

(19) 日本国特許庁 (JP)

## (12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2008-526910

(P2008-526910A)

(43) 公表日 平成20年7月24日 (2008.7.24)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C O 7 D 211/78 (2006.01)</b>	C O 7 D 211/78 C S P	4 C O 5 4
<b>C O 7 D 401/12 (2006.01)</b>	C O 7 D 401/12	4 C O 6 3
<b>C O 7 D 401/10 (2006.01)</b>	C O 7 D 401/10	4 C O 8 6
<b>C O 7 D 401/14 (2006.01)</b>	C O 7 D 401/14	
<b>C O 7 D 401/04 (2006.01)</b>	C O 7 D 401/04	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 240 頁) 最終頁に続く		

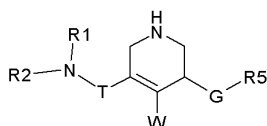
(21) 出願番号	特願2007-550751 (P2007-550751)	(71) 出願人	597011463
(86) (22) 出願日	平成18年1月12日 (2006.1.12)		ノバルティス アクチエンゲゼルシャフト
(85) 翻訳文提出日	平成19年7月12日 (2007.7.12)		スイス国、4056 バーゼル、リヒトシ
(86) 国際出願番号	PCT/EP2006/000216		ユトラーセ 35
(87) 国際公開番号	W02006/074924	(74) 代理人	100081422
(87) 国際公開日	平成18年7月20日 (2006.7.20)		弁理士 田中 光雄
(31) 優先権主張番号	0500784.4	(74) 代理人	100101454
(32) 優先日	平成17年1月14日 (2005.1.14)		弁理士 山田 卓二
(33) 優先権主張国	英国 (GB)	(74) 代理人	100067035
			弁理士 岩崎 光隆
		(74) 代理人	100062144
			弁理士 青山 稔
		(72) 発明者	舩屋 圭一
			スイス、ツェーハー 4103 ボットミン
			ゲン、ゲマインデホルツヴェーク 30 番
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 3, 4, (5) - 置換テトラヒドロピリジン

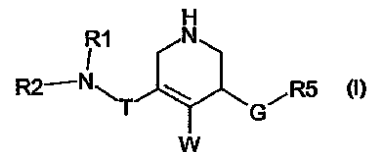
## (57) 【要約】

3, 4 (, 5) - 置換テトラヒドロピリジン化合物、温血動物の診断的および治療的処置に使用するための、とりわけレニンの活性に依存する疾患の処置のためのこれらの化合物；レニンの活性に依存する疾患の処置用医薬製剤の製造のためのこのクラスの化合物の使用；レニンの活性に依存する疾患の処置におけるこのクラスの化合物の使用；3, 4 (, 5) - 置換テトラヒドロピリジン化合物を含む医薬製剤、および/または3, 4 (, 5) - 置換テトラヒドロピリジン化合物を投与することを含む処置法、3, 4 (, 5) - 置換テトラヒドロピリジン化合物の製造法、ならびに新規中間体およびその合成のための部分的工程。3, 4 (, 5) - 置換テトラヒドロピリジン化合物は、式 I

## 【化 1】



(I)

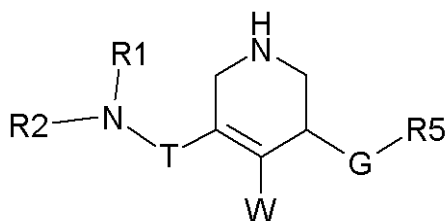


## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 I

## 【化 1】



(I)

10

〔式中、

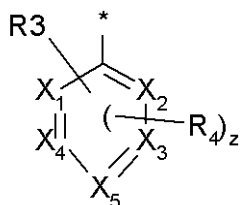
R 1 は非置換もしくは置換アルキル、非置換もしくは置換アルケニル、非置換もしくは置換アルキニル、非置換もしくは置換アリール、非置換もしくは置換ヘテロシクリルまたは非置換もしくは置換シクロアルキルであり；

R 2 は水素、非置換もしくは置換アルキル、非置換もしくは置換アルケニル、非置換もしくは置換アルキニル、非置換もしくは置換アリール、非置換もしくは置換ヘテロシクリル、非置換もしくは置換シクロアルキル、またはアシルであり；

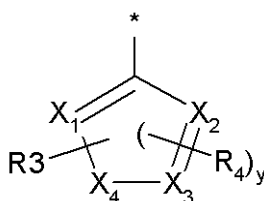
W は式 I A、I B および I C

## 【化 2】

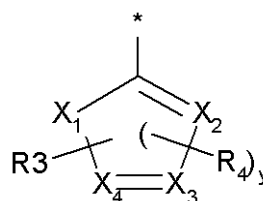
20



(IA);



(IB);



(IC)

(式中、星印(\*)は、部分Wが式 I のピペリジン環中の 4 位の炭素に結合する位置を示し、そして

30

X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub>、X<sub>4</sub> および X<sub>5</sub> は、炭素および窒素から独立して選択され、ここで式 I B の X<sub>4</sub> および式 I C の X<sub>1</sub> は、これらの意味のいずれか一個を有してよく、またはさらに S および O から選択され、ここで炭素および窒素環原子は、環炭素から生じる 4 個、環窒素から生じる 3 個の結合手を満たすように必要な数の水素または置換基 R 3 または - 存在するならば - R 4 を担持できる；ただし式 I A において X<sub>1</sub> から X<sub>5</sub> の少なくとも 2 個は炭素であり、式 I B および I C において X<sub>1</sub> から X<sub>4</sub> の少なくとも 1 個は炭素であり；

y は 0、1、2 または 3 であり；

z は 0、1、2、3 または 4 であり、

X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub> および X<sub>4</sub> のいずれか 1 個にしか結合できない R 3 は水素または好ましくは非置換もしくは置換 C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキル、非置換もしくは置換 C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub> - アルケニル、非置換もしくは置換 C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub> - アルキニル、非置換もしくは置換アリール、非置換もしくは置換ヘテロシクリル、非置換もしくは置換シクロアルキル、ハロ、ヒドロキシ、エーテル化またはエステル化ヒドロキシ、非置換もしくは置換メルカプト、非置換もしくは置換スルフィニル、非置換もしくは置換スルホニル、アミノ、モノ - またはジ - 置換アミノ、カルボキシ、エステル化またはアミド化カルボキシ、非置換もしくは置換スルファモイル、ニトロまたはシアノである；ただし R 3 が水素ならば、y および z は 0 であり；

40

R 4 は - y または z が 2 以上であれば、独立して - 非置換もしくは置換 C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキル、非置換もしくは置換 C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub> - アルケニル、非置換もしくは置換 C<sub>2</sub> -

50

C<sub>7</sub>-アルキニル、ハロ、ヒドロキシ、エーテル化またはエステル化ヒドロキシ、非置換もしくは置換メルカプト、非置換もしくは置換スルフィニル、非置換もしくは置換スルホニル、アミノ、モノ-またはジ-置換アミノ、カルボキシ、エステル化またはアミド化カルボキシ、非置換もしくは置換スルファモイル、ニトロおよびシアノから成る置換基の群から選択される)

から選択される部分であり；

Tはカルボニルであり；そして

Gはメチレン、オキシ、チオ、イミノまたは置換イミノ-NR<sub>6</sub>- (ここで、R<sub>6</sub>は非置換もしくは置換アルキルである)であり；かつR<sub>5</sub>は水素、非置換もしくは置換アルキル、非置換もしくは置換アルキルオキシまたはアシルであるか；

または-G-R<sub>5</sub>は水素である。]

の化合物またはその塩。

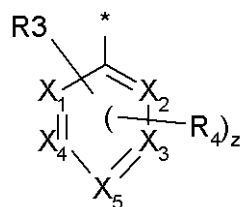
#### 【請求項2】

R<sub>1</sub>が非置換もしくは置換アルキル、非置換もしくは置換アルケニル、非置換もしくは置換アルキニル、非置換もしくは置換アリール、非置換もしくは置換ヘテロシクリルまたは非置換もしくは置換シクロアルキルであり；

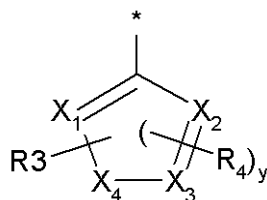
R<sub>2</sub>が水素、非置換もしくは置換アルキル、非置換もしくは置換アルケニル、非置換もしくは置換アルキニル、非置換もしくは置換アリール、非置換もしくは置換ヘテロシクリル、非置換もしくは置換シクロアルキル、またはアシルであり；

Wが式I A、I BおよびI C

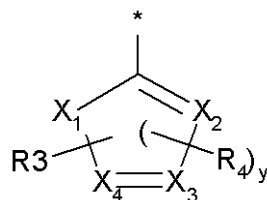
#### 【化3】



(IA);



(IB);



(IC)

(式中、星印(\*)は、部分Wが式Iのピペリジン環中の4位の炭素に結合する位置を示し、そして

X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub>、X<sub>4</sub>およびX<sub>5</sub>は、炭素および窒素から独立して選択され、ここで式I BのX<sub>4</sub>および式I CのX<sub>1</sub>は、これらの意味のいずれか一個を有してよく、またはさらにSおよびOから選択され、ここで炭素および窒素環原子は、環炭素から生じる4個、環窒素から生じる3個の結合手を満たすように必要な数の水素または置換基R<sub>3</sub>または - 存在するならば - R<sub>4</sub>を担持できる；ただし式I AにおいてX<sub>1</sub>からX<sub>5</sub>の少なくとも2個、好ましくは少なくとも3個は炭素であり、式I BおよびI CにおいてX<sub>1</sub>からX<sub>4</sub>の少なくとも1個は炭素であり、好ましくはX<sub>1</sub>からX<sub>4</sub>の2個が炭素であり；

yは0、1、2または3であり；

zは0、1、2、3または4であり、

X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub>およびX<sub>4</sub>のいずれか1個にしか結合できないR<sub>3</sub>は水素または好ましくは非置換もしくは置換C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルキル、非置換もしくは置換C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-アルケニル、非置換もしくは置換C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-アルキニル、非置換もしくは置換アリール、非置換もしくは置換ヘテロシクリル、非置換もしくは置換シクロアルキル、ハロ、ヒドロキシ、エーテル化またはエステル化ヒドロキシ、非置換もしくは置換メルカプト、非置換もしくは置換スルフィニル、非置換もしくは置換スルホニル、アミノ、モノ-またはジ-置換アミノ、カルボキシ、エステル化またはアミド化カルボキシ、非置換もしくは置換スルファモイル、ニトロまたはシアノである；ただしR<sub>3</sub>であるならば、水素はyであり、そしてzは0であり；

R<sub>4</sub>は - yまたはzが2以上であれば、独立して - 非置換もしくは置換C<sub>1</sub>-C

10

20

30

40

50

$C_7$  - アルキル、非置換もしくは置換  $C_2 - C_7$  - アルケニル、非置換もしくは置換  $C_2 - C_7$  - アルキニル、ハロ、ヒドロキシ、エーテル化またはエステル化ヒドロキシ、非置換もしくは置換メルカプト、非置換もしくは置換スルフィニル(-S(=O)-)、非置換もしくは置換スルホニル(-S(=O)<sub>2</sub>-)、アミノ、モノ-またはジ-置換アミノ、カルボキシ、エステル化またはアミド化カルボキシ、非置換もしくは置換スルファモイル、ニトロおよびシアノから成る置換基の群から選択される)

