

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5698658号
(P5698658)

(45) 発行日 平成27年4月8日 (2015.4.8)

(24) 登録日 平成27年2月20日 (2015.2.20)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 217/14 (2006.01)

C O 7 D 217/14 C S P

C O 7 D 417/04 (2006.01)

C O 7 D 417/04

A 6 1 K 31/4375 (2006.01)

A 6 1 K 31/4375

A 6 1 K 31/4725 (2006.01)

A 6 1 K 31/4725

C O 7 D 405/12 (2006.01)

C O 7 D 405/12

請求項の数 7 (全 62 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2011-508333 (P2011-508333)
 (86) (22) 出願日 平成22年3月29日 (2010.3.29)
 (86) 国際出願番号 PCT/JP2010/055547
 (87) 国際公開番号 W02010/116915
 (87) 国際公開日 平成22年10月14日 (2010.10.14)
 審査請求日 平成25年3月6日 (2013.3.6)
 (31) 優先権主張番号 特願2009-91671 (P2009-91671)
 (32) 優先日 平成21年4月6日 (2009.4.6)
 (33) 優先権主張国 日本国 (JP)

(73) 特許権者 307010166
 第一三共株式会社
 東京都中央区日本橋本町三丁目5番1号
 (74) 代理人 100146581
 弁理士 石橋 公樹
 (74) 代理人 100113583
 弁理士 北野 範子
 (74) 代理人 100153039
 弁理士 今村 真有
 (74) 代理人 100160462
 弁理士 中村 有希子
 (74) 代理人 100161160
 弁理士 竹元 利泰
 (74) 代理人 100164460
 弁理士 児玉 博宣

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 置換フェニル基を有する環状化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の化合物群から選択される化合物又はその薬理上許容される塩。

8 - [4 - (モルホリン - 4 - イル) フェニル] - 1 , 6 - ナフチリジン - 2 - カルボキサミド、

4 - [4 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] イソキノリン - 6 - カルボキサミド、

4 - [4 - (プロパン - 2 - イルオキシ) フェニル] イソキノリン - 6 - カルボキサミド、

8 - [4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) フェニル] - 1 , 6 - ナフチリジン - 2 - カルボキサミド、

4 - [4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) フェニル] イソキノリン - 6 - カルボキサミド、

4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) イソキノリン - 6 - カルボキサミド、

4 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) イソキノリン - 6 - カルボキサミド、

4 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] イソキノリン - 6 - カルボキサミド、

8 - { 4 - [2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルオキシ) エトキシ] フェニル } - 1 , 6 - ナフチリジン - 2 - カルボキサミド、

4 - { 4 - [2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルオキシ) エトキシ] フェニル } イソキノリン - 6 - カルボキサミド、

N - メチル - 8 - { 4 - [2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルオキシ) エトキ

10

20

シ]フェニル}-1, 6-ナフチリジン-2-カルボキサミド、
 N-メチル-4-{4-[2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)エトキシ]フェニル}イソキノリン-6-カルボキサミド、
 N-エチル-8-{4-[2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)エトキシ]フェニル}-1, 6-ナフチリジン-2-カルボキサミド、
 8-{4-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エトキシ]フェニル}-1, 6-ナフチリジン-2-カルボキサミド、
 4-{4-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エトキシ]フェニル}イソキノリン-6-カルボキサミド、
 4-(4-クロロフェニル)イソキノリン-6-カルボキサミド、
 4-(4-フルオロフェニル)イソキノリン-6-カルボキサミド、
 8-(4-ヒドロキシフェニル)-1, 6-ナフチリジン-2-カルボキサミド、
 4-(4-ヒドロキシフェニル)イソキノリン-6-カルボキサミド、
 8-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-1, 6-ナフチリジン-2-カルボキサミド、
 4-(1H-インドール-5-イル)イソキノリン-6-カルボキサミド、
 4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)イソキノリン-6-カルボキサミド

【請求項2】

薬理上許容される塩が塩酸塩である、請求項1に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項3】

請求項1又は2に記載された化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。

【請求項4】

骨形成を促進するために用いられる、請求項3に記載された医薬組成物。

【請求項5】

骨代謝を改善するために用いられる、請求項3に記載された医薬組成物。

【請求項6】

骨代謝に関連する疾患を予防又は治療するために用いられる、請求項3に記載された医薬組成物。

【請求項7】

骨代謝に関連する疾患が、骨粗鬆症である、請求項6に記載された医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、骨代謝に関連する疾患、例えば、骨粗鬆症、線維性骨炎（副甲状腺機能亢進症）、骨軟化症、ページェット病などの予防又は治療のために有用な置換フェニル基を有する環状化合物又はその薬理上許容される塩に関する。

【背景技術】

【0002】

一般に、正常な骨代謝は、破骨細胞による骨吸収と骨芽細胞による骨形成が平衡状態にあり、恒常性が維持されている。この骨吸収と骨形成の平衡状態に偏りが生じた場合に、骨代謝に関連する疾病に罹患するものと考えられている。この疾患には、骨粗鬆症、線維性骨炎（副甲状腺機能亢進症）、骨軟化症、ページェット病などが含まれる。特に骨粗鬆症は、閉経後の女性や老人に多く、症状としては、腰痛等の疼痛及び骨折などがあり、特に老人の骨折は全身の衰弱や痴呆を起こすため重篤である。このような骨代謝に関連する疾患に対してはエストロゲン等のホルモン補充療法や破骨細胞の活動を抑制するビスホスホネート類及びカルシトニン類などの治療剤等が使用されている。

しかしながら、これらの治療剤の多くでは、骨吸収を抑制する作用等は報告されているものの、骨形成を促進させる作用を明確に示したものはない。特に老人性骨粗鬆症は骨代謝

10

20

30

40

50

回転の低下による骨形成能の低下が主たる要因となっていることが報告されており（非特許文献１）、骨形成を促進させる薬剤が有効であると考えられている。

【０００３】

そこで、高い臨床効果を有する経口投与可能な骨形成促進剤の開発が望まれている。

最近になって、アルカリホファターゼ誘導活性を有するベンゾチエピン誘導体（特許文献１、２）、Ｎ－キノリルアントラニル酸誘導体（特許文献３）、トリアゾロピリダジン誘導体（特許文献４）、チエノピリジン誘導体（特許文献５）が、骨形成促進や骨代謝に関連する疾患の治療に有用であることが報告されている。しかし、その臨床上的有用性は不明である。

【先行技術文献】

10

【特許文献】

【０００４】

【特許文献１】ＵＳ６３４６５２１

【特許文献２】ＵＳ６６３２８０７

【特許文献３】特開平９－１８８６６５

【特許文献４】ＵＳ７１７３０３３

【特許文献５】特開２００７－１３１６１７

【非特許文献】

【０００５】

【非特許文献１】New Eng. J. Med. 314, 1976 (1986)

20

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【０００６】

骨粗鬆症等の骨代謝に関連する疾患における疼痛及び骨折の危険を減少させるためには、骨量及び骨強度を増加させることが必要である。骨量及び骨強度を増加させる手段として効果が確実と考えられる骨芽細胞による骨形成を促進させること重要であると考えられる。したがって、本発明では、骨形成促進作用を示し、かつ安全性が高く経口投与が可能な新規な低分子化合物を提供することが課題である。

【課題を解決するための手段】

【０００７】

30

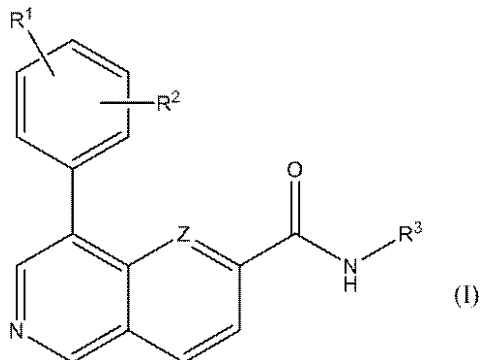
本発明者らは、骨形成促進作用を有する治療薬の開発を目的に鋭意研究した結果、強い骨形成促進作用を示し、骨代謝に関連する疾患の予防若しくは治療薬になり得る本発明の優れた化合物を見出し、本発明を完成した。

【０００８】

すなわち本発明は、

（１）一般式（Ⅰ）を有する化合物又はその薬理上許容される塩である。

【化１】



40

【０００９】

〔式中、各置換基は以下のように定義される。〕

R¹：置換基群 から選択される基

50

R^2 : 置換基群 から選択される基

(又は、 R^1 と R^2 が、結合を形成して、置換基群 から選択される基で置換されていて
もよい5 - 6員環複素環基を形成する。)

R^3 : 水素原子、又は、水酸基で置換されていてよいC 1 - C 6 アルキル基

Z : Z : - CH = 、又は、 - N =

置換基群 :

水素原子、水酸基、ハロゲン基、ニトロ基、C 1 - C 6 アルキルスルホニル基、ハロゲノ
C 1 - C 6 アルキル基、ハロゲノC 1 - C 6 アルコキシ基、C 1 - C 6 アルキルカルボニ
ル基、ジC 1 - C 6 アルキルアミノ基、ジC 1 - C 6 アルキルアミノカルボニル基、ジC
1 - C 6 アルキルアミノカルボニルオキシ基、フェノキシ基、C 1 - C 6 アルコキシカル
ボニル基、4 - モルホリニル基、

置換基群 から選択される基で置換されていてよいC 1 - C 6 アルキルアミノ基、

置換基群 から選択される基で置換されていてよいピペリジニル基、

置換基群 から選択される基で置換されていてよいピペラジニル基、

置換基群 から選択される基で置換されていてよいテトラヒドロピリジニル基、

置換基群 から選択される基で置換されていてよいビニル基、

置換基群 から選択される基で置換されていてよいC 1 - C 6 アルキル基、

置換基群 から選択される基で置換されていてよいC 1 - C 6 アルコキシ基、

置換基群 から選択される基で置換されていてよいハロゲノC 1 - C 6 アルコキシ基、

置換基群 から選択される基で置換されていてよいC 1 - C 6 アルコキシC 1 - C 6 ア
ルコキシ基

置換基群 :

水酸基、ホルミル基、2 - テトラヒドロピラニルオキシ基、3 - テトラヒドロピラニルオ
キシ基、C 1 - C 6 アルキルカルボニル基、C 1 - C 6 アルキルスルホニル基、4 - モル
ホリニル基、4 - モルホリニルカルボニル基、4 - モルホリニルカルボニルオキシ基、4
- モルホリニルスルホニル基、4 - ピペリジニル基、ジC 1 - C 6 アルキルアミノカルボ
ニル基、ジC 1 - C 6 アルキルアミノカルボニルオキシ基、ジC 1 - C 6 アルキルホスホ
ン酸エステル基、2 - テトラヒドロフラニル基、3 - テトラヒドロフラニル基、C 1 - C
6 アルキルカルボニルアミノ基、C 1 - C 6 アルキルスルホニルアミノ基、

置換基群 から選択される基で置換されていてよいC 1 - C 6 アルキル基、

置換基群 から選択される基で置換されていてよいC 1 - C 6 アルコキシ基、

置換基群 から選択される基で置換されていてよい4 - テトラヒドロピラニルオキシ基
、

置換基群 から選択される基で置換されていてよいC 3 - C 6 シクロアルキル基、

置換基群 から選択される基で置換されていてよいC 3 - C 6 シクロアルキルオキシ基
、

置換基群 から選択される基で置換されていてよい4 - ピペリジニルオキシ基、

置換基群 から選択される基で置換されていてよい1 - ピペリジニルスルホニル基、

置換基群 から選択される基で置換されていてよいピペラジニル基、

置換基群 から選択される基で置換されていてよい3 - テトラヒドロフラニルオキシ基

、

置換基群 から選択される基で置換されていてよいフェノキシ基、

置換基群 から選択される基で置換されていてよいピリジル基、

置換基群 :

水酸基、カルボキシ基、ハロゲン基、C 1 - C 6 アルキル基、C 1 - C 6 アルコキシ基、
ジC 1 - C 6 アルキルアミノカルボニル基、ジC 1 - C 6 アルキルアミノスルホニル基、
4 - モルホリニルカルボニル基、C 1 - C 6 アルキルスルホニル基、C 1 - C 6 アルコキ
シカルボニル基、C 1 - C 6 アルキルカルボニルアミノ基、C 1 - C 6 アルキルスルホニ
ルアミノ基]

【 0 0 1 0 】

10

20

30

40

50

また、本発明の好適な態様としては、以下の発明が挙げられる。

(2)

R¹ が以下の置換基群から選択される基である、(1) に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

水酸基、ハロゲン基、ハロゲノ C 1 - C 6 アルキル基、ハロゲノ C 1 - C 6 アルコキシ基、ジ C 1 - C 6 アルキルアミノカルボニルオキシ基、

置換基群 から選択される基で置換されていてもよい C 1 - C 6 アルキルアミノ基、

置換基群 から選択される基で置換されていてもよいピペラジニル基、

置換基群 から選択される基で置換されていてもよいテトラヒドロピリジニル基、

置換基群 から選択される基で置換されていてもよいビニル基、

置換基群 から選択される基で置換されていてもよい C 1 - C 6 アルキル基、

置換基群 から選択される基で置換されていてもよい C 1 - C 6 アルコキシ基、

置換基群 から選択される基で置換されていてもよい C 1 - C 6 アルコキシ C 1 - C 6 アルコキシ基

(3)

R¹ が以下の置換基群から選択される基である、(1) に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

塩素基、フッ素基、水酸基、4 - モルホリン - 1 - イル、4 - アセチルピペラジン - 1 - イル、プロパン - 2 - イルオキシ、2 - ヒドロキシエトキシ、4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル、2 , 4 - ジフルオロフェニル、ジフルオロメトキシ、2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルオキシ) エトキシ、2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) エトキシ

(4)

R² が、水素原子、塩素基又はフッ素基である、(1) - (3) から選択されるいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

(5)

R¹ と R² が、結合を形成して、ピロリル基である、(1) に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

(6)

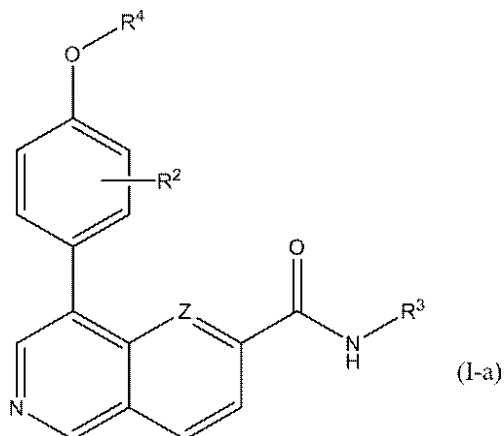
R³ が、水素原子、メチル基又はエチル基である、(1) - (5) から選択されるいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

(7)

一般式 (I) が、一般式 (I - a) である、(1) に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

【 0 0 1 1 】

【 化 2 】



[式中、各置換基は以下のように定義される。]

R² : 置換基群 から選択される基

R³ : 水素原子、又は、水酸基で置換されていてもよい C 1 - C 6 アルキル基

Z : - C H =、又は、- N =

R⁴ : 置換基群 から選択される基

置換基群 :

水素原子、水酸基、ハロゲン基、ニトロ基、C 1 - C 6 アルキルスルホニル基、ハロゲノ C 1 - C 6 アルキル基、ハロゲノ C 1 - C 6 アルコキシ基、C 1 - C 6 アルキルカルボニル基、ジ C 1 - C 6 アルキルアミノ基、ジ C 1 - C 6 アルキルアミノカルボニル基、ジ C 1 - C 6 アルキルアミノカルボニルオキシ基、フェノキシ基、C 1 - C 6 アルコキシカルボニル基、4 - モルホリニル基、

10

置換基群 から選択される基で置換されていてもよい C 1 - C 6 アルキルアミノ基、

置換基群 から選択される基で置換されていてもよいピペリジニル基、

置換基群 から選択される基で置換されていてもよいピペラジニル基、

置換基群 から選択される基で置換されていてもよいテトラヒドロピリジニル基、

置換基群 から選択される基で置換されていてもよいビニル基、

置換基群 から選択される基で置換されていてもよい C 1 - C 6 アルキル基、

置換基群 から選択される基で置換されていてもよい C 1 - C 6 アルコキシ基、

置換基群 から選択される基で置換されていてもよいハロゲノ C 1 - C 6 アルコキシ基、

置換基群 から選択される基で置換されていてもよい C 1 - C 6 アルコキシ C 1 - C 6 アルコキシ基

20

置換基群 :

水酸基、ホルミル基、2 - テトラヒドロピラニルオキシ基、3 - テトラヒドロピラニルオキシ基、C 1 - C 6 アルキルカルボニル基、C 1 - C 6 アルキルスルホニル基、4 - モルホリニル基、4 - モルホリニルカルボニル基、4 - モルホリニルカルボニルオキシ基、4 - モルホリニルスルホニル基、4 - ピペリジニル基、ジ C 1 - C 6 アルキルアミノカルボニル基、ジ C 1 - C 6 アルキルアミノカルボニルオキシ基、ジ C 1 - C 6 アルキルホスホン酸エステル基、2 - テトラヒドロフラニル基、3 - テトラヒドロフラニル基、C 1 - C 6 アルキルカルボニルアミノ基、C 1 - C 6 アルキルスルホニルアミノ基、

置換基群 から選択される基で置換されていてもよいアルキル基、

置換基群 から選択される基で置換されていてもよいアルコキシ基、

30

置換基群 から選択される基で置換されていてもよい 4 - テトラヒドロピラニルオキシ基、

置換基群 から選択される基で置換されていてもよい C 3 - C 6 シクロアルキル基、

置換基群 から選択される基で置換されていてもよい C 3 - C 6 シクロアルキルオキシ基、

置換基群 から選択される基で置換されていてもよい 4 - ピペリジニルオキシ基、

置換基群 から選択される基で置換されていてもよい 1 - ピペリジニルスルホニル基、

置換基群 から選択される基で置換されていてもよいピペラジニル基、

置換基群 から選択される基で置換されていてもよい 3 - テトラヒドロフラニルオキシ基、

40

置換基群 から選択される基で置換されていてもよいフェノキシ基、

置換基群 から選択される基で置換されていてもよいピリジル基、

置換基群 :

水酸基、カルボキシ基、ハロゲン基、C 1 - C 6 アルキル基、C 1 - C 6 アルコキシ基、ジ C 1 - C 6 アルキルアミノカルボニル基、ジ C 1 - C 6 アルキルアミノスルホニル基、4 - モルホリニルカルボニル基、C 1 - C 6 アルキルスルホニル基、C 1 - C 6 アルコキシカルボニル基、C 1 - C 6 アルキルカルボニルアミノ基、C 1 - C 6 アルキルスルホニルアミノ基

置換基群 :

ハロゲノ C 1 - C 6 アルキル基、ジ C 1 - C 6 アルキルアミノカルボニル基、フェニル基

50

、
置換基群 から選択される基で置換されていてもよいC 1 - C 6 アルキル基、
置換基群 から選択される基で置換されていてもよいハロゲンC 1 - C 6 アルキル基、
置換基群 から選択される基で置換されていてもよいC 1 - C 6 アルコキシC 1 - C 6 アルキル基]

【 0 0 1 2 】

(8)

R² が、水素原子、塩素基又はフッ素基である、(7) に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

(9)

R³ が、水素原子、メチル基又はエチル基である、(7) 又は(8) に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

(1 0)

R⁴ が、以下の置換基群から選択される基である、(7) - (9) から選択されるいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

ジC 1 - C 6 アルキルアミノカルボニル基、

置換基群 から選択される基で置換されていてもよいC 1 - C 6 アルキル基、

置換基群 から選択される基で置換されていてもよいC 1 - C 6 アルコキシC 1 - C 6 アルキル基

(1 1)

R⁴ が、以下の置換基群から選択される基である、(7) - (9) から選択されるいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

C 1 - C 6 アルキル基、ハロゲンC 1 - C 6 アルキル基、2 - ヒドロキシエチル基、2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルオキシ) エチル基、2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) エチル基

【 0 0 1 3 】

(1 2)

一般式(I)を有する化合物が以下の化合物群から選択される化合物である、(1) に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

8 - [4 - (モルホリン - 4 - イル) フェニル] - 1 , 6 - ナフチリジン - 2 - カルボキサミド、

4 - [4 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] イソキノリン - 6 - カルボキサミド、

4 - [4 - (プロパン - 2 - イルオキシ) フェニル] イソキノリン - 6 - カルボキサミド、

、
8 - [4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) フェニル] - 1 , 6 - ナフチリジン - 2 - カルボキサミド、

4 - [4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) フェニル] イソキノリン - 6 - カルボキサミド、

4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) イソキノリン - 6 - カルボキサミド、

4 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) イソキノリン - 6 - カルボキサミド、

4 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] イソキノリン - 6 - カルボキサミド、

8 - { 4 - [2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルオキシ) エトキシ] フェニル } - 1 , 6 - ナフチリジン - 2 - カルボキサミド、

4 - { 4 - [2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルオキシ) エトキシ] フェニル } イソキノリン - 6 - カルボキサミド、

N - メチル - 8 - { 4 - [2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルオキシ) エトキシ] フェニル } - 1 , 6 - ナフチリジン - 2 - カルボキサミド、

N - メチル - 4 - { 4 - [2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルオキシ) エトキシ] フェニル } イソキノリン - 6 - カルボキサミド、

N - エチル - 8 - { 4 - [2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルオキシ) エトキシ]

10

20

30

40

50

シ]フェニル}-1, 6-ナフチリジン-2-カルボキサミド、
 8-{4-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エトキシ]フェニル}-1, 6-ナフチリジン-2-カルボキサミド、
 4-{4-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エトキシ]フェニル}イソキノリン-6-カルボキサミド、
 4-(4-クロロフェニル)イソキノリン-6-カルボキサミド、
 4-(4-フルオロフェニル)イソキノリン-6-カルボキサミド、
 8-(4-ヒドロキシフェニル)-1, 6-ナフチリジン-2-カルボキサミド、
 4-(4-ヒドロキシフェニル)イソキノリン-6-カルボキサミド、
 8-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-1, 6-ナフチリジン-2-カルボキサミド、
 4-(1H-インドール-5-イル)イソキノリン-6-カルボキサミド、
 4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)イソキノリン-6-カルボキサミド

【0014】

(13)

薬理上許容される塩が塩酸塩である、(12)に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

(14)

(1)-(13)から選択されるいずれか1項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。

(15)

骨形成を促進するために用いられる、(14)に記載された医薬組成物。

(16)

骨代謝を改善するために用いられる、(14)に記載された医薬組成物。

(17)

骨代謝に関連する疾患を予防又は治療するために用いられる、(14)に記載された医薬組成物。

(18)

骨代謝に関連する疾患が、骨粗鬆症である、(17)に記載された医薬組成物。

(19)

哺乳動物に(14)に記載された医薬組成物の有効量を投与することを特徴とする骨代謝の改善方法。

(20)

哺乳動物に(14)に記載された医薬組成物の有効量を投与することを特徴とする、骨代謝に関連する疾患の予防方法又は治療方法。

(21)

哺乳動物に(14)に記載された医薬組成物の有効量を投与することを特徴とする、骨粗鬆症の予防方法又は治療方法。

【発明の効果】

【0015】

本発明の化合物は、毒性が低く、良好な体内動態を示し、骨形成を促進させる作用を有しており、骨吸収能に比して骨形成能が低下したことに伴う代謝性骨疾患の予防若しくは治療に有用である。このような代謝性骨疾患としては、骨粗鬆症、線維性骨炎(副甲状腺機能亢進症)、骨軟化症、更に全身性の骨代謝パラメーターに影響を与えるページェット病が挙げられる。特に骨形成能が低下した老人性骨粗鬆症に有用である。また、本発明の骨形成促進剤は、整形外科領域の骨折、骨欠損及び変形性関節症などの骨疾患の治療促進、及び歯科領域における歯周病治療や人工歯根の安定等にも応用が期待できる。

