
297	１－(４－クロロフェニル)－ｎ－プロピル－	－C(O)－N(CH_3)－	シクロヘキシル	フェニル
298	１－(４－メトキシフェニル)－ｎ－プロピル－	－C(O)－N(CH_3)－	シクロヘキシル	フェニル
299	１－フェニル－エチル－	－C(O)－NH－	シクロヘキシルシクロヘキシル	フェニル
300	１－シクロヘキシル－エチル－	－C(O)－NH－	シクロヘキシル	フェニル
301	１－シクロヘキシル－エチル－	－NH－C(O)－	イソプロピル	フェニル
302	１－シクロヘキシル－エチル－	－NH－C(O)－	４－ｎ－ヘプチル	フェニル

【０１６１】

【表６】

303	１－シクロヘキシル－エチル－	－NH－C(O)－	３－ｎ－ヘプチル	フェニル
304	１－シクロヘキシル－エチル－	－NH－C(O)－	ベンズヒドリル	フェニル
311	１－シクロヘキシル－エチル－	－NH－C(O)－	シクロペンチル－メチル－	フェニル
312	１－シクロヘキシル－エチル－	－NH－C(O)－	１－アダマンチル	フェニル
313	１－シクロヘキシル－エチル－	－C(O)－NH－	シクロヘキシル	２－イソプロピル－フェニル
314	１－シクロヘキシル－エチル－	－C(O)－NH－	２－アダマンチル	フェニル
317	１－シクロヘキシル－エチル－	－NH－C(O)－	ｔ－ブチル	フェニル
318	１－（ｎ－プロピル）－エチル－	－NH－C(O)O－	ｔ－ブチル	フェニル
319	１－シクロヘキシル－エチル－	－NH－C(O)－	フェニル	フェニル
341	１－フェニル－エチル－	－NH－C(O)－	３－ｎ－ヘプチル	フェニル
342	１－フェニル－エチル－	－NH－C(O)－	シクロヘキシル	フェニル
343	１－（ｎ－プロピル）－エチル－	－NH－C(O)－	シクロヘキシル	フェニル
346	１－（Ｓ）－シクロヘキシル－ｎ－プロピル－	－C(O)－N(CH_3)－	シクロヘキシル	フェニル
365	－エチル－	－C(O)－NH－	１－アダマンチル	フェニル
366	１－シクロヘキシル－エチル－	－NH－C(O)－	シクロペンチル－エチル－	フェニル
367	１－シクロヘキシル－エチル－	－NH－C(O)O－	ｔ－ブチル	フェニル
386	１－（Ｒ）－シクロヘキシル－ｎ－プロピル－	－C(O)－N(CH_3)－	シクロヘキシル	フェニル
388	１－シクロヘキシル－エチル－	NH－C(O)	イソペンチル	フェニル
389	１－シクロヘキシル－エチル－	－NH－C(O)－	イソブチル	フェニル
390	１－シクロヘキシル－エチル－	－NH－C(O)－	１－（１－（４－クロロフェニル）－シクロペンチル）	フェニル
391	１－シクロヘキシル－ｎ－プロピル－	－NH－C(O)－	シクロヘキシル	フェニル
392	１－シクロヘキシル－ｎ－プロピル－	－NH－C(O)－	シクロペンチル	フェニル
393	１－シクロヘキシル－ｎ－プロピル－	－NH－C(O)－	シクロペンチル－メチル－	フェニル
394	エチル－	－NH－C(O)O－	ｔ－ブチル	３－（フェニル－スルホニル－アミノ）－フェニル
400	１－シクロヘキシル－エチル－	－C(O)－NH－	２－（ビシクロ[2．2．1]ヘプチル）	フェニル
401	１－イソプロピル－エチル－	－C(O)－NH－	シクロヘキシル	フェニル
402	１－イソプロピル－エチル－	－C(O)－NH－	２－アダマンチル	フェニル
403	－ｎ－プロピル－	－NH－	シクロヘキシル	フェニル
420	１－（４－ビフェニル）－ｎ－プロピル－	－C(O)－N(CH_3)－	シクロヘキシル	フェニル
421	１－（４－メチルフェニル）－ｎ－プロピル－	－C(O)－N(CH_3)－	シクロヘキシル	フェニル

【０１６２】

【表７】

425	－エチル－	－N(CH$_3$)－C(O)O－	t－ブチル	フェニル
426	－エチル－	－N(CH$_3$)－C(O)－	シクロヘキシル	フェニル
427	－エチル－	－NH－	シクロヘキシル－メチル－	フェニル
428	－n－プロピル－	－N(CH$_3$)－	シクロヘキシル	フェニル
429	－エチル－	－N(CH$_3$)－	シクロヘキシル	フェニル
444	1－(R)－イソプロピル－n－プロピル－	－C(O)－N(CH$_3$)－	シクロヘキシル	フェニル
450	1－(S)－イソプロピル－n－プロピル－	－C(O)－N(CH$_3$)－	シクロヘキシル	フェニル
452	1－(1－ピペリジニル－カルボニル－n－プロピル)－n－プロピル－	－C(O)－	N－ピペリジニル	フェニル
465	－エチル－	－C(O)－NH－	2－アダマンチル	2，6－ジメトキシ－フェニル
466	－エチル－	－C(O)－NH－	2－アダマンチル	2－イソプロピル－フェニル
484	1－(S)－シクロヘキシル－エチル－	－NH－C(O)－	シクロヘキシル	フェニル
485	1－(R)－シクロヘキシル－エチル－	－NH－C(O)－	シクロヘキシル	フェニル
486	1－(S)－メチル－エチル－	－NH－C(O)－	シクロヘキシル	フェニル
495	1－(R)－メチル－エチル－	－NH－C(O)－	シクロヘキシル	フェニル
504	1－(2－メチル－ピペリジニル－カルボニル－n－プロピル)－n－プロピル－	－C(O)－	2－メチル－ピペリジニル	フェニル
511	－エチル－	－C(O)－NH－	トランス－2－メチル－シクロヘキシル	フェニル
528	1－(S)－イソプロピル－エチル－	－NH－C(O)－	シクロヘキシル	フェニル
529	－エチル－	－C(O)－NH－	2－アダマンチル	2，6－ジフルオロ－フェニル
532	1－(4－メチル－ピペリジニル－カルボニル－n－プロピル)－n－プロピル－	－C(O)－	4－メチル－ピペリジニル	フェニル
553	1－(S)－イソプロピル－エチル－	－NH－C(O)－	1－アダマンチル	フェニル
554	1－(S)－n－プロピル－エチル－	－NH－C(O)－	シクロヘキシル	フェニル
555	1－(S)－n－プロピル－エチル－	－NH－C(O)－	1－アダマンチル	フェニル
557	1－(R)－ヒドロキシ－メチル－n－プロピル－	－C(O)－N(CH$_3$)－	シクロヘキシル	フェニル
558	1－(S)－ヒドロキシ－メチル)－n－プロピル－	－C(O)－N(CH$_3$)－	シクロヘキシル	フェニル
561	1－(R)－イソプロピル－エチル－	－NH－C(O)－	シクロヘキシル	フェニル
562	1－(R)－イソプロピル－エチル－	－NH－C(O)－	1－アダマンチル	フェニル
563	1－(R)－イソプロピル－エチル－	－NH－C(O)－	イソブチル	フェニル
564	1－(R)－イソプロピル－エチル－	－NH－C(O)－	イソペンチル	フェニル

【０１６３】

【表８】

601	１－(R)－ｎ－プロピル－エチル－	－NH－C(O)－	シクロヘキシル	フェニル
602	１－(R)－ｎ－プロピル－エチル－	－NH－C(O)－	１－アダマンチル	フェニル
603	１－(R)－ｎ－プロピル－エチル－	－NH－C(O)－	イソペンチル	フェニル
614	１－(R)－(４－ヒドロキシ－ベンジル)－エチル－	－NH－C(O)－	シクロヘキシル	フェニル
615	１－(R)－(４－ヒドロキシ－ベンジル)－エチル－	－NH－C(O)－	イソペンチル	フェニル
616	１－(S)－(４－ヒドロキシ－ベンジル)－エチル－	－NH－C(O)－	シクロヘキシル	フェニル
618	－エチル－	－C(O)－N(CH_3)－	２－アダマンチル	フェニル
619	１－(４－テトラヒドロ－ピラニル)－ｎ－プロピル－	－C(O)－N(CH_3)－	シクロヘキシル	フェニル
632	１－(４－ヒドロキシ－シクロヘキシル)－ｎ－プロピル－	－C(O)－N(CH_3)－	シクロヘキシル	フェニル
633	１－(R)－シクロヘキシル－ｎ－プロピル－	－C(O)－N(CH_3)－	４－テトラヒドロ－ピラニル	フェニル
634	１－(S)－(Ｎ－メチル－Ｎ－シクロヘキシル－アミノカルボニル)－ｎ－プロピル－	－C(O)－N(CH_3)－	シクロヘキシル	フェニル
636	２－(S)－シクロヘキシル－エチル－	－NH－C(O)－	シクロヘキシル	フェニル
637	２－(R)－シクロヘキシル－エチル－	－NH－C(O)－	シクロヘキシル	フェニル
638	１－(S)－シクロヘキシル－ｎ－プロピル－	－C(O)－N(CH_3)－	４－テトラヒドロ－ピラニル	フェニル
639	１－(R)－シクロヘキシル－ｎ－プロピル－	－C(O)－N(CH_3)－	４－ヒドロキシ－シクロヘキシル	フェニル
709	１－(S)－テトラヒドロ－ピラニル－ｎ－プロピル－	－C(O)－N(CH_3)－	シクロヘキシル	フェニル
710	１－(S)－シクロヘキシル－ｎ－プロピル－	－C(O)－N(CH_3)－	１，４－ジオキサ－スピロ[4．5]デシ－８－イル	フェニル
711	１－(S)－シクロヘキシル－ｎ－プロピル－	－C(O)－N(CH_3)－	１－４－オキソ－シクロヘキシル	フェニル
712	１－(S)－シクロヘキシル－ｎ－プロピル－	－C(O)－N(CH_3)－	４－ヒドロキシ－シクロヘキシル	フェニル
714	１－(S)－シクロヘキシル－ｎ－プロピル－	－C(O)－N(CH_3)－	４－カルボキシ－シクロヘキシル	フェニル
728	１－(S)－シクロヘキシル－ｎ－プロピル－	－C(O)－N(CH_3)－	４－(１－イソプロピル)－ピペリジニル	フェニル
730	１－(S)－(１，４－ジオキサ－スピロ[4．5]デシ－８－イル)－ｎ－プロピル－	－C(O)－N(CH_3)－	シクロヘキシル	フェニル
731	１－(S)－(シス－４－ヒドロキシ－シクロヘキシル)－ｎ－プロピル－	－C(O)－N(CH_3)－	シクロヘキシル	フェニル
732	１－(S)－(４－オキソ－シクロヘキシル)－ｎ－プロピル－	－C(O)－N(CH_3)－	シクロヘキシル	フェニル

【０１６４】

【表９】

736	１－（Ｓ）－シクロヘキシル－ｎ－プロピル－	－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（ヒドロキシエチル）－	シクロヘキシル	フェニル
737	１－（Ｓ）－シクロヘキシル－ｎ－プロピル－	－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（CH_3）－	４－エトキシ－カルボニル－シクロヘキシル	フェニル
738	１－（ジメチル）－ｎ－プロピル－	－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（CH_3）－	シクロヘキシル	フェニル
739	１－（Ｓ）－シクロヘキシル－ｎ－プロピル－	－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（CH_3）－	シス－（４－カルボキシ）－シクロヘキシル	フェニル
740	１－（Ｓ）－シクロヘキシル－ｎ－プロピル－	－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（CH_3）－	トランス－（４－カルボキシ）－シクロヘキシル	フェニル
741	１－（Ｓ）－シクロヘキシル－シクロヘキシル－ｎ－プロピル－	－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（CH_3）－	１－カルボキシ－シクロヘキシル	フェニル
742	１－（Ｓ）－（４－テトラヒドロピラニル）－ｎ－プロピル－	－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（CH_3）－	４－（エトキシ－カルボニル）－シクロヘキシル	フェニル
743	１－（Ｓ）－（４－テトラヒドロピラニル）－ｎ－プロピル－	－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（CH_3）－	４－カルボキシ－シクロヘキシル	フェニル
744	１－（Ｓ）－（４－テトラヒドロピラニル）－ｎ－プロピル－	－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（CH_3）－	シス－（４－メトキシ－カルボニル）－シクロヘキシル	フェニル
745	１－（Ｓ）－（４－テトラヒドロピラニル）－ｎ－プロピル－	－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（CH_3）－	シス－（４－カルボキシ－シクロヘキシル	フェニル
746	１－（Ｓ）－（４－テトラヒドロピラニル）－ｎ－プロピル－	－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（CH_3）－	トランス－（４－カルボキシ）－シクロヘキシル	フェニル
747	１－（Ｓ）－（４－テトラヒドロピラニル）－ｎ－プロピル－	－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－	トランス－（４－メトキシ－カルボニル）－シクロヘキシル	フェニル
748	１－（Ｓ）－（４－テトラヒドロピラニル）－ｎ－プロピル－	－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（CH_3）－	シス－（４－カルボキシ－シクロヘキシル	フェニル
749	１－（Ｓ）－（シクロヘキシル）－ｎ－プロピル－	－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（ヒドロキシエチル）－	シス－（４－カルボキシ－シクロヘキシル	フェニル
750	１－（Ｓ）－（４－テトラヒドロピラニル）－ｎ－プロピル－	－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（ヒドロキシエチル）－	シス－（４－カルボキシ）－シクロヘキシル	フェニル
751	１－（Ｓ）－（４－テトラヒドロピラニル）－ｎ－プロピル－	－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（ベンジルオキシエチル）－	シス－（４－カルボキシ）－シクロヘキシル	フェニル
752	１－（Ｓ）－（シクロヘキシル）－ｎ－プロピル－	－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（CH_3）－	４－（カルボキシ）－ｎ－ブチル	フェニル
760	１－（Ｓ）－（シクロヘキシル）－ｎ－プロピル－	－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（CH_3）－	１－シス－（４－ベンジルオキシ－カルボニル－シクロヘキシル）	フェニル
761	１－（Ｓ）－（シクロヘキシル）－ｎ－プロピル－	Ｃ（Ｏ）－Ｎ（CH_3）－	１－シス－（４－メトキシ－カルボニル－シクロヘキシル）	フェニル
762	１－（Ｓ）－（シクロヘキシル）－ｎ－プロピル－	－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（CH_2CH_2OH）－	１－シス－（４－メトキシ－カルボニル－シクロヘキシル）	フェニル
763	１－（Ｓ）－（シクロヘキシル）－ｎ－プロピル－	－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（CH_3）－	１－シス－（４－エトキシ－カルボニル－シクロヘキシル）	フェニル
764	１－（Ｓ）－（シクロヘキシル）－ｎ－プロピル－	－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（CH_3）－	１－シス－（４－アミノ－カルボニル－シクロヘキシル）	フェニル

【０１６５】

【表１０】

765	1－(S)－(シクロヘキシル)－n－プロピル－	－C(O)－N(CH_3)－	1－シス－(4－メチルアミノ－カルボニル－シクロヘキシル)	フェニル
766	1－(S)－(シクロヘキシル)－n－プロピル－	－C(O)－N(CH_3)－	1－(4－カルボキシ－フェニル)	フェニル
767	1－(S)－(シクロヘキシル)－n－プロピル－	－C(O)－N(CH_3)－	カルボキシ－メチル－	フェニル
768	1－(S)－(シクロヘキシル)－n－プロピル－	－C(O)－N(シクロヘキシル)－	カルボキシ－メチル－	フェニル
769	1－(S)－(シクロヘキシル)－n－プロピル－	－C(O)－N(CH_3)－	1－(4－シアノ－シクロヘキシル)	フェニル
770	1－(S)－(シクロヘキシル)－n－プロピル－	－C(O)－N(CH_3)－	1－(4－(5－テトラゾリル－シクロヘキシル)	フェニル
771	1－(S)－(4－テトラヒドロ－ピラニル)－n－プロピル－	－C(O)－NH－	1－(S)－(1－カルボキシル－2－ヒドロキシ－エチル)－	フェニル
773	1－(S)－(4－テトラヒドロ－ピラニル)－n－プロピル－	－C(O)－NH－	1－(R)－(1－カルボキシル－2－ヒドロキシ－エチル)－	フェニル
774	1－(S)－(4－テトラヒドロ－ピラニル)－n－プロピル－	－C(O)－NH－	1－(R)－(1－カルボキシル－2－t－ブトキシ－エチル)－	フェニル
775	1－(S)－(シクロヘキシル)－n－プロピル－	－C(O)－N(CH_3)－	3－(メトキシ－カルボニル－メチル)－ベンジル	フェニル
776	1－(S)－(シクロヘキシル)－n－プロピル－	－C(O)－N(CH_3)－	1－シス－(3－カルボキシ)－シクロヘキシル	フェニル
777	1－(S)－(シクロヘキシル)－n－プロピル－	－C(O)－N(CH_3)－	1－シス－(3－メトキシ－カルボニル)－シクロヘキシル	フェニル
778	1－(S)－(シクロヘキシル)－n－プロピル－	－C(O)－N(CH_3)－	3－(カルボキシ－メチル)－ベンジル	フェニル
779	1－(S)－(シクロヘキシル)－n－プロピル－	－C(O)－N(CH_3)－	1－(R)－(1－メトキシ－カルボニル－2－ベンジルオキシ－エチル)	フェニル
780	1－(S)－(シクロヘキシル)－n－プロピル－	－C(O)－N(CH_3)－	1－(S)－(1－メトキシ－カルボニル－2－ベンジルオキシ－エチル)	フェニル
781	1－(S)－(シクロヘキシル)－n－プロピル－	－C(O)－N(CH_3)－	1－(S)－(1－カルボキシ－2－ベンジルオキシ－エチル)	フェニル
782	1－(S)－(4－テトラヒドロ－ピラニル)－n－プロピル－	－C(O)－NH－	1－(S)－(1－カルボキシ－2－ベンジルオキシ－エチル)	フェニル
783	1－(S)－(4－テトラヒドロ－ピラニル)－n－プロピル－	－C(O)－N(CH_3)－	1－(R)－(1－メトキシ－カルボニル－2－ベンジルオキシ－エチル)	フェニル
784	1－(S)－(4－テトラヒドロ－ピラニル)－n－プロピル－	－C(O)－N(CH_3)－	1－(R)－(1－カルボキシ－2－ベンジルオキシ－エチル)	フェニル
785	1－(S)－(4－テトラヒドロ－ピラニル)－n－プロピル－	－C(O)－NH－	1－(S)－(1－メトキシ－カルボニル－2－ベンジルオキシ－エチル)	フェニル
786	1－(S)－(4－テトラヒドロ－ピラニル)－n－プロピル－	－C(O)－N(CH_3)－	1－(S)－(1－メトキシ－カルボニル－2－ベンジルオキシ－エチル)	フェニル
787	1－(S)－(シクロヘキシル)－n－プロピル－	－C(O)－N(シクロヘキシル)－	5－テトラゾリル－メチル－	フェニル
788	1－(S)－(シクロヘキシル)－n－プロピル－	－C(O)－N(シクロヘキシル)－	2－イミダゾリル－メチル－	フェニル

【０１６６】

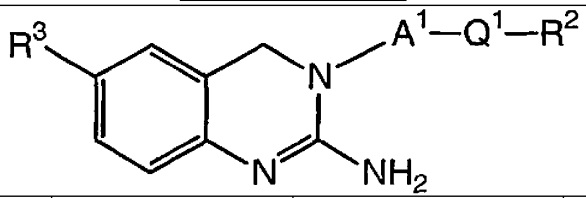
【表１１】

789	１－（Ｓ）－（シクロヘキシル）－ｎ－プロピル－	－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（シクロヘキシル）－	４－ピリジル－メチル－	フェニル
790	１－（Ｓ）－（シクロヘキシル）－ｎ－プロピル－	－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（シクロヘキシル）－	３－（１，２，４－トリアゾリル）－メチル－	－フェニル
791	１－（Ｓ）－（シクロヘキシル）－ｎ－プロピル－	－Ｃ（Ｏ）－	１－（Ｓ）－（２－カルボキシ－ピロリジニル）	フェニル
792	１－（Ｓ）－（シクロヘキシル）－ｎ－プロピル－	－Ｃ（Ｏ）－	１－（Ｓ）－（２－メトキシ－カルボニル－ピペリジニル）	フェニル
793	１－（Ｓ）－（シクロヘキシル）－ｎ－プロピル－	－Ｃ（Ｏ）－	１－（Ｓ）－（２－メトキシ－カルボニル－オクタヒドロインドリル）	フェニル
794	１－（Ｓ）－（シクロヘキシル）－ｎ－プロピル－	－Ｃ（Ｏ）－	１－（Ｓ）－（２－カルボキシ－ピペリジニル）	フェニル
795	１－（Ｓ）－（シクロヘキシル）－ｎ－プロピル－	－Ｃ（Ｏ）－	１－（Ｓ）－（２－カルボキシ－オクタヒドロインドリル）	フェニル
796	１－（Ｓ）－（シクロヘキシル）－ｎ－プロピル－	－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（シクロヘキシル）－	５－イミダゾリル－メチル－	フェニル
797	１－（Ｓ）－（シクロヘキシル）－ｎ－プロピル－	－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（シクロヘキシル）－	2R－（3R，4S，5R－トリ（メチル－カルボニルオキシ）－6R－（メチル－カルボニルオキシ－メチル）－テトラヒドロピラニル）オキシ－エチル－	フェニル
798	１－（Ｓ）－（シクロヘキシル）－ｎ－プロピル－	－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（シクロヘキシル）－	2R－（3S，4S，5R－トリヒドロキシ－6R－（ヒドロキシ－メチル）－テトラヒドロピラニル）オキシ－エチル－	フェニル
799	１－（Ｓ）－（シクロヘキシル）－ｎ－プロピル－	－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（シクロヘキシル）－	３－（２R－（３S，４S，５R，６R－テトラヒドロキシ－テトラヒドロ－ピラニル）－メトキシ－カルボニル－アミノ）－ｎ－プロピル－	フェニル

【０１６７】

【表１２】

表4:式(I)の化合物



識別番号	A^1	Q^1	R^2	R^3
37	－エチル－	－C(O)－N(CH_3)－	シクロヘキシル	3－(6－フルオロ－ベンゾ[d]イソオキサゾール
226	1－シクロヘキシル－n－プロピル－	－C(O)－N(CH_3)－	シクロヘキシル	4－メトキシ－フェニル
227	1－シクロヘキシル－n－プロピル－	－C(O)－N(CH_3)－	シクロヘキシル	2－メトキシ－フェニル
487	－エチル－	－NH－C(O)－	シクロヘキシル	2－メトキシ－フェニル
488	－エチル－	－NH－C(O)－	1－(アミノ－カルボニル)－シクロプロピル	2－メトキシ－フェニル
490	－エチル－	－NH－C(O)－	アミノ－メチル－	2－メトキシ－フェニル
491	－エチル－	－NH－C(O)－	4－(1－(メチル－カルボニル)－ピペリジニル)	2－メトキシ－フェニル
493	－エチル－	－NH－C(O)－	アミノ－エチル－	2－メトキシ－フェニル
494	－エチル－	－NH－C(O)－	3－アミノ－n－プロピル	2－メトキシ－フェニル
506	1－(S)－シクロヘキシル－n－プロピル－	－C(O)－N(CH_3)－	シクロヘキシル	2－メトキシ－フェニル
515	－エチル－	－NH－C(O)－	シクロヘキシル	フェニル
530	1－(R)－シクロヘキシル－n－プロピル－	－C(O)－N(CH_3)－	シクロヘキシル	2－メトキシ－フェニル
535	－エチル－	－NH－C(O)－	シクロヘキシル	2－フルオロ－フェニル
536	－エチル－	－NH－C(O)－	シクロヘキシル	2－クロロ－フェニル
537	－エチル－	－NH－C(O)－	シクロヘキシル	2－メチル－フェニル
538	－エチル－	－NH－C(O)－	シクロヘキシル	2－ヒドロキシ－フェニル
539	－エチル－	－NH－C(O)－	シクロヘキシル	2－(メチル－スルホニル－アミノ)－フェニル
540	－エチル－	－NH－C(O)－	シクロヘキシル	2－メチルチオ－フェニル
541	－エチル－	－NH－C(O)－	シクロヘキシル	2－(メチル－カルボニル－アミノ)－フェニル
542	－エチル－	－NH－C(O)－	シクロヘキシル	2－(t－ブチル－アミノ－スルホニル)－フェニル
543	－エチル－	－NH－C(O)－	シクロヘキシル	2－(アミノ－カルボニル)－フェニル
544	－エチル－	－NH－C(O)－	シクロヘキシル	2－ビフェニル
545	－エチル－	－NH－C(O)－	シクロヘキシル	2－フルオロ－6－メトキシ－フェニル
556	－エチル－	－C(O)－NH－	2－アダマンチル	2－メトキシ－フェニル
567	－エチル－	－NH－C(O)－	3－シアノ－フェニル	5－ピリミジニル
568	－エチル－	－NH－C(O)－	3－シアノ－フェニル	n－ペンテン－1－イル
569	－エチル－	－NH－C(O)－	n－プロピル	5－ピリミジニル
570	－エチル－	－NH－C(O)－	n－プロピル	4－ピリジル
571	－エチル－	－NH－C(O)－	n－プロピル	n－ペンテン－1－イル
572	－エチル－	－NH－C(O)－	t－ブチル	5－ピリミジニル
573	－エチル－	－NH－C(O)－	t－ブチル	4－ピリジル
574	－エチル－	－NH－C(O)－	t－ブチル	n－ペンテン－1－イル
575	－エチル－	－NH－C(O)－	シクロヘキシル	5－ピリミジニル
576	－エチル－	－NH－C(O)－	シクロヘキシル	4－ピリジル
577	－エチル－	－NH－C(O)－	シクロヘキシル	n－ペンテン－1－イル

【０１６８】

【表１３】

578	－エチル－	－NH－C(O)－	シクロペンチル－メチル－	フェニル
580	－エチル－	－NH－C(O)－	シクロペンチル－メチル－	ｎ－ペンテン－１－イル
582	－エチル－	－NH－C(O)－	シクロペンチル－メチル－	３－（メチル－カルボニル－フェニル
583	－エチル－	－NH－C(O)－	シクロペンチル－メチル－	３－ヒドロキシメチル－フェニル
584	－エチル－	－NH－C(O)－	シクロペンチル－メチル－	３－トリフルオロメチル－フェニル
586	－エチル－	－NH－C(O)－	３－（２，５－ジメチル－フリル）	フェニル
587	－エチル－	－NH－C(O)－	３－（２，５－ジメチル－フリル）	ｎ－ペンテン－１－イル
588	－エチル－	－NH－C(O)－	３－（２，５－ジメチル－フリル）	３－（メチル－カルボニル）－フェニル
589	－エチル－	－NH－C(O)－	３－（２，５－ジメチル－フリル）	３－ヒドロキシメチル－フェニル
590	－エチル－	－NH－C(O)－	３－（２，５－ジメチル－フリル）	３－トリフルオロメチル－フェニル
591	－エチル－	－NH－C(O)－	４－（メチル－カルボニル－アミノ）－フェニル	フェニル
592	－エチル－	－NH－C(O)－	４－（メチル－カルボニル－アミノ）－フェニル	ｎ－ペンテン－１－イル
593	－エチル－	－NH－C(O)－	４－（メチル－カルボニル－アミノ）－フェニル	３－ヒドロキシメチル－フェニル
594	－エチル－	－NH－C(O)－	４－（メチル－カルボニル－アミノ）－フェニル	３－トリフルオロメチル－フェニル
595	－エチル－	－NH－C(O)－	ベンジル	フェニル
596	－エチル－	－NH－C(O)－	ベンジル	ｎ－ペンテン－１－イル
598	－エチル－	－NH－C(O)－	ベンジル	３－（メチル－カルボニル）－フェニル
599	－エチル－	－NH－C(O)－	ベンジル	３－ヒドロキシメチル－フェニル
600	－エチル－	－NH－C(O)－	ベンジル	３－トリフルオロメチル－フェニル
610	－エチル－	－C(O)－NH－	シクロヘキシル	２－メトキシ－フェニル
623	－エチル－	－NH－C(O)－	シクロヘキシル	４－フルオロ－フェニル
624	－エチル－	－NH－C(O)－	シクロヘキシル	４－フルオロ－フェニル
625	－エチル－	－NH－C(O)－	シクロヘキシル	３－クロロ－フェニル
626	－エチル－	－NH－C(O)－	シクロヘキシル	４－クロロ－フェニル
627	－エチル－	－NH－C(O)－	シクロヘキシル	３－メチル－フェニル
628	－エチル－	－NH－C(O)－	シクロヘキシル	４－メチル－フェニル
629	－エチル－	－NH－C(O)－	シクロヘキシル	２，６－ジフルオロ－フェニル
630	－エチル－	－NH－C(O)－	シクロヘキシル	２－メトキシ－５－メチル－フェニル
631	－エチル－	－NH－C(O)－	シクロヘキシル	２－メトキシ－５－フルオロ－フェニル
635	－エチル－	－C(O)－NH－	２－アダマンチル	２－フルオロ－フェニル
642	－エチル－	－NH－C(O)－	シクロブチル	２－フルオロ－フェニル
643	－エチル－	－NH－C(O)－	シクロペンチル	２－フルオロ－フェニル
644	－エチル－	－NH－C(O)－	１－アダマンチル	２－フルオロ－フェニル
645	－エチル－	－NH－C(O)－	ｎ－プロピル	２－フルオロ－フェニル
646	－エチル－	－NH－C(O)－	ｔ－ブチル	２－フルオロ－フェニル
647	－エチル－	－NH－C(O)－	イソペンチル	２－フルオロ－フェニル
648	－エチル－	－NH－C(O)－	３－ｎ－ヘプチル	２－フルオロ－フェニル
649	－エチル－	－NH－C(O)－	シクロブチル	２－クロロ－フェニル
650	－エチル－	－NH－C(O)－	シクロペンチル	２－クロロ－フェニル
651	－エチル－	－NH－C(O)－	１－アダマンチル	２－クロロ－フェニル
652	－エチル－	－NH－C(O)－	ｎ－プロピル	２－クロロ－フェニル

【０１６９】

【表１４】

653	－エチル－	－NH－C(O)－	t－ブチル	2－クロロ－フェニル
654	－エチル－	－NH－C(O)－	イソペンチル	2－クロロ－フェニル
655	－エチル－	－NH－C(O)－	3－n－ヘプチル	2－クロロ－フェニル
656	－エチル－	－NH－C(O)－	シクロブチル	2－メチル－フェニル
657	－エチル－	－NH－C(O)－	シクロペンチル	2－メチル－フェニル
658	－エチル－	－NH－C(O)－	1－アダマンチル	2－メチル－フェニル
659	－エチル－	－NH－C(O)－	n－プロピル	2－メチル－フェニル
660	－エチル－	－NH－C(O)－	t－ブチル	2－メチル－フェニル
661	－エチル－	－NH－C(O)－	イソペンチル	2－メチル－フェニル
662	－エチル－	－NH－C(O)－	3－n－ヘプチル	2－メチル－フェニル
663	－エチル－	－NH－C(O)－	シクロブチル	2－ナフチル
664	－エチル－	－NH－C(O)－	シクロペンチル	2－ナフチル
665	－エチル－	－NH－C(O)－	1－アダマンチル	2－ナフチル
666	－エチル－	－NH－C(O)－	n－プロピル	2－ナフチル
667	－エチル－	－NH－C(O)－	t－ブチル	2－ナフチル
668	－エチル－	－NH－C(O)－	イソペンチル	2－ナフチル
669	－エチル－	－NH－C(O)－	3－n－ヘプチル	2－ナフチル
670	－エチル－	－NH－C(O)－	シクロブチル	3－キノリニル
671	－エチル－	－NH－C(O)－	シクロペンチル	3－キノリニル
672	－エチル－	－NH－C(O)－	1－アダマンチル	3－キノリニル
673	－エチル－	－NH－C(O)－	n－プロピル	3－キノリニル
674	－エチル－	－NH－C(O)－	t－ブチル	3－キノリニル
675	－エチル－	－NH－C(O)－	イソペンチル	3－キノリニル
676	－エチル－	－NH－C(O)－	3－n－ヘプチル	3－キノリニル
678	－エチル－	－NH－C(O)－	3，3，3－トリフルオロ－n－プロピル	2－メチル－フェニル
679	－エチル－	－NH－C(O)－	3，3，3－トリフルオロ－イソブチル	2－メチル－フェニル
680	－エチル－	－NH－C(O)－	3，3，3－トリフルオロ－n－プロピル	2－フルオロ－フェニル
681	－エチル－	－NH－C(O)－	3，3，3－トリフルオロ－イソブチル	2－フルオロ－フェニル
682	－エチル－	－NH－C(O)－	3，3，3－トリフルオロ－n－プロピル	2－クロロ－フェニル
683	－エチル－	－NH－C(O)－	3，3，3－トリフルオロ－イソブチル	2－クロロ－フェニル
684	－エチル－	－NH－C(O)－	3，3，3－トリフルオロ－n－プロピル	フェニル
685	－エチル－	－NH－C(O)－	3，3，3－トリフルオロ－イソブチル	フェニル
686	－エチル－	－NH－C(O)－	3，3，3－トリフルオロ－n－プロピル	2－ナフチル
687	－エチル－	－NH－C(O)－	4－テトラヒドロ－ピラニル	2－フルオロ－フェニル
688	－エチル－	－NH－C(O)－	4－トリフルオロメチル－シクロヘキシル	2－フルオロ－フェニル
689	－エチル－	－NH－C(O)－	4－テトラヒドロ－ピラニル	2－クロロ－フェニル
690	－エチル－	－NH－C(O)－	4－トリフルオロメチル－シクロヘキシル	2－クロロ－フェニル
691	－エチル－	－NH－C(O)－	4－（1－メチルカルボニル）－ピペリジニル	2－クロロ－フェニル
692	－エチル－	－NH－C(O)－	1－（3－メトキシ－シクロヘキシル）	2－クロロ－フェニル
693	－エチル－	－NH－C(O)－	4－テトラヒドロ－ピラニル	2－メチル－フェニル
694	－エチル－	－NH－C(O)－	4－トリフルオロメチル－シクロヘキシル	2－メチル－フェニル
695	－エチル－	－NH－C(O)－	4－（1－メチルカルボニル）－ピペリジニル	2－メチル－フェニル
696	－エチル－	－NH－C(O)－	3－メトキシ－シクロヘキシル	2－メチル－フェニル

【０１７０】

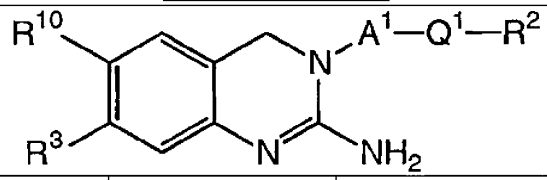
【表１５】

697	－エチル－	－NH－C(O)－	４－テトラヒドロ－ピラニル	２－メトキシ－フェニル
698	－エチル－	－NH－C(O)－	４－トリフルオロメチル－シクロヘキシル	２－メトキシ－フェニル
699	－エチル－	－NH－C(O)－	４－テトラヒドロ－ピラニル	２－フルオロ－６－メトキシ－フェニル
700	－エチル－	－NH－C(O)－	４－トリフルオロメチル－シクロヘキシル	２－フルオロ－６－メトキシ－フェニル
701	－エチル－	－NH－C(O)－	４－トリフルオロメチル－シクロヘキシル	フェニル
702	－エチル－	－NH－C(O)－	４－（１－メチルカルボニル）－ピペリジニル	フェニル
703	－エチル－	－NH－C(O)－	３－メトキシ－シクロヘキシル	フェニル
704	－エチル－	－NH－C(O)－	４－トリフルオロメチル－シクロヘキシル	１－シクロヘキセニル
705	－エチル－	－NH－C(O)－	４－（１－メチルカルボニル）－ピペリジニル	１－シクロヘキセニル
706	－エチル－	－NH－C(O)－	３－メトキシ－シクロヘキシル	１－シクロペンテニル
707	－エチル－	－NH－C(O)－	４－トリフルオロメチル－シクロヘキシル	１－シクロペンテニル
716	１－（Ｓ）－シクロヘキシル－ｎ－プロピル－	－C(O)－N(CH_3)－	４－（２－フェニル－チアゾリル）－メチル－	２－メトキシ－フェニル
717	１－（Ｓ）－シクロヘキシル－ｎ－プロピル－	－C(O)－N(CH_3)－	４－（１－フェニル－ピラゾリル）－メチル－	２－メトキシ－フェニル
718	１－（Ｓ）－シクロヘキシル－ｎ－プロピル－	－C(O)－N(CH_3)－	５－（３－メチル－イソオキサゾリル）－メチル－	２－メトキシ－フェニル
719	１－（Ｓ）－シクロヘキシル－ｎ－プロピル－	－C(O)－N(CH_3)－	３－（５－フェニル－イソオキサゾリル）－メチル－	２－メトキシ－フェニル
720	１－（Ｓ）－シクロヘキシル－ｎ－プロピル－	－C(O)－N(CH_3)－	２－シアノエチル－	２－メトキシ－フェニル
721	１－（Ｓ）－シクロヘキシル－ｎ－プロピル－	－C(O)－N(CH_3)－	フェニルエチル－	２－メトキシ－フェニル
722	１－（Ｓ）－シクロヘキシル－ｎ－プロピル－	－C(O)－N(CH_3)－	４－（２－フェニル－チアゾリル）－メチル－	２－フルオロ－フェニル
723	１－（Ｓ）－シクロヘキシル－ｎ－プロピル－	－C(O)－N(CH_3)－	５－（３－メチル－イソオキサゾリル）－メチル－	２－フルオロ－フェニル
724	１－（Ｓ）－シクロヘキシル－ｎ－プロピル－	－C(O)－N(CH_3)－	３－（５－フェニル－イソオキサゾリル）－メチル－	２－フルオロ－フェニル
725	１－（Ｓ）－シクロヘキシル－ｎ－プロピル－	－C(O)－N(CH_3)－	２－シアノエチル－	２－フルオロ－フェニル
726	１－（Ｓ）－シクロヘキシル－ｎ－プロピル－	－C(O)－N(CH_3)－	４－メチル－ピペリジニル	２－フルオロ－フェニル
727	１－（Ｓ）－シクロヘキシル－ｎ－プロピル－	－C(O)－N(CH_3)－	フェニルエチル－	２－フルオロ－フェニル

【０１７１】

【表１６】

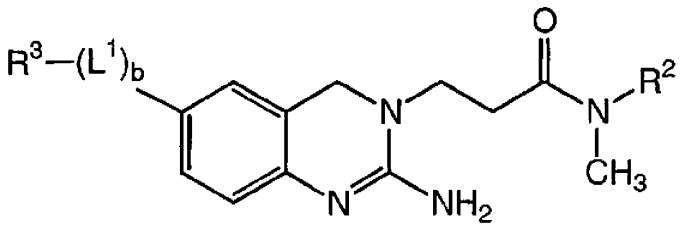
表5:式(I)の化合物



識別番号	R^{10}	A^1	Q^1	R^2	R^3
617	H	－エチル－	－C(O)－NH－	2－アダマンチル	2－メトキシ－フェニル
620	F	－エチル－	－C(O)－NH－	2－アダマンチル	2－メトキシ－フェニル

【０１７２】
【表１７】

表6:式(I)の化合物

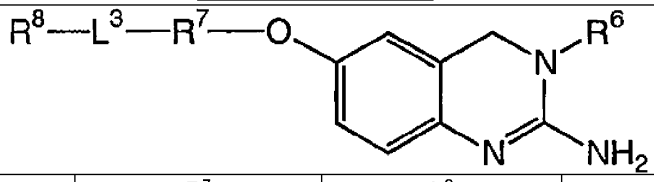


識別番号	R^2	$(L^1)_b$	Q^3
32	シクロヘキシル	－C(OH)－	フェニル
36	シクロヘキシル	$-CH_2-$	フェニル

【０１７３】
式（III）の代表的な化合物は以下の表７～８に記載される。
【０１７４】

【表１８】

表7:式(III)の化合物



識別番号	R^6	R^7	L^3	R^8
44	n－プロピル	－フェニル－	－3－NH－C(O)－	シクロヘキシル
49	n－プロピル	－フェニル－	－3－N(シクロヘキシル)－C(O)O－	ベンジル
53	n－プロピル	－フェニル－	－3－NH－	シクロヘキシル
55	n－プロピル	－フェニル－	－3－NH－	シクロヘキシル－メチル－
56	n－プロピル	－フェニル－	－3－N(CN)－	シクロヘキシル－メチル－
60	n－プロピル	－フェニル－	－3－NH－C(O)－	フェニル
61	n－プロピル	－フェニル－	－3－NH－SO_2－	フェニル
67	n－プロピル	－フェニル－	－3－NH－C(O)O－	ベンジル
95	4－ヒドロキシ－n－ブチル	－フェニル－	－3－NH－	シクロヘキシル－メチル－
126	4－ヒドロキシ－n－ブチル	－フェニル－	－3－NH－SO_2－	フェニル
203	n－プロピル	－CH_2－フェニル－	－3－NH－SO_2－	フェニル
225	n－プロピル	－フェニル－3－CH_2－	－NH－SO_2－	フェニル
237	n－プロピル	－フェニル－	－3－NH－SO_2－	メチル
238	n－プロピル	－フェニル－	－3－NH－SO_2－	イソプロピル
239	n－プロピル	－フェニル－	－3－NH－SO_2－	n－ブチル
240	n－プロピル	－フェニル－	－3－NH－SO_2－	3－チエニル
241	n－プロピル	－フェニル－	－3－NH－SO_2－	2－チエニル
242	n－プロピル	－フェニル－	－3－NH－SO_2－	4－(3，5－ジメチル－イソオキサゾリル)
243	n－プロピル	－フェニル－	－3－NH－SO_2－	2，4，6－トリメチル－フェニル
244	n－プロピル	－フェニル－	－3－NH－SO_2－	2－ナフチル
245	n－プロピル	－フェニル－	－3－NH－SO_2－	3－ベンゾチエニル
246	n－プロピル	－フェニル－	－3－NH－SO_2－	4－(メチル－カルボニル－アミノ)－フェニル
247	n－プロピル	－フェニル－	－3－NH－SO_2－	4－ベンゾ「2，3，1」－チアジアゾリル
248	n－プロピル	－フェニル－	－3－NH－SO_2－	2，5－ジメトキシ－フェニル
249	n－プロピル	－フェニル－	－3－NH－SO_2－	3，4－ジメトキシ－フェニル
250	n－プロピル	－フェニル－	－3－NH－SO_2－	2－(メチル－スルホニル)－フェニル
251	n－プロピル	－フェニル－	－3－NH－SO_2－	2－(5－(2－ピリジル)－チエニル)
252	n－プロピル	－フェニル－	－3－NH－SO_2－	3－トリフルオロメトキシ－フェニル
253	n－プロピル	－フェニル－	－3－NH－SO_2－	1－(5－(ジメチル－アミノ)－ナフチル)
254	n－プロピル	－フェニル－	－3－NH－SO_2－	2－(5－(3－(2－メチル－チアゾリル)－チエニル))
255	n－プロピル	－フェニル－	－3－NH－SO_2－	2－(5－(3－(5－トリフルオロメチル)－イソオキサゾリル)－チエニル)
269	n－プロピル	－フェニル－	－3－NH－SO_2－	ベンジル
270	n－プロピル	－フェニル－	－3－NH－SO_2－	3－シアノ－フェニル
271	n－プロピル	－フェニル－	－3－NH－SO_2－	3－メトキシ－フェニル
272	n－プロピル	－フェニル－	－3－NH－SO_2－	4－メトキシ－フェニル

【０１７５】

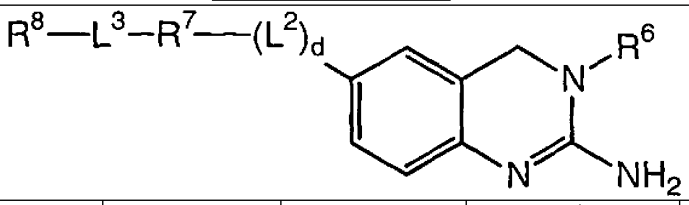
【表１９】

273	ｎ－プロピル	－フェニル－	－3－NH－SO_2－	2－メトキシ－4－メチル－フェニル
274	ｎ－プロピル	－フェニル－	－3－NH－SO_2－	1－ナフチル
275	ｎ－プロピル	－フェニル－	－3－NH－SO_2－	6－（2，3－ジヒドロ－ベンゾ[1，4]ジオキサニル）
276	ｎ－プロピル	－フェニル－	－3－NH－SO_2－	3－（2－メトキシ－カルボニル）－チエニル）
277	ｎ－プロピル	－フェニル－	－3－NH－SO_2－	2－トリフルオロメチル－フェニル
278	ｎ－プロピル	－フェニル－	－3－NH－SO_2－	2－（5－（5－イソオキサゾリル）－チエニル））
279	ｎ－プロピル	－フェニル－	－3－NH－SO_2－	5－カルボキシ－2－メトキシ－フェニル
280	ｎ－プロピル	－フェニル－	－3－NH－SO_2－	4－ビフェニル
281	ｎ－プロピル	－フェニル－	－3－NH－SO_2－	1－ナフチル－エチル－
282	ｎ－プロピル	－フェニル－	－3－NH－SO_2－	3－ブロモ－フェニル
283	ｎ－プロピル	－フェニル－	－3－NH－SO_2－	4－トリフルオロメトキシ－フェニル
284	ｎ－プロピル	－フェニル－	－3－NH－SO_2－	2－（5－ブロモ－チエニル）
285	ｎ－プロピル	－フェニル－	－3－NH－SO_2－	2－（4－フェニル－スルホニル）－チエニル
296	ｎ－プロピル	－フェニル－3－CH_2－	－NH－	ベンジル
305	ｎ－プロピル	－フェニル－3－CH_2－	－NH－	3－ヒドロキシ－ベンジル
335	ｎ－プロピル	－フェニル－3－CH_2－	－NH－	2－メトキシ－ベンジル
340	ｎ－プロピル	－フェニル－3－CH_2－	－NH－	2，6－ジメトキシ－ベンジル
344	ｎ－プロピル	－フェニル－3－CH_2－	－NH－	2，4，6－トリメチル－ベンジル
355	5－ヒドロキシ－ｎ－ペンチル	－フェニル－	－3－NH－SO_2－	2－メトキシ－4－メチル－フェニル
380	5－ヒドロキシ－ｎ－ペンチル	－フェニル－	－3－NH－SO_2－	フェニル
383	5－ヒドロキシ－ｎ－ペンチル	－フェニル－	－3－NH－SO_2－	2，4，6－トリメチル－フェニル
423	ｎ－プロピル	－フェニル－	－3－C（O）－NH－	2，4，6－トリメチル－ベンジル
430	ｎ－プロピル	－フェニル－3－CH_2－	－NH－	フェニル－ｎ－プロピル－
431	ｎ－プロピル	－フェニル－3－CH_2－	－NH－	フェニルエチル－
464	ｎ－プロピル	－フェニル－3－CH_2－	－N（CH_3）－	2，4，6－トリメチル－ベンジル
500	ｎ－プロピル	－フェニル－	－3－NH－	2，4，6－トリメチル－ベンジル
501	ｎ－プロピル	－フェニル－	－3－NH－	2，6－ジメトキシ－ベンジル
502	ｎ－プロピル	－フェニル－	－3－NH－	4－メトキシ－ベンジル
507	ｎ－プロピル	－フェニル－	－3－NH－	ベンジル
533	ｎ－プロピル	－フェニル－3－CH_2－	－NH－C（O）－	2，4，6－トリメチル－フェニル
729	ｎ－プロピル	－フェニル－	－3－NH－	4－メチル－ベンジル
755	ｎ－プロピル	－フェニル－	－3－NH－C（O）－	3－（N－メチル－N－シクロヘキシル－アミノ－カルボニル）－ｎ－プロピル

【０１７６】

【表２０】

表8:式(III)の化合物



識別番号	R^6	$(L^2)_d$	R^7	L^3	R^8
345	n－プロピル	－S－	－フェニル－	－3－NH－SO_2－	フェニル
385	n－プロピル	無し	－フェニル－2－CH_2－CH_2－	－NH－SO_2－	フェニル
387	n－プロピル	－S(O)－	－フェニル－	－3－NH－SO_2－	フェニル
397	n－プロピル	無し	－フェニル－	－3－NH－SO_2－	フェニル
497	n－プロピル	－S－	－フェニル－	－3－NH－SO_2－	2，4，6－トリメチル－フェニル

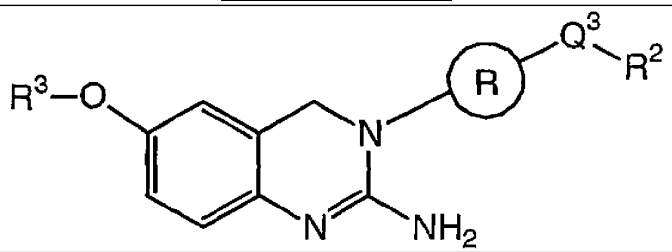
【０１７７】

式（II）の代表的な化合物を以下の表９～１３に記載する。

【０１７８】

【表２１】

表9:式(II)の化合物

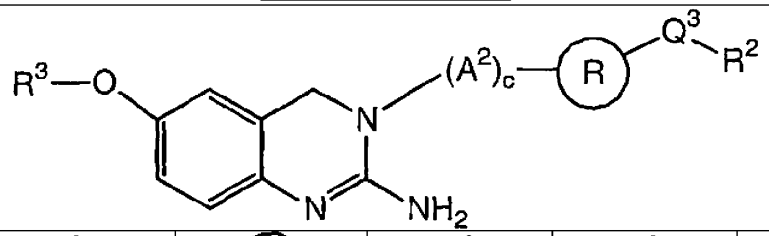


識別番号	R	Q^3	R^2	R^3
72	－(S)－シクロペンチル－	－2－(R)－C(O)－N(CH_3)	シクロヘキシル	フェニル
77	－(S)－シクロペンチル－	－3－(R)－C(O)－N(CH_3)	シクロヘキシル	フェニル
81	－(R)－シクロヘキシル－	－2－(S)－C(O)－N(CH_3)	シクロヘキシル	フェニル
87	－(S)－シクロヘキシル－	－2－(R)－C(O)－N(CH_3)	シクロヘキシル	フェニル
93	－3－ピロリジニル－	－1－C(O)O－	t－ブチル	フェニル
94	－フェニル	－3－C(O)－N(CH_3)－	シクロヘキシル	フェニル
118	－9－フルオレニル－	－2－C(O)－N(CH_3)－	シクロヘキシル	フェニル
119	－3－ピロリジニル－	－1－C(O)－、	シクロヘキシル	フェニル
120	－3－ピロリジニル－	－1－C(O)－	シクロペンチル	フェニル
124	－9－フルオレニル－	－1－C(O)－N(シクロヘキシル)－	シクロヘキシル	フェニル
125	－9－フルオレニル－	－4－C(O)－N(CH_3)－	シクロヘキシル	フェニル
145	－1－インダニル－	－6－C(O)－N(CH_3)－	シクロヘキシル	フェニル
146	－1－(5－メトキシ－インダニル)－	－3－CH_2－C(O)－N(CH_3)－	シクロヘキシル	フェニル
147	－9－フルオレニル－	－4－C(O)－N(シクロヘキシル)－	シクロヘキシル	フェニル
353	－4－ピペリジニル－	－1－C(O)O－	エチル	(3－(2－メトキシ－4－メチル－フェニル)－スルホニル－アミノ)－フェニル
362	－4－ピペリジニル－	－1－C(O)O－	エチル	3－(2，4，6－トリメチル－フェニル－スルホニルアミノ)－フェニル
376	－4－ピペリジニル－	－1－C(O)O－	エチル	3－(フェニル－スルホニルアミノ－フェニル)
499	－4－ピペリジニル－	－1－C(O)O－	t－ブチル	フェニル
510	－3－アゼピニル	－1－C(O)O－	t－ブチル	フェニル
522	－4－ピペリジニル－	－1－C(O)－	シクロヘキシル	フェニル
523	－4－ピペリジニル－	－1－C(O)－	4－n－ヘプチル	フェニル
524	－4－ピペリジニル－	－1－C(O)－	1－アダマンチル	フェニル
550	－3－アゼピニル	－1－C(O)－	1－アダマンチル	フェニル
551	－3－アゼピニル	－1－C(O)－	シクロヘキシル	フェニル
552	－3－アゼピニル	－1－C(O)－	4－n－ヘプチル	フェニル
611	－3－ピペリジニル－	－1－C(O)－	シクロヘキシル	フェニル
612	－3－ピペリジニル－	－1－C(O)－	4－n－ヘプチル	フェニル
613	－3－ピペリジニル－	－1－C(O)－	イソペンチル	フェニル

【０１７９】

【表２２】

表10:式(II)の化合物



識別番号	$(A^2)_c$	R	Q^3	R^2	R^3
62	－メチル－	－フェニル－	－3－C(O)－N(CH_3)－	シクロヘキシル	フェニル
89	－メチル－	－4－ピリジル－	－2－C(O)－N(CH_3)－	シクロヘキシル	フェニル
97	－メチル－	－フェニル－	－4－C(O)－N(CH_3)－	シクロヘキシル	フェニル
98	－メチル－	－フェニル－	－3－C(O)－N(シクロヘキシル)－	シクロヘキシル	フェニル
100	－メチル－	－トランス－シクロヘキシル－	－4－C(O)－N(CH_3)－	シクロヘキシル	フェニル
110	－メチル－	－フェニル－	－3－C(O)－N(CH_3)－	シクロヘキシル	3－(フェニル－スルホニル－アミノ)－フェニル
132	－CH(フェニル)－	－フェニル－	－3－C(O)－N(シクロヘキシル)－	シクロヘキシル	フェニル
136	－CH(フェニル)－	－フェニル－	－3－C(O)－N(CH_3)－	シクロヘキシル	フェニル
187	－メチル－	－フェニル－	－3－C(O)－N(4－メチル－シクロヘキシル)－	4－メチル－シクロヘキシル	フェニル
188	－メチル－	－フェニル－	－3－C(O)－NH－	4－(アミノ－スルホニル)－フェニル－エチル－	フェニル
192	－メチル－	－フェニル－	－3－C(O)－N(イソプロピル)－	シクロヘキシル	フェニル
193	－メチル－	－フェニル－	－3－C(O)－	2－デカ－ヒドロ－イソキノリニル	フェニル
197	－メチル－	－フェニル－	－3－C(O)－N(n－プロピル)－	シクロプロピル－メチル－	フェニル
198	－メチル－	－フェニル－	－3－C(O)－N(2－エチル－n－ヘキシル)－	2－エチル－n－ヘキシル－	フェニル
204	－1－エチル－メチル－	－フェニル－	－3－C(O)－N(CH_3)－	シクロヘキシル	フェニル
209	－メチル－	－フェニル－	－3－C(O)－N(CH_3)－	シクロヘキシル	3－メチル－フェニル
211	－メチル－	－フェニル－	－3－C(O)－N(イソブチル)－	イソブチル	フェニル
212	－メチル－	－フェニル－	－3－C(O)－	1－デカ－ヒドロ－キノリニル	フェニル
213	－メチル－	－フェニル－	－3－C(O)－NH	4－メチル－シクロヘキシル	フェニル
222	－メチル－	－フェニル－	－3－C(O)－NH	2－(1－メチル－ピロリジニル)－エチル	フェニル

【０１８０】

【表２３】

223	－メチル－	－フェニル－	－３－Ｃ(Ｏ)－Ｎ(CH_3)－	４－(１－メチル－ピペリジニル)	フェニル
224	－メチル－	－フェニル－	－３－ＮＨ－Ｃ(Ｏ)Ｏ－	ｔ－ブチル	フェニル
228	－メチル－	－フェニル－	－３－Ｃ(Ｏ)－Ｎ(CH_3)－	シクロヘキシル	３，５－ジメチル－フェニル
229	－メチル－	－フェニル－	－３－Ｃ(Ｏ)－Ｎ(CH_3)－	シクロヘキシル	３－(メチル－カルボニル－アミノ)－フェニル
230	－メチル－	－フェニル－	－３－Ｃ(Ｏ)－Ｎ(CH_3)－	シクロヘキシル	３－ピリジル
231	－メチル－	－フェニル－	－３－Ｃ(Ｏ)－Ｎ(CH_3)－	シクロヘキシル	３－ビフェニル
232	－メチル－	－フェニル－	－３－Ｃ(Ｏ)－Ｎ(CH_3)－	シクロヘキシル	２－メトキシ－フェニル
233	－メチル－	－フェニル－	－３－Ｃ(Ｏ)－Ｎ(CH_3)－	シクロヘキシル	２－(５，６，７，８－テトラヒドロ－ナフチル)
234	－メチル－	－フェニル－	－３－Ｃ(Ｏ)－Ｎ(CH_3)－	シクロヘキシル	２－ビフェニル
235	－メチル－	－フェニル－	－３－Ｃ(Ｏ)－Ｎ(CH_3)－	シクロヘキシル	２－(アミノ－カルボニル－メチル)－フェニル
236	－メチル－	－フェニル－	－３－Ｃ(Ｏ)－Ｎ(CH_3)－	シクロヘキシル	３－(フェニルオキシ)－フェニル
286	－メチル－	－フェニル－	－３－ＮＨ－Ｃ(Ｏ)－	シクロヘキシル	フェニル
290	－メチル－	－フェニル－	－３－ＮＨ－Ｃ(Ｏ)－	ｔ－ブチル	フェニル
292	－メチル－	－フェニル－	－３－Ｃ(Ｏ)－Ｎ(CH_3)－	シクロヘキシル	３－メトキシ－フェニル
293	－メチル－	－フェニル－	－３－Ｃ(Ｏ)－Ｎ(CH_3)－	シクロヘキシル	２－メチル－フェニル
306	－メチル－	－フェニル－３－CH_2－	－ＮＨ－Ｃ(Ｏ)－	シクロヘキシル	フェニル
307	－メチル－	－フェニル－３－CH_2－	－ＮＨ－Ｃ(Ｏ)－	トリフルオロメチル	フェニル
310	－ＣＨ(シクロ－ヘキシル－メチル)－	－フェニル－	－Ｃ(Ｏ)－Ｎ(CH_3)－	シクロヘキシル	フェニル
315	－メチル－	－フェニル－３－CH_2－	－ＮＨ－Ｃ(Ｏ)Ｏ－	ｔ－ブチル	フェニル
316	－１－フェニル－メチル－	－フェニル－	－３－Ｃ(Ｏ)－Ｎ(CH_3)－	４－(１－メチル－ピペリジニル	フェニル
336	－メチル－	－フェニル－３－CH_2－	－ＮＨ－Ｃ(Ｏ)－	１－アダマンチル	フェニル
337	－メチル－	－フェニル－３－CH_2－	－ＮＨ－Ｃ(Ｏ)－	ベンズヒドリル	フェニル
338	－メチル－	－フェニル－３－CH_2－	－ＮＨ－Ｃ(Ｏ)－	４－ｎ－ヘプチル	フェニル
339	－メチル－	－フェニル－３－CH_2－	－ＮＨ－Ｃ(Ｏ)－	３－ｎ－ヘプチル	フェニル
384	－メチル－	－４－ピペリジニル－	－１－Ｃ(Ｏ)Ｏ－	ｔ－ブチル	３－(フェニル－スルホニル－アミノ)－フェニル
396	－メチル－	－フェニル－	－３－Ｃ(Ｏ)Ｏ－	メチル	３－(フェニル－スルホニル－アミノ)－フェニル

【０１８１】

【表２４】

419	－1－エチル－メチル－	－フェニル－	－3－C(O)－N(シクロヘキシル)－	シクロヘキシル	フェニル
424	－メチル－	－2－フリル－	－5－C(O)－N(CH_3)－	シクロヘキシル	フェニル
443	－メチル－	－フェニル－	－3－C(O)－	1－ピペリジニル	フェニル
451	－メチル－	－フェニル－	－3－C(O)－NH－	シクロヘキシル	フェニル
463	－メチル－	－フェニル－	－2－C(O)－N(CH_3)－	シクロヘキシル	フェニル
467	－メチル－	－フェニル－	－3－C(O)－N(CH_3)－	シクロヘキシル	2－メトキシ－5－メチル－フェニル
468	－メチル－	－フェニル－	－3－C(O)－N(CH_3)－	シクロヘキシル	2－メトキシ－6－メチル－フェニル
469	－メチル－	－フェニル－	－3－C(O)－N(CH_3)－	シクロヘキシル	2－(2－ベンズチアゾリル)－5－メトキシ－フェニル
470	－メチル－	－フェニル－	－3－C(O)－N(CH_3)－	シクロヘキシル	2－(2－ベンゾチアゾリル)－フェニル
471	－メチル－	－フェニル－	－3－C(O)－N(CH_3)－	シクロヘキシル	2－(1－ピロリル)－フェニル
472	－メチル－	－フェニル－	－3－C(O)－N(CH_3)－	シクロヘキシル	2－(メチル－スルホニル)－フェニル
473	－メチル－	－フェニル－	－3－C(O)－N(CH_3)－	シクロヘキシル	3－(2－キノリニル)－フェニル
474	－メチル－	－フェニル－	－3－C(O)－N(CH_3)－	シクロヘキシル	2－メチルチオ－フェニル
475	－メチル－	－フェニル－	－3－C(O)－N(CH_3)－	シクロヘキシル	2，6－ジメチル－フェニル
477	－メチル－	－フェニル－	－3－C(O)－N(CH_3)－	シクロヘキシル	2，6－ジメトキシ－フェニル
478	－メチル－	－フェニル－	－3－C(O)－N(CH_3)－	シクロヘキシル	2－イソプロポキシ－フェニル
479	－メチル－	－フェニル－	－3－C(O)－N(CH_3)－	シクロヘキシル	3－(ジメチル－アミノ)－フェニル
480	－メチル－	－フェニル－	－3－C(O)－N(CH_3)－	シクロヘキシル	2－アリル－6－メチル－フェニル
481	－メチル－	－フェニル－	－3－C(O)－N(CH_3)－	シクロヘキシル	2－アリル－6－メトキシ－フェニル
482	－メチル－	－フェニル－	－3－C(O)－N(CH_3)－	シクロヘキシル	2－メチル－6－n－プロピル－フェニル
483	－メチル－	－フェニル－	－3－C(O)－N(CH_3)－	シクロヘキシル	2－(1－ピロリジニル－カルボニル)－フェニル
503	－メチル－	－2－チエニル－	－5－C(O)－N(CH_3)－	シクロヘキシル	フェニル
508	－メチル－	－2－ピリジル－	－4－C(O)－N(CH_3)－	シクロヘキシル	フェニル
509	－メチル－	ピペリジニル－	－1－C(O)O－	t－ブチル	フェニル
512	－メチル－	－フェニル－	－3－C(O)－N(CH_3)－	シクロヘキシル	2－シクロペンチル－フェニ

【０１８２】

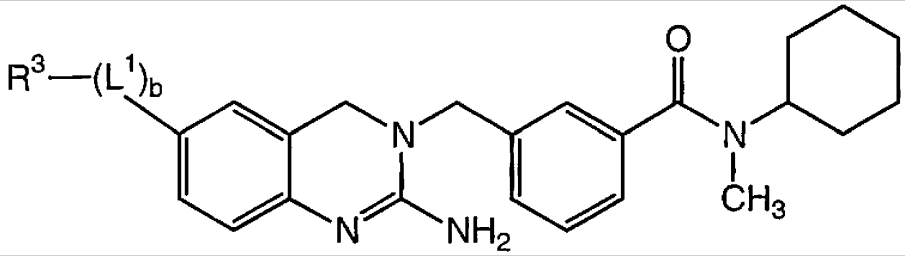
【表２５】

513	－メチル－	－フェニル－	－３－Ｃ(Ｏ)－Ｎ(CH_3)－	シクロヘキシル	２－ビフェニル－メチル－
514	－メチル－	－フェニル－	－３－Ｃ(Ｏ)－Ｎ(CH_3)－	シクロヘキシル	３－メトキシ－ベンジル
516	－メチル－	－フェニル－	－３－Ｃ(Ｏ)－Ｎ(CH_3)－	シクロヘキシル	ｎ－ペンチル
517	－メチル－	－フェニル－	－３－Ｃ(Ｏ)－Ｎ(CH_3)－	シクロヘキシル	イソペンチル
518	－メチル－	－フェニル－	－３－Ｃ(Ｏ)－Ｎ(CH_3)－	シクロヘキシル	イソブチル
519	－メチル－	－フェニル－	－３－Ｃ(Ｏ)－Ｎ(CH_3)－	シクロヘキシル	イソプロピル
520	－メチル－	－フェニル－	－３－Ｃ(Ｏ)－Ｎ(CH_3)－	シクロヘキシル	シクロペンチル
521	－メチル－	－フェニル－	－３－Ｃ(Ｏ)－Ｎ(CH_3)－	シクロヘキシル	シクロペンチル－メチル－
525	－メチル－	－４－ピペリジニル－	－１－Ｃ(Ｏ)－	シクロヘキシル	フェニル
526	－メチル－	－４－ピペリジニル－	－１－Ｃ(Ｏ)－	４－ｎ－ヘプチル	フェニル
527	－メチル－	－４－ピペリジニル－	－１－Ｃ(Ｏ)－	１－アダマンチル	フェニル
534	－１－シクロヘキシル－メチル－	－フェニル－	－３－Ｃ(Ｏ)－Ｎ(CH_3)－	シクロヘキシル	フェニル
559	－１－ベンジル－メチル－	－５－オキサゾリル－	－４－Ｃ(Ｏ)－Ｎ(CH_3)－	シクロヘキシル	フェニル
606	－１－ベンジル－メチル－	－５－オキサゾリル－	－４－Ｃ(Ｏ)－ＮＨ－	シクロヘキシル	フェニル
640	－メチル－	－５－オキサゾリル－	－４－Ｃ(Ｏ)－ＮＨ－	シクロヘキシル	フェニル
641	－メチル－	－５－オキサゾリル－	－４－Ｃ(Ｏ)－Ｎ(CH_3)－	シクロヘキシル	フェニル

【０１８３】

【表２６】

表11:式(II)の化合物

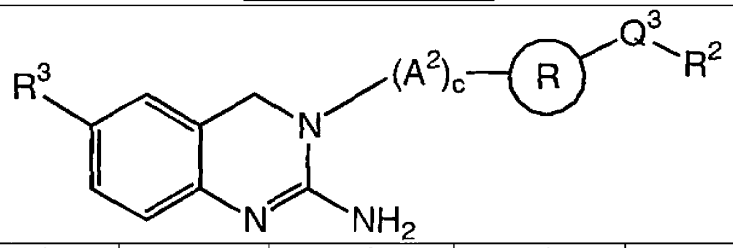


識別番号	$(L^1)_b$	R^3
266	－CH＝CH－	フェニル
332	－CH(CH$_3$)－	フェニル
404	－S－	2－メチル－フェニル
405	－S－	3－メチル－フェニル
406	－S－	2－エチル－フェニル
407	－S－	4－イソプロピル－フェニル
408	－S－	3，4－ジメチル－フェニル
409	－S－	3，5－ジメチル－フェニル
410	－S－	4－メトキシ－フェニル
411	－S－	3，4－ジメトキシ－フェニル
412	－S－	2－メトキシ－フェニル
413	－S－	4－メチルチオ－フェニル
414	－S－	1－ナフチル
415	－S－	2－ナフチル
416	－S－	2－(メチルアミノカルボニル)－フェニル
417	－S－	4－(メチルカルボニルアミノ)－フェニル
432	－NH－	フェニル
433	－NH－	3－メトキシ－フェニル
434	－NH－	4－メトキシ－フェニル
435	－NH－	3－メチル－フェニル
436	－NH－	2－ナフチル
437	－NH－	4－シクロヘキシル－フェニル
438	－NH－	4－(ジメチルアミノ)－フェニル
439	－NH－	4－(4－モルホリニル)－フェニル
440	－NH－	3－エトキシ－フェニル
441	－NH－	3，4－メチレンジオキシ－フェニル
442	－NH－	4－メチルチオ－フェニル
476	－S－	フェニル
549	－SO－	フェニル
735	－SO$_2$－	フェニル

【０１８４】

【表２７】

表12:式(II)の化合物



識別番号	$(A^2)_c$	(R)	Q^3	R^2	R^3
138	－メチル－	－フェニル－	－3－C(O)－N(CH_3)－	シクロヘキシル	フェニル
158	－メチル－	－フェニル－	－3－C(O)－N(CH_3)－	シクロヘキシル	2－(t－ブチル－アミノ－スルホニル)－フェニル
159	－メチル－	－フェニル－	－3－C(O)－N(CH_3)－	シクロヘキシル	4－(3，5－ジメチル－イソオキサゾリル)
160	－メチル－	－フェニル－	－3－C(O)－N(CH_3)－	シクロヘキシル	2－(t－ブチル－カルボニル－アミノ)－5－メトキシ－フェニル
161	－メチル－	－フェニル－	－3－C(O)－N(CH_3)－	シクロヘキシル	4－ピラゾリル
162	－メチル－	－フェニル－	－3－C(O)－N(CH_3)－	シクロヘキシル	4－(アミノ－カルボニル)－フェニル
163	－メチル－	－フェニル－	－3－C(O)－N(CH_3)－	シクロヘキシル	3－カルボキシ－フェニル
164	－メチル－	－フェニル－	－3－C(O)－N(CH_3)－	シクロヘキシル	3－チエニル
165	－メチル－	－フェニル－	－3－C(O)－N(CH_3)－	シクロヘキシル	3－メトキシ－フェニル
166	－メチル－	－フェニル－	－3－C(O)－N(CH_3)－	シクロヘキシル	3－(メチル－カルボニル－アミノ)－フェニル
167	－メチル－	－フェニル－	－3－C(O)－N(CH_3)－	シクロヘキシル	3－メトキシ－フェニル
168	－メチル－	－フェニル－	－3－C(O)－N(CH_3)－	シクロヘキシル	4－ピリジル
169	－メチル－	－フェニル－	－3－C(O)－N(CH_3)－	シクロヘキシル	2－ヒドロキシ－フェニル
170	－メチル－	－フェニル－	－3－C(O)－N(CH_3)－	シクロヘキシル	3－ピリジル
171	－メチル－	－フェニル－	－3－C(O)－N(CH_3)－	シクロヘキシル	3－ビフェニル
172	－メチル－	－フェニル－	－3－C(O)－N(CH_3)－	シクロヘキシル	2－(ジメチルアミノ－メチル)－フェニル
173	－メチル－	－フェニル－	－3－C(O)－N(CH_3)－	シクロヘキシル	2－(アミノ－カルボニル)－フェニル
174	－メチル－	－フェニル－	－3－C(O)－N(CH_3)－	シクロヘキシル	2－ヒドロキシメチル－フェニル
175	－メチル－	－フェニル－	－3－C(O)－N(CH_3)－	シクロヘキシル	5－インドリル
176	－メチル－	－フェニル－	－3－C(O)－N(CH_3)－	シクロヘキシル	3－メチル－フェニル
259	－メチル－	－フェニル－	－3－C(O)－N(CH_3)－	シクロヘキシル	2，6－ジクロロ－フェニル
260	－メチル－	－フェニル－	－3－C(O)－N(CH_3)－	シクロヘキシル	2－クロロ－フェニル
261	－メチル－	－フェニル－	－3－C(O)－N(CH_3)－	シクロヘキシル	2－メチル－フェニル
262	－メチル－	－フェニル－	－3－C(O)－N(CH_3)－	シクロヘキシル	2，6－ジメチル－フェニル

【０１８５】

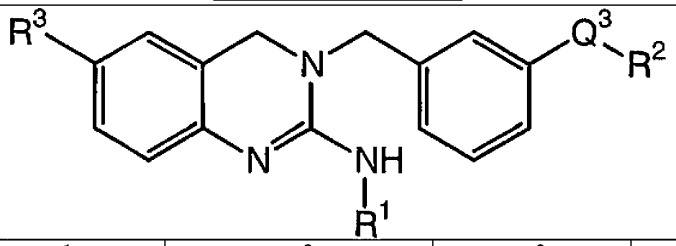
【表２８】

263	－メチル－	－フェニル－	－３－Ｃ(Ｏ)－Ｎ(CH_3)－	シクロヘキシル	２－シアノ－フェニル
264	－メチル－	－フェニル－	－３－Ｃ(Ｏ)－Ｎ(CH_3)－	シクロヘキシル	２，６－ジメトキシ－フェニル
265	－メチル－	－フェニル－	－３－Ｃ(Ｏ)－Ｎ(CH_3)－	シクロヘキシル	３－ベンゾチエニル
267	－メチル－	－フェニル－	－３－Ｃ(Ｏ)－Ｎ(CH_3)－	シクロヘキシル	４－シクロヘキシル－フェニル
268	－メチル－	－フェニル－	－３－Ｃ(Ｏ)－Ｎ(CH_3)－	シクロヘキシル	２－トリフルオロ－メチル－フェニル
320	－メチル－	－フェニル－	－３－Ｃ(Ｏ)－Ｎ(CH_3)－	シクロヘキシル	２－エチル－フェニル
321	－メチル－	－フェニル－	－３－Ｃ(Ｏ)－Ｎ(CH_3)－	シクロヘキシル	３－ビフェニル
322	－メチル－	－フェニル－	－３－Ｃ(Ｏ)－Ｎ(CH_3)－	シクロヘキシル	２－メチルチオ－フェニル
323	－メチル－	－フェニル－	－３－Ｃ(Ｏ)－Ｎ(CH_3)－	シクロヘキシル	２－(メチル－カルボニル)－フェニル
324	－メチル－	－フェニル－	－３－Ｃ(Ｏ)－Ｎ(CH_3)－	シクロヘキシル	２－トリフルオロ－メトキシ－フェニル
325	－メチル－	－フェニル－	－３－Ｃ(Ｏ)－Ｎ(CH_3)－	シクロヘキシル	２－シアノメチル－フェニル
326	－メチル－	－フェニル－	－３－Ｃ(Ｏ)－Ｎ(CH_3)－	シクロヘキシル	２(フェニルオキシ)－フェニル
327	－メチル－	－フェニル－	－３－Ｃ(Ｏ)－Ｎ(CH_3)－	シクロヘキシル	２－ベンジルオキシ－フェニル
328	－メチル－	－フェニル－	－３－Ｃ(Ｏ)－Ｎ(CH_3)－	シクロヘキシル	２－(メチル－カルボニル－アミノ)－フェニル
329	－メチル－	－フェニル－	－３－Ｃ(Ｏ)－Ｎ(CH_3)－	シクロヘキシル	２－エトキシ－フェニル
330	－メチル－	－フェニル－	－３－Ｃ(Ｏ)－Ｎ(CH_3)－	シクロヘキシル	１－ナフチル
331	－メチル－	－フェニル－	－３－Ｃ(Ｏ)－Ｎ(CH_3)－	シクロヘキシル	２－ブロモ－フェニル
333	－メチル－	－フェニル－	－３－Ｃ(Ｏ)－Ｎ(CH_3)－	シクロヘキシル	２－ニトロ－フェニル
334	－メチル－	－フェニル－	－３－Ｃ(Ｏ)－Ｎ(CH_3)－	シクロヘキシル	２－フルオロ－フェニル
395	－１－エチル－メチル－	－フェニル－	－３－Ｃ(Ｏ)－Ｎ(CH_3)－	シクロヘキシル	２－メトキシ－フェニル
396	－メチル－	－フェニル－	－３－Ｃ(Ｏ)Ｏ－	メチル	３－(フェニル－スルホニル－アミノ)－フェニル
418	－１－エチル－メチル－	－フェニル－	－３－Ｃ(Ｏ)－Ｎ(シクロヘキシル)－	シクロヘキシル	２－メトキシ－フェニル

【０１８６】

【表２９】

表13:式(II)の化合物



識別番号	R^1	Q^3	R^2	R^3
605	メトキシ	−3−C(O)−N(CH_3)−	シクロヘキシル	2−メトキシ−フェニル
607	メチル−カルボニル	−3−C(O)−N(CH_3)−	シクロヘキシル	2−メトキシ−フェニル

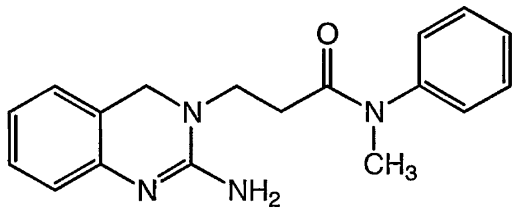
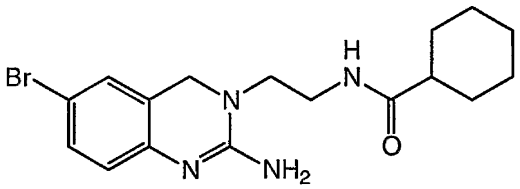
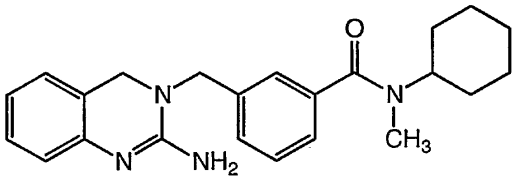
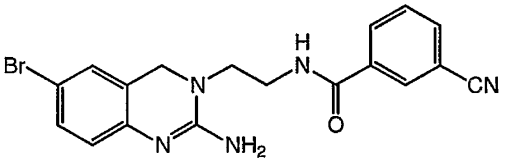
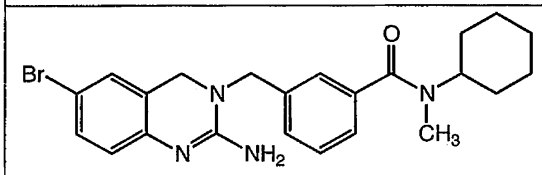
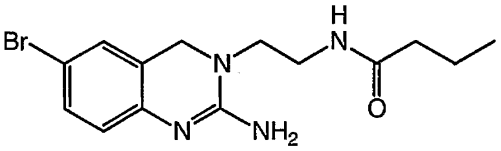
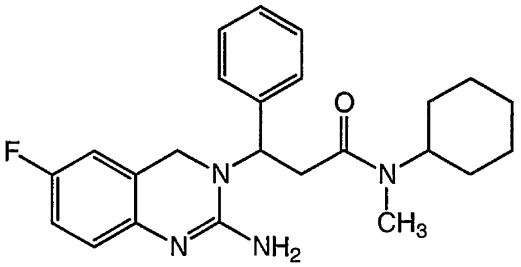
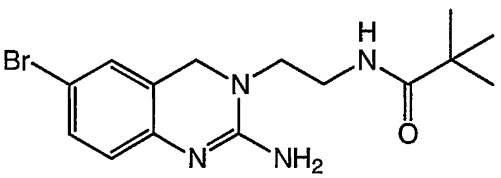
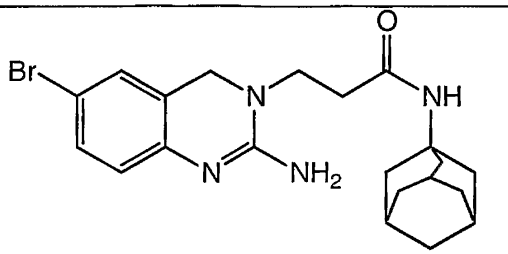
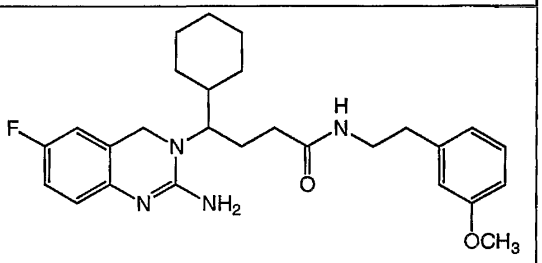
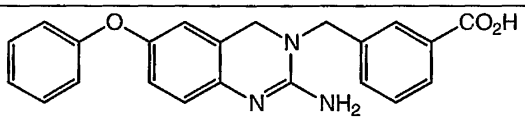
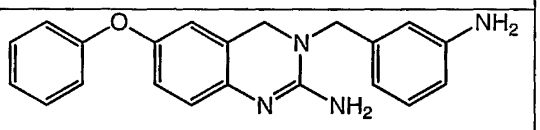
【０１８７】

以下の表１４は本発明の式（Ｉ）、式（II）及び／又は式（III）の化合物の調製における代表的な中間体及び副生成物を記載する。

【０１８８】

【表３０】

表14：中間体又は副生成物

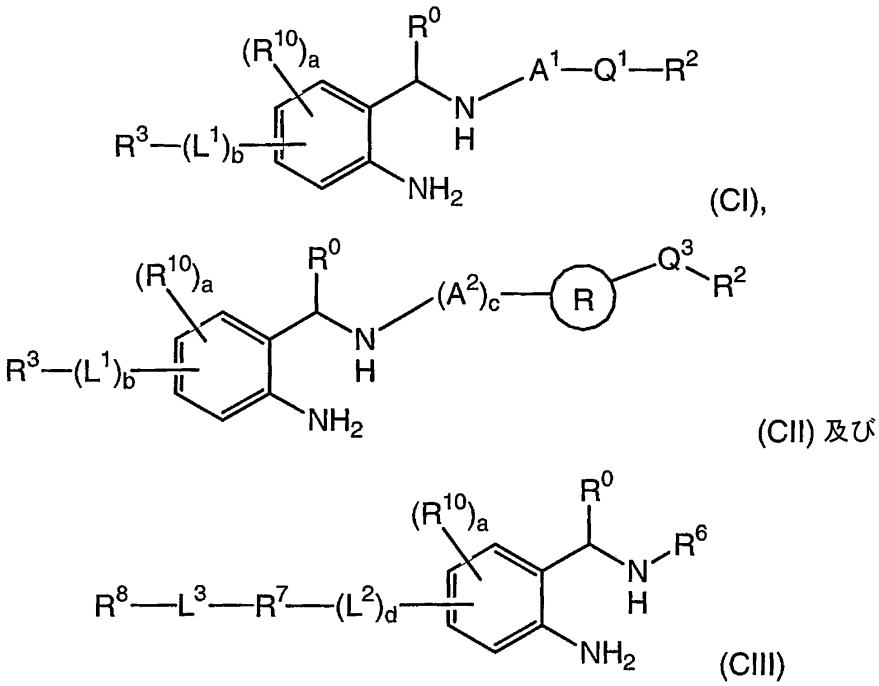
 化合物 #800	 化合物 #806
 化合物 #801	 化合物 #807
 化合物 #802	 化合物 #808
 化合物 #803	 化合物 #809
 化合物 #804	 化合物 #810
 化合物 #805	 化合物 #811

【０１８９】

本発明は更に式（ＣＩ）の化合物、式（ＣII）の化合物及び式（ＣIII）の化合物

【０１９０】

【化３４】



(CI),

(CII) 及び

(CIII)

［ここでＲ^{0}、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{6}、Ｒ^{7}、Ｒ^{8}、Ｒ^{10}、Ｌ^{1}、Ｌ^{2}、Ｌ^{3}、ａ、ｂ、ｃ、ｄ、Ａ^{1}、Ａ^{2}、Ｑ^{1}、Ｑ^{3}及び

【０１９１】

【化３５】

は本明細書に定義の通りである］に関する。式（ＣＩ）、（ＣII）及び（ＣIII）の化合物は本発明の式（Ｉ）、（II）及び／又は（III）の化合物の調製における中間体として有用である。

【０１９２】

本明細書で使用されるような用語「ハロゲン」は、別記されない限り、塩素、臭素、フッ素及びヨウ素を意味することとする。

【０１９３】

本明細書で使用されるような用語「アルキル」は、別記されない限り、単独で使用されようと又は置換基の一部として使用されようと、直鎖及び分枝鎖を包含する。アルキル基は例えば、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、ｔ－ブチル、ｎ－ペンチル、イソペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、等を包含する。同様に用語「Ｃ$_{1-8}$アルキル」は１個～８個の炭素原子を含んでなる直鎖及び分枝鎖を包含することとする。用語「アルキル」はまた、明細書及び請求項中に指定される場合の多価の基を包含することができる（例えば、Ａ^{1}及びＡ^{2}は式中に示されるようなＣ$_{1-4}$アルキル基として説明され、そして更に置換されることができる２価の結合基、例えば、－ＣＨ$_{2}$－、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$－、－ＣＨ$_{2}$－ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）－、等）であることが当業者により理解されるであろう）。

【０１９４】

本明細書で使用されるような用語「アルコキシ」は、別記されない限り、前記の直鎖又は分枝鎖アルキル基の酸素エーテル基を意味することとする。例えば、メトキシ、エトキシ、ｎ－プロポキシ、ｓｅｃ－ブトキシ、ｔ－ブトキシ、ｎ－ヘキシルオキシ等。

【０１９５】

本明細書で使用されるような用語「ハロゲン置換Ｃ$_{1-4}$アルキル」及び「ハロゲン化

C_{1-4}アルキル」は、別記されない限り、そのアルキルが１又は複数の、好ましくは１～５個、より好ましくは、１～３個のハロゲン原子で置換された、１～４個炭素原子を含んでなる直鎖又は分枝鎖アルキル基を意味することとする。ハロゲンは好ましくは、クロロ及びフルオロからなる群から選択される。

【０１９６】

同様に、用語「ハロゲン置換C_{1-4}アルコキシ」及び「ハロゲン化C_{1-4}アルコキシ」は、そのアルコキシが１又は複数の、好ましくは、１～５個、より好ましくは、１～３個のハロゲン原子で置換された、１～４個炭素原子を含んでなる直鎖又は分枝鎖アルコキシ基を意味することとする。ハロゲンは好ましくは、クロロ及びフルオロからなる群から選択される。

【０１９７】

本明細書で使用されるような用語「ヒドロキシ置換C_{1-4}アルキル」は、別記されない限り、そのC_{1-4}アルキルが１又は複数の、好ましくは、１～３個のヒドロキシ基、より好ましくは、１～２個のヒドロキシ基で置換された直鎖又は分枝鎖C_{1-4}アルキルを意味することとする。C_{1-4}アルキルはもっとも好ましくは、１個のヒドロキシ基で置換されている。C_{1-4}アルキル基が末端炭素原子を有する場合、ヒドロキシ基は好ましくは、該末端炭素原子に結合される。

【０１９８】

本明細書で使用されるような用語「カルボキシ置換C_{1-4}アルキル」は、別記されない限り、そのC_{1-4}アルキルが１又は複数の、好ましくは、１～３個のカルボキシ基、より好ましくは、１～２個のカルボキシ基で置換された直鎖又は分枝鎖C_{1-4}アルキルを意味することとする。C_{1-4}アルキル基はもっとも好ましくは、１個のカルボキシ基で置換されている。C_{1-4}アルキル基が末端炭素原子を有する場合、カルボキシ基は好ましくは、該末端炭素原子に結合される。

【０１９９】

本明細書で使用されるような用語「アリール」は、別記されない限り、フェニル、ナフチル、等のような完全に共役された芳香族環構造を表わすこととする。

【０２００】

本明細書で使用されるような「C_{1-4}アラルキル」は、別記されない限り、フェニル、ナフチル、等のようなアリール基で置換されたあらゆるC_{1-4}アルキル基を意味することとする。例えば、ベンジル、フェニルエチル、フェニルプロピル、ナフチルメチル、等。「C_{1-4}アラルキル」基は別記されない限り、アルキル部分を介して結合される。例えば、フェニルエチル－はエチル基の末端炭素原子を介して結合される（すなわちフェニル－CH_2－CH_2－）。

【０２０１】

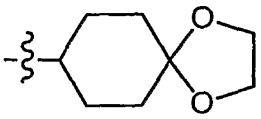
本明細書で使用されるような用語「シクロアルキル」は、別記されない限り、任意の安定な単環式、二環式、多環式、架橋又はスピロ－結合された飽和環系を意味することとする。適切な例はそれらに限定はされないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、ノルボラニル、アダマンチル、スピロペンタン、２，２，２－ビシクロオクチル、等を包含する。別記されない限り、「シクロアルキル」基はＮ、Ｏ又はＳヘテロ原子を含有しない。

【０２０２】

本明細書で使用されるような用語「一部不飽和カルボシクリル」は、別記されない限り、不飽和結合（すなわち二重結合又は三重結合）の一部ではない少なくとも１個の炭素原子を含有する任意の安定な単環式、二環式、多環式、架橋又はスピロ－結合環系あるいは任意の二環式、多環式、架橋又はスピロ－結合した一部芳香族（例えば、ベンゾ－縮合した）環系を意味することとする。適当な例はそれらに限定はされないが、１，２，３，４－テトラヒドロ－ナフチル、フルオレニル、９，１０－ジヒドロアントラセニル、インダニル、等を包含する。別記されない限り、「一部不飽和のカルボシクリル」基はＮ、Ｏ又はＳヘテロ原子を含有しない。

【０２０３】
本明細書で使用されるような用語「ヘテロアリール」は、別記されない限り、場合により、独立してＯ、Ｎ及びＳからなる群から選択される１～３個の更なるヘテロ原子を含有する、Ｏ、Ｎ及びＳからなる群から選択される少なくとも１個のヘテロ原子を含有する任意の５又は６員の単環式芳香族環構造、あるいは場合により、独立してＯ、Ｎ及びＳからなる群から選択される１～４個の更なるヘテロ原子を含有する、Ｏ、Ｎ及びＳからなる群から選択される少なくとも１個のヘテロ原子を含有する９又は１０員の二単環式芳香族環構造を意味することとする。ヘテロアリール基は生成物が安定な構造物であるように、環の任意のヘテロ原子又は炭素原子に結合することができる。
【０２０４】
適当なヘテロアリール基の例はそれらに限定はされないが、ピロリル、フリル、チエニル、オキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピラニル、フラザニル、インドリジニル、インドリル、イソインドリニル、インダゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンズイミダゾリル、ベンズチアゾリル、プリニル、キノリジニル、キノリニル、イソキノリニル、イソチアゾリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノオキサリニル、ナフチリジニル、プテリジニル、テトラゾリル、トリアゾリル、等を包含する。好ましいヘテロアリール基はフリル、チエニル、イミダゾリル、ピリジル、トリアゾリル、ベンズイミダゾリル及びテトラゾリルを包含する。
【０２０５】
本明細書で使用されるような用語「ヘテロシクロアルキル」は、場合により、独立してＯ、Ｎ及びＳからなる群から選択される１～３個の更なるヘテロ原子を含有する、Ｏ、Ｎ及びＳからなる群から選択される少なくとも１個のヘテロ原子を含有する，任意の５～７員の単環式飽和又は一部不飽和環構造、あるいは場合により、独立してＯ、Ｎ及びＳからなる群から選択される１～４個の更なるヘテロ原子を含有する、Ｏ、Ｎ及びＳからなる群から選択される少なくとも１個のヘテロ原子を含有する９～１０員の飽和、一部不飽和又は一部芳香族（例えば、ベンゾ－縮合）二環式環系を意味することとする。ヘテロシクロアルキル基は生成物が安定な構造物であるように環の任意のヘテロ原子又は炭素原子に結合することができる。
【０２０６】
適当なヘテロシクロアルキル基の例はそれらに限定はされないが、ピロリニル、ピロリジニル、ジオキサラニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、ピペリジニル、ジオキサニル、モルホリニル、ジチアニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、トリチアニル、インドリニル、クロメニル、３，４－メチレンジオキシフェニル、２，３－ジヒドロベンゾフリル、テトラヒドロピラニル、アゼピニル、２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジオキサニル、等を包含する。好ましいヘテロシクロアルキル基はピペリジニル、モルホリニル、テトラヒドロピラニル（好ましくは、テトラヒドロピラン－２－イル又はテトラヒドロピラン－６－イル）及びアゼピニルを包含する。
【０２０７】
本明細書で使用されるような用語「スピロ－ヘテロシクリル」は、別記されない限り、スピロ－結合環構造物がＯ、Ｓ又はＮから選択される少なくとも１個のヘテロ原子を含有する任意のスピロ－結合環構造物を意味することとする。適当な例はそれらに限定はされないが、１，４－ジオキサスピロ［４．５］デシル、１－オキサ－４－アザスピロ［４．５］デシル、１－チア－４－アザスピロ［４．５］デシル、１，４－ジアザスピロ［４．５］デシル、１，３－ジアザスピロ［４．５］デシ－２－エニル及び１－オキサ－アザスピロ［４．５］デシ－２－エニルを包含する。好ましいスピロ－ヘテロシクリル基は
【０２０８】

【化３６】



（すなわち１，４－ジオキサスピロ［４．５］デシル）を包含する。

【０２０９】

本明細書で使用されるような記号「＊」はステレオジェン中心の存在を意味することとする。

【０２１０】

特定の基（例えば、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、等）が「置換されている」時は、その基は置換基のリストから独立して選択される、１個又は複数の置換基、好ましくは１～５個の置換基、より好ましくは１～３個の置換基、もっとも好ましくは１～２個の置換基をもつことができる。

【０２１１】

置換基に関連して、用語「独立して」は、２個以上のこのような置換基が可能な時に、これらの置換基は相互に同一でも異なってもよいことを意味する。

【０２１２】

より正確な説明を提供するために、本明細書で与えられる量的表現の幾つかは用語「約」を伴って説明されない。用語「約」が明白に使用されていてもいなくても、本明細書に与えられるすべての量が実際に与えられる値を表わすことを意味し、更に、それはこのような与えられる値の実験的及び／又は測定的条件による近似化を包含する、当該技術に基づいて論理的に言及されると考えられる、このような与えられる値に対する近似値を表わすことを意味する。

【０２１３】

本明細書で使用されるような用語「非プロトン性溶媒」は、別記されない限り、プロトンを生成しない任意の溶媒を意味することとする。適当な例はそれらに限定はされないが、ＤＭＦ、ジオキサン、ＴＨＦ、アアセトニトリル、ピリジン、ジクロロエタン、ジクロロメタン、ＭＴＢＥ、トルエン、等を包含する。

【０２１４】

本明細書で使用されるような用語「離脱基」は、別記されない限り、置換又は交換反応中に離脱する帯電又は非帯電原子又は基を意味することとする。適当な例はそれらに限定はされないが、Ｂｒ、Ｃｌ、Ｉ、メシラート、トシラート、等を包含する。

