

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2014 年 1 月 30 日(30.01.2014)



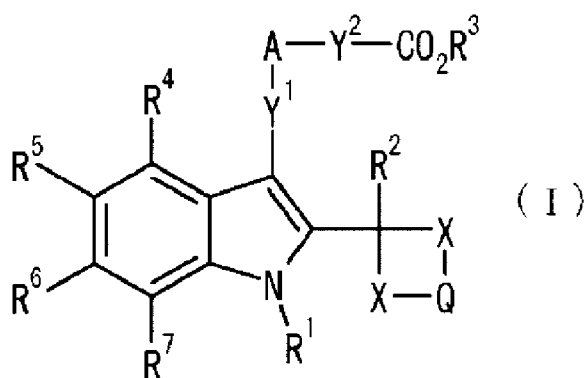
(10) 国際公開番号
WO 2014/017342 A1

- (51) 国際特許分類:
C07D 209/18 (2006.01) C07D 401/12 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01) C07D 403/06 (2006.01)
A61K 31/4045 (2006.01) C07D 405/06 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01) C07D 409/06 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01) C07D 413/06 (2006.01)
A61K 45/00 (2006.01) C07D 417/06 (2006.01)
A61P 13/02 (2006.01) C07D 491/048 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01) C07D 491/056 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01) C12N 15/09 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2013/069347
- (22) 国際出願日: 2013 年 7 月 17 日(17.07.2013)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2012-164224 2012 年 7 月 24 日(24.07.2012) JP
- (71) 出願人: キッセイ薬品工業株式会社 (KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒3998710 長野県松本市芳野 1 9 番 4 8 号 Nagano (JP). 杏林製薬株式会社 (KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1018311 東京都千代田区神田駿河台 4 丁目 6 番地 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 田谷 和也 (TATANI, Kazuya); 〒3998304 長野県安曇野市穂高柏原 4 3 6 5 - 1 キッセイ薬品工業株式会社中央研究所内 Nagano (JP). 近藤 敦志 (KONDO, Atsushi); 〒3998304 長野県安曇野市穂高柏原 4 3 6 5 - 1 キッセイ薬品工業株式会社中央研究所内 Nagano (JP). 瀬戸 茂樹 (SETO, Shigeki); 〒3290114 栃木県下都賀郡野木町野木 2 3 9 9 - 1 杏林製薬株式会社創薬研究所内 Tochigi (JP).
- (74) 代理人: 南条 雅裕, 外 (NANJO, Masahiro et al.); 〒1070052 東京都港区赤坂 9 - 7 - 2 - 1 4 1 6 東京 A C T i 国際特許事務所 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW,

[続葉有]

(54) Title: INDOLE DERIVATIVE OR PHARMACOLOGICALLY ACCEPTABLE SALT THEREOF

(54) 発明の名称: インドール誘導体、またはその薬理学的に許容される塩



(57) Abstract: The present invention provides a compound represented by general formula (I), which has an EP₁ receptor antagonist activity, or a pharmacologically acceptable salt thereof. The compound (I) of the present invention can be used as a therapeutic agent or prophylactic agent for LUTS, especially for various symptoms of OABs. (In the formula, A represents a pyridine ring or the like; Y¹ represents a C₁₋₆ alkylene group or the like; Y² represents a single bond or the like; R¹ represents a hydrogen atom or the like; R² represents a C₁₋₆ alkyl group; R³ represents a hydrogen atom or the like; R⁴ represents a hydrogen atom or the like; R⁵ represents a hydrogen atom, a halogen atom, a C₁₋₆ alkyl group or the like; R⁶ represents a C₁₋₆ alkyl group, a C₃₋₆ cycloalkyl group or the like; R⁷ represents a hydrogen atom or the like; X represents a methylene group; and Q represents a single bond or the like.)

(57) 要約:

[続葉有]

WO 2014/017342 A1



MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラ
シア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッ
パ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK,
MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR),
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

- 国際調査報告 (条約第 21 条(3))
- 明細書の別個の部分として表した配列リスト (規則 5.2(a))

本発明は、EP₁受容体拮抗作用を有する、本発明の一般式 (I) [式中、A はピリジン環等であり、Y¹ は C₁₋₆ アルキレン基等であり、Y² は単結合等であり、R¹ は水素原子等であり、R² は C₁₋₆ アルキル基であり、R³ は水素原子等であり、R⁴ は水素原子等であり、R⁵ は水素原子、ハロゲン原子、C₁₋₆ アルキル基等であり、R⁶ は C₁₋₆ アルキル基、C₃₋₆ シクロアルキル基等であり、R⁷ は水素原子等であり、X はメチレン基であり、Q は単結合等を表す] で表される化合物、またはその薬理学的に許容される塩を提供するものである。さらに、本発明の化合物 (I) は、LUTS、特に OABs の諸症状の治療薬または予防薬として利用できる。

明 細 書

発明の名称：

インドール誘導体、またはその薬理学的に許容される塩

技術分野

[0001] 本発明は、医薬品として有用なEP₁受容体拮抗作用を有するインドール誘導体、またはその薬理学的に許容される塩、それを含有する医薬組成物およびその医薬用途に関する。

背景技術

[0002] 高齢化社会・ストレス社会の進展に伴い、下部尿路機能障害（LUTD）の患者数が増加している。LUTDとは蓄尿障害と排尿障害の総称であり、LUTDから発症する症状が下部尿路症状（LUTS）である。LUTSの1つとして、過活動膀胱症候群（OABs）がある。OABsは一般に過活動膀胱（OAB）と呼ばれることもある。いずれにせよ、「尿意切迫感を必須とした症状症候群であり、通常は頻尿と夜間頻尿を伴うものである。切迫性尿失禁は必須ではない。」と定義されている疾患である。OABsに伴うこれらの症状は、仕事、日常生活、精神活動等の生活全般に支障をきたし、生活の質（QOL）を低下させる。現在、OABsの治療薬としては、抗コリン薬が第一選択薬である。しかし、抗コリン薬は口渇や残尿のような抗ムスカリン様作用にも十分に配慮して使用する必要がある上、必ずしも全ての患者に対して有効とは限らない（例えば、非特許文献1参照）。このような状況下、抗コリン薬とは異なるメカニズムの治療薬の開発が望まれている（例えば、非特許文献1参照）。

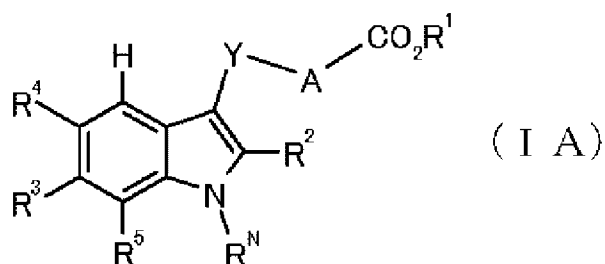
[0003] 近年、LUTS、特にOABsにおいて、尿路上皮の役割が注目されている。LUTSにおいて尿路上皮細胞では、種々の化学伝達物質が放出され、膀胱知覚神経終末の受容体を介して、排尿反射を引き起こす事が明らかになってきた。中でも、化学伝達物質の1つであるプロスタグランジンE₂（PGE₂）は尿路上皮における求心性神経（特にC線維）のプロスタグランジンE

受容体 1 (EP₁ 受容体) に結合することにより排尿反射を亢進させる。また、PGE₂ は膀胱平滑筋に存在する EP₁ 受容体に結合することにより膀胱を収縮させる。実際に、EP₁ 受容体拮抗薬が、PGE₂ による排尿反射の亢進および求心性神経活動の亢進の何れをも抑制することが報告されている (例えば、非特許文献 2 および非特許文献 3 参照)。これらから、PGE₂ が EP₁ 受容体を介して膀胱平滑筋の収縮および膀胱知覚神経の亢進に関与していると示唆される。さらに、EP₁ 受容体拮抗薬は残尿量を増加させることなく、膀胱容量を増加させることも報告されている (例えば、非特許文献 4 参照)。

[0004] PGE₂ の受容体としては、EP₁ のほか、EP₂、EP₃ および EP₄ の 4 つのサブタイプが存在する。EP₁ 受容体は、膀胱および尿路上皮のほか、肺、骨格筋および腎集合管等に存在する (例えば、非特許文献 2 参照)。然るに、PGE₂ 受容体サブタイプの選択性、薬物の標的臓器や標的組織を変えることにより、所望の疾患に対する治療薬を開発することができると期待される。

[0005] さて、EP₁ 受容体拮抗作用を有するインドール誘導体としては、下記一般式 (I A) で表される化合物が開示されている (例えば、特許文献 1 参照)。

[0006] [化1]



[式 (I A) 中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R^N、A および Y は、特許文献 1 と同義である。]

特許文献 1 には、上記化合物の R² の置換基が C₃₋₆ シクロアルキル基である化合物の記載があるが、C₃₋₆ シクロアルキル基に、さらに C₁₋₆ アルキル

基が置換した化合物については記載されていない。

先行技術文献

特許文献

[0007] 特許文献1：国際公開第2011/013623号パンフレット

非特許文献

[0008] 非特許文献1：関成人，「日本薬理学雑誌」，2007年，129巻，p. 368-373

非特許文献2：Xiaojun Wang, et al., 「Biomedical Research」，2008年，29巻，p. 105-111

非特許文献3：Masahito Kawatani, 「PAIN RESEARCH」，2004年，19巻，p. 185-190

非特許文献4：前川正信，「日本排尿機能学会誌」，2008年，19巻，p. 169

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0009] 本発明は、新規なEP₁受容体拮抗作用を有する化合物、またはその薬理的に許容される塩、それを含有する医薬組成物およびその医薬用途を提供することを課題とする。

課題を解決するための手段

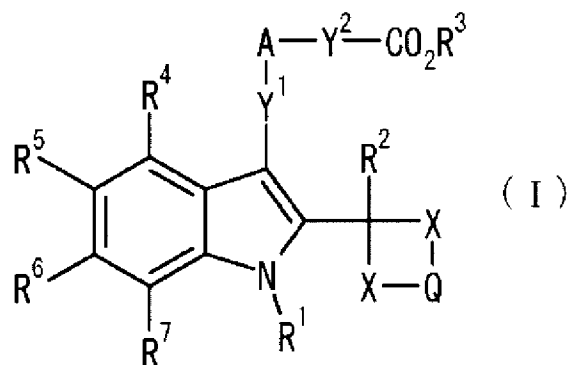
[0010] 本発明者らは、EP₁受容体拮抗作用を有する化合物を見出すべく鋭意検討した。その結果、本発明の化合物（I）またはその薬理的に許容される塩に強力なEP₁受容体拮抗作用があることを見出し、本発明をなすに至った。

[0011] 即ち、前記課題を解決する為の手段は下記の通りである。

〔1〕一般式（I）で表される化合物、またはその薬理的に許容される塩

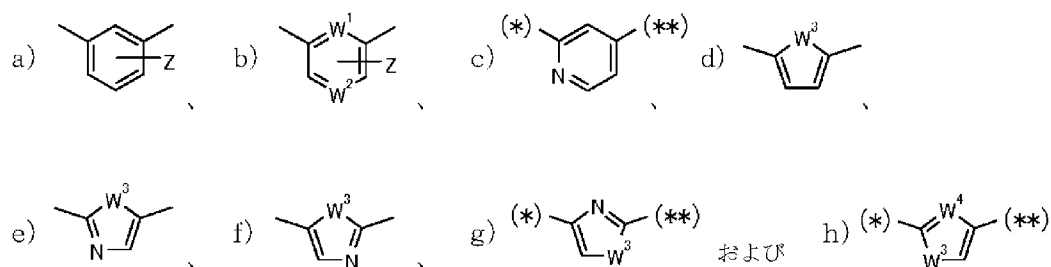
[0012]

[化2]



〔式中、Aは、以下のa)～h)〕：

[0013] [化3]



からなる群から選択される基であり；

W¹およびW²は、一方が窒素原子であり、他方が=C H-または窒素原子であり；W³は、酸素原子または硫黄原子であり；W⁴は、=C H-または窒素原子であり；

Zは、水素原子またはハロゲン原子であり；

Y¹は、C₁₋₆アルキレン基または硫黄原子であり；Y²は、単結合、C₁₋₆アルキレン基、C₂₋₄アルケニレン基またはC₂₋₄アルキニレン基であり；R¹は、水素原子またはC₁₋₆アルキル基であり；R²は、C₁₋₆アルキル基であり；R³は、水素原子、C₁₋₆アルキル基またはC₇₋₁₀アラルキル基であり；R⁴は、水素原子、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基またはC₁₋₆アルコキシ

基であり；

R^5 は、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基または C_{3-6} シクロアルキル基であり、 R^6 は、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、ハロ C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、ハロ C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルスルファニル基、 C_{1-6} アルキルスルフィニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、シアノ基または C_{2-6} アルケニル基であるか、または、 R^5 と R^6 が、互いに結合して、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-O-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_2-O-$ 、 $-O-CH_2-O-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-O-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_3-O-$ 、 $-O-(CH_2)_2-O-$ 、 $-CH_2-O-(CH_2)_2-$ 、および $-(CH_2)_2-O-CH_2-$ からなる群から選択される基を形成し；

R^7 は、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基または C_{1-6} アルコキシ基であり；

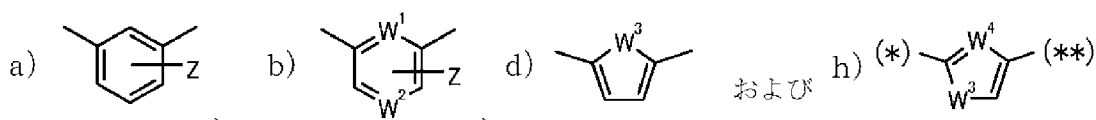
Xは、メチレン基であり；

Qは、メチレン基または単結合である。（ただし、（*）を付された結合は Y^1 と結合し、（**）を付された結合は Y^2 と結合することを表す。）。

。

[0014] [2] Aが、以下のa)、b)、d)およびh)：

[0015] [化4]



からなる群から選択される基であり；

R^1 が水素原子であり；

R^4 が、水素原子であり；

R^7 が、水素原子である、[1]記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩（ただし、（*）を付された結合は Y^1 と結合し、（**）を付された結合は Y^2 と結合する

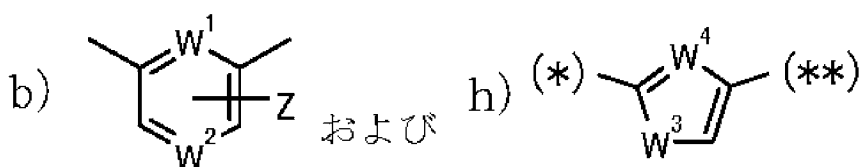
ことを表す。) 〕。

〔3〕 Y^2 が、単結合、 C_{2-4} アルケニレン基または C_{2-4} アルキニレン基である、〔2〕記載の化合物、またはその薬理的に許容される塩。

〔4〕 R^3 が水素原子である、〔3〕記載の化合物、またはその薬理的に許容される塩。

〔5〕 A が、以下の b) および h) :

[0016] [化5]



からなる群から選択される基である、〔4〕記載の化合物、またはその薬理的に許容される塩。

〔6〕 Q が単結合である、〔5〕記載の化合物、またはその薬理的に許容される塩。

〔7〕 R^5 が水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基または C_{1-6} アルコキシ基であり、 R^6 が、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、ハロ C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、ハロ C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルスルファニル基、 C_{1-6} アルキルスルフィニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、シアノ基または C_{2-6} アルケニル基であるか、または、 R^5 と R^6 が、互いに結合して、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-O-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_2-O-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-O-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_3-O-$ 、 $-CH_2-O-(CH_2)_2-$ 、および $-(CH_2)_2-O-CH_2-$ からなる群から選択される基を形成する、〔6〕記載の化合物、またはその薬理的に許容される塩。

〔8〕 R^5 が水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基または C_{1-6} アルコキシ基であり、 R^6 がハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、ハロ C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルスルファニル基、 C_{3-6} シクロア

ルキル基または C_{2-6} アルケニル基であるか、または、 R^5 と R^6 が、互いに結合して、 $-(CH_2)_3-$ または $-(CH_2)_4-$ を形成する、〔7〕記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩。

〔9〕下記の群から選択される〔1〕記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩：6-[6-メトキシ-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルメチル]ピリジン-2-カルボン酸、

6-[6-シクロプロピル-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルメチル]ピリジン-2-カルボン酸、

6-[6-クロロ-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルメチル]ピリジン-2-カルボン酸、

6-[6-メチル-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルメチル]ピリジン-2-カルボン酸、

6-[6-エトキシ-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルメチル]ピリジン-2-カルボン酸、

6-[6-クロロ-5-メトキシ-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルメチル]ピリジン-2-カルボン酸、

6-[6-エチル-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルメチル]ピリジン-2-カルボン酸、

6-[5-クロロ-6-メトキシ-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルメチル]ピリジン-2-カルボン酸、

6-[6-イソプロピル-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルメチル]ピリジン-2-カルボン酸、

6-[6-メトキシ-5-メチル-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルメチル]ピリジン-2-カルボン酸、

6-[5-フルオロ-6-メトキシ-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルメチル]ピリジン-2-カルボン酸、

3-[6-シクロプロピル-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルメチル]-2-フルオロ安息香酸、

2- [6-シクロプロピル-2- (1-メチルシクロプロピル) -1 H-インドール-3-イルメチル] チアゾール-4-カルボン酸、

6- [2- (1-エチルシクロプロピル) -6-メトキシ-1 H-インドール-3-イルメチル] ピリジン-2-カルボン酸、

3- [6-メトキシ-2- (1-メチルシクロプロピル) -1 H-インドール-3-イルメチル] 安息香酸、

2-フルオロ-3- [6-メトキシ-2- (1-メチルシクロプロピル) -1 H-インドール-3-イルメチル] 安息香酸、

6- [5, 6-ジメチル-2- (1-メチルシクロプロピル) -1 H-インドール-3-イルメチル] ピリジン-2-カルボン酸、

6- [6-ジフルオロメトキシ-2- (1-メチルシクロプロピル) -1 H-インドール-3-イルメチル] ピリジン-2-カルボン酸、

6- [2- (1-メチルシクロプロピル) -1, 5, 6, 7-テトラヒドロシクロペンタ [f] インドール-3-イルメチル] ピリジン-2-カルボン酸、

6- [5-エチル-6-メトキシ-2- (1-メチルシクロプロピル) -1 H-インドール-3-イルメチル] ピリジン-2-カルボン酸、

6- [2- (1-メチルシクロプロピル) -6- (メチルスルファニル) -1 H-インドール-3-イルメチル] ピリジン-2-カルボン酸、

6- [6-シクロプロピル-2- (1-メチルシクロプロピル) -1 H-インドール-3-イルメチル] ピラジン-2-カルボン酸、

6- [5-シクロプロピル-6-メトキシ-2- (1-メチルシクロプロピル) -1 H-インドール-3-イルメチル] ピリジン-2-カルボン酸、

6- [6-メトキシ-2- (1-メチルシクロプロピル) -5-プロピル-1 H-インドール-3-イルメチル] ピリジン-2-カルボン酸、

6- [6-メトキシ-2- (1-メチルシクロブチル) -1 H-インドール-3-イルメチル] ピリジン-2-カルボン酸、

6- [5-ブチル-6-メトキシ-2- (1-メチルシクロプロピル) -1

H-インドール-3-イルメチル] ピリジン-2-カルボン酸、
 6- [6-シクロプロピル-2- (1-メチルシクロブチル) -1 H-インドール-3-イルメチル] ピリジン-2-カルボン酸、
 6- [5-クロロ-6-シクロプロピル-2- (1-メチルシクロプロピル) -1 H-インドール-3-イルメチル] ピリジン-2-カルボン酸、
 6- [6-シクロプロピル-5-フルオロ-2- (1-メチルシクロプロピル) -1 H-インドール-3-イルメチル] ピリジン-2-カルボン酸、
 (E)-3- {6- [6-シクロプロピル-2- (1-メチルシクロプロピル) -1 H-インドール-3-イルメチル] ピリジン-2-イル} アクリル酸、
 {6- [6-シクロプロピル-2- (1-メチルシクロプロピル) -1 H-インドール-3-イルメチル] ピリジン-2-イル} プロピオール酸、
 6- [2- (1-メチルシクロプロピル) -6- (1-プロペン-2-イル) -1 H-インドール-3-イルメチル] ピリジン-2-カルボン酸、
 6- [6-シクロプロピル-2- (1-メチルシクロプロピル) -1 H-インドール-3-イルスルファニル] ピリジン-2-カルボン酸、および
 6- [5-イソプロピル-6-メトキシ-2- (1-メチルシクロプロピル) -1 H-インドール-3-イルメチル] ピリジン-2-カルボン酸。

[0017] [10] [1] ~ [9] の何れか一項に記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩を含有する、医薬組成物。

[11] 以下からなる群：抗コリン薬、 α_1 アнтаゴニスト、 β アゴニスト、 5α -リダクターゼ阻害薬、PDE阻害薬、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬、抗男性ホルモン、プロゲステロン系ホルモン、LH-RHアナログ、ニューロキニン阻害薬、抗利尿薬、カルシウムチャネルブロッカー、平滑筋直接作用薬、三環系抗うつ薬、カリウムチャネル調節薬、ナトリウムチャネルブロッカー、 H_1 ブロッカー、セロトニン再取り込み阻害薬、ノルエピネフリン再取り込み阻害薬、ドーパミン再取り込み阻害薬、GABAアゴニスト、TRPV1調節薬、エンドセリン拮抗薬、 $5-HT_{1A}$ アнтаゴニスト、 α_1

アゴニスト、オピオイドアゴニスト、 P_2X アンタゴニスト、COX阻害薬、 σ アゴニスト、ムスカリンアゴニストから選択される少なくとも1種の薬剤を含む、〔10〕記載の医薬組成物。

〔12〕〔1〕～〔9〕の何れか一項に記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩を含有する、EP₁受容体拮抗剤。

〔13〕〔1〕～〔9〕の何れか一項に記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩を含有する、下部尿路症状の予防または治療剤。

〔14〕〔1〕～〔9〕の何れか一項に記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩を有効量投与することからなる、下部尿路症状の予防または治療方法。

〔15〕下部尿路症状の予防または治療用の医薬組成物を製造するための、〔1〕～〔9〕の何れか一項に記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩の使用。

発明の効果

[0018] 本発明の化合物（I）またはその薬理学的に許容される塩は、例えば、EP₁受容体拮抗作用確認試験において、強力なEP₁受容体拮抗作用を示した。よって、本発明の化合物（I）、またはその薬理学的に許容される塩は、EP₁受容体拮抗作用に基づき、下部尿路症状（LUTS）、特に過活動膀胱症候群（OABs）等の治療薬または予防薬として有用である。

発明を実施するための形態

[0019] 本明細書における用語について説明する。

[0020] 「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を意味する。好ましくは、フッ素原子または塩素原子である。

[0021] 「C₁₋₆アルキル基」とは、炭素数1～6の分枝していても良いアルキル基を意味する。例えば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、*tert*-ペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1,2-ジメチルプロピル

基、*n*-ヘキシル基、イソヘキシル基等が挙げられる。 R^6 においては、メチル基、エチル基またはイソプロピル基が好ましい。 R^2 においては、メチル基が好ましい。

[0022] 「 C_{1-6} アルコキシ基」とは、炭素数1～6の分枝していても良いアルコキシ基を意味する。例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基等が挙げられる。

[0023] 「ハロ C_{1-6} アルキル基」とは、1～5個の同種または異種の上記ハロゲン原子で置換された上記 C_{1-6} アルキル基を意味する。例えば、モノフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、2-クロロエチル基、2-フルオロエチル基、2, 2-ジフルオロエチル基、1, 1-ジフルオロエチル基、1, 2-ジフルオロエチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基、1, 1, 2, 2, 2-ペンタフルオロエチル基、2, 2, 2-トリクロロエチル基、3-フルオロプロピル基、2-フルオロプロピル基、1-フルオロプロピル基、3, 3-ジフルオロプロピル基、2, 2-ジフルオロプロピル基、1, 1-ジフルオロプロピル基、1-フルオロブチル基、1-フルオロペンチル基または1-フルオロヘキシル基等が挙げられる。好ましくは、モノフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、2-フルオロエチル基、2, 2-ジフルオロエチル基、1, 1-ジフルオロエチル基、1, 2-ジフルオロエチル基または2, 2, 2-トリフルオロエチル基である。より好ましくは、モノフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、2-フルオロエチル基、1, 1-ジフルオロエチル基、1, 2-ジフルオロエチル基または2, 2, 2-トリフルオロエチル基である。さらに好ましくは、モノフルオロメチル基またはトリフルオロメチル基である。

[0024] 「ヒドロキシ C_{1-6} アルキル基」とは、水酸基で置換された上記 C_{1-6} アルキル基を意味する。例えば、ヒドロキシメチル基、1-ヒドロキシエチル基、1-ヒドロキシー-1, 1-ジメチルメチル基、2-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシー-2-メチルプロピル基、3-ヒドロキシプロピル基等が挙

げられる。

[0025] 「 C_{1-6} アルキルスルファニル基」とは、 $(C_{1-6}\text{アルキル})-S-$ で表される基を意味する。例えば、メチルスルファニル基、エチルスルファニル基、プロピルスルファニル基、ブチルスルファニル基、ペンチルスルファニル基、ヘキシルスルファニル基等が挙げられる。

[0026] 「 C_{1-6} アルキルスルフィニル基」とは、 $(C_{1-6}\text{アルキル})-S(=O)-$ で表される基を意味する。例えば、メチルスルフィニル基、エチルスルフィニル基、プロピルスルフィニル基、ブチルスルフィニル基、ペンチルスルフィニル基、ヘキシルスルフィニル基等が挙げられる。

[0027] 「 C_{1-6} アルキルスルホニル基」とは、 $(C_{1-6}\text{アルキル})-SO_2-$ で表される基を意味する。例えば、メタンスルホニル基、エタンスルホニル基、プロパンスルホニル基、ブタンスルホニル基、ペンタンスルホニル基、ヘキサンスルホニル基等が挙げられる。

[0028] 「 C_{3-6} シクロアルキル基」とは、炭素数3～6個の単環性飽和脂環式炭化水素基を意味する。例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基が挙げられる。好ましくは、シクロプロピル基である。

[0029] 「ハロ C_{1-6} アルコキシ基」とは、1～5個の同種または異種の上記ハロゲン原子で置換された上記 C_{1-6} アルコキシ基を意味する。例えば、モノフルオロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、2-クロロエトキシ基、2-フルオロエトキシ基、2, 2-ジフルオロエトキシ基、1, 1-ジフルオロエトキシ基、1, 2-ジフルオロエトキシ基、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ基、1, 1, 2, 2, 2-ペンタフルオロエトキシ基、2, 2, 2-トリクロロエトキシ基、3-フルオロプロポキシ基、2-フルオロプロポキシ基、1-フルオロプロポキシ基、3, 3-ジフルオロプロポキシ基、2, 2-ジフルオロプロポキシ基、1, 1-ジフルオロプロポキシ基、4-フルオロブトキシ基、5-フルオロペンチルオキシ基、6-フルオロヘキシルオキシ基等が挙げられる。好ましくは、モノフルオロメト

キシ基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、2-フルオロエトキシ基、2,2-ジフルオロエトキシ基、1,1-ジフルオロエトキシ基、1,2-ジフルオロエトキシ基または2,2,2-トリフルオロエトキシ基である。より好ましくは、モノフルオロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、2-フルオロエトキシ基、1,1-ジフルオロエトキシ基、1,2-ジフルオロエトキシ基または2,2,2-トリフルオロエトキシ基である。さらに好ましくは、ジフルオロメトキシ基またはトリフルオロメトキシ基である。

[0030] 「 C_{7-10} アルキル基」とは、フェニル基で置換された炭素数1～4個のアルキル基を意味する。例えば、ベンジル基、フェネチル基、1-フェニルエチル基、3-フェニルプロピル基、4-フェニルブチル基等が挙げられる。

[0031] 「 C_{1-6} アルキレン基」とは、炭素数1～6の2価の分枝していても良い飽和炭化水素鎖を意味する。例えば、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-CH(CH_3)CH_2-$ 、 $-CH_2CH(CH_3)-$ 、 $-CH(CH_2CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-CH(CH_3)-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_2-CH(CH_3)-$ 、 $-CH(CH_2CH_3)-CH_2-$ 、 $-C(CH_3)_2CH_2-$ 、 $-CH_2-C(CH_3)_2-$ 、 $-CH(CH_3)-CH(CH_3)-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 、 $-CH(CH_3)-(CH_2)_3-$ 、 $-C(CH_3)_2(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_6-$ 、 $-C(CH_3)_2(CH_2)_3-$ 等が挙げられる。

なお、本明細書中、 $-CH_2-$ をメチレン基と称する場合がある。

[0032] 「 C_{2-4} アルケニレン基」としては、例えば、 $-CH=CH-$ 、 $-C(CH_3)=CH-$ 、 $-CH=C(CH_3)-$ 、 $-CH=CHCH_2-$ 、 $-CH_2CH=CH-$ 等が挙げられる。

[0033] 「 C_{2-4} アルキニレン基」としては、例えば、エチニレン基、1-プロピニレン基、2-プロピニレン基等が挙げられる。

[0034] 「 C_{2-6} アルケニル基」としては、例えば、ビニル基、アリル基、1-プロ

ペニル基、イソプロペニル基、１－ブテニル基、２－ブテニル基、２－メチルアリル基等が挙げられる。

[0035] 以下、本発明をより詳細に説明する。

[0036] 本発明の化合物（１）には、光学異性体、幾何異性体等のような立体異性体も含まれる。

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

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

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

[0037] 本発明の化合物（１）は、必要に応じて常法に従い、その薬理学的に許容される塩とすることができる。このような塩としては、酸付加塩または塩基との塩を挙げることができる。

[0038] 酸付加塩としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の鉱酸との酸付加塩、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、プロピオン酸、クエン酸、コハク酸、酒石酸、フマル酸、酪酸、シュウ酸、マロン酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、炭酸、グルタミン酸、アスパラギン酸等の有機酸との酸付加塩を挙げることができる。

[0039] 塩基との塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等の無機塩基との塩、ピペリジン、モルホリン、ピロリジン、アル

ギニン、リジン等の有機塩基との塩を挙げることができる。

[0040] さらに本発明の化合物（I）またはその薬理学的に許容される塩には、水和物、エタノール等の医薬品として許容される溶媒との溶媒和物も含まれる。

[0041] 本発明でいう「EP₁受容体拮抗作用」とは、プロスタグランジンE₂（PGE₂）のプロスタグランジンE受容体1（EP₁受容体）への結合を阻害する作用を意味する。

EP₁受容体拮抗作用は、細胞内へのカルシウムの流入量を減少または抑制させ、細胞内カルシウム濃度を低下させる。この結果、EP₁受容体拮抗作用は平滑筋弛緩および知覚神経刺激抑制等の作用を示す。特に、EP₁受容体拮抗薬は、膀胱、尿路上皮等において作用することにより、LUTS、中でもOABs等の症状の治療薬または予防薬として有用である。

また、EP₁受容体拮抗作用は、PGE₂による細胞内へのカルシウム流入量を阻害する効力によって評価できる。この効力は、特開2008-214224号記載の「薬理試験例」に準ずる*in vitro*試験または*in vivo*試験によって、評価することができる。

[0042] 本発明の化合物（I）またはその薬理学的に許容される塩において、好ましい置換基は次の通りである。

[0043] (I-1) Aは、好ましくは、ベンゼン環、ピリジン環、ピラジン環、フラン環、チアゾール環またはオキサゾール環であり、より好ましくは、ピリジン環、ピラジン環またはチアゾール環であり、さらに好ましくはピリジン環である。

(I-2) Y¹は、好ましくはC₁₋₆アルキレン基または硫黄原子であり、より好ましくは、-CH₂-, -CH(CH₃)-、-C(CH₃)₂-または硫黄原子であり、さらに好ましくは-CH₂-または硫黄原子である。

(I-3) Y²は、好ましくは、単結合、C₂₋₄アルケニレン基またはC₂₋₄アルキニレン基であり、より好ましくは、単結合である。

(I-4) R¹は、好ましくは、水素原子である。

(1-5) R^2 は、好ましくはメチル基またはエチル基であり、より好ましくはメチル基である。

(1-6) R^3 は、好ましくは、水素原子、メチル基またはエチル基であり、より好ましくは、水素原子である。

(1-7) R^4 は、好ましくは、水素原子である。

(1-8) R^5 は、好ましくは、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基または C_{1-6} アルコキシ基であり、より好ましくは、水素原子、フッ素原子、塩素原子、メチル基、エチル基またはメトキシ基であり、さらに好ましくは、水素原子、フッ素原子、塩素原子、メチル基またはエチル基である。

(1-9) R^6 は、好ましくは、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、ハロ C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、ハロ C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルスルファニル基、 C_{3-6} シクロアルキル基または C_{2-6} アルケニル基であり、より好ましくは、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{3-6} シクロアルキル基または C_{2-6} アルケニル基であり、さらに好ましくは、メトキシ基、メチル基、エチル基、イソプロピル基またはシクロプロピル基である。

(1-10) R^7 は、好ましくは、水素原子である。

(1-11) Z は、好ましくは、水素原子またはフッ素原子であり、より好ましくは水素原子である。

(1-12) Q は、好ましくは、メチレン基または単結合であり、より好ましくは単結合である。

[0044] 本発明の化合物(1)、またはその薬理学的に許容される塩の好ましい態様としては、以下に記載の置換基の組み合わせからなる化合物である。

[0045] 実施態様1

本発明の好ましい実施態様としては、 A が、ベンゼン環、ピリジン環、ピラジン環、フラン環、チアゾール環またはオキサゾール環であり；

Y^1 が、 C_{1-6} アルキレン基または硫黄原子であり；

Y^2 が、単結合、 C_{2-4} アルケニレン基または C_{2-4} アルキニレン基であり；

R¹が、水素原子であり；

R²が、メチル基またはエチル基であり；

R³が、水素原子、メチル基またはエチル基であり；

R⁴が、水素原子であり；

R⁵が、水素原子、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基またはC₁₋₆アルコキシ基であり；

R⁶が、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、ハロC₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルキルスルファニル基、C₃₋₆シクロアルキル基またはC₂₋₆アルケニル基であり；

R⁷が、水素原子であり；

Zが水素原子またはフッ素原子であり；

Qがメチレン基または単結合である。

[0046] 実施態様2

実施態様1において、さらに、

Aが、ピリジン環、ピラジン環またはチアゾール環であり；

Y¹が、-CH₂-または硫黄原子であり；

Y²が、単結合であり；

R³が、水素原子であり；

Zが水素原子である。

[0047] 実施態様3

実施態様2において、さらに、

R²が、メチル基であり；

Qが単結合である。

[0048] 実施態様4

実施態様3において、さらに、

Aが、ピリジン環である。

[0049] 実施態様5

実施態様4において、さらに、

R⁵が、水素原子、フッ素原子、塩素原子、メチル基、エチル基またはメトキシ基である。

[0050] 実施態様6

実施態様5において、さらに、

R⁶が、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₃₋₆シクロアルキル基またはC₂₋₆アルケニル基である。

[0051] 実施態様7

実施態様6において、さらに、

R⁵が、水素原子、フッ素原子、塩素原子、メチル基またはエチル基であり；

R⁶が、メトキシ基、メチル基、エチル基、イソプロピル基またはシクロプロピル基である。

[0052] 実施態様8

実施態様1から実施態様4のいずれかにおいて、さらに、

R⁵とR⁶が、互いに結合して、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-O-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_2-O-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-O-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_3-O-$ 、 $-CH_2-O-(CH_2)_2-$ 、および $-(CH_2)_2-O-CH_2-$ からなる群から選択される基を形成する。

[0053] 実施態様9

実施態様8において、さらに、

R⁵とR⁶が、互いに結合して、 $-(CH_2)_3-$ または $-(CH_2)_4-$ を形成する。

[0054] 本実施態様に包含される具体的化合物としては、以下の化合物が挙げられる。

6-[6-メトキシ-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルメチル]ピリジン-2-カルボン酸(実施例57)、6-[6-シクロプロピル-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルメチル]ピリジン-2-カルボン酸(実施例58)、6-[6-クロロ-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イル

メチル] ピリジン-2-カルボン酸 (実施例 59)、6-[6-メチル-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルメチル] ピリジン-2-カルボン酸 (実施例 60)、6-[6-エトキシ-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルメチル] ピリジン-2-カルボン酸 (実施例 61)、6-[6-クロロ-5-メトキシ-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルメチル] ピリジン-2-カルボン酸 (実施例 63)、6-[6-エチル-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルメチル] ピリジン-2-カルボン酸 (実施例 64)、6-[5-クロロ-6-メトキシ-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルメチル] ピリジン-2-カルボン酸 (実施例 65)、6-[6-イソプロピル-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルメチル] ピリジン-2-カルボン酸 (実施例 66)、6-[6-メトキシ-5-メチル-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルメチル] ピリジン-2-カルボン酸 (実施例 67)、6-[5-フルオロ-6-メトキシ-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルメチル] ピリジン-2-カルボン酸 (実施例 68)、3-[6-シクロプロピル-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルメチル]-2-フルオロ安息香酸 (実施例 71)、2-[6-シクロプロピル-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルメチル] チアゾール-4-カルボン酸 (実施例 72)、6-[2-(1-エチルシクロプロピル)-6-メトキシ-1H-インドール-3-イルメチル] ピリジン-2-カルボン酸 (実施例 75)、3-[6-メトキシ-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルメチル] 安息香酸 (実施例 76)、2-フルオロ-3-[6-メトキシ-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルメチル] 安息香酸 (実施例 78)、6-[5,6-ジメチル-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルメチル] ピリジン-2-カルボン酸 (実施例 80)、6-[6-ジフル

オロメトキシ-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルメチル]ピリジン-2-カルボン酸(実施例83)、6-[2-(1-メチルシクロプロピル)-1,5,6,7-テトラヒドロシクロペンタ[f]インドール-3-イルメチル]ピリジン-2-カルボン酸(実施例92)、6-[5-エチル-6-メトキシ-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルメチル]ピリジン-2-カルボン酸(実施例94)、6-[2-(1-メチルシクロプロピル)-6-(メチルスルファニル)-1H-インドール-3-イルメチル]ピリジン-2-カルボン酸(実施例95)、6-[6-シクロプロピル-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルメチル]ピラジン-2-カルボン酸(実施例103)、6-[5-シクロプロピル-6-メトキシ-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルメチル]ピリジン-2-カルボン酸(実施例105)、6-[6-メトキシ-2-(1-メチルシクロプロピル)-5-プロピル-1H-インドール-3-イルメチル]ピリジン-2-カルボン酸(実施例106)、6-[6-メトキシ-2-(1-メチルシクロブチル)-1H-インドール-3-イルメチル]ピリジン-2-カルボン酸(実施例107)、6-[5-ブチル-6-メトキシ-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルメチル]ピリジン-2-カルボン酸(実施例108)、6-[6-シクロプロピル-2-(1-メチルシクロブチル)-1H-インドール-3-イルメチル]ピリジン-2-カルボン酸(実施例109)、6-[5-クロロ-6-シクロプロピル-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルメチル]ピリジン-2-カルボン酸(実施例110)、6-[6-シクロプロピル-5-フルオロ-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルメチル]ピリジン-2-カルボン酸(実施例113)、(E)-3-{6-[6-シクロプロピル-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルメチル]ピリジン-2-イル}アクリル酸(実施例120)、{6-[6-シクロプロピル-2-(1-メチルシクロプロピル

)-1H-インドール-3-イルメチル]ピリジン-2-イル}プロピオール酸(実施例122)、6-[2-(1-メチルシクロプロピル)-6-(1-プロペン-2-イル)-1H-インドール-3-イルメチル]ピリジン-2-カルボン酸(実施例124)、6-[6-シクロプロピル-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルスルファニル]ピリジン-2-カルボン酸(実施例125)、6-[5-イソプロピル-6-メトキシ-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルメチル]ピリジン-2-カルボン酸(実施例129)。

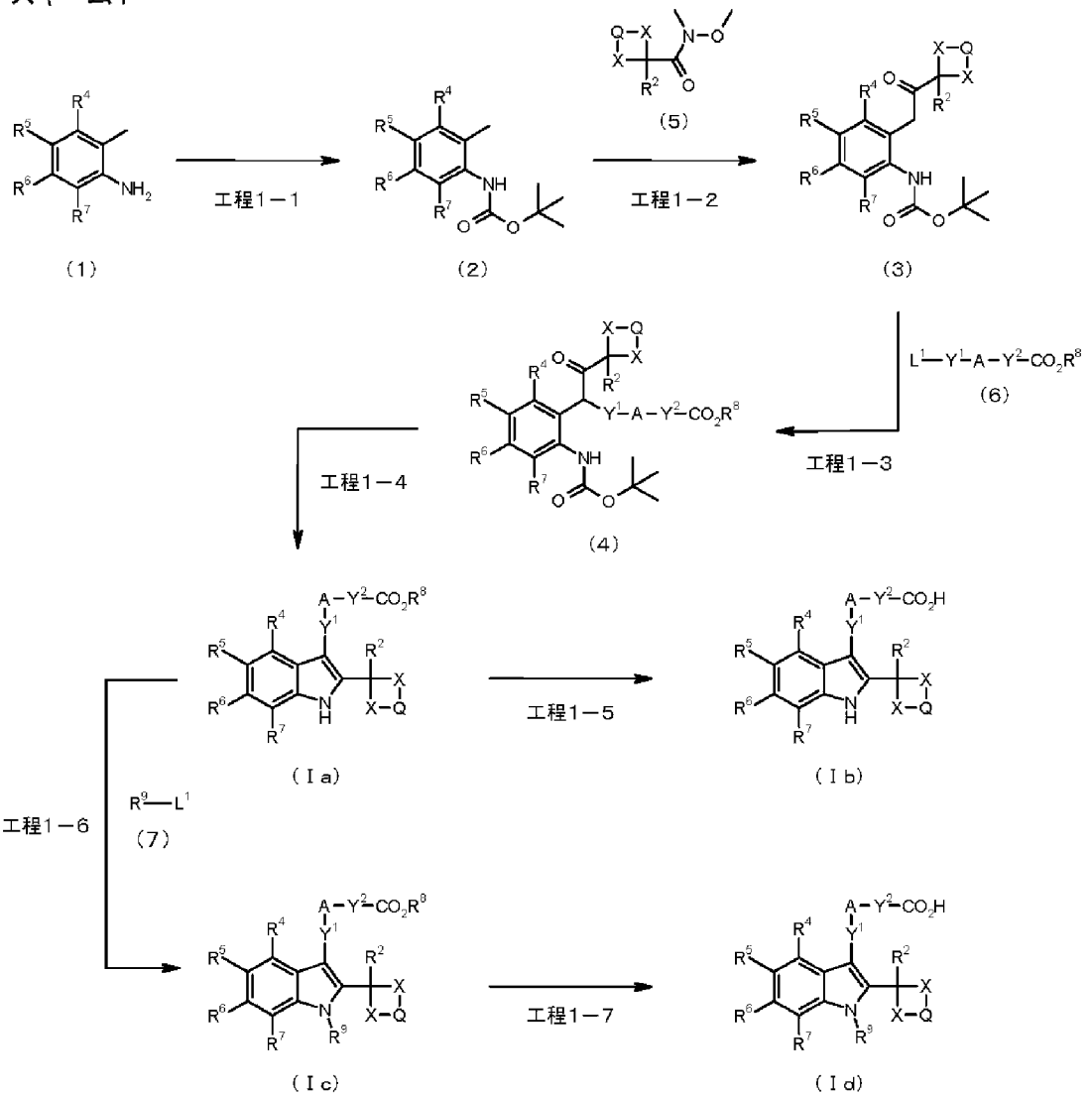
[0055] 本発明の化合物(1)の製造方法

本発明の化合物(1)またはその薬理学的に許容される塩は、以下のスキーム1~4に示した方法もしくはそれに準じた方法等に従って製造することができる。

[0056]

[化6]

スキーム1



[0057] (式中、A、Q、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、X、 Y^1 および Y^2 は、前記と同義である。 R^8 は、 C_{1-6} アルキル基又は C_{7-10} アラルキル基を表し、 R^9 は、 C_{1-6} アルキル基を表し、 L^1 は、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、メタンスルホニルオキシ基等の脱離基を表す。)

[0058] 工程1-1

化合物(2)は、溶媒中、化合物(1)を二炭酸ジtert-ブチルと反応させることにより製造することができる。用いられる溶媒としては、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、それらの混合溶媒等が挙げられる。反応温度は、通常、室温～還流温度である。反

応時間は、用いる原料物質、溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～3日間である。本工程は、アミノ基をtert-ブトキシカルボニル基で保護する公知の方法を用いて実施することもできる。そのような方法として、例えば、Theodora W. Greene & Peter G. M. Wuts 著編, 「Greene's Protective Groups in Organic Synthesis」, fourth edition, Wiley-Interscience, 2006年の記載を例示することができる。

[0059] 工程1-2

化合物(3)は、溶媒中、塩基で処理した化合物(2)を化合物(5)と反応させることにより製造することができる。用いられる溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、それらの混合溶媒等が挙げられる。用いられる塩基としては、例えば、n-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウム等が挙げられ、sec-ブチルリチウムが好ましい。反応温度は、通常-78℃～還流温度である。反応時間は、用いる原料物質、溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～1日間である。なお、本工程で用いられる化合物(5)は、市販品を用いることができるほか、文献記載の方法又はそれらに準じた方法で製造することもできる。

[0060] 工程1-3

化合物(4)は、溶媒中、塩基で処理した化合物(3)を化合物(6)と反応させることにより製造することができる。用いられる溶媒としては、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、1,3-ジメチルイミダゾリジン-2-オン、テトラヒドロフラン、それらの混合溶媒等が挙げられる。用いられる塩基としては、水素化ナトリウム、カリウムtert-ブトキシド、炭酸セシウム等が挙げられる。反応温度は通常-20℃～還流温度である。反応時間は、用いる原料物質、溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～3日間である。なお、本工程で用いられる化

化合物（６）は、市販品を用いることができるほか、文献記載の方法又はそれらに準じた方法で製造することもできる。

[0061] 工程１－４

化合物（１ａ）は、溶媒中、化合物（４）を酸で処理することにより製造することができる。用いられる溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、１，２－ジクロロエタン、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、それらの混合溶媒等が挙げられる。用いられる酸としては、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、濃塩酸、濃硫酸等が挙げられる。反応温度は通常－７８℃～還流温度である。反応時間は、用いる原料物質、溶媒、反応温度などにより異なるが、通常３０分間～３日間である。

[0062] 工程１－５

化合物（１ｂ）は、一般的なエステル基のカルボキシ基への変換方法で化合物（１ａ）を処理することにより製造することができる。そのような方法は、当業者には周知であり、例えば、Theodora W. Greene & Peter G. M. Wuts 著編，「Greene's Protective Groups in Organic Synthesis」，fourth edition，Wiley-Interscience，２００６年の記載を例示することができる。

[0063] 工程１－６

化合物（１ｃ）は、溶媒中、塩基の存在下、化合物（１ａ）を化合物（７）と反応させることにより製造することができる。用いられる溶媒としては、N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミド、１，３－ジメチルイミダゾリジノン－２－オン、N－メチル－２－ピロリジノン、それらの混合溶媒等が挙げられる。用いられる塩基としては、水素化ナトリウム、カリウムtert－ブトキシド、炭酸セシウム、炭酸カリウム等が挙げられる。反応温度は、通常－２０℃～６０℃である。反応時間は、用いる原料物質、溶媒、反応温度などにより異なるが、通常３０分間～３日間である。