【発明を実施するための形態】

【0016】

以下に本発明について詳細に説明する。

【 0 0 1 7 】

本明細書中、化合物の標記に用いられる置換基等の用語の意味は以下の通りである。

ハロゲン基：

フッ素基、塩素基又は臭素基

C 1 - C 6 アルキル基：

炭素数 1 - 6 個の直鎖若しくは分枝鎖アルキル基であり、好適には、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基又は t - ブチル基

C 1 - C 6 アルキルカルボニル基：

上記 C 1 - C 6 アルキル基にカルボニル基が結合した基であり、好適には、アセチル基、エチルカルボニル基、プロピルカルボニル基、イソプロピルカルボニル基又はブチルカルボニル基

10

C 1 - C 6 アルキルスルホニル基：

上記 C 1 - C 6 アルキル基にスルホニル基が結合した基であり、好適には、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、プロピルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基又はブチルスルホニル基であり、更に好適には、メチルスルホニル基又はエチルスルホニル基

C 1 - C 6 アルコキシ基：

上記 C 1 - C 6 アルキル基に酸素原子が結合した基であり、好適には、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基又は t - ブトキシ基

C 1 - C 6 アルコキシカルボニル基：

上記 C 1 - C 6 アルコキシ基にカルボニル基が結合した基であり、好適には、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基又は t - ブトキシカルボニル基

20

C 1 - C 6 アルキルアミノ基：

アミノ基に上記 C 1 - C 6 アルキル基が一つ結合した基であり、好適には、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基又はブチルアミノ基

C 1 - C 6 アルキルカルボニルアミノ基：

上記 C 1 - C 6 アルコキシ基にカルボニルアミノ基が結合した基であり、好適には、メトキシカルボニルアミノ基又はエトキシカルボニルアミノ基

C 1 - C 6 アルキルスルホニルアミノ基：

上記 C 1 - C 6 アルキル基にスルホニルアミノ基が結合した基であり、好適には、メチルスルホニルアミノ基又はエチルスルホニルアミノ基

30

【 0 0 1 8 】

ハロゲノ C 1 - C 6 アルキル基：

上記 C 1 - C 6 アルキル基にハロゲン基が置換した基であり、例えば、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、フルオロエチル基、ジフルオロエチル基、トリフルオロエチル基、フルオロプロピル基、ジフルオロプロピル基、トリフルオロプロピル基、フルオロブチル基、ジフルオロブチル基、トリフルオロブチル基、フルオロペンチル基、ジフルオロペンチル基、トリフルオロペンチル基、フルオロヘキシル基、ジフルオロヘキシル基、トリフルオロヘキシル基、ペンタフルオロエチル基、ヘキサフルオロプロピル基、ノナフルオロブチル基、クロロメチル基、ジクロロメチル基、トリクロロメチル基、クロロエチル基、ジクロロエチル基、トリクロロエチル基、クロロプロピル基、ジクロロプロピル基又はトリクロロプロピル基

40

ハロゲノ C 1 - C 6 アルコキシ基：

上記 C 1 - C 6 アルコキシ基にハロゲン原子が置換した基であり、例えば、フルオロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、フルオロエトキシ基、ジフルオロエトキシ基、トリフルオロエトキシ基、フルオロプロポキシ基、ジフルオロプロポキシ基、トリフルオロプロポキシ基、フルオロブトキシ基、ジフルオロブトキシ基、トリフルオロブトキシ基、フルオロペンチルオキシ基、ジフルオロペンチルオキシ基、トリフルオロペンチルオキシ基、フルオロヘキシルオキシ基、ジフルオロヘキシルオキシ基、トリフルオロヘキシルオキシ基、ペンタフルオロエトキシ基、ヘキサフルオロプロポキシ基、

50

ノナフルオロプトキシ基、クロロメトキシ基、ジクロロメトキシ基、トリクロロメトキシ基、クロロエトキシ基、ジクロロエトキシ基、トリクロロエトキシ基、クロロプロポキシ基、ジクロロプロポキシ基又はトリクロロプロポキシ基

【 0 0 1 9 】

C 3 - C 6 シクロアルキル基：

炭素数 3 - 6 個の環状アルキル基であり、好適には、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基又はシクロヘキシル基

C 3 - C 6 シクロアルコキシ基：

上記 C 3 - C 6 シクロアルキル基に酸素原子が結合した基であり、好適には、シクロプロピルオキシ基、シクロブチルオキシ基、シクロペンチルオキシ基又はシクロヘキシルオキシ基

10

C 1 - C 6 アルコキシ C 1 - C 6 アルキル基：

上記 C 1 - C 6 アルコキシ基に上記 C 1 - C 6 アルキル基が結合した基であり、好適には、メトキシメチル基、メトキシエチル基、エトキシメチル基、エトキシエチル基、プロポキシエチル基、エトキシピロピル基又はプロポキシプロピル基

C 1 - C 6 アルコキシ C 1 - C 6 アルコキシ基：

上記 C 1 - C 6 アルコキシ基に上記 C 1 - C 6 アルコキシ基が結合した基であり、好適には、メトキシメトキシ基、メトキシエトキシ基、エトキシメトキシ基、エトキシエトキシ基、エトキシプロポキシ基又はプロポキシプロポキシ基

ジ C 1 - C 6 アルキルアミノ基：

20

上記 C 1 - C 6 アルキル基が二つアミノ基に結合した基であり、好適には、ジメチルアミノ基

ジ C 1 - C 6 アルキルアミノカルボニル基：

上記 C 1 - C 6 アルキル基が二つアミノカルボニル基に結合した基であり、好適には、ジメチルアミノカルボニル基

ジ C 1 - C 6 アルキルアミノカルボニルオキシ基：

上記 C 1 - C 6 アルキルアミノカルボニル基に酸素原子が結合した基であり、好適には、ジメチルアミノカルボニルオキシ基

ジ C 1 - C 6 アルキルアミノスルホニル基：

上記 C 1 - C 6 アルキル基が二つアミノスルホニル基に結合した基であり、好適には、ジメチルアミノスルホニル基

30

ジ C 1 - C 6 アルキルホスホン酸エステル基：

上記 C 1 - C 6 アルキル基がホスホン酸に結合した基であり、好適には、ジエチルホスホン酸エステル

【 0 0 2 0 】

5 - 6 員環複素環基：

アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、モルホリニル基、ピペラジニル基、アゼパニル基、1、4 - ジアゼパニル基、ピロリル基、チアゾイル基、ピリジル基、テトラヒドロピリジル基、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロイソキノリル基又はデカヒドロイソキノリル基

40

【 0 0 2 1 】

一般式 (I) を有する化合物として、好適な置換基は、

R¹：

水酸基、ハロゲン基、ハロゲノ C 1 - C 6 アルキル基、ハロゲノ C 1 - C 6 アルコキシ基、ジ C 1 - C 6 アルキルアミノカルボニルオキシ基、

置換基群 から選択される基で置換されていてもよい C 1 - C 6 アルキルアミノ基、

置換基群 から選択される基で置換されていてもよいピペラジニル基、

置換基群 から選択される基で置換されていてもよいテトラヒドロピリジニル基、

置換基群 から選択される基で置換されていてもよいビニル基、

置換基群 から選択される基で置換されていてもよい C 1 - C 6 アルキル基、

50

置換基群 から選択される基で置換されていてもよい C 1 - C 6 アルコキシ基又は
置換基群 から選択される基で置換されていてもよい C 1 - C 6 アルコキシ C 1 - C 6 ア
ルコキシ基

R² :

水素原子又はハロゲン基

R³ : 水素原子、メチル基又はエチル基

Z : - C H = 、又は、 - N =

さらに好適には、

R¹ :

塩素基、フッ素基、水酸基、4 - モルホリン - 1 - イル、4 - アセチルピペラジン - 1 -
イル、プロパン - 2 - イルオキシ、2 - ヒドロキシエトキシ、4 - クロロ - 2 - フルオロ
フェニル、2 , 4 - ジフルオロフェニル、ジフルオロメトキシ又は 2 - (テトラヒドロ -
2 H - ピラン - 4 - イルオキシ) エトキシ、2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) エトキシ

10

R² : 水素原子、塩素基又はフッ素基

R³ : 水素原子

Z : - C H = 、又は、 - N =

【 0 0 2 2 】

また、一般式 (I) を有する化合物として、好適には、一般式 (I a) を有する化合物で
あり、

一般式 (I a) を有する化合物として、好適な置換基は、

20

R² : 水素原子又はハロゲン基

R³ : 水素原子、メチル基又はエチル

Z : - C H = 、又は、 - N =

R⁴ :

ジ C 1 - C 6 アルキルアミノカルボニル基、

置換基群 から選択される基で置換されていてもよい C 1 - C 6 アルキル基、又は、

置換基群 から選択される基で置換されていてもよい C 1 - C 6 アルコキシ C 1 - C 6 ア
ルキル基

さらに好適には、

R² : 水素原子、塩素基又はフッ素基

30

R³ : 水素原子

Z : - C H = 、又は、 - N =

R⁴ :

C 1 - C 6 アルキル基、ハロゲノ C 1 - C 6 アルキル基、2 - ヒドロキシエチル基、2 -
(テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルオキシ) エチル基又は 2 - (2 - ヒドロキシエ
トキシ) エチル基

【 0 0 2 3 】

さらに、一般式 (I) を有する化合物として、好適には、実施例に記載の化合物であり、
特に好適には、以下に挙げる化合物である。

8 - [4 - (モルホリン - 4 - イル) フェニル] - 1 , 6 - ナフチリジン - 2 - カルボキ
サミド、

40

4 - [4 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] イソキノリン - 6 - カルボ
キサミド、

4 - [4 - (プロパン - 2 - イルオキシ) フェニル] イソキノリン - 6 - カルボキサミド
、

8 - [4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) フェニル] - 1 , 6 - ナフチリジン - 2 - カルボ
キサミド、

4 - [4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) フェニル] イソキノリン - 6 - カルボキサミド、

4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) イソキノリン - 6 - カルボキサミド、

4 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) イソキノリン - 6 - カルボキサミド、

50

4 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル]イソキノリン - 6 - カルボキサミド、
 8 - { 4 - [2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルオキシ)エトキシ]フェニル } - 1 , 6 - ナフチリジン - 2 - カルボキサミド、
 4 - { 4 - [2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルオキシ)エトキシ]フェニル }イソキノリン - 6 - カルボキサミド、
 N - メチル - 8 - { 4 - [2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルオキシ)エトキシ]フェニル } - 1 , 6 - ナフチリジン - 2 - カルボキサミド、
 N - メチル - 4 - { 4 - [2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルオキシ)エトキシ]フェニル }イソキノリン - 6 - カルボキサミド、
 N - エチル - 8 - { 4 - [2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルオキシ)エトキシ]フェニル } - 1 , 6 - ナフチリジン - 2 - カルボキサミド、
 8 - { 4 - [2 - (2 - ヒドロキシエトキシ)エトキシ]フェニル } - 1 , 6 - ナフチリジン - 2 - カルボキサミド、
 4 - { 4 - [2 - (2 - ヒドロキシエトキシ)エトキシ]フェニル }イソキノリン - 6 - カルボキサミド、
 4 - (4 - クロロフェニル)イソキノリン - 6 - カルボキサミド、
 4 - (4 - フルオロフェニル)イソキノリン - 6 - カルボキサミド、
 8 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 , 6 - ナフチリジン - 2 - カルボキサミド、
 4 - (4 - ヒドロキシフェニル)イソキノリン - 6 - カルボキサミド、
 8 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 1 , 6 - ナフチリジン - 2 - カルボキサミド、
 4 - (1 H - インドール - 5 - イル)イソキノリン - 6 - カルボキサミド、
 4 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル)イソキノリン - 6 - カルボキサミド
 【0024】

「置換されていてよい」とは、無置換又は1乃至3の置換である。

「治療する」とは、病気又は症状を治癒させることである。

「その薬理上許容される塩」とは、医薬として使用することができる塩を示す。本発明の化合物では、酸性基または塩基性基を有する場合に、塩基又は酸と反応させることにより、塩基性塩又は酸性塩にすることができるので、その塩を示す。

本発明の化合物の薬理上許容される「塩基性塩」としては、好適には、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩のようなアルカリ金属塩；マグネシウム塩、カルシウム塩のようなアルカリ土類金属塩；N - メチルモルホリン塩、トリエチルアミン塩、トリブチルアミン塩、ジイソプロピルエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N - メチルピペリジン塩、ピリジン塩、4 - ピロリジノピリジン塩、ピコリン塩のような有機塩基塩類又はグリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩であり、好適には、アルカリ金属塩である。

【0025】

本発明の化合物の薬理上許容される「酸性塩」としては、好適には、フッ化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩のようなハロゲン化水素酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩のような低級アルカンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p - トルエンスルホン酸塩のようなアリ - ルスルホン酸塩、酢酸塩、リンゴ酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩、酒石酸塩、蔞酸塩、マレイン酸塩等の有機酸塩；及び、グリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩であり、最も好適には、ハロゲン化水素酸塩（特に、塩酸塩）である。

【0026】

本発明の化合物又はその薬理上許容される塩は、大気中に放置したり又は再結晶をすることにより、水分を吸収し、吸着水が付いたり、水和物となったりする場合があります。本発明には、そのような各種の水和物、溶媒和物及び結晶多形の化合物も包含する。

【0027】

本発明の化合物、その薬理上許容される塩又はそれらの溶媒和物は、置換基の種類や組み合わせによって、シス体、トランス体等の幾何異性体、互変異性体又はd体、l体等の光学異性体等の各種異性体が存在し得るが、本発明の化合物は、特に限定していない場合はそれら全ての異性体、立体異性体及びいずれの比率のこれら異性体及び立体異性体混合物をも包含するものである。これらの異性体の混合物は、公知の分割手段により分離することができる。

本発明の化合物は、ラベル体、すなわち、本発明の化合物の1又は2以上の原子を同位元素（例えば、 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{35}S 等）で置換した化合物も含まれる。

【0028】

また、本発明には、本発明の化合物の、いわゆる、プロドラッグも包含される。プロドラッグとは、加水分解により、若しくは、生理学的条件下で、本発明の化合物のアミノ基、水酸基、カルボキシル基等に変換し得る基を有する化合物であり、このようなプロドラッグを形成する基としては、Prog. Med., 第5巻、2157-2161ページ、1985年や、「医薬品の開発」（廣川書店、1990年）第7巻、分子設計163 - 198ページに記載の基である。当該プロドラッグとして、より具体的には、本発明の化合物に、アミノ基が存在する場合には、そのアミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物（例えば、そのアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、（5 - メチル - 2 - オキソ - 1, 3 - ジオキサレン - 4 - イル）メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert - ブチル化された化合物等である）等を挙げることができ、本発明の化合物に、水酸基が存在する場合には、その水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物（例えば、その水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物等である。）等を挙げることができる。また、本発明の化合物に、カルボキシ基が存在する場合には、そのカルボキシ基がエステル化、アミド化された化合物（例えば、そのカルボキシ基がエチル エステル化、フェニル エステル化、カルボキシメチル エステル化、ジメチルアミノメチル エステル化、ピバロイルオキシメチル エステル化、エトキシカルボニルオキシエチル エステル化、アミド化又はメチルアミド化された化合物等である。）等が挙げられる。

【0029】

（製造方法）

本発明の化合物は、その基本骨格あるいは置換基の種類に基づく特徴を利用し、各種の公知の製造方法を適用して製造することができる。公知の方法としては、例えば、「ORGANIC FUNCTIONAL GROUP PREPARATIONS」、第2版、ACADEMIC PRESS, INC., 1989年、「Comprehensive Organic Transformations」、VCH Publishers Inc., 1989年等に記載された方法がある。

その際、官能基の種類によっては、当該官能基を原料ないし中間体の段階で適当な保護基で保護、又は当該官能基に容易に転化可能な基に置き換えておくことが製造技術上効果的な場合がある。

このような官能基としては、例えば、アミノ基、水酸基、カルボキシル基等があり、それらの保護基としては、例えば、T.W. Greene及びP.G. Wuts著、「Protective Groups in Organic Synthesis（第3版、1999年）」に記載の保護基があり、これらの反応条件に応じて適宜選択して用いればよい。このような方法によれば、当該置換基を導入して反応を行った後、必要に応じて保護基を除去、あるいは所望の基に転化することにより、所望の化合物を得ることができる。

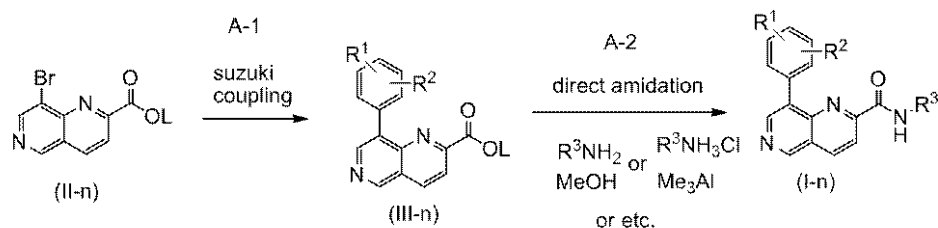
また、本発明の化合物のプロドラッグは、上記保護基と同様に、原料ないし中間体の段階で特定の基を導入し、あるいは得られた本発明の化合物を用いて、反応を行うことで製造できる。反応は、通常のエステル化、アミド化、脱水、水素添加等、当業者により公知の方法を適用することにより行うことができる。

以下に本発明の化合物の製造方法について述べる。ただし、製造方法は、下記の方法に何ら限定されるものではない。

【 0 0 3 0 】

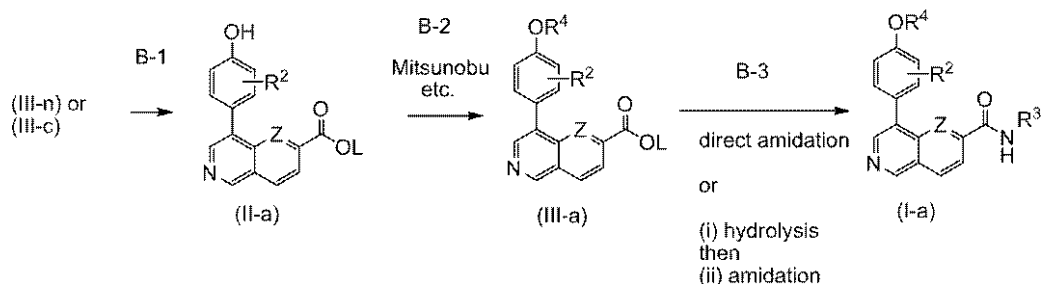
【 化 3 】

Method A



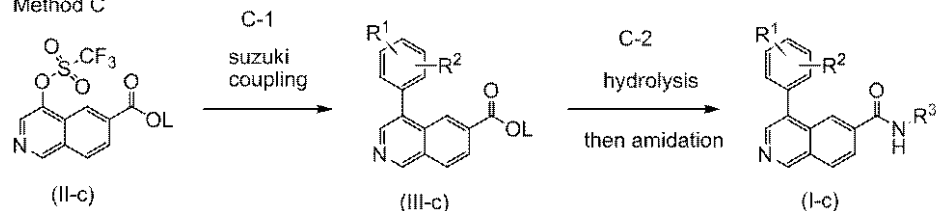
10

Method B



20

Method C



上記表中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び Z は、上記と同意義を示し、 L は、カルボキシ基の保護基を示す。

【 0 0 3 1 】

上記製造方法 (A) は、おもに (A - 1) 工程：パラジウム触媒を用いたカップリング反応と、(A - 2) 工程：アミド化反応の工程からなる製造方法である。

上記製造方法 (B) は、おもに (B - 1) 工程：フェノール化反応と、(B - 2) 工程：フェニルエーテル化反応と、(B - 3) 工程：アミド化反応からなる製造方法である。

上記製造方法 (C) は、おもに (C - 1) 工程：パラジウム触媒を用いたカップリング反応と、(C - 2) 工程：アミド化反応の工程からなる製造方法である。

【 0 0 3 2 】

(A - 1) 工程

本工程は、いわゆる鈴木カップリングと呼ばれるパラジウム触媒を用いたカップリング反応であり、化合物 (II-n) から化合物 (I-n) を製造する工程である。本反応は、パラジウム触媒、リガンド、塩基、溶媒の存在下加熱することによって行われる。本カップリング反応は、例えば、Tetrahedron Letters, 32, 20, 1991, 2273-2276、Tetrahedron, 49, 43, 1993, 9713-9720、Synthesis, 18, 2007, 2853-2861、Angewandte Chemie, International Edition, 46, 17, 2007, 3135-3138、Journal of the American Chemical Society, 116, 15, 1994, 6985-6986、Heterocycles, 26, 10, 1987, 2711-2716、Synthetic Communications, 30, 19, 2000, 3501-3510、Tetrahedron Letters, 42, 37, 2001, 6523-6526、Tetrahedron Letters, 42, 33, 2001, 5659-5662、Journal of Organic Chemistry, 68, 24, 2003, 9412-9415、Journal of Organic Chemistry, 68, 20, 2003, 7733-7741、Journal of Organic Chemistry, 70, 6, 2005, 2191-2194、Synlett, 13, 2005, 2057-2061、European Journal of Organic Chemistry, 8, 2006, 1917-1925、Or

30

40

50

ganic Letters, 8, 16, 2006, 3605-3608、Journal of Organic Chemistry, 71, 10, 2006, 3816-3821、Chemistry A European Journal, 12, 19, 2006, 5142-5148、Organic Letters, 5, 6, 2003, 815-818、Journal of Organic Chemistry, 73, 4, 2008, 1429-1434等に記載の方法に準じて行うことができる。

【0033】

(A-2) 工程

本工程は、化合物(III-n)をアミド化反応により、化合物(I-n)に変換する工程である。本アミド化反応は、例えば、Chem. Rev., 1948, 45, 203、J. Am. Chem. Soc., 1950, 72, 1888、Org. Biol. Chem., 1962, 84, 4457、J. Am. Chem. Soc., 1973, 95, 875、J. Am. Chem. Soc., 1981, 103, 7090等に記載の方法に準じて行うことができる。

10

(B-1) 工程

本工程は、(A-1)工程又は(C-1)工程によって製造された化合物(III-n)又は(III-c)を化合物(I-a)に変換する工程である。化合物(III-n)又は(III-c)では、フェノール性水酸基が保護基で保護されているが、本工程は、その保護基を脱保護する工程である。フェノール性水酸基の脱保護の方法は、例えば、T.W. Greene及びP.G. Wuts著、「Protective Groups in Organic Synthesis(第3版、1999年)」に記載の方法に準じて行うことができる。

(B-2) 工程

本工程は、いわゆる光延反応と呼ばれる縮合反応であり、化合物(I-a)を化合物(III-a)に変換し、フェニルエーテルを形成する工程である。

20

(B-3) 工程

本工程は、化合物(III-a)をアミド化反応により、化合物(I-a)に変換する工程である。本アミド化工程は、(A-2)工程と同様に、エステル基から直接アミド基に変換する方法、又は、エステル基を加水分解した後にアミンと縮合反応を行いアミド化する方法がある。

(C-1) 工程

本工程は、いわゆる鈴木カップリングと呼ばれるパラジウム触媒を用いたカップリング反応であり、化合物(II-c)から化合物(III-c)を製造する工程である。本工程は、(A-1)工程と同様に行うことができる。

30

(C-2) 工程

本工程は、化合物(III-c)をアミド化反応により、化合物(I-c)に変換する工程である。本アミド化反応は、(B-3)工程と同様に行うことができる。

【0034】

上記の方法で製造された本発明の化合物は、公知の方法、例えば、抽出、沈殿、蒸留、クロマトグラフィー、分別再結晶、再結晶等により単離、精製することができる。

また、本発明の一般式(I)を有する化合物又は製造の中間体が不斉炭素を有する場合には光学異性体が存在する。これらの光学異性体は、適切な塩と再結晶する分別再結晶(塩分割)やカラムクロマトグラフィー等の常法によって、それぞれの異性体を単離、精製することができる。ラセミ体から光学異性体を分割する方法の参考文献としては、J. Jacquesらの、「Enantiomers, Racemates and Resolution, John Wiley And Sons, Inc.」を挙げることができる。

