

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2007年9月20日 (20.09.2007)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2007/105751 A1

(51) 国際特許分類:

C07D 215/22 (2006.01) A61P 9/04 (2006.01)
 A61K 31/47 (2006.01) A61P 9/10 (2006.01)
 A61K 31/4709 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
 A61K 31/519 (2006.01) C07D 215/56 (2006.01)
 A61K 31/5377 (2006.01) C07D 401/04 (2006.01)
 A61K 31/662 (2006.01) C07D 401/12 (2006.01)
 A61K 31/683 (2006.01) C07D 401/14 (2006.01)
 A61K 31/695 (2006.01) C07D 405/04 (2006.01)
 A61P 7/02 (2006.01) C07D 405/12 (2006.01)
 A61P 9/00 (2006.01) C07D 409/12 (2006.01)

[続葉有]

(21) 国際出願番号: PCT/JP2007/055040

(22) 国際出願日: 2007年3月14日 (14.03.2007)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:

特願2006-073045 2006年3月16日 (16.03.2006) JP

(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): アステラス製薬株式会社 (ASTELLAS PHARMA INC.) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 古賀 祐司 (KOGA, Yuji) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP).
 奥田 崇男 (OKUDA, Takao) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 四月期日 晋 (WATANUKI, Susumu) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 上久保 隆 (KAMIKUBO, Takashi) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号

アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 平山 復志 (HIRAYAMA, Fukushi) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 森友 博幸 (MORITOMO, Hiroyuki) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 藤安 次郎 (FUJIYASU, Jiro) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 影山 路人 (KAGEYAMA, Michihito) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 上村 俊雄 (UEMURA, Toshio) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). ▲高▼▲崎▼淳 (TAKASAKI, Jun) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 森田 拓, 外 (MORITA, Hiroshi et al.); 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社 知的財産部内 Tokyo (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG,

[続葉有]

(54) Title: QUINOLONE DERIVATIVE OR PHARMACEUTICALLY ACCEPTABLE SALT THEREOF

(54) 発明の名称: キノロン誘導体又はその製薬学的に許容される塩

(57) Abstract: [PROBLEMS] To provide a compound having an excellent inhibitory effect on platelet aggregation. [MEANS FOR SOLVING PROBLEMS] Disclosed is a quinolone derivative having a lower alkyl, a cycloalkyl or the like at the 1-position; -N(R⁰)C(O)-lower alkylene-CO₂R⁰, a lower alkylene-CO₂R⁰, a lower alkenylene-CO₂R⁰, -O-lower alkenylene-CO₂R⁰, -O-(lower alkylene which may be substituted by -CO₂R⁰)-aryl, -O-lower alkenylene-CO₂R⁰ (wherein R⁰ represents H or a lower alkyl) at the 3-position; a halogen at the 6-position; and an amino group substituted by a substituent having a cyclic structure at the 7-position, or a pharmaceutically acceptable salt thereof. It is found that the quinolone derivative has an excellent P2Y₁₂-inhibiting effect. It is also found that the quinolone derivative has an excellent inhibitory effect on platelet aggregation. Therefore, the quinolone derivative or the pharmaceutically acceptable salt thereof is useful as a platelet aggregation inhibitor.

(57) 要約: 【課題】優れた血小板凝集阻害作用を有する化合物の提供。【解決手段】1位に低級アルキル、シクロアルキル等; 3位に-N(R⁰)C(O)-低級アルキレン-CO₂R⁰、低級アルキレン-CO₂R⁰、低級アルケニレン-CO₂R⁰、-O-低級アルキレン-CO₂R⁰、-O-(CO₂R⁰で置換されていてもよい低級アルキレン)-アリアル、-O-低級アルケニレン-CO₂R⁰ (ただし、R⁰はHまたは低級アルキル); 6位にハロゲン; 7位に環構造を有する置換基で置換されているアミノ基をそれぞれ有することを特徴とするキノロン誘導体又はその製薬学的に許容される塩が優れたP2Y₁₂阻害作用を有することを見出した。また、これらのキノロン誘導体は、優れた血小板凝集阻害作用を有することも確認された。以上のことから、これらのキノロン誘導体又はその製薬学的に許容される塩は血小板凝集阻害剤として有用である。

WO 2007/105751 A1



CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE,
IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK,
TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(51) 国際特許分類 [続葉有]:

<i>C07D 409/14</i> (2006.01)	<i>C07D 487/04</i> (2006.01)
<i>C07D 413/12</i> (2006.01)	<i>C07D 513/04</i> (2006.01)
<i>C07D 417/12</i> (2006.01)	<i>C07F 7/18</i> (2006.01)
<i>C07D 417/14</i> (2006.01)	<i>C07F 9/38</i> (2006.01)
<i>C07D 471/14</i> (2006.01)	<i>C07F 9/40</i> (2006.01)

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各*PCT*ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

明 細 書

キノロン誘導体又はその製薬学的に許容される塩 技術分野

[0001] 本発明は、医薬、殊に血小板凝集阻害剤、P2Y₁₂阻害剤として有用な、新規キノロン誘導体又はその製薬学的に許容される塩に関する。

背景技術

[0002] 血小板はDonneによって1842年に発見されて以来、長い間、止血に必要な血液中の1成分として扱われてきた。今日では血小板は単に止血機構の主役を演ずるだけでなく臨床的に注目される動脈硬化の成立、血栓性疾患を含む循環器疾患、癌転移、炎症、移植後の拒絶反応、さらに免疫反応への関与など多機能性を示すことが明らかにされてきている。

[0003] 一般に血栓性疾患、虚血性疾患に対して、薬剤あるいは物理的方法によって血行の再開を図る治療が行なわれている。しかしながら、最近、血行再建が行なわれた後に、内皮細胞を含む血管組織の破綻、あるいは薬剤そのものによる線溶・凝固バランスの崩壊等で、血小板の活性化、粘着、凝集が亢進する現象が発見され臨床的にも問題になっている。例えば、t-PA等を用いた血栓溶解療法により再疎通が得られた後、線溶能、凝固能が活性化され、全身の凝固・線溶バランスが崩壊することが明らかになってきた。临床上は再閉塞をもたらす治療上大きな問題となっている（非特許文献1）。

[0004] 一方、狭心症、心筋梗塞など冠動脈狭窄、大動脈狭窄を基盤とした疾患の治療にPTCA療法やステント留置術が急速に普及して一定の成果を挙げている。しかし、これらの治療法は内皮細胞を含む血管組織を傷害し、急性冠閉塞、さらに慢性期に起こる再狭窄が問題となっている。このような血行再建療法後の種々の血栓性弊害（再閉塞等）に血小板が重要な役割を果たしている。従って、抗血小板剤の有効性が期待されるところであるが、従来の抗血小板剤では十分な効果が証明されるまでには至っていない。

[0005] これらの循環器系疾患の予防又は治療剤としては、アスピリン、シロスタゾール、プ

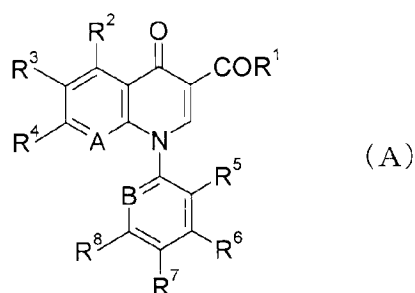
ロスタグランジン₁、プロスタグランジン₁E₁、チクロピジン、クロピドグレル、ジピリダモール等の血小板凝集阻害剤が使用されてきた。また近年、血小板凝集の最終段階を阻害し、強い血小板凝集阻害活性を有するGPIIb/IIIa拮抗剤が開発されたが、その使用は血栓症急性期の点滴静注に限定されている(非特許文献2)。

[0006] 近年、抗血小板剤として使用されているチクロピジン、クロピドグレルに関して、その活性代謝物がADP受容体であるP2Y₁₂を阻害することにより、血小板凝集阻害作用を発揮していることが明らかとなった。その後、P2Y₁₂阻害作用を有する化合物として、トリアゾロ[4,5-D]ピリミジン誘導体(特許文献1)、ピペラジン及び／又はホモピペラジン誘導体(特許文献2、特許文献3)、ピラゾリジンジオン誘導体(特許文献4)、イソキノリノン誘導体(特許文献5)等が報告されている。

[0007] 一方、キノロン誘導体としては、特許文献6及び7が知られている。

特許文献6では、抗菌作用を有する式(A)で示される化合物が知られているが、これらの誘導体について血小板凝集阻害作用を有することは知られていない。また、本発明化合物のR⁵に相当する部分がカルボン酸、エステルまたはカルバモイルである点で、本発明化合物とは構造が異なる。

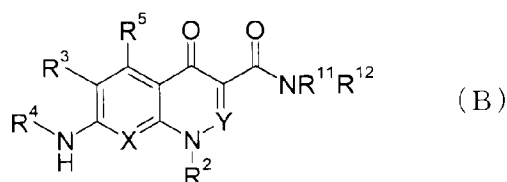
[化1]



(式中、R¹は-OR⁹、アミノ基、または低級アルキルアミノ基を、R⁹は水素原子またはカルボキシ保護基を示す。他の記号は、該公報参照)

[0008] 特許文献7では、式(B)で示される化合物がP2Y₁₂阻害作用を有することが報告されている。しかしながら、本発明化合物のR⁵に相当する部分がカルバモイルである点で、本発明化合物とは構造が異なる。

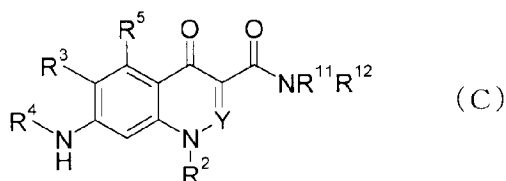
[化2]



(式中の記号は、該公報参照)

[0009] 特許文献8では、式(C)で示される化合物がP2Y₁₂阻害作用を有することが報告されている。しかしながら、本発明化合物のR⁵に相当する部分がカルバモイルである点で、本発明化合物とは構造が異なる。

[化3]



(式中の記号は、該公報参照)

[0010] 非特許文献1:「ジャーナル・オブ・ジ・アメリカン・カレッジ・オブ・カルディオロジー (Journal of the American College of Cardiology)」、1988年、第12巻、p.616-623

非特許文献2:「総合臨床」、2003年、第52巻、p.1516-1521

特許文献1:国際公開第WO 00/34283号パンフレット

特許文献2:国際公開第WO 02/098856号パンフレット

特許文献3:国際公開第WO 03/022214号パンフレット

特許文献4:国際公開第WO 05/000281号パンフレット

特許文献5:国際公開第WO 05/035520号パンフレット

特許文献6:国際公開第WO 98/23592号パンフレット

特許文献7:国際公開第WO 05/009971号パンフレット

特許文献8:国際公開第WO 06/077851号パンフレット

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0011] このような状況下、急性期ばかりか慢性期にも出血性副作用の少ない高い安全性

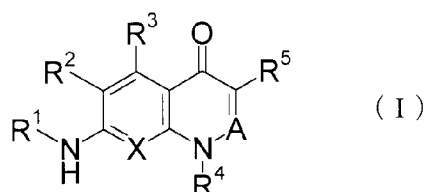
と明確な薬効を兼ね備えた抗血小板剤の開発が切望されている。従って、本発明は、薬理効果が高く、薬理効果と安全性とのバランスに優れた血小板凝集阻害剤、P2Y₁₂阻害剤の開発を課題とするものである。

課題を解決するための手段

[0012] そこで、本発明者等は、上記課題の克服を目的として鋭意研究した結果、新規なキノロン誘導体が、優れた血小板凝集阻害作用、P2Y₁₂阻害作用を有すること、また、体内動態が優れていることを見出し、本発明を完成させた。

すなわち、本発明は下記一般式(I)で示されるキノロン誘導体又はその製薬学的に許容される塩に関する。

[化4]



[式中の記号は、以下の意味を表す。]

R¹: シクロアルキルまたは低級アルキレン-シクロアルキル。

ただし、R¹におけるシクロアルキルは置換されていてもよい。

R²: -H又はハロゲン。

R³: -H、ハロゲン、-OR⁰または-O-低級アルキレン-アリール。

R⁰: それぞれ同一または互いに異なって、-Hまたは低級アルキル。

R⁴: 低級アルキル、ハロゲノ低級アルキル、低級アルキレン-シクロアルキル、シクロアルキルまたはヘテロ環基。

ただし、R⁴におけるシクロアルキル及びヘテロ環基はそれぞれ置換されていてもよい。

R⁵: -NO₂、-CN、低級アルキル、低級アルケニル、ハロゲノ低級アルケニル、-L-R^a、-C(O)R⁰、-O-R^b、-N(R⁶)₂、低級アルキレン-N(R⁶)(R^c)、-N(R⁶)C(O)-R^d、低級アルキレン-N(R⁶)C(O)-R^d、低級アルキレン-N(R⁰)C(O)O-低級アルキル、-N(R⁰)C(O)N(R⁰)-R^e、低級アルキレン-N(R⁰)C(O)N(R⁰)-R^e、-N(R⁰)S(O)₂N(R⁰)C(O)-R^d、-CH=NOH、シクロ

アルキル、ヘテロ環基、(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾリジン-5-イリデン)メチルまたは、(4-オキソ-2-チオキソ-1,3-チアゾリジン-5-イリデン)メチル。

ただし、 R^5 におけるシクロアルキル及びヘテロ環基はそれぞれ置換されていてもよい。

R^6 : H、低級アルキル、低級アルキレン- $\text{CO}_2 R^0$ または低級アルキレン- $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^p)_2$ 。

ただし、 R^6 における低級アルキレンは置換されていてもよい。

L: それぞれ置換されていてもよい低級アルキレンまたは低級アルケニレン。

R^a : $-\text{OR}^0$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{O}-$ 低級アルキレン-アリール、 $-\text{O}-$ 低級アルキレン- $\text{CO}_2 R^0$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^0$ 、 $-\text{CO}_2 R^0$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHOH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^0)$ -アリール、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^0)-\text{S}(\text{O})_2$ -低級アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^0)-\text{S}(\text{O})_2$ -アリール、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^0)-\text{S}(\text{O})_2$ -ヘテロ環基、 $-\text{NH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^0$ 、 $-\text{OC}(\text{O})$ -ハロゲン低級アルキル、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^p)_2$ 、アリールまたはヘテロ環基。

ただし、 R^a におけるアリール及びヘテロ環基は置換されていてもよい。

R^p : R^0 、低級アルキレン- $\text{OC}(\text{O})$ -低級アルキル、低級アルキレン- $\text{OC}(\text{O})$ -シクロアルキル、低級アルキレン- $\text{OC}(\text{O})\text{O}$ -低級アルキル、低級アルキレン- $\text{OC}(\text{O})\text{O}$ -シクロアルキル、または、低級アルキレン-ヘテロ環基。

ただし、 R^p におけるヘテロ環基は置換されていてもよい。

R^b : H、シクロアルキル、アリール、ヘテロ環基、低級アルキレン- R^{ba} または低級アルケニレン- R^{ba} 。

ただし、 R^b における低級アルキレン、低級アルケニレン、シクロアルキル、アリール及びヘテロ環基は置換されていてもよい。

R^{ba} : $-\text{OR}^0$ 、 $-\text{O}-\text{Si}(\text{低級アルキル})_3$ 、 $-\text{CO}_2 R^0$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHOH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^0)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^0)-\text{S}(\text{O})_2$ -低級アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^0)-\text{S}(\text{O})_2$ -アリール、 $-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NOH}$ 、 $-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NO}-\text{C}(\text{O})\text{R}^0$ 、 $-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NO}-\text{C}(\text{O})$ -低級アルキレン- $\text{C}(\text{O})\text{R}^0$ 、 $-\text{CO}_2$ -低級アルキレン-アリール、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^p)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^0$ 、 $-\text{C}(\text{O})$ -アリール、シクロアルキル、アリールまたはヘテロ環基。

ただし、 R^{ba} におけるアリール及びヘテロ環基は置換されていてもよい。

R^c : H、低級アルキル、低級アルキレン- OR^0 、低級アルキレン- $\text{CO}_2 R^0$ 、低級アルキレン-

$-C(O)NHOH$ 、低級アルキレン- $C(O)N(R^0)_2$ 、低級アルキレン- $P(O)(OR^p)_2$ 、低級アルキレン-アリール、低級アルキレン-ヘテロ環基、アリールまたはヘテロ環基。

ただし、 R^0 における低級アルキレン、アリール及びヘテロ環基は置換されていてもよい。

R^d : C_{1-7} アルキル、低級アルケニル、ハロゲン低級アルキル、低級アルキレン- R^{da} 、低級アルケニレン- R^{da} 、シクロアルキル、アリールまたはヘテロ環基。

ただし、 R^d における低級アルキレン、低級アルケニレン、シクロアルキル、アリール及びヘテロ環基は置換されていてもよい。

R^{da} : $-CN$ 、 $-OR^0$ 、 $-OC(O)R^0$ 、 $-O$ -低級アルキレン- CO_2R^0 、 $-O$ -アリール、 $-CO_2R^0$ 、 $-C(O)NHOH$ 、 $-C(O)N(R^0)_2$ 、 $-CO_2$ -低級アルキレン- $N(R^0)_2$ 、 $-P(O)(OR^p)_2$ 、 $-N(R^0)_2$ 、 $-N(R^0)C(O)R^0$ 、 $-C(O)N(R^0)$ -アリール、 $-C(O)N(R^0)$ - $(-CO_2R^0$ で置換されていてもよい低級アルキレン)-アリール、 $-N(R^0)C(O)$ -アリール、 $-N(R^0)C(O)-OR^0$ 、 $-N(R^0)C(O)-O$ -低級アルキレン-アリール、 $-N(R^0)S(O)_2$ -アリール、 $-S$ -ヘテロ環基、 $-C(O)N(R^0)$ -ヘテロ環基、 $-N(R^0)C(O)$ -ヘテロ環基、シクロアルキル、アリールまたはヘテロ環基。

ただし、 R^{da} におけるシクロアルキル、アリール及びヘテロ環基は置換されていてもよい。

R^e : 低級アルキレン- CO_2R^0 、低級アルキレン- $C(O)NHOH$ 、低級アルキレン- $C(O)N(R^0)_2$ 、低級アルキレン-ヘテロ環基、アリール、ヘテロ環基、 $-S(O)_2$ -アリールまたは $-S(O)_2$ -ヘテロ環基。

ただし、 R^e におけるアリール及びヘテロ環基は置換されていてもよい。

X : CH または N 。

A : $C(R^7)$ または、 N 。

R^7 : $-H$ 及び低級アルキル。

或いは、 R^4 及び R^7 は一体となって、置換されていてもよい低級アルキレンを形成していてもよい。

ただし、

7-(シクロヘキシルアミノ)-1-エチル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボニトリル

を除く。以下同様。]

[0013] また、本願は、一般式(I)で示されるキノロン誘導体又はその塩を有効成分とする医薬、殊にP2Y₁₂受容体阻害剤及び／又は血小板凝集阻害剤に関する。

更に、本願は、P2Y₁₂阻害剤及び／又は血小板凝集阻害剤の製造のための、式(I)で示される化合物又はその製薬学的に許容される塩の使用、並びに、式(I)で示される化合物又はその製薬学的に許容される塩の有効量を患者に投与することからなる、血小板凝集による血栓形成に密接に関連する循環器系疾患の治療方法にも関する。

即ち、(1)一般式(I)記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩と、製薬学的に許容される担体からなる医薬組成物。

(2)血小板凝集阻害剤である(1)の医薬組成物。

(3)P2Y₁₂阻害剤である(1)記載の医薬組成物。

(4)血小板凝集阻害剤またはP2Y₁₂阻害剤を製造するための、一般式(I)に記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩の使用。

発明の効果

[0014] 本発明化合物は、優れた血小板凝集阻害作用、P2Y₁₂阻害作用を有していることから、医薬、特に血小板凝集阻害剤、P2Y₁₂阻害剤として有用である。従って、本発明化合物は血小板凝集による血栓形成に密接に関連する循環器系疾患、例えば、不安定狭心症、急性心筋梗塞及びその二次予防、肝動脈バイパス術後、PTCA術若しくはステント留置術後の再閉塞及び再狭窄、肝動脈血栓溶解促進及び再閉塞予防等の虚血性疾患；一過性脳虚血発作(TIA)脳梗塞、くも膜下出血(血管れん縮)等の脳血管障害；慢性動脈閉塞症等の抹消動脈性疾患；等の予防及び／又は治療薬、並びに心臓外科又は血管外科手術時の補助薬として有用である。

発明を実施するための最良の形態

[0015] 本発明をさらに詳細に説明すると以下の通りである。

本明細書中、「低級アルキル」、「低級アルケニル」、「低級アルキレン」及び「低級アルケニレン」は特に断らない限りそれぞれ直鎖または分枝状であってもよい炭素数1乃至6個の炭化水素鎖を意味する。

従って、「低級アルキル」とは、 C_{1-6} のアルキルを意味し、具体的には例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル若しくはヘキシル、又はイソプロピル若しくはtert-ブチル等のこれらの構造異性体であり、好ましくは C_{1-5} アルキルであり、より好ましくはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、3-ペンチルである。

[0016] 「低級アルケニル」とは、 C_{2-6} のアルケニルを意味し、二重結合は複数個有していてもよい。具体的には例えば、エテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ブタジエニル等が挙げられ、好ましくは C_{2-3} アルケニルであり、より好ましくはエテニル、プロペニルである。

[0017] 「低級アルキレン」は、「低級アルキル」の任意の位置の水素を1個除去してなる2価基を意味し、具体的にはメチレン、メチルメチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン等であり、好ましくは C_{1-4} アルキレンであり、より好ましくはメチレン、メチルメチレン、エチレン、プロピレンである。

「低級アルケニレン」は、「低級アルケニル」の任意の位置の水素を1個除去してなる2価基を意味し、具体的にはビニレン、プロペニレン、ブテニレン等であり、好ましくは C_{2-3} アルケニレンであり、より好ましくは、ビニレン、プロペニレンである。

[0018] 「ハロゲン」とは、ハロゲン原子の1価基を意味し、具体的には例えばフルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード等が挙げられ、好ましくはフルオロ、クロロである。

「ハロゲノ低級アルキル」は、前記「低級アルキル」の1以上の任意の水素原子が1以上の前記「ハロゲン」で置換された基を意味し、具体的には例えばトリフルオロメチル、トリフルオロエチルなどが挙げられ、好ましくはトリフルオロメチルである。

「ハロゲノ低級アルケニル」は、前記「低級アルケニル」の1以上の任意の水素原子が1以上の前記「ハロゲン」で置換された基を意味し、具体的には例えばフルオロビニル、クロロビニルなどが挙げられる。

[0019] 「シクロアルキル」とは、 C_{3-10} の非芳香族の炭化水素環を意味し、架橋環やスピロ環を形成していてもよく、また部分的に不飽和結合を有していてもよく、ベンゼン環が縮合していてもよい。但し、ベンゼン環が縮合している場合、結合手は非芳香族環上にある。具体的には例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロ

ヘキシル、シクロオクチル、シクロヘキセニル、シクロオクタジエニル、アダマンチル、ノルボルニル、1乃至3位に結合手を有するインダニル等が挙げられる。好ましくはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル若しくはシクロヘキシルであり、より好ましくはシクロペンチル、シクロヘキシルである。

[0020] 「アリール」とは、単環乃至3環のC₆₋₁₄の芳香族の炭化水素環を意味し、具体的には例えば、フェニル、ナフチル等が挙げられ、好ましくはフェニルである。また、C₅₋₈のシクロアルキル環が縮環していてもよい。但し、シクロアルキル環が縮合している場合、結合手は芳香環上にある。例えば、4乃至7位に結合手を有するインダニル、5乃至8位に結合手を有するテトラヒドロナフチルを形成していてもよい。

[0021] 「ヘテロ環」は「芳香族ヘテロ環」と「非芳香族ヘテロ環」を包含する総称である。「芳香族ヘテロ環」とは、窒素、酸素及び硫黄からなる群より選択される同一又は異なるヘテロ原子を1乃至4個含有する、単環5乃至7員の芳香族である単環芳香族ヘテロ環、単環芳香族ヘテロ環同士、又は単環芳香族ヘテロ環がベンゼン環と縮環した二環式ヘテロ環、及び、二環式芳香族ヘテロ環が単環芳香族ヘテロ環またはベンゼン環と縮環した三環式芳香族ヘテロ環を意味する。具体的には例えば、ピロリル、フリル、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、フラザニル、ピリジル、ピラニル、チオピラニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジル、インドリル、イソインドリル、インドリジニル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンゾイミダゾリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサジアゾニル、キノリル、イソキノリル、クロメニル、ベンゾチオピラニル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、ベンゾジオキソリル、ベンゾジオキシニル、ベンゾジオキセピニル、カルバゾリル等が挙げられ、これらの環を構成する窒素原子及び／又は硫黄原子は酸化されていてもよい。また、これらの環は部分的に飽和されていてもよい。好ましくはピリジル、フリル、チエニル、インドリル、キノリルである。

「非芳香族ヘテロ環」とは、O、S及びNから選択されるヘテロ原子を1～4個含有する単環3～10員、好ましくは5乃至7員の飽和又は部分的に不飽和である単環非芳香族ヘテロ環、単環非芳香族ヘテロ環同士、または単環非芳香族ヘテロ環が単環非

芳香族ヘテロ環、C₅₋₈ シクロアルキル環、ベンゼン環若しくは芳香族ヘテロ環と縮環した二環式非芳香族ヘテロ環、及び、二環式非芳香族ヘテロ環がC₅₋₈ シクロアルキル環、ベンゼン環若しくは芳香族ヘテロ環と縮環した三環式非芳香族ヘテロ環を意味する。環原子であるS又はNが酸化されオキシドやジオキシドを形成してもよく、また、架橋環やスピロ環を形成してもよい。ヒドロピリジル、ジヒドロピロリル、ジヒドロオキサゾリル、ジヒドロチアゾリル、ジヒドロイミダゾリル、ピペリジル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、ピラゾリジニル、イミダゾリジニル、ピロリジニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、アゼパニル、ホモピペラジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロピリミジニル、クロマニル、ジオキソラニル、ホモモルホリニル等が挙げられる。好ましくは、ピロリジニル、ピペリジル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニルである。

[0022] 「置換されていてもよい」とは、「置換されていない」、あるいは「同一又は異なる1～5個の置換基で置換された」ことを意味する。

[0023] 本明細書において、「置換されていてもよい」の語の許容される置換基としては、それぞれの基の置換基として、当該技術分野で通常用いられる置換基であればいずれでもよい。また、 $-N(R^0)_2$ の R^0 のように基が複数存在する場合、それぞれの基は同一または互いに異なってもよい。

[0024] R^6 における置換されていてもよい「低級アルキレン」において許容される置換基として好ましくは、ハロゲンが挙げられる。

[0025] Lにおけるそれぞれ置換されていてもよい「低級アルキレン」及び「低級アルケニレン」; R^b におけるそれぞれ置換されていてもよい「低級アルキレン」及び「低級アルケニレン」; R^c における置換されていてもよい「低級アルキレン」; R^d におけるそれぞれ置換されていてもよい「低級アルキレン」及び「低級アルケニレン」;並びに R^4 及び R^7 が一体となって形成する置換されていてもよい「低級アルキレン」において許容される置換基として好ましくは、下記 G^1 群より選択される基が挙げられる。

G^1 群:ハロゲン、 $-OR^0$ 、 $-CO_2R^0$ 及び $-CO_2$ -低級アルキレン-アリール。

[0026] R^1 における置換されていてもよい「シクロアルキル」; R^4 における置換されていてもよい「シクロアルキル」; R^5 における置換されていてもよい「シクロアルキル」; R^b における

置換されていてもよい「シクロアルキル」; R^d における置換されていてもよい「シクロアルキル」;及び R^{da} における置換されていてもよい「シクロアルキル」において許容される置換基として好ましくは、下記 G^2 群より選択される基が挙げられる。

G^2 群:ハロゲン、低級アルキル、 $-OR^0$ 、 $-CO_2R^0$ 及び $-C(O)$ -アリール。

- [0027] R^a における置換されていてもよい「アリール」; R^b における置換されていてもよい「アリール」; R^{ba} における置換されていてもよい「アリール」; R^c における置換されていてもよい「アリール」; R^{da} における置換されていてもよい「アリール」;及び R^e における置換されていてもよい「アリール」;において許容される置換基として好ましくは、下記 G^3 群より選択される基が挙げられる。

G^3 群:ハロゲン、 $-CN$ 、低級アルキル、ハロゲノ低級アルキル、 $-OR^0$ 、 $-O$ -ハロゲノ低級アルキル、 $-CO_2R^0$ 及び $-O$ -低級アルキレン- CO_2R^0 。

- [0028] R^d における置換されていてもよい「アリール」において許容される置換基として好ましくは、下記 G^4 群より選択される基が挙げられる。

G^4 群:ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、低級アルキル、ハロゲノ低級アルキル、 $-OR^0$ 、 $-O$ -ハロゲノ低級アルキル、 $-C(O)R^0$ 、 $-CO_2R^0$ 、低級アルキレン- CO_2R^0 、 $-O$ -低級アルキレン- CO_2R^0 、 $-OC(O)R^0$ 、 $-N(R^0)_2$ 、 $-S(O)_2$ -低級アルキル、アリール及びヘテロ環基。

ただし、 G^4 群におけるアリール及びヘテロ環基は Q 群より選択される基で置換されていてもよい。

Q 群:ハロゲン、低級アルキル、ハロゲノ低級アルキル、 $-OR^0$ 、 $-O$ -ハロゲノ低級アルキル、オキソ及び $-CO_2R^0$ 。

- [0029] R^4 における置換されていてもよい「ヘテロ環基」; R^5 における置換されていてもよい「ヘテロ環基」; R^a における置換されていてもよい「ヘテロ環基」; R^b における置換されていてもよい「ヘテロ環基」; R^p における置換されていてもよい「ヘテロ環基」; R^{ba} における置換されていてもよい「ヘテロ環基」;及び R^e における置換されていてもよい「ヘテロ環基」において許容される置換基として好ましくは、下記 G^5 群より選択される基が挙げられる。

