

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5484069号
(P5484069)

(45) 発行日 平成26年5月7日 (2014.5.7)

(24) 登録日 平成26年2月28日 (2014.2.28)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 401/12 (2006.01)
 A 6 1 K 31/538 (2006.01)
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)
 A 6 1 P 9/12 (2006.01)
 A 6 1 P 9/04 (2006.01)

C O 7 D 401/12 C S P
 A 6 1 K 31/538
 A 6 1 P 43/00 1 1 1
 A 6 1 P 9/12
 A 6 1 P 9/04

請求項の数 36 (全 452 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2009-546300 (P2009-546300)
 (86) (22) 出願日 平成20年12月19日 (2008.12.19)
 (86) 国際出願番号 PCT/JP2008/073184
 (87) 国際公開番号 W02009/078481
 (87) 国際公開日 平成21年6月25日 (2009.6.25)
 審査請求日 平成23年12月8日 (2011.12.8)
 (31) 優先権主張番号 特願2007-328087 (P2007-328087)
 (32) 優先日 平成19年12月19日 (2007.12.19)
 (33) 優先権主張国 日本国 (JP)
 (31) 優先権主張番号 特願2008-202960 (P2008-202960)
 (32) 優先日 平成20年8月6日 (2008.8.6)
 (33) 優先権主張国 日本国 (JP)

前置審査

(73) 特許権者 000002912
 大日本住友製薬株式会社
 大阪府大阪市中央区道修町2丁目6番8号
 (74) 代理人 100100158
 弁理士 鮫島 睦
 (74) 代理人 100068526
 弁理士 田村 恭生
 (74) 代理人 100138900
 弁理士 新田 昌宏
 (74) 代理人 100162684
 弁理士 呉 英燦
 (74) 代理人 100176474
 弁理士 秋山 信彦

最終頁に続く

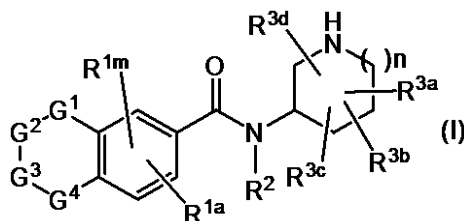
(54) 【発明の名称】 二環性ヘテロ環誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 (I) で表される化合物、またはその薬学上許容される塩。

【化1】



[式中、 R^{1a} は、ハロゲン原子、水酸基、ホルミル基、カルボキシ基、シアノ基、置換されてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキル基、置換されてもよい C_{5-6} シクロアルケニル基、置換されてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、置換されてもよい C_{6-10} アリールチオ基、置換されてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基、置換されてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されてもよい C_{3-6} シクロアルコキシ基、置換されてもよい C_{5-6} シクロアルケニルオキシ基、置換されてもよいアミノ基、置換されてもよいアミノカルボニル基、置換されてもよい C_{1-4} アルコキシカルボニル基、置換されてもよい C_{1-4} アルキルカルボニル基、置換されてもよい C_{6-10} アリ

ールカルボニル基、置換されてもよい C_{6-10} アリール基、置換されてもよい C_{6-10} アリールオキシ基、置換されてもよい C_{7-14} アラルキルオキシ基、または置換されてもよい 5～10 員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール基であり；

R^{1m} は、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、または C_{3-6} シクロアルコキシ基あり；

G^1 、 G^2 、 G^3 および G^4 は、下記 (i) または (ii) であり（ここにおいて、

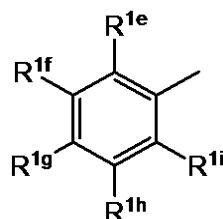
(i) G^1 は、 $-N(R^{1b})-$ であり、 G^2 は、 $-CO-$ であり、 G^3 は、 $-C(R^{1c})(R^{1d})-$ であり、および G^4 は、 $-C(R^{1x})(R^{1y})-$ 、 $-SO_2-$ 、酸素原子、硫黄原子、または存在しない原子であるか、または

(ii) G^1 は、 $-N(R^{1b})-$ であり、 G^2 は、 $-CO-$ であり、 G^3 は、 $-N(R^{1b})-$ であり、および G^4 は、存在しない原子である (G^1 および G^3 における R^{1b} は、各々独立する。))；

R^{1b} は、置換されてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されてもよい C_{2-6} アルキニル基、または置換されてもよい 5 員～10 員の単環式もしくは多環式のヘテロアリール C_{1-4} アルキル基であり；

R^{1c} および R^{1d} は、各々独立して、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、置換されてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されてもよい C_{5-6} シクロアルケニル基、置換されてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換されてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキル基、置換されてもよいアミノカルボニル基、置換されてもよい飽和ヘテロ環基、置換されてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されてもよい C_{3-6} シクロアルコキシ基、置換されてもよいアミノカルボニル基、置換されてもよい C_{1-4} アルコキシカルボニル基、置換されてもよい C_{1-4} アルキルカルボニル基、置換されてもよい C_{6-10} アリールカルボニル基、置換されてもよい 5 員～10 員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール基、シアノ基、置換されてもよい C_{6-10} アリールオキシ基、置換されてもよい 5 員～10 員の単環式もしくは多環式ヘテロアリールオキシ基、置換されてもよい C_{7-14} アラルキルオキシ基、置換されてもよいアミノ基、置換されてもよい C_{7-14} アラルキル基、置換されてもよい飽和ヘテロ環オキシ基、置換されてもよい 5 員～10 員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール C_{1-4} アルキル基、または下記式

【化 2】



で表される基（ここにおいて、

R^{1e} 、 R^{1f} 、 R^{1g} 、 R^{1h} および R^{1i} は、各々独立して、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、 C_{1-4} アルキル基（該基は、5 員もしくは 6 員の飽和ヘテロ環オキシ、 C_{1-4} アルコキシ (C_{1-4} アルコキシまたは C_{3-6} アルコキシで置換されてもよい。)、または 1～3 個のフッ素原子で置換されてもよい。)、 C_{1-4} アルコキシ基（該基は、1～3 個のハロゲン原子、 C_{1-4} アルコキシまたは C_{1-6} アルキルアミノカルボニルで置換されてもよい。)、 C_{3-6} シクロアルコキシ基 (C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい。)、5 員もしくは 6 員の飽和ヘテロ環オキシ基、または C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、水酸基、または C_{1-4} アルコキシスフオニル基であるか、または

R^{1e} 、 R^{1h} および R^{1i} が各々独立して水素原子であり、 R^{1f} および R^{1g} が一緒になって縮合環を形成する。) であるか、あるいは R^{1c} および R^{1d} は、一緒になって下記式

10

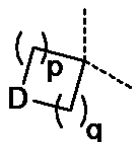
20

30

40

50

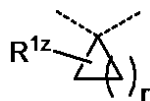
【化 3】



で表される基（ここにおいて、Dは、酸素原子、硫黄原子、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{NR}^5-$ 、 $-\text{NR}^5\text{CO}-$ 、 $-\text{NR}^5\text{SO}_2-$ 、 $-\text{NR}^5\text{CONR}^5-$ 、 $-\text{CH}(\text{R}^6)-$ 、または $-\text{CH}(\text{R}^6)\text{CH}_2-$ であり、 R^5 は、水素原子、置換されてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されてもよい C_{1-4} アルコキシカルボニル基、置換されてもよい C_{1-4} アルキルスルホニル基、または置換されてもよい C_{6-10} アリールスルホニル基であり、 R^6 は、水素原子、ハロゲン原子、置換されてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されてもよい C_{3-6} シクロアルコキシ基、置換されてもよい C_{7-14} アラルキルオキシ基、または置換されてもよいアミノカルボニルオキシ基であり、pおよびqは、各々独立して、同一または異なって、0、1または2である。）であり；

R^{1x} および R^{1y} は、各々独立して、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、または C_{1-4} アルキル基であるか、あるいは R^{1x} および R^{1y} が一緒になって下記式

【化 4】



で表される基（ここにおいて、 R^{1z} は、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基または C_{1-4} アルコキシ基であり、rは、1、2、3、または4である。）であり；

R^2 は、水素原子、置換されてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換されてもよい C_{3-10} シクロアルキル基、置換されてもよい C_{5-6} シクロアルケニル基、置換されてもよい C_{6-10} アリール基、置換されてもよい C_{7-14} アラルキル基、または置換されてもよい5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール基であり；

R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、および R^{3d} は、各々独立して、同一または異なって、ハロゲン原子、水酸基、ホルミル基、カルボキシ基、シアノ基、または基： $-\text{A}-\text{B}$

（ここにおいて、Aは、単結合、 $-(\text{CH}_2)_s\text{O}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_s\text{N}(\text{R}^4)-$ 、 $-(\text{CH}_2)_s\text{SO}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_s\text{CO}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_s\text{COO}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_s\text{N}(\text{R}^4)\text{CO}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_s\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_s\text{N}(\text{R}^4)\text{COO}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_s\text{OCON}(\text{R}^4)-$ 、 $-(\text{CH}_2)_s\text{O}-\text{CO}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_s\text{CON}(\text{R}^4)-$ 、 $-(\text{CH}_2)_s\text{N}(\text{R}^4)\text{CON}(\text{R}^4)-$ 、または $-(\text{CH}_2)_s\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)-$ であり、

Bは、水素原子、置換されてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換されてもよい C_{3-10} シクロアルキル基、置換されてもよい C_{5-6} シクロアルケニル基、置換されてもよい C_{6-10} アリール基、置換されてもよい C_{7-14} アラルキル基、置換されてもよい5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール基、置換されてもよい5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール C_{1-4} アルキル基、または置換されてもよい飽和ヘテロ環基である（Aが $-(\text{CH}_2)_s\text{N}(\text{R}^4)-$ 、 $-(\text{CH}_2)_s\text{OCON}(\text{R}^4)-$ 、 $-(\text{CH}_2)_s\text{CON}(\text{R}^4)-$ 、 $-(\text{CH}_2)_s\text{N}(\text{R}^4)\text{CON}(\text{R}^4)-$ 、および $-(\text{CH}_2)_s\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)-$ の場合には、 R^4 とBが一緒になって結合して環を形成してもよい。）であるか、あるいは R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} および R^{3d} のいずれか2つが水素原子であり、残りの2つが一緒になってヘテロ環と架橋環を形成し；

R^4 は、水素原子、置換されてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されてもよい C_{3-10} シクロアルキル基、置換されてもよい C_{6-10} アリール基、置換されてもよい C_{7-14}

10

20

30

40

50

₄ アラルキル基、または置換されてもよい5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール基であり；

s は、0、1 または 2 (A が $-(CH_2)_s N(R^4)-$ の場合には、s は 0 または 2 であり、A が $-(CH_2)_s CON(R^4)-$ の場合には、s は 1 または 2 である。) であり；

n は、0、1 または 2 である。]

【請求項 2】

G¹ が、 $-N(R^{1b})-$ であり、G² が、 $-CO-$ であり、G³ が、 $-C(R^{1c})(R^{1d})-$ であり、および G⁴ が、 $-CH_2-$ 、 $-C(CH_3)(CH_3)-$ 、 $-SO_2-$ 、酸素原子、または硫黄原子である、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

10

【請求項 3】

G⁴ が、酸素原子である、請求項 2 に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

【請求項 4】

G⁴ が、硫黄原子である、請求項 2 に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

【請求項 5】

G⁴ が、 $-CH_2-$ である、請求項 2 に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

【請求項 6】

R^{1a} が、

1：ハロゲン原子；

2：シアノ基；

3：C₁₋₆ アルキル基（該基は、

(a) 1～3 個のフッ素原子、

(b) C₁₋₄ アルコキシ、または

(c) C₃₋₆ シクロアルコキシで置換されてもよい、)；

4：C₁₋₆ アルコキシ基（該基は、

(a) 1～3 個のフッ素原子、または

(b) C₃₋₆ シクロアルコキシで置換されてもよい。)；

5：C₃₋₆ シクロアルキル基；

6：C₃₋₆ シクロアルコキシ基（該基は、

(a) 1～3 個のフッ素原子、または

(b) C₁₋₄ アルコキシで置換されてもよい。)；および

7：5員～6員のヘテロアリール基（該基は、C₁₋₄ アルキルで置換されてもよい。）

からなる群から選択される 1 個の基である、請求項 1～請求項 5 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

【請求項 7】

R^{1a} が、ハロゲン原子、シアノ基、1～3 個のフッ素原子で置換されてもよい C₁₋₆ アルキル基、または C₁₋₆ アルコキシ基である、請求項 1～請求項 6 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

【請求項 8】

R^{1a} が、1～3 個のフッ素原子で置換されてもよい C₁₋₆ アルキル基である、請求項 7 に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

【請求項 9】

R^{1m} が、水素原子、ハロゲン原子、または C₁₋₆ アルコキシ基である、請求項 1～請求項 8 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

【請求項 10】

R^{1m} が、水素原子である請求項 9 に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

【請求項 11】

R^{1b} が、

1：C₁₋₆ アルキル基（該基は、

20

30

40

50

- (a) ヒドロキシ、
- (b) C_{1-4} アルコキシ (1～3 個のフッ素原子、または C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい。)、
- (c) シアノ、
- (d) トリフルオロメチル、
- (e) トリフルオロメトキシ、
- (f) C_{3-6} シクロアルキル (1～2 個のフッ素原子、 C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい C_{1-4} アルキル、または C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい。)、
- (g) C_{3-6} シクロアルコキシ、
- (h) ホルミルアミノ、
- (i) C_{1-4} アルキルカルボニルアミノ (1～3 個のフッ素原子で置換されてもよい。)、
- (j) $N-(C_{1-4} \text{ アルキルカルボニル})-N-(C_{1-6} \text{ アルキル})$ アミノ、
- (k) C_{3-6} シクロアルキルカルボニルアミノ、
- (l) (C_{3-6} シクロアルキル C_{1-4} アルキル) カルボニルアミノ、
- (m) C_{1-4} アルキルチオカルボニルアミノ、
- (n) C_{1-4} アルコキシカルボニルアミノ (1～3 個のフッ素原子で置換されてもよい。)、
- (o) $N-(C_{1-4} \text{ アルコキシカルボニル})-N-(C_{1-6} \text{ アルキル})$ アミノ、
- (p) モノ-もしくはジ- (C_{1-6} アルキル) アミノカルボニルオキシ、
- (q) C_{1-6} アルキルアミノカルボニル (1～3 個のフッ素原子で置換されてもよい。)、
- (r) ジ- (C_{1-6} アルキル) アミノカルボニル、
- (s) C_{3-6} シクロアルキルアミノカルボニル、
- (t) C_{1-6} アルキルアミノカルボニルアミノ、
- (u) C_{1-6} アルキルアミノチオカルボニルアミノ、
- (v) C_{1-4} アルキルカルボニル (C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい。)、
- (w) C_{1-4} アルキルカルボニルオキシ、
- (x) C_{1-4} アルコキシカルボニル、
- (y) C_{1-6} アルキルスルホニル、
- (z) C_{1-4} アルキルスルホニルアミノ、
- (aa) 5 員もしくは 6 員の飽和ヘテロ環、
- (ab) カルボキシ、および

(ac) C_{1-6} アルキルアミノ (該アルキルは、1～3 個のフッ素原子で置換されてもよい。) からなる群から選択される 1 個の基で置換されてもよい。) ;

2: C_{2-6} アルケニル基 (該基は、ハロゲン原子で置換されてもよい。) ;

3: C_{2-6} アルキニル基 (該基は、 C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい。) ;

4: 5 員～6 員のヘテロアリール C_{1-4} アルキル基; または

5: C_{3-6} シクロアルキル基である、請求項 1～請求項 10 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

【請求項 12】

R^{1b} が、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルカルボニルアミノ (1～3 個のフッ素原子で置換されてもよい。)、または C_{1-4} アルコキシカルボニルアミノで置換されてもよい C_{1-6} アルキル基; または 5 員～6 員のヘテロアリール C_{1-4} アルキル基である、請求項 1～請求項 11 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

【請求項 13】

R^{1b} が、 C_{1-6} アルコキシで置換されてもよい C_{1-6} アルキル基である請求項 12 に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

【請求項 14】

10

20

30

40

50

R^{1b} が、 C_{1-4} アルキルカルボニルアミノ（1～3個のフッ素原子で置換されてもよい。）で置換されてもよい C_{1-6} アルキル基である請求項12に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

【請求項15】

R^{1b} が、 C_{1-4} アルコキシカルボニルアミノで置換されてもよい C_{1-6} アルキル基である請求項12に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

【請求項16】

R^{1c} が、水素原子、ハロゲン原子、または C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい C_{1-6} アルキル基である、請求項1～請求項15のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

【請求項17】

R^{1d} が、

- 1：水素原子；
- 2：ハロゲン原子；
- 3：シアノ基；
- 4： C_{2-6} アルケニル基（ C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい C_{6-10} アリールで置換されてもよい。）；
- 5： C_{2-6} アルキニル基（ C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい C_{6-10} アリールで置換されてもよい。）；
- 6： C_{1-6} アルキル基（該基は、
 - (a) 1～3個のハロゲン原子、
 - (b) シアノ、
 - (c) C_{3-6} シクロアルキル（該基は、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル、または C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい。）、
 - (d) ヒドロキシ、
 - (e) C_{1-4} アルコキシ（該基は、ハロゲン原子、シアノ、 C_{3-6} シクロアルコキシ（モノーもしくはジー（ C_{1-6} アルキル）アミノカルボニルで置換されてもよい。）、モノーもしくはジー（ C_{1-6} アルキル）アミノスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、モノーもしくはジー（ C_{1-6} アルキル）で置換されてもよいアミノカルボニル、 C_{1-4} アルキルカルボニル、5員～7員の環状アミノカルボニル、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルコキシ、5員もしくは6員の飽和ヘテロ環、または C_{1-4} アルコキシカルボニルからなる群から選択される同種または異種の1～3個の基で置換されてもよい。）、
 - (f) C_{3-6} シクロアルコキシ（該基は、 C_{1-4} アルキル（ C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい。）で置換されてもよい。）、
 - (g) C_{6-10} アリールオキシ（該基は、ハロゲン原子、シアノ、および C_{1-4} アルコキシからなる群から選択される同種または異種の1～3個の基で置換されてもよい。）、
 - (h) モノーもしくはジー置換アミノ（該基は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル C_{1-4} アルキル（アミノカルボニルで置換されてもよい。）、

10

20

30

40

50

- C_{3-6} シクロアルキル C_{1-4} アルコキシカルボニル、
 C_{1-4} アルキルカルボニル、
 C_{3-6} シクロアルキルカルボニル (C_{1-4} アルキルスルホニルアミノで置換されてもよい。)、
 5員もしくは6員の飽和ヘテロ環 C_{1-4} アルキル (C_{1-4} アルキルで置換されてもよい。)、
 5員もしくは6員の飽和ヘテロ環カルボニル、
 5員もしくは6員の飽和ヘテロ環オキシカルボニル、
 5員もしくは6員の飽和ヘテロ環 C_{1-4} アルキルカルボニル、および
 C_{1-4} アルキルスルホニルからなる群から選択される同種または異種の1~2個の基で置換される。)、
 (i) 5員~7員の環状アミノ (C_{1-4} アルキル、 C_{7-14} アラルキル、およびオキソからなる群から選択される同種または異種の1~4個の基で置換されてもよい。)、
 (j) モノーもしくはジー (C_{1-6} アルキル) アミノカルボニル、
 (k) 4員~7員の環状アミノカルボニル (C_{1-4} アルキルで置換されてもよい。)、
 (l) モノーもしくはジー置換アミノカルボニルオキシ (該アミノは、
 C_{1-6} アルキル (5員もしくは6員の飽和ヘテロ環で置換されてもよい。)、
 C_{3-6} シクロアルキル (ヒドロキシで置換してもよい。)、および
 5員もしくは6員の飽和ヘテロ環からなる群から選択される同種または異種の1~2個の基で置換される。)、
 (m) 5員~7員の環状アミノカルボニルオキシ (1~2個のフッ素原子で置換されてもよい。)、
 (n) 5員~7員の環状アミノカルボニル C_{1-4} アルコキシ、
 (o) モノーもしくはジー (C_{1-6} アルキル) アミノカルボニル C_{1-4} アルコキシ、
 (p) 5員もしくは6員の飽和ヘテロ環 (C_{1-4} アルキルおよびオキソからなる群から選択される同種または異種の基で置換されてもよい。)、
 (q) 5員もしくは6員の飽和ヘテロ環 C_{1-4} アルコキシ (C_{1-4} アルキルで置換されてもよい。)、
 (r) 5員もしくは6員の飽和ヘテロ環オキシ (C_{1-4} アルキルおよびオキソからなる群から選択される同種または異種の1~2個の基で置換されてもよい。)、
 (s) モノーもしくはジー C_{1-4} アルキルアミノスルホニル、
 (t) カルボキシ、
 (u) C_{1-4} アルコキシカルボニル、
 (v) C_{6-10} アリールカルボニル (該基は、 C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい。)、
 (w) C_{1-4} アルコキシカルボニルアミノ、
 (x) C_{6-10} アリールオキシカルボニルアミノ (ハロゲン原子で置換されてもよい。)、
 (y) 5員もしくは6員の単環式アリールオキシカルボニルアミノ、および
 (z) $N-(C_{1-4} \text{ アルキルアミノカルボニル})-N-(C_{1-6} \text{ アルキル})$ アミノからなる群から選択される同種または異種の1~2個の基で置換されてもよい。);
 7: C_{3-10} シクロアルキル基 (該基は、
 (a) ハロゲン原子、
 (b) ヒドロキシ、または
 (c) C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい。);
 8: C_{7-14} アラルキル基 (該基は、
 (a) ハロゲン原子、
 (b) シアノ、
 (c) ヒドロキシ、
 (d) C_{1-4} アルコキシ、および

10

20

30

40

50

(e) C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい C_{1-4} アルキルからなる群から選択される同種または異種の 1～3 個の基で置換されてもよい。) ;

9 : C_{1-6} アルコキシ基 (該基は、

(a) C_{1-4} アルコキシカルボニルアミノ、

(b) $N-(C_{1-6} \text{ アルキルスルホニル})-N-(C_{1-6} \text{ アルキル})$ アミノカルボニル、

(c) モノーもしくはジ- (C_{1-6} アルキル) アミノカルボニル、または

(d) 5 員～7 員の環状アミノカルボニルで置換されてもよい。) ;

10 : C_{3-6} シクロアルコキシ基 ;

11 : C_{7-14} アラルキルオキシ基 (C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい。) ;

12 : モノーもしくはジ-置換されたアミノカルボニル基 (該アミノは、5 員もしくは 6 員の飽和ヘテロ環で置換されてもよい C_{1-6} アルキルで置換されてもよい。) ;

13 : 5 員～7 員の環状アミノカルボニル基 (該基は、

(a) ハロゲン原子、

(b) C_{1-4} アルコキシ、および

(c) ハロゲン原子で置換されてもよい C_{6-10} アリールからなる群から選択される基で置換されてもよい。) ;

14 : 飽和ヘテロ環基 (該基は、

(a) C_{1-4} アルキル、

(b) 1～3 個のハロゲン原子で置換されてもよい C_{6-10} アリール、および

(c) オキソからなる群から選択される同種または異種の 1～4 個の基で置換されてもよい。) ;

15 : 飽和ヘテロ環オキシ基 (該基は、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、または C_{1-4} アルキルカルボニルで置換されてもよい。) ;

16 : 5 員～10 員の単環式もしくは多環式のヘテロアリール基 (該基は、

(a) ハロゲン原子、

(b) 1～3 個のフッ素原子で置換されてもよい C_{1-4} アルキル、および

(c) C_{1-4} アルコキシ (モノーもしくはジ- (C_{1-6} アルキル) アミノカルボニルで置換されてもよい。) からなる群から選択される同種または異種の 1～2 個の基で置換されてもよい。) ;

17 : 5 員～10 員の単環式もしくは多環式のヘテロアリール C_{1-4} アルキル基 ;

18 : アミノ基 (該アミノは、

(a) C_{3-6} シクロアルキル C_{1-4} アルキル (アミノカルボニルで置換されてもよい。) 、

(b) C_{1-4} アルキルカルボニル (C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい。) 、

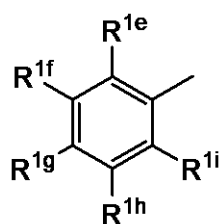
(c) C_{3-6} シクロアルキルカルボニル (C_{1-4} アルキルスルホニルアミノで置換されてもよい。) 、または

(d) 5 員もしくは 6 員の飽和ヘテロ環オキシカルボニルで置換されてもよい。) ;

19 : 水酸基、および

20 : 下記式

【化 5】



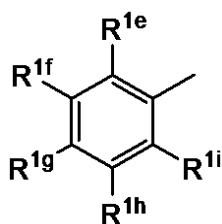
で表される基からなる群から選択される 1 個の基である、請求項 1～請求項 16 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

【請求項 18】

R^{1d} が、

- 1：水素原子；
- 2：ハロゲン原子；
- 3： C_{1-6} アルキル基（該基は、
 - (a) 1～3 個のハロゲン原子、
 - (b) ヒドロキシ、
 - (c) C_{1-4} アルコキシ（該基は、
 - ヒドロキシ、
 - C_{1-4} アルコキシ、
- 5員もしくは6員の飽和ヘテロ環、および
 C_{1-4} アルコキシカルボニルからなる群から選択される 1～2 個の基で置換されてもよい。）、
- (d) C_{6-10} アリールオキシ（該基は、シアノおよび C_{1-4} アルコキシからなる群から選択される同種または異種の 1～3 個の基で置換されてもよい。）、
- (e) C_{1-6} アルキルアミノカルボニルオキシ、
- (f) (5員もしくは6員の飽和ヘテロ環 C_{1-4} アルキル) アミノカルボニルオキシ、または
- (g) 5員～7員環状アミノカルボニルオキシで置換されてもよい。）；
- 4：アミノカルボニル基；
- 5：モノーもしくはジー（ C_{1-6} アルキル）アミノカルボニル基；
- 6： $N-$ （5員もしくは6員の飽和ヘテロ環 C_{1-4} アルキル）- $N-$ （ C_{1-6} アルキル）-アミノカルボニル基；
- 7：5員～7員の環状アミノカルボニル基；
- 8： C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい C_{7-14} アラルキル基；
- 9：5員もしくは6員の飽和ヘテロ環基；
- 10： C_{3-6} シクロアルキル基；
- 11： C_{3-6} シクロアルコキシ基；および
- 12：下記式

【化 6】



で表される基からなる群から選択される 1 個の基である、請求項 1～請求項 17 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

【請求項 19】

R^{1d} が、

- 1：ハロゲン原子、
- 2：ヒドロキシ、
- 3： C_{1-4} アルコキシ（該基は、
 - (a) ヒドロキシ、
 - (b) C_{1-4} アルコキシ、
 - (c) 5員もしくは6員の飽和ヘテロ環、および
 - (d) C_{1-4} アルコキシカルボニルからなる群から選択される 1～2 個の基で置換されてもよい。）、
- 4： C_{6-10} アリールオキシ（該基は、シアノおよび C_{1-4} アルコキシからなる群か

ら選択される同種または異種の 1～3 個の基で置換されてもよい。）、

5：C₁ - 6 アルキルアミノカルボニルオキシ、

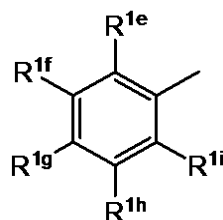
6：（5員もしくは6員の飽和ヘテロ環 C₁ - 4 アルキル）アミノカルボニルオキシ、および

7：5員～7員環状アミノカルボニルオキシからなる群から選択される 1 個の基で置換されてもよい C₁ - 6 アルキル基である、請求項 1～請求項 18 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

【請求項 20】

R^{1d} が、下記式

【化 7】



で表される基である、請求項 1～請求項 18 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

【請求項 21】

R^{1e}、R^{1f}、R^{1g}、R^{1h} および R¹ⁱ が、各々独立して、同一または異なって

、

1：水素原子、

2：ハロゲン原子、

3：シアノ基、

4：C₁ - 4 アルキル基（該基は、

（a）5員もしくは6員の飽和ヘテロ環オキシ、

（b）C₁ - 4 アルコキシ（C₁ - 4 アルコキシまたは C₃ - 6 シクロアルコキシで置換されてもよい。）、または

（c）1～3 個のフッ素原子で置換されてもよい。）、

5：C₁ - 4 アルコキシ基（該基は、

（a）ハロゲン原子、

（b）C₁ - 4 アルコキシ、または

（c）C₁ - 6 アルキルアミノカルボニルで置換されてもよい。）、

6：C₃ - 6 シクロアルコキシ基（該基は、C₁ - 4 アルコキシで置換されてもよい。）、

、

7：5員もしくは6員の飽和ヘテロ環オキシ基、

8：C₁ - 6 アルキルアミノカルボニル基、

9：水酸基、または

10：C₁ - 4 アルコキシスルホニル基である、請求項 1～請求項 20 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

【請求項 22】

R^{1e}、R^{1f}、R^{1g}、R^{1h} および R¹ⁱ が、各々独立して、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、1～3 個のフッ素原子で置換されてもよい C₁ - 4 アルキル基、C₁ - 4 アルコキシ基、水酸基、および C₁ - 4 アルコキシスルホニル基からなる群から選択される同種または異種の 1～3 個の基である、請求項 1～請求項 21 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

【請求項 23】

R^{1e}、R^{1f}、R^{1g}、R^{1h} および R¹ⁱ が、各々独立して、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、または C₁ - 4 アルコキシ基である、請求項 1～請求項 22

10

20

30

40

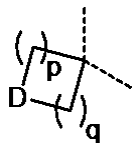
50

のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

【請求項 2 4】

R^{1c} および R^{1d} は、一緒になって下記式

【化 8】



で表される基である、請求項 1～請求項 1 5 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

10

【請求項 2 5】

R^5 が、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシカルボニル基、 C_{1-4} アルキルスルホニル基、または C_{6-10} アリールスルホニル基である、請求項 2 4 に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

【請求項 2 6】

R^6 が、水素原子、 C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい C_{1-4} アルコキシ基、フッ素原子およびシアノからなる群から選択される 1～3 個の基で置換されてもよい C_{7-14} アラルキルオキシ基、またはモノーもしくはジー (C_{1-6} アルキル) で置換されてもよいアミノカルボニルオキシ基である、請求項 2 4 に記載の化合物、またはその薬学上

20

【請求項 2 7】

D、p および q が、

(i) D が、酸素原子であり、p および q が、同一で 2 であるか、

(i i) D が、 $-CH_2-$ であり、p および q が、同一で 1 または 2 であるか、または

(i i i) D が、 $-CH_2CH_2-$ であり、p および q が、同一で 0 または 1 である、請求項 2 4～2 6 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

【請求項 2 8】

R^2 が、 C_{3-6} シクロアルキルで置換されてもよい C_{1-6} アルキル基 (該 C_{1-6} アルキルは、1～3 個のハロゲン原子で置換されてもよく、該 C_{3-6} シクロアルキルは、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキルまたは C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい。)；ハロゲン原子または C_{1-4} アルキルで置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、およびハロゲン原子で置換されてもよい C_{7-10} アラルキル基からなる群から選択される 1 個の基である、請求項 1～請求項 2 7 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

30

【請求項 2 9】

R^2 が、 C_{1-6} アルキルである請求項 2 8 に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

【請求項 3 0】

R^2 が、イソプロピル基である請求項 2 9 に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

40

【請求項 3 1】

R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} および R^{3d} が、各々独立して、基： $-A-B$ (ここにおいて、A は、単結合、 $-(CH_2)_sO-$ 、 $-(CH_2)_sN(R^4)-$ 、 $-(CH_2)_sCOO-$ 、 $-(CH_2)_sN(R^4)CO-$ 、 $-(CH_2)_sN(R^4)SO_2-$ 、 $-(CH_2)_sN(R^4)COO-$ 、 $-(CH_2)_sOCON(R^4)-$ 、 $-(CH_2)_sCON(R^4)-$ 、または $-(CH_2)_sN(R^4)CON(R^4)-$ であり、

B は、

1：水素原子；

2： C_{1-6} アルキル基 (該基は、

50

(a) ハロゲン原子、
 (b) C_{3-6} シクロアルキル (該基は、ハロゲン原子、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルコキシおよび C_{3-6} シクロアルキルカルボニルアミノからなる群から選択される同種または異種の 1~2 個の基で置換されてもよい。)、

(c) ヒドロキシ、

(d) C_{1-4} アルコキシ、

(e) カルボキシ、

(f) C_{1-4} アルコキシカルボニル、

(g) 飽和ヘテロ環 (該環は、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルカルボニルアミノ、およびオキソからなる群から選択される同種または異種の 1~3 個の基で置換されてもよい。)、

(h) アミノカルボニル (アミノは、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、または C_{3-6} シクロアルキル C_{1-4} アルキルで置換されてもよい。)、および

(i) 5員~7員の環状アミノ基 (該基は、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい C_6 アリール、1~3 個のハロゲン原子で置換されてもよい C_6 アリールオキシおよびオキソからなる群から選択される同種または異種の 1~3 個の基で置換されてもよい。) からなる群から選択される同種または異種の 1~3 個の基で置換されてもよい。);

3: C_{2-6} アルケニル基 (該基は、

(a) フッ素原子、または

(b) C_{1-6} アルキルで置換されてもよい。);

4: C_{3-10} シクロアルキル基 (該基は、

(a) ハロゲン原子、

(b) C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい C_{1-4} アルキル、

(c) ヒドロキシ、または

(d) C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい。);

5: C_6 アリール基 (該基は、

(a) ハロゲン原子、

(b) C_{1-4} アルキル (該 C_{1-4} アルキルは、

5員~7員の環状アミノ (1~3 個のハロゲン原子で置換されてもよい C_6 アリールで置換されてもよい。)、

モノ- C_{1-6} アルキルアミノ (該 C_{1-6} アルキルは、1~3 個のハロゲン原子で置換されてもよい C_6 アリールオキシで置換されてもよい。)、

5員もしくは 6員の飽和ヘテロ環アミノ (該飽和ヘテロ環は、 C_6 アリールで置換されてもよい。)、

5員もしくは 6員の飽和ヘテロ環オキシ (該飽和ヘテロ環は、 C_6 アリールまたは 5員~10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリールで置換されてもよい。)、

C_6 アリールオキシ (ハロゲン原子および C_{1-4} アルキルからなる群から選択される同種または異種の 1~3 個の基で置換されてもよい。)、

C_{1-4} アルコキシ、および

C_{3-6} シクロアルコキシからなる群から選択される 1 個の基で置換されてもよい。

)、

(c) C_{1-4} アルコキシ (該 C_{1-4} アルコキシは、

C_{1-4} アルコキシ、

C_6 アリールオキシ (C_{1-4} アルキルまたは 1~3 個のハロゲン原子で置換されてもよい。)、

C_{3-6} シクロアルキルオキシ (C_{1-4} アルキルで置換されてもよい。)、

フェニルアミノ (該フェニルは、1~3 個のハロゲン原子で置換されてもよい。)、および

C_{7-10} アラルキルオキシ (1~3 個のハロゲン原子で置換されてもよい。) から

10

20

30

40

50

なる群から選択される 1 個の基で置換されてもよい。)、

(d) C_6 アリールオキシ (該基は、

ハロゲン原子、

シアノ、

C_{1-4} アルキル、および

C_{1-4} アルコキシからなる群から選択される 1～3 個の基で置換されてもよい。)

、(e) C_{7-10} アラルキルオキシ (ハロゲン原子および C_{1-4} アルコキシからなる群から選択される 1～3 個の基で置換されてもよい。)、

(f) 5 員～7 員の環状アミノ (該環は、

(C_{1-6} アルキル) (フェニルカルボニル) アミノ、または

C_6 アリールオキシ (ハロゲン原子およびヒドロキシで置換されてもよい C_{1-4} アルキルからなる群から選択される同種または異種の 1～3 個の基で置換されてもよい。)) で置換されてもよい。)、

(g) 5 員もしくは 6 員の飽和ヘテロ環オキシ (該環は、

1～3 個のハロゲン原子で置換されてもよい C_6 アリール、

5 員～10 員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール、

5 員もしくは 6 員の飽和ヘテロ環カルボニル、または

オキソで置換されてもよい。)、

(h) 5 員もしくは 6 員の単環式ヘテロアリールオキシ (C_{1-4} アルキルで置換されてもよい。)、

(i) 5 員～7 員の環状アミノカルボニル (1～3 個のハロゲン原子で置換されてもよい C_6 アリールオキシで置換されてもよい。)、

(j) 5 員～7 員環状のアミノカルボニルオキシ (C_6 アリールで置換されてもよい。)、および

(k) C_6 アリールからなる群から選択される同種または異種の 1～4 個の基で置換されてもよい。);

6: C_{7-14} アラルキル基 (該基は、

(a) ハロゲン原子、

(b) シアノ、

(c) C_{1-4} アルキル、

(d) ヒドロキシ、

(e) C_{1-4} アルコキシ (1～3 個のフッ素原子で置換されてもよい。)、

(f) C_{3-6} シクロアルコキシ (1～2 個のハロゲン原子で置換されてもよい。)、

(g) C_{1-4} アルコキシカルボニル、

(h) アミノカルボニル、

(i) C_{6-10} アリール (1～3 個のハロゲン原子で置換されてもよい。)) および

(j) C_{1-4} アルキルスルホニルからなる群から選択される同種または異種の 1～3 個の基で置換されてもよい。);

7: 5 員～10 員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール基 (該基は、ハロゲン原子で置換されてもよい。);

8: 5 員～10 員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール C_{1-4} アルキル基 (該基は、ハロゲン原子、または C_{1-4} アルキル (1～3 個のフッ素原子で置換されてもよい。)) で置換されてもよい。); および

9: 飽和ヘテロ環基 (該基は、 C_{1-4} アルキル (C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい。)) で置換されてもよい。)) からなる群から選択される 1 個である (但し、A が $-(CH_2)_s N(R^4)-$ 、 $-(CH_2)_s OCON(R^4)-$ 、 $-(CH_2)_s CON(R^4)-$ 、および $-(CH_2)_s N(R^4)CON(R^4)-$ の場合には、 R^4 と B が一緒になって結合して環を形成してもよい。)) である、請求項 1～請求項 30 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

【請求項 32】

10

20

30

40

50

R^4 が、水素原子、1～3個のハロゲン原子、または $C_3 - 6$ シクロアルキルで置換された $C_1 - 6$ アルキル基、1～2個のハロゲン原子で置換されてもよい $C_3 - 6$ シクロアルキル基、または C_7 アラルキル基である、請求項1～請求項3 1のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

【請求項3 3】

R^4 が、1～3個のハロゲン原子で置換された $C_1 - 6$ アルキル基、または $C_3 - 6$ シクロアルキル基である、請求項3 2に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

【請求項3 4】

R^4 が、 $C_3 - 6$ シクロアルキル基である、請求項3 3に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

【請求項3 5】

R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} および R^{3d} が、いずれも、基： $-A-B$ （ここにおいて、 A は、単結合であり、 B は、水素原子である。）である、請求項1～請求項3 1のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

【請求項3 6】

n が1である、請求項1～請求項3 5のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、医薬として有用な誘導体に関する。より詳しくは、レニン阻害剤として有効な二環性ヘテロ誘導体に関する。更にレニン阻害剤として有効な二環性ヘテロ誘導体を有効成分とする高血圧治療剤に関する。

【背景技術】

【0002】

レニン-アンジオテンシン（ RA ）系は血圧や体内の電解質バランスの維持に重要なホルモンシステムであり、高血圧、鬱血性心不全、腎障害などの循環器系疾患の発症や進展にも重要な役割を演じている。

RA 系の重要なコンポーネントであるレニンは、主に腎臓から血液中に分泌されるアスパラギン酸プロテアーゼであり、肝臓で産生されたアンジオテンシノーゲンを特異的に分解し、アンジオテンシン I を産生する。アンジオテンシン I は、肺や血管内皮細胞に存在するアンジオテンシン変換酵素（ ACE ）によってアンジオテンシン II に変換される。アンジオテンシン II は血管を収縮させるとともに副腎を刺激してアルドステロンの分泌を促す。アルドステロンは腎臓に作用してナトリウムを貯留させ、カリウムを排泄させる。これらのカスケードが血圧の上昇につながる（非特許文献1）。

【0003】

近年、心臓、血管、腎臓、副腎、脂肪などの末梢組織や中枢組織などの局所にも RA 系のコンポーネントが備わっており、さらに新たなコンポーネントとして（プロ）レニン受容体が局所 RA 系の活性化に重要な役割を担っている可能性が指摘されており（非特許文献2）、局所（組織） RA 系の重要性が認識されつつある。短期的な循環調節に係わる循環 RA 系に対し、組織 RA 系は長期的に心臓、腎臓、血管などの種々の臓器のリモデリングを惹起することにより、心肥大、動脈硬化、腎障害などの臓器障害をもたらす可能性が指摘されている（非特許文献3）。

【0004】

RA 系を抑制する薬剤としては ACE 阻害薬およびアンジオテンシン II 受容体拮抗薬（ ARB ）が挙げられるが、これらの薬剤（特に前者）は高血圧のみならず、心不全および糖尿病性腎症などの心血管系疾患および腎疾患の治療薬としても有用性が証明されており、広く臨床応用されている（非特許文献4、非特許文献5）。

RA 系を抑制するステップは複数あるが、中でもレニンは、 RA 系の最上流に位置し、本カスケードを律速していることから、これを阻害することは理論的にきわめて魅力

10

20

30

40

50

的なアプローチである（非特許文献 6、非特許文献 7）。実際、近年開発されたレニン阻害薬であるアリスキレンは、高血圧患者を対象とした臨床試験において、血漿レニン活性を顕著に抑制し、他の RA 系抑制薬に匹敵する優れた降圧効果を示すことが確認されている（非特許文献 8、非特許文献 9、非特許文献 10）。

【0005】

種々のレニン阻害剤が報告されており、例えば特許文献 1 および特許文献 2 では、ピペリジン環を有する誘導体がレニン阻害剤として有効であることが報告されている。特許文献 3 では、ピロリジン環を有する誘導体がレニン阻害剤として有効であることが報告されている。これらの文献に開示された化合物は、いずれもピペリジン環およびピロリジン環の 3 位がカルボニル基またはメチレン鎖を介してアミノ基と結合する部分構造を構造上の特徴とする。しかしながら、3-（置換（ベンゾオキサジノン-6-イル）カルボニルアミノ）ピペリジン等を基本骨格とする化合物群が、レニン阻害剤として有用であることは、これまでに知られていない。

【0006】

【非特許文献 1】Nat Rev Drug Discov. 1(8):p.621-36（2002 年）

【非特許文献 2】Curr Hypertens Rep. 6(2):p.129-32（2004 年）

【非特許文献 3】Physiol. Rev. 86:p.747-803,（2006 年）

【非特許文献 4】Curr Diab Rep. 6(1):p.8-16,（2006 年）

【非特許文献 5】J Hypertens Suppl.23(1):S9-17,（2005 年）

【非特許文献 6】J Exp Med. 106(3):p.439-53,（1957 年）

【非特許文献 7】J Am Soc Nephrol 16:p.592-599（2005 年）

【非特許文献 8】Hypertension 42(6):p.1137-43,（2003 年）

【非特許文献 9】Circulation 111(8):p.1012-8,（2005 年）

【非特許文献 10】J Hypertens. 24(Suppl 4):S82.Abstract P4.269,（2006 年）

【0007】

【特許文献 1】国際公開 第 06/069788 号 パンフレット

【特許文献 2】国際公開 第 06/094763 号 パンフレット

【特許文献 3】国際公開 第 06/066896 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】

【0008】

本発明の課題は、優れたレニン阻害活性を有する新規な化合物を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0009】

本発明者らは、上記課題を達成するために鋭意検討した結果、下記化合物またはその薬学上許容される塩（以下必要に応じ本発明化合物と略称することがある。）が優れたレニン阻害作用を有することを見出し、本発明を完成するに至った。

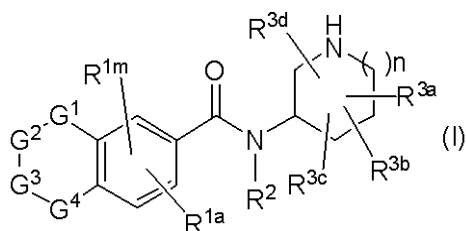
【0010】

すなわち本発明は、以下の通りである。

項 1：式（I）で表される化合物、またはその薬学上許容される塩。

【0011】

【化 1】



[式中、R^{1a} は、ハロゲン原子、水酸基、ホルミル基、カルボキシ基、シアノ基、置換

されてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキル基、置換されてもよい C_{5-6} シクロアルケニル基、置換されてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、置換されてもよい C_{6-10} アリールチオ基、置換されてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基、置換されてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されてもよい C_{3-6} シクロアルコキシ基、置換されてもよい C_{5-6} シクロアルケニルオキシ基、置換されてもよいアミノ基、置換されてもよいアミノカルボニル基、置換されてもよい C_{1-4} アルコキシカルボニル基、置換されてもよい C_{1-4} アルキルカルボニル基、置換されてもよい C_{6-10} アリールカルボニル基、置換されてもよい C_{6-10} アリール基、置換されてもよい C_{6-10} アリールオキシ基、置換されてもよい C_{7-14} アラルキルオキシ基、または置換されてもよい 5～10 員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール基であり；

R^{1m} は、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、または C_{3-6} シクロアルコキシ基あり；

G^1 、 G^2 、 G^3 および G^4 は、下記 (i) ～ (iv) のいずれかであり（ここにおいて、

(i) G^1 は、 $-N(R^{1b})-$ であり、 G^2 は、 $-CO-$ であり、 G^3 は、 $-C(R^{1c})(R^{1d})-$ であり、および G^4 は、 $-C(R^{1x})(R^{1y})-$ 、 $-SO_2-$ 、酸素原子、硫黄原子、または存在しない原子であるか、

(ii) G^1 は、 $-N(R^{1b})-$ であり、 G^2 は、 $-CO-$ であり、 G^3 は、 $-N(R^{1b})-$ であり、および G^4 は、存在しない原子であるか (G^1 および G^3 における R^{1b} は、各々独立する。)、

(iii) G^1 は、酸素原子であり、 G^2 は、 $-CH_2-$ であり、 G^3 は、酸素原子であり、および G^4 は、存在しない原子であるか、または

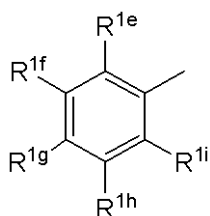
(iv) G^1 は、酸素原子であり、 G^2 は、 $-CH_2-$ であり、 G^3 は、 $-CH_2-$ であり、および G^4 は、酸素原子である。);

R^{1b} は、置換されてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されてもよい C_{2-6} アルキニル基、または置換されてもよい 5 員～10 員の単環式もしくは多環式のヘテロアリール C_{1-4} アルキル基であり；

R^{1c} および R^{1d} は、各々独立して、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、置換されてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されてもよい C_{5-6} シクロアルケニル基、置換されてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換されてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキル基、置換されてもよいアミノカルボニル基、置換されてもよい飽和ヘテロ環基、置換されてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されてもよい C_{3-6} シクロアルコキシ基、置換されてもよいアミノカルボニル基、置換されてもよい C_{1-4} アルコキシカルボニル基、置換されてもよい C_{1-4} アルキルカルボニル基、置換されてもよい C_{6-10} アリールカルボニル基、置換されてもよい 5 員～10 員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール基、シアノ基、置換されてもよい C_{6-10} アリールオキシ基、置換されてもよい 5 員～10 員の単環式もしくは多環式ヘテロアリールオキシ基、置換されてもよい C_{7-14} アラルキルオキシ基、置換されてもよい C_{7-14} アラルキル基、置換されてもよいアミノ基、置換されてもよい飽和ヘテロ環オキシ基、置換されてもよい 5 員～10 員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール C_{1-4} アルキル基、または下記式

【0012】

【化2】



10

20

30

40

50

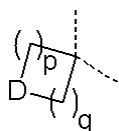
で表される基（ここにおいて、

R^{1e} 、 R^{1f} 、 R^{1g} 、 R^{1h} および R^{1i} は、各々独立して、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、 C_{1-4} アルキル基（該基は、5員もしくは6員の飽和ヘテロ環オキシ、 C_{1-4} アルコキシ（ C_{1-4} アルコキシまたは C_{3-6} アルコキシで置換されてもよい。）、または1～3個のフッ素原子で置換されてもよい。）、 C_{1-4} アルコキシ基（該基は、1～3個のハロゲン原子、 C_{1-4} アルコキシまたは C_{1-6} アルキルアミノカルボニルで置換されてもよい。）、 C_{3-6} シクロアルコキシ基（ C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい。）、5員もしくは6員の飽和ヘテロ環オキシ基、 C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、水酸基、または C_{1-4} アルコキシスルホニル基であるか、または

R^{1e} 、 R^{1h} および R^{1i} が各々独立して水素原子であり、 R^{1f} および R^{1g} が一緒になって縮合環を形成する。）であるか、あるいは R^{1c} および R^{1d} は、一緒になって下記式

【0013】

【化3】

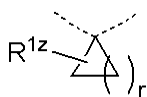


で表される基（ここにおいて、Dは、酸素原子、硫黄原子、 $-SO_2-$ 、 $-NR^5-$ 、 $-NR^5CO-$ 、 $-NR^5SO_2-$ 、 $-NR^5CONR^5-$ 、 $-CH(R^6)-$ 、または $-CH(R^6)CH_2-$ であり、 R^5 は、水素原子、置換されてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されてもよい C_{1-4} アルコキシカルボニル基、置換されてもよい C_{1-4} アルキルスルホニル基、または置換されてもよい C_{6-10} アリールスルホニル基であり、 R^6 は、水素原子、ハロゲン原子、置換されてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されてもよい C_{3-6} シクロアルコキシ基、置換されてもよい C_{7-14} アラルキルオキシ基、または置換されてもよいアミノカルボニルオキシ基であり、pおよびqは、各々独立して、同一または異なって、0、1または2である。）であり；

R^{1x} および R^{1y} は、各々独立して、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、または C_{1-4} アルキル基であるか、あるいは R^{1x} および R^{1y} が一緒になって下記式

【0014】

【化4】



で表される基（ここにおいて、 R^{1z} は、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基または C_{1-4} アルコキシ基であり、rは、1、2、3、または4である。）であり；

R^2 は、水素原子、置換されてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換されてもよい C_{3-10} シクロアルキル基、置換されてもよい C_{5-6} シクロアルケニル基、置換されてもよい C_{6-10} アリール基、置換されてもよい C_{7-14} アラルキル基、または置換されてもよい5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール基であり；

R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、および R^{3d} は、各々独立して、同一または異なって、ハロゲン原子、水酸基、ホルミル基、カルボキシ基、シアノ基、または基： $-A-B$

（ここにおいて、Aは、単結合、 $-(CH_2)_sO-$ 、 $-(CH_2)_sN(R^4)-$ 、 $-(CH_2)_sSO_2-$ 、 $-(CH_2)_sCO-$ 、 $-(CH_2)_sCOO-$ 、 $-(CH_2)_sN(R^4)CO-$ 、 $-(CH_2)_sN(R^4)SO_2-$ 、 $-(CH_2)_sN(R^4)COO-$ 、 $-(CH_2)_sOCON(R^4)-$ 、 $-(CH_2)_sO-CO-$ 、 $-(CH_2)_sCON(R^4)-$ 、 $-(CH_2)_sN(R^4)CON(R^4)-$ 、または $-(CH_2)_sSO_2N(R^4)-$ であり、

10

20

30

40

50

Bは、水素原子、置換されてもよいC₁ - 6アルキル基、置換されてもよいC₂ - 6アルケニル基、置換されてもよいC₂ - 6アルキニル基、置換されてもよいC₃ - 10シクロアルキル基、置換されてもよいC₅ - 6シクロアルケニル基、置換されてもよいC₆ - 10アリール基、置換されてもよいC₇ - 14アラルキル基、置換されてもよい5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール基、置換されてもよい5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリールC₁ - 4アルキル基、または置換されてもよい飽和ヘテロ環基である（Aが－(CH₂)_sN(R⁴)－、－(CH₂)_sOCOCON(R⁴)－、－(CH₂)_sCON(R⁴)－、－(CH₂)_sN(R⁴)CON(R⁴)－、および－(CH₂)_sSO₂N(R⁴)－の場合には、R⁴とBが一緒になって結合して環を形成してもよい。）であるか、あるいはR^{3a}、R^{3b}、R^{3c}およびR^{3d}のいずれか2つが水素原子であり、残りの2つが一緒になってヘテロ環と架橋環を形成し；

10

R⁴は、水素原子、置換されてもよいC₁ - 6アルキル基、置換されてもよいC₃ - 10シクロアルキル基、置換されてもよいC₆ - 10アリール基、置換されてもよいC₇ - 14アラルキル基、または置換されてもよい5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール基であり；

sは、0、1または2（Aが－(CH₂)_sN(R⁴)－の場合には、sは0または2であり、Aが－(CH₂)_sCON(R⁴)－の場合には、sは1または2である。）であり；

nは、0、1または2である。]

【0015】

20

項2：G¹、G²、G³およびG⁴が、下記(i)または(ii)である（ここにおいて、(i) G¹は、－N(R^{1b})－であり、G²は、－CO－であり、G³は、－C(R^{1c})(R^{1d})－であり、およびG⁴は、－C(R^{1x})(R^{1y})－、－SO₂－、酸素原子、硫黄原子、または存在しない原子であるか、または

(ii) G¹は、－N(R^{1b})－であり、G²は、－CO－であり、G³は、－N(R^{1b})－であり、およびG⁴は、存在しない原子である。)、項1に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

【0016】

項3：G¹が、－N(R^{1b})－であり、G²が、－CO－であり、G³が、－C(R^{1c})(R^{1d})－であり、およびG⁴が、－CH₂－、－C(CH₃)(CH₃)－、－SO₂－、酸素原子、または硫黄原子である、項1に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

30

【0017】

項4：G⁴が、酸素原子である、項3に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

【0018】

項5：G⁴が、硫黄原子である、項3に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

【0019】

項6：G⁴が、－CH₂－である、項3に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

【0020】

40

項7：G⁴が、存在しない原子である、項2に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

【0021】

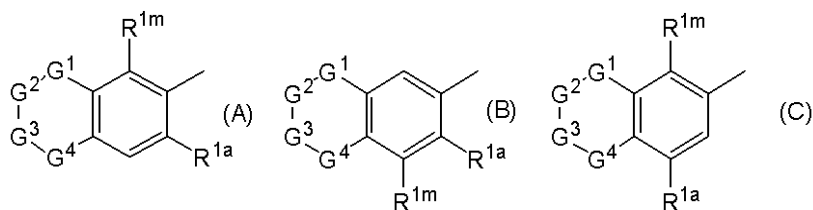
項8：G¹が、－N(R^{1b})－であり、G²が、－CO－であり、G³が、－N(R^{1b})－であり、およびG⁴が、存在しない原子である、項2に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

【0022】

項9：R^{1a}およびR^{1m}が、下記式(A)～(C)

【0023】

【化 5】



で表されるいずれかの結合位置で置換される、項 1 ～ 項 8 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

【0024】

項 10：R^{1a}が、

1：ハロゲン原子；

2：シアノ基；

3：C₁₋₆アルキル基（該基は、

(a) 1～3個のフッ素原子、

(b) C₁₋₄アルコキシ、または

(c) C₃₋₆シクロアルコキシで置換されてもよい。)；

4：C₁₋₆アルコキシ基（該基は、

(a) 1～3個のフッ素原子、または

(b) C₃₋₆シクロアルコキシで置換されてもよい。)；

5：C₃₋₆シクロアルキル基；

6：C₃₋₆シクロアルコキシ基（該基は、

(a) 1～3個のフッ素原子、または

(b) C₁₋₄アルコキシで置換されてもよい。)；および

7：5員～6員のヘテロアリール基（該基は、C₁₋₄アルキルで置換されてもよい。）からなる群から選択される1個の基である、項 1 ～ 項 9 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

【0025】

項 11：R^{1a}が、ハロゲン原子、シアノ基、1～3個のフッ素原子で置換されてもよい C₁₋₆アルキル基、または C₁₋₆アルコキシ基である、項 1 ～ 項 10 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

【0026】

項 12：R^{1a}が、1～3個のフッ素原子で置換されてもよい C₁₋₆アルキル基である、項 11 に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

【0027】

項 13：R^{1m}が、水素原子、ハロゲン原子、または C₁₋₆アルコキシ基である、項 1 ～ 項 12 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

【0028】

項 14：R^{1m}が、水素原子である項 13 に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

【0029】

項 15：R^{1b}が、

1：C₁₋₆アルキル基（該基は、

(a) ヒドロキシ、

(b) C₁₋₄アルコキシ（1～3個のフッ素原子、または C₁₋₄アルコキシで置換されてもよい。）、

(c) シアノ、

(d) トリフルオロメチル、

(e) トリフルオロメトキシ、

(f) C₃₋₆シクロアルキル（1～2個のフッ素原子、C₁₋₄アルコキシで置換さ

10

20

30

40

50

れてもよい C_{1-4} アルキル、または C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい。)、

(g) C_{3-6} シクロアルコキシ、

(h) ホルミルアミノ、

(i) C_{1-4} アルキルカルボニルアミノ (1~3 個のフッ素原子で置換されてもよい。)、

(j) $N-(C_{1-4} \text{ アルキルカルボニル})-N-(C_{1-6} \text{ アルキル})$ アミノ、

(k) C_{3-6} シクロアルキルカルボニルアミノ、

(l) $(C_{3-6} \text{ シクロアルキル } C_{1-4} \text{ アルキル})$ カルボニルアミノ、

(m) C_{1-4} アルキルチオカルボニルアミノ、

(n) C_{1-4} アルコキシカルボニルアミノ (1~3 個のフッ素原子で置換されてもよい。)、

(o) $N-(C_{1-4} \text{ アルコキシカルボニル})-N-(C_{1-6} \text{ アルキル})$ アミノ、

(p) モノ-もしくはジ- $(C_{1-6} \text{ アルキル})$ アミノカルボニルオキシ、

(q) C_{1-6} アルキルアミノカルボニル (1~3 個のフッ素原子で置換されてもよい。)、

(r) ジ- $(C_{1-6} \text{ アルキル})$ アミノカルボニル、

(s) C_{3-6} シクロアルキルアミノカルボニル、

(t) C_{1-6} アルキルアミノカルボニルアミノ、

(u) C_{1-6} アルキルアミノチオカルボニルアミノ、

(v) C_{1-4} アルキルカルボニル (C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい。)、

(w) C_{1-4} アルキルカルボニルオキシ、

(x) C_{1-4} アルコキシカルボニル、

(y) C_{1-6} アルキルスルホニル、

(z) C_{1-4} アルキルスルホニルアミノ、

(aa) 5 員もしくは 6 員の飽和ヘテロ環、

(ab) カルボキシ、および

(ac) C_{1-6} アルキルアミノ (該アルキルは、1~3 個のフッ素原子で置換されてもよい。) からなる群から選択される 1 個の基で置換されてもよい。);

2: C_{2-6} アルケニル基 (該基は、ハロゲン原子で置換されてもよい。);

3: C_{2-6} アルキニル基 (該基は、 C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい。);

4: 5 員~6 員のヘテロアリール C_{1-4} アルキル基; または

5: C_{3-6} シクロアルキル基である、項 1~項 14 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

【0030】

項 16: R^{1b} が、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルカルボニルアミノ (1~3 個のフッ素原子で置換されてもよい。)、または C_{1-4} アルコキシカルボニルアミノで置換されてもよい C_{1-6} アルキル基; または 5 員~6 員のヘテロアリール C_{1-4} アルキル基である、項 1~項 15 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

【0031】

項 17: R^{1b} が、 C_{1-6} アルコキシで置換されてもよい C_{1-6} アルキル基である項 16 に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

【0032】

項 18: R^{1b} が、3-メトキシプロピル基である項 17 に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

【0033】

項 19: R^{1b} が、4-メトキシブチル基である項 17 に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

【0034】

項 20: R^{1b} が、 C_{1-4} アルキルカルボニルアミノ (1~3 個のフッ素原子で置換さ

10

20

30

40

50

れてもよい。)で置換されてもよい C_{1-6} アルキル基である項16に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

【0035】

項21： R^{1b} が、2-(エチルカルボニルアミノ)エチル基である、項20に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

【0036】

項22： R^{1b} が、2-(ジフルオロアセチルアミノ)エチル基である項20に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

【0037】

項23： R^{1b} が、 C_{1-4} アルコキシカルボニルアミノで置換されてもよい C_{1-6} アルキル基である項16に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

10

【0038】

項24： R^{1b} が、2-(メトキシカルボニルアミノ)エチル基である項23に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

【0039】

項25： R^{1c} が、水素原子、ハロゲン原子、または C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい C_{1-6} アルキル基である、項1～項24のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

【0040】

項26： R^{1c} が、水素原子、または C_{1-6} アルキル基である項1～項25のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

20

【0041】

項27： R^{1c} が、 C_{1-6} アルキル基である項26に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

【0042】

項28： R^{1d} が、

1：水素原子；

2：ハロゲン原子；

3：シアノ基；

4： C_{2-6} アルケニル基(C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい C_{6-10} アリールで置換されてもよい。)；

30

5： C_{2-6} アルキニル基(C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい C_{6-10} アリールで置換されてもよい。)；

6： C_{1-6} アルキル基(該基は、

(a)1～3個のハロゲン原子、

(b)シアノ、

(c) C_{3-6} シクロアルキル(該基は、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル、または C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい。)、

(d)ヒドロキシ、

(e) C_{1-4} アルコキシ(該基は、

40

ハロゲン原子、

シアノ、

C_{3-6} シクロアルコキシ(モノーもしくはジ-(C_{1-6} アルキル)アミノカルボニルで置換されてもよい。)、

モノーもしくはジ-(C_{1-6} アルキル)アミノスルホニル、

C_{1-6} アルキルスルホニル、

モノーもしくはジ-(C_{1-6} アルキル)で置換されてもよいアミノカルボニル、

C_{1-4} アルキルカルボニル、

5員～7員の環状アミノカルボニル、

ヒドロキシ、

50

- C₁ - 4 アルコキシ、
 5員もしくは6員の飽和ヘテロ環、または
 C₁ - 4 アルコキシカルボニルからなる群から選択される同種または異種の1～3個の基で置換されてもよい。)、
- (f) C₃ - 6 シクロアルコキシ (該基は、C₁ - 4 アルキル (C₁ - 4 アルコキシで置換されてもよい。) で置換されてもよい。)、
- (g) C₆ - 10 アリールオキシ (該基は、ハロゲン原子、シアノ、および C₁ - 4 アルコキシからなる群から選択される同種または異種の1～3個の基で置換されてもよい。)、
- (h) モノーもしくはジ置換アミノ (該基は、
 C₁ - 6 アルキル、
 C₃ - 6 シクロアルキル、
 C₃ - 6 シクロアルキル C₁ - 4 アルキル (アミノカルボニルで置換されてもよい。)
)、
 C₃ - 6 シクロアルキル C₁ - 4 アルコキシカルボニル、
 C₁ - 4 アルキルカルボニル、
 C₃ - 6 シクロアルキルカルボニル (C₁ - 4 アルキルスルホニルアミノで置換されてもよい。)、
 5員もしくは6員の飽和ヘテロ環 C₁ - 4 アルキル (C₁ - 4 アルキルで置換されてもよい。)、
 5員もしくは6員の飽和ヘテロ環カルボニル、
 5員もしくは6員の飽和ヘテロ環オキシカルボニル、
 5員もしくは6員の飽和ヘテロ環 C₁ - 4 アルキルカルボニル、および
 C₁ - 4 アルキルスルホニルからなる群から選択される同種または異種の1～2個の基で置換される。)、
- (i) 5員～7員の環状アミノ (C₁ - 4 アルキル、C₇ - 14 アラルキル、およびオキソからなる群から選択される同種または異種の1～4個の基で置換されてもよい。)、
- (j) モノーもしくはジ (C₁ - 6 アルキル) アミノカルボニル、
- (k) 4員～7員の環状アミノカルボニル (C₁ - 4 アルキルで置換されてもよい。)、
- (l) モノーもしくはジ置換アミノカルボニルオキシ (該アミノは、
 C₁ - 6 アルキル (5員もしくは6員の飽和ヘテロ環で置換されてもよい。)、
 C₃ - 6 シクロアルキル (ヒドロキシで置換してもよい。)、および
 5員もしくは6員の飽和ヘテロ環からなる群から選択される同種または異種の1～2個の基で置換される。)、
- (m) 5員～7員の環状アミノカルボニルオキシ (1～2個のフッ素原子で置換されてもよい。)、
- (n) 5員～7員の環状アミノカルボニル C₁ - 4 アルコキシ、
- (o) モノーもしくはジ (C₁ - 6 アルキル) アミノカルボニル C₁ - 4 アルコキシ、
- (p) 5員もしくは6員の飽和ヘテロ環 (C₁ - 4 アルキルおよびオキソからなる群から選択される同種または異種の基で置換されてもよい。)、
- (q) 5員もしくは6員の飽和ヘテロ環 C₁ - 4 アルコキシ (C₁ - 4 アルキルで置換されてもよい。)、
- (r) 5員もしくは6員の飽和ヘテロ環オキシ (C₁ - 4 アルキルおよびオキソからなる群から選択される同種または異種の1～2個の基で置換されてもよい。)、
- (s) モノーもしくはジ C₁ - 4 アルキルアミノスルホニル、
- (t) カルボキシ、
- (u) C₁ - 4 アルコキシカルボニル、
- (v) C₆ - 10 アリールカルボニル (該基は、C₁ - 4 アルコキシで置換されてもよい。)、
- (w) C₁ - 4 アルコキシカルボニルアミノ、

10

20

30

40

50

- (x) C_{6-10} アリールオキシカルボニルアミノ (ハロゲン原子で置換されてもよい。)、
- (y) 5員もしくは6員の単環式アリールオキシカルボニルアミノ、および
- (z) $N-(C_{1-4}$ アルキルアミノカルボニル) $-N-(C_{1-6}$ アルキル) アミノからなる群から選択される同種または異種の1~2個の基で置換されてもよい。);
- 7: C_{3-10} シクロアルキル基 (該基は、
- (a) ハロゲン原子、
- (b) ヒドロキシ、または
- (c) C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい。);
- 8: C_{7-14} アラルキル基 (該基は、
- (a) ハロゲン原子、
- (b) シアノ、
- (c) ヒドロキシ、
- (d) C_{1-4} アルコキシ、および
- (e) C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい C_{1-4} アルキルからなる群から選択される同種または異種の1~3個の基で置換されてもよい。);
- 9: C_{1-6} アルコキシ基 (該基は、
- (a) C_{1-4} アルコキシカルボニルアミノ、
- (b) $N-(C_{1-6}$ アルキルスルホニル) $-N-(C_{1-6}$ アルキル) アミノカルボニル、
- (c) モノーもしくはジ- (C_{1-6} アルキル) アミノカルボニル、または
- (d) 5員~7員の環状アミノカルボニルで置換されてもよい。);
- 10: C_{3-6} シクロアルコキシ基;
- 11: C_{7-14} アラルキルオキシ基 (C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい。);
- 12: モノーもしくはジ-置換されたアミノカルボニル基 (該アミノは、5員もしくは6員の飽和ヘテロ環で置換されてもよい C_{1-6} アルキルで置換されてもよい。);
- 13: 5員~7員の環状アミノカルボニル基 (該基は、
- (a) ハロゲン原子、
- (b) C_{1-4} アルコキシ、および
- (c) ハロゲン原子で置換されてもよい C_{6-10} アリールからなる群から選択される基
- で置換されてもよい。);
- 14: 飽和ヘテロ環基 (該基は、
- (a) C_{1-4} アルキル、
- (b) 1~3個のハロゲン原子で置換されてもよい C_{6-10} アリール、および
- (c) オキソからなる群から選択される同種または異種の1~4個の基で置換されてもよい。);
- 15: 飽和ヘテロ環オキシ基 (該基は、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、または C_{1-4} アルキルカルボニルで置換されてもよい。);
- 16: 5員~10員の単環式もしくは多環式のヘテロアリール基 (該基は、
- (a) ハロゲン原子、
- (b) 1~3個のフッ素原子で置換されてもよい C_{1-4} アルキル、および
- (c) C_{1-4} アルコキシ (モノーもしくはジ- (C_{1-6} アルキル) アミノカルボニルで置換されてもよい。) からなる群から選択される同種または異種の1~2個の基で置換されてもよい。);
- 17: 5員~10員の単環式もしくは多環式のヘテロアリール C_{1-4} アルキル基;
- 18: アミノ基 (該アミノは、
- (a) C_{3-6} シクロアルキル C_{1-4} アルキル (アミノカルボニルで置換されてもよい。)、
- (b) C_{1-4} アルキルカルボニル (C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい。)、
- (c) C_{3-6} シクロアルキルカルボニル (C_{1-4} アルキルスルホニルアミノで置換さ

10

20

30

40

50

れてもよい。)、または

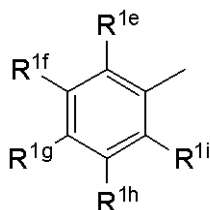
(d) 5員もしくは6員の飽和ヘテロ環オキシカルボニルで置換されてもよい。);

19: 水酸基、および

20: 下記式

【0043】

【化6】



10

で表される基からなる群から選択される1個の基である、項1～項27のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

【0044】

項29: R^{1d}が、

1: 水素原子;

2: ハロゲン原子;

3: C₁₋₆アルキル基(該基は、

(a) 1～3個のハロゲン原子、

(b) ヒドロキシ、

(c) C₁₋₄アルコキシ(該基は、

ヒドロキシ、

C₁₋₄アルコキシ、

5員もしくは6員の飽和ヘテロ環、および

C₁₋₄アルコキシカルボニルからなる群から選択される1～2個の基で置換されてもよい。)、

(d) C₆₋₁₀アリールオキシ(該基は、シアノおよびC₁₋₄アルコキシからなる群から選択される同種または異種の1～3個の基で置換されてもよい。)、

(e) C₁₋₆アルキルアミノカルボニルオキシ、

(f) (5員もしくは6員の飽和ヘテロ環C₁₋₄アルキル)アミノカルボニルオキシ、または

(g) 5員～7員環状アミノカルボニルオキシで置換されてもよい。);

4: アミノカルボニル基;

5: モノ-もしくはジ- (C₁₋₆アルキル)アミノカルボニル基;

6: N- (5員もしくは6員の飽和ヘテロ環C₁₋₄アルキル) -N- (C₁₋₆アルキル) -アミノカルボニル基;

7: 5員～7員の環状アミノカルボニル基;

8: C₁₋₄アルコキシで置換されてもよいC₇₋₁₄アラルキル基;

9: 5員もしくは6員の飽和ヘテロ環基;

10: C₃₋₆シクロアルキル基;

11: C₃₋₆シクロアルコキシ基; および

12: 下記式

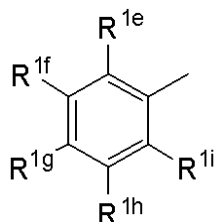
【0045】

20

30

40

【化 7】



で表される基からなる群から選択される 1 個の基である、項 1 ～ 項 28 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

項 30 : R^{1d} が、

1 : ハロゲン原子、

2 : ヒドロキシ、

3 : C₁₋₄ アルコキシ (該基は、

(a) ヒドロキシ、

(b) C₁₋₄ アルコキシ、

(c) 5 員もしくは 6 員の飽和ヘテロ環、および

(d) C₁₋₄ アルコシカルボニルからなる群から選択される 1 ～ 2 個の基で置換されてもよい。)、

4 : C₆₋₁₀ アリールオキシ (該基は、シアノおよび C₁₋₄ アルコキシからなる群から選択される同種または異種の 1 ～ 3 個の基で置換されてもよい。)、

5 : C₁₋₆ アルキルアミノカルボニルオキシ、

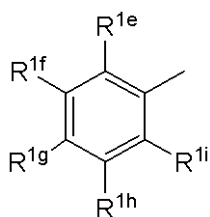
6 : (5 員もしくは 6 員の飽和ヘテロ環 C₁₋₄ アルキル) アミノカルボニルオキシ、および

7 : 5 員～7 員環状アミノカルボニルオキシからなる群から選択される 1 個の基で置換されてもよい C₁₋₆ アルキル基である、項 1 ～ 項 29 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

【0046】

項 31 : R^{1d} が、下記式

【化 8】



で表される基である、項 1 ～ 項 29 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

【0047】

項 32 : R^{1e}、R^{1f}、R^{1g}、R^{1h} および R¹ⁱ が、各々独立して、同一または異なって、

1 : 水素原子、

2 : ハロゲン原子、

3 : シアノ基、

4 : C₁₋₄ アルキル基 (該基は、

(a) 5 員もしくは 6 員の飽和ヘテロ環オキシ、

(b) C₁₋₄ アルコキシ (C₁₋₄ アルコキシまたは C₃₋₆ シクロアルコキシで置換されてもよい。)、または

(c) 1 ～ 3 個のフッ素原子で置換されてもよい。)、

5 : C₁₋₄ アルコキシ基 (該基は、

(a) 1 ～ 3 個のハロゲン原子、

(b) C₁₋₄ アルコキシ、または

【0053】

項39：D、pおよびqが、

(i) Dが、酸素原子であり、pおよびqが、同一で2であるか、

(ii) Dが、 $-\text{CH}_2-$ であり、pおよびqが、同一で1または2であるか、または

(iii) Dが、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ であり、pおよびqが、同一で0または1である、項36～項38のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

【0054】

項40： R^2 が、 C_{3-6} シクロアルキルで置換されてもよい C_{1-6} アルキル基（該 C_{1-6} アルキルは該1～3個のハロゲン原子で置換されてもよく、該 C_{3-6} シクロアルキルは、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキルまたは C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい。）；ハロゲン原子または C_{1-4} アルキルで置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、およびハロゲン原子で置換されてもよい C_{7-10} アラルキル基からなる群から選択される1個の基である、項1～項39のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

10

【0055】

項41： R^2 が、 C_{1-6} アルキルである項40に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

【0056】

項42： R^2 が、イソプロピル基である項41に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

20

【0057】

項43： R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} および R^{3d} が、各々独立して、基： $-\text{A}-\text{B}$ （ここにおいて、Aは、単結合、 $-(\text{CH}_2)_s\text{O}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_s\text{N}(\text{R}^4)-$ 、 $-(\text{CH}_2)_s\text{COO}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_s\text{N}(\text{R}^4)\text{CO}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_s\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_s\text{N}(\text{R}^4)\text{COO}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_s\text{OCON}(\text{R}^4)-$ 、 $-(\text{CH}_2)_s\text{CON}(\text{R}^4)-$ 、または $-(\text{CH}_2)_s\text{N}(\text{R}^4)\text{CON}(\text{R}^4)-$ であり、Bは、

1：水素原子；

2： C_{1-6} アルキル基（該基は、

(a) ハロゲン原子、

(b) C_{3-6} シクロアルキル（該基は、ハロゲン原子、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルコキシおよび C_{3-6} シクロアルキルカルボニルアミノからなる群から選択される同種または異種の1～2個の基で置換されてもよい。）；

(c) ヒドロキシ、

(d) C_{1-4} アルコキシ、

(e) カルボキシ、

(f) C_{1-4} アルコキシカルボニル、

(g) 飽和ヘテロ環（該環は、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルカルボニルアミノ、およびオキソからなる群から選択される同種または異種の1～3個の基で置換されてもよい。）；

(h) アミノカルボニル（アミノは、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、または C_{3-6} シクロアルキル C_{1-4} アルキルで置換されてもよい。）；および

(i) 5員～7員の環状アミノ基（該基は、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい C_6 アリール、1～3個のハロゲン原子で置換されてもよい C_6 アリールオキシおよびオキソからなる群から選択される同種または異種の1～3個の基で置換されてもよい。）からなる群から選択される同種または異種の1～3個の基で置換されてもよい。）；

3： C_{2-6} アルケニル基（該基は、

(a) フッ素原子、または

(b) C_{1-6} アルキルで置換されてもよい。）；

30

40

50

- 4 : C_{3-10} シクロアルキル基 (該基は、
 (a) ハロゲン原子、
 (b) C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい C_{1-4} アルキル、
 (c) ヒドロキシ、または
 (d) C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい。) ;
- 5 : C_6 アリール基 (該基は、
 (a) ハロゲン原子、
 (b) C_{1-4} アルキル (該 C_{1-4} アルキルは、
 5員~7員の環状アミノ (1~3個のハロゲン原子で置換されてもよい C_6 アリール
 で置換されてもよい。))、
 モノ- C_{1-6} アルキルアミノ (該 C_{1-6} アルキルは、1~3個のハロゲン原子で
 置換されてもよい C_6 アリールオキシで置換されてもよい。))、
 5員もしくは6員の飽和ヘテロ環アミノ (該飽和ヘテロ環は、 C_6 アリールで置換さ
 れてもよい。))、
 5員もしくは6員の飽和ヘテロ環オキシ (該飽和ヘテロ環は、 C_6 アリールまたは5
 員~10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリールで置換されてもよい。))、
 C_6 アリールオキシ (ハロゲン原子および C_{1-4} アルキルからなる群から選択され
 る同種または異種の1~3個の基で置換されてもよい。))、
 C_{1-4} アルコキシ、および
 C_{3-6} シクロアルコキシからなる群から選択される1個の基で置換されてもよい。
)、
 (c) C_{1-4} アルコキシ (該 C_{1-4} アルコキシは、
 C_{1-4} アルコキシ、
 C_6 アリールオキシ (C_{1-4} アルキルまたは1~3個のハロゲン原子で置換されて
 もよい。))、
 C_{3-6} シクロアルキルオキシ (C_{1-4} アルキルで置換されてもよい。))、
 フェニルアミノ (該フェニルは、1~3個のハロゲン原子で置換されてもよい。))、
 および
 C_{7-10} アラルキルオキシ (1~3個のハロゲン原子で置換されてもよい。) から
 なる群から選択される1個の基で置換されてもよい。))、
 (d) C_6 アリールオキシ (該基は、
 ハロゲン原子、
 シアノ、
 C_{1-4} アルキル、および
 C_{1-4} アルコキシからなる群から選択される1~3個の基で置換されてもよい。))
 、
 (e) C_{7-10} アラルキルオキシ (ハロゲン原子および C_{1-4} アルコキシからなる
 群から選択される1~3個の基で置換されてもよい。))、
 (f) 5員~7員の環状アミノ (該環は、
 (C_{1-6} アルキル) (フェニルカルボニル) アミノ、または
 C_6 アリールオキシ (ハロゲン原子およびヒドロキシで置換されてもよい C_{1-4} ア
 ルキルからなる群から選択される同種または異種の1~3個の基で置換されてもよい。))
 で置換されてもよい。))、
 (g) 5員もしくは6員の飽和ヘテロ環オキシ (該環は、
 1~3個のハロゲン原子で置換されてもよい C_6 アリール、
 5員~10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール、
 5員もしくは6員の飽和ヘテロ環カルボニル、または
 オキシで置換されてもよい。))、
 (h) 5員もしくは6員の単環式ヘテロアリールオキシ (C_{1-4} アルキルで置換され
 てもよい。))、

10

20

30

40

50

(i) 5員～7員の環状アミノカルボニル(1～3個のハロゲン原子で置換されてもよいC₆アリールオキシで置換されてもよい。)、

(j) 5員～7員環状のアミノカルボニルオキシ(C₆アリールで置換されてもよい。)、および

(k) C₆アリールからなる群から選択される同種または異種の1～4個の基で置換されてもよい。);

6: C₇₋₁₄アラルキル基(該基は、

(a) ハロゲン原子、

(b) シアノ、

(c) C₁₋₄アルキル、

(d) ヒドロキシ、

(e) C₁₋₄アルコキシ(1～3個のフッ素原子で置換されてもよい。)、

(f) C₃₋₆シクロアルコキシ(1～2個のハロゲン原子で置換されてもよい。)、

(g) C₁₋₄アルコキシカルボニル、

(h) アミノカルボニル、

(i) C₆₋₁₀アリール(1～3個のハロゲン原子で置換されてもよい。))および

(j) C₁₋₄アルキルスルホニルからなる群から選択される同種または異種の1～3個の基で置換されてもよい。);

7: 5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール基(該基は、ハロゲン原子で置換されてもよい。);

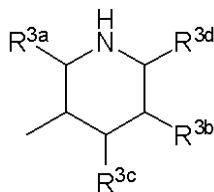
8: 5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリールC₁₋₄アルキル基(該基は、ハロゲン原子、またはC₁₋₄アルキル(1～3個のフッ素原子で置換されてもよい。))で置換されてもよい。); および

9: 飽和ヘテロ環基(該基は、C₁₋₄アルキル(C₁₋₄アルコキシで置換されてもよい。))で置換されてもよい。))からなる群から選択される1個である(但し、Aが-(CH₂)_sN(R⁴)-、-(CH₂)_sOC(=O)N(R⁴)-、-(CH₂)_sC(=O)N(R⁴)-、および-(CH₂)_sN(R⁴)C(=O)N(R⁴)-の場合には、R⁴とBが一緒になって結合して環を形成してもよい。))である、項1～項42のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

【0058】

項44: R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}およびR^{3d}が、

【化11】



で表される置換位置でピペリジン環に結合する項1～項42に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

【0059】

項45: R^{3a}、R^{3b}およびR^{3d}が、いずれも基: -A-B(ここにおいて、Aは、単結合であり、Bは、水素原子である。))であり;

R^{3c}が、基: -A-B(ここにおいて、Aは、単結合、または-(CH₂)_sO-であり、Bは、水素原子、置換されてもよいC₆₋₁₀アリール基、置換されてもよいC₇₋₁₄アラルキル基、または置換されてもよい5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール基である。))である、項44に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

【0060】

項46: R^{3c}が、基: -A-B(ここにおいて、Aは、単結合であり、Bは、置換されてもよいC₆₋₁₀アリール基である。))である、項45に記載の化合物、またはその薬

10

20

30

40

50

学上許容される塩。

【0061】

項47：Bが、置換されてもよい C_{6-10} アリール基、または置換されてもよい C_{7-14} アラルキル基である、項46に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

【0062】

項48： R^{3c} が、基： $-A-B$ （ここにおいて、Aは、 $-(CH_2)_sO-$ であり、Bは、水素原子、置換されてもよい C_{6-10} アリール基、または置換されてもよい C_{7-14} アラルキル基である。）である、項45に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

【0063】

項49： R^{3a} 、 R^{3c} および R^{3d} が、いずれも基： $-A-B$ （ここにおいて、Aは、単結合であり、Bは、水素原子である。）であり；

R^{3b} が、基： $-A-B$ （ここにおいて、Aは、単結合、 $-(CH_2)_sO-$ 、 $-(CH_2)_sN(R^4)-$ 、 $-(CH_2)_sCOO-$ 、 $-(CH_2)_sN(R^4)CO-$ 、 $-(CH_2)_sN(R^4)SO_2-$ 、 $-(CH_2)_sN(R^4)COO-$ 、 $-(CH_2)_sOCON(R^4)-$ 、 $-(CH_2)_sCON(R^4)-$ 、 $-(CH_2)_sN(R^4)CON(R^4)-$ 、または $-(CH_2)_sSO_2N(R^4)-$ であり、

Bは、水素原子、置換されてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキル基、置換されてもよい C_{6-10} アリール基、置換されてもよい C_{7-14} アラルキル基、置換されてもよい5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール基、または置換されてもよい5員もしくは6員の飽和ヘテロ環基である。）である、項44に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

【0064】

項50： R^{3a} 、 R^{3b} 、および R^{3c} が、各々独立して、基： $-A-B$ （ここにおいて、Aは、単結合であり、Bは、水素原子である。）であり；

R^{3d} が、基： $-A-B$ （ここにおいて、Aは、単結合、 $-(CH_2)_sO-$ 、 $-(CH_2)_sN(R^4)-$ 、 $-(CH_2)_sCOO-$ 、 $-(CH_2)_sN(R^4)CO-$ 、 $-(CH_2)_sN(R^4)SO_2-$ 、 $-(CH_2)_sN(R^4)COO-$ 、 $-(CH_2)_sOCON(R^4)-$ 、または $-(CH_2)_sN(R^4)CON(R^4)-$ であり、Bは、水素原子、置換されてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されてもよい C_{3-10} シクロアルキル基、置換されてもよい C_{6-10} アリール基、置換されてもよい C_{7-14} アラルキル基、置換されてもよい5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール基、置換されてもよい5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール C_{1-4} アルキル基または置換されてもよい5員もしくは6員の飽和ヘテロ環基である。）である、項44に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

【0065】

項51： R^{3d} におけるAが、 $-(CH_2)_sN(R^4)CO-$ である、項50に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

【0066】

項52： R^{3d} におけるBが、置換されてもよい C_{1-6} アルキル基である、項50または項51に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

【0067】

項53： R^{3d} におけるBが、1～3個のハロゲン原子で置換されてもよい C_{7-14} アラルキル基である、項51に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

【0068】

項54： s が2である、項50～項53のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

【0069】

項55： R^4 が、水素原子、1～3個のハロゲン原子、または C_{3-6} シクロアルキルで置換された C_{1-6} アルキル基、1～2個のハロゲン原子で置換されてもよい C_{3-6} シ

10

20

30

40

50

クロアルキル基、または C_7 アラルキル基である、項1～項54のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

【0070】

項56： R^4 が、1～3個のハロゲン原子で置換された C_{1-6} アルキル基、または C_{3-6} シクロアルキル基である、項55に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

【0071】

項57： R^4 が、 C_{3-6} シクロアルキル基である、項56に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

【0072】

項58： R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} および R^{3d} が、いずれも基： $-A-B$ （ここにおいて、Aは、単結合であり、Bは、水素原子である。）である、項1～項40のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

10

【0073】

項59： n が1である、項1～項43のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

【0074】

項60：項1～項59のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。

【0075】

項61：項1～項59のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩を有効成分として含有するレニン阻害剤。

20

【0076】

項62：項1～項59のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩を有効成分として含有する高血圧症の治療剤。

【0077】

項63：レニン阻害剤製造のための、項1～項59のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩の使用。

【0078】

項64：高血圧症の治療剤の製造のための、項1～項59のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩の使用。

30

【0079】

項65：治療を必要とする患者に、項1～項59のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩の有効量を投与することからなる、高血圧症の治療方法。

【0080】

以下、式(I)で表される化合物、またはその薬学上許容される塩を必要に応じ「本発明化合物」と総称する。

【発明の効果】

【0081】

本発明化合物は、優れたレニン阻害活性を有し、高血圧症の治療薬として有用である。

【発明を実施するための最良の形態】

40

【0082】

以下に、本発明をさらに詳細に説明する。本明細書において「置換基」の定義における炭素の数を、例えば、「 C_{1-6} 」などと表記する場合もある。具体的には、「 C_{1-6} アルキル」なる表記は、炭素数1から6のアルキル基と同義である。また、本明細書において、「置換されてもよい」または「置換された」なる用語を特に明示していない置換基については、「非置換」の置換基を意味する。例えば、「 C_{1-6} アルキル」とは、「非置換」であることを意味する。

【0083】

本明細書において「基」なる用語は、1価基を意味する。例えば、「アルキル基」は、1価の飽和炭化水素基を意味する。また、本明細書における置換基の説明において、「基

50

」なる用語を省略する場合もある。尚、「置換されてもよい」もしくは「置換された」で定義される基における置換基の数は、置換可能であれば特に制限はなく、1または複数である。また、特に指示した場合を除き、各々の基の説明はその基が他の基の一部分または置換基である場合にも該当する。

【0084】

「ハロゲン原子」は、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。

【0085】

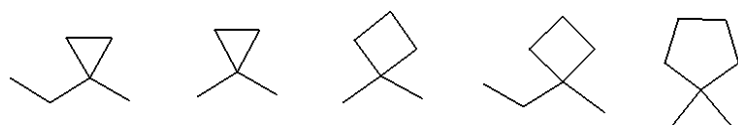
「 C_{1-6} アルキル基」は、炭素数1～6個を有する直鎖または分枝状の飽和炭化水素基を意味する。好ましくは、「 C_{1-4} アルキル基」等が挙げられる。「 C_{1-6} アルキル基」の具体例としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1, 1-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルブチル、2-エチルブチル等が挙げられる。

10

【0086】

「B」における「 C_{1-6} アルキル基」には、飽和炭化水素基の1の炭素上で $C_2 \sim C_4$ からなる環を形成する基も包含される。具体例としては、例えば、下記群で表される基等が挙げられる。尚、 C_{7-14} アラルキル基のアルキル部分も同じである。

【化12】



20

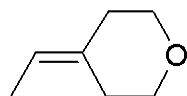
【0087】

「 C_{2-6} アルケニル基」は、炭素数2～10個を有し、二重結合を1個含む直鎖状または分枝鎖状の不飽和炭化水素基を意味する。具体的には、例えば、ビニル、プロベニル、メチルプロベニル、ブテニルまたはメチルブテニル等が挙げられる。

【0088】

「B」における「 C_{2-6} アルケニル基」には、下記で表される基も挙げられる。

【化13】



30

【0089】

「 C_{2-6} アルキニル基」は、炭素数2～6個を有し、三重結合を1個含む直鎖状または分枝鎖状の不飽和炭化水素基を意味する。例えば、具体的には、例えば、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、2-ブチニル、ペンチニルまたはヘキシニル等が挙げられる。

【0090】

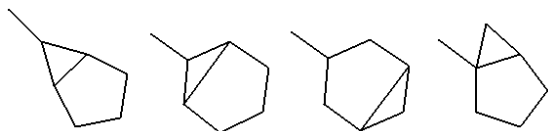
「 C_{3-10} シクロアルキル基」は、炭素数3～10個を有し、環状の飽和炭化水素基を意味する。例えば、好ましくは、「 C_{3-6} シクロアルキル基」等が挙げられる。「 C_{3-10} シクロアルキル基」の具体例としては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、アダマンチルまたはノルボルニル等が挙げられる。

40

【0091】

「B」における「 C_{3-10} シクロアルキル基」には、飽和ビスシクロ環も包含される。具体例としては、例えば、下記群で表される基等が挙げられる。

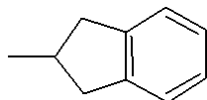
【化 1 4】



【0 0 9 2】

「B」における「 C_{3-10} シクロアルキル基」には、芳香族環と縮環した化合物も含まれる。具体例としては、例えば、下記で表される基等が挙げられる。

【化 1 5】



10

【0 0 9 3】

「 C_{3-6} シクロアルキル C_{1-4} アルキル基」とは、「 C_{3-6} シクロアルキル」が「 C_{1-4} アルキル」に結合した基を意味する。具体例としては、例えば、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル等が挙げられる。

【0 0 9 4】

「 C_{5-6} シクロアルケニル基」は、二重結合を 1 個含む環状の不飽和炭化水素基を意味する。具体例としては、1-シクロペンテニル、1-シクロヘキセニル等が挙げられる。

20

【0 0 9 5】

「 C_{6-10} アリール基」は、炭素数 6～10 個を有する芳香族炭化水素基を意味する。好ましくは「 C_6 アリール基」(フェニル)等が挙げられる。「 C_{6-10} アリール基」の具体例としては、例えば、フェニル、1-ナフチルまたは 2-ナフチル等が挙げられる。

【0 0 9 6】

「 C_{7-14} アラルキル基」とは、「 C_{6-10} アリール C_{1-4} アルキル基」を意味し、前記「アルキル基」に前記「アリール基」が置換した基を意味する。好ましくは、「 C_{7-10} アラルキル基」(C_6 アリール C_{1-4} アルキル基)が挙げられる。「 C_{7-14} アラルキル基」の具体例としては、例えば、ベンジル、2-フェニルエチル、1-フェニルプロピルまたは 1-ナフチルメチル等が挙げられる。

30

【0 0 9 7】

「B」における「 C_{7-14} アラルキル基」の C_{1-4} アルキル部分は、 C_{1-4} アルキル基の 1 の炭素上で $C_2 \sim C_4$ からなる環を形成する基も包含される。

【0 0 9 8】

「ヘテロアリール基」としては、例えば、5員～10員の単環式もしくは多環式の基等が挙げられ、該基は、窒素原子、硫黄原子または酸素原子から選ばれるヘテロ原子を同種または異なって 1 個以上 (例えば 1～4 個) を含む。好ましくは、例えば、5員もしくは 6 員の単環式の基等が挙げられ、該基は、窒素原子、硫黄原子、酸素原子から選ばれるヘテロ原子を 1 個含む。「ヘテロアリール基」の具体例としては、例えば、ピロリル、チエニル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、ベンズオキサゾリル、ベンズチアゾリル、フリル、オキサゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピラジル、ピリミジル、ピリダジル、キノリル、イソキノリル、トリアゾリル、トリアジニル、テトラゾリル、インドリル、イミダゾ [1, 2-a] ピリジル、ジベンゾフラニル、ベンズイミダゾリル、キノキサリル、シンノリル、キナゾリル、インダゾリル、ナフチリジル、キノリノリルまたはイソキノリノリル等が挙げられる。

40

【0 0 9 9】

「ヘテロアリール C_{1-4} アルキル基」とは、前記「アルキル基」に前記「ヘテロアリール基」が置換した基を意味する。該ヘテロアリール部分としては、前記のヘテロアリー

50

ル基として例示した具体例と同じものが挙げられる。例えば、「ヘテロアリールC₁₋₄アルキル」が挙げられる。具体的には、例えば、2-ピリジルメチルなどが挙げられる。

【0100】

「C₁₋₆アルコキシ基」の「C₁₋₆アルキル」部分は、前記「C₁₋₆アルキル」と同義である。好ましくは、「C₁₋₄アルコキシ基」等が挙げられる。「C₁₋₆アルコキシ基」の具体例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ等が挙げられる。

【0101】

「C₁₋₆アルキルチオ基」の「C₁₋₆アルキル」部分は、前記「C₁₋₆アルキル」と同義である。好ましくは、「C₁₋₄アルキルチオ基」等が挙げられる。「C₁₋₆アルキルチオ基」の具体例としては、例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ、ペンチルチオまたはヘキシルチオ等が挙げられる。

10

【0102】

「C₁₋₆アルキルスルホニル基」の「C₁₋₆アルキル」部分は、前記「C₁₋₆アルキル」と同義である。好ましくは、「C₁₋₄アルキルスルホニル基」等が挙げられる。「C₁₋₆アルキルスルホニル基」の具体例としては、例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、ペンチルスルホニルまたはヘキシルスルホニル等が挙げられる。

【0103】

「C₆₋₁₀アリールチオ基」の「C₆₋₁₀アリール」部分は、前記「C₆₋₁₀アリール」と同義である。「C₆₋₁₀アリールチオ基」の具体的としては、例えば、フェニルチオ、1-ナフチルチオまたは2-ナフチルチオ等が挙げられる。

20

【0104】

「C₃₋₁₀シクロアルコキシ基」の「C₃₋₁₀シクロアルキル」部分は、前記「C₃₋₁₀シクロアルキル」と同義である。好ましくは、「C₃₋₆シクロアルコキシ基」等が挙げられる。「C₃₋₁₀シクロアルコキシ基」の具体例としては、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、シクロヘプチルオキシ、アダマンチルオキシまたはノルボルニルオキシ等が挙げられる。

【0105】

「C₅₋₆シクロアルケニルオキシ基」の「C₅₋₆シクロアルケニルオキシ」部分は、前記「C₅₋₆シクロアルケニルオキシ」と同義である。具体例としては、1-シクロペンテニルオキシ等が挙げられる。

30

【0106】

「C₆₋₁₀アリールオキシ基」の「C₆₋₁₀アリール」部分は、前記「C₆₋₁₀アリール」と同義である。「C₆アリールオキシ」(フェニルオキシ)が好ましい。「C₆₋₁₀アリールオキシ基」の具体的としては、フェノキシ、1-ナフチルオキシまたは2-ナフチルオキシ等が挙げられる。

【0107】

「C₇₋₁₄アラルキルオキシ基」(C₆₋₁₀アリールC₁₋₄アルキルオキシ基)の「C₇₋₁₄アラルキル」部分は、前記「C₇₋₁₄アラルキル」と同義である。好ましくは、「C₇₋₁₀アラルキルオキシ基」(「フェニルC₁₋₄アルキル基」)などが挙げられる。「C₇₋₁₄アラルキルオキシ基」の具体例としては、例えば、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ、ナフチルメチルオキシ等が挙げられる。

40

【0108】

「ヘテロアリールオキシ基」としては、前記「アラルキルオキシ基」の「アラルキル」部分が「ヘテロアリール」に置き換わった基を意味する。例えば、「5員~10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリールオキシ基」等が挙げられる。

【0109】

「C₁₋₄アルコキシスルホニル基」の「C₁₋₄アルコキシ」部分は、前記「C₁₋₄

50

4 アルコキシ基」と同義である。例えば、メトキシスルホニルなどが挙げられる。

【0110】

「C₃₋₆ シクロアルコキシスルホニル基」の「C₃₋₆ シクロアルコキシ」部分は、前記「C₃₋₆ シクロアルコキシ基」と同義である。例えば、シクロプロピルオキシスルホニルなどが挙げられる。

【0111】

「C₆₋₁₀ アリールオキシスルホニル基」の「C₆₋₁₀ アリール」部分は、前記「C₆₋₁₀ アリール基」と同義である。例えば、フェノキシスルホニルなどが挙げられる。

【0112】

「C₁₋₄ アルコキシカルボニル基」は、前記「C₁₋₄ アルコキシ基」がカルボニル基に結合した基を意味する。具体的には、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、2-プロポキシカルボニルまたはtert-ブトキシカルボニル等が挙げられる。

【0113】

「C₃₋₆ シクロアルコキシカルボニル基」は、前記「C₃₋₆ シクロアルコキシ基」がカルボニル基に結合した基を意味する。具体的には、C₃₋₆ シクロアルコキシ部分としては、前記のシクロアルコキシ基として例示したものが挙げられる。

【0114】

「C₁₋₄ アルキルカルボニル基」は、前記「C₁₋₄ アルキル基」がカルボニル基に結合した基を意味する。具体的には、例えばアセチル、プロピオニルまたはブチリル等が挙げられる。

【0115】

「C₃₋₁₀ シクロアルキルカルボニル基」は、前記「C₃₋₁₀ シクロアルキル基」がカルボニル基に結合した基を意味する。好ましくは、「C₃₋₆ シクロアルキルカルボニル基」等が挙げられ、「C₃₋₁₀ シクロアルキルカルボニル基」の具体例としては、シクロプロピルカルボニル、シクロブチルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル、アダマンチルカルボニルまたはノルボルニルカルボニル等が挙げられる。

【0116】

「C₃₋₆ シクロアルキルC₁₋₄ アルキルカルボニル基」は、前記「C₃₋₁₀ シクロアルキルC₁₋₄ アルキル基」がカルボニル基に結合した基を意味する。具体例としては、シクロプロピルメチルカルボニル等が挙げられる。

【0117】

「C₆₋₁₀ アリールカルボニル基」とは、前記「C₆₋₁₀ アリール基」がカルボニル基に結合した基を意味する。「C₆₋₁₀ アリール」部分は、前記「C₆₋₁₀ アリール基」と同義である。好ましくは、「C₆ アリールカルボニル基」（フェニルカルボニル基）が挙げられる。「C₆₋₁₀ アリールカルボニル基」の具体例としては、例えば、ベンゾイル、1-ナフトイルまたは2-ナフトイル等が挙げられる。

【0118】

「C₁₋₄ アルキルカルボニルオキシ基」の「C₁₋₄ アルキル」部分は、前記「C₁₋₄ アルキル基」と同義である。具体例としては、例えば、メチルカルボニルオキシ、エチルカルボニルオキシ、イソプロピルカルボニルオキシなどが挙げられる。

【0119】

「C₃₋₆ シクロアルキルカルボニルオキシ基」の「C₃₋₆ シクロアルキル」部分は、前記「C₃₋₆ シクロアルキル基」と同義である。具体例としては、例えば、シクロプロピルカルボニルオキシ、シクロブチルカルボニルオキシ、シクロペンチルカルボニルオキシなどが挙げられる。

【0120】

「C₃₋₆ シクロアルキルC₁₋₄ アルコキシ基」は、前記「C₃₋₆ シクロアルキル

10

20

30

40

50

基」が「C₁－4アルコキシ基」に置換した基を意味する。具体例としては、例えば、シクロプロピルメトキシなどが挙げられる。

【0121】

「C₃－6シクロアルキルC₁－4アルコキシカルボニル基」の「C₃－6シクロアルキルC₁－4アルコキシ」部分は、前記と同義である。具体例としては、例えば、シクロプロピルメトキシカルボニルなどが挙げられる。

【0122】

「C₁－4アルキルカルボニルアミノ基」とは、前記「C₁－4アルキルカルボニル基」がアミノ基に1個置換した基を意味する。具体例としては、例えば、メチルカルボニルアミノなどが挙げられる。尚、「C₁－4アルキル」は、1～3個のフッ素原子で置換されてもよい。

10

【0123】

「C₁－4アルキルチオカルボニルアミノ基」とは、前記「C₁－4アルキルカルボニル基」のカルボニルがチオカルボニルに置き換わった基を意味する。具体例としては、例えば、メチルチオカルボニルアミノなどが挙げられる。

【0124】

「N－(C₁－4アルキルカルボニル)－N－(C₁－6アルキル)－アミノ基」とは、前記「C₁－4アルキルカルボニルアミノ基」のアミノに前記「C₁－6アルキル基」が置換した基を意味する。具体例としては、例えば、N－メチル－N－エチルカルボニルアミノなどが挙げられる。

20

【0125】

「C₃－6シクロアルキルカルボニルアミノ基」とは、前記「C₃－6シクロアルキルカルボニル基」がアミノ基に1個置換した基を意味する。具体例としては、例えば、シクロプロピルカルボニルアミノなどが挙げられる。

【0126】

「C₃－6シクロアルキルC₁－4アルキルカルボニルアミノ基」とは、前記「C₃－6シクロアルキルC₁－4アルキルカルボニル基」がアミノ基に1個置換した基を意味する。具体例としては、例えば、シクロプロピルメチルカルボニルアミノなどが挙げられる。

【0127】

「C₁－4アルコキシカルボニルアミノ基」とは、前記「C₁－4アルコキシカルボニル基」がアミノ基に1個置換した基を意味する。具体例としては、例えば、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノなどが挙げられる。尚、「C₁－4アルキル」は、1～3個のフッ素原子で置換されてもよい。

30

【0128】

「N－(C₁－6アルキル)－N－(C₁－4アルコキシカルボニル)－アミノ基」とは、前記「C₁－4アルコキシカルボニルアミノ基」のアミノ基に「C₁－6アルキル基」が置換した基を意味する。具体例としては、例えば、N－メチル－メトキシカルボニルアミノなどが挙げられる。

【0129】

「C₁－4アルキルスルホニルアミノ基」とは、前記「C₁－4アルキルスルホニル基」がアミノ基に1個置換した基を意味する。具体例としては、例えば、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノなどが挙げられる。

40

【0130】

「C₁－4アルキルスルホニルアミノカルボニル基」とは、前記「C₁－4アルキルスルホニルアミノ基」がカルボニル基に置換した基を意味する。具体例としては、例えば、メチルスルホニルアミノなどが挙げられる。

【0131】

「飽和ヘテロ環基」としては、例えば、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選択される同種または異種の原子を1～3個有する5員もしくは6員の飽和ヘテロ環基等が挙げ

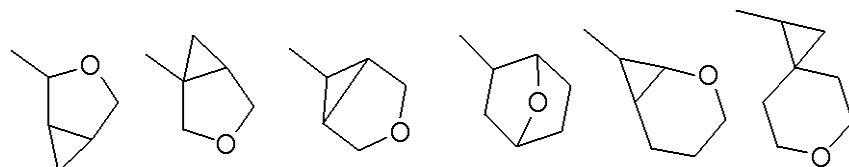
50

られる。前記窒素原子、酸素原子および硫黄原子はいずれも環を構成する原子である。具体的には、ピラニル、テトラヒドロフリル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジオキソチオモルホリニル、ヘキサメチレンイミニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、イミダゾリジニル、オキソイミダゾリジニル、ジオキソイミダゾリジニル、オキソオキサゾリジニル、ジオキソオキサゾリジニル、ジオキソチアゾリジニル、テトラヒドロフラニルまたはテトラヒドロピリジニル等が挙げられる。該基は、環を構成する窒素原子が、「基」の結合手となることはない。すなわち、該基には、例えば、ピロリジノ基などの概念は包含されない。

【0132】

「5員もしくは6員の飽和ヘテロ環基」には、「5員もしくは6員の飽和ヘテロ環」を基本骨格とする飽和ビシクロ環基および飽和スピロ環基も包含される。具体例としては、下記群で表される「基」等が挙げられる。

【化16】



【0133】

前記「飽和ヘテロ環基」は、6員の芳香族炭化水素または6員の不飽和ヘテロ環と縮合環を形成してもよい。例えば、前掲の5員もしくは6員の「飽和ヘテロ環基」と6員の芳香族炭化水素または6員の不飽和ヘテロ環が縮合した二環式の11もしくは12員の「飽和ヘテロ環」が挙げられる。6員の芳香族炭化水素としては、ベンゼンなどが挙げられる。6員の不飽和ヘテロ環としては、ピリジン、ピリミジンまたはピリダジン等が挙げられる。具体的には、ジヒドロインドリル、ジヒドロイソインドリル、ジヒドロプリニル、ジヒドロチアゾロピリミジニル、ジヒドロベンゾジオキサニル、イソインドリニル、インダゾリル、ピロロリジニル、テトラヒドロキノリニル、デカヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、デカヒドロイソキノリニル、テトラヒドロナフチリジニルまたはテトラヒドロピリドアゼピニル等が挙げられる。

【0134】

「飽和ヘテロ環オキシ基」の「飽和ヘテロ環」部分は、前記「飽和ヘテロ環基」と同義である。具体例としては、4-ピラニルオキシなどが挙げられる。

【0135】

「飽和ヘテロ環カルボニル基」は、前記「飽和ヘテロ環基」がカルボニル基に結合した基を意味する。具体例としては、4-ピラニルカルボニルなどが挙げられる。

【0136】

「飽和ヘテロ環 C_{1-4} アルキル基」は、前記「飽和ヘテロ環基」が「 C_{1-4} アルキル基」に結合した基を意味する。具体例としては、4-ピラニルメチルなどが挙げられる。

【0137】

「飽和ヘテロ環 C_{1-4} アルコキシ基」は、前記「飽和ヘテロ環基」が「 C_{1-4} アルコキシ基」に結合した基を意味する。具体例としては、4-ピラニルメトキシなどが挙げられる。

【0138】

「飽和ヘテロ環オキシカルボニル基」の「飽和ヘテロ環オキシ」部分は、前記と同義である。具体例としては、4-ピラニルオキシカルボニルなどが挙げられる。

【0139】

「飽和ヘテロ環 C_{1-4} アルキルカルボニル基」の「飽和ヘテロ環 C_{1-4} アルキル」部分は、と同義である。具体例としては、4-ピラニルメチルカルボニルなどが挙げられる。

【0140】

「置換されてもよいアミノ基」とは、アミノ基、モノーもしくはジー置換されたアミノ基、および5員～7員の環状アミノ基を意味する。

【0141】

「モノーもしくはジー置換されたアミノ基」は、「 C_{1-6} アルキル」、「 C_{3-6} シクロアルキル」、「 C_{3-6} シクロアルキル C_{1-4} アルキル」、「 C_{3-6} シクロアルキル C_{1-4} アルコキシカルボニル」、「 C_{1-4} アルキルカルボニル」、「飽和ヘテロ環」、「飽和ヘテロ環 C_{1-4} アルキル」、「飽和ヘテロ環カルボニル」、「飽和ヘテロ環オキシカルボニル」、「飽和ヘテロ環 C_{1-4} アルキルカルボニル」、および「ベンジル」からなる群から選択される同種または異種の1～2個の基で置換されたアミノ基を意味する。

10

【0142】

「モノーもしくはジー置換されたアミノ基」の具体例としては、例えば、
 「モノーもしくはジー（ C_{1-6} アルキル）で置換されたアミノ基」（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなど）、
 「モノーもしくはジー（ C_{3-6} シクロアルキル）で置換されたアミノ基」（例えば、シクロプロピルアミノ、シクロブチルアミノ、シクロペンチルアミノ、ジシクロプロピルアミノ、ジシクロブチルアミノ、シクロジペンチルアミノなど）、
 「モノー（ C_{3-6} シクロアルキル C_{1-4} アルキル）で置換されたアミノ基」（例えば、シクロプロピルメチルアミノ、シクロブチルメチルアミノ、シクロペンチルメチルアミノなど）、

20

「（ C_{1-4} アルキル）（ベンジル）で置換されたアミノ基」（例えば、N-メチル-N-ベンジルアミノ、N-エチル-N-ベンジルアミノなど）、

「（ C_{3-6} シクロアルキル）（ベンジル）で置換されたアミノ基」（例えば、N-シクロプロピル-N-ベンジルアミノ、N-シクロペンチル-N-ベンジルアミノ、N-シクロヘキシル-N-ベンジルアミノなど）、

「 C_{3-6} シクロアルキル C_{1-4} アルコキシカルボニルアミノ」（例えば、シクロプロピルメトキシカルボニルアミノなど）、

「5員もしくは6員の飽和ヘテロ環アミノ基」（例えば、3-ピロリジニルアミノなど）

30

「飽和ヘテロ環 C_{1-4} アルキルカルボニルアミノ基」（例えば、（4-ピラニルメチルカルボニル）アミノなど）、

「N-（ C_{1-6} アルキル）-N-（飽和ヘテロ環 C_{1-4} アルキルカルボニル）-アミノ基」（例えば、N-メチル-N-（4-ピラニルメチルカルボニル）アミノなど）、

「飽和ヘテロ環カルボニルアミノ基」（例えば、4-ピラニルカルボニルアミノなど）、

「N-（ C_{1-6} アルキル）-N-（飽和ヘテロ環カルボニル）-アミノ基」（例えば、N-メチル-N-（4-ピラニルカルボニル）アミノなど）、

「N-（ C_{1-4} アルキルカルボニル）-N-（ C_{1-6} アルキル）-アミノ基」（例えば、N-メチル-N-メチルカルボニルアミノなど）、

「（飽和ヘテロ環オキシカルボニル）アミノ基」（例えば、3-テトラヒドロフリルオキシカルボニルアミノなど）、

40

「N-（飽和ヘテロ環 C_{1-4} アルキル）-N-（ C_{1-6} アルキル）-アミノ基」（例えば、N-メチル-N-（4-ピラニルメチル）アミノなど）、

「N-（飽和ヘテロ環カルボニル）-N-（ C_{1-6} アルキル）-アミノ基」（例えば、N-メチル-N-（4-ピラニルカルボニル）アミノなど）、

「N-（飽和ヘテロ環 C_{1-4} アルキルカルボニル）-N-（ C_{1-6} アルキル）-アミノ基」（例えば、N-メチル-N-（4-ピラニルメチルカルボニル）アミノなど）、

「N-（飽和ヘテロ環オキシカルボニル）-N-（ C_{3-6} シクロアルキル）-アミノ基」（例えば、N-シクロプロピル-N-（4-ピラニルオキシカルボニル）アミノなど）

50

「N-（飽和ヘテロ環C₁-₄アルキルカルボニル）-N-（C₃-₆シクロアルキル）-アミノ基」（例えば、N-シクロプロピル-N-（4-ピラニルメチルカルボニル）アミノなど）等が挙げられる。

【0143】

尚、「モノ-もしくはジ-（C₁-₆アルキル）で置換されたアミノ基」における「C₁-₆アルキル」部分は、C₁-₆アルコキシ、モノ-C₁-₆アルキルカルボニルアミノ（該C₁-₆アルキルは、1～3個のフッ素原子で置換されてもよい。）、またはモノ-C₁-₆アルコキシカルボニルアミノで置換されてもよい。

【0144】

「4員～7員の環状アミノ基」は、4員～7員からなる環状のアミノ基を意味する。該環の窒素原子が直接「基」の結合手となる基を意味する。好ましくは、5員～7員であり、更に好ましくは5員もしくは6員である。具体例としては、例えば、ピロリジノ、ピペリジノ、モルホリノ、チオモルホリノ、チオモルホリノオキシド、チオモルホリノジオキシド、ピペラジノ、2-ピロリドシ-1-イル等が挙げられる。該環は、例えば、ハロゲン原子、C₁-₄アルキル、またはC₁-₄アルコキシで置換されてもよいC₆アリールなどで置換されてもよい。

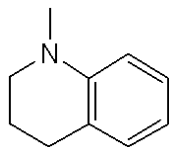
10

【0145】

「5員～7員の環状アミノ基」は、6員の芳香族炭化水素または6員の不飽和ヘテロ環と縮合環を形成してもよい。具体例としては、下記で表される「基」等が挙げられる。

【化17】

20



【0146】

「置換されてもよいC₁-₆アルキル基」における置換基としては、例えば、

- (a) ハロゲン原子、
- (b) シアノ基、
- (c) C₃-₆シクロアルキル基（該基は、ハロゲン原子、水酸基またはC₁-₄アルコキシで置換されてもよい。）、
- (d) 水酸基、
- (e) C₁-₄アルコキシ基（フッ素原子、C₁-₄アルコキシまたはC₃-₆シクロアルキルで置換されてもよい。）、
- (f) C₃-₆シクロアルキルオキシ基、
- (g) C₆アリールオキシ基（該基は、ハロゲン原子、シアノおよびC₁-₄アルコキシからなる群から選択される同種または異種の基で置換されてもよい。）、
- (h) ベンジルオキシ基、
- (i) ホルミル基、
- (j) C₁-₄アルキルカルボニル基、
- (k) C₃-₆シクロアルキルカルボニル基、
- (l) フェニルカルボニル基、
- (m) ベンジルカルボニル基、
- (n) ホルミルカルボニルオキシ基、
- (o) C₁-₄アルキルカルボニルオキシ基、
- (p) C₃-₆シクロアルキルカルボニルオキシ基、
- (q) カルボキシル基、
- (r) C₁-₄アルコキシカルボニル基、
- (s) C₃-₆シクロアルコキシカルボニル基、
- (t) アミノ基、
- (u) モノ-置換されたアミノ基（該基は、

30

40

50

(u 1) C_{1-6} アルキル基、
 (u 2) C_{3-6} シクロアルキル基、
 (u 3) C_{3-6} シクロアルキル C_{1-4} アルキル基、または
 (u 4) ベンジル基、
 (u 5) C_{3-6} シクロアルキル C_{1-4} アルコキシカルボニル基、
 (u 6) C_{1-4} アルキルカルボニル基、
 (u 7) C_{3-6} シクロアルキルカルボニル基、
 (u 8) 飽和ヘテロ環 C_{1-4} アルキル基、
 (u 9) 飽和ヘテロ環カルボニル基、
 (u 10) 飽和ヘテロ環オキシカルボニル基、
 (u 11) 飽和ヘテロ環 C_{1-4} アルキルカルボニル基、または
 (u 12) C_{1-4} アルキルスルホニル基で置換される。)、
 (v) ジー置換されたアミノ基 (該基は、前記 (u 1) ~ (u 12) から選択される同種または異種の 2 個の基で置換される。)、
 (w) 5 員 ~ 7 員の環状アミノ基、
 (x) 置換されてもよいアミノカルボニル基、
 (y) 置換されてもよいアミノカルボニルオキシ基、または
 (z) 飽和ヘテロ環基 (該環は、例えば、 C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、または C_{1-4} アルキルカルボニルアミノなどで置換されてもよい。) などが挙げられる。尚、これらの置換基リストに限定されることはない。
 すなわち、上記リストに加え、後記で説明する (f 801) ~ (f 826) および (b 120) ~ (b 128) も該置換基のリストに包含される。

【0147】

前記「置換されてもよいアミノカルボニル基」とは、「置換されてもよいアミノ」がカルボニルに結合した記を意味する。ここにおいて、「置換されたアミノ」は、モノー置換されたアミノ基、ジー置換されたアミノ基または 5 員 ~ 7 員の環状アミノを意味する。

【0148】

「モノーもしくはジー置換されたアミノカルボニル基」の具体例としては、「モノーもしくはジーアミノカルボニル」部分が、前記「モノーもしくはジー置換されたアミノ」の具体例と同じものが挙げられる。

【0149】

「5 員 ~ 7 員の環状アミノカルボニル基」は、 C_{6-10} アリールオキシで置換されてもよい。具体例としては、3-フェニルオキシピロリジノカルボニルなどが挙げられる。

【0150】

「 C_{1-6} アルキルアミノカルボニルアミノ基」は、前記「モノー (C_{1-6} アルキル) で置換されたアミノカルボニル基」が 1 個置換したアミノ基を意味する。具体例としては、メチルアミノカルボニルアミノなどが挙げられる。

【0151】

「N- (C_{1-6} アルキルアミノカルボニル) -N- (C_{1-6} アルキル) -アミノ基」とは、前記「 C_{1-6} アルキルアミノカルボニルアミノ基」のアミノ基に「 C_{1-6} アルキル基」が置換した基を意味する。具体例としては、例えば、N-メチルアミノカルボニル-N-メチルアミノなどが挙げられる。

【0152】

「 C_{1-6} アルキルアミノチオカルボニルアミノ基」は、前記「 C_{1-6} アルキルアミノカルボニルアミノ基」のカルボニルがチオカルボニルに置き換わった基を意味する。具体例としては、メチルアミノチオカルボニルアミノなどが挙げられる。

【0153】

前記「置換されてもよいアミノカルボニルオキシ基」の「置換されてもよいアミノカルボニル」部分は、前記「置換されてもよいアミノカルボニル基」と同義である。具体例としては、例えば、アミノカルボニルオキシ等が挙げられる。

【0154】

「5員～7員の環状アミノカルボニルオキシ」の「5員～7員の環状アミノカルボニル」部分は、前記と同義である。具体例としては、ピロリジノカルボニルオキシなどが挙げられる。

【0155】

「5員～7員の環状アミノカルボニルC₁₋₄アルコキシ」は、前記「5員～7員の環状アミノカルボニル」が前記「C₁₋₄アルコキシ基」に置換した基を意味する。具体例としては、1-モルホリノカルボニル-1, 1-ジメチル-メトキシなどが挙げられる。

【0156】

「B」における「置換されてもよいC₁₋₆アルキル基」の置換基としては、10

(a 2) ハロゲン原子、

(b 2) C₃₋₆シクロアルキル（該基は、

(b 2 1) ハロゲン原子、

(b 2 2) ヒドロキシ、

(b 2 3) C₁₋₄アルコキシ、および

(b 2 4) C₃₋₆シクロアルキルカルボニルアミノからなる群から選択される同種または異種の1～2個の基で置換されてもよい。）、

(c 2) 水酸基、

(d 2) C₁₋₄アルコキシ、

(e 2) C₃₋₆シクロアルコキシ、20

(f 2) C₆アリールオキシ（C₁₋₄アルキルで置換されてもよい。）、

(g 2) カルボキシ、

(h 2) C₁₋₄アルコキシカルボニル、

(i 2) アミノ（C₁₋₆アルキルまたはベンジルで置換されてもよい。）、

(j 2) アミノカルボニル（アミノ部分は、

(j 2 1) C₁₋₆アルキル、

(j 2 2) C₃₋₆シクロアルキル、または

(j 2 3) C₃₋₆シクロアルキルC₁₋₄アルキルで置換されてもよい。）、

(k 2) C₃₋₆シクロアルキルカルボニルアミノ、

(l 2) 飽和ヘテロ環（該環は、30

(l 2 1) C₁₋₄アルキル、

(l 2 2) C₁₋₄アルコキシ、

(l 2 3) C₁₋₄アルキルカルボニルアミノ、および

(l 2 4) オキソからなる群から選択される同種または異種の1～2個の基で置換されてもよい。）、および

(m 2) 5員～7員の環状アミノ基（該基は、

(m 2 1) ハロゲン原子、

(m 2 2) C₁₋₄アルキル、

(m 2 3) C₁₋₄アルコキシで置換されてもよいC₆アリール、

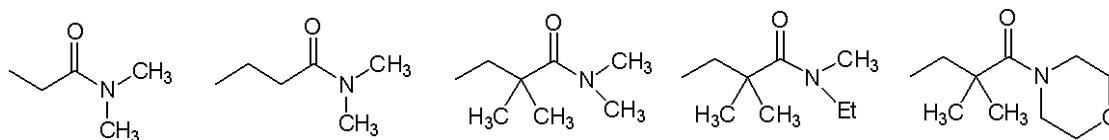
(m 2 4) 1～3個のハロゲン原子で置換されてもよいC₆アリールオキシ、および40

(m 2 5) オキソからなる群から選択される同種または異種の1～3個の基で置換されてもよい。）からなる群から選択される基が好ましい。

【0157】

「B」が、「モノー（C₁₋₆アルキル）で置換されたアミノ基」で置換されたC₁₋₆アルキル基の場合には、アミノ部分の「C₁₋₆アルキル」が、アミノカルボニル基、モノーもしくはジー（C₁₋₆アルキル）アミノカルボニル、または5員もしくは6員の環状アミノカルボニルで置換されてもよい（但し、「A」が単結合であり、「B」が置換されてもよいC₁₋₆アルキル基である場合に限る。（C₁₋₆アルキル）アミノおよび環状アミノ部分は、前掲と同じである。）。前記アミノ部分の「C₁₋₆アルキル」の具体例としては、下記基が挙げられる。50

【化 18】



【0158】

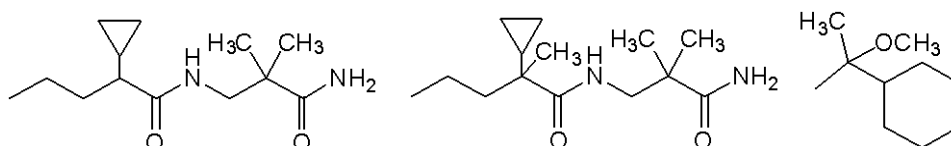
「B」における「置換されてもよい C_{1-6} アルキル基」の置換基は、前記群から選択される同種または異種の少なくとも 1～3 個の基で置換されてもよい。例えば、「A」が単結合の場合には、該基は、前記 (b 2) および (j 2) の 2 個の置換基で同時に置換されてもよい。また、「A」が単結合以外である場合には、該基は、前記 (b 2) および (d 2) の 2 個の置換基で同時に置換されてもよい

10

【0159】

前記の具体例として、例えば、下記「基」等が挙げられる。

【化 19】



【0160】

「置換されてもよい C_{1-6} アルコキシ基」における置換基としては、例えば、前記 (a) ～ (z) からなる群から選択される 1 個の基等が挙げられる (ここにおいて、(u) のモノ置換アミノ基の置換基は、 C_{1-4} アルキル基および C_{3-6} アルキル基に限られ、(v)、(x) および (y) についても同様である。)

20

【0161】

「置換されてもよい C_{2-6} アルケニル基」および「置換されてもよい C_{2-6} アルキニル基」における置換基としては、例えば、前記 (a) ～ (s) および C_{1-4} アルキルからなる群から選択される 1 個の基等が挙げられる (ここにおいて、前記 C_{1-4} アルキル基は、水酸基で置換されてもよい。)

【0162】

「置換されてもよい C_{3-10} シクロアルキル基」および「置換されてもよい C_{3-10} シクロアルキルオキシ基」における置換基としては、例えば、前記 (x)、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい C_{1-4} アルキル基および C_{6-10} アリール基 (該アリール基は、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル、水酸基、または C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい。) からなる群から選択される 1 個の基等が挙げられる。

30

【0163】

「置換されてもよい C_{5-6} シクロアルケニル基」および「置換されてもよい C_{5-6} シクロアルケニルオキシ基」における置換基としては、例えば、前記 (a) ～ (s) およびニトロ基からなる群から選択される 1 個の基等が挙げられる。

【0164】

「置換されてもよい C_{1-4} アルキルカルボニル基」および「置換されてもよい C_{3-10} シクロアルキルカルボニル基」における置換基としては、例えば、前記 (a) ～ (h)、ニトロ基、 C_{1-4} アルキルカルボニルアミノ基および C_{1-4} アルコキシカルボニルアミノ基からなる群から選択される 1 個の基等が挙げられる。

40

【0165】

「置換されてもよい C_{1-6} アルキルチオ基」、「置換されてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基」、および「置換されてもよい C_{1-4} アルコキシカルボニル基」における置換基としては、例えば、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、または前記 (d) ～ (h) からなる群から選択される 1 個の基等が挙げられる。

【0166】

「置換されてもよい C_{6-10} アリール基」、「置換されてもよい C_{6-10} アリール

50

オキシ基」、「置換されてもよい C_{6-10} アリールカルボニル基」、「置換されてもよい5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール基」および「置換されてもよい5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリールオキシ基」における置換基としては、例えば、

- (a 3) ハロゲン原子、
- (b 3) ニトロ基、
- (c 3) シアノ基、
- (d 3) C_{1-4} アルキル基（該基は、例えば、ハロゲン原子、水酸基、またはアミノなどで置換されてもよい。）、
- (e 3) 水酸基、および
- (f 3) C_{1-4} アルコキシ基（該基は、
 - (f 3 1) C_{1-4} アルコキシ、
 - (f 3 2) C_{1-4} アルキルで置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキル、または
 - (f 3 3) ハロゲン原子で置換されてもよい C_6 アリールオキシで置換されてもよい。）、
- (g 3) C_{3-6} シクロアルキルオキシ基、
- (h 3) C_{6-10} アリールオキシ基（該基は、ハロゲン原子、シアノおよび C_{1-4} アルコキシからなる群から選択される同種または異種の基で置換されてもよい。）、
- (i 3) C_{6-10} アリール基（該基は、例えば、
 - (i 3 1) ハロゲン原子、
 - (i 3 2) カルボキシで置換されてもよい C_{1-4} アルキル、
 - (i 3 3) フッ素原子、水酸基、またはカルボキシで置換されてもよい C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい。）、
- (j 3) スルホニル基、
- (k 3) C_{1-4} アルコキシスルホニル基、
- (l 3) C_{3-6} シクロアルコキシスルホニル基、
- (m 3) C_{6-10} アリールオキシスルホニル基（該フェニルは、ハロゲン原子、シアノおよび C_{1-4} アルコキシからなる群から選択される同種または異種の基で置換されてもよい。）、
- (n 3) ベンジルオキシスルホニル基、
- (o 3) 5員もしくは6員の単環式ヘテロアリールオキシ基（該基は、 C_{1-4} アルキルで置換されてもよい。）、
- (p 3) 飽和ヘテロ環オキシ基（該基は、
 - (p 3 1) ハロゲン原子で置換されてもよい C_6 アリール、または
 - (p 3 2) 飽和ヘテロ環カルボニルで置換されてもよい。）、
- (q 3) アミノ基（該基は、前記u 1～u 12から選択される同種または異種の1～2個の基で置換されてもよい。）、
- (r 3) 5員～7員環状アミノ基（ C_6 アリールで置換されてもよい。）、
- (s 3) 置換されてもよいアミノカルボニル基、および
- (t 3) 置換されてもよいアミノカルボニルオキシ基からなる群から選択される基等が挙げられる。尚、これらの置換基リストに限定されることはなく、上記リストに加え、後記で説明する(e 1 2 0 1)～(e 1 2 1 1)も該置換基のリストに包含される。

【0 1 6 7】

「置換されてもよい C_{7-14} アラルキル基」および「置換されてもよい C_{7-14} アラルキルオキシ基」におけるアリール部分の置換基としては、例えば、

- (a 4) ハロゲン原子、
- (b 4) シアノ基、
- (c 4) C_{1-4} アルキル基（1～3個のハロゲン原子で置換されてもよい。）、
- (d 4) 水酸基、
- (e 4) C_{1-4} アルコキシ基（1～3個のハロゲン原子で置換されてもよい。）、

- (f 4) $C_3 - 6$ シクロアルコキシ基 (1～2 個のハロゲン原子で置換されてもよい。)
- 、
- (g 4) カルボキシ基、
- (h 4) $C_1 - 4$ アルコキシカルボニル基、
- (i 4) $C_6 - 10$ アリール基 (1～3 個のハロゲン原子または $C_1 - 4$ アルコキシで置換されてもよい。)、
- (j 4) $C_6 - 10$ アリールオキシ基、
- (k 4) $C_7 - 10$ アラルキルオキシ基、
- (l 4) アミノカルボニル基 (アミノ部分は、 $C_1 - 6$ アルキルで置換されてもよい。)
- 、
- (m 4) $C_1 - 4$ アルキルスルホニルアミノ基、および
- (n 4) $C_1 - 4$ アルキルスルホニル基からなる群から選択される基等が挙げられる。

10

【0168】

前記 (a 4) ～ (n 4) の置換基は、 $C_7 - 14$ アラルキル基 ($C_6 - 10$ アリール $C_1 - 4$ アルキル基) における $C_1 - 4$ アルキル部分に置換してもよい。

【0169】

「置換されてもよい 5 員～10 員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール $C_1 - 4$ アルキル基」のヘテロアリール部分の置換基としては、「置換されてもよい 5 員～10 員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール基」における置換基として例示したものが挙げられる。

20

【0170】

「飽和ヘテロ環基」および「飽和ヘテロ環」の置換基としては、例えば、

- (a 5) ハロゲン原子、
- (b 5) 水酸基、
- (c 5) ニトロ基、
- (d 5) シアノ基、
- (e 5) $C_1 - 4$ アルキル基 (1～3 個のハロゲン原子、または $C_1 - 4$ アルコキシで置換されてもよい。)、
- (f 5) $C_1 - 4$ アルコキシ基 (1～3 個のハロゲン原子などで置換されてもよい。)、
- (g 5) カルボキシル基、
- (h 5) $C_1 - 4$ アルコキシカルボニル基、
- (i 5) $C_3 - 6$ シクロアルコキシカルボニル基、
- (j 5) アミノ基 ($C_1 - 4$ アルキルで置換されてもよい。)、
- (k 5) C_6 アリール基 ($C_1 - 4$ アルコキシで置換されてもよい。)、
- (l 5) アミノカルボニル基、
- (m 5) $C_1 - 4$ アルキルカルボニルアミノ基、
- (n 5) オキシ基、または
- (o 5) チオキシ基などが挙げられる。

30

該「飽和ヘテロ環基」または「飽和ヘテロ環」は、上記置換基において同種または異種の基が 2 個置換していてもよい。

40

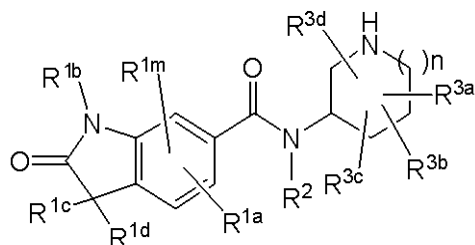
【0171】

「B」における「置換されてもよい飽和ヘテロ環基」としては、例えば、「窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選択される同種または異種の原子を 1～3 個有する 5 員もしくは 6 員の飽和ヘテロ環基」が好ましい。

【0172】

式 (I) の化合物における「 G^1 」、「 G^2 」、「 G^3 」および「 G^4 」の定義について説明する。 G^1 が、 $-N(R^{1b})-$ であり、 G^2 が、 $-CO-$ であり、 G^3 が、 $-C(R^{1c})(R^{1d})-$ であり、および G^4 が、存在しない原子である化合物は、下記

【化 2 0】

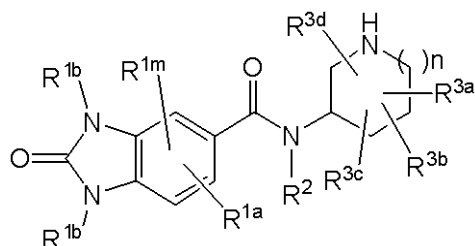


で表される化合物（式中の定義は、項 1 と同じである。）を意味する。

【0 1 7 3】

G^1 が、 $-N(R^{1b})-$ であり、 G^2 が、 $-CO-$ であり、 G^3 が、 $-N(R^{1b})-$ であり、および G^4 が、存在しない原子である化合物は、下記

【化 2 1】

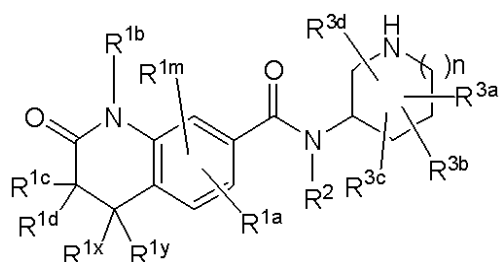


で表される化合物（式中の定義は、項 1 と同じである。）を意味する。

【0 1 7 4】

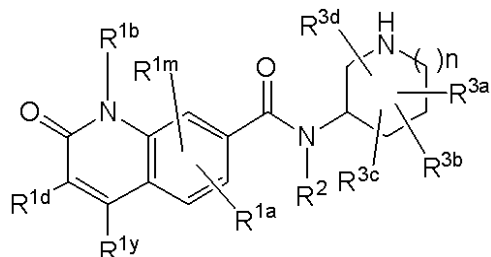
G^1 が、 $-N(R^{1b})-$ であり、 G^2 が、 $-CO-$ であり、 G^3 が、 $-C(R^{1c})(R^{1d})-$ であり、および G^4 が、 $-C(R^{1x})(R^{1y})-$ である化合物は、下記

【化 2 2】



で表される化合物（式中の定義は、項 1 と同じである。）を意味する。ここにおいて、「 R^{1c} 」および「 R^{1x} 」は一緒になって結合してもよい。すなわち、かかる定義は下記

【化 2 3】

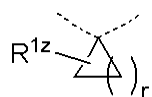


で表される化合物も包含する。

【0 1 7 5】

「 R^{1x} および R^{1y} が一緒になって下記式

【化 2 4】



で表される基」の定義について説明する。該定義は、下記式で表されるスピロ環を意味す

10

20

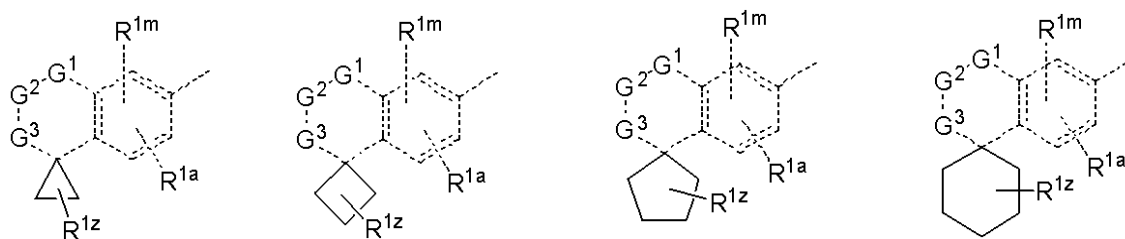
30

40

50

る（実線部分が、 R^{1x} および R^{1y} の定義部分であり、破線部分が、 $G^1 \sim G^4$ で定義される骨格部分を表す。）。

【化 2 5】



10

【0176】

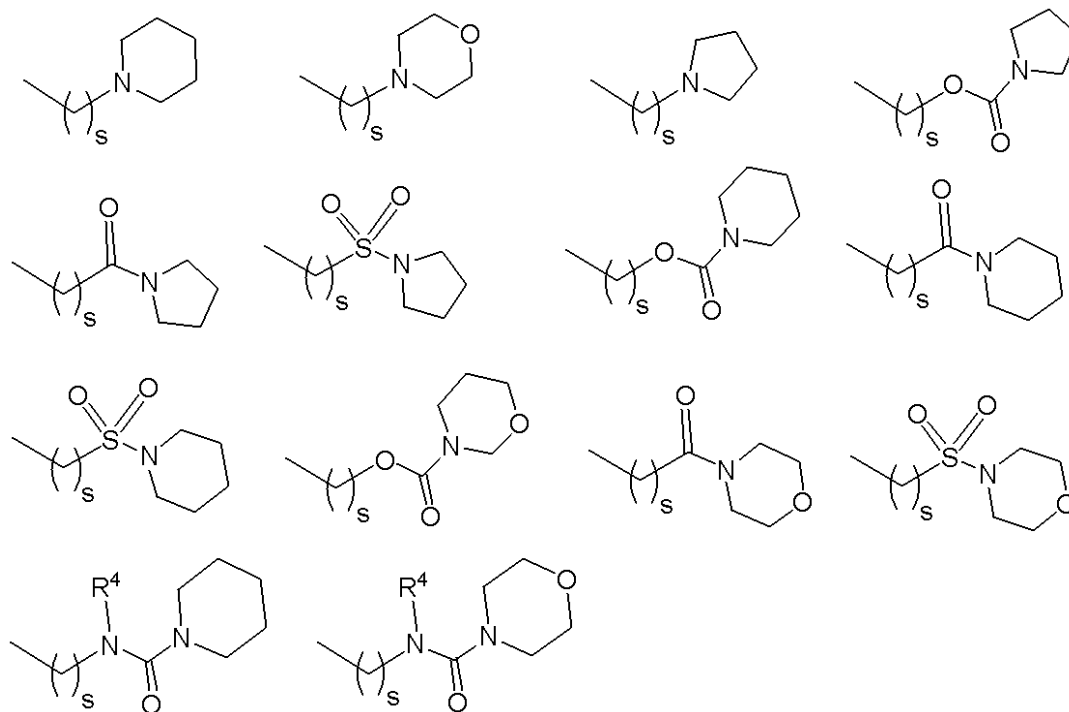
「基：-A-B」における「A」の結合位置について説明する。「基：-A-B」は、例えば、Aが $-(CH_2)_sO-$ であり、Bが水素原子である場合は、「基： $-(CH_2)_sO-H$ 」を意味する。

【0177】

「Aが $-(CH_2)_sN(R^4)-$ 、 $-(CH_2)_sOCON(R^4)-$ 、 $-(CH_2)_sCON(R^4)-$ 、 $-(CH_2)_sN(R^4)CON(R^4)-$ および $-(CH_2)_sSO_2N(R^4)-$ の場合には、 R^4 とBが一緒になって結合して環を形成する」とは、「 $N(R^4)-$ 」部分が「5員もしくは6員の環状アミノ基」を形成することを意味する。具体例としては、例えば、下記式

20

【化 2 6】



30

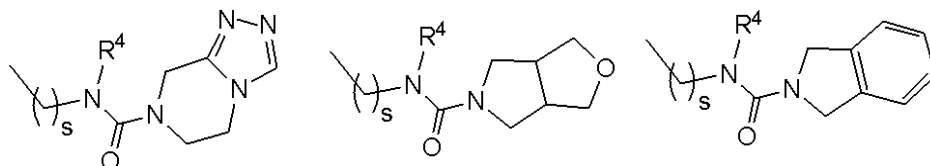
で表される基を含む。

【0178】

前記「 R^4 とBが一緒になって結合して環を形成する」場合における環は、 C_6 アリール、5員もしくは6員のヘテロアリール、または5員もしくは6員の飽和ヘテロ環と縮合環を形成してもよい。具体例としては、下記式

40

【化 27】



で表される基を含む。

【0179】

前記における環状アミノ基は、前掲の「飽和ヘテロ環基」と同じ置換基で置換されてもよい。具体例としては、4-ヒドロキシピペリジノ；2-メトキシモルホリノ；4-ホルミルーピペリジノ；4-メトキシカルボニルピペリジノ；4-アミノカルボニルピペリジノ；4-N-メチルアミノピペリジノ；3-フェニルピロリジノ；4-ジメチルアミノピペリジノ等が挙げられる。

10

【0180】

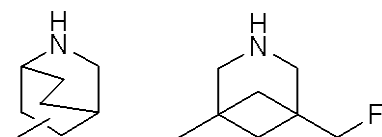
式(I)の化合物において、Aが $-(CH_2)_s-N(R^4)-CON(R^4)-$ の場合には、 R^4 は、各々独立して異なってもよい。前記の具体例としては、Aが $-(CH_2)_s-NHCON(CH_3)-$ などが挙げられる。

【0181】

「 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} および R^{3d} のいずれか2つが水素原子であり、残りの2つが一緒になってヘテロ環と架橋環を形成する」とは、前記定義の残りの二つが、該定義が置換するヘテロ環（ピロリジン環、ピペリジン環等）と架橋環を形成することを意味する。該定義の具体例としては、以下の構造式で例示される基等が挙げられる。

20

【化 28】



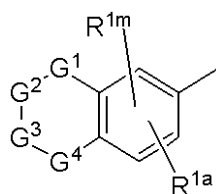
【0182】

式(I)で表される化合物における定義の好ましい態様について説明する。

下記

30

【化 29】



部分構造（式中の定義は、前掲と同じである。）における定義について説明する。

【0183】

「 G^1 」、「 G^2 」、「 G^3 」および「 G^4 」は、(i) G^1 が、 $-N(R^{1b})-$ であり、 G^2 が、 $-CO-$ であり、 G^3 が、 $-C(R^{1c})(R^{1d})-$ であり、および G^4 が、 $-C(R^{1x})(R^{1y})-$ 、 $-SO_2-$ 、酸素原子、硫黄原子、または存在しない原子であるか、または

40

(ii) G^1 が、 $-N(R^{1b})-$ であり、 G^2 が、 $-CO-$ であり、 G^3 が、 $-N(R^{1b})-$ であり、および G^4 が、存在しない原子が好ましい。

【0184】

「 G^1 」、「 G^2 」、「 G^3 」および「 G^4 」は、 G^1 が、 $-N(R^{1b})-$ であり、 G^2 が、 $-CO-$ であり、 G^3 が、 $-N(R^{1b})-$ であり、および G^4 が、存在しない原子が好ましい。

【0185】

50

「 G^1 」、「 G^2 」、「 G^3 」および「 G^4 」は、 G^1 が、 $-N(R^{1b})-$ であり、 G^2 が、 $-CO-$ であり、 G^3 が、 $-C(R^{1c})(R^{1d})-$ であり、および G^4 が、 $-C(R^{1x})(R^{1y})-$ 、酸素原子、または硫黄原子がより好ましい。

【0186】

「 G^4 」は $-C(R^{1x})(R^{1y})-$ が好ましく、 R^{1x} および R^{1y} は、水素原子または C_{1-4} アルキル基が好ましい。

【0187】

「 G^4 」は、酸素原子または硫黄原子が好ましい。

【0188】

「 R^{1a} 」は、

(a6) ハロゲン原子、

(b6) シアノ基、

(c6) C_{1-6} アルキル基（1～3個のフッ素原子、 C_{1-4} アルコキシ、または C_{3-6} シクロアルコキシで置換されてもよい。）、

(d6) C_{1-6} アルコキシ基（1～3個のフッ素原子、または C_{3-6} シクロアルキルで置換されてもよい。）、

(e6) C_{3-6} シクロアルキル基、

(f6) C_{3-6} シクロアルコキシ基（1～2個のフッ素原子または C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい。）および

(g6) 5員～6員のヘテロアリール基（ハロゲン原子または C_{1-4} アルキルで置換されてもよい。）からなる群から選択される1個の基が挙げられる。

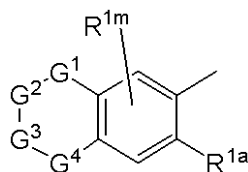
【0189】

「 R^{1a} 」は、ハロゲン原子、シアノ基、1～3個のフッ素原子で置換されてもよい C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ基からなる群から選択される1個の基が好ましい。

【0190】

「 R^{1a} 」は、下記位置

【化30】



で置換する場合が好ましい。

【0191】

「 R^{1b} 」は、

(a7) C_{1-6} アルキル基（該基は、

(a700) ヒドロキシ、

(a702) シアノ、

(a703) C_{1-4} アルコキシ（1～3個のフッ素原子、または C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい。）、

(a704) トリフルオロメチル、

(a705) トリフルオロメトキシ、

(a706) C_{3-6} シクロアルキル（1～2個のフッ素原子、 C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい C_{1-4} アルキル、または C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい。）、

(a707) C_{3-6} シクロアルコキシ、

(a708) ホルミルアミノ、

(a709) C_{1-4} アルキルカルボニルアミノ（1～3個のフッ素原子で置換されてもよい。）、

(a 7 1 0) N- (C₁ - 4 アルキルカルボニル) - N- (C₁ - 6 アルキル) - アミノ、

(a 7 1 1) C₃ - 6 シクロアルキルカルボニルアミノ、

(a 7 1 2) (C₃ - 6 シクロアルキル C₁ - 4 アルキル) カルボニルアミノ、

(a 7 1 3) C₁ - 6 アルキルチオカルボニルアミノ、

(a 7 1 4) C₁ - 4 アルコキシカルボニルアミノ (1 ~ 3 個のフッ素原子で置換されてもよい。)、

(a 7 1 5) N- (C₁ - 4 アルコキシカルボニル) - N- (C₁ - 6 アルキル) - アミノ、

(a 7 1 6) モノ-もしくはジ- (C₁ - 6 アルキル) アミノカルボニルオキシ、

(a 7 1 7) C₁ - 6 アルキルアミノカルボニル (1 ~ 3 個のフッ素原子で置換されてもよい。)、

(a 7 1 8) ジ- (C₁ - 6 アルキル) アミノカルボニル、

(a 7 1 9) C₃ - 6 シクロアルキルアミノカルボニル、

(a 7 2 0) C₁ - 6 アルキルアミノカルボニルアミノ、

(a 7 2 1) C₁ - 6 アルキルアミノチオカルボニルアミノ、

(a 7 2 2) C₁ - 4 アルキルカルボニル (C₁ - 4 アルコキシで置換されてもよい。)、

(a 7 2 3) C₁ - 4 アルキルカルボニルオキシ、

(a 7 2 4) C₁ - 4 アルコキシカルボニル、

(a 7 2 5) C₁ - 6 アルキルスルホニル、

(a 7 2 6) C₁ - 4 アルキルスルホニルアミノ、

(a 7 2 7) 5 員もしくは 6 員の飽和ヘテロ環、

(a 7 2 8) カルボキシ、および

(a 7 2 9) C₁ - 6 アルキルアミノ (該アルキルは、1 ~ 3 個のフッ素原子で置換されてもよい。) からなる群から選択される 1 個の基で置換されてもよい。)、

(b 7) C₂ - 6 アルケニル基 (ハロゲン原子で置換されてもよい。)、

(c 7) C₂ - 6 アルキニル基 (C₁ - 4 アルコキシで置換されてもよい。)、

(d 7) 5 員 ~ 6 員のヘテロアリール C₁ - 4 アルキル基、または

(e 7) C₃ - 6 シクロアルキル基が挙げられる。前記 C₁ - 6 アルキル基 (a 7) は、同種または異種の置換基で置換されてもよい。

【0192】

「R^{1b}」は、C₁ - 4 アルコキシで置換された C₁ - 6 アルキル基が好ましく、3-メトキシプロピル基または 4-メトキシブチル基がより一層好ましい。

【0193】

「R^{1b}」は、C₁ - 6 アルキルカルボニルアミノで置換された C₁ - 6 アルキル基が好ましく、2- (エチルカルボニルアミノ) エチル基がより一層好ましい。

【0194】

「R^{1b}」は、C₁ - 4 アルコキシカルボニルアミノで置換された C₁ - 6 アルキル基が好ましく、2- (メトキシカルボニルアミノ) エチル基がより一層好ましい。

【0195】

「R^{1c}」および「R^{1d}」は、各々独立して、同一または異なって、

(a 8) 水素原子、

(b 8) ハロゲン原子、

(c 8) シアノ基、

(d 8) C₂ - 6 アルケニル基 (C₁ - 4 アルコキシで置換されてもよい C₆ - 10 アリールで置換されてもよい。)、

(e 8) C₂ - 6 アルキニル基 (C₁ - 4 アルコキシで置換されてもよい C₆ - 10 アリールで置換されてもよい。)、

(f 8) C₁ - 6 アルキル基 (該基は、

10

20

30

40

50

- (f 8 0 1) 1～3個のハロゲン原子、
 (f 8 0 2) シアノ、
 (f 8 0 3) C_{3-6} シクロアルキル (ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル、または C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい。)、
 (f 8 0 4) ヒドロキシ、
 (f 8 0 5) C_{1-4} アルコキシ (該基は、
 (f 8 0 5 1 1) ハロゲン原子、
 (f 8 0 5 1 2) シアノ、
 (f 8 0 5 1 3) C_{3-6} シクロアルコキシ (モノーもしくはジー (C_{1-6} アルキル) アミノカルボニルで置換されてもよい。)、
 (f 8 0 5 1 4) モノーもしくはジー (C_{1-6} アルキル) アミノスルホニル、
 (f 8 0 5 1 5) C_{1-6} アルキルスルホニル、
 (f 8 0 5 1 6) モノーもしくはジー (C_{1-6} アルキル) で置換されてもよい
 アミノカルボニル、
 (f 8 0 5 1 7) C_{1-4} アルキルカルボニル、
 (f 8 0 5 1 8) 5員～7員の環状アミノカルボニル、
 (f 8 0 5 1 9) ヒドロキシ、
 (f 8 0 5 2 0) C_{1-4} アルコキシ、
 (f 8 0 5 2 1) 5員もしくは6員の飽和ヘテロ環、および
 (f 8 0 5 2 2) C_{1-4} アルコキシカルボニルからなる群から選択される同種
 または異種の1～3個の基で置換されてもよい。)、
 (f 8 0 6) C_{3-6} シクロアルコキシ (該基は、
 (f 8 0 6 1) C_{1-4} アルキル (C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい。))
 で置換されてもよい。)、
 (f 8 0 7) C_{6-10} アリールオキシ (該基は、
 (f 8 0 7 1) ハロゲン原子、
 (f 8 0 7 2) シアノ、および
 (f 8 0 7 3) C_{1-4} アルコキシからなる群から選択される同種または異種の
 1～3個の基で置換されてもよい。)
 (f 8 0 8) モノーもしくはジー置換アミノ (該基は、
 (f 8 0 8 1 1) C_{1-6} アルキル、
 (f 8 0 8 1 2) C_{3-6} シクロアルキル、
 (f 8 0 8 1 3) C_{3-6} シクロアルキル C_{1-4} アルキル (アミノカルボニル
 で置換されてもよい。)、
 (f 8 0 8 1 4) C_{3-6} シクロアルキル C_{1-4} アルコキシカルボニル、
 (f 8 0 8 1 5) C_{1-4} アルキルカルボニル、
 (f 8 0 8 1 6) C_{3-6} シクロアルキルカルボニル (C_{1-4} アルキルスルホ
 ニルアミノで置換されてもよい。)、
 (f 8 0 8 1 7) 5員もしくは6員の飽和ヘテロ環 C_{1-4} アルキル (C_{1-4}
 アルキルで置換されてもよい。)、
 (f 8 0 8 1 8) 5員もしくは6員の飽和ヘテロ環カルボニル、
 (f 8 0 8 1 9) 5員もしくは6員の飽和ヘテロ環オキシカルボニル、
 (f 8 0 8 2 0) 5員もしくは6員の飽和ヘテロ環 C_{1-4} アルキルカルボニル
 、および
 (f 8 0 8 2 1) C_{1-4} アルキルスルホニルからなる群から選択される同種ま
 たは異種の1～2個の基で置換される。)、
 (f 8 0 9) 5員～7員の環状アミノ (C_{1-4} アルキル、 C_{7-14} アラルキル、
 およびオキソからなる群から選択される1～4個の基で置換されてもよい。)、
 (f 8 1 0) モノーもしくはジー (C_{1-6} アルキル) アミノカルボニル、
 (f 8 1 1) 4員～7員の環状アミノカルボニル (C_{1-4} アルキルで置換されても

よい。)、

(f 8 1 2) モノーもしくはジー置換アミノカルボニルオキシ (該アミノは、

(f 8 1 2 1) C_{1-6} アルキル (5員もしくは6員の飽和ヘテロ環で置換されてもよい。)、

(f 8 1 2 2) C_{3-6} シクロアルキル (ヒドロキシで置換してもよい。)、および

(f 8 1 2 3) 5員もしくは6員の飽和ヘテロ環からなる群から選択される同種または異種の1~2個の基で置換される。)、

(f 8 1 3) 5員~7員の環状アミノカルボニルオキシ (1~2個のフッ素原子で置換されてもよい。)、

(f 8 1 4) 5員~7員の環状アミノカルボニル C_{1-4} アルコキシ、

(f 8 1 5) モノーもしくはジー (C_{1-6} アルキル) アミノカルボニル C_{1-4} アルコキシ、

(f 8 1 6) 5員もしくは6員の飽和ヘテロ環 (C_{1-4} アルキルおよびオキソからなる群から選択される同種または異種の1~2個の基で置換されてもよい。)、

(f 8 1 7) 5員もしくは6員の飽和ヘテロ環 C_{1-4} アルコキシ (C_{1-4} アルキルで置換されてもよい。)、

(f 8 1 8) 5員もしくは6員の飽和ヘテロ環オキシ (C_{1-4} アルキルおよびオキソからなる群から選択される同種または異種の1~2個の基で置換されてもよい。)、

(f 8 1 9) モノーもしくはジー C_{1-4} アルキルアミノスルホニル、

(f 8 2 0) カルボキシ、

(f 8 2 1) C_{1-4} アルコキシカルボニル、

(f 8 2 2) C_{6-10} アリールカルボニル (該基は、 C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい。)、

(f 8 2 3) C_{1-4} アルコキシカルボニルアミノ、

(f 8 2 4) C_{6-10} アリールオキシカルボニルアミノ (ハロゲン原子で置換されてもよい。)、

(f 8 2 5) 5員もしくは6員の単環式アリールオキシカルボニルアミノ、および

(f 8 2 6) $N-(C_{1-4} \text{ アルキルアミノカルボニル})-N-(C_{1-6} \text{ アルキル})$ アミノからなる群から選択される同種または異種の1~2個の基で置換されてもよい。)

(g 8) C_{3-10} シクロアルキル基 (該基は、

(g 8 1) ハロゲン原子、

(g 8 2) ヒドロキシ、または

(g 8 3) C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい。)、

(h 8) C_{7-14} アラルキル基 (該基は、

(h 8 1) ハロゲン原子、

(h 8 2) シアノ、

(h 8 3) ヒドロキシ、

(h 8 4) C_{1-4} アルコキシ、および

(h 8 5) C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい C_{1-4} アルキルからなる群から選択される同種または異種の1~3個の基で置換されてもよい。)、

(i 8) C_{1-6} アルコキシ基 (該基は、

(i 8 1) C_{1-4} アルコキシカルボニルアミノ、

(i 8 2) $N-(C_{1-6} \text{ アルキルスルホニル})-N-(C_{1-6} \text{ アルキル})$ アミノカルボニル、

(i 8 3) モノーもしくはジー (C_{1-6} アルキル) アミノカルボニル、または

(i 8 3) 5員~7員の環状アミノカルボニルで置換されてもよい。)、

(j 8) C_{3-6} シクロアルコキシ基、

(k 8) C_{7-14} アラルキルオキシ基 (C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい。)、

10

20

30

40

50

(l 8) モノーもしくはジー置換されたアミノカルボニル基 (該アミノは、5員もしくは6員の飽和ヘテロ環で置換されてもよい C_{1-6} アルキルで置換されてもよい。)、

(m 8) 5員～7員の環状アミノカルボニル基 (ハロゲン原子、 C_{1-4} アルコキシおよびハロゲン原子で置換されてもよい C_{6-10} アリールからなる群から選択される基で置換されてもよい。)、

(n 8) 飽和ヘテロ環基 (該基は、

(n 8 1) C_{1-4} アルキル、

(n 8 2) 1～3個のハロゲン原子で置換されてもよい C_{6-10} アリール、または

(n 8 3) オキシからなる群から選択される同種または異種の1～4個の基で置換されてもよい。)、

(o 8) 飽和ヘテロ環オキシ基 (C_{1-4} アルコキシカルボニル、または C_{1-4} アルキルカルボニルで置換されてもよい。)

(p 8) 5員～10員の単環式もしくは多環式のヘテロアリール基 (該基は、

(p 8 1) ハロゲン原子、

(p 8 2) 1～3個のフッ素原子で置換されてもよい C_{1-4} アルキル、および

(p 8 3) C_{1-4} アルコキシ (モノーもしくはジー (C_{1-6} アルキル) アミノカルボニルで置換されてもよい。) からなる群から選択される同種または異種の1～2個の基で置換されてもよい。)、

(q 8) 5員～10員の単環式もしくは多環式のヘテロアリール C_{1-4} アルキル基、

(r 8) アミノ基 (該アミノは、

(r 8 1) C_{3-6} シクロアルキル C_{1-4} アルキル (アミノカルボニルで置換されてもよい。)、

(r 8 2) C_{1-4} アルキルカルボニル (C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい。)、

(r 8 3) C_{3-6} シクロアルキルカルボニル (C_{1-4} アルキルスルホニルアミノで置換されてもよい。)、または

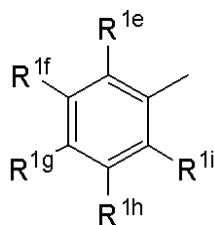
(r 8 4) 5員もしくは6員の飽和ヘテロ環オキシカルボニルで置換されてもよい。)、

(s 8) 水酸基、および

(t 8) 下記式

【0196】

【化31】



で表される基 (R^{1e} 、 R^{1f} 、 R^{1g} 、 R^{1h} および R^{1i} は前掲と同じである。) からなる群から選択される1個の基が挙げられる。

【0197】

「 R^{1c} 」は、

(a 9) 水素原子、

(b 9) ハロゲン原子、

(c 9) 水酸基、および

(d 9) C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい C_{1-6} アルキル基からなる群から選択される基が好ましい。

【0198】

「 R^{1d} 」は、(a 8)～(t 8) からなる群から選択される1個の基が好ましい。

【0199】

10

20

30

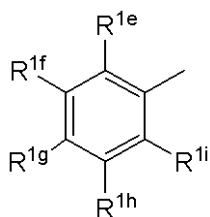
40

50

- 「 R^{1d} 」は、
- (a10) 水素原子、
 - (b10) ハロゲン原子、
 - (c10) C_{1-6} アルキル基（該基は、
 - (c101) 1～3個のハロゲン原子、
 - (c102) ヒドロキシ、
 - (c103) C_{1-4} アルコキシ（該基は、
 - ヒドロキシ、
 - C_{1-4} アルコキシ、
 - 5員もしくは6員の飽和ヘテロ環、および
 - C_{1-4} アルコキシカルボニルからなる群から選択される1～2個の基で置換されてもよい。）、
 - (c104) C_{6-10} アリールオキシ（該基は、シアノおよび C_{1-4} アルコキシからなる群から選択される同種または異種の1～3個の基で置換されてもよい。）、
 - (c105) C_{1-6} アルキルアミノカルボニルオキシ、
 - (c106) (5員もしくは6員の飽和ヘテロ環 C_{1-4} アルキル) アミノカルボニルオキシ、または
 - (c107) 5員～7員環状アミノカルボニルオキシで置換されてもよい。）、
 - (d10) アミノカルボニル基、
 - (e10) モノーもしくはジー（ C_{1-6} アルキル）アミノカルボニル基、
 - (f10) N－（5員もしくは6員の飽和ヘテロ環 C_{1-4} アルキル）－N－（ C_{1-6} アルキル）－アミノカルボニル基、
 - (g10) 5員～7員の環状アミノカルボニル基、
 - (h10) C_{7-14} アラルキル基（ C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい。）、
 - (i10) 5員もしくは6員の飽和ヘテロ環基、
 - (j10) C_{3-6} シクロアルキル基；
 - (k10) C_{3-6} シクロアルコキシ基；および
 - (l10) 下記式

【0200】

【化32】



で表される基（ R^{1e} 、 R^{1f} 、 R^{1g} 、 R^{1h} および R^{1i} は前掲と同じである。）からなる群から選択される1個の基がより好ましい。

【0201】

- 「 R^{1e} 」、「 R^{1f} 」、「 R^{1g} 」、「 R^{1h} 」および「 R^{1i} 」は、各々独立して、同一または異なって、
- (a11) 水素原子、
 - (b11) ハロゲン原子、
 - (c11) シアノ基、
 - (d11) C_{1-4} アルキル基（該基は、
 - (d111) 5員もしくは6員の飽和ヘテロ環オキシ、
 - (d112) C_{1-4} アルコキシ（該基は、 C_{1-4} アルコキシ、または C_{3-6} アルコキシで置換されてもよい。）、または
 - (d113) 1～3個のフッ素原子で置換されてもよい。）、
 - (e11) C_{1-4} アルコキシ基（該基は、

(e 1 1 1) 1～3 個のハロゲン原子、
 (e 1 1 2) C₁ - 4 アルコキシ、または
 (e 1 1 3) C₁ - 6 アルキルアミノカルボニルで置換されてもよい。)、
 (f 1 1) C₃ - 6 シクロアルコキシ基 (該基は、
 (f 1 1 1) C₁ - 4 アルコキシで置換されてもよい。)、
 (g 1 1) 5 員もしくは 6 員の飽和ヘテロ環オキシ基、
 (h 1 1) C₁ - 6 アルキルアミノカルボニル基、
 (h 1 2) 水酸基、または
 (h 1 3) C₁ - 4 アルコキシスルホニル基が好ましい。

【0202】

10

R^{1e}、R^{1f}、R^{1g}、R^{1h} および R¹ⁱ は、各々独立して、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、または C₁ - 4 アルコキシ基が好ましい。

【0203】

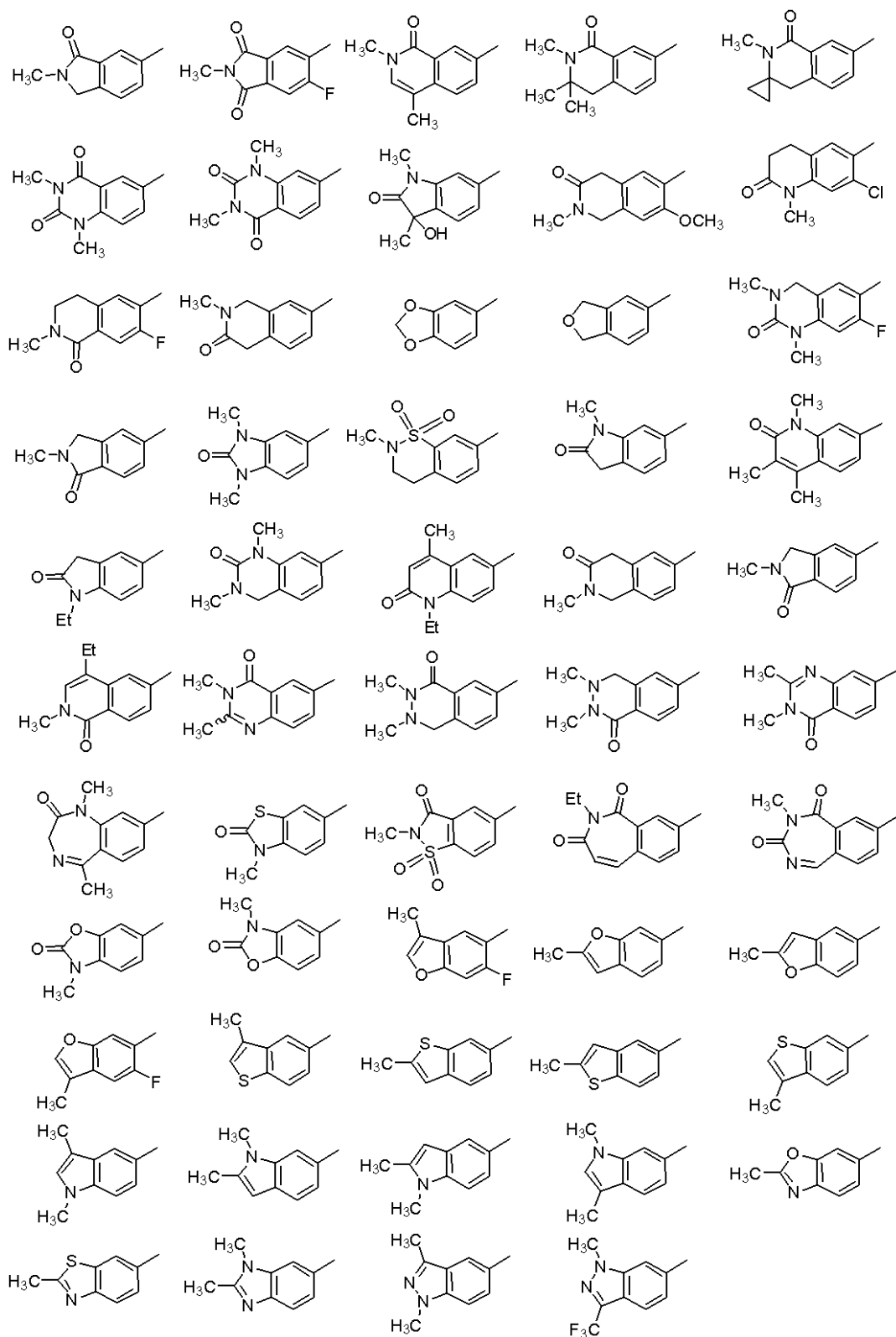
「R^{1e}、R^{1h} および R¹ⁱ が水素原子であり、R^{1f} および R^{1g} が一緒になって縮合環を形成する」とは、R^{1f} および R^{1g} が置換するフェニル基と、二環性または三環性の縮合環を形成することを意味する。該縮合環は、5 員もしくは 6 員の飽和環または不飽和環のいずれでもよく、該環は、窒素原子、酸素原子、または硫黄原子を少なくとも 1 個含んでもよい。該環は、C₁ - 4 アルキル基、水酸基、またはオキシ基で置換されていてもよい。

【0204】

20

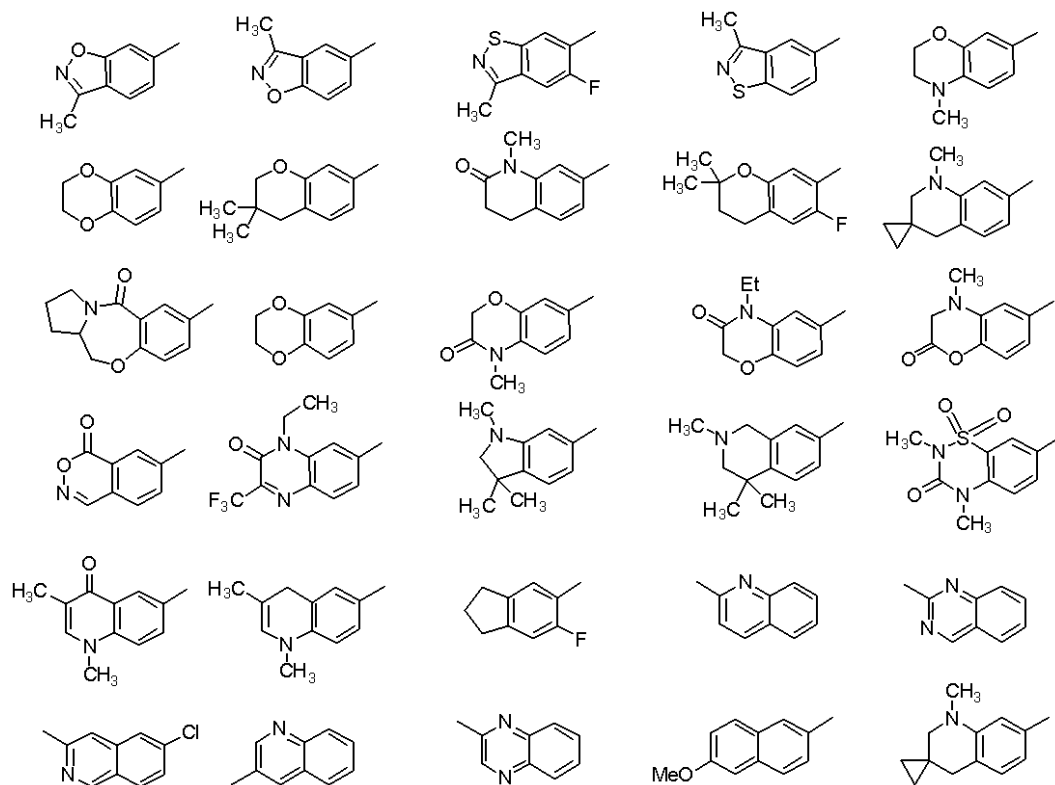
「R^{1e}、R^{1h} および R¹ⁱ が水素原子であり、R^{1f} および R^{1g} が一緒になって縮合環を形成する」の具体例としては、下記化合物群から選択される 1 個の基等が挙げられる。

【化 3 3】



【 0 2 0 5 】

【化 3 4】



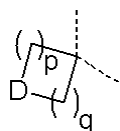
10

20

【0 2 0 6】

R^{1c} および R^{1d} は、一緒になって下記式

【化 3 5】



で表される基が好ましい（実線部分が、 R^{1c} および R^{1d} の定義部分であり、破線部分が $G^1 \sim G^4$ で定義される骨格部分を表す。）。

30

【0 2 0 7】

「D」が、酸素原子または硫黄原子であり、p および q が 0 である場合は、 R^{1c} および R^{1d} が一緒になって、オキソ基またはチオキソ基であることを意味する。

【0 2 0 8】

「D」における「 $-NR^5CONR^5-$ 」は、各々の R^5 が独立する。

【0 2 0 9】

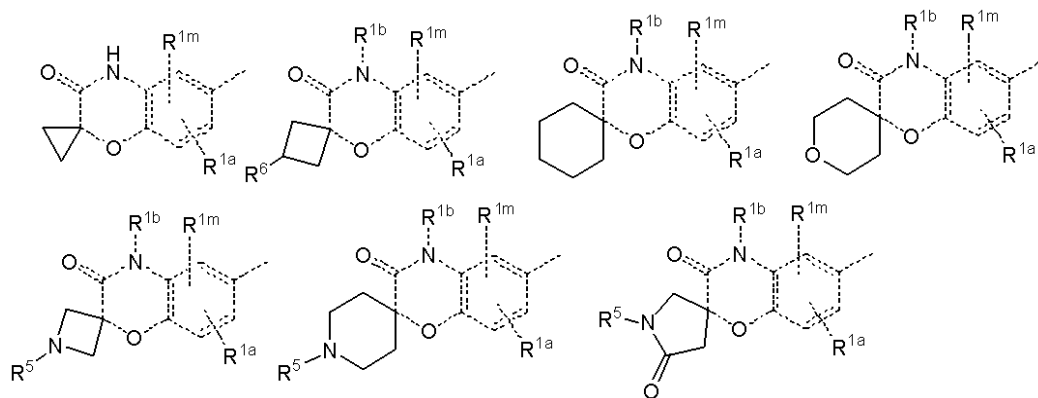
「D」における「 $-CH(R^6)CH_2-$ 」は、「 $-CH_2CH(R^6)-$ 」であってもよい。尚、「D」が、 $-SO_2-$ 、 $-NR^5CO-$ 、 $-NR^5SO_2-$ 、 $-NR^5CONR^5-$ の場合には、「p」および「q」が共に 0 ではない。「D」が「 $-CH(R^6)-$ 」のとき、「 R^6 」がハロゲン原子である場合は、「 $-CH(R^6)-$ 」の水素原子がハロゲン原子に置き換わってもよい。

40

【0 2 1 0】

前記基の具体例としては、例えば、以下の群で表される構造式が例示される。

【化 3 6】



10

【0 2 1 1】

R^5 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシカルボニル基、 C_{1-4} アルキルスルホニル基、および C_{6-10} アリールスルホニル基からなる群から選択される 1 個の基が好ましい。

【0 2 1 2】

R^6 は、水素原子；ハロゲン原子； C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい C_{1-4} アルコキシ基；フッ素原子およびシアノからなる群から選択される 1～3 個の基で置換されてもよい C_{7-14} アラルキルオキシ基およびモノーもしくはジー（ C_{1-6} アルキル）で置換されてもよいアミノカルボニルオキシ基からなる群から選択される 1 個の基が好ましく、水素原子がより好ましい。

20

【0 2 1 3】

「D」、「p」および「q」は、

(i) Dが、酸素原子であり、「p」および「q」が2であるか、

(ii) Dが、 $-CH_2-$ であり、「p」および「q」が、1または2であるか、または

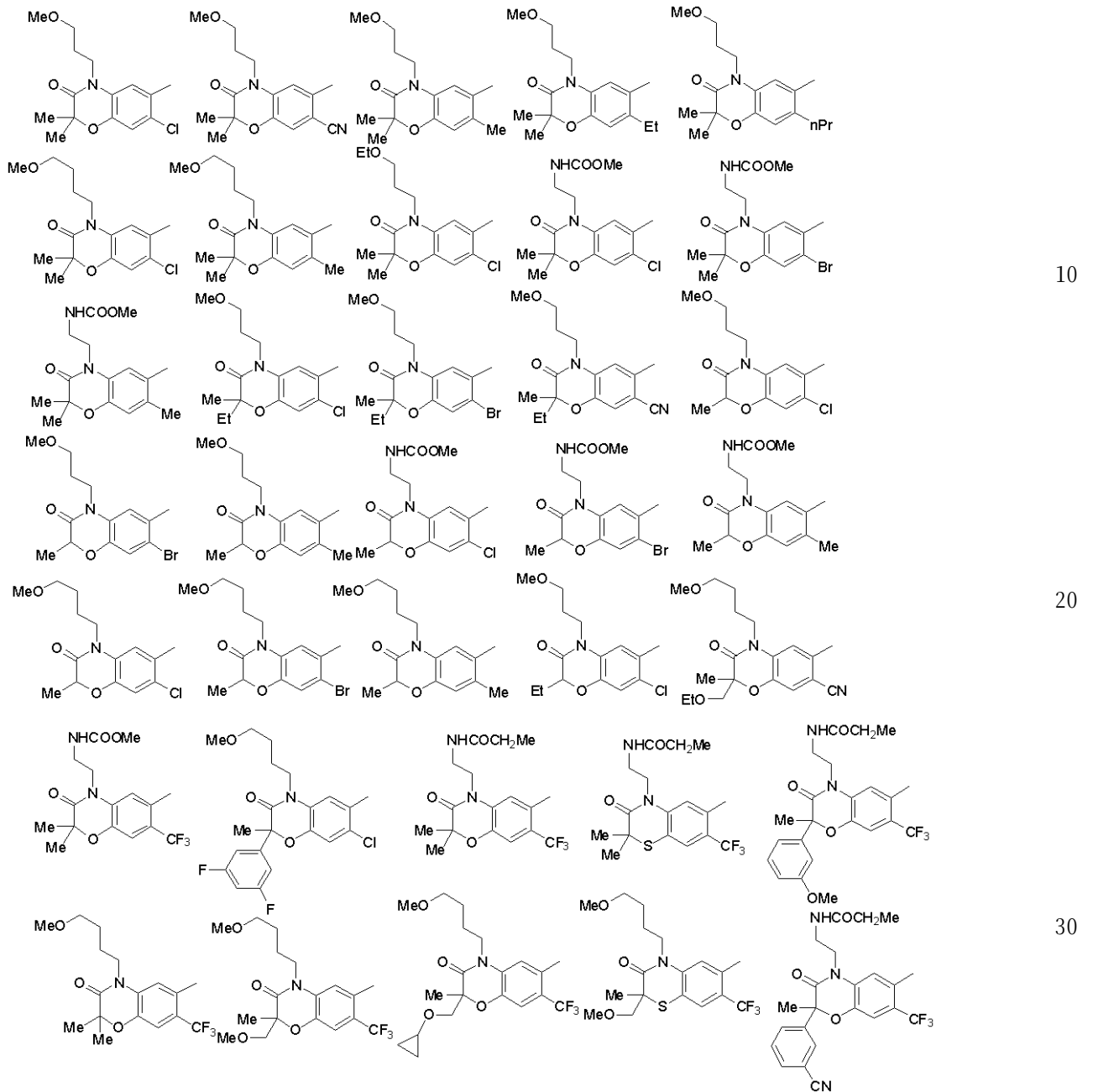
(iii) Dが、 $-CH_2CH_2-$ であり、「p」および「q」が、0または1である場合が好ましい。

【0 2 1 4】

式 (I) で表される化合物において、前記部分構造としては、例えば、以下の群から選択される部分構造が挙げられる。

30

【化 3 7】



【0 2 1 5】

「R²」は、

(a 1 0 0) 水素原子、

(b 1 0 0) C₁ - 6 アルキル基 (ハロゲン原子; ハロゲン原子、C₁ - 4 アルキルまたは C₁ - 4 アルコキシで置換されてもよい C₃ - 6 シクロアルキルで置換されてもよい。)

(c 1 0 0) C₃ - 6 シクロアルキル基 (ハロゲン原子または C₁ - 4 アルキルで置換されてもよい。)、

(d 1 0 0) C₂ - 6 アルケニル基、および

(e 1 0 0) C₇ - 10 アラルキル基 (ハロゲン原子で置換されてもよい。) からなる群から選択される 1 個の基が挙げられる。

【0 2 1 6】

「R²」は、C₁ - 6 アルキル基が好ましく、イソプロピル基が特に好ましい。

【0 2 1 7】

好ましい「B」は、

- (a 1 2) 水素原子、
- (b 1 2) C_{1-6} アルキル基 (該基は、
- (b 1 2 0) ハロゲン原子、
- (b 1 2 1) C_{3-6} シクロアルキル (該基は、
- (i) ハロゲン原子、
- (i i) ヒドロキシ、
- (i i i) C_{1-4} アルコキシ、および
- (i v) C_{3-6} シクロアルキルカルボニルアミノからなる群から選択される同種または異種の 1~2 個の基で置換されてもよい。)、
- (b 1 2 2) 水酸基、 10
- (b 1 2 3) C_{1-4} アルコキシ、
- (b 1 2 4) カルボキシ、
- (b 1 2 5) C_{1-4} アルコキシカルボニル、
- (b 1 2 6) 飽和ヘテロ環 (該環は、
- (i) C_{1-4} アルキル、
- (i i) C_{1-4} アルコキシ、
- (i i i) C_{1-4} アルキルカルボニルアミノ、および
- (i v) オキソからなる群から選択される同種または異種の 1~3 個の基で置換されてもよい。)、
- (b 1 2 7) アミノカルボニル (アミノは、 20
- (i) C_{1-4} アルキル、
- (i i) C_{3-6} シクロアルキル、または
- (i i i) C_{3-6} シクロアルキル C_{1-4} アルキルで置換されてもよい。)、
- および
- (b 1 2 8) 5 員~7 員の環状アミノ基 (該基は、
- (i) ハロゲン原子、
- (i i) C_{1-4} アルキル、
- (i i i) C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい C_6 アリール、
- (i v) 1~3 個のハロゲン原子で置換されてもよい C_6 アリールオキシ、および
- (i v) オキソからなる群から選択される同種または異種の 1~3 個の基で置換されてもよい。) からなる群から選択される 1~3 個の基で置換されてもよい。)、 30
- (c 1 2) C_{2-6} アルケニル基 (フッ素原子および C_{1-6} アルキルからなる群から選択される 1~2 個の基で置換されてもよい。)、
- (d 1 2) C_{3-10} シクロアルキル基 (該基は、
- (d 1 2 1) ハロゲン原子、
- (d 1 2 2) C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい C_{1-4} アルキル、
- (d 1 2 3) ヒドロキシ、または
- (d 1 2 4) C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい。)、
- (e 1 2) C_6 アリール基 (該基は、
- (e 1 2 0 1) ハロゲン原子、 40
- (e 1 2 0 2) C_{1-4} アルキル (該 C_{1-4} アルキルは、
- (i) 5 員~7 員の環状アミノ (1~3 個のハロゲン原子で置換されてもよい C_6 アリールで置換されてもよい。)、
- (i i) モノ- C_{1-6} アルキルアミノ (該 C_{1-6} アルキルは、1~3 個のハロゲン原子で置換されてもよい C_6 アリールオキシで置換されてもよい。)、
- (i i i) 5 員もしくは 6 員の飽和ヘテロ環アミノ (該飽和ヘテロ環は、 C_6 アリールで置換されてもよい。)、
- (i v) 5 員もしくは 6 員の飽和ヘテロ環オキシ (該飽和ヘテロ環は、 C_6 アリールまたは 5 員~10 員の単環式もしくは多環式ヘテロアリールで置換されてもよい。)
- 、 50

(v) C_6 アリールオキシ (ハロゲン原子および C_{1-4} アルキルからなる群から選択される同種または異種の 1~3 個の基で置換されてもよい。)、

(v i) C_{1-4} アルコキシ、および

(v i i) C_{3-6} シクロアルコキシからなる群から選択される 1 個の基で置換されてもよい。)、

(e 1 2 0 3) C_{1-4} アルコキシ (該 C_{1-4} アルコキシは、

(i) C_{1-4} アルコキシ、

(i i) C_6 アリールオキシ (C_{1-4} アルキルおよびハロゲン原子からなる群から選択される 1~3 個の基で置換されてもよい。)、

(i i i) C_{3-6} シクロアルキルオキシ (C_{1-4} アルキルで置換されてもよい。)、 10

(i v) フェニルアミノ (該フェニルは、1~3 個のハロゲン原子で置換されてもよい。)、および

(v) C_{7-10} アラルキルオキシ (1~3 個のハロゲン原子で置換されてもよい。) からなる群から選択される 1 個の基で置換されてもよい。)、

(e 1 2 0 4) C_6 アリールオキシ (該アリールは、

(i) ハロゲン原子、

(i i) シアノ、

(i i i) C_{1-4} アルキルおよび

(i v) C_{1-4} アルコキシからなる群から選択される 1~3 個の基で置換されてもよい。)、 20

(e 1 2 0 5) C_{7-10} アラルキルオキシ (ハロゲン原子および C_{1-4} アルコキシからなる群から選択される 1~3 個の基で置換されてもよい。)、

(e 1 2 0 6) 5 員~7 員の環状アミノ (該環は、

(i) (C_{1-6} アルキル) (フェニルカルボニル) アミノ、または

(i i) C_6 アリールオキシ (ハロゲン原子およびヒドロキシで置換されてもよい C_{1-4} アルキルからなる群から選択される同種または異種の 1~3 個の基で置換されてもよい。) で置換されてもよい。)、

(e 1 2 0 7) 5 員もしくは 6 員の飽和ヘテロ環オキシ (該環は、

(i) 1~3 個のハロゲン原子で置換されてもよい C_6 アリール、 30

(i i) 5 員~10 員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール、

(i i i) 5 員もしくは 6 員の飽和ヘテロ環カルボニル、

(i v) オキソで置換されてもよい。)、

(e 1 2 0 8) 5 員もしくは 6 員の単環式ヘテロアリールオキシ (C_{1-4} アルキルで置換されてもよい。)

(e 1 2 0 9) 5 員~7 員の環状アミノカルボニル (1~3 個のハロゲン原子で置換されてもよい C_6 アリールオキシで置換されてもよい。)、

(e 1 2 1 0) 5 員~7 員環状のアミノカルボニルオキシ (C_6 アリールで置換されてもよい。)、および

(e 1 2 1 1) C_6 アリールからなる群から選択される同種または異種の 1~3 個の基で置換されてもよい。)、 40

(f 1 2) C_{7-14} アラルキル基 (該基は、

(f 1 2 0) ハロゲン原子、

(f 1 2 1) シアノ、

(f 1 2 2) C_{1-4} アルキル、

(f 1 2 3) ヒドロキシ、

(f 1 2 4) C_{1-4} アルコキシ (1~3 個のフッ素原子で置換されてもよい。)、

(f 1 2 5) C_{3-6} シクロアルコキシ (1~2 個のハロゲン原子で置換されてもよい。)、

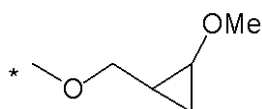
(f 1 2 6) C_{1-4} アルコキシカルボニル、 50

(f 1 2 7) アミノカルボニル、
 (f 1 2 8) C_{6-10} アリール (1～3 個のハロゲン原子で置換されてもよい。) および
 (f 1 2 9) C_{1-4} アルキルスルホニルからなる群から選択される同種または異種の 1～3 個の基で置換されてもよい。)、
 (g 1 2) 5 員～10 員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール基 (該基は、ハロゲン原子で置換されてもよい。)、
 (h 1 2) 5 員～10 員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール C_{1-4} アルキル基 (該基は、
 (h 1 2 1) ハロゲン原子、または
 (h 1 2 2) C_{1-4} アルキル (1～3 個のフッ素原子で置換されてもよい。) で置換されてもよい。)、および
 (i 1 2) 飽和ヘテロ環基 (該基は、 C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい C_{1-4} アルキルで置換されてもよい。) からなる群から選択される 1 個である。