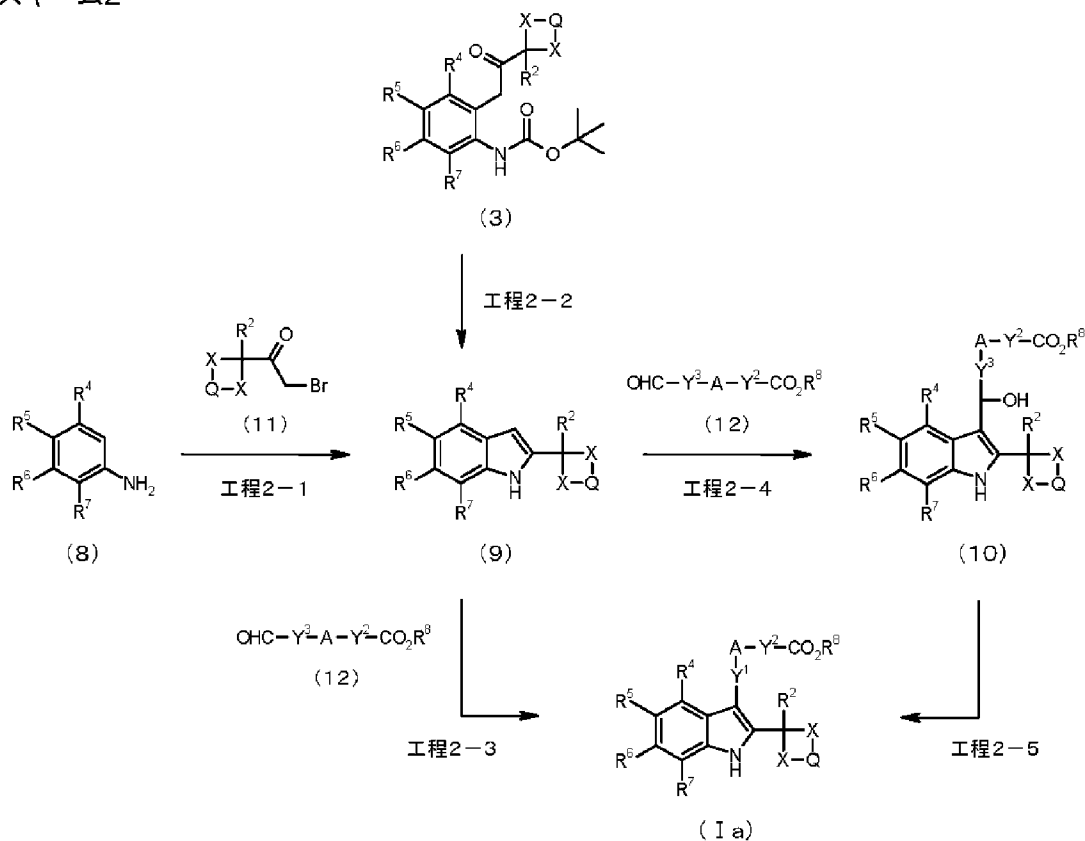
。なお、本工程で用いられる化合物（７）は、市販品を用いることができるほか、文献記載の方法又はそれらに準じた方法で製造することもできる。

[0064] 工程１－７

化合物（１ｄ）は、一般的なエステル基のカルボキシ基への変換方法で化合物（１ｃ）を処理することにより製造することができる。本工程は、前記工程１－５に準じて実施することができる。

[0065] [化７]

スキーム２



[0066] (式中、A、Q、R²、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、X、Y¹およびY²は、前記と同義である。Y³は、単結合またはC₁₋₅アルキレン基を表す。)

[0067] 工程２－１

化合物（９）は、無溶媒又は溶媒中、塩基の存在下又は非存在下、化合物（８）を化合物（１１）と反応させることにより製造することができる。用いられる溶媒としては、エタノール、２－エトキシエタノール、酢酸エチル

、トルエン、キシレン、N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミド、それらの混合溶媒等が挙げられる。用いられる塩基としては、N，N－ジメチルアニリン、トリエチルアミン等が挙げられる。反応温度は、通常室温～還流温度である。反応時間は、用いる原料物質、溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～3日間である。なお、本工程で用いられる化合物（8）及び（11）は、市販品を用いることができるほか、文献記載の方法又はそれらに準じた方法で製造することもできる。

[0068] 工程2－2

化合物（9）は、溶媒中、化合物（3）を酸で処理することにより製造することができる。用いられる溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、1，2－ジクロロエタン、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、1，4－ジオキサン、それらの混合溶媒等が挙げられる。用いられる酸としては、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、濃塩酸、濃硫酸等が挙げられる。反応温度は通常－78℃～還流温度である。反応時間は、用いる原料物質、溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～3日間である。

[0069] 工程2－3

化合物（1a）は、溶媒中、還元剤及び酸の存在下、化合物（9）を化合物（12）と反応させることにより製造することができる。用いられる溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1，2－ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、それらの混合溶媒等が挙げられる。用いられる還元剤としては、例えば、トリエチルシランが挙げられる。用いられる酸としては、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体等が挙げられる。反応温度は、通常－78℃～室温である。反応時間は、用いる原料物質、溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～3日間である。なお、本工程で用いられる化合物（12）は、市販品を用いることができるほか、文献記載の方法又はそれらに準じた方法で製造することもできる。

[0070] 工程2－4

化合物(10)は、溶媒中、塩基の存在下、化合物(9)を化合物(12)と反応させることにより製造することができる。用いられる溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、トルエン、メタノール、エタノール、それらの混合溶媒等が挙げられる。用いられる塩基としては、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]-ウンデカー7-エン、1,5-ジアザビシクロ[4,3,0]-ノナ-5-エン、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド等が挙げられる。反応温度は、通常-20℃～50℃である。反応時間は、用いる原料物質、溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～3日間である。

[0071] 工程2-5

化合物(1a)は、化合物(10)を還元反応に付すことにより製造することができる。具体的な方法としては、例えば、下記の方法(a)～(c)が例示できる。

(a) 化合物(10)を溶媒中、ヨウ化ナトリウム及びクロロトリメチルシランより調製した試薬と反応させる方法

該反応は、アセトニトリル等の溶媒中で実施される。その反応温度は、通常-30℃～室温である。反応時間は、用いる原料物質、溶媒、反応温度などにより異なるが、通常10分間～24時間である。

(b) 酸の存在下、化合物(10)を還元剤と反応させる方法

該反応は、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、それらの混合溶媒等の溶媒中で実施される。用いられる酸としては、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体等が挙げられる。用いられる還元剤としては、例えば、トリエチルシランが挙げられる。反応温度は、通常-78℃～室温である。反応時間は、用いる原料物質、溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～3日間である。

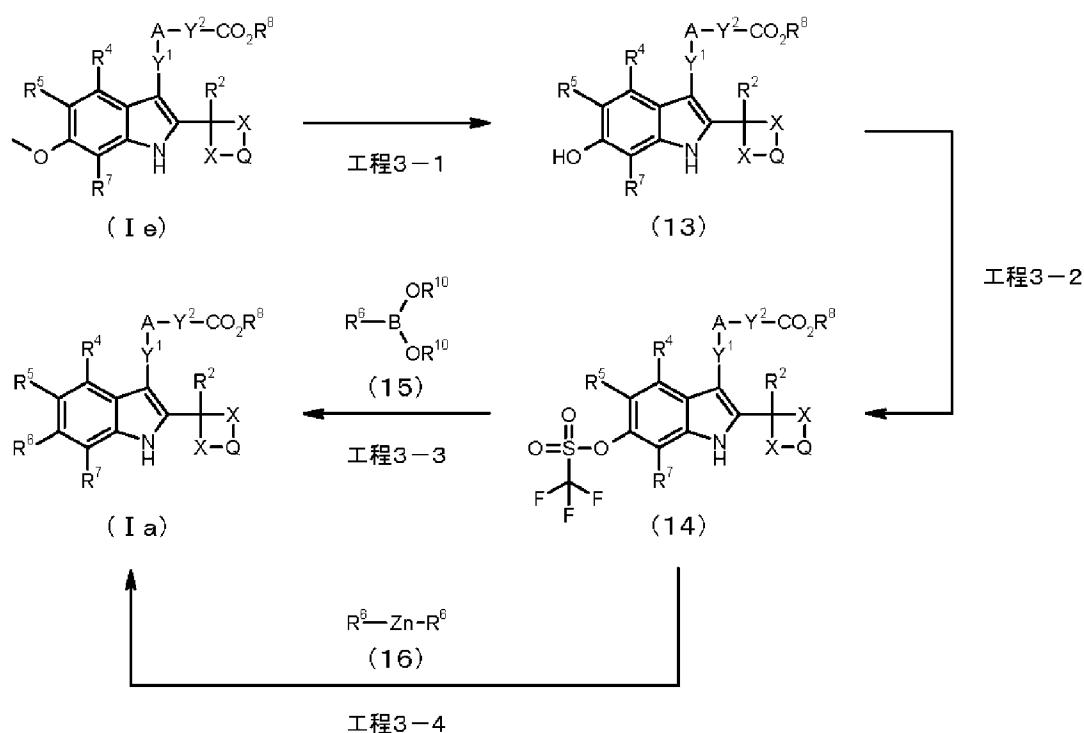
(c) 化合物(10)を接触水素化条件下に処理する方法

該接触水素化は、当業者に周知の方法を用いることができる。該反応は、

例えば、水素雰囲気下、メタノール、エタノール、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、酢酸、それらの混合溶媒等の溶媒中、パラジウム-炭素や酸化白金等の還元触媒を用いて実施される。反応温度は、通常 0°C ～ 60°C である。反応時間は、用いる原料物質、溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～3日間である。

[0072] [化8]

スキーム3



[0073] (式中、A、Q、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、X、 Y^1 および Y^2 は、前記と同義である。 R^{10} は、互いに結合して環を形成してもよい C_{1-6} アルキル基等を表す。)

[0074] 工程3-1

化合物(13)は、溶媒中、化合物(Ie)を酸で処理することにより製造することができる。用いられる溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、トルエン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、それらの混合溶媒等が挙げられる。用いられる酸としては、例えば、三臭化ホウ素が挙げられる。反応温度は、通常 -78°C ～還流温度である。

。反応時間は、用いる原料物質、溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～3日間である。

[0075] 工程3-2

化合物(14)は、溶媒中、塩基の存在下、化合物(13)をトリフルオロメタンスルホン化剤と反応させることにより製造することができる。用いられる溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、トルエン、アセトニトリル、ピリジン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジエチルエーテル、N,N-ジメチルホルムアミド、それらの混合溶媒等が挙げられる。用いられる塩基としては、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、2,6-ルチジン、2,4,6-トリメチルピリジン、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、ナトリウムtert-ブトキシド、カリウムtert-ブトキシド、リン酸カリウム等が挙げられる。用いられるトリフルオロメタンスルホン化剤としては、トリフルオロメタンスルホン酸無水物、N-フェニルビス(トリフルオロメタンスルホンイミド)等が挙げられる。反応温度は、通常-78℃～還流温度である。反応時間は、用いる原料物質、溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～3日間である。

[0076] 工程3-3

化合物(1a)は、溶媒中、パラジウム試薬および塩基の存在下、化合物(14)を化合物(15)と反応させることにより製造することができる。用いられる溶媒としては、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、トルエン、N,N-ジメチルホルムアミド、エタノール、水それらの混合溶媒等が挙げられる。用いられるパラジウム試薬としては、酢酸パラジウム(II)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)等が挙げられる。用いられる塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシ

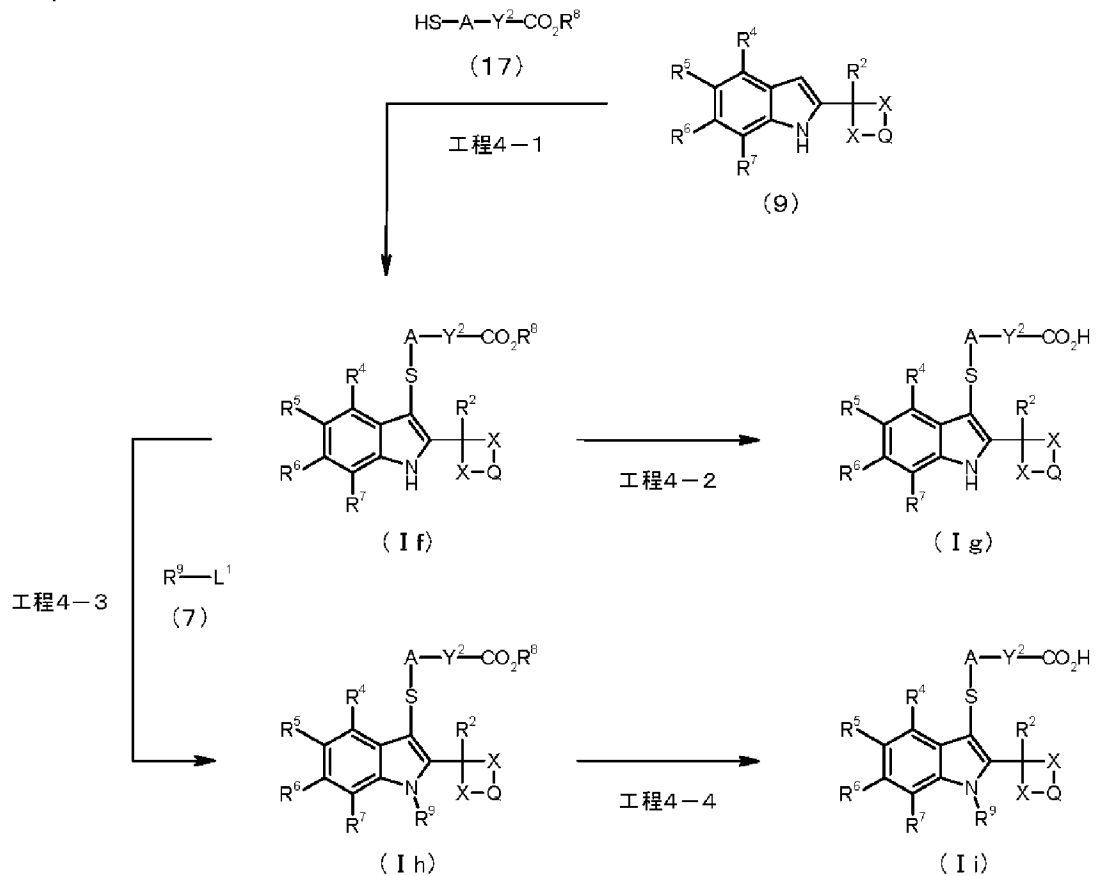
ウム、リン酸カリウム、リン酸カリウム・一水和物、フッ化セシウム、ナトリウム *tert*-ブトキシド等が挙げられる。反応温度は通常室温～還流温度である。反応時間は、用いる原料物質、溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～3日間である。なお、本工程は、必要に応じて2-ジシクロヘキシルホスフィノー2', 6'-ジメトキシビフェニル、ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンなどの配位子を添加して行うこともできる。また、本工程で用いられる化合物(15)は、市販品を用いることができるほか、その他文献記載の方法またはそれらに準じた方法に従って製造することもできる。

[0077] 工程3-4

化合物(1a)は、溶媒中、パラジウム試薬の存在下、化合物(14)を化合物(16)と反応させることにより製造することができる。用いられる溶媒としては、1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、トルエン、N, N-ジメチルホルムアミド、エタノール、水それらの混合溶媒等が挙げられる。用いられるパラジウム試薬としては、酢酸パラジウム(II)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(0)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)等が挙げられる。用いられる塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、リン酸カリウム、リン酸カリウム・一水和物、フッ化セシウム、ナトリウム *tert*-ブトキシド等が挙げられる。反応温度は通常室温～還流温度である。反応時間は、用いる原料物質、溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～3日間である。なお、本工程は、必要に応じて2-ジシクロヘキシルホスフィノー2', 6'-ジメトキシビフェニル、ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンなどの配位子を添加して行うこともできる。また、本工程で用いられる化合物(16)は、市販品を用いることができるほか、その他文献記載の方法またはそれらに準じた方法に従って製造することもできる。

[0078] [化9]

スキーム4



[0079] (式中、A、Q、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、X、 L^1 および Y^2 は、前記と同義である。)

[0080] 工程4-1

化合物 (I f) は、溶媒中、酸化剤の存在下、化合物 (9) を化合物 (17) と反応させることにより製造することができる。用いられる溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、メタノール、エタノール、水、それらの混合溶媒等が挙げられる。用いられる酸化剤としては、ヨウ素、N-クロロコハク酸イミド、[ビス(トリフルオロアセトキシ)ヨード]ベンゼン、オキシソ(登録商標)等が挙げられる。反応温度は、通常 -78°C ～還流温度である。反応時間は、用いる原料物質、溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～3日間である。また、本工程で用いられる化合物 (17) は、市販品を用いることができるほか、その他

文献記載の方法またはそれらに準じた方法に従って製造することもできる。

[0081] 工程 4 - 2

化合物 (I g) は、一般的なエステル基のカルボキシ基への変換方法で化合物 (I f) を処理することにより製造することができる。本工程は、前記工程 1 - 5 に準じて実施することができる。

[0082] 工程 4 - 3

化合物 (I h) は、化合物 (I f) を N-アルキル化することにより製造することができる。本工程は、前記工程 1 - 6 に準じて実施することができる。

[0083] 工程 4 - 4

化合物 (I i) は、一般的なエステル基のカルボキシ基への変換方法で化合物 (I h) を処理することにより製造することができる。本工程は、前記工程 1 - 5 に準じて実施することができる。

[0084] 上記に示したスキームは、本発明の化合物 (I) またはその製造中間体を製造する為の方法の例示である。これらは、当業者の容易に理解され得るようなスキームへの様々な改変が可能である。

[0085] また、官能基の種類により保護基が必要な場合は、常法に従って適宜導入および脱離の操作を組み合わせる実施することができる。保護基の種類、導入、脱離に関しては、例えば、Theodora W. Greene & Peter G. M. Wuts 著編、「Greene's Protective Groups in Organic Synthesis」, fourth edition, Wiley-Interscience, 2006 年に記載の方法を挙げることができる。

[0086] 本発明の化合物 (I) またはその薬理学的に許容される塩、および当該化合物を製造する為に使用される中間体は、必要に応じて、当該分野における当業者にとって周知の単離・精製手段である溶媒抽出、晶析・再結晶、クロマトグラフィー、分取高速液体クロマトグラフィー等により、単離・精製することができる。

- [0087] 本発明の化合物（I）またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物は、用法に応じ種々の剤形のものが使用される。このような剤形としては、例えば、散剤、顆粒剤、細粒剤、ドライシロップ剤、錠剤、カプセル剤、注射剤、液剤、軟膏剤、坐剤、貼付剤、舌下剤等を挙げることができる。経口または非経口的に投与される。
- [0088] これらの医薬組成物は、その剤形に応じて公知の手法により、適切な賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、希釈剤、緩衝剤、等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、溶解補助剤等の医薬品添加物と適宜混合または希釈・溶解することにより調剤することができる。また、本発明の化合物（I）またはその薬理的に許容される塩とEP₁受容体拮抗薬以外の薬剤とを組み合わせる使用の場合は、それぞれの活性成分を同時または別々に、前述と同様に製剤化することにより製造することができる。
- [0089] 本発明の化合物（I）またはその薬理的に許容される塩は、EP₁受容体拮抗作用確認試験等において強力なEP₁受容体拮抗作用を示す。ゆえに、本発明の化合物（I）は、細胞内カルシウム濃度を低下させることができる。したがって、本発明の化合物（I）またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物は、PGE₂刺激作用によるEP₁受容体の活性化に起因する疾患もしくは症状の治療薬、または予防薬として使用することができる。
- [0090] また、PGE₂刺激作用によるEP₁受容体を活性化させる疾患としては下部尿路症状（LUTS）、炎症性疾患、疼痛性疾患、骨粗鬆症、癌等が挙げられる。本発明の化合物（I）またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物は、LUTS、炎症性疾患もしくは疼痛性疾患の治療薬または予防薬として使用されることが好ましい。より好ましくは、LUTSである。
- [0091] 下部尿路症状の原因疾患としては、過活動膀胱（OAB）、前立腺肥大症（BPH）、間質性膀胱炎等の膀胱炎、前立腺炎等が挙げられる。
- [0092] 「下部尿路症状」とは、蓄尿症状、排尿症状、排尿後症状等を意味する。

本発明の化合物（I）またはその薬理的に許容される塩は、蓄尿症状の治療または予防のために使用するのが好ましい。

[0093] 「蓄尿症状」としては、尿意切迫感、昼間頻尿、夜間頻尿、尿失禁（腹圧性尿失禁、切迫性尿失禁、混合性尿失禁、遺尿、夜間遺尿、持続性尿失禁等）、および膀胱知覚（膀胱知覚亢進、膀胱知覚低下、膀胱知覚欠如、非特異的膀胱知覚等）が含まれる。本発明の化合物（I）またはその薬理的に許容される塩は、尿意切迫感、昼間頻尿、夜間頻尿、切迫性尿失禁、混合性尿失禁、遺尿、夜間遺尿、膀胱知覚亢進もしくは非特異的膀胱知覚の治療または予防のために使用するのが好ましい。より好ましくは、尿意切迫感、昼間頻尿、夜間頻尿、切迫性尿失禁または膀胱知覚亢進である。また、本発明の化合物（I）またはその薬理的に許容される塩は、OABsの治療または予防には特に好ましい。

[0094] 本発明の化合物（I）またはその薬理的に許容される塩は、EP₁受容体拮抗薬以外の少なくとも1種の薬剤と適宜組み合わせて使用することもできる。

[0095] 本発明の化合物（I）またはその薬理的に許容される塩と組み合わせて使用できる薬剤としては、EP₁受容体拮抗薬とは異なる作用機序の過活動膀胱（OAB）、前立腺肥大症（BPH）、間質性膀胱炎等の膀胱炎、前立腺炎等の治療薬が挙げられる。このような薬剤としては、抗コリン薬、 α_1 アンタゴニスト、 β アゴニスト、5 α -リダクターゼ阻害薬、PDE阻害薬、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬、抗男性ホルモン、プロゲステロン系ホルモン、LH-RHアナログ、ニューロキニン阻害薬、抗利尿薬、カルシウムチャネルブロッカー、平滑筋直接作用薬、三環系抗うつ薬、カリウムチャネル調節薬、ナトリウムチャネルブロッカー、H₁ブロッカー、セロトニン再取り込み阻害薬、ノルエピネフリン再取り込み阻害薬、ドーパミン再取り込み阻害薬、GABAアゴニスト、TRPV1調節薬、エンドセリン拮抗薬、5-HT_{1A}アンタゴニスト、 α_1 アゴニスト、オピオイドアゴニスト、P₂Xアンタゴニスト、COX阻害薬、 σ アゴニスト、ムスカリンアゴニスト等が挙

げられる。好ましくは、抗コリン薬、 α_1 アンタゴニスト、 β アゴニスト、5 α -リダクターゼ阻害薬、PDE阻害薬、プロゲステロン系ホルモン、抗利尿薬、平滑筋直接作用薬または三環系抗うつ薬である。より好ましくは、抗コリン薬、 α_1 アンタゴニスト、 β アゴニスト、平滑筋直接作用薬または三環系抗うつ薬である。さらに好ましくは、抗コリン薬、 α_1 アンタゴニストまたは三環系抗うつ薬である。最も好ましくは、抗コリン薬である。

[0096] また、組み合わせて使用される薬剤については以下の通り具体的に例示するが、本発明の内容はこれらに限定されるものではない。また、具体的な化合物においてはそのフリー体、およびその他の薬理的に許容される塩を含む。

[0097] 「抗コリン薬」としては、オキシブチニン、プロピペリン、ソリフェナシン、トルテロジン、イミダフェナシン、テミペリン、ダリフェナシン、フェソテロジン、トロスピウム、プロパンテリン等を挙げることができる。好ましくは、オキシブチニン、プロピペリン、ソリフェナシン、トルテロジンまたはイミダフェナシンである。より好ましくは、ソリフェナシンまたはイミダフェナシンである。

[0098] 「 α_1 アンタゴニスト」としては、ウラピジル、ナフトピジル、タムスロシン、シロドシン、プラゾシン、テラゾシン、アルフゾシン、ドキサゾシン、CR-2991、フェデュキソシン等を挙げることができる。好ましくは、ウラピジル、ナフトピジル、タムスロシン、シロドシン、プラゾシン、テラゾシンまたはフェデュキソシンである。より好ましくは、タムスロシン、シロドシンまたはプラゾシンである。さらに好ましくはタムスロシンまたはシロドシンである。最も好ましくは、シロドシンである。

[0099] 「 β アゴニスト」としては、ミラベグロン、KUC-7483、KRP-204、SM-350300、TRK-380、アミベグロン、クレンブテロール、SAR-150640、ソラベグロン等を挙げることができる。好ましくは、ミラベグロンまたはKUC-7483である。より好ましくは、ミラベグロンである。

- [0100] 「 5α -リダクターゼ阻害剤」としては、デュタステリド、TF-505、フィナステリド、イゾンステリド等を挙げることができる。好ましくは、デュタステリドまたはイゾンステリドである。
- [0101] 「PDE阻害薬」とは、ホスホジエステラーゼ阻害薬を意味し、タダラフィル、バルデナフィル、シルデナフィル、アバナフィル、UK-369003、T-0156、AKP-002、エタゾラート等を挙げることができる。好ましくは、タダラフィル、バルデナフィル、シルデナフィルまたはアバナフィルである。
- [0102] 「アセチルコリンエステラーゼ阻害薬」としては、ジスチグミン、ドネペジル、Z-338、リバスチグミン、ガンスチグミン、BGC-20-1259、ガラントミン、イトプリド、NP-61、SPH-1286、トルセリン、ZT-1等を挙げることができる。
- [0103] 「抗男性ホルモン」としては、ゲストノロン、オキシンドロン、ビカルタミド、BMS-641988、CB-03-01、CH-4892789、フルタミド、MDV-3100、ニルタミド、TAK-700、YM-580等を挙げることができる。
- [0104] 「プロゲステロン系ホルモン」としては、クロマジノン、アリルエストレノール等を挙げることができる。
- [0105] 「LH-RHアナログ」とは、性腺刺激ホルモン放出ホルモンアナログを意味する。また、性腺刺激ホルモン放出ホルモンは、黄体形成ホルモン放出ホルモンと称されることもある。例えば、AEZS-108、ブセレリン、デスロレリン、ゴセレリン、ヒストレリン、リュープロレリン、ルトロピン、ナファレリン、トリプトレリン、AEZS-019、セトロレリクス、デガレリクス、エラゴリクス、ガニリレクス、オザレリクス、PTD-634、TAK-385、テベレリクス、TAK-448、TAK-683等を挙げることができる。
- [0106] 「ニューロキニン阻害薬」としては、KRP-103、アプレピタント、AV-608、カソピタント、CP-122721、DNK-333、フォ

スアプレピタント、LY-686017、ネツピタント、オルベピタント、ロラピタント、TA-5538、T-2328、ヴェスチピタント、AZD-2624、Z-501、1144814、MEN-15596、MEN-11420、SAR-102779、SAR-102279、サレデュタント、SSR-241586等を挙げることができる。

[0107] 「抗利尿薬」としては、デスモプレシン、VA-106483等を挙げることができる。

[0108] 「カルシウムチャネルブロッカー」としては、アムロジピン、シルニジピン、プロピベリン、テミベリン、PD-299685、アラニジピン、アゼルニジピン、バルニジピン、ベニジピン、ベバントロール、クレビジピン、CYC-381、ジルチアゼム、エホニジピン、ファスジル、フェロジピン、ギャバペンチン、ガロパミル、イスラジピン、ラシジピン、レルカニジピン、ロメリジン、マニジピン、MEM-1003、ニカルジピン、ニフェジピン、ニルバジピン、ニモジピン、ニソルジピン、SB-751689、ベラパミル、YM-58483、ジコノタイド等を挙げることができる。

[0109] 「平滑筋直接作用薬」としては、フラボキサート等を挙げることができる。

[0110] 「三環系抗うつ薬」としては、イミプラミン、クロミプラミン、アミトリプチリン等を挙げることができる。好ましくは、イミプラミンである。

[0111] 「カリウムチャネル調節薬」としては、ニコランジル、NIP-141、NS-4591、NS-1643、アンドラスト、ジアゾキシド、ICAR-105665、ミノキシジル、ピナシジル、チリソロール、VRX-698等を挙げることができる。

[0112] 「ナトリウムチャネルブロッカー」としては、ベプリジル、ドロネダロン、プロパフェノン、サフィナミド、SUN-N8075、SMP-986、1014802、552-02、A-803467、ブリバラセタム、シベンゾリン、エスリカルバゼピン、F-15845、フレカイニド、ホスフェニトイン、ラコサミド、ラモトリギン、レボブピバカイン、M-58373

、メキシレチン、モラシジン、ネリスピリジン、NW-3509、オクスカルバゼピン、ピルジカイニド、ピルメノール、プロパフェノン、NW-1029、ロピバカイン、バナカラント等を挙げることができる。

[0113] 「H₁ブロッカー」としては、アクリバスチン、アルカフタジン、ベポタスチン、ビラスチン、セチリジン、デスロラタジン、エバスチン、エフレチリジン、エピナスチン、フェキソフェナジン、GSK-835726、レボカバスチン、レボセチリジン、ロラタジン、メキタジン、ミゾラスチン、NB1-75043、Ren-1869、テルフェナジン、UCB-35440、バピタジン、YM-344484、ジフェンヒドラミン、クロルフェニラミン等を挙げることができる。

[0114] 「セロトニン再取り込み阻害剤」としては、UCB-46331、424887、AD-337、BGC-20-1259、BMS-505130、シタロプラム、ダボキセチン、デスベンラファキシン、DOV-102677、DOV-216303、DOV-21947、デュロキセチン、エスシタロプラム、F-2695、F-98214-TA、フルオキセチン、フルボキサミン、IDN-5491、ミルナシプラン、ミナプリン、NS-2359、NSD-644、パロキセチン、PF-184298、SD-726、SEP-225289、SEP-227162、SEP-228425、SEP-228432、セルトラリン、シブトラミン、テソフェンシン、トラマドール、トラゾドン、UCB-46331、ベンラファキシン、ビラゾドン、WAY-426、WF-516等を挙げることができる。

[0115] 「ノルエピネフリン再取り込み阻害剤」としては、AD-337、デスベンラファキシン、DOV-102677、DOV-216303、DOV-21947、デュロキセチン、F-2695、F-98214-TA、ミルナシプラン、NS-2359、NSD-644、PF-184298、SD-726、SEP-225289、SEP-227162、SEP-228425、SEP-228432、シブトラミン、テソフェンシン、トラマドール、ベンラファキシン、ブプロピオン、ラダファキシン、アトモキセチン

、DDP-225、LY-2216684、ネボグラミン、NRI-193、レボキセチン、タペンタドール、WAY-256805、WAY-260022等を挙げることができる。

[0116] 「ドーパミン再取り込み阻害剤」としては、DOV-102677、DOV-216303、DOV-21947、IDN-5491、NS-2359、NSD-644、SEP-225289、SEP-228425、SEP-228432、シブトラミン、テソフェンシン、トラマドール、ブラソフェンシン、ブプロピオン、NS-27100、ラダファキシン、サフィナミド等を挙げることができる。

[0117] 「GABAアゴニスト」としては、レチガビン、エスゾピクロン、インディプロン、パゴクロン、SEP-225441、アカンプロセート、バクロフェン、AZD-7325、BL-1020、プロチゾラム、DP-VPA、プロガバイド、プロポフォール、トピラマート、ゾピクロン、EVT-201、AZD-3043、ガナキソロン、NS-11394、アルバクロフェン、AZD-3355、GS-39783、ADX-71441、ADX-71943等を挙げることができる。

[0118] 「TRPV1調節薬」としては、カプサイシン、レジニフェラトキシシン、DE-096、GRC-6211、AMG-8562、JTS-653、SB-705498、A-425619、A-784168、ABT-102、AMG-628、AZD-1386、JNJ-17203212、NGD-8243、PF-3864086、SAR-115740、SB-782443等を挙げることができる。

[0119] 「エンドセリン拮抗薬」としては、SB-234551、ACT-064992、アンブリセンタン、アトラセンタン、ボセンタン、クラゾセンタン、ダルセンタン、ファンドセンタン、S-0139、TA-0201、TBC-3711、ジボテンタン、BMS-509701、PS-433540等を挙げることができる。

[0120] 「5-HT_{1A}アンタゴニスト」としては、エスピンドロール、レコゾタン

、ルラシドン、E-2110、REC-0206、SB-649915、WAY-426、WF-516等を挙げることができる。

[0121] 「 α_1 アゴニスト」としては、CM-2236、アルモダフィニル、ミドドリン、モダフィニル等を挙げることができる。

[0122] 「オピオイドアゴニスト」としては、モルヒネ、TRK-130、DPI-125、DPI-3290、フェンタニル、LIF-301、ロペラミド、ロペラミドオキサイド、レミフェンタニル、タペンタドール、WY-16225、オキシコドン、PTI-202、PTI-721、ADL-5747、ADL-5859、DPI-221、DPI-353、IPP-102199、SN-11、ADL-10-0101、ADL-10-0116、アシマドリン、ブプレノルフィン、CR-665、CR-845、エプタゾシン、ナルブフィン、ナルフラフィン、ペンタゾシン、XEN-0548、W-212393、ZP-120、ナルメフェン等を挙げることができる。

[0123] 「 P_2X アンタゴニスト」としては、A-740003、AZ-11657312、AZD-9056、GSK-1482160、GSK-31481A等を挙げることができる。

[0124] 「COX阻害薬」とは、シクロオキシゲナーゼ阻害薬を意味し、アセクロフェナク、ST-679、アスピリン、ブロムフェナク、デキスケトプロフェン、フルルビプロフェン、FYO-750、イブプロフェン、ケトプロフェン、ケトロラック、リコフェロン、ロルノキシカム、ロキソプロフェン、LT-NS001、ジクロフェナク、モフェゾラク、ナブメトン、ナプロキセン、オキサプロジン、ピロキシカム、プラノプロフェン、スプロフェン、テノキシカム、チアプロフェン酸、トルフェナム酸、ザルトプロフェン、644784、ABT-963、アジュレミン酸、アプリコキシブ、セレコキシブ、シミコキシブ、エトリコキシブ、イグラチモド、ルミラコキシブ、メロキシカム、ニメスリド、パレコキシブ、RO-26-2198、バルデコキシブ等を挙げることができる。

[0125] 「 σ アゴニスト」としては、ANAVEX-27-1041、PRS-0

13、SA-4503、ANAVEX-2-73、シラメシン、ANAVEX-7-1037、ANAVEX-1-41等を挙げることができる。

[0126] 「ムスカリンアゴニスト」としては、AC-260584、セビメリン、MCD-386、NGX-267、NGX-292、サブコメリン、ピロカルピン、ベタネコール等を挙げることができる。

[0127] 本発明の化合物（I）またはその薬理的に許容される塩と上記薬剤の1種類またはそれ以上とを組み合わせる場合、本発明の医薬組成物は、以下の1）～5）：

- 1）配合剤による同時投与、
 - 2）別個の製剤として、同一投与経路による同時投与、
 - 3）別個の製剤として、異なる投与経路による同時投与、
 - 4）別個の製剤として、同一投与経路による異なる時間での投与、および
 - 5）別個の製剤として、異なる投与経路による異なる時間での投与
- から選択される何れか1つの投与方法を含む。また、4）または5）のような別個の製剤として異なる時間に投与する場合、本発明の化合物（I）と上記の薬剤との投与順序については特に制限されない。

[0128] また、本発明の化合物（I）またはその薬理的に許容される塩は、1種類またはそれ以上の上記薬剤とを適宜組み合わせる使用することにより、上記疾患の予防または治療上における相加効果以上の有利な効果を得ることができる。または、同様に、単独に使用する場合と比較してその使用量を減少させたり、もしくは併用する薬剤の副作用を回避または軽減させることができる。

[0129] 本発明の医薬組成物は、全身的または局所的に、経口または非経口（経鼻、経肺、静脈内、直腸内、皮下、筋肉内、経皮等）により、投与することができる。

[0130] 本発明の医薬組成物を実際の治療に用いる場合、その有効成分である本発明の化合物（I）またはその薬理的に許容される塩の投与量は、患者の年齢、性別、体重、疾患および治療の程度等により適宜決定される。例えば、

経口投与の場合、成人1日当たり概ね3～1000mg、6～540mgまたは10～100mgの範囲で、一回または数回に分けて適宜投与することができる。注射剤の場合、成人1日当たり概ね0.1～300mg、1～100mgまたは3～30mgの範囲で、一回または数回に分けて適宜投与することができる。また、本発明のEP₁受容体拮抗薬の有効成分である化合物(Ⅰ)またはその薬理学的に許容される塩の投与量は、EP₁受容体拮抗薬以外の薬剤の投与量に応じて減量することができる。

[0131] 以下、本発明を実施例、参考例および試験例にて更に詳細に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。

実施例

[0132] 各参考例、各実施例、各表中で用いている記号のうち、Ref. No. は参考例番号、Ex. No. は実施例番号、Str. は構造式、P. D. は物性値、¹H-NMRは水素核磁気共鳴スペクトルを意味し、CDCl₃はクロロホルム-d、DMSO-d₆はジメチルスルホキシド-d₆を意味する。また、ESI-MSはエレクトロスプレーイオン化法により測定した質量分析スペクトルデータを意味する。

[0133] 参考例1

Step1：アルゴン雰囲気下、1-メチルシクロプロパンカルボン酸(5.00g)のジクロロメタン(30mL)溶液を氷-飽和食塩水浴中で冷却した。そこへ塩化オキサリル(4.71mL)を8回に分けて5分おきに滴下し、その混合物を同条件下2時間、次いで室温にて18時間攪拌した。反応混合物を下記Step2で使用した。

Step2：アルゴン雰囲気下、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩(4.87g)のジクロロメタン(50mL)懸濁液を氷水浴中で冷却した。そこへトリエチルアミン(24.4mL)、次いでStep1で得た反応混合物を加えた。その混合物を室温にて24時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を分離し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層にシリカゲルを加え

、その混合物を室温にて2時間攪拌した。不溶物を濾別し、ジエチルエーテル／ジクロロメタン（1／1）で洗浄した。濾液を減圧下濃縮することにより、N-メトキシ-N, 1-ジメチルシクロプロパンカルボキサミド（6.81 g）を得た。

[0134] 参考例 2

アルゴン雰囲気下、（5-メトキシ-2-メチルフェニル）カルバミン酸 *tert*-ブチル（2.00 g）のテトラヒドロフラン（42 mL）溶液に、*sec*-ブチルリチウム（1.08 mol/Lヘキサン-シクロヘキサン溶液、22 mL）を-45℃にてゆっくり滴下し、その混合物を同条件下45分間攪拌した。そこへN-メトキシ-N, 1-ジメチルシクロプロパンカルボキサミド（1.33 g）のテトラヒドロフラン（4.2 mL）溶液を滴下し、その混合物を-45℃にて45分間、次いで室温にて3時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液及び水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル-ヘキサン）にて精製することにより、{5-メトキシ-2-[2-(1-メチルシクロプロピル)-2-オキソエチル]フェニル}カルバミン酸 *tert*-ブチル（1.77 g）を得た。

[0135] 参考例 3

アルゴン雰囲気下、{5-メトキシ-2-[2-(1-メチルシクロプロピル)-2-オキソエチル]フェニル}カルバミン酸 *tert*-ブチル（1.00 g）のN, N-ジメチルホルムアミド（15.7 mL）溶液を氷水浴中で冷却した。そこへ水素化ナトリウム（50-72% in oil, 158 mg）を2回に分けて加え、その混合物を同条件下1時間攪拌した。そこへ6-(クロロメチル)ピリジン-2-カルボン酸メチル（582 mg）を3回に分けて加え、その混合物を室温にて14時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液及び水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃

縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチルーヘキサン）にて精製することにより、6- {2- [2- (t e r t-ブトキシカルボニルアミノ) -4-メトキシフェニル] -3- (1-メチルシクロプロピル) -3-オキソプロピル} ピリジン-2-カルボン酸メチル (959 mg) を得た。

[0136] 参考例4

5-ブロモ-2-メチルアニリン (3.51 g)、シクロプロピルボロン酸一水和物 (2.55 g)、トリシクロヘキシルホスフィン (約0.6 mol/Lトルエン溶液、3.14 mL)、リン酸三カリウム一水和物 (15.2 g)、トルエン (52.4 mL) 及び水 (5.24 mL) の混合物に、酢酸パラジウム (II) (212 mg) を加え、その混合物を100℃にて13時間攪拌した。反応混合物を放冷し、セライト（登録商標）パッドを通じ濾過した。そのパッドを酢酸エチル (100 mL) で洗浄した。濾液を水／飽和食塩水 (1／1) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチルーヘキサン）にて精製することにより、5-シクロプロピル-2-メチルアニリン (2.25 g) を得た。

[0137] 参考例5

5-シクロプロピル-2-メチルアニリン (2.25 g) 及び二炭酸ジtert-ブチル (3.67 g) のテトラヒドロフラン (30.6 mL) 溶液を、還流下28時間攪拌した。反応混合物を放冷し、減圧下濃縮した。残渣をアミノプロピル化シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチルーヘキサン）にて精製することにより、(5-シクロプロピル-2-メチルフェニル) カルバミン酸tert-ブチル (3.67 g) を得た。

[0138] 参考例6

アルゴン雰囲気下、(5-シクロプロピル-2-メチルフェニル) カルバミン酸tert-ブチル (1.00 g) のテトラヒドロフラン (20.2 mL) 溶液に、sec-ブチルリチウム (1.08 mol/Lヘキサン-シク

ロヘキサン溶液、10.5 mL)を -45°C にてゆっくり滴下し、その混合物を同条件下45分間攪拌した。そこへN-メトキシ-N, 1-ジメチルシクロプロパンカルボキサミド(637 mg)のテトラヒドロフラン(2.02 mL)溶液を滴下し、その混合物を -45°C にて40分間、次いで室温にて3.5時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液及び水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: 酢酸エチル-ヘキサン)にて精製することにより、{5-シクロプロピル-2-[2-(1-メチルシクロプロピル)-2-オキソエチル]フェニル}カルバミン酸tert-ブチル(876 mg)を得た。

[0139] 参考例7

アルゴン雰囲気下、{5-シクロプロピル-2-[2-(1-メチルシクロプロピル)-2-オキソエチル]フェニル}カルバミン酸tert-ブチル(515 mg)のN, N-ジメチルホルムアミド(5.2 mL)溶液を氷水浴中で冷却した。そこへ水素化ナトリウム(50-72% in oil, 83 mg)を加えた。その混合物を室温にて1時間攪拌した後、再び氷水浴中で冷却した。そこへ6-(クロロメチル)ピリジン-2-カルボン酸メチル(320 mg)を2回に分けて加え、その混合物を室温にて7時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液及び水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: 酢酸エチル-ヘキサン)にて精製することにより、6-{2-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-シクロプロピルフェニル]-3-(1-メチルシクロプロピル)-3-オキソプロピル}ピリジン-2-カルボン酸メチル(551 mg)を得た。

[0140] 参考例8

アルゴン雰囲気下、(5-クロロ-2-メチルフェニル)カルバミン酸t

tert-ブチル (1.00 g) のテトラヒドロフラン (20.7 mL) 溶液に、sec-ブチルリチウム (1.08 mol/L ヘキサン-シクロヘキサン溶液、10.7 mL) を -45°C にてゆっくり滴下し、その混合物を同条件下 45 分間攪拌した。そこへ N-メトキシ-N, 1-ジメチルシクロプロパンカルボキサミド (652 mg) のテトラヒドロフラン (2.07 mL) 溶液を滴下し、その混合物を -45°C にて 50 分間、次いで室温にて 3 時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液及び水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル-ヘキサン) にて精製することにより、{5-クロロ-2-[2-(1-メチルシクロプロピル)-2-オキソエチル]フェニル}カルバミン酸 tert-ブチル (1.06 g) を得た。

[0141] 参考例 9

アルゴン雰囲気下、{5-クロロ-2-[2-(1-メチルシクロプロピル)-2-オキソエチル]フェニル}カルバミン酸 tert-ブチル (752 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (7.7 mL) 溶液を氷水浴中で冷却した。そこへ水素化ナトリウム (50-72% in oil, 123 mg) を加えた。その混合物を室温にて 1 時間攪拌した後、再び氷水浴中で冷却した。そこへ 6-(クロロメチル)ピリジン-2-カルボン酸メチル (474 mg) を 4 回に分けて加え、その混合物を室温にて 3 時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液及び水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル-ヘキサン) にて精製することにより、6-{2-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-クロロフェニル]-3-(1-メチルシクロプロピル)-3-オキソプロピル}ピリジン-2-カルボン酸メチル (788 mg) を得た。

[0142] 参考例 10

アルゴン雰囲気下、(2, 5-ジメチルフェニル)カルバミン酸tert-ブチル(877 mg)のテトラヒドロフラン(19.8 mL)溶液に、sec-ブチルリチウム(1.08 mol/Lヘキサン-シクロヘキサン溶液、10.3 mL)を-45℃にてゆっくり滴下し、その混合物を同条件下35分間攪拌した。そこへN-メトキシ-N, 1-ジメチルシクロプロパンカルボキサミド(624 mg)のテトラヒドロフラン(1.98 mL)溶液を滴下し、その混合物を-45℃にて30分間、次いで室温にて2時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液及び水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: 酢酸エチル-ヘキサン)にて精製することにより、{5-メチル-2-[2-(1-メチルシクロプロピル)-2-オキソエチル]フェニル}カルバミン酸tert-ブチル(724 mg)を得た。

[0143] 参考例 11

アルゴン雰囲気下、{5-メチル-2-[2-(1-メチルシクロプロピル)-2-オキソエチル]フェニル}カルバミン酸tert-ブチル(417 mg)のN, N-ジメチルホルムアミド(4.6 mL)溶液を氷水浴中で冷却した。そこへ水素化ナトリウム(50-72% in oil, 73 mg)を加えた。その混合物を室温にて1時間攪拌した後、再び氷水浴中で冷却した。そこへ6-(クロロメチル)ピリジン-2-カルボン酸メチル(281 mg)を2回に分けて加え、その混合物を室温にて3.5時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液及び水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: 酢酸エチル-ヘキサン)にて精製することにより、6-{2-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-メチルフェニル]-3-(1-メチルシクロプロピル)-3-オキソプロピル}ピリジン-2-カルボン酸メチル(435 mg)を得た。

[0144] 参考例 1 2

4-メチル-3-ニトロフェノール (2.00 g) のN, N-ジメチルホルムアミド (20 mL) 溶液に、炭酸カリウム (3.61 g) 及びヨウ化エチル (3.06 g) のN, N-ジメチルホルムアミド (6.1 mL) 溶液を加え、その混合物を室温にて4時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、次いで酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより、4-エトキシ-1-メチル-2-ニトロベンゼン (2.36 g) を得た。

[0145] 参考例 1 3

4-エトキシ-1-メチル-2-ニトロベンゼン (2.36 g) の酢酸エチル (65.3 mL) 溶液に、10%パラジウム炭素 (含水率56.5 wt %, 543 mg) を加え、その混合物を水素雰囲気下、室温にて4時間攪拌した。反応混合物をセライト (登録商標) パッドを通じ濾過した。濾液を減圧下濃縮することにより、5-エトキシ-2-メチルアニリン (1.87 g) を得た。

[0146] 参考例 1 4

対応する出発物質及び反応剤を用い、参考例5と同様の方法で、(5-エトキシ-2-メチルフェニル)カルバミン酸tert-ブチルを合成した。

[0147] 参考例 1 5

対応する出発物質及び反応剤を用い、参考例2と同様の方法で、{5-エトキシ-2-[2-(1-メチルシクロプロピル)-2-オキソエチル]フェニル}カルバミン酸tert-ブチルを合成した。

[0148] 参考例 1 6

対応する出発物質及び反応剤を用い、参考例3と同様の方法で、6-{2-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-エトキシフェニル]-3-(1-メチルシクロプロピル)-3-オキソプロピル}ピリジン-2-カルボン酸メチルを合成した。

[0149] 参考例 1 7

4-メチル-3-ニトロフェノール (2.00 g) のN, N-ジメチルホルムアミド (20 mL) 溶液に、炭酸カリウム (3.61 g) 及びヨウ化イソプロピル (3.33 g) のN, N-ジメチルホルムアミド (6.1 mL) 溶液を加え、その混合物を室温にて15時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、次いで酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより、4-イソプロポキシ-1-メチル-2-ニトロベンゼン (2.51 g) を得た。

[0150] 参考例 18

4-イソプロポキシ-1-メチル-2-ニトロベンゼン (2.51 g) の酢酸エチル (65.3 mL) 溶液に、10%パラジウム炭素 (含水率56.5 wt %, 577 mg) を加え、その混合物を水素雰囲気下、室温にて7時間攪拌した。反応混合物をセライト (登録商標) パッドを通じ濾過した。濾液を減圧下濃縮することにより、5-イソプロポキシ-2-メチルアニリン (2.11 g) を得た。

[0151] 参考例 19

対応する出発物質及び反応剤を用い、参考例5と同様の方法で、(5-イソプロポキシ-2-メチルフェニル)カルバミン酸tert-ブチルを合成した。

[0152] 参考例 20

対応する出発物質及び反応剤を用い、参考例2と同様の方法で、{5-イソプロポキシ-2-[2-(1-メチルシクロプロピル)-2-オキソエチル]フェニル}カルバミン酸tert-ブチルを合成した。