G^5 群:ハロゲン、低級アルキル、ハロゲノ低級アルキル、 $-OR^0$ 、 $-O$ -ハロゲノ低級アルキル、オキソ、 $-CO_2R^0$ 、低級アルキレン- $C(O)R^0$ 、低級アルキレン- CO_2R^0 及び $-S(O)_2$ -

低級アルキル。

- [0030] R^c における置換されていてもよい「ヘテロ環基」;及び R^{da} における置換されていてもよい「ヘテロ環基」において許容される置換基として好ましくは、下記 G^6 群より選択される基が挙げられる。

G^6 群:ハロゲン、低級アルキル、ハロゲノ低級アルキル、 $-OR^0$ 、 $-O$ -ハロゲノ低級アルキル、オキソ、 $-CO_2R^0$ 、低級アルキレン- CO_2R^0 、 $-S(O)_2$ -低級アルキル、アリール、 $-S$ -低級アルキレン-アリール及びヘテロ環基。

ただし、 G^6 群におけるアリール及びヘテロ環基は前記Q群より選択される基で置換されていてもよい。

- [0031] R^d における置換されていてもよい「ヘテロ環基」において許容される置換基として好ましくは、下記 G^7 群より選択される基が挙げられる。

G^7 群:ハロゲン、ニトロ、低級アルキル、ハロゲノ低級アルキル、 $-OR^0$ 、 $-O$ -ハロゲノ低級アルキル、オキソ、 $-CO_2R^0$ 、低級アルキレン- CO_2R^0 、 $-N(R^0)_2$ 、 $-S(O)_2$ -低級アルキル、 $-S(O)_2$ -アリール、アリール、低級アルキレン-アリール、ヘテロ環基、低級アルキレン-ヘテロ環基及び $-S$ -低級アルキレン- CO_2R^0 。

ただし、 G^7 群におけるアリール及びヘテロ環基は前記Q群より選択される基で置換されていてもよい。

- [0032] 本発明における好ましい態様を以下に示す。

(a) R^1 として好ましくは、シクロヘキシルまたはシクロプロピルメチルであり、より好ましくはシクロヘキシルである。

(b) R^2 として好ましくは、 $-F$ である。

(c) R^3 として好ましくは、 $-H$ 、 $-OH$ または $-F$ であり、より好ましくは $-H$ である。

(d) R^4 として好ましくは、低級アルキルまたはシクロアルキルであり、より好ましくはイソプロピル、3-ペンチルまたはシクロペンチルであり、さらに好ましくはイソプロピル、3-ペンチルまたはシクロペンチルである。

(e) R^5 として好ましくは、 $-N(R^0)C(O)$ -低級アルキレン- CO_2R^0 、 $-N(R^0)C(O)$ -低級アルケニレン- CO_2R^0 、低級アルキレン- CO_2R^0 、低級アルケニレン- CO_2R^0 、 $-O$ -低級アルキレン- CO_2R^0 、 $-O$ -($-CO_2R^0$ で置換されていてもよい低級アルキレン)-アリール、 $-O$ -

低級アルケニレン- CO_2R^0 、 $-\text{O}-(-\text{CO}_2\text{R}^0$ で置換されていてもよい低級アルケニレン)-アリール、 $-\text{O}-$ 低級アルキレン-テトラゾリル、より好ましくは $-\text{N}(\text{R}^0)\text{C}(\text{O})-$ 低級アルキレン- CO_2R^0 、低級アルキレン- CO_2R^0 、低級アルケニレン- CO_2R^0 、 $-\text{O}-$ 低級アルキレン- CO_2R^0 、 $-\text{O}-(-\text{CO}_2\text{R}^0$ で置換されていてもよい低級アルキレン)-アリール、 $-\text{O}-$ 低級アルケニレン- CO_2R^0 であり、さらに好ましくは、低級アルケニレン- CO_2R^0 、 $-\text{O}-$ 低級アルキレン- CO_2R^0 である。

(f) Xとして、好ましくはCHである。

(g) Aとして、好ましくはCHである。

さらに、上記の (a) から (g) の好ましい基の組み合わせからなる化合物がより好ましい。

[0033] また、一般式 (I) で示される本発明化合物における別の好ましい態様を以下に示す。

(1) XがCHである一般式 (I) 記載の化合物。

(2) R^3 が $-\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ または $-\text{F}$ である(1)記載の化合物。

(3) AがCHである(2)記載の化合物。

(4) R^1 がシクロヘキシルまたはシクロプロピルメチルである(3)記載の化合物。

(5) R^2 が $-\text{F}$ である(4)記載の化合物。

(6) R^4 が低級アルキルまたはシクロアルキルである(5)記載の化合物。

(7) R^5 が $-\text{N}(\text{R}^0)\text{C}(\text{O})-$ 低級アルキレン- CO_2R^0 、低級アルキレン- CO_2R^0 、低級アルケニレン- CO_2R^0 、 $-\text{O}-$ 低級アルキレン- CO_2R^0 、 $-\text{O}-(-\text{CO}_2\text{R}^0$ で置換されていてもよい低級アルキレン)-アリール又は $-\text{O}-$ 低級アルケニレン- CO_2R^0 である(6)記載の化合物。

(8) 4-[[7-(シクロヘキシルアミノ)-1-シクロペンチル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル]アミノ]-4-オキソブタン酸、

5-[[7-(シクロヘキシルアミノ)-1-シクロペンチル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル]アミノ]-5-オキソペンタン酸、

(2E)-3-[7-(シクロヘキシルアミノ)-1-シクロペンチル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル]アクリル酸、

(2S)-2-[[7-(シクロヘキシルアミノ)-1-シクロペンチル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒ

ドロキノリン-3-イル]オキシ-3-フェニルプロパン酸、
(2E)-3-[7-(シクロヘキシルアミノ)-6-フルオロ-1-イソプロピル-4-オキソ-1,4-ジヒドロ
キノリン-3-イル]アクリル酸、
(2S)-2-[[7-(シクロヘキシルアミノ)-6-フルオロ-1-イソプロピル-4-オキソ-1,4-ジヒドロ
キノリン-3-イル]オキシ-3-フェニルプロパン酸、
(2S)-2-[[7-(シクロヘキシルアミノ)-1-シクロペンチル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒ
ドロキノリン-3-イル]オキシ]プロパン酸、及び、
(2S)-2-[[7-(シクロヘキシルアミノ)-6-フルオロ-1-イソプロピル-4-オキソ-1,4-ジヒドロ
キノリン-3-イル]オキシ]プロパン酸

からなる群より選択される一般式(I)記載の化合物またはその製薬学的に許容される
塩。

[0034] また、本発明化合物は、塩を形成する場合もあり、かかる塩が製薬学的に許容され
る塩である限りにおいて本発明化合物に包含される。具体的には、塩酸、臭化水素
酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機塩や、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シ
ュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン
酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、アスパラギン酸、グ
ルタミン酸等の有機酸との酸付加塩、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム
等の金属を含む無機塩基、メチルアミン、エチルアミン、エタノールアミン、リジン、オ
ルニチン等の有機塩基との付加塩、アンモニウム塩等が挙げられる。

[0035] また、本発明化合物は、置換基の種類によっては、不斉炭素原子を含む場合があ
り、これに基づく光学異性体が存在しうる。本発明はこれらの光学異性体の混合物や
単離されたものを包含する。また、本発明化合物は互変異性体が存在する場合があ
るが、本発明にはこれらの異性体の分離したもの、あるいは混合物が含まれる。また
、ラベル体、即ち、本発明化合物の1つ以上の原子を放射性同位元素若しくは非放
射性同位元素で置換した化合物も本発明に包含される。

[0036] さらに、本発明化合物またはその製薬学的に許容される塩の各種の水和物や溶媒
和物及び結晶多形も包含する。なお、当然のことながら、本発明は後記実施例に記
載された化合物に限定されるものではなく、式(I)で示される誘導体及びその製薬学

的に許容される塩のすべてを包含するものである。

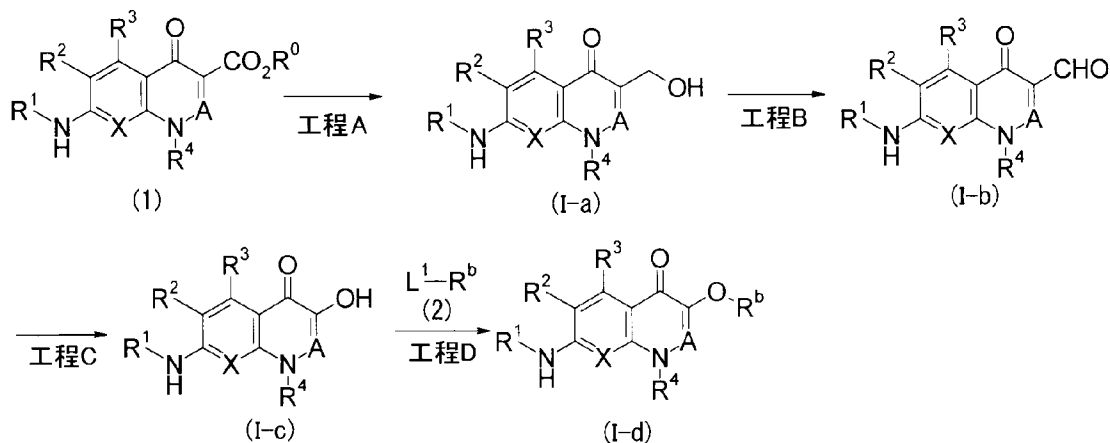
[0037] なお、本発明化合物には、生体内において前記一般式(I)で示される化合物またはその製薬学的に許容される塩に変換される化合物、いわゆるプロドラッグもすべて包含される。本発明化合物のプロドラッグを形成する基としては、Prog. Med. 5: 2157-2161 (1985)に記載されている基や、廣川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻 分子設計163-198ページに記載されている基が挙げられる。

[0038] (製造法)

本発明化合物及びその製薬学的に許容される塩は、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、種々の公知の合成法を適用して製造することができる。以下に代表的な製造法を例示する。なお、官能基の種類によっては、当該官能基を原料乃至中間体の段階で適当な保護基、即ち、容易に当該官能基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。しかるのち、必要に応じて保護基を除去し、所望の化合物を得ることができる。このような官能基としては例えば水酸基やカルボキシル基、アミノ基等を挙げることができ、それらの保護基としては例えばグリーン(Greene)及びウツツ(Wuts)著、「Protective Groups in Organic Synthesis (third edition)」に記載の保護基を挙げることができ、これらを反応条件に応じて適宜用いればよい。

[0039] 第一製法

[化5]



(式中、 L^1 はハロゲン、 $-\text{O}-$ メタンスルホニル、または $-\text{O}-p$ -トルエンスルホニル等の脱

離基を示す。以下同様。)

(工程A)

本工程は、化合物(1)を還元して、本発明化合物(I-a)を製造する工程である。

本工程の還元反応は通常当業者が用いるカルボン酸またはエステルの還元反応を採用することができる。例えば、水素化アルミニウムリチウム、水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化ホウ素ナトリウム等の還元剤を等モル量乃至過剰量用いて、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン(THF)、ジオキサン等のエーテル類、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、N,N-ジメチルアセトアミド(DMA)、N-メチルピロリドン(NMP)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、アセトニトリル、メタノール、エタノール等のアルコール類、水等の反応に不活性な溶媒中、冷却下乃至加熱還流下に行うことができる。また、化合物(1)の R^0 が-Hであるカルボン酸の場合、カルボン酸の反応性誘導体へ導いた後に還元することも出来る。カルボン酸の反応性誘導体としては、1,1'-カルボニルジイミダゾール(CDI)と反応して得られるアシルイミダゾール、クロロギ酸イソブチル等と反応して得られる混合酸無水物等が挙げられる。

[0040] (工程B)

本工程は本発明化合物(I-a)を酸化して、本発明化合物(I-b)を製造する工程である。本工程の酸化反応は当業者が通常用いるアルコールの酸化反応を用いることができる。例えば、例えば、等量乃至過剰量の二酸化マンガンを用いて、前述の芳香族炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類等の溶媒中、室温下乃至加熱下に行うことができる。

[0041] (工程C)

本工程は本発明化合物(I-b)を酸化転移反応(バイヤー・ビリガー酸化)、次いで加水分解して、本発明化合物(I-c)を製造する工程である。

本工程の酸化転移反応は、m-クロロ過安息香酸、過酢酸、過酸化水素水等を酸化剤として等量乃至過剰量用いて、前述の芳香族炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、酢酸、水等反応に不活性な溶媒中、室温下乃至加熱下に行うことができる。

本工程の加水分解反応は、当業者が通常用いるエステル加水分解反応を用いることができる。例えば、前述の芳香族炭化水素類、エーテル類、ハロゲン化炭化水素類、アルコール類、DMF、DMA、NMP、DMSO、ピリジン、水等の反応に不活性な溶媒中、硫酸、塩酸、臭化水素酸等の鉱酸、ギ酸、酢酸等の有機酸等の酸存在下；又は水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム若しくはアンモニア等の塩基存在下、冷却下乃至加熱下に行うことができる。

化合物の種類によっては、酸化転移反応の工程において、一挙に加水分解まで進行し化合物(I-c)が得られることもある。

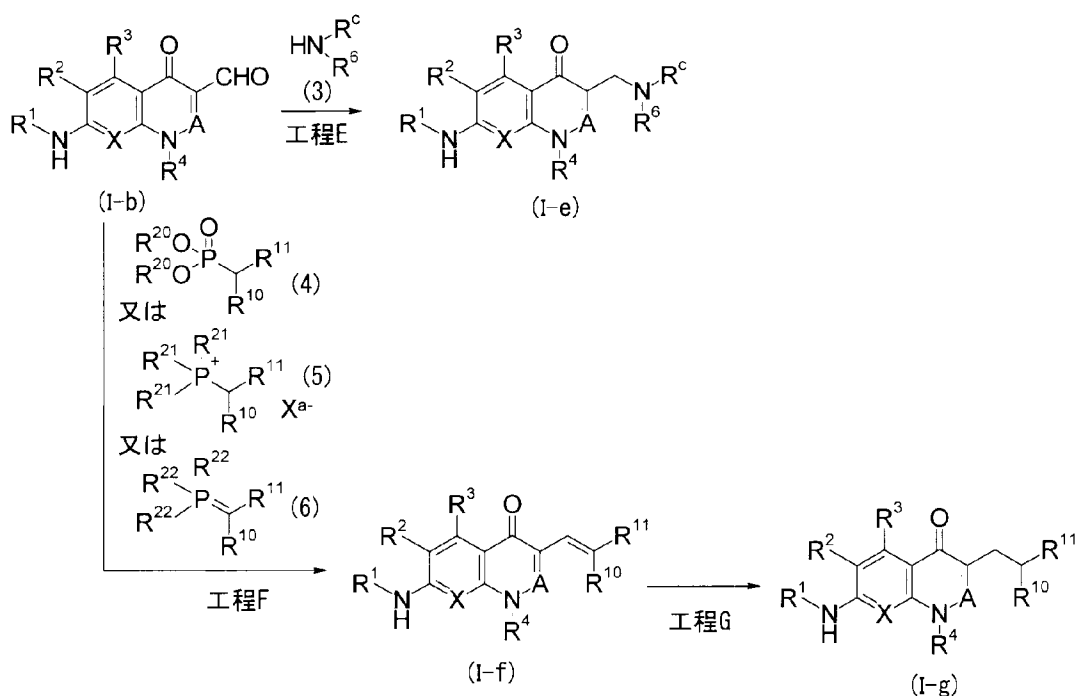
[0042] (工程D)

本工程は本発明化合物(I-c)を求核置換反応に付すことにより、本発明化合物(I-d)を製造する工程である。

本工程の求核置換反応は、炭酸カリウム、tert-ブトキシカリウム、水素化ナトリウム、トリエチルアミン等の塩基存在下、等量乃至過剰量の化合物(2)を用いて、前述の芳香族炭化水素類、エーテル類、ハロゲン化炭化水素類、DMF、DMA、NMP、DMSO等の溶媒中、室温下乃至加熱下に行うことができる。

[0043] 第二製法

[化6]



(式中、 R^{10} 及び R^{11} は-H、ハロゲン、 $-CO_2R^0$ またはそれぞれ置換されていてもよい低級アルキル若しくはアリールを、 R^{20} はホーナー-エモンズ(Horner-Emmons)試薬(4)の残部を、 R^{21} はホスホニウム塩(5)の残部を、 X^a は Cl^- 、 Br^- 等のカウンターアニオンを、 R^{22} はイリド化合物(6)の残部を意味する。)

(工程E)

本工程は本発明化合物(I-b)を還元的アルキル化反応に付して、本発明化合物(I-e)を製造する工程である。

本工程の還元的アルキル化反応は当業者が通常用いる還元的アルキル化反応を採用することができる。例えば日本化学会編「実験化学講座(第4版)」20巻(1992年)(丸善)等に記載の方法が挙げられる。反応は無溶媒中または前述のハロゲン化炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類、アルコール類、酢酸エチル等のエステル類、酢酸等の反応に不活性な溶媒中、水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム等の還元剤を用い冷却下、室温下乃至加熱還流下に行うのが好適である。化合物によっては硫酸、塩酸、臭化水素酸等の鉱酸、ギ酸、酢酸等の有機酸等の酸、あるいは塩化チタン(IV)、オルトチタン酸テトライソプロピル等のルイス酸の存在下に反応を行うことが有利な場合がある。また、例えば触媒として、パラジウ

ムー炭素、ロジウムー炭素、ラネーニッケル、白金等を用い、常圧乃至加圧の水素雰囲気下、前述の芳香族炭化水素類、エステル類、エーテル類、ハロゲン化炭化水素類、DMF、DMA、NMP、アセトニトリル、酢酸等反応に不活性な溶媒中、室温下乃至加熱下に行うこともできる。化合物によっては酸(好ましくは、塩酸、酢酸等)の存在下に反応させることが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。

[0044] (工程F)

本工程は本発明化合物(I-b)をホーナー-エモンズ反応またはウィッティヒ反応に付して、本発明化合物(I-f)を製造する工程である。

本工程のホーナー-エモンズ反応またはウィッティヒ反応は、当業者が通常用いる方法を採用することができる。例えば、ホーナー-エモンズ試薬(4)またはホスホニウム塩(5)を用いる場合には炭酸カリウム、tert-ブトキシカリウム、水素化ナトリウム、n-ブチルリチウム等のアルキルリチウム等を塩基として、前述の芳香族炭化水素類、エーテル類、ハロゲン化炭化水素類、DMF、DMA、NMP、DMSO、アセトニトリル等の溶媒中、冷却下乃至加熱下で反応を行うことができる。また、イリド化合物(6)を用いる場合には、前述の芳香族炭化水素類、エーテル類、ハロゲン化炭化水素類、DMF、DMA、NMP、DMSO、アセトニトリル等の溶媒中、冷却下乃至加熱下で反応を行うことができる。

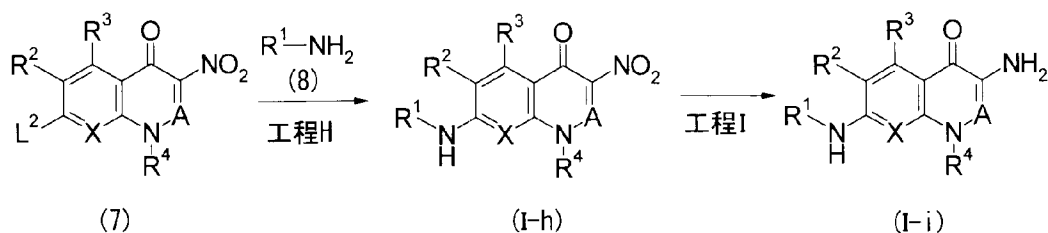
[0045] (工程G)

本工程は本発明化合物(I-f)の二重結合を還元して、本発明化合物(I-g)を製造する工程である。

本工程の還元反応は、当業者が通常用いる二重結合の還元反応を用いることができる。例えば、触媒として、パラジウムー炭素、ラネーニッケル、白金等を用い、常圧乃至加圧の水素雰囲気下、前述の芳香族炭化水素類、エステル類、エーテル類、ハロゲン化炭化水素類、DMF、DMA、NMP、酢酸等反応に不活性な溶媒中、室温下乃至加熱下に行うこともできる。化合物によっては酸(好ましくは、塩酸、酢酸等)の存在下に反応させることが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。

[0046] 第三製法

[化7]



(式中、 L^2 はハロゲン、 $-\text{O}-$ メタンスルホニル、または $-\text{O}-p$ -トルエンスルホニル等の脱離基を示す。以下同様。)

(工程H)

本工程は化合物(7)を求核置換反応に付して、本発明化合物(I-h)を製造する工程である。

本工程の求核置換反応は、無溶媒下、若しくは前述の芳香族炭化水素類、エーテル類、ハロゲン化炭化水素類、DMF、DMSO、酢酸エチルなどのエステル類、アセトニトリル、アルコール類等の溶媒中、化合物(7)と化合物(8)とを等モル乃至一方を過剰量用い、室温下乃至加熱下に行うことができる。化合物によっては、有機塩基(トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、 N -メチルモルホリン、ピリジン、4-(N,N -ジメチルアミノ)ピリジン等が好適に用いられる)、又は金属塩塩基(炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、 $tert$ -ブトキシカリウム等が好適に用いられる)の存在下に行うのが有利な場合がある。

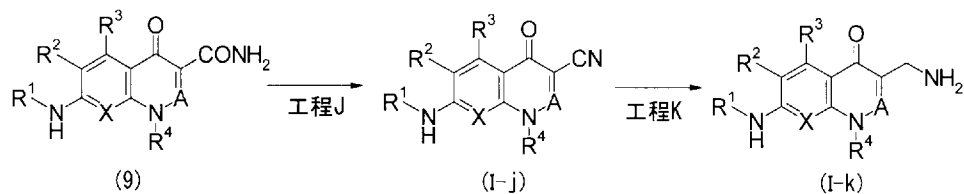
[0047] (工程I)

本工程は本発明化合物(I-h)を還元して、本発明化合物(I-i)を製造する工程である。

本工程のニトロの還元反応は、当業者が通常用いる方法を用いることができる。例えば、触媒として、パラジウム-炭素、ラネーニッケル、白金等を用い、常圧乃至加圧の水素雰囲気下、前述の芳香族炭化水素類、エステル類、エーテル類、ハロゲン化炭化水素類、DMF、DMA、NMP、酢酸等反応に不活性な溶媒中、室温下乃至加熱下に行うこともできる。化合物によっては酸(好ましくは、塩酸、酢酸等)の存在下に反応させることが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。

[0048] 第四製法

[化8]



(工程J)

本工程は、化合物(9)を脱水することにより、本発明化合物(I-j)を得る製造法である。

本工程の脱水反応は、当業者が通常アミドの脱水反応で用いることのできる方法を採用することができる。例えば、五酸化二リン、オキシ塩化リン、トリフルオロ酢酸無水物等を脱水剤として用いて、無溶媒若しくは芳香族炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類等の反応に不活性な溶媒中、室温下乃至加熱下に行うことができる。ただし、脱水剤としてトリフルオロ酢酸無水物を用いる場合には、化合物の種類によってはキノロンの7位のアミノ基がトリフルオロアセチル化されることがあるため、後処理に加水分解が必要な場合がある。加水分解は当業者が通常用いるアミドの加水分解の方法を採用することができる。

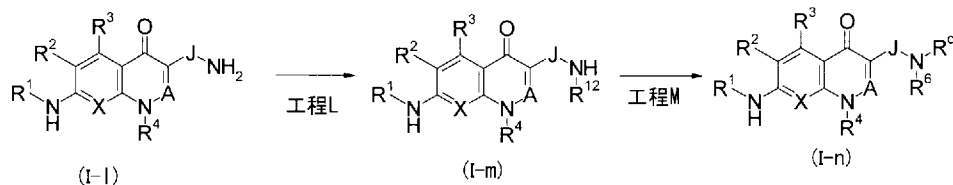
[0049] (工程K)

本工程は、本発明化合物(I-j)を還元して本発明化合物(I-k)を得る製造法である。

本工程のニトリルの還元反応は、触媒として、パラジウム-炭素、ラネーニッケル、白金等を用い、常圧乃至加圧の水素雰囲気下、前述の芳香族炭化水素類、エステル類、エーテル類、ハロゲン化炭化水素類、DMF、DMA、NMP、酢酸等反応に不活性な溶媒中、室温下乃至加熱下に行うこともできる。化合物によっては酸(好ましくは、塩酸、酢酸等)の存在下に反応させることが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。

[0050] 第五製法

[化9]



(式中、Jは単結合または低級アルキレンを、 R^{12} は R^6 または R^c を示す。以下同様。)

(工程L)

本工程は、本発明化合物(I-l)を求核置換反応または還元的アルキル化反応に付して、化合物(I-m)を得る製造法である。

本工程の求核置換反応及び還元的アルキル化反応はそれぞれ工程D、工程Eと同様にして行うことができる。

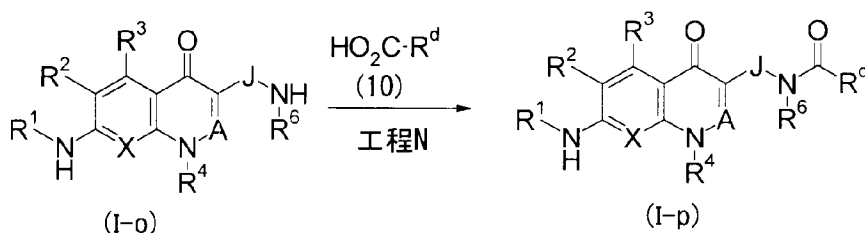
[0051] (工程M)

本工程は、本発明化合物(I-m)を求核置換反応または還元的アルキル化反応に付して、化合物(I-n)を得る製造法である。

本工程の求核置換反応及び還元的アルキル化反応はそれぞれ工程D、工程Eと同様にして行うことができる。

[0052] 第六製法

[化10]



(工程N)

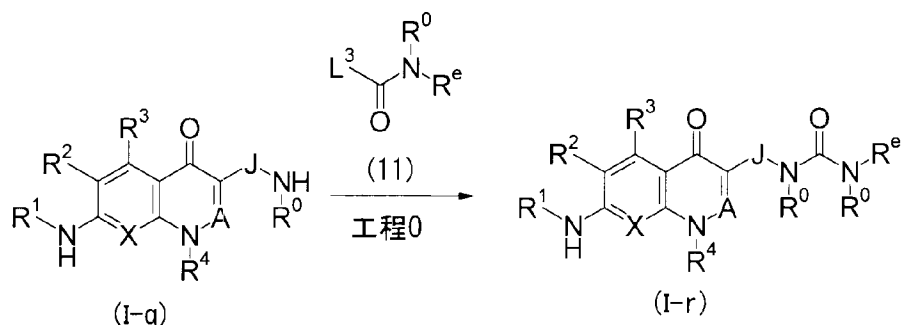
本工程は、本発明化合物(I-o)を化合物(10)若しくはその反応性誘導体とのアミド化反応により、本発明化合物(I-p)を得る製造法である。

本工程のアミド化は、当業者が通常用いるアミド化を採用することができる。特に、カルボニルジイミダゾール(CDI)、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(WSC・HCl)、ジシクロヘキシルカルボジイミド、ジフェニルホスホリルアジ

ド、ジエチルホスホリルシアニド等の縮合剤を使用する方法、クロロギ酸イソブチル、クロロギ酸エチル等を用いて混合酸無水物を経由する方法、塩化チオニル若しくはオキシ塩化リン等を用いて酸ハロゲン化物を経由する方法が好適である。反応条件は使用する反応性誘導体や縮合剤によって適宜選択でき、通常ハロゲン化炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類、DMF、DMSO等の反応に不活性な溶媒中、冷却下、冷却乃至室温下、室温下乃至加熱下に行われる。反応によっては、有機塩基(トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン等が好適に用いられる)、又は金属塩塩基(炭酸カリウム、炭酸セシウム等が好適に用いられる)の存在下に行うのが有利な場合がある。

[0053] 第七製法

[化11]



(式中、 L^3 は-O-低級アルキル、-O-p-ニトロフェニル等の脱離基を示す。)

(工程0)

本工程は、本発明化合物(I-q)をウレア化することにより、本発明化合物(I-r)を得る製造法である。

本工程のウレア化反応は、化合物(I-q)と化合物(11)を等量乃至一方を過剰量用いて、芳香族炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、DMF、DMSO等の反応に不活性な溶媒中、室温下乃至加熱下に行うことができる。反応によっては、有機塩基(トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン等が好適に用いられる)、又は金属塩塩基(炭酸カリウム、炭酸セシウム等が好適に用いられる)の存在下に行うのが有利な場合がある。

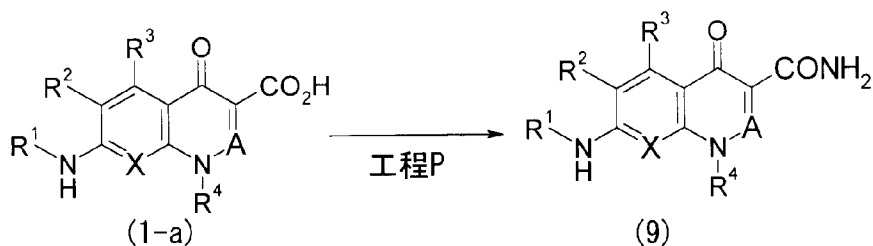
[0054] さらに、式(I)で示されるいくつかの化合物は以上のように得られた化合物から公知のアルキル化、アシル化、置換反応、酸化、還元、加水分解等、当業者が通常採用しうる工程を任意に組み合わせることにより製造することもできる。特に本発明化合物(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-h)、(I-i)及び(I-j)は、本発明化合物の合成中間体としても有用である。

(原料化合物の合成)

本発明化合物(I)の製造に使用する原料化合物は、下記の方法、公知の方法、またはその変法を用いることにより合成することができる。

[0055] (原料合成1)

[化12]