【0 2 1 8】

「B」における (e 1 2 0 3) の置換基である「 C_{1-4} アルコキシで置換された C_{1-6} アルコキシ基」には、下記基も包含される。

【化 3 8】



【0 2 1 9】

「 R^4 」は、水素原子、1～3 個のハロゲン原子、または C_{3-6} シクロアルキルで置換された C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基および C_7 アラルキル基からなる群から選択される 1 個の基が好ましい。水素原子、または C_{3-6} シクロアルキル基がより一層好ましい。

【0 2 2 0】

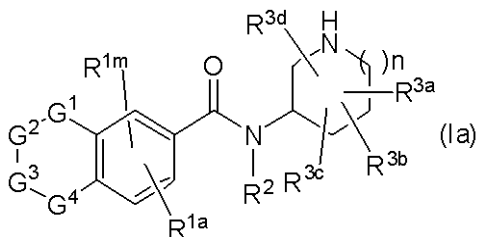
本発明の更に好ましい態様における本発明化合物には、以下の式で表される化合物が包含される。

【0 2 2 1】

すなわち本発明は、以下の通りである。

(1) 下記式 (I a) で表される化合物、またはその薬学上許容される塩。

【化 3 9】



[式中、 R^{1a} 、 R^{1m} 、 G^1 、 G^2 、 G^3 、 G^4 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} および n は、項 1 と同じである。但し、式 (I) で表される化合物において、下記式

【0 2 2 2】

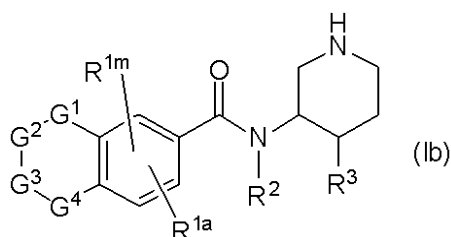
10

20

30

40

【化 4 0】



で表される化合物は、

[式中、 R^{1a} 、 R^{1m} 、 G^1 、 G^2 、 G^3 、 G^4 および R^2 は、項 1 と同じであり；
 R^3 は、前記 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、または R^{3d} のいずれか一つである（ここにおいて、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} および R^{3d} は、項 1 と同義である。

10

但し、 R^3 が基：—A—Bである場合には、Aは単結合であり、Bは、置換されてもよい C_{7-14} アラルキル基または置換されてもよい 5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール基であるか、あるいはAは、—(CH₂)_sO—であり、Bは、水素原子、置換されてもよい C_{6-10} アリール基、または置換されてもよい C_{7-14} アラルキル基である。)] である化合物に限る。]

【0223】

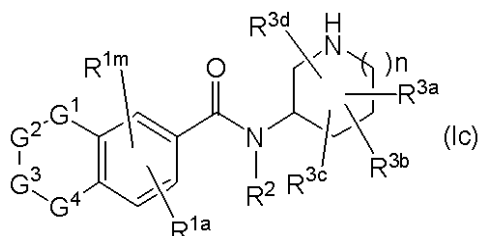
式 (I) で表される化合物を式 (Ia) で表される化合物に置き換えた項 2～項 65 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩も本発明に包含される。

20

【0224】

(2) 式 (Ic) で表される化合物、またはその薬学上許容される塩。

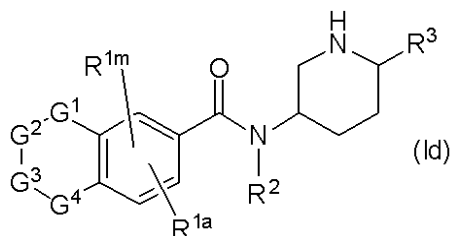
【化 4 1】



30

[式中、 R^{1a} 、 R^{1m} 、 G^1 、 G^2 、 G^3 、 G^4 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} および n は、項 1 と同じである。但し、式 (I) で表される化合物において、下記式

【化 4 2】



40

で表される化合物は、

R^3 は、前記 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、または R^{3d} のいずれか一つである（ここにおいて、 R^3 が基：—A—Bである場合には、

(i) Aが—(CH₂)_sN(R⁴)CO—、または—(CH₂)_sN(R⁴)COO—であって；

Bは項 1 と同じであり；

R^4 は、置換されてもよい C_{3-10} シクロアルキル基、置換されてもよい C_{6-10} アリール基、または置換されてもよい 5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール基であるか、

(ii) Aが—(CH₂)_sN(R⁴)—であって；

50

Bは項1と同じであり；

R^4 は、置換されてもよい C_{3-10} シクロアルキル基、または置換されてもよい5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール基であるか、

(iii) Aが $-(CH_2)_s N(R^4) SO_2-$ 、 $-(CH_2)_s OCON(R^4)-$ 、または $-(CH_2)_s SO_2 N(R^4)-$ であって；

Bは項1と同じであり；

R^4 は、置換されてもよい C_{3-10} シクロアルキル基、または置換されてもよい5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール基であるか、

(iv) Aが $-(CH_2)_s N(R^4) CON(H)-$ であって；

Bは項1と同じであり；

R^4 は、置換されてもよい C_{3-10} シクロアルキル基、または置換されてもよい5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール基であるか、

(v) Aが $-(CH_2)_s CON(R^4)-$ であって；

Bは項1と同じであり；

R^4 は、 C_{1-6} アルキル基、置換されてもよい C_{6-10} アリール基、または置換されてもよい C_{7-14} アラルキル基であるか、

(vi) Aが $-(CH_2)_s SO_2-$ 、 $-(CH_2)_s CO-$ 、または $-(CH_2)_s COO-$ であって；

Bは、水素原子、置換されてもよい C_{3-10} シクロアルキル基、置換されてもよい C_{5-6} シクロアルケニル基、または置換されてもよい C_{6-10} アリール基であるか、または

(vii) Aが単結合であって；

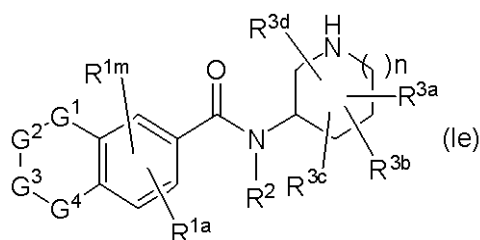
Bは、水素原子、置換されてもよい C_{3-10} シクロアルキル基、置換されてもよい C_{5-6} シクロアルケニル基、置換されてもよい C_{6-10} アリール基、置換されてもよい5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール基、または置換されてもよい飽和ヘテロ環基の場合に限る。)化合物に限る。]

式(I)で表される化合物を式(Ic)で表される化合物に置き換えた項2～項65のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩も本発明に包含される。

【0225】

(3) 下記式(Ie)で表される化合物、またはその薬学上許容される塩。

【化43】



[式中、 R^{1a} 、 R^{1m} 、 G^1 、 G^2 、 G^3 、 G^4 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} および n は、項1と同じである。但し、式(Ie)において式(Ib)および式(I

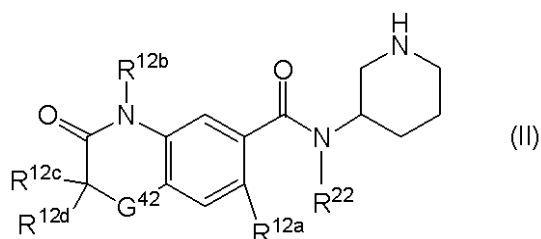
d)で表される化合物は、前掲と同じ化合物に限られる。]

式(I)で表される化合物を式(Ie)で表される化合物に置き換えた項2～項65のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩も本発明に包含される。

【0226】

(4) 式(II)で表される化合物、またはその薬学上許容される塩。

【化 4 4】



〔式中、 R^{12a} は、ハロゲン原子、シアノ基、またはフッ素原子で置換されてもよい C_{1-6} アルキル基であり；

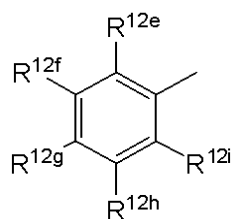
G^{42} は、酸素原子、または硫黄原子であり；

R^{12b} は、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルカルボニルアミノ（該アルキルは 1～3 個のフッ素原子で置換されてもよい。）、または C_{1-4} アルコキシカルボニルアミノで置換されてもよい C_{1-6} アルキル基；または 5 員～6 員のヘテロアリール C_{1-4} アルキル基であり；

R^{12c} は、水素原子、ハロゲン原子、または C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい C_{1-6} アルキル基であり、

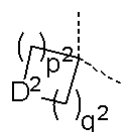
R^{12d} は、水素原子；ハロゲン原子； C_{1-6} アルキル基（該基は 1～3 個のハロゲン原子、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルコキシ（該基は、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルコキシ、5 員もしくは 6 員の飽和ヘテロ環、および C_{1-4} アルコキシカルボニルからなる群から選択される 1～2 個の基で置換されてもよい。）、 C_{6-10} アリールオキシ（該基は、シアノおよび C_{1-4} アルコキシからなる群から選択される同種または異種の 1～3 個の基で置換されてもよい。）、 C_{1-6} アルキルアミノカルボニルオキシ、（5 員もしくは 6 員の飽和ヘテロ環 C_{1-4} アルキル）アミノカルボニルオキシ、または 5 員～7 員環状アミノカルボニルオキシで置換されてもよい。）；アミノカルボニル基；モノーもしくはジー（ C_{1-6} アルキル）アミノカルボニル基；Nー（5 員もしくは 6 員の飽和ヘテロ環 C_{1-4} アルキル）ーNー（ C_{1-6} アルキル）ーアミノカルボニル基；5 員～7 員の環状アミノカルボニル基； C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい C_{7-14} アラルキル基、および下記式

【化 4 5】



で表される基（ここにおいて、 R^{12e} 、 R^{12f} 、 R^{12g} 、 R^{12h} および R^{12i} が、各々独立して、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、1～3 個のフッ素原子で置換されてもよい C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、水酸基、または C_{1-4} アルコキシスルホニル基である。）からなる群から選択される 1 個の基であるか、あるいは R^{12c} および R^{12d} は、一緒になって下記式

【化 4 6】



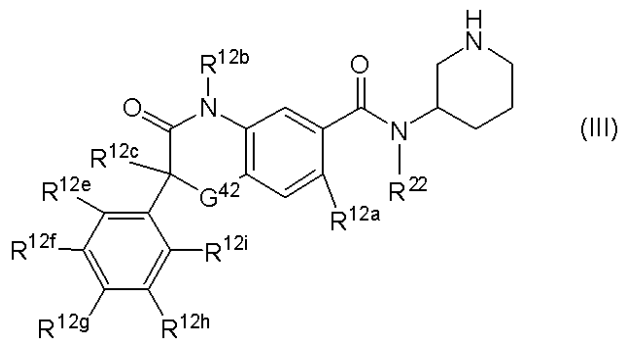
で表される基（ D^2 は、酸素原子、炭素原子、 $-CH_2-$ 、または $-CH_2CH_2-$ であり、 p^2 および q^2 は、0、1 または 2 である。）であり；

R^{22} は、水素原子、または C_{1-6} アルキル基である。]

【0 2 2 7】

(5) 式 (III) で表される化合物、またはその薬学上許容される塩。

【化 4 7】



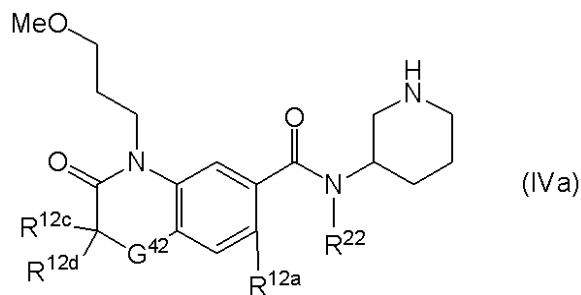
10

[式中、 R^{12a} 、 G^{42} 、 R^{12b} 、 R^{12c} 、 R^{12e} 、 R^{12f} 、 R^{12g} 、 R^{12h} 、 R^{12i} および R^{22} は、前掲と同じである。]

【0228】

(6) 式 (IVa) で表される化合物、またはその薬学上許容される塩。

【化 4 8】



20

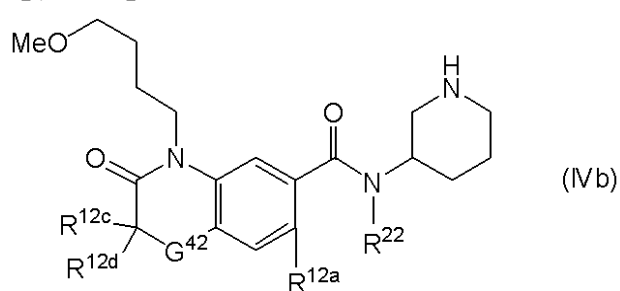
[式中、 G^{42} 、 R^{12a} 、 R^{12c} 、 R^{12d} および R^{22} は、前掲と同じである。]

【0229】

(7) 式 (IVb) で表される化合物、またはその薬学上許容される塩。

【0230】

【化 4 9】



30

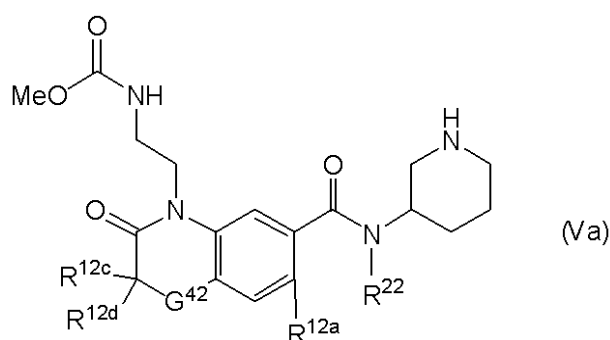
[式中、 G^{42} 、 R^{12a} 、 R^{12c} 、 R^{12d} および R^{22} は、前掲と同じである。]

【0231】

(8) 式 (Va) で表される化合物、またはその薬学上許容される塩。

40

【化 5 0】



50

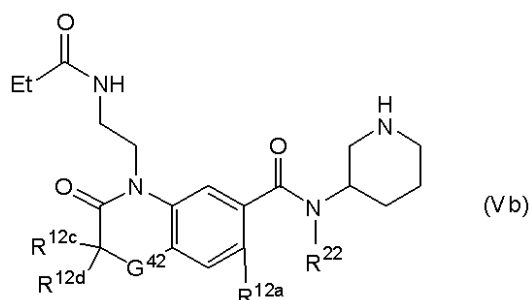
[式中、 G^{42} 、 R^{12a} 、 R^{12c} 、 R^{12d} および R^{22} は、前掲と同じである。]

【0232】

(9) 式(Vb)で表される化合物、またはその薬学上許容される塩。

【0233】

【化51】



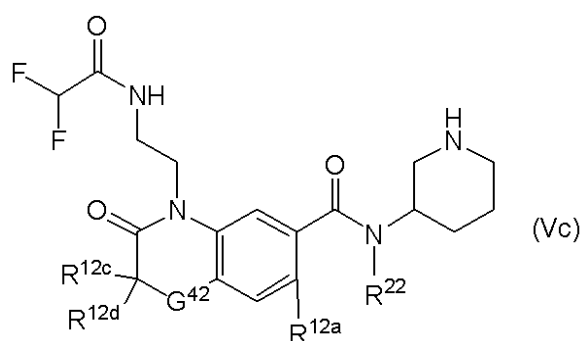
10

[式中、 G^{42} 、 R^{12a} 、 R^{12c} 、 R^{12d} および R^{22} は、前掲と同じである。]

【0234】

(10) 式(Vc)で表される化合物、またはその薬学上許容される塩。

【化52】



20

[式中、 G^{42} 、 R^{12a} 、 R^{12c} 、 R^{12d} および R^{22} は、前掲と同じである。]

【0235】

前記(1)～(10)における化合物(式Ia～式Vc)における各置換基の好ましい態様は、式(I)で表される化合物における各置換基の好ましい態様と同義である。

30

【0236】

「薬学上許容される塩」としては、例えば塩酸塩、臭化水素塩、硫酸塩、リン酸塩または硝酸塩等の無機酸塩、または酢酸塩、プロピオン酸塩、シュウ酸塩、コハク酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩またはアスコルビン酸塩等の有機酸塩等が挙げられる。

【0237】

また、本発明には、式(I)で表される化合物もしくはそのプロドラッグ、またはその薬学上許容される塩が含まれる。また、この水和物またはエタノール溶媒和物等の溶媒和物も含まれる。さらに、あらゆる態様の結晶形のものも包含している。

40

【0238】

本明細書における「式(I)の化合物のプロドラッグ」なる用語は、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により式(I)の化合物に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして式(I)の化合物に変化する化合物、胃酸等により加水分解を起こして化合物(I)の化合物に変化する化合物のことを意味する。

【0239】

式(I)の化合物は、互変異性体として存在する場合もあり得る。従って、本発明は、式(I)の化合物の互変異性体も包含する。

【0240】

本発明化合物は、少なくとも一つの不斉炭素原子を有する場合もあり得る。従って、本

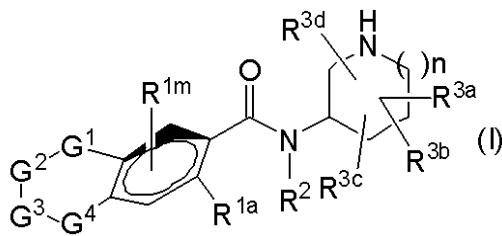
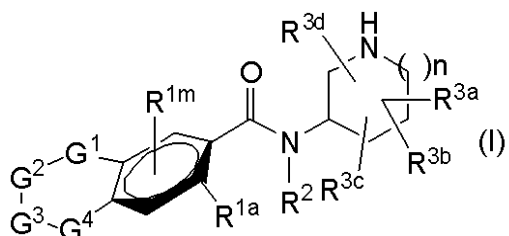
50

発明は、本発明化合物のラセミ体のみならず、これらの化合物の光学活性体も包含する。本発明の化合物が、2個以上の不斉炭素原子を有する場合、立体異性を生じる場合がある。従って、本発明は、これらの化合物の立体異性体およびその混合物も包含する。

【0241】

本発明化合物は、フェニル基とカルボニルにおける回転障害に起因する軸性不斉が存在する場合がある。この軸性不斉のために下記一般式で表される立体異性体も本願発明に包含される。

【化53】

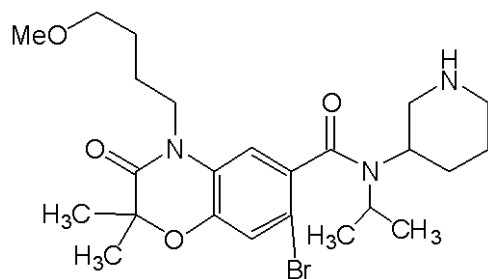


10

【0242】

本発明化合物は、具体的に下記化合物として例示できる。下記表において、例えば、No. 1 (T^1 : Q144; T^2 : Q144; T^3 : Q182; T^4 : Q263) で表される化合物は、下記化合物を意味する。

【化54】

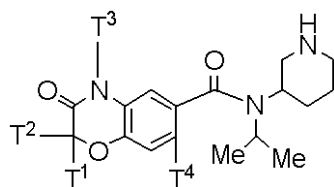


20

【0243】

30

【化 5 5】



No.	T ¹	T ²	T ³	T ⁴	No.	T ¹	T ²	T ³	T ⁴
1	Q144	Q144	Q182	Q263	15	Q145	Q144	Q182	Q143
2	Q144	Q144	Q182	Q262	16	H	Q144	Q182	Q262
3	Q144	Q144	Q182	Q143	17	H	Q144	Q182	Q263
4	Q144	Q144	Q182	Q144	18	H	Q144	Q182	Q144
5	Q144	Q144	Q182	Q145	19	H	Q144	Q183	Q262
6	Q144	Q144	Q182	Q261	20	H	Q144	Q183	Q263
7	Q144	Q144	Q183	Q262	21	H	Q144	Q183	Q144
8	Q144	Q144	Q183	Q144	22	H	Q144	Q186	Q262
9	Q144	Q144	Q284	Q262	23	H	Q144	Q186	Q263
10	Q144	Q144	Q186	Q263	24	H	Q144	Q186	Q144
11	Q144	Q144	Q186	Q262	25	H	Q145	Q182	Q262
12	Q144	Q144	Q186	Q144	26	Q285	Q144	Q183	Q262
13	Q145	Q144	Q182	Q262					
14	Q145	Q144	Q182	Q144					

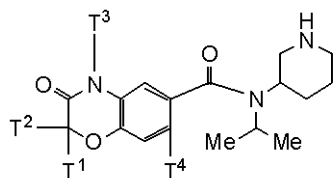
【 0 2 4 4 】

10

20

30

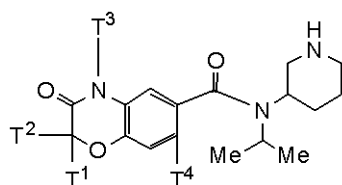
【化 5 6】



No.	T ¹	T ²	T ³	T ⁴	No.	T ¹	T ²	T ³	T ⁴	
27	Q1	H	Q183	Q262	52	Q26	H	Q183	Q262	10
28	Q2	Q144	Q183	Q144	53	Q27	Q144	Q183	Q144	
29	Q3	Q145	Q183	Q262	54	Q28	Q145	Q183	Q262	
30	Q4	H	Q183	Q144	55	Q29	H	Q183	Q144	
31	Q5	Q144	Q183	Q143	56	Q30	Q144	Q183	Q143	
32	Q6	Q145	Q182	Q262	57	Q31	Q145	Q182	Q262	
33	Q7	H	Q183	Q144	58	Q32	H	Q183	Q144	
34	Q8	Q144	Q183	Q262	59	Q33	Q144	Q183	Q262	
35	Q9	Q145	Q183	Q144	60	Q34	Q145	Q183	Q144	
36	Q10	H	Q183	Q143	61	Q35	H	Q183	Q143	20
37	Q11	Q144	Q183	Q262	62	Q36	Q144	Q183	Q262	
38	Q12	Q145	Q182	Q144	63	Q37	Q145	Q182	Q144	
39	Q13	H	Q183	Q262	64	Q38	H	Q183	Q262	
40	Q14	Q144	Q183	Q144	65	Q39	Q144	Q183	Q144	
41	Q15	Q145	Q183	Q143	66	Q40	Q145	Q183	Q143	
42	Q16	H	Q183	Q262	67	Q41	H	Q183	Q262	
43	Q17	Q144	Q183	Q144	68	Q42	Q144	Q183	Q144	
44	Q18	Q145	Q182	Q262	69	Q43	Q145	Q182	Q262	
45	Q19	H	Q183	Q144	70	Q44	H	Q183	Q144	30
46	Q20	Q144	Q183	Q143	71	Q45	Q144	Q183	Q143	
47	Q21	Q145	Q183	Q262	72	Q46	Q145	Q183	Q262	
48	Q22	H	Q183	Q144	73	Q47	H	Q183	Q144	
49	Q23	Q144	Q183	Q262	74	Q48	Q144	Q183	Q262	
50	Q24	Q145	Q182	Q144	75	Q49	Q145	Q182	Q144	
51	Q25	H	Q183	Q143	76	Q50	H	Q183	Q143	

【 0 2 4 5】

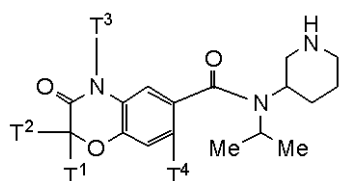
【化 5 7】



No.	T ¹	T ²	T ³	T ⁴	No.	T ¹	T ²	T ³	T ⁴
77	Q51	H	Q183	Q262	102	Q76	H	Q183	Q262
78	Q52	Q144	Q183	Q144	103	Q77	Q144	Q183	Q144
79	Q53	Q145	Q183	Q262	104	Q78	Q145	Q183	Q262
80	Q54	H	Q183	Q144	105	Q79	H	Q183	Q144
81	Q55	Q144	Q183	Q143	106	Q80	Q144	Q183	Q143
82	Q56	Q145	Q182	Q262	107	Q81	Q145	Q182	Q262
83	Q57	H	Q183	Q144	108	Q82	H	Q183	Q144
84	Q58	Q144	Q183	Q262	109	Q83	Q144	Q183	Q262
85	Q59	Q145	Q183	Q144	110	Q84	Q145	Q183	Q144
86	Q60	H	Q183	Q143	111	Q85	H	Q183	Q143
87	Q61	Q144	Q183	Q262	112	Q86	Q144	Q183	Q262
88	Q62	Q145	Q182	Q144	113	Q87	Q145	Q182	Q144
89	Q63	H	Q183	Q262	114	Q88	H	Q183	Q262
90	Q64	Q144	Q183	Q144	115	Q89	Q144	Q183	Q144
91	Q65	Q145	Q183	Q143	116	Q90	Q145	Q183	Q143
92	Q66	H	Q183	Q262	117	Q91	H	Q183	Q262
93	Q67	Q144	Q183	Q144	118	Q92	Q144	Q183	Q144
94	Q68	Q145	Q182	Q262	119	Q93	Q145	Q182	Q262
95	Q69	H	Q183	Q144	120	Q94	H	Q183	Q144
96	Q70	Q144	Q183	Q143	121	Q95	Q144	Q183	Q143
97	Q71	Q145	Q183	Q262	122	Q96	Q145	Q183	Q262
98	Q72	H	Q183	Q144	123	Q97	H	Q183	Q144
99	Q73	Q144	Q183	Q262	124	Q98	Q144	Q183	Q262
100	Q74	Q145	Q182	Q144	125	Q99	Q145	Q182	Q144
101	Q75	H	Q183	Q143	126	Q100	H	Q183	Q143

【 0 2 4 6 】

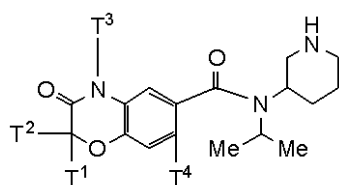
【化 5 8】



No.	T ¹	T ²	T ³	T ⁴	No.	T ¹	T ²	T ³	T ⁴	
127	Q101	H	Q183	Q262	154	Q126	H	Q183	Q262	10
128	Q102	Q144	Q183	Q144	155	Q127	Q144	Q183	Q144	
129	Q103	Q145	Q183	Q262	156	Q128	Q145	Q183	Q262	
130	Q104	H	Q183	Q144	157	Q129	H	Q183	Q144	
131	Q105	Q144	Q183	Q143	158	Q130	Q144	Q183	Q143	
132	Q106	Q145	Q182	Q262	159	Q131	Q145	Q182	Q262	
135	Q107	H	Q183	Q144	160	Q132	H	Q183	Q144	
136	Q108	Q144	Q183	Q262	161	Q133	Q144	Q183	Q262	
137	Q109	Q145	Q183	Q144	162	Q134	Q145	Q183	Q144	
138	Q110	H	Q183	Q143	163	Q135	H	Q183	Q143	20
139	Q111	Q144	Q183	Q262	164	Q136	Q144	Q183	Q262	
140	Q112	Q145	Q182	Q144	165	Q10	Q145	Q186	Q148	
141	Q113	H	Q183	Q262	166	Q138	H	Q183	Q262	
142	Q114	Q144	Q183	Q144	167	Q139	Q144	Q183	Q144	
143	Q115	Q145	Q183	Q143	168	Q140	Q145	Q183	Q143	
144	Q116	H	Q183	Q262	169	Q141	H	Q183	Q262	
145	Q117	Q144	Q183	Q144	170	Q142	Q144	Q183	Q144	
146	Q118	Q145	Q182	Q262	171	Q144	Q145	Q182	Q262	
147	Q119	H	Q183	Q144	172	Q145	H	Q183	Q144	30
148	Q120	Q144	Q183	Q143	173	Q146	H	Q183	Q143	
149	Q121	Q145	Q183	Q262	174	Q147	H	Q183	Q262	
150	Q122	H	Q183	Q144	175	Q148	H	Q183	Q144	
151	Q123	Q144	Q183	Q262	176	Q149	Q144	Q183	Q262	
152	Q124	Q145	Q182	Q144	177	Q150	Q145	Q182	Q144	
153	Q125	H	Q183	Q143	178	Q151	H	Q183	Q143	

【 0 2 4 7 】

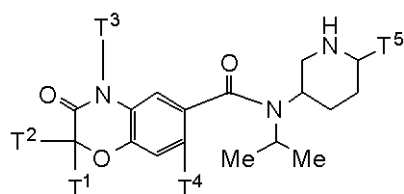
【化 5 9】



No.	T ¹	T ²	T ³	T ⁴	No.	T ¹	T ²	T ³	T ⁴
179	Q152	H	Q183	Q262	204	Q177	H	Q183	Q262
180	Q153	Q144	Q183	Q144	205	Q178	Q144	Q183	Q144
181	Q154	Q145	Q183	Q262	206	Q179	Q145	Q183	Q262
182	Q155	H	Q183	Q144	207	Q180	H	Q183	Q144
183	Q156	Q144	Q183	Q143	208	Q181	Q144	Q183	Q143
184	Q157	Q145	Q182	Q262	209	Q182	Q145	Q182	Q262
185	Q158	H	Q183	Q144	210	Q183	H	Q183	Q144
186	Q159	Q144	Q183	Q262	211	Q184	Q144	Q183	Q262
187	Q160	Q145	Q183	Q144	212	Q185	Q145	Q183	Q144
188	Q161	H	Q183	Q143	213	Q210	H	Q183	Q143
189	Q162	Q144	Q183	Q262	214	Q223	Q144	Q183	Q262
190	Q163	Q145	Q182	Q144	215	Q137	Q145	Q182	Q144
191	Q164	H	Q183	Q262	216	Q236	H	Q183	Q262
192	Q165	Q144	Q183	Q144	217	Q244	H	Q183	Q144
193	Q166	Q145	Q183	Q143	218	Q238	H	Q183	Q143
194	Q167	H	Q183	Q262	219	Q144	Q144	Q138	Q262
195	Q168	Q144	Q183	Q144	220	Q144	Q144	Q184	Q144
196	Q169	Q145	Q182	Q262	221	Q144	Q144	Q185	Q262
197	Q170	H	Q183	Q144	222	Q144	Q144	Q186	Q144
198	Q171	Q144	Q183	Q143	223	Q144	H	Q183	Q145
199	Q172	Q145	Q183	Q262	224	Q144	H	Q183	Q148
200	Q173	H	Q183	Q144	225	Q145	H	Q183	Q263
201	Q174	Q144	Q183	Q262	226	Q144	Q144	Q183	Q261
202	Q175	Q145	Q182	Q144	227	Q144	Q144	Q182	Q180
203	Q176	H	Q183	Q143	228	Q182	R144	Q183	Q149

【 0 2 4 8 】

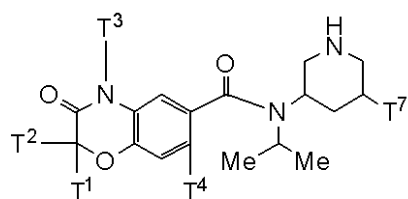
【化 6 0】



No.	T ¹	T ²	T ³	T ⁴	T ⁵
229	Q144	Q144	Q183	Q262	Q191
230	Q144	H	Q183	Q144	Q192
231	Q144	Q144	Q183	Q143	Q193
232	Q145	H	Q183	Q143	Q194
233	Q144	Q144	Q183	Q262	Q195
234	Q144	H	Q183	Q144	Q196
235	Q144	Q144	Q183	Q143	Q197
236	Q145	H	Q183	Q143	Q198
237	Q144	Q144	Q183	Q262	Q199
238	Q144	H	Q183	Q144	Q200
239	Q144	Q144	Q183	Q143	Q201
240	Q145	H	Q183	Q143	Q202
241	Q144	Q144	Q183	Q262	Q203
242	Q144	H	Q183	Q144	Q204
243	Q144	Q144	Q183	Q143	Q205
244	Q145	H	Q183	Q143	Q206
245	Q144	Q144	Q183	Q262	Q207
246	Q144	H	Q183	Q144	Q208
247	Q144	Q144	Q183	Q143	Q209
248	Q145	H	Q183	Q143	Q210
249	Q144	Q144	Q183	Q262	Q211
250	Q144	H	Q183	Q144	Q212
251	Q144	Q144	Q183	Q143	Q213
252	Q145	H	Q183	Q143	Q214
253	Q145	H	Q183	Q143	Q215

【 0 2 4 9】

【化 6 1】



No.	T ¹	T ²	T ³	T ⁴	T ⁷
254	Q144	Q144	Q183	Q262	Q216
255	Q144	H	Q183	Q144	Q217
256	Q144	Q144	Q183	Q143	Q218
257	Q145	H	Q183	Q143	Q219
258	Q144	Q144	Q183	Q262	Q220
259	Q144	H	Q183	Q144	Q221
260	Q144	Q144	Q182	Q143	Q222
261	Q145	H	Q183	Q143	Q223
262	Q144	Q144	Q183	Q262	Q224
263	Q144	H	Q183	Q144	Q225
264	Q144	Q144	Q183	Q143	Q226
265	Q145	H	Q183	Q143	Q227
266	Q144	Q144	Q182	Q262	Q228
267	Q144	H	Q183	Q144	Q229
268	Q144	Q144	Q183	Q143	Q230
269	Q145	H	Q183	Q143	Q231
270	Q144	Q144	Q183	Q262	Q232
271	Q144	H	Q183	Q144	Q233
272	Q144	Q144	Q183	Q143	Q234
273	Q145	H	Q183	Q143	Q235

【 0 2 5 0】

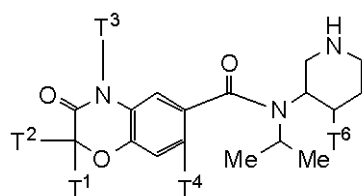
10

20

30

40

【化 6 2】



No.	T ¹	T ²	T ³	T ⁴	T ⁶
274	Q144	Q144	Q183	Q262	Q247
275	Q144	H	Q183	Q144	Q248
276	Q144	Q144	Q183	Q143	Q249
277	Q145	H	Q183	Q143	Q250
278	Q144	Q144	Q183	Q262	Q251
279	Q144	H	Q183	Q144	Q252
280	Q144	Q144	Q182	Q143	Q253
281	Q145	H	Q183	Q143	Q254
282	Q144	Q144	Q183	Q262	Q255
283	Q144	H	Q183	Q144	Q256
284	Q144	Q144	Q183	Q143	Q257
285	Q145	H	Q183	Q143	Q258
286	Q144	Q144	Q183	Q262	Q259
287	Q144	H	Q182	Q144	Q260
288	Q144	Q144	Q183	Q143	Q187

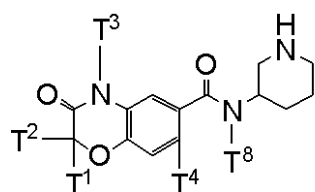
10

20

30

【 0 2 5 1】

【化 6 3】



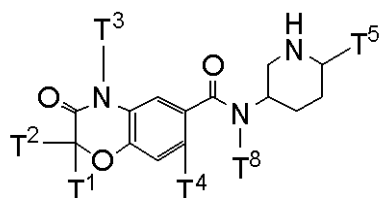
No.	T ¹	T ²	T ³	T ⁴	T ⁸
289	Q144	Q144	Q183	Q262	Q237
290	Q144	H	Q183	Q144	Q238
291	Q144	Q144	Q183	Q143	Q115
292	Q145	H	Q183	Q143	Q116
293	Q144	Q144	Q183	Q262	Q117
294	Q144	H	Q182	Q144	Q118
295	Q144	Q144	Q183	Q143	Q119
296	Q145	H	Q183	Q143	Q180
297	Q138	H	Q183	Q262	Q180
298	Q139	H	Q183	Q144	Q180

10

20

【 0 2 5 2】

【化 6 4】



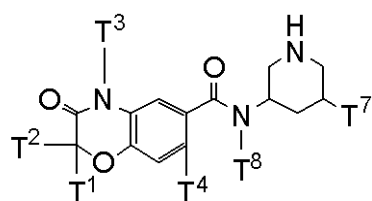
No.	T ¹	T ²	T ³	T ⁴	T ⁸	T ⁵
299	Q144	Q144	Q183	Q262	Q237	Q210
300	Q144	H	Q182	Q144	Q238	Q223
301	Q144	Q144	Q183	Q143	Q115	Q192
302	Q145	H	Q183	Q143	Q116	Q193
303	Q144	Q144	Q183	Q262	Q117	Q194
304	Q144	H	Q183	Q144	Q118	Q195
305	Q144	Q144	Q183	Q143	Q119	Q196
306	Q145	H	Q182	Q143	Q180	Q197
307	Q138	H	Q183	Q262	Q180	Q199
308	Q139	H	Q183	Q144	Q180	Q200

30

40

【 0 2 5 3】

【化 6 5】



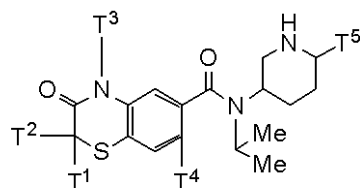
No.	T ¹	T ²	T ³	T ⁴	T ⁸	T ⁷
309	Q144	Q144	Q183	Q262	Q237	Q210
310	Q144	H	Q183	Q144	Q238	Q223
311	Q144	Q144	Q182	Q143	Q115	Q192
312	Q145	H	Q183	Q143	Q116	Q193
313	Q144	Q144	Q183	Q262	Q117	Q194
314	Q144	H	Q183	Q144	Q118	Q195
315	Q144	Q144	Q183	Q143	Q119	Q196
316	Q145	H	Q182	Q143	Q180	Q197
317	Q138	H	Q183	Q262	Q180	Q199
318	Q139	H	Q183	Q144	Q180	Q200

10

20

【 0 2 5 4】

【化 6 6】



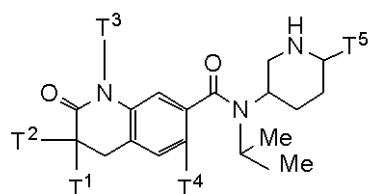
No.	T ¹	T ²	T ³	T ⁴	T ⁵
319	Q144	Q144	Q183	Q262	H
320	Q144	H	Q183	Q144	H
321	Q179	Q144	Q183	Q143	H
322	Q138	H	Q183	Q143	H
323	Q139	Q144	Q182	Q262	H
324	Q144	H	Q183	Q144	Q223
325	Q144	Q144	Q183	Q143	Q210
326	Q145	Q144	Q183	Q143	Q215
327	Q144	H	Q182	Q262	Q216
328	Q144	H	Q183	Q144	Q203

30

40

【 0 2 5 5】

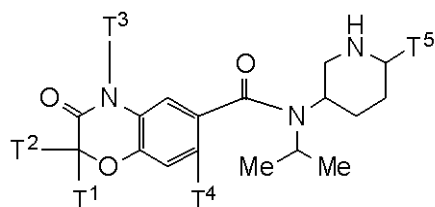
【化 6 7】



No.	T ¹	T ²	T ³	T ⁴	T ⁵
329	Q144	Q144	Q183	Q262	H
330	Q144	H	Q183	Q144	H
331	Q179	Q144	Q183	Q143	H
332	Q138	Q144	Q183	Q143	H
333	Q139	Q144	Q182	Q262	H
334	Q144	H	Q183	Q144	Q223
335	Q144	Q144	Q183	Q143	Q210
336	Q145	Q144	Q183	Q143	Q215
337	Q144	H	Q182	Q262	Q216
338	Q144	H	Q183	Q144	Q203

【 0 2 5 6】

【化 6 8】



No.	T ¹	T ²	T ³	T ⁴	T ⁵
339	Q144	Q144	Q183	Q262	Q264
340	Q144	H	Q183	Q144	Q265
341	Q144	Q144	Q183	Q143	Q266
342	Q145	H	Q182	Q143	Q267
343	Q144	Q144	Q183	Q262	Q268

【 0 2 5 7】

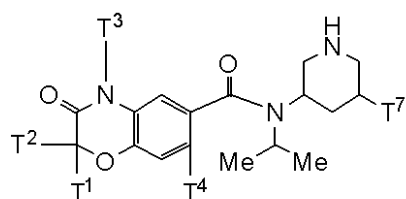
10

20

30

40

【化 6 9】

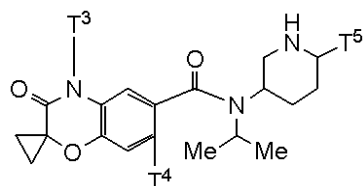


No.	T ¹	T ²	T ³	T ⁴	T ⁷
344	Q144	Q144	Q183	Q262	Q264
345	Q144	H	Q183	Q144	Q265
346	Q144	Q144	Q183	Q143	Q266
347	Q145	H	Q183	Q143	Q267
348	Q144	Q144	Q183	Q262	Q268

10

【 0 2 5 8】

【化 7 0】



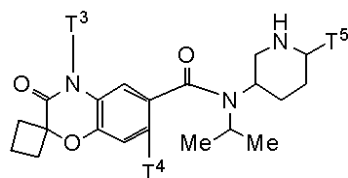
No.	T ³	T ⁴	T ⁵
349	Q183	Q262	Q223
350	Q183	Q144	Q210
351	Q183	Q143	Q268
352	Q183	Q143	H

20

30

【 0 2 5 9】

【化 7 1】

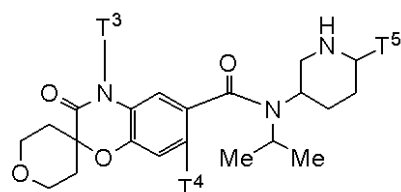


No.	T ³	T ⁴	T ⁵
353	Q183	Q262	Q223
354	Q183	Q262	Q210
355	Q183	Q143	H

40

【 0 2 6 0】

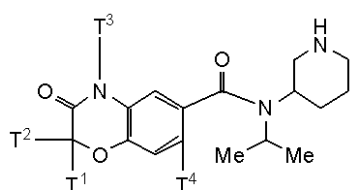
【化 7 2】



No.	T ³	T ⁴	T ⁵
356	Q183	Q262	Q223
357	Q183	Q144	Q210
358	Q183	Q143	Q268
359	Q183	Q262	Q223
360	Q183	Q262	Q210
361	Q183	Q143	H

【 0 2 6 1】

【化 7 3】



No.	T ¹	T ²	T ³	T ⁴	No.	T ¹	T ²	T ³	T ⁴
362	Q10	Q144	Q186	Q148	374	Q144	Q144	Q183	Q273
363	Q10	Q144	Q183	Q144	375	Q144	Q144	Q281	Q262
364	Q10	Q144	Q183	Q143	376	Q144	Q144	Q282	Q262
365	Q78	Q144	Q183	Q144	377	Q283	Q144	Q183	Q262
366	Q80	Q144	Q183	Q144	378	Q144	Q144	Q186	Q148
367	Q82	Q144	Q183	Q143	379	Q10	Q144	Q186	Q147
368	Q83	Q144	Q186	Q262	380	Q10	Q144	Q186	Q146
369	Q91	Q144	Q183	Q262	381	Q145	Q144	Q183	Q262
370	Q144	Q144	Q186	Q274	382	Q278	H	Q183	Q262
371	Q144	Q144	Q186	Q275	383	Q143	H	Q183	Q262
372	Q277	H	Q183	Q262					
373	Q144	Q144	Q183	Q272					

【 0 2 6 2】

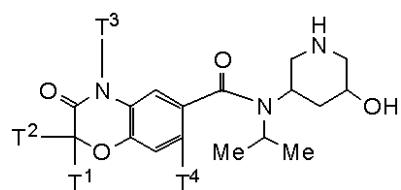
10

20

30

40

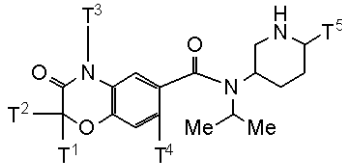
【化 7 4】



No.	T ¹	T ²	T ³	T ⁴
384	Q10	Q144	Q183	Q148
385	Q10	Q144	Q183	Q144
386	Q10	Q144	Q183	Q262
387	Q144	Q144	Q183	Q263
388	Q10	Q144	Q183	Q147

【 0 2 6 3 】

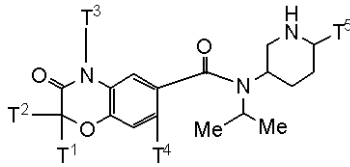
【化 7 5】



No.	T ¹	T ²	T ³	T ⁴	T ⁵	No.	T ¹	T ²	T ³	T ⁴	T ⁵
389	Q144	Q144	Q183	Q148	Q286	418	Q144	Q144	Q183	Q148	Q322
390	Q144	Q144	Q183	Q148	Q287	419	Q144	Q144	Q183	Q148	Q323
391	Q144	Q144	Q183	Q148	Q288	420	Q144	Q144	Q183	Q148	Q324
392	Q144	Q144	Q183	Q148	Q289	421	Q144	Q144	Q183	Q148	Q325
393	Q144	Q144	Q183	Q148	Q290	422	Q144	Q144	Q183	Q148	Q326
394	Q144	Q144	Q183	Q148	Q291	423	Q144	Q144	Q183	Q148	Q327
395	Q144	Q144	Q183	Q148	Q296	424	Q144	Q144	Q183	Q148	Q328
396	Q144	Q144	Q183	Q148	Q300	425	Q144	Q144	Q183	Q148	Q329
397	Q144	Q144	Q183	Q148	Q301	426	Q144	Q144	Q183	Q148	Q334
398	Q144	Q144	Q183	Q148	Q302	427	Q144	Q144	Q183	Q148	Q338
399	Q144	Q144	Q183	Q148	Q303	428	Q144	Q144	Q183	Q148	Q339
400	Q144	Q144	Q183	Q148	Q304	429	Q144	Q144	Q183	Q148	Q340
401	Q144	Q144	Q183	Q148	Q305	430	Q144	Q144	Q183	Q148	Q341
402	Q144	Q144	Q183	Q148	Q306	431	Q144	Q144	Q183	Q148	Q342
403	Q144	Q144	Q183	Q148	Q307	432	Q144	Q144	Q183	Q148	Q343
404	Q144	Q144	Q183	Q148	Q308	433	Q144	Q144	Q183	Q148	Q344
405	Q144	Q144	Q183	Q148	Q309	434	Q144	Q144	Q183	Q148	Q345
406	Q144	Q144	Q183	Q148	Q310	435	Q144	Q144	Q183	Q148	Q346
407	Q144	Q144	Q183	Q148	Q311	436	Q144	Q144	Q183	Q148	Q347
408	Q144	Q144	Q183	Q148	Q312	437	Q144	Q144	Q183	Q148	Q348
409	Q144	Q144	Q183	Q148	Q313	438	Q144	Q144	Q183	Q148	Q349
410	Q144	Q144	Q183	Q148	Q314	439	Q144	Q144	Q183	Q148	Q350
411	Q144	Q144	Q183	Q148	Q315	440	Q144	Q144	Q183	Q148	Q351
412	Q144	Q144	Q183	Q148	Q316	441	Q144	Q144	Q183	Q148	Q352
413	Q144	Q144	Q183	Q148	Q317	442	Q144	Q144	Q183	Q148	Q353
414	Q144	Q144	Q183	Q148	Q318	443	Q144	Q144	Q183	Q148	Q354
415	Q144	Q144	Q183	Q148	Q319	444	Q144	Q144	Q183	Q148	Q355
416	Q144	Q144	Q183	Q148	Q320	445	Q144	Q144	Q183	Q148	Q356
417	Q144	Q144	Q183	Q148	Q321	446	Q144	Q144	Q183	Q148	Q357

【 0 2 6 4 】

【化 7 6】



No.	T ¹	T ²	T ³	T ⁴	T ⁵	No.	T ¹	T ²	T ³	T ⁴	T ⁵
447	Q144	Q144	Q183	Q148	Q358	476	Q116	Q144	Q183	Q480	Q308
448	Q465	Q144	Q183	Q148	Q359	477	Q149	Q144	Q183	Q481	Q288
449	Q14	Q144	Q183	Q148	Q360	478	Q547		Q183	Q482	Q308
450	Q2	H	Q183	Q148	Q361	479	Q144	Q144	Q427	Q148	Q353
451	Q11	Q144	Q183	Q148	Q362	480	Q465	Q144	Q186	Q148	Q264
452	Q468		Q183	Q148	Q363	481	Q14	Q144	Q445	Q148	Q223
453	Q285	Q144	Q183	Q148	Q364	482	Q2	H	Q427	Q148	Q353
454	Q181	Q144	Q183	Q148	Q365	483	Q11	Q144	Q427	Q148	Q264
455	Q149	Q144	Q183	Q148	Q366	484	Q468		Q186	Q148	Q223
456	Q103	Q144	Q183	Q148	Q367	485	Q285	Q144	Q427	Q148	Q353
457	Q149	Q144	Q183	Q148	Q368	486	Q181	Q144	Q186	Q148	Q264
458	Q182	Q144	Q183	Q148	Q369	487	Q149	Q144	Q445	Q148	Q223
459	Q176	Q144	Q183	Q148	Q370	488	Q103	Q144	Q427	Q148	Q353
460	Q116	Q144	Q183	Q148	Q371	489	Q149	Q144	Q427	Q148	Q264
461	Q149	Q144	Q183	Q148	Q372	490	Q182	Q144	Q186	Q148	Q223
462	Q547		Q183	Q148	Q373	491	Q176	Q144	Q427	Q148	Q353
463	Q144	Q144	Q183	Q148	Q374	492	Q116	Q144	Q186	Q148	Q264
464	Q465	Q144	Q183	Q148	Q375	493	Q149	Q144	Q445	Q148	Q353
465	Q14	Q144	Q183	Q148	Q376	494	Q547		Q427	Q262	Q353
466	Q2	H	Q183	Q148	Q377	495	Q144	Q144	Q445	Q144	Q264
467	Q11	Q144	Q183	Q144	Q288	496	Q465	Q144	Q186	Q143	Q223
468	Q468		Q183	Q262	Q308	497	Q14	Q144	Q427	Q145	Q353
469	Q285	Q144	Q183	Q143	Q288	498	Q2	H	Q445	Q147	Q264
470	Q181	Q144	Q183	Q147	Q308	499	Q11	Q144	Q186	Q277	Q223
471	Q149	Q144	Q183	Q145	Q288	500	Q468		Q427	Q280	Q353
472	Q103	Q144	Q183	Q277	Q308	501	Q285	Q144	Q445	Q279	Q264
473	Q149	Q144	Q183	Q280	Q288	502	Q181	Q144	Q186	Q261	Q223
474	Q182	Q144	Q183	Q478	Q308	503	Q149	Q144	Q445	Q263	Q353
475	Q176	Q144	Q183	Q479	Q288	504	Q103	Q144	Q186	Q180	Q264

【 0 2 6 5】

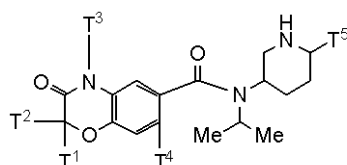
10

20

30

40

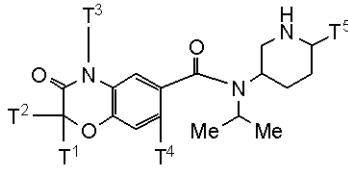
【化 7 7】



No.	T ¹	T ²	T ³	T ⁴	T ⁵	No.	T ¹	T ²	T ³	T ⁴	T ⁵
505	Q269	Q144	Q183	Q148	Q358	534	Q459	Q145	Q183	Q480	Q308
506	Q270	Q144	Q183	Q148	Q359	535	Q460	Q144	Q183	Q481	Q288
507	Q271	Q145	Q183	Q148	Q360	536	Q461	Q144	Q183	Q482	Q308
508	Q272	H	Q183	Q148	Q361	537	Q462	Q144	Q427	Q148	Q353
509	Q273	Q144	Q183	Q148	Q362	538	Q463	Q145	Q186	Q148	Q264
510	Q274	Q144	Q183	Q148	Q363	539	Q464	Q144	Q445	Q148	Q223
511	Q283	Q144	Q183	Q148	Q364	540	Q465	H	Q427	Q148	Q353
512	Q390	Q144	Q183	Q148	Q365	541	Q466	Q427	Q148	Q264	
513	Q404	H	Q183	Q148	Q366	542	Q467	Q186	Q148	Q223	
514	Q405	Q144	Q183	Q148	Q367	543	Q468	Q427	Q148	Q353	
515	Q408	Q145	Q183	Q148	Q368	544	Q469	Q186	Q148	Q264	
516	Q410	Q144	Q183	Q148	Q369	545	Q470	Q445	Q148	Q223	
517	Q411	H	Q183	Q148	Q370	546	Q471	Q145	Q427	Q148	Q353
518	Q412	Q144	Q183	Q148	Q371	547	Q472	Q144	Q427	Q148	Q264
519	Q413	Q144	Q183	Q148	Q372	548	Q473	Q186	Q148	Q223	
520	Q414	Q144	Q183	Q148	Q373	549	Q474	Q144	Q427	Q148	Q353
521	Q415	Q145	Q183	Q148	Q374	550	Q475	Q144	Q186	Q148	Q264
522	Q447	Q144	Q183	Q148	Q375	551	Q476	Q144	Q445	Q148	Q353
523	Q448	Q144	Q183	Q148	Q376	552	Q477	Q144	Q427	Q262	Q353
524	Q449	H	Q183	Q148	Q377	553	Q483	Q144	Q445	Q144	Q264
525	Q450	Q144	Q183	Q144	Q288	554	Q484	Q144	Q186	Q143	Q223
526	Q451	Q144	Q183	Q262	Q308	555	Q485	Q145	Q427	Q145	Q353
527	Q452	Q145	Q183	Q143	Q288	556	Q486	H	Q445	Q147	Q264
528	Q453	Q144	Q183	Q147	Q308	557	Q487	Q144	Q186	Q277	Q223
529	Q454	H	Q183	Q145	Q288	558	Q488	Q144	Q427	Q280	Q353
530	Q455	Q144	Q183	Q277	Q308	559	Q489	Q144	Q445	Q279	Q264
531	Q456	Q145	Q183	Q280	Q288	560	Q490	Q144	Q186	Q261	Q223
532	Q457	Q144	Q183	Q478	Q308	561	Q491	Q144	Q445	Q263	Q353
533	Q458	Q144	Q183	Q479	Q288	562	Q492	Q145	Q186	Q180	Q264

【 0 2 6 6 】

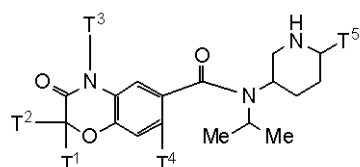
【化 7 8】



No.	T ¹	T ²	T ³	T ⁴	T ⁵	No.	T ¹	T ²	T ³	T ⁴	T ⁵
563	Q493	Q144	Q183	Q148	Q358	592	Q522		Q183	Q480	Q308
564	Q494	Q144	Q183	Q148	Q359	593	Q523		Q183	Q481	Q288
565	Q495	Q145	Q183	Q148	Q360	594	Q524		Q183	Q482	Q308
566	Q496		Q183	Q148	Q361	595	Q525	Q144	Q427	Q148	Q353
567	Q497		Q183	Q148	Q362	596	Q526	Q145	Q186	Q148	Q264
568	Q498		Q183	Q148	Q363	597	Q527	Q144	Q445	Q148	Q223
569	Q499		Q183	Q148	Q364	598	Q528	H	Q427	Q148	Q353
570	Q500	Q144	Q183	Q148	Q365	599	Q529		Q427	Q148	Q264
571	Q501	H	Q183	Q148	Q366	600	Q530		Q186	Q148	Q223
572	Q502	Q144	Q183	Q148	Q367	601	Q531	Q144	Q427	Q148	Q353
573	Q503	Q145	Q183	Q148	Q368	602	Q532	Q144	Q186	Q148	Q264
574	Q504	Q144	Q183	Q148	Q369	603	Q533	Q144	Q445	Q148	Q223
575	Q505	H	Q183	Q148	Q370	604	Q534	Q145	Q427	Q148	Q353
576	Q506	Q144	Q183	Q148	Q371	605	Q535	Q144	Q427	Q148	Q264
577	Q507		Q183	Q148	Q372	606	Q536	Q144	Q186	Q148	Q223
578	Q508		Q183	Q148	Q373	607	Q537	Q144	Q427	Q148	Q353
579	Q509		Q183	Q148	Q374	608	Q538	Q144	Q186	Q148	Q264
580	Q510	Q144	Q183	Q148	Q375	609	Q539	Q144	Q445	Q148	Q353
581	Q511	Q144	Q183	Q148	Q376	610	Q540	Q144	Q427	Q262	Q353
582	Q512	H	Q183	Q148	Q377	611	Q541	Q144	Q445	Q144	Q264
583	Q513	Q144	Q183	Q144	Q288	612	Q542	Q144	Q186	Q143	Q223
584	Q514	Q144	Q183	Q262	Q308	613	Q543	Q145	Q427	Q145	Q353
585	Q515	Q145	Q183	Q143	Q288	614	Q544	H	Q445	Q147	Q264
586	Q516		Q183	Q147	Q308	615	Q545	Q144	Q186	Q277	Q223
587	Q517		Q183	Q145	Q288	616	Q546	Q144	Q427	Q280	Q353
588	Q518		Q183	Q277	Q308	617	Q547		Q445	Q279	Q264
589	Q519		Q183	Q280	Q288	618	Q269	Q144	Q183	Q148	H
590	Q520		Q183	Q478	Q308	619	Q270	Q144	Q183	Q148	H
591	Q521		Q183	Q479	Q288	620	Q271	Q145	Q183	Q148	H

【 0 2 6 7】

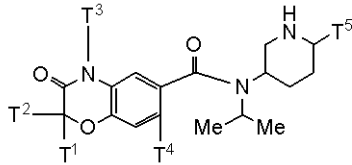
【化 7 9】



No.	T ¹	T ²	T ³	T ⁴	T ⁵	No.	T ¹	T ²	T ³	T ⁴	T ⁵	
621	Q272	H	Q183	Q148	H	650	Q462	Q144	Q427	Q148	H	
622	Q273	Q144	Q183	Q148	H	651	Q463	Q145	Q186	Q148	H	10
623	Q274	Q144	Q183	Q148	H	652	Q464	Q144	Q445	Q148	H	
624	Q283	Q144	Q183	Q148	H	653	Q465	H	Q427	Q148	H	
625	Q390	Q144	Q183	Q148	H	654	Q466	Q427	Q148	H		
626	Q404	H	Q183	Q148	H	655	Q467	Q186	Q148	H		
627	Q405	Q144	Q183	Q148	H	656	Q468	Q427	Q148	H		
628	Q408	Q145	Q183	Q148	H	657	Q469	Q186	Q148	H		
629	Q410	Q144	Q183	Q148	H	658	Q470	Q445	Q148	H		
630	Q411	H	Q183	Q148	H	659	Q471	Q145	Q427	Q148	H	20
631	Q412	Q144	Q183	Q148	H	660	Q472	Q144	Q427	Q148	H	
632	Q413	Q144	Q183	Q148	H	661	Q473	Q186	Q148	H		
633	Q414	Q144	Q183	Q148	H	662	Q474	Q144	Q427	Q148	H	
634	Q415	Q145	Q183	Q148	H	663	Q475	Q144	Q186	Q148	H	
635	Q447	Q144	Q183	Q148	H	664	Q476	Q144	Q445	Q148	H	
636	Q448	Q144	Q183	Q148	H	665	Q477	Q144	Q427	Q262	H	
637	Q449	H	Q183	Q148	H	666	Q483	Q144	Q445	Q144	H	
638	Q450	Q144	Q183	Q144	H	667	Q484	Q144	Q186	Q143	H	
639	Q451	Q144	Q183	Q262	H	668	Q485	Q145	Q427	Q145	H	30
640	Q452	Q145	Q183	Q143	H	669	Q486	H	Q445	Q147	H	
641	Q453	Q144	Q183	Q147	H	670	Q487	Q144	Q186	Q277	H	
642	Q454	H	Q183	Q145	H	671	Q488	Q144	Q427	Q280	H	
643	Q455	Q144	Q183	Q277	H	672	Q489	Q144	Q445	Q279	H	
644	Q456	Q145	Q183	Q280	H	673	Q490	Q144	Q186	Q261	H	
645	Q457	Q144	Q183	Q478	H	674	Q491	Q144	Q445	Q263	H	
646	Q458	Q144	Q183	Q479	H	675	Q492	Q145	Q186	Q180	H	
647	Q459	Q145	Q183	Q480	H	676	Q490	Q144	Q186	Q148	H	40
648	Q460	Q144	Q183	Q481	H	677	Q491	Q144	Q445	Q148	H	
649	Q461	Q144	Q183	Q482	H	678	Q492	Q145	Q186	Q148	H	

【 0 2 6 8 】

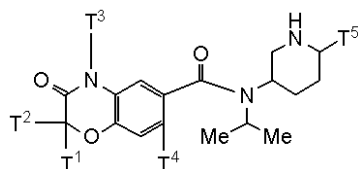
【化 8 0】



No.	T ¹	T ²	T ³	T ⁴	T ⁵	No.	T ¹	T ²	T ³	T ⁴	T ⁵
679	Q493	Q144	Q183	Q148	H	708	Q522		Q183	Q480	H
680	Q494	Q144	Q183	Q148	H	709	Q523		Q183	Q481	H
681	Q495	Q145	Q183	Q148	H	710	Q524		Q183	Q482	H
682	Q496		Q183	Q148	H	711	Q525	Q144	Q427	Q148	H
683	Q497		Q183	Q148	H	712	Q526	Q145	Q186	Q148	H
684	Q498		Q183	Q148	H	713	Q527	Q144	Q445	Q148	H
685	Q499		Q183	Q148	H	714	Q528	H	Q427	Q148	H
686	Q500	Q144	Q183	Q148	H	715	Q529		Q427	Q148	H
687	Q501	H	Q183	Q148	H	716	Q530		Q186	Q148	H
688	Q502	Q144	Q183	Q148	H	717	Q531	Q144	Q427	Q148	H
689	Q503	Q145	Q183	Q148	H	718	Q532	Q144	Q186	Q148	H
690	Q504	Q144	Q183	Q148	H	719	Q533	Q144	Q445	Q148	H
691	Q505	H	Q183	Q148	H	720	Q534	Q145	Q427	Q148	H
692	Q506	Q144	Q183	Q148	H	721	Q535	Q144	Q427	Q148	H
693	Q507		Q183	Q148	H	722	Q536	Q144	Q186	Q148	H
694	Q508		Q183	Q148	H	723	Q537	Q144	Q427	Q148	H
695	Q509		Q183	Q148	H	724	Q538	Q144	Q186	Q148	H
696	Q510	Q144	Q183	Q148	H	725	Q539	Q144	Q445	Q148	H
697	Q511	Q144	Q183	Q148	H	726	Q540	Q144	Q427	Q262	H
698	Q512	H	Q183	Q148	H	727	Q541	Q144	Q445	Q144	H
699	Q513	Q144	Q183	Q144	H	728	Q542	Q144	Q186	Q143	H
700	Q514	Q144	Q183	Q262	H	729	Q543	Q145	Q427	Q145	H
701	Q515	Q145	Q183	Q143	H	730	Q544	H	Q445	Q147	H
702	Q516		Q183	Q147	H	731	Q545	Q144	Q186	Q277	H
703	Q517		Q183	Q145	H	732	Q546	Q144	Q427	Q280	H
704	Q518		Q183	Q277	H	733	Q547		Q445	Q279	H
705	Q519		Q183	Q280	H	734	Q149	Q144	Q445	Q148	H
706	Q520		Q183	Q478	H	735	Q149	Q144	Q186	Q148	H
707	Q521		Q183	Q479	H	736	Q149	Q144	Q186	Q144	H

【 0 2 6 9】

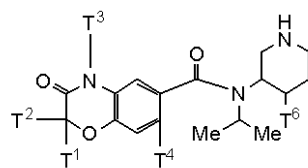
【化 8 1】



No.	T ¹	T ²	T ³	T ⁴	T ⁵	No.	T ¹	T ²	T ³	T ⁴	T ⁵
737	Q103	Q144	Q186	Q148	H	745	Q176	Q144	Q427	Q148	H
738	Q103	Q144	Q183	Q148	H	746	Q181	Q144	Q186	Q148	H
739	Q103	Q144	Q427	Q148	H	747	Q181	Q144	Q183	Q148	H
740	Q116	Q144	Q186	Q148	H	748	Q181	Q144	Q427	Q148	H
741	Q116	Q144	Q183	Q148	H	749	Q182	Q144	Q186	Q148	H
742	Q116	Q144	Q427	Q148	H	750	Q182	Q144	Q183	Q148	H
743	Q176	Q144	Q186	Q148	H	751	Q182	Q144	Q427	Q148	H
744	Q176	Q144	Q183	Q148	H						

【 0 2 7 0】

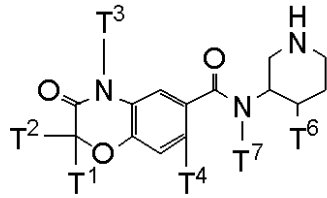
【化 8 2】



No.	T ¹	T ²	T ³	T ⁴	T ⁶	No.	T ¹	T ²	T ³	T ⁴	T ⁶
752	Q468		Q427	Q148	Q292	767	Q547		Q186	Q147	Q388
753	Q144	Q144	Q427	Q148	Q293	768	Q144	Q144	Q183	Q148	Q389
754	Q149	Q144	Q183	Q148	Q294	769	Q285	Q144	Q427	Q148	Q391
755	Q144	Q144	Q427	Q143	Q295	770	Q144	Q144	Q427	Q148	Q392
756	Q149	Q144	Q186	Q148	Q297	771	Q144	Q144	Q183	Q148	Q393
757	Q144	Q144	Q183	Q148	Q298	772	Q11	Q144	Q427	Q148	Q394
758	Q547		Q427	Q148	Q299	773	Q468		Q186	Q148	Q395
759	Q144	Q144	Q427	Q148	Q330	774	Q144	Q144	Q183	Q147	Q396
760	Q144	Q144	Q427	Q144	Q331	775	Q144	Q145	Q427	Q148	Q397
761	Q2	Q144	Q183	Q148	Q332	776	Q144	Q144	Q427	Q148	Q398
762	Q182	Q144	Q427	Q148	Q333	777	Q468		Q183	Q148	Q399
763	Q144	Q144	Q186	Q148	Q335	778	Q144	Q144	Q427	Q148	Q400
764	Q103	Q144	Q183	Q262	Q336	779	Q176	Q144	Q186	Q148	Q401
765	Q2	Q144	Q427	Q148	Q337	780	Q11	Q144	Q183	Q148	Q402
766	Q144	Q144	Q427	Q148	Q387	781	Q144	Q144	Q427	Q148	Q403

【 0 2 7 1】

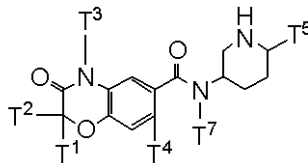
【化 8 3】



No.	T ¹	T ²	T ³	T ⁴	T ⁶	T ⁷
782		Q468	Q427	Q148	Q250	Q144
783	Q144	Q144	Q427	Q148	Q257	Q145
784	Q149	Q144	Q183	Q148	Q294	Q180
785	Q144	Q144	Q427	Q143	Q295	Q261
786	Q149	Q144	Q186	Q148	Q297	Q115
787	Q144	Q144	Q183	Q148	Q298	Q144
788		Q547	Q427	Q148	Q335	Q145
789	Q144	Q144	Q427	Q148	Q336	Q145
790	Q144	Q144	Q427	Q144	Q388	Q180
791	Q2	Q144	Q183	Q148	Q397	Q261
792	Q182	Q144	Q427	Q148	Q402	Q115

【 0 2 7 2 】

【化 8 4】



No.	T ¹	T ²	T ³	T ⁴	T ⁵	T ⁷	No.	T ¹	T ²	T ³	T ⁴	T ⁵	T ⁷
793		Q468	Q427	Q148	Q223	Q406	804		Q468	Q427	Q148	H	Q406
794	Q149	Q144	Q427	Q148	Q264	Q407	805	Q149	Q144	Q427	Q148	H	Q407
795	Q11	Q144	Q183	Q148	Q353	Q409	806	Q11	Q144	Q183	Q148	H	Q409
796	Q14	Q145	Q427	Q143	Q215	Q416	807	Q14	Q145	Q427	Q143	H	Q416
797	Q149	Q144	Q186	Q148	Q307	Q417	808	Q149	Q144	Q186	Q148	H	Q417
798	Q144	Q144	Q183	Q148	Q339	Q418	809	Q144	Q144	Q183	Q148	H	Q418
799		Q547	Q427	Q148	Q223	Q419	810		Q547	Q427	Q148	H	Q419
800	Q144	Q144	Q427	Q148	Q264	Q180	811	Q144	Q144	Q427	Q148	H	Q180
801	Q144	Q145	Q427	Q144	Q353	Q406	812	Q144	Q145	Q427	Q144	H	Q406
802	Q2	Q144	Q445	Q148	Q215	Q416	813	Q2	Q144	Q445	Q148	H	Q416
803	Q182	Q144	Q427	Q148	Q307	Q416	814	Q182	Q144	Q427	Q148	H	Q416

【 0 2 7 3 】

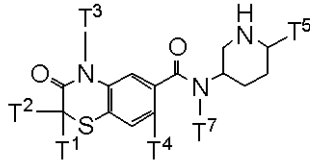
10

20

30

40

【化 8 5】



No.	T ¹	T ²	T ³	T ⁴	T ⁵	T ⁷	No.	T ¹	T ²	T ³	T ⁴	T ⁵	T ⁷
815	Q468		Q427	Q148	Q223	Q236	837	Q468		Q427	Q148	H	Q236
816	Q149	Q144	Q427	Q148	Q264	Q236	838	Q149	Q144	Q427	Q148	H	Q236
817	Q11	Q144	Q183	Q148	Q353	Q236	839	Q11	Q144	Q183	Q148	H	Q236
818	Q14	Q145	Q427	Q143	Q215	Q237	840	Q14	Q145	Q427	Q143	H	Q237
819	Q149	Q144	Q186	Q148	Q307	Q416	841	Q149	Q144	Q186	Q148	H	Q416
820	Q144	Q144	Q183	Q148	Q339	Q180	842	Q144	Q144	Q183	Q148	H	Q180
821	Q547		Q427	Q148	Q223	Q236	843	Q547		Q427	Q148	H	Q236
822	Q144	Q144	Q427	Q148	Q264	Q236	844	Q548	Q144	Q183	Q148	H	Q236
823	Q144	Q145	Q427	Q144	Q353	Q236	845	Q144	Q145	Q427	Q144	H	Q236
824	Q2	Q144	Q445	Q148	Q215	Q236	846	Q2	Q144	Q445	Q148	H	Q236
825	Q182	Q144	Q427	Q148	Q307	Q236	847	Q182	Q144	Q427	Q148	H	Q236
826	Q473		Q427	Q148	Q223	Q236	848	Q473		Q427	Q148	H	Q236
827	Q469		Q427	Q148	Q264	Q236	849	Q469		Q427	Q148	H	Q236
828	Q467		Q183	Q148	Q353	Q236	850	Q467		Q183	Q148	H	Q236
829	Q496		Q427	Q143	Q215	Q237	851	Q496		Q427	Q143	H	Q237
830	Q461	Q144	Q186	Q148	Q307	Q416	852	Q461	Q144	Q186	Q148	H	Q416
831	Q465	Q144	Q183	Q148	Q339	Q180	853	Q465	Q144	Q183	Q148	H	Q180
832	Q466		Q427	Q148	Q223	Q236	854	Q466		Q427	Q148	H	Q236
833	Q493	Q144	Q427	Q148	Q264	Q236	855	Q493	Q144	Q427	Q148	H	Q236
834	Q500	Q145	Q427	Q144	Q353	Q236	856	Q500	Q145	Q427	Q144	H	Q236
835	Q135	Q144	Q445	Q148	Q215	Q236	857	Q135	Q144	Q445	Q148	H	Q236
836	Q138	Q144	Q427	Q148	Q307	Q236	858	Q138	Q144	Q427	Q148	H	Q236

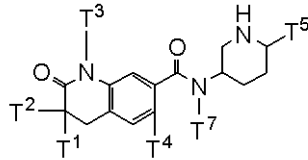
【 0 2 7 4 】

10

20

30

【化 8 6】



No.	T ¹	T ²	T ³	T ⁴	T ⁵	T ⁷	No.	T ¹	T ²	T ³	T ⁴	T ⁵	T ⁷
859	Q468		Q427	Q148	Q223	Q236	881	Q468		Q427	Q148	H	Q236
860	Q149	Q144	Q427	Q148	Q264	Q236	882	Q149	Q144	Q427	Q148	H	Q236
861	Q11	Q144	Q183	Q148	Q353	Q236	883	Q11	Q144	Q183	Q148	H	Q236
862	Q14	Q145	Q427	Q143	Q215	Q237	884	Q14	Q145	Q427	Q143	H	Q237
863	Q149	Q144	Q186	Q148	Q307	Q416	885	Q149	Q144	Q186	Q148	H	Q416
864	Q144	Q144	Q183	Q148	Q339	Q180	886	Q144	Q144	Q183	Q148	H	Q180
865	Q547		Q427	Q148	Q223	Q236	887	Q547		Q427	Q148	H	Q236
866	Q144	Q144	Q427	Q148	Q264	Q236	888	Q144	Q144	Q427	Q148	H	Q236
867	Q144	Q145	Q427	Q144	Q353	Q236	889	Q144	Q145	Q427	Q144	H	Q236
868	Q2	Q144	Q445	Q148	Q215	Q236	890	Q2	Q144	Q445	Q148	H	Q236
869	Q182	Q144	Q427	Q148	Q307	Q236	891	Q182	Q144	Q427	Q148	H	Q236
870	Q473		Q427	Q148	Q223	Q236	892	Q473		Q427	Q148	H	Q236
871	Q469		Q427	Q148	Q264	Q236	893	Q469		Q427	Q148	H	Q236
872	Q467		Q183	Q148	Q353	Q236	894	Q467		Q183	Q148	H	Q236
873	Q496		Q427	Q143	Q215	Q237	895	Q496		Q427	Q143	H	Q237
874	Q461	Q144	Q186	Q148	Q307	Q416	896	Q461	Q144	Q186	Q148	H	Q416
875	Q465	Q144	Q183	Q148	Q339	Q180	897	Q465	Q144	Q183	Q148	H	Q180
876	Q466		Q427	Q148	Q223	Q236	898	Q466		Q427	Q148	H	Q236
877	Q493	Q144	Q427	Q148	Q264	Q236	899	Q493	Q144	Q427	Q148	H	Q236
878	Q500	Q145	Q427	Q144	Q353	Q236	900	Q500	Q145	Q427	Q144	H	Q236
879	Q135	Q144	Q445	Q148	Q215	Q236	901	Q135	Q144	Q445	Q148	H	Q236
880	Q138	Q144	Q427	Q148	Q307	Q236	902	Q138	Q144	Q427	Q148	H	Q236

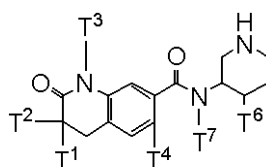
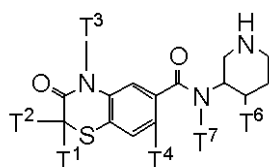
【 0 2 7 5】

10

20

30

【化 8 7】



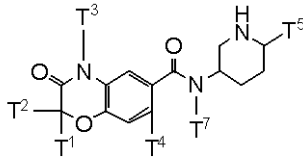
No.	T ¹	T ²	T ³	T ⁴	T ⁶	T ⁷	No.	T ¹	T ²	T ³	T ⁴	T ⁶	T ⁷
903	Q468		Q427	Q148	Q292	Q236	918	Q468		Q427	Q148	Q292	Q236
904	Q149	Q144	Q427	Q148	Q293	Q236	919	Q149	Q144	Q427	Q148	Q293	Q236
905	Q11	Q144	Q183	Q148	Q294	Q144	920	Q11	Q144	Q183	Q148	Q294	Q144
906	Q14	Q145	Q427	Q143	Q295	Q145	921	Q14	Q145	Q427	Q143	Q295	Q145
907	Q149	Q144	Q186	Q148	Q297	Q145	922	Q149	Q144	Q186	Q148	Q297	Q145
908	Q144	Q144	Q183	Q148	Q298	Q180	923	Q144	Q144	Q183	Q148	Q298	Q180
909	Q547		Q427	Q148	Q299	Q180	924	Q547		Q427	Q148	Q299	Q180
910	Q144	Q144	Q427	Q148	Q330	Q419	925	Q144	Q144	Q427	Q148	Q330	Q419
911	Q144	Q145	Q427	Q144	Q331	Q236	926	Q144	Q145	Q427	Q144	Q331	Q236
912	Q2	Q144	Q445	Q148	Q332	Q236	927	Q2	Q144	Q445	Q148	Q332	Q236
913	Q182	Q144	Q427	Q148	Q333	Q144	928	Q182	Q144	Q427	Q148	Q333	Q144
914	Q473		Q427	Q148	Q335	Q145	929	Q473		Q427	Q148	Q335	Q145
915	Q469		Q427	Q148	Q336	Q145	930	Q469		Q427	Q148	Q336	Q145
916	Q467		Q183	Q148	Q337	Q180	931	Q467		Q183	Q148	Q337	Q180
917	Q496		Q427	Q143	Q387	Q180	932	Q496		Q427	Q143	Q387	Q180

【 0 2 7 6 】

10

20

【化 8 8】



No.	T ¹	T ²	T ³	T ⁴	T ⁵	T ⁷	No.	T ¹	T ²	T ³	T ⁴	T ⁵	T ⁷
933	Q468		Q281	Q148	Q223	Q236	970	Q468		Q281	Q148	H	Q236
934	Q149	Q144	Q282	Q148	Q264	Q236	971	Q149	Q144	Q282	Q148	H	Q236
935	Q11	Q144	Q284	Q148	Q353	Q236	972	Q11	Q144	Q284	Q148	H	Q236
936	Q14	Q145	Q378	Q143	Q215	Q236	973	Q14	Q145	Q378	Q143	H	Q236
937	Q149	Q144	Q379	Q148	Q307	Q236	974	Q149	Q144	Q379	Q148	H	Q236
938	Q144	Q144	Q380	Q148	Q339	Q236	975	Q144	Q144	Q380	Q148	H	Q236
939	Q547		Q381	Q148	Q223	Q236	976	Q547		Q381	Q148	H	Q236
940	Q144	Q144	Q382	Q148	Q264	Q180	977	Q144	Q144	Q382	Q148	H	Q180
941	Q144	Q145	Q383	Q144	Q353	Q236	978	Q144	Q145	Q383	Q144	H	Q236
942	Q2	Q144	Q384	Q148	Q215	Q236	979	Q2	Q144	Q384	Q148	H	Q236
943	Q182	Q144	Q385	Q148	Q307	Q236	980	Q182	Q144	Q385	Q148	H	Q236
944	Q468		Q386	Q148	Q223	Q416	981	Q468		Q386	Q148	H	Q416
945	Q149	Q144	Q420	Q148	Q264	Q236	982	Q149	Q144	Q420	Q148	H	Q236
946	Q11	Q144	Q421	Q148	Q353	Q236	983	Q11	Q144	Q421	Q148	H	Q236
947	Q14	Q145	Q422	Q143	Q215	Q236	984	Q14	Q145	Q422	Q143	H	Q236
948	Q149	Q144	Q423	Q148	Q307	Q236	985	Q149	Q144	Q423	Q148	H	Q236
949	Q144	Q144	Q424	Q148	Q339	Q416	986	Q144	Q144	Q424	Q148	H	Q416
950	Q547		Q425	Q148	Q223	Q180	987	Q547		Q425	Q148	H	Q180
951	Q144	Q144	Q426	Q148	Q264	Q236	988	Q144	Q144	Q426	Q148	H	Q236
952	Q144	Q145	Q428	Q144	Q353	Q236	989	Q144	Q145	Q428	Q144	H	Q236
953	Q2	Q144	Q429	Q148	Q215	Q236	990	Q2	Q144	Q429	Q148	H	Q236
954	Q182	Q144	Q430	Q148	Q307	Q236	991	Q182	Q144	Q430	Q148	H	Q236
955	Q468		Q431	Q148	Q223	Q236	992	Q468		Q431	Q148	H	Q236
956	Q149	Q144	Q432	Q148	Q264	Q236	993	Q149	Q144	Q432	Q148	H	Q236
957	Q11	Q144	Q433	Q148	Q353	Q236	994	Q11	Q144	Q433	Q148	H	Q236
958	Q14	Q145	Q434	Q143	Q215	Q236	995	Q14	Q145	Q434	Q143	H	Q236
959	Q149	Q144	Q435	Q148	Q307	Q236	996	Q149	Q144	Q435	Q148	H	Q236
960	Q144	Q144	Q436	Q148	Q339	Q180	997	Q144	Q144	Q436	Q148	H	Q180
961	Q11	Q144	Q437	Q148	Q353	Q236	998	Q11	Q144	Q437	Q148	H	Q236
962	Q14	Q145	Q438	Q143	Q215	Q236	999	Q14	Q145	Q438	Q143	H	Q236
963	Q149	Q144	Q439	Q148	Q307	Q236	1000	Q149	Q144	Q439	Q148	H	Q236
964	Q144	Q144	Q440	Q148	Q339	Q416	1001	Q144	Q144	Q440	Q148	H	Q416
965	Q547		Q441	Q148	Q223	Q236	1002	Q547		Q441	Q148	H	Q236
966	Q144	Q144	Q442	Q148	Q264	Q236	1003	Q144	Q144	Q442	Q148	H	Q236
967	Q144	Q145	Q443	Q144	Q353	Q416	1004	Q144	Q145	Q443	Q144	H	Q416
968	Q2	Q144	Q444	Q148	Q215	Q236	1005	Q2	Q144	Q444	Q148	H	Q236
969	Q182	Q144	Q446	Q148	Q307	Q416	1006	Q182	Q144	Q446	Q148	H	Q416

【 0 2 7 7 】

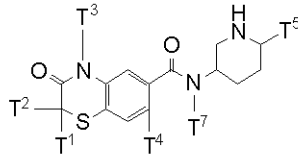
10

20

30

40

【化 8 9】



No.	T ¹	T ²	T ³	T ⁴	T ⁵	T ⁷	No.	T ¹	T ²	T ³	T ⁴	T ⁵	T ⁷
1007	Q468		Q281	Q148	Q223	Q236	1044	Q468		Q281	Q148	H	Q236
1008	Q149	Q144	Q282	Q148	Q264	Q236	1045	Q149	Q144	Q282	Q148	H	Q236
1009	Q11	Q144	Q284	Q148	Q353	Q236	1046	Q11	Q144	Q284	Q148	H	Q236
1010	Q14	Q145	Q378	Q143	Q215	Q236	1047	Q14	Q145	Q378	Q143	H	Q236
1011	Q149	Q144	Q379	Q148	Q307	Q236	1048	Q149	Q144	Q379	Q148	H	Q236
1012	Q144	Q144	Q380	Q148	Q339	Q236	1049	Q144	Q144	Q380	Q148	H	Q236
1013	Q547		Q381	Q148	Q223	Q236	1050	Q547		Q381	Q148	H	Q236
1014	Q144	Q144	Q382	Q148	Q264	Q180	1051	Q144	Q144	Q382	Q148	H	Q180
1015	Q144	Q145	Q383	Q144	Q353	Q236	1052	Q144	Q145	Q383	Q144	H	Q236
1016	Q2	Q144	Q384	Q148	Q215	Q236	1053	Q2	Q144	Q384	Q148	H	Q236
1017	Q182	Q144	Q385	Q148	Q307	Q236	1054	Q182	Q144	Q385	Q148	H	Q236
1018	Q468		Q386	Q148	Q223	Q416	1055	Q468		Q386	Q148	H	Q416
1019	Q149	Q144	Q420	Q148	Q264	Q236	1056	Q149	Q144	Q420	Q148	H	Q236
1020	Q11	Q144	Q421	Q148	Q353	Q236	1057	Q11	Q144	Q421	Q148	H	Q236
1021	Q14	Q145	Q422	Q143	Q215	Q236	1058	Q14	Q145	Q422	Q143	H	Q236
1022	Q149	Q144	Q423	Q148	Q307	Q236	1059	Q149	Q144	Q423	Q148	H	Q236
1023	Q144	Q144	Q424	Q148	Q339	Q416	1060	Q144	Q144	Q424	Q148	H	Q416
1024	Q547		Q425	Q148	Q223	Q180	1061	Q547		Q425	Q148	H	Q180
1025	Q144	Q144	Q426	Q148	Q264	Q236	1062	Q144	Q144	Q426	Q148	H	Q236
1026	Q144	Q145	Q428	Q144	Q353	Q236	1063	Q144	Q145	Q428	Q144	H	Q236
1027	Q2	Q144	Q429	Q148	Q215	Q236	1064	Q2	Q144	Q429	Q148	H	Q236
1028	Q182	Q144	Q430	Q148	Q307	Q236	1065	Q182	Q144	Q430	Q148	H	Q236
1029	Q468		Q431	Q148	Q223	Q236	1066	Q468		Q431	Q148	H	Q236
1030	Q149	Q144	Q432	Q148	Q264	Q236	1067	Q149	Q144	Q432	Q148	H	Q236
1031	Q11	Q144	Q433	Q148	Q353	Q236	1068	Q11	Q144	Q433	Q148	H	Q236
1032	Q14	Q145	Q434	Q143	Q215	Q236	1069	Q14	Q145	Q434	Q143	H	Q236
1033	Q149	Q144	Q435	Q148	Q307	Q236	1070	Q149	Q144	Q435	Q148	H	Q236
1034	Q144	Q144	Q436	Q148	Q339	Q180	1071	Q144	Q144	Q436	Q148	H	Q180
1035	Q11	Q144	Q437	Q148	Q353	Q236	1072	Q11	Q144	Q437	Q148	H	Q236
1036	Q14	Q145	Q438	Q143	Q215	Q236	1073	Q14	Q145	Q438	Q143	H	Q236
1037	Q149	Q144	Q439	Q148	Q307	Q236	1074	Q149	Q144	Q439	Q148	H	Q236
1038	Q144	Q144	Q440	Q148	Q339	Q416	1075	Q144	Q144	Q440	Q148	H	Q416
1039	Q547		Q441	Q148	Q223	Q236	1076	Q547		Q441	Q148	H	Q236
1040	Q144	Q144	Q442	Q148	Q264	Q236	1077	Q144	Q144	Q442	Q148	H	Q236
1041	Q144	Q145	Q443	Q144	Q353	Q416	1078	Q144	Q145	Q443	Q144	H	Q416
1042	Q2	Q144	Q444	Q148	Q215	Q236	1079	Q2	Q144	Q444	Q148	H	Q236
1043	Q182	Q144	Q446	Q148	Q307	Q416	1080	Q182	Q144	Q446	Q148	H	Q416

【 0 2 7 8 】

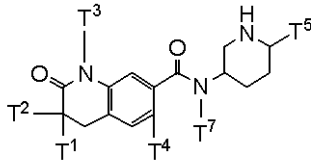
10

20

30

40

【化 9 0】



No.	T ¹	T ²	T ³	T ⁴	T ⁵	T ⁷	No.	T ¹	T ²	T ³	T ⁴	T ⁵	T ⁷
1081	Q468		Q281	Q148	Q223	Q236	1118	Q468		Q281	Q148	H	Q236
1082	Q149	Q144	Q282	Q148	Q264	Q236	1119	Q149	Q144	Q282	Q148	H	Q236
1083	Q11	Q144	Q284	Q148	Q353	Q236	1120	Q11	Q144	Q284	Q148	H	Q236
1084	Q14	Q145	Q378	Q143	Q215	Q236	1121	Q14	Q145	Q378	Q143	H	Q236
1085	Q149	Q144	Q379	Q148	Q307	Q236	1122	Q149	Q144	Q379	Q148	H	Q236
1086	Q144	Q144	Q380	Q148	Q339	Q236	1123	Q144	Q144	Q380	Q148	H	Q236
1087	Q547		Q381	Q148	Q223	Q236	1124	Q547		Q381	Q148	H	Q236
1088	Q144	Q144	Q382	Q148	Q264	Q180	1125	Q144	Q144	Q382	Q148	H	Q180
1089	Q144	Q145	Q383	Q144	Q353	Q236	1126	Q144	Q145	Q383	Q144	H	Q236
1090	Q2	Q144	Q384	Q148	Q215	Q236	1127	Q2	Q144	Q384	Q148	H	Q236
1091	Q182	Q144	Q385	Q148	Q307	Q236	1128	Q182	Q144	Q385	Q148	H	Q236
1092	Q468		Q386	Q148	Q223	Q416	1129	Q468		Q386	Q148	H	Q416
1093	Q149	Q144	Q420	Q148	Q264	Q236	1130	Q149	Q144	Q420	Q148	H	Q236
1094	Q11	Q144	Q421	Q148	Q353	Q236	1131	Q11	Q144	Q421	Q148	H	Q236
1095	Q14	Q145	Q422	Q143	Q215	Q236	1132	Q14	Q145	Q422	Q143	H	Q236
1096	Q149	Q144	Q423	Q148	Q307	Q236	1133	Q149	Q144	Q423	Q148	H	Q236
1097	Q144	Q144	Q424	Q148	Q339	Q416	1134	Q144	Q144	Q424	Q148	H	Q416
1098	Q547		Q425	Q148	Q223	Q180	1135	Q547		Q425	Q148	H	Q180
1099	Q144	Q144	Q426	Q148	Q264	Q236	1136	Q144	Q144	Q426	Q148	H	Q236
1100	Q144	Q145	Q428	Q144	Q353	Q236	1137	Q144	Q145	Q428	Q144	H	Q236
1101	Q2	Q144	Q429	Q148	Q215	Q236	1138	Q2	Q144	Q429	Q148	H	Q236
1102	Q182	Q144	Q430	Q148	Q307	Q236	1139	Q182	Q144	Q430	Q148	H	Q236
1103	Q468		Q431	Q148	Q223	Q236	1140	Q468		Q431	Q148	H	Q236
1104	Q149	Q144	Q432	Q148	Q264	Q236	1141	Q149	Q144	Q432	Q148	H	Q236
1105	Q11	Q144	Q433	Q148	Q353	Q236	1142	Q11	Q144	Q433	Q148	H	Q236
1106	Q14	Q145	Q434	Q143	Q215	Q236	1143	Q14	Q145	Q434	Q143	H	Q236
1107	Q149	Q144	Q435	Q148	Q307	Q236	1144	Q149	Q144	Q435	Q148	H	Q236
1108	Q144	Q144	Q436	Q148	Q339	Q180	1145	Q144	Q144	Q436	Q148	H	Q180
1109	Q11	Q144	Q437	Q148	Q353	Q236	1146	Q11	Q144	Q437	Q148	H	Q236
1110	Q14	Q145	Q438	Q143	Q215	Q236	1147	Q14	Q145	Q438	Q143	H	Q236
1111	Q149	Q144	Q439	Q148	Q307	Q236	1148	Q149	Q144	Q439	Q148	H	Q236
1112	Q144	Q144	Q440	Q148	Q339	Q416	1149	Q144	Q144	Q440	Q148	H	Q416
1113	Q547		Q441	Q148	Q223	Q236	1150	Q547		Q441	Q148	H	Q236
1114	Q144	Q144	Q442	Q148	Q264	Q236	1151	Q144	Q144	Q442	Q148	H	Q236
1115	Q144	Q145	Q443	Q144	Q353	Q416	1152	Q144	Q145	Q443	Q144	H	Q416
1116	Q2	Q144	Q444	Q148	Q215	Q236	1153	Q2	Q144	Q444	Q148	H	Q236
1117	Q182	Q144	Q446	Q148	Q307	Q416	1154	Q182	Q144	Q446	Q148	H	Q416

【 0 2 7 9】

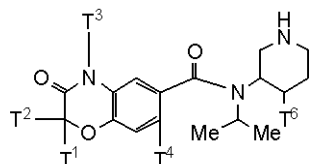
10

20

30

40

【化 9 1】



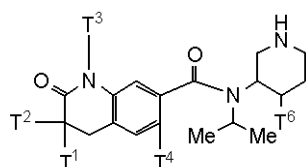
No.	T ¹	T ²	T ³	T ⁴	T ⁶	No.	T ¹	T ²	T ³	T ⁴	T ⁶
1155	Q468		Q428	Q148	Q292	1170		Q547	Q428	Q147	Q388
1156	Q144	Q144	Q428	Q148	Q293	1171	Q144	Q144	Q428	Q148	Q389
1157	Q149	Q144	Q428	Q148	Q294	1172	Q285	Q144	Q428	Q148	Q391
1158	Q144	Q144	Q428	Q143	Q295	1173	Q144	Q144	Q428	Q148	Q392
1159	Q149	Q144	Q430	Q148	Q297	1174	Q144	Q144	Q430	Q148	Q393
1160	Q144	Q144	Q430	Q148	Q298	1175	Q11	Q144	Q430	Q148	Q394
1161	Q547		Q430	Q148	Q299	1176		Q468	Q430	Q148	Q395
1162	Q144	Q144	Q425	Q148	Q330	1177	Q144	Q144	Q425	Q147	Q396
1163	Q144	Q144	Q425	Q144	Q331	1178	Q144	Q145	Q425	Q148	Q397
1164	Q2	Q144	Q425	Q148	Q332	1179	Q144	Q144	Q425	Q148	Q398
1165	Q182	Q144	Q437	Q148	Q333	1180		Q468	Q437	Q148	Q399
1166	Q144	Q144	Q437	Q148	Q335	1181	Q144	Q144	Q437	Q148	Q400
1167	Q103	Q144	Q437	Q262	Q336	1182	Q176	Q144	Q437	Q148	Q401
1168	Q2	Q144	Q428	Q148	Q337	1183	Q11	Q144	Q428	Q148	Q402
1169	Q144	Q144	Q428	Q148	Q387	1184	Q144	Q144	Q428	Q148	Q403

【 0 2 8 0】

10

20

【化 9 2】



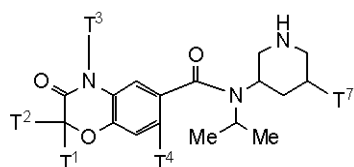
No.	T ¹	T ²	T ³	T ⁴	T ⁶	No.	T ¹	T ²	T ³	T ⁴	T ⁶
1185	Q468	Q428	Q148	Q292	1200	Q547	Q428	Q147	Q388		
1186	Q144	Q144	Q428	Q148	1201	Q144	Q144	Q428	Q148	Q389	
1187	Q149	Q144	Q428	Q148	1202	Q285	Q144	Q428	Q148	Q391	
1188	Q144	Q144	Q428	Q143	1203	Q144	Q144	Q428	Q148	Q392	
1189	Q149	Q144	Q430	Q148	1204	Q144	Q144	Q430	Q148	Q393	
1190	Q144	Q144	Q430	Q148	1205	Q11	Q144	Q430	Q148	Q394	
1191	Q547	Q430	Q148	Q299	1206	Q468	Q430	Q148	Q395		
1192	Q144	Q144	Q425	Q148	1207	Q144	Q144	Q425	Q147	Q396	
1193	Q144	Q144	Q425	Q144	1208	Q144	Q145	Q425	Q148	Q397	
1194	Q2	Q144	Q425	Q148	1209	Q144	Q144	Q425	Q148	Q398	
1195	Q182	Q144	Q437	Q148	1210	Q468	Q437	Q148	Q399		
1196	Q144	Q144	Q437	Q148	1211	Q144	Q144	Q437	Q148	Q400	
1197	Q103	Q144	Q437	Q262	1212	Q176	Q144	Q437	Q148	Q401	
1198	Q2	Q144	Q428	Q148	1213	Q11	Q144	Q428	Q148	Q402	
1199	Q144	Q144	Q428	Q148	1214	Q144	Q144	Q428	Q148	Q403	

【 0 2 8 1】

10

20

【化 9 3】



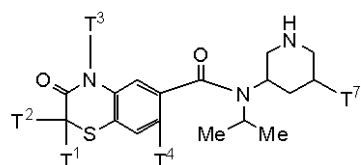
No.	T ¹	T ²	T ³	T ⁴	T ⁷	No.	T ¹	T ²	T ³	T ⁴	T ⁷
1215	Q468		Q183	Q148	Q223	1230	Q547		Q183	Q147	Q314
1216	Q144	Q144	Q186	Q148	Q204	1231	Q144	Q144	Q186	Q148	Q307
1217	Q149	Q144	Q183	Q148	Q210	1232	Q285	Q144	Q183	Q148	Q322
1218	Q144	Q144	Q183	Q143	Q212	1233	Q144	Q144	Q183	Q148	Q327
1219	Q149	Q144	Q186	Q148	Q227	1234	Q144	Q144	Q186	Q148	Q344
1220	Q144	Q144	Q183	Q148	Q228	1235	Q11	Q144	Q183	Q148	Q368
1221	Q547		Q427	Q148	Q219	1236	Q468		Q427	Q148	Q376
1222	Q144	Q144	Q445	Q148	Q220	1237	Q144	Q144	Q445	Q147	Q353
1223	Q144	Q144	Q427	Q144	Q219	1238	Q144	Q145	Q427	Q148	Q361
1224	Q2	Q144	Q445	Q148	Q221	1239	Q144	Q144	Q445	Q148	Q338
1225	Q182	Q144	Q427	Q148	Q205	1240	Q468		Q427	Q148	Q349
1226	Q144	Q144	Q427	Q148	Q195	1241	Q144	Q144	Q427	Q148	Q318
1227	Q103	Q144	Q427	Q262	Q234	1242	Q176	Q144	Q427	Q148	Q366
1228	Q2	Q144	Q186	Q148	Q235	1243	Q11	Q144	Q186	Q148	Q123
1229	Q144	Q144	Q186	Q148	Q200	1244	Q144	Q144	Q186	Q148	Q323

【 0 2 8 2 】

10

20

【化 9 4】



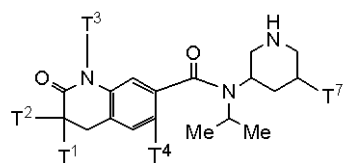
No.	T ¹	T ²	T ³	T ⁴	T ⁷	No.	T ¹	T ²	T ³	T ⁴	T ⁷
1245	Q468		Q183	Q148	Q223	1260		Q547	Q183	Q147	Q314
1246	Q144	Q144	Q186	Q148	Q204	1261	Q144	Q144	Q186	Q148	Q307
1247	Q149	Q144	Q183	Q148	Q210	1262	Q285	Q144	Q183	Q148	Q322
1248	Q144	Q144	Q183	Q143	Q212	1263	Q144	Q144	Q183	Q148	Q327
1249	Q149	Q144	Q186	Q148	Q227	1264	Q144	Q144	Q186	Q148	Q344
1250	Q144	Q144	Q183	Q148	Q228	1265	Q11	Q144	Q183	Q148	Q368
1251	Q547		Q427	Q148	Q219	1266		Q468	Q427	Q148	Q376
1252	Q144	Q144	Q445	Q148	Q220	1267	Q144	Q144	Q445	Q147	Q353
1253	Q144	Q144	Q427	Q144	Q219	1268	Q144	Q145	Q427	Q148	Q361
1254	Q2	Q144	Q445	Q148	Q221	1269	Q144	Q144	Q445	Q148	Q338
1255	Q182	Q144	Q427	Q148	Q205	1270		Q468	Q427	Q148	Q349
1256	Q144	Q144	Q427	Q148	Q195	1271	Q144	Q144	Q427	Q148	Q318
1257	Q103	Q144	Q427	Q262	Q234	1272	Q176	Q144	Q427	Q148	Q366
1258	Q2	Q144	Q186	Q148	Q235	1273	Q11	Q144	Q186	Q148	Q123
1259	Q144	Q144	Q186	Q148	Q200	1274	Q144	Q144	Q186	Q148	Q323

【 0 2 8 3 】

10

20

【化 9 5】



No.	T ¹	T ²	T ³	T ⁴	T ⁷	No.	T ¹	T ²	T ³	T ⁴	T ⁷
1275	Q468		Q183	Q148	Q223	1290		Q547	Q183	Q147	Q314
1276	Q144	Q144	Q186	Q148	Q204	1291	Q144	Q144	Q186	Q148	Q307
1277	Q149	Q144	Q183	Q148	Q210	1292	Q285	Q144	Q183	Q148	Q322
1278	Q144	Q144	Q183	Q143	Q212	1293	Q144	Q144	Q183	Q148	Q327
1279	Q149	Q144	Q186	Q148	Q227	1294	Q144	Q144	Q186	Q148	Q344
1280	Q144	Q144	Q183	Q148	Q228	1295	Q11	Q144	Q183	Q148	Q368
1281	Q547		Q427	Q148	Q219	1296		Q468	Q427	Q148	Q376
1282	Q144	Q144	Q445	Q148	Q220	1297	Q144	Q144	Q445	Q147	Q353
1283	Q144	Q144	Q427	Q144	Q219	1298	Q144	Q145	Q427	Q148	Q361
1284	Q2	Q144	Q445	Q148	Q221	1299	Q144	Q144	Q445	Q148	Q338
1285	Q182	Q144	Q427	Q148	Q205	1300		Q468	Q427	Q148	Q349
1286	Q144	Q144	Q427	Q148	Q195	1301	Q144	Q144	Q427	Q148	Q318
1287	Q103	Q144	Q427	Q262	Q234	1302	Q176	Q144	Q427	Q148	Q366
1288	Q2	Q144	Q186	Q148	Q235	1303	Q11	Q144	Q186	Q148	Q123
1289	Q144	Q144	Q186	Q148	Q200	1304	Q144	Q144	Q186	Q148	Q323

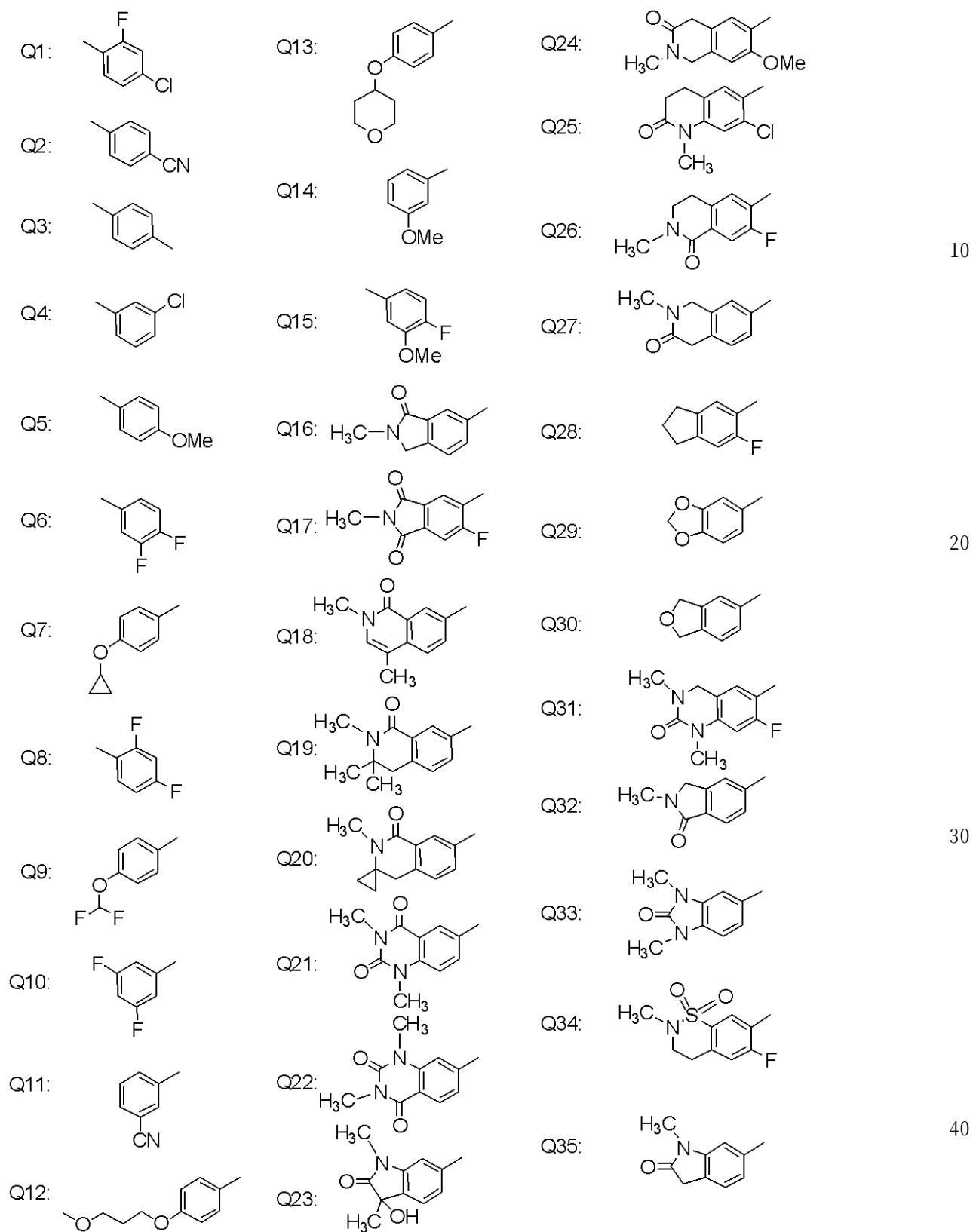
【 0 2 8 4】

前記表における簡略記号は、下記で表される部分構造式からなる群から適宜選択される部分構造を意味する。

10

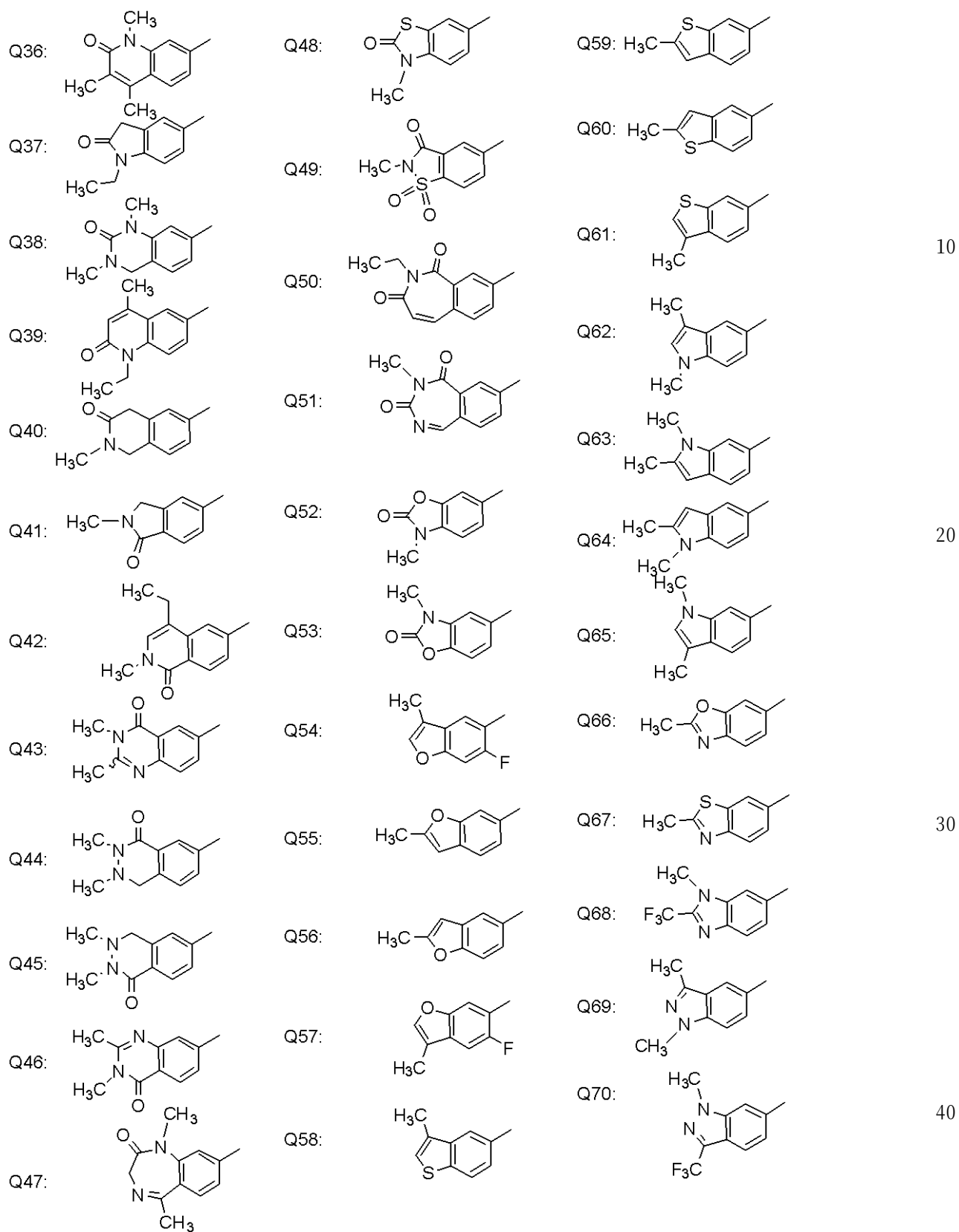
20

【化 9 6】



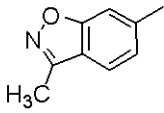
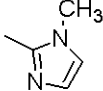
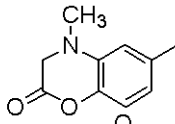
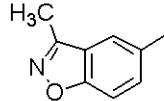
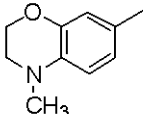
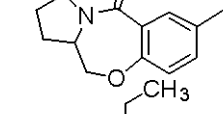
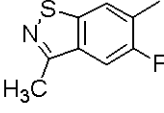
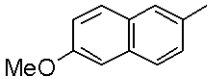
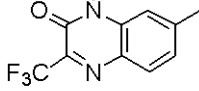
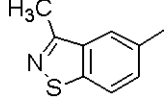
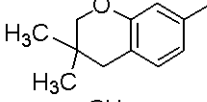
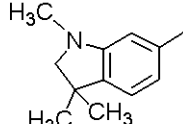
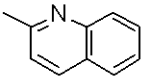
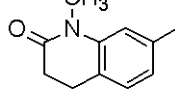
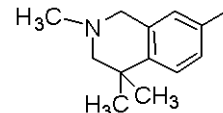
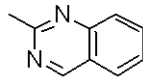
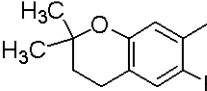
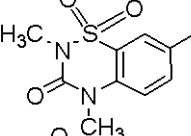
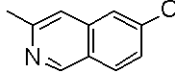
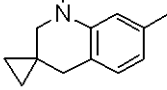
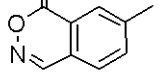
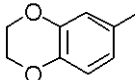
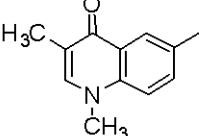
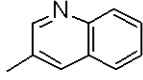
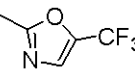
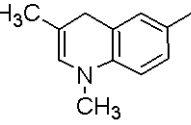
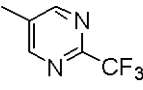
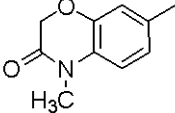
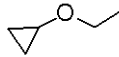
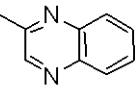
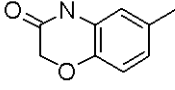
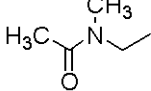
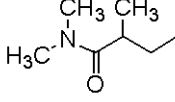
【 0 2 8 5 】

【化 9 7】



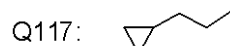
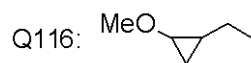
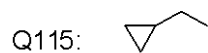
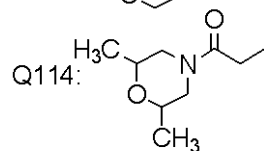
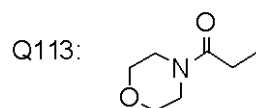
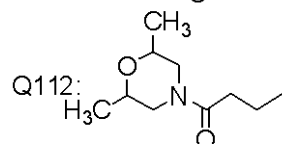
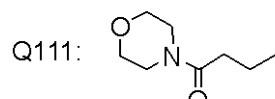
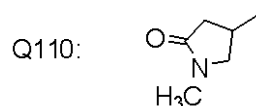
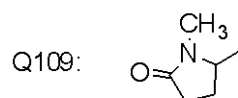
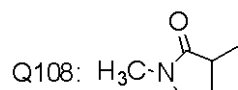
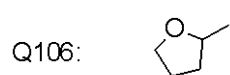
【 0 2 8 6】

【化 9 8】

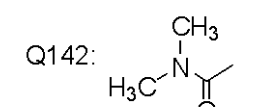
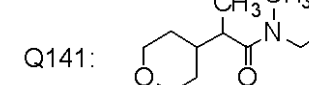
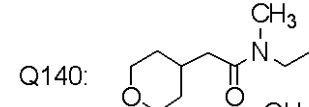
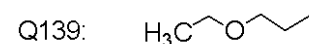
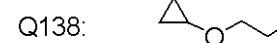
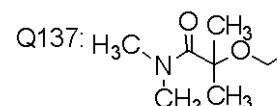
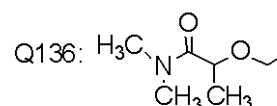
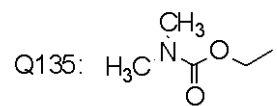
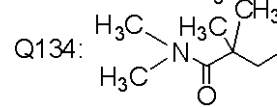
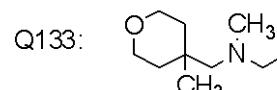
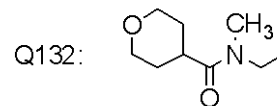
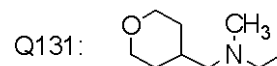
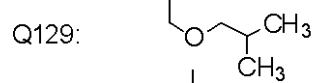
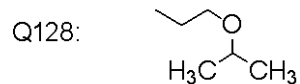
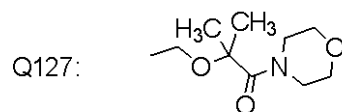
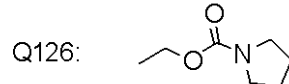
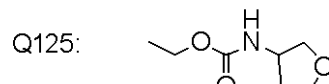
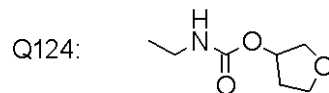
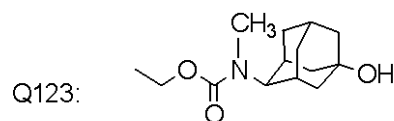
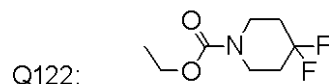
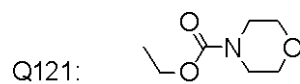
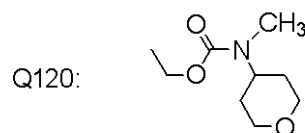
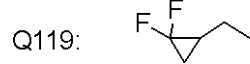
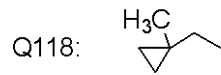
Q71:		Q83:		Q94:		
Q72:		Q84:		Q95:		
Q73:		Q85:		Q96:		10
Q74:		Q86:		Q97:		
Q75:		Q87:		Q98:		
Q76:		Q88:		Q99:		20
Q77:		Q89:		Q100:		
Q78:		Q90:		Q101:		
Q79:		Q91:		Q102:		30
Q80:		Q92:		Q103:		
Q81:		Q93:		Q104:		
Q82:				Q105:		40

【 0 2 8 7】

【化 9 9】



【 0 2 8 8】



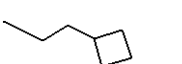
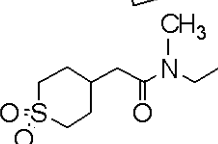
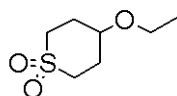
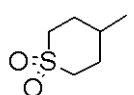
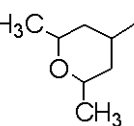
10

20

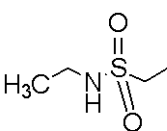
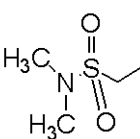
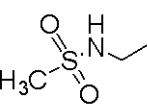
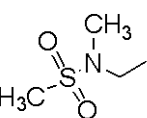
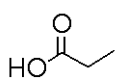
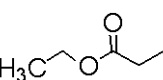
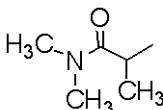
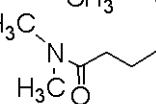
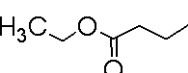
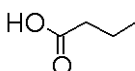
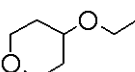
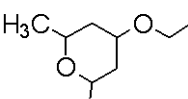
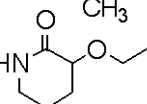
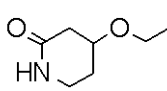
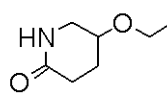
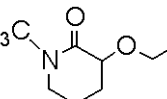
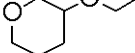
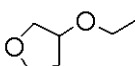
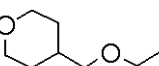
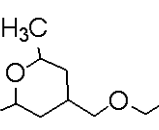
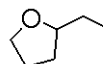
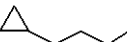
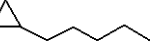
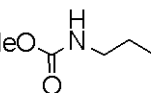
30

40

【化 1 0 0】

Q146: FH_2C Q147: F_2HC Q148: F_3C Q149: $\text{MeO}-$ Q150: $\text{H}_3\text{C}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2\text{CH}_3$ Q151: $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2\text{CH}_3$ Q152: $\text{NC}-\text{CH}_2\text{CH}_3$ Q153: Q154: Q155: Q156: Q157: 

【 0 2 8 9】

Q158: Q159: Q160: Q161: Q162: Q163: Q164: Q165: Q166: Q167: Q168: $\text{NC}-\text{CH}_2\text{CH}_3$ Q169: Q170: Q171: Q172: Q173: Q174: Q175: Q176: Q177: Q178: Q179: Q180: Q181: Q182: $\text{MeO}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ Q183: $\text{MeO}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ Q184: Q185: Q186: 

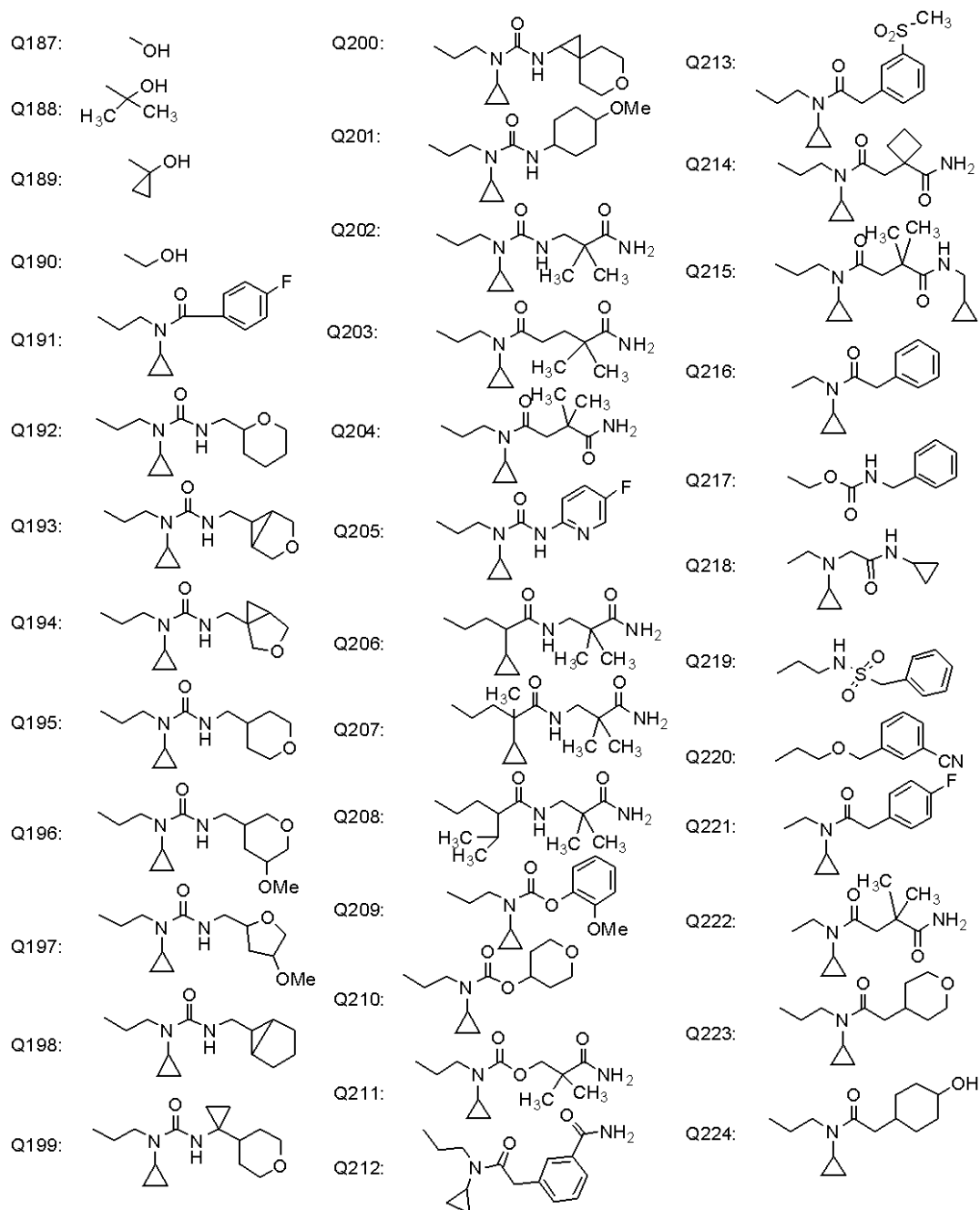
10

20

30

40

【化 1 0 1】



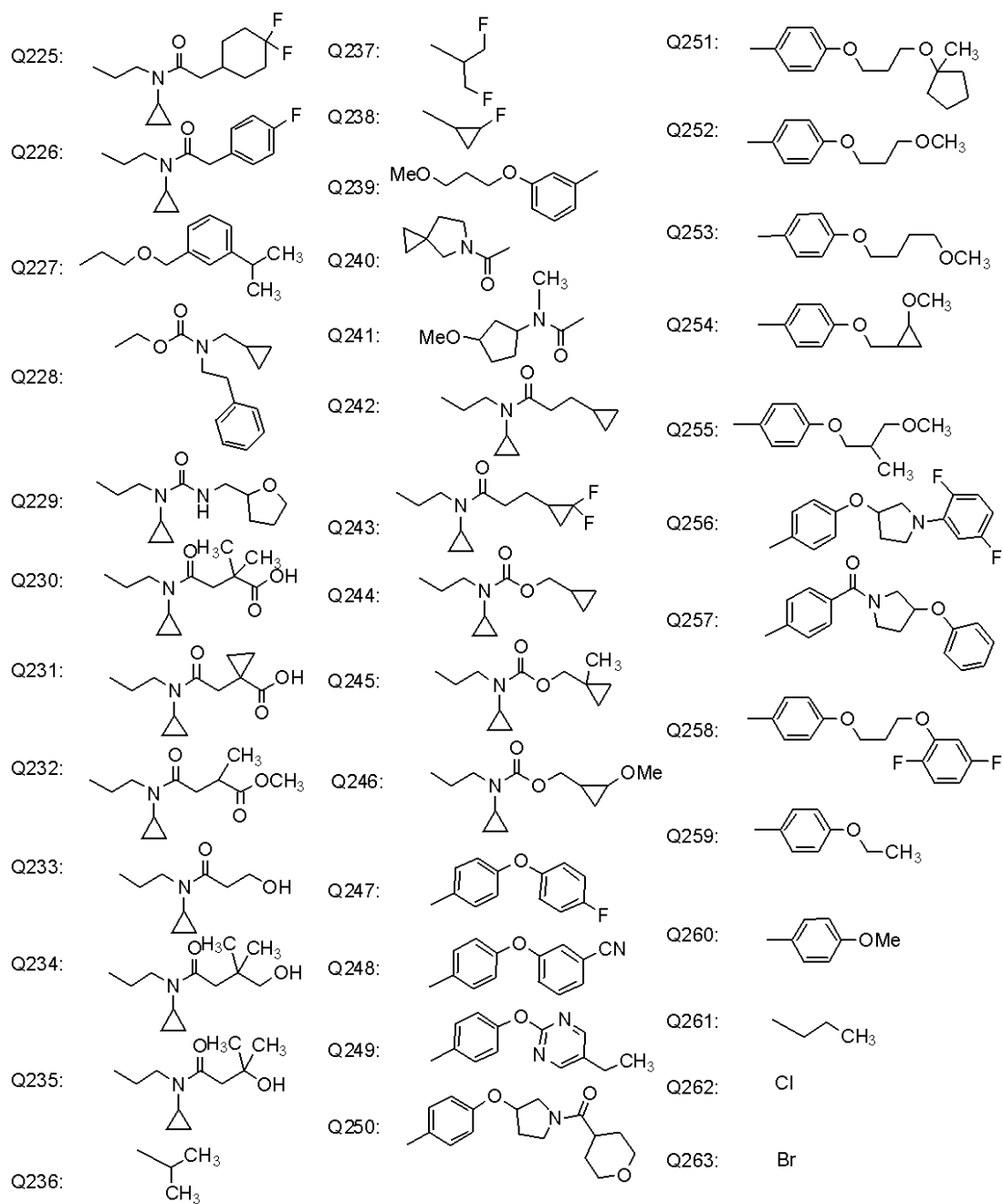
【 0 2 9 0】

10

20

30

【化 1 0 2】



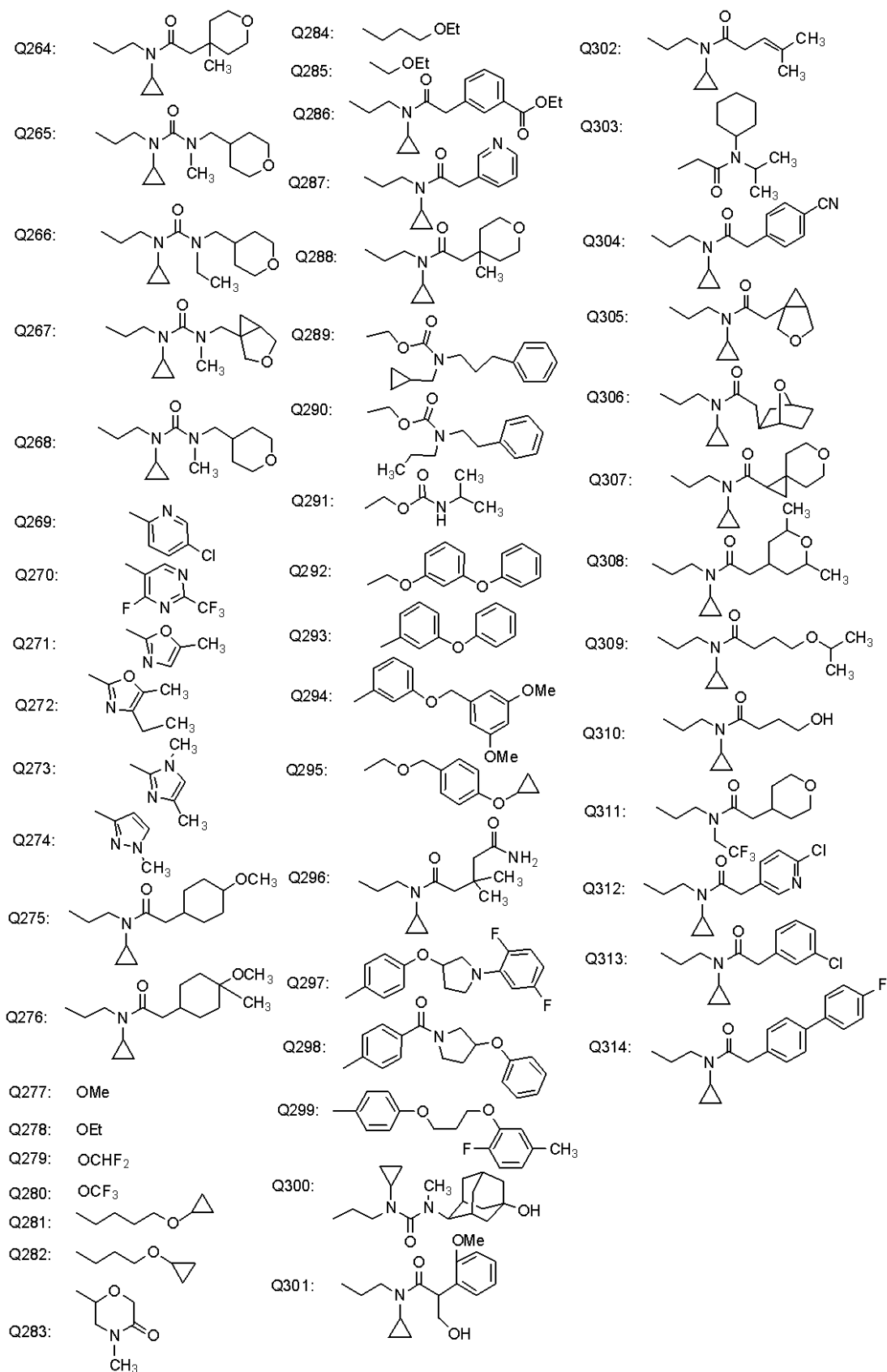
【 0 2 9 1】

10

20

30

【化 1 0 3】



【 0 2 9 2】

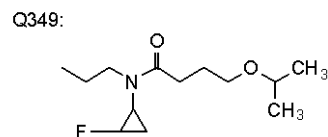
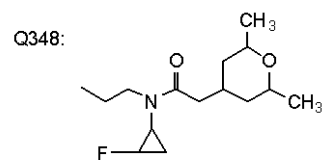
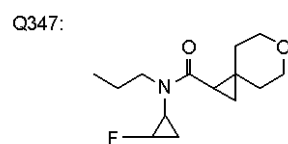
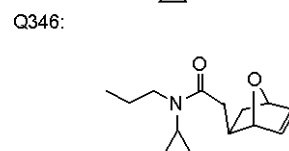
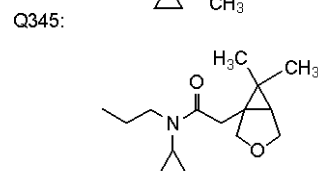
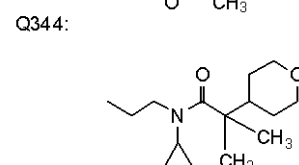
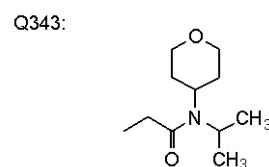
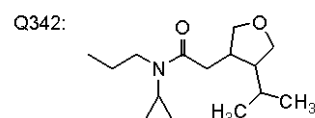
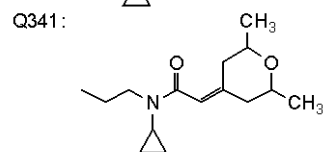
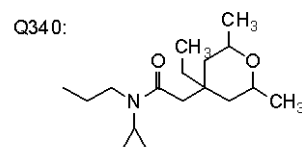
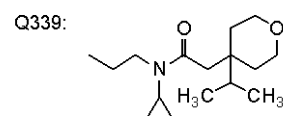
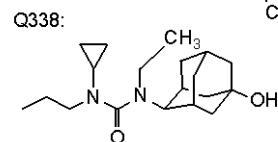
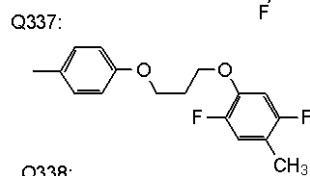
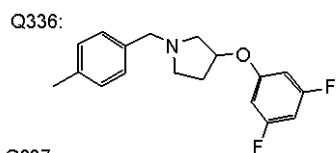
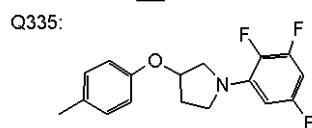
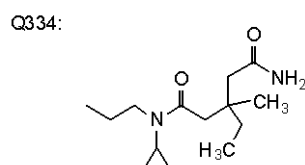
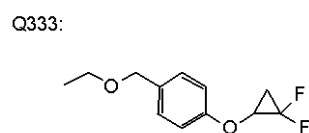
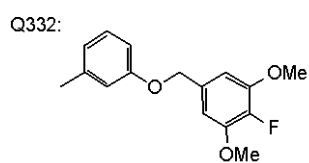
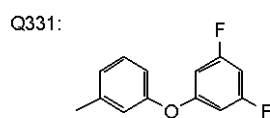
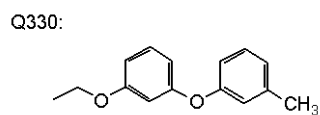
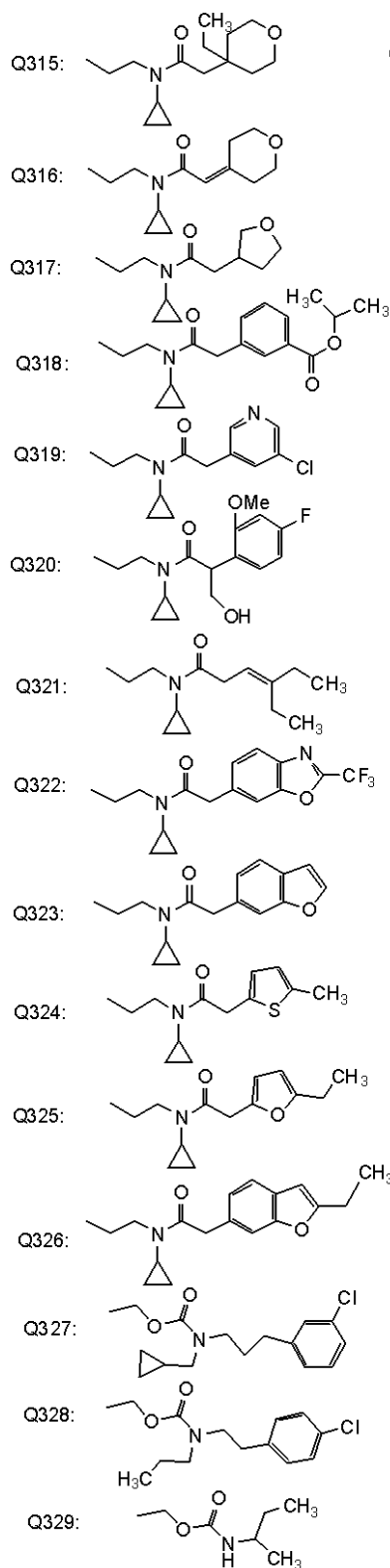
10

20

30

40

【化 1 0 4】



【 0 2 9 3】

10

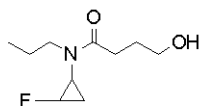
20

30

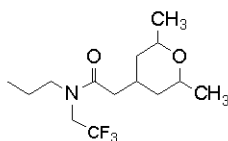
40

【化 1 0 5】

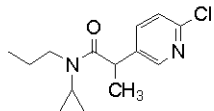
Q350:



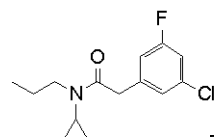
Q351:



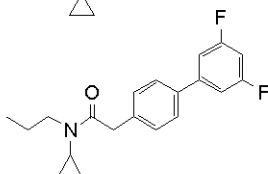
Q352:



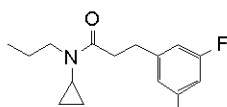
Q353:



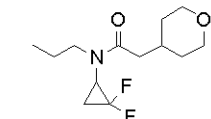
Q354:



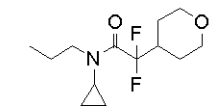
Q355:



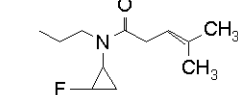
Q356:



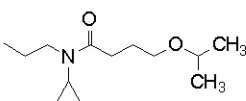
Q357:



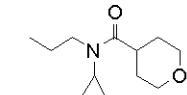
Q358:



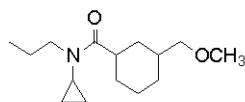
Q359:



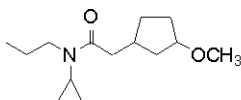
Q360:



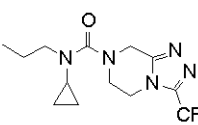
Q361:



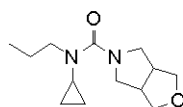
Q362:



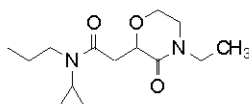
Q363:



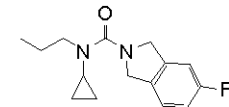
Q364:



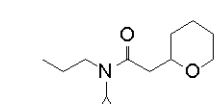
Q365:



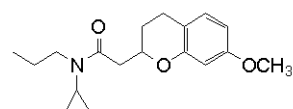
Q366:



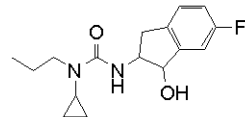
Q367:



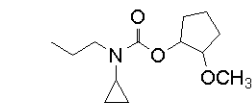
Q368:



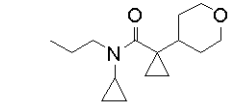
Q369:



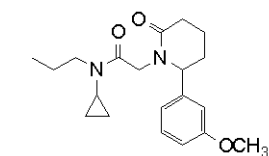
Q370:



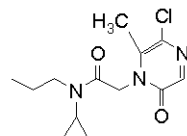
Q371:



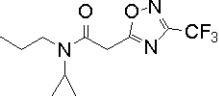
Q372:



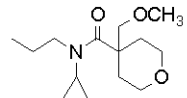
Q373:



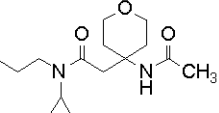
Q374:



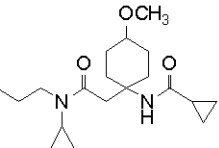
Q375:



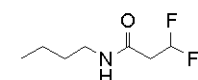
Q376:



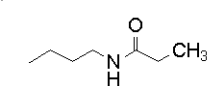
Q377:



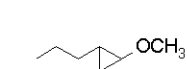
Q378:



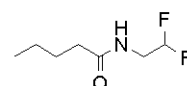
Q379:



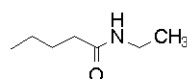
Q380:



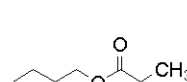
Q381:



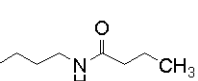
Q382:



Q383:



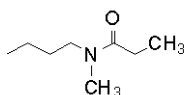
Q384:



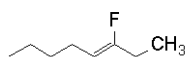
【 0 2 9 4】

【化 1 0 6】

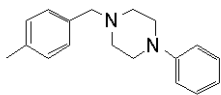
Q385:



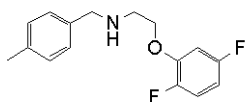
Q386:



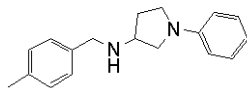
Q387:



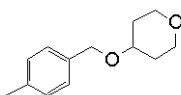
Q388:



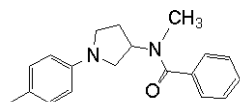
Q389:



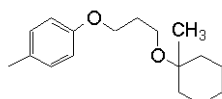
Q390:



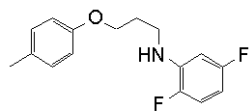
Q391:



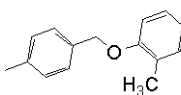
Q392:



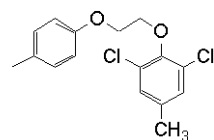
Q393:



Q394:

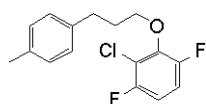


Q395:

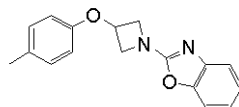


【 0 2 9 5】

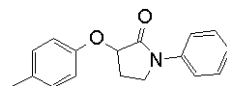
Q396:



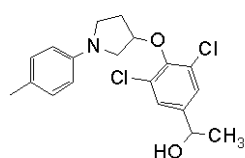
Q397:



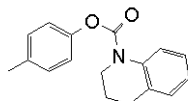
Q398:



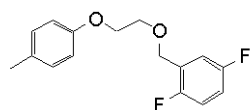
Q399:



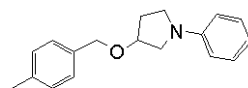
Q400:



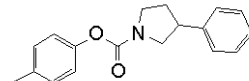
Q401:



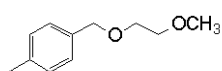
Q402:



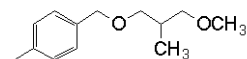
Q403:



Q404:



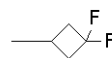
Q405:



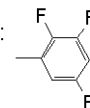
Q406:



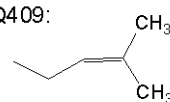
Q407:



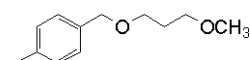
Q408:



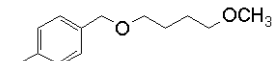
Q409:



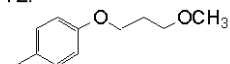
Q410:



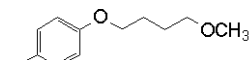
Q411:



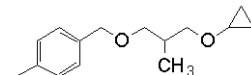
Q412:



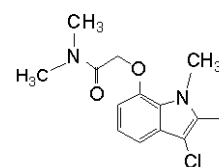
Q413:



Q414:



Q415:



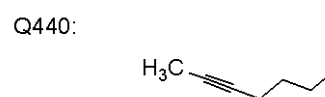
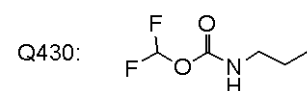
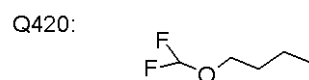
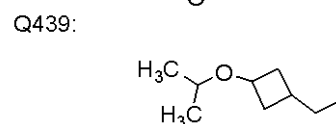
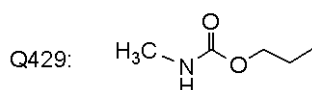
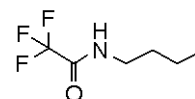
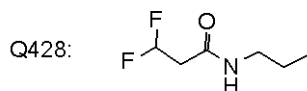
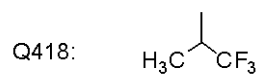
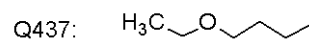
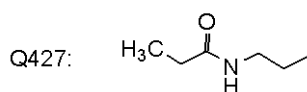
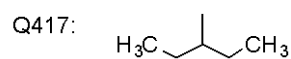
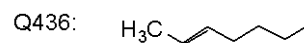
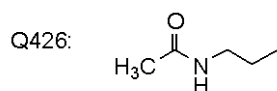
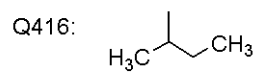
10

20

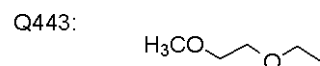
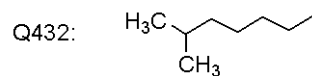
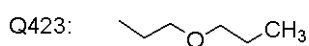
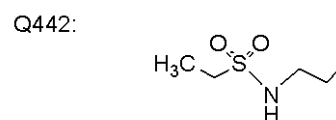
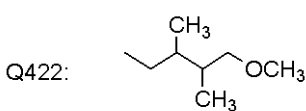
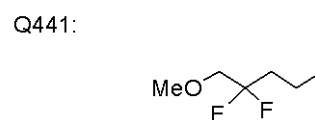
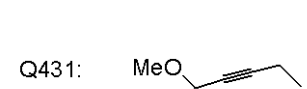
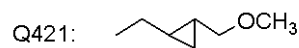
30

40

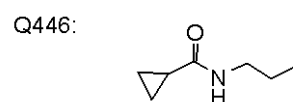
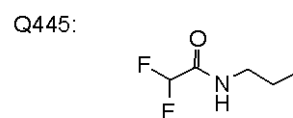
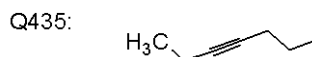
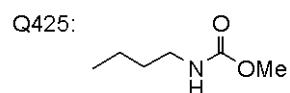
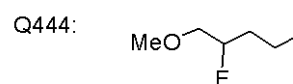
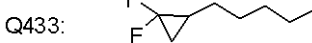
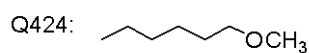
【化 1 0 7】



20



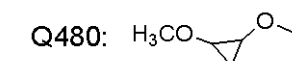
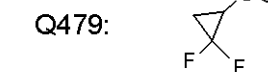
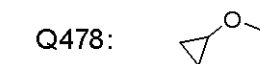
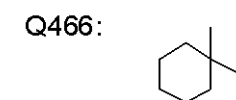
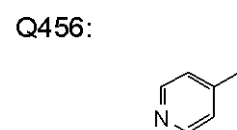
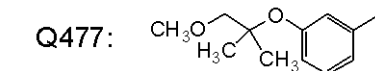
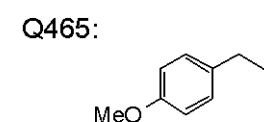
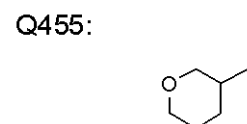
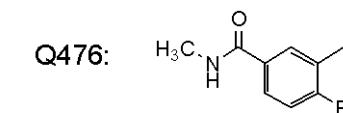
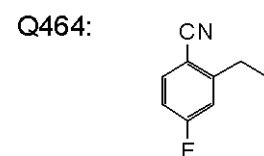
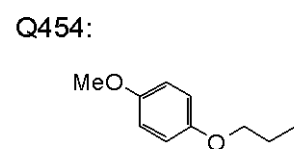
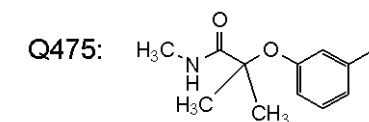
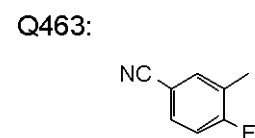
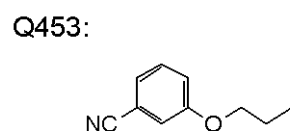
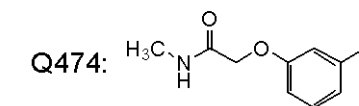
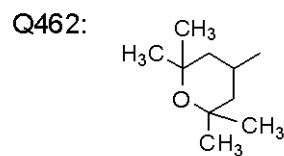
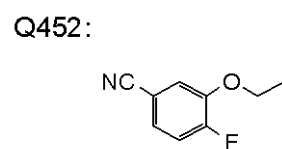
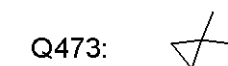
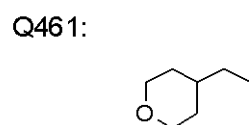
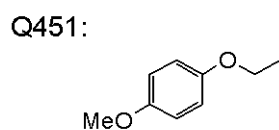
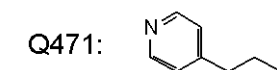
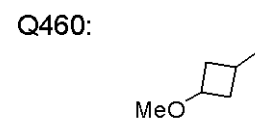
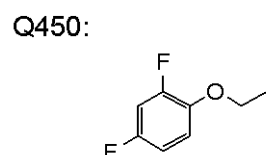
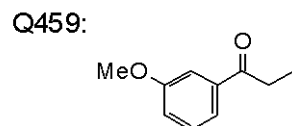
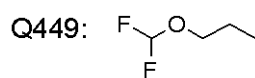
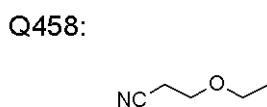
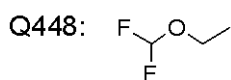
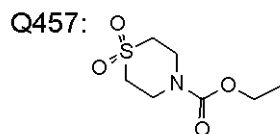
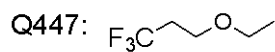
30



40

【 0 2 9 6】

【化 1 0 8】



【 0 2 9 7】

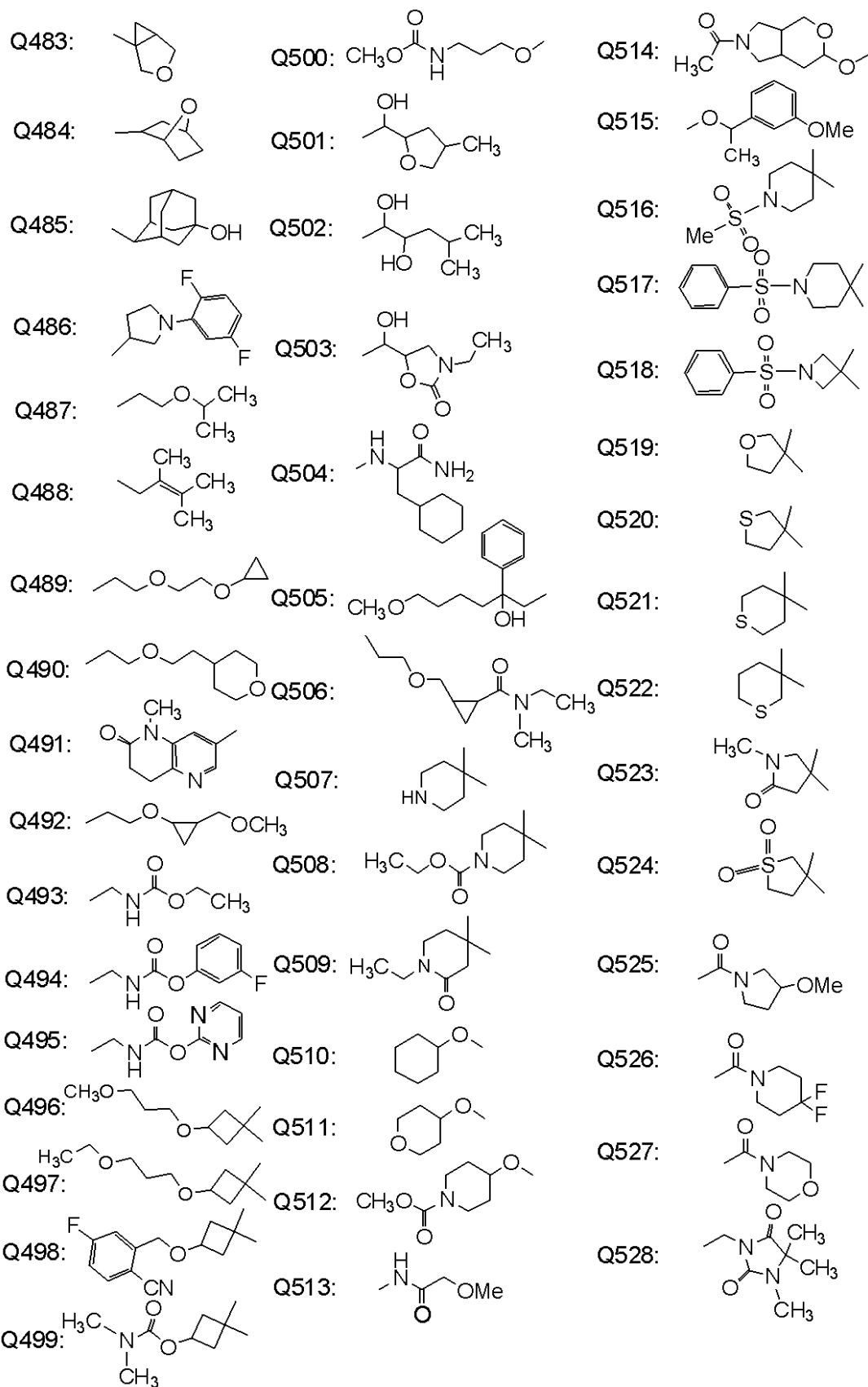
10

20

30

40

【化 1 0 9】



【 0 2 9 8】

【化 1 1 0】

Q529:		Q542:	
Q530:		Q543:	
Q531:		Q544:	
Q532:		Q545:	
Q533:		Q546:	
Q534:		Q547:	
Q535:		Q548:	
Q536:			
Q537:			
Q538:			
Q539:			
Q540:			
Q541:			

【0 2 9 9】

以下に、本発明における式（I）で表される化合物の製造法について、例を挙げて説明するが、本発明はもとよりこれに限定されるものではない。なお、本明細書において、記載の簡略化のために次の略号を使用することもある。

Boc: tert-ブトキシカルボニル基

Cbz: ベンジルオキシカルボニル基

TMS: トリメチルシリル基

TBS: tert-ブチルジメチルシリル基

SEM: 2-[(トリメチルシリル)エトキシ]メチル基

10

20

30

40

50

Ac : アセチル基
 Me : メチル基
 Et : エチル基
 Pr : プロピル基
 i-Pr : イソプロピル基
 Bu : ブチル基
 i-Bu : イソブチル基
 t-Bu : tert-ブチル基
 Ph : フェニル基
 Bn : ベンジル基
 Ms : メタンスルホニル基
 TFA : トリフルオロ酢酸
 Alloc : アリルオキシカルボニル基
 Tf : トリフルオロメタンスルホネート

10

【0300】

式(I)で表される化合物は公知化合物から公知の合成方法を組み合わせることにより合成することができる。例えば、次の方法により合成できる。尚、式(I)で表される化合物は、出発原料の種類に応じて、下記に示す方法を適宜選択して、組み合わせることにより合成することができる。

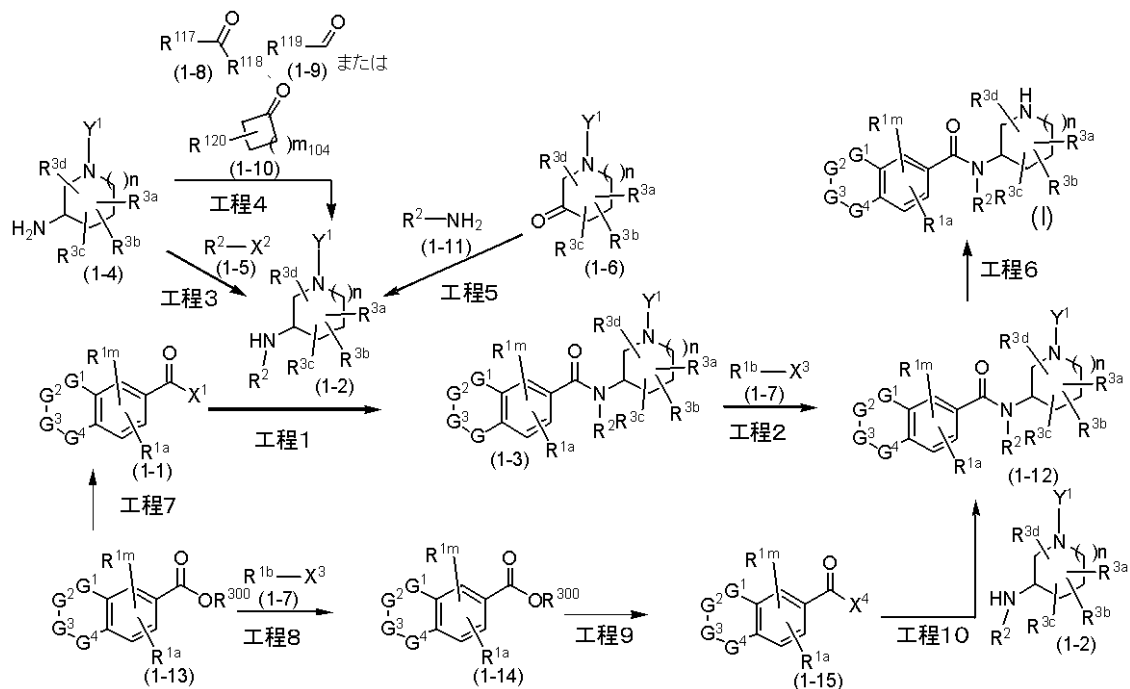
【0301】

20

製造法1

式(I)で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

【化111】



30

40

【0302】

[式中、 n 、 G^1 、 G^2 、 G^3 、 G^4 、 R^{1a} 、 R^{1m} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} および R^2 は、前記項1に記載と同義であり、 R^{300} は、 C_{1-6} アルキル基を表し、 X^1 は、水酸基または塩素原子を表し、 X^2 は、ヨウ素原子、臭素原子、塩素原子、メタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基または p -トルエンスルホニルオキシ基を表し、 X^3 は、ヨウ素原子、メタンスルホニルオキシ基、臭素原子またはトリフルオロメタンスルホニルオキシ基を表し、 X^4 は、水酸基または塩素原子を表し、 R^{120} は、フッ素原子もしくは C_{1-3} アルコキシ基を表し、 m_{104} は、0、1

50

、2、または3の整数を表し、 Y^1 は、Cbz、BocまたはAllocを表す。]

【0303】

1) 工程1

X^1 が水酸基を表す場合、式(1-3)の化合物は、式(1-1)の化合物を、不活性溶媒中、縮合剤を用いて、必要に応じて塩基の存在下に、式(1-2)の化合物と反応させることにより合成することができる。また、場合によっては相関移動触媒を用いることもできる。

【0304】

塩基としては、通常の反応において塩基として使用されるものであれば特に限定されないが、例えばN-メチルモルホリン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリブチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカー7-エン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノナー5-エン、1, 4-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカー7-エン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、もしくはピコリン等の有機塩基、または、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、もしくは水素化ナトリウム等の無機塩基等が挙げられる。相関移動触媒としては、例えばテトラブチルアンモニウムブロミドもしくはベンジルトリエチルアンモニウムブロミド等の四級アンモニウム塩、または、18-クラウン-6-エーテル等のクラウンエーテル等が挙げられる。

【0305】

縮合剤としては、実験化学講座(日本化学会編、丸善)22巻に記載されているものなどが挙げられる。

【0306】

不活性溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 4-ジオキサン、もしくは1, 2-ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒、ヘキサン、ヘプタン、トルエン、ベンゼン、もしくはキシレンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、もしくは1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、アセトン等のケトン系溶媒、またはアセトニトリル、N, N'-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、もしくはヘキサメチレンホスホアミド等の非プロトン性溶媒等が挙げられ、これらの混合溶媒であってもよい。反応温度は、約-70℃~約80℃の範囲から選択される。

【0307】

X^1 が塩素原子を表す場合、式(1-3)の化合物は、式(1-2)の化合物を、不活性溶媒中、必要に応じて塩基の存在下に、式(1-1)の化合物と反応させることにより合成することができる。塩基としては、例えばN-メチルモルホリン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリブチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカー7-エン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノナー5-エン、1, 4-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカー7-エン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、もしくはピコリン等の有機塩基が挙げられる。塩基は、 X^1 が塩素原子である式(1-1)の化合物に対して、通常1~20当量用いる。不活性溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、もしくは1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒等が挙げられる。反応温度としては、約-10℃~約50℃の範囲から選択される。

【0308】

X^1 が塩素原子である式(1-1)の化合物は、 X^1 が水酸基である式(1-1)の化合物を、不活性溶媒中、添加物の存在下または非存在下、オキサリクロライドまたは塩化チオニルと反応させて合成することができる。添加物としては、ジメチルホルムアミド、ジエチルホルムアミド等が挙げられる。不活性溶媒としては、ジクロロメタン、ジクロロエタン、もしくはクロロホルム等のハロゲン化炭化水素系溶媒等が挙げられる。反応温度は、約-10℃~約50℃の範囲から選択される。反応終了後、ベンゼンもしくはトルエンなどの炭化水素系溶媒の存在下、反応溶液を、減圧下濃縮することにより、 X^1 が水酸基である式(1-1)の化合物を得ることができる。

本工程は、文献（例えばTetrahedron 61, 10827 (2005)等）に記載されている方法を参考にすることもできる。

化合物（1-3）の置換基である、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、および R^{3d} は、製造法2～製造法18、製造法21、製造法31および製造法32に記載された製造方法を用いて、製造法2～製造法18に示された置換基に変換することもできる。

【0309】

2) 工程2

製造法1記載の工程8と同様な方法によって、化合物（1-3）から化合物（1-12）を製造することができる。

【0310】

3) 工程3

製造法1記載の工程8と同様な方法によって、化合物（1-4）から化合物（1-2）を製造することができる。また、化合物（1-5）の R^2 が、置換されてもよいアリール基または置換されてもよいヘテロアリール基である場合、文献（J. Org. Chem. 71, 6522 (2006)等）に記載された製造方法と同様な方法によって、化合物（1-4）から化合物（1-2）を製造することができる。

【0311】

4) 工程4

文献（例えばJ. Org. Chem. 61, 3849 (1996)、J. Org. Chem. 68, 4120 (2003)、J. Org. Chem. 63, 370 (1998)、J. Org. Chem. 70, 2195 (2005)等）に記載された製造方法と同様な方法によって、化合物（1-4）から化合物（1-2）を製造することができる。具体的には、以下の製造例が挙げられる。

化合物（1-2）は、不活性溶媒中、酢酸の存在下または非存在下、化合物（1-8）、化合物（1-9）、および化合物（1-10）から1つ選択される化合物と、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウムまたはシアノボロ水素化ナトリウム等の水素化ホウ素化合物を用いた、化合物（1-4）との還元アミノ化反応を行うことにより、製造することができる。不活性溶媒としては、ジクロメタン、もしくはジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、メタノール、もしくはエタノール等のアルコール系溶媒、テトラヒドロフラン、または1, 4-ジオキサン、もしくは1, 2-ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒等が挙げられる。水素化ホウ素化合物は、化合物（1-4）に対して、通常1～3当量用いる。反応温度は、約-10℃～約40℃の範囲から選択される。

【0312】

5) 工程5

製造法1記載の工程4と同様な方法によって、化合物（1-6）から化合物（1-2）を製造することができる。

【0313】

6) 工程6

文献（例えばProtective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)等）に記載されている方法等と同様な方法によって、化合物（1-12）から化合物（I）を製造することができる。

7) 工程7

製造法1記載の工程1と同様な方法によって、化合物（1-13）から X^1 が水酸基である化合物（1-1）を製造することができる。

【0314】

8) 工程8

化合物（1-14）は、不活性溶媒中、塩基の存在下、化合物（1-7）を化合物（1-13）と反応させることにより製造することができる。塩基としては、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、もしくは水酸化ナトリウム等のアルカリ金属塩、トリエチルアミンもしくは1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン（DBU）等の有機塩基、水素化ナトリウムもしくは水素化カリウム等の水素化アルカリ金属、またはt-ブ

10

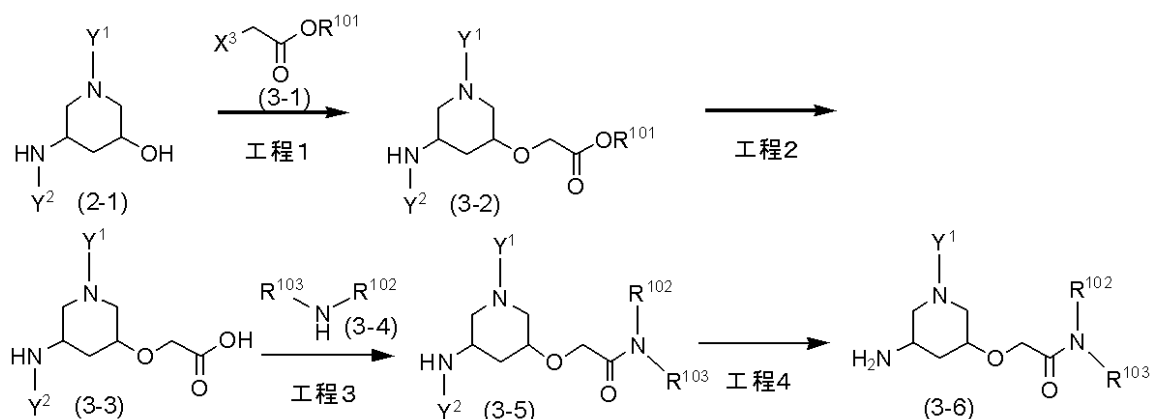
20

30

40

50

【化 1 1 3】



[式中、 Y^1 および Y^2 は、前記記載と同義であり、 X^3 は、塩素原子または臭素原子を表し、 R^{101} は、 C_{1-4} アルキル基を表し、 R^{102} および R^{103} は、各々同一または異なって、水素原子、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、または C_{3-6} シクロアルキル C_{1-4} アルキルである。]

【0 3 1 8】

1) 工程 1

文献（例えばComprehensive Organic transformation, R. C. ラロック著、VCH publisher Inc., 1989 等）に記載された製造方法と同様な方法によって、化合物（2-1）から化合物（3-2）を製造することができる。化合物（2-1）は、文献（例えばW O O 5 / 0 2 8 4 6 7 等）に記載された製造法と同様な方法によって、製造することができる。

2) 工程 2 ～ 工程 3

文献（例えばComprehensive Organic transformation, R. C. ラロック著、VCH publisher Inc., 1989 等）に記載されている方法等と同様な方法によって、化合物（3-2）から化合物（3-5）を製造することができる。

3) 工程 4

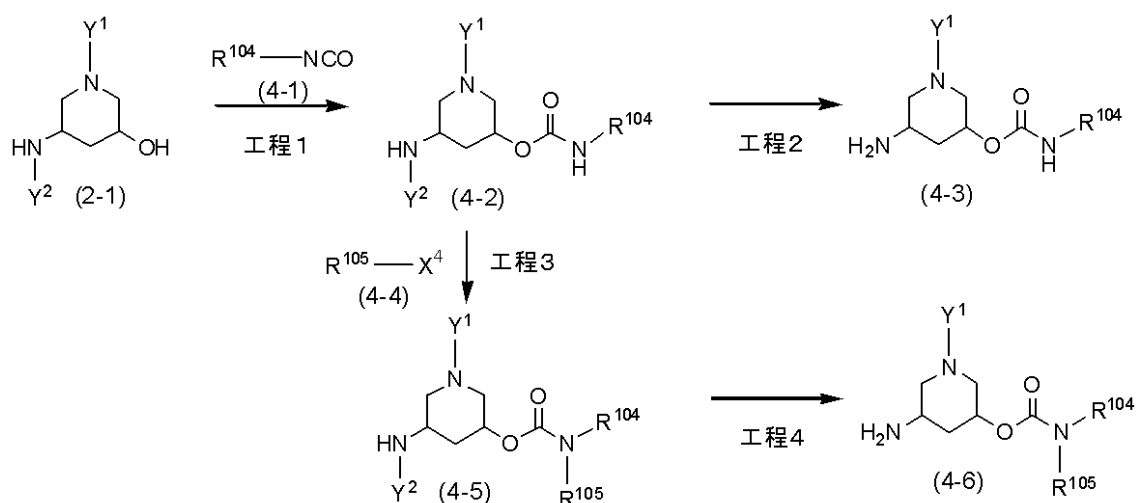
文献（例えばProtective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.) 等）に記載されている方法等と同様な方法によって、化合物（3-5）から化合物（3-6）を製造することができる。

【0 3 1 9】

製造法 4

式（1-4）で表される化合物のうち、式（4-3）および式（4-6）で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示す方法によって製造される。

【化 1 1 4】



10

20

30

40

50

[式中、 Y^1 および Y^2 は、前記記載と同義であり、 R^{104} は、前記項 1 記載の B と同義であり、 R^{105} は、前記項 1 記載の R^4 と同義であるか、あるいは R^{104} と R^{105} が一緒になって結合して環を形成し、 X^4 は、ヨウ素原子、臭素原子、塩素原子、メタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、または p-トルエンスルホニルオキシ基を表す。]

【0320】

1) 工程 1

文献（例えば Comprehensive Organic transformation, R. C. ラロック著、VCH publisher Inc., 1989 等）に記載された製造方法と同様な方法によって、化合物（2-1）から化合物（4-2）を製造することができる。化合物（2-1）は、文献（例えば WOO 10
5/028467 等）に記載された製造法と同様な方法によって、製造することができる。

2) 工程 2

文献（例えば Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.) 等）に記載されている方法等と同様な方法によって、化合物（4-2）から化合物（4-3）を製造することができる。

3) 工程 3

文献（例えば Comprehensive Organic transformation, R. C. ラロック著、VCH publisher Inc., 1989 等）に記載された製造方法と同様な方法によって、化合物（4-2）から化合物（4-5）を製造することができる。 20

4) 工程 4

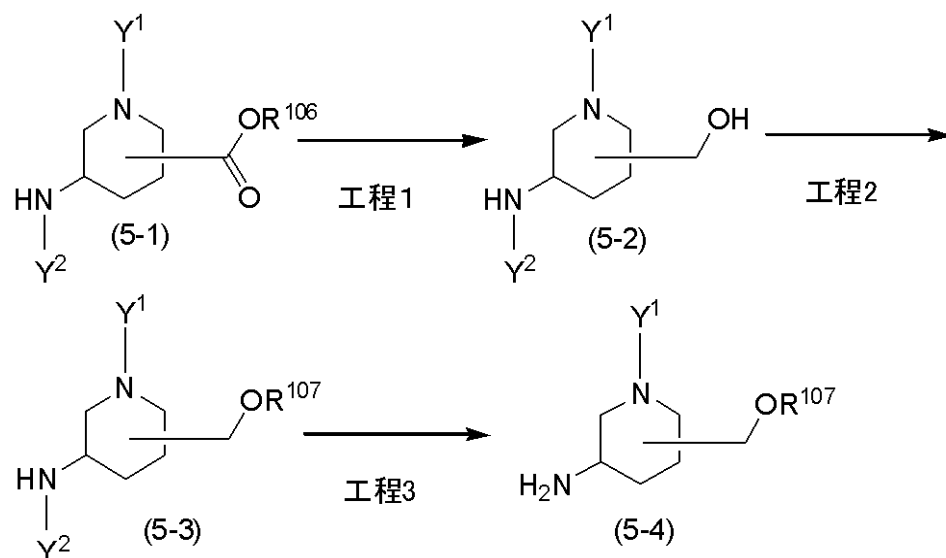
文献（例えば Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.) 等）に記載されている方法等と同様な方法によって、化合物（4-5）から化合物（4-6）を製造することができる。

【0321】

製造法 5

式（1-4）で表される化合物のうち、式（5-4）で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示す方法によって製造される。

【化 115】



[式中、 Y^1 および Y^2 は、前記記載と同義であり、 R^{106} は、 C_{1-4} アルキル基を表し、 R^{107} は、前記項 1 記載の B と同義である。尚、結合を横切る置換基は、項 20 における R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} のいずれかの位置に置換することを意味する。以下の一般式も同様である。]

【0322】

1) 工程 1

文献（例えばComprehensive Organic transformation, R. C. ラロック著、VCH publisher Inc., 1989 等）に記載された製造方法と同様な方法によって、化合物（５－１）から化合物（５－２）を製造することができる。化合物（５－１）は、文献（例えばWO 97/18813、WO 02/10172、Tetrahedron Letters 46, 7495 (2005)、WO 02/02525等）に記載された製造法と同様な方法によって、製造することができる。

2) 工程 2

文献（例えばComprehensive Organic transformation, R. C. ラロック著、VCH publisher Inc., 1989 等）に記載された製造方法と同様な方法によって、化合物（５－２）から化合物（５－３）を製造することができる。

3) 工程 3

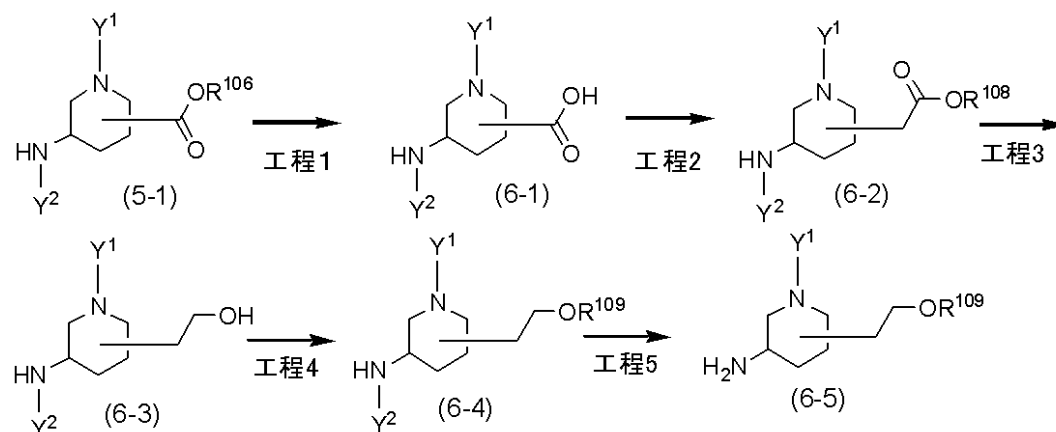
文献（例えばProtective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)等）に記載されている方法等と同様な方法によって、化合物（５－３）から化合物（５－４）を製造することができる。

【0323】

製造法 6

式（１－４）で表される化合物のうち、式（６－５）で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示す方法によって製造される。

【化 1 1 6】



[式中、Y¹、Y²およびR¹⁰⁶は、前記記載と同義であり、R¹⁰⁸は、C₁ - 4 アルキル基を表し、R¹⁰⁹は、前記項 1 記載の B と同義である。]

【0324】

1) 工程 1

文献（例えばComprehensive Organic transformation, R. C. ラロック著、VCH publisher Inc., 1989 等）に記載された製造方法と同様な方法によって、化合物（５－１）から化合物（６－１）を製造することができる。化合物（５－１）は、文献（例えばWO 97/18813、WO 02/10172、Tetrahedron Letters 46, 7495 (2005)、WO 02/02525、J. Org. Chem. 70, 6956(2005)等）に記載された製造法と同様な方法によって、製造することができる。

2) 工程 2

文献（例えばComprehensive Organic transformation, R. C. ラロック著、VCH publisher Inc., 1989、J. Org. Chem. 57, 7194 (1992)等）に記載されている方法等と同様な方法によって、化合物（６－１）から化合物（６－２）を製造することができる。

3) 工程 3～工程 4

文献（例えばComprehensive Organic transformation, R. C. ラロック著、VCH publisher Inc., 1989等）に記載されている方法等と同様な方法によって、化合物（６－２）から化合物（６－４）を製造することができる。

4) 工程 5

文献（例えばProtective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & S

10

20

30

40

50

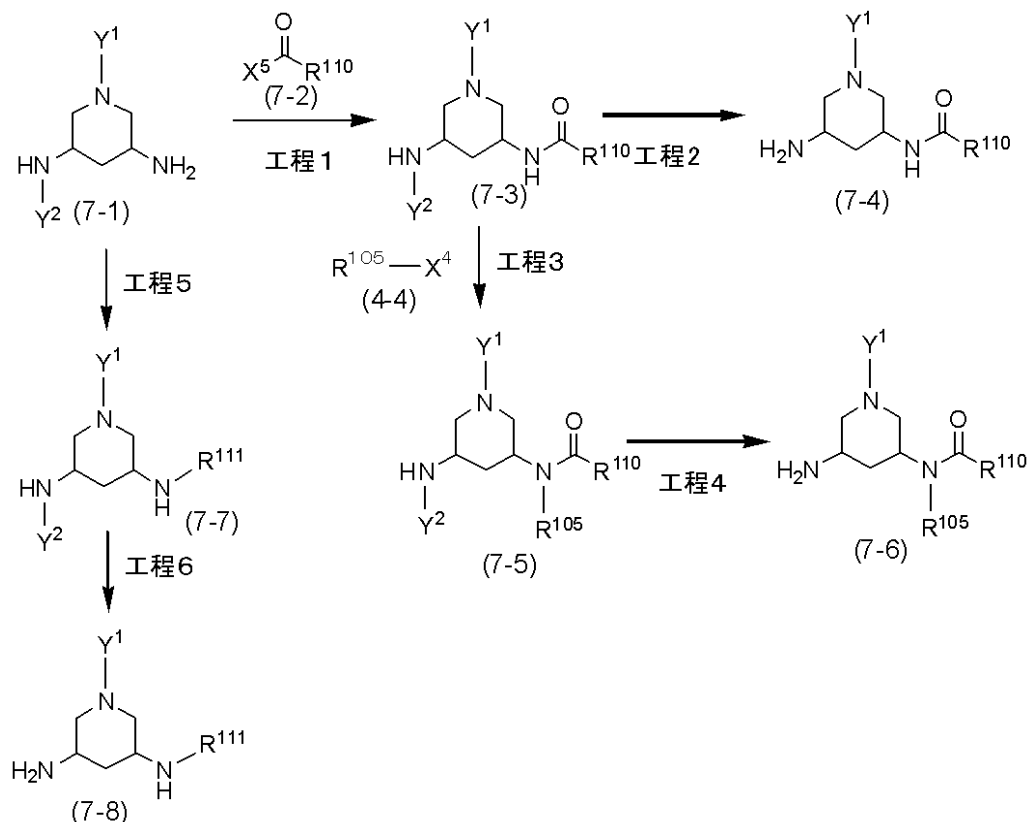
ons, Inc.)等)に記載されている方法等と同様な方法によって、化合物(6-4)から化合物(6-5)を製造することができる。

【0325】

製造法7

式(1-4)で表される化合物のうち、式(7-4)、式(7-6)、および式(7-8)で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示す方法によって製造される。

【化117】



[式中、R¹⁰⁵、X⁴、Y¹およびY²は、前記記載と同義であり、X⁵は、水酸基または塩素原子を表し、R¹¹⁰およびR¹¹¹は、各々独立して、前記項1記載のBと同義である。]

【0326】

1) 工程1

文献(例えばComprehensive Organic transformation, R. C. ラロック著、VCH publisher Inc., 1989、Chem. Pharm. Bull. 40, 102 (1992)、J. Med. Chem. 26, 507 (1983)等)に記載されている方法等と同様な方法によって、化合物(7-1)から化合物(7-3)を製造することができる。化合物(7-1)は、文献(例えばWO 05/028467等)に記載された製造法と同様な方法によって、製造することができる。

2) 工程2

文献(例えばProtective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)等)に記載されている方法等と同様な方法によって、化合物(7-3)から化合物(7-4)を製造することができる。

3) 工程3

文献(例えばComprehensive Organic transformation, R. C. ラロック著、VCH publisher Inc., 1989等)に記載されている方法等と同様な方法によって、化合物(7-3)から化合物(7-5)を製造することができる。

4) 工程4

文献(例えばProtective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)等)に記載されている方法等と同様な方法によって、化合物(7-5)から化

10

20

30

40

50

合物（７－６）を製造することができる。

５）工程５

文献（例えばComprehensive Organic transformation, R. C. ラロック著、VCH publisher Inc., 1989、J. Org. Chem. 61, 3849 (1996)、J. Org. Chem. 68, 4120 (2003)、J. Org. Chem. 63, 370 (1998)、J. Org. Chem. 70, 2195 (2005)等）に記載されている方法等と同様な方法によって、化合物（７－１）から化合物（７－７）を製造することができる。

６）工程６

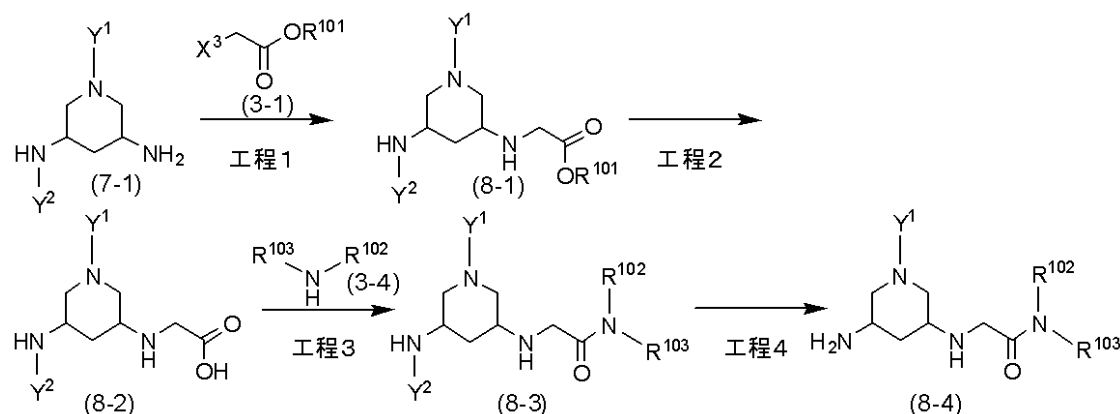
文献（例えばProtective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)等）に記載されている方法等と同様な方法によって、化合物（７－７）から化合物（７－８）を製造することができる。

【０３２７】

製造法８

式（１－４）で表される化合物のうち、式（８－４）で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示す方法によって製造される。

【化１１８】



[式中、 R^{101} 、 R^{102} 、 R^{103} 、 X^3 、 Y^1 および Y^2 は、前記記載と同義である。]

【０３２８】

１）工程１

文献（例えばComprehensive Organic transformation, R. C. ラロック著、VCH publisher Inc., 1989、Synthetic Communications 34, 219 (2004) 等）に記載された製造法と同様な方法によって、化合物（７－１）から化合物（８－１）を製造することができる。化合物（７－１）は、文献（例えばWO 05/028467等）に記載された製造法と同様な方法によって、製造することができる。

２）工程２～工程３

文献（例えばComprehensive Organic transformation, R. C. ラロック著、VCH publisher Inc., 1989等）に記載されている方法等と同様な方法によって、化合物（８－１）から化合物（８－３）を製造することができる。

３）工程４

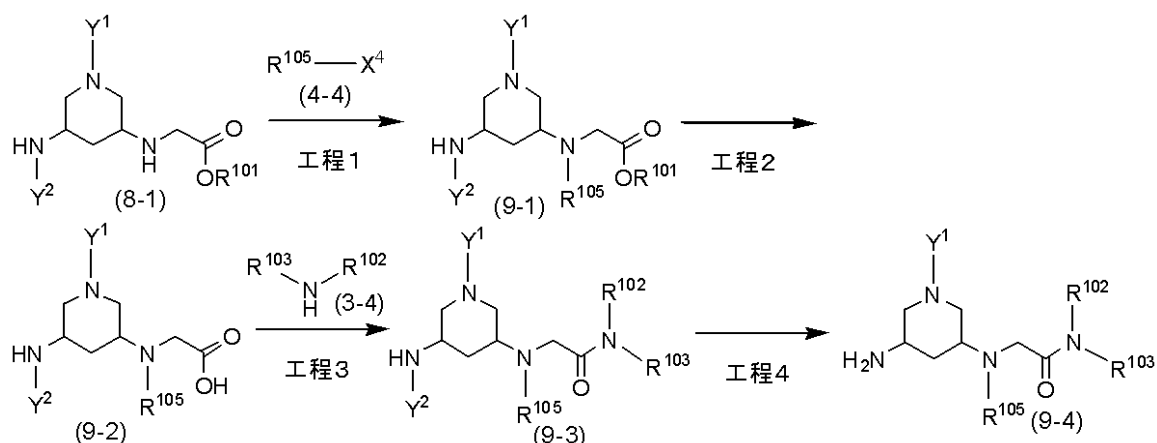
文献（例えばProtective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)等）に記載されている方法等と同様な方法によって、化合物（８－３）から化合物（８－４）を製造することができる。

【０３２９】

製造法９

式（１－４）で表される化合物のうち、式（９－４）で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示す方法によって製造される。

【化 1 1 9】



[式中、 R^{101} 、 R^{102} 、 R^{103} 、 R^{105} 、 X^4 、 Y^1 および Y^2 は、前記記載と同義である。]

【0330】

1) 工程 1～工程 3

文献（例えばComprehensive Organic transformation, R. C. ラロック著、VCH publisher Inc., 1989 等）に記載された製造法と同様な方法によって、化合物（8-1）から化合物（9-3）を製造することができる。