40

【0035】

本発明の化合物は、毒性が低く、良好な体内動態を示し、優れた骨形成促進作用を有することから、骨粗鬆症、骨ペーজেット病、変形性関節症等の骨代謝に関連する疾患の予防又は治療(特に治療)のために用いることができることから有用である。

【0036】

本発明の化合物又はその薬理上許容される塩を哺乳動物(特にヒト)に投与する場合には、全身的又は局所的に、経口又は非経口で投与することができる。

【0037】

50

本発明の医薬組成物は、投与方法に応じて適当な形態を選択し、通常用いられている各種製剤の調製法によって製造できる。

経口用の医薬組成物の形態としては、錠剤、丸剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、水剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤、エリキシル剤等が挙げられる。これら形態の医薬の調製は、添加剤として通常用いられている賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、膨潤剤、膨潤補助剤、コーティング剤、可塑剤、安定剤、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、溶解補助剤、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、保存剤、緩衝剤、希釈剤、湿潤剤等から必要に応じて適宜選択したものをを用いて、常法に従って行うことができる。

【0038】

非経口用の医薬組成物の形態としては、注射剤、軟膏剤、ゲル剤、クリーム剤、湿布剤、貼付剤、噴霧剤、吸入剤、スプレー剤、点眼剤、点鼻剤、座剤、吸入剤等が挙げられる。これら形態の医薬の調製は、添加剤として通常用いられている安定化剤、防腐剤、溶解補助剤、保湿剤、保存剤、抗酸化剤、着色剤、ゲル化剤、中和剤、溶解補助剤、緩衝剤、等張剤、界面活性剤、着色剤、緩衝化剤、増粘剤、湿潤剤、充填剤、吸収促進剤、懸濁化剤、結合剤等から必要に応じて適宜選択したものをを用いて、常法に従って行うことができる。

【0039】

一般式(I)を有する化合物又はその薬理学的に許容される塩の投与量は、症状、年齢、体重、組み合わせて投与する薬剤の種類や投与量等によって異なるが、通常、一般式(I)を有する化合物の換算量で、成人一人(体重約60kgとして)一回につき0.001mg~1000mgの範囲で、全身的又は局所的に、月一回から数回、週一回から数回一日一回から数回、経口又は非経口投与されるか、或いは一日1時間~24時間の範囲で静脈内に持続投与されるのが好ましい。

【0040】

本発明の医薬組成物には、本発明の効果を損なわない範囲において、必要に応じ、その他の有効成分を併用して用いることができる。

本発明には、本発明化合物又はその薬理上許容される塩を投与することを特徴とする前記疾患の防止方法及び/又は治療方法も含まれる。

さらに、本発明には、前記医薬組成物を製造するための本発明化合物、その薬理上許容される塩の使用も含まれる。

【0041】

(製剤例1) 散剤

本発明の化合物 5g、乳糖 895g およびトウモロコシデンプン 100g をブレンダーで混合することにより、散剤を得ることができる。

(製剤例2) 顆粒剤

本発明の化合物 5g、乳糖 865g および低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 100g を混合した後、10%ヒドロキシプロピルセルロース水溶液 300g を加えて練合する。これを押し出し造粒機を用いて造粒し、乾燥すると顆粒剤が得られる。

(製剤例3) 錠剤

本発明の化合物 5g、乳糖 90g、トウモロコシデンプン 34g、結晶セルロース 20g およびステアリン酸マグネシウム 1g をブレンダーで混合した後、錠剤機で打錠することにより、錠剤が得られる。

【0042】

(試験例)

(試験例1) 骨芽細胞分化試験

マウス骨髄由来のストローマ細胞であるST2細胞(入手先:理化学研究所)を用いた。

本試験において、非働化した牛胎児血清(入手先:Hyclone社、FBS)を10%(v/v)、Penicillin-Streptomycin, Liquid(入手先:GIBCO BRL Cat.No.15140-122)を1%(v/v)となるように混合したMEM培地(入手先:GIBCO BRL Cat.No.10370-021)(以下10%-FBS-MEMと略す)を用いた。本試験での培養はすべてCO2インキュベータ内(37℃、95%湿度、5

10

20

30

40

50

%CO₂)で行った。

【0043】

上記の細胞を0.25 %トリプシン溶液 (入手先: GIBCO BRL Cat.No.15050-065) 2 mLで剥離させ、10% -FBS- MEM 10 mLを加え細胞を分散させた後、遠心分離により (25 ,800rpm, 5分間) 細胞を回収した。回収した細胞を10% -FBS- MEMを用いて、4万 cells/mLの細胞懸濁液を調製した。細胞懸濁液を96穴マイクロプレート (Falcon社) に、4,000個/wellになるように100 μ Lずつ各ウェルに分注し、24時間培養した。下記のコントロール群を除くウェルには、化合物を終濃度0.01、0.03、0.1、0.3 μ g/mlになるように分注した。コントロール群のウェルには最終濃度0.1% (v/v)のDMSOを分注した。4日間培養後、各群に対してアルカリホスファターゼ (ALP) 活性の測定を行った。

10

【0044】

ALP活性の測定は、以下のように行った。即ち、培養プレートの各ウェルの培地を全量除去した後、Dulbecco 'sリン酸バッファー (入手先: GIBCO BRL Cat.No.14190-144) 100 μ Lで分注し除去することにより、各wellを洗浄した。10 mM MgCl₂、2% (v/v) TritonX-100 (Sigma社) を含む細胞溶解液を作製し、細胞溶解液を50 μ L/wellで分注し室温で5分、攪拌した。50 mMジエタノールアミン (和光純薬 Cat.No.099-03112)、20 mM p-ニトロフェニルホスファイト (和光純薬Cat.No.147-02343) を含むALP基質溶液を作成し、ALP基質溶液を50 μ L/well分注し、室温で10分間放置後、マイクロプレートリーダー (Bio-rad社) を用いて吸光度を測定した。各プレートのコントロール群の測定値を100 %とした際の、被験化合物添加群のアルカリホスファターゼ活性増加率 (%) を算出し、骨芽細胞の分化度として評価した。

20

【0045】

本試験において、実施例1-105、107-109、111-118の化合物は、0.03 μ g/mLで、200%以上のアルカリホスファターゼ活性増加率を示した。

(試験例2) 破骨細胞形成抑制試験

18日齢ICRマウスを日本SLCより購入し、以下の実験に供する。マウスを頸椎脱臼死させ、左右大腿骨及び脛骨を摘出する。摘出した大腿骨及び脛骨の周囲の組織を除去した後、はさみで細かくミンスする。ミンスした大腿骨及び脛骨に15% -FBS- MEM 10 mLを加え1分間攪拌後、上清を採取し、セルストレーナー (Becton Dickinson社) で濾過する。15% -FBS- MEMを用いて、50万 cells/mLの細胞懸濁液を調製した。細胞懸濁液を96穴マイクロプレート (Falcon社) に、5万個/wellになるように100 μ Lずつ各ウェルに分注し、24時間培養する。各ウェルは終濃度20 nMの活性型ビタミンD₃ (Sigma社、Cat.No.D1530) を分注する。下記のコントロール群を除くウェルには、化合物を終濃度0.01、0.03、0.1、0.3 μ g/mlになるように分注する。コントロール群のウェルには最終濃度0.1% (v/v)のDMSOを分注する。5日間培養後、各群に対して酒石酸抵抗性酸性フォスファターゼ (TRAP) 活性の測定を行う。

30

【0046】

TRAP活性の測定は、以下のように行う。即ち、培養プレートの各ウェルの培地を全量除去した後、Dulbecco 'sリン酸バッファー (GIBCO BRL Cat.No.14190-144) 100 μ Lで分注し除去することにより、各wellを洗浄する。アセトン・エタノール混合液 (1:1) で1分間保定後、保定液を除去し、Lewkocyte acid phosphataseキット (Sigma社、Cat.No.387-A) を用い37度で30分間染色する。染色液を除去後、10% sodium dodecylsulfate (和光純薬 Cat.No.191-07145) 100 μ Lを分注し5分間攪拌後、マイクロプレートリーダー (Bio-rad社) を用いて吸光度を測定する。各プレートのコントロール群の測定値を100 %とした際の、被験化合物添加群のTRAP活性低下率 (%) を算出し、破骨細胞形成抑制活性として評価する。

40

【0047】

(試験例3) 骨密度への影響

8 -12週齢雌性F344ラットをチャ-ルスリバーより購入し以下の実験に用いた。ソムノペンチル (共立製薬株式会社) 40 mg/kgで腹腔内投与して麻酔した後、卵巣摘出又は偽手術

50

を施した。手術翌日より0.5% methyl cellulose溶液(和光純薬 Cat.No.133-14255)に懸濁した被験化合物を一日一回、週6日経口投与した。投与6週後、ソムノペンチル麻酔下腹部大動脈より全採血して安楽死させ、左右大腿骨を摘出した。

【0048】

摘出した大腿骨は、軟部組織を除去した後、DXA装置DCS-600R(アロカ株式会社)を用いて骨密度測定した。骨密度は、大腿骨全体、並びに、全体を三等分して近位端、骨幹部及び遠位端部分に分けて評価した。

【0049】

本試験において、実施例9、33、36、118の化合物は3mg/kg以下で有意に骨密度を増加させた。

10

(試験例4) 骨折治癒への影響

12週齢雌性F344ラットをチャ-ルスリバーより購入し以下の実験に用いる。ソムノペンチル麻酔下Liらの方法(J.Bone Miner.Res 1999,14:969-979)に準じ骨折術を行う。手術翌日より0.5% methyl cellulose溶液(和光純薬 Cat.No.133-14255)に懸濁した被験化合物を一日一回、週6日経口投与した。投与6週後、ソムノペンチル麻酔下腹部大動脈より全採血して安楽死させ、大腿骨を摘出する。

摘出した大腿骨は、軟部組織を除去した後、骨強度測定装置MZ-500D(株式会社マルト-)を用いて測定する。3点曲げ試験を行い最大荷重で評価する。

【実施例】

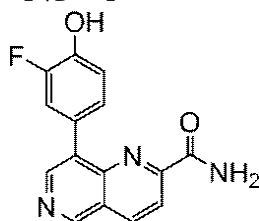
【0050】

20

<実施例1>

8-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-1,6-ナフチリジン-2-カルボキサミド

【化4】



30

(1a) エチル 8-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-1,6-ナフチリジン-2-カルボキシレート

エチル 8-ブロモ-1,6-ナフチリジン-2-カルボキシレート(9.89g、35.2mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウムジクロリド(2.47g、3.52mmol)および炭酸カリウム(14.6g、106mmol)に対して2-[4-(メトキシメトキシ)-3-メチルフェニル]-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(12.9g、45.7mmol)をエタノール(300mL)に溶かしながら加え、さらに水(2.53mL)を加えた。反応液を窒素雰囲気下、90℃で1時間攪拌し、冷却後、エタノール(300mL)、濃硫酸(32mL)を加え、90℃で45分間攪拌した。

40

冷却後、反応液を飽和重曹水と酢酸エチルの懸濁液にゆっくり加え、析出した固体をろ取し乾燥させ、標記目的化合物(8.42g、収率77%)を得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) : 1.38 (3H, t, J = 7.1 Hz), 4.41 (2H, q, J = 7.1 Hz), 7.08-7.13 (1H, m), 7.52-7.55 (1H, m), 7.85 (1H, dd, J = 13.1, 2.1 Hz), 8.28 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.84 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.92 (1H, s), 9.48 (1H, s).

MS(ESI) m/z: 313 (M+H)⁺

(1b) 8-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-1,6-ナフチリジン-2-カルボキサミド

実施例1(1a)で合成したエチル 8-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-

50

1, 6 - ナフチリジン - 2 - カルボキシレート (100 mg、0.32 mmol) を 7 M アンモニア メタノール溶液 (10 mL) に溶解し、80 で 3 時間加熱撹拌した。反応液を室温に冷却後、析出した固体をろ取して、標記目的化合物 (51 mg、収率 56%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) : 7.12 (1H, t, $J = 8.9$ Hz), 7.48-7.53 (1H, m), 7.65 (1H, br s), 7.69 (1H, dd, $J = 12.8, 2.1$ Hz), 7.99 (1H, br s), 8.29 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.82 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.87 (1H, s), 9.47 (1H, s).

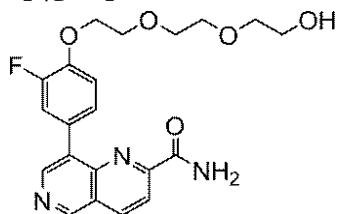
MS(FAB) m/z : 284 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

【0051】

< 実施例 2 >

8 - (3 - フルオロ - 4 - {2 - [2 - (2 - ヒドロキシエトキシ)エトキシ]エトキシ}フェニル) - 1, 6 - ナフチリジン - 2 - カルボキサミド

【化 5】



(2a) エチル 8 - [3 - フルオロ - 4 - (2 - {2 - [2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イルオキシ)エトキシ]エトキシ}エトキシ)フェニル] - 1, 6 - ナフチリジン - 2 - カルボキシレート

実施例 1(1a)で合成したエチル 8 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 1, 6 - ナフチリジン - 2 - カルボキシレート (300 mg、0.961 mmol) と 2 - {2 - [2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イルオキシ)エトキシ]エトキシ}エタノール (338 mg、1.44 mmol) をトルエン (3.0 mL) に溶解させ、そこへシアノメチレントリブチルホスホラン (348 mg、1.44 mmol) のトルエン (3.0 mL) 溶液を加え、窒素雰囲気下、80 で 1 時間撹拌した。

反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル、75 : 25 - 30 : 70、V/V) を用いて精製し、標記目的化合物 (353 mg、収率 70%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.48 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.49-1.65 (2H, m), 1.69-1.76 (2H, m), 1.79-1.88 (2H, m), 3.47-3.53 (1H, m), 3.60-3.66 (1H, m), 3.70-3.75 (4H, m), 3.77-3.80 (2H, m), 3.85-3.91 (2H, m), 3.94-3.97 (2H, m), 4.29-4.32 (2H, m), 4.49 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.63-4.66 (1H, m), 7.15 (1H, t, $J = 8.7$ Hz), 7.60-7.63 (1H, m), 7.88 (1H, dd, $J = 12.8, 2.3$ Hz), 8.31 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.50 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.93 (1H, s), 9.32 (1H, s).

MS(FAB) m/z : 529 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

(2b) 8 - [3 - フルオロ - 4 - (2 - {2 - [2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イルオキシ)エトキシ]エトキシ}エトキシ)フェニル] - 1, 6 - ナフチリジン - 2 - カルボキサミド

実施例 2 (2a) で合成された、エチル 8 - [3 - フルオロ - 4 - (2 - {2 - [2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イルオキシ)エトキシ]エトキシ}エトキシ)フェニル] - 1, 6 - ナフチリジン - 2 - カルボキシレート (353 mg、0.668 mmol) を用い、実施例 1 (1a) と同様の方法を用いて標記目的化合物の粗生成物を得て、精製することなくそのまま次の反応に用いた。

(2c) 8 - (3 - フルオロ - 4 - {2 - [2 - (2 - ヒドロキシエトキシ)エトキシ]エトキシ}フェニル) - 1, 6 - ナフチリジン - 2 - カルボキサミド

実施例 2 (2b) で合成された、8 - [3 - フルオロ - 4 - (2 - {2 - [2 - (テトラヒド

ロ - 2 H - ピラン - 2 - イルオキシ)エトキシ]エトキシ}エトキシ)フェニル] - 1 , 6 - ナフチリジン - 2 - カルボキサミドをメタノール (7 . 0 m L) に溶解し、p - トルエン

スルホン酸一水和物を 0 で加え、室温で終夜撹拌した。
反応液に飽和重曹水を加え中和を行い、そのまま減圧下濃縮した。残渣にクロロホルムと水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過を行い、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル、3 0 : 7 0 - 0 : 1 0 0、V / V、酢酸エチル : メタノール、1 0 0 : 0 - 9 0 : 1 0、V / V) を用いて精製し、標記目的化合物 (1 1 0 m g、収率 4 0 % (2 工程)) を得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) : 3.42-3.46 (2H, m), 3.47-3.52 (2H, m), 3.55-3.59 (2H, m), 3.62-3.66 (2H, m), 3.80-3.84 (2H, m), 4.26-4.30 (2H, m), 4.60 (1H, t, J = 5.5 Hz), 7.36 (1H, t, J = 8.7 Hz), 7.61-7.64 (1H, m), 7.66 (1H, br s), 7.78 (1H, dd, J = 12.8, 1.8 Hz), 8.01 (1H, br s), 8.30 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.84 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.88 (1H, s), 9.49 (1H, s).

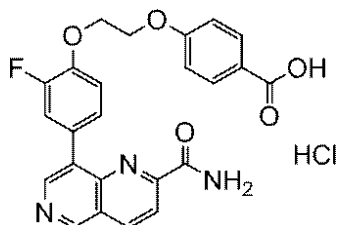
MS(FAB) m/z: 416 (M+H)⁺

【 0 0 5 2 】

< 実施例 3 >

4 - { 2 - [4 - (2 - カルバモイル - 1 , 6 - ナフチリジン - 8 - イル) - 2 - フルオロフェノキシ]エトキシ}安息香酸塩酸塩

【 化 6 】



実施例 1 (1 a) で合成したエチル 8 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 1 , 6 - ナフチリジン - 2 - カルボキシレートと参考例 9 で合成したtert - ブチル 4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) ベンゾエートから、実施例 2 (2 a) , (2 b) と同様の方法を用いて合成したtert - ブチル 4 - { 2 - [4 - (2 - カルバモイル - 1 , 6 - ナフチリジン - 8 - イル) - 2 - フルオロフェノキシ]エトキシ } ベンゾエート (1 7 4 m g、0 . 3 4 6 m m o l) を 1 , 4 - ジオキサン (1 . 0 m L) に溶解し、4 M H C l / 1 , 4 - ジオキサン溶液 (8 . 0 m L) を 0 で加え、終夜撹拌した。

反応液を減圧下濃縮し、残渣にメタノールを加えて懸濁させ、ろ取した。得られた固体を乾燥し、標記目的化合物 (1 1 6 m g、収率 7 0 %) を得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) : 4.47-4.55 (4H, m), 7.11 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.44 (1H, t, J = 8.5 Hz), 7.64-7.68 (2H, m), 7.69 (1H, br s), 7.81 (1H, dd, J = 12.6, 2.1 Hz), 7.92 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.03 (1H, br s), 8.33 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.87 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.91 (1H, s), 9.55 (1H, s).

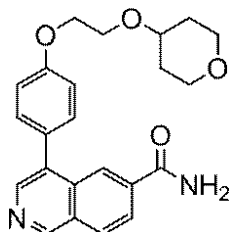
MS(FAB) m/z: 448 (M+H)⁺

【 0 0 5 3 】

< 実施例 4 >

4 - { 4 - [2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルオキシ) エトキシ] フェニル } イソキノリン - 6 - カルボキサミド

【化 7】



(4a) 2 - (トリメチルシリル)エチル { 4 - [2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルオキシ) エトキシ] フェニル } イソキノリン - 6 - カルボキシレート

10

2 - (トリメチルシリル)エチル 4 - { [(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ } イソキノリン - 6 - カルボキシレート (500 mg、1.2 mmol) をトルエン (10 ml) に溶解させ、参考例 2 で合成した 4 - { 2 - [4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェノキシ] エトキシ } テトラヒドロ - 2 H - ピラン (630 mg、1.8 mmol)、4, 5 - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 9 - ジメチルキサンテン (210 mg、0.36 mmol)、トリス (ジベンジリデン アセトン) パラジウム (160 mg、0.17 mmol)、炭酸カリウム (500 mg、3.6 mmol) を加えた。100 で 4 時間攪拌後、酢酸エチルを加え、水、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、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル、100 : 0 - 50 : 50、V/V) を用いて精製し、標記目的化合物 (307 mg、収率 52%) を得た。

20

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.07 (9H, s), 1.13 (2H, t, J = 8.4 Hz), 1.63-1.73 (2H, m), 1.90-2.02 (2H, m), 3.44-3.52 (2H, m), 3.61-3.69 (1H, m), 3.91 (2H, t, J = 5.0 Hz), 3.96-4.02 (2H, m), 4.24 (2H, t, J = 5.0 Hz), 4.46 (2H, t, J = 8.4 Hz), 7.11 (3H, d, J = 8.8 Hz), 7.44 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.09 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.21 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.55 (1H, s), 8.66 (1H, s), 9.29 (1H, s).

(4b) 4 - { 4 - [2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルオキシ) エトキシ] フェニル } イソキノリン - 6 - カルボキサミド

実施例 4 (4a) で合成した 2 - (トリメチルシリル)エチル [4 - (2 - 2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルオキシ) エトキシ) フェニル] イソキノリン - 6 - カルボキシレート (305 mg、0.62 mmol) をテトラヒドロフラン (5 ml) に溶解させ、1 M テトラブチルアンモニウムフロリドのテトラヒドロフラン溶液 (1.2 ml、1.2 mmol) を加えた。室温で 2 時間攪拌後、減圧下濃縮した。得られた残渣をジメチルホルムアミド (10 ml) に溶解させ、塩化アンモニウム (660 mg、12.3 mmol)、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - カルボジイミド塩酸塩 (590 mg、3.1 mmol)、1 - ヒドロキシ - 1 H - ベンゾトリアゾール 1 水和物 (470 mg、3.1 mmol)、トリエチルアミン (2.1 ml、15.1 mmol) を加え室温にて終夜攪拌後、水を加え、ジクロロメタンで 3 回抽出した。有機層を集め飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : メタノール、100 : 0 - 95 : 5、V/V) を用いて精製し、メタノール - 酢酸エチル - ヘキサンで再結晶を行い標記目的化合物 (108 mg、収率 45%) を得た。

30

40

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 1.37-1.50 (2H, m), 1.85-1.95 (2H, m), 3.34-3.42 (2H, m), 3.56-3.65 (1H, m), 3.79-3.87 (4H, m), 4.18-4.24 (2H, m), 7.17 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.50 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.62 (1H, br s), 8.11 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.23 (1H, br s), 8.28 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.38 (1H, s), 8.47 (1H, s), 9.38 (1H, s).

MS(FAB) m/z 393(M+H)⁺

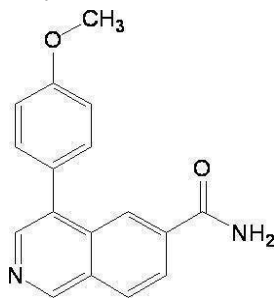
【 0 0 5 4 】

< 実施例 5 >

4 - (4 - メトキシフェニル) イソキノリン - 6 - カルボキサミド

50

【化 8】



10

窒素雰囲気下、塩化アンモニウム (133 mg、2.49 mmol) をトルエン (2.0 mL) に懸濁させ、そこへトリメチルアルミニウム (2.0 M トルエン溶液、1.13 mL、2.26 mmol) を 0 で滴下し、室温まで昇温後、1 時間撹拌した。2-(トリメチルシリル)エチル 4-[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシイソキノリン-6-カルボキシレートより実施例 4 (4a) と同様な方法により合成された 2-(トリメチルシリル)エチル 4-(4-メトキシフェニル)イソキノリン-6-カルボキシレート (172 mg、0.452 mmol) をトルエン (2.0 mL) に溶かしながら反応液へ加え、50 で 3 時間 30 分撹拌した。

0 まで冷却後、硫酸ナトリウム十水和物を加え室温で撹拌し、析出した固体をろ過により除去した。ろ液を減圧下濃縮し、得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル、100：0-90：10、V/V、酢酸エチル：メタノール、100：0-98：2、V/V) を用いて精製し、標記目的化合物 (51 mg、収率 40%) を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) : 3.87 (3H, s), 7.16 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.51 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.60 (1H, br s), 8.11 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.23 (1H, br s), 8.28 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.38 (1H, s), 8.47 (1H, s), 9.37 (1H, s).