化合物(1-a)は特許文献7に記載の方法またはその変法を用いることにより製造することができる。

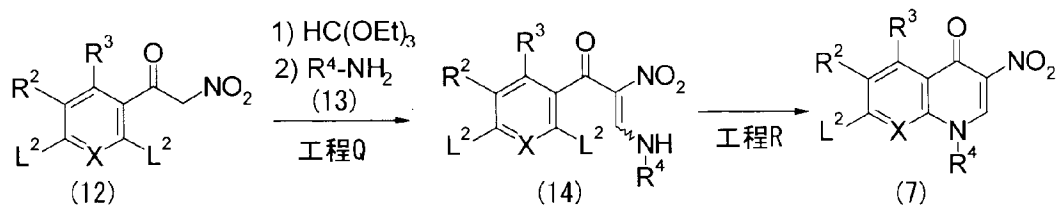
(工程P)

本工程は、化合物(1-a)をアミド化して化合物(9)を製造する工程である。

本工程のアミド化反応は、例えば工程Nに記載の方法により製造することができる。

[0056] (原料合成2)

[化13]



(工程Q)

本工程は、化合物(12)とオルトギ酸エステルによる縮合反応に続く化合物(13)による付加脱離反応により、化合物(14)を製造する工程である。

本工程のオルトギ酸エステルによる縮合反応は、無水酢酸等のオルトギ酸エステルから発生するアルコール類を捕捉する試薬を溶媒として、又はハロゲン化炭化水素類、エーテル類、芳香族炭化水素類、DMF、DMSO、エステル類、アセトニトリル等の反応に不活性な溶媒中、オルトギ酸エステルから発生するアルコール類を捕捉する試薬を作用させ、室温下乃至加熱下に行うことができる。

上記縮合反応に続く付加脱離反応は、アルコール類、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、芳香族炭化水素類、DMF、DMSO等の反応に不活性な溶媒中、冷却下、室温下乃至加熱下に行うことができる。なお、化合物(13)を過剰量用いて反応を行うこともできる。化合物によっては、有機塩基(トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン等が好適に用いられる)、又は金属塩塩基(炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、tert-ブトキシカリウム等が好適に用いられる)の存在下に行うのが有利な場合がある。

[0057] (工程R)

本工程は、化合物(14)のアミノ基の分子内環化反応により、化合物(7)を製造する工程である。

本工程の分子内環化反応はハロゲン化炭化水素類、エーテル類、芳香族炭化水素類、DMF、DMSO等の反応に不活性な溶媒中、冷却下、室温下乃至加熱下に行うことができる。化合物によっては、有機塩基(トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン等が好適に用いられる)、又は金属塩塩基(炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、tert-ブトキシカリウム等が好適に用いられる)の存在下に行うのが有利な場合がある。

[0058] このようにして製造された本発明化合物は、遊離のまま、又は常法による造塩処理を施し、その塩として単離・精製される。単離・精製は、抽出、濃縮、留去、結晶化、濾過、再結晶、各種クロマトグラフィー等の通常の化学操作を適用して行われる。

各種の異性体は異性体間の物理化学的性質の差を利用して常法により単離できる。たとえばラセミ混合物は、例えば酒石酸等の一般的な光学活性酸とのジアステレオマー塩に導き光学分割する方法等の一般的ラセミ分割法により、光学的に純粋な異性体に導くことができる。また、ジアステレオ混合物は、例えば分別結晶化又は各種クロマトグラフィー等により分離できる。また、光学活性な化合物は適当な光学活性な原料を用いることにより製造することもできる。

[0059] 本発明化合物またはその塩の1種または2種以上を有効成分として含有する製剤は通常製剤化に用いられる担体や賦形剤、その他の添加剤を用いて調製される。

投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与、あるいは静注、筋注等の注射剤、坐剤、経皮剤、経鼻剤あるいは吸入剤等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。投与量は症状、投与対象の年齢、性別等を考慮して個々の場合に応じて適宜決定されるが、通常、経口投与の場合、成人1日当たり0.001 mg/kg乃至100 mg/kg程度であり、これを1回で、あるいは2～4回に分けて投与する。また、静脈投与される場合は、通常、成人1回当たり0.0001 mg/kg乃至10 mg/kgの範囲で1日に1回乃至複数回投与される。また、経鼻投与の場合、通常、成人1回当たり0.0001 mg/kg乃至10 mg/kgの範囲で1日に1回乃至複数回投与される。

[0060] 本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、1種以上の活性物質が、少なくとも1種の不活性な希釈剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等と混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤、繊維素グリコール酸カルシウム等の崩壊剤、安定化剤、溶解補助剤等を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要によりショ糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等の糖衣又は胃溶性若しくは腸溶性のフィルムで被覆してもよい。

[0061] 経口投与のための液体組成物は、薬剂的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水、エタノール(EtOH)を含む。この組成物は不活性な希釈剤以外に湿潤剤、懸

濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性又は非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を含有する。水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば注射用蒸留水及び生理食塩水が含まれる。非水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油等の植物油、EtOH等のアルコール類、ポリソルベート80等がある。このような組成物は、さらに防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定剤、溶解補助剤等の補助剤を含んでいてもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。これらはまた無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。

[0062] 本発明化合物の薬理活性は以下の試験により確認した。

試験方法(1) ヒト血小板凝集阻害活性測定試験

健常人(成人男子)より1/10容の3.8%クエン酸ナトリウム溶液を入れたシリンジを用いて採血を行い、 $160 \times g$ で10分間の遠心処理を行うことで上清の多血小板血漿(PRP)を分離した。PRPを採取した残りの血液を $1,800 \times g$ で10分間遠心処理を行い乏血小板血漿(PPP)を分離した。PRP中の血小板数を自動血球計数器(MEK-6258、日本光電)で測定したのち、PRPにPPPを加えて血小板数を $3 \times 10^8 / \text{ml}$ に調整し、以下の試験に使用した。血小板凝集惹起剤であるADPはエム・シー・メディカル社の製品を使用した。血小板凝集は血小板凝集計(MCMヘマトレーサー212;エム・シー・メディカル社)を用いて測定した。即ち、血小板数 $3 \times 10^8 / \text{ml}$ のPRP 80 μl と被験化合物溶液又は溶媒(10%DMSO又は10%DMSO-9%ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリン-4.5d-マンニトール)10 μl を37 $^{\circ}\text{C}$ で1分間インキュベート後、ADP(50 μM)を10 μl 添加することで血小板凝集を惹起し、透過光の変化を5分間記録した。その血小板凝集曲線下面積を指標に阻害率を算出した。本発明化合物10 μM (最終濃度)における結果を表1に示す。

尚、RExは参考例番号を、Exは実施例化合物番号を示す。また、参考例1及び2は、前記特許文献7に記載の実施例化合物であり、当該特許文献記載の方法に従い製造した。

参考例1(特許文献7の実施例467)

4-([(7-(シクロヘキシルアミノ)-1-シクロペンチル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル]カルボニル)アミノ)ブタン酸

参考例2(特許文献7の実施例6)

([(7-(シクロヘキシルアミノ)-1-シクロペンチル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル]カルボニル)アミノ)酢酸

[表1]

被験化合物	阻害%
REx1	64
REx2	79
Ex2	93
Ex76	94
Ex80	92
Ex82	89
Ex87	92
Ex114	85
Ex125	91
Ex146	83
Ex202	94
Ex261	97
Ex271	91
Ex297	89
Ex321	93
Ex354	85
Ex380	89
Ex407	84

[0063] 試験方法(2) ヒトP2Y₁₂と2-methylthio-ADP(2-MeS-ADP)との結合に対する置換試験

10 cmシャーレにC6-15細胞を、 1×10^6 細胞となるようにDMEM培地を用いて播種し1日培養した後、プラスミド8 μ gのpEF-BOS-dhfr-ヒトP2Y₁₂と0.8 μ gのpEF-BOS-neo(Nucleic Acid Res.,18,5322,1990)をトランスフェクション試薬(LipofectAMINE 2000;GIBCO BRL社製)を用いて遺伝子導入した。

前記の遺伝子導入操作から24時間経過した後、遺伝子導入した細胞を回収し、0.6 mg/mlのG418 (GIBCO BRL社製)を含有するDMEM培地に懸濁した後、段階希釈して10 cmシャーレに播き直した。2週間後に出現したコロニーを個別に取得し、P2Y12タンパク質発現C6-15細胞として、以下の実験に使用した(WO 02/36631、Mol.Pharmacol.,60,432,2001)。

P2Y12タンパク質発現C6-15細胞を培養後、細胞を回収した。細胞をPBSで洗浄後、5 mmol/lのEDTAとプロテアーゼインヒビターカクテルセットComplete™ (ベーリンガーマンハイム社製)を含有する20 mM Tris-HCl (pH 7.4)に懸濁してポリトロンにてホモジナイズした。超遠心を行った後、沈殿を1 mM EDTA、100 mM NaClおよびComplete™を含有する50 mM Tris-HCl (pH7.4)に懸濁し、これを膜画分とした。

[0064] 上記作製のP2Y12タンパク質発現C6-15細胞膜画分(100 μ g/ml) 100 μ lに被験化合物溶液を1.5 μ lと0.75 nM [^{3} H]-2-MeS-ADP (80 Ci/mmol, Amersham Pharmacia Biotech社製)または0.75 nM [^{33} P]-2-MeS-ADP (2100 Ci/mmol, PerkinElmer社製)を50 μ l添加し、100 mM NaClと50 mM MgCl₂を含有する50 mM Tris-HCl (pH7.4)中で室温で1時間インキュベーションした後、セルハーベスターにてグラスフィルターに回収した。グラスフィルターにマイクロシンチレーターを加え、液体シンチレーションカウンターで放射活性を測定した。また、同時に前述の試験において溶媒のみ添加したもの、250 μ M ADPを1.5 μ l加えたものをそれぞれ総結合量、非特異的結合量として放射活性を測定した。総結合量、非特異的結合量をそれぞれ阻害率0%、100%として被験化合物の阻害率(%)を算出した。本発明化合物30 nM (最終濃度)における結果を表2に示す。

[表2]

被験化合物	阻害%
REx1	76
REx2	86
Ex2	89
Ex80	89
Ex82	65
Ex87	87
Ex114	92
Ex125	83
Ex146	92
Ex196	86
Ex202	82
Ex261	67
Ex271	80
Ex321	73
Ex324	92
Ex380	96
Ex407	72
Ex488	35

[0065] 試験方法(3)ラット血小板凝集阻害試験及び血漿中被験化合物濃度の測定

本発明化合物に水酸化ナトリウム水溶液を添加し、0.5%メチルセルロース水溶液または懸濁液を調製した。調製液を12時間以上絶食した雄性SDラット(5~7週令)に、ゾンデを用いて経口投与した。化合物投与2時間後に、1/10容の3.8%クエン酸ナトリウム溶液を入れたシリンジを用いて採血を行った。試験方法(1)と同様にして、PPP及び血小板数が 3×10^8 /mlのPRPを調製した。血小板数 3×10^8 /mlのPRP 90 μ lを37 °Cで1分間インキュベート後、ADP(50 μ M)を10 μ l添加することで血小板凝集を惹起し、透過光の変化を5分間記録した。その血小板凝集曲線下面積を指標に阻害率を算出した。

上記で調製したPPPを用い、血漿中濃度を測定した。標準曲線を描くために、化合物を投与していないSDラットのPPPも分離しておき、このPPPで本発明化合物を順次希釈(最終濃度30 μ M~0.0003 μ M:化合物により適宜選択する)したものも用意しておく。本発明化合物を投与したラットのPPPおよび希釈した本発明化合物を含有する

PPPの100 μ lに蒸留水を等量加え、さらに、5%トリクロロ酢酸を添加して混合した。氷中に10分間静置した後、遠心操作し、上清を回収した。その上清に2M Tris baseを3 μ l添加して混合することで中和した。P2Y₁₂タンパク質発現C6-15細胞膜画分(200 μ g/ml) 50 μ lと、このトリクロロ酢酸処理済のPPP 50 μ l(化合物によっては100 mM NaClと50 mM MgCl₂を含有する50 mM Tris-HCl(pH7.4)で希釈したPPPを使用)を混合した。さらに、0.75 nM [³H]-2-MeS-ADP(80 Ci/mmol, Amersham Pharmacia Biotech社製)または0.75 nM [³³P]-2-MeS-ADP(2100 Ci/mmol, PerkinElmer社製)を50 μ l添加し、100 mM NaClと50 mM MgCl₂を含有する50 mM Tris-HCl(pH7.4)中で室温で1時間インキュベーションした後、セルハーベスターにてグラスフィルターに回収した。グラスフィルターにマイクロシンチレーターを加え、液体シンチレーションカウンターで放射活性を測定した。順次希釈した本発明化合物を含有するPPP由来の測定結果より算出した結合阻害曲線を標準曲線として、本発明化合物を投与したラットのPPP由来の測定結果から、PPP中の本発明化合物の濃度を換算した。

結果を表3に示す。上記の方法で評価した結果、本発明化合物は経口投与において良好な血小板凝集阻害活性を示し、かつ良好な体内動態を示すことが明らかとなった。

[表3]

被験化合物	投与量 mg/kg	阻害%
REx1	30	11
REx 2	30	-7
Ex82	10	75
Ex87	10	72
Ex114	3	66
Ex125	30	89
Ex146	30	72
Ex271	30	89
Ex297	30	48
Ex380	30	74
Ex407	30	54

実施例

[0066] 以下、実施例により本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例により何ら制限されるものではない。なお、実施例において使用される原料化合物には新規な物質も含まれており、そのような原料化合物からの製造法を製造例として説明する。

なお、製造例、実施例中の記号は以下の意味を示す(以下同様)。

Rf: 製造例番号、Ex: 実施例番号、No: 化合物番号、Data: 物理学的データ (Sal: 塩 (無記載はフリー体であることを示し、酸成分の前の数字は組成比を示す。例えば 2HCl が記載されている場合、その化合物が二塩酸塩であることを示す。Oxa: シュウ酸塩、TFA: トリフルオロ酢酸塩。))、NMR: ^1H -NMR における δ (ppm)、EI: EI-MS (特に断らない限り M^+)、FAB: FAB-MS(Pos) (特に断らない限り $\text{M}^+ + 1$)、ESI: ESI-MS(Pos) (特に断らない限り $\text{M}^+ + 1$)、ACPI: ACPI-MS(Pos) (特に断らない限り $\text{M}^+ + 1$)、ESI(Neg): ESI-MS(Neg) (特に断らない限り $\text{M}^- - 1$)、FAB(Neg): FAB-MS(Neg) (特に断らない限り $\text{M}^- - 1$)、Me: メチル、Et: エチル、nPr: ノルマルプロピル、iPr: イソプロピル、cPr: シクロプロピル、nBu: ノルマルブチル、iBu: イソブチル、tBu: tert-ブチル、cBu: シクロブチル、cPen: シクロペンチル、cHex: シクロヘキシル、Ph: フェニル、Bn: ベンジル、Boc: tert-ブトキシカルボニル、Ac: アセチル、Bz: ベンゾイル、TBDMS: tert-ブチルジメチルシリル。Syn: 製造方法 (数字は、その番号を実施例番号として有する実施例化合物と同様に、対応する原料を用いて製造したことを示す。数字の前に Rf が付いている場合は、その番号を製造例番号として有する製造例化合物と同様に、対応する原料を用いて製造したことを示す。2 つ以上数字が書いてある場合は、前に書いてある数字から順番に対応する製造方法を行うことにより製造したことを示す。)。RSyn: 製造方法 (数字は、その番号を製造例番号として有する製造例化合物と同様に、対応する原料を用いて製造したことを示す。数字の前に E が付いている場合は、その番号を実施例番号として有する実施例化合物と同様に、対応する原料を用いて製造したことを示す。)

[0067] 製造例 1

7-(シクロヘキシルアミノ)-1-シクロペンチル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノ

リン-3-カルボン酸 4.0gのDMF 30 ml懸濁液に1,1'-カルボニルジイミダゾール 2.6 gを加え、100℃で13.5時間攪拌した。氷冷下28%アンモニア水 10 mlを加え、氷冷下75分間、室温で5時間攪拌した。減圧下溶媒を留去したのち、エタノールを加え、加熱還流させた。室温まで冷却したのち、不溶物を濾取、乾燥し、7-(シクロヘキシルアミノ)-1-シクロペンチル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキサミド 3.7 gを得た。

[0068] 製造例2

7-(シクロヘキシルアミノ)-1-シクロペンチル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 1.0 gのジクロロメタン20 ml溶液に、トリエチルアミン 0.87 ml及びクロロギ酸イソブチル 0.4 mlを0℃にて加え、0℃で30分攪拌した。次いで、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン 塩酸塩 315 mgを加え、室温にて1時間攪拌した。反応液にクロロホルム及び飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、分液し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、ろ過し、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にて精製し、7-(シクロヘキシルアミノ)-1-シクロペンチル-6-フルオロ-N-メトキシ-N-メチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキサミド 950 mgを得た。

[0069] 製造例3

2-ニトロ-1-(2,4,5-トリフルオロフェニル)エタノン 5 gを無水酢酸 100 mlに溶解させ、室温にてオルトギ酸トリエチル 4.0 mlを加えた後、130℃で3時間攪拌し、減圧下濃縮した。得られた残留物をジクロロメタン100 mlに溶解させ、氷冷下にてシクロペンチルアミン 2.5 mlのジクロロメタン50 ml溶液を加えた後、室温で3時間攪拌し、水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残留物を1,4-ジオキサン 80 mlに溶解させ、室温にて1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン 3.6 mlのジオキサン20 ml溶液を加えた後、室温で3時間攪拌した。得られた反応液を氷冷水に注ぎ、不溶物を濾取することによって、1-シクロペンチル-6,7-ジフルオロ-3-ニトロキノリン-4(1H)-オン 1.8 gを得た。

[0070] 製造例4

3,4,5-トリフルオロアニリン 4.0 gおよびシクロペンタノン 3.6 mlのジクロロエタン 150

ml及び酢酸 3.1 ml溶液に氷冷下、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 11.5 gを少しずつ加え、室温まで昇温し、3.5時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、N-シクロペンチル-3,4,5-トリフルオロアニリン 5.4 gを得た。

[0071] 製造例5

N-シクロペンチル-3,4,5-トリフルオロアニリン 3.3 gにジエチル (エトキシメチレン)マロナート 3.2 mlを加え、130℃で4時間攪拌した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、ジエチル [[シクロペンチル(3,4,5-トリフルオロフェニル)アミノ]メチレン]マロナート 2.2 gを得た。

[0072] 製造例6

ジエチル [[シクロペンチル(3,4,5-トリフルオロフェニル)アミノ]メチレン]マロナート 2.2 g にポリリン酸 5.7 gを加え、140℃で40分間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、不溶物を濾取した。これをクロロホルムに溶解させ、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後、溶媒を留去し、エチル 1-シクロペンチル-5,6,7-トリフルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシラート 1.4 g を得た。

[0073] 製造例7

エチル 1-シクロペンチル-5,6,7-トリフルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシラート 1.1 gに42% ホウフツ化水素酸を加え、90℃で20時間加熱した。反応液に水を加え生じた不溶物をろ取、乾燥し、ホウ素化合物 1.4 gを得た。このホウ素化合物 1.4 g にDMSO 15 ml及びシクロヘキシルアミン 0.97 mlを加え、室温で30分攪拌した。反応液に水を加え不溶物を濾取した。乾燥したのち、エタノール 30 ml及び1M水酸化ナトリウム水溶液 15 mlを加え、80℃で1.5時間攪拌した。反応終了後、不溶物を濾去し、ろ液に水及びジエチルエーテルを加え、分液操作を行い、水層に1M塩酸を加えた。生じた沈殿を濾取、乾燥し、7-(シクロヘキシルアミノ)-1-シクロペンチル-5,6-ジフルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 1.0 gを得た。

[0074] 製造例8

ベンジルアルコール0.58 mlのTHF 2.4 ml溶液に氷冷下n-ブチルリチウム(1.60M

ヘキサン溶液) 3.2 mlを加え、1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、トルエン 8.0 mlを加え懸濁させた。調製した懸濁液を、別の容器に用意した7-(シクロヘキシルアミノ)-1-シクロペンチル-5,6-ジフルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 400 mgのトルエン懸濁液に加え、室温で6時間攪拌した。反応液に1M塩酸を加え、クロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち、濾過し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣を酢酸エチルを用いて再結晶し、5-(ベンジルオキシ)-7-(シクロヘキシルアミノ)-1-シクロペンチル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 400 mgを得た。

[0075] 製造例9

エチル 1-シクロペンチル-7-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシラート 900 mgを酢酸 6.4 mlに溶解させ、6M塩酸 0.8 mlを加え、120℃で一晩攪拌した。得られた反応液を室温に冷却し、不溶物を濾取、水洗浄し、1-シクロペンチル-7-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 710 mgを得た。

[0076] 製造例10

エチル 2-(2-クロロ-4,5-ジフルオロベンゾイル)-3-エトキシアクリラート 2.0 gのTHF 15 ml溶液に氷冷下、1-シクロブチルエチルアミン 塩酸塩 1.02 g、トリエチルアミン 1.05 mlを加え、室温にて終夜攪拌した。得られた反応液に水を加え、エーテルで抽出し、水及び飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣のジオキサン 30 ml溶液に、氷冷下55%水素化ナトリウム 315 mgを加え、80℃で終夜攪拌した。反応液を1M 塩酸に注ぎ、クロロホルムで抽出し、水及び飽和食塩水で洗浄した。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により精製し、エチル 1-(1-シクロブチルエチル)-6,7-ジフルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシラート 1.13 gを得た。

[0077] 製造例1～10と同様にして表4～9に示す製造例化合物11～27を、それぞれ対応する原料を使用して製造した。表4～9に製造例化合物の構造及び物理化学データを示す。

[0078] 実施例1

3-アミノ-7-(シクロヘキシルアミノ)-1-シクロペンチル-6-フルオロキノリン-4(1H)-オン 250 mg 及び 4-エトキシ-4-オキソブタン酸 127 mg を DMF 20 ml に溶解させ、N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-N'-エチルカルボジイミド 塩酸塩 170 mg、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 160 mg を加え、室温にて一晩攪拌した。反応液に水を加え、不溶物を濾取することによって、エチル 4-[[7-(シクロヘキシルアミノ)-1-シクロペンチル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル]アミノ]-4-オキソブタノアート 220 mg を得た。

[0079] 実施例2

エチル 4-[[7-(シクロヘキシルアミノ)-1-シクロペンチル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル]アミノ]-4-オキソブタノアート 200 mg を THF 2.0 ml、エタノール 2.0 ml に溶解させ、1M 水酸化ナトリウム水溶液 1.3 ml を加え、室温にて4時間攪拌した。1M 塩酸および水を加えたのち、不溶物を濾取し、4-[[7-(シクロヘキシルアミノ)-1-シクロペンチル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル]アミノ]-4-オキソブタン酸 180 mg を得た。

[0080] 実施例3

ジエチル {(E)-2-[7-(シクロヘキシルアミノ)-1-(1-エチルプロピル)-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル]ビニル}ホスホナート 200 mg をクロロホルム 2.0 ml に溶解させ、臭化トリメチルシラン 0.4 ml を加えた後、室温にて一晩攪拌した。反応液にエタノールを加え、減圧下濃縮した。得られた残渣に酢酸エチルを加え、不溶物を濾取し、{(E)-2-[7-(シクロヘキシルアミノ)-1-(1-エチルプロピル)-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル]ビニル}ホスホン酸 臭化水素酸塩 120 mg を得た。

[0081] 実施例4

7-(シクロヘキシルアミノ)-1-シクロペンチル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルバルデヒド 142 mg 及び 4-アミノフェノール 66 mg の 1,2-ジクロロエタン 10 ml 及び酢酸 0.05 ml の混合溶液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 169 mg を加え、24 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち、濾過し、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により精製したのち、酢酸エチルにより結晶化し、7-(シクロヘ

キシルアミノ)-1-シクロペンチル-6-フルオロ-3-[[4-ヒドロキシフェニル]アミノ]メチル}キノリン-4(1H)-オン46mgを得た。

[0082] 実施例5

3-(アミノメチル)-7-(シクロヘキシルアミノ)-1-(1-エチルプロピル)-6-フルオロキノリン-4(1H)-オン塩酸塩 250 mgをTHF 25 mlに溶解させ、ジエチル (2-オキソプロピル)ホスホナート 0.11 ml及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム123 mg、トリエチルアミン 0.16 ml、酢酸 1.25 mlを順に加え、室温にて一晩攪拌した。水を加え、不溶物を濾取した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することによって、ジエチル [2-([7-(シクロヘキシルアミノ)-1-(1-エチルプロピル)-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル]メチル)アミノ]プロピル]ホスホナート 135 mgを得た。

[0083] 実施例6

エチル 4-([7-(シクロヘキシルアミノ)-1-(1-エチルプロピル)-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル]メチル)アミノ]ブタノアート 170 mgをピリジン 2.0 mlに溶解させ、無水酢酸0.040 mlを加え、室温にて一晩攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣に水を加え、クロロホルムで抽出した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾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で精製することによって、エチル 4-(アセチル[7-(シクロヘキシルアミノ)-1-(1-エチルプロピル)-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル]メチル)アミノ]ブタノアート 165 mgを得た。

[0084] 実施例7

クロロギ酸4-ニトロフェニル 180 mgを、ジクロロメタン 3.0 mlに溶解させ、エチル 3-アミノプロパノアート 塩酸塩 140 mg及びピリジン 0.15 mlを加え、室温にて一晩攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することによって、エチル 3-[[4-ニトロフェノキシ]カルボニル]アミノ]プロパノアート 180 mgを得た。エチル 3-[[4-ニトロフェノキシ]カルボニル]アミノ]プロパノアート 180 mgをジクロロメタン 2.0 mlに溶解させ、3-アミノ-7-(シクロヘキシルアミノ)-1-(1-エチルプロピル)-6-フルオロキノリン-4(1H)-オン220 mg及びピリ

ジン 0.15 mlを加え、室温にて一晩攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することによって、エチル 3-[[[7-(シクロヘキシルアミノ)-1-(1-エチルプロピル)-6-フルオロ-4-オキシ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル]アミノ]カルボニル)アミノ] プロパノアート 120 mgを得た。

[0085] 実施例8

エチル [(5-クロロ-2-チエニル)スルホニル]カルバマート 287 mgをトルエン 5.0 mlに溶解させ、3-アミノ-7-(シクロヘキシルアミノ)-6-フルオロ-1-イソプロピルキノリン-4(1H)-オン 250 mgを加え、110℃にて一晩攪拌した。反応液を室温に冷却し、減圧濃縮後、酢酸エチルを加え、不溶物を濾取することによって、5-クロロ-N-[[7-(シクロヘキシルアミノ)-6-フルオロ-1-イソプロピル-4-オキシ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル]アミノ]カルボニル)チオフェン-2-スルホンアミド 280 mgを得た。

[0086] 実施例9

2-アミノ-N-[7-(シクロヘキシルアミノ)-1-(1-エチルプロピル)-6-フルオロ-4-オキシ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル]アセトアミド 塩酸塩 224 mgをDMF 5.0 mlに溶解させ、炭酸カリウム 228 mg、ブロモ酢酸エチル 0.18 mlを加え、60℃にて一晩攪拌した。反応液を室温に冷却し、水を加え、不溶物を濾取することによって、ジエチル 2,2'-[[7-(シクロヘキシルアミノ)-1-(1-エチルプロピル)-6-フルオロ-4-オキシ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル]アミノ]-2-オキシエチル)イミノ]ジアセタート 35 mgを得た。

[0087] 実施例10

エチル [[7-(シクロヘキシルアミノ)-1-(1-エチルプロピル)-6-フルオロ-4-オキシ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル]アミノ]アセタート 150 mgをTHF 3.0 mlに溶解させ、トリエチルアミン 0.060 ml、エチル 5-クロロ-5-オキソペンタノアート 0.060 mlを加え、室温にて一晩攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。得られ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にて精製することによって、エチル 5-[[7-(シクロヘキシルアミノ)-1-(1-エチルプロピル)-6-フルオロ-4-オキシ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル](2-エトキシ-2-オキシエチル)アミノ]-5-オキソペンタノアート 199 mgを得た。

[0088] 実施例11

エチル (2E)-3-[7-(シクロヘキシルアミノ)-1-シクロペンチル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル]アクリラート 200 mgをエタノール 4.0 mlに溶解させ、パラジウム-炭素 50 mgを加え、水素雰囲気下室温にて一晩攪拌した。反応液をセライトを用いて濾過後、減圧濃縮することによって、エチル 3-[7-(シクロヘキシルアミノ)-1-シクロペンチル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル]プロパノアート 200 mgを得た。

[0089] 実施例12

ベンジル (2R)-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロパノアート 263 mg、トリフェニルホスフィン 270 mgのジクロロメタン溶液 5.0 mlに、0°Cでジイソプロピル アゾジカルボキシラート 213 μ lを加え15分攪拌後、7-(シクロヘキシルアミノ)-1-シクロペンチル-6-フルオロ-3-(ヒドロキシメチル)キノリン-4(1H)-オン 177 mgを加え室温で4時間攪拌した。反応液に水を加え、EtOAcで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、ベンジル (2S)-2-[[7-(シクロヘキシルアミノ)-1-シクロペンチル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル]オキシ]-3-フェニルプロパノアート160 mgを得た。

[0090] 実施例13

7-(シクロヘキシルアミノ)-1-シクロペンチル-6-フルオロ-3-ヒドロキシキノリン-4(1H)-オン 344 mgのDMF 10 ml溶液に、炭酸カリウム 690 mgおよび4-フルオロベンズニトリル 363 mgを加え80°Cで一晩攪拌した。反応終了後、室温に冷却し、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、4-[[7-(シクロヘキシルアミノ)-1-シクロペンチル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル]オキシ]ベンズニトリル 100 mgを得た。

[0091] 実施例14

4-[[7-(シクロヘキシルアミノ)-1-シクロペンチル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル]オキシ]ベンズニトリル 93 mgにエタノール 5.0 mlおよび6M 水酸化ナトリウム水溶液 1.5 mlを加え、二日間加熱還流した。冷却後、1M 塩酸にて反応系を

中和し、さらに水を加え析出した固体をろ取した。得られた固体を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化し、4-[[7-(シクロヘキシルアミノ)-1-シクロペンチル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル]オキシ]安息香酸 65 mgを得た。