から選択される部分であり；

T がカルボニルであり；そして

G がメチレン、オキシ(-O-)、チオ(-S-)、イミノ(-NH-)または置換イミノ(-NR<sub>6</sub>-)(ここで、R<sub>6</sub> は非置換もしくは置換アルキルである)であり；かつ

R<sub>5</sub> が水素、非置換もしくは置換アルキル、非置換もしくは置換アルキルオキシまたはアシルであるか；

または - G - R<sub>5</sub> が水素であり；

本請求項において存在する各場合

非置換もしくは置換アルキルは、直鎖または、1回、または所望によりおよび可能であれば、複数回分枝した  $C_1 - C_{20}$  - アルキル、より好ましくは  $C_1 - C_7$  - アルキルであり、そして、非置換であるか、または下記の通りの非置換もしくは置換アリール、とりわけフェニルまたはナフチル(各々非置換もしくは置換アリールとして下記の通り非置換もしくは置換である)、下記の通りの非置換もしくは置換ヘテロシクリル、とりわけピロリル、フラニル、チエニル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキセチジニル(oxetidinyI)、3-( $C_1 - C_7$  - アルキル) - オキセチジニル、ピリジル、ピリミジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、ペペリジニル、ペペラジニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラン - オニル、テトラヒドロ - ピラニル、インドリル、1H - インダザニル(indazanyl)、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、キノリニル、イソキノリニル、1,2,3,4 - テトラヒドロ - 1,4 - ベンゾオキサジニル、2H - 1,4 - ベンゾキサジン - 3(4H) - オニル、2H,3H - 1,4 - ベンゾジオキシニルまたはベンゾ[1,2,5]オキサジアゾリル(各々非置換もしくは置換ヘテロシクリルとして下記の通り非置換もしくは置換である)、下記の通りの非置換もしくは置換シクロアルキル、とりわけシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシル(各々非置換もしくは置換シクロアルキルとして下記の通り非置換もしくは置換である)、ハロ、ヒドロキシ、 $C_1 - C_7$  - アルコキシ、ハロ -  $C_1 - C_7$  - アルコキシ、例えばトリフルオロメトキシ、ヒドロキシ -  $C_1 - C_7$  - アルコキシ、 $C_1 - C_7$  - アルコキシ -  $C_1 - C_7$  - アルコキシ、フェニル - またはナフチルオキシ、フェニル - またはナフチル -  $C_1 - C_7$  - アルキルオキシ、 $C_1 - C_7$  - アルカノイルオキシ、ベンゾイル - またはナフトイルオキシ、 $C_1 - C_7$  - アルキルチオ、ハロ -  $C_1 - C_7$  - アルキルチオ、例えばトリフルオロメチルチオ、 $C_1 - C_7$  - アルコキシ -  $C_1 - C_7$  - アルキルチオ、フェニル - またはナフチルチオ、フェニル - またはナフチル -  $C_1 - C_7$  - アルキルチオ、 $C_1 - C_7$  - アルカノイルチオ、ベンゾイル - またはナフトイルチオ、ニトロ、アミノ、モノ-またはジ-( $C_1 - C_7$  - アルキルおよび/または  $C_1 - C_7$  - アルコキシ -  $C_1 - C_7$  アルキル) - アミノ、モノ-またはジ-(ナフチル - またはフェニル -  $C_1 - C_7$  - アルキル) - アミノ、 $C_1 - C_7$  - アルカノイルアミノ、ベンゾイル - またはナフトイルアミノ、 $C_1 - C_7$  - アルキルスルホニルアミノ、フェニル - またはナフチルスルホニルアミノ(ここで、フェニルまたはナフチルは非置換であるか、1個以上、とりわけ1個から3個の  $C_1 - C_7$  - アルキル部分で置換されている)、フェニル - またはナフチル -  $C_1 - C_7$  - アルキルスルホニルアミノ、カルボキシル、 $C_1 - C_7$  - アルキル - カルボニル、 $C_1 - C_7$  - アルコキシ - カルボニル、フェニル - またはナフチルオキシカルボニル、フェニル - またはナフチル -  $C_1 - C_7$  - アルコキシカルボニル、カルバモイル、N - モノ - または N,N - ジ - ( $C_1 - C_7$  - アルキル) - アミノカルボニル、N - モノ - または N,N - ジ - (ナフチル - またはフェニル -  $C_1 - C_7$  - アルキル) - アミノカルボニル、シアノ、 $C_1 - C_7$  - アルケニレンまたは - アルキニレン、 $C_1 - C_7$  - アルキレンジオキシ、スルフェニル、スルフィニル、

10

20

30

40

50

C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキルスルフィニル、フェニル - またはナフチルスルフィニル(ここで、フェニルまたはナフチルは非置換であるか、1個以上、とりわけ1個から3個のC<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキル部分で置換されている)、フェニル - またはナフチル - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキルスルフィニル、スルホニル、C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキルスルホニル、フェニル - またはナフチルスルホニル(ここで、フェニルまたはナフチルは非置換であるか、1個以上、とりわけ1個から3個のC<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキル部分で置換されている)、フェニル - またはナフチル - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキルスルホニル、スルファモイルおよびN - モノ - またはN, N - ジ - (C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキル、フェニル、ナフチル、フェニル - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキルまたはナフチル - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキル) - アミノスルホニルから選択される1個以上、例えば3個までの部分で置換されており；

非置換もしくは置換アルケニルは2から20個の炭素原子を有し、かつ1個以上の2重結合を有し、そしてより好ましくは非置換もしくは置換アルキルについて上記の通りの通り非置換であるか、または置換されているC<sub>2</sub> - C<sub>7</sub> - アルケニルであり；

非置換もしくは置換アルキニルは2から20個の炭素原子を有し、かつ1個以上の3重結合を有し、そしてより好ましくは非置換もしくは置換アルキルについて上記の通りの通り非置換であるか、または置換されているC<sub>2</sub> - C<sub>7</sub> - アルキニルであり；

非置換もしくは置換アリールは単または多環式、とりわけ6から22個の炭素原子を有する単環式、二環式または三環式アリール部分、とりわけフェニル、ナフチル、インデニル、フルオレニル、アセナフチレニル(acenaphthylenyl)、フェニレニルまたはフェナントリルであり、そして非置換であるか、または好ましくは式 - (C<sub>0</sub> - C<sub>7</sub> - アルキレン) - (X)<sub>r</sub> - (C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキレン) - (Y)<sub>s</sub> - (C<sub>0</sub> - C<sub>7</sub> - アルキレン) - H〔式中、C<sub>0</sub> - アルキレンは、結合しているアルキレンの代わりに結合が存在することを意味し、r および s は、互いに独立して、0 または 1 であり、X および Y の各々は、存在するならば、および互いに独立して、- O -、- NV -、- S -、- C(=O) -、- C(=S)、- O - CO -、- CO - O -、- NV - CO -、- CO - NV -、- NV - SO<sub>2</sub> -、- SO<sub>2</sub> - NV、- NV - CO - NV -、- NV - CO - O -、- O - CO - NV -、- NV - SO<sub>2</sub> - NV - (式中、V は水素または下記で定義の通りの、とりわけC<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキルから選択される非置換もしくは置換アルキル、フェニル、ナフチル、フェニル - またはナフチル - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキルおよびハロ - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキルから選択され；

例えばC<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキル、例えばメチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、n - ブチル、イソブチル、sec - ブチルまたはtert - ブチル、ヒドロキシ - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルコキシ - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキル、例えば3 - メトキシプロピルまたは2 - メトキシエチル、C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルコキシ - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルコキシ - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルカノイルオキシ - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキルオキシカルボニル - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキル、アミノ - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキル、例えばアミノメチル、(N - )モノ - または(N, N - )ジ - (C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキル) - アミノ - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルコキシ - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキルアミノ - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキル、モノ - (ナフチル - またはフェニル) - アミノ - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキル、モノ - (ナフチル - またはフェニル - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキル) - アミノ - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルカノイルアミノ - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキル - O - CO - NH - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキルスルホニルアミノ - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキル - NH - CO - NH - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキル - NH - SO<sub>2</sub> - NH - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルコキシ、ヒドロキシ - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルコキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルコキシ - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルコキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルカノイルアミノ - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキルオキシ、カルボキシ - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキルオキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキルオキシカルボニル - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルコキシ、モノ - またはジ - (C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキル) - アミノカルボニル - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキルオキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルカノイルオキシ、モノ - またはジ - (C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキル) - アミノ、モノ - ジ - (ナフチル - またはフェニル - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキル) - アミノ、N - モノ - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルコキシ - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキルアミ

10

20

30

40

50

ノ、 $C_1 - C_7$  - アルカノイルアミノ、 $C_1 - C_7$  - アルキルスルホニルアミノ、 $C_1 - C_7$  - アルキル - カルボニル、ハロ -  $C_1 - C_7$  - アルキルカルボニル、ヒドロキシ -  $C_1 - C_7$  - アルキルカルボニル、 $C_1 - C_7$  - アルコキシ -  $C_1 - C_7$  - アルキルカルボニル、アミノ -  $C_1 - C_7$  - アルキルカルボニル、(N - )モノ - または(N, N - )ジ - ( $C_1 - C_7$  - アルキル) - アミノ -  $C_1 - C_7$  - アルキルカルボニル、 $C_1 - C_7$  - アルカノイルアミノ -  $C_1 - C_7$  - アルキルカルボニル、 $C_1 - C_7$  - アルコキシ - カルボニル、ヒドロキシ -  $C_1 - C_7$  - アルコキシカルボニル、 $C_1 - C_7$  - アルコキシ -  $C_1 - C_7$  - アルコキシカルボニル、アミノ -  $C_1 - C_7$  - アルコキシカルボニル、(N - )モノ - ( $C_1 - C_7$  - アルキル) - アミノ -  $C_1 - C_7$  - アルコキシカルボニル、 $C_1 - C_7$  - アルカノイルアミノ -  $C_1 - C_7$  - アルコキシカルボニル、N - モノ - またはN, N - ジ - ( $C_1 - C_7$  - アルキル) - アミノカルボニル、N -  $C_1 - C_7$  - アルコキシ -  $C_1 - C_7$  - アルキルカルバモイルまたはN - モノ - またはN, N - ジ - ( $C_1 - C_7$  - アルキル) - アミノスルホニルである)である。)の置換基から；