MS(EI) m/z : 278 (M)⁺

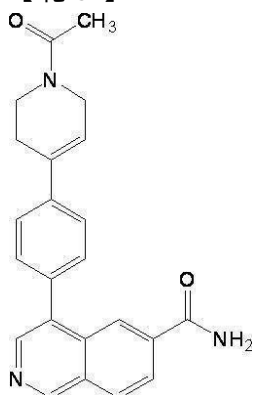
【0055】

< 実施例 6 >

4-[4-(1-アセチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)フェニル]イソキノリン-6-カルボキサミド

30

【化 9】



40

(6a) 2-(トリメチルシリル)エチル 4-[4-(1-アセチル-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)フェニル]イソキノリン-6-カルボキシレート

2-(トリメチルシリル)エチル 4-[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシイソキノリン-6-カルボキシレート (800 mg、1.90 mmol)、参考例 10 で合成した 1-アセチル-4-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]ピペリジン-4-オール (983 mg、2.85 mmol) を用いて、参考例 4 (4a) と同様の方法により標記目的化合物 (931 mg、収率 10

50

0 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.06 (9H, s), 1.11-1.15 (2H, m), 1.86-1.98 (2H, m), 1.92 (1H, s), 2.03-2.18 (2H, m), 2.18 (3H, s), 3.12-3.20 (1H, m), 3.63-3.72 (1H, m), 3.76-3.83 (1H, m), 4.43-4.48 (2H, m), 4.63-4.70 (1H, m), 7.53 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.66 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.10 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.21 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.49 (1H, s), 8.64 (1H, s), 9.32 (1H, s).

(6b) 4 - [4 - (1 - アセチル - 4 - ヒドロキシピペリジン - 4 - イル) フェニル] イソキノリン - 6 - カルボキサミド

実施例 6 (6a) で合成した 2 - (トリメチルシリル)エチル 4 - [4 - (1 - アセチル - 4 - ヒドロキシピペリジン - 4 - イル) フェニル] イソキノリン - 6 - カルボキシレート (600 mg、1.22 mmol) を用いて、参考例 4 (4b) と同様の方法により標記目的化合物 (331 mg、収率 69 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 1.65-1.73 (2H, m), 1.77-1.86 (1H, m), 1.95-2.04 (1H, m), 2.02 (1H, s), 2.89-2.97 (1H, m), 3.41-3.48 (1H, m), 3.68-3.74 (1H, m), 4.30-4.36 (1H, m), 5.26 (1H, s), 7.52 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.62 (1H, s), 7.67 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.08 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.22 (1H, br s), 8.26 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.34 (1H, s), 8.47 (1H, s), 9.36 (1H, s).

MS(FAB) m/z : 390 ($M+H$)⁺

(6c) 4 - [4 - (1 - アセチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) フェニル] イソキノリン - 6 - カルボキサミド

実施例 6 (6b) で製造したエチル 4 - [4 - (1 - アセチル - 4 - ヒドロキシピペリジン - 4 - イル) フェニル] イソキノリン - 6 - カルボキサミド (209 mg、0.537 mmol) にトリフルオロ酢酸 (3.00 mL) を加え、50 で 24 時間撹拌した。

冷却後、反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣を塩基性シリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル:メタノール、100:0-95:5、V/V) を用いて精製し、標記目的化合物 (156 mg、収率 78 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.07 (1.32H, s), 2.11 (1.68H, s), 2.53-2.58 (0.88H, m), 2.64-2.68 (1.12H, m), 3.66-3.70 (1.12H, m), 3.69-3.73 (0.88H, m), 4.13-4.16 (1.12H, m), 4.19-4.22 (0.88H, m), 6.32-6.36 (1H, m), 7.58 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.63 (1H, br s), 7.66 (1.12H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.68 (0.88H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.13 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.25 (1H, br s), 8.30 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.38 (1H, s), 8.52 (1H, s), 9.41 (1H, s).

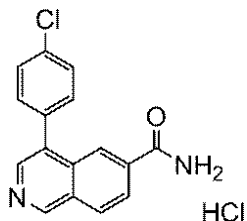
MS(FAB) m/z : 372 ($M+H$)⁺

【0056】

<実施例 7>

4 - (4 - クロロフェニル) イソキノリン - 6 - カルボキサミド 塩酸塩

【化 10】



(7a) 4 - (4 - クロロフェニル) イソキノリン - 6 - カルボキサミド

2 - (トリメチルシリル)エチル 4 - { [(トリフルオロメチル)スルホニル] オキシ } イソキノリン - 6 - カルボキシレート (6.00 g、14.2 mmol)、及び 4 - クロロフェニルボロン酸 (3.30 g、30.0 mmol) から実施例 8 (8a) と同様な

10

20

30

40

50

方法により 2 - (トリメチルシリル)エチル 4 - (4 - クロロフェニル)イソキノリン - 6 - カルボキシレート (3.90 g、収率 71%)を得た。さらに本化合物 (3.90 g、9.9 mmol)を用い、実施例 4 (4b)と同様の方法により標記目的化合物 (1.96 g、収率 70%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}D_6$) : 7.62 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.63 (1H, br s), 7.66 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.13 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.25 (1H, br s), 8.31 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.31 (1H, s), 8.51 (1H, s), 9.43 (1H, s).

MS(EI) m/z 282(M^+)

(7b) 4 - (4 - クロロフェニル)イソキノリン - 6 - カルボキサミド 塩酸塩

実施例 7 (7a) で合成した 4 - (4 - クロロフェニル)イソキノリン - 6 - カルボキサミド (1.9 g、6.7 mmol) をメタノール (250 ml) に溶解させ、4 M 塩酸ジオキサン溶液 (5 ml、20 mmol) を加え、室温にて 30 分搅拌後、減圧下濃縮した。ジエチルエーテルで共沸後、メタノール - ジエチルエーテルで再結晶を行い標記目的化合物 (2 g、収率 93%)を得た

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}D_6$) : 7.66 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.70 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.75 (1H, br s), 8.26 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.37 (1H, s), 8.37 (1H, br s), 8.49 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.63 (1H, s), 9.69 (1H, s).

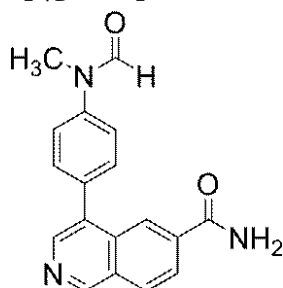
MS(EI) m/z 282(M^+)

【0057】

< 実施例 8 >

4 - { 4 - [ホルミル(メチル)アミノ]フェニル } イソキノリン - 6 - カルボキサミド

【化 11】



(8a) 2 - (トリメチルシリル)エチル 4 - { 4 - [(tert - ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ]フェニル } イソキノリン - 6 - カルボキシレート

2 - (トリメチルシリル)エチル 4 - {(トリフルオロメチル)スルホニル}オキシイソキノリン - 6 - カルボキシレート (1.50 g、3.56 mmol)、炭酸カリウム (2.46 g、17.8 mmol)、tert - ブチル メチル[4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)フェニル]カーバメート (1.78 g、5.34 mmol)、および[1, 1 - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム - ジクロロメタン錯体 (291 mg、0.356 mmol) を N, N - ジメチルホルムアミド (30 mL) に溶解し、窒素雰囲気下、90 で 1 時間搅拌した。

冷却後、反応液を減圧下濃縮し、固体をろ過した後、ジクロロメタンで洗浄した。得られた有機層を再度減圧下で濃縮した。得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル、100 : 0 - 80 : 20、V/V) および中性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル、100 : 0 - 50 : 50、V/V) を用いて精製し、標記目的化合物 (1.28 g、収率 75%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.04 (9H, s), 1.09-1.13 (2H, m), 1.50 (9H, s), 3.35 (3H, s), 4.41-4.46 (2H, m), 7.42 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.47 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.08 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.20 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.54 (1H, s), 8.66 (1H, s), 9.29 (1H, s).

【 0 0 5 8 】

(8 b) tert - ブチル [4 - (6 - カルバモイルイソキノリン - 4 - イル) フェニル] メチルカーバメート

実施例 8 (8 a) で合成した 2 - (トリメチルシリル)エチル 4 - { 4 - [(tert - ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ] フェニル } イソキノリン - 6 - カルボキシレート (5 0 0 m g 、 1 . 0 5 m m o l) をテトラヒドロフラン (1 0 . 0 m L) に溶解し、窒素雰囲気下、テトラ n - ブチルアンモニウムフルオリド / 1 . 0 M テトラヒドロフラン溶液 (1 . 3 6 m L 、 1 . 3 6 m m o l) を加えた。反応液を 1 時間攪拌後、さらにテトラ n - ブチルアンモニウムフルオリド / 1 . 0 M テトラヒドロフラン溶液 (0 , 5 2 3 m L 、 0 . 6 7 9 m m o l) を加え、1 時間攪拌した。

10

反応液を減圧下濃縮し、N , N - ジメチルホルムアミド (1 0 . 0 m L) に溶解し、トリエチルアミン (1 . 7 5 m L 、 1 2 . 5 m m o l) 、 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール - 水和物 (4 2 m g 、 0 . 3 1 4 m m o l) 、塩化アンモニウム (5 5 9 m g 、 1 0 . 5 m m o l) および 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (1 . 0 0 g 、 5 . 2 3 m m o l) を加え、窒素雰囲気下、室温で 4 時間攪拌した。

反応液を減圧下濃縮し、クロロホルムと水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル、6 0 : 4 0 - 0 : 1 0 0 、 V / V 、酢酸エチル : メタノール、1 0 0 : 0 - 9 5 : 5 、 V / V) を用いて精製し、標記目的化合物 (2 0 2 m g 、収率 5 1 %) を得た。

20

¹H-NMR (DMSO-*D*₆) : 1.49 (9H, s), 3.36 (3H, s), 7.54 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.59 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.68 (1H, br s), 8.15 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.29 (2H, br s), 8.33 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.42 (1H, s), 8.54 (1H, s), 9.44 (1H, s).

MS(FAB) m/z: 378 (M+H)⁺

(8 c) 4 - [4 - (メチルアミノ) フェニル] イソキノリン - 6 - カルボキサミド

実施例 8 (8 b) で合成した tert - ブチル [4 - (6 - カルバモイルイソキノリン - 4 - イル) フェニル] メチルカーバメート (1 5 1 m g 、 0 . 4 0 2 m m o l) をジクロロメタン (3 . 5 m L) に懸濁させ、そこへ 0 でトリフルオロ酢酸 (0 . 5 3 m L) を加え、室温で 3 時間攪拌した。

反応液を 0 まで冷却し、飽和重曹水を加え、クロロホルムで抽出した。集めた有機層を減圧下濃縮し、得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル、5 0 : 5 0 - 0 : 1 0 0 、 V / V 、酢酸エチル : メタノール、1 0 0 : 0 - 9 5 : 5 、 V / V) を用いて精製し、標記目的化合物 (1 0 2 m g 、収率 9 2 %) を得た。

30

¹H-NMR (DMSO-*D*₆) : 2.75 (3H, d, J = 5.1 Hz), 5.97 (1H, q, J = 5.1 Hz), 6.72 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.30 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.59 (1H, br s), 8.06 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.21 (1H, br s), 8.22 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.42 (1H, s), 8.45 (1H, s), 9.28 (1H, s).

MS(FAB) m/z: 278 (M+H)⁺

【 0 0 5 9 】

40

(8 d) 4 - { 4 - [ホルミル (メチル) アミノ] フェニル } イソキノリン - 6 - カルボキサミド

実施例 8 (8 c) で合成した 4 - [4 - (メチルアミノ) フェニル] イソキノリン - 6 - カルボキサミド (3 0 m g 、 0 . 1 0 8 m m o l) にギ酸 (0 . 5 m L) を加え、そこへ 0 で無水酢酸 (0 . 1 5 m L) を加えて、窒素雰囲気下、室温で 4 時間攪拌した。

反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル、5 0 : 5 0 - 0 : 1 0 0 、 V / V 、酢酸エチル : メタノール、1 0 0 : 0 - 9 8 : 2 、 V / V) を用いて精製し、標記目的化合物 (3 6 m g 、収率 1 0 0 %) を得た。

¹H-NMR (DMSO-*D*₆) : 3.32 (3H, s), 7.58 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.65 (1H, s), 7.65

50

(2H, d, J = 8.0 Hz), 8.13 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.27 (1H, br s), 8.31 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.38 (1H, s), 8.52 (1H, s), 8.72 (1H, s), 9.42 (1H, s).

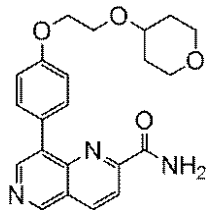
MS(FAB) m/z: 306 (M+H)⁺

【0060】

<実施例9>

8 - { 4 - [2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルオキシ) エトキシ] フェニル }
- 1 , 6 - ナフチリジン - 2 - カルボキサミド

【化12】



10

(9 a) エチル 8 - { 4 - [2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルオキシ) エ
トキシ] フェニル } - 1 , 6 - ナフチリジン - 2 - カルボキシラート

8 - プロモ - 1 , 6 - ナフチリジン - 2 - カルボン酸 (4 4 7 m g 、 1 . 7 7 m m o l)
及び参考例 2 で合成した 4 - { 2 - [4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2
- ジオキソボロラン - 2 - イル) フェノキシ] エトキシ } テトラヒドロ - 2 H - ピラン (8 0 0 m g 、 2 . 3 0 m m o l) を用いて、実施例 1 (1 a) と同様の方法により標記目
的化合物 (4 5 0 m g 、 収率 6 0 %) を得た。

20

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.46 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.61-1.72 (2H, m), 1.92-2.01 (2H, m), 3.44-3.50 (2H, m), 3.60-3.68 (1H, m), 3.89 (2H, t, J = 5.0 Hz), 3.94-4.02 (2H, m), 4.23 (2H, t, J = 5.0 Hz), 4.48 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.10 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.90 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.28 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.48 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.92 (1H, s), 9.29 (1H, s).

MS(FAB) m/z: 423 (M+H)⁺.

(9 b) 8 - { 4 - [2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルオキシ) エトキシ] フェ
ニル } - 1 , 6 - ナフチリジン - 2 - カルボキサミド

30

実施例 9 (9 a) で合成したエチル 8 - { 4 - [2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン -
4 - イルオキシ) エトキシ] フェニル } - 1 , 6 - ナフチリジン - 2 - カルボキシラート
(3 4 0 m g 、 0 . 8 1 m m o l) を用いて、実施例 1 (1 b) と同様の方法により標記目
的化合物 (3 1 8 m g 、 収率 9 9 %) を得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) : 1.36-1.48 (2H, m), 1.83-1.92 (2H, m), 3.27-3.39 (2H, m), 3.54-3.63 (1H, m), 3.77-3.85 (4H, m), 4.16-4.21 (2H, m), 7.13 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.59 (1H, br s), 7.78 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.00 (1H, br s), 8.29 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.82 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.84 (1H, s), 9.45 (1H, s).

MS(FAB) m/z: 394 (M+H)⁺.

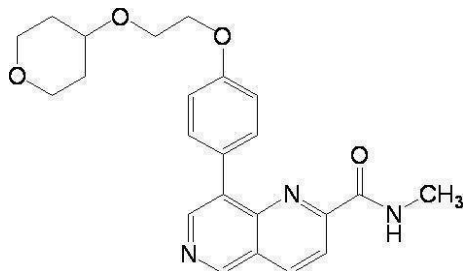
【0061】

40

<実施例10>

N - メチル - 8 - { 4 - [2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルオキシ) エトキシ]
フェニル } - 1 , 6 - ナフチリジン - 2 - カルボキサミド

【化 1 3】



実施例 9 (9 a) の合成過程で生じる中間体 N - メチル - 8 - { 4 - [2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルオキシ)エトキシ]フェニル } - 1 , 6 - ナフチリジン - 2 - カルボン酸 (2 8 1 m g 、 0 . 7 1 m m o l) を N , N - ジメチルホルムアミド (7 m L) に溶解し、そこへメチルアミン塩酸塩 (4 7 8 m g 、 7 . 1 3 m o l) 、 トリエチルアミン (1 . 2 m L 、 8 . 5 6 m m o l) 、 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (3 3 m g 、 0 . 2 1 m m o l) 及び 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (6 8 1 m g 、 3 . 5 6 m m o l) を加え、室温で 4 8 時間攪拌した。反応液をろ過し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル、4 0 : 6 0 - 0 : 1 0 0 、 V / V) を用いて精製し、標記目的化合物 (3 0 m g 、 収率 1 0 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) : 1.39-1.49 (2H, m), 1.85-1.95 (2H, m), 2.90 (3H, d, $J = 4.9$ Hz), 3.32-3.40 (2H, m), 3.56-3.65 (1H, m), 3.79-3.86 (4H, m), 4.18-4.23 (2H, m), 7.14 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.80 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.14 (1H, br s), 8.29 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.82 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.84 (1H, s), 9.45 (1H, s).

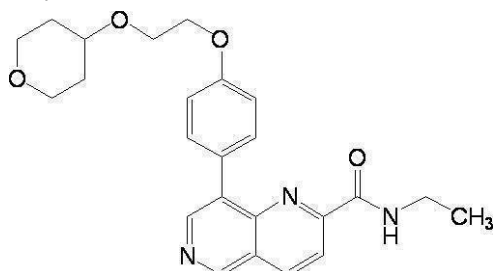
MS (FAB) m/z : 408 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 0 6 2 】

< 実施例 1 1 >

N - エチル - 8 - { 4 - [2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルオキシ)エトキシ]フェニル } - 1 , 6 - ナフチリジン - 2 - カルボキサミド

【化 1 4】



実施例 9 (9 a) の合成過程で生じる N - メチル - 8 - { 4 - [2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルオキシ)エトキシ]フェニル } - 1 , 6 - ナフチリジン - 2 - カルボン酸 (3 0 0 m g 、 0 . 7 6 m m o l) 及びエチルアミン塩酸塩 (6 1 6 m g 、 7 . 6 1 m m o l) を用いて、実施例 1 0 と同様の方法により標記目的化合物 (1 0 0 m g 、 収率 3 1 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) : 1.16 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.38-1.56 (2H, m), 1.84-1.98 (2H, m), 3.33-3.47 (4H, m), 3.56-3.66 (1H, m), 3.79-3.91 (4H, m), 4.20 (2H, t, $J = 4.8$ Hz), 7.15 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.82 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.08-8.18 (1H, m), 8.28 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.83 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.86 (1H, s), 9.46 (1H, s).

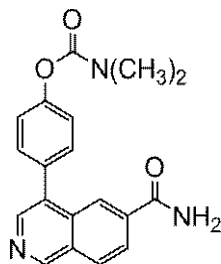
MS (FAB) m/z : 422 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 0 6 3 】

< 実施例 1 2 >

4 - (6 - カルバモイルイソキノリン - 4 - イル) フェニル ジメチルカルバメート

【化 1 5】



(12a) 2 - (トリメチルシリル)エチル 4 - { 4 - [(ジメチルカルバモイル) オキシ]フェニル } イソキノリン - 6 - カルボキシラート 10

2 - (トリメチルシリル)エチル 4 - { [(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ } イソキノリン - 6 - カルボキシラートより実施例 8 (8a) と同様の方法で合成した 2 - (トリメチルシリル)エチル 4 - (4 - ヒドロキシフェニル)イソキノリン - 6 - カルボキシラート (234 mg、0.64 mmol) をジクロロメタン (6.5 mL) に溶解し、そこへトリエチルアミン (178 μ L、1.28 mmol)、4 - ジメチルアミノピリジン (23 mg、0.19 mmol) 及び N, N - ジメチルカルバモイル クロリド (88 μ L、0.96 mmol) を加え、室温で 3 時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル、100 : 0 - 50 : 50、V/V) を用いて精製し、標記目的化合物 (260 mg、収率 93%) を得た。 20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.07 (9H, s), 1.09-1.18 (2H, m), 3.07 (3H, s), 3.17 (3H, s), 4.42-4.51 (2H, m), 7.32 (2H, d, $J = 6.5$ Hz), 7.52 (2H, d, $J = 6.5$ Hz), 8.10 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.22 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.56 (1H, s), 8.65 (1H, s), 9.31 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 437 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0064】

(12b) 4 - (6 - カルバモイルイソキノリン - 4 - イル)フェニル ジメチルカーバメート

実施例 12 (12a) で製造した 2 - (トリメチルシリル)エチル 4 - { 4 - [(ジメチルカルバモイル) オキシ]フェニル } イソキノリン - 6 - カルボキシラート (255 mg、0.59 mmol) を用いて、実施例 4 (4b) と同様な方法により標記目的化合物 (149 mg、収率 76%) を得た。 30

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 2.95 (3H, s), 3.09 (3H, s), 7.33 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.58 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.62 (1H, br s), 8.11 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.24 (1H, br s), 8.29 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.35 (1H, s), 8.50 (1H, s), 9.40 (1H, s).

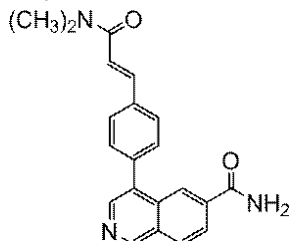
MS (FAB) m/z : 336 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0065】

< 実施例 13 >

4 - { 4 - [(1E) - 3 - (ジメチルアミノ) - 3 - オキソプロペン - 1 - イル]フェニル } イソキノリン - 6 - カルボサミド 40

【化 1 6】



(13a) 2-(トリメチルシリル)エチル 4-(4-ホルミルフェニル)イソキノリン-6-カルボキシラート

2-(トリメチルシリル)エチル 4-{[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}イソキノリン-6-カルボキシラート(600mg、1.42mmol)及び4-ホルミルフェニルボロン酸(320mg、2.14mmol)を用いて、実施例8(8a)と同様な方法により標記目的化合物(427mg、収率79%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.06 (9H, s), 1.08-1.15 (2H, m), 4.43-4.50 (2H, m), 7.72 (2H, d, J = 7.8 Hz), 8.09 (2H, d, J = 7.8 Hz), 8.14 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.25 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.57 (1H, s), 8.59 (1H, s), 9.37 (1H, s), 10.16 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 378 (M+H)⁺.

10

【0066】

(13b) 2-(トリメチルシリル)エチル 4-{4-[(1E)-3-(ジメチルアミノ)-3-オキソプロペン-1-イル]フェニル}イソキノリン-6-カルボキシラート

ジエチル [2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル]ホスホナート(133mg、0.597mmol)をジクロロメタン(4mL)に溶解し、0℃にて55%水素化ナトリウム(21mg、0.48mmol)を加え10分間攪拌後、そこへ実施例13(13a)で合成した2-(トリメチルシリル)エチル 4-(4-ホルミルフェニル)イソキノリン-6-カルボキシラート(150mg、0.40mmol)を加え1時間攪拌した。反応液へ飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、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、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、100:0-35:65、V/V)を用いて精製し、標記目的化合物(168mg、収率95%)を得た。

20

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.05 (9H, s), 1.09-1.16 (2H, m), 3.11 (3H, s), 3.23 (3H, s), 4.40-4.52 (2H, m), 7.01 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.55 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.72 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.78 (1H, d, J = 15.4 Hz), 8.11 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.22 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.58 (1H, s), 8.64 (1H, s), 9.33 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 447 (M+H)⁺.

(13c) 4-{4-[(1E)-3-(ジメチルアミノ)-3-オキソプロペン-1-イル]フェニル}イソキノリン-6-カルボサミド

実施例13(13b)で製造した2-(トリメチルシリル)エチル 4-{4-[(1E)-3-(ジメチルアミノ)-3-オキソプロペン-1-イル]フェニル}イソキノリン-6-カルボキシラート(165mg、0.37mmol)を用いて、実施例4(4b)と同様な方法により標記目的化合物(104mg、収率81%)を得た。

30

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 2.95 (3H, s), 3.19 (3H, s), 7.33 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.58 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.62 (3H, d, J = 8.1 Hz), 7.92 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.12 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.24 (1H, br s), 8.30 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.37 (1H, s), 8.53 (1H, s), 9.41 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 346 (M+H)⁺.