2) 工程 4

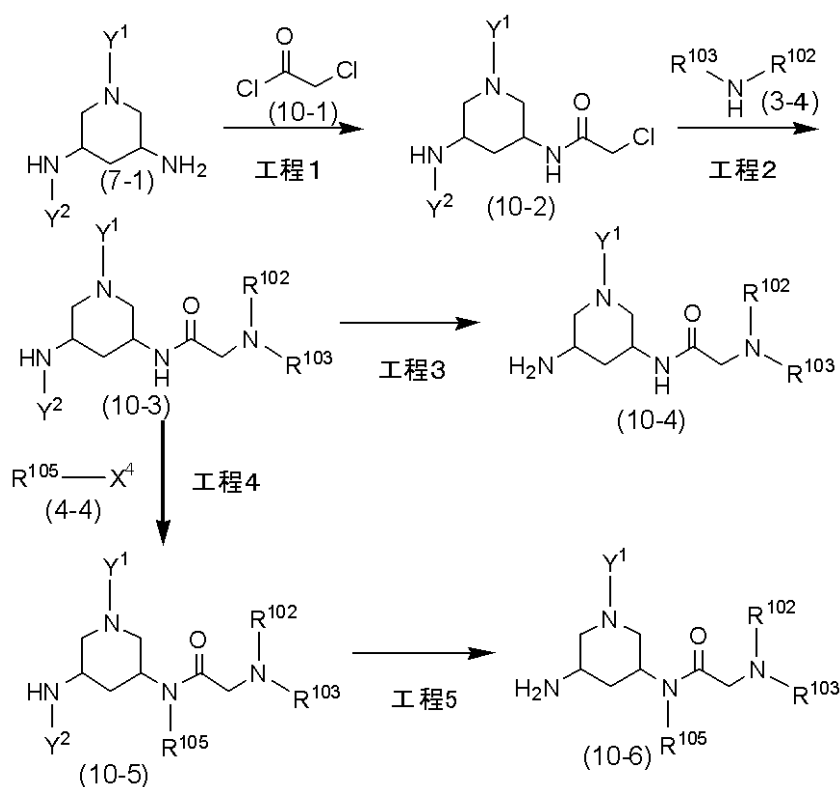
文献（例えばProtective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)等）に記載されている方法等と同様な方法によって、化合物（9-3）から化合物（9-4）を製造することができる。

【0331】

製造法 10

式（1-4）で表される化合物のうち、式（10-4）および式（10-6）で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示す方法によって製造される。

【化 1 2 0】



10

20

30

40

50

[式中、 R^{102} 、 R^{103} 、 R^{105} 、 X^4 、 Y^1 および Y^2 は、前記記載と同義である。]

【0332】

1) 工程1

文献(例えばTetrahedron: Asymmetry 16, 2599 (2005)等)に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(7-1)から化合物(10-2)を製造することができる。化合物(7-1)は、文献(例えばWO 05/028467等)に記載された製造法と同様な方法によって、製造することができる。

2) 工程2

文献(例えばTetrahedron: Asymmetry 16, 2599 (2005)等)に記載されている方法等と同様な方法によって、化合物(10-2)から化合物(10-3)を製造することができる。

10

3) 工程3

文献(例えばProtective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)等)に記載されている方法等と同様な方法によって、化合物(10-3)から化合物(10-4)を製造することができる。

4) 工程4

文献(例えばComprehensive Organic transformation, R. C. ラロック著、VCH publisher Inc., 1989 等)に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(10-3)から化合物(10-5)を製造することができる。

20

5) 工程5

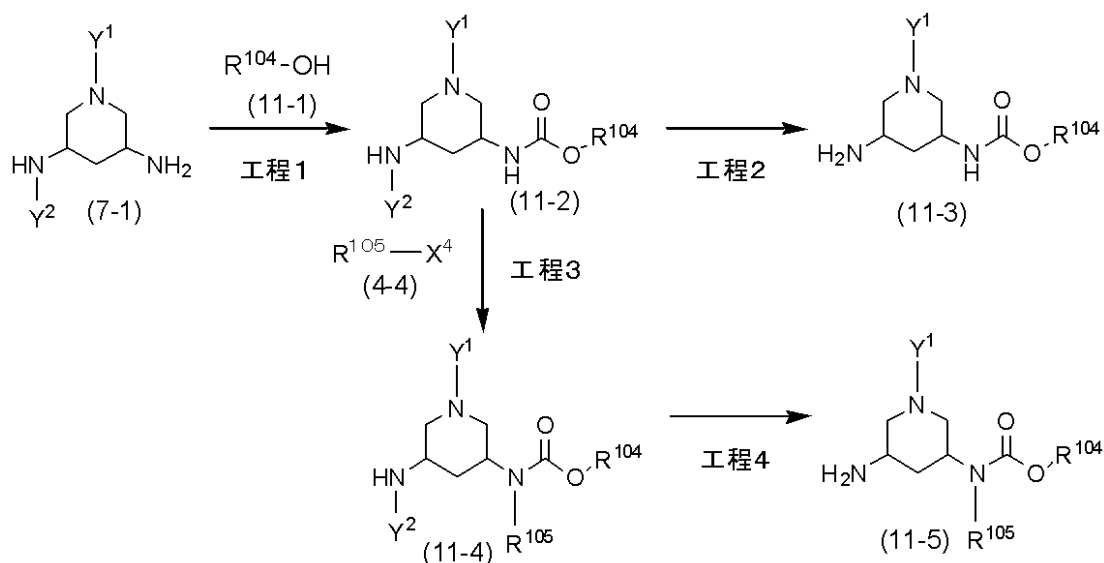
文献(例えばProtective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)等)に記載されている方法等と同様な方法によって、化合物(10-5)から化合物(10-6)を製造することができる。

【0333】

製造法11

式(1-4)で表される化合物のうち、式(11-3)および式(11-5)で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示す方法によって製造される。

【化121】



30

40

[式中、 R^{104} 、 R^{105} 、 X^4 、 Y^1 および Y^2 は、前記記載と同義である。]

【0334】

1) 工程1

文献(例えばWO 01/057044等)に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(7-1)と化合物(11-1)を反応させることにより化合物(11-2)を製造することができる。

50

2) 工程 2

文献（例えばProtective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)等）に記載されている方法等と同様な方法によって、化合物（11-2）から化合物（11-3）を製造することができる。

3) 工程 3

文献（例えばComprehensive Organic transformation, R. C. ラロック著、VCH publisher Inc., 1989 等）に記載された製造法と同様な方法によって、化合物（11-2）から化合物（11-4）を製造することができる。

4) 工程 4

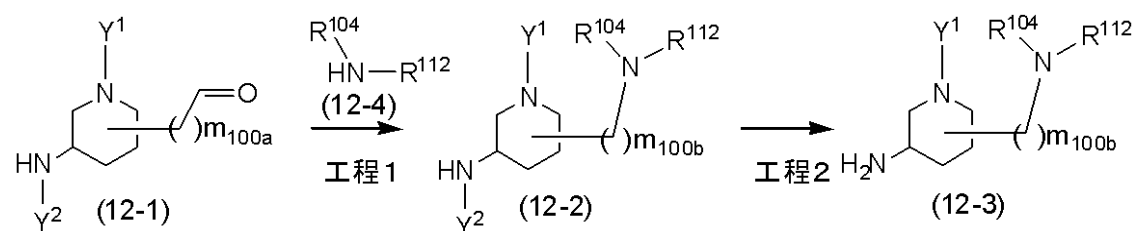
文献（例えばProtective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)等）に記載されている方法等と同様な方法によって、化合物（11-4）から化合物（11-5）を製造することができる。

【0335】

製造法 12

式（1-4）で表される化合物のうち、式（12-3）で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示す方法によって製造される。

【化 122】



[式中、 R^{104} 、 Y^1 および Y^2 は、前記記載と同義であり、 R^{112} は、前記項1記載の R^4 と同義であり、ここにおいて、 R^{104} および R^{112} は一緒になって環を形成してもよく、 m_{100a} は、0または1であり、 m_{100b} は、1または2である。]

【0336】

1) 工程 1

文献（例えばComprehensive Organic transformation, R. C. ラロック著、VCH publisher Inc., 1989等）に記載された製造法と同様な方法によって、化合物（12-1）から化合物（12-2）を製造することができる。

2) 工程 2

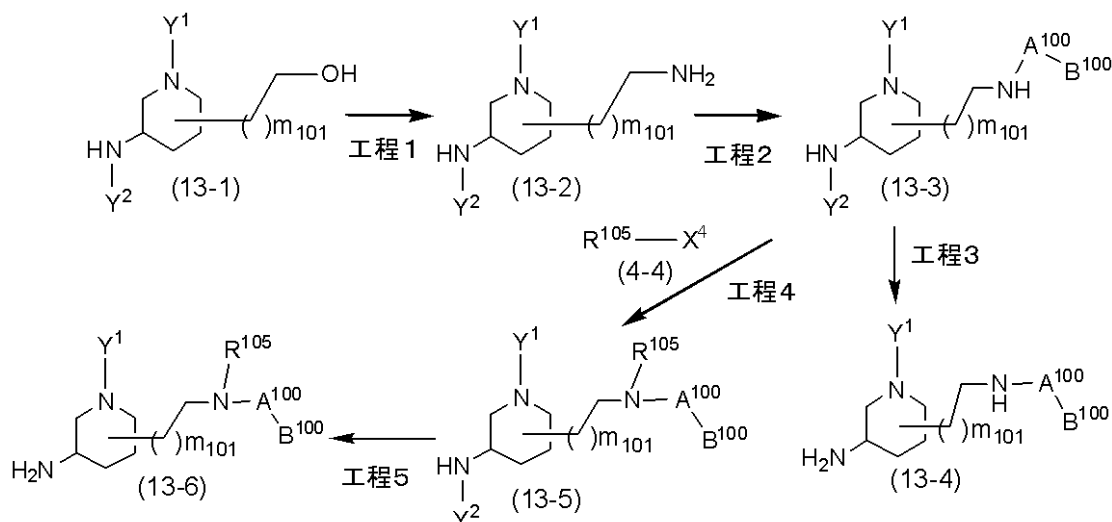
文献（例えばProtective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)等）に記載されている方法等と同様な方法によって、化合物（12-2）から化合物（12-3）を製造することができる。

【0337】

製造法 13

式（1-4）で表される化合物のうち、式（13-4）および式（13-6）で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示す方法によって製造される。

【化 1 2 3】



[式中、 R^{105} 、 X^4 、 Y^1 および Y^2 は、前記記載と同義であり、 A^{100} は、 $-SO_2-$ 、または $-CO-$ であり、 B^{100} は、前記項 1 記載の B と同義であり、 m_{101} は、0、または 1 の整数を表す。]

【0 3 3 8】

1) 工程 1 ~ 工程 2

文献（例えばComprehensive Organic transformation, R. C. ラロック著、VCH publisher Inc., 1989等）に記載された製造法と同様な方法によって、化合物（13-1）から化合物（13-3）を製造することができる。

2) 工程 3

文献（例えばProtective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)等）に記載されている方法等と同様な方法によって、化合物（13-3）から化合物（13-4）を製造することができる。

3) 工程 4

文献（例えばComprehensive Organic transformation, R. C. ラロック著、VCH publisher Inc., 1989等）に記載された製造法と同様な方法によって、化合物（13-3）から化合物（13-5）を製造することができる。

4) 工程 5

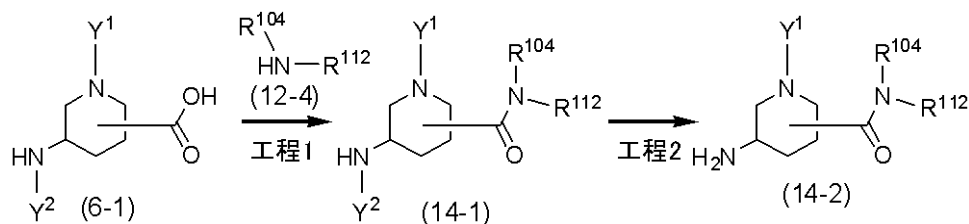
文献（例えばProtective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)等）に記載されている方法等と同様な方法によって、化合物（13-5）から化合物（13-6）を製造することができる。

【0 3 3 9】

製造法 1 4

式（1-4）で表される化合物のうち、式（14-2）で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示す方法によって製造される。

【化 1 2 4】



[式中、 R^{104} 、 R^{112} 、 Y^1 および Y^2 は、前記記載と同義である。]

【0 3 4 0】

1) 工程 1

文献（例えばComprehensive Organic transformation, R. C. ラロック著、VCH publisher Inc., 1989等）に記載された製造法と同様な方法によって、化合物（13-1）から化合物（13-3）を製造することができる。

10

20

30

40

50

her Inc., 1989等)に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(6-1)から化合物(14-1)を製造することができる。

2) 工程2

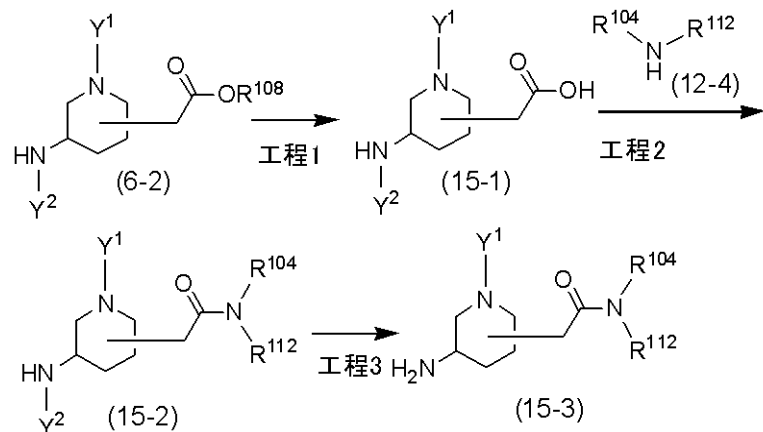
文献(例えばProtective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)等)に記載されている方法等と同様な方法によって、化合物(14-1)から化合物(14-2)を製造することができる。

【0341】

製造法15

式(1-4)で表される化合物のうち、式(15-3)で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示す方法によって製造される。

【化125】



[式中、 R^{104} 、 R^{112} 、 R^{108} 、 Y^1 および Y^2 は、前記記載と同義である。]

【0342】

1) 工程1～工程2

文献(例えばComprehensive Organic transformation, R. C. ラロック著、VCH publisher Inc., 1989等)に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(6-2)から化合物(15-2)を製造することができる。

2) 工程3

文献(例えばProtective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)等)に記載されている方法等と同様な方法によって、化合物(15-2)から化合物(15-3)を製造することができる。

【0343】

製造法16

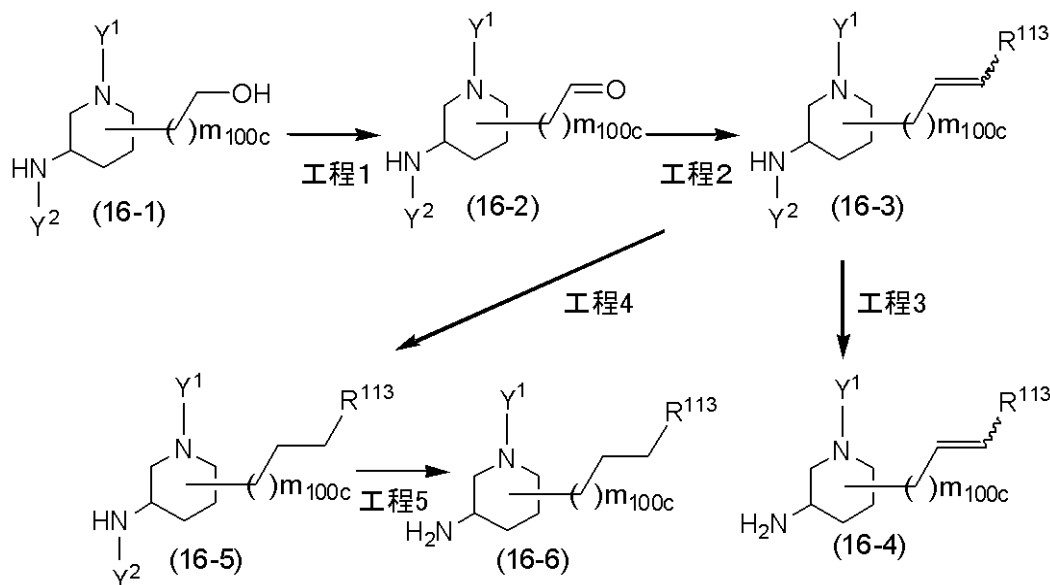
式(1-4)で表される化合物のうち、式(16-4)および式(16-6)で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示す方法によって製造される。

10

20

30

【化 1 2 6】



[式中、Y¹ および Y² は、前記記載と同義であり、m_{100c} は、0～4の整数であり、R¹¹³ は、前記(a)～(z)のいずれかである。但し、化合物(16-4)の場合は、前記(a)～(s)のいずれかに限る。]

【0344】

1) 工程1

文献(例えばTetrahedron: Asymmetry 17, 993 (2006)、Comprehensive Organic transformation, R. C. ラロック著、VCH publisher Inc., 1989等)に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(16-1)から化合物(16-2)を製造することができる。

2) 工程2

文献(例えばTetrahedron: Asymmetry 8, 3685 (1997)、J. Org. Chem. 61, 6033 (1996)、特開平8-12605、Comprehensive Organic transformation, R.C. ラロック著、VCH publisher Inc., 1989等)に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(16-2)から化合物(16-3)を製造することができる。

3) 工程3

文献(例えばProtective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)等)に記載されている方法等と同様な方法によって、化合物(16-3)から化合物(16-4)を製造することができる。

4) 工程4

文献(例えばComprehensive Organic transformation, R. C. ラロック著、VCH publisher Inc., 1989等)に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(16-3)から化合物(16-5)を製造することができる。

5) 工程5

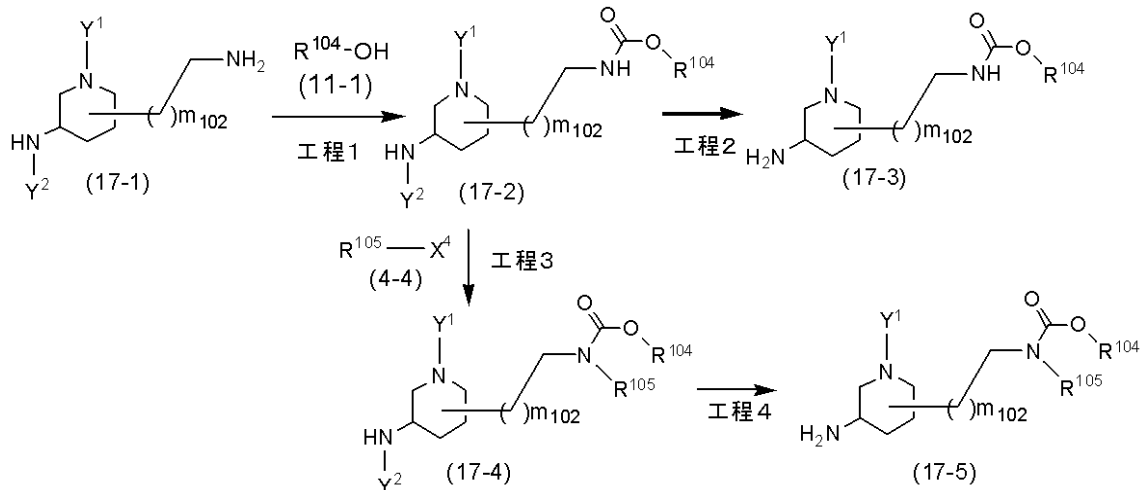
文献(例えばProtective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)等)に記載されている方法等と同様な方法によって、化合物(16-5)から化合物(16-6)を製造することができる。

【0345】

製造法17

式(1-4)で表される化合物のうち、式(17-3)および式(17-5)で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示す方法によって製造される。

【化 1 2 7】



10

[式中、 R^{104} 、 R^{105} 、 X^4 、 Y^1 および Y^2 は、前記記載と同義であり、 m_{102} は、0、または1の整数を表す。]

【0 3 4 6】

1) 工程 1

文献(例えばWO 01/057044等)に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(17-1)と化合物(11-1)を反応させることにより化合物(17-2)を製造することができる。

20

2) 工程 2

文献(例えばProtective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)等)に記載されている方法等と同様な方法によって、化合物(17-2)から化合物(17-3)を製造することができる。

3) 工程 3

文献(例えばComprehensive Organic transformation, R. C. ラロック著、VCH publisher Inc., 1989等)に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(17-2)から化合物(17-4)を製造することができる。

4) 工程 4

30

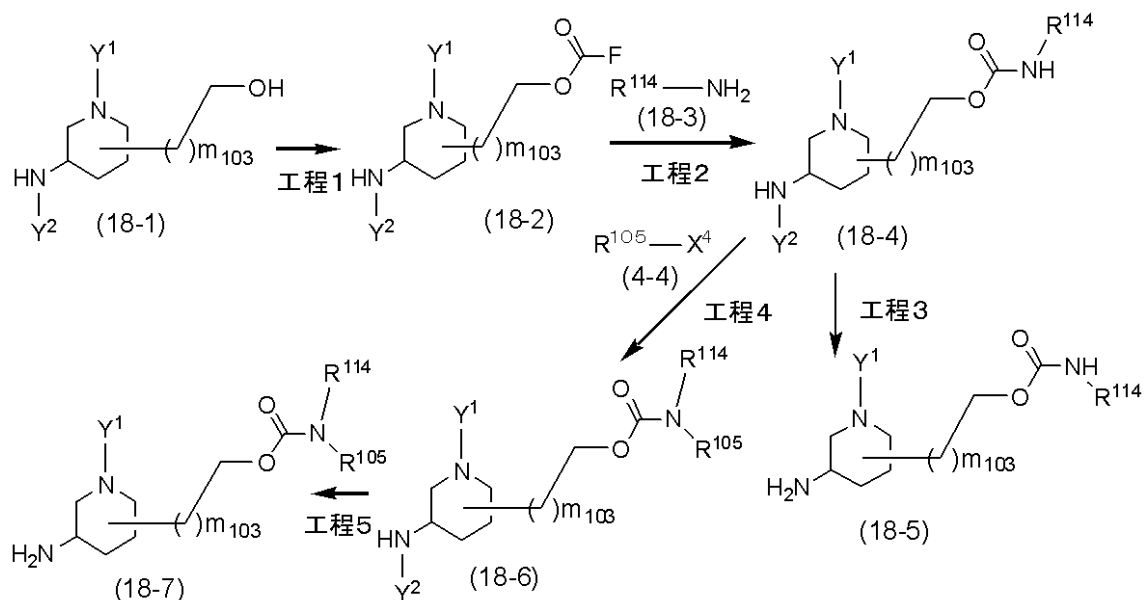
文献(例えばProtective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)等)に記載されている方法等と同様な方法によって、化合物(17-4)から化合物(17-5)を製造することができる。

【0 3 4 7】

製造法 1 8

式(1-4)で表される化合物のうち、式(18-5)および式(18-7)で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示す方法によって製造される。

【化 1 2 8】



[式中、 R^{105} 、 X^4 、 Y^1 および Y^2 は、前記記載と同義であり、 m_{103} は、0、または1の整数を表し、 R^{114} は、前記項1記載のBと同義である。]

【0348】

1) 工程1

文献(例えばTetrahedron Letters 43, 4275 (2002)等)に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(18-1)から化合物(18-2)を製造することができる。

2) 工程2

文献(例えばComprehensive Organic transformation, R. C. ラロック著、VCH publisher Inc., 1989等)に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(18-2)から化合物(18-4)を製造することができる。

3) 工程3

文献(例えばProtective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)等)に記載されている方法等と同様な方法によって、化合物(18-4)から化合物(18-5)を製造することができる。

4) 工程4

文献(例えばComprehensive Organic transformation, R. C. ラロック著、VCH publisher Inc., 1989等)に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(18-4)から化合物(18-6)を製造することができる。

5) 工程5

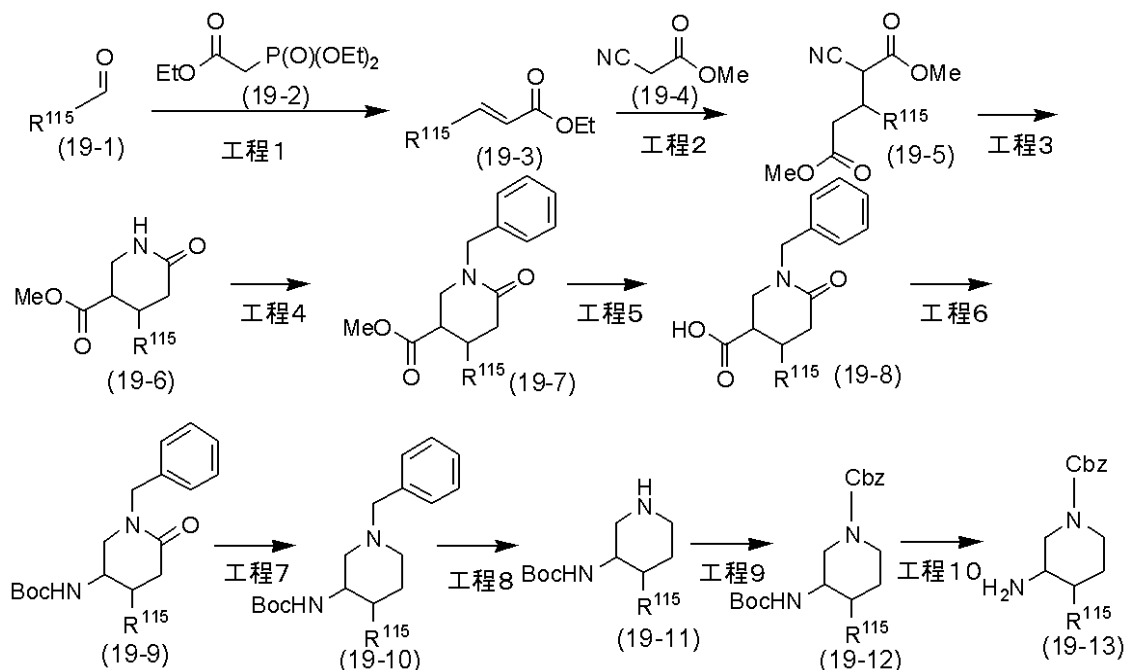
文献(例えばProtective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)等)に記載されている方法等と同様な方法によって、化合物(18-6)から化合物(18-7)を製造することができる。

【0349】

製造法19

式(1-4)で表される化合物のうち、式(19-13)で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示す方法によって製造される。

【化 1 2 9】



10

[式中、 R^{115} は、前記項 1 記載の B と同義である。]

20

【0 3 5 0】

1) 工程 1 ~ 工程 8

文献 (例えば WO 06 / 039325 等) に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (19-1) から化合物 (19-11) を製造することができる。

2) 工程 9 ~ 工程 10

文献 (例えば Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.) 等) に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (19-11) から化合物 (19-13) を製造することができる。

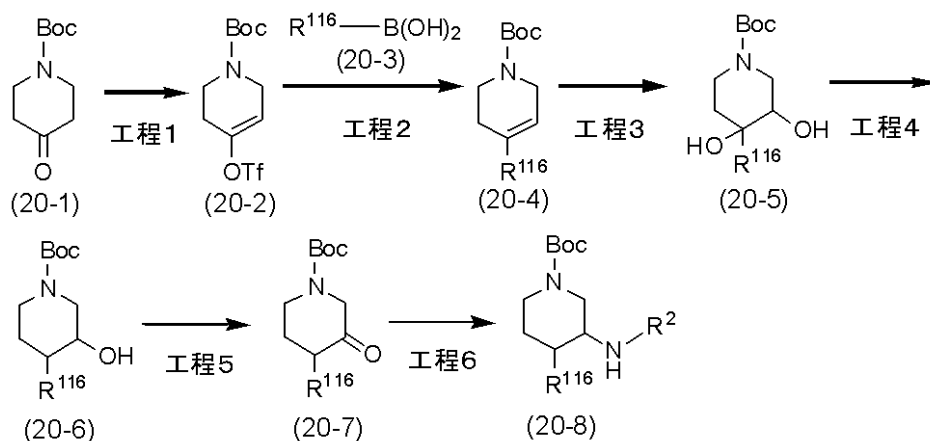
【0 3 5 1】

製造法 20

30

式 (1-4) で表される化合物のうち、式 (20-8) で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示す方法によって製造される。

【化 1 3 0】



40

[式中、 R^2 は前記項 1 と同じであり、 R^{116} は、置換されてもよい C_{6-10} アリール基、または置換されてもよい 5 員 ~ 10 員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール基を表す。]

【0 3 5 2】

1) 工程 1 ~ 工程 5

50

文献（例えばBioorganic & Medicinal Chemistry 13, 59 (2005)等）に記載された製造法と同様な方法によって、化合物（20-1）から化合物（20-7）を製造することができる。

2) 工程6

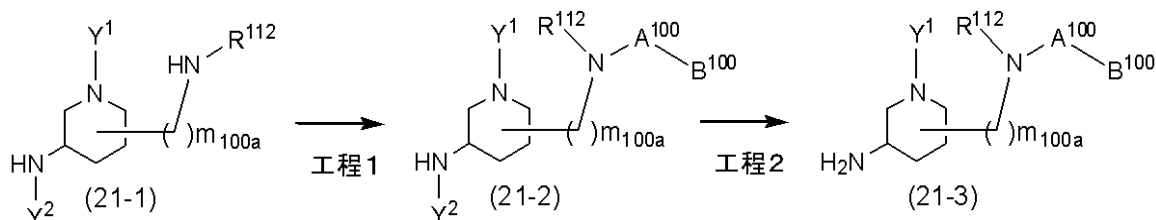
文献（例えばProtective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)等）に記載された製造法と同様な方法によって、化合物（20-7）から化合物（20-8）を製造することができる。

【0353】

製造法21

式（1-4）で表される化合物のうち、式（21-3）で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示す方法によって製造される。

【化131】



[式中、 m_{100a} 、 R^{112} 、 A^{100} 、 B^{100} 、 Y^1 および Y^2 は、前記記載と同義である。]

1) 工程1

製造法13記載の工程2と同様な方法によって、化合物（21-1）から化合物（21-2）を製造することができる。化合物（21-1）は、製造法12に記載された製造法と同様な方法によって、製造することができる。

2) 工程2

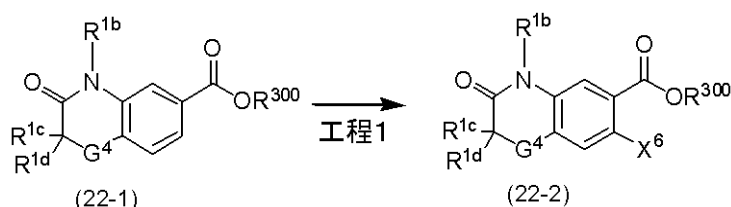
文献（例えばProtective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)等）に記載された製造法と同様な方法によって、化合物（21-2）から化合物（21-3）を製造することができる。

【0354】

製造法22

式（1-14）で表される化合物のうち、式（22-2）で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示す方法によって製造される。

【化132】



[式中、 G^4 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、および R^{300} は、前記記載と同義であり、 X^6 はハロゲン原子を表す。]

【0355】

1) 工程1

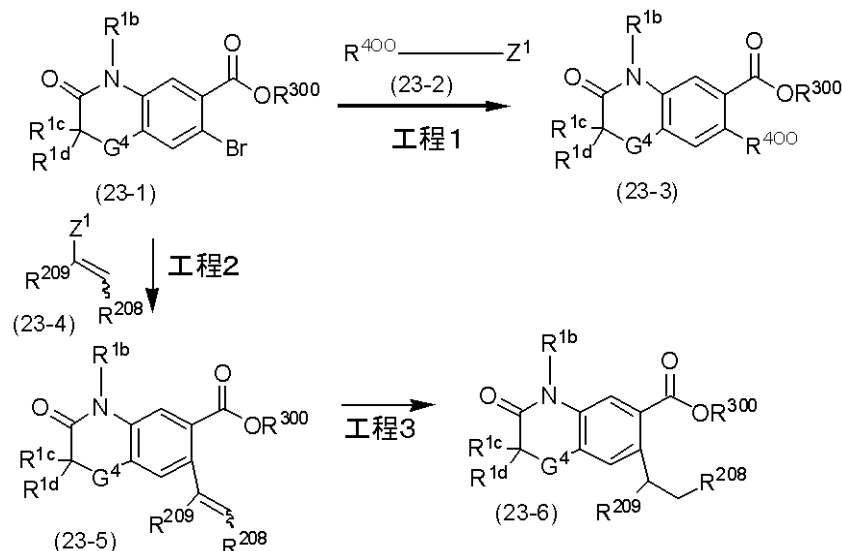
化合物（22-2）は、不活性溶媒中、酢酸ナトリウムの存在下、化合物（22-1）をN-クロスクシイミド、N-ブロスクシイミド、およびN-ヨードスクシイミドから1つ選択される化合物と反応させることにより製造することができる。不活性溶媒としては、例えば、酢酸またはプロピオン酸等の有機酸等が挙げられる。反応温度は、約20℃～約50℃の範囲から選択される。

【0356】

製造法23

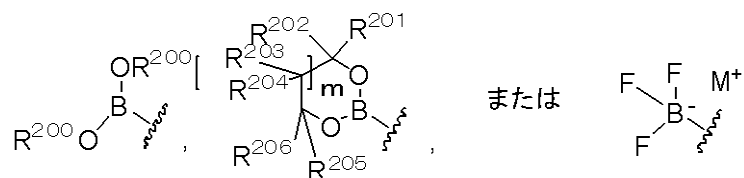
式(1-14)で表される化合物のうち、式(23-3)および式(23-6)で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示す方法によって製造される。

【化133】



[式中、G⁴、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}、およびR³⁰⁰は、前記記載と同義であり、R²⁰⁸およびR²⁰⁹は、水素原子およびアルキル基を表し、R⁴⁰⁰は、アルキル基を表し、Z¹は、

【化134】



(式中、R²⁰⁰は、水素原子もしくはC₁-4アルキル基であるか、もしくは2つのR²⁰⁰が一緒になって、1,2-フェニレンを形成し、R²⁰¹、R²⁰²、R²⁰³、R²⁰⁴、R²⁰⁵およびR²⁰⁶は、それぞれ独立して、水素原子もしくはC₁-2アルキル基であり、mは、0または1の整数を表し、M⁺はカリウムイオン、ナトリウムイオン、もしくはアンモニウムイオンを表す。)を表す。]

【0357】

1) 工程1

化合物(23-3)は、不活性溶媒中、Pd触媒および無機塩基存在下、化合物(23-1)と化合物(23-2)と反応させることにより製造することができる。無機塩基としては、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、または炭酸カリウム等が挙げられる。Pd触媒としては、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウムジクロリド、または[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウムジクロリドジクロロメタン錯体等が挙げられる。不活性溶媒としては、水、テトラヒドロフラン、または1,4-ジオキサン、もしくは1,2-ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒等が挙げられる。通常は、水およびエーテル系溶媒の混合溶液が使用される。反応温度は、約50℃~約120℃の範囲から選択される。

2) 工程2

文献(例えばEur. J. Org. Chem. EN 5, 1075 (2004)、WO 07/39142、J. Org. Chem. 67, 8424 (2002)、Organic Letters 4, 107 (2002)、Organic Letters 3, 393 (2001)、Tetrahedron 58, 465 (2002)等)に記載された製造方法と同様な方法によって、

化合物(23-1)から化合物(23-5)を製造することができる。以下に製造例を挙げる。

化合物(23-5)は、不活性溶媒中、Pd触媒および塩基の存在下、化合物(23-1)

1) と Z^1 が $B(OH)_2$ である化合物 (23-4) との反応を行うことにより、製造することができる。不活性溶媒としては、水、またはテトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、もしくは1, 2-ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒等が挙げられ、通常は、水とエーテル系溶媒の混合溶液が使用される。塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウムまたは炭酸水素カリウム等が挙げられる。Pd触媒は、パラジウムジフェニルホスフィノジクロライド、またはテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム等が挙げられる。反応温度は、約 50°C ~ 約 150°C の範囲から選択される。

3) 工程3

化合物 (23-6) は、パラジウム炭素または水酸化パラジウム存在下、不活性溶媒中、化合物 (23-5) を水素添加することにより製造することができる。不活性溶媒とし

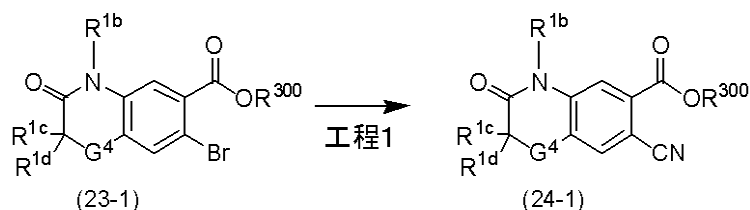
10

【0358】

製造法24

式 (1-14) で表される化合物のうち、式 (24-1) で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示す方法によって製造される。

【化135】



20

[式中、 G^4 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} および R^{300} は、前記記載と同義である。]

【0359】

1) 工程1

文献 (例えばSynth. Commun. 24, 887 (1994)、Organic Letters 9, 1711(2007)、Tetrahedron Lett. 40, 8193 (1999)、Tetrahedron Lett. 45, 1441(2004)等) に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (23-1) から化合物 (24-1) を製造することができる。

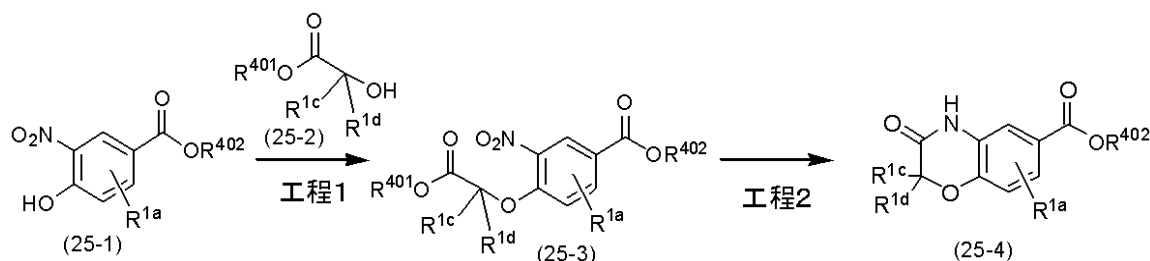
30

【0360】

製造法25

式 (1-13) で表される化合物のうち、式 (25-4) で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示す方法によって製造される。

【化136】



40

[式中、 R^{1a} 、 R^{1c} および R^{1d} は、前記記載と同義であり、 R^{401} は、 C_{1-6} アルキル基を表し、 R^{402} は、 C_{1-2} アルキル基を表す。]

【0361】

1) 工程1

化合物 (25-3) は、ホスフィンおよび縮合剤の存在下、不活性溶媒中、化合物 (25-1) と化合物 (25-2) を反応させることにより製造することができる。ホスフィンとしては、トリフェニルホスフィン等が挙げられ、不活性溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 4-ジオキサン、もしくは1, 2-ジメトキシ

50

エタン等のエーテル系溶媒等が挙げられ、縮合剤としては、アゾジカルボキリックアシッドジイソプロピルエステル等が挙げられる。反応温度は、約 0℃～約 80℃の範囲から選択される。

2) 工程 2

例えば、下記に示す製造法 (i. または ii.) によって実施することができる。

i. 化合物 (25-4) は、不活性溶媒中、鉄および化合物 (25-3) を反応させることにより製造することができる。不活性溶媒としては、例えば、水、酢酸、またはメタノール、エタノール、もしくは 2-プロパノール等のアルコール系溶媒等が挙げられ、これらの混合溶媒でもよい。反応温度は、約 30℃～約 100℃の範囲から選択される。

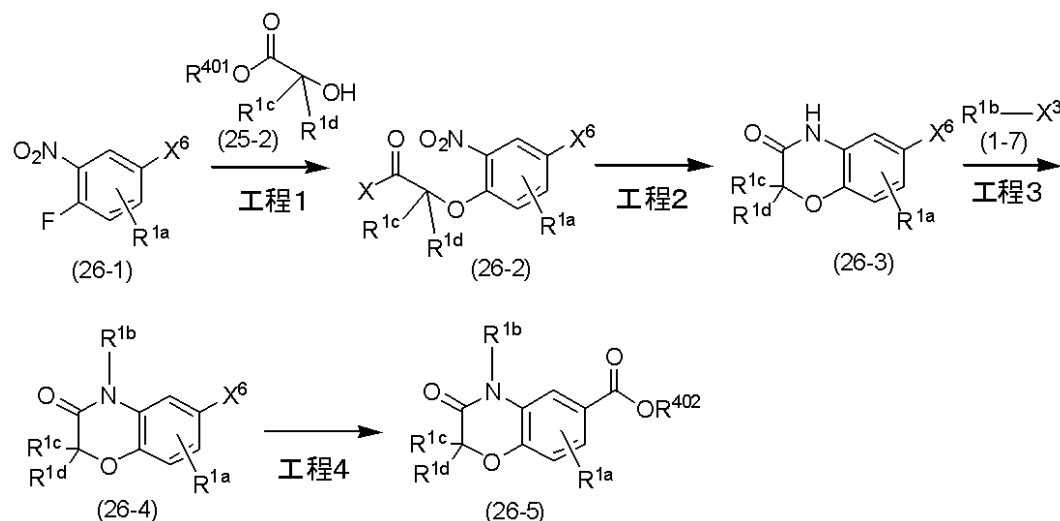
ii. 化合物 (25-4) は、パラジウム炭素または水酸化パラジウム存在下、不活性溶媒中、化合物 (25-3) を水素添加することにより製造することができる。不活性溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、もしくは 2-プロパノール等のアルコール系溶媒、またはテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 4-ジオキサン、もしくは 1, 2-ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒等が挙げられる。反応温度は、約 0℃～約 50℃の範囲から選択される。

【0362】

製造法 26

式 (1-14) で表される化合物のうち、式 (26-5) で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示す方法によって製造される。

【化 137】



[式中、X³、R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}、R⁴⁰¹およびR⁴⁰²は前記記載と同義であり、X⁶は、臭素原子またはヨウ素原子を表す。]

【0363】

1) 工程 1

化合物 (26-2) は、クラウンエーテルの存在下あるいは非存在下、水素化ナトリウム存在下、不活性溶媒中、化合物 (26-1) と化合物 (25-2) を反応させることにより製造することができる。クラウンエーテルとしては、15-クラウン等が挙げられ、不活性溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 4-ジオキサン、もしくは 1, 2-ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒等が挙げられる。反応温度は、約 0℃～約 50℃の範囲から選択される。

2) 工程 2

製造法 25 記載の工程 2 と同様な方法によって、化合物 (26-2) から化合物 (26-3) を製造することができる。

3) 工程 3

化合物 (26-4) は、無機塩基の存在下、不活性溶媒中、化合物 (26-3) と化合物 (1-7) を反応させることにより製造することができる。無機塩基としては、炭酸カ

リウムもしくは水素化ナトリウム等が挙げられる。不活性溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 4-ジオキサン、もしくは1, 2-ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒、またはアセトニトリルもしくはプロピオニトリル等のニトリル系溶媒等が挙げられる。反応温度は、約30℃～約100℃の範囲から選択される。

4) 工程4

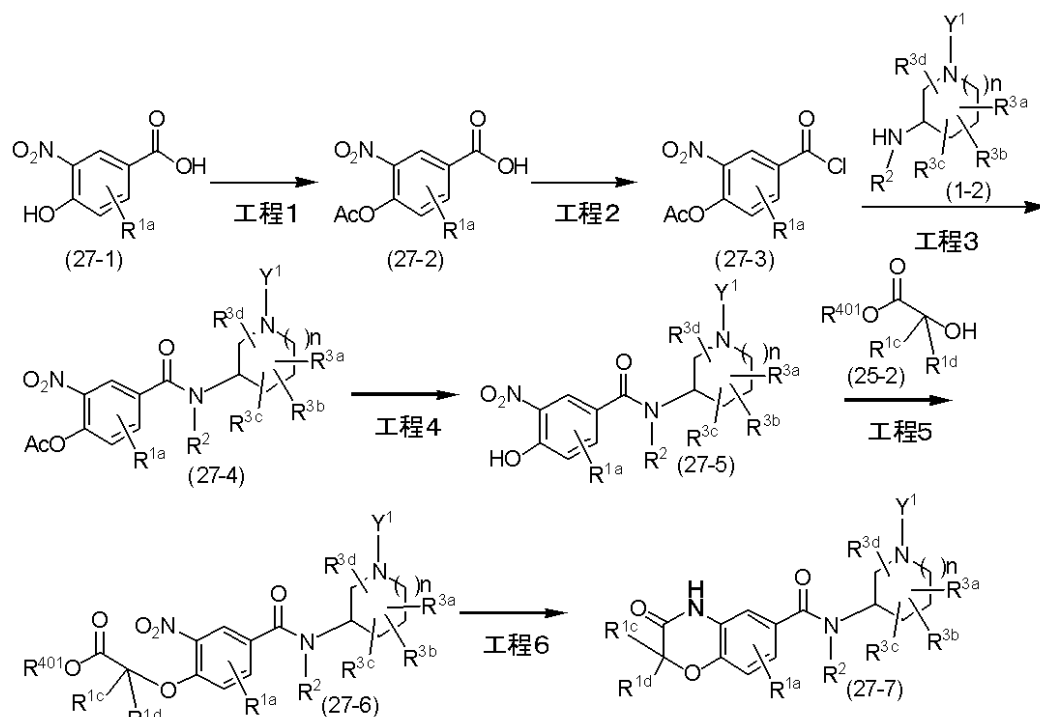
化合物(26-5)は、一酸化炭素雰囲気下、メタノールもしくはエタノール、有機塩基、補助配位子および酢酸パラジウム存在下、不活性溶媒中、化合物(26-4)を反応させることにより製造することができる。補助配位子としては、ジフェニルホスフィノプロパン等が挙げられる。有機塩基としては、N, N-ジイソプロピルエチルアミン等が挙げられる。不活性溶媒としては、例えば、ジメチルアセトアミド等のアミド系溶媒等が挙げられる。反応温度は、約70℃～約150℃の範囲から選択される。

【0364】

製造法27

式(1-3)で表される化合物のうち、式(27-7)で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示す方法によって製造される。

【化138】



[式中、n、R⁴⁰¹、Y¹、R^{1a}、R^{1c}、R^{1d}、R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}、R^{3d}およびR²は、前記記載と同義である。]

【0365】

1) 工程1

化合物(27-2)は、例えば、ピリジン溶媒中、化合物(27-1)と無水酢酸を反応させることにより製造することができる。反応温度は、約10℃～約40℃の範囲から選択される。

2) 工程2

製造法1記載の工程1と同様な方法によって、化合物(27-2)から化合物(27-3)を製造することができる。

3) 工程3

製造法1記載の工程1と同様な方法によって、化合物(27-3)から化合物(27-4)を製造することができる。

4) 工程4

化合物(27-5)は、アンバーライト(登録商標)の存在下もしくは非存在下、不活

性溶媒中、化合物（２７－４）と塩基を反応させることにより製造することができる。塩基は、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、もしくは水素化ナトリウム等の無機塩基等が挙げられる。不活性溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、もしくは２－プロパノール等のアルコール系溶媒等が挙げられる。反応温度は、約１０℃～約４０℃の範囲から選択される。

５）工程５

製造法１記載の工程１と同様な方法によって、化合物（２７－５）から化合物（２７－６）を製造することができる。

６）工程６

製造法１記載の工程６と同様な方法によって、化合物（２７－６）から化合物（２７－

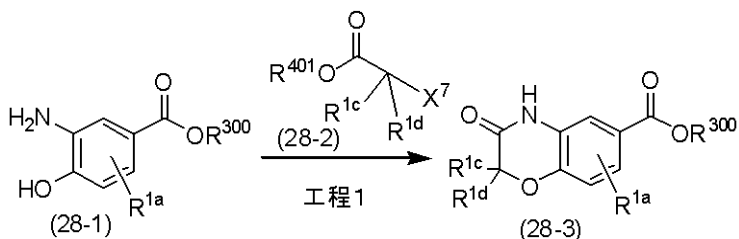
10

【０３６６】

製造法２８

式（１－１３）で表される化合物のうち、式（２８－３）で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示す方法によって製造される。

【化１３９】



20

[式中、 R^{1a} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{401} および R^{300} は、前記記載と同義であり、 X^7 は、臭素原子または塩素原子を表す。]

１）工程１

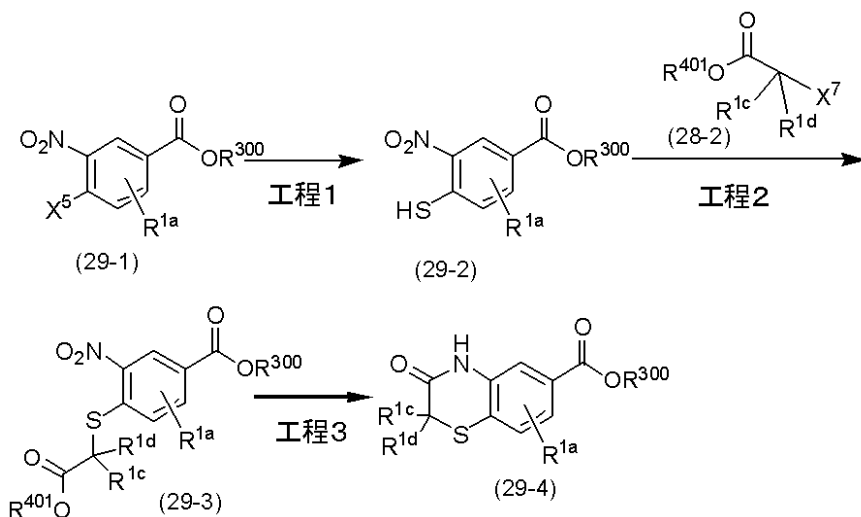
文献（例えばChem. Pharm. Bull. 46, 1716 (1998)等）に記載された製造方法と同様な方法によって、化合物（２８－１）から化合物（２８－３）を製造することができる。

【０３６７】

製造法２９

式（１－１３）で表される化合物のうち、式（２９－４）で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示す方法によって製造される。

【化１４０】



40

[式中、 X^5 、 X^7 、 R^{1a} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{401} 、および R^{300} は、前記記載と同義である。]

50

【0368】

1) 工程1

文献（例えばSynth. Commun. 27, 2943 (1997)、J. Chem. Soc. Perkin Trans 2, 691(1988)等）に記載された製造法と同様な方法によって、化合物（29-1）から化合物（29-2）を製造することができる。

2) 工程2および工程3

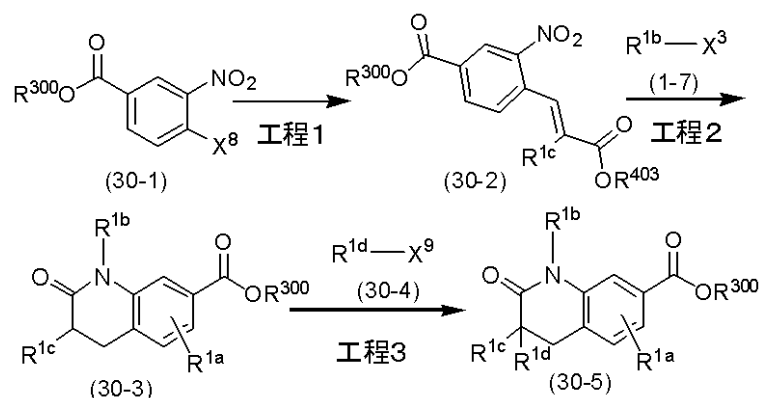
文献（例えばWO2005/082872 等）に記載された製造法と同様な方法によって、化合物（29-2）から化合物（29-4）を製造することができる。

【0369】

製造法30

式（1-13）で表される化合物のうち、式（30-5）で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示す方法によって製造される。

【化141】



[式中、X³、R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}、およびR³⁰⁰は、前記記載と同義であり、R⁴⁰³は、C₁-6アルキル基を表し、X⁸はヨウ素原子、臭素原子、塩素原子、またはトリフルオロメタンスルホニルオキシ基、X⁹は、ヨウ素原子、臭素原子、塩素原子、メタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基またはp-トルエンスルホニルオキシ基を表す。]

【0370】

1) 工程1

文献（例えばJ. Am. Chem. Soc. 123, 6989 (2001)、J. Org. Chem. 70, 4360 (2005)、Synth. Commun. 29, 591(1999) 等）に記載された製造法と同様な方法によって、化合物（30-1）から化合物（30-2）を製造することができる。

2) 工程2

製造法1記載の工程8と同様な方法によって、化合物（30-2）から化合物（30-3）を製造することができる。

3) 工程3

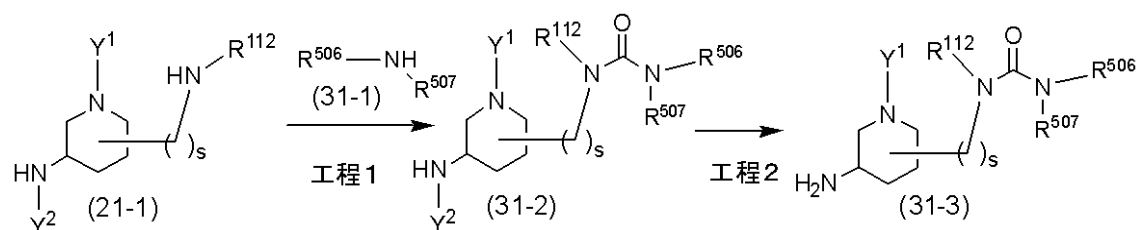
文献（例えばWO2004/096773 等）に記載された製造法と同様な方法によって、化合物（30-3）から化合物（30-5）を製造することができる。

【0371】

製造法31

式（1-2）で表される化合物のうち、式（31-3）で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示す方法によって製造される。

【化 1 4 2】



[式中、式中、R¹¹²、s、Y¹およびY²は、前記記載と同じであり、R⁵⁰⁶は、前記Bと同じであり、R⁵⁰⁷は、前記R⁴と同じである。]

10

【0372】

1) 工程1

文献(例えばBioorganic & Medicinal Chemistry Letters 1621, 16 (2006)、WO 99/054321等)に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(21-1)から化合物(31-2)を製造することができる。

2) 工程2

文献(例えばProtective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)等)に記載されている方法等と同様な方法によって、化合物(31-2)から化合物(31-3)を製造することができる。

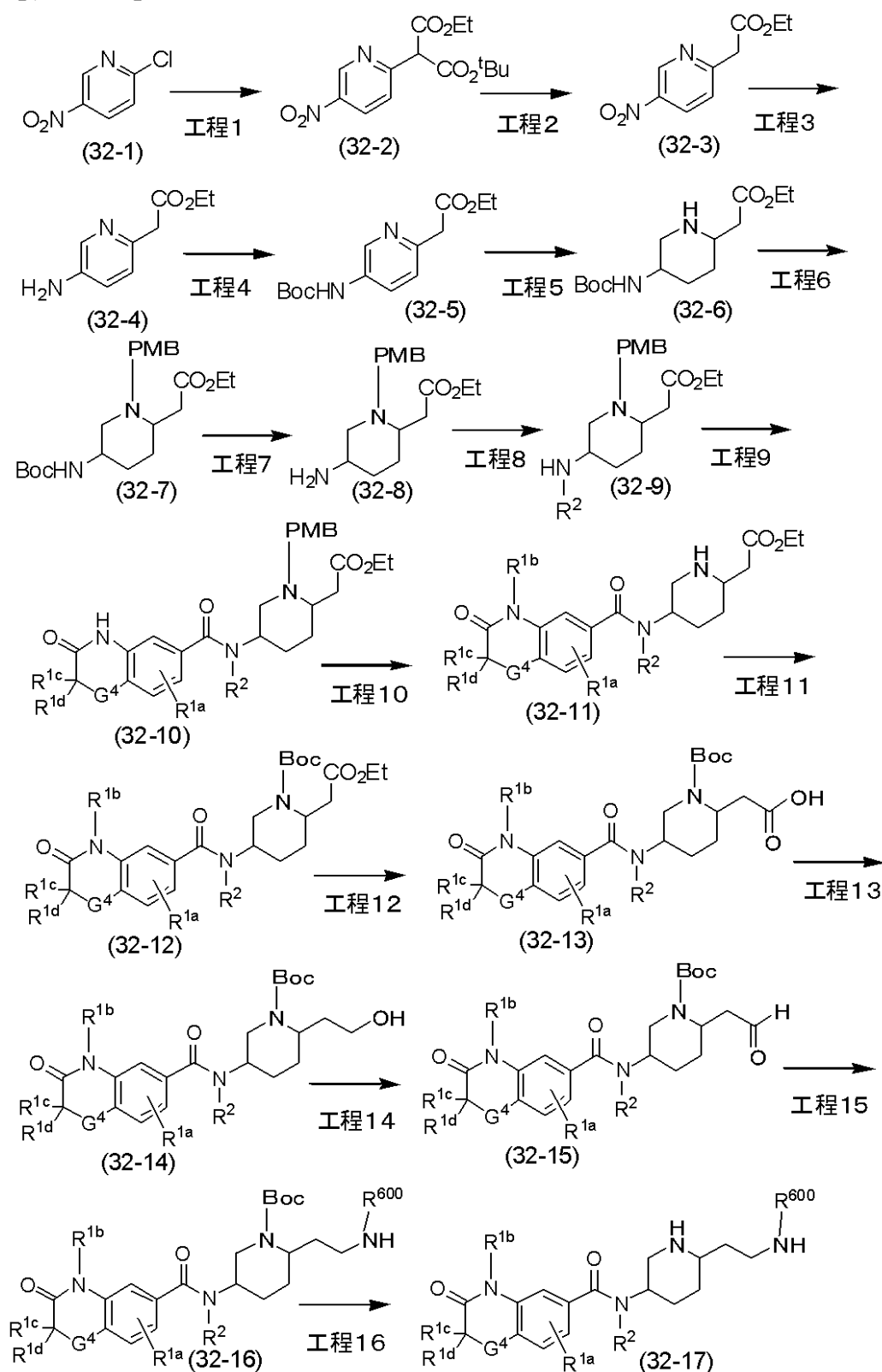
【0373】

20

製造法32

式(I)で表される化合物のうち、式(32-17)で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示す方法によって製造される。

【化 1 4 3】



[式中、G⁴、R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}、およびR²は、前記記載と同じであり、R⁶⁰⁰は、項1記載のBと同じである。]

【0374】

1) 工程 1

化合物(32-2)は、不活性溶媒中、化合物(32-1)と塩基を反応させ、さらにtert-ブチル エチル マロネートを反応させることにより製造することができる。塩基は水素化カリウムもしくは水素化ナトリウム等の無機塩基等が挙げられる。不活性溶

10

20

30

40

50

媒としては、例えば、N, N'-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、もしくはヘキサメチレンホスホアミド等の非プロトン性溶媒等が挙げられる。反応温度は、約10℃～約40℃の範囲から選択される。

【0375】

2) 工程2

化合物(32-3)は、不活性溶媒中、化合物(32-2)とトリフルオロ酢酸を反応させることにより製造することができる。不活性溶媒としては、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、もしくは1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒が挙げられる。反応温度は、約10℃～約40℃の範囲から選択される。

【0376】

10

3) 工程3

化合物(32-4)は、水素雰囲気下、パラジウム炭素存在下、不活性溶媒中、化合物(32-3)を還元させることにより製造することができる。不活性溶媒としては、例えば、メタノール、もしくはエタノール等のアルコール系溶媒等が挙げられる。反応温度は、約10℃～約40℃の範囲から選択される。

【0377】

4) 工程4

化合物(32-5)は、不活性溶媒中、化合物(32-4)をジ-tert-ブチルジカルボネートを反応させることにより製造することができる。不活性溶媒としては、例えば、ジオキサン、もしくはテトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒等が挙げられる。反応温度は、約10℃～約40℃の範囲から選択される。

20

【0378】

5) 工程5

化合物(32-6)は、水素雰囲気下、酸化白金存在下、不活性溶媒中、化合物(32-5)を還元させることにより製造することができる。不活性溶媒としては、例えば、メタノール、もしくはエタノール等のアルコール系溶媒等が挙げられる。反応温度は、約10℃～約40℃の範囲から選択される。

【0379】

6) 工程6

化合物(32-7)は、不活性溶媒中、無機塩基存在下、化合物(32-6)とp-メトキシベンジルクロライドを反応させることにより製造することができる。無機塩基としては、炭酸カリウムもしくは炭酸セシウム等が挙げられる。不活性溶媒としては、例えば、N, N'-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、もしくはヘキサメチレンホスホアミド等の非プロトン性溶媒等が挙げられる。反応温度は、約10℃～約40℃の範囲から選択される。また、本工程においては、ヨウ化ナトリウムもしくはヨウ化カリウムを添加してもよい。

30

【0380】

7) 工程7

製造法1記載の工程6と同様な方法によって、化合物(32-7)から化合物(32-8)を製造することができる。

40

8) 工程8

製造法1記載の工程4と同様な方法によって、化合物(32-8)から化合物(32-9)を製造することができる。

9) 工程9

製造法1記載の工程10と同様な方法によって、化合物(32-9)から化合物(32-10)を製造することができる。

【0381】

10) 工程10

化合物(32-11)は、水素雰囲気下、パラジウム炭素存在下、不活性溶媒中、化合物(32-10)を還元させることにより製造することができる。不活性溶媒としては、

50

例えば、メタノール、もしくはエタノール等のアルコール系溶媒等が挙げられる。反応温度は、約 10℃～約 40℃の範囲から選択される。

【0382】

11) 工程 11

製造法 32 記載の工程 4 と同様な方法によって、化合物 (32-11) から化合物 (32-12) を製造することができる。

12) 工程 12

製造法 3 記載の工程 2 と同様な方法によって、化合物 (32-12) から化合物 (32-13) を製造することができる。

【0383】

10

13) 工程 13

化合物 (32-14) は、不活性溶媒中、化合物 (32-13) から以下の反応 (i. ~ i i.) を連続的に実施することにより製造することができる。不活性溶媒としては、例えば、ジオキサン、もしくはテトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒等が挙げられる。

i. トリエチルアミン存在下、化合物 (32-13) とエチルクロロホルメートを反応させる。反応温度は、約 -10℃～約 20℃の範囲から選択される。

i i. i. の反応混合物に対し、水素化ホウ素ナトリウムを加え反応させる。反応温度は、約 0℃～約 20℃の範囲から選択される。

【0384】

20

14) 工程 14

化合物 (32-15) は、化合物 (32-14) のスワン酸化を実施することにより製造することが出来る。具体的には、ジクロロメタン、クロロホルム、もしくは 1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒中、オキザリルクロライドに対し、ジメチルスルホキシドを添加し、その後、化合物 (32-14) を加え、さらにジイソプロピルエチルアミンを加える。反応温度は、約 -80℃～約 -30℃の範囲から選択される。

【0385】

15) 工程 15

製造法 1 記載の工程 4 と同様な方法によって、化合物 (32-15) から化合物 (32-16) を製造することができる。

30

【0386】

16) 工程 16

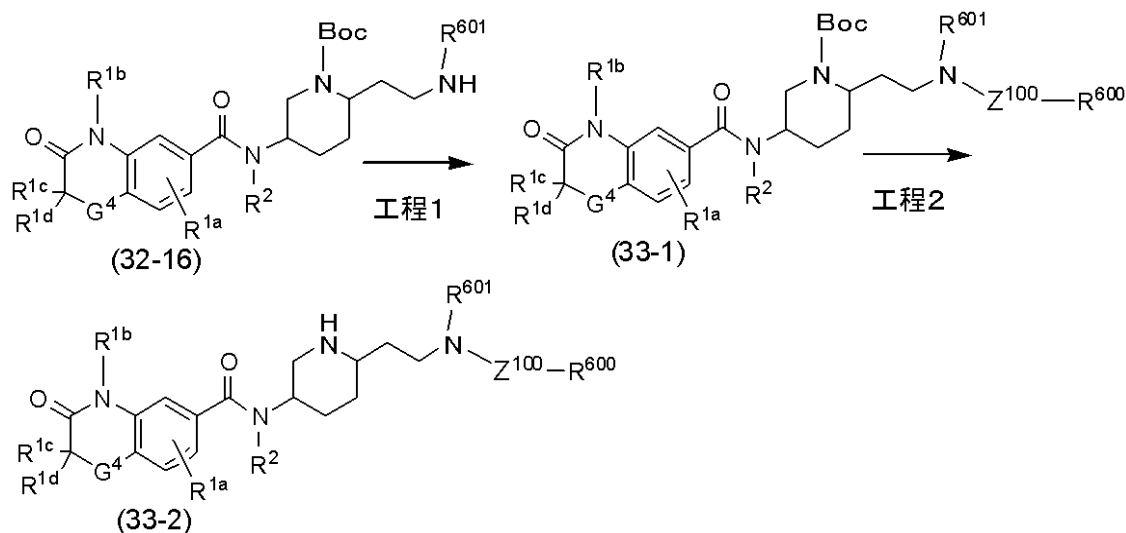
製造法 1 記載の工程 6 と同様な方法によって、化合物 (32-16) から化合物 (32-17) を製造することができる。

【0387】

製造法 33

式 (I) で表される化合物のうち、式 (33-2) で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示す方法によって製造される。

【化 1 4 4】



[式中、 G^4 、 R^{600} 、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、および R^2 は、前記記載と同じであり、 Z^{100} は、 $C(O)$ 、 $S(O)_2$ 、もしくは $C(O)N(R^{601})$ を表し、 R^{601} は、項1記載の R^4 と同じである。]

【0388】

1) 工程1

文献（例えばComprehensive Organic transformation, R. C. ラロック著、VCH publisher Inc., 1989等）に記載された製造方法と同様な方法によって、化合物（33-16）から化合物（33-1）を製造することができる。

2) 工程2

製造法1記載の工程6と同様な方法によって、化合物（33-1）から化合物（33-2）を製造することができる。

【0389】

以上の各製造工程において、各反応の原料化合物が水酸基、アミノ基またはカルボキシ基のような、反応に活性な基を有する場合には、必要に応じて反応させたい部位以外のこれらの基を予め適当な保護基で保護しておき、それぞれの反応を実施した後またはいくつかの反応を実施した後に保護基を除去することにより、目的とする化合物を得ることができる。水酸基、アミノ基、カルボキシ基などを保護する保護基としては、有機合成化学の分野で使われる通常の保護基を用いればよく、このような保護基の導入および除去は通常の方法に従って行うことができる（例えば、Protective Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene, P. G. M. Wuts共著、第2版、John Wiley & Sons, Inc. (1991)に記載の方法）。

【0390】

例えば、水酸基の保護基としては、tert-ブチルジメチルシリル基、メトキシメチル基、テトラヒドロピラン基などが挙げられ、アミノ基の保護基としてはtert-ブチルオキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基などが挙げられる。このような水酸基の保護基は、塩基、硫酸、酢酸などの酸の存在下、含水メタノール、含水エタノール、含水テトラヒドロフランなどの溶媒中で反応させることにより除去することができる。また、tert-ブチルジメチルシリル基の場合は、例えばフッ化テトラブチルアンモニウム存在下、テトラヒドロフランなどの溶媒中で行うこともできる。アミノ基の保護基の除去は、tert-ブチルオキシカルボニル基の場合は、例えば、塩酸、トリフルオロ酢酸などの酸の存在下、含水テトラヒドロフラン、塩化メチレン、クロロホルム、含水メタノールなどの溶媒中で反応させることにより行なわれ、ベンジルオキシカルボニル基の場合は、例えば、臭化水素酸などの酸存在下、酢酸などの溶媒中で反応させることにより行うことができる。

【0391】

カルボキシ基を保護する場合の保護の形態としては、例えば *tert*-ブチルエステル、オルトエステル、酸アミドなどが挙げられる。このような保護基の除去は、*tert*-ブチルエステルの場合は、例えば塩酸の存在下、含水溶媒中で反応させることにより行われ、オルトエステルの場合は、例えば、含水メタノール、含水テトラヒドロフラン、含水 1, 2-ジメトキシエタンなどの溶媒中、酸で処理し、引き続いて水酸化ナトリウムなどのアルカリで処理することにより行われ、酸アミドの場合は、例えば、塩酸、硫酸などの酸の存在下、水、含水メタノール、含水テトラヒドロフランなどの溶媒中で反応させることにより行うことができる。

【0392】

式 (I) で表される化合物は、光学活性中心を有するものも含まれ、したがって、これらはラセミ体として、または、光学活性の出発材料が用いられた場合には光学活性型で得ることができる。必要であれば、得られたラセミ体を、物理的にまたは化学的にそれらの光学対掌体に公知の方法によって分割することができる。好ましくは、光学活性分割剤を用いる反応によってラセミ体からジアステレオマーを形成する。異なるかたちのジアステレオマーは、例えば分別結晶などの公知の方法によって分割することができる。

10

【0393】

本発明の化合物は、例えば水、メタノール、エタノール、アセトン等の溶媒中で、薬学上許容される酸と混合することで、塩にすることができる。薬学上許容される酸としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸塩、リン酸、硝酸等の無機酸、あるいは酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、コハク酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、マレイン酸、フマル酸、メタンスルホン酸、*p*-トルエンスルホン酸、アスコルビン酸等の有機酸が挙げられる。

20

【0394】

本発明化合物は、そのレニンに対する阻害作用より様々な疾病の治療への応用が考えられる。本明細書に記載の化合物は、高血圧症の治療薬として有用である。これらの化合物は、急性および慢性うっ血性心不全の管理にも有益である。これらの化合物は、原発性および二次性肺高血圧症、原発性および二次性アルドステロン血症、腎血管性高血圧症、原発性および二次性腎疾患、例えば、糸球体腎炎、IgA腎症、糖尿病性腎症、高血圧性腎症（腎硬化症）、ネフローゼ症候群、腎不全、左室肥大、左室線維化、左室拡張不全、左心室不全、心房細動、不安定狭心症、心筋梗塞、心筋症、脳卒中、血管再建術後の再狭窄、糖尿病性網膜症、認知障害、例えば、アルツハイマー病、脳血管性認知症の治療、および血管障害、例えば片頭痛、レイノー病、並びにアテローム性動脈硬化プロセスを最小に抑制するためにも有用であると期待される。また、高眼圧に関連した疾患、例えば緑内障の治療に有用である。

30

【0395】

本発明化合物は、治療に使用する場合に、医薬組成物として、経口的または非経口的（例えば、静脈内、皮下、もしくは筋肉内注射、局所的、経直腸的、経皮的、または経鼻的）に投与することができる。経口投与のための組成物としては、例えば、錠剤、カプセル剤、丸剤、顆粒剤、散剤、液剤、懸濁剤などが挙げられ、非経口投与のための組成物としては、例えば、注射用水性剤、もしくは油性剤、軟膏剤、クリーム剤、ローション剤、エアロゾル剤、坐剤、貼付剤などが挙げられる。これらの製剤は、従来公知の技術を用いて調製され、製剤分野において通常使用される無毒性かつ不活性な担体もしくは賦形剤を含有することができる。

40

【0396】

用量は、個々の化合物により、また患者の疾患、年齢、体重、性別、症状、投与経路等により変化するが、通常は成人（体重 50 kg）に対して、本発明化合物またはそれらの薬学上許容される塩を、0.1 ~ 1000 mg/日、好ましくは 1 ~ 300 mg/日を 1 日 1 回または 2 ないし 3 回に分けて投与する。また、数日 ~ 数週に 1 回投与することもできる。

【0397】

50

本発明化合物は、その効果の増強を目的として、糖尿病治療剤、糖尿病性合併症治療剤、抗高脂血症剤、降圧剤、抗肥満剤、利尿剤などの薬剤（以下、併用薬剤と略記する）と組み合わせて用いることができる。本発明化合物および併用薬剤の投与時期は限定されず、これらを投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。また、本発明化合物と併用薬剤の合剤としても良い。併用薬剤の投与量は、臨床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本発明化合物と併用薬剤との配合比は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状、組み合わせなどにより適宜選択することができる。例えば投与対象がヒトである場合、本発明化合物 1 重量部に対し、併用薬剤を 0.01～100 重量部用いればよい。

【0398】

なお、糖尿病治療剤としては、インスリン製剤（例、ウシ、ブタの膵臓から抽出された動物インスリン製剤；大腸菌、イーストを用い、遺伝子工学的に合成したヒトインスリン製剤など）、インスリン抵抗性改善剤（例、ピオグリタゾンまたはその塩酸塩、トログリタゾン、ロシグリタゾンまたはそのマレイン酸塩、GI-262570、JTT-501、CC-555、YM-440、KRP-297、S-011等）、 α -グルコシダーゼ阻害剤（例、ボグリボース、アカルボース、ミグリトール、エミグリテート等）、ビッグアナイド剤（例、メトホルミン等）、インスリン分泌促進剤（例、トルブタミド、グリベンクラミド、グリクラジド、クロルプロパミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミド、グリメピリド等のスルホニルウレア剤；レパグリニド、セナグリニド、ナテグリニド、ミチグリニド等）、GLP-1、GLP-1アナログ（エキセナタイド、リラグルタイド、SUN-E7001、AVE010、BIM-51077、CJC1131等）、プロテインチロシンホスファターゼ阻害剤（例、バナジン酸等）、 β 3アゴニスト（例、GW-427353B、N-5984等）、DPP-IV阻害剤（例、シタグリプチン、ビルダグリプチン、サクサグリプチン、SYR-322等）が挙げられる。

【0399】

糖尿病性合併症治療剤としては、アルドース還元酵素阻害剤（例、トルレスタット、エパルレスタット、ゼナレスタット、ゾボレスタット、ミナレスタット、フィダレスタット、SK-860、CT-112等）、神経栄養因子（例、NGF、NT-3、BDNF等）、PKC阻害剤（例、LY-333531等）、AGE阻害剤（例、ALT946、ピマゲジン、ピラトキサチン、N-フェナシルチアゾリウムブロマイド（ALT766）等）、活性酸素消去薬（例、チオクト酸等）、脳血管拡張剤（例、チアプリド、メキシレチン等）が挙げられる。抗高脂血症剤としては、HMG-CoA還元酵素阻害剤（例、プラバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、イタバスタチンまたはそれらのナトリウム塩等）、スクアレン合成酵素阻害剤、ACAT阻害剤等が挙げられる。降圧剤としては、アンジオテンシン変換酵素阻害剤（例、カプトプリル、エナラプリル、アラセプリル、デラプリル、リジノプリル、イミダプリル、ベナゼプリル、シラザプリル、テモカプリル、トランドラプリル等）、アンジオテンシンII拮抗剤（例、オルメサルタン、メドキシミル、カンデサルタン、シレキセチル、ロサルタン、エプロサルタン、バルサンタン、テルミサルタン、イルベサルタン、タソサルタン等）、カルシウム拮抗剤（例、塩酸ニカルジピン、塩酸マニジピン、ニソルジピン、ニトレンジピン、ニルバジピン、アムロジピン等）、ACE/NEP阻害剤（例、オマパトリラート、ファシドトリル等）、 β 遮断薬（例、アテノロール、ビソプロロール、ベタキソロール、メトプロロール等）、 α 遮断薬（例、ウラビジル、テラゾシン、ドキサゾシン、ブナゾシン等）、 $\alpha\beta$ 遮断薬（例、アモスラロール、アロチノロール、ラベタロール、カルベジロール等）が挙げられる。

【0400】

抗肥満剤としては、例えば中枢性抗肥満薬（例、フェンテルミン、シブトラミン、アンフェプラモン、デキサメフェタミン、マジンドール、SR-141716A等）、膵リパーゼ阻害薬（例、オルリスタット等）、ペプチド性食欲抑制薬（例、レプチン、CNTF（毛様体神経栄養因子）等）、コレシストキニンアゴニスト（例、リンチトリプト、FP

10

20

30

40

50

L-15849等)等が挙げられる。利尿剤としては、例えばキサンチン誘導体(例、サリチル酸ナトリウムテオプロミン、サリチル酸カルシウムテオプロミン等)、チアジド系製剤(例、エチアジド、シクロペンチアジド、トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンチルヒドロクロロチアジド、ペンフルチジド、ポリチアジド、メチクロロチアジド等)、抗アルドステロン製剤(例、スピロノラクトン、トリアムテレン等)、炭酸脱水酵素阻害剤(例、アセタゾラミド等)、クロルベンゼンスルホンアミド系製剤(例、クロルタリドン、メフルシド、インダパミド等)、アゾセミド、イソソルビド、エタクリン酸、ピレタニド、ブメタニド、フロセミド等が挙げられる。

【0401】

上記併用薬剤は、2種以上を適宜の割合で組み合わせて用いてもよい。

10

【0402】

本発明化合物が、併用薬剤と組み合わせて使用される場合には、これらの薬剤の使用量は、薬剤の副作用を考慮して安全な範囲内で低減できる。したがって、これらの薬剤により引き起こされるであろう副作用は安全に防止できる。

【実施例】

【0403】

以下に本発明を、参考例、実施例および試験例により、さらに具体的に説明するが、本発明はもとよりこれに限定されるものではない。尚、以下の参考例および実施例において示された化合物名は、必ずしもIUPAC命名法に従うものではない。なお、記載の簡略化のために略号を使用することもあるが、これらの略号は前記記載と同義である。

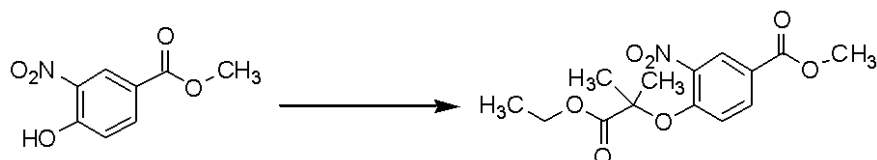
20

【0404】

参考例1

メチル 4-(2-エトキシ-1,1-ジメチル-2-オキソエトキシ)-3-ニトロベンゾエート

【化145】



30

4-ヒドロキシ-3-ニトロ安息香酸メチル(18.0g)のN,N-ジメチルホルムアミド(70ml)溶液に炭酸カリウム(25.1g)、エチル 2-ブロモイソブチレート(20.0g)を加えて80℃で加熱攪拌した。10時間後、反応溶液を25℃に冷却し、反応溶液に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過、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(ヘキサン/酢酸エチル=5/1)により精製することで表題の化合物(11.8g)を得た。

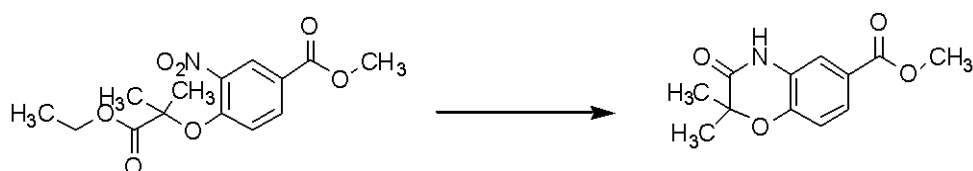
MS (ESI+) 312 ($M^{+}+1$, 100%).

【0405】

参考例2

メチル 2,2-ジメチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-カルボキシレート

【化146】



鉄(12.0g)の酢酸(30ml)懸濁液に、参考例1(11.8g)の酢酸(50ml)/エタノール(50ml)溶液を80℃でゆっくりと滴下し、滴下後80℃で過熱

50

攪拌した。3時間後、反応溶液を25℃に冷却し、不溶物をセライト濾過で除去し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過、減圧濃縮した。得られた残渣に酢酸エチルでリパルプ洗浄し濾取することにより表題の化合物(6.8g)を白色固体で得た。

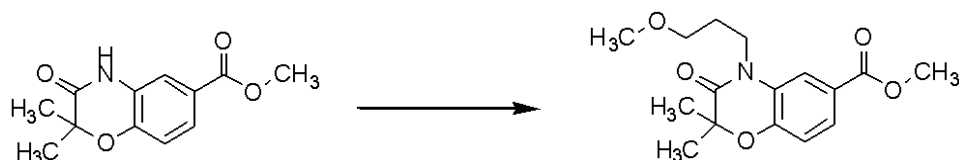
MS (ESI+) 236 (M^{+1} , 100%).

【0406】

参考例3

メチル 4-(3-メトキシプロピル)-2,2-ジメチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-カルボキシレート

【化147】



参考例2(1.80g)のN,N-ジメチルホルムアミド(20ml)溶液に水素化ナトリウム(55%wg, 0.40g)、1-ブロモ-3-メトキシプロパン(1.40g)を加えて80℃で加熱攪拌した。6時間後、反応溶液を25℃に冷却し、反応溶液に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過、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(ヘキサン/酢酸エチル=5/1)により精製することで表題の化合物(1.85g)を得た。

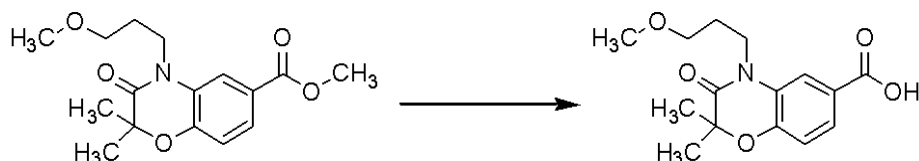
MS (ESI+) 308 (M^{+1} , 100%).

【0407】

参考例4

4-(3-メトキシプロピル)-2,2-ジメチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-カルボン酸

【化148】



参考例3の化合物(2.0g)をテトラヒドロフラン(5ml)とメタノール(5ml)に溶かし、2N水酸化ナトリウム水溶液(5ml)を加え60℃で5時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮し、5%硫酸水素カリウムを加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮することにより表題の化合物(1.81g)を得た。

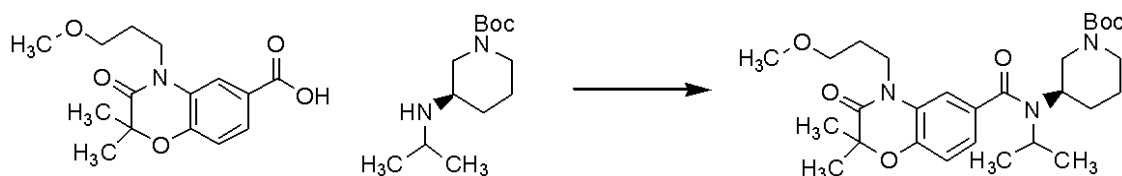
MS (ESI+) 294 (M^{+1} , 100%).

【0408】

参考例5

tert-ブチル (3R)-3-(イソプロピル{[4-(3-メトキシプロピル)-2,2-ジメチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル]カルボニル}アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート

【化149】



参考例4の化合物(1.47g)のジクロロメタン(20ml)溶液に、オキサリルク

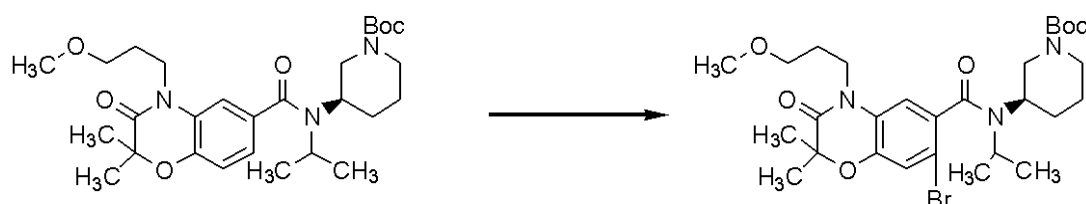
ロライド (0.66 ml)、ジメチルホルムアミド (10 μ l) を加え室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧留去後、トルエンを加え減圧濃縮した。得られた残渣をジクロロメタン (10 ml) に溶かし、tert-ブチル (3R)-3-(イソプロピルアミノ) ピペリジン-1-カルボキシレート (1.51 g)、トリエチルアミン (1.2 ml) のジクロロメタン (20 ml) 溶液に滴下した後、室温で2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=2/1) で精製し、表題の化合物 (2.0 g) を得た。
MS (ESI+) 518 (M^{+1} , 100%).

【0409】

10

参考例 6

tert-ブチル (3R)-3-[{ [7-ブロモ-4-(3-メトキシプロピル)-2,2-ジメチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル] カルボニル } (イソプロピル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレート
【化150】



20

参考例 5 の化合物 (280 mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (3 ml) に溶かし、N-プロモスクシンイミド (200 mg) を加え、70 $^{\circ}$ C で3時間攪拌した。反応混合物に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過し、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 (ヘキサン/酢酸エチル=2/1) により精製することで表題の化合物 (300 mg) を得た。

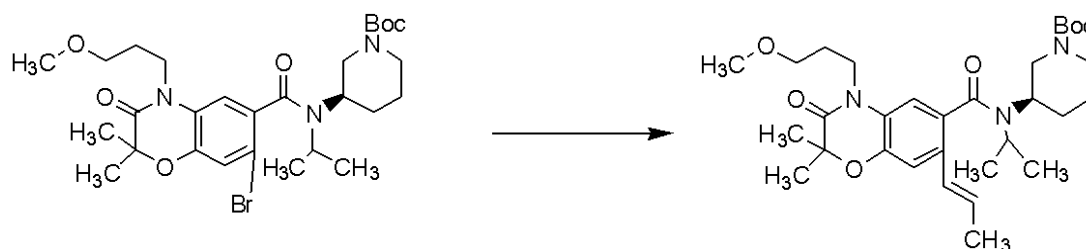
MS (ESI+) 595 (M^{+1} , 100%), 597 (M^{+1} , 100%).

【0410】

30

参考例 7

tert-ブチル (3R)-3-[イソプロピル ({ 4-(3-メトキシプロピル)-2,2-ジメチル-3-オキソ-7-[(1E)-プロパー-1-エン-1-イル] -3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル } カルボニル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレート
【化151】



40

参考例 6 の化合物 (300 mg) をジメトキシエタン (3 ml)、水 (1.5 ml) に溶かし、トランスプロペニルボロン酸 (170 mg)、炭酸ナトリウム (106 mg)、パラジウムジフェニルホスフィノジクロライド・ジクロロメタン錯体 (7.8 mg) を加え8時間加熱還流を行った。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過し、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 (ヘキサン/酢酸エチル=2/1) により精製することで表題の化合物 (260 mg) を得た。

MS (ESI+) 558 (M^{+1} , 100%).

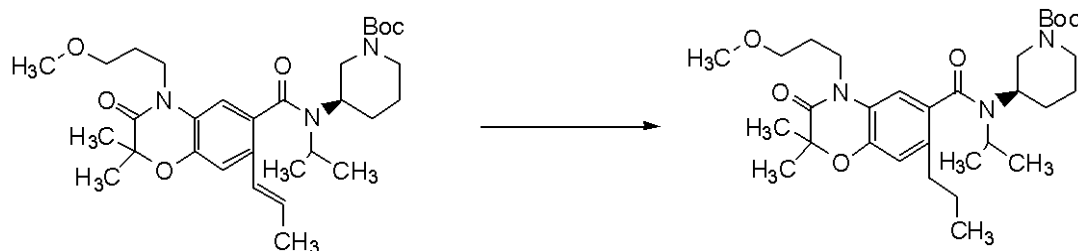
50

【0411】

参考例 8

tert-ブチル (3R)-3-(イソプロピル{[4-(3-メトキシプロピル)-2,2-ジメチル-3-オキソ-7-プロピル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル]カルボニル}アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート

【化152】



10

参考例 7 の化合物 (90.1 mg) を酢酸エチル (10 ml) に溶かし、パラジウム炭素 (100 mg) を加え、水素雰囲気下で 5 時間攪拌した。反応溶液をセライトろ過し、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 (ヘキサン/酢酸エチル = 2/1) により精製することで表題の化合物 (60.0 mg) を得た。

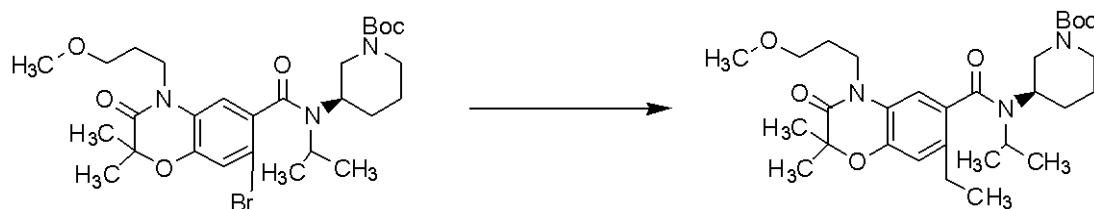
MS (ESI+) 560 ($M^+ + 1$, 100%).

【0412】

参考例 9

tert-ブチル (3R)-3-[{[7-エチル-4-(3-メトキシプロピル)-2,2-ジメチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル]カルボニル}(イソプロピル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート

【化153】



30

参考例 6 の化合物とビニルボロン酸ピナコールエステルを用いて、参考例 7 および 8 の方法に従い表題の化合物を得た。

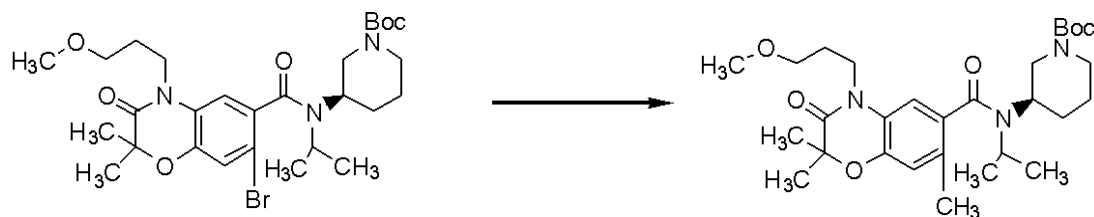
MS (ESI+) 546 ($M^+ + 1$, 100%).

【0413】

参考例 10

tert-ブチル (3R)-3-(イソプロピル{[4-(3-メトキシプロピル)-2,2,7-トリメチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル]カルボニル}アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート

【化154】



40

参考例 6 の化合物 (275 mg)、ビス(トリブチルホスフィン)パラジウム (25 mg) のテトラヒドロフラン (4 ml) 溶液に、室温で 2.0 M メチルジニククロリドテトラヒドロフラン溶液 (0.3 ml) を加え室温で 4 時間攪拌した。反応混合物に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過し、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 (ヘキサン/酢酸エ

50

チル＝2／1）により精製することで表題の化合物（170mg）を得た。

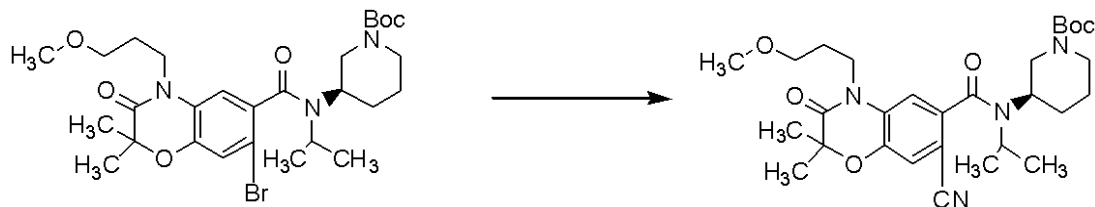
MS (ESI+) 532 ($M^{+}+1$, 100%).

【0414】

参考例11

tert-ブチル (3R)-3-[[[7-シアノ-4-(3-メトキシプロピル)-2,2-ジメチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル]カルボニル] (イソプロピル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレート

【化155】



10

参考例6の化合物（130mg）のN,N-ジメチルホルムアミド（3ml）溶液に、シアン化亜鉛（100mg）、ジトリブチルホスフィンパラジウム（38.2mg）を加え100℃で6時間加熱攪拌した。室温放冷後、反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過し、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（ヘキサン／酢酸エチル＝1／1）により精製することで表題の化合物（90.4mg）を得た。

20

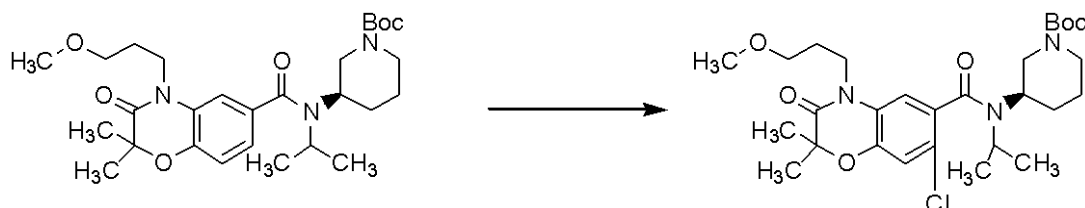
MS (ESI+) 543 ($M^{+}+1$, 100%).

【0415】

参考例12

tert-ブチル (3R)-3-[[[7-クロロ-4-(3-メトキシプロピル)-2,2-ジメチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル]カルボニル] (イソプロピル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレート

【化156】



30

参考例5の化合物（200mg）をN,N-ジメチルホルムアミド（3ml）に溶かし、N-クロロスクシンイミド（100mg）を加え、80℃で3時間攪拌した。室温放冷後、反応混合物に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過し、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（ヘキサン／酢酸エチル＝2／1）により精製することで表題の化合物（150mg）を得た。

40

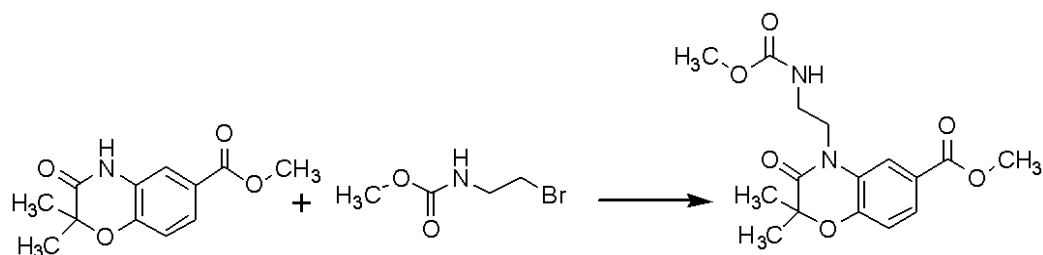
MS (ESI+) 552 ($M^{+}+1$, 100%).

【0416】

参考例13

メチル 4-[[2-[(メトキシカルボニル)アミノ]エチル]-2,2-ジメチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-カルボキシレート

【化 1 5 7】



参考例 2 の化合物とメチル (2-ブロモエチル) カルバメートを用いて、参考例 3 の方法に従い表題の化合物を得た。

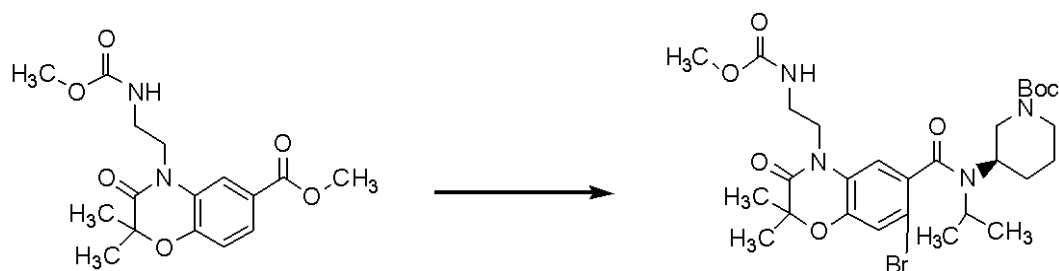
MS (ESI+) 546 ($M^{+}+1$, 100%).

【0 4 1 7】

参考例 1 4

t e r t-ブチル (3 R) - 3 - [[(7-ブロモ-4- { 2 - [(メトキシカルボニル) アミノ] エチル} - 2, 2-ジメチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2 H-1, 4-ベンゾオキサジンを-6-イル) カルボニル] (イソプロピル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 1 5 8】



参考例 1 3 の化合物を用いて、参考例 6 の合成法に従い表題の化合物を得た。

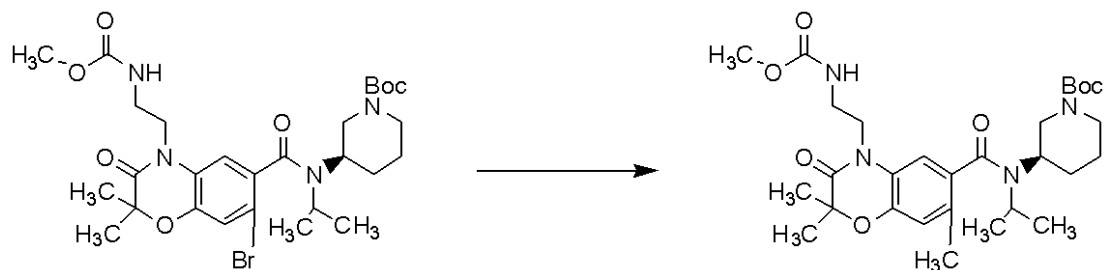
MS (ESI+) 624 ($M^{+}+1$, 100%), 626 ($M^{+}+1$, 100%).

【0 4 1 8】

参考例 1 5

t e r t-ブチル (3 R) - 3 - {イソプロピル [(4- { 2 - [(メトキシカルボニル) アミノ] エチル} - 2, 2, 7-トリメチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2 H-1, 4-ベンゾオキサジンを-6-イル) カルボニル] アミノ} ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 1 5 9】



参考例 1 4 の化合物を用いて、参考例 1 0 の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 561 ($M^{+}+1$, 100%).

【0 4 1 9】

参考例 1 6

t e r t-ブチル (3 R) - 3 - [[(7-クロロ-4- { 2 - [(メトキシカルボニル) アミノ] エチル} - 2, 2-ジメチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2 H-1, 4-ベンゾオキサジンを-6-イル) カルボニル] (イソプロピル) アミノ] ピペリジン-

10

20

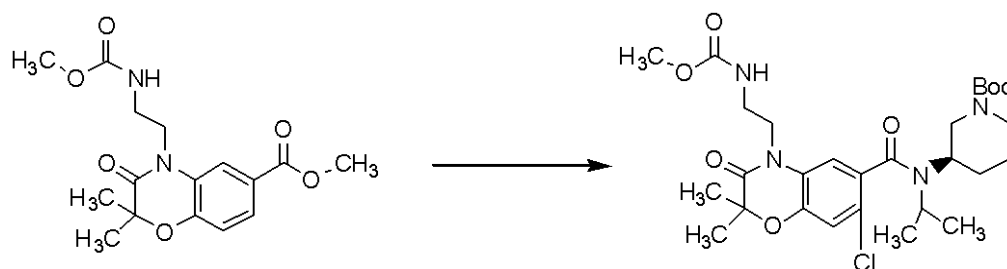
30

40

50

1-カルボキシレート

【化160】



10

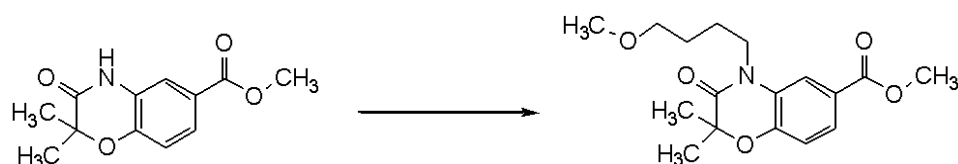
参考例13の化合物を用いて、参考例12の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 581 ($M^+ + 1$, 100%).

【0420】

参考例17

メチル 4-(4-メトキシブチル)-2,2-ジメチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-カルボキシレート

【化161】



20

参考例2の化合物と1-クロロ-4-メトキシブタンを用いて、参考例3の方法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 322 ($M^+ + 1$, 100%).

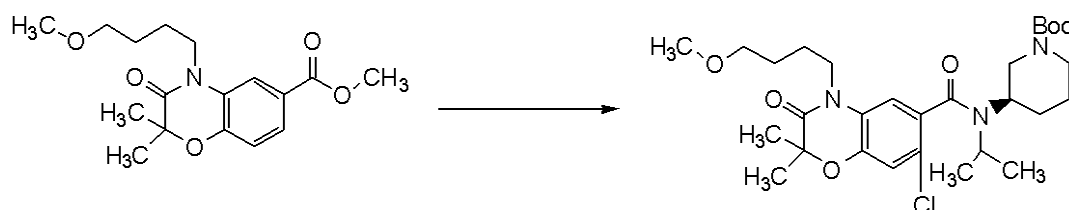
【0421】

参考例18

tert-ブチル (3R)-3-[[[7-クロロ-4-(4-メトキシブチル)-2,2-ジメチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル]カルボニル] (イソプロピル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレート

30

【化162】



参考例17の化合物を用いて、参考例12の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 566 ($M^+ + 1$, 100%).

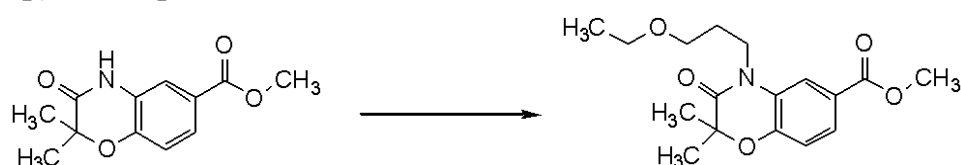
【0422】

40

参考例19

メチル 4-(3-エトキシプロピル)-2,2-ジメチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-カルボキシレート

【化163】



参考例2の化合物と1-ブロモ-3-エトキシプロパンを用いて、参考例3の方法に従

50

い表題の化合物を得た。

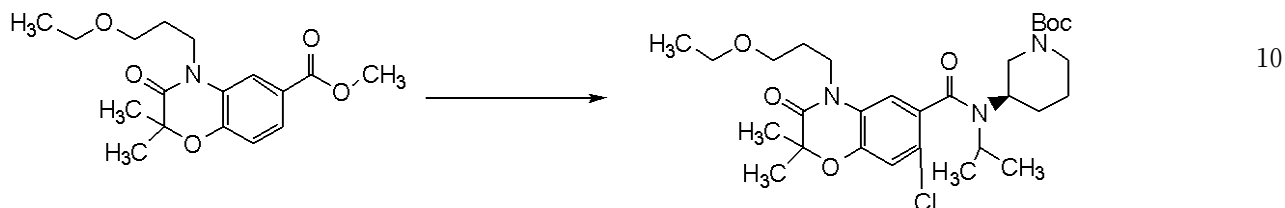
MS (ESI+) 322 ($M^{+}+1$, 100%).

【0423】

参考例20

tert-ブチル (3R)-3-[{ [7-クロロ-4-(3-エトキシプロピル)-2,2-ジメチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル] カルボニル } (イソプロピル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレート

【化164】



参考例19の化合物を用いて、参考例12の合成法に従い表題の化合物を得た。

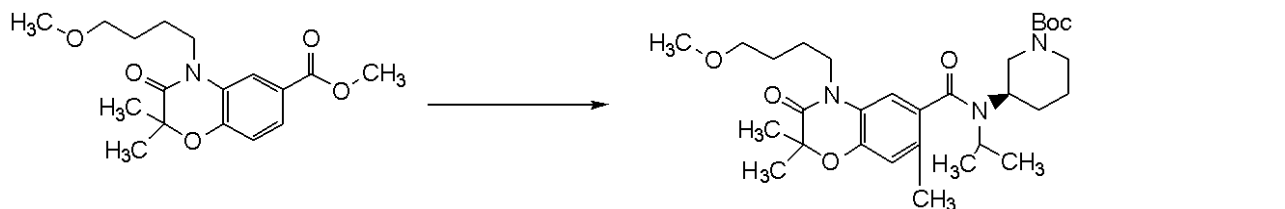
MS (ESI+) 566 ($M^{+}+1$, 100%).

【0424】

参考例21

tert-ブチル (3R)-3-(イソプロピル { [4-(4-メトキシブチル)-2,2,7-トリメチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル] カルボニル } アミノ) ピペリジン-1-カルボキシレート

【化165】



参考例17の化合物を用いて、参考例10の合成法に従い表題の化合物を得た。

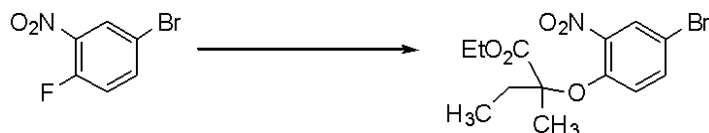
MS (ESI+) 546 ($M^{+}+1$, 100%).

【0425】

参考例22

エチル 2-(4-ブロモ-2-ニトロフェノキシ)-2-メチルブタノエート

【化166】



エチル 2-ヒドロキシ-2-メチルブチレート (3.5 g) のテトラヒドロフラン (80 ml) 溶液に、氷冷下、水素化ナトリウム (1.2 g) を加え、室温で10分攪拌した。15-crown-5を1滴加え、5-ブロモ-2-フルオロニトロベンゼン (2.8 ml) を滴下し、室温で14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て、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過し、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 (ヘキサン/酢酸エチル=15/1) により精製することで表題の化合物 (5.5 g) を得た。

MS (ESI+) 346($M^{+}+1$, 100%), 348($M^{+}+1$, 98%).

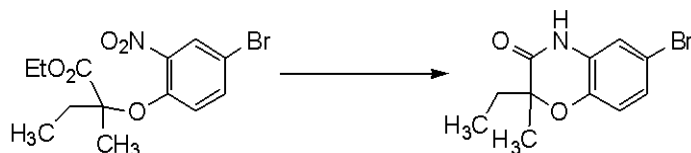
【0426】

参考例23

6-ブロモ-2-エチル-2-メチル-2H-1,4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オン

50

【化 1 6 7】



参考例 2 と同様の方法で、対応する化合物から表題の化合物を合成した。

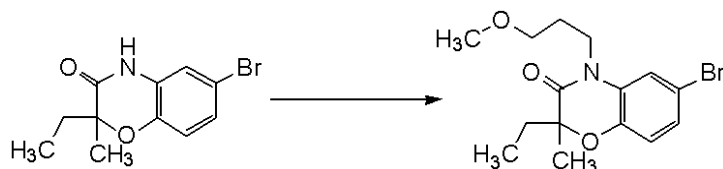
MS (ESI+) 270($M^+ + 1$, 100%), 272($M^+ + 1$, 100%).

【0 4 2 7】

参考例 2 4

6-ブロモ-2-エチル-4-(3-メトキシプロピル)-2-メチル-2H-1,4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オン

【化 1 6 8】



参考例 3 と同様の方法で、対応する化合物から表題の化合物を合成した。

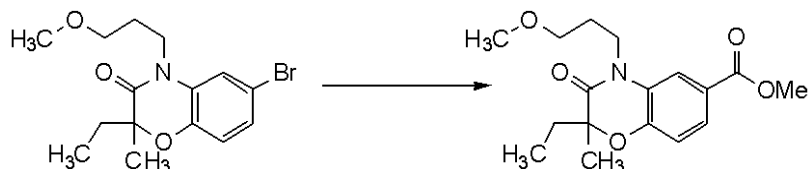
MS (ESI+) 611($M^+ + 1$, 100%), 613($M^+ + 1$, 100%).

【0 4 2 8】

参考例 2 5

メチル 2-エチル-4-(3-メトキシプロピル)-2-メチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-カルボキシレート

【化 1 6 9】



参考例 2 4 の化合物 (4.3 g) の N, N-ジメチルアセトアミド (50 ml) / メタノール (20 ml) 溶液に酢酸パラジウム (849 mg)、1,3-ビス(ジフェニルフォスフィノ)プロパン (1.56 g)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (4.4 ml) を加え、一酸化炭素雰囲気下、100℃で4時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、セライトろ過し、ろ液に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過し、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(ヘキサン/酢酸エチル=3/1)により精製することで表題の化合物(2.4 g)を得た。

MS (ESI+) 322($M^+ + 1$, 100%).

【0 4 2 9】

参考例 2 6

メチル 4-[(1R)-2-エトキシ-1-メチル-2-オキソエトキシ]-3-ニトロベンゾエート

【化 1 7 0】



メチル 4-ヒドロキシ-3-ニトロベンゾエート (5.0 g) と L-乳酸エチル (2

10

20

30

40

50

． 9 m l) のテトラヒドロフラン (1 2 0 m l) 溶液に、トリフェニルホスフィン (1 0 g) を加え、室温で 1 0 分攪拌した。氷冷下、ジイソプロピル アゾジカルボキシレート (2 0 m l) を加え、6 0 ° C で 4 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過し、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 (ヘキサン / 酢酸エチル = 5 / 1) により精製することで表題の化合物 (9 . 5 g) を得た。

MS (ESI+) 298(M⁺+1, 100%).

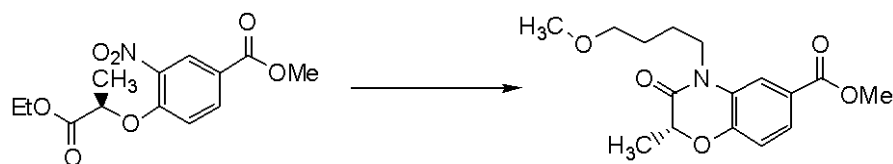
【 0 4 3 0 】

参考例 2 7

メチル (2 R) - 4 - (4 - メトキシブチル) - 2 - メチル - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾオキサジン - 6 - カルボキシレート

10

【化 1 7 1 】



参考例 2 6 の化合物を用いて、参考例 1 7 の合成法に従い、表題の化合物を合成した。

MS (ESI+) 308(M⁺+1, 100%).

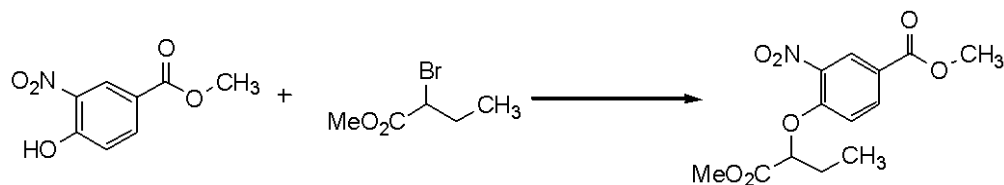
【 0 4 3 1 】

20

参考例 2 8

メチル 4 - [1 - (メトキシカルボニル) プロポキシ] - 3 - ニトロベンゾエート

【化 1 7 2 】



4 - ヒドロキシ - 3 - ニトロ安息香酸メチルとメチル 2 - ブロモプロピレートを用いて、参考例 1 と同様の方法で、表題の化合物を合成した。

30

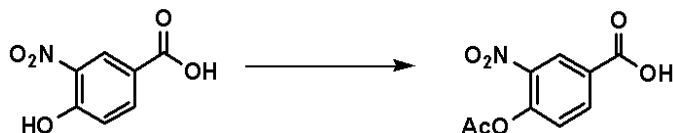
MS (ESI+) 298(M⁺+1, 100%).

【 0 4 3 2 】

参考例 2 9

4 - (アセチルオキシ) - 3 - ニトロ安息香酸

【化 1 7 3 】



4 - ヒドロキシ - 3 - ニトロ安息香酸 (1 0 g) にピリジン (1 2 m l) 、無水酢酸 (5 5 m l) を加えて室温で 6 5 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、5 % 硫酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過し、減圧濃縮することにより表題の化合物 (1 1 . 7 g) を得た。

40

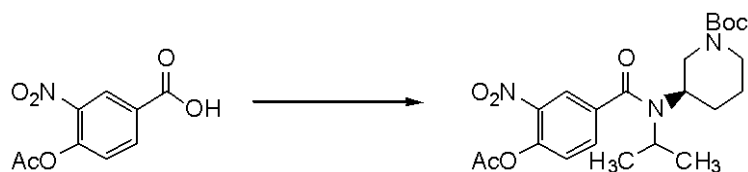
MS (ESI+) 226(M⁺+1, 100%).

【 0 4 3 3 】

参考例 3 0

t e r t - ブチル (3 R) - 3 - [[4 - (アセチルオキシ) - 3 - ニトロベンゾイル] (イソプロピル) アミノ] ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【化 1 7 4】



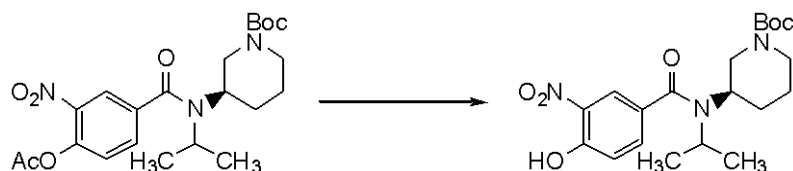
参考例 5 と同様の方法で、対応する化合物から表題の化合物を合成した。
MS (ESI+) 450($M^+ + 1$, 100%).

【0 4 3 4】

参考例 3 1

tert-ブチル (3R)-3-[(4-ヒドロキシ-3-ニトロベンゾイル) (イソプロピル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 1 7 5】



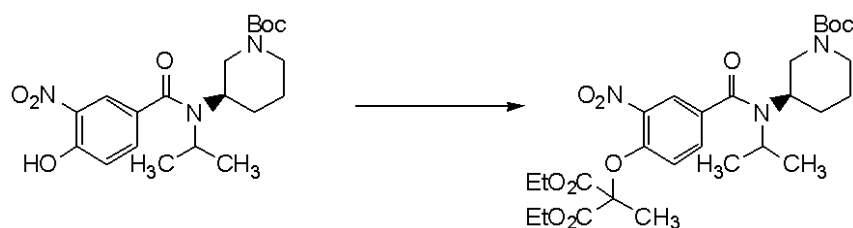
参考例 3 0 の化合物 (4.4 g) のメタノール (60 ml) 溶液にナトリウムメトキシド (1M メタノール溶液、12.7 ml) を加えて、室温で 2 時間攪拌した。反応液に、
Amberlite (登録商標) を加えて、室温で 30 分攪拌し、ろ過し、メタノールで
洗浄し、ろ液を減圧濃縮することにより表題の化合物 (4.1 g) を得た。
MS (ESI+) 408($M^+ + 1$, 86%).

【0 4 3 5】

参考例 3 2

ジエチル (4-{[(3R)-1-(tert-ブトキシカルボニル) ピペリジン-3-イル] (イソプロピル) アミノ} カルボニル)-2-ニトロフェニロキシ (メチル) マロネート

【化 1 7 6】



参考例 3 1 の化合物と 2-ブロモ-2-メチルマロン酸ジエチルを用いて、参考例 1 と
同様の方法で、表題の化合物を合成した。
MS (ESI+) 580($M^+ + 1$, 84%).

【0 4 3 6】

参考例 3 3

エチル 6-{[(3R)-1-(tert-ブトキシカルボニル) ピペリジン-3-イル] (イソプロピル) アミノ} カルボニル}-4-(4-メトキシブチル)-2-メチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-カルボキシレート

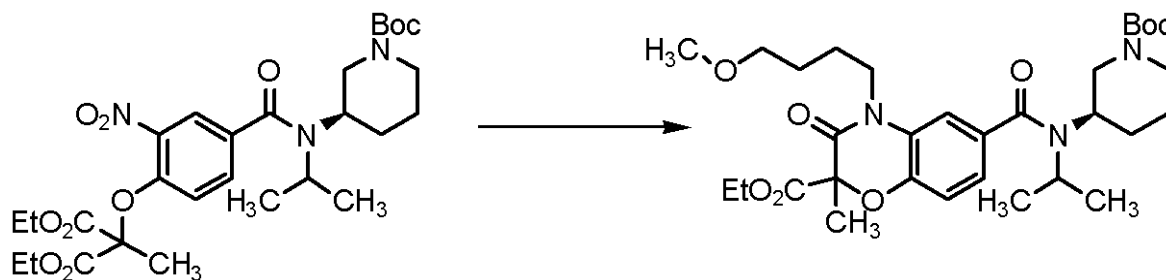
10

20

30

40

【化 1 7 7】



参考例 3 2 の化合物を用いて、参考例 2 および参考例 3 の方法に従い表題の化合物を得た。

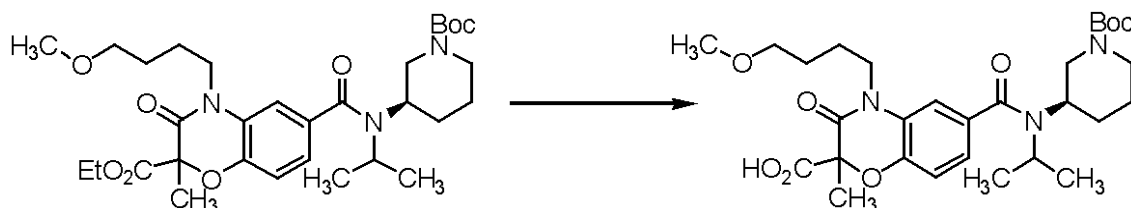
MS (ESI+) 590($M^+ + 1$, 100%).

【0 4 3 7】

参考例 3 4

6- { [[(3R) - 1 - (tert-ブトキシカルボニル) ピペリジン-3-イル] (イソプロピル) アミノ] カルボニル} - 4 - (4-メトキシブチル) - 2-メチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸

【化 1 7 8】



参考例 3 3 の化合物 (1.8 g) にメタノール (20 ml) 溶液と 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (6 ml) を加えて、60 °C で 3 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、5 % 硫酸水素ナトリウム水溶液を加えて、クロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過し、減圧濃縮することにより表題の化合物 (1.7 g) を得た。

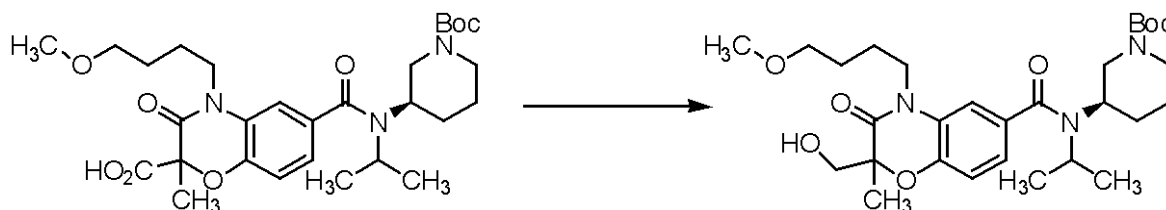
MS (ESI+) 562($M^+ + 1$, 100%).

【0 4 3 8】

参考例 3 5

tert-ブチル (3R) - 3 - [{ [2 - (ヒドロキシメチル) - 4 - (4-メトキシブチル) - 2-メチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-6-イル] カルボニル} (イソプロピル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 1 7 9】



参考例 3 4 の化合物 (1.68 g)、トリエチルアミン (500 μ l) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に、氷冷下、イソプロピル クロロホルメート (495 μ l) を滴下し氷浴中 1 時間攪拌した。生じた沈殿物をろ過し、ろ液に氷冷下で水素化ホウ素ナトリウム (228 mg) の水溶液 (2 ml) を滴下し、氷浴中で 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て、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過し、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 (ヘキサン/酢酸エチル = 1/5) により精製することで表題の化合物

(510 mg) を得た。

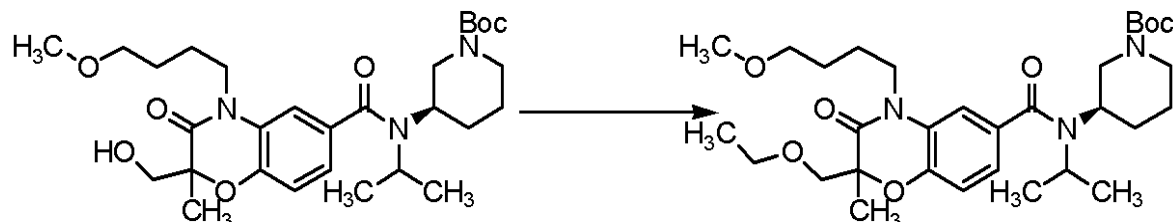
MS (ESI+) 548($M^+ + 1$, 100%).

【0439】

参考例 36

tert-ブチル (3R)-3-[[[2-(エトキシメチル)-4-(4-メトキシブチル)-2-メチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル]カルボニル] (イソプロピル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレート

【化180】



10

参考例 35 の化合物 (20 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (1 ml) 溶液に、水素化ナトリウム (10 mg)、ヨードエタン (50 μ l) 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て、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過し、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 (ヘキサン/酢酸エチル = 1/1) により精製することで

20

表題の化合物 (19 mg) を得た。

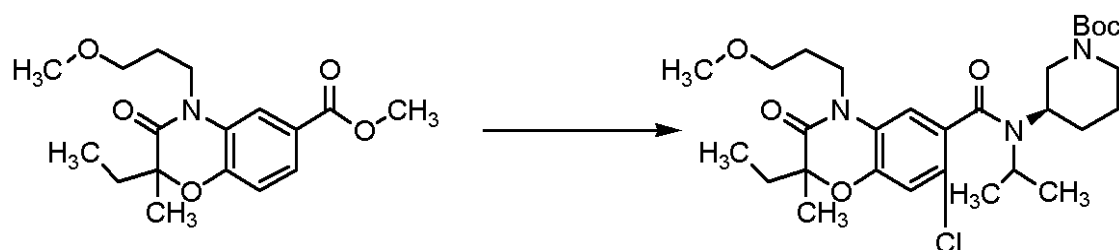
MS (ESI+) 576($M^+ + 1$, 100%).

【0440】

参考例 37

tert-ブチル (3R)-3-[[[7-クロロ-2-エチル-4-(3-メトキシプロピル)-2-メチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル]カルボニル] (イソプロピル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレート

【化181】



30

参考例 25 の化合物を用いて、参考例 12 の合成法に従い、表題の化合物を合成した。

MS (ESI+) 566($M^+ + 1$, 100%).

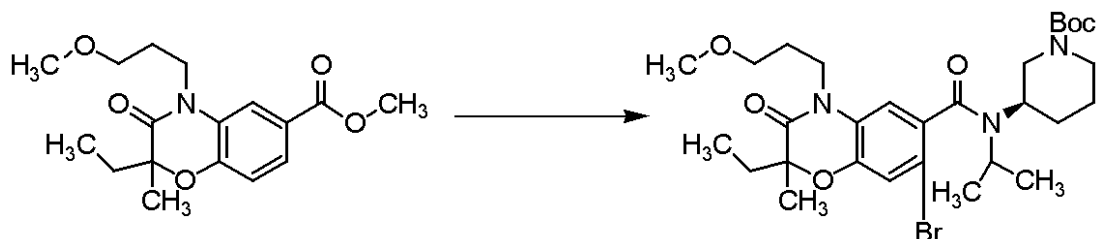
【0441】

参考例 38

tert-ブチル (3R)-3-[[[7-ブロモ-2-エチル-4-(3-メトキシプロピル)-2-メチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル]カルボニル] (イソプロピル) アミノ] p ピペリジン-1-カルボキシレート

40

【化 1 8 2】



参考例 25 の化合物を用いて、参考例 6 の合成法に従い、表題の化合物を合成した。
MS (ESI+) 610($M^+ + 1$, 100%) 612($M^+ + 1$, 100%).

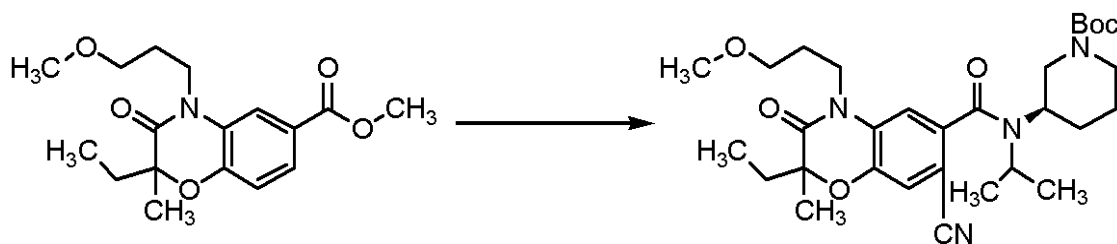
10

【0 4 4 2】

参考例 39

tert-ブチル (3R)-3-[[[7-シアノ-2-エチル-4-(3-メトキシプロピル)-2-メチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル]カルボニル](イソプロピル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 1 8 3】



20

参考例 25 の化合物を用いて、参考例 11 の合成法に従い、表題の化合物を合成した。
MS (ESI+) 557($M^+ + 1$, 100%).

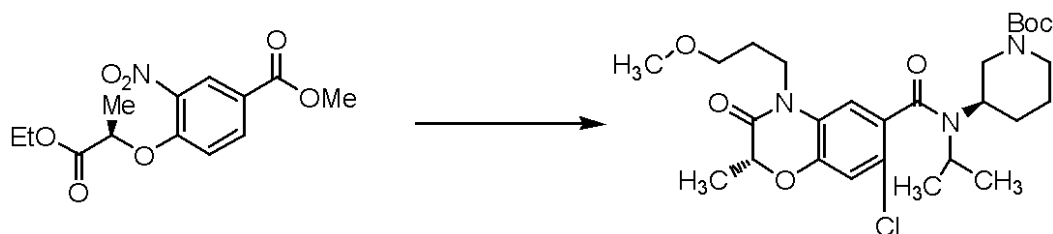
【0 4 4 3】

参考例 40

tert-ブチル (3R)-3-[[[(2R)-7-クロロ-4-(3-メトキシプロピル)-2-メチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル]カルボニル](イソプロピル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート

30

【化 1 8 4】



40

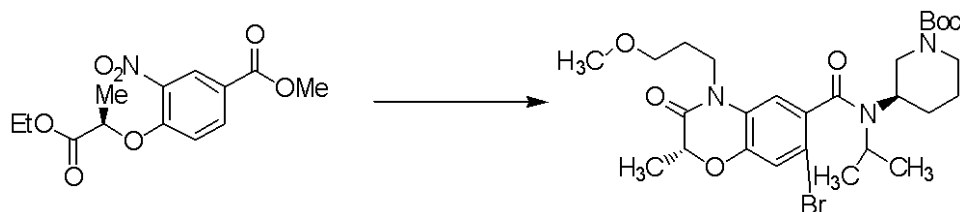
参考例 26 の化合物を用いて、参考例 12 の合成法に従い、表題の化合物を合成した。
MS (ESI+) 538($M^+ + 1$, 100%).

【0 4 4 4】

参考例 41

tert-ブチル (3R)-3-[[[(2R)-7-ブロモ-4-(3-メトキシプロピル)-2-メチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル]カルボニル](イソプロピル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 1 8 5】



参考例 26 の化合物を用いて、参考例 6 の合成法に従い、表題の化合物を合成した。
MS (ESI+) 582(M⁺+1, 100%) 584(M⁺+1, 100%).

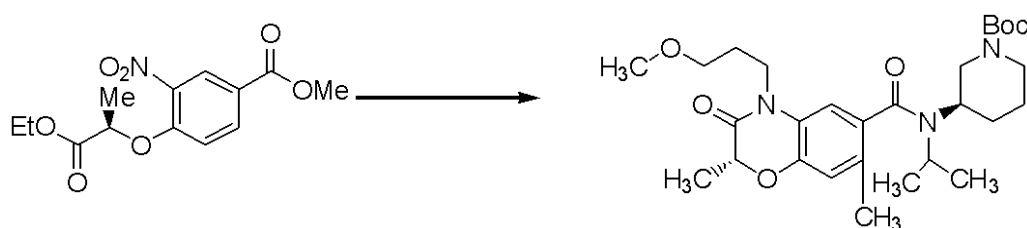
【0 4 4 5】

10

参考例 4 2

t e r t -ブチル (3 R) - 3 - (イソプロピル { [(2 R) - 4 - (3 -メトキシプロピル) - 2, 7 -ジメチル - 3 -オキソ - 3, 4 -ジヒドロ - 2 H - 1, 4 -ベンゾオキサジン - 6 -イル] カルボニル} アミノ) ピペリジン - 1 -カルボキシレート

【化 1 8 6】



20

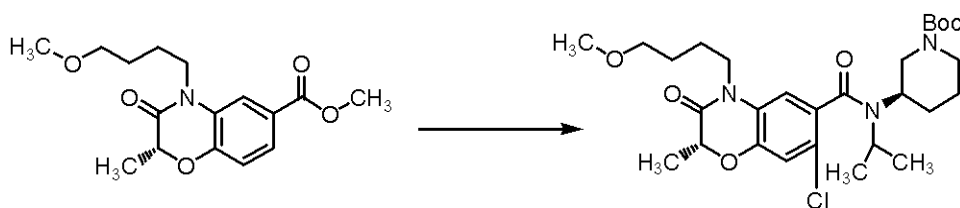
参考例 26 の化合物を用いて、参考例 10 の合成法に従い、表題の化合物を合成した。
MS (ESI+) 518(M⁺+1, 100%).

【0 4 4 6】

参考例 4 3

t e r t -ブチル (3 R) - 3 - [{ [(2 R) - 7 -クロロ - 4 - (4 -メトキシプロピル) - 2 -メチル - 3 -オキソ - 3, 4 -ジヒドロ - 2 H - 1, 4 -ベンゾオキサジン - 6 -イル] カルボニル} (イソプロピル) アミノ] ピペリジン - 1 -カルボキシレート

【化 1 8 7】



30

参考例 27 の化合物を用いて、参考例 18 の合成法に従い、表題の化合物を合成した。
MS (ESI+) 552(M⁺+1, 100%).

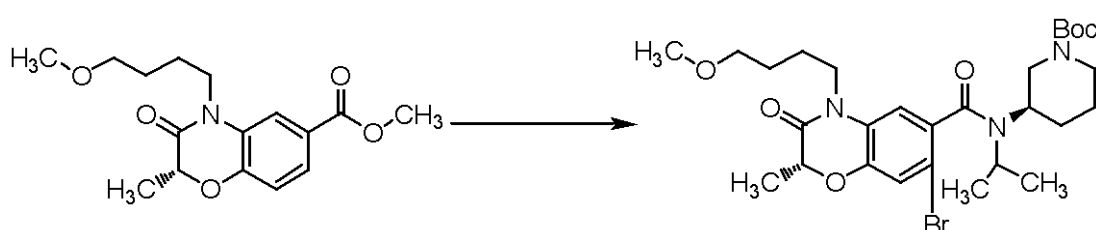
【0 4 4 7】

参考例 4 4

t e r t -ブチル (3 R) - 3 - [{ [(2 R) - 7 -ブromo - 4 - (4 -メトキシプロピル) - 2 -メチル - 3 -オキソ - 3, 4 -ジヒドロ - 2 H - 1, 4 -ベンゾオキサジン - 6 -イル] カルボニル} (イソプロピル) アミノ] ピペリジン - 1 -カルボキシレート

40

【化 1 8 8】



参考例 27 の化合物を用いて、参考例 6 の合成法に従い、表題の化合物を合成した。

50

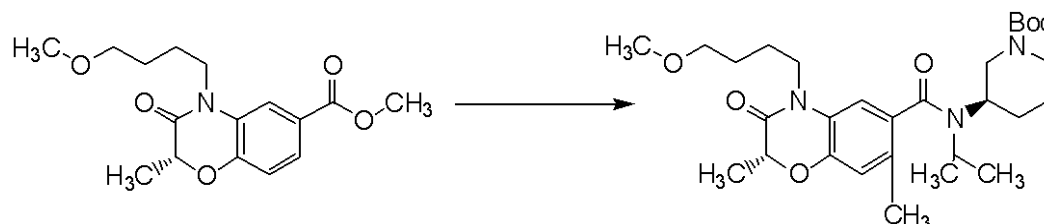
MS (ESI+) 596($M^+ + 1$, 100%) 598($M^+ + 1$, 100%).

【0448】

参考例 4 5

tert-ブチル (3R)-3-(イソプロピル{[(2R)-4-(4-メトキシブチル)-2,7-ジメチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル]カルボニル}アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート

【化189】



10

参考例 27 の化合物を用いて、参考例 21 の合成法に従い、表題の化合物を合成した。

MS (ESI+) 532($M^+ + 1$, 100%).

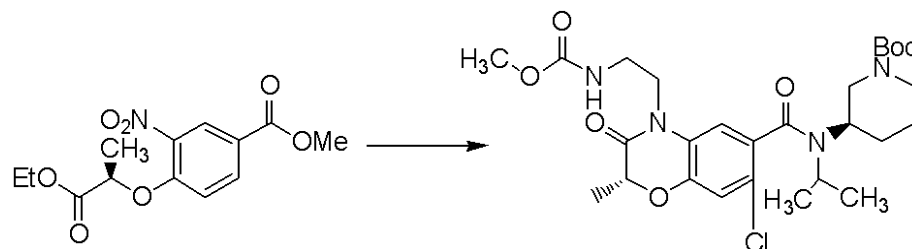
【0449】

参考例 4 6

tert-ブチル (3R)-3-[[[(2R)-7-クロロ-4-{2-[(メトキシカルボニル)アミノ]エチル}-2-メチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル)カルボニル](イソプロピル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート

20

【化190】



参考例 26 の化合物を用いて、参考例 16 の合成法に従い、表題の化合物を合成した。

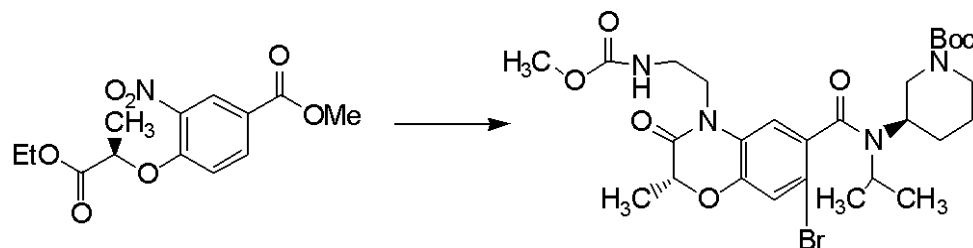
MS (ESI+) 567($M^+ + 1$, 100%).

【0450】

参考例 4 7

tert-ブチル (3R)-3-[[[(2R)-7-ブロモ-4-{2-[(メトキシカルボニル)アミノ]エチル}-2-メチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル)カルボニル](イソプロピル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート

【化191】



40

参考例 26 の化合物を用いて、参考例 14 の合成法に従い、表題の化合物を合成した。

MS (ESI+) 611($M^+ + 1$, 100%) 613($M^+ + 1$, 100%).

【0451】

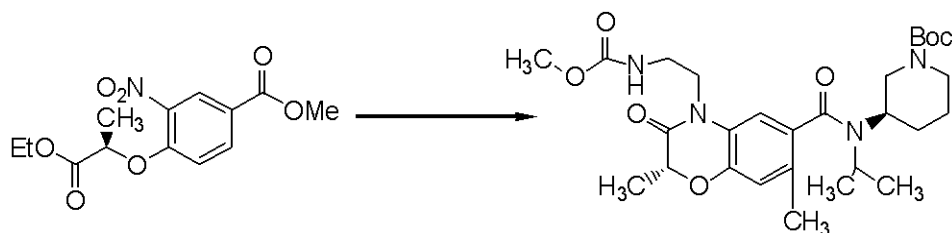
参考例 4 8

tert-ブチル (3R)-3-{イソプロピル[(2R)-4-{2-[(メトキシカルボニル)アミノ]エチル}-2-メチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル)カルボニル]ピペリジン-1-カルボキシレート

50

シカルボニル) アミノ] エチル} - 2, 7-ジメチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-6-イル) カルボニル] アミノ} ピペリジン-1-カルボキシレート

【化192】



10

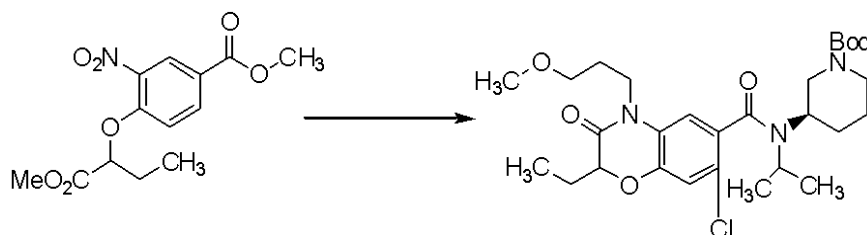
参考例26の化合物を用いて、参考例15の合成法に従い、表題の化合物を合成した。
MS (ESI+) 547(M⁺+1, 100%).

【0452】

参考例49

tert-ブチル (3R)-3- [{ [7-クロロ-2-エチル-4-(3-メトキシプロピル)-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-6-イル] カルボニル} (イソプロピル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレート

【化193】



20

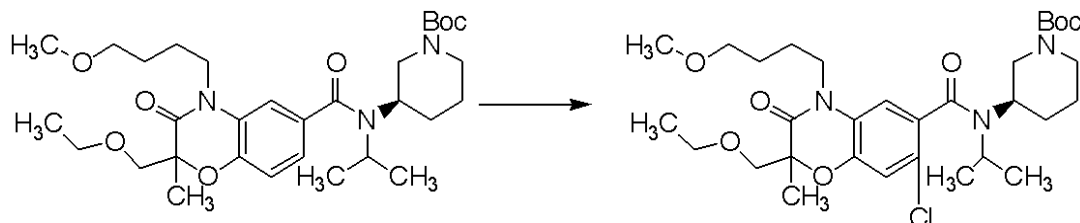
参考例28の化合物を用いて、参考例12の合成法に従い、表題の化合物を合成した。
MS (ESI+) 552(M⁺+1, 100%).

【0453】

参考例50

tert-ブチル (3R)-3- [{ [7-クロロ-2-(エトキシメチル)-4-(4-メトキシブチル)-2-メチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-6-イル] カルボニル} (イソプロピル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレート

【化194】



40

参考例36の化合物を用いて、参考例12の合成法に従い、表題の化合物を合成した。
MS (ESI+) 610(M⁺+1, 100%).

【0454】

参考例51

メチル 4-ヒドロキシ-2-(トリフルオロメチル) ベンズエート

【化 1 9 5】



4-ヒドロキシ-2-(トリフルオロメチル)安息香酸(30.0 g)をメタノール(600 ml)に溶かし、濃硫酸(10 ml)を滴下し、その後還流下20時間攪拌した。室温に冷却し、反応混合物に水(200 ml)を加えて、メタノールを減圧留去し、酢酸エチル(300 ml)で2回抽出した。有機層を水、飽和重曹水、飽和塩化ナトリウム水

10

溶液で洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過、減圧濃縮することで表題の化合物(32.0 g)を得た。

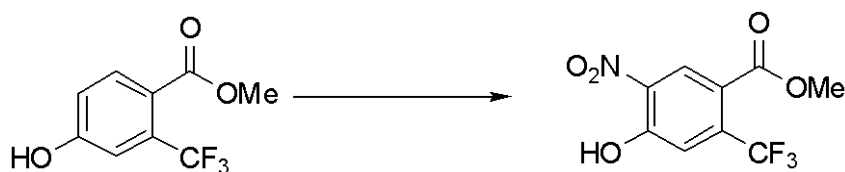
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.77 (s, 1H), 7.79-7.76 (m, 1H), 7.28-7.22 (m, 1H), 7.03-6.99 (m, 1H), 3.88 (s, 3H).

【0 4 5 5】

参考例 5 2

メチル 4-ヒドロキシ-5-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゾエート

【化 1 9 6】



20

メチル 4-ヒドロキシ-2-(トリフルオロメチル)ベンゾエート(32.0 g)を酢酸(180 ml)に溶かし、濃硫酸(0.45 ml)を加えて65℃まで加熱した。その後70%濃硝酸(12.4 g)の酢酸(60 ml)溶液をゆっくりと滴下し、65℃で1時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却して氷水(500 ml)中に注ぎ、トルエン(800 ml)で2回抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄して硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過、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(ヘキサン/酢酸エチル)により精製することで表題の化合物(15.0 g)を得た。

30

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.8 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 3.96 (s, 3H).

【0 4 5 6】

参考例 5 3

メチル 5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-(トリフルオロメチル)ベンゾエート

【化 1 9 7】



40

メチル 4-ヒドロキシ-5-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゾエート(58.0 g)をメタノール(600 ml)に溶かし、10%パラジウム/炭素(50% wet: 11.60 g)を加え、水素雰囲気下、25℃で8時間激しく攪拌した。反応終了後、セライトろ過し、メタノールで洗浄してろ液を減圧濃縮することで表題の化合物(53.0 g)を得た。

MS (ESI⁺) 236 (M⁺+1, 100%).

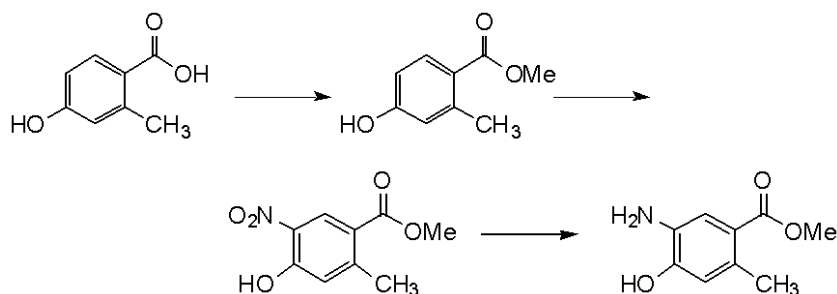
【0 4 5 7】

参考例 5 4

メチル 5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-メチルベンゾエート

50

【化 1 9 8】



4-ヒドロキシ-2-メチル安息香酸を用いて、参考例 5 3 の合成法に従い表題の化合物を得た。

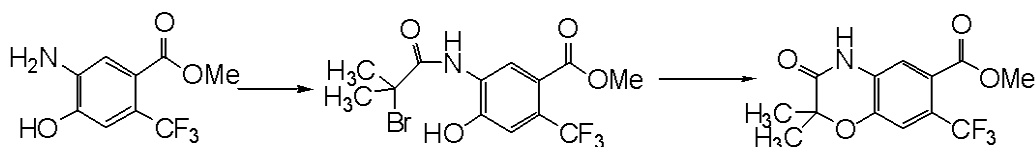
MS (ESI+) 182 ($M^{+}+1$, 100%).

【0 4 5 8】

参考例 5 5

メチル 2, 2-ジメチル-3-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-6-カルボキシレート

【化 1 9 9】



メチル 5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-(トリフルオロメチル)ベンゾエート (53.0 g) をクロロホルム (200 ml) 及びテトラヒドロフラン (200 ml) に溶かし、炭酸水素ナトリウム水溶液 (27.60 g / 240 ml) を加えて激しく攪拌した。氷浴で冷却して2-ブロモイソブチリルブロミド (65.5 g) をゆっくり滴下して30分間攪拌し、室温に昇温して2.5時間攪拌した。反応終了後、クロロホルム (300 ml) で2回抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過、減圧濃縮することでメチル

5-[(2-ブロモ-2-メチルプロパノイル)アミノ]-4-ヒドロキシ-2-(トリフルオロメチル)ベンゾエートを得た。この粗生成物をN,N-ジメチルホルムアミド (500 ml) で希釈し、炭酸カリウム (60.53 g) を加えて、50℃で5時間攪拌した。反応終了後、室温に冷却して、固体をろ過で除いた。ろ液に酢酸エチル (500 ml) を加え、1N塩酸 (500 ml)、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過、減圧濃縮することで粗生成物を取得し、酢酸エチル/ヘキサン (5/1, 200 ml) で晶析することで表題の化合物 (48.5 g) を得た。

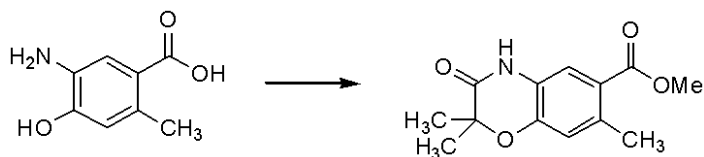
MS (ESI+) 304 ($M^{+}+1$, 31%).

【0 4 5 9】

参考例 5 6

メチル 2, 2, 7-トリメチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-6-カルボキシレート

【化 2 0 0】



メチル 5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-メチルベンゾエートを用いて、参考例 5 5 の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 250 ($M^{+}+1$, 35%).

【0 4 6 0】

参考例 5 7

10

20

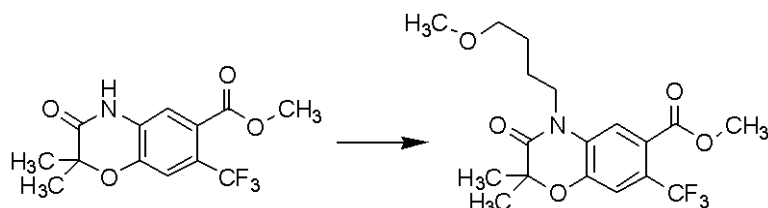
30

40

50

メチル 4- (4-メトキシブチル) -2, 2-ジメチル-3-オキソ-7- (トリフルオロメチル) -3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-6-カルボキシレート

【化201】



10

参考例55の化合物を用いて、参考例3の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 390 ($M^{+}+1$, 100%).

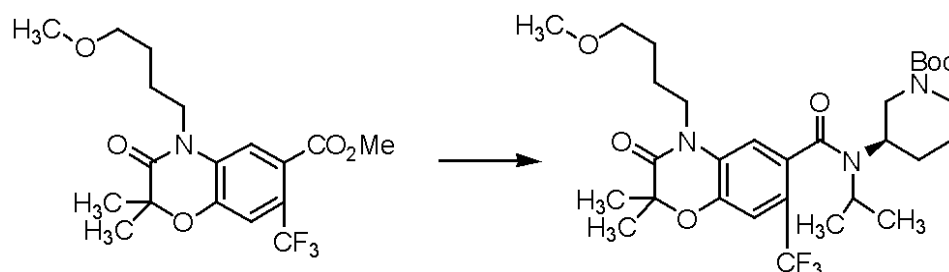
【0461】

参考例58

tert-ブチル (3R) -3- (イソプロピル { [4- (4-メトキシブチル) -2, 2-ジメチル-3-オキソ-7- (トリフルオロメチル) -3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-6-イル] カルボニル} アミノ) ピペリジン-1-カルボキシレート

【0462】

【化202】



20

参考例57の化合物を用いて、参考例5の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 600 ($M^{+}+1$, 100%).

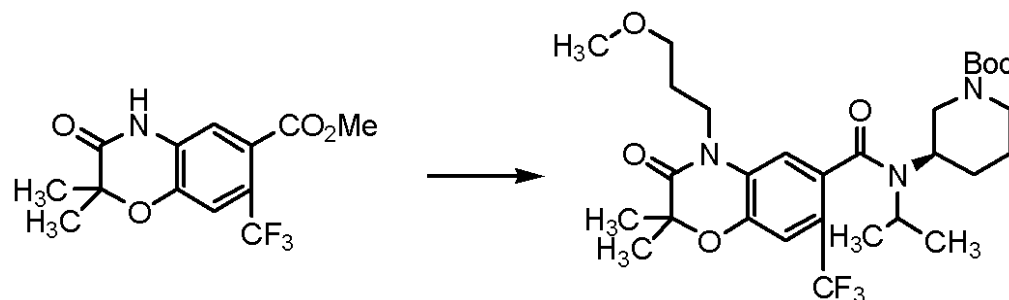
30

【0463】

参考例59

tert-ブチル (3R) -3- (イソプロピル { [4- (3-メトキシプロピル) -2, 2-ジメチル-3-オキソ-7- (トリフルオロメチル) -3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-6-イル] カルボニル} アミノ) ピペリジン-1-カルボキシレート

【化203】



40

参考例55の化合物を用いて、参考例3および参考例5の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 586 ($M^{+}+1$, 100%).

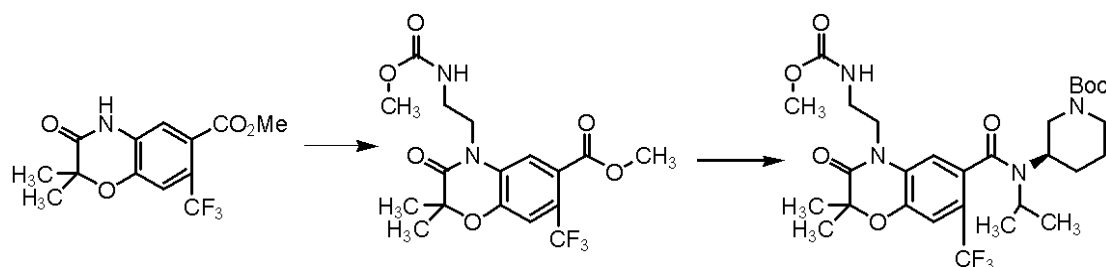
【0464】

参考例60

50

tert-ブチル (3R) - 3 - (イソプロピル { [4 - {2 - [(メトキシカルボニル) アミノ] エチル} - 2, 2 - ジメチル - 3 - オキソ - 7 - (トリフルオロメチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 6 - イル] カルボニル} アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【化204】



10

参考例55の化合物を用いて、参考例13および参考例5の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 615 (M^{+1} , 100%).

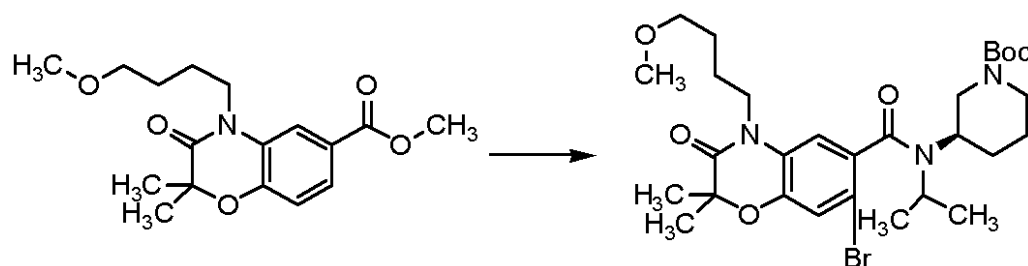
【0465】

参考例61

tert-ブチル (3R) - 3 - [{ [7 - ブロモ - 4 - (4 - メトキシブチル) - 2, 2 - ジメチル - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 6 - イル] カルボニル} (イソプロピル) アミノ] ピペリジン - 1 - カルボキシレート

20

【化205】



参考例17の化合物を用いて、参考例6の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 610 (M^{+1} , 100%).

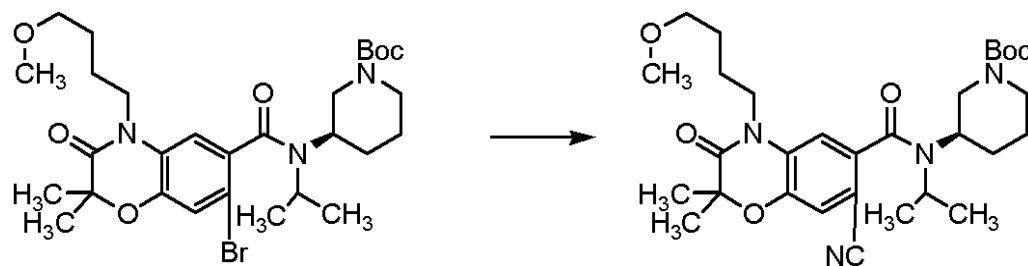
30

【0466】

参考例62

tert-ブチル (3R) - 3 - [{ [7 - シアノ - 4 - (4 - メトキシブチル) - 2, 2 - ジメチル - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 6 - イル] カルボニル} (イソプロピル) アミノ] ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【化206】



40

参考例61の化合物を用いて、参考例11の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 557 (M^{+1} , 100%).

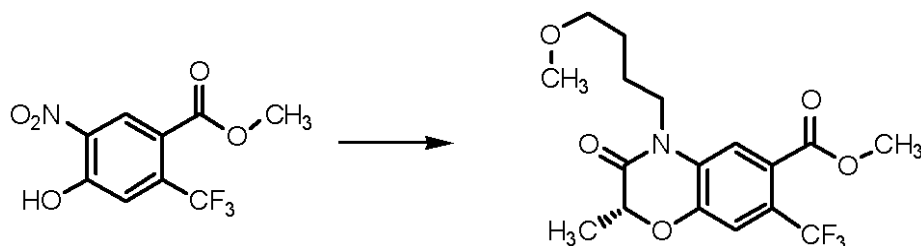
【0467】

参考例63

メチル (2R) - 4 - (4 - メトキシブチル) - 2 - メチル - 3 - オキソ - 7 - (トリフルオロメチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 6 - カルボキシレート

50

【化 2 0 7】



参考例 5 2 の化合物を用いて、参考例 2 7 の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 376 ($M^{+}+1$, 100%).

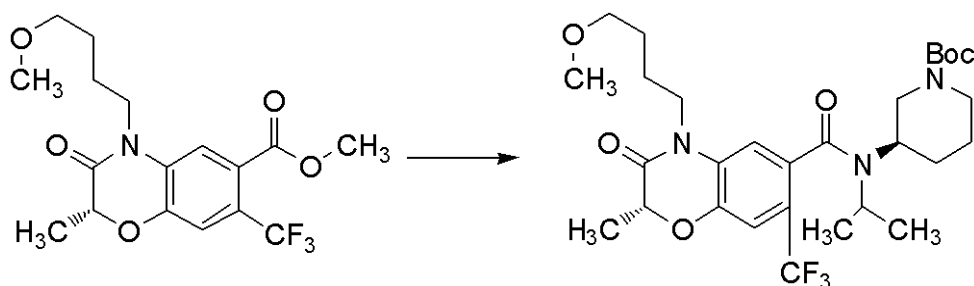
10

【 0 4 6 8】

参考例 6 4

tert-ブチル (3R)-3-(イソプロピル { [(2R)-4-(4-メトキシブチル)-2-メチル-3-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル] カルボニル} アミノ) ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 2 0 8】



20

参考例 6 3 の化合物を用いて、参考例 5 の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 586 ($M^{+}+1$, 100%).

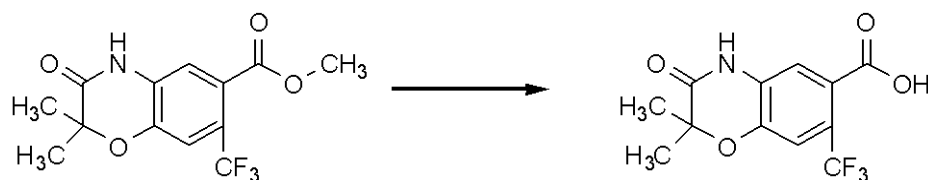
【 0 4 6 9】

参考例 6 5

2,2-ジメチル-3-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-カルボン酸

30

【化 2 0 9】



参考例 5 5 の化合物を用いて、参考例 4 の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 289 ($M^{+}+1$, 13 %).

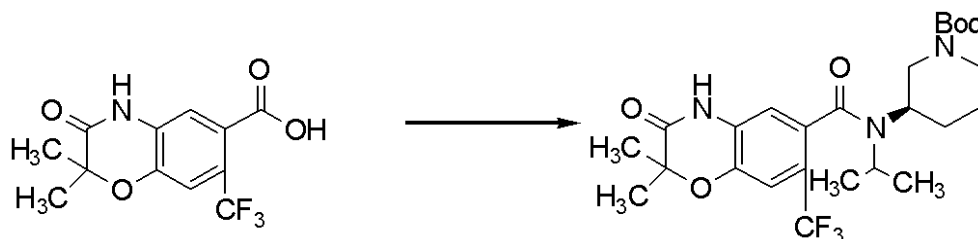
【 0 4 7 0】

40

参考例 6 6

tert-ブチル (3R)-3- [{ [2,2-ジメチル-3-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル] カルボニル} (イソプロピル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 2 1 0】



参考例 65 の化合物を用いて、参考例 5 の合成法に従い表題の化合物を得た。

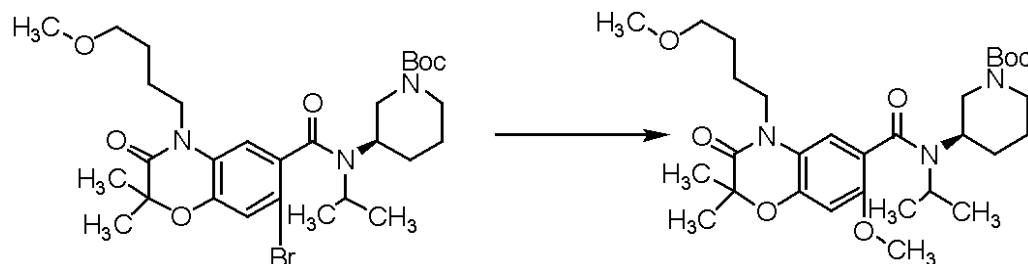
MS (ESI+) 514 (M^++1 , 27 %).

【 0 4 7 1 】

参考例 67

tert-ブチル (3R)-3-(イソプロピル { [7-メトキシ-4-(4-メトキシブチル)-2, 2-ジメチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-6-イル] カルボニル } アミノ) ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 2 1 1】



tert-ブチル (3R)-3-[{[7-ブロモ-4-(4-メトキシブチル)-2,2-ジメチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル]カルボニル} (イソプロピル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレート

500 mg に CuBr (59 mg)、NaOMe (1 M メタノール溶液) (16.4 ml)、DMF (5.5 ml) を加えて 100 °C で 15 時間攪拌した。反応後、反応溶液中に水を加えて、酢酸エチル溶液で抽出した。その酢酸エチル溶液を水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過、濃縮を行った。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 1/2) により精製することで表題の化合物 (240 mg) を無色液体として得た。

MS (ESI+) 562 ($M^+ + 1$, 30%).

【 0 4 7 2 】

参考例 68

メチル 4-(4-シアノブチル)-2, 2, 7-トリメチル-3-オキソ-3, 4-ジ
ヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-6-カルボキシレート

【化 2 1 2】



参考例 56 の化合物 (700 mg) に水素化ナトリウム (155 mg)、5-クロロペンタンニトリル (1.0 ml)、ヨウ化カリウム (100 mg)、N, N-ジメチルホルムアミド (9 ml) を加えて 100℃ で 5 時間攪拌した。反応後、反応溶液中に水を加えて、酢酸エチル溶液で抽出した。その酢酸エチル溶液を水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過、濃縮を行った。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 2/1) により精製することで表題の化合物 (250 mg)

10

20

30

40

50

を無色液体として得た。

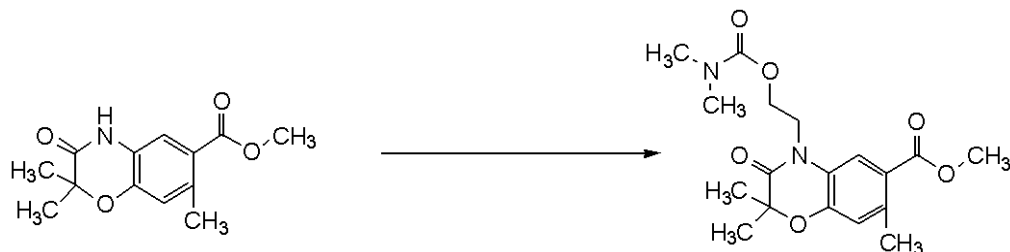
MS (ESI+) 331 (M^{+1} , 72%).

【0473】

参考例69

メチル 4- (2- { [(ジメチルアミノ) カルボニル] オキシ} エチル) -2, 2, 7-トリメチル 1-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-6-カルボキシレート

【化213】



10

参考例56の化合物を用いて、参考例3の合成法に従い表題の化合物を得た。

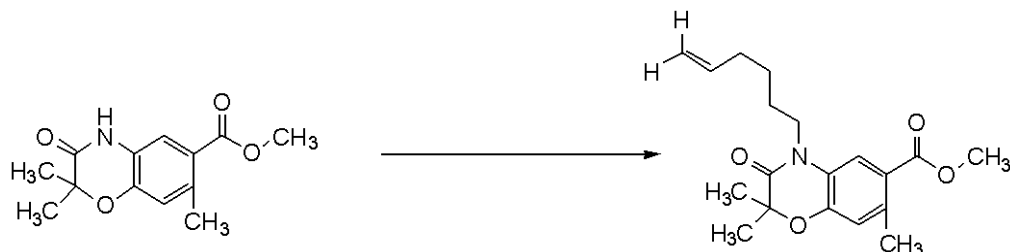
MS (ESI+) 365 (M^{+1} , 26%).

【0474】

参考例70

メチル 4-ヘキ-5-エン-1-イル-2, 2, 7-トリメチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-6-カルボキシレート

【化214】



20

参考例56の化合物を用いて、参考例3の合成法に従い表題の化合物を得た。

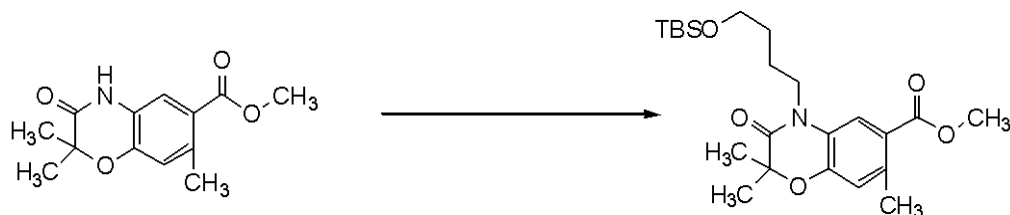
MS (ESI+) 332 (M^{+1} , 81%).

【0475】

参考例71

メチル 4-(4- { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} ブチル) -2, 2, 7-トリメチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-6-カルボキシレート

【化215】



30

40

参考例56の化合物を用いて、参考例3の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 436 (M^{+1} , 51%).

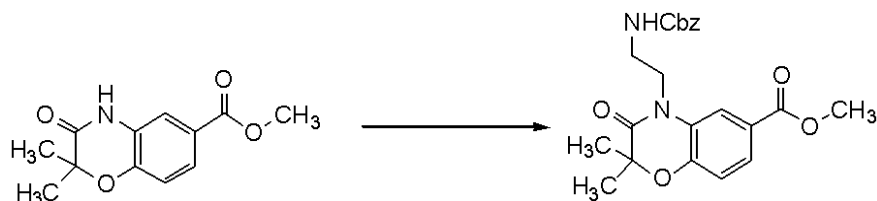
【0476】

参考例72

メチル 4-(2- { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ} エチル) -2, 2-ジメチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-6-カルボキシレート

50

【化 2 1 6】



参考例 5 6 の化合物を用いて、参考例 3 の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 413 ($M^{+}+1$, 30%).

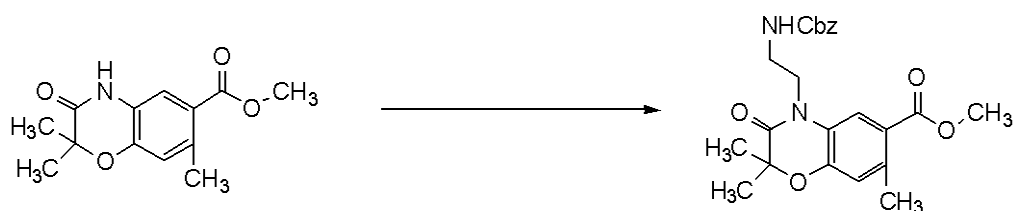
【 0 4 7 7】

10

参考例 7 3

メチル 4-(2-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}エチル)-2,2,7-トリメチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-カルボキシレート

【化 2 1 7】



20

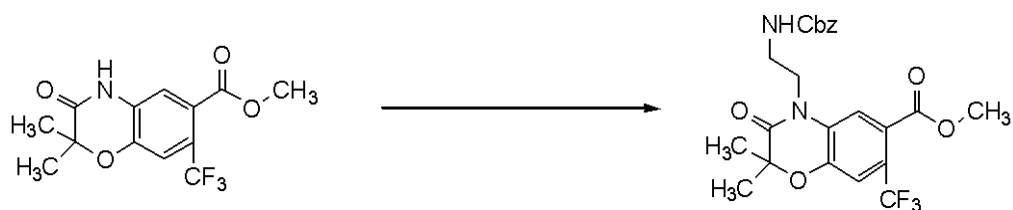
参考例 5 6 の化合物を用いて、参考例 3 の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 427 ($M^{+}+1$, 37%).

【 0 4 7 8】

参考例 7 4

メチル 4-(2-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}エチル)-2,2-ジメチル-3-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-カルボキシレート

【化 2 1 8】



30

参考例 5 5 の化合物を用いて、参考例 3 の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 427 ($M^{+}+1$, 42%).

【 0 4 7 9】

参考例 7 5

メチル 4-(3-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}プロピル)-2,2,7-トリメチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-カルボキシレート

40

【化 2 1 9】



参考例 5 6 の化合物を用いて、参考例 3 の合成法に従い表題の化合物を得た。

50

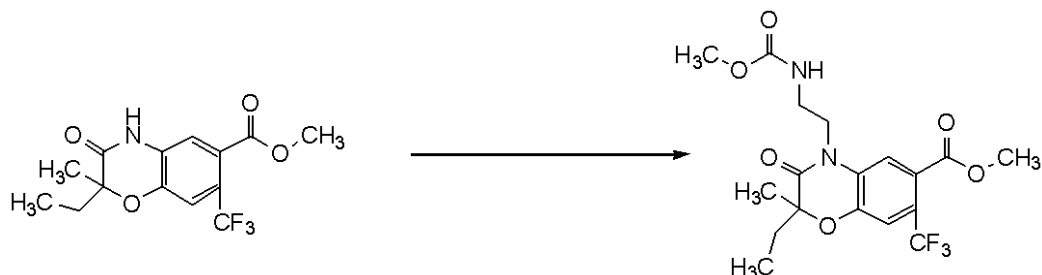
MS (ESI+) 441 (M^{+1} , 24%).

【0480】

参考例 7 6

メチル 2-エチル-4-{2-[(メトキシカルボニル)アミノ]エチル}-2-メチル-3-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-カルボキシレート

【化220】



10

メチル 2-エチル-2-メチル-3-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-カルボキシレートを用いて、参考例 13 の合成法に従い表題の化合物を得た。

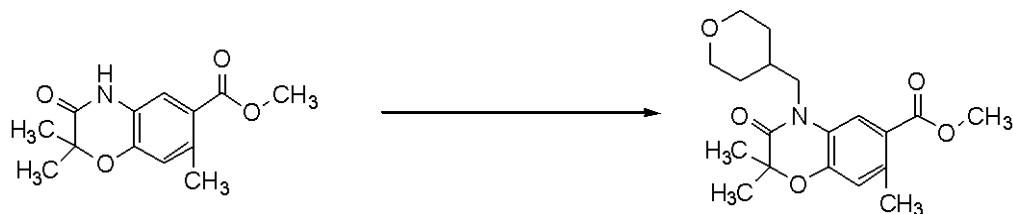
MS (ESI+) 419 (M^{+1} , 20%).

【0481】

参考例 7 7

メチル 2,2,7-トリメチル-3-オキソ-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-カルボキシレート

【化221】



30

参考例 56 の化合物を用いて、参考例 3 の合成法に従い表題の化合物を得た。

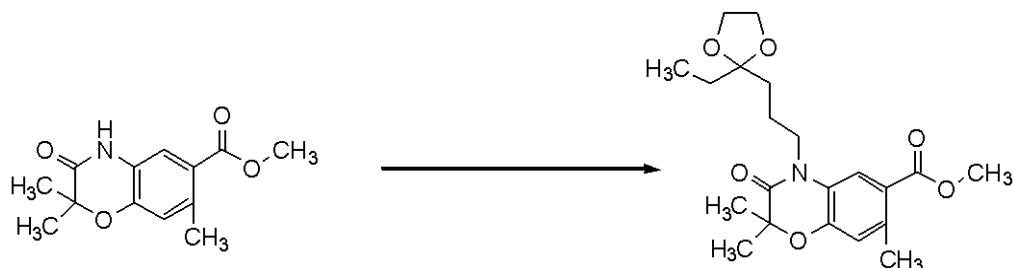
MS (ESI+) 348 (M^{+1} , 26%).

【0482】

参考例 7 8

メチル 4-[3-(2-エチル-1,3-ジオキサラン-2-イル)プロピル]-2,2,7-トリメチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-カルボキシレート

【化222】



40

参考例 56 の化合物を用いて、参考例 3 の合成法に従い表題の化合物を得た。

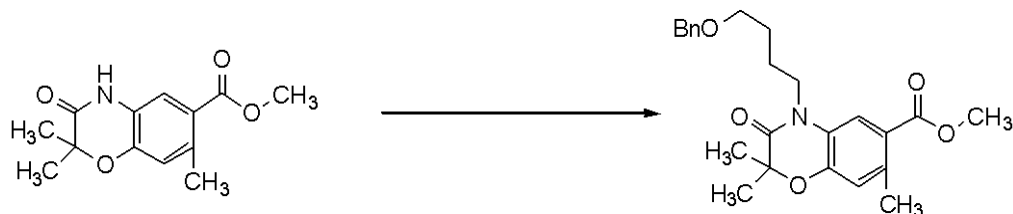
MS (ESI+) 392 (M^{+1} , 30%).

【0483】

50

参考例 7 9

メチル 4-〔4-(ベンジルオキシ)ブチル〕-2, 2, 7-トリメチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジンを6-カルボキシレート
【化 2 2 3】



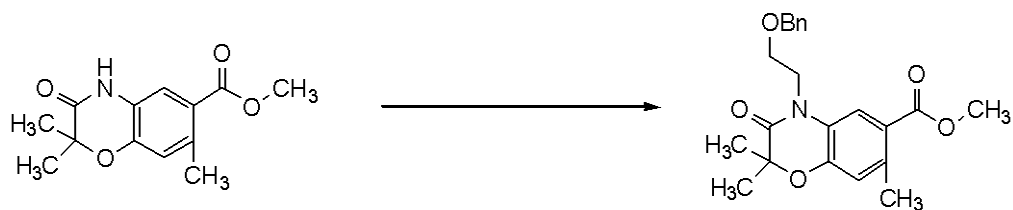
10

参考例 5 6 の化合物を用いて、参考例 3 の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 412 ($M^{+}+1$, 35%).

【0 4 8 4】

参考例 8 0

メチル 4-〔2-(ベンジルオキシ)エチル〕-2, 2, 7-トリメチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジンを6-カルボキシレート
【化 2 2 4】



20

参考例 5 6 の化合物を用いて、参考例 3 の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 384 ($M^{+}+1$, 24 %).

【0 4 8 5】

参考例 8 1

メチル 2, 2, 7-トリメチル-3-オキソ-4-(4, 4, 4-トリフルオロブチル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジンを6-カルボキシレート
【化 2 2 5】



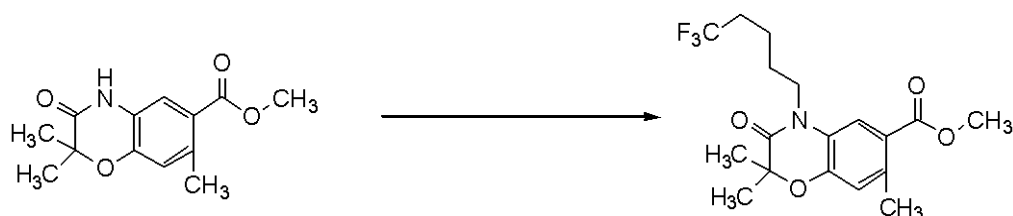
30

参考例 5 6 の化合物を用いて、参考例 3 の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 360 ($M^{+}+1$, 23%).

【0 4 8 6】

参考例 8 2

メチル 2, 2, 7-トリメチル-3-オキソ-4-(5, 5, 5-トリフルオロペンチル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジンを6-カルボキシレート
【化 2 2 6】



40

参考例 5 6 の化合物を用いて、参考例 3 の合成法に従い表題の化合物を得た。

50

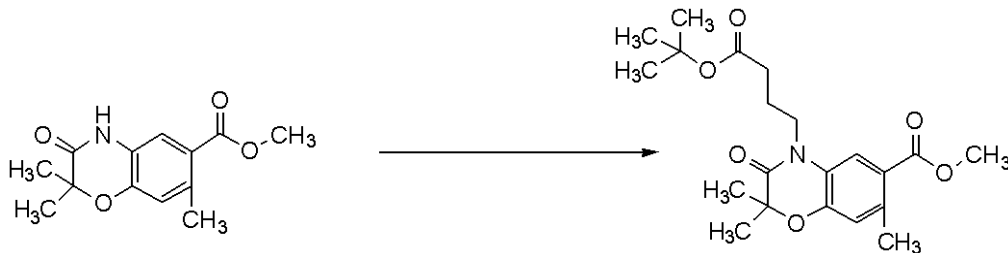
MS (ESI+) 374 ($M^{+}+1$, 26%).

【0487】

参考例 83

メチル 4-((4-tert-ブトキシ-4-オキソブチル)-2,2,7-トリメチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-カルボキシレート

【化227】



10

参考例 56 の化合物を用いて、参考例 3 の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 392 ($M^{+}+1$, 22%).

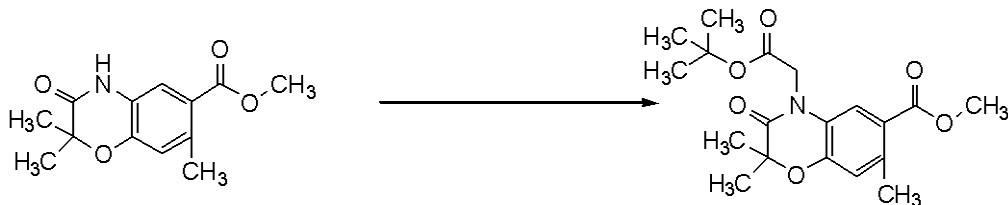
【0488】

参考例 84

メチル 4-((2-tert-ブチキシ-2-オキソエチル)-2,2,7-トリメチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-カルボキシレート

20

【化228】



参考例 56 の化合物を用いて、参考例 3 の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 364 ($M^{+}+1$, 21%).

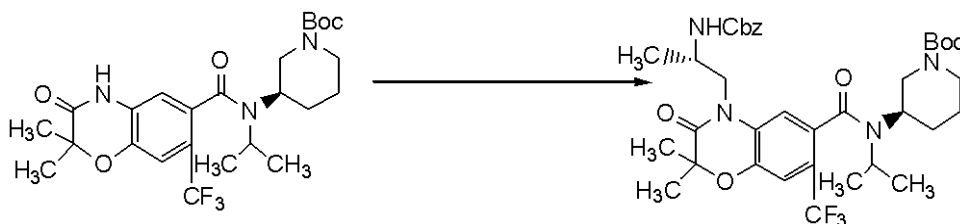
30

【0489】

参考例 85

tert-ブチル (3R)-3-[[[4-((2S)-2-[[[ベンジルオキシ]カルボニル]アミノ]プロピル)-2,2-ジメチル-3-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル]カルボニル] (イソプロピル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレート

【化229】



40

tert-ブチル (3R)-3-[[[2,2-ジメチル-3-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル]カルボニル] (イソプロピル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレート (100 mg) に 2-ヒドロキシカルバミン酸ベンジルエステル (49 mg)、ジイソプロピル アゾジカルボキシレート (0.26 ml)、トリフェニルホスフィン (122 mg)、テトラヒドロフラン (3 ml) を加えて室温で終夜攪拌した。反応後、濃縮を行い得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=1/1) により精製する

50

ことで表題の化合物 (120mg) を得た。

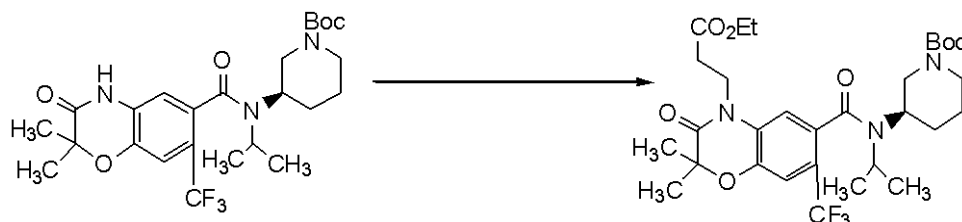
MS (ESI+) 705 (M^{+1} , 39%).

【0490】

参考例 86

tert-ブチル (3R)-3- [{ [4- (3-エトキシ-3-オキソプロピル) -2, 2-ジメチル-3-オキソ-7- (トリフルオロメチル) -3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-6-イル] カルボニル} (イソプロピル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレート

【化230】



10

tert-ブチル (3R)-3- [{ [2, 2-ジメチル-3-オキソ-7- (トリフルオロメチル) -3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-6-イル] カルボニル} (イソプロピル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレート (460mg) に3-ブロモプロピオン酸エチルエステル (0.19ml)、炭酸カリウム (298mg)、アセトニトリル (5ml) を加えて5時間加熱還流した。反応後、反応溶液中に水を加えて、酢酸エチル溶液で抽出した。その酢酸エチル溶液を水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過、濃縮を行った。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=1/1) により精製することで表題の化合物 (350mg) を無色液体として得た。

20

MS (ESI+) 614 (M^{+1} , 32%).

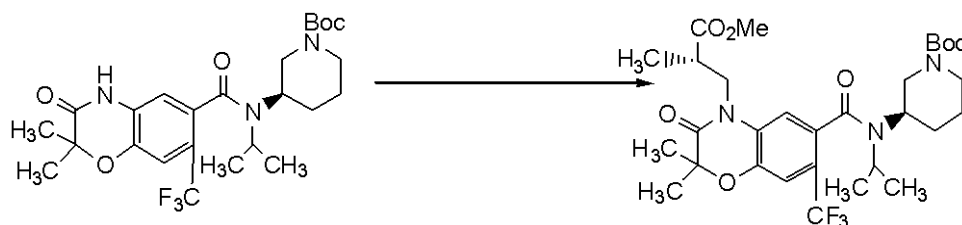
【0491】

参考例 87

tert-ブチル (3R)-3- (イソプロピル { [4- [(2S)-3-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル] -2, 2-ジメチル-3-オキソ-7- (トリフルオロメチル) -3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-6-イル] カルボニル} アミノ) ピペリジン-1-カルボキシレート

30

【化231】



参考例 66 の化合物を用いて、参考例 3 の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 614 (M^{+1} , 32%).

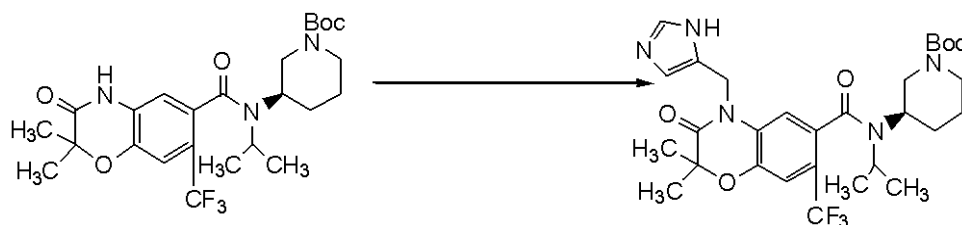
40

【0492】

参考例 88

tert-ブチル (3R)-3- [{ [4- (1H-イミダゾール-5-イルメチル) -2, 2-ジメチル-3-オキソ-7- (トリフルオロメチル) -3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-6-イル] カルボニル} (イソプロピル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 2 3 2】



参考例 66 の化合物を用いて、参考例 3 の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 594 (M^{+1} , 31 %).

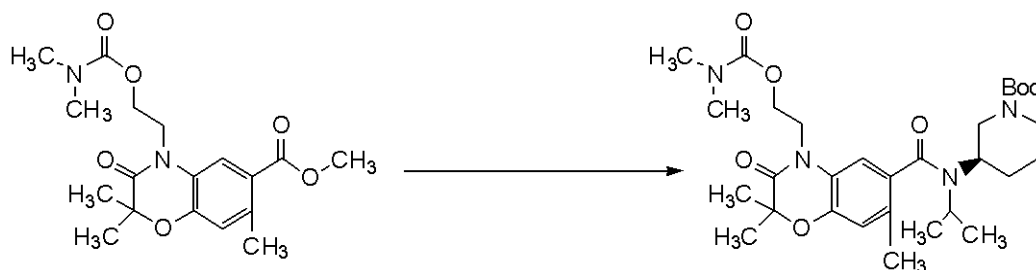
【 0 4 9 3】

10

参考例 89

t e r t -ブチル (3R) - 3 - [{ [4 - (2 - { [(ジメチルアミノ) カルボニル] オキシ} エチル) - 2, 2, 7 - トリメチル - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 6 - イル] カルボニル} (イソプロピル) アミノ] ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【化 2 3 3】



20

参考例 69 の化合物を用いて、参考例 5 の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 575 (M^{+1} , 32 %).

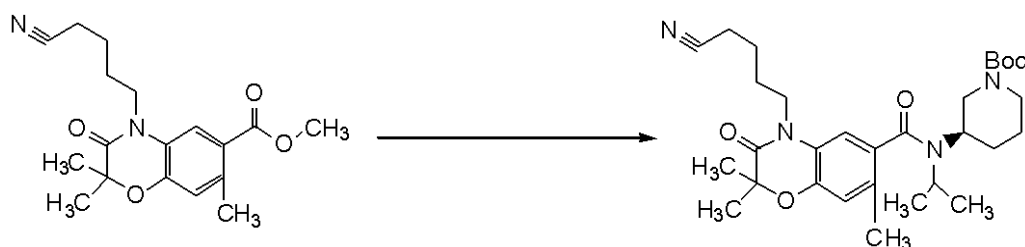
【 0 4 9 4】

参考例 90

t e r t -ブチル (3R) - 3 - [{ [4 - (4 - シアノブチル) - 2, 2, 7 - トリメチル - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 6 - イル] カルボニル} (イソプロピル) アミノ] ピペリジン - 1 - カルボキシレート

30

【化 2 3 4】



参考例 68 の化合物を用いて、参考例 5 の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 541 (M^{+1} , 32 %).

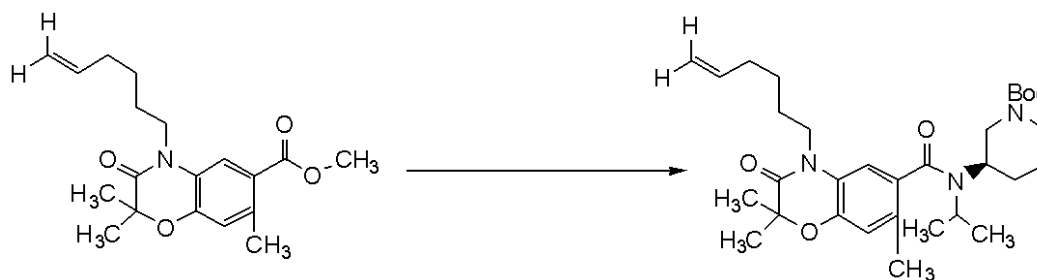
【 0 4 9 5】

参考例 91

t e r t -ブチル (3R) - 3 - [[(4 - ヘキ - 5 - エン - 1 - イル - 2, 2, 7 - トリメチル - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 6 - イル) カルボニル] (イソプロピル) アミノ] ピペリジン - 1 - カルボキシレート

40

【化 2 3 5】



参考例 70 の化合物を用いて、参考例 5 の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 542 ($M^+ + 1$, 34 %).

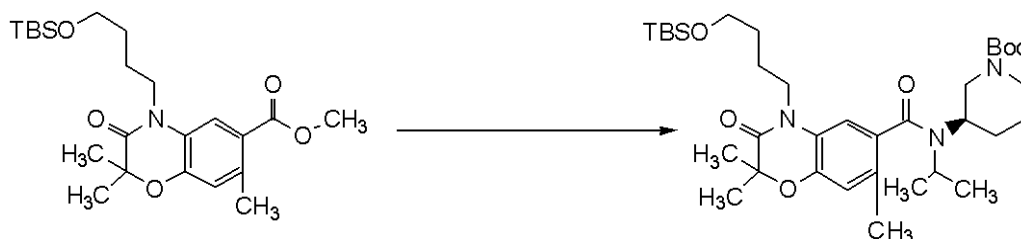
10

【0 4 9 6】

参考例 9 2

t e r t -ブチル (3 R) - 3 - [{ [4 - (4 - { [t e r t -ブチル (ジメチル) シ
リル] オキシ} ブチル) - 2, 2, 7 -トリメチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2
H-1, 4-ベンゾオキサジン-6-イル] カルボニル} (イソプロピル) アミノ] ピペ
リジン-1-カルボキシレート

【化 2 3 6】



20

参考例 71 の化合物を用いて、参考例 5 の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 646 ($M^+ + 1$, 38 %).