$C_2 - C_7$  - アルケニル、 $C_2 - C_7$  - アルキニル、フェニル、ナフチル、とりわけヘテロシクリルについて下記で定義の通りのヘテロシクリル(好ましくはピロリル、フラニル、チエニル、ピリミジニル、ピラゾリル、ピラゾリジノニル、N - ( $C_1 - C_7$  - アルキル、フェニル、ナフチル、フェニル -  $C_1 - C_7$  - アルキルまたはナフチル -  $C_1 - C_7$  - アルキル) - ピラゾリジノニル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキセチジニル、3 -  $C_1 - C_7$  - アルキル - オキセチジニル、ピリジル、ピリミジニル、モルホリノ、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラン - オニル、テトラヒドロ - ピラニル、インドリル、インダゾリル、1H - インダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、キノリニル、イソキノリニル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1, 4 - ベンゾオキサジニル、2H - 1, 4 - ベンゾキサジン - 3(4H) - オニル、ベンゾ[1, 2, 5]オキサジアゾリルまたは2H, 3H - 1, 4 - ベンゾジオキシニルから選択される)、フェニル - またはナフチル - またはヘテロシクリル -  $C_1 - C_7$  - アルキルまたは -  $C_1 - C_7$  - アルキルオキシ(ここで、ヘテロシクリルは下記で定義の通りであり、好ましくはピロリル、フラニル、チエニル、ピリミジニル、ピラゾリル、ピラゾリジノニル、N - ( $C_1 - C_7$  - アルキル、フェニル、ナフチル、フェニル -  $C_1 - C_7$  - アルキルまたはナフチル -  $C_1 - C_7$  - アルキル) - ピラゾリジノニル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキセチジニル、ピリジル、ピリミジニル、モルホリノ、ピペリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロフラン - オニル、インドリル、インダゾリル、1H - インダザニル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、キノリニル、イソキノリニル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1, 4 - ベンゾオキサジニル、2H - 1, 4 - ベンゾキサジン - 3(4H) - オニルまたはベンゾ[1, 2, 5]オキサジアゾリルから選択される)；例えばベンジルまたはナフチルメチル、ハロ -  $C_1 - C_7$  - アルキル、例えばトリフルオロメチル、フェニルオキシ - またはナフチルオキシ -  $C_1 - C_7$  - アルキル、フェニル -  $C_1 - C_7$  - アルコキシ - またはナフチル -  $C_1 - C_7$  - アルコキシ -  $C_1 - C_7$  - アルキル、ジ - (ナフチル - またはフェニル) - アミノ -  $C_1 - C_7$  - アルキル、ジ - (ナフチル - またはフェニル -  $C_1 - C_7$  - アルキル) - アミノ -  $C_1 - C_7$  - アルキル、ベンゾイル - またはナフトイルアミノ -  $C_1 - C_7$  - アルキル、フェニル - またはナフチルスルホニルアミノ -  $C_1 - C_7$  - アルキル(ここで、フェニルまたはナフチルは非置換であるか、1個以上、とりわけ1個から3個の $C_1 - C_7$  - アルキル部分で置換されている)、フェニル - またはナフチル -  $C_1 - C_7$  - アルキルスルホニルアミノ -  $C_1 - C_7$  - アルキル、カルボキシ -  $C_1 - C_7$  - アルキル、ハロ、とりわけフルオロまたはクロロ、ヒドロキシ、フェニル -  $C_1 - C_7$  - アルコキシ(ここで、フェニルは非置換であるか、または $C_1 - C_7$  - アルコキシおよび/またはハロで置換されている)、ハロ -  $C_1 - C_7$  - アルコキシ、例えばトリフルオロメトキシ、フェニル - またはナフチルオキシ、フェニル - またはナフチル -  $C_1 - C_7$  - アルキルオキシ、フェニル - またはナフチル - オキシ -  $C_1 - C_7$  - アルキルオキシ、ベンゾイル - またはナフトイルオキシ、ハロ -  $C_1 - C_7$  - アルキルチオ、例えばトリフルオロメチルチオ、フェニル - またはナフチルチオ、フェニル - またはナフチル -  $C_1 - C_7$  -

10

20

30

40

50

アルキルチオ、ベンゾイル - またはナフトイルチオ、ニトロ、アミノ、ジ - (ナフチル - またはフェニル -  $C_1 - C_7$  - アルキル) - アミノ、ベンゾイル - またはナフトイルアミノ、フェニル - またはナフチルスルホニルアミノ (ここで、フェニルまたはナフチルは非置換であるか、または 1 個以上、とりわけ 1 個から 3 個の  $C_1 - C_7$  - アルコキシ -  $C_1 - C_7$  - アルキルまたは  $C_1 - C_7$  - アルキル部分で置換されている)、フェニル - またはナフチル -  $C_1 - C_7$  - アルキルスルホニルアミノ、カルボキシル、(N, N - )ジ - ( $C_1 - C_7$  - アルキル) - アミノ -  $C_1 - C_7$  - アルコキシカルボニル、ハロ -  $C_1 - C_7$  - アルコキシカルボニル、フェニル - またはナフチルオキシカルボニル、フェニル - またはナフチル -  $C_1 - C_7$  - アルコキシカルボニル、(N, N - )ジ - ( $C_1 - C_7$  - アルキル) - アミノ -  $C_1 - C_7$  - アルコキシカルボニル、カルバモイル、N - モノまたは N, N - ジ - (ナフチル - 、フェニル - 、 $C_1 - C_7$  - アルキルオキシフェニルおよび / または  $C_1 - C_7$  - アルキルオキシナフチル - )アミノカルボニル、N - モノ - または N, N - ジ - (ナフチル - またはフェニル -  $C_1 - C_7$  - アルキル) - アミノカルボニル、シアノ、 $C_1 - C_7$  - アルキレン (非置換であるか、または 4 個までの  $C_1 - C_7$  - アルキル置換基で置換されており、アリール部分の隣接した 2 個の環原子に結合している)、 $C_2 - C_7$  - アルケニレンまたは - アルキニレン (アリール部分の 2 個の隣接した環原子に結合している)、スルフェニル、スルフィニル、 $C_1 - C_7$  - アルキルスルフィニル、フェニル - またはナフチルスルフィニル (ここで、フェニルまたはナフチルは、非置換であるか、または 1 個以上、とりわけ 1 個から 3 個の  $C_1 - C_7$  - アルコキシ -  $C_1 - C_7$  - アルキルまたは  $C_1 - C_7$  - アルキル部分で置換されている)、フェニル - またはナフチル -  $C_1 - C_7$  - アルキルスルフィニル、スルホニル、 $C_1 - C_7$  - アルキルスルホニル、ハロ -  $C_1 - C_7$  - アルキルスルホニル、ヒドロキシ -  $C_1 - C_7$  - アルキルスルホニル、 $C_1 - C_7$  - アルコキシ -  $C_1 - C_7$  - アルキルスルホニル、アミノ -  $C_1 - C_7$  - アルキルスルホニル、(N, N - )ジ - ( $C_1 - C_7$  - アルキル) - アミノ -  $C_1 - C_7$  - アルキルスルホニル、 $C_1 - C_7$  - アルカノイルアミノ -  $C_1 - C_7$  - アルキルスルホニル、フェニル - またはナフチルスルホニル (ここで、フェニルまたはナフチルは、非置換であるか、または 1 個以上、とりわけ 1 個から 3 個の  $C_1 - C_7$  - アルコキシ -  $C_1 - C_7$  - アルキルまたは  $C_1 - C_7$  - アルキル部分で置換されている)、フェニル - またはナフチル -  $C_1 - C_7$  - アルキルスルホニル、スルファモイルおよび N - モノまたは N, N - ジ - ( $C_1 - C_7$  - アルキル、フェニル - 、ナフチル、フェニル -  $C_1 - C_7$  - アルキルおよび / またはナフチル -  $C_1 - C_7$  - アルキル) - アミノスルホニルから成る群から独立して選択される 1 個以上、とりわけ 1 個から 3 個の部分で置換されており ; とりわけ好ましくはアリールはフェニルまたはナフチル (各々、非置換であるか、 $C_1 - C_7$  - アルキル、ヒドロキシ -  $C_1 - C_7$  - アルキル、 $C_1 - C_7$  - アルコキシ -  $C_1 - C_7$  - アルキル、 $C_1 - C_7$  - アルコキシ -  $C_1 - C_7$  - アルコキシ -  $C_1 - C_7$  - アルキル、アミノ -  $C_1 - C_7$  - アルキル、 $C_1 - C_7$  - アルコキシ -  $C_1 - C_7$  - アルキルアミノ -  $C_1 - C_7$  - アルキル、カルボキシ -  $C_1 - C_7$  - アルキル、 $C_1 - C_7$  - アルコキシカルボニル -  $C_1 - C_7$  - アルキル、ハロ、とりわけフルオロ、クロロまたはブロモ、ヒドロキシ、 $C_1 - C_7$  - アルコキシ、ヒドロキシ -  $C_1 - C_7$  - アルコキシ、 $C_1 - C_7$  - アルコキシ -  $C_1 - C_7$  - アルコキシ、アミノ -  $C_1 - C_7$  - アルコキシ、N -  $C_1 - C_7$  - アルカノイルアミノ -  $C_1 - C_7$  - アルコキシ、カルボキシル -  $C_1 - C_7$  - アルキルオキシ、 $C_1 - C_7$  - アルコキシカルボニル -  $C_1 - C_7$  - アルキルオキシ、カルバモイル -  $C_1 - C_7$  - アルコキシ、N - モノ - または N, N - ジ - ( $C_1 - C_7$  - アルキル) - カルバモイル -  $C_1 - C_7$  - アルコキシ、モルホリノ -  $C_1 - C_7$  - アルコキシ、ピリジル -  $C_1 - C_7$  - アルコキシ、アミノ、 $C_1 - C_7$  - アルカノイルアミノ、 $C_1 - C_7$  - アルカノイル、 $C_1 - C_7$  - アルコキシ -  $C_1 - C_7$  - アルカノイル、カルボキシ、カルバモイル、N - ( $C_1 - C_7$  - アルコキシ -  $C_1 - C_7$  - アルキル) - カルバモイル、ピラゾリル、ピラゾリル -  $C_1 - C_7$  - アルコキシ、4 -  $C_1 - C_7$  - アルキルピペリジン - 1 - イル、ニトロおよびシアノから成る群から独立して選択される 1 個以上、例えば 3 個までの置換基で置換されている) であり ;

10

20

30

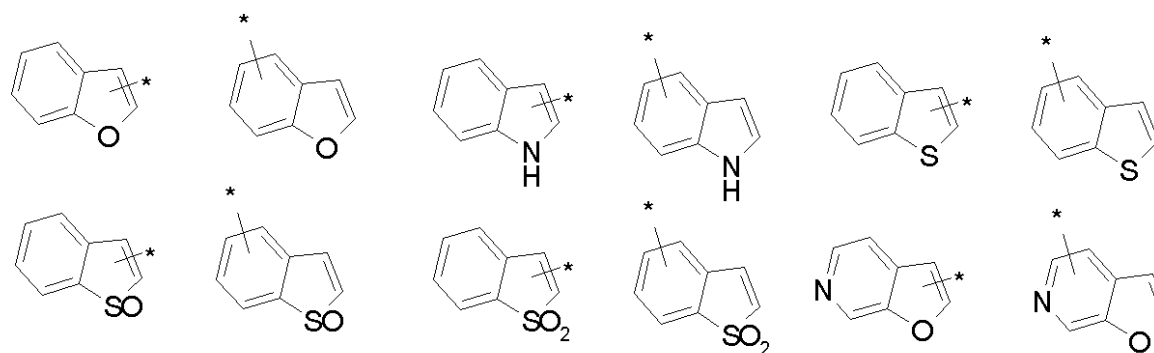
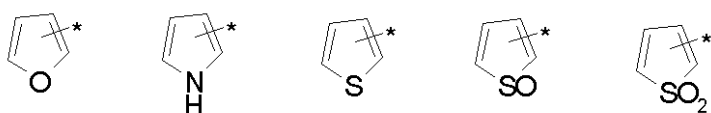
40