[0153] 参考例 21

対応する出発物質及び反応剤を用い、参考例3と同様の方法で、6-{2-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-イソプロポキシフェニル]-3-(1-メチルシクロプロピル)-3-オキソプロピル}ピリジン-2-カルボン酸メチルを合成した。

[0154] 参考例 22

2-クロロ-5-メチル-4-ニトロアニソール (2 g) の酢酸エチル (50 mL) 溶液に、氷冷下、5%白金炭素 (400 mg) を加え、その混合物を水素雰囲気下、室温にて6時間攪拌した。反応混合物をセライト (登録商標) パッドを通じ濾過した。濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル-ヘキサン) にて精製することにより、5-クロロ-4-メトキシ-2-メチルアニリン (1.46 g) を得た。

[0155] 参考例 23

5-クロロ-4-メトキシ-2-メチルアニリン (1.46 g) 及び二炭酸ジtert-ブチル (2.04 g) のテトラヒドロフラン (15 mL) 溶液を、還流下4.5時間攪拌した。反応混合物を放冷し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル-ヘキサン) にて精製することにより、(5-クロロ-4-メトキシ-2-メチルフェニル) カルバミン酸tert-ブチル (2.17 g) を得た。

[0156] 参考例 24

アルゴン雰囲気下、(5-クロロ-4-メトキシ-2-メチルフェニル) カルバミン酸tert-ブチル (2.17 g) のテトラヒドロフラン (40 mL) 溶液に、sec-ブチルリチウム (1.02 mol/Lヘキサン-シクロヘキサン溶液、19.7 mL) を-40℃にてゆっくり滴下し、その混合物を同条件下15分間攪拌した。そこへN-メトキシ-N, 1-ジメチルシクロプロパンカルボキサミド (1.26 g) のテトラヒドロフラン (4 mL) 溶液を滴下し、その混合物を-40℃にて15分間、次いで室温にて1時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル-ヘキサン) にて精製することにより、{5-クロロ-4-メトキシ-2-[2-(1-メチルシクロプロピル)-2-オキソエチル]フェニル} カルバミン酸tert-ブチル (2.46 g) を得た。

[0157] 参考例 2 5

アルゴン雰囲気下、{5-クロロ-4-メトキシ-2-[2-(1-メチルシクロプロピル)-2-オキソエチル]フェニル}カルバミン酸tert-ブチル(0.2g)のN,N-ジメチルホルムアミド(2mL)溶液を氷水浴中で冷却した。そこへ水素化ナトリウム(50-72% in oil, 29mg)を加えた。その混合物を同条件下30分間攪拌した。そこへ6-(クロロメチル)ピリジン-2-カルボン酸メチル(105mg)を加え、その混合物を同条件下1時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル-ヘキサン)にて精製することにより、6-{2-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-クロロ-5-メトキシフェニル]-3-(1-メチルシクロプロピル)-3-オキソプロピル}ピリジン-2-カルボン酸メチル(192mg)を得た。

[0158] 参考例 2 6

1-(4-メチル-3-ニトロフェニル)エタノール(2.00g)のエタノール/テトラヒドロフラン(15mL/7.5mL)溶液に、水素化ほう素ナトリウム(211mg)を加え、その混合物を室温にて10分間攪拌した。反応混合物に0.5mol/L塩酸、次いで水を加え、その混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより、1-(4-メチル-3-ニトロフェニル)エタノール(1.96g)を得た。

[0159] 参考例 2 7

1-(4-メチル-3-ニトロフェニル)エタノール(1.96g)の酢酸エチル(55mL)溶液に、10%パラジウム炭素(含水率56.5wt%, 901mg)を加え、その混合物を水素雰囲気下、室温にて7時間攪拌

した。反応混合物をセライト（登録商標）パッドを通じ濾過した。濾液を減圧下濃縮することにより、5-（1-ヒドロキシエチル）-2-メチルアニリン（1.60 g）を得た。

[0160] 参考例 28

5-（1-ヒドロキシエチル）-2-メチルアニリン（1.60 g）及び二炭酸ジtert-ブチル（2.53 g）のテトラヒドロフラン（21.2 mL）溶液を、還流下26時間攪拌した。反応混合物を放冷し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル-ヘキサン）にて精製することにより、[5-（1-ヒドロキシエチル）-2-メチルフェニル]カルバミン酸tert-ブチル（2.40 g）を得た。

[0161] 参考例 29

[5-（1-ヒドロキシエチル）-2-メチルフェニル]カルバミン酸tert-ブチル（2.39 g）の酢酸エチル（47.5 mL）溶液に、10%パラジウム炭素（含水率56.5 wt%，1.10 g）を加え、その混合物を水素雰囲気下、室温にて6時間攪拌した。反応混合物をセライト（登録商標）パッドを通じ濾過した。濾液を減圧下濃縮することにより、（5-エチル-2-メチルフェニル）カルバミン酸tert-ブチル（2.23 g）を得た。

[0162] 参考例 30

対応する出発物質及び反応剤を用い、参考例2と同様の方法で、{5-エチル-2-[2-（1-メチルシクロプロピル）-2-オキソエチル]フェニル}カルバミン酸tert-ブチルを合成した。

[0163] 参考例 31

対応する出発物質及び反応剤を用い、参考例3と同様の方法で、6-{2-[2-（tert-ブトキシカルボニルアミノ）-4-エチルフェニル]-3-（1-メチルシクロプロピル）-3-オキソプロピル}ピリジン-2-カルボン酸メチルを合成した。

[0164] 参考例 32

1-（1-メチルシクロプロピル）エタノン（1.10 g）のメタノール（10 mL）溶液を氷水浴中で冷却した。そこへ臭素（0.609 mL）を滴下し、その混合物を室温にて70分間攪拌した。反応混合物に水を加え、その混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮することにより、2-ブロモ-1-（1-メチルシクロプロピル）エタノン（1.98 g）を得た。

[0165] 参考例 33

4-クロロ-3-メトキシアニリン（2.12 g）のエタノール（2.2 mL）溶液を還流下で攪拌した。そこへ2-ブロモ-1-（1-メチルシクロプロピル）エタノン（722 mg）のエタノール（2.2 mL）溶液を滴下し、その混合物を還流下5時間攪拌した。反応混合物を放冷した。反応混合物に2 mol/L塩酸を加え、その混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル-ヘキサン）にて精製することにより、5-クロロ-6-メトキシ-2-（1-メチルシクロプロピル）-1H-インドール（449 mg）を得た。

[0166] 参考例 34

2-ニトロ-p-シメン（2.00 g）の酢酸エチル（55.8 mL）溶液に、10%パラジウム炭素（含水率56.5 wt%，920 mg）を加え、その混合物を水素雰囲気下、室温にて2.5時間攪拌した。反応混合物をセライト（登録商標）パッドを通じ濾過した。濾液を減圧下濃縮することにより、5-イソプロピル-2-メチルアニリン（1.76 g）を得た。

[0167] 参考例 35

対応する出発物質及び反応剤を用い、参考例23と同様の方法で、（5-イソプロピル-2-メチルフェニル）カルバミン酸tert-ブチルを合成した。

[0168] 参考例 36

対応する出発物質及び反応剤を用い、参考例 2 と同様の方法で、{5-イソプロピル-2-[2-(1-メチルシクロプロピル)-2-オキソエチル]フェニル}カルバミン酸 *tert*-ブチルを合成した。

[0169] 参考例 37

対応する出発物質及び反応剤を用い、参考例 3 と同様の方法で、6-{2-[2-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)-4-イソプロピルフェニル]-3-(1-メチルシクロプロピル)-3-オキソプロピル}ピリジン-2-カルボン酸メチルを合成した。

[0170] 参考例 38

3-メトキシ-4-メチルアニリン (2.26 g) のエタノール (7 mL) 溶液を、還流下、攪拌した。そこへ 2-ブロモ-1-(1-メチルシクロプロピル)エタノン (885 mg) のエタノール (3 mL) 溶液を滴下し、その混合物を還流下 3 時間攪拌した。反応混合物を放冷した。反応混合物に 1 mol/L 塩酸を加え、その混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を 1 mol/L 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル-ヘキサン) にて精製することにより、6-メトキシ-5-メチル-2-(1-メチルシクロプロピル)-1*H*-インドール (588 mg) を得た。

[0171] 参考例 39

対応する出発物質及び反応剤を用い、参考例 38 と同様の方法で、5-フルオロ-6-メトキシ-2-(1-メチルシクロプロピル)-1*H*-インドールを合成した。

[0172] 参考例 40

アルゴン雰囲気下、{5-シクロプロピル-2-[2-(1-メチルシクロプロピル)-2-オキソエチル]フェニル}カルバミン酸 *tert*-ブチル (250 mg) の *N,N*-ジメチルホルムアミド (2.5 mL) 溶液を氷水浴中で冷却した。そこへ水素化ナトリウム (50-72% in oil, 3

8 mg) を加え、その混合物を同条件下 35 分間攪拌した。そこへ 3- (ブ
ロモメチル) 安息香酸メチル (191 mg) を加え、その混合物を同条件下
80 分間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液及び水を加え
、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫
酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマ
トグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル-ヘキサン) にて精製することにより
、3- {2- [2- (tert-ブトキシカルボニルアミノ) -4-シクロ
プロピルフェニル] -3- (1-メチルシクロプロピル) -3-オキソプロ
ピル} 安息香酸メチル (260 mg) を得た。

[0173] 参考例 4 1

アルゴン雰囲気下、{5-シクロプロピル-2-[2- (1-メチルシクロ
プロピル) -2-オキソエチル]フェニル}カルバミン酸 tert-ブチル (250 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (2.5 mL) 溶液を氷水浴
中で冷却した。そこへ水素化ナトリウム (50-72% in oil, 38 mg) を加え、その混合物を同条件下 35 分間攪拌した。そこへ 5- (ク
ロロメチル) フラン-2-カルボン酸エチル (0.127 mL) を加え、その
混合物を同条件下 80 分間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水
溶液及び水を加え、その混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽
和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。
残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル-ヘキ
サン) にて精製することにより、5- {2- [2- (tert-ブトキシカル
ボニルアミノ) -4-シクロプロピルフェニル] -3- (1-メチルシク
ロプロピル) -3-オキソプロピル} フラン-2-カルボン酸エチル (290 mg) を得た。

[0174] 参考例 4 2

2-フルオロ-3-メチル安息香酸 (500 mg) の N, N-ジメチルホル
ムアミド (7 mL) 溶液に、炭酸カリウム (538 mg) 及びヨウ化メチ
ル (0.242 mL) を順次加え、その混合物を室温にて 61 時間攪拌した

。反応混合物に水を加え、その混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより、2-フルオロ-3-メチル安息香酸メチル（498 mg）を得た。

[0175] 参考例 4 3

2-フルオロ-3-メチル安息香酸メチル（495 mg）の四塩化炭素（15 mL）溶液に、N-ブロモコハク酸イミド（550 mg）及び過酸化ジベンゾイル（約25%水湿潤品、48 mg）を加え、その混合物を還流下15時間攪拌した。反応混合物を放冷し、濾過した。濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル-ヘキサン）にて精製することにより、3-（ブロモメチル）-2-フルオロ安息香酸メチル（411 mg）を得た。

[0176] 参考例 4 4

アルゴン雰囲気下、{5-シクロプロピル-2-[2-（1-メチルシクロプロピル）-2-オキソエチル]フェニル}カルバミン酸tert-ブチル（250 mg）のN,N-ジメチルホルムアミド（2.5 mL）溶液を氷水浴中で冷却した。そこへ水素化ナトリウム（50-72% in oil, 38 mg）を加え、その混合物を同条件下40分間攪拌した。そこへ3-（ブロモメチル）-2-フルオロ安息香酸メチル（206 mg）のN,N-ジメチルホルムアミド（1 mL）溶液を加え、その混合物を同条件下80分間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液及び水を加え、その混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル-ヘキサン）にて精製することにより、3-{2-[2-（tert-ブトキシカルボニルアミノ）-4-シクロプロピルフェニル]-3-（1-メチルシクロプロピル）-3-オキソプロピル}-2-フルオロ安息香酸メチル（319 mg）を得た。

[0177] 参考例 4 5

アルゴン雰囲気下、トリフルオロ酢酸（2.5 mL）に、{5-シクロプロピル-2-[2-(1-メチルシクロプロピル)-2-オキソエチル]フェニル}カルバミン酸tert-ブチル（250 mg）を加え、その混合物を室温にて1時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をアミノプロピル化シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル-ヘキサン）にて精製することにより、6-シクロプロピル-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール（135 mg）を得た。

[0178] 参考例 4 6

ピリジン-2,4-ジカルボン酸水和物（2.00 g）のメタノール（54 mL）懸濁液を室温にて攪拌した。そこへ塩化チオニル（1.97 mL）をゆっくり滴下した。その混合物を還流下16時間攪拌した。反応混合物を放冷し、減圧下濃縮した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注意深く加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより、ピリジン-2,4-ジカルボン酸ジメチル（1.64 g）を得た。

[0179] 参考例 4 7

ピリジン-2,4-ジカルボン酸ジメチル（1.64 g）のメタノール／ジクロロメタン（14 mL／7 mL）溶液を氷水浴中で冷却した。そこへ水素化ほう素ナトリウム（350 mg）を5回に分けて加えた。その混合物を同条件下2時間、次いで室温にて12時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。その混合物を室温にて1時間攪拌し、次いでジクロロメタンで抽出した。水層をジクロロメタンで抽出した。水層に飽和食塩水を加え、その混合物をジクロロメタンで抽出した。有機層を合一し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：メタノール-酢酸エチル）にて精製することにより、2-(ヒドロキシメチル)イソニコチン酸メチル（475 mg）を得た。

得た。

[0180] 参考例 4 8

アルゴン雰囲気下、2-（ヒドロキシメチル）イソニコチン酸メチル（283 mg）の酢酸エチル（3.4 mL）溶液を氷水浴中で冷却した。そこへトリエチルアミン（0.283 mL）、次いで塩化メタンスルホニル（0.144 mL）を加え、その混合物を同条件下2時間攪拌した。反応混合物をセライト（登録商標）パッドを通じ濾過した。濾液に臭化リチウム一水和物（533 mg）を加え、その混合物を50℃にて2.5時間攪拌した。反応混合物を放冷した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチルーヘキサン）にて精製することにより、2-（ブロモメチル）イソニコチン酸メチル（370 mg）を得た。

[0181] 参考例 4 9

アルゴン雰囲気下、{5-メトキシ-2-[2-（1-メチルシクロプロピル）-2-オキソエチル]フェニル}カルバミン酸tert-ブチル（200 mg）のN,N-ジメチルホルムアミド（3.1 mL）溶液を氷水浴中で冷却した。そこへ水素化ナトリウム（50-72% in oil, 32 mg）を加え、その混合物を同条件下75分間攪拌した。そこへ2-（ブロモメチル）イソニコチン酸メチル（144 mg）のN,N-ジメチルホルムアミド（1.1 mL）溶液を滴下し、その混合物を同条件下30分間、次いで室温にて3時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液及び水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチルーヘキサン）にて精製することにより、2-{2-[2-（tert-ブトキシカルボニルアミノ）-4-メトキシフェニル]-3-（1-メチルシクロプロピル）-3-オキソプロピル}イソニコチン酸メチル（192 mg）を得た。

[0182] 参考例 5 0

5-ホルミルチオフェン-2-カルボン酸 (1.00 g) の N, N-ジメチルホルムアミド (15 mL) 溶液に、炭酸ナトリウム (3.33 g) 及びヨウ化エチル (1 mL) を加え、その混合物を 30℃ にて 13 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより、5-ホルミルチオフェン-2-カルボン酸エチル (969 mg) を得た。

[0183] 参考例 5 1

アルゴン雰囲気下、{5-メトキシ-2-[2-(1-メチルシクロプロピル)-2-オキソエチル]フェニル}カルバミン酸 *tert*-ブチル (300 mg) のジクロロメタン (4.8 mL) 溶液を氷水浴中で冷却した。そこへトリフルオロ酢酸 (1.6 mL) を加え、その混合物を室温にて 4.5 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をアミノプロピル化シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル-ヘキサン) にて精製することにより、6-メトキシ-2-(1-メチルシクロプロピル)-1*H*-インドール (142 mg) を得た。

[0184] 参考例 5 2

アルゴン雰囲気下、カリウム *tert*-ブトキシド (5.37 g) のテトラヒドロフラン (48 mL) 懸濁液に、塩化シクロプロパンカルボニル (4.35 mL) のテトラヒドロフラン (7.2 mL) 溶液を滴下し、その混合物を室温にて 28 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより、シクロプロパンカルボン酸 *tert*-ブチル (3.12 g) を得た。

[0185] 参考例 5 3

アルゴン雰囲気下、ジイソプロピルアミン (2.66 g) のテトラヒドロ

フラン（200 mL）溶液に、*n*-ブチルリチウム（2.69 mol/Lヘキサン溶液、9.79 mL）を−78℃にて滴下し、その混合物を−78℃にて30分間攪拌した。そこへシクロプロパンカルボン酸 *tert*-ブチル（3.12 g）のテトラヒドロフラン（20 mL）溶液を滴下し、その混合物を−78℃にて2時間攪拌した。そこへ臭化エチル（5.98 g）を滴下した。その混合物を−78℃にてさらに3時間攪拌し、徐々に室温まで昇温した。14時間後、反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮することにより、1-エチルシクロプロパンカルボン酸 *tert*-ブチル（2.16 g）を得た。

[0186] 参考例 5 4

1-エチルシクロプロパンカルボン酸 *tert*-ブチル（2.16 g）にトリフルオロ酢酸（1.68 mL）を室温にて加え、その混合物を還流下5時間攪拌した。反応混合物を放冷した。反応混合物に2 mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加えて塩基性とし、ジエチルエーテルで抽出した。水層に1 mol/L塩酸を加えて酸性とし、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮することにより、1-エチルシクロプロパンカルボン酸（1.30 g）を得た。

[0187] 参考例 5 5

Step 1 : アルゴン雰囲気下、1-エチルシクロプロパンカルボン酸（1.29 g）のジクロロメタン（6.8 mL）溶液を氷-飽和食塩水浴中で冷却した。そこへ塩化オキサリル（1.06 mL）を3回に分けて5分おきに滴下し、その混合物を同条件下2時間、次いで室温にて16時間攪拌した。反応混合物を下記Step 2 で使用した。

Step 2 : アルゴン雰囲気下、N, O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩（1.10 g）のジクロロメタン（11.3 mL）懸濁液を氷水浴中で冷却した。そこへトリエチルアミン（5.52 mL）、次いでStep 1 で得た反応混合物を加えた。その混合物を同条件下1.5時間、次いで室温にて25時

間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を分離し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層にシリカゲルを加え、その混合物を室温にて45分間攪拌した。不溶物を濾別し、ジエチルエーテル／ジクロロメタン（1／1）で洗浄した。濾液を減圧下濃縮することにより、1-エチル-N-メトキシ-N-メチルシクロプロパンカルボキサミド（1.14 g）を得た。

[0188] 参考例 5 6

アルゴン雰囲気下、（5-メトキシ-2-メチルフェニル）カルバミン酸 *tert*-ブチル（711 mg）のテトラヒドロフラン（15 mL）溶液に、*sec*-ブチルリチウム（1.08 mol/Lヘキサン-シクロヘキサン溶液、7.8 mL）を-45℃にてゆっくり滴下し、その混合物を同条件下30分間攪拌した。そこへ1-エチル-N-メトキシ-N-メチルシクロプロパンカルボキサミド（472 mg）のテトラヒドロフラン（1.5 mL）溶液を滴下し、その混合物を-45℃にて30分間、次いで室温にて2時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液及び水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル-ヘキサン）にて精製することにより、{2-[2-(1-エチルシクロプロピル)-2-オキソエチル]-5-メトキシフェニル}カルバミン酸 *tert*-ブチル（497 mg）を得た。

[0189] 参考例 5 7

アルゴン雰囲気下、{2-[2-(1-エチルシクロプロピル)-2-オキソエチル]-5-メトキシフェニル}カルバミン酸 *tert*-ブチル（275 mg）のN,N-ジメチルホルムアミド（4.1 mL）溶液を氷水浴中で冷却した。そこへ水素化ナトリウム（50-72% in oil, 42 mg）を加え、その混合物を同条件下70分間攪拌した。そこへ6-(クロロメチル)ピリジン-2-カルボン酸メチル（153 mg）を2回に分けて加え、その混合物を同条件下30分間、次いで室温にて3時間攪拌した。反応混

合物に飽和塩化アンモニウム水溶液及び水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチルーヘキサン）にて精製することにより、6- {2- [2- (t e r t -ブトキシカルボニルアミノ) -4-メトキシフェニル] -3- (1-エチルシクロプロピル) -3-オキソプロピル} ピリジン-2-カルボン酸メチル (250 mg) を得た。

[0190] 参考例 58

対応する出発物質及び反応剤を用い、参考例40と同様の方法で、3- {2- [2- (t e r t -ブトキシカルボニルアミノ) -4-メトキシフェニル] -3- (1-メチルシクロプロピル) -3-オキソプロピル} 安息香酸メチルを合成した。

[0191] 参考例 59

対応する出発物質及び反応剤を用い、参考例41と同様の方法で、5- {2- [2- (t e r t -ブトキシカルボニルアミノ) -4-メトキシフェニル] -3- (1-メチルシクロプロピル) -3-オキソプロピル} フラン-2-カルボン酸エチルを合成した。

[0192] 参考例 60

対応する出発物質及び反応剤を用い、参考例44と同様の方法で、3- {2- [2- (t e r t -ブトキシカルボニルアミノ) -4-メトキシフェニル] -3- (1-メチルシクロプロピル) -3-オキソプロピル} -2-フルオロ安息香酸メチルを合成した。

[0193] 参考例 61

1, 2, 4-トリメチル-5-ニトロベンゼン (2.00 g) の酢酸エチル (60.5 mL) 溶液に、10%パラジウム炭素 (含水率56.5 wt % , 920 mg) を加え、その混合物を水素雰囲気下、35℃にて2時間攪拌した。反応混合物をセライト (登録商標) パッドを通じ濾過した。濾液を減圧下濃縮することにより、2, 4, 5-トリメチルアニリン (1.62 g)

を得た。

[0194] 参考例 6 2

対応する出発物質及び反応剤を用い、参考例 5 と同様の方法で、(2, 4, 5-トリメチルフェニル)カルバミン酸 *tert*-ブチルを合成した。

[0195] 参考例 6 3

アルゴン雰囲気下、(2, 4, 5-トリメチルフェニル)カルバミン酸 *tert*-ブチル (700 mg) のテトラヒドロフラン (14.9 mL) 溶液に、*sec*-ブチルリチウム (1.08 mol/L ヘキサン-シクロヘキサン溶液、7.7 mL) を -45℃ にてゆっくり滴下し、その混合物を同条件下 30 分間攪拌した。そこへ *N*-メトキシ-*N*, 1-ジメチルシクロプロパンカルボキサミド (469 mg) のテトラヒドロフラン (1.49 mL) 溶液を滴下し、その混合物を -45℃ にて 1 時間、次いで室温にて 2.5 時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液及び水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル-ヘキサン) にて精製することにより、{4, 5-ジメチル-2-[2-(1-メチルシクロプロピル)-2-オキソエチル]フェニル}カルバミン酸 *tert*-ブチル (724 mg) を得た。

[0196] 参考例 6 4

アルゴン雰囲気下、{4, 5-ジメチル-2-[2-(1-メチルシクロプロピル)-2-オキソエチル]フェニル}カルバミン酸 *tert*-ブチル (200 mg) の *N*, *N*-ジメチルホルムアミド (3.2 mL) 溶液を氷水浴中で冷却した。そこへ水素化ナトリウム (50-72% in oil, 32 mg) を加え、その混合物を同条件下 1 時間攪拌した。そこへ 6-(クロロメチル)ピリジン-2-カルボン酸メチル (117 mg) を 2 回に分けて加え、その混合物を同条件下 30 分間、次いで室温にて 2 時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液及び水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、

減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチルーヘキサン）にて精製することにより、6- {2- [2- (tert-ブトキシカルボニルアミノ) -4, 5-ジメチルフェニル] -3- (1-メチルシクロプロピル) -3-オキソプロピル} ピリジン-2-カルボン酸メチル (204 mg) を得た。

[0197] 参考例 65

3-ジフルオロメトキシアニリン (2.00 g) のエタノール (2.0 mL) 溶液を、還流下、攪拌した。そこへ2-ブロモ-1- (1-メチルシクロプロピル) エタノン (675 mg) のエタノール (2.0 mL) 溶液を滴下し、その混合物を還流下14時間攪拌した。反応混合物を放冷した。反応混合物に2 mol/L 塩酸を加え、その混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチルーヘキサン）にて精製することにより、6-ジフルオロメトキシ-2- (1-メチルシクロプロピル) -1H-インドール (174 mg) を得た。

[0198] 参考例 66

対応する出発物質及び反応剤を用い、参考例57と同様の方法で、2- {2- [2- (tert-ブトキシカルボニルアミノ) -4-シクロプロピルフェニル] -3- (1-メチルシクロプロピル) -3-オキソプロピル} オキサゾール-4-カルボン酸メチルを合成した。

[0199] 参考例 67

2-フルオロ-5-メチル安息香酸 (500 mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (7 mL) 溶液に、炭酸カリウム (538 mg) 及びヨウ化メチル (0.242 mL) を加え、その混合物を室温にて16時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより、2-フルオロ-5-メチル安息香酸メチル (462 mg) を得た。

[0200] 参考例 6 8

2-フルオロ-5-メチル安息香酸メチル (460 mg) の四塩化炭素 (15 mL) 溶液に、N-ブロモコハク酸イミド (511 mg) 及び過酸化ジベンゾイル (約 25% 水湿潤品、44 mg) を加え、その混合物を還流下 13 時間攪拌した。反応混合物を放冷し、濾過した。濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル-ヘキサン) にて精製することにより、5-(ブロモメチル)-2-フルオロ安息香酸メチル (427 mg) を得た。

[0201] 参考例 6 9

アルゴン雰囲気下、{5-シクロプロピル-2-[2-(1-メチルシクロプロピル)-2-オキソエチル]フェニル}カルバミン酸 *tert*-ブチル (150 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (1.5 mL) 溶液を氷水浴中で冷却した。そこへ水素化ナトリウム (50-72% in oil, 23 mg) を加え、その混合物を同条件下 35 分間攪拌した。そこへ 5-(ブロモメチル)-2-フルオロ安息香酸メチル (124 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (1 mL) 溶液を加え、その混合物を同条件下、さらに 1 時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液及び水を加え、その混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル-ヘキサン) にて精製することにより、5-{2-[2-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)-4-シクロプロピルフェニル]-3-(1-メチルシクロプロピル)-3-オキソプロピル}-2-フルオロ安息香酸メチル (157 mg) を得た。

[0202] 参考例 7 0

対応する出発物質及び反応剤を用い、参考例 6 9 と同様の方法で、5-{2-[2-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)-4-メトキシフェニル]-3-(1-メチルシクロプロピル)-3-オキソプロピル}-2-フルオロ安息香酸メチルを合成した。

[0203] 参考例 7 1

対応する出発物質及び反応剤を用い、参考例 6 5 と同様の方法で、5, 6-ジメトキシ-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドールを合成した。

[0204] 参考例 7 2

Step1: 5-メチルニコチン酸メチル (202 mg) の四塩化炭素 (4.0 mL) 溶液に、N-ブロモコハク酸イミド (238 mg) 及び過酸化ジベンゾイル (約 25% 水湿潤品、64 mg) を加え、その混合物を還流下 3 時間攪拌した。反応混合物を放冷し、濾過した。濾液に N, N-ジメチルホルムアミド (1.0 mL) を加え、減圧下濃縮して四塩化炭素を除去した。得られた溶液をそのまま下記 Step2 で使用した。

Step2: アルゴン雰囲気下、{5-メトキシ-2-[2-(1-メチルシクロプロピル)-2-オキソエチル]フェニル}カルバミン酸 tert-ブチル (328 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (3.2 mL) 溶液を氷水浴中で冷却した。そこへ水素化ナトリウム (50-72% in oil, 52 mg) を加え、その混合物を同条件下 35 分間攪拌した。そこへ Step1 で得た溶液を滴下し、その混合物を同条件下 70 分間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液及び水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル-ヘキサン) にて精製することにより、5-{2-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-メトキシフェニル]-3-(1-メチルシクロプロピル)-3-オキソプロピル}ニコチン酸メチル (155 mg) を得た。

[0205] 参考例 7 3

対応する出発物質及び反応剤を用い、参考例 7 2 と同様の方法で、5-{2-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-シクロプロピルフェニル]-3-(1-メチルシクロプロピル)-3-オキソプロピル}ニ

コチン酸メチルを合成した。

[0206] 参考例 7 4

対応する出発物質及び反応剤を用い、参考例 6 5 と同様の方法で、2-（1-メチルシクロプロピル）-1, 5, 6, 7-テトラヒドロシクロペンタ [f] インドールを合成した。

[0207] 参考例 7 5

アルゴン雰囲気下、2-ブロモ-5-ニトロアニソール（1. 0 0 g）及びトリブチルビニルすず（1. 3 8 m L）の1, 4-ジオキサン（8. 6 m L）溶液に、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）ジクロリド（1 5 1 m g）を加え、その混合物を還流下1 8時間攪拌した。反応混合物を放冷し、減圧下濃縮した。残渣に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合一し、そこへフッ化カリウム（1. 1 1 g）の水（1 6. 6 m L）溶液を加えた。その混合物を室温にて1. 5時間攪拌した後、セライト（登録商標）パッドを通じ濾過した。濾液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル-ヘキサン）にて精製することにより、5-ニトロ-2-ビニルアニソール（4 1 8 m g）を得た。

[0208] 参考例 7 6

5-ニトロ-2-ビニルアニソール（4 1 7 m g）のテトラヒドロフラン（1 1. 6 m L）溶液に、1 0 %パラジウム炭素（含水率5 6. 5 w t %, 1 9 2 m g）を加え、その混合物を水素雰囲気下、3 5℃にて3時間攪拌した。反応混合物をセライト（登録商標）パッドを通じ濾過した。濾液を減圧下濃縮することにより、4-エチル-3-メトキシアニリン（2 5 0 m g）を得た。

[0209] 参考例 7 7

対応する出発物質及び反応剤を用い、参考例 3 8 と同様の方法で、5-エチル-6-メトキシ-2-（1-メチルシクロプロピル）-1 H-インド-

ルを合成した。

[0210] 参考例 78

3-（メチルスルファニル）アニリン（1.30 g）のエタノール（4.0 mL）溶液を還流下、攪拌した。そこへ2-ブロモ-1-（1-メチルシクロプロピル）エタノン（500 mg）のエタノール（1.65 mL）溶液を滴下し、その混合物を還流下24時間攪拌した。反応混合物を放冷した。反応混合物に1 mol/L塩酸を加え、その混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を1 mol/L塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル-ヘキサン）にて精製することにより、2-（1-メチルシクロプロピル）-6-（メチルスルファニル）-1H-インドール（327 mg）を得た。

[0211] 参考例 79

ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イルアミン（2.05 g）のエタノール（2.0 mL）溶液を還流下、攪拌した。そこへ2-ブロモ-1-（1-メチルシクロプロピル）エタノン（800 mg）のエタノール（2.0 mL）溶液を滴下し、その混合物を還流下8時間攪拌した。反応混合物を放冷した。反応混合物に2 mol/L塩酸を加え、その混合物を酢酸エチルで抽出した。水層を酢酸エチルで抽出した。合一した有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル-ヘキサン）にて精製することにより、6-（1-メチルシクロプロピル）-5H-[1,3]ジオキサロ[4,5-f]インドール（430 mg）を得た。

[0212] 参考例 80

アルゴン雰囲気下、{5-シクロプロピル-2-[2-（1-メチルシクロプロピル）-2-オキソエチル]フェニル}カルバミン酸tert-ブチル（219 mg）のN,N-ジメチルホルムアミド（3.3 mL）溶液を氷水浴

中で冷却した。そこへ水素化ナトリウム（50－72% in oil, 34 mg）を加え、その混合物を同条件下70分間攪拌した。そこへ2－（ブromoメチル）イソニコチン酸メチル（153 mg）のN，N－ジメチルホルムアミド（3.3 mL）溶液を滴下し、その混合物を同条件下1時間、次いで室温にて17時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液及び水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル－ヘキサン）にて精製することにより、2－{2－[2－（tert－ブトキシカルボニルアミノ）－4－シクロプロピルフェニル]－3－（1－メチルシクロプロピル）－3－オキソプロピル} イソニコチン酸メチル（225 mg）を得た。

[0213] 参考例 8 1

アルゴン雰囲気下、3－アミノ－4－ヨード安息香酸メチル（1.00 g）のジクロロメタン（5 mL）懸濁液を氷水浴中で冷却した。そこへトリフルオロ酢酸無水物（0.75 mL）を加え、その混合物を室温にて7.5時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液間で分配した。有機層を分離した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより、4－ヨード－3－（2，2，2－トリフルオロアセチルアミノ）安息香酸メチル（1.30 g）を得た。

[0214] 参考例 8 2

アルゴン雰囲気下、1－（1－メチルシクロプロピル）エタノン（1.5 g）のテトラヒドロフラン（40 mL）溶液に、リチウムビス（トリメチルシリル）アミド（1.0 Mテトラヒドロフラン溶液、33.6 mL）を－78℃にて加え、その混合物を室温にて50分間攪拌した。そこへ炭酸ジメチル（1.45 g）を加え、その混合物を室温にて20時間攪拌した。揮発物を減圧下留去した。残渣に酢酸エチル（50 mL）及び水（100 mL）を加えた。その混合物に攪拌しながら酢酸（2.2 mL）を加えた。有機層を

分離した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチルーヘキサン）にて精製することにより、3-（1-メチルシクロプロピル）-3-オキソプロピオン酸メチル（1.59 g）を得た。

[0215] 参考例 8 3

アルゴン雰囲気下、4-ヨード-3-（2, 2, 2-トリフルオロアセチルアミノ）安息香酸メチル（746 mg）、L-プロリン（46.1 mg）、ヨウ化銅（I）（38.1 mg）、炭酸セシウム（2.61 g）及びジメチルスルホキシド（3.0 mL）の混合物に、3-（1-メチルシクロプロピル）-3-オキソプロピオン酸メチル（689 mg）のジメチルスルホキシド（1.0 mL）溶液を加え、その混合物を40℃にて2.5時間攪拌した。反応混合物にメタノール（8.0 mL）、次いで濃塩酸（8.0 mL）をゆっくり加えた。その混合物を60℃にて1時間攪拌した後、放冷した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。水層を酢酸エチルで抽出した。合一した有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチルーヘキサン）にて精製することにより、2-（1-メチルシクロプロピル）-1H-インドール-3, 6-ジカルボン酸ジメチル（349 mg）を得た。

[0216] 参考例 8 4

2-（1-メチルシクロプロピル）-1H-インドール-3, 6-ジカルボン酸ジメチル（174 mg）、1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液（6 mL）及びメタノール（6 mL）の混合物を、封管中、マイクロ波照射下、150℃にて1時間攪拌した。同条件下、反応をもう1ロット実施した。2つの反応混合物を合一し、そこへ1 mol/L 塩酸を加えた。その混合物を減圧下濃縮してメタノールを除去した。残渣を酢酸エチルで抽出した。水層を酢酸エチルで抽出した。合一した有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸

マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチルーヘキサン）にて精製することにより、2-（1-メチルシクロプロピル）-1H-インドール-6-カルボン酸（179 mg）を得た。

[0217] 参考例 85

アルゴン雰囲気下、2-（1-メチルシクロプロピル）-1H-インドール-6-カルボン酸（148 mg）のテトラヒドロフラン（3.5 mL）溶液を氷水浴中で冷却した。そこへ水素化アルミニウムリチウム（52.3 mg）を加え、その混合物を50℃にて15時間、次いで室温にて6時間攪拌した。反応混合物を氷水浴中で冷却し、そこへ水（0.074 mL）をゆっくり加えた。その混合物を1 mol/L塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。水層を酢酸エチルで抽出した。合一した有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をアミノプロピル化シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチルーヘキサン）にて精製することにより、6-ヒドロキシメチル-2-（1-メチルシクロプロピル）-1H-インドール（73.7 mg）を得た。

[0218] 参考例 86

アルゴン雰囲気下、6-ヒドロキシメチル-2-（1-メチルシクロプロピル）-1H-インドール（73.0 mg）のジクロロメタン（2.0 mL）溶液に、ピリジン（0.235 mL）、次いで無水酢酸（0.137 mL）を加え、その混合物を室温にて2時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル及び0.5 mol/L塩酸を加え、有機層を分離した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチルーヘキサン）にて精製することにより、酢酸[2-（1-メチルシクロプロピル）-1H-インドール-6-イル]メチル（64.0 mg）を得た。

[0219] 参考例 87

アルゴン雰囲気下、酢酸〔2-（1-メチルシクロプロピル）-1H-インドール-6-イル〕メチル（63.0mg）、6-ホルミルピリジン-2-カルボン酸メチル（47.1mg）及びトリエチルシラン（0.124mL）のジクロロメタン（1.3mL）溶液を氷水浴中で冷却した。そこへトリフルオロ酢酸（0.029mL）を加え、その混合物を同条件下30分間、次いで室温にて3時間攪拌した。反応混合物をアミノプロピル化シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル-ヘキサン）にて精製することにより、6-〔6-（アセトキシメチル）-2-（1-メチルシクロプロピル）-1H-インドール-3-イルメチル〕ピリジン-2-カルボン酸メチル（61.0mg）を得た。

[0220] 参考例 88

6-メチルピラジン-2-カルボン酸（500mg）のメタノール（18.1mL）懸濁液を室温にて攪拌した。そこへ塩化チオニル（0.330mL）をゆっくり滴下した。その混合物を還流下24時間攪拌した。反応混合物を放冷し、減圧下濃縮した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液をゆっくり加え、その混合物を酢酸エチルで抽出した。水層を酢酸エチルで2回抽出した。合一した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をアミノプロピル化シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル-ヘキサン）にて精製することにより、6-メチルピラジン-2-カルボン酸メチル（423mg）を得た。

[0221] 参考例 89

6-メチルピラジン-2-カルボン酸メチル（250mg）の四塩化炭素（5.5mL）溶液に、N-ブromoこはく酸イミド（439mg）及びアゾビスイソブチロニトリル（135mg）を加え、その混合物を還流下24時間攪拌した。反応混合物を放冷し、そこへ飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。その混合物をジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をジクロロメタンに溶かし、シリカゲル

ルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチルーヘキサン）にて精製することにより、6-（ブロモメチル）ピラジン-2-カルボン酸メチル（111mg）を得た。

[0222] 参考例 90

アルゴン雰囲気下、{5-メトキシ-2-[2-(1-メチルシクロプロピル)-2-オキソエチル]フェニル}カルバミン酸tert-ブチル（137mg）のN,N-ジメチルホルムアミド（2.1mL）溶液を氷水浴中で冷却した。そこへ水素化ナトリウム（50-72% in oil, 22mg）を加え、その混合物を同条件下1時間攪拌した。そこへ6-（ブロモメチル）ピラジン-2-カルボン酸メチル（109mg）のN,N-ジメチルホルムアミド（0.76mL）溶液を滴下し、その混合物を同条件下30分間、次いで室温にて一晩攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液及び水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチルーヘキサン）にて精製することにより、6-{2-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-メトキシフェニル]-3-(1-メチルシクロプロピル)-3-オキソプロピル}ピラジン-2-カルボン酸メチル（112mg）を得た。

[0223] 参考例 91

アルゴン雰囲気下、{5-シクロプロピル-2-[2-(1-メチルシクロプロピル)-2-オキソエチル]フェニル}カルバミン酸tert-ブチル（207mg）のN,N-ジメチルホルムアミド（3.1mL）溶液を氷水浴中で冷却した。そこへ水素化ナトリウム（50-72% in oil, 32mg）を加え、その混合物を同条件下1時間攪拌した。そこへ6-（ブロモメチル）ピラジン-2-カルボン酸メチル（160mg）のN,N-ジメチルホルムアミド（1.1mL）溶液を滴下し、その混合物を同条件下30分間、次いで室温にて15時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニ

ウム水溶液及び水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル－ヘキサン）にて精製することにより、6－{2－[2－（*tert*-ブトキシカルボニルアミノ）－4－シクロプロピルフェニル]－3－（1－メチルシクロプロピル）－3－オキソプロピル}ピラジン－2－カルボン酸メチル（190mg）を得た。

[0224] 参考例 9 2

対応する出発物質及び反応剤を用い、参考例 5 と同様の方法で、（2－メチルフェニル）カルバミン酸 *tert*-ブチルを合成した。

[0225] 参考例 9 3

対応する出発物質及び反応剤を用い、参考例 2 と同様の方法で、{2－[2－（1－メチルシクロプロピル）－2－オキソエチル]フェニル}カルバミン酸 *tert*-ブチルを合成した。

[0226] 参考例 9 4

対応する出発物質及び反応剤を用い、参考例 5 7 と同様の方法で、6－{2－[2－（*tert*-ブトキシカルボニルアミノ）フェニル]－3－（1－メチルシクロプロピル）－3－オキソプロピル}ピリジン－2－カルボン酸メチルを合成した。

[0227] 参考例 9 5

4－ブロモ－3－メトキシアニリン（1.50g）、シクロプロピルボロン酸一水和物（1.00g）、トリシクロヘキシルホスフィン（約0.6mol/Lトルエン溶液、1.24mL）、リン酸三カリウム一水和物（5.98g）、トルエン（20.6mL）及び水（2.06mL）の混合物に、酢酸パラジウム（II）（83.5mg）を加え、この混合物を100℃にて24時間攪拌した。反応混合物を放冷し、セライト（登録商標）パッドを通じ濾過した。そのパッドを酢酸エチルで洗浄した。濾液を水／飽和食塩水（1／1）で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮

した。残渣をアミノプロピル化シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチルーヘキサン）にて精製することにより、4-シクロプロピル-3-メトキシアニリン（586 mg）を得た。

[0228] 参考例 9 6

対応する出発物質及び反応剤を用い、参考例 6 5 と同様の方法で、5-シクロプロピル-6-メトキシ-2-（1-メチルシクロプロピル）-1-ヘインドールを合成した。

[0229] 参考例 9 7

対応する出発物質及び反応剤を用い、参考例 5 と同様の方法で、（4-ブromo-3-メトキシフェニル）カルバミン酸 *tert*-ブチルを合成した。

[0230] 参考例 9 8

アルゴン雰囲気下、（4-ブromo-3-メトキシフェニル）カルバミン酸 *tert*-ブチル（1.80 g）のテトラヒドロフラン（27 mL）溶液に、*n*-ブチルリチウム（2.69 mol/Lヘキサン溶液、4.43 mL）を-78℃にて滴下し、その混合物を-78℃にて30分間攪拌した。そこへプロピオンアルデヒド（0.520 mL）のテトラヒドロフラン（3 mL）溶液を滴下した。その混合物を-78℃にて30分間攪拌し、次いで2時間で室温までゆっくり昇温した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液及び水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチルーヘキサン）にて精製することにより、[4-（1-ヒドロキシプロピル）-3-メトキシフェニル]カルバミン酸 *tert*-ブチル（815 mg）を得た。

[0231] 参考例 9 9

[4-（1-ヒドロキシプロピル）-3-メトキシフェニル]カルバミン酸 *tert*-ブチル（814 mg）のエタノール（14.5 mL）溶液に、10%パラジウム炭素（含水率56.5 wt%，374 mg）を加え、その混合物を水素雰囲気下、室温にて5時間攪拌した。反応混合物をセライト（

登録商標) パッドを通じ濾過した。濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル-ヘキサン) にて精製することにより、(3-メトキシ-4-プロピルフェニル) カルバミン酸 *tert*-ブチル (623 mg) を得た。

[0232] 参考例 100

アルゴン雰囲気下、(3-メトキシ-4-プロピルフェニル) カルバミン酸 *tert*-ブチル (622 mg) のジクロロメタン (11.7 mL) 溶液を氷冷した。トリフルオロ酢酸 (3.9 mL) を加え、その混合物を室温にて2時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮することにより、3-メトキシ-4-プロピルアニリン (411 mg) を得た。

[0233] 参考例 101

対応する出発物質及び反応剤を用い、参考例 79 と同様の方法で、6-メトキシ-2-(1-メチルシクロプロピル)-5-プロピル-1*H*-インドールを合成した。

[0234] 参考例 102

アルゴン雰囲気下、カリウム *tert*-ブトキシド (5.68 g) のテトラヒドロフラン (51 mL) 懸濁液に、塩化シクロブタンカルボニル (5.77 mL) のテトラヒドロフラン (7.6 mL) 溶液を滴下し、その混合物を室温にて25時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより、シクロブタンカルボン酸 *tert*-ブチル (4.96 g) を得た。

[0235] 参考例 103

アルゴン雰囲気下、ジイソプロピルアミン (5.35 mL) のテトラヒドロフラン (260 mL) 溶液に、*n*-ブチルリチウム (2.69 mol/L ヘキサン溶液、14.2 mL) を-78℃にて滴下し、その混合物を-78

℃にて45分間攪拌した。そこへシクロブタンカルボン酸 *tert*-ブチル (4.96 g) のテトラヒドロフラン (57 mL) 溶液を滴下し、その混合物を -78℃にて2時間攪拌した。そこへよう化メチル (11.3 g) を滴下した。その混合物を -78℃にて1時間攪拌し、徐々に室温まで昇温した。22時間後、反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮することにより、1-メチルシクロブタンカルボン酸 *tert*-ブチル (2.50 g) を得た。

[0236] 参考例 104

1-メチルシクロブタンカルボン酸 *tert*-ブチル (2.50 g) にトリフルオロ酢酸 (2.43 mL) を室温にて加え、その混合物を還流下5時間攪拌した。反応混合物を放冷した。反応混合物に 2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加えて塩基性とし、ジエチルエーテルで抽出した。水層に 1 mol/L 塩酸を加えて酸性とし、ジエチルエーテルで抽出した。水層をジエチルエーテルで抽出した。合一した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮することにより、1-メチルシクロブタンカルボン酸 (1.06 g) を得た。

[0237] 参考例 105

Step 1 : アルゴン雰囲気下、1-メチルシクロブタンカルボン酸 (1.06 g) のジクロロメタン (5.6 mL) 溶液を氷-飽和食塩水浴中で冷却した。そこへ塩化オキサリル (0.876 mL) を滴下し、その混合物を同温にて1.5時間、次いで室温にて20時間攪拌した。反応混合物を下記Step 2で使用した。

Step 2 : アルゴン雰囲気下、N, O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (906 mg) のジクロロメタン (9.3 mL) 懸濁液を氷水浴中で冷却した。そこへトリエチルアミン (4.5 mL)、次いでStep 1で得た反応混合物を加えた。その混合物を同温にて1.5時間、次いで室温にて24時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタ

ンで抽出した。有機層を分離し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層にシリカゲルを加え、その混合物を室温にて2時間攪拌した。不溶物を濾別し、ジエチルエーテル／ジクロロメタン（1／1）で洗浄した。濾液を減圧下濃縮することにより、N-メトキシ-N, 1-ジメチルシクロブタンカルボキサミド（1.26 g）を得た。

[0238] 参考例 106

アルゴン雰囲気下、（5-メトキシ-2-メチルフェニル）カルバミン酸 *tert*-ブチル（700 mg）のテトラヒドロフラン（14.7 mL）溶液に、*sec*-ブチルリチウム（1.08 mol/Lヘキサン-シクロヘキサン溶液、7.65 mL）を-45℃にてゆっくり滴下し、その混合物を同条件下30分間攪拌した。そこへN-メトキシ-N, 1-ジメチルシクロブタンカルボキサミド（510 mg）のテトラヒドロフラン（1.47 mL）溶液を滴下し、その混合物を-45℃にて30分間、次いで室温にて2.5時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液及び水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル-ヘキサン）にて精製することにより、{5-メトキシ-2-[2-(1-メチルシクロブチル)-2-オキソエチル]フェニル}カルバミン酸 *tert*-ブチル（620 mg）を得た。