【０２１５】

本明細書で使用されるような用語「窒素保護基」は、別記されない限り、窒素原子が反応に寄与することを防御するために窒素原子に結合させることができ、そして反応後に容易に取り外すことができる基を意味することとする。適当な窒素保護基はそれらに限定はされないが、カルバメート－式－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｒ（ここでＲは例えば、メチル、エチル、ｔ－ブチル、ベンジル、フェニルエチル、$CH_2=CH-CH_2-$、等である）の基；アミド－式－Ｃ（Ｏ）Ｒ’（ここでＲ’は例えば、メチル、フェニル、トリフルオロメチル、等である）の基；Ｎ－スルホニル誘導体－式－SO_2-R”（ここでＲ”は例えば、トリル、フェニル、トリフルオロメチル、２，２，５，７，８－ペンタメチルクロマン－６－イル－、２，３，６－トリメチル－４－メトキシベンゼン、等である）の基；を包含する。その他の適当な窒素保護基はＴ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅ　＆　Ｐ．Ｇ．Ｍ．Ｗｕｔｓ，Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ　Ｇｒｏｕｐｓ　ｉｎ　Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，Ｊｏｈｎ　Ｗｉｌｅｙ　＆　Ｓｏｎｓ，１９９９のような教科書に認めることができる。

【０２１６】

本明細書に使用されるような用語「酸素保護基」は別記されない限り、酸素原子が反応に寄与することを防御するために酸素原子に結合させることができ、そして反応後に容易に取り外すことができる基を意味することとする。適当な例はそれらに限定はされないが

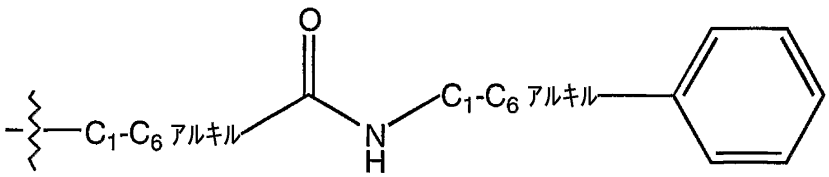
、メチル、ベンジル、トリメチルシリル、ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル、アセテート、１－エトキシエチル、等を包含する。その他の適当な窒素保護基はＴ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅ　＆　Ｐ．Ｇ．Ｍ．Ｗｕｔｓ，Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ　Ｇｒｏｕｐｓ　ｉｎ　Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，Ｊｏｈｎ　Ｗｉｌｅｙ　＆　Ｓｏｎｓ，１９９９のような教科書に認めることができる。

【０２１７】

本開示を通して使用される標準命名法においては、指定される側鎖の末端部分が最初に記述され、次に結合点の方向に隣接官能基が記述される。従って、例えば、「フェニル－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）－アミノカルボニル－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）－」置換基は式

【０２１８】

【化３７】



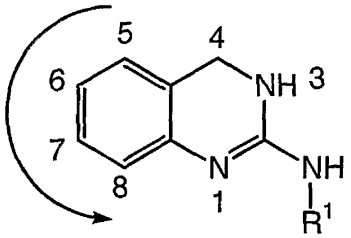
の基を表わす。

【０２１９】

別記されない限り、式（Ｉ）、式（II）及び式（III）の化合物上の置換基が２－アミノ－キナゾリンコアに結合される位置は以下：

【０２２０】

【化３８】



のように表わされる。

【０２２１】

明細書、特にスキーム及び実施例中に使用される略語は以下のようである：

Ａｃ	＝アセチル（すなわち－Ｃ（Ｏ）－ＣＨ$_3$）
ＡＣＮ	＝アセトニトリル
ＡＤ	＝アルツハイマー病
ＡｇＯＡｃ	＝酢酸銀
ＢＡＣＥ	＝β－セクレターゼ
ＢＨ（ＯＡｃ）$_3$	＝トリアセトキシホウ水素化物
ＢＯＣ又はＢｏｃ	＝ｔ－ブトキシカルボニル
（Ｂｏｃ）$_2$Ｏ	＝Ｂｏｃ無水物
Ｃｂｚ	＝カルボベンジルオキシ
ＤＢＵ	＝１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデセ－７－エン
ＤＣＣ	＝Ｎ，Ｎ’－ジシクロヘキシルカルボジイミド
ＤＣＥ	＝１，２－ジクロロエタン
ＤＣＭ	＝ジクロロメタン
ＤＥＡ	＝ジエチルアミン
ＤＥＡＤ	＝シエチルアゾジカルボキシレート

ＤＩＡＤ	＝ジイソプロピルアゾジカルボキシレート
ＤＩＰＥ	＝ジイソプロピルエーテル
ＤＩＰＣＤＩ	＝１，３－ジイソプロピルカルボジイミド
ＤＩＰＥＡ又はＤＩＥＡ	＝ジイソプロピルエチルアミン
ＤＭＡ	＝Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド
ＤＭＡＰ	＝４－Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノピリジン
ＤＭＥ	＝ジメトキシエタン
ＤＭＦ	＝Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド
ＤＭＳＯ	＝ジメチルスルホキシド
ｄｐｐｆ	＝１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン
ＥＤＣ	＝１－（３－ジメチルアミノプロピル）－３－エチルカルボジイミド塩酸
ＥＤＣＩ	＝１－（３－ジメチルアミノプロピル）－３－エチルカルボジイミド塩酸
Ｅｔ	＝エチル（－CH_2CH_3）
Et_3N	＝トリエチルアミン
Et_2O	＝ジエチルエーテル
ＥｔＯＡｃ	＝酢酸エチル
ＥｔＯＨ	＝エタノール
ＨＯＡｃ	＝酢酸
ＨＡＴＵ	＝Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ”，Ｎ”－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート
ＨＢＴＵ	＝Ｏ－ベンゾトリアゾール－１－イル－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート
ＨＥＰＥＳ	＝４－（２－ヒドロキシエチル）－１－ピペラジンエタンスルホン酸
ＨＯＢＴ又はＨＯＢｔ	＝１－ヒドロキシベンゾトリアゾール
ＨＰＬＣ	＝高速液体クロマトグラフィー
ＬＡＨ	＝リチウムアルミニウム水素化物
μｗａｖｅ	＝マイクロウエーブ
ＭＣＰＢＡ	＝２－（４－クロロ－２－メチルフェノキシ）酢酸
Ｍｅ	＝メチル
ＭｅＣＮ	＝アセトニトリル
ＭｅＯＨ	＝メタノール
$MeONH_2HCl$	＝Ｏ－メチルヒドロキシルアミン塩酸
ＭＴＢＥ	＝メチル－ｔｅｒｔ－ブチルエーテル
$Na(OAc)_3BH$	＝ナトリウムトリアセトキシホウ水素化物
NH_4OAc	＝酢酸アンモニウム
ＮＭＲ	＝核磁気共鳴
ＯＸＯＮＥ（Ｒ）	＝一過硫酸カリウム三重塩（ｔｒｉｐｌｅ　ｓａｌｔ）
Ｐｄ－Ｃ又はＰｄ／Ｃ	＝炭素上パラジウム触媒
Ｐｔ－Ｃ又はＰｔ／Ｃ	＝炭素上白金触媒
$Pd_2(OAc)_2$	＝酢酸パラジウム（II）
$Pd_2(dba)_3$	＝トリス（ジベンジリデン・アセトン）ジパラジウム（０）
$Pd(dppf)Cl_2$	＝ジクロロ［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム
$Pd(PPh_3)_4$	＝テトラキストリフェニルホスフィン・パラジウム（０）
$Pd(PCy_3)_2Cl_2$	＝ジクロロビス（トリシクロヘキシルホスフィン）パラジウム

ＰＴＳＡ又はｐ－ＴｓＯＨ　＝ｐ－トルエンスルホン酸一水素化物
ｑ．ｓ．　＝十分量
ＲＰ－ＨＰＬＣ　＝逆相高速液体クロマトグラフィー
ＲＴ又はｒｔ　＝室温
ＳＰＥ　＝固相抽出
ｔ－ＢＯＣ又はＢｏｃ　＝ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル
ＴＤＡ－１　＝トリス（３，６－ジオキサヘプチル）アミン
ＴＥＡ　＝トリエチルアミン
ＴＥＭＰＯ　＝２，２，６，６－テトラメチル－１－ピペリジニルオキシ遊離ラジカル
ＴＦＡ　＝トリフルオロ酢酸
ＴＨＦ　＝テトラヒドロフラン
ＴＬＣ　＝薄層クロマトグラフィー。

【０２２２】
本明細書で使用される用語「被験体」は、処置、観察又は実験の対象である、又は対象であった動物、好ましくは哺乳動物、もっとも好ましくはヒトを表わす。

【０２２３】
本明細書で使用される用語「治療的有効量」は、処置されている疾患又は障害の症状の緩和を包含する、研究者、獣医、医師又は他の臨床家により追求されている組織系、動物又はヒトにおける生物学的又は医学的反応を誘発する有効化合物又は医薬の量を意味する。

【０２２４】
本明細書で使用される用語「組成物」は特定量の特定の成分を含んでなる製品並びに特定量の特定の成分の組み合わせから直接又は間接にもたらされる任意の製品を包含することが意図される。

【０２２５】
本発明に従う化合物が少なくとも１個のキラル中心をもつ場合は、それらはそれに従ってエナンチオマーとして存在することができる。化合物が２個以上のキラル中心をもつ場合は、それらは更にそれに従って、ジアステレオマーとして存在することができる。すべてのこのような異性体及びそれらの混合物が本発明の範囲内に包含されることが理解できる。本発明の化合物がエナンチオマーとして存在する時は、エナンチオマーは好ましくは、約８０％以上のエナンチオマー過剰で、より好ましくは、約９０％以上のエナンチオマー過剰で、更により好ましくは、約９５％以上のエナンチオマー過剰で、更により好ましくは、約９８％以上のエナンチオマー過剰で、もっとも好ましくは、約９９％以上のエナンチオマー過剰で存在する。同様に、本発明の化合物がジアステレオマーである時は、ジアステレオマーは約８０％以上のエナンチオマー過剰で、より好ましくは、約９０％以上のエナンチオマー過剰で、更により好ましくは、約９５％以上のエナンチオマー過剰で、更により好ましくは、約９８％以上のエナンチオマー過剰で、もっとも好ましくは、約９９％以上のジアステレオマー過剰で存在する。

【０２２６】
化合物の結晶形態の幾つかは多形体として存在することができ、従って本発明内に包含されることが意図される。更に、幾つかの化合物は水（すなわち水和物）又は通常の有機溶媒と溶媒和を形成することができ、そしてそのような溶媒和もまた本発明の範囲内に包含されることが意図される。

【０２２７】
当業者は、本発明の反応工程が種々の溶媒又は溶媒系中で実施されることができる場合は、該反応工程はまた、適当な溶媒又は溶媒系の混合物中で実施することができることを認めるであろう。

【０２２８】
本発明に従う化合物の調製法が立体異性体の混合物を生成する場合、これらの異性体は

分取クロマトグラフィー又は再結晶のような定法により分離することができる。化合物はラセミ形態で調製することができるか又は個々のエナンチオマーをエナンチオマー特異的合成により又は分離によるいずれかで調製することができる。化合物は例えば、（－）－ジ－ｐ－トルオイル－Ｄ－酒石酸及び／又は（＋）－ジ－ｐ－トルオイル－Ｌ－酒石酸のような光学活性酸との塩形成、その後の部分結晶化及び遊離塩基の再生によるジアステレオマー対の形成のような標準法により、それらの成分のエナンチオマーに分離することができる。化合物はまた、ジアステレオマーエステル又はアミドの形成、その後のクロマトグラフィー分離及びキラル補助剤の除去により分離することができる。あるいはまた、化合物はキラルＨＰＬＣカラムを使用して分離することができる。

【０２２９】

本発明の化合物のいずれの調製法期間にも、関与するいずれかの分子上の感受性の又は反応性の基を保護することが必要そして／又は望ましいかも知れない。これはＰｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，ｅｄ．Ｊ．Ｆ．Ｗ．ＭｃＯｍｉｅ，Ｐｌｅｎｕｍ Ｐｒｅｓｓ，１９７３及びＴ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅ ＆ Ｐ．Ｇ．Ｍ．Ｗｕｔｓ，Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ＆ Ｓｏｎｓ，１９９９に記載のような通常の保護基により達成することができる。保護基は当該技術分野から知られた方法を使用して好都合なその後の工程において取り外すことができる。

【０２３０】

本発明は本発明の化合物のプロドラッグをその範囲内に包含する。このようなプロドラッグは概括的に必要な化合物にインビボで容易に転化できる化合物の官能誘導体であろう。従って本発明の処置方法における用語「投与すること」は特別に開示された化合物による、又は特別に開示されてはいないかも知れないが、患者への投与後にインビボで特定の化合物に転化する化合物による前記の種々の障害の処置を包含することとする。適当なプロドラッグ誘導体の選択及び調製の定法は例えば、Ｄｅｓｉｇｎ ｏｆ Ｐｒｏｄｒｕｇｓ，ｅｄ．Ｈ．Ｂｕｎｄｇａａｒｄ，Ｅｌｓｅｖｉｅｒ，１９８５に記載されている。

【０２３１】

医薬中への使用のための本発明の化合物の塩は、無毒の「製薬学的に許容できる塩」を意味する。しかし、その他の塩は本発明に従う化合物又は製薬学的に許容できるそれらの塩の調製に有用であるかも知れない。化合物の適当な製薬学的に許容できる塩は、例えば、化合物の溶液を、塩酸、硫酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、酢酸、安息香酸、クエン酸、酒石酸、炭酸又はリン酸のような製薬学的に許容できる酸の溶液と混合することにより形成することができる酸付加塩を包含する。更に、本発明の化合物が酸性部分を担持する場合は、適当な製薬学的に許容できるそれらの塩はアルカリ金属塩、例えばナトリウム又はカリウム塩；アルカリ土類金属塩、例えばカルシウム又はマグネシウム塩及び適当な有機リガンドにより形成される塩、例えば第四級アンモニウム塩を包含する。従って、代表的な製薬学的に許容できる塩は以下を包含する：

アセテート、ベンゼンスルホネート、ベンゾエート、ビカルボネート、ビスルフェート、ビタルトレート、ボレート、ブロミド、カルシウムエデテート、カムシラート、カルボネート、クロリド、クラブラネート、シトレート、ジヒドロクロリド、エデテート、エジシレート、エストレート、エシレート、フマレート、グルセプテート、グルコネート、グルタメート、グリコリルアルサニレート、ヘキシルレソルシネート、ヒドラバミン、ヒドロブロミド、ヒドロクロリド、ヒドロキシナフトエート、ヨージド、イソチオネート、ラクテート、ラクトビオネート、ラウレート、マレート、マレエート、マンデレート、メシラート、メチルブロミド、メチルナイトレート、メチルスルフェート、ムケート、ナプシレート、ナイトレート、Ｎ－メチルグルカミン・アンモニウム塩、オレエート、パモエート（エンボネート）、パルミテート、パントテネート、ホスフェート／ジホスフェート、ポリガラクトロネート、サリチレート、ステアレート、スルフェート、サブアセテート、スクシネート、タンネート、タルトレート、テオクレート、トシラート、トリエチオダイド及びヴァレレート。

【０２３２】
製薬学的に許容できる塩の調製に使用することができる代表的な酸及び塩基は以下を包含する：
酢酸、２，２－ジクロロ酢酸、アシル化アミノ酸、アジピン酸、アルギン酸、アスコルビン酸、Ｌ－アスパラギン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、４－アセトアミド安息香酸、（＋）－カンファー酸、カンファースルホン酸、（＋）－（１Ｓ）－カンファー－１０－スルホン酸、カプリン酸、カプロン酸、カプリル酸、桂皮酸、クエン酸、シクラミン酸、ドデシル硫酸、エタン－１，２－ジスルホン酸、エタンスルホン酸、２－ヒドロキシ－エタンスルホン酸、ギ酸、フマル酸、ガラクタル酸、ゲンチジン酸、グルコヘプトン酸、Ｄ－グルコン酸、Ｄ－グルクロン酸、Ｌ－グルタミン酸、α－オキソ－グルタル酸、グリコール酸、馬尿酸、臭化水素酸、塩酸、（＋）－Ｌ－乳酸、（±）－ＤＬ－乳酸、ラクトビオニック酸、マレイン酸、（－）－Ｌ－リンゴ酸、マロン酸、（±）－ＤＬ－マンデル酸、メタンスルホン酸、ナフタレン－２－スルホン酸、ナフタレン－１，５－ジスルホン酸、１－ヒドロキシ－２－ナフトエ酸、ニコチン酸、硝酸、オレイン酸、オロチン酸、蓚酸、パルミトリン酸、パモエ酸、リン酸、Ｌ－ピログルタミン酸、サリチル酸、４－アミノ－サリチル酸、セバシン酸、ステアリン酸、コハク酸、硫酸、タンニン酸、（＋）－Ｌ－酒石酸、チオシアン酸、ｐ－トルエンスルホン酸及びウンデシレン酸を包含する酸、及び
アンモニア、Ｌ－アルギニン、ベネサミン、ベンザチン、水酸化カルシウム、コリン、デアノール、ジエタノールアミン、ジエチルアミン、２－（ジエチルアミノ）－エタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、Ｎ－メチル－グルカミン、ヒドラバミン、１Ｈ－イミダゾール、Ｌ－リシン、水酸化マグネシウム、４－（２－ヒドロキシエチル）－モルホリン、ピペラジン、水酸化カリウム、１－（２－ヒドロキシエチル）－ピロリジン、第二級アミン、水酸化ナトリウム、トリエタノールアミン、トロメタミン及び水酸化亜鉛を包含するする塩基。
【０２３３】
本発明は更に、製薬学的に許容できる担体とともに１種又は複数の式（Ｉ）及び／又は式（II）及び／又は式（III）の化合物を含有する製薬学的組成物を含んでなる。有効成分として本明細書に記載の１種又は複数の本発明の化合物を含有する製薬学的組成物は通常の製薬学的配合法に従い、製薬学的担体と１種又は複数の化合物を均一に混合することにより調製することができる。担体は所望の投与経路（例えば、経口、非経口）に応じて多種多様の形態を採ることができる。従って、懸濁物、エリキシル及び液剤のような液体経口調製物に適する担体及び添加剤は水、グリコール、油、アルコール、香料添加剤、保存剤、安定剤、着色剤等を包含し；散剤、カプセル及び錠剤のような固形の経口調製物に適する担体及び添加剤はデンプン、糖、希釈剤、顆粒化剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤等を包含する。固形の経口調製物はまた、糖のような物質でコートするか又は吸収部位を調整するために腸溶コートすることができる。非経口投与のための担体は通常、滅菌水からなり、溶解度又は保存性を高めるためのその他の成分を添加することができる。注射用懸濁物又は液剤はまた、適当な添加剤とともに水性担体を使用して調製することができる。
【０２３４】
本発明の製薬学的組成物を調製するためには、有効成分としての１種又は複数の本発明の化合物を通常の製薬学的配合法に従って製薬学的担体と均一に混合し、その担体は投与、例えば、経口又は筋肉内のような非経口のために所望される調製形態に応じて、多種多様の形態を採ることができる。経口投与形態の組成物を調製する際には、任意の通常の製薬学的媒質を使用することができる。従って、例えば、懸濁物、エリキシル及び液剤のような液体経口調製物に適する担体及び添加剤は水、グリコール、油、アルコール、香料添加剤、保存剤、着色剤等を包含し；例えば、散剤、カプセル、カプレット、ゲルカップ及び錠剤のような固形経口調製物に適する担体及び添加剤はデンプン、糖、希釈剤、顆粒化剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤等を包含する。それらの投与の容易性のために、錠剤及びカプセルがもっとも有利な経口投与単位形態を表わし、その場合には、固形の製薬学的担体

が明らかに使用される。所望される場合は、錠剤は標準の方法により糖衣錠又は腸溶錠にすることができる。非経口剤のための担体は通常、滅菌水を含んでなるであろうが、例えば、溶解度を補助し又は保存のためのような目的のための他の成分を包含することができる。注射用懸濁物もまた調製することができ、その場合は適当な液体の担体、懸濁剤等を使用することができる。本発明における製薬学的組成物は投与単位、例えば、錠剤、カプセル、散剤、注射、茶サジ等当たり、前記のような有効量を送達するために必要な量の有効成分を含有するであろう。本発明における製薬学的組成物は単位投与量単位、例えば、錠剤、カプセル、散剤、注射、座薬、茶サジ等当たり、約０．１～１０００ｍｇを含有し、約０．１～５００ｍｇ／ｋｇ／１日の投与量で投与することができる。しかし、投与量は患者の必要性、処置されている状態の重篤度及び使用されている化合物に応じてばらつく可能性がある。毎日の投与物又は周期後投与物（ｐｏｓｔ－ｐｅｒｉｏｄｉｃ　ｄｏｓｉｎｇ）のいずれかの使用を利用することができる。

【０２３５】

これらの組成物は好ましくは、経口、非経口、鼻腔内、舌下又は直腸内投与に対し、あるいは吸入又は吹き込みによる投与に対し、錠剤、ピル、カプセル、散剤、顆粒、滅菌非経口液剤又は懸濁物、計量エアゾール又は液体スプレー、滴剤、アンプル、自動注入装置又は座薬のような単位剤形にある。あるいはまた、組成物は１週間毎又は毎月１回の投与に適する形態で提供することができ、例えば、デカノエート塩のような有効化合物の不溶性塩を採用して、筋肉内注射用デポー調製物を提供することができる。錠剤のような固形組成物を調製するためには、主要有効成分を製薬学的担体、例えば、コーンスターチ、ラクトース、蔗糖、ソルビトール、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、リン酸二カルシウム又はガムのような通常の打錠成分及びその他の製薬学的希釈剤、例えば水、と混合して、本発明の化合物又は製薬学的に許容できるその塩の均一な混合物を含有する固形の調製前組成物を形成する。これらの調製前組成物を均一であると言及する時は、組成物が錠剤、ピル及びカプセルのような均一に有効な投与形態に容易に准分割することができるように、有効成分が組成物全体に均一に分散されることを意味する。次にこの固形の調製前組成物を本発明の有効成分を０．１～約１０００ｍｇ、好ましくは約０．１～約５００ｍｇ含有する前記のタイプの単位剤形に准分割する。新規組成物の錠剤又はピルはコートするか又は配合して、持続作用の利点を与える剤形を提供することができる。例えば、錠剤又はピルは内部投与成分及び外部投与成分を含んでなり、後者は前者の上の封入物の形態にあることができる。２種の成分を腸溶層により分離して、それが胃内における崩壊に抵抗する役目を果たし、内部成分を十二指腸中にそのまま通過させるか又は放出を遅らせる。このような腸溶層又はコーティングのために種々の材料を使用することができ、このような材料はセラック、セチルアルコール及び酢酸セルロースのような材料を含む多数のポリマーの酸を包含する。

【０２３６】

本発明の新規組成物が経口又は注射による投与のために取り入れることができる液体形態は、水溶液、適当に香料添加されたシロップ、水性又は油の懸濁物及び、綿実油、ゴマ油、ココナツ油又は落花生油のような食用油を含む香料添加エマルション並びにエリキシル及び類似の製薬学的ビヒクルを包含する。水性懸濁液に適する分散又は懸濁剤はトラガカント、アカシア、アルギネート、デキストラン、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ポリビニル－ピロリドン又はゼラチンのような合成及び天然ガムを包含する。

【０２３７】

本発明に記載された中枢神経系の障害を処置する方法はまた、本明細書に定義された任意の化合物及び製薬学的に許容できる担体を含んでなる製薬学的組成物を使用して実施することができる。製薬学的組成物は約０．１ｍｇ～１０００ｍｇの間、好ましくは約５０～５００ｍｇの化合物を含有し、そして選択される投与法に適した任意の剤形に構成することができる。担体はそれらに限定はされないが、結合剤、懸濁剤、滑沢剤、香料添加剤、甘味剤、保存剤、染料及びコーティングを包含する必要なそして不活性な製薬学的賦形

剤を包含する。経口投与に適した組成物は、ピル、錠剤、カプレット、カプセル（それぞれ即時放出、時限放出及び持続放出調製物を包含する）、顆粒及び散剤のような固形剤形；並びに、液剤、シロップ、エリキシル、エマルション及び懸濁物のような液体剤形を包含する。非経口投与に有用な剤形は滅菌液剤、エマルション及び懸濁物を包含する。

【０２３８】

本発明の１種又は複数の化合物は有利には、１日１回量で投与することができるか又は、総１日投与量を１日に２、３、又は４回の分割量で投与することができる。更に、本発明の化合物は適当な鼻腔内ビヒクルの局所使用により鼻腔内剤形で又は当業者に周知の経皮的皮膚パッチにより投与することができる。経皮的送達系の剤形で投与するためには、投与量の投与はもちろん、投与計画全体で間欠的でなく、連続的であろう。

【０２３９】

例えば、錠剤又はカプセルの剤形の経口投与のためには、有効薬剤成分は、エタノール、グリセロール、水等のような経口の無毒の製薬学的に許容できる不活性な担体と組み合わせることができる。更に、所望されるか又は必要な場合は、適当な結合剤、滑沢剤、崩壊剤及び着色剤もまた、混合物中に取り入れることができる。適当な結合剤は、それらに限定はされないが、デンプン、ゼラチン、ブドウ糖又はベーターラクトースのような天然の糖、コーン甘味剤、アカシア、トラガカントのような天然及び合成ガム、又はオレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム等を包含する。崩壊剤はそれらに限定はされないが、デンプン、メチルセルロース、寒天、ベントナイド、キサンタンガム等を包含する。

【０２４０】

液体は合成及び天然ガム、例えば、トラガカント、アカシア、メチルセルロース等のような適当に香料添加された懸濁剤又は分散剤中で形成する。非経口投与のためには、滅菌懸濁物及び液剤が所望される。静脈内投与が所望される時は一般に適当な保存剤を含有する等張調製物が使用される。

【０２４１】

本発明の化合物はまた、小型単層ベシクル、大型単層ベシクル及び多層ベシクルのようなリポソーム送達系の形態で投与することができる。リポソームはコレステロール、ステアリルアミン又はホスファチジルコリンのような種々のリン脂質から形成することができる。

【０２４２】

本発明の化合物はまた、化合物の分子が結合されている個々の担体としてのモノクローナル抗体の使用により送達することができる。本発明の化合物はまた、標的化可能な薬剤担体として、可溶性ポリマーと結合させることができる。このようなポリマーはポリビニルピロリドン、ピラン・コポリマー、ポリヒドロキシプロピルメタクリルアミドフェノール、ポリヒドロキシーエチルアスパルトアミドフェノール又はパルミトイル残基で置換されたポリエチレンオキシドポリリシンを包含することができる。更に本発明の化合物は薬剤の制御放出を達成するのに有用な１群の生物分解性ポリマー、例えば、ポリ乳酸、ポリエプシロンカプロラクトン、ポリヒドロキシ酪酸、ポリオルソエステル、ポリアセタール、ポリジヒドロピラン、ポリシアノアクリレート及び架橋又は両親媒性のヒドロゲルのブロックコポリマーに結合させることができる。

【０２４３】

本発明の化合物は中枢神経系の障害の処置が必要な時はいつでも、前記の任意の組成物中で、当該技術分野で確立された投与計画に従って投与することができる。

【０２４４】

製品の１日投与量は１日当たり成人一人に付き、０．０１～１，０００ｍｇの広範囲にばらつく可能性がある。処置されている患者に対する投与量の症状による調整のためには、経口投与用組成物は好ましくは、０．０１、０．０５、０．１、０．５、１．０、２．５、５．０、１０．０、１５．０、２５．０、５０．０、１００、１５０、２００、２５０、５００及び１０００ミリグラムの有効成分を含有する錠剤の剤形で提供される。薬剤

の有効量は通常、１日当たり約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約１０００ｍｇ／ｋｇ体重の投与レベルで供給される。その範囲は好ましくは、約０．５～約５００ｍｇ／ｋｇ体重／１日、もっとも好ましくは、約１．０～約２５０ｍｇ／ｋｇ体重／１日である。化合物は１日当たり１～４回の計画で投与することができる。

【０２４５】

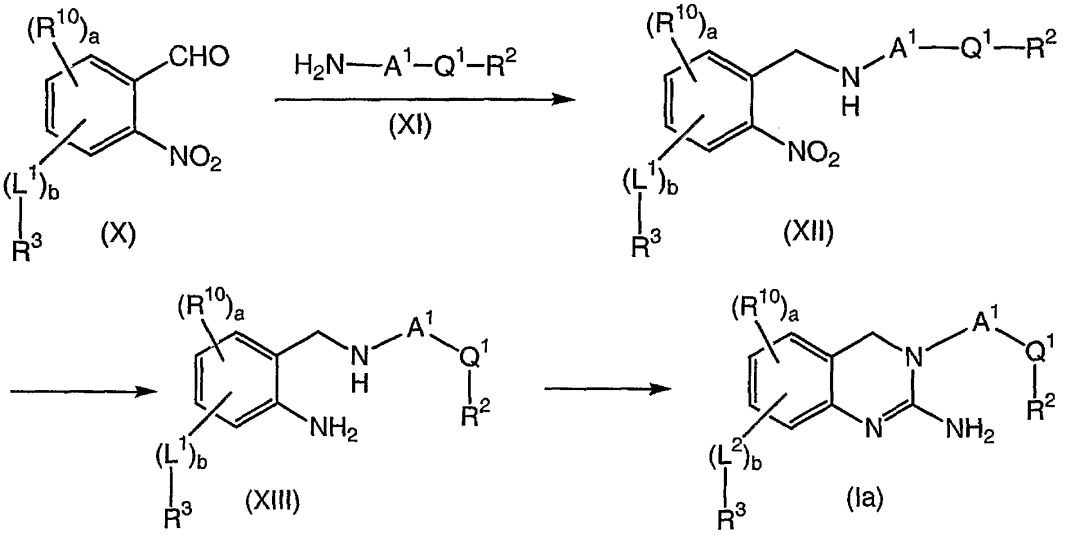
投与される最適な投与量は当業者により容易に決定することができ、使用される特定の化合物、投与法、調製物の強度、投与法及び疾患の状態の進行度に応じてばらつくであろう。更に、患者の年齢、体重、食餌及び投与時間を包含する、処置されている特定の患者に関連する因子が投与量を調整する必要をもたらすであろう。

【０２４６】

式（Ｉ）の化合物はスキーム１に概説される一般的方法に従って調製することができる。

【０２４７】

【化３９】



スキーム１

それに従うと、知られた化合物又は知られた方法により調製される化合物の式（Ｘ）の適当に置換された化合物を、ジクロロメタン、１，２－ジクロロエタン、ＴＨＦ、アセトニトリル、等のような有機溶媒中でＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$、等のような還元剤の存在下で、あるいはメタノール、アセトニトリル、等のような有機溶媒中でＮａＢＨ$_3$ＣＮ、ＮａＢＨ$_4$、等のような還元剤の存在下で、知られた化合物又は知られた方法により調製される化合物の、式（ＸＩ）の適当に置換された化合物と反応させると、式（ＸII）の対応する化合物を生成する。

【０２４８】

式（ＸII）の化合物をメタノール、エタノール、等のようなプロトン性溶媒中で、炭素上Ｐｄ（Ｐｄ／Ｃ）、等のような触媒の存在下で水素ガスと反応させると式（ＸIII）の対応する化合物を生成する。あるいはまた、式（ＸII）の化合物をメタノール、エタノール、酢酸エチル、ＴＨＦ等のような有機溶媒中で、又は濃ＨＣｌ、等のような酸中で塩化第１スズ、等のような還元剤と、あるいはメタノール、エタノール、酢酸エチル、等のような有機溶媒中で又は共溶媒として有機溶媒と水の混合物中で又は酢酸、等のような酸水溶液中で、塩化アンモニウム、塩化カルシウム、ＨＢｒ、等のような酸源の存在下で、亜鉛のような還元剤と反応させると、式（ＸIII）の対応する化合物を生成する。

【０２４９】

式（ＸIII）の化合物をメタノール、エタノール、トルエン、等のような有機溶媒中で臭化シアン、等と反応させると、式（Ｉａ）の対応する化合物を生成する。あるいはまた、式（ＸIII）の化合物を、ブタノール、等のような有機溶媒中で、塩酸、硫酸、等のよ

うな酸の存在下で２－メチル－２－チオプソイド尿素と反応させると、式（Ｉａ）の対応する化合物を生成する。

【０２５０】

当業者は、コア構造の２－位で結合されたアミンがメチル－カルボニル－で置換された式（Ｉ）の化合物を、ＤＣＭ、クロロホルム、ＴＨＦ、等のような有機溶媒中でＴＥＡ、ＤＩＰＥＡ、ピリジン、ＤＭＡＰ、等のような塩基の存在下で、適当に置換された無水物又はクロロホルメートと反応させることにより、前記の式（Ｉａ）の対応する化合物から調製することができることを認めるであろう。

【０２５１】

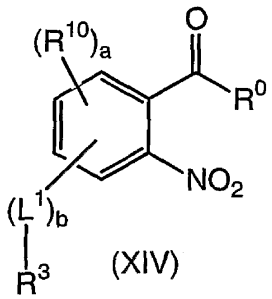
当業者は更に、コア構造の２－位で結合されたアミンがヒドロキシ又はメトキシで置換された式（Ｉ）の化合物を、メタノール、エタノール、アセトニトリル、ＤＭＦ、等のような有機溶媒中で、あるいは有機溶媒と水の混合物中で、ＮａＯＨ、ＫＯＨ、ＤＩＰＥＡ、等のような塩基の存在下で、二硫化炭素、１，１’－チオカルボニルジイミダゾール、チオホスゲン、等のような試薬と式（ＸIII）の化合物を反応させて、式（ＸIII）の化合物の２－位のアミン基を対応するチオ尿素に転化させることにより、式（Ｉａ）の対応する化合物から調製することができることを認めるであろう。次にチオ尿素をＤＭＦ、アセトン、ＴＨＦ、ジエチルエーテル、等のような有機溶媒中でＮａＯＨ、ＮａＨ、ＤＭＡＰ、等のような塩基の存在下で、メチルヨージド、ジメチルスルフィド、等のようなメチル化剤と反応させると、チオ尿素を対応するチオメチル化合物に転化させる。次にチオメチル化合物を、場合によりＨｇＣｌ$_2$、ＡｇＯＡｃ、等のような硫黄親和性（ｔｈｉｏｐｈｉｌｉｃ）試薬の存在下で、ＤＭＦ、アセトニトリル、ＴＨＦ、メタノール、等のような有機溶媒中で、ＴＥＡ、ＤＩＰＥＡ、ピリジン、等のような塩基の存在下で、Ｎ－ヒドロキシルアミン又はＮ－メトキシアミンと反応させると、Ｒ^{1}がヒドロキシ又はメトキシである式（Ｉ）の対応する化合物を生成する。

【０２５２】

Ｒ^{0}がメチル又はトリフルオロメチルである式（Ｉ）の化合物は、式（Ｘ）の化合物に対し式（ＸＩＶ）

【０２５３】

【化４０】



(XIV)

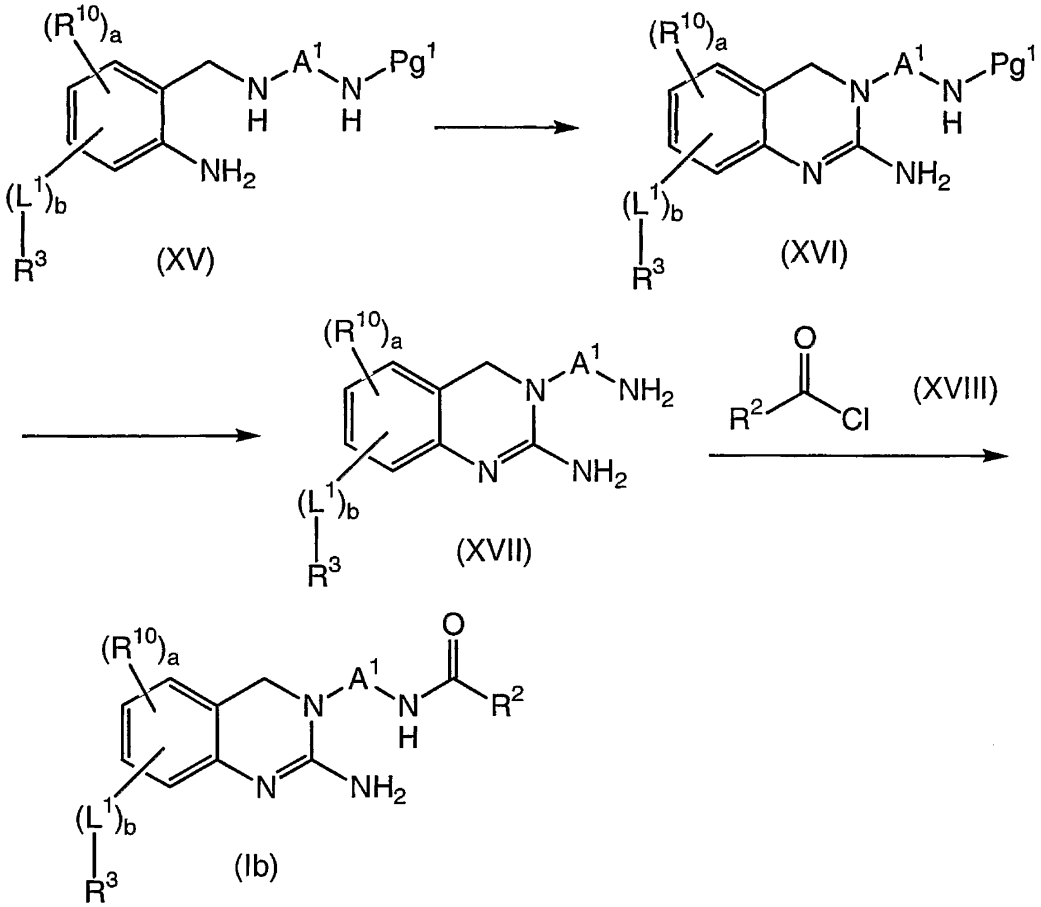
の適当に置換された化合物を置換することにより前記のスキーム１に概説された方法に従い、調製することができる。

【０２５４】

あるいはまた、Ｑ^{1}が－ＮＨ－Ｃ（Ｏ）－である式（Ｉ）の化合物は、スキーム２に概説される方法に従い、調製することができる。

【０２５５】

【化４１】



スキーム２

【０２５６】

それに従うと、知られた化合物又は知られた方法により（例えば、式$NH_2-A^1-NHPg^1$の化合物と前記に定義されたような式（Ｘ）の化合物を反応させ、次にニトロ基を対応するアミンに還元することにより）調製される化合物の、そのPg^1がＣｂｚ、ＢＯＣ、等、好ましくは、ＢＯＣのような適当な窒素保護基である式（ＸＶ）の適当に置換された化合物をメタノール、エタノール、トルエン、等のような有機溶媒中で臭化シアンと反応させると、式（ＸＶＩ）の対応する化合物を生成する。あるいはまた、式（ＸＶ）の化合物をエタノール、ブタノール、キシレン又はジオキサンのような有機溶媒中であるいは水のような水性溶媒中で、塩酸、硫酸、等のような酸の存在下で、２－メチル－２－チオプソイド尿素と反応させると、式（ＸＶＩ）の対応する化合物を生成する。

【０２５７】

式（ＸＶＩ）の化合物を知られた方法に従って脱保護すると、式（ＸＶII）の対応する化合物を生成する。例えば、Pg^1がＢＯＣである式（ＸＶＩ）の化合物はＴＦＡ、ＨＣｌ、ギ酸、等のような酸と反応させることにより脱保護され、Pg^1がＣｂｚである式（ＸＶＩ）の化合物は触媒の存在下で$H_{2(g)}$のような水素源と反応させることにより脱保護される（例えば、Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，ｅｄ．Ｊ．Ｆ．Ｗ．ＭｃＯｍｉｅ，Ｐｌｅｎｕｍ Ｐｒｅｓｓ，１９７３又はＴ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅ ＆ Ｐ．Ｇ．Ｍ．Ｗｕｔｓ，Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ＆ Ｓｏｎｓ，１９９９を参照されたい）。

【０２５８】

式（ＸＶII）の化合物を、ジオキサン、ＤＣＭ、クロロホルム、等のような有機溶媒中で、ＴＥＡ、ＤＩＰＥＡ、ピリジン、等のような塩基の存在下で、適当に置換された酸塩

化物、知られた化合物又は知られた方法により調製される化合物の式（ＸＶＩＩＩ）の化合物と反応させると、式（Ｉｂ）の対応する化合物を生成する。

【０２５９】

当業者は、Ｑが－ＮＨ－Ｃ（Ｓ）－ＮＨ－である式（Ｉ）の化合物も同様に、前記のスキーム２に概説される方法に従って、ジオキサン、ジクロロメタン、クロロホルム、等のような有機溶媒中で、知られた化合物又は知られた方法で調製される化合物の式R^2－ＮＣＳの化合物の適当に置換されたイソチオシアネートと式（ＸＶＩＩ）の化合物を反応させることにより、調製することができることを認めるであろう。

【０２６０】

当業者は更に、Ｑが－ＮＨ－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－である式（Ｉ）の化合物も同様に、前記のスキーム２に概説される方法に従って、ジオキサン、ＤＣＭ、クロロホルム、等のような有機溶媒中で、知られた化合物又は知られた方法で調製される化合物の式R^2－ＮＣＯの化合物の適当に置換されたイソチオシアネートと式（ＸＶＩＩ）の化合物を反応させることにより、調製することができることを認めるであろう。

【０２６１】

当業者は更に、Ｑが－ＮＨ－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－である式（Ｉ）の化合物も同様に、前記のスキーム２に概説される方法に従ってジ、オキサン、ＤＣＭ、クロロホルム、等のような有機溶媒中で、ＴＥＡ、ＤＩＰＥＡ、ピリジン、等のような塩基の存在下で、知られた化合物又は知られた方法で調製される化合物の式R^2－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－Ｃｌの化合物の、適当に置換されたクロロホルメートと式（ＸＶＩＩ）の化合物を反応させることにより、調製することができることを認めるであろう。

【０２６２】

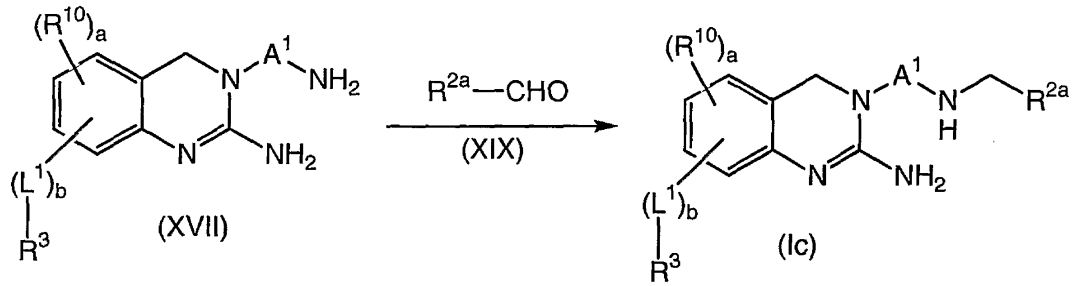
当業者は更に、Ｑが－ＮＨ－SO_2－である式（Ｉ）の化合物も同様に、前記のスキーム２に概説される方法に従って、ジオキサン、ＤＣＭ、クロロホルム、等のような有機溶媒中で、ＴＥＡ、ＤＩＰＥＡ、ピリジン、等のような塩基の存在下で、知られた化合物又は知られた方法で調製される化合物の式R^2－SO_2－Ｃｌの化合物の、適当に置換されたスルホニルクロリドと式（ＸＶＩＩ）の化合物を反応させることにより、調製することができることを認めるであろう。

【０２６３】

あるいはまた、Q^1が－ＮＨ－でありそしてR^2がC_{1-8}アルキル、シクロアルキル－C_{1-4}アルキル－、C_{1-4}アラルキル、一部不飽和カルボシクリル－C_{1-4}アルキル－、ヘテロアリール－C_{1-4}アルキル－及びヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル－からなる群から選択される式（Ｉ）の化合物はスキーム３に概説される方法に従って調製することができる。

【０２６４】

【化４２】



スキーム３

【０２６５】

それに従うと、式（ＸＶＩＩ）の適当に置換された化合物は、ＤＣＭ、ＤＣＥ、ＴＨＦ、等のような非プロトン性溶媒中で$NaBH(OAc)_3$、等のような還元剤の存在下で、又はメタノール、エタノール、ＴＨＦ、アセトニトリル、等のような有機溶媒中でＮａＣ

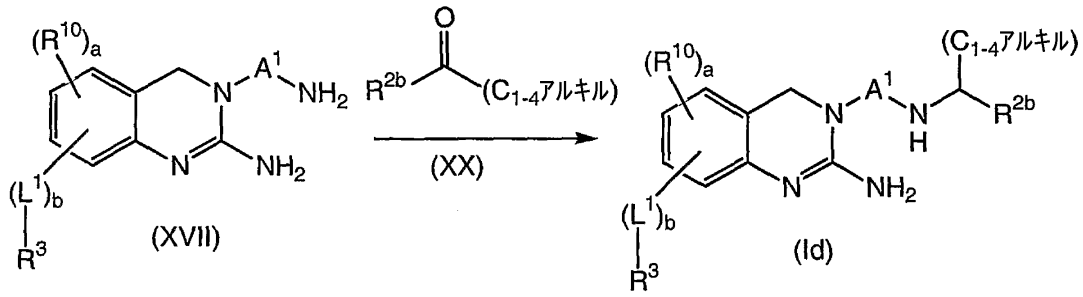
ＮＢＨ$_3$、等のような還元剤の存在下で、知られた化合物又は知られた方法で調製される化合物の、そのＲ^{2a}がＣ$_{1-7}$アルキル、シクロアルキル－Ｃ$_{0-3}$アルキル－，Ｃ$_{0-3}$アラルキル、一部不飽和のカルボシクリル－Ｃ$_{0-3}$アルキル－、ヘテロアリール－Ｃ$_{0-3}$アルキル－又はヘテロシクロアルキル－Ｃ$_{0-3}$アルキル－である式（ＸＩＸ）の化合物の、適当に置換されたアルデヒドと反応させると、式（Ｉｃ）の対応する化合物を生成する。

【０２６６】

当業者は、Ｒ^{2}が－ＣＨ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）－（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、シクロアルキル－ＣＨ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）－，アリール－ＣＨ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）－、一部不飽和カルボシクリル－ＣＨ（Ｃ$_{1-3}$アルキル）－，ヘテロアリール－ＣＨ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）－及びヘテロシクロアルキル－ＣＨ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）－からなる群から選択される式（Ｉ）の化合物はスキーム４に概説の方法に従って調製することができることを認めるであろう。

【０２６７】

【化４３】



スキーム４

【０２６８】

それに従うと、式（ＸＶＩＩ）の適当に置換された化合物は、ＤＣＭ、ＤＣＥ、ＴＨＦ、等のような非プロトン性溶媒中でＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$、等のような還元剤の存在下で、又はメタノール、エタノール、ＴＨＦ、アセトニトリル、等のような有機溶媒中でＮａＣＮＢＨ$_3$、等のような還元剤の存在下で、知られた化合物又は知られた方法で調製される化合物の、そのＲ^{2b}が（Ｃ$_{1-3}$アルキル）、シクロアルキル、アリール、一部不飽和カルボシクリル、ヘテロアリール又はヘテロシクロアルキルから選択される式（ＸＸ）の化合物の、適当に置換されたケトンと反応させると、式（Ｉｄ）の対応する化合物を生成する。

【０２６９】

当業者は更に、Ｑ^{1}がＮＨであり、そしてＲ^{2}がシクロアルキル、一部不飽和カルボシクリル及びヘテロシクロアルキルからなる群から選択される式（Ｉ）の化合物も同様に、前記のスキーム４に概説の方法に従って、式（ＸＸ）の化合物に対して適当に置換されたケトン（すなわちシクロヘキソンのようなシクロアルキルケトン；一部不飽和のカルボシクリルケトン又はヘテロシクロアルキルケトン）を置換することにより、調製することができることを認めるであろう。

【０２７０】

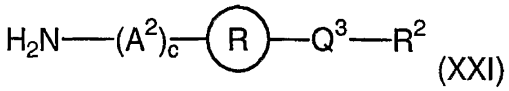
式（II）の化合物はスキーム内に開示されたものに対して適当に置換された試薬及び中間体を選択し、置換することにより前記の方法に従って調製することができる。

【０２７１】

例えば、式（II）の化合物は、式（ＸＩ）の化合物に対し、知られた化合物又は知られた方法で調製される化合物の、式（ＸＸＩ）

【０２７２】

【化４４】



(XXI)

【０２７３】

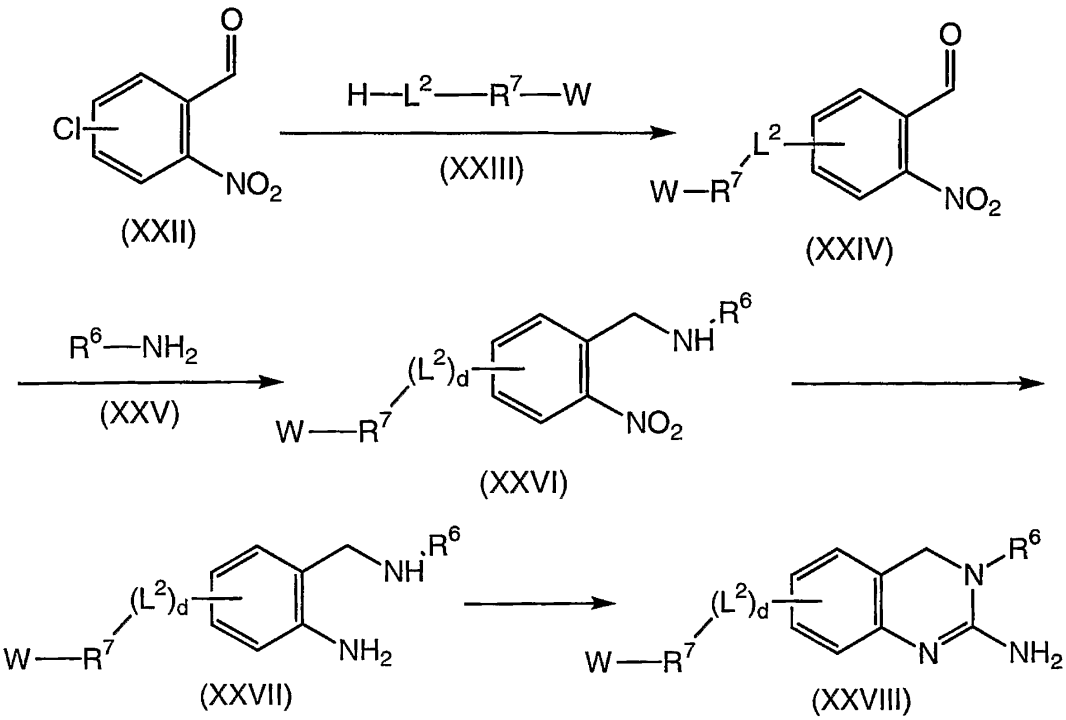
の適当に置換された化合物を選択し、置換することにより前記のスキーム１に概説の方法に従って調製することができる。

【０２７４】

ｄが１である式（III）の化合物はスキーム５に概説の方法に従って調製することができる。

【０２７５】

【化４５】



スキーム５

【０２７６】

それに従うと、知られた化合物又は知られた方法で調製される化合物の、式（ＸＸII）の適当に置換された化合物は、約７０℃から約１５０℃の範囲の高温で、好ましくは約８０℃から約１００℃の範囲の高温で、ＤＭＦ、ＤＭＡ、等のような極性有機溶媒中で、K_2CO_3、Na_2CO_3、Cs_2CO_3、ＴＥＡ、ＤＩＰＥＡ、ピリジン、等のような塩基の存在下で、知られた化合物又は知られた方法で調製される化合物の、そのWが$-L^3-R^8$又は、NH_2、ＣＮ、Ｂｒ、ＯＨ等のような反応性基から選択される式（ＸＸIII）の適当に置換された化合物と反応させると、式（ＸＸＩＶ）の対応する化合物を生成する。

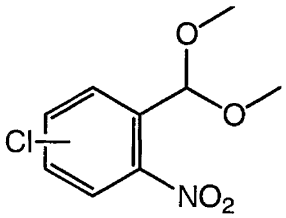
【０２７７】

当業者は、前記の反応工程において、式（ＸＸII）の化合物中の、Ｃｌを Ｆと置換し、前記のように反応させると、式（ＸＸＩＶ）の化合物を生成することを認めるであろう。

【０２７８】

式（ＸＸＩＶ）の化合物は$BH(OAc)_3$、$NaCNBH_3$、等のような還元剤の存在下で、ＤＣＥ、ＤＣＭ、ＴＨＦ、等のような有機溶媒中で、知られた化合物又は知られた方法で調製される化合物の、適当に置換された式（ＸＸＶ）の化合物と反応させると、式（ＸＸＶＩ）の対応する化合物を生成する。

【０２７９】
あるいはまた、式（ＸＸII）の化合物（又はそのＣｌがＦで置換された場合の式（ＸＸII）の化合物）は知られた方法に従って、例えば、式（ＸＸＩＸ）のアセタール
【０２８０】
【化４６】



(XXIX)

【０２８１】
として保護され、そして次に式（ＸＸIII）の適当に置換された化合物と反応させると、式（ＸＸＩＶ）の化合物の対応する保護形態を生成し、それを脱保護して、式（ＸＸＶ）の化合物と反応させると、式（ＸＸＶＩ）の対応する化合物を生成する。
【０２８２】
式（ＸＸＶＩ）の化合物はメタノール、エタノール、等のようなプロトン性溶媒中で炭素上Ｐｄ（Ｐｄ／Ｃ）、等のような触媒の存在下で水素ガスと反応させると、式（ＸＸＶII）の対応する化合物を生成する。あるいはまた、式（ＸＸＶＩ）の化合物を、メタノール、エタノール、酢酸エチル、ＴＨＦ等のような有機溶媒中で、又は濃ＨＣｌ、等のような酸中で、塩化第２銀、等のような還元剤と、あるいはメタノール、エタノール、酢酸エチル、等のような有機溶媒又は、共溶媒としての有機溶媒と水の混合物中で、又は酢酸、等のような酸水溶液中で、塩化アンモニウム、塩化カルシウム、ＨＢｒ、等のような酸源の存在下で、亜鉛のような還元剤と反応させると、式（ＸＸＶII）の対応する化合物を生成する。
【０２８３】
式（ＸＸＶII）の化合物はメタノール、エタノール、トルエン、等のような有機溶媒中で臭化シアン、等と反応させると、式（ＸＸＶIII）の対応する化合物を生成する。あるいはまた、式（ＸＸＶII）の化合物をブタノール、等のような有機溶媒中で塩酸、硫酸、等のような酸の存在下で２－メチル－２－チオプソイド尿素と反応させると式（ＸＸＶIII）の対応する化合物を生成する。
【０２８４】
当業者は、そのＷが－Ｌ^{3}－Ｒ^{2}である、式（ＸＸＶIII）の化合物は式（III）の対応する化合物であることを認めるであろう。
【０２８５】
そのＷが－Ｌ^{3}－Ｒ^{2}以外である式（ＸＸＶIII）の場合には、式（ＸＸＶIII）の化合物は知られた方法に従って更に反応させると式（III）の対応する化合物を生成する。
【０２８６】
例えば、そのＷがＮＨ$_{2}$である、式（ＸＸＶIII）の化合物は、適当に置換されたアルデヒド又は環式ケトン、例えば、式Ｒ^{8}－ＣＨＯの化合物のアルデヒド、又はシクロヘキサノンのような環式ケトンと反応させると、そのＬ^{3}が－ＮＨ－である式（III）の対応する化合物を生成する。
【０２８７】
あるいはまた、そのＷがＮＨ$_{2}$である、式（ＸＸＶIII）の化合物を、知られた方法に従って、式Ｒ^{8}－Ｃ（Ｏ）－ＯＨの化合物の適当に置換された酸と反応させると、そのＬ^{3}が－ＮＨ－Ｃ（Ｏ）－である式（III）の対応する化合物を生成する。
【０２８８】
あるいは更にまた、そのＷがＮＨ$_{2}$である、式（ＸＸＶIII）の化合物は、知られた方

法に従って、式R^8-SO_2-Clの化合物の適当に置換されたスルホニルクロリド又は式$R^8-C(O)-Cl$の化合物の適当に置換された酸塩化物と反応させると、そのL^3がそれぞれ－ＮＨ－SO_2－又は－ＮＨ－Ｃ（Ｏ）－である式（III）の対応する化合物を生成する。

【０２８９】

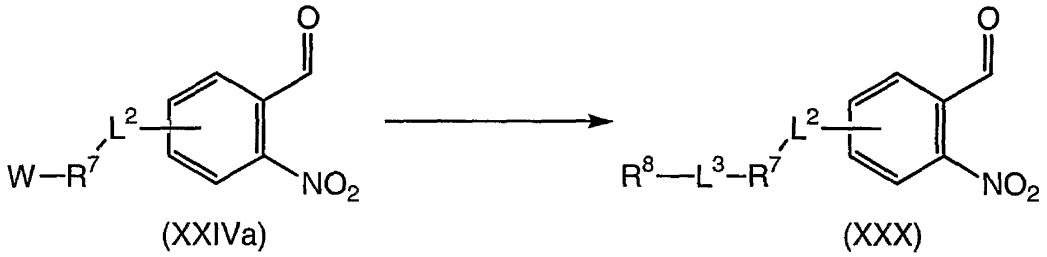
あるいは更にまた、そのＷがＣＮである、式（ＸＸＶIII）の化合物上のシアノ基を、知られた方法に従って還元すると、対応するアミンを生成し、そして次に、例えば前記のような知られた方法に従って、更に官能化させる。

【０２９０】

あるいはまた、そのｄが１である式（III）の化合物はスキーム６に概説の方法に従って調製することができる。

【０２９１】

【化４７】



スキーム６

【０２９２】

それに従うと、そのＷがＣＮ、NH_2、Ｂｒ、ＯＨ、等のような反応性基である式（ＸＸＩＶ）の化合物の、式（ＸＸＩＶａ）の適当に置換された化合物を知られた方法に従って反応させると、式（ＸＸＸ）の対応する化合物を生成する。

【０２９３】

例えば、そのＷがNH_2である、式（ＸＸＩＶａ）の化合物を適当に置換されたアルデヒド又は環式ケトン、例えば、式R^8-CHOの化合物のアルデヒド又は、シクロヘキサノンのような環式ケトンと反応させると、そのL^3が－ＮＨ－である式（ＸＸＸ）の対応する化合物を生成する。

【０２９４】

あるいはまた、そのＷがNH_2である、式（ＸＸＩＶａ）の化合物を、知られた方法に従って、式$R^8-C(O)-OH$の化合物の、適当に置換された酸と反応させると、そのL^3が$-NH-C(O)-$である式（ＸＸＸ）の対応する化合物を生成する。

【０２９５】

更にあるいはまた、そのＷがNH_2である、式（ＸＸＩＶａ）の化合物を、知られた方法に従って、式R^8-SO_2-Clの化合物の、適当に置換されたスルホニルクロリド又は、式$R^8-C(O)-Cl$の化合物の、適当に置換された酸塩化物と反応させると、そのL^3がそれぞれ$-NH-SO_2-$又は$-NH-C(O)-$である式（ＸＸＸ）の対応する化合物を生成する。

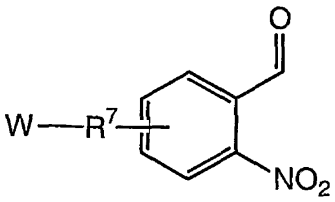
【０２９６】

更にあるいはまた、そのＷがＣＮである、式（ＸＸＩＶａ）の化合物上のシアノ基を、知られた方法に従って還元すると、対応するアミンを生成し、そして次に例えば、前記のような知られた方法に従って更に官能化させる。

【０２９７】

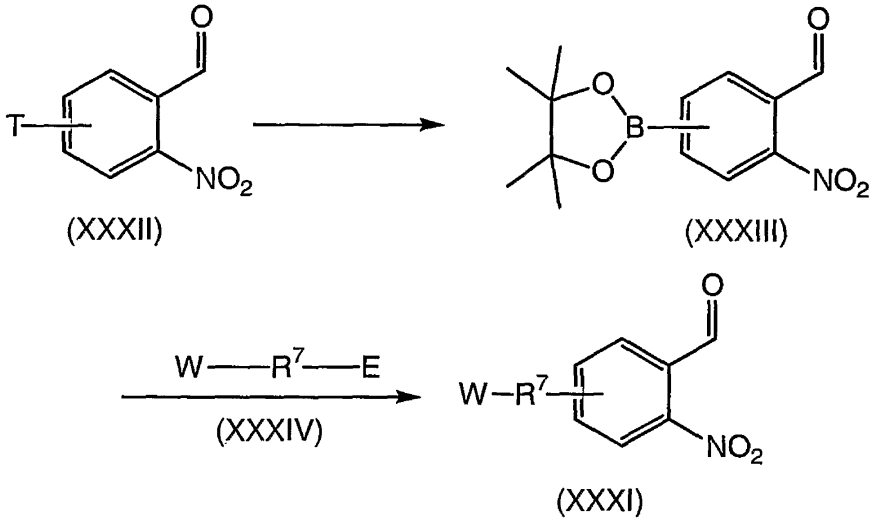
更にあるいはまた、そのＷがＢｒである、式（ＸＸＩＶａ）の化合物を、知られた方法に従って、式R^8-NH_2の化合物又は式R^8-NH-R^Bの化合物の適当に置換されたアミンと反応させると、そのL^3がそれぞれ$-NH-R^8$又は$R^8-(R^B)N-$である式（ＸＸＸ）の対応する化合物を生成する。

【０２９８】
更にあるいはまた、そのＷがＯＨである、式（ＸＸＩＶａ）の化合物を、対応するトリフラートに転化させ、そして次に式R^8-NH_2の化合物、又は式R^8-NH-R^Bの化合物の、適当に置換されたアミンと反応させると、そのＬ^{3}がそれぞれ－ＮＨ－R^8又は$R^8-(R^B)N-$である式（ＸＸＸ）の対応する化合物を生成する。
【０２９９】
そのＷがＢｒ又はＯＨである式（ＸＸＩＶ）の化合物は好ましくは、スキーム６に概説の方法に従って反応させる。
【０３００】
式（ＸＸＸ）の化合物を次に前記のスキーム５に概説の方法で式（ＸＸＩＶ）の化合物に置換し、前記のスキーム５に開示のように反応させると、式（III）の対応する化合物を生成する。
【０３０１】
そのｄが０である式（III）の化合物は、知られた化合物又は知られた方法により調製された化合物の式（ＸＸＩＶ）の化合物に対し、式（ＸＸＸＩ）
【０３０２】
【化４８】



(XXXI)

【０３０３】
の適当に置換された化合物を置換することにより前記のスキーム５及び６に概説の方法に従って調製することができる。例えば、式（ＸＸＸＩ）の化合物はスキーム７に概説の方法に従って調製することができる。
【０３０４】
【化４９】



スキーム７

【０３０５】
それに従うと、知られた化合物又は知られた方法で調製された化合物の、そのＴがＣｌ、Ｂｒ又はＩから選択される式（ＸＸＸII）の適当に置換された化合物を、約５０℃～約

１３０℃の範囲の高温で、好ましくは、約８０℃～約１１０℃の範囲の高温で、水のような水性共溶媒の不在又は存在下で、ＤＭＳＯ、ＤＭＥ、等のような有機溶媒中で、炭酸カリウム、酢酸カリウム、等のような塩基とともにＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$、Ｐｄ$_2$（ｄｂａ）$_3$、等のような触媒の存在下で、知られた化合物のピナコールジボラン（４，４，５，５，４’，４’，５’，５’－オクタメチル－［２，２’］ビ［１，３，２］ジオキサボロラニル］としても知られる）と反応させると、式（ＸＸＸIII）の対応する化合物を生成する。

【０３０６】

式（ＸＸＸIII）の化合物を、場合によりマイクロウエーブ照射の存在下で、約６０℃～約１５０℃の範囲の高温で、好ましくは約１００℃～約１２０℃の範囲の高温で、トルエン、ＤＭＥ、ＴＨＦ、ＭｅＯＨ、等のような有機溶媒と、水、等のようなプロトン性溶媒の混合物中で、Ｎａ$_2$ＣＯ$_3$、Ｋ$_2$ＣＯ$_3$、ＮａＨＣＯ$_3$、等のような塩基の存在下で、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$、等のような触媒の存在下で、知られた化合物又は知られた方法により調製される化合物（例えば、Ｍｉｙａｕｒａ，Ｎ．，Ｓｕｚｕｋｉ，Ａ．Ｃｈｅｍ．Ｒｅｖ．１９９５，９５，２４５７；Ｓｕｚｕｋｉ，Ａ．Ｊ．Ｏｒｇａｎｏｍｅｔ．Ｃｈｅｍ．１９９９，５７６，１４７中に開示されたような）の、そのＥがＢｒ又はＩであり、そしてそのＷが－Ｌ^3－Ｒ^{8}又は、ＮＨ$_2$、ＣＮ、Ｂｒ、ＯＨ、等のような適当な反応性基である式（ＸＸＸＩＶ）の適当に置換された化合物と反応させると、式（ＸＸＸＩ）の対応する化合物を生成する。

【０３０７】

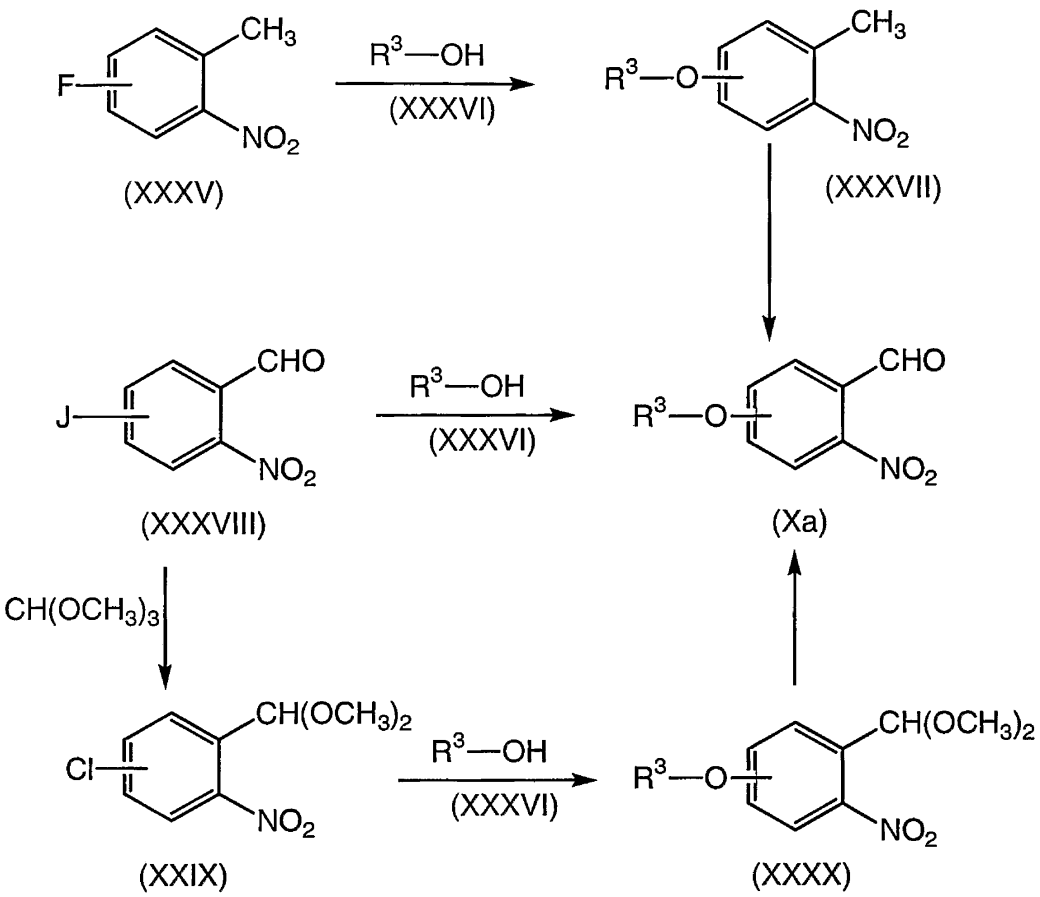
式（Ｘ）の化合物は知られた化合物又は知られた方法に従って調製することができるである。以下のスキーム８～１２は式（Ｘ）の代表的化合物の調製法を概説する。

【０３０８】

例えば、その（Ｌ^1）$_b$が－Ｏ－でありＲ^{3}が例えば、アリール又はヘテロアリールである式（Ｘ）の化合物はスキーム８に概説のいずれかの方法に従って、調製することができる。

【０３０９】

【化５０】



スキーム８

【０３１０】

それに従うと、そのフェニル環が更に場合により１個～３個のＲ^{10}基で置換されていてもよく、そして所望の式（Ｉ）の化合物の－（Ｌ^{1}）$_{b}$－Ｒ^{3}基がそれに結合される予定のフェニル環の炭素にＦが結合されている、知られた化合物又は知られた方法により調製される化合物の式（ＸＸＸＶ）の適当に置換された化合物を、場合によりマイクロウエーブ照射の存在下で、約２５℃～約１５０℃の範囲の高温で、好ましくは約１００℃～約１２０℃の範囲の高温で、ＤＭＦ、ＤＭＡ、等、好ましくは、ＤＭＦのような有機溶媒中で、K_2CO_3、Cs_2CO_3、等のような塩基の存在下で、知られた化合物又は知られた方法により調製される化合物の式（ＸＸＸＶＩ）の適当に置換された化合物と反応させると、式（ＸＸＸVII）の対応する化合物を生成する。

【０３１１】

式（ＸＸＸVII）の化合物を、約１００℃～約１５０℃の範囲の高温で、好ましくは約１３０℃～約１４０℃の範囲の高温で、ＤＭＦ、ＤＭＡ、等、好ましくは、ＤＭＦのような有機溶媒中で、ＤＭＦジメチルアセタール、ＤＭＦジエチルアセタール、等のような求電子性ホルミル源と、又は好ましくは、真空下で、希釈しないトリピペリジノメタンと、又は希釈しないｔｅｒｔ－ブトキシ－ビス（ジメチル）アミノメタンと反応させ、次に、共溶媒としての水の存在下で、ＴＨＦ、ＤＭＥ、等のような有機溶媒中で、$NaIO_4$、等と反応させると、式（Ｘａ）の対応する化合物を生成する。

【０３１２】

あるいはまた、そのＪがＦであり、フェニル環が更に場合により１～３個のＲ^{10}基で置換されていてもよく、そして所望の式（Ｉ）の化合物中の－（Ｌ^{1}）$_{b}$－Ｒ^{3}基が結合される予定のフェニル環の炭素にＦが結合されている、知られた化合物又は知られた方法により調製される化合物の、式（ＸＸＸVIII）の適当に置換された化合物を、約１００

℃～約１７０℃の範囲の高温で、好ましくは約１４０℃～約１６０℃の範囲の高温で、ＤＭＦ、ＤＭＡ、等のような有機溶媒中で、K_2CO_3、Cs_2CO_3、等のような塩基の存在下で、知られた化合物又は知られた方法により調製される化合物の式（ＸＸＸＶＩ）の適当に置換された化合物と反応させると、式（Ｘａ）の対応する化合物を生成する。

【０３１３】

あるいはまた、そのＪがＯＨであり、フェニル環が更に場合により１～３個のR^{10}基で置換されていてもよく、そして所望の式（Ｉ）の化合物中の－$(L^1)_b$－R^3基が結合される予定のフェニル環の炭素にＯＨが結合されている、知られた化合物又は知られた方法により調製される化合物の、式（ＸＸＸIII）の適当に置換された化合物を、ＴＨＦ、ＤＭＦ、等のような有機溶媒中で、Ｍｉｔｓｏｎｏｂｕ条件下、例えば、トリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン、等のようなホスフィン試薬の存在下で、そしてＤＥＡＤ、ＤＩＡＤ、等のようなアセチレンジカルボキシレートの存在下で、式（ＸＸＸＶＩ）の適当に置換された化合物と反応させると、式（Ｘａ）の対応する化合物を生成する。Ｍｉｔｓｏｎｏｂｕ条件は好ましくは、そのR^3がC_{1-4}アルキルである式（Ｘａ）の化合物の調製に適用される。

【０３１４】

更にあるいはまた、そのＪがＣｌ又はＦであり、フェニル環が更に場合により１～３個のR^{10}基で置換されていてもよく、そして所望の式（Ｉ）の化合物中の－$(L^1)_b$－R^3基が結合される予定のフェニル環の炭素にＣｌ又はＦが結合されている、知られた化合物又は知られた方法により調製される化合物の、式（ＸＸＸVIII）の適当に置換された化合物を、高温で、好ましくは、約還流温度でメタノール、ＴＨＦ、等のような有機溶媒中で、ｐ－ＴｓＯＨ、NH_4Cl、$AlCl_3$、等のような酸触媒の存在下でＣＨ$(OCH_3)_3$と反応させると、式（ＸＸＸＩＸ）の対応する化合物を生成する。

【０３１５】

式（ＸＸＸＩＸ）の化合物を、約２５℃～約１５０℃の範囲の高温で、好ましくは約１００℃～約１２０℃の範囲の高温で、ＤＭＦ、ＤＭＡ、等のような有機溶媒中で、K_2CO_3、Cs_2CO_3、等のような塩基の存在下で、知られた化合物又は知られた方法により調製される化合物の式（ＸＸＶＩ）の適当に置換された化合物と反応させると、式（ＸＸＸ）の対応する化合物を生成する。

【０３１６】

式（ＸＸＸＸ）の化合物を水の存在下で、ＴＨＦ、ＤＣＭ、ジエチルエーテル、等のような有機溶媒中で、ＨＣｌ、H_2SO_4、トリフルオロ酢酸、等のような酸と反応させることにより加水分解すると、式（Ｘａ）の対応する化合物を生成する。

【０３１７】

その$(L^1)_b$が－Ｓ－である式（Ｘ）の化合物も同様に、前記の方法に従って、そのＪがＦである式（ＸＸＸVIII）の化合物を、式R^3－ＳＨの適当に置換された化合物と置換することにより（すなわち式R^3－ＳＨの化合物を式（ＸＸＸＶＩ）の化合物に置換することにより）反応させることにより調製することができる。次に生成される化合物を場合により、選択的に酸化すると、その－Ｓ－が－ＳＯ－及び／又は－SO_2－に酸化された式（Ｘ）の対応する化合物を生成する。

【０３１８】

その$(L^1)_b$が－NR^N－である式（Ｘ）の化合物も同様に、前記のスキーム７に概説の方法に従って、ＤＭＦ、ＤＭＥ、トルエン、等のような有機溶媒中で、Pd_2（ｄｂａ）$_3$及びｄｐｐｆの１：３混合物、等のような触媒又はその混合物の存在下で、あるいはトルエン、等のような有機溶媒中で、Cs_2CO_3、ＮａＯＣ（CH_3）$_3$のような塩基の存在下でPd_2（ｄｂａ）$_3$又はＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2のような触媒の存在下で、そのＪがＢｒである式（ＸＸＶIII）の化合物を、式R^3－NHR^Nの適当に置換された化合物と反応させることにより調製すると、その$(L^1)_b$が－NR^N－である式（Ｘ）の対応する化合物を生成する。

【０３１９】

その（Ｌ^{1}）$_{b}$が－Ｃ（Ｏ）－である式（Ｘ）の化合物は、当業者に明白であるように、適当な変更を伴って、欧州特許第０　３７１　５６４　Ｂ１号明細書；Ｋａｔｒｉｔｚｋｙ，Ａ．Ｒ．，Ｃｈａｓｓａｉｎｇ，Ｃ．，Ｔｏａｄｅｒ，Ｄ．ａｎｄ　Ｇｉｌｌ，Ｋ．，Ｊ．Ｃｈｅｍ．Ｒｅｓｅａｒｃｈ，（Ｓ），１９９９，ｐｐ．５０４－５０５；Ｋａｔｒｉｔｚｋｙ，Ａ．Ｒ．，Ｌａｎｇ，Ｈ．，Ｗａｎｇ，Ｚ．，Ｚｈａｎｇ，Ｚ．ａｎｄ　Ｓｏｎｇ，Ｈ．，Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．，６０，１９９０，ｐｐ　７６１９－７６２４及び／又はＶｅｔｅｌｉｎｏ，Ｍ．Ｇ．ａｎｄ　Ｃｏｅ，Ｊ．Ｗ．，Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ　Ｌｅｔｔ．，３５（２），１９９４，ｐｐ　２１９－２２中に開示された方法に従って調製することができる。

【０３２０】

その（Ｌ^{1}）$_{b}$が－Ｃ（Ｓ）－である式（Ｘ）の化合物を、約７０℃～約１５０℃の範囲の高温で、好ましくは約８０℃～約１１０℃の範囲の高温で、トルエン、ベンゼン、キシレン、等のような有機溶媒中で、その（Ｌ^{1}）$_{b}$が－Ｃ（Ｏ）－である式（Ｘ）の対応する化合物を、$Ｐ_{2}Ｓ_{5}$、Ｌａｗｅｓｓｏｎ試薬、等のような適当に選択されるチオネート化（ｔｈｉｏｎａｔｉｎｇ）試薬と反応させることにより調製することができる。

【０３２１】

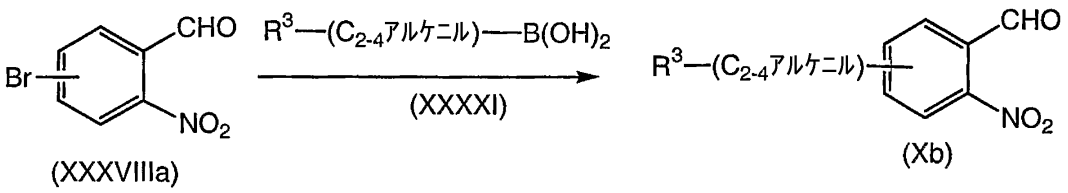
その（Ｌ^{1}）$_{b}$が－$Ｃ_{2-4}$アルケニル－である式（Ｘ）の化合物を、知られた方法（例えば、Ｍｉｙａｕｒａ，Ｎ．；Ｓｕｚｕｋｉ，Ａ．Ｃｈｅｍ．Ｒｅｖ．１９９５，９５，２４５７；Ｓｕｚｕｋｉ，Ａ．Ｊ．Ｏｒｇａｎｏｍｅｔ．Ｃｈｅｍ．１９９９，５７６，１４７に開示されたような）に従って、Ｐｄ（ＰＰｈ$_{3}$）$_{4}$、等のような触媒の存在下で、そのＪがＢｒ又はＩである式（ＸＸＸＶＩＩＩ）の化合物を、適当に置換されたスタンナン又は適当に置換されたボロネートと反応させることにより調製することができる。

【０３２２】

あるいはまた、その（Ｌ^{1}）$_{b}$が－$Ｃ_{2-4}$アルケニル－である式（Ｘ）の化合物を、スキーム９に概説の方法に従って調製することができる。

【０３２３】

【化５１】



スキーム９

【０３２４】

それに従うと、知られた化合物又は知られた方法により調製された化合物の、そのＪがＢｒである式（ＸＸＸＶＩＩＩ）の化合物の式（ＸＸＸＶＩＩＩａ）の適当に置換された化合物を、場合によりマイクロウエーブ照射の存在下で、約６０℃～約１５０℃の範囲の高温で、好ましくは約１００℃～約１２０℃の範囲の高温で、トルエン、ＤＭＥ、ＴＨＦ、ＭｅＯＨ、等のような有機溶媒と水、等のようなプロトン性溶媒の混合物中で、$Ｎａ_{2}ＣＯ_{3}$、$Ｋ_{2}ＣＯ_{3}$、$ＮａＨＣＯ_{3}$、等のような塩基の存在下で、Ｐｄ（ＰＰｈ$_{3}$）$_{4}$、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）$Ｃｌ_{2}$、等のような触媒の存在下で、知られた化合物又は知られた方法（例えば、Ｍｉｙａｕｒａ，Ｎ．；Ｓｕｚｕｋｉ，Ａ．Ｃｈｅｍ．Ｒｅｖ．１９９５，９５，２４７５；Ｓｕｚｕｋｉ，Ａ．Ｊ．Ｏｒｇａｎｏｍｅｔ．Ｃｈｅｍ．１９９９，５７６，１４７に開示されたような）により調製される化合物の、そのＲ^{3}が前記に定義の通りの、好ましくは、Ｒ^{3}がアリール又はアルキルである、式（ＸＸＸＸＩ）の適当に置換された化合物と反応させると、式（Ｘｂ）の対応する化合物を生成する。

【０３２５】

その（Ｌ^{1}）$_{b}$が－$Ｃ_{2-4}$アルキル－である式（Ｘ）の化合物は、その（Ｌ^{1}）$_{b}$が

－（C_{2-4}アルケニル）－である式（Ｘ）の対応する化合物を水素化することにより調製することができる。

【０３２６】

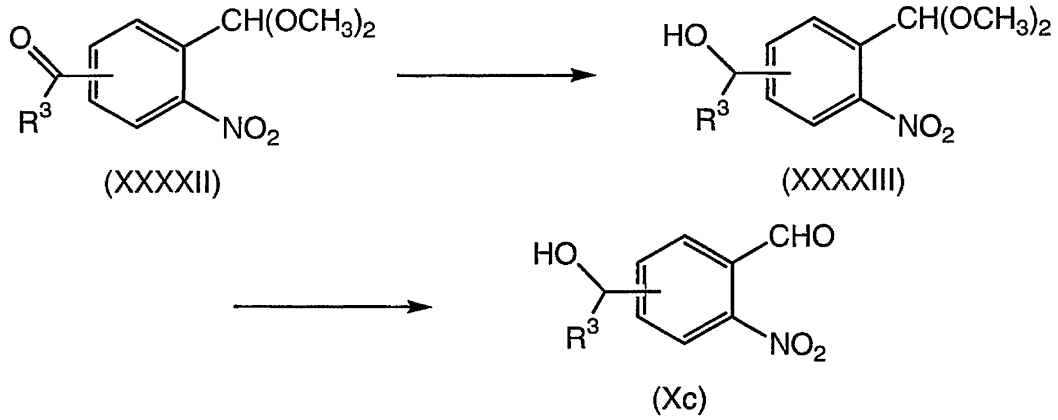
その（L^1）$_b$が－CH_2－又は－ＣＨ（ＯＨ）－である式（Ｘ）の化合物は、知られた方法に従って、例えば、その（L^1）$_b$が－Ｃ（Ｏ）－である式（Ｘ）の対応する化合物を知られた方法に従って、適当に選択された還元剤により還元することにより調製することができる。

【０３２７】

あるいはまた、その（L^1）$_b$が－ＣＨ（ＯＨ）である式（Ｘ）の化合物はスキーム１０に概説の方法に従って調製することができる。

【０３２８】

【化５２】



スキーム１０

【０３２９】

それに従うと、知られた化合物又は知られた方法により調製される化合物の式（ＸＸＸＸII）の適当に置換された化合物は、約室温～約１００℃の範囲の温度で、好ましくは、約室温で、メタノール、イソプロパノール、等のような有機溶媒中で、ホウ水素化ナトリウム、等のような適当に選択された還元剤と反応させると、式（ＸＸＸＸIII）の対応する化合物を生成する。

【０３３０】

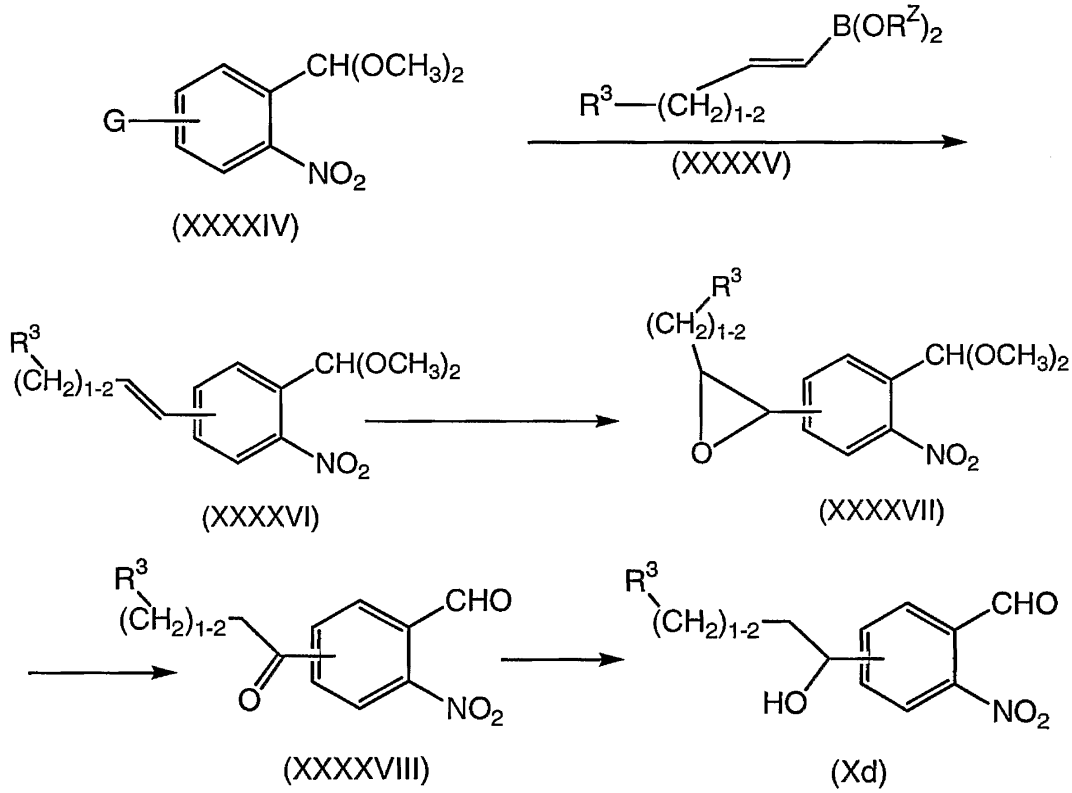
式（ＸＸＸＸIII）の化合物を水の存在下で、ＴＨＦ、ＤＣＭ、ジエチルエーテル、等のような有機溶媒中で、ＨＣｌ、H_2SO_4、トリフルオロ酢酸、等のような適当に選択された酸と反応させることにより加水分解すると、式（Ｘｃ）の対応する化合物を生成する。

【０３３１】

その（L^1）$_b$が－（ヒドロキシ置換C_{2-4}アルキル－である式（Ｘ）の化合物はスキーム１１に概説の方法に従って調製することができる。

【０３３２】

【化５３】



スキーム 11

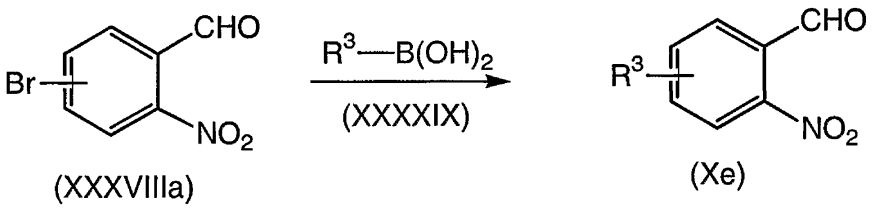
【０３３３】

それに従うと、知られた化合物又は知られた方法により調製される化合物の、そのＧがクロロ、ブロモ又はヨードから選択される式（ＸＸＸＸＩＶ）の適当に置換された化合物は、場合によりマイクロウエーブ照射の存在下で、約６０℃～約１５０℃の範囲の高温で、好ましくは約１００℃～約１２０℃の範囲の高温で、トルエン、ＤＭＥ、ＴＨＦ、ＭｅＯＨ、等のような有機溶媒と水のようなプロトン性溶媒の混合物中で、Na_2CO_3、K_2CO_3、$NaHCO_3$、等のような塩基の存在下で、$Pd(PPh_3)_4$、$Pd(dppf)Cl_2$、等のような触媒の存在下で（Ｍｉｙａｕｒａ，Ｎ．；Ｓｕｚｕｋｉ，Ａ．Ｃｈｅｍ．Ｒｅｖ．１９９５，９５，２４５７；Ｓｕｚｕｋｉ，Ａ．Ｊ．Ｏｒｇａｎｏｍｅｔ．Ｃｈｅｍ．１９９９，５７６，１４７）、知られた化合物又は知られた方法（例えば、Ｌｈｅｒｍｉｔｔｅ，Ｆ．；Ｃａｒｂｏｎｉ，Ｂ．ＳＹＮＬＥＴＴ １９９６，３７７；Ｍａｔｓｕｂａｒａ，Ｓ．；Ｏｔａｋｅ，Ｙ．；Ｈａｓｈｉｍｏｔｏ，Ｙ．；Ｕｔｉｍｏｔｏ，Ｋ．Ｃｈｅｍ．Ｌｅｔｔ．１９９９，７４７；Ｔａｋａｉ，Ｋ．；Ｓｈｉｎｏｍｉｙａ，Ｎ．；Ｋａｉｈａｒａ，Ｈ．；Ｙｏｓｈｉｄａ，Ｎ．；Ｍｏｒｉｗａｋｅ，Ｔ．ＳＹＮＬＥＴＴ １９９５，９６３；Ｄｅｌｏｕｘ，Ｌ．；Ｓｒｅｂｎｉｋ，Ｍ．Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．１９９４，５９，６８７１に開示されたような）により調製される化合物の、そのR^Zがアリール又はヘテロアリールから選択される式（ＸＸＸＸＶ）の化合物の，適当に置換されたビニルボロネートエステルと反応されると、式（ＸＸＸＸＶＩ）の対応する化合物を生成する。

【０３３４】

式（ＸＸＸＸＶＩ）の化合物をＭｅＣＮ、ＴＨＦ、等のような有機溶媒と水のようなプロトン性溶媒の混合物中で、Na_2CO_3、K_2CO_3、$NaHCO_3$、等のような塩基の存在下で、テトラヒドロチオピラン－４－オン、等のような触媒の存在下で、ＯＸＯＮＥ（Ｒ）、等のような適当に選択された酸化剤（Ｙａｎｇ，Ｄ．；Ｙｉｐ，Ｙ．－Ｃ．；Ｊｉａｏ，Ｇ．－Ｓ．；Ｗｏｎｇ，Ｍ．－Ｋ．Ｏｒｇ．Ｓｙｎｔｈ．２０００，７８，２２５）と反応させると、式（ＸＸＸＸＶＩＩ）の対応する化合物を生成する。

【０３３５】
あるいはまた、式（ＸＸＸＸＶＩ）の化合物を、約室温～約１００℃の範囲の温度で、好ましくは約室温で、ＤＣＭ、ＤＣＥ、等のような有機溶媒中で、Na_2CO_3、K_2CO_3、$NaHCO_3$、等のような塩基の存在下で、ＭＣＰＢＡ（Ｊｕｎｇ，Ｍ．Ｅ．；Ｌａｍ，Ｐ．Ｙ．－Ｓ．；Ｍａｎｓｕｒｉ，Ｍ．Ｍ．；Ｓｐｅｌｔｚ，Ｌ．Ｍ．Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．１９８５，５０，１０８７）、過酸化水素、等のような酸化剤と反応させると、式（ＸＸＸＸＶＩＩ）の対応する化合物を生成する。
【０３３６】
式（ＸＸＸＸＶＩＩ）の化合物を、約８０℃～約１５０℃の範囲の高温で、好ましくは約８０℃～約１００℃の範囲の高温で、ベンゼン、トルエン、等のような有機溶媒中でｐ－トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、等のようなプロトン性酸と反応させると（Ｂａｋｋｅ，Ｊ．Ｍ．；Ｌｏｒｅｎｔｚｅｎ，Ｇ．Ｂ．Ａｃｔａ　Ｃｈｅｍ．Ｓｃａｎｄ．Ｂ　１９７４，２８，６５０）、式（ＸＸＸＸＶＩＩＩ）の対応する化合物を生成する。
【０３３７】
あるいはまた、式（ＸＸＸＸＶＩＩ）の化合物を、約４０℃～約１００℃の範囲の高温で、好ましくは約４０℃～約６０℃の範囲の高温で、ＤＣＭ、ジエチルエーテル、等のような有機溶媒中で、BF_3・Et_2O、等のようなルイス酸と反応させると（Ｂａｕｍｇａｒｔｈ，Ｍ．；Ｂｅｉｅｒ，Ｎ．；Ｇｅｒｉｃｋｅ，Ｒ．Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．１９９８，４１，３７３６）、式（ＸＸＸＸＶＩＩＩ）の対応する化合物を生成する。
【０３３８】
式（ＸＸＸＸＶＩＩＩ）の化合物を、約０℃～約１００℃の範囲の温度で、好ましくは約１０℃～約４０℃の範囲の温度で、ＭｅＯＨ、イソプロパノール、等のような有機溶媒中で、ナトリウムホウ水素化物、等のような適当に選択された還元剤と反応させると、式（Ｘｄ）の対応する化合物を生成する。当業者は、式（ＸＸＸＸＶＩＩＩ）の化合物を適当に選択された還元剤と反応させる時に、式（ＸＸＸＸＶＩＩＩ）の化合物上のアルデヒドを好ましくは、対応するアルコールへの還元を回避するために保護することを認めるであろう。
【０３３９】
その$(L^1)_b$が不在（すなわちｂが０である）の式（Ｘ）の化合物はスキーム１２に概説の方法に従って調製することができる。
【０３４０】
【化５４】



(XXXVIIIa)　　(Xe)

スキーム 12

【０３４１】
それに従うと、知られた化合物又は知られた方法により調製される化合物である、そのＪがＢｒである式（ＸＸＸＸＶＩＩＩ）の化合物の、式（ＸＸＸＸＶＩＩＩａ）の適当に置換された化合物（例えば、Ｊｕｎｇ，Ｍ．Ｅ．ａｎｄ　Ｄａｎｓｅｒｅａｕ，Ｓ．Ｍ．Ｋ．，Ｈｅｔｅｒｏｃｙｃｌｅｓ，Ｖｏｌ．３９，１９９４，ｐ．７６７に開示のように調製することができる４－ブロモ－２－ニトロベンズアルデヒド又はＨｕ，Ｙ．－Ｚ．，Ｚｈａｎｇ，Ｇ．，ａｎｄ　Ｔｈｕｍｍｅｌ，Ｒ．Ｐ．，Ｏｒｇ．Ｌｅｔｔ．，Ｖｏ．５，２００３，ｐ．２２５１に開示されたように調製することができる５－ブロモ－２－ニトロベンズアルデヒド）は、場合によりマイクロウエーブ照射の存在下で、約６０℃～約１５０℃の範囲の高温で、好ましくは約１００℃～約１２０℃の範囲の高温で、トルエン、ＤＭ

Ｅ、ＴＨＦ、ＭｅＯＨ、等のような有機溶媒と水、等のようなプロトン溶媒の混合物中で、Na_2CO_3、K_2CO_3、$NaHCO_3$、等のような塩基の存在下で、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2、等のような触媒の存在下で、知られた化合物又は知られた方法により調製される化合物の、そのR^3がアリール又はヘテロアリールである式（ＸＸＸＩＸ）の適当に置換された化合物と反応させると、式（Ｘｅ）の対応する化合物を生成する。