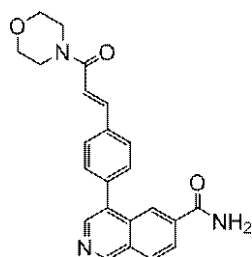
【0067】

<実施例14>

40

4-{4-[(1E)-3-(モルホリン-4-イル)-3-オキソプロペン-1-イル]フェニル}イソキノリン-6-カルボサミド

【化17】



50

(14a) 2-(トリメチルシリル)エチル 4-{4[(1E)-3-モルホリン-4-イル-3-オキソプロペン-1-イル]フェニル}イソキノリン-6-カルボキシラート
 実施例13(13a)で製造した2-(トリメチルシリル)エチル 4-(4-ホルミルフェニル)イソキノリン-6-カルボキシラート(123mg、0.33mmol)及びジエチル [2-(モルホリン-4-イル-2-オキソエチル)ホスホナート(130mg、0.49mmol)]を用いて、実施例13(13b)と同様な方法により標記目的化合物(155mg、収率99%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.06 (9H, s), 1.12 (2H, t, J = 8.2 Hz), 3.66-3.85 (8H, m), 4.46 (2H, t, J = 8.4 Hz), 6.96 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.55 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.71 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.81 (1H, d, J = 15.4 Hz), 8.11 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.23 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.57 (1H, s), 8.63 (1H, s), 9.33 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 489 (M+H)⁺.

(14b) 4-{4-[(1E) - 3 - (モルホリン - 4 - イル - 3 - オキソプロペン - 1 - イル]フェニル}イソキノリン - 6 - カルボサミド

実施例14(14a)で製造した2-(トリメチルシリル)エチル 4-{4[(1E)-3-モルホリン-4-イル-3-オキソプロペン-1-イル]フェニル}イソキノリン-6-カルボキシラート(155mg、0.32mmol)を用いて、実施例4(4b)と同様な方法により標記目的化合物(94mg、収率76%)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 3.30-3.46 (2H, m), 3.55-3.68 (4H, m), 3.70-3.84 (2H, m), 7.37 (1H, d, J = 15.1 Hz), 7.57-7.69 (4H, m), 7.93 (2H, d, J = 7.3 Hz), 8.12 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.23 (1H, br s), 8.29 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.36 (1H, s), 8.53 (1H, s), 9.41 (1H, s).

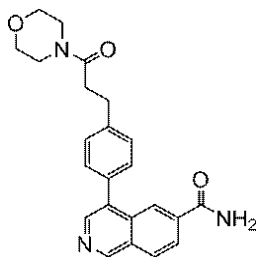
MS (FAB) m/z: 388 (M+H)⁺.

【0068】

<実施例15>

4-[4-(3-モルホリン-4-イル-3-オキソプロピル)フェニル]イソキノリン-6-カルボキサミド

【化18】



(15a) 2-(トリメチルシリル)エチル 4-[4-(3-モルホリン-4-イル-3-オキソプロピル)フェニル]イソキノリン-6-カルボキシラート

2-(トリメチルシリル)エチル 4-{[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}イソキノリン-6-カルボキシラート(300mg、0.71mmol)、および4-(2-カルボキシエチル)フェニル硼酸(207mg、1.07mmol)を用い、実施例8(8a)と同様な方法によりカルボン酸中間体を得、本中間体を単離することなく実施例10と同様な方法により標記目的化合物(199mg、収率57%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.07 (9H, s), 1.10-1.16 (2H, m), 2.71-2.74 (2H, m), 3.11 (2H, t, J = 7.9 Hz), 3.47 (2H, t, J = 4.8 Hz), 3.62 (2H, t, J = 4.8 Hz), 3.66-3.69 (4H, m), 4.44-4.48 (2H, m), 7.40 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.43-7.48 (2H, m), 8.09 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.20 (1H, dd, J = 8.1, 1.5 Hz), 8.54 (1H, s), 8.66 (1H, s), 9.31 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 491 (M+H)⁺.

(15b) 4-[4-(3-モルホリン-4-イル-3-オキソプロピル)フェニル]イソキノリン-6-カルボキサミド

実施例15(15a)で製造した2-(トリメチルシリル)エチル 4-[4-(3-モルホリン-4-イル-3-オキソプロピル)フェニル]イソキノリン-6-カルボキシレート(195mg、0.39mmol)を用いて、実施例4(4b)と同様な方法により標記目的化合物(50mg、収率33%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) : 2.74 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 2.95 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 3.43-3.49 (4H, m), 3.49-3.59 (4H, m), 7.47 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.50 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.61 (1H, br s), 8.10 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.22 (1H, br s), 8.28 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.36 (1H, s), 8.46 (1H, s), 9.38 (1H, s).

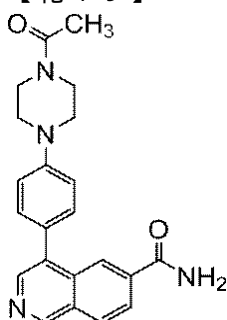
MS (FAB) m/z : 438 ($M+H$) $^+$.

【0069】

<実施例16>

4-[4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)フェニル]イソキノリン-6-カルボキサミド

【化19】



(16a) 2-(トリメチルシリル)エチル 4-{4-[4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル]フェニル}イソキノリン-6-カルボキシレート

2-(トリメチルシリル)エチル 4-[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシイソキノリン-6-カルボキシレート(1.00g、2.38mmol)、およびtert-ブチル-4-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]ピペラジン-1-カルボキシレート(998mg、2.57mmol)を用いて、実施例4(4a)と同様な方法により標記目的化合物(1.01g、収率79%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.05 (9H, s), 1.12 (2H, t, $J = 8.4$ Hz), 1.49 (9H, s), 3.20-3.29 (4H, m), 3.59-3.66 (4H, m), 4.44 (2H, t, $J = 8.4$ Hz), 7.08 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.25 (1H, s), 7.43 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 8.06 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.18 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.53 (1H, s), 8.69 (1H, s), 9.26 (1H, s).

(16b) 2-(トリメチルシリル)エチル 4-[4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)フェニル]イソキノリン-6-カルボキシレート

実施例16(16a)で合成した2-(トリメチルシリル)エチル 4-{4-[4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル]フェニル}イソキノリン-6-カルボキシレート(103mg、0.193mmol)をジクロロメタン(5mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(0.5mL)を加え、3時間室温で撹拌した。濃縮後、ジクロロメタン(20mL)で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(15mL)で中和した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した後、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物をピリジン(5mL)に溶解し、無水酢酸(0.5mL)を加え、室温で終夜撹拌した。濃縮後、ジクロロメタン(20mL)で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(15mL)で中和後、ジクロロメタン(20mL)で抽出を行い、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過、減圧下溶媒を留去後、薄層クロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール=97:3)にて精製を行い、標記目的化合物(54mg、収率58%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.10 (9H, s), 1.17 (2H, t, $J = 8.3$ Hz), 2.21 (3H, s), 3.30-3.38 (4H, m), 3.70-3.74 (2H, m), 3.86-3.89 (2H, m), 4.49 (2H, t, $J = 8.3$ Hz), 7.12 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.49 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.11 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.22 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.58 (1H, s), 8.74 (1H, s), 9.31 (1H, s).

(16c) 4 - [4 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル)フェニル]イソキノリン - 6 - カルボキサミド

実施例 16 (16b) で合成した 2 - (トリメチルシリル)エチル 4 - [4 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル)フェニル]イソキノリン - 6 - カルボキシレート (54 mg、0.11 mmol) を用い、実施例 4 (4b) と同様な方法により標記目的化合物 (38 mg、収率 90%) を得た。

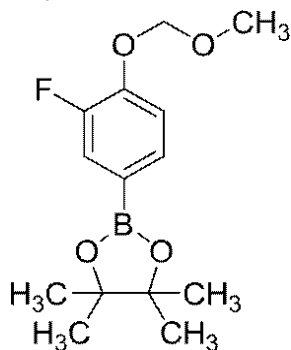
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : 2.16 (3H, s), 3.23-3.34 (4H, m), 3.64-3.70 (2H, m), 3.78-3.85 (2H, m), 5.70 (1H, br s), 6.12 (1H, br s), 7.09 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.45 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.03 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.10 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.39 (1H, s), 8.53 (1H, s), 9.26 (1H, s).

【0070】

< 参考例 1 >

2 - [3 - フルオロ - 4 - (メトキシメトキシ)フェニル] - 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン

【化 20】



(1a) 4 - ブロモ - 2 - フルオロ - 1 - (メトキシメトキシ)ベンゼン

4 - ブロモ - 2 - フルオロフェノール (30 g、157 mmol) をアセトン (300 ml) に溶解させ、クロロメチルメチルエーテル (18 ml、237 mmol)、炭酸カリウム (43 g、235 mmol) を加え、室温にて 2 時間攪拌した。不溶物をろ過により除去し、濾過物をアセトンで洗浄した。ろ液を減圧下濃縮し得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル、100 : 0 - 85 : 15、V/V) を用いて精製し、標記目的化合物 (36.5 g、収率 82%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 3.51 (3H, s), 5.19 (2H, s), 7.05-7.10 (1H, m), 7.16-7.20 (1H, m), 7.22-7.28 (1H, m).

【0071】

(1b) 2 - [3 - フルオロ - 4 - (メトキシメトキシ)フェニル] - 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン

実施例 (8a) で合成した 4 - ブロモ - 2 - フルオロ - 1 - (メトキシメトキシ)ベンゼン (20 g、85 mmol) をジメチルスルホキシド (200 ml) に溶解させ、ビス (ピナコレート) ジボロン (28 g、110 mmol)、[1, 1 - ビス (ジフェニルホスフィノ) - フェロセン] ジクロロパラジウム - ジクロロメタン錯体 (7.0 g、8.5 mmol)、酢酸カリウム (25 g、255 mmol) を加え、80 で 1 時間攪拌した。室温に戻し、水、酢酸エチルを加えセライトを用いて不溶物を取り除き、濾過物を酢酸エチルで洗浄した。ろ液を分液し、有機層を水、ついで飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル、100 : 0 - 80 : 20、V/V) を用いて精製

し、標記目的化合物 (15 . 8 g、収率 66 %)を得た。

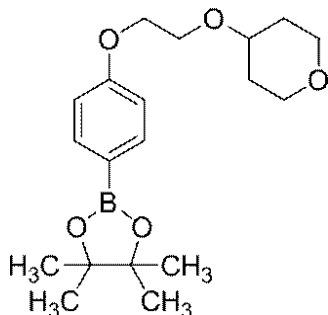
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.33 (12H, s), 3.51 (3H, s), 5.24 (2H, s), 7.15-7.20 (1H, m), 7.49-7.50 (1H, m), 7.51-7.53 (1H, m).

【 0072 】

< 参考例 2 >

4 - { 2 - [4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)フェノキシ]エトキシ } テトラヒドロ - 2 H - ピラン

【 化 2 1 】



10

(2 a) 2 - { 2 - [4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)フェノキシ]エトキシ } テトラヒドロ - 2 H - ピラン

4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)フェノール (10 . 0 g、45 . 5 mmol)、2 - (2 - ブロモエトキシ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン (10 . 0 g、45 . 5 mmol) をジメチルホルムアミド (250 mL) に溶解させ、氷冷下、60 %水素化ナトリウム、油性 (2 . 98 g、68 . 3 mmol) を加え、氷冷下3時間、さらに室温で17時間撹拌した。酢酸エチルを加え、過剰量の水素化ナトリウムを1M塩酸で中和し、さらに水を加え分液した。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、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル、100 : 0 - 70 : 30、V / V) を用いて精製し、標記目的化合物 (13 . 3 g、収率 84 %)を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.33 (12H, s), 1.47-1.68 (2H, m), 1.69-1.79 (2H, m), 1.79-1.91 (2H, m), 3.48-3.57 (1H, m), 3.79-3.85 (1H, m), 3.87-3.93 (1H, m), 4.01-4.10 (1H, m), 4.15-4.22 (2H, m), 4.71 (1H, t, $J = 3.5$ Hz), 6.92 (2H, dt, $J = 9.0, 2.1$ Hz), 7.74 (2H, dt, $J = 8.8, 2.1$ Hz).

30

(2 b) 2 - [4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)フェノキシ]エタノール

参考例 2 (2 a) で合成した 2 - { 2 - [4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)フェノキシ]エトキシ } テトラヒドロ - 2 H - ピラン (13 . 0 g、37 . 3 mmol) を用いて、実施例 2 (2 c) と同様な方法により標記目的化合物 (9 . 45 g、収率 96 %)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.33 (12H, s), 3.97 (2H, t, $J = 4.5$ Hz), 4.11 (2H, t, $J = 4.5$ Hz), 6.91 (2H, dt, $J = 8.8, 2.1$ Hz), 7.75 (2H, dt, $J = 8.8, 2.1$ Hz).

40

(2 c) 2 - [4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)フェノキシ]エチル ベンゼンスルホネート

実施例 2 (2 b) で合成した 2 - [4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)フェノキシ]エタノール (4 . 4 g、16 . 7 mmol) をジクロロメタン 100 mL に溶解させ、氷冷下トリエチルアミン (4 . 6 mL、33 . 2 mmol)、4 - ジメチルアミノピリジン (400 mg、3 . 3 mmol)、塩化トシル (4 . 8 g、25 . 2 mmol) を順次加え、室温に戻しさらに2時間撹拌した。反応液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル、100 : 0 - 70 : 30、V / V) を用いて精製し、標記目的化合物 (6 . 1 g、収率 88 %)を得た。

50

得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.33 (12H, s), 2.44 (3H, s), 4.16 (2H, t, $J = 4.7$ Hz), 4.37 (2H, t, $J = 4.7$ Hz), 6.75 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.33 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.70 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.81 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

(2d) 4 - { 2 - [4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェノキシ] エトキシ } テトラヒドロ - 2 H - ピラン

テトラヒドロピラン - 4 - オール (3 . 7 g、36 . 2 mmol)、及び参考例 2 (2c) で合成した 2 - [4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェノキシ] エチル ベンゼンスルホネート (6 g、14 . 3 mmol) を用いて、参考例 2 (2a) と同様な方法により標記目的化合物 (3 . 4 g、収率 68 %) を得た。

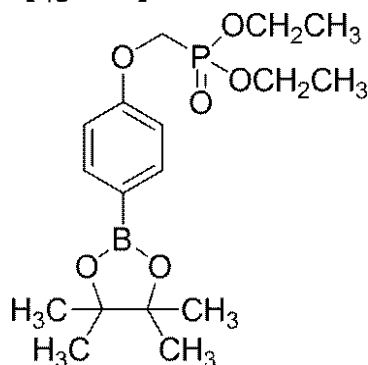
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.33 (12H, s), 1.57-1.68 (2H, m), 1.88-1.97 (2H, m), 3.40-3.48 (2H, m), 3.55-3.63 (1H, m), 3.83 (2H, t, $J = 5.0$ Hz), 3.92-3.99 (2H, m), 4.15 (2H, t, $J = 5.0$ Hz), 6.91 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.74 (2H, d, $J = 8.7$ Hz).

【 0 0 7 3 】

< 参考例 3 >

ジエチル { [4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェノキシ] メチル } ホスホネート

【 化 2 2 】



20

(3a) (ジエトキシホスホリル) メチル 4 - メチルベンゼンスルホネート

パラホルムアルデヒド (137 mg) をトルエン (79 . 5 μL) に溶かし、そこへトリエチルアミン (52 μL 、0 . 369 mmol) とジエチルホスファイト (466 μL 、3 . 62 mmol) を加えた。この溶液を窒素雰囲気下、約 90 ° で 4 時間攪拌後、125 ° で 1 時間攪拌した。0 ° に冷却後、トリエチルアミン (707 μL 、5 . 07 mmol) と p - トルエンスルホニルクロリド (625 mg、3 . 28 mmol) をゆっくり加えた。反応液を室温で終夜攪拌した後、不要物をろ過して除去した。

得られた有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過した後に減圧下溶媒を留去することにより標記目的化合物 (551 mg、収率 47 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.32 (6H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.46 (3H, s), 4.11-4.19 (4H, m), 4.18 (2H, d, $J = 10.1$ Hz), 7.37 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.81 (2H, d, $J = 8.5$ Hz).

(3b) ジエチル { [4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェノキシ] メチル } ホスホネート

4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェノール (313 mg、1 . 42 mmol) および (ジエトキシホスホリル) メチル 4 - メチルベンゼンスルホネート (550 mg、1 . 71 mmol) を用いて、参考例 2 (2a) と同様な方法により標記目的化合物 (121 mg、収率 23 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.33 (12H, s), 1.36 (6H, t, $J = 7.1$ Hz), 4.20-4.27 (4H, m), 4.30 (2H, d, $J = 10.5$ Hz), 6.95 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.76 (2H, d, $J = 8.3$ Hz).

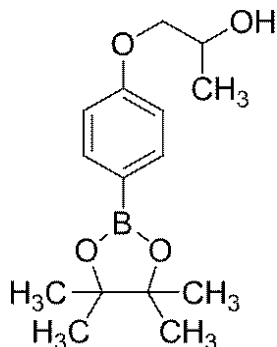
【 0 0 7 4 】

50

< 参考例 4 >

1 - [4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)フェノキシ]プロパン - 2 - オール

【化 2 3】



10

(4a) 1 - [4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)フェノキシ]アセトン

4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)フェノール (770 mg、3.50 mmol) および炭酸カリウム (725 mg、5.25 mmol) をアセトン (8.0 mL) に溶解させ、そこへクロロアセトン (0.344 mL、4.20 mmol) を加え、窒素雰囲気下、65 で終夜撹拌した。

20

反応液を室温まで冷却し、減圧下濃縮した。残渣にジクロロメタンと水を加え、ジクロロメタンで抽出を行い、得られた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。ろ過後、有機層を減圧下濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル、100：0-70：30、V/V) を用いて精製し、標記目的化合物 (530 mg、収率 55%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.33 (12H, s), 2.28 (3H, s), 4.56 (2H, s), 6.88 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.76 (2H, d, $J = 8.7$ Hz).

MS(ESI) m/z : 277 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

(4b) 1 - [4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)フェノキシ]プロパン - 2 - オール

30

参考例 4 (4a) で合成した 1 - [4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)フェノキシ]アセトン (530 mg、1.92 mmol) をエタノール (5.3 mL) に溶解させ、水素化ホウ素ナトリウム (94 mg、2.50 mmol) を 0 で加え、その後室温で 30 分間撹拌した。反応液に水を加え、ジクロロメタンで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過後、有機層を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル、100：0-70：30、V/V) を用いて精製し、標記目的化合物 (483 mg、収率 91%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.29 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.33 (12H, s), 2.33 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 3.82 (1H, dd, $J = 9.2, 7.8$ Hz), 3.97 (1H, dd, $J = 9.2, 3.2$ Hz), 4.16-4.25 (1H, m), 6.90 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.75 (2H, d, $J = 8.7$ Hz).

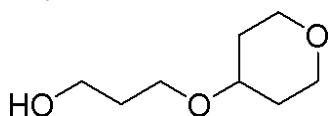
40

【0075】

< 参考例 5 >

3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルオキシ)プロパン - 1 - オール

【化 2 4】



(5a) 4 - [3 - (ベンジルオキシ)プロポキシ]テトラヒドロ - 2 H - ピラン

テトラヒドロ - 4 - ピラノール (0.693 mL、7.27 mmol) と [(3 - プロモ

50

プロポキシ)メチル]ベンゼン (1 . 9 3 m L、 1 0 . 9 m m o l) を用い、参考例 2 (2 a) と同様な方法により標記目的化合物 (4 3 7 m g、収率 2 4 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.51-1.60 (2H, m), 1.85-1.91 (4H, m), 3.39-3.47 (3H, m), 3.55-3.60 (4H, m), 3.90-3.95 (2H, m), 4.51 (2H, s), 7.26-7.37 (5H, m).

MS(ESI) m/z: 251 (M+H)⁺

(5 b) 3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルオキシ) プロパン - 1 - オール

参考例 5 (5 a) で合成した 4 - [3 - (ベンジルオキシ) プロポキシ] テトラヒドロ - 2 H - ピラン (4 3 6 m g、 1 . 7 4 m m o l) をエタノール (1 . 7 m L) に溶解させ、窒素雰囲気下、 1 0 % 水酸化パラジウム - 炭素 (4 4 m g) を加えた。水素置換を行い、 4 5 で 1 時間撹拌した。

冷却後、反応液をセライトによりろ過した後、得られた有機層を減圧下濃縮し、標記目的化合物 (2 7 9 m g、収率 1 0 0 %) を得た。

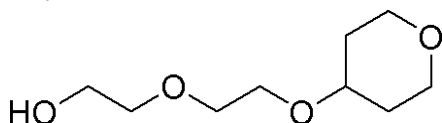
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.54-1.63 (2H, m), 1.82-1.94 (4H, m), 2.43 (1H, t, J = 5.5 Hz), 3.42-3.54 (3H, m), 3.67 (2H, t, J = 5.5 Hz), 3.79 (2H, q, J = 5.5 Hz), 3.90-3.96 (2H, m).

【 0 0 7 6 】

< 参考例 6 >

3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルオキシ) プロパン - 1 - オール

【 化 2 5 】



(6 a) 2 - [2 - (ベンジルオキシ) エトキシ] エチル 4 - メチルベンゼンスルホネート

2 - [- (ベンジルオキシ) エトキシ] エタノール (1 0 . 0 m L、 5 5 . 2 m m o l) を用い、参考例 2 (2 c) と同様な方法により標記目的化合物 (1 8 . 7 g、収率 9 7 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.43 (3H, s), 3.54-3.58 (2H, m), 3.59-3.63 (2H, m), 3.70 (2H, t, J = 4.8 Hz), 4.17 (2H, t, J = 4.8 Hz), 4.53 (2H, s), 7.26-7.36 (7H, m), 7.79 (2H, d, J = 7.8 Hz).

(6 b) 4 - { 2 - [2 - (ベンジルオキシ) エトキシ] エトキシ } テトラヒドロ - 2 H - ピラン

テトラヒドロ - 4 - ピラノール (0 . 7 8 4 m L、 8 . 2 3 m m o l)、及び参考例 6 (6 a) で合成した 2 - [2 - (ベンジルオキシ) エトキシ] エチル 4 - メチルベンゼンスルホネート (1 . 9 2 g、 5 . 4 8 m m o l) を用い、参考例 2 (2 a) と同様な方法により標記目的化合物 (1 . 3 1 g、収率 8 5 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.55-1.64 (2H, m), 1.87-1.93 (2H, m), 3.38-3.45 (2H, m), 3.48-3.55 (1H, m), 3.62-3.71 (8H, m), 3.91-3.96 (2H, m), 4.57 (2H, s), 7.26-7.36 (5H, m).

(6 c) 2 - [2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルオキシ) エトキシ] エタノール

参考例 6 (6 b) で合成した 4 - { 2 - [2 - (ベンジルオキシ) エトキシ] エトキシ } テトラヒドロ - 2 H - ピラン (1 . 3 1 g、 4 . 6 7 m m o l) を用い、参考例 5 (5 b) と同様な方法により標記目的化合物 (8 8 9 m g、収率 1 0 0 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.56-1.66 (2H, m), 1.89-1.95 (2H, m), 2.50 (1H, br s), 3.40-3.47 (2H, m), 3.50-3.57 (1H, m), 3.62-3.67 (4H, m), 3.68-3.72 (2H, m), 3.72-3.76 (2H, m), 3.92-3.98 (2H, m).