[0239] 参考例 107

アルゴン雰囲気下、{5-メトキシ-2-[2-(1-メチルシクロブチル)-2-オキソエチル]フェニル}カルバミン酸 *tert*-ブチル（300 mg）のN, N-ジメチルホルムアミド（4.5 mL）溶液を氷水浴中で冷却した。そこへ水素化ナトリウム（50-72% in oil, 46 mg）を加え、その混合物を同条件下65分間攪拌した。そこへ6-(クロロメチル)ピリジン-2-カルボン酸メチル（167 mg）を加え、その混合物を同条件下で30分間、次いで室温にて3.5時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液及び水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を

水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチルーヘキサン）にて精製することにより、6- {2- [2- (t e r t -ブトキシカルボニルアミノ) -4-メトキシフェニル] -3- (1-メチルシクロブチル) -3-オキソプロピル} ピリジン-2-カルボン酸メチル (216 mg) を得た。

[0240] 参考例 108

アルゴン雰囲気下、(4-ブromo-3-メトキシフェニル) カルバミン酸 t e r t -ブチル (2.95 g) のテトラヒドロフラン (44 mL) 溶液に、n-ブチルリチウム (2.69 mol/Lヘキサン溶液、7.26 mL) を-78℃にて滴下し、その混合物を-78℃にて30分間攪拌した。そこへブチルアルデヒド (1.74 mL) のテトラヒドロフラン (4.8 mL) 溶液を滴下し、その混合物を-78℃にて30分間、0℃ (氷水浴) にて1.5時間、次いで室温にて1時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液及び水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチルーヘキサン）にて精製することにより、[4- (1-ヒドロキシブチル) -3-メトキシフェニル] カルバミン酸 t e r t -ブチル (1.14 g) を得た。

[0241] 参考例 109

[4- (1-ヒドロキシブチル) -3-メトキシフェニル] カルバミン酸 t e r t -ブチル (1.14 g) のエタノール (19.3 mL) 溶液に、10%パラジウム炭素 (含水率56.5 wt %, 524 mg) を加え、その混合物を水素雰囲気下、室温にて3時間攪拌した。反応混合物をセライト (登録商標) パッドを通じ濾過した。濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチルーヘキサン）にて精製することにより、(4-ブチルー3-メトキシフェニル) カルバミン酸 t e r t -ブチル (999 mg) を得た。

[0242] 参考例 1 1 0

アルゴン雰囲気下、（４－ブチル－３－メトキシフェニル）カルバミン酸 *tert*-ブチル（９９７ｍｇ）のジクロロメタン（１７．７ｍＬ）溶液を氷水浴中で冷却した。そこへトリフルオロ酢酸（５．９ｍＬ）を加え、その混合物を室温にて６時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮することにより、４－ブチル－３－メトキシアニリン（７６０ｍｇ）を得た。

[0243] 参考例 1 1 1

対応する出発物質及び反応剤を用い、参考例 7 9 と同様の方法で、５－ブチル－６－メトキシ－２－（１－メチルシクロプロピル）－１Ｈ－インドールを合成した。

[0244] 参考例 1 1 2

アルゴン雰囲気下、（５－シクロプロピル－２－メチルフェニル）カルバミン酸 *tert*-ブチル（７００ｍｇ）のテトラヒドロフラン（１４．２ｍＬ）溶液に、*sec*-ブチルリチウム（１．０８ｍｏｌ／Ｌヘキサン－シクロヘキサン溶液、７．３４ｍＬ）を－４５℃にてゆっくり滴下し、その混合物を同条件下３０分間攪拌した。そこへ*N*-メトキシ-*N*，１－ジメチルシクロブタンカルボキサミド（４９０ｍｇ）のテトラヒドロフラン（１．４２ｍＬ）溶液を滴下し、その混合物を－４５℃にて４０分間、次いで室温にて３時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液及び水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル－ヘキサン）にて精製することにより、{５－シクロプロピル－２－[２－（１－メチルシクロブチル）－２－オキシエチル]フェニル}カルバミン酸 *tert*-ブチル（５８１ｍｇ）を得た。

[0245] 参考例 1 1 3

アルゴン雰囲気下、{５－シクロプロピル－２－[２－（１－メチルシクロ

ブチル) - 2 - オキソエチル]フェニル} カルバミン酸 *tert*-ブチル (300 mg) の *N,N*-ジメチルホルムアミド (4.4 mL) 溶液を氷水浴中で冷却した。そこへ水素化ナトリウム (50-72% in oil, 44 mg) を加え、その混合物を同条件下40分間攪拌した。そこへ6-(クロロメチル)ピリジン-2-カルボン酸メチル (162 mg) を加え、その混合物を同条件下30分間、次いで室温にて1.5時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液及び水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル-ヘキサン) にて精製することにより、6-{2-[2-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - シクロプロピルフェニル] - 3 - (1-メチルシクロブチル) - 3 - オキソプロピル} ピリジン-2-カルボン酸メチル (241 mg) を得た。

[0246] 参考例 114

アルゴン雰囲気下、5-ブロモ-2-メチルアニリン (2.00 g) のアセトニトリル (43 mL) 溶液に、*N*-クロロこはく酸イミド (1.51 g) を加え、その混合物を還流下21.5時間攪拌した。反応混合物を放冷し、減圧下濃縮した。残渣に水を加え、その混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル-ヘキサン) にて精製することにより、5-ブロモ-4-クロロ-2-メチルアニリン (1.04 g) を得た。

[0247] 参考例 115

5-ブロモ-4-クロロ-2-メチルアニリン (1.04 g)、シクロプロピルボロン酸一水和物 (637 mg)、トリシクロヘキシルホスフィン (約0.6 mol/Lトルエン溶液、0.786 mL)、リン酸三カリウム一水和物 (3.80 g)、トルエン (13.1 mL) 及び水 (1.31 mL) の混合物に、酢酸パラジウム (II) (53.0 mg) を加え、この混合物

を100℃にて24時間攪拌した。反応混合物を放冷し、セライト（登録商標）パッドを通じ濾過した。そのパッドを酢酸エチルで洗浄した。濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチルーヘキサン）にて精製することにより、4-クロロ-5-シクロプロピル-2-メチルアニリン（435mg）を得た。

[0248] 参考例 116

対応する出発物質及び反応剤を用い、参考例5と同様の方法で、（4-クロロ-5-シクロプロピル-2-メチルフェニル）カルバミン酸tert-ブチルを合成した。

[0249] 参考例 117

アルゴン雰囲気下、（4-クロロ-5-シクロプロピル-2-メチルフェニル）カルバミン酸tert-ブチル（400mg）のテトラヒドロフラン（7.1mL）溶液に、sec-ブチルリチウム（1.08mol/Lヘキサン-シクロヘキサン溶液、3.68mL）を-45℃にてゆっくり滴下し、その混合物を同条件下20分間攪拌した。そこへN-メトキシ-N,1-ジメチルシクロプロパンカルボキサミド（224mg）のテトラヒドロフラン（0.710mL）溶液を滴下し、その混合物を-45℃にて40分間、次いで室温にて80分間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液及び水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチルーヘキサン）にて精製することにより、{4-クロロ-5-シクロプロピル-2-[2-(1-メチルシクロプロピル)-2-オキソエチル]フェニル}カルバミン酸tert-ブチル（349mg）を得た。

[0250] 参考例 118

アルゴン雰囲気下、{4-クロロ-5-シクロプロピル-2-[2-(1-メチルシクロプロピル)-2-オキソエチル]フェニル}カルバミン酸tert-ブチル（348mg）のN,N-ジメチルホルムアミド（4.8mL）

溶液を氷水浴中で冷却した。そこへ水素化ナトリウム（50－72% in oil, 48 mg）を加え、その混合物を同条件下1時間攪拌した。そこへ6－（クロロメチル）ピリジン－2－カルボン酸メチル（195 mg）を加え、その混合物を同条件下1.5時間、次いで室温にて1.5時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液及び水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチルーヘキサン）にて精製することにより、6－{2－[2－（tert－ブトキシカルボニルアミノ）－5－クロロ－4－シクロプロピルフェニル]－3－（1－メチルシクロプロピル）－3－オキソプロピル}ピリジン－2－カルボン酸メチル（345 mg）を得た。

[0251] 参考例 119

対応する出発物質及び反応剤を用い、参考例78と同様の方法で、7－フルオロ－6－メトキシ－2－（1－メチルシクロプロピル）－1H－インドールを合成した。

[0252] 参考例 120

室温にて、6－オキソ－1, 6－ジヒドロピリジン－2－カルボン酸メチル（1.54 g）のテトラヒドロフラン（50 mL）溶液にローソン試薬（1.01 g）を加え、その混合物を60℃で3時間攪拌した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン－酢酸エチル）で精製し、6－チオキソ－1, 6－ジヒドロピリジン－2－カルボン酸メチル（1.10 g）を得た。

[0253] 参考例 121

5－ブロモ－4－フルオロ－2－メチルアニリン（1.00 g）、シクロプロピルボロン酸一水和物（662 mg）、トリシクロヘキシルホスフィン（約0.6 mol/Lトルエン溶液、0.817 mL）、リン酸三カリウム一水和物（3.95 g）、トルエン（13.6 mL）及び水（1.36 mL）の混合物に、酢酸パラジウム（II）（55.1 mg）を加え、この混合

物を 100℃にて 24 時間攪拌した。反応混合物を放冷し、セライト（登録商標）パッドを通じ濾過した。そのパッドを酢酸エチルで洗浄した。濾液を水／飽和食塩水（1／1）で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をアミノプロピル化シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチルーヘキサン）にて精製することにより、5-シクロプロピル-4-フルオロ-2-メチルアニリン（622 mg）を得た。

[0254] 参考例 122

対応する出発物質及び反応剤を用い、参考例 5 と同様の方法で、（5-シクロプロピル-4-フルオロ-2-メチルフェニル）カルバミン酸 *tert*-ブチルを合成した。

[0255] 参考例 123

アルゴン雰囲気下、（5-シクロプロピル-4-フルオロ-2-メチルフェニル）カルバミン酸 *tert*-ブチル（1.07 g）のテトラヒドロフラン（18.8 mL）溶液に、*sec*-ブチルリチウム（1.08 mol/L ヘキサノ-シクロヘキサン溶液、7.66 mL）を -45℃にてゆっくり滴下し、その混合物を同条件下 25 分間攪拌した。そこへ *N*-メトキシ-*N*,1-ジメチルシクロプロパンカルボキサミド（592 mg）のテトラヒドロフラン（1.88 mL）溶液を滴下し、その混合物を -45℃にて 25 分間、次いで室温にて 2.5 時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液及び水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチルーヘキサン）にて精製することにより、{5-シクロプロピル-4-フルオロ-2-[2-(1-メチルシクロプロピル)-2-オキソエチル]フェニル}カルバミン酸 *tert*-ブチル（559 mg）を得た。

[0256] 参考例 124

アルゴン雰囲気下、{5-シクロプロピル-4-フルオロ-2-[2-(1

ーメチルシクロプロピル)ー2ーオキソエチル]フェニル}カルバミン酸tertーブチル(300mg)のN,Nージメチルホルムアミド(4.3mL)溶液を氷水浴中で冷却した。そこへ水素化ナトリウム(50ー72% in oil, 44mg)を加え、その混合物を同条件下75分間攪拌した。そこへ6ー(クロロメチル)ピリジンー2ーカルボン酸メチル(176mg)を加え、その混合物を同条件下1時間、次いで室温にて2時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液及び水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチルーヘキサン)にて精製することにより、6ー{2ー[2ー(tertーブトキシカルボニルアミノ)ー4ーシクロプロピルー5ーフルオロフェニル]ー3ー(1ーメチルシクロプロピル)ー3ーオキソプロピル}ピリジンー2ーカルボン酸メチル(269mg)を得た。

[0257] 参考例125

加熱還流した2,3ージヒドロベンゾフランー6ーアミン(354mg)のエタノール(1mL)溶液に、2ーブロモー1ー(1ーメチルシクロプロピル)エタノン(822mg)のエタノール(1.0mL)溶液を10分間かけて滴下した。その溶液を5時間加熱還流した。その溶液を室温まで冷却し、1mol/L塩酸を加え、次いで水を加えた。その溶液を酢酸エチルで希釈して、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサンー酢酸エチル)で精製し、6ー(1ーメチルシクロプロピル)ー3,7ージヒドロー2Hーフロ[3,2ーf]インドール(197mg)を得た。

[0258] 参考例126

室温にて、6ー(1ーメチルシクロプロピル)ー3,7ージヒドロー2Hーフロ[3,2ーf]インドール(67.0mg)と6ーホルミルピリジンー2ーカルボン酸メチル(57.5mg)の塩化メチレン溶液(1mL)に

、 1, 8-ジアザビシクロ [5, 4, 0] ウンデカ-7-エン (5 μ L) を加え、その溶液をアルゴン雰囲気下 12 時間攪拌した。減圧下、その溶液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、6- {ヒドロキシ [6- (1-メチルシクロプロピル) -3, 7-ジヒドロ-2H-フロ [3, 2-f] インドール-5-イル] メチル} ピリジン-2-カルボン酸メチル (84.0 mg) を得た。

[0259] 参考例 127

アルゴン雰囲気下、2-ブロモ-6-ホルミルピリジン (1.00 g)、1, 4-ジアザビシクロ [2, 2, 2] オクタン (25.0 mg)、炭酸カリウム (734 mg)、テトラブチルアンモニウムブロミド (1.73 g)、酢酸パラジウム (25.0 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 懸濁液に、アクリル酸エチル (1.7 mL) を加えて、100°C で 3 時間攪拌した。その混合物を室温まで冷却後、酢酸エチルで希釈して、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、(E)-3-(6-ホルミルピリジン-2-イル) アクリル酸エチル (350 mg) を得た。

[0260] 参考例 128

室温にて、6-シクロプロピル-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール (212 mg) と (E)-3-(6-ホルミルピリジン-2-イル) アクリル酸エチル (225 mg) の塩化メチレン溶液 (4 mL) に、1, 8-ジアザビシクロ [5, 4, 0] ウンデカ-7-エン (20 μ L) を加え、その溶液をアルゴン雰囲気下 24 時間攪拌した。減圧下、その溶液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、(E)-3-(6-{[6-シクロプロピル-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イル] (ヒドロキシ) メチル} ピリジン-2-イル) アクリル酸エチル (313 mg) を得た。

[0261] 参考例 1 2 9

室温にて、6-エチニルピリジン-2-カルボキサルデヒド (394 mg)、炭酸カリウム (832 mg)、トリフェニルホスフィン (157 mg)、塩化パラジウム (I) (58.2 mg)、1,4-ジクロロ-2-ブテン (0.63 mL) のテトラヒドロフラン (15 mL) -メタノール (9 mL) 懸濁液を一酸化炭素雰囲気下、6時間攪拌した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、3-(6-ホルミルピリジン-2-イル) プロピオール酸メチル (220 mg) を得た。

[0262] 参考例 1 3 0

氷冷下、6-[6-メトキシ-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルメチル] ピリジン-2-カルボン酸メチル (455 mg) の塩化メチレン (13 mL) 溶液に三臭化ホウ素 (1.0 mol/L 塩化メチレン溶液、2.6 mL) を加えて、同条件下、2時間攪拌した。その溶液にメタノール (1 mL)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を順次加えて、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、6-[6-ヒドロキシ-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルメチル] ピリジン-2-カルボン酸メチル (237 mg) を得た。

[0263] 参考例 1 3 1

氷冷下、6-[6-ヒドロキシ-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルメチル] ピリジン-2-カルボン酸メチル (257 mg) テトラヒドロフラン (4 mL) 溶液にピリジン (0.20 mL) とトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (0.15 mL) を順次加えた。その混合物を氷冷下で30分間、室温で1時間攪拌した。その混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶

媒：ヘキサン-酢酸エチル）で精製し、6-[2-(1-メチルシクロプロピル)-6-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)-1H-インドール-3-イルメチル]ピリジン-2-カルボン酸メチル(290mg)を得た。

[0264] 参考例 132

アルゴン雰囲気下、N,N-ジメチルホルムアミド(0.656mL)を氷水浴中で冷却した。そこへ塩化ホスホリル(0.589mL)を滴下し、その混合物を室温まで昇温した。そこへフラン-3-カルボン酸エチル(0.631mL)を滴下した。その混合物を徐々に100℃まで加熱し、1.5時間攪拌した。反応混合物を放冷し、次いで氷水に加えた。その混合物をジエチルエーテルで抽出した。水層をジエチルエーテルで抽出した。合一した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒：酢酸エチル-ヘキサン)にて精製することにより、5-ホルミルフラン-3-カルボン酸エチル(294mg)を得た。

[0265] 参考例 133

アルゴン雰囲気下、2-メトキシ-4-ニトロフェノール(1.00g)のジクロロメタン(29.6mL)懸濁液に、ピリジン(1.44mL)を加えた。そこへトリフルオロメタンスルホン酸無水物(1.46mL)を滴下し、その混合物を室温にて4時間攪拌した。反応混合物にクラッシュアイスを加え、その混合物をさらに20分間攪拌した。その混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒：酢酸エチル-ヘキサン)にて精製することにより、トリフルオロメタンスルホン酸2-メトキシ-4-ニトロフェニル(1.77g)を得た。

[0266] 参考例 134

トリフルオロメタンスルホン酸2-メトキシ-4-ニトロフェニル(87

0 mg)、イソプロペニルボロン酸ピナコールエステル (0.514 mL)、2 mol/L 炭酸ナトリウム水溶液 (2.89 mL) 及び 1, 2-ジメトキシエタン (14.4 mL) の混合物に、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (152 mg) を加え、その混合物をマイクロ波照射下 100℃ にて 1 時間攪拌した。反応混合物を放冷した。反応混合物に水/飽和食塩水 (1/1) を加え、その混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル-ヘキサン) にて精製することにより、2-イソプロペニル-5-ニトロアニソール (422 mg) を得た。

[0267] 参考例 135

2-イソプロペニル-5-ニトロアニソール (875 mg) の酢酸エチル (22.6 mL) 溶液に、10%パラジウム炭素 (含水率 56.5 wt%, 202 mg) を加え、その混合物を水素雰囲気下、室温にて一晩攪拌した。反応混合物をセライト (登録商標) パッドを通じ濾過した。濾液を減圧下濃縮することにより、4-イソプロピル-3-メトキシアニリン (777 mg) を得た。

[0268] 参考例 136

対応する出発物質及び反応剤を用い、参考例 38 と同様の方法で、5-イソプロピル-6-メトキシ-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドールを合成した。

[0269] 参考例 137

6-メトキシ-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール (314 mg) 及び 4-ジメチルアミノピリジン (9.5 mg) のアセトニトリル (11 mL) 溶液に、二炭酸ジtert-ブチル (511 mg) のアセトニトリル (4.6 mL) 溶液を滴下し、その混合物を室温にて 4 時間攪拌した。そこへ二炭酸ジtert-ブチル (341 mg) のアセトニトリル (2.3 mL) 溶液を滴下し、その混合物を室温にてさらに 2 日間攪拌した。

反応混合物を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチルーヘキサン）にて精製することにより、6-メトキシ-2-（1-メチルシクロプロピル）-1H-インドール-1-カルボン酸 *tert*-ブチル（414 mg）を得た。

[0270] 参考例 138

6-メトキシ-2-（1-メチルシクロプロピル）-1H-インドール-1-カルボン酸 *tert*-ブチル（313 mg）のN，N-ジメチルホルムアミド（3.8 mL）溶液に、N-ヨードコハク酸イミド（257 mg）のN，N-ジメチルホルムアミド（2.4 mL）溶液を滴下し、その混合物を室温にて24時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより、3-ヨード-6-メトキシ-2-（1-メチルシクロプロピル）-1H-インドール-1-カルボン酸 *tert*-ブチル（480 mg）を得た。

[0271] 参考例 139

3-ヨード-6-メトキシ-2-（1-メチルシクロプロピル）-1H-インドール-1-カルボン酸 *tert*-ブチル（444 mg）、6-エチニルピリジン-2-カルボン酸メチル（251 mg）、よう化銅（I）（19.8 mg）、トリエチルアミン（0.434 mL）及びアセトニトリル（2.6 mL）の混合物に、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）ジクロリド（36.4 mg）を加え、その混合物をマイクロ波照射下120℃にて2時間攪拌した。反応混合物を放冷した。反応混合物に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。水層を酢酸エチルで抽出した。合一した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチルーヘキサン）にて精製することにより、6-メトキシ-3-（6-メトキシカルボニルピリジン-2-イルエチニル）-2-（1-メチルシクロプロピル）-1H-インドール-1-カルボン酸 *tert*-ブチル（66.2 mg）を得た。

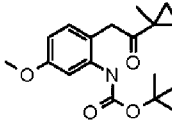
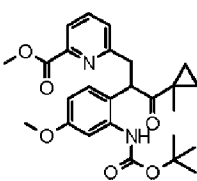
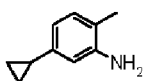
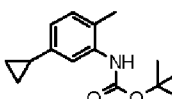
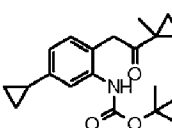
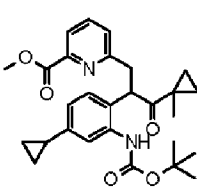
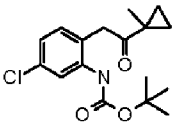
[0272] 参考例 140

6-メトキシ-3-（6-メトキシカルボニルピリジン-2-イルエチニル）-2-（1-メチルシクロプロピル）-1H-インドール-1-カルボン酸 *tert*-ブチル（65.0 mg）のメタノール（1.4 mL）溶液に、10%パラジウム炭素（含水率56.5 wt%，22 mg）を加えた。そこへトリエチルシラン（0.225 mL）を滴下し、その混合物を水素雰囲気下、室温にて3時間攪拌した。反応混合物をセライト（登録商標）パッドを通じ濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をメタノール（1.4 mL）に溶解した。そこへ10%パラジウム炭素（含水率56.5 wt%，22 mg）及びトリエチルシランを順次加え、その混合物を水素雰囲気下、室温にて9時間攪拌した。反応混合物をセライト（登録商標）パッドを通じ濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をアミノプロピル化シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル-ヘキサン）にて精製することにより、6-メトキシ-3-〔2-（6-メトキシカルボニルピリジン-2-イル）エチル〕-2-（1-メチルシクロプロピル）-1H-インドール-1-カルボン酸 *tert*-ブチル（54.6 mg）を得た。

[0273] なお、参考例1～140の構造式および物性値を表1～17に示した。

[0274]

[表1]

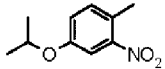
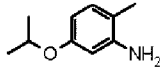
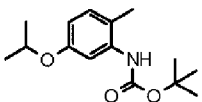
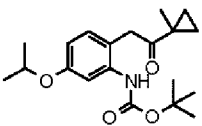
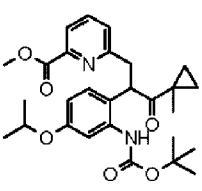
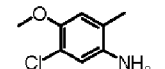
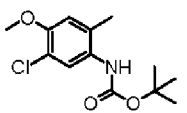
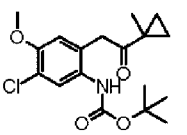
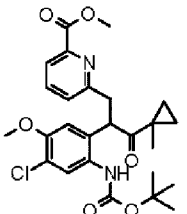
Ref. No.	Str.	P.D.
1		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm: 0.53–0.60 (2H, m), 1.01–1.08 (2H, m), 1.37 (3H, s), 3.23 (3H, s), 3.73 (3H, s).
2		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm: 0.80–0.89 (2H, m), 1.35–1.44 (5H, m), 1.52 (9H, s), 3.55 (2H, s), 3.80 (3H, s), 6.57 (1H, dd, $J=2.8, 8.3\text{Hz}$), 6.97 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.46 (1H, br s), 7.90–8.28 (1H, br).
3		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm : 0.57–0.67 (2H, m), 1.20–1.30 (5H, m), 1.52 (9H, s), 3.32 (1H, dd, $J=9.8, 15.2\text{Hz}$), 3.47 (1H, dd, $J=5.7, 15.2\text{Hz}$), 3.74 (3H, s), 4.05 (3H, s), 4.83 (1H, dd, $J=5.7, 9.8\text{Hz}$), 6.57 (1H, dd, $J=2.8, 8.7\text{Hz}$), 6.99 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.05–7.20 (2H, m), 7.60 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.77 (1H, br s), 7.87–7.95 (1H, m).
4		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm: 0.58–0.67 (2H, m), 0.83–0.93 (2H, m), 1.73–1.84 (1H, m), 2.12 (3H, s), 3.54 (2H, br s), 6.35–6.50 (2H, m), 6.93 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$).
5		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm : 0.63–0.71 (2H, m), 0.85–0.95 (2H, m), 1.52 (9H, s), 1.82–1.92 (1H, m), 2.19 (3H, s), 6.06–6.38 (1H, br), 6.69 (1H, dd, $J=1.8, 7.8\text{Hz}$), 7.01 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.42–7.76 (1H, br).
6		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm : 0.64–0.72 (2H, m), 0.79–0.97 (4H, m), 1.34–1.43 (5H, m), 1.52 (9H, s), 1.83–1.92 (1H, m), 3.57 (2H, s), 6.67–6.74 (1H, m), 6.95 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.54 (1H, br s), 7.80–8.12 (1H, br).
7		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm : 0.56–0.71 (4H, m), 0.84–0.94 (2H, m), 1.17–1.32 (5H, m), 1.52 (9H, s), 1.74–1.85 (1H, m), 3.34 (1H, dd, $J=9.8, 15.4\text{Hz}$), 3.47 (1H, dd, $J=5.4, 15.4\text{Hz}$), 4.05 (3H, s), 4.88 (1H, dd, $J=5.5, 9.8\text{Hz}$), 6.69 (1H, dd, $J=2.0, 8.0\text{Hz}$), 6.98 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.06–7.12 (1H, m), 7.18–7.29 (1H, m), 7.60 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.73 (1H, br s), 7.87–7.94 (1H, m).
8		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm : 0.83–0.92 (2H, m), 1.34–1.44 (5H, m), 1.52 (9H, s), 3.59 (2H, s), 6.96–7.03 (2H, m), 7.82–8.32 (2H, m).

[0275]

[表2]

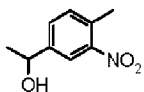
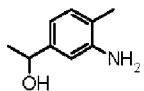
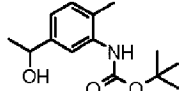
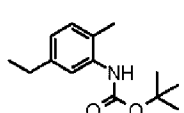
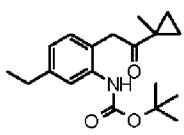
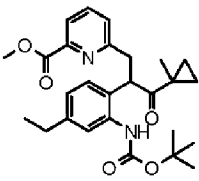
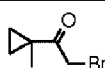
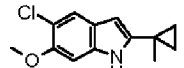
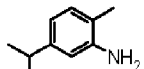
Ref. No.	Str.	P.D.
9		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.58–0.72 (2H, m), 1.20–1.30 (5H, m), 1.53 (9H, s), 3.34 (1H, dd, $J=9.8$, 15.6Hz), 3.48 (1H, dd, $J=5.5$, 15.6Hz), 4.04 (3H, s), 4.93 (1H, dd, $J=5.5$, 9.8Hz), 6.98 (1H, dd, $J=2.3$, 8.3Hz), 7.06 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.09–7.16 (1H, m), 7.51–7.68 (2H, m), 7.87–8.07 (2H, m).
10		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.80–0.89 (2H, m), 1.35–1.45 (5H, m), 1.52 (9H, s), 2.32 (3H, s), 3.58 (2H, s), 6.80–6.88 (1H, m), 6.96 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.62 (1H, br s), 7.78–8.18 (1H, br).
11		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.57–0.68 (2H, m), 1.14–1.34 (5H, m), 1.53 (9H, s), 2.25 (3H, s), 3.34 (1H, dd, $J=9.8$, 15.3Hz), 3.48 (1H, dd, $J=5.8$, 15.3Hz), 4.05 (3H, s), 4.89 (1H, dd, $J=5.8$, 9.8Hz), 6.78–6.88 (1H, m), 6.99 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.05–7.14 (1H, m), 7.33 (1H, br s), 7.60 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.75 (1H, br s), 7.85–7.94 (1H, m).
12		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 1.43 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.52 (3H, s), 4.06 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 7.05 (1H, dd, $J=2.7$, 8.5Hz), 7.21 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.49 (1H, d, $J=2.7$ Hz).
13		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 1.38 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.10 (3H, s), 3.58 (2H, br s), 3.97 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 6.22–6.31 (2H, m), 6.92 (1H, d, $J=7.5$ Hz).
14		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 1.38 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.52 (9H, s), 2.17 (3H, s), 4.02 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 6.15–6.36 (1H, br), 6.54 (1H, dd, $J=2.5$, 8.4Hz), 7.00 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.40–7.68 (1H, br).
15		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.79–0.88 (2H, m), 1.33–1.43 (8H, m), 1.52 (9H, s), 3.54 (2H, s), 4.02 (2H, q, $J=6.9$ Hz), 6.56 (1H, dd, $J=2.6$, 8.5Hz), 6.95 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.45 (1H, br s), 7.85–8.31 (1H, br).
16		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.55–0.69 (2H, m), 1.18–1.30 (5H, m), 1.35 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.52 (9H, s), 3.31 (1H, dd, $J=9.8$, 15.1Hz), 3.46 (1H, dd, $J=5.7$, 15.1Hz), 3.89–4.07 (5H, m), 4.82 (1H, dd, $J=5.7$, 9.8Hz), 6.56 (1H, dd, $J=2.6$, 8.7Hz), 6.97 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.04–7.21 (2H, m), 7.60 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.75 (1H, br s), 7.86–7.94 (1H, m).

[0276] [表3]

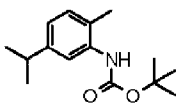
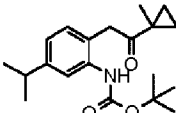
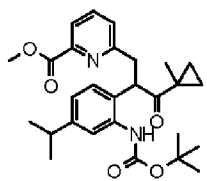
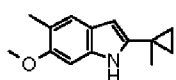
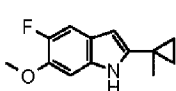
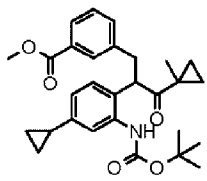
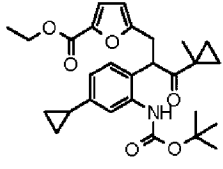
Ref. No.	Str.	P.D.
17		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 1.35 (6H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 2.52 (3H, s), 4.50–4.63 (1H, m), 7.02 (1H, dd, $J=2.6, 8.4\text{Hz}$), 7.21 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.49 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$).
18		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 1.30 (6H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 2.09 (3H, s), 3.56 (2H, br s), 4.40–4.52 (1H, m), 6.23–6.31 (2H, m), 6.92 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$).
19		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 1.31 (6H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 1.52 (9H, s), 2.16 (3H, s), 4.47–4.60 (1H, m), 6.08–6.40 (1H, br), 6.52 (1H, dd, $J=2.5, 8.3\text{Hz}$), 7.00 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.39–7.65 (1H, m).
20		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.80–0.87 (2H, m), 1.31 (6H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 1.35–1.42 (5H, m), 1.52 (9H, s), 3.53 (2H, s), 4.48–4.60 (1H, m), 6.54 (1H, dd, $J=2.6, 8.4\text{Hz}$), 6.94 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.43 (1H, br s), 7.88–8.28 (1H, br).
21		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.57–0.67 (2H, m), 1.19–1.32 (11H, m), 1.52 (9H, s), 3.31 (1H, dd, $J=9.7, 15.1\text{Hz}$), 3.46 (1H, dd, $J=5.8, 15.1\text{Hz}$), 4.04 (3H, s), 4.41–4.54 (1H, m), 4.81 (1H, dd, $J=5.8, 9.6\text{Hz}$), 6.54 (1H, dd, $J=2.8, 8.8\text{Hz}$), 6.96 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.04–7.18 (2H, m), 7.60 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.74 (1H, br s), 7.86–7.95 (1H, m).
22		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 2.15 (3H, s), 3.10–3.66 (2H, br), 3.82 (3H, s), 6.68 (1H, s), 6.72 (1H, s).
23		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 1.51 (9H, s), 2.23 (3H, s), 3.86 (3H, s), 5.80–6.34 (1H, br), 6.72 (1H, s), 7.58–7.90 (1H, br).
24		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.83–0.91 (2H, m), 1.34–1.46 (5H, m), 1.50 (9H, s), 3.64 (2H, s), 3.86 (3H, s), 6.63 (1H, s), 7.18–7.50 (1H, br), 7.60–7.80 (1H, br).
25		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.63–0.72 (2H, m), 1.21–1.32 (5H, m), 1.52 (9H, s), 3.35–3.50 (2H, m), 3.81 (3H, s), 4.06 (3H, s), 4.95–5.05 (1H, m), 6.71 (1H, s), 7.12–7.19 (1H, m), 7.38–7.51 (1H, br), 7.64 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.68–7.84 (1H, br), 7.89–7.96 (1H, m).

[0277]

[表4]

Ref. No.	Str.	P.D.
26		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 1.52 (3H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 1.90 (1H, d, $J=3.3\text{Hz}$), 2.59 (3H, s), 4.91–5.02 (1H, m), 7.32 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.52 (1H, dd, $J=1.8, 7.9\text{Hz}$), 7.99 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$).
27		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 1.47 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 1.73 (1H, br s), 2.16 (3H, s), 3.30–3.95 (2H, br), 4.80 (1H, q, $J=6.4\text{Hz}$), 6.66–6.75 (2H, m), 7.02 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$).
28		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 1.49 (3H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 1.53 (9H, s), 1.85 (1H, d, $J=3.8\text{Hz}$), 2.23 (3H, s), 4.81–4.93 (1H, m), 6.27 (1H, br s), 7.03 (1H, dd, $J=1.6, 7.7\text{Hz}$), 7.13 (1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 7.83 (1H, br s).
29		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm : 1.14 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.45 (9H, s), 2.13 (3H, s), 2.53 (2H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 6.82–6.90 (1H, m), 7.05 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.11–7.18 (1H, m), 8.42 (1H, br s).
30		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.80–0.89 (2H, m), 1.22 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.36–1.44 (5H, m), 1.52 (9H, s), 2.62 (2H, q, $J=7.6\text{Hz}$), 3.58 (2H, s), 6.86 (1H, dd, $J=1.8, 7.8\text{Hz}$), 6.99 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.63 (1H, br s), 7.76–8.18 (1H, br).
31		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.56–0.67 (2H, m), 1.09–1.32 (8H, m), 1.52 (9H, s), 2.56 (2H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 3.34 (1H, dd, $J=9.5, 15.3\text{Hz}$), 3.49 (1H, dd, $J=5.8, 15.3\text{Hz}$), 4.05 (3H, s), 4.89 (1H, dd, $J=5.8, 9.5\text{Hz}$), 6.80–6.90 (1H, m), 7.02 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.10 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.35 (1H, br s), 7.60 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.77 (1H, br s), 7.90 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$).
32		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.81–0.89 (2H, m), 1.31–1.39 (2H, m), 1.46 (3H, s), 4.02 (2H, s).
33		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.76–0.83 (2H, m), 0.90–0.97 (2H, m), 1.47 (3H, s), 3.90 (3H, s), 6.08 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 6.85 (1H, s), 7.46 (1H, s), 7.66–7.90 (1H, br).
34		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm : 1.21 (6H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 2.14 (3H, s), 2.73–2.86 (1H, m), 3.36–3.76 (2H, br), 6.53–6.63 (2H, m), 6.97 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$).

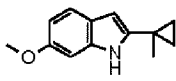
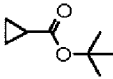
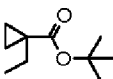
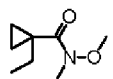
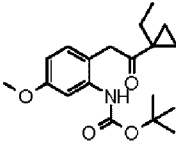
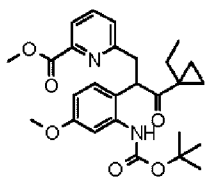
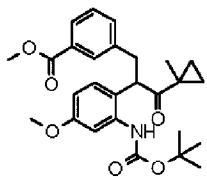
[表5]

Ref. No.	Str.	P.D.
35		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 1.24 (6H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.53 (9H, s), 2.21 (3H, s), 2.81–2.95 (1H, m), 6.23 (1H, br s), 6.87 (1H, dd, $J=1.8, 7.8\text{Hz}$), 7.06 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.70 (1H, br s).
36		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.81–0.89 (2H, m), 1.23 (6H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 1.36–1.44 (5H, m), 1.52 (9H, s), 2.82–2.95 (1H, m), 3.58 (2H, s), 6.89 (1H, dd, $J=1.8, 7.8\text{Hz}$), 6.99 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.64 (1H, br s), 7.78–8.20 (1H, br).
37		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.57–0.67 (2H, m), 1.18 (6H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 1.20–1.34 (5H, m), 1.52 (9H, s), 2.75–2.89 (1H, m), 3.34 (1H, dd, $J=9.5, 15.5\text{Hz}$), 3.50 (1H, dd, $J=5.6,$ 15.5Hz), 4.05 (3H, s), 4.84–4.94 (1H, m), 6.88 (1H, dd, $J=1.8, 8.0\text{Hz}$), 7.03 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.06–7.12 (1H, m), 7.35 (1H, br s), 7.59 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.73 (1H, br s), 7.87–7.93 (1H, m).
38		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.71–0.79 (2H, m), 0.87–0.95 (2H, m), 1.46 (3H, s), 2.27 (3H, s), 3.83 (3H, s), 6.02–6.09 (1H, m), 6.75 (1H, s), 7.22 (1H, s), 7.50–7.86 (1H, br).
39		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.75–0.82 (2H, m), 0.89–0.96 (2H, m), 1.47 (3H, s), 3.89 (3H, s), 6.07– 6.12 (1H, m), 6.86 (1H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 7.16 (1H, d, $J=11.8\text{Hz}$), 7.58–7.92 (1H, br).
40		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.53–0.74 (4H, m), 0.90–0.97 (2H, m), 1.07–1.24 (5H, m), 1.49 (9H, s), 1.80–1.91 (1H, m), 2.94 (1H, dd, $J=7.4, 13.4\text{Hz}$), 3.36 (1H, dd, $J=7.3,$ 13.4Hz), 3.90 (3H, s), 4.07–4.16 (1H, m), 6.63–6.90 (2H, m), 6.94 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.09–7.16 (1H, m), 7.23–7.43 (2H, m), 7.74–7.92 (2H, m).
41		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.59–0.75 (4H, m), 0.87–0.99 (2H, m), 1.17–1.31 (5H, m), 1.37 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.51 (9H, s), 1.79–1.90 (1H, m), 3.04 (1H, dd, $J=8.2, 15.2\text{Hz}$), 3.35 (1H, dd, $J=7.0, 15.2\text{Hz}$), 4.30–4.47 (3H, m), 5.91 (1H, d, $J=3.5\text{Hz}$), 6.72 (1H, dd, $J=1.9, 8.1\text{Hz}$), 6.90–7.11 (3H, m), 7.40 (1H, br s).

[表6]

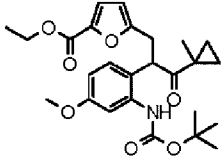
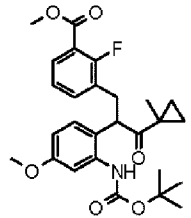
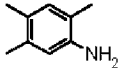
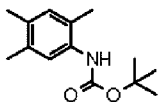
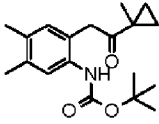
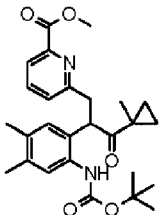
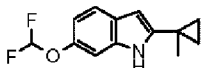
Ref. No.	Str.	P.D.
42		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 2.32 (3H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 3.93 (3H, s), 7.08 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.32–7.41 (1H, m), 7.69–7.78 (1H, m).
43		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 3.94 (3H, s), 4.53 (2H, d, $J=1.3\text{Hz}$), 7.16–7.24 (1H, m), 7.55–7.64 (1H, m), 7.86–7.95 (1H, m).
44		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.58–0.73 (4H, m), 0.89–0.97 (2H, m), 1.11–1.25 (5H, m), 1.54 (9H, s), 1.81–1.90 (1H, m), 2.90–3.01 (1H, m), 3.26–3.32 (1H, m), 3.93 (3H, s), 4.12–4.20 (1H, m), 6.68 (1H, dd, $J=1.8, 8.0\text{Hz}$), 6.85 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 6.97–7.05 (1H, m), 7.11–7.38 (2H, m), 7.52 (1H, br s), 7.72–7.80 (1H, m).
45		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.64–0.72 (2H, m), 0.74–0.81 (2H, m), 0.87–0.96 (4H, m), 1.47 (3H, s), 1.93–2.03 (1H, m), 6.10–6.17 (1H, m), 6.79–6.86 (1H, m), 6.98–7.03 (1H, m), 7.37 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.59–7.85 (1H, br).
46		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 4.00 (3H, s), 4.05 (3H, s), 8.02–8.09 (1H, m), 8.64–8.71 (1H, m), 8.89–8.96 (1H, m).
47		$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm : 3.91 (3H, s), 4.64 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 5.61 (1H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 7.66–7.73 (1H, m), 7.91–7.99 (1H, m), 8.66–8.75 (1H, m).
48		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 3.98 (3H, s), 4.61 (2H, s), 7.75–7.81 (1H, m), 7.98–8.03 (1H, m), 8.71–8.77 (1H, m).
49		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.54–0.67 (2H, m), 1.13–1.30 (5H, m), 1.58 (9H, s), 3.23 (1H, dd, $J=8.9, 16.4\text{Hz}$), 3.64 (1H, dd, $J=4.5, 16.4\text{Hz}$), 3.76 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.86 (1H, dd, $J=4.5, 8.9\text{Hz}$), 6.56 (1H, dd, $J=2.8, 8.6\text{Hz}$), 6.94 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.28–7.50 (1H, br), 7.60–7.71 (2H, m), 8.66–8.73 (1H, m), 9.13 (1H, br s).
50		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 1.40 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 4.40 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 7.73 (1H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 7.83 (1H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 9.97 (1H, s).

[表7]

Ref. No.	Str.	P.D.
51		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.73–0.81 (2H, m), 0.89–0.97 (2H, m), 1.47 (3H, s), 3.83 (3H, s), 6.09–6.15 (1H, m), 6.73 (1H, dd, $J=2.3, 8.5\text{Hz}$), 6.78–6.84 (1H, m), 7.36 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.58–7.90 (1H, br).
52		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.73–0.81 (2H, m), 0.87–0.94 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.46–1.55 (1H, m).
53		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.56–0.62 (2H, m), 0.98 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.06–1.12 (2H, m), 1.43 (9H, s), 1.51 (2H, q, $J=7.3\text{Hz}$).
54		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.62–0.69 (2H, m), 0.93 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 0.97–1.03 (2H, m), 1.47 (2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 10.00–14.00 (1H, br).
55		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.52–0.60 (2H, m), 0.91–1.02 (5H, m), 1.61 (2H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 3.25 (3H, s), 3.72 (3H, s).
56		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.82–0.90 (2H, m), 0.96 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.30–1.36 (2H, m), 1.52 (9H, s), 1.69 (2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 3.48 (2H, s), 3.80 (3H, s), 6.57 (1H, dd, $J=2.6, 8.5\text{Hz}$), 6.95 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.45 (1H, br s), 7.86–8.40 (1H, br).
57		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.57–0.72 (2H, m), 0.75–0.85 (3H, m), 1.13–1.35 (3H, m), 1.55 (9H, s), 1.77–1.90 (1H, m), 3.35 (1H, dd, $J=9.3, 15.4\text{Hz}$), 3.44 (1H, dd, $J=6.3, 15.4\text{Hz}$), 3.74 (3H, s), 4.04 (3H, s), 4.68 (1H, dd, $J=6.3, 9.3\text{Hz}$), 6.56 (1H, dd, $J=2.8, 8.5\text{Hz}$), 7.03 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.08–7.18 (2H, m), 7.61 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.86–7.99 (2H, m).
58		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.55–0.68 (2H, m), 1.09–1.29 (5H, m), 1.49 (9H, s), 2.95 (1H, dd, $J=8.0, 13.6\text{Hz}$), 3.34 (1H, dd, $J=7.1, 13.6\text{Hz}$), 3.79 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.03–4.11 (1H, m), 6.60 (1H, dd, $J=2.8, 8.5\text{Hz}$), 6.81–7.04 (2H, m), 7.06–7.12 (1H, m), 7.19–7.38 (2H, m), 7.76–7.90 (2H, m).

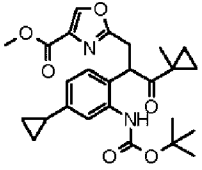
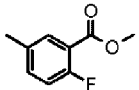
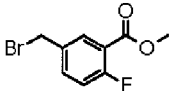
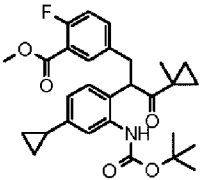
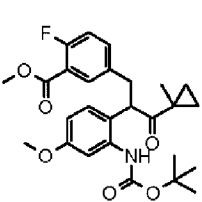
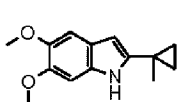
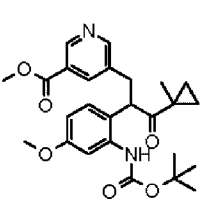
[0281]

[表8]

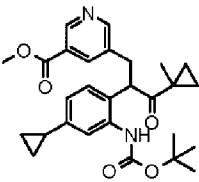
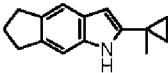
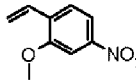
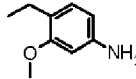
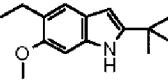
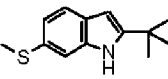
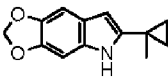
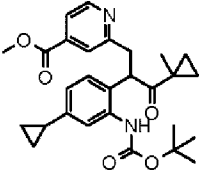
Ref. No.	Str.	P.D.
59		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.60–0.73 (2H, m), 1.18–1.31 (5H, m), 1.37 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.52 (9H, s), 3.05 (1H, dd, $J=8.4, 15.1\text{Hz}$), 3.34 (1H, dd, $J=6.8, 15.1\text{Hz}$), 3.78 (3H, s), 4.30–4.42 (3H, m), 5.91 (1H, d, $J=3.3\text{Hz}$), 6.59 (1H, dd, $J=2.6, 8.6\text{Hz}$), 6.94 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 6.99 (1H, d, $J=3.3\text{Hz}$), 7.10–7.24 (1H, br), 7.30–7.38 (1H, br).
60		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.60–0.69 (2H, m), 1.10–1.32 (5H, m), 1.54 (9H, s), 2.91–3.03 (1H, m), 3.26–3.37 (1H, m), 3.79 (3H, s), 3.93 (3H, s), 4.07–4.17 (1H, m), 6.54 (1H, dd, $J=2.8, 8.5\text{Hz}$), 6.85 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 6.96–7.05 (1H, m), 7.09–7.17 (1H, m), 7.40–7.55 (2H, m), 7.72–7.80 (1H, m).
61		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 2.11 (3H, s), 2.14 (3H, s), 2.16 (3H, s), 3.42 (2H, br s), 6.50 (1H, s), 6.81 (1H, s).
62		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 1.52 (9H, s), 2.18 (6H, s), 2.22 (3H, s), 5.98–6.30 (1H, br), 6.91 (1H, s), 7.40–7.67 (1H, br).
63		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.80–0.88 (2H, m), 1.35–1.43 (5H, m), 1.51 (9H, s), 2.18 (3H, s), 2.22 (3H, s), 3.56 (2H, s), 6.83 (1H, s), 7.35–8.10 (2H, m).
64		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.58–0.66 (2H, m), 1.19–1.31 (5H, m), 1.52 (9H, s), 2.13 (3H, s), 2.15 (3H, s), 3.36 (1H, dd, $J=9.8, 15.6\text{Hz}$), 3.46 (1H, dd, $J=5.5, 15.6\text{Hz}$), 4.05 (3H, s), 4.89 (1H, dd, $J=5.5, 9.8\text{Hz}$), 6.87 (1H, s), 7.07–7.14 (1H, m), 7.22 (1H, br s), 7.53–7.74 (2H, m), 7.86–7.94 (1H, m).
65		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.77–0.85 (2H, m), 0.92–0.99 (2H, m), 1.49 (3H, s), 6.16–6.22 (1H, m), 6.47 (1H, t, $J=75.7\text{Hz}$), 6.87 (1H, dd, $J=2.3, 8.5\text{Hz}$), 7.05–7.10 (1H, m), 7.43 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.70–8.08 (1H, br).