【０３４２】

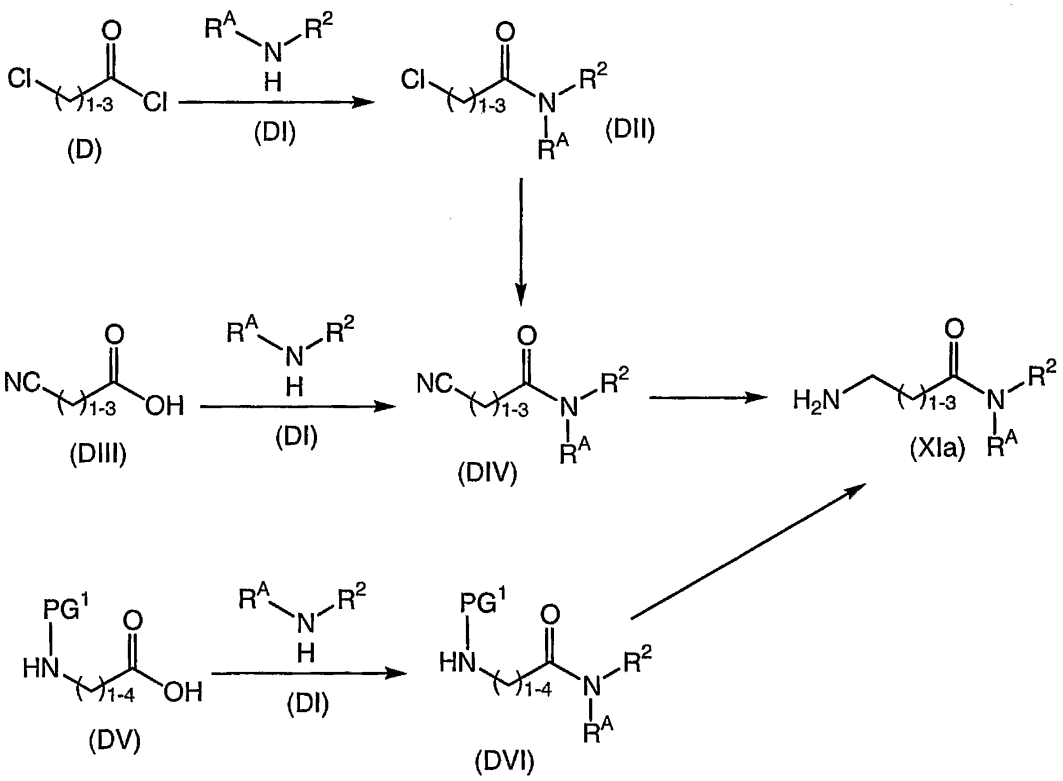
式（ＸＩ）の化合物は知られた化合物又は知られた方法により調製することができる化合物である。以下のスキーム１３～１７は式（ＸＩ）の代表的な化合物の代表的製法を概説する。

【０３４３】

例えば、そのQ^1が－Ｃ（Ｏ）－NR^A－である式（ＸＩ）の化合物はスキーム１３に概説の方法に従って調製することができる。

【０３４４】

【化５５】



スキーム 13

【０３４５】

それに従うと、知られた化合物又は知られた方法により調製することができる化合物の式（Ｄ）の適当に置換された化合物を、ＴＨＦ、ＤＣＭ、クロロホルム、等のような有機溶媒中でＴＥＡ、ＤＩＰＥＡ、ピリジン、等のような塩基の存在下で知られた化合物又は知られた方法により調製される化合物の式（ＤＩ）の適当に置換された化合物と反応させると、式（ＤII）の対応する化合物を生成する。

【０３４６】

式（ＤII）の化合物を、約５０～約１６０℃の範囲の高温で、好ましくは約８０～約１２５℃の範囲の高温でＤＭＳＯ、ＤＭＦ、ＮＭＰ、等のような有機溶媒中でＮａＣＮと反応させると、式（ＤＩＶ）の対応する化合物を生成する。

【０３４７】

式（ＤＩＶ）の化合物を、知られた方法に従い、例えば、メタノール、エタノール、水、等のような有機溶媒中で、ラネーニッケル又はロジウムの存在下で、水素ガスと反応さ

せることにより還元すると、式（ＸＩａ）の対応する化合物を生成する。

【０３４８】

あるいはまた、知られた化合物又は知られた方法により調製される化合物の式（ＤIII）の適当に置換された化合物を、ＴＨＦ、ＤＭＦ、等のような有機溶媒中で、ＴＥＡ、ＤＩＰＥＡ、ピリジン、等のような塩基の存在下で、ＨＡＴＵ、ＨＯＢＴ、ＤＩＰＣＤＩ、ＨＢＴＵ、等のようなペプチドカプリング試薬の存在下で、知られた化合物又は知られた方法により調製される化合物の式（ＤＩ）の適当に置換された化合物と反応させると、式（ＤＩＶ）の対応する化合物を生成する。

【０３４９】

式（ＤＩＶ）の化合物を知られた方法に従って、例えば、メタノール、エタノール、水、等のような有機溶媒中でラネーニッケル又はロジウムの存在下でH_2ガスと反応させることにより還元すると、式（ＸＩａ）の対応する化合物を生成する。

【０３５０】

あるいはまた、知られた化合物又は知られた方法により調製される化合物の、そのＰｇ^{1}がＣｂｚ、ＢＯＣ、等のような適当な窒素保護基である、式（ＤＶ）の適当に置換された化合物を、ＴＨＦ、ＤＭＦ、等のような有機溶媒中で、ＴＥＡ、ＤＩＰＥＡ、ピリジン、等のような塩基の存在下で、ＨＡＴＵ、ＨＯＢＴ、ＤＩＰＣＤＩ、ＨＢＴＵ、等のようなペプチドカプリング試薬の存在下で、知られた化合物又は知られた方法により調製される化合物の、式（ＤＩ）の適当に置換された化合物と反応させると、式（ＤＶＩ）の対応する化合物を生成する。

【０３５１】

式（ＤＶＩ）の化合物を、知られた方法に従って、例えば、水素化分解（ＰＧ^{1}がＣｂｚである場合）又は酸開裂（ＰＧ^{1}がＢＯＣである場合）により脱保護すると、式（ＸＩａ）の対応する化合物を生成する。

【０３５２】

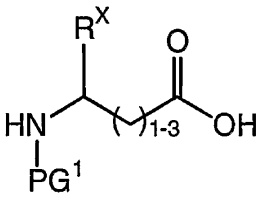
当業者は、そのＱ^{1}が－ＣＯ－ＮＲ^A－であり、そしてＡ^{1}基（すなわち－（Ｃ$_{1-4}$アルキル）－基）が本明細書に定義された通りに置換されている式（ＸＩ）の化合物も同様に、スキーム１２に概説の方法に従って調製することができることを認めるであろう。

【０３５３】

例えば、その－（Ｃ$_{1-4}$アルキル）－（Ａ^{1}基）が式（Ｉ）の所望の化合物のコアに直接結合された炭素原子で置換されている式（ＸＩ）の化合物を、式（ＤVII）

【０３５４】

【化５６】



(DVII)

【０３５５】

［ここでＲ^{X}は本明細書で定義された通りのＡ^{1}基上の置換基である］

の適当に置換された化合物を、前記の式（ＤＶ）の化合物に置換することにより調製することができる。

【０３５６】

同様に、そのＡ^{1}基の交互の炭素原子が置換されている式（ＸＩ）の化合物も式（Ｄ）、（ＤIII）又は（ＤＶ）の化合物に対して、適当に置換された出発試薬を選択し、置き換えることにより調製することができる。

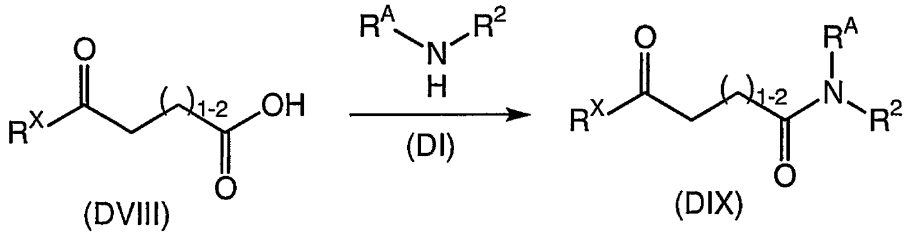
【０３５７】

あるいはまた、そのＱ^{1}が－ＣＯ－ＮＲ^A－であり、そしてＡ^{1}基（すなわち－（Ｃ$_{1-4}$アルキル）－基）が式（Ｉ）の所望の化合物のコア上の窒素原子に直接結合された炭

素原子で置換されている式（ＸＩ）の化合物をスキーム１４に概説の方法に従って調製することができる。

【０３５８】

【化５７】



スキーム 14

【０３５９】

それに従うと、知られた化合物又は知られた方法により（例えば、ＴＨＦのような有機溶媒中で、場合によりＣｕＩのような触媒の存在下でジヒドロ－フラン－２，５－ジオン又はジヒドロ－ピラン－２，６－ジオンを式Ｒ^{X}－ＭｇＣｌ又はＲ^{X}－ＭｇＢｒの化合物と反応させることにより）調製される化合物の式（ＤＶＩＩＩ）の適当に置換された化合物を、ＴＨＦ、ＤＭＦ、等のような有機溶媒中でＴＥＡ、ＤＩＰＥＡ、ピリジン、等のような塩基の存在下で、ＨＡＴＵ、ＨＯＢＴ、ＤＩＰＣＤＩ、ＨＢＴＵ、等のようなペプチドカプリング試薬の存在下で、知られた化合物又は知られた方法により調製される化合物の、適当に置換された式（ＤＩ）の化合物と反応させると、対応する式（ＤＩＸ）の化合物を生成する。

【０３６０】

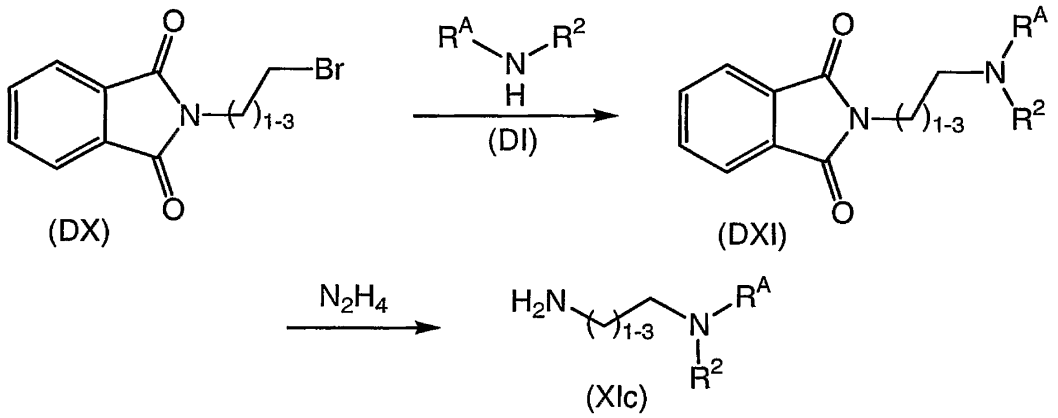
次に式（ＤＩＸ）の化合物を式（ＸＩ）の化合物に置き換え、そして更に前記の方法に従って反応させると、対応する式（Ｉ）の化合物を生成する。

【０３６１】

そのＱ^{1}が－ＮＲ^{A}－である式（ＸＩ）の化合物は、知られた方法により、例えば、スキーム１５に概説の方法に従って調製することができる。

【０３６２】

【化５８】



スキーム 15

【０３６３】

それに従うと、知られた化合物又は知られた方法により調製される化合物の式（ＤＸ）の適当に置換された化合物を、ＴＨＦ、ＤＭＦ、等のような有機溶媒中で、ＴＥＡ、ＤＩＰＥＡ、ピリジン、等のような塩基の存在下で、知られた化合物又は知られた方法により調製される化合物の式（ＤＩ）の適当に置換された化合物と反応させると、対応する式（ＤＸＩ）の化合物を生成する。

【０３６４】

式（ＤＸＩ）の化合物を、エタノール、ＤＭＦ、等のような有機溶媒中でN_2H_4、等と反応させると、対応する式（ＸＩｃ）の化合物を生成する。

【０３６５】

当業者は、そのＱ^{1}が－ＮＲ^A－Ｃ（Ｏ）－である式（ＸＩ）の化合物を、ジオキサン、ＤＣＭ、ＴＨＦ、等のような有機溶媒中で、ＴＥＡ、ＤＩＰＥＡ、ピリジン、等のような塩基の存在下で（ここで塩基は好ましくは、約１当量に等しい量で存在する）、式Ｒ^2－Ｃ（Ｏ）Ｃｌの適当に置換された酸塩化物と反応させることにより、その－Ａ^1－Ｑ^1－Ｈが－（C_{1-4}アルキル）－ＮＲ^A－Ｈである、式（ＤＸＩ）の対応する化合物から調製することができることを認めるであろう。

【０３６６】

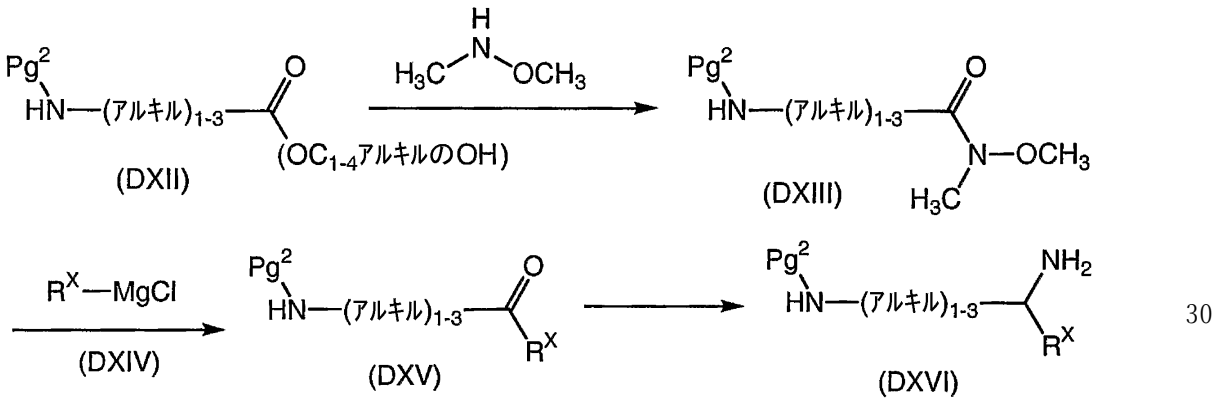
当業者は更に、その－Ｑ^1－Ｒ^{2}が－ＮＲ^A－Ｒ^2、－ＮＲ^A－Ｃ（Ｏ）－Ｒ^{2}又は－ＮＲ^A－Ｃ（Ｏ）－Ｒ^{2}から選択され、そしてそのＡ^{1}基（すなわち（C_{1-4}アルキル）基）が場合により置換されていてもよい式（ＸＩ）の化合物も同様に、適当に置換された出発試薬を選択し、置き換えることにより前記のスキーム１５に概説された方法に従って調製することができることを認めるであろう。

【０３６７】

あるいはまた、そのＱ^1－Ｒ^{2}が－ＮＲ^A－Ｒ^{2}であり、そしてＡ^{1}基（すなわち（C_{1-4}アルキル）基）が場合により置換されていてもよい式（ＸＩ）の化合物も同様に、スキーム１６に概説の方法に従って調製することができる。

【０３６８】

【化５９】



スキーム 16

【０３６９】

それに従うと、知られた化合物又は知られた方法により調製される化合物の式（ＤＸＩＩ）の適当に置換された化合物を、ＤＣＭ、ＤＭＦ、等のような有機溶媒中で、$(CH_3)_3Al$（そのＷがC_{1-4}アルキルである式（ＤＸＩＩ）の化合物に対して）のようなカプリング剤又はＤＣＣ、ＥＤＣ、等のようなカプリング剤の存在下で、ＮＨ（CH_3）（OCH_3）と反応させると、対応する式（ＤＸＩＩＩ）の化合物を生成する。

【０３７０】

式（ＤＸＩＩＩ）の化合物を、ＴＨＦ、ジエチルエーテル、等のような有機溶媒中で、知られた化合物又は知られた方法により調製される化合物の、対応する式（ＤＸＩＶ）の適当に置換された化合物と反応させると、対応する式（ＤＸＶ）の化合物を生成する。

【０３７１】

式（ＤＸＶ）の化合物を、メタノール、エタノール、等のような有機溶媒中で$NaBH_3CN$、等のような還元剤の存在下でNH_4OAc、NH_4Cl等と反応させるか又は、ＤＣＥ、ＴＨＦ、アセトニトリル、等のような有機溶媒中で、$NaBH(OAc)_3$のような還元剤の存在下で、$NH_4O_2CCF_3$、NH_4OAc、等と反応させると、対応す

る式（ＤＸＶＩ）の化合物を生成する。

【０３７２】

次に式（ＤＸＶＩ）の化合物を本明細書に開示された方法に従って（例えば、スキーム１におけるような）反応させ、脱保護すると、対応する所望の化合物を生成する。

【０３７３】

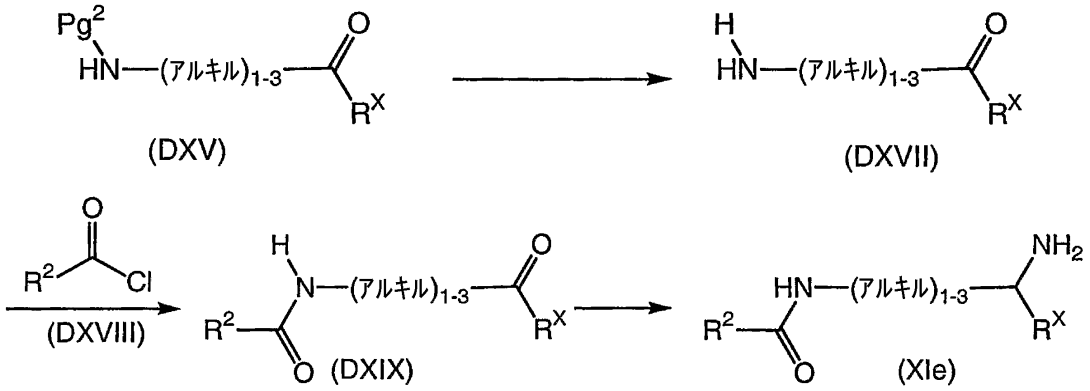
当業者は、式（ＸＩｄ）の化合物を更に、場合により知られた方法（例えば、式の適当に置換された化合物と反応させることにより）に従って反応させて、所望に応じて脱保護されたアミンを更に置換することができることを認めるであろう。

【０３７４】

当業者は、その－Ｑ^{1}－Ｒ^{2}が－ＮＨ－Ｃ（Ｏ）－Ｒ^{2}であり、そしてＡ^{1}基（すなわち（Ｃ$_{1-4}$アルキル）基）が場合により置換されていてもよい式（ＸＩ）の化合物を、スキーム１７に概説の方法に従って対応する式（ＤＸＶ）の化合物から調製することができることを認めるであろう。

【０３７５】

【化６０】



スキーム 17

【０３７６】

それに従うと、式（ＤＸＶ）の適当に置換された化合物を知られた方法に従って脱保護すると、対応する式（ＤＸＶII）の化合物を生成する。

【０３７７】

式（ＤＸＶII）の化合物をジオキサン、ＤＣＭ、ＴＨＦ、等のような有機溶媒中で、ＴＥＡ、ＤＩＰＥＡ、ピリジン、等のような塩基の存在下で、知られた化合物又は知られた方法により調製される化合物の式（ＤＸＶIII）の化合物の、適当に置換された酸塩化物と反応させると、対応する式（ＤＸＩＸ）の化合物を生成する。

【０３７８】

式（ＤＸＩＸ）の化合物をメタノール、エタノール、等のような有機溶媒中でＮａＢＨ$_{3}$ＣＮ、等のような還元剤の存在下でＮＨ$_{4}$ＯＡｃ、ＮＨ$_{4}$Ｃｌ、等と反応させるか又はＤＣＥ、ＴＨＦ、アセトニトリル、等のような有機溶媒中でＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_{3}$、等のような還元剤の存在下でＮＨ$_{4}$Ｏ$_{2}$ＣＣＦ$_{3}$、ＮＨ$_{4}$ＯＡｃ、等と反応させると、対応する式の化合物を生成する。

【０３７９】

当業者は更に、その－Ａ^{1}－Ｑ^{1}－Ｒ^{2}が－（Ｃ$_{1-4}$アルキル）－ＮＨ－Ｃ（Ｏ）－ＯＲ^{2}である式（ＸＩ）の化合物、その－Ａ^{1}－Ｑ^{1}－Ｒ^{2}が－（Ｃ$_{1-4}$アルキル）－ＮＨ－Ｃ（Ｓ）－ＮＨ－Ｒ^{2}である式（ＸＩ）の化合物及び、その－Ａ^{1}－Ｑ^{1}－Ｒ^{2}が－（Ｃ$_{1-4}$アルキル）－ＮＨ－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－Ｒ^{2}である式（ＸＩ）の化合物も同様に、スキーム２に記載の方法を変更することにより、知られた方法に従って調製することができることを認めるであろう。

【０３８０】

当業者は更に、そのQ[1]が前記に特に例示された置換基群の１つ、例えばそのQ[1]が－Ｏ－、－Ｓ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－ＮＲ[Ａ]－ＳＯ－、－ＮＲ[Ａ]－ＳＯ$_2$－、－ＳＯ－ＮＲ[Ａ]－、－ＳＯ$_2$－ＮＲ[Ａ]－、－ＯＣ（Ｏ）－ＮＲ[Ａ]－、－ＮＲ[Ａ]－ＳＯ$_2$－Ｏ－、－Ｏ－ＳＯ$_2$－ＮＲ[Ａ]－又は－ＮＲ[Ａ]－ＳＯ$_2$－ＮＲ[Ｂ]－から選択されるもの以外である、式（ＸＩ）の化合物も同様に知られた方法に従って調製することができることを認めるであろう。

【０３８１】

あるいはまた、そのＡ[1]基（すなわち－（Ｃ$_{1-4}$アルキル）－基）がコア構造物に最も近い炭素原子で置換されており、そして単一のエナンチオマーが所望される（又は単一のエナンチオマーのエナンチオマー過剰が所望される）式（ＸＩ）の化合物は対応するラセミ混合物のキラル分離により調製することができる。

【０３８２】

あるいはまた、そのＡ[1]基（すなわち－（Ｃ$_{1-4}$アルキル）－基）がコア構造物にもっとも近い炭素原子で置換されており、そして単一のエナンチオマーが所望される（又は単一のエナンチオマーのエナンチオマー過剰が所望される）式（ＸＩ）の化合物は、Ｂｕｒｋ，Ｍ．Ｊ．；Ｇｒｏｓｓ，Ｍ．Ｆ．；Ｍａｒｔｉｎｅｚ，Ｊ．Ｐ．Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．１９９５，１１７，９３７５；Ｓｍｒｃｉｎａ，Ｍ．；Ｍａｊｅｒ，Ｐ．；Ｍａｊｅｒｏｖａ，Ｅ．；Ｇｕｅｒａｓｓｉｎａ，Ｔ．Ａ．；Ｅｉｓｓｅｎｓｔａｔ，Ｍ．Ａ．Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ　１９９７，５３，１２８６７；及び／又はＨｉｎｒｍａｎｎ，Ｔ．；Ｇａｄｅｍａｎｎ，Ｋ．；Ｊａｕｎ，Ｂ．Ｓｅｅｂａｃｈ，Ｄ．Ｈｅｌｖ．Ｃｈｉｍ．Ａｃｔａ　１９９８，８１，９８３に開示されたようないずれかの方法に従って調製することができる。

【０３８３】

当業者は更に、スキーム８～１７に記載の方法を例えば、適当な出発材料及び／又は試薬を選択し、置換することにより変更すると、式（II）の化合物及び／又は式（III）の化合物の調製のための対応する化合物を生成することができることを認めるであろう。

【０３８４】

以下の実施例は発明の理解を補助するために提示されており、そして後記の請求項中に提示される発明を決して限定することを意図されず、そしてそのように解釈するべきではない。

【０３８５】

以下の実施例には、残渣として単離されたいくつかの合成生成物を記載する。用語「残渣」は生成物が単離された物理的状態を限定せず、そして例えば、固体、油、発泡体、ガム、シロップ、等を包含することができることが当業者により理解されるであろう。

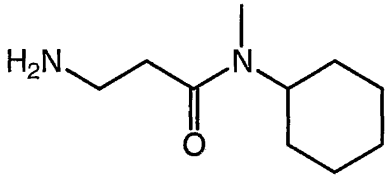
【実施例１】

【０３８６】

３－アミノ－Ｎ－シクロヘキシル－Ｎ－メチ－プロピオンアミド

【０３８７】

【化６１】



【０３８８】

知られた化合物（Ｏｓｄｅｎｅ，Ｔｈｏｍａｓ　Ｓ．ｅｔ　ａｌ．Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ（１９６７），１０（２），１６５－７；Ｏｓｄｅｎｅ，Ｔｈｏｍａｓ　Ｓ．；Ｓａｎｔｉｌｌｉ，Ａｒｔｈｕｒ　Ａ．米国特許第３１３８５９５号明細書に開示されたように調製することができる）の２－シアノ－Ｎ－

シクロヘキシル－Ｎ－メチル－アセトアミド（３．９６ｇ、０．０２２モル）及びラネーニッケル（３ｇ）の混合物（３００ｍＬのＮＨ$_3$／ＭｅＯＨ中）を常圧下で水素化した。２当量の水素を消費後、触媒を濾去した。濾液を蒸発させ、トルエンを残渣に添加し、次に蒸発させると残渣を生成した。

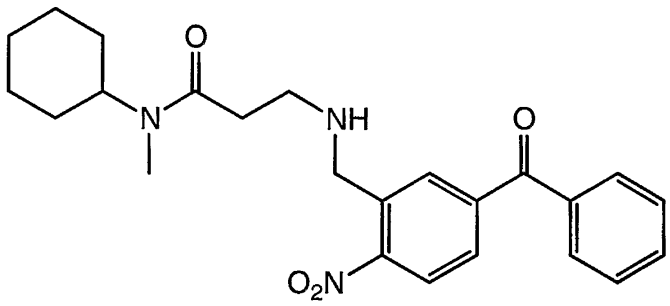
【実施例２】

【０３８９】

３－（５－ベンゾイル－２－ニトロ－ベンジルアミノ）－Ｎ－シクロヘキシル－Ｎ－メチル－プロピオンアミド

【０３９０】

【化６２】



【０３９１】

知られた化合物（欧州特許第３７１５６４号明細書に開示のように調製することができる）の５－ベンゾイル－２－ニトロ－ベンズアルデヒド（１０ｇ、０．０３９０モル）及び３－アミノ－Ｎ－シクロヘキシル－Ｎ－メチル－プロピオンアミド（７．５ｇ、０．０４１０モル）の混合物（２５０ｍＬの１，２－ジクロロエタン中）を窒素下の室温で撹拌した。ナトリウムトリアセトキシホウ水素化物（８．７ｇ、０．０４１０モル）を添加し、反応混合物を室温で６時間撹拌した。次にＮａＨＣＯ$_3$飽和溶液（２００ｍＬ）を添加した。有機層を分離し、乾燥し、そして蒸発させた。生成された残渣をシリカゲル上カラムクロマトグラフィーにより精製した（溶離剤：９９：１のＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$：ＭｅＯＨ）。もっとも純粋な画分を合わせ、溶媒を蒸発させると残渣を生成した。

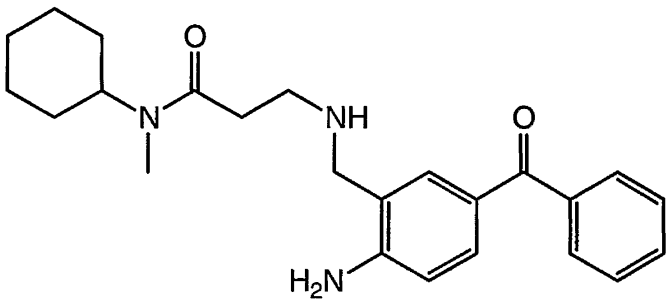
【実施例３】

【０３９２】

３－（２－アミノ－５－ベンゾイル－ベンジルアミノ）－Ｎ－シクロヘキシル－Ｎ－メチル－プロピオンアミド

【０３９３】

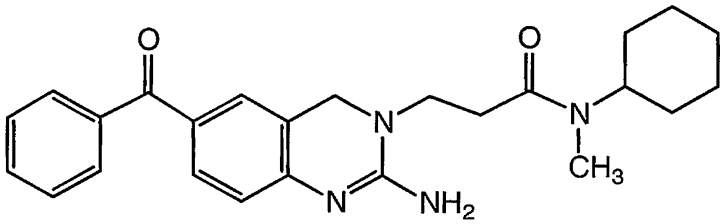
【化６３】



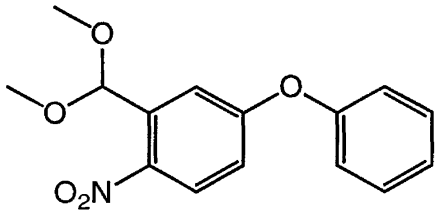
【０３９４】

３－（５－ベンゾイル－２－ニトロ－ベンジルアミノ）－Ｎ－シクロヘキシル－Ｎ－メチル－プロピオンアミド（９ｇ、０．０２モル）、１０％炭素上パラジウム（２ｇ）及びチオフェン溶液（２ｍＬ）の混合物（２５０ｍＬのＭｅＯＨ中）を３当量の水素が消費されるまで水素化した。反応混合物をジカライト（Ｃｉｃａｌｉｔｅ）を通して濾過し、濾液を濃縮すると残渣を生成した。

【実施例４】
【０３９５】
３－（２－アミノ－６－ベンゾイル－４Ｈ－キナゾリン－３－イル）－Ｎ－シクロヘキシル－Ｎ－メチル－プロピオンアミド（化合物＃１）
【０３９６】
【化６４】

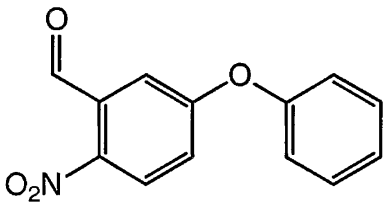


【０３９７】
３－（２－アミノ－５－ベンゾイル－ベンジルアミノ）－Ｎ－シクロヘキシル－Ｎ－メチル－プロピオンアミド（３．９４ｇ、０．０１００モル）の溶液（２００ｍＬのメタノール中）に臭化シアン（１．１６ｇ、０．０１１０モル）を添加した。生成された混合物を週末にわたり室温で撹拌し、次に５時間還流加熱した。溶媒を蒸発させると残渣を生成し、それをＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）から結晶化した。生成された沈殿物を濾取し、乾燥すると粗生成物を生成し、それを２－プロパノール（５０ｍＬ）から再結晶すると主題化合物、３－（２－アミノ－６－ベンゾイル－４Ｈ－キナゾリン－３－イル）－Ｎ－シクロヘキシル－Ｎ－メチル－プロピオンアミドを生成した。
ｍｐ　１９８．１℃
【実施例５】
【０３９８】
２－（ジメトキシメチル）－１－ニトロ－４－フェノキシ－ベンゼン
【０３９９】
【化６５】



【０４００】
４－クロロ－２－ジメトキシメチル－１－ニトロベンゼン（１１．５５ｇ、０．０５００モル）、フェノール（４．７０ｇ、０．０５００モル）及び炭酸カリウム（８．１６ｇ、０．０６００モル）の混合物（１００ｍＬのＤＭＡ中）を１５０℃で６時間撹拌した。冷却後、反応混合物を水中に注入し、ジイソプロピルエーテルで処理した。有機層を分離し、１０％ＫＯＨ水溶液で洗浄し、乾燥し（$MgSO_4$）、濾過し、そして濃縮した。生成された残渣を溶離剤としてCH_2Cl_2：石油エーテル（４０：６０、６０：４０、１００：０の勾配）を使用して、シリカゲル上カラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物含有画分を合わせ、蒸発させると、残渣を生成し、それをCH_2Cl_2に溶解し、１０％ＫＯＨ水溶液で洗浄して、残留フェノールを除去した。乾燥し、蒸発させると残渣を生成した。
【実施例６】
【０４０１】
２－ニトロ－５－フェノキシ－ベンズアルデヒド
【０４０２】

【化６６】



【０４０３】

２－（ジメトキシメチル）－１－ニトロ－４－フェノキシ－ベンゼン（７．４ｇ、０．０２５６モル）の溶液（８０ｍＬのＴＨＦ中）に１２ＮのＨＣｌ（１０ｍＬ）及び水（２０ｍＬ）を添加した。生成された混合物を室温で２日間撹拌した。次に水を添加し、混合物をジイソプロピルエーテルで抽出した。有機層を分離し、１０％$NaHCO_3$水溶液、次に水で洗浄し、乾燥し（$MgSO_4$）、濾過し、そして濃縮すると黄色の固体を生成した。

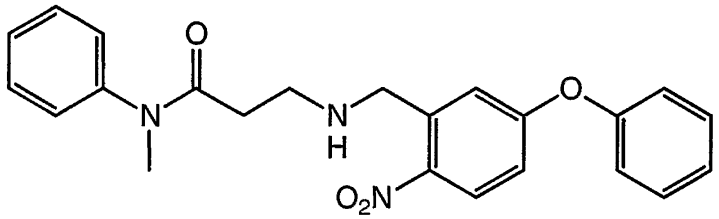
【実施例７】

【０４０４】

Ｎ－メチル－３－（２－ニトロ－５－フェノキシ－ベンジルアミノ）－Ｎ－フェニル－プロピオンアミド

【０４０５】

【化６７】



【０４０６】

２－ニトロ－５－フェノキシ－ベンズアルデヒド（２．１４ｇ、０．００８８２モル）を３－アミノ－Ｎ－シクロヘキシル－Ｎ－メチル－プロピオンアミド（１．５ｇ、０．００８８２モル）の溶液（１００ｍＬの１，２－ジクロロエタン中）に添加し、混合物を８０℃で１時間撹拌した。トリアセトキシホウ水素化ナトリウム（２．８７ｇ、０．００８８２モル）を室温で添加し、反応混合物を１５時間撹拌した。更なるトリアセトキシホウ水素化ナトリウム（１ｇ）を添加し、反応混合物を室温で更に２０時間撹拌した。反応混合物に１０％のＮａＯＨ水溶液（５０ｍＬ）を添加し、混合物をCH_2Cl_2で抽出した。有機層を分離し、乾燥し（$MgSO_4$）、濾過し、そして濃縮すると残渣を生成し、それを、溶離剤として９７：３のCH_2Cl_2：ＭｅＯＨを使用してシリカゲル上カラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物含有画分を合わせ、蒸発させると副生成物（ＭＷ６３８）を生成した。残渣を更に、９７：３のCH_2Cl_2：ＭｅＯＨを使用するシリカゲル上カラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物含有画分を合わせ、蒸発させると残渣を生成した。不純な生成物を含有する画分を合わせ、蒸発させると、第２の残渣を生成し、それをシリカゲルクロマトグラフィーにより精製すると更なる所望生成物を生成した。

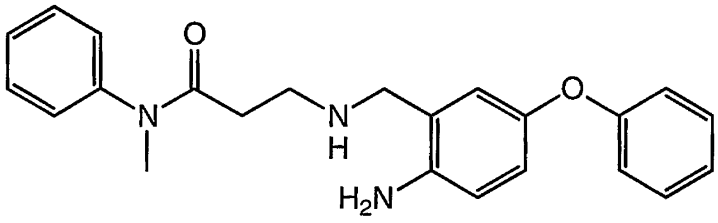
【実施例８】

【０４０７】

３－（２－アミノ－５－フェノキシ－ベンジルアミノ）－Ｎ－メチル－Ｎ－フェニル－プロピオンアミド

【０４０８】

【化６８】



【０４０９】

Ｎ－メチル－３－（２－ニトロ－５－フェノキシ－ベンジルアミノ）－Ｎ－フェニル－プロピオンアミド（２ｇ、０．００４９モル）、１０％炭素上パラジウム（１ｇ）及びチオフェン溶液（１ｍＬ）の混合物（１５０ｍＬのＭｅＯＨ中）を３当量の水素が消費されるまで水素化した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮した。生成された残渣をＢｉｏｔａｇｅ上カラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物含有画分を回収し、濃縮すると残渣を生成した。

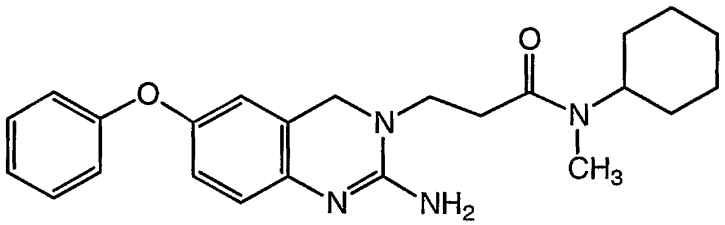
【実施例９】

【０４１０】

３－（２－アミノ－６－フェノキシ－４Ｈ－キナゾリン－３－イル）－Ｎ－シクロヘキシル－Ｎ－メチル－プロピオンアミド（化合物＃２０）

【０４１１】

【化６９】



【０４１２】

３－（２－アミノ－５－フェノキシ－ベンジルアミノ）－Ｎ－メチル－Ｎ－フェニル－プロピオンアミド（ジアミン）（１．４ｇ、０．００３７モル）及び臭化シアン（０．５８ｇ、０．００５５モル）の溶液（７０ｍＬのエタノール中）を３時間還流した。溶媒を蒸発させると残渣を生成し、それをＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）から結晶化した。生成された沈殿物をエタノールに溶解し、３時間撹拌した。生成された沈殿物を濾取し、エタノールで洗浄し、そして乾燥すると主題化合物、純粋な３－（２－アミノ－６－フェノキシ－４Ｈ－キナゾリン－３－イル）－Ｎ－シクロヘキシル－Ｎ－メチル－プロピオンアミドを生成した。

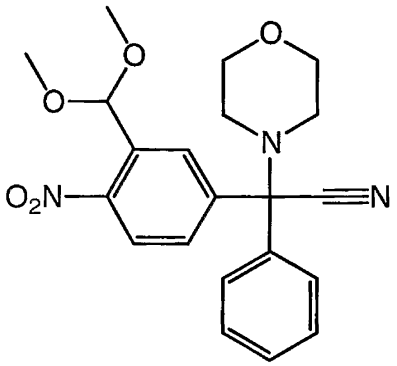
【実施例１０】

【０４１３】

（３－ジメトキシメチル－４－ニトロ－フェニル）－モルホリン－４－イル－フェニル－アセトニトリル

【０４１４】

【化７０】



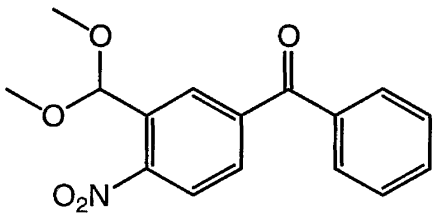
【０４１５】
ＮａＨ（０．９７５モル）をヘキサンで洗浄した。ヘキサンをデカント除去後、ＮａＨを室温でＤＭＦ（１９５０ｍＬ）中に撹拌した。モルホリン－４－イル－フェニル－アセトニトリル（０．７０モル）（３００ｍＬのＤＭＦ中）を$Ｎ_2$ガス下で滴下した。反応混合物を室温で２時間撹拌した。反応混合物を氷浴中で冷却し、４－クロロ－２－ジメトキシメチル－１－ニトロベンゼン（０．８６モル）（１５０ｍＬのＤＭＦ中）を滴下した。反応混合物を０℃で２時間、室温で１晩撹拌した。反応混合物を氷／水上に注入し、ジイソプロピルエーテルで抽出した。有機層を水で洗浄し、乾燥し（$ＭｇＳＯ_4$）、蒸発させると、固体として主題化合物を生成した。

【実施例１１】

【０４１６】
（３－ジメトキシメチル－４－ニトロ－フェニル）－フェニル－メタノン

【０４１７】

【化７１】



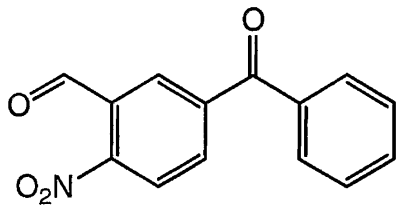
【０４１８】
実施例１０におけるように調製された残渣（０．７モル）の溶液（１５００ｍＬの７０％酢酸中）を３０分間撹拌、還流した。反応混合物を氷／水上に注入し、ジイソプロピルエーテルで抽出した。有機層をアルカリ水及び水で洗浄した。有機層を乾燥し（$ＭｇＳＯ_4$）、残渣になるまで蒸発させた。生成物を含有する水層を更にＤＣＭで抽出した。有機層を乾燥し（$ＭｇＳＯ_4$）、蒸発させると残渣を生成した。前記からの残渣をシリカゲル上ガラスフィルター上で精製した（溶離剤：ＤＣＭ）。純粋な画分を回収し、蒸発させると固体として主題化合物を生成した。

【実施例１２】

【０４１９】
５－ベンゾイル－２－ニトロベンズアルデヒド

【０４２０】

【化７２】



【０４２１】

実施例１１におけるように調製された固体（０．０６５９モル）及び５ＮのＨＣｌ（４０ｍＬ）の混合物（８０ｍＬのクロロホルム中）を室温で１晩撹拌した。次に反応混合物を４時間還流した。冷却後、有機層を分離した。NH_4OH滴下により有機層をアルカリ性にさせた。有機層を水で洗浄し、乾燥し（$MgSO_4$）そして蒸発させた。残渣をジイソプロピルエーテル／酢酸エチル（５０ｍＬ／２０ｍＬ）から結晶化した。沈殿物を濾取し、ジイソプロピルエーテル／酢酸エチルそしてジイソプロピルエーテルで洗浄し、５０℃で真空乾燥すると主題化合物をベージュ色の固体として生成した。

ｍｐ　９６．７℃

注：あるいはまた、主題化合物は欧州特許第０３７１５６４Ａ２号明細書に開示された方法に従って調製することができる。

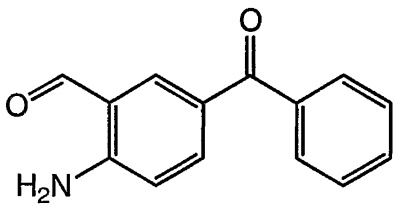
【実施例１３】

【０４２２】

２－アミノ－５－ベンゾイルベンズアルデヒド

【０４２３】

【化７３】



【０４２４】

５－ベンゾイル－２－ニトロベンズアルデヒド（０．０１モル）の混合物（トルエン中）を４％チオフェン溶液（２ｍＬ）の存在下で触媒として５％Ｐｄ／Ｃ（２ｇ）を使用して、室温、常圧で水素化した。H_2ガス（３当量）の消費後、触媒を濾去し、濾液を蒸発させた（５０℃の水浴）。残渣をジエチルエーテル（１０ｍＬ）に溶解し、室温で結晶化した。結晶を濾取し、少量のジエチルエーテル及びジイソプロピルエーテルで洗浄し、次に乾燥すると（真空、４０℃）主題化合物を固体として生成した。

ｍｐ　１２４．９℃

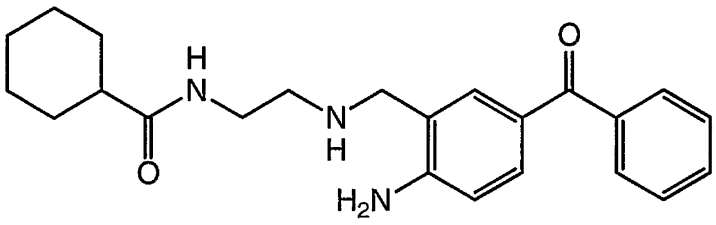
【実施例１４】

【０４２５】

シクロヘキサンカルボン酸［２－（２－アミノ－５－ベンゾイル－ベンジルアミノ）－エチル］－アミド

【０４２６】

【化７４】



【０４２７】

２－アミノ－５－ベンゾイルベンズアルデヒド（０．００７モル）及びシクロヘキサンカルボン酸（２－アミノ－エチル）－アミド（０．００７モル）の混合物（メタノール中）をチオフェン溶液（１ｍＬ）の存在下で触媒として１０％Ｐｄ／Ｃ（０．５ｇ）で５０℃で水素化した。H_2ガス（１当量）の消費後、触媒を濾去し、溶媒を蒸発させた。残渣をシリカゲル上カラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅカラム）（溶離剤：CH_2Cl_2：メタノールの勾配）により精製した。所望の画分を回収し、溶媒を蒸発させると主題化合物を残渣として生成した。

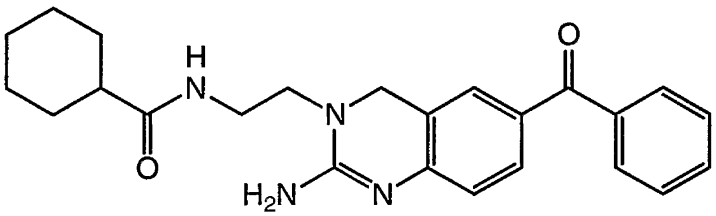
【実施例１５】

【０４２８】

シクロヘキサンカルボン酸［２－（２－アミノ－６－ベンゾイル－４Ｈ－キナゾリン－３－イル）－エチル］－アミド（化合物＃７）

【０４２９】

【化７５】



【０４３０】

シクロヘキサンカルボン酸［２－（２－アミノ－５－ベンゾイル－ベンジルアミノ）－エチル］－アミド（０．００３２モル）の混合物（３０ｍＬのエタノール中）を室温で撹拌した。臭化シアン（０．００４８モル）を添加した。反応混合物を２時間撹拌、還流し、次に冷却し、室温で１晩撹拌すると沈殿物を生成した。沈殿物を濾取し、ジイソプロピルエーテルで洗浄し、乾燥すると残渣として主題化合物を生成した。

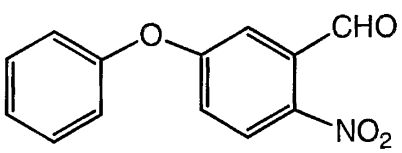
【実施例１６】

【０４３１】

２－ニトロ－５－フェノキシ－ベンズアルデヒド

【０４３２】

【化７６】



【０４３３】

段階Ａ：

５－フルオロ－２－ニトロ－トルエン（３８．２ｇ、０．２５モル）の溶液（２００ｍＬのＤＭＦ中）にフェノール（２３．５ｇ、０．２５モル）及びK_2CO_3（４３．０ｇ、０．３１モル）を添加し、混合物を１４０℃で１晩加熱した。混合物を室温に冷却し、

次に大部分のＤＭＦを真空蒸発させた。残渣をＥｔＯＡｃに溶解し、水（２×）及び生理食塩水で洗浄し、次に乾燥した（K_2CO_3）。溶液を濾過し、溶媒を真空蒸発させると暗褐色の油を生成した。粗生成物をクーゲルロール蒸留により精製し、僅かな前生成物（８０～９０℃）の後に、４－フェノキシ－２－ニトロトルエンを粘性の黄色の油（ｍｐ１２０～１３０℃）として回収し、それを静置結晶化させた。

【０４３４】

段階Ｂ：

前記の段階Ａで調製された２－ニトロ－５－フェノキシトルエン（５７．３ｇ、０．２５モル）及びジメチルホルムアミド・ジメチルアセタール（４３．１ｍＬ、０．３２４モル）の混合物（２５９ｍＬのＤＭＦ中）を１４０℃で１晩加熱した。混合物を室温に冷却し、溶媒を真空蒸発させた。残渣をＴＨＦ（５００ｍＬ）に溶解し、頭上撹拌装置の付いた３Ｌ用３首フラスコに移した。混合物を水５００ｍＬで希釈し、$NaIO_4$（１６０ｇ、０．７５モル）を分割添加した（僅かな発熱）。混合物を室温で１晩撹拌した。固体を濾取し、ＥｔＯＡｃで十分に洗浄した。濾液を$NaHCO_3$飽和水溶液で３×洗浄し、次に乾燥した（$MgSO_4$）。溶液を濾過し、溶媒を真空蒸発させた。粗生成物をクロマトグラフィー（１０～４０％のCH_2Cl_2：ヘキサン）にかけると、黄色の結晶状固体として２－ニトロ－５－フェノキシ－ベンズアルデヒドをを生成した。

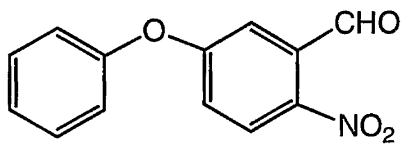
【実施例１７】

【０４３５】

２－ニトロ－５－フェノキシ－ベンズアルデヒド

【０４３６】

【化７７】



【０４３７】

５－フルオロ－２－ニトロベンズアルデヒド（１５．００ｇ、０．０８９モル）、フェノール（９．１２ｇ、０．０９８モル）及びK_2CO_3（１３．５ｇ、０．０８９モル）の混合物（２００ｍＬのＤＭＦ中）を１２０℃で５０分間加熱した。反応混合物を冷却し、真空濃縮した。残渣にＥｔＯＡｃ（５００ｍＬ）及びH_2O（５００ｍＬ）を添加した。層を分離し、ＥｔＯＡｃ抽出物を濃縮した。溶離剤として２０％ＥｔＯＡｃ－ヘキサンを使用して残渣をシリカゲル上で精製した。生成物含有画分を合わせ、濃縮すると黄色の油を生成し、それを静置して固化させた。この物質を最少量のＥｔＯＡｃ及びヘキサンに溶解し、生成された溶液をドライアイスのアセトン浴中で冷却した。濾過すると、淡黄色の固体として２－ニトロ－５－フェノキシ－ベンズアルデヒドを生成した。濾液を真空濃縮すると更なる２－ニトロ－５－フェノキシ－ベンズアルデヒドを生成した。

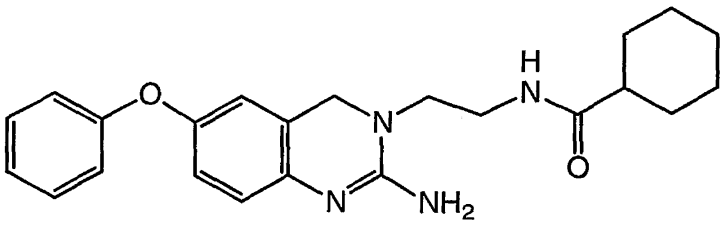
【実施例１８】

【０４３８】

シクロヘキサンカルボン酸［２－（２－アミノ－６－フェノキシ－４Ｈ－キナゾリン－３－イル）－エチル］－アミド（化合物＃１１１）

【０４３９】

【化７８】



【０４４０】

段階Ａ

２－ニトロ－５－フェノキシ－ベンズアルデヒド（１．４ｇ、５．８ミリモル）及びＮ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルエチレンジアミン（１．４ｇ、８．７５ミリモル）の溶液（６０ｍＬのＤＣＥ中）を室温で４０分間撹拌した。次にＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（１．８６ｇ、８．７５ミリモル）を添加し、混合物を室温で１晩撹拌した。反応物を３ＮのＮａＯＨの添加によりクエンチした。有機層を生理食塩水で洗浄し、次に真空濃縮すると粗生成物を生成した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（４０％のＥｔＯＡｃ／ヘキサン）により精製すると残渣を生成した。

ＭＨ$^+$＝３８８

【０４４１】

段階Ｂ

前記の段階Ａで調製され化合物（２．０ｇ、５．２ミリモル）の溶液（１００ｍＬのＥｔＯＨ中）を１０％Ｐｄ／Ｃで１晩水素化（４０ｐｓｉ）した。触媒を濾去し、濾液を真空濃縮すると残渣を生成した。

【０４４２】

段階Ｃ

前記の段階Ｂで調製された残渣（０．４４ｇ、１．１８ミリモル）の溶液（１５ｍＬのＥｔＯＨ中）にＢｒＣＮ（０．１３ｇ、１．３ミリモル）を添加した。反応混合物を室温で１時間撹拌し、次に３時間還流加熱した。溶媒を真空蒸発させ、残渣を逆相ＨＰＬＣにより精製すると白色固体を生成した。

ＭＨ$^+$＝３８３

【０４４３】

段階Ｄ

前記の段階Ｃで調製された白色固体（０．１３ｇ、０．２８ミリモル）の溶液（１０ｍＬのＴＦＡ中）を室温で１晩撹拌した。溶媒を真空蒸発させると残渣を生成した。

【０４４４】

段階Ｅ

前記の段階Ｄで調製した残渣（０．０８８ｇ、０．１７ミリモル）の溶液（５ｍＬのジオキサン中）にＴＥＡ（０．１４ｇ、０．４１ミリモル）、次に塩化シクロヘキシルカルボニル（０．０２ｇ、０．１４ミリモル）を添加した。反応混合物を室温で１晩撹拌した。溶媒を真空蒸発させ、生成物を逆相ＨＰＬＣにより精製すると主題化合物、シクロヘキサンカルボン酸［２－（２－アミノ－６－フェノキシ－４Ｈ－キナゾリン－３－イル）－エチル］－アミドを白色固体として生成した。

ＭＨ$^+$＝３９３

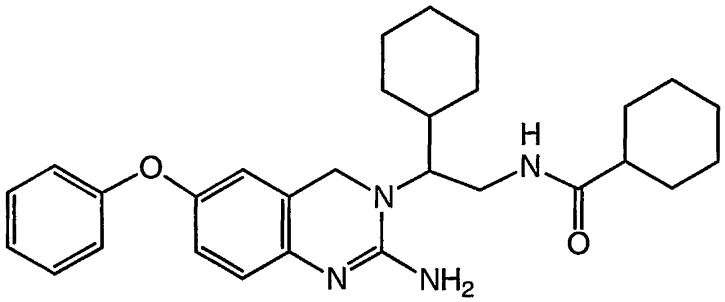
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ１．１５－１．６４（ｍ，１０Ｈ），２．０４（ｍ，１Ｈ），３．５０（ｍ，４Ｈ），４．５７（ｓ，２Ｈ），６．８８－７．４１（ｍ，８Ｈ），７．８７－７．９０（ｍ，３Ｈ）。

【実施例１９】

【０４４５】

シクロヘキサンカルボン酸［２－（２－アミノ－６－フェノキシ－４Ｈ－キナゾリン－３－イル）－２－シクロヘキシル－エチル］－アミド（化合物＃２９４）

【０４４６】
【化７９】



【０４４７】
段階Ａ
－１０℃に冷却されたＮ，Ｏ－ジメチルヒドロキシルアミンＨＣｌ（０．４４３ｇ、４．５ミリモル）の懸濁液（１００ｍＬのCH_2Cl_2中）に$Al(CH_3)_3$の１．２Ｍ溶液（２．１９ｍＬ、４．３９ミリモル）（ヘキサン中）を添加した。生成された反応混合物を室温に暖め、３０分間撹拌し、次に０℃に再冷却した。次にＮ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グリシンメチルエステル（０．２３ｇ、１．４６ミリモル）の溶液（２ｍＬのCH_2Cl_2中）を添加した。反応混合物を室温に放置して暖め、１晩撹拌した。反応物を１Ｍの$KHSO_4$（５ｍＬ）の添加によりクエンチし、水層をCH_2Cl_2の更に２画分で抽出した。合わせた抽出物を生理食塩水で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥した。溶液を濾過し、溶媒を真空蒸発させると白色固体を生成した。
【０４４８】
段階Ｂ
氷浴中で冷却された段階Ａにおけるように調製された白色固体（２．８ｇ、１２．８ミリモル）の溶液（５０ｍＬのＴＨＦ中）に２．０Ｍのシクロヘキシル塩化マグネシウム溶液（３８．４ｍＬ、７６．８ミリモル）（ジエチルエーテル中）を添加し、反応混合物を室温に暖め、１時間撹拌した。反応混合物を飽和NH_4Clでクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した（３×）。合わせた有機層を生理食塩水で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥した。溶液を濾過し、溶媒を真空蒸発させると粗生成物を生成し、それを更に精製せずに次の段階に使用した。
【０４４９】
段階Ｃ
前記の段階Ｂで調製した粗生成物（３．５ｇ）の溶液（４０ｍＬのＭｅＯＨ中）にNH_4OAc（２４．０ｇ、０．３３モル）を添加し、混合物を室温で５時間撹拌した。次に$NaCNBH_3$（１．２ｇ、１９．０ミリモル）を添加し、反応物を室温で１晩撹拌した。溶媒を真空蒸発させ、残渣を水に溶解し、Et_2O（３×）で抽出した。合わせた抽出物を生理食塩水で洗浄し、溶媒を真空蒸発させると油を生成した。
【０４５０】
段階Ｄ
２－ニトロ－５－フェノキシベンズアルデヒド（１．５６ｇ、６．４ミリモル）及び前記の段階Ｃで調製した粗生成物の溶液（１００ｍＬのCH_2Cl_2中）に$NaBH(OAc)_3$（２．０ｇ、９．６ミリモル）を添加した。反応混合物を室温で１晩撹拌した。反応物を２Ｎの$NaOH$でクエンチし、層を分離した。水層をCH_2Cl_2（２×）で抽出した。合わせた抽出物を生理食塩水で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥した。溶液を濾過し、溶媒を真空蒸発させると油を生成した。油のフラッシュクロマトグラフィー（CH_2Cl_2中１～１０％のＥｔＯＡｃ）により残渣を生成した。
MH^+＝４７０
【０４５１】
段階Ｅ

前記の段階Ｄで調製された生成物（１．０３ｇ、２．１９ミリモル）及びＰｄ／Ｃ（２００ｍｇ）の溶液（１００ｍＬのＥｔＯＨ中）を４０ｐｓｉで３時間水素化した。溶液をジカライトを通して濾過し、濾液を３０ｍＬの溶液に濃縮した。

【０４５２】

段階Ｆ

段階Ｅで調製した溶液にＢｒＣＮ（０．２６ｇ、２．５ミリモル）を添加し、反応混合物を室温で１晩撹拌した。翌日反応混合物を９０分間還流加熱し、次に溶媒を真空蒸発させた。粗生成物を逆相ＨＰＬＣにより精製するとオフホワイトの固体を生成した。

MH^+＝４６５

【０４５３】

段階Ｇ

前記の段階Ｆで調製したオフホワイトの固体（０．８６ｇ、１．４９ミリモル）の溶液（１５ｍＬのＴＦＡ中）を室温で５時間撹拌した。過剰のＴＦＡを蒸発させると油を生成した。

【０４５４】

段階Ｈ

前記段階Ｇで調製した油（０．０６ｇ、０．１２ミリモル）の溶液（７ｍＬのジオキサン中）にＴＥＡ（３７．６ｍｇ、０．３７ミリモル）を添加し、次に塩化シクロヘキシルカルボニル（０．０１８ｇ、０．１２ミリモル）を添加した。反応混合物を室温で１晩撹拌した。溶媒を真空蒸発させると主題化合物、シクロヘキサンカルボン酸［２－（２－アミノ－６－フェノキシ－４Ｈ－キナゾリン－３－イル）－２－シクロヘキシル－エチル］－アミドを白色固体として生成した。

MH^+＝４７５

^1H ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ１．１３－２．５１（ｍ，２２Ｈ），３．４３（ｍ，２Ｈ），３．８６（ｍ，１Ｈ），４．４０（ｄ，Ｊ＝１５．２Ｈｚ，１Ｈ），４．４１（ｄ，Ｊ＝１５．５Ｈｚ，１Ｈ），６．９３－７．４１（ｍ，８Ｈ），７．７７（ｍ，３Ｈ）。

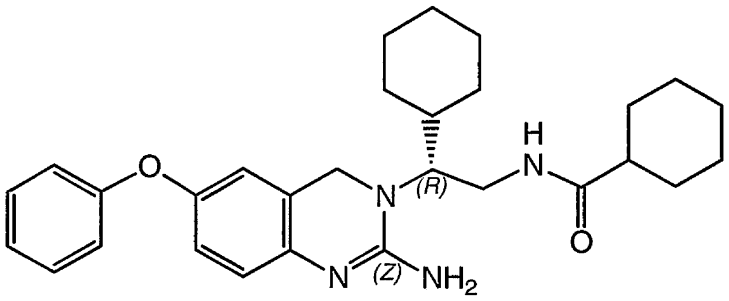
【実施例２０】

【０４５５】

シクロヘキサンカルボン酸［２－（２－アミノ－６－フェノキシ－４Ｈ－キナゾリン－３－イル）－２－（Ｒ）－シクロヘキシル－エチル］－アミド（化合物＃４８５）

【０４５６】

【化８０】



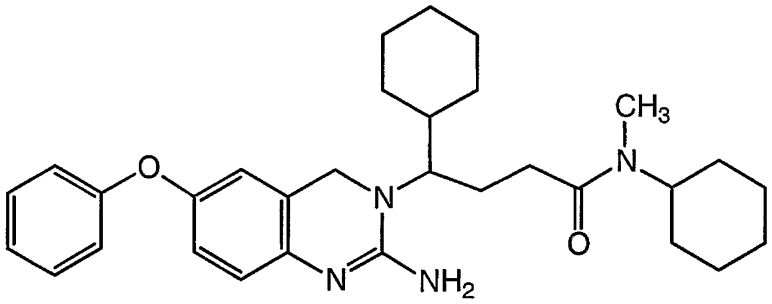
【０４５７】

段階Ａ

ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ－（Ｒ）－シクロヘキシル－酢酸（２．５７ｇ、１０．０ミリモル）、$(Boc)_2O$（２．８３ｇ、１３．０ミリモル）及びNH_4CO_3（１．０ｇ、１２．６ミリモル）の溶液（５０ｍＬのアセトニトリル中）に０．０５ｍＬのピリジンを添加し、反応混合物を室温で１晩撹拌した。水（５０ｍＬ）を添加し、反応混合物を最初の容量の１／２に濃縮した。懸濁物を濾過し、白色固体を回収し、水で洗浄した。

【０４５８】
段階Ｂ
前記の段階Ａで調製した白色固体（０．６５ｇ）をCH_2Cl_2（２０ｍＬ）に懸濁させ、１０ｍＬのＴＦＡを添加した。反応混合物を室温で３時間撹拌した。溶媒を真空蒸発させると残渣を生成した。
【０４５９】
段階Ｃ
前記の段階Ｂで調製した残渣（０．６６ｇ、２．４４ミリモル）及び２－ニトロ－５－フェノキシベンズアルデヒド（０．４ｇ、１．６３ミリモル）の溶液（４０ｍＬのＴＨＦ中）を３０分間撹拌した。次に$NaBH(OAc)_3$（０．５２１ｇ、２．４４ミリモル）を添加し、反応混合物を室温で１晩撹拌した。反応混合物を１ＮのＮａＯＨでクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３×）で抽出した。合わせた抽出物を生理食塩水で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥した。溶液を濾過し、濾液を真空蒸発させると、残渣を生成した。
【０４６０】
段階Ｄ
前記の段階Ｃで調製した残渣（０．３１ｇ、０．８ミリモル）の溶液（１０ｍＬのＴＨＦ中）に４．０ｍＬのBH_3・ＴＨＦを添加し、混合物を１晩還流加熱した。反応物を氷中で冷却し、１．５ｍＬのＨＣｌでクエンチし、生成された混合物を９０分間還流加熱した。溶液を３ＮのＮａＯＨで塩基性化し、CH_2Cl_2（３×）で抽出した。合わせた抽出物を生理食塩水で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥し、濾過し、次に真空蒸発させると、油を生成した。フラッシュクロマトグラフィー（$CHCl_3$中３～５％ＭｅＯＨ）により黄色の油を生成した。
MH^+＝３７０
【０４６１】
段階Ｅ
前記の段階Ｄで調製された黄色の油（０．４４ｇ、１．２ミリモル）及びＴＥＡ（０．３５ｍＬ、２．５ミリモル）の溶液（１０ｍＬのCH_2Cl_2中）に塩化シクロヘキサンカルボニル（０．２１ｇ、１．４ミリモル）を添加した。生成された混合物を室温で１晩撹拌した。次に反応混合物を更なるCH_2Cl_2で希釈し、水、そして次に生理食塩水で洗浄し、次にNa_2SO_4上で乾燥した。溶液を濾過し、溶媒を真空蒸発させると粗生成物を生成した。粗生成物のフラッシュクロマトグラフィー（CH_2Cl_2中５～１５％のＥｔＯＡｃ）により黄色の発泡体を生成した。
MH^+＝４８０
【０４６２】
段階Ｆ
前記の段階Ｅで調製した黄色発泡体（０．７８ｇ、１．６３ミリモル）の溶液（１００ｍＬのＥｔＯＨ及び３０ｍＬのＴＨＦ中）を１０％Ｐｄ／Ｃで１晩水素化（４０ｐｓｉ）した。触媒を濾去し、ＢｒＣＮ（０．１９ｇ、１．６３ミリモル）を添加した。反応混合物を室温で撹拌した。溶媒を真空蒸発させ、残渣を逆相ＨＰＬＣにより精製すると褐色の固体として主題化合物を生成した。
MH^+＝４７５
【実施例２１】
【０４６３】
４－（２－アミノ－６－フェノキシ－４Ｈ－キナゾリン－３－イル）－４，Ｎ－ジシクロヘキシル－Ｎ－メチル－ブチルアミド（化合物＃８５）
【０４６４】

【化８１】



【０４６５】

段階Ａ

コハク酸無水物（１ｇ、０．０１モル）及びＣｕＩ（０．２ｇ、０．００１モル）の溶液（２０ｍＬのＴＨＦ中）を－２０℃に冷却した。シクロヘキシルマグネシウム塩化物（ジエチルエーテル中２．０Ｍ、６ｍＬ、０．０１２モル）を反応混合物に緩徐に添加した。（紫色が形成されたが、添加完了後に消失した）。冷却浴を外し、反応混合物を室温で１時間撹拌した。次にH_2O（５０ｍＬ）及びＨＣｌ（１Ｎ、３０ｍＬ）を反応混合物に添加した。沈殿物が形成され、それを濾去した。CH_2Cl_2（２００ｍＬ）を濾液に添加した。層を分離し、有機層をNa_2SO_3飽和溶液及びＮａＣｌ溶液で洗浄した。有機層を$MgSO_4$で乾燥し、蒸発させると無色の油を生成した。

^1H ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ１．２３－１．３３（ｍ，６Ｈ），１．６５－１．８８（ｍ，４Ｈ），２．４０（ｍ，１Ｈ），２．５９－２．６４（ｍ，４Ｈ）。

【０４６６】

段階Ｂ

前記の段階Ａで調製した無色の油（１．１ｇ、６ミリモル）の溶液（５０ｍＬのCH_2Cl_2中）にイソブチルクロロホルメート（１ｍＬ、６．３ミリモル）を０℃で添加し、次にＴＥＡ（２．５ｍＬ、１８ミリモル）及びＮ－メチルシクロヘキシルアミン（１ｍＬ、６．６ミリモル）を添加した。反応混合物を室温で１晩撹拌した。次にＮａＣｌ溶液（１００ｍＬ）を添加した。層を分離し、水層をCH_2Cl_2で抽出した。有機層を合わせ、$MgSO_4$で乾燥し、蒸発させた。フラッシュカラムクロマトグラフィー（１：１のヘキサン：ＥｔＯＡｃ）による精製が褐色の油を生成した。

MH^+ ２８０．１

^1H ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ１．２３－１．７８（ｍ，２１Ｈ），２．５（ｍ，１Ｈ），２．５８－２．８（ｍ，４Ｈ），２．８５（ｓ，３Ｈ），３．６６（ｍ，０．４×１Ｈ），４．３９（ｍ，０．６×１Ｈ）。

【０４６７】

段階Ｃ

NH_4OAc（０．８３ｇ、１１ミリモル）及びシアノホウ水素化ナトリウム（０．０４５ｇ、８ミリモル）の溶液（２０ｍＬのＭｅＯＨ中）に前記の段階Ｂで調製した褐色油（０．２ｇ、０．７ミリモル）の溶液（５ｍＬのＭｅＯＨ中）を緩徐に添加した。次に反応混合物を室温で１晩撹拌した。ＭｅＯＨを蒸発させ、CH_2Cl_2（１００ｍＬ）、次に１ＮのＨＣｌ（５ｍＬ）を添加した。混合物を５分間撹拌し、次に１ＮのＮａＯＨ（６ｍＬ）で塩基性化した。CH_2Cl_2層を$MgSO_4$で乾燥し、次に蒸発させると、油を生成した。

MH^+ ２８１．１

^1H ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ１．０－１．７５（ｍ，２１Ｈ），２．２－２．３（ｍ，１Ｈ），２．４－２．７（ｍ，４Ｈ），２．７７（ｓ，３Ｈ），３．６（ｍ，０．４×１Ｈ），４．３（ｍ，０．６×１Ｈ）。

【０４６８】

段階Ｄ

前記の段階Ｃで調製した油（０．３ｇ、１．１ミリモル）、２－ニトロ－５－フェノキシベンズアルデヒド（０．２７ｇ、１．１ミリモル）及び酢酸（０．０７ｍＬ、１．１ミリモル）の溶液（１０ｍＬのCH_2Cl_2中）に$NaCNBH_3$（０．０７ｇ、１．２ミリモル）を添加した。次に反応混合物を室温で８時間撹拌した。次に１ＮのＨＣｌ（１０ｍＬ）を添加し、反応混合物を５分間撹拌し、次に１ＮのＮａＯＨ（１５ｍＬ）により塩基性にした。溶液をCH_2Cl_2（５０ｍＬ×２）で抽出した。有機層を$MgSO_4$で乾燥し、蒸発させると油を生成し、それをカラム上で精製すると（１：１のヘキサン：ＥｔＯＡｃ）黄色の油を生成した。

MH^+ ５０８．５

^1H ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ１．０－１．８（ｍ，２４Ｈ），２．２－２．３（ｍ，２Ｈ），２．７８（ｓ，０．４×３Ｈ），２．８０（ｓ，０．６×３Ｈ），３．５７（ｍ，０．４×１Ｈ），４．０（ｍ，２Ｈ），４．５（ｍ，１Ｈ），４．３７（ｍ，０．６×１Ｈ），６．８６（ｍ，１Ｈ），７．０７（ｄ，Ｊ＝８．３３Ｈｚ，２Ｈ），７．２－７．３８（ｍ，２Ｈ），７．４２－７．４４（ｍ，２Ｈ），７．９７（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，１Ｈ）．

【０４６９】

段階Ｅ

前記段階Ｄで調製した黄色の油（０．３４ｇ、６．７ミリモル）の溶液（１０ｍＬのＭｅＯＨ中）にN_2下で０．０５ｇの１０％活性炭素上Ｐｄを添加した。混合物を１時間にわたり３０ｐｓｉ下の水素化にかけた。触媒を濾去し、ＭｅＯＨを蒸発させると油を生成した。

MH^+ ４７８．４

^1H ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ１．１－１．７７（ｍ，２４Ｈ），２．０５－２．１９（ｍ，２Ｈ），２．７８（ｓ，０．４×３Ｈ），２．７９（ｓ，０．６×３Ｈ），３．５（ｍ，０．４×１Ｈ），３．７５（ｓ，２Ｈ），４．４４（ｍ，０．６×１Ｈ），６．７（ｄ，Ｊ＝８．０４Ｈｚ，１Ｈ），６．８（ｍ，２Ｈ），６．９３（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．０２（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），７．３（ｍ，３Ｈ）．

【０４７０】

段階Ｆ

前記の段階Ｅで調製した油（０．２ｇ、０．４ミリモル）及びＢｒＣＮ（０．０４４ｇ、０．４ミリモル）の混合物をＥｔＯＨ（１０ｍＬ）中で１晩還流した。ＥｔＯＨを蒸発させた。ジエチルエーテル（１ｍＬ）及びヘキサン（５ｍＬ）を残渣に添加し、混合物を室温で３０分間撹拌した。懸濁物を濾過し、主題化合物を固体のＨＢｒ塩として回収した。

MH^+ ５０３．７

^1H ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，CD_3OD）：δ１．１－１．９（ｍ，２２Ｈ），２．１５－２．２８（ｍ，２Ｈ），２．５（ｍ，１Ｈ），２．７４（ｓ，０．４×３Ｈ），２．７８（ｓ，０．６×３Ｈ），３．４７（ｍ，０．４×１Ｈ），３．９７（ｍ，１Ｈ），４．３（ｍ，０．６×１Ｈ），４．４（ｍ，２Ｈ），６．９－７．１（ｍ，５Ｈ），７．１２（ｍ，１Ｈ），７．３５（ｔ，Ｊ＝７．７６Ｈｚ，２Ｈ）．

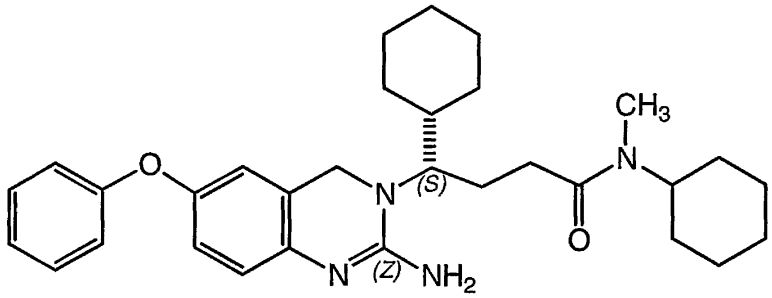
【実施例２２】

【０４７１】

４－（２－アミノ－６－フェノキシ－４Ｈ－キナゾリン－３－イル）－４－（Ｓ）－，Ｎ－ジシクロヘキシル－Ｎ－メチル－ブチルアミド（化合物＃３４６）

【０４７２】

【化８２】



【０４７３】

段階Ａ

Ｂｏｃ－Ｄ－シクロヘキシルグリシン（３．７ｇ、０．０１４モル）、ＨＯＢＴ（２．５ｇ、０．０１８モル）及びＮ，Ｏ－ジメチルヒドロキシルアミン・ＨＣｌ（１．８ｇ、０．０１９モル）の氷冷溶液（１００ｍＬのCH_2Cl_2中）にＴＥＡ（３．９ｍＬ、０．０２８モル）を添加し、次に１，３－ジメチルアミノプロピル－３－エチルカルボジイミド（ＥＤＣ、３．６ｇ、０．０１８モル）を添加した。混合物を室温に暖め、１晩撹拌した。次にＥｔＯＡｃ（３００ｍＬ）を反応混合物に添加した。反応混合物をクエン酸溶液、$NaHCO_3$水溶液及びＮａＣｌ溶液で洗浄した。有機層を$MgSO_4$で乾燥し、蒸発させると油を生成した。粗油を更に精製せずに次の段階に使用した。

ＭＨ$^+$ ３０１．１

^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ０．９３－１．０７（ｍ，４Ｈ），１．３６（ｓ，９Ｈ），１．５４－１．６８（ｍ，６Ｈ），３．１５（ｓ，３Ｈ），３．７１（ｓ，３Ｈ），４．５１（ｍ，１Ｈ），５．０６（ｍ，１Ｈ）。

【０４７４】

段階Ｂ

前記の段階Ａで調製した油（４．６ｇ、０．０１５モル）の氷冷溶液（２００ｍＬのＴＨＦ中）に$LiAlH_4$（ＴＨＦ中１Ｍ、１８ｍＬ）を緩徐に添加した。氷浴を外し、反応混合物を室温で３０分間撹拌し、次に０℃に再冷却した。次に$NaHSO_4$水溶液（５ｍＬの水中）を温度を５℃未満に維持しながら反応混合物に緩徐に添加した。混合物をＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ×２）で抽出し、合わせた有機層を希クエン酸溶液、$NaHCO_3$飽和水溶液及びＮａＣｌ飽和水溶液で洗浄し、次にNa_2SO_4で乾燥し、蒸発させると無色の油を生成した。粗油を更に精製せずに次の段階に使用した。

【０４７５】

ＭＨ$^+$ ２４２．１

^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ０．９３－１．０７（ｍ，４Ｈ），１．３８（ｓ，９Ｈ），１．５４－１．６８（ｍ，６Ｈ），４．１６（ｍ，１Ｈ），５．０２（ｍ，１Ｈ），９．７（ｍ，１Ｈ）．

【０４７６】

段階Ｃ

トリエチルホスホノアセテート（６．３ｍＬ、０．０３９モル）の氷冷溶液（３００ｍＬのＴＨＦ中）にＮａＨ（鉱油中６０％分散物、１ｇ、０．０２５モル）を分割して添加した。生成された混合物を室温で３０分間撹拌し、次に０℃に再度冷却した。次に前記の段階Ｂで調製した油（３．１ｇ、０．０１３モル）の溶液（５０ｍＬのＴＨＦ中）を添加した。反応混合物を０℃で５分間撹拌し、次に室温で更に２０分間撹拌した。反応混合物を水でクエンチし、ＮａＣｌ水溶液を添加した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ×２）で抽出し、$MgSO_4$で乾燥し、蒸発させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（１：１のＥｔＯＡｃ：ヘプタン）により精製すると油を生成し、それを静置すると白色固体に変化した。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ０．９３－１．０７（ｍ，４Ｈ），１．３（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ），１．４０（ｓ，９Ｈ），１．６－１．８５（ｍ，６

H），４．１（ｍ，１Ｈ），４．２（ｍ，２Ｈ），４．５（ｍ，１Ｈ），５．８６（ｄｄ，Ｊ＝１５．６Ｈｚ，Ｊ＝１．５７Ｈｚ，１Ｈ），５．８６（ｄｄ，Ｊ＝１５．６，５．５Ｈｚ，１Ｈ）．

【０４７７】

段階Ｄ

前記の段階Ｃで調製した白色固体（４．０ｇ、０．０１３モル）の溶液（５０ｍＬのＭｅＯＨ中）にN_2下で０．４ｇの１０％Ｐｄ／Ｃを添加した。反応混合物を１０ｐｓｉで１時間水素化した。触媒を濾去し、ＭｅＯＨを蒸発させると固体を生成した。

MH^+　３１４．２

^1H　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ０．９６－１．２（ｍ，６Ｈ），１．２５（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ），１．４３（ｓ，９Ｈ），１．５５－１．８５（ｍ，６Ｈ），２．２（ｍ，２Ｈ），３．４（ｍ，１Ｈ），４．１（ｍ，２Ｈ），４．３２（ｍ，１Ｈ）．

【０４７８】

段階Ｅ

前記の段階Ｄで調製された固体（３．５ｇ、０．０１２モル）及びＬｉＯＨ（０．２９ｇ、０．０１２モル）の溶液（３０ｍＬ：３０ｍＬのＴＨＦ：H_2O中）を室温で１晩撹拌した。クエン酸（２．８ｇ、０．０１４モル）（１０ｍＬのH_2O中）を添加した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×２）で抽出し、$MgSO_4$で乾燥し、蒸発させると固体を生成した。

M^-　２８４．１

^1H　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ０．９６－１．１（ｍ，６Ｈ），１．３６（ｓ，９Ｈ），１．５－１．８（ｍ，６Ｈ），２．３（ｍ，２Ｈ），３．３３（ｍ，１Ｈ），４．２２（ｍ，１Ｈ）．

【０４７９】

段階Ｆ

前記の段階Ｅで調製された固体（３．４ｇ、０．０１２モル）、ＨＯＢＴ（２．１ｇ、０．０１５モル）及びＮ－メチルシクロヘキシルアミン（２ｍＬ、０．０１５モル）の氷冷溶液（１００ｍＬのCH_2Cl_2中）にＴＥＡ（３．３ｍＬ、０．０２４モル）を添加し、次にＥＤＣ（２．９ｇ、０．０１５モル）を添加した。反応混合物を室温に暖め、１晩撹拌した。ＥｔＯＡｃ（３００ｍＬ）を反応混合物に添加した。生成された溶液をクエン酸水溶液、$NaHCO_3$水溶液及びＮａＣｌ水溶液で洗浄した。有機層を$MgSO_4$で乾燥し、蒸発させると淡褐色の油を生成した。粗油生成物を更に精製せずに次の段階に使用した。

MH^+　３８１．３

^1H　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ０．９６－１．３７（ｍ，１２Ｈ），１．４２（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，９Ｈ），１．６３－１．８４（ｍ，１３Ｈ），２．８（ｓ，３Ｈ），３．４（ｍ，１Ｈ），３．５２（ｍ，０．４×１Ｈ）、４．４８（ｍ，０．６×１Ｈ）．

【０４８０】

段階Ｇ

前記の段階Ｆで調製した油（１ｇ、２．６ミリモル）の溶液（５０ｍＬの２０％ＴＦＡ：CH_2Cl_2中）を室温で１時間撹拌した。溶媒及び大部分のＴＦＡを減圧下蒸発させた。ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）を残渣に添加した。生成された溶液を$NaHCO_3$水溶液及びＮａＣｌ溶液で洗浄し、次に$MgSO_4$で乾燥し蒸発させると褐色油を生成した。

MH^+　２８１．２

^1H　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ１．１－１．９（ｍ，２５Ｈ），２．５（ｍ，１Ｈ），２．７９（ｓ，０．４×３Ｈ），２．８５（ｓ，０．６×３Ｈ），３．５（ｍ，０．４×１Ｈ），４．３（ｍ，０．６×１Ｈ）．

【０４８１】

段階Ｈ

前記の段階Ｇで調製した油（０．６ｇ、２．１ミリモル）、２－ニトロ－５－フェノキシベンズアルデヒド（０．６ｇ、２．３ミリモル）及び酢酸（０．１５ｍＬ、２．１ミリモル）の溶液（５０ｍＬのＤＣＥ中）に$NaBH_3CN$（０．２ｇ、３．２ミリモル）を添加した。反応混合物を室温で１晩撹拌し、次に１ＮのＮａＯＨ（１０ｍＬ）を添加した。反応混合物をCH_2Cl_2（５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を$MgSO_4$で乾燥し、蒸発させると残渣を生成し、それをカラムクロマトグラフィー（１：１のヘキサン：ＥｔＯＡｃ）により精製すると油を生成した。

MH^+　５０８．５

^1H　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ０．９６－１．９９（ｍ，２３Ｈ），２．３４（ｍ，３Ｈ），２．７９（ｓ，０．４×３Ｈ），２．７９（ｓ，０．６×３Ｈ），３．５９（ｍ，０．４×１Ｈ），４．０（ｍ，２Ｈ），４．４（ｍ，０．６×１Ｈ），６．８３（ｍ，１Ｈ），７．０７（ｄ，Ｊ＝８．２８Ｈｚ，２Ｈ），７．２（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），７．４３（ｔ，Ｊ＝８．２４Ｈｚ，２Ｈ），７．９７（ｄ，Ｊ＝８．２５Ｈｚ，１Ｈ）．

【０４８２】

段階Ｉ

前記の段階Ｈで調製した油（０．７８ｇ、１．５ミリモル）の溶液（５０ｍＬのＭｅＯＨ中）に、N_2下で０．１ｇの１０％Ｐｄ／Ｃを添加した。反応混合物を３０ｐｓｉで１時間水素化した。触媒を濾去し、ＭｅＯＨを蒸発させた。分取ＴＬＣにより油を生成した。

MH^+　４７８．６

^1H　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ０．９６－２．０（ｍ，２３Ｈ），２．３（ｍ，３Ｈ），２．７８（ｓ，０．４×３Ｈ），２．７９（ｓ，０．６×３Ｈ），３．７５（ｍ，０．４×１Ｈ），３．７５（ｓ，２Ｈ），４．４２（ｍ，０．６×１Ｈ），６．６４（ｄｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，Ｊ＝８．２７Ｈｚ，１Ｈ），６．７８（ｍ，２Ｈ），６．８９（ｄ，Ｊ＝７．８４Ｈｚ，２Ｈ），６．９７（ｄ，Ｊ＝６．４３Ｈｚ，１Ｈ），７．２５（ｍ，２Ｈ）．

【０４８３】

段階Ｊ

前記の段階Ｉで調製した油（０．５６ｇ、１．２ミリモル）及び$BrCN$（０．１３ｇ、１．２３ミリモル）の混合物（２０ｍＬのＥｔＯＨ中）を室温で１晩撹拌した。ＥｔＯＨを蒸発させ、ジエチルエーテル（５０ｍＬ）を添加した。反応混合物を室温で３０分間撹拌し、次に濾過するとそのＨＢｒ塩として淡褐色の固体として主題褐色を生成した。

MH^+　５０３．７

^1H　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ０．９－２．１８（ｍ，２５Ｈ），２．５－２．６（ｍ，１Ｈ），２．８１（ｓ，０．４×３Ｈ），２．８７（ｓ，０．６×３Ｈ），３．５１（ｍ，０．４×１Ｈ），４．１６（ｍ，２Ｈ），４．３（ｍ，０．６×１Ｈ），６．７２（ｓ，１Ｈ），６．９１－６．９７（ｍ，２Ｈ），７．１１（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２５（ｄ，Ｊ＝１０Ｈｚ，２Ｈ），７．３１（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ）．

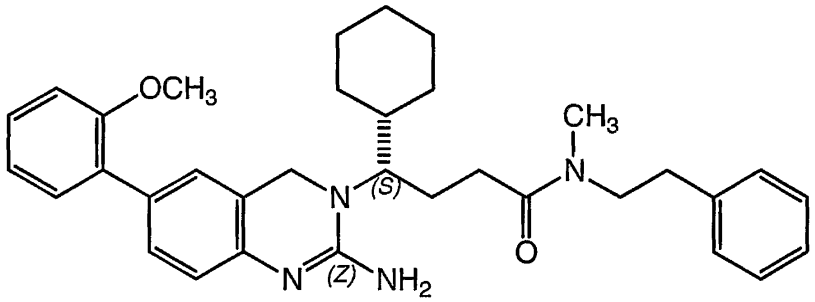
【実施例２３】

【０４８４】

４－［２－アミノ－６－（２－メトキシ－フェニル）－４Ｈ－キナゾリン－３－イル］－４－（Ｓ）－シクロヘキシル－Ｎ－メチル－Ｎ－フェネチル－ブチルアミド（化合物＃７２１）

【０４８５】

【化８３】



【０４８６】

段階Ａ

Ｄ－ベンジルオキシカルボニルアミノ－シクロヘキシル－酢酸（１３．３ｇ、４５．６ミリモル）、ＨＯＢＴ（６．８ｇ、５０．１ミリモル）及びＮ，Ｏ－ジメチルヒドロキシルアミン塩酸（４．９ｇ、５０．１ミリモル）を撹拌しながらCH_2Cl_2（５０ｍＬ）に溶解した。生成された溶液を氷浴中で冷却し、次にＴＥＡ（１３．３ｍＬ、９５．７ミリモル）及びＤＣＣ（５０．１ｍＬ、５０．１ミリモル、CH_2Cl_2中１Ｍ）を添加した。反応混合物を０℃で１時間、次に室温で４時間撹拌し、そして再度０℃に冷却した。生成された白色沈殿物（ジシクロヘキシル尿素）を濾去し、濾液を１ＮのＮａＯＨ（２×）、１０％クエン酸水溶液（×２）及び生理食塩水で洗浄した。有機層を乾燥し（Na_2SO_4）、濃縮した。カラムクロマトグラフィー（１０％ＥｔＯＡｃ：ヘプタン～６０％ＥｔＯＡｃ：ヘプタン）により白色固体を生成した。

（Ｍ＋Ｈ）：３５５．２

【０４８７】

段階Ｂ

前記の段階Ａで調製した固体（１４．１ｇ、０．０４２モル））の氷浴で冷却した溶液（３００ｍＬのEt_2O中）に$LiAlH_4$（５３ｍＬ、０．０５３ミリモル，ＴＨＦ中１Ｍ）を添加した。反応混合物を５分間撹拌した。次に冷却浴を外し、反応混合物を室温に暖めながら更に３０分間撹拌し、次に$NaHSO_4$（８．９ｇ、７３．８ミリモル）の水溶液（０．３３Ｍ）を添加した。層を分離し、水層をEt_2O（３×１００ｍＬ）で抽出した。有機層を１ＮのＨＣｌ（３×５０ｍＬ）、$NaHCO_3$飽和水溶液（５０ｍＬ）及び生理食塩水（５０ｍＬ）で洗浄し、次に乾燥し（Na_2SO_4）、濃縮した。生成された生成物の油を－２０℃で保存し、更に精製せずに１時間以内に使用した。

【０４８８】

（Ｍ＋Ｈ）：２７６．２

段階Ｃ

（ジメトキシ－ホスホリル）－酢酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（２５ｍＬ、１２６ミリモル）をＴＨＦ（４００ｍＬ）に溶解し、撹拌しながら氷浴中で冷却した。ＮａＨ（３．４ｇ、８４ミリモル、鉱油中６０％分散物）を添加するとゼラチン状塊を生成した。冷却浴を外し、次にスラーリーを加熱し、３０℃で２０分間撹拌した。反応混合物を氷浴中で再度冷却し、前記の段階Ｂで調製された生成物（～４２ミリモル）の溶液を（２５０ｍＬのＴＨＦ中）を添加した。反応混合物を０℃で５分間、次に室温に暖めながら３５分間撹拌した。反応混合物を生理食塩水（２５０ｍＬ）でクエンチした。次にＥｔＯＡｃ（２５０ｍＬ）を添加し、有機層を分離した。水層をＥｔＯＡｃで抽出し（２×１００ｍＬ）、乾燥し（Na_2SO_4）、濃縮した。カラムクロマトグラフィー（ヘプタン～３０％ＥｔＯＡｃ：ヘプタン）により白色固体を生成した。

（Ｍ＋Ｈ）：３７４．２

【０４８９】

段階Ｄ

前記の段階Ｃで調製された白色固体（９．５５ｇ、２５．５ミリモル）の窒素で脱気／

ガスシールされた（ｂｌａｎｋｅｄ）溶液（２００ｍＬのＭｅＯＨ中）に１０％Ｐｄ／Ｃ（１ｇ）（１．５ｍＬの水中）を添加した。反応混合物を真空化し、$Ｈ_2$で３回フラッシュし、次に$Ｈ_2$（３８ｐｓｉ）下でパール装置上で室温で３時間震盪した。反応混合物をＣｅｌｉｔｅ（Ｒ）を通して濾過し、減圧下濃縮すると、白色固体を生成し、それを更に精製せずに使用した。

（Ｍ＋Ｈ）：２４２．２

【０４９０】

段階Ｅ

前記の段階Ｄで調製した白色固体（５．５ｇ、２２．８ミリモル）（１５０ｍＬのＤＣＥ中）を含有する丸底フラスコに、５－ブロモ－２－ニトロベンズアルデヒド（５．２４ｇ、２２．８ミリモル）を添加した。３０分間室温で撹拌後、$ＮａＢＨ（ＯＡｃ）_3$（９．７ｇ、４５．６ミリモル）を添加し、反応混合物を室温で１８時間撹拌した。反応物を１ＮのＮａＯＨ（１００ｍＬ）でクエンチした。層を分離し、水層をＤＣＭで抽出した（３×２５ｍＬ）。合わせた有機層を$ＭｇＳＯ_4$上で乾燥し、濾過し、そして一定の重量になるまで真空濃縮した。カラムクロマトグラフィー（ヘプタン～１５％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン）にかけると、黄色の油を生成した。

（Ｍ＋Ｈ）：４５５．２

【０４９１】

段階Ｆ

前記の段階Ｅで調製した黄色の油（４ｇ、８．８ミリモル）の撹拌溶液（５０ｍＬのＤＣＭ中）にＴＦＡ（５０ｍＬ）を添加した。生成された溶液を室温で２時間撹拌し、残渣に濃縮し、＜１ｍｍＨｇで２時間保存し、更に精製せずに次の段階に使用した。

（Ｍ＋Ｈ）：３９９．１

【０４９２】

段階Ｇ

前記の段階Ｆで調製した残渣（８．８ミリモル）の－１０℃の溶液（５０ｍＬのＴＨＦ及び３０ｍＬの水中）に４ＮのＮａＯＨ（１０ｍＬ、４０ミリモル）及びジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボネート（８．１ｍＬ、３５．２ミリモル）を添加した。冷却浴を外し、溶液を、撹拌しながら、４０℃に２０時間加熱した。溶液を水層に濃縮し、０℃に冷却し、２ＮのＨＣｌでｐＨを２に調整した。水層をＤＣＭで抽出し（３×３０ｍＬ）、合わせた有機層を乾燥し、濃縮した。カラムクロマトグラフィー（ヘプタン～３０％ＥｔＯＡｃ：ヘプタン）によりオフホワイトの固体を生成し、それを更に精製せずに次の段階を使用した。

（Ｍ＋Ｈ）：４９９．１

【０４９３】

段階Ｈ

前記の段階Ｇで調製したオフホワイトの固体（５０ｍｇ、０．１ミリモル）を含有するマイクロウエーブ容器（０．５ｍＬのＤＣＭ中）にＴＥＡ（０．１１ｍＬ、０．８ミリモル）、Ｎ－メチルフェネチルアミン（２７ｍｇ、０．２ミリモル）及び２－クロロ－１，３－ジメチルイミダゾリウムクロリド（４３ｍｇ、０．２５モル）（０．５ｍＬのＤＣＭ中）を添加した。生成された溶液を室温で２４時間撹拌し、水（０．１ｍＬ）でクエンチし、次に真空濃縮すると、残渣を生成し、それを更に精製せずに直接使用した。

【０４９４】

段階Ｉ

前記の段階Ｈで調製した残渣に、２－メトキシフェニルボロン酸（２３ｍｇ、０．１５ミリモル）（０．５ｍＬのＥｔＯＨ中）、炭酸カリウム（２１ｍｇ、０．１５ミリモル）（０．０５ｍＬの水中）及びビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン・ジクロロパラジウム（８．２ｍｇ、０．０１ミリモル）を添加した。反応混合物を窒素で１分間脱気し、次に１２０℃で６分間照射した（μｗ）。残渣をＥｔＯＡｃ中に懸濁させ、１ｇのシリカＳＰＥカートリッジに充填し、次に１５ｍＬのＥｔＯＡｃで溶離した。溶離剤を真空濃縮

すると、残渣を生成し、それを更に精製せずに次の段階に直接使用した。

【０４９５】

段階Ｊ

前記の段階Ｉで調製した残渣にNH_4Cl（２７ｍｇ、０．５ミリモル）（０．６５ｍＬのＥｔＯＨ中）及び亜鉛ダスト（１３１ｍｇ、２．０ミリモル）を添加した。反応混合物を８０℃で１０分間照射し（μｗ）、室温に冷却し、７０ミクロンのポリプロピレンフリットを通して濾過し、次の段階に溶液として直接使用した。