50

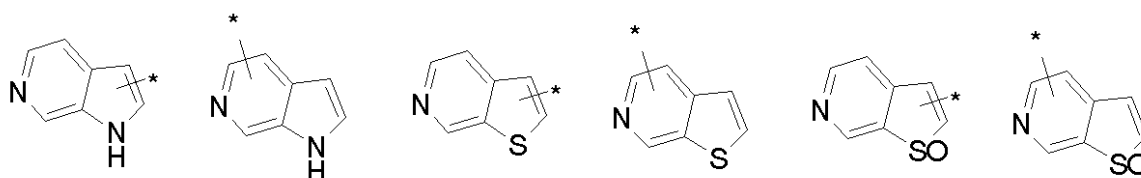
非置換もしくは置換ヘテロシクリルは好ましくは 3 個から 2 2 個(より好ましくは 3 個から 1 4 個)の環原子を有し、かつ窒素、酸素、硫黄、 $S(=O)$  - または  $S-(=O)_2$  から独立して選択される 1 個以上、好ましくは 1 個から 4 個の、ヘテロ原子を有する単または多環式、好ましくは単、二または三環式の、不飽和、部分的飽和または飽和環系であり、非置換であるか、または好ましくは上記でアリールについて記載の置換基およびオキソから独立して選択される 1 個以上、例えば 3 個までの置換基で置換されており；ここで、好ましくは、直前に記載の通り非置換であるかまたは置換されたヘテロシクリルは、星印が式 I の残りの分子に結合する点を示す下記部分から選択され：