[0282]

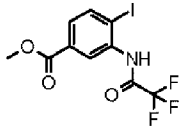
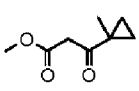
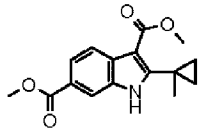
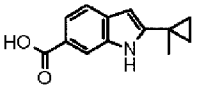
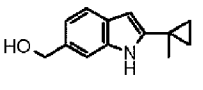
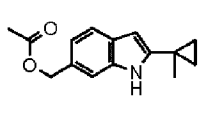
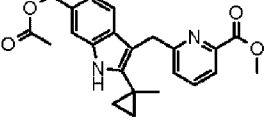
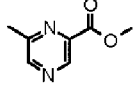
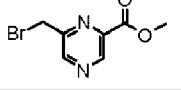
[表9]

Ref. No.	Str.	P.D.
66		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.59–0.72 (4H, m), 0.84–0.97 (2H, m), 1.13–1.33 (5H, m), 1.56 (9H, s), 1.79–1.90 (1H, m), 3.22 (1H, dd, $J=10.3$, 17.6Hz), 3.36 (1H, dd, $J=4.0$, 17.6Hz), 3.92 (3H, s), 4.87 (1H, dd, $J=4.0$, 10.3Hz), 6.71–6.79 (1H, m), 6.94 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.24–7.40 (1H, br), 8.06 (1H, s), 8.59 (1H, br s).
67		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 2.35 (3H, s), 3.93 (3H, s), 7.02 (1H, dd, $J=8.4$, 10.7Hz), 7.25–7.34 (1H, m), 7.69–7.76 (1H, m).
68		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 3.94 (3H, s), 4.48 (2H, s), 7.13 (1H, dd, $J=8.5$, 10.3Hz), 7.48–7.60 (1H, m), 7.97 (1H, dd, $J=2.5$, 6.8Hz).
69		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.54–0.76 (4H, m), 0.90–0.98 (2H, m), 1.07–1.25 (5H, m), 1.51 (9H, s), 1.80–1.91 (1H, m), 2.91 (1H, dd, $J=7.4$, 13.6Hz), 3.30 (1H, dd, $J=7.5$, 13.6Hz), 3.91 (3H, s), 4.03–4.12 (1H, m), 6.68–7.12 (5H, m), 7.39 (1H, br s), 7.60–7.72 (1H, m).
70		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.57–0.69 (2H, m), 1.10–1.27 (5H, m), 1.51 (9H, s), 2.92 (1H, dd, $J=7.8$, 13.6Hz), 3.28 (1H, dd, $J=7.2$, 13.6Hz), 3.79 (3H, s), 3.92 (3H, s), 3.99– 4.07 (1H, m), 6.59 (1H, dd, $J=2.8$, 8.5Hz), 6.91 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 6.95 (1H, dd, $J=8.4$, 10.4Hz), 7.00–7.12 (2H, m), 7.31–7.41 (1H, m), 7.63– 7.72 (1H, m).
71		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.72–0.81 (2H, m), 0.87–0.96 (2H, m), 1.47 (3H, s), 3.89 (3H, s), 3.90 (3H, s), 6.06–6.13 (1H, m), 6.83 (1H, s), 6.98 (1H, s), 7.50–7.90 (1H, br).
72		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.56–0.68 (2H, m), 1.09–1.25 (5H, m), 1.53 (9H, s), 3.00 (1H, dd, $J=6.8$, 13.8Hz), 3.36 (1H, dd, $J=8.0$, 13.8Hz), 3.80 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.07– 4.17 (1H, m), 6.62 (1H, dd, $J=2.8$, 8.6Hz), 6.95 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.00– 7.15 (1H, br), 7.30–7.37 (1H, m), 7.98–8.03 (1H, m), 8.40–8.47 (1H, m), 9.00–9.09 (1H, m).

[表10]

Ref. No.	Str.	P.D.
73		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.55–0.74 (4H, m), 0.91–1.00 (2H, m), 1.07–1.22 (5H, m), 1.53 (9H, s), 1.81–1.91 (1H, m), 2.99 (1H, dd, $J=6.2, 13.7\text{Hz}$), 3.38 (1H, dd, $J=8.6,$ 13.7Hz), 3.94 (3H, s), 4.16 (1H, dd, $J=6.2, 8.6\text{Hz}$), 6.75–6.95 (2H, m), 6.97 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.35 (1H, br s), 7.98–8.05 (1H, m), 8.44–8.50 (1H, m), 8.99–9.10 (1H, m).
74		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.72–0.81 (2H, m), 0.89–0.98 (2H, m), 1.47 (3H, s), 2.02–2.13 (2H, m), 2.88–3.01 (4H, m), 6.08–6.13 (1H, m), 7.11 (1H, s), 7.30 (1H, s), 7.56– 7.80 (1H, br).
75		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 3.95 (3H, s), 5.48 (1H, dd, $J=1.1, 11.1\text{Hz}$), 5.90 (1H, dd, $J=1.1, 17.8\text{Hz}$), 7.05 (1H, dd, $J=11.1, 17.8\text{Hz}$), 7.58 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.72 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 7.83 (1H, dd, $J=2.2, 8.5\text{Hz}$).
76		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 1.14 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.52 (2H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 3.78 (3H, s), 6.19–6.29 (2H, m), 6.88–6.95 (1H, m).
77		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.71–0.79 (2H, m), 0.87–0.95 (2H, m), 1.20 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.46 (3H, s), 2.68 (2H, q, $J=7.4\text{Hz}$), 3.83 (3H, s), 6.06–6.11 (1H, m), 6.77 (1H, s), 7.23 (1H, s), 7.51–7.87 (1H, br).
78		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.70–1.02 (4H, m), 1.49 (3H, s), 2.50 (3H, s), 6.10–6.20 (1H, m), 7.08 (1H, dd, $J=1.8, 8.3\text{Hz}$), 7.24–7.31 (1H, m), 7.41 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.62– 7.98 (1H, br).
79		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.72–0.80 (2H, m), 0.87–0.96 (2H, m), 1.46 (3H, s), 5.89 (2H, s), 6.04– 6.11 (1H, m), 6.77 (1H, s), 6.89 (1H, s), 7.52–7.92 (1H, br).
80		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.54–0.70 (4H, m), 0.84–0.94 (2H, m), 1.12–1.30 (5H, m), 1.57 (9H, s), 1.78–1.87 (1H, m), 3.22 (1H, dd, $J=9.0, 16.5\text{Hz}$), 3.64 (1H, dd, $J=4.4,$ 16.5Hz), 3.92 (3H, s), 4.89 (1H, dd, $J=4.4, 9.0\text{Hz}$), 6.68 (1H, dd, $J=1.8,$ 8.0Hz), 6.93 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.32–7.60 (1H, br), 7.60–7.70 (2H, m), 8.66–8.72 (1H, m), 9.03 (1H, br s).

[表11]

Ref. No.	Str.	P.D.
81		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 3.94 (3H, s), 7.65 (1H, dd, $J=1.9, 8.4\text{Hz}$), 7.95 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.18–8.38 (1H, br), 8.78 (1H, d, $J=1.9\text{Hz}$).
82		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.77–0.86 (2H, m), 1.27–1.34 (2H, m), 1.37 (3H, s), 3.47 (2H, s), 3.74 (3H, s).
83		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.87–1.04 (4H, m), 1.51 (3H, s), 3.94 (3H, s), 3.97 (3H, s), 7.91 (1H, dd, $J=1.5, 8.5\text{Hz}$), 8.04–8.09 (1H, m), 8.14 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.52–8.68 (1H, br).
84		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.85–0.92 (2H, m), 0.99–1.06 (2H, m), 1.53 (3H, s), 6.24–6.30 (1H, m), 7.53 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.83 (1H, dd, $J=1.5, 8.3\text{Hz}$), 8.03–8.18 (2H, m).
85		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.77–0.85 (2H, m), 0.92–1.01 (2H, m), 1.50 (3H, s), 4.75 (2H, s), 6.15–6.24 (1H, m), 7.01–7.10 (1H, m), 7.27–7.34 (1H, m), 7.48 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.72–8.06 (1H, br).
86		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.75–1.02 (4H, m), 1.50 (3H, s), 2.08 (3H, s), 5.18 (2H, s), 6.18–6.23 (1H, m), 7.03–7.10 (1H, m), 7.28–7.33 (1H, m), 7.48 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.89 (1H, br s).
87		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.68–0.91 (4H, m), 1.34 (3H, s), 2.07 (3H, s), 4.05 (3H, s), 4.53 (2H, s), 5.17 (2H, s), 6.97–7.07 (2H, m), 7.20–7.37 (2H, m), 7.59 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.91–8.10 (2H, m).
88		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 2.69 (3H, s), 4.04 (3H, s), 8.65 (1H, s), 9.13 (1H, s).
89		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 4.06 (3H, s), 4.65 (2H, s), 8.94 (1H, s), 9.23 (1H, s).

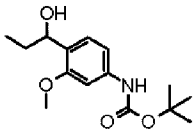
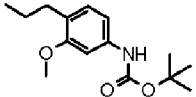
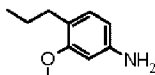
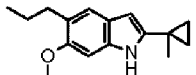
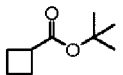
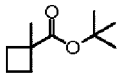
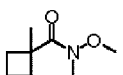
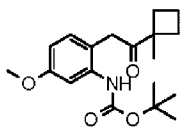
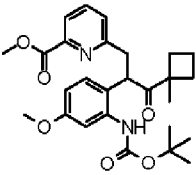
[0285]

[表12]

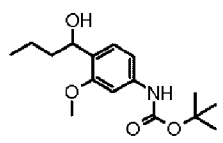
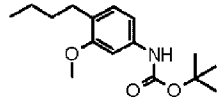
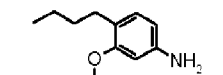
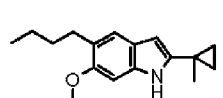
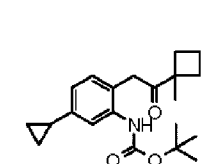
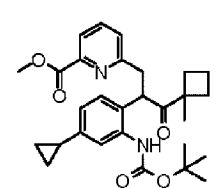
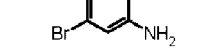
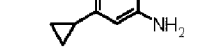
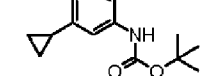
Ref. No.	Str.	P.D.
90		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.60–0.69 (2H, m), 1.22–1.31 (5H, m), 1.53 (9H, s), 3.42 (1H, dd, $J=9.3, 16.1\text{Hz}$), 3.50 (1H, dd, $J=6.1, 16.1\text{Hz}$), 3.75 (3H, s), 4.08 (3H, s), 4.83 (1H, dd, $J=6.1, 9.3\text{Hz}$), 6.59 (1H, dd, $J=2.8, 8.8\text{Hz}$), 7.00 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.11–7.23 (1H, br), 7.68 (1H, br s), 8.43 (1H, s), 9.07 (1H, s).
91		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.57–0.72 (4H, m), 0.85–0.95 (2H, m), 1.20–1.31 (5H, m), 1.53 (9H, s), 1.75–1.86 (1H, m), 3.37–3.55 (2H, m), 4.08 (3H, s), 4.82–4.94 (1H, m), 6.72 (1H, dd, $J=1.9, 8.1\text{Hz}$), 6.99 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.64 (1H, br s), 8.44 (1H, s), 9.06 (1H, s).
92		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 1.52 (9H, s), 2.25 (3H, s), 5.93–6.56 (1H, br), 6.94–7.03 (1H, m), 7.10–7.23 (2H, m), 7.64–7.96 (1H, m).
93		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.80–0.92 (2H, m), 1.34–1.46 (5H, m), 1.52 (9H, s), 3.63 (2H, s), 6.97–7.11 (2H, m), 7.21–7.28 (1H, m), 7.40–8.44 (2H, br).
94		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.56–0.70 (2H, m), 1.19–1.32 (5H, m), 1.52 (9H, s), 3.38 (1H, dd, $J=9.9, 15.4\text{Hz}$), 3.50 (1H, dd, $J=5.5, 15.4\text{Hz}$), 4.06 (3H, s), 4.97 (1H, dd, $J=5.5, 9.9\text{Hz}$), 6.97–7.21 (4H, m), 7.42–7.54 (1H, m), 7.59 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.77 (1H, br s), 7.86–7.94 (1H, m).
95		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.50–0.59 (2H, m), 0.74–0.89 (2H, m), 1.93–2.04 (1H, m), 3.32–3.90 (m, 5H), 6.13–6.28 (2H, m), 6.66 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$).
96		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.55–1.01 (8H, m), 1.46 (3H, s), 2.08–2.23 (1H, m), 3.88 (3H, s), 6.00–6.10 (1H, m), 6.78 (1H, s), 7.00 (1H, s), 7.53–7.87 (1H, br).
97		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 1.52 (9H, s), 3.90 (3H, s), 6.40–6.56 (1H, br), 6.62 (1H, dd, $J=2.5, 8.5\text{Hz}$), 7.31 (1H, br s), 7.38 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$).

[0286]

[表13]

Ref. No.	Str.	P.D.
98		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.93 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.52 (9H, s), 1.70–1.86 (2H, m), 2.43 (1H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 3.85 (3H, s), 4.67–4.77 (1H, m), 6.48 (1H, br s), 6.68 (1H, dd, $J=2.0, 8.2\text{Hz}$), 7.17 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$).
99		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.87–0.97 (3H, m), 1.49–1.63 (1H, m), 2.47–2.57 (2H, m), 3.82 (3H, s), 6.26–6.56 (1H, br), 6.66 (1H, dd, $J=2.3, 8.0\text{Hz}$), 6.99 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.14 (1H, br s).
100		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.92 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.47–1.61 (2H, m), 2.42–2.51 (2H, m), 3.77 (3H, s), 6.20–6.28 (2H, m), 6.86–6.93 (1H, m).
101		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.69–0.82 (2H, m), 0.85–1.01 (5H, m), 1.46 (3H, s), 1.53–1.69 (2H, m), 2.58–2.69 (2H, m), 3.82 (3H, s), 6.05–6.11 (1H, m), 6.77 (1H, s), 7.21 (1H, s), 7.52–7.86 (1H, br).
102		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 1.44 (9H, s), 1.79–2.01 (2H, m), 2.08–2.30 (4H, m), 2.97–3.09 (1H, m).
103		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 1.35 (3H, s), 1.45 (9H, s), 1.71–2.00 (4H, m), 2.35–2.49 (2H, m).
104		$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm : 1.31 (3H, s), 1.64–2.00 (4H, m), 2.25–2.43 (2H, m), 12.07 (1H, br s).
105		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 1.43 (3H, s), 1.64–2.07 (4H, m), 2.40–2.55 (2H, m), 3.16 (3H, s), 3.65 (3H, s).
106		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 1.47 (3H, s), 1.53 (9H, s), 1.66–1.88 (3H, m), 1.89–2.10 (1H, m), 2.37–2.54 (2H, m), 3.64 (2H, s), 3.80 (3H, s), 6.57 (1H, dd, $J=2.8, 8.5\text{Hz}$), 6.97 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.46 (1H, br s), 7.96–8.34 (1H, br).
107		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 1.24 (3H, s), 1.50–1.72 (12H, m), 1.79–1.94 (1H, m), 2.08–2.22 (1H, m), 2.33–2.45 (1H, m), 3.36–3.51 (2H, m), 3.73 (3H, s), 4.05 (3H, s), 4.90–5.01 (1H, m), 6.52–6.59 (1H, m), 7.02–7.20 (3H, m), 7.58–7.65 (1H, m), 7.85–8.13 (2H, m).

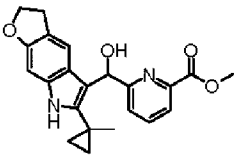
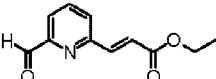
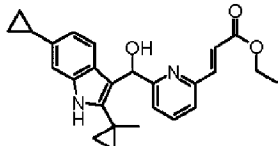
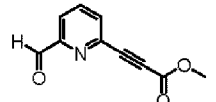
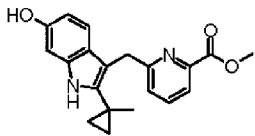
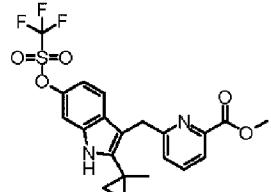
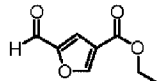
[表14]

Ref. No.	Str.	P.D.
108		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.88–0.97 (3H, m), 1.21–1.86 (13H, m), 2.41 (1H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 3.86 (3H, s), 4.77–4.87 (1H, m), 6.47 (1H, br s), 6.68 (1H, dd, $J=2.1, 8.2\text{Hz}$), 7.17 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$).
109		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.86–0.96 (3H, m), 1.26–1.41 (2H, m), 1.45–1.59 (11H, m), 2.49–2.58 (2H, m), 3.82 (3H, s), 6.27–6.55 (1H, br), 6.66 (1H, dd, $J=2.0, 8.0\text{Hz}$), 6.99 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.14 (1H, br s).
110		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.91 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.26–1.41 (2H, m), 1.43–1.56 (2H, m), 2.43–2.53 (2H, m), 3.77 (3H, s), 6.20–6.27 (2H, m), 6.86–6.92 (1H, m).
111		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.70–0.79 (2H, m), 0.85–1.00 (5H, m), 1.29–1.43 (2H, m), 1.46 (3H, s), 1.49–1.63 (2H, m), 2.59–2.69 (2H, m), 3.82 (3H, s), 6.04–6.10 (1H, m), 6.77 (1H, s), 7.21 (1H, s), 7.58–7.80 (1H, br).
112		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.60–0.76 (2H, m), 0.83–1.00 (2H, m), 1.46 (3H, s), 1.52 (9H, s), 1.64–2.09 (5H, m), 2.38–2.54 (2H, m), 3.66 (2H, s), 6.70 (1H, dd, $J=1.8, 7.9\text{Hz}$), 6.96 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.54 (1H, br s), 7.80–8.23 (1H, br).
113		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.55–0.70 (2H, m), 0.80–0.97 (2H, m), 1.23 (3H, s), 1.40–1.96 (m, 14H), 2.07–2.20 (1H, m), 2.31–2.45 (1H, m), 3.36–3.52 (2H, m), 4.05 (3H, s), 4.95–5.10 (1H, m), 6.62–6.72 (1H, m), 7.05–7.25 (3H, m), 7.57–7.65 (1H, m), 7.86–8.07 (2H, m).
114		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 2.09 (3H, s), 3.40–3.86 (2H, br), 6.90 (1H, s), 7.10 (1H, s).
115		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.54–0.68 (2H, m), 0.86–1.00 (2H, m), 2.04–2.17 (4H, m), 3.30–3.72 (2H, br), 6.23 (1H, s), 7.02 (1H, s).
116		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.64–0.74 (2H, m), 0.91–1.03 (2H, m), 1.51 (9H, s), 2.05–2.24 (4H, m), 6.02–6.28 (1H, br), 7.12 (1H, s), 7.35–7.49 (1H, br).

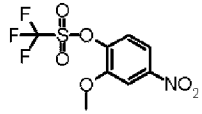
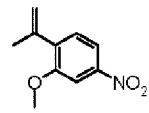
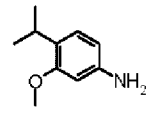
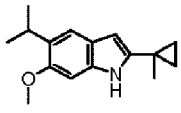
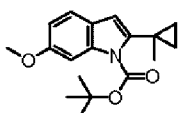
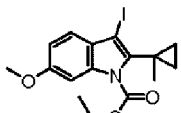
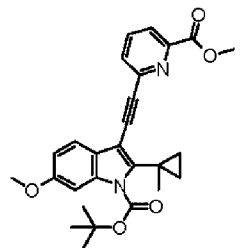
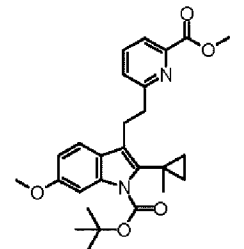
[表15]

Ref. No.	Str.	P.D.
117		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.66–0.77 (2H, m), 0.83–1.04 (4H, m), 1.32–1.45 (5H, m), 1.50 (9H, s), 2.06–2.17 (1H, m), 3.55 (2H, s), 7.05 (1H, s), 7.25–7.45 (1H, br), 7.60–8.00 (1H, br).
118		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.57–0.74 (4H, m), 0.85–1.02 (2H, m), 1.17–1.39 (5H, m), 1.52 (9H, s), 2.01–2.12 (1H, m), 3.36 (1H, dd, $J=9.8, 15.9\text{Hz}$), 3.45 (1H, dd, $J=5.5, 15.9\text{Hz}$), 4.05 (3H, s), 4.91 (1H, dd, $J=5.5, 9.8\text{Hz}$), 7.03 (1H, br s), 7.11–7.20 (2H, m), 7.59–7.67 (1H, m), 7.80–7.97 (2H, m).
119		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.74–1.03 (4H, m), 1.49 (3H, s), 3.93 (3H, s), 6.11–6.18 (1H, m), 6.75–6.84 (1H, m), 7.14 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.76–8.00 (1H, br).
120		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 4.00 (3H, s), 7.29 (1H, dd, $J=6.7, 1.8\text{Hz}$), 7.33 (1H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 7.64 (1H, dd, $J=6.7, 1.8\text{Hz}$), 11.03 (1H, brs).
121		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.57–0.72 (2H, m), 0.82–0.98 (2H, m), 1.93–2.05 (1H, m), 2.11 (3H, s), 3.16–3.60 (2H, br), 6.17 (1H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 6.72 (1H, d, $J=10.5\text{Hz}$).
122		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.65–0.80 (2H, m), 0.85–1.01 (2H, m), 1.51 (9H, s), 1.96–2.07 (1H, m), 2.18 (3H, s), 5.89–6.25 (1H, br), 6.80 (1H, d, $J=10.5\text{Hz}$).
123		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.67–1.04 (6H, m), 1.30–1.47 (5H, m), 1.50 (9H, s), 1.95–2.08 (1H, m), 3.57 (2H, s), 6.73 (1H, d, $J=10.3\text{Hz}$), 7.06–7.90 (2H, m).
124		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.58–1.00 (6H, m), 1.19–1.35 (5H, m), 1.52 (9H, s), 1.90–2.00 (1H, m), 3.31–3.48 (2H, m), 4.06 (3H, s), 4.90–5.00 (1H, m), 6.81 (1H, d, $J=11.0\text{Hz}$), 6.84–7.00 (1H, br), 7.13–7.19 (1H, m), 7.63 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.75 (1H, br s), 7.88–7.94 (1H, m).
125		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.72–0.77 (2H, m), 0.79–0.94 (2H, m), 1.45 (3H, s), 3.24 (2H, t, $J=8.6\text{Hz}$), 4.56 (2H, t, $J=8.6\text{Hz}$), 6.07 (1H, d, $J=3.1\text{Hz}$), 6.69 (1H, s), 7.24 (1H, s), 7.69 (1H, br).

[表16]

Ref. No.	Str.	P.D.
126		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ppm : 0.72–0.78 (1H, m), 0.78–0.85 (1H, m), 0.91–0.98 (1H, m), 1.09–1.16 (1H, m), 1.49 (3H, s), 2.97–3.16 (2H, m), 4.05 (3H, s), 4.41–4.53 (2H, m), 5.03–5.19 (1H, br), 6.33 (1H, s), 6.66 (1H, s), 6.83 (1H, s), 7.29 (1H, d, J=7.9Hz), 7.71 (1H, t, J=7.9Hz), 7.84 (1H, s), 8.02 (1H, d, J=7.9Hz).
127		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ppm : 1.36 (3H, d, J=7.3Hz), 4.30 (2H, d, J=7.3Hz), 7.07 (1H, d, J=15.9Hz), 7.63 (1H, dd, J=7.3, 1.8Hz), 7.74 (1H, d, J=15.9Hz), 7.89 (1H, d, J=7.3Hz), 7.93 (1H, dd, J=7.3, 1.8Hz), 10.08 (1H, s).
128		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ppm : 0.54–0.64 (2H, m), 0.74–0.90 (4H, m), 0.93–1.00 (1H, m), 1.11–1.18 (1H, m), 1.38 (3H, t, J=7.3Hz), 1.51 (3H, s), 1.86–1.95 (1H, m), 4.32 (2H, q, J=7.3Hz), 5.39 (1H, brs), 6.30 (1H, brs), 6.62 (1H, dd, J=7.9, 1.2Hz), 6.86 (1H, d, J=7.9Hz), 6.97 (1H, d, J=1.2Hz), 7.07 (1H, d, J=7.9Hz), 7.07 (1H, d, J=15.9Hz), 7.31 (1H, d, J=7.9Hz), 7.57 (1H, t, J=7.9Hz), 7.75 (1H, d, J=15.9Hz), 7.89 (1H, brs).
129		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ppm : 3.88 (3H, s), 7.80 (1H, d, J=7.9Hz), 7.94 (1H, t, J=7.9Hz), 8.01 (1H, d, J=7.9Hz), 10.06 (1H, s).
130		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ ppm : 0.63–0.68 (2H, m), 0.80–0.86 (2H, m), 1.29 (3H, s), 3.87 (3H, s), 4.32 (2H, s), 6.36 (1H, dd, J=8.5, 1.8Hz), 6.62 (1H, d, J=1.8Hz), 6.98 (1H, d, J=8.5Hz), 7.22 (1H, dd, J=7.9, 1.2Hz), 7.79 (1H, t, J=7.9Hz), 7.83 (1H, dd, J=7.9, 1.2Hz), 8.74 (1H, s), 10.48 (1H, s).
131		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ppm : 0.75–0.80 (2H, m), 0.87–0.92 (2H, m), 1.36 (3H, s), 4.05 (3H, s), 4.52 (2H, s), 6.90 (1H, dd, J=7.9, 1.8Hz), 7.05 (1H, d, J=7.9Hz), 7.24 (1H, d, J=1.8Hz), 7.29 (1H, d, J=7.9Hz), 7.64 (1H, t, J=7.9Hz), 7.96 (1H, d, J=7.9Hz), 8.15 (1H, brs).
132		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ppm : 1.37 (3H, t, J=7.1Hz), 4.35 (2H, q, J=7.1Hz), 7.52–7.57 (1H, m), 8.18–8.24 (1H, m), 9.67–9.72 (1H, m).

[表17]

Ref. No.	Structure	Physical Data
133		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm: 4.04 (3H, s), 7.37–7.45 (1H, m), 7.89–7.98 (2H, m).
134		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm : 2.09–2.15 (3H, m), 3.93 (3H, s), 5.11–5.17 (1H, m), 5.23–5.29 (1H, m), 7.31 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.72 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 7.81 (1H, dd, $J=2.3$, 8.3Hz).
135		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm: 1.16 (6H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 3.19 (1H, septet, $J=6.8\text{Hz}$), 3.56 (2H, br s), 3.78 (3H, s), 6.23 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 6.27 (1H, dd, $J=2.3$, 8.0Hz), 6.97 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$).
136		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm : 0.70–0.79 (2H, m), 0.86–0.96 (2H, m), 1.24 (6H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 1.46 (3H, s), 3.27–3.42 (1H, m), 3.84 (3H, s), 6.07–6.13 (1H, m), 6.78 (1H, s), 7.30 (1H, s), 7.53–7.89 (1H, br).
137		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm : 0.72–0.80 (2H, m), 0.92–1.00 (2H, m), 1.43 (3H, s), 1.70 (9H, s), 3.86 (3H, s), 6.31–6.35 (1H, m), 6.82 (1H, dd, $J=2.4$, 8.5Hz), 7.29 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.74–7.79 (1H, m).
138		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm : 0.80–1.09 (4H, m), 1.48 (3H, s), 1.70 (9H, s), 3.86 (3H, s), 6.89 (1H, dd, $J=2.3$, 8.5Hz), 7.23 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.63 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$).
139		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm : 0.89–0.97 (2H, m), 1.12–1.21 (2H, m), 1.53 (3H, s), 1.72 (9H, s), 3.87 (3H, s), 4.04 (3H, s), 6.92 (1H, dd, $J=2.3$, 8.6Hz), 7.61 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.68 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 7.72 (1H, dd, $J=1.1$, 7.9Hz), 7.81–7.89 (1H, m), 8.07 (1H, dd, $J=1.0$, 7.8Hz).
140		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm : 0.68–0.92 (4H, m), 1.30 (3H, s), 1.69 (9H, s), 3.16–3.34 (4H, m), 3.86 (3H, s), 4.03 (3H, s), 6.82 (1H, dd, $J=2.3$, 8.5Hz), 7.20 (1H, dd, $J=1.0$, 7.8Hz), 7.34 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.63–7.72 (2H, m), 7.93–8.00 (1H, m).

[0291] 実施例 1

アルゴン雰囲気下、6- {2- [2- (tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-メトキシフェニル]-3- (1-メチルシクロプロピル)-3-オキソプロピル} ピリジン-2-カルボン酸メチル (957 mg) のジクロロメタン/アセトニトリル (6.8 mL/6.8 mL) 溶液を氷水浴中で冷却した。そこへトリフルオロ酢酸 (6.8 mL) を加え、その混合物を室温にて40時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶かし、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル-ヘキサン) にて精製することにより、6- [6-メトキシ-2- (1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルメチル] ピリジン-2-カルボン酸メチル (586 mg) を得た。

[0292] 実施例 2

アルゴン雰囲気下、6- {2- [2- (tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-シクロプロピルフェニル]-3- (1-メチルシクロプロピル)-3-オキソプロピル} ピリジン-2-カルボン酸メチル (550 mg) のジクロロメタン/アセトニトリル (3.8 mL/3.8 mL) 溶液を氷水浴中で冷却した。そこへトリフルオロ酢酸 (3.8 mL) を加え、その混合物を室温にて46時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル-ヘキサン) にて精製することにより、6- [6-シクロプロピル-2- (1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルメチル] ピリジン-2-カルボン酸メチル (356 mg) を得た。

[0293] 実施例 3

アルゴン雰囲気下、6- {2- [2- (tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-クロロフェニル]-3- (1-メチルシクロプロピル)-3-オキソプロピル} ピリジン-2-カルボン酸メチル (786 mg) のジクロ

ロメタン（8.4 mL）溶液を氷水浴中で冷却した。そこへトリフルオロ酢酸（2.8 mL）を加え、その混合物を室温にて24時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液／飽和食塩水（1／1）で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル－ジクロロメタン）にて精製することにより、6－[6－クロロ－2－（1－メチルシクロプロピル）－1 H－インドール－3－イルメチル]ピリジン－2－カルボン酸メチル（523 mg）を得た。

[0294] 実施例 4

アルゴン雰囲気下、6－{2－[2－（tert－ブトキシカルボニルアミノ）－4－メチルフェニル]－3－（1－メチルシクロプロピル）－3－オキソプロピル}ピリジン－2－カルボン酸メチル（433 mg）のジクロロメタン（4.8 mL）溶液を氷水浴中で冷却した。そこへトリフルオロ酢酸（1.6 mL）を加え、その混合物を室温にて24時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル－ヘキサン）にて精製することにより、6－[6－メチル－2－（1－メチルシクロプロピル）－1 H－インドール－3－イルメチル]ピリジン－2－カルボン酸メチル（172 mg）を得た。

[0295] 実施例 5

対応する出発物質及び反応剤を用い、実施例 4 と同様の方法で、6－[6－エトキシ－2－（1－メチルシクロプロピル）－1 H－インドール－3－イルメチル]ピリジン－2－カルボン酸メチルを合成した。

[0296] 実施例 6

対応する出発物質及び反応剤を用い、実施例 4 と同様の方法で、6－[6－イソプロポキシ－2－（1－メチルシクロプロピル）－1 H－インドール

ー３－イルメチル] ピリジンー２－カルボン酸メチルを合成した。

[0297] 実施例 7

アルゴン雰囲気下、6－{2－[2－(tert-ブトキシカルボニルアミノ)－4－クロロ－5－メトキシフェニル]－3－(1－メチルシクロプロピル)－3－オキソプロピル} ピリジンー２－カルボン酸メチル (102 mg) のジクロロメタン (2 mL) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (0.4 mL) を加え、その混合物を室温にて 17 時間攪拌した。反応混合物をアミノプロピル化シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：酢酸エチル－ヘキサン) にて精製することにより、6－[6－クロロ－5－メトキシ－2－(1－メチルシクロプロピル)－1H－インドール－3－イルメチル] ピリジンー２－カルボン酸メチル (71.8 mg) を得た。

[0298] 実施例 8

対応する出発物質及び反応剤を用い、実施例 4 と同様の方法で、6－[6－エチル－2－(1－メチルシクロプロピル)－1H－インドール－3－イルメチル] ピリジンー２－カルボン酸メチルを合成した。

[0299] 実施例 9

アルゴン雰囲気下、5－クロロ－6－メトキシ－2－(1－メチルシクロプロピル)－1H－インドール (200 mg)、6－ホルミルピリジンー２－カルボン酸メチル (140 mg) 及びトリエチルシラン (0.407 mL) のジクロロメタン (2 mL) 溶液を氷水浴中で冷却した。そこへトリフルオロ酢酸 (0.095 mL) を加え、その混合物を同条件下 30 分間、次いで室温にて 12 時間攪拌した。反応混合物をアミノプロピル化シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：酢酸エチル－ヘキサン)、次いでシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：酢酸エチル－ヘキサン) にて精製することにより、6－[5－クロロ－6－メトキシ－2－(1－メチルシクロプロピル)－1H－インドール－3－イルメチル] ピリジンー２－カルボン酸メチル (253 mg) を得た。

[0300] 実施例 10

対応する出発物質及び反応剤を用い、実施例4と同様の方法で、6-[6-イソプロピル-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルメチル]ピリジン-2-カルボン酸メチルを合成した。

[0301] 実施例11

アルゴン雰囲気下、6-メトキシ-5-メチル-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール(586mg)、6-ホルミルピリジン-2-カルボン酸メチル(450mg)及びトリエチルシラン(1.30mL)のジクロロメタン(13.6mL)溶液を氷水浴中で冷却した。そこへトリフルオロ酢酸(0.313mL)を加え、その混合物を同条件下30分間、次いで室温にて3時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をメタノールに懸濁した。析出物を濾取し、メタノールで洗浄後、減圧下乾燥することにより、6-[6-メトキシ-5-メチル-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルメチル]ピリジン-2-カルボン酸メチル(688mg)を得た。

[0302] 実施例12

アルゴン雰囲気下、5-フルオロ-6-メトキシ-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール(733mg)、6-ホルミルピリジン-2-カルボン酸メチル(552mg)及びトリエチルシラン(1.60mL)のジクロロメタン(16.7mL)溶液を氷水浴中で冷却した。そこへトリフルオロ酢酸(0.384mL)を加え、その混合物を同条件下30分間、次いで室温にて7時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をヘキサン/ジクロロメタンに懸濁した。析出物を濾取し、ヘキサン/ジクロロメタンで洗浄後、減圧下乾燥した。得られた固体をアセトニトリルに懸濁させた。その懸濁液を還流下攪拌し、得られた溶液を放冷した。析出物を濾去した。濾液を減圧下濃

縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチルーヘキサン）にて精製することにより、6-[5-フルオロ-6-メトキシ-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルメチル]ピリジン-2-カルボン酸メチル（389mg）を得た。

[0303] 実施例 13

アルゴン雰囲気下、3-{2-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-シクロプロピルフェニル]-3-(1-メチルシクロプロピル)-3-オキソプロピル}安息香酸メチル（260mg）のジクロロメタン（5.5mL）溶液を氷水浴中で冷却した。そこへトリフルオロ酢酸（1.1mL）を加え、その混合物を室温にて14時間、次いで30℃にて5時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層を分離した。その有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチルーヘキサン）にて精製することにより、3-[6-シクロプロピル-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルメチル]安息香酸メチル（45.2mg）を得た。

[0304] 実施例 14

対応する出発物質及び反応剤を用い、実施例13と同様の方法で、5-[6-シクロプロピル-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルメチル]フラン-2-カルボン酸エチルを合成した。

[0305] 実施例 15

氷冷下、3-{2-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-シクロプロピルフェニル]-3-(1-メチルシクロプロピル)-3-オキソプロピル}-2-フルオロ安息香酸メチル（142mg）に、トリフルオロ酢酸（1mL）を加え、その混合物を室温にて30分間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。その有機層を飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢

酸エチルーヘキサン) にて精製することにより、3-[6-シクロプロピル-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルメチル]-2-フルオロ安息香酸メチル(75.2mg)を得た。

[0306] 実施例16

アルゴン雰囲気下、6-シクロプロピル-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール(134mg)、2-ホルミルチアゾール-4-カルボン酸エチル(109mg)及びトリエチルシラン(0.304mL)のジクロロメタン(2mL)溶液を氷水浴中で冷却した。そこへトリフルオロ酢酸(0.071mL)を加え、その混合物を同条件下30分間、次いで室温にて13時間攪拌した。反応混合物をアミノプロピル化シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチルーヘキサン)にて精製することにより、2-[6-シクロプロピル-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルメチル]チアゾール-4-カルボン酸エチル(180mg)を得た。

[0307] 実施例17

アルゴン雰囲気下、2-{2-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-メトキシフェニル]-3-(1-メチルシクロプロピル)-3-オキソプロピル}イソニコチン酸メチル(191mg)のジクロロメタン(2.1mL)溶液を氷水浴中で冷却した。そこへトリフルオロ酢酸(0.7mL)を加え、その混合物を室温にて5時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をアミノプロピル化シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチルーヘキサン)にて精製することにより、2-[6-メトキシ-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルメチル]イソニコチン酸メチル(123mg)を得た。

[0308] 実施例18

アルゴン雰囲気下、6-メトキシ-2-(1-メチルシクロプロピル)-

1 H-インドール (140 mg)、5-ホルミルチオフェン-2-カルボン酸エチル (128 mg) 及びトリエチルシラン (0.333 mL) のジクロロメタン (3.5 mL) 溶液を氷水浴中で冷却した。そこへトリフルオロ酢酸 (0.080 mL) を加え、その混合物を同条件下30分間、次いで室温にて2時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をアミノプロピル化シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル-ヘキサン) にて精製することにより、5-[6-メトキシ-2-(1-メチルシクロプロピル)-1 H-インドール-3-イルメチル] チオフェン-2-カルボン酸エチル (76.3 mg) を得た。

[0309] 実施例 19

アルゴン雰囲気下、6-{2-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-メトキシフェニル]-3-(1-エチルシクロプロピル)-3-オキソプロピル} ピリジン-2-カルボン酸メチル (248 mg) のジクロロメタン (2.6 mL) 溶液を氷水浴中で冷却した。そこへトリフルオロ酢酸 (0.87 mL) を加え、その混合物を室温にて10時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル-ジクロロメタン) にて精製することにより、6-[2-(1-エチルシクロプロピル)-6-メトキシ-1 H-インドール-3-イルメチル] ピリジン-2-カルボン酸メチル (167 mg) を得た。

[0310] 実施例 20

アルゴン雰囲気下、3-{2-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-メトキシフェニル]-3-(1-メチルシクロプロピル)-3-オキソプロピル} 安息香酸メチル (215 mg) に、トリフルオロ酢酸 (1 mL) を加え、その混合物を室温にて1時間攪拌した。反応混合物をアミ

ノプロピル化シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル－ヘキサン）にて精製することにより、3－[6－メトキシ－2－（1－メチルシクロプロピル）－1 H－インドール－3－イルメチル]安息香酸メチル（132 mg）を得た。

[0311] 実施例 2 1

対応する出発物質及び反応剤を用い、実施例 2 0 と同様の方法で、5－[6－メトキシ－2－（1－メチルシクロプロピル）－1 H－インドール－3－イルメチル]フラン－2－カルボン酸エチルを合成した。

[0312] 実施例 2 2

対応する出発物質及び反応剤を用い、実施例 2 0 と同様の方法で2－フルオロ－3－[6－メトキシ－2－（1－メチルシクロプロピル）－1 H－インドール－3－イルメチル]安息香酸メチルを合成した。

[0313] 実施例 2 3

対応する出発物質及び反応剤を用い、実施例 1 6 と同様の方法で、2－[6－メトキシ－2－（1－メチルシクロプロピル）－1 H－インドール－3－イルメチル]チアゾール－4－カルボン酸エチルを合成した。

[0314] 実施例 2 4

アルゴン雰囲気下、6－{2－[2－（*tert*-ブトキシカルボニルアミノ）－4，5－ジメチルフェニル]－3－（1－メチルシクロプロピル）－3－オキソプロピル}ピリジン－2－カルボン酸メチル（202 mg）のジクロロメタン（2.16 mL）溶液を氷水浴中で冷却した。そこへトリフルオロ酢酸（0.72 mL）を加え、その混合物を室温にて4.5時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル－ジクロロメタン）にて精製することにより、6－[5，6－ジメチル－2－（1－メチルシクロプロピル）－1 H－インドール－3－イルメチル]ピリジン－2－カルボン酸メチル（129 mg）を得た。

[0315] 実施例 2 5

対応する出発物質及び反応剤を用い、実施例 1 8 と同様の方法で、5 - [6 - メトキシ - 2 - (1 - メチルシクロプロピル) - 1 H - インドール - 3 - イルメチル] チオフェン - 3 - カルボン酸メチルを合成した。

[0316] 実施例 2 6

対応する出発物質及び反応剤を用い、実施例 1 8 と同様の方法で、5 - [6 - シクロプロピル - 2 - (1 - メチルシクロプロピル) - 1 H - インドール - 3 - イルメチル] チオフェン - 2 - カルボン酸エチルを合成した。

[0317] 実施例 2 7

アルゴン雰囲気下、6 - ジフルオロメトキシ - (1 - メチルシクロプロピル) - 1 H - インドール (1 7 0 m g)、6 - ホルミルピリジン - 2 - カルボン酸メチル (1 1 8 m g) 及びトリエチルシラン (0. 3 4 4 m L) のジクロロメタン (3. 0 m L) 溶液を氷水浴中で冷却した。そこへトリフルオロ酢酸 (0. 0 8 0 m L) を加え、その混合物を同条件下 3 0 分間、次いで室温にて 7 時間攪拌した。反応混合物をアミノプロピル化シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル - ヘキサン) にて精製することにより、6 - [6 - ジフルオロメトキシ - 2 - (1 - メチルシクロプロピル) - 1 H - インドール - 3 - イルメチル] ピリジン - 2 - カルボン酸メチル (1 6 0 m g) を得た。

[0318] 実施例 2 8

アルゴン雰囲気下、2 - {2 - [2 - (t e r t - ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - シクロプロピルフェニル] - 3 - (1 - メチルシクロプロピル) - 3 - オキソプロピル} オキサゾール - 4 - カルボン酸メチル (1 3 7 m g) のジクロロメタン (1. 5 m L) 溶液を氷水浴中で冷却した。そこへトリフルオロ酢酸 (0. 5 m L) を加え、その混合物を室温にて 5 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸

エチルーヘキサン) にて精製することにより、2-[6-シクロプロピル-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルメチル]オキサゾール-4-カルボン酸メチル(86.3mg)を得た。

[0319] 実施例 29

対応する出発物質及び反応剤を用い、実施例18と同様の方法で、5-[6-シクロプロピル-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルメチル]チオフェン-3-カルボン酸メチルを合成した。

[0320] 実施例 30

6-[6-メトキシ-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルメチル]ピリジン-2-カルボン酸メチル(70.0mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(1mL)溶液に、炭酸セシウム(163mg)及びヨウ化メチル(0.025mL)を加え、その混合物を室温にて6時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチルーヘキサン)にて精製することにより、6-[6-メトキシ-1-メチル-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルメチル]ピリジン-2-カルボン酸メチル(64.5mg)を得た。

[0321] 実施例 31

対応する出発物質及び反応剤を用い、実施例20と同様の方法で、5-[6-シクロプロピル-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルメチル]-2-フルオロ安息香酸メチルを合成した。

[0322] 実施例 32

対応する出発物質及び反応剤を用い、実施例20と同様の方法で、2-フルオロ-5-[6-メトキシ-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルメチル]安息香酸メチルを合成した。

[0323] 実施例 33

アルゴン雰囲気下、5,6-ジメトキシ-(1-メチルシクロプロピル)

ー1 H-インドール (183 mg)、6-ホルミルピリジン-2-カルボン酸メチル (131 mg) 及びトリエチルシラン (0.379 mL) のジクロロメタン (3.0 mL) 溶液を氷水浴中で冷却した。そこへトリフルオロ酢酸 (0.089 mL) を加え、その混合物を同条件下30分間、次いで室温にて3.5時間攪拌した。反応混合物をアミノプロピル化シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル-ヘキサン) にて精製することにより、6-[5, 6-ジメトキシ-2-(1-メチルシクロプロピル)-1 H-インドール-3-イルメチル] ピリジン-2-カルボン酸メチル (265 mg) を得た。

[0324] 実施例 34

対応する出発物質及び反応剤を用い、実施例 20 と同様の方法で、5-[6-メトキシ-2-(1-メチルシクロプロピル)-1 H-インドール-3-イルメチル] ニコチン酸メチルを合成した。

[0325] 実施例 35

対応する出発物質及び反応剤を用い、実施例 15 と同様の方法で、5-[6-シクロプロピル-2-(1-メチルシクロプロピル)-1 H-インドール-3-イルメチル] ニコチン酸メチルを合成した。

[0326] 実施例 36

アルゴン雰囲気下、2-(1-メチルシクロプロピル)-1, 5, 6, 7-テトラヒドロシクロペンタ [f] インドール (200 mg)、6-ホルミルピリジン-2-カルボン酸メチル (156 mg) 及びトリエチルシラン (0.454 mL) のジクロロメタン (4.0 mL) 溶液を氷水浴中で冷却した。そこへトリフルオロ酢酸 (0.106 mL) を加え、その混合物を同条件下30分間、次いで室温にて3.5時間攪拌した。反応混合物をアミノプロピル化シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル-ヘキサン) にて精製した。得られた固体を酢酸エチル-ヘキサンから2度再結晶することにより、6-[2-(1-メチルシクロプロピル)-1, 5, 6, 7-テトラヒドロシクロペンタ [f] インドール-3-イルメチル] ピリ

ジーン-2-カルボン酸メチル (66.0 mg) を得た。

[0327] 実施例 37

対応する出発物質及び反応剤を用い、実施例 30 と同様の方法で、6-[1-エチル-6-メトキシ-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルメチル] ピリジン-2-カルボン酸メチルを合成した。

[0328] 実施例 38

アルゴン雰囲気下、5-エチル-6-メトキシ-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール (37.4 mg)、6-ホルミルピリジン-2-カルボン酸メチル (26.9 mg) 及びトリエチルシラン (0.078 mL) のジクロロメタン (1.6 mL) 溶液を氷水浴中で冷却した。そこへトリフルオロ酢酸 (0.019 mL) を加え、その混合物を同条件下 35 分間、次いで室温にて 2 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル-ヘキサン) にて精製することにより、6-[5-エチル-6-メトキシ-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルメチル] ピリジン-2-カルボン酸メチル (45.7 mg) を得た。

[0329] 実施例 39

対応する出発物質及び反応剤を用い、実施例 18 と同様の方法で、6-[2-(1-メチルシクロプロピル)-6-(メチルスルファニル)-1H-インドール-3-イルメチル] ピリジン-2-カルボン酸メチルを合成した。

[0330] 実施例 40

アルゴン雰囲気下、6-メトキシ-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール (106 mg)、6-アセチルピリジン-2-カルボン酸メチル (94.4 mg) 及びトリエチルシラン (0.253 mL) のジクロロメタン (2.0 mL) 溶液を氷水浴中で冷却した。そこへトリフルオロ酢

酸（0.059 mL）を加え、その混合物を同条件下30分間、次いで室温にて48時間攪拌した。反応混合物をアミノプロピル化シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル－ヘキサン）にて精製することにより、6－{1－[6－メトキシ－2－（1－メチルシクロプロピル）－1H－インドール－3－イル]エチル}ピリジン－2－カルボン酸メチル（149 mg）を得た。

[0331] 実施例 4 1

対応する出発物質及び反応剤を用い、実施例 3 3 と同様の方法で、6－[6－（1－メチルシクロプロピル）－5H－[1, 3] ジオキソロ[4, 5－f] インドール－7－イルメチル]ピリジン－2－カルボン酸メチルを合成した。

[0332] 実施例 4 2

アルゴン雰囲気下、6－[2－（1－メチルシクロプロピル）－6－（メチルスルファニル）－1H－インドール－3－イルメチル]ピリジン－2－カルボン酸メチル（100 mg）のジクロロメタン（1.36 mL）溶液を氷水浴中で冷却した。m－クロロ過安息香酸（約25%水湿潤品、純度65%、174 mg）を2回に分けて加え、その混合物を同条件下30分間、次いで室温にて1時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をアミノプロピル化シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル－ジクロロメタン）にて精製することにより、6－[2－（1－メチルシクロプロピル）－6－メチルスルホニル－1H－インドール－3－イルメチル]ピリジン－2－カルボン酸メチル（67.8 mg）を得た。