MS(FAB) m/z: 191 (M+H)⁺

【 0 0 7 7 】

< 参考例 7 >

tert - ブチル 4 - (2 - ヒドロキシアトキシ) ベンゾエート

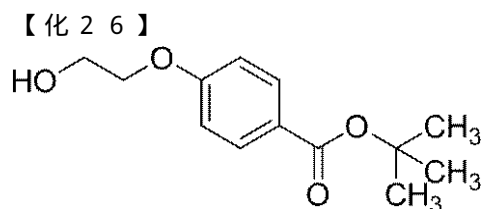
10

20

30

40

50



(7 a) tert - ブチル 4 - ヒドロキシベンゾエート

4 - ヒドロキシ安息香酸 (10.0 g、72.4 mmol) と 4 - ジメチルアミノピリジン (354 mg、2.90 mmol) を tert - ブチルアルコール (200 mL) に溶解させ、そこへ 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (15.3 g、79.6 mmol) を加え、窒素雰囲気下、終夜撹拌した。

反応液を減圧下濃縮し、酢酸エチルとヘキサンを加えてデカンテーションした。再度減圧下で濃縮した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル、100：0 - 70：30、V/V) を用いて精製し、標記目的化合物 (5.48 g、収率 39%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.59 (9H, s), 6.18 (1H, s), 6.85 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.90 (2H, d, $J = 8.3$ Hz).

MS(ESI) m/z : 193 (M-H) $^-$

(7 b) tert - ブチル 4 - [2 - (ベンジルオキシ)エトキシ]ベンゾエート

参考例 7 (7 a) で合成した tert - ブチル 4 - ヒドロキシベンゾエート (2.00 g、10.3 mmol)、及び [(3 - ブロモエトキシ)メチル]ベンゼン (2.44 mL、15.5 mmol) を用い、参考例 2 (2 a) と同様な方法により、標記目的化合物 (2.49 g、収率 74%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.58 (9H, s), 3.84 (2H, t, $J = 4.8$ Hz), 4.19 (2H, t, $J = 4.8$ Hz), 4.64 (2H, s), 6.91 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.27-7.38 (5H, m), 7.93 (2H, d, $J = 8.7$ Hz).

MS(ESI) m/z : 351 (M+Na) $^+$

(7 c) tert - ブチル 4 - (2 - ヒドロキシエトキシ)ベンゾエート

参考例 7 (7 b) で合成した tert - ブチル 4 - [2 - (ベンジルオキシ)エトキシ]ベンゾエート (2.49 g、7.58 mmol) を参考例 5 (5 b) と同様な方法により、標記目的化合物 (1.81 g、収率 100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.58 (9H, s), 2.00 (1H, t, $J = 6.2$ Hz), 3.97-4.02 (2H, m), 4.13 (2H, t, $J = 4.4$ Hz), 6.92 (2H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.94 (2H, d, $J = 9.2$ Hz).

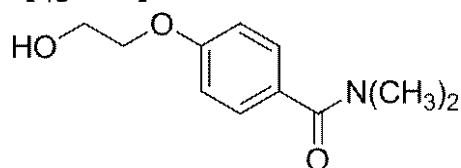
MS(FAB) m/z : 239 (M+H) $^+$

【0078】

< 参考例 8 >

4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - N, N - ジメチルベンズアミド

【化 2 7】



ジメチルアミン塩酸塩 (1.14 g、14.0 mmol) をトルエン (20.0 mL) に懸濁させ、そこへ窒素雰囲気下、0 で 2.0 M トリメチルアルミニウム / ヘプタン溶液 (6.25 mL、12.5 mmol) を滴下し、室温まで昇温した。室温で 30 分撹拌後、メチル 4 - (2 - ヒドロキシエトキシ)ベンゾエート (981 mg、5.00 mmol) を加え、55 で 2 時間撹拌した。

反応液に硫酸ナトリウム十水和物を加えて攪拌し、析出した固体をろ過により除去した。有機層を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル、100：0-0：100、V/V）を用いて精製し、標記目的化合物（835 mg、収率80%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.12 (1H, t, $J = 6.2$ Hz), 3.06 (6H, br s), 3.96-4.00 (2H, m), 4.10 (2H, t, $J = 4.6$ Hz), 6.92 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.40 (2H, d, $J = 8.7$ Hz).

MS(FAB) m/z : 210 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

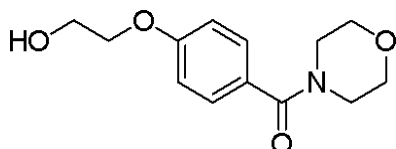
【0079】

<参考例9>

2-[4-(モルホリン-4-イルカルボニル)フェノキシ]エタノール

10

【化28】



モルホリン（1.25 mL、14.3 mmol）とメチル 4-(2-ヒドロキシエトキシ)ベンゾエート（1.00 g、5.10 mmol）を用い、参考例8と同様の方法を用いて標記目的化合物（345 mg、収率27%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.00 (1H, t, $J = 6.2$ Hz), 3.54-3.77 (8H, m), 3.96-4.01 (2H, m), 4.11 (2H, t, $J = 4.6$ Hz), 6.94 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.39 (2H, d, $J = 8.3$ Hz).

20

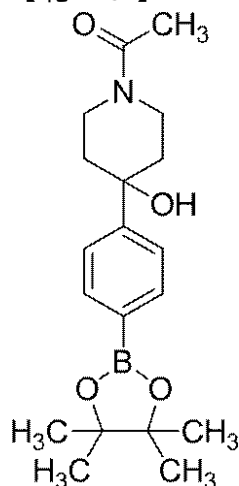
MS(ESI) m/z : 252 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

【0080】

<参考例10>

1-アセチル-4-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]ピペリジン-4-オール

【化29】



30

40

（10a）1-アセチル-4-(4-ブロモフェニル)ピペリジン-4-オール

4-(4-ブロモフェニル)ピペリジン-4-オール（2.00 g、7.81 mmol）をジクロロメタン（40.0 mL）に溶解させ、そこへトリエチルアミン（2.72 mL、19.5 mmol）を加え、さらに0 でアセチルクロリド（0.833 mL、11.7 mmol）を加えて、窒素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。

反応液に水を加え、ジクロロメタンで抽出後、有機層を減圧下濃縮した。得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル、50：50-0：100、V/V）を用いて精製し、標記目的化合物（1.85 g、収率80%）を得た。

50

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.59 (1H, s), 1.68-1.79 (2H, m), 1.84-2.01 (2H, m), 2.10 (3H, s), 2.99-3.07 (1H, m), 3.51-3.59 (1H, m), 3.66-3.72 (1H, m), 4.53-4.59 (1H, m), 7.30 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.46 (2H, d, $J = 8.6$ Hz).

(10b) 1 - アセチル - 4 - [4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)フェニル]ピペリジン - 4 - オール

1 - アセチル - 4 - (4 - プロモフェニル)ピペリジン - 4 - オール (1.74 g、5.82 mmol) を用いて、参考例 1 (1b) と同様の方法により標記目的化合物 (1.80 g、収率 89%) を得た。

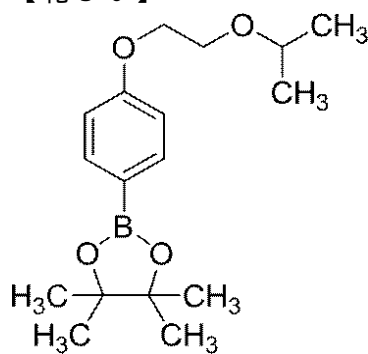
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.31 (12H), 1.58 (1H, s), 1.70-1.80 (2H, m), 1.90-2.04 (2H, m), 2.10 (3H, s), 3.01-3.09 (1H, m), 3.53-3.61 (1H, m), 3.65-3.72 (1H, m), 4.52 - 4.58 (1H, m), 7.43 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.78 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

【0081】

< 参考例 11 >

2 - [4 - (2 - イソプロポキシエトキシ)フェニル] - 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン

【化 30】



4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)フェノール (609 mg、2.76 mmol) 及びエチレングリコールモノイソプロピルエーテル (432 mg、4.15 mmol) を用いて、実施例 2 (2a) と同様な方法により標記目的化合物 (100 mg、収率 31%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.19 (3H, s), 1.20 (3H, s), 1.33 (12H, s), 3.65-3.71 (1H, m), 3.78 (2H, t, $J = 5.1$ Hz), 4.13 (2H, t, $J = 5.1$ Hz), 6.91 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.73 (2H, d, $J = 8.8$ Hz).

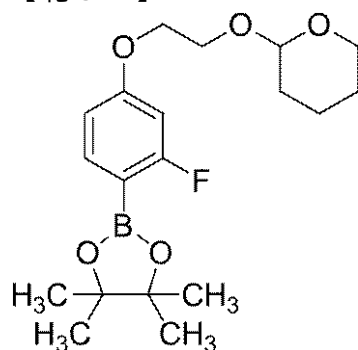
MS (FAB) m/z : 307 ($M+H$) $^+$.

【0082】

< 参考例 12 >

2 - {2 - [3 - フルオロ - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)フェノキシ]エトキシ}テトラヒドロ - 2H - ピラン

【化 31】



(12a) 2 - [2 - {4 - プロモ - 3 - フルオロフェノキシ}エトキシ]テトラヒドロ -

2 H - ピラン

4 - ブロモ - 3 - フルオロフェノール (5 . 0 0 g、2 6 . 2 m m o l) を用いて、実施例 2 (2 a) と同様な方法により標記目的化合物 (7 . 1 0 g、収率 8 5 %) を得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.47-1.92 (6H, m), 3.48-3.59 (1H, m), 3.76-3.95 (2H, m), 4.01-4.18 (3H, m), 4.69 (1H, t, $J = 3.5$ Hz), 6.61-6.79 (2H, m), 1.46 (1H, t, $J = 8.4$ Hz).

MS (FAB) m/z : 320 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(1 2 b) 2 - { 2 - [3 - フルオロ - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - 2 - イル) フェノキシ] エトキシ } テトラヒドロ - 2 H - ピラン

参考例 1 2 (1 2 a) で製造した 2 - [2 - { 4 - ブロモ - 3 - フルオロフェノキシ } エトキシ] テトラヒドロ - 2 H - ピラン (1 . 5 9 g、5 . 0 0 m m o l) を用いて、参考例 1 (1 b) と同様な方法により標記目的化合物 (1 . 1 8 m g、収率 6 4 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.33 (12H, s), 1.49-1.67 (4H, m), 1.69-1.89 (2H, m), 3.49 (1H, s), 3.77-3.85 (1H, m), 3.85-3.92 (1H, m), 4.02-4.07 (1H, m), 4.11-4.21 (2H, m), 4.70 (1H, t, $J = 3.5$ Hz), 6.60 (1H, dd, $J = 11.2, 2.2$ Hz), 6.71 (1H, dd, $J = 8.4, 2.3$ Hz), 7.64 (1H, t, $J = 7.8$ Hz).

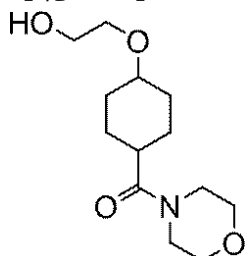
MS (FAB) m/z : 367 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 0 8 3 】

< 参考例 1 3 >

2 - { [4 - (モルホリン - 4 - イルカルボニル) シクロヘキシル] オキシ } エタノール

【 化 3 2 】



(1 3 a) 4 - ({ 4 - [2 - (ベンジルオキシ) エトキシ] シクロヘキシル } カルボニル) モルホリン

モルホリン (2 . 4 5 m L、2 8 . 0 m m o l)、及びエチル 4 - ヒドロキシシクロヘキサンカルボキシラート (1 . 6 1 m L、1 0 . 0 m m o l) を用いて、実施例 5 と同様な方法によりアルコール中間体を得た。本中間体を単離することなく、参考例 2 (2 a) と同様な方法により 2 - (ベンジルオキシ) エチル 4 - メチルベンゼンスルホナート (4 . 0 g、1 3 . 0 m m o l) と反応させることにより標記目的化合物 (1 . 9 6 g、収率 5 6 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.20-1.52 (3H, m), 1.75-2.06 (3H, m), 2.11-2.50 (2H, m), 3.25-3.74 (14H, m), 4.57-4.60 (2H, m), 7.25-7.37 (5H, m).

MS (FAB) m/z : 348 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(1 3 b) 2 - { [4 - (モルホリン - 4 - イルカルボニル) シクロヘキシル] オキシ } エタノール

参考例 1 3 (1 3 a) で合成した 4 - ({ 4 - [2 - (ベンジルオキシ) エトキシ] シクロヘキシル } カルボニル) モルホリン (1 . 9 6 g、5 . 6 5 m m o l) を用いて、参考例 5 (5 b) と同様な方法により標記目的化合物 (1 . 4 5 g、収率 9 9 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.20-1.53 (3H, m), 1.56-1.61 (1H, m), 1.77-2.05 (4H, m), 2.11-2.21 (1H, m), 2.39-2.51 (1H, m), 3.47-3.54 (3H, m), 3.58-3.76 (10H, m).

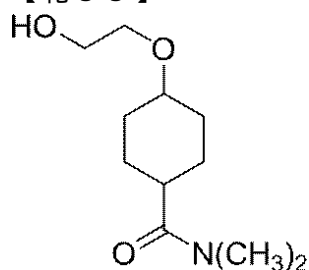
MS (FAB) m/z : 258 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 0 8 4 】

< 参考例 1 4 >

4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - N , N - ジメチルシクロヘキサンカルボキサミド

【化 3 3】



10

(1 4 a) 4 - [2 - (ベンジルオキシ) エトキシ] - N , N - ジメチルシクロヘキサンカルボキサミド

エチル 4 - ヒドロキシシクロヘキサンカルボキシラート (1 . 6 1 m L 、 1 0 . 0 m m o l) 及びジメチルアミン塩酸塩 (2 . 2 8 g 、 2 8 . 0 m m o l) を用いて、参考例 1 3 (1 3 a) と同様な方法により標記目的化合物 (1 . 4 3 g 、 収率 4 7 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.21-1.32 (1H, m), 1.37-1.64 (3H, m), 1.79-1.81 (1H, m), 1.87-2.06 (2H, m), 2.10-2.18 (1H, m), 2.42-2.55 (1H, m), 2.93 (3H, s), 3.04 (3H, s), 3.26-3.68 (5H, m), 4.58-4.59 (2H, m), 7.27-7.37 (5H, m).

MS (FAB) m/z : 306 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

20

(1 4 b) 4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - N , N - ジメチルシクロヘキサンカルボキサミド

参考例 1 4 (1 4 a) で製造した 4 - [2 - (ベンジルオキシ) エトキシ] - N , N - ジメチルシクロヘキサンカルボキサミド (1 . 4 2 g 、 4 . 6 4 m m o l) を用いて、参考例 5 (5 b) と同様な方法により標記目的化合物 (9 9 6 m g 、 収率 9 9 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.21-1.63 (4H, m), 1.80-2.16 (5H, m), 2.44-2.57 (1H, m), 2.92 (3H, s), 3.06 (3H, s), 3.28-3.60 (3H, m), 3.71-3.72 (2H, m).

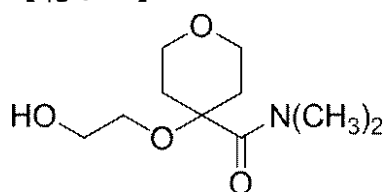
MS (FAB) m/z : 216 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 0 8 5 】

< 参考例 1 5 >

4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - N , N - ジメチルテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボキサミド

【化 3 4】



30

(1 5 a) 1 , 4 , 9 - トリオキサスピロ[5 . 5]ウンデカン - 5 - オン

40

1 , 4 , 8 - トリオキサスピロ[4 . 5]デカン (2 . 7 5 g 、 1 9 . 1 m m o l) をジクロロメタン (4 0 m L) に溶解し、そこへトリメチルシアニド (4 . 8 m L 、 3 8 . 2 m m o l) 及びヨウ化亜鉛 (6 0 9 m g 、 1 . 9 1 m m o l) を加え、室温にて 3 0 分間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、得られた残渣に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (4 0 m L) を加え、110 で 3 時間加熱した。反応溶液を室温に冷却後、濃塩酸を用いて酸性とし減圧下濃縮した。残渣にジクロロメタンを加えて攪拌し、固体をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮して、標記目的化合物 (2 . 7 1 g 、 収率 8 2 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.79-1.87 (2H, m), 2.18-2.29 (2H, m), 3.69-3.78 (2H, m), 3.80-3.88 (2H, m), 3.89-3.96 (2H, m), 4.44-4.51 (2H, m).

MS (FAB) m/z : 173 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

50

(15b) 4-(2-ヒドロキシエトキシ)-N,N-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド

参考例15(15a)で製造した1,4,9-トリオキサスピロ[5.5]ウンデカン-5-オンおよびジメチルアミン塩酸塩(659mg、8.14mmol)を用いて、実施例5と同様な方法により標記目的化合物(630mg、収率99%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.86-1.97 (3H, m), 2.11-2.23 (2H, m), 2.97 (3H, s), 3.31 (3H, s), 3.41 (2H, t, $J = 4.6$ Hz), 3.74-3.81 (6H, m).

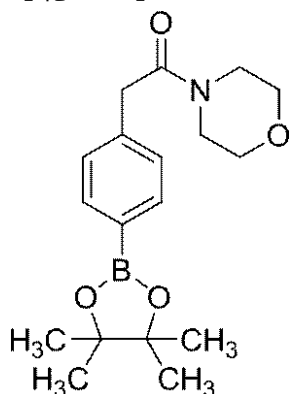
MS (FAB) m/z : 218 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0086】

<参考例16>

4-{[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]アセチル}モルホリン

【化35】



4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル酢酸(786mg、3.0mmol)及びモルホリン(1.3mL、15.0mmol)を用い、実施例4(4b)のアミド化工程と同様な方法により標記目的化合物(346mg、収率35%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.25-1.41 (14H, m), 1.47-1.64 (2H, m), 3.33 (2H, t, $J = 5.5$ Hz), 3.56 (2H, t, $J = 5.5$ Hz), 3.75 (2H, s), 7.26 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.76 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).

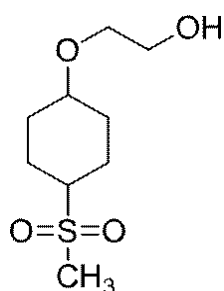
MS (FAB) m/z : 332 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0087】

<参考例17>

2-{[1-(メタンシルホニル)ピペリジン-4-イル]オキシ}エタノール

【化36】



(17a) ベンジル 4-[2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)エトキシ]ピペリジン-1-カルボキシレート

ベンジル 4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキシレート(1.50g、6.35mmol)、および2-(2-プロモエトキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン(1.92mL、12.7mmol)を用い、参考例2(2a)と同様な方法により標記目的化合物(

10

20

30

40

50

1.2 g、収率 52%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) : 1.41-1.66 (6H, m), 1.66-1.91 (4H, m), 3.14-3.28 (2H, m), 3.44-3.67 (5H, m), 3.72-3.93 (4H, m), 4.61-4.67 (1H, m), 5.12 (2H, s), 7.27-7.43 (5H, m).

(17b) 4-[2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)エトキシ]ピペリジン

(17a) で合成したベンジル 4-[2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)エトキシ]ピペリジン-1-カルボキシレート (1.50 g、3.15 mmol) を用い参考例 5 (5b) と同様な方法により標記目的化合物 (578 mg、収率 80%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) : 1.37-1.66 (7H, m), 1.68-1.98 (4H, m), 2.55-2.66 (2H, m), 3.05-3.13 (2H, m), 3.35-3.47 (1H, m), 3.47-3.57 (1H, m), 3.57-3.74 (3H, m), 3.79-3.96 (2H, m), 4.60-4.73 (1H, m).

(17c) 1-(メチルスルホニル)-4-[2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)エトキシ]ピペリジン

(17b) で合成した 4-[2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)エトキシ]ピペリジン (561 mg、2.54 mmol)、及びメタンサルホニルクロライド (375 μL、3.06 mmol) を用い、参考例 2 (2c) と同様な方法を用いにより標記目的化合物 (618 mg、収率 83%) を得た。

(17d) 2-{[1-(メタンサルホニル)ピペリジン-4-イル]オキシ}エタノール

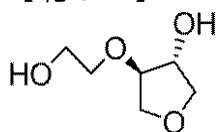
(17c) で合成した 1-(メチルスルホニル)-4-[2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)エトキシ]ピペリジン (610 mg、1.98 mmol) を用い、参考例 2 (2b) と同様な方法により標記目的化合物 (357 mg、収率 81%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) : 1.74-1.86 (2H, m), 1.90-1.99 (3H, m), 2.79 (3H, s), 3.14-3.22 (2H, m), 3.34-3.42 (2H, m), 3.53-3.61 (3H, m), 3.71-3.78 (2H, m).

< 参考例 18 >

trans-4-(2-ヒドロキシエトキシ)テトラヒドロフラン-3-オール

【化 37】



The stereo chemistry of the structure only shows relative configuration

(18a) trans-4-[2-(ベンジルオキシ)エトキシ]テトラヒドロフラン-3-オール

2-ベンジルオキシエタノール (7.07 g、46.5 mmol) と 3,4-エポキシテトラヒドロフラン (1.0 g、11.6 mmol) をジクロロメタン (5.0 mL) に溶解し、室温にて三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体 (0.08 g、0.58 mmol) を加え 3 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、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後、減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル、100:0-0:100、V/V) を用いて精製し標記目的化合物 (2.28 g、収率 82%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 3.61-3.65 (2H, m), 3.69-3.77 (4H, m), 3.93-3.96 (1H, m), 3.97 (1H, dd, J = 10.1, 4.6 Hz), 4.07 (1H, dd, J = 10.1, 4.6 Hz), 4.30-4.34 (1H, m), 4.57 (2H, s), 7.27-7.38 (5H, m).

MS (EI⁺) m/z: 239 (M+H)⁺

(18b) trans-4-(2-ヒドロキシエトキシ)テトラヒドロフラン-3-オール

(18a) で合成した trans-4-[2-(ベンジルオキシ)エトキシ]テトラヒド

ロフラン - 3 - オール (2 . 2 0 g、9 . 2 3 m m o l)、エチルビニルエーテル (3 . 3 3 g、4 6 . 2 m m o l)、ピリジニウムパラトルエンスルホネート (2 3 1 m g、0 . 9 2 m m l) をジクロロメタン (2 2 m l) に溶解し室温にて 1 時間攪拌した。トリエチルアミン (1 8 7 m g、1 . 8 4 m m o l) を加え、そのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル、1 0 0 : 0 - 0 : 1 0 0、V / V) を用いて精製し *trans* - 3 - [2 - (ベンジルオキシ) エトキシ] - 4 - (エトキシメトキシ) テトラヒドロフラン (2 . 8 8 g、収率 1 0 0 %) を得た。本化合物 (1 . 5 5 g、5 . 0 0 m m o l) をメタノール (3 0 m l) に溶解し、2 0 % 水酸化パラジウム - 炭素 (1 5 5 m g) を加え、水素雰囲気下、室温にて 1 時間攪拌した。減圧下濃縮し標記目的化合物 (7 2 5 m g、収率 9 8 %) を得た。

10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 3.59-3.68 (2H, m), 3.72-3.76 (3H, m), 3.76-3.81 (1H, m), 3.93-3.97 (1H, m), 3.98 (1H, dd, $J = 10.1, 4.3$ Hz), 4.07 (1H, dd, $J = 10.1, 4.3$ Hz), 4.32-4.36 (1H, m).