## 【化 4】

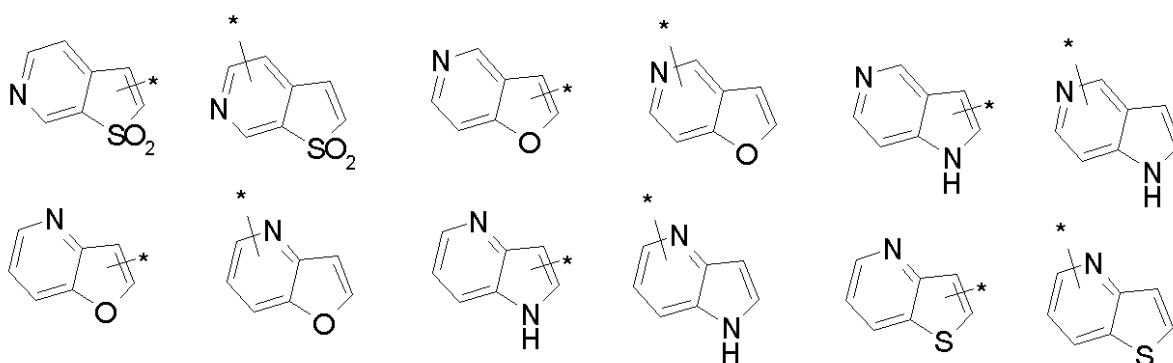
10



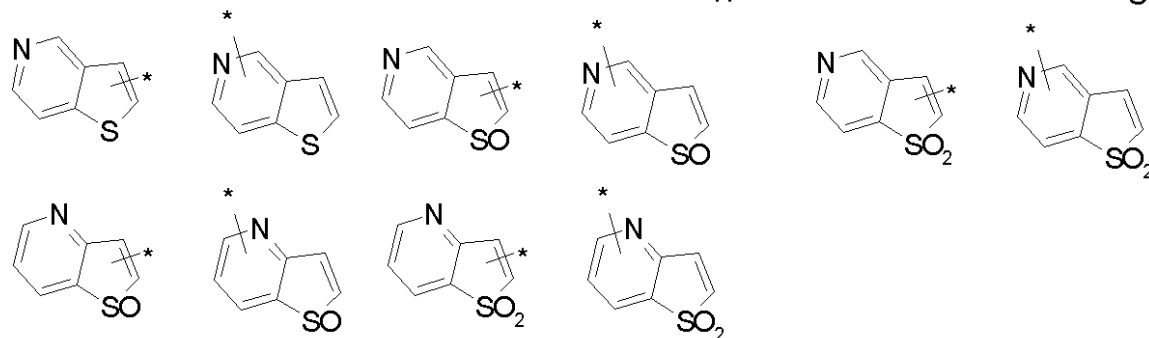
20



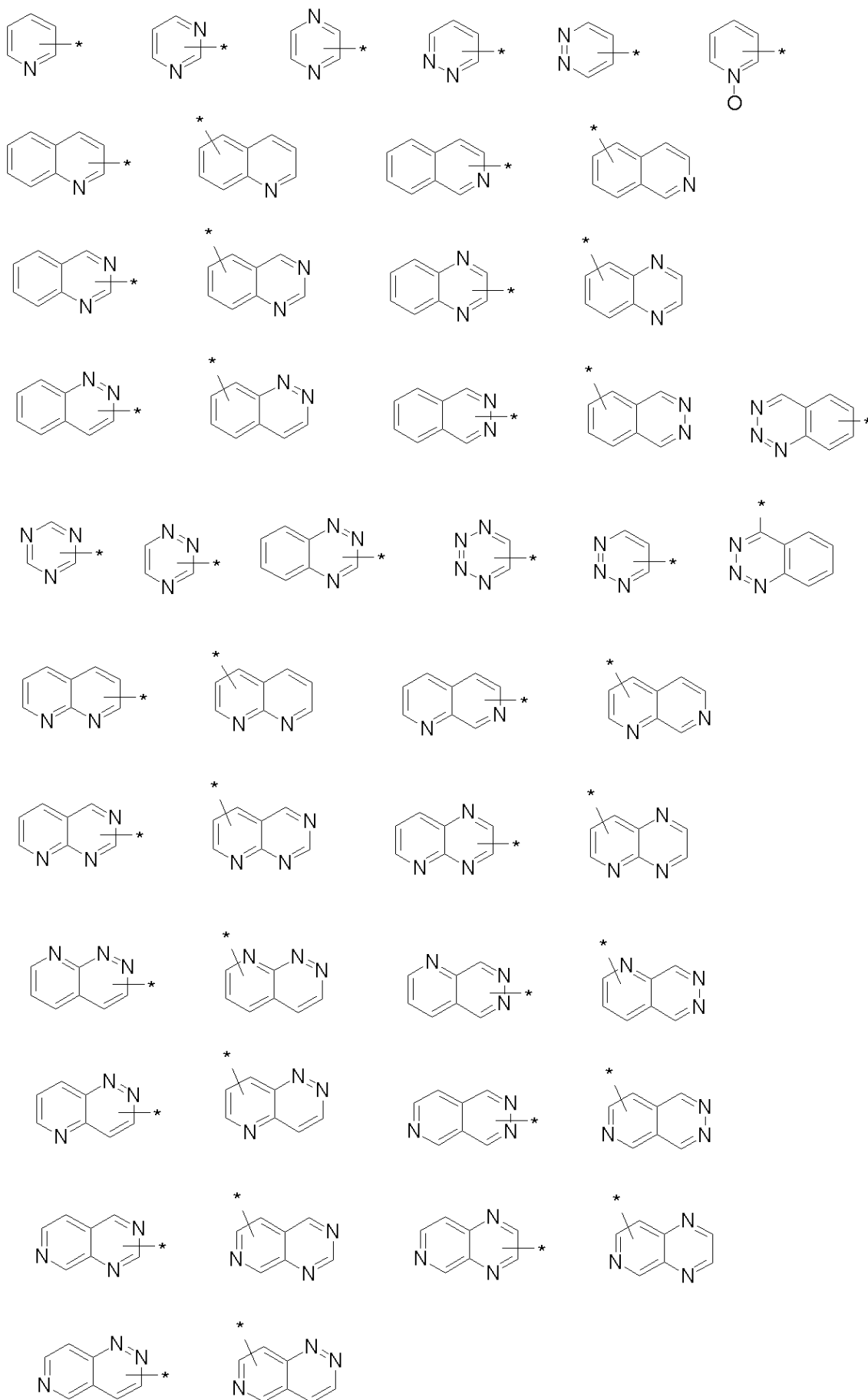
30



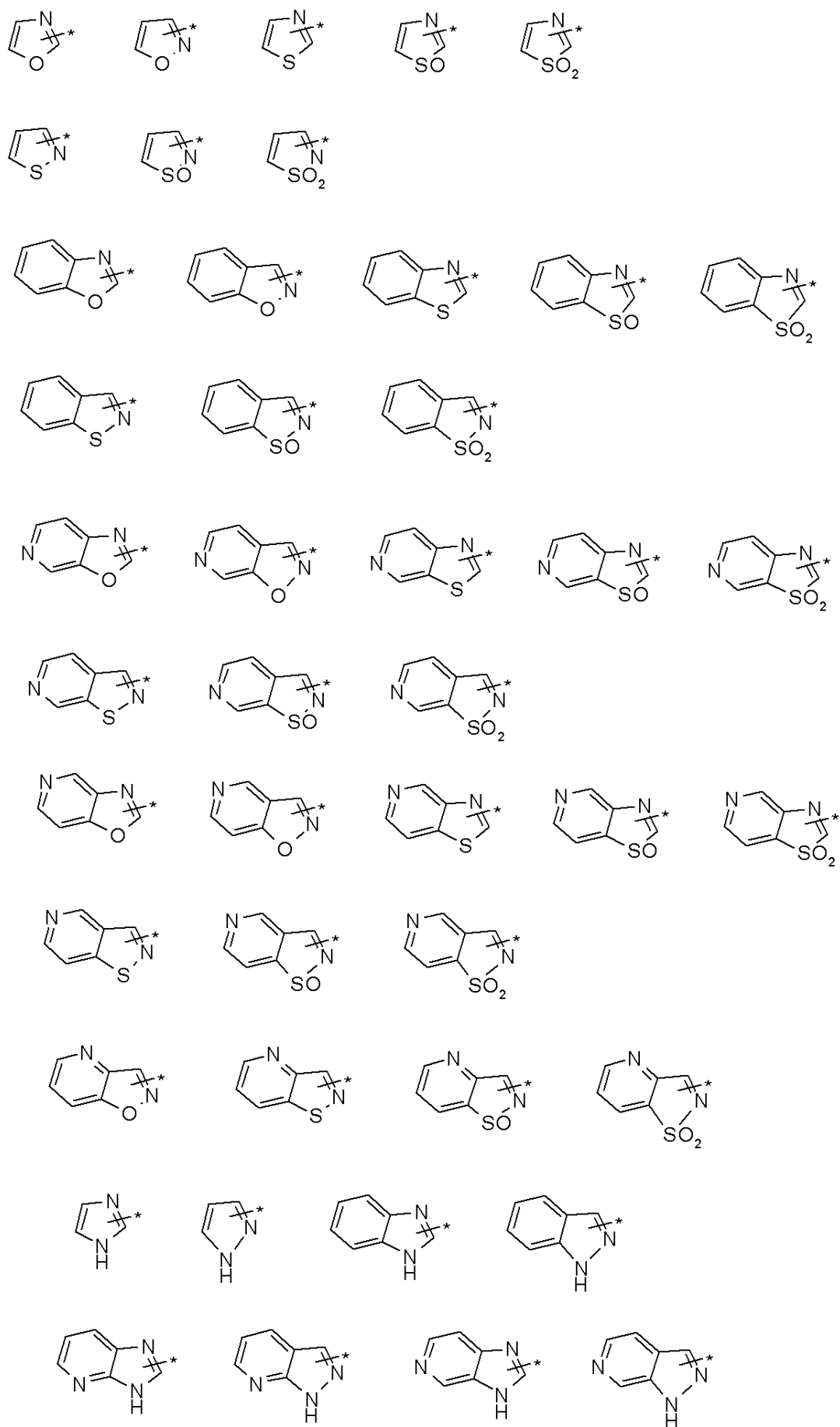
40



## 【化 5】



## 【化 6】



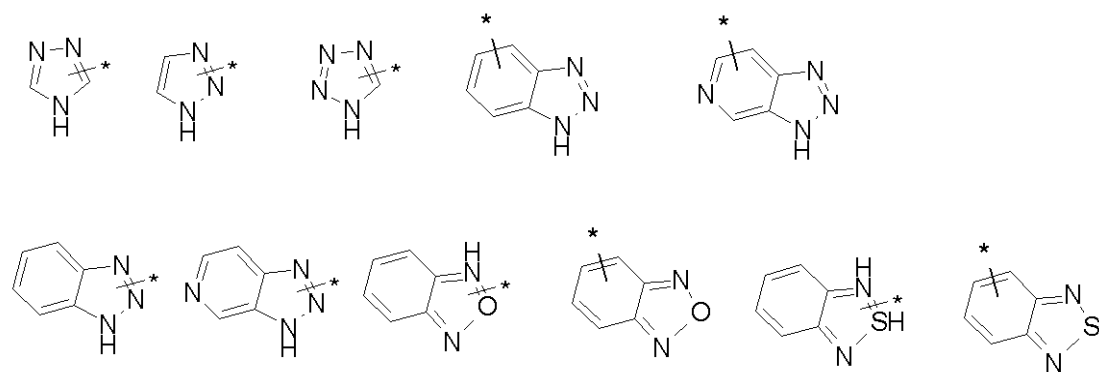
10

20

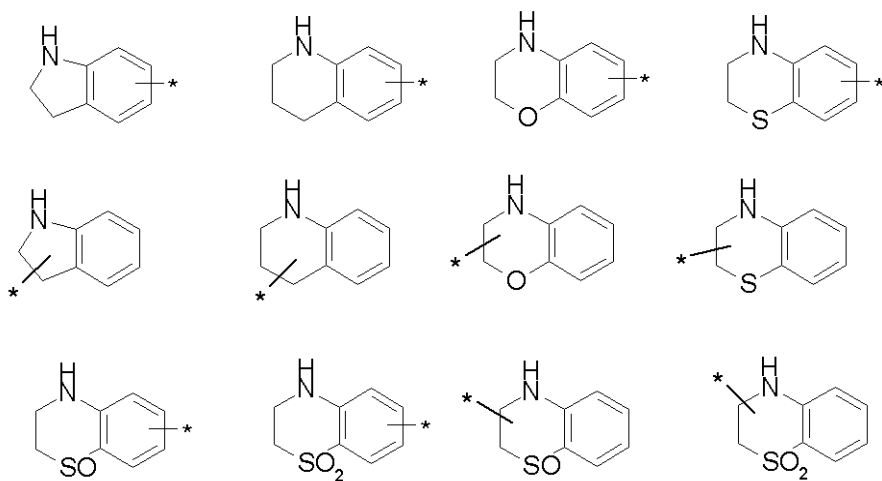
30

40

## 【化 7】

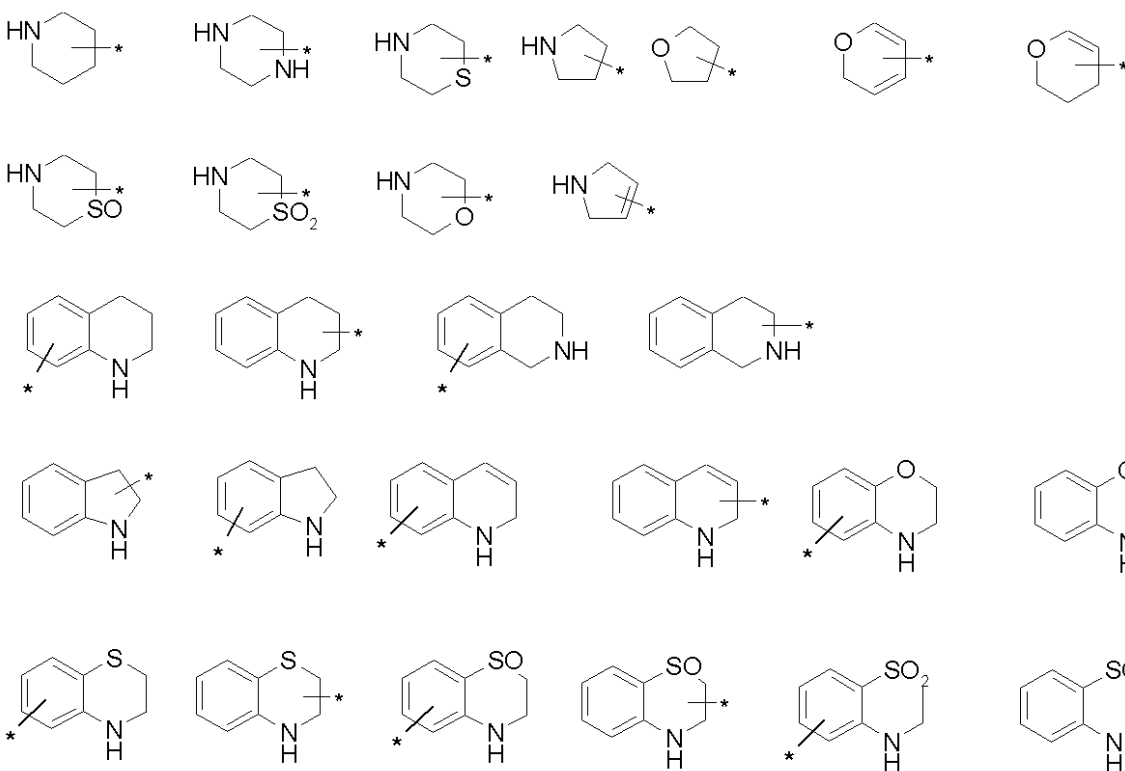


10



20

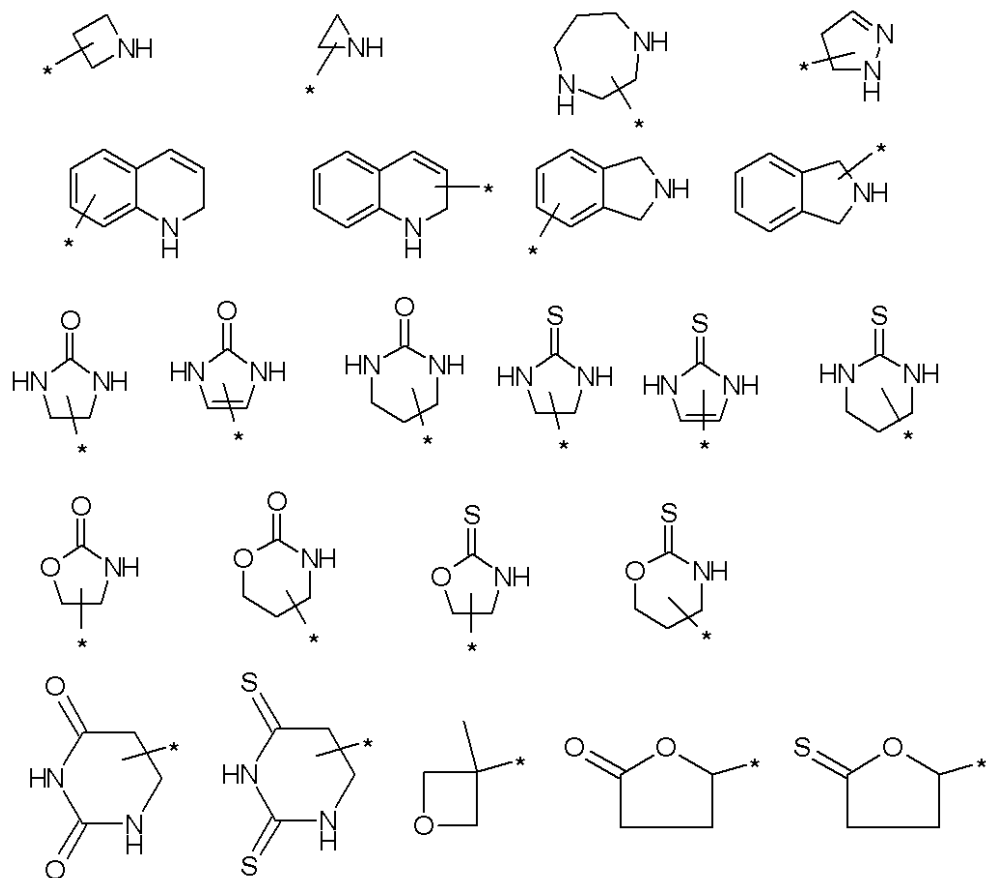
## 【化 8】



30

40

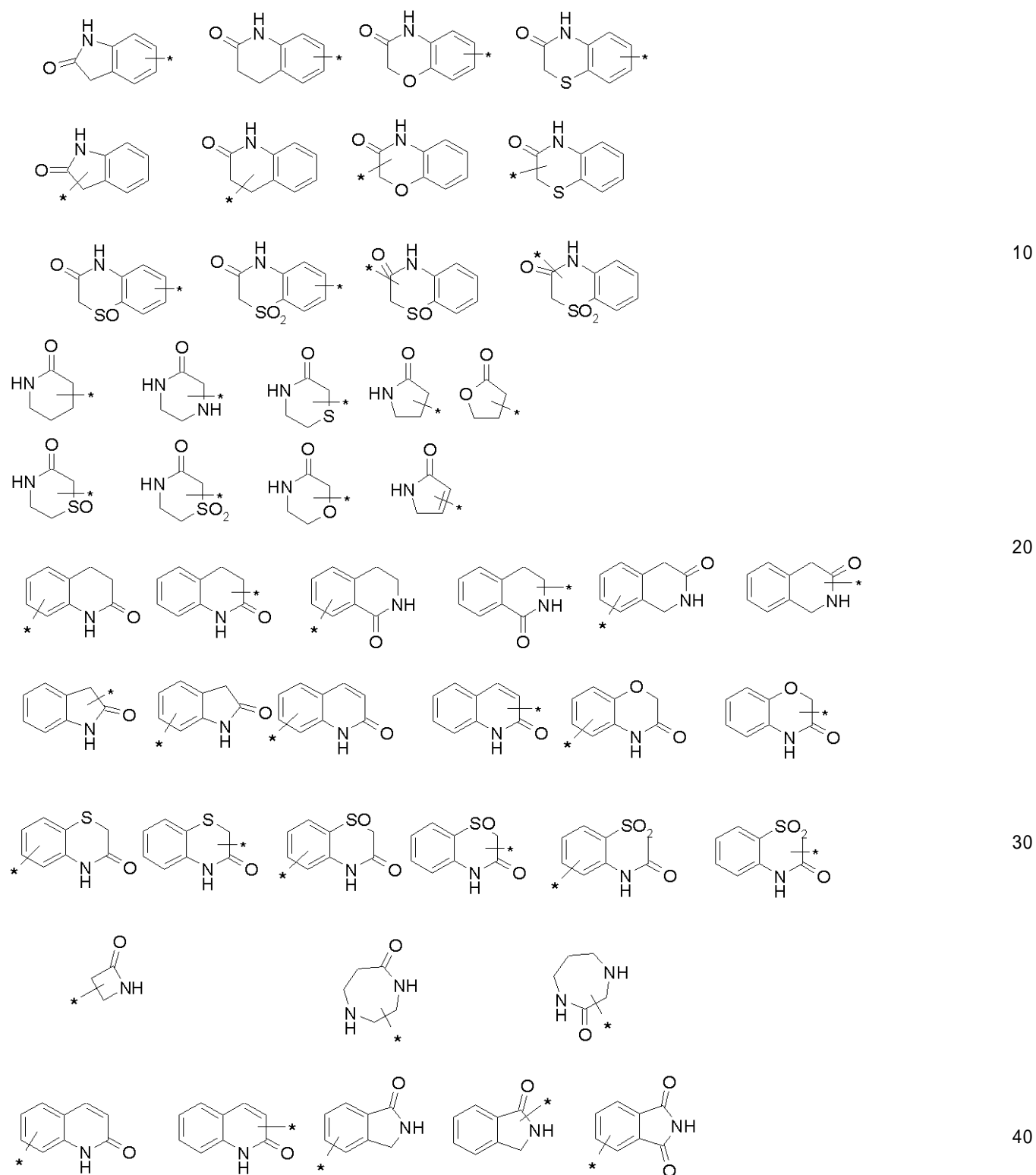
## 【化 9】



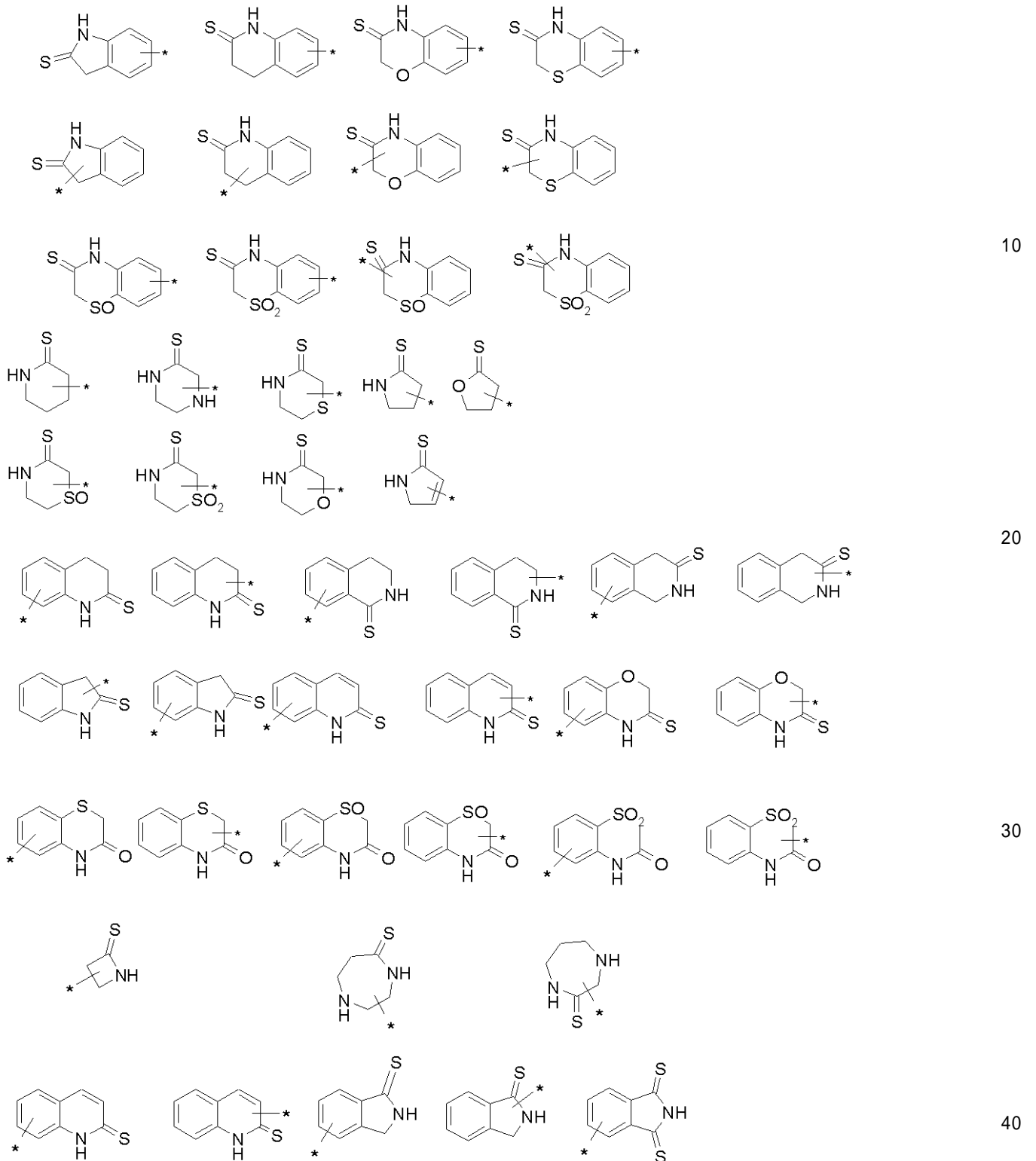
10

20

## 【化 10】



## 【化 1 1】



ここで、NHが各ヘテロシクリル部分を分子の残りに結合させる星印を付した結合を提示するいずれの場合も、Hは該結合で置換してよくおよび/またはHは、1個の置換基(好ましくは上記で定義の通りの置換基)で置換してよく; とりわけヘテロシクリルとして好ましいのはピロリル、フラニル、チエニル、ピリミジニル、ピラゾリル、ピラゾリジノニル(=オキソ-ピラゾリジニル)、トリアゾリル、テトラゾリル、オキセチジニル、ピリジル、ピリミジニル、モルホリノ、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラン-オニル(=オキソ-テトラヒドロフラニル)、テトラヒドロ-ピラニル、インドリル、インダゾリル、1H-インダザニル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフエニル、キ

ノリニル、イソキノリニル、1,2,3,4-テトラヒドロ-1,4-ベンゾオキサジニル、  
 2H-1,4-ベンゾキサジン-3(4H)-オニル、2H,3H-1,4-ベンゾジオキシ  
 ニル、ベンゾ[1,2,5]オキサジアゾリルまたはチオフェニルであり、この各々は非置換  
 であるか、または置換アリールについて記載の通りの、好ましくは $C_1-C_7$ -アルキル  
 、ヒドロキシ- $C_1-C_7$ -アルキル、 $C_1-C_7$ -アルコキシ- $C_1-C_7$ -アルキル  
 、 $C_1-C_7$ -アルコキシ- $C_1-C_7$ -アルコキシ- $C_1-C_7$ -アルキル、アミノ-  
 $C_1-C_7$ -アルキル、 $C_1-C_7$ -アルコキシ- $C_1-C_7$ -アルキルアミノ- $C_1-C_7$ -  
 $C_7$ -アルキル、カルボキシ- $C_1-C_7$ -アルキル、 $C_1-C_7$ -アルコキシ- $C_1-C_7$ -  
 $C_7$ -アルキル、ハロ、ヒドロキシ、 $C_1-C_7$ -アルコキシ、 $C_1-C_7$ -アルコキシ  
 - $C_1-C_7$ -アルコキシ、アミノ- $C_1-C_7$ -アルコキシ、N- $C_1-C_7$ -アルカ  
 ノイルアミノ- $C_1-C_7$ -アルコキシ、カルバモイル- $C_1-C_7$ -アルコキシ、N-  
 $C_1-C_7$ -アルキルカルバモイル- $C_1-C_7$ -アルコキシ、 $C_1-C_7$ -アルカノイル  
 、 $C_1-C_7$ -アルコキシ- $C_1-C_7$ -アルカノイル、カルボキシ、カルバモイルお  