[0333] 実施例 4 3

対応する出発物質及び反応剤を用い、実施例 4 と同様の方法で、2－[6－シクロプロピル－2－（1－メチルシクロプロピル）－1H－インドール－3－イルメチル]イソニコチン酸メチルを合成した。

[0334] 実施例 4 4

6- [2- (1-メチルシクロプロピル) -6- (メチルスルファニル) -1H-インドール-3-イルメチル] ピリジン-2-カルボン酸メチル (65.0 mg) の1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール (1.8 mL) 溶液に、30%過酸化水素水 (0.037 mL) を加え、その混合物を室温にて1.5時間攪拌した。反応混合物に10%亜硫酸ナトリウム水溶液を加え、その混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をアミノプロピル化シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: メタノール-酢酸エチル) にて精製することにより、6- [2- (1-メチルシクロプロピル) -6- (メチルスルフィニル) -1H-インドール-3-イルメチル] ピリジン-2-カルボン酸メチル (43.3 mg) を得た。

[0335] 実施例 4 5

アルゴン雰囲気下、6- {2- [2- (tert-ブトキシカルボニルアミノ) -4-メトキシフェニル] -3- (1-メチルシクロプロピル) -3-オキソプロピル} ピラジン-2-カルボン酸メチル (111 mg) のジクロロメタン (1.2 mL) 溶液を氷水浴中で冷却した。そこへトリフルオロ酢酸 (0.4 mL) を加え、その混合物を室温にて2.5時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をアミノプロピル化シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル-ヘキサン) にて精製することにより、6- [6-メトキシ-2- (1-メチルシクロプロピル) -1H-インドール-3-イルメチル] ピラジン-2-カルボン酸メチル (66.5 mg) を得た。

[0336] 実施例 4 6

アルゴン雰囲気下、6- {2- [2- (tert-ブトキシカルボニルアミノ) -4-シクロプロピルフェニル] -3- (1-メチルシクロプロピル) -3-オキソプロピル} ピラジン-2-カルボン酸メチル (188 mg)

のジクロロメタン（1.95 mL）溶液を氷水浴中で冷却した。トリフルオロ酢酸（0.65 mL）を加え、その混合物を室温にて3時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をアミノプロピル化シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチルーヘキサン）、次いでシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチルーヘキサン）、にて精製することにより、6-[6-シクロプロピル-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルメチル]ピラジン-2-カルボン酸メチル（89.7 mg）を得た。

[0337] 実施例 47

アルゴン雰囲気下、6-{2-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-3-(1-メチルシクロプロピル)-3-オキソプロピル}ピリジン-2-カルボン酸メチル（227 mg）のジクロロメタン（2.7 mL）溶液を氷水浴中で冷却した。トリフルオロ酢酸（0.9 mL）を加え、その混合物を室温にて2時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチルーヘキサン）にて精製することにより、6-[2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルメチル]ピリジン-2-カルボン酸メチル（159 mg）を得た。

[0338] 実施例 48

対応する出発物質及び反応剤を用い、実施例 38 と同様の方法で、6-[5-シクロプロピル-6-メトキシ-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルメチル]ピリジン-2-カルボン酸メチルを合成した。

[0339] 実施例 49

対応する出発物質及び反応剤を用い、実施例 38 と同様の方法で、6- [6-メトキシ-2-(1-メチルシクロプロピル)-5-プロピル-1H-インドール-3-イルメチル] ピリジン-2-カルボン酸メチルを合成した。

[0340] 実施例 50

対応する出発物質及び反応剤を用い、実施例 45 と同様の方法で、6- [6-メトキシ-2-(1-メチルシクロブチル)-1H-インドール-3-イルメチル] ピリジン-2-カルボン酸メチルを合成した。

[0341] 実施例 51

対応する出発物質及び反応剤を用い、実施例 38 と同様の方法で、6- [5-ブチル-6-メトキシ-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルメチル] ピリジン-2-カルボン酸メチルを合成した。

[0342] 実施例 52

対応する出発物質及び反応剤を用い、実施例 45 と同様の方法で、6- [6-シクロプロピル-2-(1-メチルシクロブチル)-1H-インドール-3-イルメチル] ピリジン-2-カルボン酸メチルを合成した。

[0343] 実施例 53

アルゴン雰囲気下、6- {2- [2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-クロロ-4-シクロプロピルフェニル]-3-(1-メチルシクロプロピル)-3-オキソプロピル} ピリジン-2-カルボン酸メチル (344 mg) のジクロロメタン (3.3 mL) 溶液を氷水浴中で冷却した。そこへトリフルオロ酢酸 (1.1 mL) を加え、その混合物を室温にて6時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をメタノール中に懸濁した。析出物を濾取し、メタノールで洗浄後、減圧下60℃にて乾燥することにより、6- [5-クロロ-6-シクロプロピル-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルメチル] ピリジン-2-カルボン酸メチル (189 mg)

を得た。

[0344] 実施例 5 4

アルゴン雰囲気下、7-フルオロ-6-メトキシ-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール(110mg)、6-ホルミルピリジン-2-カルボン酸メチル(82.9mg)及びトリエチルシラン(0.240mL)のジクロロメタン(5mL)溶液を氷水浴中で冷却した。そこへトリフルオロ酢酸(0.058mL)を加え、その混合物を同条件下1時間、次いで室温にて3時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した、残渣をアミノプロピル化シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル-ヘキサン)にて精製することにより、6-[7-フルオロ-6-メトキシ-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルメチル]ピリジン-2-カルボン酸メチル(86.9mg)を得た。

[0345] 実施例 5 5

氷冷下、6-{ヒドロキシ[6-(1-メチルシクロプロピル)-3,7-ジヒドロ-2H-フロ[3,2-f]インドール-5-イル]メチル}ピリジン-2-カルボン酸メチル(92.9mg)の塩化メチレン(1mL)溶液に、トリエチルシラン(0.20mL)とトリフルオロ酢酸(0.16mL)を加えた。その溶液を同条件下0.5時間攪拌し、次いで室温にて12時間攪拌した。その溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、塩化メチレンにて抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン-酢酸エチル)で精製し、6-[6-(1-メチルシクロプロピル)-3,7-ジヒドロ-2H-フロ[3,2-f]インドール-5-イルメチル]ピリジン-2-カルボン酸メチル(76.5mg)を得た。

[0346] 実施例 5 6

対応する出発物質及び反応剤を用い、実施例19と同様の方法で、6-[

6-シクロプロピル-5-フルオロ-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルメチル]ピリジン-2-カルボン酸メチルを合成した。

[0347] 実施例 5 7

6-[6-メトキシ-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルメチル]ピリジン-2-カルボン酸メチル(584 mg)のテトラヒドロフラン/メタノール(9.92 mL/4.25 mL)溶液に、2 mol/L水酸化ナトリウム水溶液(2.50 mL)を加え、その混合物を室温にて5時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。残渣を水に溶かし、そこへ攪拌しながら1 mol/L塩酸(5.00 mL)を滴下した。その混合物を室温にて30分間攪拌した。析出物を濾取し、水で洗浄後、風乾することにより、6-[6-メトキシ-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルメチル]ピリジン-2-カルボン酸(470 mg)を得た。

[0348] 実施例 5 8

6-[6-シクロプロピル-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルメチル]ピリジン-2-カルボン酸メチル(355 mg)のテトラヒドロフラン/メタノール(5.86 mL/2.51 mL)溶液に、2 mol/L水酸化ナトリウム水溶液(1.48 mL)を加え、その混合物を室温にて2時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。残渣を水に溶かし、そこへ攪拌しながら1 mol/L塩酸(2.96 mL)を滴下した。その混合物を室温にて30分間攪拌した。析出物を濾取し、水で洗浄後、風乾することにより、6-[6-シクロプロピル-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルメチル]ピリジン-2-カルボン酸(339 mg)を得た。

[0349] 実施例 5 9

6-[6-クロロ-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルメチル]ピリジン-2-カルボン酸メチル(427 mg)のテ

トラヒドロフラン／メタノール（7.16 mL／3.07 mL）溶液に、2 mol／L 水酸化ナトリウム水溶液（1.81 mL）を加え、その混合物を室温にて3.5時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。残渣を水に溶かし、そこへ攪拌しながら1 mol／L 塩酸（3.62 mL）を滴下した。その混合物を室温にて1時間攪拌した。析出物を濾取し、水で洗浄後、減圧下80℃にて乾燥することにより、6-[6-クロロ-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルメチル]ピリジン-2-カルボン酸（380 mg）を得た。

[0350] 実施例 60

6-[6-メチル-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルメチル]ピリジン-2-カルボン酸メチル（171 mg）のトラヒドロフラン／メタノール（3.04 mL／1.30 mL）溶液に、2 mol／L 水酸化ナトリウム水溶液（0.768 mL）を加え、その混合物を室温にて3時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。残渣を水に溶かし、そこへ攪拌しながら1 mol／L 塩酸（1.54 mL）を滴下した。その混合物を室温にて30分間攪拌した。析出物を濾取し、水で洗浄後、減圧下80℃にて乾燥することにより、6-[6-メチル-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルメチル]ピリジン-2-カルボン酸（135 mg）を得た。

[0351] 実施例 61

対応する出発物質及び反応剤を用い、実施例60と同様の方法で、6-[6-エトキシ-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルメチル]ピリジン-2-カルボン酸を合成した。

[0352] 実施例 62

対応する出発物質及び反応剤を用い、実施例60と同様の方法で、6-[6-イソプロポキシ-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルメチル]ピリジン-2-カルボン酸を合成した。

[0353] 実施例 63

6-[6-クロロ-5-メトキシ-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルメチル]ピリジン-2-カルボン酸メチル(70 mg)のテトラヒドロフラン/メタノール(0.9 mL/0.9 mL)溶液に、2 mol/L水酸化ナトリウム水溶液(0.27 mL)を加え、その混合物を室温にて2時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。残渣を水に溶かし、そこへ攪拌しながら2 mol/L塩酸(0.27 mL)を加えた。その混合物を室温にて30分間攪拌した。析出物を濾取し、水で洗浄後、減圧下乾燥することにより、6-[6-クロロ-5-メトキシ-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルメチル]ピリジン-2-カルボン酸(56.9 mg)を得た。

[0354] 実施例 6 4

対応する出発物質及び反応剤を用い、実施例 6 0と同様の方法で、6-[6-エチル-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルメチル]ピリジン-2-カルボン酸を合成した。

[0355] 実施例 6 5

6-[5-クロロ-6-メトキシ-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルメチル]ピリジン-2-カルボン酸メチル(250 mg)のテトラヒドロフラン/メタノール(3 mL/3 mL)溶液に、2 mol/L水酸化ナトリウム水溶液(0.974 mL)を加え、その混合物を室温にて3時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。残渣を水に溶かし、そこへ攪拌しながら2 mol/L塩酸(0.98 mL)を加えた。その混合物を室温にて30分間攪拌した。析出物を濾取し、水で洗浄後、減圧下乾燥することにより、6-[5-クロロ-6-メトキシ-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルメチル]ピリジン-2-カルボン酸(221 mg)を得た。

[0356] 実施例 6 6

対応する出発物質及び反応剤を用い、実施例 6 0と同様の方法で、6-[6-イソプロピル-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール

ー３－イルメチル] ピリジンー２－カルボン酸を合成した。

[0357] 実施例 67

対応する出発物質及び反応剤を用い、実施例 60 と同様の方法で、6－[6－メトキシー５－メチルー２－（１－メチルシクロプロピル）ー１Ｈ－インドールー３－イルメチル] ピリジンー２－カルボン酸を合成した。

[0358] 実施例 68

対応する出発物質及び反応剤を用い、実施例 60 と同様の方法で、6－[5－フルオロー６－メトキシー２－（１－メチルシクロプロピル）ー１Ｈ－インドールー３－イルメチル] ピリジンー２－カルボン酸を合成した。

[0359] 実施例 69

3－[6－シクロプロピルー２－（１－メチルシクロプロピル）ー１Ｈ－インドールー３－イルメチル] 安息香酸メチル（44 mg）のテトラヒドロフラン／メタノール（0.6 mL／0.6 mL）溶液に、2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液（0.183 mL）を加え、その混合物を 60℃ にて 2 時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。残渣を水に溶かし、そこへ攪拌しながら 2 mol/L 塩酸（0.183 mL）を加えた。その混合物を室温にて 10 分間攪拌した。析出物を濾取し、水で洗浄後、減圧下乾燥することにより、3－[6－シクロプロピルー２－（１－メチルシクロプロピル）ー１Ｈ－インドールー３－イルメチル] 安息香酸（34.6 mg）を得た。

[0360] 実施例 70

5－[6－シクロプロピルー２－（１－メチルシクロプロピル）ー１Ｈ－インドールー３－イルメチル] フランー２－カルボン酸エチル（95.7 mg）のテトラヒドロフラン／メタノール（1.3 mL／1.3 mL）溶液に、2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液（0.395 mL）を加え、その混合物を 60℃ にて 80 分間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。残渣を水に溶かし、そこへ攪拌しながら 2 mol/L 塩酸（0.4 mL）を加えた。その混合物を室温にて 10 分間攪拌した。析出物を濾取し、水で洗浄後、減圧下乾燥することにより、5－[6－シクロプロピルー２－（１－メチルシ

クロプロピル) - 1 H-インドール-3-イルメチル] フラン-2-カルボン酸 (68.0 mg) を得た。

[0361] 実施例 7 1

3- [6-シクロプロピル-2- (1-メチルシクロプロピル) - 1 H-インドール-3-イルメチル] - 2-フルオロ安息香酸メチル (74 mg) のテトラヒドロフラン/メタノール (1.0 mL/1.0 mL) 溶液に、2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (0.295 mL) を加え、その混合物を 60℃ にて 2.5 時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。残渣を水に溶かし、そこへ攪拌しながら 2 mol/L 塩酸 (0.295 mL) を加えた。その混合物を室温にて 10 分間攪拌した。析出物を濾取し、水で洗浄し、減圧下乾燥後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル-ヘキサン) にて精製することにより、3- [6-シクロプロピル-2- (1-メチルシクロプロピル) - 1 H-インドール-3-イルメチル] - 2-フルオロ安息香酸 (38.1 mg) を得た。

[0362] 実施例 7 2

2- [6-シクロプロピル-2- (1-メチルシクロプロピル) - 1 H-インドール-3-イルメチル] チアゾール-4-カルボン酸エチル (177 mg) のテトラヒドロフラン/メタノール (2.3 mL/2.3 mL) 溶液に、2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (0.697 mL) を加え、その混合物を 50℃ にて 2 時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。残渣を水に溶かし、そこへ攪拌しながら 2 mol/L 塩酸 (0.7 mL) を加えた。その混合物を室温にて 30 分間攪拌した。析出物を濾取し、水で洗浄後、減圧下乾燥することにより、2- [6-シクロプロピル-2- (1-メチルシクロプロピル) - 1 H-インドール-3-イルメチル] チアゾール-4-カルボン酸 (136 mg) を得た。

[0363] 実施例 7 3

対応する出発物質及び反応剤を用い、実施例 60 と同様の方法で、2- [6-メトキシ-2- (1-メチルシクロプロピル) - 1 H-インドール-3

ーイルメチル] イソニコチン酸を合成した。

[0364] 実施例 7 4

5- [6-メトキシ-2- (1-メチルシクロプロピル) -1 H-インドール-3-イルメチル] チオフェン-2-カルボン酸エチル (75.2 mg) のテトラヒドロフラン/メタノール (1.21 mL/0.519 mL) 溶液に、2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (0.305 mL) を加えた。その混合物を室温にて4時間、次いで50℃にて3時間攪拌した。反応混合物を放冷し、減圧下濃縮した。残渣を水に溶かし、そこへ攪拌しながら1 mol/L 塩酸 (0.710 mL) を滴下した。その混合物を室温にて30分間攪拌した。析出物を濾取し、水で洗浄後、減圧下80℃にて乾燥することにより、5- [6-メトキシ-2- (1-メチルシクロプロピル) -1 H-インドール-3-イルメチル] チオフェン-2-カルボン酸 (67.0 mg) を得た。

[0365] 実施例 7 5

対応する出発物質及び反応剤を用い、実施例60と同様の方法で、6- [2- (1-エチルシクロプロピル) -6-メトキシ-1 H-インドール-3-イルメチル] ピリジン-2-カルボン酸を合成した。

[0366] 実施例 7 6

対応する出発物質及び反応剤を用い、実施例69と同様の方法で、3- [6-メトキシ-2- (1-メチルシクロプロピル) -1 H-インドール-3-イルメチル] 安息香酸を合成した。

[0367] 実施例 7 7

対応する出発物質及び反応剤を用い、実施例69と同様の方法で、5- [6-メトキシ-2- (1-メチルシクロプロピル) -1 H-インドール-3-イルメチル] フラン-2-カルボン酸を合成した。

[0368] 実施例 7 8

対応する出発物質及び反応剤を用い、実施例69と同様の方法で、2-フルオロ-3- [6-メトキシ-2- (1-メチルシクロプロピル) -1 H-

インドール-3-イルメチル] 安息香酸を合成した。

[0369] 実施例 79

対応する出発物質及び反応剤を用い、実施例 72 と同様の方法で、2-[6-メトキシ-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルメチル] チアゾール-4-カルボン酸を合成した。

[0370] 実施例 80

6-[5, 6-ジメチル-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルメチル] ピリジン-2-カルボン酸メチル (119 mg) のテトラヒドロフラン/メタノール (2.03 mL/0.868 mL) 溶液に、2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (0.510 mL) を加え、その混合物を室温にて 3 時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。残渣を水に溶かし、そこへ攪拌しながら 1 mol/L 塩酸 (1.02 mL) を滴下した。その混合物を室温にて 40 分間攪拌した。析出物を濾取し、水で洗浄後、減圧下 80℃にて乾燥することにより、6-[5, 6-ジメチル-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルメチル] ピリジン-2-カルボン酸 (88.0 mg) を得た。

[0371] 実施例 81

5-[6-メトキシ-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルメチル] チオフェン-3-カルボン酸エチル (86.7 mg) のテトラヒドロフラン/メタノール (1.45 mL/0.622 mL) 溶液に、2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (0.366 mL) を加えた。その混合物を室温にて 3.5 時間、次いで 60℃にて 2 時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。残渣を水に溶かし、そこへ攪拌しながら 1 mol/L 塩酸 (0.732 mL) を滴下した。その混合物を室温にて 30 分間攪拌した。析出物を濾取し、水で洗浄後、減圧下 80℃にて乾燥することにより、5-[6-メトキシ-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルメチル] チオフェン-3-カルボン酸 (81.6 mg) を得た。

[0372] 実施例 8 2

5-〔6-シクロプロピル-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルメチル〕チオフェン-2-カルボン酸エチル (334 mg) のテトラヒドロフラン/メタノール (5.24 mL/2.24 mL) 溶液に、2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (1.32 mL) を加え、その混合物を 60℃ にて 3 時間攪拌した。反応混合物を放冷し、減圧下濃縮した。残渣を水に溶かし、そこへ攪拌しながら 1 mol/L 塩酸 (2.64 mL) を滴下した。その混合物を室温にて 1 時間攪拌した。析出物を濾取し、水で洗浄後、減圧下 80℃ にて乾燥することにより、5-〔6-シクロプロピル-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルメチル〕チオフェン-2-カルボン酸 (299 mg) を得た。

[0373] 実施例 8 3

対応する出発物質及び反応剤を用い、実施例 6 5 と同様の方法で、6-〔6-ジフルオロメトキシ-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルメチル〕ピリジン-2-カルボン酸を合成した。

[0374] 実施例 8 4

対応する出発物質及び反応剤を用い、実施例 5 9 と同様の方法で、2-〔6-シクロプロピル-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルメチル〕オキサゾール-4-カルボン酸を合成した。

[0375] 実施例 8 5

対応する出発物質及び反応剤を用い、実施例 8 2 と同様の方法で、5-〔6-シクロプロピル-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルメチル〕チオフェン-3-カルボン酸を合成した。

[0376] 実施例 8 6

対応する出発物質及び反応剤を用い、実施例 5 9 と同様の方法で、6-〔6-メトキシ-1-メチル-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルメチル〕ピリジン-2-カルボン酸を合成した。

[0377] 実施例 8 7

対応する出発物質及び反応剤を用い、実施例 70 と同様の方法で、5- [6-シクロプロピル-2- (1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルメチル]-2-フルオロ安息香酸を合成した。

[0378] 実施例 88

対応する出発物質及び反応剤を用い、実施例 70 と同様の方法で、2-フルオロ-5- [6-メトキシ-2- (1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルメチル] 安息香酸を合成した。

[0379] 実施例 89

対応する出発物質及び反応剤を用い、実施例 63 と同様の方法で、6- [5, 6-ジメトキシ-2- (1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルメチル] ピリジン-2-カルボン酸を合成した。

[0380] 実施例 90

対応する出発物質及び反応剤を用い、実施例 63 と同様の方法で、5- [6-メトキシ-2- (1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルメチル] ニコチン酸を合成した。

[0381] 実施例 91

対応する出発物質及び反応剤を用い、実施例 63 と同様の方法で、5- [6-シクロプロピル-2- (1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルメチル] ニコチン酸を合成した。

[0382] 実施例 92

6- [2- (1-メチルシクロプロピル)-1, 5, 6, 7-テトラヒドロシクロペンタ [f] インドール-3-イルメチル] ピリジン-2-カルボン酸メチル (65.0 mg) のテトラヒドロフラン/メタノール (0.9 mL / 0.9 mL) 溶液に、2 mol / L 水酸化ナトリウム水溶液 (0.270 mL) を加え、その混合物を室温にて 1.5 時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。残渣を水に溶かし、そこへ攪拌しながら 2 mol / L 塩酸 (0.275 mL) を加えた。その混合物を室温にて 10 分間攪拌した。析出物を濾取し、水で洗浄後、減圧下乾燥することにより、6- [2- (1-メチル

ルシクロプロピル) - 1, 5, 6, 7-テトラヒドロシクロペンタ [f] インドール-3-イルメチル] ピリジン-2-カルボン酸 (57.9 mg) を得た。

[0383] 実施例 9 3

対応する出発物質及び反応剤を用い、実施例 5 9 と同様の方法で、6 - [1-エチル-6-メトキシ-2- (1-メチルシクロプロピル) - 1 H-インドール-3-イルメチル] ピリジン-2-カルボン酸を合成した。

[0384] 実施例 9 4

6 - [5-エチル-6-メトキシ-2- (1-メチルシクロプロピル) - 1 H-インドール-3-イルメチル] ピリジン-2-カルボン酸メチル (44.2 mg) のテトラヒドロフラン/メタノール (0.968 mL/0.415 mL) 溶液に、2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (0.175 mL) を加え、その混合物を室温にて 4.5 時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。残渣を水に溶かし、そこへ攪拌しながら 1 mol/L 塩酸 (0.350 mL) を滴下した。その混合物を室温にて 1 時間攪拌した。析出物を濾取し、水で洗浄し、風乾後、減圧下 75 °C にて乾燥することにより、6 - [5-エチル-6-メトキシ-2- (1-メチルシクロプロピル) - 1 H-インドール-3-イルメチル] ピリジン-2-カルボン酸 (33.9 mg) を得た。

[0385] 実施例 9 5

6 - [2- (1-メチルシクロプロピル) - 6- (メチルスルファニル) - 1 H-インドール-3-イルメチル] ピリジン-2-カルボン酸メチル (60.0 mg) のテトラヒドロフラン/メタノール (0.974 mL/0.418 mL) 溶液に、2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (0.245 mL) を加え、その混合物を室温にて 3 時間攪拌した。反応混合物に 1 mol/L 塩酸を加え、その混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより、6 - [2- (1-メチルシクロプロピル) - 6- (メチルスルファニル) - 1 H-インドール

ー３－イルメチル] ピリジンー２－カルボン酸 (56.0 mg) を得た。

[0386] 実施例 9 6

対応する出発物質及び反応剤を用い、実施例 9 2 と同様の方法で、6－{1－[6－メトキシー２－（１－メチルシクロプロピル）－１Ｈ－インドールー３－イル] エチル} ピリジンー２－カルボン酸を合成した。

[0387] 実施例 9 7

対応する出発物質及び反応剤を用い、実施例 6 3 と同様の方法で、6－[6－（１－メチルシクロプロピル）－５Ｈ－[1, 3] ジオキソロ[4, 5－f] インドールー７－イルメチル] ピリジンー２－カルボン酸を合成した。

[0388] 実施例 9 8

6－[2－（１－メチルシクロプロピル）－6－（メチルスルホニル）－１Ｈ－インドールー３－イルメチル] ピリジンー２－カルボン酸メチル (65.8 mg) のテトラヒドロフラン／メタノール (0.982 mL／0.421 mL) 溶液に、2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (0.248 mL) を加え、その混合物を室温にて 3 時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。残渣を水に溶かし、そこへ攪拌しながら 1 mol/L 塩酸 (0.496 mL) を滴下した。その混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮することにより、6－[2－（１－メチルシクロプロピル）－6－（メチルスルホニル）－１Ｈ－インドールー３－イルメチル] ピリジンー２－カルボン酸 (59.0 mg) を得た。

[0389] 実施例 9 9

2－[6－シクロプロピルー２－（１－メチルシクロプロピル）－１Ｈ－インドールー３－イルメチル] イソニコチン酸メチル (143 mg) のテトラヒドロフラン／メタノール (2.36 mL／1.01 mL) 溶液に、2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (0.595 mL) を加え、その混合物を室温にて 3 時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。残渣を水に溶かし、そこへ攪拌しながら 1 mol/L 塩酸 (1.19 mL) を滴下した。その混

合物を室温にて1時間攪拌した。析出物を濾取し、水で洗浄後、減圧下60℃にて乾燥することにより、2-[6-シクロプロピル-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルメチル]イソニコチン酸(130mg)を得た。

[0390] 実施例100

6-[2-(1-メチルシクロプロピル)-6-(メチルスルフィニル)-1H-インドール-3-イルメチル]ピリジン-2-カルボン酸メチル(42.0mg)のテトラヒドロフラン/メタノール(1.42mL/0.609mL)溶液に、2mol/L水酸化ナトリウム水溶液(0.165mL)を加え、その混合物を室温にて3.5時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。残渣を水に溶かし、そこへ攪拌しながら1mol/L塩酸(0.330mL)を滴下した。その混合物を飽和食塩水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。水層を酢酸エチルで抽出した。合一した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮することにより、6-[2-(1-メチルシクロプロピル)-6-(メチルスルフィニル)-1H-インドール-3-イルメチル]ピリジン-2-カルボン酸(37.6mg)を得た。

[0391] 実施例101

6-[6-(アセトキシメチル)-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルメチル]ピリジン-2-カルボン酸メチル(54.5mg)のテトラヒドロフラン/メタノール(0.7mL/0.7mL)溶液に、2mol/L水酸化ナトリウム水溶液(0.28mL)を加え、その混合物を40℃にて1.5時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。残渣を水に溶かし、そこへ攪拌しながら2mol/L塩酸(0.28mL)を滴下した。その混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。水層を酢酸エチルで抽出した。合一した有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより、6-[6-(ヒドロキシメチル)-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルメチル]ピリジン-2-カルボン酸(42.9mg)を得た。

[0392] 実施例 102

6-[6-メトキシ-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルメチル]ピラジーン-2-カルボン酸メチル(65.5 mg)のテトラヒドロフラン/メタノール(1.11 mL/0.475 mL)溶液に、2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液(0.280 mL)を加え、その混合物を室温にて4.5時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。残渣を水に溶かし、そこへ攪拌しながら1 mol/L 塩酸(0.560 mL)を滴下した。その混合物を室温にて1時間攪拌した。析出物を濾取し、水で洗浄し、風乾後、減圧下乾燥することにより、6-[6-メトキシ-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルメチル]ピラジーン-2-カルボン酸(65.0 mg)を得た。

[0393] 実施例 103

6-[6-シクロプロピル-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルメチル]ピラジーン-2-カルボン酸メチル(88.7 mg)のテトラヒドロフラン/メタノール(1.46 mL/0.626 mL)溶液に、2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液(0.368 mL)を加え、その混合物を室温にて4時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。残渣を水に溶かし、そこへ攪拌しながら1 mol/L 塩酸(0.736 mL)を滴下した。その混合物を室温にて1時間攪拌した。析出物を濾取し、水で洗浄し、風乾後、減圧下乾燥することにより、6-[6-シクロプロピル-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルメチル]ピラジーン-2-カルボン酸(83.1 mg)を得た。

[0394] 実施例 104

対応する出発物質及び反応剤を用い、実施例94と同様の方法で、6-[2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルメチル]ピラジーン-2-カルボン酸を合成した。

[0395] 実施例 105

対応する出発物質及び反応剤を用い、実施例94と同様の方法で、6-[

5-シクロプロピル-6-メトキシ-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルメチル]ピリジン-2-カルボン酸を合成した。

[0396] 実施例 106

対応する出発物質及び反応剤を用い、実施例 99 と同様の方法で、6-[6-メトキシ-2-(1-メチルシクロプロピル)-5-プロピル-1H-インドール-3-イルメチル]ピリジン-2-カルボン酸を合成した。

[0397] 実施例 107

対応する出発物質及び反応剤を用い、実施例 60 と同様の方法で、6-[6-メトキシ-2-(1-メチルシクロブチル)-1H-インドール-3-イルメチル]ピリジン-2-カルボン酸を合成した。

[0398] 実施例 108

対応する出発物質及び反応剤を用い、実施例 60 と同様の方法で、6-[5-ブチル-6-メトキシ-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルメチル]ピリジン-2-カルボン酸を合成した。

[0399] 実施例 109

対応する出発物質及び反応剤を用い、実施例 60 と同様の方法で、6-[6-シクロプロピル-2-(1-メチルシクロブチル)-1H-インドール-3-イルメチル]ピリジン-2-カルボン酸を合成した。

[0400] 実施例 110

6-[5-クロロ-6-シクロプロピル-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルメチル]ピリジン-2-カルボン酸メチル(182 mg)のテトラヒドロフラン/メタノール(2.74 mL/1.18 mL)溶液に、2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液(0.691 mL)を加え、その混合物を室温にて3時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。残渣を水に溶かし、そこへ攪拌しながら1 mol/L 塩酸(1.382 mL)を滴下した。その混合物を室温にて1.5時間攪拌した。析出物を濾取し、水で洗浄し、風乾後、減圧下60℃にて乾燥することにより、6-[5

ークロロ-6-シクロプロピル-2-(1-メチルシクロプロピル)-1 H-インドール-3-イルメチル] ピリジン-2-カルボン酸 (170 mg) を得た。

[0401] 実施例 111

対応する出発物質及び反応剤を用い、実施例 80 と同様の方法で、6-[7-フルオロ-6-メトキシ-2-(1-メチルシクロプロピル)-1 H-インドール-3-イルメチル] ピリジン-2-カルボン酸を合成した。

[0402] 実施例 112

氷冷下、(E)-3-(6-{[6-シクロプロピル-2-(1-メチルシクロプロピル)-1 H-インドール-3-イル] (ヒドロキシ) メチル} ピリジン-2-イル) アクリル酸エチル (302 mg) の塩化メチレン (1.5 mL) 溶液に、トリエチルシラン (0.40 mL) とトリフルオロ酢酸 (0.3 mL) を加えた。その溶液を同条件下 0.5 時間攪拌し、次いで室温にて 12 時間攪拌した。その溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、塩化メチレンにて抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、(E)-3-{6-[6-シクロプロピル-2-(1-メチルシクロプロピル)-1 H-インドール-3-イルメチル] ピリジン-2-イル} アクリル酸エチル (107 mg) を得た。

[0403] 実施例 113

対応する出発物質及び反応剤を用い、実施例 59 と同様の方法で、6-[5-フルオロ-6-シクロプロピル-2-(1-メチルシクロプロピル)-1 H-インドール-3-イルメチル] ピリジン-2-カルボン酸を合成した。

[0404] 実施例 114

室温にて、(E)-3-{6-[6-シクロプロピル-2-(1-メチルシクロプロピル)-1 H-インドール-3-イルメチル] ピリジン-2-イル} アクリル酸エチル (75.0 mg) のエタノール (1 mL) 溶液に 10

%パラジウム-炭素（15 mg）を加えて、その懸濁液を水素ガス雰囲気下3時間攪拌した。その懸濁液をセライト（登録商標）ろ過し、不溶物をろ去した。ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン-酢酸エチル）で精製し、3- {6- [6-シクロプロピル-2-（1-メチルシクロプロピル）-1H-インドール-3-イルメチル] ピリジン-2-イル} プロピオン酸エチル（60.0 mg）を得た。

[0405] 実施例 115

氷冷下、6-シクロプロピル-2-（1-メチルシクロプロピル）-1H-インドール（85.0 mg）と3-（6-ホルミルピリジン-2-イル）プロピオール酸メチル（84.0 mg）の塩化メチレン（1.5 mL）溶液に、トリエチルシラン（0.27 mL）とトリフルオロ酢酸（0.08 mL）を加えた。その溶液を同条件下0.5時間攪拌し、次いで室温にて3時間攪拌した。その溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、塩化メチレンにて抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン-酢酸エチル）で精製し、{6- [6-シクロプロピル-2-（1-メチルシクロプロピル）-1H-インドール-3-イルメチル] ピリジン-2-イル} プロピオール酸メチル（128 mg）を得た。

[0406] 実施例 116

アルゴン雰囲気下、6- [2-（1-メチルシクロプロピル）-6-（トリフルオロメチルスルホニルオキシ）-1H-インドール-3-イルメチル] ピリジン-2-カルボン酸メチル（60.0 mg）、シアン化亜鉛（30.0 mg）、ビス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム（0）（7.5 mg）、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシビフェニル（11.0 mg）のN,N-ジメチルホルムアミド-水（99:1 v/v, 1.3 mL）懸濁液を60℃で6時間攪拌した。その混合物を酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥

した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサノー酢酸エチル）で精製し、6-[6-シアノー2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルメチル]ピリジノー2-カルボン酸メチル（14.0mg）を得た。

[0407] 実施例 117

アルゴン雰囲気下、6-[2-(1-メチルシクロプロピル)-6-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)-1H-インドール-3-イルメチル]ピリジノー2-カルボン酸メチル（80.0mg）、2-プロペニルボロン酸ピナコールエステル（43.0mg）、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）（12.0mg）の1,2-ジメトキシエタン（1.7mL）懸濁液に2mol/L炭酸水素ナトリウム水溶液（0.6mL）を加えて、60℃で2時間攪拌した。その混合物を酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサノー酢酸エチル）で精製し、6-[2-(1-メチルシクロプロピル)-6-(1-プロペン-2-イル)-1H-インドール-3-イルメチル]ピリジノー2-カルボン酸メチル（42.0mg）を得た。

[0408] 実施例 118

室温にて、6-シクロプロピル-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール（100mg）と6-チオキソ-1,6-ジヒドロピリジノー2-カルボン酸メチル（120mg）のメタノール（5mL）溶液にOXONE（登録商標）（210mg）を加え、その混合物を同条件下で3時間攪拌した。その混合物に水を加え、塩化メチレンで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサノー酢酸エチル）で精製し、6-[6-シクロプロピル-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルスルファニル]ピリジノー2-カルボン酸メチル（116mg）を得た。

[0409] 実施例 1 1 9

6-[6-(1-メチルシクロプロピル)-3,7-ジヒドロ-2H-フロ[3,2-f]インドール-5-イルメチル]ピリジン-2-カルボン酸メチル(50.0mg)のテトラヒドロフラン(0.3mL)-メタノール(0.6mL)溶液に2mol/L水酸化カリウム水溶液(0.3mL)を加え、その混合物を室温にて2時間攪拌した。その反応混合物を減圧留去し、得られた残渣を水で希釈した後、氷冷下、1mol/L塩酸(0.6mL)を加えた。析出物をろ取し、6-[6-(1-メチルシクロプロピル)-3,7-ジヒドロ-2H-フロ[3,2-f]インドール-5-イルメチル]ピリジン-2-カルボン酸(30.0mg)を得た。

[0410] 実施例 1 2 0

(E)-3-{6-[6-シクロプロピル-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルメチル]ピリジン-2-イル}アクリル酸エチル(27.0mg)のエタノール(0.7mL)溶液に2mol/L水酸化カリウム水溶液(0.2mL)を加え、その混合物を室温にて2時間攪拌した。その反応混合物を減圧留去し、得られた残渣を水で希釈した後、氷冷下、1mol/L塩酸(0.4mL)を加えた。析出物をろ取し、(E)-3-{6-[6-シクロプロピル-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルメチル]ピリジン-2-イル}アクリル酸(24.0mg)を得た。

[0411] 実施例 1 2 1

3-{6-[6-シクロプロピル-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルメチル]ピリジン-2-イル}プロピオン酸エチル(52.0mg)のエタノール(1.0mL)溶液に2mol/L水酸化カリウム水溶液(0.3mL)を加え、その混合物を室温にて2時間攪拌した。その反応混合物を減圧留去し、得られた残渣を水で希釈した後、氷冷下、1mol/L塩酸(0.6mL)を加えた。析出物をろ取し、3-{6-[6-シクロプロピル-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-イン

ドールー3-イルメチル]ピリジン-2-イル}プロピオン酸(47.2mg)を得た。

[0412] 実施例122

{6-[6-シクロプロピル-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルメチル]ピリジン-2-イル}プロピオール酸メチル(60.0mg)のメタノール(0.6mL)溶液に2mol/L水酸化カリウム水溶液(0.3mL)を加え、その混合物を室温にて2時間攪拌した。その反応混合物を減圧留去し、得られた残渣を水で希釈した後、氷冷下、1mol/L塩酸(0.6mL)を加えた。析出物をろ取し、{6-[6-シクロプロピル-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルメチル]ピリジン-2-イル}プロピオール酸(52.0mg)を得た。

[0413] 実施例123

6-[6-シアノー2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルメチル]ピリジン-2-カルボン酸メチル(11.0mg)のメタノール(0.2mL)溶液に2mol/L水酸化カリウム水溶液(0.1mL)を加え、その混合物を室温にて2時間攪拌した。その反応混合物を減圧留去し、得られた残渣を水で希釈した後、氷冷下、1mol/L塩酸(0.2mL)を加えた。析出物をろ取し、6-[6-シアノー2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルメチル]ピリジン-2-カルボン酸(9.8mg)を得た。

[0414] 実施例124

6-[2-(1-メチルシクロプロピル)-6-(1-プロペン-2-イル)-1H-インドール-3-イルメチル]ピリジン-2-カルボン酸メチル(37.0mg)のメタノール(0.6mL)溶液に2mol/L水酸化カリウム水溶液(0.3mL)を加え、その混合物を室温にて2時間攪拌した。その反応混合物を減圧留去し、得られた残渣を水で希釈した後、氷冷下、1mol/L塩酸(0.6mL)を加えた。析出物をろ取し、6-[2-

(1-メチルシクロプロピル)-6-(1-プロペン-2-イル)-1H-インドール-3-イルメチル]ピリジン-2-カルボン酸(31.0mg)を得た。

[0415] 実施例125

6-[6-シクロプロピル-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルスルファニル]ピリジン-2-カルボン酸メチル(97.0mg)のテトラヒドロフラン(1.0mL)-メタノール(1.0mL)溶液に2mol/L水酸化カリウム水溶液(0.5mL)を加え、その混合物を室温にて2時間攪拌した。その反応混合物を減圧留去し、得られた残渣を水で希釈した後、氷冷下、1mol/L塩酸(1.0mL)を加えた。析出物をろ取し、6-[6-シクロプロピル-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルスルファニル]ピリジン-2-カルボン酸(88.5mg)を得た。

[0416] 実施例126

アルゴン雰囲気下、6-シクロプロピル-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール(158mg)、5-ホルミルフラン-3-カルボン酸エチル(126mg)及びトリエチルシラン(0.358mL)のジクロロメタン(7.5mL)溶液を氷水浴中で冷却した。そこへトリフルオロ酢酸(0.086mL)を加え、その混合物を同条件下35分間、次いで室温にて2.5時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をアミノプロピル化シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒：酢酸エチル-ヘキサン)にて精製することにより、5-[6-シクロプロピル-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルメチル]フラン-3-カルボン酸エチル(123mg)を得た。

[0417] 実施例127

5-[6-シクロプロピル-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-

インドール-3-イルメチル] フラン-3-カルボン酸エチル (121 mg) のテトラヒドロフラン/メタノール (1.98 mL/0.849 mL) 溶液に、2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (0.499 mL) を加え、その混合物を 60℃ にて 16 時間攪拌した。反応混合物を放冷した。反応混合物に 1 mol/L 塩酸を加え、その混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: メタノール-酢酸エチル) にて精製することにより、5-[6-シクロプロピル-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルメチル] フラン-3-カルボン酸 (36.3 mg) を得た。

[0418] 実施例 128

対応する出発物質及び反応剤を用い、実施例 54 と同様の方法で、6-[5-イソプロピル-6-メトキシ-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルメチル] ピリジン-2-カルボン酸メチルを合成した。

[0419] 実施例 129

対応する出発物質及び反応剤を用い、実施例 59 と同様の方法で、6-[5-イソプロピル-6-メトキシ-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルメチル] ピリジン-2-カルボン酸を合成した。

[0420] 実施例 130

6-メトキシ-3-[2-(6-メトキシカルボニルピリジン-2-イル)エチル]-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (54.6 mg) のジクロロメタン (0.588 mL) 溶液を氷水浴中で冷却した。そこへトリフルオロ酢酸 (0.588 mL) を加え、その混合物を室温にて 1 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル-ヘキサン) にて

精製することにより、6- {2- [6-メトキシ-2- (1-メチルシクロプロピル) -1H-インドール-3-イル] エチル} ピリジン-2-カルボン酸メチル (26.0 mg) を得た。

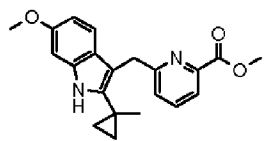
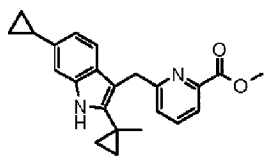
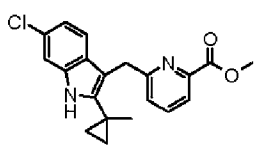
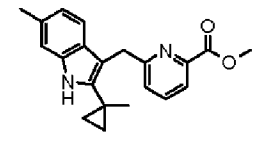
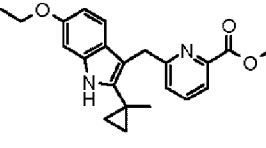
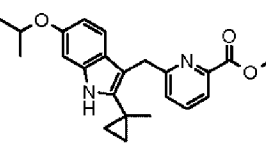
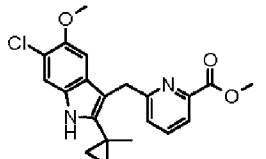
[0421] 実施例 131

6- {2- [6-メトキシ-2- (1-メチルシクロプロピル) -1H-インドール-3-イル] エチル} ピリジン-2-カルボン酸メチル (26.0 mg) のテトラヒドロフラン/メタノール (0.923 mL/0.396 mL) 溶液に、2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (0.107 mL) を加え、その混合物を室温にて3時間攪拌した。反応混合物に1 mol/L 塩酸を加え、その混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより、6- {2- [6-メトキシ-2- (1-メチルシクロプロピル) -1H-インドール-3-イル] エチル} ピリジン-2-カルボン酸 (23.8 mg) を得た。

[0422] なお、実施例 1 ~ 131 の構造式および物性値を表 18 ~ 38 に示した。

[0423]

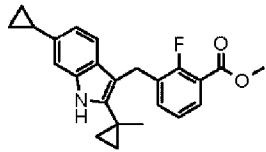
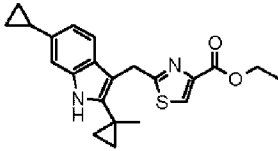
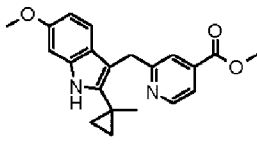
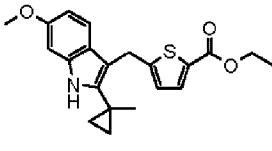
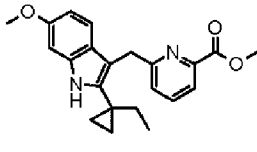
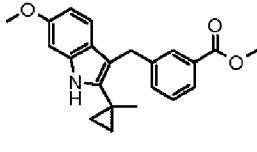
[表18]

Ex. No.	Str.	P.D.
1		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.67–0.75 (2H, m), 0.81–0.88 (2H, m), 1.33 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.04 (3H, s), 4.50 (2H, s), 6.67 (1H, dd, $J=2.3, 8.6\text{Hz}$), 6.83 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 7.04–7.10 (1H, m), 7.13 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.59 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.86 (1H, br s), 7.90–7.98 (1H, m).
2		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.63–0.75 (4H, m), 0.80–0.97 (4H, m), 1.32 (3H, s), 1.92–2.03 (1H, m), 4.04 (3H, s), 4.50 (2H, s), 6.77 (1H, dd, $J=1.5, 8.3\text{Hz}$), 7.00–7.10 (2H, m), 7.13 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.58 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.84 (1H, br s), 7.90–7.97 (1H, m).
3		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.70–0.78 (2H, m), 0.83–0.91 (2H, m), 1.34 (3H, s), 4.04 (3H, s), 4.50 (2H, s), 6.96 (1H, dd, $J=1.8, 8.5\text{Hz}$), 7.00–7.06 (1H, m), 7.17 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.29 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 7.61 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.90–8.06 (2H, m).
4		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.68–0.75 (2H, m), 0.81–0.89 (2H, m), 1.33 (3H, s), 2.43 (3H, s), 4.05 (3H, s), 4.51 (2H, s), 6.80–6.87 (1H, m), 7.03–7.16 (3H, m), 7.58 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.86 (1H, br s), 7.90–7.97 (1H, m).
5		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.66–0.74 (2H, m), 0.80–0.88 (2H, m), 1.33 (3H, s), 1.41 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.98–4.09 (5H, m), 4.50 (2H, s), 6.67 (1H, dd, $J=2.3,$ 8.5Hz), 6.82 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 7.04–7.15 (2H, m), 7.59 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.84 (1H, br s), 7.91–7.97 (1H, m).
6		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.64–0.91 (4H, m), 1.28–1.37 (9H, m), 4.04 (3H, s), 4.43–4.56 (3H, m), 6.66 (1H, dd, $J=2.1, 8.7\text{Hz}$), 6.83 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 7.06–7.16 (2H, m), 7.60 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.84 (1H, br s), 7.91– 7.98 (1H, m).
7		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.70–0.78 (2H, m), 0.83–0.91 (2H, m), 1.35 (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.04 (3H, s), 4.50 (2H, s), 6.82 (1H, s), 7.02–7.09 (1H, m), 7.32 (1H, s), 7.63 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.76–8.01 (2H, m).

[表19]

Ex. No.	Str.	P.D.
8		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.65–0.92 (4H, m), 1.26 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.33 (3H, s), 2.72 (2H, q, $J=7.6\text{Hz}$), 4.05 (3H, s), 4.52 (2H, s), 6.83–6.90 (1H, m), 7.05–7.21 (3H, m), 7.58 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.79–7.98 (2H, m).
9		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.69–0.76 (2H, m), 0.82–0.88 (2H, m), 1.33 (3H, s), 3.90 (3H, s), 4.05 (3H, s), 4.45 (2H, s), 6.87 (1H, s), 7.02–7.09 (1H, m), 7.33 (1H, s), 7.62 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.79–8.00 (2H, m).
10		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.65–0.92 (4H, m), 1.28 (6H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 1.33 (3H, s), 2.91–3.04 (1H, m), 4.04 (3H, s), 4.51 (2H, s), 6.91 (1H, dd, $J=1.5$, 8.0Hz), 7.07–7.13 (1H, m), 7.14–7.22 (2H, m), 7.59 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.84–7.98 (2H, m).
11		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.65–0.72 (2H, m), 0.79–0.87 (2H, m), 1.31 (3H, s), 2.19 (3H, s), 3.84 (3H, s), 4.05 (3H, s), 4.48 (2H, s), 6.78 (1H, s), 7.00 (1H, s), 7.04–7.10 (1H, m), 7.59 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.79 (1H, br s), 7.91–7.97 (1H, m).
12		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.68–0.75 (2H, m), 0.81–0.89 (2H, m), 1.34 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.05 (3H, s), 4.45 (2H, s), 6.88 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 6.98 (1H, d, $J=11.5\text{Hz}$), 7.03–7.09 (1H, m), 7.62 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.87 (1H, br s), 7.91–7.98 (1H, m).
13		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.63–0.74 (4H, m), 0.82–0.95 (4H, m), 1.31 (3H, s), 1.91–2.01 (1H, m), 3.88 (3H, s), 4.21 (2H, s), 6.72–6.78 (1H, m), 6.99–7.03 (1H, m), 7.12 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.22–7.35 (2H, m), 7.74–7.86 (2H, m), 7.94–8.00 (1H, m).
14		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.63–0.77 (4H, m), 0.83–0.96 (4H, m), 1.32–1.40 (6H, m), 1.93–2.03 (1H, m), 4.21 (2H, s), 4.34 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 5.86–5.92 (1H, m), 6.78–6.84 (1H, m), 6.99–7.04 (2H, m), 7.24–7.29 (1H, m), 7.80 (1H, br s).