MS (EI^+) m/z : 149 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

【 0 0 8 8 】

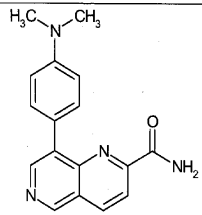
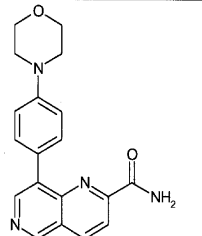
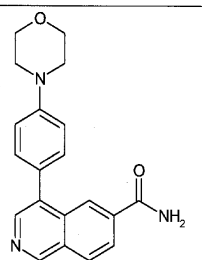
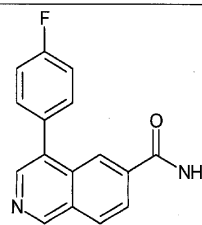
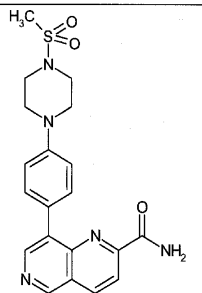
以下に、上記実施例 1 - 1 6 の製造方法に準じて製造した実施例化合物の構造式と物理化学的データを記す。

【 0 0 8 9 】

「 E x N o . 」は、実施例番号を示し、「 S T R U C T U R E 」は、実施例化合物の構造式を示し、「 M E T H O D 」は、上記一般的製造方法のうち実施例に使用される製造方法を示し、「 D A T A 」は、実施例化合物の物理化学的データを示す。

20

【表 1】

ExNo.	STRUCTURE	METHOD	DATA
17		C	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 3.00 (6H, s), 6.90 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.62 (1H, br s), 7.73 (2H, d, J = 9.2 Hz), 8.01 (1H, br s), 8.28 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.80 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.82 (1H, s), 9.39 (1H, s). MS (EI) m/z: 292 (M) ⁺
18		A	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 3.22-3.25 (4H, m), 3.77-3.80 (4H, m), 7.13 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.61 (1H, br s), 7.76 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.02 (1H, br s), 8.29 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.82 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.84 (1H, s), 9.43 (1H, s). MS (FAB) m/z: 335 (M+H) ⁺
19		C	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 3.22-3.26 (4H, m), 3.76-3.81 (4H, m), 7.16 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.46 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.62 (1H, br s), 8.10 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.24 (1H, br s), 8.27 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.43 (1H, s), 8.47 (1H, s), 9.35 (1H, s). MS (EI) m/z: 333 (M) ⁺
20		C	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 5.70 (1H, br), 6.12 (1H, br), 7.21-7.28 (2H, m), 7.43-7.52 (2H, m), 8.03 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.15 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.30 (1H, s), 8.55 (1H, s), 9.33 (1H, s). MS (EI) m/z: 266 (M) ⁺
21		A	¹ H-NMR (CDCl ₃) : 2.86 (3H, s), 3.44 (8H, s), 5.58 (1H, br s), 7.11 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.72 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.80 (1H, br s), 8.46 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.54 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.87 (1H, s), 9.32 (1H, s). MS (ESI) m/z: 412 (M+H) ⁺

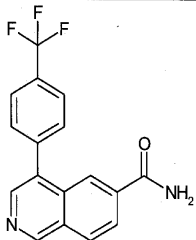
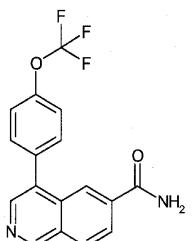
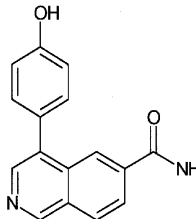
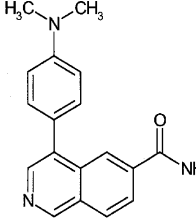
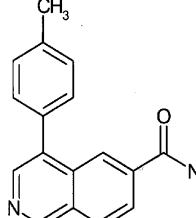
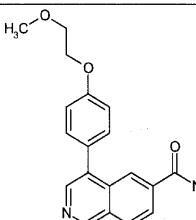
10

20

30

【 0 0 9 0 】

【表 2】

22		C	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.64 (1H, br s), 7.83 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.96 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.16 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.27 (1H, br s), 8.30 (1H, s), 8.34 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.56 (1H, s), 9.47 (1H, s). MS (EI) m/z: 316 (M) ⁺
23		C	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.60 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.64 (1H, br s), 7.74 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.15 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.28 (1H, br s), 8.32 (1H, s), 8.32 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.54 (1H, s), 9.45 (1H, s). MS (EI) m/z: 332 (M) ⁺
24		C	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 6.97 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.38 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.60 (1H, br s), 8.10 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.22 (1H, br s), 8.26 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.39 (1H, s), 8.45 (1H, s), 9.35 (1H, s), 9.73 (1H, s). MS (EI) m/z: 264 (M) ⁺
25		C	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 3.01 (6H, s), 6.93 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.41 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.58 (1H, br s), 8.09 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.21 (1H, br s), 8.25 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.45 (1H, s), 8.46 (1H, s), 9.32 (1H, s). MS (FAB) m/z: 292 (M+H) ⁺
26		C	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 2.44 (3H, s), 7.41 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.47 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.63 (1H, br s), 8.12 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.25 (1H, br s), 8.29 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.37 (1H, s), 8.48 (1H, s), 9.40 (1H, s). MS (EI) m/z: 262 (M) ⁺
27		C	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 3.35 (3H, s), 3.72 (2H, t, J = 4.6 Hz), 4.21 (2H, t, J = 4.6 Hz), 7.16 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.50 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.60 (1H, br s), 8.11 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.22 (1H, br s), 8.28 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.37 (1H, s), 8.47 (1H, s), 9.37 (1H, s). MS (FAB) m/z: 323 (M+H) ⁺

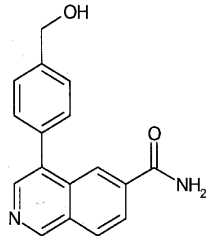
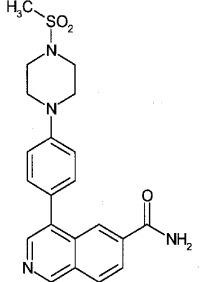
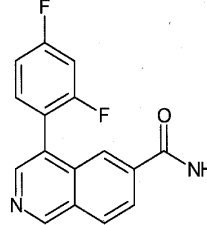
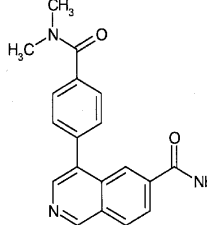
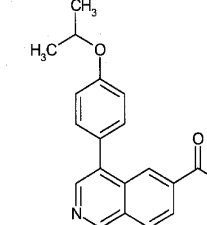
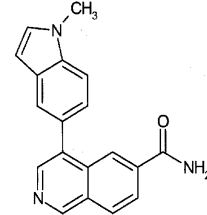
10

20

30

40

【表 3】

28		C	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 4.64 (2H, d, J = 5.6 Hz), 5.33 (1H, t, J = 5.6 Hz), 7.54 (4H, s), 7.64 (1H, br s), 8.12 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.25 (1H, br s), 8.30 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.37 (1H, s), 8.50 (1H, s), 9.41 (1H, s). MS (EI) m/z: 278 (M) ⁺
29		C	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 2.87 (3H, s), 3.37-3.52 (8H, m), 5.69 (1H, br), 6.14 (1H, br), 7.10 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.45 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.99 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.12 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.41 (1H, s), 8.55 (1H, s), 9.29 (1H, s). MS (EI) m/z: 411 (M+H) ⁺
30		C	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.34 (1H, td, J = 8.3, 2.5 Hz), 7.53 (1H, td, J = 9.9, 2.5 Hz), 7.61-7.66 (2H, m), 8.10 (1H, br s), 8.16 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.29 (1H, br s), 8.32 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.52 (1H, s), 9.48 (1H, s). MS (EI) m/z: 284 (M) ⁺
31		C	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 2.99 (6H, s), 7.58 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.59 (1H, br s), 7.62 (2H, d, J = 8.2 Hz), 8.10 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.22 (1H, br s), 8.28 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.33 (1H, s), 8.50 (1H, s), 9.40 (1H, s). MS (FAB) m/z: 320 (M+H) ⁺
32		C	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.31 (6H, d, J = 6.3 Hz), 4.65-4.74 (1H, m), 7.08 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.44 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.60 (1H, br s), 8.07 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.21 (1H, s), 8.24 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.35 (1H, s), 8.43 (1H, s), 9.33 (1H, s). MS (FAB) m/z: 306 (M) ⁺
33		C	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 3.89 (3H, s), 6.54 (1H, d, J = 2.9 Hz), 7.33 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.45 (1H, d, J = 2.9 Hz), 7.56 (1H, br s), 7.64 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.73 (1H, s), 8.10 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.18 (1H, br s), 8.28 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.43 (1H, s), 8.52 (1H, s), 9.37 (1H, s). MS (EI) m/z: 301 (M) ⁺

10

20

30

40

【表 4】

34		C	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 6.54-6.56 (1H, m), 7.26 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.46-7.48 (1H, m), 7.56 (1H, br s), 7.59 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.72 (1H, s), 8.10 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.19 (1H, br s), 8.27 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.44 (1H, s), 8.52 (1H, s), 9.37 (1H, s), 11.31 (1H, br s). MS (FAB) m/z: 288 (M+H) ⁺
35		C	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 2.86 (2H, t, J = 6.9 Hz), 3.69-3.75 (2H, m), 4.75 (1H, t, J = 4.8 Hz), 7.45 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.50 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.64 (1H, br s), 8.12 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.26 (1H, br s), 8.29 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.39 (1H, s), 8.49 (1H, s), 9.40 (1H, s). MS (FAB) m/z: 293 (M+H) ⁺
36		C	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 3.78 (2H, dt, J = 5.5, 5.0 Hz), 4.11 (2H, t, J = 5.0 Hz), 4.91 (1H, t, J = 5.5 Hz), 7.16 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.50 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.60 (1H, br s), 8.11 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.23 (1H, br s), 8.28 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.38 (1H, s), 8.47 (1H, s), 9.37 (1H, s). MS (EI) m/z: 308 (M) ⁺
37		C	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 2.86 (3H, s), 3.07 (3H, s), 3.80 (2H, s), 7.42 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.51 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.63 (1H, br s), 8.10 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.25 (1H, br s), 8.28 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.37 (1H, s), 8.48 (1H, s), 9.39 (1H, s). MS (FAB) m/z: 334 (M+H) ⁺
38		C	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.48-1.60 (1H, m), 1.64-1.75 (1H, m), 1.85-1.95 (2H, m), 2.06 (3H, s), 2.59-2.68 (1H, m), 2.86-2.94 (1H, m), 3.13-3.22 (1H, m), 3.93-4.00 (1H, m), 4.55-4.61 (1H, m), 7.48 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.53 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.64 (1H, br s), 8.12 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.26 (1H, br s), 8.29 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.38 (1H, s), 8.50 (1H, s), 9.40 (1H, s). MS (FAB) m/z: 374 (M+H) ⁺
39		C	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.32-0.41 (2H, m), 0.56-0.65 (2H, m), 1.21-1.34 (1H, m), 3.89-3.95 (2H, d, J = 6.8 Hz), 7.13 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.48 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.60 (1H, br s), 8.10 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.22 (1H, br s), 8.27 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.37 (1H, s), 8.46 (1H, s), 9.37 (1H, s). MS (FAB) m/z: 319 (M+H) ⁺

10

20

30

40

【表 5】

40		C	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 2.72 (2H, t, J = 7.8 Hz), 2.85 (3H, s), 2.93 (2H, t, J = 7.8 Hz), 2.99 (3H, s), 7.44-7.53 (4H, m), 7.62 (1H, br s), 8.11 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.24 (1H, br s), 8.29 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.38 (1H, s), 8.48 (1H, s), 9.40 (1H, s). MS (FAB) m/z: 348 (M+H) ⁺
41		C	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 2.75 (3H, s), 7.68 (1H, br s), 7.81 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.18-8.26 (3H, m), 8.31 (1H, br s), 8.36-8.42 (2H, m), 8.61 (1H, s), 9.52 (1H, s). MS (FAB) m/z: 291 (M+H) ⁺
42		C	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.63 (1H, br s), 7.89 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.16 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.24 (1H, br s), 8.28 (1H, s), 8.34 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.43 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.58 (1H, s), 9.48 (1H, s). MS (FAB) m/z: 294 (M+H) ⁺
43		C	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 2.88 (3H, s), 3.05 (3H, s), 4.93 (2H, s), 7.13 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.50 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.60 (1H, br s), 8.11 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.23 (1H, br s), 8.28 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.39 (1H, s), 8.47 (1H, s), 9.37 (1H, s). MS (FAB) m/z: 350 (M+H) ⁺
44		C	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.13-7.25 (5H, m), 7.41-7.50 (2H, m), 7.55-7.64 (3H, m), 8.12 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.24 (1H, br s), 8.29 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.38 (1H, br s), 8.51 (1H, s), 9.40 (1H, s). MS (FAB) m/z: 341 (M+H) ⁺
45		C	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 3.95 (3H, s), 7.34-7.41 (2H, m), 7.45-7.53 (1H, m), 7.62 (1H, br s), 8.10-8.15 (1H, m), 8.26 (1H, br s), 8.29 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.36 (1H, s), 8.50 (1H, s), 9.40 (1H, s). MS (FAB) m/z: 297 (M+H) ⁺

10

20

30

40

【 0 0 9 4 】

【表 6】

46		C	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.44-7.49 (1H, m), 7.63 (1H, br s), 7.69-7.74 (1H, m), 7.81 (1H, t, J = 8.0 Hz), 8.13-8.19 (1H, m), 8.27 (1H, br s), 8.30-8.36 (2H, m), 8.54 (1H, s), 9.45 (1H, s). MS (FAB) m/z: 301 (M+H) ⁺
47		C	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 3.91 (3H, s), 7.61 (1H, s), 7.74 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.13-8.16 (3H, m), 8.23 (1H, br s), 8.30-8.32 (2H, m), 8.54 (1H, s), 9.45 (1H, s). MS (FAB) m/z: 307 (M+H) ⁺
48		C	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 3.36 (3H, s), 7.65 (1H, br s), 7.88 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.08-8.14 (3H, m), 8.27 (1H, br s), 8.30 (1H, s), 8.33 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.55 (1H, s), 9.47 (1H, s). MS (FAB) m/z: 327 (M+H) ⁺
49		C	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 3.49 (2H, t, J = 5.6 Hz), 3.83-3.88 (1H, m), 3.95-4.01 (1H, m), 4.07-4.14 (1H, m), 4.71 (1H, t, J = 5.6 Hz), 5.00 (1H, d, J = 4.9 Hz), 7.15 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.50 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.61 (1H, br s), 8.11 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.23 (1H, br s), 8.28 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.38 (1H, s), 8.47 (1H, s), 9.37 (1H, s). MS (FAB) m/z: 339 (M+H) ⁺
50		C	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.51-7.56 (1H, m), 7.60 (1H, t, J = 8.4 Hz), 7.63 (1H, br s), 7.69-7.74 (1H, m), 8.08 (1H, s), 8.15-8.19 (1H, m), 8.28 (1H, br s), 8.31 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.52 (1H, s), 9.47 (1H, s). MS (FAB) m/z: 301 (M+H) ⁺
51		C	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.20-1.32 (5H, m), 1.46-1.54 (1H, m), 1.65-1.74 (2H, m), 1.84-1.94 (2H, m), 3.35-3.41 (1H, m), 3.79 (2H, t, J = 4.8 Hz), 4.18 (2H, t, J = 4.8 Hz), 7.16 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.50 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.61 (1H, br s), 8.11 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.23 (1H, br s), 8.28 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.38 (1H, s), 8.47 (1H, s), 9.37 (1H, s). MS (FAB) m/z: 391 (M+H) ⁺

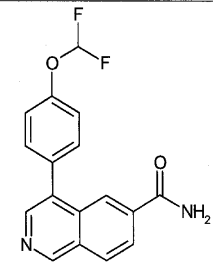
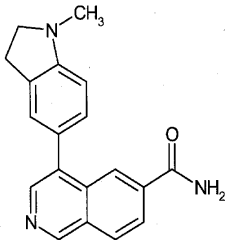
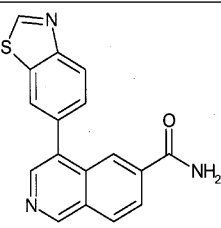
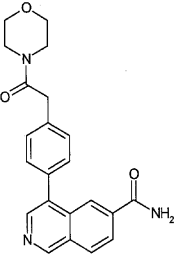
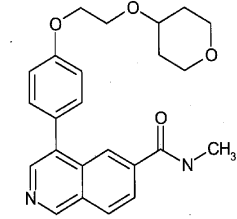
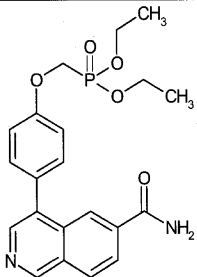
10

20

30

40

【表 7】

52		C	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.38 (1H, t, J = 74.0 Hz), 7.39 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.62 (1H, br s), 7.64 (2H, d, J = 7.9 Hz), 8.12 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.25 (1H, br s), 8.30 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.32 (1H, s), 8.49 (1H, s), 9.41 (1H, s). MS (EI) m/z: 314 (M) ⁺
53		C	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 2.80 (3H, s), 2.99 (2H, t, J = 8.3 Hz), 3.34 (2H, t, J = 8.3 Hz), 6.70 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.21 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.24 (1H, s), 7.61 (1H, br s), 8.08 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.23 (1H, br s), 8.24 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.43 (1H, s), 8.44 (1H, s), 9.31 (1H, s). MS (FAB) m/z: 304 (M+H) ⁺
54		C	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.61 (1H, br s), 7.74 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.15 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.25 (1H, br s), 8.29 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.33 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.35 (1H, s), 8.43 (1H, s), 8.59 (1H, s), 9.46 (1H, s), 9.52 (1H, s). MS (EI) m/z: 305 (M) ⁺
55		C	¹ H-NMR (DMSO -D ₆) δ: 3.47-3.52 (2H, m), 3.54-3.62 (6H, m), 3.85 (2H, s), 7.44 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.52 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.61 (1H, br s), 8.11 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.23 (1H, br s), 8.28 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.36 (1H, s), 8.49 (1H, s), 9.39 (1H, s). MS (FAB) m/z: 376 (M+H) ⁺
56	 HCl	C	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.35-1.53 (2H, m), 1.85-1.94 (2H, m), 2.81 (3H, d, J = 4.4 Hz), 3.32-3.40 (2H, m), 3.56-3.66 (1H, m), 3.79-3.87 (4H, m), 4.20-4.25 (2H, m), 7.20 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.55 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.19 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.39 (1H, s), 8.45 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.57 (1H, s), 8.81 (1H, d, J = 8.5 Hz), 9.60 (1H, s). MS (FAB) m/z: 407 (M+H) ⁺
57		C	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.29 (6H, t, J = 7.1 Hz), 4.12-4.20 (4H, m), 4.55 (2H, d, J = 10.1 Hz), 7.26 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.53 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.63 (1H, br s), 8.11 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.25 (1H, br s), 8.29 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.36 (1H, s), 8.48 (1H, s), 9.39 (1H, s). MS(FAB) m/z: 415 (M+H) ⁺

【 0 0 9 6 】

10

20

30

40

【表 8】

58		A	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.39-1.50 (2H, m), 1.86-1.96 (2H, m), 3.40-3.65 (7H, m), 3.80-3.87 (4H, m), 4.14-4.22 (2H, m), 4.93 (1H, br s), 7.14 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.83 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.32 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.34 (1H, br s), 8.86 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.89 (1H, s), 9.47 (1H, s). MS (FAB) m/z: 438 (M+H) ⁺
59		A	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.15 (6H, d, J = 9.0 Hz), 3.63-3.69 (1H, m), 3.75 (2H, t, J = 4.8 Hz), 4.17 (2H, t, J = 4.8 Hz), 7.15 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.62 (1H, br s), 7.80 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.04 (1H, br s), 8.33 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.85-8.92 (2H, m), 9.53 (1H, s). MS (FAB) m/z: 352 (M+H) ⁺
60		A	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.37 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.37 (1H, t, J = 73.8 Hz), 7.63 (1H, br s), 7.93 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.02 (1H, br s), 8.32 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.86 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.89 (1H, s), 9.52 (1H, s). MS (FAB) m/z: 316 (M+H) ⁺
61		A	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 3.74-3.80 (2H, m), 4.09 (2H, t, J = 5.0 Hz), 4.92 (1H, t, J = 5.4 Hz), 7.13 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.61 (1H, br s), 7.79 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.02 (1H, br s), 8.30 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.83 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.85 (1H, s), 9.46 (1H, s). MS (FAB) m/z: 310 (M+H) ⁺
62		A	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 3.74-3.80 (2H, m, J = 5.5, 4.9 Hz), 4.11 (2H, t, J = 4.9 Hz), 4.94 (1H, t, J = 5.5 Hz), 6.98 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.04 (1H, dd, J = 12.2, 2.4 Hz), 7.49 (1H, br s), 7.58 (1H, t, J = 8.5 Hz), 7.98 (1H, br s), 8.31 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.82 (1H, s), 8.85 (1H, d, J = 8.5 Hz), 9.54 (1H, s). MS (FAB) m/z: 328 (M+H) ⁺
63		A	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.19 (3H, d, J = 6.4 Hz), 3.87-3.95 (2H, m), 3.97-4.05 (1H, m), 4.94 (1H, d, J = 4.1 Hz), 7.13 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.62 (1H, br s), 7.79 (2H, d, J = 8.7 Hz), 8.02 (1H, br s), 8.30 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.83 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.85 (1H, s), 9.46 (1H, s). MS (FAB) m/z: 324 (M+H) ⁺

10

20

30

40

【表 9】

64		B	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.27 (3H, d, J = 6.4 Hz), 3.49-3.54 (1H, m), 3.59-3.64 (1H, m), 4.50-4.57 (1H, m), 4.90-4.95 (1H, m), 7.13 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.63 (1H, br s), 7.78 (2H, d, J = 8.9 Hz), 8.02 (1H, br s), 8.30 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.83 (1H, d, J = 8.5 Hz), 9.46 (1H, s). MS(FAB) m/z: 324 (M+H) ⁺
65		A	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 3.27 (3H, s), 3.49 (2H, t, J = 4.8 Hz), 3.62 (2H, t, J = 4.8 Hz), 3.79 (2H, t, J = 4.6 Hz), 4.19 (2H, t, J = 4.6 Hz), 7.14 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.61 (1H, br s), 7.79 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.01 (1H, br s), 8.30 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.83 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.85 (1H, s), 9.46 (1H, s). MS (FAB) m/z: 368 (M+H) ⁺
66		A	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 2.49-2.53 (4H, m), 2.72-2.78 (2H, m), 3.57-3.63 (4H, m), 4.16-4.23 (2H, m), 7.14 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.60 (1H, br s), 7.79 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.02 (1H, br s), 8.30 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.83 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.85 (1H, s), 9.46 (1H, s). MS (FAB) m/z: 379 (M+H) ⁺
67		A	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 3.50-3.56 (4H, m), 3.75-3.81 (2H, m), 4.19-4.21 (2H, m), 4.64-4.65 (1H, m), 7.14 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.61 (1H, br s), 7.79 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.01 (1H, br s), 8.30 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.83 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.85 (1H, s), 9.46 (1H, s). MS (FAB) m/z: 354 (M+H) ⁺
68		A	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.48-1.58 (1H, m), 1.88-1.98 (1H, m), 2.41-2.49 (1H, m), 3.36-3.50 (3H, m), 3.56-3.65 (1H, m), 3.67-3.75 (2H, m), 3.76-3.81 (2H, m), 4.17-4.23 (2H, m), 7.14 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.61 (1H, br s), 7.79 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.01 (1H, br s), 8.30 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.83 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.85 (1H, s), 9.46 (1H, s). MS (FAB) m/z: 394 (M+H) ⁺
69		A	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.80 (3H, s), 3.20-3.27 (2H, m), 3.50 (2H, t, J = 5.9 Hz), 3.79 (2H, t, J = 4.5 Hz), 4.20 (2H, t, J = 4.5 Hz), 7.14 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.61 (1H, br s), 7.79 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.94 (1H, br s), 8.01 (1H, br s), 8.30 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.83 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.85 (1H, s), 9.47 (1H, s). MS (FAB) m/z: 395 (M+H) ⁺