【0 4 9 7】

参考例 9 3

t e r t -ブチル (3 R) - 3 - [{ [4 - (2 - { [(ベンジルオキシ) カルボニル]
アミノ} エチル) - 2, 2-ジメチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2 H-1, 4-
ベンゾオキサジン-6-イル] カルボニル} (イソプロピル) アミノ] ピペリジン-1-
カルボキシレート

30

【化 2 3 7】



40

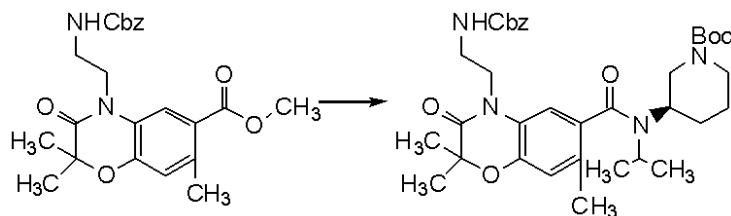
参考例 72 の化合物を用いて、参考例 5 の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 623 ($M^+ + 1$, 37 %).

【0 4 9 8】

参考例 9 4

t e r t -ブチル (3 R) - 3 - [{ [4 - (2 - { [(ベンジルオキシ) カルボニル]
アミノ} エチル) - 2, 2, 7 -トリメチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2 H-
1, 4-ベンゾオキサジン-6-イル] カルボニル} (イソプロピル) アミノ] ピペリジ
ン-1-カルボキシレート

【化 2 3 8】



参考例 7 3 の化合物を用いて、参考例 5 の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 637 ($M^{+}+1$, 38 %).

【 0 4 9 9】

10

参考例 9 5

t e r t -ブチル (3 R) - 3 - [{ [4 - (3 - { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ} プロピル) - 2, 2, 7 - トリメチル - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 6 - イル] カルボニル} (イソプロピル) アミノ] ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【化 2 3 9】



20

参考例 7 5 の化合物を用いて、参考例 5 の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 651 ($M^{+}+1$, 39 %).

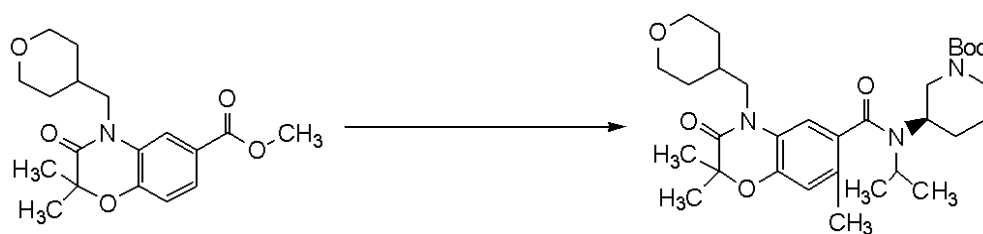
【 0 5 0 0】

参考例 9 6

t e r t -ブチル (3 R) - 3 - (イソプロピル { [2, 2, 7 - トリメチル - 3 - オキソ - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 6 - イル] カルボニル} アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

30

【化 2 4 0】



参考例 7 7 の化合物を用いて、参考例 5 の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 558 ($M^{+}+1$, 34 %).

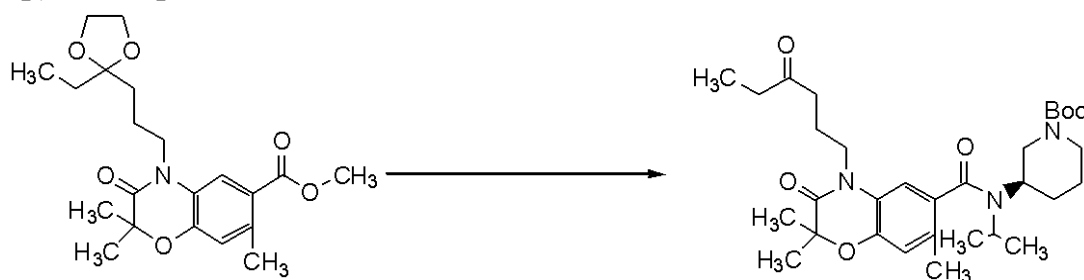
【 0 5 0 1】

参考例 9 7

t e r t -ブチル (3 R) - 3 - (イソプロピル { [2, 2, 7 - トリメチル - 3 - オキソ - 4 - (4 - オキソヘキシル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 6 - イル] カルボニル} アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

40

【化 2 4 1】



参考例 78 の化合物を用いて、参考例 5 の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 558 ($M^{+}+1$, 34 %).

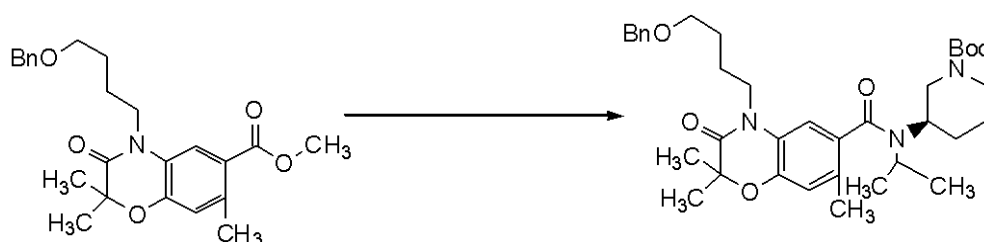
10

【0 5 0 2】

参考例 9 8

t e r t -ブチル (3 R) - 3 - [({ 4 - [4 - (ベンジルオキシ) ブチル] - 2 ,
2 , 7 -トリメチル-3-オキソ-3 , 4 -ジヒドロ-2 H - 1 , 4 -ベンゾオキサジ
ン-6-イル } カルボニル) (イソプロピル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 2 4 2】



20

参考例 79 の化合物を用いて、参考例 5 の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 622 ($M^{+}+1$, 39 %).

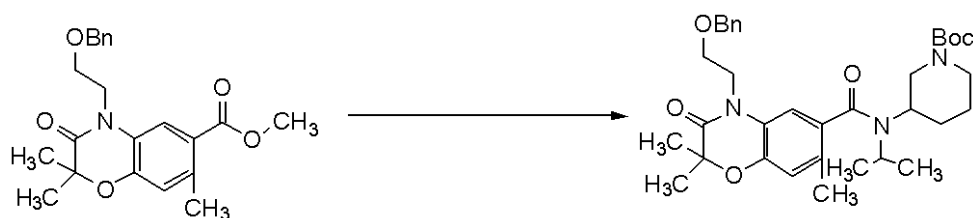
【0 5 0 3】

参考例 9 9

t e r t -ブチル (3 R) - 3 - [({ 4 - [2 - (ベンジルオキシ) エチル] - 2 ,
2 , 7 -トリメチル-3-オキシ-3 , 4 -ジヒドロ-2 H - 1 , 4 -ベンゾオキサジ
ン-6-イル } カルボニル) (イソプロピル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレート

30

【化 2 4 3】



参考例 80 の化合物を用いて、参考例 5 の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 594 ($M^{+}+1$, 37 %).

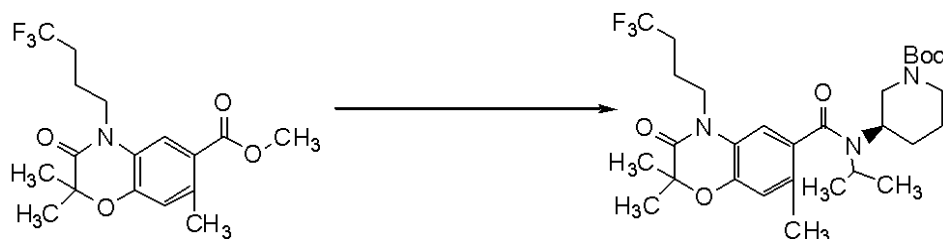
40

【0 5 0 4】

参考例 1 0 0

t e r t -ブチル (3 R) - 3 - (イソプロピル { [2 , 2 , 7 -トリメチル-3-オ
キシ-4- (4 , 4 , 4 -トリフルオロブチル) - 3 , 4 -ジヒドロ-2 H - 1 , 4 -ベ
ンゾオキサジン-6-イル] カルボニル } アミノ) ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 2 4 4】



参考例 8 1 の化合物を用いて、参考例 5 の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 570 ($M^{+}+1$, 31 %).

10

【0 5 0 5】

参考例 1 0 1

t e r t -ブチル (3 R) - 3 - (イソプロピル { [2 , 2 , 7 -トリメチル- 3 -オキソ- 4 - (5 , 5 , 5 -トリフルオロペンチル) - 3 , 4 -ジヒドロ- 2 H - 1 , 4 -ベンゾオキサジン- 6 -イル] カルボニル} アミノ) ピペリジン- 1 -カルボキシレート

【化 2 4 5】



20

参考例 8 2 の化合物を用いて、参考例 5 の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 584 ($M^{+}+1$, 32 %).

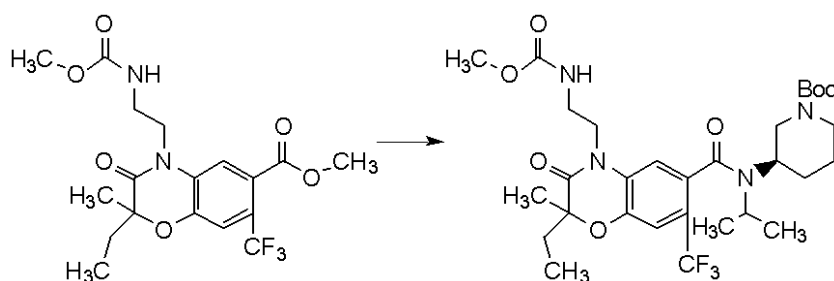
【0 5 0 6】

参考例 1 0 2

t e r t -ブチル (3 R) - 3 - [{ [2 -エチル 1 - 4 - { 3 - [(メトキシカルボニル) アミノ] プロピル} - 2 -メチル- 3 -オキソ- 7 - (トリフルオロメチル) - 3 , 4 -ジヒドロ- 2 H - 1 , 4 -ベンゾオキサジン- 6 -イル] カルボニル} (イソプロピル) アミノ] ピペリジン- 1 -カルボキシレート

30

【化 2 4 6】



40

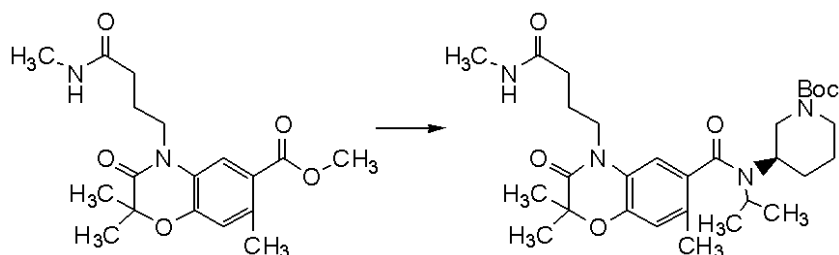
参考例 7 6 の化合物を用いて、参考例 5 の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 629 ($M^{+}+1$, 32 %).

【0 5 0 7】

参考例 1 0 3

t e r t -ブチル (3 R) - 3 - [イソプロピル ({ 2 , 2 , 7 -トリメチル- 4 - [4 - (メチルアミノ) - 4 -オキソブチル] - 3 -オキソ- 3 , 4 -ジヒドロ- 2 H - 1 , 4 -ベンゾオキサジン- 6 -イル} カルボニル) アミノ] ピペリジン- 1 -カルボキシレート

【化 2 4 7】



参考例 1 1 2 の化合物を用いて、参考例 5 の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 559 ($M^{+}+1$, 32 %).

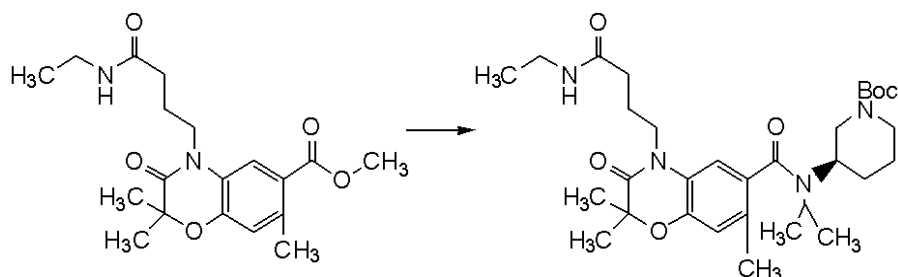
10

【0 5 0 8】

参考例 1 0 4

t e r t -ブチル (3 R) - 3 - [({ 4 - [4 - (エチルアミノ) - 4 - オキソブチル] - 2 , 2 , 7 - トリメチル - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾオキサジン - 6 - イル } カルボニル) (イソプロピル) アミノ] ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【化 2 4 8】



20

参考例 1 1 3 の化合物を用いて、参考例 5 の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 573 ($M^{+}+1$, 34 %).

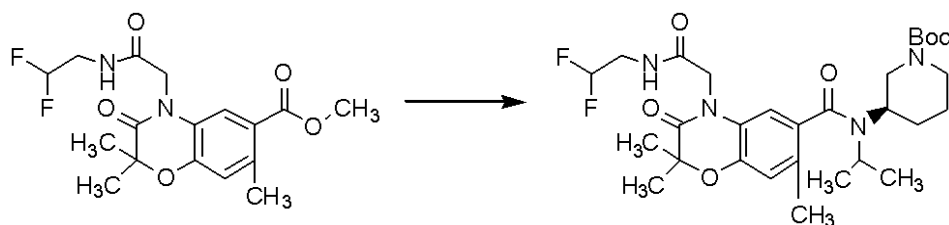
【0 5 0 9】

参考例 1 0 5

t e r t -ブチル (3 R) - 3 - [[(4 - { 2 - [(2 , 2 - ジフルオロエチル) アミノ] - 2 - オキソエチル } - 2 , 2 , 7 - トリメチル - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾオキサジン - 6 - イル) カルボニル] (イソプロピル) アミノ] ピペリジン - 1 - カルボキシレート

30

【化 2 4 9】



40

参考例 1 2 8 の化合物を用いて、参考例 5 の合成法に従い表題の化合物を得た。

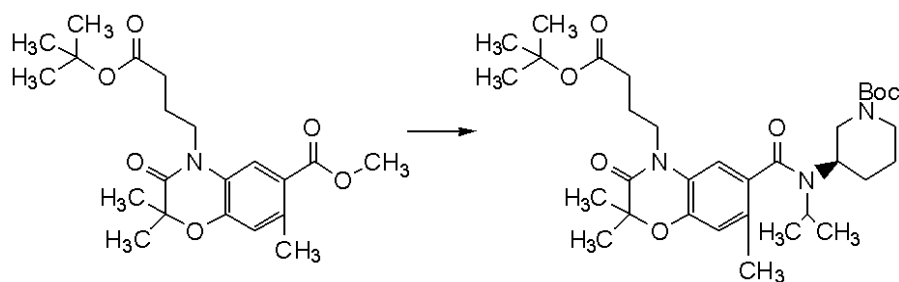
MS (ESI+) 581 ($M^{+}+1$, 31 %).

【0 5 1 0】

参考例 1 0 6

t e r t -ブチル (3 R) - 3 - [{ [4 - (4 - t e r t -ブトキシ - 4 - オキソブチル) - 2 , 2 , 7 - トリメチル - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾオキサジン - 6 - イル] カルボニル } (イソプロピル) アミノ] ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【化 2 5 0】



参考例 83 の化合物を用いて、参考例 5 の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 602 ($M^+ + 1$, 36 %).

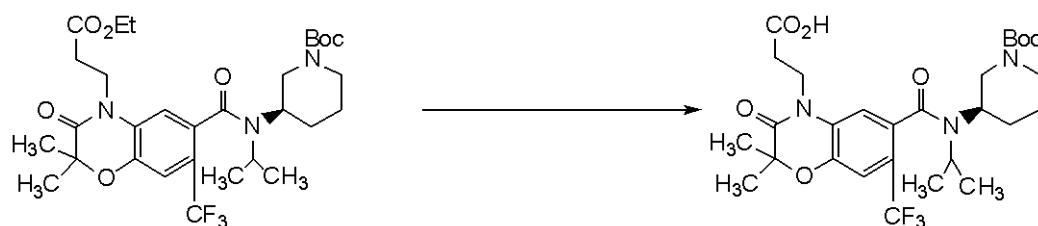
10

【0 5 1 1】

参考例 107

3- [6- { [(3R) -1- (tert-ブトキシカルボニル) ピペリジン-3-イル] (イソプロピル) アミノ] カルボニル} -2, 2-ジメチル-3-オキソ-7- (トリフルオロメチル) -2, 3-ジヒドロ-4H-1, 4-ベンゾオキサジン-4-イル] プロパン酸

【化 2 5 1】



20

tert-ブチル (3R) -3- [{ [4- (3-エトキシ-3-オキソプロピル) -2, 2-ジメチル-3-オキソ-7- (トリフルオロメチル) -3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-6-イル] カルボニル} (イソプロピル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレート (350 mg) 2N NaOH 水溶液 (5 ml)、MeOH (5 ml)、THF (5 ml) を加えて室温で 2 時間攪拌した。反応後、溶媒を濃縮して 2N 塩酸水溶液を滴下し、析出してきた結晶を酢酸エチルで抽出した。その酢酸エチル溶液を水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過、濃縮を行った。得られた残渣 (260 mg) をそのまま次の反応に用いた。

30

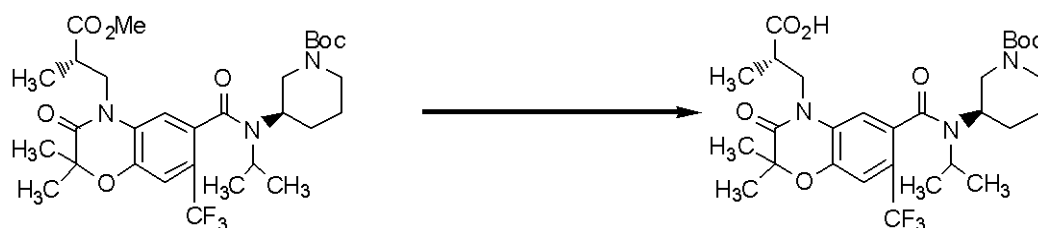
MS (ESI+) 586 ($M^+ + 1$, 30 %).

【0 5 1 2】

参考例 108

(2S) -3- [6- { [(3R) -1- (tert-ブトキシカルボニル) ピペリジン-3-イル] (イソプロピル) アミノ] カルボニル} -2, 2-ジメチル-3-オキソ-7- (トリフルオロメチル) -2, 3-ジヒドロ-4H-1, 4-ベンゾオキサジン-4-イル] -2-メチルプロパン酸

【化 2 5 2】



40

参考例 87 の化合物を用いて、参考例 107 の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 600 ($M^+ + 1$, 31%).

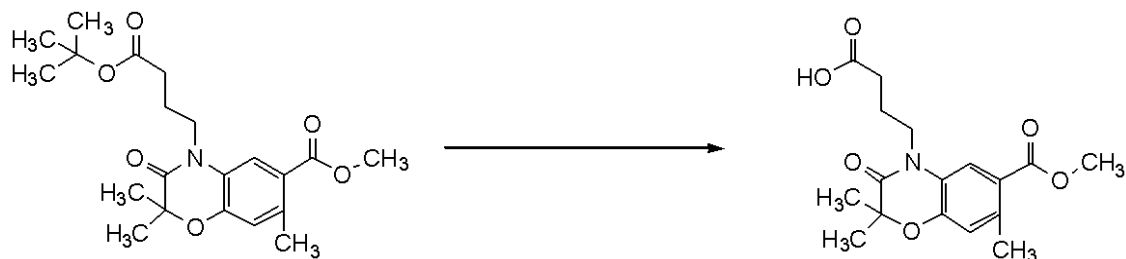
【0 5 1 3】

参考例 109

50

4-〔6-(メトキシカルボニル)-2,2,7-トリメチル-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-4H-1,4-ベンゾオキサジン-4-イル〕ブタン酸

【化253】



10

メチル 4-(4-tert-ブトキシ-4-オキソブチル)-2,2,7-トリメチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-カルボキシレート (2.7 g) に TFA (5 ml) を加えて室温で2時間攪拌した。反応後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、析出してきた化合物を酢酸エチルで抽出した。その酢酸エチル溶液を水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過、濃縮を行った。得られた残渣 (950 mg) をそのまま次の反応に用いた。

MS (ESI+) 336 (M^{+1} , 18 %).

【0514】

参考例110

〔6-(メトキシカルボニル)-2,2,7-トリメチル-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-4H-1,4-ベンゾオキサジン-4-イル〕酢酸

20

【化254】



参考例84の化合物を用いて、参考例109の合成法に従い表題の化合物を得た。

30

MS (ESI+) 308 (M^{+1} , 16%).

【0515】

参考例111

tert-ブチル (3R)-3-〔〔4-(2-〔(ベンジルオキシ)カルボニル〕アミノ〕エチル)-2,2-ジメチル-3-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル〕カルボニル〕 (イソプロピル) アミノ〕ピペリジン-1-カルボキシレート

【化255】



40

参考例74の化合物を用いて、参考例5の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 691 (M^{+1} , 38 %).

【0516】

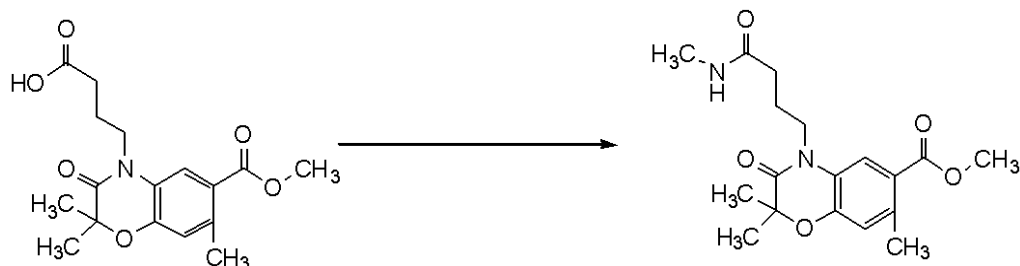
参考例112

tert-ブチル (3R)-3-〔イソプロピル (〔2,2,7-トリメチル-4-〔4-(メチルアミノ)-4-オキソブチル〕-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル〕カルボニル〕 (イソプロピル) アミノ〕ピペリジン-1-カルボキシレート

50

， 4-ベンゾオキサジン-6-イル} カルボニル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 2 5 6】



10

4-[[6-((2,2,7-トリメチル-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-4H-1,4-ベンゾオキサジン-4-イル] ブタン酸 (500 mg) に 1-((3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (372 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (262 mg)、トリエチルアミン (0.27 ml)、クロロホルム (10 ml)、メチルアミン (0.20 ml) を加えて室温で終夜攪拌した。反応終了後、濃縮を行い得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=9/1) により精製することで表題の化合物 (420 mg) を無色アモルファスとして得た。

MS (ESI+) 349 (M^{+1} , 20 %).

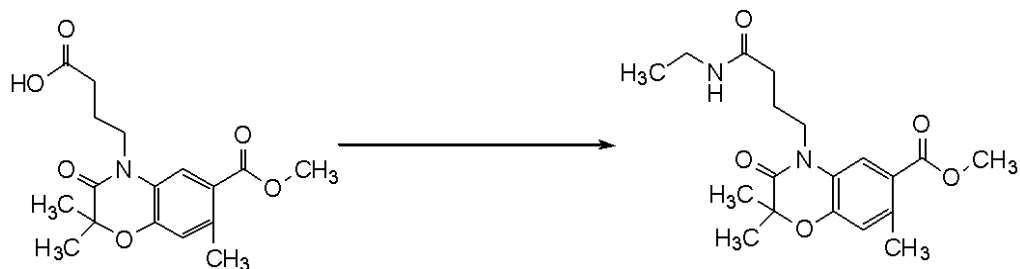
20

【0 5 1 7】

参考例 1 1 3

tert-ブチル (3R)-3-[[{4-[[4-(エチルアミノ)-4-オキソブチル]-2,2,7-トリメチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル} カルボニル) (イソプロピル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 2 5 7】



30

参考例 1 0 9 の化合物を用いて、参考例 1 1 2 の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 363 (M^{+1} , 21 %).

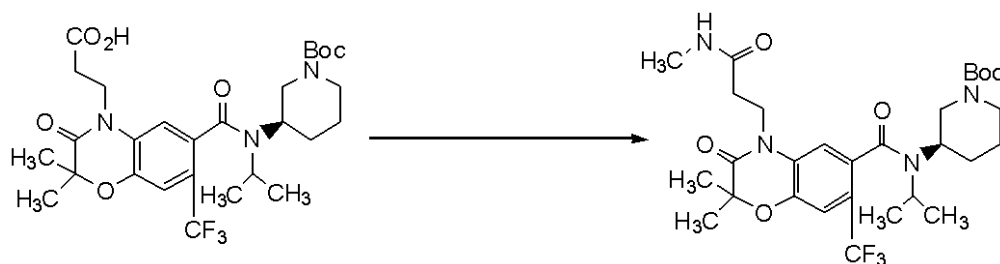
【0 5 1 8】

参考例 1 1 4

tert-ブチル (3R)-3-[[{[2,2-ジメチル-4-[[3-(メチルアミノ)-3-オキソプロピル]-3-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル] カルボニル} (イソプロピル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレート

40

【化 2 5 8】



参考例 1 0 7 の化合物を用いて、参考例 1 1 2 の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 599 ($M^{+}+1$, 31 %).

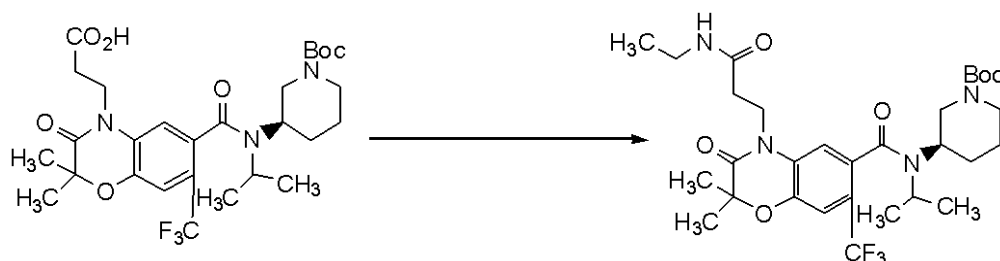
10

【 0 5 1 9】

参考例 1 1 5

t e r t -ブチル (3 R) - 3 - [{ [4 - [3 - (エチルアミノ) - 3 - オキソプロピル] - 2, 2 - ジメチル - 3 - オキソ - 7 - (トリフルオロメチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 6 - y l] カルボニル } (イソプロピル) アミノ] ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【化 2 5 9】



20

参考例 1 0 7 の化合物を用いて、参考例 1 1 2 の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 613 ($M^{+}+1$, 32 %).

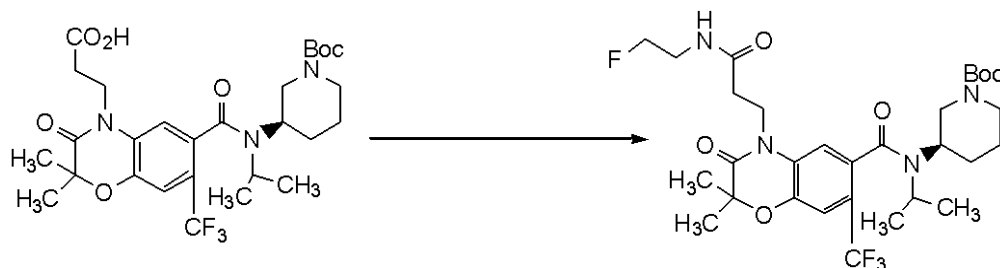
【 0 5 2 0】

参考例 1 1 6

t e r t -ブチル (3 R) - 3 - [{ [4 - { 3 - [(2 - フルオロエチル) アミノ] - 3 - オキソプロピル } - 2, 2 - ジメチル - 3 - オキソ - 7 - (トリフルオロメチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 6 - イル] カルボニル } (イソプロピル) アミノ] ピペリジン - 1 - カルボキシレート

30

【化 2 6 0】



40

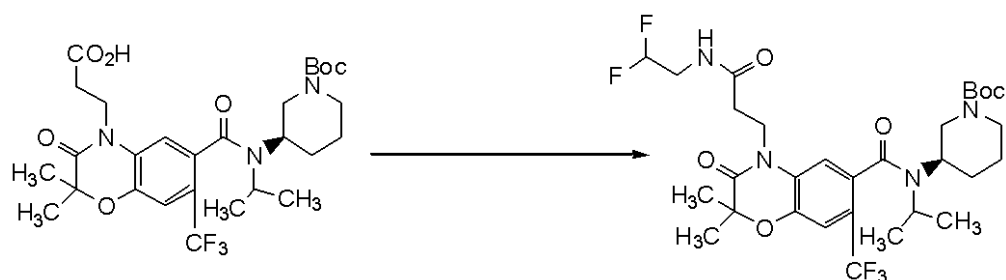
参考例 1 0 7 の化合物を用いて、参考例 1 1 2 の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 631 ($M^{+}+1$, 32 %).

【 0 5 2 1】

参考例 1 1 7

t e r t -ブチル (3 R) - 3 - [{ [4 - { 3 - [(2, 2 - ジフルオロエチル) アミノ] - 3 - オキソプロピル } - 2, 2 - ジメチル - 3 - オキソ - 7 - (トリフルオロメチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 6 - イル] カルボニル } (イソプロピル) アミノ] ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【化 2 6 1】



参考例 1 0 7 の化合物を用いて、参考例 1 1 2 の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 649 (M^{+1} , 32 %).

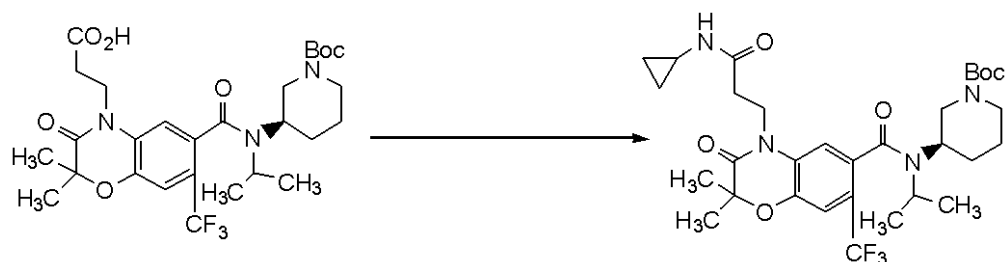
10

【 0 5 2 2】

参考例 1 1 8

t e r t -ブチル (3 R) - 3 - [{ [4 - [3 - (シクロプロピルアミノ) - 3 - オキソプロピル] - 2, 2 - ジメチル - 3 - オキソ - 7 - (トリフルオロメチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 6 - イル] カルボニル} (イソプロピル) アミノ] ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【化 2 6 2】



20

参考例 1 0 7 の化合物を用いて、参考例 1 1 2 の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 625 (M^{+1} , 34 %).

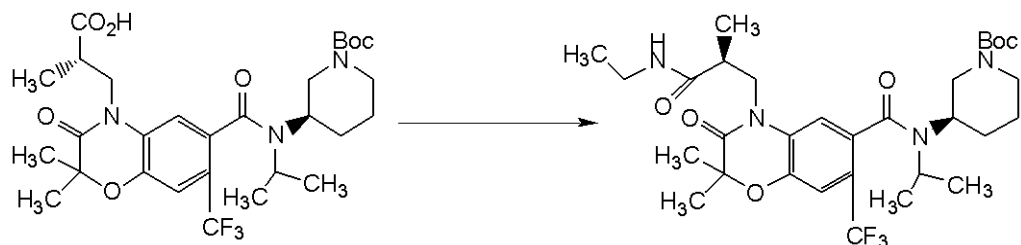
【 0 5 2 3】

参考例 1 1 9

t e r t -ブチル (3 R) - 3 - [{ [4 - [(2 S) - 3 - (エチルアミノ) - 2 - メチル - 3 - オキソプロピル] - 2, 2 - ジメチル - 1 - 3 - オキソ - 7 - (トリフルオロメチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 6 - イル] カルボニル} (イソプロピル) アミノ] ピペリジン - 1 - カルボキシレート

30

【化 2 6 3】



40

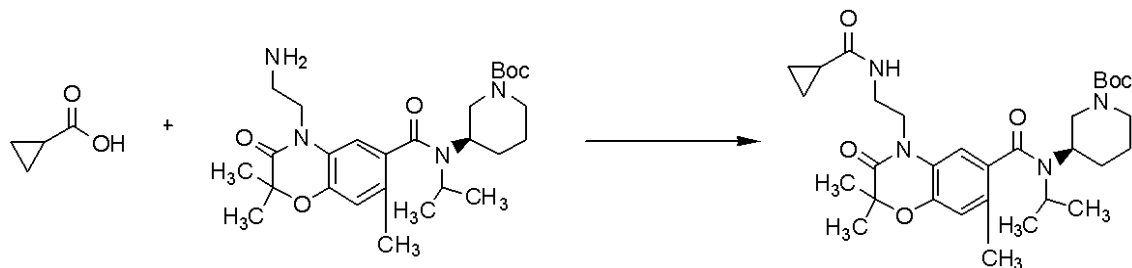
参考例 1 0 8 の化合物を用いて、参考例 1 1 2 の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 627 (M^{+1} , 34 %).

【 0 5 2 4】

参考例 1 2 0

t e r t -ブチル (3 R) - 3 - [[(4 - { 2 - [(シクロプロピルカルボニル) アミノ] エチル} - 2, 2, 7 - トリメチル) 1 - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 6 - イル) カルボニル] (イソプロピル)] ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【化 2 6 4】



参考例 1 3 9 の化合物を用いて、参考例 1 1 2 の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 571 ($M^+ + 1$, 34 %).

10

【0 5 2 5】

参考例 1 2 1

tert-ブチル (3R)-3-[[[4-[[2-[(ジフルオロアセチル)アミノ]エチル]-2,2,7-トリメチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル)カルボニル](イソプロピル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 2 6 5】



20

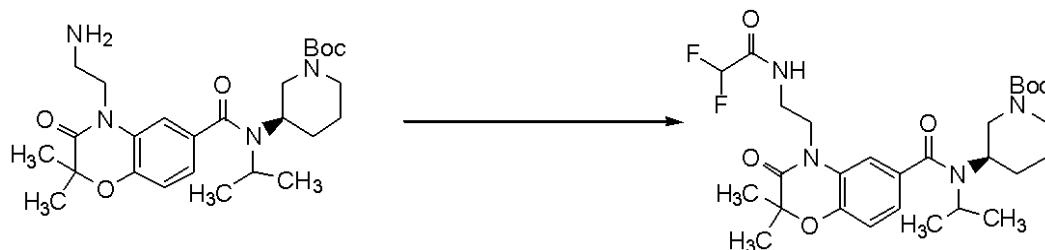
参考例 1 3 9 の化合物を用いて、参考例 1 2 0 の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 581 ($M^+ + 1$, 31 %).

【0 5 2 6】

参考例 1 2 2

tert-ブチル (3R)-3-[[[4-[[2-[(ジフルオロアセチル)アミノ]エチル]-2,2-ジメチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル)カルボニル](イソプロピル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 2 6 6】



40

参考例 1 4 1 の化合物を用いて、参考例 1 2 0 の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 567 ($M^+ + 1$, 30 %).

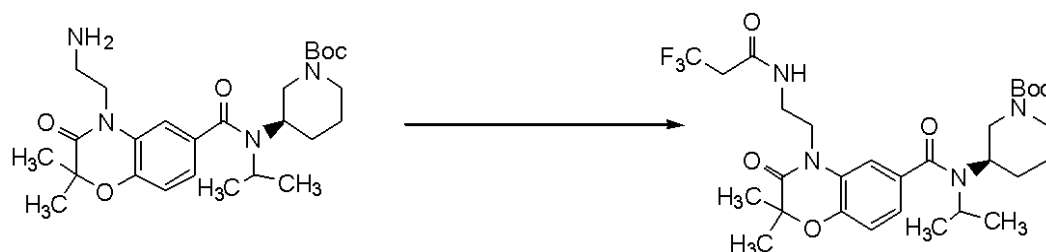
【0 5 2 7】

参考例 1 2 3

tert-ブチル (3R)-3-[[[2,2-ジメチル-3-オキソ-4-[[2-[(3,3,3-トリフルオロプロパニル)アミノ]エチル]-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル)カルボニル](イソプロピル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート

50

【化 2 6 7】



参考例 1 4 1 の化合物を用いて、参考例 1 2 0 の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 599 (M^{+1} , 31 %).

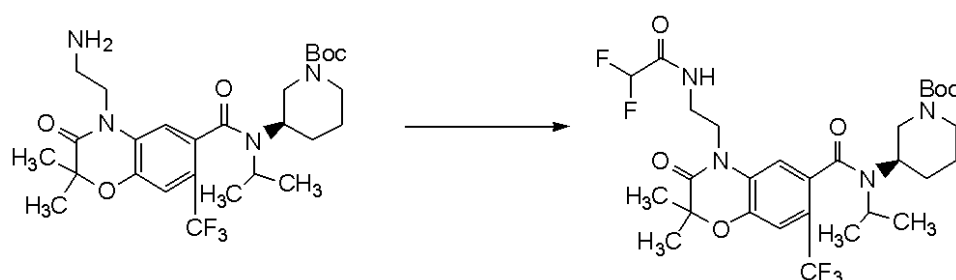
10

【 0 5 2 8】

参考例 1 2 4

t e r t -ブチル (3 R) - 3 - [{ [4 - { 2 - [(ジフルオロアセチル) アミノ] エチル} - 2, 2 - ジメチル - 3 - オキソ - 7 - (トリフルオロメチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 6 - イル] カルボニル} (イソプロピル) アミノ] ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【化 2 6 8】



20

参考例 1 4 2 の化合物を用いて、参考例 1 2 0 の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 599 (M^{+1} , 31 %).

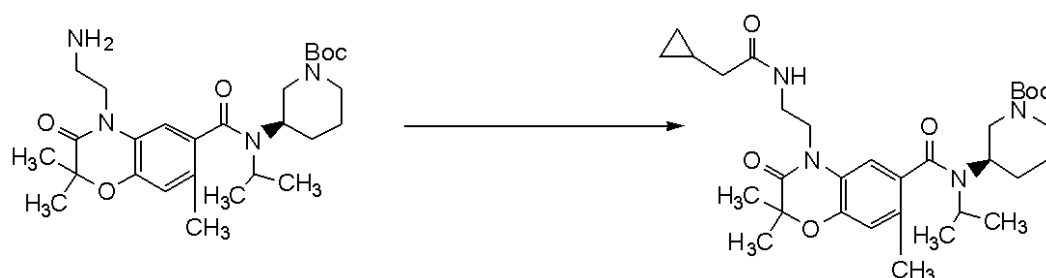
【 0 5 2 9】

参考例 1 2 5

t e r t -ブチル (3 R) - 3 - [[(4 - { 2 - [(シクロプロピルアセチル) アミノ] エチル} - 2, 2, 7 - トリメチル - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 6 - イル) カルボニル] (イソプロピル) アミノ] ピペリジン - 1 - カルボキシレート

30

【化 2 6 9】



40

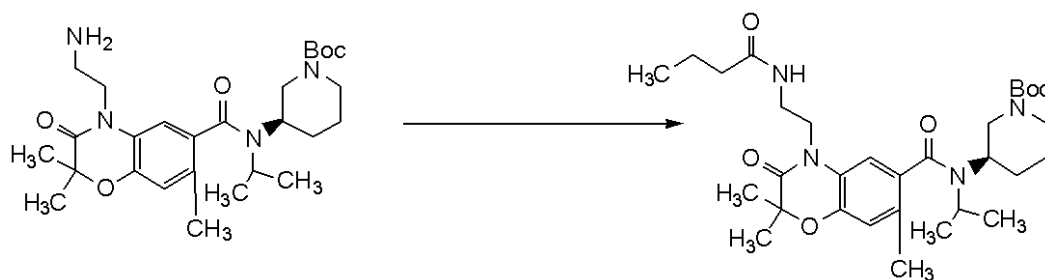
参考例 1 3 9 の化合物を用いて、参考例 1 2 0 の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 599 (M^{+1} , 31 %).

【 0 5 3 0】

参考例 1 2 6

t e r t -ブチル (3 R) - 3 - [({ 4 - [2 - (ブチルアミノ) エチル] - 2, 2, 7 - トリメチル - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 6 - イル} カルボニル) (イソプロピル) アミノ] ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【化 2 7 0】



参考例 1 3 9 の化合物を用いて、参考例 1 2 0 の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 573 ($M^+ + 1$, 34 %).

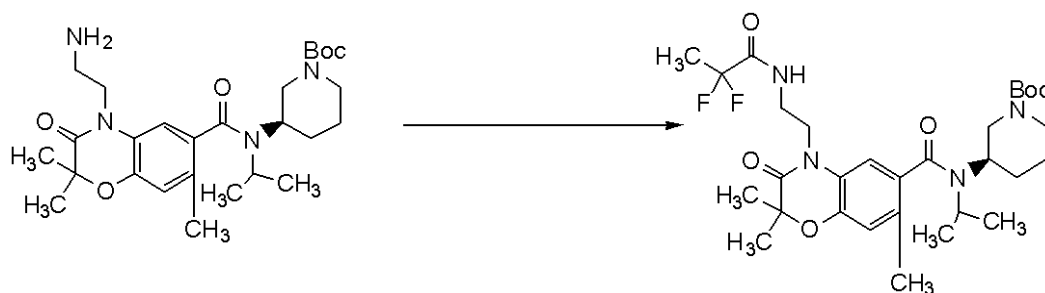
10

【 0 5 3 1】

参考例 1 2 7

t e r t -ブチル (3 R) - 3 - [[(4 - { 2 - [(2 , 2 -ジフルオロプロパノイル) アミノ] エチル} - 2 , 2 , 7 -トリメチル-3 -オキソ-3 , 4 -ジヒドロ-2 H - 1 , 4 -ベンゾオキサジン-6 -イル) カルボニル] (イソプロピル) アミノ] ピペリジン-1 -カルボキシレート

【化 2 7 1】



20

参考例 1 3 9 の化合物を用いて、参考例 1 2 0 の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 595 ($M^+ + 1$, 32 %).

【 0 5 3 2】

参考例 1 2 8

メチル 4 - { 2 - [(2 , 2 -ジフルオロエチル) アミノ] - 2 -オキソエチル} - 2 , 2 , 7 -トリメチル-3 -オキソ-3 , 4 -ジヒドロ-2 H - 1 , 4 -ベンゾオキサジン-6 -カルボキシレート

【化 2 7 2】



40

参考例 1 1 0 の化合物を用いて、参考例 1 1 2 の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 371 ($M^+ + 1$, 18 %).

【 0 5 3 3】

参考例 1 2 9

t e r t -ブチル (3 R) - 3 - [{ [2 , 2 -ジメチル-3 -オキソ-4 - { 2 - [(トリフルオロアセチル) アミノ] エチル} - 7 - (トリフルオロメチル) - 3 , 4 -ジヒドロ-2 H - 1 , 4 -ベンゾオキサジン-6 -イル] カルボニル} (イソプロピル) アミノ] ピペリジン-1 -カルボキシレート

【化 2 7 3】



参考例 1 4 2 の化合物を用いて、参考例 1 2 0 の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 653 ($M^+ + 1$, 31 %).

10

【 0 5 3 4】

参考例 1 3 0

t e r t -ブチル (3 R) - 3 - [[(4 - { 3 - [(ジフルオロアセチル) アミノ] プロピル} - 2, 2, 7 -トリメチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2 H-1, 4-ベンゾオキサジン-6-イル) カルボニル] (イソプロピル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 2 7 4】



20

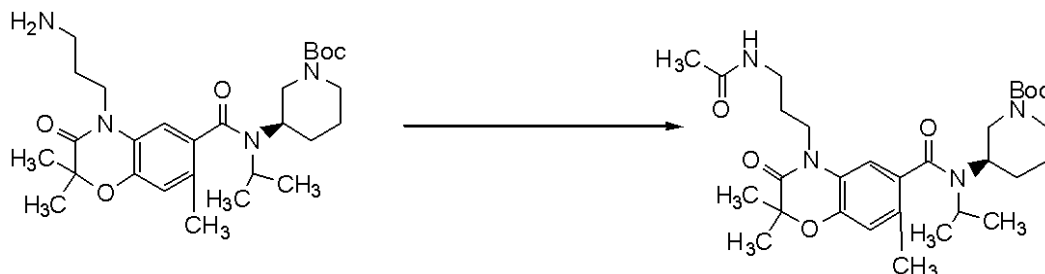
参考例 1 4 5 の化合物を用いて、参考例 1 2 0 の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 595 ($M^+ + 1$, 32 %).

【 0 5 3 5】

参考例 1 3 1

t e r t -ブチル (3 R) - 3 - [({ 4 - [3 - (アセチルアミノ) プロピル] - 2, 2, 7 -トリメチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2 H-1, 4-ベンゾオキサジン-6-イル} カルボニル) (イソプロピル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 2 7 5】



40

参考例 1 4 5 の化合物を用いて、参考例 1 2 0 の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 559 ($M^+ + 1$, 32 %).

【 0 5 3 6】

参考例 1 3 2

t e r t -ブチル (3 R) - 3 - [({ 4 - [2 - (アセチルアミノ) エチル] - 2, 2, 7 -トリメチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2 H-1, 4-ベンゾオキサジン-6-イル} カルボニル) (イソプロピル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレート

50

【化 2 7 6】



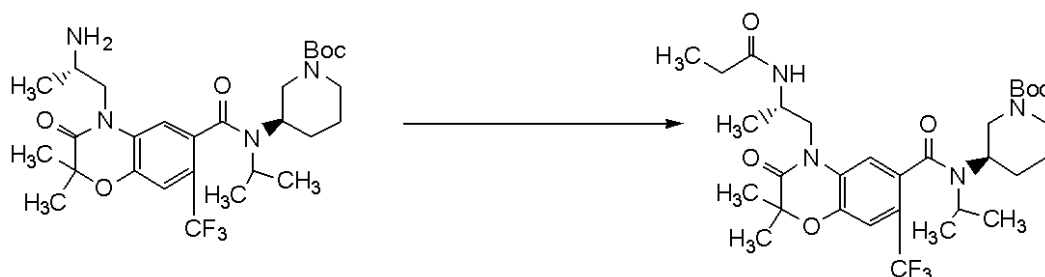
tert-ブチル (3R) - 3 - [{ [4 - (2 - アミノエチル) - 2 , 2 , 7 - トリ
メチル - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾオキサジン - 6 - イル]
カルボニル } (イソプロピル) アミノ] ピペリジン - 1 - カルボキシレート (200 mg)
にトリエチルアミン (0 . 040 ml) 、テトラヒドロフラン (3 ml) 、アセチルク
ロリド (0 . 04 ml) を氷冷下で加えて室温で1時間攪拌した。反応後、濃縮を行い得
られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム / メタノール = 9 /
1) により精製することで表題の化合物 (80 mg) を無色アモルファスとして得た。
MS (ESI+) 545 (M⁺+1 , 31 %) .

【 0 5 3 7 】

参考例 1 3 3

tert-ブチル (3R) - 3 - [{ [2 , 2 - ジメチル - 3 - オキソ - 4 - [(2 S)
- 2 - (プロピオニルアミノ) プロピル] - 7 - (トリフルオロメチル) - 3 , 4 - ジ
ヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾオキサジン - 6 - イル] カルボニル } (イソプロピル) ア
ミノ] ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【化 2 7 7】



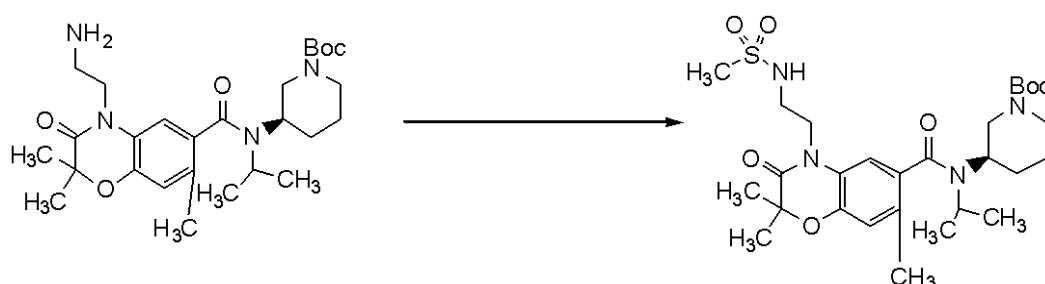
参考例 1 4 6 の化合物を用いて、参考例 1 3 2 の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 627 (M⁺+1 , 34 %) .

【 0 5 3 8 】

参考例 1 3 4

tert-ブチル (3R) - 3 - { イソプロピル [(2 , 2 , 7 - トリメチル - 4 - {
2 - [(メチルスルホニル) アミノ] エチル } - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H -
1 , 4 - ベンゾオキサジン - 6 - イル) カルボニル] アミノ } ピペリジン - 1 - カルボキ
シレート

【化 2 7 8】



参考例 1 3 9 の化合物を用いて、参考例 1 3 2 の合成法に従い表題の化合物を得た。

10

20

30

40

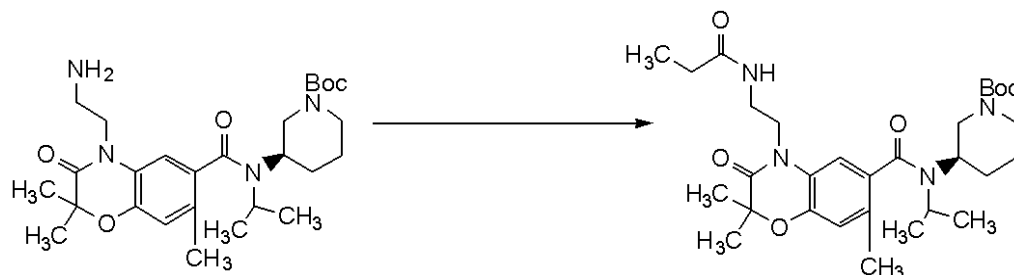
50

MS (ESI+) 581 (M^{+1} , 30 %).

【0539】

参考例 135

tert-ブチル (3R)-3-[イソプロピル({2, 2, 7-トリメチル-3-オキソ-4-[2-(プロピオニルアミノ)エチル]-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-6-イル}カルボニル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート
【化279】



10

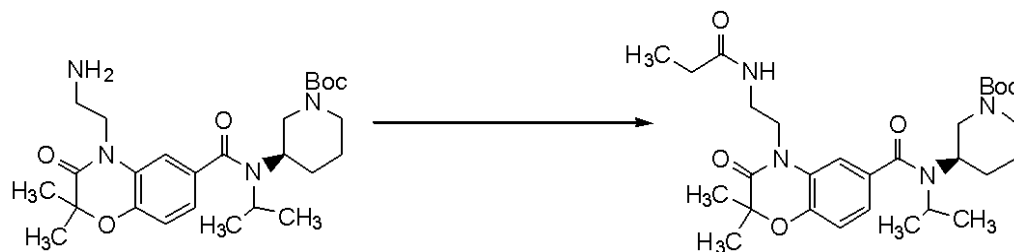
参考例 139 の化合物を用いて、参考例 132 の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 559 (M^{+1} , 32 %).

【0540】

参考例 136

tert-ブチル (3R)-3-[(2, 2-ジメチル-3-オキソ-4-[2-(プロピオニルアミノ)エチル]-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-6-イル}カルボニル)(イソプロピル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート
【化280】



30

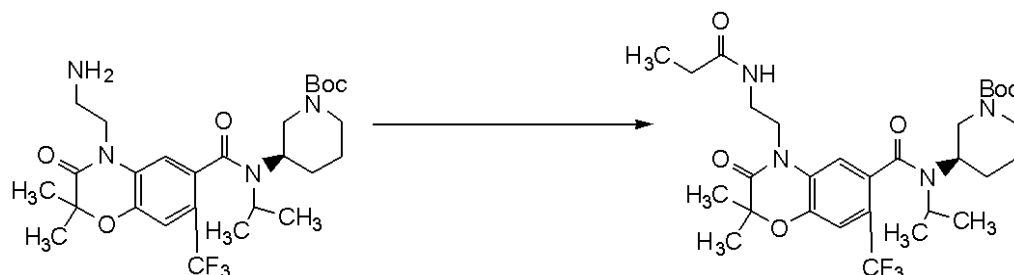
参考例 141 の化合物を用いて、参考例 132 の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 545 (M^{+1} , 31 %).

【0541】

参考例 137

tert-ブチル (3R)-3-[[2, 2-ジメチル-1-3-オキソ-4-[2-(プロピオニルアミノ)エチル]-7-(トリフルオロメチル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-6-イル]カルボニル](イソプロピル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート
【化281】



40

参考例 142 の化合物を用いて、参考例 132 の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 613 (M^{+1} , 32 %).

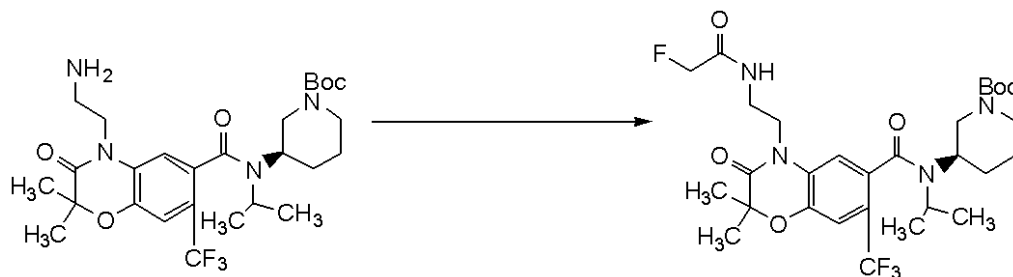
【0542】

50

参考例 138

tert-ブチル (3*R*)-3-[[[4-{2-[(フルオロアセチル)アミノ]エチル}-2,2-ジメチル-3-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2*H*-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル]カルボニル}(イソプロピル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート

【化282】



10

参考例 142 の化合物を用いて、参考例 132 の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 617 ($M^+ + 1$, 31 %).

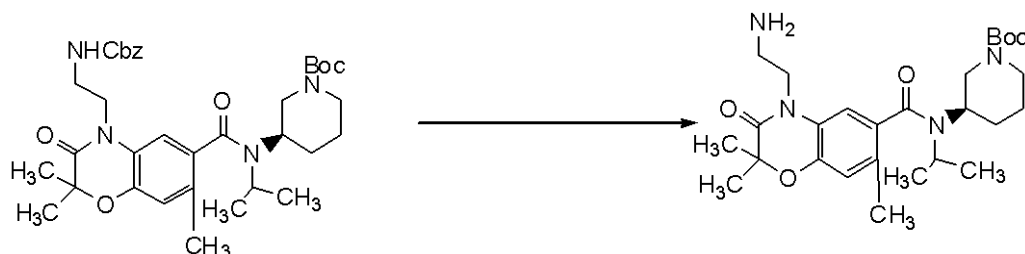
【0543】

参考例 139

tert-ブチル (3*R*)-3-[[[4-(2-アミノエチル)-2,2,7-トリメチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2*H*-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル]カルボニル}(イソプロピル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート

20

【化283】



tert-ブチル (3*R*)-3-[[[4-(2-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}エチル)-2,2,7-トリメチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2*H*-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル]カルボニル}(イソプロピル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート (1.14 g) に 10% パラジウム/炭素 (500 mg)、メタノール (30 ml) を加えて水素存在下室温で 2 時間攪拌した。反応後、ろ過及び濃縮を行った。得られた残渣 (900 mg) をそのまま次の反応に用いた。

30

MS (ESI+) 503 ($M^+ + 1$, 29 %).

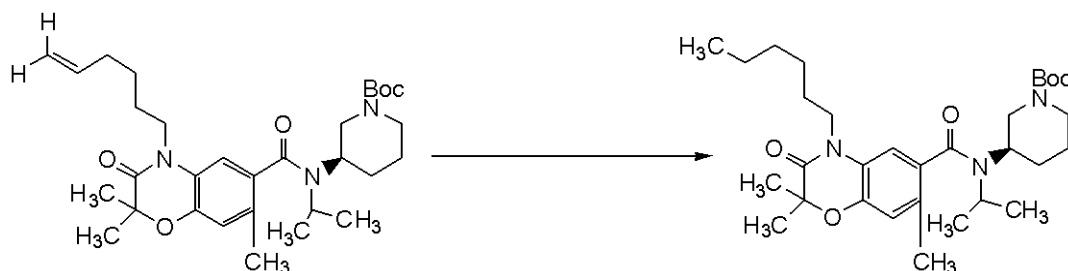
【0544】

参考例 140

tert-ブチル (3*R*)-3-[[[4-(4-ヘキシル-2,2,7-トリメチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2*H*-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル)カルボニル](イソプロピル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート

40

【化284】



50

参考例 9 1 の化合物を用いて、参考例 1 3 9 の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 544 (M^{+1} , 34 %).

【0545】

参考例 1 4 1

tert-ブチル (3R)-3-[{[4-(2-アミノエチル)-2,2-ジメチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル]カルボニル}(イソプロピル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート

【化285】



10

参考例 9 3 の化合物を用いて、参考例 1 3 9 の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 489 (M^{+1} , 28 %).

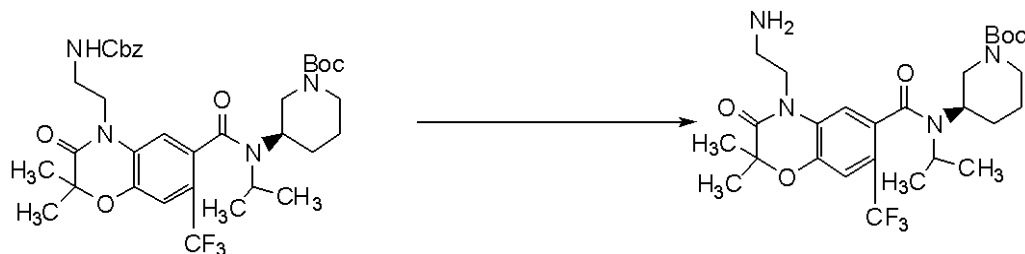
【0546】

参考例 1 4 2

tert-ブチル (3R)-3-[{[4-(2-アミノエチル)-2,2-ジメチル-3-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル]カルボニル}(イソプロピル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート

20

【化286】



30

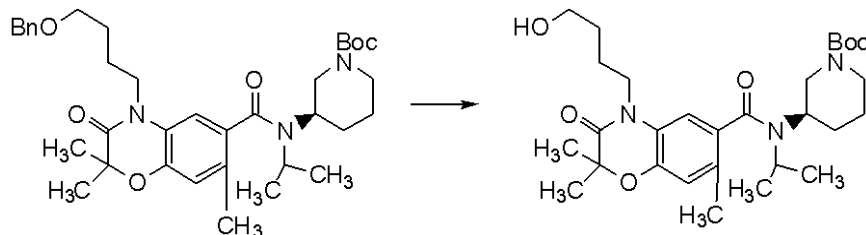
参考例 1 1 1 の化合物を用いて、参考例 1 3 9 の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 557 (M^{+1} , 29 %).

【0547】

参考例 1 4 3

tert-ブチル (3R)-3-[{[4-(4-ヒドロキシブチル)-2,2,7-トリメチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル]カルボニル}(イソプロピル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート

【化287】



40

参考例 9 8 の化合物を用いて、参考例 1 3 9 の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 532 (M^{+1} , 31 %).

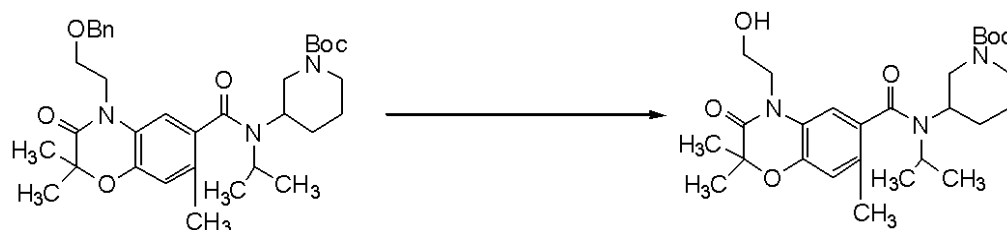
【0548】

参考例 1 4 4

tert-ブチル (3R)-3-[{[4-(2-ヒドロキシエチル)-2,2,7-トリメチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル]カルボニル}(イソプロピル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート

50

トリメチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル]カルボニル} (イソプロピル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート
【化288】



10

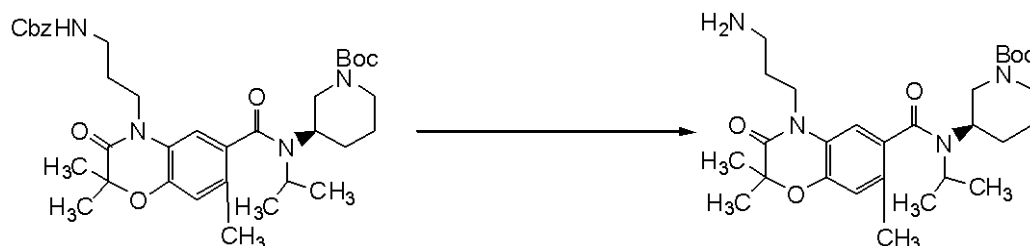
参考例98の化合物を用いて、参考例139の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 504 (M^{+1} , 29 %).

【0549】

参考例145

tert-ブチル (3R)-3- [{ [4- (3-アミノ)-2,2,7-トリメチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル]カルボニル} (イソプロピル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート

【化289】



20

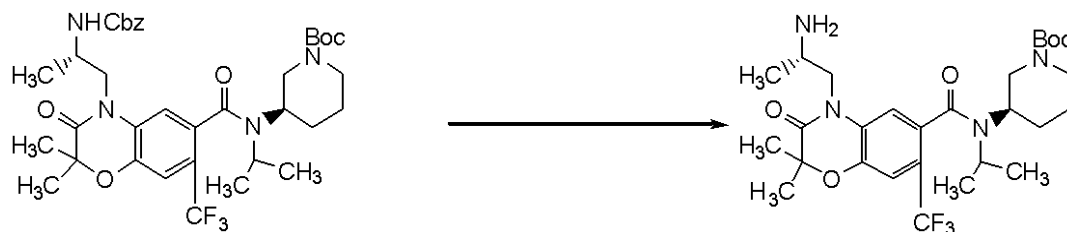
参考例95の化合物を用いて、参考例139の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 517 (M^{+1} , 30 %).

【0550】

参考例146

tert-ブチル (3R)-3- [{ [4- [(2S)-2-アミノプロピル] -2,2-ジメチル-3-オキソ-7- (トリフルオロメチル) -3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル]カルボニル} (イソプロピル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート

【化290】



40

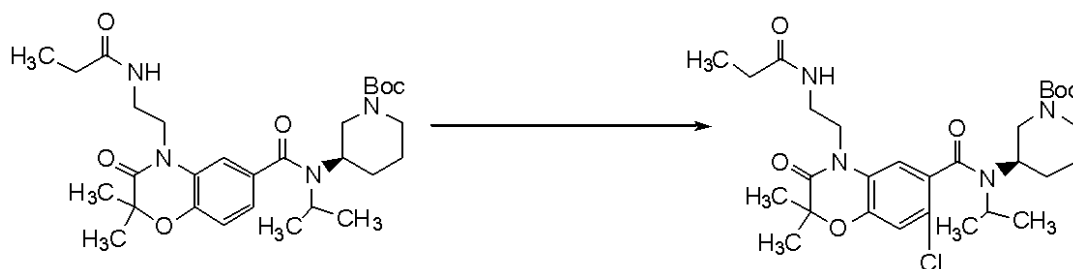
参考例85の化合物を用いて、参考例139の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 571 (M^{+1} , 30 %).

【0551】

参考例147

tert-ブチル (3R)-3- [({7-クロロ-2,2-ジメチル1-3-オキソ-4- [2- (プロピオニルアミノ)エチル] -3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル}カルボニル) (イソプロピル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 2 9 1】



参考例 1 3 6 の化合物を用いて、参考例 1 2 の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 580 (M^{+1} , 32 %).

10

【0 5 5 2】

参考例 1 4 8

tert-ブチル (3R)-3-[[[(7-クロロ-4-{2-[(ジフルオロアセチル)アミノ]エチル}-2,2-ジメチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル)カルボニル](イソプロピル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 2 9 2】



20

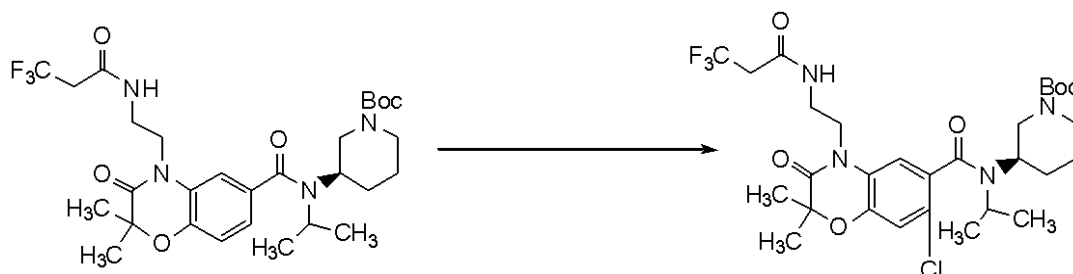
参考例 1 2 2 の化合物を用いて、参考例 1 2 の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 602 (M^{+1} , 32 %).

【0 5 5 3】

参考例 1 4 9

tert-ブチル (3R)-3-[[[(7-クロロ-2,2-ジメチル-3-オキソ-4-{2-[(3,3,3-トリフルオロプロパノイル)アミノ]エチル}-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル)カルボニル](イソプロピル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 2 9 3】



40

参考例 1 2 3 の化合物を用いて、参考例 1 2 の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 634 (M^{+1} , 32 %).

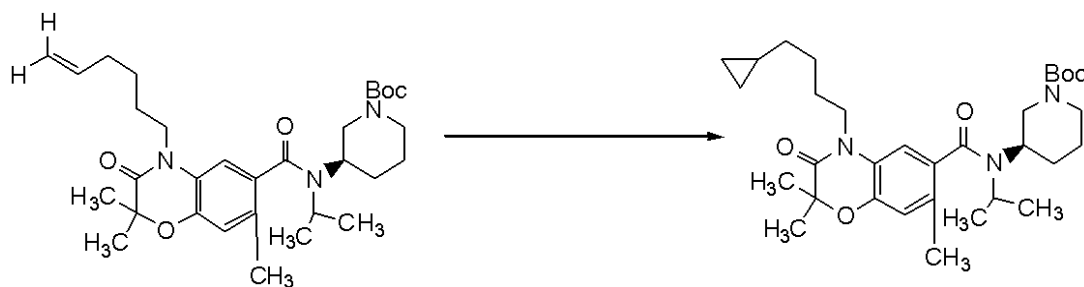
【0 5 5 4】

参考例 1 5 0

tert-ブチル (3R)-3-[[{[4-(4-シクロプロピルブチル)-2,2,7-トリメチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル]カルボニル}(イソプロピル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート

50

【化 2 9 4】



N-ニトロソー-N-メチルウレア (2.62 g) をジエチルエーテル (34 ml) に溶かし、その混合溶媒を氷冷下水酸化カリウム (1.53 g) 水溶液 (9 ml) 中に滴下し、0℃で15分間攪拌した。その後得られた上澄み液を酢酸パラジウム (15 mg) 存在下、クロロホルム／ジエチルエーテル混合溶媒に溶解させた tert-ブチル (3R)-3-[[(4-ヘキソ-5-エン-1-イル)-2,2,7-トリメチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル] カルボニル] (イソプロピル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレート (300 mg) に滴下し室温で1時間攪拌した。反応後、ろ過及び濃縮を行った。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン／酢酸エチル=4/1) により精製することで表題の化合物 (250 mg) を無色液体として得た。

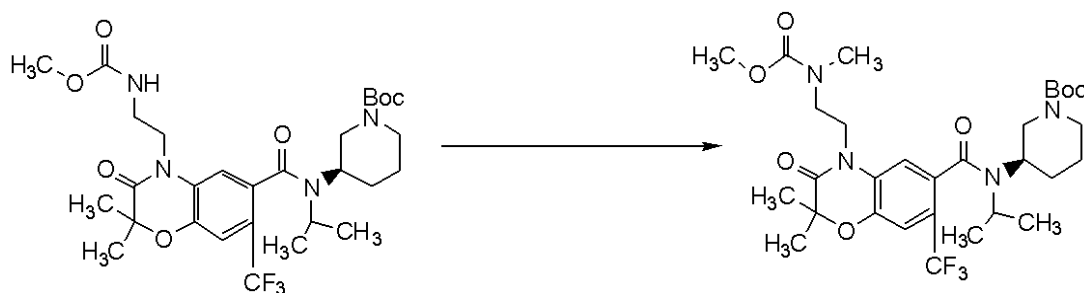
MS (ESI+) 556 ($M^+ + 1$, 35 %).

【0555】

参考例 151

tert-ブチル (3R)-3- (イソプロピル { [4- {2- [(メトキシカルボニル) (メチル) アミノ] エチル} -2,2-ジメチル-3-オキソ-7- (トリフルオロメチル) -3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル] カルボニル} アミノ) ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 2 9 5】



tert-ブチル (3R)-3- (イソプロピル { [4- {2- [(メトキシカルボニル) アミノ] エチル} -2,2-ジメチル-3-オキソ-7- (トリフルオロメチル) -3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル] カルボニル} アミノ) ピペリジン-1-カルボキシレート (110 mg) に氷冷下水素化ナトリウム (9.3 mg)、N,N-ジメチルホルムアミド (9 ml) を加えて室温で30分間攪拌した。その後、ヨウ化メチル (0.02 ml) を加えて室温でさらに2時間攪拌した。反応後、反応溶液中に水を加えて、酢酸エチル溶液で抽出した。その酢酸エチル溶液を水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過、濃縮を行った。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン／酢酸エチル=1/2) により精製することで表題の化合物 (110 mg) を無色液体として得た。

MS (ESI+) 629 ($M^+ + 1$, 32%).

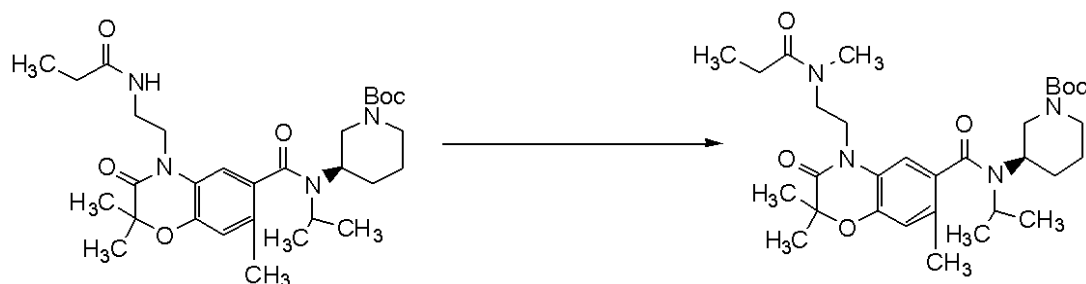
【0556】

参考例 152

tert-ブチル (3R)-3- {イソプロピル [(2,2,7-トリメチル-4- {2- [メチル (プロピオニル) アミノ] エチル} -3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H

ー 1, 4-ベンゾオキサジン-6-イル) カルボニル] アミノ} ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 2 9 6】



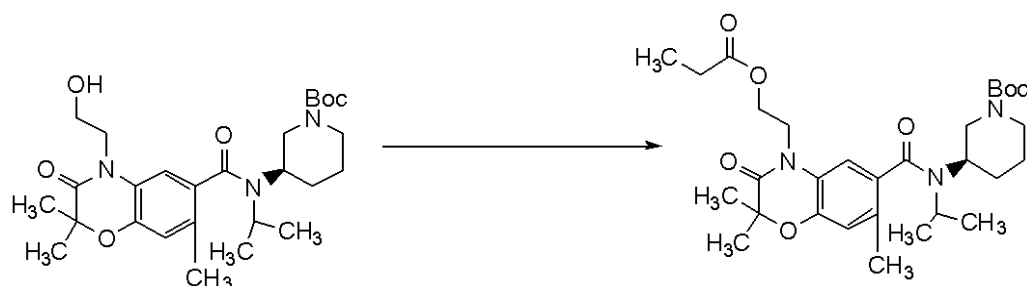
10

参考例 1 3 5 の化合物を用いて、参考例 1 5 1 の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 573 ($M^{+}+1$, 34 %).

【0 5 5 7】

参考例 1 5 3

t e r t-ブチル (3 R) - 3 - [イソプロピル ({ 2, 2, 7-トリメチル-3-オキソ-4- [2- (プロピオニルオキシ) エチル] - 3, 4-ジヒドロ-2 H-1, 4-ベンゾオキサジン-6-イル} カルボニル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレート
【化 2 9 7】



20

t e r t-ブチル (3 R) - 3 - [{ [4- (2-ヒドロキシエチル) - 2, 2, 7-トリメチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2 H-1, 4-ベンゾオキサジン-6-イル] カルボニル} (イソプロピル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレート (1 5 0 m g) に氷冷下水素化ナトリウム (1 6 m g)、N, N-ジメチルホルムアミド (9 m l) を加えて室温で 3 0 分間攪拌した。その後、プロピオン酸クロリド (0. 0 3 m l) を加えて室温でさらに 2 時間攪拌した。反応後、反応溶液中に水を加えて、酢酸エチル溶液で抽出した。その酢酸エチル溶液を水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過、濃縮を行った。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル= 1 / 2) により精製することで表題の化合物 (1 1 0 m g) を無色液体として得た。

30

MS (ESI+) 560 ($M^{+}+1$, 32%).

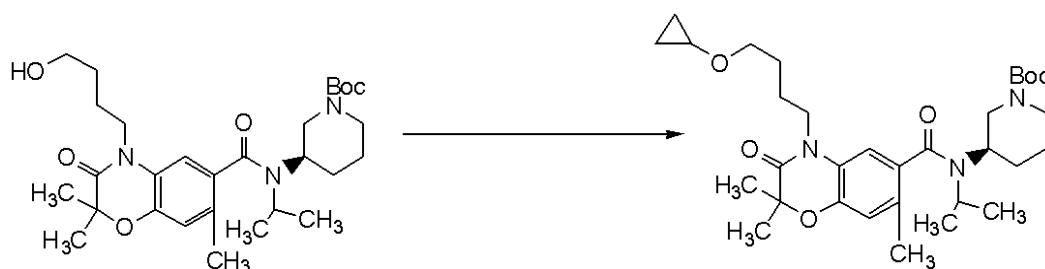
【0 5 5 8】

参考例 1 5 4

t e r t-ブチル (3 R) - 3 - [({ 4- [4- (シクロプロピルオキシ) ブチル] - 2, 2, 7-トリメチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2 H-1, 4-ベンゾオキサジン-6-イル} カルボニル) (イソプロピル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレート

40

【化 2 9 8】



tert-ブチル (3R)-3-[{4-(4-ヒドロキシブチル)-2,2,7-トリメチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル}カルボニル] (イソプロピル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレート 200 mg に氷冷下水素化ナトリウム (60 mg)、N,N-ジメチルホルムアミド (3 ml) を加えて室温で30分間攪拌した。その後、プロモシクロプロパン (0.30 ml) を加えて150℃で6時間攪拌した。反応後、反応溶液中に水を加えて、酢酸エチル溶液で抽出した。その酢酸エチル溶液を水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過、濃縮を行った。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=1/2) により精製することで表題の化合物 (30 mg) を無色液体として得た。

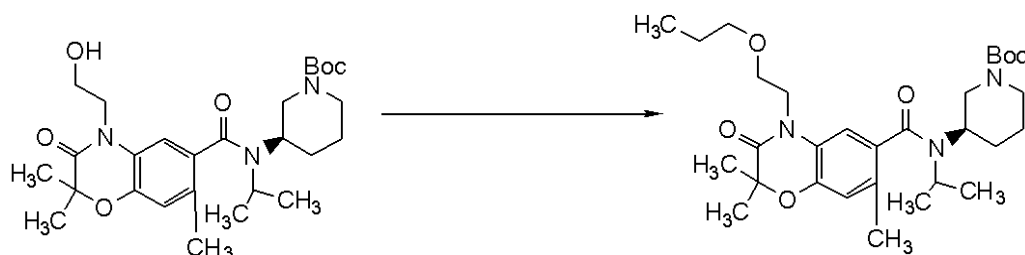
MS (ESI+) 572 (M^++1 , 32%).

【 0 5 5 9 】

参考例 1 5 5

tert-ブチル (3R)-3-(イソプロピル{[2, 2, 7-トリメチル-3-オキソ-4-(2-プロポキシエチル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-6-イル]カルボニル}アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 2 9 9】



参考例 1 4 4 の化合物を用いて、参考例 1 5 4 の合成法に従い表題の化合物を得た。

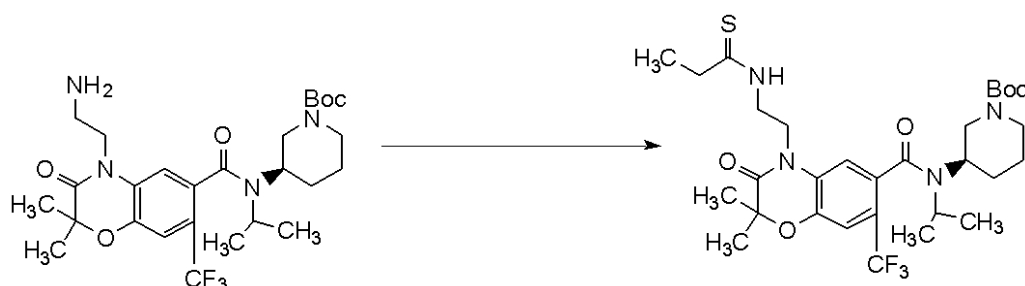
MS (ESI+) 546 (M^++1 , 31 %).

【 0 5 6 0 】

参考例 156

tert-ブチル (3R)-3-[{ [2, 2-ジメチル-3-オキソ-4-[2-(プロパンチオイルアミノ)エチル]-7-(トリフルオロメチル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-6-イル]カルボニル} (イソプロピル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 3 0 0】



tert-ブチル (3R)-3-[{[4-(2-アミノエチル)-2,2-ジメチル-3-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル]カルボニル} (イソプロピル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレート 100 mg にメチルプロパンジチオネート 23 mg、トリエチルアミン 0.050 ml、MeOH 3 ml を加えて室温で3時間攪拌した。反応後、反応溶液中に水を加えて、酢酸エチル溶液で抽出した。その酢酸エチル溶液を水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過、濃縮を行った。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=1/2) により精製することで表題の化合物 (90 mg) を無色液体として得た。

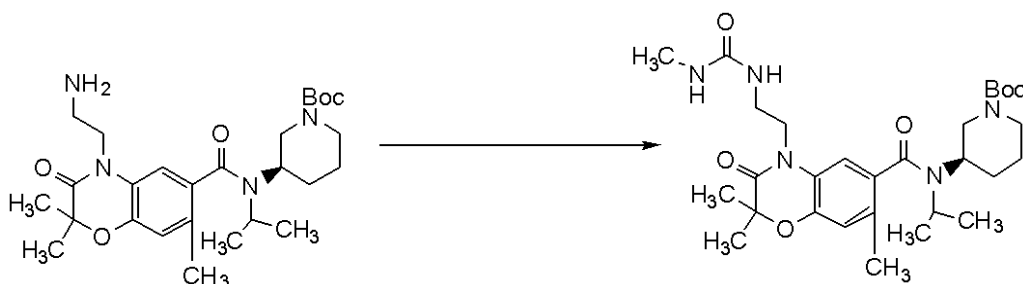
MS (ESI+) 629 ($M^{+}+1$, 32 %).

【0561】

参考例157

tert-ブチル (3R)-3-(イソプロピル {[2,2,7-トリメチル-4-(2-{[(メチルアミノ)カルボニル]アミノ}エチル)-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル]カルボニル} アミノ) ピペリジン-1-カルボキシレート

【化301】



tert-ブチル (3R)-3-[{[4-(2-アミノエチル)-2,2,7-トリメチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル]カルボニル} (イソプロピル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレート (200 mg) にトリホスゲン (47 mg)、トリエチルアミン (0.12 ml)、クロロホルム (5 ml) を氷冷下で加えて室温で2時間攪拌した。反応後、反応溶液を濃縮し、メチルアミン (0.17 ml)、クロロホルム (5 ml) を氷冷下で加えて室温で2時間攪拌した。反応後、反応溶液中に水を加えて、酢酸エチル溶液で抽出した。その酢酸エチル溶液を水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過、濃縮を行った。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=9/1) により精製することで表題の化合物 (70 mg) を無色アモルファスとして得た。

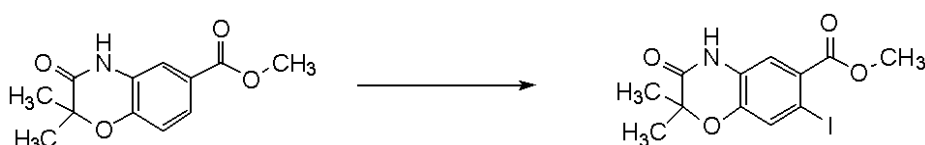
MS (ESI+) 560 ($M^{+}+1$, 31 %).

【0562】

参考例158

メチル-7-ヨード-2,2-ジメチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-カルボキシレート

【化302】



参考例2の化合物 (1.2 g) をクロロホルム (25 ml) に溶かし、氷冷下、トリフルオロスルホン酸銀 (1.38 g) とヨウ素 (1.36 g) を加えた後、室温で14時間攪拌した。反応混合物をセライトろ過した。有機層をチオ硫酸ナトリウム水溶液で2回洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮し、表題の化合物 (1.2 g) を淡黄色固体として得た。

10

20

30

40

50

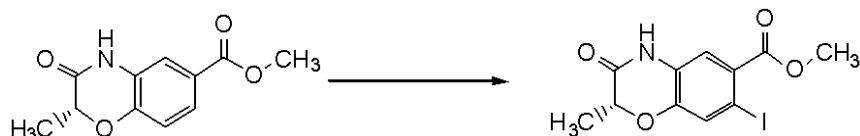
MS (ESI+) 362 ($M^+ + 1$, 100%).

【0563】

参考例 159

メチル(2R)-7-ヨード-2-メチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-カルボキシレート

【化303】



10

メチル(2R)-2-メチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-カルボキシレートを用いて、参考例 158 の合成法に従い表題の化合物(1.3g)を得た。

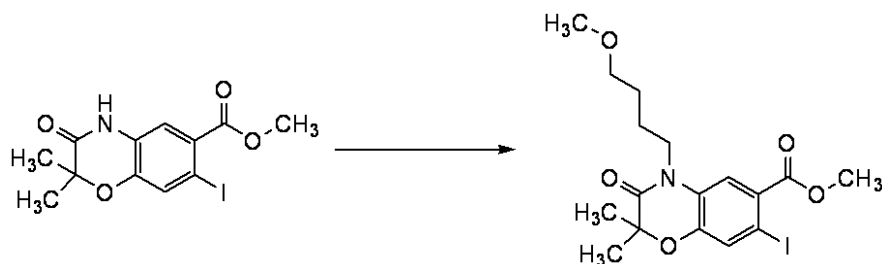
MS (ESI+) 348 ($M^+ + 1$, 100%).

【0564】

参考例 160

メチル7-ヨード-4-(4-メトキシブチル)-2,2-ジメチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-カルボキシレート

【化304】



20

参考例 158 の化合物(1.2g)をN,N-ジメチルホルムアミド(20ml)に溶かし、1-クロロ-4-メトキシブタン(815mg)、炭酸カリウム(919mg)、炭酸セシウム(218mg)、ヨウ化カリウム(111mg)を加え、90℃で8時間攪拌した。反応混合物を放冷し、水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を2回水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、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(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=5:1→4:1)により精製し、表題の化合物(1.1g)を無色透明油状物として得た。

30

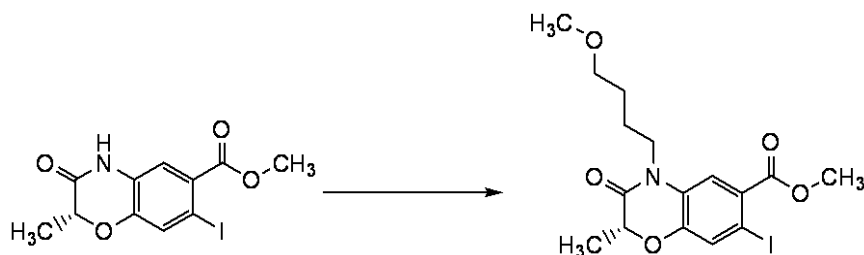
MS (ESI+) 448 ($M^+ + 1$, 83%).

【0565】

参考例 161

メチル(2R)-7-ヨード-4-(4-メトキシブチル)-2-メチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-カルボキシレート

【化305】



40

参考例 159 の化合物を用いて、参考例 160 の合成法に従い表題の化合物(1.2g)を得た。

MS (ESI+) 434 ($M^+ + 1$, 40%).

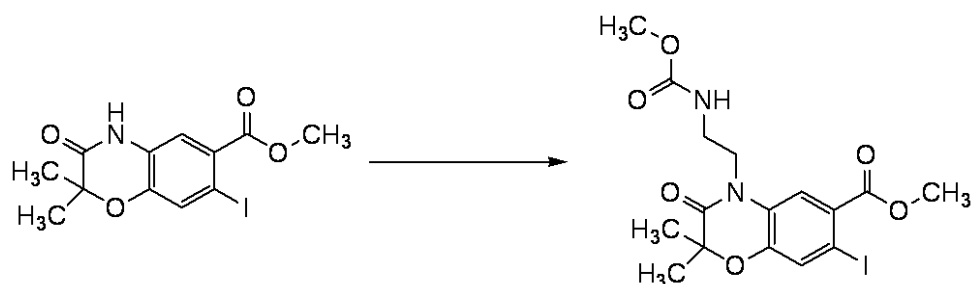
【0566】

50

参考例 1 6 2

メチル 7-ヨード-4- {2- [(メトキシカルボニル) アミノ] エチル} -2, 2-ジ
メチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-6-カルボ
キシレート

【化 3 0 6】



参考例 158 の化合物 (1.1 g) を N, N-ジメチルホルムアミド (20 ml) に溶かし、メチル (2-ブロモエチル) カルバメート (1.1 g)、炭酸カリウム (1.05 g) を加え、90℃で 8 時間攪拌した。反応混合物を放冷し、水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を 2 回水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、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 (展開溶媒: ヘキサン/アセトン = 4:1 → 3:1) により精製し、表題の化合物 (1.1 g) を淡黄色油状物として得た。

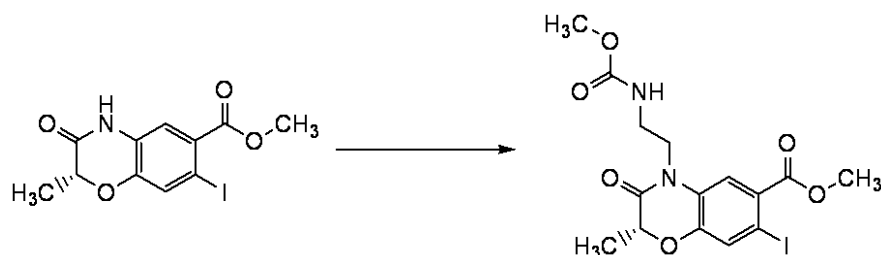
MS (ESI+) 463 ($M^+ + 1$, 51%).

【 0 5 6 7 】

参考例 1 6 3

メチル (2 R) - 7 - ヨード - 4 - { 2 - [(メトキシカルボニル) アミノ] エチル } - 2 - メチル - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾオキサジン - 6 - カルボキシレート

【化 3 0 7】



参考例 159 の化合物を用いて、参考例 162 の合成法に従い表題の化合物（1.2 g）を得た。

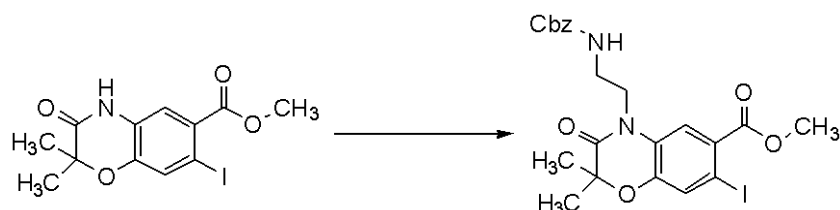
MS (ESI+) 449 ($M^+ + 1$, 33%).

【 0 5 6 8 】

参考例 1 6 4

メチル-4- { 2- { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } エチル } -7-ヨード
-2, 2-ジメチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン
-6-カルボキシレート

【化 3 0 8】



参考例 158 の化合物を用いて、参考例 3 の合成法に従い表題の化合物（1.4 g）を得た。

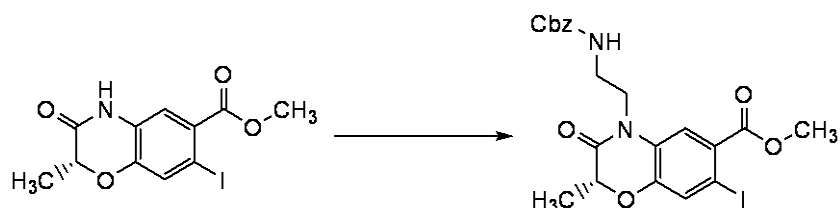
MS (ESI+) 539 ($M^+ + 1$, 100%).

【0569】

参考例 165

メチル(2R)-4-{2-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}エチル}-7-ヨード-2-メチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-カルボキシレート

【化309】



10

参考例 159 の化合物を用いて、参考例 3 の合成法に従い表題の化合物 (1.7 g) を得た。

MS (ESI+) 525 ($M^+ + 1$, 100%).

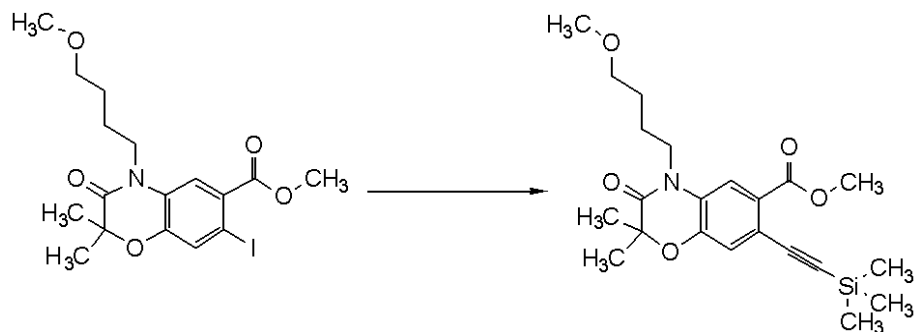
【0570】

参考例 166

メチル-4-(4-メトキシブチル)-2,2-ジメチル-3-オキソ-7-[(トリメチルシリル)エチニル]-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-カルボキシレート

20

【化310】



30

参考例 160 の化合物 (1.1 g) をトリエチルアミン (20 ml) に溶かし、氷冷下、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) (86 mg)、ヨウ化銅 (23 mg)、トリメチルシリルアセチレン (1.2 g) を加えた。その後、室温で 6 時間攪拌した。反応溶媒をある程度減圧留去した後、残渣に酢酸エチルを加えて希釈した。混合物をセライトろ過した後、有機層を 10% クエン酸水溶液で 2 回洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、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 (展開溶媒: ヘキサン/アセトン = 5:1 → 4:1) により精製し、表題の化合物 (730 mg) を無色透明油状物として得た。

MS (ESI+) 418 ($M^+ + 1$, 100%).

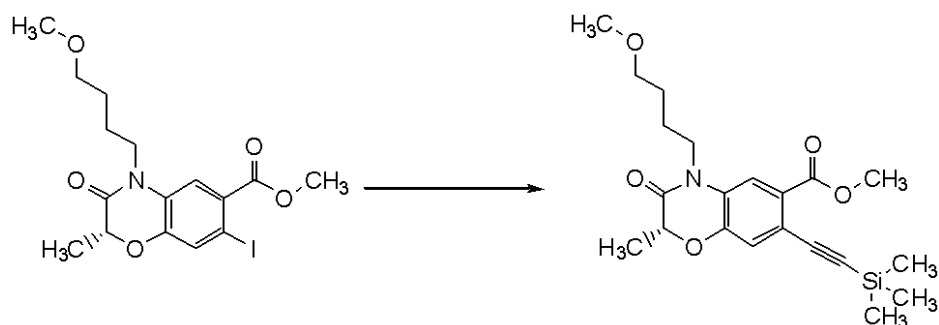
40

【0571】

参考例 167

メチル(2R)-4-(4-メトキシブチル)-2-メチル-3-オキソ-7-[(トリメチルシリル)エチニル]-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-カルボキシレート

【化 3 1 1】



10

参考例 1 6 1 の化合物を用いて、参考例 1 6 6 の合成法に従い表題の化合物（8 5 0 m g）を得た。

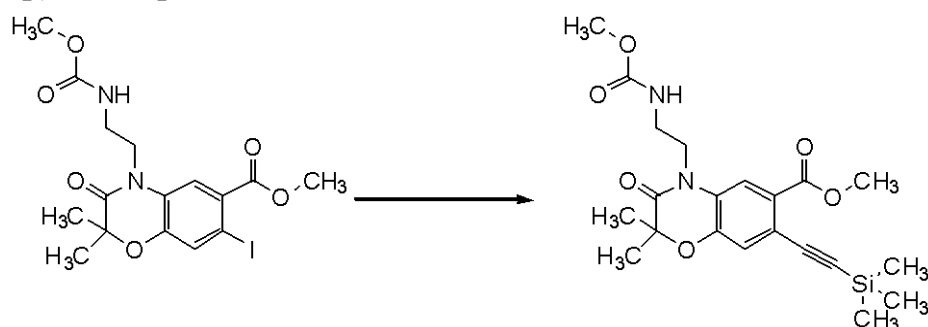
MS (ESI+) 404 (M^{+1} , 100%).

【0 5 7 2】

参考例 1 6 8

メチル-4- {2- [(メトキシカルボニル) アミノ] エチル} -2, 2-ジメチル-3-オキソ-7- [(トリメチルシリル) エチニル-3, 4-ジヒドロ-2 H-1, 4-ベンゾオキサジン-6-カルボキシレート

【化 3 1 2】



20

参考例 1 6 2 の化合物を用いて、参考例 1 6 6 の合成法に従い表題の化合物（8 0 0 m g）を得た。

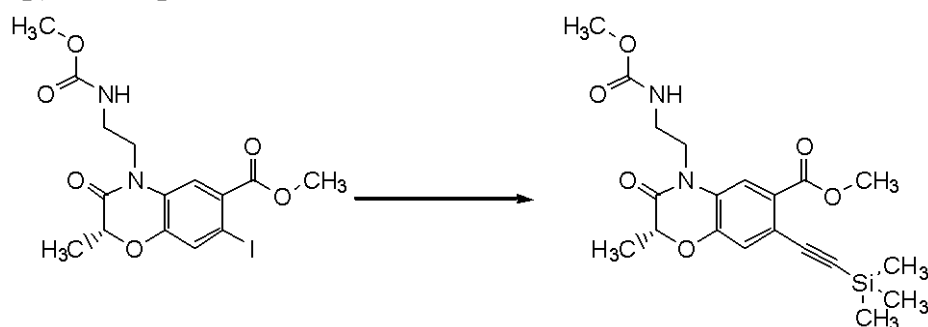
MS (ESI+) 433 (M^{+1} , 100%).

【0 5 7 3】

参考例 1 6 9

メチル- (2 R) -4- {2- [(メトキシカルボニル) アミノ] エチル} -2-メチル-3-オキソ-7- [(トリメチルシリル) エチニル-3, 4-ジヒドロ-2 H-1, 4-ベンゾオキサジン-6-カルボキシレート

【化 3 1 3】



40

参考例 1 6 3 の化合物を用いて、参考例 1 6 6 の合成法に従い表題の化合物（8 5 0 m g）を得た。

MS (ESI+) 419 (M^{+1} , 65%).

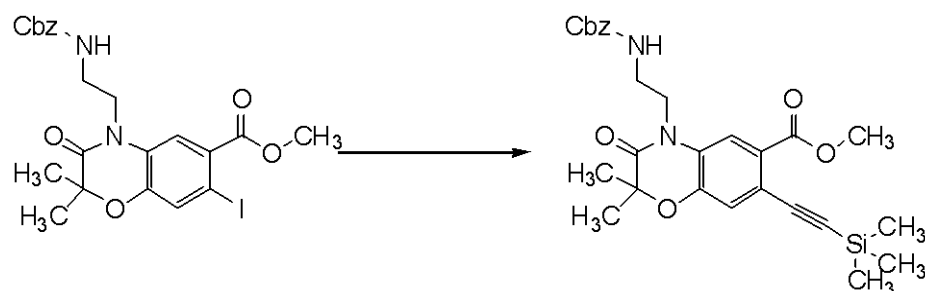
【0 5 7 4】

50

参考例 170

メチル-4-(2-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}エチル)-2,2-ジメチル-3-オキソ-7-[(トリメチルシリル)エチニル]-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-カルボキシレート

【化314】



10

参考例 164 の化合物を用いて、参考例 166 の合成法に従い表題の化合物 (1.9 g) を得た。

MS (ESI+) 509 ($M^{+}+1$, 100%).

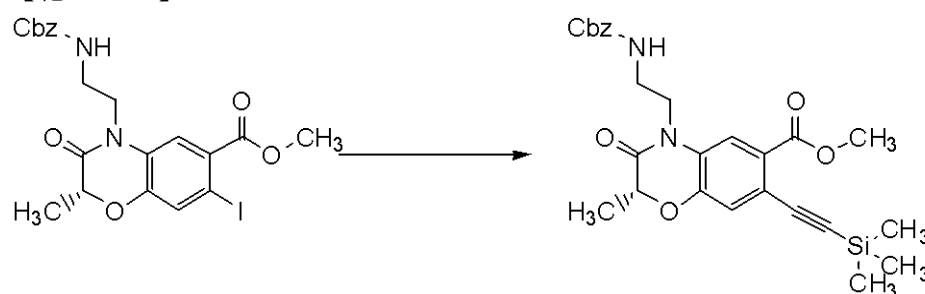
【0575】

参考例 171

メチル-(2R)-4-(2-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}エチル)-2-メチル-3-オキソ-7-[(トリメチルシリル)エチニル]-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-カルボキシレート

20

【化315】



30

参考例 165 の化合物を用いて、参考例 166 の合成法に従い表題の化合物 (1.2 g) を得た。

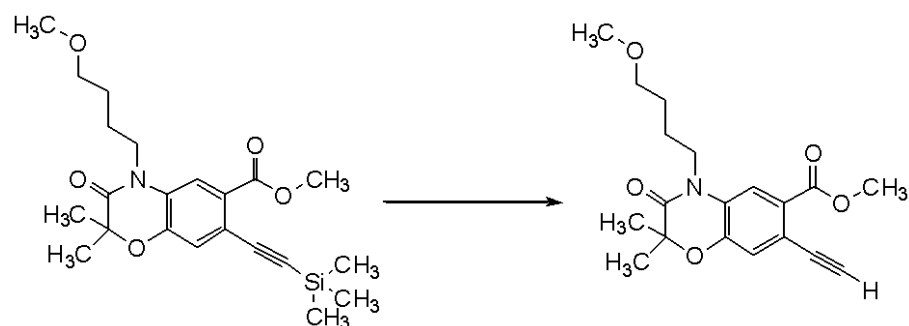
MS (ESI+) 495 ($M^{+}+1$, 100%).

【0576】

参考例 172

メチル-7-エチニル-4-(4-メトキシブチル)-2,2-ジメチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-カルボキシレート

【化316】



40

参考例 166 の化合物 (730 mg) をテトラヒドロフラン (10 ml) に溶かし、氷冷下、1 mol/L テトラブチルアンモニウムフロオリドテトラヒドロフラン溶液 (1.8 ml) をゆっくり滴下した。その後、氷冷下、1 時間攪拌した。反応溶媒をある程度減

50

圧流去した後、残渣に酢酸エチルを加えて希釈した。有機層を2回水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、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（展開溶媒：ヘキサン／アセトン＝4：1→3：1）により精製し、表題の化合物（430mg）を無色透明油状物として得た。

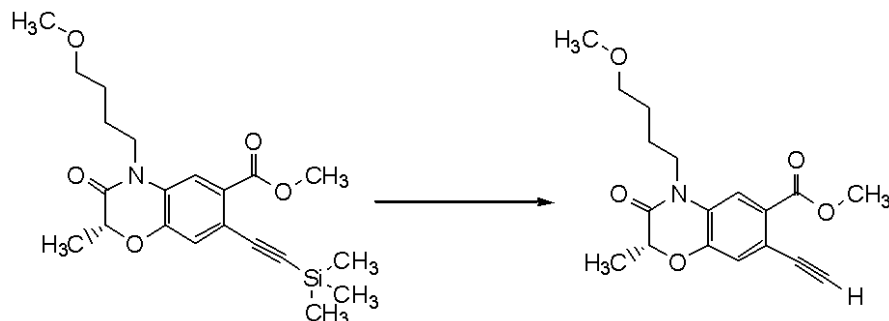
MS (ESI+) 346 (M^++1 , 90%).

【0577】

参考例173

メチル-（2R）-7-エチニル-4-（4-メトキシブチル）-2-メチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-カルボキシレート

【化317】



参考例167の化合物を用いて、参考例172の合成法に従い表題の化合物（530mg）を得た。

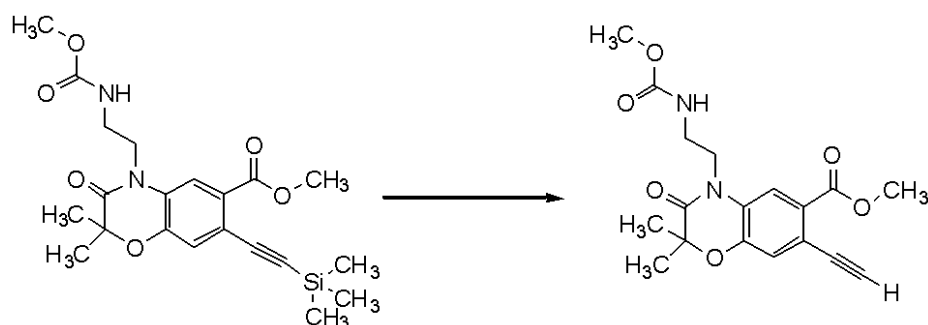
MS (ESI+) 332 (M^++1 , 66%).

【0578】

参考例174

メチル-7-エチニル-4-〔2-〔（メトキシカルボニル）アミノ〕エチル〕-2,2-ジメチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-カルボキシレート

【化318】



参考例168の化合物を用いて、参考例172の合成法に従い表題の化合物（530mg）を得た。

MS (ESI+) 361 (M^++1 , 50%).

【0579】

参考例175

メチル-（2R）-7-エチニル-4-〔2-〔（メトキシカルボニル）アミノ〕エチル〕-2-メチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-カルボキシレート

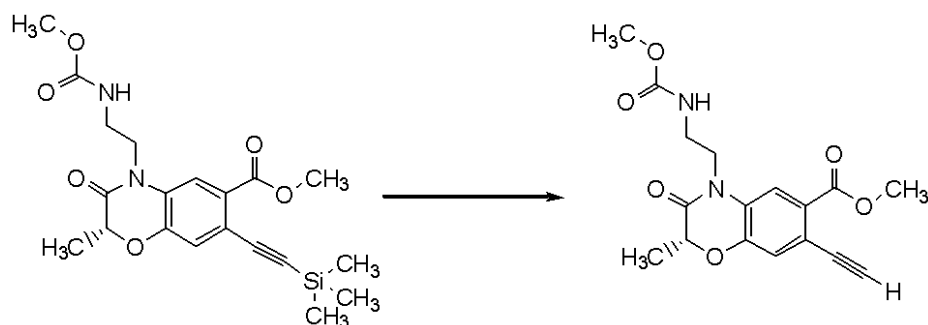
10

20

30

40

【化 3 1 9】



10

参考例 1 6 9 の化合物を用いて、参考例 1 7 2 の合成法に従い表題の化合物 (530 mg) を得た。

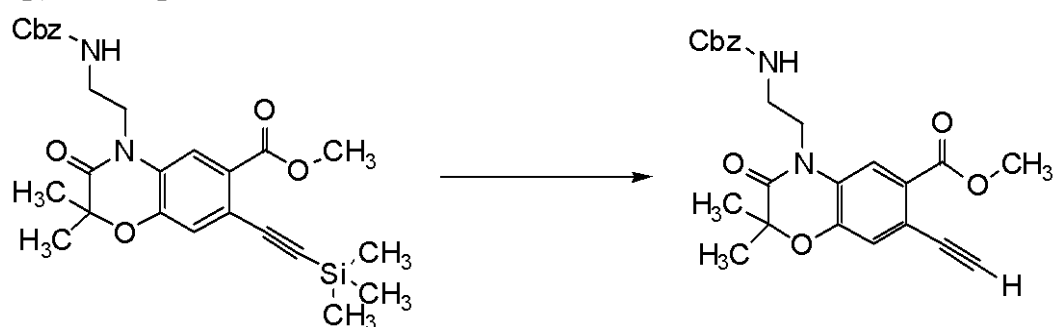
MS (ESI+) 347 (M^{+1} , 37%).

【0 5 8 0】

参考例 1 7 6

メチル-4-(2-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}エチル)-7-エチニル-2,2-ジメチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-カルボキシレート

【化 3 2 0】



20

参考例 1 7 0 の化合物を用いて、参考例 1 7 2 の合成法に従い表題の化合物 (700 mg) を得た。

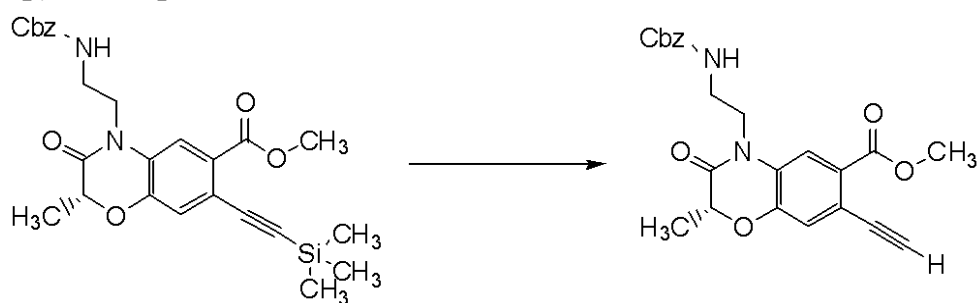
MS (ESI+) 437 (M^{+1} , 100%).

【0 5 8 1】

参考例 1 7 7

メチル-(2R)-4-(2-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}エチル)-7-エチニル-2-メチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-カルボキシレート

【化 3 2 1】



40

参考例 1 7 1 の化合物を用いて、参考例 1 7 2 の合成法に従い表題の化合物 (750 mg) を得た。

MS (ESI+) 423 (M^{+1} , 100%).

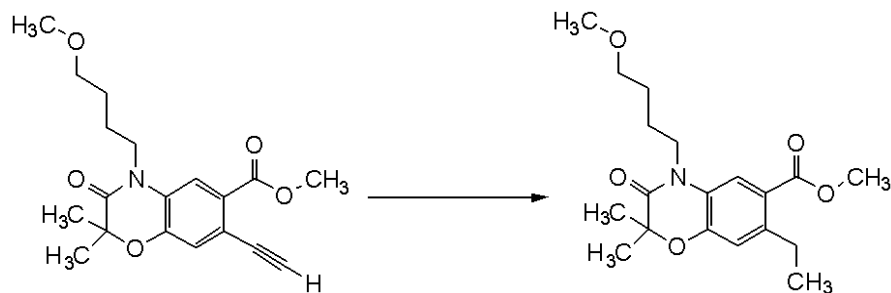
【0 5 8 2】

参考例 1 7 8

50

メチル-7-エチル-4-(4-メトキシブチル)-2,2-ジメチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-カルボキシレート

【化322】



10

参考例172の化合物(500mg)をメタノール(15ml)に溶かし、氷冷下、20%水酸化パラジウムカーボン(150mg)を加えた。その後、水素雰囲気下、室温で6時間攪拌した。反応混合物をセライトろ過し、反応溶媒を減圧流去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン/アセトン=5:1→4:1)により精製し、表題の化合物(400mg)を無色透明油状物として得た。

MS (ESI+) 350 ($M^{+}+1$, 78%).

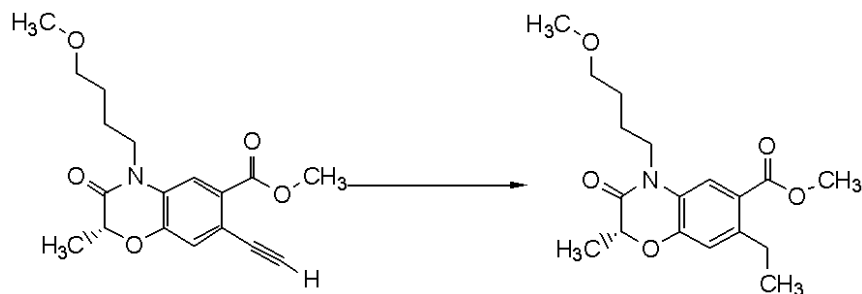
【0583】

参考例179

メチル-(2R)-7-エチル-4-(4-メトキシブチル)-2-メチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-カルボキシレート

20

【化323】



30

参考例173の化合物を用いて、参考例178の合成法に従い表題の化合物(450mg)を得た。

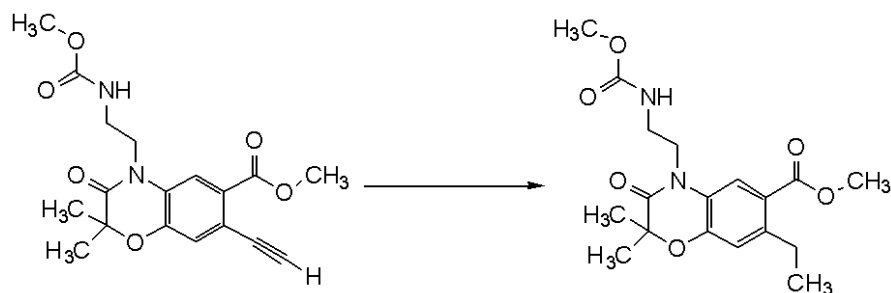
MS (ESI+) 336 ($M^{+}+1$, 38%).

【0584】

参考例180

メチル-7-エチル-4-{2-[(メトキシカルボニル)アミノ]エチル}-2,2-ジメチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-カルボキシレート

【化324】



40

参考例174の化合物を用いて、参考例178の合成法に従い表題の化合物(520mg)を得た。

MS (ESI+) 365 ($M^{+}+1$, 36%).

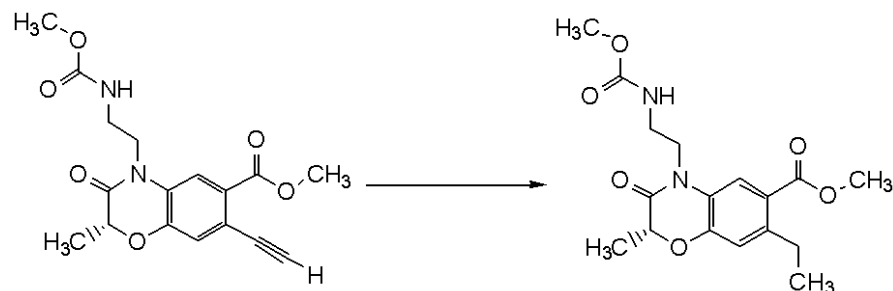
50

【0585】

参考例181

メチルー(2R)-7-エチル-4-{2-[(メトキシカルボニル)アミノ]エチル}-2-メチルー3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-カルボキシレート

【化325】



10

参考例175の化合物を用いて、参考例178の合成法に従い表題の化合物(480mg)を得た。

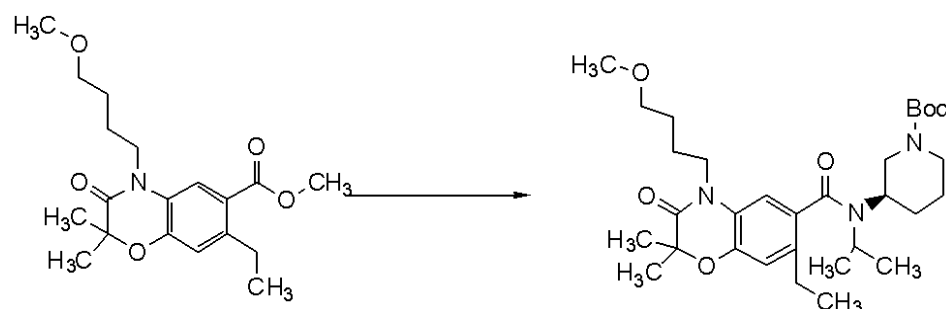
MS (ESI+) 351 ($M^+ + 1$, 36%).

【0586】

参考例182

tert-ブチルー(3R)-3-[[[7-エチル-4-(4-メトキシブチル)-2,2-ジメチルー3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル]カルボニル](イソプロピル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート

【化326】



30

参考例178の化合物を用いて、参考例5の合成法に従い表題の化合物(450mg)を得た。

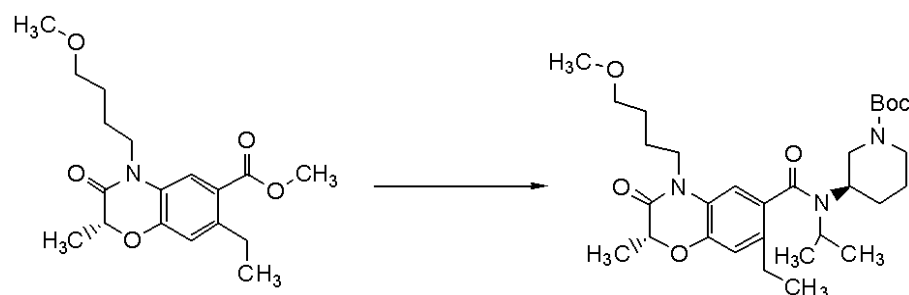
MS (ESI+) 560 ($M^+ + 1$, 56%).

【0587】

参考例183

tert-ブチルー(3R)-3-[[[(2R)-7-エチル-4-(4-メトキシブチル)-2-メチルー3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル]カルボニル](イソプロピル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート

【化327】



40

参考例179の化合物を用いて、参考例5の合成法に従い表題の化合物(410mg)を得た。

50

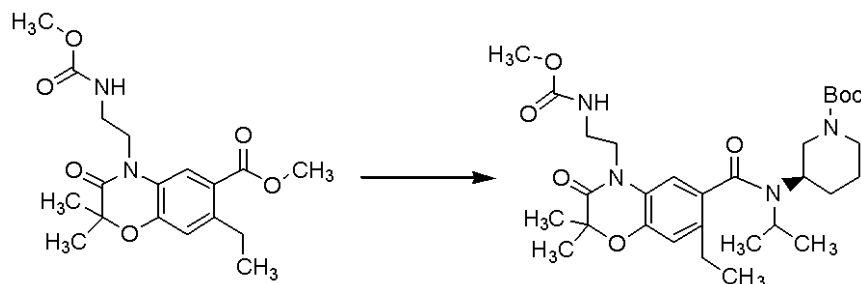
MS (ESI+) 546 ($M^{+}+1$, 50%).

【0588】

参考例184

tert-ブチル- (3R) - 3 - [[(7-エチル-4- {2- [(メトキシカルボニル) アミノ] エチル} - 2, 2-ジメチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-6-イル) カルボニル] (イソプロピル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレート

【化328】



10

参考例180の化合物を用いて、参考例5の合成法に従い表題の化合物 (460 mg) を得た。

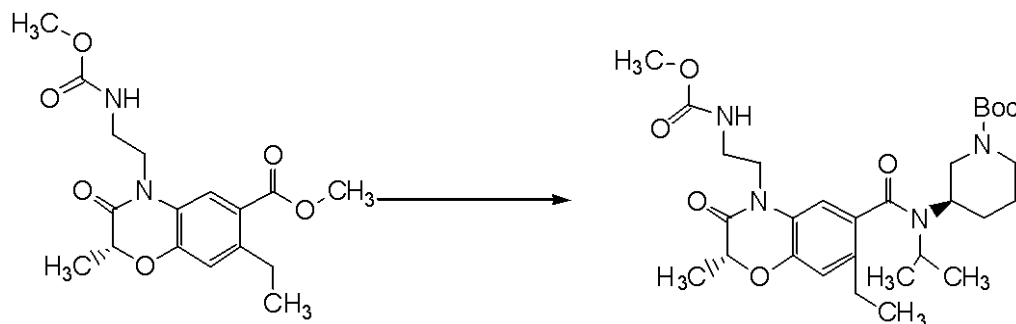
MS (ESI+) 575 ($M^{+}+1$, 46%).

【0589】

参考例185

tert-ブチル- (3R) - 3 - [[((2R) - 7-エチル-4- {2- [(メトキシカルボニル) アミノ] エチル} - 2-メチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-6-イル) カルボニル] (イソプロピル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレート

【化329】



30

参考例181の化合物を用いて、参考例5の合成法に従い表題の化合物 (440 mg) を得た。

MS (ESI+) 561 ($M^{+}+1$, 26%).

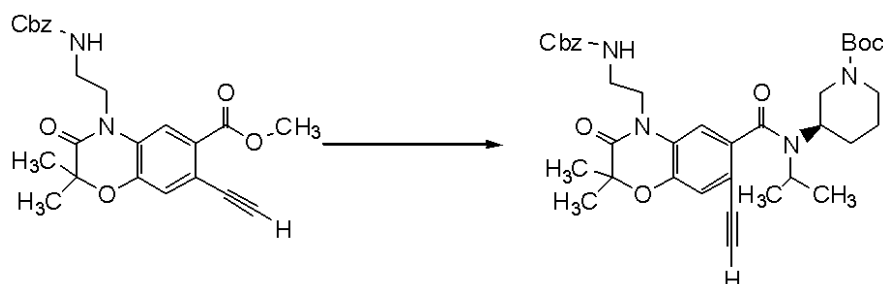
【0590】

参考例186

tert-ブチル- (3R) - 3 - [{ [4- (2- { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ} エチル} - 7-エチニル-2, 2-ジメチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-6-イル) カルボニル] (イソプロピル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレート

40

【化 3 3 0】



参考例 1 7 6 の化合物を用いて、参考例 5 の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 647 ($M^+ + 1$, 22%).

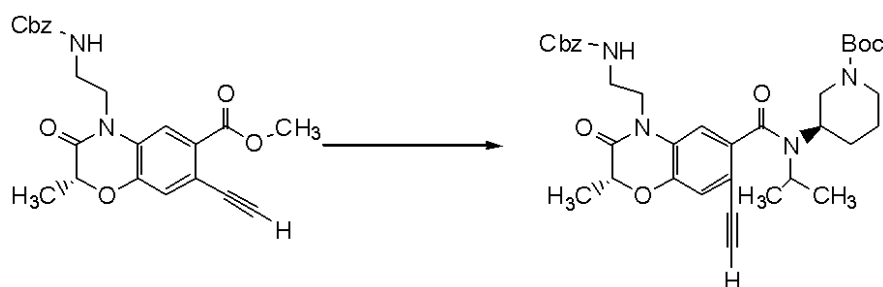
10

【0 5 9 1】

参考例 1 8 7

t e r t -ブチル - (3 R) - 3 - [{ [(2 R) - 4 - (2 - { [(ベンジルオキシ)
カルボニル] アミノ } エチル } - 7 - エチル - 2 - メチル - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒ
ドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾオキサジン - 6 - イル) カルボニル] (イソプロピル) アミ
ノ] ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【化 3 3 1】



20

参考例 1 7 7 の化合物を用いて、参考例 5 の合成法に従い表題の化合物 (6 1 0 m g)
を得た。

MS (ESI+) 633 ($M^+ + 1$, 19%).

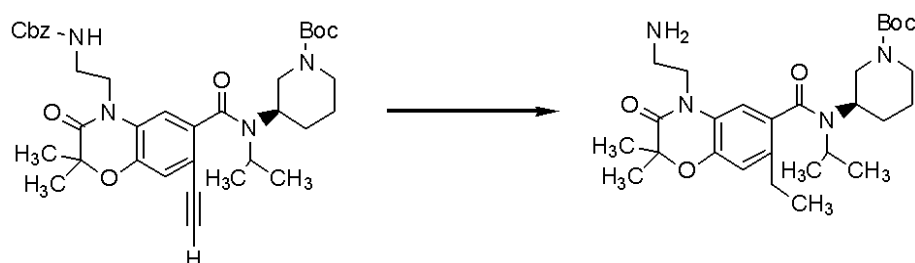
【0 5 9 2】

30

参考例 1 8 8

t e r t -ブチル - (3 R) - 3 - [{ [4 - (2 - アミノエチル) - 7 - エチル - 2 ,
2 - ジメチル - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾオキサジン - 6 -
イル] カルボニル } (イソプロピル) アミノ] ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【化 3 3 2】



40

参考例 1 8 6 の化合物を用いて、参考例 1 3 9 の合成法に従い表題の化合物 (4 3 0 m
g) を得た。

MS (ESI+) 517 ($M^+ + 1$, 97%).

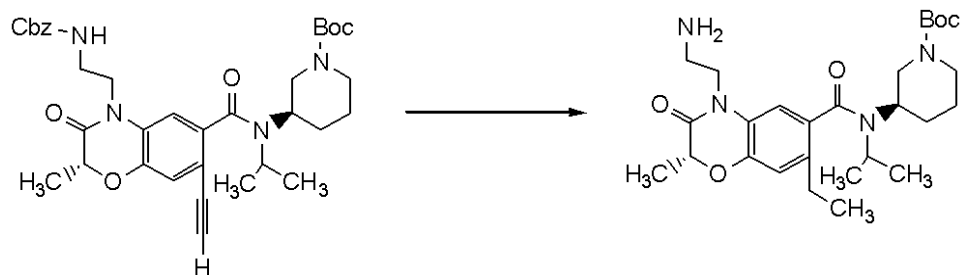
【0 5 9 3】

参考例 1 8 9

t e r t -ブチル - (3 R) - 3 - [{ [(2 R) - 4 - (2 - アミノエチル) - 7 - エ
チル - 2 - メチル - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾオキサジン -
6 - イル] カルボニル } (イソプロピル) アミノ] ピペリジン - 1 - カルボキシレート

50

【化 3 3 3】



参考例 1 8 7 の化合物を用いて、参考例 1 3 9 の合成法に従い表題の化合物（4 8 5 m g）を得た。

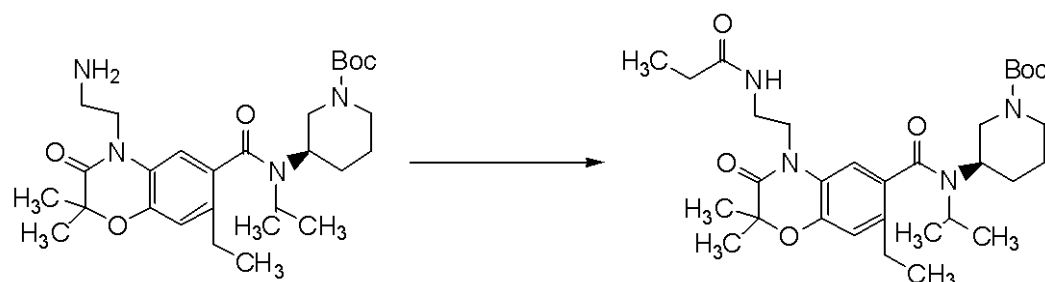
MS (ESI+) 503 ($M^{+}+1$, 73%).

【0 5 9 4】

参考例 1 9 0

t e r t -ブチル - (3 R) - 3 - [({ 7 - エチル - 2 , 2 - ジメチル - 3 - オキソ - 4 - [2 - (プロピル アミノ) エチル] - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾ オキサジン - 6 - イル } カルボニル) (イソプロピル) アミノ] ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【化 3 3 4】



参考例 1 8 8 の化合物を用いて、参考例 1 3 2 の合成法に従い表題の化合物（1 8 0 m g）を得た。

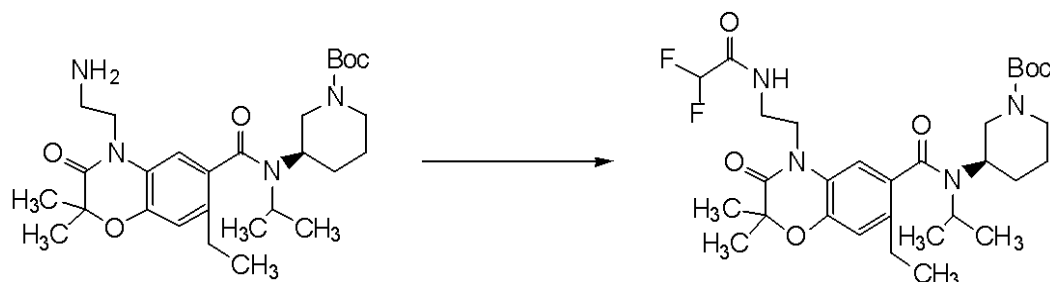
MS (ESI+) 573 ($M^{+}+1$, 44%).

【0 5 9 5】

参考例 1 9 1

t e r t -ブチル - (3 R) - 3 - [[(4 - { 2 - [(ジフルオロアセチル) アミノ] エチル } - 7 - エチル - 2 , 2 - ジメチル - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾ オキサジン - 6 - イル) カルボニル] (イソプロピル) アミノ] ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【化 3 3 5】



参考例 1 8 8 の化合物を用いて、参考例 1 2 0 の合成法に従い表題の化合物（1 8 0 m g）を得た。

MS (ESI+) 595 ($M^{+}+1$, 39%).

【0 5 9 6】

参考例 1 9 2

10

20

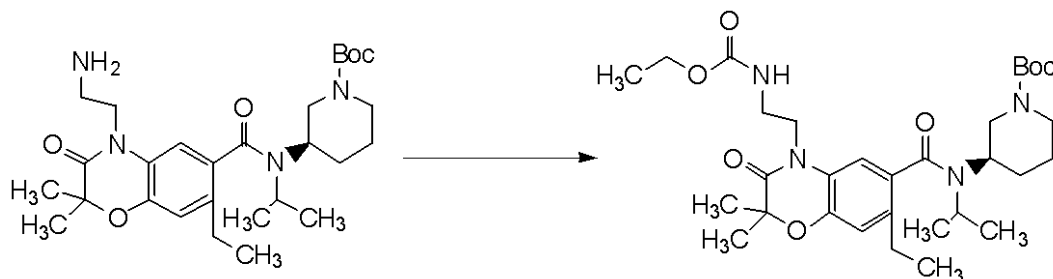
30

40

50

tert-ブチル- (3R) -3- [[(4- {2- [(エトキシカルボニル) アミノ] エチル} -7-エチル-2, 2-ジメチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-6-イル) カルボニル] (イソプロピル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレート

【化336】



10

参考例188の化合物を用いて、参考例132の合成法に従い表題の化合物(210mg)を得た。

MS (ESI+) 589 ($M^+ + 1$, 41%).

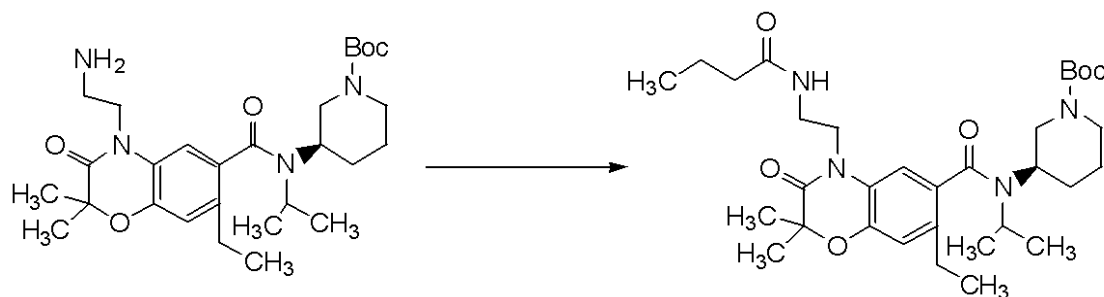
【0597】

参考例193

tert-ブチル- (3R) -3- [({4- [2- (ブチルアミノ) エチル] -7-エチル-2, 2-ジメチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-6-イル} カルボニル) (イソプロピル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレート

20

【化337】



30

参考例188の化合物を用いて、参考例132の合成法に従い表題の化合物(210mg)を得た。

MS (ESI+) 587 ($M^+ + 1$, 40%).

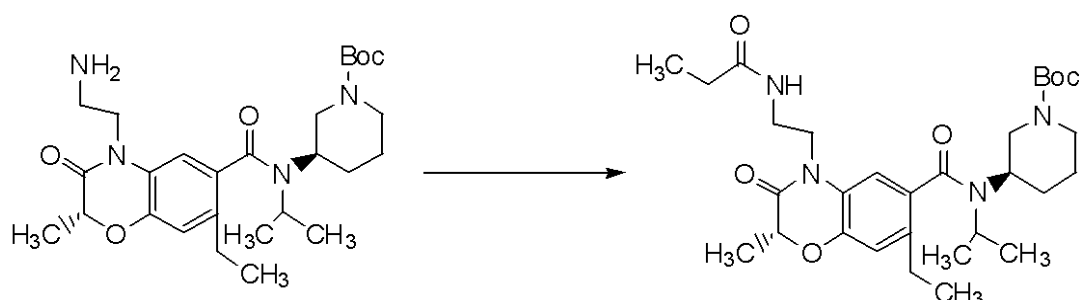
【0598】

参考例194

tert-ブチル- (3R) -3- [({ (2R) -7-エチル-2-メチル-3-オキソ-4- [2- (プロピルアミノ) エチル] -3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-6-イル} カルボニル) (イソプロピル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレート

40

【化338】



参考例189の化合物を用いて、参考例132の合成法に従い表題の化合物(120mg)

50

g)を得た。

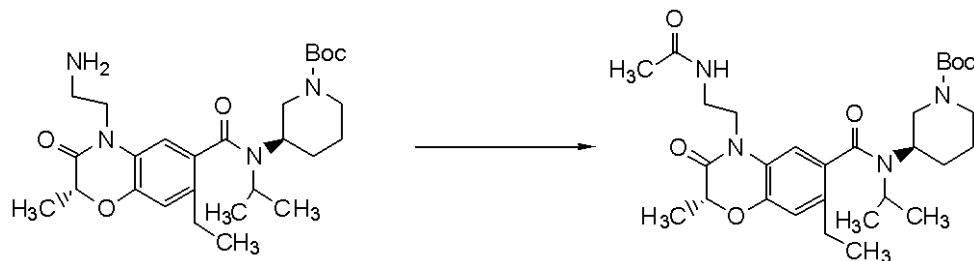
MS (ESI+) 559 ($M^{+}+1$, 21%).

【0599】

参考例195

tert-ブチル-(3R)-3-[(2R)-4-[2-(アセチルアミノ)エチル]-7-エチル-2-メチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル]カルボニル-(イソプロピル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート

【化339】



10

参考例189の化合物を用いて、参考例132の合成法に従い表題の化合物(120mg)を得た。

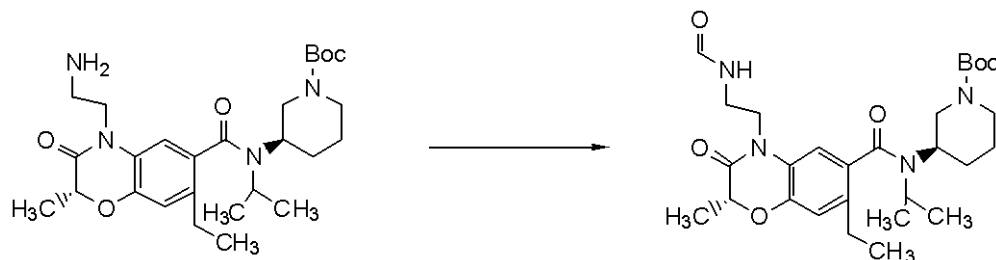
MS (ESI+) 545 ($M^{+}+1$, 16%).

【0600】

参考例196

tert-ブチル-(3R)-3-[(2R)-7-エチル-4-[2-(ホルミルアミノ)エチル]-2-メチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル]カルボニル-(イソプロピル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート

【化340】



30

参考例189の化合物(150mg)をジクロロメタン(5ml)に溶かし、氷冷下、事前に無水酢酸(91mg)とギ酸(82mg)を45℃で1時間攪拌することによって調整した溶液を加えた。その後、室温で6時間攪拌した。反応混合物に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。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、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(展開溶媒:クロロホルム/メタノール=30:1→15:1)により精製し、表題の化合物(110mg)をアモルファス状物として得た。

MS (ESI+) 531 ($M^{+}+1$, 22%).

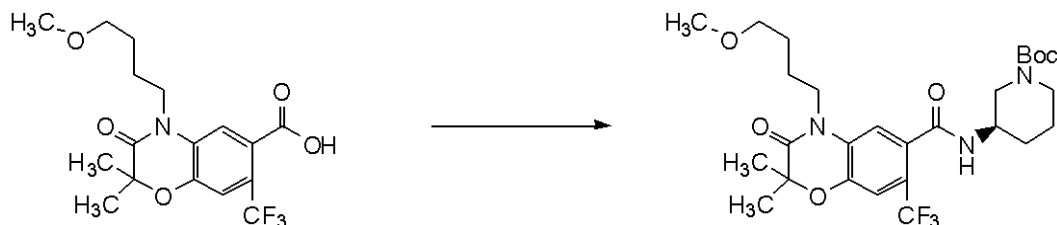
【0601】

参考例197

tert-ブチル-(3R)-3-([4-(4-メトキシブチル)-2,2-ジメチル-3-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル]カルボニル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート

40

【化 3 4 1】



4-(4-メトキシブチル)-2,2-ジメチル-3-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-カルボン酸(100 mg)をジメチルホルムアミド(2 ml)に溶かし、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(61.1 mg)、1-エチル-3-(ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(76.5 mg)、トリエチルアミン(55.6 μ l)、tert-ブチル(3R)-3-アミノピペリジン-1-カルボキシレート(64.0 mg)を加え、室温で2時間撹拌した。反応混合物に5%硫酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を5%硫酸水素ナトリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過し、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(ヘキサン/酢酸エチル=1/1)により精製することで表題の化合物(1136 mg)を白色固体として得た。

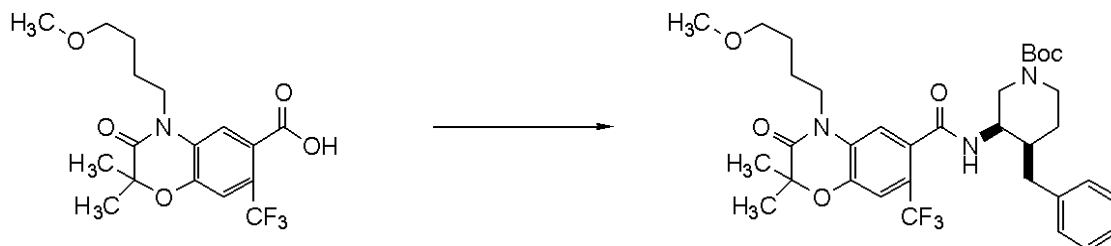
MS (ESI+) 558 ($M^{+}+1$, 100%).

【0602】

参考例198

tert-ブチル (rac.)-(3R, 4R)-4-ベンジル-3-([4-(4-メトキシブチル)-2,2-ジメチル-3-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル]カルボニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 3 4 2】



4-(4-メトキシブチル)-2,2-ジメチル-3-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-カルボン酸、tert-ブチル (rac.)-(3R, 4R)-3-アミノ-4-ベンジルピペリジン-1-カルボキシレート(US 2005/182095)を用いて、参考例197の合成法に従い表題の化合物を得た。

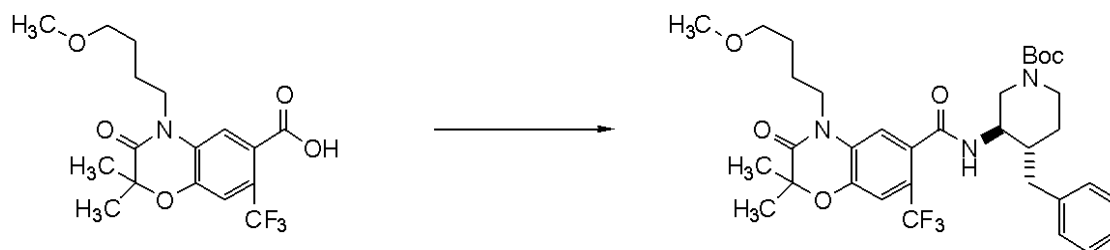
MS (ESI+) 648 ($M^{+}+1$, 100%).

【0603】

参考例199

tert-ブチル (rac.)-(3R, 4S)-4-ベンジル-3-([4-(4-メトキシブチル)-2,2-ジメチル-3-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル]カルボニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 3 4 3】



4-(4-メトキシブチル)-2,2-ジメチル-3-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-カルボン酸、tert-ブチル (rac.)-(3R,4S)-3-アミノ-4-ベンジルピペリジン-1-カルボキシレート (US 2005/182095) を用いて、参考例 197 の合成法に従い表題の化合物を得た。

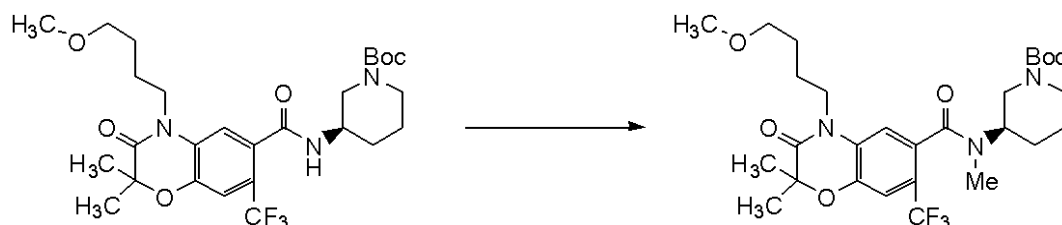
MS (ESI+) 648 (M^{+1} , 100%).

【0604】

参考例 200

tert-ブチル (3R)-3-[{[4-(4-メトキシブチル)-2,2-ジメチル-3-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル]カルボニル} (メチル) アミ]ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 3 4 4】



参考例 197 の化合物 (71.6 mg) をジメチルホルムアミド (2 ml) に溶かし、0℃にて水素化ナトリウム (15.4 mg) を加え攪拌した。5分後、ヨードメタン (23.9 μl) を加え室温で4時間攪拌した。反応混合物に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液で2回、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過し、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 (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 1/1) で精製し、表題の化合物 (53.9 mg) を無色油状化合物として得た。

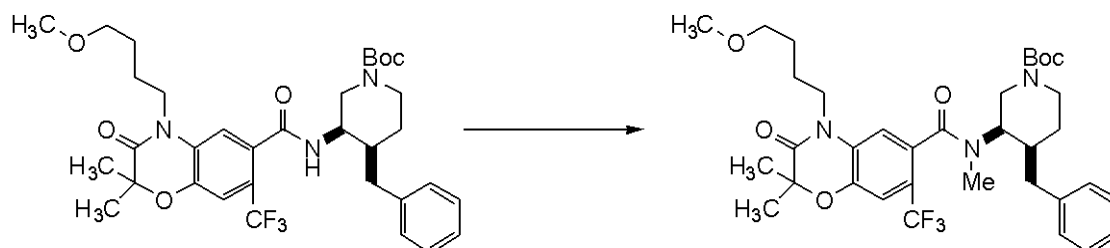
MS (ESI+) 572 (M^{+1} , 100%).

【0605】

参考例 201

tert-ブチル (rac.)-(3R,4R)-4-ベンジル-3-[{[4-(4-メトキシブチル)-2,2-ジメチル-3-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル]カルボニル} (メチル) アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 3 4 5】



参考例 198 の化合物を用いて、参考例 200 の合成法に従い表題の化合物を得た。

10

20

30

40

50

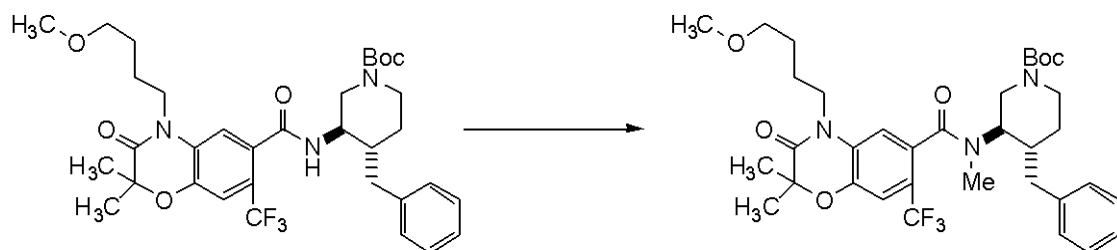
MS (ESI+) 662 ($M^{+}+1$, 100%).

【0606】

参考例202

tert-ブチル (rac.) - (3R, 4S) - 4-ベンジル-3- [{ [4- (4-メトキシブチル) - 2, 2-ジメチル-3-オキソ-7- (トリフルオロメチル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-6-イル] カルボニル } (メチル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレート

【化346】



10

参考例199の化合物を用いて、参考例200の合成法に従い表題の化合物を得た。

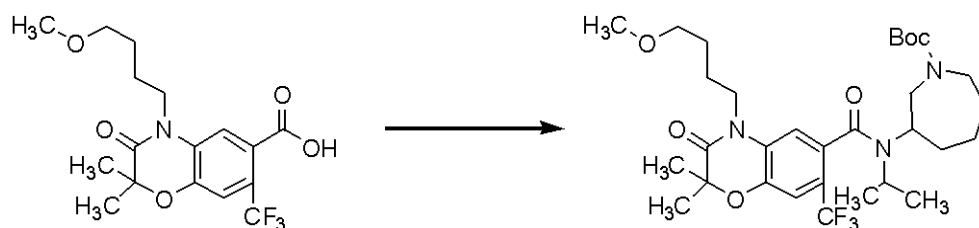
MS (ESI+) 662 ($M^{+}+1$, 100%).

【0607】

参考例203

tert-ブチル 3- (イソプロピル { [4- (4-メトキシブチル) - 2, 2-ジメチル-3-オキソ-7- (トリフルオロメチル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-6-イル] カルボニル } アミノ) アゼパン-1-カルボキシレート

【化347】



20

4- (4-メトキシブチル) - 2, 2-ジメチル-3-オキソ-7- (トリフルオロメチル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-6-カルボン酸と tert-ブチル 3- (イソプロピルアミノ) アゼパン-1-カルボキシレートを用いて、参考例5の合成法に従い表題の化合物を得た。

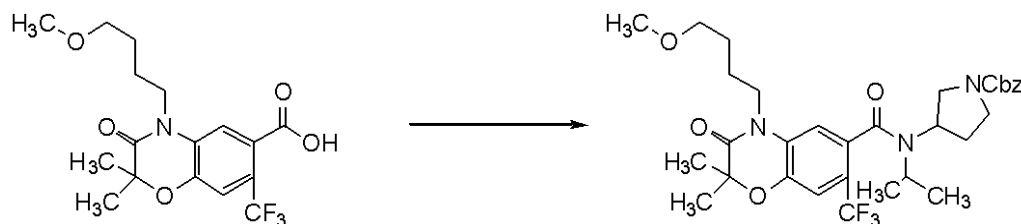
MS (ESI+) 614 ($M^{+}+1$, 100%).

【0608】

参考例204

ベンジル 3- (イソプロピル { [4- (4-メトキシブチル) - 2, 2-ジメチル-3-オキソ-7- (トリフルオロメチル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-6-イル] カルボニル } アミノ) ピロリジン-1-カルボキシレート

【化348】



30

4- (4-メトキシブチル) - 2, 2-ジメチル-3-オキソ-7- (トリフルオロメチル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-6-カルボン酸とベンジル 3- (イソプロピルアミノ) ピロリジン-1-カルボキシレートを用いて、参考例5の合成法に従い表題の化合物を得た。

40

50

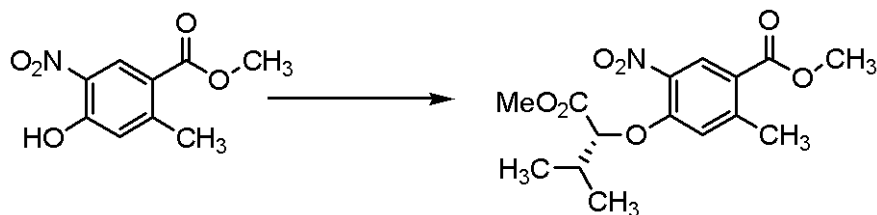
MS (ESI+) 620 (M^{+1} , 100%).

【0609】

参考例 205

メチル 4- { [(1R) - 1 - (メトキシカルボニル) - 2 - メチルプロピル] オキシ } - 2 - メチル - 5 - ニトロベンゾエート

【化349】



10

メチル 4-ヒドロキシ-2-メチル-5-ニトロベンゾエートを用いて、参考例 26 の合成法に従い表題の化合物を得た。

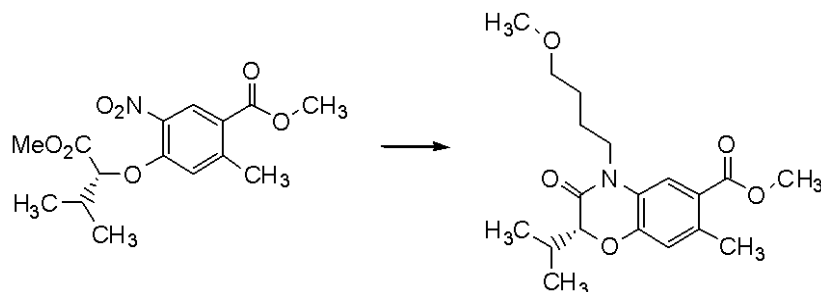
MS (ESI+) 326 (M^{+1} , 65%).

【0610】

参考例 206

メチル (2R) - 2 - イソプロピル - 4 - (4 - メトキシブチル) - 7 - メチル - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 4 - ベンゾキサジン - 6 - カルボキシレート

【化350】



20

参考例 205 の化合物を用いて、参考例 17 の合成法に従い表題の化合物を得た。

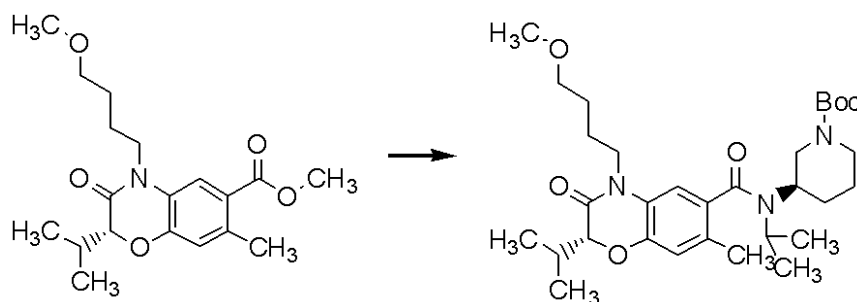
MS (ESI+) 350 (M^{+1} , 100%).

【0611】

参考例 207

tert-ブチル (3R) - 3 - (イソブチル { [(2R) - 2 - イソプロピル - 4 - (4 - メトキシブチル) - 7 - メチル - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 4 - ベンゾキサジン - 6 - イル] カルボニル } アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【化351】



40

参考例 206 の化合物を用いて、参考例 5 の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 560 (M^{+1} , 30%).

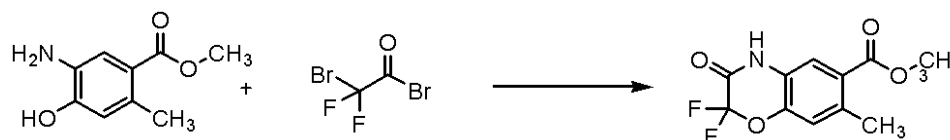
【0612】

参考例 208

メチル 2, 2 - ジフルオロ - 7 - メチル - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 4 - ベンゾキサジン - 6 - カルボキシレート

50

【化 3 5 2】



参考例 5 4 の化合物とブロモジフルオロアセチルブロミドを用いて、参考例 5 5 の合成法に従い表題の化合物を得た。

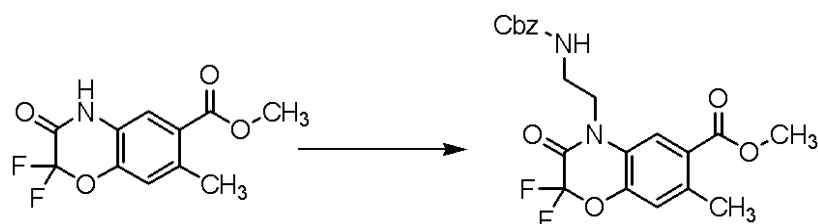
MS (ESI+) 258 ($M^{+}+1$, 100%).

【0 6 1 3】

参考例 2 0 9

メチル 4- (2- { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ} エチル) - 2, 2-ジフルオロ-7-メチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾキサジン-6-カルボキシレート

【化 3 5 3】



参考例 2 0 8 の化合物を用いて、参考例 3 の合成法に従い表題の化合物を得た。

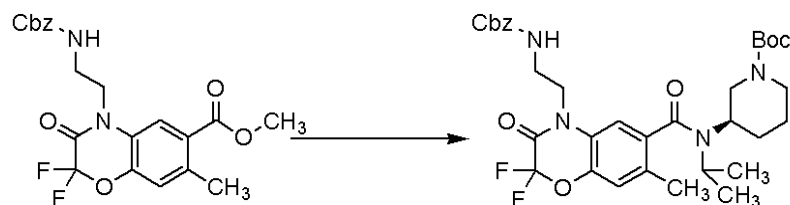
MS (ESI+) 435 ($M^{+}+1$, 26%).

【0 6 1 4】

参考例 2 1 0

tert-ブチル 3- [{ [4- (2- { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ} エチル) - 2, 2-ジフルオロ-7-メチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾキサジン-6-イル] カルボニル} (イソプロピル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 3 5 4】



参考例 2 0 9 の化合物を用いて、参考例 5 の合成法に従い表題の化合物を得た。

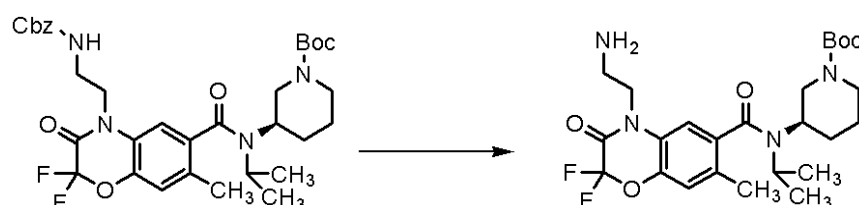
MS (ESI+) 645 ($M^{+}+1$, 28%).

【0 6 1 5】

参考例 2 1 1

tert-ブチル 3- [{ [4- (2-アミノエチル) - 2, 2-ジフルオロ-7-メチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾキサジン-6-イル] カルボニル} (イソプロピル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 3 5 5】



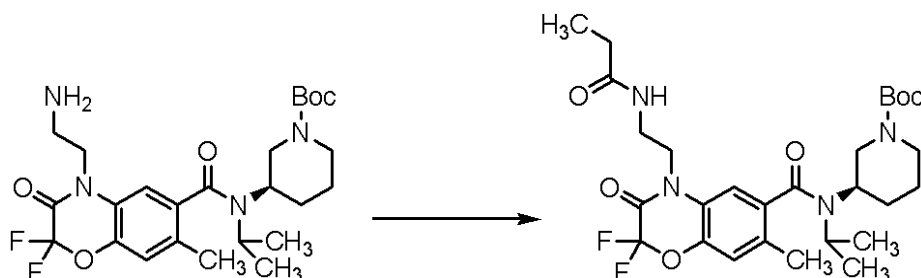
参考例 2 1 0 の化合物を用いて、参考例 1 3 9 の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 511 ($M^+ + 1$, 34%).

【0616】

参考例 212

tert-ブチル 3-[(2,2-ジフルオロ-7-メチル-3-オキソ-4-[2-(プロピオニルアミノ)エチル]-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾキサジン-6-イル]カルボニル)(イソプロピル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート
【化356】



10

参考例 211 の化合物を用いて、参考例 132 の合成法に従い表題の化合物を得た。

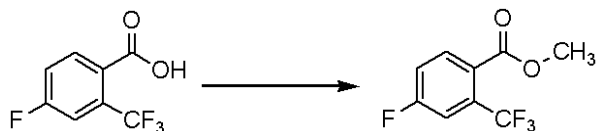
MS (ESI+) 567 ($M^+ + 1$, 13%).

【0617】

参考例 213

メチル 4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゾエート

【化357】



20

4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)安息香酸を用いて、参考例 51 の合成法に従い表題の化合物を得た。

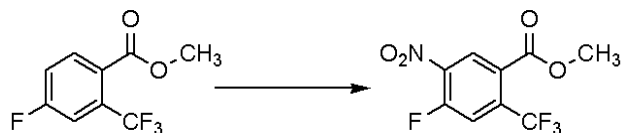
MS (ESI+) 223 ($M^+ + 1$, 100%).

【0618】

参考例 214

メチル 4-フルオロ-5-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゾエート

【化358】



30

メチル 4-フルオロ-5-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゾエート (8.31 g) を濃硫酸 (8.5 ml) に溶かし、氷冷下で発煙硝酸 (15.7 ml) を滴下し、室温で 30 分攪拌した。その後、45℃ に昇温し加熱攪拌した。10 時間後、反応溶液を氷水 (50 ml) にゆっくり滴下し、酢酸エチル (50 ml) を加えて 30 分攪拌した。酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過し、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 (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 6/1、4/1) により精製し、表題の化合物 (1.98 g) を無色液体として得た。

40

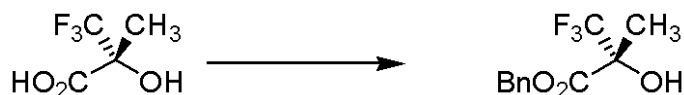
MS (ESI+) 268 ($M^+ + 1$, 100%).

【0619】

参考例 215

ベンジル (2R)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパノエート

【化 3 5 9】



(S) - 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピオニックアシッド (1. 0 0 g) をテトラヒドロフラン (1 0. 0 m l) に溶かし、氷冷下でベンゾトリアゾール - 1 - イル - オキシ - トリス - ピロリジノ - ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェイト (3. 6 4 g)、トリエチルアミン (1. 8 0 m l) を順次加え室温で加熱攪拌した。1 0 時間後、氷冷下で反応溶液に 1 N 塩酸水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過し、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 (展開溶媒: ヘキサン / 酢酸エチル = 1 0 / 1、5 / 1) により精製し、表題の化合物 (1. 1 0 g) を無色液体として得た。

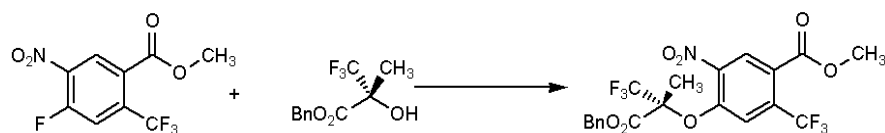
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.43-7.27 (m, 5H), 5.32 (s, 2H), 3.82 (s, 1H), 1.61 (s, 3H).

【0 6 2 0】

参考例 2 1 6

メチル 4 - { (1 R) - 1 - [(ベンジルオキシ) カルボニル] - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - メチルエトキシ } - 5 - ニトロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾエート

【化 3 6 0】



参考例 2 1 4 と参考例 2 1 5 の化合物を用いて、参考例 2 2 の合成法に従い表題の化合物を得た。

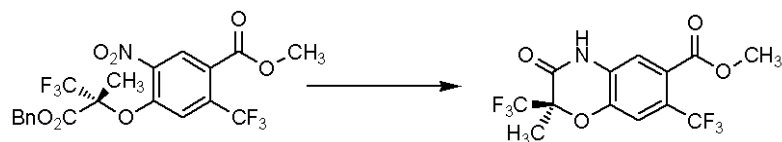
MS (ESI+) 496 ($\text{M}^+ + 1$, 8%).

【0 6 2 1】

参考例 2 1 7

メチル (2 R) - 2 - メチル - 3 - オキソ - 2, 7 - ビス (トリフルオロメチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾキサジン - 6 - カルボキシレート

【化 3 6 1】



参考例 2 1 6 の化合物を用いて、参考例 2 の合成法に従い表題の化合物を得た。

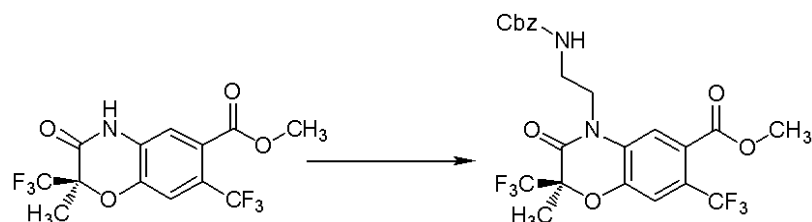
MS (ESI-) 356 ($\text{M}^+ - 1$, 100%).

【0 6 2 2】

参考例 2 1 8

メチル (2 R) - 4 - (2 - { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } エチル) - 2 - メチル - 3 - オキソ - 2, 7 - ビス (トリフルオロメチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾキサジン - 6 - カルボキシレート

【化 3 6 2】



10

20

30

40

50

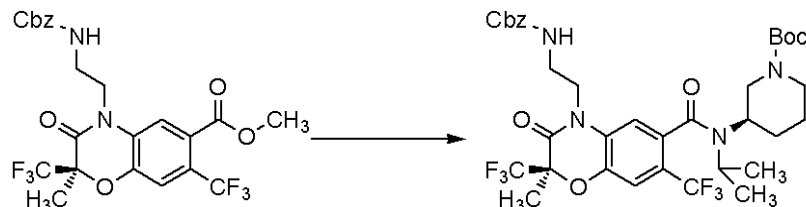
参考例 2 1 7 の化合物を用いて、参考例 3 の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 535 ($M^{+}+1$, 60%).

【0623】

参考例 2 1 9

tert-ブチル 3- [{ [(2R) - 4 - (2 - { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ} エチル) - 2 - メチル - 3 - オキソ - 2, 7 - ビス (トリフルオロメチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾキサジン - 6 - イル] カルボニル} (イソプロピル) アミノ] ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【化363】



10

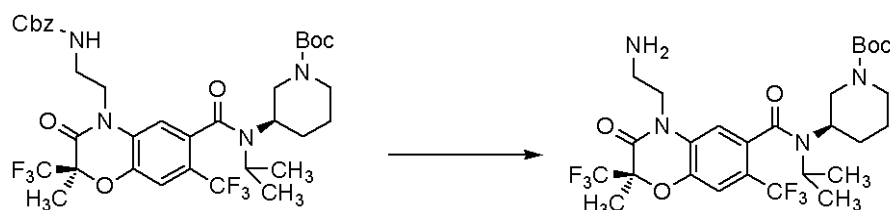
参考例 2 1 8 の化合物を用いて、参考例 5 の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 745 ($M^{+}+1$, 22%).

【0624】

参考例 2 2 0

tert-ブチル 3- [{ [(2R) - 4 - (2 - アミノエチル) - 2 - メチル - 3 - オキソ - 2, 7 - ビス (トリフルオロメチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾキサジン - 6 - イル] カルボニル} (イソプロピル) アミノ] ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【化364】



30

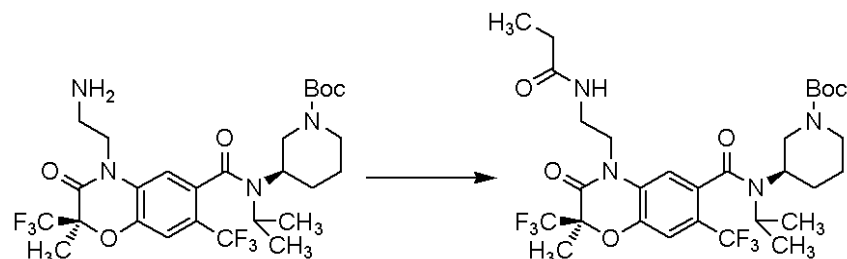
参考例 2 1 9 の化合物を用いて、参考例 1 3 9 の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 611 ($M^{+}+1$, 100%).

【0625】

参考例 2 2 1

tert-ブチル 3- (イソプロピル { [(2R) - 2 - メチル - 3 - オキソ - 4 - [2 - (プロピオニルアミノ) エチル] - 2, 7 - ビス (トリフルオロメチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾキサジン - 6 - イル] カルボニル} アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【化365】



40

参考例 2 2 0 の化合物を用いて、参考例 1 3 2 の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 667 ($M^{+}+1$, 68%).

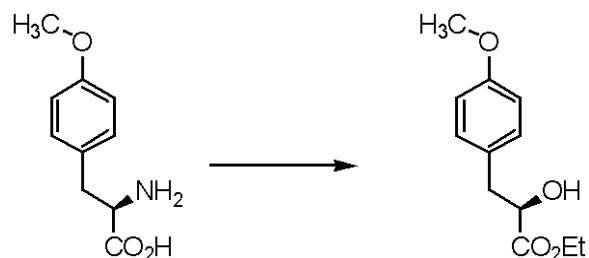
【0626】

50

参考例 2 2 2

エチル (2 R) - 2 - ヒドロキシ - 3 - (4 - メトキシフェニル) プロパノエート

【化 3 6 6】



10

入手可能な O - メチル - D - チロシン (5.00 g) を 1, 4 - ジオキサン (62.5 ml) に溶かし、氷冷下で硫酸水溶液 (5.4 g / 17.5 ml 水)、亜硝酸ナトリウム水溶液 (6.3 g / 15.0 ml 水) を順次滴下し、室温で攪拌した。10 時間後、反応溶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た。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸水素ナトリウムで乾燥、ろ過し、減圧濃縮した。十分に乾燥した後、残渣をエタノール (50 ml) に溶かし、濃硫酸 (200 μ L) を加えて加熱還流した。15 時間後、反応溶液を氷水 (50 ml) に滴下し、酢酸エチル (50 ml) を加えて抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過し、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 (展開溶媒: ヘキサン / 酢酸エチル = 5 / 1) により精製し、表題の化合物 (3.40 g) を無色液体として得た。

20

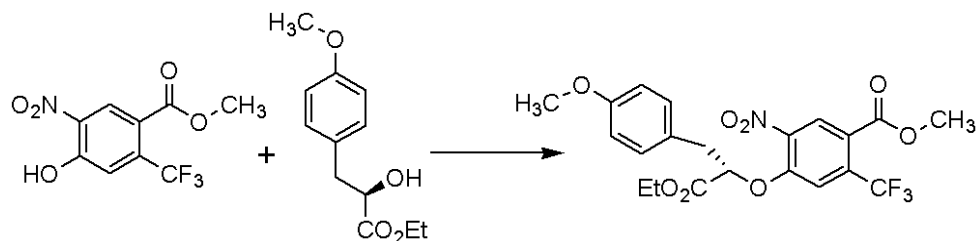
MS (ESI+) 225 ($M^{+}+1$, 33%).

【0 6 2 7】

参考例 2 2 3

メチル 4 - [(1 S) - 2 - (ベンジルオキシ) - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 2 - オキソエトキシ] - 5 - ニトロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾエート

【化 3 6 7】



30

参考例 5 2 の化合物を用いて、参考例 2 6 の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 472 ($M^{+}+1$, 47%).

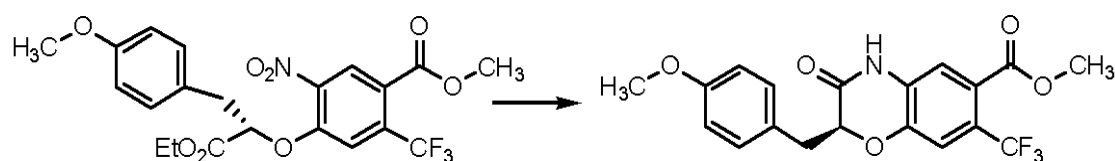
【0 6 2 8】

参考例 2 2 4

メチル (2 S) - 2 - (4 - メトキシベンジル) - 3 - オキソ - 7 - (トリフルオロメチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾキサジン - 6 - カルボキシレート

40

【化 3 6 8】



参考例 2 2 3 の化合物を用いて、参考例 2 の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 396 ($M^{+}+1$, 100%).

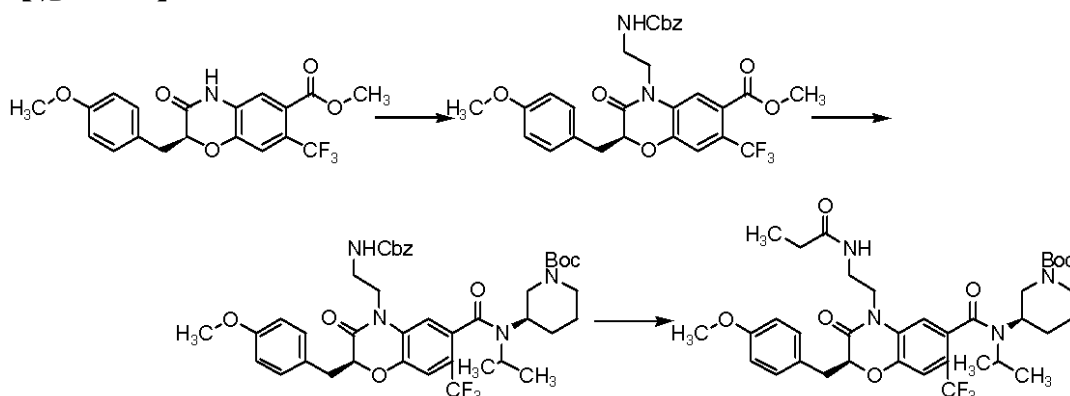
【0 6 2 9】

参考例 2 2 5

50

tert-ブチル 3-(イソプロピル {[(2S)-2-(4-メトキシベンジル)-3-オキソ-4-[2-(プロピオニルアミノ)エチル]-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾキサジン-6-イル]カルボニル}アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート

【化369】



10

参考例224の化合物を用いて、参考例137の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 705 (M^{+1} , 15%).

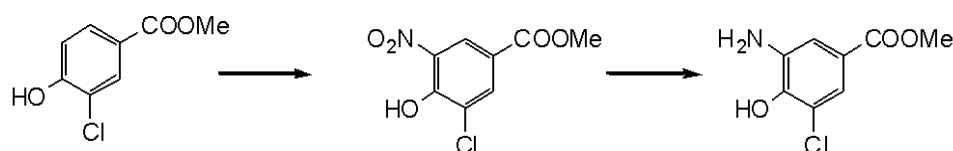
【0630】

参考例226

20

メチル 3-アミノ-5-クロロ-4-ヒドロキシベンゾエート

【化370】



メチル 3-クロロ-4-ヒドロキシベンゾエートを用いて、参考例53の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 202 (M^{+1} , 100%).

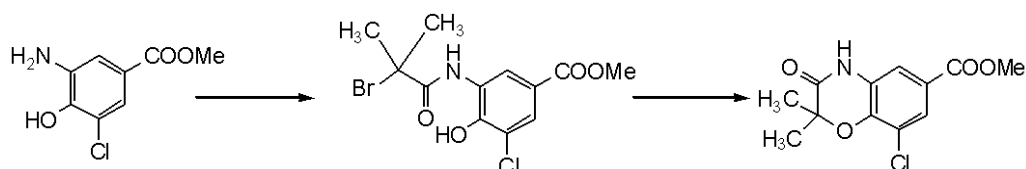
【0631】

30

参考例227

メチル 8-クロロ-2,2-ジメチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾキサジン-6-カルボキシレート

【化371】



参考例226の化合物を用いて、参考例55の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 270 (M^{+1} , 100%).

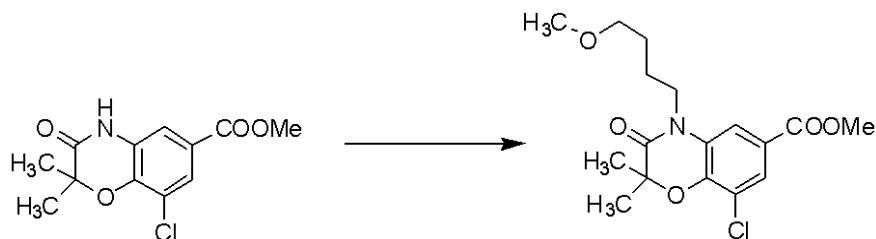
40

【0632】

参考例228

メチル 8-クロロ-4-(4-メトキシブチル)-2,2-ジメチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾキサジン-6-カルボキシレート

【化 3 7 2】



参考例 2 2 7 の化合物を用いて、参考例 3 の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 356 ($M^{+}+1$, 100%).

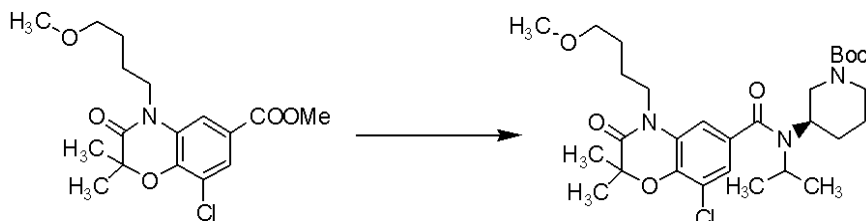
10

【0 6 3 3】

参考例 2 2 9

tert-ブチル (3R)-3-[[[8-クロロ-4-(4-メトキシブチル)-2,2-ジメチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾキサジン-6-イル]カルボニル](イソプロピル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 3 7 3】



20

参考例 2 2 8 の化合物を用いて、参考例 5 の合成法に従い表題の化合物を得た。

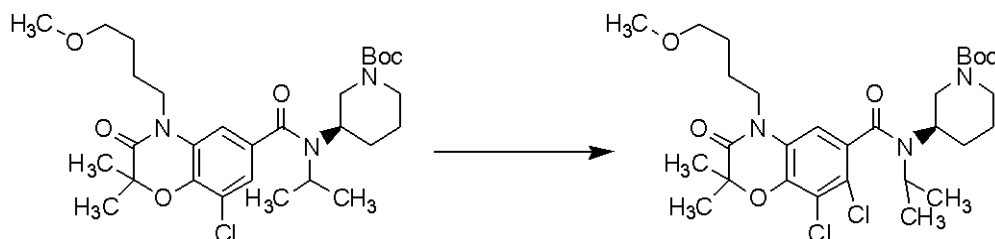
MS (ESI+) 566 ($M^{+}+1$, 100%).

【0 6 3 4】

参考例 2 3 0

tert-ブチル (3R)-3-[[[7,8-ジクロロ-4-(4-メトキシブチル)-2,2-ジメチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾキサジン-6-イル]カルボニル](イソプロピル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 3 7 4】



30

参考例 2 2 9 の化合物を用いて、参考例 1 2 の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 600 ($M^{+}+1$, 100%).

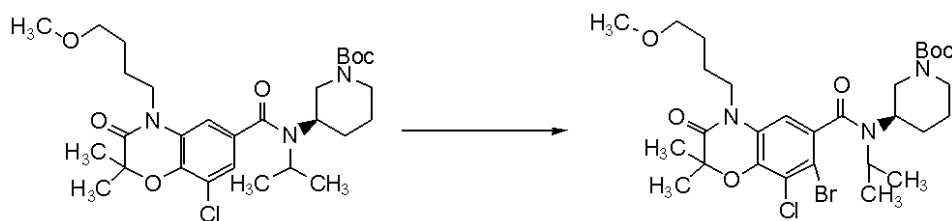
【0 6 3 5】

参考例 2 3 1

tert-ブチル (3R)-3-[[[7-ブロモ-8-クロロ-4-(4-メトキシブチル)-2,2-ジメチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾキサジン-6-イル]カルボニル](イソプロピル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート

40

【化 3 7 5】



参考例 2 3 0 の化合物を用いて、参考例 6 の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 644 (M^{+1} , 100%).

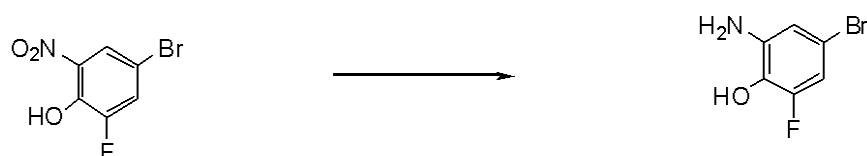
【0 6 3 6】

10

参考例 2 3 2

2-アミノ-4-ブロモ-6-フルオロフェノール

【化 3 7 6】



4-ブロモ-2-フルオロ-6-ニトロフェノールを用いて、参考例 5 3 の合成法に従い表題の化合物を得た。

20

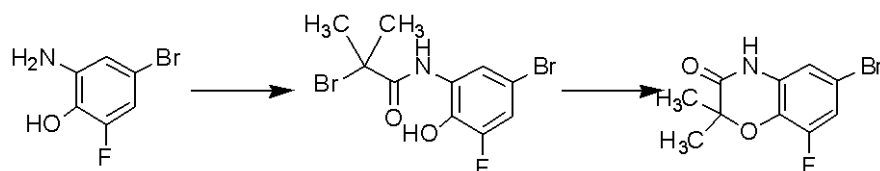
MS (ESI+) 205 (M^{+1} , 100%).

【0 6 3 7】

参考例 2 3 3

6-ブロモ-8-フルオロ-2, 2-ジメチル-2 H-1, 4-ベンゾキサジン-3 (4 H)-オン

【化 3 7 7】



30

参考例 2 3 2 の化合物を用いて、参考例 5 5 の合成法に従い表題の化合物を得た。

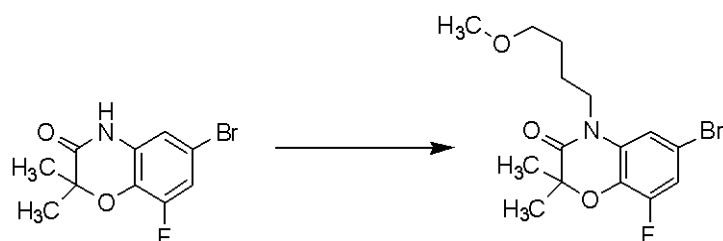
MS (ESI+) 273 (M^{+1} , 100%).

【0 6 3 8】

参考例 2 3 4

6-ブロモ-8-フルオロ-4-(4-メトキシブチル)-2, 2-ジメチル-2 H-1, 4-ベンゾキサジン-3 (4 H)-オン

【化 3 7 8】



40

参考例 2 3 3 の化合物を用いて、参考例 3 の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 360 (M^{+1} , 100%).

【0 6 3 9】

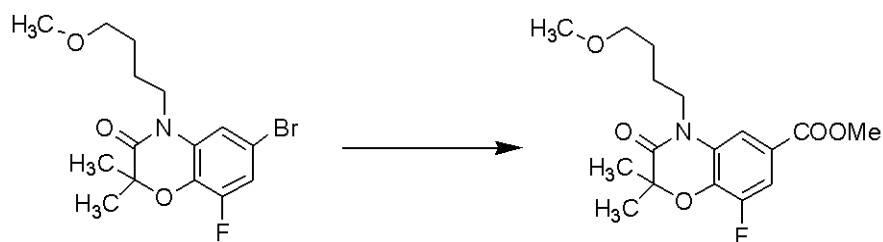
参考例 2 3 5

メチル 8-フルオロ-4-(4-メトキシブチル)-2, 2-ジメチル-3-オキソ-

50

3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾキサジン-6-カルボキシレート

【化379】



参考例234の化合物を用いて、参考例25の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 340 ($M^+ + 1$, 100%).

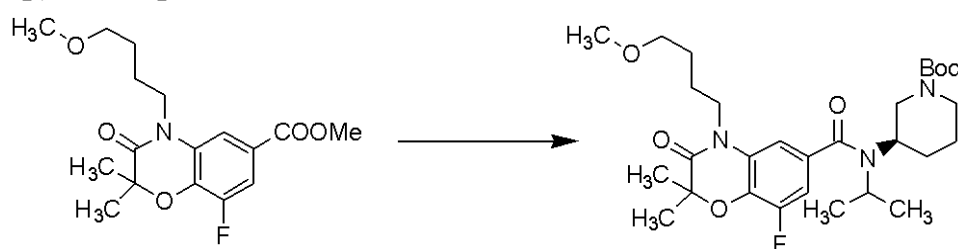
10

【0640】

参考例236

tert-ブチル (3R)-3-[[[8-フルオロ-4-(4-メトキシブチル)-2,2-ジメチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾキサジン-6-イル]カルボニル] (イソプロピル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレート

【化380】



20

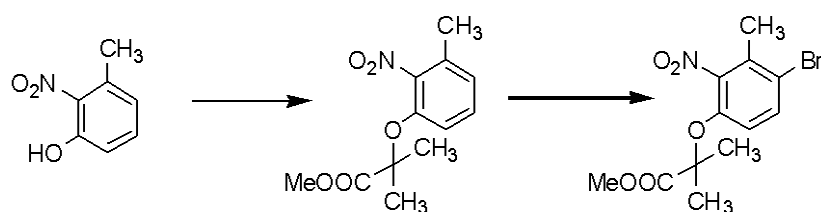
参考例235の化合物を用いて、参考例5の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 550 ($M^+ + 1$, 100%).

【0641】

参考例237

メチル 2-(4-ブロモ-3-メチル-2-ニトロフェノキシ)-2-メチルプロパノエート

【化381】



30

3-メチル-2-ニトロフェノールを用いて、参考例1および参考例6の合成法に従い、表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 332 ($M^+ + 1$, 100%).

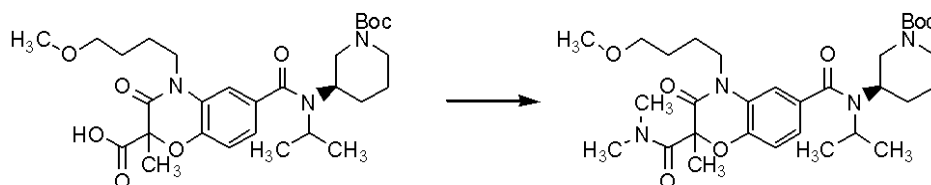
40

【0642】

参考例238

tert-ブチル (3R)-3-[[[2-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-4-(4-メトキシブチル)-2-メチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾキサジン-6-イル]カルボニル] (イソプロピル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 3 8 2】



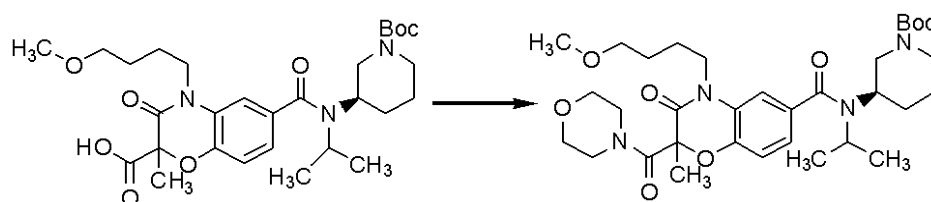
参考例 3 4 の化合物を用いて、参考例 1 9 7 の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 589 ($M^+ + 1$, 34%).

【0 6 4 3】

参考例 2 3 9

t e r t -ブチル (3 R) - 3 - (イソプロピル { [4 - (4 - メトキシブチル) - 2 -
メチル - 2 - (モルホリン - 4 - イルカルボニル) - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ -
2 H - 1 , 4 - ベンゾオキサジン - 6 - イル] カルボニル } アミノ) ピペリジン - 1 - カ
ルボキシレート

【化 3 8 3】



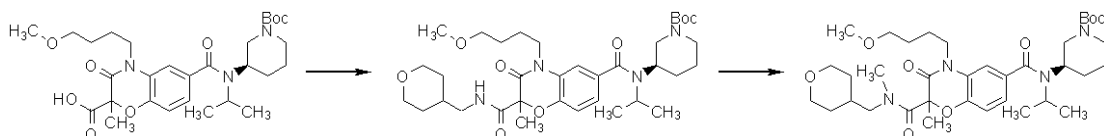
参考例 3 4 の化合物を用いて、参考例 1 9 7 の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 631 ($M^+ + 1$, 32%).

【0 6 4 4】

参考例 2 4 0

t e r t -ブチル (3 R) - 3 - {イソプロピル [(4 - (4 - メトキシブチル) - 2 -
メチル - 2 - { [メチル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) アミノ] カ
ルボニル } - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾオキサジン - 6 - イ
ル) カルボニル] アミノ } ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【化 3 8 4】



参考例 3 4 の化合物を用いて、参考例 1 9 7 および参考例 2 0 0 の合成法に従い表題の
化合物を得た。

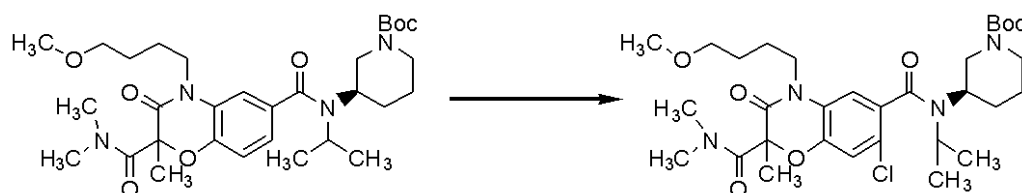
MS (ESI+) 673 ($M^+ + 1$, 32%).

【0 6 4 5】

参考例 2 4 1

t e r t -ブチル (3 R) - 3 - [{ [7 - クロロ - 2 - [(ジメチルアミノ) カルボ
ニル] - 4 - (4 - メトキシブチル) - 2 - メチル - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2
H - 1 , 4 - ベンゾオキサジン - 6 - イル] カルボニル } (イソプロピル) アミノ] ピペ
リジン - 1 - カルボキシレート

【化 3 8 5】



10

20

30

40

50

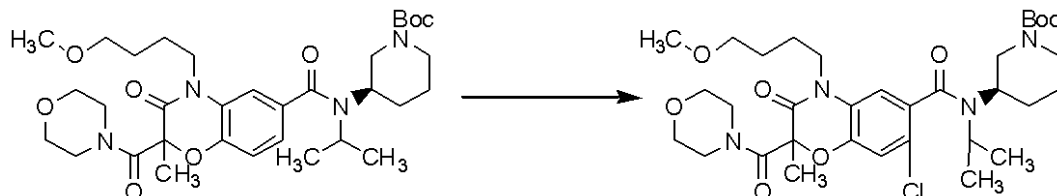
参考例 238 の化合物を用いて、参考例 12 の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 623 (M^{+1} , 35%).

【0646】

参考例 242

tert-ブチル (3R)-3- [{ [7-クロロ-4-(4-メトキシブチル)-2-
メチル-2-(モルホリン-4-イルカルボニル)-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-
2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル] カルボニル} (イソプロピル) アミノ] ピ
ペリジン-1-カルボキシレート

【化386】



10

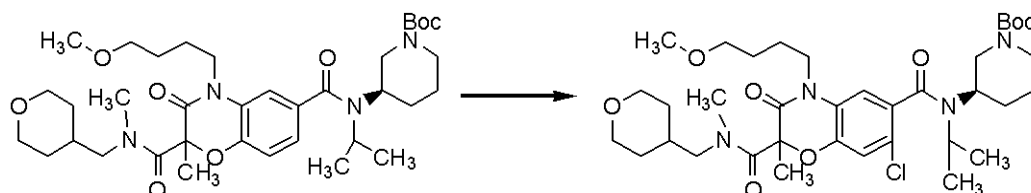
参考例 239 の化合物を用いて、参考例 12 の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 665 (M^{+1} , 40%).