【０４９６】

段階Ｋ

前記の段階Ｊで調製したＥｔＯＨ溶液に臭化シアン（０．１ｍＬ、０．５ミリモル、アセトニトリル中５Ｍ）を添加し、生成された溶液を室温で３６時間撹拌した。反応物を３ＭのＮａＯＨ（０．１ｍＬ）でクエンチし、５分間撹拌し、次に真空濃縮した。生成された残渣を１％ＴＥＡを含むＥｔＯＡｃに懸濁させ、２ｇのシリカＳＰＥカートリッジに充填し、次に１％ＴＥＡを含む１５ｍＬのＥｔＯＡｃで溶離した。溶離剤を真空濃縮した。生成された残渣を分取ＲＰ－ＨＰＬＣにより精製すると、対応するＴＦＡ塩として黄褐色の固体として主題化合物を生成した。

（Ｍ＋Ｈ）：５３９．３

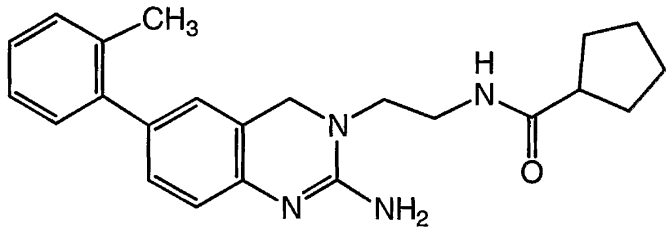
【実施例２４】

【０４９７】

シクロペンタンカルボン酸［２－（２－アミノ－６－ｏ－トリル－４Ｈ－キナゾリン－３－イル）－エチル］－アミド（化合物＃６５７）

【０４９８】

【化８４】



【０４９９】

段階Ａ

１首の１－Ｌ用丸底フラスコに濃硫酸（４４０ｍＬ）を充填した。フラスコを氷水浴中で冷却し、硝酸カリウム（５７．３ｇ、０．５６７モル）を一度に緩徐に添加し、反応混合物を１０分間撹拌した。次に３－ブロモベンズアルデヒド（１００ｇ、０．５４０モル）を１５分間にわたり添加し、反応混合物を氷水浴中で４５分間撹拌した。反応混合物を２Ｌのかき氷上に注入し、氷を撹拌しながら融解させた。水性スラーリーをジクロロメタンで抽出し（３×４００ｍＬ）、合わせた有機層を生理食塩水（２００ｍＬ）で洗浄し、乾燥し（$MgSO_4$）、そして真空濃縮すると固体（所望の生成物並びに他のニトロ化異性体の混合物）を生成した。この物質を２部分に分割し、各部分をジクロロメタン／ヘプタン（２：１、４００ｍＬ）に溶解し、Ｂｉｏｔａｇｅ７５Ｌ（８００ｇシリカゲル）のカラム上に充填した。カラムをヘプタン（２Ｌ）及び１：１９の酢酸エチル－ヘプタン（１０Ｌ）で溶離すると固体として所望の化合物を生成した。

ｍｐ６９～７１℃

$C_7H_4BrNO_3$の元素分析：

予測値：％Ｃ３６．５５、％Ｈ１．７４、％Ｎ６．０９、％Ｂｒ３４．７４

実測値：％Ｃ３６．６８、％Ｈ１．６８、％Ｎ５．８８、％Ｂｒ３５．０１

ＨＰＬＣ：R_t＝３．２７３分；ＡＢＺ＋ＰＬＵＳ，３μｍ，２．１×５０ｍｍ，勾配：Ａ＝水（０．１％ＴＦＡ）、Ｂ＝ＭｅＣＮ（０．１％ＴＦＡ）@０．７５ｍＬ／分。開始：Ａ：Ｂ、９０：１０。ｔ＝０．００～４．００分（Ａ：Ｂ、１０：９０）、ｔ＝４．

００～４．１０分（Ａ：Ｂ、０：１００）、ｔ＝４．１０～６．００分（Ａ：Ｂ、０：１００）。

【０５００】

段階Ｂ

３首の２Ｌ用丸底フラスコに前記の段階Ａで調製した固体（３０ｇ、０．１３０モル）、２－（アミノ－エチル）－カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（２０．９ｇ、０．１３０モル）及びＤＣＥ（７００ｍＬ）を充填した。反応混合物を１時間撹拌し、次にＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（６８．９ｇ、０．３２５モル）を添加した。反応混合物を４０℃で３．５時間加熱した（発熱を認めた、４７℃）。次に反応混合物を３０℃に冷却し、３Ｍの水酸化物ナトリウムでクエンチした（発熱を認めた、３９℃）。反応混合物を水（５００ｍＬ）で希釈し、層を分離した。水相をジクロロメタンで抽出し（３×４００ｍＬ）、合わせた有機相を乾燥し（ＭｇＳＯ$_4$）、真空濃縮すると残渣の油として粗生成物を生成した。残渣の油を１：２のヘプタン－ジクロロメタン（４００ｍＬ）に溶解し、Ｂｉｏｔａｇｅ７５Ｌのカラム（８００ｇシリカゲル）上に充填した。カラムをヘプタン（４Ｌ）で溶離し、次に酢酸エチル－ヘプタン、１：９（２Ｌ）、１：４（４Ｌ）、２：３（２Ｌ）及び１：１（４Ｌ）で溶離すると最初に未同定の副生成物（４ｇ、１８５１４－１６３Ｂ）、次に油としての所望の生成物を生成し、それを静置すると黄色の固体に固化した。

ｍｐ４３－４６℃

質量スペクトル（電子スプレー、ポジティブモード）：ｍ／ｚ＝３７３／３７５（Ｍ$^+$）

ＨＰＬＣ：Ｒ$_t$＝２．３２１分；ＡＢＺ＋ＰＬＵＳ，３μｍ，２．１×５０ｍｍ，勾配：Ａ＝水（０．１％ＴＦＡ）、Ｂ＝ＭｅＣＮ（０．１％ＴＦＡ）@０．７５ｍＬ／分。開始：Ａ：Ｂ、９０：１０。ｔ＝０．００～４．００分（Ａ：Ｂ，１０：９０）、ｔ＝４．００～４．１０分（Ａ：Ｂ、０：１００）、ｔ＝４．１０～６．００分（Ａ：Ｂ、０：１００）。

【０５０１】

段階Ｃ

２Ｌ用パール震盪ビンに５％炭素上白金（硫化物化）３．０ｇのスラーリー（２５ｍＬのテトラヒドロフラン中）、次に前記の段階Ｂで調製された黄色の固体（２７．９ｇ、７４．５ミリモル）の溶液（６００ｍＬのＴＨＦ中）を充填した。ビンを水素ガス（２０～２５ｐｓｉ）下で５時間撹拌した。反応の最初の３０分間、系は頻繁な再加圧を必要とした。触媒をＣｅｌｉｔｅ（Ｒ）を通して濾去し、濾液を濃縮すると残渣を生成した。残渣を更なる精製なしに使用した。

質量スペクトル（電子スプレー、ポジティブモード）：ｍ／ｚ＝３４３／３４５（Ｍ$^+$）

ＨＰＬＣ：Ｒ$_t$＝２．４２６分；ＡＢＺ＋ＰＬＵＳ，３μｍ，２．１×５０ｍｍ，勾配：Ａ＝水（０．１％ＴＦＡ）、Ｂ＝ＭｅＣＮ（０．１％ＴＦＡ）@０．７５ｍＬ／分。開始：Ａ：Ｂ、９０：１０．ｔ＝０．００～４．００分（Ａ：Ｂ、１０：９０），ｔ＝４．００～４．１０分（Ａ：Ｂ、０：１００）、ｔ＝４．１０～６．００分（Ａ：Ｂ、０：１００）。

【０５０２】

段階Ｄ

磁石撹拌装置及び窒素入り口を備えた３Ｌ用１首フラスコに前記の段階Ｃで調製された残渣（２６ｇ、７５．５ミリモル）（６００ｍＬのＥｔＯＨ中）を充填した。反応混合物を氷浴中で冷却し、臭化シアンの溶液（５Ｍ、１５．１ｍＬ、７５．５ミリモル）（ＭｅＣＮ中）を一度に添加した。反応混合物を室温に暖め、４日間撹拌し、次に３時間還流した。反応混合物を室温に冷却し、水（１．２Ｌ）中に注入し、３Ｍの水酸化ナトリウム水溶液で塩基性化し、氷水浴中で２時間撹拌した。生成された固体を濾取し、１：９の水：ＥｔＯＨ（２５０ｍＬ）で洗浄し、乾燥すると固体を生成した。

ｍｐ　１９９～２０５℃、分解

質量スペクトル（電子スプレー、ポジティブモード）：ｍ／ｚ＝３６８／３７０（M^+）
元素分析：（$C_{15}H_{21}BrN_4O_2$）：
予測値：％Ｃ４８．７９、％Ｈ５．７３、％Ｎ１５．１７、％Ｂｒ２１．６４
実測値：％Ｃ４９．６３、％Ｈ５．８１、％Ｎ１５．３０、％Ｂｒ２１．２２
カールーフィッシャー：０．１４％（ｗ／ｗ）水分
ＨＰＬＣ：R_t＝７．９６７分；Ａｇｉｌｅｎｔ　Ｅｃｌｉｐｓｅ　ＸＤＢ－Ｃ８、５μｍ，４．６×１５０ｍｍ。勾配：Ａ＝水（０．１％ＴＦＡ）、Ｂ＝ＭｅＣＮ（０．１％ＴＦＡ）@１．０ｍＬ／分。開始：Ａ：Ｂ、９０：１０。ｔ＝０．００～０．５０分（Ａ：Ｂ、９０：１０）、ｔ＝０．５０～１１．５０分（Ａ：Ｂ、５：９５）、ｔ＝１１．５０～１２．５０分（Ａ：Ｂ、５：９５）

【０５０３】

段階Ｅ

前記の段階Ｄで調製した固体（６６ｍｇ、０．１８ミリモル））を含有する反応容器に５０％ＴＦＡ：ＤＣＭ（１．４ｍＬ）を添加した。反応混合物を４０℃で２時間撹拌し、次に真空濃縮すると残渣を生成し、それを更に精製せずに次の段階に取り入れた。

【０５０４】

段階Ｆ

段階Ｅで単離された残渣にクロロホルム（０．５ｍＬ）、ＴＥＡ（１３８μＬ、０．９９ミリモル）及びシクロペンタンカルボニル・クロリド（２４ｍｇ、０．１８ミリモル）（０．２ｍＬのクロロホルム中）を添加した。混合物を室温で１晩撹拌し、次に真空濃縮した。残渣にメタノール（０．２ｍＬ）を添加し、溶液を濃縮すると残渣を与えた。

【０５０５】

段階Ｇ

前記の段階Ｆで調製した残渣を含有する反応容器にｏ－トリルボロン酸（３７ｍｇ、０．２７ミリモル）（１ｍＬのＥｔＯＨ中）、K_2CO_3（５０ｍｇ、０．３６ミリモル）（０．２ｍＬの水中）及び［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（II）（７ｍｇ、０．００８ミリモル）を添加した。反応混合物を１２０℃で６分間照射し（マイクロウエーブ）、次に真空濃縮した。残渣を１％のＴＥＡ：ＥｔＯＡｃ（０．８ｍＬ）及び水（０．３５ｍＬ）中に取り込んだ。溶液をケイソウ土上に吸収し、１％ＴＥＡ：ＥｔＯＡｃで溶離した。溶離液を濃縮して残渣を生成し、次に逆相クロマトグラフィーにより精製すると、トリフルオロアセテート塩としての主題化合物、シクロペンタンカルボン酸［２－（２－アミノ－６－ｏ－トリル－４Ｈ－キナゾリン－３－イル）－エチル］－アミドを油として生成した。

ＭＳ　ｍ／ｚ（MH^+）予測値３７７．２３、実測値３７７．４

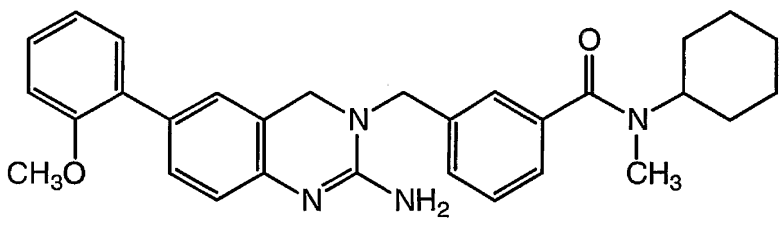
【実施例２５】

【０５０６】

３－［２－アミノ－６－（２－メトキシ－フェニル）－４Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－Ｎ－シクロヘキシル－Ｎ－メチル－ベンズアミド（化合物＃１６７）

【０５０７】

【化８５】



【０５０８】

段階Ａ

３－シアノ安息香酸（１０ｇ、０．０６８モル）（３００ｍＬのＤＣＭ中）を含有するフラスコにＤＩＥＡ（４７ｍＬ、０．２７モル）及びＮ－メチルシクロヘキシルアミン（１３．３ｍＬ、０．１モル）を撹拌しながら添加した。生成された溶液を約０℃に冷却し、次に２－クロロ－１，３－ジメチルイミダゾリウムクロリド（２３ｇ、０．１４モル）を撹拌しながら添加した。５分後、冷却浴を外し、溶液を室温で４時間暖めた。反応混合物を１００ｍＬの水でクエンチし、分離漏斗に移動し、震盪し、層を分離した。水層をＤＣＭで抽出し（２×１００ｍＬ）、合わせた有機物質をNa_2SO_4上で乾燥し、濾過し、濃縮して残渣を生成し、真空下（～１ｍｍＨｇ）に１時間置いた。

【０５０９】

段階Ｂ

前記の段階Ａで調製した残渣をＥｔＯＨ（２５０ｍＬ）とともにパールビンに移動し、次に窒素で脱気し真空にし、次に１２ＮのＨＣｌ水溶液（２８ｍＬ、０．３４モル）及び水中にスラーリー化した１０％のＰｄ／Ｃ（１．６ｇ）を添加した。生成されたスラーリーを標準のパール法を使用して５０ｐｓｉのH_2に室温で１４時間暴露し、次に５分間窒素で脱気し、Ｃｅｌｉｔｅ（Ｒ）のパッドを通して濾過した。生成された溶液を濃縮して水層にし、水（１００ｍＬ）及びＤＣＭ（５０ｍＬ）とともに分離漏斗に移した。層を分離し、水層をＤＣＭで抽出した（２×２５ｍＬ）。合わせた有機層を０．５ＮのＨＣｌ（２５ｍＬ）で抽出し、層を分離した。合わせた水層を３ＮのＮａＯＨでｐＨ＞９に調整し、ＤＣＭで抽出した（５×５０ｍＬ）。合わせた有機層をNa_2SO_4上で乾燥し、濾過し、濃縮すると残渣を生成し、１日間真空下（～１ｍｍＨｇ）に置いた。

ＭＳ　ｍ／ｚ（MH^+）予測値２４７．２、実測値２４７．３

【０５１０】

段階Ｃ

前記の段階Ｂで調製した残渣（６．７ｇ、０．０３２モル）（１７５ｍＬのＤＣＥ中）を含有する丸底フラスコに５－ブロモ－２－ニトロベンズアルデヒド（７．４ｇ、０．０３２モル）を添加した。室温で３０分間撹拌後、$NaBH(OAc)_3$（１３．７ｇ、０．０６５モル）を添加し、反応混合物を室温で１８時間撹拌した。反応混合物を１ＮのＮａＯＨ（１００ｍＬ）でクエンチした。層を分離し、水層をＤＣＭで抽出した（３×２５ｍＬ）。合わせた有機層を$MgSO_4$上で乾燥し、濾過し、一定重量まで真空濃縮すると残渣を生成し、それを更に精製せずに次の段階に使用した。

ＭＳ　ｍ／ｚ（MH^+）予測値４６０．１、実測値４６０．４

【０５１１】

段階Ｄ

前記の段階Ｃで調製した残渣（２７ｍｇ、０．０５９ミリモル）の溶液（０．５ｍＬのＥｔＯＨ中）にK_2CO_3（１２．３ｍｇ、０．０８９ミリモル）（０．０２５ｍＬの水中）、２－メトキシフェニルボロン酸（１３．５ｍｇ、０．０８９ミリモル）及びビス（ジフェニルーホスフィノ）フェロセン・ジクロロパラジウム（４．９ｍｇ、０．００６ミリモル）を添加した。反応混合物を１００℃で１０分間照射（μｗ）した。室温に冷却後、溶液を次の段階に直接使用した。

ＭＳ　ｍ／ｚ（MH^+）予測値４８８．３、実測値４８８．６

【０５１２】

段階Ｅ

前記の段階Ｄで調製した溶液に$SnCl_2$（５６ｍｇ、０．３０ミリモル）（０．２ｍＬのＥｔＯＨ中）を添加し、生成された溶液を室温で３６時間撹拌した。反応混合物を水（０．１ｍＬ）及びＴＥＡ（０．２ｍＬ）でクエンチし、５分間撹拌し、そして濃縮して残渣を生成した。残渣を１％ＴＥＡ（ＥｔＯＡｃ中）中に懸濁させ、２ｇのシリカＳＰＥカートリッジ上に充填し、次に１％ＴＥＡ（ＥｔＯＡｃ中）１５ｍＬで溶離した。溶離液を真空濃縮すると残渣を生成し、それを更に精製せずに次の段階に直接使用した。

ＭＳ　ｍ／ｚ（MH^+）予測値４５８．３、実測値４５８．７

【０５１３】

段階Ｆ

前記の段階Ｅで調製した残渣をＥｔＯＨ（０．７５ｍＬ）に溶解し、臭化シアン（０．０４７ｍＬ、０．２４ミリモル、ＭｅＣＮ中５Ｍ）を添加した。生成された溶液を室温で１８時間撹拌した。反応混合物を３ＭのＮａＯＨ（０．１ｍＬ）でクエンチし、５分間撹拌し、真空濃縮した。残渣をＤＣＭ：水（１ｍＬ：０．１ｍＬ）中に懸濁し、無機物質をＳＬＥ（固体液体抽出）カートリッジにより除去した。濃縮後、生成された残渣を分取ＲＰ－ＨＰＬＣにより精製すると油として主題化合物、３－（２－アミノ－６－フェノキシ－４Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル）－Ｎ－シクロヘキシル、Ｎ－メチル－ベンズアミドを生成した。

ＭＳ　ｍ／ｚ（ＭＨ$^{+}$）予測値４８３．３、実測値４８３．６

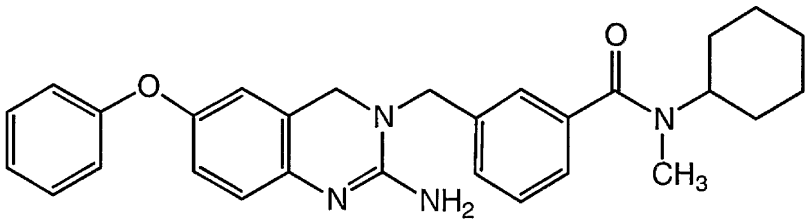
【実施例２６】

【０５１４】

３－（２－アミノ－６－フェノキシ－４Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル）－Ｎ－シクロヘキシル－Ｎ－メチル－ベンズアミド（化合物＃６２）

【０５１５】

【化８６】



【０５１６】

段階Ａ

３－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ－メチル）－安息香酸（１．００ｇ、３．９８ミリモル）の溶液（２１ｍＬのＤＭＦ中）に１，１’－カアルボニルジイミダゾール（０．６４５ｇ、３．９８ミリモル）を添加した。室温で１．５時間撹拌後、Ｎ－メチルシクロヘキシルアミン（０．９８ｍＬ、７．５０ミリモル）を添加した。更に２時間の撹拌後、水５０ｍＬを反応混合物に添加した。次に反応混合物をジエチルエーテルで抽出した。ジエチルエーテル抽出物を合わせ、水（２×）及び生理食塩水（２×）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥した。濾過後、ジエチルエーテル溶液を真空濃縮すると油を生成した。

ＭＳ　ｍ／ｚ（ＭＨ$^{+}$）＝３４７

【０５１７】

段階Ｂ

前記の段階Ａで調製した油（０．４０２ｇ、１．１７ミリモル）の溶液（４０ｍＬのCH_2Cl_2中）にＴＦＡ（４．０ｍＬ）を添加した。反応混合物を１晩撹拌し、次に３ＮのＮａＯＨ溶液（３５～４０ｍＬ）を激しく撹拌しながら添加した。有機層を分離し、Na_2SO_4上で乾燥し、濾過し、蒸発させると、油を生成した。

ＭＳ　ｍ／ｚ（ＭＨ$^{+}$）＝２４７

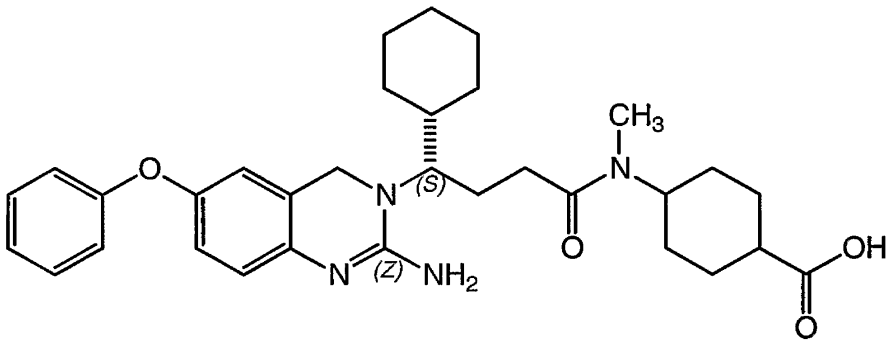
【０５１８】

段階Ｃ

前記の段階Ｂで調製した油（０．０５１ｇ、０．２１ミリモル）及び２－ニトロ－５－フェノキシベンズアルデヒド（０．０５１ｇ、０．２１ミリモル）の溶液（１ｍＬのＤＣＥ中）を１０分間撹拌した。次に$NaBH(OAc)_3$（０．０６２ｇ、０．２９ミリモル）を添加した。反応混合物を室温で１晩撹拌し、次に３ＮのＮａＯＨ溶液を激しく撹拌しながら添加した。有機層を分離し、Na_2SO_4上で乾燥し、濾過し、蒸発させると濃厚な油を生成した。

ＭＳ　ｍ／ｚ（ＭＨ$^{+}$）＝４７４

【０５１９】
段階Ｄ
前記の段階Ｃで調製した油（０．０４９ｇ、０．１０ミリモル）及び塩化錫（II）二水和物（０．１２４ｇ、０．５５ミリモル）の混合物（０．４ｍＬのＥｔＯＨ中）を１時間還流した。反応混合物を冷却し、ＮａＨＣＯ$_3$飽和溶液及びＥｔＯＡｃを完全に混合しながら添加した。有機層を分離し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥し、濾過し、蒸発させるとガラス状の固体を生成した。
ＭＳ　ｍ／ｚ（ＭＨ$^+$）＝４４４
【０５２０】
段階Ｅ
前記の段階Ｄで調製したガラス状固体（０．０３７ｇ、０．０８４ミリモル）及び臭化シアン（０．０１３ｇ、０．１２ミリモル）の溶液（２ｍＬのＥｔＯＨ中）を２時間還流した。反応混合物を冷却し、蒸発させた。残渣をジエチルエーテルで摩砕し、濾過すると褐色固体として主題化合物を生成した。
ＭＳ　ｍ／ｚ（ＭＨ$^+$）＝４６８
【実施例２７】
【０５２１】
４－｛［４－（２－アミノ－６－フェノキシ－４Ｈ－キナゾリン－３－イル）－４－（Ｓ）－シクロヘキシル－ブチリル］－メチル－アミノ｝－シクロヘキサンカルボン酸（化合物＃７１４）
【０５２２】
【化８７】



【０５２３】
段階Ａ
４－シクロヘキサノンカルボン酸エチルエステル（６ｇ、３５ミリモル）、メチルアミン・ＨＣｌ塩（２．４ｇ、３５ミリモル）、トリエチルアミン（０．１５ｍＬ、３モル％）及び湿潤した５％Ｐｄ／Ｃ（０．１８ｇ、３重量％）の溶液（１００ｍＬのＭｅＯＨ中）を水素化ビン中に入れた。反応混合物を６０ｐｓｉで、５０℃で１晩水素化にかけた。触媒を濾去し、ＭｅＯＨを蒸発させた。残渣をＥｔＯＡｃ：ヘキサン（１：１）中で３０分間撹拌した。懸濁物を濾過し、そのＨＣｌ塩として白色固体を回収した。
ＭＳ　ｍ／ｚ（ＭＨ$^+$）＝１８６．２
【０５２４】
段階Ｂ
４－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ－４－（Ｓ）－シクロヘキシル－酪酸（３．８ｇ、０．０１４モル、実施例２２、段階Ａ～Ｅにおけるように調製）の氷冷溶液（２００ｍＬのＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$中）に段階Ａで調製したアミン（３．２ｇ、０．０１４４モル）、ＨＯＢＴ（２．４ｇ、０．０１７モル）及びＴＥＡ（５．５ｍＬ、０．０４２モル）を添加し、次に１，３－ジメチルアミノプロピル－３－エチルカルボジイミド（ＥＤＣ）（３．３ｇ、０．０１７モル）を添加した。反応混合物を室温に放置して暖め、１晩撹拌した。次にＥｔＯＡｃ（３００ｍＬ）を反応混合物に添加した。生成された混合物をクエン酸

溶液、$NaHCO_3$水溶液及び生理食塩水で洗浄した。有機層を回収し、乾燥し（$MgSO_4$）そして蒸発させると油を生成した。粗油を更に精製せずに次の段階に使用した。

ＭＳ　ｍ／ｚ（MH^+）＝４５３．１

【０５２５】

段階Ｃ

段階Ｂで単離された物質（６ｇ、１３ミリモル）の溶液（１００ｍＬの２０％ＴＥＡ－CH_2Cl_2中）を室温で３時間撹拌した。溶媒及び大部分のＴＦＡを蒸発させ、そしてＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ）を残渣に添加した。ＥｔＯＡｃ抽出物を$NaHCO_3$水溶液及び生理食塩水で洗浄し、次に乾燥し（$MgSO_4$）、そして蒸発させると淡褐色の油を生成した。

ＭＳ　ｍ／ｚ（MH^+）＝３５３．３

【０５２６】

段階Ｄ

段階Ｃからの油（４．８ｇ、１３．６ミリモル）の溶液（２００ｍＬのＤＣＥ中）に２－ニトロ－５－フェノキシベンズアルデヒド（３．９ｇ、１６ミリモル）、酢酸（０．９ｍＬ）及び$NaBH(OAc)_3$（４．７ｇ、２０ミリモル）を添加した。反応混合物を１晩撹拌し、次にＥｔＯＡｃ（２×２００ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、乾燥し（Mg_2SO_4）そして蒸発させた。シリカゲルカラム上での精製（１：１のヘプタン：ＥｔＯＡｃ）により油を生成した。

ＭＳ　ｍ／ｚ（MH^+）＝５８０．４

【０５２７】

段階Ｅ

段階Ｄで単離された油（２．９ｇ、５ミリモル）の溶液（１００ｍＬのＭｅＯＨ中）にN_2下で１０％活性炭素上Ｐｄ／Ｃ（０．２９ｇ）を添加した。反応混合物を５ｐｓｉにおける水素化に２時間かけた。触媒を濾去し、次にＭｅＯＨを蒸発させた。フラッシュシリカゲル上の精製（１００％ＥｔＯＡｃ）により固体を生成した。

ＭＳ　ｍ／ｚ（MH^+）＝５５０．７

【０５２８】

段階Ｆ

段階Ｅで単離された固体（２．２ｇ、４．１ミリモル）及びＢｒＣＮ（CH_2Cl_2中３Ｍ、１．４ｍＬ、４．３ミリモル）の溶液（５０ｍＬのＥｔＯＨ中）を室温で１晩撹拌した。ＥｔＯＨを蒸発させると残渣を生成し、それをシリカゲル上で精製すると（ＭｅＯＨ：CH_2Cl_2中１０％の１ＭのNH_3）固体を生成した。

ＭＳ　ｍ／ｚ（MH^+）＝５７５．３

【０５２９】

段階Ｇ

段階Ｆで単離された固体（１．７５ｇ、３ミリモル）の溶液（２０ｍＬのＭｅＯＨ及び３．２ｍＬの１ＮのＮａＯＨ（３．２ミリモル）中）を週末にわたり室温で撹拌した。質量分光分析により出発物質がまだ残留したことを示したので、更なる１ＮのＮａＯＨ（３ｍＬ）を添加した。溶液を室温で６時間撹拌した。クエン酸（１．４ｇ、６．６ミリモル）を添加し、反応混合物を１時間撹拌した。溶媒を蒸発させると粗生成物を生成した。粗生成物１．２ｇをＨＰＬＣにより精製すると主題化合物、４－｛［４－（２－アミノ－６－フェノキシ－４Ｈ－キナゾリン－３－イル）－４－シクロヘキシル－ブチリル］－メチル－アミノ｝－シクロヘキサンカルボン酸を白色固体として生成した。

ＭＳ　ｍ／ｚ（MH^+）＝５４７．４

^1H　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，CD_3OD）：δ０．９１－１．２５（ｍ，４Ｈ），１．５１－１．７６（ｍ，１０Ｈ），２．０２－２．２１（ｍ，８Ｈ），２．５７－２．７６（ｍ，１Ｈ），２．８１（ｓ，３Ｈ），３．５（ｍ，０．４×１Ｈ），３．７３（ｓ，２Ｈ），４．１５（ｍ，２Ｈ），４．４（ｍ，０．６×１Ｈ），６．７２（ｓ，１Ｈ），６．９４（ｄ，Ｊ＝７．７８Ｈｚ，２Ｈ），７．１０（ｔ，Ｊ＝７．４４Ｈｚ，１Ｈ），

７．２－７．３６（ｍ，４Ｈ）．

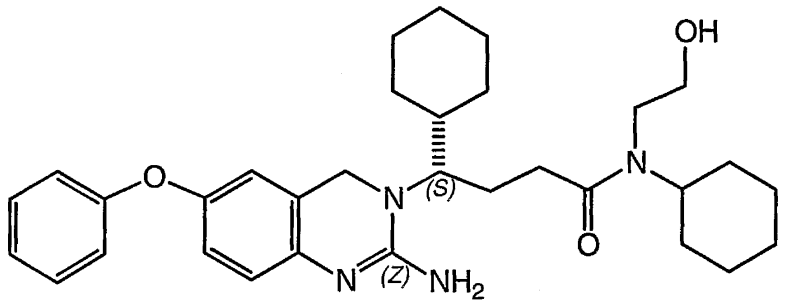
【実施例２８】

【０５３０】

４－（２－アミノ－６－フェノキシ－４Ｈ－キナゾリン－３－イル）－４，Ｎ－ジシクロヘキシル－Ｎ－（２－ヒドロキシ－エチル）－ブチルアミドの（Ｓ）－エナンチオマー（化合物＃７３６）

【０５３１】

【化８８】



【０５３２】

段階Ａ

Ｂｏｃ－Ｄ－シクロヘキシルグリシン（１０ｇ、３９ミリモル）、Ｎ，Ｏ－ジメチルヒドロキシアミン・ＨＣｌ塩（４．６ｇ、４６ミリモル）及びＨＯＢＴ（７ｇ、５１ミリモル）の氷冷溶液（２００ｍＬのCH_2Cl_2中）にＴＥＡ（１１ｍＬ）を添加し、次にＥＤＣ（１０ｇ、５１ミリモル）を添加した。反応混合物を放置して室温に暖め、次に１晩撹拌した。ＥｔＯＡｃ（３００ｍＬ）を添加した。次に反応混合物をクエン酸溶液、$NaHCO_3$溶液及びＮａＣｌ溶液で洗浄した。有機層を回収し、$MgSO_4$で乾燥し、蒸発させると無色の油を生成した。粗生成物を更に精製せずに使用した。

MH^+　３０１．２

【０５３３】

段階Ｂ

前記の段階Ａで単離された油（１２．３ｇ、４０ミリモル）の氷冷水溶液（１００ｍＬのＴＨＦ中）に約５℃未満の反応温度を維持するようにＬＡＨ（ＴＨＦ中１Ｍ溶液、４５ｍＬ）を緩徐に添加した。氷浴を外し、反応混合物を室温で２０分間撹拌した。$NaHSO_4$（７．３ｇ）の溶液（１０ｍＬの水中）を緩徐に添加して、反応物をクエンチした。次に反応混合物をＣｅｌｉｔｅ（Ｒ）を通して濾過した。ＥｔＯＡｃ（３００ｍＬ）を濾液に添加し、有機層をＮａＣｌ溶液で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、蒸発させると油を生成した。粗生成物を更に精製せずに使用した。

MH^+　２４２．２

【０５３４】

段階Ｃ

トリメチルホスホノアセテート（１９ｍＬ、０．１１モル）の氷冷溶液（２００ｍＬのＴＨＦ中）に６０％ＮａＨ（３．１ｇ、０．０８モル）を分割添加した。氷浴を外し、反応混合物を室温で３０分間撹拌した。反応混合物を再度０℃に冷却し、次に段階Ｂで単離した油（９ｇ、３７ミリモル）の溶液（２００ｍＬのＴＨＦ中）を添加した。反応混合物を室温で更に２０分間撹拌した。水（１００ｍＬ）を添加し、大部分のＴＨＦを蒸発させた。生成物をＥｔＯＡｃ（４００ｍＬ）中に抽出し、有機層をＮａＣｌ溶液で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥した。カラムクロマトグラフィー（１：１のヘプタン：ＥｔＯＡｃ）により白色固体を生成した。

^1H　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ１．１－１．３（ｍ，７Ｈ）１．４４（ｓ，９Ｈ），１．６－１．８（ｍ，５Ｈ），３．７３（ｓ，３Ｈ），４．１７（ｍ，０．６×１Ｈ），４．５８（ｍ，０．４×１Ｈ），５．９（ｄｄ，Ｊ＝１．４Ｈｚ，Ｊ＝１

５．６Ｈｚ，１Ｈ），６．８８（ｄｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，Ｊ＝１５．６Ｈｚ，１Ｈ）．

【０５３５】

段階Ｄ

段階Ｃで単離された白色固体（９ｇ、３０ミリモル）の溶液（１００ｍＬのＭｅＯＨ中）に$Ｎ_2$下で１０％活性炭素上Ｐｄ（１ｇ）を添加した。反応混合物を２０ｐｓｉで４時間水素化した。触媒を濾去し、ＭｅＯＨを蒸発させると白色固体を生成した。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ０．９－１．３（ｍ，７Ｈ）１．４３（ｓ，９Ｈ），１．５－１．８（ｍ，６Ｈ），２．３７（ｔ，Ｊ＝７．５２Ｈｚ，２Ｈ），３．４（ｍ，１Ｈ），３．６７（ｓ，３Ｈ），４．２９（ｍ，１Ｈ）．

【０５３６】

段階Ｅ

段階Ｄで単離された固体（９ｇ）の溶液（１００ｍＬのＭｅＯＨ中）に１ＮのＮａＯＨ（３１ｍＬ）を添加した。反応混合物を室温で１晩撹拌した。クエン酸（７ｇ）を添加し、ＭｅＯＨを真空除去した。生成物をＥｔＯＡｃ（３００ｍＬ）中に抽出した。有機層をＮａＣｌ溶液で洗浄し、次に$ＭｇＳＯ_4$で乾燥すると白色固体を生成した。

$ＭＨ^-$　２８４．１

【０５３７】

段階Ｆ

Ｎ－シクロヘキシルエタノールアミン（０．５５ｇ、３．９ミリモル）の氷冷溶液（２００ｍＬの$ＣＨ_2Ｃｌ_2$中）に段階Ｅで単離した固体（１．０ｇ、３．５ミリモル）、ＨＯＢＴ（０．６２ｇ、４．５ミリモル）、ＴＥＡ（１．０ｍＬ）、次にＥＤＣ（０．８７ｇ、４．５ミリモル）を添加した。反応混合物を放置して室温に暖め、１晩撹拌した。ＥｔＯＡｃ（３００ｍＬ）を反応混合物に添加した。反応混合物をクエン酸溶液、$ＮａＨＣＯ_3$溶液及びＮａＣｌ溶液で洗浄した。有機層を回収し、$ＭｇＳＯ_4$で乾燥し、蒸発させると油を生成した。粗油生成物を更に精製せずに使用した。

$ＭＨ^+$　４１１．４

【０５３８】

段階Ｇ

段階Ｆで単離した油（１．５ｇ、３．６ミリモル）の溶液（６０ｍＬの２０％ＴＦＡ：$ＣＨ_2Ｃｌ_2$中）を室温で１時間撹拌した。溶媒及び大部分のＴＦＡを蒸発させ、ＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ）を添加した。反応混合物を$ＮａＨＣＯ_3$溶液及びＮａＣｌ溶液で洗浄した。有機層を$ＭｇＳＯ_4$で乾燥し、蒸発させると淡褐色の油を生成した。

$ＭＨ^+$　３１１．０

【０５３９】

段階Ｈ

段階Ｇで単離した油（０．４ｇ、１．３ミリモル）及び２－ニトロ－５－フェノキシベンズアルデヒド（０．３１ｇ、１．３ミリモル）の溶液（５０ｍＬの１，２－ジクロロエタン中）に$ＮａＢＨ（ＯＡｃ）_3$（０．３７ｇ、２．０ミリモル）を添加した。反応混合物を室温で１晩撹拌した。１ＮのＮａＯＨの溶液を添加し、反応混合物をＥｔＯＡｃ（２×２００ｍＬ）で抽出した。有機層を$ＭｇＳＯ_4$で乾燥し、蒸発させた。カラムクロマトグラフィー（１：１のヘプタン／ＥｔＯＡｃ）により精製すると油を生成した。

$ＭＨ^+$　５３８．４

【０５４０】

段階Ｉ

段階Ｈで単離された油（０．０７ｇ、０．１３ミリモル）の溶液（１０ｍＬのＭｅＯＨ中）に$Ｎ_2$下で触媒量の１０％活性炭素上パラジウムを添加した。反応混合物を５ｐｓｉで１時間水素化した。触媒を濾去し、ＭｅＯＨを蒸発させると残渣を生成した。分取ＴＬＣ（１００％ＥｔＯＡｃ）により精製すると油を生成した。

$ＭＨ^+$　５０８．３

【０５４１】

段階Ｊ

段階Ｉで単離した油（０．０３ｇ、０．０６ミリモル）の溶液に、ＢｒＣＮ（CH_2Cl_2中３Ｍ、０．０２ｍＬ）（５ｍＬのＥｔＯＨ中）を添加した。反応混合物を室温で１晩撹拌した。ＥｔＯＨを蒸発させると油を生成し、それをジエチルエーテル（５０ｍＬ）中に３０分間撹拌した。固体が形成され、それを濾取した。生成物をその対応するＨＢｒ塩として固体として単離した。

ＭＨ$^+$　５３３．３

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ０．９－１．９（ｍ，２２Ｈ），２．０－２．２（ｍ，１Ｈ），２．３－２．５（ｍ，２Ｈ），３．３－３．８（ｍ，５Ｈ），４．１－４．３（ｍ，３Ｈ），６．７２（ｓ，１Ｈ），６．９１（ｄ，Ｊ＝８．５４Ｈｚ，２Ｈ），７．１５（ｄ，Ｊ＝８．２５ＭＨｚ，１Ｈ），７．２（ｍ，２Ｈ），７．３４（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ）．

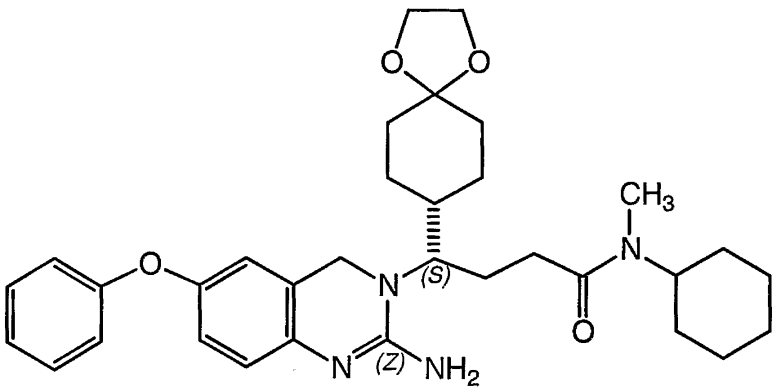
【実施例２９】

【０５４２】

４－（２－アミノ－６－フェノキシ－４Ｈ－キナゾリン－３－イル）－Ｎ－シクロヘキシル－４－（１，４－ジオキサ－スピロ［４．５］デシ－８－イル）－Ｎ－メチル－ブチルアミドの（Ｓ）－エナンチオマー（化合物＃７３０）

【０５４３】

【化８９】



【０５４４】

段階Ａ

Ｎ－ベンジルオキシカルボニル－α－ホスホノグリシン・トリメチルエステル（５ｇ、１５ミリモル）及びＤＢＵ（２．３ｍＬ、１５ミリモル）の溶液（５０ｍＬのＴＨＦ中）を室温で１０分間撹拌し、次に１，４－シクロヘキサンジオン・モノ－エチレンケタール（２．４ｇ、１５ミリモル）の溶液（２０ｍＬのＴＨＦ中）を滴下した。反応混合物を室温で１晩撹拌し、次に５％のＨＣｌ（５０ｍＬ）を添加した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（３×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をＮａＣｌ水溶液で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、蒸発させた。カラムクロマトグラフィー（１：１のヘキサン：ＥｔＯＡｃ）により、淡黄色の油を生成し、それは静置すると固体に変化した。

ＭＨ$^+$　３６２．１

【０５４５】

段階Ｂ

段階Ｂで単離した固体（３．２ｇ、８．８ミリモル）及びＲ，Ｒ－（＋）－ＢＰＥ（１，２－ビス（ホスホラノ）エタン）－Ｒｈ触媒（０．０３ｇ）の溶液（６０ｍＬのＭｅＯＨ中）をパール高圧反応容器中に入れ、４１０ｐｓｉ下で３日間水素化した。ＭｅＯＨを除去し、カラムクロマトグラフィー（１：１のヘキサン：ＥｔＯＡｃ）により油を生成し、それが１晩で固体に変化した。

ＭＨ$^+$　３６４．２

【０５４６】

段階Ｃ
段階Ｂで単離した固体（２．８ｇ、８ミリモル）の溶液（５０ｍＬのＭｅＯＨ中）に１ＮのＮａＯＨ（８ｍＬ、８ミリモル）を添加した。溶液を室温で１晩撹拌した。クエン酸（３．１ｇ、１７ミリモル）を添加し、反応混合物を更に１０分間撹拌した。ＭｅＯＨを蒸発させ、生成された溶液をＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ）で抽出した。有機層を$NaHCO_3$水溶液及びＮａＣｌ水溶液により洗浄し、次に$MgSO_4$で乾燥した。蒸発させると油を生成し、それが静置すると固体に変化した。
MH^-　３４８．１
【０５４７】
段階Ｄ
段階Ｃで単離した固体（２．８ｇ、８ミリモル）、Ｎ，Ｏ－ジメチルヒドロキシルアミン・ＨＣｌ塩（０．８６ｇｍ、８．８ミリモル）及びＨＯＢＴ（１．５ｇ、１１ミリモル）の氷冷溶液（１００ｍＬのCH_2Cl_2中）にＴＥＡ（３ｍＬ）を添加し、次にＥＤＣ（２．２ｇ、１１ミリモル）を添加した。反応混合物を室温に放置して暖め、１晩撹拌した。ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）を反応混合物に添加し、次にクエン酸溶液、$NaHCO_3$溶液及びＮａＣｌ溶液で洗浄した。次に有機層を$MgSO_4$で乾燥し、１晩蒸発させると油を生成した。粗油生成物を更に精製せずに使用した。
MH^+　３９３．３
【０５４８】
段階Ｅ
段階Ｄで単離した油（２．８ｇ、７．１ミリモル）の氷冷溶液（５０ｍＬのＴＨＦ中）にＬＡＨ（ＴＨＦ中１Ｍ溶液、７．２ｍＬ）を反応温度を５℃未満に維持するように緩徐に添加した。氷浴を外し、反応混合物を室温で２０分間撹拌した。$NaHSO_4$（１．１ｇ）の溶液（３ｍＬの水中）を緩徐に添加して反応物をクエンチした。次に反応混合物をＣｅｌｉｔｅ（Ｒ）を通して濾過した。ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）を添加し、有機層をＮａＣｌ溶液で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、蒸発させると油を生成した。粗油生成物を更に精製せずに使用した。
MH^+　３３４．１
【０５４９】
段階Ｆ
トリメチルホスホノアセテート（３．５ｍＬ、２１ミリモル）の氷浴溶液（２００ｍＬのＴＨＦ中）に６０％ＮａＨ（０．６ｇ、１４ミリモル）を分割添加した。氷浴を外し、反応混合物を室温で３０分間撹拌した。反応混合物を再度０℃に冷却し、次に段階Ｅで単離した油（２．３ｇ、７ミリモル）の溶液（１００ｍＬのＴＨＦ中）を添加した。氷浴を外し、反応混合物を室温で更に２０分間撹拌した。水（５０ｍＬ）を添加し、大部分のＴＨＦを蒸発させた。水溶液をＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ）で抽出し、有機層をＮａＣｌ溶液で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥した。カラムクロマトグラフィー（１：１のヘプタン／ＥｔＯＡｃ）により精製すると白色固体を生成した。
MH^+　３９０．２
【０５５０】
段階Ｇ
段階Ｆで単離した白色固体（１．７ｇ、４．４ミリモル）、１０％Ｐｄ／Ｃ（１．１ｇ）、Ｂｏｃ無水物（１．０ｇ、４．４ミリモル）、４－シクロヘキサジエン（３ｍＬ、４４ミリモル）の溶液（５０ｍＬのＥｔＯＨ中）を室温で３時間撹拌した。触媒を濾去し、ＥｔＯＨを蒸発させると、無色の油を生成した。
MH^+　３５８．２
【０５５１】
段階Ｈ
段階Ｇで単離した油（１．１ｇ）をＭｅＯＨ（２０ｍＬ）に溶解し、次に１ＮのＮａＯＨ（３．０ｍＬ）を添加した。反応混合物を室温で１晩撹拌し、次にクエン酸（１．２ｇ

）で酸性化した。ＭｅＯＨを真空除去した。生成物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）中に抽出した。有機層をＮａＣｌ溶液で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、そして濃縮すると黄色の油を生成した。

MH^-　３４２．１

【０５５２】

段階Ｉ

段階Ｈで単離した油（０．８２ｇ、２．４ミリモル）、Ｎ－メチルシクロヘキシルアミン（０．３５ｍＬ、２．７ミリモル）、ＨＯＢＴ（０．４２ｇ、３．１ミリモル）の氷浴溶液（５０ｍＬのCH_2Cl_2中）にＴＥＡ（０．７ｍＬ）を添加し、次にＥＤＣ（０．６２ｇ、３．１ミリモル）を添加した。反応混合物を放置して室温に暖め、１晩撹拌した。ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）を添加した。反応溶液をクエン酸溶液、$NaHCO_3$溶液及びＮａＣｌ溶液で洗浄した。有機層を分離し、$MgSO_4$で乾燥し、そして蒸発させると褐色の油を生成し、それを更に精製せずに使用した。

MH^+　４３９．３，MH^+　３３９．１（Ｍ－Ｂｏｃ）

【０５５３】

段階Ｊ

段階Ｉで単離した油（１．０ｇ、２．３ミリモル）の溶液（６０ｍＬの２０％ＴＦＡ－CH_2Cl_2中）を室温で１時間撹拌した。溶媒を大部分のＴＦＡとともに蒸発させ、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）を添加した。反応混合物を$NaHCO_3$溶液及びＮａＣｌ溶液で洗浄した。有機層を$MgSO_4$で乾燥し、蒸発させると褐色の油を生成した。

MH^+　３３９．０

【０５５４】

段階Ｋ

段階Ｊで単離した油（０．４ｇ、１．１ミリモル）及び２－ニトロ－５－フノキシ－ベンズアルデヒド（０．３ｇ、１．２ミリモル）の溶液（２０ｍＬの１，２－ジクロロエタン中）にＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（０．４４ｇ、２．１ミリモル）を添加した。反応混合物を室温で１晩撹拌した。次に１ＮのＮａＯＨ溶液を添加した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で抽出した。有機層を$MgSO_4$で乾燥し、蒸発させた。カラムクロマトグラフィー（１：１のヘプタン：ＥｔＯＡｃ）は油を生成した。

MH^+　５６６．５

【０５５５】

段階Ｌ

段階Ｋで単離した油の溶液（１０ｍＬのＭｅＯＨ中）にN_2下で１０％Ｐｄ／Ｃ（０．０２ｇ）を添加した。反応混合物を５ｐｓｉで１時間水素化させた。触媒を濾去し、ＭｅＯＨを蒸発させると残渣を生成した。分取ＴＬＣ（１００％ＥｔＯＡｃ）による精製が油を生成した。

MH^+　５３６．４

【０５５６】

段階Ｍ

段階Ｌで単離した油（０．０６ｇ、０．１ミリモル）の溶液（５ｍＬのＥｔＯＨ中）にＢｒＣＮ（CH_2Cl_2中３Ｍ、０．０４ｍＬ）を添加した。反応混合物を室温で１晩撹拌した。ＥｔＯＨを蒸発させると油を生成し、それをジエチルエーテル（５０ｍＬ）中に３０分間撹拌した。沈殿物が形成し、懸濁物を濾過するとそのＨＢｒ塩として、固体としての主題化合物を生成した。

MH^+　５６１．３

^1H　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，CD_3OD）：δ０．９－１．８（ｍ，２２Ｈ），２．３－２．５（ｍ，６Ｈ），３．２１（ｓ，３Ｈ），３．８１（ｓ，２Ｈ），６．８６（ｍ，４Ｈ），７．０３（ｍ，２Ｈ），７．２４（ｍ，２Ｈ）．

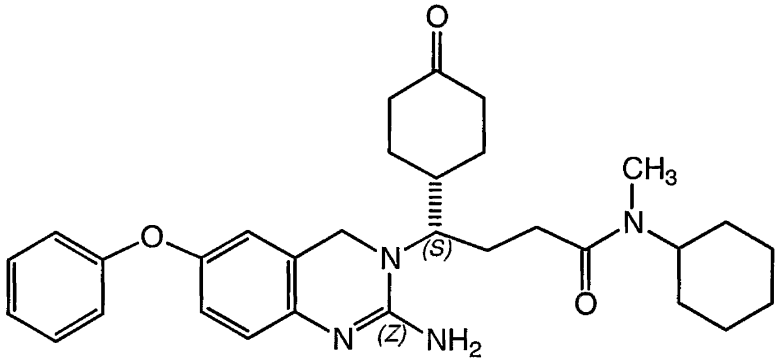
【実施例３０】

【０５５７】

４－（２－アミノ－６－フェノキシ－４Ｈ－キナゾリン－３－イル）－Ｎ－シクロヘキシル－Ｎ－メチル－４－（４－オキソ－シクロヘキシル）－ブチルアミドの（Ｓ）－エナンチオマー（化合物＃７３２）

【０５５８】

【化９０】



【０５５９】

実施例２９におけるように調製した化合物（０．０６ｇ、０．１ミリモル）の溶液（１ｍＬの１ＮのＨＣｌ及び１ｍＬのＴＨＦ中）を室温で１晩撹拌した。ＴＨＦを蒸発させ、粗生成物を少量のＭｅＯＨ中に溶解した。分取ＨＰＬＣによる精製によりその対応するＴＦＡ塩として固体の主題化合物を生成した。

MH^+　５１７．２

^1H　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ１．２－１．８（ｍ，２０Ｈ），２．１－２．４（ｍ，４Ｈ），２．８（ｄ，Ｊ＝１５Ｈｚ，３Ｈ），３．４４（ｍ，０．４×１Ｈ），４．２３（ｓ，２Ｈ），４．４（ｍ，０．６×１Ｈ），６．７２（ｓ，１Ｈ），６．９５（ｄ，Ｊ＝７．６１Ｈｚ，２Ｈ），７．１２（ｄ，１Ｈ），７．２７－７．３４（ｍ，４Ｈ）．

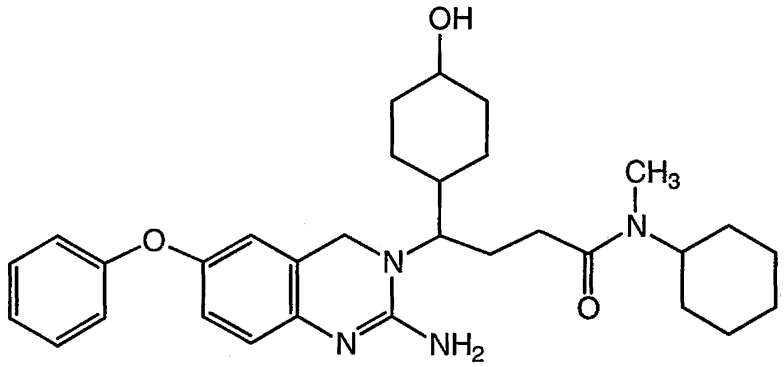
【実施例３１】

【０５６０】

４－（２－アミノ－６－フェノキシ－４Ｈ－キナゾリン－３－イル）－Ｎ－シクロヘキシル－４－（４－ヒドロキシ－シクロヘキシル）－Ｎ－メチル－ブチルアミド（化合物＃６３２）

【０５６１】

【化９１】



【０５６２】

段階Ａ

実施例２９、段階Ａにおけるように調製した化合物（４．０ｇ、１１ミリモル）、１０％Ｐｄ／Ｃ（４ｇ）、Ｂｏｃ無水物（３．６ｇ、１６ミリモル）及び１，４－シクロヘキサジエン（１０．４ｍＬ、０．１モル）の溶液（６０ｍＬのＥｔＯＨ中）を室温で２時間撹拌した。触媒を濾去し、ＥｔＯＨを蒸発させると残渣を生成した。残渣をカラムクロマトグラフィー（１：１のヘキサン：ＥｔＯＡｃ）により精製すると無色の油を生成した。

ＭＨ$^{+}$　３３０．０、ＭＨ$^{+}$　２３０．２（Ｍ－Ｂｏｃ）

【０５６３】

段階Ｂ

段階Ａで単離した油（１ｇ、３ミリモル）の溶液（２０ｍＬのＭｅＯＨ中）に１ＮのＮａＯＨ（５ｍＬ、５ミリモル）を添加した。反応混合物を室温で１晩撹拌した。ＭｅＯＨを蒸発させ、生成物をＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ）中に抽出した。有機層を希ＨＣｌ溶液、$NaHCO_3$溶液、ＮａＣｌ水溶液で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、蒸発させると油を生成した。

ＭＨ$^{-}$　３１４

【０５６４】

段階Ｃ

段階Ｂで単離した油（１．０ｇ、３ミリモル）、Ｎ，Ｏ－ジメチルヒドロキシアミン・ＨＣｌ塩（０．６ｇ、６ミリモル）及びＨＯＢＴ（０．７８ｇ、６ミリモル）の氷浴溶液（５０ｍＬのCH_2Cl_2中）にＴＥＡ（１．３ｍＬ）を添加し、次にＥＤＣ（１．２ｇ、６ミリモル）を添加した。反応混合物を室温に放置して暖め、次に１晩撹拌した。ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）を添加し、反応混合物をクエン酸溶液、$NaHCO_3$溶液及びＮａＣｌ溶液で洗浄した。有機層を$MgSO_4$で乾燥し、蒸発させると油を生成した。粗油生成物を更に精製せずに使用した。

ＭＨ$^{+}$　３５９．１，ＭＨ$^{+}$　２５９．１（Ｍ－Ｂｏｃ）

【０５６５】

段階Ｄ

段階Ｃで単離した油（１．２ｇ、３．３ミリモル）の氷冷溶液（５０ｍＬのＴＨＦ中）にＬＡＨ（ＴＨＦ中１Ｍ溶液、４ｍＬ）を温度を５℃未満に維持しながら緩徐に添加した。氷浴を外し、反応混合物を室温で２０分間撹拌した。$NaHSO_4$（０．９ｇ）の水溶液（３ｍＬの水中）を緩徐に添加して反応物をクエンチした。次に反応混合物をＣｅｌｉｔｅ$^{(R)}$を通して濾過した。ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）を添加し、有機層をＮａＣｌ溶液で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、蒸発させると油を生成した。粗生成物を更に精製せずに使用した。

ＭＨ$^{+}$　３００．１，ＭＨ$^{+}$　２００．１（Ｍ－Ｂｏｃ）

【０５６６】

段階Ｅ

トリメチルホスホノアセテート（５．５ｍＬ、３３ミリモル）の氷冷溶液（２００ｍＬのＴＨＦ中）に６０％ＮａＨ（１．４ｇ、２２ミリモル）を分割添加した。氷浴を外し、反応混合物を室温で３０分間撹拌した。反応混合物を再度０℃に冷却し、次に段階Ｄで単離した油（３．４ｇ、１１ミリモル）の溶液（１００ｍＬのＴＨＦ中）を添加した。冷却浴を外し、反応混合物を室温で更に２０分間撹拌した。次に水（５０ｍＬ）を添加し、大部分のＴＨＦを蒸発させた。生成物をＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ）中に抽出し、有機層をＮａＣｌ溶液で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、蒸発させた。カラムクロマトグラフィー（１：１のヘプタン：ＥｔＯＡｃ）により精製すると白色固体を生成した。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ１．１－１．８（ｍ，１２Ｈ），３．７３（ｓ，３Ｈ），３．９３（ｍ，１Ｈ），４．２５（ｍ，０．６×１Ｈ），４．６８（ｍ，０．４×１Ｈ），５．９（ｄｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，Ｊ＝１４Ｈｚ，１Ｈ），６．８５（ｄｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，Ｊ＝１５Ｈｚ，１Ｈ）．

【０５６７】

段階Ｆ

段階Ｅで単離した白色固体（２．０ｇ）の溶液（５０ｍＬのＭｅＯＨ中）にN_2下で１０％Ｐｄ／Ｃ（０．２ｇ）を添加し、反応混合物を３０ｐｓｉで３時間水素化した。触媒を濾去し、ＭｅＯＨを蒸発させると油を生成した。

ＭＨ$^{+}$　３５８．２、ＭＨ$^{+}$　２５８．１（Ｍ－Ｂｏｃ）

【０５６８】

段階Ｇ

段階Ｆで単離した油（１．１５ｇ、３．２ミリモル）の溶液（１５ｍＬのＭｅＯＨ中）に１ＮのＮａＯＨ（５ｍＬ、５ミリモル）を添加した。反応混合物を室温で１晩撹拌した。ＭｅＯＨを蒸発させ、生成物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）中に抽出した。有機層を希ＨＣｌ溶液、$NaHCO_3$溶液及びＮａＣｌ水溶液で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、蒸発させると無色の油を生成した。

MH^+　３４４．１，MH^-　３４２．０

【０５６９】

段階Ｈ

Ｎ－メチルシクロヘキシルアミン（０．４ｍＬ、３．０ミリモル）、段階Ｇで単離した油（０．９５ｇ、２．８ミリモル）及びＨＯＢＴ（０．４１ｇ、３．０ミリモル）の氷冷浴溶液（５０ｍＬのCH_2Cl_2中）にＴＥＡ（０．７７ｍＬ）を添加し、次にＥＤＣ（０．５８ｇ、３．０ミリモル）を添加した。反応混合物を放置して室温に暖め、次に１晩撹拌した。ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）を添加した。有機溶液をクエン酸溶液、$NaHCO_3$溶液及びＮａＣｌ溶液で洗浄した。有機層を分離し、$MgSO_4$で乾燥し、そして次に蒸発させると褐色の油を生成した。粗油生成物を更に精製せずに使用した。

MH^+　４３９．３，MH^+　３３９．２（Ｍ－Ｂｏｃ）

【０５７０】

段階Ｉ

段階Ｈで単離した油（１．１ｇ、２．５ミリモル）の溶液（５０ｍＬの２０％ＴＦＡ：CH_2Cl_2中）を室温で１時間撹拌した。溶媒及び大部分のＴＦＡを蒸発させ、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）を添加した。ＥｔＯＡｃ溶液を$NaHCO_3$溶液及びＮａＣｌ溶液で洗浄した。有機層を$MgSO_4$で乾燥し、蒸発させると褐色の油を生成した。

MH^+　３３９．２

【０５７１】

段階Ｊ

段階Ｉで単離した油（０．７４ｇ、２．１ミリモル），２－ニトロ－５－フノキシベンズアルデヒド（０．５５ｇ、２．２ミリモル）及びＨＯＡｃ（０．１５ｍＬ）の溶液（２０ｍＬの１，２－ジクロロエタン中）に$NaBH_3CN$（０．２０ｇ、３．２ミリモル）を添加した。反応混合物を室温で１晩撹拌した。反応混合物を１ＮのＮａＯＨ（１０ｍＬ）中に注入し、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で抽出した。有機層を$MgSO_4$で乾燥し、蒸発させた。カラムクロマトグラフィー（１：１のヘプタン：ＥｔＯＡｃ）により精製すると無色の油を生成した。

MH^+　５６６．２

【０５７２】

段階Ｋ

段階Ｊで単離した油（０．４１ｇ、０．７２ミリモル）の溶液（５ｍＬのＴＨＦ中２ｍＬの１ＮのＨＣｌ中）を室温で１晩撹拌した。ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）及び$NaHCO_3$溶液（２０ｍＬ）を反応混合物に添加した。有機層を分離し、$MgSO_4$で乾燥し、蒸発させると無色の油を生成した。

MH^+　５２２．３

【０５７３】

段階Ｌ

段階Ｋで単離した油（０．１４ｇ、０．２７ミリモル）の溶液（５ｍＬのＭｅＯＨ中）に$NaBH_4$（０．０１ｇ、０．２７ミリモル）を添加した。反応混合物を室温で１時間撹拌した。ＭｅＯＨを蒸発させ、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）を残渣に添加した。次にＥｔＯＡｃ溶液をＮａＣｌ溶液で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、蒸発させると無色の油を生成した。

MH^+　５２４．６

【０５７４】

段階Ｍ

段階Ｌで単離した油（０．１４ｇ）の溶液（１０ｍＬのＭｅＯＨ中）に１０％のＰｄ／Ｃ（０．０１ｇ）を$Ｎ_2$下で添加した。混合物を５ｐｓｉで１時間水素化した。触媒を濾去し、ＭｅＯＨを蒸発させると油を生成した。

$ＭＨ^+$　４９４．３

【０５７５】

段階Ｎ

段階Ｍで単離した油（０．１ｇ）をＥｔＯＨ（５ｍＬ）に再度溶解した。ＢｒＣＮ（$Ｃ_2Ｈ_2Ｃｌ_2$中３Ｍ、０．０２ミリモル）を添加し、反応混合物を室温で１晩撹拌した。ＥｔＯＨを蒸発させると油を生成し、それをジエチルエーテル（５０ｍＬ）中で３０分間撹拌した。生成された固体を回収し、エチルエーテル／酢酸エチル（３：１）から再結晶するとそのＨＢｒ塩として、オフホワイトの固体の主題化合物を生成した。

$ＭＨ^+$　５１９．５

$^1Ｈ$　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$ＣＤＣｌ_3$）：δ０．９－２．１（ｍ，２２Ｈ），２．６－２．７（ｍ，１Ｈ），２．８４（ｓ，０．６３×３Ｈ），３．３－３．５（ｍ，２Ｈ），４．１９（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），６．７２（ｓ，１Ｈ），６．９８（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，２Ｈ），７．１２（ｍ，１Ｈ），７．２－７．３（ｍ，３Ｈ），８．１８（ｓ，１Ｈ）．

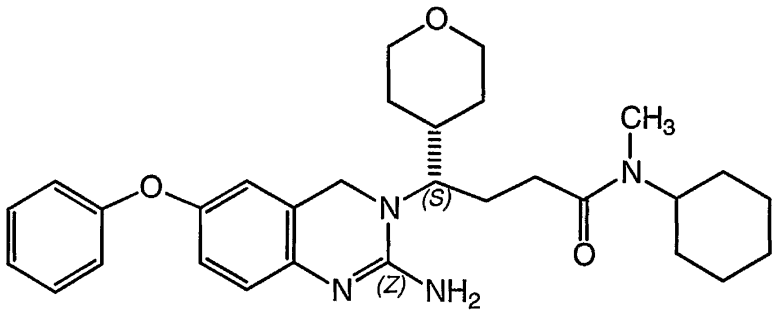
【実施例３２】

【０５７６】

４－（２－アミノ－６－フェノキシ－４Ｈ－キナゾリン－３－イル）－Ｎ－シクロヘキシル－Ｎ－メチル－４－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－ブチルアミドの（Ｓ）－エナンチオマー（化合物＃７０９）

【０５７７】

【化９２】



【０５７８】

段階Ａ

Ｎ－ベンジルオキシカルボニル－α－ホスホノグリシン・トリメチルエステル（６．６ｇ、２０ミリモル）及び１，１，３，３－テトラメチルグアニジン（３．３ｍＬ、２７ミリモル）の溶液（５０ｍＬのＴＨＦ中）にテトラヒドロ－４Ｈ－ピラン－４－オン（２ｇ、２０ミリモル）の溶液（３０ｍＬのＴＨＦ中）を滴下した。反応混合物を室温で１晩撹拌し、次に５％ＨＣｌ（５０ｍＬ）を添加した。次に反応混合物をＥｔＯＡｃ（２００ｍＬそして次に１００ｍＬに分割して）で抽出した。合わせた有機層をＮａＣｌ水溶液で洗浄し、$ＭｇＳＯ_4$で乾燥し、蒸発させた。残渣をＥｔＯＡｃ及びヘキサンから２回再結晶すると白色固体を生成した。

$ＭＨ^+$　３０６．０

【０５７９】

段階Ｂ

段階Ａで単離した固体（４ｇ、１３ミリモル）及びＲ，Ｒ－（＋）－ＢＰＥ（１，２－ビス（ホスホラノ（エタン）－Ｒｈ触媒（０．０８ｇ）の溶液（６０ｍＬのＭｅＯＨ中）をパール圧力反応容器中に入れ、４１０ｐｓｉ下で３日間水素化した。ＭｅＯＨを蒸発除

去し、残渣をカラム（１：１のヘキサン：ＥｔＯＡｃ）上で精製すると油を生成し、それを１晩静置すると固体に変化した。
ＭＨ$^{+}$　３０８．１
【０５８０】
段階Ｃ
段階Ｂで単離した固体（４．５ｇ、１４．５ミリモル）の溶液（３０ｍＬのＭｅＯＨ中）に１ＮのＮａＯＨ（１４．５ｍＬ、１４．５ミリモル）を添加した。反応混合物を室温で１晩撹拌した。ＭｅＯＨを蒸発させ、生成された溶液をＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ）で抽出した。有機層を希ＨＣｌ溶液、ＮａＨＣＯ$_{3}$溶液及びＮａＣｌ水溶液で洗浄し、ＭｇＳＯ$_{4}$で乾燥し、蒸発させると無色の油を生成した。
ＭＨ$^{+}$　３９４．１，ＭＨ$^{-}$　３９２．０
【０５８１】
段階Ｄ
段階Ｃで単離した油（３．８ｇ、１３ミリモル）、Ｎ，Ｏ－ジメチルヒドロキシルアミン・ＨＣｌ塩（１．４ｇ、１５ミリモル）及びＨＯＢＴ（２ｇ、１６ミリモル）の氷浴溶液（１００ｍＬのＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$中）にＴＥＡ（３．６ｍＬ）を添加し、次にＥＤＣ（３．０ｇ、１６ミリモル）を添加した。反応混合物を放置して室温に暖め、１晩撹拌した。ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）を添加し、次に反応混合物をクエン酸溶液、ＮａＨＣＯ$_{3}$溶液及びＮａＣｌ溶液で洗浄した。有機層を分離し、ＭｇＳＯ$_{4}$で乾燥し、そして蒸発させると無色の油を生成した。粗油生成物を更に精製せずに使用した。
ＭＨ$^{+}$　３３７．１
【０５８２】
段階Ｅ
段階Ｄで単離された油（４．３ｇ、１３ミリモル）の氷冷溶液（２００ｍＬのＴＨＦ中）に温度を５℃未満に維持しながらＬＡＨ（ＴＨＦ中１Ｍ溶液、１４ｍＬ）を緩徐に添加した。氷浴を外し、反応混合物を室温で２０分間撹拌した。ＮａＨＳＯ$_{4}$（１．５ｇ）の水溶液（５ｍＬの水中）を緩徐に添加して、反応物をクエンチした。次に反応混合物をＣｅｌｉｔｅ$^{(R)}$を通して濾過した。ＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ）を添加し、有機層をＮａＣｌ溶液で洗浄し、ＭｇＳＯ$_{4}$で乾燥し、蒸発させると油を生成した。粗油生成物を更に精製せずに使用した。
ＭＨ$^{+}$　２７８．０
【０５８３】
段階Ｆ
トリメチルホスホノアセテート（６．４ｍＬ、１３ミリモル）の氷冷溶液（２００ｍＬのＴＨＦ中）に鉱油中６０％ＮａＨ（１．１ｇ、２６ミリモル）を分割して添加した。氷浴を外し、反応混合物を室温で３０分間撹拌した。溶液を再度０℃に冷却し、次に段階Ｅで単離した油（３．８ｇ、１３ミリモル）の溶液（１００ｍＬのＴＨＦ中）を添加した。冷却浴を外し、反応混合物を室温で更に２０分間撹拌した。水（５０ｍＬ）を添加し、大部分のＴＨＦを蒸発させた。生成物をＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ）中に抽出し、有機層をＮａＣｌ溶液で洗浄し、ＭｇＳＯ$_{4}$で乾燥し、蒸発させると残渣を生成した。カラムクロマトグラフィー（１：１のヘプタン：ＥｔＯＡｃ）により精製すると油を生成し、それを静置すると白色固体に変化した。
ＭＨ$^{+}$　３３４．１
【０５８４】
段階Ｈ
段階Ｇで単離した固体（２．７ｇ、８ミリモル）、１０％Ｐｄ／Ｃ（２．７ｇ）、Ｂｏｃ無水物（１．８３ｇ、８ミリモル）及び１，４－シクロヘキサジエン（７．５ｍＬ、８０ミリモル）の溶液（５０ｍＬのＥｔＯＨ中）を室温で３時間撹拌した。触媒を濾去し、ＥｔＯＨを蒸発させると、無色の油を生成した。
ＭＨ$^{+}$　３０２．２、ＭＨ$^{+}$　２０２．２（Ｍ－Ｂｏｃ）

【０５８５】
段階Ｉ
段階Ｈで単離した油（２．５ｇ、８ミリモル）の溶液（２０ｍＬのＭｅＯＨ及び８．０ｍＬの１ＮのＮａＯＨ中）を室温で１晩撹拌した。次に希ＨＣｌ溶液の添加によりｐＨを約ｐＨ２に調整した。ＭｅＯＨを真空除去し、生成物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）中に抽出した。有機層をＮａＣｌ溶液で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、蒸発させると油を生成した。
MH^-　２８６．１
【０５８６】
段階Ｊ
Ｎ－メチルシクロヘキシルアミン（１．１ｍＬ、８ミリモル）、段階Ｉで単離した油（２．１ｇ、７．３ミリモル）及びＨＯＢＴ（１．１ｇ、８ミリモル）の氷浴溶液（１００ｍＬのCH_2Cl_2中）にＴＥＡ（２ｍＬ）を添加し、次にＥＤＣ（１．５ｇ、８ミリモル）を添加した。反応混合物を放置して室温に暖め、次に１晩撹拌した。次にＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）を添加した。有機溶液をクエン酸溶液、$NaHCO_3$溶液及びＮａＣｌ溶液により洗浄した。有機層を$MgSO_4$で乾燥し、蒸発させると褐色の油を生成した。粗油生成物を更に精製せずに使用した。
MH^+　３８３．２、MH^+　２８３．１（Ｍ－Ｂｏｃ）
【０５８７】
段階Ｋ
段階Ｊで単離した油（２．４４ｇ、６．４ミリモル）の溶液（５０ｍＬの２０％ＴＦＡ：CH_2Cl_2中）を室温で３０分間撹拌した。溶媒及び大部分のＴＦＡを蒸発させると残渣を与え、それにＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）を添加した。反応混合物を$NaHCO_3$溶液及びＮａＣｌ溶液で洗浄した。有機層を$MgSO_4$で乾燥し、蒸発させると褐色の油を生成した。
MH^+　２８３．２
【０５８８】
段階Ｌ
段階Ｋで単離した油（１．３ｇ、４．６ミリモル）、２－ニトロ－５－フェノキシベンズアルデヒド（１．２ｇ、４．９ミリモル）及びＨＯＡｃ（０．２８ｍＬ）の溶液（２０ｍＬの１，２－ジクロロエタン中）に$NaBH(OAc)_3$（０．５７ｇ、９ミリモル）を添加した。反応混合物を室温で１晩撹拌した。反応混合物を１ＮのＮａＯＨ（１０ｍＬ）中に注入し、生成された混合物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で抽出した。有機層を$MgSO_4$で乾燥し、蒸発させると残渣を生成した。残渣をカラムクロマトグラフィー（１：１のヘプタン／ＥｔＯＡｃ）により精製すると無色の油を生成した。
MH^+　５１０．１
【０５８９】
段階Ｍ
段階Ｌで単離した油（０．６ｇ、１．２ミリモル）の溶液（２０ｍＬのＭｅＯＨ中）に１０％のＰｄ／Ｃ（０．０６ｇ）をN_2下で添加した。混合物を１０ｐｓｉで２時間水素化した。触媒を濾去し、ＭｅＯＨを蒸発させた。分取ＴＬＣ（１００％ＥｔＯＡｃ）により精製すると無色の油を生成した。
（MH^+　４８０．２）
【０５９０】
段階Ｎ
段階Ｍで単離した油をＥｔＯＨ（５ｍＬ）に溶解し、ＢｒＣＮ（CH_2Cl_2中３Ｍの溶液、０．１６ミリモル）を添加した。反応混合物を室温で１晩撹拌し、次にＥｔＯＨを蒸発させた。生成された残渣をジエチルエーテル（５０ｍＬ）中で３０分間撹拌した。生成された固体を回収し、ジエチルエーテル／酢酸エチル（４：１）から再結晶するとそのＨＢｒ塩として、黄色の固体の主題化合物を生成した。

ＭＨ$^{+}$　５１９．５

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ１．１－２．０（ｍ，１８Ｈ），２．１５－２．２１（ｍ，１Ｈ），２．６０－２．７１（ｍ，１Ｈ），２．８２（ｓ，０．３７×３Ｈ），２．９０（ｓ，０．６３×３Ｈ），３．１８－３．５１（ｍ，３Ｈ），３．８３－４．００（ｍ，２Ｈ），６．７７（ｓ，１Ｈ），６．９１（ｄ，Ｊ＝８Ｈｚ，２Ｈ），７．１１（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２７（ｍ，３Ｈ），８．２２（ｓ，１Ｈ）．

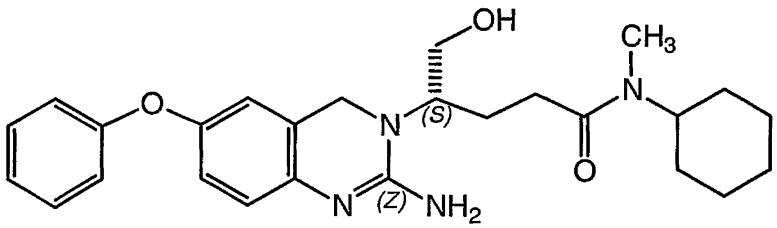
【実施例３３】

【０５９１】

４－（２－アミノ－６－フェノキシ－４Ｈ－キナゾリン－３－イル）－５－ヒドロキシ－ペンタン酸シクロヘキシル－メチル－アミドの（Ｓ）－エナンチオマー（化合物＃５５８）

【０５９２】

【化９３】



【０５９３】

段階Ａ

Ｎ－メチルシクロヘキシルアミン（３．４ｍＬ、２６ミリモル）、Ｎ－カルボベンジルオキシ－Ｄ－グルタミン酸メチルエステル（６ｇ、２０ミリモル）及びＨＯＢＴ（３．６ｇ、２６ミリモル）の氷浴溶液（２００ｍＬのＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$中）にＴＥＡ（６ｍＬ）を添加し、次にＥＤＣ（６．０ｇ、３０ミリモル）を添加した。反応混合物を放置して室温に暖め、１晩撹拌した。ＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ）を反応混合物に添加した。生成された溶液をクエン酸溶液、ＮａＨＣＯ$_{3}$溶液及びＮａＣｌ溶液で洗浄した。有機層を分離し、ＭｇＳＯ$_{4}$で乾燥し、そして蒸発させると油を生成した。粗油生成物を更に精製せずに使用した。

ＭＨ$^{+}$　３９１．２

【０５９４】

段階Ｂ

ＬｉＢＨ$_{4}$（ＴＨＦ中２Ｍ溶液、２０ｍＬ、４０ミリモル）を段階Ａで単離した油（８ｇ、２０ミリモル）の溶液（１００ｍＬのＴＨＦ中）に添加した。生成された溶液をＮ$_{2}$下で８時間還流し、次に室温で１晩撹拌した。大部分のＴＨＦを真空除去し、ＥｔＯＡｃ（３００ｍＬ）を残渣に添加した。ＥｔＯＡｃ層をＮａＣｌ水溶液で洗浄し、ＭｇＳＯ$_{4}$で乾燥し、蒸発させると、無色の油を生成した。

ＭＨ$^{+}$　３６３．１

【０５９５】

段階Ｃ

段階Ｂで単離した油（７．５ｇ、２０ミリモル）の溶液（１００ｍＬのＭｅＯＨ中）に１０％のＰｄ／Ｃ（０．８ｇ）をＮ$_{2}$下で添加した。反応混合物を５ｐｓｉで２０時間水素化した。触媒を濾去し、ＭｅＯＨを蒸発させると無色の油を生成した。

ＭＨ$^{+}$　２２９．２

【０５９６】

段階Ｄ

段階Ｃで単離した油（６ｇ、２６ミリモル）、２－ニトロ－５－フノキシベンズアルデヒド（６．４ｇ、２６ミリモル）及びＨＯＡｃ（１．６ｍＬ）の溶液（１５０ｍＬの１，

２－ジクロロエタン中）にＮａＢＨ$_3$ＣＮ（２．５ｇ、４０ミリモル）を添加した。反応混合物を室温で週末にわたり撹拌した。次に反応混合物を１ＮのＮａＯＨ（５０ｍＬ）中に注入し、ＥｔＯＡｃで抽出した（２×１００ｍＬ）。有機抽出物を合わせ、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥し、蒸発させると残渣を生成した。カラムクロマトグラフィー（１：１のヘプタン：ＥｔＯＡｃ）により精製すると黄色の油を生成した。

ＭＨ$^+$　４５６．１

【０５９７】

段階Ｅ

段階Ｄで単離した油（６．３ｇ、２０ミリモル）の溶液（１００ｍＬのＭｅＯＨ中）に１０％のＰｄ／Ｃ（０．６ｇ）をＮ$_2$下で添加した。反応混合物を５ｐｓｉで３時間水素化した。触媒を濾去し、ＭｅＯＨを蒸発させると褐色の油を生成した。

ＭＨ$^+$　４２６．３

【０５９８】

段階Ｆ

段階Ｅで単離した油（０．５ｇ、１．２ミリモル）及びＢｒＣＮ（ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$中３Ｍの溶液、０．４ミリモル）の溶液（５０ｍＬのＥｔＯＨ中）を室温で１晩撹拌した。ＥｔＯＨを蒸発させると油を生成し、それをジエチルエーテル（１００ｍＬ）中で１時間撹拌した。生成された固体を回収するとそのＨＢｒ塩として、固体の主題化合物を生成した。

ＭＨ$^+$　４５１．２

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ１．０－１．９（ｍ，１２Ｈ），２．３５（ｍ，２Ｈ），２．７５（ｄ，Ｊ＝３．２２Ｈｚ，３Ｈ），３．４（ｍ，１Ｈ），３．６－３．８（ｍ，２Ｈ），４．２７－４．３６（ｍ，２Ｈ），４．６（ｄ，Ｊ＝１４．５Ｈｚ，１Ｈ），６．７３（ｄ，Ｊ＝２．１５Ｈｚ，１Ｈ），６．８３（ｍ，１Ｈ），６．９４（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，２Ｈ），７．１（ｍ，２Ｈ），７．３（ｔ，Ｊ＝８．０４Ｈｚ，２Ｈ）．

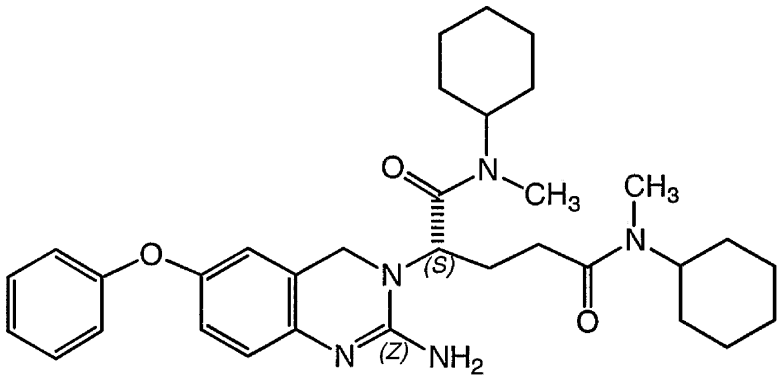
【実施例３４】

【０５９９】

２－（２－アミノ－６－フェノキシ－４Ｈ－キナゾリン－３－イル）－ペンタン２酸ビス－（シクロヘキシル－メチル－アミド）の（Ｓ）－エナンチオマー（化合物＃６３４）

【０６００】

【化９４】



【０６０１】

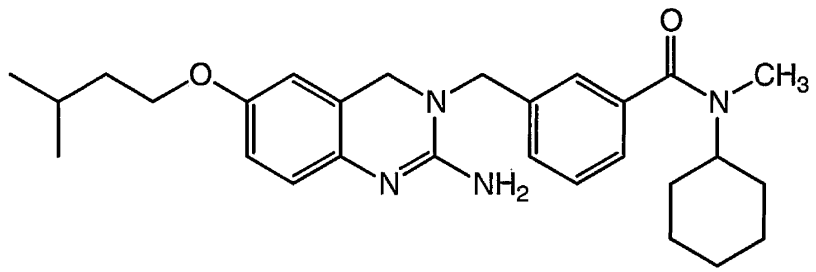
段階Ａ

実施例３３、段階Ａにおけるように調製された物質（７．５ｇ、１９ミリモル）の溶液（４０ｍＬのＭｅＯＨ中）に１ＮのＮａＯＨ（２４ｍＬ、２４ミリモル）を添加した。反応混合物を室温で１晩撹拌し、次にクエン酸（１０ｇ）で酸性化した。ＭｅＯＨを真空除去した。生成された溶液をＥｔＯＡｃで抽出した（２×２００ｍＬ）。合わせた有機層をＮａＣｌ溶液で洗浄し、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥し、濃縮すると油を生成した。

ＭＨ$^-$　３７５．０

【０６０２】
段階Ｂ
Ｎ－メチルシクロヘキシルアミン（０．３１ｍＬ、２．２ミリモル）、段階Ａで単離した油（０．８ｇ、２．１ミリモル）及びＨＯＢＴ（０．４ｇ、３ミリモル）の氷冷溶液（５０ｍＬのCH_2Cl_2中）にＴＥＡ（０．６ｍＬ）を添加し、次にＥＤＣ（０．６ｇ、３ミリモル）を添加した。反応混合物を放置して室温に暖め、次に１晩撹拌した。次にＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）を添加し、反応混合物をクエン酸溶液、$NaHCO_3$溶液及びＮａＣｌ溶液で洗浄した。有機層を$MgSO_4$で乾燥し、そして蒸発させると油を生成した。粗油生成物を更に精製せずに使用した。
MH^+　４７２．５
【０６０３】
段階Ｃ
段階Ｂで単離した油（１．０ｇ、２．１ミリモル）の溶液（４０ｍＬのＭｅＯＨ中）に１０％のＰｄ／Ｃ（０．１ｇ）をN_2下で添加した。混合物を５ｐｓｉで１晩水素化した。触媒を濾去し、ＭｅＯＨを蒸発させると無色の油を生成した。
MH^+　３３８．３
【０６０４】
段階Ｄ
段階Ｄで単離した油（０．７ｇ、２１ミリモル）、２－ニトロ－５－フノキシベンズアルデヒド（０．５ｇ、２１ミリモル）及びＨＯＡｃ（０．１２ｍＬ）の溶液（２０ｍＬの１，２－ジクロロエタン中）に$NaBH_3CN$（０．２５ｇ、４ミリモル）を添加した。反応混合物を室温で週末にわたり撹拌した。反応混合物を１ＮのＮａＯＨ（５０ｍＬ）中に注入し、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で抽出した。有機層を$MgSO_4$上で乾燥し、蒸発させると残渣を生成した。残渣をカラム上（１：１のヘプタン：ＥｔＯＡｃ）で精製すると油を生成した。
MH^+　５６５．６
【０６０５】
段階Ｅ
段階Ｄで単離した油（０．５６ｇ、１ミリモル）の溶液（２０ｍＬのＭｅＯＨ中）に１０％のＰｄ／Ｃ（０．０５ｇ）をN_2下で添加した。混合物を５ｐｓｉで２時間水素化した。触媒を濾去し、ＭｅＯＨを蒸発させた。分取ＴＬＣにより精製すると無色の油を生成した。
MH^+　５３５．３
【０６０６】
段階Ｆ
段階Ｅで単離した油（０．１５ｇ、０．３ミリモル）及びＢｒＣＮ（CH_2Cl_2中３Ｍの溶液、０．１ミリモル）の溶液（１０ｍＬのＥｔＯＨ中）を室温で１晩撹拌した。ＥｔＯＨを蒸発させ、生成された油をジエチルエーテル（５０ｍＬ）中で１時間撹拌した。生成された固体を回収するとそのＨＢｒ塩として、固体の主題化合物を生成した。
MH^+　５６０．３
^1H　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ１．０－２．１（ｍ，２２Ｈ），２．３５（ｍ，２Ｈ），２．６３（ｓ，３Ｈ），２．８２（ｓ，３Ｈ），２．７－２．９（ｍ，２Ｈ），３．４（ｍ，１Ｈ），３．９９（ｍ，１Ｈ），４．３（ｍ，２Ｈ），４．８６（ｍ，１Ｈ），６．６－７．３（ｍ，８Ｈ）．
【実施例３５】
【０６０７】
３－［２－アミノ－６－（３－メチル－ブトキシ）－４Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－Ｎ－シクロヘキシル－Ｎ－メチル－ベンズアミド（化合物＃５１７）
【０６０８】

【化９５】



【０６０９】

段階Ａ

イソアミルアルコール（４４ｍｇ、０．５ミリモル）、トリフェニルホスフィン（１９７ｍｇ、０．７５ミリモル）（１ｍＬのＴＨＦ中）及び５－ヒドロキシ－２－ニトロベンズアルデヒド（１２５ｍｇ、０．７５ミリモル）（１ｍＬのＴＨＦ中）を含有する反応容器にジイソプロピルアゾジカルボキシレート（１４８μＬ、０．７５ミリモル）を０℃で添加した。反応混合物を放置して室温に暖め、次に２５℃で３時間撹拌した。溶媒を真空除去し、生成された残渣を逆相クロマトグラフィーにより精製すると油を生成した。

【０６１０】

段階Ｂ

段階Ａで単離した油（６２ｍｇ、０．２６ミリモル）の溶液（０．７５ｍＬのＤＣＥ中）に３－アミノメチル－Ｎ－シクロヘキシル－Ｎ－メチル－ベンズアミド（７９ｍｇ、０．３２ミリモル）（０．７５ｍＬのＤＣＥ中）を添加し、次にＨＯＡｃ（１５μＬ）を添加した。反応混合物を２５℃で３０分間撹拌し、次にＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（９３ｍｇ、０．４４ミリモル）（０．３ｍＬのＤＭＦ中）を添加した。反応混合物を２５℃で２０時間撹拌した。H_2Oでクエンチ後、溶媒を真空除去すると粗生成物を生成した。

【０６１１】

段階Ｃ

段階Ｂで単離した粗生成物の溶液（２ｍＬのエタノール中）に亜鉛粉末（５８８ｍｇ、９ミリモル）及びNH_4Cl（１２０ｍｇ、２．２５ミリモル）を添加した。反応混合物を８５℃で１０分間照射（μウエーブ）した。不溶性物質を濾去し、エタノール（１ｍＬ）で洗浄した。

【０６１２】

段階Ｄ

段階Ｃで単離した濾液に臭化シアン（０．３６ｍＬ、１．８ミリモル、CH_3CN中５Ｍ溶液）を添加した。反応混合物を２５℃で１８時間撹拌した。３ＭのＮａＯＨ（０．４ｍＬ）によるクエンチ後、反応混合物を濃縮した。生成された残渣を１％ＴＥＡ：CH_2Cl_2（０．８ｍＬ）及びH_2O（０．３５ｍＬ）中に取り込んだ。溶液をケイソウ土上に吸収させ、１％トリエチルアミン／酢酸エチルで溶離した。溶離液を濃縮して残渣を生成し、逆相クロマトグラフィーにより精製すると、その対応するトリフルオロアセテート塩として油の主題化合物を生成した。

ＭＳ　ｍ／ｚ（MH^+）予測値４６３．３３、実測値４６３．５

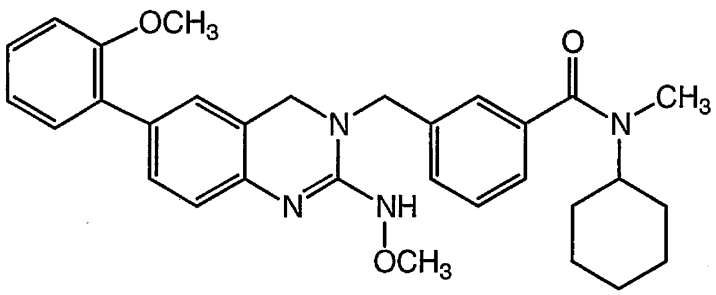
【実施例３６】

【０６１３】

Ｎ－シクロヘキシル－３－［２－メトキシアミノ－６－（２－メトキシ－フェニル）－４Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－Ｎ－メチル－ベンズアミド（化合物＃６０５）

【０６１４】

【化９６】



【０６１５】

段階Ａ

ＫＮＯ$_3$（１４．３ｇ、０．１４モル）（１０９ｍＬのＨ$_2$ＳＯ$_4$中）を含有する丸底フラスコに３－ブロモベンズアルデヒド（２５ｇ、０．１４モル）を０℃で１５分間にわたり添加した。反応混合物を０℃で２０分間激しく撹拌し、かき氷（６００ｍＬ）上に注入しＤＣＭ（３×）で抽出した。合わせた有機層を乾燥し、濾過し、真空濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ／ヘキサンから再結晶すると黄色の固体を生成した。

【０６１６】

段階Ｂ

３－シアノ安息香酸（１０ｇ、０．０６８モル）（３００ｍＬのＤＣＭ中）を含有するフラスコにジイソプロピルエチルアミン（４７ｍＬ、０．２７モル）及びＮ－メチルシクロヘキシルアミン（１３．３ｍＬ、０．１モル）を撹拌しながら添加した。生成された溶液を約０℃に冷却し、次に２－クロロ－１，３－ジメチルイミダゾリウム・クロリド（２３ｇ、０．１４モル）を撹拌しながら添加した。５分後、冷却浴を外し、反応混合物を４時間撹拌して室温にさせた。反応物を１００ｍＬの水でクエンチし、分離漏斗に移動し、混合し、層を分離した。水層をＤＣＭで抽出し（２×１００ｍＬ）、合わせた有機物質をＮａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥し、濾過し、濃縮して残渣を生成し、真空下（～１ｍｍＨｇ）に１時間置くと残渣を生成した。

【０６１７】

段階Ｃ

段階Ｂで調製した残渣をＥｔＯＨ（２５０ｍＬ）とともにパールビンに移動し、次に窒素で脱気し真空にし、次に１２ＮのＨＣｌ$_{（水溶液）}$（２８ｍＬ、０．３４モル）及び水中にスラーリー化した１０％のＰｄ／Ｃ（１．６ｇ）を添加した。スラーリーを、標準のパール法を使用して５０ｐｓｉのＨ$_2$に室温で１４時間暴露し、次に５分間窒素で脱気し、Ｃｅｌｉｔｅ$^{（Ｒ）}$のパッドを通して濾過した。次に反応混合物を濃縮して水層にし、水（１００ｍＬ）及びＤＣＭ（５０ｍＬ）とともに分離漏斗に移した。層を分離し、水層をＤＣＭで抽出した（２×２５ｍＬ）。合わせた有機層を０．５ＮのＨＣｌ（２５ｍＬ）で抽出した。層を分離し、合わせた水層を３ＮのＮａＯＨでｐＨ＞９に調整し、ＤＣＭで抽出した（５×５０ｍＬ）。合わせた有機層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥し、濾過し、濃縮すると残渣を生成し、真空下（～１ｍｍＨｇ）に１日間置いた。この２段階法はジイソプロピルエチルアミンにより汚染された、しかし次の化学反応のためには十分に純粋な残渣を生成した。

ＭＳ　ｍ／ｚ（ＭＨ$^+$）予測値２４７．２、実測値２４７．３

【０６１８】

段階Ｄ

段階Ｃで単離した残渣（６．７ｇ、０．０３２モル）（１７５ｍＬのＤＣＥ中）を含有する丸底フラスコに段階Ａで単離した物質（７．４ｇ、０．０３２モル）を添加した。室温で３０分間撹拌後、ＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（１３．７ｇ、０．０６５モル）を添加し、反応混合物を室温で１８時間撹拌した。反応混合物を１ＮのＮａＯＨ（１００ｍＬ）でクエンチした。層を分離し、水層をＤＣＭで抽出した（３×２５ｍＬ）。合わせた有機層をＭｇＳＯ$_4$上で乾燥し、濾過し、一定重量になるまで真空濃縮した。生成された残渣（１

４．７ｇ）はＬＣ／ＭＳ分析により９５％を越える純度であり、更に精製せずに次の段階に使用した。

ＭＳ　ｍ／ｚ（MH^+）予測値４６０．１、実測値４６０．４

【０６１９】

段階Ｅ

段階Ｄで調製した残渣（５４３ｍｇ、１．１８ミリモル）の溶液（５ｍＬのエチルアルコール中）に炭酸カリウム（２４５ｍｇ、１．７７ミリモル）（０．２５ｍＬの水中）、２－メトキシフェニルボロン酸（２６９ｍｇ、１．７７ミリモル）及びビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン・ジクロロパラジウム（９６ｍｇ、０．１１８ミリモル）を添加した。反応混合物を１００℃で１０分間照射（μウエーブ）した。室温に冷却後、生成された溶液を次の段階に直接使用した。