[表20]

Ex. No.	Str.	P.D.
15		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.63–0.74 (4H, m), 0.74–0.86 (2H, m), 0.89–0.96 (2H, m), 1.30 (3H, s), 1.93–2.02 (1H, m), 3.95 (3H, s), 4.21 (2H, s), 6.74–6.81 (1H, m), 6.95 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.01–7.05 (1H, m), 7.05–7.16 (2H, m), 7.68–7.76 (1H, m), 7.83 (1H, br s).
16		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.64–0.78 (4H, m), 0.84–0.97 (4H, m), 1.37 (3H, s), 1.42 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.92–2.03 (1H, m), 4.44 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.57 (2H, s), 6.81 (1H, dd, $J=1.5, 8.3\text{Hz}$), 7.01–7.06 (1H, m), 7.22 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.90 (1H, br s), 7.96 (1H, s).
17		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.68–0.77 (2H, m), 0.86–0.95 (2H, m), 1.36 (3H, s), 3.82 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.42 (2H, s), 6.67 (1H, dd, $J=2.2, 8.8\text{Hz}$), 6.81 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 7.18 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.55–7.67 (2H, m), 7.76–7.91 (1H, br), 8.67–8.75 (1H, m).
18		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.70–0.77 (2H, m), 0.85–0.93 (2H, m), 1.31 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.36 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.27 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.31–4.36 (2H, m), 6.70 (1H, dd, $J=2.3, 8.5\text{Hz}$), 6.78–6.84 (2H, m), 7.21 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.60 (1H, d, $J=3.8\text{Hz}$), 7.81 (1H, br s).
19		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.66–0.74 (2H, m), 0.77–0.85 (2H, m), 0.88 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.51 (2H, q, $J=7.4\text{Hz}$), 3.82 (3H, s), 4.05 (3H, s), 4.50 (2H, s), 6.66 (1H, dd, $J=2.3, 8.5\text{Hz}$), 6.84 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 7.01–7.11 (2H, m), 7.59 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.85 (1H, br s), 7.91–7.98 (1H, m).
20		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.66–0.74 (2H, m), 0.83–0.91 (2H, m), 1.32 (3H, s), 3.81 (3H, br s), 3.89 (3H, s), 1.93 (2H, br s), 6.65 (1H, dd, $J=2.2, 8.7\text{Hz}$), 6.81 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 7.11 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.23–7.36 (2H, m), 7.72–7.88 (2H, m), 7.93–7.99 (1H, m).

[0426]

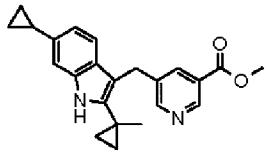
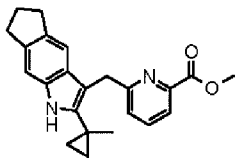
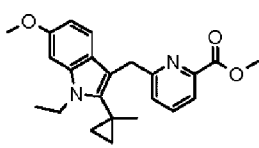
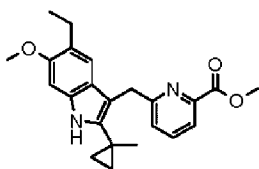
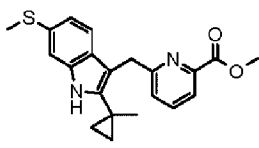
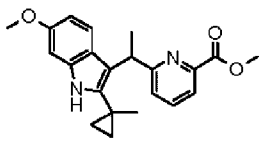
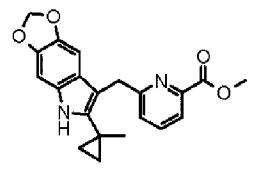
[表21]

Ex. No.	Str.	P.D.
21		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.69–0.76 (2H, m), 0.84–0.91 (2H, m), 1.32–1.40 (6H, m), 3.82 (3H, s), 4.21 (2H, s), 4.34 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 5.87–5.93 (1H, m), 6.72 (1H, dd, $J=2.3, 8.5\text{Hz}$), 6.81 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 7.02 (1H, d, $J=3.3\text{Hz}$), 7.26 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.82 (1H, br s).
22		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.66–0.74 (2H, m), 0.80–0.87 (2H, m), 1.30 (3H, s), 3.82 (3H, s), 3.95 (3H, s), 4.20 (2H, br s), 6.68 (1H, dd, $J=2.3, 8.5\text{Hz}$), 6.82 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 6.97 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.05–7.16 (2H, m), 7.68–7.91 (2H, m).
23		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.71–0.78 (2H, m), 0.84–0.92 (2H, m), 1.37 (3H, s), 1.42 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 3.83 (3H, s), 4.45 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 4.57 (2H, s), 6.72 (1H, dd, $J=2.2, 8.5\text{Hz}$), 6.83 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 7.22 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.83–7.95 (1H, br), 7.97 (1H, s).
24		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.66–0.74 (2H, m), 0.80–0.88 (2H, m), 1.31 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.33 (3H, s), 4.05 (3H, s), 4.50 (2H, s), 7.01–7.11 (3H, m), 7.58 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.73–7.84 (1H, br), 7.91–7.97 (1H, m).
25		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.69–0.77 (2H, m), 0.85–0.93 (2H, m), 1.36 (3H, s), 3.78–3.85 (6H, m), 4.27–4.34 (2H, m), 6.70 (1H, dd, $J=2.3, 8.8\text{Hz}$), 6.80 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 7.19–7.25 (2H, m), 7.72–7.90 (2H, m).
26		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.63–0.77 (4H, m), 0.84–0.96 (4H, m), 1.31 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.36 (3H, s), 1.93–2.02 (1H, m), 4.27 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.31–4.36 (2H, m), 6.76–6.83 (2H, m), 6.99–7.03 (1H, m), 7.22 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.59 (1H, d, $J=3.8\text{Hz}$), 7.71–7.90 (1H, br).
27		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.71–0.78 (2H, m), 0.83–0.91 (2H, m), 1.35 (3H, s), 4.05 (3H, s), 4.51 (2H, s), 6.47 (1H, t, $J=74.8\text{Hz}$), 6.81 (1H, dd, $J=2.0, 8.5\text{Hz}$), 7.01–7.09 (1H, m), 7.10 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.22 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.57–7.66 (1H, m), 7.93–8.10 (2H, m).

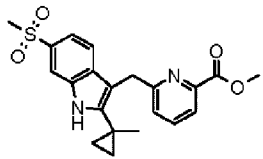
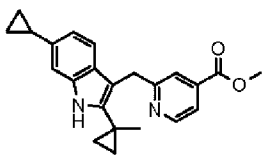
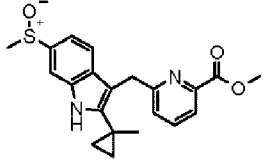
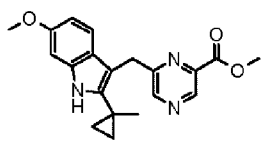
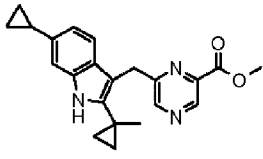
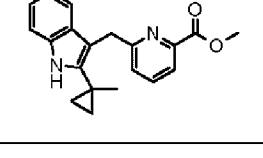
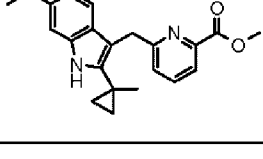
[表22]

Ex. No.	Str.	P.D.
28		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ppm : 0.62–0.70 (2H, m), 0.74–0.82 (2H, m), 0.85–0.97 (4H, m), 1.39 (3H, s), 1.92–2.02 (1H, m), 3.90 (3H, s), 4.35 (2H, s), 6.81–6.87 (1H, m), 6.97–7.03 (1H, m), 7.40 (1H, d, J=8.3Hz), 7.81 (1H, br s), 8.05 (1H, s).
29		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ppm : 0.64–0.76 (4H, m), 0.85–1.00 (4H, m), 1.36 (3H, s), 1.92–2.03 (1H, m), 3.81 (3H, s), 4.26–4.34 (2H, m), 6.79 (1H, dd, J=1.5, 8.0Hz), 6.98–7.03 (1H, m), 7.19–7.28 (2H, m), 7.78 (1H, br s), 7.84 (1H, d, J=1.3Hz).
30		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ppm : 0.77–0.88 (4H, m), 1.30 (3H, s), 3.80 (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.04 (3H, s), 4.53 (2H, s), 6.67 (1H, dd, J=2.2, 8.5Hz), 6.76 (1H, d, J=2.2Hz), 7.02–7.08 (1H, m), 7.13 (1H, d, J=8.5Hz), 7.57 (1H, t, J=7.8Hz), 7.90–7.96 (1H, m).
31		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ppm : 0.60–0.76 (4H, m), 0.80–0.97 (4H, m), 1.31 (3H, s), 1.91–2.02 (1H, m), 3.90 (3H, s), 4.16 (2H, br s), 6.73–6.80 (1H, m), 6.95 (1H, dd, J=8.5, 10.5Hz), 6.99–7.03 (1H, m), 7.11 (1H, d, J=8.3Hz), 7.20–7.28 (1H, m), 7.70–7.90 (2H, m).
32		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ppm : 0.66–0.74 (2H, m), 0.81–0.89 (2H, m), 1.32 (3H, s), 3.82 (3H, s), 3.90 (3H, s), 4.16 (2H, s), 6.66 (1H, dd, J=2.3, 8.7Hz), 6.81 (1H, d, J=2.3Hz), 6.96 (1H, dd, J=8.5, 10.5Hz), 7.09 (1H, d, J=8.7Hz), 7.21–7.28 (1H, m), 7.73–7.87 (2H, m).
33		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ppm : 0.55–0.94 (4H, m), 1.33 (3H, s), 3.77 (3H, s), 3.89 (3H, br s), 4.04 (3H, s), 4.50 (2H, br s), 6.65–6.88 (2H, m), 7.05–7.12 (1H, m), 7.61 (1H, t, J=7.8Hz), 7.80 (1H, br s), 7.91–7.99 (1H, m).
34		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ppm : 0.69–0.75 (2H, m), 0.83–0.90 (2H, m), 1.32 (3H, s), 3.82 (3H, s), 3.90 (3H, s), 4.21 (2H, s), 6.67 (1H, dd, J=2.3, 8.7Hz), 6.81 (1H, d, J=2.3Hz), 7.10 (1H, d, J=8.7Hz), 7.84 (1H, br s), 8.06–8.12 (1H, m), 8.62–8.69 (1H, m), 8.99–9.07 (1H, m).

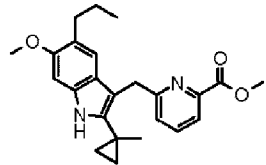
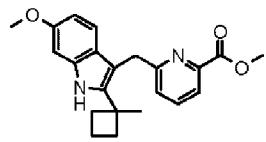
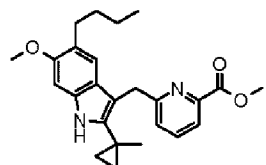
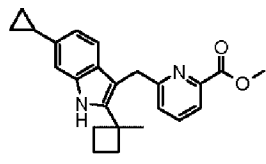
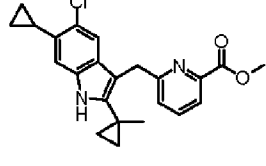
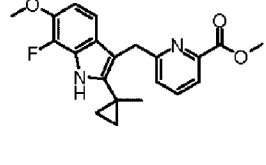
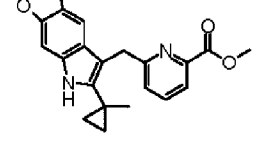
[表23]

Ex. No.	Str.	P.D.
35		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.63–0.76 (4H, m), 0.82–0.96 (4H, m), 1.32 (3H, s), 1.91–2.02 (1H, m), 3.89 (3H, s), 4.22 (2H, s), 6.77 (1H, dd, $J=1.5, 8.2\text{Hz}$), 6.99–7.04 (1H, m), 7.11 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.83 (1H, br s), 8.05–8.11 (1H, m), 8.61–8.70 (1H, m), 8.98–9.08 (1H, m).
36		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.66–0.73 (2H, m), 0.80–0.87 (2H, m), 1.32 (3H, s), 2.06 (quintet, 2H, $J=7.3\text{Hz}$), 2.86 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.95 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 4.05 (3H, s), 4.50 (2H, s), 7.04–7.11 (2H, m), 7.15 (1H, s), 7.54–7.63 (1H, m), 7.82 (1H, br s), 7.90–7.97 (1H, m).
37		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.76–0.90 (4H, m), 1.31 (3H, s), 1.46 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 3.86 (3H, s), 4.04 (3H, s), 4.35 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 4.53 (2H, s), 6.67 (1H, dd, $J=2.3, 8.5\text{Hz}$), 6.80 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 7.00–7.06 (1H, m), 7.13 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.58 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.90–7.96 (1H, m).
38		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.65–0.73 (2H, m), 0.79–0.86 (2H, m), 1.11 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.31 (3H, s), 2.60 (2H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 3.84 (3H, s), 4.05 (3H, s), 4.49 (2H, s), 6.79 (1H, s), 7.02 (1H, s), 7.06–7.12 (1H, m), 7.59 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.74–7.84 (1H, br), 7.92–7.97 (1H, m).
39		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.69–0.76 (2H, m), 0.82–0.90 (2H, m), 1.34 (3H, s), 2.49 (3H, s), 4.05 (3H, s), 4.51 (2H, s), 6.96–7.09 (2H, m), 7.18 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.27–7.32 (1H, m), 7.60 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.88–8.02 (2H, m).
40		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.68–0.94 (4H, m), 1.37 (3H, s), 1.89 (3H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 3.81 (3H, br s), 4.02 (3H, s), 4.78–4.98 (1H, m), 6.57–6.91 (2H, m), 7.20–7.47 (2H, m), 7.55–7.63 (1H, m), 7.71–7.95 (2H, m).
41		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.65–0.74 (2H, m), 0.79–0.88 (2H, m), 1.32 (3H, s), 4.05 (3H, s), 4.46 (2H, s), 5.87 (2H, s), 6.65 (1H, s), 6.79 (1H, s), 7.03–7.10 (1H, m), 7.61 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.84 (1H, br s), 7.92–7.98 (1H, s).

[表24]

Ex. No.	Str.	P.D.
42		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.79–0.85 (2H, m), 0.90–0.96 (2H, m), 1.39 (3H, s), 3.06 (3H, s), 4.05 (3H, s), 4.55 (2H, s), 6.99–7.05 (1H, m), 7.44 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.53 (1H, dd, $J=1.6, 8.5\text{Hz}$), 7.60–7.67 (1H, m), 7.93– 8.01 (2H, m), 8.37–8.47 (1H, br).
43		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.60–0.77 (4H, m), 0.82–0.99 (4H, m), 1.35 (3H, s), 1.91–2.02 (1H, m), 3.84 (3H, s), 4.42 (2H, s), 6.77 (1H, dd, $J=1.5, 8.0\text{Hz}$), 6.98–7.03 (1H, m), 7.19 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.53–7.66 (2H, m), 7.72–7.93 (1H, br), 8.66–8.73 (1H, m).
44		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.75–0.82 (2H, m), 0.88–0.95 (2H, m), 1.38 (3H, s), 2.73 (3H, s), 4.05 (3H, s), 4.55 (2H, s), 7.01–7.07 (1H, m), 7.11 (1H, dd, $J=1.5, 8.3\text{Hz}$), 7.39 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.62 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.77–7.81 (1H, m), 7.93–7.99 (1H, m), 8.39 (1H, br s).
45		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.70–0.78 (2H, m), 0.83–0.91 (2H, m), 1.35 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.07 (3H, s), 4.50 (2H, s), 6.69 (1H, dd, $J=2.3, 8.5\text{Hz}$), 6.83 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 7.18 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.81–7.97 (1H, br), 8.41 (1H, s), 9.11 (1H, s).
46		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.62–0.80 (4H, m), 0.82–1.00 (4H, m), 1.35 (3H, s), 1.92–2.03 (1H, m), 4.06 (3H, s), 4.50 (2H, s), 6.75–6.83 (1H, m), 7.01–7.07 (1H, m), 7.18 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.81–7.93 (1H, br), 8.40 (1H, s), 9.10 (1H, s).
47		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.70–0.77 (2H, m), 0.84–0.91 (2H, m), 1.34 (3H, s), 4.05 (3H, s), 4.55 (2H, s), 6.97–7.10 (2H, m), 7.11–7.19 (1H, m), 7.24–7.36 (2H, m), 7.55–7.63 (1H, m), 7.90–8.08 (2H, m).
48		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.44–0.52 (2H, m), 0.65–0.74 (2H, m), 0.76–0.89 (4H, m), 1.31 (3H, s), 2.03–2.14 (1H, m), 3.88 (3H, br s), 4.06 (3H, s), 4.47 (2H, br s), 6.80 (2H, br s), 7.03–7.10 (1H, m), 7.59 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.72–7.87 (1H, br), 7.92–7.98 (1H, m).

[表25]

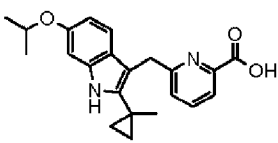
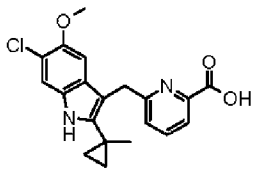
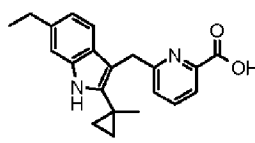
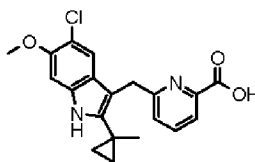
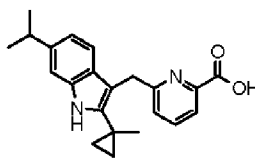
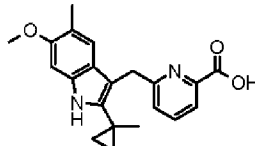
Ex. No.	Str.	P.D.
49		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ppm : 0.65–0.74 (2H, m), 0.79–0.92 (5H, m), 1.32 (3H, s), 1.45–1.59 (2H, m), 2.50–2.60 (2H, m), 3.83 (3H, s), 4.05 (3H, s), 4.49 (2H, s), 6.79 (1H, s), 6.99 (1H, s), 7.06–7.12 (1H, m), 7.59 (1H, t, J=7.8Hz), 7.72–7.86 (1H, br), 7.92–7.97 (1H, m).
50		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ppm : 1.51 (3H, s), 1.83–1.98 (1H, m), 2.03–2.26 (3H, m), 2.42–2.57 (2H, m), 3.82 (3H, s), 4.04 (3H, s), 4.35 (2H, s), 6.66 (1H, dd, J=2.1, 8.7Hz), 6.85 (1H, d, J=2.1Hz), 7.02–7.19 (2H, m), 7.55–7.78 (2H, m), 7.90–8.00 (1H, m).
51		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ppm : 0.65–0.73 (2H, m), 0.78–0.92 (5H, m), 1.21–1.35 (5H, m), 1.41–1.53 (2H, m), 2.52–2.62 (2H, m), 3.83 (3H, s), 4.05 (3H, s), 4.49 (2H, s), 6.78 (1H, s), 6.98 (1H, s), 7.05–7.13 (1H, m), 7.59 (1H, t, J=7.8Hz), 7.72–7.88 (1H, br), 7.92–7.99 (1H, m).
52		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ppm : 0.64–0.72 (2H, m), 0.88–0.98 (2H, m), 1.50 (3H, s), 1.83–2.25 (5H, m), 2.40–2.55 (2H, m), 4.04 (3H, s), 4.35 (2H, s), 6.76 (1H, dd, J=1.5, 8.3Hz), 7.01–7.16 (3H, m), 7.58 (1H, t, J=7.8Hz), 7.62–7.73 (1H, br), 7.91–7.97 (1H, m).
53		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ppm : 0.60–0.77 (4H, m), 0.80–0.89 (2H, m), 0.93–1.04 (2H, m), 1.32 (3H, s), 2.14–2.25 (1H, m), 4.05 (3H, s), 4.46 (2H, s), 6.96 (1H, s), 7.02–7.09 (1H, m), 7.33 (1H, s), 7.62 (1H, t, J=7.8Hz), 7.88 (1H, br s), 7.93–8.00 (1H, m).
54		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ppm : 0.71–0.78 (2H, m), 0.85–0.92 (2H, m), 1.35 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.05 (3H, s), 4.49 (2H, s), 6.69–6.78 (1H, m), 6.91 (1H, d, J=8.5Hz), 7.02–7.09 (1H, m), 7.62 (1H, t, J=7.8Hz), 7.92–8.07 (2H, m).
55		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ppm : 0.66–0.71 (2H, m), 0.81–0.86 (2H, m), 1.32 (3H, s), 3.16 (2H, t, J=7.9Hz), 4.05 (3H, s), 4.48 (2H, s), 4.54 (2H, t, J=7.9Hz), 6.71 (1H, s), 7.01 (1H, s), 7.07 (1H, d, J=7.3Hz), 7.61 (1H, t, J=7.3Hz), 7.79 (1H, br s), 7.94 (1H, d, J=7.3Hz).

[0431] [表26]

Ex. No.	Str.	P.D.
56		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ppm : 0.63–0.77 (4H, m), 0.81–0.89 (2H, m), 0.90–1.00 (2H, m), 1.33 (3H, s), 2.06–2.17 (1H, m), 4.05 (3H, s), 4.46 (2H, s), 6.84 (1H, d, J=6.3Hz), 6.89 (1H, d, J=10.8Hz), 7.02–7.11 (1H, m), 7.61 (1H, t, J=7.8Hz), 7.83 (1H, br s), 7.92–8.00 (1H, m).
57		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ ppm : 0.63–0.77 (2H, m), 0.80–0.94 (2H, m), 1.31 (3H, s), 3.71 (3H, s), 4.28 (2H, s), 6.52 (1H dd, J=2.3, 8.5Hz), 6.75 (1H, d, J=2.3Hz), 7.12 (1H, d, J=8.5Hz), 7.20 (1H, dd, J=1.3, 7.5Hz), 7.74–7.90 (2H, m), 10.70 (1H, s). ESI-MS (m/z) : 337.2 (M+H) ⁺
58		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ ppm : 0.52–0.61 (2H, m), 0.64–0.74 (2H, m), 0.80–0.93 (4H, m), 1.31 (3H, s), 1.88–1.98 (1H, m), 4.28 (2H, s), 6.60 (1H, dd, J=1.5, 8.2Hz), 6.92–6.96 (1H, m), 7.11 (1H, d, J=8.2Hz), 7.15–7.22 (1H, m), 7.72–7.85 (2H, m), 10.70 (1H, s). ESI-MS (m/z) : 347.2 (M+H) ⁺
59		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ ppm : 0.65–0.97 (4H, m), 1.33 (3H, s), 4.31 (2H, s), 6.82–6.92 (1H, m), 7.14–7.36 (3H, m), 7.71–7.90 (2H, m), 11.09 (1H, s). ESI-MS (m/z) : 341.1 (M+H) ⁺
60		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ ppm : 0.60–0.95 (4H, m), 1.32 (3H, s), 2.33 (3H, s), 4.29 (2H, s), 6.63–6.74 (1H, m), 6.99–7.22 (3H, m), 7.71–7.87 (2H, m), 10.72 (1H, s). ESI-MS (m/z) : 321.2 (M+H) ⁺
61		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ ppm : 0.65–0.73 (2H, m), 0.82–0.91 (2H, m), 1.25–1.38 (6H, m), 3.96 (2H, q, J=6.9Hz), 4.27 (2H, s), 6.51 (1H, dd, J=2.3, 8.5Hz), 6.74 (1H, d, J=2.3Hz), 7.11 (1H, d, J=8.5Hz), 7.17–7.24 (1H, m), 7.74–7.86 (2H, m), 10.68 (1H, s). ESI-MS (m/z) : 351.2 (M+H) ⁺

[0432]

[表27]

Ex. No.	Str.	P.D.
62		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ ppm : 0.65–0.73 (2H, m), 0.82–0.91 (2H, m), 1.23 (6H, d, J=6.0Hz), 1.31 (3H, s), 4.27 (2H, s), 4.41–4.52 (1H, m), 6.55 (1H, dd, J=2.1, 8.7Hz), 6.74 (1H, d, J=2.1Hz), 7.11 (1H, d, J=8.7Hz), 7.23 (1H, dd, J=1.3, 7.5Hz), 7.75–7.86 (2H, m), 10.66 (1H, s). ESI-MS (m/z) : 365.2 (M+H) ⁺
63		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ ppm : 0.69–0.77 (2H, m), 0.82–0.91 (2H, m), 1.32 (3H, s), 3.73 (3H, s), 4.30 (2H, s), 7.15 (1H, s), 7.22–7.30 (2H, m), 7.77–7.87 (2H, m), 10.85 (1H, s). ESI-MS (m/z) : 371.1 (M+H) ⁺
64		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ ppm : 0.63–0.77 (2H, m), 0.80–0.94 (2H, m), 1.17 (3H, t, J=7.6Hz), 1.32 (3H, s), 2.62 (2H, q, J=7.6Hz), 4.29 (2H, s), 6.67–6.77 (1H, m), 7.00–7.23 (3H, m), 7.71–7.86 (2H, m), 10.74 (1H, s). ESI-MS (m/z) : 335.2 (M+H) ⁺
65		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ ppm : 0.67–0.75 (2H, m), 0.83–0.91 (2H, m), 1.31 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.27 (2H, s), 6.90 (1H, s), 7.21–7.27 (1H, m), 7.35 (1H, s), 7.77– 7.87 (2H, m), 10.92 (1H, s). ESI-MS (m/z) : 371.1 (M+H) ⁺
66		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ ppm : 0.66–0.75 (2H, m), 0.83–0.91 (2H, m), 1.20 (6H, d, J=6.8Hz), 1.32 (3H, s), 2.83–2.96 (1H, m), 4.29 (2H, s), 6.72–6.80 (1H, m), 7.04–7.10 (1H, m), 7.15 (1H, d, J=8.3Hz), 7.17–7.23 (1H, m), 7.73–7.85 (2H, m), 10.73 (1H, s). ESI-MS (m/z) : 349.2 (M+H) ⁺
67		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ ppm : 0.63–0.72 (2H, m), 0.79–0.87 (2H, m), 1.29 (3H, s), 2.10 (3H, s), 3.75 (3H, s), 4.26 (2H, s), 6.74 (1H, s), 7.03 (1H, s), 7.13–7.19 (1H, m), 7.72–7.87 (2H, m), 10.60 (1H, s). ESI-MS (m/z) : 351.2 (M+H) ⁺

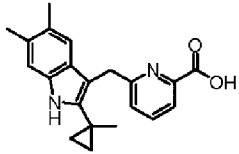
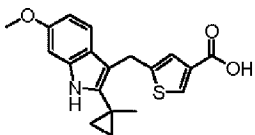
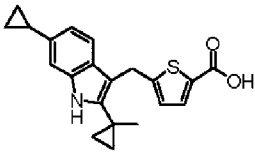
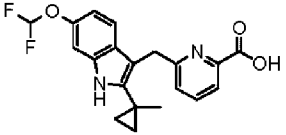
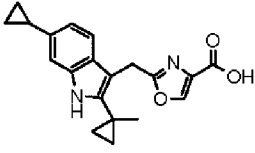
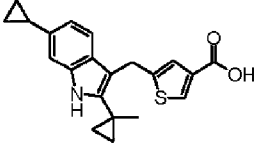
[表28]

Ex. No.	Str.	P.D.
68		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ ppm : 0.66–0.74 (2H, m), 0.82–0.90 (2H, m), 1.30 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.25 (2H, s), 6.89 (1H, d, J=7.5Hz), 7.12 (1H, d, J=12.3Hz), 7.25 (1H, dd, J=1.5, 7.3Hz), 7.75–7.86 (2H, m), 10.82 (1H, s). ESI-MS (m/z) : 355.2 (M+H) ⁺
69		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ ppm : 0.54–0.62 (2H, m), 0.65–0.73 (2H, m), 0.76–0.93 (4H, m), 1.27 (3H, s), 1.87–1.98 (1H, m), 4.14 (2H, s), 6.61 (1H, dd, J=1.5, 8.2Hz), 6.91–6.97 (1H, m), 7.05 (1H, d, J=8.2Hz), 7.30–7.46 (2H, m), 7.67–7.75 (2H, m), 10.68 (1H, s), 12.66–13.00 (1H, br). ESI-MS (m/z) : 346.2 (M+H) ⁺
70		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ ppm : 0.54–0.62 (2H, m), 0.69–0.76 (2H, m), 0.82–0.93 (4H, m), 1.33 (3H, s), 1.89–1.99 (1H, m), 4.11 (2H, s), 6.16 (1H, d, J=3.3Hz), 6.65 (1H, dd, J=1.5, 8.0Hz), 6.92–6.96 (1H, m), 7.03 (1H, d, J=3.3Hz), 7.20 (1H, d, J=8.0Hz), 10.71 (1H, s), 12.61–13.01 (1H, br). ESI-MS (m/z) : 336.2 (M+H) ⁺
71		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ ppm : 0.54–0.62 (2H, m), 0.65–0.72 (2H, m), 0.75–0.93 (4H, m), 1.24 (3H, s), 1.88–2.00 (1H, m), 4.11 (2H, s), 6.61 (1H, dd, J=1.5, 8.3Hz), 6.92–6.98 (1H, m), 7.01–7.18 (3H, m), 7.60–7.69 (1H, m), 10.73 (1H, s), 13.02–13.30 (1H, br). ESI-MS (m/z) : 364.1 (M+H) ⁺
72		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ ppm : 0.55–0.64 (2H, m), 0.69–0.78 (2H, m), 0.80–0.96 (4H, m), 1.33 (3H, s), 1.89–2.00 (1H, m), 4.42 (2H, s), 6.66 (1H, dd, J=1.5, 8.2Hz), 6.94–6.99 (1H, m), 7.16 (1H, d, J=8.2Hz), 8.17 (1H, s), 10.84 (1H, s), 12.68–13.16 (1H, br). ESI-MS (m/z) : 353.1 (M+H) ⁺
73		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ ppm : 0.65–0.73 (2H, m), 0.78–0.87 (2H, m), 1.28 (3H, s), 3.72 (3H, s), 4.29 (2H, s), 6.54 (1H, dd, J=2.3, 8.7Hz), 6.76 (1H, d, J=2.3Hz), 7.11 (1H, d, J=8.7Hz), 7.44–7.63 (2H, m), 8.63–8.70 (1H, m), 10.72 (1H, s), 13.51 (1H, s). ESI-MS (m/z) : 337.2 (M+H) ⁺

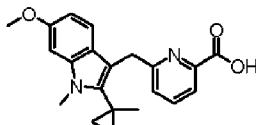
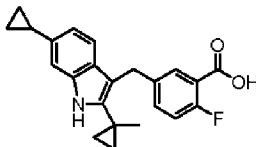
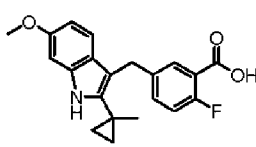
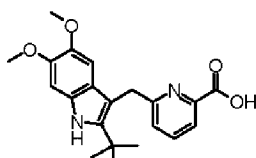
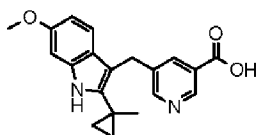
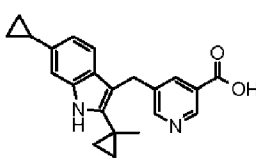
[0434] [表29]

Ex. No.	Str.	P.D.
74		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ ppm : 0.68–0.76 (2H, m), 0.79–0.89 (2H, m), 1.32 (3H, s), 3.73 (3H, s), 4.28 (2H, s), 6.56 (1H, dd, J=2.3, 8.5Hz), 6.76 (1H, d, J=2.3Hz), 6.91–6.98 (1H, m), 7.15 (1H, d, J=8.5Hz), 7.53 (1H, d, J=3.8Hz), 10.74 (1H, s), 12.78 (1H, s). ESI-MS (m/z) : 342.1 (M+H) ⁺
75		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ ppm : 0.64–0.87 (7H, m), 1.51 (2H, q, J=7.4Hz), 3.72 (3H, s), 4.72 (2H, s), 6.51 (1H, dd, J=2.3, 8.6Hz), 6.77 (1H, d, J=2.3Hz), 7.06 (1H, d, J=8.6Hz), 7.10–7.18 (1H, m), 7.71–7.86 (2H, m), 10.70 (1H, s). ESI-MS (m/z) : 351.2 (M+H) ⁺
76		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ ppm : 0.65–0.73 (2H, m), 0.77–0.85 (2H, m), 1.27 (3H, s), 3.72 (3H, s), 4.13 (2H, s), 6.52 (1H, dd, J=2.3, 8.6Hz), 6.75 (1H, d, J=2.3Hz), 7.05 (1H, d, J=8.6Hz), 7.31–7.48 (2H, m), 7.68–7.77 (2H, m), 10.69 (1H, s), 12.83 (1H, br s). ESI-MS (m/z) : 336.2 (M+H) ⁺
77		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ ppm : 0.68–0.75 (2H, m), 0.82–0.89 (2H, m), 1.33 (3H, s), 3.72 (3H, s), 4.11 (2H, s), 6.19 (1H, d, J=3.4Hz), 6.56 (1H, dd, J=2.3, 8.5Hz), 6.75 (1H, d, J=2.3Hz), 7.07 (1H, d, J=3.4Hz), 7.21 (1H, d, J=8.5Hz), 10.72 (1H, s), 12.78 (1H, br s). ESI-MS (m/z) : 326.1 (M+H) ⁺
78		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ ppm : 0.64–0.72 (2H, m), 0.75–0.83 (2H, m), 1.24 (3H, s), 3.72 (3H, s), 4.11 (2H, s), 6.53 (1H, dd, J=2.3, 8.7Hz), 6.76 (1H, d, J=2.3Hz), 7.00–7.19 (3H, m), 7.59–7.68 (1H, m), 10.73 (1H, s), 13.18 (1H, br s). ESI-MS (m/z) : 354.2 (M+H) ⁺
79		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ ppm : 0.69–0.77 (2H, m), 0.80–0.88 (2H, m), 1.32 (3H, s), 3.73 (3H, s), 4.42 (2H, s), 6.58 (1H, dd, J=2.3, 8.6Hz), 6.78 (1H, d, J=2.3Hz), 7.17 (1H, d, J=8.6Hz), 8.19 (1H, s), 10.84 (1H, s), 12.90 (1H, br s). ESI-MS (m/z) : 343.1 (M+H) ⁺

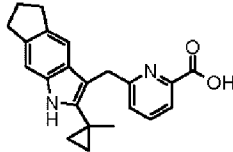
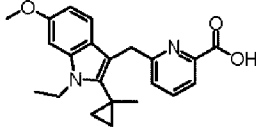
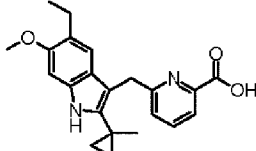
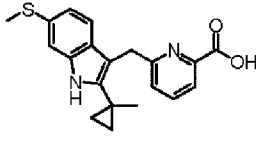
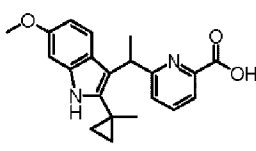
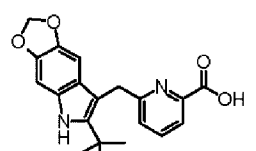
[0435] [表30]

Ex. No.	Str.	P.D.
80		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ ppm : 0.62–0.72 (2H, m), 0.76–0.90 (2H, m), 1.29 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.24 (3H, s), 4.27 (2H, s), 6.98–7.08 (2H, m), 7.10–7.18 (1H, m), 7.71–7.85 (2H, m), 10.61 (1H, s). ESI-MS (m/z) : 335.2 (M+H) ⁺
81		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ ppm : 0.66–0.90 (4H, m), 1.32 (3H, s), 3.72 (3H, s), 4.24 (2H, s), 6.56 (1H, dd, J=2.3, 8.6Hz), 6.76 (1H, d, J=2.3Hz), 7.08–7.12 (1H, m), 7.15 (1H, d, J=8.6Hz), 7.95 (1H, d, J=1.5Hz), 10.72 (1H, s), 12.57 (1H, br s). ESI-MS (m/z) : 342.1 (M+H) ⁺
82		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ ppm : 0.55–0.63 (2H, m), 0.66–0.95 (6H, m), 1.32 (3H, s), 1.89–2.00 (1H, m), 4.28 (2H, s), 6.65 (1H, dd, J=1.5, 8.3Hz), 6.90–6.98 (2H, m), 7.14 (1H, d, J=8.3Hz), 7.52 (1H, d, J=3.5Hz), 10.73 (1H, s), 12.78 (1H, br s). ESI-MS (m/z) : 352.1 (M+H) ⁺
83		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ ppm : 0.68–0.77 (2H, m), 0.85–0.93 (2H, m), 1.33 (3H, s), 4.32 (2H, s), 6.72 (1H, dd, J=2.2, 8.5Hz), 7.03 (1H, d, J=2.2Hz), 7.07 (1H, t, J=75.2Hz), 7.22 (1H, dd, J=1.3, 7.5Hz), 7.29 (1H, d, J=8.5Hz), 7.75–7.87 (2H, m), 11.05 (1H, s). ESI-MS (m/z) : 373.1 (M+H) ⁺
84		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ ppm : 0.54–0.63 (2H, m), 0.68–0.78 (2H, m), 0.80–0.94 (4H, m), 1.33 (3H, s), 1.89–1.99 (1H, m), 4.23 (2H, s), 6.67 (1H, dd, J=1.5, 8.2Hz), 6.92–6.97 (1H, m), 7.22 (1H, d, J=8.2Hz), 8.56 (1H, s), 10.77 (1H, s), 12.93 (1H, br s). ESI-MS (m/z) : 337.2 (M+H) ⁺
85		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ ppm : 0.55–0.63 (2H, m), 0.66–0.76 (2H, m), 0.79–0.94 (4H, m), 1.32 (3H, s), 1.88–1.99 (1H, m), 4.24 (2H, s), 6.61–6.68 (1H, m), 6.92–6.97 (1H, m), 7.07–7.11 (1H, m), 7.15 (1H, d, J=8.3Hz), 7.95 (1H, d, J=1.5Hz), 10.71 (1H, s), 12.54 (1H, s). ESI-MS (m/z) : 352.2 (M+H) ⁺

[0436] [表31]

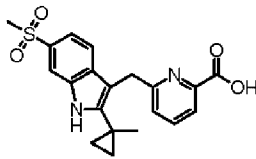
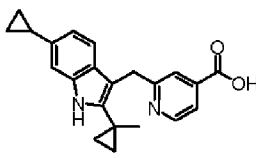
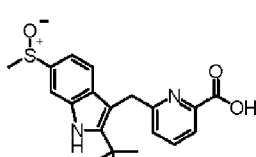
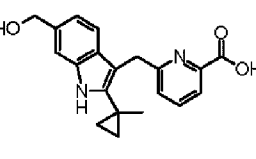
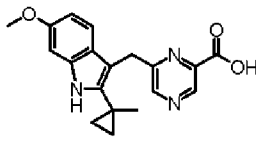
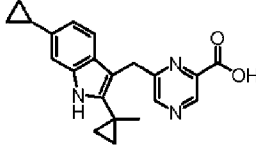
Ex. No.	Str.	P.D.
86		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ ppm : 0.75–0.96 (4H, m), 1.28 (3H, s), 3.69–3.80 (6H, m), 4.31 (2H, s), 6.56 (1H, dd, J=2.2, 8.5Hz), 6.90 (1H, d, J=2.2Hz), 7.18–7.26 (1H, m), 7.16 (1H, d, J=8.5Hz), 7.72–7.87 (2H, m). ESI-MS (m/z) : 351.2 (M+H) ⁺
87		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ ppm : 0.54–0.62 (2H, m), 0.65–0.73 (2H, m), 0.76–0.92 (4H, m), 1.26 (3H, s), 1.87–1.98 (1H, m), 4.10 (2H, s), 6.62 (1H, dd, J=1.5, 8.2Hz), 6.91–6.96 (1H, m), 7.05 (1H, d, J=8.2Hz), 7.16 (1H, dd, J=8.5, 10.8Hz), 7.34–7.42 (1H, m), 7.56–7.66 (1H, m), 10.69 (1H, s), 13.12 (1H, br s). ESI-MS (m/z) : 364.2 (M+H) ⁺
88		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ ppm : 0.64–0.73 (2H, m), 0.76–0.84 (2H, m), 1.26 (3H, s), 3.72 (3H, s), 4.09 (2H, s), 6.53 (1H, dd, J=2.3, 8.5Hz), 6.75 (1H, d, J=2.3Hz), 7.05 (1H, d, J=8.5Hz), 7.17 (1H, dd, J=8.4, 10.9Hz), 7.34–7.43 (1H, m), 7.58–7.65 (1H, m), 10.69 (1H, s), 13.12 (1H, br s). ESI-MS (m/z) : 354.2 (M+H) ⁺
89		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ ppm : 0.66–0.73 (2H, m), 0.80–0.88 (2H, m), 1.30 (3H, s), 3.64 (3H, s), 3.72 (3H, s), 4.27 (2H, s), 6.77 (1H, s), 6.91 (1H, s), 7.24 (1H, dd, J=1.5, 7.3Hz), 7.75–7.86 (2H, m), 10.56 (1H, s). ESI-MS (m/z) : 367.2 (M+H) ⁺
90		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ ppm : 0.66–0.74 (2H, m), 0.76–0.84 (2H, m), 1.25 (3H, s), 3.72 (3H, s), 4.17 (2H, s), 6.55 (1H, dd, J=2.3, 8.5Hz), 6.77 (1H, d, J=2.3Hz), 7.11 (1H, d, J=8.5Hz), 7.89–7.94 (1H, m), 8.68 (1H, d, J=2.0Hz), 8.86 (1H, d, J=1.8Hz), 10.75 (1H, s), 13.31 (1H, s). ESI-MS (m/z) : 337.1 (M+H) ⁺
91		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ ppm : 0.55–0.63 (2H, m), 0.66–0.75 (2H, m), 0.76–0.94 (4H, m), 1.25 (3H, s), 1.89–1.99 (1H, m), 4.18 (2H, s), 6.64 (1H, dd, J=1.5, 8.3Hz), 6.92–6.98 (1H, m), 7.10 (1H, d, J=8.3Hz), 7.88–7.93 (1H, m), 8.68 (1H, d, J=2.3Hz), 8.86 (1H, d, J=2.0Hz), 10.75 (1H, s), 13.31 (1H, br s). ESI-MS (m/z) : 347.2 (M+H) ⁺

[0437] [表32]

Ex. No.	Str.	P.D.
92		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ ppm : 0.64–0.72 (2H, m), 0.81–0.89 (2H, m), 1.30 (3H, s), 1.96 (2H, quintet, J=7.2Hz), 2.78 (2H, t, J=7.2Hz), 2.85 (2H, t, J=7.2Hz), 4.28 (2H, s), 7.05 (1H, s), 7.08 (1H, s), 7.12–7.19 (1H, m), 7.73–7.85 (2H, m), 10.63 (1H, s). ESI-MS (m/z) : 347.2 (M+H) ⁺
93		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ ppm : 0.73–1.00 (4H, m), 1.28 (3H, s), 1.31–1.39 (3H, m), 3.77 (3H, s), 4.21–4.41 (4H, m), 6.56 (1H, dd, J=2.2, 8.7Hz), 6.88 (1H, d, J=2.2Hz), 7.12–7.24 (2H, m), 7.72–7.87 (2H, m). ESI-MS (m/z) : 365.2 (M+H) ⁺
94		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ ppm : 0.62–0.72 (2H, m), 0.79–0.88 (2H, m), 0.99–1.09 (3H, m), 1.30 (3H, s), 3.75 (3H, s), 4.26 (2H, s), 6.74 (1H, s), 7.03 (1H, s), 7.17–7.24 (1H, m), 7.74–7.86 (2H, m), 10.59 (1H, s). ESI-MS (m/z) : 365.2 (M+H) ⁺
95		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ ppm : 0.68–0.76 (2H, m), 0.84–0.93 (2H, m), 1.32 (3H, s), 2.43 (3H, s), 4.30 (2H, s), 6.85 (1H, dd, J=1.8, 8.3Hz), 7.15–7.25 (3H, m), 7.74–7.86 (2H, m), 10.92 (1H, s). ESI-MS (m/z) : 353.1 (M+H) ⁺
96		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ ppm : 0.67–0.99 (4H, m), 1.38 (3H, s), 1.75 (3H, d, J=7.3Hz), 3.69 (3H, s), 4.72 (1H, q, J=7.3Hz), 6.45 (1H, dd, J=2.3, 8.7Hz), 6.72 (1H, d, J=2.3Hz), 7.24 (1H, d, J=8.7Hz), 7.34–7.42 (1H, m), 7.72–7.86 (2H, m), 10.65 (1H, s), 12.70–13.32 (1H, br). ESI-MS (m/z) : 351.2 (M+H) ⁺
97		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ ppm : 0.63–0.72 (2H, m), 0.79–0.88 (2H, m), 1.29 (3H, s), 4.24 (2H, s), 5.84 (2H, s), 6.73–6.79 (2H, m), 7.23 (1H, dd, J=1.5, 7.3Hz), 7.75–7.87 (2H, m), 10.71 (1H, s). ESI-MS (m/z) : 351.1 (M+H) ⁺

[0438]

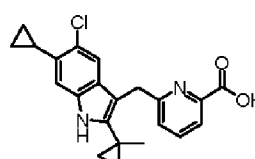
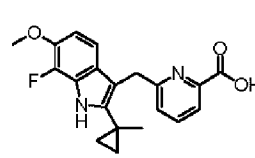
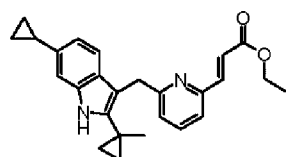
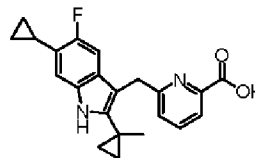
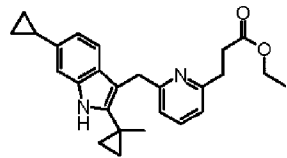
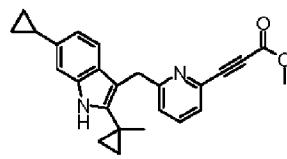
[表33]