[0092] 実施例15

7-(シクロヘキシルアミノ)-1-シクロペンチル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルバルデヒド840 mgをクロロホルム40 mlに溶解させ、氷冷下にてトリメチルシリルシアニド0.47 mlとトリエチルアミン0.05 mlを加え、室温で5.5時間攪拌した。さらにトリメチルシリルシアニド0.06 mlを加え室温で1.5時間攪拌後、再度トリメチルシリルシアニド0.06 mlを加え室温で2日間攪拌した。得られた沈殿を濾過しクロロホルムで洗浄し、固体を得た。得られた固体を濃塩酸13 mlに溶解させ、100℃で2.5時間攪拌した。室温まで放冷した後、水を加えクロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、[7-(シクロヘキシルアミノ)-1-シクロペンチル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル](ヒドロキシ)酢酸の粗精製物を得た。得られた粗精製物を水:メタノール(1:2)および酢酸エチルで洗浄した。得られた固体に酢酸エチルおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、分液操作を行った。水層に1M 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出し、減圧濃縮した。得られた残渣にTHFと水の混合溶媒を加え、不溶物を濾取し、[7-(シクロヘキシルアミノ)-1-シクロペンチル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル](ヒドロキシ)酢酸149 mgを得た。

[0093] 実施例16

[7-(シクロヘキシルアミノ)-1-シクロペンチル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル](ヒドロキシ)酢酸52 mgをメタノール10 mlに溶解させ、濃硫酸0.4 mlを加え室温で1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、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した後、減圧濃縮した。得られた残渣を含水メタノールから再結晶する事によってメチル [7-(シクロヘキシルアミノ)-1-シクロペンチル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル](ヒドロキシ)アセタート53 mgを得た。

[0094] 実施例17

メチル [7-(シクロヘキシルアミノ)-1-シクロペンチル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒ

ドロキノリン-3-イル](ヒドロキシ)アセタート146 mgをTHF 10mlに溶解させ、氷冷下、60%水素化ナトリウム46 mgを加え室温で30分間攪拌した。反応液にエチル ブロモアセタート58 μ lを加え室温で5時間攪拌した。さらに氷冷下、60%水素化ナトリウム46 mgとTHF 10 mlを加え、室温で2時間攪拌した後、エチル ブロモアセタート58 μ lを加え室温で17時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、メチル [7-(シクロヘキシルアミノ)-1-シクロペンチル-6-フルオロ-4-オキシ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル](2-エトキシ-2-オキシエトキシ)アセタート66 mgを得た。

[0095] 実施例18

ジエチル {(E)-2-[7-(シクロヘキシルアミノ)-1-(1-エチルプロピル)-6-フルオロ-4-オキシ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル]ビニル}ホスホナート 13 gをクロロホルム 150 mlに溶解させ、臭化トリメチルシラン 27.2 mlを加えた後、室温にて一晩攪拌した。反応液にエタノールを加え、減圧下濃縮した。得られた残渣に1M 水酸化ナトリウム水溶液、エーテルを加え、分液操作を行った。水層に濃塩酸を加え、室温にて2時間攪拌後、不溶物を濾取し、水で洗浄することによって、{(E)-2-[7-(シクロヘキシルアミノ)-1-(1-エチルプロピル)-6-フルオロ-4-オキシ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル]ビニル}ホスホン酸 10.32 gを得た。

[0096] 実施例19

(メキシメチル)トリフェニルホスホニウム クロリド 428 mgをTHF 5 mlに溶解させ、アルゴン雰囲気氷冷下1.6M n-ブチルリチウム ヘキサン溶液 1.2 mlを加え、同温度で30分攪拌した。7-(シクロヘキシルアミノ)-1-シクロペンチル-6-フルオロ-4-オキシ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルバルデヒド178 mgのTHF 5 ml溶液を氷冷下加え、同温度で15分攪拌した後、室温で3時間攪拌した。反応液を氷水へ注ぎ、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をジオキサン10 mlに溶解し4M 塩化水素 ジオキサン溶液を5 ml加え、室温で2時間攪拌した。反応液を氷冷した飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで

精製し[7-(シクロヘキシルアミノ)-1-シクロペンチル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル]アセトアルデヒドの粗精製物239 mgを得た。得られた粗精製物をエタノール 10 mlに溶解し、水素化ホウ素ナトリウム75 mgを加え室温で1時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。得られた残鎖をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、酢酸エチルから結晶化させ、7-(シクロヘキシルアミノ)-1-シクロペンチル-6-フルオロ-3-(2-ヒドロキシエチル)キノリン-4(1H)-オン18 mgを得た。

[0097] 実施例20

(メキシメチル)トリフェニルホスホニウム クロリド 856 mgをTHF 10 mlに溶解させ、アルゴン雰囲気氷冷下1.6M n-ブチルリチウム ヘキサン溶液1.8 mlを加え、同温度で30分攪拌した。7-(シクロヘキシルアミノ)-1-シクロペンチル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルバルデヒド356 mgのTHF 10 ml溶液を氷冷下加えた後、室温で3時間攪拌した。反応液を氷水へ注ぎ、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し7-(シクロヘキシルアミノ)-1-シクロペンチル-6-フルオロ-3-[2-メキシビニル]キノリン-4(1H)-オンの粗精製物552 mgを得た。得られた粗精製物159 mgをジオキサン14 mlに溶解し4M 塩化水素 ジオキサン溶液を7 ml加え、室温で0.5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣を2-メチル-2-プロパノール 6 ml、アセトニトリル1 ml、水2 mlに溶解し、氷冷下2-メチル-2-ブテン0.26 ml、リン酸二水素ナトリウム・二水和物78 mg、79%亜塩素酸ナトリウム水溶液 228 mgを加え、室温で14時間攪拌した。反応液に水を加えクロロホルムで抽出し無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、酢酸エチルから結晶化させ、[7-(シクロヘキシルアミノ)-1-シクロペンチル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル]酢酸5 mgを得た。

[0098] 実施例21

7-(シクロヘキシルアミノ)-1-(1-エチルプロピル)-6-フルオロ-3-(4-ヒドロキシブチル)キノリン-4(1H)-オン199 mgを1,2-ジクロロエタン11 mlに溶解させ、室温でトリフェニルホスフィン257 mg、四臭化炭素405 mgを加え15分間攪拌した。反応液に飽和炭酸

水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣をクロマトグラフィーで精製し3-(4-ブロモブチル)-7-(シクロヘキシルアミノ)-1-(1-エチルプロピル)-6-フルオロキノリン-4(1H)-オン78 mgを得た。

[0099] 実施例22

3-(4-ブロモブチル)-7-(シクロヘキシルアミノ)-1-(1-エチルプロピル)-6-フルオロキノリン-4(1H)-オン557 mgにトリエチルホスファイト5mlを加え160℃で4時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製し、ジエチル {4-[7-(シクロヘキシルアミノ)-1-(1-エチルプロピル)-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル]ブチル}ホスホナート240 mgを得た。

[0100] 実施例23

2M イソプロピルマグネシウムクロリド THF溶液2 mlにTHF 2 mlを加え、-78℃でジエチル [ブromo(ジフルオロ)メチル]ホスホナート0.71 mlを加え、同温度で5分間攪拌した。反応液に7-(シクロヘキシルアミノ)-1-(1-エチルプロピル)-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルバルデヒド358 mgのTHF10 ml溶液を滴下し、その後徐々に室温まで昇温し2.5時間攪拌した。反応液に飽和食塩水を加え、クロロホルムと酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣にメタノールを加え不溶物をろ過し、得られたろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、ジエチル {2-[7-(シクロヘキシルアミノ)-1-(1-エチルプロピル)-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル]-1,1-ジフルオロ-2-ヒドロキシエチル}ホスホナート257mgを得た。

[0101] 実施例24

7-(シクロヘキシルアミノ)-1-シクロペンチル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルバルデヒド 1.0 gをDMF 20 mlに溶解させ、炭酸カリウム 2.0 g、エチル (ジエトキシホスホリル)アセタート 2.8 mlを加え、60℃にて一晩攪拌した。得られた反応液を室温に冷却し、水を加えた後、不溶物を濾取することによって、エチル (2E)-3-[7-(シクロヘキシルアミノ)-1-シクロペンチル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル]アクリラート 1.2 gを得た。

[0102] 実施例25及び実施例26

{(E)-2-[7-(シクロヘキシルアミノ)-1-(1-エチルプロピル)-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル]ビニル}ホスホン酸 500 mgをアセトニトリル 10 mlに溶解させ、ヨウ化ナトリウム 86 mg、1,8-ジアザビスクロ[5.4.0]-7-ウンデセン 0.51 ml、テトラブチルアンモニウム硫酸水素塩 194 mg、クロロメチル ピバレート 0.53 ml、を順次加え、80度にて一晩攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムにて抽出後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ビス{[(2,2-ジメチルプロパノイル)オキシ]メチル} {(E)-2-[7-(シクロヘキシルアミノ)-1-(1-エチルプロピル)-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル]ビニル}ホスホナート(実施例25) 400 mg、および{[(E)-2-[7-(シクロヘキシルアミノ)-1-(1-エチルプロピル)-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-3-キノリニル]ビニル}(ヒドロキシ)ホスホリル}オキシメチル ピバレート(実施例26) 190 mgを得た。

[0103] 実施例27

7-(シクロヘキシルアミノ)-6-フルオロ-3-ヒドロキシ-1-イソプロピルキノリン-4(1H)-オン 144 mgのDMF 5.0 ml溶液に、炭酸カリウム 313 mg、ブromo酢酸エチル 100 μ lを順次加え、室温にて一晩攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、エチル {7-(シクロヘキシルアミノ)-6-フルオロ-1-イソプロピル-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル}オキシ}アセタート 159 mgを得た。

[0104] 実施例28

tert-ブチル (2-[[7-(シクロヘキシルアミノ)-1-(1-エチルプロピル)-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル]アミノ]-2-オキソエチル)カルバマート 590 mgのジオキサン 2.9 ml溶液に4M 塩化水素 ジオキサン溶液 3.0 mlを加え、室温にて一晩攪拌後、不溶物を濾取し、2-アミノ-N-[7-(シクロヘキシルアミノ)-1-(1-エチルプロピル)-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル]アセトアミド 塩酸塩 550 mgを得た。

[0105] 実施例29

7-(シクロヘキシルアミノ)-1-シクロペンチル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 15.0 gのDMF 90 ml溶液に、1,1'-カルボニルジイミダゾール 9.9 gを加え、80℃で24時間攪拌した。冷後、反応液を氷水に注ぎ、析出した固体をろ取した。次いで、得られた固体のTHF 200 mlおよび水 100 mlの混合溶液に、0℃にて水素化ホウ素ナトリウム 1.9 gを加え、同温で2時間攪拌した。水を加えた後、減圧下溶媒留去し、不溶物をろ取することにより、7-(シクロヘキシルアミノ)-1-シクロペンチル-6-フルオロ-3-(ヒドロキシメチル)キノリン-4(1H)-オン 13.8 gを得た。

[0106] 実施例30

二塩化オキサリル 0.20 mlのジクロロメタン 7.0 ml溶液に、DMSO 0.32 mlを-78℃にて加え、30分攪拌後、N-[7-(シクロヘキシルアミノ)-1-(1-エチルプロピル)-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル]-2-(ヒドロキシメチル)ブタンアミド 330 mgのジクロロメタン溶液を-78℃にて加え、30分攪拌した。次いで、トリエチルアミン1.2 mlを加え、2時間かけて、-78℃から室温まで昇温した。得られた反応液に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧留去することにより、N-[7-(シクロヘキシルアミノ)-1-(1-エチルプロピル)-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル]-2-ホルミルブタンアミドの粗精製物 320 mgを得た。得られた粗精製物320 mgのジクロロメタン 6.4 ml溶液にメチル (トリフェニルホスホラニリデン)アセタート 290 mgを加え、室温にて一晩攪拌した。反応液を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することによって、メチル (2E)-4-([(7-(シクロヘキシルアミノ)-1-(1-エチルプロピル)-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル]アミノ)カルボニル)ヘキサ-2-エノアート 220 mgを得た。

[0107] 実施例31

エチル 3-[7-(シクロヘキシルアミノ)-1-シクロペンチル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル]プロパノアート 400 mgのTHF 8 ml溶液にリチウムアルミニウムヒドリド 40 mgを0℃にて加え、2時間攪拌した。反応液に水を加え、セライト濾過した。減圧留去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することによって、7-(シクロヘキシルアミノ)-1-シクロペンチル-6-フルオロ-3-(3-ヒドロキシプ

ロピル)キノリン-4(1H)-オン 288 mgを得た。

[0108] 実施例32

[[7-(シクロヘキシルアミノ)-1-シクロペンチル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル]オキシ]アセトニトリル300mgの1,4-ジオキサン5mL溶液にアジ化トリブチルすず0.8mL加え、2日間加熱還流させた。室温まで冷却後、1M 水酸化ナトリウム水溶液およびエーテルを加え分液操作を行った。水層に1M 塩酸を加え、クロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち、溶媒を減圧留去した。得られた残渣にエーテルを加え、不溶物をろ取し、7-(シクロヘキシルアミノ)-1-シクロペンチル-6-フルオロ-3-(1H-テトラゾール-5-イルメトキシ) キノリン-4(1H)-オン70mgを得た。

[0109] 実施例33

7-(シクロヘキシルアミノ)-1-シクロペンチル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキサミド3.69gのジクロロメタン30ml懸濁液に-78°Cでトリエチルアミン7.0 ml、トリフルオロ酢酸無水物4.0mlのジクロロメタン10ml溶液を加えた。徐々に昇温させたのち、室温で2日間攪拌した。水を加え、クロロホルムで抽出したのち、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過したのち、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。得られた固体にTHF 30ml、メタノール30ml、水10mlの混合溶媒を加えた後、氷冷下炭酸カリウム2.3gを加えた。室温で15時間攪拌したのち、炭酸カリウム1.0gを加え室温で4日間攪拌した。減圧下溶媒を留去したのち、水を加え、クロロホルムで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち、濾過し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣を酢酸エチルで洗浄し、7-(シクロヘキシルアミノ)-1-シクロペンチル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボニトリル2.62gを得た。

[0110] 実施例34

ラネーニッケル10mlをエタノールで3回洗浄した。エタノール30ml、アンモニア水3ml、7-(シクロヘキシルアミノ)-1-シクロペンチル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボニトリル2.5gを加え、水素雰囲気下1晩攪拌した。クロロホルムを加えた後、セライトを用いて濾過し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣にTHF 20mlを加

え溶解し、氷冷下ジ-tert-ブチル ジカルボナート1.8gのTHF 10ml溶液を加え、室温で1晩攪拌した。氷冷下ジ-tert-ブチル ジカルボナート1.0gのTHF 10ml溶液を加え、室温で3日間攪拌した。氷冷下ジ-tert-ブチル ジカルボナート1.0gのTHF 10ml溶液を加え、室温で1晩攪拌した。減圧下溶媒を留去したのち、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、得られた固体をヘキサン-酢酸エチルにより再結晶し、tert-ブチル [[7-(シクロヘキシルアミノ)-1-シクロペンチル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル]メチル]カルバマート1.22gを得た。

[0111] 実施例35

7-(シクロヘキシルアミノ)-1-(1-エチルプロピル)-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボニトリル5.50gにエタノール50ml、濃塩酸3.0ml、酸化白金0.60gを加え、水素雰囲気下1晩攪拌した。水を加え、セライト濾過し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣に水30ml、THF20mlを加え溶解し、氷冷下炭酸水素ナトリウム4.0g、ジ-tert-ブチル ジカルボナート4.5gを加え、氷冷下1時間、室温で1晩攪拌した。減圧下溶媒を留去したのち、水を加え、クロロホルムで抽出したのち、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過したのち、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、tert-ブチル [[7-(シクロヘキシルアミノ)-1-(1-エチルプロピル)-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル]メチル]カルバマート5.72gを得た。

[0112] 実施例36

7-(シクロヘキシルアミノ)-6-フルオロ-4-オキソ-1-ピロリジン-3-イル-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボニトリル 塩酸塩0.31gにエタノール5ml、濃塩酸0.2ml、酸化白金0.10gを加え、水素雰囲気下1晩攪拌した。水を加え、セライト濾過し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をODSカラムクロマトグラフィーにより精製し、3-(アミノメチル)-7-(シクロヘキシルアミノ)-6-フルオロ-1-ピロリジン-3-イルキノリン-4(1H)-オン 塩酸塩256mgを得た。

[0113] 実施例37

1-シクロペンチル-6,7-ジフルオロ-3-ニトロキノリン-4(1H)-オン 2.0 gのDMSO 40 ml溶液に、シクロヘキシルアミン 2.3 mlを加えた後、90℃で一晩攪拌した。反応液を

室温まで冷却し、氷冷水に注いだ後、不溶物を濾取した。得られた固体をエタノールから再結晶することによって、7-(シクロヘキシルアミノ)-1-シクロペンチル-6-フルオロ-3-ニトロキノリン-4(1H)-オン 2.5 gを得た。

[0114] 実施例38

3-アミノ-7-(シクロヘキシルアミノ)-1-(1-エチルプロピル)-6-フルオロキノリン-4(1H)-オン 220 mgのエタノール 4 ml溶液に1H-1,2,3-ベンゾトリアゾール-1-イルメタノール 105 mgを加え、室温にて一晩攪拌した。次いで、反応液に水素化ホウ素ナトリウム 48 mgを加え、室温にて3時間攪拌した。得られた反応液に水を加え、不溶物を濾取することによって、7-(シクロヘキシルアミノ)-1-(1-エチルプロピル)-6-フルオロ-3-(メチルアミノ)キノリン-4(1H)-オン 100 mgを得た。

[0115] 実施例39

7-(シクロヘキシルアミノ)-1-シクロペンチル-6-フルオロ-3-(ヒドロキシメチル)キノリン-4(1H)-オン 13.8 gのジクロロメタン100 ml溶液に、室温で二酸化マンガン 67.0 gを加え一晩攪拌した。反応終了後、セライトを用いてろ過し、ろ液を減圧留去した。得られた固体を酢酸エチルにて結晶化し、7-(シクロヘキシルアミノ)-1-シクロペンチル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルバルデヒド 13.0 gを得た。

[0116] 実施例40

7-(シクロヘキシルアミノ)-1-シクロペンチル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルバルデヒド 8.0 gのジクロロメタン100 ml溶液に、室温でメタクロロ過安息香酸 6.1 gを徐々に加え2時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、チオ硫酸水素ナトリウム水溶液を加え30分間攪拌した後、クロロホルムで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、7-(シクロヘキシルアミノ)-1-シクロペンチル-6-フルオロ-3-ヒドロキシキノリン-4(1H)-オン 7.7 gを得た。

[0117] 実施例41

7-(シクロヘキシルアミノ)-1-シクロペンチル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルバルデヒド 150 mgの酢酸 2.0 ml溶液に2-チオキソ-1,3-チアゾリジン-4-オン 60 mg、酢酸ナトリウム 40 mgを順次加え、100℃で一晩攪拌した。反応液を室温

に冷却し、減圧留去後、酢酸エチルを加え、不溶物を濾取することによって、7-(シクロヘキシルアミノ)-1-シクロペンチル-6-フルオロ-3-[(Z)-(4-オキソ-2-チオキソ-1,3-チアゾリジン-5-イリデン)メチル]キノリン-4(1H)-オンを 173 mg得た。

[0118] 実施例42

3-(3-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]プロポキシ)-7-(シクロヘキシルアミノ)-1-シクロペンチル-6-フルオロキノリン-4(1H)-オン 762 mgのTHF 15 ml溶液に、室温で 1M テトラブチルアンモニウムフルオリドのTHF溶液 1.5 mlを加え、2時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、7-(シクロヘキシルアミノ)-1-シクロペンチル-6-フルオロ-3-(3-ヒドロキシプロポキシ)キノリン-4(1H)-オン 273 mgを得た。

[0119] 実施例43

7-(シクロヘキシルアミノ)-1-シクロペンチル-6-フルオロ-N-メトキシ-N-メチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキサミド 500 mgのTHF 10 ml溶液に1M メチルリチウムTHF溶液 1.2 mlを加え、室温で3日間攪拌した。反応液に水を加え、セライト濾過した。減圧留去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することによって、3-アセチル-7-(シクロヘキシルアミノ)-1-シクロペンチル-6-フルオロキノリン-4(1H)-オン 150 mgを得た。

[0120] 実施例44

7-(シクロヘキシルアミノ)-1-(1-エチルプロピル)-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルバルデヒド 500 mgのジクロロメタン 5.0 ml溶液に、亜リン酸ジエチル 0.23 ml、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン 0.22 mlを-40℃にて加え、室温で一晩攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出後、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することによって、ジエチル [[7-(シクロヘキシルアミノ)-1-(1-エチルプロピル)-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル](ヒドロキシ)メチル]ホスホナート 400 mgを得た。

[0121] 実施例45

エチル {7-(シクロヘキシルアミノ)-1-(1-エチルプロピル)-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル]アミノ}アセタート 160 mgのDMF 3.2 ml溶液に、臭化ベンジル 0.05 ml、炭酸カリウム 75 mgを加え、室温で一晩攪拌した。反応液に水を加え、不溶物を濾取することによって、エチル {ベンジル[7-(シクロヘキシルアミノ)-1-(1-エチルプロピル)-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル]アミノ}アセタート 200 mgを得た。

[0122] 実施例46

(2E)-3-{7-[(シクロプロピルメチル)アミノ]-6-フルオロ-1-イソプロピル-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル}アクリル酸 210 mgのTHF 4.2 ml溶液に1,1'-カルボニルジイミダゾール120 mgを加え、室温で一晩攪拌した。反応液に水を加え、不溶物を濾取した。得られた固体を、DMF 4.2 mlに溶解させ、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン 0.11 ml、5-クロロチオフエン-2-スルホンアミド 150 mgを加え、80°Cで一晩攪拌した。得られた反応液に水を加え、不溶物を濾取することによって、(2E)-N-[(5-クロロ-2-チエニル)スルホニル]-3-{7-[(シクロプロピルメチル)アミノ]-6-フルオロ-1-イソプロピル-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル}アクリルアミド 145 mgを得た。

[0123] 実施例47

tert-ブチル {7-(シクロヘキシルアミノ)-6-フルオロ-4-オキソ-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル}メチル}カルバマート0.20gのジクロロメタン5ml溶液に氷冷下トリフルオロ酢酸2.0mlを加えた。氷冷下1.5時間、室温で1晩攪拌した後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をODSカラムクロマトグラフィーにより精製し、3-(アミノメチル)-7-(シクロヘキシルアミノ)-6-フルオロ-1-テトラヒドロフラン-3-イル}キノリン-4(1H)-オン トリフルオロ酢酸塩184mgを得た。

[0124] 実施例48

7-(シクロヘキシルアミノ)-1-シクロペンチル-6-フルオロ-3-(3-ヒドロキシプロピル)キノリン-4(1H)-オン 240 mgのDMSO 4.8 ml溶液に三酸化硫黄ピリジン錯体 300 mg、トリエチルアミン 0.8 mlを加え、室温で一晩攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムにて抽出後、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することによって、アルデヒ

ド体 140 mgを得た。アルデヒド体 140 mgのDMF 2.8 ml溶液に炭酸カリウム 141 mg、エチル (ジエトキシホスホリル)アセタート414 mgを加え、60℃にて一晩攪拌した。反応液を室温に冷却し、水を加え、不溶物を濾取した。得られた不溶物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することによって、エチル (2E)-5-[7-(シクロヘキシルアミノ)-1-シクロペンチル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル]ペンタ-2-エノアート 57 mgを得た。

[0125] 実施例49

実施例9と同様の方法で得られたエチル ([7-(シクロヘキシルアミノ)-1-エチル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル]メチル)アミノ)アセタート0.13gに酢酸エチル3ml、1M 塩化水素 酢酸エチル溶液0.35mlを加えた。減圧下溶媒を留去したのち、エーテルを加え、不溶物を濾取し、エチル ([7-(シクロヘキシルアミノ)-1-エチル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル]メチル)アミノ)アセタート 塩酸塩97mgを得た。

[0126] 実施例50

実施例4と同様の方法で得られたエチル ([7-(シクロヘキシルアミノ)-6-フルオロ-4-オキソ-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル]メチル)アミノ)アセタート440mgに酢酸エチル10ml、シュウ酸45mg、エタノール10mlを加えた。減圧下溶媒を留去したのち、酢酸エチルを加え、不溶物を濾取し、エチル ([7-(シクロヘキシルアミノ)-6-フルオロ-4-オキソ-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル]メチル)アミノ)アセタート シュウ酸塩349mgを得た。

[0127] 実施例51

エチル ([7-(シクロヘキシルアミノ)-6-フルオロ-4-オキソ-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル]メチル)アミノ)アセタート シュウ酸塩0.25gに水、炭酸カリウムを加え、クロロホルムで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過したのち、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣のエタノール10ml溶液に、氷冷下1M水酸化ナトリウム水溶液0.60mlを加え、氷冷下1時間、室温で1晩攪拌した。減圧下溶媒を留去したのち、水、トリフルオロ酢酸を加えた。ODSカラムクロマトグラフィーにより精製し、([7-(シクロヘキシルアミノ)-6-フルオロ-4-オキソ-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1,4-

-ジヒドロキノリン-3-イル]メチル}アミノ)酢酸 トリフルオロ酢酸塩251mgを得た。

[0128] 実施例52

ジエチル [2-(アセチル[[7-(シクロヘキシルアミノ)-1-(1-エチルプロピル)-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル]メチル}アミノ)-1,1-ジフルオエオエチル]ホスホナート 155 mgの、クロロホルム 2.0 ml溶液に、臭化トリメチルシラン0.27 mlを加え、室温にて一晩攪拌した。反応液を減圧留去し、得られた残渣を1M 水酸化ナトリウム水溶液を加えた後、ODSカラムクロマトグラフィーで精製し、酢酸エチルで洗浄することによって、[2-(アセチル[[7-(シクロヘキシルアミノ)-1-(1-エチルプロピル)-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル]メチル}アミノ)-1,1-ジフルオエオエチル]ホスホン酸二ナトリウム 100 mgを得た。

[0129] 実施例53

エチル (2E)-4-[[7-(シクロヘキシルアミノ)-6-フルオロ-1-イソプロピル-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル]オキシ]ブタ-2-エノアート 280 mgのエタノール 8.0 ml溶液に、室温でロジウム-カーボン(10%) 28 mgを加え、水素雰囲気下で2時間攪拌した。セライトを用いてろ過後、ろ液を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、エチル 4-[[7-(シクロヘキシルアミノ)-6-フルオロ-1-イソプロピル-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル]オキシ]ブタノアート 202 mgを得た。

[0130] 実施例54

N-[7-(シクロヘキシルアミノ)-1-シクロペンチル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル]-2-[(4R)-2,2-ジメチル-5-オキソ-1,3-ジオキソラン-4-イル]アセトアミド 130 mgの、THF 1.0 ml、メタノール 1.0 ml混合溶液に、1M 塩酸. 0.3 mlを加え、室温で一晩攪拌した。次いで、1M 水酸化ナトリウム水溶液. 0.8 mlを加え、室温で一晩攪拌した。得られた反応液を1M 塩酸で中和後、不溶物を濾取し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することによって、(2R)-4-[[7-(シクロヘキシルアミノ)-1-シクロペンチル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル]アミノ]-2-ヒドロキシ-4-オキソブタン酸 11mgを得た。

[0131] 実施例55

(2E)-3-[7-(シクロヘキシルアミノ)-1-シクロペンチル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒ

ドロキノリン-3-イル]アクリル酸 100 mgのTHF 2.0 ml溶液に1,1'-カルボニルジイミダゾール60 mgを加え、室温で一晩攪拌した。得られた反応液に水を加え、不溶物を濾取することによって、アシルイミダゾール体を得た。得られたアシルイミダゾール体のDMF 2.0 ml溶液にアンモニア水 0.5 mlを加え、60℃で一晩攪拌した。得られた反応液を室温に冷却し、水を加え、不溶物を濾取することによって、(2E)-3-[7-(シクロヘキシルアミノ)-1-シクロペンチル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル]アクリルアミド 58 mgを得た。

[0132] 実施例56

7-(シクロヘキシルアミノ)-1-シクロペンチル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルバルデヒド 500 mgのエタノール 5.0 ml 溶液にエチル アミノアセタート 塩酸塩 215 mgを加え、室温にて2時間攪拌した。次いで、パラジウム-炭素 50 mgを加え、水素雰囲気下で4時間攪拌した。反応液をセライト濾過後、減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。得られた化合物のジオキササン 3.6 ml溶液に、4M 塩化水素 ジオキササン溶液 4.0 mlを加え、室温にて一晩攪拌後、不溶物を濾取することによって、エチル ([7-(シクロヘキシルアミノ)-1-シクロペンチル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル]メチル)アミノアセタート 塩酸塩 320 mgを得た。

[0133] 実施例57

亜鉛 73 mgにTHF 2.0 ml、塩化トリメチルシラン 0.071 mlを加え、室温にて15分攪拌後、エチル (2E)-4-ブロモブタ-2-エノアート200 mgを加え、室温にて30分攪拌した。反応液に7-(シクロヘキシルアミノ)-1-(1-エチルプロピル)-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルバルデヒドを加え、室温にて一晩攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、エチル (2E)-5-[7-(シクロヘキシルアミノ)-1-(1-エチルプロピル)-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル]-5-ヒドロキシペンタ-2-エノアート 30 mgを得た。

[0134] 実施例58

60%水素化ナトリウム119 mgのTHF 5 ml溶液に、0℃でエチル (ジエトキシホスホリル)アセタート598 μ lを加え30分間攪拌した。同温で7-(シクロヘキシルアミノ)-1-シクロペンチル-6-フルオロ-3-(2-オキソプロポキシ)キノリン-4(1H)-オン400 mgのTHF 5 ml溶液を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、エチル (2E)-4-[[7-(シクロヘキシルアミノ)-1-シクロペンチル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル]オキシ]-3-メチルブタ-2-エノアート200 mgを得た。