 よびN- $C_1-C_7$ -アルコキシ- $C_1-C_7$ -アルキルカルバモイルから成る群から独  
 立して選択される1個以上、例えば3個までの置換基で置換されている。NH環員を含む  
 ヘテロ環の場合、置換基は、炭素または酸素原子を介して結合している限り、好ましくは  
 Hの代わりに窒素に結合しており；

非置換もしくは置換シクロアルキルは単または多環式、より好ましくは単環式、 $C_3-C_{10}$ -  
 $C_{10}$ -シクロアルキルであり、これは1個以上の2重および/または3重結合を含んでよく、  
 非置換であるか、または好ましくはアリールの置換基として上記で定義の通りのもの  
 から独立して選択される1個以上、例えば1個から3個の置換基で置換されており；こ  
 こで、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルまたはシクロヘ  
 プチルが好ましく；

アシルは、非置換もしくは置換アリール-カルボニルまたは-スルホニル、非置換もしくは  
 置換ヘテロシクリルカルボニルまたは-スルホニル、非置換もしくは置換シクロアルキ  
 ルカルボニルまたは-スルホニル、ホルミル、非置換もしくは置換アルキルカルボニルま  
 たは-スルホニル、置換アリール-オキシカルボニルまたは-オキシスルホニル、非置換  
 もしくは置換ヘテロシクリルオキシカルボニルまたは-オキシスルホニル、非置換もしくは  
 置換シクロアルキルオキシカルボニルまたは-オキシスルホニル、非置換もしくは置換  
 アルキルオキシカルボニルまたは-オキシスルホニルまたはN-モノ-またはN,N-ジ  
 - (置換アリール-、非置換もしくは置換ヘテロシクリル、非置換もしくは置換シクロア  
 ルキルまたは非置換もしくは置換アルキル)-アミノカルボニルであり；ここで、非置換  
 もしくは置換アリール、非置換もしくは置換ヘテロシクリル、非置換もしくは置換シクロ  
 アルキルおよび非置換もしくは置換アルキルは好ましくは上記で定義の通りの通りであり  
 ；ここで、 $C_1-C_7$ -アルカノイル、非置換またはモノ-、ジ-またはトリ-(ハロ)-  
 置換ベンゾイルまたはナフトイル、非置換またはフェニル-置換ピロリジニルカルボニル  
 、とりわけフェニル-ピロリジノカルボニル、 $C_1-C_7$ -アルキルスルホニルまたは(非置換  
 または $C_1-C_7$ -アルキル-置換)フェニルスルホニルが好ましく；

エーテル化またはエステル化ヒドロキシは、とりわけ $C_1-C_7$ -アルカノイルオキシに  
 おいて、上記で定義の通りのアシルでエステル化されたヒドロキシ；または好ましくはアル  
 キル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロシクリルまたはシクロアルキル(各  
 々非置換であるか、または置換されており、好ましくは対応する非置換もしくは置換部分  
 について上記の通りである)でエーテル化されたヒドロキシであり、ここで、非置換また  
 はとりわけ置換 $C_1-C_7$ -アルキルオキシ{とりわけ $C_1-C_7$ -アルコキシ；フェニ  
 ル、テトラゾリル、テトラヒドロフラン-オニル、オキセチジニル、3-( $C_1-C_7$ -  
 アルキル)-オキセチジニル、ピリジルまたは2H,3H-1,4-ベンゾジオキシニル{  
 各々非置換であるか、または $C_1-C_7$ -アルキル、ヒドロキシ、 $C_1-C_7$ -アルコキ  
 シ、フェニルオキシ(ここで、フェニルは非置換であるか、または $C_1-C_7$ -アルコキ  
 シおよび/またはハロで置換されている)、フェニル- $C_1-C_7$ -アルコキシ(ここで、  
 フェニルは非置換もしくは $C_1-C_7$ -アルコキシおよび/またはハロで置換されている