【0647】

参考例 243

tert-ブチル (3R)-3- [[(7-クロロ-4-(4-メトキシブチル)-2-
メチル-2- { [メチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル) アミノ] カ
ルボニル} -3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル
カルボニル] (イソプロピル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレート

【化387】



20

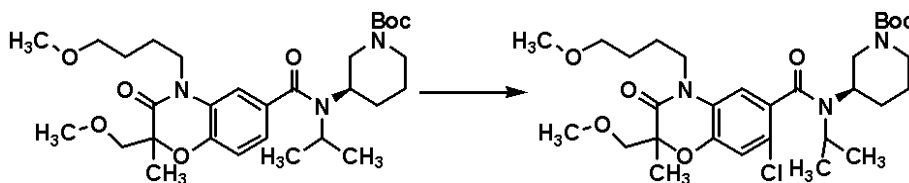
参考例 240 の化合物を用いて、参考例 12 の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 707 (M^{+1} , 39%).

【0648】

参考例 244

tert-ブチル (3R)-3- [{ [7-クロロ-4-(4-メトキシブチル)-2-
(メトキシメチル)-2-メチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベ
ンゾオキサジン-6-イル] カルボニル} (イソプロピル) アミノ] ピペリジン-1-カ
ルボキシレート

【化388】



30

参考例 245 の化合物を用いて、参考例 12 の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 596 (M^{+1} , 33%).

【0649】

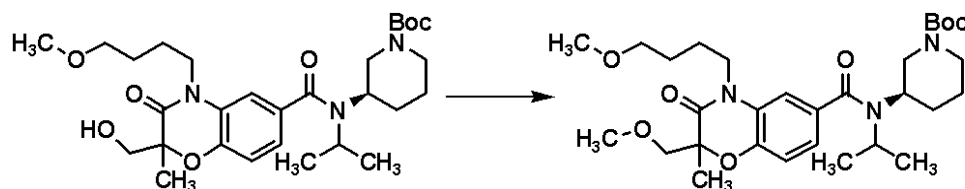
参考例 245

tert-ブチル (3R)-3- (イソプロピル { [4-(4-メトキシブチル)-2-
(メトキシメチル)-2-メチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベ

40

50

ンゾオキサジン-6-イル]カルボニル}アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート
【化389】



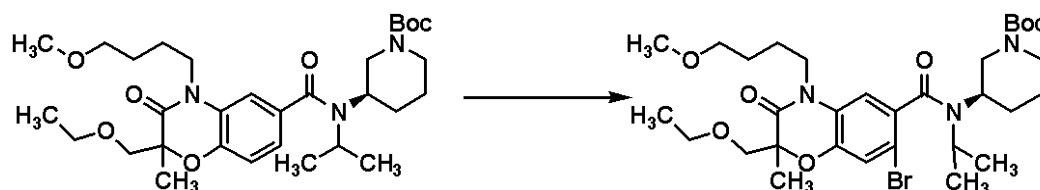
参考例35の化合物を用いて、参考例36の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 562 (M^{+1} , 42%).

【0650】

参考例246

tert-ブチル (3R)-3-[[7-ブromo-2-(ethoxymethyl)-4-(4-メトキシブチル)-2-メチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル]カルボニル}(イソプロピル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート

【化390】



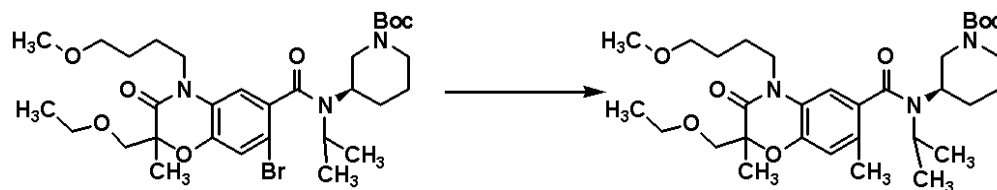
参考例36の化合物を用いて、参考例6の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 654 (M^{+1} , 43%).

【0651】

参考例247

tert-ブチル (3R)-3-[[2-(ethoxymethyl)-4-(4-メトキシブチル)-2,7-ジメチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル]カルボニル}(イソプロピル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート

【化391】



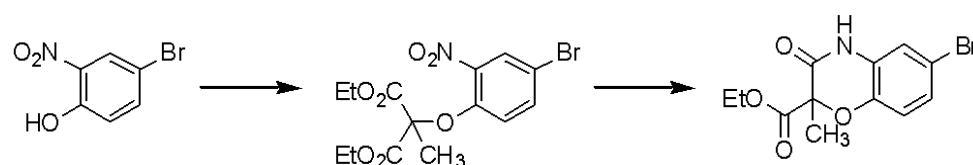
参考例246の化合物を用いて、参考例10の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 590 (M^{+1} , 43%).

【0652】

参考例248

エチル 6-ブromo-2-メチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-カルボキシレート

【化392】



4-ブromo-2-ニトロフェノールを用いて、参考例33の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 313 (M^{+1} , 76%).

10

20

30

40

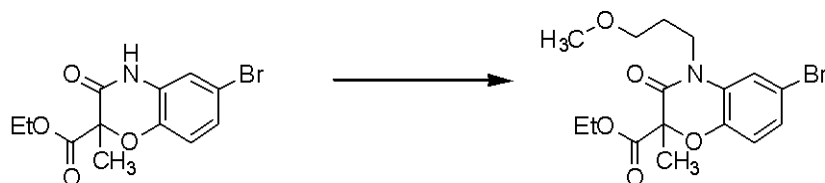
50

【0653】

参考例249

エチル 6-ブロモ-4-(3-メトキシプロピル)-2-メチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-カルボキシレート

【化393】



10

参考例248の化合物を用いて、参考例5の合成法に従い表題の化合物を得た。

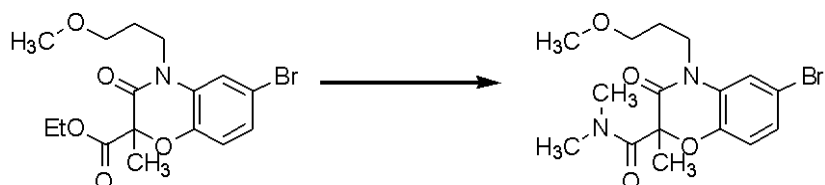
MS (ESI+) 386 ($M^+ + 1$, 87%).

【0654】

参考例250

6-ブロモ-4-(3-メトキシプロピル)-N,N,2-トリメチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-カルボキサミド

【化394】



20

参考例249の化合物を用いて、参考例34および参考例197の合成法に従い表題の化合物を得た。

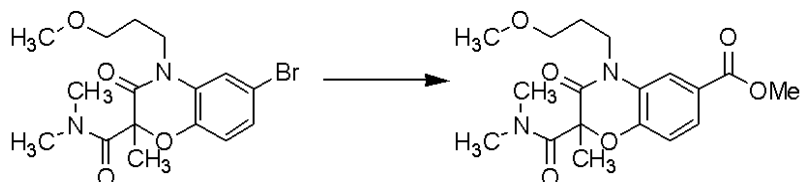
MS (ESI+) 385 ($M^+ + 1$, 72%).

【0655】

参考例251

メチル 2-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-4-(3-メトキシプロピル)-2-メチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-カルボキシレート

【化395】



30

参考例250の化合物を用いて、参考例25の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 365 ($M^+ + 1$, 76%).

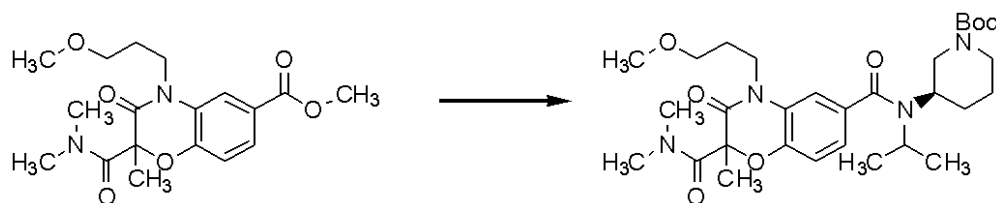
【0656】

参考例252

tert-ブチル (3R)-3-[[[2-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-4-(3-メトキシプロピル)-2-メチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル]カルボニル] (イソプロピル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレート

40

【化 3 9 6】



参考例 2 5 1 の化合物を用いて、参考例 5 の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 575 ($M^{+}+1$, 38%).

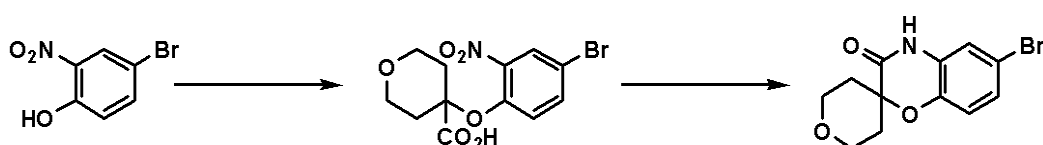
【 0 6 5 7】

10

参考例 2 5 3

6-ブロモ-2', 3', 5', 6'-テトラヒドロスピロ [1, 4-ベンゾオキサジン-2, 4'-ピラン] -3 (4H) -オン

【化 3 9 7】



4-ブロモ-2-ニトロフェノール (5.0 g) のテトラヒドロフラン (80 ml) 溶液に水酸化ナトリウム粉末 (7.8 g) を加えて、室温で 15 分攪拌した後、テトラヒドロ-4H-ピラン-4-オン (180 ml) を加えた。氷冷下、クロロホルム (7.3 ml) を滴下し、1 時間攪拌した後、室温で終夜攪拌した。反応混合物に 2 N 塩酸を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮した。得られた残渣を用いて、参考例 2 の合成法に従い、表題の化合物 (1.6 g) を得た。

20

MS (ESI+) 298 ($M^{+}+1$, 85%).

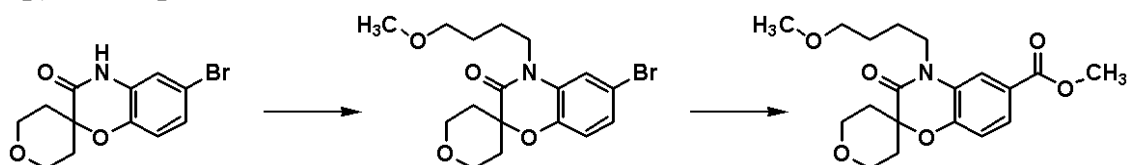
【 0 6 5 8】

参考例 2 5 4

メチル 4- (4-メトキシブチル) -3-オキソ-2', 3, 3', 4, 5', 6'-ヘキサヒドロスピロ [1, 4-ベンゾオキサジン-2, 4'-ピラン] -6-カルボキシレート

30

【化 3 9 8】



参考例 2 5 3 の化合物を用いて、参考例 2 5 の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 364 ($M^{+}+1$, 86%).

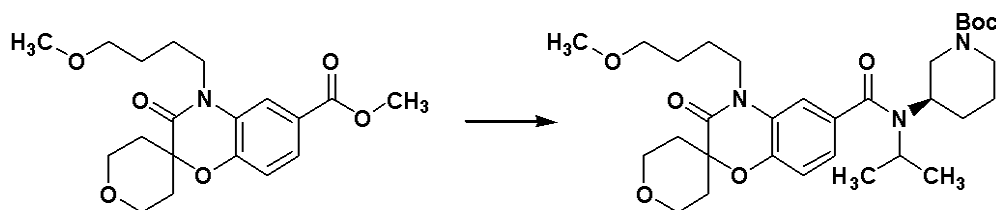
【 0 6 5 9】

40

参考例 2 5 5

tert-ブチル (3R) -3- (イソプロピル { [4- (4-メトキシブチル) -3-オキソ-2', 3, 3', 4, 5', 6'-ヘキサヒドロスピロ [1, 4-ベンゾオキサジン-2, 4'-ピラン] -6-イル] カルボニル} アミノ) ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 3 9 9】



参考例 2 5 4 の化合物を用いて、参考例 5 の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 574 ($M^{+}+1$, 34%).

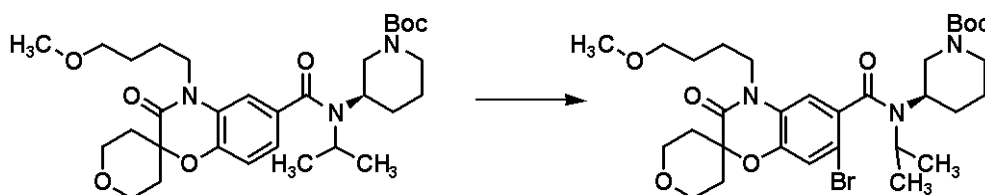
【 0 6 6 0】

10

参考例 2 5 6

t e r t -ブチル (3 R) - 3 - [{ [7 - ブロモ - 4 - (4 - メトキシブチル) - 3 - オキシ - 2 ' , 3 , 3 ' , 4 , 5 ' , 6 ' - ヘキサヒドロスピロ [1 , 4 - ベンゾオキサジン - 2 , 4 ' - ピラン] - 6 - イル] カルボニル } (イソプロピル) アミノ] ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【化 4 0 0】



20

参考例 2 5 5 の化合物を用いて、参考例 6 の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 652 ($M^{+}+1$, 33%).

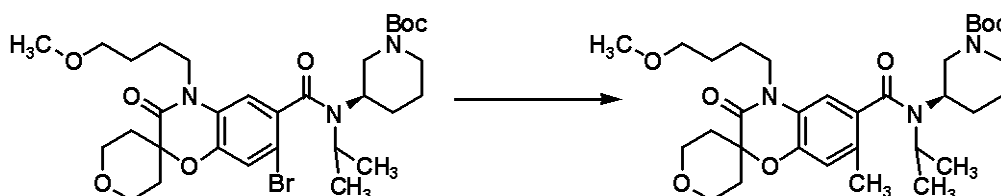
【 0 6 6 1】

参考例 2 5 7

t e r t -ブチル (3 R) - 3 - (イソプロピル { [4 - (4 - メトキシブチル) - 7 - メチル - 3 - オキシ - 2 ' , 3 , 3 ' , 4 , 5 ' , 6 ' - ヘキサヒドロスピロ [1 , 4 - ベンゾオキサジン - 2 , 4 ' - ピラン] - 6 - イル] カルボニル } アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

30

【化 4 0 1】



参考例 2 5 6 の化合物を用いて、参考例 1 0 の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 588 ($M^{+}+1$, 100%).

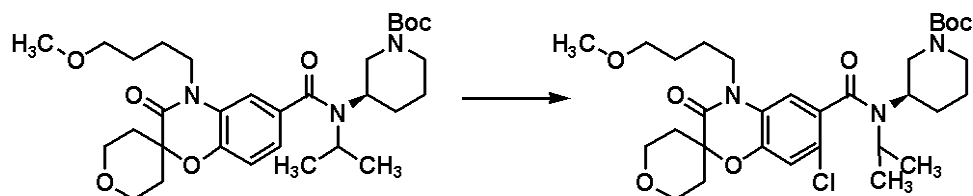
【 0 6 6 2】

40

参考例 2 5 8

t e r t -ブチル (3 R) - 3 - [{ [7 - クロロ - 4 - (4 - メトキシブチル) - 3 - オキシ - 2 ' , 3 , 3 ' , 4 , 5 ' , 6 ' - ヘキサヒドロスピロ [1 , 4 - ベンゾオキサジン - 2 , 4 ' - ピラン] - 6 - イル] カルボニル } (イソプロピル) アミノ] ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【化 4 0 2】



参考例 2 5 5 の化合物を用いて、参考例 1 2 の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 608 ($M^{+}+1$, 100%).

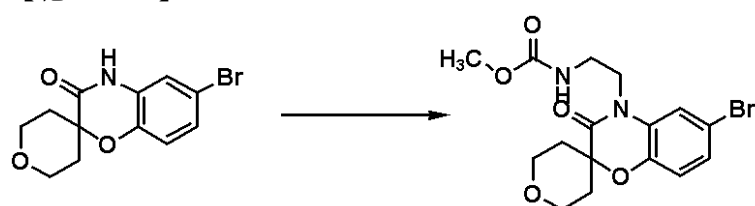
【 0 6 6 3】

10

参考例 2 5 9

メチル [2-(6-ブロモ-3-オキソ-2', 3', 5', 6'-テトラヒドロスピロ[1, 4-ベンゾオキサジン-2, 4'-ピラン]-4(3H)-イル)エチル]カルバメート

【化 4 0 3】



20

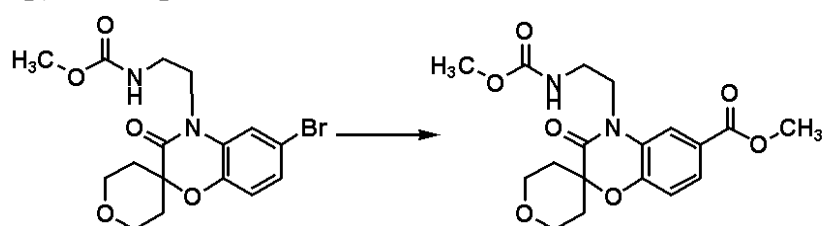
参考例 2 5 3 の化合物を用いて、参考例 1 6 2 の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 399 ($M^{+}+1$, 65%).

【 0 6 6 4】

参考例 2 6 0

メチル 4-{2-[(メトキシカルボニル)アミノ]エチル}-3-オキソ-2', 3, 3', 4, 5', 6'-ヘキサヒドロスピロ[1, 4-ベンゾオキサジン-2, 4'-ピラン]-6-カルボキシレート

【化 4 0 4】



30

参考例 2 5 9 の化合物を用いて、参考例 2 5 の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 379 ($M^{+}+1$, 67%).

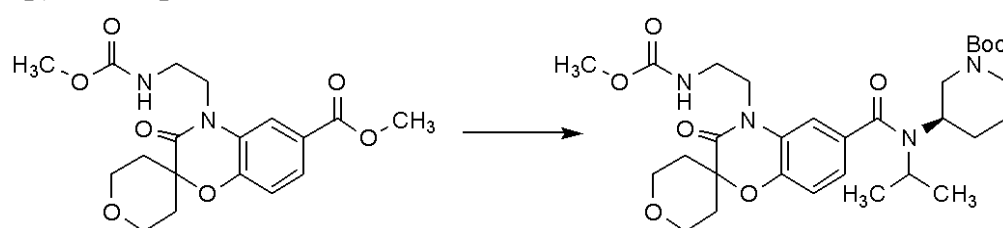
【 0 6 6 5】

参考例 2 6 1

tert-ブチル (3R)-3-{イソプロピル[(4-{2-[(メトキシカルボニル)アミノ]エチル}-3-オキソ-2', 3, 3', 4, 5', 6'-ヘキサヒドロスピロ[1, 4-ベンゾオキサジン-2, 4'-ピラン]-6-イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン-1-カルボキシレート

40

【化 4 0 5】



50

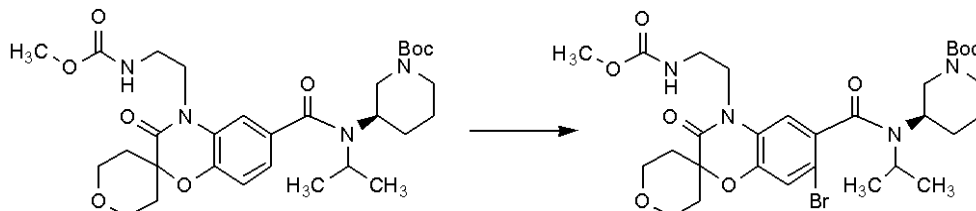
参考例 260 の化合物を用いて、参考例 5 の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 589 (M^{+1} , 33%).

【0666】

参考例 262

tert-ブチル (3R)-3-[[(7-ブロモ-4-{2-[(メトキシカルボニル)アミノ]エチル}-3-オキソ-2',3,3',4,5',6'-ヘキサヒドロスピロ[1,4-ベンゾオキサジン-2,4'-ピラン]-6-イル)カルボニル] (イソプロピル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート

【化406】



10

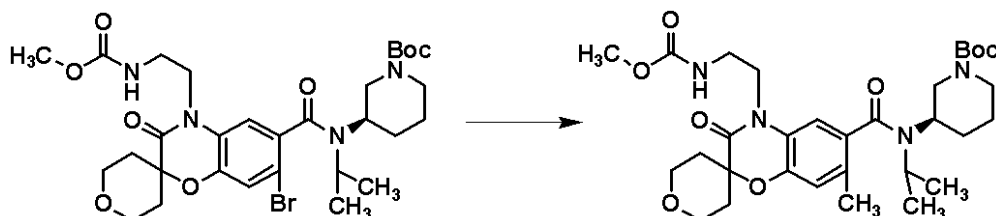
参考例 261 の化合物を用いて、参考例 6 の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 667 (M^{+1} , 42%).

【0667】

参考例 263

tert-ブチル (3R)-3-{イソプロピル[(4-{2-[(メトキシカルボニル)アミノ]エチル}-7-メチル-3-オキソ-2',3,3',4,5',6'-ヘキサヒドロスピロ[1,4-ベンゾオキサジン-2,4'-ピラン]-6-イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン-1-カルボキシレート

【化407】



30

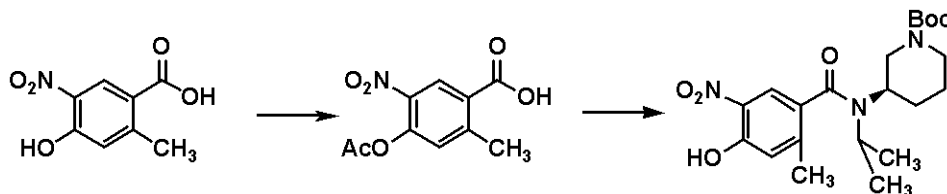
参考例 262 の化合物を用いて、参考例 10 の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 603 (M^{+1} , 46%).

【0668】

参考例 264

tert-ブチル (3R)-3-[(4-アセトキシ-2-メチル-5-ニトロベンゾイル)(イソプロピル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート

【化408】



40

4-ヒドロキシ-2-メチル-5-ニトロ安息香酸を用いて、参考例 31 の合成法に従うことで、表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 422 (M^{+1} , 12%).

【0669】

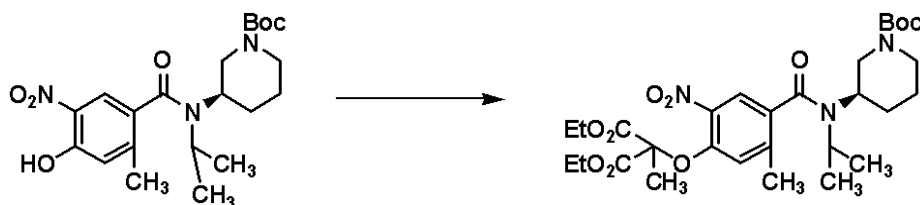
参考例 265

ジエチル (4-{ [[(3R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-3-イル] (イソプロピル)アミノ]カルボニル}-5-メチル-2-ニトロフェノキシ)

50

(メチル) マロネート

【化 4 0 9】



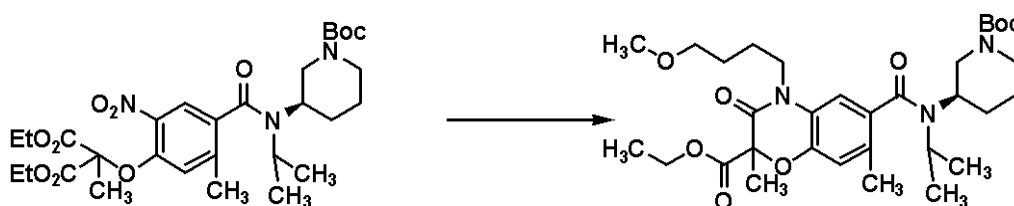
参考例 2 6 4 の化合物を用いて、参考例 3 2 の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 594 ($M^{+}+1$, 25%).

【0 6 7 0】

参考例 2 6 6

エチル 6- { [[(3R) - 1 - (tert-ブトキシカルボニル) ピペリジン-3-イル] (イソプロピル) アミノ] カルボニル} - 4 - (4-メトキシブチル) - 2, 7-ジメチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボキシレート

【化 4 1 0】



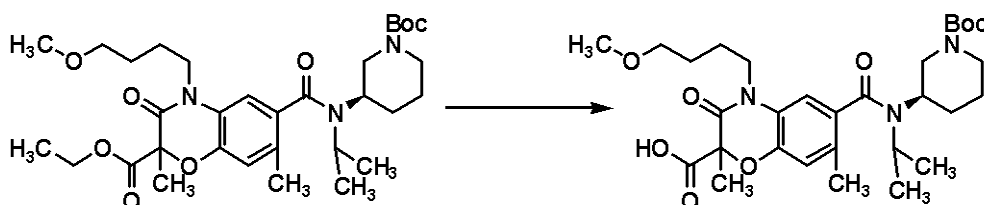
参考例 2 6 5 の化合物を用いて、参考例 3 3 の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 604 ($M^{+}+1$, 32%).

【0 6 7 1】

参考例 2 6 7

6- { [[(3R) - 1 - (tert-ブトキシカルボニル) ピペリジン-3-イル] (イソプロピル) アミノ] カルボニル} - 4 - (4-メトキシブチル) - 2, 7-ジメチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸

【化 4 1 1】



参考例 2 6 6 の化合物を用いて、参考例 3 4 の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 576 ($M^{+}+1$, 46%).

【0 6 7 2】

参考例 2 6 8

tert-ブチル (3R) - 3 - [{ [2 - (ヒドロキシメチル) - 4 - (4-メトキシブチル) - 2, 7-ジメチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-6-イル] カルボニル} (イソプロピル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレート

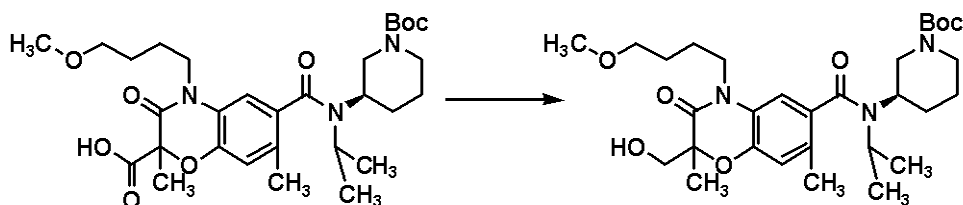
10

20

30

40

【化 4 1 2】



参考例 2 6 7 の化合物を用いて、参考例 3 5 の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 562 (M^{+1} , 43%).

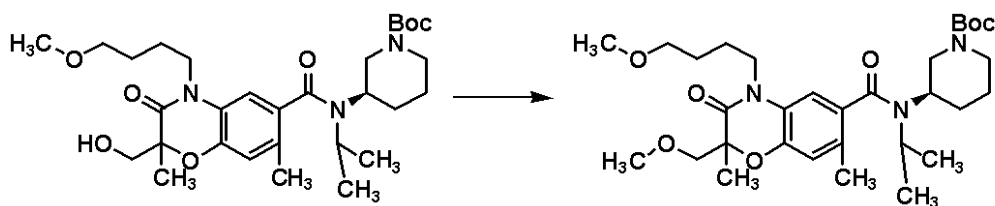
【0 6 7 3】

10

参考例 2 6 9

tert-ブチル (3R)-3-(イソプロピル { [4-(4-メトキシブチル)-2-(メトキシメチル)-2,7-ジメチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル] カルボニル} アミノ) ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 4 1 3】



20

参考例 2 6 8 の化合物を用いて、参考例 3 6 の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 576 (M^{+1} , 28%).

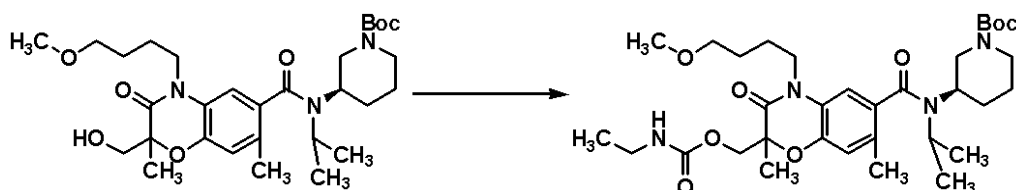
【0 6 7 4】

参考例 2 7 0

tert-ブチル (3R)-3-[{ [2-({ [(エチルアミノ) カルボニル] オキシ } メチル) -4-(4-メトキシブチル)-2,7-ジメチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル] カルボニル } (イソプロピル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレート

30

【化 4 1 4】



tert-ブチル (3R)-3-[{ [2-(ヒドロキシメチル)-4-(4-メトキシブチル)-2,7-ジメチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル] カルボニル } (イソプロピル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレート (66 mg) のテトラヒドロフラン (1 ml) 溶液にエチルイソシアネート (83 mg) を加えて、60℃で4時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製することで、表題の化合物 (65 mg) を得た。

40

MS (ESI+) 633 (M^{+1} , 29%).

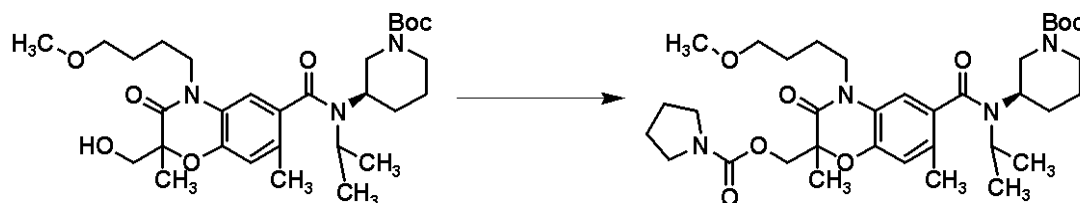
【0 6 7 5】

参考例 2 7 1

tert-ブチル (3R)-3-{イソプロピル [(4-(4-メトキシブチル)-2,7-ジメチル-3-オキソ-2-{ [(ピロリジン-1-イルカルボニル) オキシ] メチル } -3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル) カルボニル] アミノ} ピペリジン-1-カルボキシレート

50

【化 4 1 5】



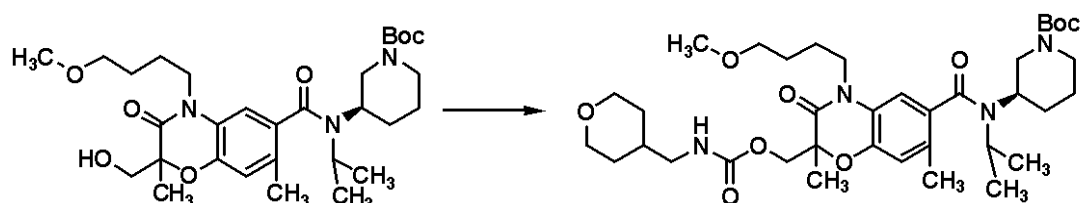
tert-ブチル (3R)-3-[[2-(ヒドロキシメチル)-4-(4-メトキシフェニル)-2,7-ジメチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル]カルボニル] (イソプロピル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレート (60 mg)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (20 mg) のテトラヒドロフラン (1 ml) 溶液にジイソプロピルエチルアミン (95 μ l) を加えて、室温で1時間攪拌した。反応混合物にピロリジン (10 μ l) を加えて、室温で終夜攪拌した。反応混合物に水を加えて、クロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製することで、表題の化合物 (59 mg) を得た。MS (ESI+) 659 ($M^+ + 1$, 31%).

【0676】

参考例 272

tert-ブチル (3R)-3-[イソプロピル ({ 4-(4-メトキシフェニル)-2,7-ジメチル-3-オキソ-2-[({ [(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル) アミノ] カルボニル} オキシ) メチル] -3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル} カルボニル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 4 1 6】



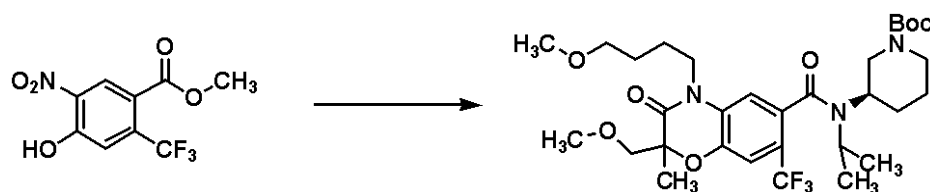
参考例 268 の化合物を用いて、参考例 271 の合成法に従い表題の化合物を得た。MS (ESI+) 703 ($M^+ + 1$, 28%).

【0677】

参考例 273

tert-ブチル (3R)-3-(イソプロピル { [4-(4-メトキシフェニル)-2-(メトキシメチル)-2-メチル-3-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル] カルボニル} アミノ) ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 4 1 7】



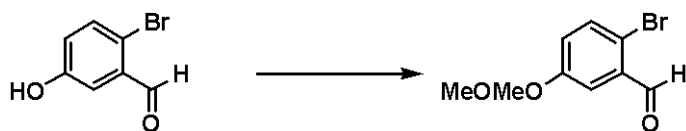
参考例 52 の化合物を用いて、参考例 36 の合成法に従い表題の化合物を得た。MS (ESI+) 630 ($M^+ + 1$, 30%).

【0678】

参考例 274

2-ブロモ-5-(メトキシメトキシ)ベンズアルデヒド

【化 4 1 8】



2-ブロモ-5-ヒドロキシベンズアルデヒド (4.4 g) のテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液に水素化ナトリウム (1.2 g) とクロロメチルメチルエーテル (2.1 ml) を加えて室温で終夜攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル)

10

で精製することにより、表題の化合物 (1.84 g) を得た。

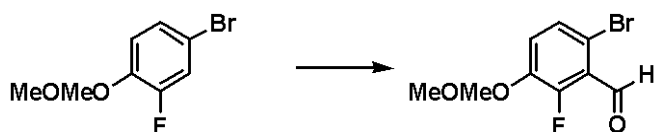
MS (ESI+) 265 ($M^+ + 1$, 31%).

【0 6 7 9】

参考例 275

6-ブロモ-2-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)ベンズアルデヒド

【化 4 1 9】



20

ジイソプロピルアミン (364 μ l) のテトラヒドロフラン (1 ml) 溶液を -78°C に冷却し、*n*-ブチルリチウム (0.86 ml, 2.77 M ヘキサン溶液) を滴下した後、 0°C で 10 分攪拌した。反応混合液を -78°C に冷却し、1-ブロモ-3-フルオロ-4-(メトキシメトキシ)ベンゼン (470 mg) のテトラヒドロフラン (1 ml) を滴下し、30 分攪拌した後、*N,N*-ジメチルホルムアミド (210 μ l) を滴下し、室温で 1 時間攪拌した。反応混合液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製することにより、表題の化合物 (48 mg) を得た。

MS (ESI+) 265 ($M^+ + 1$, 35%).

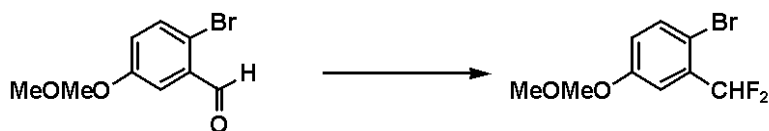
30

【0 6 8 0】

参考例 276

1-ブロモ-2-(ジフルオロメチル)-4-(メトキシメトキシ)ベンゼン

【化 4 2 0】



2-ブロモ-5-(メトキシメトキシ)ベンズアルデヒド (450 mg) のジクロロメタン (5 ml) 溶液に氷冷下、ジエチルアミノサルファートリフルオリド (485 μ l) を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製することにより、表題の化合物 (370 mg) を得た。

40

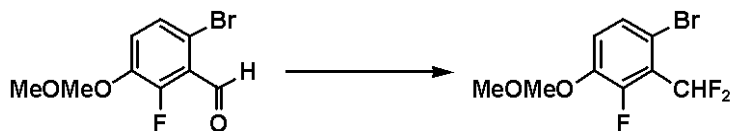
MS (ESI+) 265 ($M^+ + 1$, 78%).

【0 6 8 1】

参考例 277

1-ブロモ-2-(ジフルオロメチル)-3-フルオロ-4-(メトキシメトキシ)ベンゼン

【化 4 2 1】



参考例 2 7 5 の化合物を用いて、参考例 2 7 6 の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 265 ($M^{+}+1$, 89%).

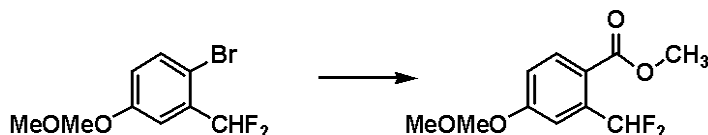
【0 6 8 2】

参考例 2 7 8

メチル 2- (ジフルオロメチル) - 4- (メトキシメトキシ) ベンゾエート

10

【化 4 2 2】



参考例 2 7 6 の化合物を用いて、参考例 2 5 の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 247 ($M^{+}+1$, 79%).

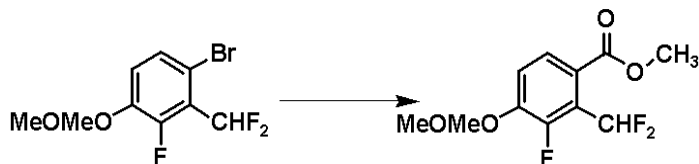
【0 6 8 3】

参考例 2 7 9

メチル 2- (ジフルオロメチル) - 3-フルオロ- 4- (メトキシメトキシ) ベンゾエート

20

【化 4 2 3】



参考例 2 7 7 の化合物を用いて、参考例 2 5 の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 265 ($M^{+}+1$, 78%).

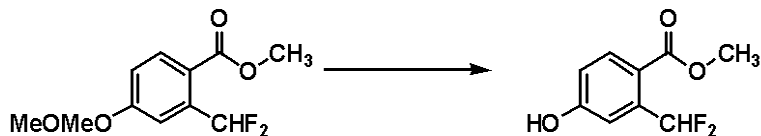
【0 6 8 4】

参考例 2 8 0

メチル 2- (ジフルオロメチル) - 4-ヒドロキシベンゾエート

30

【化 4 2 4】



メチル 2- (ジフルオロメチル) - 4- (メトキシメトキシ) ベンゾエート (7 2 0 m g) に 2 N 塩酸 (6 m l) とエタノール (6 m l) を加え、8 0 °C で 3 時間攪拌した。室温に冷却後、水を加えて酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水を加えて、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製することにより、表題の化合物 (5 0 0 m g) を得た。

40

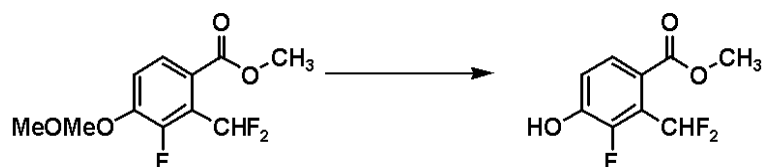
MS (ESI+) 203 ($M^{+}+1$, 22%).

【0 6 8 5】

参考例 2 8 1

メチル 2- (ジフルオロメチル) - 3-フルオロ- 4-ヒドロキシベンゾエート

【化 4 2 5】



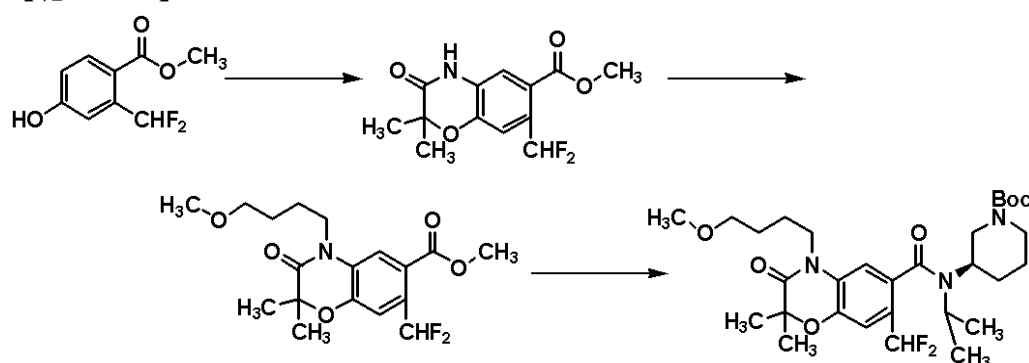
参考例 2 7 9 の化合物を用いて、参考例 2 8 0 の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 221 ($M^+ + 1$, 18%).

【0 6 8 6】

参考例 2 8 2

t e r t -ブチル (3 R) - 3 - [{ [7 - (ジフルオロメチル) - 4 - (4 - メトキシ
シブチル) - 2 , 2 - ジメチル - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾ
オキサジン - 6 - イル] カルボニル } (イソプロピル) アミノ] ピペリジン - 1 - カルボ
キシレート

【化 4 2 6】



参考例 2 8 0 の化合物を用いて、参考例 5 5、参考例 3、参考例 5 の合成法に従い表題
の化合物を得た。

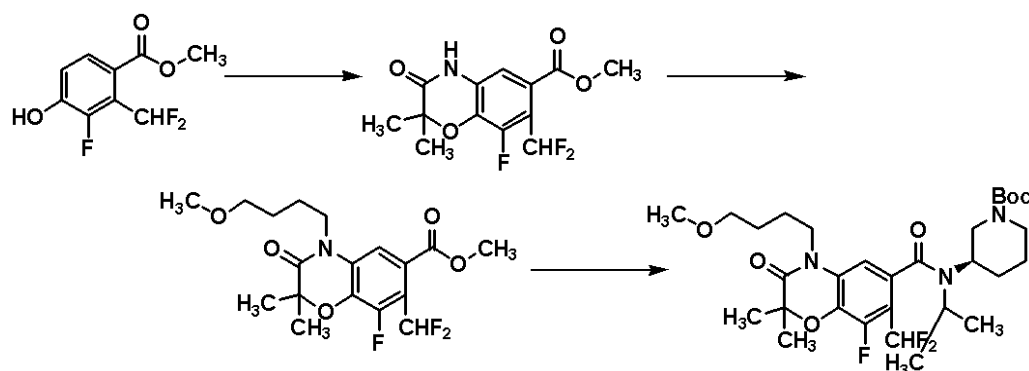
MS (ESI+) 582 ($M^+ + 1$, 35%).

【0 6 8 7】

参考例 2 8 3

t e r t -ブチル (3 R) - 3 - [{ [7 - (ジフルオロメチル) - 8 - フルオロ - 4
- (4 - メトキシシブチル) - 2 , 2 - ジメチル - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H -
1 , 4 - ベンゾオキサジン - 6 - イル] カルボニル } (イソプロピル) アミノ] ピペリジ
ン - 1 - カルボキシレート

【化 4 2 7】



参考例 2 8 1 の化合物を用いて、参考例 5 5、参考例 3、参考例 5 の合成法に従い表題
の化合物を得た。

MS (ESI+) 600 ($M^+ + 1$, 34%).

【0 6 8 8】

参考例 2 8 4

10

20

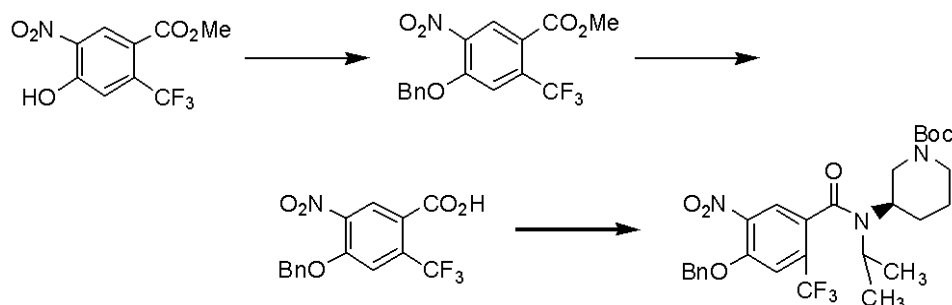
30

40

50

t e r t -ブチル - (3 R) - 3 - [[4 - (ベンジルオキシ) - 5 - ニトロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] (イソプロピル) アミノ] ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【化 4 2 8】



10

メチル - 4 - ヒドロキシ - 5 - ニトロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾエート (3 . 0 g) を N , N - ジメチルホルムアミド (5 0 m l) に溶かし、ベンジルブロマイド (2 . 3 g) 、炭酸カリウム (2 . 3 g) を加えた後、8 0 ° C で 6 時間攪拌した。反応混合物を放冷し、水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を 2 回水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 : ヘキサン / 酢酸エチル = 8 : 1 → 5 : 1 → 3 : 1) により精製し、メチル - 4 - (ベンジルオキシ) - 5 - ニトロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾエート (2 . 1 g) を得た。次に、参考例 5 の合成法に従い、表題の化合物 (1 . 9 g) を得た。

20

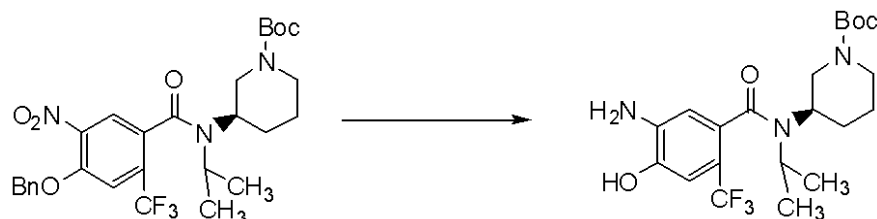
MS (ESI+) 566 (M⁺+1, 37%).

【 0 6 8 9】

参考例 2 8 5

t e r t -ブチル - (3 R) - 3 - [[5 - アミノ - 4 - ヒドロキシ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] (イソプロピル) アミノ] ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【化 4 2 9】



30

参考例 2 8 4 の化合物 (1 . 9 g) をメタノール (3 0 m l) に溶かし、氷冷下、2 0 % 水酸化パラジウムカーボン (6 0 0 m g) を加えた。その後、水素雰囲気下、室温で 8 時間攪拌した。反応混合物をセライトろ過し、減圧濃縮する事で表題の化合物 (1 . 3 g) をアモルファス状物として得た。

MS (ESI+) 446 (M⁺+1, 34%).

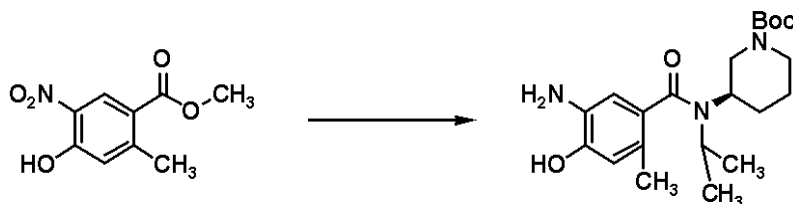
【 0 6 9 0】

参考例 2 8 6

t e r t -ブチル (3 R) - 3 - [(5 - アミノ - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルベンゾイル) (イソプロピル) アミノ] ピペリジン - 1 - カルボキシレート

40

【化 4 3 0】



メチル 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 5 - ニトロベンゾエートを用いて、参考例 2 8 4 の合成法に従い表題の化合物を得た。

50

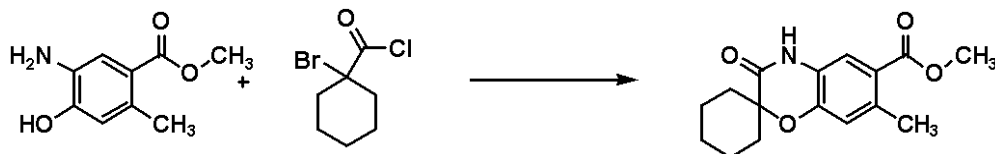
MS (ESI+) 392 ($M^{+}+1$, 93%).

【0691】

参考例 287

メチル 7-メチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロスピロ[1,4-ベンゾオキサジン-2,1'-シクロヘキサン]-6-カルボキシレート

【化431】



10

参考例 54 の化合物と 1-ブロモシクロヘキサンカルボニルクロリドを用いて、参考例 55 の合成法に従い表題の化合物を得た。

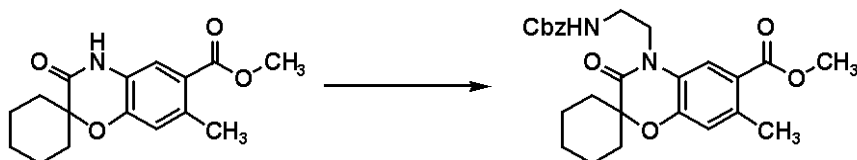
MS (ESI+) 290 ($M^{+}+1$, 100%).

【0692】

参考例 288

メチル 4-(2-{[(ベンゾイルオキシ)カルボニル]アミノ}エチル)-7-メチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロスピロ[1,4-ベンゾオキサジン-2,1'-シクロヘキサン]-6-カルボキシレート

【化432】



20

参考例 287 の化合物を用いて、参考例 3 の合成法に従い表題の化合物を得た。

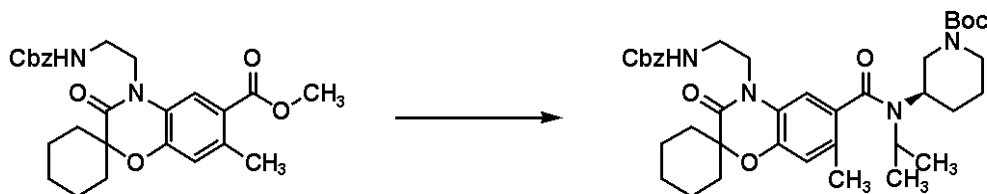
MS (ESI+) 467 ($M^{+}+1$, 100%).

【0693】

参考例 289

tert-ブチル (3R)-3-[[4-(2-{[(ベンゾイルオキシ)カルボニル]アミノ}エチル)-7-メチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロスピロ[1,4-ベンゾオキサジン-2,1'-シクロヘキサン]-6-イル]カルボニル] (イソプロピル) アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート

【化433】



30

40

参考例 288 の化合物を用いて、参考例 5 の合成法に従い表題の化合物を得た。

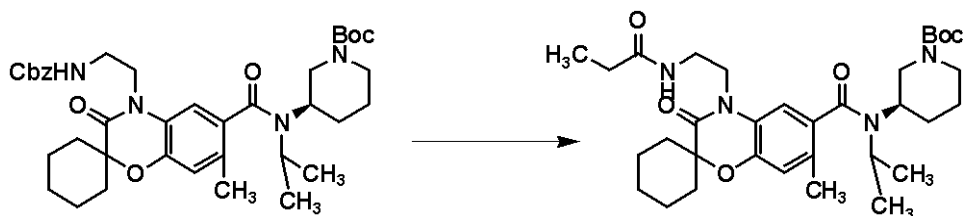
MS (ESI+) 677 ($M^{+}+1$, 43%).

【0694】

参考例 290

tert-ブチル (3R)-3-[イソプロピル({7-メチル-3-オキソ-4-[2-(プロピオニルアミノ)エチル]-3,4-ジヒドロスピロ[1,4-ベンゾオキサジン-2,1'-シクロヘキサン]-6-イル]カルボニル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 4 3 4】



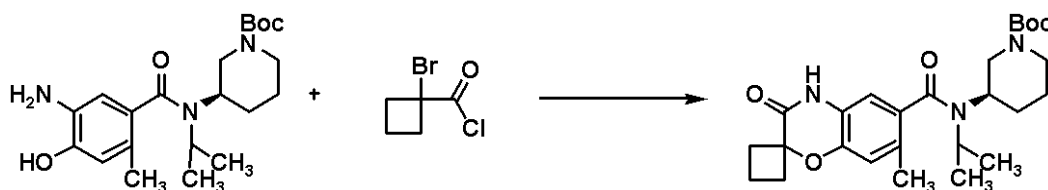
参考例 2 8 9 の化合物を用いて、参考例 1 3 2 の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 599 ($M^{+}+1$, 30%).

【 0 6 9 5】

参考例 2 9 1

tert-ブチル (3*R*)-3-{イソプロピル [(7-メチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロスピロ [1, 4-ベンゾオキサジン-2, 1'-シクロブタン]-6-イル) カルボニル] アミノ} ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 4 3 5】



参考例 2 8 6 の化合物と 1-ブロモシクロブタンカルボニルクロリドを用いて、参考例 5 5 の合成法に従い表題の化合物を得た。

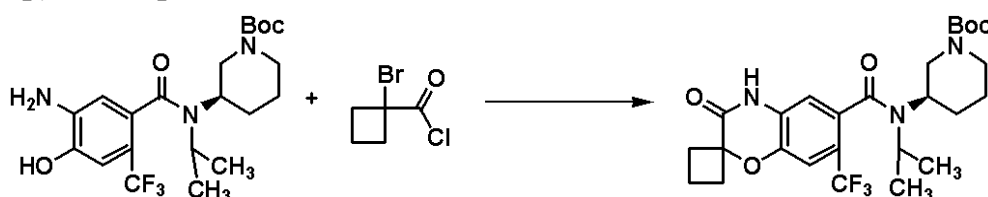
MS (ESI+) 472 ($M^{+}+1$, 30%).

【 0 6 9 6】

参考例 2 9 2

tert-ブチル (3*R*)-3-(イソプロピル { [3-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-3, 4-ジヒドロスピロ [1, 4-ベンゾオキサジン-2, 1'-シクロブタン]-6-イル] カルボニル} アミノ) ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 4 3 6】



参考例 2 8 5 の化合物と 1-ブロモシクロブタンカルボニルクロリドを用いて、参考例 5 5 の合成法に従い表題の化合物を得た。

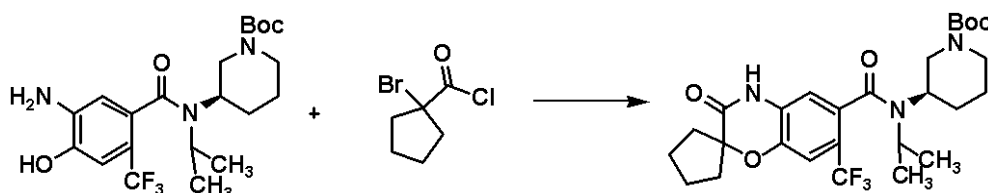
MS (ESI+) 526 ($M^{+}+1$, 31%).

【 0 6 9 7】

参考例 2 9 3

tert-ブチル (3*R*)-3-(イソプロピル { [3-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-3, 4-ジヒドロスピロ [1, 4-ベンゾオキサジン-2, 1'-シクロペンタン]-6-イル] カルボニル} アミノ) ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 4 3 7】



10

20

30

40

50

参考例 285 の化合物と 1-ブロモシクロペンタンカルボニルクロリドを用いて、参考例 55 の合成法に従い表題の化合物を得た。

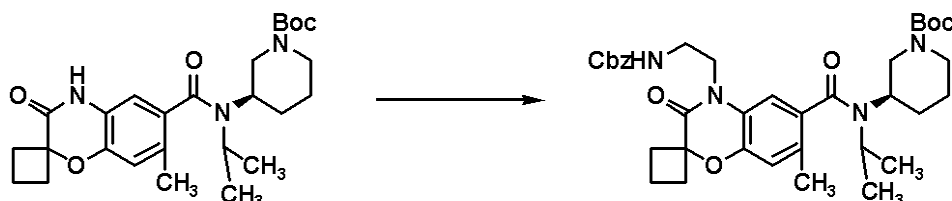
MS (ESI+) 540 ($M^{+}+1$, 31%).

【0698】

参考例 294

tert-ブチル (3R)-3-[[[4-(2-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}エチル)-7-メチル3-オキソ-3,4-ジヒドロスピロ[1,4-ベンゾオキサジン-2,1'-シクロブタン]-6-イル]カルボニル] (イソプロピル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート

【化438】



10

参考例 291 の化合物を用いて、参考例 3 の合成法に従い表題の化合物を得た。

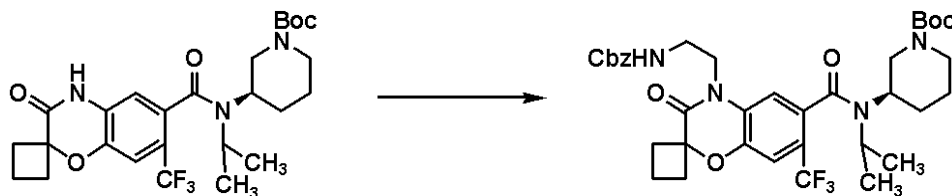
MS (ESI+) 649 ($M^{+}+1$, 40%).

【0699】

参考例 295

tert-ブチル (3R)-3-[[[4-(2-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}エチル)-3-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロスピロ[1,4-ベンゾオキサジン-2,1'-シクロブタン]-6-イル]カルボニル] (イソプロピル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート

【化439】



20

30

参考例 292 の化合物を用いて、参考例 3 の合成法に従い表題の化合物を得た。

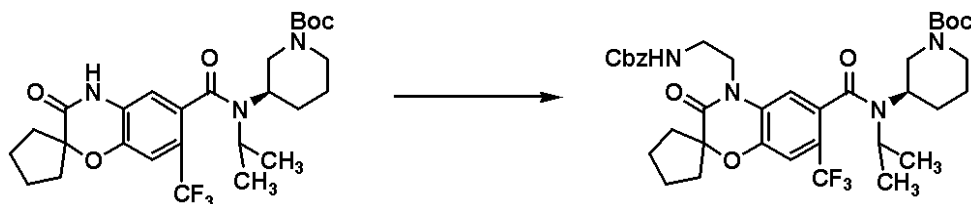
MS (ESI+) 703 ($M^{+}+1$, 39%).

【0700】

参考例 296

tert-ブチル (3R)-3-[[[4-(2-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}エチル)-7-メチル3-オキソ-3,4-ジヒドロスピロ[1,4-ベンゾオキサジン-2,1'-シクロペンタン]-6-イル]カルボニル] (イソプロピル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート

【化440】



40

参考例 293 の化合物を用いて、参考例 3 の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 717 ($M^{+}+1$, 30%).

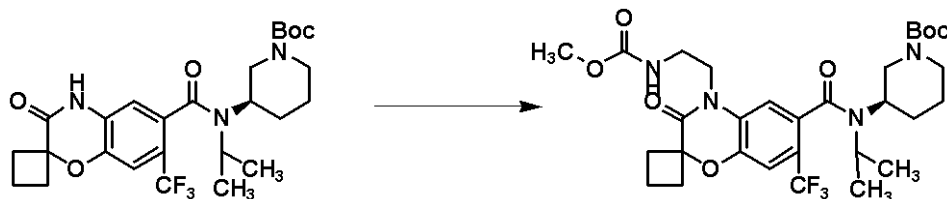
【0701】

参考例 297

50

tert-ブチル (3R)-3-(イソプロピル{[4-{2-[(メトキシカルボニル)アミノ]エチル}-3-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロスピロ[1,4-ベンゾオキサジン-2,1'-シクロブタン]-6-イル]カルボニル}アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート

【化441】



10

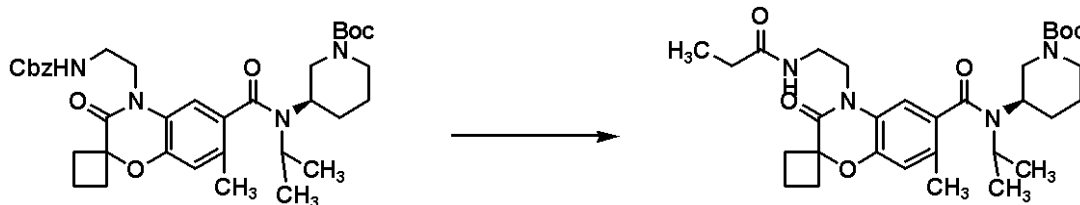
参考例292の化合物を用いて、参考例162の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 627 ($M^+ + 1$, 30%).

【0702】

参考例298

tert-ブチル (3R)-3-[イソプロピル({7-メチル-3-オキソ-4-[2-(プロピオニルアミノ)エチル]-3,4-ジヒドロスピロ[1,4-ベンゾオキサジン-2,1'-シクロブタン]-6-イル]カルボニル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート

【化442】



20

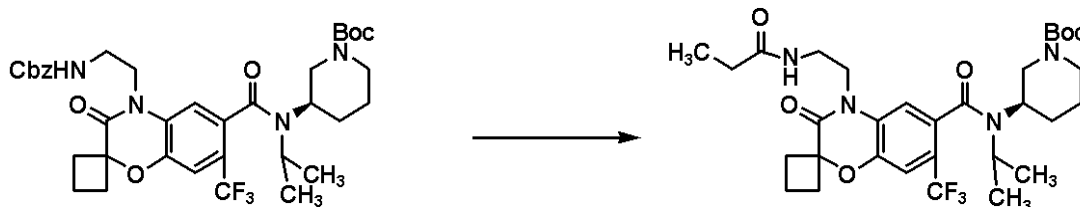
参考例294の化合物を用いて、参考例132の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 571 ($M^+ + 1$, 31%).

【0703】

参考例299

tert-ブチル (3R)-3-(イソプロピル{[3-オキソ-4-[2-(プロピオニルアミノ)エチル]-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロスピロ[1,4-ベンゾオキサジン-2,1'-シクロブタン]-6-イル]カルボニル}アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート

【化443】



30

40

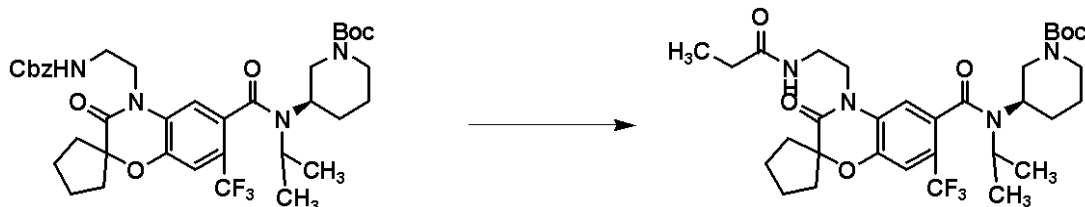
参考例295の化合物を用いて、参考例132の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 625 ($M^+ + 1$, 32%).

【0704】

参考例300

tert-ブチル (3R)-3-(イソプロピル{[3-オキソ-4-[2-(プロピオニルアミノ)エチル]-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロスピロ[1,4-ベンゾオキサジン-2,1'-シクロペンタン]-6-イル]カルボニル}アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 4 4 4】



参考例 2 9 6 の化合物を用いて、参考例 1 3 2 の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 639 (M^{+1} , 43%).

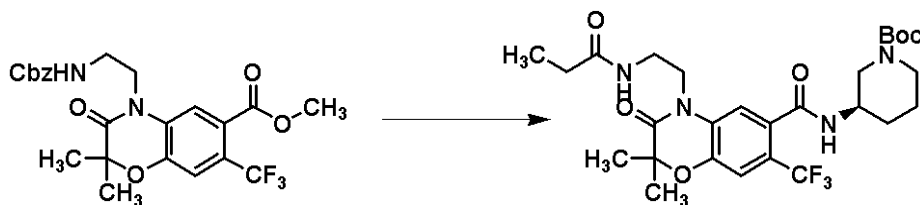
【 0 7 0 5】

10

参考例 3 0 1

t e r t -ブチル (3 R) - 3 - ({ [2 , 2 -ジメチル-3-オキソ-4-[2-(プロピオニルアミノ)エチル]-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2 H -1,4-ベンゾオキサジン-6-イル]カルボニル} アミノ) ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 4 4 5】



20

参考例 7 4 の化合物を用いて、参考例 5 および参考例 1 3 2 の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 571 (M^{+1} , 38%).

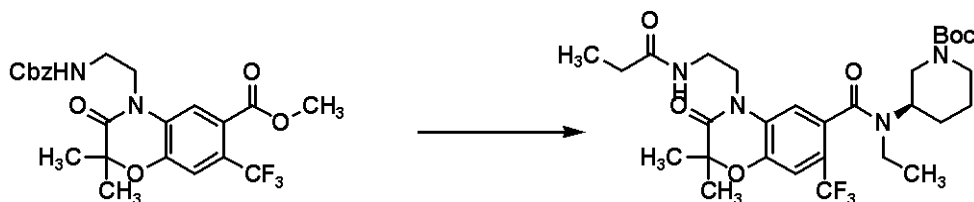
【 0 7 0 6】

参考例 3 0 2

t e r t -ブチル (3 R) - 3 - [{ [2 , 2 -ジメチル-3-オキソ-4-[2-(プロピオニルアミノ)エチル]-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2 H -1,4-ベンゾオキサジン-6-イル]カルボニル} (エチル)アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレート

30

【化 4 4 6】



参考例 7 4 の化合物を用いて、参考例 5 および参考例 1 3 2 の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 599 (M^{+1} , 38%).

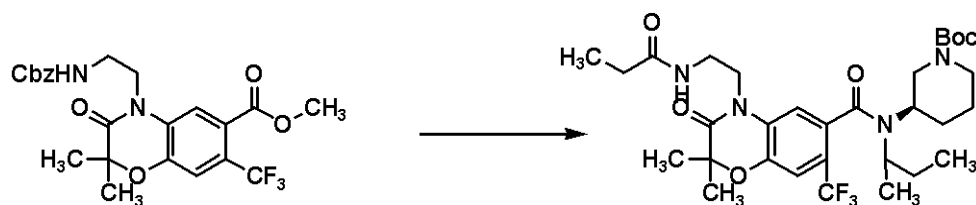
【 0 7 0 7】

参考例 3 0 3

t e r t -ブチル (3 R) - 3 - (s e c -ブチル { [2 , 2 -ジメチル-3-オキソ-4-[2-(プロピオニルアミノ)エチル]-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2 H -1,4-ベンゾオキサジン-6-イル]カルボニル} アミノ) ピペリジン-1-カルボキシレート

40

【化 4 4 7】



参考例 7 4 の化合物を用いて、参考例 5 および参考例 1 3 2 の合成法に従い表題の化合物を得た。

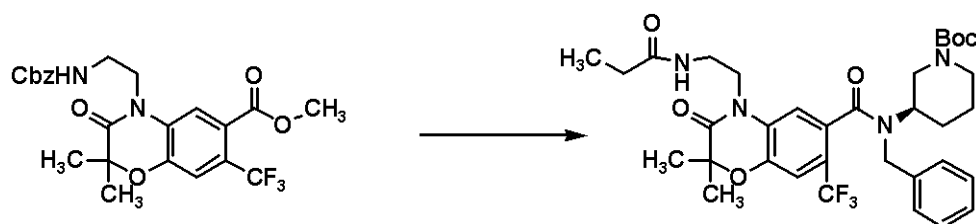
MS (ESI+) 627 ($M^{+}+1$, 40%).

【 0 7 0 8 】

参考例 3 0 4

tert-ブチル (3R)-3-(benzyl{[2,2-ジメチル-3-オキソ-4-[2-(プロピオニルアミノ)エチル]-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル]カルボニル}アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 4 4 8】



参考例 7 4 の化合物を用いて、参考例 5 および参考例 1 3 2 の合成法に従い表題の化合物を得た。

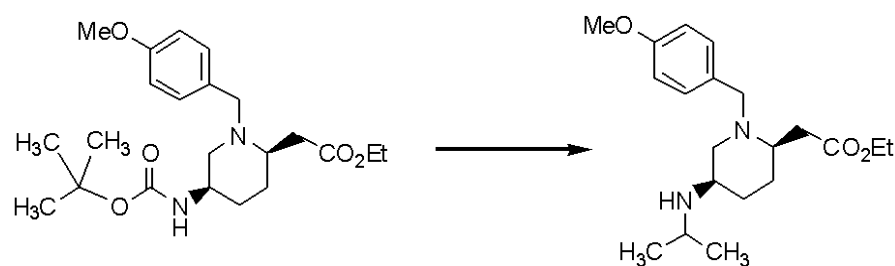
MS (ESI+) 661 ($M^{+}+1$, 31%).

【 0 7 0 9 】

参考例 3 0 5

エチル [(2R, 5R)-5-(isopropylamino)-1-(4-methoxybenzyl)ピペリジン-2-イル]アセテート

【化 4 4 9】



エチル [(2R, 5R)-5-(tert-butoxycarbonyl)アミノ]-1-(4-methoxybenzyl)ピペリジン-2-イル]アセテート (20.0 g) と 4N 塩酸-ジオキサン溶液 (200 ml) を混合し、室温にて 14 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣に希水酸化ナトリウム水溶液を注入し、pH 10 とした後クロロホルムにて分液抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去することにより、エチル [(2R, 5R)-5-アミノ-1-(4-methoxybenzyl)ピペリジン-2-イル]アセテート (16.3 g) を淡褐色油状物として得た。本化合物をクロロホルム (100 ml) に溶かし、アセトン (14.4 ml)、酢酸 (8.5 ml) およびモレキュラーシーブ 4 Å (16 g) を加え室温にて 1 時間攪拌した。本反応混合物にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (20.9 g) を添加し室温にて 14 時間攪拌した。本反応混合物に氷冷した希水酸化ナトリウム水溶液を添加し、不溶物を濾去した後、濾液をクロロホルムにて分液抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を

10

20

30

40

50

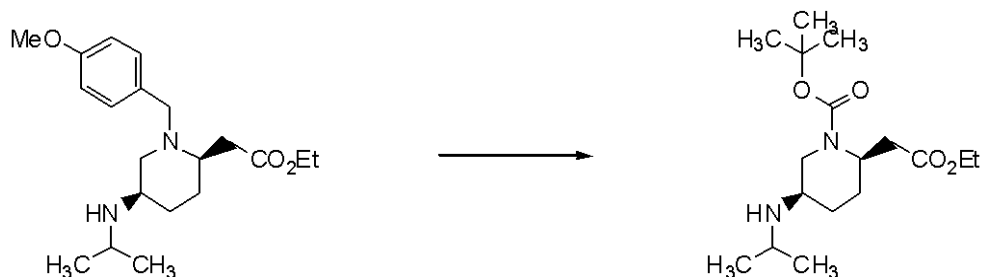
減圧下留去することにより、表題の化合物（16.2 g）を淡褐色油状物として得た。
MS (ESI+) 349(M⁺+1, 85%).

【0710】

参考例306

tert-ブチル (2R, 5R) - 2 - (2-エトキシ-2-オキソエチル) - 5 - (イソプロピルアミノ) ピペリジン-1-カルボキシレート

【化450】



10

エチル [(2R, 5R) 5 - (イソプロピルアミノ) - 1 - (4-メトキシベンジル) ピペリジン-2-イル] アセテート (10.0 g) のエタノール (200 mL) 溶液に Boc₂O (14.2 g) および 10% パラジウム炭素 (20 g) を添加し水素雰囲気下室温にて3時間攪拌した。Boc₂O (7.1 g) を追加した後、さらに3時間攪拌した。不溶物をろ過した後、濾液を減圧下濃縮し得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製することにより、表題の化合物 (6.4 g) を無色油状物として得た。

20

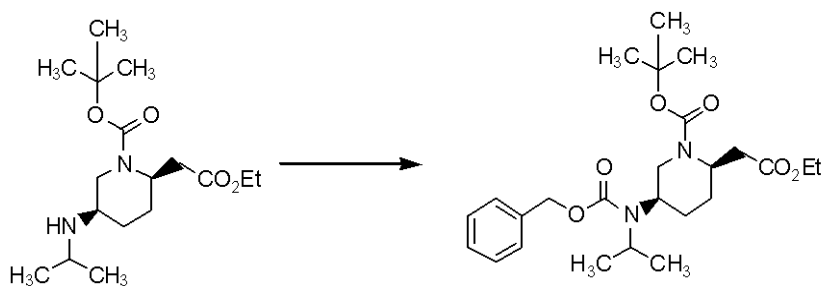
MS (ESI+) 329(M⁺+1, 40%).

【0711】

参考例307

tert-ブチル (2R, 5R) - 5 - [[(ベンジルオキシ) カルボニル] (イソプロピル) アミノ] - 2 - (2-エトキシ-2-オキソエチル) ピペリジン-1-カルボキシレート

【化451】



30

tert-ブチル (2R, 5R) - 2 - (2-エトキシ-2-オキソエチル) - 5 - (イソプロピルアミノ) ピペリジン-1-カルボキシレート (6.0 g) のジクロロメタン (200 mL) 溶液にジイソプロピルエチルアミン (19.1 mL) を添加し、氷冷下 Z-Cl (13.0 mL) を1時間かけて滴下した。室温にて1時間攪拌した後、反応液をクロロホルムで希釈し、氷冷した硫酸水素カリウム水溶液、飽和食塩水にて順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製することにより、表題の化合物 (8.9 g) を淡褐色油状物として得た。

40

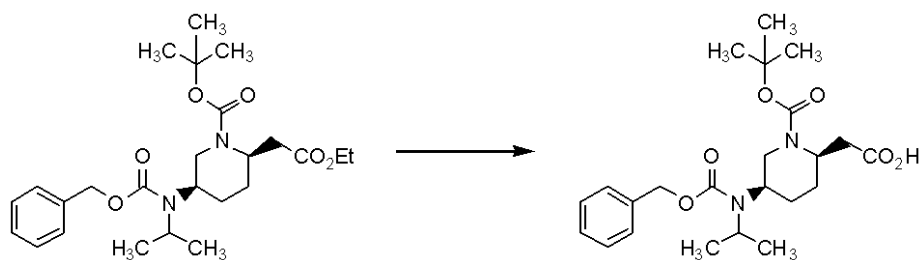
MS (ESI+) 463(M⁺+1, 50%).

【0712】

参考例308

[(2R, 5R) - 5 - [[(ベンジルオキシ) カルボニル] (イソプロピル) アミノ] - 1 - (tert-ブトキシカルボニル) ピペリジン-2-イル] 酢酸

【化 4 5 2】



t e r t -ブチル (2 R, 5 R) - 5 - [[(ベンジルオキシ) カルボニル] (イソプロピル) アミノ] - 2 - (2 - エトキシ - 2 - オキソエチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (8.5 g) のエタノール (100 mL) 溶液に 2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (50 mL) を添加し、50℃にて1時間攪拌した。反応液を氷冷した後、硫酸水素カリウム水溶液を添加し pH 3 とした。クロロホルムで分液抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去することにより、表題の化合物 (6.0 g) を無色固体として得た。

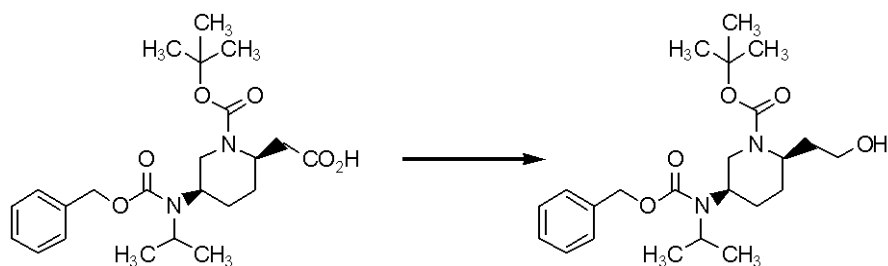
MS (ESI+) 435(M⁺+1, 7%).

【0 7 1 3】

参考例 3 0 9

t e r t -ブチル (2 R, 5 R) - 5 - [[(ベンジルオキシ) カルボニル] (イソプロピル) アミノ] - 2 - (ヒドロキシエチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【化 4 5 3】



[(2 R, 5 R) - 5 - [[(ベンジルオキシ) カルボニル] (イソプロピル) アミノ] - 1 - (t e r t -ブトキシカルボニル) ピペリジン - 2 - イル] 酢酸 (8.0 g) のテトラヒドロフラン (100 mL) 溶液にトリエチルアミン (7.7 mL) を添加し、氷冷下クロロ炭酸エチル (3.5 mL) を添加した。氷冷下1時間攪拌した後、不溶物を濾去した。濾液に氷冷下攪拌しながら、水素化ホウ素ナトリウム (3.5 g) の水 (30 mL) 溶液を滴下し、その後室温にて1時間攪拌した。氷冷下硫酸水素カリウム水溶液を添加し、酢酸エチルで分液抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製することにより、表題の化合物 (6.7 g) を無色油状物として得た。

MS (ESI+) 421(M⁺+1, 32%).

【0 7 1 4】

参考例 3 1 0

t e r t -ブチル (2 R, 5 R) - 5 - [[(ベンジルオキシ) カルボニル] (イソプロピル) アミノ] - 2 - (メトキシエチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

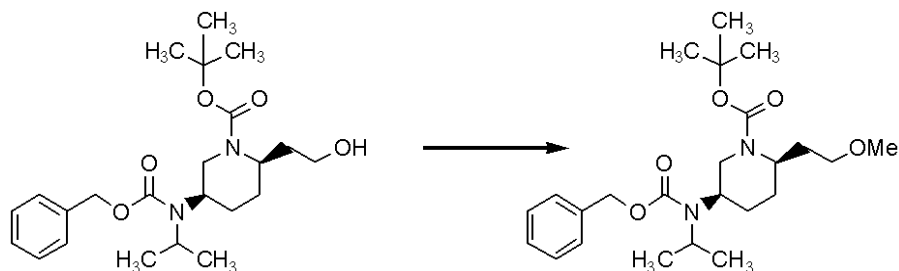
10

20

30

40

【化 4 5 4】



tert-ブチル (2R, 5R)-5-[[[(ベンジルオキシ)カルボニル](イソプロピル)アミノ]-2-(ヒドロキシエチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (2.10 g) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液にヨウ化メチル (1.42 g) を加え攪拌した。次いで氷冷下、55%水素化ナトリウム (300 mg) を加え、室温にて19時間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (5 mL) を加え、酢酸エチル (50 mL) で抽出後、有機層を水、飽和塩化ナトリウム水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過し、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 (展開溶媒：ヘキサン/酢酸エチル=4/1) で精製することで表題の化合物 (2.15 g) を得た。

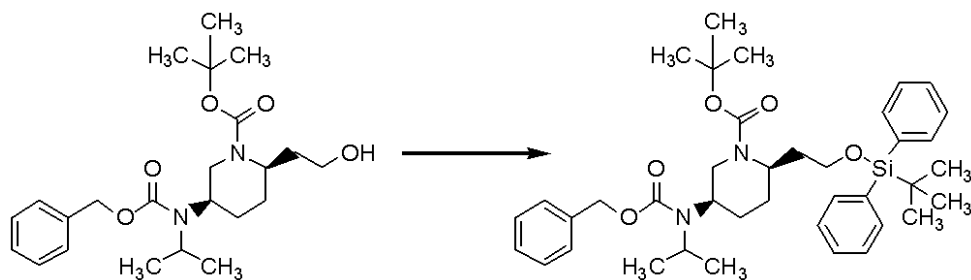
MS (ESI+) 435(M⁺+1, 100%).

【0715】

参考例 311

tert-ブチル (2R, 5R)-5-[[[(ベンジルオキシ)カルボニル](イソプロピル)アミノ]-2-(2-{[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ}エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 4 5 5】



tert-ブチル (2R, 5R)-5-[[[(ベンジルオキシ)カルボニル](イソプロピル)アミノ]-2-(2-{[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ}エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (2.93 g) の塩化メチレン (35 mL) 溶液に tert-ブチルジフェニルクロロシラン (2.30 g) とイミダゾール (569 mg) を加え、室温にて4時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) を加え、クロロホルム (100 mL) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過し、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 (展開溶媒：ヘキサン/酢酸エチル=12/1) で精製することで表題の化合物 (4.42 g) を得た。

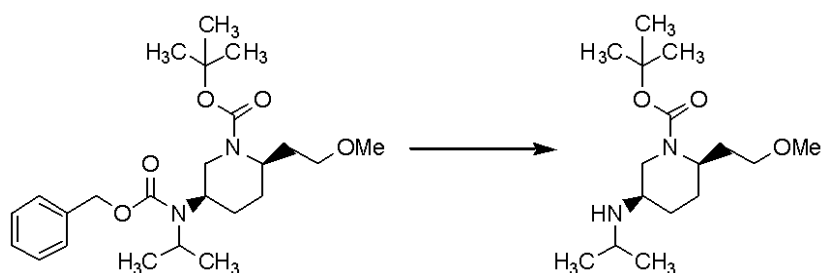
MS (ESI+) 659(M⁺+1, 100%).

【0716】

参考例 312

tert-ブチル (2R, 5R)-5-[[[(ベンジルオキシ)カルボニル](イソプロピル)アミノ]-2-(2-{[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ}エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 4 5 6】



tert-ブチル (2R, 5R)-5-[[(ベンジルオキシ) カルボニル] (イソプロピル) アミノ] -2-(メトキシエチル) ピペリジン-1-カルボキシレート (2.15 g) のメタノール溶液 (25 ml) に 10% パラジウム炭素 (1.05 g) を添加し水素雰囲気下室温にて 3 時間攪拌した。不溶物をろ過した後、濾液を減圧下濃縮することにより、表題の化合物 (1.35 g) を淡黄色油状物として得た。

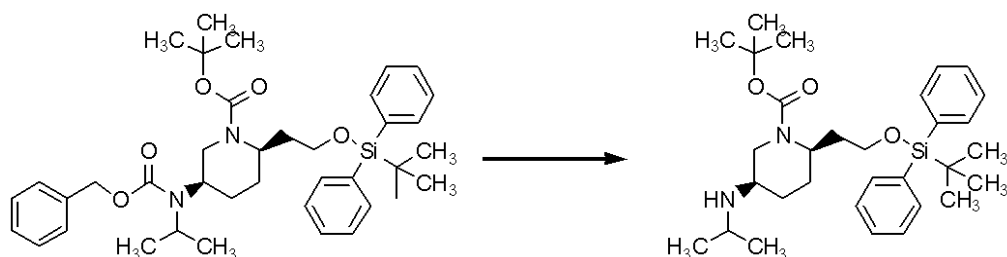
MS (ESI+) 301(M⁺+1, 100%).

【0717】

参考例 313

tert-ブチル (2R, 5R)-2-(2-{ [tert-ブチル (ジフェニル) シリル] オキシ} エチル) -5-(イソプロピルアミノ) ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 4 5 7】



参考例 311 の化合物を用いて、参考例 312 の合成法に従い表題の化合物を得た。

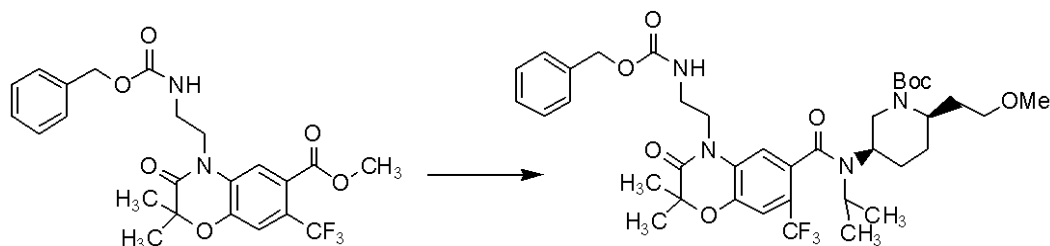
MS (ESI+) 525(M⁺+1, 100%).

【0718】

参考例 314

tert-ブチル (2R, 5R)-5-[[{ [4-(2-{ [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ} エチル) -2,2-ジメチル-3-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル] カルボニル} (イソプロピルアミノ) -2-(2-メトキシエチル) -ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 4 5 8】



参考例 74 の化合物を用いて、参考例 5 の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 749(M⁺+1, 100%).

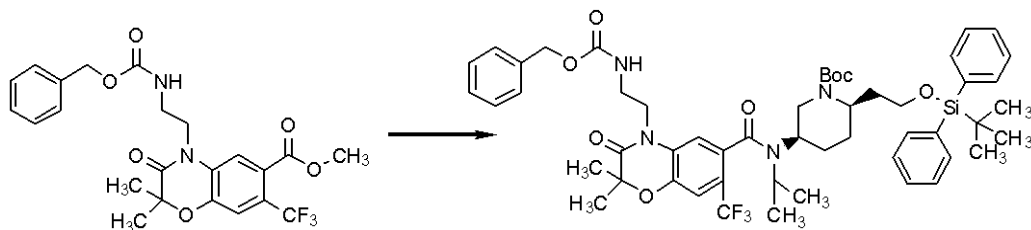
【0719】

参考例 315

tert-ブチル (2R, 5R)-5-[[{ [4-(2-{ [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ} エチル) -2,2-ジメチル-3-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル] カルボニル} (イソプロピルアミノ) -2-(2-メトキシエチル) -ピペリジン-1-カルボキシレート

)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-6-イル] カルボニル} (イソプロピルアミノ)-2-(2-{[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ}エチル)-ピペリジン-1-カルボキシレート

【化459】



10

参考例74の化合物を用いて、参考例5の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 974(M⁺+1, 100%).

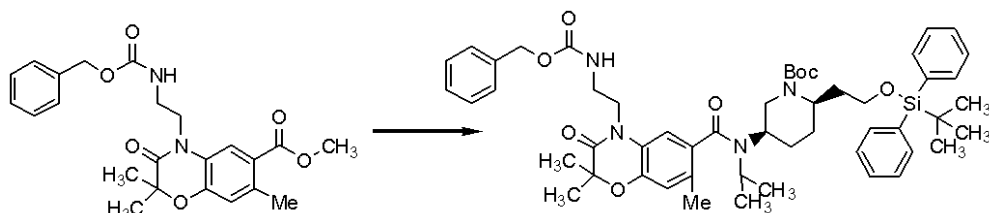
【0720】

参考例316

tert-ブチル (2R, 5R)-5-[{[4-(2-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}エチル)-2, 2, 7-トリメチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-6-イル]カルボニル} (イソプロピルアミノ)-2-(2-{[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ}エチル)-ピペリジン-1-カルボキシレート

20

【化460】



参考例73の化合物を用いて、参考例5の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 920(M⁺+1, 61%).

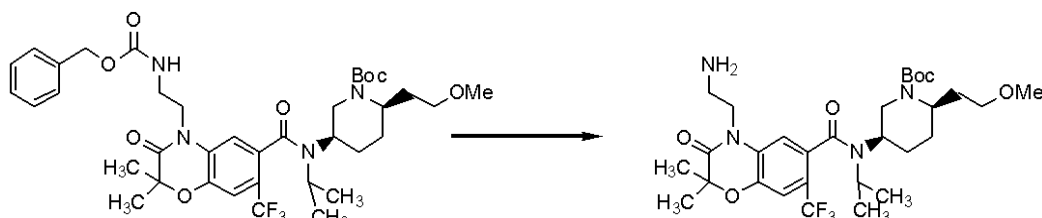
【0721】

30

参考例317

tert-ブチル (2R, 5R)-5-[{[4-(2-アミノエチル)-2, 2-ジメチル-3-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-6-イル]カルボニル} (イソプロピルアミノ)-2-(2-メトキシエチル)-ピペリジン-1-カルボキシレート

【化461】



40

参考例314の化合物を用いて、参考例139の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 615(M⁺+1, 100%).

【0722】

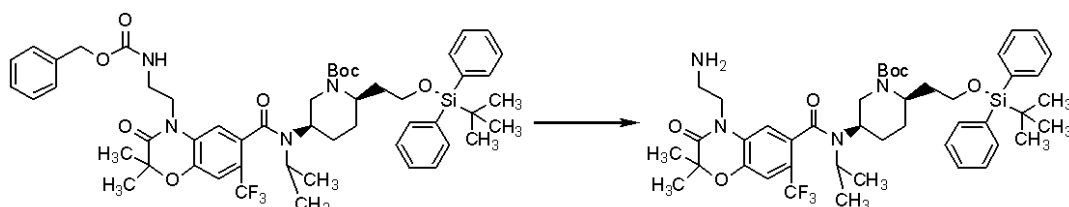
参考例318

tert-ブチル (2R, 5R)-5-[{[4-(2-アミノエチル)-2, 2-ジメチル-3-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-6-イル]カルボニル} (イソプロピルアミノ)-2-(2-{[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ}エチル)-ピペリジン-1-カルボキシ

50

レート

【化 4 6 2】



参考例 3 1 5 の化合物を用いて、参考例 1 3 9 の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 840($M^+ + 1$, 100%).

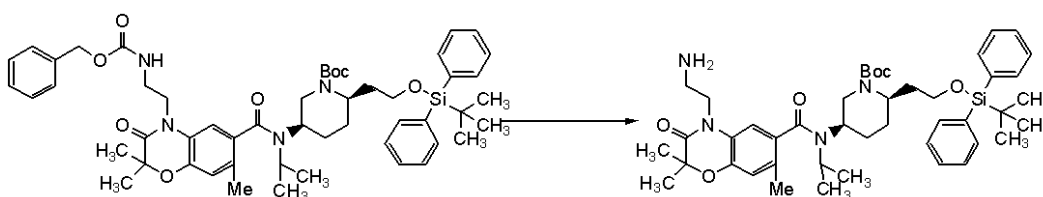
10

【0 7 2 3】

参考例 3 1 9

tert-ブチル (2R, 5R) - 5 - [{ [(4 - (2-アミノエチル) - 2, 2, 7-トリメチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-6-イル) カルボニル] (イソプロピルアミノ) - 2 - (2 - { [tert-ブチル (ジフェニル) シリル] オキシ} エチル) - ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 4 6 3】



20

参考例 3 1 6 の化合物を用いて、参考例 1 3 9 の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 786($M^+ + 1$, 100%).

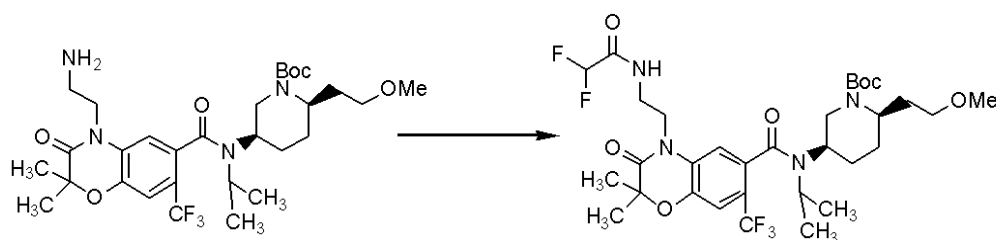
【0 7 2 4】

参考例 3 2 0

tert-ブチル (2R, 5R) - 5 - [{ [4 - {2 - [(ジフルオロアセチル) アミノ] エチル} - 2, 2-ジメチル-3-オキソ-7- (トリフルオロメチル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-6-イル] カルボニル] (イソプロピルアミノ) - 2 - (2-メトキシエチル) - ピペリジン-1-カルボキシレート

30

【化 4 6 4】



参考例 3 1 7 の化合物を用いて、参考例 1 2 0 の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 693($M^+ + 1$, 100%).

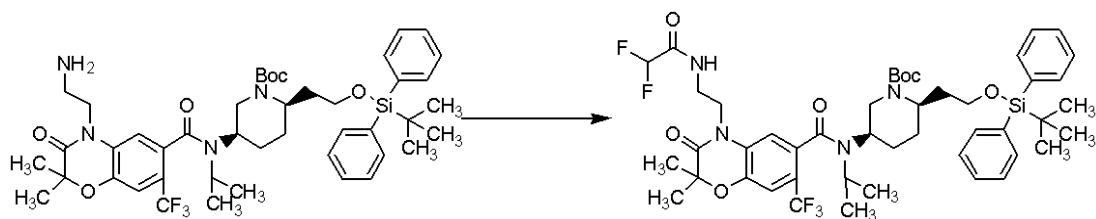
40

【0 7 2 5】

参考例 3 2 1

tert-ブチル (2R, 5R) - 2 - (2 - { [tert-ブチル (ジフェニル) シリル] オキシ} エチル) - 5 - [{ [4 - {2 - [(ジフルオロアセチル) アミノ] エチル} - 2, 2-ジメチル-3-オキソ-7- (トリフルオロメチル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-6-イル] カルボニル] (イソプロピルアミノ) - ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 4 6 5】



参考例 3 1 8 の化合物を用いて、参考例 1 2 0 の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 918(M⁺+1, 68%).

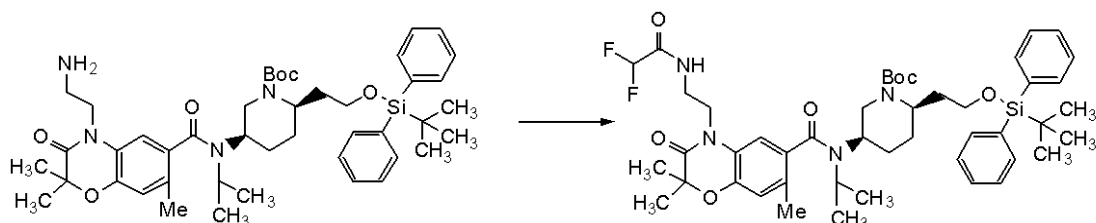
【0 7 2 6】

10

参考例 3 2 2

t e r t -ブチル (2 R, 5 R) - 2 - (2 - { [t e r t -ブチル (ジフェニル) シリル] オキシ} エチル) - 5 - [[(4 - {2 - [(ジフルオロアセチル) アミノ] エチル} - 2, 2, 7 - トリメチル - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 6 - イル) カルボニル] (イソプロピル) アミノ] ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【化 4 6 6】



20

参考例 3 1 9 の化合物を用いて、参考例 1 2 0 の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 864(M⁺+1, 43%).

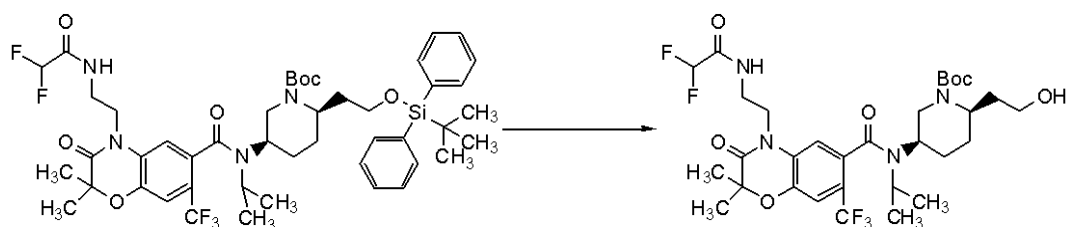
【0 7 2 7】

参考例 3 2 3

t e r t -ブチル (2 R, 5 R) - 5 - [{ [4 - {2 - [(ジフルオロアセチル) アミノ] エチル} - 2, 2 - ジメチル - 3 - オキソ - 7 - (トリフルオロメチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 6 - イル] カルボニル} (イソプロピル) アミノ] - 2 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

30

【化 4 6 7】



t e r t -ブチル (2 R, 5 R) - 2 - (2 - { [t e r t -ブチル (ジフェニル) シリル] オキシ} エチル) - 5 - [{ [4 - {2 - [(ジフルオロアセチル) アミノ] エチル} - 2, 2 - ジメチル - 3 - オキソ - 7 - (トリフルオロメチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 6 - イル] カルボニル} (イソプロピル) アミノ] - ピペリジン - 1 - カルボキシレート (1. 48 g) のテトラヒドロフラン溶液 (10 ml) に 1 N テトラブチルアンモニウムフルオリドのテトラヒドロフラン溶液 (3. 55 ml) を加え室温にて 2 時間攪拌した。飽和塩化ナトリウム水溶液 (5 ml) を加え、酢酸エチル (50 ml) で抽出後、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過し、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 (展開溶媒: ヘキサン/アセトン = 2/1) で精製することで表題の化合物 (1. 1 g) を得た。

40

MS (ESI+) 679(M⁺+1, 100%).

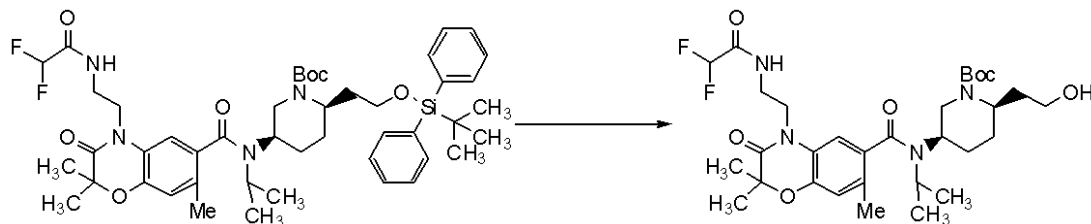
【0 7 2 8】

50

参考例 3 2 4

tert-ブチル (2*R*, 5*R*)-5-[[(4-{2-[(ジフルオロアセチル)アミノ]エチル}-2,2,7-トリメチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2*H*-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル)カルボニル](イソプロピル)アミノ]-2-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 4 6 8】



10

参考例 3 2 2 の化合物を用いて、参考例 3 2 3 の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 626(M^+ +1, 48%).

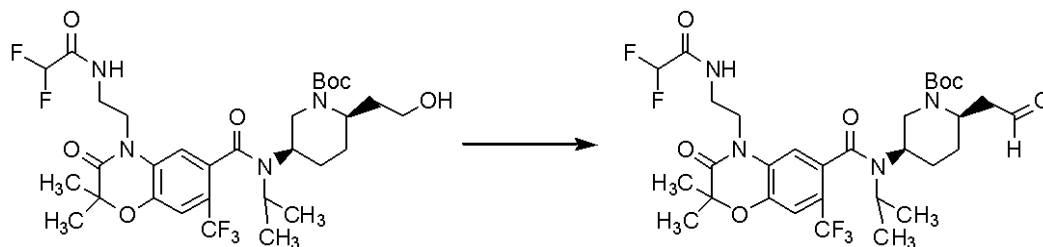
【0 7 2 9】

参考例 3 2 5

tert-ブチル (2*R*, 5*R*)-5-[{[4-{2-[(ジフルオロアセチル)アミノ]エチル}-2,2-ジメチル-3-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2*H*-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル]カルボニル}(イソプロピル)アミノ]-2-(2-オキソエチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

20

【化 4 6 9】



窒素雰囲気下、*tert*-ブチル (2*R*, 5*R*)-5-[{[4-{2-[(ジフルオロアセチル)アミノ]エチル}-2,2-ジメチル-3-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2*H*-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル]カルボニル}(イソプロピル)アミノ]-2-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (1.1 g) の塩化メチレン-アセトニトリル溶液 (5 ml, 5 ml) に *N*-メチルモルホリンオキサイド (283 mg)、モレキュラーシーブ 4 Å (750 mg) を加え室温にてしばらく攪拌した。次いでテトラプロピルアンモニウムパールテニウム (56 mg) を加え、室温にて 3 時間攪拌後、不溶物を濾別し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/アセトン = 2/1) で精製することで表題の化合物 (757 mg) を得た。

30

MS (ESI+) 677(M^+ +1, 100%).

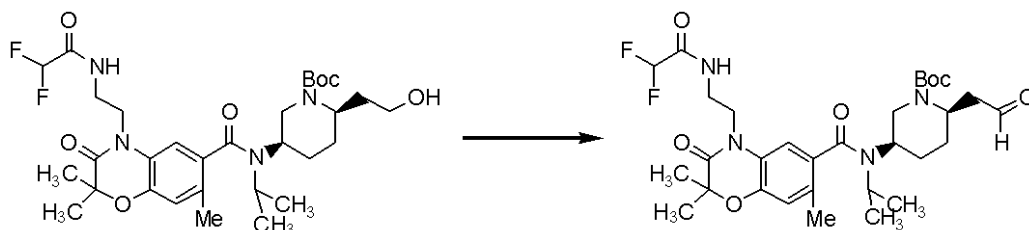
【0 7 3 0】

40

参考例 3 2 6

tert-ブチル (2*R*, 5*R*)-5-[[(4-{2-[(ジフルオロアセチル)アミノ]エチル}-2,2,7-トリメチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2*H*-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル)カルボニル](イソプロピル)アミノ]-2-(2-オキソエチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 4 7 0】



参考例 3 2 4 の化合物を用いて、参考例 3 2 5 の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 624(M⁺+1, 11%).

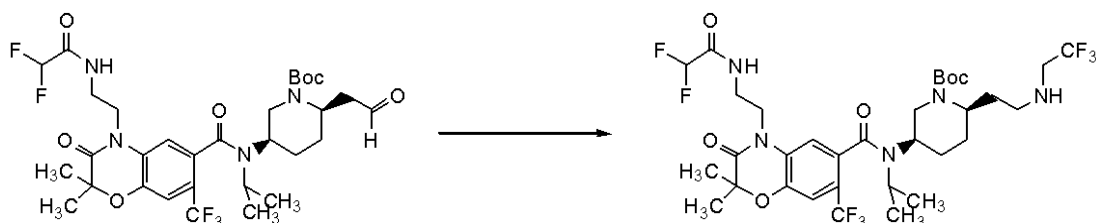
10

【0 7 3 1】

参考例 3 2 7

t e r t -ブチル (2 R, 5 R) - 5 - [{ [4 - { 2 - [(ジフルオロアセチル) アミノ] エチル } - 2, 2 - ジメチル - 3 - オキソ - 7 - (トリフルオロメチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 6 - イル] カルボニル } (イソプロピル) アミノ] - 2 - { 2 - [(2, 2, 2 - トリフルオロエチル) アミノ] エチル } ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【化 4 7 1】



20

t e r t -ブチル (2 R, 5 R) - 5 - [{ [4 - { 2 - [(ジフルオロアセチル) アミノ] エチル } - 2, 2 - ジメチル - 3 - オキソ - 7 - (トリフルオロメチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 6 - イル] カルボニル } (イソプロピル) アミノ] - 2 - (2 - オキソエチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (3 7 7 m g) のエタノール溶液 (3 m l) に 2, 2, 2 - トリフルオロエチルアミン塩酸塩 (2 2 7 m g)、酢酸 (1 2 8 μ l)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (3 6 7 m g) を加え、室温にて 1 9 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2 m l) を加え、酢酸エチル (5 0 m l) にて抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過し、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 (展開溶媒: クロロホルム / メタノール = 9 9 / 1) で精製することで表題の化合物 (4 2 5 m g) を得た。

30

MS (ESI+) 761(M⁺+1, 100%).

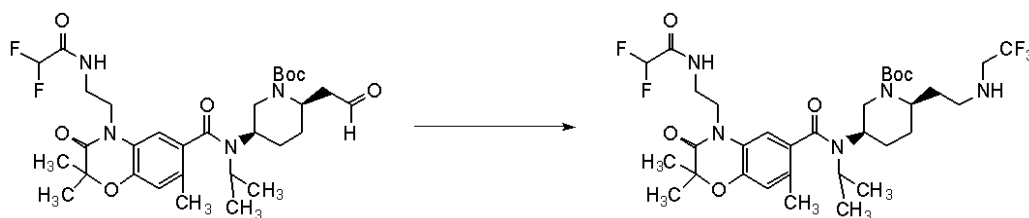
【0 7 3 2】

参考例 3 2 8

t e r t -ブチル (2 R, 5 R) - 5 - [[(4 - { 2 - [(ジフルオロアセチル) アミノ] エチル } - 2, 2, 7 - トリメチル - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 6 - イル) カルボニル] (イソプロピル) アミノ] - 2 - { 2 - [(2, 2, 2 - トリフルオロエチル) アミノ] エチル } ピペリジン - 1 - カルボキシレート

40

【化 4 7 2】



50

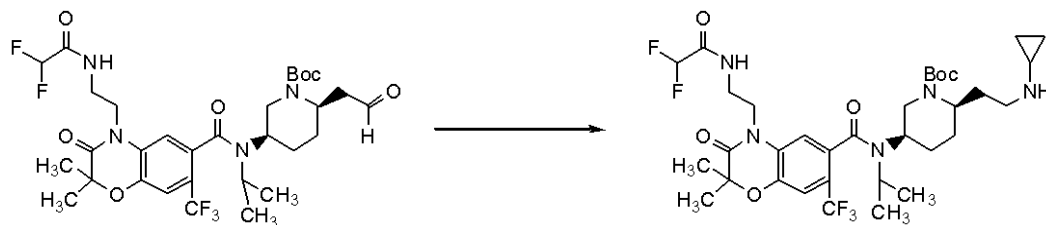
参考例 3 2 6 の化合物を用いて、参考例 3 2 7 の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 707(M⁺+1, 100%).

【0733】

参考例 3 2 9

tert-ブチル (2R, 5R) - 2 - [2 - (シクロプロピルアミノ) エチル] - 5 -
- [{ [4 - {2 - [(ジフルオロアセチル) アミノ] エチル} - 2, 2 - ジメチル - 3
- オキソ - 7 - (トリフルオロメチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 4 - ベンゾオキサジ
ン - 6 - イル] カルボニル} (イソプロピル) アミノ] ピペリジン - 1 - カルボキシ
レート

【化 4 7 3】



10

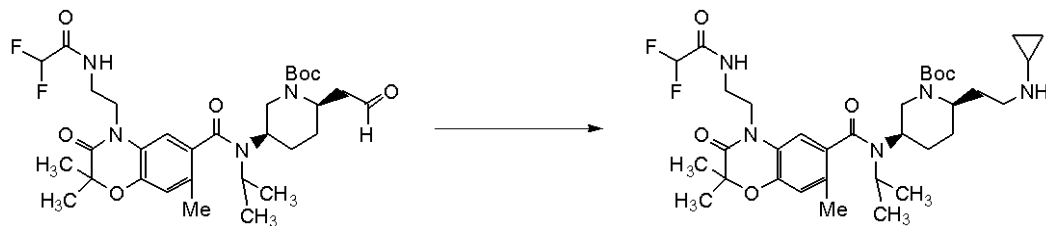
参考例 3 2 5 の化合物を用いて、参考例 3 2 7 の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 719(M⁺+1, 100%).

【0734】

参考例 3 3 0

tert-ブチル (2R, 5R) - 2 - [2 - (シクロプロピルアミノ) エチル] - 5 -
- [{ [4 - {2 - [(ジフルオロアセチル) アミノ] エチル} - 2, 2, 7 - トリメチ
ル - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 4 - ベンゾオキサジ - 6 - イル) カル
ボニル] (イソプロピル) アミノ] ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【化 4 7 4】



20

30

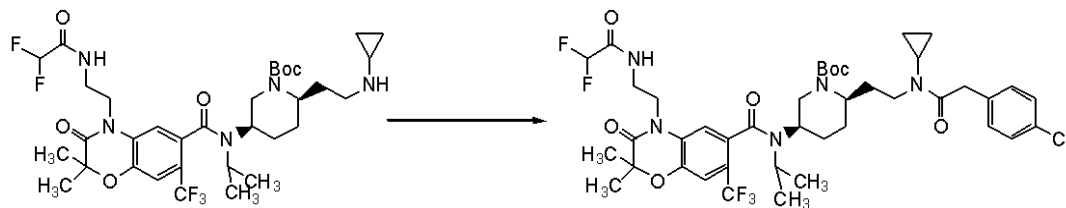
参考例 3 2 6 の化合物を用いて、参考例 3 2 7 の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 665(M⁺+1, 100%).

【0735】

参考例 3 3 1

tert-ブチル (2R, 5R) - 2 - {2 - [[(4 - クロロフェニル) アセチル]
(シクロプロピル) アミノ] エチル} - 5 - [{ [4 - {2 - [(ジフルオロアセチル)
アミノ] エチル} - 2, 2 - ジメチル - 3 - オキソ - 7 - (トリフルオロメチル) - 3,
4 - ジヒドロ - 2H - 1, 4 - ベンゾオキサジ - 6 - イル) カルボニル] (イソプロピ
ル) アミノ] ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【化 4 7 5】



40

tert-ブチル (2R, 5R) - 2 - [2 - (シクロプロピルアミノ) エチル] - 5 -
- [{ [4 - {2 - [(ジフルオロアセチル) アミノ] エチル} - 2, 2 - ジメチル - 3
- オキソ - 7 - (トリフルオロメチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 4 - ベンゾ

50

キサジン-6-イル]カルボニル} (イソプロピル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート (86 mg) のN,N-ジメチルホルムアミド溶液 (1 ml) に、4-クロロフェニル酢酸 (22 mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (34 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物 (24 mg)、トリエチルアミン (50 μ l) を加え、室温で終夜撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチル (50 ml) にて抽出後、有機層を水、飽和塩化ナトリウム水で洗浄後した。次いで硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過し、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 (展開溶媒: ヘキサン/アセトン = 2/1) で精製することで表題の化合物 (90 mg) を得た。

MS (ESI+) 870(M^+ +1, 100%).

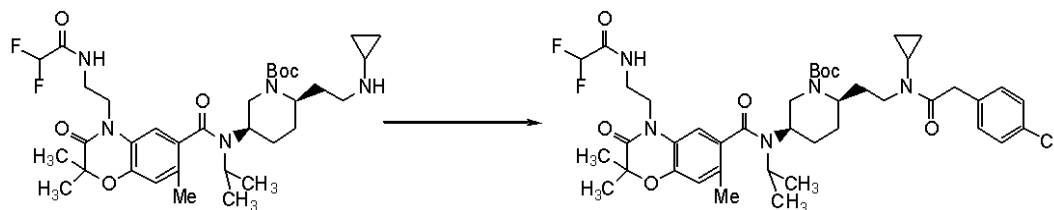
10

【0736】

参考例 332

tert-ブチル (2R, 5R)-2-{2-[[(4-クロロフェニル) アセチル] (シクロプロピル) アミノ] エチル}-5-[[(4-{2-[(ジフルオロアセチル) アミノ] エチル}-2,2,7-トリメチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾキサジン-6-イル) カルボニル] (イソプロピル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレート

【化476】



20

参考例 330 の化合物を用いて、参考例 331 の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 817(M^+ +2, 42%).

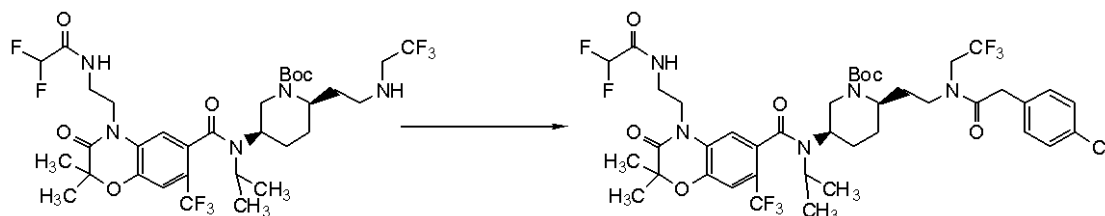
【0737】

参考例 333

tert-ブチル (2R, 5R)-2-{2-[[(4-クロロフェニル) アセチル] (2,2,2-トリフルオロエチル) アミノ] エチル}-5-[[(4-{2-[(ジフルオロアセチル) アミノ] エチル}-2,2-ジメチル-3-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾキサジン-6-イル) カルボニル} (イソプロピル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレート

30

【化477】



40

参考例 327 の化合物を用いて、参考例 331 の合成法に従い表題の化合物を得た。

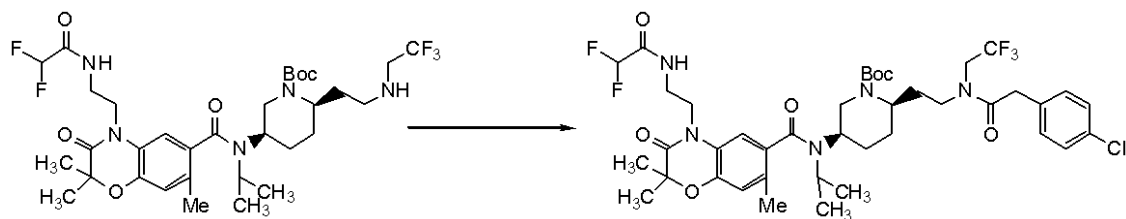
MS (ESI+) 913(M^+ +1, 50%).

【0738】

参考例 334

tert-ブチル (2R, 5R)-2-{2-[[(4-クロロフェニル) アセチル] (2,2,2-トリフルオロエチル) アミノ] エチル}-5-[[(4-{2-[(ジフルオロアセチル) アミノ] エチル}-2,2,7-トリメチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾキサジン-6-イル) カルボニル] (イソプロピル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 4 7 8】



参考例 3 2 8 の化合物を用いて、参考例 3 3 1 の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 859(M⁺+2, 11%).

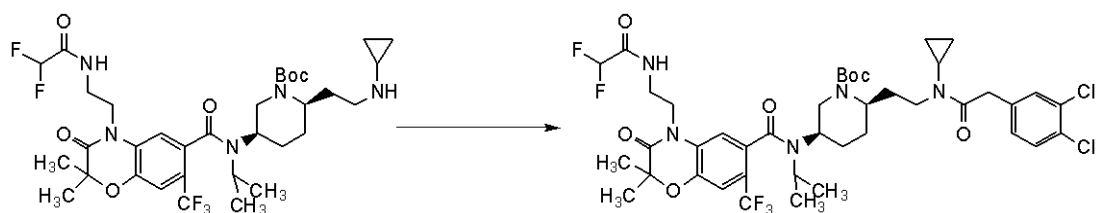
【 0 7 3 9】

10

参考例 3 3 5

t e r t -ブチル (2 R, 5 R) - 2 - (2 - {シクロプロピル [(3, 4-ジクロロフェニル) アセチル] アミノ} エチル) - 5 - [{ [4 - {2 - [(ジフルオロアセチル) アミノ] エチル} - 2, 2-ジメチル-3-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-3, 4-ジヒドロ-2 H-1, 4-ベンゾオキサジン-6-イル] カルボニル} (イソプロピル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 4 7 9】



20

参考例 3 2 9 の化合物を用いて、参考例 3 3 1 の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 904(M⁺+1, 100%).

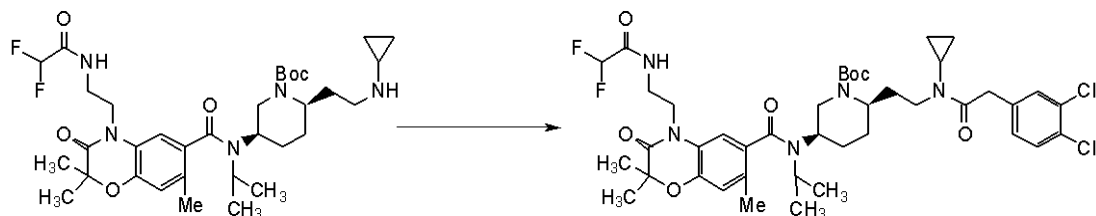
【 0 7 4 0】

参考例 3 3 6

t e r t -ブチル (2 R, 5 R) - 2 - (2 - {シクロプロピル [(3, 4-ジクロロフェニル) アセチル] アミノ} エチル) - 5 - [[(4 - {2 - [(ジフルオロアセチル) アミノ] エチル} - 2, 2, 7-トリメチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2 H-1, 4-ベンゾオキサジン-6-イル) カルボニル] (イソプロピル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレート

30

【化 4 8 0】



参考例 3 3 0 の化合物を用いて、参考例 3 3 1 の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 851(M⁺+2, 22%).

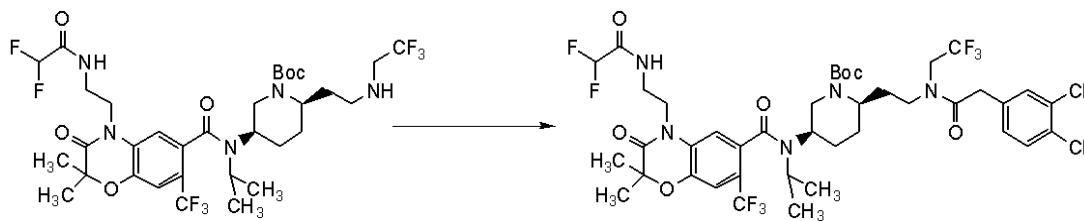
40

【 0 7 4 1】

参考例 3 3 7

t e r t -ブチル (2 R, 5 R) - 2 - {2 - [[(3, 4-ジクロロフェニル) アセチル] (2, 2, 2-トリフルオロエチル) アミノ] エチル} - 5 - [{ [4 - {2 - [(ジフルオロアセチル) アミノ] エチル} - 2, 2-ジメチル-3-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-3, 4-ジヒドロ-2 H-1, 4-ベンゾオキサジン-6-イル] カルボニル} (イソプロピル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 4 8 1】



参考例 3 2 7 の化合物を用いて、参考例 3 3 1 の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 946(M⁺+1, 100%).

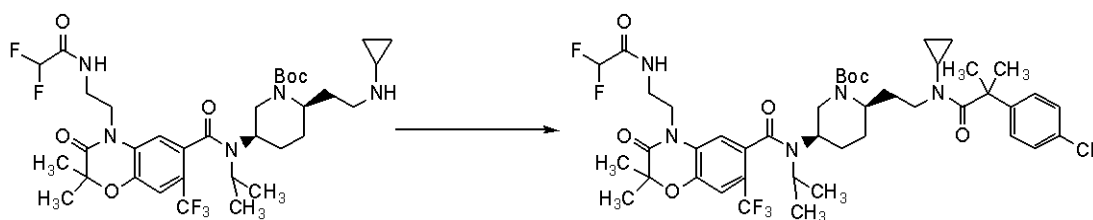
【0 7 4 2】

10

参考例 3 3 8

t e r t -ブチル (2 R, 5 R) - 2 - { 2 - [[2 - (4 - クロロフェニル) - 2 - メチルプロパノイル] (シクロプロピル) アミノ] エチル } - 5 - [{ [4 - { 2 - [(ジフルオロアセチル) アミノ] エチル } - 2, 2 - ジメチル - 3 - オキソ - 7 - (トリフルオロメチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 6 - イル] カルボニル } (イソプロピル) アミノ] ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【化 4 8 2】



20

参考例 3 2 9 の化合物を用いて、参考例 3 3 1 の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 898(M⁺+1, 100%).

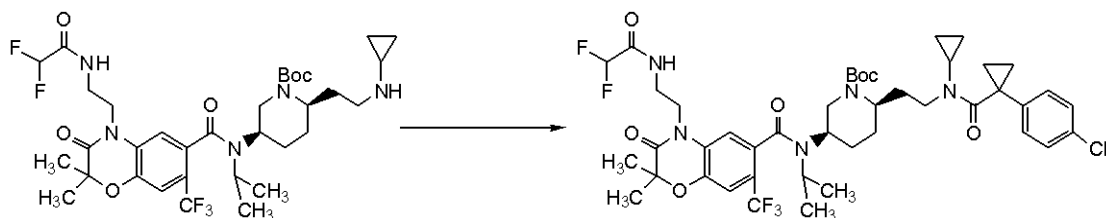
【0 7 4 3】

参考例 3 3 9

t e r t -ブチル (2 R, 5 R) - 2 - { 2 - [{ [1 - (4 - クロロフェニル) シクロプロピル] カルボニル } (シクロプロピル) アミノ] エチル } - 5 - [{ [4 - { 2 - [(ジフルオロアセチル) アミノ] エチル } - 2, 2 - ジメチル - 3 - オキソ - 7 - (トリフルオロメチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 6 - イル] カルボニル } (イソプロピル) アミノ] ピペリジン - 1 - カルボキシレート

30

【化 4 8 3】



参考例 3 2 9 の化合物を用いて、参考例 3 3 1 の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 896(M⁺+1, 100%).

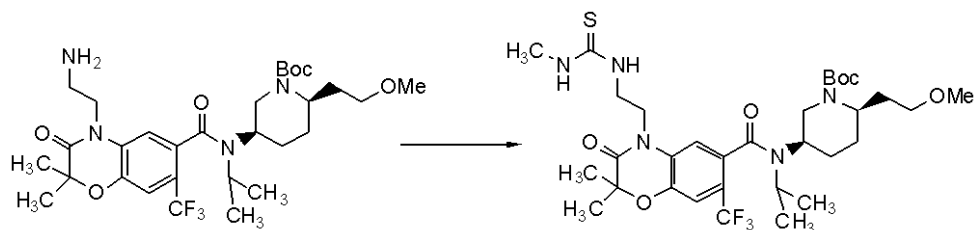
40

【0 7 4 4】

参考例 3 4 0

t e r t -ブチル (2 R, 5 R) - 5 - [{ [2, 2 - ジメチル - 4 - (2 - { [(メチルアミノ) カルボノチオイル] アミノ } エチル) - 3 - オキソ - 7 - (トリフルオロメチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 6 - イル] カルボニル } (イソプロピル) アミノ] - 2 - (2 - メトキシエチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【化 4 8 4】



氷冷下、*tert*-ブチル (2*R*, 5*R*)-5-[{ [4-(2-アミノエチル)-2, 2-ジメチル-3-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-3, 4-ジヒドロ-2*H*-1, 4-ベンゾオキサジン-6-イル] カルボニル} (イソプロピルアミノ)-2-(2-メトキシエチル)-ピペリジン-1-カルボキシレート (246 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (3 ml) にトリエチルアミン (169 μ l)、チオホスゲン (32 μ l) を加え、1時間攪拌した。次いで、室温にて40%メチルアミン水溶液 (200 μ l) を加え、終夜攪拌した。水を加えた後、酢酸エチル (50 ml) で抽出し、有機層を水、飽和塩化ナトリウム水で洗浄後した。次いで硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過し、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 (展開溶媒：ヘキサン/アセトン = 2/1) で精製することで表題の化合物 (90 mg) を得た。

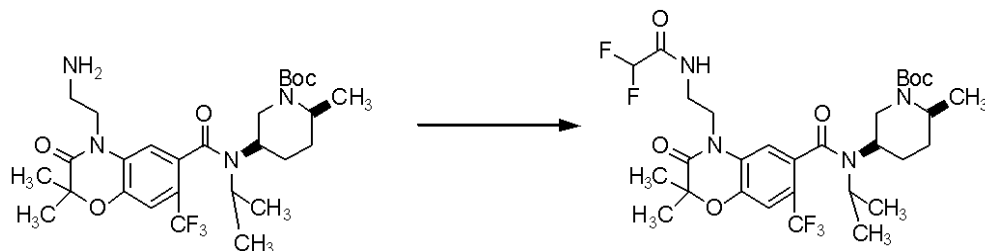
MS (ESI+) 688(M^+ +1, 100%).

【0745】

参考例 341

(*rac*)-*tert*-ブチル (2*S*, 5*R*)-5-[{ [4-{2-[(ジフルオロアセチル) アミノ] エチル} -2, 2-ジメチル-3-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-3, 4-ジヒドロ-2*H*-1, 4-ベンゾオキサジン-6-イル] カルボニル} (イソプロピル) アミノ]-2-メチルピペリジン-1-カルボキシレート

【化 4 8 5】



参考例 343 の化合物を用いて、参考例 120 の合成法に従い表題の化合物を得た。

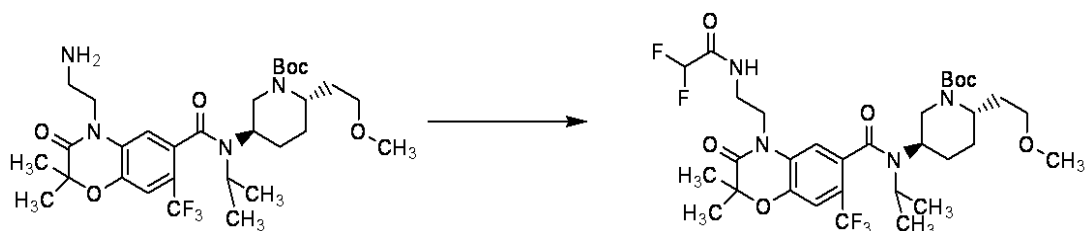
MS (ESI+) 649 (M^+ +1, 29%).

【0746】

参考例 342

tert-ブチル (2*S*, 5*R*)-5-[{ [4-{2-[(ジフルオロアセチル) アミノ] エチル} -2, 2-ジメチル-3-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-3, 4-ジヒドロ-2*H*-1, 4-ベンゾオキサジン-6-イル] カルボニル} (イソプロピル) アミノ]-2-(2-メトキシエチル) ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 4 8 6】



参考例 344 の化合物を用いて、参考例 120 の合成法に従い表題の化合物を得た。

10

20

30

40

50

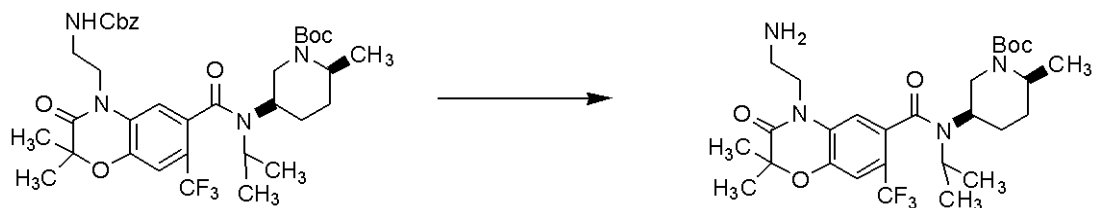
MS (ESI+) 693 ($M^+ + 1$, 11%).

【0747】

参考例 343

(rac)-tert-ブチル (2S, 5R)-5-[{[4-(2-アミノエチル)-2, 2-ジメチル-3-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-6-イル]カルボニル} (イソプロピル) アミノ]-2-メチルピペリジン-1-カルボキシレート

【化487】



10

参考例 345 の化合物を用いて、参考例 139 の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 571 ($M^+ + 1$, 77%).

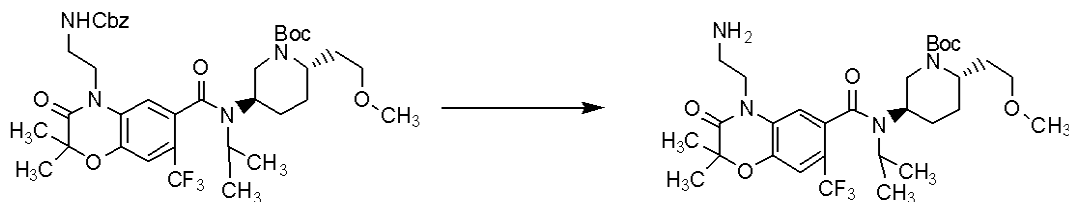
【0748】

参考例 344

tert-ブチル (2S, 5R)-5-[{[4-(2-アミノエチル)-2, 2-ジメチル-3-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-6-イル]カルボニル} (イソプロピル) アミノ]-2-(2-メトキシエチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

20

【化488】



参考例 346 の化合物を用いて、参考例 139 の合成法に従い表題の化合物を得た。

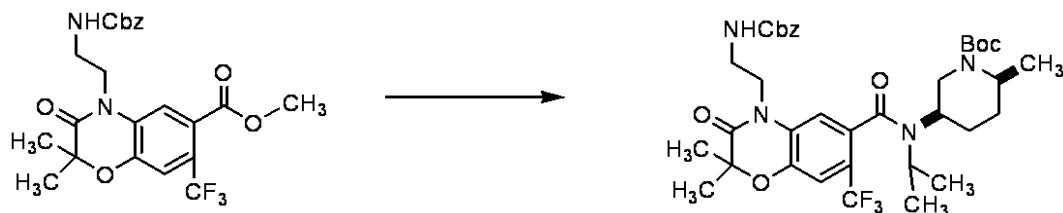
MS (ESI+) 615 ($M^+ + 1$, 27%).

【0749】

参考例 345

(rac)-tert-ブチル (2S, 5R)-5-[{[4-(2-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}エチル)-2, 2-ジメチル-3-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-6-イル]カルボニル} (イソプロピル) アミノ]-2-メチルピペリジン-1-カルボキシレート

【化489】



40

参考例 74 の化合物を用いて、参考例 5 の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 705 ($M^+ + 1$, 31%).

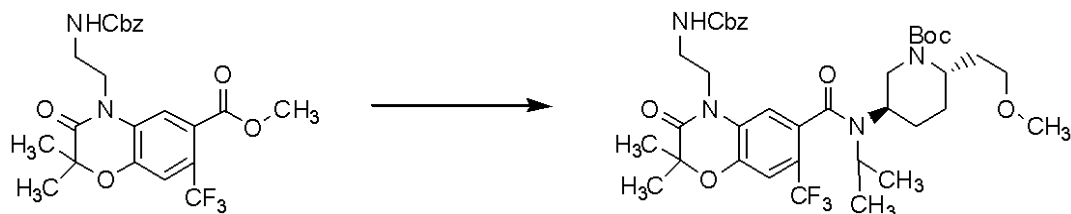
【0750】

参考例 346

tert-ブチル (2S, 5R)-5-[{[4-(2-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}エチル)-2, 2-ジメチル-3-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-6-イル]カルボニル} (イソプロピル) アミノ]-2-(2-メトキシエチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

50

)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-6-イル]カルボニル} (イソプロピル)アミノ]-2-(2-メトキシエチル)ピペリジン-1-カルボキシレート
【化490】



参考例74の化合物を用いて、参考例5の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 749 ($M^+ + 1$, 10%).

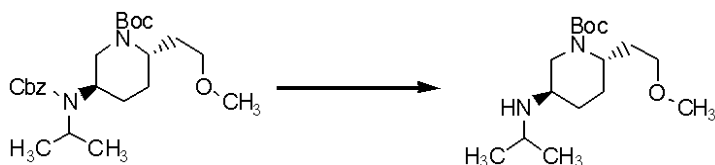
10

【0751】

参考例347

tert-ブチル (2S, 5R)-5-[(イソプロピルアミノ)-2-(2-メトキシエチル)ピペリジン-1-カルボキシレート]

【化491】



20

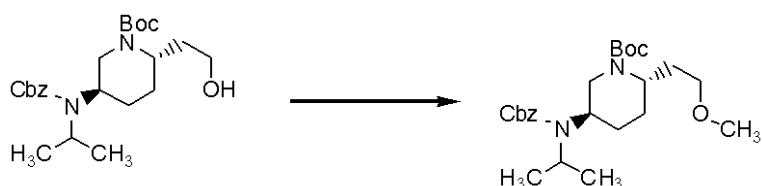
参考例348の化合物を用いて、参考例312の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 301 ($M^+ + 1$, 52%).

【0752】

参考例348

tert-ブチル (2S, 5R)-5-[[(ベンジルオキシ)カルボニル] (イソプロピル)アミノ]-2-(2-メトキシエチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【化492】



30

参考例349の化合物を用いて、参考例310の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 435 ($M^+ + 1$, 11%).

【0753】

参考例349

tert-ブチル (2S, 5R)-5-[[(ベンジルオキシ)カルボニル] (イソプロピル)アミノ]-2-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【化493】



40

参考例350の化合物を用いて、参考例309の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 421 ($M^+ + 1$, 15%).

【0754】

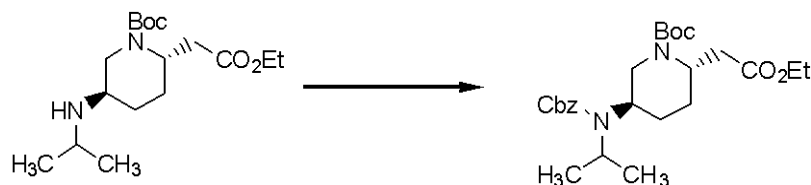
参考例350

tert-ブチル (2S, 5R)-5-[[(ベンジルオキシ)カルボニル] (イソプロ

50

ロピル) アミノ] - 2 - (2-エトキシ-2-オキソエチル) ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 4 9 4】



参考例 3 5 1 の化合物を用いて、参考例 3 0 7 の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 463 ($M^{+}+1$, 11%).

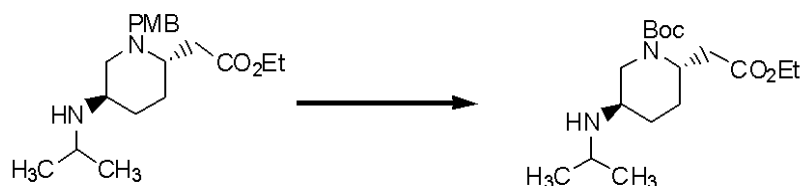
10

【0 7 5 5】

参考例 3 5 1

tert-ブチル (2*S*, 5*R*) - 2 - (2-エトキシ-2-オキソエチル) - 5 - (イソプロピルアミノ) ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 4 9 5】



20

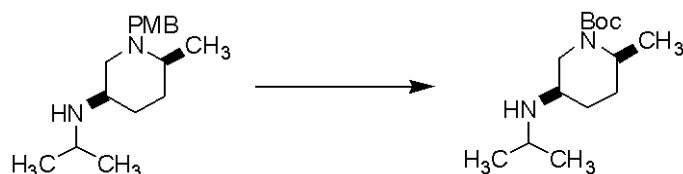
参考例 3 5 3 の化合物を用いて、参考例 3 0 6 の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 329 ($M^{+}+1$, 71%).

【0 7 5 6】

参考例 3 5 2

(*rac*) - *tert*-ブチル (2*S*, 5*R*) - 5 - (イソプロピルアミノ) - 2-メチルピペリジン-1-カルボキシレート

【化 4 9 6】



30

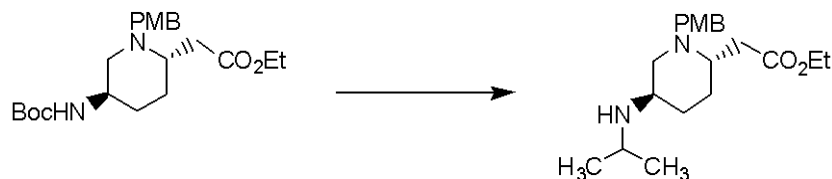
参考例 3 5 4 の化合物を用いて、参考例 3 0 6 の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 257 ($M^{+}+1$, 38%).

【0 7 5 7】

参考例 3 5 3

エチル [(2*S*, 5*R*) - 5 - (イソプロピルアミノ) - 1 - (4-メトキシベンジル) ピペリジン-2-イル] アセテート

【化 4 9 7】



40

エチル [(2*S*, 5*R*) - 5 - [(*tert*-ブトキシカルボニル) アミノ] - 1 - (4-メトキシベンジル) ピペリジン-2-イル] アセテート (25.0 g) の 1, 4-ジオキサン溶液 (90 ml) に、4*N* 塩酸 1, 4-ジオキサン溶液 (92.2 ml) を加え室温で 3 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過し、減圧濃縮することで、中間体アミンの粗生成物を得た。得られた中間体のエタノール溶液 (125 m

50

1) に酢酸 (7.39 g)、アセトン (13.5 ml) を加え、60℃で1時間攪拌した。反応液を室温に冷却し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (32.6 g) を加え、16時間攪拌した。反応液に10%炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過し、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 (展開溶媒: クロロホルム/エタノール = 20/1) で精製し、表題の化合物 (15.5 g) を無色油状化合物として得た。

MS (ESI+) 349 ($M^{+}+1$, 33%).

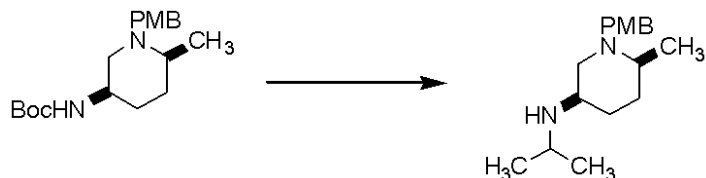
【0758】

参考例354

(rac) - (3R, 6S) - N-イソプロピル-1-(4-メトキシベンジル)-6-
メチルピペリジン-3-アミン

10

【化498】



参考例355の化合物を用いて、参考例353の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 277 ($M^{+}+1$, 59%).

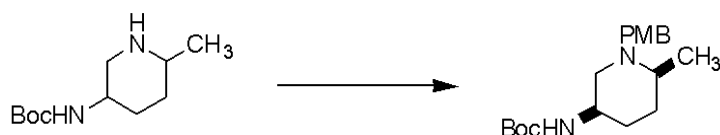
【0759】

20

参考例355

(rac) - tert-ブチル [(3R, 6S) - 1-(4-メトキシベンジル)-6-
メチルピペリジン-3-イル] カルバメート

【化499】



tert-ブチル (6-メチルピペリジン-3-イル) カルバメート (8.03 g) のジメチルホルムアミド溶液 (90 ml) に、炭酸カリウム (10.4 g)、4-メトキシベンジルクロリド (5.34 ml) を加え、室温で6時間攪拌した。反応液に水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後、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過し、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 (展開溶媒: クロロホルム/メタノール = 100/3) で精製し、表題の化合物 (8.87 g) を無色油状化合物として得た。

30

MS (ESI+) 335 ($M^{+}+1$, 100%).

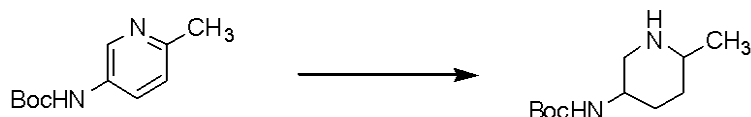
【0760】

参考例356

tert-ブチル (6-メチルピペリジン-3-イル) カルバメート

【化500】

40



tert-ブチル (6-メチルピリジン-3-イル) カルバメート (9.00 g) の酢酸-エタノール混合溶液 (1:1, 100 ml) に、酸化白金 (IV) (900 mg) を加え、水素加圧下 (0.4 MPa)、室温で9時間攪拌した。酸化白金 (IV) (2.0 g) をさらに加え、10時間攪拌した。反応混合物をセライト濾過し、トルエンを加え減圧濃縮した。残渣に5%炭酸カリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、減圧濃縮することで表題の化合

50

物の粗生成物 (8.03 g) を無色油状化合物として得た。

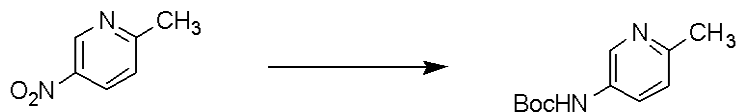
MS (ESI+) 215 (M^{+1} , 9%).

【0761】

参考例 357

tert-ブチル (6-メチルピリジン-3-イル) カルバメート

【化501】



2-メチルー5-ニトロピリジン (13.5 g) (Synth. Commun.1990, 20(19), 2965) のメタノール溶液 (200 ml) に、10%パラジウム-C (50% w e t) (2.7 g) を加え、水素気流下、室温で4時間攪拌した。反応混合物をセライト濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣の1, 4-ジオキサン溶液 (135 ml) にジ-tert-ブチルジカルボネート (23.3 g) を加え、1時間加熱還流した。反応液を室温に冷却し、5%炭酸カリ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後、硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、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 (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 1/1) で精製し、表題の化合物 (9.06 g) を無色油状化合物として得た。

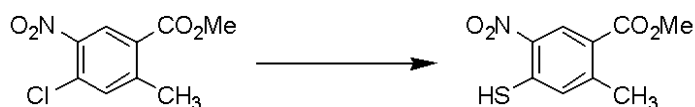
MS (ESI+) 209 (M^{+1} , 4%).

【0762】

参考例 358

メチル 4-メルカプト-2-メチルー5-ニトロベンゾエート

【化502】



メチル 4-クロロ-2-メチルー5-ニトロベンゾエート (1.21 g) のメタノール (20 ml) 溶液に水硫化ナトリウム (561 mg) を加え、加熱還流下、2時間攪拌した。反応終了後、反応系を濃縮しメタノールを減圧濃縮した。その後、水、2N塩酸、を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過、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することで表題の化合物 (1.17 g) を得た。

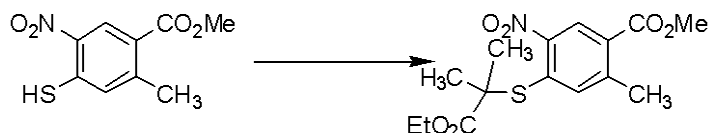
MS (ESI+) 228 (M^{+1} , 100%).

【0763】

参考例 359

メチル 4-[(2-エトキシ-1, 1-ジメチル1-2-オキソエチル)チオ]-2-メチルー5-ニトロベンゾエート

【化503】



メチル 4-メルカプト-2-メチルー5-ニトロベンゾエート (1.17 g) のN, N-ジメチルホルムアミド (20 ml) 溶液に炭酸カリウム (1.42 g)、エチル-2-ブロモイソブチレートを加え、80℃で4時間攪拌した。反応終了後、水、2N塩酸、を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過、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することで表題の化合物の粗精製品 (3.56 g) を得た。

MS (ESI+) 342 (M^{+1} , 100%).

【0764】

10

20

30

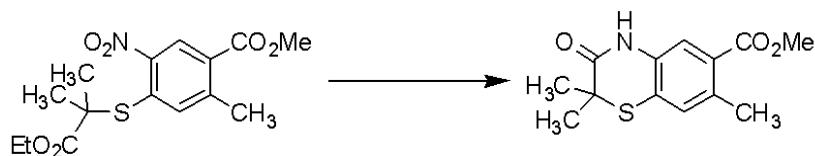
40

50

参考例 360

メチル 2, 7-ジメチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-6-カルボキシレート

【化504】



鉄粉 (1.4 g) を酢酸 (5 ml) に懸濁させ 100 °C に昇温して上記粗生成物メチル 4-[(2-エトキシ-1, 1-ジメチル 1-2-オキソエチル) チオ]-2-メチル-5-ニトロベンゾエートの酢酸溶液 (20 ml) を滴下して、4 時間加熱攪拌した。反応終了後室温に冷却しセライトろ過を行って鉄粉を除いた。酢酸を減圧留去し、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過し、減圧濃縮することで表題の粗生成化合物を得た。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で、表題の化合物 (410 mg) を得た。

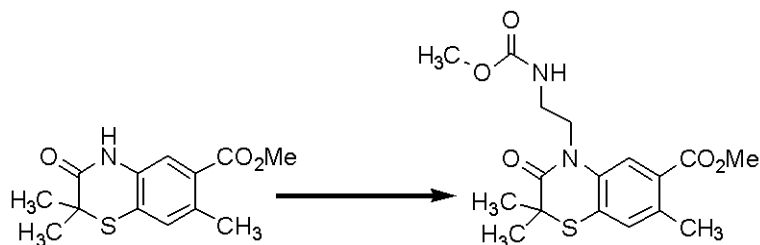
MS (ESI+) 266 ($M^{+}+1$, 100%).

【0765】

参考例 361

メチル 4-{2-[(メトキシカルボニル) アミノ] エチル}-2, 7-ジメチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-6-カルボキシレート

【化505】



メチル 2, 7-ジメチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-6-カルボキシレート (410 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液に炭酸カリウム (590 mg, 4.3 mmol)、メチル (2-ブロモエチル) カーバメート (422 mg) を加え 80 °C に昇温して 5 時間加熱攪拌後、再びメチル (2-ブロモエチル) カーバメート (422 mg) を加え 4 時間攪拌、再度、メチル (2-ブロモエチル) カーバメート (422 mg) を加え 6 時間攪拌した。反応溶液を室温に冷却して反応溶媒を減圧留去した。水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過、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で、表題の化合物 (200 mg) を得た。

MS (ESI+) 366 ($M^{+}+1$, 13%).

【0766】

参考例 362

tert-ブチル (3R)-3-{イソプロピル [(4-{2-[(メトキシカルボニル) アミノ] エチル}-2, 2, 7-トリメチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-6-イル) カルボニル] アミノ} ピペリジン-1-カルボキシレート

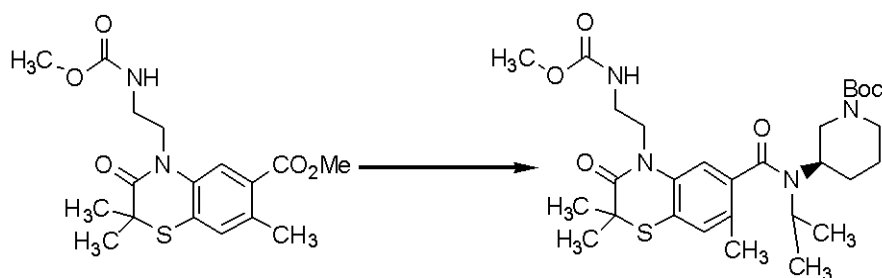
10

20

30

40

【化 5 0 6】



メチル 4- {2- [(メトキシカルボニル) アミノ] エチル} -2, 7-ジメチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2 H-1, 4-ベンゾチアジン-6-カルボキシレート (210 mg) を 1 M 水酸化ナトリウム水溶液/テトラヒドロフラン/エタノール = (2 : 1 : 1) の溶液に溶解し、80℃で1時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮しエタノールを除いた。濃縮残渣を 2 N 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過、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で、4- {2- [(メトキシカルボニル) アミノ] エチル} -2, 2, 7-トリメチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2 H-1, 4-ベンゾチアジン-6-カルボン酸 (200 mg) を得た。

4- {2- [(メトキシカルボニル) アミノ] エチル} -2, 2, 7-トリメチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2 H-1, 4-ベンゾチアジン-6-カルボン酸 (200 mg) をジクロロメタン (4 ml) に溶かし、DMF (1 滴)、オキサリルクロライド (74 μl) をゆっくり滴下して 25℃で1時間攪拌した。溶媒を減圧留去後、トルエンを加え減圧濃縮することを2度繰り返し、十分に減圧乾燥した。

上記粗生成物をジクロロメタン (4 ml) に溶かし、トリエチルアミン (158 μl) をゆっくり滴下し、氷冷下 tert-ブチル (3 R) -3- (イソプロピルアミノ) ピペリジン-1-カルボキシレート (151 mg) のジクロロメタン (1 ml) をゆっくり加え1時間後室温に昇温して終夜攪拌した。反応終了後、5%硫酸水素カリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過し、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で、表題の化合物 (56 mg) を得た。

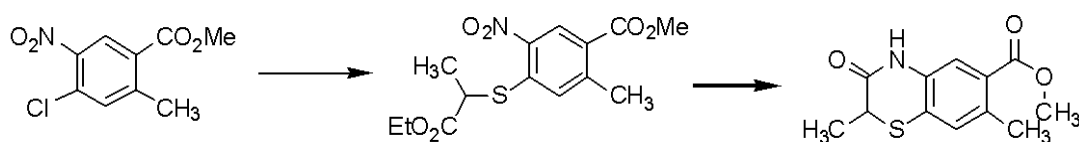
MS (ESI+) 577 ($M^{+}+1$, 16%).

【0767】

参考例 363

メチル 2, 7-ジメチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2 H-1, 4-ベンゾチアジン-6-カルボキシレート

【化 5 0 7】



メチル 4-クロロ-2-メチル-5-ニトロベンゾエート (2.52 g) の N, N-ジメチルホルムアミド溶液 (20 ml) に炭酸カリウム (3.04 g)、2-メルカプトプロピオン酸エチル (2.2 g) を加え、80℃で4時間攪拌した。反応終了後、飽和食塩水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過し、減圧濃縮し、メチル 4- [(2-エトキシ-1-メチル-2-オキソエチル) チオ] -2-メチル-5-ニトロベンゾエート (4.0 g) を得た。続いて、参考例 2 の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 252 ($M^{+}+1$, 100%).

【0768】

参考例 364

10

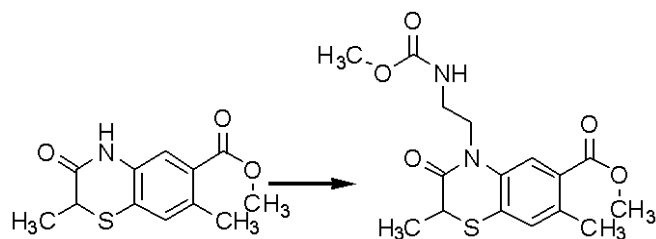
20

30

40

50

メチル 4- {2- [(メトキシカルボニル) アミノ] エチル} -2, 7-ジメチル-3-
オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-6-カルボキシレート
【化508】



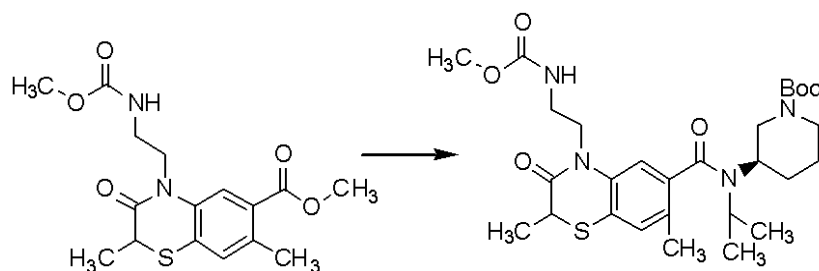
10

参考例 363 の化合物を用いて、参考例 361 の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 353 ($M^{+}+1$, 100%).

【0769】

参考例 365

tert-ブチル (3R)-3- {イソプロピル [(4- {2- [(メトキシカルボニル)
アミノ] エチル} -2, 7-ジメチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-
ベンゾチアジン-6-イル) カルボニル] アミノ} ピペリジン-1-カルボキシレート
【化509】



20

メチル 4- {2- [(メトキシカルボニル) アミノ] エチル} -2, 7-ジメチル-3-
オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-6-カルボキシレート
を用いて、参考例 4 の合成法に従い 4- {2- [(メトキシカルボニル) アミノ] エチル}
-2, 7-ジメチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-
6-カルボン酸を得た。

30

4- {2- [(メトキシカルボニル) アミノ] エチル} -2, 7-ジメチル-3-オキ
ソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-6-カルボン酸 (460mg)
のN, N-ジメチルホルムアミド (4ml) 溶液にCIP反応試薬、N-エチルジイソ
プロピルアミン、tert-ブチル (3R)-3- (イソプロピルアミノ) ピペリジン-
1-カルボキシレートを加え終夜攪拌した。反応終了後、飽和食塩水を加えて、酢酸エチ
ルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過し、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で、表題の化合物 (284mg) を
得た。

MS (ESI+) 563 ($M^{+}+1$, 41%).

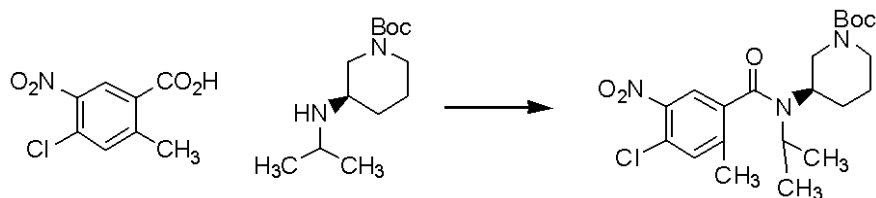
40

【0770】

参考例 366

tert-ブチル (3R)-3- [(4-クロロ-2-メチル-5-ニトロベンゾイル)
(イソプロピル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 5 1 0】



メチル 4-クロロ-2-メチル-5-ニトロベンゾエートを用いて、参考例 5 の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 440 ($M^{+}+1$, 100%).

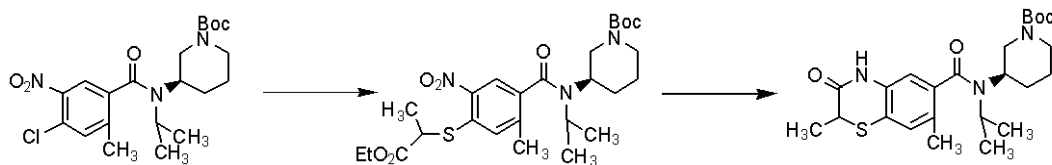
10

【0 7 7 1】

参考例 3 6 7

tert-ブチル (3R)-3-[[(2,7-ジメチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-イル) カルボニル] (イソプロピル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 5 1 1】



20

参考例 3 6 6 の化合物を用いて、参考例 3 6 3 の合成法に従い表題の化合物を得た。

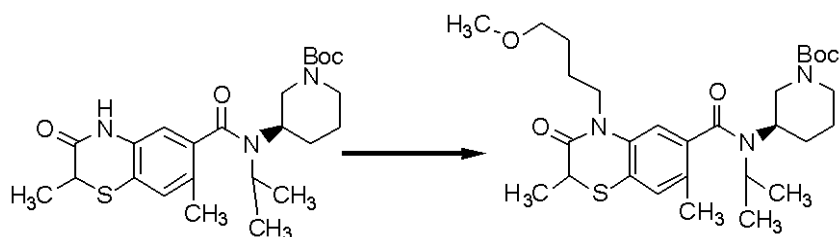
MS (ESI+) 462 ($M^{+}+1$, 61%).

【0 7 7 2】

参考例 3 6 8

tert-ブチル (3R)-3-(イソプロピル { [4-(4-メトキシブチル)-2,7-ジメチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-イル] カルボニル} アミノ) ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 5 1 2】



30

参考例 3 6 7 の化合物を用いて、参考例 3 の合成法に従い表題の化合物を得た。

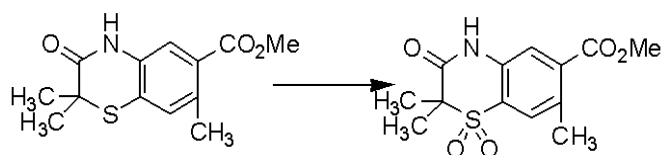
MS (ESI+) 548 ($M^{+}+1$, 32%).

【0 7 7 3】

参考例 3 6 9

メチル 2,2,7-トリメチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-カルボキシレート 1,1-ジオキソ

【化 5 1 3】



40

メチル 2,7-ジメチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-カルボキシレート (1.1 g) の酢酸 (10 ml) 溶液に 35% 過酸化水素

50

水 (1.4 ml) を加え、60℃で4時間攪拌した。再度、過酸化水素 (1.4 ml) を加え、4時間攪拌した。反応終了後、飽和食塩水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過し、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で、表題の化合物 (238 mg) を得た。

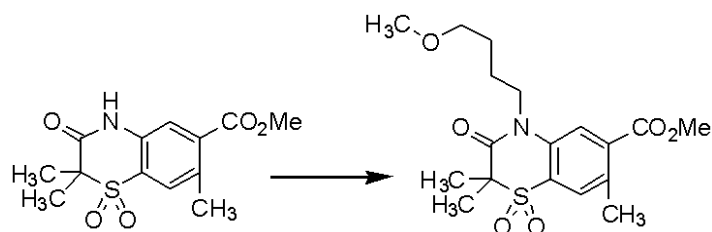
MS (ESI+) 298 ($M^+ + 1$, 100%).

【0774】

参考例370

メチル4- (4-メトキシブチル) -2, 2, 7-トリメチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-6-カルボキシレート1, 1-ジオキシド

【化514】



参考例369の化合物を用いて、参考例3の合成法に従い表題の化合物を得た。

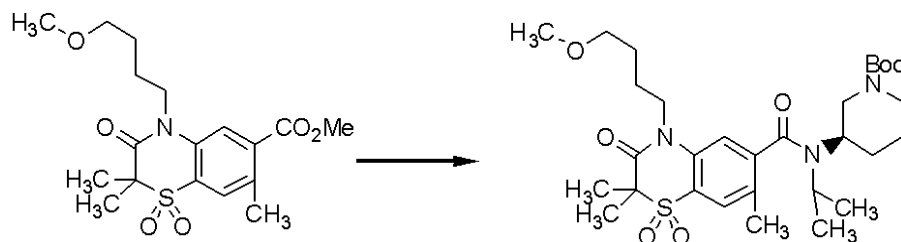
MS (ESI+) 384 ($M^+ + 1$, 100%).

【0775】

参考例371

tert-ブチル (3R) -3- (イロプロピル { [4- (4-メトキシブチル) -2, 2, 7-トリメチル-1, 1-ジオキシド-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-6-イル] カルボニル} アミノ) ピペリジン-1-カルボキシレート

【化515】



参考例370の化合物を用いて、参考例5の合成法に従い表題の化合物を得た。

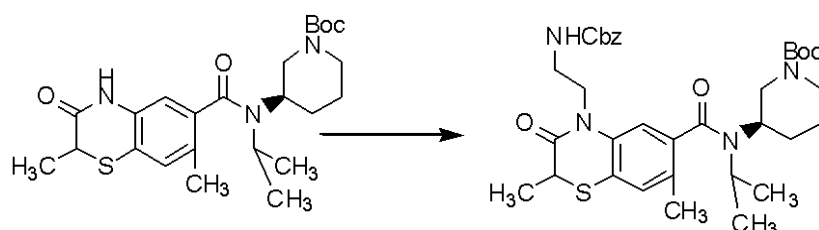
MS (ESI+) 594 ($M^+ + 1$, 41%).

【0776】

参考例372

tert-ブチル (3R) -3- [{ [4- (2- { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ} エチル) -2, 7-ジメチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-6-イル] カルボニル} (イソプロピル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレート

【化516】



参考例367の化合物を用いて、参考例378の合成法に従い表題の化合物を得た。

10

20

30

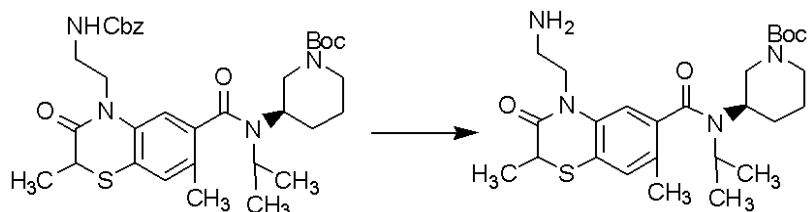
40

50

【 0 7 7 7 】

tert-ブチル(3R)-3-[{[4-(2-アミノエチル)-2,7-ジメチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-イル]カルボニル}(イロプロピル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 5 1 7】

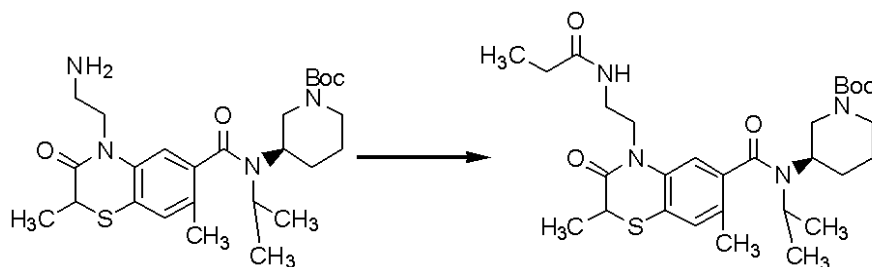


10

【 0 7 7 8 】

tert-ブチル(3R)-3-[(2,7-ジメチル-3-オキソ-4-[2-(プロピオニルアミド)エチル]-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-イル)カルボニル](イソプロピル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 5 1 8】

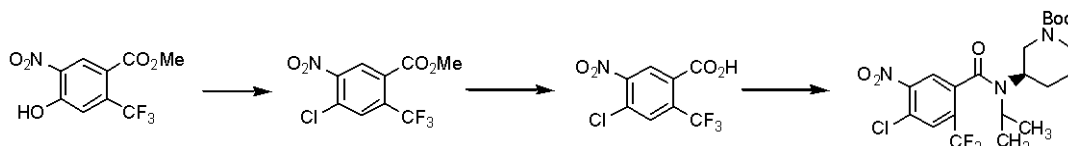


20

【 0 7 7 9 】

tert-ブチル (3R)-3-[[4-クロロ-5-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゾイル] (イソプロピル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 5 1 9】



30

40

50

4-クロロ-5-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)安息香酸を用いて、参考例5の合成法に従い、表題の化合物を得た。

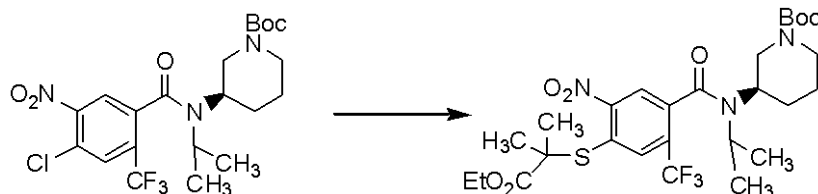
MS (ESI+) 494 ($M^{+}+1$, 17%).

【0780】

参考例376

tert-ブチル(3R)-3-[[4-[(2-エトキシ-1,1-ジメチル-2-オキソエチル)チオ]-5-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゾイル] (イソプロピル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート

【化520】



10

参考例375の化合物(2.20g)をジメチルスルホキシド(45ml)に溶かし、硫化ナトリウム9水和物(1.28g)を加えて室温で2時間撹拌した。さらに、炭酸カリウム(1.80g)、エチル2-ブロモイソブチレート(1.33ml)を加えて50℃に昇温して2時間加熱撹拌した。反応終了後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過し、減圧濃縮することで表題の粗生成化合物を得た。

20

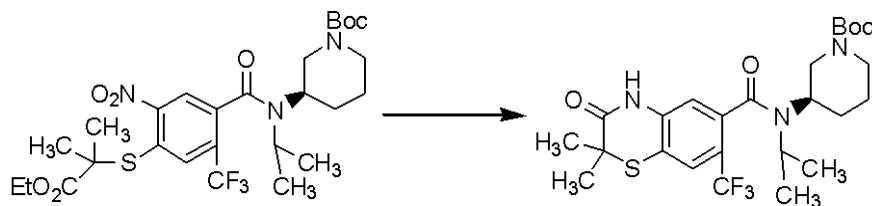
MS (ESI+) 606 ($M^{+}+1$, 74%).

【0781】

参考例377

tert-ブチル(3R)-3-[{ [2,2-ジメチル-3-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-イル]カルボニル} (イソプロピル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート

【化521】



30

参考例376の化合物を用いて、参考例2の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 530 ($M^{+}+1$, 20%).

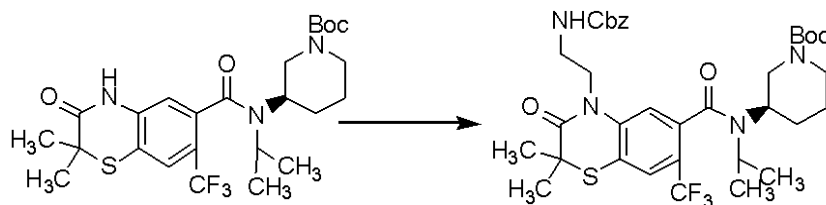
【0782】

参考例378

tert-ブチル(3R)-3-[{ [4-(2-{ [(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}エチル)-2,2-ジメチル-3-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-イル]カルボニル} (イソプロピル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート

40

【化522】



50

BR-3925 (1.51 g) のアセトニトリル (20 ml) 溶液に炭酸カリウム (590 mg)、18-クラウン-6 (75 mg)、BR-3519 (883 mg) を加え 80 °C に昇温して 7 時間加熱攪拌した。反応溶液を室温に冷却して反応溶媒を減圧留去した。水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過、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で、表題の化合物 (2.11 g) を得た。

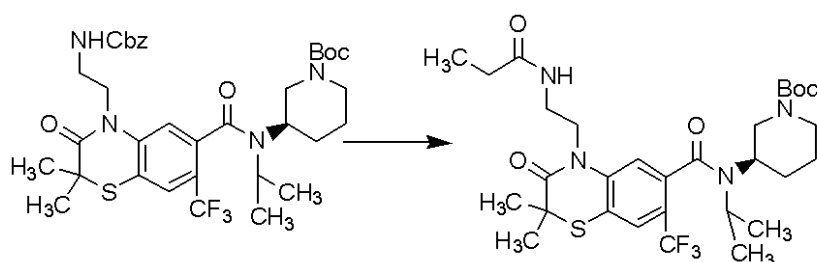
MS (ESI+) 707 ($M^+ + 1$, 76%).

【 0 7 8 3 】

参考例 379

tert-ブチル(3R)-3-[{[2,2-ジメチル-3-オキソ-4-[2-(プロピオニルアミノ)エチル]-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-イル]カルボニル}(イソプロピル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 5 2 3】



参考例 378 の化合物 (2.07 g) をメタノール (100 ml) に溶かし、20%水酸化パラジウム／炭素 (50% w e t.)、無水プロピオン酸 (0.42 ml、5.86 mmol) を加え、水素雰囲気下、室温で 12 時間激しく攪拌した。さらに 20%水酸化パラジウム／炭素 (50% w e t. : 1.0 g)、無水プロピオン酸 (0.21 ml、2.93 mmol) を加えて水素雰囲気下、室温で 10 時間激しく攪拌した。

反応終了後、セライトろ過し、メタノールで洗浄してろ液を減圧濃縮した。粗生成物をテトラヒドロフラン（200 ml）に溶かし、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過し、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／アセトン＝20／1～2／1）で精製することで、表題の化合物（1.06 g）を得た。

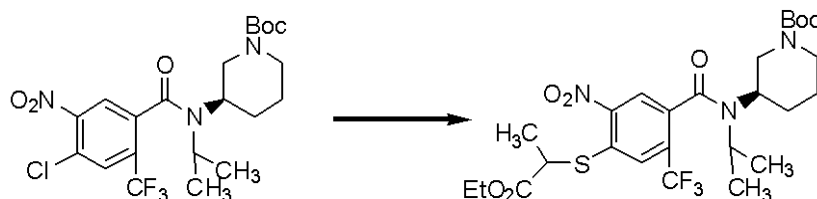
MS (ESI+) 629 ($M^+ + 1$, 100%).

【 0 7 8 4 】

参考例 380

tert-ブチル (3R)-3-[[(7-クロロ-4-{2-[(メトキシカルボニル)アミノ]エチル}-2,2-ジメチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル)カルボニル] (イソプロピル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 5 2 4】



参考例 375 の化合物を用いて、参考例 363 の合成法に従い表題の化合物を得た。

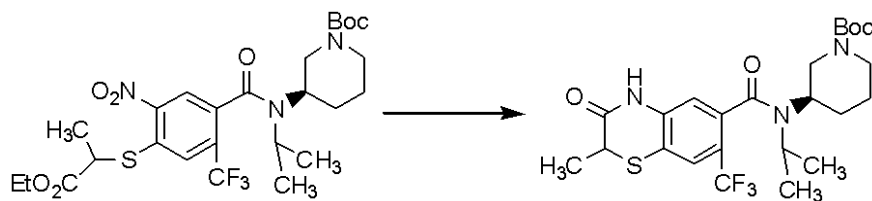
MS (ESI+) 592 ($M^+ + 1$, 74%).

【 0 7 8 5 】

参考例 3 8 1

tert-ブチル (3R)-3-[[(7-クロロ-4-{2-[(メトキシカルボニル) アミノ] エチル} -2, 2-ジメチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1,

4-ベンゾオキサジン-6-イル)カルボニル] (イソプロピル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート
【化525】



参考例380の化合物を用いて、参考例2の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 516 ($M^+ + 1$, 22%).

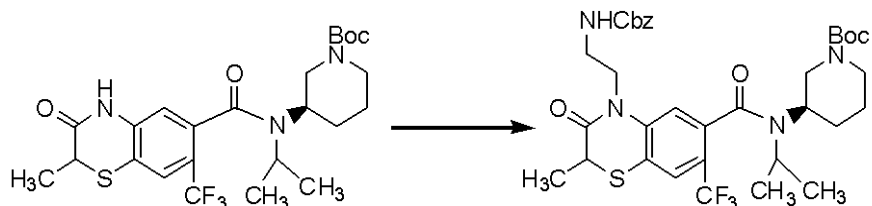
10

【0786】

参考例382

tert-ブチル (3R)-3-[[(7-クロロ-4-{2-[(メトキシカルボニル)アミノ]エチル}-2,2-ジメチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル)カルボニル] (イソプロピル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート

【化526】



20

参考例381の化合物を用いて、参考例378の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 693 ($M^+ + 1$, 96%).

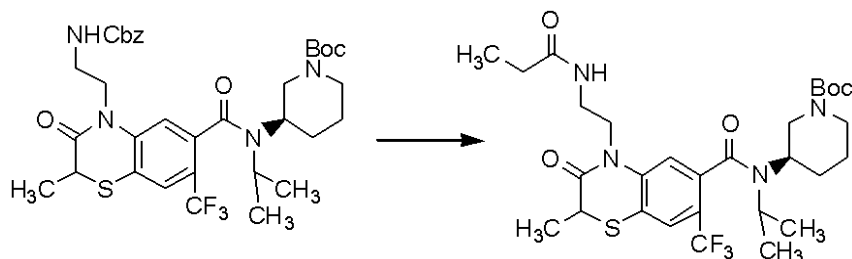
【0787】

参考例383

tert-ブチル (3R)-3-(イソプロピル{ [2-メチル-3-オキソ-4-[2-(プロピオニルアミノ)エチル]-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-イル]カルボニル}アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート

30

【化527】



40

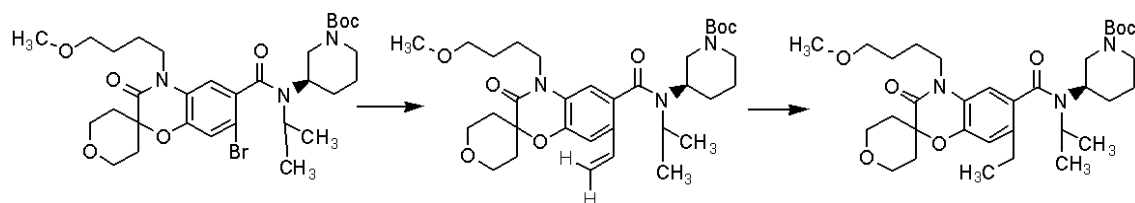
参考例382の化合物を用いて、参考例379の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 629 ($M^+ + 1$, 100%).

【0788】

参考例384

tert-ブチル (3R)-3-[[{ [7-エチル-4-(4-メトキシブチル)-3-オキソ-2',3,3',4,5',6'-ヘキサヒドロスピロ[1,4-ベンゾオキサジン-2,4'-ピラン]-6-イル]カルボニル} (イソプロピル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 5 2 8】



参考例 2 5 6 の化合物を用いて、参考例 9 の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 602 ($M^+ + 1$, 45%).

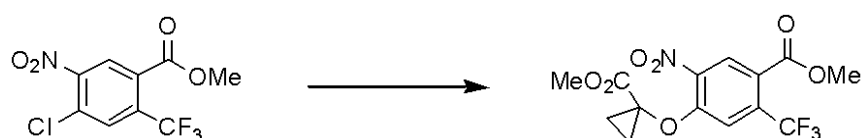
【 0 7 8 9】

10

参考例 3 8 5

メチル 4- { [1- (メトキシカルボニル) シクロプロピル] オキシ} - 5- ニトロ- 2- (トリフルオロメチル) ベンゾエート

【化 5 2 9】



メチル 4-クロロ-5-ニトロ-2- (トリフルオロメチル) ベンゾエートを用いて、参考例 2 2 の合成法に従い表題の化合物を得た。

20

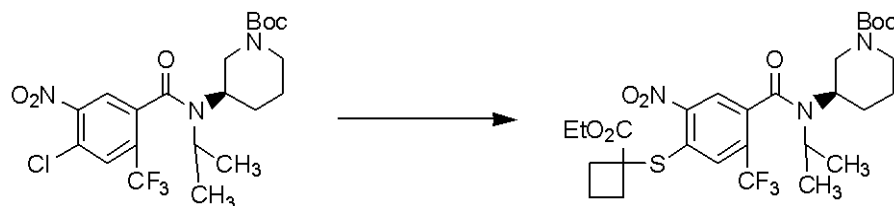
MS (ESI+) 364 ($M^+ + 1$, 100%).

【 0 7 9 0】

参考例 3 8 6

t e r t-ブチル (3 R) - 3- [[4- { [1- (エトキシカルボニル) シクロブチル] チオ} - 5- ニトロ- 2- (トリフルオロメチル) ベンゾイル] (イソプロピル) アミノ] ピペリジン- 1- カルボキシレート

【化 5 3 0】



30

参考例 3 7 5 の化合物を用いて、参考例 3 7 6 の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 618 ($M^+ + 1$, 100%).

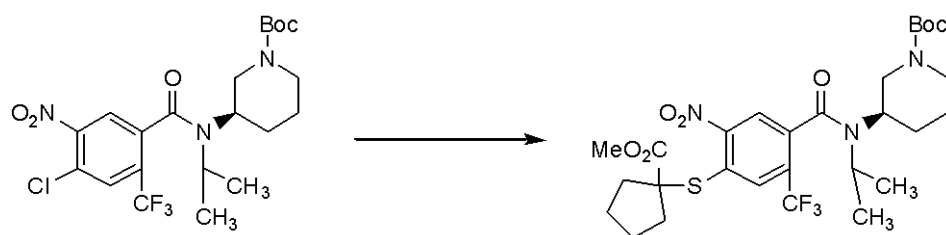
【 0 7 9 1】

参考例 3 8 7

t e r t-ブチル (3 R) - 3- {イソプロピル [4- { [1- (メトキシカルボニル) シクロペンチル] チオ} - 5- ニトロ- 2- (トリフルオロメチル) ベンゾイル] アミノ} ピペリジン- 1- カルボキシレート

40

【化 5 3 1】



参考例 3 7 5 の化合物を用いて、参考例 3 7 6 の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 618 ($M^+ + 1$, 15%).

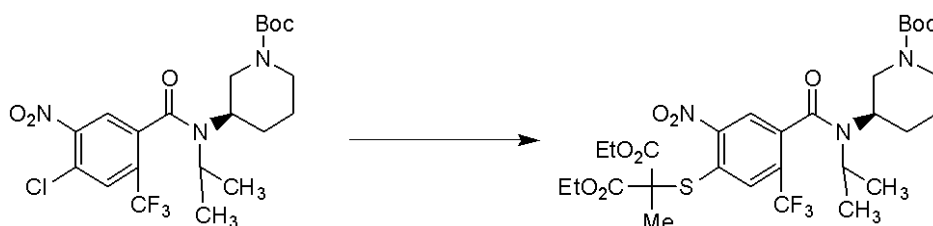
50

【0792】

参考例388

ジエチル { [4- { [[(3R) -1- (tert-ブトキシカルボニル) ピペリジン-3-イル] (イソプロピル) アミノ] カルボニル} -2-ニトロ-5- (トリフルオロメチル) フェニル] チオ} (メチル) マロネイト

【化532】



10

参考例375の化合物を用いて、参考例376の合成法に従い表題の化合物を得た。

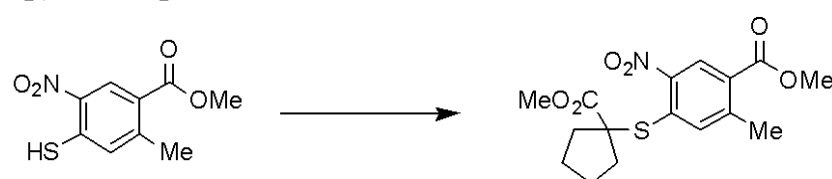
MS (ESI+) 664 ($M^+ + 1$, 20%).

【0793】

参考例389

メチル 4- { [1- (メトキシカルボニル) シクロペンチル] チオ} -2-メチル-5-ニトロベンゾエート

【化533】



20

参考例358の化合物を用いて、参考例359の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 354 ($M^+ + 1$, 30%).

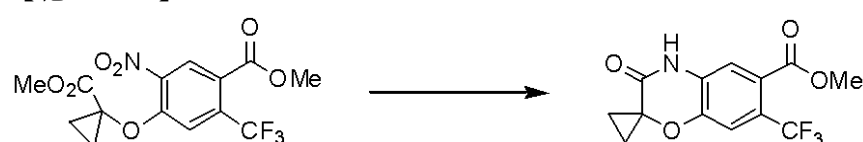
【0794】

参考例390

メチル 3-オキソ-7- (トリフルオロメチル) -3, 4-ジヒドロスピロ [1, 4-ベンゾオキサジン-2, 1'-シクロプロパン] -6-カルボキシレート

30

【化534】



参考例385の化合物を用いて、参考例2の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 302 ($M^+ + 1$, 100%).

【0795】

参考例391

メチル 7-メチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロスピロ [1, 4-ベンゾチアジン-2, 1'-シクロペンタン] -6-カルボキシレート

40

【化535】



参考例389の化合物を用いて、参考例2の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 292 ($M^+ + 1$, 100%).

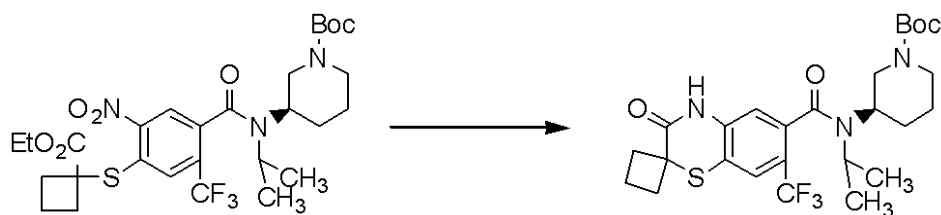
【0796】

50

参考例 392

tert-ブチル (3R)-3-(イソプロピル{[3-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロスピロ[1,4-ベンゾチアジン-2,1'-シクロブタン]-6-イル]カルボニル}アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート

【化536】



10

参考例 386 の化合物を用いて、参考例 2 の合成法に従い表題の化合物を得た。

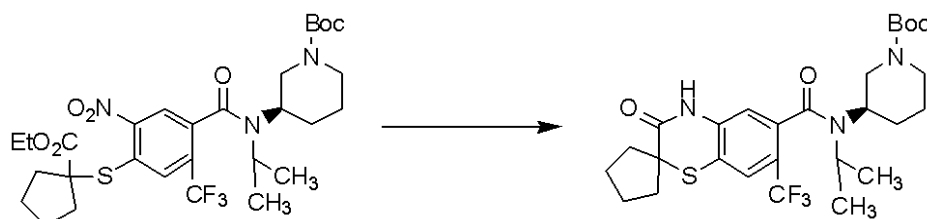
MS (ESI+) 542 ($M^+ + 1$, 20%).

【0797】

参考例 393

tert-ブチル (3R)-3-(イソプロピル{[3-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロスピロ[1,4-ベンゾチアジン-2,1'-シクロペンタン]-6-イル]カルボニル}アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート

【化537】



20

参考例 387 の化合物を用いて、参考例 2 の合成法に従い表題の化合物を得た。

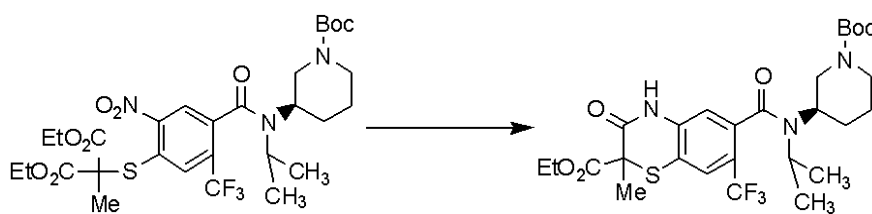
MS (ESI+) 556 ($M^+ + 1$, 20%).

【0798】

参考例 394

エチル 6-{[[(3R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-3-イル](イソプロピル)アミノ]カルボニル}-2-メチル-3-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-2-カルボキシレート

【化538】



40

参考例 388 の化合物を用いて、参考例 2 の合成法に従い表題の化合物を得た。

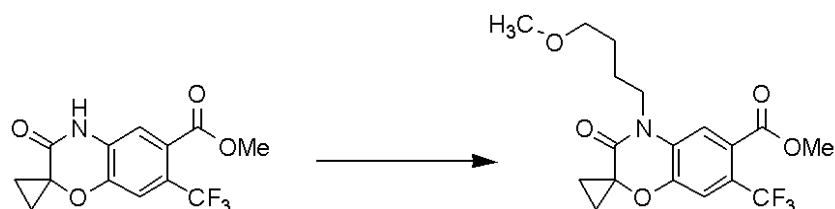
MS (ESI+) 588 ($M^+ + 1$, 30%).

【0799】

参考例 395

メチル 4-(4-メトキシブチル)-3-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロスピロ[1,4-ベンズオキサジン-2,1'-シクロプロパン]-6-カルボキシレート

【化 5 3 9】



参考例 3 9 0 の化合物を用いて、参考例 3 の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 388 ($M^{+}+1$, 100%).

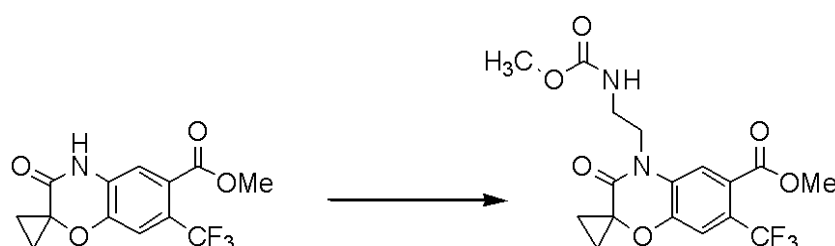
【0 8 0 0】

10

参考例 3 9 6

メチル 4- {2- [(メトキシカルボニル) アミノ] エチル} -3-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-3, 4-ジヒドロスピロ [1, 4-ベンゾオキサジン-2, 1'-シクロプロパン]-6-カルボキシレート

【化 5 4 0】



20

参考例 3 9 0 の化合物を用いて、参考例 3 6 1 の合成法に従い表題の化合物を得た。

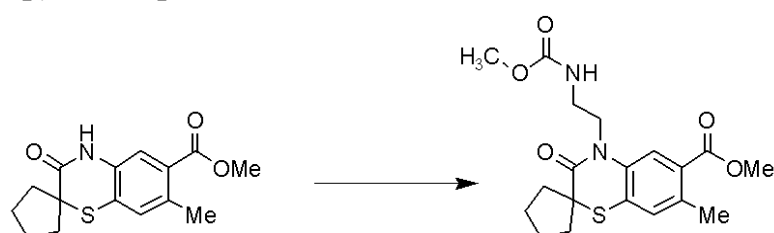
MS (ESI+) 403 ($M^{+}+1$, 36%).

【0 8 0 1】

参考例 3 9 7

メチル 4- {2- [(メトキシカルボニル) アミノ] エチル} -7-メチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロスピロ [1, 4-ベンゾチアジン-2, 1'-シクロペンタン]-6-カルボキシレート

【化 5 4 1】



30

参考例 3 9 1 の化合物を用いて、参考例 3 6 1 の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 393 ($M^{+}+1$, 30%).

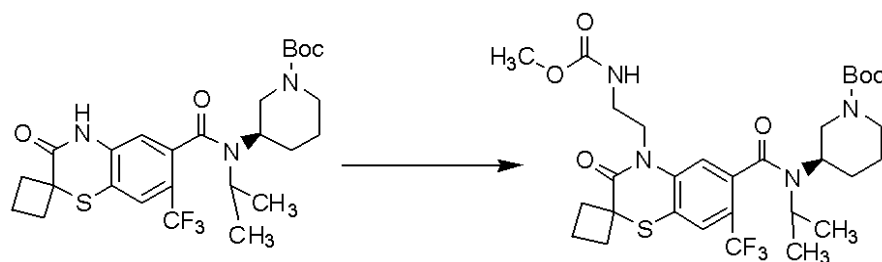
【0 8 0 2】

40

参考例 3 9 8

tert-ブチル (3R)-3-(イソプロピル { [4- {2- [(メトキシカルボニル) アミノ] エチル} -3-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-3, 4-ジヒドロスピロ [1, 4-ベンゾチアジン-2, 1'-シクロブタン]-6-イル] カルボニル} アミノ) ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 5 4 2】



参考例 3 9 2 の化合物を用いて、参考例 3 6 1 の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 643 ($M^{+}+1$, 100%).

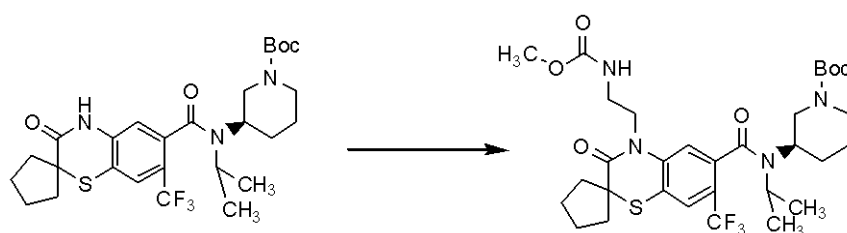
10

【0 8 0 3】

参考例 3 9 9

t e r t -ブチル (3 R) - 3 - (イソプロピル { [4 - { 2 - [(メトキシカルボニル) アミノ] エチル } - 3 - オキソ - 7 - (トリフルオロメチル) - 3, 4 - ジヒドロス
ピロ [1, 4 - ベンゾチアジン - 2, 1' - シクロペンタン] - 6 - イル] カルボニル }
アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【化 5 4 3】



20

参考例 3 9 3 の化合物を用いて、参考例 3 6 1 の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 657 ($M^{+}+1$, 100%).