ＭＳ　ｍ／ｚ（MH^+）予測値４８８．３、実測値４８８．６

【０６２０】

段階Ｆ

段階Ｅからの前記の濾過された溶液にNH_4Cl（０．６３ｇ、１１．８ミリモル）及びＺｎ（１．５ｇ、２３．６ミリモル）を添加した。反応物スラーリーを８０℃で１５分間照射（μウエーブ）した。室温に冷却後、反応混合物を濾過、濃縮した。生成された残渣をシリカゲル上カラムクロマトグラフィー（１％Et_3Nを含有する１０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン～１％Et_3Nを含有する６０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン）により精製すると白色固体を生成した。

ＭＳ　ｍ／ｚ（MH^+）予測値４５８．３、実測値４５８．７

【０６２１】

段階Ｇ

還流コンデンサーを付けた丸底フラスコに、段階Ｆで単離した固体（０．１２２ｇ、０．２６７ミリモル）（４ｍＬのエタノールに溶解）及び二硫化炭素（６ｍＬ）を添加した。生成された溶液を４時間加熱還流し、室温に冷却し、濃縮した。生成された残渣をシリカゲル上カラムクロマトグラフィー（２％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン～３０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン）により精製すると白色固体を生成した。

ＨＲＭＳ（ＥＳ－ＴＯＦ）$C_{30}H_{34}N_3O_2S$に対する予測値ｍ／ｚ５００．２３７２（Ｍ＋Ｈ）、実測値：５００．２

【０６２２】

段階Ｈ

段階Ｇで単離した固体（４２．７ｍｇ、０．０９ミリモル）の溶液（０．２ｍＬのCH_3CN中）にCH_3I（０．０２１ｍＬ、０．３４ミリモル）を添加した。生成された溶液を室温で３時間撹拌し、濃縮して残渣を生成し、＜１ｍｍＨｇで１時間乾燥すると残渣を生成した。

【０６２３】

段階Ｉ

段階Ｈで単離した残渣（０．２ｍＬのＭｅＯＨに溶解）に$MeONH_2$・ＨＣｌ（０．０１６ｇ、０．１９ミリモル）、$NaHCO_3$（０．０１６ｇ、０．１９ミリモル）及びＡｇＯＡｃ（０．０１６ｍｇ、０．１０ミリモル）を添加した。生成された溶液を７０℃で２時間撹拌し、室温に冷却し、濃縮した。生成された残渣を水（１ｍＬ）中に懸濁させ、ＥｔＯＡｃ（４×０．５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を乾燥し（Na_2SO_4）し、濃縮した。生成された残渣を分取ＲＰ－ＨＰＬＣにより精製すると油を生成し、それは７０％の純度であると測定された更なる残渣のみならずまた、純粋な生成物であることが測定された。

ＨＲＭＳ（ＥＳ－ＴＯＦ）$C_{31}H_{37}N_4O_3$に対する予測値　ｍ／ｚ５１３．２８６６（Ｍ＋Ｈ）、実測値：５１３．３

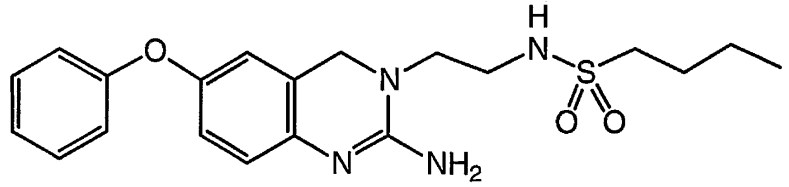
【実施例３７】

【０６２４】

ブタン－１－スルホン酸［２－（２－アミノ－６－フェノキシ－４Ｈ－キナゾリン－３－イル）－エチル］－アミド（化合物＃１３５）

【０６２５】

【化９７】



【０６２６】

実施例１８、段階Ｄにおけるように調製された中間体（０．１６ミリモル）の溶液（５ｍＬのジオキサン中）にＴＥＡ（４２ｍｇ、０．４８ミリモル）、次にｎ－ブチルスルホニルクロリド（２２ｍｇ、０．１４ミリモル）を添加した。反応混合物を室温で３日間撹拌した。溶媒を真空除去し、生成された残渣をＧｉｌｓｏｎ上で精製すると黄色の固体として主題化合物を生成した。

MH^+　４３０．２

^1H　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ０．８６（ｔ，Ｊ＝７．２１Ｈｚ，３Ｈ），１．３６（ｑ，Ｊ＝７．２０Ｈｚ，２Ｈ），３．００（ｔ，Ｊ＝７．６７Ｈｚ，２Ｈ），３．２３－３．５５（ｍ，４Ｈ），４．６２（ｓ，２Ｈ），６．９０－７．４１（ｍ，９Ｈ），７．８０（ｂｒ　ｓ，２Ｈ）．

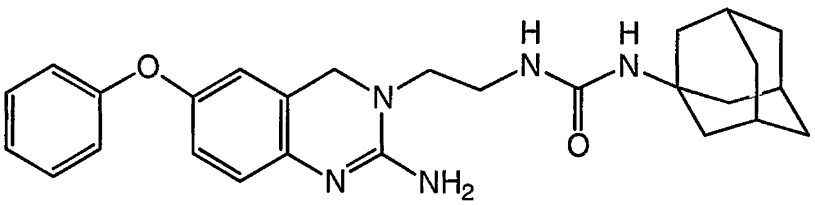
【実施例３８】

【０６２７】

１－アダマンタン－１－イル－３－［２－（２－アミノ－６－フェノキシ－４Ｈ－キナゾリン－３－イル）－エチル］－尿素（化合物＃２０６）

【０６２８】

【化９８】



【０６２９】

実施例１８、段階Ｄにおけるように調製された中間体（１６．３ｍｇ、０．１３７ミリモル）の溶液（５ｍＬのジオキサン中）にＴＥＡ（０．２８ｍＬ、０．４１ミリモル）、次に１－アダマンチルイソシアネート（２６．３ｍｇ、０．１３７ミリモル）を添加した。反応混合物を室温で１晩撹拌した。溶媒を真空除去し、生成された残渣をＨＰＬＣにより精製すると白色固体として主題化合物を生成した。

MH^+　４３０．２

^1H　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ１．５８－１．９６（ｍ，１５Ｈ），３．２４－３．４３（ｍ，４Ｈ），４．５９（ｓ，２Ｈ），５．８３（ｓ，１Ｈ），５．８８（ｔ，１Ｈ），６．８７－７．４１（ｍ，８Ｈ），７．９０（ｓ，２Ｈ）．

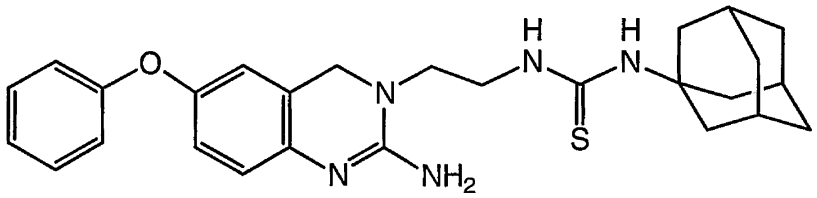
【実施例３９】

【０６３０】

１－アダマンタン－１－イル－３－［２－（２－アミノ－６－フェノキシ－４Ｈ－キナゾリン－３－イル）－エチル］－チオ尿素（化合物＃２１４）

【０６３１】

【化９９】



【０６３２】

実施例１８、段階Ｄにおけるように調製された中間体（０．１３３ミリモル）の溶液（５ｍＬのジオキサン中）にＴＥＡ（０．２７ｍＬ、０．４０ミリモル）、次に１－アダマンチルイソシアネート（２５．７ｍｇ、０．１３３ミリモル）を添加した。反応混合物を室温で１晩撹拌した。溶媒を真空除去し、生成された残渣のＨＰＬＣ分析が、主として未反応のアミンが存在することを示した。材料をジオキサン（５ｍＬ）に再溶解し、次にＴＥＡ（０．２７ｍＬ、０．４０ミリモル）、次に１－アダマンチルイソシアネート（２５．７ｍｇ、０．１３３ミリモル）を添加した。反応混合物を３時間還流し、次に室温で１晩撹拌した。溶媒を真空除去し、生成された残渣をＨＰＬＣにより精製すると白色固体として主題化合物を生成した。

MH^+ ４７６．２

^1H ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ１．５９－２．０６（ｍ，１５Ｈ），３．６９（ｍ，４Ｈ），４．６１（ｓ，２Ｈ），６．８９－７．４０（ｍ，１０Ｈ），７．８２（ｓ，２Ｈ）．

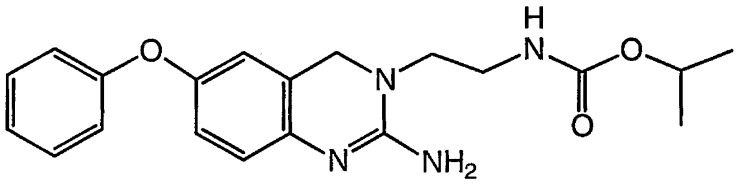
【実施例４０】

【０６３３】

［２－（２－アミノ－６－フェノキシ－４Ｈ－キナゾリン－３－イル）－エチル］－カルバミン酸イソプロピルエステル（化合物＃２２０）

【０６３４】

【化１００】



【０６３５】

実施例１８、段階Ｄにおけるように調製された中間体（０．１３３ミリモル）の溶液（５ｍＬのジオキサン中）にＴＥＡ（４０．３ｍＬ、０．４０ミリモル）、次にトルエン中１．０Ｍ溶液としてのイソプロピルクロロフォルメート（０．１３３ｍＬ、０．１３３ミリモル）を添加した。反応混合物を室温で１晩撹拌した。溶媒を真空除去すると残渣を生成し、それをＨＰＬＣにより精製すると白色固体として主題化合物を生成した。

MH^+ ３６９．１

^1H ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ１．１１（ｄ，Ｊ＝６．２２Ｈｚ，６Ｈ），３．２９（ｍ，４Ｈ），４．５８（ｓ，３Ｈ），４．６４（ｍ，１Ｈ），６．８８－７．４１（ｍ，９Ｈ），７．８５（ｓ，２Ｈ）．

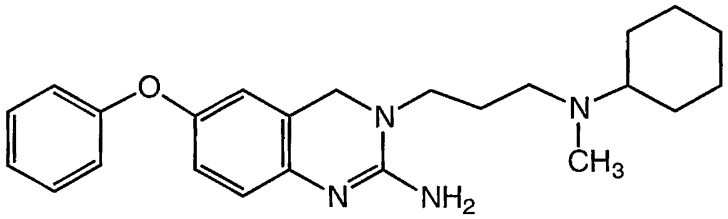
【実施例４１】

【０６３６】

３－［３－（シクロヘキシル－メチル－アミノ）－プロピル］－６－フェノキシ－３，４－ジヒドロ－キナゾリン－２－イルアミン（化合物＃４２８）

【０６３７】

【化１０１】



【０６３８】

段階Ａ

Ｎ－（３－ブロモプロピル）フタルイミド（１．６１ｇ、６ミリモル）の溶液（１０ｍＬのＤＭＦ中）にＮ－メチルシクロヘキシルアミン（２．０４ｇ、１８ミリモル）を添加した。反応混合物を１００℃で４時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、真空濃縮した。生成された残渣に水（１０ｍＬ）を添加した。生成された溶液をＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出した。有機抽出物を合わせ、生理食塩水で洗浄し、蒸発させると褐色の油を生成した。

ＭＨ$^{+}$　３０１．１

【０６３９】

段階Ｂ

段階Ａで単離した油（１．６１ｇ、５．３２ミリモル）及びヒドラジン一水和物（０．５３２ｇ、１０．６４ミリモル）の溶液（メタノール中）を３時間還流した。反応混合物を濃縮し、水（５０ｍＬ）を残渣に添加した。生成された溶液を１ＮのＨＣｌで酸性化した。次に反応混合物をＥｔＯＡｃ（４×５０ｍＬ）で抽出した。水層を$NaHCO_3$で塩基性化し、次にＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。ＥｔＯＡｃ抽出物を合わせ、乾燥し（Na_2SO_4）、濃縮すると残渣を生成した。残渣は所望の生成物の分子量をもたなかったので、水層をアンモニア水溶液で塩基性化した。生成された溶液をＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。有機抽出物を合わせ、生理食塩水で洗浄し、乾燥し（Na_2SO_4）、そして濃縮すると透明な油を生成した。

ＭＨ$^{+}$　１７１．３

【０６４０】

段階Ｃ

段階Ｂで単離した油（０．２８ｇ、１．６ミリモル）及び２－ニトロ－５－フェノキシベンズアルデヒド（０．２７ｇ、１．１ミリモル）の溶液（ＤＣＥ中）を３０分間撹拌した。次に$NaBH(OAc)_3$（０．３４ｇ、１．６ミリモル）を添加し、反応混合物を１晩撹拌した。反応混合物を１ＮのＮａＯＨ（４ｍＬ）でクエンチし、次に水（１０ｍＬ）を添加した。生成された溶液をCH_2Cl_2で抽出した（３×１５ｍＬ）。CH_2Cl_2抽出物を合わせ、生理食塩水で洗浄し、乾燥し（$MgSO_4$）、濃縮すると残渣を生成した。$CHCl_3$中５％（ＭｅＯＨ中２ＮのNH_3）のフラッシュクロマトグラフィーによる精製により黄色の油を生成した。

ＭＨ$^{+}$　３９８．３

【０６４１】

段階Ｄ

段階Ｃで単離した油（０．３１ｇ）及び炭素上パラジウム（６０ｍｇ）の溶液（５０ｍＬのＥｔＯＨ中）をパールシェーカー中で４０ｐｓｉで３時間水素化した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下濃縮すると残渣を生成した。

ＭＨ$^{+}$　３６８．３

【０６４２】

段階Ｅ

段階Ｄで単離した残渣（０．７８ミリモル）の溶液（２０ｍＬのＥｔＯＨ中）に臭化シアン（１ｍＬのＥｔＯＨ中）を添加した。反応混合物を室温で１晩撹拌し、次に３時間還

流した。反応混合物を冷却し、濾過するとオフホワイト色の固体として主題化合物を生成した。

ＭＨ$^{+}$　３９３．２

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ０．９０－２．００（ｍ，１２Ｈ），２．７０（ｄ，３Ｈ），２．９０－３．４０（ｍ，５Ｈ），４．６１（ｓ，２Ｈ），６．９０－７．４２（ｍ，８Ｈ），７．８９（ｂｒ　ｓ，２Ｈ）．

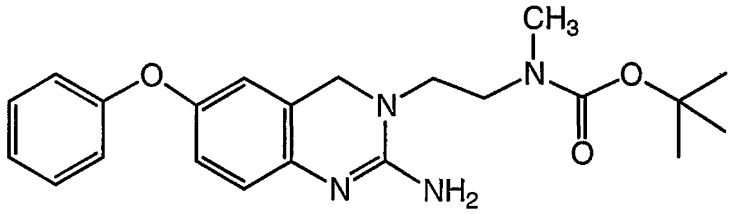
【実施例４２】

【０６４３】

［２－（２－アミノ－６－フェノキシ－４Ｈ－キナゾリン－３－イル）－エチル］－メチル－カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（化合物＃４２５）

【０６４４】

【化１０２】



【０６４５】

段階Ａ

Ｎ－（２－アミノエチル）－Ｎ－メチル－カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（０．３３ｇ、１．９０ミリモル）及び２－ニトロ－５－フェノキシベンズアルデヒド（０．３１ｇ、１．２７ミリモル）の溶液（ＤＣＥ中）を３０分間撹拌した。次にＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_{3}$（０．４０ｇ、１．９０ミリモル）を添加し、反応混合物を１晩撹拌した。反応混合物１を１ＮのＮａＯＨ（４ｍＬ）でクエンチし、次に水（１０ｍＬ）を添加した。生成された溶液をＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$（３×１５ｍＬ）で抽出した。ＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$抽出物を合わせ、生理食塩水で洗浄し、乾燥し（ＭｇＳＯ$_{4}$）そして濃縮すると残渣を生成した。フラッシュクロマトグラフィーにより精製すると油を生成した。

ＭＨ$^{+}$　４０１．５

【０６４６】

段階Ｂ

段階Ａで単離した油（０．４０ｇ）及び炭素上パラジウム（８０ｍｇ）の溶液（ＥｔＯＨ中）をパールシェーカー中で４５ｐｓｉで３時間水素化した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下濃縮すると残渣を生成した。

ＭＨ$^{+}$　３７２．３

【０６４７】

段階Ｃ

段階Ｂで単離した残渣（０．３６ｇ、０．９７ミリモル）の溶液（２０ｍＬのＥｔＯＨ中）に臭化シアン（０．１１３ｇ、１．０７ミリモル）（１ｍＬのＥｔＯＨ中）を添加した。反応混合物を室温で１晩撹拌し、次に３時間還流した。反応混合物を冷却し、濃縮すると残渣を生成した。逆相ＨＰＬＣにより精製すると白色固体として主題化合物を生成した。

ＭＨ$^{+}$　３９７．２

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ１．２０（ｄ，９Ｈ），２．８１（ｓ，３Ｈ），３．３０（ｍ，４Ｈ），４．５６（ｓ，２Ｈ），６．９２－７．４０（ｍ，８Ｈ），７．８４（ｂｒ　ｓ，２Ｈ）．

【実施例４３】

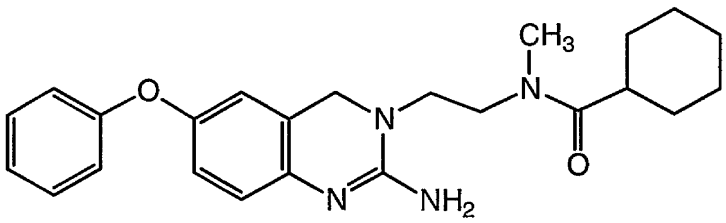
【０６４８】

シクロヘキサンカルボン酸［２－（２－アミノ－６－フェノキシ－４Ｈ－キナゾリン－３

－イル）－エチル］－メチル－アミド（化合物＃４２６）

【０６４９】

【化１０３】



【０６５０】

段階Ａ

実施例４０、段階Ｃで調製した固体（０．１５３ｇ）の溶液（１５ｍＬのＴＦＡ中）を室温で３時間撹拌した。生成された溶液を真空濃縮すると残渣を生成した。

【０６５１】

段階Ｂ

段階Ａで単離した残渣（０．２６ミリモル）及びＴＥＡ（８０ｍｇ、０．７９ミリモル）の溶液（１０ｍＬのジオキサン中）にシクロヘキサンカアルボニルクロリド（３８．０ｍｇ、０．２６ミリモル）を添加した。反応混合物を室温で１晩撹拌した。生成された溶液を真空濃縮すると残渣を生成した。残渣をＨＰＬＣにより精製すると白色固体として主題化合物を生成した。

MH^+　４０７．３

^1H　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ１．００－２．００（ｍ，１１Ｈ），３．０１（ｂｒ　ｓ，３Ｈ），３．５（ｍ，４Ｈ），４．６０（ｓ，２Ｈ），６．８０－７．４０（ｍ，８Ｈ），７．９（ｂｒ　ｓ，２Ｈ）．

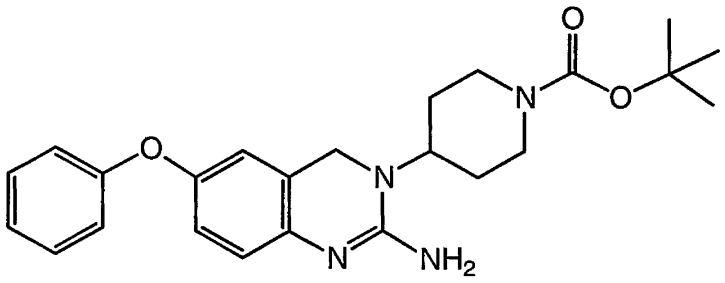
【実施例４４】

【０６５２】

４－（２－アミノ－６－フェノキシ－４Ｈ－キナゾリン－３－イル）－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（化合物＃４９９）

【０６５３】

【化１０４】



【０６５４】

段階Ａ

４－アミノ－１－Ｂｏｃ－ピペリジン（０．６０ｇ、３．０ミリモル）及び２－ニトロ－５－フェノキシベンズアルデヒド（０．４８ｇ、２．０ミリモル）の溶液（ＤＣＥ中）を３０分間撹拌した。次にＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（０．６４ｇ、３．０ミリモル）を添加し、反応混合物を１晩撹拌した。反応混合物を１ＮのＮａＯＨ（１０ｍＬ）でクエンチし、生成された溶液をCH_2Cl_2（２×２０ｍＬ）で抽出した。CH_2Cl_2抽出物を合わせ、生理食塩水で洗浄し、乾燥し（$MgSO_4$）、そして濃縮すると残渣を生成した。フラッシュクロマトグラフィー（１０％～４０％のＥｔＯＡｃ－ヘキサン）により精製すると油を生成した。

【０６５５】

段階Ｂ

段階Ａで単離した油（０．６７ｇ）及び炭素上パラジウム（１３０ｍｇ）の溶液（ＥｔＯＨ中）をパールシェーカー中で４０ｐｓｉで３時間水素化した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下濃縮すると残渣を生成した。

【０６５６】

段階Ｃ

段階Ｂで単離した残渣（０．９７ミリモル）の溶液（ＥｔＯＨ中）に臭化シアン（０．１８３ｇ、１．７３ミリモル）を添加した。反応混合物を室温で１晩撹拌し、次に１時間還流した。反応混合物を冷却し、濃縮すると残渣を生成した。残渣をＥｔＯＨから再結晶するとオフホワイトの固体として主題化合物を生成した。

ＭＨ$^{+}$　４２３．２

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ１．４１（ｓ，９Ｈ），１．６９（ｍ，４Ｈ），２．８１（ｓ，２Ｈ），４．０９（ｍ，３Ｈ），４．４８（ｓ，２Ｈ），６．９５－７．４２（ｍ，８Ｈ），７．８８（ｓ，２Ｈ）．

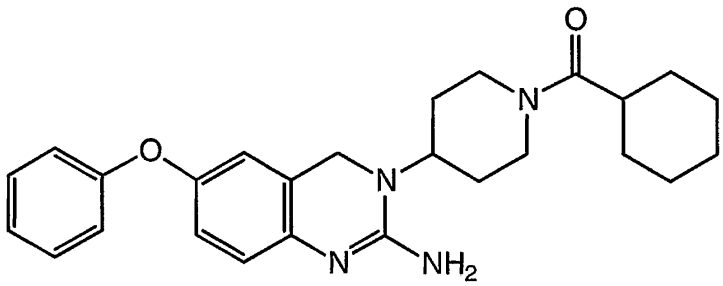
【実施例４５】

【０６５７】

［［４－（２－アミノ－６－フェノキシ－４Ｈ－キナゾリン－３－イル）－ピペリジン－１－イル］－シクロヘキシル－メタノン（化合物＃５２２）

【０６５８】

【化１０５】



【０６５９】

段階Ａ

実施例４４、段階Ｃにおけるようにで調製した固体（０．３５０ｇ）の溶液（２０ｍＬのＴＦＡ中）を室温で５時間撹拌した。生成された溶液を真空濃縮すると残渣を生成した。

【０６６０】

段階Ｂ

段階Ａで単離した残渣（０．２３ミリモル）及びＴＥＡ（７０ｍｇ）の溶液（５ｍＬのジオキサン中）にシクロヘキサンカルボニルクロリド（３４ｍｇ）を添加した。反応混合物を室温で１晩撹拌した。生成された溶液を真空濃縮すると黄色の固体として主題化合物を生成した。

ＭＨ$^{+}$　４３３．２

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ１．００－２．０１（ｍ，１５Ｈ），３．４（ｍ，２Ｈ），４．１（ｍ，２Ｈ），４．５（ｍ，３Ｈ），６．９－７．４（ｍ，８Ｈ），７．９（ｂｒ　ｓ，２Ｈ）．

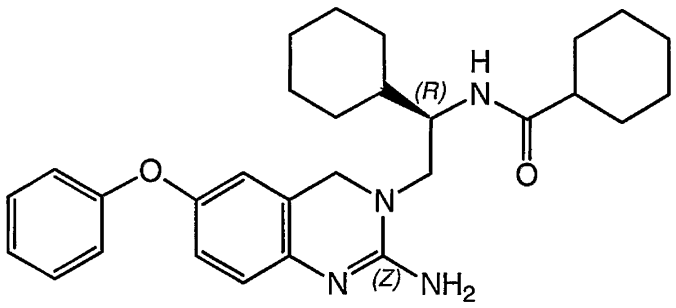
【実施例４６】

【０６６１】

シクロヘキサンカルボン酸［２－（２－アミノ－６－フェノキシ－４Ｈ－キナゾリン－３－イル）－１－シクロヘキシル－エチル］－アミドの（Ｒ）－エナンチオマー（化合物＃６３６）

【０６６２】

【化１０６】



【０６６３】

段階Ａ

５－フルオロ－２－ニトロ安息香酸（６．１ｇ、３３．０ミリモル）の溶液（１０ｍＬのトルエン中）にチオニルクロリド（８．０ｍＬ、１１０．ミリモル）を添加した。反応混合物を３．５時間還流した。次に溶媒を蒸発させ、生成された残渣を２８％アンモニア水溶液（３０ｍＬ）中に注入した。形成された黄色の固体を酢酸エチル中に抽出した。酢酸エチル溶液を生理食塩水で洗浄し、乾燥し（Na_2SO_4）そして濃縮すると残渣を生成した。残渣を酢酸エチル及びヘキサンから再結晶すると黄色の固体を生成した。

【０６６４】

段階Ｂ

段階Ａで単離した黄色の固体（６．１３ｇ、３３．３ミリモル）、フェノール（３．１４ｇ、３３．４ミリモル）及びK_2CO_3（５．５２ｇ、４０．０ミリモル）の溶液（３０ｍＬのＤＭＦ中）を１３０℃で２時間加熱した。ＤＭＦを蒸発させると黄色の固体を生成し、それをヘキサンで洗浄した。ＨＰＬＣにより精製すると黄色の固体を生成した。

【０６６５】

段階Ｃ

段階Ｂで単離した黄色の固体（４．０ｇ、１５．５ミリモル）の溶液（１０ｍＬのＴＨＦ中）にBH_3・ＴＨＦ（ＴＨＦ中１Ｍ溶液、８０ｍＬ）を添加した。反応混合物を１晩還流した。反応混合物を０℃に冷却し、次に濃ＨＣｌ（２０ｍＬ）を添加した。生成された溶液を１時間還流し、次に冷却した。ＴＨＦを蒸発させ、ＮａＯＨ溶液（１００ｍＬ）を添加した。生成された溶液をCH_2Cl_2（３×１００ｍＬ）で抽出した。有機抽出物を合わせ、生理食塩水（１００ｍＬ）で洗浄し、乾燥した（$MgSO_4$）。濃縮すると粗生成物を生成し、それをカラムクロマトグラフィー（１００％ＥｔＯＡｃ）により精製すると残渣を生成した。

【０６６６】

段階Ｄ

Ｎ－Ｂｏｃ－Ｄ－シクロヘキシルグリシン（２．４０ｇ、９．３３ミリモル）及びＮ，Ｏ－ジメチルヒドロキシルアミン・塩酸（０．９１ｇ、９．４ミリモル）の混合物にＤＭＦ（１０ｍＬ）及びＴＥＡ（１．９ｇ、１８．６６ミリモル）、次にＨＢＴＵ（３．６ｇ、９．４ミリモル）を添加した。反応混合物を室温で１晩撹拌した。反応物を水（５０ｍＬ）でクエンチし、次にＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。有機抽出物を合わせ、生理食塩水で洗浄し（３×５０ｍＬ）濃縮すると幾らかの固体を含有する油を生成した。^1H　ＮＭＲが、生成物がＨＢＴＵで汚染されたことを示した。粗物質をＥｔＯＡｃ（６０ｍＬ）に溶解し、１ＮのＨＣｌ（１０ｍＬ）、水（３×１０ｍＬ）及び生理食塩水（３０ｍＬ）で洗浄した。生成された溶液を乾燥し、濃縮すると残渣を生成した。

【０６６７】

段階Ｅ

ＬＡＨ（０．３７ｇ、９．６ミリモル）の溶液（２０ｍＬのＴＨＦ中）を約０℃に冷却した。次に段階Ｄで単離した残渣（２．２３ｇ、７．４ミリモル）の溶液（２０ｍＬのＴＨＦ中）を添加し、反応混合物を室温に暖めた。反応混合物を室温で２０分間撹拌し、次

に０℃に再冷却した。反応物を$NaHSO_4$（１．８ｇ）の水溶液（１０ｍＬの水中）でクエンチした。次に反応混合物をＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。有機抽出物を合わせ、生理食塩水で洗浄し、乾燥し（$MgSO_4$）そして減圧下濃縮すると残渣を生成した。

【０６６８】

段階Ｆ

段階Ｅで単離した残渣（１．５４ｇ、７．４ミリモル）及び段階Ｃで単離した残渣（１．８２ｇ、７．４ミリモル）の溶液（ＤＣＥ中）を３０分間撹拌した。次に$NaBH(OAc)_3$（１．５７ｇ、７．４ミリモル）を添加し、反応混合物を１晩撹拌した。反応混合物を１ＮのＮａＯＨ（１０ｍＬ）でクエンチした。生成された溶液をCH_2Cl_2（３×３０ｍＬ）で抽出した。CH_2Cl_2抽出物を合わせ、生理食塩水（１×３０ｍＬ）で洗浄し、乾燥し（$MgSO_4$）そして濃縮すると残渣を生成した。フラッシュクロマトグラフィー（３０％ＥｔＯＡｃ－ヘキサン）により精製すると橙色の油を生成した。

MH^+　４７０．２

【０６６９】

段階Ｇ

段階Ｆで単離した油（１．８８ｇ）及び炭素上パラジウム（２０ｍｇ）の溶液（ＥｔＯＨ中）をパールシェーカー中で４５ｐｓｉで３時間水素化した。反応混合物をＣｅｌｉｔｅ（Ｒ）を通して濾過し、濾液を減圧下濃縮すると残渣を生成した。

MH^+　４４０

【０６７０】

段階Ｈ

段階Ｇで単離した残渣（２．５ミリモル）の溶液（３０ｍＬのＥｔＯＨ中）に臭化シアン（０．２７８ｇ、２．６ミリモル）を添加した。反応混合物を室温で１時間撹拌し、次に３時間還流した。反応混合物を冷却し、濃縮すると残渣を生成した。ＥｔＯＨからの残渣の再結晶により固体を生成した。第２の再結晶を実施すると第２の生成物を生成した。

【０６７１】

段階Ｉ

段階Ｈで単離した固体（０．２４ｇ）の溶液（１０ｍＬのＴＦＡ中）を室温で５時間撹拌した。溶液を真空濃縮すると残渣を生成した。

【０６７２】

段階Ｊ

段階Ｉで単離した残渣（０．２２ミリモル）及びＴＥＡ（５５．１ｍｇ、０．５５ミリモル）の溶液（１０ｍＬのジオキサン中）にシクロヘキサンカルボニルクロリド（３３ｍｇ、０．２２モル）を添加した。反応混合物を室温で２時間撹拌した。溶液を真空濃縮すると白色固体として主題化合物を生成した。

MH^+　４７５．５

^1H　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ１．００－２．００（ｍ，２２Ｈ），３．４（ｍ，２Ｈ），４．０（ｍ，１Ｈ），４．５（ｄ，Ｊ＝１５．２Ｈｚ，２Ｈ），４．６（ｄ，Ｊ＝１５．２Ｈｚ，２Ｈ），６．８－７．４（ｍ，９Ｈ），７．８３（ｂｒ　ｓ，２Ｈ）．

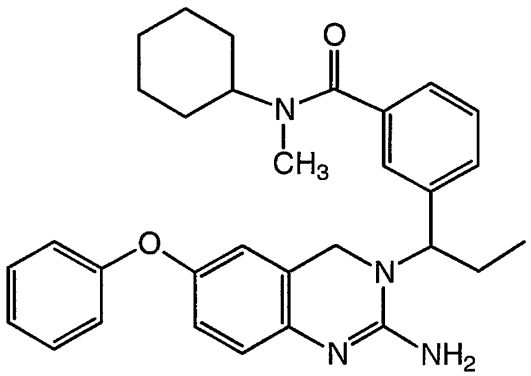
【実施例４７】

【０６７３】

３－［１－（２－アミノ－６－フェノキシ－４Ｈ－キナゾリン－３－イル）－プロピル］－Ｎ－シクロヘキシル－Ｎ－メチル－ベンズアミド（化合物＃２０４）

【０６７４】

【化１０７】



【０６７５】

段階Ａ

３－プロピオニル安息香酸（０．１９４ｇ、１．０９ミリモル）、ＨＢＴＵ（０．４１３ｇ、１．０９ミリモル）及びＮ－エチルホルホリン（０．３８ｇ、３．３８ミリモル）の混合物（２０ｍＬのＤＭＦ中）を１５分間撹拌した。次にＮ－メチルシクロヘキシルアミン（０．３５１ｇ、３．１１ミリモル）を添加し、反応混合物を週末にわたり撹拌した。完全に混合しながら、７５ｍＬの１ＮのＨＣｌ及びＥｔＯＡｃを添加した。層を分離し、有機層をＮａＣｌ飽和水溶液で３回洗浄した。有機層を乾燥し（Na_2SO_4）、濾過し、濃厚な油を生成した。

MH^+　２７４．２

【０６７６】

段階Ｂ

段階Ａで単離した油（０．３４ｇ、１．２５ミリモル）及びヒドロキシアミン（０．０６２ｇ、１．８８ミリモル、５０％水溶液）の溶液（１０ｍＬのＥｔＯＨ中）を２．５時間還流した。次に反応混合物を冷却し、水（７５ｍＬ）で希釈した。生成された混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を分離し、乾燥し（Na_2SO_4）、濾過し、蒸発させると残渣を生成した。

【０６７７】

段階Ｃ

段階Ｂで単離した残渣（０．３８８ｇ、１．３５ミリモル）及び亜鉛（４．３９ｇ）の溶液（３５ｍＬのＨＯＡｃ中）を１晩撹拌した。１晩の撹拌後、反応混合物をＤｉｃａｌｉｔｅを通して濾過した。濾液を蒸発させると残渣を生成した。残渣を過剰な３ＮのＮａＯＨで処理し、生成された溶液をジエチルエーテルで抽出した。ジエチルエーテル抽出物を乾燥し（Na_2SO_4）、濾過し、蒸発させると油を生成した。

MH^+　２７５．２

【０６７８】

段階Ｄ

段階Ｃで単離した油（０．１８７ｇ、０．６８ミリモル）及び２－ニトロ－５－フェノキシベンズアルデヒド（０．１６５ｇ、０．６８ミリモル）の溶液（３．５ｍＬのＤＣＥ中）を１５分間撹拌した。次に$NaBH(OAc)_3$（０．２００ｇ、０．９４ミリモル）を添加し、反応混合物を１晩撹拌した。ｐＨが塩基性になるまで、反応混合物に３ＮのＮａＯＨを添加した。生成された溶液をCH_2Cl_2と完全に混合した。層を分離し、有機層を乾燥し（Na_2SO_4）、濾過し、蒸発させると濃厚な残渣を生成した。

MH^+　５０２．５

【０６７９】

段階Ｅ

段階Ｄで単離した残渣（０．３３７ｇ、０．６７ミリモル）及び塩化第１錫一水和物（０．８３３ｇ、３．６９ミリモル）の溶液（４ｍＬのＥｔＯＨ中）を２時間還流した。溶

液を冷却し、重炭酸ナトリウム水溶液を添加した。この混合物にＥｔＯＡｃを添加し、混合物をＤｉｃａｌｉｔｅを通して濾過した。有機層を分離し、乾燥し（Na_2SO_4）、濾過し、そして蒸発させると濃厚な褐色の油を生成した。

MH^+　４２７．５

【０６８０】

段階Ｆ

段階Ｅで分離した油（０．０６８ｇ、０．１４ミリモル）の溶液（４ｍＬのＥｔＯＨ中）に臭化シアン（０．０２５ｇ、０．２４ミリモル）を添加した。反応混合物を２時間還流した。冷却後、反応混合物を蒸発させると透明な褐色のガラスを生成した。ガラスをジエチルエーテルで３回摩砕した。濾過すると黄褐色の固体として主題化合物を生成した。

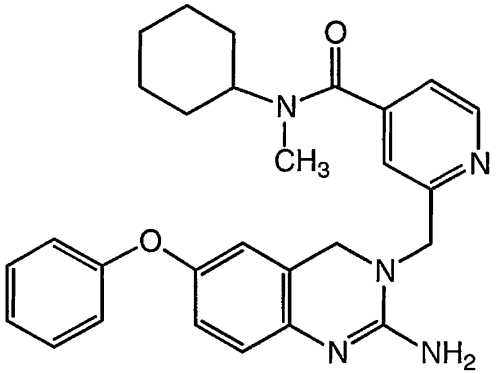
【実施例４８】

【０６８１】

２－（２－アミノ－６－フェノキシ－４Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル）－Ｎ－シクロヘキシル－Ｎ－メチル－イソニコチンアミド（化合物＃５０８）

【０６８２】

【化１０８】



【０６８３】

段階Ａ

２－シアノ－４－ピリジンカルボン酸（０．５００ｇ、３．３８ミリモル）、ＨＢＴＵ（１．２８ｇ、３．３８ミリモル）及びＮ－エチルモルホリン（１．２１ｇ、１０．４８ミリモル）の混合物（３５ｍＬのＤＭＦ中）を１５分間撹拌した。次にＮ－メチルシクロヘキシルアミン（１．０８９ｇ、９．６４ミリモル）を添加し、反応混合物を１晩撹拌した。水（３００ｍＬ）を反応混合物に添加した。生成された溶液をＥｔＯＡｃで抽出した。層を分離し、有機層をＮａＣｌ飽和水溶液で３回洗浄した。有機層を乾燥し（Na_2SO_4）、濾過し、蒸発させると暗色の油を生成した。

MH^+　２４４．１

【０６８４】

段階Ｂ

Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．１９８５，２８，１６４に記載の方法に従って、段階Ａで単離した油（０．７７ｇ）、１０％炭素上パラジウム（０．２６０ｇ）及び濃ＨＣｌ（０．６８０ｍＬ）の溶液（３０ｍＬのＥｔＯＨ中）をパールシェーカー上で３５ｐｓｉで水素化した。２時間後、水素の取り込みが終結し、反応が停止した。反応混合物を濾過し、蒸発させると黄褐色の固体を生成した。黄褐色固体をCH_2Cl_2中にスラーリー化し、次に３ＮのＮａＯＨを完全に混合しながら添加した。層を分離し、有機層を乾燥し（K_2CO_3）、濾過し、蒸発させると淡褐色の油を生成した。

MH^+　２４８．２

【０６８５】

段階Ｃ

段階Ｂで単離した油（０．２４２ｇ、１．０ミリモル）及び２－ニトロ－５－フェノキ

シベンズアルデヒド（０．２３８ｇ、１．０ミリモル）の溶液（１０ｍＬのＤＣＥ中）を１５分間撹拌した。次にＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（０．３１７ｇ、１．５ミリモル）を添加し、反応混合物を１晩撹拌した。反応混合物に３ＮのＮａＯＨを完全に混合しながら添加した。CH_2Cl_2層を分離し、有機層を乾燥し（Na_2SO_4）、濾過し、蒸発させると濃橙色の油を生成した。

ＭＨ$^+$　４７５．２

【０６８６】

段階Ｄ

段階Ｃで単離した油（０．４８４ｇ、１．０２ミリモル）及び１０％炭素上パラジウム（０．０８１ｇ）の溶液（６０ｍＬのＥｔＯＨ中）をパールシェーカー上で３５ｐｓｉで水素化した。２．５時間後、反応混合物を濾過し、蒸発させると濃褐色の油を生成した。

ＭＨ$^+$　４４５．２

【０６８７】

段階Ｅ

段階Ｄで調製した油（０．４０４ｇ、０．９１ミリモル）の溶液（１３ｍＬのＥｔＯＨ中）にＭｅＣＮ中５Ｍの溶液としての臭化シアン（０．５５１ｍＬ、２．７６ミリモル）を添加した。反応混合物を室温で１晩撹拌し、次に蒸発させると残渣を生成した。残渣をジエチルエーテルで数回摩砕すると黄褐色の固体を生成した。この物質から１００ｍｇを９０：１０のCH_2Cl_2：（ＭｅＯＨ中０．５ＭのNH_3）を使用するフラッシュシリカゲル上で精製すると残渣を生成した。この残渣をCH_2Cl_2に溶解し、生成された溶液を３ＮのＮａＯＨ溶液で洗浄した。有機層を乾燥し（Na_2SO_4）、濾過した。濾液にＴＦＡ（１ｍＬ）を添加し、溶液を蒸発させると暗色の残渣として主題化合物を生成した。

ＭＨ$^+$　４７０．０

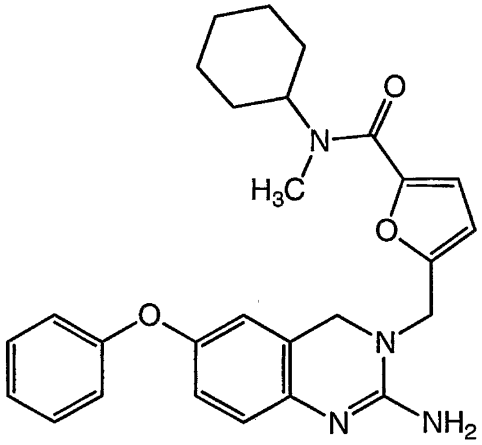
【実施例４９】

【０６８８】

５－（２－アミノ－６－フェノキシ－４Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル）－フラン－２－カルボン酸シクロヘキシル－メチル－アミド（化合物＃４２４）

【０６８９】

【化１０９】



【０６９０】

段階Ａ

５－ホルミル－２－フランカルボン酸（０．１５３ｇ、１．０９ミリモル）、ＨＢＴＵ（０．４１３ｇ、１．０９ミリモル）及びＮ－エチルモルホリン（０．３８ｇ、３．３８ミリモル）の混合物（２０ｍＬのＤＭＦ中）を１５分間撹拌した。次にＮ－メチルシクロヘキシルアミン（０．３５１ｇ、３．１１ミリモル）を添加し、反応混合物を１晩撹拌した。完全に混合しながら７５ｍＬの１ＮのＨＣｌ及びＥｔＯＡｃを添加した。層を分離し

、有機層をＮａＣｌ飽和水溶液で３回洗浄した。有機層を乾燥し（Na_2SO_4）、濾過し、蒸発させると濃厚な油を生成した。

MH^+　２３６．１

【０６９１】

段階Ｂ

段階Ａで単離した油（０．２５７ｇ、１．２５ミリモル）及びヒドロキシルアミン（０．０６２ｇ、１．８８ミリモル、水中５０％溶液）の溶液（１０ｍＬのＥｔＯＨ中）を２時間還流した。反応混合物を冷却し、水（７５ｍＬ）で希釈した。生成された混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を分離し、乾燥し（Na_2SO_4）、濾過し、蒸発させると暗色の油を生成した。

MH^+　２５１．１

【０６９２】

段階Ｃ

段階Ｂで単離した油（０．２３５ｇ）及び亜鉛（３．０６ｇ）の溶液（２５ｍＬのＨＯＡｃ中）を１晩撹拌した。１晩の撹拌後、反応混合物をＤｉｃａｌｉｔｅを通して濾過した。濾液を蒸発させると残渣を生成した。残渣を、完全に混合しながら３ＮのＮａＯＨ及びCH_2Cl_2で処理した。有機層を分離し、乾燥し（Na_2SO_4）、濾過し、蒸発させると濃厚な残渣を生成した。

MH^+　２３７．１

【０６９３】

段階Ｄ

段階Ｃで単離した残渣（０．２４０ｇ、１．０２ミリモル）及び２－ニトロ－５－フノキシベンズアルデヒド（０．２４８ｇ、１．０２ミリモル）の溶液（５．５ｍＬのＤＣＥ中）を１５分間撹拌した。次ににＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（０．３００ｇ、１．４２ミリモル）を添加し、反応混合物を室温で１晩撹拌した。反応混合物に３ＮのＮａＯＨ及びCH_2Cl_2を完全に混合しながら添加した。層を分離し、有機層を乾燥し（Na_2SO_4）、濾過し、蒸発させると濃厚な油を生成した。

MH^+　４６４．２

【０６９４】

段階Ｅ

段階Ｄで単離した油（０．５００ｇ、１．０８ミリモル）及び１０％炭素上パラジウム（０．０８６ｇ）の溶液（５０ｍＬのＥｔＯＨ中）をパールシェーカー上で３４ｐｓｉで水素化した。２時間後、反応混合物を濾過し、蒸発させると半固体を生成した。

MH^+　４３４．２

【０６９５】

段階Ｆ

段階Ｅで調製した半固体（０．１７５ｇ、０．４ミリモル）の溶液（５ｍＬのＥｔＯＨ中）に臭化シアン（０．２４２ｍＬ、１．２１ミリモル）をＭｅＯＨ中５Ｍ溶液として添加した。反応混合物を週末にわたり撹拌し、次に蒸発させると残渣を生成した。残渣をジエチルエーテルで数回摩砕し、次に濾過すると白色固体を生成した。この物質のうち、９０ｍｇを９８：２～９０：１０のCH_2Cl_2：（ＭｅＯＨ中０．５ＭのNH_3）を使用してフラッシュシリカゲル上で精製すると残渣を生成した。この残渣をCH_2Cl_2に溶解し、ＴＦＡ（０．５ｍＬ）を添加した。生成された溶液を蒸発させ、ジエチルエーテルで数回摩砕するとクリーム色の固体として主題化合物を生成した。

MH^+　４５９．４

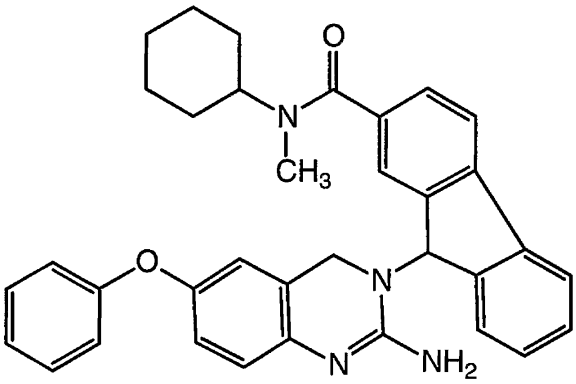
【実施例５０】

【０６９６】

９－（２－アミノ－６－フェノキシ－４Ｈ－キナゾリン－３－イル）－９Ｈ－フルオレン－２－カルボン酸シクロヘキシル－メチル－アミド（化合物＃１２５）

【０６９７】

【化１１０】



【０６９８】

段階Ａ

９－オキソ－９Ｈ－フルオレン－２－カルボン酸（０．４４８ｇ、２．１８ミリモル）、ＨＢＴＵ（０．８２６ｇ、２．１８ミリモル）及びＮ－エチルモルホリン（０．７８０ｇ、６．７６ミリモル）の混合物（２２ｍＬのＤＭＦ中）を３０分間撹拌した。次にＮ－メチルシクロヘキシルアミン（０．７０２ｇ、６．２２ミリモル）を添加し、反応混合物を３時間撹拌した。完全に混合しながら、５０ｍＬの１ＮのＨＣｌ及びＥｔＯＡｃを添加した。層を分離し、有機層を水及びＮａＣｌ飽和水溶液、次に再度水及びＮａＣｌ水溶液で洗浄した。有機層を乾燥し（Na_2SO_4）、濾過し、蒸発させると固体を生成した。

MH^+　３１９．９

【０６９９】

段階Ｂ

段階Ａで単離した固体（０．６８２ｇ、３．１３ミリモル）及びヒドロキシルアミン（０．１５５ｇ、４．７０ミリモル、水中５０％溶液）の溶液（２４ｍＬのＥｔＯＨ中）を４時間還流した。反応混合物を冷却し、水（１３０ｍＬ）で希釈した。生成された混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を分離し、乾燥し（Na_2SO_4）、濾過し、蒸発させると固体を生成した。

MH^+　３３５．１３

【０７００】

段階Ｃ

段階Ｂで単離した固体（０．５６２ｇ、１．６８ミリモル）及び亜鉛（５．４７ｇ）の溶液（３０ｍＬのＨＯＡｃ中）を１晩撹拌した。１晩の撹拌後、反応混合物をＦｉｌｔｅｒ　Ａｉｄを通して濾過した。濾液を蒸発させると残渣を生成した。残渣に３ＮのＮａＯＨ（３０ｍＬ）を添加し、生成された溶液をジエチルエーテルで抽出した。ジエチルエーテル抽出物を乾燥し（Na_2SO_4）、濾過し、蒸発させると濃厚な淡緑色の残渣を生成した。

MH^+　３２１．２

【０７０１】

段階Ｄ

段階Ｃで単離した残渣（０．３７８ｇ、１．１８ミリモル）及び２－ニトロ－５－フェノキシベンズアルデヒド（０．２８７ｇ、１．１８ミリモル）の溶液（５ｍＬのＤＣＥ中）を１５分間撹拌した。次に$NaBH(OAc)_3$（０．３８０ｇ、１．７９ミリモル）を添加し、反応混合物を１晩撹拌した。反応混合物に３ＮのＮａＯＨ及びCH_2Cl_2を完全に混合しながら添加した。層を分離し、有機層をＮａＣｌ飽和水溶液で洗浄し、乾燥し（Na_2SO_4）、濾過し、蒸発させると透明な緑色の油を生成した。

MH^+　５４８．５

【０７０２】

段階Ｅ

段階Ｄで単離した油（０．７０７ｇ、１．２９ミリモル）及び塩化第２錫一水和物（１．６０ｇ、７．１０ミリモル）の溶液（６ｍＬのＥｔＯＨ中）を３時間還流した。生成された溶液を冷却し、過剰な重炭酸ナトリウム水溶液及びＥｔＯＡｃを添加し、生成された混合物をＦｉｌｔｅｒ　Ａｉｄを通して濾過した。有機層を分離し、乾燥し（Na_2SO_4）、濾過し、蒸発させると濃厚な透明な残渣を生成した。

MH^+　５１８．３

【０７０３】

段階Ｆ

段階Ｅで調製した残渣（０．４５０ｇ、０．８７ミリモル）の溶液（４ｍＬのＥｔＯＨ中）に臭化シアン（０．１３６ｇ、１．２９ミリモル）を添加した。反応混合物を２．５時間還流した。冷却後、反応混合物を蒸発させると濃厚な暗色の残渣を生成した。この残渣をジエチルエーテルで５回摩砕した。濾過により黄褐色の固体を生成した。この物質から、０．２００ｇをＧｉｌｓｏｎＨＰＬＣ上で精製すると白色固体として主題化合物を生成した。

MH^+　５４３．６

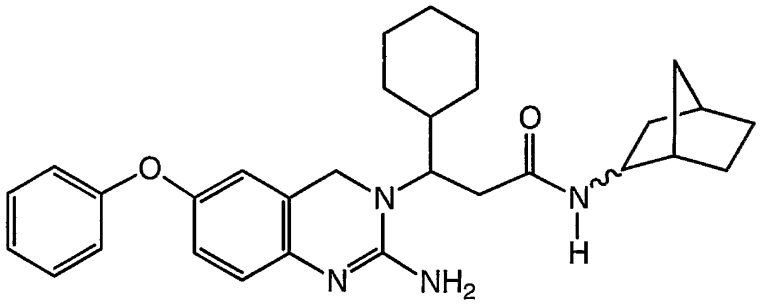
【実施例５１】

【０７０４】

３－（２－アミノ－６－フェノキシ－４Ｈ－キナゾリン－３－イル）－Ｎ－ビシクロ［２．２．１］ヘプト－２－イル－３－シクロヘキシル－プロピオンアミド（化合物＃４００）

【０７０５】

【化１１１】



【０７０６】

段階Ａ

マロン酸（１０．４ｇ、０．１モル）、シクロヘキサンカルボキシアルデヒド（１１．２ｇ、０．１モル）及び酢酸アンモニウム（１１．６ｇ、０．１５モル）の混合物（１００ｍＬのＥｔＯＨ中）を１晩還流した。反応物を室温に冷却し、生成物を白色固体として回収した。

【０７０７】

段階Ｂ

段階Ａで単離した固体（１．４ｇ、５．０ミリモル）、２－ノルボルニルアミン（０．６ｇ、５．０ミリモル）、ＨＢＴＵ（１．９ｇ、５．０ミリモル）及びＴＥＡ（０．５ｇ、５．０ミリモル）の溶液（ＤＭＦ中）を３日間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、沈殿物が形成した。白色の固体を濾取し、１晩空気乾燥させた。固体をCH_2Cl_2に溶解し、乾燥し（Na_2SO_4）、そして濾過した。生成された溶液にＴＥＡ（５ｍＬ）を添加した。溶媒を真空蒸発させると残渣を生成し、それをイソプロパノールに溶解した。この溶液に過剰なK_2CO_3を添加した。懸濁物を濾過し、濾液を真空濃縮すると黄色の油を生成した。

【０７０８】

段階Ｃ

段階Ｂで単離した油（１．１ｇ、４．１ミリモル）及び２－ニトロ－５－フェノキシベ

ンズアルデヒド（０．９８ｇ、４．０ミリモル）の溶液（４０ｍＬのＤＣＥ中）を１時間撹拌した。次にＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（１．３ｇ、６．０ミリモル）を添加し、反応混合物を３日間撹拌した。反応混合物を３ＮのＮａＯＨでクエンチした。生成された溶液をＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$で抽出した。ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$抽出物を合わせ、乾燥し（Ｋ$_2$ＣＯ$_3$）、そして濃縮すると残渣を生成した。ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$中０～２％（ＭｅＯＨ中１．０ＭのＮＨ$_3$）のフラッシュクロマトグラフィーにより精製すると残渣を生成した。

【０７０９】

段階Ｄ

段階Ｃで単離した残渣（０．１５ｇ）及び炭素上パラジウムの溶液（ＥｔＯＨ中）をパールシェーカー上で５０ｐｓｉで９０分間水素化した。触媒を濾去し、濾液を１０ｍＬの容量に減圧下濃縮した。

【０７１０】

段階Ｅ

段階Ｄで調製した溶液に臭化シアン（０．０５ｇ、０．４ミリモル）を添加した。反応混合物を室温で１晩撹拌した。懸濁物を濾過すると固体として主題化合物を生成した。

ＭＨ$^+$　４８７

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ０．５５－０．７０（ｂｒ　ｄ，０．５Ｈ），０．７５－０．８５（ｂｒ　ｄ，０．５Ｈ），０．９０－１．８２（ｍ，２０．５Ｈ），１．９８（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１４．７Ｈｚ，１Ｈ），２．１１（ｂｒ　ｓ，０．５Ｈ），３．１５－４．０（ｂｒ　ｍ，２Ｈ），４．１０－４．２５（ｂｒ　ｍ，１Ｈ），４．２１－４．５０（ｍ，２Ｈ），６．９３（ｓ，１Ｈ），６．９５－７．０５（ｍ，４Ｈ），７．１５（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４０（ｔ，７．３Ｈｚ，２Ｈ），７．７８（ｂｒ　ｓ，３Ｈ）．

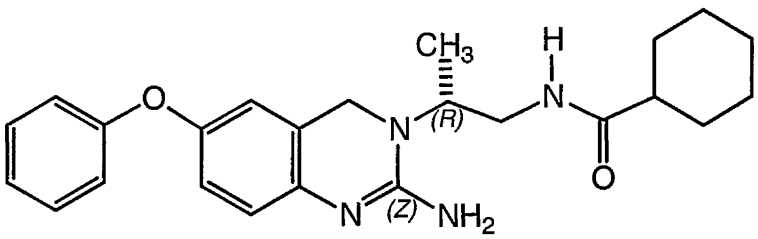
【実施例５２】

【０７１１】

シクロヘキサンカルボン酸［２－（２－アミノ－６－フェノキシ－４Ｈ－キナゾリン－３－イル）－プロピル］－アミドの（Ｒ）－エナンチオマー（化合物＃４９５）

【０７１２】

【化１１２】



【０７１３】

段階Ａ

Ｌ－アランアミド（０．９３ｇ、７．５ミリモル）及び２－ニトロ－５－フェノキシベンズアルデヒド（１．２ｇ、５．０ミリモル）の溶液（ＴＨＦ中）を１時間撹拌した。次にＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（１．６ｇ、７．５ミリモル）を添加し、反応混合物を１晩撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ及び３ＮのＮａＯＨで希釈した。層を分離し、ＥｔＯＡｃ抽出物を生理食塩水で洗浄し、乾燥し（Ｋ$_2$ＣＯ$_3$）、濃縮すると残渣を生成した。ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$中１．０～２．０％（ＭｅＯＨ中０．５ＭのＮＨ$_3$）のフラッシュクロマトグラフィーによる精製が残渣を生成した。

【０７１４】

段階Ｂ

段階Ｂで単離した残渣（０．５４ｇ、１．７ミリモル）の溶液（２０ｍＬのＴＨＦ中）にＢＨ$_3$・ＴＨＦ（ＴＨＦ中１．０Ｍ溶液、７．６ｍＬ）を添加し、混合物を１晩還流加熱した。加熱の２４時間後、更なるＢＨ$_3$・ＴＨＦ（ＴＨＦ中１．０Ｍ溶液、５ｍＬ）を

反応混合物に添加した。１６時間後、反応混合物を冷却し、１ＮのＨＣｌを添加した。生成された混合物をNa_2CO_3で塩基性にし、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた抽出物を生理食塩水で洗浄し、乾燥し（K_2CO_3）、濾過し、次に真空蒸発させると油を生成した。CH_2Cl_2中２．５～７．５％（ＭｅＯＨ中０．５ＮのNH_3）のフラッシュクロマトグラフィーにより油を生成した。

【０７１５】

段階Ｃ

段階Ｂで単離した油（０．２７ｇ、０．９ミリモル）及びＴＥＡ（０．１２５ｍＬ、０．９ミリモル）の溶液（５ｍＬのCH_2Cl_2中）を０℃に冷却した。次にシクロヘキサンカルボニル・クロリド（０．１３ｇ、０．９ミリモル）を添加した。反応混合物を室温に暖め、１晩撹拌した。更なるシクロヘキサンカルボニルクロリド（２０μＬ）を添加した。反応混合物を２時間撹拌した。次に３ＮのＮａＯＨ溶液を添加した。層を分離し、有機層を乾燥し（K_2CO_3）、濾過し、そして真空蒸発させると残渣を生成した。CH_2Cl_2中５～２５％（ＭｅＯＨ中０．５ＮのNH_3）のフラッシュクロマトグラフィーにより残渣を生成した。

【０７１６】

段階Ｄ

段階Ｃで単離した残渣（０．２５ｇ）及び１０％炭素上パラジウムの溶液（ＥｔＯＨ中）をパールシェーカー中で５０ｐｓｉで３時間水素化した。触媒を濾去し、濾液を減圧下で５ｍＬの容量に濃縮した。

【０７１７】

段階Ｅ

段階Ｄで調製した溶液に臭化シアン（０．１ｇ）を添加した。反応混合物を室温で４日間撹拌した。溶媒を蒸発させると残渣を生成し、それを２部分に分割し、溶離剤として０．１％ＴＦＡを伴う３０：７０のＭｅＣＮ：水を使用する逆相ＨＰＬＣにより精製すると白色粉末として主題化合物を生成した。

MH^+　４０７

^1H ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ０．９８－１．３８（ｍ，６Ｈ），１．２０（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，３Ｈ），１．４０－１．７２（ｍ，５Ｈ），１．９０－２．１０（ｂｒ　ｍ，１Ｈ），３．０８（ｄｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），４．１２－４．３２（ｂｒ　ｍ，１Ｈ），４．４３（ｓ，２Ｈ），６．９０（ｓ，１Ｈ），６．９２－７．０２（ｍ，４Ｈ），７．１３（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３８（ｔ，７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．３８（ｂｒ　ｔ，１Ｈ），８．０６（ｂｒ　ｓ，２Ｈ）．

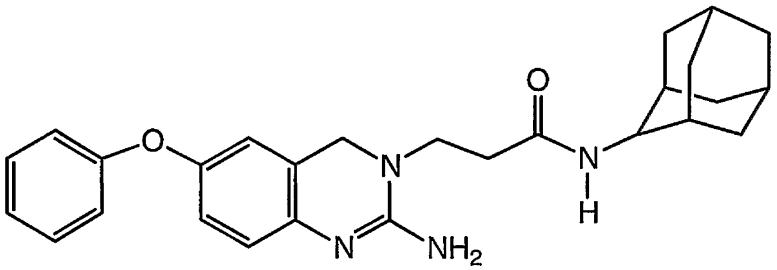
【実施例５３】

【０７１８】

Ｎ－アダマンタン－２－イル－３－（２－アミノ－６－フェノキシ－４Ｈ－キナゾリン－３－イル）－プロピオンアミド（化合物＃２２１）

【０７１９】

【化１１３】



【０７２０】

段階Ａ

Ｎ－Ｂｏｃβ－アラニン（４．７ｇ、２５．０ミリモル）、２－アダマンタンアミン塩

酸（４．７ｇ、２５．０ミリモル）及びＴＥＡ（５．０ｇ、５０．０ミリモル）の溶液（７５ｍＬのＤＭＦ中）にＨＢＴＵ（９．５ｇ、５５．０ミリモル）を添加した。反応混合物を１晩撹拌した。反応混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２×）で抽出した。有機層を合わせ、水及び生理食塩水で洗浄し、K_2CO_3上で乾燥した。蒸発させると残渣を生成した。

【０７２１】

段階Ｂ

段階Ａで単離した残渣（４．７ｇ、２５．０ミリモル）の溶液（CH_2Cl_2中）にＴＦＡ（１０ｍＬ）を添加した。反応混合物を残渣に濃縮した。残渣にＥｔＯＡｃ及び水、次に固体のNa_2CO_3を添加した。層を分離し、水層をＥｔＯＡｃで２回抽出した。有機層を合わせ、生理食塩水で洗浄し、乾燥し（K_2CO_3）、濾過し、蒸発させると残渣を生成した。

【０７２２】

段階Ｃ

段階Ｂで単離した残渣（０．５５ｇ、２．５ミリモル）及び２－ニトロ－５－フェノキシベンズアルデヒド（０．４９ｇ、２．０ミリモル）の溶液（ＤＣＥ中）を１時間撹拌した。次に$NaBH(OAc)_3$（０．６３ｇ、３．０ミリモル）を添加し、反応混合物を１晩撹拌した。反応混合物を３ＮのＮａＯＨでクエンチした。生成された溶液をCH_2Cl_2で抽出した。CH_2Cl_2抽出物を合わせ、乾燥し（K_2CO_3）、そして濃縮すると残渣を生成した。CH_2Cl_2中０．５～２．０％（ＭｅＯＨ中０．５ＮのNH_3）のフラッシュクロマトグラフィーにより残渣を生成した。

【０７２３】

段階Ｄ

段階Ｅで単離した残渣（０．８ｇ）及び１０％炭素上パラジウムの溶液（ＥｔＯＨ中）をパールシェーカー中で５５ｐｓｉで１晩水素化した。触媒を濾去し、濾液を減圧下で２０ｍＬの容量に濃縮した。

【０７２４】

段階Ｅ

段階Ｄで調製した溶液に臭化シアン（０．２６ｇ、２．５ミリモル）を添加した。反応混合物を１晩撹拌した。反応混合物を濾過すると白色固体を生成した。濾液を蒸発させると残渣を生成し、それをＭｅＣＮから再結晶すると固体を生成し、それを反応混合物から回収した固体と合わせた。これらを合わせて$CHCN_3$から再結晶すると白色固体として主題化合物を生成した。

MH^+　４４５

^1H　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ１．４１（ｄ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ，１Ｈ）１．５５－１．９２（ｍ，１３Ｈ），２．６１（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．６９（ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，２Ｈ），３．８２（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，１Ｈ），４．５５（ｓ，２Ｈ），６．６７（ｓ，１Ｈ），６．９０－７．０５（ｍ，４Ｈ），７．１３（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），７．３９（ｔ，７．９Ｈｚ，２Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），８．００（ｂｒ　ｓ，２Ｈ）．

$C_{27}H_{32}N_4O_2$・１．０ＨＢｒの元素分析：

予測値：Ｃ，６１．７１；Ｈ，６．３３；Ｎ，１０．６６

実測値：Ｃ，６１．７７；Ｈ，６．３６；Ｎ，１０．５７

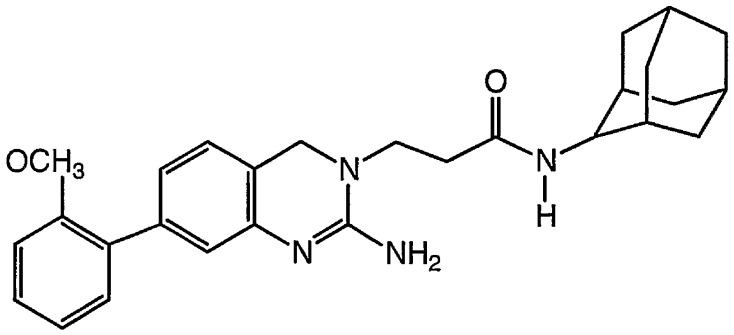
【実施例５４】

【０７２５】

Ｎ－アダマンタン－２－イル－３－［２－アミノ－７－（２－メトキシ－フェニル）－４Ｈ－キナゾリン－３－イル］－プロピオンアミド（化合物＃６１７）

【０７２６】

【化１１４】



【０７２７】

段階Ａ

４－ブロモ－２－ニトロトルエン（２．１６ｇ、１０．０ミリモル）及び２－メトキシフェニルボロン酸の溶液（５０ｍＬのＥｔＯＨ中）にK_2CO_3（１．８ｇ、１３．０ミリモル）（１．８ｍＬの水中）、次にＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（０．５ｇ、０．０６５ミリモル）を添加した。反応混合物を４時間還流した。反応混合物を冷却し、Ｄｉｃａｌｉｔｅを通して濾過し、濃縮すると残渣を生成した。残渣をヘプタン中５％～２０％のCH_2Cl_2を使用するフラッシュクロマトグラフィーにより精製すると黄色の固体を生成した。

【０７２８】

段階Ｂ

段階Ａで単離した固体（０．８２ｇ、３．４ミリモル）及びジメチルホルムアミドジメチルアセタール（０．６ｍＬ、４．４ミリモル）の混合物（４ｍＬのＤＭＦ中）を２１０℃で２時間加熱した。混合物を室温に冷却し、溶媒を真空蒸発させると残渣を生成した。

【０７２９】

段階Ｃ

段階Ｂで単離した残渣をＴＨＦ（７５ｍＬ）に溶解した。混合物を水（７５ｍＬ）で希釈し、$NaIO_4$（４．３ｇ、２０．４ミリモル）を添加した。反応混合物を室温で１晩撹拌した。固体を濾取し、ＥｔＯＡｃで十分洗浄した。濾液を$NaHCO_3$飽和水溶液で３×洗浄し、次に乾燥した（$MgSO_4$）。溶液を濾過し、溶媒を真空蒸発させた。粗生成物をクロマトグラフィーにかけるとオフホワイトの固体を生成した。

【０７３０】

段階Ｄ

段階Ｃで単離した固体（０．３２ｇ、１．２５ミリモル）、そのＴＦＡ塩としての実施例５３、段階Ｂで単離した残渣（０．５０ｇ、１．５ミリモル）及びＴＥＡ（１．２５ｍＬ）の溶液（ＤＣＥ中）を１時間撹拌した。次に$NaBH(OAc)_3$（０．３３ｇ、３２．５ミリモル）を添加し、反応混合物を１晩撹拌した。反応混合物を３ＮのＮａＯＨでクエンチした。生成された溶液をCH_2Cl_2で抽出した。CH_2Cl_2抽出物を合わせ、乾燥し（K_2CO_3）、そして濃縮すると残渣を生成した。CH_2Cl_2中１．０～２．５％の（ＭｅＯＨ中０．５ＭのNH_3）のフラッシュクロマトグラフィーにより精製すると黄色のガラスを生成した。

【０７３１】

段階Ｅ

段階Ｄで単離した黄色のガラス（０．２４ｇ、０．５１ミリモル）及び１０％炭素上パラジウムの溶液（ＥｔＯＨ中）をパールシェーカー中で５５ｐｓｉ下で３時間水素化した。触媒を濾去し、濾液を減圧下濃縮して５ｍＬの容量に濃縮した。

【０７３２】

段階Ｆ

段階Ｆで調製した溶液に臭化シアン（０．０８ｇ、０．７５ミリモル）を添加した。反応混合物を１晩撹拌した。反応混合物を濾取すると白色固体を生成した。濾液を蒸発させ

ると残渣を生成し、それを逆相ＨＰＬＣ（０．１％ＴＥＡを含むH_2O中３５％ＭｅＣＮ）により精製すると白色粉末として主題化合物を生成した。

ＭＨ$^+$　４５９

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ１．４２（ｄ，Ｊ＝１２．７Ｈｚ，１Ｈ），１．６０－１．８５（ｍ，１１Ｈ），１．８８（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，２Ｈ），２．６４（ｂｒ　ｔ，２Ｈ），３．６５－３．８０（ｍ，２Ｈ），３．７６（ｓ，３Ｈ），３．８０－３．９０（ｍ，１Ｈ），４．６１（ｓ，２Ｈ），７．００－７．２８（ｍ，６Ｈ），７．３７（ｔ，６．９Ｈｚ，２Ｈ），７．９７（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），８．０３（ｂｒ　ｓ，２Ｈ）．

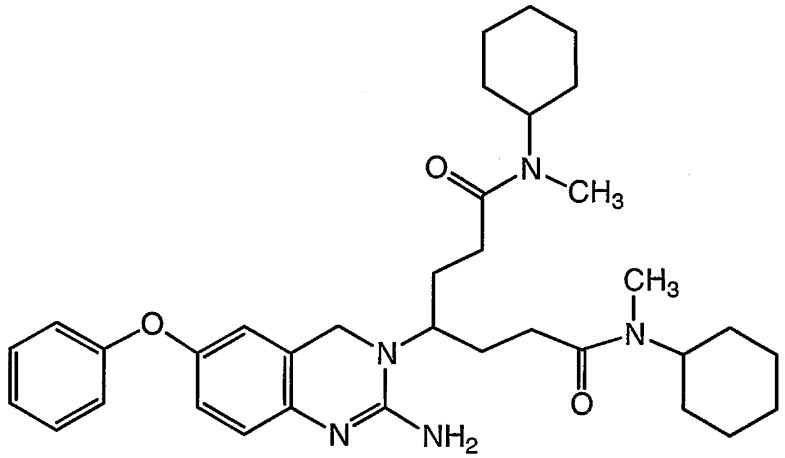
【実施例５５】

【０７３３】

４－（２－アミノ－６－フェノキシ－４Ｈ－キナゾリン－３－イル）－ヘプタン２酸ビス－（シクロヘキシル－メチル－アミド）（化合物＃８４）

【０７３４】

【化１１５】



【０７３５】

段階Ａ

４－ケトピメリン酸（１．７４１５ｇ、１０．０ミリモル）及びトリエチルアミン（７．００ｍＬ、５０．２ミリモル）の冷却混合物（１０ｍＬのＤＭＦ中）にジフェニルホスホリルアジド（５．１ｍＬ、２３．７ミリモル）及びＮ－メチルシクロヘキシルアミンを添加した。反応混合物を外界温度で４０時間撹拌した。反応物をH_2O（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２×１００ｍＬ）で抽出した。有機抽出物を水（４×５０ｍＬ）、１ＮのＨＣｌ水溶液（２×５０ｍＬ）H_2O（２×５０ｍＬ）で洗浄し、乾燥し（Na_2SO_4）、濾過し、真空濃縮すると油を生成した。粗油を１ミリモル規模で以前に合成された生成物と合わせ、シリカゲル上フラッシュクロマトグラフィー（$CHCl_3$中２％ＭｅＯＨ）により精製すると残渣を生成した。

ＭＨ$^+$　３６５

【０７３６】

段階Ｂ

段階Ａで単離した残渣（１．１４４９ｇ、３．１４ミリモル）及び酢酸アンモニウム（２．４８７４ｇ、３２．３ミリモル）の撹拌溶液（３０ｍＬの無水メタノール中）にシアノホウ水素化ナトリウム（１９６．７ｍｇ、３．１３ミリモル）を添加した。生成された混合物を７２時間撹拌し、次に１ＮのＨＣｌ水溶液で処理すると過剰なホウ水素化物試薬を分解した。反応混合物を３ＮのＮａＯＨ水溶液で塩基性にし、水性混合物を$CHCl_3$（２×５０ｍＬ）で抽出した。有機抽出物を乾燥し（Na_2SO_4）、濾過し、濃縮すると無色の油を生成し、それを更に精製せずに次に使用した。

【０７３７】

段階Ｃ

２－ニトロ－５－フェノキシベンズアルデヒド（７６０．２ｍｇ、３．１３ミリモル）及び段階Ｂで単離した油（１．１４２１ｇ、３．１２ミリモル）の混合物（３０ｍＬのＭｅＯＨ中）を室温で２日間撹拌し、次に０℃に冷却し、$NaBH_4$（０．１２ｇ、３．１７ミリモル）で処理し、次に室温で更に２０時間撹拌した。NH_4Cl水溶液を添加して、過剰なホウ水素化物試薬を分解した。水性混合物を$CHCl_3$中に抽出した（２×５０ｍＬ）。有機溶液を乾燥し（Na_2SO_4）、濾過し、そして真空濃縮すると黄色の油を生成した。粗油をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、$CHCl_3$中２％ＭｅＯＨ）により精製すると残渣を生成した。

【０７３８】

段階Ｄ

段階Ｃで単離した油（１６２．５ｍｇ、０．２７ミリモル）及び１０％Ｐｄ／Ｃ（２０ｍｇ）の均一な混合物（２５ｍＬのＥｔＯＨ中）を室温でH_2ガスの５５ｐｓｉ下で、２０時間震盪した。反応混合物をＣｅｌｉｔｅ（Ｒ）の床を通して濾過し、フィルターケークをＥｔＯＨ（２５ｍＬ）ですすいだ。有機濾液を蒸発させた。残渣を分取ＴＬＣ（２枚のテーパープレート；９０：１０：１の$CHCl_3$：ＭｅＯＨ：濃NH_4OH）により精製すると黄色の油を生成した。

【０７３９】

段階Ｅ

段階Ｄで単離した油（６９．７ｍｇ、０．１２４ミリモル）及び臭化シアン（１９．２ｍｇ、０．１８１ミリモル）の混合物（５ｍＬのＥｔＯＨ中）を６時間還流撹拌し、次に室温で６０時間撹拌した。溶媒を真空除去し、残留残渣をEt_2Oで摩砕した。溶媒をデカントし、残留ＨＢｒ塩を高真空下、室温で１晩乾燥すると黄褐色の非晶質固体として主題化合物を生成した。

MH^+＝５８８

^1H ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ１．００－２．１０（ｍ，２４Ｈ），２．２０－２．３５（ｍ，４Ｈ），２．６０－２．８０（ｍ，６Ｈ），３．３０－３．４５（ｍ，１Ｈ），４．１０－４．２５（ｍ，３Ｈ），４．３０－４．４５（ｍ，１Ｈ），６．７０（ｓ，１Ｈ），７．０５－７．１５（ｍ，１Ｈ），７．２０－７．３０（ｍ，２Ｈ），７．３５－７．５０（ｍ，２Ｈ），１１．５（ｂｒ　ｓ，１Ｈ）．

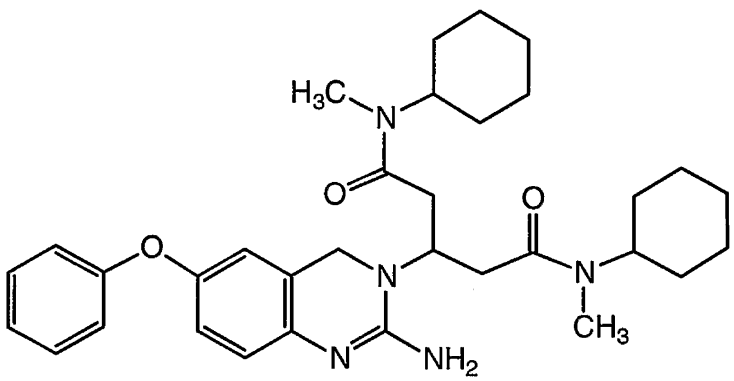
【実施例５６】

【０７４０】

３－（２－アミノ－６－フェノキシ－４Ｈ－キナゾリン－３－イル）－ペンタン２酸ビス－（シクロヘキシル－メチル－アミド）（化合物＃１０７）

【０７４１】

【化１１６】



【０７４２】

段階Ａ

１，３－ジアミノ－２－ヒドロキシプロパン（９４７．１ｍｇ、１０．０ミリモル）及

びトリエチルアミン（３．５ｍＬ、２５．１ミリモル）の冷却（－６０℃）溶液（５０ｍＬの４：１のＴＨＦ：CH_2Cl_2混合物中）に、シクロヘキサンカルボニル・クロリド（２．９０ｍＬ、２１．７ミリモル）を添加した。反応物を２時間にわたり室温に放置して暖めた。均一な混合物をCH_2Cl_2（２０ｍＬ）で希釈し、１晩撹拌した。その後、混合物をH_2O（５０ｍＬ）、Na_2CO_3水溶液（５０ｍＬ）及びH_2O（５０ｍＬ）で洗浄し、次に乾燥し（Na_2SO_4）、濾過し、そして濃縮すると残渣を生成した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、$CHCl_3$中６％のＭｅＯＨ）により精製すると白色固体を生成した。

【０７４３】

段階Ｂ

段階Ａで単離した固体（２．１７８３ｇ、７．０３ミリモル）及びトリエチルアミン（１０．０ｍＬ、７１．７ミリモル）の撹拌混合物（２０ｍＬのＤＭＳＯ中）に三酸化硫黄ピリジン複合体（３．３６６２ｇ、２１．１ミリモル）（２０ｍＬのＤＭＳＯ中）をN_2雰囲気下で添加した。反応混合物を６０時間撹拌し、次に氷水（１００ｍＬ）で希釈し、$CHCl_3$（２×７５ｍＬ）中に抽出した。有機抽出物を合わせ、クエン酸水溶液（２×１２５ｍＬ）、Na_2CO_3水溶液（（１×１５０ｍＬ）、H_2O（１００ｍＬ）で洗浄し、乾燥し（Na_2SO_4）、濾過し、濃縮するとオフホワイトの固体を生成した。

【０７４４】

段階Ｃ

段階Ｂで単離した固体（９２４．２ｍｇ、３．００ミリモル）の溶液（４０ｍＬのＭｅＯＨ中）にNH_4OAc（４．７８９０ｇ、６２．１ミリモル）を添加した。混合物を室温で１時間撹拌し、次に$NaBH_3CN$（１８５．６ｍｇ、２．９５ミリモル）で処理した。次に反応混合物を１日間撹拌し、次に１ＮのHCl水溶液（２５ｍＬ）でクエンチし、次にNa_2CO_3でｐＨ９．０に塩基性にし、$CHCl_3$（２×５０ｍＬ）中に抽出した。有機溶液を乾燥し（Na_2SO_4）、濾過し、そして濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、$CHCl_3$中８％ＭｅＯＨから９０：１０：１の$CHCl_3$：ＭｅＯＨ：濃NH_4OH）により精製するとオフホワイトの固体を生成した。

【０７４５】

段階Ｄ

５－フェノキシ－２－ニトロベンズアルデヒド（２１７．１ｍｇ、０．８９３ミリモル）及び段階Ｃで単離した固体（２７４．８ｍｇ、０．８８９ミリモル）の混合物をＭｅＯＨ（１５ｍＬ）中で室温で１８時間撹拌した。生成された懸濁物をＭｅＯＨ（５ｍＬ）で希釈し、緩徐に暖めながら溶解し、$NaBH_4$（３８．８ｍｇ、１．０２ミリモル）で処理した。反応混合物を更に１時間撹拌し、次にNH_4Cl水溶液でクエンチし、次に$CHCl_3$中に抽出した（２×５０ｍＬ）。有機溶液を乾燥し（Na_2SO_4）、濾過し、そして蒸発させると残渣を生成し、それを次の化学段階に使用した。

【０７４６】

段階Ｅ

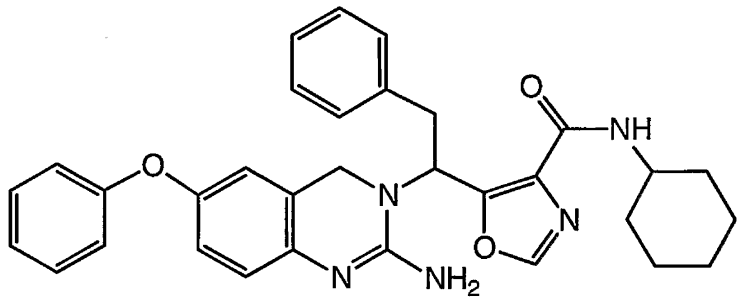
段階Ｄで単離した残渣（２７４．５ｍｇ）及び１０％Ｐｄ／Ｃ（３１．４ｍｇ）（３０ｍＬの無水ＥｔＯＨ中）を室温のH_2の５５ｐｓｉ下で３時間震盪した。反応物をＣｅｌｉｔｅ（Ｒ）の床を通して濾過し、フィルターケークを溶媒（５０ｍＬ）ですすいだ。有機濾液を蒸発させ、分取ＴＬＣ（３枚のテーパーシリカゲルプレート、$CHCl_3$中３～５％ＭｅＯＨ）により精製すると黄褐色の非晶質固体を生成した。

【０７４７】

段階Ｆ

段階Ｅで単離した固体（１０９．２ｍｇ、０．２１５ミリモル）及びＢｒＣＮ（２５．８ｍｇ、０．２４３ミリモル）の混合物（６ｍＬのＥｔＯＨ中）を８時間還流撹拌した。溶媒を真空除去し、残留する残渣をEt_2Oで摩砕した。溶媒をデカントし、生成されたＨＢｒ塩を室温で高真空下で１晩乾燥すると黄褐色の非晶質固体として主題化合物を生成した。

MH^+＝５３２
^1H ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ１．００－１．３５（ｍ，１０Ｈ），１．５０－１．７０（ｍ，２Ｈ），１．９０－２．１０（ｍ，２Ｈ），３．１５－３．２５（ｍ，２Ｈ），３．４５－３．５５（ｍ，２Ｈ），４．２５－４．３５（ｍ，１Ｈ），４．４０（ｓ，２Ｈ），６．８５（ｓ，１Ｈ），６．９０－７．０５（ｍ，４Ｈ），７．１０－７．１５（ｍ，１Ｈ），７．３５－７．４５（ｍ，２Ｈ），７．７５－７．８０（ｍ，２Ｈ），７．８５－７．９５（ｍ，２Ｈ），１０．５（ｓ，１Ｈ）．
【実施例５７】
【０７４８】
５－［１－（２－アミノ－６－フェノキシ－４Ｈ－キナゾリン－３－イル）－２－フェニル－エチル］－オキサゾール－４－カルボン酸シクロヘキシルアミド）（化合物＃６０６）
【０７４９】
【化１１７】



【０７５０】
段階Ａ
ＤＬ－Ｎ－Ｃｂｚ－フェニルアラニン（１２．０２ｇ、４０．０ミリモル）及び炭酸カリウム三二水和物（２６．５０ｇ、１６０ミリモル）の冷却（０℃）混合物（無水ＤＭＦ中）にジフェニルホスホリルアジド（１３．５ｍＬ、６２．６ミリモル）及びメチルイソシアノアセテート（７．５ｍＬ、８２．５ミリモル）を添加した。生成された混合物を室温で９６時間撹拌し、次にH_2O（６００ｍＬ）で希釈した。沈殿した固体を濾取した。粗固体を$CHCl_3$（２００ｍＬ）に溶解し、ＮａＣｌ水溶液で洗浄した。有機溶液を乾燥し（Na_2SO_4）、濾過し、蒸発させると固体を生成した。固体を更に処理せずに次の段階に移した。
MH^+＝３８１
【０７５１】
段階Ｂ
段階Ａで単離した固体（７．６０ｇ、２０．０ミリモル）の冷却（０℃）溶液（３００ｍＬの２：１のＴＨＦ：H_2O中）にＬｉＯＨ（５２６．３ｍｇ、２１．９ミリモル）を添加した。混合物を１８時間撹拌し、クエン酸水溶液でｐＨ約３に酸性化し、そして$CHCl_3$（２×１５０ｍＬ）中に抽出した。有機溶液を乾燥し（Na_2SO_4）、濾過し、濃縮すると白色の非晶質固体を生成し、更に精製せずに次の段階に使用した。
【０７５２】
段階Ｃ
段階Ｂで単離した固体（１．８３３９ｇ、５．００ミリモル）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（４．４ｍＬ、２５．２ミリモル）の冷却（０℃）混合物（１２ｍＬのＤＭＦ中）にジフェニルホスホリルアジド（１．３ｍＬ、６．０３ミリモル）及びシクロヘキシルアミン（０．７４ｍＬ、６．４７ミリモル）を添加した。反応混合物を室温で２０時間撹拌し、次にＮａＣｌ水溶液で希釈し、$CHCl_3$中に抽出した（２×１００ｍＬ）。有機溶液をH_2O（５×１００ｍＬ）で洗浄し、乾燥し（Na_2SO_4）、濾過し、そして濃縮して残渣を生成した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ＣＨＣ

Cl_3中３％ＭｅＯＨ）により精製した。生成されたガムをEt_2Oにより摩砕すると、白色固体を生成した。

【０７５３】

段階Ｄ

段階Ｃで単離した固体（１．６５３２ｇ、３．７０ミリモル）及び１０％Ｐｄ／Ｃ（３３２．４ｍｇ）の混合物（１２０ｍＬのＭｅＯＨ中）を室温の水素ガス５５ｐｓｉ下で５時間震盪した。反応混合物をＣｅｌｉｔｅ（Ｒ）の床を通して濾過した。フィルターケークをＭｅＯＨ（５０ｍＬ）ですすいだ。濾液を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、$CHCl_3$中６％ＭｅＯＨ）により精製すると淡黄色の油を生成した。

【０７５４】

段階Ｅ

５－フェノキシ－２－ニトロベンズアルデヒド（２６７．０ｍｇ、１．１０ミリモル）及び段階Ｄで単離した油（３８１．０ｍｇ、１．２２ミリモル）の溶液（１，２－ジクロロエタン中）にトリアセトキシホウ水素化ナトリウム（３６２．１ｍｇ、１．７１ミリモル）を添加した。反応混合物を室温で１８時間撹拌し、次に$NaHCO_3$水溶液でクエンチし、$CHCl_3$（２×４０ｍＬ）中に抽出した。有機溶液を乾燥し（Na_2SO_4）、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、$CHCl_3$中３％ＭｅＯＨ）により精製すると淡黄色のガムを生成した。

【０７５５】

段階Ｆ

段階Ｅで単離したガム（５３２．６ｍｇ、０．９７０ミリモル）及び１０％Ｐｄ／Ｃ（１１０．４ｍｇ）の混合物（７０ｍＬのＥｔＯＨ中）を室温で水素ガスの５５ｐｓｉ下で４時間震盪した。反応混合物をＣｅｌｉｔｅ（Ｒ）の床を通して濾過した。フィルターケークをＭｅＯＨ（５０ｍＬ）ですすいだ。濾液を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、$CHCl_3$中２％ＭｅＯＨ）により精製すると薄片状の褐色固体を生成した。

【０７５６】

段階Ｇ

段階Ｆで単離した固体（３０４．１ｍｇ、０．５９６ミリモル）の溶液（１０ｍＬのＥｔＯＨ中）に臭化シアン（８３．１ｍｇ、０．７８４ミリモル）を添加した。生成された混合物を室温で１．５日間撹拌し、１時間還流し、そして次に濃縮すると残渣を生成した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー（５枚のテーパーシリカゲルプレート；９０：１０：１の$CHCl_3$：ＭｅＯＨ：濃NH_4OH）により精製すると遊離塩基としての主題化合物を生成した。

【０７５７】

遊離塩基を$CHCl_3$（３ｍＬ）に溶解し、Et_2O中１ＮのＨＣｌ（０．６ｍＬ）で酸性化し、更にEt_2O（７５ｍＬ）で希釈した。ＨＣｌ塩を濾取し、室温で真空乾燥するとそのＨＣｌ塩として非晶質固体の主題化合物を生成した。

MH^+＝５３６

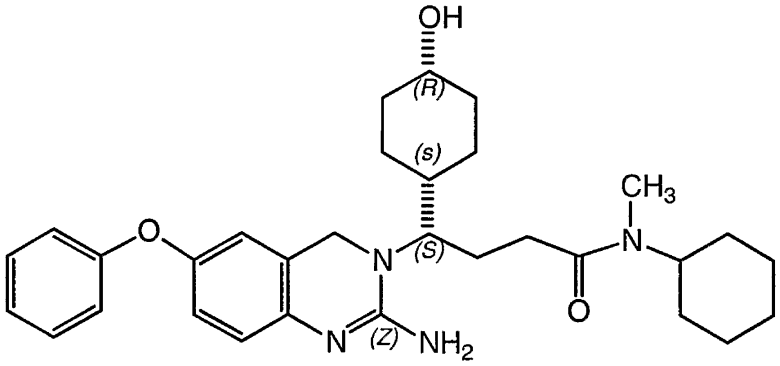
^1H ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ１．１０－１．８０（ｍ，１０Ｈ），３．３０－３．６０（ｍ，２Ｈ），３．６５－３．８５（ｍ，１Ｈ），４．２５－４．３５（ｍ，１Ｈ），５．０５－５．１５（ｍ，１Ｈ），５．９０－６．１０（ｍ，１Ｈ），６．９０－７．１０（ｍ，４Ｈ），７．１５－７．３０（ｍ，７Ｈ），７．５０－７．６０（ｍ，２Ｈ），８．３５－８．５０（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），８．６５－８．７５（ｍ，２Ｈ），１１．１（ｓ，１Ｈ）．

【実施例５８】

【０７５８】

４－（２－アミノ－６－フェノキシ－４Ｈ－キナゾリン－３－イル）－Ｎ－シクロヘキシル－４－（シス－４－ヒドロキシ－シクロヘキシル）－Ｎ－メチル－ブチルアミド（化合物＃７３１）

【０７５９】
【化１１８】



【０７６０】
段階Ａ
ＰＣＴ国際公開第０２／７６４５０号パンフレットに記載の方法に従って、５００ｍＬの丸底フラスコに無水ＭｅＯＨ（２００ｍＬ）を充填した。フラスコを氷浴中に置き、０℃に冷却し、そしてアセチルクロリド（１０ｍＬ、１４０ミリモル）、次にＤ－（＋）－４－ヒドロキシフェニルグリシン（１０．０１ｇ、５９．８ミリモル）で処理した。反応混合物を室温で１８時間、次に４０℃で５時間撹拌し、次に濃縮すると油を生成した。油をＭｅＯＨ（２５０ｍＬ）に再溶解し、溶液を濃縮すると固体を生成した。湿った固体をEt_2Oで洗浄し、４０℃の真空オーブン内で５時間乾燥しするとオフホワイトの固体を生成した。この物質を次の段階に直接使用した。
【０７６１】
段階Ｂ
Ｄ－（＋）－４－ヒドロキシフェニルグリシンメチルエステル（１２．９６２０ｇ、５９．８ミリモル）の懸濁物（１５０ｍＬのCH_2Cl_2中）をジイソプロピルエーテル（１５ｍＬ、８６．０ミリモル）、ジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボネート（１５．１７４０ｇ、６９．５ミリモル）（５０ｍＬのＤＣＭ中）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１２．０ｍＬ、６８．８ミリモル）で処理した。生成された混合物を室温で６０時間撹拌し、次に濃縮すると残渣を生成した。残渣をＥｔＯＡｃ（２５０ｍＬ）に溶解し、H_2O（２×１００ｍＬ）、飽和$NaHCO_3$（１×１００ｍＬ）、生理食塩水（１×１００ｍＬ）で洗浄し、乾燥し（Na_2SO_4）、濾過し、濃縮するとガム状残渣を生成した。ガムを１：４のEt_2O：ヘキサン（２００ｍＬ）で摩砕すると固体を生成した。
【０７６２】
段階Ｃ
段階Ｂで単離した固体（５．０５５０ｇ、０．０１８モル）の溶液（９０ｍＬのＨＯＡｃ中）を僅かに加熱して調製した。次にPtO_2（４０３．２ｍｇ）を添加し、反応物を室温で５０ｐｓｉのH_2ガス下で室温で２時間震盪した。酢酸を共溶媒としてベンゼンを使用する共沸除去により蒸発させた。油状残渣をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で希釈し、$NaHCO_3$飽和水溶液（１００ｍＬ）、生理食塩水（１００ｍＬ）及びH_2O（１００ｍＬ）で洗浄した。有機溶液を乾燥し（Na_2SO_4）、濾過し、そして濃縮すると濃厚な油を生成し、それを静置して固化させた。固体をＩｓｃｏ上で勾配カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ヘプタン中に０％～６０％のＥｔＯＡｃ）により精製すると固体として、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ－（４－ヒドロキシ－シクロヘキシル）－酢酸メチルエステルのシス及びトランス異性体を生成した。
【０７６３】
段階Ｄ
段階Ｃで単離したシス異性体（９９８．０ｍｇ、３．４８ミリモル）及び水酸化リチウム（１７９．５ｇ、７．４９ミリモル）の混合物（１０３ｍＬの７０：３０のＴＨＦ：H_2O中）を室温で６時間撹拌した。反応混合物をクエン酸（１．６１ｇ）の添加により酸

性にし、次にH_2O（２５ｍＬ）を添加した。反応混合物を$CHCl_3$（２×７５ｍＬ）で抽出した。有機溶液を乾燥し（Na_2SO_4）、濾過し、濃縮すると発泡体を生成し、それを更に精製せずに次の化学段階に使用した。

【０７６４】

段階Ｅ

段階Ｄで調製した発泡体（８８７．７ｍｇ、３．２５ミリモル）、Ｎ，Ｏ－ジメチルヒドロキシルアミン・ＨＣｌ（４３８．２ｍｇ、４．４９ミリモル）及びＮ－ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物（６０７．９ｍｇ、４．５０ミリモル）の冷却（１０℃）懸濁物（３０ｍＬのCH_2Cl_2中）にトリエチルアミン（２．０ｍＬ、１４．３ミリモル）及び１－［（３－ジメチルアミノ）プロピル］－３－エチルカルボジイミド・ＨＣｌ（８６６．２ｍｇ、４．５２ミリモル）を添加した。反応物を室温に暖め、次に１晩撹拌した。反応混合物をCH_2Cl_2（１２５ｍＬ）で希釈し、生理食塩水（３×５０ｍＬ）、クエン酸水溶液（２×５０ｍＬ）で洗浄し、乾燥し（Na_2SO_4）、濾過し、濃縮すると残渣を生成した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、$CHCl_3$中７％のＭｅＯＨ）により精製すると残渣を生成した。