[0135] 実施例59

(3-ベンジロキシプロピル)トリフェニルホスホニウム ブロミド 1081 mgのTHF 20 ml懸濁液にtert-ブトキシカリウム 258 mgを加え、1.5時間攪拌した。7-(シクロヘキシルアミノ)-1-(1-エチルプロピル)-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルバルデヒド 358 mgのTHF 10 ml溶液を加え、1時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えたのち、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、3-[4-(ベンジロキシ)ブタ-1-エン-1-イル]-7-(シクロヘキシルアミノ)-1-(1-エチルプロピル)-6-フルオロキノリン-4(1H)-オン 488 mgを得た。

[0136] 実施例60

5-クロロチオフェン-2-カルボン酸 100 mgのジクロロメタン2 ml溶液にイソシアン酸クロスルホニル 0.55 mlを加え40℃で一晩攪拌した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をジクロロメタン1.5 mlに溶解させ、3-アミノ-7-(シクロヘキシルアミノ)-1-シクロペンチル-6-フルオロキノリン-4(1H)-オン 150 mg及びトリエチルアミン 0.91 mlを加え、室温にて一晩攪拌した。反応液に水を加えたのち、クロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、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により精製し、5-クロロ-N-([7-(シクロヘキシルアミノ)-1-シクロペンチル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル]アミノ)スルホニル)チオフェン-2-カルボキサミド 64 mgを得た。

[0137] 実施例61

60% 水素化ナトリウム200 mg のDMSO 6 ml 懸濁液に、トリメチルスルホキニウム ヨーゾド 1.1 gを加え、30分間攪拌した。反応液にエチル (2E)-3-[7-(シクロヘキシル アミノ)-1-シクロペンチル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル]アクリラ ート 242 mg 加え、室温で1時間、60℃で1時間攪拌した。反応液に水を加え、ジエチ ルエーテルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥 後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、エ チル 2-[7-(シクロヘキシルアミノ)-1-シクロペンチル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒ ドロキノリン-3-イル]シクロプロパンカルボキシラート 55 mg を得た。

[0138] 実施例62

[[7-(シクロヘキシルアミノ)-1-シクロペンチル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキ ノリン-3-イル]オキシ]アセトニトリル 1.5 g のメタノール 30 ml 溶液に、トリエチルアミン 1.1 ml及びヒドロキシルアミン 塩酸塩 540 mgを加え、27時間加熱還流させた。溶媒 を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、2-[[7-(シク ロヘキシルアミノ)-1-シクロペンチル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イ ル]オキシ]-N'-ヒドロキシエタニダミド 850 mgを得た。

[0139] 実施例63

2-[[7-(シクロヘキシルアミノ)-1-シクロペンチル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロ キノリン-3-イル]オキシ]-N'-ヒドロキシエタニダミド 800 mgのクロロホルム 8 ml 溶液 に、氷冷下ジケテン 40 μ lを滴下し、氷冷下で6時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し 、N'-(アセトアセチルオキシ)-2-[[7-(シクロヘキシルアミノ)-1-シクロペンチル-6-フル オロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル]オキシ]エタニダミド 180 mg を得た。

[0140] 実施例64及び実施例65

N'-(アセトアセチルオキシ)-2-[[7-(シクロヘキシルアミノ)-1-シクロペンチル-6-フル オロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル]オキシ]エタニダミド 180 mg にトルエン 5 ml及び60% 水素化ナトリウム 41 mgを加え、24時間加熱還流させた。減圧下溶媒を留 去し、得られた残渣に希塩酸を加え、酢酸エチルで抽出し、水及び飽和食塩水で洗 浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲル クロマトグラフィーにより精製し7-(シクロヘキシルアミノ)-1-シクロペンチル-6-フルオ

ロ-3-[(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メキシ]キノリン-4(1H)-オン(実施例64) 10 mgおよび7-(シクロヘキシルアミノ)-1-シクロペンチル-6-フルオロ-3-[[5-(2-オキソプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]メキシ]キノリン-4(1H)-オン(実施例65) 30 mgを得た。

[0141] 実施例66

7-(シクロヘキシルアミノ)-1-シクロペンチル-6-フルオロ-3-[(ヒドロキシアミノ)メチル]キノリン-4(1H)-オン 110 mgのTHF 4 ml溶液に、-50℃にてN-(クロロカルボニル)イソシアナート 0.14 mlを滴下し、室温にて1時間攪拌した。反応液に1M 塩酸を加え、クロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、2-[7-(シクロヘキシルアミノ)-1-シクロペンチル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル]メチル-1,2,4-オキサジアゾリジン-3,5-ジオン 45 mgを得た。

[0142] 実施例67

7-(シクロヘキシルアミノ)-1-シクロペンチル-6-フルオロ-3-(4-ヒドロキシブチル)キノリン-4(1H)-オン 310 mgのDMSO 4 ml溶液に、トリエチルアミン 0.7 ml、三酸化硫黄ピリジン錯体 620 mgを加え、室温で24時間攪拌した。1M 塩酸、水を加え不溶物を濾取し、4-[7-(シクロヘキシルアミノ)-1-シクロペンチル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル]ブタナール 290 mgを得た。

[0143] 実施例68

4-[7-(シクロヘキシルアミノ)-1-シクロペンチル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル]ブタナール 285 mgにトルエン 9 mlおよびメチル (トリフェニルホスホラニリデン)アセタート 250 mgを加え、80℃で14時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、メチル (2E)-6-[7-(シクロヘキシルアミノ)-1-シクロペンチル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル]ヘキサ-2-エノアート 260 mgを得た。

[0144] 実施例69

7-(シクロヘキシルアミノ)-1-シクロペンチル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルバルデヒド 500 mgにエタノール 5 ml、酢酸ナトリウム 460 mg及びヒドロキ

シルアミン 塩酸塩 290 mgを加え室温で15時間、70℃で12時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣に水を加え、クロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し7-(シクロヘキシルアミノ)-1-シクロペンチル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルバルデヒド オキシム 300 mgを得た。

[0145] 実施例70

7-(シクロヘキシルアミノ)-1-シクロペンチル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルバルデヒド オキシム 300 mgにメタノール15 ml、THF 15 ml、シアノ水素化ホウ素 ナトリウム 250 mgを加えた。氷冷下にて4M 塩化水素 ジオキサン溶液 2 mlを加え、室温で3時間攪拌した。氷冷下にて1M 水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、7-(シクロヘキシルアミノ)-1-シクロペンチル-6-フルオロ-3-[(ヒドロキシアミノ)メチル]キノリン-4(1H)-オン 130 mgを得た。

[0146] 実施例71

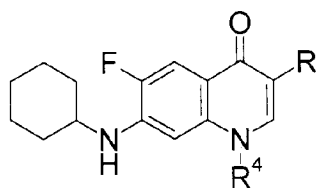
9-(シクロヘキシルアミノ)-8-フルオロ-6-オキソ-2,3,4,6-テトラヒドロ-1H-ピリド[1,2-a]キノリン-5-カルボン酸 1.02 gのTHF 50 ml懸濁液に氷冷下でトリエチルアミン0.5 ml、クロロギ酸イソブチル0.4 mlを加え、氷冷下で1時間攪拌した。-78℃で水素化ホウ素ナトリウム 431 mgの水溶液(4 ml)を滴下し、-15℃で15分間、氷冷下で30分間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、9-(シクロヘキシルアミノ)-8-フルオロ-5-(ヒドロキシメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-6H-ピリド[1,2-a]キノリン-6-オン 495 mgを得た。

[0147] 上記実施例1～71と同様にして後記表10～73に示す実施例化合物をそれぞれ対応する原料を使用して製造した。後記表10～73に実施例化合物のMSデータを、表74～75にいくつかの実施例化合物のNMRデータを示す。

[0148] 以下、表76～83に本発明の別の化合物の構造を示す。これらは、上記の製造法や実施例記載の方法若しくは当業者にとって自明である方法、又はこれらの変法を

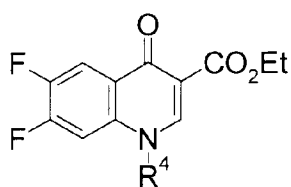
用いることにより容易に製造することができる。

[0149] [表4]



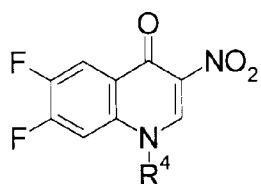
Rf	RSyn	R ⁴	R	Data
11	1	Et	-C(O)NH ₂	FAB : 332
12	1	-CH(Et) ₂	-C(O)NH ₂	FAB : 374
1	1	cPen	-C(O)NH ₂	FAB : 372
13	1		-C(O)NH ₂	FAB : 374
14	1		-C(O)NH ₂	FAB : 473
2	2	cPen	-C(O)N(Me)-OMe	FAB : 416
15	9,E37		-CO ₂ H	ESI : 387
16	E37,E2		-CO ₂ H	FAB : 401

[0150] [表5]



Rf	RSyn	R ⁴	Data
10	10		ESI : 336
17	10		FAB : 350

[0151] [表6]

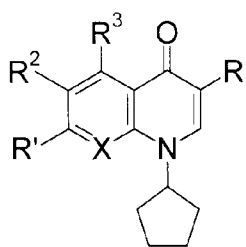


Rf	RSyn	R ⁴	Data
18	3	iPr	FAB : 269
19	3	-CH(Et) ₂	ESI : 297
3	3	cPen	FAB : 295
20	3	 (1RS,2RS,4SR)	FAB : 321
21	3		FAB : 341

[0152] [表7]

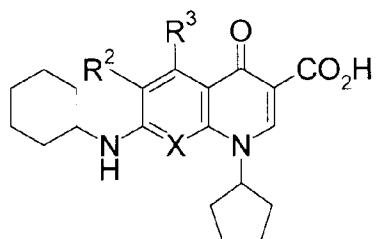
Rf	RSyn	Structure	Data
4	4		EI : 215
5	5		FAB : 386
22	4		ESI : 180

[0153] [表8]



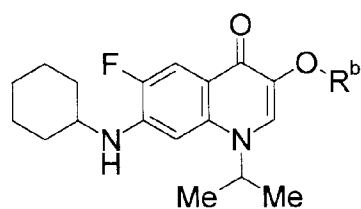
Rf	RSyn	X	R'	R ²	R ³	R	Data
6	6	CH	F	F	F	-CO ₂ Et	FAB : 340
23	9	N	Cl	F	H	-CO ₂ H	FAB : 311
24	5,6	CH	F	H	H	-CO ₂ Et	FAB : 304
9	9	CH	F	H	H	-CO ₂ H	FAB : 276

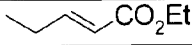
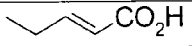
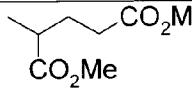
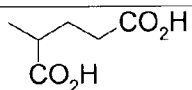
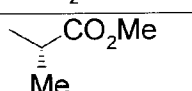
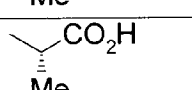
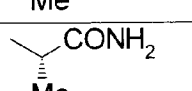
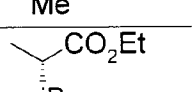
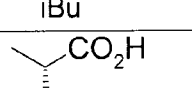
[0154] [表9]



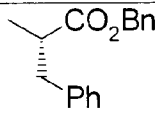
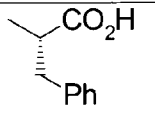
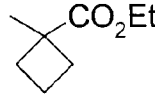
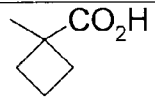
Rf	RSyn	X	R ²	R ³	Data
7	7	CH	F	F	FAB : 391
8	8	CH	F	-OBn	FAB : 479
25	E37	N	F	H	FAB : 374
26	E37	CH	H	II	FAB : 355

[0155] [表10]

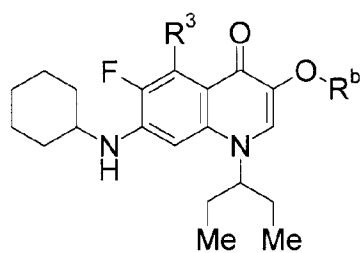


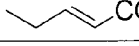
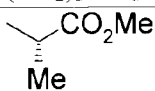
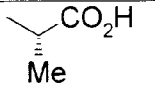
Ex	Syn	R ^b	Data
72	40	H	FAB: 319
27	27	-CH ₂ CO ₂ Et	FAB: 405
73	2	-CH ₂ CO ₂ H	FAB: 377
74	27	 CO ₂ Et	ESI: 431
75	2	 CO ₂ H	FAB: 403
53	53	-(CH ₂) ₃ CO ₂ Et	FAB: 433
76	2	-(CH ₂) ₃ CO ₂ H	FAB: 405
77	46	-CH(Me)C(O)NH-S(O) ₂ Me	FAB(Neg): 466
78	46	-CH(Me)C(O)NH-S(O) ₂ Ph	FAB: 530
79	12		FAB: 477
80	2		FAB: 449
81	12		FAB: 405
82	2		FAB: 391
83	Rfl		FAB: 390
84	12		ESI: 461
85	2		FAB: 433

[0156] [表11]

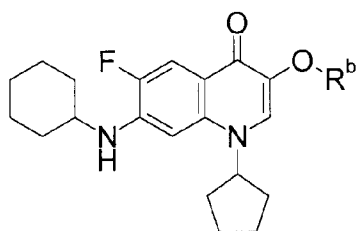
86	12		FAB: 557
87	2		ESI: 467
88	27		FAB: 445
89	2		FAB: 417

[0157] [表12]



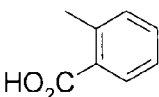
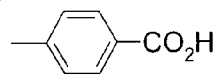
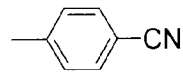
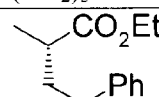
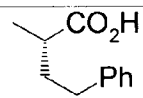
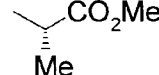
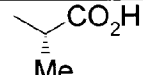
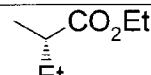
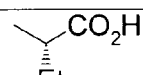
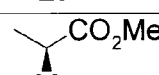
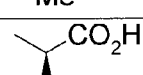
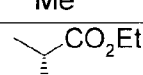
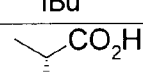
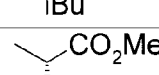
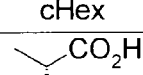
Ex	Syn	R ³	R ^b	Data
90	40	F	H	FAB: 365
91	27		-CH ₂ CO ₂ Et	FAB: 451
92	2		-CH ₂ CO ₂ H	FAB: 518
93	40	H	H	FAB: 347
94	27		-CH ₂ CO ₂ Et	FAB: 433
95	2		-CH ₂ CO ₂ H	FAB: 405
96	27			FAB: 459
97	27		-(CH ₂) ₃ -P(O)(OEt) ₂	FAB: 525
98	18		-(CH ₂) ₃ -PO ₃ H ₂	FAB: 469
99	12			FAB: 433
100	2			FAB: 419

[0158] [表13]

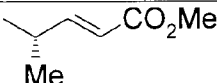
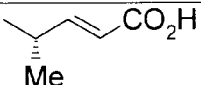
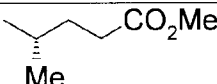
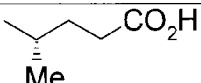
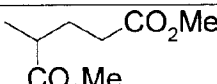
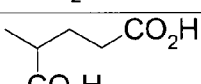
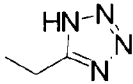
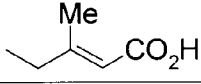
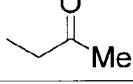
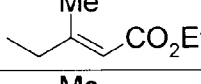
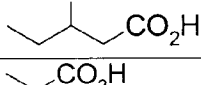
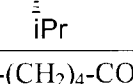
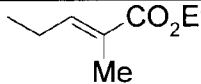
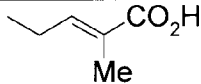
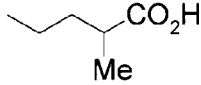


Ex	Syn	R ^b	Data
40	40	H	FAB: 345
101	27	-CH ₂ CO ₂ Et	FAB: 431
102	2	-CH ₂ CO ₂ H	FAB: 403
103	27	-C(Me) ₂ CO ₂ Et	FAB: 459
104	2	-C(Me) ₂ CO ₂ H	FAB: 431
105	11	-(CH ₂) ₃ CO ₂ Et	FAB: 459
106	2	-(CH ₂) ₃ CO ₂ H	FAB: 431
107	27	CO ₂ Et	FAB: 457
108	2	CO ₂ H	FAB: 429
109	24	CO ₂ Me	FAB: 519
110	11	-CH ₂ CH(Ph)CH ₂ CO ₂ Me	FAB: 521
111	2	-CH ₂ CH(Ph)CH ₂ CO ₂ H	FAB: 507
112	12	CO ₂ Bn	FAB: 583
113	2	CO ₂ H	FAB: 493
12	12	CO ₂ Bn	FAB: 583
114	2	CO ₂ H	FAB: 493
115	12	CO ₂ Et	FAB: 507
116	2	CO ₂ H	FAB: 479
117	13		FAB: 446

[0159] [表14]

118	14		FAB: 465
14	14		FAB: 465
13	13		FAB: 446
119	27	-CH ₂ C(O)Ph	FAB: 463
120	12	-(CH ₂) ₃ -OTBDMS	FAB: 517
121	27	-(CH ₂) ₂ -OH	FAB: 389
42	42	-(CH ₂) ₃ -OH	ESI: 403
122	12		FAB: 535
123	2		FAB: 507
124	12		FAB: 431
125	2		FAB: 417
126	27		FAB: 459
127	2		FAB: 431
128	12		FAB: 431
129	2		FAB: 417
130	12		FAB: 487
131	2		FAB: 459
132	12		FAB: 499
133	2		FAB: 485

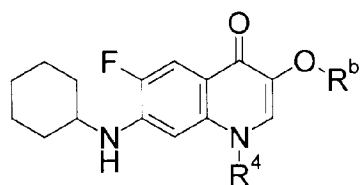
[0160] [表15]

134	12		FAB: 457
135	2		ACPI: 443
136	53		FAB: 459
137	2		FAB: 445
138	12		FAB: 503
139	2		FAB: 475
140	27	-CH ₂ CN	FAB: 384
32	32		FAB: 427
141	2		FAB: 443
142	27		FAB: 401
58	58		FAB: 471
143	53		FAB: 445
144	2		FAB: 445
145	12	-(CH ₂) ₄ -CO ₂ Me	FAB: 459
146	2	-(CH ₂) ₄ -CO ₂ H	FAB: 445
147	12		FAB: 471
148	2		FAB: 443
149	53		FAB: 445

[0161] [表16]

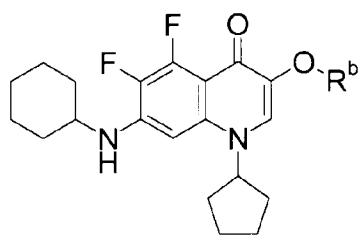
62	62		FAB: 417
63	63		FAB: 501
64	64		FAB: 443
65	65		FAB: 483
150	27		FAB: 493
151	2		FAB: 479

[0162] [表17]



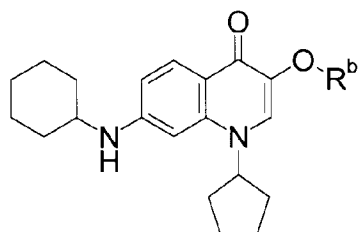
Ex	Syn	R ⁴	R ^b	Data
152	40		H	FAB: 371
153	27		-CH ₂ CO ₂ Et	FAB: 457
154	2		-CH ₂ CO ₂ H	FAB: 429
155	40		H	FAB: 359
156	27		-CH ₂ CO ₂ Et	FAB: 445
157	2		-CH ₂ CO ₂ H	FAB: 417
158	40	-CH ₂ CF ₃	H	FAB: 359
159	27		-CH ₂ CO ₂ Et	ESI: 445
160	2		-CH ₂ CO ₂ H	FAB: 417
161	40		H	FAB: 373
162	27		-CH ₂ CO ₂ Et	FAB: 459
163	2		-CH ₂ CO ₂ H	FAB: 431

[0163] [表18]



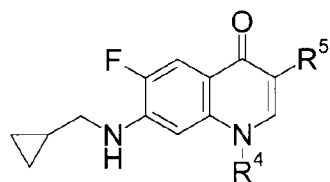
Ex	Syn	R ^b	Data
164	40	H	FAB: 363
165	12		FAB: 449
166	2		FAB: 435

[0164] [表19]



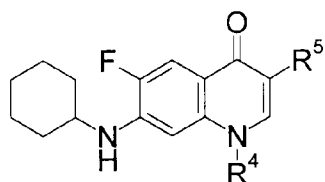
Ex	Syn	R ^b	Data
167	40	H	ESI: 327
168	2		FAB: 399
169	2		FAB: 413
170	12		FAB: 413
171	12		ESI: 427

[0165] [表20]



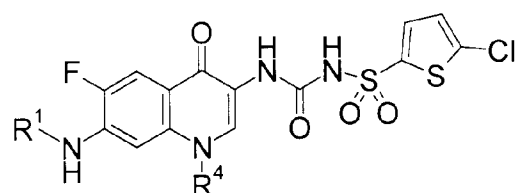
Ex	Syn	R ⁴	R ⁵	Data
172	37	iPr	-NO ₂	ESI: 320
173	11		-NH ₂	ESI: 290
174	37	-CH(Et) ₂	-NO ₂	ESI: 348
175	11		-NH ₂	ESI: 318
176	37	cPen	-NO ₂	FAB: 346
177	11		-NH ₂	ESI: 316

[0166] [表21]



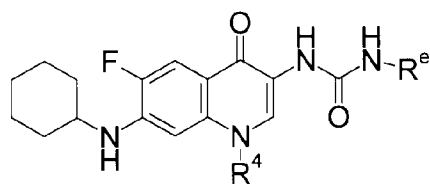
Ex	Syn	R ⁴	R ⁵	Data
178	37	iPr	-NO ₂	ESI: 348
179	11		-NH ₂	ESI: 318
180	37	-CH(Et) ₂	-NO ₂	FAB: 376
181	11		-NH ₂	FAB: 346
38	38		-NHMe	FAB: 360
182	9		-NHCH ₂ CO ₂ Et	FAB: 432
183	2		-NHCH ₂ CO ₂ H	ESI: 404
45	45		-N(Bn)CH ₂ CO ₂ Et	FAB: 522
184	2		-N(Bn)CH ₂ CO ₂ H	ESI: 494
185	10		-N(Bz)CH ₂ CO ₂ Et	FAB: 536
186	2		-N(Bz)CH ₂ CO ₂ H	FAB: 508
187	5			ESI: 514
37	37	cPen	-NO ₂	FAB: 374
188	11		-NH ₂	FAB: 344
189	9,2			ESI: 416
60	60			ESI(neg): 565
190	37		-NO ₂	FAB: 400
191	11		-NH ₂	FAB: 370
192	37		-NO ₂	FAB: 420
193	11		-NH ₂	FAB: 390

[0167] [表22]



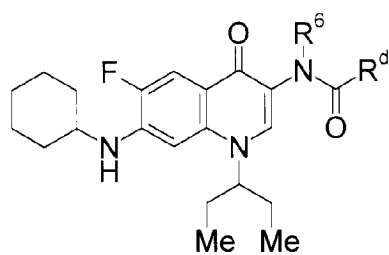
Ex	Syn	R ¹	R ⁴	Data
194	8	cPr-CH ₂ -	iPr	FAB: 513
195	8		cPen	ESI: 539
8	8	cHex	iPr	ESI: 541
196	8		-CH(Et) ₂	FAB : 569
197	8		cPen	FAB : 567

[0168] [表23]



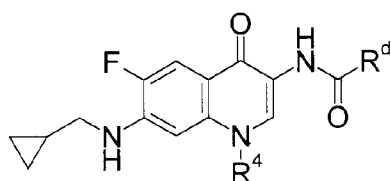
Ex	Syn	R ⁴	R ^e	Data
198	8	iPr	-SO ₂ -Ph	FAB: 501
199	8		-SO ₂ -Me	FAB: 439
200	8			FAB: 535
7	7	-CH(Et) ₂	-(CH ₂) ₂ -CO ₂ Et	FAB: 489
201	2		-(CH ₂) ₂ -CO ₂ H	ESI: 461
202	7		-(CH ₂) ₂ -CO ₂ H	ESI: 459
203	2	cPen	-(CH ₂) ₂ -CO ₂ Et	FAB: 487
204	7			FAB: 521
205	2			FAB : 507
206	7		-CH(Me)CH ₂ CO ₂ Et	FAB: 501
207	2		-CH(Me)CH ₂ CO ₂ H	FAB: 473

[0169] [表24]



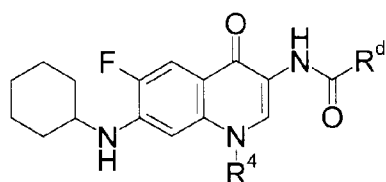
Ex	Syn	R ⁶	R ^d	Data
208	1	Me	-(CH ₂) ₂ -CO ₂ Et	FAB: 488
209	2		-(CH ₂) ₂ -CO ₂ H	FAB: 460
10	10	-CH ₂ CO ₂ Et	-(CH ₂) ₃ -CO ₂ Et	FAB: 574
210	2	-CH ₂ CO ₂ H	-(CH ₂) ₃ -CO ₂ H	FAB: 518

[0170] [表25]



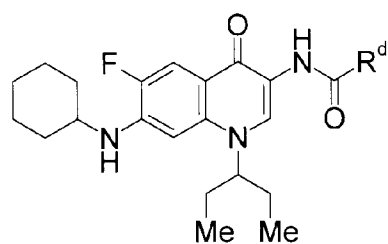
Ex	Syn	R ⁴	R ^d	Data
211	1	iPr	-(CH ₂) ₃ -CO ₂ Et	FAB: 432
212	2		-(CH ₂) ₃ -CO ₂ H	FAB: 404
213	1	-CH(Et) ₂	-(CH ₂) ₃ -CO ₂ Et	FAB: 460
214	2		-(CH ₂) ₃ -CO ₂ H	FAB: 432
215	1	cPen	-(CH ₂) ₃ -CO ₂ Et	ESI: 458
216	2		-(CH ₂) ₃ -CO ₂ H	FAB: 430
217	1			FAB: 478
218	2			FAB: 492

[0171] [表26]



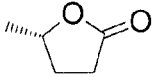
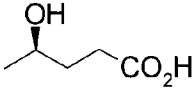
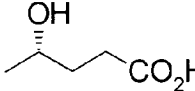
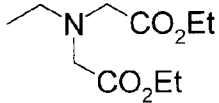
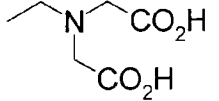
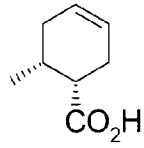
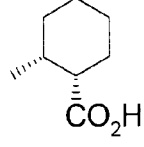
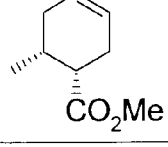
Ex	Syn	R ⁴	R ^d	Data
219	1	iPr	-(CH ₂) ₂ -CO ₂ Et	FAB: 446
220	2		-(CH ₂) ₂ -CO ₂ H	FAB: 418
221	1		-(CH ₂) ₃ -CO ₂ Et	FAB: 460
222	2		-(CH ₂) ₃ -CO ₂ H	FAB: 432
223	1		-(CH ₂) ₃ -CO ₂ -(CH ₂) ₂ -NMe ₂	FAB: 503
224	2			FAB: 460
225	1			FAB: 446
226	2		-(CH ₂) ₃ -CO ₂ Et	FAB: 512
227	1		-(CH ₂) ₃ -CO ₂ H	FAB: 484
228	2		-(CH ₂) ₃ -CO ₂ Et	FAB: 532
229	1		-(CH ₂) ₃ -CO ₂ H	FAB: 504

[0172] [表27]

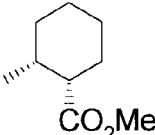
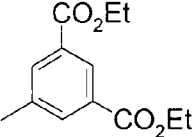
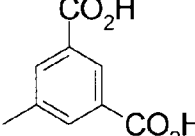


Ex	Syn	R ^d	Data
230	1	-CH ₂ CO ₂ Et	FAB: 460
231	2	-CH ₂ CO ₂ H	FAB: 432
232	1	-(CH ₂) ₂ CO ₂ Et	FAB: 474
233	2	-(CH ₂) ₂ CO ₂ H	FAB: 446
234	1	-(CH ₂) ₃ CO ₂ Et	FAB: 488
235	2	-(CH ₂) ₃ CO ₂ H	FAB: 460
236	1,2	-(CH ₂) ₄ -CO ₂ H	FAB: 474
237	2		FAB: 474
238	1		FAB: 460
239	2	-CH(Et)CO ₂ Et	FAB: 488
240	1	-CH(Et)CO ₂ H	FAB: 460
241	2	-C(Me) ₂ CO ₂ Et	FAB: 488
242	1	-C(Me) ₂ CO ₂ H	FAB: 460
243	2		FAB: 488
244	1		FAB: 474
245	2	-CH ₂ CH(Me)CH ₂ CO ₂ Me	FAB: 488
246	1	-CH ₂ CH(Me)CH ₂ CO ₂ H	FAB: 474
30	30		FAB: 500
247	11	-CH(Et)-(CH ₂) ₂ -CO ₂ Me	FAB: 502
248	2	-CH(Et)-(CH ₂) ₂ -CO ₂ H	FAB: 488
249	1		FAB: 458

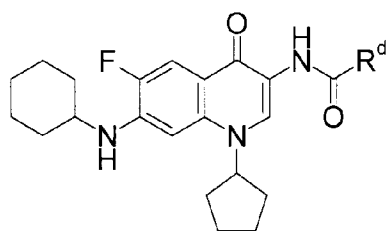
[0173] [表28]

250	1		FAB: 458
251	2		FAB: 476
252	2		FAB: 476
253	1	$-(CH_2)_2-CH(Ph)CO_2Et$	ESI: 564
254	2	$-(CH_2)_2-CH(Ph)CO_2H$	ESI: 536
255	2	$-CH_2CH(Ph)CH_2CO_2H$	FAB: 536
256	1	$-CH_2CH(Ph)CH_2CO_2Et$	FAB: 564
257	1	$-CH_2OCH_2CO_2Et$	ESI: 490
258	2	$-CH_2OCH_2CO_2H$	FAB: 462
9	9		ESI: 575
259	2		ESI: 519
260	2	$-(CH_2)_2-P(O)(OEt)_2$	FAB: 538
261	52	$-(CH_2)_2-PO_3Na_2$	FAB: 482($M^+ - 2Na + 3$)
262	1	$-CH_2NHBoc$	FAB: 503
28	28	$-CH_2NH_2$	FAB: 403; Sal: 2HCl
263	29	$-CH(Et)CH_2OH$	FAB: 446
264	2		ESI: 498
265	2		FAB: 500
266	1		FAB: 512