10

20

30

40

50

から選択される 1 個以上、好ましくは 3 個までの例えば 1 個または 2 個の置換基で置換されている} ; ハロ、アミノ、N - モノ - または N, N - ジ (C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキル、フェニル、ナフチル、フェニル - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキルまたはナフチル - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキル) アミノ、C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルカノイルアミノ、カルボキシ、N - モノ - または N, N - ジ (C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキル、フェニル、ナフチル、フェニル - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキルまたはナフチル - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキル) - アミノカルボニル、モルホリノ、モルホリノ - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルコキシ、ピリジル - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルコキシ、ピラゾリル、4 - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキルピペリジン - 1 - イルおよびシアノから選択される ; またはモルホリノから選択される置換基を伴う} ; または上記の通りの非置換もしくは置換アリールを含む非置換もしくは置換アリールオキシ、とりわけ非置換または直前に記載の通り置換されたフェニルを含むフェニルオキシであるか ; または

上記の通りの非置換もしくは置換ヘテロシクリルを含む非置換もしくは置換ヘテロシクリルオキシ、好ましくはテトラヒドロピラニルオキシであり ;

置換メルカプトは、上記で定義の通りのアシル、とりわけ低級アルカノイルオキシでチオエステル化された ; または好ましくはアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロシクリルまたはシクロアルキル (各々非置換であるか、または置換されており、好ましくは対応する非置換もしくは置換部分について上記の通りである) でチオエーテル化されたメルカプトであり、ここで、直前のエーテル化ヒドロキシの下に対応する部分について記載した通りの非置換もしくは置換 C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキルまたはアリールを有する非置換またはとりわけ置換 C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキルチオまたは非置換もしくは置換アリールチオがとりわけ好ましく ;

置換スルフィニルまたはスルホニルは、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロシクリルまたはシクロアルキル (各々非置換であるか、または置換されており、好ましくは対応する非置換もしくは置換部分について上記の通りである) で置換されたスルホニルであり、ここで、直前のエーテル化ヒドロキシの下に対応する部分について記載した通りの非置換もしくは置換 C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキルまたはアリールを有する非置換またはとりわけ置換 C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキルスルフィニルまたは - スルホニルまたは非置換もしくは置換アリールスルフィニルまたは - スルホニルがとりわけ好ましく ;

モノ - またはジ - 置換アミノにおいて、アミノは、1 個のアシル、とりわけ C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルカノイル、フェニルカルボニル (= ベンゾイル)、C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキルスルホニルまたはフェニルスルホニル (ここで、フェニルは非置換であるか、1 から 3 個の C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキル基で置換されている) から選択される 1 個以上の置換基、およびアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロシクリルおよびシクロアルキル (各々非置換であるか、または置換されており、好ましくは対応する非置換もしくは置換部分について上記の通りである) から選択される 1 個または 2 個の部分で置換されており ; ここで、C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルカノイルアミノ、モノ - またはジ - (フェニル、ナフチル、C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルコキシ - フェニル、C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルコキシナフチル、ナフチル - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキルまたはフェニル - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキル) - カルボニルアミノ (例えば 4 - メトキシベンゾイルアミノ)、モノ - またはジ - (C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキルおよび / または C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルコキシ - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキル) - アミノまたはモノ - またはジ - (フェニル、ナフチル、C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルコキシ - フェニル、C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルコキシナフチル、フェニル - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキル、ナフチル - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルコキシ - ナフチル - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキルまたは C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルコキシ - フェニル - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキル) - アミノがとりわけ好ましく ;

エステル化カルボキシはアルキルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニルまたはシクロアルキルオキシカルボニルであり、ここで、アルキル、アリール、ヘテロシクリルおよびシクロアルキルは非置換であるかまたは置換されており、対応する部分およびそれらの置換基は好ましくは上記の通りであり、ここで、C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルコキシカルボニル、フェニル - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキルオキシカルボニル、フェノキシカルボニルまたはナフトキシカルボニルがとりわけ好ましく ;

10

20

30

40

50

アミド化カルボキシにおいて、アミド官能基  $D_2N-C(=O)-$  (ここで、各 D は互いに独立して水素またはアミノ置換基である) 中のカルボニルに結合するアミノ部分は、非置換であるかまたは置換アミノについて記載の通り置換されており、ここで、モノ - またはジ - ( $C_1-C_7$  - アルキルおよび / または  $C_1-C_7$  - アルコキシ -  $C_1-C_7$  アルキル) - アミノカルボニルまたはモノ - またはジ - ( $C_1-C_7$  - アルキルオキシフェニル、 $C_1-C_7$  - アルキルオキシナフチル、ナフチル -  $C_1-C_7$  - アルキルまたはフェニル -  $C_1-C_7$  - アルキル) - アミノカルボニルがとりわけ好ましく；

置換スルファモイルにおいて、スルファモイル官能基  $D_2N-S(=O)_2-$  (ここで、各 D は互いに独立して水素またはアミノ置換基である) 中のスルホニルに結合するアミノ部分は、非置換であるかまたは置換アミノについて記載の通り置換されており、ここで、モノ - またはジ - ( $C_1-C_7$  - アルキルおよび / または  $C_1-C_7$  - アルコキシ -  $C_1-C_7$  アルキル) - a アミノスルホニルまたはモノ - またはジ - ( $C_1-C_7$  - アルキルオキシフェニル、 $C_1-C_7$  - アルキルオキシナフチル、ナフチル -  $C_1-C_7$  - アルキルまたはフェニル -  $C_1-C_7$  - アルキル) - アミノスルホニルがとりわけ好ましく；  
非置換もしくは置換  $C_1-C_7$  - アルキル、非置換もしくは置換  $C_2-C_7$  - アルケニルおよび非置換もしくは置換  $C_2-C_7$  - アルキニルおよびそれらの置換基は、対応する(非)置換アルキル、(非)置換アルキニルおよび(非)置換アルキニル部分の下に上記で定義の通りであるが、アルキル、アルケニルまたはアルキニル部分には記載の炭素原子を有する、

請求項 1 記載の式 I の化合物またはその塩。

### 【請求項 3】

R 1 が  $C_1-C_7$  - アルキル、ハロ -  $C_1-C_7$  - アルキル、ジ - (フェニル) -  $C_1-C_7$  - アルキル、 $C_3-C_8$  - シクロプロピル、(非置換または  $C_1-C_7$  - アルコキシ - 置換ナフチル) -  $C_1-C_7$  - アルキル、(ハロ - フェニル) -  $C_1-C_7$  - アルキルまたは  $C_1-C_7$  - アルキル、ハロ、 $C_1-C_7$  - アルキルオキシおよび / もしくは  $C_1-C_7$  - アルコキシ -  $C_1-C_7$  - アルキルオキシで置換されたフェニルであり、

R 2 が水素、フェニル -  $C_1-C_7$  - アルキル、ジ - (フェニル) -  $C_1-C_7$  - アルキル、ナフチル -  $C_1-C_7$  - アルキル、フェニル、ナフチル、ピリジル -  $C_1-C_7$  - アルキル、インドリル -  $C_1-C_7$  - アルキル、1H - インダゾリル -  $C_1-C_7$  - アルキル、キノリル -  $C_1-C_7$  - アルキル、イソキノリル -  $C_1-C_7$  - アルキル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1, 4 - ベンゾオキサジニル -  $C_1-C_7$  - アルキル、2H - 1, 4 - ベンゾキサジン - 3(4H) - オニル -  $C_1-C_7$  - アルキル、1 - ベンゾチオフエニル -  $C_1-C_7$  - アルキル、ピリジル、インドリル、1H - インダゾリル、キノリル、イソキノリル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1, 4 - ベンゾオキサジニル、2H - 1, 4 - ベンゾキサジン - 3(4H) - オニル、1 - ベンゾチオフエニル、フェニルカルボニル(ベンゾイル)またはナフチルカルボニル(ナフトイル)であり、ここで、各フェニル、ナフチル、ピリジル、インドリル、1H - インダゾリル、キノリル、イソキノリル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1, 4 - ベンゾオキサジニル、2H - 1, 4 - ベンゾキサジン - 3(4H) - オニルまたは 1 - ベンゾチオフエニルは、非置換であるか、または  $C_1-C_7$  - アルキル、ヒドロキシ -  $C_1-C_7$  - アルキル、 $C_1-C_7$  - アルコキシ -  $C_1-C_7$  - アルキル、 $C_1-C_7$  - アルコキシ -  $C_1-C_7$  - アルコキシ -  $C_1-C_7$  - アルキル、 $C_1-C_7$  - アルカノイルオキシ -  $C_1-C_7$  - アルキル、アミノ -  $C_1-C_7$  - アルキル、 $C_1-C_7$  - アルコキシ -  $C_1-C_7$  - アルキルアミノ -  $C_1-C_7$  - アルキル、 $C_1-C_7$  - アルカノイルアミノ -  $C_1-C_7$  - アルキル、 $C_1-C_7$  - アルキルスルホニルアミノ -  $C_1-C_7$  - アルキル、カルボキシ -  $C_1-C_7$  - アルキル、 $C_1-C_7$  - アルコキシカルボニル -  $C_1-C_7$  - アルキル、ハロ、ヒドロキシ、 $C_1-C_7$  - アルコキシ、ヒドロキシ -  $C_1-C_7$  - アルキルオキシ、 $C_1-C_7$  - アルコキシ -  $C_1-C_7$  - アルコキシ、アミノ -  $C_1-C_7$  - アルコキシ、N -  $C_1-C_7$  - アルカノイルアミノ -  $C_1-C_7$  - アルコキシ、カルボキシ -  $C_1-C_7$  - アルキルオキシ、 $C_1-C_7$  - アルキルオキシカルボニル -  $C_1-C_7$  - アルコキシ、カルバモイル -  $C_1-C_7$  - アルコキシ、N -

10

20

30

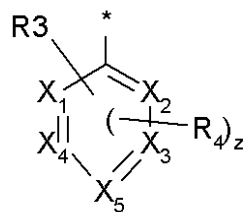
40

50

モノ - または N, N - ジ - (C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキル) - カルバモイル - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルコキシ、モルホリノ - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルコキシ、ピリジル - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルコキシ、アミノ、C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルカノイルアミノ、C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルカノイル、C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキルオキシ - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルカノイル、C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルコキシ - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルカノイル、カルボキシル、カルバモイル、N - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルコキシ - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキルカルバモイル、ピラゾリル、ピラゾリル - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルコキシ、4 - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキルピペリジン - 1 - イル、ニトロおよびシアノから成る群から独立して選択される 1 個以上、例えば 3 個までの置換基で置換されており；

W が式 I A

【化 1 2】

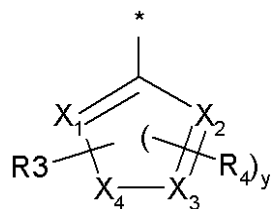


(IA)

(式中、星印(\*)は、部分Wが式 I のピペリジン環中の 4 位の炭素に結合する位置を示し、そして X<sub>1</sub> および X<sub>2</sub> の一方が窒素または CH であり、この他方ならびに X<sub>3</sub>、X<sub>4</sub> および X<sub>5</sub> が CH である；ただし好ましくは R<sub>3</sub> が X<sub>1</sub> もしくは X<sub>2</sub> または好ましくは X<sub>3</sub> もしくは X<sub>4</sub> に結合している)

の部分であるか；または式 I B

【化 1 3】



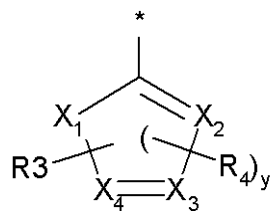
(IB)