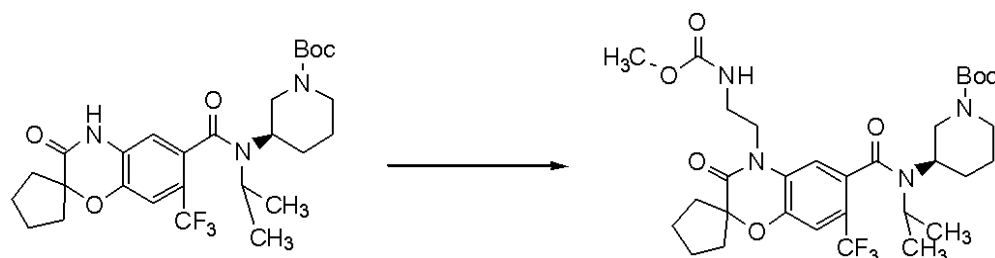
【0 8 0 4】

参考例 4 0 0

t e r t -ブチル (3 R) - 3 - (イソプロピル { [4 - { 2 - [(メトキシカルボニル) アミノ] エチル } - 3 - オキソ - 7 - (トリフルオロメチル) - 3, 4 - ジヒドロス
ピロ [1, 4 - ベンゾチアジン - 2, 1' - シクロペンタン] - 6 - イル] カルボニル }
アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

30

【化 5 4 4】



40

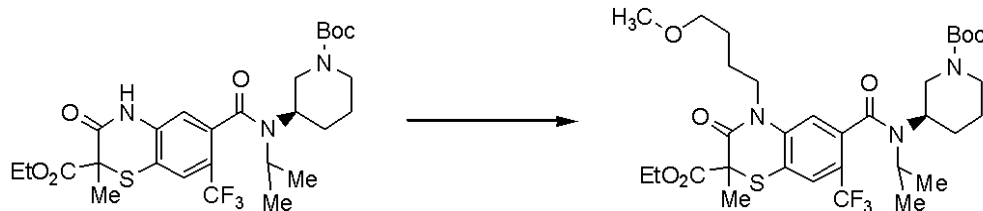
参考例 2 9 3 の化合物を用いて、参考例 1 3 の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 641 ($M^{+}+1$, 20%).

【0 8 0 5】

参考例 4 0 1

エチル 6 - { [[(3 R) - 1 - (t e r t -ブトキシカルボニル) ピペリジン - 3 -
イル] (イソプロピル) アミノ] カルボニル } - 4 - (4 - メトキシブチル) - 2 - メチ
ル - 3 - オキソ - 7 - (トリフルオロメチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベン
ゾチアジン - 2 - カルボキシレート

【化 5 4 5】



参考例 3 9 4 の化合物を用いて、参考例 3 の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 674 ($M^+ + 1$, 20%).

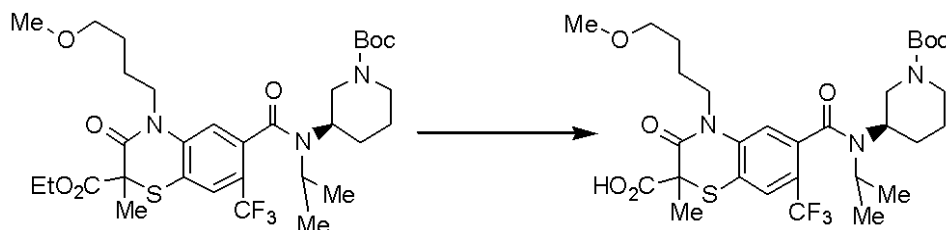
【0 8 0 6】

10

参考例 4 0 2

6 - { [[(3 R) - 1 - (tert-ブトキシカルボニル) ピペリジン - 3 - イル] (イソプロピル) アミノ] カルボニル} - 4 - (4 - メトキシブチル) - 2 - メチル - 3 - オキソ - 7 - (トリフルオロメチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾチアジン - 2 - カルボン酸

【化 5 4 6】



20

参考例 3 9 4 の化合物を用いて、参考例 3 4 の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 646 ($M^+ + 1$, 30%).

【0 8 0 7】

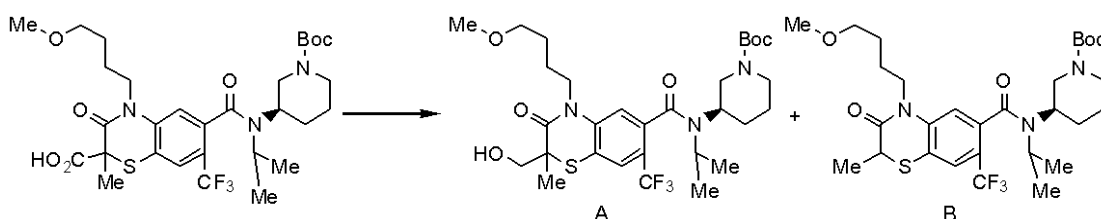
参考例 4 0 3

A: tert-ブチル (3 R) - 3 - [{ [2 - (ヒドロキシメチル) - 4 - (4 - メトキシブチル) - 2 - メチル - 3 - オキソ - 7 - (トリフルオロメチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾチアジン - 6 - イル] カルボニル} (イソプロピル) アミノ] ピペリジン - 1 - カルボキシレート

30

B: tert-ブチル (3 R) - 3 - (イソプロピル { [4 - (4 - メトキシブチル) - 2 - メチル - 3 - オキソ - 7 - (トリフルオロメチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾチアジン - 6 - イル] カルボニル} アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【化 5 4 7】



40

参考例 4 0 2 の化合物を用いて、参考例 3 5 の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) A: 632 ($M^+ + 1$, 11%), B: 602 ($M^+ + 1$, 17%).

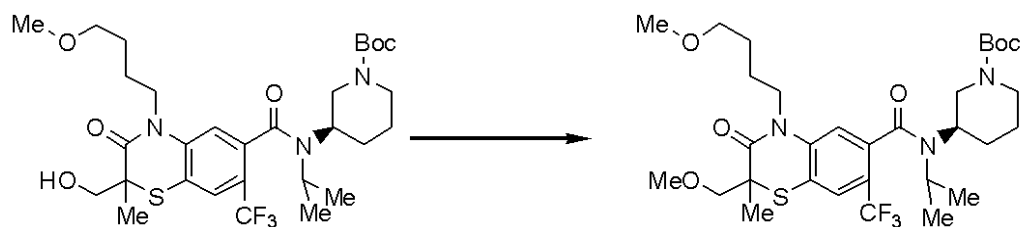
【0 8 0 8】

参考例 4 0 4

tert-ブチル (3 R) - 3 - (イソプロピル { [4 - (4 - メトキシブチル) - 2 - (メトキシメチル) - 2 - メチル - 3 - オキソ - 7 - (トリフルオロメチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾチアジン - 6 - イル] カルボニル} アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

50

【化 5 4 8】



参考例 4 0 3 A の化合物 A を用いて、参考例 3 6 の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 646 ($M^{+}+1$, 30%).

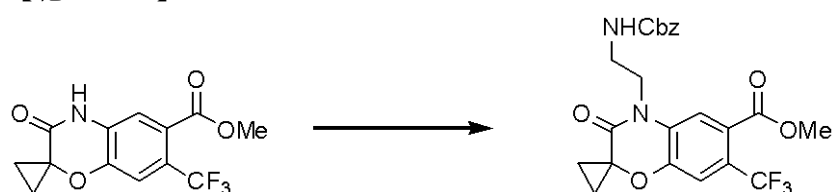
【 0 8 0 9】

10

参考例 4 0 5

メチル 4- (2- { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ} エチル) -3-オキソ-7- (トリフルオロメチル) -3, 4-ジヒドロスピロ [1, 4-ベンゾオキサジン-2, 1'-シクロプロパン] -6-カルボキシレート

【化 5 4 9】



20

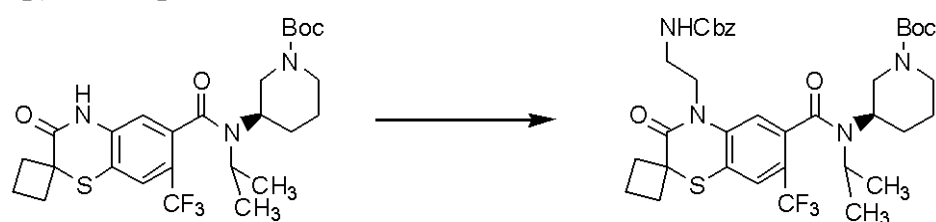
参考例 3 9 0 の化合物を用いて、参考例 3 7 8 の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 479 ($M^{+}+1$, 100%).

【 0 8 1 0】

参考例 4 0 6

tert-ブチル (3R) -3- [{ [4- (2- { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ} エチル) -3-オキソ-7- (トリフルオロメチル) -3, 4-ジヒドロスピロ [1, 4-ベンゾチアジン-2, 1'-シクロブタン] -6-イル] カルボニル} (イソプロピル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 5 5 0】



30

参考例 3 9 2 の化合物を用いて、参考例 3 7 8 の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 719 ($M^{+}+1$, 19%).

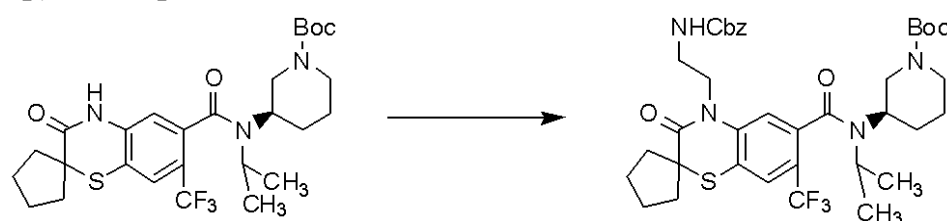
【 0 8 1 1】

参考例 4 0 7

tert-ブチル (3R) -3- [{ [4- (2- { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ} エチル) -3-オキソ-7- (トリフルオロメチル) -3, 4-ジヒドロスピロ [1, 4-ベンゾチアジン-2, 1'-シクロペンタン] -6-イル] カルボニル} (イソプロピル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレート

40

【化 5 5 1】



50

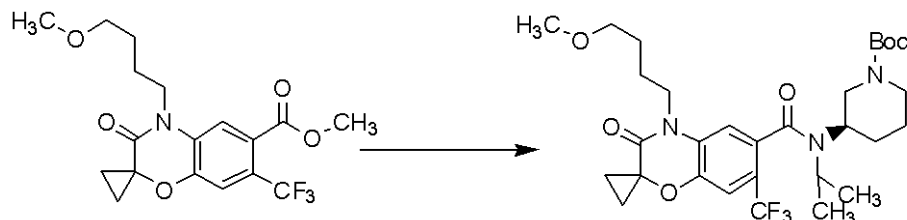
参考例 393 の化合物を用いて、参考例 378 の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 733 (M^{+1} , 100%).

【0812】

参考例 408

tert-ブチル (3R)-3-(イソプロピル{[4-(4-メトキシブチル)-3-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロスピロ[1,4-ベンズオキサジン-2,1'-シクロプロパン]-6-イル]カルボニル}アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート

【化552】



10

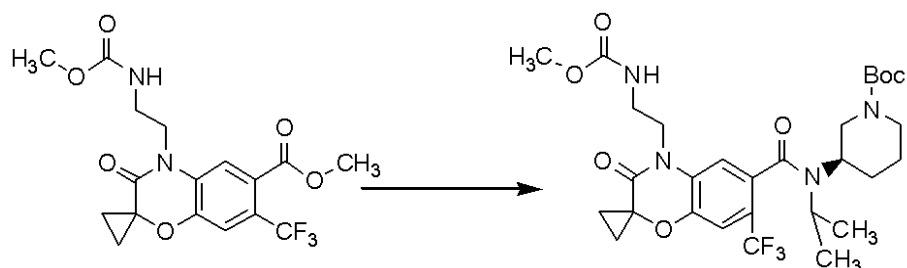
参考例 395 の化合物を用いて、参考例 5 の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 598 (M^{+1} , 20%).

【0813】

参考例 409

tert-ブチル (3R)-3-(イソプロピル{[4-{2-[(メトキシカルボニル)アミノ]エチル}-3-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロスピロ[1,4-ベンズオキサジン-2,1'-シクロプロパン]-6-イル]カルボニル}アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート

【化553】



30

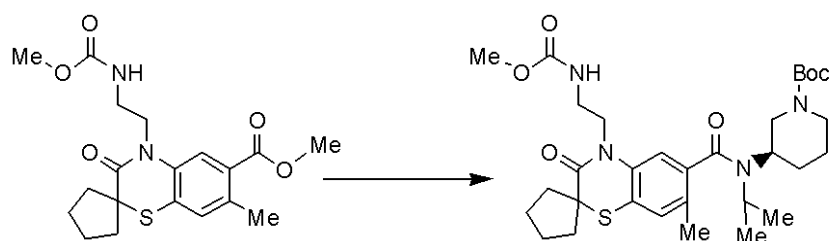
参考例 396 の化合物を用いて、参考例 5 の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 613 (M^{+1} , 20%).

【0814】

参考例 410

tert-ブチル (3R)-3-{イソプロピル[(4-{2-[(メトキシカルボニル)アミノ]エチル}-7-メチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロスピロ[1,4-ベンズチアジン-2,1'-シクロペンタン]-6-イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン-1-カルボキシレート

【化554】



40

参考例 397 の化合物を用いて、参考例 5 の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 603 (M^{+1} , 12%).

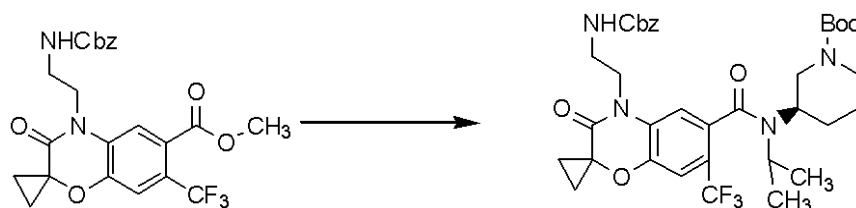
50

【0815】

参考例 411

tert-ブチル (3R)-3-[{[4-(2-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}エチル)-3-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロスピロ[1,4-ベンズオキサジン-2,1'-シクロプロパン]-6-イル]カルボニル}(イソプロピル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート

【化555】



10

参考例 405 の化合物を用いて、参考例 5 の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 689 (M^{+1} , 20%).

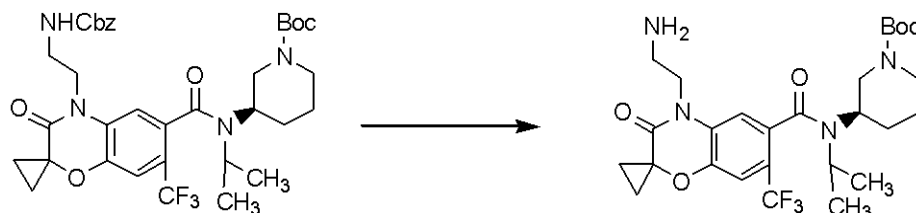
【0816】

参考例 412

tert-ブチル (3R)-3-[{[4-(2-アミノエチル)-3-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロスピロ[1,4-ベンズオキサジン-2,1'-シクロプロパン]-6-イル]カルボニル}(イソプロピル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート

20

【化556】



参考例 411 の化合物を用いて、参考例 139 の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 555 (M^{+1} , 85%).

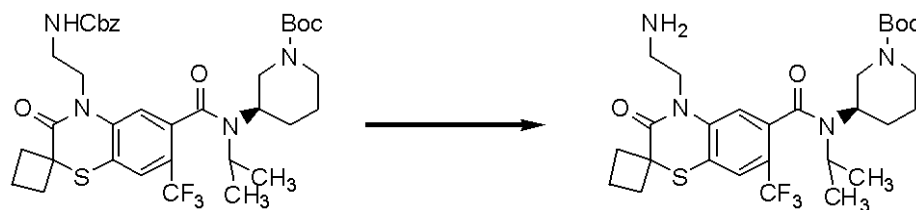
30

【0817】

参考例 413

tert-ブチル (3R)-3-[{[4-(2-アミノエチル)-3-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロスピロ[1,4-ベンズチアジン-2,1'-シクロブタン]-6-イル]カルボニル}(イソプロピル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート

【化557】



40

参考例 406 の化合物を用いて、参考例 139 の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 585 (M^{+1} , 100%).

【0818】

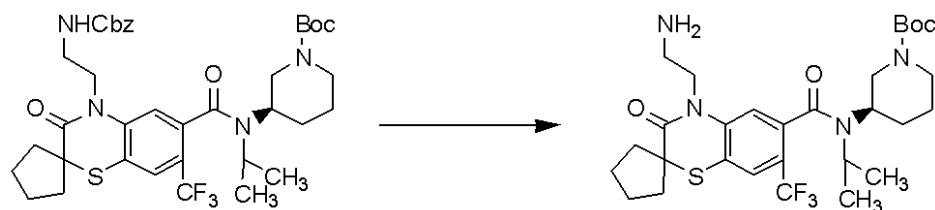
参考例 414

tert-ブチル (3R)-3-[{[4-(2-アミノエチル)-3-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロスピロ[1,4-ベンズチアジン-2,1'-シクロペンタン]-6-イル]カルボニル}(イソプロピル)アミノ]ピペリジン-1

50

ーカルボキシレート

【化 5 5 8】



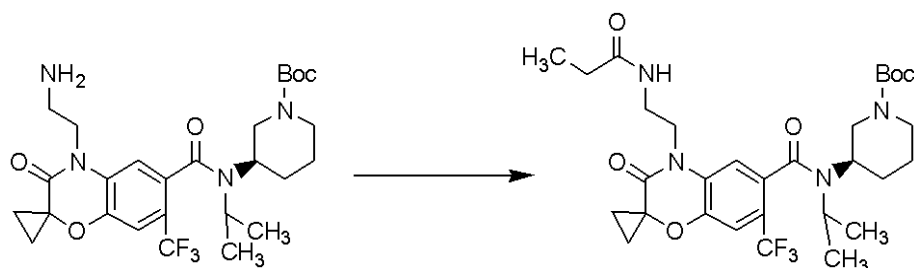
参考例 4 0 7 の化合物を用いて、参考例 1 3 9 の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 599 ($M^{+}+1$, 100%).

【 0 8 1 9】

参考例 4 1 5

t e r t -ブチル (3 R) - 3 - (イソプロピル { [3 - オキソ - 4 - [2 - (プロピ
オニルアミノ) エチル] - 7 - (トリフルオロメチル) - 3, 4 - ジヒドロスピロ [1,
4 - ベンゾオキサジン - 2, 1' - シクロプロパン] - 6 - イル] カルボニル} アミノ) ピ
ペリジン - 1 - カルボキシレート

【化 5 5 9】



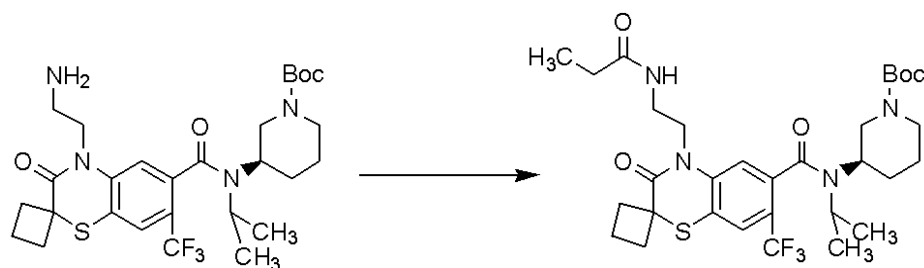
参考例 4 1 2 の化合物を用いて、参考例 1 3 2 の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 611 ($M^{+}+1$, 7%).

【 0 8 2 0】

参考例 4 1 6

t e r t -ブチル (3 R) - 3 - (イソプロピル { [3 - オキソ - 4 - [2 - (プロピ
オニルアミノ) エチル] - 7 - (トリフルオロメチル) - 3, 4 - ジヒドロスピロ [1,
4 - ベンゾチアジン - 2, 1' - シクロブタン] - 6 - イル] カルボニル} アミノ) ピ
ペリジン - 1 - カルボキシレート

【化 5 6 0】



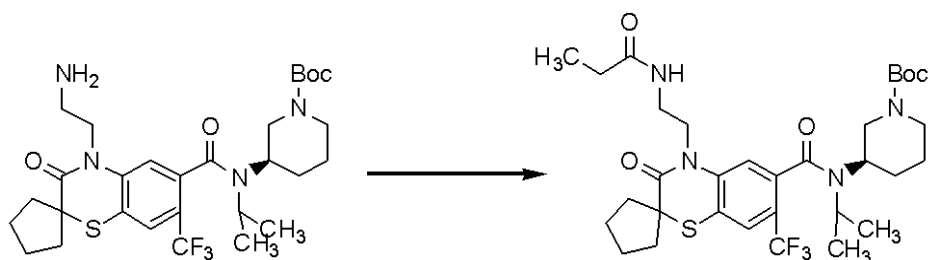
参考例 4 1 3 の化合物を用いて、参考例 1 3 2 の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 641 ($M^{+}+1$, 100%).

【 0 8 2 1】

参考例 4 1 7

t e r t -ブチル (3 R) - 3 - (イソプロピル { [3 - オキソ - 4 - [2 - (プロピ
オニルアミノ) エチル] - 7 - (トリフルオロメチル) - 3, 4 - ジヒドロスピロ [1,
4 - ベンゾチアジン - 2, 1' - シクロペンタン] - 6 - イル] カルボニル} アミノ) ピ
ペリジン - 1 - カルボキシレート

【化 5 6 1】



参考例 4 1 4 の化合物を用いて、参考例 1 3 2 の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 655 ($M^{+}+1$, 17%).

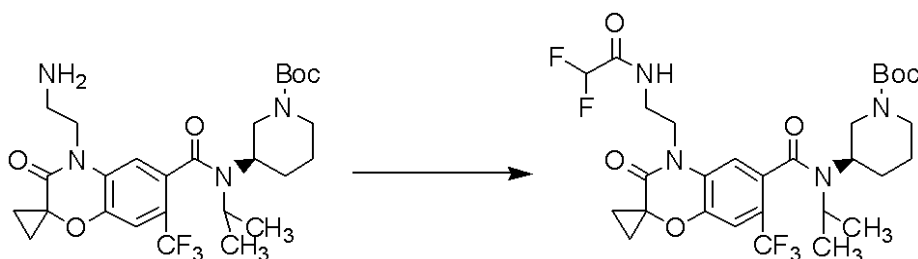
10

【0 8 2 2】

参考例 4 1 8

tert-ブチル (3R)-3-[[4-{2-[(ジフルオロアセチル)アミノ]エチル}-3-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロスピロ[1,4-ベンゾオキサジン-2,1'-シクロプロパン]-6-イル]カルボニル] (イソプロピル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 5 6 2】



20

参考例 4 1 5 の化合物を用いて、参考例 1 3 2 の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 633 ($M^{+}+1$, 20%).

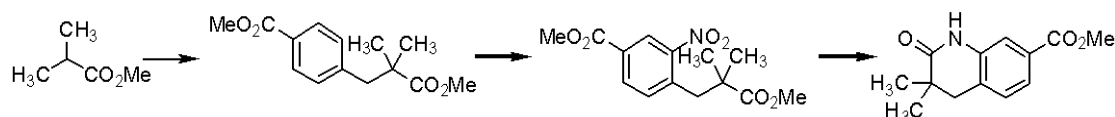
【0 8 2 3】

参考例 4 1 9

メチル 3,3-ジメチル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-7-カルボキシレート

30

【化 5 6 3】



ジイソプロピルアミン (4.59 g) の THF (25 ml) 溶液を 0℃へ冷却後、ノルマルブチリチウム (2.63 M ヘキサン溶液、17 ml) を滴下し、滴下終了後氷浴中で1時間攪拌した。-78℃へ冷却後、メチル 2-メチルプロパノエート (5.05 g) の THF (5 ml) 溶液を滴下し、そのまま30分攪拌した。この溶液を0℃にて冷却したメチル-p-(ブロモメチル)ベンゾエート (9.86 g) の THF (10 ml) 溶液へ滴下し、0℃にて2時間、室温にて終夜攪拌した。

40

反応終了後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止させた後、水と酢酸エチルを加え分液した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで脱水し、ろ過、濃縮することで粗製を得、カラムクロマトにて精製することでメチル 4-(3-メトキシ-2,2-ジメチル-3-オキソプロピル)ベンゾエート (10.15 g) を得た。

次にこれに硫酸 (45 ml) を加え0℃へ冷却後、発煙硝酸 (20 ml) をゆっくりと滴下し、0℃にて1.5時間攪拌した。反応終了後、反応液を氷水に注ぎ室温になるまで攪拌後、酢酸エチルを加えて抽出した。有機層を水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムにて脱水、ろ過することでメチル 4-(3-メトキシ-2,2-ジメチル-3-オキソプロピル)-3-ニトロベンゾエートを含む粗製 (11.13 g) を得た

50

。

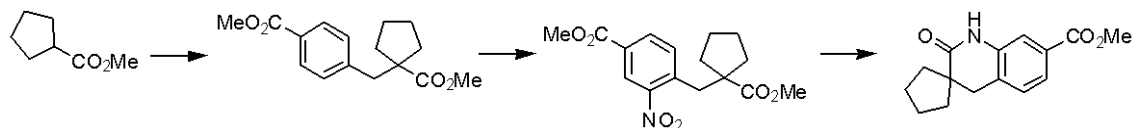
酢酸（50 ml）とエタノール（50 ml）の混合溶媒へ還元鉄を加え、70℃にて30分攪拌し、そこへ上で得た粗製の酢酸（50 ml）、エタノール（50 ml）溶液を滴下した。滴下終了後、70℃にて2時間攪拌した。反応終了後、室温まで冷却してセライトろ過した。ろ液を水、酢酸エチルで分液し、有機層を水、飽和重曹水で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水後、ろ過することで粗製を得た。この粗製をクロロホルム／ヘキサン（1／9）の溶液でトリチュレートし、ろ取することで表題の化合物（7.39 g）を得た。MS (ESI+) 234 ($M^{+}+1$, 100%).

【0824】

参考例420

メチル 2'-オキソ-1', 4'-ジヒドロ-2'H-スピロ[シクロペンタン-1, 3'-キノリン]-7'-カルボキシレート

【化564】



メチル シクロペンタンカルボキシレートを用いて、参考例419の合成法に従い表題の化合物を得た。

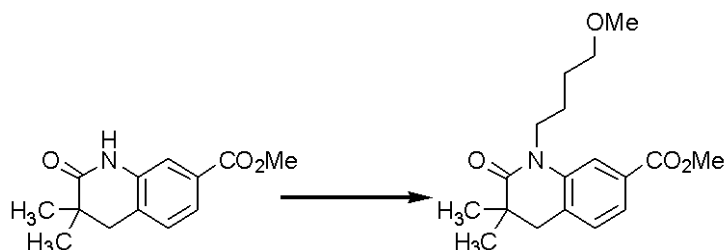
MS (ESI+) 260 ($M^{+}+1$, 100%).

【0825】

参考例421

メチル 1-(4-メトキシブチル)-3,3-ジメチル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-7-カルボキシレート

【化565】



参考例419の化合物を用いて、参考例3の合成法に従い表題の化合物を得た。

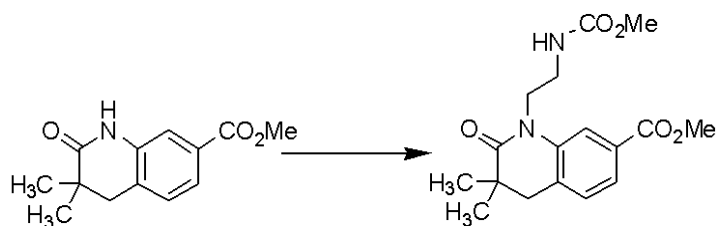
MS (ESI+) 320 ($M^{+}+1$, 75%).

【0826】

参考例422

メチル 1-{2-[(メトキシカルボニル)アミノ]エチル}-3,3-ジメチル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-7-カルボキシレート

【化566】



参考例419の化合物を用いて、参考例162の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 335 ($M^{+}+1$, 100%).

【0827】

参考例423

メチル 1-(2-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}エチル)-3,3-ジ

10

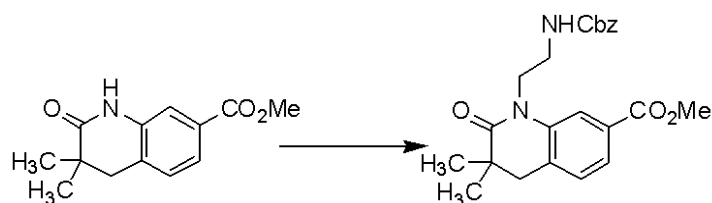
20

30

40

50

メチル 2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-7-カルボキシレート
【化 5 6 7】



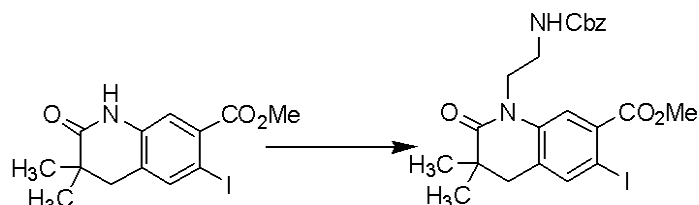
参考例 4 1 9 の化合物を用いて、参考例 1 6 4 の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 411 ($M^{+}+1$, 72%).

【0 8 2 8】

参考例 4 2 4

メチル 1-(2-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}エチル)-6-ヨード-3, 3-ジメチル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-7-カルボキシレート

【化 5 6 8】



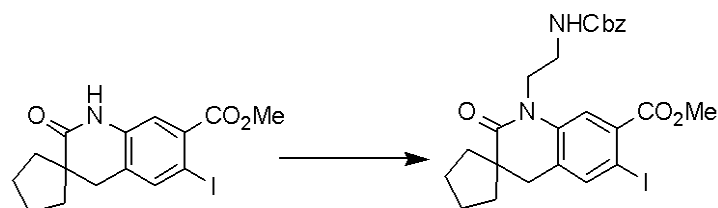
参考例 4 4 9 の化合物を用いて、参考例 1 6 4 の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 537 ($M^{+}+1$, 100 %).

【0 8 2 9】

参考例 4 2 5

メチル 1'-(2-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}エチル)-6'-ヨード-2'-オキソ-1', 4'-ジヒドロ-2'H-スピロ[シクロペンタン-1, 3'-キノリン]-7'-カルボキシレート

【化 5 6 9】



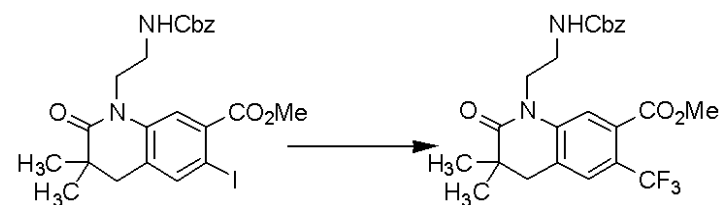
参考例 4 5 0 の化合物を用いて、参考例 1 6 4 の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 563 ($M^{+}+1$, 100 %).

【0 8 3 0】

参考例 4 2 6

メチル 1-(2-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}エチル)-3, 3-ジメチル-2-オキソ-6-(トリフルオロメチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-7-カルボキシレート

【化 5 7 0】



10

20

30

40

50

メチル 1- (2- { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ} エチル) -6-ヨード-3, 3-ジメチル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-7-カルボキシレート (4.87 g) の NMP (10 ml) 溶液へ臭化銅 (I) (0.28 g) と $\text{FSO}_2\text{CF}_2\text{CO}_2\text{Me}$ (17.43 g) を加え、窒素気流下 120~130℃ で 3 時間攪拌した。反応終了後、室温まで冷却して水と酢酸エチルを加え、不溶物をセライトろ過により除去した。ろ液を分液し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムによる脱水、ろ過、濃縮により粗製を得た。これをシリカゲルカラムクロマトにより精製することで表題の化合物 (2.50 g) を得た。

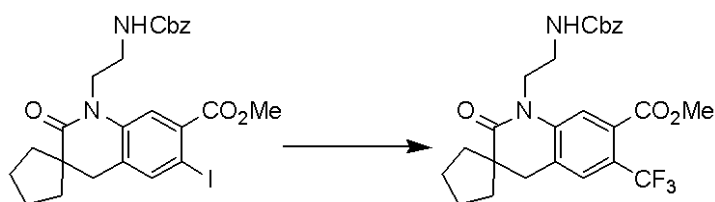
MS (ESI+) 479 ($\text{M}^+ + 1$, 100 %).

【0831】

参考例 427

メチル 1'- (2- { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ} エチル) -2'-オキソ-6'- (トリフルオロメチル) -1', 4'-ジヒドロ-2'H-スピロ [シクロペンタン-1, 3'-キノリン] -7'-カルボキシレート

【化571】



参考例 425 の化合物を用いて、参考例 426 の合成法に従い表題の化合物を得た。

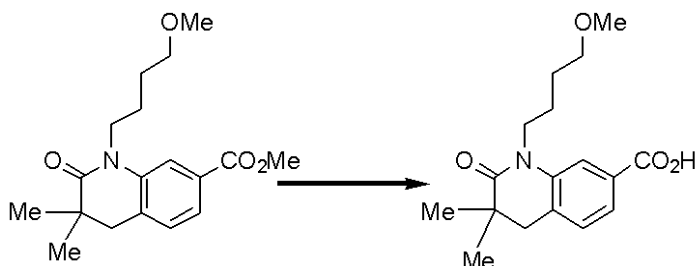
MS (ESI+) 505 ($\text{M}^+ + 1$, 100 %).

【0832】

参考例 428

1- (4-メトキシブチル) -3, 3-ジメチル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-7-カルボン酸

【化572】



参考例 421 の化合物を用いて、参考例 4 の合成法に従い表題の化合物を得た。

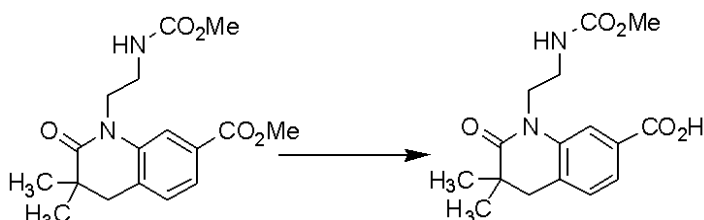
MS (ESI+) 306 ($\text{M}^+ + 1$, 100%).

【0833】

参考例 429

1- {2- [(メトキシカルボニル) アミノ] エチル} -3, 3-ジメチル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-7-カルボン酸

【化573】



参考例 422 の化合物を用いて、参考例 4 の合成法に従い表題の化合物を得た。

10

20

30

40

50

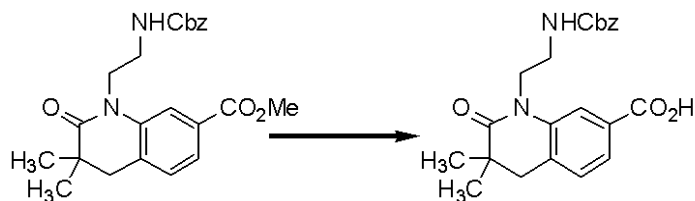
MS (ESI+) 321 ($M^+ + 1$, 100 %).

【0834】

参考例 430

1 - (2 - { [(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}エチル) - 3, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 7 - カルボン酸

【化574】



10

参考例 423 の化合物を用いて、参考例 4 の合成法に従い表題の化合物を得た。

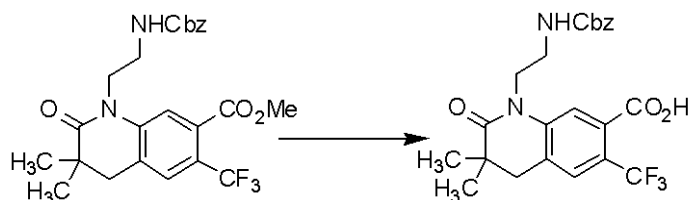
MS (ESI+) 397 ($M^+ + 1$, 100 %).

【0835】

参考例 431

1 - (2 - { [(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}エチル) - 3, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 6 - (トリフルオロメチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 7 - カルボン酸

【化575】



20

参考例 426 の化合物を用いて、参考例 4 の合成法に従い表題の化合物を得た。

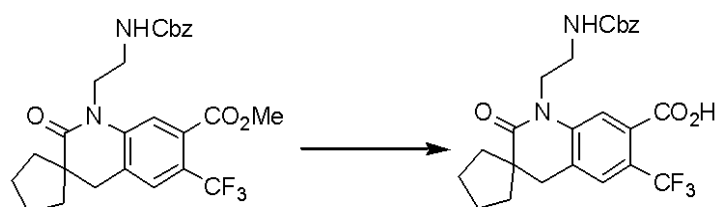
MS (ESI+) 465 ($M^+ + 1$, 70 %).

【0836】

参考例 432

1' - (2 - { [(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}エチル) - 2' - オキソ - 6' - (トリフルオロメチル) - 1', 4' - ジヒドロ - 2' H - スピロ [シクロペンタン - 1, 3' - キノリン] - 7' - カルボン酸

【化576】



30

40

参考例 427 の化合物を用いて、参考例 4 の合成法に従い表題の化合物を得た。

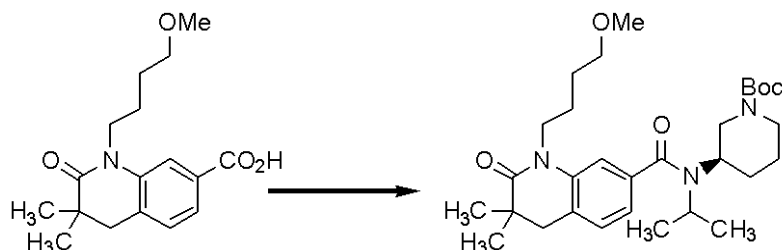
MS (ESI+) 491 ($M^+ + 1$, 100 %).

【0837】

参考例 433

tert - ブチル (3R) - 3 - (イソプロピル { [1 - (4 - メトキシブチル) - 3, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 7 - イル] カルボニル} アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【化 5 7 7】



参考例 4 2 8 の化合物を用いて、参考例 5 の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 530 ($M^{+}+1$, 36%).

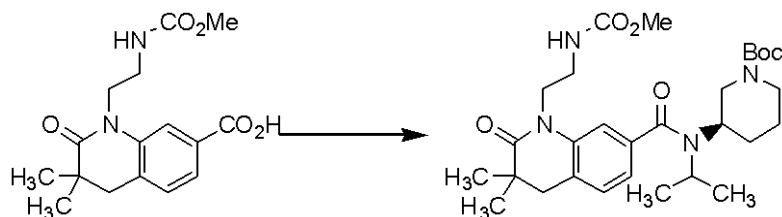
10

【0 8 3 8】

参考例 4 3 4

t e r t -ブチル (3 R) - 3 - {イソプロピル [(1 - {2 - [(メトキシカルボニル) アミノ] エチル} - 3, 3 -ジメチル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-7-イル) カルボニル] アミノ} ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 5 7 8】



参考例 4 2 9 の化合物を用いて、参考例 5 の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 545 ($M^{+}+1$, 63%).

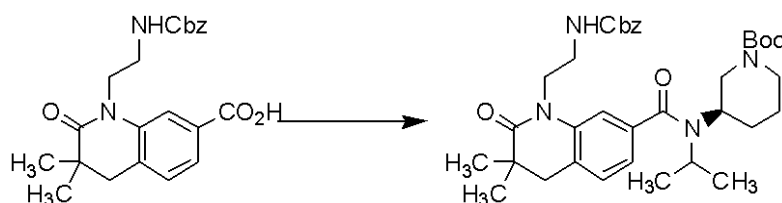
20

【0 8 3 9】

参考例 4 3 5

t e r t -ブチル (3 R) - 3 - [{ [1 - (2 - { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ} エチル) - 3, 3 -ジメチル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-7-イル] カルボニル} (イソプロピル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 5 7 9】



参考例 4 3 0 の化合物を用いて、参考例 5 の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 621 ($M^{+}+1$, 35%).

30

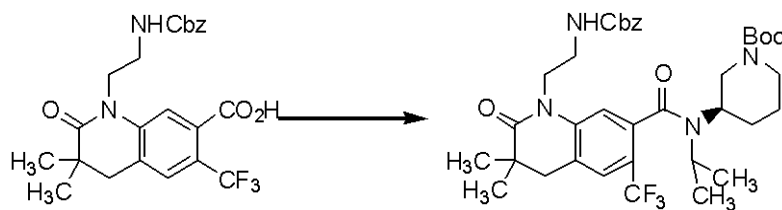
【0 8 4 0】

参考例 4 3 6

t e r t -ブチル (3 R) - 3 - [{ [1 - (2 - { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ} エチル) - 3, 3 -ジメチル-2-オキソ-6- (トリフルオロメチル) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-7-イル] カルボニル} (イソプロピル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレート

40

【化 5 8 0】



参考例 4 3 1 の化合物を用いて、参考例 5 の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 689 (M^{+1} , 20%).

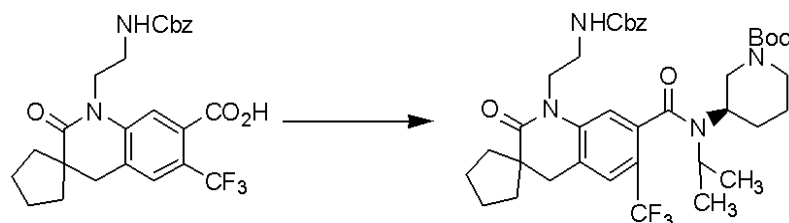
【 0 8 4 1】

10

参考例 4 3 7

t e r t -ブチル (3 R) - 3 - [{ [1 ' - (2 - { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ} エチル) - 2 ' - オキソ - 6 ' - (トリフルオロメチル) - 1 ' , 4 ' - ジヒドロ - 2 ' H - スピロ [シクロペンタン - 1 , 3 ' - キノリン] - 7 ' - イル] カルボニル } (イソプロピル) アミノ] ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【化 5 8 1】



20

参考例 4 3 2 の化合物を用いて、参考例 5 の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 715 (M^{+1} , 25%).

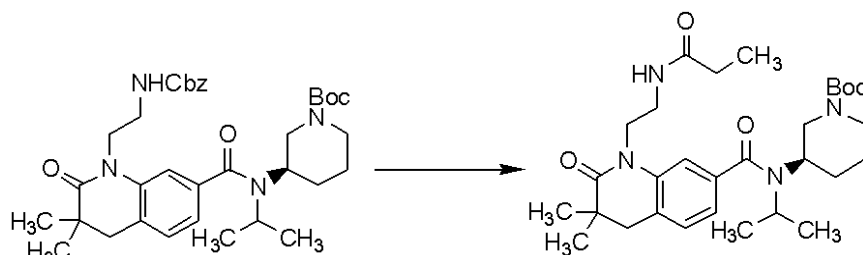
【 0 8 4 2】

参考例 4 3 8

t e r t -ブチル (3 R) - 3 - [({ 3 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 - [2 - (プロピオニルアミノ) エチル] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 7 - イル } カルボニル) (イソプロピル) アミノ] ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【化 5 8 2】

30



参考例 4 3 5 の化合物を用いて、参考例 1 3 2 の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 543 (M^{+1} , 11%).

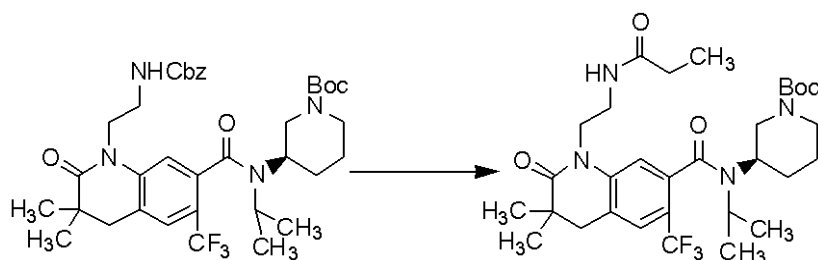
【 0 8 4 3】

40

参考例 4 3 9

t e r t -ブチル (3 R) - 3 - [{ [3 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 - [2 - (プロピオニルアミノ) エチル] - 6 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 7 - イル] カルボニル } (イソプロピル) アミノ] ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【化 5 8 3】



参考例 4 3 6 の化合物を用いて、参考例 1 3 2 の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 611 (M^{+1} , 20%).

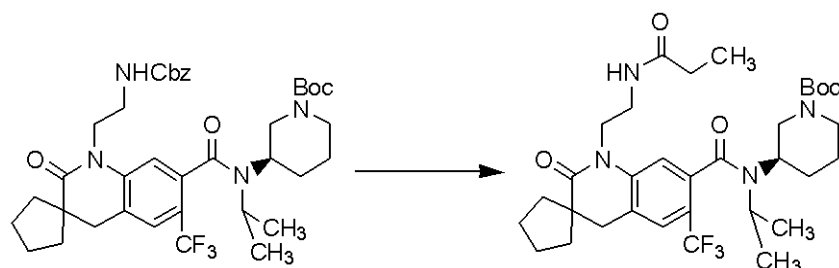
10

【0 8 4 4】

参考例 4 4 0

tert-ブチル (3R)-3-(イソプロピル{[2'-オキソ-1'-[2-(プロピオニルアミノ)エチル]-6'-(トリフルオロメチル)-1',4'-ジヒドロ-2'H-スピロ[シクロペンタン-1,3'-キノリン]-7'-イル]カルボニル}アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 5 8 4】



20

参考例 4 3 7 の化合物を用いて、参考例 1 3 2 の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 637 (M^{+1} , 10%).

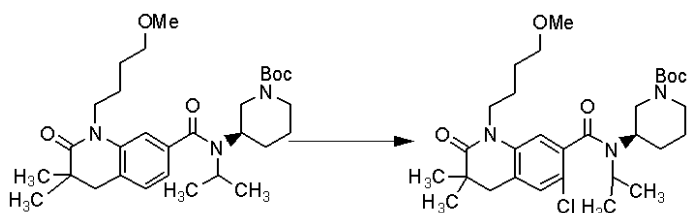
【0 8 4 5】

参考例 4 4 1

tert-ブチル (3R)-3-[{[6-クロロ-1-(4-メトキシブチル)-3,3-ジメチル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-7-イル]カルボニル}(イソプロピル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート

30

【化 5 8 5】



参考例 4 3 3 の化合物を用いて、参考例 1 2 の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 564 (M^{++} , 21%).

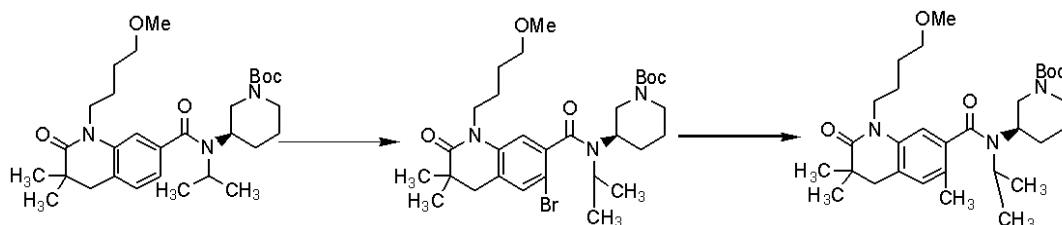
40

【0 8 4 6】

参考例 4 4 2

tert-ブチル (3R)-3-(イソプロピル{[1-(4-メトキシブチル)-3,3,6-トリメチル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-7-イル]カルボニル}アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 5 8 6】



参考例 4 3 3 の化合物を用いて、参考例 1 0 の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 544 ($M^{+}+1$, 21%).

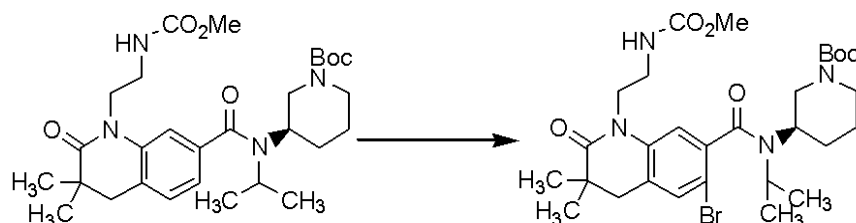
【 0 8 4 7】

10

参考例 4 4 3

t e r t -ブチル (3 R) - 3 - [[(6 - ブロモ - 1 - { 2 - [(メトキシカルボニル) アミノ] エチル} - 3, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 7 - イル) カルボニル] (イソプロピル) アミノ] ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【化 5 8 7】



20

参考例 4 3 4 の化合物を用いて、参考例 6 の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 625 ($M^{+}+2$, 10%).

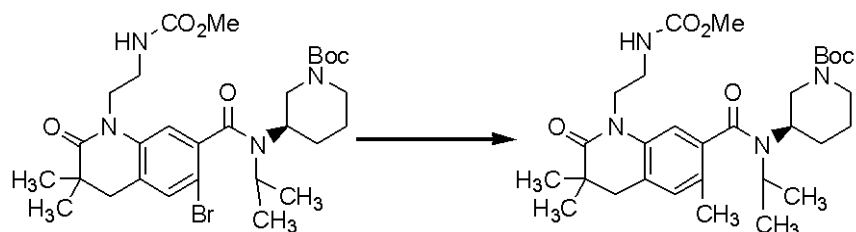
【 0 8 4 8】

参考例 4 4 4

t e r t -ブチル (3 R) - 3 - {イソプロピル [(1 - { 2 - [(メトキシカルボニル) アミノ] エチル} - 3, 3, 6 - トリメチル - 2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 7 - イル) カルボニル] アミノ} ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【化 5 8 8】

30



参考例 4 3 4 の化合物を用いて、参考例 1 0 の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 559 ($M^{+}+1$, 14%).

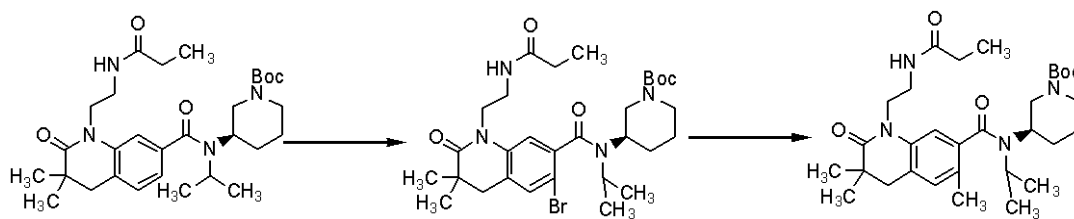
【 0 8 4 9】

40

参考例 4 4 5

t e r t -ブチル (3 R) - 3 - [イソプロピル ({ 3, 3, 6 - トリメチル - 2 - オキソ - 1 - [2 - (プロピオニルアミノ) エチル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 7 - イル} カルボニル) アミノ] ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【化 5 8 9】



参考例 4 3 9 の化合物を用いて、参考例 1 0 の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 557 ($M^{+}+1$, 38%).

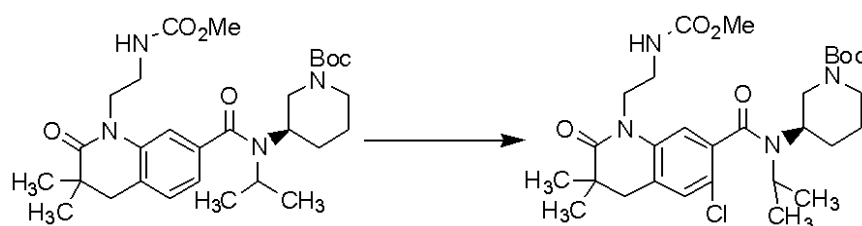
【 0 8 5 0】

10

参考例 4 4 6

tert-ブチル (3R)-3-[[(6-クロロ-1-{2-[(メトキシカルボニル)アミノ]エチル}-3,3-ジメチル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-7-イル)カルボニル] (イソプロピル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 5 9 0】



20

参考例 4 3 4 の化合物を用いて、参考例 1 2 の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 579 (M^{+} , 10%).

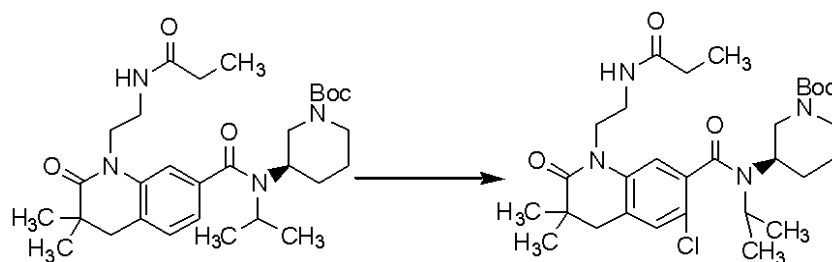
【 0 8 5 1】

参考例 4 4 7

tert-ブチル (3R)-3-[({6-クロロ-3,3-ジメチル-2-オキソ-1-[2-(プロピオニルアミノ)エチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-7-イル}カルボニル) (イソプロピル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 5 9 1】

30



参考例 4 3 9 の化合物を用いて、参考例 1 2 の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 577 (M^{+} , 60%).

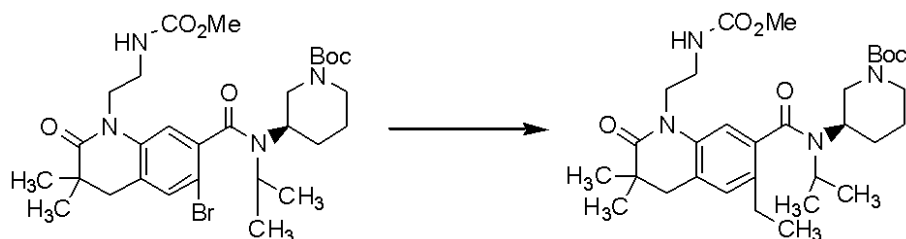
【 0 8 5 2】

40

参考例 4 4 8

tert-ブチル (3R)-3-[[(6-エチル-1-{2-[(メトキシカルボニル)アミノ]エチル}-3,3-ジメチル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-7-イル)カルボニル] (イソプロピル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 5 9 2】



参考例 4 4 3 の化合物を用いて、参考例 9 の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 573 ($M^+ + 1$, 26%).

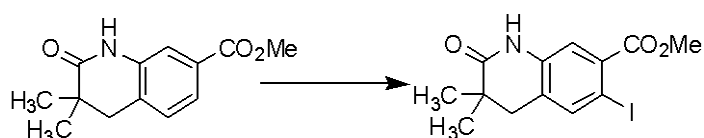
10

【0 8 5 3】

参考例 4 4 9

メチル 6-ヨード-3, 3-ジメチル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-7-カルボキシレート

【化 5 9 3】



参考例 4 1 9 の化合物を用いて、参考例 1 5 8 の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 360 ($M^+ + 1$, 100%).

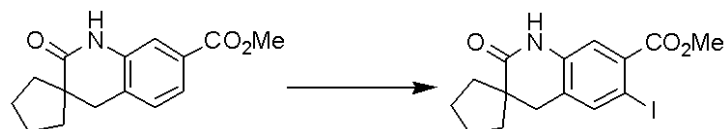
20

【0 8 5 4】

参考例 4 5 0

メチル 6'-ヨード-2'-オキソ-1', 4'-ジヒドロ-2'H-スピロ [シクロペンタン-1, 3'-キノリン] -7'-カルボキシレート

【化 5 9 4】



参考例 4 2 0 の化合物を用いて、参考例 1 5 8 の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 386 ($M^+ + 1$, 100%).

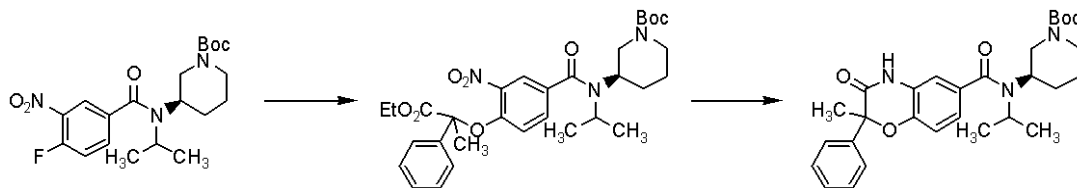
30

【0 8 5 5】

参考例 4 5 1

tert-ブチル (3R) -3- {イソプロピル [(2-メチル-3-オキソ-2-フェニル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-6-イル) カルボニル] アミノ} ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 5 9 5】



参考例 4 8 8 の化合物を用いて、参考例 2 2 および参考例 2 の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 508 ($M^+ + 1$, 21%).

40

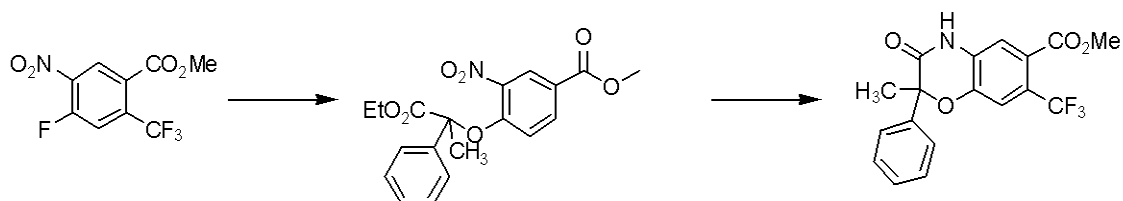
【0 8 5 6】

参考例 4 5 2

メチル 2-メチル-3-オキソ-2-フェニル-7-(トリフルオロメチル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-6-カルボキシレート

50

【化 5 9 6】



参考例 2 1 4 の化合物を用いて、参考例 2 2 および参考例 2 の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 366 ($M^{+}+1$, 100%).

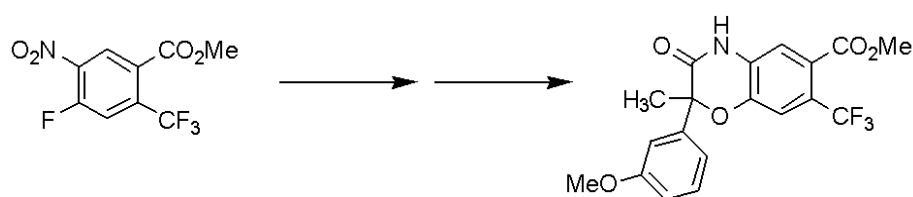
10

【0 8 5 7】

参考例 4 5 3

メチル 2- (3-メトキシフェニル) -2-メチル-3-オキソ-7- (トリフルオロメチル) -3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-6-カルボキシレート

【化 5 9 7】



20

参考例 2 1 4 の化合物を用いて、参考例 2 2 および参考例 2 の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 396 ($M^{+}+1$, 100%).

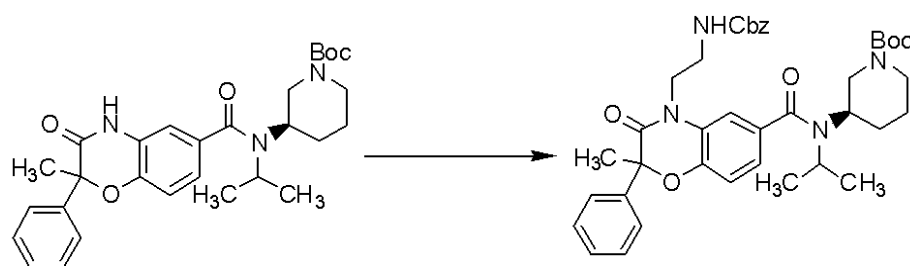
【0 8 5 8】

参考例 4 5 4

tert-ブチル (3R) -3- [{ [4- (2- { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ} エチル) -2-メチル-3-オキソ-2-フェニル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-6-イル] カルボニル} (イソプロピル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレート

30

【化 5 9 8】



参考例 4 5 1 の化合物を用いて、参考例 1 6 4 の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 685 ($M^{+}+1$, 46%).

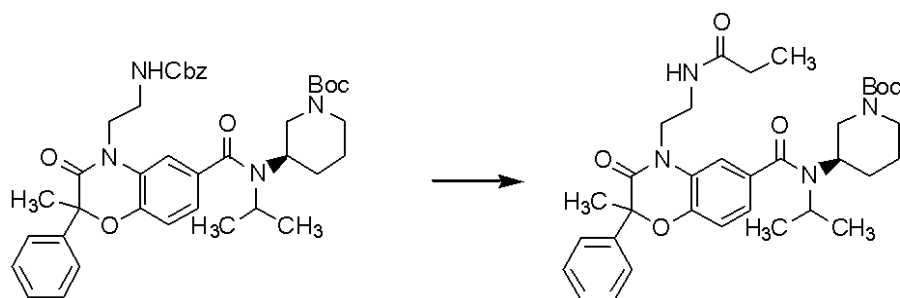
40

【0 8 5 9】

参考例 4 5 5

tert-ブチル (3R) -3- [イソプロピル ({2-メチル-3-オキソ-2-フェニル-4- [2- (プロピオニルアミノ) エチル] -3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-6-イル} カルボニル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 5 9 9】



参考例 4 5 4 の化合物を用いて、参考例 1 3 2 の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 607 ($M^+ + 1$, 22%).

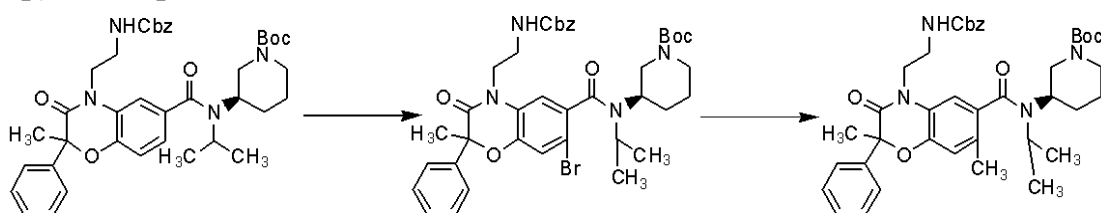
10

【0 8 6 0】

参考例 4 5 6

t e r t -ブチル (3 R) - 3 - [{ [4 - (2 - { [(ベンジルオキシ) カルボニル]
] アミノ } エチル) - 2, 7 - ジメチル - 3 - オキソ - 2 - フェニル - 3, 4 - ジヒドロ
- 2 H - 1, 4 - ベンズオキサジンを 6 - イル] カルボニル } (イソプロピル) アミノ]
ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【化 6 0 0】



20

参考例 4 5 4 の化合物を用いて、参考例 1 0 の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 699 ($M^+ + 1$, 10%).

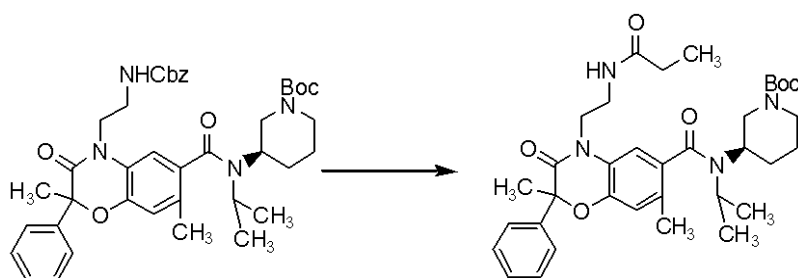
【0 8 6 1】

参考例 4 5 7

t e r t -ブチル (3 R) - 3 - [({ 2, 7 - ジメチル - 3 - オキソ - 2 - フェニル
- 4 - [2 - (プロピオニルアミノ) エチル] - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベン
ズオキサジンを 6 - イル } カルボニル) (イソプロピル) アミノ] ピペリジン - 1 - カ
ルボキシレート

30

【化 6 0 1】



40

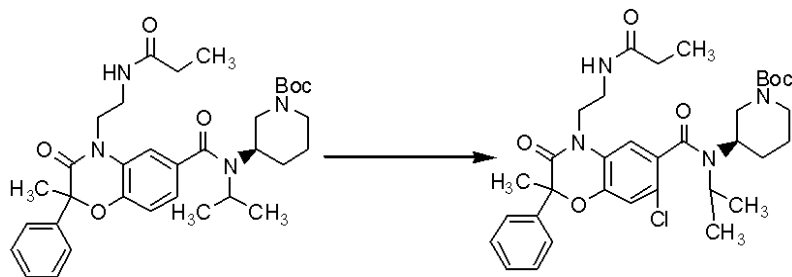
参考例 4 5 6 の化合物を用いて、参考例 1 3 2 の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 621 ($M^+ + 1$, 33%).

【0 8 6 2】

参考例 4 5 8

t e r t -ブチル (3 R) - 3 - [({ 7 - クロロ - 2 - メチル - 3 - オキソ - 2 - フ
ェニル - 4 - [2 - (プロピオニルアミノ) エチル] - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4
- ベンズオキサジンを 6 - イル } カルボニル) (イソプロピル) アミノ] ピペリジン - 1
- カルボキシレート

【化 6 0 2】



参考例 4 5 5 の化合物を用いて、参考例 1 2 の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 641 (M^{++} , 10%).

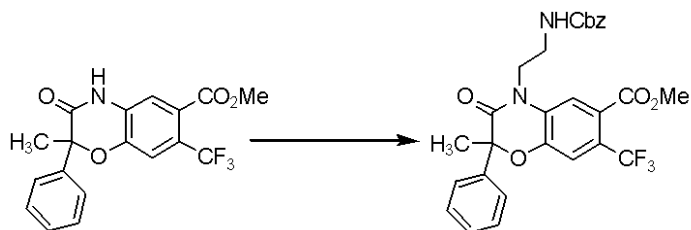
10

【 0 8 6 3】

参考例 4 5 9

メチル 4- (2- { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ} エチル) -2-メチル
-3-オキソ-2-フェニル-7- (トリフルオロメチル) -3, 4-ジヒドロ-2H-
1, 4-ベンズオキサジンを6-カルボキシレート

【化 6 0 3】



20

参考例 4 5 2 の化合物を用いて、参考例 1 6 4 の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 543 (M^{+1} , 70%).

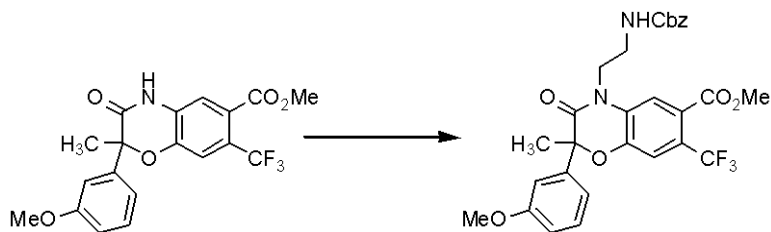
【 0 8 6 4】

参考例 4 6 0

メチル 4- (2- { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ} エチル) -2- (3-
メトキシフェニル) -2-メチル-3-オキソ-7- (トリフルオロメチル) -3, 4-
ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジンを6-カルボキシレート

30

【化 6 0 4】



参考例 4 5 3 の化合物を用いて、参考例 1 6 4 の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 573 (M^{+1} , 36%).

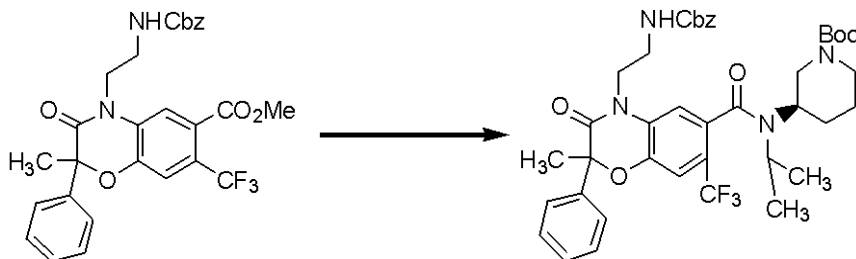
40

【 0 8 6 5】

参考例 4 6 1

tert-ブチル (3R) -3- [{ [4- (2- { [(ベンジルオキシ) カルボニル]
アミノ} エチル) -2-メチル-3-オキソ-2-フェニル-7- (トリフルオロメチル)
-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-6-イル] カルボニル} (イソ
プロピル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 6 0 5】



参考例 459 の化合物を用いて、参考例 5 の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 753 (M^++1 , 22%).

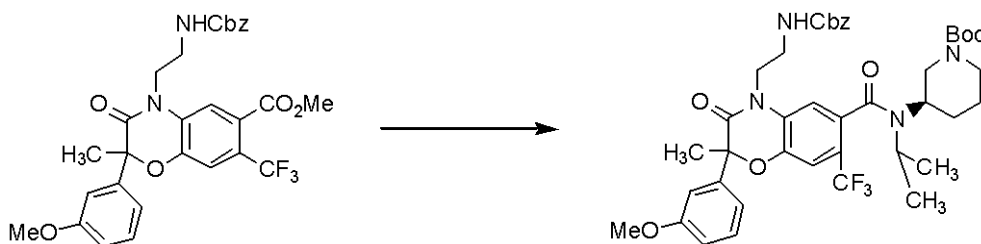
10

【 0 8 6 6 】

参考例 4 6 2

tert-ブチル (3R)-3-[{[4-(2-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}エチル)-2-(3-メトキシフェニル)-2-メチル-3-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル]カルボニル} (イソプロピル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 6 0 6】



参考例 460 の化合物を用いて、参考例 5 の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 783 ($M^+ + 1$, 19%).

20

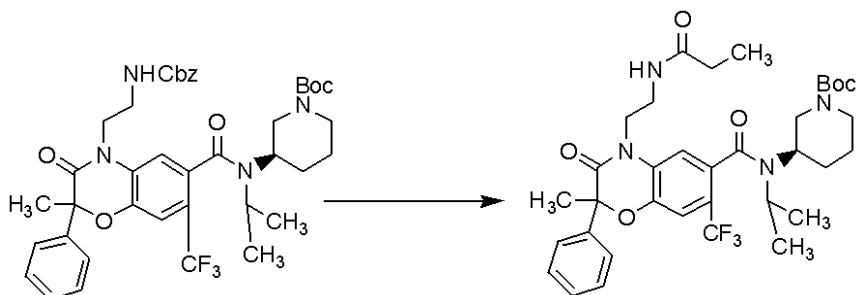
【 0 8 6 7 】

参考例 4 6 3

tert-ブチル (3R)-3-(イソプロピル{[2-メチル-3-オキソ-2-フェニル-4-[2-(プロピオニルアミノ)エチル]-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-6-イル]カルボニル}アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート

30

【化 6 0 7】



参考例 461 の化合物を用いて、参考例 132 の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 675 ($M^+ + 1$, 31%).

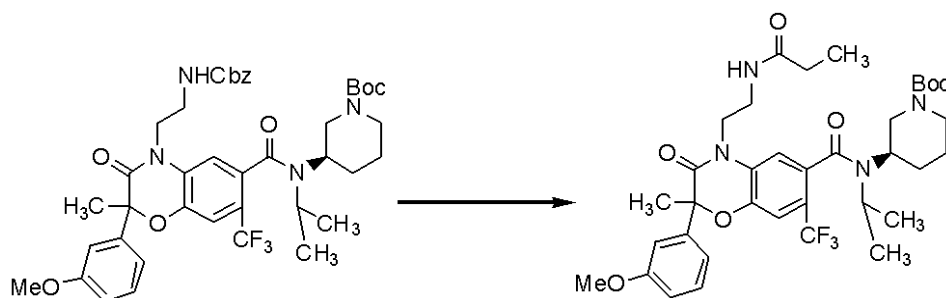
40

【 0 8 6 8 】

参考例 4 6 4

tert-ブチル (3R)-3-(イソプロピル{[2-(3-メトキシフェニル)-2-メチル-3-オキソ-4-[2-(プロピオニルアミノ)エチル]-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-6-イル]カルボニル}アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 6 0 8】



参考例 4 6 2 の化合物を用いて、参考例 1 3 2 の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 705 ($M^+ + 1$, 14%).

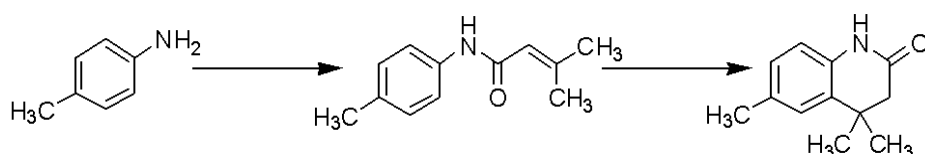
10

【0 8 6 9】

参考例 4 6 5

4, 4, 6-トリメチル-3, 4-ジヒドロキノリン-2 (1H)-オン

【化 6 0 9】



20

氷浴下、p-トルイジン (3.78 g) とトリエチルアミン (5.5 ml) のクロロホルム (70 ml) 溶液へ 3, 3-ジメチルアクリロイルクロライド (3.76 g) を滴下した。室温にて終夜攪拌後、反応液へ水を加え分液し、硫酸ナトリウムによる有機層の脱水、ろ過、濃縮により粗製を得た。これをシリカゲルカラムクロマトにより精製することで中間体 (6.11 g) を得た。これをトルエン (120 ml) へ溶解し、塩化アルミニウム (6.50 g) を加えて 100 °C にて 5 時間攪拌した。塩化アルミニウム (2.11 g) を追加し、再度 100 °C にて 4 時間攪拌した後、室温まで冷却した。これを氷水へゆっくりと注ぎ、30 分攪拌した後、酢酸エチルを加えて分液した。有機層を水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムによる脱水、ろ過、濃縮により粗製を得、これをシリカゲルカラムクロマトにより精製することで表題の化合物 (4.20 g) を得た。
MS (ESI+) 190 ($M^+ + 1$, 100%).

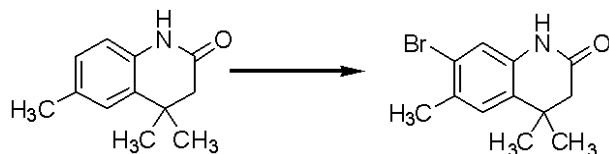
30

【0 8 7 0】

参考例 4 6 6

7-ブロモ-4, 4, 6-トリメチル-3, 4-ジヒドロキノリン-2 (1H)-オン

【化 6 1 0】



40

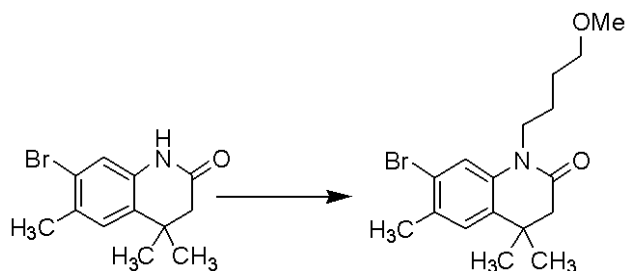
参考例 4 6 5 の化合物を用いて、参考例 6 の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 270 ($M^+ + 2$, 100%).

【0 8 7 1】

参考例 4 6 7

7-ブロモ-1-(4-メトキシブチル)-4, 4, 6-トリメチル-3, 4-ジヒドロキノリン-2 (1H)-オン

【化 6 1 1】



参考例 4 6 6 の化合物を用いて、参考例 3 の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 356 ($M^{+}+2$, 90%).

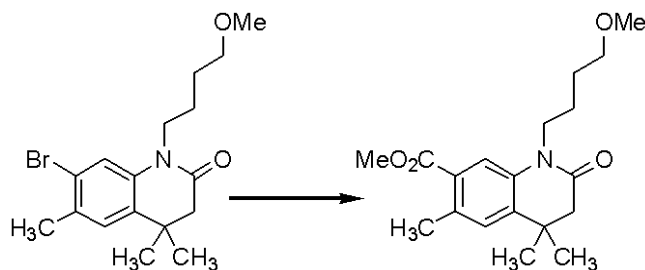
10

【0 8 7 2】

参考例 4 6 8

メチル 1- (4-メトキシブチル)-4, 4, 6-トリメチル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-7-カルボキシレート

【化 6 1 2】



20

参考例 4 6 7 の化合物を用いて、参考例 2 5 の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 334 ($M^{+}+1$, 100%).

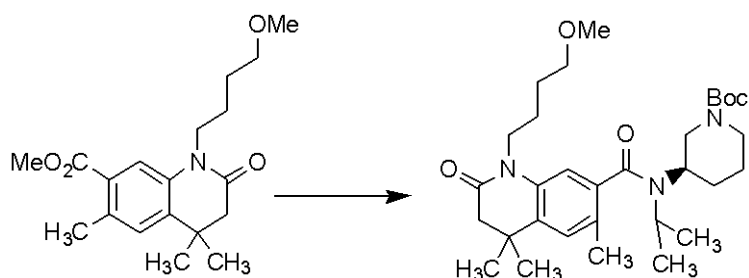
【0 8 7 3】

参考例 4 6 9

tert-ブチル (3R)-3- (イソプロピル { [1- (4-メトキシブチル)-4, 4, 6-トリメチル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-7-イル] カルボニル} アミノ) ピペリジン-1-カルボキシレート

30

【化 6 1 3】



40

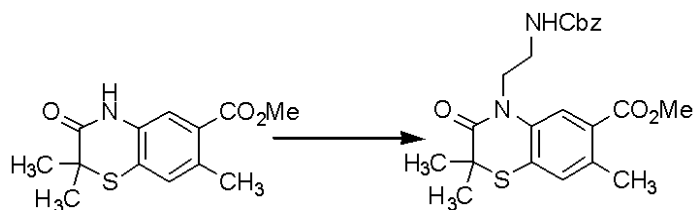
参考例 4 6 8 の化合物を用いて、参考例 5 の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 544 ($M^{+}+1$, 46%).

【0 8 7 4】

参考例 4 7 0

メチル 4- (2- { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ} エチル)-2, 2, 7-トリメチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-6-カルボキシレート

【化 6 1 4】



参考例 3 6 0 の化合物を用いて、参考例 3 7 8 の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 443 (M^{+1} , 100%).

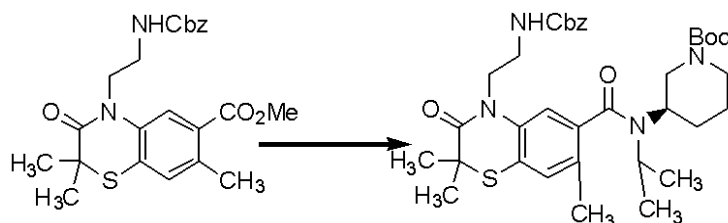
【 0 8 7 5】

10

参考例 4 7 1

tert-ブチル (3R)-3-[{ [4-(2-{ [(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}エチル)-2,2,7-トリメチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-イル]カルボニル} (イソプロピル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 6 1 5】



20

参考例 4 7 0 の化合物を用いて、参考例 5 の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 653 (M^{+1} , 53%).

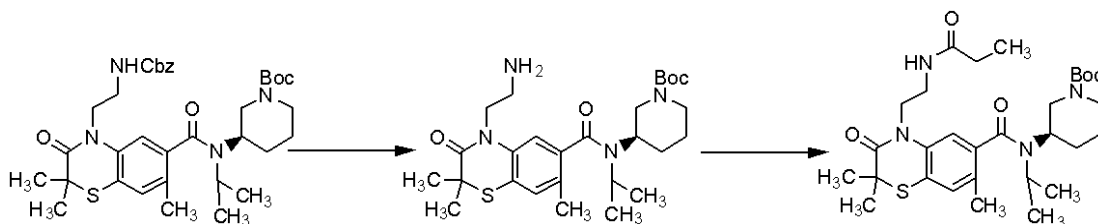
【 0 8 7 6】

参考例 4 7 2

tert-ブチル (3R)-3-[イソプロピル ({2,2,7-トリメチル-3-オキソ-4-[2-(プロピオニルアミノ)エチル]-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-イル}カルボニル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 6 1 6】

30



参考例 4 7 1 の化合物を用いて、参考例 1 3 2 の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 575 (M^{+1} , 13%).

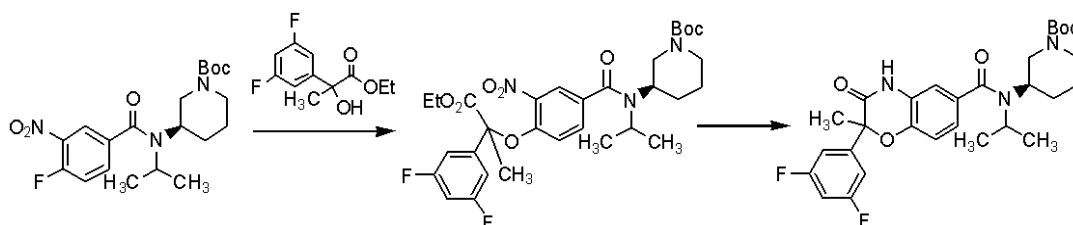
【 0 8 7 7】

参考例 4 7 3

40

tert-ブチル (3R)-3-[{ [2-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-メチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-イル]カルボニル} (イソプロピル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 6 1 7】



50

参考例 488 の化合物を用いて、参考例 22 および参考例 2 の合成法に従い表題の化合物を得た。

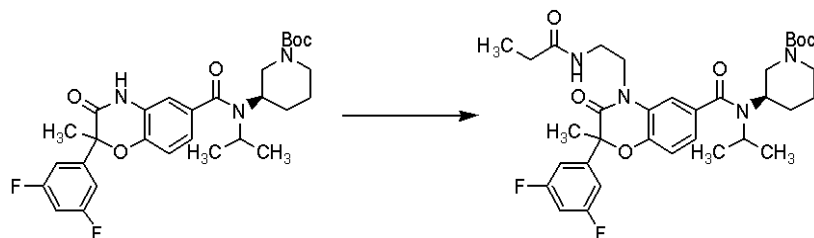
MS (ESI+) 544 ($M^+ + 1$).

【0878】

参考例 474

tert-ブチル (3R) - 3 - [[(2 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 4 - { 2 - [(メトキシカルボニル) アミノ] エチル} - 2-メチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-6-イル) カルボニル] (イソプロピル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレート

【化618】



10

参考例 473 の化合物を用いて、参考例 13 の合成法に従い表題の化合物を得た。

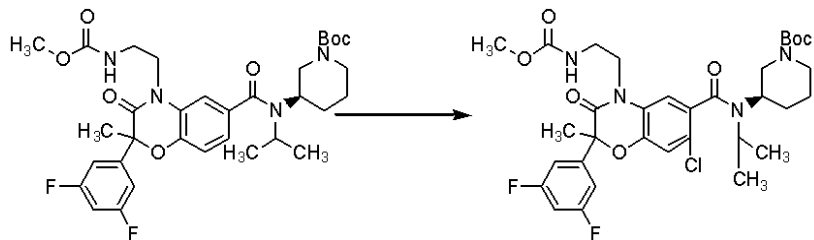
MS (ESI+) 645 ($M^+ + 1$).

【0879】

参考例 475

tert-ブチル (3R) - 3 - [[(7-chloro-2 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 4 - { 2 - [(メトキシカルボニル) アミノ] エチル} - 2-メチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-6-イル) カルボニル] (イソプロピル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレート

【化619】



30

参考例 474 の化合物を用いて、参考例 12 の合成法に従い表題の化合物を得た。

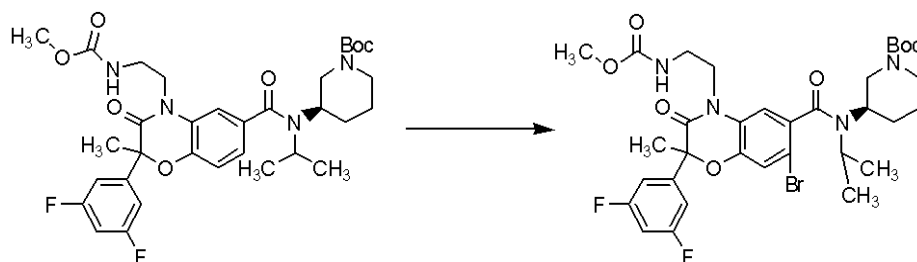
MS (ESI+) 679 ($M^+ + 1$).

【0880】

参考例 476

tert-ブチル (3R) - 3 - [[(7-bromo-2 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 4 - { 2 - [(メトキシカルボニル) アミノ] エチル} - 2-メチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-6-イル) カルボニル] (イソプロピル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレート

【化620】



40

参考例 474 の化合物を用いて、参考例 6 の合成法に従い表題の化合物を得た。

50

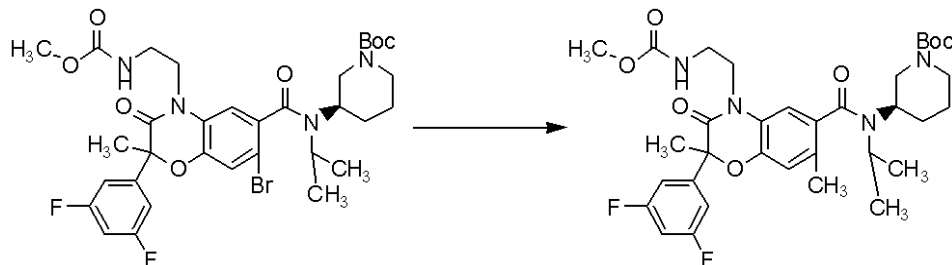
MS (ESI+) 723 ($M^{+}+1$).

【0881】

参考例 477

tert-ブチル (3R)-3-[[(2-(3,5-ジフルオロフェニル)-4-{2-[(メトキシカルボニル)アミノ]エチル}-2,7-ジメチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル)カルボニル] (イソプロピル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート

【化621】



10

参考例 476 の化合物を用いて、参考例 10 の合成法に従い表題の化合物を得た。

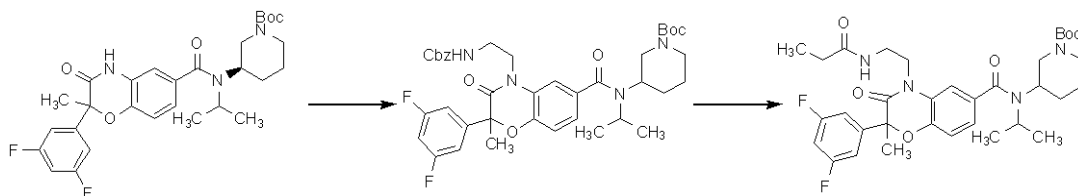
MS (ESI+) 659 ($M^{+}+1$).

【0882】

参考例 478

tert-ブチル (3R)-3-[({ (2S)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-メチル-3-オキソ-4-[2-(プロピオニルアミノ)エチル]-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル}カルボニル) (イソプロピル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート

【化622】



30

参考例 473 の化合物を用いて、参考例 164 および 132 の合成法に従い、表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 643 ($M^{+}+1$, 53%).

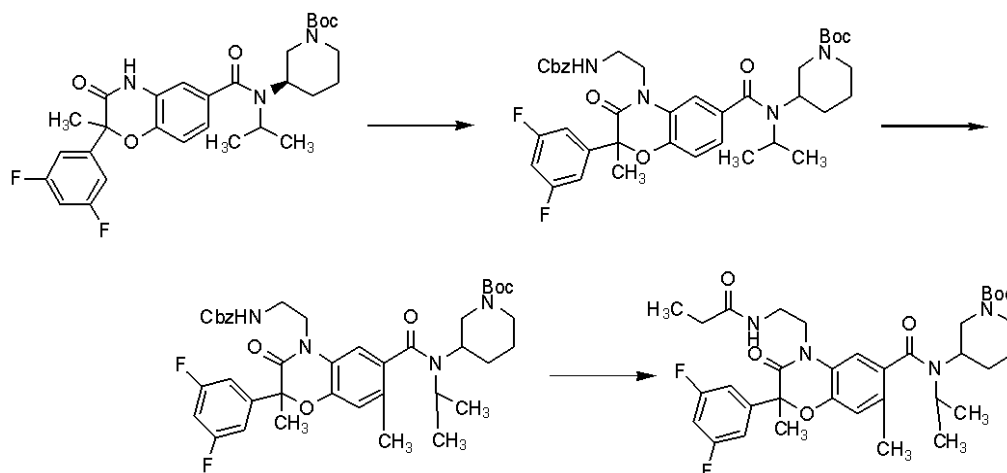
【0883】

参考例 479

tert-ブチル (3R)-3-[({ (2S)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)-2,7-ジメチル-3-オキソ-4-[2-(プロピオニルアミノ)エチル]-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル}カルボニル) (イソプロピル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート

40

【化 6 2 3】



10

参考例 4 7 3 の化合物を用いて、参考例 1 6 4、参考例 1 0 および参考例 1 3 2 の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 657 ($M^+ + 1$, 100%).

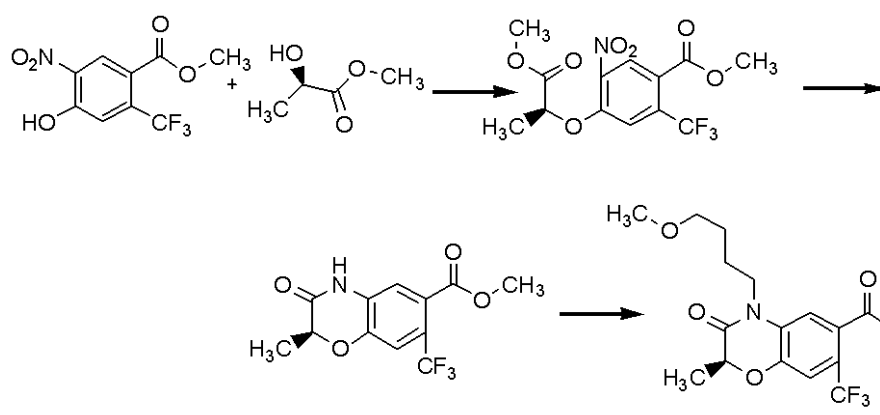
【 0 8 8 4】

参考例 4 8 0

t e r t -ブチル (3 R) - 3 - (イソプロピル { [(2 S) - 4 - (4 - メトキシブチル) - 2 - メチル - 3 - オキソ - 7 - (トリフルオロメチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 6 - イル] カルボニル} アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

20

【化 6 2 4】



30

参考例 5 2 の化合物を用いて、参考例 6 4 の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 586 ($M^+ + 1$, 40%).

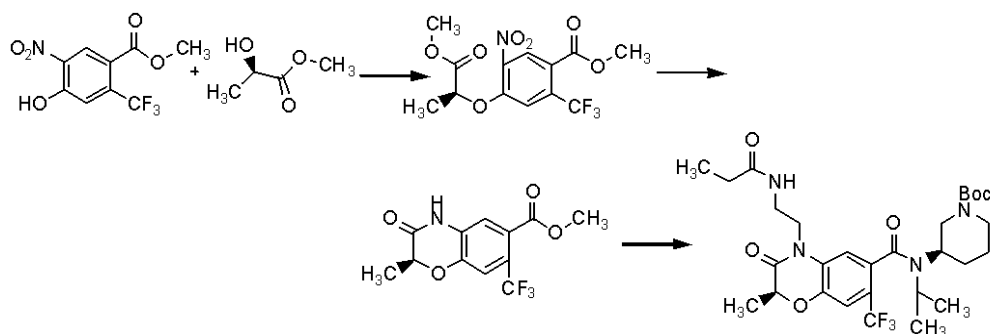
【 0 8 8 5】

参考例 4 8 1

t e r t -ブチル (3 R) - 3 - (イソプロピル { [(2 S) - 2 - メチル - 3 - オキソ - 4 - [2 - (プロピオニルアミノ) エチル] - 7 - (トリフルオロメチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 6 - イル] カルボニル} アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

40

【化 6 2 5】



10

参考例 5 2 の化合物を用いて、参考例 2 6、参考例 2、参考例 1 6 4、参考例 1 3 2 の合成法に従い表題の化合物を得た。

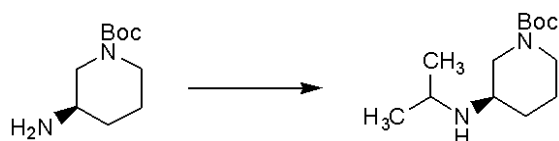
MS (ESI+) 599 ($M^+ + 1$, 33%).

【0 8 8 6】

参考例 4 8 2

tert-ブチル (3R)-3-(イソプロピルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 6 2 6】



20

入手可能な tert-ブチル (3R)-3-アミノピペリジン-1-カルボキシレート (6.67 g) をエタノール (100 ml) に溶かし、アセトン (12.2 ml)、酢酸 (2.0 ml) を加え 60 °C で加熱攪拌した。7 時間後、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (9.67 g) を加え室温で 14 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸水素ナトリウムで乾燥、ろ過し、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 (展開溶媒: クロロホルム/メタノール = 30/1、15/1、10) により精製し、表題の化合物 (7.78 g) を白色固体として得た。

30

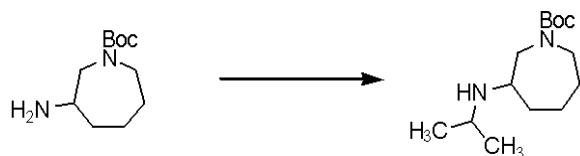
MS (ESI+) 243 ($M^+ + 1$, 100%).

【0 8 8 7】

参考例 4 8 3

tert-ブチル 3-(イソプロピルアミノ)アゼパン-1-カルボキシレート

【化 6 2 7】



40

tert-ブチル 3-アミノアゼパン-1-カルボキシレートを用いて、参考例 4 8 2 の合成法に従い表題の化合物を得た。

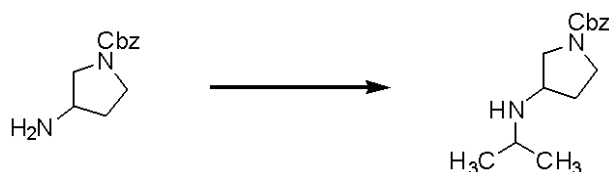
MS (ESI+) 257 ($M^+ + 1$, 100%).

【0 8 8 8】

参考例 4 8 4

ベンジル 3-(イソプロピルアミノ)ピロリジン-1-カルボキシレート

【化 6 2 8】



ベンジル 3-アミノピロリジン-1-カルボキシレートを用いて、参考例 4 8 2 の合成法に従い表題の化合物を得た。

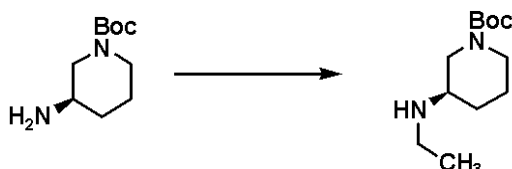
MS (ESI+) 263 ($M^+ + 1$, 100%).

【0 8 8 9】

参考例 4 8 5

tert-ブチル (3R)-3-(エチルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 6 2 9】



tert-ブチル (3R)-3-アミノピペリジン-1-カルボキシレートを用いて、参考例 4 8 2 の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 229 ($M^+ + 1$, 67%).

【0 8 9 0】

参考例 4 8 6

tert-ブチル (3R)-3-(sec-ブチルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 6 3 0】



tert-ブチル (3R)-3-アミノピペリジン-1-カルボキシレートを用いて、参考例 4 8 2 の合成法に従い表題の化合物を得た。

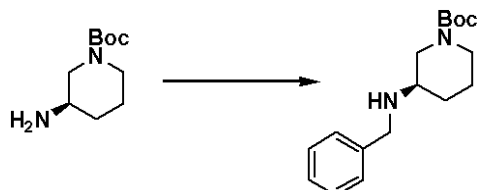
MS (ESI+) 257 ($M^+ + 1$, 100%).

【0 8 9 1】

参考例 4 8 7

tert-ブチル (3R)-3-(ベンジルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 6 3 1】



tert-ブチル (3R)-3-アミノピペリジン-1-カルボキシレートを用いて、参考例 4 8 2 の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 291 ($M^+ + 1$, 100%).

【0 8 9 2】

参考例 4 8 8

tert-ブチル (3R)-3-[(4-フルオロ-3-ニトロベンゾイル) (イソプロ

10

20

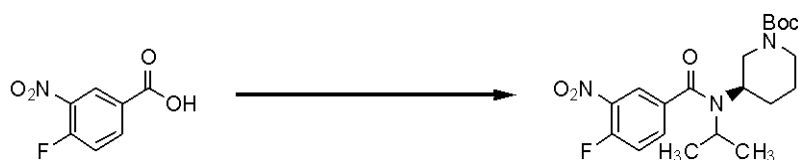
30

40

50

ピル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 6 3 2】



4-フルオロ-3-ニトロ安息香酸を用いて、参考例5の合成法に従い表題の化合物を得た。

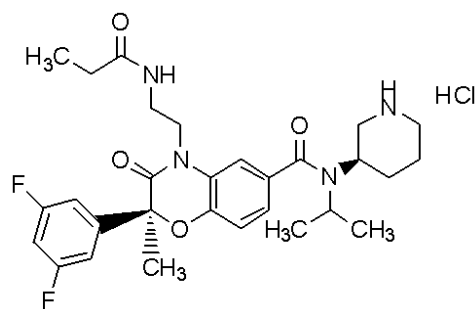
MS (ESI+) 410 ($M^{+}+1$, 78%)

【0 8 9 3】

参考例 4 8 9

(2R)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-フルオロ-N-イソプロピル-3-オキソ-N-[(3R)-ピペリジン-3-イル]-4-[2-(プロピオニルアミノ)エチル]-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-カルボキサミド 塩酸塩

【化 6 3 3】



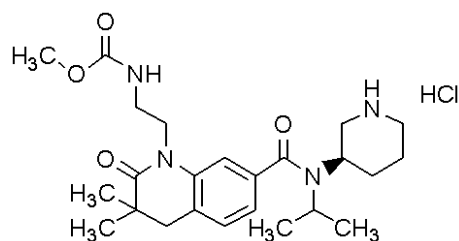
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.91-9.39 (br, 2H), 7.12-6.55 (m, 6H), 6.79 (br, 0.5H), 6.28 (br, 0.5H), 4.21-3.24 (m, 9H), 2.87-2.49 (m, 2H), 2.22-1.80 (m, 8H), 1.37-0.97 (m, 9H).

【0 8 9 4】

参考例 4 9 0

メチル {2-[7-({イソプロピル [(3R)-ピペリジン-3-イル] アミノ } カルボニル)-3,3-ジメチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル] エチル} カルバメート 塩酸塩

【化 6 3 4】



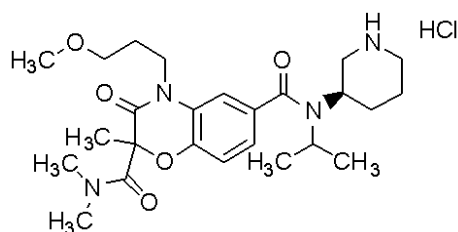
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.75-9.65(m, 2H), 7.17-7.15(m, 2H), 6.95(brs, 1H), 4.15-3.82(m, 4H), 3.66-3.58(m, 1H), 3.57(s, 3H), 3.51-3.27(m, 4H), 2.94-2.81(m, 1H), 2.81-2.75(m, 3H), 2.12-1.76(m, 4H), 1.34-1.08(m, 12H)

【0 8 9 5】

参考例 4 9 1

N⁶-イソプロピル-4-(3-メトキシプロピル)-N², N², 2-トリメチル-3-オキソ-N⁶-[(3R)-ピペリジン-3-イル]-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2,6-ジカルボキサミド 塩酸塩

【化 6 3 5】



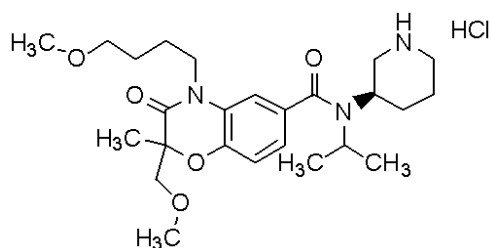
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.89-9.51 (br, 2H), 7.12-6.83 (m, 3H), 4.18-3.60 (m, 5H), 3.45-3.28 (m, 4H), 3.39-3.27 (m, 3H), 3.18-3.03 (m, 3H), 2.91-2.65 (m, 5H), 2.15-1.53 (m, 8H), 1.40-1.08 (m, 6H). 10

【0 8 9 6】

参考例 4 9 2

N-イソプロピル-4-(4-メトキシブチル)-2-(メトキシメチル)-2-メチル-3-オキソ-N-[(3R)-ピペリジン-3-イル]-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-カルボキサミド 塩酸塩

【化 6 3 6】



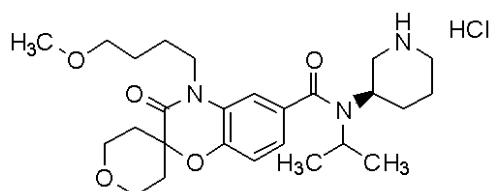
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.91-9.55 (br, 2H), 6.93-6.78 (m, 3H), 4.15-3.87 (m, 4H), 3.83-3.72 (m, 2H), 3.51-3.43 (m, 2H), 3.38-3.27 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 2.93-2.78 (m, 2H), 2.08-1.87 (m, 2H), 1.77-1.53 (m, 6H), 1.31 (s, 3H), 1.28-1.07 (m, 6H). 20

【0 8 9 7】

参考例 4 9 3

N-イソプロピル-4-(4-メトキシブチル)-3-オキソ-N-[(3R)-ピペリジン-3-イル]-2',3,3',4,5',6'-ヘキサヒドロスピロ[1,4-ベンゾオキサジン-2,4'-ピラン]-6-カルボキシアミド 塩酸塩

【化 6 3 7】



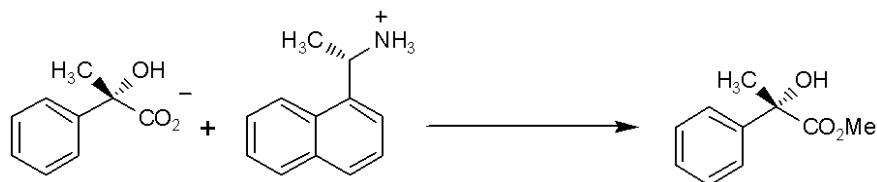
RT 2.531 min (Shim-pack XR-ODS, 0.1%トリフルオロ酢酸 in 水/アセトニトリル, アセトニトリル 30-90% 5.7 min, 1.0 ml/min). MS (ESI+) 474 ($\text{M}^+ + 1$, 100%). 40

【0 8 9 8】

参考例 4 9 4

(2S)-2-ヒドロキシ-2-フェニルプロパン酸

【化 6 3 8】



(2S)-2-ヒドロキシ-2-フェニルプロパン酸-(1S)-1-(1-ナフチル)エタンアミン(1:1)(1.54g)をメタノール(50ml)へ溶解後、濃硫酸(5ml)をゆっくり滴下し、滴下終了後還流下で10時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、減圧濃縮にてメタノールを留去した。残渣を酢酸エチルに溶解後、水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過、減圧濃縮することで表題の化合物(0.83g)を得た。

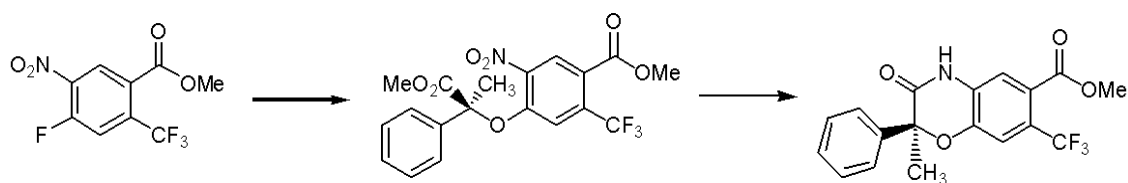
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.47-7.44(m, 2H), 7.36-7.29(m, 2H), 7.29-7.23(m, 1H), 6.00(s, 1H), 3.60(s, 1H), 1.62(s, 3H).

【0899】

参考例 495

メチル(2S)-2-メチル-3-オキソ-2-フェニル-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジンを6-カルボキシレート

【化 6 3 9】



(2S)-2-ヒドロキシ-2-フェニルプロパン酸及びメチル 4-フルオロ-5-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゾエートを用いて、参考例 22 および参考例 2 の合成法に従い表題の化合物を得た。

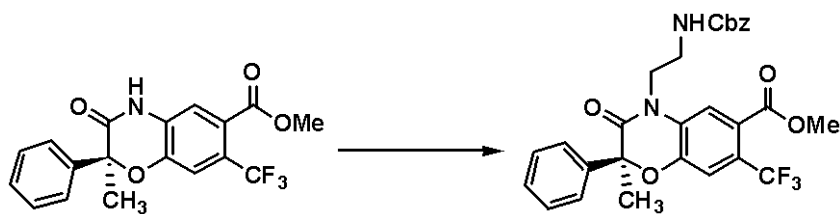
MS (ESI+) 366 (M⁺+1, 100%).

【0900】

参考例 496

メチル(2S)-4-(2-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}エチル)-2-メチル-3-オキソ-2-フェニル-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジンを6-カルボキシレート

【化 6 4 0】



メチル(2S)-2-メチル-3-オキソ-2-フェニル-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジンを6-カルボキシレートを用いて、参考例 164 の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 543 (M⁺+1, 100%).

【0901】

参考例 497

tert-ブチル (3R)-3-[[{(2S)-4-(2-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}エチル)-2-メチル-3-オキソ-2-フェニル-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-6-イル]カルボニル} (イソプロピル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート

10

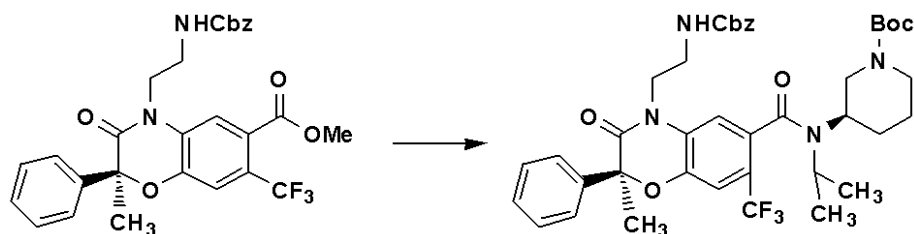
20

30

40

50

【化 6 4 1】



メチル (2S) - 4 - (2 - { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ} エチル) - 2 - メチル - 3 - オキソ - 2 - フェニル - 7 - (トリフルオロメチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 4 - ベンズオキサジン - 6 - カルボキシレート (1.1117 g) を 1, 4 - ジオキサン (20 ml) に溶解後、4N - 水酸化ナトリウム水溶液 (20 ml) を加え、50℃にて6時間攪拌した。室温まで冷却後、減圧濃縮により 1, 4 - ジオキサンを留去し、残渣を水で希釈した後 3N - 塩酸で pH 1 へと調整した。生成した白色固体をろ取することで (2S) - 4 - (2 - { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ} エチル) - 2 - メチル - 3 - オキソ - 2 - フェニル - 7 - (トリフルオロメチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 4 - ベンズオキサジン - 6 - カルボン酸 (1.0162 g) を得た。このカルボン酸 (717.7 mg) を DMF (6 ml) へ溶解後、トリエチルアミン (0.75 ml)、ジメチルアミノピリジン (82.0 mg)、tert - ブチル (3R) - 3 - (イソプロピルアミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (1.3400 g)、CIP reagent (1.1922 g) を加え、窒素気流下 60℃にて7時間攪拌した。トリエチルアミン (0.57 ml)、CIP reagent (747.7 mg) を追加し、60℃にて更に4時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムによる乾燥、ろ過、減圧濃縮にて粗製を得た後、シリカゲルクロマトフラフィーにて精製することで表題の化合物 (588.4 mg) を得た。

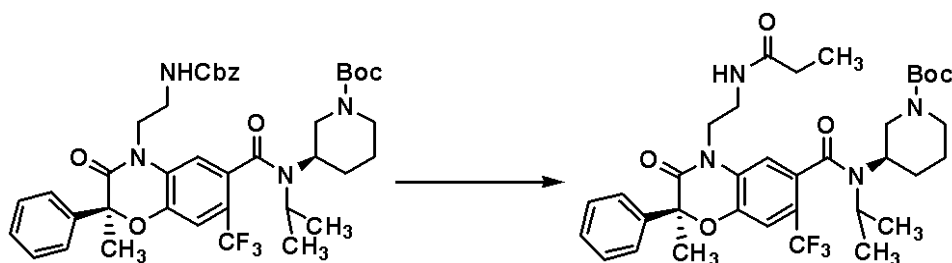
MS (ESI+) 753 ($M^{+}+1$, 26%).

【0902】

参考例 497

tert - ブチル (3R) - 3 - (イソプロピル { [(2S) - 2 - メチル - 3 - オキソ - 2 - フェニル - 4 - [2 - (プロピオニルアミノ) エチル] - 7 - (トリフルオロメチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 4 - ベンズオキサジン - 6 - イル] カルボニル} アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【化 6 4 2】



tert - ブチル (3R) - 3 - [{ [(2S) - 4 - (2 - { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ} エチル) - 2 - メチル - 3 - オキソ - 2 - フェニル - 7 - (トリフルオロメチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 4 - ベンズオキサジン - 6 - イル y 1] カルボニル} (イソプロピル) アミノ] ピペリジン - 1 - カルボキシレートを用いて、参考例 132 の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 675 ($M^{+}+1$, 40%).

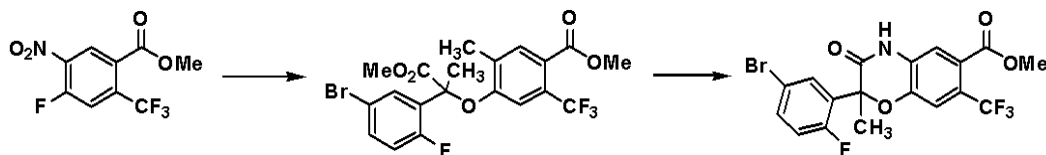
【0903】

参考例 498

メチル 2 - (5 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - メチル - 3 - オキソ - 7 - (

トリフルオロメチル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-6-カルボキシレート

【化643】



メチル 2-(5-ブロモ-2-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシプリパノエート
及びメチル 4-フルオロ-5-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゾエートを用
いて、参考例22および参考例2の合成法に従い表題の化合物を得た。

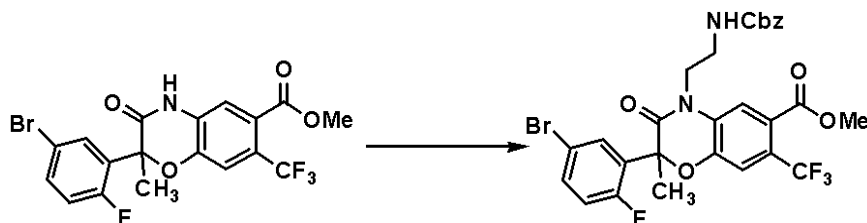
MS (ESI+) 463 ($M^{+}+2$, 100%).

【0904】

参考例500

メチル 4-(2-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}エチル)-2-(5-
ブロモ-2-フルオロフェニル)-2-メチル-3-オキソ-7-(トリフルオロメチル)
-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-6-カルボキシレート

【化644】



メチル 2-(5-ブロモ-2-フルオロフェニル)-2-メチル-3-オキソ-7-
(トリフルオロメチル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-6-カ
ルボキシレートを用いて、参考例164の合成法に従い表題の化合物を得た。

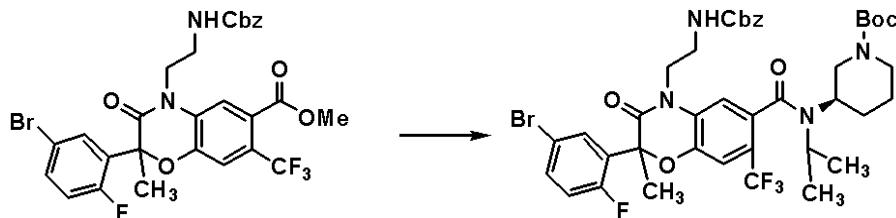
MS (ESI+) 641 ($M^{+}+2$, 100%).

【0905】

参考例499

t e r t -ブチル (3R) - 3 - [{ [4 - (2 - { [(ベンジルオキシ)カルボニル]
アミノ}エチル) - 2 - (5-ブロモ-2-フルオロフェニル) - 2-メチル-3-オキ
ソ-7-(トリフルオロメチル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン
-6-イル]カルボニル} (イソプロピル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート

【化645】



メチル 4-(2-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}エチル)-2-(5-
ブロモ-2-フルオロフェニル)-2-メチル-3-オキソ-7-(トリフルオロメチ
ル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-6-カルボキシレートを用
いて、参考例497の合成法に従い表題の化合物を得た。

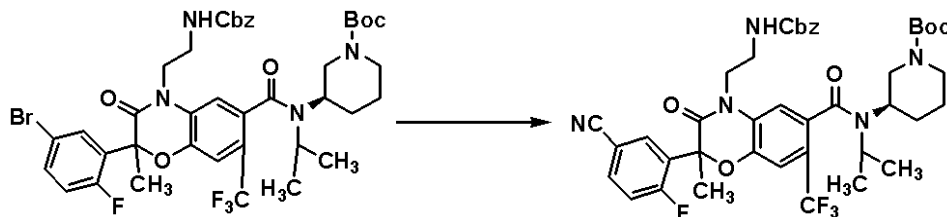
MS (ESI+) 851 ($M^{+}+2$, 25%).

【0906】

参考例500

t e r t -ブチル (3R) - 3 - [{ [4 - (2 - { [(ベンジルオキシ)カルボニル]
アミノ}エチル) - 2 - (5-シアノ-2-フルオロフェニル) - 2-メチル-3-オキ

ソー７ー（トリフルオロメチル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－１，４－ベンズオキサジン－６－イル］カルボニル}（イソプロピル）アミノ］ピペリジン－１－カルボキシレート
【化６４６】



tert-ブチル（３Ｒ）－３－[{ [４－（２－{ [（ベンジルオキシ）カルボニル] アミノ} エチル）－２－（５－ブロモ－２－フルオロフェニル）－２－メチル－３－オキソ－７－（トリフルオロメチル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－１，４－ベンズオキサジン－６－イル］カルボニル}（イソプロピル）アミノ］ピペリジン－１－カルボキシレートを用いて、参考例１１の合成法に従い表題の化合物を得た。

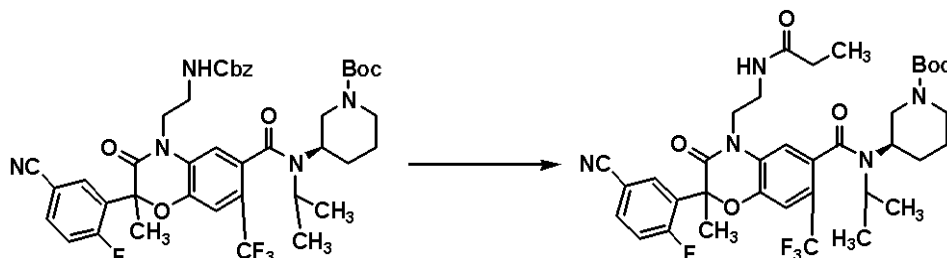
MS (ESI+) 796 ($M^+ + 1$, 23%).

【０９０７】

参考例５０１

tert-ブチル（３Ｒ）－３－[{ [２－（５－シアノ－２－フルオロフェニル）－２－メチル－３－オキソ－４－[２－（プロピオニルアミノ）エチル] －７－（トリフルオロメチル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－１，４－ベンズオキサジン－６－イル］カルボニル}（イソプロピル）アミノ］ピペリジン－１－カルボキシレート

【化６４７】



tert-ブチル（３Ｒ）－３－[{ [４－（２－{ [（ベンジルオキシ）カルボニル] アミノ} エチル）－２－（５－シアノ－２－フルオロフェニル）－２－メチル－３－オキソ－７－（トリフルオロメチル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－１，４－ベンズオキサジン－６－イル］カルボニル}（イソプロピル）アミノ］ピペリジン－１－カルボキシレートを用いて、参考例１３２の合成法に従い表題の化合物を得た。

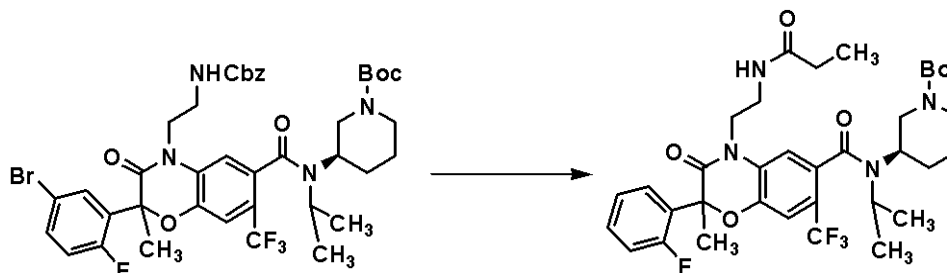
MS (ESI+) 718 ($M^+ + 1$, 28%).

【０９０８】

参考例５０２

tert-ブチル（３Ｒ）－３－[{ [２－（２－フルオロフェニル）－２－メチル－３－オキソ－４－[２－（プロピオニルアミノ）エチル] －７－（トリフルオロメチル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－１，４－ベンズオキサジン－６－イル］カルボニル}（イソプロピル）アミノ］ピペリジン－１－カルボキシレート

【化６４８】



tert-ブチル (3R) - 3 - [{ [4 - (2 - { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } エチル) - 2 - (5 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - メチル - 3 - オキソ - 7 - (トリフルオロメチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 4 - ベンズオキサジン - 6 - イル] カルボニル } (イソプロピル) アミノ] ピペリジン - 1 - カルボキシレートを用いて、参考例 132 の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 693 ($M^+ + 1$, 44%).

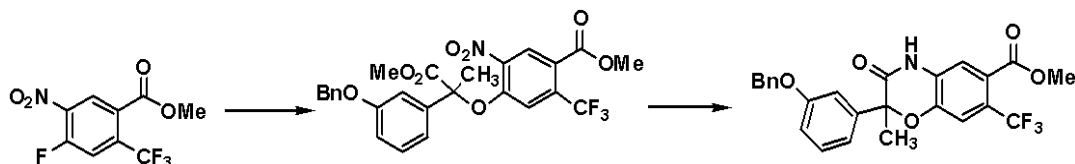
【0909】

参考例 503

メチル 2 - [3 - (ベンジルオキシ) フェニル] - 2 - メチル - 3 - オキソ - 7 - (トリフルオロメチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 4 - ベンズオキサジン - 6 - カルボキシレート

10

【化649】



メチル 2 - [3 - (ベンジルオキシ) フェニル] - 2 - ヒドロキシプロパノエート及びメチル 4 - フルオロ - 5 - ニトロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾエートを用いて、参考例 22 および参考例 2 の合成法に従い表題の化合物を得た。

20

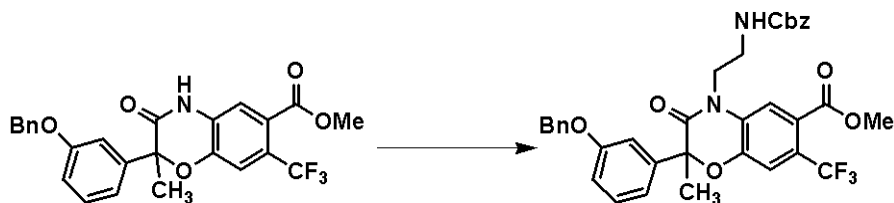
MS (ESI+) 472 ($M^+ + 1$, 100%).

【0910】

参考例 504

メチル 4 - (2 - { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } エチル) - 2 - [3 - (ベンジルオキシ) フェニル] - 2 - メチル - 3 - オキソ - 7 - (トリフルオロメチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 4 - ベンズオキサジン - 6 - カルボキシレート

【化650】



30

メチル 2 - [3 - (ベンジルオキシ) フェニル] - 2 - メチル - 3 - オキソ - 7 - (トリフルオロメチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 4 - ベンズオキサジン - 6 - カルボキシレートを用いて、参考例 164 の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 635 ($M^+ + 1$, 18%).

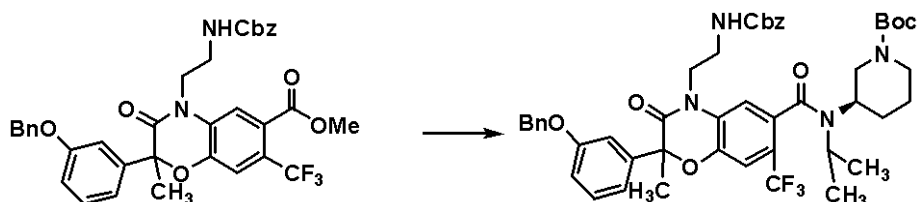
【0911】

参考例 505

tert-ブチル (3R) - 3 - [{ [4 - (2 - { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } エチル) - 2 - [3 - (ベンジルオキシ) フェニル] - 2 - メチル - 3 - オキソ - 7 - (トリフルオロメチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 4 - ベンズオキサジン - 6 - イル] カルボニル } (イソプロピル) アミノ] ピペリジン - 1 - カルボキシレート

40

【化651】



50

メチル 4- (2- { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ} エチル) -2- [3- (ベンジルオキシ) フェニル] -2-メチル-3-オキソ-7- (トリフルオロメチル) -3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジシン-6-カルボキシレートを用いて、参考例497の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 859 ($M^+ + 1$, 31%).

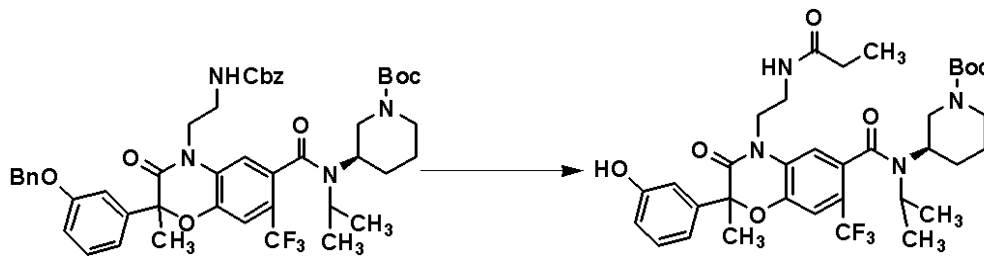
【0912】

参考例506

tert-ブチル (3R) -3- [{ [2- (3-ヒドロキシフェニル) -2-メチル-3-オキソ-4- [2- (プロピオニルアミノ) エチル] -7- (トリフルオロメチル) -3, 4-ヒドロキシ-2H-1, 4-ベンズオキサジシン-6-イル] カルボニル} (イソプロピル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレート

10

【化652】



tert-ブチル (3R) -3- [{ [4- (2- { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ} エチル) -2- [3- (ベンジルオキシ) フェニル] -2-メチル-3-オキソ-7- (トリフルオロメチル) -3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジシン-6-イル] カルボニル} (イソプロピル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレート (279.7 mg) を酢酸エチル (4 ml) へ溶解後、トリエチルアミン (0.10 ml) と無水プロピオン酸 (97.9 mg) 及び10%パラジウム炭素 (287.4 mg) を加え、水素雰囲気下、室温にて6時間攪拌した。反応液をセライトろ過することでパラジウム炭素を除去した後、ろ液を減圧濃縮した。残渣をメタノール (3 ml) へ溶解後、炭酸カリウム (142.6 mg) を加え、室温にて2時間激しく攪拌した。反応液へ水を加えた後、飽和クエン酸水溶液で酸性へと調節し、生成した白色固体をろ取することで表題の化合物 (196.8 mg) を得た。

20

30

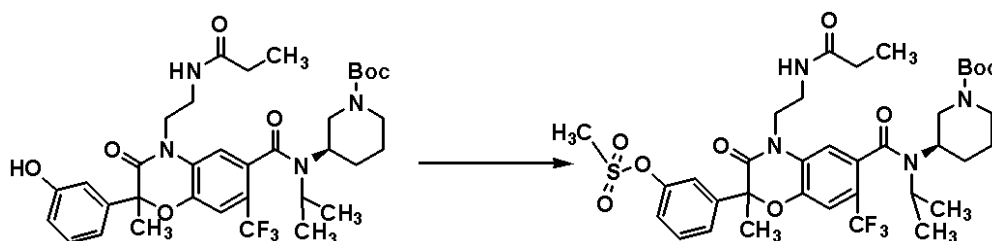
MS (ESI+) 691 ($M^+ + 1$, 21%).

【0913】

参考例507

tert-ブチル (3R) -3- (イソプロピル { [2-メチル-2- {3- [(メチルスルフォニル) オキシ] フェニル} -3-オキソ-4- [2- (プロピオニルアミノ) エチル] -7- (トリフルオロメチル) -3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジシン-6-イル] カルボニル} アミノ) ピペリジン-1-カルボキシレート

【化653】



40

tert-ブチル (3R) -3- [{ [2- (3-ヒドロキシフェニル) -2-メチル-3-オキソ-4- [2- (プロピオニルアミノ) エチル] -7- (トリフルオロメチル) -3, 4-ヒドロキシ-2H-1, 4-ベンズオキサジシン-6-イル] カルボニル} (イソプロピル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレート (123.0 mg) をクロロホルム (2 ml) へ溶解後、トリエチルアミン (0.05 ml) を加え、次いでメタ

50

ンスルホン酸クロライド (34.2 mg) のクロロホルム (2 ml) 溶液を滴下し、室温にて1.5時間攪拌した。反応液を水洗後、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過、減圧濃縮することで粗製を得た後、シリカゲルクロマトグラフィーにて精製することで表題の化合物 (154.7 mg) を得た。

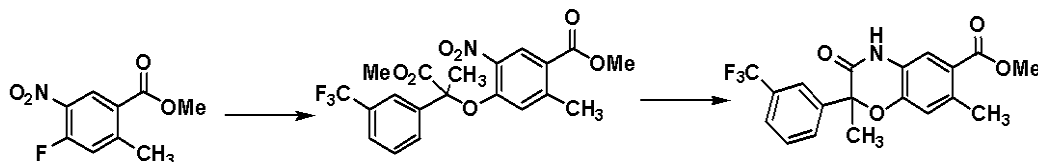
MS (ESI+) 769 ($M^+ + 1$, 63%).

【0914】

参考例508

メチル 2, 7-ジメチル-3-オキソ-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジンを6-カルボキシレート

【化654】



メチル 2-ヒドロキシ-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパノエート及びメチル 4-フルオロ-5-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゾエートを用いて、参考例22および参考例2の合成法に従い表題の化合物を得た。

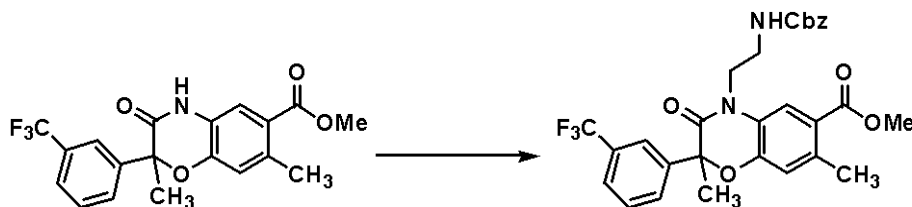
MS (ESI+) 380 ($M^+ + 1$, 100%).

【0915】

参考例509

メチル 4-(2-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}エチル)-2, 7-ジメチル-3-オキソ-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジンを6-カルボキシレート

【化655】



メチル 2, 7-ジメチル-3-オキソ-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジンを6-カルボキシレートを用いて、参考例164の合成法に従い表題の化合物を得た。

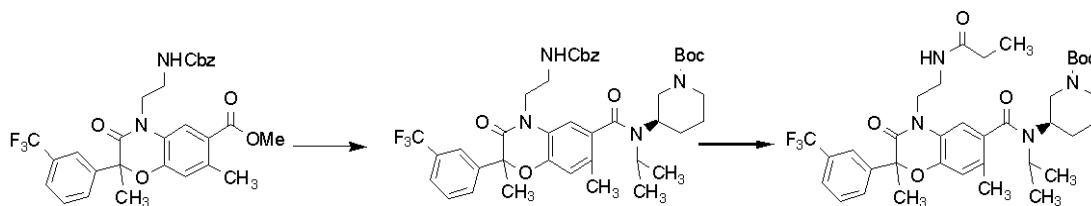
MS (ESI+) 557 ($M^+ + 1$, 61%).

【0916】

参考例510

tert-ブチル (3R)-3-[(2, 7-ジメチル-1-3-オキソ-4-[2-(プリピオニルアミノ)エチル]-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-6-イル]カルボニル)(イソプロピル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート

【化656】



メチル 4-(2-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}エチル)-2, 7-ジメチル-3-オキソ-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-3, 4-ジヒド

10

20

30

40

50

ロー2H-1, 4-ベンズオキサジン-6-カルボキシレート (368.0 mg) を1, 4-ジオキサン (5 ml) に溶解後、4N-水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml) を加え、60℃にて2.5時間攪拌した。室温まで冷却後、減圧濃縮により1, 4-ジオキサンを留去し、残渣を水で希釈した後3N-塩酸でpH 1へと調整した。生成した白色固体をろ取することで4-(2-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}エチル)-2, 7-ジメチル-3-オキソ-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-6-カルボン酸 (340.0 mg) を得た。このカルボン酸をDMF (5 ml) へ溶解後、トリエチルアミン (0.35 ml)、ジメチルアミノピリジン (45.2 mg)、tert-ブチル (3R)-3-(イソプロピルアミノ) ピペリジン-1-カルボキシレート (665.1 mg)、CIP reagent (583.6 mg) を加え、窒素気流下60℃にて4時間攪拌した。トリエチルアミン (0.26 ml)、CIP reagent (351.0 mg) を追加し、60℃にて更に5時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムによる乾燥、ろ過、減圧濃縮にて粗製を得た後、シリカゲルクロマトフラフィーにて精製することでtert-ブチル (3R)-3-[(4-(2-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}エチル)-2, 7-ジメチル-3-オキソ-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-6-イル)カルボニル)(イソプロピル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート (314.5 mg) を得た。次にこれを酢酸エチル (10 ml) へ溶解後、10%パラジウム炭素 (362.7 mg) と無水プロピオン酸 (116.1 mg) を加え水素雰囲気下で4時間激しく攪拌した。セライトろ過によりパラジウム炭素を除去後、ろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製することで表題の化合物 (259.6 mg) を得た。

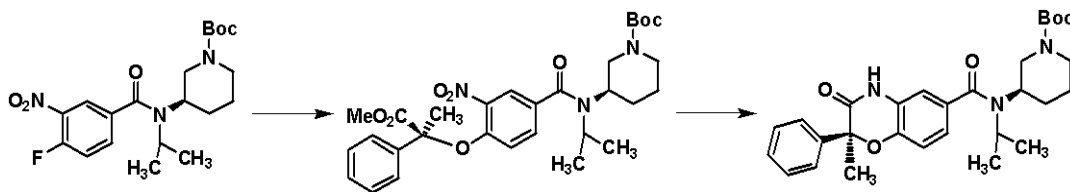
MS (ESI+) 689(M+1, 6%).

【0917】

参考例511

tert-ブチル (3R)-3-(イソプロピル{(2S)-2-メチル-3-オキソ-2-フェニル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-6-イル)カルボニル}アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート

【化657】



tert-ブチル (3R)-3-[(4-フルオロ-3-ニトロベンゾイル)(イソプロピル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート及び(2S)-2-ヒドロキシ-2-フェニルプロパン酸を用いて、参考例22および参考例2の合成法に従い表題の化合物を得た。

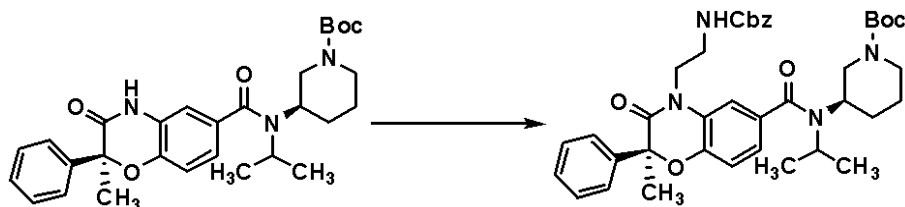
MS (ESI+) 508 (M⁺+1, 38%).

【0918】

参考例512

tert-ブチル (3R)-3-[(4-(2-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}エチル)-2-メチル-3-オキソ-2-フェニル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-6-イル)カルボニル)(イソプロピル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 6 5 8】



tert-ブチル (3R)-3-(イソプロピル { [(2S)-2-メチル-3-オキソ-2-フェニル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-6-イル]カルボニル} アミノ) ピペリジン-1-カルボキシレートを用いて、参考例164の合成法に従い表題の化合物を得た。

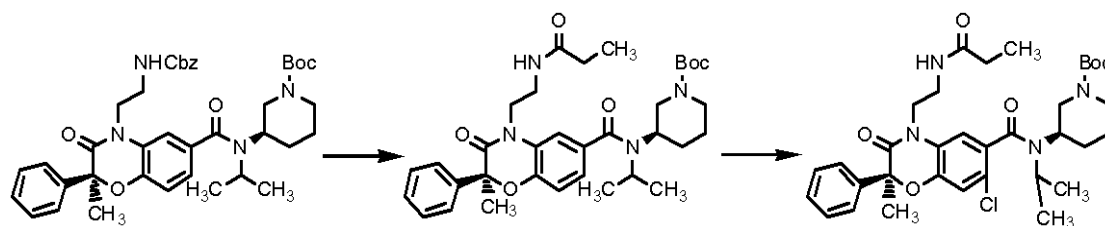
MS (ESI+) 685 ($M^+ + 1$, 38%).

【0919】

参考例513

tert-ブチル (3R)-3-[({ (2S)-7-クロロ-2-メチル-3-オキソ-2-フェニル-4-[2-(プロピオニルアミノ)エチル]-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-6-イル]カルボニル} (イソプロピル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 6 5 9】



tert-ブチル (3R)-3-[({ [(2S)-4-(2-{ [(ベンジルオキシ)カルボニル] アミノ} エチル)-2-メチル-3-オキソ-2-フェニル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-6-イル]カルボニル} (イソプロピル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレートを用いて、参考例132及び参考例12の合成法に従い表題の化合物を得た。

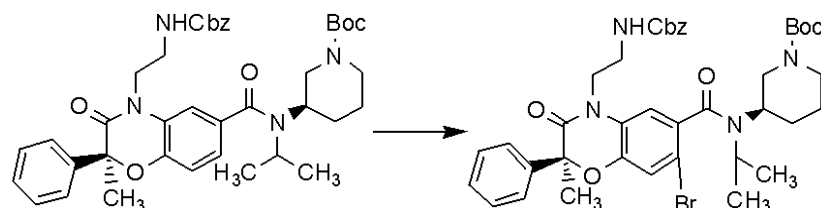
MS (ESI+) 641 (M^+ , 7%).

【0920】

参考例514

tert-ブチル (3R)-3-[({ [(2S)-4-(2-{ [(ベンジルオキシ)カルボニル] アミノ} エチル)-7-ブロモ-2-メチル-3-オキソ-2-フェニル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-6-イル]カルボニル} (イソプロピル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 6 6 0】



tert-ブチル (3R)-3-[({ [(2S)-4-(2-{ [(ベンジルオキシ)カルボニル] アミノ} エチル)-2-メチル-3-オキソ-2-フェニル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-6-イル]カルボニル} (イソプロピル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレートを用いて、参考例6の合成法に従い表題の化合物を得た。

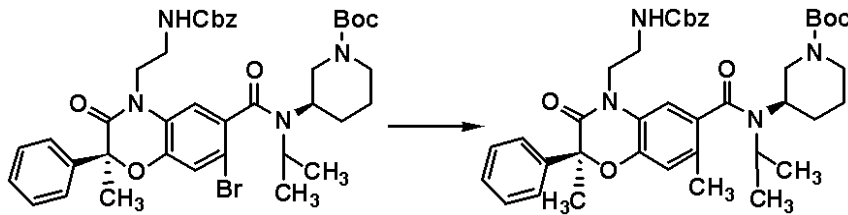
MS (ESI+) 763 (M^+ , 15%).

【0921】

参考例 515

tert-ブチル (3R)-3-[[[(2S)-4-(2-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}エチル)-2,7-ジメチル-3-オキソ-2-フェニル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-6-イル]カルボニル] (イソプロピル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート

【化661】



10

tert-ブチル (3R)-3-[[[(2S)-4-(2-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}エチル)-7-ブロモ-2-メチル-3-オキソ-2-フェニル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-6-イル]カルボニル] (イソプロピル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレートを用いて、参考例10の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 699 ($M^+ + 1$, 72%).

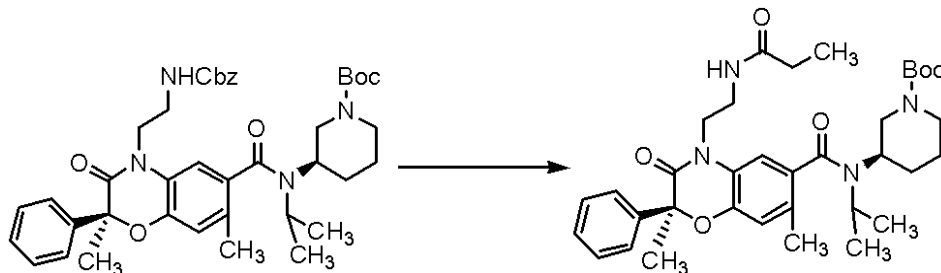
【0922】

20

参考例 516

tert-ブチル (3R)-3-[[[(2S)-2,7-ジメチル-3-オキソ-2-フェニル-4-[2-(プロピオニルアミノ)エチル]-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-6-イル]カルボニル] (イソプロピル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート

【化662】



30

tert-ブチル (3R)-3-[[[(2S)-4-(2-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}エチル)-2,7-ジメチル-3-オキソ-2-フェニル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-6-イル]カルボニル] (イソプロピル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレートを用いて、参考例132の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 621 ($M^+ + 1$, 14%).

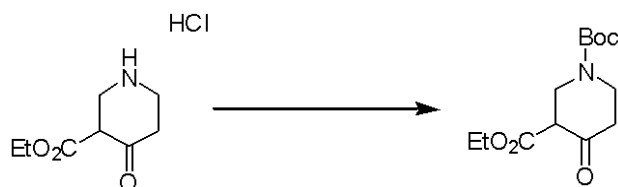
40

【0923】

参考例 517

1-tert-ブチル 3-エチル 4-オキソピペリジン-1,3-ジカルボキシレート

【化663】



50

エチル 4-ピペリドン-3-カルボキシレート塩酸塩 (5.0 g) をテトラヒドロフラン (30 ml) に溶かし、氷冷下、10%炭酸カリウム水溶液 (30 ml)、ジ-tert-ブチルジカーボネート (5.8 g) を加えた。その後、室温で12時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶かし、有機層を10%クエン酸水溶液、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮し、表題の化合物 (5.0 g) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 12.03 (br, 1H), 4.25-4.18 (m, 2H), 4.04 (brs, 2H), 3.56-3.53 (m, 2H), 2.37-2.33 (m, 2H), 1.67 (brs, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.31-1.26 (m, 3H).

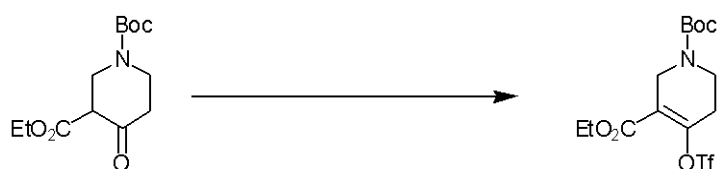
【0924】

10

参考例 518

1-tert-ブチル-3-エチル-4-{[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}-5,6-ジヒドロピリジン-1,3-(2H)-ジカルボキシレート

【化664】



1-tert-ブチル 3-エチル 4-オキシピペリジン-1,3-ジカルボキシレート (7.0 g) を塩化メチレン (100 ml) に溶かし、 -78°C に冷却下、ジイソプロピルエチルアミン (6.7 ml)、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (5.6 ml) を加えた。その後、室温で3日間攪拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、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 (ヘキサン/酢酸エチル = 15:1 $\rightarrow$ 10:1) により精製し、表題の化合物 (7.0 g) を淡黄色油状物として得た。

MS (ESI+) 404(M+1, 10%).

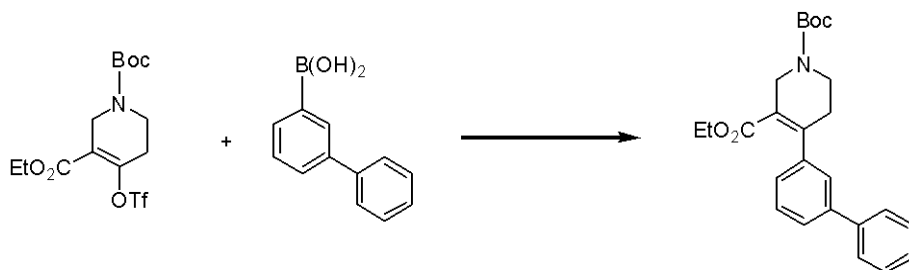
【0925】

参考例 519

30

1-tert-ブチル 3-エチル 4-ビフェニル-3-イル-5,6-ジヒドロピリジン-1,3-(2H)-ジカルボキシレート

【化665】



40

1-tert-ブチル 3-エチル 4-{[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}-5,6-ジヒドロピリジン-1,3-(2H)-ジカルボキシレート (500 mg) をジメトキシエタン (10 ml) に溶かし、室温下、3-(N,N-ジメチルアミノ)カルボニル)フェニル硼酸 (262 mg)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (72 mg)、炭酸カリウム (514 mg) を加えた後、 80°C で6時間攪拌した。反応混合物を放冷し、水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、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 (ヘキサン/酢酸エチル = 3:1 $\rightarrow$ 2:1) により精製し、表題の化合物 (370 mg) を無色透明油状物として得た。

50

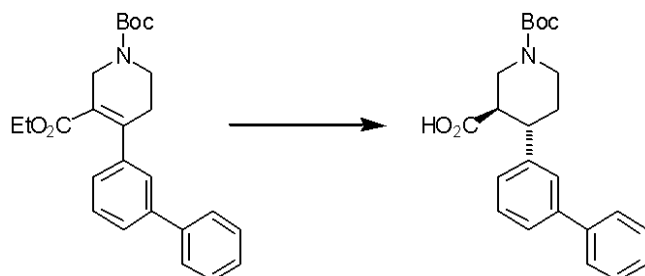
MS (ESI+)408($M^+ + 1$, 100%).

【0926】

参考例520

(3R, 4S) - 4-ビフェニル-3-イル-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-3-カルボン酸 および (3S, 4R) - 4-ビフェニル-3-イル-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-3-カルボン酸

【化666】



10

1-tert-ブチル 3-エチル 4-ビフェニル-3-イル-5, 6-ジヒドロピリジン-1, 3(2H)-ジカルボキシレート (820mg) をメタノール (10ml) に溶かし、氷冷下、マグネシウム (490mg) を加えた後、室温で2時間攪拌した。反応混合物をセライトろ過後、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルで希釈し、有機層を塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮した。得られた残渣をエタノール (10ml) に溶かし、室温下、ソジウムエトキサイド (20%エタノール溶液、1, 2ml) を加えた後、60℃で4時間攪拌した。反応混合物を放冷後、減圧濃縮した。残渣に5%硫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。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をテトラヒドロフラン-エタノール-水 (5ml-3ml-1.5ml) に溶解し、室温下、水酸化ナトリウム (276mg) を加え、室温で16時間攪拌した。反応混合物に5%硫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。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮する事により、表題の化合物 (344mg) をアモルファス状物として得た。

20

MS (ESI+)410($M^+ + 1$, 100%).

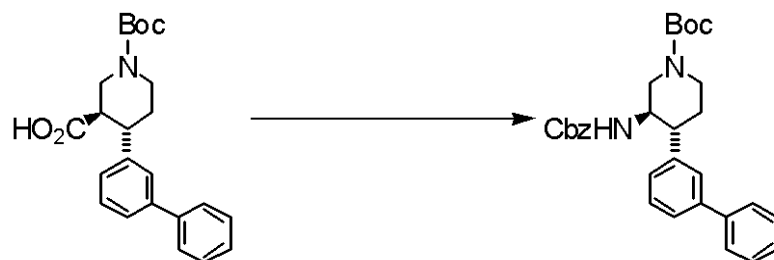
30

【0927】

参考例521

tert-ブチル (3R, 4R) - 3- { [(ベンジロキシ) カルボニル] アミノ } - 4-ビフェニル-3-イルピペリジン-1-カルボキシレート および tert-ブチル (3S, 4S) - 3- { [(ベンジロキシ) カルボニル] アミノ } - 4-ビフェニル-3-イルピペリジン-1-カルボキシレート

【化667】



40

(3R, 4S) - 4-ビフェニル-3-イル-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-3-カルボン酸および (3S, 4R) - 4-ビフェニル-3-イル-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-3-カルボン酸 (320mg) をトルエン (9ml) に溶かし、室温下、トリエチルアミン (102mg)、ジフェニルホスフォルアジド (254mg) を加えた後、80℃で1時間攪拌した。反応混合物を50℃に

50

冷却し、ベンジルアルコール（273mg）を加えた後、80℃で10時間攪拌した。反応混合物を放冷し、水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、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（ヘキサン／酢酸エチル＝1：1→1：2）により精製し、表題の化合物（400mg）をアモルファス状物として得た。

MS (ESI+)487($M^+ + 1$, 100%).

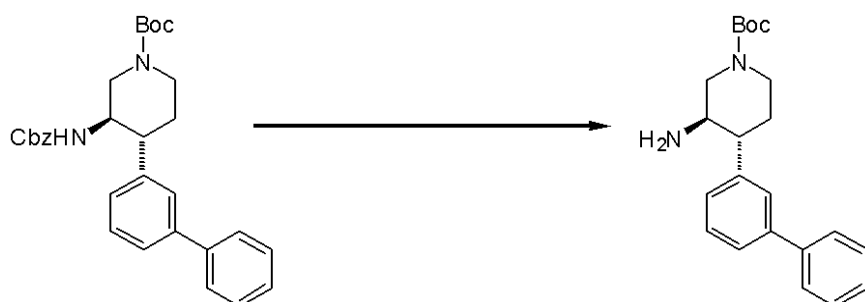
【0928】

参考例522

tert-ブチル (3R, 4R) - 3-アミノ-4-ビフェニル-3-イルピペリジン-1-カルボキシレートおよびtert-ブチル (3S, 4S) - 3-アミノ-4-ビフェニル-3-イルピペリジン-1-カルボキシレート

10

【化668】



20

tert-ブチル (3R, 4R) - 3- { [(ベンジロキシ) カルボニル] アミノ } - 4-ビフェニル-3-イルピペリジン-1-カルボキシレート および tert-ブチル (3S, 4S) - 3- { [(ベンジロキシ) カルボニル] アミノ } - 4-ビフェニル-3-イルピペリジン-1-カルボキシレート (400mg) のメタノール溶液 (10ml) に10%パラジウム炭素 (180mg) を添加し水素雰囲気下室温にて3時間攪拌した。不溶物をろ過した後、濾液を減圧下濃縮することにより、表題の化合物 (296mg) を淡黄色油状物として得た。

MS (ESI+)353($M^+ + 1$, 100%).

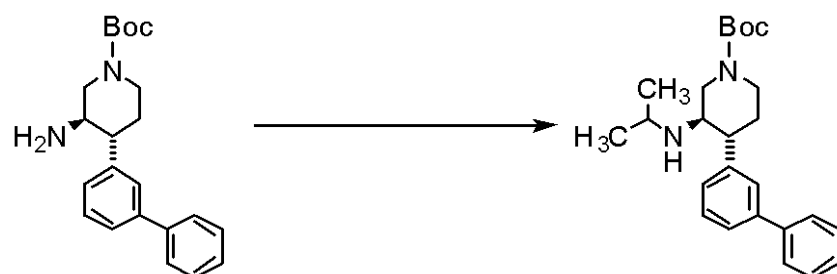
【0929】

参考例523

tert-ブチル (3R, 4R) - 4-ビフェニル-3-イル-3-(イソプロピルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレートおよびtert-ブチル (3S, 4S) - 4-ビフェニル-3-イル-3-(イソプロピルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート

30

【化669】



40

tert-ブチル (3R, 4R) - 3-アミノ-4-ビフェニル-3-イルピペリジン-1-カルボキシレートおよびtert-ブチル (3S, 4S) - 3-アミノ-4-ビフェニル-3-イルピペリジン-1-カルボキシレート (296mg) をメタノール (5ml) に溶かし、アセトン (244mg)、酢酸 (0.048mL) を加え室温にて1時間攪拌した。本反応混合物にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (534mg) を添加し室温にて14時間攪拌した。本反応混合物に氷冷した希水酸化ナトリウム水溶液を添加し、不溶物を濾去した後、濾液をクロロホルムにて分液抽出した。有機層を無水硫酸

50

マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去することにより、表題の化合物（194mg）を淡褐色油状物として得た。

MS (ESI+) 396 (M^{+1} , 100%).

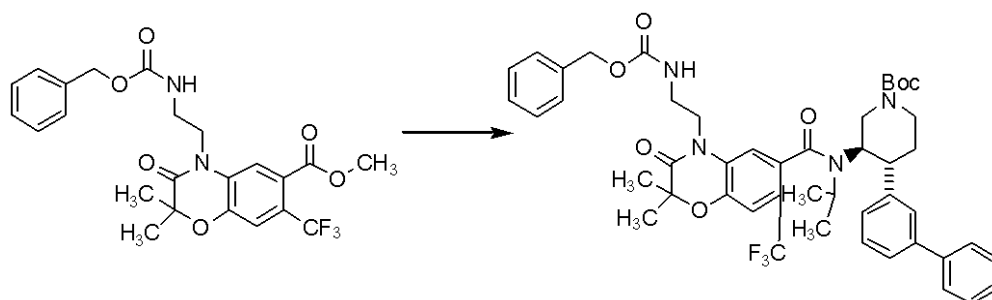
【0930】

参考例524

tert-ブチル (3R, 4R) - 3 - [{ [4 - (2 - { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } エチル) - 2, 2 - ジメチル - 3 - オキソ - 7 - (トリフルオロメチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 6 - イル] カルボニル } (イソプロピル) アミノ] - 4 - ビフェニル - 3 - イルピペリジン - 1 - カルボキシレートおよび tert-ブチル (3S, 4S) - 3 - [{ [4 - (2 - { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } エチル) - 2, 2 - ジメチル - 3 - オキソ - 7 - (トリフルオロメチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 6 - イル] カルボニル } (イソプロピル) アミノ] - 4 - ビフェニル - 3 - イルピペリジン - 1 - カルボキシレート

10

【化670】



20

メチル 4 - (2 - { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } エチル) - 2, 2 - ジメチル - 3 - オキソ - 7 - (トリフルオロメチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 6 - カルボキシレートと tert-ブチル (3R, 4R) - 4 - ビフェニル - 3 - イル - 3 - (イソプロピルアミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレートおよび tert-ブチル (3S, 4S) - 4 - ビフェニル - 3 - イル - 3 - (イソプロピルアミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレートを用いて、参考例5の合成法に従い表題の化合物（98mg）を得た。

30

MS (ESI+) 844 (M^{+1} , 21%).

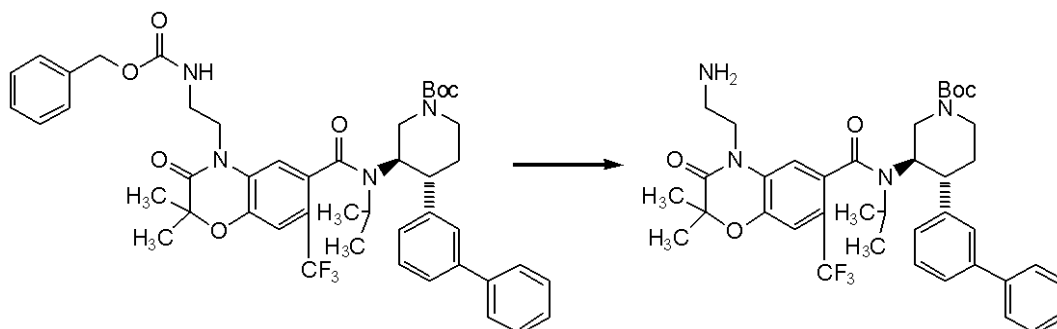
【0931】

参考例525

tert-ブチル (3R, 4R) - 3 - [{ [4 - (2 - アミノエチル) - 2, 2 - ジメチル - 3 - オキソ - 7 - (トリフルオロメチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 6 - イル] カルボニル } (イソプロピル) アミノ] - 4 - ビフェニル - 3 - イルピペリジン - 1 - カルボキシレートおよび tert-ブチル (3S, 4S) - 3 - [{ [4 - (2 - アミノエチル) - 2, 2 - ジメチル - 3 - オキソ - 7 - (トリフルオロメチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 6 - イル] カルボニル } (イソプロピル) アミノ] - 4 - ビフェニル - 3 - イルピペリジン - 1 - カルボキシレート

40

【化 6 7 1】



10

tert-ブチル (3R, 4R) - 3 - [{ [4 - (2 - { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } エチル) - 2, 2 - ジメチル - 3 - オキソ - 7 - (トリフルオロメチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 6 - イル] カルボニル } (イソプロピル) アミノ] - 4 - ビフェニル - 3 - イルピペリジン - 1 - カルボキシレートおよび tert-ブチル (3S, 4S) - 3 - [{ [4 - (2 - { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } エチル) - 2, 2 - ジメチル - 3 - オキソ - 7 - (トリフルオロメチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 6 - イル] カルボニル } (イソプロピル) アミノ] - 4 - ビフェニル - 3 - イルピペリジン - 1 - カルボキシレートを用いて、参考例 139 の合成法に従い表題の化合物 (74mg) を得た。

MS (ESI+) 710 (M⁺+1, 46%).

20

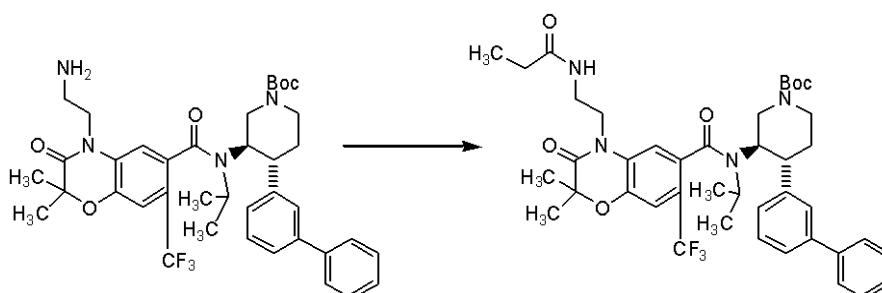
【0932】

参考例 526

tert-ブチル (3R, 4R) - 4 - ビフェニル - 3 - イル - 3 - [{ [2, 2 - ジメチル - 3 - オキソ - 4 - [2 - (プロピオニルアミノ) エチル] - 7 - (トリフルオロメチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 6 - イル] カルボニル } (イソプロピル) アミノ] ピペリジン - 1 - カルボキシレートおよび tert-ブチル (3S, 4S) - 4 - ビフェニル - 3 - イル - 3 - [{ [2, 2 - ジメチル - 3 - オキソ - 4 - [2 - (プロピオニルアミノ) エチル] - 7 - (トリフルオロメチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 6 - イル] カルボニル } (イソプロピル) アミノ] ピペリジン - 1 - カルボキシレート

30

【化 6 7 2】



tert-ブチル (3R, 4R) - 3 - [{ [4 - (2 - アミノエチル) - 2, 2 - ジメチル - 3 - オキソ - 7 - (トリフルオロメチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 6 - イル] カルボニル } (イソプロピル) アミノ] - 4 - ビフェニル - 3 - イルピペリジン - 1 - カルボキシレートおよび tert-ブチル (3S, 4S) - 3 - [{ [4 - (2 - アミノエチル) - 2, 2 - ジメチル - 3 - オキソ - 7 - (トリフルオロメチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 6 - イル] カルボニル } (イソプロピル) アミノ] - 4 - ビフェニル - 3 - イルピペリジン - 1 - カルボキシレートを用いて、参考例 132 の合成法に従い表題の化合物 (50mg) を得た。

MS (ESI+) 766 (M⁺+1, 16%).

40

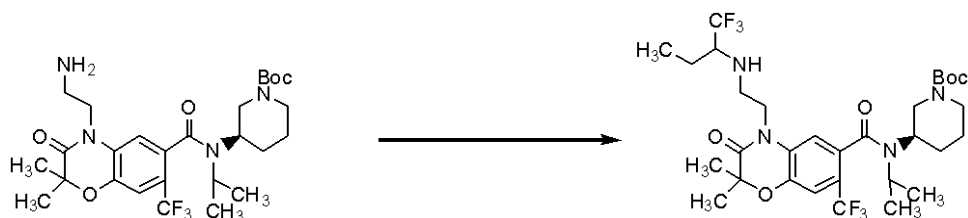
【0933】

参考例 527

50

tert-ブチル (3R)-3-[[[2,2-ジメチル-3-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-4-(2-{[1-(トリフルオロメチル)プロピル]アミノ}エチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル]カルボニル] (イソプロピル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート

【化673】



10

tert-ブチル (3R)-3-[[[4-(2-アミノエチル)-2,2-ジメチル-3-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル]カルボニル] (イソプロピル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート (278 mg) の塩化メチレン溶液 (2 ml) に、1,1,1-トリフルオロ-2-ブタノン (0.1 ml)、ジイソプロピルエチルアミン (0.34 ml)、四塩化チタン (0.05 ml) を加え、室温にて3時間攪拌した。ついで反応溶液にシアノホウ素化ナトリウム (110 mg)、メタノール (10 ml) を加え室温にて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 (10 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、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 (ヘキサン/酢酸エチル=3:1) により精製し、表題の化合物 (100 mg) をアモルファス状物として得た。

20

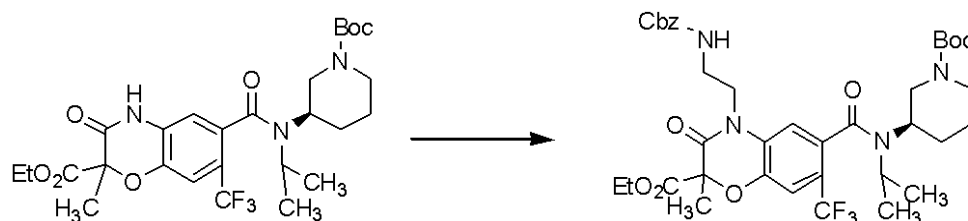
MS (ESI+) 667 ($M^+ + 1$, 100%).

【0934】

参考例528

エチル 4-(2-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}エチル)-6-{[[[(3R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-3-イル] (イソプロピル)アミノ]カルボニル]-2-メチル-3-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-カルボキシレート

【化674】



30

エチル 6-{[[[(3R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-3-イル] (イソプロピル)アミノ]カルボニル]-2-メチル-3-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-カルボキシレートを用いて、参考例164の方法に従い表題の化合物を得た。

40

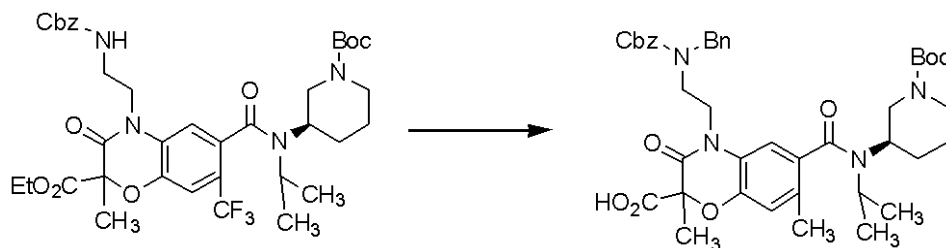
MS (ESI+) 749 ($M^+ + 1$, 30%).

【0935】

参考例529

4-(2-{ベンジル[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}エチル)-6-{[[[(3R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-3-イル] (イソプロピル)アミノ]カルボニル]-2-メチル-3-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸

【化 6 7 5】



エチル 4- (2- { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ} エチル) -6- { [(3R) -1- (tert-ブトキシカルボニル) ピペリジン-3-イル] (イソプロピル) アミノ] カルボニル} -2-メチル-3-オキソ-7- (トリフルオロメチル) -3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボキシレート (1.00 g) のN, N-ジメチルアセトアミド (2.7 ml) 溶液に0℃でベンジルブロミド (0.794 ml)、水素化ナトリウム (193 mg)、を加え、1時間攪拌した。反応液に2N-水酸化ナトリウム水溶液 (5.36 ml)、テトラヒドロフラン (5.0 ml) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に5%硫酸水素カリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過し、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 (5%酢酸を含むクロロホルム/メタノール=100/3) により精製することで表題の化合物 (0.800 g) を得た。

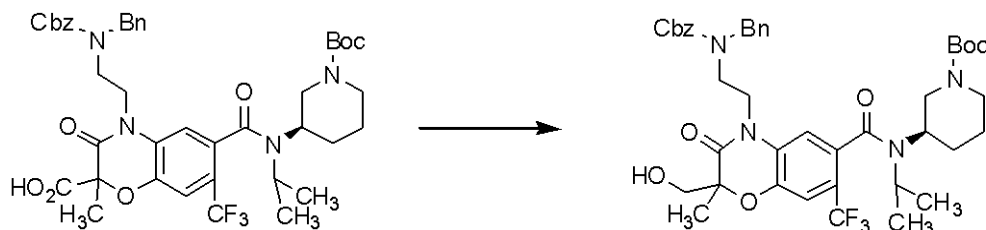
MS (ESI+) 811 ($M^+ + 1$, 44%).

【0936】

参考例 530

tert-ブチル (3R) -3- [{ [4- (2- {ベンジル [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ} エチル) -2- (ヒドロキシメチル) -2-メチル-3-オキソ-7- (トリフルオロメチル) -3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン6-イル] カルボニル} (イソプロピル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 6 7 6】



4- (2- {ベンジル [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ} エチル) -6- { [(3R) -1- (tert-ブトキシカルボニル) ピペリジン-3-イル] (イソプロピル) アミノ] カルボニル} -2-メチル-3-オキソ-7- (トリフルオロメチル) -3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン2-カルボン酸を用いて、参考例35の合成法に従い、表題の化合物を合成した。

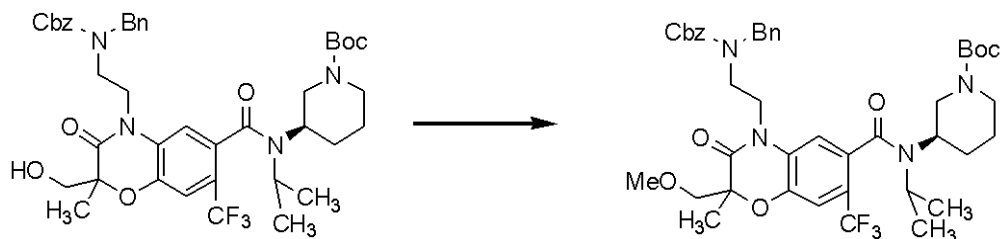
MS (ESI+) 797 ($M^+ + 1$, 32%).

【0937】

参考例 531

tert-ブチル (3R) -3- [{ [4- (2- {ベンジル [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ} エチル) -2- (メトキシメチル) -2-メチル-3-オキソ-7- (トリフルオロメチル) -3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン6-イル] カルボニル} (イソプロピル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 6 7 7】



tert-ブチル (3R)-3-[[4-(2-{ベンジル[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}エチル)-2-(ヒドロキシメチル)-2-メチル-3-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン6-イル]カルボニル}(イソプロピル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレートを用いて、参考例36の合成法に従い、表題の化合物を合成した。

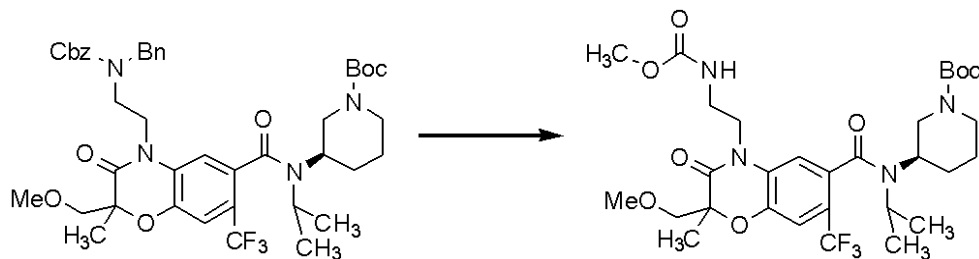
MS (ESI+) 811(M⁺+1, 44%).

【0938】

参考例532

tert-ブチル (3R)-3-(イソプロピル{[4-{{2-[(メトキシカルボニル)アミノ]エチル}-2-(メトキシメチル)-2-メチル-3-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン6-イル]カルボニル}アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 6 7 8】



tert-ブチル (3R)-3-[[4-(2-{ベンジル[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}エチル)-2-(メトキシメチル)-2-メチル-3-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン6-イル]カルボニル}(イソプロピル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレートを用いて、参考例139、参考例162の合成法に従い、表題の化合物を合成した。

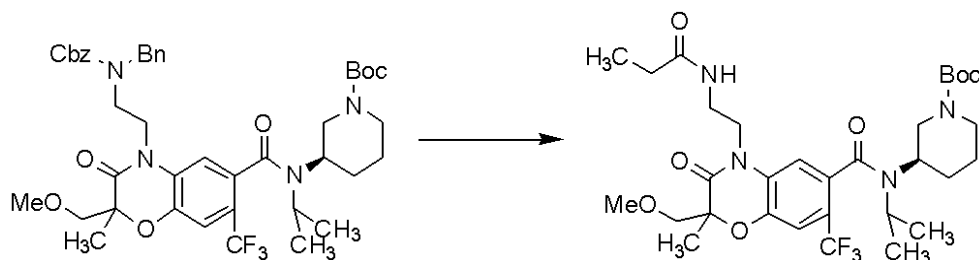
MS (ESI+) 645(M⁺+1, 69%).

【0939】

参考例533

tert-ブチル (3R)-3-(イソプロピル{[2-(メトキシメチル)-2-メチル-3-オキソ-4-[[2-(プロピオニルアミノ)エチル]-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン6-イル]カルボニル}アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 6 7 9】



tert-ブチル (3R)-3-[[4-(2-{ベンジル[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}エチル)-2-(メトキシメチル)-2-メチル-3-オキソ-7-

10

20

30

40

50

ー（トリフルオロメチル）－3，4－ジヒドロ－2H－1，4－ベンゾオキサジン6－イル]カルボニル}（イソプロピル）アミノ]ピペリジン－1－カルボキシレートを用いて、参考例132の合成法に従い、表題の化合物を合成した。

MS (ESI+) 643(M⁺+1, 74%).

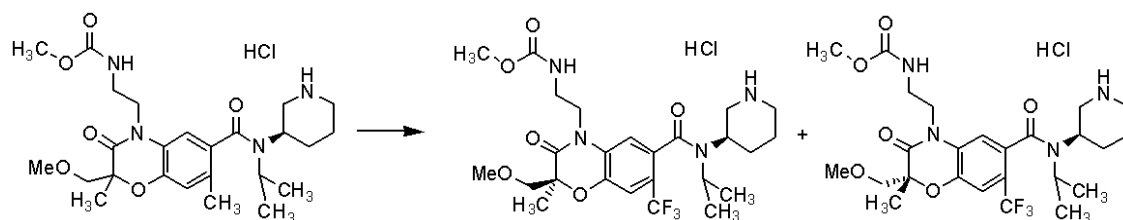
【0940】

参考例534

メチル {2－[(2S)－6－({イソプロピル[(3R)－ピペリジン－3－イル]アミノ}カルボニル)－2－(メトキシメチル)－2－メチル－3－オキソ－7－(トリフルオロメチル)－2，3－ジヒドロ－4H－1，4－ベンゾオキサジン－4－イル]エチル}カルバメート 塩酸塩

メチル {2－[(2R)－6－({イソプロピル[(3R)－ピペリジン－3－イル]アミノ}カルボニル)－2－(メトキシメチル)－2－メチル－3－オキソ－7－(トリフルオロメチル)－2，3－ジヒドロ－4H－1，4－ベンゾオキサジン－4－イル]エチル}カルバメート 塩酸塩

【化680】



メチル {2－[6－({イソプロピル[(3R)－ピペリジン－3－イル]アミノ}カルボニル)－2－(メトキシメチル)－2－メチル－3－オキソ－7－(トリフルオロメチル)－2，3－ジヒドロ－4H－1，4－ベンゾオキサジン－4－イル]エチル}カルバメート 塩酸塩 (10 mg) を、光学活性カラムクロマトグラフィー (CHIRALCEL OD-H, 2 cmφ×25 cm, ヘキサン：エタノール：ジエチルアミン＝80：20：0.3～50：50：0.3) で分離し、表題の化合物を得た。

メチル {2－[(2S)－6－({イソプロピル[(3R)－ピペリジン－3－イル]アミノ}カルボニル)－2－(メトキシメチル)－2－メチル－3－オキソ－7－(トリフルオロメチル)－2，3－ジヒドロ－4H－1，4－ベンゾオキサジン－4－イル]エチル}カルバメート 塩酸塩

キラルカラム保持時間 7.26分 (CHIRALCEL OD-H, 0.46 cmφ×25 cm, ヘキサン：エタノール：ジエチルアミン＝80：20：0.3, 流速1.00 ml/分)

メチル {2－[(2R)－6－({イソプロピル[(3R)－ピペリジン－3－イル]アミノ}カルボニル)－2－(メトキシメチル)－2－メチル－3－オキソ－7－(トリフルオロメチル)－2，3－ジヒドロ－4H－1，4－ベンゾオキサジン－4－イル]エチル}カルバメート 塩酸塩

キラルカラム保持時間 27.78分 (CHIRALCEL OD-H, 0.46 cmφ×25 cm, ヘキサン：エタノール：ジエチルアミン＝80：20：0.3, 流速1.00 ml/分)

【0941】

参考例535

tert-ブチル 4-フェニル-3，6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート

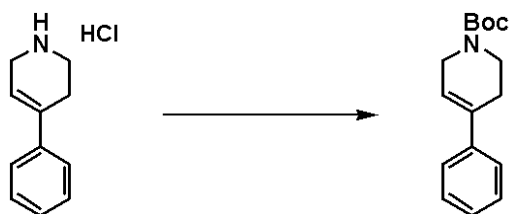
10

20

30

40

【化 6 8 1】



4-フェニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン塩酸塩 (354.6 g) のアセトニトリル (12 L) 溶液にトリエチルアミン (366.9 g) を水浴下 20℃ にて加えた後、さらに 15 分間攪拌した。反応液に炭酸ジ-tert-ブチル (474.5 g) のアセトニトリル (700 ml) 溶液を水浴下 15～19℃ にて滴下し、さらに N,N-ジメチルアミノピリジン (11.06 g) を加えた後、室温で 12 時間攪拌した。反応溶液を減圧下溶媒留去し、得られた残渣を塩化メチレン (10 L) にて希釈した。1 M 塩酸で 3 回、5% 飽和重曹水で洗浄後、無水硫酸水素ナトリウムで脱水、減圧下溶媒留去し 470.6 g の粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール = 1/0 → 50/1) により精製することで表題の化合物 (456.8 g) を得た。

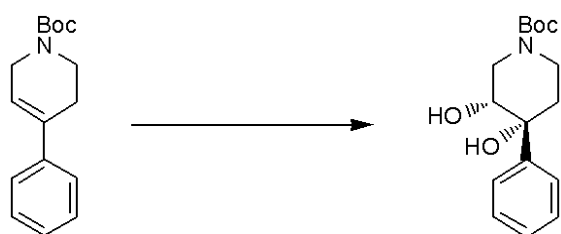
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.77 (s, 1H), 7.79-7.76 (m, 1H), 7.28-7.22 (m, 1H), 7.03-6.99 (m, 1H), 3.88 (s, 3H).

【0 9 4 2】

参考例 5 3 6

tert-ブチル (3R, 4R)-3,4-ジヒドロキシー-4-フェニルピペリジン-1-カルボキシレート

【化 6 8 2】



オスミウム (VI) 酸カリウム二水和物 (8.0 g)、(DHQD)₂ PHAL (14.2 g)、炭酸カリウム (379 g)、ヘキサシアノ鉄 (III) 酸カリウム (903 g) のtert-ブタノール (4.8 L)、水 (4.8 L) 溶液に、メタンスルホンアミド (73.4 g) を室温にて添加した。続いて、tert-ブチル 4-フェニル-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート (200 g) を氷浴下にて添加し 2 時間攪拌した。室温で 12 時間攪拌した後に、塩化メチレン (7.0 L) を加え分液し有機層を得た。水層を塩化メチレンで 2 回抽出した。得られえた有機層を合わせ、2 M 水酸化カリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで脱水、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 2/1) により精製することで表題の化合物 (215.5 g) を得た。

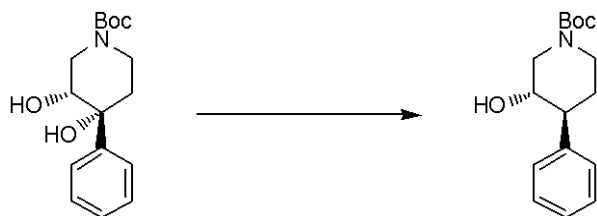
¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.42-7.39 (m, 2H), 7.26-7.21 (m, 2H), 7.15-7.09 (m, 1H), 4.01-3.92 (m, 3H), 3.81-3.76 (m, 2H), 1.85-1.76 (m, 1H), 1.63-1.58 (m, 1H), 1.39 (s, 9H).

【0 9 4 3】

参考例 5 3 7

tert-ブチル (3S, 4S)-3-ヒドロキシー-4-フェニルピペリジン-1-カルボキシレート

【化 6 8 3】



tert-ブチル (3R, 4R) - 3, 4-ジヒドロキシ-4-フェニルピペリジン-1-カルボキシレート (120 g) のエタノール (4.3 L) 溶液にラネーニッケル (240 g) を加え、水素バブリング雰囲気下、48時間加熱還流した。反応溶液を冷却しセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=2/1) により精製することで表題の化合物 (105.1 g, 99.4% ee) を得た。

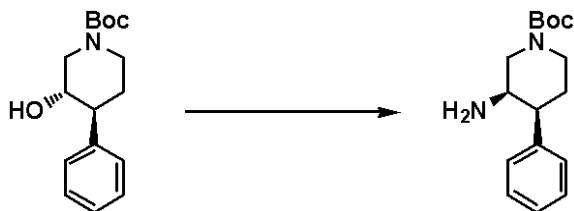
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.39-7.24 (m, 5H), 4.40 (m, 1H), 4.15-4.08 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 2.76-2.48 (m, 3H), 1.84-1.53 (m, 2H), 1.49 (s, 9H).

【0944】

参考例 538

tert-ブチル (3R, 4S) - 3-アミノ-4-フェニルピペリジン-1-カルボキシレート

【化 6 8 4】



tert-ブチル (3S, 4S) - 3-ヒドロキシ-4-フェニルピペリジン-1-カルボキシレート (105.1 g)、トリフェニルホスフィン (198.8 g)、フタルイミド (111.5 g) のテトラヒドロフラン (2.6 L) 溶液に 0℃にてアゾジカルボン酸ジエチル (2.2 M トルエン溶液, 345 ml) を滴下した。反応溶液を 0℃にて2時間攪拌後、徐々に昇温しながら室温で12時間攪拌した。反応溶液を減圧下溶媒を留去し、得られた残渣に塩化メチレン、水を加え分液し有機層を得た。水層を塩化メチレンで2回抽出した。得られた有機層を合わせ、水で2回、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過、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 (ヘキサン/酢酸エチル=6/1→4/1) により精製することで粗生成物 (549.5 g) を得た。

得られた粗生成物をトルエン (1.4 L) に懸濁させヒドラジノー水和物 (83.6 ml) を加え12時間加熱還流した。反応液を冷却後、ろ過し、ろ液を水で2回、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで脱水、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 (クロロホルム/酢酸エチル=6/1→2/1) により精製することで表題の化合物 (32.4 g) を得た。

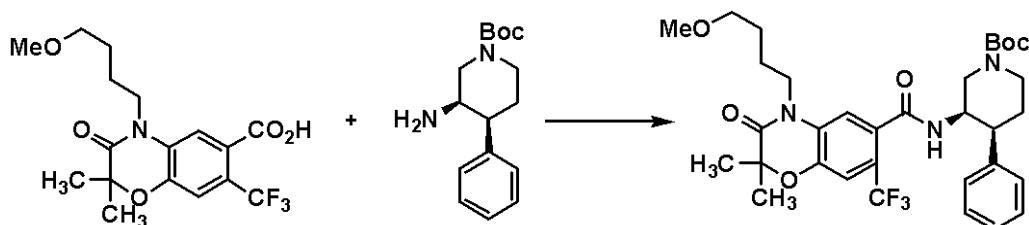
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.20 (m, 5H), 4.32-4.19 (m, 2H), 3.18-3.05 (m, 2H), 2.92-2.80 (m, 2H), 2.23-2.18 (m, 1H), 1.64-1.61 (m, 1H), 1.48 (s, 9H).

【0945】

参考例 539

tert-ブチル (3R, 4S) - 3- ({ [4- (4-メトキシブチル) -2,2-ジメチル-3-オキソ-7- (トリフルオロメチル) -3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル] カルボニル } アミノ) -4-フェニルピペリジン-1-カルボキシレート

【化 6 8 5】



4-(4-メトキシブチル)-2,2-ジメチル-3-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-カルボン酸 (739 mg) の DMF (5 ml) 溶液に 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (755 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (532 mg)、トリエチルアミン (549 μ l)、tert-ブチル (3R, 4S)-3-アミノ-4-フェニルピペリジン-1-カルボキシレート (653 mg) を加えて室温で 3 時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過し、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 (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 3/1) で精製し、表題の化合物 (1.25 g) を得た。

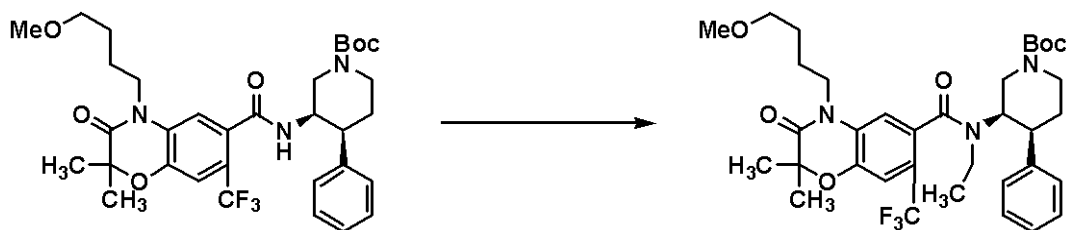
MS (ESI+) 634 ($M^+ + 1$, 100%).

【0946】

参考例 540

tert-ブチル (3R, 4S)-3-(エチル { [4-(4-メトキシブチル)-2,2-ジメチル-3-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル] カルボニル } アミノ)-4-フェニルピペリジン-1-カルボキシレート

【化 6 8 6】



tert-ブチル (3R, 4S)-3-({ [4-(4-メトキシブチル)-2,2-ジメチル-3-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル] カルボニル } アミノ)-4-フェニルピペリジン-1-カルボキシレート (386 mg) の DMF (1 ml) 溶液に 0℃にて水素化ナトリウム (48.7 mg) を加え 10 分間攪拌した。ヨードエタン (126 μ l) を加え室温で 5 時間攪拌した後、反応溶液中に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で 2 回、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過し、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 (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 3/1) で精製し、表題の化合物 (1.28 g) を得た。

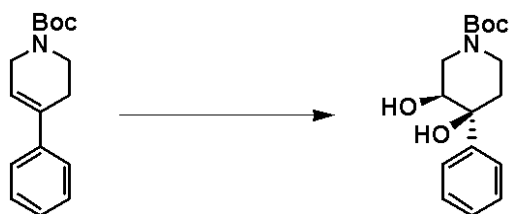
MS (ESI+) 662 ($M^+ + 1$, 100%).

【0947】

参考例 541

tert-ブチル (3S, 4S)-3,4-ジヒドロキシー-4-フェニルピペリジン-1-カルボキシレート

【化 6 8 7】



tert-ブチル 4-フェニル-3,6-ジヒドロピリジン-1-カルボキシレート、AD-mix-αを用いて、参考例 538 の合成法に従い表題の化合物を得た。

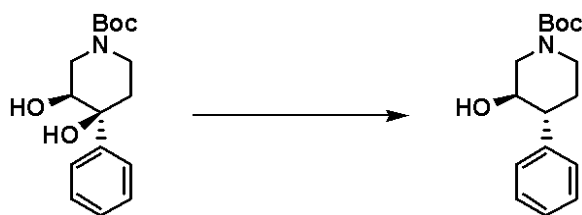
¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.42-7.39 (m, 2H), 7.26-7.21 (m, 2H), 7.15-7.09 (m, 1H), 4.01-3.92 (m, 3H), 3.81-3.76 (m, 2H), 1.85-1.76 (m, 1H), 1.63-1.58 (m, 1H), 1.39 (s, 9H).

【0948】

参考例 542

tert-ブチル (3R,4R)-3-ヒドロキシ-4-フェニルピペリジン-1-カルボキシレート

【化 6 8 8】



tert-ブチル (3S,4S)-3,4-ジヒドロキシ-4-フェニルピペリジン-1-カルボキシレートを用いて、参考例 539 の合成法に従い表題の化合物を得た。

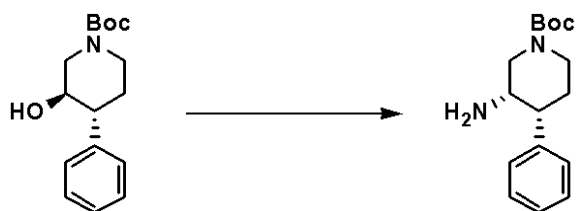
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.39-7.24 (m, 5H), 4.40 (m, 1H), 4.15-4.08 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 2.76-2.48 (m, 3H), 1.84-1.53 (m, 2H), 1.49 (s, 9H).

【0949】

参考例 543

tert-ブチル (3S,4R)-3-アミノ-4-フェニルピペリジン-1-カルボキシレート

【化 6 8 9】



tert-ブチル (3R,4R)-3-ヒドロキシ-4-フェニルピペリジン-1-カルボキシレートを用いて、参考例 540 の合成法に従い表題の化合物を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.20 (m, 5H), 4.32-4.19 (m, 2H), 3.18-3.05 (m, 2H), 2.92-2.80 (m, 2H), 2.23-2.18 (m, 1H), 1.64-1.61 (m, 1H), 1.48 (s, 9H).

【0950】

参考例 544

tert-ブチル (3S,4R)-3-({[4-(4-メトキシブチル)-2,2-ジメチル-3-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル]カルボニル}アミノ)-4-フェニルピペリジン-1-カルボキシレート

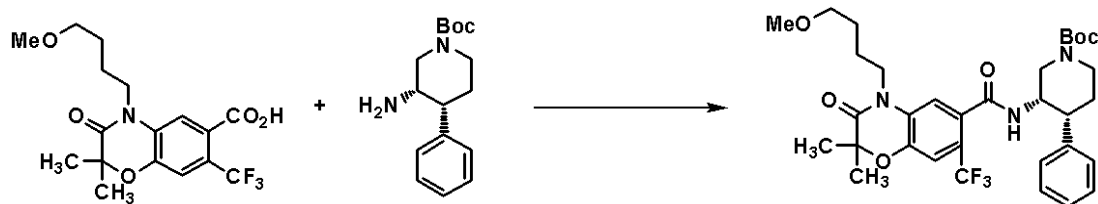
10

20

30

40

【化 6 9 0】



4-(4-メトキシブチル)-2,2-ジメチル-3-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-カルボン酸、tert-ブチル (3S, 4R)-3-アミノ-4-フェニルピペリジン-1-カルボキシレートを用いて、参考例 541 の合成法に従い表題の化合物を得た。

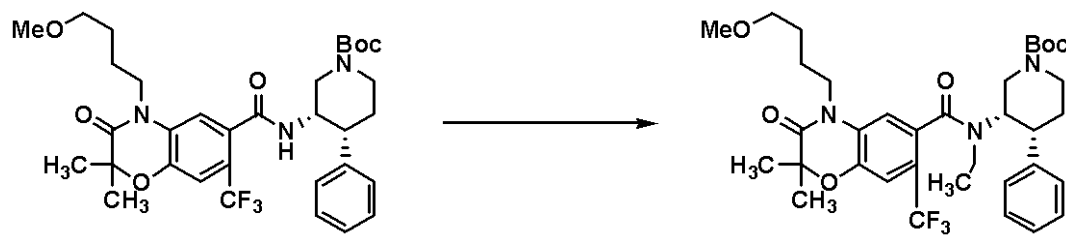
MS (ESI+) 634 ($M^+ + 1$, 100%).