[0174] [表29]

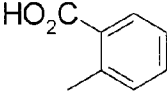
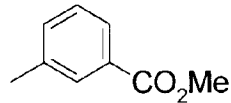
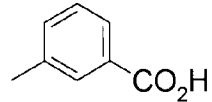
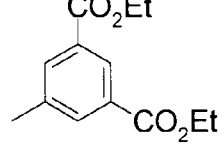
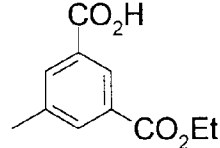
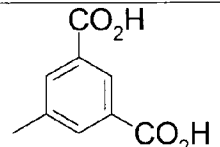
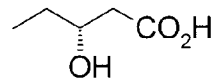
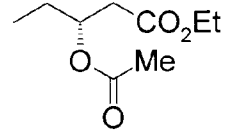
267	11	 <chem>C[C@H]1CCCC[C@@H]1C(=O)OC</chem>	ESI: 514
268	1	 <chem>CC(=C(C(=CC(=C)C)C(=O)OCC)C(=O)OCC)C</chem>	FAB: 594
269	2	 <chem>CC(=C(C(=CC(=C)C)C(=O)O)C(=O)O)C</chem>	FAB: 538

[0175] [表30]

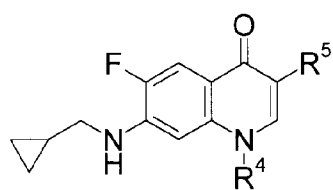


Ex	Syn	R ^d	Data
1	1	-(CH ₂) ₂ -CO ₂ Et	FAB: 472
2	2	-(CH ₂) ₂ -CO ₂ H	FAB: 444
270	1	-(CH ₂) ₃ -CO ₂ Et	FAB: 486
271	2	-(CH ₂) ₃ -CO ₂ H	FAB: 458
272	1	-(CH ₂) ₄ -CO ₂ Et	FAB: 500
273	2	-(CH ₂) ₄ -CO ₂ H	FAB: 472
274	1		FAB: 470
275	2		FAB: 442
276	1		APCI: 486
277	2		FAB: 472
278	1		FAB: 500
54	54		FAB: 460
279	1	-CH ₂ CH(Ph)CH ₂ CO ₂ Et	FAB: 562
280	2	-CH ₂ CH(Ph)CH ₂ CO ₂ H	FAB: 534
281	1	-(CH ₂) ₂ -P(O)(OEt) ₂	FAB: 536
282	3	-(CH ₂) ₂ -PO ₃ H ₂	FAB: 480 Sal: HBr
283	1		FAB: 506

[0176] [表31]

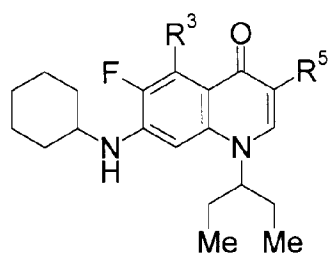
284	2		FAB: 492
285	1		FAB: 506
286	2		FAB: 492
287	1		FAB: 592
288	2		FAB: 564
289	2		FAB: 536
290	10	-CO ₂ Et	FAB: 444
291	2	-CO ₂ H	ESI: 416
292	2		FAB: 474
293	1		ESI: 544

[0177] [表32]



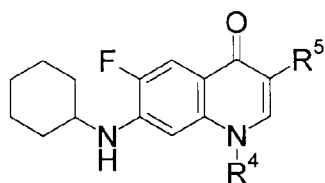
Ex	Syn	R ⁴	R ⁵	Data
294	29	cPen	-CH ₂ OH	FAB: 331
295	39		-CHO	FAB: 329
296	24			FAB: 399
297	2			ESI: 371
298	29	iPr	-CH ₂ OH	FAB: 305
299	39		-CHO	FAB: 303
300	24			FAB: 373
301	2			FAB: 345
46	46			FAB: 524

[0178] [表33]



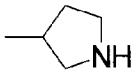
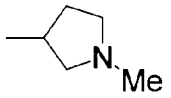
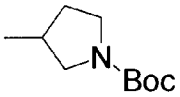
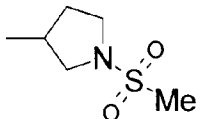
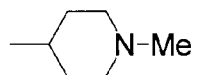
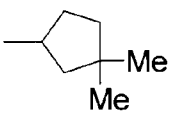
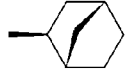
Ex	Syn	R^3	R^5	Data
302	29	F	-CH ₂ OH	FAB: 379
303	39		-CHO	FAB: 377
304	24		 CO ₂ Et	FAB: 447
305	2		 CO ₂ H	FAB: 419
306	29	-OBn	-CH ₂ OH	ESI: 467
307	11	-OH	-CH ₂ OH	ESI: 377
308	39		-CHO	FAB(Neg): 373
309	24		 CO ₂ Et	FAB: 445
310	2		 CO ₂ H	FAB: 417
311	2		 C(=O)N(CH ₂ CO ₂ H) ₂	ESI: 532
312	2		 C(=O)N(CH ₂ CO ₂ Et)(CH ₂ CO ₂ H)	FAB: 560
313	1		 C(=O)N(CH ₂ CO ₂ Et) ₂	FAB: 588
314	24		 P(O)(OEt) ₂	ESI: 509
315	3		 PO ₃ H ₂	ESI: 453 Sal: HBr

[0179] [表34]

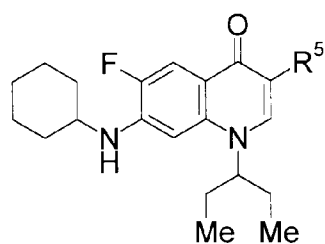


Ex	Syn	R ⁴	R ⁵	Data
316	29	Et	-CH ₂ OH	FAB: 319
317	39		-CHO	FAB: 317
318	29	iPr	-CH ₂ OH	FAB: 333
319	39		-CHO	FAB: 331
320	24			FAB: 401
321	2			ESI: 373
322	41			FAB: 446
323	46			FAB: 450
324	46			FAB: 512
325	55			ESI: 506
326	29		-CH ₂ OH	FAB: 361
327	29		-CH ₂ OH	FAB: 361
328	39		-CHO	FAB: 359
329	24			FAB: 429
330	2			FAB: 401
331	29		-CH ₂ OH	FAB: 361
332	39		-CHO	FAB: 359
333	24			FAB: 429
334	2			FAB: 401

[0180] [表35]

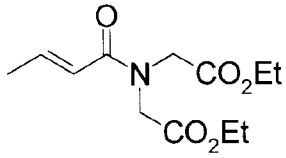
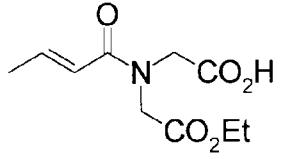
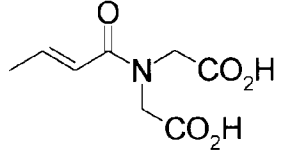
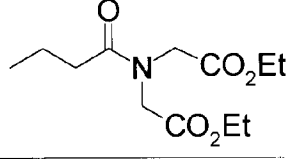
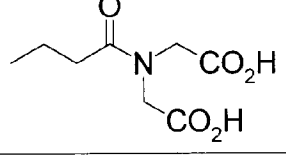
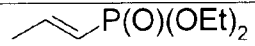
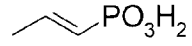
335	28		-CH ₂ OH	FAB: 360 Sal: 2HCl
336	5		-CH ₂ OH	FAB: 374
337	29		-CH ₂ OH	FAB: 460
338	29		-CH ₂ OH	FAB: 438
339	29		-CH ₂ OH	FAB: 388
340	29	-CH(Me)(cBu)	-CH ₂ OH	FAB: 373
341	39		-CHO	FAB: 371
342	29	-CH ₂ CF ₃	-CH ₂ OH	FAB: 373
343	39		-CHO	FAB: 371
344	29		-CH ₂ OH	FAB: 387
345	39		-CHO	FAB: 385
346	29		-CH ₂ OH	FAB: 385
347	39		-CHO	FAB: 383

[0181] [表36]

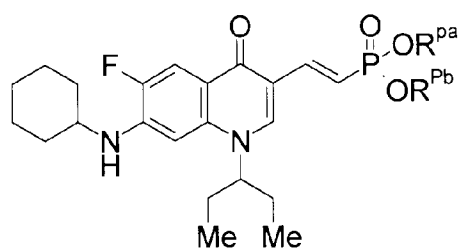


Ex	Syn	R ⁵	Data
348	29	-CH ₂ OH	FAB: 361
349	39	-CHO	FAB: 359
350	11	-(CH ₂) ₄ -OH	FAB: 403
351	6		ESI(Neg): 427
352	29		ESI: 387
59	59		FAB: 491
353	24		FAB: 429
354	2		FAB: 401
355	11	-(CH ₂) ₂ -CO ₂ Et	FAB: 431
356	2	-(CH ₂) ₂ -CO ₂ H	FAB: 403
357	24		ESI(Neg): 445
358	2		FAB: 419
359	24		ESI(Neg): 461
360	2		FAB: 435
57	57		ESI: 473
361	2		FAB: 445
362	1		FAB: 486
363	2		FAB: 458

[0182] [表37]

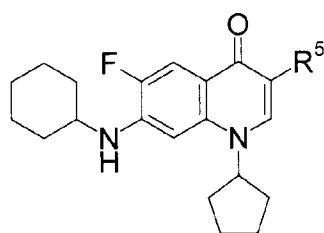
364	1		FAB: 572
365	2		ESI: 544
366	2		FAB: 516
367	11		FAB: 574
368	2		ESI(Neg): 516
369	11	$-(\text{CH}_2)_2-\text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2$	FAB: 495
370	18	$-(\text{CH}_2)_2-\text{PO}_3\text{H}_2$	FAB: 439
21	21	$-(\text{CH}_2)_4-\text{Br}$	FAB: 465
22	22	$-(\text{CH}_2)_4-\text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2$	FAB: 523
371	18	$-(\text{CH}_2)_4-\text{PO}_3\text{H}_2$	FAB: 467 Sal: HCl
44	44	$-\text{CH}(\text{OH})\text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2$	FAB: 497
372	18	$-\text{CH}(\text{OH})\text{PO}_3\text{H}_2$	FAB: 441
23	23	$-\text{CH}(\text{OH})\text{CF}_2\text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2$	ESI(Neg) : 545
373	18	$-\text{CH}(\text{OH})\text{CF}_2\text{PO}_3\text{H}_2$	FAB: 491
374	24		FAB: 493
3	3		FAB: 437 Sal: HBr
18	18		FAB: 437

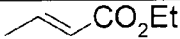
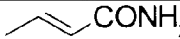
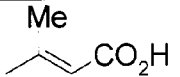
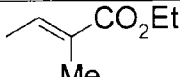
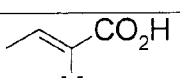
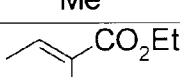
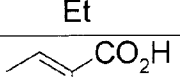
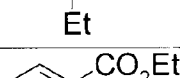
[0183] [表38]



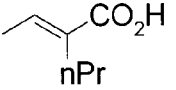
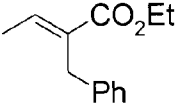
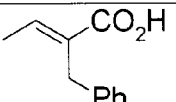
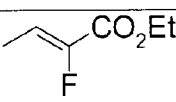
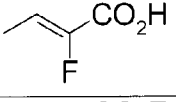
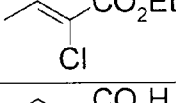
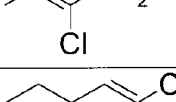
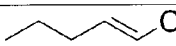
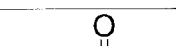
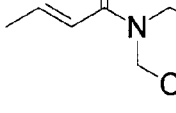
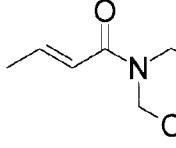
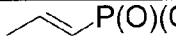
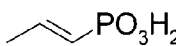
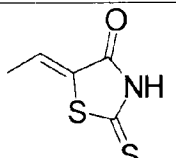
Ex	Syn	R^{pa}	R^{pb}	Data
375	26	H	$-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{OiPr}$	FAB: 553
26	26	H	$-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{OtBu}$	FAB(Neg): 549
25	25	$-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{OtBu}$	$-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{OtBu}$	FAB: 665
376	25	$-\text{CH}(\text{Me})\text{OC}(\text{O})\text{-cHex}$	$-\text{CH}(\text{Me})\text{OC}(\text{O})\text{-cHex}$	ESI: 777
377	25	$-\text{CH}(\text{Me})\text{OC}(\text{O})\text{-tBu}$	$-\text{CH}(\text{Me})\text{OC}(\text{O})\text{-tBu}$	FAB: 693

[0184] [表39]

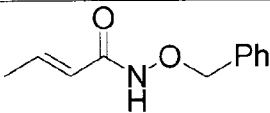
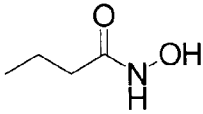
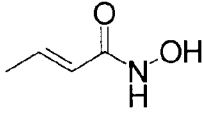
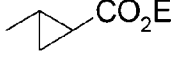
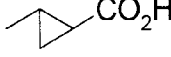
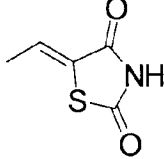
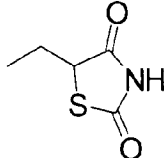
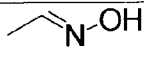
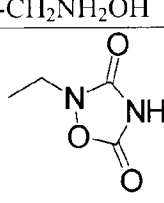
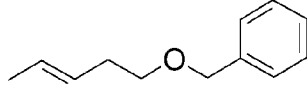
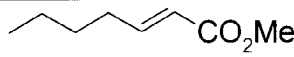
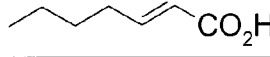


Ex	Syn	R ⁵	Data
29	29	-CH ₂ OH	FAB: 359
39	39	-CHO	FAB: 357
19	19	-(CH ₂) ₂ -OH	FAB: 373
31	31	-(CH ₂) ₃ -OH	FAB: 387
43	43	Ac	FAB: 371
378	2	-(CH ₂) ₂ -CO ₂ H	FAB: 401
16	16	-CH(OH)CO ₂ Me	FAB: 417
15	15	-CH(OH)CO ₂ H	FAB: 403
17	17	-CH(CO ₂ Me)-OCH ₂ CO ₂ Et	FAB: 503
379	2	-CH(CO ₂ H)-OCH ₂ CO ₂ H	FAB: 461
20	20	-CH ₂ CO ₂ H	FAB: 387
11	11	-(CH ₂) ₂ -CO ₂ Et	FAB: 429
24	24	 CO ₂ Et	FAB: 427
380	2	 CO ₂ H	FAB: 399
55	55	 CONH ₂	FAB: 398
381	57,2	 CO ₂ H	ESI: 413
382	24	 CO ₂ Et	FAB: 441
383	2	 CO ₂ H	FAB: 413
384	24	 CO ₂ Et	FAB: 455
385	2	 CO ₂ H	FAB: 427
386	24	 CO ₂ Et	FAB: 441

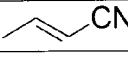
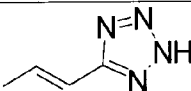
[0185] [表40]

387	2		FAB: 469
388	24		FAB: 517
389	2		FAB: 489
390	24		FAB: 445
391	2		FAB: 417
392	24		FAB: 461
393	2		ESI: 433
48	48		FAB: 455
394	2		ESI: 427
395	1		FAB: 570
396	2		ESI: 514
397	24		FAB: 491
398	3		ESI: 435 Sal: HBr
41	41		FAB: 472

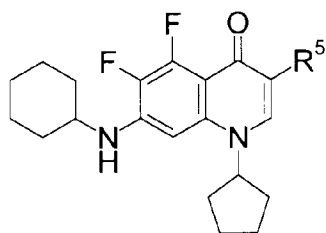
[0186] [表41]

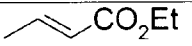
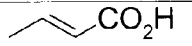
399	1		FAB: 504
400	11		FAB: 416
401	55		FAB: 414
61	61		FAB: 441
402	2		FAB: 413
403	41		ESI: 456
404	11		FAB: 458
69	69		FAB: 372
70	70	$-\text{CH}_2\text{NH}_2\text{OH}$	FAB: 374
66	66		FAB: 443
405	59		FAB: 489
406	11	$-(\text{CH}_2)_4\text{-OH}$	FAB: 401
67	67	$-(\text{CH}_2)_3\text{-CHO}$	ESI: 399
68	68		FAB: 455
407	2		ESI: 441

[0187] [表42]

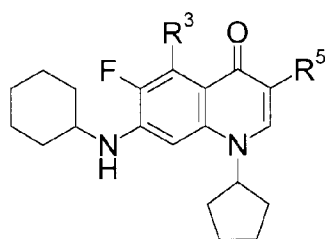
408	24		FAB: 380
409	32		FAB: 423

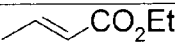
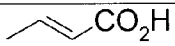
[0188] [表43]



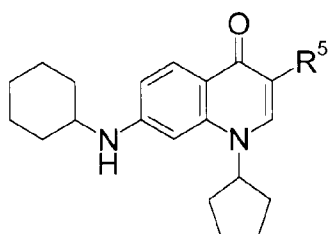
Ex	Syn	R ⁵	Data
410	29	-CH ₂ OH	FAB: 377
411	39	-CHO	FAB: 375
412	24	 CO ₂ Et	FAB: 445
413	2	 CO ₂ H	FAB: 417

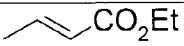
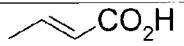
[0189] [表44]



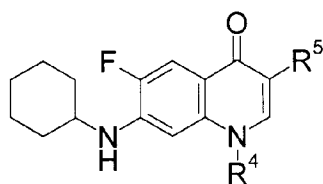
Ex	Syn	R ³	R ⁵	Data
414	29	-OBn	-CH ₂ OH	FAB: 465
415	11	-OH	-CH ₂ OH	FAB: 375
416	39	-OH	-CHO	FAB: 373
417	24	-OH	 CO ₂ Et	FAB: 443
418	2	-OH	 CO ₂ H	ESI: 415

[0190] [表45]



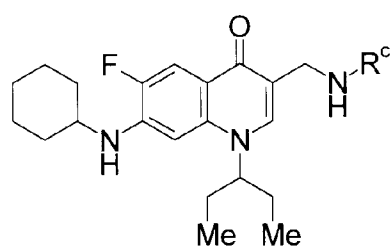
Ex	Syn	R ⁵	Data
419	29	-CH ₂ OH	FAB: 341
420	39	-CHO	FAB: 339
421	24	 CO ₂ Et	FAB: 409
422	2	 CO ₂ H	FAB: 381

[0191] [表46]



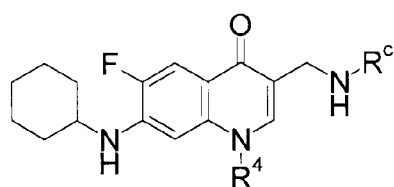
Ex	Syn	R ⁴	R ⁵	Data
423	33	Et	CN	FAB: 314
424	34		-CH ₂ NHBoc	FAB: 418
425	33	-CH(Et) ₂	CN	FAB: 356
35	35		-CH ₂ NHBoc	FAB: 460
426	4			FAB: 528
427	2			FAB: 500
428	8			FAB: 583
33	33	cPen	CN	FAB: 354
34	34		-CH ₂ NHBoc	FAB: 458
429	1			FAB: 456
430	33		CN	FAB: 356
431	34		-CH ₂ NHBoc	FAB: 460
432	33		CN	FAB: 455
433	28		CN	FAB: 355 Sal: 2HCl
434	5		CN	FAB: 369
435	35		-CH ₂ NHBoc	FAB: 473

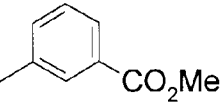
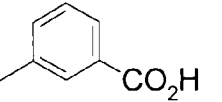
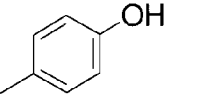
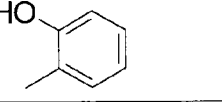
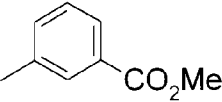
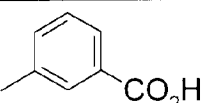
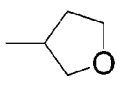
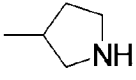
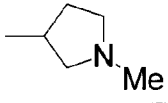
[0192] [表47]



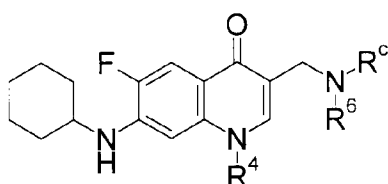
Ex	Syn	R^c	Data
436	28	H	FAB: 360; Sal: 2HCl
437	9	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$	FAB: 446
438	2	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	FAB: 418
439	4	$-(\text{CH}_2)_3-\text{CO}_2\text{Et}$	FAB: 474
440	2	$-(\text{CH}_2)_3-\text{CO}_2\text{H}$	ESI (Neg): 444
441	4		FAB: 518
442	2		FAB: 490; Sal: AcOH
5	5	$-\text{CH}(\text{Me})\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2$	ESI: 538
443	3	$-\text{CH}(\text{Me})\text{CH}_2\text{PO}_3\text{H}_2$	ESI: 482; Sal: 2HBr
444	4,49	$-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2$	FAB: 560; Sal: HCl
445	3	$-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{PO}_3\text{H}_2$	FAB: 504; Sal: HBr

[0193] [表48]



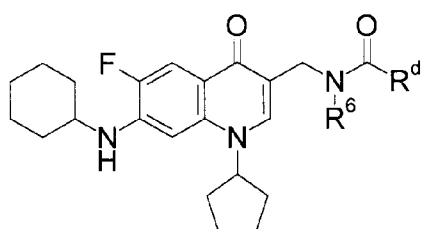
Ex	Syn	R ⁴	R ^c	Data
446	28	Et	H	FAB: 318; Sal: 2HCl
49	9,49		-CH ₂ CO ₂ Et	FAB: 404; Sal: HCl
447	2		-CH ₂ CO ₂ H	FAB: 376; Sal: HCl
448	4	iPr		FAB: 466
449	2			FAB: 452
450	28	cPen	H	FAB: 358; Sal: 2HCl
56	56		-CH ₂ CO ₂ Et	FAB: 444; Sal: HCl
4	4			FAB: 450
451	4			FAB: 450
452	4			FAB: 492
453	2			FAB: 478
47	47		H	FAB: 360; Sal: TFA
454	4		-(CH ₂) ₃ -OH	FAB: 418
50	4,50		-CH ₂ CO ₂ Et	FAB: 418; Sal: Oxa
51	51		-CH ₂ CO ₂ H	FAB: 418; Sal: TFA
36	36		H	ESI: 359; Sal: 2HCl
455	28		H	FAB: 373; Sal: 3HCl

[0194] [表49]



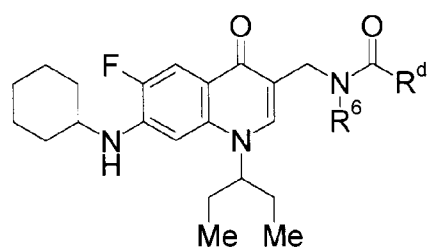
Ex	Syn	R ⁴	R ⁶	R ^c	Data
456	2	Et	Me	-CH ₂ CO ₂ H	FAB: 390
457	4,49			-CH ₂ CO ₂ Et	FAB: 418 Sal: HCl
458	5,49	-CH(Et) ₂	Me	-CH ₂ CF ₂ P(O)(OEt) ₂	FAB: 574 Sal: HCl
459	52		Me	-CH ₂ CF ₂ PO ₃ Na ₂	ESI: 518(M ⁺ -2Na+3)
460	9,49		-CH ₂ CO ₂ Et	-CH ₂ CO ₂ Et	FAB: 532 Sal: HCl
461	2		-CH ₂ CO ₂ H	-CH ₂ CO ₂ H	FAB: 476

[0195] [表50]



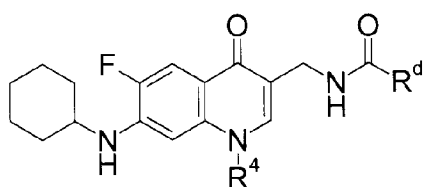
Ex	Syn	R ⁶	R ^d	Data
462	10	-CH ₂ CO ₂ Et	Ph	FAB: 548
463	2	-CH ₂ CO ₂ H		FAB: 520
464	10	-CH ₂ CO ₂ Et		FAB: 564
465	2	-CH ₂ CO ₂ H		FAB: 536
466	1	-CH ₂ CO ₂ Et		FAB: 654
467	11			
468	2	-CH ₂ CO ₂ H		FAB: 536

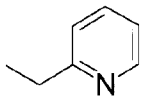
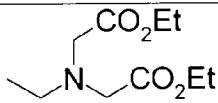
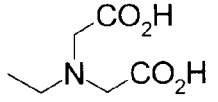
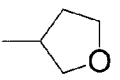
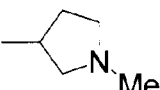
[0196] [表51]



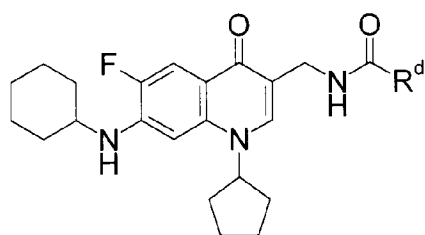
Ex	Syn	R ⁶	R ^d	Data
52	52	-CH ₂ CF ₂ PO ₃ Na ₂	Me	ESI: 546(M ⁺ -2Na+3)
469	6	-CH ₂ CF ₂ P(O)(OEt) ₂		FAB: 602
6	6	-(CH ₂) ₃ -CO ₂ Et		FAB: 516
470	2	-(CH ₂) ₃ -CO ₂ H		FAB: 488
471	10	-CH ₂ CO ₂ Et	-(CH ₂) ₂ -CO ₂ Et	ESI: 574
472	2	-CH ₂ CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ -CO ₂ H	FAB: 518

[0197] [表52]



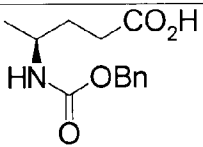
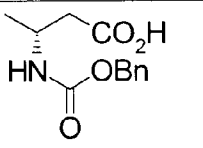
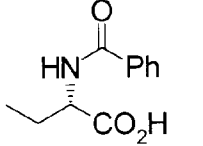
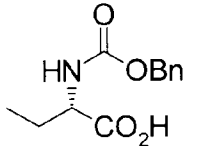
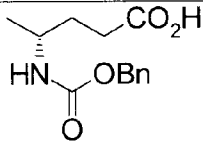
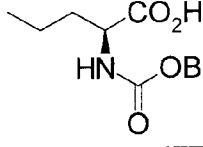
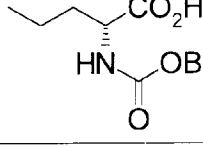
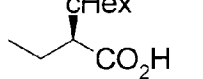
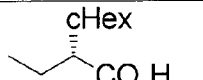
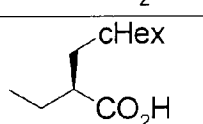
Ex	Syn	R ⁴	R ^d	Data
473	10	Et	-(CH ₂) ₂ -CO ₂ Et	FAB: 446
474	2		-(CH ₂) ₂ -CO ₂ H	FAB: 418
475	1		-CH ₂ P(O)(OEt) ₂	FAB: 496
476	18		-CH ₂ PO ₃ H ₂	ESI: 440
477	1			FAB: 437
478	10	-CH(Et) ₂	-(CH ₂) ₂ -CO ₂ Et	FAB: 488
479	2		-(CH ₂) ₂ -CO ₂ H	FAB: 460
480	10,9			ESI: 589
481	2			FAB(Neg): 531
482	1		-CH ₂ P(O)(OEt) ₂	FAB: 538
483	18		-CH ₂ PO ₃ H ₂	FAB: 482
484	1		-CHFP(O)(OEt) ₂	FAB: 556
485	18		-CHFPO ₃ H ₂	FAB: 500
486	10		-CF ₂ P(O)(OEt) ₂	FAB: 574
487	18		-CF ₂ PO ₃ H ₂	FAB: 518
488	1	cPen	-CH ₂ OH	FAB: 416
489	10		-(CH ₂) ₂ -CO ₂ Et	FAB: 486
490	2		-(CH ₂) ₂ -CO ₂ H	FAB: 458
491	1		-CH ₂ P(O)(OEt) ₂	FAB: 536
492	18		-CH ₂ PO ₃ H ₂	FAB (Neg): 478
493	10		-(CH ₂) ₂ -CO ₂ Et	FAB: 488
494	2		-(CH ₂) ₂ -CO ₂ H	FAB: 460
495	10		-(CH ₂) ₂ -CO ₂ Et	FAB: 501
496	2		-(CH ₂) ₂ -CO ₂ H	FAB: 473

[0198] [表53]

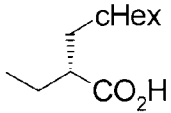
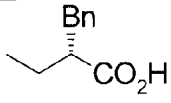
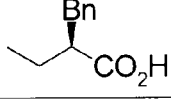
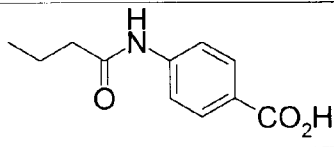
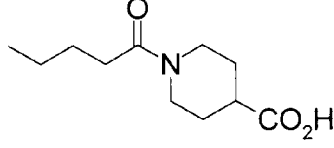
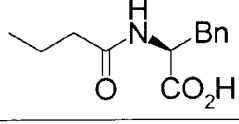
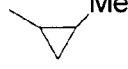
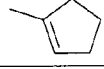
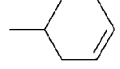
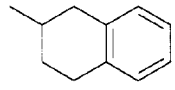
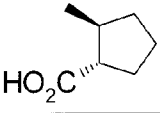