【０７６５】

段階Ｆ

段階Ｅで単離した残渣（５００．３ｍｇ、１．５８ミリモル）の冷却（０℃）溶液（２２ｍＬのＴＨＦ中）に１Ｍの$LiAlH_4$（３．８ｍＬ、３．８ミリモル）（ＴＨＦ中）を６分間にわたり滴下状態で添加した。生成された混合物を０℃で１０分間撹拌し、次に２０分間室温に放置して暖め、次に２０分間氷浴中で再冷却した。冷却した反応混合物を$NaHSO_4$（６０２．４ｍｇ）（１０ｍＬのH_2O及び３０ｍＬのクエン酸水溶液中）で処理した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（２×５０ｍＬ）中に抽出し、有機溶液をH_2O（５０ｍＬ）で洗浄し、乾燥し（Na_2SO_4）、濾過し、濃縮すると粗残渣を生成し、それを次の段階に使用した。

【０７６６】

段階Ｇ

トリメチルホスホノアセテート（０．９０ｍＬ、６．２４ミリモル）の氷冷（０℃）溶液（２０ｍＬのＴＨＦ中）に鉱油中６０％ＮａＨ（未洗浄、１９４．６ｍｇ、４．８６ミリモル）を３回に分けて添加した。均一な混合物を更にＴＨＦ（１０ｍＬ）で希釈し、室温で２５時間撹拌した。反応混合物を氷浴中で１５分間冷却し、次に段階Ｆで単離した残渣（５３０．５ｍｇ）（３０ｍＬのＴＨＦ中）で処理した。氷浴を外し、反応混合物を４５分間にわたり室温に暖めた。反応物をクエン酸水溶液（５０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２×５０ｍＬ）中に抽出した。有機溶液を乾燥し（Na_2SO_4）、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ヘプタン中７０％ＥｔＯＡｃ）により精製すると白色固体を生成した。

【０７６７】

段階Ｈ

段階Ｇで単離した固体（２８６．５ｍｇ、０．９１５ミリモル）及び１０％Ｐｄ／Ｃ（７２ｍｇ）の均一な混合物（６５ｍＬのＭｅＯＨ中）を室温で５０ｐｓｉのH_2ガス下で４時間震盪させた。反応混合物を$Celite^{(R)}$の床を通して濾過し、フィルターケークを$CHCl_3$／ＭｅＯＨ（５０ｍＬ）ですすいだ。有機濾液を濃縮すると固体を生成した。反応を段階Ｇにおけるように調製した更なる固体（１７７．４ｍｇ）で反復すると更なる固体生成物を生成した。双方のバッチを合わせ、更なる処理なしに次の段階に移した。

【０７６８】

段階Ｉ

段階Ｈで単離した化合物（４００．０ｍｇ、１．２７ミリモル）及び水酸化リチウム（６５．８ｍｇ、２．７５ミリモル）の混合物（４０ｍＬの７：３のＴＨＦ：H_2O中）を３時間撹拌し、次に室温で２０時間放置した。反応混合物をクエン酸（７６４．２ｍｇ、

３．９８ミリモル）及び水（２５ｍＬ）で処理し、次に１５分間撹拌し、次にＣＨＣｌ$_3$（３×５０ｍＬ）中に抽出した。有機溶液をＨ$_2$Ｏ（５０ｍＬ）で洗浄し、乾燥し（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）、濾過し、濃縮すると白色固体を生成した。

【０７６９】

段階Ｊ

段階Ｉで単離した固体（３３１．６ｍｇ、１．１０ミリモル）、トリエチルアミン（０．２１ｍＬ、１．５０ミリモル）及びＮ－ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物（２０４．６ｍｇ、１．５１ミリモル）の冷却（１０℃）懸濁物（１０ｍＬのＤＭＦ中）にＮ－メチルシクロヘキシルアミン（０．２０ｍＬ、１．５２ミリモル）、トリエチルアミン（０．２９ｍＬ、２．０８ミリモル）及び１－［（３－ジメチルアミノ）プロピル］－３－エチルカルボジイミド・ＨＣｌ（２８９．３ｍｇ、１．５１ミリモル）を添加した。反応物を０℃で１時間撹拌後、氷浴を外し、反応物を放置して室温に暖め、次に更に１８時間撹拌した。反応混合物をＣＨＣｌ$_3$（７５ｍＬ）で希釈し、Ｈ$_2$Ｏ（４×７５ｍＬ）で洗浄し、乾燥し（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）、濾過し、濃縮すると残渣を生成した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ＣＨＣｌ$_3$中６％ＭｅＯＨ）により精製すると残渣を生成した。

【０７７０】

段階Ｋ

段階Ｊで単離した残渣（３８２．４ｍｇ、０．９６６ミリモル）の溶液（１５ｍＬのＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$中）をトリフルオロ酢酸（３ｍＬ）で処理し、室温で２時間撹拌した。反応混合物を濃縮すると残渣を与え、それをＮａＨＣＯ$_3$水溶液で塩基性化し、ＣＨＣｌ$_3$（１２×４０ｍＬ）中に抽出した。有機抽出物を乾燥し（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）、濾過し、蒸発させると油を生成した。

【０７７１】

段階Ｌ

２－ニトロ－５－フェノキシベンズアルデヒド（１８９．９ｍｇ、０．７８１ミリモル）及び段階Ｋで単離した油（２３１．２ｍｇ、０．７８１ミリモル）の混合物（１５ｍＬのＭｅＯＨ中）を室温で４０時間撹拌し、次に氷浴中で３０分間冷却した。反応混合物をＮａＢＨ$_4$（６５．５ｍｇ、１．７３ミリモル）で処理し、室温で１時間撹拌した。反応物をＮＨ$_4$Ｃｌ水溶液（５０ｍＬ）でクエンチし、次にＣＨＣｌ$_3$（２×５０ｍＬ）中に抽出した。有機溶液を乾燥し（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ＣＨＣｌ$_3$中６％ＭｅＯＨ）により精製すると黄色のガムを生成した。

【０７７２】

段階Ｍ

段階Ｌで単離した黄色のガム（３４５．７ｍｇ、０．６６０ミリモル）及び１０％Ｐｄ／Ｃ（７４．５ｍｇ）の均一な混合物（７０ｍＬのＥｔＯＨ中）を室温で５３ｐｓｉのＨ$_2$ガス上で４時間震盪した。反応混合物をＣｅｌｉｔｅ（Ｒ）の床を通して濾過し、フィルターケークをＥｔＯＨ（５０ｍＬ）ですすいだ。有機濾液を濃縮すると黄色の薄片状固体を生成し、それを更に処理せずに次の段階に使用した。

【０７７３】

段階Ｎ

段階Ｍで単離した固体（２９０．２ｍｇ、０．５８８６ミリモル）の溶液（１０ｍＬのＥｔＯＨ中）にＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$中３Ｍの臭化シアン（２００μＬ、０．６００ミリモル）を室温で添加した。生成された混合物を室温で２０時間撹拌し、次に更なる臭化シアン溶液（２５μＬ）で処理し、５５℃で４時間加熱した。反応混合物を濃縮すると残渣を生成し、それを分取ＴＬＣ（４枚のテーパーシリカゲルプレート；８０：１８：２のＣＨＣｌ$_3$：ＭｅＯＨ：ＮＨ$_4$ＯＨ）により精製するとその遊離塩基としてのベージュ色の固体の主題化合物を生成した。

【０７７４】

遊離塩基（１３５．０ｍｇ）の溶液（３ｍＬのＣＨＣｌ$_3$中）をＥｔ$_2$Ｏ中１ＮのＨＣｌ（０．５ｍＬ）で酸性化し、更にＥｔ$_2$Ｏ（７５ｍＬ）で希釈した。ＨＣｌ塩を濾取し、５０℃の真空オーブン中で乾燥するとＨＣｌ塩として回転異性体の６：４混合物として、残渣の主題化合物を生成した。

ＭＨ$^+$＝５１９

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ１．００－２．１０（ｍ，２１Ｈ），２．１５－２．２５（ｍ，１Ｈ），２．４０－２．６０（ｍ，１Ｈ），２．７５（ｓ，０．４×１Ｈ），２．８５（ｓ，０．６×１Ｈ），３．４０－３．５０（ｍ，１Ｈ），４．００（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），４．２０－４．４５（ｍ，４Ｈ），６．６５（ｓ，１Ｈ），６．８０－６．９０（ｍ，３Ｈ），７．１０－７．１５（ｍ，１Ｈ），７．２０－７．２５（ｍ，１Ｈ），７．３５－７．４０（ｍ，２Ｈ），８．２５（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），１１．７０－１１．７５（ｍ，１Ｈ）．

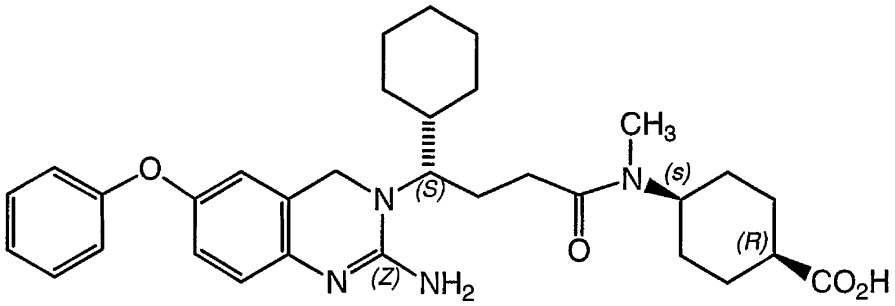
【実施例５９】

【０７７５】

４－シス－｛［４－（２－アミノ－６－フェノキシ－４Ｈ－キナゾリン－３－イル）－４－シクロヘキシル－ブチリル］－メチル－アミノ｝－シクロヘキサンカルボン酸の（Ｓ）－エナンチオマー（化合物＃７３９）

【０７７６】

【化１１９】



【０７７７】

段階Ａ

０℃のシス－４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）シクロヘキサンカルボン酸（７．１９ｇ、２９．６ミリモル）の撹拌溶液（１００ｍＬのＴＨＦ中）にリチウムアルミニウム水素化物ペレット（６．７３ｇ、１７７ミリモル）を緩徐に添加した。リチウムアルミニウム水素化物の添加後、溶液を室温で２時間撹拌した。次に溶液を１晩還流加熱した。室温に冷却後、カリウムナトリウム酒石酸塩四水和物及び水を添加して反応を終結させた。溶液をＣｅｌｉｔｅ（Ｒ）のパッドを通して濾過した。エタノールを使用してパッドを洗浄した。濾液を蒸発させ、残渣を６Ｎの塩酸（５０ｍＬ）に溶解した。溶液を濃縮すると無色の油を生成し、それを更に精製せずに次の段階に直接使用した。

ＭＨ$^+$＝１４４．０

【０７７８】

段階Ｂ

４－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ－４－シクロヘキシル－酪酸の（Ｓ）－エナンチオマー（実施例２８、段階Ｅにおけるように調製）（１０．０７ｇ、３５．３ミリモル）、段階Ａで単離した油（９．５１ｇ、５２．９ミリモル）及びＤＩＰＥＡ（１８．５ｍＬ、１０６．２ミリモル）の撹拌溶液（１００ｍＬのＤＭＦ中）にＨＢＴＵ（９．５１ｇ、２５．１ミリモル）を添加した。室温で１晩撹拌後、溶液をジエチルエーテル（３００ｍＬ）で希釈した。溶液を１ＮのＨＣｌ（８０ｍＬ）で３回、そして水で１回抽出し、硫酸マグネシウム上で乾燥した。溶液を濃縮すると無色の油を生成した。

ＭＨ$^+$＝４１１．１

【０７７９】

段階Ｃ

段階Ｂで単離した油（１３．２０ｇ、３２．１ミリモル）（１５０ｍＬの１５％重炭酸ナトリウム水溶液中）、臭化ナトリウム（０．６６１ｇ、６．４ミリモル）及びＴＥＭＰＯ（０．１００５ｇ、６．４ミリモル）の撹拌混合物（４００ｍＬのアセトン中）を０℃に冷却し、トリクロロイソシアヌル酸（１４．９４ｇ、６４．３ミリモル）を３０分間にわたり緩徐に添加した。次に溶液を室温に暖め、この温度で２４時間撹拌した。溶液をＣｅｌｉｔｅ（Ｒ）を通して濾過した。有機溶媒を蒸発させた。炭酸ナトリウム（５．０ｇ）を添加した。溶液を酢酸エチルで１回洗浄し、次に１ＮのＨＣｌで酸性化した。生成された溶液を酢酸エチルで３回抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸マグネシウム上で乾燥した。溶媒を蒸発させると無色の油を生成した。

MH^+＝４２５．３

【０７８０】

段階Ｄ

段階Ｃで単離した油（７．４ｇ、１７．４ミリモル）の撹拌溶液（１００ｍＬのジクロロメタン中）にトリフルオロ酢酸（１００ｍＬ）を添加した。溶液を室温で１時間撹拌し、次に濃縮した。水（５０ｍＬ）を添加した。溶液から発泡がなくなるまで重炭酸ナトリウムを添加した。生成された混合物を酢酸エチルで３回抽出した。合わせた有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥した。溶媒を蒸発させると白色の固体を生成し、それを次の反応に直接使用した。

【０７８１】

段階Ｅ

段階Ｄで単離した固体の撹拌溶液（１００ｍＬのジクロロメタン中）に、２－ニトロ－５－フェノキシ－ベンズアルデヒド（３．８５ｇ、１５．８ミリモル）、酢酸（４．０ｍＬ）及び４Å分子ふるい（５．０ｇ）を添加した。室温で２０分間撹拌後、溶液を０℃に冷却し、トリアセトキシホウ水素化ナトリウム（３．３６ｇ、１５．８ミリモル）を溶液に緩徐に添加した。溶液をこの温度で７～８時間撹拌し、次に１晩放置して暖めた。溶液をＣｅｌｉｔｅ（Ｒ）のパッドを通して濾過した。濾液を濃縮した。残渣を１ＮのＨＣｌ（３０ｍＬ）で処理した。溶液を酢酸エチルで２回抽出した。合わせた有機相を１ＮのＮａＯＨ水溶液で２回洗浄した。合わせた水性抽出物を１ＮのＨＣｌを添加することにより酸性化した。溶液を酢酸エチルで２回抽出した。合わせた有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥した。溶媒を蒸発させると僅かに着色した固体を生成した。

MH^+＝５５２．３

【０７８２】

段階Ｆ

段階Ｅで単離した固体（２．８０ｇ、３．６ミリモル）の溶液（４０ｍＬのＴＨＦと６０ｍＬのエタノールの溶媒混合物中）に１０％炭素上パラジウム（１．２４ｇ）を添加した。溶液を３０ｐｓｉで１時間水素化した。溶液をＣｅｌｉｔｅ（Ｒ）パッドを通して濾過すると溶液を生成した。

【０７８３】

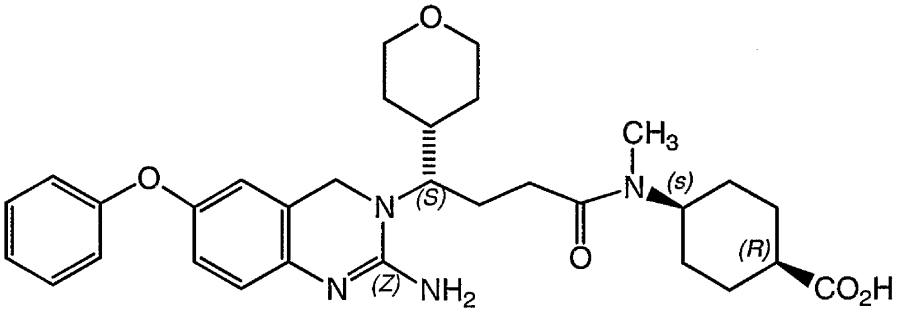
段階Ｇ

段階Ｆで得た溶液に臭化シアン（ジクロロメタン中３Ｍ、２．５ｍＬ、７．６ミリモル）を添加した。溶液を室温で１晩撹拌し、次に濃縮した。水（１００ｍＬ）を添加した。発泡を認めなくなるまで重炭酸ナトリウムを添加した。溶液を酢酸エチルで２回抽出した。合わせた有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥した。溶媒を除去後、残渣を９９：１～７０：３０のジクロロメタンとメタノールの混合物で溶離されるシリカゲルカラム上で精製すると白色固体として主題化合物を生成した。

MH^+＝５４７．５

^1H ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）：δ０．８３－２．２７（ｍ，２４Ｈ），２．５４（ｓ，３Ｈ），３．３２（ｓ，２Ｈ），３．７９（ｍ，１Ｈ），４．３５－４．４１（ｍ，３Ｈ），６．９５－７．１６（ｍ，６Ｈ），７．３５－７．４１（ｍ，２Ｈ），

８．０４（ｂｒ　ｓ，１Ｈ）．
【実施例６０】
【０７８４】
４－シス－｛［４－（２－アミノ－６－フェノキシ－４Ｈ－キナゾリン－３－イル）－４－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－ブチリル］－メチル－アミノ｝－シクロヘキサンカルボン酸の（Ｓ）－エナンチオマー（化合物＃７４５）
【０７８５】
【化１２０】



【０７８６】
段階Ａ
実施例５９、段階Ａで単離した油（６．６９ｇ、２７．５ミリモル）（８０ｍＬの１５％重炭酸ナトリウム水溶液中）、臭化ナトリウム（０．５６６ｇ、５．５ミリモル）及びＴＥＭＰＯ（０．０８５９ｇ、５．５ミリモル）の撹拌溶液（２００ｍＬのアセトン中）を０℃に冷却し、トリクロロイソシアヌル酸（１２．７８ｇ、５５．０ミリモル）を３０分間かけて緩徐に添加した。次に反応混合物を室温に暖め、この温度で２４時間撹拌し、次にＣｅｌｉｔｅ（Ｒ）を通して濾過した。有機溶媒を蒸発させた。炭酸ナトリウム（５．０ｇ）を添加した。溶液を酢酸エチルで１回洗浄し、次に１ＮのＨＣｌで酸性化した。生成された溶液を酢酸エチルで３回抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸マグネシウム上で乾燥した。溶媒を蒸発させると白色固体を生成した。
MH^-＝２５６．１
【０７８７】
段階Ｂ
塩化アセチル（４．０ｍＬ、５５ミリモル）を０℃でメタノールに緩徐に添加し、混合物をこの温度で３０分間撹拌した。段階Ａで単離した固体（７．３１ｇ、２８．４ミリモル）を添加した。溶液を室温に暖めた。室温で１時間撹拌後、溶液を１晩還流加熱した。溶媒を蒸発させた。残渣をアセトン及びジエチルエーテルから再結晶すると白色固体を生成した。
MH^+＝１７２．２
【０７８８】
段階Ｃ
４－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ－４－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－酪酸の（Ｓ）－エナンチオマー（実施例３２、段階Ｉ）（０．７４ｇ、２．５７ミリモル）、段階Ｂで単離した固体（０．５９ｇ、２．８４ミリモル）及びＤＩＰＥＡ（１．８ｍＬ、１０．３ミリモル）の撹拌溶液（１０ｍＬのＤＭＦ中）に、ＨＢＴＵ（１．２７ｇ、３．３ミリモル）を添加した。室温で１晩撹拌後、溶液をジエチルエーテル（５０ｍＬ）で希釈した。溶液を１ＮのＨＣｌ（２０ｍＬ）で３回そして水で１回洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥した。溶液を濃縮すると僅かに着色した油を生成した。
MH^+＝４４１．２
【０７８９】
段階Ｄ
段階Ｃで単離した油（１．２３ｇ、２．８ミリモル）の撹拌溶液（２５ｍＬのジクロロ

メタン中）にトリフルオロ酢酸（２５ｍＬ）を添加した。溶液を室温で２時間撹拌し、次に濃縮した。水（５０ｍＬ）を添加した。溶液から発泡がなくなるまで重炭酸ナトリウムを添加した。生成された混合物を酢酸エチルで３回抽出した。合わせた有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥した。溶媒を蒸発させると黒色の油を生成した。

【０７９０】

段階Ｅ

段階Ｄで単離した固体（０．２８ｇ、１．１５ミリモル）の撹拌溶液（１０ｍＬのジクロロメタン中）に２－ニトロ－５－フェノキシ－ベンズアルデヒド（０．３９ｇ、１．１５ミリモル）、酢酸（０．２ｍＬ）及び４Å分子ふるい（０．９ｇ）を添加した。室温で１時間撹拌後、溶液を０℃に冷却し、トリアセトキシホウ水素化ナトリウムを溶液に緩徐に添加した。溶液をこの温度で８時間撹拌し、次に１晩放置して暖めた。溶液をＣｅｌｉｔｅ（Ｒ）パッドを通して濾過し、濾液を濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、溶液を１ＮのＮａＯＨ水溶液で２回、水で１回洗浄し、次に硫酸マグネシウム上で乾燥した。溶媒を蒸発させると僅かに着色した固体を生成した。

MH^+＝５６８

【０７９１】

段階Ｆ

段階Ｅで単離した固体（０．４７ｇ、０．８３ミリモル）の溶液（５０ｍＬのエタノール中）に１０％炭素上パラジウム（０．３７ｇ）を添加した。混合物を３０ｐｓｉで１時間水素化にかけた。反応混合物をＣｅｌｉｔｅ（Ｒ）パッドを通して濾液すると溶液を生成した。

【０７９２】

段階Ｇ

段階Ｆで得た溶液に臭化シアン（ジクロロメタン中３Ｍ、０．４２ｍＬ、１．２６ミリモル）を添加した。溶液を室温で１晩撹拌し、次に濃縮した。残渣をＨＰＬＣ上で精製するとそのＴＦＡ塩として白色固体を生成した。

MH^+＝５６３．２

【０７９３】

段階Ｈ

段階Ｇで単離した固体（０．０４５ｇ、０．０６６ミリモル）の撹拌溶液（１．０ｍＬのＴＨＦ、１．０ｍＬのメタノール及び１．０ｍＬの水の溶媒混合物中）に１ＮのＮａＯＨ（０．６ｍＬ）水溶液を添加した。溶液を室温で５８時間撹拌した。反応混合物を１ＮのＨＣｌで中和し、次にＨＰＬＣにより精製するとそのＴＦＡ塩として白色固体としての主題化合物を生成した。

MH^+＝５４９．３

^1H ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）：δ１．３０－２．２７（ｍ，１８Ｈ），２．５５（ｍ，４Ｈ），３．２４（ｍ，２Ｈ），３．８８（ｍ，３Ｈ），４．３９－４．４５（ｍ，２Ｈ），６．９６－７．０４（ｍ，５Ｈ），７．１１－７．１６（ｍ，１Ｈ），７．３６－７．３９（ｍ，２Ｈ），７．９３（ｓ，２Ｈ），１０．７６（ｓ，１Ｈ），１２．１（ｓ，１Ｈ）．

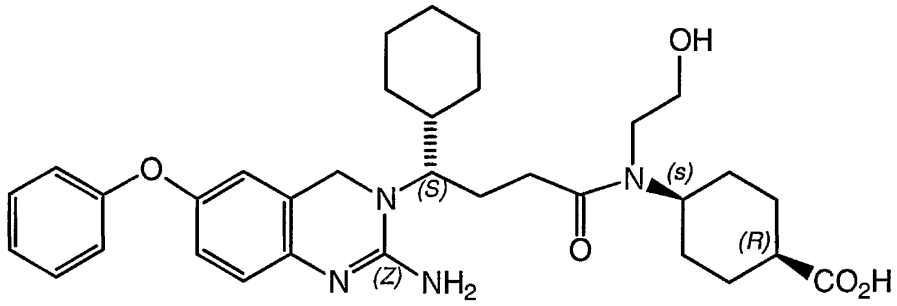
【実施例６１】

【０７９４】

４－シス－［［４－（２－アミノ－６－フェノキシ－４Ｈ－キナゾリン－３－イル）－４－シクロヘキシル－ブチリル］－（２－ヒドロキシ－エチル）－アミノ］－シクロヘキサンカルボン酸の（Ｓ）－エナンチオマー（化合物＃７４９）

【０７９５】

【化１２１】



【０７９６】

段階Ａ

シス－４－アミノシクロヘキサンカルボン酸ＨＣｌ塩（１０．２７ｇ、７１．７ミリモル）、ベンジルアルコール（３６．４ｍＬ、３５１．７ミリモル）及びｐ－トルエンスルホン酸一水和物（１６．３７ｇ、８６．０ミリモル）の溶液（５００ｍＬのトルエン中）をコンデンサー及びＤｅａｎ－Ｓｔａｒｋトラップの付いた丸底フラスコ中で２４時間還流した。次に反応混合物を０℃に冷却し、ジエチルエーテルを添加した。白色の沈殿物を生成し、それを濾取した。沈殿物を酢酸エチル（４００ｍＬ）に溶解した。有機溶液を炭酸ナトリウム水溶液で３回そして塩化ナトリウム飽和水溶液で１回洗浄し、次に硫酸マグネシウム上で乾燥した。溶媒を除去すると無色の油を生成した。

MH^+＝２３４．０

【０７９７】

段階Ｂ

段階Ａで単離した油（６．２５ｇ、２６．８ミリモル）の撹拌溶液（１００ｍＬのメタノール中）にベンジルオキシアセトアルデヒド（３．７６ｍＬ、２６．８ミリモル）を添加した。室温で１時間撹拌後、溶液を０℃に冷却した。ホウ水素化ナトリウム（１．０１ｇ、２６．７ミリモル）を溶液に緩徐に添加した。溶液を０℃で１時間撹拌後、２ＮのＨＣｌ（３０ｍＬ）を添加した。溶液をジエチルエーテルで２回洗浄し、次に固体の炭酸ナトリウムを添加することにより塩基性にした。水相を酢酸エチルで２回抽出した。合わせた有機相を飽和重炭酸ナトリウムで２回、飽和塩化ナトリウムで１回洗浄し、次に硫酸マグネシウム上で乾燥した。溶媒を除去すると無色の油を生成した。

MH^+＝３６８．３

【０７９８】

段階Ｃ

４－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ－４－シクロヘキシル－酪酸の（Ｓ）－エナンチオマー（実施例２８、段階Ｅで調製）（２．６７ｇ、１０．３ミリモル）、段階Ｂで単離した油（３．７８ｇ、１０．３ミリモル）及びＤＩＰＥＡ（３．３ｍＬ、３４．５ミリモル）の撹拌溶液（５０ｍＬのＤＭＦ中）にＨＢＴＵ（４．６１ｇ、１２．１ミリモル）を添加した。室温で１晩撹拌後、溶液をジエチルエーテル（２００ｍＬ）で希釈した。溶液を１ＮのＨＣｌ（２０ｍＬ）で３回、そして水で１回抽出し、硫酸マグネシウム上で乾燥した。この物質を１０：９０～６０：４０の酢酸エチル：ヘプタンによりシリカゲルカラム上で精製すると無色の油を生成した。

MH^+＝６３５．４

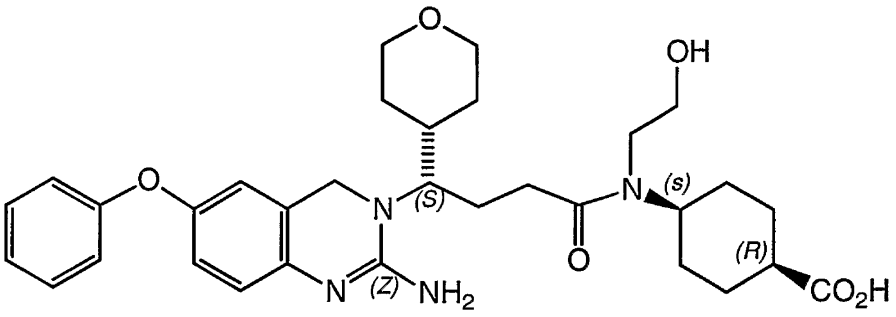
【０７９９】

段階Ｄ

段階Ｃで単離した油（４．３４ｇ、６．８ミリモル）の撹拌溶液（２０ｍＬのジクロロメタン中）にトリフルオロ酢酸（２０ｍＬ）を添加した。溶液を室温で２時間撹拌し、次に濃縮した。水（５０ｍＬ）を添加した。溶液から発泡がなくなるまで重炭酸ナトリウムを添加した。生成された混合物を酢酸エチルで３回抽出した。合わせた有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥した。溶媒を蒸発させると無色の油を生成し、それを次の反応に直接使

用した。
【０８００】
段階Ｅ
段階Ｄで単離した固体の溶液（６０ｍＬのエタノール中）に１０％炭素上パラジウム（１．２ｇ）を添加した。溶液を５０ｐｓｉで４時間水素化した。溶液をＣｅｌｉｔｅ（Ｒ）パッドを通して濾過すると白色固体を生成した。
ＭＨ$^{+}$＝３５５．２
【０８０１】
段階Ｆ
段階Ｅで単離した固体（０．４７ｇ、１．３ミリモル）及び２－ニトロ－５－フェノキシ－ベンズアルデヒド（０．２９ｇ、１．２ミリモル）、の撹拌溶液（４０ｍＬのジクロロメタン中）に、酢酸（０．２ｍＬ）及び４Å分子ふるい（１．０ｇ）を添加した。室温で３０分間撹拌後、溶液を０℃に冷却し、トリアセトキシホウ水素化ナトリウム（０．５１ｇ、２．４ミリモル）を溶液に緩徐に添加した。溶液をこの温度で８時間撹拌し、次に１晩放置して暖めた。濾液を濃縮し、残渣を酢酸エチル（１００ｍＬ）で処理した。溶液をＣｅｌｉｔｅ（Ｒ）パッドを通して濾取した。濾液を重炭酸ナトリウム飽和水溶液で３回、そして生理食塩水で１回洗浄し、次に硫酸マグネシウム上で乾燥した。溶媒を蒸発させると無色の油を生成した。
ＭＨ$^{+}$＝５８２．３
【０８０２】
段階Ｇ
段階Ｆで単離した固体（１．３６ｇ、２．３ミリモル）の溶液（１０ｍＬのＴＨＦ及び６０ｍＬのエタノールの溶媒混合物中）に１０％炭素上パラジウム（１．４ｇ）を添加した。溶液を３０ｐｓｉで３０分間水素化にかけた。溶液をＣｅｌｉｔｅ（Ｒ）パッドを通して濾過すると溶液を生成した。溶媒を除去し、残渣を酢酸エチルに溶解した。溶液を重炭酸ナトリウム飽和水溶液で２回抽出し、硫酸マグネシウム上で乾燥した。溶媒を除去すると残渣を生成し、それを次の段階に直接使用した。
【０８０３】
段階Ｈ
段階Ｇで得た残渣に、臭化シアン（ジクロロメタン中３Ｍ、０．４２ｍＬ、１．２６ミリモル）を添加した。溶液を室温で１晩撹拌し、次に濃縮した。残渣をＨＰＬＣにより精製するとそのＴＦＡ塩として白色固体の主題化合物を生成した。
ＭＨ$^{+}$＝５７７．３
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）：δ１．３０－２．４９（ｍ，２５Ｈ），３．２８（ｍ，２Ｈ），３．３０（ｍ，３Ｈ），３．８２（ｍ，１Ｈ），４．３４－４．４９（ｍ，２Ｈ），６．９７－７．０７（ｍ，５Ｈ），７．１４－７．１６（ｍ，１Ｈ），７．３６－７．４０（ｍ，２Ｈ），７．９３（ｓ，２Ｈ），１０．７７（ｓ，１Ｈ），１２．１（ｓ，１Ｈ）．
【実施例６２】
【０８０４】
４－シス－［［４－（２－アミノ－６－フェノキシ－４Ｈ－キナゾリン－３－イル）－４－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－ブチリル］－（２－ヒドロキシ－エチル）－アミノ］－シクロヘキサンカルボン酸の（Ｓ）－エナンチオマー（化合物＃７５０）
【０８０５】

【化１２２】



【０８０６】

段階Ａ

実施例３２の段階Ｉにおけるように調製された４－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ－４－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－酪酸の（Ｓ）－エナンチオマー（２．４ｇ、８ミリモル）、実施例６１の段階Ｂにおけるように調製されたシス－４－（２－ベンジルオキシエチルアミノ）シクロヘキサンカルボン酸ベンジルエステル（３．０ｇ、８．１ミリモル）、ＨＯＢＴ（１．４ｇ、１０ミリモル）の氷冷却溶液（１００ｍＬのCH_2Cl_2中）に、ＴＥＡ（２．３ｍＬ、１６ミリモル）、次に１，３－ジメチルアミノプロピル－３－エチルカルボジイミド（２．０ｇ、１０ミリモル）を添加した。混合物を室温に放置して暖め、次に１晩撹拌した。次に、ＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ）を添加し、この溶液をクエン酸溶液、$NaHCO_3$溶液及びＮａＣｌ溶液で洗浄した。有機層を分離し、$MgSO_4$で乾燥し、蒸発させると油を生成した。粗生成物（油）をカラムクロマトグラフィー（１：１のヘキサン：ＥｔＯＡｃ）により精製すると無色の油を生成した。

MH^+　６３７．３

【０８０７】

段階Ｂ

段階Ａで単離した無色の油（４．８ｇ、７．５ミリモル）の溶液（１００ｍＬの５％ＴＦＡ：CH_2Cl_2中）を室温で１晩撹拌した。更に２ｍＬのＴＦＡを添加し、溶液を室温で更に１時間室温で撹拌した。溶媒及び大部分のＴＦＡを蒸発させると残渣を生成した。残渣にＥｔＯＡｃ（３００ｍＬ）を添加した。生成された溶液を$NaHCO_3$水溶液及びＮａＣｌ溶液で洗浄した。有機層を分離し、$MgSO_4$で乾燥し、蒸発させると淡褐色の油を生成した。

MH^+　５３７．２

【０８０８】

段階Ｃ

段階Ｂで単離した油（１．９ｇ、３．５ミリモル）、２－ニトロ－５－フェノキシベンズアルデヒド（０．８６ｇ、３．５ミリモル）の溶液（１００ｍＬの１，２－ジクロロエタン中）を室温で４時間撹拌した。次に$NaBH(OAc)_3$（１．３ｇ、６．１ミリモル）を添加し、反応混合物を室温で１晩撹拌した。溶液を$NaHCO_3$飽和溶液中に注入し、次にＥｔＯＡｃ（２×２００ｍＬ）で抽出した。有機層を$MgSO_4$で乾燥し、蒸発させた。カラムクロマトグラフィー（１：１のヘプタン：ＥｔＯＡｃ）により黄色の油を生成した。

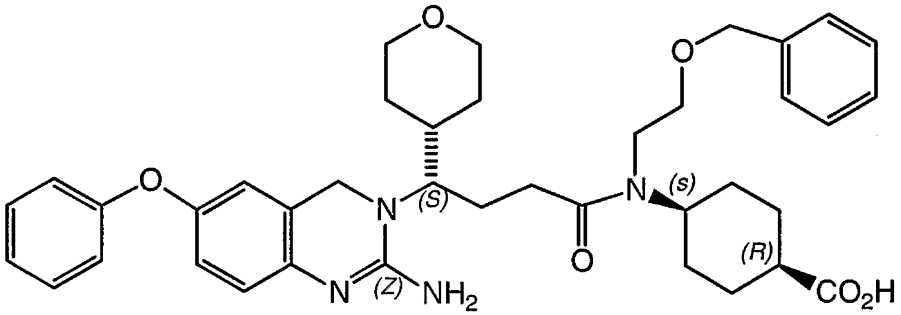
MH^+　７６４．１

【０８０９】

段階Ｄ

段階Ｃで単離した油（１．４５ｇ、１．９ミリモル）の溶液（２５０ｍＬのＭｅＯＨ中）に亜鉛粉塵（１６．７ｇ）及びNH_4Cl（２．０ｇ、３８ミリモル）を添加した。生成された混合物を４時間還流した。残留亜鉛をＣｅｌｉｔｅ（Ｒ）を通して濾去した。ＭｅＯＨが除去された後、ＥｔＯＡｃ（３００ｍＬ）を添加し、溶液を$NaHCO_3$水溶液及びＮａＣｌ溶液で洗浄した。有機層を$MgSO_4$で乾燥し、蒸発させると淡褐色の油を

生成した。
MH$^+$７３４．４
【０８１０】
段階Ｅ
段階Ｄで単離した油（０．６７ｇ、０．９ミリモル）及びＢｒＣＮ（CH_2Cl_2中３Ｍ、０．３１ｍＬ、０．９３ミリモル）の溶液（２０ｍＬのＥｔＯＨ中）を室温で１晩撹拌した。ＥｔＯＨを蒸発させるとそのＨＢｒ塩として粗残渣を生成し、それを次の反応に直接使用した。
MH$^+$ ７５９．９
【０８１１】
段階Ｆ
段階Ｅで単離した残渣（０．３５ｇ、０．４２ミリモル）及び１０％炭素上パラジウム（０．１８ｇ）の溶液（１００ｍＬのＥｔＯＨ中）を１０ｐｓｉで４８時間水素化にかけた。次に反応混合物をＣｅｌｉｔｅ(Ｒ)を通して濾過し、濾液を濃縮すると残渣を生成した。ＨＰＬＣによる精製によりそのＴＦＡ塩としての残渣の主題化合物を生成した。
MH$^+$ ５７９．１
^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，CD_3OD）：δ０．９１－１．２５（ｍ，４Ｈ），１．５１－１．７６（ｍ，１０Ｈ），２．０２－２．２１（ｍ，８Ｈ），３．３－３．６１（ｍ，８Ｈ），３．９－３．９９（ｍ，２Ｈ），４．０５－４．１５（ｍ，２Ｈ），６．７４（ｓ，１Ｈ），６．９５（ｄ，Ｊ＝７．８４Ｈｚ，２Ｈ），６．９９－７．０６（ｍ，２Ｈ），７．１１（ｍ，１Ｈ），７．３５（ｍ，２Ｈ）。
【０８１２】
所望の主題化合物に加えて、ＨＰＬＣ分離により４－［［４－（２－アミノ－６－フェノキシ－４Ｈ－キナゾリン－３－イル）－４－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－ブチリル］－（２－ベンジルオキシ－エチル）－アミノ］－シクロヘキサンカルボン酸の（Ｓ）－エナンチオマー（化合物＃７５１）を生成した：
【０８１３】
【化１２３】

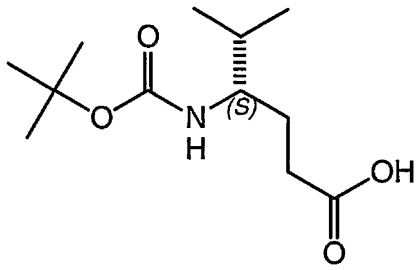


【０８１４】
MH$^+$ ６６９．２，MH$^-$ ６６７．４
^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，CD_3OD）：δ１．１７－１．３３（ｍ，４Ｈ），１．４６－１．６８（ｍ，６Ｈ），１．７６－１．８９（ｍ，４Ｈ），２．１８－２．２７（ｍ，２Ｈ），２．６－２．８（ｍ，６Ｈ），３．１３－３．２９（ｍ，２Ｈ），３．４３－３．５４（ｍ，１Ｈ），３．５３－３．５４（ｓ，Ｊ＝５．１６Ｈｚ，２Ｈ），３．９４－４．０２（ｍ，１Ｈ），４．０６（ｄ，Ｊ＝５．１６Ｈｚ，２Ｈ），４．４６（ｓ，２Ｈ），６．６８（ｄ，Ｊ＝２．３３Ｈｚ，１Ｈ），６．９４（ｄ，Ｊ＝７．０３Ｈｚ，２Ｈ），７．１０－７．２１（ｍ，２Ｈ），７．２８－７．３（ｍ，８Ｈ）．
【実施例６３】
【０８１５】
（Ｓ）－４－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ－５－メチル－ヘキサン酸（Ｓｍｒｃｉｎａ，Ｍ．，Ｍａｊｅｒ，Ｐ．，Ｍａｊｅｒｏｖａ，Ｅ．，Ｇｕｅｒａｓｓｉｎａ，Ｔ

．Ａ．，Ｅｉｓｓｅｎｓｔａｔ，Ｍ．Ａ．，Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ，１９９７，５３（３８）１２８６７）

【０８１６】

【化１２４】



【０８１７】

段階Ａ：（Ｒ）－［１－（２，２－ジメチル－４，６－ジオキソ－［１，３］ジオキサン－５－カルボニル）－２－メチル－プロピル］－カルバミン酸、ｔｅｒｔ－ブチルエステル

５Ｌ用４首フラスコ（機械的撹拌装置、窒素入り口、熱電対及びガラス栓を備えた）にＢｏｃ－Ｄ－バリン（１４３．６ｇ、０．６６１モル）及びジクロロメタン（２．８Ｌ）を充填した。反応物を氷浴中で～３℃に冷却し、次に４－Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノピリジン（１２４．６ｇ、１．０２ミリモル）及びＭｅｌｄｒｕｍの酸（１０４．８ｇ、０．７２７ミリモル）を反応物に添加した。次に反応混合物に１－［３－（ジメチルアミノプロピル）］－３－エチルカルボジイミド塩酸（ＥＤＣＩ、１３９．４ｇ、０．７２７モル）を５分間にわたり添加し、次に反応混合物を１８時間にわたり（１晩）室温に暖めた。反応混合物を５％（ｗ／ｗ）重硫酸カリウム水溶液（４×６００ｍＬ）で洗浄し、乾燥し（$MgSO_4$）、そして溶液を濃縮又は精製せずに次の段階に直接使用した。少量を濃縮し、以下の分析データを示した。

質量スペクトル（電子スプレー、ネガティブモード）：ｍ／ｚ＝３４２（Ｍ－１）．

ＨＰＬＣ：R_t＝５．０５１分；ＡＢＺ＋ＰＬＵＳ，３μｍ，２．１×５０ｍｍ

勾配：Ａ＝水（０．１％ＴＦＡ）、Ｂ＝ＡＣＮ（０．１％ＴＦＡ）@０．７５ｍＬ／分

開始時：Ａ：Ｂ、９０：１０．ｔ＝０．００～４．００分（Ａ：Ｂ、１０：９０）、ｔ＝４．００～４．１０分（Ａ：Ｂ、０：１００）、ｔ＝４．１０～６．００分（Ａ：Ｂ、０：１００）

【０８１８】

段階Ｂ：（Ｓ）－［１－（２，２－ジメチル－４，６－ジオキソ－［１，３］ジオキサン－５－イルメチル）－２－メチル－プロピル］－カルバミン酸、ｔｅｒｔ－ブチルエステル

５Ｌ用４首フラスコ（機械的撹拌装置、窒素入り口、熱電対及びガラス栓を備えた）に前記段階Ａで調製された（Ｒ）－［１－（２，２－ジメチル－４，６－ジオキソ－［１，３］ジオキサン－５－カルボニル）－２－メチル－プロピル］－カルバミン酸、ｔｅｒｔ－ブチルエステルの溶液（ジクロロメタン中）（～３．２Ｌ）を充填した。反応物を氷浴中で～３℃に冷却し、酢酸（４３７ｇ、７．２７モル）を添加した。次に反応混合物を１時間にわたり分割して添加されたホウ水素化ナトリウム顆粒（６２．５ｇ、１．６５ミリモル）で処理した。添加中、反応温度は～９℃まで上昇し、その温度で１．５時間撹拌し、次に２部分に分割した。各部分を生理食塩水（１Ｌ）中に注入し、２０分間撹拌（磁石により）し、分配した。各有機相を生理食塩水（３×７５０ｍＬ）及び蒸留水（２×５００ｍＬ）で洗浄した。合わせた有機相を乾燥し（$MgSO_4$）、濃縮すると粗生成物を生成した。粗生成物をヘプタン－ジクロロメタン（～１：１）に溶解し、Ｂｉｔａｇｅ １５０Ｍカートリッジ（２．５ｋｇシリカゲル）上に充填し、次にヘプタン（２Ｌ）、１５：８５（１４Ｌ）、３：７（１６Ｌ）及び１：１の酢酸エチル－ヘプタン（８Ｌ）で溶離すると２種の主要画分を与えた。第１画分は少量の不純物で汚染された所望の物質を生成

した。
融点：１０８－１１２℃
旋光度：［α］$_D$＝－１０．２°（ｃ４．１５、ＭｅＯＨ、２３℃）
第２画分は更なる生成物を生成し、それは以下の分析データを示した。
融点：１１５－１１７℃
旋光度：［α］$_D$＝－１１．２°（ｃ４．１８、ＭｅＯＨ、２３℃）
質量スペクトル（電子スプレー、ネガティブモード）：ｍ／ｚ＝３２８（Ｍ－１）．
ＨＰＬＣ：Ｒ$_t$＝３．７００分；ＡＢＺ＋ＰＬＵＳ，３μｍ，２．１×５０ｍｍ
勾配：Ａ＝水（０．１％ＴＦＡ）、Ｂ＝ＡＣＮ（０．１％ＴＦＡ）@０．７５ｍＬ／分
開始時：Ａ：Ｂ、９０：１０．ｔ＝０．００～４．００分（Ａ：Ｂ、１０：９０）、ｔ＝４．００～４．１０分（Ａ：Ｂ、０：１００）、ｔ＝４．１０～６．００分（Ａ：Ｂ、０：１００）
【０８１９】
段階Ｃ：（Ｓ）－２－イソプロピル－５－オキソ－ピロリジン－１－カルボン酸、ｔｅｒｔ－ブチルエステル
３Ｌ用１首フラスコ（磁石撹拌棒及び窒素入り口を伴うコンデンサーを備えた）に前記の段階Ｂで調製された（Ｓ）－［１－（２，２－ジメチル－４，６－ジオキソ－［１，３］ジオキサン－５－イルメチル）－２－メチル－プロピル］－カルバミン酸、ｔｅｒｔ－ブチルエステル（１４７ｇ、０．４４６モル）及びトルエン（１．４Ｌ）を充填した。反応混合物を４時間還流加熱し、次に室温に冷却し、真空濃縮すると残渣の油として粗生成物を生成した。粗生成物をヘプタン（～２００ｍＬ）に溶解し、Ｂｉｏｔａｇｅ７５Ｌ（８００ｇシリカゲル）上に充填し、ヘプタン（１Ｌ）、１：９（７Ｌ）及び１：３の酢酸エチル－ヘプタン（２Ｌ）で溶離すると油として生成物を生成した。
旋光度：［α］$_D$＝－７１．９°（ｃ１．０５、ＣＨＣｌ$_3$、２３℃）
ｌｉｔ値（Ｒ）＋７７．４°（ｃ１．４、ＣＨＣｌ$_3$）
旋光度：［α］$_D$＝－７２．２°（ｃ０．９８３、ＭｅＯＨ、２３℃）
元素分析：Ｃ$_{12}$Ｈ$_{21}$ＮＯ$_3$：
予測値：％Ｃ＝６３．４１、％Ｈ＝９．３１、％Ｎ＝６．１６
実測値：％Ｃ＝６３．５１、％Ｈ＝９．３５、％Ｎ＝６．４１
【０８２０】
段階Ｄ：（Ｓ）－４－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ－５－メチル－ヘキサン酸
２Ｌ用１首フラスコ（磁石撹拌棒及び窒素入り口を伴うコンデンサーを備えた）に前記の段階Ｃで調製された（Ｓ）－２－イソプロピル－５－オキソ－ピロリジン－１－カルボン酸、ｔｅｒｔ－ブチルエステル（７７．４ｇ、０．３４１モル）及びアセトン（２６０ｍＬ）を充填した。この溶液に１Ｍの水酸化ナトリウム水溶液（４０８ｍＬ、０．４０８モル）を添加し、反応混合物を３０分間撹拌した。アセトンを真空除去し、生成された水性スラーリーを激しく撹拌しながら固形重硫酸ナトリウム（５５ｇ、０．４５モル）の添加により酸性化し、脱イオン水で１Ｌに希釈した。スラーリーを２時間撹拌し、生成された白色固体を濾取し、脱イオン水で洗浄し、真空オーブン中で乾燥すると白色固体として生成物を生成した。
融点：１０７～１０９℃
旋光度：［α］$_D$＝－６．４０°（ｃ４．１３、ＭｅＯＨ、２３℃）
ｌｉｔ値（Ｒ）＋２．９°（ｃ１．４、ＥｔＯＨ）
質量スペクトル（電子スプレー、ポジティブモード）：ｍ／ｚ＝２６７．９（Ｍ$^+$Ｎａ）
元素分析：Ｃ$_{12}$Ｈ$_{23}$ＮＯ$_4$：
予測値：％Ｃ＝５８．７５、％Ｈ＝９．４５、％Ｎ＝５．７１
実測値：％Ｃ＝５８．８４、％Ｈ＝９．２１、％Ｎ＝５．６０
【０８２１】
反対のエナンチオマーをＢｏｃ－Ｌ－バリンから出発して同様な方法で調製し、以下の

分析データを与えた。
融点：９１～９５℃
旋光度：［α］$_D$＝＋５．４９°（ｃ３．１６、ＭｅＯＨ、２３℃）
質量スペクトル（電子スプレー、ポジティブモード）：ｍ／ｚ＝２６８．０（M^+Na）
カールフィッシャー滴定：０．２０％（ｗ／ｗ）；０．３モル当量の水和物を示した
元素分析：$C_{12}H_{23}NO_4 \cdot 0.3H_2O$：
予測値：％Ｃ＝５７．４９、％Ｈ＝９．４９、％Ｎ＝５．５９
実測値：％Ｃ＝５７．７８、％Ｈ＝１０．０４、％Ｎ＝５．２１

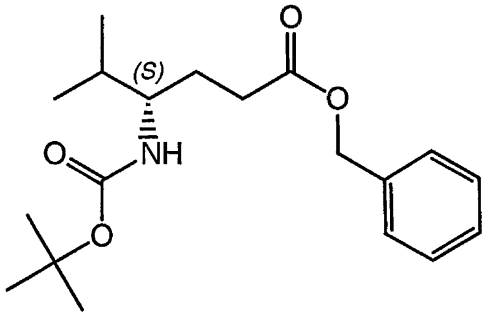
【実施例６４】

【０８２２】

（Ｓ）－４－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ－５－メチル－ヘキサン酸、ベンジルエステル

【０８２３】

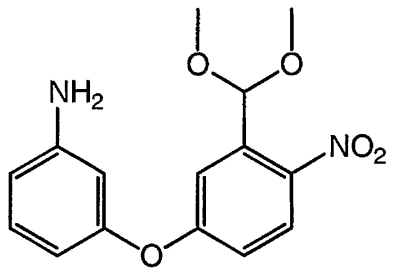
【化１２５】



【０８２４】

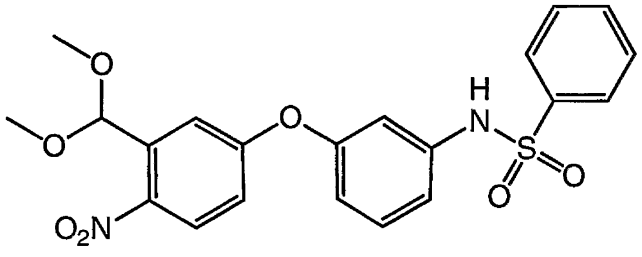
５０ｍＬ用１首丸底フラスコ（磁石撹拌装置及び窒素入り口を備えた）に前記の実施例６３におけるように調製された（Ｓ）－４－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ－５－メチル－ヘキサン酸（５００ｍｇ、２．０４ミリモル）、炭酸セシウム（１．９９ｇ、６．１１ミリモル）、ベンジルクロリド（７７３ｍｇ、６．１１ミリモル）及びテトラヒドロフラン（１５ｍＬ）を充填した。反応物を３日間（週末）撹拌し、次に６時間緩和に還流加熱した。反応混合物を重炭酸ナトリウム飽和水溶液（１００ｍＬ）中に注入し、エチルエーテル（２×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機物質を乾燥し、濃縮すると粗生成物１ｇを与えた。残渣をヘプタン－ジクロロメタン（９：１、～７ｍＬ）に溶解し、１２ｇのＩｓｃｏシリカゲルカートリッジを通して溶離すると固体として主題化合物を生成した。
融点：９４～９６℃
旋光度：［α］$_D$＝－８．５２°（ｃ４．０８、ＭｅＯＨ、２３℃）
質量スペクトル（電子スプレー、ポジティブモード）：ｍ／ｚ＝３５７．９（Ｍ＋Ｎａ）
元素分析：$C_{19}H_{29}NO_4$：
予測値：％Ｃ＝６８．０３、％Ｈ＝８．７１、％Ｎ＝４．１８
実測値：％Ｃ＝６８．０６、％Ｈ＝８．９７、％Ｎ＝４．０７
ＨＰＬＣ：Ｒｔ＝４．１５７分；ＡＢＺ＋ＰＬＵＳ，３μｍ，２．１×５０ｍｍ
勾配：Ａ＝水（０．１％ＴＦＡ）、Ｂ＝ＡＣＮ（０．１％ＴＦＡ）@０．７５ｍＬ／分
開始時：Ａ：Ｂ、９０：１０．
ｔ＝０．００～４．００分（Ａ：Ｂ、１０：９０）、ｔ＝４．００～４．１０分（Ａ：Ｂ、０：１００）、ｔ＝４．１０～６．００分（Ａ：Ｂ、０：１００）
キラルＨＰＬＣ：R_t＝５．８６５分；Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＤ，１０μｍ，４．６×２５０ｍｍ
アイソクラチック：ヘキサン：イソープロパノール（９：１）

【０８２５】
少量のエナンチオマーが対照として合成され、以下の特徴を有した（１９４１５－８４Ａ）。
融点：９４～９６℃
質量スペクトル（電子スプレー、ポジティブモード）：ｍ／ｚ＝３５７．９（Ｍ＋Ｎａ）
ＨＰＬＣ：R_t＝４．２０８分；ＡＢＺ＋ＰＬＵＳ，３μｍ，２．１×５０ｍｍ
勾配：Ａ＝水（０．１％ＴＦＡ）、Ｂ＝ＡＣＮ（０．１％ＴＦＡ）@０．７５ｍＬ／分
開始時：Ａ：Ｂ、９０：１０．
ｔ＝０．００～４．００分（Ａ：Ｂ、１０：９０）、ｔ＝４．００～４．１０分（Ａ：Ｂ、０：１００）、ｔ＝４．１０～６．００分（Ａ：Ｂ、０：１００）
キラルＨＰＬＣ：R_t＝１１．３７６分；Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＤ，１０μｍ，４．６×２５０ｍｍ
アイソクラチック：ヘキサン：イソープロパノール（９：１）
【０８２６】
キラルＨＰＬＣの評価は各異性体に対して～９７．３％のエナンチオマー過剰を示した。これは、本合成経路にはほとんど～全くラセミ化が存在しないことを示す。
【実施例６５】
【０８２７】
３－（３－ジメトキシメチル－４－ニトロ－フェノキシ）－フェニルアミン
【０８２８】
【化１２６】



【０８２９】
３－アミノフェノール（０．０５０モル）をＤＭＡ（１００ｍＬ）に溶解した。K_2CO_3（０．０６０モル）を添加した。４－クロロ－２－ジメトキシメチル－１－ニトロベンゼン（０．０５０モル）を添加し、反応混合物を１００℃で１晩、次に１２０℃で２時間撹拌した。反応混合物を水中に注入し、この混合物をジイソプロピルエーテルで抽出した。分離された有機層を乾燥し、濾過し、溶媒を蒸発させた。残渣をシリカゲル上カラムクロマトグラフィー（溶離剤：CH_2Cl_2：CH_3OH　１００：０（未反応の４－クロロ－２－ジメトキシメチル－１－ニトロベンゼンを除去するため）から７０：３０）により精製した。所望の画分を回収し、溶媒を蒸発させると残渣を生成した。
【実施例６６】
【０８３０】
Ｎ－［３－（３－ジメトキシメチル－４－ニトロ－フェノキシ）－フェニル］－ベンゼンスルホンアミド
【０８３１】

【化１２７】



【０８３２】

３－（３－ジメトキシメチル－４－ニトロ－フェノキシ）フェニルアミン（０．０１３モル）の混合物（１００ｍＬのＴＨＦ及び２００ｍＬのＴＥＡ中）を室温で撹拌し、ベンゼンスルホニルクロリド（０．０１３モル）の混合物（５０ｍＬのＴＨＦ中）を滴下し、次に反応混合物を室温で１晩、そして再度６０度で１晩撹拌した。溶媒を蒸発させ、残渣をH_2O中で撹拌した。CH_2Cl_2で抽出後、有機層を分離し、乾燥し、濾去し、溶媒を蒸発させた。残渣をＢｉｏｔａｇｅカラムクロマトグラフィーにより精製した（溶離剤：$CH_2Cl_2$１００％）。もっとも純粋な生成物の画分を回収し、溶媒を蒸発させると残渣として主題化合物を生成した。

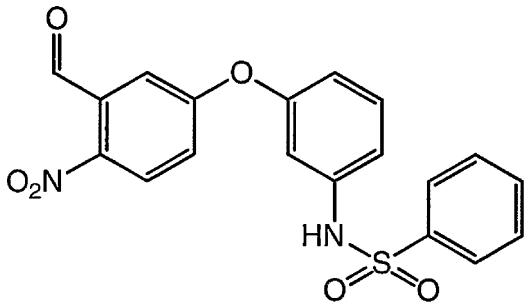
【実施例６７】

【０８３３】

Ｎ－［３－（３－フォルミル－４－ニトロ－フェノキシ）－フェニル］－ベンゼンスルホンアミド

【０８３４】

【化１２８】



【０８３５】

Ｎ－［３－（３－ジメトキシメチル－４－ニトロフェノキシ）－フェニル］－ベンゼンスルホンアミド（０．００８３モル）の混合物（１２ｍＬのＴＨＦ中）を室温で撹拌し、次に１２ＮのＨＣｌ（６ｍＬ）及び水（６ｍＬ）を添加し、反応混合物を室温で４８時間撹拌した。混合物をH_2O中で撹拌し、ジイソプロピルエーテルで抽出した。有機層を分離し、１０％$NaHCO_3$溶液で洗浄し、再分離し、乾燥し、濾過し、溶媒を蒸発させた。得られた残渣をジイソプロピルエーテル中で撹拌し、次に所望の生成物を濾取し、乾燥すると固体として主題化合物を生成した。

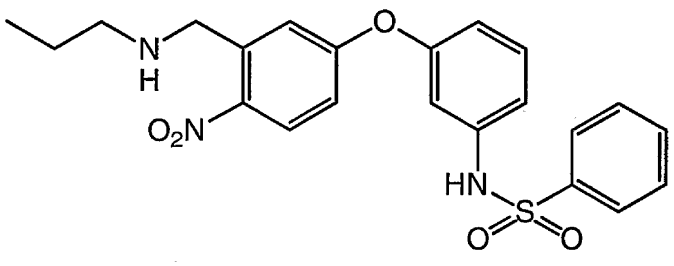
【実施例６８】

【０８３６】

Ｎ－［３－（４－ニトロ－３－プロピルアミノメチル－フェノキシ）－フェニル］－ベンゼンスルホンアミド

【０８３７】

【化１２９】



【０８３８】

Ｎ$_2$下でＮ－［３－（３－フォルミル－４－ニトロフェノキシ）－フェニル］－ベンゼンスルホンアミド（０．００６０モル）及びプロピルアミン（０．００８５モル）の混合物（５０ｍＬのＤＣＥ中）を室温で撹拌し、次にＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（０．００８０モル）を添加し、反応混合物を室温で１晩撹拌した。ＮａＨＣＯ$_3$飽和溶液（５０ｍＬ）を添加し、層を分離した。有機層を乾燥し、濾取し、溶媒を蒸発させた。残渣をシリカゲルフィルター上で精製した（溶離剤：９８：２のＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$：ＣＨ$_3$ＯＨ）。もっとも純粋な生成物画分を回収し、溶媒を蒸発させると残渣として主題化合物を生成した。

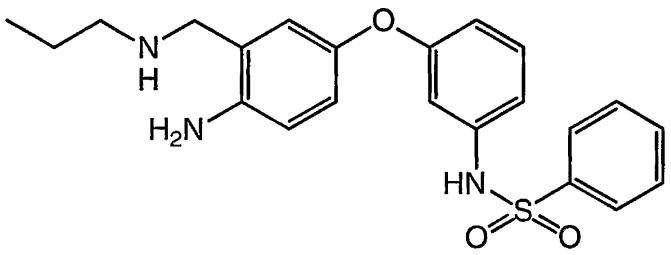
【実施例６９】

【０８３９】

Ｎ－［３－（４－アミノ－３－プロピルアミノメチル－フェノキシ）－フェニル］－ベンゼンスルホンアミド

【０８４０】

【化１３０】



【０８４１】

Ｎ－［３－（４－ニトロ－３－プロピルアミノメチル－フェノキシ）－フェニル］－ベンゼンスルホンアミド（０．００４５モル）の混合物（１００ｍＬのメタノール中）をチオフェン溶液（１ｍＬ）の存在下で触媒として１０％Ｐｄ／Ｃ（０．５ｇ）を使用して水素化した。Ｈ$_2$ガス（３当量）の取り込み後、反応混合物をＤｉｃａｌｉｔｅ上で濾過し、濾液を蒸発させると残渣として主題化合物を生成させた。

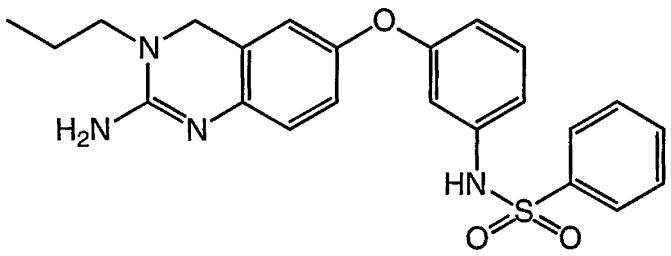
【実施例７０】

【０８４２】

Ｎ－［３－（２－アミノ－３－プロピル－３，４－ジヒドロ－キナゾリン－６－イルオキシ）－フェニル］－ベンゼンスルホンアミド

【０８４３】

【化１３１】



【０８４４】

Ｎ－［３－（４－アミノ－３－プロピルアミノメチル－フェノキシ）－フェニル］－ベンゼンスルホンアミド（０．００４４モル）の混合物（５０ｍＬのエタノール中）を室温で撹拌し、臭化シアン（０．００６４モル）を添加し、次に反応混合物を４時間撹拌還流した。冷却後、沈殿物を濾取し、CH_3OHを含む沸騰CH_2CN中で撹拌した。生成された固体を濾取し、ジイソプロピルエーテルで洗浄し、乾燥すると固体として主題化合物を生成した。

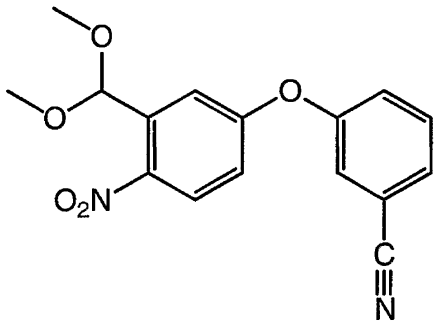
【実施例７１】

【０８４５】

３－（３－ジメトキシメチル－４－ニトロフェノキシ）－ベンゾニトリル

【０８４６】

【化１３２】



【０８４７】

３－ヒドロキシベンゾニトリル（０．１２９モル）の混合物（２００ｍＬのＮ，Ｎ－ジメチル－アセトアミド中）を室温で撹拌し、K_2CO_3（０．１４７モル）を添加し、次に４－クロロ－２－ジメトキシメチル－１－ニトロベンゼン（０．０８６モル）を添加し、反応混合物を１３０℃で２４時間撹拌した。溶媒を蒸発させ、残渣をH_2O中で撹拌した。CH_2Cl_2で抽出後、有機層を分離し、乾燥し、濾去し、溶媒を蒸発させた。残渣をシリカゲルフィルター上で精製した（溶離剤：$CH_2Cl_2$１００％）。もっとも純粋な生成物の画分を回収し、溶媒を蒸発させると残渣として主題化合物を生成した。

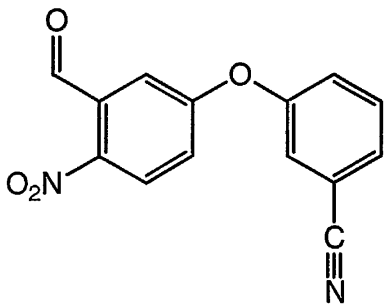
【実施例７２】

【０８４８】

３－（３－フォルミル－４－ニトロフェノキシ）－ベンゾニトリル

【０８４９】

【化１３３】



【０８５０】

３－（３－ジメトキシメチル－４－ニトロ－フェノキシ）－ベンゾニトリル（０．０６８モル）の混合物（５５ｍＬの水中）を室温で撹拌し、次に１２ＮのＨＣｌ（５５ｍＬ）及びＴＨＦ（１４０ｍＬ）を添加し、反応混合物を室温で１晩撹拌した。混合物をH_2O中で撹拌し、ジイソプロピルエーテルで抽出した。有機層を分離し、１０％$NaHCO_3$溶液で洗浄し、再分離し、乾燥し、濾去し、溶媒を蒸発させた。得られた残渣をジイソプロピルエーテル中で撹拌し、次に所望の生成物を濾取し、乾燥すると固体として主題化合物を生成した。

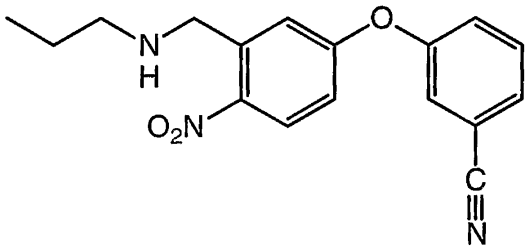
【実施例７３】

【０８５１】

３－（４－ニトロ－３－プロピルアミノメチル－フェノキシ）－ベンゾニトリル

【０８５２】

【化１３４】



【０８５３】

N_2下で３－（３－フォルミル－４－ニトロフェノキシ）－ベンゾニトリル（０．０５６モル）及びプロピルアミン（０．０５９モル）の混合物（４５０ｍＬのＤＣＥ中）を室温で撹拌し、次に$NaBH(OAc)_3$（０．０６３モル）を添加し、反応混合物を室温で１晩撹拌した。$NaHCO_3$飽和溶液を添加し、層を分離した。有機層を乾燥し、濾取し、溶媒を蒸発させた。残渣をシリカゲルフィルター上で精製した（溶離剤：９９：１のCH_2Cl_2：CH_3OH）。もっとも純粋な生成物の画分を回収し、溶媒を蒸発させると残渣として主題化合物を生成した。

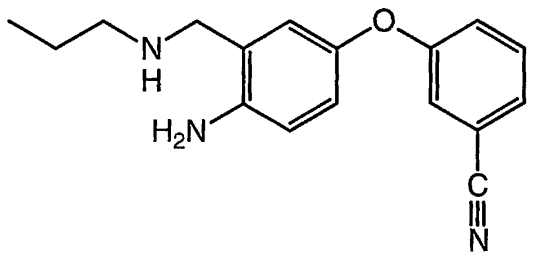
【実施例７４】

【０８５４】

３－（４－アミノ－３－プロピルアミノメチル－フェノキシ）－ベンゾニトリル

【０８５５】

【化１３５】



【０８５６】

３－（４－ニトロ－３－プロピルアミノメチル－フェノキシ）－ベンゾニトリル（０．０４５モル）の混合物（２５０ｍＬのメタノール中）をチオフェン溶液（２ｍＬ）の存在下で触媒として１０％Ｐｄ／Ｃ（２ｇ）を使用して水素化した。H_2ガス（３当量）の取り込み後、反応混合物をＤｉｃａｌｉｔｅ上で濾過し、濾液を蒸発させた。残渣をシリカゲル上カラムクロマトグラフィー（溶離剤：９８：２のCH_2Cl_2：CH_3OH）により精製した。もっとも純粋な生成物の画分を回収し、溶媒を蒸発させると残渣として主題化合物を生成した。

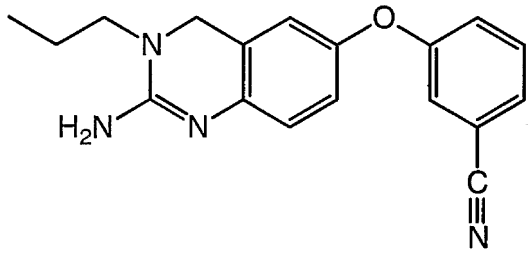
【実施例７５】

【０８５７】

３－（２－アミノ－３－プロピル－３，４－ジヒドロ－キナゾリン－６－イルオキシ）－ベンゾニトリル

【０８５８】

【化１３６】



【０８５９】

３－（４－アミノ－３－プロピルアミノメチル－フェノキシ）－ベンゾニトリル（０．０３２モル）の混合物（４００ｍＬのエタノール中）を室温で撹拌し、臭化シアン（０．０３８モル）を添加し、次に反応混合物を２時間撹拌還流した。冷却後、沈殿物を濾取し、ジイソプロピルエーテルで洗浄し、乾燥すると固体として粗生成物を生成した。

【０８６０】

濾液を蒸発させ、得られた残渣をCH_3CN：ジイソプロピルエーテルから結晶化し、次に沈殿物を濾取し、ジイソプロピルエーテルで洗浄し、乾燥すると固体として主題化合物の更なる生成物を生成した。

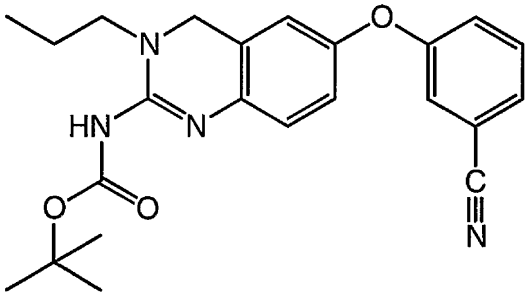
【実施例７６】

【０８６１】

［６－（３－シアノ－フェノキシ）－３－プロピル－３，４－ジヒドロ－キナゾリン－２－イル］－カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル

【０８６２】

【化１３７】



【０８６３】

３－（２－アミノ－３－プロピル－３，４－ジヒドロ－キナゾリン－６－イルオキシ）－ベンゾニトリル（０．０２１モル）及びＴＥＡ（２．５ｇ）の混合物（４００ｍＬのＴＨＦ中）を５℃で撹拌し、次にｔ－ブトキシカルボニル無水物（０．０２３モル）を添加し、反応混合物を室温で週末にわたり撹拌した。溶媒を蒸発させ、次に残渣をH_2O中で撹拌し、混合物をCH_2Cl_2で抽出した。有機層を分離し、乾燥し、濾去し、溶媒を蒸発させた。残渣をシリカゲル上カラムクロマトグラフィーにより精製した（溶離剤：９９：１のCH_2Cl_2：CH_3OH）。もっとも純粋な生成物の画分を回収し、溶媒を蒸発させると残渣として主題化合物を生成した。

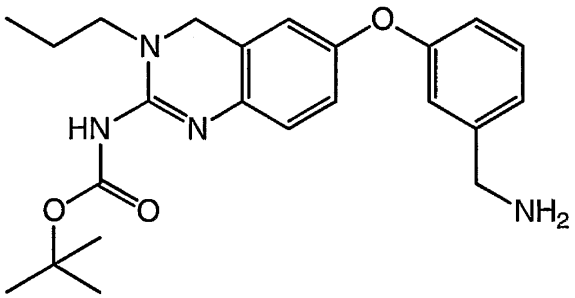
【実施例７７】

【０８６４】

［６－（３－アミノメチル－フェノキシ）－３－プロピル－３，４－ジヒドロ－キナゾリン－２－イル］－カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル

【０８６５】

【化１３８】



【０８６６】

［６－（３－シアノ－フェノキシ）－３－プロピル－３，４－ジヒドロ－キナゾリン－２－イル］－カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（０．０１９７モル）の混合物（２５０ｍＬのメタノール中アンモニア溶液中）を触媒としてラネーニッケル（１ｇ）を使用して１４℃で水素化した。H_2ガス（２当量）の取り込み後、反応混合物をＤｉｃａｌｉｔｅ上で濾去し、濾液を蒸発させると残渣として主題化合物を生成した。

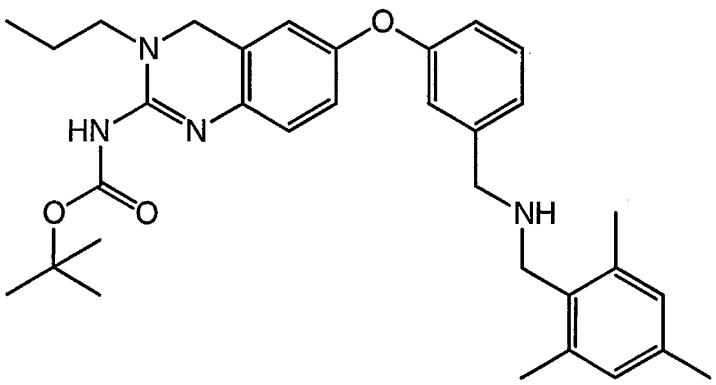
【実施例７８】

【０８６７】

（３－プロピル－６－｛３－［（２，４，６－トリメチル－ベンジルアミノ）－メチル］－フェノキシ｝－３，４－ジヒドロ－キナゾリン－２－イル）－カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル

【０８６８】

【化１３９】



【０８６９】

Ｎ$_2$下で［６－（３－アミノメチル－フェノキシ）－３－プロピル－３，４－ジヒドロ－キナゾリン－２－イル］－カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（０．０００７モル）及び２，４，６－トリメチル－ベンズアルデヒド（０．０００７モル）の混合物（１０ｍＬのＤＣＥ中）を室温で撹拌し、次にＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（０．２ｇ）を添加し、反応混合物を室温で１晩撹拌した。ＮａＨＣＯ$_3$飽和溶液を添加し、層を分離した。有機層を乾燥し、濾去し、溶媒を蒸発させた。残渣をＢｉｏｔａｇｅカラムクロマトグラフィーにより精製した（勾配溶離剤：ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$：ＣＨ$_3$ＯＨ）。もっとも純粋な生成物の画分を回収し、溶媒を蒸発させると残渣として主題化合物を生成した。

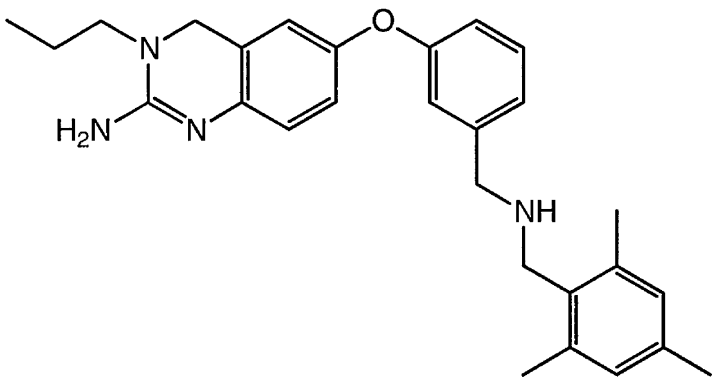
【実施例７９】

【０８７０】

３－プロピル－６－｛３－［（２，４，６－トリメチル－ベンジルアミノ）－メチル］－フェノキシ｝－３，４－ジヒドロ－キナゾリン－２－イルアミン

【０８７１】

【化１４０】



【０８７２】

（３－プロピル－６－｛３－［（２，４，６－トリメチル－ベンジルアミノ）－メチル］－フェノキシ｝－３，４－ジヒドロ－キナゾリン－２－イル）－カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（０．０００４１モル）の混合物（１ｍＬのトリフルオロ酢酸及び１０ｍＬのＤＣＭ中）を室温で１晩撹拌し、溶媒を蒸発させた。得られた残渣をジイソプロピルエーテル／ＣＨ$_3$ＣＮ中で分解し、次に所望の生成物を濾取し、乾燥すると固体として主題化合物を生成した。

ｍｐ　１８４．５℃

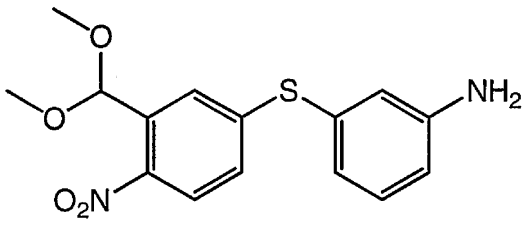
【実施例８０】

【０８７３】

３－（３－ジメトキシメチル－４－ニトロ－フェニルスルファニル）－フェニルアミン

【０８７４】

【化１４１】



【０８７５】

K_2CO_3（０．０８５モル）を３－アミノチオフェノール（０．０７５モル）の混合物（１５０ｍＬのＤＭＡ中）に添加し、次に４－クロロ－２－ジメトキシメチル－１－ニトロベンゼン（０．０５０モル）を添加し、反応混合物を８０℃で２時間撹拌した。H_2Oを添加し、混合物をジイソプロピルエーテルで抽出した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製した（溶離剤：７０：３０のCH_2Cl_2：ヘキサン～９９：１のCH_2Cl_2：CH_3OH）。生成物の画分を回収し、溶媒を蒸発させると残渣として主題化合物を生成し、それは約１０％の不純物を含有した。（生成物は更に精製せずに次の段階に使用した）。

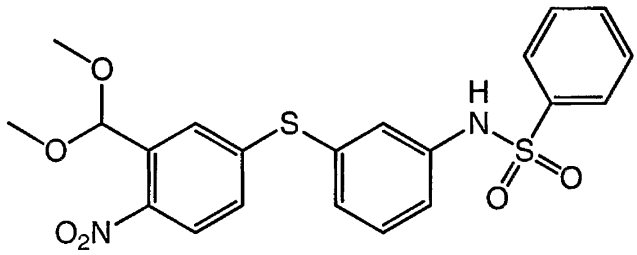
【実施例８１】

【０８７６】

Ｎ－［３－（３－ジメトキシメチル－４－ニトロ－フェニルスルファニル）－フェニル］－ベンゼンスルホンアミド

【０８７７】

【化１４２】



【０８７８】

３－（３－ジメトキシメチル－４－ニトロ－フェニルスルファニル）－フェニルアミン（０．０３８４モル）及びＴＥＡ（０．０５７６モル）の混合物（十分量のＴＨＦ中）を５℃で撹拌し、ベンゼンスルホニルクロリド（０．０３８４モル）を５℃で滴下し、次に反応混合物を室温で反応させ、シリカゲル上カラムクロマトグラフィーにより精製した（溶離剤：CH_2Cl_2）。生成物の画分を回収し、溶媒を蒸発させると残渣として主題化合物を生成した。（生成物を更に精製せずに次の段階に使用した）。

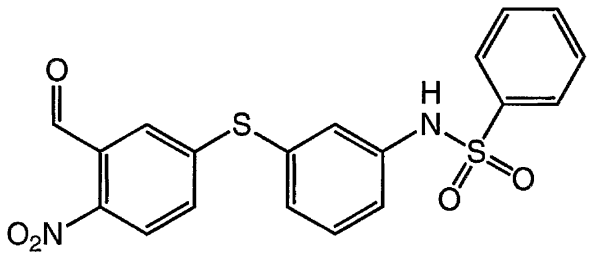
【実施例８２】

【０８７９】

Ｎ－［３－（３－フォルミル－４－ニトロ－フェニルスルファニル）－フェニル］－ベンゼンスルホンアミド

【０８８０】

【化１４３】



【０８８１】

Ｎ－［３－（３－ジメトキシメチル－４－ニトロ－フェニルスルファニル）－フェニル］－ベンゼンスルホンアミド（０．０２７モル）の混合物（２５ｍＬの１２ＮのＨＣｌ、７５ｍＬのＴＨＦ及び５０ｍＬの水中）を室温で１晩撹拌し、次に混合物を酢酸エチルで抽出した。抽出物を水及びNa_2CO_3飽和水溶液で洗浄した。溶媒を蒸発させ、残渣をシリカゲル上カラムクロマトグラフィーにより精製した（溶離剤：CH_2Cl_2）。生成物の画分を回収し、溶媒を蒸発させると残渣として主題化合物を生成した。

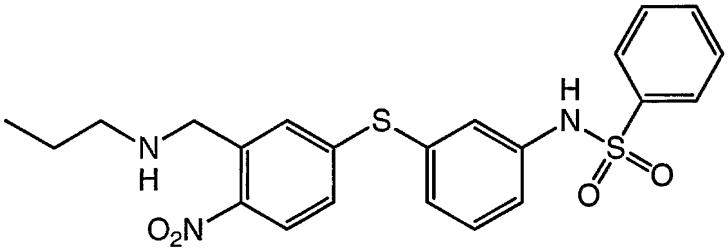
【実施例８３】

【０８８２】

Ｎ－［３－（４－ニトロ－３－プロピルアミノメチル－フェニルスルファニル）－フェニル］－ベンゼンスルホンアミド

【０８８３】

【化１４４】



【０８８４】

Ｎ－［３－（３－フォルミル－４－ニトロ－フェニルスルファニル）－フェニル］－ベンゼンスルホンアミド（０．００２７モル）、プロピルアミン（０．００３モル）及び$NaBH(OAc)_3$（０．００４１モル）の混合物（６０ｍＬのＤＣＥ中）を室温で１晩反応させた。次に１０％ＮａＯＨ溶液を添加し、混合物をCH_2Cl_2で抽出した。抽出物を乾燥し（$MgSO_4$）、次にシリカゲル上カラムクロマトグラフィーにより精製した（溶離剤：１：０～７：１のCH_2Cl_2：CH_3OH）。生成物の画分を回収し、溶媒を蒸発させると残渣として主題化合物を生成した。

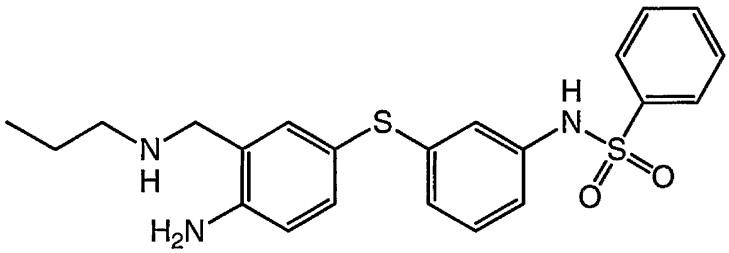
【実施例８４】

【０８８５】

Ｎ－［３－（４－アミノ－プロピルアミノメチル－フェニルスルファニル）－フェニル］－ベンゼンスルホンアミド

【０８８６】

【化１４５】



【０８８７】

Ｎ－［３－（４－ニトロ－プロピルアミノメチル－フェニルスルファニル）－フェニル］－ベンゼンスルホンアミド（０．００１６モル）の混合物（５０ｍＬのメタノール中）を触媒として１０％Ｐｄ／Ｃ（０．１ｇ）を使用して水素化した。H_2ガス（３当量）の取り込み後、触媒を濾去し、濾液を蒸発させると残渣として主題化合物を生成した。（生成物を更に精製せずに次の段階に使用した）。

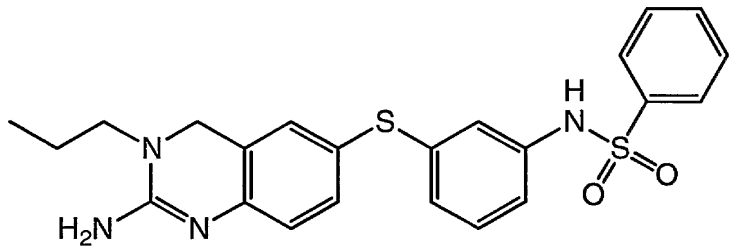
【実施例８５】

【０８８８】

Ｎ－［３－（２－アミノ－３－プロピル－３，４－ジヒドロ－キナゾリン－６－イルスルファニル）－フェニル］－ベンゼンスルホンアミド

【０８８９】

【化１４６】



【０８９０】

Ｎ－［３－（４－アミノ－プロピルアミノメチル－フェニルスルファニル）－フェニル］－ベンゼンスルホンアミド（０．００１６モル）及び臭化シアン（０．００２０モル）の混合物（十分量のエタノール中）を室温で１晩反応させ、次に有機溶媒（ＥｔＯＨ）を蒸発させた。得られた濃縮物をＥｔＯＨ中で暖め、次に冷却した。混合物を濾過し、回収した残渣をＥｔＯＨから再結晶すると固体として主題化合物を生成した。

ｍｐ　１９６．８～２７４℃

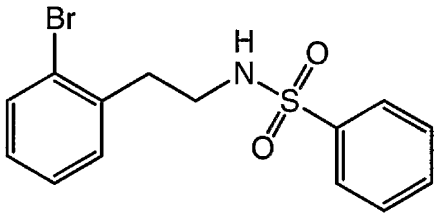
【実施例８６】

【０８９１】

Ｎ－［２－（２－ブロモ－フェニル）－エチル］－ベンゼンスルホンアミド

【０８９２】

【化１４７】



【０８９３】

ベンゼンスルホニルクロリド（０．０１１モル）を２－ブロモフェニルエチルアミン（

０．０１モル）及びＴＥＡ（０．０１３モル）の混合物（５０ｍＬのＴＨＦ中）に室温で緩徐に滴下した。次に反応混合物を室温で１晩撹拌し、溶媒を蒸発させた。得られた残渣をH_2Oで洗浄し、CH_2Cl_2で抽出した。有機層を分離し、乾燥し（$MgSO_4$）、濾取し、溶媒を蒸発させた。残渣をジエチルエーテル中に撹拌し、次に所望の生成物を濾取し、乾燥すると（真空）、油として主題化合物を生成した。

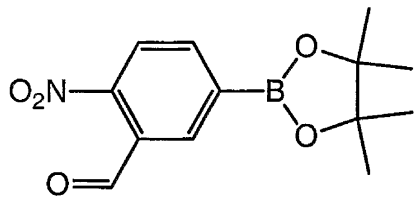
【実施例８７】

【０８９４】

２－ニトロ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－［１，３，２］ジオキサボロラン－２－イル）－ベンズアルデヒド

【０８９５】

【化１４８】



【０８９６】

$Pd_2(dba)_3$（０．０００７モル）及びトリシクロヘキシルホスフィン（０．００２９モル）の混合物（２００ｍＬの無水ジオキサン中）をN_2下で３０分間撹拌し、次に２－ニトロ－４－ブロモベンズアルデヒド（０．０４０モル）、ピナコールジボラン（４，４，４’，４’，５，５，５’，５’－オクタメチル－２，２’－ビ－１，３，２－ジオキサボロラン（０．０４４モル）及び酢酸カリウム（０．０６０モル）を添加し、反応混合物をN_2下で８０℃で１６時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、溶媒を蒸発させた。得られた残渣をH_2Oで洗浄し、CH_2Cl_2で抽出した。有機層を分離し、乾燥し（$MgSO_4$）、濾取し、溶媒を蒸発させた。残渣を短いシリカゲル上カラムクロマトグラフィー（溶離剤：１００％CH_2Cl_2）により精製した。もっとも純粋な生成物の画分を回収し、溶媒を蒸発させた。残渣をヘキサン中で撹拌し、次に生成された沈殿物を濾取し、乾燥すると残渣として主題化合物を生成した。

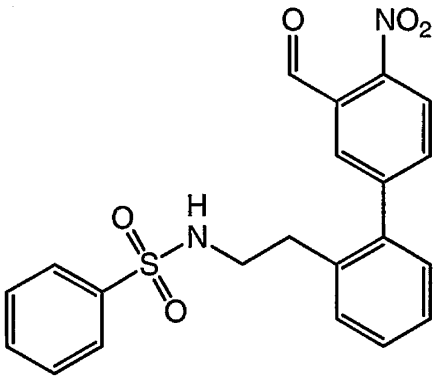
【実施例８８】

【０８９７】

Ｎ－［２－（３’－フォルミル－４’－ニトロ－ビフェニル－２－イル）－エチル］－ベンゼンスルホンアミド

【０８９８】

【化１４９】



【０８９９】

２－ニトロ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－［１，３，２］ジオキサボロラン－２－イル）－ベンズアルデヒド（０．００１モル）、Ｎ－［２－（２－ブロモ－フェニル）－エチル］－ベンゼンスルホンアミド（０．００１２モル）及び$Pd(PCy_3)_2$

Cl_2（０．００００５モル）の混合物（５ｍＬのＤＭＥ及び２ｍＬの１ＭのNa_2CO_3中）を反応バイアル中で８０℃で３時間撹拌し、次にＤＭＥをN_2流下で除去し、生成された混合物をCH_2Cl_2で抽出した。混合物をＥｘｔｒｅｌｕｔを通して濾過し、有機層を吹き付けて乾燥し、次に所望の生成物をＦＡＳＴ－合成により単離すると残渣として主題化合物を生成した。

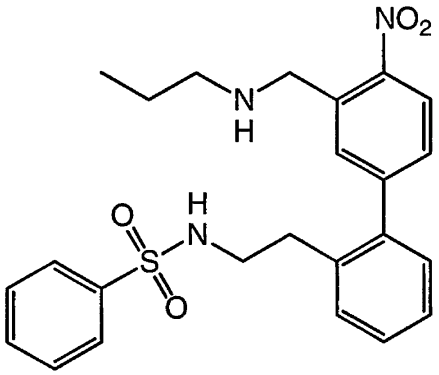
【実施例８９】

【０９００】

Ｎ－［２－（４’－ニトロ－３’－プロピルアミノメチル－ビフェニル－２－イル）－エチル］－ベンゼンスルホンアミド

【０９０１】

【化１５０】



【０９０２】

ＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（０．００３１モル）をＮ－［２－（３’－フォルミル－４’－ニトロ－ビフェニル－２－イル）－エチル］－ベンゼンスルホンアミド（０．００２１モル）及びプロピルアミン（０．００２３モル）の混合物（２ｍＬのＤＣＥ中）に添加し、反応混合物をN_2下で１晩撹拌した。過剰なＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$をCH_3OHで分解し、溶媒を蒸発させた。残渣をＢｉｏｔａｇｅカラムクロマトグラフィー（溶離剤：９５：５のCH_2Cl_2：CH_3OH）により精製した。もっとも純粋な生成物の画分を回収し、次に溶媒を蒸発させ、トルエンと共蒸発させると残渣として主題化合物を生成した。

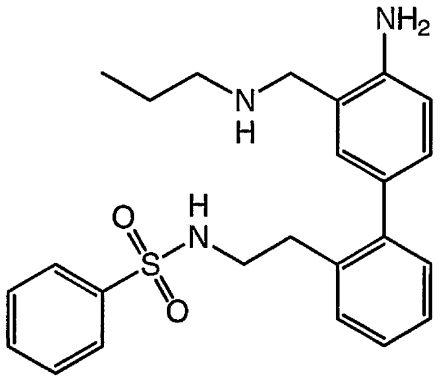
【実施例９０】

【０９０３】

Ｎ－［２－（４’－アミノ－３’－プロピルアミノメチル－ビフェニル－２－イル）－エチル］－ベンゼンスルホンアミド

【０９０４】

【化１５１】



【０９０５】

Ｎ－［２－（４’－ニトロ－３’－プロピルアミノメチル－ビフェニル－２－イル）－エチル］－ベンゼンスルホンアミド（０．０００３１モル）の混合物（５０ｍＬのメタノ

ール中）をチオフェン溶液（０．５ｍＬ）の存在下で触媒として１０％Ｐｄ／Ｃ（０．１００ｇ）を使用して水素化した。H_2ガス（３当量）の取り込み後、反応混合物をＤｉｃａｌｉｔｅ上で濾過し、濾液を蒸発させると残渣として主題化合物を生成した。（化合物を更に精製せずに即座に次の反応段階に使用した。）

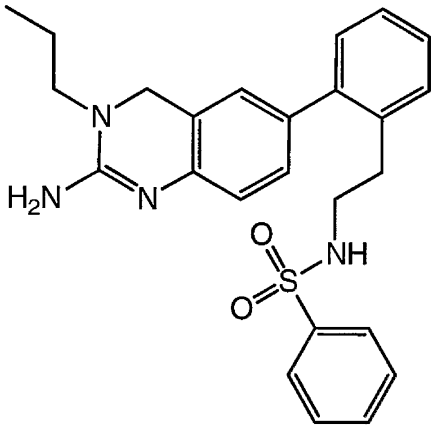
【実施例９１】

【０９０６】

Ｎ－｛２－［２－（２－アミノ－３－プロピル－３，４－ジヒドロ－キナゾリン－６－イル）－フェニル－エチル｝－ベンゼンスルホンアミド

【０９０７】

【化１５２】



【０９０８】

臭化シアン（０．０００３４モル）をＮ－［２－（４’－アミノ－３’－プロピルアミノメチル－ビフェニル－２－イル）－エチル］－ベンゼンスルホンアミド（０．０００３１モル）の混合物（１ｍＬのエタノール中）にＦＡＳＴ－チューブ内で添加し、次に反応混合物を室温で１晩撹拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を高速液体クロマトグラフィーにより精製した。もっとも純粋な生成物の画分を回収し、溶媒を蒸発させると残渣として主題化合物を生成した。

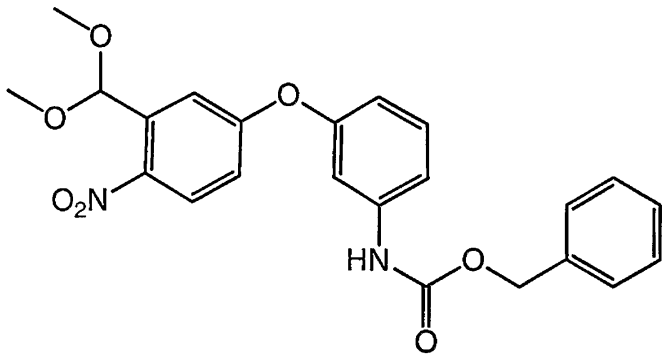
【実施例９２】

【０９０９】

［３－（３－ジメトキシメチル－４－ニトロ－フェノキシ）－フェニル］－－カルバミン酸ベンジルエステル

【０９１０】

【化１５３】



【０９１１】

実施例６５におけるように調製された３－（３－ジメトキシメチル－４－ニトロ－フェノキシ）－フェニルアミン（０．１４モル）及びジイソプロピルエーテル（０．１６モル）の混合物（１０００ｍＬのＤＣＭ中）を１０℃に冷却し、カルボノクロリジン酸フェニ

ルメチルエステル（ベンジルクロロホルメートとしても知られる）（０．１６モル）を滴下し、次に反応混合物を室温で１晩撹拌し、H_2Oで洗浄した。有機層を分離し、乾燥し（$MgSO_4$）、濾取し、溶媒を蒸発させた。残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製した（溶離剤：１００％CH_2Cl_2）。生成物の画分を回収し、溶媒を蒸発させると残渣として主題化合物を生成した。