【 0 0 9 8 】

10

20

30

40

【表 10】

70		B	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 2.96 (6H, s), 4.40-4.46 (4H, m), 7.06 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.19 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.40 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.62 (1H, br s), 7.81 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.03 (1H, br s), 8.30 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.84 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.86 (1H, s), 9.47 (1H, s). MS (FAB) m/z : 457 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$
71 (less polar)		A	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 1.45-1.59 (6H, m), 1.68-1.77 (2H, m), 3.40-3.46 (1H, m), 3.50-3.58 (1H, m), 3.76 (2H, t, $J = 4.6$ Hz), 4.18 (2H, t, $J = 4.6$ Hz), 4.39 (1H, d, $J = 4.2$ Hz), 7.14 (3H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.61 (1H, br s), 7.79 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.00 (1H, br s), 8.30 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.83 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.85 (1H, s), 9.46 (1H, s). MS (FAB) m/z : 408 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$
72 (more polar)		A	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 1.14-1.29 (4H, m), 1.75-1.83 (2H, m), 1.91-1.99 (2H, m), 3.31-3.37 (1H, m), 3.40-3.48 (1H, m), 3.77 (2H, t, $J = 4.6$ Hz), 4.16 (2H, t, $J = 4.6$ Hz), 4.50 (1H, d, $J = 4.2$ Hz), 7.13 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.60 (1H, br s), 7.78 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.00 (1H, br s), 8.30 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.83 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.85 (1H, s), 9.46 (1H, s). MS (FAB) m/z : 408 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$
73		B	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 2.85 (6H, s), 4.26-4.32 (2H, m), 4.33-4.37 (2H, m), 7.16 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.60 (1H, br s), 7.80 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.01 (1H, br s), 8.30 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.83 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.85 (1H, s), 9.47 (1H, s). MS (FAB) m/z : 381 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$
74		B	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 4.36-4.43 (4H, m), 7.06 (2H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.18 (2H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.36 (2H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.62 (1H, br s), 7.81 (2H, d, $J = 8.9$ Hz), 8.03 (1H, br s), 8.30 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.84 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.86 (1H, s), 9.47 (1H, s). MS(FAB) m/z : 420 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$
75		B	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 3.33-3.39 (4H, m), 3.48-3.60 (4H, m), 4.27-4.33 (2H, m), 4.36-4.44 (2H, m), 7.16 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.60 (1H, br s), 7.80 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.01 (1H, br s), 8.30 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.83 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.85 (1H, s), 9.47 (1H, s). MS (FAB) m/z : 423 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

10

20

30

40

【表 1 1】

76		A	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 3.76-3.83 (2H, m), 4.17 (2H, t, J = 4.9 Hz), 4.95 (1H, br s), 7.35 (1H, t, J = 8.8 Hz), 7.59-7.70 (2H, m), 7.77 (1H, dd, J = 12.9, 2.0 Hz), 7.99 (1H, br s), 8.30 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.84 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.88 (1H, s), 9.49 (1H, s). MS (FAB) m/z: 328 (M+H) ⁺
77		B	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 2.82 (3H, s), 2.94 (3H, s), 3.80-3.87 (2H, m), 4.18-4.27 (4H, m), 7.14 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.61 (1H, br s), 7.79 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.00 (1H, br s), 8.30 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.83 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.85 (1H, s), 9.46 (1H, s). MS (FAB) m/z: 395 (M+H) ⁺
78		A	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.39-1.48 (2H, m), 1.84-1.94 (2H, m), 3.34-3.39 (2H, m), 3.57-3.66 (1H, m), 3.78-3.88 (4H, m), 4.28 (2H, t, J = 4.6 Hz), 7.37 (1H, t, J = 8.8 Hz), 7.63 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.66 (1H, br s), 7.77 (1H, dd, J = 12.7, 2.2 Hz), 8.00 (1H, br s), 8.30 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.84 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.88 (1H, s), 9.49 (1H, s). MS (FAB) m/z: 412 (M+H) ⁺
79		A	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.19 (3H, s), 1.46-1.56 (2H, m), 1.63-1.71 (2H, m), 3.50-3.57 (2H, m), 3.57-3.66 (2H, m), 3.68-3.74 (2H, m), 4.25-4.31 (2H, m), 7.38 (1H, t, J = 8.8 Hz), 7.60-7.69 (2H, m), 7.77 (1H, dd, J = 12.8, 2.1 Hz), 8.00 (1H, br s), 8.31 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.84 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.88 (1H, s), 9.49 (1H, s). MS (FAB) m/z: 426 (M+H) ⁺
80		A	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 3.79-3.82 (2H, m), 4.19 (2H, t, J = 5.0 Hz), 4.86-4.97 (1H, m), 7.35 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.61 (1H, br s), 7.79 (1H, dd, J = 8.5, 2.1 Hz), 7.93 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.02 (1H, br s), 8.31 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.84 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.89 (1H, s), 9.49 (1H, s). MS (FAB) m/z: 344 (M+H) ⁺
81	 racemic	B	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 3.47-3.54 (1H, m), 3.64-3.69 (1H, m), 3.76-3.89 (4H, m), 3.89-3.94 (1H, m), 4.14-4.19 (1H, m), 4.24-4.31 (2H, m), 5.16 (1H, d, J = 3.7 Hz), 7.36 (1H, t, J = 8.7 Hz), 7.60-7.64 (1H, m), 7.66 (1H, br s), 7.78 (1H, dd, J = 12.8, 2.3 Hz), 7.99 (1H, br s), 8.30 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.84 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.88 (1H, s), 9.49 (1H, s). MS (EI) m/z: 414 (M+H) ⁺

【 0 1 0 0 】

【表 1 2】

82		B	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 3.44-3.55 (4H, m), 3.55-3.63 (4H, m), 4.43-4.46 (2H, m), 4.51-4.54 (2H, m), 7.08 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.40 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.43 (1H, t, J = 8.7 Hz), 7.65 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.67 (1H, br s), 7.79 (1H, dd, J = 12.6, 2.3 Hz), 8.01 (1H, br s), 8.31 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.84 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.89 (1H, s), 9.50 (1H, s). MS (FAB) m/z: 517 (M+H) ⁺
83		B	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.20-2.10 (8H, m), 2.55-2.64 (1H, m), 3.37-3.67 (9H, m), 3.69-3.86 (2H, m), 4.21-4.31 (2H, m), 7.32-7.41 (1H, m), 7.61 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.65 (1H, br s), 7.72-7.79 (1H, m), 7.97 (1H, br s), 8.29 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.83 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.87 (1H, s), 9.47 (1H, s). MS (FAB) m/z: 523 (M+H) ⁺
84		B	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.21-2.11 (8H, m), 2.54-2.67 (1H, m), 2.79 (3H, s), 3.00 (3H, s), 3.61-3.85 (3H, m), 4.23-4.33 (2H, m), 7.33-7.42 (1H, m), 7.59-7.64 (1H, m), 7.66 (1H, br s), 7.72-7.81 (1H, m), 7.98 (1H, br s), 8.30 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.84 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.88 (1H, s), 9.49 (1H, s). MS (FAB) m/z: 481 (M+H) ⁺
85		A	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 3.03 (3H, s), 3.31 (3H, s), 7.63-7.82 (3H, m), 7.97-8.03 (2H, m), 8.33 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.88 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.96 (1H, s), 9.58 (1H, s). MS (FAB) m/z: 405 (M+H) ⁺
86		B	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.34-1.43 (2H, m), 1.80-1.87 (2H, m), 1.97-2.04 (2H, m), 3.28-3.32 (2H, m), 3.45-3.52 (1H, m), 3.58-3.63 (2H, m), 3.74-3.81 (2H, m), 4.18-4.23 (2H, m), 7.34 (1H, t, J = 8.6 Hz), 7.62 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.65 (1H, br s), 7.76 (1H, d, J = 12.8 Hz), 8.00 (1H, br s), 8.29 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.83 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.87 (1H, s), 9.48 (1H, s). MS (FAB) m/z: 426 (M+H) ⁺
87		B	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.31-1.40 (2H, m), 1.78-1.85 (2H, m), 3.25-3.31 (2H, m), 3.44-3.51 (1H, m), 3.55-3.64 (4H, m), 3.73-3.79 (2H, m), 3.80-3.84 (2H, m), 4.25-4.29 (2H, m), 7.35 (1H, t, J = 8.7 Hz), 7.59-7.63 (1H, m), 7.65 (1H, br s), 7.76 (1H, dd, J = 12.8, 2.3 Hz), 8.00 (1H, br s), 8.29 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.83 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.86 (1H, s), 9.48 (1H, s). MS (FAB) m/z: 456 (M+H) ⁺

【 0 1 0 1 】

【 0 1 0 2 】

88		B	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 3.40-3.45 (4H, m), 3.51-3.59 (4H, m), 3.80-3.93 (2H, m), 4.25 (2H, s), 4.28-4.34 (2H, m), 7.35 (1H, t, J = 8.8 Hz), 7.59-7.64 (1H, m), 7.65 (1H, br s), 7.77 (1H, dd, J = 12.8, 2.1 Hz), 7.99 (1H, br s), 8.29 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.83 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.87 (1H, s), 9.48 (1H, s). MS (FAB) m/z: 455 (M+H) ⁺
89		B	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 2.62-2.67 (4H, m), 2.85 (2H, t, J = 5.6 Hz), 2.88 (3H, s), 3.11-3.15 (4H, m), 4.28 (2H, t, J = 5.6 Hz), 7.38 (1H, t, J = 8.8 Hz), 7.61-7.68 (2H, m), 7.75-7.80 (1H, dd, J = 12.5, 1.8 Hz), 8.01 (1H, br s), 8.30 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.84 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.88 (1H, s), 9.49 (1H, s). MS (FAB) m/z: 474 (M+H) ⁺
90		A	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 2.16-2.25 (2H, m), 3.17-3.21 (4H, m), 3.27-3.31 (2H, m), 3.62-3.69 (4H, m), 4.28 (2H, t, J = 6.2 Hz), 7.35 (1H, t, J = 8.8 Hz), 7.61-7.69 (2H, m), 7.79 (1H, dd, J = 12.7, 2.0 Hz), 8.01 (1H, br s), 8.30 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.84 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.89 (1H, s), 9.49 (1H, s). MS (FAB) m/z: 475 (M+H) ⁺
91		A	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 2.93 (3H, s), 3.13-3.19 (2H, q, J = 5.7 Hz), 3.58 (2H, t, J = 5.7 Hz), 3.83 (2H, t, J = 4.5 Hz), 4.29 (2H, t, J = 4.5 Hz), 7.09 (1H, t, J = 5.7 Hz), 7.35 (1H, t, J = 8.8 Hz), 7.59-7.70 (2H, m), 7.78 (1H, dd, J = 12.7, 2.0 Hz), 8.00 (1H, br s), 8.30 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.84 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.88 (1H, s), 9.49 (1H, s). MS (FAB) m/z: 449 (M+H) ⁺
92		B	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.09 (6H, s), 3.32 (2H, s), 3.82-3.87 (2H, m), 4.27-4.35 (2H, m), 7.38 (1H, t, J = 8.7 Hz), 7.63 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.66 (1H, br s), 7.77 (1H, dd, J = 12.7, 1.2 Hz), 8.00 (1H, br s), 8.30 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.84 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.88 (1H, s), 9.49 (1H, s). MS (FAB) m/z: 400 (M+H) ⁺
93		B	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.82-2.01 (4H, m), 2.78 (3H, s), 3.20-3.28 (2H, m), 3.33-3.41 (2H, m), 3.68-3.75 (1H, m), 3.89-3.94 (2H, m), 4.28-4.33 (2H, m), 5.69 (1H, br s), 5.69 (1H, s), 7.17 (1H, t, J = 8.5 Hz), 7.42-7.46 (1H, m), 7.57 (1H, dd, J = 12.2, 2.2 Hz), 7.73 (1H, br s), 8.48 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.56 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.86 (1H, s), 9.36 (1H, s). MS (EI) m/z: 489 (M+H) ⁺

40

【表 1 4】

94		B	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.37-0.50 (4H, m), 3.28-3.33 (1H, m), 3.57-3.64 (4H, m), 3.81 (2H, t, J = 4.6 Hz), 4.28 (2H, t, J = 4.6 Hz), 7.36 (1H, t, J = 8.9 Hz), 7.60-7.65 (1H, m), 7.66 (1H, s), 7.75-7.81 (1H, dd, J = 12.8, 1.8 Hz), 8.01 (1H, s), 8.30 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.84 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.88 (1H, s), 9.49 (1H, s). MS (FAB) m/z: 412 (M+H) ⁺
95		B	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.84-2.04 (4H, m), 2.89 (3H, s), 3.32 (3H, s), 3.57-3.74 (6H, m), 4.22-4.35 (2H, m), 7.14 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.60 (1H, br s), 7.80 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.03 (1H, br s), 8.30 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.83 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.85 (1H, s), 9.47 (1H, s). MS (FAB) m/z: 465 (M+H) ⁺
96		B	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.81-1.91 (2H, m), 1.91-2.02 (2H, m), 3.41-3.73 (12H, m), 3.89-4.03 (2H, m), 4.21-4.30 (2H, m), 7.15 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.60 (1H, br s), 7.81 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.01 (1H, br s), 8.30 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.83 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.83 (1H, s), 9.47 (1H, s). MS (FAB) m/z: 507 (M+H) ⁺
97		B	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 2.60-2.66 (4H, m), 2.82 (2H, t, J = 5.6 Hz), 3.10-3.16 (4H, m), 4.20 (2H, t, J = 5.6 Hz), 7.14 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.60 (1H, br s), 7.79 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.01 (1H, br s), 8.30 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.83 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.85 (1H, s), 9.46 (1H, s). MS (FAB) m/z: 456 (M+H) ⁺
98		B	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 2.15-2.24 (2H, m), 3.17-3.22 (4H, m), 3.26-3.31 (2H, m), 3.63-3.68 (4H, m), 4.20 (2H, t, J = 6.1 Hz), 7.15 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.61 (1H, br s), 7.81 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.02 (1H, br s), 8.30 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.83 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.85 (1H, s), 9.47 (1H, s). MS (FAB) m/z: 457 (M+H) ⁺
99		B	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.39-1.50 (2H, m), 1.73-1.82 (2H, m), 2.12-2.21 (2H, m), 2.99-3.07 (2H, m), 3.20-3.26 (2H, m), 3.40-3.49 (2H, m), 3.60-3.69 (1H, m), 4.15-4.22 (2H, m), 4.77-4.80 (1H, m), 7.14 (2H, d, J = 7.7 Hz), 7.60 (1H, br s), 7.80 (2H, d, J = 7.7 Hz), 8.01 (1H, br s), 8.30 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.83 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.85 (1H, s), 9.47 (1H, s). MS (FAB) m/z: 471 (M+H) ⁺

【 0 1 0 3 】

【表 15】

100		B	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.56-1.72 (2H, m), 1.89-1.98 (2H, m), 2.82 (6H, s), 2.94-3.03 (2H, m), 3.47-3.55 (2H, m), 3.58-3.67 (1H, m), 3.92 (2H, t, J = 4.9 Hz), 4.31 (2H, t, J = 4.9 Hz), 5.89 (1H, br s), 7.19 (1H, t, J = 8.4 Hz), 7.41-7.46 (1H, m), 7.55 (1H, dd, J = 12.2, 2.2 Hz), 7.74 (1H, br s), 8.47 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.55 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.86 (1H, s), 9.35 (1H, s). MS (EI) m/z: 482 (M+H) ⁺
101		B	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.71-1.81 (2H, m), 1.91-2.00 (2H, m), 2.81 (6H, s), 3.11-3.19 (2H, m), 3.45-3.53 (2H, m), 3.62-3.68 (1H, m), 3.91 (2H, t, J = 4.8 Hz), 4.30 (2H, t, J = 4.8 Hz), 5.74 (1H, br s), 7.17 (1H, t, J = 8.5 Hz), 7.42-7.46 (1H, m), 7.56 (1H, dd, J = 12.3, 2.1 Hz), 7.75 (1H, br s), 8.48 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.55 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.86 (1H, s), 9.35 (1H, s). MS (EI) m/z: 518 (M+H) ⁺
102		C	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 3.50-3.58 (4H, m), 3.81 (2H, m), 4.22 (2H, m), 4.63-4.65 (1H, m), 7.17 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.50 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.61 (1H, br s), 8.11 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.23 (1H, br s), 8.28 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.37 (1H, s), 8.47 (1H, s), 9.37 (1H, s). MS (FAB) m/z 353 (M+H) ⁺
103		C	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 2.13-2.24 (2H, m), 3.19-3.20 (4H, m), 3.29 (2H, m), 3.65-3.66 (4H, m), 4.20-4.23 (2H, m), 7.17 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.52 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.62 (1H, br s), 8.11 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.23 (1H, br s), 8.28 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.37 (1H, s), 8.48 (1H, s), 9.38 (1H, s). MS (FAB) m/z 456 (M+H) ⁺
104		B	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 4.46 (4H, s), 7.11 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.21 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.65 (1H, br s), 7.84 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.92 (2H, d, J = 8.7 Hz), 8.07 (1H, br s), 8.36 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.91 (1H, s), 8.91 (1H, d, J = 8.7 Hz), 9.60 (1H, s). MS (FAB) m/z: 430 (M+H) ⁺
105		B	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 3.83 (3H, s), 4.44-4.48 (4H, m), 7.14 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.19 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.61 (1H, br s), 7.81 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.94 (2H, d, J = 8.7 Hz), 8.01 (1H, br s), 8.30 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.84 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.86 (1H, s), 9.47 (1H, s). MS (FAB) m/z: 444 (M+H) ⁺

【 0 1 0 4 】

10

20

30

40

【 0 1 0 5 】

106	 HCl	B	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 4.46 (2H, t, J = 4.5 Hz), 4.73 (2H, t, J = 4.5 Hz), 6.99 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.18 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.61 (1H, br s), 7.80 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.01 (1H, br s), 8.18 (1H, dd, J = 8.6, 2.3 Hz), 8.30 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.76 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.84 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.86 (1H, s), 9.47 (1H, s). MS (FAB) m/z: 431 (M+H) ⁺
107	 HCl	B	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 4.45-4.51 (4H, m), 7.12 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.26 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.58 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.76 (1H, br s), 7.92 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.27 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.37 (1H, br s), 8.46 (1H, s), 8.50 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.61 (1H, s), 9.68 (1H, s). MS (FAB) m/z: 429 (M+H) ⁺
108	 HCl	B	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 3.82 (3H, s), 4.46-4.49 (4H, m), 7.15 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.21 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.52 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.62 (1H, br s), 7.94 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.11 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.24 (1H, br s), 8.28 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.38 (1H, s), 8.48 (1H, s), 9.38 (1H, s). MS (FAB) m/z: 443 (M+H) ⁺
109		C	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 2.80 (3H, d, J = 4.1 Hz), 7.62 (2H, d, J = 7.7 Hz), 7.66 (3H, d, J = 7.7 Hz), 8.10 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.26 (1H, s), 8.31 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.51 (1H, s), 8.68-8.74 (1H, m), 9.43 (1H, s). MS (FAB) m/z: 297 (M+H) ⁺
110		C	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.12 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.27-3.32 (2H, m), 7.62 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.67 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.12 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.27 (1H, s), 8.32 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.51 (1H, s), 8.73-8.78 (1H, m), 9.43 (1H, s). MS (FAB) m/z: 311 (M+H) ⁺
111	 HCl	B	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.16-1.27 (2H, m), 1.31-1.42 (2H, m), 1.87-1.94 (2H, m), 1.99-2.06 (2H, m), 2.14-2.22 (1H, m), 3.29-3.37 (1H, m), 3.78-3.82 (2H, m), 4.15-4.19 (2H, m), 7.15 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.64 (1H, br s), 7.81 (2H, d, J = 8.9 Hz), 8.07 (1H, br s), 8.35 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.89 (1H, s), 8.90 (1H, d, J = 8.3 Hz), 9.58 (1H, s). MS (FAB) m/z: 436 (M+H) ⁺
112	 Na salt	B	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 4.28-4.31 (2H, m), 4.33-4.37 (2H, m), 6.79 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.12 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.55 (1H, br s), 7.73 (4H, d, J = 8.7 Hz), 7.97 (1H, br s), 8.23 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.77 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.79 (1H, s), 9.40 (1H, s). MS (FAB) m/z: 452 (M+H) ⁺

30

40

【表 17】

113		C	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.40-7.48 (1H, m), 7.60-7.80 (3H, m), 8.15 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.27 (1H, br s), 8.29-8.33 (2H, m), 8.52 (1H, s), 9.44 (1H, s). MS (FAB) m/z: 285 (M+H) ⁺
114		C	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.58-7.67 (3H, m), 7.82-7.86 (1H, m), 8.15 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.27 (1H, br s), 8.28 (1H, s), 8.31 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.52 (1H, s), 9.44 (1H, s). MS (FAB) m/z: 301 (M+H) ⁺
115		B	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.32 (3H, t, J = 7.2 Hz), 4.29 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.45-4.50 (4H, m), 7.14 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.22 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.52 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.60 (1H, br s), 7.94 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.11 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.23 (1H, br s), 8.28 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.38 (1H, s), 8.48 (1H, s), 9.38 (1H, s). MS (FAB) m/z: 457 (M+H) ⁺
116		B	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 2.20 (3H, s), 4.45-4.50 (4H, m), 7.13 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.21 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.61 (1H, br s), 7.75-7.77 (1H, m), 7.80-7.83 (3H, m), 8.02 (1H, br s), 8.31 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.84 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.86 (1H, s), 9.48 (1H, s). MS (FAB) m/z: 444 (M+H) ⁺
117		B	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 2.54 (3H, s), 4.44 (4H, s), 6.91-6.95 (2H, m), 7.21 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.65 (1H, br s), 7.84 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.87 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.08 (1H, br s), 8.37 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.92 (1H, s), 8.93 (1H, d, J = 8.6 Hz), 9.62 (1H, s). MS (FAB) m/z: 444 (M+H) ⁺
118		C	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.62 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.63 (1H, br s), 7.66 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.13 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.25 (1H, br s), 8.31 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.31 (1H, s), 8.51 (1H, s), 9.43 (1H, s). MS (EI) m/z: 282 (M) ⁺

10

20

30

40

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
C 0 7 D 217/16	(2006.01)	C 0 7 D 217/16	
A 6 1 K 31/472	(2006.01)	A 6 1 K 31/472	
C 0 7 D 401/10	(2006.01)	C 0 7 D 401/10	
A 6 1 K 31/5377	(2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/496	(2006.01)	A 6 1 K 31/496	
C 0 7 D 401/04	(2006.01)	C 0 7 D 401/04	
A 6 1 K 31/675	(2006.01)	A 6 1 K 31/675	
A 6 1 K 31/4545	(2006.01)	A 6 1 K 31/4545	
A 6 1 P 3/14	(2006.01)	A 6 1 P 3/14	
A 6 1 P 19/10	(2006.01)	A 6 1 P 19/10	
A 6 1 P 19/08	(2006.01)	A 6 1 P 19/08	
C 0 7 D 471/04	(2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 1 3
C 0 7 F 9/6561	(2006.01)	C 0 7 F 9/6561	Z

- (74)代理人 100119622
弁理士 金原 玲子
- (72)発明者 菅野 修
東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一三共株式会社内
- (72)発明者 中島 勝義
東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一三共株式会社内
- (72)発明者 青木 一真
東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一三共株式会社内
- (72)発明者 田中 亮一
東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一三共株式会社内
- (72)発明者 平野 慎平
東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一三共株式会社内
- (72)発明者 大泉 喜代志
東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一三共株式会社内
- (72)発明者 内藤 覚
東京都品川区広町1丁目2番58号 第一三共株式会社内

審査官 田村 聖子

(56)参考文献 特表2008-509151(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C 0 7 D , A 6 1 K
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)