Ex. No.	Str.	P.D.
98		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ ppm : 0.74–0.83 (2H, m), 0.90–1.01 (2H, m), 1.36 (3H, s), 3.11 (3H, s), 4.38 (2H, s), 7.22–7.31 (1H, m), 7.39 (1H, dd, J=1.6, 8.4Hz), 7.55 (1H, d, J=8.4Hz), 7.75–7.88 (3H, m), 11.59 (1H, s). ESI-MS (m/z) : 385.1 (M+H) ⁺
99		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ ppm : 0.52–0.63 (2H, m), 0.65–0.73 (2H, m), 0.76–0.96 (4H, m), 1.28 (3H, s), 1.87–2.00 (1H, m), 4.30 (2H, s), 6.62 (1H, dd, J=1.5, 8.2Hz), 6.90–6.97 (1H, m), 7.11 (1H, d, J=8.2Hz), 7.41–7.49 (1H, m), 7.58 (1H, dd, J=1.5, 5.0Hz), 8.63–8.70 (1H, m), 10.71 (1H, s), 13.51 (1H, br s). ESI-MS (m/z) : 347.1 (M+H) ⁺
100		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ ppm : 0.72–0.81 (2H, m), 0.88–0.98 (2H, m), 1.35 (3H, s), 2.67 (3H, s), 4.36 (2H, s), 7.12 (1H, dd, J=1.5, 8.3Hz), 7.22–7.30 (1H, m), 7.47 (1H, d, J=8.3Hz), 7.57–7.63 (1H, m), 7.74–7.88 (2H, m), 11.35 (1H, s), 12.60–13.60 (1H, br). ESI-MS (m/z) : 369.1 (M+H) ⁺
101		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ ppm : 0.67–0.75 (2H, m), 0.84–0.92 (2H, m), 1.32 (3H, s), 4.31 (2H, s), 4.50 (2H, br s), 4.86–5.10 (1H, br), 6.76–6.85 (1H, m), 7.12– 7.25 (3H, m), 7.72–7.85 (2H, m), 10.83 (1H, s). ESI-MS (m/z) : 337.2 (M+H) ⁺
102		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ ppm : 0.66–0.74 (2H, m), 0.84–0.92 (2H, m), 1.31 (3H, s), 3.71 (3H, s), 4.33 (2H, s), 6.55 (1H, dd, J=2.3, 8.6Hz), 6.75 (1H, d, J=2.3Hz), 7.20 (1H, d, J=8.6Hz), 8.60 (1H, s), 8.97 (1H, s), 10.75 (1H, s). ESI-MS (m/z) : 338.1 (M+H) ⁺
103		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ ppm : 0.52–0.76 (4H, m), 0.80–0.98 (4H, m), 1.32 (3H, s), 1.86–2.00 (1H, m), 4.33 (2H, s), 6.63 (1H, dd, J=1.4, 8.1Hz), 6.91–6.98 (1H, m), 7.19 (1H, d, J=8.1Hz), 8.60 (1H, s), 8.97 (1H, s), 10.76 (1H, s), 13.64 (1H, s). ESI-MS (m/z) : 348.2 (M+H) ⁺

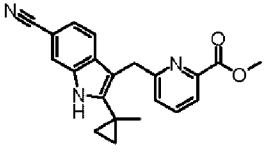
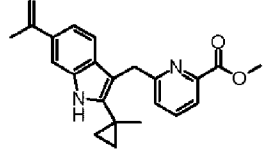
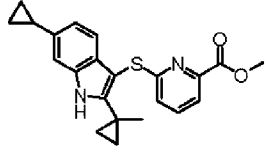
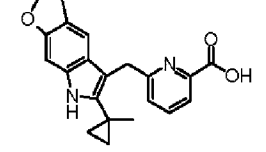
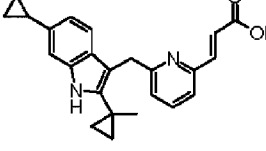
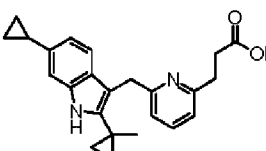
[表34]

Ex. No.	Str.	P.D.
104		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ ppm : 0.68–0.76 (2H, m), 0.85–0.94 (2H, m), 1.33 (3H, s), 4.32 (2H, s), 6.81–6.91 (1H, m), 6.95–7.04 (1H, m), 7.17–7.35 (3H, m), 7.74– 7.90 (2H, m), 10.91 (1H, s). ESI-MS (m/z) : 307.2 (M+H) ⁺
105		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ ppm : 0.36–0.48 (2H, m), 0.63–0.92 (6H, m), 1.30 (3H, s), 1.93–2.05 (1H, m), 3.77 (3H, s), 4.25 (2H, s), 6.73 (1H, s), 6.77 (1H, s), 7.15–7.27 (1H, m), 7.73–7.87 (2H, m), 10.58 (1H, s). ESI-MS (m/z) : 377.2 (M+H) ⁺
106		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ ppm : 0.65–0.73 (2H, m), 0.74–0.94 (5H, m), 1.31 (3H, s), 1.37–1.52 (2H, m), 2.41–2.55 (2H, m), 3.74 (3H, s), 4.26 (2H, s), 6.74 (1H, s), 6.99 (1H, s), 7.16–7.24 (1H, m), 7.73–7.85 (2H, m), 10.58 (1H, s). ESI-MS (m/z) : 379.2 (M+H) ⁺
107		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ ppm : 1.47 (3H, s), 1.76–1.88 (1H, m), 2.01–2.20 (3H, m), 2.42–2.55 (2H, m), 3.72 (3H, s), 4.14 (2H, s), 6.52 (1H, dd, J=2.2, 8.5Hz), 6.79 (1H, d, J=2.2Hz), 7.07 (1H, d, J=8.5Hz), 7.14–7.20 (1H, m), 7.72–7.86 (2H, m), 10.45 (1H, s). ESI-MS (m/z) : 351.2 (M+H) ⁺
108		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ ppm : 0.65–0.73 (2H, m), 0.77–0.90 (5H, m), 1.12–1.48 (7H, m), 2.40– 2.56 (2H, m), 3.74 (3H, s), 4.26 (2H, s), 6.73 (1H, s), 6.97 (1H, s), 7.16–7.25 (1H, m), 7.73–7.88 (2H, m), 10.58 (1H, s). ESI-MS (m/z) : 393.2 (M+H) ⁺
109		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ ppm : 0.54–0.65 (2H, m), 0.83–0.96 (2H, m), 1.47 (3H, s), 1.74–2.20 (5H, m), 2.42–2.56 (2H, m), 4.15 (2H, s), 6.60 (1H, dd, J=1.5, 8.2Hz), 6.94–7.01 (1H, m), 7.05 (1H, d, J=8.2Hz), 7.12–7.20 (1H, m), 7.72–7.87 (2H, m), 10.45 (1H, s). ESI-MS (m/z) : 361.2 (M+H) ⁺

[表35]

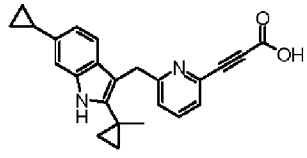
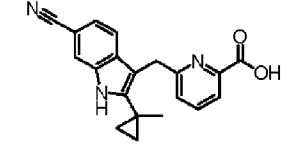
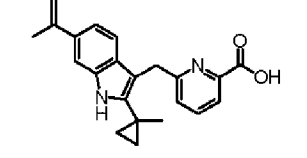
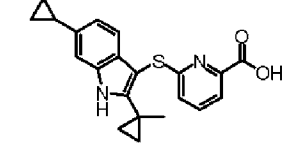
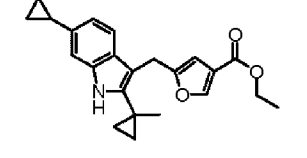
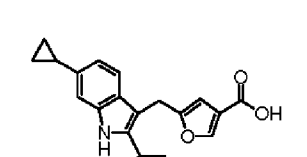
Ex. No.	Str.	P.D.
110		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ ppm : 0.54-0.62 (2H, m), 0.67-0.76 (2H, m), 0.80-1.02 (4H, m), 1.30 (3H, s), 2.05-2.15 (1H, m), 4.28 (2H, s), 6.91 (1H, s), 7.21-7.28 (1H, m), 7.35 (1H, s), 7.76-7.89 (2H, m), 10.92 (1H, s). ESI-MS (m/z) : 381.1 (M+H) ⁺
111		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ ppm : 0.66-0.75 (2H, m), 0.86-0.95 (2H, m), 1.32 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.28 (2H, s), 6.72-6.82 (1H, m), 6.98 (1H, d, J=8.5Hz), 7.17-7.26 (1H, m), 7.75-7.87 (2H, m), 11.17 (1H, s). ESI-MS (m/z) : 355.1 (M+H) ⁺
112		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ppm : 0.70-0.65 (2H, m), 0.75-0.70 (2H, m), 0.90-0.85 (2H, m), 0.96-0.90 (2H, m), 1.34 (3H, s), 1.35 (3H, t, J=7.3Hz), 2.01-1.93 (1H, m), 4.29 (2H, q, J=7.3Hz), 4.37 (2H, s), 6.78 (1H, dd, J=7.9, 1.2Hz), 6.93 (1H, d, J=7.9Hz), 6.97 (1H, d, J=15.9Hz), 7.02 (1H, d, J=1.2Hz), 7.21 (1H, d, J=7.9Hz), 7.23 (1H, d, J=7.9Hz), 7.47 (1H, t, J=7.9Hz), 7.71 (1H, d, J=15.9Hz), 7.81 (1H, br s).
113		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ ppm : 0.56-0.64 (2H, m), 0.67-0.75 (2H, m), 0.82-0.97 (4H, m), 1.30 (3H, s), 1.96-2.07 (1H, m), 4.26 (2H, s), 6.80 (1H, d, J=6.5Hz), 7.01 (1H, d, J=11.5Hz), 7.22-7.27 (1H, m), 7.75-7.86 (2H, m), 10.80 (1H, s). ESI-MS (m/z) : 365.2 (M+H) ⁺
114		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ppm : 0.64-0.73 (4H, m), 0.83-0.88 (2H, m), 0.88-0.95 (2H, m), 1.25 (3H, t, J=7.3Hz), 1.33 (3H, s), 1.93-2.01 (1H, m), 2.83 (2H, t, J=7.3Hz), 3.13 (2H, t, J=7.3Hz), 4.14 (2H, q, J=7.3Hz), 4.32 (2H, s), 6.74 (1H, d, J=7.9Hz), 6.77 (1H, d, J=7.9Hz), 6.94 (1H, d, J=7.9Hz), 7.01 (1H, s), 7.20 (1H, d, J=7.9Hz), 7.34 (1H, t, J=7.9Hz), 7.79 (1H, brs).
115		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ppm : 0.65-0.75 (4H, m), 0.81-0.85 (2H, m), 0.90-0.95 (2H, m), 1.31 (3H, s), 1.93-2.02 (1H, m), 3.86 (3H, s), 4.39 (2H, s), 6.78 (1H, d, J=7.9Hz), 6.97 (1H, d, J=7.9Hz), 7.02 (1H, s), 7.15 (1H, d, J=7.9Hz), 7.39 (1H, d, J=7.9Hz), 7.47 (1H, t, J=7.9Hz), 7.84 (1H, brs).

[0441] [表36]

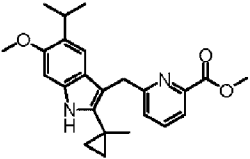
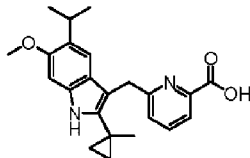
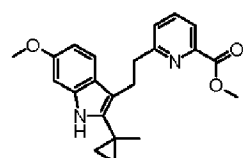
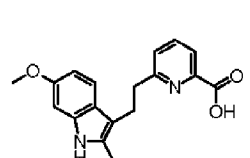
Ex. No.	Str.	P.D.
116		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.78–0.83 (2H, m), 0.89–0.94 (2H, m), 1.38 (3H, s), 4.05 (3H, s), 4.53 (2H, s), 7.01 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.24 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.35 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.63 (1H, s), 7.64 (1H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 7.96 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 8.30 (1H, s).
117		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.71–0.75 (2H, m), 0.84–0.89 (2H, m), 1.34 (3H, s), 2.19 (3H, s), 4.05 (3H, s), 4.53 (2H, s), 5.01–5.04 (1H, m), 5.33–5.37 (1H, m), 7.07 (1H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 7.18–7.20 (2H, m), 7.38–7.42 (1H, m), 7.59 (1H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 7.94 (1H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 7.97 (1H, brs).
118		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.67–0.73 (2H, m), 0.74–0.78 (2H, m), 0.93–1.00 (4H, m), 1.38 (3H, s), 1.96–2.03 (1H, m), 4.01 (3H, s), 6.70 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 6.88 (1H, dd, $J=7.9, 1.2\text{Hz}$), 7.09 (1H, brs), 7.35 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.41 (1H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 7.74 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 8.28 (1H, brs).
119		$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm : 0.62–0.69 (2H, m), 0.79–0.85 (2H, m), 1.28 (3H, s), 3.07 (2H, t, $J=8.6\text{Hz}$), 4.24 (2H, s), 4.42 (2H, t, $J=8.6\text{Hz}$), 6.56 (1H, s), 7.04 (1H, s), 7.14 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.74 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.79 (1H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 10.56 (1H, s), 13.04 (1H, br s).
120		$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm : 0.54–0.60 (2H, m), 0.69–0.75 (2H, m), 0.84–0.93 (4H, m), 1.32 (3H, s), 1.89–1.98 (1H, m), 4.28 (2H, s), 6.62 (1H, dd, $J=7.9, 1.2\text{Hz}$), 6.90 (1H, d, $J=15.9\text{Hz}$), 6.94 (1H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 7.12 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.17 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.60 (1H, t, $J=15.9\text{Hz}$), 7.56–7.65 (1H, m), 7.77 (1H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 10.72 (1H, s).
121		$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm : 0.56–0.63 (2H, m), 0.68–0.74 (2H, m), 0.78–0.85 (2H, m), 0.88–0.93 (2H, m), 1.27 (3H, s), 1.90–2.00 (1H, m), 2.80–2.90 (2H, m), 3.15–3.28 (2H, m), 4.46 (2H, s), 6.65 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 6.98 (1H, s), 7.00–7.10 (1H, m), 7.11 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.53–7.70 (1H, br), 8.00–8.15 (1H, br), 10.89 (1H, br s).

[0442]

[表37]

Ex. No.	Str.	P.D.
122		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ ppm : 0.55–0.61 (2H, m), 0.67–0.73 (2H, m), 0.80–0.93 (4H, m), 1.29 (3H, s), 1.88–1.98 (1H, m), 4.22 (2H, s), 6.01 (1H, d, J=7.9Hz), 6.94 (1H, s), 7.09 (1H, d, J=7.9Hz), 7.11 (1H, d, J=7.9Hz), 7.50 (1H, d, J=7.9Hz), 7.70 (1H, t, J=7.9Hz), 10.71 (1H, s).
123		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ ppm : 0.73–0.80 (2H, m), 0.91–0.96 (2H, m), 1.34 (3H, s), 4.36 (2H, s), 7.21 (1H, dd, J=7.3, 1.2Hz), 7.24 (1H, d, J=7.3Hz), 7.49 (1H, d, J=7.3Hz), 7.69 (1H, d, J=1.2Hz), 7.80 (1H, t, J=7.3Hz), 7.83 (1H, d, J=7.3Hz), 11.58 (1H, br s).
124		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ ppm : 0.70–0.75 (2H, m), 0.86–0.92 (2H, m), 1.33 (3H, s), 2.12 (3H, s), 4.32 (2H, s), 4.98 (1H, br), 5.32 (1H, br), 7.09 (1H, dd, J=7.9, 1.8Hz), 7.21 (2H, d, J=7.9Hz), 7.32 (1H, d, J=1.8Hz), 7.78 (1H, t, J=7.9Hz), 7.83 (1H, d, J=7.9Hz), 10.92 (1H, br s).
125		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ ppm : 0.60–0.66 (2H, m), 0.71–0.77 (2H, m), 0.90–0.97 (4H, m), 1.36 (3H, s), 1.95–2.23 (1H, m), 6.48 (1H, d, J=7.3Hz), 6.77 (1H, dd, J=7.3, 1.2Hz), 7.09 (1H, brs), 7.15 (1H, d, J=7.3Hz), 7.57 (1H, t, J=7.3Hz), 7.59 (1H, d, J=7.3Hz), 11.53 (1H, br s).
126		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ppm : 0.62–0.77 (4H, m), 0.84–0.98 (4H, m), 1.29 (3H, t, J=7.1Hz), 1.36 (3H, s), 1.92–2.03 (1H, m), 4.09–4.16 (2H, m), 4.23 (2H, q, J=7.1Hz), 6.21–6.26 (1H, m), 6.77–6.86 (1H, m), 6.97–7.03 (1H, m), 7.29 (1H, d, J=8.0Hz), 7.69–7.89 (2H, m).
127		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ ppm : 0.54–0.62 (2H, m), 0.68–0.77 (2H, m), 0.80–0.95 (4H, m), 1.32 (3H, s), 1.89–2.00 (1H, m), 4.07 (2H, s), 6.20 (1H, d, J=0.8Hz), 6.65 (1H, dd, J=1.5, 8.2Hz), 6.91–6.96 (1H, m), 7.19 (1H, d, J=8.2Hz), 8.08 (1H, d, J=0.8Hz), 10.69 (1H, s), 12.28–12.68 (1H, br). ESI-MS (m/z) : 336.2 (M+H) ⁺

[表38]

Ex. No.	Structure	Physical Data
128		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.66–0.74 (2H, m), 0.78–0.87 (2H, m), 1.13 (6H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 1.31 (3H, s), 3.21–3.35 (1H, m), 3.84 (3H, s), 4.05 (3H, s), 4.51 (2H, s), 6.80 (1H, s), 7.05–7.16 (2H, m), 7.60 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.73–7.88 (1H, br), 7.91–7.99 (1H, m).
129		$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 0.66–0.75 (2H, m), 0.81–0.89 (2H, m), 1.06 (6H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.32 (3H, s), 3.10–3.25 (1H, m), 3.75 (3H, s), 4.27 (2H, s), 6.73 (1H, s), 7.06 (1H, s), 7.21–7.29 (1H, m), 7.74–7.87 (2H, m), 10.57 (1H, s). ESI-MS (m/z) : 379.2 ($M+H$) $^+$
130		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.61–0.75 (4H, m), 1.21 (3H, s), 3.18–3.35 (4H, m), 3.83 (3H, s), 4.03 (3H, s), 6.72 (1H, dd, $J=2.2, 8.5\text{Hz}$), 6.79 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 7.10 (1H, dd, $J=1.0, 7.8\text{Hz}$), 7.37 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.56–7.74 (2H, m), 7.94 (1H, dd, $J=1.0, 7.8\text{Hz}$).
131		$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 0.63–0.69 (2H, m), 0.71–0.78 (2H, m), 1.24 (3H, s), 3.05–3.15 (4H, m), 3.73 (3H, s), 6.57 (1H, dd, $J=2.3, 8.6\text{Hz}$), 6.73 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 7.30 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.35 (1H, dd, $J=1.3, 7.5\text{Hz}$), 7.76–7.90 (2H, m), 10.50 (1H, s). ESI-MS (m/z) : 351.2 ($M+H$) $^+$

[0444] 比較例 1

特許文献 1 に記載の方法で、6-(2-シクロプロピル-6-メトキシ-1H-インドール-3-イルメチル)ピリジン-2-カルボン酸を合成した。

[0445] 比較例 2

対応する出発物質及び反応剤を用い、比較例 1 と同様の方法で、6-(2-シクロブチル-6-メトキシ-1H-インドール-3-イルメチル)ピリジン-2-カルボン酸を合成した。

[0446] 試験例 1

EP₁受容体拮抗作用確認試験

[0447] (1) ラット EP₁発現ベクターの調製

Rat Kidney BD Marathon-Ready cDNA (日本ベクトン・ディッキンソン株式会社) を鋳型として、配列番号 1 に示したフォワードプライマーおよび配列番号 2 に示したリバースプライマーを使用し、KOD-Plus-Ver 2.0 (東洋紡績株式会社) を用いて 1 回目の PCR を行った。さらに、この増幅産物を鋳型とし、配列番号 3 に示したフォワードプライマーおよび配列番号 4 に示したリバースプライマーを使用し、さらに同様に 2 回目の PCR を行った。2 回目の PCR で得られた増幅産物をベクター (p cDNA 3.1 D/V5-His-TOPO (登録商標)、インビトロジェン株式会社) に組み込んだ。常法により、この増幅産物を組み込んだベクターを大腸菌 (ワンショット TOP10 コンピテントセル、インビトロジェン株式会社) に導入し形質転換した。この形質転換した大腸菌を LB 寒天培地にて 1 日培養した。培養後、コロニーを選択し、50 μ g/mL のアンピシリンを含む LB 液体培地にて培養した。培養後、QIAprep Spin Miniprep Kit (株式会社キアゲン) を用いてベクターを精製した。このベクターの挿入部位の塩基配列 (配列番号 5) を公知のデータベース (NCBI) のアクセッション番号 NM_013100 で登録されているラット EP₁ の塩基配列 (P t g e r 1) と比較したところ、1 塩基以外全て一致していた。また、この塩基配列によって翻訳されたアミノ酸配列は、NCBI のアクセッション番号 NP_037232 で登録されているラット EP₁ 受容体のアミノ酸配列と完全に一致した。したがって、クローニングした遺伝子配列はラット EP₁ 受容体の塩基配列であり、得られたアミノ酸配列はラット EP₁ 受容体であることが確認された。配列番号 5 に示した核酸が挿入された p cDNA 3.1 D/V5-His-TOPO (登録商標) をラット EP₁ 発現ベクターとした。

[0448] (2) ラット EP₁ 受容体発現細胞の調製

[0449] (2-1) COS-1 細胞培養

COS-1 細胞 (大日本住友製薬) は抗生物質としてペニシリンーストレプトマイシン溶液 (インビトロジェン株式会社、最終濃度: ベンジルペニシ

リンとして 100 U/mL ；ストレプトマイシンとして $100\text{ }\mu\text{g/mL}$ ）、MEM非必須アミノ酸（インビトロジェン株式会社、最終濃度： 0.1 mM ）および胎児牛血清（三光純薬株式会社、最終濃度： 10% ）を添加したD-MEM液体培地（高グルコースおよびL-グルタミン含有、インビトロジェン株式会社）を用いて、 $5\%\text{ CO}_2$ ガス条件のインキュベーター内で 37°C にてコンフルエントに達するまで培養した。

[0450] (2-2) COS-1細胞の継代

コンフルエントに達した細胞を 0.05% トリプシン/ $0.53\text{ mM EDTA}\cdot 4\text{ Na}$ （インビトロジェン株式会社）にて剥がし、上記液体培地にて再懸濁した。再懸濁した細胞を上記液体培地にてスプレッドレシオが $1:4$ から $1:8$ になるように希釈し、培養した。

[0451] (2-3) ラットEP₁発現ベクター導入用細胞の準備

コンフルエントに達した細胞を 0.05% トリプシン/ $0.53\text{ mM EDTA}\cdot 4\text{ Na}$ にて剥がし、MEM非必須アミノ酸（最終濃度： 0.1 mM ）及び胎児牛血清（最終濃度： 10% ）を添加したD-MEM液体培地（高グルコース及びL-グルタミン含有、インビトロジェン株式会社）にて再懸濁した。この再懸濁した細胞懸濁液をポリD-リジンコートした96ウェルマイクロプレート（BD BioCoat（登録商標）、日本ベクトン・ディッキンソン株式会社）の各ウェルに細胞数 5×10^4 個/液体培地 $100\text{ }\mu\text{L}$ /ウェルになるように液体培地にて調製し、この細胞調製液を $100\text{ }\mu\text{L}$ ずつ各ウェルに分注し、播種した。播種後、その細胞を $5\%\text{ CO}_2$ ガス条件のインキュベーター内で 37°C にて培養した。このラットEP₁発現ベクターの導入用細胞が接着した時点（播種約2時間後）に下記に示す手順でラットEP₁発現ベクターの導入を行った。

[0452] (2-4) ラットEP₁発現ベクター導入

[0453] ラットEP₁発現ベクターの導入のために、リポフェクタミン2000（インビトロジェン株式会社）を使用した。ラットEP₁発現ベクターを $200\text{ ng}/25\text{ }\mu\text{L}$ /ウェルになるようにOPTI-MEM（登録商標）IR

Reduced-Serum Medium (インビトロジェン株式会社) にて希釈した。同時に、リポフェクタミン2000 (インビトロジェン株式会社) を $0.5 \mu\text{L} / 25 \mu\text{L} / \text{ウェル}$ になるように、OPTI-MEM (登録商標) Reduced-Serum Medium (インビトロジェン株式会社) にて希釈し、室温にて5分間インキュベートした。5分間のインキュベート後、ラットEP₁発現ベクター／リポフェクタミン2000の複合体形成のために、希釈したラットEP₁発現ベクターと希釈したリポフェクタミン2000とを混合し、室温にて30分間インキュベートした。30分間のインキュベート後、ラットEP₁発現ベクター／リポフェクタミン2000の複合体を上記ラットEP₁発現ベクター導入用細胞に $50 \mu\text{L} / \text{ウェル}$ ずつ分注した。このラットEP₁発現ベクター／リポフェクタミン2000の複合体が分注された細胞を5%CO₂ガス条件のインキュベーター内で37℃にて20時間培養した。20時間の培養後、この細胞をラットEP₁受容体発現細胞として、細胞内カルシウム濃度の測定に使用した。

[0454] (3) 細胞内カルシウム濃度上昇抑制作用の検討

[0455] ラットEP₁受容体発現細胞を用いて、プロスタグランジンE₂誘発細胞内カルシウム濃度の上昇に対する各試験化合物の抑制効果を以下に示した方法にて検討した。

[0456] 各試験化合物の10mMジメチルスルホキシド溶液をアッセイバッファー(20mMHEPES／Hank's Balanced Salt Solution (HBSS)、pH7.2)にて希釈した。ラットEP₁受容体発現細胞をアッセイバッファーにて洗浄した。蛍光カルシウム指示薬(Calcium kit II, Fluo4 (株式会社 同仁化学研究所) : 同製品プロトコールで調製、インビトロジェン株式会社、2.5mMプロベネシドを含む) $100 \mu\text{L}$ を各ウェルに添加し、37℃にて60分間、インキュベーター内にてインキュベートした。その後、速やかに細胞内カルシウム濃度を測定した。細胞内カルシウム濃度は、FDSS (登録商標) 7000 (浜松ホトニクス社製) を用いて蛍光シグナルとして測定した。蛍光シグナ

ル読み込み開始から20秒後に各試験化合物50 μ L（最終濃度：1nM～10 μ M）を各ウェルに添加し、60秒間蛍光シグナルを測定した。その後、50 μ LプロスタグランジンE₂バッファー溶液を各ウェルに添加し（最終濃度10nM）、60秒間蛍光シグナルを測定した。

[0457] 上記方法において、試験化合物の代わりにアッセイバッファーを添加したときのプロスタグランジンE₂添加時に得られた蛍光シグナルを100%、試験化合物およびプロスタグランジンE₂のいずれも添加しない時に得られたシグナルを0%とし、試験化合物の濃度－反応曲線から50%の阻害を示す濃度をIC₅₀値とした。EP₁受容体拮抗作用の値として、得られた各試験化合物のIC₅₀値を以下の表39に示した。

[0458]

[表39]

Ex. No.	IC ₅₀ (nM)	Ex. No.	IC ₅₀ (nM)
57	17	83	20
58	10	92	19
59	69	94	23
60	25	95	49
61	64	103	21
63	31	105	58
64	11	106	13
65	33	107	83
66	15	108	21
67	23	109	27
68	18	110	9
71	22	113	3
72	20	120	40
75	43	122	37
76	74	124	17
78	85	125	4
80	8	129	86

[0459] 表39に示したように、本発明の化合物は強力なEP₁受容体拮抗作用を示した。

[0460] また、実施例57および107と比較例1および2のIC₅₀値の比較を以下の表40に示した。

[表40]

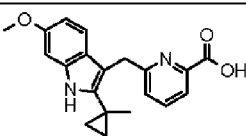
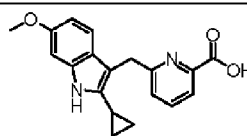
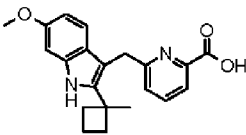
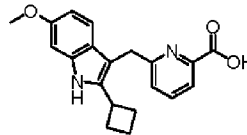
Ex. No.	IC ₅₀ (nM)	Str.		IC ₅₀ (nM)	Str.
57	17		比較例1	56	
107	83		比較例2	232	

表40に示したように、比較例1および比較例2のC₃₋₆シクロアルキル基に、さらにC₁₋₆アルキル基が置換した本願化合物は、比較例1および比較例2の化合物に対し、優れたEP₁受容体拮抗作用を示した。

[0461] 試験例2

サルプロストン誘発膀胱収縮に対する化合物の抑制効果

[0462] 雌性SDラットを用いた。ウレタン麻醉下（1.25g/kg、皮下投与）に気管カニューレ（Size 8、HBIKI）、投薬用大腿静脈カニューレ（23G針付きPE50）を挿入した。膀胱頂部から膀胱カニューレ（PE50）を挿入した。膀胱カニューレを三方活栓に接続し、一方を圧トランスデューサーに接続し、他方を生理食塩水にて満たしたシリンジに接続した。生理食塩水を膀胱に注入速度3.6mL/時で注入し、注入時の膀胱収縮圧を記録計（RECTI-HORITZ-8K、日本電気株式会社）にて記録した。排尿時の膀胱収縮圧が安定してから10分後に、サルプロストンを皮下投与（0.3mg/kg）した。その後、膀胱収縮圧が一定になった時点で被験薬（1.0mg/kg）を静脈内投与した。サルプロストン投与前10分間の平均膀胱収縮圧を基準値（0%）とした。また、被験薬投与直前10分間の平均膀胱収縮圧を最高膀胱収縮圧（100%）とした。被験薬投与後15分および60分における前後5分間の平均膀胱収縮圧を測定した。最高膀胱収縮圧に対してのこの測定値の比を次式により算出し、被験薬投与後の平均膀胱収縮率とした。

[0463] （被験薬投与後の平均膀胱収縮率（%））＝〔（被験薬投与後の平均膀胱収

縮圧) / (最高膀胱収縮圧)] × 100

[0464] さらに、最高膀胱収縮率 (100%) と被験薬投与後の平均膀胱収縮率 (%) との差分を次式により算出し、被験薬の膀胱収縮抑制率とした。

[0465] (膀胱収縮抑制率) = 100% - (被験薬投与後の平均膀胱収縮率 (%))

[0466] この結果を表 4 1 に示した。

[0467] [表41]

Ex. No.	膀胱収縮抑制率 (%)	
	15分	60分
57	88. 4	87. 6
58	99. 7	90. 9
64	79. 0	78. 8
65	77. 8	54. 3
66	88. 0	92. 2
67	84. 3	86. 2
80	85. 6	81. 2
92	88. 1	84. 9
94	94. 1	88. 5
比較例 1	53. 4	23. 8

[0468] 以上の結果、本願化合物は、生体内に投与された場合において、比較例 1 と比較して、膀胱収縮抑制が強力かつ持続的であることが判明した。

産業上の利用可能性

[0469] 本発明の化合物は、強力かつ持続的なEP₁受容体拮抗作用を有するので、PGE₂の刺激作用によるEP₁受容体の活性化に起因する疾患または症状の治療薬または予防薬として有用である。中でも、下部尿路症状（LUTS）、特に過活動膀胱症候群（OABs）の治療薬または予防薬として有用である。

配列表フリーテキスト

[0470] <配列表1>

配列番号1は、配列番号5のDNAを増幅するために使用されたフォワードプライマー（5'プライマー）の配列である。

<配列表2>

配列番号2は、配列番号5のDNAを増幅するために使用されたリバースプライマー（3'プライマー）の配列である。

<配列表3>

配列番号3は、配列番号5のDNAを増幅するために使用されたフォワードプライマー（5'プライマー）の配列である。

<配列番号4>

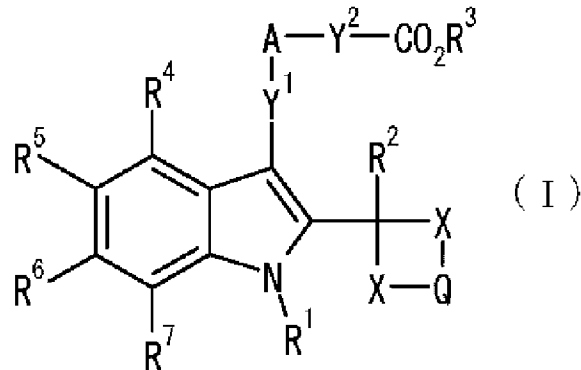
配列番号4は、配列番号5のDNAを増幅するために使用されたリバースプライマー（3'プライマー）の配列である。

<配列番号5>

配列番号5は、配列番号1、配列番号2、配列番号3および配列番号4のプライマーを用いて増幅された、ラットEP₁受容体を発現するためのDNA配列である。

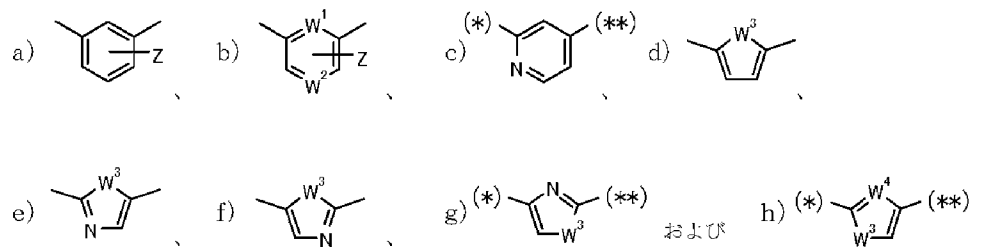
請求の範囲

[請求項1] 一般式 (I) で表される化合物、またはその薬理学的に許容される塩
[化1]



[式中、Aは、以下のa) ~ h) :

[化2]



からなる群から選択される基であり；

W¹およびW²は、一方が窒素原子であり、他方が=C H-または窒素原子であり；

W³は、酸素原子または硫黄原子であり；

W⁴は、=C H-または窒素原子であり；

Zは、水素原子またはハロゲン原子であり；

Y¹は、C₁₋₆アルキレン基または硫黄原子であり；

Y²は、単結合、C₁₋₆アルキレン基、C₂₋₄アルケニレン基またはC₂₋₄アルキニレン基であり；

R¹は、水素原子またはC₁₋₆アルキル基であり；

R²は、C₁₋₆アルキル基であり；

R^3 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基または C_{7-10} アラルキル基であり；

R^4 は、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基または C_{1-6} アルコキシ基であり；

R^5 は、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基または C_{3-6} シクロアルキル基であり、 R^6 は、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、ハロ C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、ハロ C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルスルファニル基、 C_{1-6} アルキルスルフィニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、シアノ基または C_{2-6} アルケニル基であるか、または、 R^5 と R^6 が、互いに結合して、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-O-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_2-O-$ 、 $-O-CH_2-O-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-O-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_3-O-$ 、 $-O-(CH_2)_2-O-$ 、 $-CH_2-O-(CH_2)_2-$ 、および $-(CH_2)_2-O-CH_2-$ からなる群から選択される基を形成し；

R^7 は、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基または C_{1-6} アルコキシ基であり；

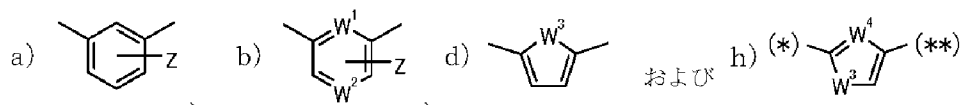
Xは、メチレン基であり；

Qは、メチレン基または単結合である。（ただし、（*）を付された結合は Y^1 と結合し、（**）を付された結合は Y^2 と結合することを表す。）。

[請求項2]

Aが、以下のa)、b)、d) およびh)：

[化3]



からなる群から選択される基であり；

R¹が水素原子であり；

R⁴が、水素原子であり；

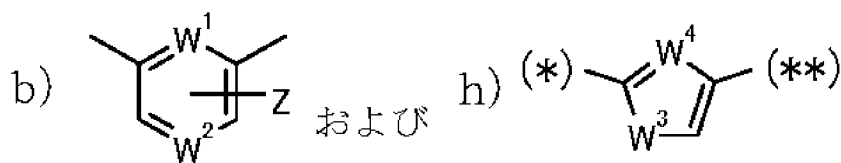
R⁷が、水素原子である、請求項1記載の化合物、またはその薬理的に許容される塩（ただし、（*）を付された結合はY¹と結合し、（**）を付された結合はY²と結合することを表す。））。]

[請求項3] Y²が、単結合、C₂₋₄アルケニレン基またはC₂₋₄アルキニレン基である、請求項2記載の化合物、またはその薬理的に許容される塩。

[請求項4] R³が水素原子である、請求項3記載の化合物、またはその薬理的に許容される塩。

[請求項5] Aが、以下のb) およびh)：

[化4]



からなる群から選択される基である、請求項4記載の化合物、またはその薬理的に許容される塩。

[請求項6] Qが単結合である、請求項5記載の化合物、またはその薬理的に許容される塩。

[請求項7] R⁵が水素原子、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基またはC₁₋₆アルコキシ基であり、R⁶が、水素原子、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基、ハロC₁₋₆アルキル基、ヒドロキシC₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、ハロC₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルキルスルファニル基、C₁₋₆アルキルスルフィニル基、C₁₋₆アルキルスルホニル基、C₃₋₆シクロアルキル基、シアノ基またはC₂₋₆アルケニル基であるか、または、R⁵とR⁶が、互いに結合して、-(CH₂)₃-, -O-(CH₂)₂-, -(CH₂)₂-O-, -(CH₂)₄-, -O-(CH₂)₃-, -(CH₂)₃-O-, -CH₂-O-(CH₂)₂-, および -(CH₂)₂-O-CH₂-からなる群から選択される基を形成する

、請求項6記載の化合物、またはその薬理的に許容される塩。

[請求項8] R^5 が水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基または C_{1-6} アルコキシ基であり、 R^6 がハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、ハロ C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルスルファニル基、 C_{3-6} シクロアルキル基または C_{2-6} アルケニル基であるか、または、 R^5 と R^6 が、互いに結合して、 $-(CH_2)_3-$ または $-(CH_2)_4-$ を形成する、請求項7記載の化合物、またはその薬理的に許容される塩。

[請求項9] 下記の群から選択される請求項1記載の化合物またはその薬理的に許容される塩：

6-[6-メトキシ-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルメチル]ピリジン-2-カルボン酸、

6-[6-シクロプロピル-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルメチル]ピリジン-2-カルボン酸、

6-[6-クロロ-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルメチル]ピリジン-2-カルボン酸、

6-[6-メチル-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルメチル]ピリジン-2-カルボン酸、

6-[6-エトキシ-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルメチル]ピリジン-2-カルボン酸、

6-[6-クロロ-5-メトキシ-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルメチル]ピリジン-2-カルボン酸、

6-[6-エチル-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルメチル]ピリジン-2-カルボン酸、

6-[5-クロロ-6-メトキシ-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルメチル]ピリジン-2-カルボン酸、

6-[6-イソプロピル-2-(1-メチルシクロプロピル)-1 H-インドール-3-イルメチル]ピリジン-2-カルボン酸、

6-[6-メトキシ-5-メチル-2-(1-メチルシクロプロピル)-1 H-インドール-3-イルメチル]ピリジン-2-カルボン酸、

6-[5-フルオロ-6-メトキシ-2-(1-メチルシクロプロピル)-1 H-インドール-3-イルメチル]ピリジン-2-カルボン酸、

3-[6-シクロプロピル-2-(1-メチルシクロプロピル)-1 H-インドール-3-イルメチル]-2-フルオロ安息香酸、

2-[6-シクロプロピル-2-(1-メチルシクロプロピル)-1 H-インドール-3-イルメチル]チアゾール-4-カルボン酸、

6-[2-(1-エチルシクロプロピル)-6-メトキシ-1 H-インドール-3-イルメチル]ピリジン-2-カルボン酸、

3-[6-メトキシ-2-(1-メチルシクロプロピル)-1 H-インドール-3-イルメチル]安息香酸、

2-フルオロ-3-[6-メトキシ-2-(1-メチルシクロプロピル)-1 H-インドール-3-イルメチル]安息香酸、

6-[5, 6-ジメチル-2-(1-メチルシクロプロピル)-1 H-インドール-3-イルメチル]ピリジン-2-カルボン酸、

6-[6-ジフルオロメトキシ-2-(1-メチルシクロプロピル)-1 H-インドール-3-イルメチル]ピリジン-2-カルボン酸、

6-[2-(1-メチルシクロプロピル)-1, 5, 6, 7-テトラヒドロシクロペンタ[f]インドール-3-イルメチル]ピリジン-2-カルボン酸、

6-[5-エチル-6-メトキシ-2-(1-メチルシクロプロピル)-1 H-インドール-3-イルメチル]ピリジン-2-カルボン酸、

6-[2-(1-メチルシクロプロピル)-6-(メチルスルファニル)-1H-インドール-3-イルメチル]ピリジン-2-カルボン酸、

6-[6-シクロプロピル-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルメチル]ピラジン-2-カルボン酸、

6-[5-シクロプロピル-6-メトキシ-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルメチル]ピリジン-2-カルボン酸、

6-[6-メトキシ-2-(1-メチルシクロプロピル)-5-プロピル-1H-インドール-3-イルメチル]ピリジン-2-カルボン酸、

6-[6-メトキシ-2-(1-メチルシクロブチル)-1H-インドール-3-イルメチル]ピリジン-2-カルボン酸、

6-[5-ブチル-6-メトキシ-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルメチル]ピリジン-2-カルボン酸、

6-[6-シクロプロピル-2-(1-メチルシクロブチル)-1H-インドール-3-イルメチル]ピリジン-2-カルボン酸、

6-[5-クロロ-6-シクロプロピル-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルメチル]ピリジン-2-カルボン酸、

6-[6-シクロプロピル-5-フルオロ-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルメチル]ピリジン-2-カルボン酸、

(E)-3-{6-[6-シクロプロピル-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-インドール-3-イルメチル]ピリジン-2-イル}アクリル酸、

{6-[6-シクロプロピル-2-(1-メチルシクロプロピル)-

1 H-インドール-3-イルメチル} ピリジン-2-イル} プロピオール酸、

6- [2- (1-メチルシクロプロピル) -6- (1-プロペン-2-イル) -1 H-インドール-3-イルメチル] ピリジン-2-カルボン酸、

6- [6-シクロプロピル-2- (1-メチルシクロプロピル) -1 H-インドール-3-イルスルファニル] ピリジン-2-カルボン酸、および

6- [5-イソプロピル-6-メトキシ-2- (1-メチルシクロプロピル) -1 H-インドール-3-イルメチル] ピリジン-2-カルボン酸。

[請求項10] 請求項1～9の何れか一項に記載の化合物、またはその薬理的に許容される塩を含有する、医薬組成物。

[請求項11] 以下からなる群：抗コリン薬、 α_1 アンタゴニスト、 β アゴニスト、5 α -リダクターゼ阻害薬、PDE阻害薬、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬、抗男性ホルモン、プロゲステロン系ホルモン、LH-RHアナログ、ニューロキニン阻害薬、抗利尿薬、カルシウムチャネルブロッカー、平滑筋直接作用薬、三環系抗うつ薬、カリウムチャネル調節薬、ナトリウムチャネルブロッカー、 H_1 ブロッカー、セロトニン再取り込み阻害薬、ノルエピネフリン再取り込み阻害薬、ドーパミン再取り込み阻害薬、GABAアゴニスト、TRPV1調節薬、エンドセリン拮抗薬、5-HT_{1A}アンタゴニスト、 α_1 アゴニスト、オピオイドアゴニスト、 P_2X アンタゴニスト、COX阻害薬、 σ アゴニスト、ムスカリンアゴニストから選択される少なくとも1種の薬剤を含む、請求項10記載の医薬組成物。

[請求項12] 請求項1～9の何れか一項に記載の化合物、またはその薬理的に許容される塩を含有する、EP₁受容体拮抗剤。

[請求項13] 請求項1～9の何れか一項に記載の化合物、またはその薬理的に許

容される塩を含有する、下部尿路症状の予防または治療剤。

[請求項14] 請求項1～9の何れか一項に記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩を有効量投与することからなる、下部尿路症状の予防または治療方法。

[請求項15] 下部尿路症状の予防または治療用の医薬組成物を製造するための、請求項1～9の何れか一項に記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩の使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/069347

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D209/18, A61K31/404, A61K31/4045, A61K31/4439, A61K31/497, A61K45/00, A61P13/02, A61P43/00, C07D401/06, C07D401/12, C07D403/06, C07D405/06, C07D409/06, C07D413/06, C07D417/06, C07D491/048, C07D491/056, C12N15/09

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

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2013
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2013	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2013

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

CAPLUS/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2011/013623 A1 (Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.), 03 February 2011 (03.02.2011), a whole article & US 2012/0122931 A1 & EP 2474530 A1 & CA 2768814 A & AU 2010279155 A & SG 178089 A & CN 102498097 A & MX 2012001275 A & NZ 597810 A & TW 201107309 A & KR 10-2012-0039038 A & IL 217705 D	1-13, 15



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
09 September, 2013 (09.09.13)

Date of mailing of the international search report
17 September, 2013 (17.09.13)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/069347

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2011/013624 A1 (Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.), 03 February 2011 (03.02.2011), a whole article & US 2012/0129890 A1 & EP 2460791 A1 & CA 2768816 A & CN 102498096 A & MX 2012001276 A & TW 201107315 A & KR 10-2012-0039037 A	1-13,15
P,A	WO 2012/102254 A1 (Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.), 02 August 2012 (02.08.2012), a whole article (Family: none)	1-13,15
P,A	WO 2012/102255 A1 (Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.), 02 August 2012 (02.08.2012), a whole article & TW 201309670 A	1-13,15
P,A	WO 2012/102297 A1 (Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd.), 02 August 2012 (02.08.2012), a whole article (Family: none)	1-13,15
P,A	JP 2012-167085 A (Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.), 06 September 2012 (06.09.2012), a whole article (Family: none)	1-13,15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/069347

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

*C07D209/18(2006.01)i, A61K31/404(2006.01)i, A61K31/4045(2006.01)i,
A61K31/4439(2006.01)i, A61K31/497(2006.01)i, A61K45/00(2006.01)i,
A61P13/02(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D401/06(2006.01)i,
C07D401/12(2006.01)i, C07D403/06(2006.01)i, C07D405/06(2006.01)i,
C07D409/06(2006.01)i, C07D413/06(2006.01)i, C07D417/06(2006.01)i,
C07D491/048(2006.01)i, C07D491/056(2006.01)i, C12N15/09(2006.01)n*

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/069347

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

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

1. ☒ Claims Nos.: 14
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
The invention of claim 14 pertains to a method for treatment of the human body.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. 特別ページ参照

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. C07D209/18, A61K31/404, A61K31/4045, A61K31/4439, A61K31/497, A61K45/00, A61P13/02, A61P43/00, C07D401/06, C07D401/12, C07D403/06, C07D405/06, C07D409/06, C07D413/06, C07D417/06, C07D491/048, C07D491/056, C12N15/09

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 1 3 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 3 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 3 年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	WO 2011/013623 A1 (キッセイ薬品工業株式会社) 2011.02.03, 全体 & US 2012/0122931 A1 & EP 2474530 A1 & CA 2768814 A & AU 2010279155 A & SG 178089 A & CN 102498097 A & MX 2012001275 A & NZ 597810 A & TW 201107309 A & KR 10-2012-0039038 A & IL 217705 D	1-13, 15
A	WO 2011/013624 A1 (キッセイ薬品工業株式会社) 2011.02.03, 全体 & US 2012/0129890 A1 & EP 2460791 A1 & CA 2768816 A & CN 102498096 A & MX 2012001276 A & TW 201107315 A & KR 10-2012-0039037 A	1-13, 15

☒ C 欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

0 9 . 0 9 . 2 0 1 3

国際調査報告の発送日

1 7 . 0 9 . 2 0 1 3

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (I S A / J P)

郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

伊藤 幸司

4 P

9 4 5 0

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 9 2

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
P, A	WO 2012/102254 A1 (キッセイ薬品工業株式会社) 2012. 08. 02, 全体 (ファミリーなし)	1-13, 15
P, A	WO 2012/102255 A1 (キッセイ薬品工業株式会社) 2012. 08. 02, 全体 & TW 201309670 A	1-13, 15
P, A	WO 2012/102297 A1 (杏林製薬株式会社) 2012. 08. 02, 全体 (ファミ リーなし)	1-13, 15
P, A	JP 2012-167085 A (キッセイ薬品工業株式会社) 2012. 09. 06, 全体 (ファミリーなし)	1-13, 15

発明の属する分野の分類

C07D209/18(2006.01)i, A61K31/404(2006.01)i, A61K31/4045(2006.01)i,
A61K31/4439(2006.01)i, A61K31/497(2006.01)i, A61K45/00(2006.01)i,
A61P13/02(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D401/06(2006.01)i,
C07D401/12(2006.01)i, C07D403/06(2006.01)i, C07D405/06(2006.01)i,
C07D409/06(2006.01)i, C07D413/06(2006.01)i, C07D417/06(2006.01)i,
C07D491/048(2006.01)i, C07D491/056(2006.01)i, C12N15/09(2006.01)n

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（P C T 17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求項 14 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求項 1 4に係る発明は、人体を処置する方法である。
2. ☐ 請求項 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求項 _____ は、従属請求の範囲であってP C T 規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- ☐ 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。