Ex	Syn	R ^d	Data
497	1	-CH(Me)-nPr	ESI : 456
498	1	-C(Me) ₂ .nPr	ESI : 470
499	1	-C(Me) ₂ -nBu	ESI : 484
500	1		ESI : 426
501	1	-CH ₂ CF ₃	ESI : 468
502	1	-CH ₂ CH(Me)CF ₃	ESI : 496
503	1	-CH ₂ OH	ESI : 416
504	1	-CH ₂ OEt	ESI : 444
505	1	-CH ₂ CN	ESI : 425
506	1		ESI : 488
507	1,2	-(CH ₂) ₂ -CO ₂ H	ESI : 458
508	1	-(CH ₂) ₃ -CO ₂ Et	ESI : 500
509	1,2		ESI : 486
510	1,2		ESI : 500
511	1,2		ESI : 514
512	1,2		ESI : 514
513	1,2		ESI : 456
514	1,2		ESI : 550

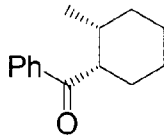
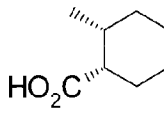
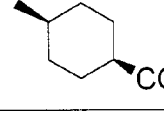
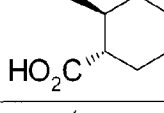
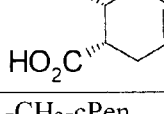
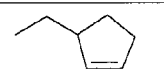
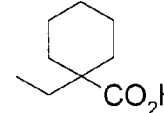
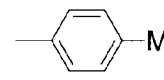
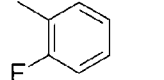
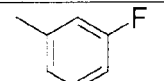
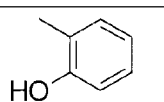
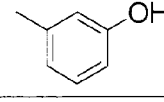
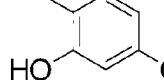
[0199] [表54]

515	1,2		ESI : 621
516	1,2		ESI : 607
517	1,2		ESI : 577
518	1,2		ESI : 607
519	1,2		ESI : 621
520	1,2		ESI : 621
521	1,2		ESI : 621
522	1,2		ESI : 540
523	1,2		ESI : 540
524	1,2		ESI : 554

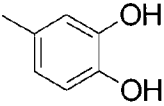
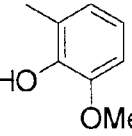
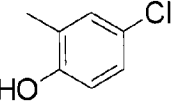
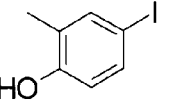
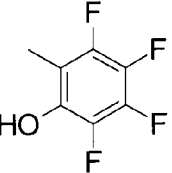
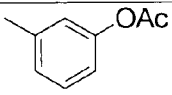
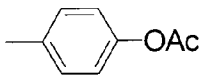
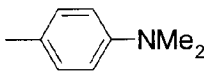
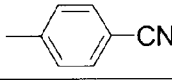
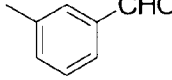
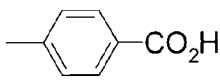
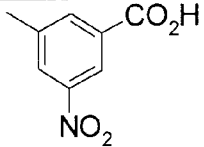
[0200] [表55]

525	1,2		ESI : 554
526	1,2		ESI : 548
527	1,2		ESI : 548
528	1,2	-CH(Ph)CH ₂ CO ₂ H	ESI : 534
529	1		ESI : 577
530	1,2		ESI : 569
531	1,2		ESI : 605
532	1		ESI : 440
533	1	cBu	ESI : 440
534	1	cPen	ESI : 454
535	1	cHex	ESI : 468
536	1		ESI : 452
537	1		ESI : 466
538	1		ESI : 516
539	1,2		ESI : 498

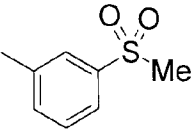
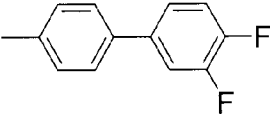
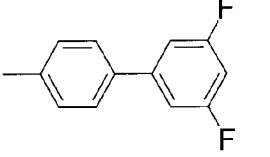
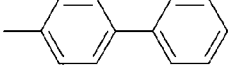
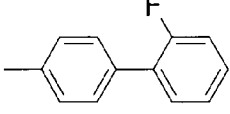
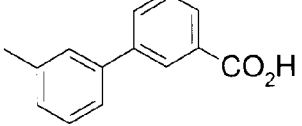
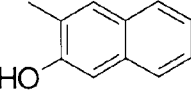
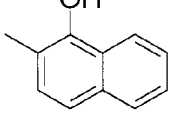
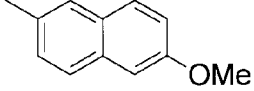
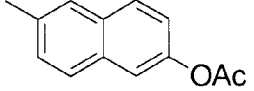
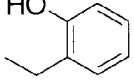
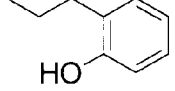
[0201] [表56]

540	1		ESI : 572
541	1,2		ESI : 512
542	1,2		ESI : 512
543	1,2		ESI : 512
544	1,2		ESI : 510
545	1	-CH ₂ -cPen	ESI : 468
546	1		ESI : 466
547	1,2		ESI : 526
548	1		ESI : 476
549	1		ESI : 480
550	1		ESI : 480
551	1		ESI : 478
552	1		ESI : 478
553	1		ESI : 494

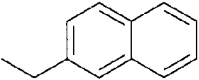
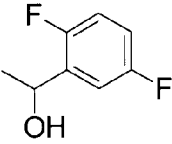
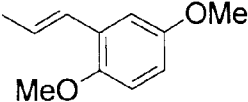
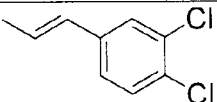
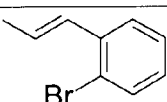
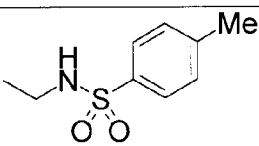
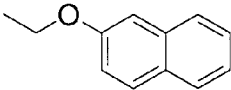
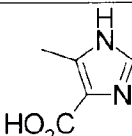
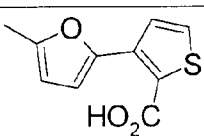
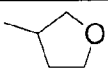
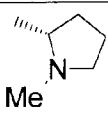
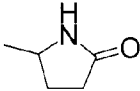
[0202] [表57]

554	1		ESI : 494
555	1		ESI : 508
556	1		ESI : 512
557	1		ESI : 604
558	1		ESI : 550
559	1		ESI : 520
560	1		ESI : 520
561	1		ESI : 505
562	1		ESI : 487
563	1		ESI : 490
564	1,2		ESI : 506
565	1,2		ESI : 551

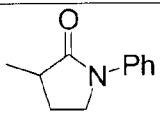
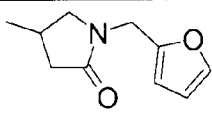
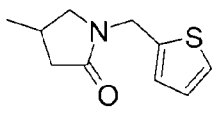
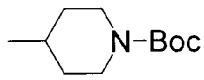
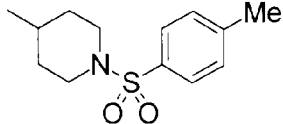
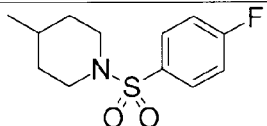
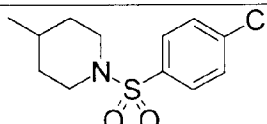
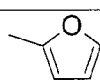
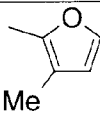
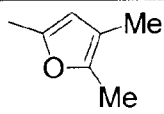
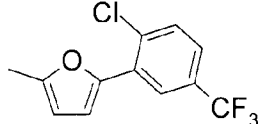
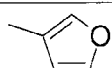
[0203] [表58]

566	1		ESI : 540
567	1		ESI : 574
568	1		ESI : 574
569	1		ESI : 538
570	1		ESI : 556
571	1,2		ESI : 582
572	1		ESI : 528
573	1		ESI : 528
574	1		ESI : 542
575	1		ESI : 570
576	1		ESI : 492
577	1		ESI : 506

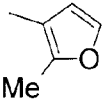
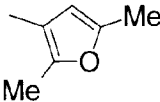
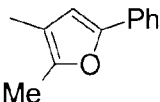
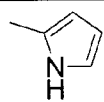
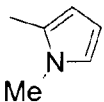
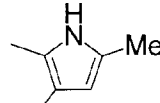
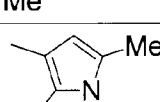
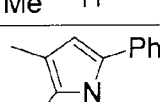
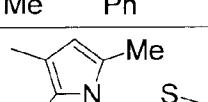
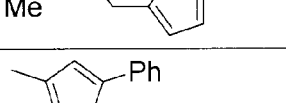
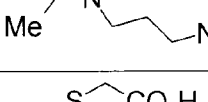
[0204] [表59]

578	1	$-(CH_2)_4-Ph$	ESI : 518
579	1		ESI : 526
580	1		ESI : 528
581	1		ESI : 548
582	1		ESI : 556
583	1		ESI : 566
584	1		ESI : 569
585	1		ESI : 542
586	1,2		ESI : 496
587	1,2		ESI : 578
588	1		ESI : 456
589	1		ESI : 469
590	1		ESI : 469

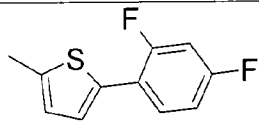
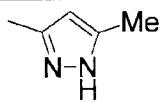
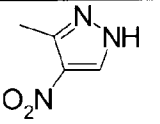
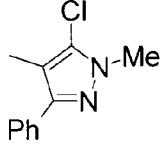
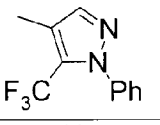
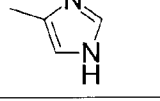
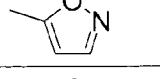
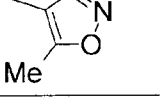
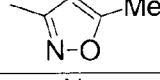
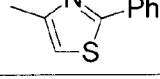
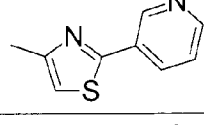
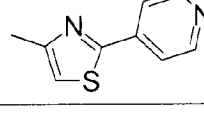
[0205] [表60]

591	1		ESI : 545
592	1		ESI : 549
593	1		ESI : 565
594	1		ESI : 569
595	1		ESI : 623
596	1		ESI : 627
597	1		ESI : 643
598	1		ESI : 452
599	1		ESI : 466
600	1		ESI : 480
601	1		ESI : 630
602	1		ESI : 452

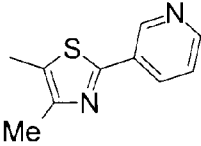
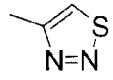
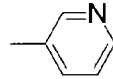
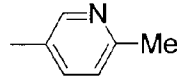
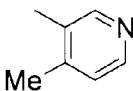
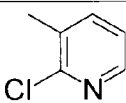
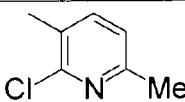
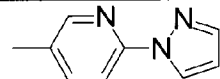
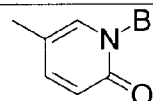
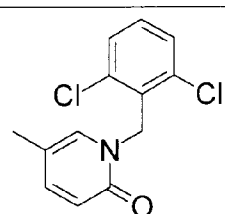
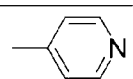
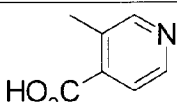
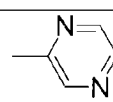
[0206] [表61]

603	1		ESI : 466
604	1		ESI : 480
605	1		ESI : 542
606	1		ESI : 451
607	1		ESI : 465
608	1		ESI : 479
609	1		ESI : 479
610	1		ESI : 617
611	1		ESI : 575
612	1		ESI : 668
613	1,2		ESI : 558

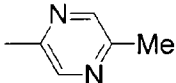
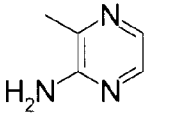
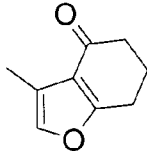
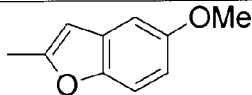
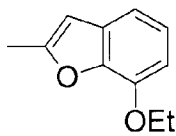
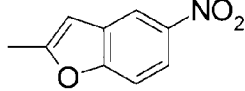
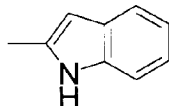
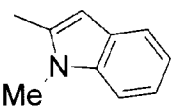
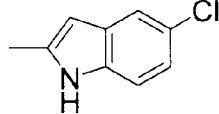
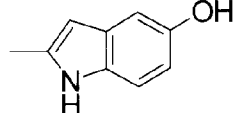
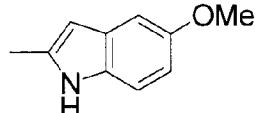
[0207] [表62]

614	1		ESI : 580
615	1		ESI : 466
616	1		ESI : 497
617	1		ESI : 576
618	1		ESI : 596
619	1		ESI : 452
620	1		ESI : 453
621	1		ESI : 467
622	1		ESI : 467
623	1		ESI : 545
624	1		ESI : 546
625	1		ESI : 546

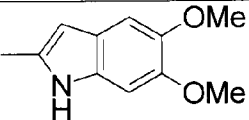
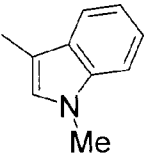
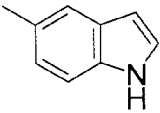
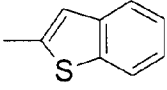
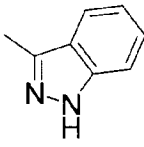
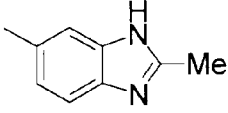
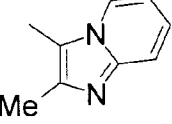
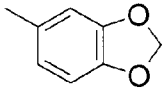
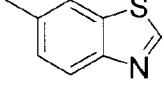
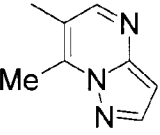
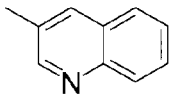
[0208] [表63]

626	1		ESI : 560
627	1		ESI : 470
628	1		ESI : 463
629	1		ESI : 477
630	1		ESI : 477
631	1		ESI : 497
632	1		ESI : 511
633	1		ESI : 529
634	1		ESI : 569
635	1		ESI : 637
636	1		ESI : 463
637	1,2		ESI : 507
638	1		ESI : 464

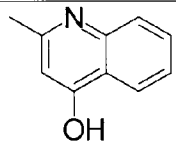
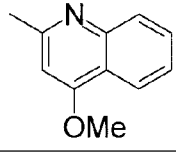
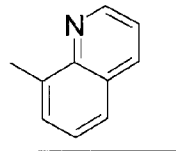
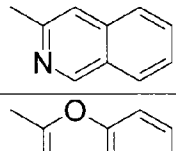
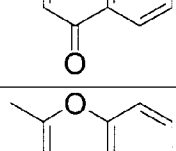
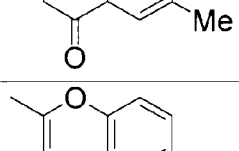
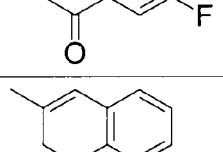
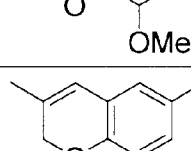
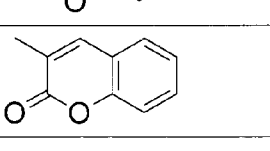
[0209] [表64]

639	1		ESI : 478
640	1		ESI : 479
641	1		ESI : 520
642	1		ESI : 532
643	1		ESI : 546
644	1		ESI : 547
645	1		ESI : 501
646	1		ESI : 515
647	1		ESI : 535
648	1		ESI : 517
649	1		ESI : 531

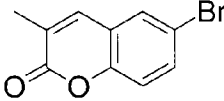
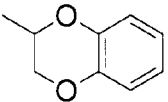
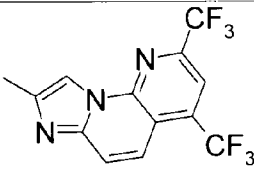
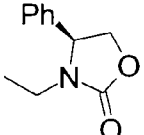
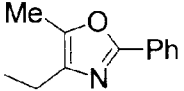
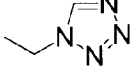
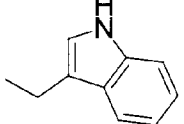
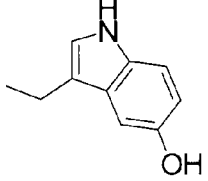
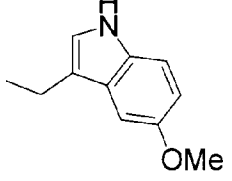
[0210] [表65]

650	1		ESI : 561
651	1		ESI : 515
652	1		ESI : 501
653	1		ESI : 518
654	1		ESI : 502
655	1		ESI : 516
656	1		ESI : 516
657	1		ESI : 506
658	1		ESI : 519
659	1		ESI : 531
660	1		ESI : 513

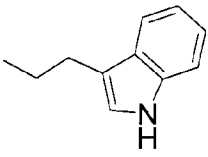
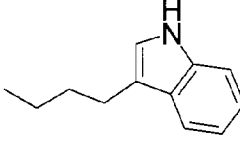
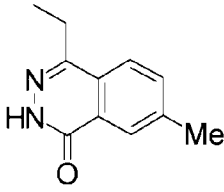
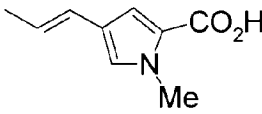
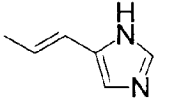
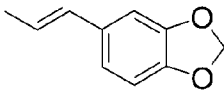
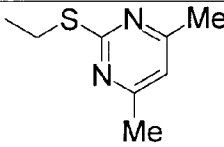
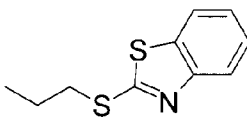
[0211] [表66]

661	1		ESI : 529
662	1		ESI : 543
663	1		ESI : 513
664	1		ESI : 513
665	1		ESI : 530
666	1		ESI : 544
667	1		ESI : 548
668	1		ESI : 546
669	1		ESI : 546
670	1		ESI : 530

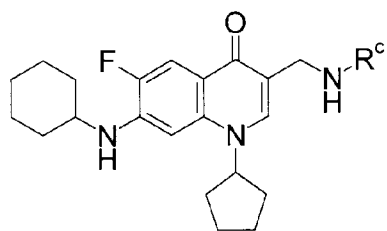
[0212] [表67]

671	1		ESI : 608
672	1		ESI : 520
673	1		ESI : 689
674	1		ESI : 561
675	1		ESI : 557
676	1		ESI : 468
677	1		ESI : 515
678	1		ESI : 531
679	1		ESI : 545

[0213] [表68]

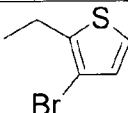
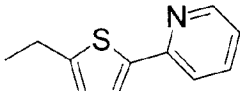
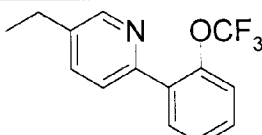
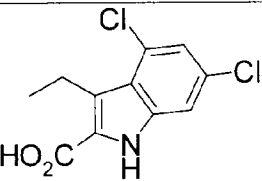
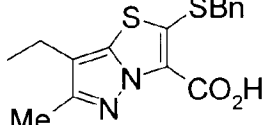
680	1		ESI : 529
681	1		ESI : 543
682	1		ESI : 544
683	1,2		ESI : 535
684	1		ESI : 478
685	1		ESI : 532
686	1		ESI : 538
687	1		ESI : 579

[0214] [表69]

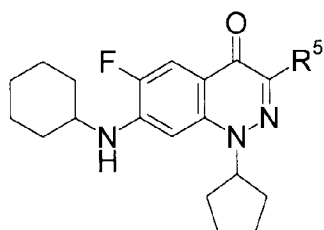


Ex	Syn	R ^c	Data
688	5		ESI : 484
689	5		ESI : 484
690	5		ESI : 464
691	5		ESI : 492
692	5		ESI : 522
693	5		ESI : 482
694	5,2		ESI : 592
695	5		ESI : 532

[0215] [表70]

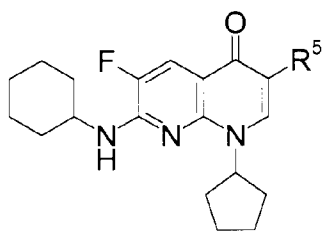
696	5		ESI : 532
697	5		ESI : 531
698	5		ESI : 609
699	5,2		ESI : 599
700	5,2		ESI : 674

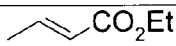
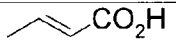
[0216] [表71]



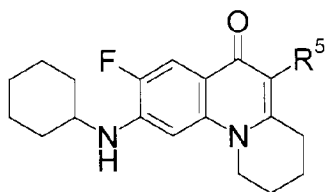
Ex	Syn	R ⁵	Data
701	29	-CH ₂ OH	FAB: 360
702	39	-CHO	FAB: 358
703	24	 CO ₂ Et	FAB: 428
704	2	 CO ₂ H	FAB: 400

[0217] [表72]



Ex	Syn	R ⁵	Data
705	29	-CH ₂ OH	FAB: 360
706	39	-CHO	FAB: 358
707	24	 CO ₂ Et	FAB: 428
708	2	 CO ₂ H	FAB: 400

[0218] [表73]



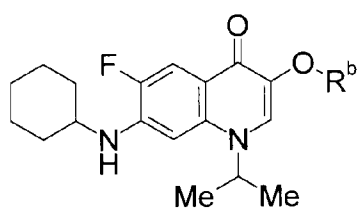
Ex	Syn	R ⁵	Data
709	40	-OH	FAB: 331
710	27	-OCH ₂ CO ₂ Et	FAB: 417
711	2	-OCH ₂ CO ₂ H	FAB: 389
712	71	-CH ₂ OH	FAB: 345
713	39	-CHO	FAB: 343

[0219] [表74]

Ex	Data
32	NMR(DMSO-d ₆) δ; 1.11-1.48(m,5H), 1.60-1.68(m,1H), 1.70-1.84(m,8H), 1.90-1.99(m,2H), 2.08-2.19(m,2H), 3.48-3.55(m,1H), 4.98-5.07(m,1H), 5.45(s,2H), 6.03-6.09(m,1H), 6.72(d,J=7.4Hz,1H), 7.71(d,J=12.4Hz,1H), 7.74(s,1H)
76	NMR(DMSO-d ₆) δ; 1.10-1.23(m,1H), 1.24-1.48(m,4H), 1.44(d,J=6.6Hz,6H), 1.58-1.68(m,1H), 1.70-1.79(m,2H), 1.86(quintet,J=6.9Hz,2H), 1.91-2.00(m,2H), 2.41(t,J=7.4Hz,2H), 3.47-3.58(m,1H), 3.97(t,J=6.4Hz,2H), 4.89-5.02(m,1H), 5.92(dd,J=2.2,8.3Hz,1H), 6.71(d,J=7.3Hz,1H), 7.67(d,J=12.4Hz,1H), 7.74(s,1H), 12.10(s,1H)
80	NMR(DMSO-d ₆) δ; 1.10-1.24(m,1H), 1.26-1.51(m,10H), 1.60-1.69(m,1H), 1.71-1.80(m,2H), 1.91-2.07(m,3H), 2.09-2.20(m,1H), 2.43-2.60(m,2H), 3.53-3.65(m,1H), 4.50(dd,J=4.9,7.3Hz,1H), 5.03-5.15(m,1H), 6.23(dd,J=2.2,8.3Hz,1H), 6.81(d,J=7.2Hz,1H), 7.74(d,J=12.3Hz,1H), 8.11(s,1H)
82	NMR(DMSO-d ₆) δ; 1.11-1.23(m,1H), 1.26-1.51(m,4H), 1.44(d,J=6.7Hz,3H), 1.47(d,J=6.5Hz,3H), 1.48(d,J=6.5Hz,3H), 1.60-1.69(m,1H), 1.71-1.80(m,2H), 1.91-2.00(m,2H), 3.53-3.64(m,1H), 4.56(q,J=6.8Hz,1H), 5.02-5.14(m,1H), 6.23(dd,J=2.2,8.3Hz,1H), 6.81(d,J=7.3Hz,1H), 7.75(d,J=12.3Hz,1H), 8.08(s,1H), 15.23(brs,1H)
87	NMR(DMSO-d ₆) δ; 1.11-1.46(m,12H), 1.58-1.67(m,1H), 1.68-1.77(m,2H), 1.85-1.95(m,2H), 2.92-3.03(m,1H), 3.46-3.57(m,1H), 4.62(brs,1H), 4.84-4.95(m,1H), 6.16-6.28(m,1H), 6.64-6.71(m,1H), 6.75-6.96(m,1H), 7.19-7.39(m,5H), 7.71(d,J=12.1Hz,1H)
95	NMR(DMSO-d ₆) δ; 0.74(t,J=7.2Hz,6H), 1.12-1.53(m,5H), 1.58-2.00(m,9H), 3.52-3.68(m,1H), 4.58(s,2H), 4.67-4.81(m,1H), 6.08(d,J=7.8Hz,1H), 6.85(d,J=6.8Hz,1H), 7.72(dd,J=1.1,12.3Hz,1H), 7.97(s,1H)
106	NMR(DMSO-d ₆) δ; 1.11-1.23(m,1H), 1.25-1.48(m,4H), 1.60-1.68(m,1H), 1.71-1.99(m,12H), 2.09-2.20(m,2H), 2.40(t,J=7.3Hz,2H), 3.45-3.56(m,1H), 3.96(t,J=6.4Hz,2H), 4.96-5.05(m,1H), 5.95(dd,J=1.9,8.2Hz,1H), 6.70(d,J=7.3Hz,1H), 7.63(s,1H), 7.66(d,J=12.5Hz,1H), 12.09(s,1H)
114	NMR(DMSO-d ₆) δ; 1.11-1.56(m,8H), 1.59-1.78(m,7H), 1.88-1.96(m,2H), 1.97-2.08(m,2H), 3.00(dd,J=10.4,14.3Hz,1H), 3.49-3.58(m,1H), 4.72(dd,J=3.4,10.4Hz,1H), 4.96(quintet,J=7.2Hz,1H), 6.32(d,J=7.3Hz,1H), 6.71(d,J=7.3Hz,1H), 6.88(s,1H), 7.26-7.41(m,5H), 7.73(d,J=12.2Hz,1H), 16.29(brs,1H)
125	NMR(DMSO-d ₆) δ; 1.12-1.24(m,1H), 1.26-1.48(m,4H), 1.43(d,J=6.8Hz,3H), 1.61-1.69(m,1H), 1.72-2.00(m,10H), 2.13-2.25(m,2H), 3.50-3.61(m,1H), 4.58(q,J=6.8Hz,1H), 5.12(quintet,J=6.8Hz,1H), 6.22(dd,J=2.1,8.2Hz,1H), 6.78(d,J=7.3Hz,1H), 7.73(d,J=12.3Hz,1H), 7.92(s,1H), 14.87(brs,1H)
146	NMR(DMSO-d ₆) δ; 1.12-1.24(m,1H), 1.25-1.48(m,4H), 1.60-2.02(m,15H), 2.09-2.21(m,2H), 2.25-2.33(m,2H), 3.45-3.56(m,1H), 3.95(s,2H), 5.01(quintet,J=6.9Hz,1H), 5.95(dd,J=1.9,8.2Hz,1H), 6.70(d,J=7.3Hz,1H), 7.60(s,1H), 7.67(d,J=12.5Hz,1H), 11.60-12.40(br,1H)
196	NMR(DMSO-d ₆) δ; 0.74(t,J=7.3Hz,6H), 1.10-1.23(m,1H), 1.24-1.36(m,2H), 1.37-1.50(m,2H), 1.61-1.79(m,5H), 1.81-1.97(m,4H), 3.53-3.66(m,1H), 4.69-4.80(m,1H), 6.04(d,J=7.0Hz,1H), 6.82(d,J=7.0Hz,1H), 7.29(d,J=4.0Hz,1H), 7.67(d,J=12.2Hz,1H), 7.71(d,J=4.2Hz,1H), 8.55(s,1H), 8.62(s,1H), 11.30-11.70(br,1H)