【0951】

参考例 547

tert-ブチル (3S, 4R)-3-(エチル{[4-(4-メトキシブチル)-2,2-ジメチル-3-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル]カルボニル}アミノ)-4-フェニルピペリジン-1-カルボキシレート

【化 6 9 1】



tert-ブチル (3S, 4R)-3-({[4-(4-メトキシブチル)-2,2-ジメチル-3-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル]カルボニル}アミノ)-4-フェニルピペリジン-1-カルボキシレートを用いて、参考例 542 の合成法に従い表題の化合物を得た。

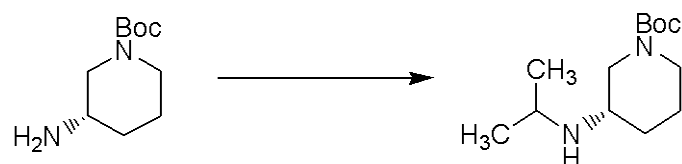
MS (ESI+) 662 ($M^+ + 1$, 100%).

【0952】

参考例 545

tert-ブチル (3S)-3-(イソプロピルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 6 9 2】



tert-ブチル (3S)-3-アミノピペリジン-1-カルボキシレートを用いて、参考例 482 の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 243($M^+ + 1$, 100%).

【0953】

参考例 546

tert-ブチル (3S)-3-(イソプロピル{[4-(4-メトキシブチル)-2,2-ジメチル-3-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル]カルボニル}アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート

10

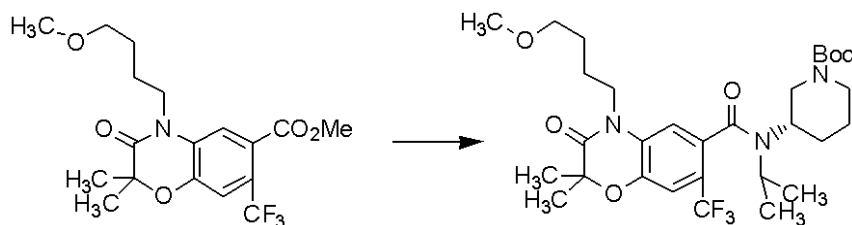
20

30

40

50

【化 6 9 3】



メチル 4-((4-メトキシブチル)-2,2-ジメチル-3-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-カルボキシレート、tert-ブチル (3S)-3-(イソプロピルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレートを用いて、参考例 5 の合成法に従い表題の化合物を得た。

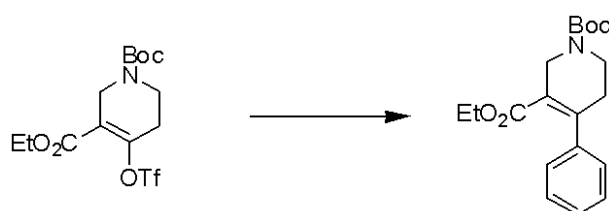
MS (ESI+) 600 ($M^{+}+1$, 100%).

【0 9 5 4】

参考例 5 4 7

1-tert-ブチル 3-エチル 4-フェニル-5,6-ジヒドロピリジン-1,3(2H)-ジカルボキシレート

【化 6 9 4】



1-tert-ブチル 3-エチル 4-[[(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ]-5,6-ジヒドロピリジン-1,3(2H)-ジカルボキシレート (8.97 g) をジメトキシエタン (30 ml)、水 (30 ml) に溶かし、室温下、フェニル硼酸 (4.07 g)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (2.57 g)、炭酸ナトリウム (4.71 g) を加えた後、80℃で2時間攪拌した。反応混合物を放冷後、セライトろ過し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、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 (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 5/1) により精製し、表題の化合物 (7.07 g) を薄黄色透明油状物として得た。

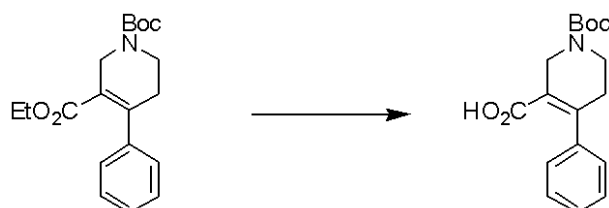
MS (ESI+) 332 ($M^{+}+1$, 100%).

【0 9 5 5】

参考例 5 4 8

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-フェニル-1,2,5,6-テトラヒドロピリジン-3-カルボン酸

【化 6 9 5】



1-tert-ブチル 3-エチル 4-フェニル-5,6-ジヒドロピリジン-1,3(2H)-ジカルボキシレート (7.07 g) をエタノール (50 ml) に溶かし、1M 水酸化ナトリウム水溶液 (50 ml) を加え2時間加熱還流した。反応溶液を減圧濃縮し、1M 水酸化ナトリウム水溶液、酢酸エチルを加え分液した。有機層に1M 水酸化ナトリウム水溶液を加え分液し、水層を合わせ2M 塩酸を加え pH < 2 とした。クロロホルムで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過し、減圧濃縮することで表題の化合物

(5.63 g)を得た。

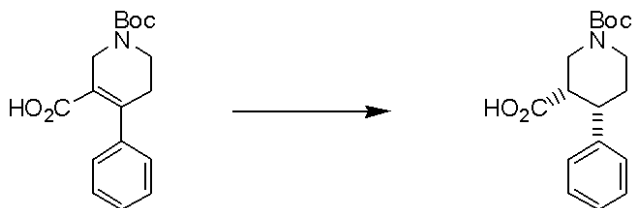
MS (ESI+) 304 (M^{+1} , 100%).

【0956】

参考例549

(rac.)-(3S, 4S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-フェニル
ピペリジン-3-カルボン酸

【化696】



10

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-フェニル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ
ピペリジン-3-カルボン酸(5.63 g)をメタノール(60 ml)に溶かし、パラジ
ウム-炭素(4.06 g)を加え、水素雰囲気下で2時間攪拌した。反応溶液をセライト
ろ過し、減圧濃縮することで表題の化合物(4.76 g)を得た。

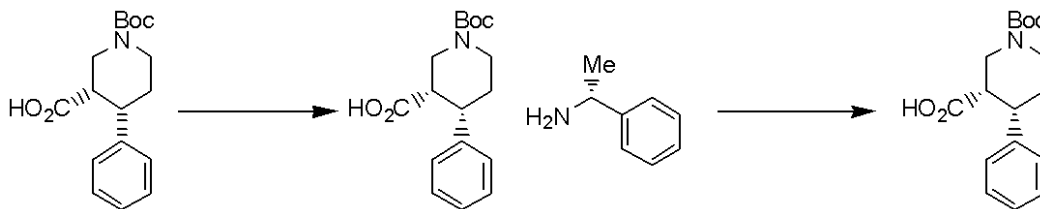
MS (ESI+) 306 (M^{+1} , 100%).

【0957】

参考例550

(3S, 4S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-フェニルピペリジン-3
-カルボン酸

【化697】



20

(rac.)-(3S, 4S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-フェニ
ルピペリジン-3-カルボン酸(4.76 g)をメタノール(90 ml)に溶かし(S)
-(S)-1-フェニルエチルアミン(1.59 g)を加え2時間加熱還流した。徐々に室温
とし0℃にて12時間静置した。沈殿物を濾取し酢酸エチル、メタノールにより再結晶を
行うことで結晶(1.51 g)を得た。得られた結晶に1M塩酸を加え酢酸エチルにより
抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過し、減圧濃縮する
ことで表題の化合物(1.12 g, >99% ee)を得た。

30

MS (ESI+) 306 (M^{+1} , 100%).

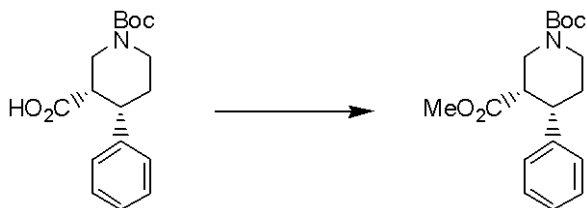
【0958】

参考例551

1-tert-ブチル3-メチル(3S, 4S)-4-フェニルピペリジン-1, 3-ジ
カルボキシレート

40

【化698】



(3S, 4S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-フェニルピペリジン-
3-カルボン酸(1.12 g)のDMF(12 ml)溶液に1-(3-ジメチルアミノブ

50

ロピル) - 3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (1.41 g)、N, N-ジメチルアミノピリジン (992 mg)、トリエチルアミン (1.02 ml)、メタノール (595 μ l) を加えて室温で3時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過し、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 (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 5/1) で精製し、表題の化合物 (1.00 g) を得た。

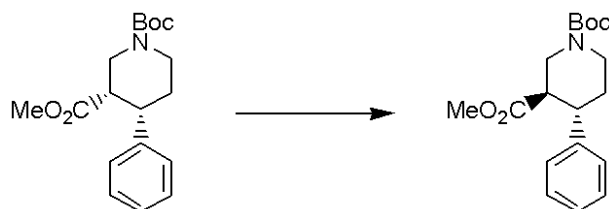
MS (ESI+) 320 ($M^+ + 1$, 100%).

【0959】

参考例 552

1-tert-ブチル 3-メチル (3R, 4S) - 4-フェニルピペリジン-1, 3-ジカルボキシレート

【化699】



1-tert-ブチル 3-メチル (3S, 4S) - 4-フェニルピペリジン-1, 3-ジカルボキシレート (1.00 g) をメタノール (40 ml) に溶かしナトリウムメトキシド (1.0 M メタノール溶液、4.70 ml) を加えた9時間加熱還流した。反応混合物を放冷し、減圧濃縮した。残渣に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過し、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 (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 5/1) で精製し、表題の化合物 (585 mg) を得た。

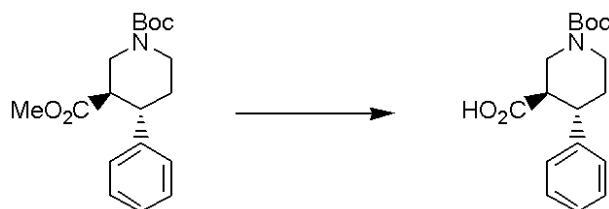
MS (ESI+) 320 ($M^+ + 1$, 100%).

【0960】

参考例 553

(3R, 4S) - 1-(tert-ブトキシカルボニル) - 4-フェニルピペリジン 3-カルボン酸

【化700】



1-tert-ブチル 3-メチル (3R, 4S) - 4-フェニルピペリジン-1, 3-ジカルボキシレート (585 mg) をテトラヒドロフラン (5 ml) とメタノール (5 ml) に溶かし、1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (5.5 ml) を加え室温で5時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮し、5% 硫酸水素カリウムを加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮することにより表題の化合物 (546 mg) を得た。

MS (ESI+) 306 ($M^+ + 1$, 100%).

【0961】

参考例 554

tert-ブチル (3R, 4R) - 3-アミノ-4-フェニルピペリジン-1-カルボキシレート

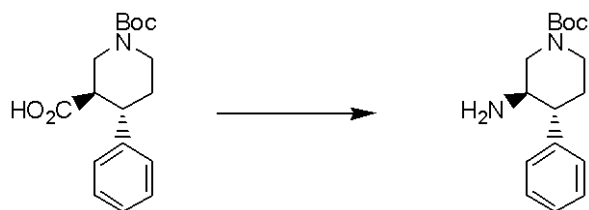
10

20

30

40

【化 7 0 1】



(3 R, 4 S) - 1 - (t e r t - ブトキシカルボニル) - 4 - フェニルピペリジン 3 - カルボン酸 (5 4 6 m g) をトルエン (5 m l) に溶かし、室温下、トリエチルアミン (3 7 4 μ l)、ジフェニルホスフォルルアジド (5 9 1 m g) を加えた後、110℃で3時間攪拌した。反応混合物を80℃としベンジルアルコール (5 5 6 μ l) を加え3時間攪拌した。反応混合物を放冷し、水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過し、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 (展開溶媒 : ヘキサン / 酢酸エチル = 2 / 1) で精製し粗生成物 (1 . 9 2 g) を得た。

得られた残渣をテトラヒドロフラン (8 m l) に溶かし、室温下、10%パラジウムカーボン (9 1 0 m g) を加えた後、水素雰囲気下、室温で5時間攪拌した。反応混合物をセライトろ過後、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 (ヘキサン / 酢酸エチル = 1 / 3) により精製し、表題の化合物 (2 7 0 m g) を得た。

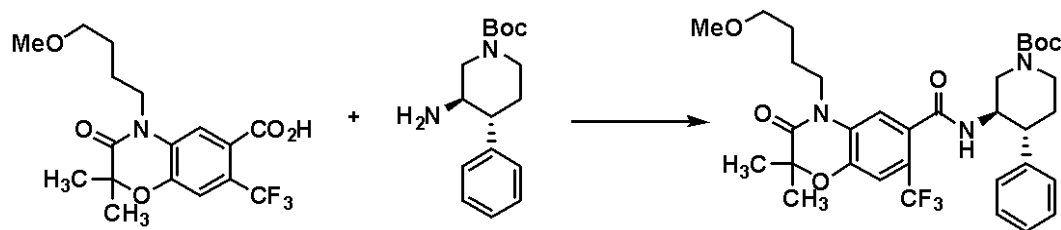
MS (ESI+) 277 ($M^+ + 1$, 100%).

【 0 9 6 2】

参考例 5 5 5

t e r t - ブチル (3 R, 4 R) - 3 - ({ [4 - (4 - メトキシブチル) - 2 , 2 - ジメチル - 3 - オキソ - 7 - (トリフルオロメチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾオキサジン - 6 - イル] カルボニル c } アミノ) - 4 - フェニルピペリジン - 1 - カルボキシレート

【化 7 0 2】



4 - (4 - メトキシブチル) - 2 , 2 - ジメチル - 3 - オキソ - 7 - (トリフルオロメチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾオキサジン - 6 - カルボン酸、t e r t - ブチル (3 R, 4 R) - 3 - アミノ - 4 - フェニルピペリジン - 1 - カルボキシレートを用いて、参考例 5 4 1 の合成法に従い表題の化合物を得た。

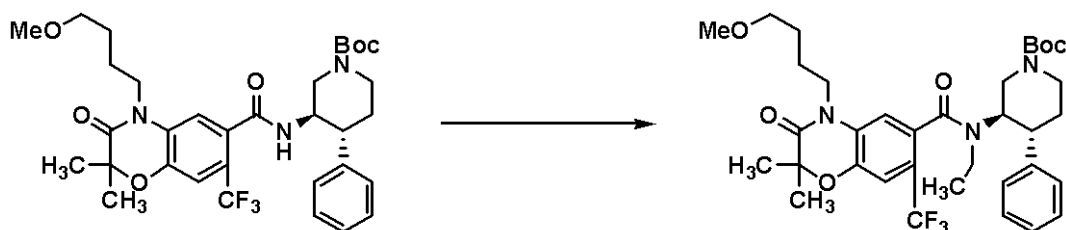
MS (ESI+) 634 ($M^+ + 1$, 100%).

【 0 9 6 3】

参考例 5 5 6

t e r t - ブチル (3 R, 4 R) - 3 - (エチル { [4 - (4 - メトキシブチル) - 2 , 2 - ジメチル - 3 - オキソ - 7 - (トリフルオロメチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾオキサジン - 6 - イル] カルボニル } アミノ) - 4 - フェニルピペリジン - 1 - カルボキシレート

【化 7 0 3】



tert-ブチル (3R, 4R) - 3 - ({ [4 - (4 - メトキシブチル) - 2 , 2 - ジメチル - 3 - オキソ - 7 - (トリフルオロメチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾオキサジーン - 6 - イル] カルボニル c } アミノ) - 4 - フェニルピペリジン - 1 - カルボキシレートを用いて、参考例 5 4 2 の合成法に従い表題の化合物を得た。

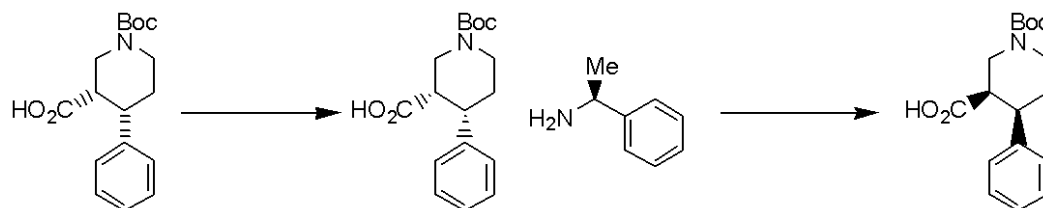
MS (ESI+) 662 (M^{+1} , 100%).

【 0 9 6 4】

参考例 5 5 7

(3 R , 4 R) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 4 - フェニルピペリジン - 3 - カルボン酸

【化 7 0 4】



(rac .) - (3 S , 4 S) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 4 - フェニルピペリジン - 3 - カルボン酸、(R) - (+) - フェニルエチルアミンを用いて参考例 5 5 3 の合成法に従い表題の化合物を得た。

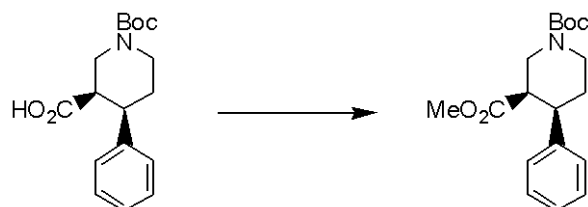
MS (ESI+) 306 (M^{+1} , 100%).

【 0 9 6 5】

参考例 5 5 8

1 - tert - ブチル 3 - メチル (3 R , 4 R) - 4 - フェニルピペリジン - 1 , 3 - ジカルボキシレート

【化 7 0 5】



(3 R , 4 R) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 4 - フェニルピペリジン - 3 - カルボン酸を用いて、参考例 5 5 4 の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 320 (M^{+1} , 100%).

【 0 9 6 6】

参考例 5 5 9

1 - tert - ブチル 3 - メチル (3 S , 4 R) - 4 - フェニルピペリジン - 1 , 3 - ジカルボキシレート

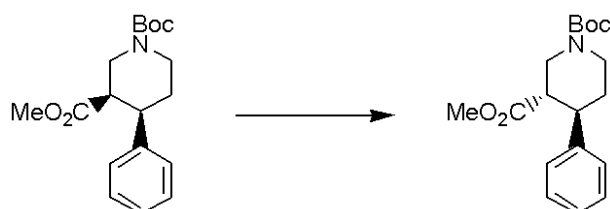
10

20

30

40

【化 7 0 6】



1-tert-ブチル 3-メチル (3 R, 4 R) - 4-フェニルピペリジン-1, 3-ジカルボキシレートを用いて、参考例 5 5 5 の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 320 ($M^{+}+1$, 100%).

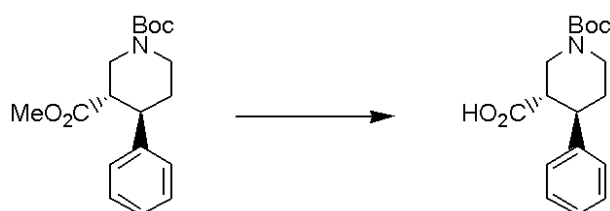
10

【0 9 6 7】

参考例 5 6 0

(3 S, 4 R) - 1 - (tert-ブトキシカルボニル) - 4-フェニルピペリジン 3-カルボン酸

【化 7 0 7】



1-tert-ブチル 3-メチル (3 S, 4 R) - 4-フェニルピペリジン-1, 3-ジカルボキシレートを用いて、参考例 5 5 6 の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 306 ($M^{+}+1$, 100%).

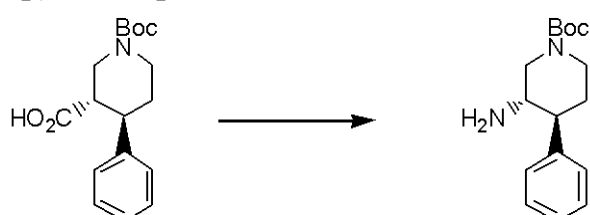
20

【0 9 6 8】

参考例 5 6 1

tert-ブチル (3 S, 4 S) - 3-アミノ-4-フェニルピペリジン-1-カルボキシレート

【化 7 0 8】



(3 S, 4 R) - 1 - (tert-ブトキシカルボニル) - 4-フェニルピペリジン 3-カルボン酸を用いて、参考例 5 5 7 の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 277 ($M^{+}+1$, 100%).

30

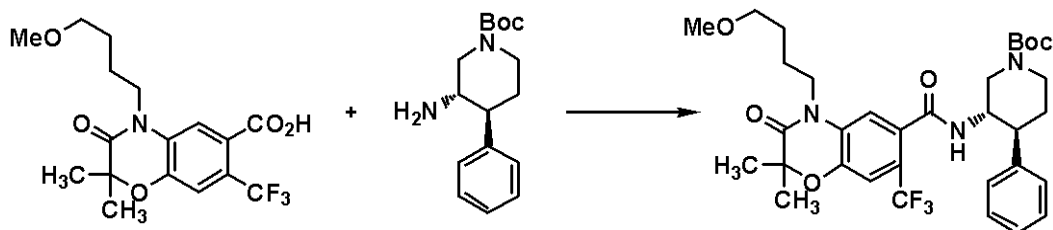
【0 9 6 9】

参考例 5 6 2

tert-ブチル (3 S, 4 S) - 3 - ({ [4 - (4 -メトキシブチル) - 2, 2-ジメチル-3-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-3, 4-ジヒドロ-2 H-1, 4-ベンゾオキサジンを 6-イル] カルボニル c } アミノ) - 4-フェニルピペリジン-1-カルボキシレート

40

【化 7 0 9】



4-((4-メトキシブチル)-2,2-ジメチル-3-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-カルボン酸、tert-ブチル(3S,4S)-3-アミノ-4-フェニルピペリジン-1-カルボキシレートを用いて、参考例541の合成法に従い表題の化合物を得た。

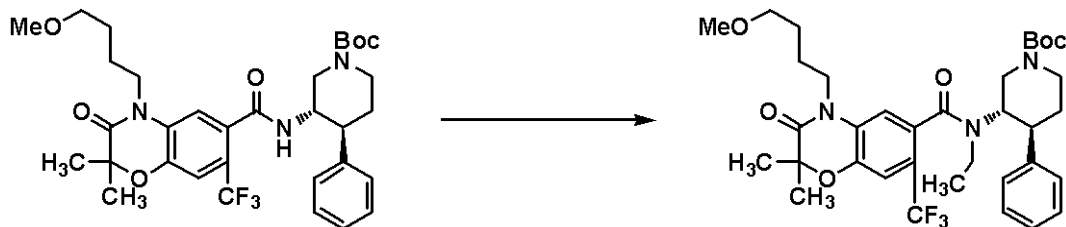
MS (ESI+) 634 ($M^{+}+1$, 100%).

【0970】

参考例563

tert-ブチル(3S,4S)-3-((エチル{[4-((4-メトキシブチル)-2,2-ジメチル-3-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル]カルボニル}アミノ)-4-フェニルピペリジン-1-カルボキシレート

【化 7 1 0】



tert-ブチル(3S,4S)-3-((エチル{[4-((4-メトキシブチル)-2,2-ジメチル-3-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル]カルボニル}アミノ)-4-フェニルピペリジン-1-カルボキシレートを用いて、参考例542の合成法に従い表題の化合物を得た。

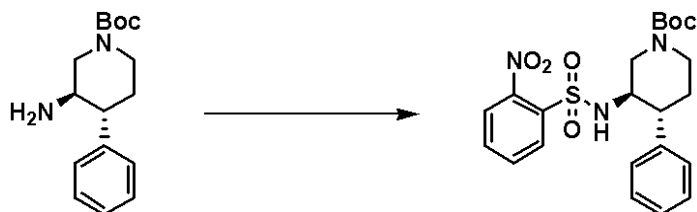
MS (ESI+) 662 ($M^{+}+1$, 100%).

【0971】

参考例564

tert-ブチル(3R,4R)-3-((2-ニトロフェニル)スルホニル)アミノ-4-フェニルピペリジン-1-カルボキシレート

【化 7 1 1】



tert-ブチル(3R,4R)-3-アミノ-4-フェニルピペリジン-1-カルボキシレート(124mg)を塩化メチレン(2ml)に溶かし0℃にてトリエチルアミン(125μl)、2-ニトロベンゼンスルホニルクロライド(109mg)を加え室温で3時間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過し、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(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=1/1)で精製し、表題の化合物(202mg)を得た。

10

20

30

40

50

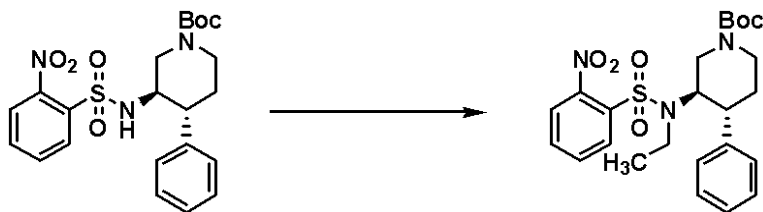
MS (ESI+) 462 ($M^+ + 1$, 100%).

【0972】

参考例 565

tert-ブチル (3R, 4R) - 3 - {エチル (2-ニトロフェニル) スルホニル} アミノ} - 4-フェニルピペリジン-1-カルボキシレート

【化712】



10

tert-ブチル (3R, 4R) - 3 - {[(2-ニトロフェニル) スルホニル] アミノ} - 4-フェニルピペリジン-1-カルボキシレート (202 mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (2 ml) に溶かし炭酸カリウム (182 mg)、ヨードエタン (136 μ l) を加え60℃で1時間半撹拌した。反応溶液を放冷し飽和塩化アンモニウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過し、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 (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 2/1) で精製し、表題の化合物 (209 mg) を得た。

20

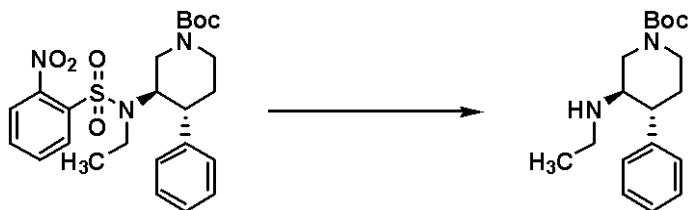
MS (ESI+) 490 ($M^+ + 1$, 100%).

【0973】

参考例 566

tert-ブチル (3R, 4R) - 3 - (エチルアミノ) - 4-フェニルピペリジン-1-カルボキシレート

【化713】



30

tert-ブチル (3R, 4R) - 3 - {エチル (2-ニトロフェニル) スルホニル} アミノ} - 4-フェニルピペリジン-1-カルボキシレート (209 mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (2 ml) に溶かし水酸化リチウム (95.6 mg)、メルカプト酢酸 (59.0 μ l) を加え45℃で5時間撹拌した。反応溶液を放冷し飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水で2回、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過し、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 (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 1/1) で精製し、表題の化合物 (55.5 mg) を得た。

40

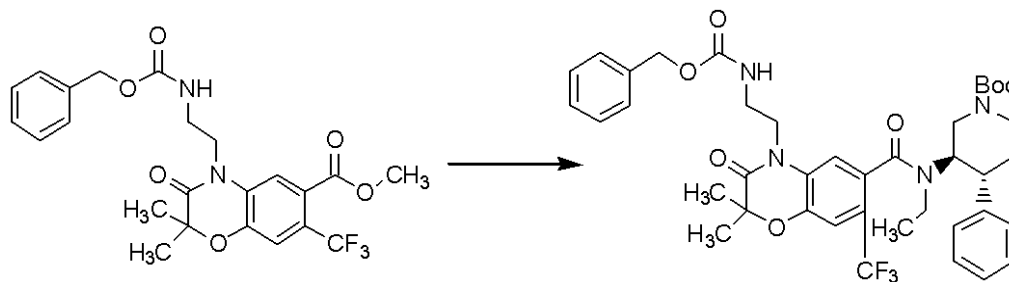
MS (ESI+) 305 ($M^+ + 1$, 100%).

【0974】

参考例 567

tert-ブチル (3R, 4R) - 3 - [{ [4 - (2 - { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ} エチル) - 2, 2-ジメチル-3-オキソ-7- (トリフルオロメチル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-6-イル] カルボニル} (エチル) アミノ] - 4-フェニルピペリジン-1-カルボキシレート

【化 7 1 4】



メチル 4- (2- { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ} エチル) -2, 2-ジメチル-3-オキソ-7- (トリフルオロメチル) -3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-6-カルボキシレートとtert-ブチル (3R, 4R) -3- (エチルアミノ) -4-フェニルピペリジン-1-カルボキシレートを用いて、参考例5の合成法に従い表題の化合物 (60.4mg) を得た。

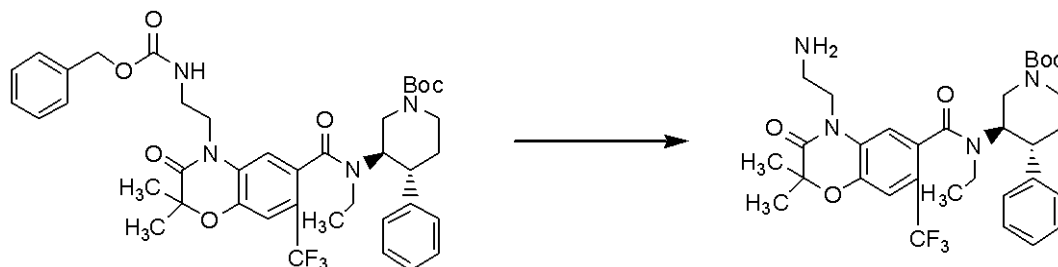
MS (ESI+) 753(M⁺+1, 100%).

【0975】

参考例568

tert-ブチル (3R, 4R) -3- [{ [4- (2-アミノエチル) -2, 2-ジメチル-3-オキソ-7- (トリフルオロメチル) -3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-6-イル] カルボニル} (エチル) アミノ] -4-フェニルピペリジン-1-カルボキシレート

【化 7 1 5】



tert-ブチル (3R, 4R) -3- [{ [4- (2- { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ} エチル) -2, 2-ジメチル-3-オキソ-7- (トリフルオロメチル) -3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-6-イル] カルボニル} (エチル) アミノ] -4-フェニルピペリジン-1-カルボキシレートを用いて、参考例139の合成法に従い表題の化合物 (51.3mg) を得た。

MS (ESI+) 620(M⁺+1, 100%).

【0976】

参考例569

tert-ブチル (3R, 4R) -3- [{ [2, 2-ジメチル-3-オキソ-4- [2- (プロピオニルアミノ) エチル] -7- (トリフルオロメチル) -3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-6-イル] カルボニル} (エチル) アミノ] -4-フェニルピペリジン-1-カルボキシレート

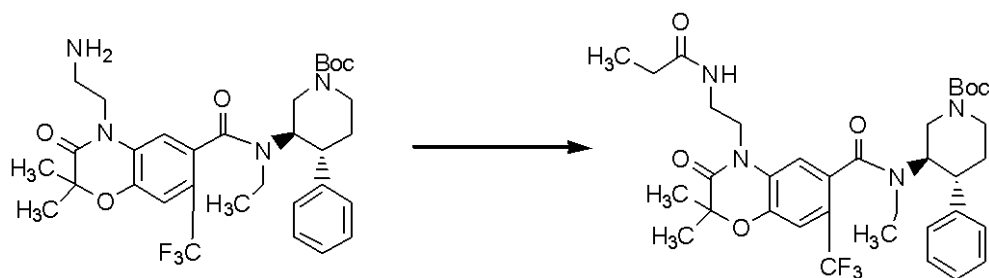
10

20

30

40

【化 7 1 6】



tert-ブチル (3R, 4R)-3-[{ [4-(2-アミノエチル)-2,2-ジメチル-3-オキソ-7-(地理フルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル] カルボニル } (エチル) アミノ] -4-フェニルピペリジン-1-カルボキシレートを用いて、参考例 132 の合成法に従い表題の化合物 (41.9 mg) を得た。

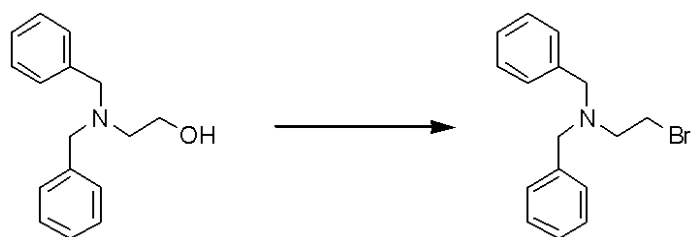
MS (ESI+) 675(M⁺+1, 100%).

【0977】

参考例 570

N, N-ジベンジル-2-ブロモエタンアミン

【化 7 1 7】



N, N-ジベンジル-2-アミノエタノール (18.47 g) にヘキサン (150 ml)、DMF (0.3 ml) を加え 0℃ にてチオニルブロマイド (15.91 g) を滴下した。15 時間攪拌後、反応溶液に氷浴下、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水で 2 回、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過し、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 (展開溶媒: ヘキサン) で精製し、表題の化合物 (12.80 g) を得た。

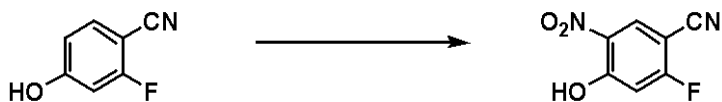
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.48-7.39 (m, 8H), 7.36-7.33 (m, 2H), 3.74 (s, 4H), 3.43 (m, 2H), 2.97 (m, 2H).

【0978】

参考例 571

2-フルオロ-4-ヒドロキシ-5-ニトロベンズニトリル

【化 7 1 8】



2-フルオロ-4-ヒドロキシベンズニトリルを用いて、参考例 52 の合成法に従い表題の化合物を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.11 (brs, 1H), 8.53 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 9.5 Hz, 1H).

【0979】

参考例 572

5-アミノ-2-フルオロ-4-ヒドロキシベンズニトリル

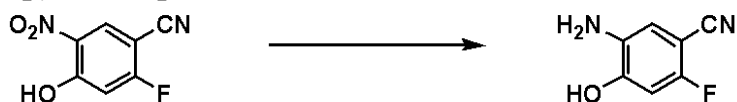
10

20

30

40

【化 7 1 9】



2-フルオロ-4-ヒドロキシ-5-ニトロベンズニトリルを用いて、参考例 53 の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 153 ($M^{+}+1$, 100%).

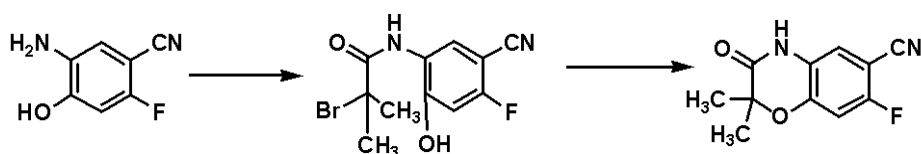
【0980】

参考例 573

7-フルオロ-2, 2-ジメチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-6-カルボニトリル

10

【化 7 2 0】



5-アミノ-2-フルオロ-4-ヒドロキシベンズニトリルを用いて、参考例 55 の合成法に従い表題の化合物を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.11 (brs, 1H), 7.06 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 1.60 (s, 6H).

20

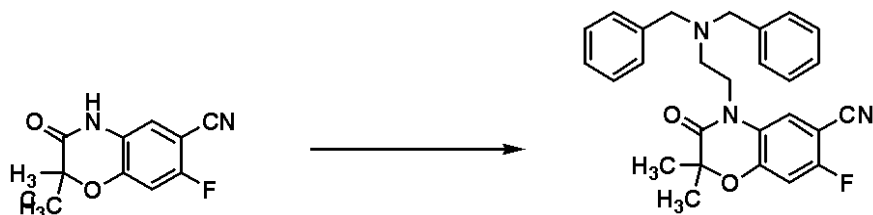
MS (ESI+) 221 ($M^{+}+1$, 100%).

【0981】

参考例 574

4-[2-(ジベンジルアミノ)エチル]-7-フルオロ-2, 2-ジメチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-6-カルボニトリル

【化 7 2 1】



30

7-フルオロ-2, 2-ジメチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-6-カルボニトリル、N, N-ジベンジル-2-ブromoエタンアミンを用いて、参考例 3 の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 444 ($M^{+}+1$, 100%).

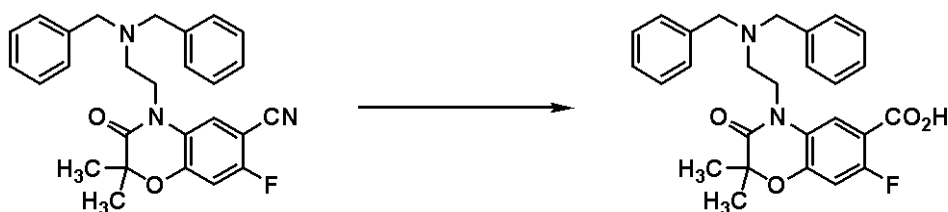
【0982】

参考例 575

4-[2-(ジベンジルアミノ)エチル]-7-フルオロ-2, 2-ジメチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-6-カルボン酸

40

【化 7 2 2】



4-[2-(ジベンジルアミノ)エチル]-7-フルオロ-2, 2-ジメチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-6-カルボニトリル (588 mg) を酢酸 (5 ml) に溶かし、濃塩酸 (5 ml) を加え 75 時間加熱還流した。

50

放冷した反応溶液を水に加えろ過した。濾取した固体を水で洗浄し70℃で18時間乾燥することで表題の化合物(406mg)を得た。

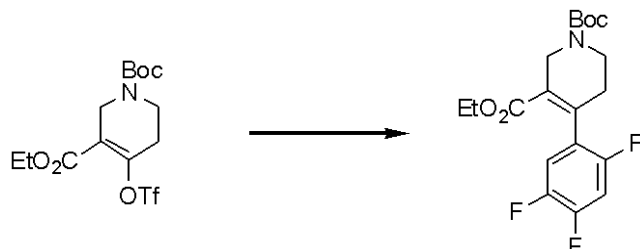
MS (ESI+) 463 ($M^{+}+1$, 100%).

【0983】

参考例576

1-tert-ブチル 3-エチル 4-(2, 4, 5-トリフルオロフェニル)-5, 6-ジヒドロピリジン-1, 3(2H)-ジカルボキシレート

【化723】



10

1-tert-ブチル-3-エチル-4-{[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}-5, 6-ジヒドロピリジン-1, 3(2H)-ジカルボキシレートを用いて、参考例550の合成法に従い表題の化合物を得た。

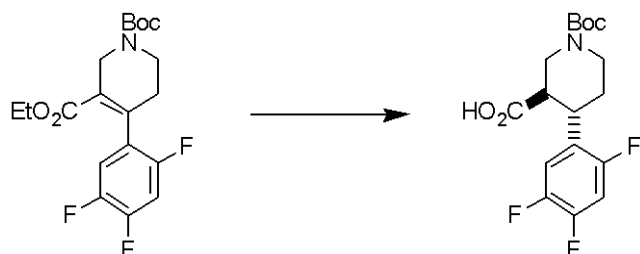
MS (ESI+) 386 ($M^{+}+1$, 100%).

【0984】

参考例577

(3R, 4S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(2, 4, 5-トリフルオロフェニル)ピペリジン-3-カルボン酸

【化724】



30

1-tert-ブチル 3-エチル 4-(2, 4, 5-トリフルオロフェニル)-5, 6-ジヒドロピリジン-1, 3(2H)-ジカルボキシレート(9.98g)をメタノール(100ml)に溶かし、氷冷下、マグネシウム(6.29g)を加えた後、室温で2時間攪拌した。氷浴下、反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え30分間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮した。得られた残渣をエタノール(80ml)に溶かし、室温下、ソジウムエトキサイド(20%エタノール溶液、10.62g)を加えた後、4時間加熱還流した。反応混合物を放冷後、減圧濃縮した。残渣に5%硫酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をテトラヒドロフラン(40ml)、エタノール(40ml)に溶かし、室温下、1M水酸化ナトリウム水溶液(41.6ml)を加え、60℃で3時間攪拌した。放冷後、反応混合物を減圧濃縮し、残渣に5%硫酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮することにより、表題の化合物(7.89g)を得た。

40

MS (ESI+) 360 ($M^{+}+1$, 100%).

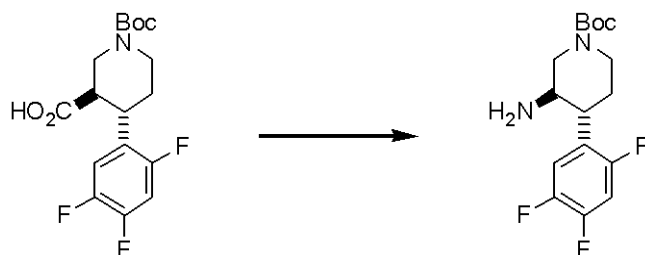
【0985】

参考例578

tert-ブチル (3R, 4R)-3-アミノ-4-(2, 4, 5-トリフルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボキシレート

50

【化 7 2 5】



((3 R , 4 S) - 1 - (t e r t - ブトキシカルボニル) - 4 - (2 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) ピペリジン - 3 - カルボン酸を用いて、参考例 5 5 7 の合成法に従い表題の化合物を得た。

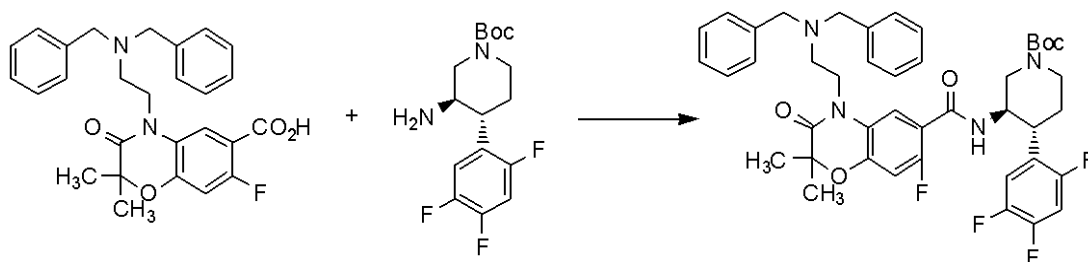
MS (ESI+) 331 ($M^{+}+1$, 100%).

【 0 9 8 6 】

参考例 5 7 9

t e r t - ブチル (3 R , 4 R) - 3 - [({ 4 - [2 - (ジベンジルアミノ) エチル] - 7 - フルオロ - 2 , 2 - ジメチル - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾオキサジン - 6 - イル } カルボニル) アミノ] - 4 - (2 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【化 7 2 6】



4 - [2 - (ジベンジルアミノ) エチル] - 7 - フルオロ - 2 , 2 - ジメチル - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾオキサジン - 6 - カルボン酸、t e r t - ブチル (3 R , 4 R) - 3 - アミノ - 4 - (2 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) ピペリジン - 1 - カルボキシレートを用いて、参考例 5 4 1 の合成法に従い表題の化合物を得た。

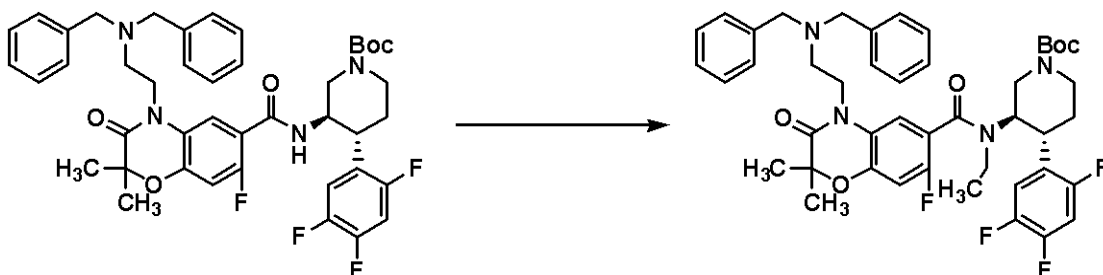
MS (ESI+) 775 ($M^{+}+1$, 100%).

【 0 9 8 7 】

参考例 5 8 0

t e r t - ブチル (3 R , 4 R) - 3 - [({ 4 - [2 - (ジベンジルアミノ) エチル] - 7 - フルオロ - 2 , 2 - ジメチル - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾオキサジン - 6 - イル } カルボニル) (エチル) アミノ] - 4 - (2 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【化 7 2 7】



t e r t - ブチル (3 R , 4 R) - 3 - [({ 4 - [2 - (ジベンジルアミノ) エチル] - 7 - フルオロ - 2 , 2 - ジメチル - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾオキサジン - 6 - イル } カルボニル) アミノ] - 4 - (2 , 4 , 5 - トリフルオ

ロフェニル) ピペリジン-1-カルボキシレートを用いて、参考例 542 の合成法に従い表題の化合物を得た。

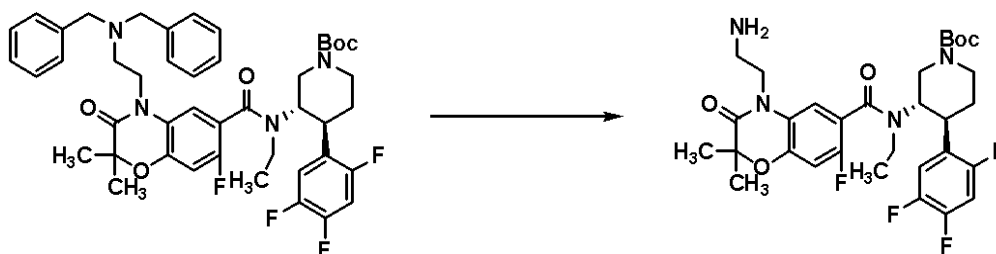
MS (ESI+) 803 ($M^+ + 1$, 100%).

【0988】

参考例 581

tert-ブチル (3R, 4R) - 3 - [{ [4 - (2 - アミノエチル) - 7 - フルオロ - 2, 2 - ジメチル - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 6 - イル] カルボニル } (エチル) アミノ] - 4 - (2, 4, 5 - トリフルオロフェニル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【化 728】



tert-ブチル (3R, 4R) - 3 - [({ 4 - [2 - (ジベンジルアミノ) エチル] - 7 - フルオロ - 2, 2 - ジメチル - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 6 - イル } カルボニル) (エチル) アミノ] - 4 - (2, 4, 5 - トリフルオロフェニル) ピペリジン - 1 - カルボキシレートを用いて、参考例 139 の合成法に従い表題の化合物を得た。

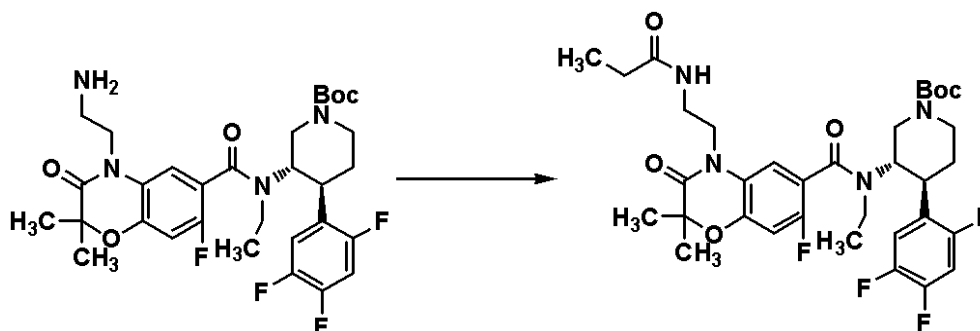
MS (ESI+) 623 ($M^+ + 1$, 100%).

【0989】

参考例 582

tert-ブチル (3R, 4R) - 3 - [エチル ({ 7 - フルオロ - 2, 2 - ジメチル - 3 - オキソ - 4 - [2 - (プロピオニルアミノ) エチル] - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 6 - イル } カルボニル) アミノ] - 4 - (2, 4, 5 - トリフルオロフェニル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【化 729】



tert-ブチル (3R, 4R) - 3 - [{ [4 - (2 - アミノエチル) - 7 - フルオロ - 2, 2 - ジメチル - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 6 - イル] カルボニル } (エチル) アミノ] - 4 - (2, 4, 5 - トリフルオロフェニル) ピペリジン - 1 - カルボキシレートを用いて、参考例 132 の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 679 ($M^+ + 1$, 100%).

【0990】

参考例 583

tert-ブチル (3R) - 3 - [イソプロピル ({ 7 - メチル - 3 - オキソ - 4 - [2 - (ジフルオロアセチルアミノ) エチル] - 3, 4 - ジヒドロスピロ [1, 4 - ベンゾオキサジン - 2, 1' - シクロブタン] - 6 - イル } カルボニル) アミノ] ピペリジン -

10

20

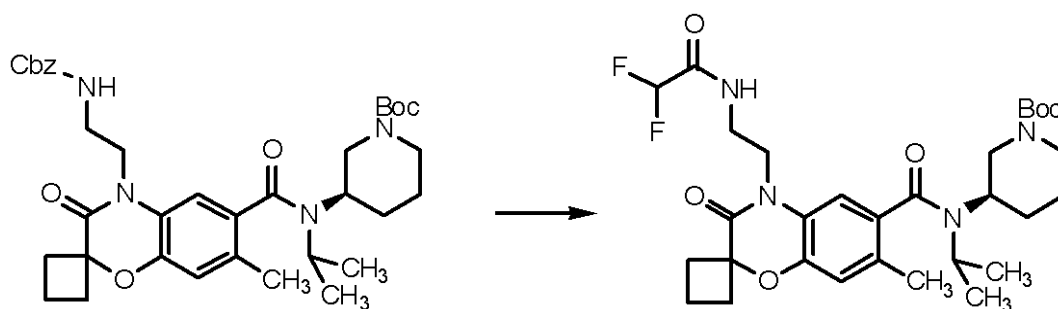
30

40

50

1-カルボキシレート

【化730】



10

tert-ブチル (3R)-3-[[4-(2-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}エチル)-7-メチル3-オキシ-3,4-ジヒドロスピロ[1,4-ベンゾオキサジン-2,1'-シクロブタン]-6-イル]カルボニル] (イソプロピル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレートを用いて、参考例139および参考例112の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 649 ($M^{+}+1$, 100 %)

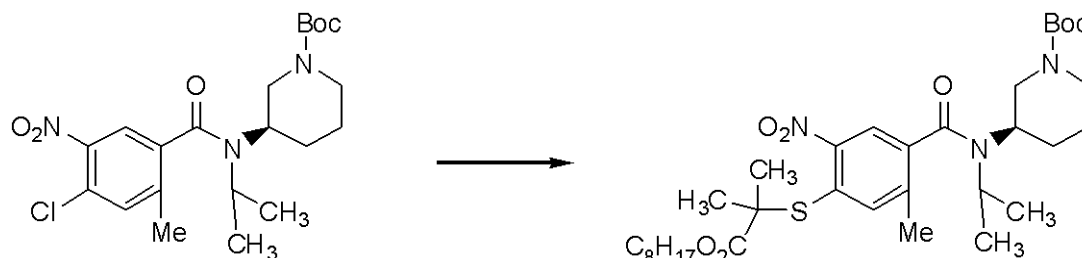
【0991】

参考例584

tert-ブチル (3R)-3-[(4-{[1,1-ジメチル-2-(オクチロキシ)-2-オキソエチル]チオ}-2-メチル-5-ニトロベンゾイル) (イソプロピル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレート

20

【化731】



30

tert-ブチル (3R)-3-[(4-クロロ-2-メチル-5-ニトロベンゾイル) (イソプロピル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレート (5 g) のジメチルスルホキシド (55 ml) 溶液に、炭酸カリウム (4.7 g)、マグネシウムブロミド・ジエチルエーテラート (3.5 g)、リチウムスルフィド (0.78 g) を加え、室温下撹拌した。2時間後、反応液にオクチル 2-ブロモイソ酪酸 (4.7 g) を加え、60℃で1時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、セライトでろ過した。ろ液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (150 ml) を加えて、酢酸エチル (100 ml) で2回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過し、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 (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 3/1) で精製し、表題の化合物 (4.9 g) を得た。

MS (ESI+) 636 ($M^{+}+1$, 28%).

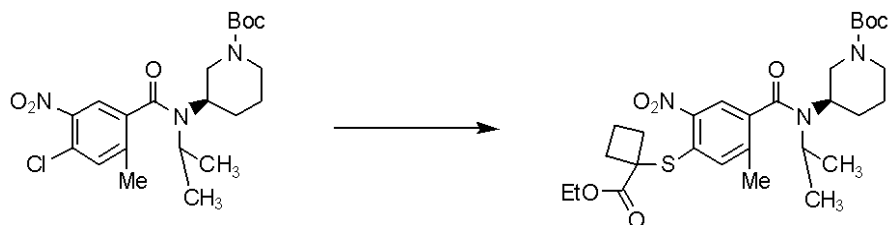
40

【0992】

参考例585

tert-ブチル (3R)-3-[(4-{[1-(エトキシカルボニル)シクロブチル]チオ}-2-メチル-5-ニトロベンゾイル) (イソプロピル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 7 3 2】



tert-ブチル (3R)-3-[(4-クロロ-2-メチル-5-ニトロベンゾイル)(イソプロピル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレイトを用いて、参考例 5 8 7 の合成法に従い表題の化合物を得た。

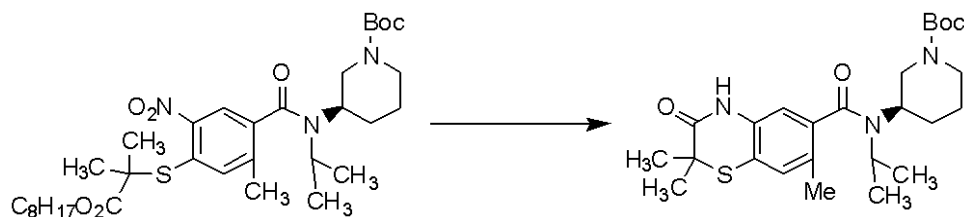
MS (ESI+) 564(M⁺+1, 80%).

【0 9 9 3】

参考例 5 8 6

tert-ブチル (3R)-3-[(2, 2, 7-トリメチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-6-イル)カルボニル]アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレイト

【化 7 3 3】



tert-ブチル (3R)-3-[(4-[(1, 1-ジメチル-2-(オクチロキシ)-2-オキソエチル)チオ]-2-メチル-5-ニトロベンゾイル)(イソプロピル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレイトを用いて、参考例 2 の合成法に従い表題の化合物を得た。

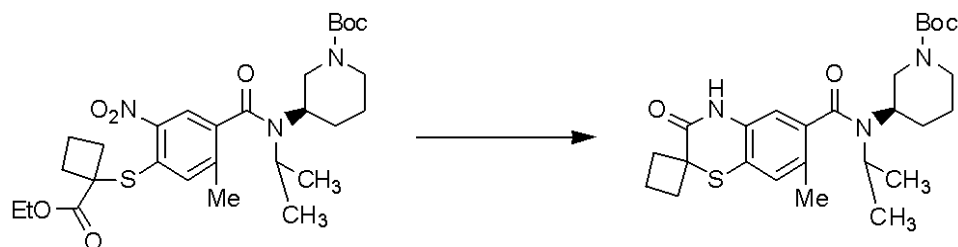
MS (ESI+) 476(M⁺+1, 36%).

【0 9 9 4】

参考例 5 8 7

tert-ブチル (3R)-3-[(7-メチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロスピロ[1, 4-ベンゾチアジン-2, 1'-シクロブタン]-6-イル)カルボニル]アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレイト

【化 7 3 4】



tert-ブチル (3R)-3-[(4-[(1-(エトキシカルボニル)シクロブチル)チオ]-2-メチル-5-ニトロベンゾイル)(イソプロピル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレイトを用いて、参考例 2 の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 488(M⁺+1, 100%).

【0 9 9 5】

参考例 5 8 8

tert-ブチル (3R)-3-[(4-[(2-[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ]エチル)-2, 2, 7-トリメチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-6-イル)カルボニル](イソプロピル)アミノ]ピペリジン

10

20

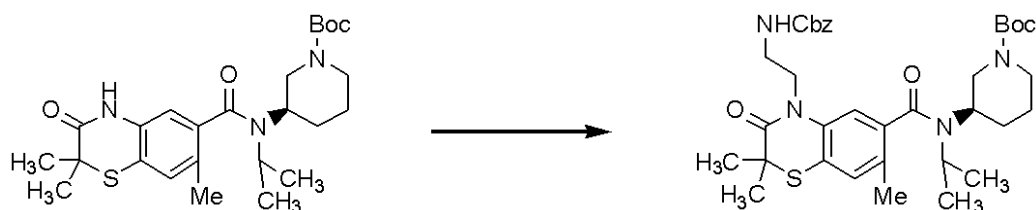
30

40

50

－ 1 －カルボキシレイト

【化 7 3 5】



tert-ブチル (3R)-3- {イソプロピル [(2, 2, 7-トリメチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジシン-6-イル) カルボニル] アミノ} ピペリジン-1-カルボキシレイトを用いて、参考例 378 の合成法に従い表題の化合物を得た。

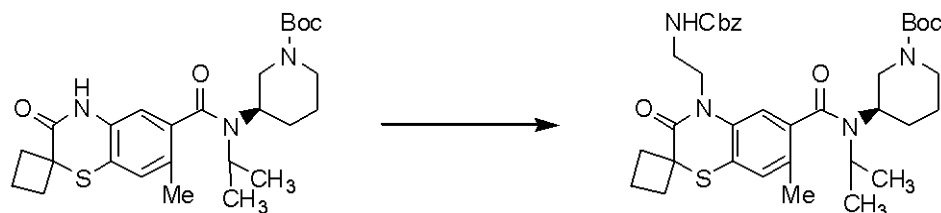
MS (ESI+) 653(M⁺+1, 60%).

【0996】

参考例 589

tert-ブチル (3R)-3- [{ [4- (2- { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ} エチル) -7-メチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロスピロ [1, 4-ベンゾチアジシン-2, 1'-シクロブタン] -6-イル] カルボニル} (イソプロピル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレイト

【化 7 3 6】



tert-ブチル (3R)-3- {イソプロピル [(7-メチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロスピロ [1, 4-ベンゾチアジシン-2, 1'-シクロブタン] -6-イル) カルボニル] アミノ} ピペリジン-1-カルボキシレイトを用いて、参考例 3 の合成法に従い表題の化合物を得た。

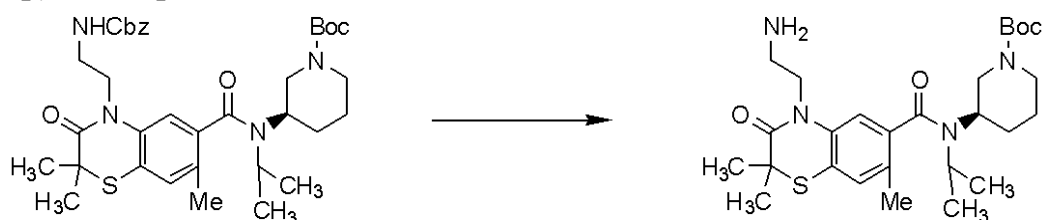
MS (ESI+) 665(M⁺+1, 57%).

【0997】

参考例 590

tert-ブチル (3R)-3- [{ [4- (2-アミノエチル) -2, 2, 7-トリメチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジシン-6-イル] カルボニル} (イソプロピル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレイト

【化 7 3 7】



tert-ブチル (3R)-3- [{ [4- (2- { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ} エチル) -2, 2, 7-トリメチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジシン-6-イル] カルボニル} (イソプロピル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレイト (1.4 g) をメタノール (11 ml) に溶かし、20%水酸化パラジウム/炭素 (50% wet.) (0.7 g) を加え、水素雰囲気下、室温で3時間激しく攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライトでろ過して、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: クロロホルム/メタ

10

20

30

40

50

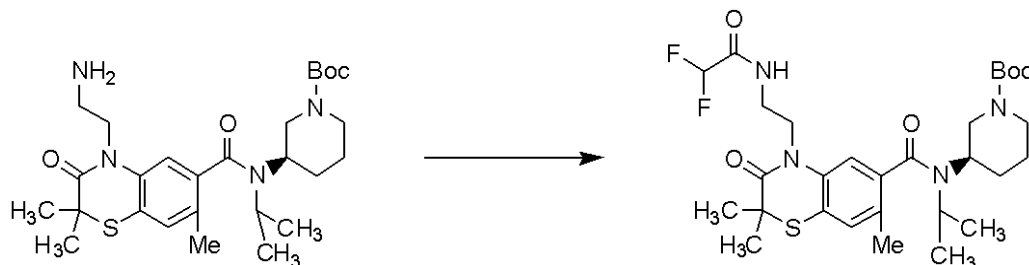
ノール＝98/2～92/8)で精製することで、表題の化合物(1.3g)を得た
MS (ESI+) 519(M⁺+1, 100%).

【0998】

参考例591

tert-ブチル (3R)-3-[[4-{2-[(ジフルオロアセチル)アミノ]エチル}-2,2,7-トリメチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-イル)カルボニル] (イソプロピル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレイト

【化738】



10

tert-ブチル (3R)-3-[[{4-(2-アミノエチル)-2,2,7-トリメチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-イル}カルボニル] (イソプロピル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレイト (1.3g)のクロロホルム(11ml)溶液に、WSC(0.86g)、HOBt(0.6g)、トリエチルアミン(0.9mL)を加え、室温下撹拌した。1時間後、反応液に10%硫酸水素カリウム水溶液(10mL)を加え、酢酸エチル(10mL)で2回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過し、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(展開溶媒：ヘキサン/酢酸エチル＝1/2～1/3)で精製し、表題の化合物(1g)を得た。

20

MS (ESI+) 597(M⁺+1, 71%).

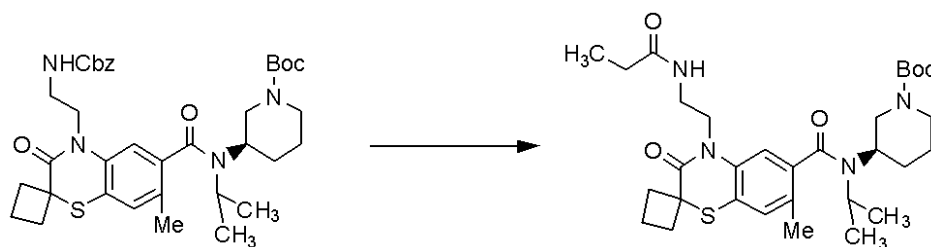
【0999】

参考例592

tert-ブチル (3R)-3-[[イソプロピル({7-メチル-3-オキソ-4-[2-(プロピオニルアミノ)エチル]-3,4-ジヒドロスピロ[1,4-ベンゾチアジン-2,1'-シクロブタン]-6-イル}カルボニル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレイト

30

【化739】



40

tert-ブチル (3R)-3-[[{4-(2-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}エチル)-7-メチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロスピロ[1,4-ベンゾチアジン-2,1'-シクロブタン]-6-イル}カルボニル] (イソプロピル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレイトを用いて、参考例379の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 587(M⁺+1, 29%).

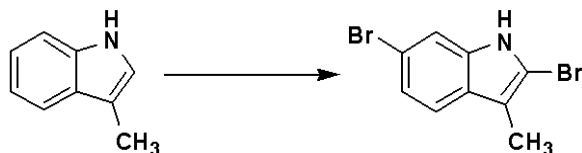
【1000】

参考例593

2,6-ジブromo-3-メチル-1H-インドール

50

【化 7 4 0】



3-メチル-1H-インドール (10 g) に NBS (27.2 g)、 CHCl_3 (200 ml) を加えて室温で35分間攪拌した。反応後、反応溶液中に水を加えて、酢酸エチル溶液で抽出した。その酢酸エチル溶液を水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過、濃縮を行った。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=9/1) により精製することで表題の化合物 (15.7 g) を茶色固体として得た。

10

MS (ESI+) 287 ($\text{M}^+ + 1$, 10%).

【1001】

参考例 594

6-ブロモ-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン

【化 7 4 1】



20

6-ブロモ-1H-インドール-2, 3-ジオン (15 g) にヒドラジン (66 ml) を加えて125℃で2時間攪拌した。反応後、6N HCl水溶液 (60 ml) を加えて60℃で2時間攪拌した。反応終了後、3N NaOH水溶液で中性にし、酢酸エチル溶液で抽出した。その酢酸エチル溶液を水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過、濃縮を行うことで表題の化合物 (9.1 g) を赤色結晶として得た。

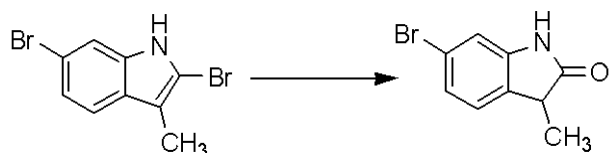
MS (ESI+) 213 ($\text{M}^+ + 1$, 16 %).

【1002】

参考例 595

6-ブロモ-3-メチル-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン

【化 7 4 2】



2, 6-ジブロモ-3-メチル-1H-インドール (15.7 g) に3N 硫酸水溶液 (100 ml) とジオキサン (100 ml) を加えて5時間加熱還流を行った。反応後、反応溶液中に水を加えて、酢酸エチル溶液で抽出した。その酢酸エチル溶液を水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過、濃縮を行った。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=4/1) により精製することで表題の化合物 (11.2 g) を茶色結晶として得た。

40

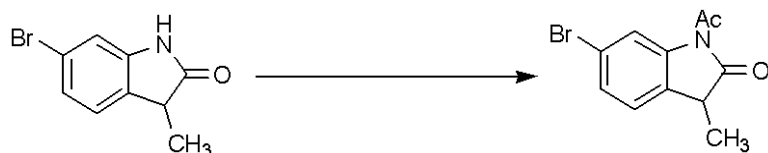
MS (ESI+) 226 ($\text{M}^+ + 1$, 48 %).

【1003】

参考例 596

1-アセチル-6-ブロモ-3-メチル-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン

【化 7 4 3】



6-ブロモ-3-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン (11.2 g) に無水酢酸 (12 ml)、キシレン (120 ml) を加えて5時間加熱還流を行った。反応後、反応溶液中に水を加えて、酢酸エチル溶液で抽出した。その酢酸エチル溶液を水、飽和炭酸水素水溶液、食塩水の順で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過、濃縮を行なった。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=4/1) により精製することで表題の化合物 (9.5 g) を赤色固体として得た。

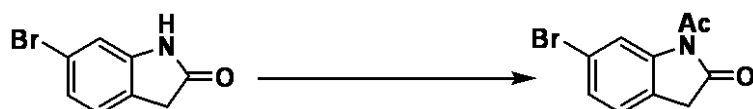
MS (ESI+) 228 ($M^{+}+1$, 94 %).

【1004】

参考例 597

1-アセチル-6-ブロモ-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン

【化 7 4 4】



6-ブロモ-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンを用いて、参考例 596 の合成法に従い表題の化合物を得た。

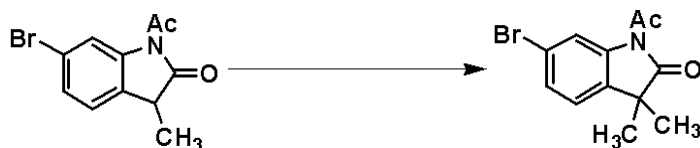
MS (ESI+) 254 ($M^{+}+1$, 27 %).

【1005】

参考例 598

1-アセチル-6-ブロモ-3,3-ジメチル-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン

【化 7 4 5】



1-アセチル-6-ブロモ-3-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン (9.5 g) に NaH (1.57 g)、ヨウ化メチル (2.45 ml)、THF (70 ml) を氷冷下に加え、室温で2時間攪拌した。反応後、反応溶液中に水を加えて、酢酸エチル溶液で抽出した。その酢酸エチル溶液を水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過、濃縮を行なった。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=4/1) により精製することで表題の化合物 (5.2 g) を無色結晶として得た。

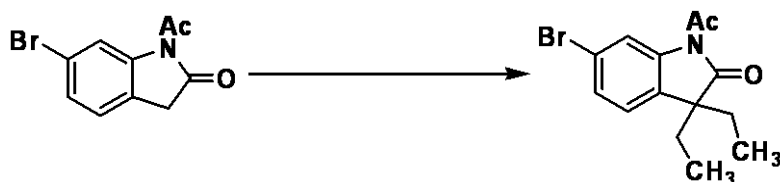
MS (ESI+) 282 ($M^{+}+1$, 34%).

【1006】

参考例 599

1-アセチル-6-ブロモ-3,3-ジエチル-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン

【化 7 4 6】



10

20

30

40

50

1-アセチル-6-ブロモ-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンを用いて、参考例600の合成法に従い表題の化合物を得た。

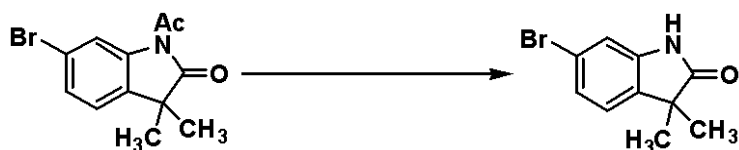
MS (ESI+) 311 (M^{+1} , 35 %).

【1007】

参考例600

6-ブロモ-3,3-ジメチル-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン

【化747】



10

1-アセチル-6-ブロモ-3,3-ジメチル-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン (5.2 g) に 1 N NaOH 水溶液 (11 ml)、EtOH (44 ml) を加えて室温で1時間攪拌した。反応後、溶媒を濃縮して 2 N 塩酸水溶液を滴下し、析出してきた結晶を酢酸エチルで抽出した。その酢酸エチル溶液を水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過、濃縮を行った。得られた残渣 (4.1 g) をそのまま次の反応に用いた。

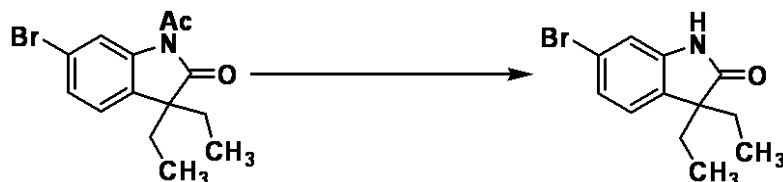
MS (ESI+) 326 (M^{+1} , 62 %).

【1008】

参考例601

6-ブロモ-3,3-ジエチル-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン

【化748】



1-アセチル-6-ブロモ-3,3-ジエチル-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンを用いて、参考例600の合成法に従い表題の化合物を得た。

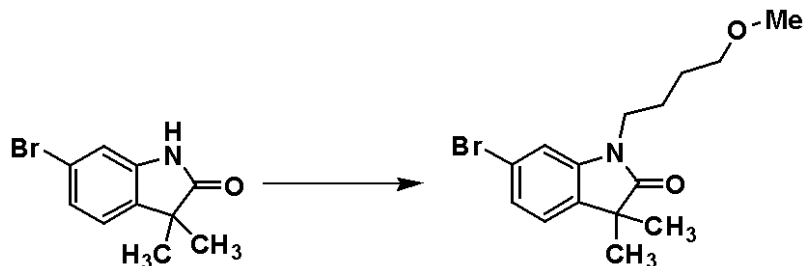
MS (ESI+) 269 (M^{+1} , 35 %).

【1009】

参考例602

6-ブロモ-1-(4-メトキシブチル)-3,3-ジメチル-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン

【化749】



40

6-ブロモ-3,3-ジメチル-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン (1.5 g) に氷冷下中 DMF (24 mL)、NaH (326 mg) を加えて室温で15分間攪拌した。そして4-クロロメチルブチルエーテル (1.54 g)、ヨウ化カリウム (208 mg) を加えて100度で7時間攪拌した。反応後、反応溶液中に水を加えて、酢酸エチル溶液で抽出した。その酢酸エチル溶液を水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過、濃縮を行った。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 4/1) により精製することで表題の化合物 (1.87 g) を無色液

50

体として得た。

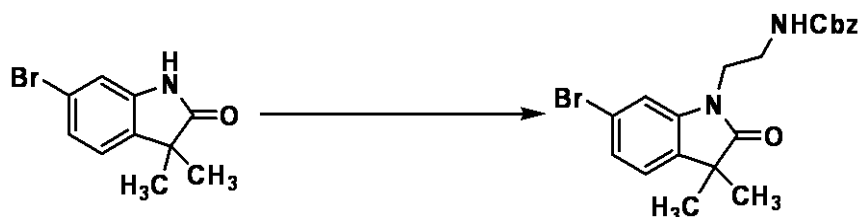
MS (ESI+) 325 (M^{+1} , 63 %).

【1010】

参考例603

ベンジル [2-(6-ブロモ-3,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)エチル]カルバメート

【化750】



10

6-ブロモ-3,3-ジメチル-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンを用いて、参考例602の合成法に従い表題の化合物を得た。

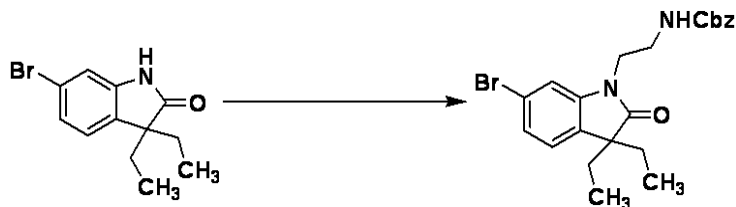
MS (ESI+) 417 (M^{+1} , 24 %).

【1011】

参考例604

ベンジル [2-(6-ブロモ-3,3-ジエチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)エチル]カルバメート

【化751】



20

6-ブロモ-3,3-ジエチル-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンを用いて、参考例602の合成法に従い表題の化合物を得た。

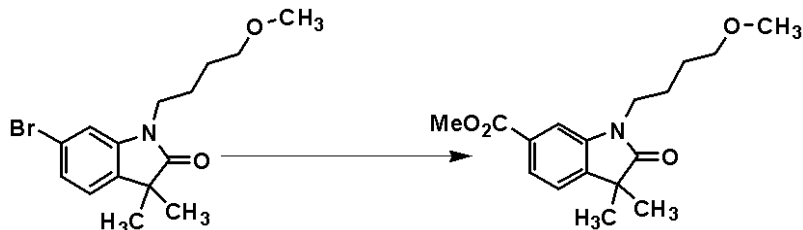
MS (ESI+) 445 (M^{+1} , 27 %).

【1012】

参考例605

メチル1-(4-メトキシブチル)-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-6-カルボキシレート

【化752】



40

6-ブロモ-1-(4-メトキシブチル)-3,3-ジメチル-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン (1.0 g) に酢酸パラジウム (207 mg)、トルフェニルホスフィン (484 mg)、トリエチルアミン (0.86 ml)、メタノール (0.62 ml)、DMF (10 ml) を加えて一酸化炭素存在下100℃で4時間攪拌した。反応後、反応溶液中に水を加えて、酢酸エチル溶液で抽出した。その酢酸エチル溶液を水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過、濃縮を行った。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=3/1) により精製することで表題の化合物 (480 mg) を淡黄色液体として得た。

50

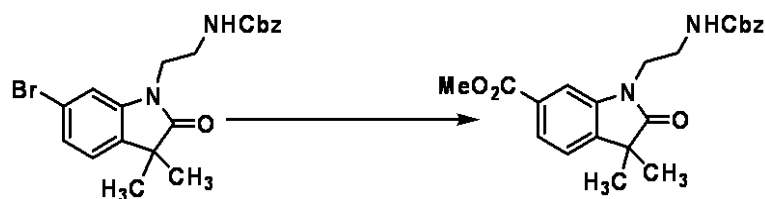
MS (ESI+) 307 (M^{+1} , 46 %).

【1013】

参考例606

メチル 1-(2-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}エチル)-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-6-カルボキシレート

【化753】



10

参考例603の化合物を用いて、参考例605の合成法に従い表題の化合物を得た。

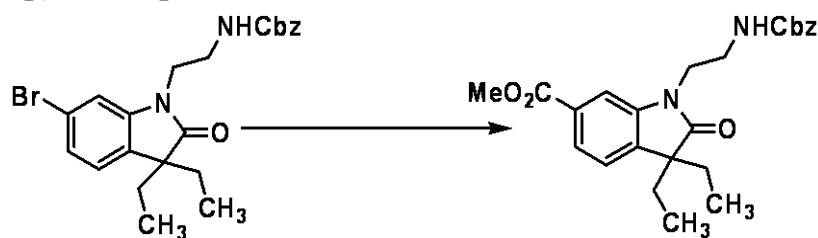
MS (ESI+) 397 (M^{+1} , 41 %).

【1014】

参考例607

メチル 1-(2-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}エチル)-3,3-ジエチル-2-オキソインドリン-6-カルボキシレート

【化754】



20

参考例604の化合物を用いて、参考例605の合成法に従い表題の化合物を得た。

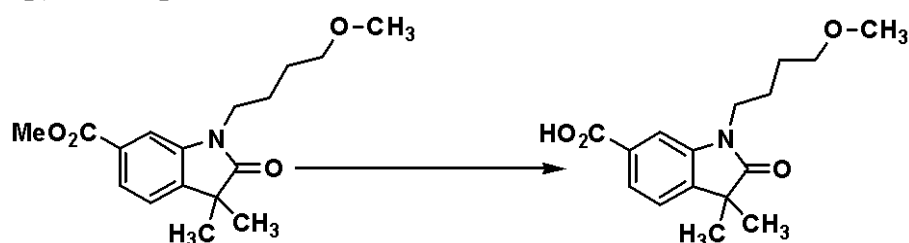
MS (ESI+) 425 (M^{+1} , 33 %).

【1015】

参考例608

1-(4-メトキシブチル)-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-6-カルボン酸

【化755】



40

メチル 1-(4-メトキシブチル)-3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-6-カルボキシレート (480 mg) に 2 N NaOH 水溶液 (5 ml)、MeOH (5 ml)、THF (5 ml) を加えて 65 °C で 1 時間攪拌した。反応後、溶媒を濃縮して 2 N 塩酸水溶液を滴下し、析出してきた結晶を酢酸エチルで抽出した。その酢酸エチル溶液を水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過、濃縮を行った。得られた残渣 (400 mg) をそのまま次の反応に用いた。

MS (ESI+) 292 (M^{+1} , 47 %).

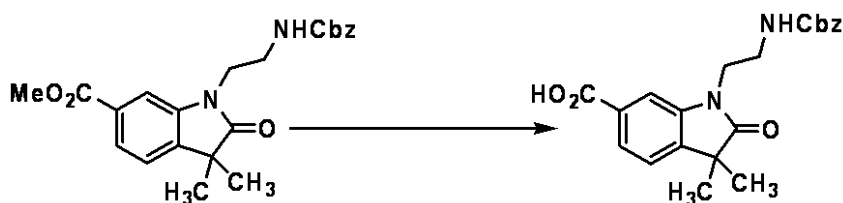
【1016】

参考例609

1-(2-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}エチル)-3,3-ジメチル-

50

2-オキシインドリン-6-カルボン酸
【化756】

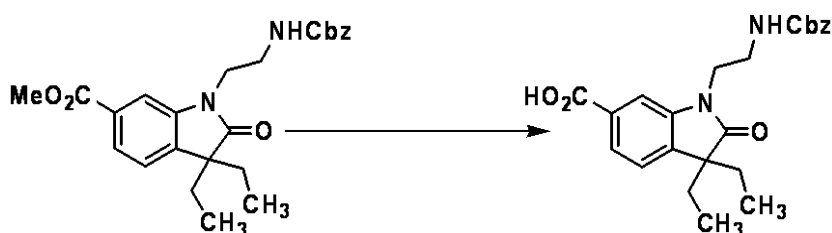


参考例606の化合物を用いて、参考例608の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 383 ($M^{+}+1$, 22 %).

【1017】

参考例610

1-(2-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}エチル)-3,3-ジエチル-2-オキシインドリン-6-カルボン酸
【化757】

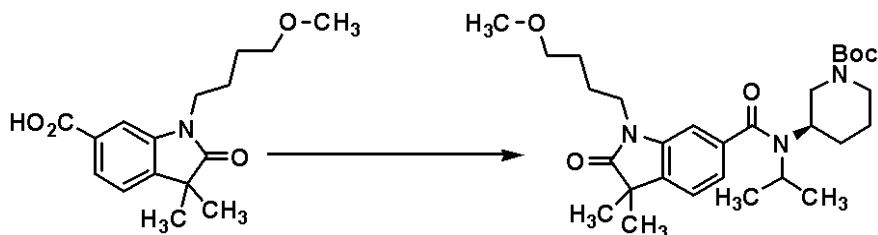


参考例607の化合物を用いて、参考例608の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 411 ($M^{+}+1$, 21 %).

【1018】

参考例611

tert-ブチル (3R)-3-(イソプロピル{[1-(4-メトキシブチル)-3,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イル]カルボニル}アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート
【化758】



1-(4-メトキシブチル)-3,3-ジメチル-2-オキシインドリン-6-カルボン酸 (480 mg) にオキサリルクロリド (0.28 ml)、DMF (2滴)、クロロホルム (10 ml) を加えて室温で1時間攪拌した。反応終了後、溶媒を濃縮し、得られた残渣に1-Boc-3R-(N-イソプロピル)アミノピペリジン (570 mg)、トリエチルアミン (0.44 ml)、CHCl₃ (10 ml) を加えて室温で2時間攪拌した。反応後、濃縮を行い得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=1/1) により精製することで表題の化合物 (630 mg) を無色液体として得た。

MS (ESI+) 517 ($M^{+}+1$, 21 %).

【1019】

参考例612

tert-ブチル (3R)-3-[{[1-(2-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}エチル)-3,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イル]カルボニル}アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート

10

20

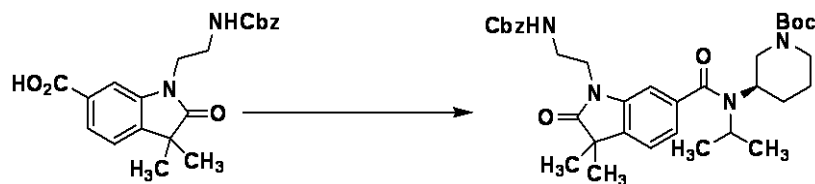
30

40

50

ール-6-イル]カルボニル} (イソプロピル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート

【化759】



参考例609の化合物を用いて、参考例611の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 607 (M^{+1} , 56 %).

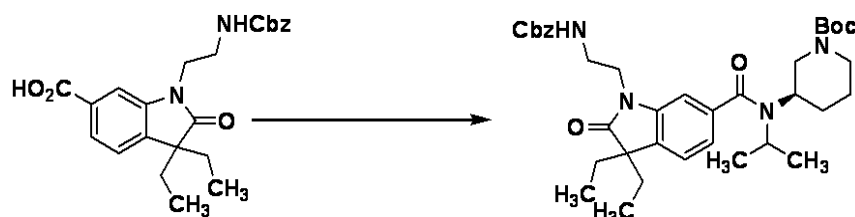
10

【1020】

参考例613

tert-ブチル (3R)-3- [{ [1-(2- { [(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}エチル)-3, 3-ジエチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イル]カルボニル} (イソプロピル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート

【化760】



20

参考例610の化合物を用いて、参考例611の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 635 (M^{+1} , 19 %).

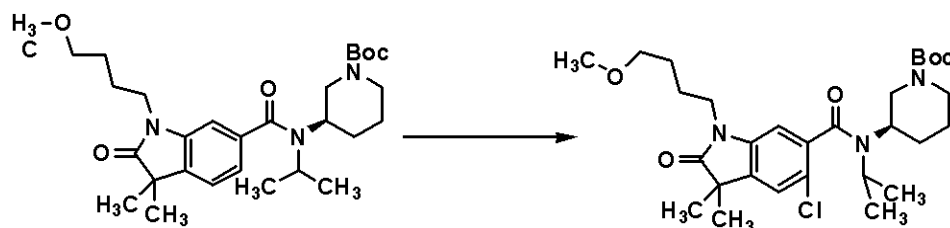
【1021】

参考例614

tert-ブチル (3R)-3- [{ [5-クロロ-1-(4-メトキシブチル)-3, 3-ジメチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イル]カルボニル} (イソプロピル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート

30

【化761】



tert-ブチル (3R)-3- (イソプロピル { [1-(4-メトキシブチル)-3, 3-ジメチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イル]カルボニル}アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (220 mg) にNCS (86 mg)、DMF (5 ml)を加えて65℃で1時間攪拌した。反応後、反応溶液中に水を加えて、酢酸エチル溶液で抽出した。その酢酸エチル溶液を水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過、濃縮を行った。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=1/1)により精製することで表題の化合物 (200 mg)を無色液体として得た。

40

MS (ESI+) 551 (M^{+1} , 18 %).

【1022】

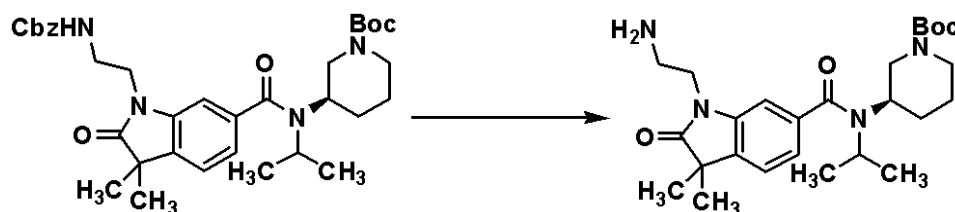
参考例615

tert-ブチル (3R)-3- [{ [1-(2-アミノエチル)-3, 3-ジメチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イル]カルボニル} (イソブ

50

ロピル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレート

【化762】



tert-ブチル (3R)-3-[[[1-(2-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}エチル)-3,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イル]カルボニル}(イソプロピル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート (800mg) に10% Pd/C (400mg)、メタノール (30ml) を加えて水素存在下室温で2時間攪拌した。反応後、ろ過及び濃縮を行った。得られた残渣 (600mg) をそのまま次の反応に用いた。

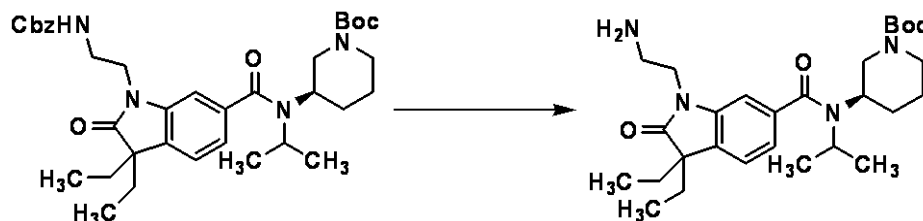
MS (ESI+) 473 (M^{+1} , 29 %).

【1023】

参考例616

tert-ブチル (3R)-3-[[[1-(2-アミノエチル)-3,3-ジエチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イル]カルボニル}(イソプロピル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート

【化763】



参考例613の化合物を用いて、参考例615の合成法に従い表題の化合物を得た。

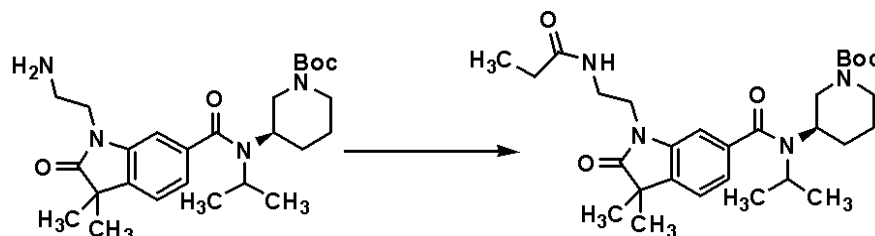
MS (ESI+) 501 (M^{+1} , 27 %).

【1024】

参考例617

tert-ブチル (3R)-3-[[[1-(2-アミノエチル)-3,3-ジメチル-2-オキソ-1-[2-(プロピオニルアミノ)エチル]-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イル]カルボニル}(イソプロピル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート

【化764】



tert-ブチル (3R)-3-[[[1-(2-アミノエチル)-3,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イル]カルボニル}(イソプロピル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート (300mg) にトリエチルアミン (0.14ml)、THF (3ml)、アセチルクロリド (0.07ml) を氷冷下で加えて室温で1時間攪拌した。反応後、濃縮を行い得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=9/1) により精製することで表題の化合物 (190mg) を無色アモルファスとして得た。

MS (ESI+) 529 (M^{+1} , 39 %).

【1025】

参考例618

tert-ブチル (3R)-3-[(3,3-ジエチル-2-オキソ-1-[2-(プロピオニルアミノ)エチル]-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イル]カルボニル)(イソプロピル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート

【化765】



10

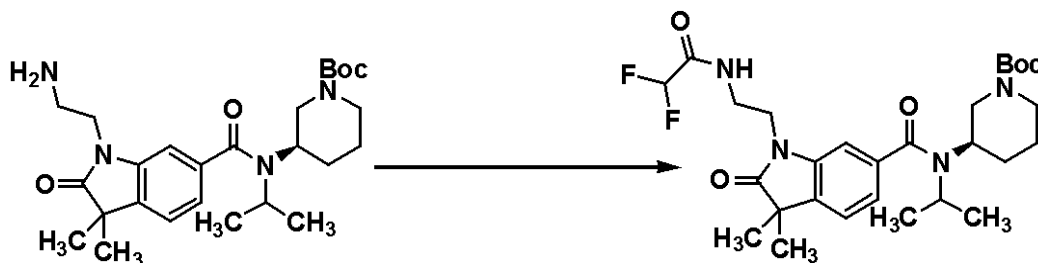
参考例616の化合物を用いて、参考例617の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 557 (M^{+1} , 34 %).

【1026】

参考例619

tert-ブチル (3R)-3-[[1-{2-[(ジフルオロアセチル)アミノ]エチル}-3,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イル]カルボニル](イソプロピル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート

【化766】



20

tert-ブチル (3R)-3-[[1-{2-[(2-アミノエチル)-3,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イル]カルボニル}(イソプロピル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート (300 mg) にWSC (210 mg)、HOBt (150 mg)、トリエチルアミン (0.30 ml)、クロロホルム (5 ml)、ジフルオロ酢酸 (79 mg) を加えて室温で終夜攪拌した。反応終了後、濃縮を行い得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 9/1) により精製することで表題の化合物 (170 mg) を無色アモルファスとして得た。

30

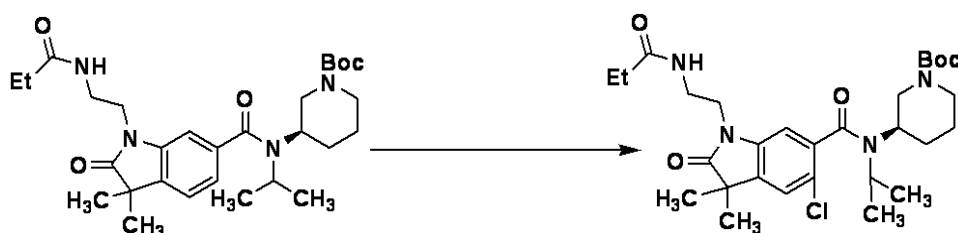
MS (ESI+) 551 (M^{+1} , 35 %).

【1027】

参考例620

tert-ブチル (3R)-3-[(5-クロロ-3,3-ジメチル-2-オキソ-1-[2-(プロピオニルアミノ)エチル]-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イル]カルボニル)(イソプロピル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート

【化767】



40

参考例617の化合物を用いて、参考例614の合成法に従い表題の化合物を得た。

50

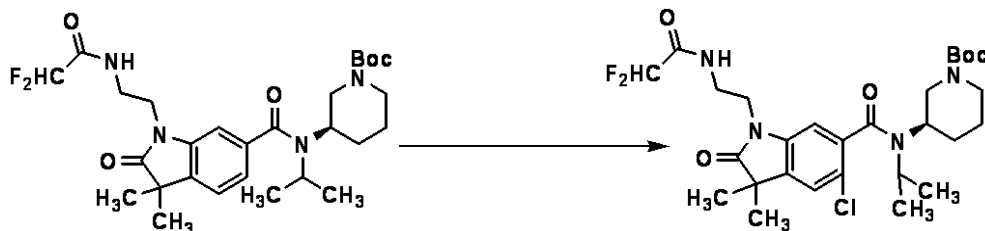
MS (ESI+) 563 (M^{+1} , 30 %).

【1028】

参考例 6 2 1

tert-ブチル (3R)-3-[[(5-クロロ-1-{2-[(ジフルオロアセチル)アミノ]エチル}-3,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イル)カルボニル] (イソプロピル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート

【化768】



10

参考例 6 1 9 の化合物を用いて、参考例 6 1 4 の合成法に従い表題の化合物を得た。

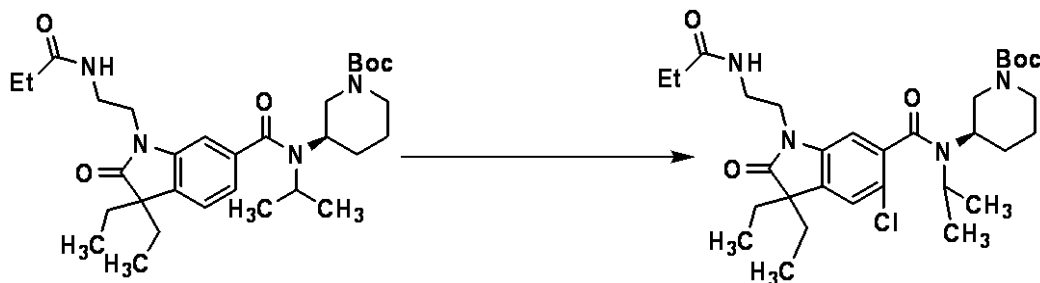
MS (ESI+) 585 (M^{+1} , 23 %).

【1029】

参考例 6 2 2

tert-ブチル (3R)-3-[[({5-クロロ-3,3-ジエチル-2-オキソ-1-[2-(プロピオニルアミノ)エチル]-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イル}カルボニル) (イソプロピル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート

【化769】



30

参考例 6 1 8 の化合物を用いて、参考例 6 1 4 の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 591 (M^{+1} , 13 %).

【1030】

参考例 6 2 3

4-フルオロ-2-メチル-5-ニトロ安息香酸

【化770】



40

4-フルオロ-2-メチル安息香酸 (32.5 g) の濃硫酸 (50 ml) 懸濁液に、0℃下濃硝酸 (8.4 ml) を滴下し、その後室温下5時間攪拌した。反応混合物を水 (500 ml) に注ぎ入れ、時イソプロピルエーテル (300 ml) で抽出し、有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過、減圧濃縮することで表題の化合物 (40.0 g) を得た。

MS (ESI+) 200 (M^{+1} , 100%).

【1031】

参考例 6 2 4

メチル 4-フルオロ-2-メチル-5-ニトロベンゾエート

50

【化 7 7 1】



4-フルオロ-2-メチル-5-ニトロ安息香酸を用いて、参考例 51 の合成法に従い表題の化合物を得た。

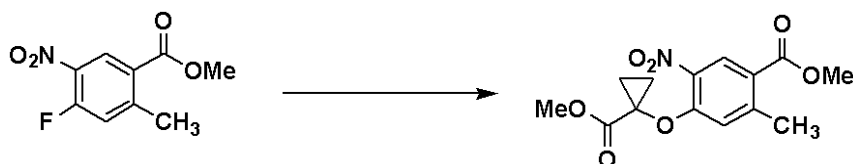
MS (ESI+) 214(M⁺+1, 100%).

【1 0 3 2】

参考例 6 2 5

メチル 4- { [1- (メトキシカルボニル) シクロプロピル] オキシ } - 2-メチル-5-ニトロベンゾエート

【化 7 7 2】



メチル 4-フルオロ-2-メチル-5-ニトロベンゾエート (43.0 g) をテトラヒドロフラン (300 ml) に溶かし、0℃下、水素化ナトリウム (55%, 9.60 g) を加えて30分攪拌後、0℃下さらにメチル 1-ヒドロキシ-1-シクロプロパンカルボキシレート (22.0 g) のテトラヒドロフラン溶液 (300 ml) を滴下し、室温で3時間攪拌した。室温に冷却し、反応混合物に水 (100 ml) 加え、さらに1N 塩酸水溶液を加えてpHを中性にし、酢酸エチル (300 ml) で2回抽出した。有機層を水、飽和重曹水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過、減圧濃縮し、シリカゲルカラム (ヘキサン/酢酸エチル=3:1) で精製することで表題の化合物 (58.0 g) を得た。

MS (ESI+) 310(M⁺+1, 100%).

【1 0 3 3】

参考例 6 2 6

メチル 7-メチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロスピロ [1, 4-ベンゾオキサジン-2, 1'-シクロプロパン] -6-カルボキシレート

【化 7 7 3】



メチル 4- { [1- (メトキシカルボニル) シクロプロピル] オキシ } - 2-メチル-5-ニトロベンゾエートを用いて、参考例 2 の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 248(M⁺+1, 100%).

【1 0 3 4】

参考例 6 2 7

メチル 4- (2- { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } エチル) - 7-メチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロスピロ [1, 4-ベンゾオキサジン-2, 1'-シクロプロパン] -6-カルボキシレート

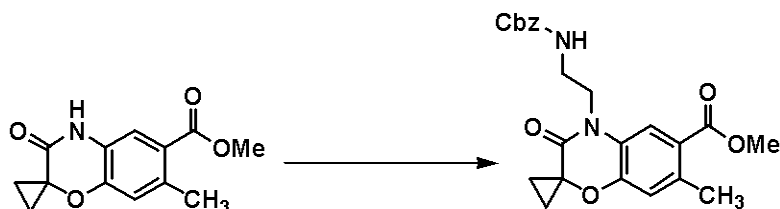
10

20

30

40

【化 7 7 4】



メチル 7-メチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロスピロ[1,4-ベンゾオキサジン-2,1'-シクロプロパン]-6-カルボキシレートを用いて、参考例3の合成法に従い表題の化合物を得た。

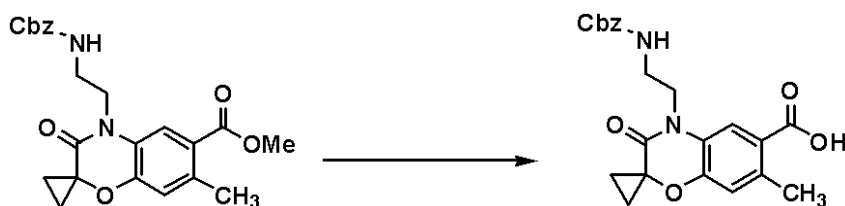
MS (ESI+) 425(M⁺+1, 100%).

【1035】

参考例 6 2 8

4-(2-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}エチル)-7-メチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロスピロ[1,4-ベンゾオキサジン-2,1'-シクロプロパン]-6-カルボキシリックアシッド

【化 7 7 5】



メチル 4-(2-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}エチル)-7-メチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロスピロ[1,4-ベンゾオキサジン-2,1'-シクロプロパン]-6-カルボキシレートを用いて、参考例4の合成法に従い表題の化合物を得た。

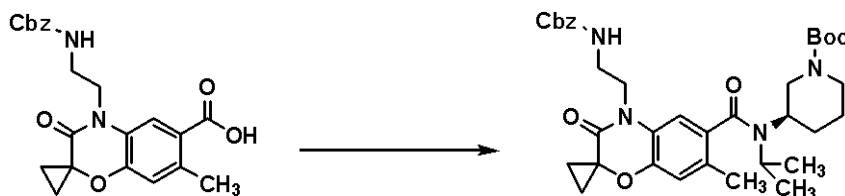
MS (ESI+) 411(M⁺+1, 100%).

【1036】

参考例 6 2 9

tert-ブチル (3R)-3-[[4-(2-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}エチル)-7-メチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロスピロ[1,4-ベンゾオキサジン-2,1'-シクロプロパン]-6-イル]カルボニル] (イソプロピル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 7 7 6】



メチル 4-(2-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}エチル)-7-メチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロスピロ[1,4-ベンゾオキサジン-2,1'-シクロプロパン]-6-カルボキシリックアシッドを用いて、参考例5の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 635(M⁺+1, 100%).

【1037】

参考例 6 3 0

tert-ブチル (3R)-3-[[4-(2-アミノエチル)-7-メチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロスピロ[1,4-ベンゾオキサジン-2,1'-シクロプロパ

10

20

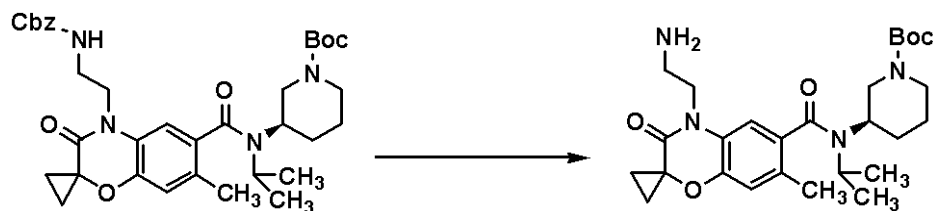
30

40

50

ン] - 6 - イル] カルボニル} (イソプロピル) アミノ] ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【化 7 7 7】



tert-ブチル (3R) - 3 - [{ [4 - (2 - { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ} エチル) - 7 - メチル - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロスピロ [1, 4 - ベンゾオキサジン - 2, 1' - シクロプロパン] - 6 - イル] カルボニル} (イソプロピル) アミノ] ピペリジン - 1 - カルボキシレートを用いて、参考例 1 3 9 の合成法に従い表題の化合物を得た。

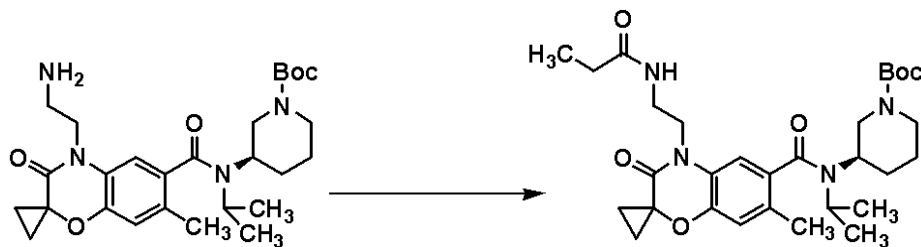
MS (ESI+) 501(M⁺+1, 100%).

【 1 0 3 8 】

参考例 6 3 1

N - イソプロピル - 7 - メチル - 3 - オキソ - N - [(3 R) - ピペリジン - 3 - イル] - 4 - [2 - (プロピオニルアミノ) エチル] - 3, 4 - ジヒドロスピロ [1, 4 - ベンゾオキサジン - 2, 1' - シクロプロパン] - 6 - カルボキサミド ヒドロクロリド

【化 7 7 8】



tert-ブチル (3R) - 3 - [{ [4 - (2 - アミノエチル) - 7 - メチル - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロスピロ [1, 4 - ベンゾオキサジン - 2, 1' - シクロプロパン] - 6 - イル] カルボニル} (イソプロピル) アミノ] ピペリジン - 1 - カルボキシレートを用いて、参考例 1 2 0 の合成法に従い表題の化合物を得た。

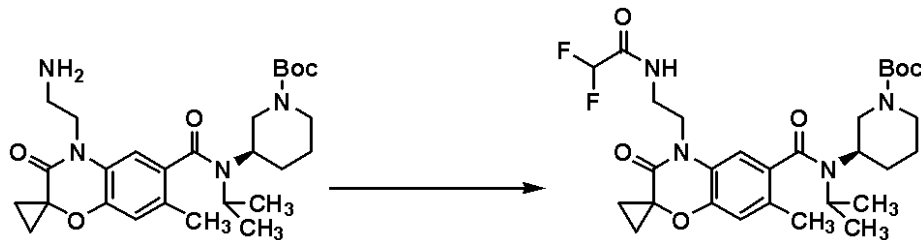
MS (ESI+) 557(M⁺+1, 100%).

【 1 0 3 9 】

参考例 6 3 2

4 - { 2 - [(ジフルオロアセチル) アミノ] エチル } - N - イソプロピル - 7 - メチル - 3 - オキソ - N - [(3 R) - ピペリジン - 3 - イル] - 3, 4 - ジヒドロスピロ [1, 4 - ベンゾオキサジン - 2, 1' - シクロプロパン] - 6 - カルボキサミド ヒドロクロリド

【化 7 7 9】



tert-ブチル (3R) - 3 - [{ [4 - (2 - アミノエチル) - 7 - メチル - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロスピロ [1, 4 - ベンゾオキサジン - 2, 1' - シクロプロパン] - 6 - イル] カルボニル} (イソプロピル) アミノ] ピペリジン - 1 - カルボキシ

10

20

30

40

50

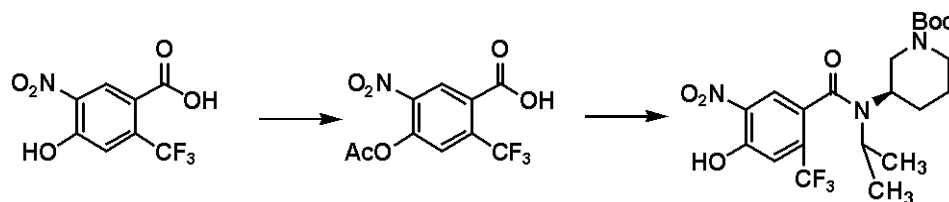
レートを用いて、参考例 120 の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 579($M^+ + 1$, 100%).

【1040】

参考例 636

tert-ブチル (3R)-3-[[4-ヒドロキシ-5-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゾイル] (イソプロピル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレート
【化780】



10

メチル 4-ヒドロキシ-5-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゾエートを用いて、参考例 31 の合成法に従うことで、表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 476 ($M^+ + 1$, 100%).

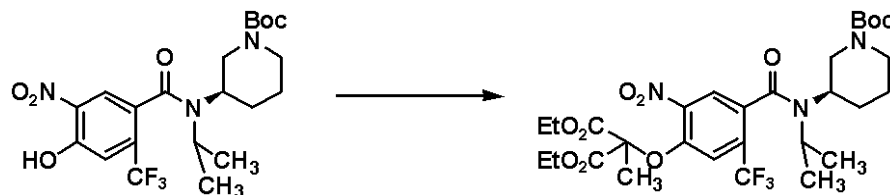
【1041】

参考例 637

ジエチル [4-{[(3R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-3-イル] (イソプロピル) アミノ] カルボニル}-2-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)フェノキシ] (メチル) マロネート

20

【化781】



tert-ブチル (3R)-3-[[4-ヒドロキシ-5-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゾイル] (イソプロピル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレートを用いて、参考例 32 の合成法に従い表題の化合物を得た。

30

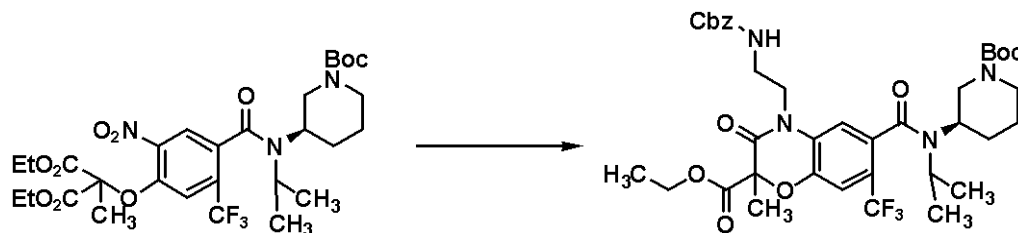
MS (ESI+) 648 ($M^+ + 1$, 100%).

【1042】

参考例 638

エチル 4-(2-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}エチル)-6-{[(3R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-3-イル] (イソプロピル) アミノ] カルボニル}-2-メチル-3-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-カルボキシレート

【化782】



40

ジエチル [4-{[(3R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-3-イル] (イソプロピル) アミノ] カルボニル}-2-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)フェノキシ] (メチル) マロネートを用いて、参考例 33 の合成法に従い表題の化合物を得た。

50

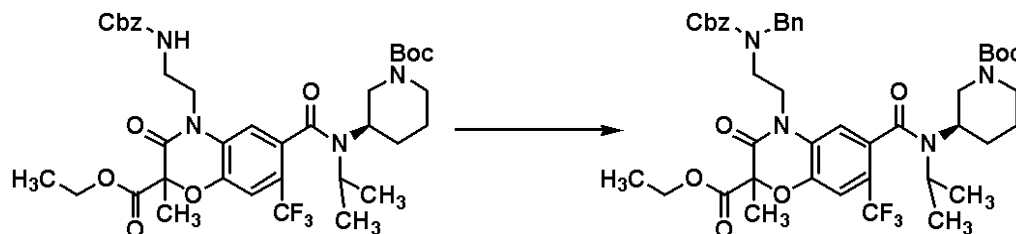
MS (ESI+) 749 (M^{+1} , 100%).

【1043】

参考例639

エチル 4- (2- {ベンジル [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ} エチル) -6- { [[(3R) -1- (tert-ブトキシカルボニル) ピペリジン-3-イル] (イソプロピル) アミノ] カルボニル} -2-メチル-3-オキソ-7- (トリフルオロメチル) -3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボキシレート

【化783】



10

エチル 4- (2- { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ} エチル) -6- { [[(3R) -1- (tert-ブトキシカルボニル) ピペリジン-3-イル] (イソプロピル) アミノ] カルボニル} -2-メチル-3-オキソ-7- (トリフルオロメチル) -3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボキシレートを用いて、参考例34の合成法に従い表題の化合物を得た。

20

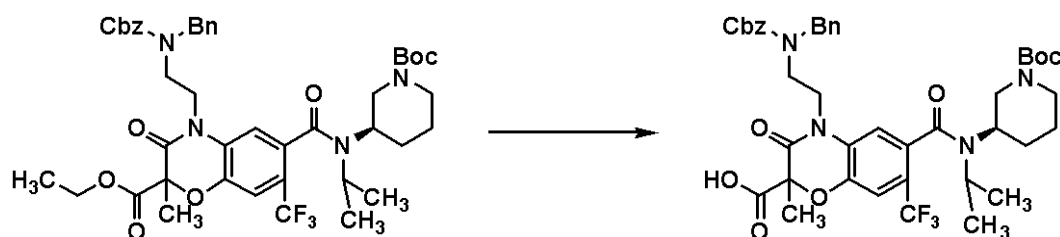
MS (ESI+) 839 (M^{+1} , 100%).

【1044】

参考例640

4- (2- {ベンジル [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ} エチル) -6- { [[(3R) -1- (tert-ブトキシカルボニル) ピペリジン-3-イル] (イソプロピル) アミノ] カルボニル} -2-メチル-3-オキソ-7- (トリフルオロメチル) -3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸

【化784】



30

エチル 4- (2- { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ} エチル) -6- { [[(3R) -1- (tert-ブトキシカルボニル) ピペリジン-3-イル] (イソプロピル) アミノ] カルボニル} -2-メチル-3-オキソ-7- (トリフルオロメチル) -3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボキシレートを用いて、参考例34の合成法に従い表題の化合物を得た。

40

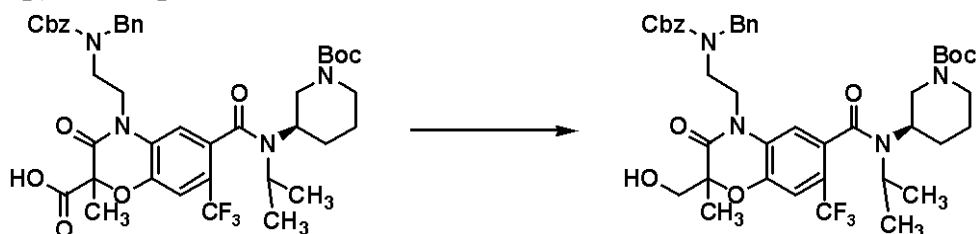
MS (ESI+) 811 (M^{+1} , 100%).

【1045】

参考例641

tert-ブチル (3R) -3- [{ [4- (2- {ベンジル [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ} エチル) -2- (ヒドロキシメチル) -2-メチル-3-オキソ-7- (トリフルオロメチル) -3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-6-イル] カルボニル} (イソプロピル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 7 8 5】



4 - (2 - {ベンジル [(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}エチル) - 6 - { [(3R) - 1 - (tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン - 3-イル] (イソプロピル)アミノ}カルボニル} - 2-メチル - 3-オキソ - 7 - (トリフルオロメチル) - 3, 4-ジヒドロ - 2H - 1, 4-ベンゾオキサジン - 2-カルボン酸を用いて、参考例 35 の合成法に従い表題の化合物を得た。

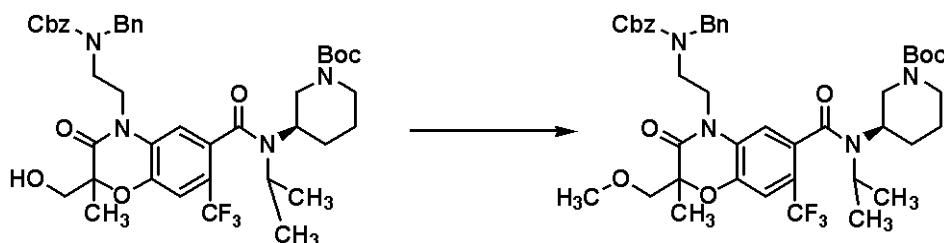
MS (ESI+) 797 ($M^{+}+1$, 100%).

【1046】

参考例 642

tert-ブチル (3R) - 3 - [{ [4 - (2 - {ベンジル [(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}エチル) - 2 - (メトキシメチル) - 2-メチル - 3-オキソ - 7 - (トリフルオロメチル) - 3, 4-ジヒドロ - 2H - 1, 4-ベンゾオキサジン - 6-イル]カルボニル} (イソプロピル)アミノ]ピペリジン - 1-カルボキシレート

【化 7 8 6】



tert-ブチル (3R) - 3 - [{ [4 - (2 - {ベンジル [(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}エチル) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 2-メチル - 3-オキソ - 7 - (トリフルオロメチル) - 3, 4-ジヒドロ - 2H - 1, 4-ベンゾオキサジン - 6-イル]カルボニル} (イソプロピル)アミノ]ピペリジン - 1-カルボキシレートを用いて、参考例 36 の合成法に従い表題の化合物を得た。

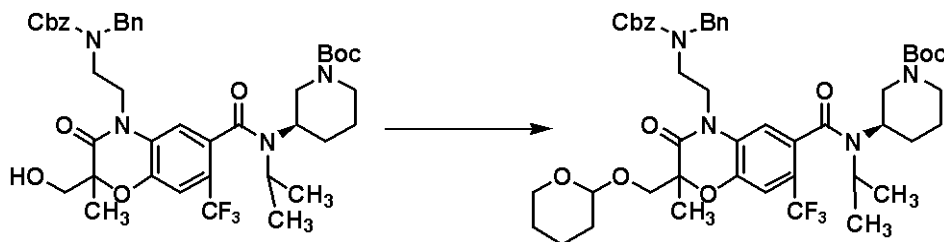
MS (ESI+) 811 ($M^{+}+1$, 100%).

【1047】

参考例 643

tert-ブチル (3R) - 3 - [{ [4 - (2 - {ベンジル [(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}エチル) - 2-メチル - 3-オキソ - 2 - [(テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2-イルオキシ)メチル] - 7 - (トリフルオロメチル) - 3, 4-ジヒドロ - 2H - 1, 4-ベンゾオキサジン - 6-イル]カルボニル} (イソプロピル)アミノ]ピペリジン - 1-カルボキシレート

【化 7 8 7】



tert-ブチル (3R) - 3 - [{ [4 - (2 - {ベンジル [(ベンジルオキシ)

カルボニル] アミノ} エチル) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 2 - メチル - 3 - オキソ - 7 - (トリフルオロメチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 6 - イル] カルボニル} (イソプロピル) アミノ] ピペリジン - 1 - カルボキシレート) の塩化メチレン溶液 (4.0 ml) に 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラン (86 μ l)、ピリジニウム p - トルエンスルホナート (6.3 mg) を加えて、室温で 12 時間攪拌した。反応混合物に水 (3 ml) を加え、塩化メチレン (5 ml) で抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過、減圧濃縮することで表題の化合物 (440 mg) を得た。

MS (ESI+) 881 (M^{+1} , 100%).

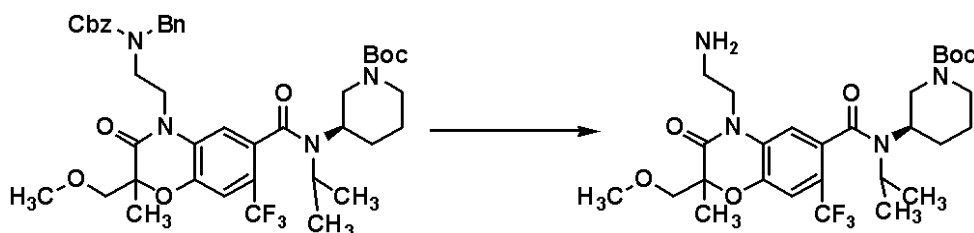
【1048】

10

参考例 644

tert - ブチル (3R) - 3 - [{ [4 - (2 - アミノエチル) - 2 - (メトキシメチル) - 2 - メチル - 3 - オキソ - 7 - (トリフルオロメチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 6 - イル] カルボニル} (イソプロピル) アミノ] ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【化788】



20

tert - ブチル (3R) - 3 - [{ [4 - (2 - {ベンジル [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ} エチル) - 2 - (メトキシメチル) - 2 - メチル - 3 - オキソ - 7 - (トリフルオロメチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 6 - イル] カルボニル} (イソプロピル) アミノ] ピペリジン - 1 - カルボキシレートを用いて、参考例 139 の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 587 (M^{+1} , 100%).

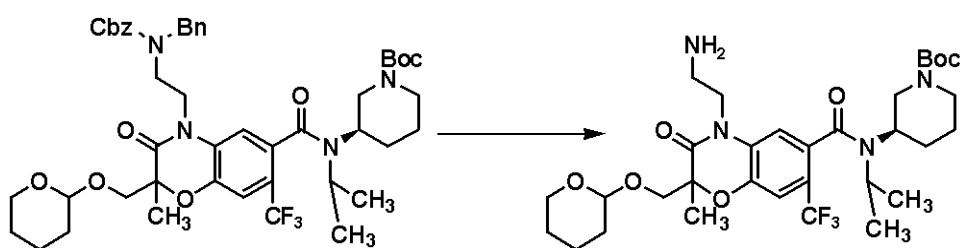
【1049】

30

参考例 645

tert - ブチル (3R) - 3 - [{ [4 - (2 - アミノエチル) - 2 - メチル - 3 - オキソ - 2 - [(テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イルオキシ) メチル] - 7 - (トリフルオロメチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 6 - イル] カルボニル} (イソプロピル) アミノ] ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【化789】



40

tert - ブチル (3R) - 3 - [{ [4 - (2 - {ベンジル [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ} エチル) - 2 - メチル - 3 - オキソ - 2 - [(テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イルオキシ) メチル] - 7 - (トリフルオロメチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 6 - イル] カルボニル} (イソプロピル) アミノ] ピペリジン - 1 - カルボキシレートを用いて、参考例 139 の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 657 (M^{+1} , 100%).

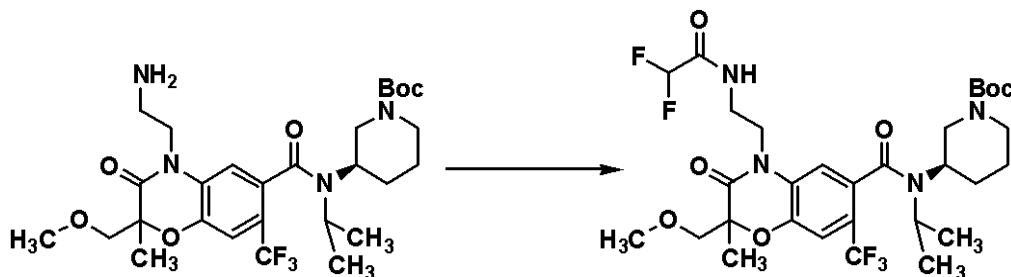
50

【1050】

参考例646

tert-ブチル (3R)-3-[{[4-{2-[(ジフルオロアセチル)アミノ]エチル}-2-(メトキシメチル)-2-メチル-3-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル]カルボニル} (イソプロピル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート

【化790】



10

tert-ブチル (3R)-3-[{[4-(2-アミノエチル)-2-(メトキシメチル)-2-メチル-3-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル]カルボニル} (イソプロピル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレートを用いて、参考例112の合成法に従い表題の化合物を得た。

20

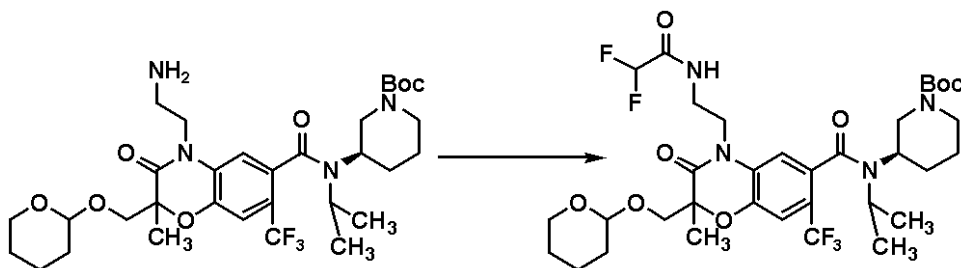
MS (ESI+) 665 (M^++1 , 100%).

【1051】

参考例647

tert-ブチル (3R)-3-[{[4-{2-[(ジフルオロアセチル)アミノ]エチル}-2-メチル-3-オキソ-2-[(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)メチル]-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル]カルボニル} (イソプロピル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート

【化791】



30

tert-ブチル (3R)-3-[{[4-(2-アミノエチル)-2-メチル-3-オキソ-2-[(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)メチル]-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル]カルボニル} (イソプロピル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレートを用いて、参考例112の合成法に従い表題の化合物を得た。

40

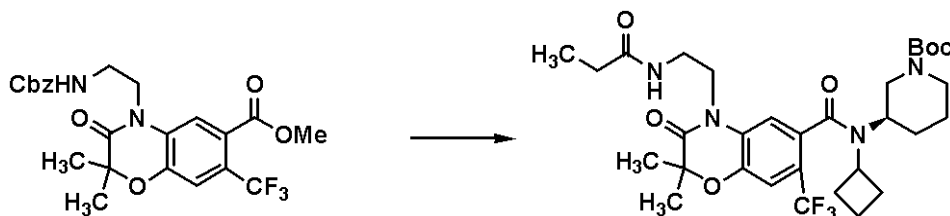
MS (ESI+) 735 (M^++1 , 100%).

【1052】

参考例648

tert-ブチル (3R)-3-(シクロブチル{[2,2-ジメチル-3-オキソ-4-[2-(プロピオニルアミノ)エチル]-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル]カルボニル}アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 7 9 2】



メチル 4- (2- { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ} エチル) -2, 2-ジメチル-3-オキソ-7- (トリフルオロメチル) -3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-6-カルボキシレートを用いて、参考例 4、5 の合成法に従い表題の化合物を得た。

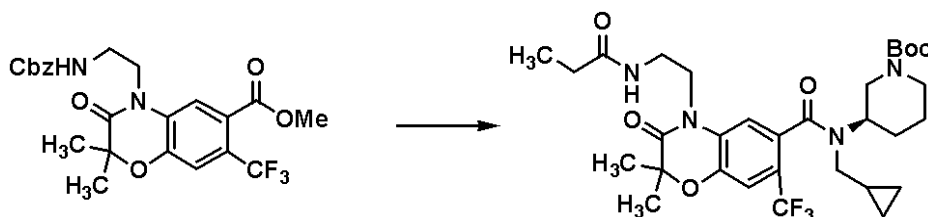
MS (ESI+) 625(M+1, 67%).

【1053】

参考例 649

tert-ブチル (3R) -3- ((シクロプロピルメチル) { [2, 2-ジメチル-3-オキソ-4- [2- (プロピオニルアミノ) エチル] -7- (トリフルオロメチル) -3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-6-イル] カルボニル} アミノ) ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 7 9 3】



メチル 4- (2- { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ} エチル) -2, 2-ジメチル-3-オキソ-7- (トリフルオロメチル) -3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-6-カルボキシレートを用いて、参考例 4、5 の合成法に従い表題の化合物を得た。

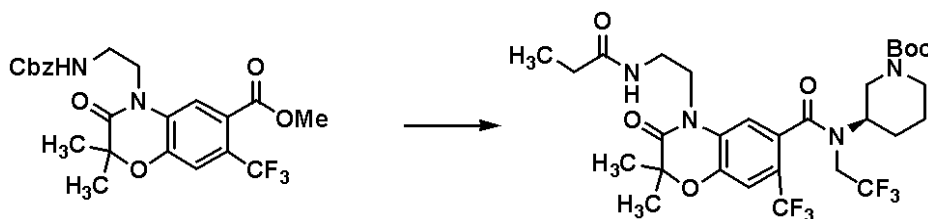
MS (ESI+) 625(M+1, 60%).

【1054】

参考例 650

tert-ブチル (3R) -3- [{ [2, 2-ジメチル-3-オキソ-4- [2- (プロピオニルアミノ) エチル] -7- (トリフルオロメチル) -3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-6-イル] カルボニル} (2, 2-トリフルオロエチル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 7 9 4】



メチル 4- (2- { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ} エチル) -2, 2-ジメチル-3-オキソ-7- (トリフルオロメチル) -3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-6-カルボキシレートを用いて、参考例 4、5 の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 653(M+1, 44%).

【1055】

参考例 651

10

20

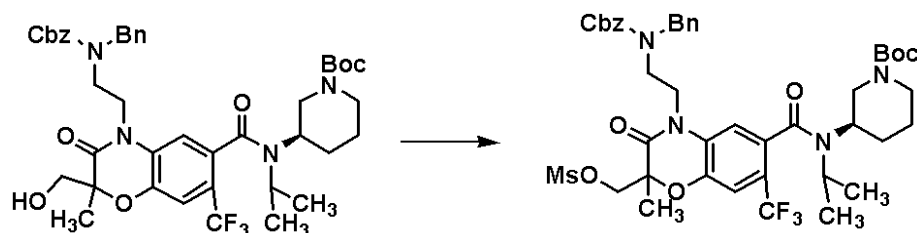
30

40

50

tert-ブチル (3R)-3-[[[4-(2-{ベンジル[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}エチル)-2-メチル-2-{[(メチルスルホニル)オキシ]メチル}-3-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル]カルボニル}(イソプロピル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート

【化795】



10

tert-ブチル (3R)-3-[[[4-(2-{ベンジル[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}エチル)-2-(ヒドロキシメチル)-2-メチル-3-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル]カルボニル}(イソプロピル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート (700 mg)、トリエチルアミン (0.25 ml) のテトラヒドロフラン (8 ml) 溶液に塩化メタンスルホニル (0.11 ml) を滴下し、室温で2時間攪拌した。反応溶液に水を加えて酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、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 (ヘキサン/酢酸エチル) で精製することで表題の化合物 (793 mg) を得た。

20

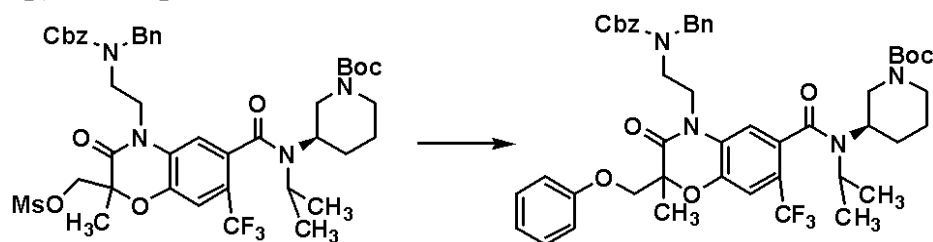
MS (ESI+) 875(M+1, 66%).

【1056】

参考例652

tert-ブチル (3R)-3-[[[4-(2-{ベンジル[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}エチル)-2-メチル-3-オキソ-2-(フェノキシメチル)-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル]カルボニル}(イソプロピル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート

【化796】



30

tert-ブチル (3R)-3-[[[4-(2-{ベンジル[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}エチル)-2-メチル-2-{[(メチルスルホニル)オキシ]メチル}-3-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル]カルボニル}(イソプロピル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート (170 mg)、フェノール (18 mg)、炭酸セシウム (186 mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (2 ml) 溶液を80℃で5時間攪拌した。反応溶液に水を加えて酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、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 (ヘキサン/酢酸エチル) で精製することで表題の化合物 (49 mg) を得た。

40

MS (ESI+) 873(M+1, 89%).

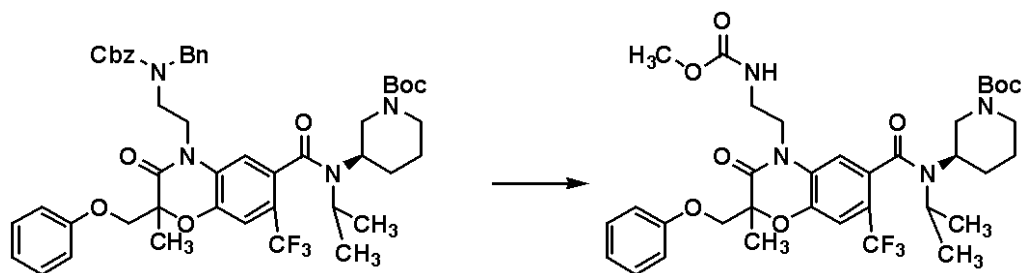
【1057】

参考例653

tert-ブチル (3R)-3-(イソプロピル{[4-{2-[(メトキシカルボニル]

50

ル) アミノ] エチル} - 2 - メチル - 3 - オキソ - 2 - (フェノキシメチル) - 7 - (トリフルオロメチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 6 - イル] カルボニル} アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート
【化 7 9 7】



10

tert-ブチル (3R) - 3 - [{ [4 - (2 - { ベンジル [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } エチル) - 2 - メチル - 3 - オキソ - 2 - (フェノキシメチル) - 7 - (トリフルオロメチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 6 - イル] カルボニル } (イソプロピル) アミノ] ピペリジン - 1 - カルボキシレートを用いて、参考例 1 3 9、参考例 1 6 2 の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 705(M+1, 75%).

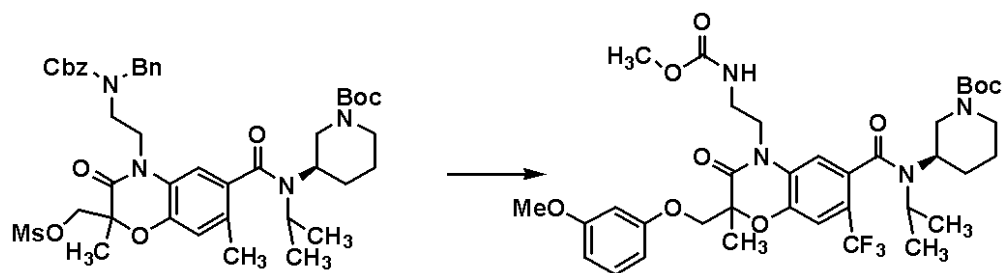
【1058】

参考例 6 5 4

20

tert-ブチル (3R) - 3 - (イソプロピル { [4 - { 2 - [(メトキシカルボニル) アミノ] エチル } - 2 - [(3-メトキシフェノキシ) メチル] - 2 - メチル - 3 - オキソ - 7 - (トリフルオロメチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 6 - イル] カルボニル } アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【化 7 9 8】



30

tert-ブチル (3R) - 3 - [{ [4 - (2 - { ベンジル [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } エチル) - 2 - メチル - 2 - { [(メチルスルホニル) オキシ] メチル } - 3 - オキソ - 7 - (トリフルオロメチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 6 - イル] カルボニル } (イソプロピル) アミノ] ピペリジン - 1 - カルボキシレートを用いて、参考例 6 5 2、参考例 1 3 9、参考例 1 6 2 の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 737(M+1, 72%).

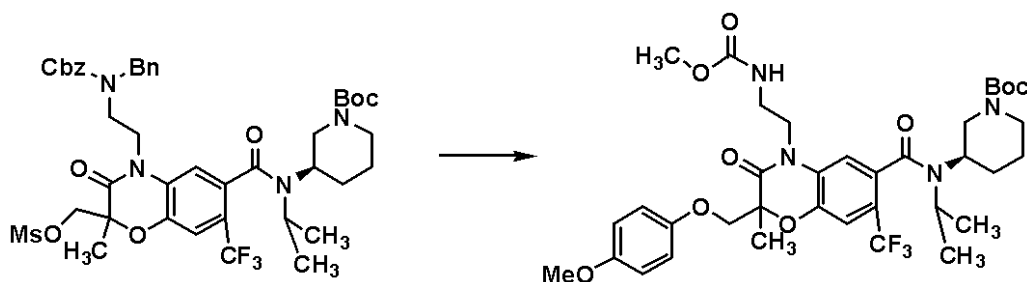
【1059】

参考例 6 5 5

40

tert-ブチル (3R) - 3 - (イソプロピル { [4 - { 2 - [(メトキシカルボニル) アミノ] エチル } - 2 - [(4-メトキシフェノキシ) メチル] - 2 - メチル - 3 - オキソ - 7 - (トリフルオロメチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 6 - イル] カルボニル } アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【化 7 9 9】



t e r t -ブチル (3 R) - 3 - [{ [4 - (2 - { ベンジル [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } エチル) - 2 - メチル - 2 - { [(メチルスルホニル) オキシ] メチル } - 3 - オキソ - 7 - (トリフルオロメチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 6 - イル] カルボニル } (イソプロピル) アミノ] ピペリジン - 1 - カルボキシレートを用いて、参考例 6 5 2、参考例 1 3 9、参考例 1 6 2 の合成法に従い表題の化合物を得た。

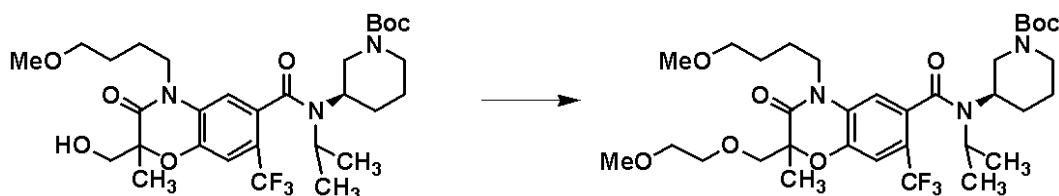
MS (ESI+) 737(M+1, 68%).

【 1 0 6 0】

参考例 6 5 6

t e r t -ブチル (3 R) - 3 - (イソプロピル { [4 - (4 - メトキシブチル) - 2 - [(2 - メトキシエトキシ) メチル] - 2 - メチル - 3 - オキソ - 7 - (トリフルオロメチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 6 - イル] カルボニル } アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【化 8 0 0】



t e r t -ブチル (3 R) - 3 - [{ [2 - (ヒドロキシメチル) - 4 - (4 - メトキシブチル) - 2 - メチル - 3 - オキソ - 7 - (トリフルオロメチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 6 - イル] カルボニル } (イソプロピル) アミノ] ピペリジン - 1 - カルボキシレート (2 3 0 m g) の N, N - ジメチルホルムアミド (3 m l) 溶液に水素化ナトリウム (5 0 m g、5 5 重量 %)、2 - ブロモエチルメチルエーテル (0. 1 1 m l) を加えて、8 0 °C で 3 時間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水を加えて酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、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 (ヘキサン / 酢酸エチル) で精製することで表題の化合物 (1 1 0 m g) を得た。

MS (ESI+) 674(M+1, 81%).

【 1 0 6 1】

参考例 6 5 7

t e r t -ブチル (3 R) - 3 - (イソプロピル { [4 - (4 - メトキシブチル) - 2 - メチル - 3 - オキソ - 2 - [(テトラヒドロフラン - 2 - イルメトキシ) メチル] - 7 - (トリフルオロメチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 6 - イル] カルボニル } アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

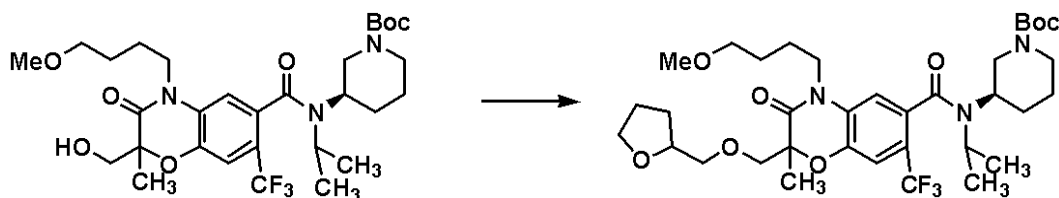
10

20

30

40

【化 8 0 1】



tert-ブチル (3R)-3-[[2-(ヒドロキシメチル)-4-(4-メトキシブチル)-2-メチル-3-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル]カルボニル] (イソプロピル) アミノ

10

ピペリジン-1-カルボキシレートを用いて、参考例656の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 700(M+1, 70%).

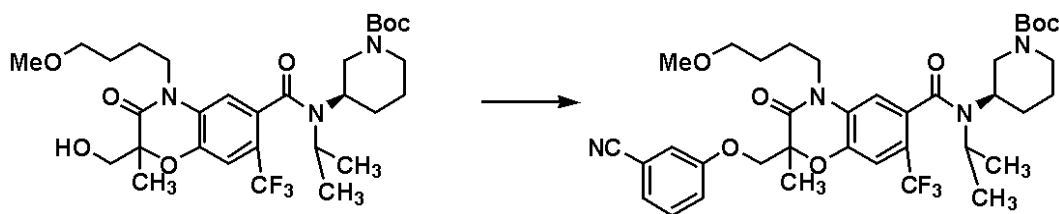
【1062】

参考例658

tert-ブチル (3R)-3-[[2-[(3-シアノフェノキシ)メチル]-4-(4-メトキシブチル)-2-メチル-3-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル]カルボニル] (イソプロピル) アミノ

【化 8 0 2】

20



tert-ブチル (3R)-3-[[2-(ヒドロキシメチル)-4-(4-メトキシブチル)-2-メチル-3-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル]カルボニル] (イソプロピル) アミノ

30

ピペリジン-1-カルボキシレートを用いて、参考例651、参考例652の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 717(M+1, 70%).

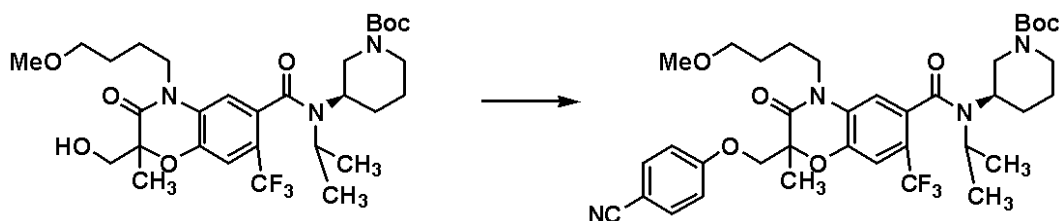
【1063】

参考例659

tert-ブチル (3R)-3-[[2-[(4-シアノフェノキシ)メチル]-4-(4-メトキシブチル)-2-メチル-3-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル]カルボニル] (イソプロピル) アミノ

【化 8 0 3】

40



tert-ブチル (3R)-3-[[2-(ヒドロキシメチル)-4-(4-メトキシブチル)-2-メチル-3-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル]カルボニル] (イソプロピル) アミノ

50

ピペリジン-1-カルボキシレートを用いて、参考例651、参考例652の合成法に従い表題の化合物を得た。

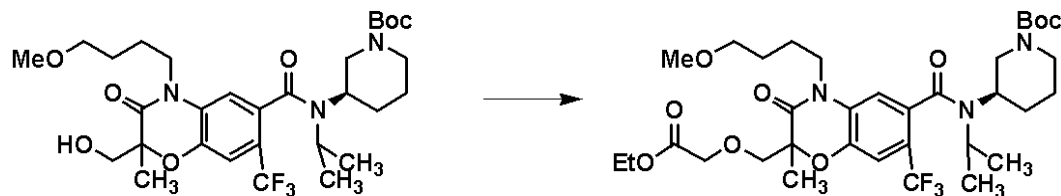
MS (ESI+) 717(M+1, 70%).

【1064】

参考例 660

tert-ブチル (3R)-3-[{[2-[(2-エトキシ2-オキソエトキシ) メチル]-4-(4-メトキシブチル)-2-メチル-3-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル]カルボニル} (イソプロピル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレート

【化804】



10

tert-ブチル (3R)-3-[{[2-(ヒドロキシメチル)-4-(4-メトキシブチル)-2-メチル-3-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル]カルボニル} (イソプロピル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレートを用いて、参考例 656 の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 702(M+1, 73%).

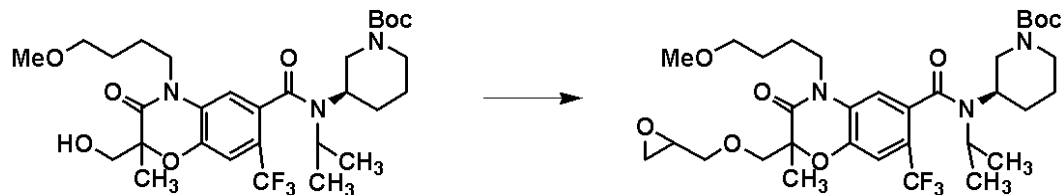
20

【1065】

参考例 661

tert-ブチル (3R)-3-(イソプロピル {[4-(4-メトキシブチル)-2-メチル-2-[(オキシラン-2-イルメトキシ)メチル]-3-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル]カルボニル} アミノ) ピペリジン-1-カルボキシレート

【化805】



30

tert-ブチル (3R)-3-[{[2-(ヒドロキシメチル)-4-(4-メトキシブチル)-2-メチル-3-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル]カルボニル} (イソプロピル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレートを用いて、参考例 656 の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 672(M+1, 66%).

【1066】

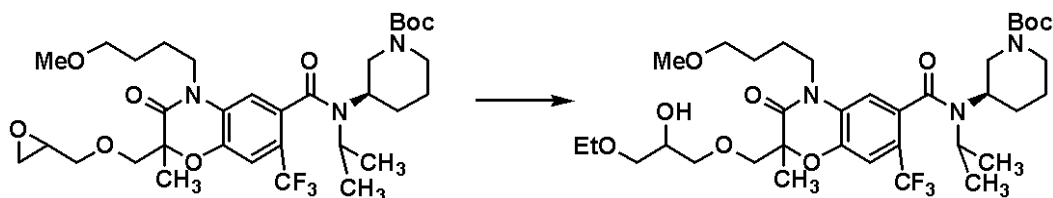
40

参考例 662

tert-ブチル (3R)-3-[{[2-[(3-エトキシ2-ヒドロキシプロポキシ) メチル]-4-(4-メトキシブチル)-2-メチル-3-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル]カルボニル} (イソプロピル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレート

【1067】

【化 8 0 6】



tert-ブチル (3R)-3-(イソプロピル { [4-(4-メトキシブチル)-2-メチル-2-[(オキシラン-2-イルメトキシ)メチル]-3-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル]カルボニル} アミノ) ピペリジン-1-カルボキシレート (113 mg) のテトラヒドロフラン (1 ml) 溶液にナトリウムエトキシド (0.1 ml、20% エタノール溶液) を加えて、50℃で2時間攪拌した。反応溶液を放冷し、飽和塩化アンモニウム水を加えて酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮した。得られた残渣に酢酸 (1 ml) を加え、50℃で1時間攪拌した。溶液を室温に放冷し、酢酸エチルを加えて、有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、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 (ヘキサン/酢酸エチル) で精製することで表題の化合物 (13 mg) を得た。

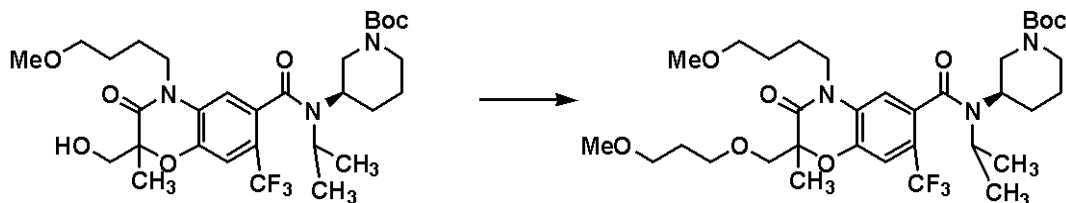
MS (ESI+) 718(M+1, 33%).

【1068】

参考例 663

tert-ブチル (3R)-3-(イソプロピル { [4-(4-メトキシブチル)-2-[(3-メトキシプロポキシ)メチル]-2-メチル-3-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル]カルボニル} アミノ) ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 8 0 7】



tert-ブチル (3R)-3-[{ [2-(ヒドロキシメチル)-4-(4-メトキシブチル)-2-メチル-3-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル]カルボニル} (イソプロピル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレートを用いて、参考例 656 の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 688(M+1, 75%).

【1069】

参考例 664

tert-ブチル (3R)-3-(イソプロピル { [4-(4-メトキシブチル)-2-メチル-3-オキソ-2- { [2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)エトキシ]メチル} -7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル]カルボニル} アミノ) ピペリジン-1-カルボキシレート

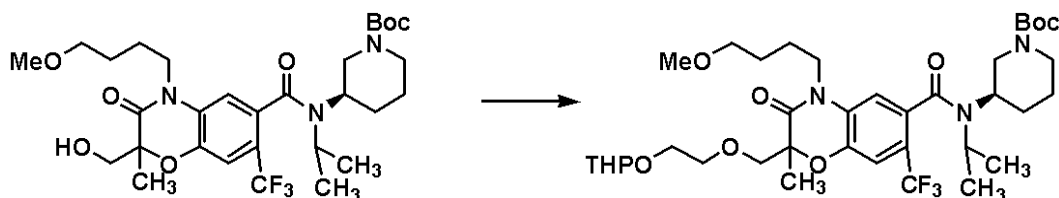
10

20

30

40

【化 8 0 8】



tert-ブチル (3R)-3-[[[2-(ヒドロキシメチル)-4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-3-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル]カルボニル] (イソプロピル) アミノ

10

ピペリジン-1-カルボキシレートを用いて、参考例 656 の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 744(M+1, 35%).

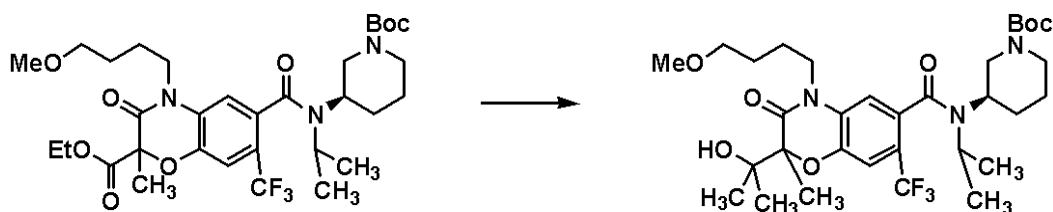
【1070】

参考例 665

tert-ブチル (3R)-3-[[[2-(1-ヒドロキシ1-メチルエチル)-4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-3-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル]カルボニル] (イソプロピル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 8 0 9】

20



エチル 6-[[[(3R)-1-(tert-ブトキシカルボニル) ピペリジン-3-イル] (イソプロピル) アミノ]カルボニル]-4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-3-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-カルボキシレート (150 mg) のテトラヒドロフラン (2 ml) 溶液を氷冷し、臭化メチルマグネシウム (1M テトラヒドロフラン溶液、1.2 ml) を滴下し、室温で3時間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、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 (ヘキサン/酢酸エチル) で精製することで表題の化合物 (111 mg) を得た。

30

MS (ESI+) 644(M+1, 48%).

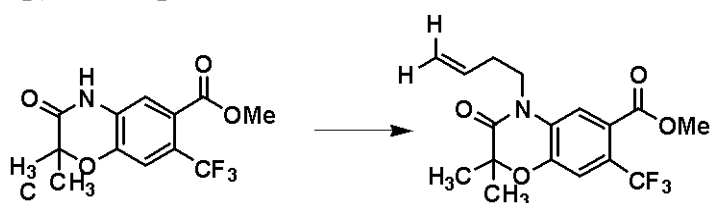
【1071】

参考例 666

メチル 4-ブト-3-エン-1-イル-2,2-ジメチル-3-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-カルボキシレート

40

【化 8 1 0】



メチル 2,2-ジメチル-3-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-カルボキシレートを用いて、参考例 3 の合

50

成法に従い表題の化合物を得た。

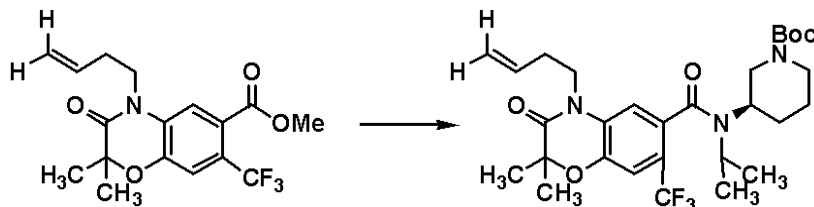
MS (ESI+) 358(M+1, 100%).

【1072】

参考例667

tert-ブチル (3R)-3- [{ [4-ブト-3-エン-1-イル-2, 2-ジメチル-3-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-6-イル] カルボニル } (イソプロピル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレート

【化811】



10

メチル 4-ブト-3-エン-1-イル-2, 2-ジメチル-3-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-6-カルボキシレートを用いて、参考例4、5の合成法に従い表題の化合物を得た。

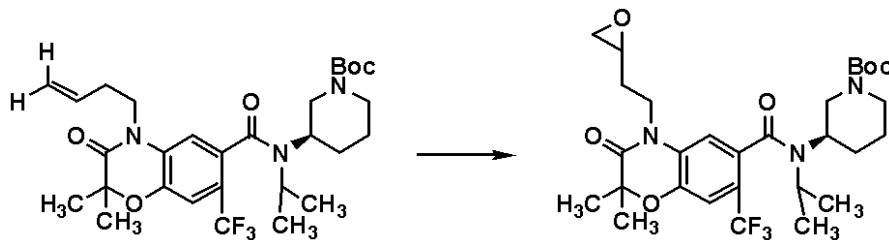
MS (ESI+) 568(M+1, 67%).

【1073】

参考例668

tert-ブチル (3R)-3- [{ [2, 2-ジメチル-4-(2-オキシラン-2-イルエチル)-3-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-6-イル] カルボニル } (イソプロピル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレート

【化812】



30

tert-ブチル (3R)-3- [{ [4-ブト-3-エン-1-イル-2, 2-ジメチル-3-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-6-イル] カルボニル } (イソプロピル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレート (1.7 g) のジクロロメタン (15 ml) 溶液にm-クロロ過安息香酸 (775 mg) を加えて室温で終夜攪拌した。反応溶液に水を加えてクロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、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 (ヘキサン/酢酸エチル) で精製することで表題の化合物 (780 mg) を得た。

MS (ESI+) 584(M+1, 82%).

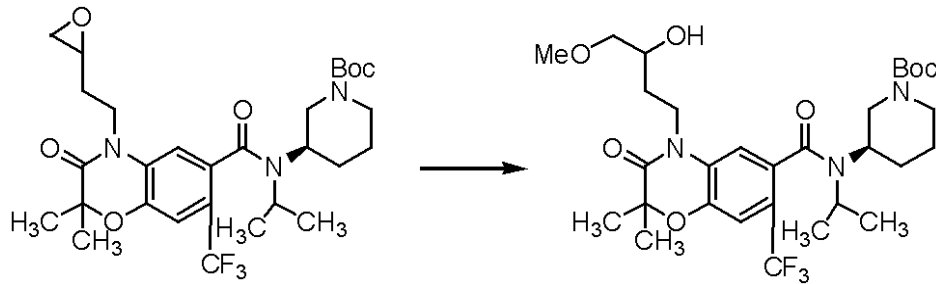
【1074】

参考例669

tert-ブチル (3R)-3- [{ [4-(3-ヒドロキシ4-メトキシブチル)-2, 2-ジメチル-3-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-6-イル] カルボニル } (イソプロピル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレート

40

【化 8 1 3】



tert-ブチル (3R)-3- [{ [2, 2-ジメチル-4-(2-オキシラン-2-イルエチル)-3-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-6-イル] カルボニル } (イソプロピル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレートを用いて、参考例 6 6 2 の合成法に従い表題の化合物を得た。

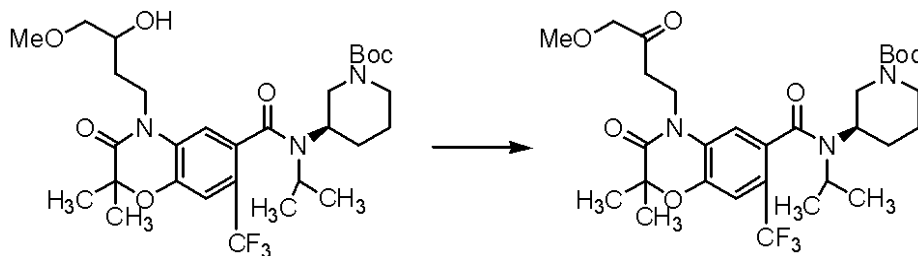
MS (ESI+) 616(M+1, 75%).

【1075】

参考例 6 7 0

tert-ブチル (3R)-3-(イソプロピル { [4-(4-メトキシ3-オキソブチル)-2, 2-ジメチル-3-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-6-イル] カルボニル } アミノ) ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 8 1 4】



tert-ブチル (3R)-3- [{ [4-(3-ヒドロキシ4-メトキシブチル)-2, 2-ジメチル-3-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-6-イル] カルボニル } (イソプロピル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレートを用いて、参考例 3 2 5 の合成法に従い表題の化合物を得た。

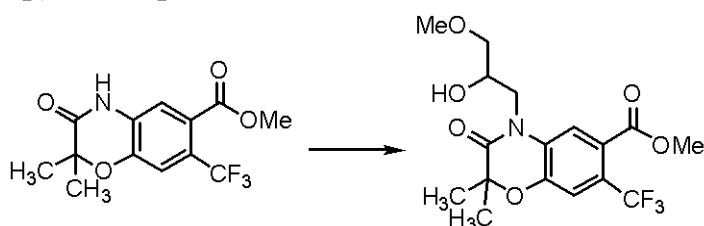
MS (ESI+) 614(M+1, 75%).

【1076】

参考例 6 7 1

メチル 4-(2-ヒドロキシ3-メトキシプロピル)-2, 2-ジメチル-3-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-6-カルボキシレート

【化 8 1 5】



メチル 2, 2-ジメチル-3-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-6-カルボキシレートを用いて、参考例 3 の合成法に従い表題の化合物を得た。

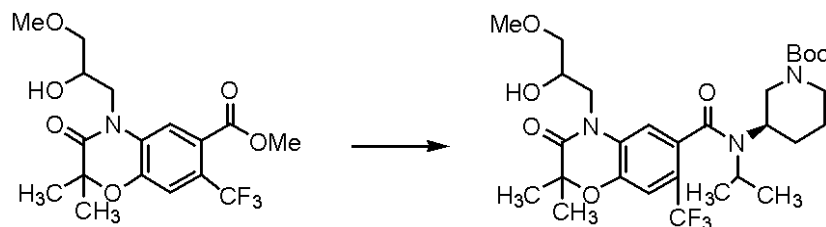
MS (ESI+) 392(M+1, 100%).

【1077】

参考例 672

tert-ブチル (3R)-3-[{[4-(2-ヒドロキシ3-メトキシプロピル)-2,2-ジメチル-3-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル]カルボニル}(イソプロピル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート

【化816】



10

メチル 4-(2-ヒドロキシ3-メトキシプロピル)-2,2-ジメチル-3-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-カルボキシレートを用いて、参考例4、5の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 602(M+1, 83%).

【1078】

参考例 673

ブロモ(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)酢酸

【化817】



メチル ブロモ(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセテート [870708-17-1]を用いて、参考例4の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 224(M⁺+3, 21%).

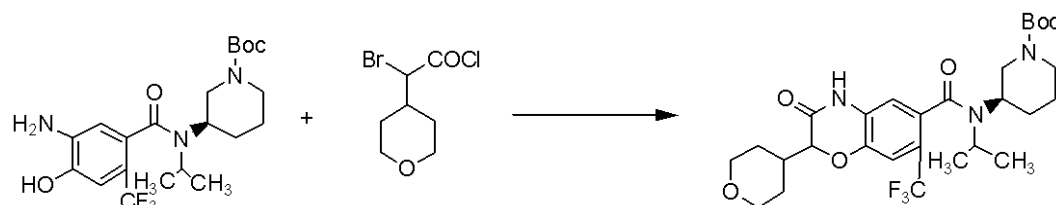
30

【1079】

参考例 674

tert-ブチル (3R)-3-(イソプロピル{[3-オキソ-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル]カルボニル}アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート

【化818】



40

tert-ブチル (3R)-3-[[5-アミノ-4-ヒドロキシ2-(トリフルオロメチル)ベンゾイル](イソプロピル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレートとブロモ(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセチルクロリドを用いて、参考例55の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 570 (M⁺+1, 77%).

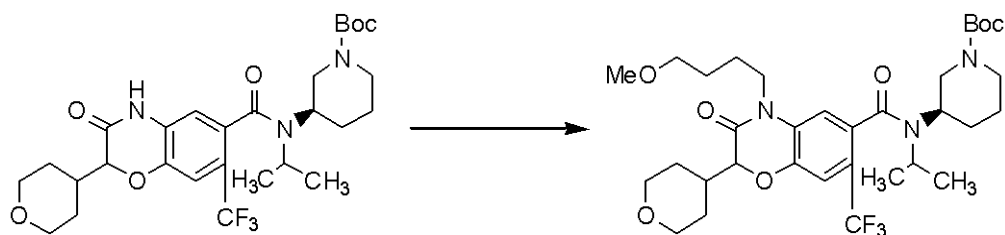
【1080】

参考例 675

50

tert-ブチル (3R)-3-(イソプロピル{[4-(4-メトキシブチル)-3-オキソ-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル]カルボニル}アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート

【化819】



10

tert-ブチル (3R)-3-(イソプロピル{[3-オキソ-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル]カルボニル}アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレートの化合物を用いて、参考例3の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 656 ($M^{+}+1$, 73%).

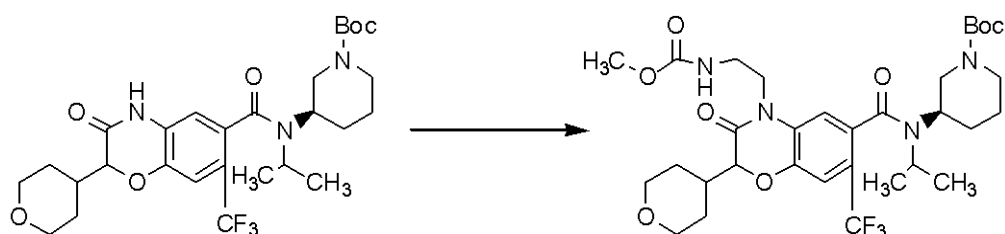
【1081】

参考例676

tert-ブチル (3R)-3-(イソプロピル{[4-{2-[(メトキシカルボニル)アミノ]エチル}-3-オキソ-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル]カルボニル}アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート

20

【化820】



30

tert-ブチル (3R)-3-(イソプロピル{[3-オキソ-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル]カルボニル}アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレートの化合物を用いて、参考例162の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 671 ($M^{+}+1$, 67%).

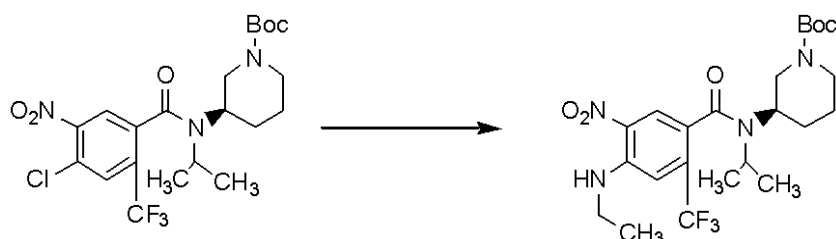
【1082】

参考例677

tert-ブチル (3R)-3-[[4-(エチルアミノ)-5-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゾイル] (イソプロピル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート

40

【化821】



tert-ブチル (3R)-3-[[4-クロロ-5-ニトロ-2-(トリフルオロ

50

メチル) ベンゾイル] (イソプロピル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレート (930 mg) のエタノール (6 ml) 溶液にエチルアミン (2 M メタノール溶液、10 ml) を加えて、80 °C で 2 時間攪拌した。放冷後、反応溶液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (ヘキサン/酢酸エチル) で精製することで表題の化合物 (610 mg) を得た。

MS (ESI+) 503 ($M^+ + 1$, 40%).

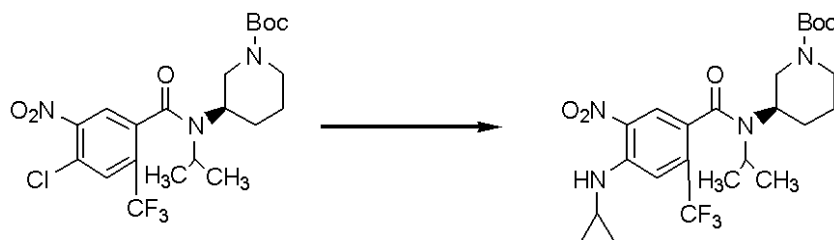
【1083】

参考例 678

tert-ブチル (3R)-3-[[4-(シクロプロピルアミノ)-5-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゾイル] (イソプロピル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレート

10

【化822】



tert-ブチル (3R)-3-[[4-クロロ-5-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゾイル] (イソプロピル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレートを用いて、参考例 677 の合成法に従い表題の化合物を得た。

20

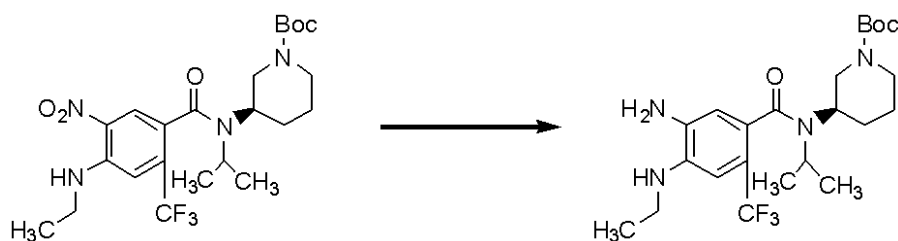
MS (ESI+) 515 ($M^+ + 1$, 44%).

【1084】

参考例 679

tert-ブチル (3R)-3-[[5-アミノ-4-(エチルアミノ)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾイル] (イソプロピル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレート

【化823】



30

tert-ブチル (3R)-3-[[4-(エチルアミノ)-5-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゾイル] (イソプロピル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレート (610 mg) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に、10%パラジウム-炭素 (600 mg, 50%含水) を加えて、水素雰囲気下、室温で 3 時間攪拌した。反応溶液をセライトろ過し、テトラヒドロフランで洗浄後、減圧濃縮することで、表題の化合物 (550 mg) を得た。

40

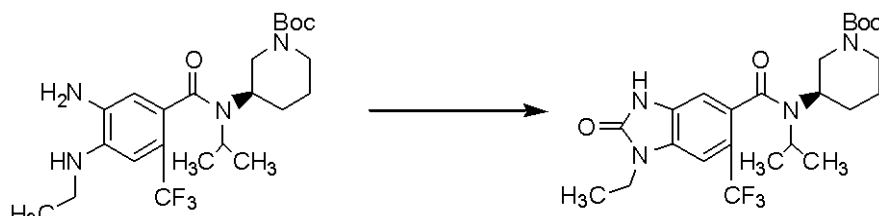
MS (ESI+) 473 ($M^+ + 1$, 33%).

【1085】

参考例 680

tert-ブチル (3R)-3-[[{[1-エチル-2-オキソ-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾ-5-イル]カルボニル} (イソプロピル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 8 2 4】



【1086】

tert-ブチル (3R)-3-[[5-アミノ-4-(エチルアミノ)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾイル](イソプロピル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート (550 mg)、トリエチルアミン (0.33 ml) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液にトリホスゲン (378 mg) を加えて、室温で終夜攪拌した。反応溶液に水を加えてクロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、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 (ヘキサン/酢酸エチル) で精製することで表題の化合物 (590 mg) を得た。

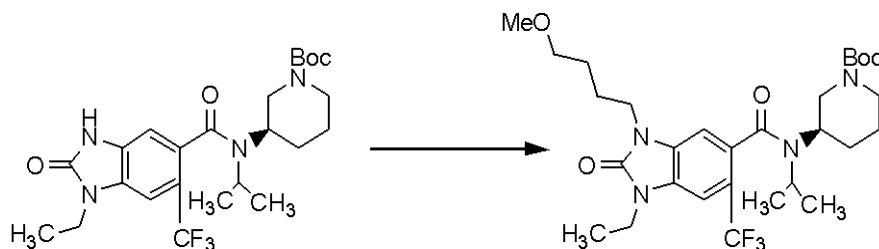
MS (ESI+) 499 ($M^+ + 1$, 48%).

【1087】

参考例 681

tert-ブチル (3R)-3-[[{[1-エチル-3-(4-メトキシブチル)-2-オキソ-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾ-5-イル]カルボニル}(イソプロピル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 8 2 5】



tert-ブチル (3R)-3-[[{[1-エチル-2-オキソ-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾ-5-イル]カルボニル}(イソプロピル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレートを用いて、参考例 3 の合成法に従い表題の化合物を得た。

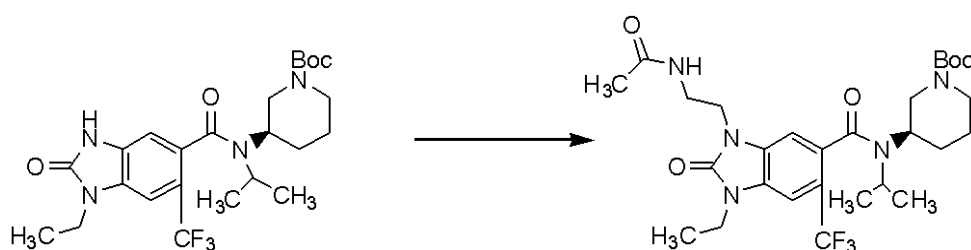
MS (ESI+) 585 ($M^+ + 1$, 33%).

【1088】

参考例 682

tert-ブチル (3R)-3-[[{[3-[2-(アセチルアミノ)エチル]-1-エチル-2-オキソ-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾ-5-イル]カルボニル}(イソプロピル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 8 2 6】



tert-ブチル (3R)-3-[[{[1-エチル-2-オキソ-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾ-5-イル]カルボニル}(イソ

10

20

30

40

50

プロピル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレートを用いて、参考例 378、139、132の合成法に従い表題の化合物を得た。

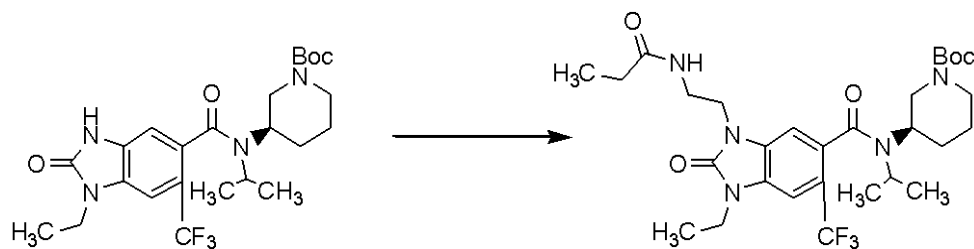
MS (ESI+) 584 ($M^+ + 1$, 45%).

【1089】

参考例 683

tert-ブチル (3R)-3-[[[1-エチル-2-オキソ-3-[2-(プロピオニルアミノ)エチル]-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾ-5-イル]カルボニル] (イソプロピル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレート

【化827】



tert-ブチル (3R)-3-[[[1-エチル-2-オキソ-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾ-5-イル]カルボニル] (イソプロピル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレートを用いて、参考例 378、139、132の合成法に従い表題の化合物を得た。

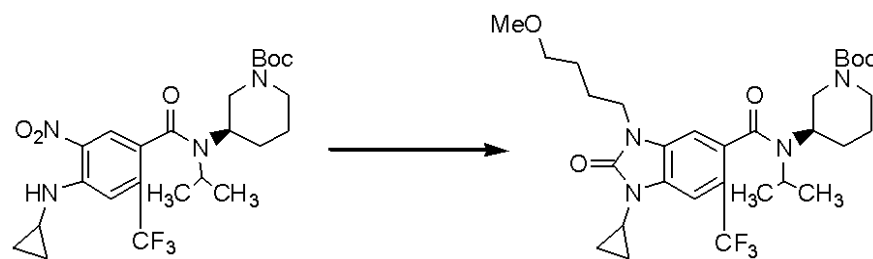
MS (ESI+) 598 ($M^+ + 1$, 43%).

【1090】

参考例 684

tert-ブチル (3R)-3-[[[1-シクロプロピル-3-(4-メトキシブチル)-2-オキソ-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾ-5-イル]カルボニル] (イソプロピル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレート

【化828】



tert-ブチル (3R)-3-[[[4-(シクロプロピルアミノ)-5-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゾイル] (イソプロピル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレートを用いて、参考例 679、参考例 670、参考例 3の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 597 ($M^+ + 1$, 45%).

【1091】

参考例 685

1-tert-ブチル-3-エチル-4-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]-5,6-ジヒドロピリジン-1,3(2H)-ジカルボキシレート

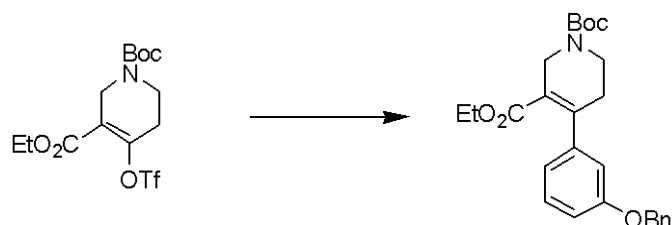
10

20

30

40

【化 8 2 9】



1-tert-ブチル-3-エチル-4-〔〔(トリフルオロメチル)スルホニル〕オキシ〕-5,6-ジヒドロピリジン-1,3(2H)-ジカルボキシレート、3-ベンジルオキシフェニルボロン酸を用いて、参考例550の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 438 ($M^{+}+1$, 100%).

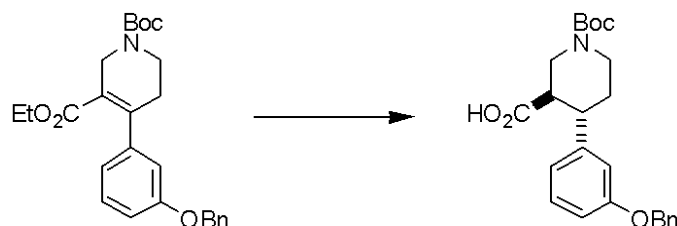
10

【1092】

参考例686

(rac.)-(3R,4S)-4-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-3-カルボン酸

【化 8 3 0】



20

1-tert-ブチル-3-エチル-4-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]-5,6-ジヒドロピリジン-1,3(2H)-ジカルボキシレートを用いて、参考例580の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 412 ($M^{+}+1$, 100%).

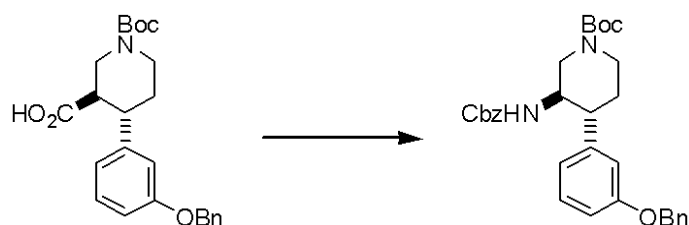
【1093】

参考例687

tert-ブチル (rac.)-(3R,4R)-3-〔〔(ベンジルオキシ)カルボニル〕アミノ〕-4-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]ピペリジン-1-カルボキシレート

30

【化 8 3 1】



(rac.)-(3R,4S)-4-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-3-カルボン酸を用いて、参考例523の合成法に従い表題の化合物を得た。
MS (ESI+) 517 ($M^{+}+1$, 100%).

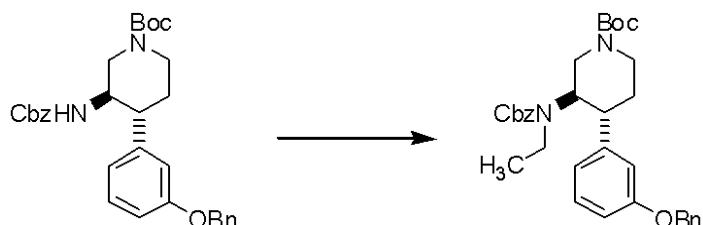
40

【1094】

参考例688

tert-ブチル (rac.)-(3R,4R)-3-〔〔(ベンジルオキシ)カルボニル〕(エチル)アミノ〕-4-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 8 3 2】



tert-ブチル (rac.)-(3R, 4R)-3-[[[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ]-4-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]ピペリジン-1-カルボキシレート (3.70 g) の DMF (16 ml) 溶液に 0℃にて水素化ナトリウム (573 mg) を加え 15 分間攪拌した。ヨードエタン (1.48 ml) を加え 60℃で 5 時間攪拌した後、反応溶液を放冷し飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液で 2 回、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過し、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 (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 3/1) で精製し、表題の化合物 (2.59 g) を得た。

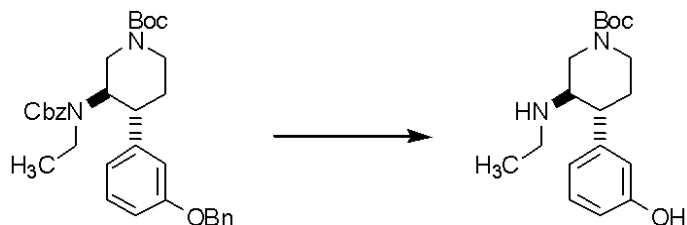
MS (ESI+) 545 ($M^{+}+1$, 100%).

【1095】

参考例 689

tert-ブチル (rac.)-(3R, 4R)-3-(エチルアミノ)-4-(3-ヒドロキシフェニル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 8 3 3】



tert-ブチル (rac.)-(3R, 4R)-3-[[[(ベンジルオキシ)カルボニル](エチル)アミノ]-4-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]ピペリジン-1-カルボキシレートを用いて、参考例 139 の合成法に従い表題の化合物を得た。

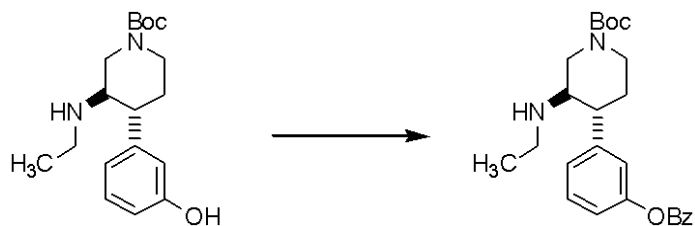
MS (ESI+) 321 ($M^{+}+1$, 100%).

【1096】

参考例 690

tert-ブチル (rac.)-(3R, 4R)-4-[3-(ベンゾイルオキシ)フェニル]-3-(エチルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 8 3 4】



tert-ブチル (rac.)-(3R, 4R)-3-(エチルアミノ)-4-(3-ヒドロキシフェニル)ピペリジン-1-カルボキシレート (1.76 g) の塩化メチレン (16 ml) 溶液に 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (1.37 g)、N,N-ジメチルアミノピリジン (872 mg)、トリエチルアミン (995 μ l)、安息香酸 (610 mg) を加えて室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウム

10

20

30

40

50

ムで乾燥、ろ過し、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（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝1／1）で精製し、表題の化合物（968mg）を得た。

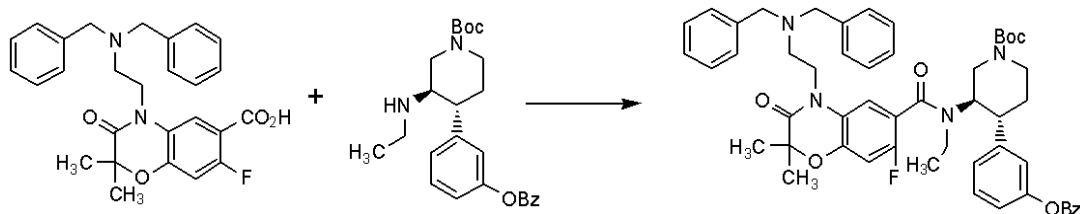
MS (ESI+) 425 ($M^{+}+1$, 100%).

【1097】

参考例691

tert-ブチル (rac.)-(3R, 4R)-4-[3-(ベンゾイルオキシ)フェニル]-3-[(4-[2-(ジベンジルアミノ)エチル]-7-フルオロ-2, 2-ジメチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-6-イル]カルボニル)(エチル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート

【化835】



4-[2-(ジベンジルアミノ)エチル]-7-フルオロ-2, 2-ジメチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-6-カルボン酸、tert-ブチル (rac.)-(3R, 4R)-4-[3-(ベンゾイルオキシ)フェニル]-3-(エチルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレートを用いて、参考例5の合成法に従い表題の化合物を得た。

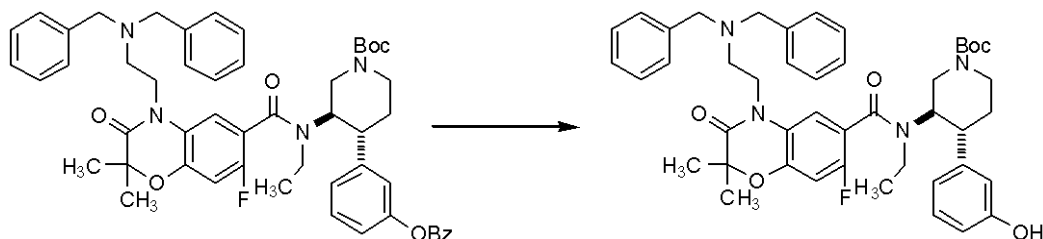
MS (ESI+) 870 ($M^{+}+1$, 100%).

【1098】

参考例692

tert-ブチル (rac.)-(3R, 4R)-3-[(4-[2-(ジベンジルアミノ)エチル]-7-フルオロ-2, 2-ジメチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-6-イル]カルボニル)(エチル)アミノ]-4-(3-ヒドロキシフェニル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【化836】



tert-ブチル (rac.)-(3R, 4R)-4-[3-(ベンゾイルオキシ)フェニル]-3-[(4-[2-(ジベンジルアミノ)エチル]-7-フルオロ-2, 2-ジメチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-6-イル]カルボニル)(エチル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート (501mg) をテトラヒドロフラン (2ml) に溶かし、1M水酸化ナトリウム水溶液 (1.2ml) を加え60℃で5時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮し、5%硫酸水素カリウムを加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、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（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝2／1）で精製し、表題の化合物 (293mg) を得た。

MS (ESI+) 765 ($M^{+}+1$, 100%).

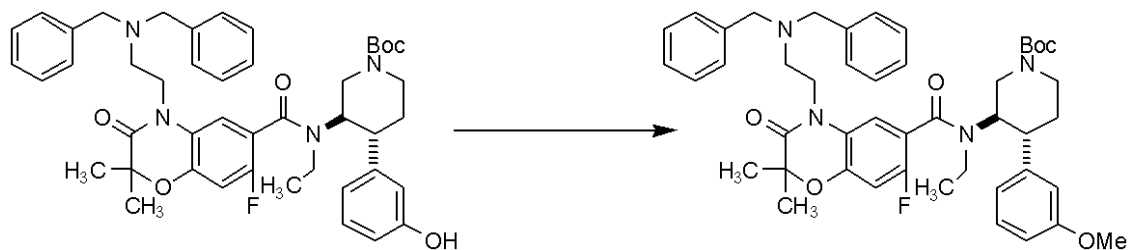
【1099】

参考例693

tert-ブチル (rac.)-(3R, 4R)-3-[(4-[2-(ジベンジル

アミノ) エチル] -7-フルオロ-2, 2-ジメチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-6-イル} カルボニル) (エチル) アミノ] -4-(3-メトキシフェニル) ピペリジン-1-カルボキシレート

【化837】



10

tert-ブチル (rac.) - (3R, 4R) - 3- [({ 4- [2- (ジベンジルアミノ) エチル] -7-フルオロ-2, 2-ジメチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-6-イル} カルボニル) (エチル) アミノ] -4-(3-ヒドロキシフェニル) ピペリジン-1-カルボキシレート (82.5 mg) をアセトニトリル (2 ml) に溶かし炭酸カリウム (29.8 mg)、ヨウ化メチル (13.4 μl) を加え3時間加熱還流した。反応溶液を放冷し飽和塩化アンモニウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過し、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 (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 2/1) で精製し、表題の化合物 (68.6 mg) を得た。

20

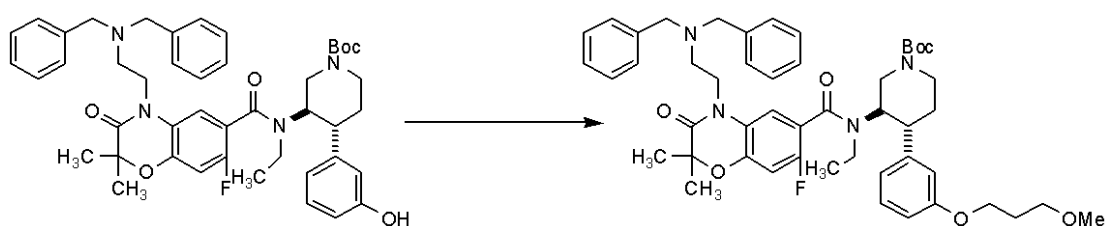
MS (ESI+) 779 ($M^+ + 1$, 100%).

【1100】

参考例694

tert-ブチル (rac.) - (3R, 4R) - 3- [({ 4- [2- (ジベンジルアミノ) エチル] -7-フルオロ-2, 2-ジメチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-6-イル} カルボニル) (エチル) アミノ] -4-[3-(3-メトキシプロポキシ) フェニル] ピペリジン-1-カルボキシレート

【化838】



30

tert-ブチル (rac.) - (3R, 4R) - 3- [({ 4- [2- (ジベンジルアミノ) エチル] -7-フルオロ-2, 2-ジメチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-6-イル} カルボニル) (エチル) アミノ] -4-(3-ヒドロキシフェニル) ピペリジン-1-カルボキシレート、3-メトキシプロピルブROMIDEを用いて、参考例693の合成法に従い表題の化合物を得た。

MS (ESI+) 838 ($M^+ + 1$, 100%).