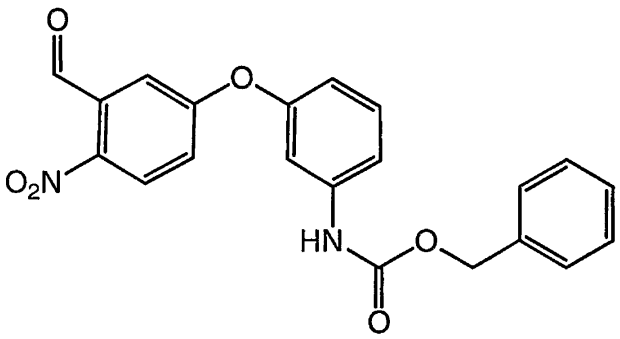
【実施例９３】

【０９１２】

［３－（３－フォルミル－４－ニトロ－フェノキシ）－フェニル］－カルバミン酸ベンジルエステル

【０９１３】

【化１５４】



【０９１４】

１２NのＨＣｌ（３３ｍＬ）及び水（６６ｍＬ）を［３－（３－ジメトキシメチル－４－ニトロ－フェノキシ）－フェニル］－カルバミン酸ベンジルエステル（０．１４モル）の混合物（４００ｍＬのＴＨＦ中）に添加し、反応混合物を室温で４８時間撹拌した。混合物をH_2O（５００ｍＬ）で希釈し、ジイソプロピルエーテルで２回抽出した。有機層を分離し、乾燥し（$MgSO_4$）、濾取し、溶媒を蒸発させた。生成された生成物をスパチュラで除去し、真空乾燥すると残渣として主題化合物を生成した。

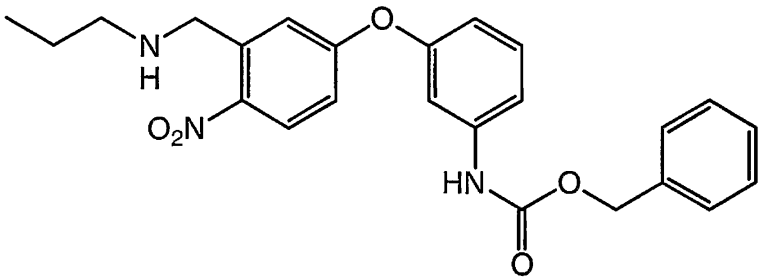
【実施例９４】

【０９１５】

［３－（４－ニトロ－３－プロピルアミノメチル－フェノキシ）－フェニル］－カルバミン酸ベンジルエステル

【０９１６】

【化１５５】



【０９１７】

［３－（３－フォルミル－４－ニトロ－フェノキシ）－フェニル］－カルバミン酸ベンジルエステル（０．０３８モル）の混合物（３００ｍＬのＤＣＥ中）を氷浴中で１５℃に冷却し、次にプロピルアミン（０．０４２モル）、次に$NaBH(OAc)_3$（０．０５７モル）を分割添加した。反応混合物を室温で１晩撹拌し、混合物を$NaHCO_3$飽和溶液で洗浄した。有機層を分離し、乾燥し（$MgSO_4$）、濾取し、溶媒を蒸発させた。残渣をシリカゲル上カラムクロマトグラフィー（溶離剤：９０：１０のCH_2Cl_2：CH_3OH）により精製した。生成物画分を回収し、溶媒を蒸発させ、次にトルエンと共蒸発

させると残渣として主題化合物を生成した。

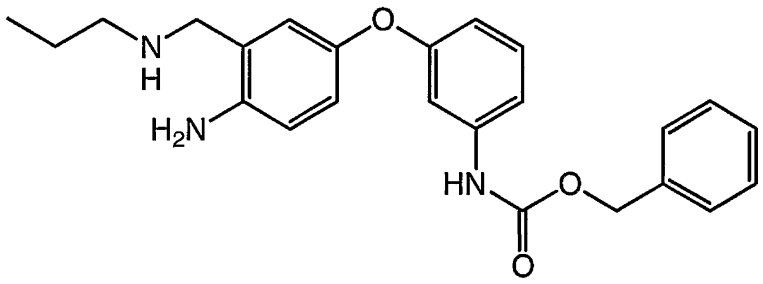
【実施例９５】

【０９１８】

［３－（４－アミノ－３－プロピルアミノメチル－フェノキシ）－フェニル］－カルバミン酸ベンジルエステル

【０９１９】

【化１５６】



【０９２０】

［３－（４－ニトロ－３－プロピルアミノメチル－フェノキシ）－フェニル］－カルバミン酸ベンジルエステル（０．０３３モル）の混合物（２００ｍＬのＴＨＦ中）をチオフェン溶液（２ｍＬ）の存在下で触媒として１０％Ｐｔ／Ｃ（２ｇ）を使用して水素化した。H_2ガス（３当量）の取り込み後、反応混合物をＤｉｃａｌｉｔｅを通して濾過し、濾液を蒸発させた。残渣をカラムクロマトグラフィー（溶離剤：９０：１０のCH_2Cl_2：（CH_3OH：NH_3））により精製した。生成物の画分を回収し、溶媒を蒸発させると、油として主題化合物を生成した。

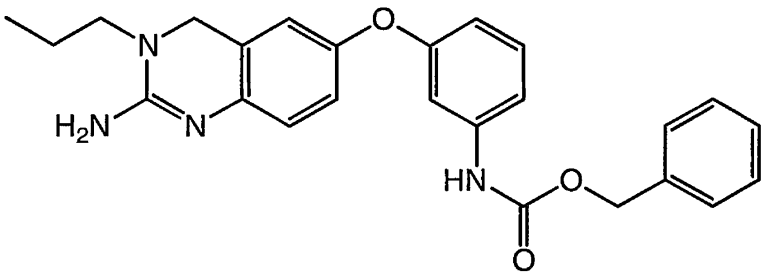
【実施例９６】

【０９２１】

［３－（２－アミノ－３－プロピル－３，４－ジヒドロ－キナゾリン－６－イルオキシ）－フェニル］－カルバミン酸ベンジルエステル

【０９２２】

【化１５７】



【０９２３】

［３－（４－アミノ－３－プロピルアミノメチル－フェノキシ）－フェニル］－カルバミン酸ベンジルエステル（０．０３２モル）及び臭化シアン（０．０３５モル）の混合物（２５０ｍＬのエタノール中）を２時間撹拌、還流し、次に反応混合物を室温に冷却し、溶媒を蒸発させた。残渣をＮａＯＨ溶液でその遊離塩基に転化させ、生成された混合物をCH_2Cl_2で抽出した。有機層を分離し、溶媒を蒸発させ、次に残渣をジイソプロピルエーテル中に撹拌し、濾取し、真空乾燥すると固体として主題化合物を生成した。

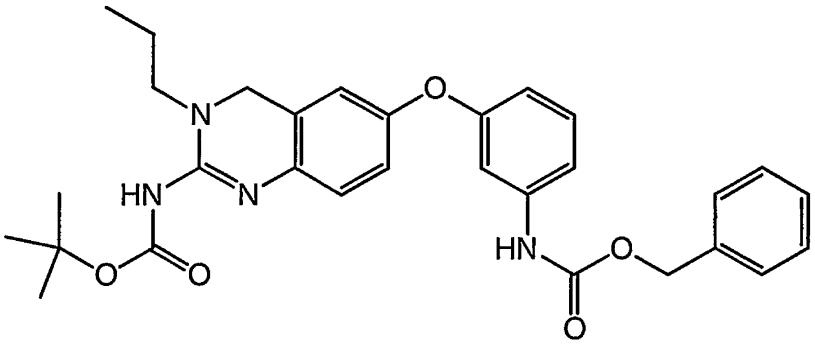
【実施例９７】

【０９２４】

［６－（３－ベンジルオキシカルボニルアミノ－フェノキシ）－３－プロピル－３，４－ジヒドロ－キナゾリン－２－イル］－カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル

【０９２５】

【化１５８】



【０９２６】

［３－（２－アミノ－３－プロピル－３，４－ジヒドロ－キナゾリン－６－イルオキシ）－フェニル］－カルバミン酸ベンジルエステル（０．０１１モル）の混合物（１００ｍＬのＤＣＭ中）を５℃に冷却した。次にｔ－ブトキシカルボニル無水物（０．０１３モル）の溶液（２０ｍＬのＤＣＭ中）を滴下し、反応混合物を室温で１晩撹拌した。余分のｔ－ブトキシカルボニル無水物（十分量）を添加し、生成された混合物を３０℃で３時間撹拌した。溶媒を蒸発させ、得られた残渣をジイソプロピルエーテル中に撹拌した。最後に，生成された沈殿物を濾取し、真空乾燥すると固体として主題化合物を生成した。

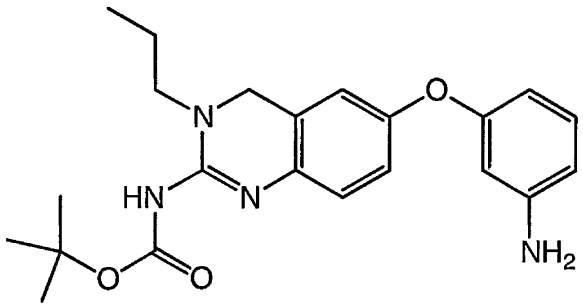
【実施例９８】

【０９２７】

［６－（３－アミノ－フェノキシ）－３－プロピル－３，４－ジヒドロ－キナゾリン－２－イル］－カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル

【０９２８】

【化１５９】



【０９２９】

［６－（３－ベンジルオキシカルボニルアミノ－フェノキシ）－３－プロピル－３，４－ジヒドロ－キナゾリン－２－イル］－カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（０．００８モル）の混合物（１５０ｍＬのメタノール中）を触媒として１０％Ｐｄ／Ｃ（１ｇ）を使用して水素化した。H_2ガス（１当量）の取り込み後、反応混合物をＤｉｃａｌｉｔｅ上で濾過し、濾液を蒸発させた。残渣をジイソプロピルエーテル中に撹拌し、生成された沈殿物を濾取し、乾燥すると固体として主題化合物を生成した。

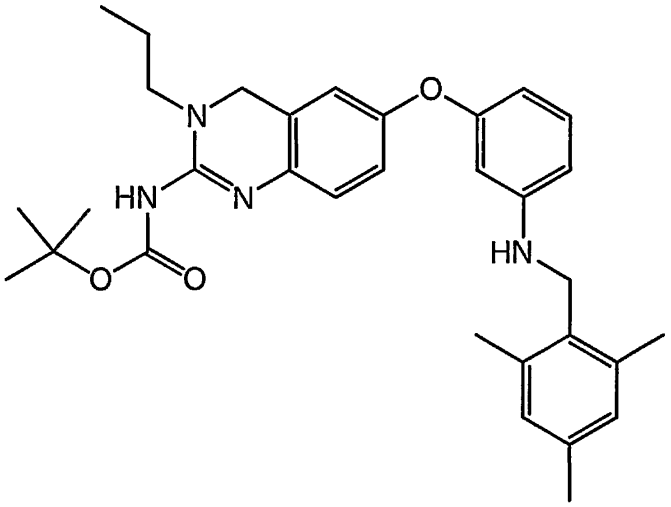
【実施例９９】

【０９３０】

｛３－プロピル－６－［３－（２，４，６－トリメチル－ベンジルアミノ）－フェノキシ］－３，４－ジヒドロ－キナゾリン－２－イル｝－カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル

【０９３１】

【化１６０】



【０９３２】

２，４，６－トリメチル－ベンズアルデヒド（０．０００５モル）を［６－（３－アミノ－フェノキシ）－３－プロピル－３，４－ジヒドロ－キナゾリン－２－イル］－カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（０．０００５モル）の混合物（３ｍＬのＤＣＥ中）に添加し、混合物を室温で５分間撹拌し、次にＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（０．０００６モル）を添加し、反応混合物を室温で１晩撹拌した。過剰なＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$をCH_3OHで分解し、溶媒を蒸発させた。得られた残渣をＢｉｏｔａｇｅカラムクロマトグラフィー（溶離剤：１００％CH_2Cl_2）により精製した。もっとも純粋な生成物の画分を回収し、次に溶媒を蒸発させ、トルエンと共蒸発させると残渣として主題化合物を生成した。

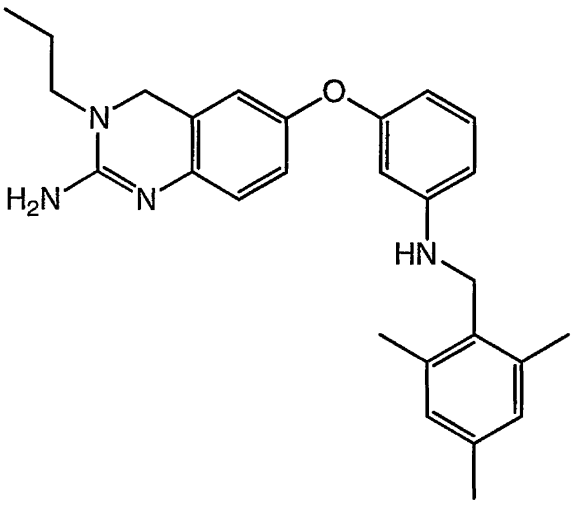
【実施例１００】

【０９３３】

３－プロピル－６－［３－（２，４，６－トリメチル－ベンジルアミノ）－フェノキシ］－３，４－ジヒドロ－キナゾリン－２－イルアミン

【０９３４】

【化１６１】



【０９３５】

１０％ＴＦＡ中の｛３－プロピル－６－［３－（２，４，６－トリメチル－ベンジルアミノ）－フェノキシ］－３，４－ジヒドロ－キナゾリン－２－イル｝－カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（０．０００１モル）の混合物（６ｍＬのＤＣＭ中）を反応バイアル中で室温で１時間撹拌し、次に溶媒を蒸発させた。得られた残渣をCH_3CNから結晶

化し、次に所望の生成物を濾取し、ジイソプロピルエーテルで洗浄し、真空乾燥すると固体として主題化合物を生成した。

ｍｐ　２３８℃

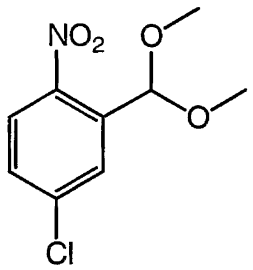
【実施例１０１】

【０９３６】

４－クロロ－２－ジメトキシメチル－１－ニトロ－ベンゼン

【０９３７】

【化１６２】



【０９３８】

５－クロロ－２－ニトロ－ベンズアルデヒド（０．０７９２モル）、トリメトキシメタン（０．１２６モル）及びＰＴＳＡ（０．０００７９モル）の混合物（８０ｍＬのメタノール中）を５－クロロ－２－ニトロ－ベンズアルデヒドが完全に反応するまで還流した。混合物を冷却し、Na_2CO_3を添加し、反応混合物を５分間撹拌した。混合物を濾去し、濾液を減圧下蒸発させると残渣として主題化合物を生成した。

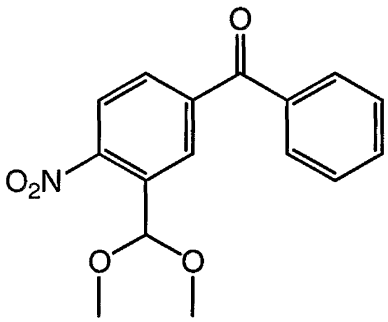
【実施例１０２】

【０９３９】

（３－ジメトキシメチル－４－ニトロ－フェニル）－フェニル－メタノン

【０９４０】

【化１６３】



【０９４１】

フェニル－アセトニトリル（０．０７９３モル）（１００ｍＬのＤＭＡ中）を室温で撹拌し、５０％ＮａＨ（０．０７９３モル）を分割して添加した。H_2の発生が終結するまで混合物を室温で撹拌した。ＴＤＡ－１（０．００４モル）を添加し、４－クロロ－２－ジメトキシメチル－１－ニトロ－ベンゼン（０．０７９３モル）（３０ｍＬのＤＭＡ中）を滴下した。混合物を６０℃、そして１００℃で１晩撹拌した。５０％のＮａＨ（０．０７９３モル）を再添加し、混合物を室温で更に撹拌した。混合物を氷／水上に注意して注入し、CH_3COOHでｐＨ約６～７にもたらした。生成物をCH_2Cl_2で抽出した。有機層を乾燥し（$MgSO_4$）、蒸発させた。ＤＭＡを高真空ポンプの使用により蒸発させると残渣として主題化合物を生成した。

【０９４２】

前記のように調製された主題化合物及びK_2CO_3（０．０９３９モル）の混合物（４２０ｍＬのＤＭＡ中）を溶液中に気泡を通しながら室温で１晩撹拌した。混合物を水中に

注入し、CH_2Cl_2で抽出した。有機層を乾燥し（$MgSO_4$）、蒸発させた。残渣（２６．４ｇ）をシリカゲル上ガラスフィルター上で精製した（溶離剤：２０：８０のヘキサン：$CHCl_3$）。純粋な画分を回収し、蒸発させると、残渣として主題化合物を生成した。

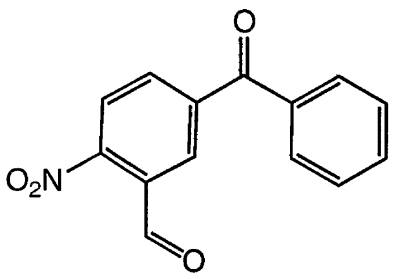
【実施例１０３】

【０９４３】

５－ベンゾイル－２－ニトロ－ベンズアルデヒド

【０９４４】

【化１６４】



【０９４５】

（３－ジメトキシメチル－４－ニトロ－フェニル）－フェニル－メタノン（０．０６５９モル）及び５ＮのＨＣｌ（４０ｍＬ）の混合物（８０ｍＬのCH_3Cl中）を室温で１晩撹拌した。次に混合物を４時間還流した。冷却後、有機層を分離した。有機層をNH_4OHを滴下することによりアルカリ性にした。有機層を水で洗浄し、乾燥し（$MgSO_4$）、蒸発させた。残渣（１４．６ｇ）をジイソプロピルエーテル／ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ：２０ｍＬ）から結晶化した。沈殿物を濾取し、ジイソプロピルエーテル／ＥｔＯＡｃ、ジイソプロピルエーテルで洗浄し、５０℃で真空乾燥すると残渣として主題化合物を生成した。

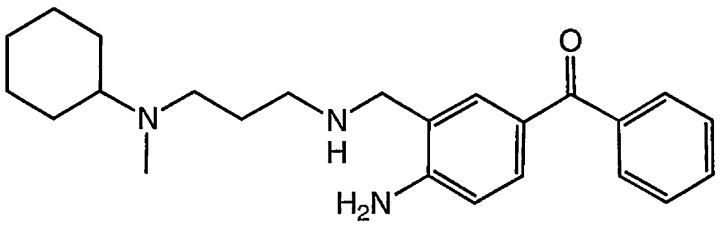
【実施例１０４】

【０９４６】

（４－アミノ－３－｛［（３－（シクロヘキシル－メチル－アミノ）－プロピルアミノ］－メチル｝－フェニル）－フェニル－メタノン

【０９４７】

【化１６５】



【０９４８】

５－ベンゾイル－２－ニトロベンズアルデヒド（０．００５８モル）の混合物（１００ｍＬのＴＨＦ中）を４％チオフェン溶液（１ｍＬ）の存在下で触媒として１０％Ｐｄ／Ｃ（１ｇ）を使用して水素化した。H_2（３当量）の取り込み後、混合物をオートクレーブ中に入れた。Ｎ－シクロヘキシル、Ｎ－メチル－プロパン－１，３－ジアミン（０．０１モル）及びCaH_2（０．５ｇ）を添加し、１０気圧のCO_2及び５０気圧のH_2下で５０℃で１６時間反応させた。反応が完了時に、混合物をガラスフィルター上のシリカゲル上で精製した（溶離剤：９０：１０のCH_2Cl_2：（CH_3OH：NH_3））。生成物の画分を回収し、溶媒をを蒸発させると残渣として主題化合物を生成した。

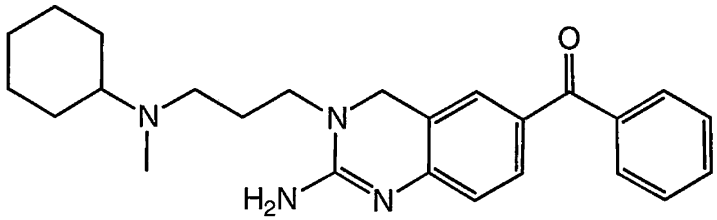
【実施例１０５】

【０９４９】

｛２－アミノ－３－［３－（シクロヘキシル－メチル－アミノ）－プロピル］－３，４－ジヒドロ－キナゾリン－６－イル｝－フェニル－メタノン（化合物＃１５）

【０９５０】

【化１６６】



【０９５１】

（３－｛［（３－（シクロヘキシル－メチル－アミノ）－プロピルアミノ］－メチル｝－４－ニトロ－フェニル）－フェニル－メタノン（０．００３７モル）の混合物（４０ｍＬのエタノール中）を室温で撹拌した。臭化シアン（０．００５５モル）を添加し、反応混合物を４時間撹拌、還流し、次に冷却し、生成された沈殿物を濾取し、乾燥した。この画分をCH_3CNから再結晶し、次に濾取し、メタノールから再結晶し、濾取し、ジイソプロピルエーテルで洗浄し、次に乾燥すると固体として主題化合物を生成した。

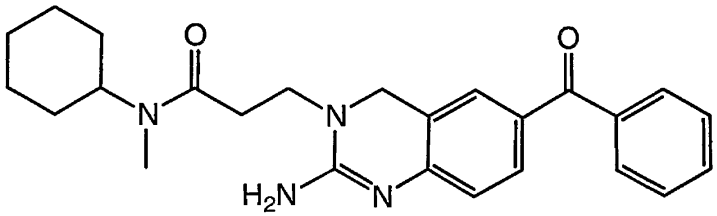
【実施例１０６】

【０９５２】

３－（２－アミノ－６－ベンゾイル－４Ｈ－キナゾリン－３－イル）－Ｎ－シクロヘキシル－Ｎ－メチル－プロピオンアミド

【０９５３】

【化１６７】



【０９５４】

実施例３に記載のように調製された３－（２－アミノ－５－ベンゾイル－ベンジルアミノ）－Ｎ－シクロヘキシル－Ｎ－メチル－プロピオンアミド（０．０１７ミリモル）の混合物（２５０ｍＬのエタノール中）を室温で撹拌し、臭化シアン（０．０２７モル）を添加した。反応混合物を３時間撹拌、還流し、次に冷却した。溶媒を蒸発させ、残渣をCH_3CNから結晶化した。沈殿物を濾取し、乾燥すると残渣として主題化合物を生成した。

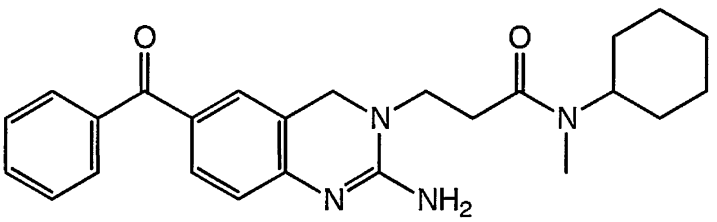
【実施例１０７】

【０９５５】

３－（２－アミノ－６－ベンゾイル－４Ｈ－キナゾリン－３－イル）－Ｎ－シクロヘキシル－Ｎ－メチル－プロピオンアミド

【０９５６】

【化１６８】



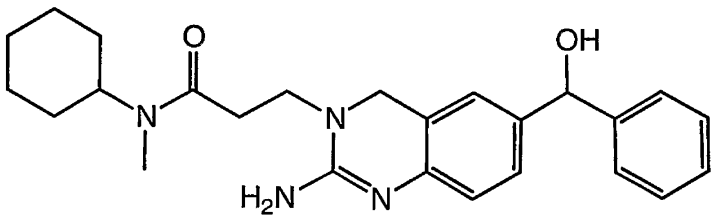
【０９５７】
臭化シアン（０．０１１モル）を３－（２－アミノ－５－ベンゾイル－ベンジルアミノ）－Ｎ－シクロヘキシル－Ｎ－メチル－プロピオンアミド（０．０１ミリモル）の溶液（２００ｍＬのメタノール中）に添加し、室温で撹拌した。反応溶液を室温で週末にわたり撹拌し、次に更に５時間撹拌、還流した。溶媒を蒸発させると残渣を生成した。残渣を酢酸エチル（１００ｍＬ）から結晶化した。生成された沈殿物を濾取し、乾燥した。生成物の画分を２－プロパノール（５０ｍＬ）から再結晶した。結晶を濾取し、乾燥すると残渣として主題化合物を生成した。

【実施例１０８】

【０９５８】

３－［２－アミノ－６－（ヒドロキシ－フェニル－メチル）－４Ｈ－キナゾリン－３－イル］－Ｎ－シクロヘキシル－Ｎ－メチル－プロピオンアミド

【０９５９】
【化１６９】



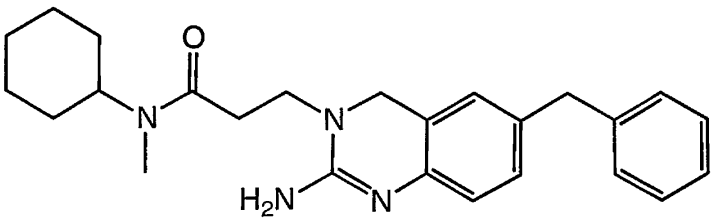
【０９６０】
３－（２－アミノ－６－ベンゾイル－４Ｈ－キナゾリン－３－イル）－Ｎ－シクロヘキシル－Ｎ－メチル－プロピオンアミド（０．００５６モル）の混合物（６０ｍＬのメタノール及び３０ｍＬのＴＨＦ中）を室温で撹拌した。次にＮＡＢＨ$_2$（０．００５６モル）を添加し、反応混合物を室温で３０分間撹拌した。溶媒を蒸発させ、残渣をＨ$_2$Ｏ中で撹拌し、次にＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$で抽出した。有機層を分離し、乾燥し、溶媒を蒸発させた。残渣をシリカゲル上カラムクロマトグラフィーにより精製した（溶離剤：９４：６のＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$：（ＣＨ$_3$ＯＨ：ＮＨ$_3$））。もっとも純粋な生成物の画分を回収し、溶媒を蒸発させると残渣として主題化合物を生成した。

【実施例１０９】

【０９６１】

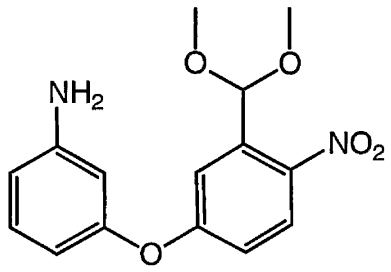
３－［２－アミノ－６－ベンジル－４Ｈ－キナゾリン－３－イル）－Ｎ－シクロヘキシル－Ｎ－メチル－プロピオンアミド

【０９６２】
【化１７０】

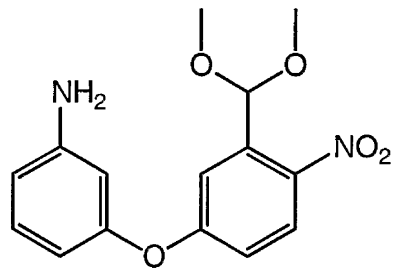


【０９６３】
３－［２－アミノ－６－（ヒドロキシ－フェニル－メチル）－４Ｈ－キナゾリン－３－イル］－Ｎ－シクロヘキシル－Ｎ－メチル－プロピオンアミド（０．００１２モル）の混合物（４０ｍＬのメタノール及び０．５ｍＬのＨＣｌ／２－プロパノール中）を、触媒として１０％Ｐｄ／Ｃ（０．４ｇ）を使用して５０℃で水素化した。Ｈ$_2$（１当量）の取り込み後、反応混合物をＤｉｃａｌｉｔｅ上で濾過し、溶媒を蒸発させた。残渣をジイソプロピルエーテル下で摩砕し、次に生成された固体を濾取し、乾燥すると固体として主題化

合物を生成した。
【実施例１１０】
【０９６４】
３－（３－ジメトキシメチル－４－ニトロ－フェノキシ）－フェニルアミン
【０９６５】
【化１７１】

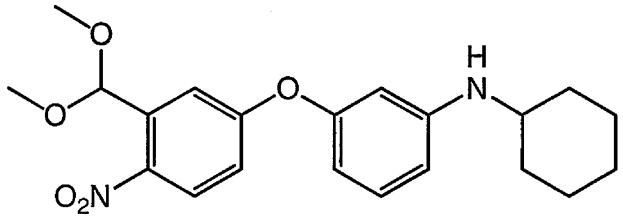


【０９６６】
K_2CO_3（０．１７モル）及び次に４－クロロ－２－ジメトキシメチル－１－ニトロ－ベンゼン（０．１モル）を３－アミノ－フェノール（０．１５モル）の溶液（２００ｍＬのＤＭＡ中）に添加し、反応混合物を１３０℃で２４時間撹拌した。混合物を水中に注入し、ジイソプロピルエーテルで抽出した。抽出物をシリカゲル上カラムクロマトグラフィーにより精製した（溶離剤：１００：０～６５：３５のCH_2Cl_2：CH_3OH）。生成物の画分を回収し、溶媒を蒸発させると残渣として主題化合物を生成した。
【実施例１１１】
【０９６７】
３－（３－ジメトキシメチル－４－ニトロ－フェノキシ）－フェニルアミン
【０９６８】
【化１７２】



【０９６９】
３－アミノ－フェノール（０．０５０モル）をＤＭＡ（１００ｍｌ）に溶解した。K_2CO_3（０．０５０モル）を添加した。４－クロロ－２－ジメトキシメチル－１－ニトロ－ベンゼン（０．０５０モル）を添加し、反応混合物を１００℃で１晩、次に１２０℃で２時間撹拌した。反応混合物を水中に注入し、この混合物をジイソプロピルエーテルで抽出した。分離された有機層を乾燥し、濾取し、溶媒を蒸発させた。残渣をシリカゲル上カラムクロマトグラフィーにより精製した（溶離剤：CH_2Cl_2：CH_3OH　１００：０（出発物質を除去するため）～７０：３０）。所望の画分を回収し、溶媒を蒸発させると残渣として主題化合物を生成した。
【実施例１１２】
【０９７０】
シクロヘキシル－［３－（３－ジメトキシメチル－４－ニトロ－フェノキシ）－フェニル］－アミン
【０９７１】

【化１７３】



【０９７２】

３－（３－ジメトキシメチル－４－ニトロ－フェノキシ）－フェニルアミン（０．０１２５モル）をＤＣＥ（１５０ｍＬ）に溶解し、シクロヘキサノン（０．０１２５モル）、次にＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（０．０１８７モル）を添加した。反応混合物を室温で１晩撹拌した。僅かな余分のＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$を添加し、反応混合物を室温で１晩撹拌した。１０％のＮａＯＨ溶液（１５０ｍＬ）を添加し、この混合物をジイソプロピルエーテルで抽出した。分離した有機層を乾燥し（ＭｇＳＯ$_4$）、濾取し、溶媒を蒸発させた。残渣をシリカゲル上カラムクロマトグラフィーにより精製した（溶離剤：２０：８０～５：９５のヘキサン：ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$）。生成物の画分を回収し、溶媒を蒸発させると残渣として主題化合物を生成した。

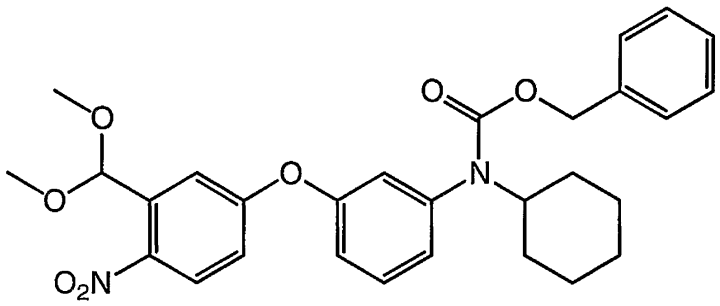
【実施例１１３】

【０９７３】

シクロヘキシル－［３－（３－ジメトキシメチル－４－ニトロ－フェノキシ）－フェニル］－カルバミン酸ベンジルエステル

【０９７４】

【化１７４】



【０９７５】

シクロヘキシル－［３－（３－ジメトキシメチル－４－ニトロ－フェノキシ）－フェニル］－アミン（０．００８６８モル）及びＮａ$_2$ＣＯ$_3$（０．０２０８３モル）の混合物（１５ｍＬのＨ$_2$Ｏ及び７５ｍＬのＴＨＦ中）を５℃で撹拌した。ベンジルクロロホルメート（０．０１０４モル）の溶液（２５ｍＬのＴＨＦ中）を５℃で１５分間にわたり滴下した。生成された反応混合物を室温で２１時間撹拌した。この混合物をジイソプロピルエーテルで抽出した。分離した有機層を乾燥し（ＭｇＳＯ$_4$）、濾取し、溶媒を蒸発させた。残渣（０．００６３３モルＡ）をベンジルクロロホルメート（１．３ｇ、０．００７６モル）及びＴＥＡ（１．５３ｇ、０．０１５２モル）（７０ｍＬのＤＣＭ中）と前記と同様な条件下で再度反応させた。残渣をシリカゲル上カラムクロマトグラフィーにより精製した（溶離剤：９５：５のＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$：ヘキサン）。生成物の画分を回収し、溶媒を蒸発させると残渣として主題化合物を生成した。

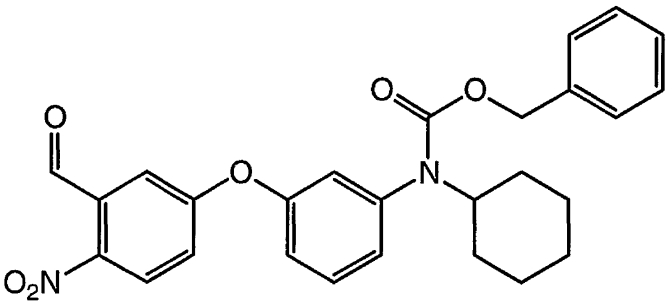
【実施例１１４】

【０９７６】

シクロヘキシル－［３－（３－フォルミル－４－ニトロ－フェノキシ）－フェニル］－カルバミン酸ベンジルエステル

【０９７７】

【化１７５】



【０９７８】

シクロヘキシル－［３－（３－ジメトキシメチル－４－ニトロ－フェノキシ）－フェニル］－カルバミン酸ベンジルエステル（０．００２７モル）をＴＨＦ（１２ｍＬ）に溶解した。水（６ｍＬ）及び１２ＮのＨＣｌ（３ｍＬ）を添加し、反応混合物を室温で４２時間撹拌した。水を添加した。この混合物をジイソプロピルエーテルで抽出した。有機層を分離し、１０％の$NaHCO_3$水溶液で、次に水で洗浄し、乾燥し（$MgSO_4$）、濾取した。次に溶媒を蒸発させると残渣を生成し、それを更に精製せずに次の反応段階に使用した。

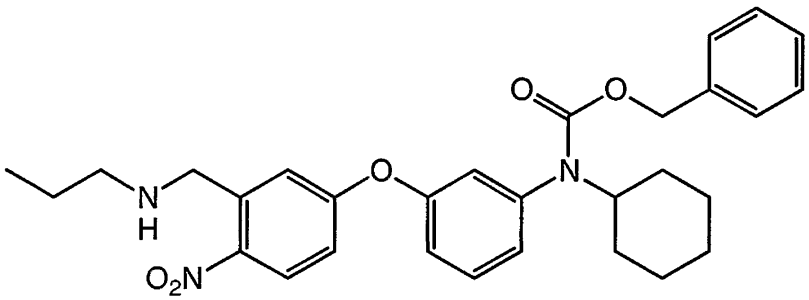
【実施例１１５】

【０９７９】

シクロヘキシル－［３－（４－ニトロ－３－プロピルアミノメチル－フェノキシ）－フェニル］－カルバミン酸ベンジルエステル

【０９８０】

【化１７６】



【０９８１】

プロピルアミン（０．００３５６モル）の混合物（７０ｍＬのＤＣＥ中）を室温で撹拌した。シクロヘキシル－［３－（３－フォルミル－４－ニトロ－フェノキシ）－フェニル］－カルバミン酸ベンジルエステル（０．００２７４モル）を添加した。$NaBH(OAc)_3$（０．００４３８モル）を添加した。反応混合物を室温で１晩撹拌した。１０％のＮａＯＨ溶液を添加し、この混合物をジイソプロピルエーテルで抽出した。分離した有機層を乾燥し（$MgSO_4$）、濾取し、溶媒を蒸発させた。残渣をシリカゲル上カラムクロマトグラフィーにより精製した（溶離剤：１００：０～９６：４のCH_2Cl_2：CH_3OH）。生成物の画分を回収し、溶媒を蒸発させると残渣として主題化合物を生成した。

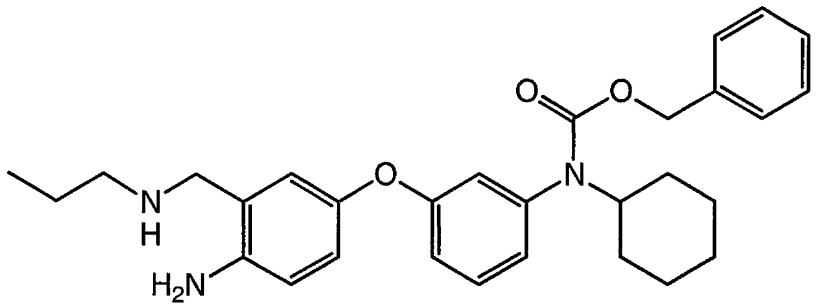
【実施例１１６】

【０９８２】

［３－（４－アミノ－３－プロピルアミノメチル－フェノキシ）－フェニル］－シクロヘキシル－カルバミン酸ベンジルエステル

【０９８３】

【化１７７】



【０９８４】

シクロヘキシル－［３－（４－ニトロ－３－プロピルアミノメチル－フェノキシ）－フェニル］－カルバミン酸ベンジルエステル（０．００１８１モル）の混合物（５０ｍＬのメタノール中）をチオフェン溶液（１ｍＬ）の存在下で触媒として１０％Ｐｔ／Ｃ（０．５ｇ）を使用して水素化した。H_2（３当量）の取り込み後、触媒を濾去し、濾液を蒸発させると残渣として主題化合物を生成し、それを更に精製せずに次の反応に使用した。

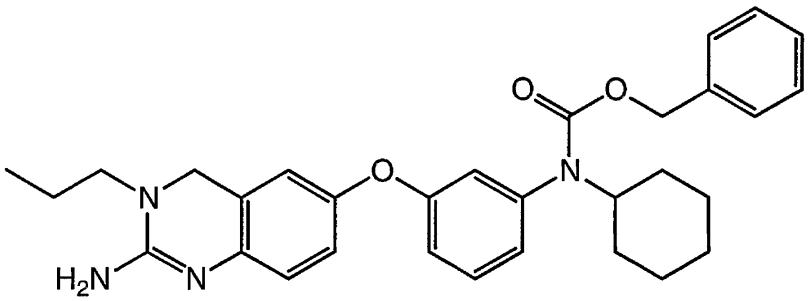
【実施例１１７】

【０９８５】

［３－（２－アミノ－３－プロピル－３，４－ジヒドロ－キナゾリン－６－イルオキシ）－フェニル］－シクロヘキシル－カルバミン酸ベンジルエステル

【０９８６】

【化１７８】



【０９８７】

［３－（４－アミノ－３－プロピルアミノメチル－フェノキシ）－フェニル］－シクロヘキシル－カルバミン酸ベンジルエステル（０．００１８モル）及び臭化シアン（０．００２３４モル）の混合物（６０ｍＬのエタノール中）を３時間撹拌還流し、次に冷却した。エタノール溶媒を蒸発させた。残渣をジイソプロピルエーテル及びエタノール下で摩砕し、濾取し、乾燥すると固体として主題化合物を生成した。

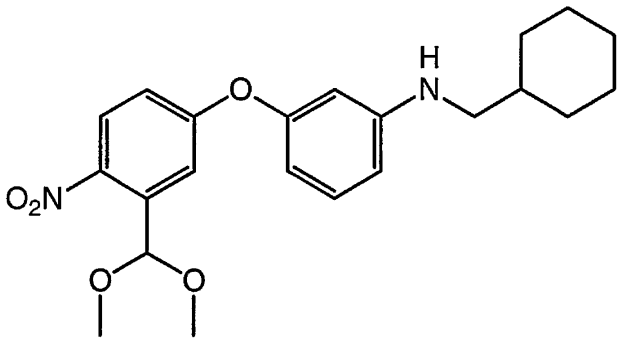
【実施例１１８】

【０９８８】

シクロヘキシルメチル－［３－（３－ジメトキシメチル－４－ニトロ－フェノキシ）－フェニル］－アミン

【０９８９】

【化１７９】



【０９９０】

Ｎ$_2$下で反応を完了した。シクロヘキサンカルボキシアルデヒド（０．０１モル）及び、次にＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（０．０１５モル）を３－（３－ジメトキシメチル－４－ニトロ－フェノキシ）－フェニルアミン（０．０１モル）の溶液（１３０ｍＬのＤＣＥ中）に添加した。反応混合物を室温で１晩撹拌し、ＮａＨＣＯ$_3$飽和溶液で洗浄した。有機層を分離し、乾燥し（ＭｇＳＯ$_4$）、濾取し、溶媒を蒸発させると残渣として主題化合物を生成した。

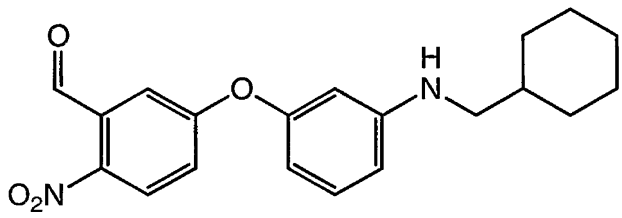
【実施例１１９】

【０９９１】

５－［３－（シクロヘキシルメチル－アミノ）フェノキシ］－２－ニトロ－ベンズアルデヒド

【０９９２】

【化１８０】



【０９９３】

１２ＮのＨＣｌ（２ｍＬ）及びＨ$_2$Ｏ（４ｍＬ）をシクロヘキシルメチル－［３－（３－ジメトキシメチル－４－ニトロ－フェノキシ）－フェニル］－アミン（０．００５５モル）の混合物（１７ｍＬのＴＨＦ中）に添加し、反応混合物を室温で１晩撹拌した。Ｈ$_2$Ｏを添加し、混合物をジイソプロピルエーテルで抽出した。有機層を１０％ＮａＨＣＯ$_3$溶液で洗浄し、乾燥し（ＭｇＳＯ$_4$）、濾取し、溶媒を蒸発させた。残渣を短いカラムクロマトグラフィーにより精製した（溶離剤：１００％ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$）。もっとも純粋な生成物の画分を回収し、溶媒を蒸発させると残渣として主題化合物を生成した。

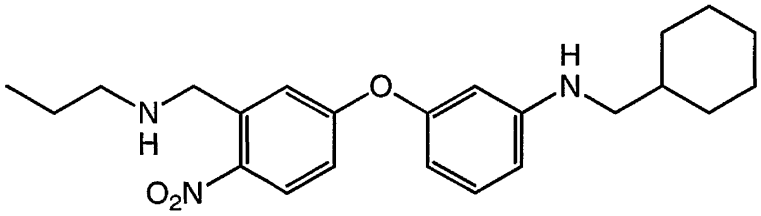
【実施例１２０】

【０９９４】

シクロヘキシルメチル－［３－（４－ニトロ－３－プロピルアミノメチル－フェノキシ］－フェニル］－アミン

【０９９５】

【化１８１】



【０９９６】

ＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（０．００８０モル）をプロピルアミン（０．００５４モル）及び５－［３－（シクロヘキシルメチル－アミノ）－フェノキシ］－２－ニトロ－ベンズアルデヒド（０．０００５４モル）の混合物（１００ｍＬのＤＣＥ中）に添加した。次に反応混合物を室温で１晩撹拌し、ＮａＨＣＯ$_3$飽和溶液で洗浄した。有機層を分離し、乾燥氏（ＭｇＳＯ$_4$）、濾取し、溶媒を蒸発させた。残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製した（溶離剤：１００％ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$）。もっとも純粋な生成物の画分を回収し、溶媒を蒸発させると残渣として主題化合物を生成した。

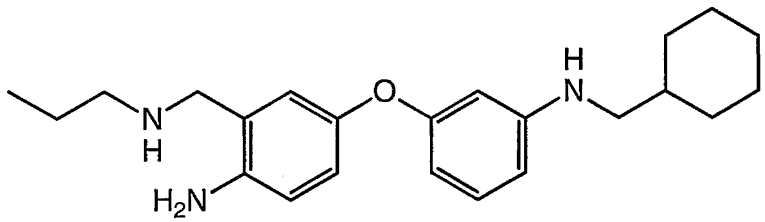
【実施例１２１】

【０９９７】

２－アミノ－５－［３－［（シクロヘキシルメチル）アミノ）フェノキシ］－Ｎ－プロピル－ベンゼンメタミン

【０９９８】

【化１８２】



【０９９９】

シクロヘキシルメチル－［３－（４－ニトロ－３－プロピルアミノメチル－フェノキシ］－フェニル］－アミン（０．００３７モル）の混合物（５０ｍＬのメタノール中）をチオフェン溶液（０．５ｍＬ）の存在下で触媒として１０％Ｐｄ／Ｃ（０．５ｇ）を使用して水素化した。Ｈ$_2$（３当量）の取り込み後、反応混合物をＤｉｃａｌｉｔｅ上で濾過し、濾液を蒸発させた。残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製した（溶離剤：９８：２のＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$：ＣＨ$_3$ＯＨ）。もっとも純粋な生成物の画分を回収し、溶媒を蒸発させると残渣として主題化合物を生成した。

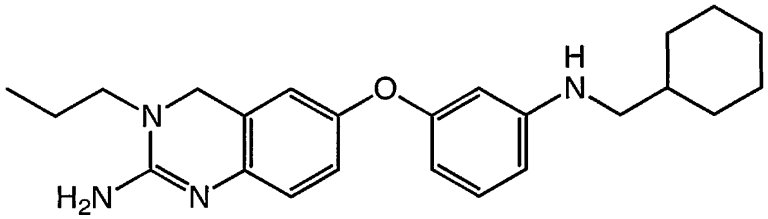
【実施例１２２】

【１０００】

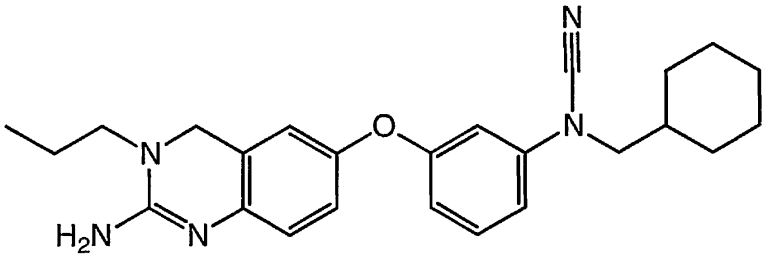
６－［３－（シクロヘキシルメチル－アミノ）－フェノキシ］－３－プロピル－３，４－ジヒドロ－キナゾリン－２－イルアミン及び［３－（２－アミノ－３－プロピル－３，４－ジヒドロ－キナゾリン－６－イルオキシ）－フェニル］－シクロヘキシルメチル－シアンアミド

【１００１】

【化１８３】



及び



【１００２】

臭化シアン（０．００３０モル）を２－アミノ－５－［３－［（シクロヘキシルメチル）アミノ）フェノキシ］－Ｎ－プロピル－ベンゼンメタミン（０．００２７モル）の混合物（１００ｍＬのエタノール中）に添加し、反応混合物を２時間撹拌し、溶媒を蒸発させた。残渣を$NaHCO_3$水溶液により遊離塩基に転化させ、混合物をCH_2Cl_2で抽出した。有機層を分離し、乾燥し（$MgSO_4$）、濾取し、溶媒を蒸発させた。残渣をＲＰ－１８上逆相高速液体クロマトグラフィーにより分離し、次に２生成物の画分を回収し、溶媒を蒸発させるとそれぞれ白色固体として主題化合物を生成した。

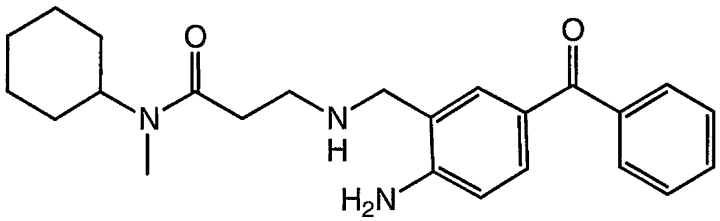
【実施例１２３】

【１００３】

３－（２－アミノ－５－ベンゾイル－ベンジルアミノ）－Ｎ－シクロヘキシル－Ｎ－メチル－プロピオンアミド

【１００４】

【化１８４】



【１００５】

３－（５－ベンゾイル－２－ニトロ－ベンジルアミノ）－Ｎ－シクロヘキシル－Ｎ－メチル－プロピオンアミド（０．０１モル）をその対応する遊離塩基に転化させた。遊離塩基（０．０１モル）の混合物（２００ｍＬのメタノール中）を４％チオフェン溶液（１ｍＬ）の存在下で触媒として５％Ｐｔ／Ｃ（２ｇ）を使用して大気条件下で水素化した。H_2（３当量）の取り込み後、触媒を濾去し、濾液を蒸発させた。残渣にトルエンを添加し、次に再度蒸発させると残渣として主題化合物を生成した。

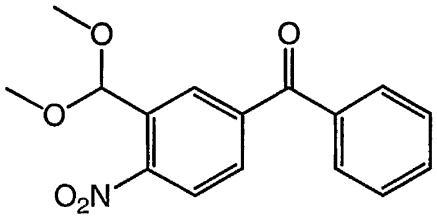
【実施例１２４】

【１００６】

（３－ジメトキシメチル－４－ニトロ－フェニル）－フェニル－メタノン

【１００７】

【化１８５】



【１００８】

（３－ジメトキシメチル－４－ニトロ－フェニル）－モルホリン－４－イル－フェニル－アセトニトリル（０．７モル）（１５００ｍＬのＣＨ$_3$ＣＯ$_2$Ｈ中）を３０分間撹拌、還流した。混合物を氷／水上に注入し、ジイソプロピルエーテルで抽出した。有機層をアルカリ水及び水で洗浄した。有機層を乾燥し（ＭｇＳＯ$_4$）、蒸発させると残渣を生成した。生成物を含有する水層をＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$で抽出した。有機層を乾燥し（ＭｇＳＯ$_4$）、蒸発させると残渣を生成した。合わせた残渣をシリカゲル上ガラスフィルター上で精製した（溶離剤：ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$）。純粋な画分を回収し、蒸発させると残渣として主題化合物を生成した。

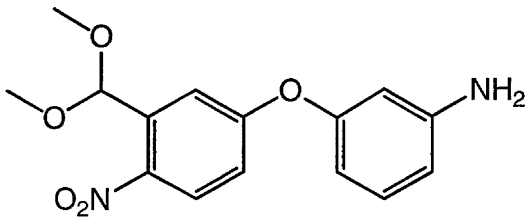
【実施例１２５】

【１００９】

３－（３－ジメトキシメチル－４－ニトロ－フェノキシ）－フェニルアミン

【１０１０】

【化１８６】



【１０１１】

K_2CO_3（０．３４モル）、次に４－クロロ－２－ジメトキシメチル－１－ニトロ－ベンゼン（０．２モル）を３－アミノ－フェノール（０．３モル）の溶液（４００ｍＬのＤＭＡ中）に添加し、反応混合物を１３０℃で１晩撹拌した。混合物を室温に冷却し、溶媒を蒸発させた。残渣をＨ$_2$Ｏ中に採り、混合物をＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$で抽出した。有機層を分離し、乾燥し（ＭｇＳＯ$_4$）、濾去し、溶媒を蒸発させた。残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製した（溶離剤：ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$１００％）。生成物の画分を回収し、溶媒を蒸発させると残渣として主題化合物を生成した。

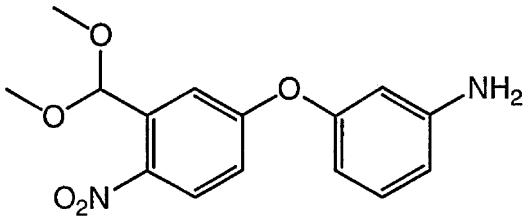
【実施例１２６】

【１０１２】

３－（３－ジメトキシメチル－４－ニトロ－フェノキシ）－フェニルアミン

【１０１３】

【化１８７】



【１０１４】

K_2CO_3（０．０７６モル）を３－アミノ－フェノール（０．０６９モル）の混合物（２００ｍＬのエタノール中）に添加し、混合物を室温で１０分間撹拌し、次に４－クロロ－２－ジメトキシメチル－１－ニトロ－ベンゼン（０．０４６モル）を添加し、反応混合物を還流温度で１６時間撹拌した。混合物を放置して室温に到達させ、溶媒を蒸発させた。残渣を水で洗浄し、CH_2Cl_2で２回抽出した。有機層を分離し、乾燥し（$MgSO_4$）、濾取し、溶媒を蒸発させた。残渣をシリカゲル上カラムクロマトグラフィー（溶離剤：$CH_2Cl_2$１００％）により精製した。もっとも純粋な生成物の画分を回収し、溶媒を蒸発させると残渣として主題化合物を生成した。

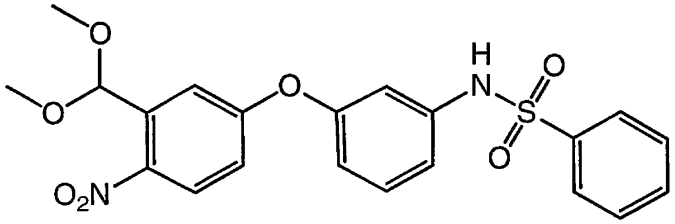
【実施例１２７】

【１０１５】

Ｎ－［３－（３－ジメトキシメチル－４－ニトロ－フェノキシ）－フェニル］－ベンゼンスルホンアミド

【１０１６】

【化１８８】



【１０１７】

３－（３－ジメトキシメチル－４－ニトロ－フェノキシ）－フェニルアミン（０．０１３ミリモル）の混合物（１００ｍＬのＴＨＦ及び２００ｍＬのＴＥＡ中）を室温で撹拌し、ベンゼンスルホニルクロリド（０．０１３モル）の混合物（５０ｍＬのＴＨＦ中）を滴下し、次に反応混合物を室温で１晩撹拌し、６０℃で再度１晩撹拌した。溶媒を蒸発させ、残渣をH_2O中に撹拌した。CH_2Cl_2で抽出後、有機層を分離し、乾燥し、濾取し、溶媒を蒸発させた。残渣をＢｉｏｔａｇｅカラムクロマトグラフィーにより精製した（溶離剤：$CH_2Cl_2$１００％）。もっとも純粋な生成物の画分を回収し、溶媒を蒸発させると残渣として主題化合物を生成した。

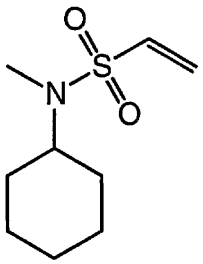
【実施例１２８】

【１０１８】

エテンスルホン酸シクロヘキシル－メチル－アミド

【１０１９】

【化１８９】

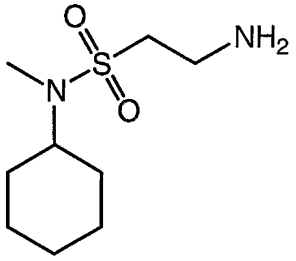


【１０２０】

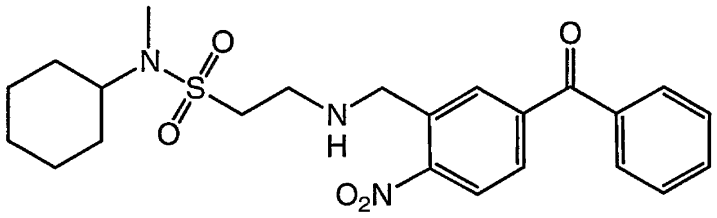
Ｎ－メチルシクロヘキシルアミン（０．０４８モル）及びＴＥＡ（０．０５３モル）の混合物（２００ｍＬのＤＣＭ中）を５℃の氷浴中で冷却し、次に２－クロロ－エタンスルホニルクロリド（０．０４８モル、９７％）の溶液（２０ｍＬのＤＣＭ中）を滴下した。反応混合物を室温で２時間撹拌し、次にH_2Oで洗浄した。有機層を分離し、乾燥し（$MgSO_4$）、濾取し、溶媒を蒸発させると残渣として主題化合物を生成した。

【実施例１２９】

【１０２１】
２－アミノ－エタンスルホン酸シクロヘキシル－メチル－アミド
【１０２２】
【化１９０】

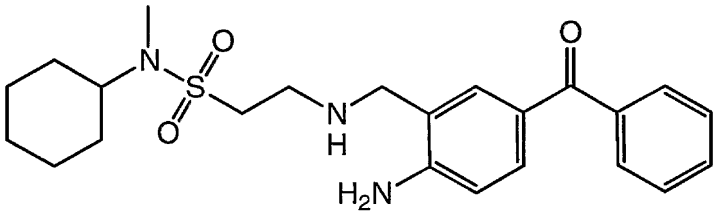


【１０２３】
エテンスルホン酸シクロヘキシル－メチル－アミド（０．０１６７モル）をオートクレーブ中でメタノール／アンモニア（１０ｍＬ）の混合物と室温で１６時間反応させ、次に溶媒を蒸発させた。残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製した（溶離剤：９０：１０のＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$：（ＣＨ$_3$ＯＨ：ＮＨ$_3$））。もっとも純粋な生成物の画分を回収し、溶媒を蒸発させると残渣として主題化合物を生成した。
【実施例１３０】
【１０２４】
２－（５－ベンゾイル－２－ニトロ－ベンジルアミノ）－エタンスルホン酸シクロヘキシル－メチル－アミド
【１０２５】
【化１９１】



【１０２６】
ＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（０．０１４モル）を２－アミノ－エタンスルホン酸シクロヘキシル－メチル－アミド（０．００９１モル）及び５－ベンゾイル－２－ニトロ－ベンズアルデヒド（０．００９１モル）の混合物（１５０ｍＬのＤＣＥ中）に添加した。次に反応混合物を室温で１晩撹拌し、次にＮａＨＣＯ$_3$飽和溶液で洗浄した。有機層を分離し、乾燥し（ＭｇＳＯ$_4$）、濾取し、溶媒を蒸発させた。残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製した（溶離剤：１００％ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$）。もっとも純粋な生成物の画分を回収し、溶媒を蒸発させると残渣として主題化合物を生成した。
【実施例１３１】
【１０２７】
２－（２－アミノ－５－ベンゾイル－ベンジルアミノ）－エタンスルホン酸シクロヘキシル－メチル－アミド
【１０２８】

【化１９２】



【１０２９】

２－（５－ベンゾイル－２－ニトロ－ベンジルアミノ）－エタンスルホン酸シクロヘキシル－メチル－アミド（０．００９モル）の混合物（１５０ｍＬのメタノール中）をチオフェン溶液（１ｍＬ）の存在下で触媒として１０％Ｐｄ／Ｃ（１ｇ）を使用して水素化した。H_2（３当量）の取り込み後、触媒を濾去し、濾液を蒸発させた。残渣をＢｉｏｔａｇｅ上カラムクロマトグラフィーにより精製した（溶離剤：９８：２のCH_2Cl_2：CH_3OH）。もっとも純粋な生成物の画分を回収し、溶媒を蒸発させると残渣として主題化合物を生成した。

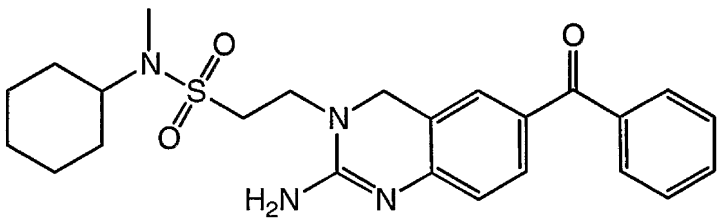
【実施例１３２】

【１０３０】

２－（２－アミノ－６－ベンゾイル－４Ｈ－キナゾリン－３－イル）－エタンスルホン酸シクロヘキシル－メチル－アミド

【１０３１】

【化１９３】



【１０３２】

２－（２－アミノ－５－ベンゾイル－ベンジルアミノ）－エタンスルホン酸シクロヘキシル－メチル－アミド（０．００５４モル）及び臭化シアン（０．００８０モル）の混合物（１００ｍＬのエタノール中）を２時間撹拌、還流し、次に反応混合物を室温に冷却した。濾去後、濾過残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄し、真空乾燥すると固体として主題化合物を生成した。

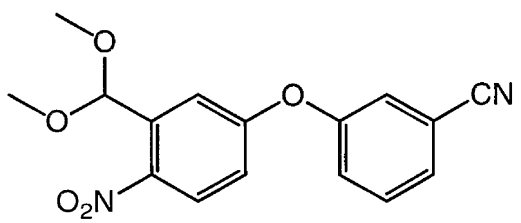
【実施例１３３】

【１０３３】

３－（３－ジメトキシメチル－４－ニトロ－フェノキシ）－ベンゾニトリル

【１０３４】

【化１９４】



【１０３５】

３－シアノフェノール（０．３８モル）の混合物（６００ｍＬのエタノール中）を室温で撹拌し、K_2CO_3（０．２９モル）を添加した。５－フルオロ－２－ニトロベンズア

ルデヒド（０．１８モル）を添加し、反応混合物を４時間撹拌、還流した。溶媒を蒸発させ、残渣を水中で撹拌し、CH_2Cl_2で抽出した。有機層を分離し、乾燥し、濾取し、溶媒を蒸発させた。残渣をジイソプロピルエーテル下で摩砕し、次に形成された固体を濾取し、乾燥すると主題化合物を生成した。

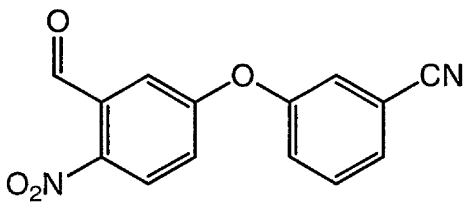
【実施例１３４】

【１０３６】

３－（３－フォルミル－４－ニトロ－フェノキシ）－ベンゾニトリル

【１０３７】

【化１９５】



【１０３８】

３－（３－ジメトキシメチル－４－ニトロ－フェノキシ）－ベンゾニトリル（０．０６８モル）の混合物（１４０ｍＬのＴＨＦ中）を室温で撹拌し、次に１２ＮのＨＣｌ（５５ｍＬ）及び水（５５ｍＬ）を添加し、反応混合物を室温で１晩撹拌した。混合物をH_2O中で撹拌し、ＤＩＰＥで抽出した。有機層を分離し、１０％$NaHCO_3$溶液で洗浄し、再度分離し、乾燥し、濾取し、溶媒を蒸発させた。得られた残渣をＤＩＰＥ中に撹拌し、次に所望の生成物を濾取し、乾燥すると残渣として主題化合物を生成した。

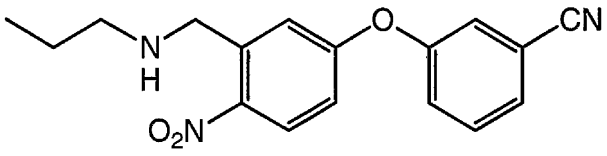
【実施例１３５】

【１０３９】

３－（４－ニトロ－３－プロピルアミノメチル－フェノキシ）－ベンゾニトリル

【１０４０】

【化１９６】



【１０４１】

以下の反応をN_2下で完了した。３－（３－フォルミル－４－ニトロ－フェノキシ）－ベンゾニトリル（０．０５６モル）及びプロピルアミン（０．０５９モル）の混合物（４５０ｍＬのＤＣＥ中）を室温で撹拌し、次に$NaBH(OAc)_3$（０．０６３モル）を添加した。反応混合物を室温で１晩撹拌した。$NaHCO_3$飽和溶液を添加し、層を分離した。有機層を乾燥し、濾取し、溶媒を蒸発させた。残渣をシリカゲルフィルター上（溶離剤：９９／１のCH_2Cl_2／CH_3OH）で精製した。もっとも純粋な生成物の画分を回収し、溶媒を蒸発させると残渣として主題化合物を生成した。

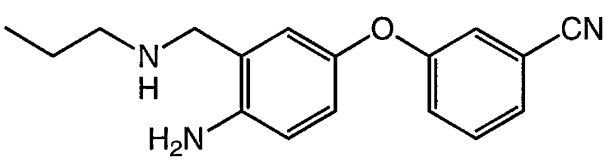
【実施例１３６】

【１０４２】

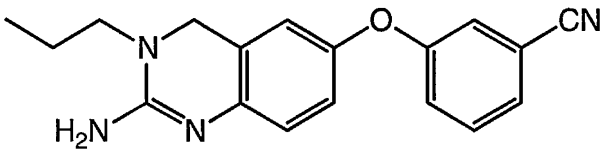
３－（４－アミノ－３－プロピルアミノメチル－フェノキシ）－ベンゾニトリル

【１０４３】

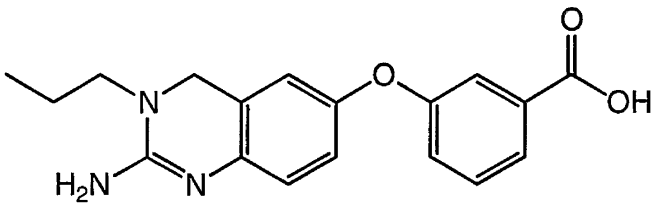
【化１９７】



【１０４４】
３－（４－ニトロ－３－プロピルアミノメチル－フェノキシ）－ベンゾニトリル（０．０４５モル）の混合物（２５０ｍＬのメタノール中）をチオフェン溶液（２ｍＬ）の存在下で触媒として１０％Ｐｄ／Ｃ（２ｇ）を使用して水素化した。$Ｈ_2$（３当量）の取り込み後、反応混合物をジカライド上で濾取し、濾液を蒸発させた。残渣をシリカゲル上カラムクロマトグラフィーにより精製した（溶離剤：９８／２の$ＣＨ_2Ｃｌ_2$／$ＣＨ_3ＯＨ$）。もっとも純粋な生成物の画分を回収し、溶媒を蒸発させると残渣として主題化合物を生成した。
【実施例１３７】
【１０４５】
３－（２－アミノ－３－プロピル－３，４－ジヒドロ－キナゾリン－６－イルオキシ）－ベンゾニトリル
【１０４６】
【化１９８】

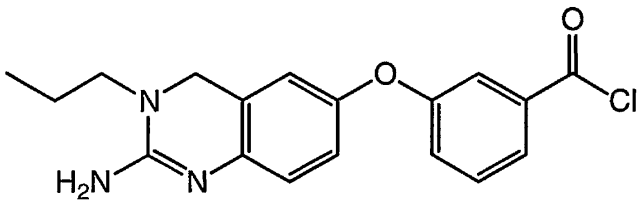


【１０４７】
３－（４－アミノ－３－プロピルアミノメチル－フェノキシ）－ベンゾニトリル（０．０３２モル）の混合物（４００ｍＬのエタノール中）を室温で撹拌し、臭化シアン（０．０３８モル）を添加した。反応混合物を２時間撹拌、還流した。冷却後、沈殿物を濾取し、ＤＩＰＥで洗浄し、乾燥すると主題化合物を生成した。濾液を蒸発させ、得られた残渣を$ＣＨ_3ＣＮ$／ＤＩＰＥから結晶化し、次に沈殿物を濾取し、ＤＩＰＥで洗浄し、乾燥すると残渣を生成した。
【実施例１３８】
【１０４８】
３－（２－アミノ－３－プロピル－３，４－ジヒドロ－キナゾリン－６－イルオキシ）－安息香酸
【１０４９】
【化１９９】



【１０５０】
実施例７５に記載のように調製された３－（２－アミノ－３－プロピル－３，４－ジヒドロ－キナゾリン－６－イルオキシ）－ベンゾニトリル（０．００１３モル）の混合物（５ｍＬの濃$Ｈ_2ＳＯ_4$及び５ｍＬの水中）を２時間撹拌、還流した。次に反応混合物を冷却し、生成された固体を濾取した。得られた濾過残渣を氷水で洗浄し、乾燥すると固体として主題化合物を生成した。
【実施例１３９】
【１０５１】
３－（２－アミノ－３－プロピル－３，４－ジヒドロ－キナゾリン－６－イルオキシ）－ベンゾイルクロリド
【１０５２】

【化２００】



【１０５３】

３－（２－アミノ－３－プロピル－３，４－ジヒドロ－キナゾリン－６－イルオキシ）－安息香酸（０．０００９モル）の混合物（２ｍＬのＳＯＣｌ$_2$及び１０ｍＬのＤＣＭ中）を室温で２時間撹拌し、次に溶媒を蒸発させた。得られた残渣をトルエン中に撹拌し、溶媒を再度蒸発させると残渣として主題化合物を生成した。

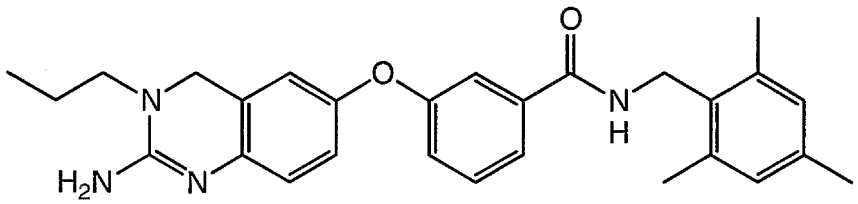
【実施例１４０】

【１０５４】

３－（２－アミノ－３－プロピル－３，４－ジヒドロ－キナゾリン－６－イルオキシ）－Ｎ－（２，４，６－トリメチル－ベンジル）－ベンズアミド

【１０５５】

【化２０１】



【１０５６】

３－（２－アミノ－３－プロピル－３，４－ジヒドロ－キナゾリン－６－イルオキシ）－ベンゾイルクロリド（０．０００８モル）の混合物（２０ｍＬのＤＣＭ中）を０℃で撹拌し、２，４，６－トリメチルベンジルアミン（０．００１３モル）を添加した。次にＴＥＡ（十分量）を添加し、反応混合物を室温で撹拌した。混合物をH_2O中で撹拌し、有機層を分離した。残留層をH_2Oで再度洗浄し、次に有機層を分離し、乾燥し、濾取し、溶媒を蒸発させた。残渣をシリカゲル上カラムクロマトグラフィーにより精製した（勾配溶離剤：CH_2Cl_2：（CH_3OH：NH_3））。もっとも純粋な生成物の画分を回収し、溶媒を蒸発させた。残渣をジイソプロピルエーテル：CH_3CN下で摩砕し、次に生成された固体を濾取し、乾燥すると固体として主題化合物を生成した。

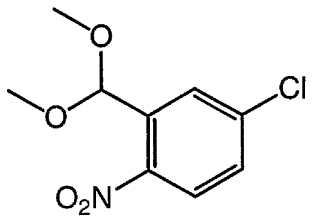
【実施例１４１】

【１０５７】

４－クロロ－２－ジメトキシメチル－１－ニトロ－ベンゼン

【１０５８】

【化２０２】



【１０５９】

５－クロロ－２－ニトロ－ベンズアルデヒド（０．０７９２モル）、トリメトキシ－メタン（０．１２６モル）及びＰＴＳＡ（０．０００７９モル）の混合物（８０ｍＬのメタノール中）を５－クロロ－２－ニトロ－ベンズアルデヒドが完全に反応するまで還流した

。混合物を冷却し、Na_2CO_3を添加し、５分間撹拌した。混合物を濾去し、濾液を減圧下蒸発させると残渣として主題化合物を生成した。

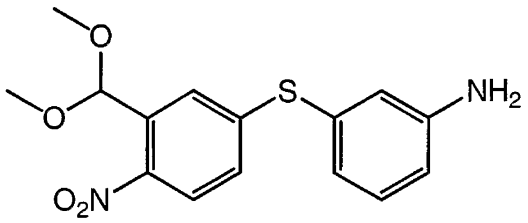
【実施例１４２】

【１０６０】

３－（３－ジメトキシメチル－４－ニトロ－フェニルスルファニル）－フェニルアミン

【１０６１】

【化２０３】



【１０６２】

K_2CO_3（０．０８５モル）を３－アミノベンゼンチオール（０．０７５モル）の混合物（１５０ｍＬのＤＭＡ中）に添加した。次に４－クロロ－２－ジメトキシメチル－１－ニトロベンゼン（０．０５０モル）を添加し、反応混合物を８０℃で２時間撹拌した。H_2Oを添加し、混合物をジイソプロピルエーテルで抽出した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製した（溶離剤：７０：３０のCH_2Cl_2／ヘキサン～９９：１のCH_2Cl_2：ＣＨ３ＯＨ）。生成物の画分を回収し、溶媒を蒸発させると残渣として主題化合物を生成した。

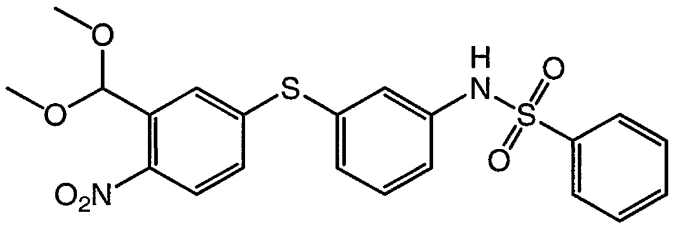
【実施例１４３】

【１０６３】

Ｎ－［３－（３－ジメトキシメチル－４－ニトロ－フェニルスルファニル）－フェニル］－ベンゼンスルホンアミド

【１０６４】

【化２０４】



【１０６５】

３－（３－ジメトキシメチル－４－ニトロ－フェニルスルファニル）－フェニルアミン（０．０３８４モル）及びＴＥＡ（０．０５７８モル）の混合物（十分量のＴＨＦ中）を５℃に冷却し、フェニルスルホニルクロリド（０．０３８４モル）を５℃で滴下した。次に反応混合物を室温で反応させ、シリカゲル上カラムクロマトグラフィー（溶離剤：CH_2Cl_2）により精製した。生成物の画分を回収し、溶媒を蒸発させると残渣として主題化合物を生成した。

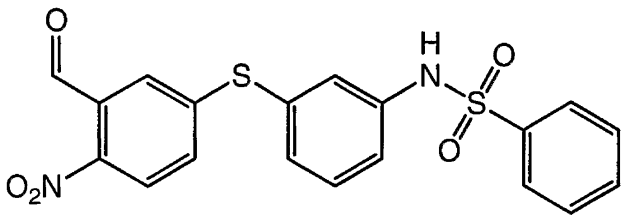
【実施例１４４】

【１０６６】

Ｎ－［３－（３－フォルミル－４－ニトロ－フェニルスルファニル）－フェニル］－ベンゼンスルホンアミド

【１０６７】

【化２０５】



【１０６８】

Ｎ－［３－（３－ジメトキシメチル－４－ニトロ－フェニルスルファニル）－フェニル］－ベンゼンスルホンアミド（０．０２７モル）の混合物（２５ｍＬの１２ＮのＨＣｌ、７５ｍＬのＴＨＦ及び５０ｍＬの水中）を室温で１晩撹拌し、次に混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。抽出物をH_2O、次にNa_2CO_3飽和溶液で洗浄した。溶媒を蒸発させ、残渣をシリカゲル上カラムクロマトグラフィーにより精製した（溶離剤：CH_2Cl_2）。生成物の画分を回収し、溶媒を蒸発させると残渣として主題化合物を生成した。

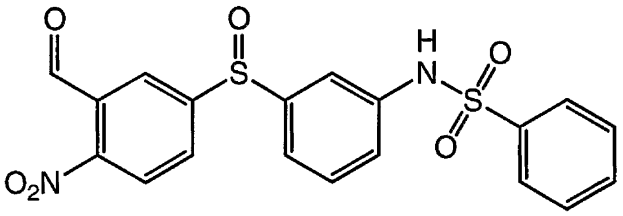
【実施例１４５】

【１０６９】

－［３－（３－フォルミル－４－ニトロ－ベンゼンスルフィニル）－フェニル］－ベンゼンスルホンアミド

【１０７０】

【化２０６】



【１０７１】

Ｎ－［３－（３－フォルミル－４－ニトロ－フェニルスルファニル）－フェニル］－ベンゼンスルホンアミド（０．００３４モル）及び３－クロロ－ベンゼンカルボペルオキソ酸（ＭＣＰＢＡ又はメタ－クロロ過安息香酸としても知られる）（０．７ｇ、７５％）の混合物（十分量の$CHCl_3$中）を室温で４時間撹拌した。次に$NaHCO_3$溶液を添加し、反応混合物を撹拌した。有機層を分離し、乾燥し、濾取し、溶媒を蒸発させた。残渣をＢｉｏｔａｇｅ上カラムクロマトグラフィー（勾配溶離剤：CH_2Cl_2：CH_3OH）により精製した。もっとも純粋な生成物の画分を回収し、溶媒を蒸発させると残渣として主題化合物を生成した。

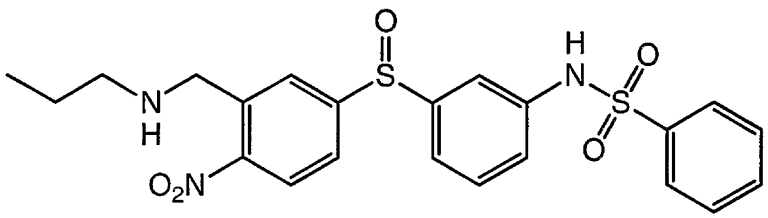
【実施例１４６】

【１０７２】

Ｎ－［３－（４－ニトロ－３－プロピルアミノメチル－ベンゼンスルフィニル）－フェニル］－ベンゼンスルホンアミド

【１０７３】

【化２０７】



【１０７４】

以下の反応をN_2下で実施した。Ｎ－［３－（３－フォルミル－４－ニトロ－ベンゼンスルフィニル）－フェニル］－ベンゼンスルホンアミド（０．００２３モル）及びプロピルアミン（０．００２５モル）の混合物（５０ｍＬのＤＣＥ中）を室温で撹拌し、$NaBH(OAc)_3$（０．８ｇ）を添加した。反応混合物を室温で１晩撹拌し、次に$NaHCO_3$溶液を添加した。有機層を分離し、乾燥し、濾取し、溶媒を蒸発させると残渣として主題化合物を生成した。

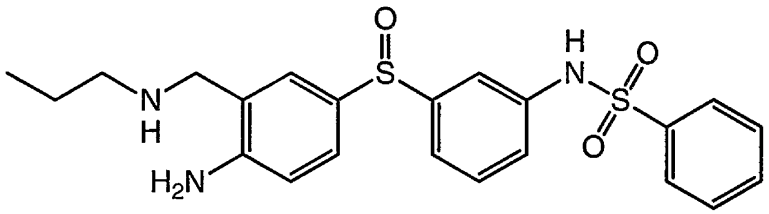
【実施例１４７】

【１０７５】

Ｎ－［３－（４－アミノ－３－プロピルアミノメチル－ベンゼンスルフィニル）－フェニル］－ベンゼンスルホンアミド

【１０７６】

【化２０８】



【１０７７】

Ｎ－［３－（４－ニトロ－３－プロピルアミノメチル－ベンゼンスルフィニル）－フェニル］－ベンゼンスルホンアミド（０．００１９モル）の混合物（１００ｍＬのメタノール中）を触媒として１０％Ｐｄ／Ｃ（０．５ｇ）を使用して水素化した。H_2（３当量）の取り込み後、反応混合物をＤｉｃａｌｉｔｅ上で濾過し、濾液を蒸発させた。残渣をシリカゲル上で濾過し（溶離剤：９５：５のCH_2Cl_2：CH_3OH）、次にもっとも純粋な生成物の画分を回収し、溶媒を蒸発させると残渣として主題化合物を生成した。

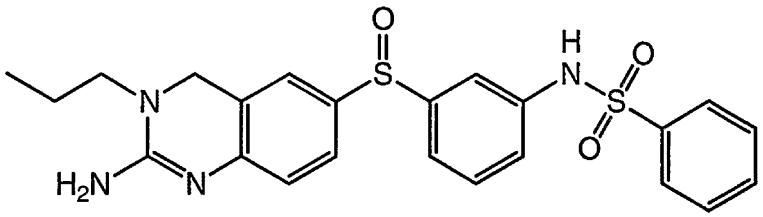
【実施例１４８】

【１０７８】

Ｎ－［３－（２－アミノ－３－プロピル－３，４－ジヒドロ－キナゾリン－６－スルフィニル）－フェニル］－ベンゼンスルホンアミド

【１０７９】

【化２０９】



【１０８０】

Ｎ－［３－（４－アミノ－３－プロピルアミノメチル－ベンゼンスルフィニル）－フェニル］－ベンゼンスルホンアミド（０．０００９０モル）及び臭化シアン（０．０００９４モル）の混合物（３０ｍＬのエタノール中）を室温で１晩撹拌し、次に溶媒を蒸発させた。残渣をジイソプロピルエーテル下で摩砕し、固体を濾取した。残渣をＮａＯＨ溶液で遊離塩基に転化させた。混合物をCH_2Cl_2で抽出したが生成物が水層中に留まったので混合物をＮａＣｌで脱塩すると油を生成した。溶媒をデカントし、残留油をCH_3CN下で摩砕した。生成された固体を濾取し、ジイソプロピルエーテルで洗浄し、乾燥すると固体として主題化合物を生成した。

【実施例１４９】

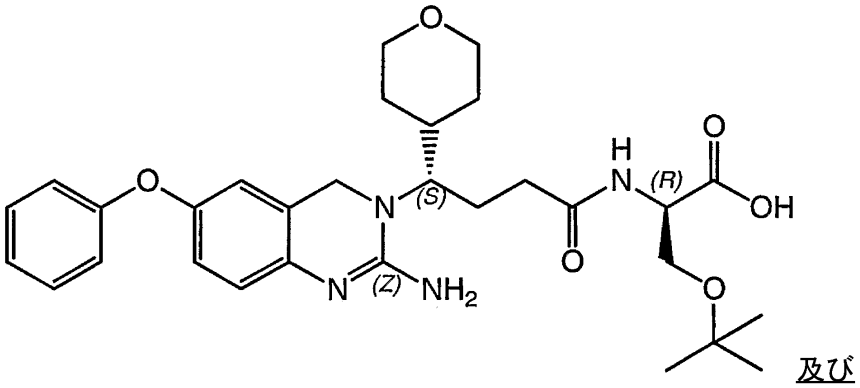
【１０８１】

２－［４－（２－アミノ－６－フェノキシ－４Ｈ－キナゾリン－３－イル）－４Ｓ－（テ

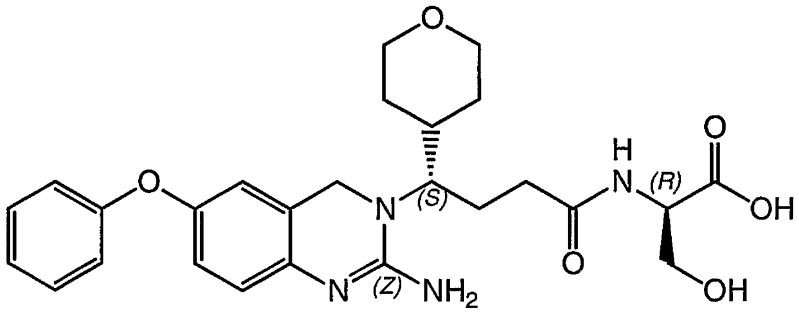
トラヒドロ－ピラン－４－イル）－ブチリルアミノ］－３Ｒ－ｔｅｒｔ－ブトキシ－プロピオン酸及び２－［４－（２－アミノ－６－フェノキシ－４Ｈ－キナゾリン－３－イル）－４Ｓ－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－ブチリルアミノ］－３Ｒ－ヒドロキシ－プロピオン酸

【１０８２】

【化２１０】



及び



【１０８３】

段階Ａ

Ｈ－Ｄ－Ｓｅｒ（ｔ－ブチル）ＯＣＨ$_3$・ＨＣｌ、４－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ－４－（４－テトラヒドロピラニル）－酪酸（０．５ｇ、１．８ミリモル）及びＨＯＢＴ（０．３２ｇ、２．４ミリモル）の氷冷溶液（５０ｍＬのＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$中）にＴＥＡ（０．７ｍＬ）を添加し、次に１，３－ジメチルアミノプロピル－３－エチルカルボジイミド（ＥＤＣ、０．４５ｇ、２．４ミリモル）を添加した。反応混合物を室温に暖め、１晩撹拌した。酢酸エチル（２００ｍＬ）を添加した。溶液を希ＨＣｌ酸溶液（約０．１Ｎ、５０ｍＬ）、ＮａＨＣＯ$_3$飽和水溶液及びＮａＣｌ水溶液で洗浄した。有機層をＭｇＳＯ$_4$で乾燥した。濾取後、ＥｔＯＡｃを蒸発させると、粗油として３－（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブトキシ－２－［４－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ－４Ｓ－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－ブチリルアミノ］－プロピオン酸メチルエステルを生成した。

ＭＨ$^+$　４４４．９

【１０８４】

段階Ｂ：

段階Ａで単離した油（０．８ｇ、１．８ミリモル）の溶液（５０ｍＬの、ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$中５％のＴＦＡ中）を室温で４時間撹拌した。溶媒及び大部分のＴＦＡを蒸発させ、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）を添加した。有機抽出物をＮａＨＣＯ$_3$水溶液及び生理食塩水で洗浄した。有機層をＭｇＳＯ$_4$で洗浄し、蒸発させると油として２－［４－アミノ－４－（Ｓ）－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－ブチリルアミノ］－３－（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブトキシ－プロピオン酸メチルエステルを生成した。

ＭＨ$^+$　３４５．０

【１０８５】

段階Ｃ：

段階Ｃで単離した油（０．５ｇ、１．４ミリモル）及び２－ニトロ－５－フェノキシ－

ベンズアルデヒド（０．３５ｇ、１．４ミリモル）の溶液（５０ｍＬのメチレンクロリド中）を室温で５時間撹拌し、次にＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（０．６ｇ、２．８ミリモル）を添加した。反応混合物を室温で３時間撹拌した。次に反応混合物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）中に注入した。有機層を生理食塩水で洗浄し、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥し、濾取し、蒸発させた。カラムクロマトグラフィー（１：１のヘプタン／ＥｔＯＡｃ）により精製すると３－（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブトキシ－２－［４－（２－ニトロ－５－フェノキシ－ベンジルアミノ）－４－（Ｓ）－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－ブチリルアミノ］－プロピオン酸メチルエステルを油として生成した。

ＭＨ$^+$　５７１．９

【１０８６】

段階Ｄ：

段階Ｃで単離した油（０．３７ｇ、０．６５ミリモル）の溶液（１０ｍＬのＭｅＯＨ中）にＮ$_2$下で１０％活性炭素上Ｐｄ０．０５ｇを添加した。反応混合物を５ｐｓｉ下で２時間水素化にかけた。触媒を濾去し、濾液を蒸発させると２－［４－（２－アミノ－５－フェノキシ－ベンジルアミノ）－４－（Ｓ）－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－ブチリルアミノ］－３－（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブトキシ－プロピオン酸メチルエステルを油として生成した。

ＭＨ$^+$　５４２．０

【１０８７】

段階Ｅ：

段階Ｄで単離した油（０．２９ｇ、０．５３ミリモル）の溶液にＢｒＣＮ（ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$中３Ｍ、０．１８ｍＬ）（２０ｍＬのＥｔＯＨ中）を室温で１晩撹拌した。ＥｔＯＨを蒸発させると油を生成し、それをジエチルエーテル（５０ｍＬ）中で３０分間撹拌した。形成された沈殿物を回収すると２－［４－（２－アミノ－６－フェノキシ－４Ｈ－キナゾリン－３－イル）－４－（Ｓ）－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－ブチリルアミノ］－３－（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブトキシ－プロピオン酸メチルエステルを固体としてその対応するＨＢｒ塩として生成した。

ＭＨ$^+$　５６７．９

【１０８８】

段階Ｆ：

段階Ｅで単離した固体（０．４ｇ、０．７ミリモル）の溶液（２０ｍＬのＭｅＯＨ及び１ｍＬの水中）にＬｉＯＨ（０．０４ｇ、１．７ミリモル）を添加した。溶液を室温で１晩撹拌し、次にクエン酸で酸性化（ｐＨ＝２）した。ＭｅＯＨを真空除去すると粗油を生成し、それをＧｉｌｓｏｎＨＰＬＣにより精製すると２－［４－（２－アミノ－６－フェノキシ－４Ｈ－キナゾリン－３－イル）－４（Ｓ）－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－ブチリルアミノ］－３（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブトキシ－プロピオン酸をそのＴＦＡ塩として生成した。

ＭＨ$^+$　５５３．８

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ１．１７（ｓ，９Ｈ），１．６０－２．４０（ｍ，９Ｈ），３，２８－３．３６（ｍ，２Ｈ），３．６２（ｍ，１Ｈ），３．８３－３．９７（ｍ，４Ｈ），４．１４（ｄ，Ｊ＝１４．４Ｈｚ，１Ｈ），４．３２（ｄ，Ｊ＝１４．４Ｈｚ，１Ｈ），４．４８（ｍ，１Ｈ），６．７３（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），６．９５（ｍ，３Ｈ），７．１（ｍ，２Ｈ），７．３０（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ）．

【１０８９】

段階Ｇ：

段階Ｈで単離した塩（０．４ｇ）の溶液（５ｍＬの３０％ＴＦＡ／ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$中）を室温で１晩撹拌した。溶媒を蒸発させると粗油を生成し、それをＧｉｌｓｏｎＨＰＬＣにより精製するとＴＦＡ塩としての２－［４－（２－アミノ－６－フェノキシ－４Ｈ－キナゾリン－３－イル）－４Ｓ－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－ブチリルアミノ］－

３Ｒ－ヒドロキシ－プロピオン酸を生成した。
ＭＨ$^{+}$　４９７．９
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ１．２７－１．３６（ｍ，４Ｈ），１．６７－１．７８（ｍ，４Ｈ），２．１７－２．４６（ｍ，３Ｈ），３，２３－３．３４（ｍ，２Ｈ），３．８５－３．９５（ｍ，５Ｈ），３．８３－３．９７（ｍ，４Ｈ），４．１５（ｄ，Ｊ＝１４．３Ｈｚ，１Ｈ），４．３３（ｄ，Ｊ＝１４．３Ｈｚ，１Ｈ），４．４８（ｍ，１Ｈ），６．７３（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９５（ｍ，４Ｈ），７．１１（ｔ，Ｊ＝７．３８Ｈｚ，１Ｈ），７．３（ｍ，２Ｈ）．

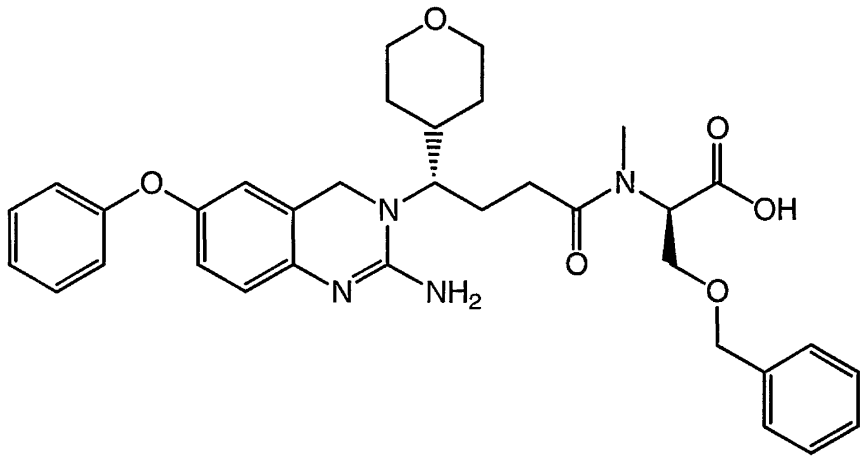
【実施例１５０】

【１０９０】

２－｛［４－（２－アミノ－６－フェノキシ－４Ｈ－キナゾリン－３－イル）－４Ｓ－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－ブチリル］－メチル－アミノ｝－３Ｒ－ベンジルオキシ－プロピオン酸

【１０９１】

【化２１１】



【１０９２】

段階Ａ：

Ｂｏｃ－Ｄ－Ｓｅｒ（ベンジル）－ＯＨ（１ｇ、３．４ミリモル）、ＣＨ$_{3}$Ｉ（ジエチルエーテル中２Ｍ、１６ｍＬ）の溶液（１６ｍＬのＤＭＦ中）を０℃に冷却し、次にＮａＨ（６０重量％、０．３１ｇ、７．２ミリモル）を添加した。反応混合物を０℃未満で５時間撹拌し、次に冷凍庫内で１晩保存した。更なるＣＨ$_{3}$Ｉ（ジエチルエーテル中２Ｍ、５ｍＬ）を添加し、５時間撹拌を継続した。反応物を水でクエンチし、ＨＣｌでｐＨ３に酸性化し、次にジエチルエーテル（４×１００ｍＬ）で抽出した。有機層をＭｇＳＯ$_{4}$で乾燥し、蒸発させると３Ｒ－ベンジルオキシ－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－メチル－アミノ）－プロピオン酸を粗油として生成した。
ＭＨ$^{+}$　２１０．０（ＭＨ$^{+}$－Ｂｏｃ）

【１０９３】

段階Ｂ：

段階Ａで単離した油（１．１ｇ、３．４ミリモル）、濃Ｈ$_{2}$ＳＯ$_{4}$（０．７ｍＬ）の溶液（５０ｍＬのＭｅＯＨ中）を２４時間還流した。更なるＨ$_{2}$ＳＯ$_{4}$（１ｍＬ）を添加し、反応混合物を更に５時間還流した。ＭｅＯＨを真空除去した。次に反応混合物にＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$（１００ｍＬ）を添加し、水層をＮＨ$_{4}$ＯＨで塩基性にした。層を分離し、水層をＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$で抽出した（２×１００ｍＬ）。有機層を合わせ、ＭｇＳＯ$_{4}$で乾燥し、濾取し、蒸発させると３Ｒ－ベンジルオキシ－２－メチルアミノ－プロピオン酸メチルエステルを油として生成した。
ＭＨ$^{+}$　２２３．９

【１０９４】

段階Ｃ：

段階Ｃで単離した油（０．７ｇ、３ミリモル）、４－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ－４－シクロヘキシル－酪酸（０．７６ｇ、３ミリモル）及びＨＯＢＴ（０．６ｇ、４．４ミリモル）の氷冷溶液（１００ｍＬのCH_2Cl_2中）にＴＥＡ（０．８７ｍＬ、７ミリモル）を添加し、次に１，３－ジメチルアミノプロピル－３－エチルカルボジイミド（ＥＤＣ、０．８ｇ、４．２ミリモル）を添加した。反応混合物を室温に暖め、１晩撹拌した。反応混合物をクエン酸水溶液を添加することにより酸性化した。次にこの混合物をＥｔＯＡｃ（２×１００ｍＬ）により抽出した。有機層を合わせ、$MgSO_4$で乾燥し、蒸発させると３Ｒ－ベンジルオキシ－２－｛［４－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ－４Ｓ－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－ブチリル］－メチル－アミノ｝－プロピオン酸メチルエステルを油として生成した。