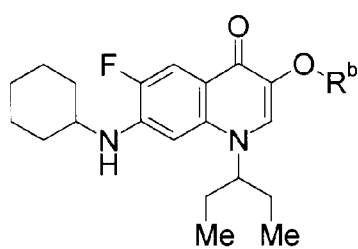
202	NMR(DMSO-d ₆) δ; 1.12-1.25(m,1H), 1.26-1.49(m,4H), 1.60-1.68(m,1H), 1.71-1.89(m,10H), 1.93-2.01(m,2H), 2.13-2.26(m,2H), 2.39(t,J=6.5Hz,2H), 3.47-3.56(m,1H), 5.05-5.13(m,1H), 5.93(d,J=6.2Hz,1H), 6.72(d,J=7.3Hz,1H), 7.14(t,J=5.7Hz,1H), 7.67(d,J=12.4Hz,1H), 8.07(s,1H), 8.92(s,1H), 12.19(bris,1H)
233	NMR(DMSO-d ₆) δ; 0.75(t,J=7.3Hz,6H), 1.11-1.51(m,5H), 1.61-1.79(m,5H), 1.81-1.99(m,4H), 2.68(t,J=6.7Hz,2H), 3.53-3.64(m,1H), 4.68-4.78(m,1H), 5.98(d,J=6.8Hz,1H), 6.82(d,J=7.2Hz,1H), 7.70(d,J=12.2Hz,1H), 8.91(s,1H), 9.15(s,1H), 12.09(bris,1H)
261	NMR(CD ₃ OD) δ; 0.84(t,J=7.3Hz,6H), 1.26-1.41(m,3H), 1.44-1.58(m,2H), 1.66-1.76(m,1H), 1.79-2.02(m,8H), 2.04-2.13(m,2H), 2.69-2.79(m,2H), 3.46-3.58(m,1H), 4.60-4.71(m,1H), 6.80(d,J=6.8Hz,1H), 7.85(d,J=12.4Hz,1H), 9.05(s,1H)
271	NMR(DMSO-d ₆) δ; 1.11-1.24(m,1H), 1.26-1.49(m,4H), 1.61-1.68(m,1H), 1.72-1.89(m,10H), 1.93-2.00(m,2H), 2.15-2.29(m,4H), 2.45(t,J=7.4Hz,2H), 3.48-3.59(m,1H), 5.06-5.14(m,1H), 6.05(dd,J=2.2,8.3Hz,1H), 6.75(d,J=7.4Hz,1H), 7.69(d,J=12.3Hz,1H), 9.03(s,1H), 9.06(s,1H), 12.05(bris,1H)
297	NMR(DMSO-d ₆) δ; 0.27-0.32(m,2H), 0.47-0.54(m,2H), 1.10-1.20(m,1H), 1.68-1.80(m,2H), 1.81-1.99(m,4H), 2.13-2.25(m,2H), 3.18(t,J=6.2Hz,2H), 5.10(quintet,J=7.0Hz,1H), 6.52-6.57(m,1H), 6.85(d,J=7.3Hz,1H), 7.19(d,J=15.6Hz,1H), 7.55(d,J=15.6Hz,1H), 7.73(d,J=12.3Hz,1H), 8.24(s,1H), 11.85(bris,1H)
321	NMR(DMSO-d ₆) δ; 1.11-1.47(m,5H), 1.49(d,J=6.6Hz,6H), 1.60-1.69(m,1H), 1.71-1.79(m,2H), 1.91-1.99(m,2H), 3.52-3.63(m,1H), 5.02(quintet,J=6.6Hz,1H), 6.11(dd,J=2.4,8.4Hz,1H), 6.81(d,J=7.3Hz,1H), 7.18(d,J=15.4Hz,1H), 7.55(d,J=15.6Hz,1H), 7.73(d,J=12.4Hz,1H), 8.34(s,1H), 11.84(s,1H)
324	NMR(DMSO-d ₆) δ; 1.09-1.23(m,1H), 1.25-1.52(m,4H), 1.45(d,J=6.5Hz,6H), 1.59-1.68(m,1H), 1.70-1.79(m,2H), 1.89-2.00(m,2H), 3.51-3.62(m,1H), 5.01(quintet,J=6.5Hz,1H), 6.15(dd,J=2.1,8.3Hz,1H), 6.80(d,J=7.1Hz,1H), 7.45(s,2H), 7.62(t,J=7.5Hz,1H), 7.67-7.75(m,2H), 7.95(d,J=7.2Hz,1H), 8.30(s,1H), 12.04(bris,1H)
354	NMR(DMSO-d ₆) δ; 0.75(t,J=7.1Hz,6H), 1.11-1.51(m,5H), 1.60-2.00(m,9H), 3.56-3.66(m,1H), 4.68-4.78(m,1H), 6.08(d,J=7.4Hz,1H), 6.87(d,J=6.8Hz,1H), 7.22(d,J=15.6Hz,1H), 7.56(d,J=15.6Hz,1H), 7.73(d,J=12.7Hz,1H), 8.28(s,1H), 11.85(bris,1H)
378	NMR(DMSO-d ₆) δ; 1.11-1.24(m,1H), 1.25-1.47(m,4H), 1.60-1.68(m,1H), 1.71-1.91(m,8H), 1.92-2.00(m,2H), 2.08-2.20(m,2H), 2.46(t,J=7.2Hz,2H), 2.62(t,J=7.2Hz,2H), 3.44-3.56(m,1H), 4.99(quintet,J=6.6Hz,1H), 5.93(dd,J=2.1,8.2Hz,1H), 6.71(d,J=7.3Hz,1H), 7.64(d,J=12.5Hz,1H), 7.71(s,1H), 12.11(s,1H)
380	NMR(DMSO-d ₆) δ; 1.11-1.24(m,1H), 1.27-1.48(m,4H), 1.61-1.69(m,1H), 1.69-1.80(m,4H), 1.81-1.91(m,2H), 1.92-2.02(m,4H), 2.13-2.23(m,2H), 3.49-3.62(m,1H), 5.07(quintet,J=7.1Hz,1H), 6.15(dd,J=2.3,8.2Hz,1H), 6.80(d,J=7.2Hz,1H), 7.18(d,J=15.6Hz,1H), 7.55(d,J=15.6Hz,1H), 7.72(d,J=12.3Hz,1H), 8.22(s,1H), 11.85(bris,1H)

[0221] [表76]



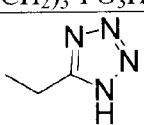
No	R^b
1	$-\text{CH}(\text{Et})\text{CO}_2\text{H}$
2	$-\text{CH}(\text{nPr})\text{CO}_2\text{H}$
3	$-\text{CH}(\text{iPr})\text{CO}_2\text{H}$
4	<chem>CC(C)CCc1cccnc1C(=O)O</chem>
5	<chem>CC(C)CCc1ccccn1C(=O)O</chem>
6	<chem>CC(C)CCc1ccncc1C(=O)O</chem>
7	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
8	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$
9	$-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}(\text{OH})\text{CO}_2\text{H}$
10	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{Me})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$
11	$-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}(\text{Me})\text{CO}_2\text{H}$
12	$-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(\text{Me})_2\text{CO}_2\text{H}$
13	$-\text{CH}(\text{CO}_2\text{H})-(\text{CH}_2)_2-\text{CO}_2\text{Et}$
14	$-\text{CH}(\text{CO}_2\text{Et})-(\text{CH}_2)_2-\text{CO}_2\text{H}$
15	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}-\text{S}(\text{O})_2\text{Me}$
16	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}-\text{S}(\text{O})_2\text{Ph}$
17	<chem>CC(C)C(=N1N=NN1)C(=O)O</chem>
18	<chem>CCC(=N1N=NN1)C(=O)O</chem>
19	$-\text{CH}(\text{Me})-(\text{CH}_2)_2-\text{CO}_2\text{H}$
20	$-(\text{CH}_2)_3-\text{PO}_3\text{H}_2$
21	<chem>CCC(=N1N=NN1)C(=O)O</chem>

[0222] [表77]

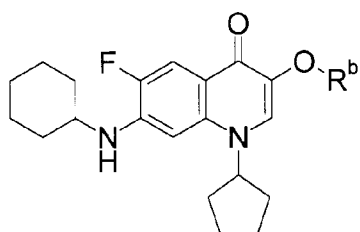


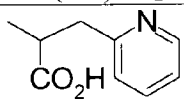
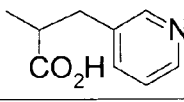
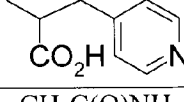
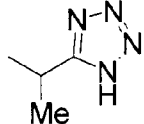
No	R^b
22	$-\text{CH}(\text{Et})\text{CO}_2\text{H}$
23	$-\text{CH}(\text{nPr})\text{CO}_2\text{H}$
24	$-\text{CH}(\text{iPr})\text{CO}_2\text{H}$
25	Chemical structure of a 4-isobutyl-2-pyridylacetic acid derivative.
26	Chemical structure of a 4-isobutyl-3-pyridylacetic acid derivative.
27	Chemical structure of a 4-isobutyl-4-pyridylacetic acid derivative.
28	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
29	$-\text{CH}(\text{Me})\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
30	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$
31	$-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}(\text{OH})\text{CO}_2\text{H}$
32	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{Me})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$
33	$-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}(\text{Me})\text{CO}_2\text{H}$
34	$-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(\text{Me})_2\text{CO}_2\text{H}$
35	$-\text{CH}(\text{CO}_2\text{H})-(\text{CH}_2)_2-\text{CO}_2\text{Et}$
36	$-\text{CH}(\text{CO}_2\text{Et})-(\text{CH}_2)_2-\text{CO}_2\text{H}$
37	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}-\text{S}(\text{O})_2\text{Me}$
38	$-\text{CH}(\text{Me})\text{C}(\text{O})\text{NH}-\text{S}(\text{O})_2\text{Me}$
39	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}-\text{S}(\text{O})_2\text{Ph}$
40	$-\text{CH}(\text{Me})\text{C}(\text{O})\text{NH}-\text{S}(\text{O})_2\text{Ph}$
41	Chemical structure of a 4-isobutyl-1H-1,2,3-triazole derivative.
42	Chemical structure of a 4-isobutyl-1,2,4-oxadiazole derivative.
43	$-\text{CH}(\text{Me})\text{CO}_2\text{H}$
44	$-\text{CH}(\text{Bn})\text{CO}_2\text{H}$
45	$-(\text{CH}_2)_3-\text{CO}_2\text{H}$

[0223] [表78]

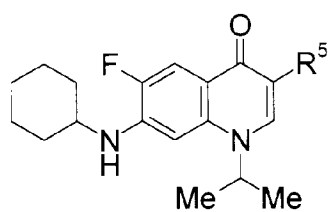
46	$-\text{CH}(\text{CO}_2\text{H})-(\text{CH}_2)_2-\text{CO}_2\text{H}$
47	$-\text{CH}(\text{Me})-(\text{CH}_2)_2-\text{CO}_2\text{H}$
48	$-(\text{CH}_2)_3-\text{PO}_3\text{H}_2$
49	

[0224] [表79]



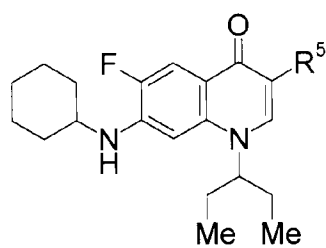
No	R ^b
50	$-\text{CH}(\text{nPr})\text{CO}_2\text{H}$
51	
52	
53	
54	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
55	$-\text{CH}(\text{Me})\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
56	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$
57	$-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}(\text{OH})\text{CO}_2\text{H}$
58	$-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(\text{Me})_2\text{CO}_2\text{H}$
59	$-\text{CH}(\text{CO}_2\text{H})-(\text{CH}_2)_2-\text{CO}_2\text{Et}$
60	$-\text{CH}(\text{CO}_2\text{Et})-(\text{CH}_2)_2-\text{CO}_2\text{H}$
61	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}-\text{S}(\text{O})_2\text{Me}$
62	$-\text{CH}(\text{Me})\text{C}(\text{O})\text{NH}-\text{S}(\text{O})_2\text{Me}$
63	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}-\text{S}(\text{O})_2\text{Ph}$
64	$-\text{CH}(\text{Me})\text{C}(\text{O})\text{NH}-\text{S}(\text{O})_2\text{Ph}$
65	

[0225] [表80]



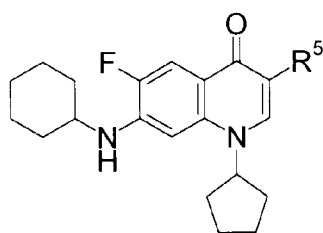
No	R ⁵
66	
67	-(CH ₂) ₃ -CO ₂ H
68	-CH ₂ OCH ₂ CO ₂ H
69	
70	-NHC(O)CH ₂ CH(Me)CO ₂ H
71	-NHC(O)-(CH ₂) ₂ -CH(Me)CO ₂ H
72	-NHC(O)-(CH ₂) ₂ -C(Me) ₂ CO ₂ H
73	
74	
75	
76	
77	-(CH ₂) ₂ -CO ₂ II
78	-NHC(O)-(CH ₂) ₂ -PO ₃ H ₂
79	-NHC(O)CH(Me)CO ₂ H

[0226] [表81]



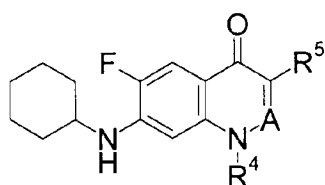
No	R ⁵
80	
81	-(CH ₂) ₃ -CO ₂ H
82	-CH ₂ OCH ₂ CO ₂ H
83	
84	-NHC(O)CH ₂ CH(Me)CO ₂ H
85	-NHC(O)-(CH ₂) ₂ -CH(Me)CO ₂ H
86	-NHC(O)-(CH ₂) ₂ -C(Me) ₂ CO ₂ H
87	
88	
89	
90	

[0227] [表82]



No	R ⁵
91	
92	-(CH ₂) ₃ -CO ₂ H
93	-CH ₂ OCH ₂ CO ₂ H
96	-NHC(O)CH ₂ CH(Me)CO ₂ H
97	-NHC(O)-(CH ₂) ₂ -CH(Me)CO ₂ H
98	-NHC(O)-(CH ₂) ₂ -C(Me) ₂ CO ₂ H
99	
100	
101	
102	-NHC(O)CH(Me)CO ₂ H

[0228] [表83]



No		R ⁵
103		-OCH(CH ₃)CO ₂ H
104		-OCH(CH ₂ Ph)CO ₂ H
105		CO ₂ H
106		-NHC(O)-(CH ₂) ₃ CO ₂ H
107		-NHC(O)-(CH ₂) ₂ CO ₂ H
108		-OCH ₂ CO ₂ H
109		-OCH(CH ₃)CO ₂ H
110		-OCH(CH ₂ Ph)CO ₂ H
111		CO ₂ H
112		-NHC(O)-(CH ₂) ₃ CO ₂ H
113		-NHC(O)-(CH ₂) ₂ CO ₂ H
114		-OCH ₂ CO ₂ H
115		-OCH(CH ₃)CO ₂ H
116		-OCH(CH ₂ Ph)CO ₂ H
117		CO ₂ H
118		-NHC(O)-(CH ₂) ₃ CO ₂ H
119		-NHC(O)-(CH ₂) ₂ CO ₂ H
120		-OCH ₂ CO ₂ H
121		-OCH(CH ₃)CO ₂ H
122		-OCH(CH ₂ Ph)CO ₂ H
123		CO ₂ H
124		-NHC(O)-(CH ₂) ₃ CO ₂ H
125		-NHC(O)-(CH ₂) ₂ CO ₂ H
126		-OCH ₂ CO ₂ H
127		-OCH(CH ₃)CO ₂ H
128		-OCH(CH ₂ Ph)CO ₂ H
129		CO ₂ H
130		-NHC(O)-(CH ₂) ₃ CO ₂ H
131		-NHC(O)-(CH ₂) ₂ CO ₂ H

産業上の利用可能性

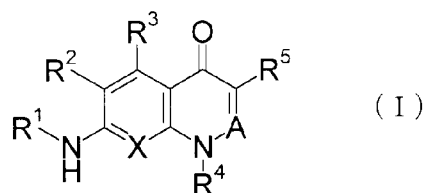
[0229] 本発明のキノロン誘導体又はその塩は、優れた血小板凝集阻害作用、P2Y₁₂阻害作用を有していることから、医薬、特に血小板凝集阻害剤、P2Y₁₂阻害剤として有用である。従って、本発明化合物は血小板凝集による血栓形成に密接に関連する循環

器系疾患、例えば、不安定狭心症、急性心筋梗塞及びその二次予防、肝動脈バイパス術後、PTCA術若しくはステント留置術後の再閉塞及び再狭窄、肝動脈血栓溶解促進及び再閉塞予防等の虚血性疾患；一過性脳虚血発作(TIA)脳梗塞、くも膜下出血(血管れん縮)等の脳血管障害；慢性動脈閉塞症等の抹消動脈性疾患；等の予防及び／又は治療薬、並びに心臓外科又は血管外科手術時の補助薬として有用である。

請求の範囲

[1] 式(I)で示されるキノロン誘導体又はその製薬学的に許容される塩。

[化14]



[式中の記号は、以下の意味を表す。]

R¹: シクロアルキルまたは低級アルキレン-シクロアルキル。

ただし、R¹におけるシクロアルキルは置換されていてもよい。

R²: -H又はハロゲン。

R³: -H、ハロゲン、-OR⁰または-O-低級アルキレン-アリール。

R⁰: それぞれ同一または互いに異なって、-Hまたは低級アルキル。

R⁴: 低級アルキル、ハロゲノ低級アルキル、低級アルキレン-シクロアルキル、シクロアルキルまたはヘテロ環基。

ただし、R⁴におけるシクロアルキル及びヘテロ環基はそれぞれ置換されていてもよい。

R⁵: -NO₂、-CN、低級アルキル、低級アルケニル、ハロゲノ低級アルケニル、-L-Rᵃ、-C(O)R⁰、-O-Rᵇ、-N(R⁶)₂、低級アルキレン-N(R⁶)(Rᶜ)、-N(R⁶)C(O)-Rᵈ、低級アルキレン-N(R⁶)C(O)-Rᵈ、低級アルキレン-N(R⁰)C(O)O-低級アルキル、-N(R⁰)C(O)N(R⁰)-Rᵉ、低級アルキレン-N(R⁰)C(O)N(R⁰)-Rᵉ、-N(R⁰)S(O)₂N(R⁰)C(O)-Rᵈ、-CH=NOH、シクロアルキル、ヘテロ環基、(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾリジン-5-イリデン)メチルまたは、(4-オキソ-2-チオキソ-1,3-チアゾリジン-5-イリデン)メチル。

ただし、R⁵におけるシクロアルキル及びヘテロ環基はそれぞれ置換されていてもよい。

R⁶: H、低級アルキル、低級アルキレン-CO₂R⁰または低級アルキレン-P(O)(ORᵖ)₂。

ただし、R⁶における低級アルキレンは置換されていてもよい。

L: それぞれ置換されていてもよい低級アルキレンまたは低級アルケニレン。

R^a : $-OR^0$ 、 $-CN$ 、 $-O$ -低級アルキレン-アリール、 $-O$ -低級アルキレン- CO_2R^0 、 $-C(O)R^0$ 、 $-CO_2R^0$ 、 $-C(O)NHOH$ 、 $-C(O)N(R^0)_2$ 、 $-C(O)N(R^0)$ -アリール、 $-C(O)N(R^0)-S(O)_2$ -低級アルキル、 $-C(O)N(R^0)-S(O)_2$ -アリール、 $-C(O)N(R^0)-S(O)_2$ -ヘテロ環基、 $-NH_2OH$ 、 $-OC(O)R^0$ 、 $-OC(O)$ -ハロゲン低級アルキル、 $-P(O)(OR^p)_2$ 、アリールまたはヘテロ環基。

ただし、 R^a におけるアリール及びヘテロ環基は置換されていてもよい。

R^p : R^0 、低級アルキレン- $OC(O)$ -低級アルキル、低級アルキレン- $OC(O)$ -シクロアルキル、低級アルキレン- $OC(O)O$ -低級アルキル、低級アルキレン- $OC(O)O$ -シクロアルキル、または、低級アルキレン-ヘテロ環基。

ただし、 R^p におけるヘテロ環基は置換されていてもよい。

R^b : H 、シクロアルキル、アリール、ヘテロ環基、低級アルキレン- R^{ba} または低級アルケニレン- R^{ba} 。

ただし、 R^b における低級アルキレン、低級アルケニレン、シクロアルキル、アリール及びヘテロ環基は置換されていてもよい。

R^{ba} : $-OR^0$ 、 $-O-Si$ (低級アルキル) $_3$ 、 $-CO_2R^0$ 、 $-C(O)NHOH$ 、 $-C(O)N(R^0)_2$ 、 $-C(O)N(R^0)-S(O)_2$ -低級アルキル、 $-C(O)N(R^0)-S(O)_2$ -アリール、 $-C(NH_2)=NOH$ 、 $-C(NH_2)=NO-C(O)R^0$ 、 $-C(NH_2)=NO-C(O)$ -低級アルキレン- $C(O)R^0$ 、 $-CO_2$ -低級アルキレン-アリール、 $-P(O)(OR^p)_2$ 、 $-C(O)R^0$ 、 $-C(O)$ -アリール、シクロアルキル、アリールまたはヘテロ環基。

ただし、 R^{ba} におけるアリール及びヘテロ環基は置換されていてもよい。

R^c : H 、低級アルキル、低級アルキレン- OR^0 、低級アルキレン- CO_2R^0 、低級アルキレン- $C(O)NHOH$ 、低級アルキレン- $C(O)N(R^0)_2$ 、低級アルキレン- $P(O)(OR^p)_2$ 、低級アルキレン-アリール、低級アルキレン-ヘテロ環基、アリールまたはヘテロ環基。

ただし、 R^c における低級アルキレン、アリール及びヘテロ環基は置換されていてもよい。

R^d : C_{1-7} アルキル、低級アルケニル、ハロゲン低級アルキル、低級アルキレン- R^{da} 、低級アルケニレン- R^{da} 、シクロアルキル、アリールまたはヘテロ環基。

ただし、 R^d における低級アルキレン、低級アルケニレン、シクロアルキル、アリール及

びヘテロ環基は置換されていてもよい。

R^{da} : $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^0$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^0$ 、 $-\text{O}-$ 低級アルキレン $-\text{CO}_2\text{R}^0$ 、 $-\text{O}-$ アリール、 $-\text{CO}_2\text{R}^0$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHOH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^0)_2$ 、 $-\text{CO}_2-$ 低級アルキレン $-\text{N}(\text{R}^0)_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^0)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^0)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^0)\text{C}(\text{O})\text{R}^0$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^0)-$ アリール、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^0)-(-\text{CO}_2\text{R}^0$ で置換されていてもよい低級アルキレン $)-$ アリール、 $-\text{N}(\text{R}^0)\text{C}(\text{O})-$ アリール、 $-\text{N}(\text{R}^0)\text{C}(\text{O})-\text{OR}^0$ 、 $-\text{N}(\text{R}^0)\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ 低級アルキレン $-$ アリール、 $-\text{N}(\text{R}^0)\text{S}(\text{O})_2-$ アリール、 $-\text{S}-$ ヘテロ環基、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^0)-$ ヘテロ環基、 $-\text{N}(\text{R}^0)\text{C}(\text{O})-$ ヘテロ環基、シクロアルキル、アリールまたはヘテロ環基。

ただし、 R^{da} におけるシクロアルキル、アリール及びヘテロ環基は置換されていてもよい。

R^e : 低級アルキレン $-\text{CO}_2\text{R}^0$ 、低級アルキレン $-\text{C}(\text{O})\text{NHOH}$ 、低級アルキレン $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^0)_2$ 、低級アルキレン $-$ ヘテロ環基、アリール、ヘテロ環基、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ アリールまたは $-\text{S}(\text{O})_2-$ ヘテロ環基。

ただし、 R^e におけるアリール及びヘテロ環基は置換されていてもよい。

X : CH または N 。

A : $\text{C}(\text{R}^7)$ または、 N 。

R^7 : $-\text{H}$ 及び低級アルキル。

或いは、 R^4 及び R^7 は一体となって、置換されていてもよい低級アルキレンを形成していてもよい。

ただし、

7-(シクロヘキシルアミノ)-1-エチル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボニトリル
を除く。]

- [2] X が CH である請求の範囲1記載の化合物。
- [3] R^3 が $-\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ または $-\text{F}$ である請求の範囲2記載の化合物。
- [4] A が CH である請求の範囲3記載の化合物。
- [5] R^1 がシクロヘキシルまたはシクロプロピルメチルである請求の範囲4記載の化合物。
- [6] R^2 が $-\text{F}$ である請求の範囲5記載の化合物。
- [7] R^4 が低級アルキルまたはシクロアルキルである請求の範囲6記載の化合物。

- [8] R^5 が $-N(R^0)C(O)-$ 低級アルキレン $-CO_2R^0$ 、低級アルキレン $-CO_2R^0$ 、低級アルケニレン $-CO_2R^0$ 、 $-O-$ 低級アルキレン $-CO_2R^0$ 、 $-O-(CO_2R^0$ で置換されていてもよい低級アルキレン)-アリアル又は $-O-$ 低級アルケニレン $-CO_2R^0$ である請求の範囲7記載の化合物。
- [9] 4-[[7-(シクロヘキシルアミノ)-1-シクロペンチル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル]アミノ]-4-オキソブタン酸、
5-[[7-(シクロヘキシルアミノ)-1-シクロペンチル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル]アミノ]-5-オキソペンタン酸、
(2E)-3-[7-(シクロヘキシルアミノ)-1-シクロペンチル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル]アクリル酸、
(2S)-2-[[7-(シクロヘキシルアミノ)-1-シクロペンチル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル]オキシ]-3-フェニルプロパン酸、
(2E)-3-[7-(シクロヘキシルアミノ)-6-フルオロ-1-イソプロピル-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル]アクリル酸、
(2S)-2-[[7-(シクロヘキシルアミノ)-6-フルオロ-1-イソプロピル-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル]オキシ]-3-フェニルプロパン酸、
(2S)-2-[[7-(シクロヘキシルアミノ)-1-シクロペンチル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル]オキシ]プロパン酸、及び、
(2S)-2-[[7-(シクロヘキシルアミノ)-6-フルオロ-1-イソプロピル-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル]オキシ]プロパン酸
からなる群より選択される請求の範囲1記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩。
- [10] 請求の範囲1に記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩と、製薬学的に許容される担体からなる医薬組成物。
- [11] 血小板凝集阻害剤である請求の範囲10記載の医薬組成物。
- [12] P2Y₁₂阻害剤である請求の範囲10記載の医薬組成物。
- [13] 血小板凝集阻害剤またはP2Y₁₂阻害剤を製造するための、請求の範囲1に記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩の使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/055040

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D215/22(2006.01)i, A61K31/47(2006.01)i, A61K31/4709(2006.01)i, A61K31/519(2006.01)i, A61K31/5377(2006.01)i, A61K31/662(2006.01)i, A61K31/683(2006.01)i, A61K31/695(2006.01)i, A61P7/02(2006.01)i, According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D215/22, A61K31/47, A61K31/4709, A61K31/519, A61K31/5377, A61K31/662, A61K31/683, A61K31/695, A61P7/02, A61P9/00, A61P9/04, A61P9/10, A61P43/00, C07D215/56, C07D401/04, C07D401/12, C07D401/14, C07D405/04, C07D405/12, Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2007 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2007 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2007 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAOLD (STN), CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2005/009971 A1 (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), 03 February, 2005 (03.02.05), Full text; particularly, Claims; examples & JP 2005-53903 A & EP 1650192 A1 & US 2006/148806 A1 & KR 2006041254 A & CN 1826321 A	1-13
A	JP 6-316522 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 15 November, 1994 (15.11.94), Full text; particularly, Claims; examples & EP 614664 A1 & US 5519024 A & CA 2117224 A & CN 1099029 A	1-13
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 04 June, 2007 (04.06.07)		Date of mailing of the international search report 12 June, 2007 (12.06.07)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/055040

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, A	WO 2006/077851 A1 (Astellas Pharma Inc.), 27 July, 2006 (27.07.06), Full text; particularly, Claims; examples (Family: none)	1-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/055040

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

A61P9/00(2006.01)i, A61P9/04(2006.01)i, A61P9/10(2006.01)i,
A61P43/00(2006.01)i, C07D215/56(2006.01)i, C07D401/04(2006.01)i,
C07D401/12(2006.01)i, C07D401/14(2006.01)i, C07D405/04(2006.01)i,
C07D405/12(2006.01)i, C07D409/12(2006.01)i, C07D409/14(2006.01)i,
C07D413/12(2006.01)i, C07D417/12(2006.01)i, C07D417/14(2006.01)i,
C07D471/14(2006.01)i, C07D487/04(2006.01)i, C07D513/04(2006.01)i,
C07F7/18(2006.01)i, C07F9/38(2006.01)i, C07F9/40(2006.01)i

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

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

C07D409/12, C07D409/14, C07D413/12, C07D417/12, C07D417/14, C07D471/14,
C07D487/04, C07D513/04, C07F7/18, C07F9/38, C07F9/40

Minimum documentation searched (classification system followed by
classification symbols)

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C）） Int.Cl. 特別ページ参照			
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料（国際特許分類（I P C）） Int.Cl. 特別ページ参照			
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1 9 2 2 - 1 9 9 6 年 日本国公開実用新案公報 1 9 7 1 - 2 0 0 7 年 日本国実用新案登録公報 1 9 9 6 - 2 0 0 7 年 日本国登録実用新案公報 1 9 9 4 - 2 0 0 7 年			
国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語） CAOLD (STN), CApplus (STN), REGISTRY (STN)			
C. 関連すると認められる文献			
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示		関連する 請求の範囲の番号
A	WO 2005/009971 A1（山之内製薬株式会社）2005.02.03 全文、特に特許請求の範囲、実施例参照 & JP 2005-53903 A & EP 1650192 A1 & US 2006/148806 A1 & KR 2006041254 A & CN 1826321 A		1-13
A	JP 6-316522 A（武田薬品工業株式会社）1994.11.15 全文、特に特許請求の範囲、実施例参照 & EP 614664 A1 & US 5519024 A & CA 2117224 A & CN 1099029 A		1-13
☒ C 欄の続きにも文献が列挙されている。 ☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。			
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す） 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献			
国際調査を完了した日 0 4 . 0 6 . 2 0 0 7		国際調査報告の発送日 1 2 . 0 6 . 2 0 0 7	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁（I S A / J P） 郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官（権限のある職員） 榎本 佳予子 電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 9 2	4 P 9 6 3 8

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PA	WO 2006/077851 A1 (アステラス製薬株式会社) 2006.07.27 全文、特に特許請求の範囲、実施例参照 (ファミリーなし)	1-13

発明の属する分野の分類

C07D215/22 (2006.01) i, A61K31/47 (2006.01) i, A61K31/4709 (2006.01) i,
A61K31/519 (2006.01) i, A61K31/5377 (2006.01) i, A61K31/662 (2006.01) i,
A61K31/683 (2006.01) i, A61K31/695 (2006.01) i, A61P7/02 (2006.01) i, A61P9/00 (2006.01) i,
A61P9/04 (2006.01) i, A61P9/10 (2006.01) i, A61P43/00 (2006.01) i, C07D215/56 (2006.01) i,
C07D401/04 (2006.01) i, C07D401/12 (2006.01) i, C07D401/14 (2006.01) i,
C07D405/04 (2006.01) i, C07D405/12 (2006.01) i, C07D409/12 (2006.01) i,
C07D409/14 (2006.01) i, C07D413/12 (2006.01) i, C07D417/12 (2006.01) i,
C07D417/14 (2006.01) i, C07D471/14 (2006.01) i, C07D487/04 (2006.01) i,
C07D513/04 (2006.01) i, C07F7/18 (2006.01) i, C07F9/38 (2006.01) i, C07F9/40 (2006.01) i

調査を行った最小限資料

C07D215/22, A61K31/47, A61K31/4709, A61K31/519, A61K31/5377, A61K31/662, A61K31/683, A61K31/695, A61P7/02, A61P9/00, A61P9/04, A61P9/10, A61P43/00, C07D215/56, C07D401/04, C07D401/12, C07D401/14, C07D405/04, C07D405/12, C07D409/12, C07D409/14, C07D413/12, C07D417/12, C07D417/14, C07D471/14, C07D487/04, C07D513/04, C07F7/18, C07F9/38, C07F9/40