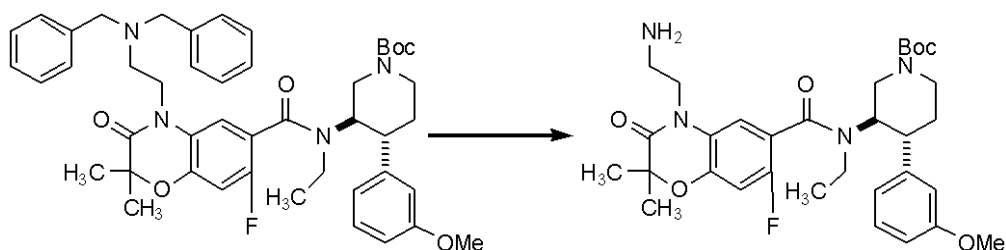
40

【1101】

参考例695

tert-ブチル (rac.) - (3R, 4R) - 3- [{ [4- (2-アミノエチル) -7-フルオロ-2, 2-ジメチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-6-イル] カルボニル} (エチル) アミノ] -4-(3-メトキシフェニル) ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 8 3 9】



tert-ブチル (rac.) - (3R, 4R) - 3 - [({ 4 - [2 - (ジベンジルアミノ) エチル] - 7 - フルオロ - 2, 2 - ジメチル - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 4 - ベンズオキサジン - 6 - イル } カルボニル) (エチル) アミノ] - 4 - (3 - メトキシフェニル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (68.6 mg) をテトラヒドロフラン (3 ml) に溶かし、室温下、200% 水酸化パラジウム - カーボン (31.5 mg) を加えた後、水素雰囲気下、室温で4時間攪拌した。反応混合物をセライトろ過後、減圧濃縮することで表題の化合物 (52.0 mg) を得た。

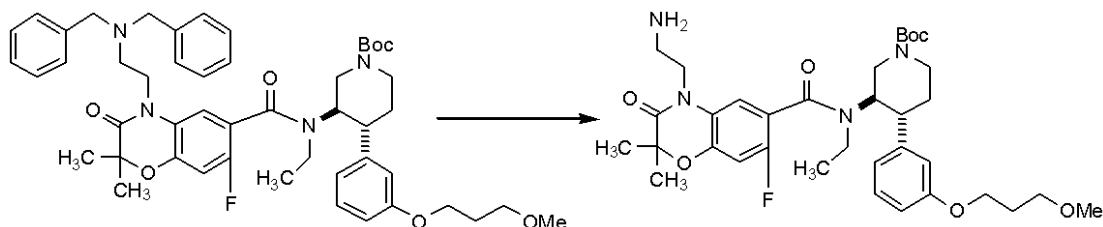
MS (ESI+) 599 ($M^{+}+1$, 100%).

【1102】

参考例 696

tert-ブチル (rac.) - (3R, 4R) - 3 - [{ [4 - (2 - アミノエチル) - 7 - フルオロ - 2, 2 - ジメチル - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 4 - ベンズオキサジン - 6 - イル] カルボニル } (エチル) アミノ] - 4 - [3 - (3 - メトキシプロポキシ) フェニル] ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【化 8 4 0】



tert-ブチル (rac.) - (3R, 4R) - 3 - [({ 4 - [2 - (ジベンジルアミノ) エチル] - 7 - フルオロ - 2, 2 - ジメチル - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 4 - ベンズオキサジン - 6 - イル } カルボニル) (エチル) アミノ] - 4 - [3 - (3 - メトキシプロポキシ) フェニル] ピペリジン - 1 - カルボキシレートをを用いて、参考例 695 の合成法に従い表題の化合物を得た。

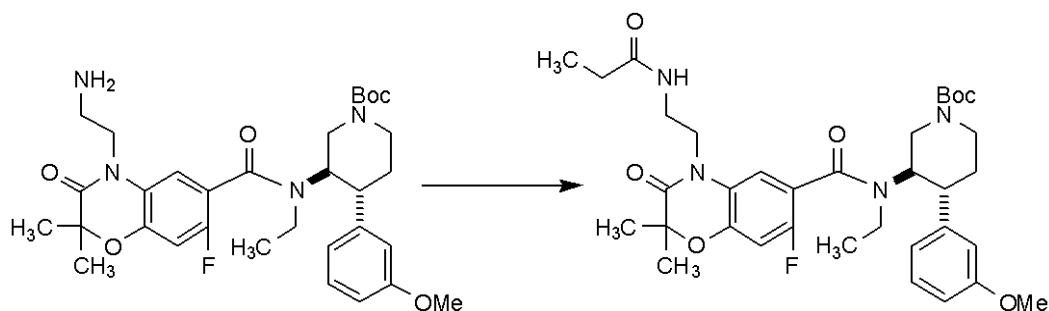
MS (ESI+) 657 ($M^{+}+1$, 100%).

【1103】

参考例 697

tert-ブチル (rac.) - (3R, 4R) - 3 - [エチル ({ 7 - フルオロ - 2, 2 - ジメチル - 3 - オキソ - 4 - [2 - (プロピオニルアミノ) エチル] - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 4 - ベンズオキサジン - 6 - イル } カルボニル) アミノ] - 4 - (3 - メトキシフェニル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【化 8 4 1】



10

20

30

40

50

tert-ブチル (rac.) - (3R, 4R) - 3 - [{ [4 - (2 - アミノエチル) - 7 - フルオロ - 2 , 2 - ジメチル - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンズオキサジン - 6 - イル] カルボニル } (エチル) アミノ] - 4 - (3 - メトキシフェニル) ピペリジン - 1 - カルボキシレートを用いて、参考例 1 3 2 の合成法に従い表題の化合物を得た。

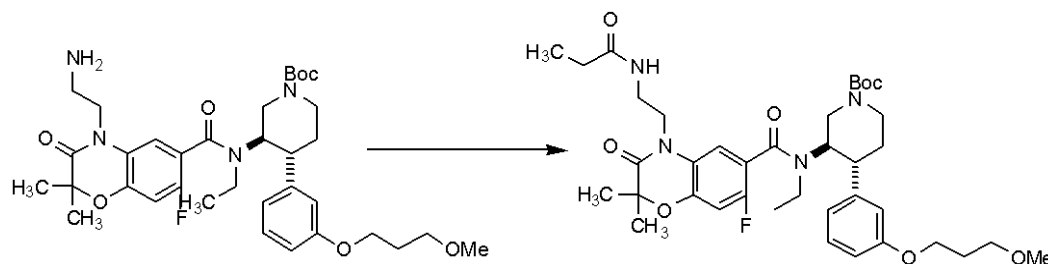
MS (ESI+) 655 ($M^{+}+1$, 100%).

【1104】

参考例 6 9 8

tert-ブチル (rac.) - (3R, 4R) - 3 - [エチル ({ 7 - フルオロ - 2 , 2 - ジメチル - 3 - オキソ - 4 - [2 - (プロピオニルアミノ) エチル] - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンズオキサジン - 6 - イル } カルボニル) アミノ] - 4 - [3 - (3 - メトキシプロポキシ) フェニル] ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【化 8 4 2】



tert-ブチル (rac.) - (3R, 4R) - 3 - [{ [4 - (2 - アミノエチル) - 7 - フルオロ - 2 , 2 - ジメチル - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンズオキサジン - 6 - イル] カルボニル } (エチル) アミノ] - 4 - [3 - (3 - メトキシプロポキシ) フェニル] ピペリジン - 1 - カルボキシレートを用いて、参考例 1 3 2 の合成法に従い表題の化合物を得た。

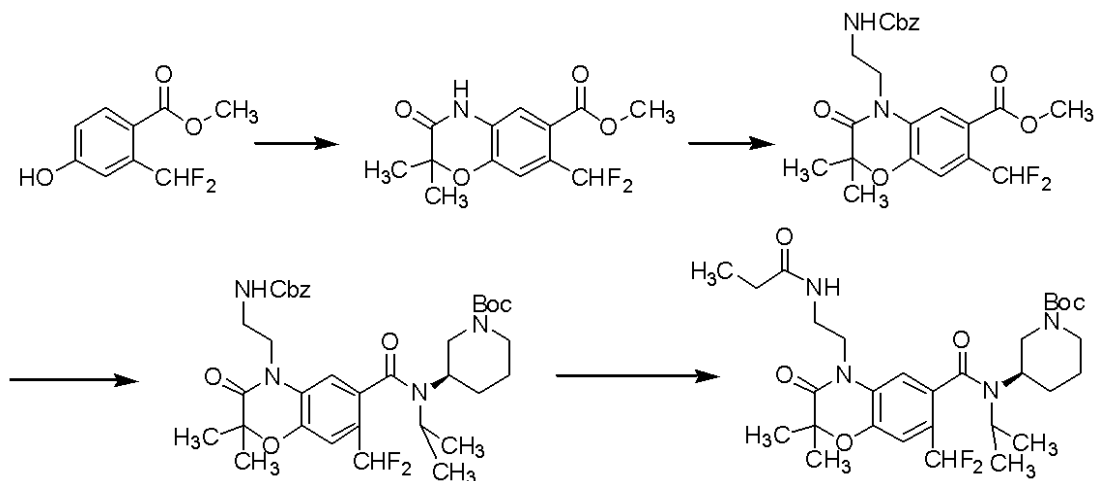
MS (ESI+) 713 ($M^{+}+1$, 100%).

【1105】

参考例 6 9 9

tert-ブチル (3R) - 3 - [({ 7 - (ジフルオロメチル) - 2 , 2 - ジメチル - 3 - オキソ - 4 - [2 - (プロピオニルアミノ) エチル] - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンズオキサジン - 6 - イル } カルボニル) (イソプロピル) アミノ] ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【化 8 4 3】



メチル 2 - (ジフルオロメチル) - 4 - ヒドロキシベンズエートを用いて、参考例 5、参考例 3、参考例 5、参考例 1 3 9 および参考例 1 3 2 の合成法に従い表題の化合物を得た。

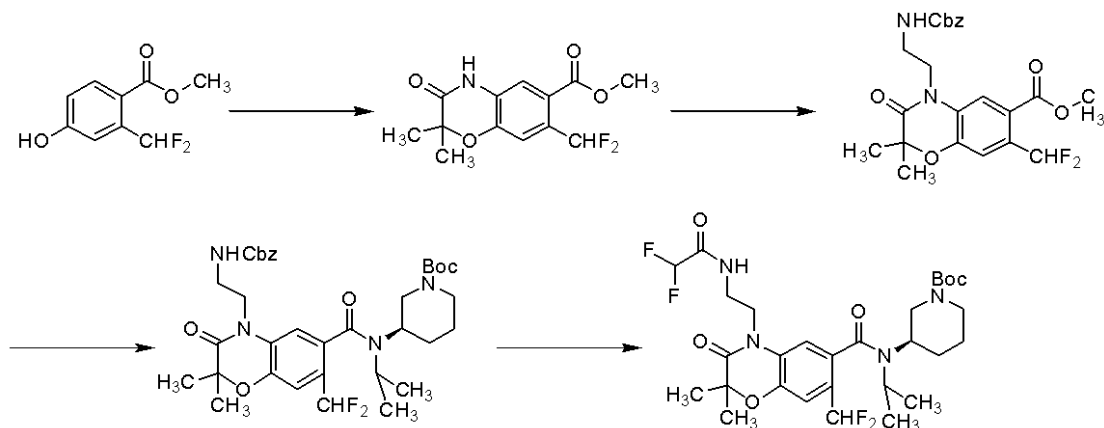
MS (ESI+) 595 ($M^{+}+1$, 12 %).

【1106】

参考例700

tert-ブチル (3R)-3-[[4-{2-[(ジフルオロアセチル)ミノ]エチル}-7-(ジフルオロメチル)-2,2-ジメチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾキサジン-6-イル]カルボニル] (イソプロピル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレート

【化844】



10

メチル 2-(ジフルオロメチル)-4-ヒドロキシベンズエートを用いて、参考例5、参考例3、参考例5、参考例139および参考例120の合成法に従い表題の化合物を得た。

20

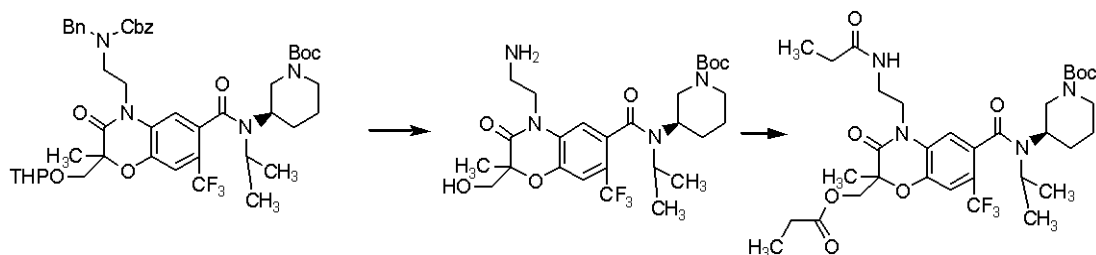
MS (ESI+) 617 ($M^+ + 1$, 64 %).

【1107】

参考例701

tert-ブチル (3R)-3-(イソプロピル { [2-メチル-3-オキソ-4-[2-(プロピニルアミノ)エチル]-2-[(プロピニルオキシ)メチル]-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾキサジン-6-イル]カルボニル} アミノ) ピペリジン-1-カルボキシレート

【化845】



30

tert-ブチル (3R)-3-[[4-(2-{ベンジル[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}エチル)-2-メチル-3-オキソ-2-[(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)メチル]-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾキサジン-6-イル]カルボニル] (イソプロピル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレート (24.9 g) をメタノール (300 mL) に溶かし、10%パラジウム/炭素 (50% wet : 30.0 g) を加え、水素雰囲気下、室温で36時間激しく攪拌した。反応終了後、セライトろ過し、酢酸エチルで洗浄してろ液を減圧濃縮した。tert-ブチル (3R)-3-[[4-(2-アミノメチル)-2-(ヒドロキシメチル)-2-メチル-3-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾキサジン-6-イル]カルボニル] (イソプロピル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレートをジクロロメタン (300 mL) に溶かし、塩化プロピオン (2.7 mL)、トリエチルアミン (6.5 mL) を加え、1時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウ

40

50

ムで乾燥、ろ過、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することで表題の化合物（5.48 g）を得た。

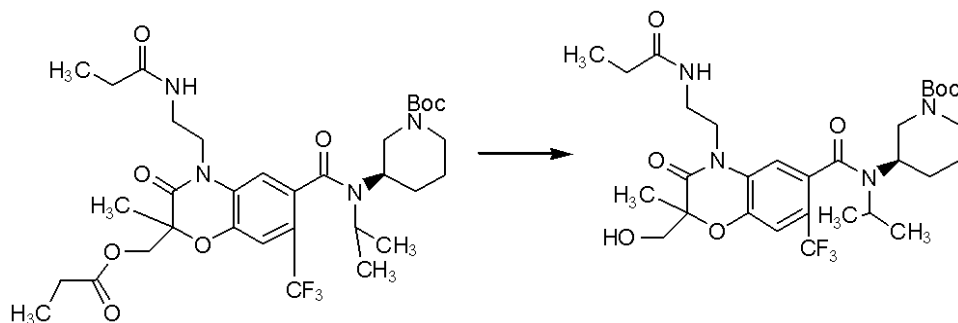
MS (ESI+) 685 ($M^+ + 1$, 12%).

【1108】

参考例702

tert-ブチル (3R)-3-[[[2-(ヒドロキシメチル)-2-メチル-3-オキソ-4-[2-(プロピニルアミノ)エチル]-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル]カルボニル] (イソプロピル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレート

【化846】



tert-ブチル (3R)-3-(イソプロピル {[2-メチル-3-オキソ-4-[2-(プロピニルアミノ)エチル]-2-[(プロピニルオキシ)メチル]-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル]カルボニル} アミノ) ピペリジン-1-カルボキシレート (24.9 g) をメタノール (100 mL) に溶かし、炭酸カリウム (553 mg) を加え、0℃下、1時間攪拌した。反応終了後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、メタノールを減圧留去した。残渣を水で希釈して、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過、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することで表題の化合物 (4.92 g) を得た。

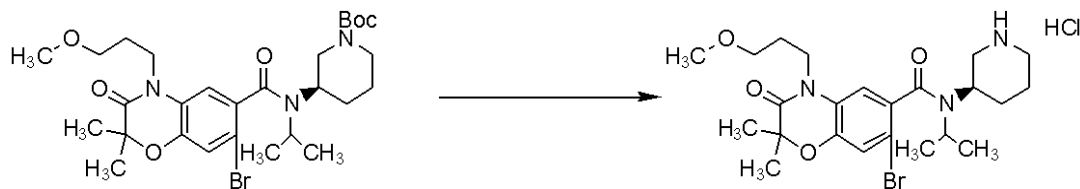
MS (ESI+) 629 ($M^+ + 1$, 27%).

【1109】

実施例1

7-ブロモ-N-イソプロピル-4-(3-メトキシプロピル)-2,2-ジメチル-3-オキソ-N-[(3R)-ピペリジン-3-イル]-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-カルボキシアミド 塩酸塩

【化847】



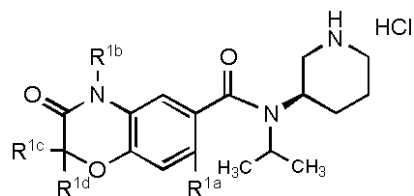
参考例6の化合物 (100 mg) の1,4-ジオキサン (3 mL) 溶液に、4N塩酸/ジオキサン溶液 (2 mL) を加えて25℃で2時間攪拌した後、減圧濃縮することで、表題の化合物 (90.8 mg) を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.78 (br, 2H), 7.15 (s, 1H), 6.91-6.90 (m, 1H), 4.21-4.12 (m, 1H), 3.99-3.86 (m, 3H), 3.73-3.69 (m, 1H), 3.48-3.34 (m, 4H), 3.31 (s, 3H), 2.95-2.86 (m, 2H), 2.11-2.00 (m, 2H), 1.90-1.82 (m, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.43-1.41 (m, 3H), 1.38-1.12 (m, 6H).

【1110】

対応する参考例および実施例1記載の方法に準じ、実施例2～26の化合物を合成した。

【表 1】



実施例番号	R ^{1d}	R ^{1c}	R ^{1b}	R ^{1a}	実施例番号	R ^{1d}	R ^{1c}	R ^{1b}	R ^{1a}
2	Me	Me	MeO(CH ₂) ₃	Cl	15	Me	Et	MeO(CH ₂) ₃	CN
3	Me	Me	MeO(CH ₂) ₃	CN	16	(R)-Me	H	MeO(CH ₂) ₃	Cl
4	Me	Me	MeO(CH ₂) ₃	Me	17	(R)-Me	H	MeO(CH ₂) ₃	Br
5	Me	Me	MeO(CH ₂) ₃	Et	18	(R)-Me	H	MeO(CH ₂) ₃	Me
6	Me	Me	MeO(CH ₂) ₃	<i>n</i> -Pr	19	(R)-Me	H	MeO(CH ₂) ₄	Cl
7	Me	Me	MeO(CH ₂) ₄	Cl	20	(R)-Me	H	MeO(CH ₂) ₄	Br
8	Me	Me	MeO(CH ₂) ₄	Me	21	(R)-Me	H	MeO(CH ₂) ₄	Me
9	Me	Me	EtO(CH ₂) ₃	Cl	22	(R)-Me	H	MeOC(O)NH(CH ₂) ₂	Cl
10	Me	Me	MeOC(O)NH(CH ₂) ₂	Br	23	(R)-Me	H	MeOC(O)NH(CH ₂) ₂	Br
11	Me	Me	MeOC(O)NH(CH ₂) ₂	Cl	24	(R)-Me	H	MeOC(O)NH(CH ₂) ₂	Me
12	Me	Me	MeOC(O)NH(CH ₂) ₂	Me	25	Et	H	MeO(CH ₂) ₃	Cl
13	Me	Et	MeO(CH ₂) ₃	Cl	26	Me	EtOCH ₂	MeO(CH ₂) ₄	Cl
14	Me	Et	MeO(CH ₂) ₃	Br					

【 1 1 1 1 】

10

20

【表 2】

実施例	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)
2	δ 9.84 (br, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.18 (br, 1H), 4.01-3.87 (m, 3H), 3.75-3.68 (m, 1H), 3.49-3.35 (m, 4H), 3.31 (s, 3H), 2.95-2.88 (m, 2H), 2.06-2.01 (m, 2H), 1.89-1.81 (m, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.43-1.41 (m, 3H), 1.38-1.12 (m, 6H)
3	δ 9.83 (br, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.18 (brs, 1H), 4.01-3.89 (m, 3H), 3.70-3.67 (m, 1H), 3.49-3.39 (m, 4H), 3.31 (s, 3H), 2.97-2.81 (m, 2H), 2.07-2.01 (m, 2H), 1.91-1.87 (m, 3H), 1.53-1.49 (m, 6H), 1.38-1.21 (m, 6H)
4	δ 9.89-9.77 (m, 2H), 6.79 (brs, 2H), 4.24-4.21 (m, 1H), 4.01-3.75 (m, 4H), 3.48-3.34 (m, 4H), 3.33-3.30 (m, 3H), 2.95-2.89 (m, 2H), 2.21-2.19 (m, 3H), 2.08-2.04 (m, 2H), 1.88-1.83 (m, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.41-1.39 (m, 3H), 1.32-1.22 (m, 3H), 1.19-1.14 (m, 3H)
5	δ 9.81 (br, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.22-4.19 (m, 1H), 3.99-3.78 (m, 4H), 3.42-3.36 (m, 4H), 3.33-3.30 (m, 3H), 2.93-2.89 (m, 2H), 2.56-2.47 (m, 2H), 2.02-1.87 (m, 5H), 1.56 (s, 3H), 1.42-1.40 (m, 3H), 1.31-1.15 (m, 9H)
6	δ 9.92-9.78 (m, 2H), 6.85-6.83 (m, 1H), 6.79-6.76 (m, 1H), 4.24-4.19 (m, 1H), 4.00-3.80 (m, 4H), 3.49-3.36 (m, 4H), 3.33-3.30 (m, 3H), 2.95-2.89 (m, 2H), 2.51-2.43 (m, 2H), 2.05-2.01 (m, 2H), 1.91-1.86 (m, 3H), 1.69-1.64 (m, 2H), 1.56 (s, 3H), 1.42-1.40 (m, 3H), 1.27-1.25 (m, 3H), 1.19-1.15 (m, 3H), 0.94 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H)
7	δ 9.83 (br, 2H), 6.99-6.98 (m, 1H), 6.83-6.73 (m, 1H), 4.21-4.14 (m, 1H), 4.01-3.69 (m, 4H), 3.49-3.37 (m, 4H), 3.30 (s, 3H), 2.96-2.83 (m, 2H), 2.13-1.61 (m, 7H), 1.55 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.39-1.11 (m, 6H)
8	δ 9.87-9.85 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.70-6.62 (m, 1H), 4.24-4.20 (m, 1H), 3.99-3.95 (m, 1H), 3.86-3.75 (m, 3H), 3.48-3.32 (m, 4H), 3.29 (s, 3H), 2.93-2.88 (m, 2H), 2.20-2.18 (m, 3H), 2.12-1.59 (m, 7H), 1.54 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.30-1.13 (m, 6H)
9	δ 9.84-9.48 (m, 2H), 7.01 (s, 1H), 6.78-6.68 (m, 1H), 4.18-4.14 (m, 1H), 4.00-3.85 (m, 3H), 3.74-3.70 (m, 1H), 3.49-3.38 (m, 6H), 2.95-2.84 (m, 2H), 2.15-2.04 (m, 2H), 1.89-1.82 (m, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.43-1.41 (m, 3H), 1.35-0.86 (m, 9H)
10	δ 9.75 (br, 2H), 7.21-7.13 (m, 2H), 5.75 (brs, 0.5H), 5.04 (brs, 0.5H), 4.16-4.09 (m, 2H), 3.91-3.86 (m, 2H), 3.75-3.70 (m, 2H), 3.63-3.59 (m, 3H), 3.48-3.37 (m, 3H), 2.93-2.76 (m, 2H), 2.09-1.92 (m, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.38-1.15 (m, 6H)
11	δ 9.87 (br, 2H), 7.26-7.21 (m, 1H), 6.99-6.97 (m, 1H), 5.67 (brs, 0.5H), 4.99 (brs, 0.5H), 4.15-4.11 (m, 2H), 3.96-3.88 (m, 2H), 3.72-3.66 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.48-3.38 (m, 3H), 2.94-2.79 (m, 2H), 2.09-1.90 (m, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.37-1.30 (m, 3H), 1.24-1.15 (m, 3H)
12	δ 9.85 (br, 2H), 7.07-7.03 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.69 (brs, 0.5H), 5.04 (brs, 0.5H), 4.19-3.70 (m, 6H), 3.62-3.60 (m, 3H), 3.48-3.39 (m, 3H), 2.94-2.83 (m, 2H), 2.21-2.18 (m, 3H), 2.09-2.02 (m, 2H), 1.89-1.86 (m, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.36-1.30 (m, 3H), 1.20-1.16 (m, 3H)

【1112】

10

20

30

40

1 3	δ 9.86-9.76 (m, 2H), 7.00-6.98 (m, 1H), 6.90-6.87 (m, 1H), 4.20-4.16 (m, 1H), 3.99-3.85 (m, 3H), 3.78-3.69 (m, 1H), 3.49-3.36 (m, 4H), 3.32-3.30 (m, 3H), 2.95-2.84 (m, 2H), 2.16-1.78 (m, 7H), 1.52-1.39 (m, 3H), 1.37-1.12 (m, 6H), 1.01-0.89 (m, 3H)	
1 4	δ 9.95-9.68 (br, 2H), 7.15-7.12 (m, 1H), 6.98-6.86 (m, 1H), 4.28-4.11 (m, 1H), 4.10-3.61 (m, 4H), 3.59-3.35 (m, 4H), 3.32-3.28 (m, 3H), 3.03-2.83 (m, 2H), 2.26-1.61 (m, 7H), 1.54-1.41 (m, 3H), 1.40-1.11 (m, 6H), 1.05-0.87 (m, 3H)	
1 5	δ 9.83-9.68 (br, 2H), 7.25-7.12 (m, 1H), 6.98-6.90 (m, 1H), 4.18-4.04 (m, 1H), 4.02-3.77 (m, 3H), 3.70-3.58 (m, 1H), 3.47-3.25 (m, 4H), 3.23-3.17 (m, 3H), 2.92-2.72 (m, 2H), 2.15-1.72 (m, 7H), 1.70-1.60 (m, 3H), 1.53-1.15 (m, 6H), 0.97-0.83 (m, 3H)	10
1 6	δ 10.0-9.60 (br, 2H), 7.05-7.01 (m, 1H), 7.00-6.92 (m, 1H), 4.74-4.55 (m, 1H), 4.39-3.65 (m, 5H), 3.55-3.33 (m, 4H), 3.32-3.28 (m, 3H), 3.03-2.80 (m, 2H), 2.21-1.68 (m, 5H), 1.63-1.50 (m, 3H), 1.40-1.12 (m, 6H)	
1 7	δ 9.95-9.60 (br, 2H), 7.13-7.11 (m, 1H), 6.89-6.83 (m, 1H), 4.68-4.48 (m, 1H), 4.18-3.52 (m, 5H), 3.45-3.28 (m, 4H), 3.26-3.23 (m, 3H), 2.95-2.75 (m, 2H), 2.15-1.71 (m, 5H), 1.55-1.40 (m, 3H), 1.38-1.02 (m, 6H)	
1 8	δ 9.99-9.68 (br, 2H), 6.87-6.81 (m, 2H), 4.72-4.50 (m, 1H), 4.30-3.71 (m, 5H), 3.53-3.33 (m, 4H), 3.33-3.27 (m, 3H), 3.01-2.86 (m, 2H), 2.29-2.18 (m, 3H), 2.17-1.68 (m, 5H), 1.63-1.47 (m, 3H), 1.40-1.11 (m, 6H). MS (ESI+) 418 ($M^+ + 1$, 100%).	20
1 9	δ 10.1-9.77 (br, 2H), 7.25-7.16 (m, 1H), 7.05-7.03 (m, 1H), 4.73-4.56 (m, 1H), 4.30-3.63 (m, 5H), 3.54-3.36 (m, 4H), 3.35-3.28 (m, 3H), 3.02-2.80 (m, 2H), 2.22-1.80 (m, 3H), 1.75-1.50 (m, 7H), 1.41-1.08 (m, 6H)	
2 0	δ 10.2-9.65 (br, 2H), 7.22-7.18 (m, 1H), 7.05-6.86 (m, 1H), 4.72-4.55 (m, 1H), 4.31-3.60 (m, 5H), 3.55-3.38 (m, 4H), 3.33-3.28 (m, 3H), 3.04-2.73 (m, 2H), 2.23-1.50 (m, 10H), 1.49-1.10 (m, 6H)	30
2 1	δ 9.88-9.66 (br, 2H), 6.93-6.84 (m, 1H), 6.76-6.74 (m, 1H), 4.62-4.43 (m, 1H), 4.22-3.64 (m, 5H), 3.45-3.27 (m, 4H), 3.25-3.18 (m, 3H), 2.95-2.81 (m, 2H), 2.17-2.11 (m, 3H), 2.10-1.72 (m, 3H), 1.70-1.35 (m, 7H), 1.28-1.02 (m, 6H)	
2 2	δ 9.95-9.58 (br, 2H), 7.26-7.17 (m, 1H), 7.04-7.01 (m, 1H), 5.83 (brs, 0.5H), 5.06 (brs, 0.5H), 4.75-4.57 (m, 1H), 4.27-4.10 (m, 2H), 4.08-3.82 (m, 2H), 3.80-3.65 (m, 2H), 3.65-3.50 (m, 3H), 3.49-3.28 (m, 3H), 3.05-2.80 (m, 2H), 2.18-1.85 (m, 3H), 1.65-1.46 (m, 3H), 1.43-1.11 (m, 6H)	
2 3	δ 9.90-9.61 (br, 2H), 7.33-7.18 (m, 2H), 5.35 (brs, 0.5H), 5.04 (brs, 0.5H), 4.75-4.55 (m, 1H), 4.23-4.03 (m, 2H), 4.02-3.83 (m, 2H), 3.78-3.33 (m, 8H), 3.02-2.72 (m, 2H), 2.08-1.88 (m, 3H), 1.63-1.52 (m, 3H), 1.47-1.13 (m, 6H)	40

【 1 1 1 3 】

2 4	δ 9.95-9.65 (br, 2H), 7.20-7.05 (m, 1H), 6.83-6.80 (m, 1H), 5.70 (brs, 0.5H), 5.01 (brs, 0.5H), 4.71-4.53 (m, 1H), 4.32-3.71 (m, 6H), 3.70-3.51 (m, 3H), 3.50-3.28 (m, 3H), 2.98-2.75 (m, 2H), 2.28-2.12 (m, 3H), 2.10-1.88 (m, 3H), 1.64-1.45 (m, 3H), 1.43-1.10 (m, 6H)
2 5	δ 9.95-9.70 (br, 2H), 7.05-7.02 (m, 1H), 6.98-6.90 (m, 1H), 4.58-4.43 (m, 1H), 4.28-3.65 (m, 5H), 3.53-3.34 (m, 4H), 3.32-3.30 (m, 3H), 3.03-2.71 (m, 2H), 2.23-1.73 (m, 7H), 1.42-1.12 (m, 6H), 1.11-1.03 (m, 3H)
2 6	δ 9.95-9.70 (br, 2H), 7.03-6.98 (m, 1H), 6.87-6.67 (m, 1H), 4.30-3.43 (m, 10H), 3.42-3.33 (m, 3H), 3.32-3.25 (m, 3H), 3.07-2.80 (m, 2H), 2.28-1.61 (m, 7H), 1.55-1.38 (m, 3H), 1.37-1.12 (m, 6H), 1.11-1.03 (m, 3H)

10

【1114】

対応する参考例および実施例1記載の方法に準じ、実施例27～201の化合物を合成した。続いて、実施例30、36、37、49、64、65、77、78、135の化合物は、対応する化合物を用いて、実施例64、65の方法に準じて取得した。

【1115】

実施例64

(2R)-N-イソプロピル-4-(4-メトキシブチル)-2-(メトキシメチル)-2,7-ジメチル-3-オキソ-N-[(3R)-ピペリジン-3-イル]-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-カルボキシアミド 塩酸塩

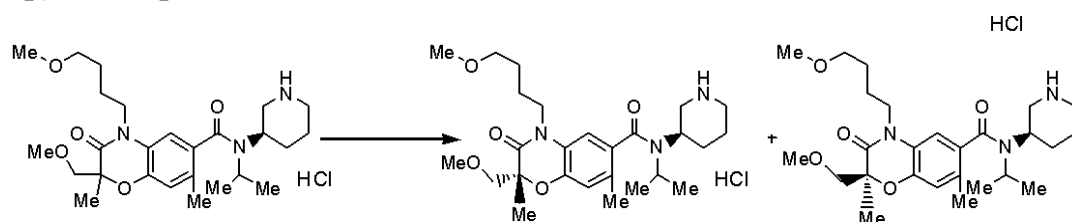
20

【1116】

実施例65

(2S)-N-イソプロピル-4-(4-メトキシブチル)-2-(メトキシメチル)-2,7-ジメチル-3-オキソ-N-[(3R)-ピペリジン-3-イル]-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-カルボキシアミド 塩酸塩

【化848】



30

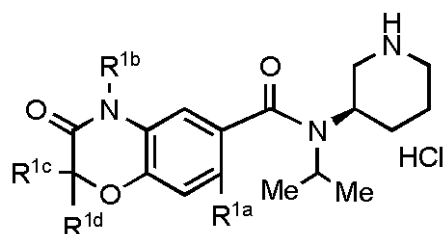
実施例58の化合物をSUMIPAX ODS A-212 (アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸水溶液=42/58)もしくは、Daicel chiralpak AD-H (ヘキサン/0.3%ジエチルアミン(2-プロパノール溶液)=80/20)を用いてHPLC分取し、(2R)-N-イソプロピル-4-(4-メトキシブチル)-2-(メトキシメチル)-2,7-ジメチル-3-オキソ-N-[(3R)-ピペリジン-3-イル]-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-カルボキシアミドおよび(2S)-N-イソプロピル-4-(4-メトキシブチル)-2-(メトキシメチル)-2,7-ジメチル-3-オキソ-N-[(3R)-ピペリジン-3-イル]-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-カルボキシアミドを得た。それぞれに4M塩酸-ジオキサン溶液を加えて減圧濃縮することで表題の化合物を取得した。

40

【1117】

対応する参考例および実施例1記載の方法に準じ、実施例27～48の化合物を合成した。

【表 3】



実施例	R ^{1d}	R ^{1c}	R ^{1b}	R ^{1a}
27	Me ₂ NC(O)	Me	MeO(CH ₂) ₄	Cl
28		Me	MeO(CH ₂) ₄	Cl
29		Me	MeO(CH ₂) ₄	Cl
30		Me	MeOC(O)NH(CH ₂) ₂	Cl
31	MeOCH ₂	Me	MeO(CH ₂) ₄	Cl
32	Me	Me	MeO(CH ₂) ₃	CF ₃
33	Me	Me	MeO(CH ₂) ₄	CF ₃
34	Me	Me	MeOC(O)NH(CH ₂) ₂	CF ₃
35	Me	Me	MeO(CH ₂) ₄	Br
36		Me	MeOC(O)NH(CH ₂) ₂	Br
37		Me	MeOC(O)NH(CH ₂) ₂	Me
38	Me	Me	MeO(CH ₂) ₄	OMe
39	Me	Me	NC(CH ₂) ₄	Me
40	Me	Me	Me ₂ NC(O)O(CH ₂) ₂	Me
41	MeCH ₂ OCH ₂	Me	MeO(CH ₂) ₄	Br
42	MeCH ₂ OCH ₂	Me	MeO(CH ₂) ₄	Me
43			MeO(CH ₂) ₄	Cl
44	Me	Me	CH ₃ C(O)NH(CH ₂) ₂	Me
45	Me	Me	CH ₃ S(O) ₂ NH(CH ₂) ₂	Me
46	Me	Me		Me
47			MeO(CH ₂) ₄	Br
48			MeO(CH ₂) ₄	Me

【表 4】

実施例	¹ H NMR (300 or 400 MHz, solvent)/MS (ESI+)
2 7	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.10-8.71 (br, 2H), 7.41-7.13 (m, 2H), 4.13-3.99 (m, 1H), 3.95-3.73 (m, 2H), 3.72-2.93 (m, 10H), 2.95-2.49 (m, 7H), 1.95-1.64 (m, 3H), 1.62-1.31 (m, 7H), 1.25-1.15 (m, 6H)
2 8	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.21-8.91 (br, 2H), 7.48-7.13 (m, 2H), 4.11-3.98 (m, 1H), 3.95-3.73 (m, 2H), 3.72-3.22 (m, 13H), 3.20-3.05 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.84-2.51 (m, 2H), 2.04-1.73 (m, 3H), 1.61-1.30 (m, 7H), 1.24-1.03 (m, 6H)
2 9	(400 MHz, CDCl ₃) δ 9.87-9.23 (br, 2H), 7.08-6.65 (m, 2H), 4.23-2.48 (m, 20H), 2.31-1.38 (m, 18H), 1.37-0.97 (m, 6H)
3 0	RT 3.739 min (Shim-pack XR-ODS, 0.1%トリフルオロ酢酸 in 水/アセトニトリル, アセトニトリル30-90% 5.7min, 1.0ml/min). MS (ESI+) 579 (M ⁺ +1, 100%).
3 1	(400 MHz, CDCl ₃) δ 9.98-9.45 (br, 2H), 6.96-6.92 (m, 1H), 6.82-6.57 (m, 1H), 4.21-3.99 (m, 1H), 3.98-3.71 (m, 4H), 3.70-3.42 (m, 4H), 3.33 (s, 3H), 3.35-3.25 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.95-2.68 (m, 2H), 2.20-1.88 (m, 3H), 1.87-1.46 (m, 7H), 1.39-0.98 (m, 6H)
3 2	RT 3.548 min (Shim-pack XR-ODS, 0.1%トリフルオロ酢酸 in 水/アセトニトリル, アセトニトリル30-90% 5.7min, 1.0ml/min). MS (ESI+) 486 (M ⁺ +1, 100%).
3 3	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.18-9.72 (m, 2H), 7.08-7.26 (m, 2H), 2.50-4.22 (m, 17H), 1.28-1.97 (m, 10H), 0.97-1.22 (m, 6H)
3 4	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.78-9.50 (m, 2H), 7.50 (brs, 1H), 7.24-7.42 (m, 2H), 2.96-3.98 (m, 12H), 2.52-2.85 (m, 2H), 1.60-1.96 (m, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 0.98-1.19 (m, 6H)
3 5	RT 3.487 min (Shim-pack XR-ODS, 0.1%トリフルオロ酢酸 in 水/アセトニトリル, アセトニトリル30-90% 5.7min, 1.0ml/min). MS (ESI+) 510 (M ⁺ +1, 100%).
3 6	RT 3.894 min (Shim-pack XR-ODS, 0.1%トリフルオロ酢酸 in 水/アセトニトリル, アセトニトリル30-90% 5.7min, 1.0ml/min). MS (ESI+) 623 (M ⁺ +1, 100%).
3 7	RT 3.702 min (Shim-pack XR-ODS, 0.1%トリフルオロ酢酸 in 水/アセトニトリル, アセトニトリル30-90% 5.7min, 1.0ml/min). MS (ESI+) 559 (M ⁺ +1, 100%).
3 8	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.39 (m, 1H), 7.00-6.89 (m, 1H), 6.78-6.75 (m, 1H), 3.95-3.60 (m, 7H), 3.38-3.02 (m, 8H), 2.73-2.51 (m, 3H), 1.91-1.65 (m, 3H), 1.49-1.37 (m, 10H), 1.16-1.01 (m, 5H)
3 9	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.04 (m, 1H), 7.06-6.97 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 4.05-3.60 (m, 5H), 3.33-3.18 (m, 4H), 2.13 (s, 3H), 1.91-1.73 (m, 3H), 1.56-0.84 (m, 18H)
4 0	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.23 (m, 1H), 7.10-7.03 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 3.84-3.59 (m, 2H), 3.34-3.05 (m, 2H), 2.75-2.70 (m, 6H), 2.51-2.50 (m, 6H), 2.13 (s, 3H), 1.91-1.76 (m, 3H), 1.44-1.25 (m, 9H), 1.15-1.05 (m, 4H)

10

20

30

40

4 1	(400 MHz, CDCl ₃) δ 9.95-9.36 (br, 2H), 6.77-6.75 (m, 1H), 6.64-6.50 (m, 1H), 4.32-4.04 (m, 1H), 4.01-3.61 (m, 6H), 3.59-3.15 (m, 6H), 3.22 (s, 3H), 2.97-2.65 (m, 2H), 2.18-1.48 (m, 10H), 1.39-0.90 (m, 9H)
4 2	(400 MHz, CDCl ₃) δ 9.89-9.67 (br, 2H), 6.98-6.67 (m, 2H), 4.28-3.29 (m, 13H), 3.29-3.21 (m, 3H), 3.08-2.79 (m, 2H), 2.28-1.61 (m, 10H), 1.57-1.38 (m, 3H), 1.39-1.11 (m, 6H), 1.10-1.03 (m, 3H)
4 3	RT 2.823min (Shim-pack XR-ODS, 0.1%トリフルオロ酢酸 in 水/アセトニトリル, アセトニトリル30-90% 5.7min, 1.0ml/min). MS (ESI+) 508 (M ⁺ +1, 100%).
4 4	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.46-9.31 (m, 1H), 7.17-7.09 (m, 1H), 6.88 (m, 1H), 4.07-3.58 (m, 5H), 3.30-3.20 (m, 3H), 2.77-2.68 (m, 2H), 2.51-2.50 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.91-1.77 (m, 6H), 1.49-1.36 (m, 6H), 1.23-1.03 (m, 5H)
4 5	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.35 (m, 1H), 7.05-6.96 (m, 1H), 6.87 (m, 1H), 3.93-3.50 (m, 4H), 3.35-3.09 (m, 5H), 2.95-2.78 (m, 3H), 2.49-2.48 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.90-1.73 (m, 3H), 1.44-1.39 (m, 6H), 1.17-1.01 (m, 6H)
4 6	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.94-8.79 (m, 1H), 6.81-6.69 (m, 1H), 6.37 (m, 1H), 3.35-3.00 (m, 4H), 2.85-2.63 (m, 6H), 2.31-2.23 (m, 3H), 2.65 (s, 3H), 1.45-1.24 (m, 3H), 1.01-0.85 (m, 6H), 0.73-0.54 (m, 5H), 0.32-0.25 (m, 4H)
4 7	RT 2.995 min (Shim-pack XR-ODS, 0.1%トリフルオロ酢酸 in 水/アセトニトリル, アセトニトリル30-90% 5.7min, 1.0ml/min). MS (ESI+) 552 (M ⁺ +1, 100%).
4 8	RT 2.730 min (Shim-pack XR-ODS, 0.1%トリフルオロ酢酸 in 水/アセトニトリル, アセトニトリル30-90% 5.7min, 1.0ml/min). MS (ESI+) 488 (M ⁺ +1, 100%).

10

20

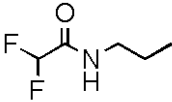
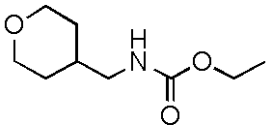
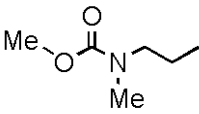
【1120】

対応する参考例および実施例1記載の方法に準じ、実施例49～71の化合物を合成した。

【表 5】

実施例	R ^{1d}	R ^{1c}	R ^{1b}	R ^{1a}
49		Me	MeO(CH ₂) ₄	Me
50	Me	Me	CH ₃ CH ₂ C(O)NH(CH ₂) ₂	Me
51	Me	Me	CH ₃ (CH ₂) ₅	Me
52	Me	Me		Me
53	Me	Me		Me
54	Me	Me	CH ₃ CH ₂ C(O)NH(CH ₂) ₂	Cl
55	Me	Me		Cl
56	Me	Me		Cl
57		Me	CH ₃ OC(O)NH(CH ₂) ₂	Me
58	MeOCH ₂	Me	MeO(CH ₂) ₄	Me
59	CH ₃ CH ₂ NHC(O)OCH ₂	Me	MeO(CH ₂) ₄	Me
60		Me	MeO(CH ₂) ₄	Me

【 1 1 2 1 】

61	Me	Me		CF ₃	
62		Me	MeO(CH ₂) ₄	Me	
63	Me	Me		CF ₃	10
64	MeO 	Me 	MeO(CH ₂) ₄	Me	
65	MeO 	Me 	MeO(CH ₂) ₄	Me	
66	H	Me 	MeO(CH ₂) ₄	CF ₃	
67	Me	Me	CH ₃ CH ₂ C(O)(CH ₂) ₃	Me	20
68	Me	Me	MeO(CH ₂) ₄	CF ₃	
69	MeOCH ₂	Me	MeO(CH ₂) ₃	CF ₃	
70	Me	Me	HO(CH ₂) ₄	Me	
71	Et	Me	MeOC(O)NH(CH ₂) ₂	CF ₃	
【 1 1 2 2 】					30

【表 6】

実施例	¹ H NMR (300 or 400 MHz, solvent)/MS (ESI+)
4 9	RT 20.425 min (CHIRALPAK AD-H, ヘキサノール/0.1%ジエチルアミン in 2-プロパノール= 80/20, 1.00ml/min) MS (ESI+) 490 (M ⁺ +1, 100%).
5 0	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.00-8.61 (m, 1H), 7.37-7.31 (m, 2H), 3.95-3.86 (m, 2H), 3.62-3.17 (m, 7H), 1.91-1.63 (m, 3H), 1.63-1.42 (m, 8H), 1.23-1.03 (m, 7H)
5 1	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.00-8.61 (m, 1H), 7.37-7.31 (m, 2H), 3.95-3.86 (m, 2H), 3.62-3.17 (m, 7H), 1.91-1.63 (m, 3H), 1.63-1.42 (m, 8H), 1.23-1.03 (m, 7H)
5 2	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.00-8.61 (m, 1H), 7.37-7.31 (m, 2H), 3.95-3.86 (m, 2H), 3.62-3.17 (m, 7H), 1.91-1.63 (m, 3H), 1.63-1.42 (m, 8H), 1.23-1.03 (m, 7H)
5 3	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.00-8.61 (m, 1H), 7.37-7.31 (m, 2H), 3.95-3.86 (m, 2H), 3.62-3.17 (m, 7H), 1.91-1.63 (m, 3H), 1.63-1.42 (m, 8H), 1.23-1.03 (m, 7H)
5 4	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.00-8.61 (m, 1H), 7.37-7.31 (m, 2H), 3.95-3.86 (m, 2H), 3.62-3.17 (m, 7H), 1.91-1.63 (m, 3H), 1.63-1.42 (m, 8H), 1.23-1.03 (m, 7H)
5 5	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.00-8.61 (m, 1H), 7.37-7.31 (m, 2H), 3.95-3.86 (m, 2H), 3.62-3.17 (m, 7H), 1.91-1.63 (m, 3H), 1.63-1.42 (m, 8H), 1.23-1.03 (m, 7H)
5 6	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.00-8.61 (m, 1H), 7.37-7.31 (m, 2H), 3.95-3.86 (m, 2H), 3.62-3.17 (m, 7H), 1.91-1.63 (m, 3H), 1.63-1.42 (m, 8H), 1.23-1.03 (m, 7H)
5 7	(400 MHz, CDCl ₃) δ 9.83-9.38 (br, 2H), 7.12-6.73 (m, 2H), 5.61 (brs, 0.5H), 4.99 (brs, 0.5H), 4.11-3.68 (m, 6H), 3.63-3.52 (m, 4H), 3.48-3.25 (m, 3H), 2.93-2.75 (m, 2H), 2.21-1.89 (m, 10H), 1.40-1.05 (m, 9H)
5 8	(400 MHz, CDCl ₃) δ 9.95-9.60 (br, 2H), 6.97-6.81 (m, 2H), 4.15-3.72 (m, 6H), 3.54-3.41 (m, 2H), 3.37-3.28 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 2.92-2.77 (m, 2H), 2.10-1.89 (m, 2H), 1.77-1.51 (m, 6H), 1.41-1.29 (m, 6H), 1.25-1.01 (m, 6H)
5 9	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.45-9.09 (br, 2H), 7.15-7.05 (m, 1H), 7.03-6.87 (m, 2H), 4.39-4.10 (m, 2H), 4.07-3.95 (m, 1H), 3.89-3.68 (m, 2H), 3.66-3.45 (m, 3H), 3.40-3.08 (m, 8H), 2.98-2.88 (m, 2H), 2.80-2.58 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.97-1.67 (m, 4H), 1.61-1.23 (m, 4H), 1.19-0.98 (m, 9H)
6 0	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.29-8.99 (br, 2H), 7.07-6.85 (m, 2H), 4.38-4.15 (m, 2H), 4.11-3.68 (m, 3H), 3.66-3.52 (m, 3H), 3.28-2.95 (m, 7H), 2.75-2.55 (m, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.95-1.57 (m, 7H), 1.52-1.32 (m, 9H), 1.29-1.03 (m, 6H)
6 1	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.00-8.61 (m, 1H), 7.37-7.31 (m, 2H), 3.95-3.86 (m, 2H), 3.62-3.17 (m, 7H), 1.91-1.63 (m, 3H), 1.63-1.42 (m, 8H), 1.23-1.03 (m, 7H)

10

20

30

40

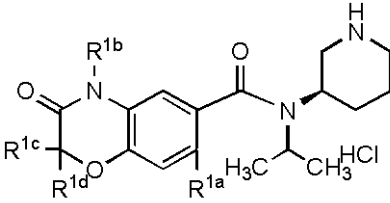
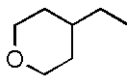
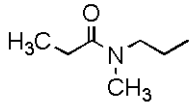
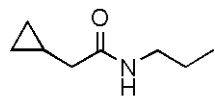
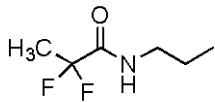
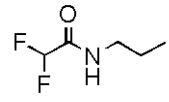
【 1 1 2 3 】

6 2	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.45-9.10 (br, 2H), 7.28-7.12 (m, 1H), 7.08-6.79 (m, 2H), 4.40-4.16 (m, 2H), 4.08-3.98 (m, 1H), 3.88-3.51 (m, 7H), 3.23 (s, 3H), 3.18-3.10 (m, 5H), 2.85-2.58 (m, 4H), 2.13 (s, 3H), 1.90-1.63 (m, 3H), 1.63-1.21 (m, 12H), 1.20-1.01 (m, 6H)	
6 3	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.12-9.01 (m, 1H), 7.45-7.36 (m, 2H), 3.98-3.74 (m, 2H), 3.65-3.10 (m, 10H), 2.79-2.54 (m, 2H), 1.95-1.80 (m, 2H), 1.51-1.38 (m, 4H), 1.19-1.05 (m, 6H), 0.92-0.84 (m, 3H)	
6 4	RT 9.395 min (CHIRALPAK AD-H, ヘキサソ/0.3%ジエチルアミン in 2-プロパノール= 80/20, 1.00ml/min). MS (ESI+) 476 (M ⁺ +1, 100%).	10
6 5	RT 15.558 min (CHIRALPAK AD-H, ヘキサソ/0.3%ジエチルアミン in 2-プロパノール= 80/20, 1.00ml/min). MS (ESI+) 476 (M ⁺ +1, 100%).	
6 6	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.46-9.31 (m, 1H), 7.17-7.09 (m, 1H), 6.88 (m, 1H), 4.07-3.58 (m, 5H), 3.30-3.20 (m, 3H), 2.77-2.68 (m, 2H), 2.51-2.50 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.91-1.77 (m, 6H), 1.49-1.36 (m, 6H), 1.23-1.03 (m, 5H)	
6 6	RT 3.499 min (Shim-pack XR-ODS, 0.1%トリフルオロ酢酸 in 水/アセトニトリル, アセトニトリル30-90% 5.7min, 1.0ml/min). MS (ESI+) 486 (M ⁺ +1, 100%).	20
6 7	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.00-8.78 (m, 1H), 6.73-6.64 (m, 2H), 4.31-3.44 (m, 8H), 2.99-2.80 (m, 3H), 2.49-2.37 (m, 2H), 2.18-2.10 (m, 2H), 2.04-1.81 (m, 7H), 1.48-0.84 (m, 14H)	
6 8	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.92-9.53 (br, 2H), 7.13-6.55 (m, 2H), 4.18-3.65 (m, 5H), 3.64-3.50 (m, 2H), 3.45-3.12 (m, 10H), 2.95-2.62 (m, 2H), 2.15-1.45 (m, 10H), 1.35-1.03 (m, 6H).	
6 9	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.70-9.23 (br, 2H), 7.32-7.08 (m, 2H), 4.21-3.86 (m, 2H), 3.85-3.62 (m, 3H), 3.60-3.42 (m, 2H), 3.40-3.23 (m, 4H), 3.21-3.05 (m, 6H), 2.83-2.47 (m, 2H), 1.93-1.57 (m, 4H), 1.52-1.38 (m, 4H), 1.28-0.98 (m, 6H)	30
7 0	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.25-9.12 (m, 1H), 6.93-6.89 (m, 2H), 4.08-4.02 (m, 1H), 3.83-3.77 (m, 2H), 3.68-3.57 (m, 4H), 2.76-2.64 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.88-1.70 (m, 3H), 1.49-1.24 (m, 10H), 1.13-1.02 (m, 8H)	
7 1	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.09-8.94 (m, 1H), 7.40-7.33 (m, 2H), 3.98-3.74 (m, 2H), 3.60-3.04 (m, 7H), 2.79-2.58 (m, 2H), 1.99-1.60 (m, 5H), 1.49-1.36 (m, 4H), 1.17-1.01 (m, 6H), 0.92-0.84 (m, 3H)	

【 1 1 2 4 】

対応する参考例および実施例 1 記載の方法に準じ、実施例 7 2 ~ 8 9 の化合物を合成した。

【表 7】

						
実施例	R ^{1d}	R ^{1c}	R ^{1b}	R ^{1a}		
72	Me	Me	CH ₃ CH ₂ C(O)NH(CH ₂) ₂	CF ₃	10	
73			MeO(CH ₂) ₄	CF ₃		
74			CH ₃ OC(O)NH(CH ₂) ₂	CF ₃		
75	Me	Me	CH ₃ CH ₂ C(S)NH(CH ₂) ₂	CF ₃		
76	Me	Me		Me	20	
77	Me [✓]	Me-O [✓]	MeO(CH ₂) ₄	CF ₃		
78	Me [✓]	Me-O [✓]	MeO(CH ₂) ₄	CF ₃		
79	Me	Me	MeO(CH ₂) ₄	Et		
80	Me	Me	CH ₃ OC(O)NH(CH ₂) ₂	Et	30	
81	Me	Me		Me		
82	Me	Me	CH ₃ NHC(O)(CH ₂) ₃	Me		
83	Me	Me	CH ₃ CH ₂ NHC(O)(CH ₂) ₃	Me		
84	Me	Me	CH ₃ (CH ₂) ₂ NHC(O)(CH ₂) ₂	Me	40	
85	Me	Me		Me		
86	Me	Me		Me		
87	Me	Me	CH ₃ CH ₂ C(O)NH(CH ₂) ₂	Et		
88	Me	Me		Et		
89	Me	Me	MeO(CH ₂) ₄	CHF ₂		

【 1 1 2 5 】

【表 8】

実施例	¹ H NMR (300 or 400 MHz, solvent)/MS (ESI+)
7 2	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.18-9.05 (m, 1H), 7.35-7.30 (m, 2H), 4.02-3.23 (m, 8H), 3.03-2.38 (m, 3H), 2.21-1.68 (m, 3H), 1.53-1.34 (m, 8H), 1.18-0.85 (m, 9H)
7 3	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.28 (s, 0.5H), 7.28 (s, 0.5H), 7.21 (s, 0.5H), 7.13 (s, 0.5H), 4.21-3.98 (m, 2H), 4.00-3.89 (m, 1H), 3.83-3.68 (m, 1H), 3.64-3.54 (m, 1H), 3.45-3.36 (m, 1H), 3.41 (t, J = 6.1Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.13-2.91 (m, 1H), 2.90-2.66 (m, 1H), 2.15-2.04 (m, 1H), 2.05-1.94 (m, 2H), 1.94-1.77 (m, 2H), 1.75-1.64 (m, 2H), 1.67-1.56 (m, 2H), 1.41-1.37 (m, 2H), 1.31-1.26 (m, 2H), 1.26-1.21 (m, 3H), 1.21-1.16 (m, 3H)
7 4	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.68 (s, 0.5H), 7.60 (s, 0.5H), 7.27 (s, 0.5H), 7.26 (s, 0.5H), 4.14-3.93 (m, 3H), 3.83-3.69 (m, 1H), 3.68-3.55 (m, 2H), 3.63 (s, 1.5H), 3.60 (s, 1.5H), 3.43-3.35 (m, 1H), 3.36-3.27 (m, 1H), 3.13-2.92 (m, 1H), 2.90-2.71 (m, 1H), 2.19-2.05 (m, 2H), 1.95-1.77 (m, 2H), 1.44-1.38 (m, 2H), 1.33-1.22 (m, 5H), 1.22-1.15 (m, 3H)
7 5	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.33-10.25 (m, 1H), 9.03-8.83 (m, 1H), 7.58-7.54 (m, 1H), 7.35-7.34 (m, 1H), 4.11-4.06 (m, 2H), 3.83-3.57 (m, 4H), 3.43-2.53 (m, 5H), 1.90-1.56 (m, 3H), 1.50-1.36 (m, 7H), 1.19-1.01 (m, 10H)
7 6	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.01-8.82 (m, 1H), 7.10-7.01 (m, 1H), 6.92-6.87 (m, 1H), 4.00-3.58 (m, 6H), 3.41-3.10 (m, 6H), 2.13 (s, 3H), 1.89-1.71 (m, 3H), 1.55-1.03 (m, 18H)
7 7	RT 9.275 min (CHIRALPAK AD-H, ヘキサン/0.5%ジエチルアミン in エタノール = 90/10, 1.00ml/min) MS (ESI+) 530 (M ⁺ +1, 100%)
7 8	RT 21.608 min (CHIRALPAK AD-H, ヘキサン/0.5%ジエチルアミン in エタノール = 90/10, 1.00ml/min) MS (ESI+) 530 (M ⁺ +1, 100%)
7 9	RT 3.414 min (Shim-pack XR-ODS, 0.1%トリフルオロ酢酸 in 水/アセトニトリル, アセトニトリル30-90% 5.7min, 1.0ml/min). MS (ESI+) 460 (M ⁺ +1, 100%).
8 0	RT 3.038 min (Shim-pack XR-ODS, 0.1%トリフルオロ酢酸 in 水/アセトニトリル, アセトニトリル30-90% 5.7min, 1.0ml/min). MS (ESI+) 475 (M ⁺ +1, 100%).
8 1	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.16-9.07 (m, 1H), 7.20-7.12 (m, 1H), 6.90-6.85 (m, 1H), 3.94-3.83 (m, 2H), 2.97-2.65 (m, 4H), 2.23-1.97 (m, 5H), 1.90-1.74 (m, 6H), 1.43-1.33 (m, 7H), 1.16-0.95 (m, 6H), 0.91-0.80 (m, 3H)
8 2	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.04-8.98 (m, 1H), 7.19-7.12 (m, 1H), 6.90-6.87 (m, 1H), 3.89-3.82 (m, 2H), 3.63-3.57 (m, 2H), 3.43-3.02 (m, 3H), 2.76-2.65 (m, 1H), 2.56-2.48 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.90-1.70 (m, 5H), 1.43-1.34 (m, 8H), 1.14-1.01 (m, 8H)

10

20

30

40

【 1 1 2 6 】

8 3	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.41-9.03 (m, 1H), 7.19-7.14 (m, 1H), 6.90-6.87 (m, 1H), 3.89-3.82 (m, 2H), 3.61-3.52 (m, 3H), 3.41-3.26 (m, 2H), 3.06-3.02 (m, 3H), 2.81-2.69 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.90-1.70 (m, 6H), 1.43-1.24 (m, 8H), 1.15-0.96 (m, 8H)
8 4	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.20-9.11 (m, 1H), 7.24-7.19 (m, 1H), 6.91-6.86 (m, 1H), 3.84-3.80 (m, 3H), 3.63-3.57 (m, 3H), 3.37-3.19 (m, 2H), 2.94-2.72 (m, 1H), 2.21-2.12 (m, 3H), 2.02-1.97 (m, 1H), 1.90-1.73 (m, 3H), 1.55-1.34 (m, 10H), 1.15-0.98 (m, 6H), 0.88-0.79 (m, 4H)
8 5	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.19-9.13 (m, 1H), 7.19-7.12 (m, 1H), 6.79-6.77 (m, 1H), 3.95-3.49 (m, 10H), 3.16-2.19 (m, 2H), 2.19-1.99 (m, 4H), 1.92-1.79 (m, 3H), 1.67-1.26 (m, 6H), 1.09-0.93 (m, 4H), 0.84-0.80 (m, 1H), 0.39-0.29 (m, 3H), 0.11-0.03 (m, 3H)
8 6	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.15-9.09 (m, 1H), 7.14-7.04 (m, 1H), 6.89-6.83 (m, 1H), 3.95-3.84 (m, 2H), 3.63-3.57 (m, 2H), 3.35-3.09 (m, 2H), 2.76-2.67 (m, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.90-1.58 (m, 6H), 1.42-1.33 (m, 7H), 1.13-1.01 (m, 7H)
8 7	RT 2.998 min (Shim-pack XR-ODS, 0.1%トリフルオロ酢酸 in 水/アセトニトリル, アセトニトリル30-90% 5.7min, 1.0ml/min). MS (ESI+) 473 (M ⁺ +1, 100%).
8 8	RT 3.233 min (Shim-pack XR-ODS, 0.1%トリフルオロ酢酸 in 水/アセトニトリル, アセトニトリル30-90% 5.7min, 1.0ml/min). MS (ESI+) 495 (M ⁺ +1, 100%).
8 9	(400 MHz, CDCl ₃) δ 9.97-9.35 (br, 2H), 7.14 (s, 1H), 6.94-6.50 (m, 2H), 4.30-3.65 (m, 5H), 3.55-3.30 (m, 4H), 3.22 (s, 3H), 2.95-2.68 (m, 2H), 2.32-1.75 (m, 5H), 1.71-1.28 (m, 8H), 1.22-0.99 (m, 6H)

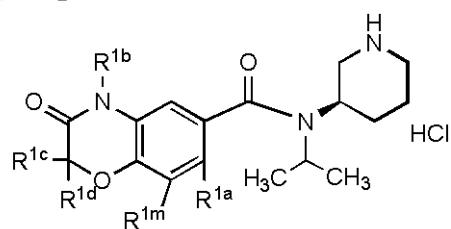
10

20

【 1 1 2 7 】

対応する参考例および実施例 1 記載の方法に準じ、実施例 90～100 の化合物を合成した。

【表 9】



実施例	R ^{1m}	R ^{1d}	R ^{1c}	R ^{1b}	R ^{1a}
90	F	Me	Me	MeO(CH ₂) ₄	CHF ₂
91	H	Me	Me		Me
92	H	Me	Me		Me
93	H	Me	Me		CF ₃
94	H	Me	H	MeO(CH ₂) ₄	Et
95	H			CH ₃ CH ₂ C(O)NH(CH ₂) ₂	CF ₃
96	H	Me	H	MeOC(O)NH(CH ₂) ₂	CF ₃
97	H	Me	H	MeO(CH ₂) ₄	Me
98	H	Me	Me		Me
99	H			CH ₃ CH ₂ C(O)NH(CH ₂) ₂	Me
100	H	Me	Me	CH ₃ C(O)NH(C H ₂) ₃	Me

10

20

30

【 1 1 2 8 】

【表 10】

実施例	¹ H NMR (300 or 400 MHz, solvent)/MS (ESI+)
90	(400 MHz, CDCl ₃) δ 9.95-9.38 (br, 2H), 6.89-6.47 (m, 2H), 4.24-3.45 (m, 6H), 3.33 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 2.95-2.61 (m, 2H), 2.19-1.75 (m, 5H), 1.68-1.38 (m, 8H), 1.32-0.94 (m, 6H)
91	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.54-8.45 (m, 1H), 6.64-6.49 (m, 2H), 3.64-2.78 (m, 6H), 1.90-1.86 (m, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.52-1.36 (m, 2H), 1.09-0.66 (m, 21H)
92	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.10-8.84 (m, 1H), 7.00-6.89 (m, 2H), 3.99-3.84 (m, 2H), 3.63-3.52 (m, 2H), 3.14-2.99 (m, 2H), 2.82-2.62 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.90-1.69 (m, 5H), 1.43-1.34 (m, 7H), 1.11-1.01 (m, 10H)
93	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.62-9.60 (m, 1H), 9.13-8.95 (m, 1H), 7.37-7.25 (m, 2H), 4.20-4.04 (m, 2H), 3.83-3.55 (m, 3H), 3.43-2.56 (m, 3H), 1.90-1.63 (m, 3H), 1.53-1.34 (m, 8H), 1.19-1.01 (m, 7H)
94	RT 3.233 min (Shim-pack XR-ODS, 0.1%トリフルオロ酢酸 in 水/アセトニトリル, アセトニトリル30-90% 5.7min, 1.0ml/min). MS (ESI+) 446 (M ⁺ +1, 100%).
95	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.63 (s, 0.5H), 7.50 (s, 0.5H), 7.26 (s, 1H), 4.18-3.93 (m, 3H), 3.84-3.69 (m, 1H), 3.64-3.52 (m, 1H), 3.51-3.32 (m, 3H), 3.02-2.91 (m, 1H), 2.91-2.69 (m, 1H), 2.22-2.05 (m, 4H), 1.94-1.76 (m, 2H), 1.43-1.37 (m, 2H), 1.32-1.23 (m, 5H), 1.22-1.14 (m, 3H), 1.14-1.03 (m, 3H)
96	RT 2.834 min (Shim-pack XR-ODS, 0.1%トリフルオロ酢酸 in 水/アセトニトリル, アセトニトリル30-90% 5.7min, 1.0ml/min). MS (ESI+) 461 (M ⁺ +1, 100%).
97	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.40-9.15 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.39-4.35 (m, 1H), 4.15-0.91 (m, 37H)
98	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.19-9.15 (m, 1H), 6.88-6.60 (m, 2H), 4.66-4.48 (m, 2H), 3.83-3.81 (m, 1H), 3.63-3.36 (m, 5H), 3.11-3.05 (m, 2H), 2.27-2.62 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.97-1.68 (m, 3H), 1.44-1.38 (m, 6H), 1.11-0.99 (m, 6H)
99	(400 MHz, CDCl ₃) δ 10.0-9.39 (br, 2H), 7.25-6.80 (m, 2H), 6.01 (brs, 0.5H), 5.35 (brs, 0.5H), 4.31-3.99 (m, 2H), 3.95-3.23 (m, 6H), 2.97-2.73 (m, 2H), 2.43-1.97 (m, 10H), 1.89-1.45 (m, 9H), 1.42-1.05 (m, 9H)
100	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.19-9.13 (m, 1H), 6.98-6.89 (m, 2H), 3.96-3.80 (m, 2H), 3.63-2.62 (m, 5H), 2.12 (s, 3H), 1.93-1.63 (m, 9H), 1.42-1.34 (m, 6H), 1.11-1.01 (m, 6H)

【1129】

対応する参考例および実施例1記載の方法に準じ、実施例101～112の化合物を合成した。

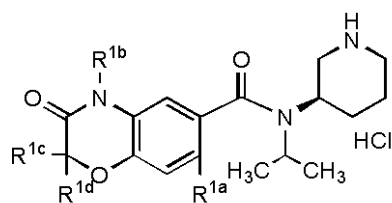
10

20

30

40

【表 1 1】



実施例	R ^{1d}	R ^{1c}	R ^{1b}	R ^{1a}	
101	Me	Me		Me	10
102	Me	Me		CF ₃	
103		H	CH ₃ C(O)NH(CH ₂) ₂	Et	
104		H	CH ₃ CH ₂ C(O)NH(CH ₂) ₂	Et	
105		H	HC(O)NH(CH ₂) ₂	Et	20
106	Me	Me		CF ₃	
107	Me	Me	CF ₃ (CH ₂) ₃	Me	
108	Me	Me	CF ₃ (CH ₂) ₄	Me	
109			CH ₃ CH ₂ C(O)NH(CH ₂) ₂	Me	30
110				CF ₃	
111	Me	Me	EtOC(O)(CH ₂) ₂	CF ₃	
112	Me	Me	EtNHC(O)(CH ₂) ₂	CF ₃	40

【 1 1 3 0 】

【表 1 2】

実施例	¹ H NMR (300 or 400 MHz, solvent)/MS (ESI+)
1 0 1	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.19-9.14 (m, 1H), 7.42-7.38 (m, 1H), 6.88-6.86 (m, 1H), 3.89-3.45 (m, 5H), 3.29-3.13 (m, 5H), 2.77-2.53 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.97-1.74 (m, 3H), 1.43-1.22 (m, 8H), 1.11-0.95 (m, 6H)
1 0 2	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.09-8.87 (m, 1H), 8.03-7.93 (m, 1H), 7.33-7.16 (m, 1H), 4.22-4.01 (m, 1H), 3.80-3.55 (m, 2H), 3.15-2.49 (m, 4H), 2.36-2.23 (m, 2H), 2.02-1.86 (m, 2H), 1.66-1.37 (m, 6H), 1.23-0.89 (m, 16H)
1 0 3	RT 2.656 min (Shim-pack XR-ODS, 0.1%トリフルオロ酢酸 in 水/アセトニトリル, アセトニトリル30-90% 5.7min, 1.0ml/min). MS (ESI+) 445 (M ⁺ +1, 100%).
1 0 4	RT 2.805 min (Shim-pack XR-ODS, 0.1%トリフルオロ酢酸 in 水/アセトニトリル, アセトニトリル30-90% 5.7min, 1.0ml/min). MS (ESI+) 459 (M ⁺ +1, 100%).
1 0 5	RT 2.659 min (Shim-pack XR-ODS, 0.1%トリフルオロ酢酸 in 水/アセトニトリル, アセトニトリル30-90% 5.7min, 1.0ml/min). MS (ESI+) 431 (M ⁺ +1, 100%).
1 0 6	(400 MHz, CDCl ₃) δ 7.52(s, 1H), 7.22(s, 1H), 6.06-5.75(m, 1H), 4.37-3.89(m, 3H), 3.78-3.49(m, 9H), 3.30-3.20(br, 1H), 2.63-2.36(m, 2H), 2.19-1.73(m, 6H), 1.57-1.48(m, 6H), 1.41-1.15(m, 6H)
1 0 7	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.28-9.20 (m, 1H), 7.07-6.90 (m, 2H), 4.20-4.10 (m, 1H), 3.87-3.82 (m, 1H), 3.69-3.56 (m, 2H), 3.35-3.11 (m, 1H), 2.77-2.51 (m, 2H), 2.37-2.30 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.91-1.70 (m, 4H), 1.14-1.03 (m, 6H)
1 0 8	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.27-9.25 (m, 1H), 7.07-6.90 (m, 2H), 4.10-3.58 (m, 4H), 3.37-2.64 (m, 5H), 2.34-2.23 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.91-1.69 (m, 3H), 1.56-1.35 (m, 10H), 1.15-1.03 (m, 6H)
1 0 9	(400 MHz, CDCl ₃) δ 9.89-9.38 (br, 2H), 7.37-7.08 (m, 2H), 6.49 (br, 0.5H), 5.93 (br, 0.5H), 4.33-3.29 (m, 12H), 2.88-2.66 (m, 4H), 2.58-1.78 (m, 6H), 2.10 (s, 3H), 1.46-0.89 (m, 9H)
1 1 0	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.61 (s, 0.5H), 7.50 (s, 0.5H), 7.28 (s, 0.5H), 7.27 (s, 0.5H), 6.02 (t, J = 54Hz, 0.5H), 6.00 (t, J = 54Hz, 0.5H), 4.20-3.95 (m, 3H), 3.84-3.67 (m, 1H), 3.68-3.32 (m, 4H), 3.01-2.90 (m, 1H), 2.88-2.68 (m, 1H), 2.18-2.01 (m, 1H), 1.92-1.77 (m, 1H), 1.46-1.35 (m, 2H), 1.33-1.21 (m, 5H), 1.22-1.13 (m, 3H)
1 1 1	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.92-8.62 (m, 1H), 7.40-7.35 (m, 2H), 4.33-3.98 (m, 2H), 3.80-3.56 (m, 4H), 3.42-3.29 (m, 5H), 1.91-1.82 (m, 1H), 1.53-1.35 (m, 6H), 1.24-1.03 (m, 13H)
1 1 2	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.01-8.85 (m, 1H), 7.35-7.24 (m, 2H), 4.15-4.10 (m, 2H), 3.63-3.54 (m, 2H), 3.03-2.97 (m, 2H), 2.36-2.34 (m, 1H), 1.90-1.75 (m, 2H), 1.48-1.35 (m, 7H), 1.19-0.90 (m, 15H)

10

20

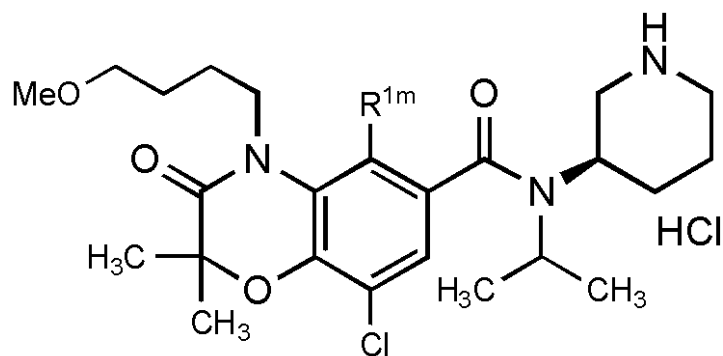
30

40

【1 1 3 1】

対応する参考例および実施例 1 記載の方法に準じ、実施例 1 1 3 ~ 1 1 5 の化合物を合成した。

【表 1 3】



10

実施例

R^{1m}

113

H

114

Cl

20

115

Br

【 1 1 3 2 】

【表 1 4】

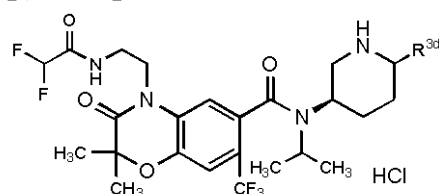
実施例	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆)
1 1 3	δ 7.16 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 3.98-3.14 (m, 12H), 2.79-2.55 (m, 2H), 1.90-1.72 (m, 3H), 1.58-1.07 (m, 16H)
1 1 4	δ 7.30-7.18 (m, 1H), 4.12-3.08 (m, 12H), 2.85-2.55 (m, 2H), 1.88-1.75 (m, 3H), 1.54-1.07 (m, 16H)
1 1 5	δ 7.28-7.15 (m, 1H), 4.11-3.38 (m, 5H), 3.34-3.05 (m, 7H), 2.85-2.60 (m, 2H), 1.88-1.74 (m, 3H), 1.54-1.06 (m, 16H)

30

【 1 1 3 3 】

対応する参考例および実施例 1 記載の方法に準じ、実施例 1 1 6 ~ 1 2 2 の化合物を合成した。

【表 1 5】



実施例	R ^{3d}
116	
117	
118	

実施例	R ^{3d}
119	
120	
121	
122	

【 1 1 3 4 】

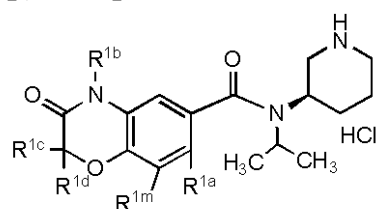
【表 1 6】

実施例	¹ H NMR (400 MHz, solvent)
1 1 6	(CDCl ₃) δ 7.70(br, 1H), 7.23(s, 1H), 6.08-5.81(m, 1H), 4.28-3.17(m, 11H), 2.82-2.60(m, 2H), 2.30-2.18(br, 1H), 1.88-1.72(m, 6H), 1.57-1.48(m, 6H), 1.33-1.13(m, 6H)
1 1 7	(CDCl ₃) δ 7.50(s, 1H), 7.32-7.28(m, 2H), 7.24-7.23(m, 3H), 6.07-5.75(m, 1H), 4.29-3.16(m, 13H), 2.77(br, 1H), 2.57-2.22(m, 2H), 1.85-1.71(m, 3H), 1.60-1.57(m, 5H), 1.48(s, 1H), 1.32-1.14(m, 6H), 1.00-0.84(m, 4H)
1 1 8	(3 CDCl ₃) δ 7.53(s, 1H), 7.40-7.16(m, 5H), 6.08-5.75(m, 1H), 4.35-3.23(m, 16H), 2.77(br, 1H), 2.55-1.84(m, 6H), 1.58(s, 3H), 1.48(s, 3H), 1.24-1.13(m, 6H)
1 1 9	(CDCl ₃) δ 7.51-7.32(m, 3H), 7.23-7.06(m, 2H), 6.06-5.75(m, 1H), 4.36-3.2(m, 13H), 2.81(br, 1H), 2.57(br, 1H), 2.38-1.75(m, 6H), 1.57(s, 3H), 1.48(s, 3H), 1.27-1.13(m, 6H), 0.99-0.83(m, 4H)
1 2 0	(CDCl ₃) δ 7.53-7.34(m, 3H), 7.25-6.98(m, 2H), 6.09-5.75(m, 1H), 4.38-3.22(m, 14H), 2.91-1.73(m, 7H), 1.57(s, 3H), 1.48(s, 3H), 1.24-1.14(m, 6H)
1 2 1	(CD ₃ OD) δ 7.58-7.48 (m, 1H), 7.34-7.33 (m, 1H), 7.22-7.08 (m, 2H), 6.00 (dt, J = 9.2Hz, 53.9Hz, 1H), 4.17-4.06 (m, 3H), 3.79-3.28 (m, 6H), 3.16-3.11 (m, 1H), 2.88-2.75 (m, 1H), 2.07-1.85 (m, 2H), 1.81-1.77 (m, 1H), 1.54-1.46 (m, 9H), 1.26-1.16 (m, 6H).
1 2 2	(CD ₃ OD) δ 7.54-7.43 (m, 1H), 7.34-7.33 (m, 1H), 7.20-7.14 (m, 2H), 6.01 (dt, J = 11.0Hz, 53.8Hz, 1H), 4.16-4.07 (m, 3H), 3.85-3.28 (m, 11H), 2.90-2.79 (m, 1H), 2.21-2.05 (m, 2H), 2.01-1.88 (m, 2H), 1.79-1.47 (m, 8H), 1.28-1.17 (m, 6H).

【 1 1 3 5 】

対応する参考例および実施例 1 記載の方法に準じ、実施例 1 2 3 ~ 1 3 2 の化合物を合成した。

【表 17】



実施例	R ^{1m}	R ^{1d}	R ^{1c}	R ^{1b}	R ^{1a}
123	H	Me	Me	MeNHC(O)(CH ₂) ₂	CF ₃
124	H	Me	Me	FCH ₂ CH ₂ NHC(O)(CH ₂) ₂	CF ₃
125	H	Me	Me	F ₂ CHCH ₂ NHC(O)(CH ₂) ₂	CF ₃
126	F	Me	Me	MeO(CH ₂) ₄	H
127	H			CH ₃ CH ₂ C(O)NH(CH ₂) ₂	CF ₃
129	H	Me	Me		CF ₃
130	H	Me	Me		CF ₃
131	H	Me	Me	EtOC(O)NH(CH ₂) ₂	Et
132	H	Me	Me	CH ₃ (CH ₂) ₂ C(O)NH(CH ₂) ₂	Et

【 1 1 3 6 】

10

20

30

【表 18】

実施例	¹ H NMR (300 or 400 MHz, solvent)/MS (ESI+)
1 2 3	(300MHz DMSO-d ₆) δ 9.26-9.08 (m, 1H), 7.36-7.21 (m, 2H), 4.17-4.07 (m, 2H), 3.85-3.57 (m, 3H), 3.36-3.00 (m, 4H), 2.80-2.76 (m, 1H), 2.39-2.35 (m, 2H), 1.93-1.85 (m, 3H), 1.54-1.32 (m, 8H), 1.27-1.03 (m, 6H)
1 2 4	(300MHz DMSO-d ₆) δ 9.22-9.07 (m, 1H), 7.35-7.20 (m, 2H), 4.45-4.14 (m, 4H), 3.80-3.54 (m, 3H), 3.39-2.99 (m, 3H), 2.75-2.34 (m, 3H), 1.90-1.63 (m, 3H), 1.53-1.34 (m, 8H), 1.20-1.01 (m, 6H)
1 2 5	(300MHz DMSO-d ₆) δ 9.25-9.08 (m, 1H), 7.35-7.19 (m, 2H), 3.80-3.57 (m, 2H), 3.47-3.02 (m, 4H), 2.75-2.72 (m, 1H), 2.59-2.43 (m, 6H), 1.90-1.79 (m, 2H), 1.52-1.34 (m, 8H), 1.20-1.01 (m, 6H)
1 2 6	(400 MHz, CDCl ₃) δ 9.75 (br, 2H), 6.81-6.77 (m, 2H), 4.19-4.06 (m, 1H), 4.06-3.83 (m, 4H), 3.53-3.35 (m, 4H), 3.30 (s, 3H), 2.97-2.74 (m, 2H), 2.18-1.59 (m, 7H), 1.54 (s, 6H), 1.39-1.12 (m, 6H)
1 2 7	(400 MHz, CDCl ₃) δ 9.91-9.41 (br, 2H), 7.35-7.11 (m, 2H), 6.55 (br, 0.5H), 5.81 (br, 0.5H), 4.20-3.33 (m, 12H), 2.89-2.70 (m, 4H), 2.53-1.78 (m, 6H), 1.43-0.88 (m, 9H)
1 2 9	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.12-9.07 (m, 1H), 7.35-7.19 (m, 2H), 4.01-3.57 (m, 2H), 3.11-2.64 (m, 5H), 1.90-1.76 (m, 3H), 1.53-1.31 (m, 8H), 1.27-0.79 (m, 15H)
1 3 0	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.04-8.88 (m, 1H), 7.79-7.76 (m, 1H), 7.05-6.89 (m, 2H), 3.83-3.80 (m, 2H), 3.44-2.68 (m, 5H), 2.34-2.01 (m, 3H), 1.68-1.33 (m, 8H), 0.92-0.71 (m, 6H), 0.28-0.23 (m, 2H), 0.10-0.08 (m, 2H)
1 3 1	RT 3.316 min (Shim-pack XR-ODS, 0.1%トリフルオロ酢酸 in 水/アセトニトリル, アセトニトリル30-90% 5.7min, 1.0ml/min). MS (ESI+) 489 (M ⁺ +1, 100%).
1 3 2	RT 3.280 min (Shim-pack XR-ODS, 0.1%トリフルオロ酢酸 in 水/アセトニトリル, アセトニトリル30-90% 5.7min, 1.0ml/min). MS (ESI+) 487 (M ⁺ +1, 100%).

10

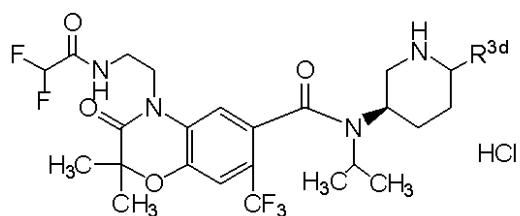
20

30

【1137】

対応する参考例および実施例1記載の方法に準じ、実施例133～134の化合物を合成した。

【表 19】



实施例 **R^{3d}**

133

134

【 1 1 3 8 】

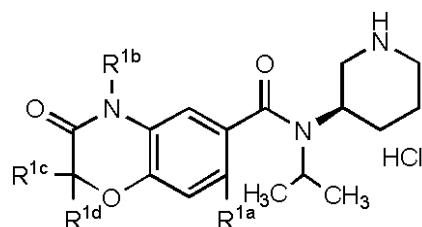
【表 20】

实施例	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃)
1 3 3	δ 7.52(s, 1H), 7.33-7.14(m, 5H), 6.07-5.77(m, 1H), 4.38-2.79(m, 14H), 2.73-1.72(m, 7H), 1.57-1.47(m, 8H), 1.26-1.14(m, 8H), 0.47(br, 4H)
1 3 4	δ 7.53(s, 1H), 7.44-7.11(m, 5H), 6.07-5.76(m, 1H), 4.38-3.91(m, 4H), 3.78-1.82(m, 15H), 1.57-1.47(m, 8H), 1.30-1.16(m, 8H), 0.68-0.61(m, 4H)

【 1 1 3 9 】

対応する参考例および実施例 1 記載の方法に準じ、実施例 1 3 5 ~ 1 3 7 の化合物を合成した。

【表 2 1】



実施例	R ^{1d}	R ^{1c}	R ^{1b}	R ^{1a}
135		Me	CH ₃ CH ₂ C(O)NH(CH ₂) ₂	Me
136			CH ₃ CH ₂ C(O)NH(CH ₂) ₂	CF ₃
137	Me	Me	FCH ₂ C(O)NH(CH ₂) ₂	CF ₃

10

【 1 1 4 0 】

【表 2 2】

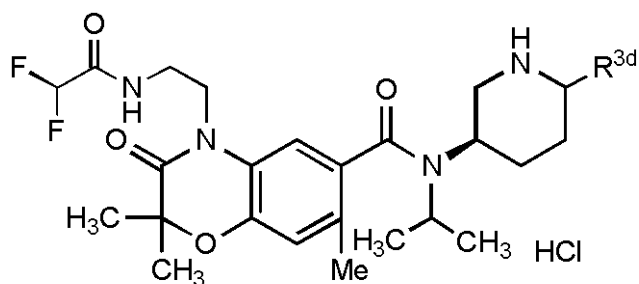
実施例	¹ H NMR (400 MHz, solvent)
1 3 5	(CDCl ₃) δ 9.90-9.48 (br, 2H), 7.12-6.53 (m, 5H), 6.42 (br, 0.5H), 5.95 (br, 0.5H), 4.21-3.24 (m, 9H), 2.85-2.52 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.17-1.75 (m, 5H), 1.75 (s, 3H), 1.45-0.92 (m, 9H).
1 3 6	(DMSO-d ₆) δ 9.06-8.72 (br, 2H), 8.14-8.03 (m, 1H), 7.60-7.25 (m, 2H), 3.97-3.72 (m, 3H), 3.62-3.49 (m, 2H), 3.28-2.97 (m, 4H), 2.85-2.51 (m, 2H), 2.28-2.17 (m, 1H), 2.08-1.93 (m, 2H), 1.92-1.61 (m, 9H), 1.53-1.30 (m, 1H), 1.19-1.01 (m, 6H), 0.99-0.90 (m, 3H)
1 3 7	(DMSO-d ₆) δ 9.02-8.94 (m, 1H), 7.39-7.32 (m, 2H), 4.01-3.88 (m, 1H), 3.80-3.55 (m, 3H), 3.04-2.60 (m, 3H), 1.90-1.63 (m, 2H), 1.54-1.36 (m, 8H), 1.17-1.01 (m, 11H)

30

【 1 1 4 1 】

対応する参考例および実施例 1 記載の方法に準じ、実施例 1 3 8 ~ 1 4 0 の化合物を合成した。

【表 2 3】

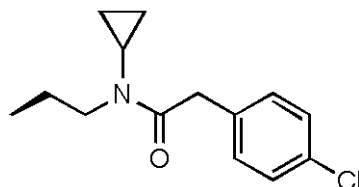


実施例

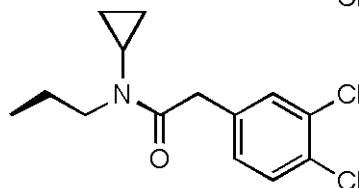
 R^{3d}

10

138

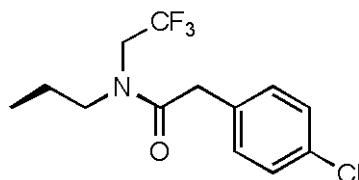


139



20

140



【1 1 4 2】

【表 2 4】

実施例	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)
1 3 8	δ 7.29-7.17 (m, 5H), 6.83-6.80 (m, 1H), 6.04-5.74 (m, 1H), 4.30-3.17 (m, 13H), 2.80-2.70 (br, 2H), 2.36-2.10 (m, 6H), 1.94-1.74 (m, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.24-1.15 (m, 6H), 0.99-0.85 (m, 4H)
1 3 9	δ 7.27-7.10 (m, 4H), 6.83-6.80 (m, 1H), 6.04-5.74 (m, 1H), 4.31-3.11 (m, 13H), 2.87-2.69 (br, 2H), 2.21 (s, 4H), 2.00-1.81 (m, 5H), 1.54 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.24-1.17 (m, 6H), 1.01-0.86 (m, 4H)
1 4 0	δ 7.27-6.97 (m, 5H), 6.83-6.80 (m, 1H), 6.04-5.74 (m, 1H), 4.30-3.01 (m, 15H), 2.89-2.64 (br, 1H), 2.36-1.69 (m, 9H), 1.53 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.24-1.17 (m, 6H)

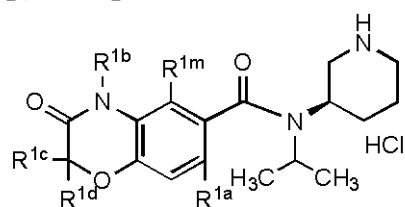
30

40

【1 1 4 3】

対応する参考例および実施例 1 記載の方法に準じ、実施例 1 4 1 ~ 1 4 8 の化合物を合成した。

【表 2 5】



実施例	R ^{1m}	R ^{1d}	R ^{1c}	R ^{1b}	R ^{1a}
141	H	F	F	CH ₃ CH ₂ C(O)NH(CH ₂) ₂	Me
142	Me	Me	Me	CH ₃ CH ₂ C(O)NH(CH ₂) ₂	H
143	H	F ₃ C	Me	CH ₃ CH ₂ C(O)NH(CH ₂) ₂	CF ₃
144	H			MeOC(O)NH(CH ₂) ₂	CF ₃
145	H	Me	Me		CF ₃
146	H	Ph	Me	CH ₃ CH ₂ C(O)NH(CH ₂) ₂	Cl
147	H	Ph	Me	CH ₃ CH ₂ C(O)NH(CH ₂) ₂	Me
148	H			MeOC(O)NH(CH ₂) ₂	CF ₃

10

20

【 1 1 4 4 】

【表 2 6】

実施例	¹ H NMR (400 MHz, solvent)
1 4 1	(DMSO-d ₆) δ 9.32-9.10 (m, 1H), 8.07-7.99 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 4.15-0.90 (m, 28H)
1 4 2	(DMSO-d ₆) δ 6.94-6.81 (m, 2H), 4.10-3.02 (m, 5H), 2.79-2.63 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.96-1.70 (m, 5H), 1.43-0.81 (m, 15H)
1 4 3	(DMSO-d ₆) δ 9.25-8.93 (m, 1H), 8.14-8.07 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 4.07-0.91 (m, 28H)
1 4 4	(DMSO-d ₆) δ 9.50-9.01 (br, 2H), 7.51-7.11 (m, 3H), 3.95-3.86 (m, 2H), 3.81-3.45 (m, 8H), 3.25-3.05 (m, 2H), 2.78-2.38 (m, 4H), 2.30-2.17 (m, 2H), 1.95-1.69 (m, 5H), 1.30-1.02 (m, 6H).
1 4 5	(DMSO-d ₆) δ 9.30-9.25 (m, 1H), 8.98-8.96 (m, 1H), 7.49-7.33 (m, 2H), 5.47-5.41 (m, 1H), 5.19-5.11 (m, 1H), 3.65-3.60 (m, 3H), 3.15-2.98 (m, 1H), 2.77-2.72 (m, 1H), 1.90-1.77 (m, 3H), 1.55-1.44 (m, 8H), 1.35-1.33 (m, 1H), 1.16-1.14 (m, 1H), 1.04-0.85 (m, 6H)
1 4 6	(DMSO-d ₆) δ 9.28-9.26 (m, 1H), 9.26-9.04 (m, 1H), 8.11-8.06 (m, 1H), 7.41-7.24 (m, 7H), 4.09-3.92 (m, 2H), 3.86-3.74 (m, 1H), 3.74-3.63 (m, 1H), 3.31-3.12 (m, 4H), 3.11-3.03 (m, 1H), 2.81-2.69 (m, 1H), 2.67-2.53 (m, 1H), 2.11-2.00 (m, 2H), 2.91-2.82 (m, 3H), 2.83-2.76 (m, 3H), 1.48-1.37 (m, 1H), 1.19-1.05 (m, 4H), 1.06-0.94 (m, 4H)
1 4 7	(DMSO-d ₆) δ 9.14 (brs, 2H), 8.12-8.06 (m, 1H), 7.38-7.12 (m, 6H), 7.04-6.99 (m, 1H), 4.09-3.97 (m, 1H), 3.91-3.74 (m, 2H), 3.64-3.55 (m, 1H), 3.31-3.24 (m, 4H), 2.81-2.69 (m, 1H), 2.69-2.51 (m, 1H), 2.13-2.07 (m, 3H), 2.07-2.02 (m, 2H), 1.90-1.82 (m, 3H), 1.77 (s, 3H), 1.43-1.38 (m, 1H), 1.14-1.02 (m, 4H), 1.02-0.92 (m, 5H)
1 4 8	(CD ₃ OD) δ 7.62 (s, 0.5H), 7.53 (s, 0.5H), 7.31 (s, 0.5H), 7.31 (s, 0.5H), 4.12-3.90 (m, 3H), 3.82-3.68 (m, 1H), 3.66-3.50 (m, 2H), 3.62 (s, 1.5H), 3.59 (s, 1.5H), 3.44-3.33 (m, 1H), 3.03-2.91 (m, 1H), 2.88-2.70 (m, 1H), 2.30-2.18 (m, 1H), 2.18-2.02 (m, 2H), 2.06-1.73 (m, 9H), 1.30-1.22 (m, 3H), 1.23-1.14 (m, 3H)

10

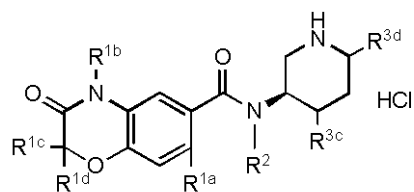
20

30

【1 1 4 5】

対応する参考例および実施例 1 記載の方法に準じ、実施例 1 4 9 ~ 1 6 9 の化合物を合成した。

【表 27】



実施例	R ^{1d}	R ^{1c}	R ^{1b}	R ^{1a}	R ²	R ^{3c}	R ^{3d}
149	Me	Me	CH ₃ CH ₂ C(O)NH(CH ₂) ₂	CF ₃	H	H	H
150	Me	Me	CH ₃ CH ₂ C(O)NH(CH ₂) ₂	CF ₃	Et	H	H
151	Me	Me	CH ₃ CH ₂ C(O)NH(CH ₂) ₂	CF ₃		H	H
152	Me	Me	CH ₃ CH ₂ C(O)NH(CH ₂) ₂	CF ₃	Bn	H	H
153	Ph	Me	CH ₃ CH ₂ C(O)NH(CH ₂) ₂	CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	H
154	Me	Me	CH ₃ O(CH ₂) ₄	CF ₃	H	H	H
155	Me	Me	CH ₃ O(CH ₂) ₄	CF ₃	H		H
156	Me	Me	CH ₃ O(CH ₂) ₄	CF ₃	H		H
157	Me	Me	CH ₃ O(CH ₂) ₄	CF ₃	Me	H	H
158	Me	Me	CH ₃ O(CH ₂) ₄	CF ₃	Me		H
159	Me	Me	CH ₃ O(CH ₂) ₄	CF ₃	Me		H
160	3-MeOPh	Me	CH ₃ CH ₂ C(O)NH(CH ₂) ₂	CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	H
161		H	CH ₃ CH ₂ C(O)NH(CH ₂) ₂	CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	H
162	Me	Me	CH ₃ O(CH ₂) ₄	CN	<i>i</i> -Pr	H	H
163			CH ₃ O(CH ₂) ₄	Et	<i>i</i> -Pr	H	H
164 (TFA salt)	Me	Me	HO ₂ C(CH ₂) ₃	Me	<i>i</i> -Pr	H	H
165	Me	Me	CH ₃ (CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂	Me	<i>i</i> -Pr	H	H
166	Me	Me	CH ₃ CH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₂	Me	<i>i</i> -Pr	H	H
167		H	CH ₃ O(CH ₂) ₄	CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	H
168	Me	Me		CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	
169		H	CH ₃ CH ₂ C(O)NH(CH ₂) ₂	CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	H

【表 28】

実施例	^1H NMR (400 MHz, solvent)/MS (ESI+)
149	(DMSO- d_6) δ 9.11-8.91 (br, 2H), 8.73-8.67 (br, 1H), 8.13-8.08 (br, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 4.14-4.05 (m, 1H), 4.03-3.93 (m, 2H), 3.35-3.25 (m, 3H), 3.20-3.13 (m, 1H), 2.91-2.79 (m, 2H), 2.04 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.95-1.85 (m, 2H), 1.82-1.50 (m, 2H), 1.44 (s, 6H), 0.99 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H).
150	(CDCl ₃) δ 9.82-9.27 (br, 2H), 7.20-7.03 (m, 2H), 6.82 (brs, 0.5H), 6.65 (brs, 0.5H), 4.25-3.13 (m, 8H), 2.63-2.40 (m, 4H), 2.23-1.88 (m, 5H), 1.59-1.38 (m, 6H), 1.37-1.01 (m, 6H).
151	(CDCl ₃) δ 9.91-9.43 (br, 2H), 7.37-7.04 (m, 2H), 6.43 (brs, 0.5H), 5.27 (brs, 0.5H), 4.18-3.13 (m, 10H), 2.90-2.64 (m, 2H), 2.15-1.84 (m, 5H), 1.56-1.30 (m, 6H), 1.28-0.68 (m, 10H).
152	(CDCl ₃) δ 9.90-9.45 (br, 2H), 7.55-7.05 (m, 7H), 6.47 (brs, 0.5H), 6.24 (brs, 0.5H), 4.59-4.23 (m, 2H), 4.07-3.83 (m, 2H), 3.70-2.93 (m, 4H), 2.22-1.68 (m, 6H), 1.62-1.39 (m, 6H), 1.31-0.85 (m, 6H).
153	(DMSO- d_6) δ 9.27-9.00 (m, 2H), 8.18-8.12 (m, 1H), 7.59-7.50 (m, 1.6H), 7.46 (s, 0.4H), 7.39-7.25 (m, 5H), 4.18-4.05 (m, 1H), 3.93-3.62 (m, 3H), 3.61-3.44 (m, 2H), 3.26-3.18 (m, 2H), 3.11-2.94 (m, 1H), 2.84-2.65 (m, 1H), 2.64-2.51 (m, 1H), 2.09-2.02 (m, 2H), 2.00-1.89 (m, 1H), 1.81 (s, 3H), 1.68-1.58 (m, 0.6H), 1.52-1.13 (m, 1.4H), 1.16 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 1.12-0.92 (m, 8H).
154	(DMSO- d_6) δ 9.05 (brs, 2H), 8.72 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 4.10-4.08 (m, 1H), 3.98-3.95 (m, 2H), 3.37-3.28 (m, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.17-3.14 (m, 1H), 2.86-2.80 (m, 1H), 2.76-2.71 (m, 1H), 1.91-1.85 (m, 2H), 1.72-1.68 (m, 1H), 1.61-1.45 (m, 5H), 1.42 (s, 6H).
155	(DMSO- d_6) δ 8.99 (brs, 2H), 8.78 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.31-7.27 (m, 2H), 7.21-7.17 (m, 3H), 4.39-4.36 (m, 1H), 4.08-4.05 (m, 2H), 3.37-3.27 (m, 1H), 3.22-3.14 (m, 5H), 2.88-2.82 (m, 1H), 2.79-2.75 (m, 1H), 2.53-2.45 (m, 1H), 2.15-2.13 (m, 1H), 1.75-1.61 (m, 3H), 1.57-1.52 (m, 3H), 1.49-1.43 (m, 7H).
156	(DMSO- d_6) δ 8.90-8.27 (m, 3H), 7.38 (m, 1H), 7.31-7.27 (m, 3H), 7.21-7.18 (m, 3H), 4.00-3.91 (m, 3H), 3.39-3.35 (m, 1H), 3.26-3.23 (m, 2H), 3.19-3.16 (m, 1H), 3.12-3.08 (m, 4H), 2.78-2.72 (m, 1H), 2.67-2.61 (m, 1H), 2.29-2.23 (m, 1H), 1.90-1.85 (m, 1H), 1.63-1.56 (m, 3H), 1.51-1.35 (m, 9H).
157	(DMSO- d_6) δ 9.03 (brs, 2H), 7.40-7.27 (m, 2H), 3.97-3.58 (m, 3H), 3.30-2.65 (m, 12H), 1.98-1.77 (m, 3H), 1.55-1.41 (m, 11H).
158	(DMSO- d_6) δ 9.37 (brs, 2H), 7.40-7.27 (m, 4H), 7.25-7.15 (m, 3H), 4.00-3.80 (m, 3H), 3.59 (m, 1H), 3.44-3.37 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.20-3.11 (m, 4H), 3.04-2.80 (m, 6H), 2.62 (m, 1H), 1.71-1.34 (m, 13H).

10

20

30

40

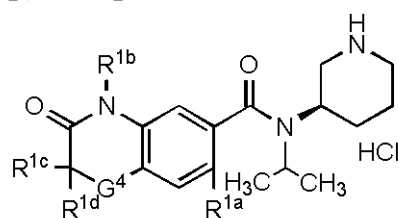
【1147】

1 5 9	(DMSO-d ₆) δ 8.90(brs, 2H), 8.17-8.09(m, 1H), 7.64-7.46(m, 2H), 7.28-2.22(m, 1H), 6.95-6.81(m, 3H), 4.16-4.07(m, 1H), 3.89-3.72(m, 3H), 3.69(s, 3H), 3.64-3.51(m, 2H), 3.28-3.16(m, 2H), 3.09-2.95(m, 1H), 2.83-2.71(m, 1H), 2.62-2.50(m, 1H), 2.12-2.04(m, 2H), 1.97-1.61(m, 2H), 1.80(s, 3H), 1.48-1.34(m, 1H), 1.17-1.09(m, 2H), 1.07-0.90(m, 7H)	
1 6 0	(DMSO-d ₆) δ 8.90(brs, 2H), 8.17-8.09(m, 1H), 7.64-7.46(m, 2H), 7.28-2.22(m, 1H), 6.95-6.81(m, 3H), 4.16-4.07(m, 1H), 3.89-3.72(m, 3H), 3.69(s, 3H), 3.64-3.51(m, 2H), 3.28-3.16(m, 2H), 3.09-2.95(m, 1H), 2.83-2.71(m, 1H), 2.62-2.50(m, 1H), 2.12-2.04(m, 2H), 1.97-1.61(m, 2H), 1.80(s, 3H), 1.48-1.34(m, 1H), 1.17-1.09(m, 2H), 1.07-0.90(m, 7H).	10
1 6 1	(DMSO-d ₆) δ 9.41-9.00 (m, 1H), 8.14 (m, 1H), 7.25-7.08 (m, 4H), 6.83 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.05 (d, 2H), 4.00-0.93 (m, 29H)	
1 6 2	RT 3.164 min (Shim-pack XR-ODS, 0.1%トリフルオロ酢酸 in 水/アセトニトリル, アセトニトリル30-90% 5.7min, 1.0ml/min). MS (ESI+) 457 (M ⁺ +1, 100%).	
1 6 3	(CD ₃ OD) δ 7.11, 7.09 (s, 1H), 7.00, 6.93 (s, 1H), 4.05-4.12 (m, 2H), 3.65-3.90 (m, 8H), 3.38-3.44 (m, 4H), 3.28-3.29 (m, 2H), 2.94-2.99 (m, 1H), 2.81-2.84 (m, 1H), 2.56-2.61 (m, 2H), 1.91-2.19 (m, 5H), 1.56-1.77 (m, 7H), 1.20-1.29 (m, 9H).	20
1 6 4	(DMSO-d ₆) δ 7.68-7.65 (m, 1H), 6.91-6.89 (m, 2H), 4.00-3.91 (m, 4H), 2.78-2.33 (m, 5H), 1.86-1.01 (m, 22H).	
1 6 5	(DMSO-d ₆) δ 9.17-9.12 (m, 1H), 7.09-7.03 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.12-3.97 (m, 2H), 3.62-3.50 (m, 3H), 3.35-3.13 (m, 6H), 2.78-2.62 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.90-1.72 (m, 3H), 1.43-1.33 (m, 9H), 1.14-1.01 (m, 5H), 0.78-0.73 (m, 3H).	
1 6 6	(DMSO-d ₆) δ 9.09-9.03 (m, 1H), 7.07-7.00 (m, 1H), 6.89-6.87 (m, 1H), 4.22-4.16 (m, 6H), 3.61-3.53 (m, 1H), 2.20-2.12 (m, 6H), 1.87-1.75 (m, 4H), 1.43-1.33 (m, 6H), 1.13-0.90 (m, 8H).	
1 6 7	(CD ₃ OD) δ 7.37 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.23 (s, 0.5H), 7.15 (s, 0.5H), 4.81-4.75 (m, 1H), 4.23-3.94 (m, 3H), 3.76-3.63 (m, 3H), 3.44-3.39 (m, 3H), 3.31-3.29 (m, 3H), 3.03-2.70 (m, 2H), 2.11-1.86 (m, 3H), 1.70-1.48 (m, 8H), 1.26-1.16 (m, 6H).	30
1 6 8	(CDCl ₃) δ 7.55(br, 1H), 7.23(m, 1H), 4.22-4.13(m, 3H), 3.89 (m, 3H), 3.71-3.53(m, 5H), 3.36(m, 3H), 2.94-2.79(m, 3H), 2.62(br, 1H), 2.36-2.18(m, 2H), 2.01-1.77(m, 2H), 1.59(m, 3H), 1.48(s, 3H), 1.33-1.14(m, 6H).	
1 6 9	RT= 3.082 min (Shim-pack XR-ODS, 0.1%トリフルオロ酢酸 in 水/アセトニトリル, アセトニトリル30-90% 5.7min, 1.0ml/min). MS (ESI+) 499 (M ⁺ +1, 100%).	40

【1148】

対応する参考例および実施例1記載の方法に準じ、実施例170～184の化合物を合成した。

【表 2 9】



実施例	G ⁴	R ^{1d}	R ^{1c}	R ^{1b}	R ^{1a}	
170	S	Me	Me	CH ₃ C(O)NH(CH ₂) ₂	Me	10
171	S	H	Me	MeO(CH ₂) ₄	Me	
172	S	Me	Me	CH ₃ CH ₂ C(O)NH(CH ₂) ₂	Me	
173	S			MeOC(O)NH(CH ₂) ₂	CF ₃	
174	S			CH ₃ CH ₂ C(O)NH(CH ₂) ₂	CF ₃	20
175	S			MeOC(O)NH(CH ₂) ₂	CF ₃	
176	S			CH ₃ CH ₂ C(O)NH(CH ₂) ₂	CF ₃	
177	S	Me	MeOCH ₂	MeO(CH ₂) ₄	CF ₃	30
178	S	H	Me	MeO(CH ₂) ₄	CF ₃	
179	S	H	Me	MeOC(O)NH(CH ₂) ₂	Me	
180	S	H	Me	CH ₃ CH ₂ C(O)NH(CH ₂) ₂	Me	
181	SO ₂	Me	Me	MeO(CH ₂) ₄	Me	
182	S	H	Me	CH ₃ CH ₂ C(O)NH(CH ₂) ₂	CF ₃	
183	S	Me	Me	CH ₃ CH ₂ C(O)NH(CH ₂) ₂	CF ₃	
184	S			MeOC(O)NH(CH ₂) ₂	Me	

【 1 1 4 9 】

【表 3 0】

実施例	¹ H NMR (400 MHz, solvent)/MS (ESI+)
1 7 0	RT 2.773 min (Shim-pack XR-ODS, 0.1%トリフルオロ酢酸 in 水/アセトニトリル, アセトニトリル30-90% 5.7min, 1.0ml/min). MS (ESI+) 476 (M ⁺ +1, 100%).
1 7 1	(CD ₃ OD) δ 7.34 (s, 1H), 7.14, 7.09 (S×2, 1H), 3.91-4.28 (m, 3H), 3.72-3.88 (m, 1H), 3.51-3.69 (m, 2H), 3.31-3.48 (m, 4H), 3.26 (s, 3H), 2.75-3.05 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.08 (m, 1H), 1.86-1.99 (m, 2H), 1.53-1.62 (m, 4H), 1.36-1.42 (m, 3H), 1.20-1.29 (m, 6H)
1 7 2	(CDCl ₃) δ 9.74-9.60 (brs, 2H), 7.14-7.06 (m, 2H), 5.98 (brs, 1H), 4.22-4.01 (m, 2H), 3.98-3.76 (m, 2H), 3.76-3.62 (m, 2H), 3.56-3.31 (m, 3H), 2.96-2.74 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.15-2.06 (m, 2H), 2.03-1.85 (m, 3H), 1.48-1.38 (m, 3H), 1.39-1.15 (m, 6H), 1.16-1.05 (m, 3H), 1.05-0.98 (m, 3H)
1 7 3	(CD ₃ OD) δ 7.80 (s, 0.5H), 7.80 (s, 0.5H), 7.77 (s, 0.5H), 7.67 (s, 0.5H), 4.17-3.90 (m, 3H), 3.82-3.52 (m, 2H), 3.63 (s, 1.5H), 3.59 (s, 1.5H), 3.45-3.22 (m, 2H), 3.04-2.91 (m, 1H), 2.90-2.70 (m, 2H), 2.63-2.50 (m, 1H), 2.30-1.78 (m, 9H), 1.31-1.23 (m, 3H), 1.22-1.14 (m, 3H)
1 7 4	(CD ₃ OD) δ 7.79 (s, 0.5H), 7.74 (s, 0.5H), 7.58 (s, 0.5H), 7.56 (s, 0.5H), 4.18-3.91 (m, 3H), 3.82-3.43 (m, 3H), 3.45-3.31 (m, 1H), 3.04-2.67 (m, 3H), 2.61-2.48 (m, 1H), 2.39-1.76 (m, 10H), 1.25 (d, J = 6.6Hz, 1H), 1.22-1.13 (m, 3H), 1.12-1.02 (m, 3H)
1 7 5	(CD ₃ OD) δ 7.82 (s, 0.5H), 7.77 (s, 1H), 7.73 (s, 0.5H), 4.18-3.90 (m, 3H), 3.82-3.67 (m, 1H), 3.68-3.52 (m, 2H), 3.64 (s, 1.5H), 3.63 (s, 1.5H), 3.45-3.34 (m, 2H), 3.04-2.91 (m, 1H), 2.89-2.70 (m, 1H), 2.58-2.37 (m, 1H), 2.16-2.04 (m, 1H), 1.94-1.60 (m, 9H), 1.35-1.22 (m, 3H), 1.25-1.13 (m, 3H)
1 7 6	(CD ₃ OD) δ 7.77 (s, 0.5H), 7.75 (s, 0.5H), 7.75 (s, 0.5H), 7.63 (s, 0.5H), 4.19-3.91 (m, 3H), 3.83-3.52 (m, 3H), 3.53-3.33 (m, 2H), 3.13-2.90 (m, 1H), 2.90-2.67 (m, 1H), 2.52-2.41 (m, 1H), 2.24-2.00 (m, 4H), 1.98-1.57 (m, 9H), 1.30-1.22 (m, 3H), 1.22-1.13 (m, 3H), 1.13-1.03 (m, 3H)
1 7 7	(CD ₃ OD) δ 7.79 (s, 0.5H), 7.76 (s, 0.5H), 7.26 (s, 0.5H), 7.16 (s, 0.5H), 4.31-4.13 (m, 1H), 4.14-3.96 (m, 2H), 3.81-3.68 (m, 1H), 3.70-3.20 (m, 6H), 3.39 (s, 3H), 3.27 (s, 1.5H), 3.24 (s, 1.5H), 3.03-2.90 (m, 1H), 2.90-2.66 (m, 1H), 2.15-2.04 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.95-1.70 (m, 2H), 1.73-1.50 (m, 4H), 1.49 (s, 3H), 1.27-1.12 (m, 6H)
1 7 8	(CD ₃ OD) δ 7.82 (s, 0.5H), 7.82 (s, 0.5H), 7.33 (s, 0.5H), 7.26 (s, 0.5H), 4.38-4.12 (m, 1H), 4.14-3.95 (m, 2H), 3.50-3.31 (m, 4H), 3.27 (s, 1.5H), 3.26 (s, 1.5H), 3.05-2.89 (m, 1H), 2.91-2.68 (m, 1H), 2.13-2.04 (m, 1H), 2.04-1.92 (m, 1H), 1.95-1.75 (m, 2H), 1.70-1.49 (m, 4H), 1.45 (d, J = 7.0Hz, 1.5H), 1.40 (d, J = 7.0Hz, 1.5H), 1.27-1.13 (m, 3H)
1 7 9	(CD ₃ OD) δ 7.50, 7.43 (d, J = 15 Hz, 1H), 7.30 (s, 3H), 3.87-4.16 (m, 3H), 3.72-3.85 (m, 1H), 3.51-3.67 (m, 6H), 3.32-3.43 (m, 3H), 2.95-3.05 (m, 1H), 2.79-2.91 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.09-2.12 (m, 1H), 1.88-1.96 (m, 2H), 1.55-1.62 (m, 1H), 1.44, 1.38 (d, J = 7 Hz, 3H), 1.23-1.26 (m, 6H)

1 8 0	RT 2.421 min (Shim-pack XR-ODS, 0.1%トリフルオロ酢酸 in 水/アセトニトリル, アセトニトリル30-90% 5.7min, 1.0ml/min). MS (ESI ⁺) 460 (M ⁺ +1, 100%).
1 8 1	(CD ₃ OD) δ 7.86 (s, 1H), 7.43, 7.37 (s, 1H), 4.22-4.31 (m, 1H), 4.02-4.17 (m, 1H), 3.61-3.77 (m, 3H), 3.32-3.48 (m, 4H), 3.27 (s, 3H), 2.96-3.04 (m, 1H), 2.77-2.86 (m, 1H), 2.36 (m, 3H), 2.09-2.13 (m, 1H), 1.85-2.02 (m, 2H), 1.62-1.69 (m, 2H), 1.58-1.60 (m, 6H), 1.45 (s, 3H), 1.21-1.27 (m, 6H)
1 8 2	(CD ₃ OD) δ 7.56-7.82 (m, 2H), 4.05-4.24 (m, 3H), 3.62-3.83 (m, 5H), 3.32-3.55 (m, 3H), 2.93-3.00 (m, 1H), 2.75-2.86 (m, 1H), 2.18-2.28 (m, 3H), 1.82-1.97 (m, 2H), 1.47, 1.41 (d, J = 7 Hz, 3H), 1.05-1.27 (m, 10H)
1 8 3	(CD ₃ OD) δ 7.78 (d, J = 18 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 41 Hz, 1H), 3.92-4.22 (m, 3H), 3.57-3.82 (m, 3H), 3.25-3.48 (m, 3H), 2.91-3.05 (m, 2H), 2.71-2.90 (m, 1H), 2.08-2.22 (m, 4H), 1.89-1.99 (m, 2H), 1.51 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.26 (d, J = 6.52, 3H), 1.19 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.03-1.12 (m, 3H)
1 8 4	(CD ₃ OD) δ 8.18 (s, 0.5H), 7.51 (s, 0.5H), 7.25 (s, 0.5H), 7.26 (s, 0.5H), 4.18-3.82 (m, 3H), 3.85-3.13 (m, 5H), 3.62 (s, 1.5H), 3.60 (s, 1.5H), 3.03-2.75 (m, 2H), 2.50-2.31 (m, 1H), 2.06-1.51 (m, 11H), 1.37-1.10 (m, 6H)

10

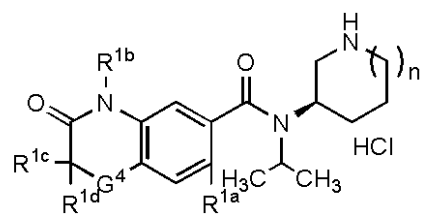
20

【1151】

対応する参考例および実施例1記載の方法に準じ、実施例185～200の化合物を合成した。

【1152】

【表 3 1】



実施例	G ⁴	R ^{1d}	R ^{1c}	R ^{1b}	R ^{1a}	n
185	CH ₂	Me	Me	MeO(CH ₂) ₄	Cl	1
186	CH ₂	Me	Me	MeO(CH ₂) ₄	Me	1
187	CH ₂	Me	Me	MeOC(O)NH(CH ₂) ₂	Br	1
189	CH ₂	Me	Me	MeOC(O)NH(CH ₂) ₂	Cl	1
190	CMe ₂	H	H	MeO(CH ₂) ₄	Me	1
191	CH ₂	Me	Me	MeOC(O)NH(CH ₂) ₂	Me	1
192	CH ₂	Me	Me	MeOC(O)NH(CH ₂) ₂	Et	1
193	CH ₂	Me	Me	CH ₃ CH ₂ C(O)NH(CH ₂) ₂	Cl	1
194	CH ₂	Me	Me	CH ₃ CH ₂ C(O)NH(CH ₂) ₂	Me	1
195	CH ₂	Me	Me	CH ₃ CH ₂ C(O)NH(CH ₂) ₂	CF ₃	1
196	CH ₂		Me	CH ₃ CH ₂ C(O)NH(CH ₂) ₂	CF ₃	1
200	O	Me	Me	MeO(CH ₂) ₄	CF ₃	2

【 1 1 5 3 】

10

20

30

【表 3 2】

実施例	¹ H NMR (400 MHz, solvent)/MS (ESI+)
1 8 5	(CDCl ₃) δ 9.81-9.78 (brs, 2H), 7.16(brs, 1H), 6.92(brs, 2H), 4.18(brs, 1H), 4.01-3.84(m, 4H), 3.50-3.38(m, 4H), 3.32(s, 3H), 3.92-2.81(m, 2H), 2.76(s, 2H), 2.19-2.04(m, 2H), 1.88(brs, 1H), 1.78(brs, 1H), 1.67-1.61(m, 4H), 1.32(brs, 2H), 1.38-1.31(m, 3H), 1.16(d, J = 2.0 Hz, 5H)
1 8 6	(CDCl ₃) δ 9.83(brs, 2H), 6.96(s, 1H), 6.65(s, 1H), 4.23(brs, 1H), 4.03-3.75(m, 5H), 3.52-3.45(m, 2H), 3.45-3.39(m, 3H), 3.27(s, 3H), 2.93(brs, 2H), 2.77-2.61(m, 2H), 2.29-2.05(m, 6H), 1.94-1.85(m, 1H), 1.46-1.25(m, 4H), 1.25-1.14(m, 6H), 1.09(d, J = 2.0Hz, 3H)
1 8 7	(CDCl ₃) δ 7.32(brs, 2H), 4.52-3.94(m, 3H), 3.94-3.64(m, 5H), 3.63-3.28(m, 2H), 3.26-2.71(m, 5H), 2.44-1.83(m, 7H), 1.71-1.07(m, 12H)
1 8 9	(CDCl ₃) δ 9.93-9.78(m, 2H), 7.26(d, J = 4Hz, 1H), 7.16(d, J = 4Hz, 1H), 4.28-4.11(m, 2H), 3.98-3.83(m, 2H), 3.77-3.68(m, 1H), 3.68-3.58(m, 3H), 3.51-3.30(m, 4H), 3.02-2.88(m, 2H), 2.94-2.67(m, 2H), 2.08-2.00(m, 2H), 1.99-1.72(m, 2H), 1.42-1.36(m, 3H), 1.31-1.16(m, 6H), 1.15-1.05(m, 3H)
1 9 0	(CDCl ₃) δ 9.98-9.45(brs, 2H), 7.12(m, 1H), 6.88(m, 1H), 4.48-4.36(m, 1H), 4.26-4.17(m, 1H), 4.12-3.95(m, 2H), 3.62-3.36(m, 4H), 3.37-3.26(m, 6H), 2.96-2.76(m, 2H), 2.33(s, 3H), 2.18-1.93(m, 4H), 1.57-1.47(m, 3H), 1.41-1.34(m, 3H), 1.30-1.17(m, 6H), 1.16-1.11(m, 3H)
1 9 1	(CDCl ₃) δ 9.84(brs, 2H), 7.13(s, 0.6H), 7.09(s, 0.4H), 6.95(s, 1H), 5.80(t, J = 5.4 Hz, 0.4H), 5.28(t, J = 5.8 Hz, 0.6H), 4.25-4.12(m, 1H), 4.08-3.82(m, 3H), 3.78-3.69(m, 1H), 3.68-3.55(m, 3H), 3.55-3.27(m, 3H), 2.99-2.81(m, 2H), 2.81-2.53(m, 3H), 2.23-2.17(m, 3H), 2.18-1.99(m, 2H), 1.96-1.82(m, 1H), 1.41-1.24(m, 3H), 1.24-1.11(m, 6H), 1.07(s, 3H)
1 9 2	(CDCl ₃) δ 9.64-9.51(m, 2H), 7.01(s, 0.5H), 6.98(s, 0.5H), 6.94(s, 1H), 5.69(m, 0.5H), 5.19(t, J = 5.4 Hz, 0.5H), 4.20-4.14(m, 1H), 4.13-3.96(m, 1H), 3.96-3.76(m, 2H), 3.74-3.63(m, 1H), 3.61-3.50(m, 4H), 3.48-3.22(m, 3H), 2.93-2.78(m, 2H), 2.78-2.59(m, 2H), 2.55-2.26(m, 2H), 2.15-1.97(m, 1H), 2.05-1.90(m, 1H), 1.88-1.75(m, 1H), 1.34-1.22(m, 3H), 1.22-1.09(m, 9H), 1.06(s, 3H)
1 9 3	(CDCl ₃) δ 9.84-9.53(m, 2H), 7.20(s, 1H), 7.08(s, 1H), 4.18-3.77(m, 4H), 3.71-3.56(m, 3H), 3.54-3.32(m, 3H), 2.94-2.83(m, 1H), 2.83-2.61(m, 2H), 2.21-1.94(m, 9H), 1.46-1.24(m, 2H), 1.24-1.05(m, 10H)
1 9 4	(CDCl ₃) δ 9.69(brs, 2H), 7.18-6.93(m, 2H), 4.33-4.14(m, 1H), 4.16-3.84(m, 3H), 3.84-3.74(m, 2H), 3.64-3.34(m, 3H), 3.04-2.84(m, 2H), 2.84-2.68(m, 2H), 2.58-2.42(m, 3H), 2.31-2.11(m, 6H), 1.44-1.15(m, 7H), 1.15-1.06(m, 8H)

10

20

30

40

【1 1 5 4】

195	(DMSO-d ₆) δ 9.51-9.46 (brs, 1H), 9.32-9.27 (m, 0.6H), 9.24-9.22 (m, 0.4H), 8.17-8.10 (m, 1H), 7.66-7.57 (m, 1.6H), 7.53 (s, 0.4H), 3.91-3.82 (m, 2H), 3.82-3.75 (m, 2H), 3.29-3.25 (m, 1H), 3.21-3.12 (m, 2H), 3.03-3.00 (m, 1H), 2.93-2.82 (m, 2H), 2.76-2.69 (m, 1H), 2.64-2.58 (m, 1H), 2.09-2.02 (m, 2H), 1.87 (brs, 2H), 1.69-1.64 (m, 1H), 1.52-1.50 (m, 0.6H), 1.40-1.36 (m, 0.4H), 1.20-1.12 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 1.14-1.03 (m, 5H), 1.01-0.81 (m, 8H)
196	(DMSO-d ₆) δ 9.18 (brs, 2H), 8.16-8.08 (m, 1H), 7.66-7.58 (m, 1.6H), 7.50 (s, 0.4H), 3.91-3.77 (m, 3H), 3.71-3.66 (m, 1H), 3.57-3.51 (m, 1H), 3.38-3.25 (m, 1H), 3.22-3.15 (m, 2H), 3.08-3.02 (m, 1H), 2.82-2.73 (m, 1H), 2.64-2.58 (m, 1H), 2.09-2.02 (m, 4H), 1.94-1.78 (m, 2H), 1.70-1.59 (m, 6H), 1.43-1.35 (m, 3H), 1.19-1.17 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 1.14-1.09 (m, 2H), 1.00 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 0.99-0.91 (m, 3H)
200	(DMSO-d ₆) δ 9.41 (brs, 1H), 8.63 (brs, 1H), 7.39-7.16 (m, 2H), 4.12-4.09 (m, 1H), 3.91-3.88 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.65-3.50 (m, 2H), 3.45-3.42 (m, 1H), 3.21-3.16 (m, 5H), 3.11-3.03 (m, 1H), 2.40-2.28 (m, 1H), 1.90-1.76 (m, 4H), 1.60-1.48 (m, 9H), 1.41 (s, 3H), 1.17-1.03 (m, 6H)

10

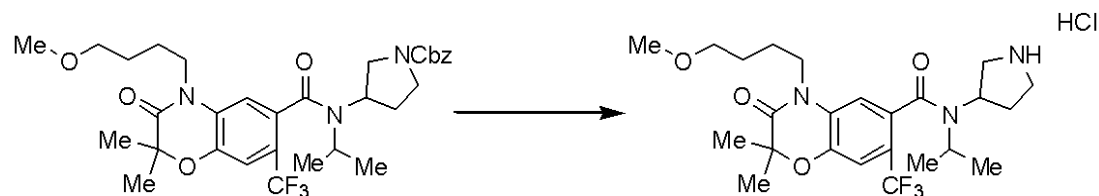
【1155】

実施例201

20

N-イソプロピル-4-(4-メトキシブチル)-2,2-ジメチル-3-オキソ-N-ピロリジン-3-イル-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-カルボキシアミド 塩酸塩

【化849】



30

ベンジル 3-(イソプロピル { [4-(4-メトキシブチル)-2,2-ジメチル-3-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル] カルボニル } アミノ) ピロリジン-1-カルボキシレート (58.0 mg) をメタノール (5 ml) に溶かし、10%パラジウム-炭素 (106 mg) を加え水素雰囲気下室温で3時間攪拌した後、セライトろ過し、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 (クロロホルム/メタノール=10/1) により精製した。得られた化合物をジオキサン (2 ml) に溶かしに4N 塩酸-ジオキサン (2 ml) を加えて濃縮することで表題の化合物 (25.2 mg) を白色固体として得た。1H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 9.44 (m, 2H), 7.38-7.24 (m, 2H), 4.25 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.58-3.54 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 3.08 (m, 1H), 2.22 (m, 2H), 2.00 (m, 1H), 1.51-1.48 (m, 7H), 1.41 (s, 3H), 1.31-1.30 (m, 2H), 1.14-1.11 (m, 3H), 1.05-1.02 (m, 3H).

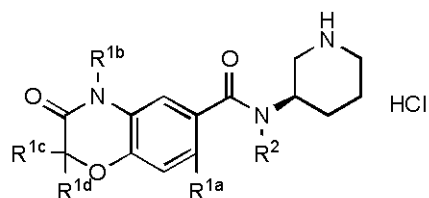
40

MS (ESI+) 486(M+1, 100%).

【1156】

対応する参考例および実施例1記載の方法に準じ、実施例202~223の化合物を合成した。

【表 3 3】



実施例	R ^{1d}	R ^{1c}	R ^{1b}	R ^{1a}	R ²
202	Me	Me	CH ₃ CH ₂ C(O)NH(CH ₂) ₂	CF ₃	
203	Me	Me	CH ₃ CH ₂ C(O)NH(CH ₂) ₂	CF ₃	
204	Me	Me	CH ₃ CH ₂ C(O)NH(CH ₂) ₂	CF ₃	F ₃ C-
205		H	CH ₃ O(CH ₂) ₄	CF ₃	<i>i</i> -Pr
206		H	MeOC(O)NH(CH ₂) ₂	CF ₃	<i>i</i> -Pr
207	MeO-	Me	CH ₃ CH ₂ C(O)NH(CH ₂) ₂	CF ₃	<i>i</i> -Pr
208	MeO-	Me	MeOC(O)NH(CH ₂) ₂	CF ₃	<i>i</i> -Pr
209		Me	MeOC(O)NH(CH ₂) ₂	CF ₃	<i>i</i> -Pr
210		Me	MeOC(O)NH(CH ₂) ₂	CF ₃	<i>i</i> -Pr
211		Me	MeOC(O)NH(CH ₂) ₂	CF ₃	<i>i</i> -Pr
212	MeO-	Me	CH ₃ O(CH ₂) ₄	CF ₃	<i>i</i> -Pr
213		Me	CH ₃ O(CH ₂) ₄	CF ₃	<i>i</i> -Pr
214		Me	CH ₃ O(CH ₂) ₄	CF ₃	<i>i</i> -Pr
215		Me	CH ₃ O(CH ₂) ₄	CF ₃	<i>i</i> -Pr
216	EtO-	Me	CH ₃ O(CH ₂) ₄	CF ₃	<i>i</i> -Pr
217	HO-	Me	CH ₃ O(CH ₂) ₄	CF ₃	<i>i</i> -Pr
218	EtO-	Me	CH ₃ O(CH ₂) ₄	CF ₃	<i>i</i> -Pr
219	MeO-	Me	CH ₃ O(CH ₂) ₄	CF ₃	<i>i</i> -Pr
220	HO-	Me	CH ₃ O(CH ₂) ₄	CF ₃	<i>i</i> -Pr
221		Me	CH ₃ O(CH ₂) ₄	CF ₃	<i>i</i> -Pr
222	MeO-	Me	CHF ₂ C(O)NH(CH ₂) ₂	CF ₃	<i>i</i> -Pr
223	HO-	Me	CHF ₂ C(O)NH(CH ₂) ₂	CF ₃	<i>i</i> -Pr

【表 3 4】

実施例	¹ H NMR (400 MHz, solvent)/MS (ESI+)
2 0 2	RT 2.350 min (Shim-pack XR-ODS, 0.1%トリフルオロ酢酸 in 水/アセトニトリル, アセトニトリル30-90% 5.7min, 1.0ml/min). MS (ESI+) 525 (M ⁺ +1, 100%).
2 0 3	RT 2.346 min (Shim-pack XR-ODS, 0.1%トリフルオロ酢酸 in 水/アセトニトリル, アセトニトリル30-90% 5.7min, 1.0ml/min). MS (ESI+) 525 (M ⁺ +1, 100%).
2 0 4	RT 2.156 min (Shim-pack XR-ODS, 0.1%トリフルオロ酢酸 in 水/アセトニトリル, アセトニトリル30-90% 5.7min, 1.0ml/min). MS (ESI+) 553 (M ⁺ +1, 100%).
2 0 5	RT 2.435 min (Shim-pack XR-ODS, 0.1%トリフルオロ酢酸 in 水/アセトニトリル, アセトニトリル30-90% 5.7min, 1.0ml/min). MS (ESI+) 556 (M ⁺ +1, 100%).
2 0 6	RT 1.881 min (Shim-pack XR-ODS, 0.1%トリフルオロ酢酸 in 水/アセトニトリル, アセトニトリル30-90% 5.7min, 1.0ml/min). MS (ESI+) 571 (M ⁺ +1, 100%).
2 0 7	(CD ₃ OD) δ 7.56-7.43 (m, 2H), 7.29-7.27 (m, 2H), 4.25-3.99 (m, 4H), 3.88-3.61 (m, 4H), 3.68-3.52 (m, 3H), 3.44-3.29 (m, 4H), 3.01-2.71 (m, 4H), 2.20-1.85 (m, 4H), 1.52-1.44 (m, 2H), 1.28-1.15 (m, 6H), 1.11-1.02 (m, 3H)
2 0 8	(CD ₃ OD) δ 7.61-7.52 (m, 2H), 7.29-7.26 (m, 2H), 4.11-3.98 (m, 4H), 3.88-3.61 (m, 4H), 3.65 (s, 3H), 3.60-3.52 (m, 1H), 3.42-3.25 (m, 4H), 3.01-2.65 (m, 4H), 2.27-1.85 (m, 4H), 1.53-1.45 (m, 2H), 1.28-1.16 (m, 6H)
2 0 9	RT 3.025 min (Shim-pack XR-ODS, 0.1%トリフルオロ酢酸 in 水/アセトニトリル, アセトニトリル30-90% 5.7min, 1.0ml/min). MS (ESI+) 607 (M ⁺ +1, 100%).
2 1 0	RT 3.018 min (Shim-pack XR-ODS, 0.1%トリフルオロ酢酸 in 水/アセトニトリル, アセトニトリル30-90% 5.7min, 1.0ml/min). MS (ESI+) 637 (M ⁺ +1, 100%).
2 1 1	RT 2.907 min (Shim-pack XR-ODS, 0.1%トリフルオロ酢酸 in 水/アセトニトリル, アセトニトリル30-90% 5.7min, 1.0ml/min). MS (ESI+) 637 (M ⁺ +1, 100%).
2 1 2	RT 2.526 min (Shim-pack XR-ODS, 0.1%トリフルオロ酢酸 in 水/アセトニトリル, アセトニトリル30-90% 5.7min, 1.0ml/min). MS (ESI+) 574 (M ⁺ +1, 100%).
2 1 3	RT 2.640 min (Shim-pack XR-ODS, 0.1%トリフルオロ酢酸 in 水/アセトニトリル, アセトニトリル30-90% 5.7min, 1.0ml/min). MS (ESI+) 600 (M ⁺ +1, 100%).
2 1 4	RT 3.108 min (Shim-pack XR-ODS, 0.1%トリフルオロ酢酸 in 水/アセトニトリル, アセトニトリル30-90% 5.7min, 1.0ml/min). MS (ESI+) 617 (M ⁺ +1, 100%).
2 1 5	RT 2.973 min (Shim-pack XR-ODS, 0.1%トリフルオロ酢酸 in 水/アセトニトリル, アセトニトリル30-90% 5.7min, 1.0ml/min). MS (ESI+) 617 (M ⁺ +1, 100%).

10

20

30

40

【 1 1 5 8 】

2 1 6	RT 2.680 min (Shim-pack XR-ODS, 0.1%トリフルオロ酢酸 in 水/アセトニトリル, アセトニトリル30-90% 5.7min, 1.0ml/min). MS (ESI+) 602 (M ⁺ +1, 100%).
2 1 7	RT 1.690 min (Shim-pack XR-ODS, 0.1%トリフルオロ酢酸 in 水/アセトニトリル, アセトニトリル30-90% 5.7min, 1.0ml/min). MS (ESI+) 516 (M ⁺ +1, 100%).
2 1 8	RT 2.280 min (Shim-pack XR-ODS, 0.1%トリフルオロ酢酸 in 水/アセトニトリル, アセトニトリル30-90% 5.7min, 1.0ml/min). MS (ESI+) 618 (M ⁺ +1, 100%).
2 1 9	RT 1.848 min (Shim-pack XR-ODS, 0.1%トリフルオロ酢酸 in 水/アセトニトリル, アセトニトリル30-90% 5.7min, 1.0ml/min). MS (ESI+) 560 (M ⁺ +1, 100%).
2 2 0	RT 2.695 min (Shim-pack XR-ODS, 0.1%トリフルオロ酢酸 in 水/アセトニトリル, アセトニトリル30-90% 5.7min, 1.0ml/min). MS (ESI+) 588 (M ⁺ +1, 100%).
2 2 1	RT 2.527 min (Shim-pack XR-ODS, 0.1%トリフルオロ酢酸 in 水/アセトニトリル, アセトニトリル30-90% 5.7min, 1.0ml/min). MS (ESI+) 544 (M ⁺ +1, 100%).
2 2 2	(CD ₃ OD) δ 7.53, 7.42 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.14, 6.02, 5.87 (s, 1H), 4.02-4.22 (m, 2H), 3.72-3.91 (m, 2H), 3.34-3.70 (m, 6H), 3.24 (s, 3H), 2.92-3.02 (m, 1H), 2.72-2.88 (m, 1H), 1.80-2.17 (m, 4H), 1.53-1.64 (m, 2H), 1.51, 1.46 (s, 3H), 1.16-1.33 (m, 6H). MS (ESI+) 565 (M+1, 100%).
2 2 3	(CD ₃ OD) δ 7.53, 7.42 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.15, 6.02, 5.88 (s, 1H), 4.02-4.17 (m, 2H), 3.63-3.99 (m, 3H), 3.34-3.62 (m, 5H), 3.15-3.34 (m, 1H), 2.92-3.02 (m, 1H), 2.70-2.86 (m, 1H), 1.75-2.15 (m, 4H), 1.47-1.73 (m, 2H), 1.42, 1.46 (s, 3H), 1.23-1.28 (m, 3H), 1.15-1.23 (m, 3H). MS (ESI+) 551 (M+1, 100%).

10

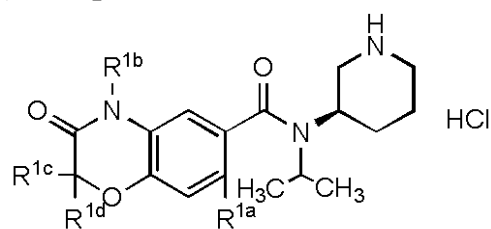
20

【1159】

30

対応する参考例および実施例1記載の方法に準じ、実施例224～237の化合物を合成した。

【表 3 5】



実施例	R ^{1d}	R ^{1c}	R ^{1b}	R ^{1a}
224		Me	CH ₃ CH ₂ C(O)NH(CH ₂) ₂	CF ₃
225		Me	CH ₃ CH ₂ C(O)NH(CH ₂) ₂	CF ₃
226		Me	CH ₃ CH ₂ C(O)NH(CH ₂) ₂	CF ₃
227		Me	CH ₃ CH ₂ C(O)NH(CH ₂) ₂	CF ₃
228		Me	CH ₃ CH ₂ C(O)NH(CH ₂) ₂	CF ₃
229		Me	CH ₃ CH ₂ C(O)NH(CH ₂) ₂	CF ₃
230		Me	CH ₃ CH ₂ C(O)NH(CH ₂) ₂	CF ₃
231		Me	CH ₃ CH ₂ C(O)NH(CH ₂) ₂	Me
232		Me	CH ₃ CH ₂ C(O)NH(CH ₂) ₂	Cl
233		Me	CH ₃ CH ₂ C(O)NH(CH ₂) ₂	Me
234		Me	CH ₃ CH ₂ C(O)NH(CH ₂) ₂	CF ₃
235			CHF ₂ C(O)NH(CH ₂) ₂	Me
236			CH ₃ CH ₂ C(O)NH(CH ₂) ₂	Me
237			CHF ₂ C(O)NH(CH ₂) ₂	Me

【表 3 6】

実施例	¹ H NMR (400 MHz, solvent)/MS (ESI+)
2 2 4	(DMSO-d ₆) δ 8.18-7.46 (m, 6H), 4.06-3.88 (m, 3H), 3.80-3.23 (m, 5H), 2.80-2.51 (m, 3H), 2.07-1.99 (m, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.46-1.30 (m, 3H), 1.16-0.90 (m, 8H). MS (ESI+) 600(M+1, 100%).
2 2 5	(DMSO-d ₆) δ 8.15-7.45 (m, 6H), 4.08-3.58 (m, 3H), 3.56-3.22 (m, 5H), 2.81-2.54 (m, 3H), 2.09-1.90 (m, 2H), 1.84 (s, 3H), 1.46-1.22 (m, 3H), 1.16-0.91 (m, 8H). MS (ESI+) 600(M+1, 100%).
2 2 6	(CD ₃ OD) δ 8.13-8.04(m, 1H), 7.55(brs, 0.5H), 7.51-7.40(m, 1.5H), 7.16-7.06(m, 1H), 6.86-6.74(m, 2H), 6.70-6.62(m, 1H), 4.28-4.12(m, 1.5H), 4.12-3.96(m, 1.5H), 3.86-3.74(m, 1H), 3.71-3.50(m, 4H), 3.44-3.32(m, 2H), 3.31-3.24(m, 1H), 2.99-2.88(m, 1H), 2.86-2.68(m, 1H), 2.24-2.18(m, 3H), 2.16-2.02(m, 2H), 1.99-1.86(m, 3H), 1.33-1.25(m, 1.5H), 1.24-1.16(m, 1.5H), 1.16-1.04(m, 6H). MS (ESI+) 591(M+1, 100%).
2 2 7	(CDCl ₃) δ 9.86-9.52(m, 2H), 7.38-7.15(m, 5H), 7.14-7.01(m, 2H), 4.24-4.05(m, 2H), 3.93-3.80(m, 2H), 3.81-3.75(m, 1H), 3.74-3.67(m, 1H), 3.63-3.37(m, 3H), 3.41-3.28(m, 1H), 2.92-2.81(m, 1H), 2.84-2.69(m, 1H), 2.26-2.19(m, 2H), 2.04-1.83(m, 6H), 1.32-1.23(m, 3H), 1.24-1.23(m, 3H), 1.16-1.00(m, 3H). MS (ESI+) 575(M+1, 100%).
2 2 8	(CD ₃ OD) δ 8.00-7.96(m, 0.5H), 7.88-7.76(m, 1.5H), 7.64-7.62(m, 0.5H), 7.54-7.48(m, 0.5H), 7.43-7.37(m, 2H), 4.19-4.02(m, 3H), 3.86-3.75(m, 1H), 3.62-3.44(m, 2H), 3.42-3.24(m, 4H), 3.03-2.91(m, 1H), 2.89-2.68(m, 1H), 2.21-2.04(m, 4H), 2.00-1.76(m, 5H), 1.28-1.21(m, 1.5H), 1.19-1.11(m, 1.5H), 1.11-1.02(m, 6H). MS (ESI+) 618(M+1, 100%).
2 2 9	(CD ₃ OD) δ 7.58-7.54(m, 1.5H), 7.48-7.44(m, 3.5H), 7.24-7.20(m, 1H), 4.28-4.11(m, 1.5H), 4.08-3.94(m, 1.5H), 3.82-3.63(m, 1H), 3.62-3.50(m, 2H), 3.46-3.21(m, 4H), 3.21-3.14(m, 3H), 3.02-2.89(m, 1H), 2.84-2.67(m, 1H), 2.23-2.04(m, 4H), 1.94-1.71(m, 5H), 1.27-1.25(m, 1.5H), 1.21-1.24(m, 1.5H), 1.14-1.04(m, 6H). MS (ESI+) 669(M+1, 100%).
2 3 0	(CD ₃ OD) δ 7.51-7.29(m, 4H), 7.22-7.03(m, 2H), 4.26-4.04(m, 3H), 3.84-3.73(m, 1H), 3.72-3.55(m, 3H), 3.46-3.35(m, 2H), 3.31-3.24(m, 1H), 2.99-2.92(m, 1H), 2.88-2.73(m, 1H), 2.26-2.04(m, 4H), 2.01-1.94(m, 3H), 1.95-1.82(m, 2H), 1.31-1.25(m, 1.5H), 1.22-1.16(m, 1.5H), 1.16-1.04(m, 6H). MS (ESI+) 593(M+1, 100%).
2 3 1	(CDCl ₃) δ 9.84-9.64(brs, 2H), 7.68-7.36(m, 4H), 7.03-6.84(m, 2H), 4.20-4.04(m, 2H), 3.94-3.74(m, 3H), 3.58-3.31(m, 4H), 2.94-2.71(m, 2H), 2.21-2.02(m, 5H), 2.01-1.94(m, 2H), 2.93-1.82(m, 4H), 1.34-1.00(m, 9H). MS (ESI+) 589(M+1, 100%).

【1161】

2 3 2	(CDCl ₃) δ 9.84-9.54(m, 2H), 7.36-7.17(m, 5H), 7.16-7.04(m, 2H), 4.20-4.04(m, 2H), 3.91-3.81(m, 2H), 3.80-3.74(m, 1H), 3.71-3.64(m, 1H), 3.60-3.36(m, 3H), 3.39-3.28(m, 1H), 2.91-2.81(m, 1H), 2.81-2.68(m, 1H), 2.24-2.21(m, 2H), 2.02-1.84(m, 6H), 1.34-1.26(m, 3H), 1.26-1.22(m, 3H), 1.14-1.01(m, 3H). MS (ESI+) 521(M+1, 100%).
2 3 3	(CDCl ₃) δ 9.77-9.50(m, 2H), 7.29-7.11(m, 5H), 6.87-6.79(m, 2H), 4.16-3.89(m, 2H), 3.84-3.74(m, 1H), 3.69-3.53(m, 2H), 3.52-3.24(m, 4H), 2.84-2.68(m, 2H), 2.48-2.31(m, 2H), 2.12(s, 3H), 2.08-1.94(m, 2H), 1.93-1.73(m, 5H), 1.31-1.18(m, 3H), 1.21-0.96(m, 6H). MS (ESI+) 541(M+, 100%).
2 3 4	(DMSO-d ₆) δ 7.66-7.11 (m, 6H), 4.11-3.75 (m, 3H), 3.60-3.22 (m, 5H), 3.10-2.52 (m, 2H), 2.30-2.03 (m, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.56-1.38 (m, 3H), 1.19-0.92 (m, 8H). MS (ESI+) 593(M+1, 100%).
2 3 5	(DMSO-d ₆) δ 7.08-6.96 (s, 1H), 6.30-6.03 (m, 1H), 4.00-3.61 (m, 4H), 3.15-3.13(m, 1H), 2.80-2.50 (m, 4H), 2.49-2.40 (m, 1H), 2.39-2.13 (m, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.98-1.72 (m, 6H), 1.46-1.43 (m, 1H), 1.12 (m, 6H). MS (ESI+) 493(M+1, 100%).
2 3 6	(CD ₃ OD) δ 7.30, 7.20 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.12 (t, 2H), 3.81-4.08 (m, 2H), 3.55-3.68 (m, 1H), 3.33-3.55 (m, 4H), 2.77-3.03 (m, 2H), 2.12-2.26 (m, 6H), 1.85-2.12 (m, 4H), 1.52-1.63 (m, 1H), 1.05-1.38 (m, 12H). MS (ESI+) 457(M+1, 100%).
2 3 7	(CD ₃ OD) δ 7.31, 7.23 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.14, 6.00, 5.87 (s, 1H), 4.08-4.14 (m, 2H), 3.98-4.02 (m, 1H), 3.82-3.86 (m, 1H), 3.3.34-3.67 (m, 3H), 2.92-3.03 (m, 1H), 2.77-2.92 (m, 1H), 2.23 (d, 4H), 1.82-2.13 (m, 6H), 1.53-1.64 (m, 1H), 1.19-1.39 (m, 9H). MS (ESI+) 479(M+1, 100%).

10

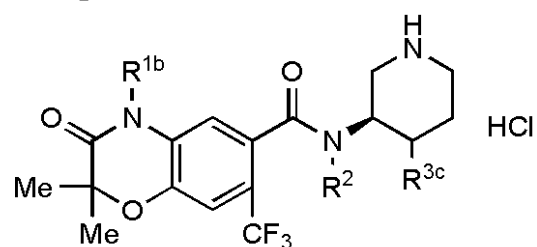
20

【1162】

30

対応する参考例および実施例1記載の方法に準じ、実施例238～244の化合物を合成した。

【表 3 7】



実施例	R ^{1b}	R ²	R ^{1a}	R ^{3c}
238	CH ₃ CH ₂ C(O)NH(CH ₂) ₂	<i>i</i> -Pr	CF ₃	
239	MeO(CH ₂) ₄	H	CF ₃	
240	MeO(CH ₂) ₄	Et	CF ₃	
241	MeO(CH ₂) ₄	H	CF ₃	
242	MeO(CH ₂) ₄	Et	CF ₃	
243	CH ₃ CH ₂ C(O)NH(CH ₂) ₂	Et	CF ₃	
244	CH ₃ CH ₂ C(O)NH(CH ₂) ₂	Et	F	

【 1 1 6 3 】

【表 3 8】

実施例	¹ H NMR (400 MHz, solvent)/MS (ESI+)
2 3 8	(CDCl ₃) δ 7.68-7.33(m, 11H), 4.46(br, 1H), 4.18-3.93(m, 3H), 3.78-3.51(m, 4H), 3.24-2.95(br, 2H), 2.68(br, 1H), 2.23(br, 1H), 2.07-2.01(m, 2H), 1.55-1.40(m, 7H), 1.23(br, 4H), 1.02(m, 3H), 0.46(m, 3H). MS (ESI+) 665(M+1, 80%).
2 3 9	(DMSO-d ₆) δ 9.07 (brs, 2H), 8.80 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.30-7.19 (m, 6H), 6.99 (s, 1H), 4.75-4.73 (m, 1H), 4.06-3.93 (m, 2H), 3.45-3.25 (m, 6H), 3.21 (s, 3H), 3.09 (m, 1H), 2.58-2.49 (m, 1H), 1.92-1.89 (m, 1H), 1.67-1.53 (m, 4H), 1.42 (s, 3H), 1.39 (s, 3H). MS (ESI+) 434(M+1, 100%).
2 4 0	(DMSO-d ₆) δ 9.33-9.31 (m, 2H), 8.30-6.52 (m, 7H), 4.32-3.70 (m, 3H), 3.67-3.30 (m, 8H), 3.25-3.20 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.88-2.66 (m, 2H), 2.22-1.84 (m, 2H), 1.46-0.55 (m, 12H). MS (ESI+) 462(M+1, 100%).
2 4 1	(DMSO-d ₆) δ 9.07 (brs, 2H), 8.68-8.66 (m, 1H), 7.37-7.24 (m, 6H), 6.52 (s, 1H), 4.48-4.45 (m, 1H), 3.76-3.74 (m, 2H), 3.39-3.28 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.05-2.91 (m, 2H), 2.84-2.78 (m, 1H), 1.99-1.94 (m, 2H), 1.46-1.39 (m, 10H). MS (ESI+) 434(M+1, 100%).
2 4 2	(DMSO-d ₆) δ 9.22 (brs, 2H), 7.45-6.14 (m, 7H), 4.03-3.86 (m, 2H), 3.73 (m, 2H), 3.56-3.54 (m, 1H), 3.43-3.17 (m, 3H), 3.12-3.06 (m, 2H), 2.85 (brs, 1H), 2.29-1.97 (m, 2H), 1.54-1.23 (m, 11H), 0.87-0.58 (m, 3H). MS (ESI+) 462(M+1, 100%).
2 4 3	(DMSO-d ₆) δ 9.10 (brs, 2H), 7.76-6.15 (m, 8H), 4.01-3.68 (m, 5H), 3.38-3.07 (m, 8H), 2.08-1.90 (m, 3H), 1.57-0.73 (m, 12H). MS (ESI+) 575(M+1, 100%).
2 4 4	(DMSO-d ₆) δ 9.60-9.08 (m, 2H), 8.32-6.92 (m, 5H), 4.43-4.07 (m, 1H), 3.95-3.86 (m, 3H), 3.66-3.05 (m, 9H), 2.12-1.83 (m, 4H), 1.53-0.75 (m, 9H). MS (ESI+) 579(M+1, 100%).

10

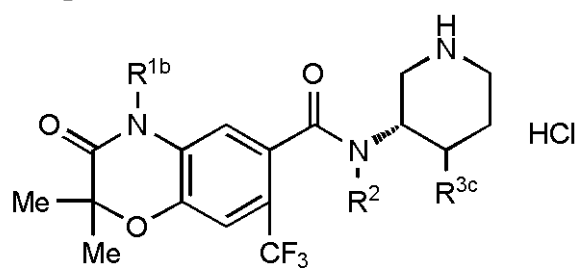
20

30

【1 1 6 4】

対応する参考例および実施例 1 記載の方法に準じ、実施例 2 4 5～2 4 9 の化合物を合成した。

【表 3 9】



実施例	R ^{1b}	R ²	R ^{3c}	
245	MeO(CH ₂) ₄	H		10
246	MeO(CH ₂) ₄	H		
247	MeO(CH ₂) ₄	Et		20
248	MeO(CH ₂) ₄	Et		
249	MeO(CH ₂) ₄	<i>i</i> -Pr	H	

【 1 1 6 5 】

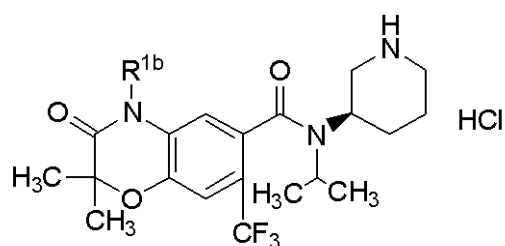
【表 4 0】

実施例	¹ H NMR (400 MHz, solvent)/MS (ESI+)
2 4 5	(DMSO-d ₆) δ 9.07 (brs, 2H), 8.68-8.66 (m, 1H), 7.37-7.24 (m, 6H), 6.52 (s, 1H), 4.48-4.45 (m, 1H), 3.76-3.74 (m, 2H), 3.39-3.28 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.05-2.91 (m, 2H), 2.84-2.78 (m, 1H), 1.99-1.94 (m, 2H), 1.46-1.39 (m, 10H). MS (ESI+) 434(M+1, 100%).
2 4 6	(DMSO-d ₆) δ 9.07 (brs, 2H), 8.80 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.30-7.19 (m, 6H), 6.99 (s, 1H), 4.75-4.73 (m, 1H), 4.06-3.93 (m, 2H), 3.45-3.25 (m, 6H), 3.21 (s, 3H), 3.09 (m, 1H), 2.58-2.49 (m, 1H), 1.92-1.89 (m, 1H), 1.67-1.53 (m, 4H), 1.42 (s, 3H), 1.39 (s, 3H). MS (ESI+) 434(M+1, 100%).
2 4 7	(DMSO-d ₆) δ 9.22 (brs, 2H), 7.45-6.14 (m, 7H), 4.03-3.86 (m, 2H), 3.73 (m, 2H), 3.56-3.54 (m, 1H), 3.43-3.17 (m, 3H), 3.12-3.06 (m, 2H), 2.85 (brs, 1H), 2.29-1.97 (m, 2H), 1.54-1.23 (m, 11H), 0.87-0.58 (m, 3H). MS (ESI+) 462(M+1, 100%).
2 4 8	(DMSO-d ₆) δ 9.33-9.31 (m, 2H), 8.30-6.52 (m, 7H), 4.32-3.70 (m, 3H), 3.67-3.30 (m, 8H), 3.25-3.20 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.88-2.66 (m, 2H), 2.22-1.84 (m, 2H), 1.46-0.55 (m, 12H). MS (ESI+) 462(M+1, 100%).
2 4 9	(CDCl ₃) δ 9.92-9.53 (br, 2H), 7.13-6.55 (m, 2H), 4.18-3.65 (m, 5H), 3.64-3.50 (m, 2H), 3.45-3.12 (m, 10H), 2.95-2.62 (m, 2H), 2.15-1.45 (m, 10H), 1.35-1.03 (m, 6H). MS (ESI+) 500(M+1, 100%).

【 1 1 6 6 】

対応する参考例および実施例 1 記載の方法に準じ、実施例 2 5 0 ~ 2 5 3 の化合物を合成した。

【表 4 1】



実施例

R^{1b}

250	CH ₃ CH ₂ CH(CF ₃)NH(CH ₂) ₂
251	MeOCH ₂ CH(OH)(CH ₂) ₂
252	MeOCH ₂ C(O)(CH ₂) ₂
253	MeOCH ₂ CH(OH)CH ₂

【 1 1 6 7 】

10

20

30

40

【表 4 2】

実施例	¹ H NMR (400 MHz, solvent)/MS (ESI+)
2 5 0	(CDCl ₃) δ 7.91-7.35(m, 2H), 4.46(br, 2H), 4.06(m, 2H), 3.75-3.57(m, 3H), 3.38-3.31(m, 2H), 2.98-2.70(m, 2H), 2.11-1.85(m, 6H), 1.55-1.51(m, 6H), 1.33-1.13(m, 5H). MS (ESI+) 567(M+1, 12%).
2 5 1	RT 2.293 min (Shim-pack XR-ODS, 0.1%トリフルオロ酢酸 in 水/アセトニトリル, アセトニトリル30-90% 5.7min, 1.0ml/min). MS (ESI+) 516 (M ⁺ +1, 100%).
2 5 2	RT 2.333 min (Shim-pack XR-ODS, 0.1%トリフルオロ酢酸 in 水/アセトニトリル, アセトニトリル30-90% 5.7min, 1.0ml/min). MS (ESI+) 514 (M ⁺ +1, 100%).
2 5 3	RT 2.102 min (Shim-pack XR-ODS, 0.1%トリフルオロ酢酸 in 水/アセトニトリル, アセトニトリル30-90% 5.7min, 1.0ml/min). MS (ESI+) 502 (M ⁺ +1, 100%).

10

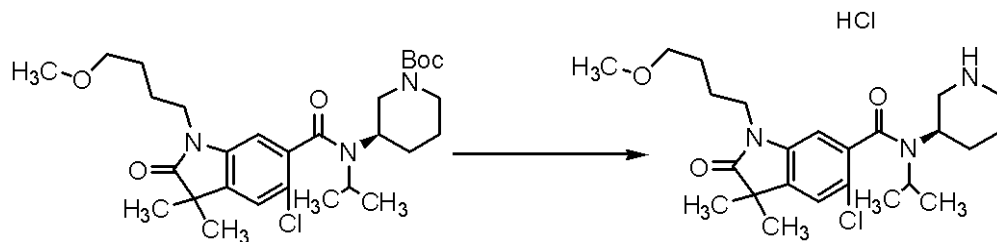
【1168】

実施例 2 5 4

5-クロロ-3, 3-ジメチル-N-イソプロピル-1-(4-メトキシブチル)-2-オキソ-N-[(3R)-ピペリジン-3-イル]インドリン-6-カルボキサミド塩酸塩

20

【化 8 5 0】



tert-ブチル (3R)-3-[{[5-クロロ-1-(4-メトキシブチル)-3, 3-ジメチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イル]カルボニル} (イソプロピル) アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート (100mg) の 1, 4-ジオキサン (3ml) 溶液に、4N塩酸/ジオキサン溶液 (2ml) を加えて 25℃で2時間攪拌した後、減圧濃縮することで、表題の化合物 (70mg) を得た。

30

¹H NMR (400 MHz, OD₃OD) δ 7.57-7.55(m, 1H), 7.15-7.05 (m, 1H), 3.82-3.46 (m, 3H), 3.44-3.29 (m, 2H), 3.27-3.25 (m, 3H), 3.19-3.07 (m, 4H), 2.80-2.59 (m, 1H), 1.87-1.70 (m, 2H), 1.57-1.45 (m, 4H), 1.28-1.17 (m, 10H), 1.10-1.00 (m, 4H).
MS (ESI+) 450(M+1, 100%).

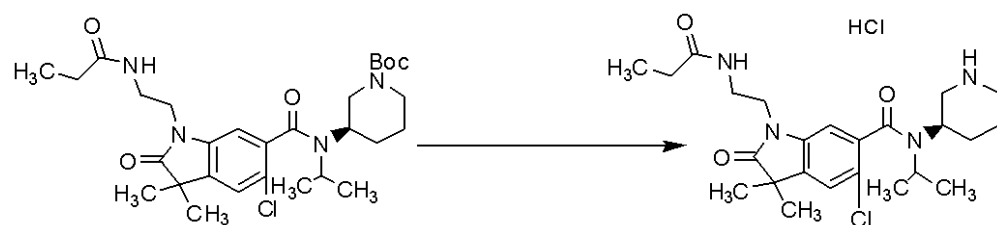
【1169】

実施例 2 5 5

5-クロロ-N-イソプロピル-3, 3-ジメチル-2-オキソ-N-[(3R)-ピペリジン-3-イル]-1-[2-(プロピオニルアミノ)エチル]インドリン-6-カルボキサミド塩酸塩

40

【化 8 5 1】



50

tert-ブチル (3R)-3-[(5-クロロ-3,3-ジメチル-2-オキソ-1-[2-(プロピオニルアミノ)エチル]-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イル]カルボニル)(イソプロピル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレートを用いて、実施例1の合成法に従い表題の化合物を得た。

¹H NMR (400 MHz, OD₃OD) δ 7.53-7.49 (m, 1H), 7.14-7.01 (m, 1H), 3.83-3.39 (m, 6H), 3.27-3.11 (m, 3H), 2.91-2.50 (m, 3H), 2.07-1.75 (m, 7H), 1.30-1.01 (m, 8H), 0.91-0.76 (m, 4H).

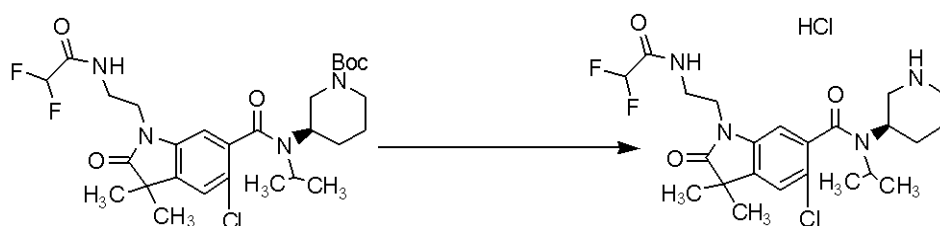
MS (ESI+) 463(M+1, 100%).

【1170】

実施例256

5-クロロ-1-{2-[(ジフルオロアセチル)アミノ]エチル}-N-イソプロピル-3,3-ジメチル-2-オキソ-N-[(3R)-ピペリジン-3-イル]インドリン-6-カルボキサミド塩酸塩

【化852】



tert-ブチル (3R)-3-[[5-クロロ-1-{2-[(ジフルオロアセチル)アミノ]エチル}-3,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イル]カルボニル](イソプロピル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレートを用いて、実施例1の合成法に従い表題の化合物を得た。

¹H NMR (400 MHz, OD₃OD) δ 7.61-7.49 (m, 1H), 7.14-7.09 (m, 1H), 3.80-3.55 (m, 5H), 3.19-3.04 (m, 2H), 2.88-2.61 (m, 2H), 1.89-1.75 (m, 3H), 1.26-1.01 (m, 15H).

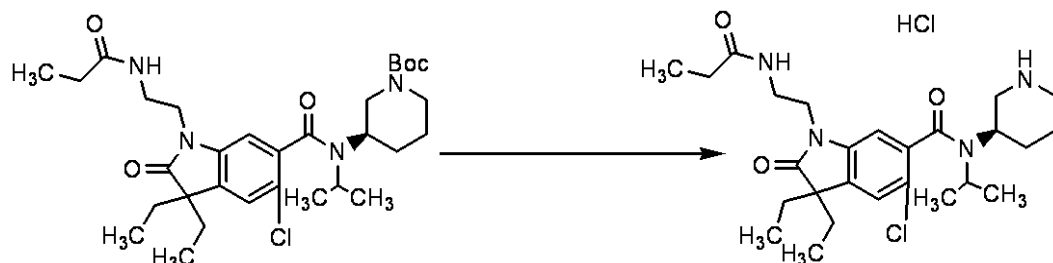
MS (ESI+) 487(M+1, 100%).

【1171】

実施例257

5-クロロ-3,3-ジエチル-N-イソプロピル-2-オキソ-N-[(3R)-ピペリジン-3-イル]-1-[2-(プロピオニルアミノ)エチル]インドリン-6-カルボキサミド塩酸塩

【化853】



tert-ブチル (3R)-3-[(5-クロロ-3,3-ジエチル-2-オキソ-1-[2-(プロピオニルアミノ)エチル]-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イル]カルボニル)(イソプロピル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレートを用いて、実施例1の合成法に従い表題の化合物を得た。

¹H NMR (400 MHz, OD₃OD) δ 7.48-7.43 (m, 1H), 7.23-7.05 (m, 1H), 3.86-3.74 (m, 4H), 3.65-3.55 (m, 2H), 3.30-3.13 (m, 3H), 2.90-2.51 (m, 2H), 2.09-1.78 (m, 6H), 1.23-1.02 (m, 9H), 0.87-0.80 (m, 3H), 0.53-0.48 (m, 6H).

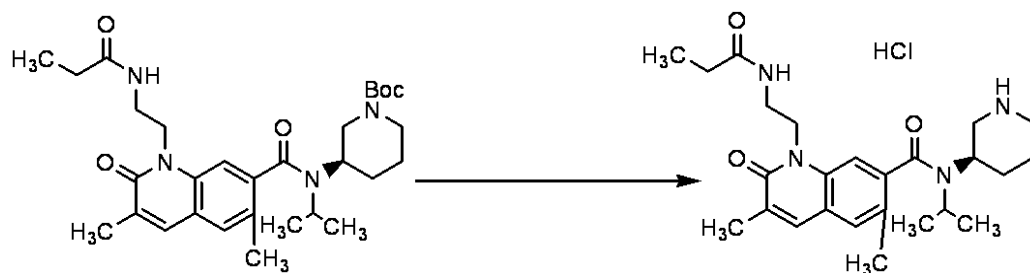
MS (ESI+) 457(M+1, 100%).

【1172】

実施例258

N-イソプロピル-3,6-ジメチル-2-オキソ-N-[(3R)-ピペリジン-3-イル]-1-[2-(プロピオニルアミノ)エチル]-1,2-ジヒドロキノリン-7-カルボキサミド 塩酸塩

【化854】



10

tert-ブチル (3R)-3-[(3,6-ジメチル-2-オキソ-1-[2-(プロピオニルアミノ)エチル]-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)カルボニル] (イソプロピル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレートを用いて、実施例1の合成法に従い表題の化合物を得た。

RT 2.230 min (Shim-pack XR-ODS, 0.1%トリフルオロ酢酸 in 水/アセトニトリル, アセトニトリル30-90% 5.7 min, 1.0 ml/min). MS (ESI+) 441 (M^{+1} , 100%).

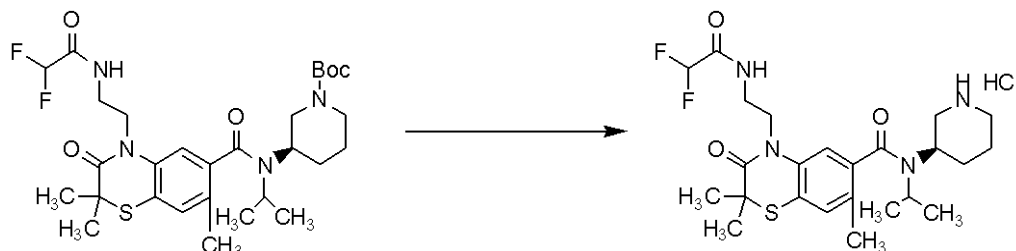
20

【1173】

実施例259

4-{2-[(ジフルオロアセチル)アミノ]エチル}-N-イソプロピル-2,2,7-トリメチル-3-オキソ-N-[(3R)-ピペリジン-3-イル]-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-カルボキサミド 塩酸塩

【化855】



30

tert-ブチル (3R)-3-[[4-{2-[(ジフルオロアセチル)アミノ]エチル}-2,2,7-トリメチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-イル)カルボニル] (イソプロピル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレート (1 g) のクロロホルム (8 ml) 溶液に、4N塩酸/ジオキサン溶液 (8 ml) を加えて室温下で1時間攪拌した後、減圧濃縮することで、表題の化合物 (0.9 g) を得た。

40

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, OD_3OD) δ 7.47 (s, 0.5H), 7.37 (s, 0.5H), 7.28 (s, 1H), 6.01 (t, $J = 54\text{Hz}$, 0.5H), 5.99 (t, $J = 54\text{Hz}$, 0.5H), 4.17-3.94 (m, 3H), 3.88-3.73 (m, 1H), 3.62-3.50 (m, 2H), 3.45-3.30 (m, 2H), 3.02-2.75 (m, 2H), 2.26 (s, 0.6H), 2.25 (s, 0.4H), 2.14-2.05 (m, 1H), 2.00-1.78 (m, 2H), 1.63-1.51 (m, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.30-1.15 (m, 6H).

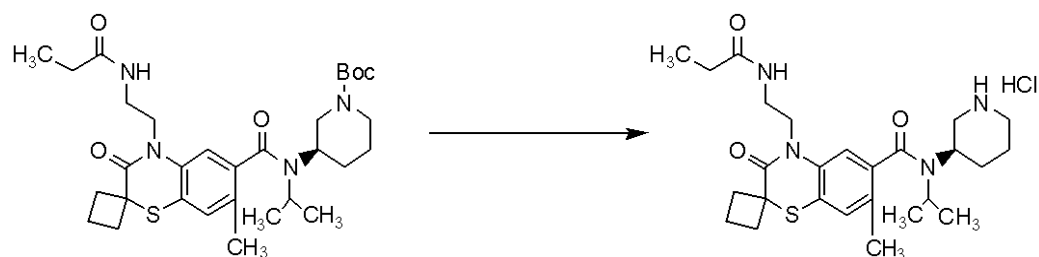
【1174】

実施例260

N-イソプロピル-7-メチル-3-オキソ-N-[(3R)-ピペリジン-3-イル]-4-[2-(プロピオニルアミノ)エチル]-3,4-ジヒドロスピロ[1,4-ベンゾチアジン-2,1'-シクロブタン]-6-カルボキサミド 塩酸塩

50

【化 8 5 6】



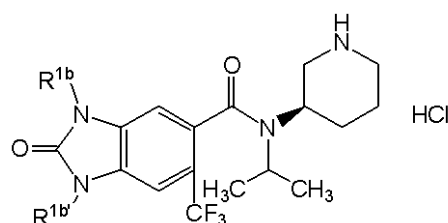
tert-ブチル (3R)-3-[イソプロピル({7-メチル-3-オキソ-4-[2-(プロピオニルアミノ)エチル]-3,4-ジヒドロスピロ[1,4-ベンゾチアジン-2,1'-シクロブタン]-6-イル}カルボニル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート (2.5 g) のクロロホルム (7 ml) -メタノール (15 ml) 溶液に、4 N 塩酸/ジオキサン溶液 (21 ml) を加えて室温下で 1 時間攪拌した後、減圧濃縮することで、表題の化合物 (2.2 g) を得た。

¹H NMR (400 MHz, OD₃OD) δ 7.40 (s, 0.5H), 7.32 (s, 0.5H), 7.31 (s, 0.5H), 7.29 (s, 0.5H), 4.17-3.91 (m, 3H), 3.86-3.74 (m, 1H), 3.65-3.51 (m, 2H), 3.44-3.10 (m, 2H), 3.03-2.92 (m, 1H), 2.90-2.76 (m, 2H), 2.55-2.44 (m, 1H), 2.25 (s, 1.5H), 2.24 (s, 1.5H), 2.22-2.04 (m, 4H), 2.03-1.80 (m, 5H), 1.64-1.50 (m, 1H), 1.27-1.16 (m, 6H), 1.12-1.03 (m, 3H).

【1175】

対応する参考例および実施例 1 記載の方法に準じ、実施例 261～264 の化合物を合成した。

【表 4 3】



実施例	R ^{1b}	R ^{1b'}
261	MeO(CH ₂) ₄	Et
262	CH ₃ CH ₂ C(O)NH(CH ₂) ₂	Et
263	CH ₃ C(O)NH(CH ₂) ₂	Et
264	MeO(CH ₂) ₄	

【1176】

【表 4 4】

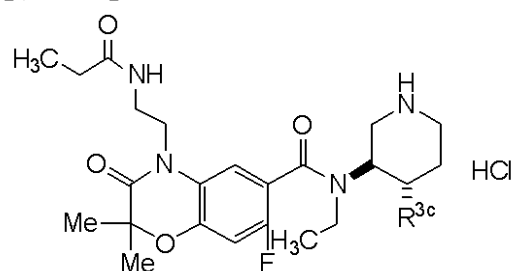
実施例	¹ H NMR (400 MHz, solvent)/MS (ESI+)
2 6 1	RT 1.948 min (Shim-pack XR-ODS, 0.1%トリフルオロ酢酸 in 水/アセトニトリル, アセトニトリル30-90% 5.7min, 1.0ml/min). MS (ESI+) 485 (M ⁺ +1, 100%).
2 6 2	RT 1.635 min (Shim-pack XR-ODS, 0.1%トリフルオロ酢酸 in 水/アセトニトリル, アセトニトリル30-90% 5.7min, 1.0ml/min). MS (ESI+) 498 (M ⁺ +1, 100%).
2 6 3	RT 1.496 min (Shim-pack XR-ODS, 0.1%トリフルオロ酢酸 in 水/アセトニトリル, アセトニトリル30-90% 5.7min, 1.0ml/min). MS (ESI+) 484 (M ⁺ +1, 100%).
2 6 4	RT 2.093 min (Shim-pack XR-ODS, 0.1%トリフルオロ酢酸 in 水/アセトニトリル, アセトニトリル30-90% 5.7min, 1.0ml/min). MS (ESI+) 497 (M ⁺ +1, 100%).

10

【 1 1 7 7】

対応する参考例および実施例 1 記載の方法に準じ、実施例 2 6 5～2 6 6 の化合物を合成した。

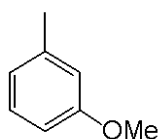
【表 4 5】



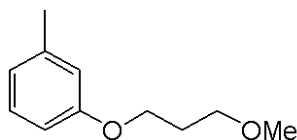
20

実施例 R^{3c}

265



266



30

【 1 1 7 8】

【表 4 6】

実施例	¹ H NMR (400 MHz, solvent)/MS (ESI+)
2 6 5	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.11 n(brs, 2H), 8.25-5.99 (m, 7H), 4.30-3.61 (m, 8H), 3.03-2.89 (m, 3H), 2.25-1.84 (m, 6H), 1.53-0.79 (m, 14H). MS (ESI+) 555 (M ⁺ +1, 100%).
2 6 6	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.40 (m, 2H), 8.32-5.97 (m, 7H), 3.99-3.73 (m, 6H), 3.49-3.43 (m, 3H), 3.17-3.04 (m, 5H), 2.07-1.80 (m, 7H), 1.53-1.37 (m, 7H), 1.23-0.79 (m, 8H). MS (ESI+) 613 (M ⁺ +1, 100%).

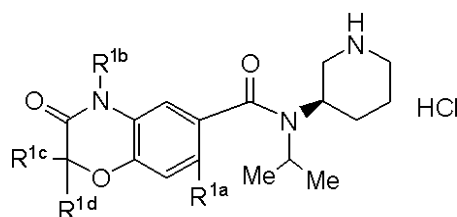
40

【 1 1 7 9】

50

対応する参考例および実施例 1 記載の方法に準じ、実施例 267～269 の化合物を合成した。

【表 47】



実施例	R ^{1d}	R ^{1c}	R ^{1b}	R ^{1a}
267	Me	Me	CH ₃ CH ₂ C(O)NH(CH ₂) ₂	CHF ₂
268	Me	Me	CHF ₂ C(O)NH(CH ₂) ₂	CHF ₂
269	HO—	Me	CH ₃ CH ₂ C(O)NH(CH ₂) ₂	CF ₃

10

【1180】

【表 48】

実施例	¹ H NMR (400 MHz, solvent)/MS (ESI+)
267	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.10–9.40 (br, 2H), 8.15 (brs, 1H), 6.76–7.56 (m, 3H), 2.60–3.92 (m, 12H), 1.80–2.04 (m, 2H), 1.39–1.52 (m, 8H), 0.94–1.21 (m, 9H).
268	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.90–9.20 (br, 2H), 6.70–7.31 (m, 3H), 6.17 (t, J = 53 Hz, 1H), 2.60–3.92 (m, 7H), 1.80–2.04 (m, 2H), 1.39–1.52 (m, 8H), 0.94–1.21 (m, 9H).
269	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.30–7.34 (m, 2H), 3.91–4.16 (m, 4H), 3.65–3.75 (m, 3H), 3.30–3.35 (m, 4H), 2.93–2.96 (m, 1H), 2.70–2.82 (m, 2H), 2.13–2.17 (m, 2H), 1.73–1.82 (m, 2H), 1.57–1.58 (m, 3H), 1.39–1.40 (m, 2H), 1.28–1.31 (m, 2H), 1.20–1.24 (m, 2H), 1.12–1.15 (m, 2H), 1.04–1.08 (m, 4H). MS (ESI+) 529 (M+ 100%).

20

30

【1181】

In vitro レニン 阻害作用測定試験

50 ng の組換えヒトレニンを 0.1 M NaCl、1 mM EDTA および 0.1 mg/mL BSA を含む 0.1 M HEPES buffer pH 7.4 中で基質、被験化合物とともに 37 °C で 1 時間反応させた。基質としては Arg-Glu(EDANS)-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu-Val-Ile-His-Thr-Lys(DABCYL)-Arg、もしくは DABCYL-γ-Abu-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu-Val-Ile-His-Thr-EDANS を最終濃度 4 μM となるように添加した。励起波長 340 nm、蛍光波長 500 nm における蛍光強度の上昇を、蛍光プレートリーダーを用いて検出し、複数濃度の被験化合物添加時の酵素阻害活性より、50% 阻害する化合物濃度を IC₅₀ 値として算出した。

40

【1182】

【表 4 9】

被験化合物	ヒトレニン阻害活性 IC50 (nM)	被験化合物	ヒトレニン阻害活性 IC50 (nM)
実施例 1	0.7	実施例 1 1 5	5.3
実施例 2	2.4	実施例 1 1 7	0.08
実施例 3	26	実施例 1 1 8	0.2
実施例 4	6.1	実施例 1 2 1	4.0
実施例 5	10	実施例 1 2 2	6.2
実施例 6	4.3	実施例 1 2 3	1.0
実施例 7	0.1	実施例 1 2 6	49
実施例 8	5.3	実施例 1 3 0	27
実施例 9	24	実施例 1 3 3	0.4
実施例 1 0	0.1	実施例 1 3 6	0.2
実施例 1 1	3.0	実施例 1 3 7	0.9
実施例 1 2	0.6	実施例 1 3 8	0.1
実施例 1 3	12	実施例 1 4 0	0.2
実施例 1 4	3.3	実施例 1 4 1	6.7
実施例 1 5	42	実施例 1 4 6	0.5
実施例 1 6	12	実施例 1 5 0	3.3
実施例 1 7	1.7	実施例 1 5 1	0.9
実施例 1 8	11	実施例 1 6 0	0.3
実施例 1 9	4.0	実施例 1 6 2	4.0
実施例 2 0	1.9	実施例 1 7 0	0.4
実施例 2 1	3.4	実施例 1 7 1	3.5
実施例 2 2	4.0	実施例 1 7 2	0.4
実施例 2 3	0.4	実施例 1 7 3	0.2
実施例 2 4	3.2	実施例 1 7 6	0.1
実施例 2 5	17	実施例 1 7 7	0.9
実施例 2 6	6.0	実施例 1 8 1	16.2
実施例 2 8	31	実施例 1 8 5	2.1
実施例 3 0	0.8	実施例 1 8 6	5.7

実施例 3 3	0.6	実施例 1 8 7	1.3
実施例 3 4	0.4	実施例 1 9 2	3.7
実施例 3 6	0.2	実施例 1 9 5	0.9
実施例 3 8	3.2	実施例 2 0 0	69
実施例 4 1	2.4	実施例 2 0 1	82
実施例 4 2	3.8	実施例 2 0 2	1.3
実施例 4 4	3.8	実施例 2 0 5	17.4
実施例 4 6	11.5	実施例 2 0 8	2.5
実施例 4 8	8.4	実施例 2 0 9	2.0
実施例 5 2	17.2	実施例 2 1 0	1.2
実施例 5 4	0.2	実施例 2 1 2	1.7
実施例 5 5	0.4	実施例 2 1 6	1.1
実施例 5 7	8.0	実施例 2 1 7	1.8
実施例 5 8	4.2	実施例 2 1 9	1.1
実施例 5 9	4.5	実施例 2 2 4	0.6
実施例 6 6	0.7	実施例 2 2 8	1.5
実施例 6 8	0.6	実施例 2 2 9	0.3
実施例 7 1	2.2	実施例 2 3 8	39
実施例 7 3	0.5	実施例 2 4 2	9.0
実施例 7 9	19.2	実施例 2 4 3	2.2
実施例 8 0	4.6	実施例 2 4 4	1.4
実施例 8 1	9.3	実施例 2 5 1	23.8
実施例 8 9	0.7	実施例 2 5 2	1.5
実施例 9 0	1.3	実施例 2 5 4	14
実施例 1 0 7	27	実施例 2 5 5	20
実施例 1 1 1	1.3	実施例 2 6 1	15
実施例 1 1 2	0.8	実施例 2 6 2	30
実施例 1 1 4	6.0	実施例 2 6 5	2.2

10

20

30

40

【産業上の利用可能性】

【1184】

本発明の化合物は高血圧症の治療薬として有用である。これらの化合物は、急性および慢性うっ血性心不全の管理にも有益である。これらの化合物は、原発性および二次性肺高血圧症、原発性および二次性アルドステロン血症、腎血管性高血圧症、原発性および二次

50

性腎疾患、例えば、糸球体腎炎、I g A腎症、糖尿病性腎症、高血圧性腎症（腎硬化症）、ネフローゼ症候群、腎不全、左室肥大、左室線維化、左室拡張不全、左心室不全、心房細動、不安定狭心症、心筋梗塞、心筋症、脳卒中、血管再建術後の再狭窄、糖尿病性網膜症、認知障害、例えば、アルツハイマー病、脳血管性認知症の治療、および血管障害、例えば片頭痛、レイノー病、並びにアテローム性動脈硬化プロセスを最小に抑制するためにも有用であると期待される。また、高眼圧に関連した疾患、例えば緑内障の治療に有用である。

【配列表フリーテキスト】

【1185】

配列番号：1に記載のアミノ酸配列は、レニン阻害作用測定試験で用いるアミノ酸配列である。

10

【1186】

配列番号：2に記載のアミノ酸配列は、レニン阻害作用測定試験で用いるアミノ酸配列である。

【配列表】

0005484069000001.app

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 25/06 (2006.01)	A 6 1 P 25/06	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
C 0 7 D 413/14 (2006.01)	C 0 7 D 413/14	
A 6 1 K 31/454 (2006.01)	A 6 1 K 31/454	
A 6 1 K 31/4709 (2006.01)	A 6 1 K 31/4709	
C 0 7 D 417/12 (2006.01)	C 0 7 D 417/12	
A 6 1 K 31/5415 (2006.01)	A 6 1 K 31/5415	
C 0 7 D 413/12 (2006.01)	C 0 7 D 413/12	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 6
A 6 1 P 7/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 7/00	
A 6 1 P 9/08 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 9/06 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/08	
A 6 1 K 31/55 (2006.01)	A 6 1 P 9/06	
A 6 1 K 31/547 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 3
	A 6 1 P 9/00	
	A 6 1 K 31/55	
	A 6 1 K 31/547	

(72)発明者 中平 博之
大阪府大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 大日本住友製薬株式会社内

(72)発明者 井熊 洋平
大阪府大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 大日本住友製薬株式会社内

(72)発明者 福田 展久
大阪府大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 大日本住友製薬株式会社内

(72)発明者 吉田 耕三
大阪府大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 大日本住友製薬株式会社内

(72)発明者 木村 英憲
大阪府大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 大日本住友製薬株式会社内

(72)発明者 末次 聖
大阪府大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 大日本住友製薬株式会社内

(72)発明者 房野 暁
大阪府大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 大日本住友製薬株式会社内

(72)発明者 澤村 潔人
大阪府大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 大日本住友製薬株式会社内

(72)発明者 池田 淳哉
大阪府大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 大日本住友製薬株式会社内

(72)発明者 中井 良雄
大阪府大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 大日本住友製薬株式会社内

審査官 福井 悟

(56)参考文献 特表2006-522793 (JP, A)

特表2006-527758 (JP, A)
特表2008-524246 (JP, A)
国際公開第2008/093737 (WO, A1)
Chem. Pharm. Bull., 1992年, 40,3, 624-630

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D

A61K

CAPLUS/REGISTRY (STN)