MH^+　４２９．９

【１０９５】

段階Ｄ：

段階Ｃで単離した油（１．５ｇ、３ミリモル）の溶液（１００ｍＬの１０％CH_2Cl_2中）を室温で５時間撹拌した。溶媒及び大部分のＴＦＡを蒸発させると溶液を生成し、それを$NaHCO_3$飽和水溶液で塩基性にし、CH_2Cl_2（２×１００ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、$MgSO_4$で乾燥し、蒸発させると２－｛［４－アミノ－４Ｓ－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－ブチリル］－メチル－アミノ｝－３Ｒ－ベンジルオキシ－プロピオン酸メチルエステルを油として生成した。

MH^+　３９２．９

【１０９６】

段階Ｅ：

段階Ｄで単離した油（０．５ｇ、１．３ミリモル）、２－ニトロ－５－フェノキシ－ベンズアルデヒド（０．３３ｇ、１．３ミリモル）の溶液（５０ｍＬのメチレンクロリド中）を室温で１晩撹拌した。$NaBH(OAc)_3$（０．５８ｇ、２．６ミリモル）を添加し、反応混合物を室温で５時間撹拌した。次に反応混合物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）中に注入した。有機層を生理食塩水で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、濾取し、蒸発させた。カラムクロマトグラフィー（１：１のヘプタン：ＥｔＯＡｃ）により３Ｒ－ベンジルオキシ－２－｛メチル－［４－（２－ニトロ－５－フェノキシ－ベンジルアミノ）－４Ｓ－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－ブチリル］－アミノ｝－プロピオン酸メチルエステルを油として生成した。

MH^+　６２０．８

【１０９７】

段階Ｆ：

段階Ｅで単離した油（０．５ｇ、０．８ミリモル）の溶液（１０ｍＬのＭｅＯＨ中）にN_2下で０．１ｇの１０％活性炭素上Ｐｄを添加した。反応混合物を５ｐｓｉ下で２時間水素化にかけた。触媒を濾去し、濾液を蒸発させると２－｛［４－（２－アミノ－５－フェノキシ－ベンジルアミノ）－４Ｓ－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－ブチリル］－メチル－アミノ｝－３Ｒ－ベンジルオキシ－プロピオン酸メチルエステルを油として生成した。

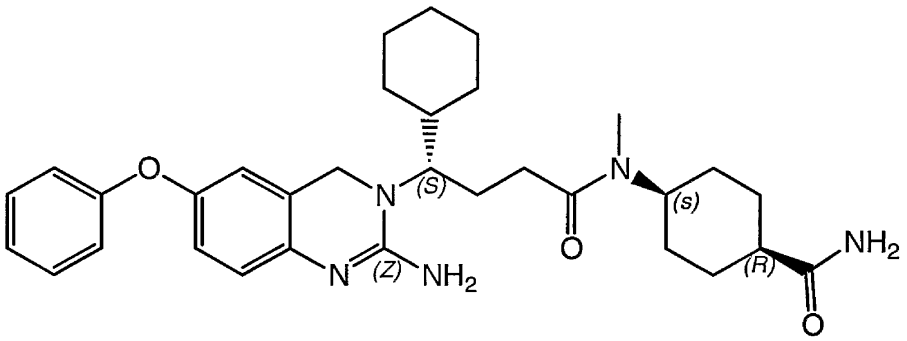
MH^+　５９０．８

【１０９８】

段階Ｇ：

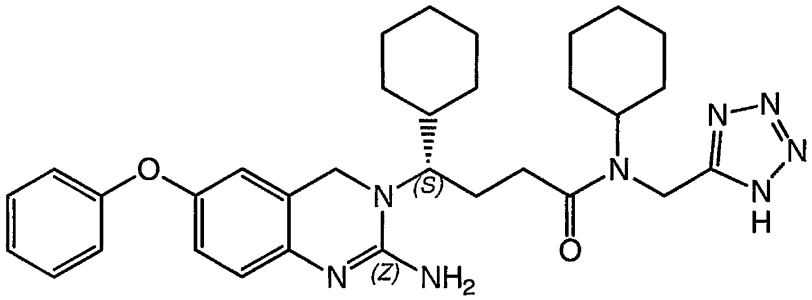
段階Ｆで単離した油（０．４８ｇ、０．８ミリモル）、ＢｒＣＮ（CH_2Cl_2中３Ｍ、０．４１ｍＬ）の溶液（５０ｍＬのＥｔＯＨ中）を室温で１晩撹拌した。ＥｔＯＨを蒸発させた。生成された油をジエチルエーテル（５０ｍＬ）中で３０分間撹拌し、形成した沈殿物を回収すると２－｛［４－（２－アミノ－６－フェノキシ－４Ｈ－キナゾリン－３－イル）－４Ｓ－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－ブチリル］－メチル－アミノ｝－３Ｒ－ベンジルオキシ－プロピオン酸メチルエステルを固体として、その対応するＨＢ

ｒ塩として生成した。
ＭＨ$^{+}$　６１５．８
【１０９９】
段階Ｈ：
段階Ｇで単離した固体（０．２４ｇ、０．４ミリモル）の溶液（３０ｍＬのＭｅＯＨ中）に１ＮのＮａＯＨ（０．６ｍＬ）を添加した。反応混合物を室温で１晩撹拌し、次にクエン酸で酸性化した。メタノールを蒸発させると粗油を生成し、それをＧｉｌｓｏｎＨＰＬＣにより精製すると２－｛［４－（２－アミノ－６－フェノキシ－４Ｈ－キナゾリン－３－イル）－４Ｓ－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－ブチリル］－メチル－アミノ｝－３Ｒ－ベンジルオキシ－プロピオン酸をそのＴＦＡ塩として生成した。
ＭＨ$^{+}$　６０１．７
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ１．１８－２．１８（ｍ，１１Ｈ），２．９（ｓ，３Ｈ），３，２７－３．３６（ｍ，２Ｈ），３．８－４．０（ｍ，４Ｈ），４．１８－４．２５（ｍ，２Ｈ），４．５０（ｄ，Ｊ＝１１．８７Ｈｚ，１Ｈ），４．５５（ｄ，Ｊ＝１１．８７Ｈｚ，１Ｈ），６．７（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝２．６Ｈｚ），６．８－７．０（ｍ，４Ｈ），７．１－７．２（ｍ，２Ｈ），７．２８－７．３３（ｍ，６Ｈ）．
【実施例１５１】
【１１００】
４－｛［４－（２－アミノ－６－フェノキシ－４Ｈ－キナゾリン－３－イル）－４Ｓ－シクロヘキシル－ブチリル］－メチル－アミノ｝－Ｓ，Ｒ－シクロヘキサンカルボン酸アミド
【１１０１】
【化２１２】



【１１０２】
段階Ａ：
４－｛［４－（２－アミノ－６－フェノキシ－４Ｈ－キナゾリン－３－イル）－４Ｓ－シクロヘキシル－ブチリル］－メチル－アミノ｝－Ｓ，Ｒ－シクロヘキサンカルボン酸（１．５１ｇ、２．３ミリモル）及びトリエチルアミン（０．９５ｍＬ、６．８ミリモル）の撹拌溶液（５０ｍＬのジクロロメタン中）にジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボネート（１．２５ｇ、５．７ミリモル）を添加した。次に反応混合物を室温で１晩撹拌した。Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１．０ｍＬ、５．８ミリモル）を添加した。反応混合物を更に４８時間室温で撹拌した。ジクロロメタン（５０ｍＬ）を添加した。反応混合物を塩酸水溶液（１．０Ｍ）で２回そして水で１回洗浄し、次に硫酸マグネシウム上で乾燥した。溶液を濾過し、濃縮すると白色固体を生成した。固体をＴＨＦ（２０ｍＬ）に溶解した。水酸化ナトリウム（１Ｎ、３．８ｍＬ、３．８ミリモル）を添加した。溶液を室温で１晩撹拌した。塩酸水溶液（１．０Ｎ）を添加することにより溶液をｐＨ４に酸性化した。溶液を酢酸エチルで２回抽出した。合わせた酢酸エチル抽出物を水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥した。溶液を濾過し、濃縮すると４－｛［４－（２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ－６－フェノキシ－４Ｈ－キナゾリン－３－イル）－４Ｓ－シクロヘキシル－ブチリル］－メチル－アミノ｝－Ｓ，Ｒ－シクロヘキサンカルボン酸を白色固体

として生成した。
ＭＨ＋　６４７．４
【１１０３】
段階Ｂ：
段階Ａで単離した白色固体（０．１０４ｇ、０．１６ミリモル）、塩化アンモニウム（０．０１７ｇ、０．３２ミリモル）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０８ｍＬ、０．４８ミリモル）の撹拌溶液（１．０ｍＬのＤＭＦ中）にＨＢＴＵ（０．０７３ｇ、０．１９ミリモル）を添加した。室温で１晩撹拌後、反応混合物をジエチルエーテル（３．０ｍＬ）で希釈した。反応混合物を塩酸水溶液（１．０Ｎ）で２回、水で１回抽出し、硫酸マグネシウム上で乾燥した。反応混合物を濾過し、濃縮すると残渣を生成した。残渣をジクロロメタン（１．０ｍＬ）中に溶解した。トリフルオロ酢酸（１．０ｍＬ）を添加した。生成された溶液を室温で１時間撹拌した。次に溶液を濃縮すると残渣を生成した。残渣をＨＰＬＣにより精製すると４－｛［４－（２－アミノ－６－フェノキシ－４Ｈ－キナゾリン－３－イル）－４Ｓ－シクロヘキシル－ブチリル］－メチル－アミノ｝－Ｓ，Ｒ－シクロヘキサンカルボン酸アミドを白色固体として生成した。
ＭＨ＋　５４６．７
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）：δ７．８３（ｓ，１Ｈ），７．３９（ｍ，１Ｈ），６．９０－７．２０（ｍ，５Ｈ），６．７４（ｍ，１Ｈ），４．３０－４．４７（ｍ，２Ｈ），３．５０－３．９０（ｂｒｏａｄ　ｍ，３Ｈ）．２．００－２．４０（ｍ，５Ｈ），１．００－２．００（ｍ，２Ｈ）．
【実施例１５２】
【１１０４】
４－（２－アミノ－６－フェノキシ－４Ｈ－キナゾリン－３－イル）－４Ｓ，Ｎ－ジシクロヘキシル－Ｎ－（１Ｈ－テトラゾール－５－イルメチル）－ブチルアミド
【１１０５】
【化２１３】



【１１０６】
段階Ａ：
室温のＮ－フタロイルグリシン（１１．９２ｇ、５８ミリモル）の撹拌溶液（２００ｍＬのジクロロメタン中）にオキサリルクロリド（７．５ｍＬ、８７ミリモル）を添加した。次にＤＭＦ（２滴）を添加した。生成された溶液を室温で４時間撹拌後、濃縮した。次にジクロロメタン（１００ｍＬ、無水）を残渣に添加した。ベンジルアミン（９．５ｍＬ、８７ミリモル）を生成された溶液に緩徐に添加した。次にトリエチルアミン（１２ｍＬ、８７ミリモル）を溶液中に緩徐に添加した。トリエチルアミンの添加完了の３０分後、ジクロロメタン（２００ｍＬ）及びメタノール（５０ｍＬ）を添加した。生成された溶液を２ＮのＨＣｌ溶液で２回、１ＮのＮａＯＨ溶液で１回そして１ＮのＨＣｌで１回抽出し、次にＭｇＳＯ$_{4}$上で乾燥した。溶液を濾過し、濃縮するとＮ－ベンジル－２－（１，３－ジオキソ－１，３－ジヒドロ－イソインドール－２－イル）－アセトアミドを白色固体として生成した。
ＭＨ＋＝２９４．９
【１１０７】

段階Ｂ：

段階Ａで単離した白色固体（８．０２ｇ、２７．２ミリモル）の溶解（１００ｍＬのアセトニトリル中）を還流加熱により達成した。溶液を０℃に冷却後、NaN_3（２．３０ｇ、３５．４ミリモル）及びトリフルオロメタンスルホン酸無水物（１０ｇ、３５．４ミリモル）を添加した。次に生成された溶液を室温で１晩撹拌した。ジクロロメタン（２００ｍＬ）を添加した。生成された溶液を重炭酸ナトリウム飽和溶液で３回、そして生理食塩水で１回洗浄し、次に$MgSO_4$上で乾燥した。溶液を濾過し、濃縮すると２－（１－ベンジル－１Ｈ－テトラゾール－５－イルメチル）－イソインドール－１，３－ジオンを白色固体として生成した。

MH^+＝３２０．０

【１１０８】

段階Ｃ：

段階Ｂで単離した固体（７．８８ｇ、２４．７ミリモル）の撹拌溶液（３００ｍＬのエタノール中）にヒドラジン（１．５８ｇ、４９．３ミリモル）を添加した。次に反応混合物を４時間還流した。室温に冷却後、溶液からの白色固体を濾去した。濾液を濃縮した。アセトニトリル（５０ｍＬ）を残渣に添加した。溶液からの沈殿物を濾去した。濾液を濃縮すると無色の油を生成し、それを１ＮのＨＣｌ（ジエチルエーテル中）で処理するとＣ－（１－ベンジル－１Ｈ－テトラゾール－５－イル）－メチルアミンを白色固体として、その対応するＨＣｌ塩として生成した。

MH^+＝１９０．１

【１１０９】

段階Ｄ：

段階Ｃで単離した固体（３．２７ｇ、１４．５ミリモル）の撹拌溶液（１００ｍＬのメタノール中）に酢酸ナトリウム（１．４３ｇ、１７．４ミリモル）及びシクロヘキサノン（１．６５ｍＬ、１５．９ミリモル）を添加した。生成された溶液を濃縮し、次にＴＨＦ（５０ｍＬ）及びジクロロメタン（５０ｍＬ）を添加した。溶液を０℃に冷却し、トリアセトキシホウ水素化ナトリウム（６．１４ｇ、２９ミリモル）を添加した。生成された溶液をこの温度で６時間撹拌し、次に室温で６時間撹拌した。反応混合物を濃縮して残渣を生成した。残渣を１Ｎの塩酸溶液（５０ｍＬ）に溶解した。生成された溶液をジエチルエーテルで１回抽出した。溶液から発泡を認めなくなるまで、重炭酸ナトリウムを水溶液中に緩徐に添加した。溶液を酢酸エチルで３回抽出した。合わせた酢酸エチル抽出物を$MgSO_4$上で乾燥した。溶液を濃縮すると（１－ベンジル－１Ｈ－テトラゾール－５－イルメチル）－シクロヘキシル－アミンを無色の油として生成した。

MH^+＝２７２．１

【１１１０】

段階Ｅ：

４－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ－４－シクロヘキシル－酪酸（２．６３ｇ、９．２ミリモル）、段階Ｄで単離した油（２．５０ｇ、９．２ミリモル）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（３．２ｍＬ、１８．４ミリモル）の撹拌溶液（５０ｍＬのＤＭＦ中）に、ＨＢＴＵ（４．１９ｇ、１１．０ミリモル）を添加した。室温で１晩撹拌後、溶液をジエチルエーテル（２００ｍＬ）で希釈した。溶液を水で３回抽出し、硫酸マグネシウム上で乾燥した。次に溶液を濃縮すると｛３－［（１－ベンジル－１Ｈ－テトラゾール－５－イルメチル）－シクロヘキシル－カルバモイル］－１Ｓ－シクロヘキシル－プロピル｝－カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルを無色の油として生成した。

MH^+＝５３９．２

【１１１１】

段階Ｆ：

段階Ｅで単離した油（２．３４ｇ、４．３ミリモル）の撹拌溶液（５０ｍＬのＴＨＦ及び５０ｍＬのエタノール中）に$Pd(OH)_2$（３．２５ｇ、炭素上２０％）を添加した。溶液を室温で５０ｐｓｉ下で５時間水素化した。溶液を濾過し、濃縮すると白色固体を

生成した。MH^+＝４４９．０。白色固体（１．２９ｇ、２．９ミリモル）の溶液（２１ｍＬのジクロロメタン中）にトリフルオロ酢酸（２１ｍＬ）を添加した。生成された溶液を室温で１時間撹拌し、次に濃縮すると、その対応するＴＦＡ塩としての残渣として４－アミノ－４Ｓ，Ｎ－ジシクロヘキシル－Ｎ－（１Ｈ－テトラゾール－５－イルメチル）－ブチルアミドを生成した。

【１１１２】

段階Ｇ：

段階Ｇで単離した物質（０．６６ｇ）の撹拌溶液（３０ｍＬのメタノール中）に２－ニトロ－５－フェノキシ－ベンズアルデヒド（０．３１８ｇ、１．３ミリモル）及び酢酸ナトリウム（０．３２ｇ、３．９ミリモル）を添加した。生成された溶液を濃縮して乾燥させた。ジクロロメタン（３０ｍＬ）、ＴＨＦ（３０ｍＬ）及び４Åの分子ふるい（４ｇ）を添加した。室温で１時間撹拌後、生成された溶液を０℃に冷却した。トリアセトキシホウ水素化ナトリウム（０．５５ｇ、２．６ミリモル）を溶液中に緩徐に添加した。溶液を０℃で８時間撹拌し、次に室温で１晩暖めた。ジエチルエーテル（２００ｍＬ）を添加した。生成された溶液を濾過し、重炭酸ナトリウム飽和溶液で３回抽出し、硫酸マグネシウム上で乾燥した。溶液を濾過し、濃縮すると４Ｓ，Ｎ－ジシクロヘキシル－４－（２－ニトロ－５－フェノキシ－ベンジルアミノ）－Ｎ－（１Ｈ－テトラゾール－５－イルメチル）－ブチルアミドを僅かに着色した油として生成した。

MH^+＝５７５．８

【１１１３】

段階Ｈ：

段階Ｈで単離した油（０．３５ｇ、０．６ミリモル）の溶液（２０ｍＬのエタノール及び２０ｍＬのＴＨＦ中）に、１０％炭素上パラジウム（０．２７ｇ）を添加した。生成された溶液を２０ｐｓｉで１時間の水素化にかけた。生成された溶液を濾過した。臭化シアン（ジクロロメタン中３Ｍ、０．３０ｍＬ、０．９ミリモル）を添加した。溶液を室温で１晩撹拌した。次に溶液を濃縮すると残渣を生成した。残渣をＨＰＬＣにより精製すると４－（２－アミノ－６－フェノキシ－４Ｈ－キナゾリン－３－イル）－４Ｓ，Ｎ－ジシクロヘキシル－Ｎ－（１Ｈ－テトラゾール－５－イルメチル）－ブチルアミドをその対応するＴＦＡ塩として白色固体として生成した。

MH^+＝５７０．９

^1H ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）：δ７．８５（ｓ，２Ｈ），６．７３－７．４１（ｍ，８Ｈ），４．６３（ｓ，２Ｈ），４．３５－４．５０（ｍ，２Ｈ），３．７９－３．８２（ｍ，２Ｈ）．２．００－２．４５（ｍ，３Ｈ），１．００－２．００（ｍ，２３Ｈ）．

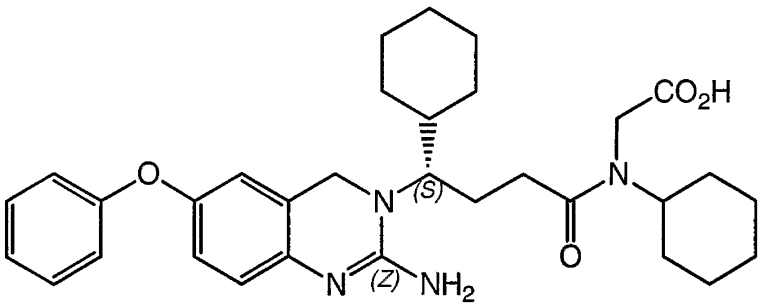
【実施例１５３】

【１１１４】

｛［４－（２－アミノ－６－フェノキシ－４Ｈ－キナゾリン－３－イル）－４Ｓ－シクロヘキシル－ブチリル］－シクロヘキシル－アミノ｝－酢酸

【１１１５】

【化２１４】



【１１１６】

段階Ａ：

実施例１５２、段階Ｃの生成物にアミノアセトニトリル塩酸塩を置き換えることを除いて、実施例１５２、段階Ｄの方法に従って、シロヘキシルアミノ－アミノアセトニトリルを白色固体として調製した。

ＭＨ$^{+}$＝１３９．１

【１１１７】

段階Ｂ：

実施例１５２、段階Ｄの生成物に対し実施例１５３、段階Ａの生成物を置き換えることを除いて、実施例１５２、段階Ｅの方法に従って、［３－（シアノメチル－シクロヘキシル－カルバモイル）－１Ｓ－シクロヘキシル－プロピル］－カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルを僅かに着色した油として調製した。

ＭＨ$^{+}$＝４０６．４

【１１１８】

段階Ｃ：

段階Ｂで単離した油（６．１０ｇ、１５．０ミリモル）の撹拌溶液（２０ｍＬのジクロロメタン中）にトリフルオロ酢酸（２０ｍＬ）を添加した。生成された溶液を室温で２時間撹拌した。次に溶液を濃縮した。塩酸溶液（１Ｎ、１０ｍＬ）を残渣に添加した。生成された溶液をジエチルエーテルで１回抽出した。水溶液から発泡を認めなくなるまで重炭酸ナトリウムを添加した。水溶液を酢酸エチルで３回抽出した。合わせた酢酸エチル抽出物を硫酸マグネシウム上で乾燥した。生成された溶液を濾過し、濃縮すると灰色の固体として［（４－アミノ－４Ｓ－シクロヘキシル－ブチリル）－シクロヘキシル－アミノ］－酢酸を生成した。

ＭＨ$^{+}$＝３２４．０

【１１１９】

段階Ｄ：

段階Ｃで単離した固体（３．４０ｇ、１０．５ミリモル）の撹拌溶液に、２－ニトロ－５－フェノキシ－ベンズアルデヒド（２．７１ｇ、１１．１ミリモル）（２０ｍＬのＴＨＦ中）、ジクロロメタン（４０ｍＬ）及び４Å分子ふるい（６ｇ）を添加した。室温で１時間撹拌後、溶液を０℃に冷却した。トリアセトキシ－ホウ水素化ナトリウム（４．７２ｇ、２２．３ミリモル）を溶液中に緩徐に添加した。生成された溶液を０℃で８時間撹拌し、次に室温に１晩暖めた。ジエチルエーテル（２００ｍＬ）を添加した。生成された溶液をＣｅｌｉｔｅパッドを通して濾過した。濾液を１ＮのＨＣｌ溶液で３回抽出した。合わせたＨＣｌ水溶液抽出物は固形の重炭酸ナトリウムを添加することにより中和した。水溶液を酢酸エチルで２回抽出した。合わせた酢酸エチル抽出物は硫酸マグネシウム上で乾燥した。溶液を濾過し、濃縮すると｛シクロヘキシル－［４－Ｓシクロヘキシル－４－（２－ニトロ－５－フェノキシ－ベンジルアミノ）－ブチリル］－アミノ｝－酢酸を僅かに着色した油として生成した。

ＭＨ$^{+}$＝５５１．０

【１１２０】

段階Ｅ：

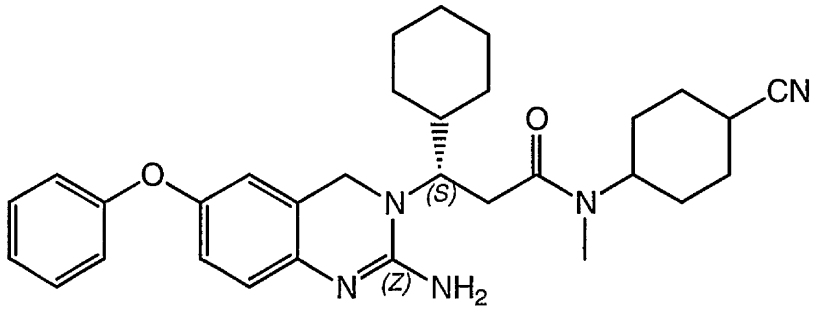
実施例１５２、段階Ｇの生成物に対して前記の段階Ｄの生成物を置き換えることを除いて、実施例１５２、段階Ｈの方法に従い、白色固体として｛［４－（２－アミノ－６－フェノキシ－４Ｈ－キナゾリン－３－イル）－４Ｓ－シクロヘキシル－ブチリル］－シクロヘキシル－アミノ｝－酢酸を調製した。

ＭＨ$^{+}$＝５４６．０

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）：δ１０．８０（ｓ，１Ｈ），７．９１（ｓ，１Ｈ），６．９６－７．４７（ｍ，８Ｈ），４．３５－４．５０（ｍ，２Ｈ），３．８１－３．８７（ｍ，３Ｈ）．２．００－２．４５（ｍ，５Ｈ），１．００－２．００（ｍ，２３Ｈ）．

【実施例１５４】

【１１２１】
３－（２－アミノ－６－フェノキシ－４Ｈ－キナゾリン－３－イル）－Ｎ－（４－シアノ－シクロヘキシル）－３Ｓ－シクロヘキシル－Ｎ－メチル－プロピオンアミド
【１１２２】
【化２１５】



【１１２３】
段階Ａ：
０℃のＢｏｃ－Ｄ－シクロヘキシルグリシン（４．２５ｇ、１６．５ミリモル）及びトリエチルアミン（２．７ｍｌ、１９．８ミリモル）の撹拌溶液（１００ｍＬのＴＨＦ中）にエチルクロロホルメートを添加した。生成された溶液をこの温度で１時間撹拌した。Ｎ－メチル－Ｎ－ニトロソ尿素（６．０ｇ、５８．２ミリモル）から調製直後のジエチルエーテル中ジアゾメタンを溶液中に緩徐に添加した。溶液を０℃で２時間、次に室温で１晩撹拌した。酢酸エチル（１００ｍＬ）を添加した。溶液を塩酸水溶液（１．０Ｎ）で１回、重炭酸ナトリウム飽和溶液で１回洗浄し、次に硫酸マグネシウム上で乾燥した。溶液を濾過し、濃縮すると白色固体を生成した。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ５．４０（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），５．１２（ｂｒ　ｍ，１Ｈ），４．０４（ｂｒ　ｍ，１Ｈ），０．９８－１．７６（ｍ，１１Ｈ），１．４３（ｓ，９Ｈ）．
【１１２４】
段階Ｂ
０℃の段階Ａで単離した白色固体（４．９９ｇ、１７．６ミリモル）の撹拌溶液（１００ｍＬのＴＨＦ及び１０ｍＬの水の溶媒混合物中）に、トリフルオロ酢酸銀（０．７８ｇ、３．５ミリモル）（トリエチルアミン（７．３ｍＬ、５２．７ミリモル）中）を添加した。生成された溶液を室温の暗所で４時間撹拌した。次にジエチルエーテル（１００ｍＬ）を添加した。生成された溶液を水酸化ナトリウム水溶液（１．０Ｎ）で３回抽出した。合わせた水相を２ＮのＨＣｌ溶液で酸性化した。生成された溶液を酢酸エチルで３回抽出した。合わせた酢酸エチル抽出物を硫酸マグネシウム上で乾燥した。溶液を濾過し、濃縮すると３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ－３－シクロヘキシル－プロピオン酸を僅かに着色した固体として生成した。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ５．６３（ｂｒｏａｄ　ｓ，１Ｈ），３．７４（ｂｒｏａｄ　ｍ，１Ｈ），２．５７（ｂｒｏａｄ　ｍ，２Ｈ），０．９８－１．７６（ｍ，１１Ｈ），１．４４（ｓ，９Ｈ）．
【１１２５】
段階Ｃ：
４－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ－４－シクロヘキシル－酪酸及びＮ－（４－シアノシクロヘキシル）に対して前記の段階Ｂからの固体を、実施例１５２、段階Ｄで単離した油に対してＮ－メチルアミン塩酸を置き換えることを除いて、実施例１５２、段階Ｅの方法に従って僅かに着色した油を得た。
MH^{+}＝２９２．０
実施例１５３、段階Ｂで単離した固体に対して僅かに着色した油を置き換えることを除

いて、実施例１５３、段階Ｃに従って、３－アミノ－Ｎ－（４－シアノシクロヘキシル）－３Ｓ－シクロヘキシル－Ｎ－メチル－プロピオンアミドを僅かに着色した油として調製した。

【１１２６】

段階Ｄ：

実施例１５３、段階Ｃで単離した固体に対して前記の段階Ｃで単離した油を置き換えることを除いて、実施例１５３、段階Ｄの方法に従って、（１．６３ｇ、８９％）のＮ－（４－シアノシクロヘキシル）－３Ｓ－シクロヘキシル－Ｎ－メチル－３－（２－ニトロ－５－フェノキシ－ベンジルアミノ）－プロピオンアミドを僅かに着色した固体として調製した。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ８．１４（ｍ，１Ｈ），６．９０－７．５０（ｍ，７Ｈ），４．９６（ｓ，２Ｈ），２．８９（ｓ，３Ｈ），２．５０－２．８３（ｍ，３Ｈ），２．０７（ｍ，２Ｈ），１．０８－１．７９（ｍ，１５Ｈ）．

【１１２７】

段階Ｅ：

実施例１５２、段階Ｇで単離した油に対して前記の段階Ｄで単離した油を置き換えることを除いて、実施例１５２、段階Ｈの方法に従って、３－（２－アミノ－６－フェノキシ－４Ｈ－キナゾリン－３－イル）－Ｎ－（４－シアノ－シクロヘキシル）－３Ｓ－シクロヘキシル－Ｎ－メチル－プロピオンアミドを白色固体として調製した。

ＭＨ$^{+}$＝５１３．９

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）：δ８．００（ｂｒｏａｄ　ｓ，２Ｈ），６．８９－７．４３（ｍ，８Ｈ），４．０９－４．５１（ｍ，３Ｈ），２．７７（ｓ，３Ｈ），２．６０－２．９５（ｍ，４Ｈ），１．００－２．００（ｍ，１９Ｈ）．

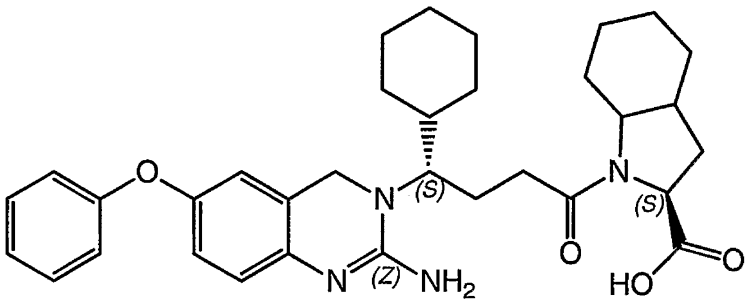
【実施例１５５】

【１１２８】

１－［４－（２－アミノ－６－フェノキシ－４Ｈ－キナゾリン－３－イル）－４Ｓ－シクロヘキシル－ブチリル］－オクタヒドロ－インドール－２－カルボン酸

【１１２９】

【化２１６】



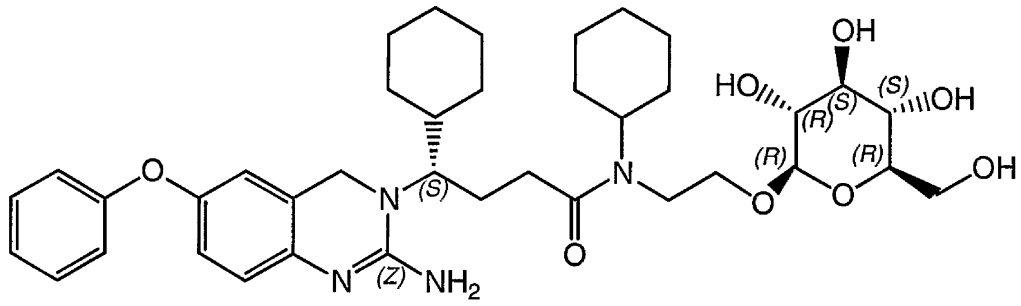
【１１３０】

段階Ａ：

０℃のＢｏｃ－Ｌ－オクタヒドロインドール－２Ｓ－カルボン酸（０．９８ｇ、３．６４ミリモル）の撹拌溶液（２０ｍＬのジクロロメタン及び３．０ｍＬのメタノールの溶媒混合物中）に（トリメチルシリル）ジアゾメタン（ヘキサン中２．０Ｍ、５．５ｍＬ、１０．９ミリモル）を添加した。生成された溶液を室温で２時間撹拌した。次に溶液を濃縮して残渣を生成した。残渣をジクロロメタン（１１ｍＬ）に溶解した。次にＴＦＡ（１１ｍＬ）を添加した。生成された溶液を室温で１時間撹拌した。次に溶液を濃縮した。水（２０ｍＬ）、次に過剰な固形の重炭酸ナトリウムを添加した。生成された溶液を酢酸エチルで３回抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸マグネシウム上で乾燥した。溶液を濾過し、濃縮すると無色の油としてオクタヒドロ－インドール－２Ｓ－カルボン酸メチルエステルを生成した。

ＭＨ$^{+}$＝１８４．１
【１１３１】
段階Ｂ：
実施例１５２、段階Ｄで単離した油に対して前記の段階Ａで単離した油を置き換えることを除いて、実施例１５２、段階Ｅの方法に従い、１－（４－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ－４－シクロヘキシル－ブチリル）－オクタヒドロ－インドール－２Ｓ－カルボン酸メチルエステルを僅かに着色した油として調製した。
ＭＨ$^{+}$＝４５０．９
【１１３２】
段階Ｃ：
実施例１５３、段階Ｂで単離した油に対して前記の段階Ｂで単離した油を置き換えることを除いて、実施例１５３、段階Ｃの方法に従い、１－（４－アミノ－４－シクロヘキシル－ブチリル）－オクタヒドロ－インドール－２Ｓ－カルボン酸メチルエステルを灰色の固体として調製した。
ＭＨ$^{+}$＝３５１．２
【１１３３】
段階Ｄ：
実施例３、段階Ｃで単離した固体に対して前記の段階Ｃで単離した固体を置き換えることを除いて、実施例１５３、段階Ｄの方法に従い、１－［４－Ｓ－シクロヘキシル－４－（２－ニトロ－５－フェノキシ－ベンジルアミノ）－ブチリル］－オクタヒドロ－インドール－２Ｓ－カルボン酸メチルエステルを僅かに着色した油として調製した。
ＭＨ$^{+}$＝５７８．２
【１１３４】
段階Ｅ：
実施例１５２、段階Ｇで単離した油に対して前記の段階Ｄで単離した油を置き換えることを除いて、実施例１５２、段階Ｈの方法に従い、１－［４－（２－アミノ－６－フェノキシ－４Ｈ－キナゾリン－３－イル）－４Ｓ－シクロヘキシル－ブチリル］－オクタヒドロ－インドール－２Ｓ－カルボン酸メチルエステルを白色固体として調製した。
ＭＨ$^{+}$＝５７３．３
【１１３５】
段階Ｆ：
段階Ｅで単離した固体（０．１３６５ｇ、０．２０ミリモル）の撹拌溶液（１．０ｍＬのＴＨＦ及び１．０ｍＬのメタノールの溶媒混合物中）に、水酸化ナトリウム水溶液（１．０Ｍ、０．６ｍＬ、０．６０ミリモル）を添加した。生成された溶液を室温で３時間撹拌した。次に溶液を塩酸水溶液（２．０Ｍ）で酸性化した。溶液をＨＰＬＣにより精製すると１－［４－（２－アミノ－６－フェノキシ－４Ｈ－キナゾリン－３－イル）－４Ｓ－シクロヘキシル－ブチリル］－オクタヒドロ－インドール－２Ｓ－カルボン酸を白色固体として生成した。
ＭＨ$^{+}$＝５５９．３
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）：δ１０．９６（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｓ，２Ｈ），７．３４－７．６２（ｍ，２Ｈ），６．９５－７．２３（ｍ，６Ｈ），４．１０－４．５０（ｍ，３Ｈ），３．７１－３．８１（ｍ，１Ｈ），３．０５－３．０９（ｍ，１Ｈ），０．７３－２．３４（ｍ，２８Ｈ）．
【実施例１５６】
【１１３６】
４－（２－アミノ－６－フェノキシ－４Ｈ－キナゾリン－３－イル）－４Ｓ，Ｎ－ジシクロヘキシル－Ｎ－［２Ｒ－（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ－トリヒドロキシ－６Ｒ－ヒドロキシメチル－テトラヒドロ－ピラン－２－イルオキシ）－エチル］－ブチルアミド
【１１３７】

【化２１７】



【１１３８】

段階Ａ：

２－シクロヘキシルアミノ－エタノール（１１．６ｇ、８１ミリモル）を１：１のジオキサン：水の混合物（２００ｍＬ）中に取り入れ、次に炭酸ナトリウム（８．６ｇ、８１ミリモル）を添加した。生成された溶液を氷浴で冷却し、Ｂｏｃ－無水物（１８．６ｍＬ、８１ミリモル）（５０ｍＬのジオキサン中）を添加した。反応混合物を室温で１晩撹拌し、次に水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を１ＮのＨＣｌ、飽和ＮａＨＣＯ$_3$及び生理食塩水で洗浄し、次に硫酸マグネシウム上で乾燥した。溶媒を真空除去すると透明な油を生成した。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）：δ１．０－１．３（ｍ，４Ｈ），１．４（ｓ，９Ｈ），１．４５－１．８（ｍ，６Ｈ），３．１（ｓ，２Ｈ），３．４（ｍ，２Ｈ），３．７（ｓ，１Ｈ），４．６（ｍ，１Ｈ）．

【１１３９】

段階Ｂ：

段階Ａからの油（４．６７ｇ、１９．２ミリモル）及びβ－Ｄ－グルコース五酢酸（１５ｇ、３８ミリモル）を無水ＤＣＭ（５０ｍＬ）中に取り入れた。反応混合物を氷浴で冷却し、三フッ化ホウ素－ジエチルエーテル付加物（２３．８６ｍＬ、１９０ミリモル）を緩徐に添加した。反応混合物を室温で１晩撹拌した。反応が完了し、Ｂｏｃ基が除去された。反応混合物を氷水中に注入し、ＤＣＭで抽出した。ＤＣＭ抽出物を合わせ、冷却飽和ＮａＨＣＯ$_3$及び生理食塩水で洗浄し、次に硫酸ナトリウム上で乾燥した。溶媒を真空除去すると残渣を生成し、それを９５／５のＤＣＭ／ＭｅＯＨによる順相カラム上で精製すると油を生成した。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ１．０－１．３（ｍ，５Ｈ），１．６－１．９（ｍ，６Ｈ），１．９５（ｓ，３Ｈ），１．９８（ｓ，３Ｈ），２．０５（ｓ，３Ｈ），２．１（ｓ，３Ｈ），２．３８（ｍ，１Ｈ），２．７５（ｍ，２Ｈ），３．６４（ｍ，２Ｈ），３．９４（ｍ，１Ｈ），４．１２（ｍ，１Ｈ），４．２６（ｍ，１Ｈ），４．５５（ｄ，１Ｈ），４．９８（ｔ，１Ｈ），５．１（ｔ，１Ｈ），５．２（ｔ，１Ｈ）．

【１１４０】

段階Ｃ：

段階Ｂからの油（３．０ｇ、６．３ミリモル）の溶液（３５ｍＬのＤＭＦ中）に４－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ－４－シクロヘキシル－酪酸（１．８５ｇ、６．３ミリモル）、ＨＯＢＴ（１．０６ｇ、７．９ミリモル）、ＥＤＣ（１．５ｇ、７．９ミリモル）及びＤＩＰＥＡ（１．６ｍＬ、９．５ミリモル）を添加した。反応混合物を室温で１晩撹拌した。反応物を水でクエンチし、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル抽出物を飽和ＮａＨＣＯ$_3$及び生理食塩水で洗浄し、次に硫酸ナトリウム上で乾燥した。溶媒を蒸発させ、残渣を９５／５のＤＣＭ／ＭｅＯＨにより順相カラム上で精製すると淡黄色の油を生成した。

ＭＨ$^+$　７４１．０

【１１４１】

段階Ｄ：

段階Ｃからの油（２．０ｇ、２．７ミリモル）をＤＣＭ（２０ｍＬ）中に取り込み、次にＴＦＡ（１０ｍＬ）を添加した。反応混合物を室温で２時間撹拌した。反応混合物を飽和ＮａＨＣＯ$_3$でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル抽出物を生理食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥した。溶媒を真空除去すると残渣を生成し、それを更に精製することなく次の段階に使用した。

ＭＨ$^+$　６４１．０

【１１４２】

段階Ｅ：

段階Ｄからの生成物（１．０ｇ、１．５６ミリモル）及び２－ニトロ－５－フェノキシ－ベンズアルデヒド（０．４２ｇ、１．５６ミリモル）をメタノール（２０ｍＬ）中に取り入れ、室温で１晩撹拌した。反応混合物を氷浴で冷却した。ホウ水素化ナトリウムペレット（０．１８ｇ、４．８ミリモル）を添加し、反応混合物を発泡させた。１時間後、反応物を酢酸でクエンチして中性のｐＨにした。酢酸エチルを添加し、生成された溶液をＮａＨＣＯ$_3$飽和溶液及び生理食塩水で洗浄し、次に硫酸ナトリウム上で乾燥した。溶媒を真空除去すると残渣を生成し、それを９８／２のＤＣＭ／ＭｅＯＨにより順相カラム上で精製すると残渣を生成した。

ＭＨ$^+$　８６７．９

【１１４３】

段階Ｆ：

Ｅからの残渣（０．５ｇ、０．５７ミリモル）をエタノール（１５ｍＬ）中に取り込み、１０％Ｐｄ／Ｃ（０．１０ｇ）を添加した。反応混合物をＨ$_2$下で４時間撹拌した。次に反応混合物をＣｅｌｉｔｅを通して濾過した。溶媒を除去すると粗物質として残渣を生成した。

ＭＨ$^+$　８３７．９

【１１４４】

段階Ｇ：

段階Ｆからの粗物質（０．５ｇ、０．５７ミリモル）をエタノール（８ｍＬ）中に取り入れ、次に３Ｍの臭化シアン（０．２８８ｍＬ、０．８６ミリモル）（ＤＣＭ中）を添加した。反応混合物を８０℃で２．５時間撹拌した。反応混合物をＮａＨＣＯ$_3$飽和溶液でクエンチし、次に酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を生理食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥した。溶媒を真空除去すると残渣を生成し、それを９７．５／２．５のＤＣＭ／ＭｅＯＨによる順相カラム上で精製すると白色固体を生成した。

ＭＨ$^+$　８６３．０

【１１４５】

段階Ｈ：

段階Ｇで調製した白色固体（０．１０ｇ、０．１２ミリモル）の溶液（４ｍＬのメタノール中）にヒドラジン一水和物（７５μＬ、２．４ミリモル）を添加した。反応混合物を室温で２．５時間撹拌した。溶媒を真空除去し、残渣をＨＰＬＣ上で精製した。所望の画分を飽和ＮａＨＣＯ$_3$で塩基性にし、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル抽出物を生理食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥した。溶媒を真空除去し、残渣をイソプロパノール（４ｍＬ）中に取り込み、１ＮのＨＣｌを添加し、次に水（８ｍＬ）を添加した。生成された溶液を凍結乾燥すると白色粉末として主題化合物を生成した。

ＭＨ$^+$　６９５．４

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ０．８－１．３（ｍ，１０Ｈ），１．３２－１．７５（ｍ，１２Ｈ），１．８－２．８（ｍ，５Ｈ），３．２－４．５（ｍ，１６Ｈ），６．６５（ｓ，１Ｈ），６．８（ｍ，３Ｈ），７．１（ｍ，２Ｈ），７．３０（ｍ，２Ｈ），７．９（ｓ，２Ｈ），１０．６（ｓ，１Ｈ）．

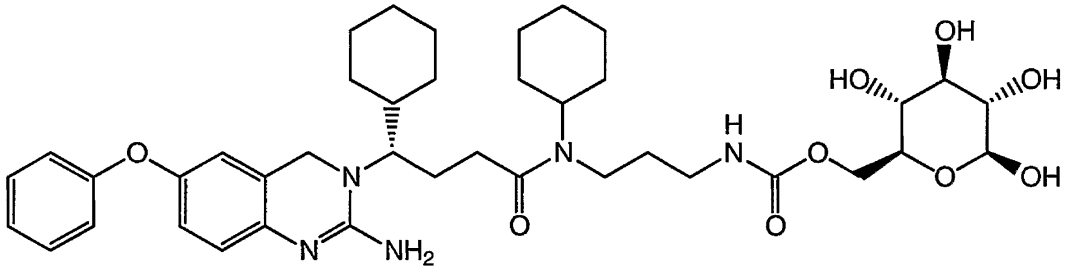
【実施例１５７】

【１１４６】

（３－｛［４－（２－アミノ－６－フェノキシ－４Ｈ－キナゾリン－３－イル）－４Ｓ－シクロヘキシル－ブチリル］－シクロヘキシル－アミノ｝－プロピル）－カルバミン酸３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ，６Ｓ－テトラヒドロキシ－テトラヒドロ－ピラン－２Ｒ－イルメチルエステル

【１１４７】

【化２１８】



【１１４８】

段階Ａ：

Ｏｒｇ．Ｂｉｏｍｏｌ．Ｃｈｅｍ．，２００３，１，７６７－７７１に開示された方法に従って合成された、イミダゾール－１－カルボン酸３，４，５，６－テトラキス－ベンジルオキシ－テトラヒドロ－ピラン－２－イルメチルエステル（０．１１４ｇ、０．１８ミリモル）をN_2下でＴＨＦ（１０ｍＬ）中に取り入れた。１，３－ジアミノプロパン（０．０６７ｍＬ、０．７２ミリモル）及びトリエチルアミン（０．２７８ｍＬ、１．８ミリモル）を添加し、反応混合物を室温で１時間撹拌した。反応物を水でクエンチし、生成された溶液を酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を水及び生理食塩水で洗浄し、次に硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空濃縮すると黄色の油を生成し、それを更に精製せずに次の段階に使用した。

MH^+　６４１．０

【１１４９】

段階Ｂ：

段階Ａからの黄色の油（０．１０ｇ、０．１６ミリモル）及びシクロヘキサノン（０．０３２ｍＬ、０．３２ミリモル）をＴＨＦ（１０ｍＬ）中に取り入れた。次に反応混合物を室温で１時間撹拌した。トリアセトキシホウ水素化ナトリウム（０．１３５ｇ、０．６４ミリモル）を添加し、反応混合物を室温で１晩撹拌した。酢酸エチルを添加し、生成された溶液を$NaHCO_3$飽和水溶液及び生理食塩水で洗浄し、次に硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空濃縮すると油を生成し、それを更に精製せずに次の段階に取り入れた。

MH^+　７２３．０

【１１５０】

段階Ｃ：

段階Ｂからの油（２．５８ｇ、３．６ミリモル）の溶液（３５ｍＬのＤＭＦ中）に（Ｓ）－４－ｔ－ブトキシカルボニルアミノ－４－シクロヘキシル酪酸（１．２７ｇ、４．５ミリモル）、ＨＯＢＴ（０．７３ｇ、５．４ミリモル）、ＥＤＣ（１．０ｇ、５．４ミリモル）及びＤＩＰＥＡ（１．２５ｍＬ、７．２ミリモル）を添加した。反応混合物を室温で１晩撹拌した。反応物を水でクエンチし、生成された混合物を酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を$NaHCO_3$飽和水溶液及び生理食塩水で洗浄し、次に硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濃縮し、残渣を９９：１のＤＣＭ：ＭｅＯＨによる順相カラム上で精製すると淡黄色の油を生成した。

MH^+　９８９．９

【１１５１】

段階Ｄ：

段階Ｃからの油（１．５８ｇ、０．１６ミリモル）をＤＣＭ（２０ｍＬ）中に取り入れ

、次にＴＦＡ（１０ｍＬ）を添加した。溶液を室温で２時間撹拌し、次に$NaHCO_3$飽和水溶液でクエンチした。生成された混合物を酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を生理食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空濃縮すると粗生成物を生成し、それを更に精製せずに次の段階に使用した。

MH^+　８９０．０

【１１５２】

段階Ｅ：

段階Ｄからの粗生成物（１．４ｇ、１．６ミリモル）及び２－ニトロ－５－フェノキシ－ベンズアルデヒド（０．４８ｇ、２．０ミリモル）をメタノール（２０ｍＬ）中に取り入れ、室温で２時間撹拌した。ホウ水素化ナトリウムペレット（０．３０ｇ、６．７ミリモル）を添加し、反応物が発泡することを認めた。３０分後、反応物を水でクエンチした。生成された溶液を酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を$NaHCO_3$飽和水溶液及び生理食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空濃縮すると残渣を生成した。残渣を９８：２のＤＣＭ：ＭｅＯＨによる順相カラム上で精製すると生成物を生成した。

MH^+　１１１６．８

【１１５３】

段階Ｆ：

段階Ｅからの生成物（０．３５ｇ、０．３ミリモル）を５０：５０のエタノール／酢酸エチル溶媒混合物（１５ｍＬ）中に取り入れ、次に１０％Ｐｄ／Ｃ（０．０８０ｇ）を添加した。反応物をH_2バルーン下で1時間撹拌した。溶液をＣｅｌｉｔｅを通して濾過した。濾液を濃縮すると粗生成物を生成した。

MH^+　１０８６．８

【１１５４】

段階Ｇ：

段階Ｆからの粗生成物（０．３２ｇ、０．３ミリモル）をエタノール（４ｍＬ）中に取り入れ、次にＤＣＭ中３Ｍの臭化シアン（０．１５７ｍＬ、０．４５ミリモル）を添加した。反応物を８０℃で２．５時間撹拌した。反応物を$NaHCO_3$飽和水溶液でクエンチし、生成された混合物を酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を生理食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空濃縮すると残渣を生成した。残渣を９７．５：２．５のＤＣＭ：ＭｅＯＨによる順相カラム上で精製すると生成物を生成した。

MH^+　１１１１．８

【１１５５】

段階Ｈ：

段階Ｇからの生成物（０．４０ｇ、０．３６ミリモル）を４：３：３のＥｔＯＡｃ：トルエン：ＭｅＯＨの溶媒混合物（２０ｍＬ）中に取り入れ、次に１０％Ｐｄ／Ｃ（２００ｍｇ）を添加した。H_2を添加し、反応混合物を５０ｐｓｉ下で１晩震盪した。触媒を濾去し、溶媒を真空除去した。反応を更に5回反復した。触媒を濾去し、溶媒を真空除去すると残渣を生成した。残渣をＨＰＬＣにより精製すると対応するＴＦＡ塩を生成し、それを$NaHCO_3$飽和水溶液で塩基性にし、次にＨＣｌを添加すると白色粉末として主題化合物を生成した。

MH^+　７５２．０

^1H　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）：δ０．９－１．３（ｍ，８Ｈ），１．４－１．８５（ｍ，１６Ｈ），２．０－２．４（ｍ，３Ｈ），２．８５－３．６（ｍ，１３Ｈ），３．７５－４．５（ｍ，５Ｈ），４．８５（ｓ，１Ｈ），６．９７（ｍ，５Ｈ），７．１５（ｔ，１Ｈ），７．４０（ｔ，２Ｈ），７．９８（ｓ，２Ｈ），１０．９（ｍ，１Ｈ）．

【実施例１５８】

【１１５６】

ＢＡＣＥアッセイ－１

以下の標準試薬が本アッセイで使用された：クエン酸ナトリウム三ナトリウム塩二水和物（Ｓｉｇｍａ）、クエン酸一水和物（Ｍｅｒｃｋ）、ＰＥＧ８０００（Ｓｉｇｍａ）、ＭＣＡ－基質（Ｂａｃｈｅｍ）、β－セクレターゼ（ＢＡＣＥ）（Ｐａｎｖｅｒａ）、９６－ウエルプレートｚｗａｒｔ（Ｃｏｓｔａｒ（Ｅｌｓｃｏｌａｂ））、ＳｔａｔＶａｌ（Ｂａｃｈｅｍ）。

【１１５７】

以下の標準アッセイバッファー溶液を調製し、このアッセイに使用した：クエン酸ナトリウム三ナトリウム塩二水和物（９．５６ｇ）、クエン酸一水和物（３．６８ｇ）及びＰＥＧ８０００（０．５０ｇ）の０．０５Ｍ、ｐＨ５．０の混合物。

【１１５８】

ＭＣＡ－基質ストック溶液を２．０ｍｇ／ｍＬの最終溶液濃度のために１０ｍｇのＭＣＡ－基質を５ｍＬのＤＭＳＯと混合することにより調製した。基質作業溶液を０．０５ｍＭの最終濃度のために１．９０ｍＬアッセイバッファー中に０．１ｍＬの基質を混合することにより調製した。β－セクレターゼ（ＢＡＣＥ）作業溶液を１０μｇ／ｍＬの最終濃度のために２ｍＬのアッセイバッファー中に８μＬのＢＡＣＥを混合することにより調製した。

【１１５９】

試験化合物をＤＭＳＯ中に３．３×１０$^{-3}$Ｍ～１．５×１０$^{-6}$Ｍの範囲の種々の濃度で溶解した。

【１１６０】

本アッセイのスクリーニング法は以下である。６０μＬのアッセイバッファーを９６－ウエルプレートの各ウエルにピペット添加した。次に各ウエルに、選択された濃度の試験化合物１μＬを添加した。次に各ウエルにβ－セクレターゼ作業溶液２０μＬ及びＭＣＡ－基質のストック溶液２０μＬを添加した。各ウエルを数秒間混合し、T_0をｆｌｕｏｒｏｓｃａｎ　Ｅｘ３２０／Ｅｍ４０５で測定した。次にプレートを室温で１時間インキュベートし、T_{60}をｆｌｕｏｒｏｓｃａｎ　Ｅｘ３２０／Ｅｍ４０５で測定した。

【１１６１】

ブランクの方法は以下であった。８０μＬのアッセイバッファーを各ウエルにピペット添加してブランクの対照として使用した。次に各ウエルに１μＬのＤＭＳＯ及び２０μＬのＭＣＡ－基質溶液を添加した。T_0をｆｌｕｏｒｏｓｃａｎ　Ｅｘ３２０／Ｅｍ４０５で測定し、プレートを室温で１時間インキュベートし、次にT_{60}をｆｌｕｏｒｏｓｃａｎ　Ｅｘ３２０／Ｅｍ４０５で測定した。

【１１６２】

正の対照の方法は以下である。６０μＬのアッセイバッファーを各ウエル中にピペット添加して、正の対照として使用した。次に各ウエルに１μＬのＤＭＳＯ、２０μＬのＢＡＣＥ作業溶液及び２０μＬのＭＣＡ－基質ストック溶液を添加した。T_0をｆｌｕｏｒｏｓｃａｎ　Ｅｘ３２０／Ｅｍ４０５で測定し、プレートを室温で１時間インキュベートし、次にT_{60}をｆｌｕｏｒｏｓｃａｎ　Ｅｘ３２０／Ｅｍ４０５で測定した。

【１１６３】

多数の濃度で測定された試験化合物に対し、測定されたT_0及びT_{60}値を使用してＧｒａｐｈｐａｄ　Ｓｏｆｔｗａｒｅ（又はＰＩＲ）を使用してIC_{50}値を計算した。

【実施例１５９】

【１１６４】

ＢＡＣＥアッセイ－２

以下の試薬を本アッセイに使用した：酢酸ナトリウム、ＰＥＧ８０００（Ｓｉｇｍａ）、ＤＭＳＯ、ＨＥＰＥＳ、ＦＳ１基質［Ｒ（ＡｅｄｅｎｓＥ）ＥＥＶＮＬＤＡＥＦＫ－（ＤａｂｃｙｌＫ）Ｒ］、β－セクレターゼ（ＢＡＣＥ）（Ｐａｎｖｅｒａ）及び９６－ウエルプレート（ＨＥミクロプレート、Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｄｅｖｉｃｅｓ）。

【１１６５】

以下のアッセイバッファーを調製し、本アッセイに使用した：（１）酵素アッセイバッ

ファー（０．０５Ｍの酢酸ナトリウム、ｐＨ５、０．１％ＰＥＧ８０００（ｗ／ｖ））、（２）基質アッセイバッファー（０．０５Ｍ酢酸ナトリウム、ｐＨ５）及び（３）化合物ビヒクル（５０ｍＭのＨＥＰＥＳ中３０％ＤＭＳＯ、ｐＨ７．４）。

【１１６６】

ＦＳ１－基質ストック溶液を１０ｍｇ／ｍＬ溶液としてＤＭＳＯ中に調製した。ＦＳ１－基質作業溶液を１０ｍｇ／ｍＬのストック溶液を基質アッセイバッファーで３００又はｇ／ｍＬの最終濃度に希釈することにより調製した。β－セクレターゼ（ＢＡＣＥ）作業溶液を０．８３ｍｇ／ｍＬのＢＡＣＥストック溶液を酵素アッセイバッファーで４μｇ／ｍＬの最終濃度に希釈することにより調製した。

【１１６７】

試験化合物を１０ｍＭでＤＭＳＯに溶解した。化合物を更に６７５μＭ～１３．５ｎＭ（１３．５×Ｋｉプレート中の最終化合物濃度）の範囲の種々の濃度で化合物ビヒクル中に希釈した。

【１１６８】

本アッセイの方法は以下である：１５μＬのＢＡＣＥ作業溶液を９６－ウエルプレートの各ウエル中にピペット添加した。次に各ウエルに、選択された濃度の２μＬの試験化合物をピペットした。次に試験化合物及びＢＡＣＥをピペッター（ｐｉｐｅｔｔｏｒ）で混合し、室温で２０分間インキュベートした。次に各ウエルに１０μＬのＦＳ１基質作業溶液を添加した。次に各ウエルの蛍光をＰｏｌａｒｓｔａｒ蛍光光度計（Ｅｘ３９０ｎｍ／Ｅｍ５２０ｎｍ）上で室温で２０分間測定し、１分間隔で蛍光を読み取った。

【１１６９】

正の対照の方法は以下である：１５μＬのＢＡＣＥ作業溶液を正の対照として使用されるべき各ウエル中にピペットした。次に各ウエルに２μＬのビヒクルをピペットした。次にビヒクル及びＢＡＣＥをピペッターで混合し、室温で２０分間インキュベートした。次に各ウエルに１０μＬのＦＳ１基質作業溶液を添加した。次にＰｏｌａｒｓｔａｒ蛍光光度計（Ｅｘ３９０ｎｍ／Ｅｍ５２０ｎｍ）上で室温で蛍光を測定し、１分間隔で蛍光を読み取った。

【１１７０】

多数の濃度で測定された試験化合物に対し、T_0及びT_{60}測定値を使用してＧｒａｐｈｐａｄ　Ｓｏｆｔｗａｒｅ（又はＰＩＲ）を使用してIC_{50}値を計算した。試験化合物に対し、K_i抑制を以下のように決定した：各化合物濃度及び正の対照に対し、基質の分解速度（V_i、ここでｉ＝μＭにおける化合物濃度）はΔ蛍光／Δ時間（分）として測定された。分解速度（V_i）を、μＭのインヒビター濃度の関数としてプロットした［１］。次にK_iを［Ｉ］対V_iのグラフに次の等式を適用することにより決定した。

【１１７１】

$$Y = aV_{max} / (50 + 24 * (1 + X / K_i))$$

［ここで５０＝基質濃度（μＭ）そして２４＝基質のK_m（μＭ）］。

【１１７２】

本発明の代表的化合物を前記の実施例１５８及び１５９に記載の方法に従って試験し、測定されたIC_{50}及びK_i値を以下の表１５に記載する。特定の値を決定するために使用した方法は括弧内のヘッダー列内に規定されている（例えば、（１５８）は、その欄のIC_{50}値が実施例１５８に記載の方法を使用して決定されたことを示す）。

【１１７３】

【表３１】

表15：BACEのインビトロアッセイの結果

識別番号	IC_{50} μM (158)	IC_{50} μM (159)	Ki μM (159)
1	2.1	6.1	0.91
2	26		
3	4.0		
4	2.5		
5	5.1		
6	9.1		
7	1.4	5.3	0.24
8	3.1	15	1.2
10	3.7		
12	10		
13	16		
15	2.3		4.0
18	91		
19	0.18	1.6	0.38
20	0.48	2.1	0.34
22	12		
23	4.9	10	1.1
24	1.8		
25	5.5		
27	1.2	3.0	0.66
30	11	20	2.3
31	2.3		
32	14		
35	33		
36	2.3		
37	12		

【１１７４】

【表３２】

39	1.3		
40	9.8		
41	5.1		
42	15		
43	7.2		
44	6.1		3.3
45	2.7		
46	0.60	2.1	0.6
47	4.2		
48	4.0		
49	0.80	2.8	0.84
50	1	11	0.53
51	2.2	13	1.2
53	1.0	6.8	0.82
54	2.3		
55	0.28	2.4	0.79
56	0.97	5.4	0.77
57	1.4		
60	5.6		
61	0.20	0.44	0.23
62		0.52	0.14
62	0.055	0.37	0.18
65			
67	0.68	3.9	0.81
71	2.6		
75	0.66		
80		0.94	0.12
80	0.11		
84	0.47	3.1	0.76
85	0.021		0.025
85			0.030
86	0.048		0.13

【１１７５】

【表３３】

89		0.4	
90	0.074		0.22
91	0.60		0.32
95	0.31		
96	0.78		
98	0. 20	2.3	1.1
101		11	
103		3.6	4.0
106	0.15		0.23
107	0.82	4.581	1.2
108	0.32	0.954	0.076
110	0.053	1.239	0.4
111	0.10	0	0.082
111			0.067
112	0.12	0	0.59
113	0.99		
114	0.079		0.27
121	0.58		0.32
122	0.19		0.17
123	1.2		0.3
126	0.24		
127	0.16		0.18
128	0.072		0.13
129	0.10		0.12
130	0.45		0.21
131	0.10		0.17
133	0.15		
134			0.37
135	0.89		0.29
136			0.5
137			0.73
138	0.023		0.06

【１１７６】

【表３４】

140			0.32
141	0.15		0.08
148			0.25
149			0.21
150			0.46
151			0.23
152			0.3
154			0.61
158			0.81
159	0.89		0.28
160	0.54		0.12
164	0.11		0.1
165	0.19		0.28
167			0.03
167	0.014		0.05
169	0.058		0.08
170			0.77
173			0.47
174	0.085		0.07
176			0.2
177			0.56
178	0.19		0.11
179			1.04
183	0.058		0.19
192			0.22
196	0.015		0.11
199			0.51
201			0.4
203	4.7		
204	0.062		0.23
205			0.32
206	0.078		0.27

【１１７７】

【表３５】

209			0.29
211			0.69
214	0.19		0.1
215	0.23		0.4
216			0.52
218	0.13		0.1
219	0.31		0.17
220	0.45		0.2
221	0.023		0.025
221	0.011		0.029
225	2.9		
227	0.043		0.065
231			3.8
237	>10		
238	8.9		
239	0.35		
240	0.89		
241	0.49		
242	>10		
243	0.033		
244	2.1		
245	0.17		
246	>10		
247	1.7		
248	6.9		
249	5.2		
250	>10		
251	>10		
252	1.0		
253	>10		
254	>10		
255	>10		

【１１７８】

【表３６】

257	0.083		0.056
258	0.39		0.33
259	0.25		0.25
260	0.15		0.21
261			0.42
262			0.66
263			0.77
264			0.78
265			1.1
268			0.65
269	0.35		
270	2.37		
271	0.39		
272	0.52		
273	0.17		
274	>10		
275	>10		
276	>10		
277	0.70		
278	>10		
279	>10		
280	11		
281	1.6		
282	>10		
283	>10		
284	0.87		
285	>10		
288	>10		
292			1.0
293			1.1
294	0.016		0.020
295	0.016		0.030

【１１７９】

【表３７】

296	0.90		
297	0.066		0.12
298	0.22		0.23
301	0.15		0.21
302	0.050		0.14
303	0.062		0.24
304			0.56
305	1.4		
311	0.020		0.05
312	0.039		0.039
317	0.39		0.18
318	0.25		0.19
319	0.053		0.074
322	0.14		0.29
324			0.52
325	0.089		0.1
326			0.42
328			0.33
329	0.012		0.02
330	0.048		0.21
331	0.089		0.19
333			0.49
334			0.068
335	0.24		
340	2.0		
342	0.082		0.19
343	0.041		0.065
344	0.058		
345	0.028		
346	0.021		0.013
346	0.027		0.0082
346	0.021		0.012

【１１８０】

【表３８】

353	0.35		
355	2.6		
362	0.53		
365			0.10
366			0.067
367			0.12
376	0.17		
380	0.71		
383	0.65		
384	0.13		
385	0.28		
386			0.033
386	0.41		0.17
387	3.3		
388			0.063
389			0.028
390			0.57
391	0.054		0.10
392	0.093		0.16
393	0.15		0.29
394	0.87		
396	0.20		
397	3.98		
404			0.78
418			0.035
419			0.29
421	0.054		
423	5.8		
424			0.40
425	0.14		0.074
426			0.53
428			0.23

【１１８１】

【表３９】

430	2.8		
431	0.80		
432			0.86
444			0.58
450	0.011		0.019
464	1.3		
476	0.067		0.28
484	1.1		0.74
485	0.012		0.017
487	0.36		0.26
487	0.36		
495	0.25		0.10
497	0.011		
500	0.16		
501	3.4		
502	0.18		
506	0.030		0.018
506	0.030		0.0075
507	0.081		
508			0.15
511			0.10
515			0.13
530			0.13
533	0.17		
534			0.18
535			0.076
536			0.086
537			0.041
538			0.44
545			0.14
556			0.044
558			0.16

【１１８２】

【表４０】

561			0.016
562			0.026
563			0.020
564	0.018		0.011
578			0.18
583			0.49
595			0.33
601			0.027
602			0.056
603			0.033
605			0.54
610			0.076
618			0.19
619			0.011
625			0.27
627			0.16
629			0.13
632			0.0084
634			0.054
635			0.014
638			0.23
647			0.033
654			0.046
657			0.032
692			0.13
693			0.17
709			0.0065
710			0.30
711			0.45
712			0.10
714			0.029
714			0.022

【１１８３】

【表４１】

720			0.30
721			0.22
723			0.23
725			0.45
727			0.43
728			0.38
729			0.33
730			0.054
731			0.087
732			0.010
736			0.013
739			0.005
740			0.037
742			0.168
744			0.031
745			0.01
746			0.035
747			0.088
748			0.372
749			0.017
750			0.005
751			0.025
752			0.221
753			0.656
755	0.21	1.9	0.270
761			0.175
762			0.111
764			0.061
768			0.013
771			0.173
773			0.028
774			0.003

【１１８４】

【表４２】

776			0.107
779			0.045
781			0.038
782			0.015
783			0.301
784			0.298
785			0.198
786			0.101
787			0.038
800	17		

【実施例１６０】

【１１８５】

ＢＡＣＥのＦＳ１％抑制アッセイ

本アッセイに次の試薬を使用した：酢酸ナトリウム、ＰＥＧ８０００（Ｓｉｇｍａ）、ＤＭＳＯ、ＨＥＰＥＳ、ＦＳ１基質［Ｒ（ＡｅｄｅｎｓＥ）ＥＥＶＮＬＤＡＥＦＫ－（Ｄａｂｃｙｌ Ｋ）Ｒ］、β－セクレターゼ（ＢＡＣＥ）（Ｐａｎｖｅｒａ）及び９６－ウエルプレート（ＨＥミクロプレート、Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｄｅｖｉｃｅｓ）。

【１１８６】

本アッセイに以下のアッセイバッファーを調製し、使用した：（１）酵素アッセイバッファー（０．０５Ｍの酢酸ナトリウム、ｐＨ５、０．１％ＰＥＧ８０００（ｗ／ｖ））、（２）基質アッセイバッファー（０．０５Ｍの酢酸ナトリウム、ｐＨ５）及び（３）化合物のビヒクル（５０ｍＭのＨＥＰＥＳ中３０％ＤＭＳＯ、ｐＨ７．４）。

【１１８７】

ＦＳ１－基質ストック溶液を１０ｍｇ／ｍＬ溶液としてＤＭＳＯ中に調製した。ＦＳ１－基質作業溶液を１０ｍｇ／ｍＬのストック溶液を基質アッセイバッファーで３００μｇ／ｍＬの最終濃度に希釈することにより調製した。β－セクレターゼ（ＢＡＣＥ）作業溶液を０．８３ｍｇ／ｍＬのＢＡＣＥストック溶液を酵素アッセイバッファーで４μｇ／ｍＬの最終濃度に希釈することにより調製した。

【１１８８】

試験化合物をＤＭＳＯ中に１０ｍＭに溶解した。化合物を更に４０５μＭ～４．０５μＭ（１３．５×スクリーニングプレート中の最終化合物濃度）の範囲の種々の濃度でビヒクル中に希釈した。

【１１８９】

本アッセイのスクリーニング方法は以下であった：１５μＬのＢＡＣＥ作業溶液を９６－ウエルプレートの各ウエル中にピペット添加した。次に各ウエルに、選択された濃度の２μＬの試験化合物をピペット添加した。次に試験化合物及びＢＡＣＥをピペッターで混合し、室温で２０分間インキュベートした。次に各ウエルに１０μＬのＦＳ１基質作業溶液を添加した。次にプレートを室温で１時間インキュベートした。次に各ウエルの蛍光をＬＪＬ ａｎａｌｙｓｔ（Ｅｘ３６０ｎｍ／Ｅｍ５３０ｎｍ）上で測定した。

【１１９０】

ブランクの方法は以下であった。１５μＬのアッセイバッファーをブランク対照として使用されるべき各ウエル中にピペット添加し、次に各ウエルに、２μＬのビヒクル及び１０μＬのＦＳ１－基質作業溶液を添加した。次にプレートを室温で１時間インキュベート

した。蛍光をＬＪＬ　ａｎａｌｙｓｔ（Ｅｘ３６０ｎｍ／Ｅｍ５３０ｎｍ）上で室温で測定した。

【１１９１】

正の対照の方法は以下であった。１５μＬのＢＡＣＥ作業溶液を、正の対照として使用されるべき各ウエル中にピペット添加した。次に各ウエルに２μＬのビヒクルをピペット添加した。次にビヒクル及びＢＡＣＥをピペッターで混合し、室温で２０分間インキュベートした。次に各ウエルに１０μＬのＦＳ１基質作業溶液を添加した。次に、プレートを室温で1時間インキュベートしタ。次に蛍光（ＦＩ）をＬＪＬ　ａｎａｌｙｓｔ（Ｅｘ３６０ｎｍ／Ｅｍ５３０ｎｍ）上で測定した。

【１１９２】

試験化合物に対し、抑制％は以下のように各濃度において測定した：

抑制％＝

［ＦＩ（化合物）－ＦＩ（負の対照）］／［（ＦＩ（正の対照）－ＦＩ（負の対照）］。

【１１９３】

３０％未満の抑制％値は対照から区別不可能であり、以下の表中に≦３０％と記載されている。１００％を越える抑制％値は測定誤算範囲内で１００％から区別不可能であった。

【１１９４】

本発明の代表的化合物を前記の実施例１６０中に記載の方法に従って試験され、結果は以下の表１６に記載される。

【１１９５】

【表４３】

表16：抑制％（FS）

識別番号	30 μM	10 μM	3 μM	1 μM	0.3 μM
1	108	81	59	<30	<30
85			117	112	96

【１１９６】

【表４４】

90		124	106		
91		117	68		
98			114	93	49
105			<30	<30	<30
106		114	103		
110			84	30	<30
114		126	109		
115		105	40		
116		81	39		
118		91	48		
119		75	42		
120		34	<30		
121		117	103		
122		123	101		
123		116	71		
124		67	56		
125		80	42		
127		102	79		
128		108	97		
129		113	113		
130		123	101		
131		130	115		
132		118	54		
134		104	70		
135		118	89		
136		133	85		
137		107	82		
138			114	113	98
139		61	<30		
140		101	79		
141		102	100		

【１１９７】

【表４５】

142		38	<30		
143		32	<30		
144		59	39		
145		37	<30		
146		39	<30		
147		71	<30		
148			114	62	35
149			111	71	32
150			90	<30	<30
151		104	79		
152		107	85		
154		79	56		
155		49	<30		
156		40	<30		
157		50	<30		
158			60	<30	<30
158			79	53	<30
159			92	65	34
160			102	78	51
161			<30	<30	<30
162			<30	<30	<30
163			<30	33	<30
164			109	96	67
165			101	72	<30
166			74	37	<30
167			113	112	100
167			118	110	91
168			<30	<30	<30
169			109	104	80
170			67	49	<30
171			42	31	<30

【１１９８】

【表４６】

172			<30	<30	<30
173			76	53	<30
174			111	106	85
175			37	<30	<30
176			111	97	66
177			102	80	<30
178			107	93	50
179			85	54	<30
180			77	<30	<30
181			32	<30	<30
182			38	<30	<30
183			106	93	48
184			31	<30	<30
187			39	<30	<30
188			<30	<30	<30
189			<30	<30	<30
190			101	86	51
191			88	46	<30
192			110	92	38
193			67	34	<30
194			38	42	<30
195			<30	<30	<30
196			120	96	65
197			32	<30	<30
198			<30	<30	<30
199			82	<30	<30
200			<30	<30	<30
201			66	<30	<30
202			<30	<30	<30
204			107	66	<30
204			115	97	54

【１１９９】

【表４７】

205			90	47	<30
206			106	62	<30
207			108	90	48
208			67	<30	<30
209			103	58	<30
210			<30	<30	<30
211			68	<30	<30
212			32	<30	<30
213			<30	<30	<30
214			101	70	<30
215			106	71	39
216			91	45	<30
217			56	<30	<30
218			114	101	75
219			108	85	51
220			102	72	103
221			118	115	100
221			121	119	110
222			<30	<30	<30
223			<30	<30	<30
224			<30	<30	<30
226			54	<30	<30
227			116	109	86
228			40	49	<30
229			<30	35	<30
230			<30	33	<30
231			75	71	<30
232			31	<30	<30
233			36	32	<30
234			43	57	<30
235			<30	46	<30

【１２００】

【表４８】

236			49	37	<30
257			111	105	67
258			72	46	<30
259			97	66	<30
260			112	86	53
261			110	87	51
262			95	63	39
263			92	60	20
264			92	63	26
265			92	55	<30
266			<30	34	<30
267			38	39	<30
268			71	<30	<30
286			36	<30	<30
290			<30	<30	<30
292			83	49	<30
293			81	44	<30
294			118	109	94
295			116	106	79
297			109	76	<30
298			110	75	<30
299			<30	<30	<30
300			77	<30	<30
301			106	82	<30
302			108	72	<30
303			109	70	<30
304			100	46	<30
306			46	<30	<30
307			<30	<30	<30
310			57	<30	<30
311			118	108	74

【１２０１】

【表４９】

312			115	103	74
313			31	<30	<30
314			85	45	<30
315			33	<30	<30
316			<30	<30	<30
320			<30	<30	-31
321			<30	<30	-33
322			95	<30	<30
323			45	<30	<30
324			87	55	<30
325			110	86	<30
326			79	35	<30
327			48	<30	<30
328			92	61	<30
329			118	109	92
330			114	66	<30
331			108	60	<30
332			<30	<30	<30
333			78	<30	<30
334			118	103	74
395			118	107	69
398			<30	<30	<30
400			94	<30	<30
401			52	<30	<30
402			99	53	<30
403			66	<30	<30
404			67	32	<30
405			118	106	43
406			50	<30	<30
407			48	<30	<30
408			95	34	<30

【１２０２】

【表５０】

409			72	<30	<30
410			50	39	<30
411			55	<30	<30
412			49	<30	<30
413			53	<30	<30
414			27	<30	<30
415			63	<30	<30
416			-3	<30	<30
417			78	<30	<30
418			119	89	54
419			109	64	38
420			53	<30	<30
421			111	71	<30
424			94	50	<30
425			111	85	46
426			86	34	<30
427			62	26	<30
428			98	60	<30
429			<30	<30	<30
432			84	41	<30
433			88	33	<30
434			<30	<30	<30
435			85	<30	<30
436			50	37	<30
437			38	<30	<30
438			<30	<30	<30
439			<30	<30	<30
440			72	35	<30
441			48	29	<30
442			101	58	<30
443			67	39	<30

【１２０３】

【表５１】

444			30	<30	<30
450			121	112	97
451			<30	<30	<30
452			78	42	<30
463			<30	<30	<30
465			<30	<30	<30
466			53	<30	<30
467			<30	<30	<30
468			<30	<30	<30
469			<30	<30	<30
470			31	<30	<30
471			38	<30	<30
472			<30	<30	<30
473			<30	<30	<30
474			<30	<30	<30
475			<30	<30	<30
476			102	66	19.86
477			<30	<30	<30
478			46	<30	<30
479			81	<30	<30
480			38	<30	<30
481			32	<30	<30
482			43	<30	<30
483			<30	<30	<30
484			62	<30	<30
485			123	112	100
486			<30	<30	<30
487			93	44	38
487			95	32	<30
488			<30	<30	<30
490			<30	<30	<30

【１２０４】

【表５２】

491			44	<30	<30
491			<30	<30	<30
493			49	<30	<30
494			<30	<30	<30
495			106	75	<30
499			<30	<30	<30
503			90	<30	<30
504			96	31	<30
506			128	115	106
508			113	74	31
509			41	<30	<30
510			37	<30	<30
511			113	85	34
512			51	<30	<30
513			<30	<30	<30
514			<30	<30	<30
515			110	66	41
516			<30	<30	<30
517			40	<30	<30
518			<30	<30	<30
519			<30	<30	<30
520			33	<30	<30
521			<30	<30	<30
522			79	<30	<30
523			58	<30	<30
524			44	<30	<30
525			70	<30	<30
526			98	36	<30
527			51	<30	<30
528			41	<30	<30
529			66	<30	<30

【１２０５】

【表５３】

530			118	80	<30
532			68	<30	<30
534			126	103	54
535			116	86	57
536			118	83	61
537			125	106	83
538			100	53	<30
539			<30	<30	<30
540			84	30	<30
541			<30	<30	<30
542			73	<30	<30
543			<30	<30	<30
544			51	<30	32
545			118	77	55
549			71	30	<30
550			67	<30	<30
551			<30	<30	<30
552			36	<30	<30
553			49	<30	<30
554			42	<30	<30
555			46	<30	<30
556			126	118	103
557			<30	<30	<30
558			115	92	42
559			<30	<30	<30
561			125	118	114
562			128	118	106
563			127	119	101
564			129	119	112
567			<30	<30	<30
568			<30	<30	<30

【１２０６】

【表５４】

569			<30	<30	<30
570			<30	<30	<30
571			<30	<30	<30
573			<30	<30	<30
574			<30	<30	<30
575			<30	<30	<30
576			<30	<30	<30
577			<30	<30	<30
578			<30	<30	<30
578			97	64	31
580			<30	<30	<30
582			<30	<30	<30
583			86	56	40
584			56	<30	<30
586			59	<30	<30
587			<30	<30	<30
588			<30	<30	<30
589			<30	<30	<30
590			<30	<30	<30
591			<30	<30	<30
592			<30	<30	<30
593			<30	<30	<30
594			<30	<30	<30
595			104	70	32
596			<30	<30	<30
598			36	<30	<30
599			65	<30	<30
600			41	<30	<30
601			121	115	105
602			121	113	78
603			122	114	101

【１２０７】

【表５５】

605			111	72	47
606			56	<30	<30
607			123	116	94
610			119	106	75
611			<30	36	<30
612			<30	34	<30
613			<30	31	36
614			<30	<30	<30
615			<30	<30	<30
616			<30	<30	<30
617			41	34	<30
618			104	70	<30
619			125	118	119
620			37	<30	<30
623			82	<30	<30
624			78	38	<30
625			95	54	<30
626			56	<30	<30
627			105	75	39
628			32	<30	<30
629			102	72	<30
630			48	<30	<30
631			48	<30	<30
632			117	118	115
633			70	30	<30
634			114	88	46
635			119	115	104
636			30	<30	<30
637			73	<30	<30
638			116	101	74
639			48	<30	<30

【１２０８】

【表５６】

640			<30	<30	<30
641			48	<30	<30
642			96	63	37
643			110	92	74
644			104	72	46
645			91	57	67
646			97	72	52
647			113	100	79
648			104	74	39
649			95	65	34
650			112	94	72
651			96	51	<30
652			91	63	31
653			101	82	46
654			111	102	83
655			104	79	45
656			104	87	56
657			111	103	88
658			100	62	<30
659			100	69	43
660			105	86	63
661			106	98	68
662			109	97	66
663			<30	<30	<30
664			<30	<30	<30
665			<30	<30	35
666			<30	<30	37
667			<30	<30	33
668			<30	<30	<30
669			32	<30	<30
670			44	<30	<30

【１２０９】

【表５７】

671			<30	30	<30
672			<30	<30	<30
673			<30	<30	34
674			41	<30	36
675			<30	<30	35
676			44	<30	33
678			99	88	51
679			103	99	78
680			90	75	42
681			103	100	67
682			97	77	39
683			102	86	64
684			78	38	33
685			101	90	50
686			80	73	<30
687			87	50	<30
688			81	36	<30
689			102	82	33
690			52	<30	<30
691			51	<30	<30
692			116	90	46
693			109	83	47
694			84	<30	<30
695			54	<30	<30
696			104	72	<30
697			63	<30	<30
698			64	<30	<30
699			93	64	31
700			85	36	<30
701			54	<30	<30
702			<30	<30	<30

【１２１０】

【表５８】

703			83	46	<30
704			<30	<30	<30
705			<30	<30	<30
706			<30	<30	<30
707			<30	<30	<30
709			139	143	141
710			126	68	<30
711			113	43	<30
712			134	104	39
714			138	126	100
714			138	129	98
716			72	<30	<30
717			72	39	33
718			114	30	<30
719			81	<30	31
720			138	93	72
721			127	66	60
722			78	35	35
723			111	63	47
724			65	<30	38
725			126	74	33
726			46	<30	<30
727			137	80	46
728			97	58	43
729			100	61	33
730			114	109	93
731			132	114	56
732			133	135	135
736			135	134	125
737			97	34	22
738			61	28	14

【１２１１】

【表５９】

739			105	104	99
740			104	98	82
741			-25	-38	-48
742			101	63	17
743			130	125	107
744			112	108	91
745			114	114	115
746			112	104	85
747			104	74	41
748			97	71	20
749			115	112	113
750			116	114	115
751			116	112	112
752			109	81	45
753			93	47	13
754			89	35	8
755		79	59		
760			89	44	<30
761			112	91	51
762			113	102	74
763			109	84	<30
764			116	110	87
765			97	56	<30
766			<30	<30	<30
767			106	71	<30
768			126	120	122
769			107	61	<30
770			<30	<30	<30
771			105	79	46
773			119	111	102
774			124	120	122

【１２１２】

【表６０】

775			111	62	<30
776			117	95	41
777			123	97	38
778			113	77	<30
779			120	107	102
780			109	97	69
781			121	109	106
782			113	107	104
783			121	110	109
784			120	108	107
785			107	91	71
786			114	105	97
787			121	109	108
788			118	114	110
789			106	99	80
801			<30	<30	<30
802			50	<30	<30
803			<30	<30	<30
804			<30	<30	<30
805			<30	<30	<30
806			<30	<30	<30
807			<30	<30	<30
808			<30	<30	<30
809			32	<30	<30
810			<30	<30	<30
811			<30	<30	<30

【実施例１６１】

【１２１３】

ＢＡＣＥ抑制％のアッセイ

本アッセイに以下の試薬を使用した：：酢酸ナトリウム、ＰＥＧ８０００（Ｓｉｇｍａ）、ＤＭＳＯ、ＨＥＰＥＳ、（Ａｅｄｅｎｓ）－ＥＶＮＬＤＡＥＦ－（Ｄａｂｃｙｌ　Ｋ－アミド）基質、β－セクレターゼ（ＢＡＣＥ）（Ｐａｎｖｅｒａ）及び９６－ウエルプレート（ＨＥミクロプレート、Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｄｅｖｉｃｅｓ）。

【１２１４】

本アッセイに以下のアッセイバッファーを調製し、使用した：（１）酵素アッセイバッファー（０．０５Ｍの酢酸ナトリウム、ｐＨ５、０．１％ＰＥＧ８０００（ｗ／ｖ））、（２）基質アッセイバッファー（０．０５Ｍの酢酸ナトリウム、ｐＨ５）及び（３）化合

物のビヒクル（５０ｍＭのＨＥＰＥＳ中３０％ＤＭＳＯ、ｐＨ７．４）。

【１２１５】

基質ストック溶液を１０ｍｇ／ｍＬ溶液としてＤＭＳＯ中に調製した。基質作業溶液を１０ｍｇ／ｍＬのストック溶液を基質アッセイバッファーで３００μｇ／ｍＬの最終濃度に希釈することにより調製した。β－セクレターゼ（ＢＡＣＥ）作業溶液を０．８３ｍｇ／ｍＬのＢＡＣＥストック溶液を酵素アッセイバッファーで４μｇ／ｍＬの最終濃度に希釈することにより調製した。

【１２１６】

試験化合物をＤＭＳＯ中に１０ｍＭまで溶解した。化合物を更に４０５μＭ～４．０５μＭ（１３．５×スクリーニングプレート中の最終化合物濃度）の範囲の種々の濃度でビヒクル中に希釈した。

【１２１７】

本アッセイのスクリーニング方法は以下であった：１５μＬのＢＡＣＥ作業溶液を９６－ウエルプレートの各ウエル中にピペット添加した。次に各ウエルに、選択された濃度の２μＬの試験化合物をピペット添加した。次に試験化合物及びＢＡＣＥをピペッターで混合し、室温で２０分間インキュベートした。次に各ウエルに１０μＬのＦＳ１基質作業溶液を添加した。次にプレートを室温で１時間インキュベートした。次に各ウエルの蛍光をＬＪＬ　ａｎａｌｙｓｔ（Ｅｘ３６０ｎｍ／Ｅｍ５３０ｎｍ）上で室温で測定した。

【１２１８】

ブランクの方法は以下であった。１５μＬのアッセイバッファーをブランク対照として使用される各ウエル中にピペット添加した。次に各ウエルに２μＬのビヒクル及び１０μＬの基質作業溶液を添加した。次にプレートを室温で１時間インキュベートした。蛍光をＬＪＬ　ａｎａｌｙｓｔ（Ｅｘ３６０ｎｍ／Ｅｍ５３０ｎｍ）上で測定した。

【１２１９】

正の対照の方法は以下であった：１５μＬのＢＡＣＥ作業溶液を、正の対照として使用される各ウエル中にピペット添加した。次に各ウエルに２μＬのビヒクルを添加した。次にビヒクル及びＢＡＣＥをピペッターで混合し、室温で２０分間インキュベートした。次に各ウエルに１０μＬの基質作業溶液を添加した。次に、プレートを室温で１時間インキュベートした。次に蛍光（ＦＩ）をＬＪＬ　ａｎａｌｙｓｔ（Ｅｘ３６０ｎｍ／Ｅｍ５３０ｎｍ）上で測定した。

【１２２０】

試験化合物に対し、抑制％は以下のように各濃度において決定した：

抑制％＝

［ＦＩ（化合物）－ＦＩ（負の対照）］／［（ＦＩ（正の対照）－ＦＩ（負の対照）］。

【１２２１】

３０％未満の抑制％値は対照から区別不可能であり、以下の表中で≦３０％と記載されている。

【１２２２】

本発明の代表的化合物を前記実施例１６１中に記載の方法に従って試験され、結果は以下の表１７に記載される。測定値の誤差％は±１０％であった。

【１２２３】

【表６１】

表17：抑制%

識別番号	30 μM	10 μM	3 μM	1 μM	0.3 μM
1	61	44	24		
1		61	38	31	<30
7		87	76		
15		69	42		
19		92	67		
20		83	68		
23		76	47		
27		81	63		
30		48	32		
44		31	<30		
46		82	66		
49		90	56		
50		34	<30		
51		56	<30		
53		82	34		
55		95	62		
56		79	35		
61		87	75		

【１２２４】

【表６２】

62		82	62		
62		82	73		
65		<30	<30		
67		71	44		
72		<30	<30		
77		<30	<30		
79		<30	<30		
80		80	61		
81		<30	<30		
84		63	38		
85		93	81		
86		80	72		
87		<30	<30		
88		<30	<30		
89		81	77		
93		<30	<30		
94		<30	<30		
97		53	<30		
98		99	76		
100		<30	<30		
101		64	45		
103		74	56		
105		<30	<30		
107		78	48		
108		90	73		
109		58	<30		
110		96	75		
111		94	84		
111			115	96	63
112		92	88		
317			107	66	<30

【１２２５】

【表６３】

318			103	70	32
319			120	95	61
336			<30	<30	<30
337			<30	<30	<30
338			<30	<30	<30
339			<30	<30	<30
341			72	<30	<30
342			119	93	50
343			118	101	81
346			126	121	110
346			123	122	115
365			113	86	<30
366			119	113	64
367			111	80	<30
386			122	112	80
386			107	53	<30
388			119	119	107
389			120	112	85
390			102	50	<30
391			115	93	35
392			120	116	75
393			113	52	<30

【実施例１６２】

【１２２６】

ＢＡＣＥアッセイ（ＣＥＲＥＰ）

本アッセイをＣＥＲＥＰ（カタログ参照７６１－Ｂ、ＳＯＰ　Ｎｏ．１Ｃ１３１参照；Ｅｒｍｏｌｉｅｆｆ，Ｊ．，Ｌｏｙ，Ｊ．Ａ．，Ｋｏｅｌｓｃｈ，Ｇ．及びＴａｎｇ，Ｊ．，「新蛍光発生基質により研究された組換えプロメマプシン２（プロ－β－セクレターゼ）の蛋白分解作用」、Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，（２０００）Ｖｏｌ．３９，ｐ．１２４５０）により実施された。

【１２２７】

更に具体的には、９６ウエルプレート中で５０μＬで実施されたアッセイが、組換え酵素を使用してＭｃａ－Ｓ－Ｅ－Ｖ－Ｎ－Ｌ－Ｄ－Ａ－Ｅ－Ｆ－Ｒ－Ｋ（Ｄｎｐ）－Ｒ－Ｒ－NH_2からＭｃａ－Ｓ－Ｅ－Ｖ－Ｎ－Ｌ－NH_2の形成を測定することにより定量されるヒトＢＡＣＥ－１の活性に対する試験化合物の効果を評価した。

【１２２８】

試験化合物、対照化合物又は水（対照）を０．０９Ｍの酢酸ナトリウム（ｐＨ４．５）及び０．２５μｇのＢＡＣＥ－１を含有するバッファーに添加した。次に自己蛍光による蛍光測定検出法の化合物の妨害を、酵素活性を評価するために規定された波長における測

定値によりチェックした。その後、７．５μＭの基質Ｍｃａ－Ｓ－Ｅ－Ｖ－Ｎ－Ｌ－Ｄ－Ａ－Ｅ－Ｆ－Ｒ－Ｋ（Ｄｎｐ）－Ｒ－Ｒ－ＮＨ$_2$を添加することにより反応を開始し、混合物を３７℃で６０分間インキュベートした。対照の基底測定のために反応混合物から基質を省いた。インキュベート直後に、反応生成物Ｍｃａ－Ｓ－Ｅ－Ｖ－Ｎ－Ｌ－ＮＨ$_2$により放出される蛍光密度を、ミクロプレート読み取り機（Ｕｌｔｒａ，Ｔｅｃａｎ）を使用してλｅｘ＝３２０ｎｍ及びλｅｍ＝４０５ｎｍにおいて測定した。標準の抑制参照化合物はＯＭ９９－２であり、それはいくつかの濃度で各実験において試験されて、それからそのＩＣ$_{50}$値を計算した抑制曲線を得た。

【１２２９】

本発明の代表的化合物は前記の実施例１６２に記載の方法に従って試験され、結果を以下の表１８に記載した。

【１２３０】

【表６４】

表18：抑制%及びIC$_{50}$

識別番号	1 μM	0.3 μM	IC$_{50}$ (μM)
62			0.38
154			>1.0
346	99		0.18
788		97	0.16
789		94	0.078
790		98	0.093
795		98	0.15
796		97	0.19
797		95	0.12
798		95	0.074

【実施例１６３】

【１２３１】

経口粗製物の特定の態様として、実施例２２中におけるように調製された化合物＃３４６の１００ｍｇを、十分に微粉砕したラクトースとともに調製して、総量５８０～５９０ｍｇを与えて、サイズＯのハードゲルカプセルを充填した。

【１２３２】

以上の明細は本発明の原理を教示し、実施例は具体化の目的のために提供されたが、本発明の実施は、以下の請求項及びそれらの同等物の範囲内に入るすべての通常の変更物、適応物及び／又は修飾物を包含することが理解されるであろう。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI	
C07D 403/12	*(2006.01)*	C07D 403/12	
A61K 31/517	*(2006.01)*	A61K 31/517	
C07H 15/26	*(2006.01)*	C07H 15/26	
A61K 31/7064	*(2006.01)*	A61K 31/7064	
A61P 43/00	*(2006.01)*	A61P 43/00	１１１
A61P 25/28	*(2006.01)*	A61P 25/28	
A61P 25/16	*(2006.01)*	A61P 25/16	

(72)発明者　ブラケン，ミリエル
ベルギー・ビー－２３４０ビメレン・ブローメンストラート１６
(72)発明者　ピータース，セルジユ・マリア・アロイシウス
オランダ・エヌエル－４５６１エルエル　ジヨスト・キービストラート１４
(72)発明者　メルケン，マルク・フベルト
ベルギー・ビー－２３００トウルンホウト・ワランデストラート６１
(72)発明者　ド・ウインター，ハンス・ルイス・ジヨス
ベルギー・ビーイー－２９７０シルデ・ドロスカム３５
(72)発明者　ベルセロト，デイーダー・ジヤン－クロード
ベルギー・ビー－２０００アントワープ・オツトーベニスストラート１０ブス１２

審査官　早川　裕之

(56)参考文献　特開昭６４－０６１４６８（ＪＰ，Ａ）
特開平０４－０１１２５５（ＪＰ，Ａ）
国際公開第２００４／０４１２１１（WO，Ａ１）
国際公開第２００４／０２２５２３（WO，Ａ１）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
C07D 239/84
C07D 401/04～06
C07D 403/12
C07D 405/06
C07D 413/06
C07H 15/26
A61K 31/517
A61K 31/7064
A61P 25/16～28
A61P 43/00
CAplus(STN)
REGISTRY(STN)