(式中、星印(\*)は、部分Wが式 I のピペリジン環中の 4 位の炭素に結合する位置を示し、そして X<sub>4</sub> が CH<sub>2</sub>、NH、S または O であり、X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub> および(好ましくは X<sub>4</sub> が CH<sub>2</sub> または N ならば) X<sub>3</sub> の 1 個が、より好ましくは X<sub>2</sub> が N であり、残りが CH である。ただし少なくとも 1 個の環窒素(Nまたは X<sub>4</sub> の場合 NH)が存在し、そうならば R<sub>3</sub> が好ましくは X<sub>3</sub> に結合し；好ましくは、X<sub>1</sub> が CH または N であり、X<sub>2</sub> が CH または N であり、X<sub>3</sub> が CH または N であり、そして X<sub>4</sub> が NH、O または S である。ただし X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub> および X<sub>3</sub> の 2 個以上が N ではなく；好ましくは R<sub>3</sub> が X<sub>1</sub> もしくは X<sub>2</sub> または好ましくは X<sub>3</sub> もしくは X<sub>4</sub> に結合している)

の部分であるか；

または式 I C

【化 1 4】



(IC)

(式中、星印(\*)は、部分Wが式 I のピペリジン環中の 4 位の炭素に結合する位置を示し

10

20

30

40

50

、そして $X_1$ が $CH_2$ 、 $NH$ 、 $S$ または $O$ であり、そして $X_2$ 、 $X_3$ および $X_4$ の1個が $N$ であり、残りが $CH$ である。ただし少なくとも1個の環窒素( $N$ または $X_1$ の場合 $NH$ )が存在し；好ましくは、 $X_1$ が $S$ または $O$ であり、 $X_2$ が $CH$ または $N$ であり、 $X_3$ が $CH$ または $N$ であり、そして $X_4$ が $CH$ または $N$ であるが、 $X_2$ 、 $X_3$ および $X_4$ の2個以上が $N$ ではなく；好ましくは $R_3$ が $X_2$ または好ましくは $X_3$ もしくは $X_4$ に結合している)

の部分であり；

$R_3$ が式I A、I BまたはI Cの部分に結合している各場合、これまで $R_3$ が結合する場所であると記載した環員 $NH$ 、 $CH_2$ または $CH$ 中の水素原子の代わりに、 $R_3$ が存在し；

$y$ が0または1、好ましくは0であり、そして $z$ が0、1または2、好ましくは0または1であり； $R_3$ が水素または好ましくは $C_1 - C_7$ -アルキルオキシ- $C_1 - C_7$ -アルキルオキシ、フェニルオキシ- $C_1 - C_7$ -アルキル、フェニル、フェニル- $C_1 - C_7$ -アルコキシ、ナフチル、ナフチル- $C_1 - C_7$ -アルコキシ、ピリジル、ピリジル- $C_1 - C_7$ -アルコキシ、フェニルオキシ、ナフチルオキシ、フェニルオキシ- $C_1 - C_7$ -アルコキシ、モルホリノ- $C_1 - C_7$ -アルコキシ、テトラヒドロピラニルオキシ、2H, 3H-1,4-ベンゾジオキシニル- $C_1 - C_7$ -アルコキシ、フェニルアミノカルボニルまたはフェニルカルボニルアミノであり、

$R_3$ の下に存在する各場合に、フェニル、ナフチルまたはピリジルは非置換であるか、または $C_1 - C_7$ -アルキル、ヒドロキシ- $C_1 - C_7$ -アルキル、 $C_1 - C_7$ -アルコキシ- $C_1 - C_7$ -アルキル、 $C_1 - C_7$ -アルコキシ- $C_1 - C_7$ -アルコキシ- $C_1 - C_7$ -アルキル、アミノ- $C_1 - C_7$ -アルキル、 $C_1 - C_7$ -アルコキシ- $C_1 - C_7$ -アルキルアミノ- $C_1 - C_7$ -アルキル、カルボキシ- $C_1 - C_7$ -アルキル、ハロ、とりわけフルオロ、クロロまたはブロモ、ヒドロキシ、 $C_1 - C_7$ -アルコキシ、 $C_1 - C_7$ -アルコキシ- $C_1 - C_7$ -アルコキシ、アミノ- $C_1 - C_7$ -アルコキシ、 $N - C_1 - C_7$ -アルカノイルアミノ- $C_1 - C_7$ -アルコキシ、カルバモイル- $C_1 - C_7$ -アルコキシ、 $N$ -モノ-または $N, N$ -ジ-( $C_1 - C_7$ -アルキル)-カルバモイル- $C_1 - C_7$ -アルコキシ、モルホリノ- $C_1 - C_7$ -アルコキシ、ピリジル- $C_1 - C_7$ -アルコキシ、アミノ、 $C_1 - C_7$ -アルカノイルアミノ、 $C_1 - C_7$ -アルカノイル、 $C_1 - C_7$ -アルコキシ- $C_1 - C_7$ -アルカノイル、カルボキシ、カルバモイル、 $N$ -( $C_1 - C_7$ -アルコキシ- $C_1 - C_7$ -アルキル)-カルバモイル、ピラゾリル、ピラゾリル- $C_1 - C_7$ -アルコキシ、4- $C_1 - C_7$ -アルキルピペリジン-1-イル、ニトロおよびシアノから成る群から独立して選択される1個以上、好ましくは3個までの部分で置換されており、

$R_4$ が、存在するならば( $y$ または $z$ が0以外である場合)、ヒドロキシ、ハロまたは $C_1 - C_7$ -アルコキシであり；

$T$ がカルボニルであり；そして

$G$ がメチレン、オキシまたはイミノであり；そして $R_5$ が水素、 $C_1 - C_7$ -アルキル、 $C_1 - C_7$ -アルコキシ- $C_1 - C_7$ -アルキル、 $C_1 - C_7$ -アルコキシ、 $C_1 - C_7$ -アルカノイル、 $C_1 - C_7$ -アルキルスルホニルまたは(非置換または $C_1 - C_7$ -アルキル-置換フェニル)-スルホニルであるか、または  
-  $G - R_5$ が水素である；

請求項1記載の式Iの化合物または薬学的に許容されるその塩。

#### 【請求項4】

$R_1$ が $C_1 - C_7$ -アルキル、ハロ- $C_1 - C_7$ -アルキル、ジ-(フェニル)- $C_1 - C_7$ -アルキル、 $C_3 - C_8$ -シクロプロピル、(非置換または $C_1 - C_7$ -アルコキシ-置換ナフチル)- $C_1 - C_7$ -アルキル、(ハロ-フェニル)- $C_1 - C_7$ -アルキルまたは $C_1 - C_7$ -アルキル、ハロ、 $C_1 - C_7$ -アルキルオキシおよび/もしくは $C_1 - C_7$ -アルコキシ- $C_1 - C_7$ -アルキルオキシで置換されたフェニルであり、

$R_2$ が水素、フェニル- $C_1 - C_7$ -アルキル、ジ-(フェニル)- $C_1 - C_7$ -アルキル

10

20

30

40

50

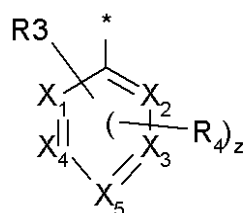
、ナフチル -  $C_1 - C_7$  - アルキル、フェニル、ナフチル、ピリジル -  $C_1 - C_7$  - アルキル、インドリル -  $C_1 - C_7$  - アルキル、1H - インダゾリル -  $C_1 - C_7$  - アルキル、キノリル -  $C_1 - C_7$  - アルキル、イソキノリル -  $C_1 - C_7$  - アルキル、1 - ベンゾチオフェニル -  $C_1 - C_7$  - アルキルまたはフェニルカルボニル(ベンゾイル)であり、ここで、各フェニル、ナフチル、ピリジル、インドリル、1H - インダゾリル、キノリル、イソキノリルまたは1 - ベンゾチオフェニルは、非置換であるか、または  $C_1 - C_7$  - アルキル、ヒドロキシ -  $C_1 - C_7$  - アルキル、 $C_1 - C_7$  - アルコキシ -  $C_1 - C_7$  - アルキル、 $C_1 - C_7$  - アルコキシ -  $C_1 - C_7$  - アルコキシ -  $C_1 - C_7$  - アルキル、アミノ -  $C_1 - C_7$  - アルキル、 $C_1 - C_7$  - アルコキシ -  $C_1 - C_7$  - アルキルアミノ -  $C_1 - C_7$  - アルキル、 $C_1 - C_7$  - アルカノイルアミノ -  $C_1 - C_7$  - アルキル、 $C_1 - C_7$  - アルコシカルボニル -  $C_1 - C_7$  - アルキル、ハロ、 $C_1 - C_7$  - アルコキシ、ヒドロキシ -  $C_1 - C_7$  - アルキルオキシ、 $C_1 - C_7$  - アルコキシ -  $C_1 - C_7$  - アルコキシ、アミノ -  $C_1 - C_7$  - アルコキシ、N -  $C_1 - C_7$  - アルカノイルアミノ -  $C_1 - C_7$  - アルコキシ、カルボキシ -  $C_1 - C_7$  - アルキルオキシ、 $C_1 - C_7$  - アルキルオシカルボニル -  $C_1 - C_7$  - アルコキシ、カルバモイル -  $C_1 - C_7$  - アルコキシ、N - モノ - または N, N - ジ - ( $C_1 - C_7$  - アルキル) - カルバモイル -  $C_1 - C_7$  - アルコキシ、 $C_1 - C_7$  - アルカノイル、 $C_1 - C_7$  - アルキルオキシ -  $C_1 - C_7$  - アルカノイル、カルバモイルおよび N -  $C_1 - C_7$  - アルコキシ -  $C_1 - C_7$  - アルキルカルバモイルから成る群から独立して選択される 1 個以上、例えば 3 個までの置換基で置換されており；

10

20

W が式 I A

【化 1 5】



(IA)

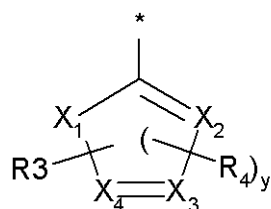
30

(式中、星印(\*)は、部分Wが式Iのピペリジン環中の4位の炭素に結合する位置を示し、そして

$X_1$  がNまたはCHであり、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$  および  $X_5$  の各々がCHである)の部分であるか；

または式 I C

【化 1 6】



(IC)

40

(式中、星印(\*)は、部分Wが式Iのピペリジン環中の4位の炭素に結合する位置を示し、そして

$X_1$  が  $CH_2$  またはOであり、 $X_4$  がNであり、そして  $X_2$  および  $X_3$  各々がCHである。ただし R 3 は、水素の代わりに  $X_3$  に結合している)

の部分であり；

z が 0 または 1 であり； y が 0 であり；

R 3 がフェニル、フェニル -  $C_1 - C_7$  - アルコキシ、ピリジル、ピリジル -  $C_1 - C_7$

50

- アルコキシ、フェニルオキシ、フェニルオキシ - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルコキシまたはモルホリノ - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルコキシであり、R<sub>3</sub>の下に存在する各場合、フェニルまたはピリジルは非置換であるか、またはハロ、とりわけフルオロ、クロロまたはブロモ、ヒドロキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルコキシ、モルホリノ - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルコキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルカノイルアミノ、ピラゾリル、4 - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキルピペリジン - 1 - イルおよびシアノから成る群から独立して選択される 1 個以上、好ましくは 3 個までの部分で置換されており；

R<sub>4</sub> (z が 1 のとき存在する) が、ヒドロキシおよび C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルコキシから独立して選択される部分であり；

T がカルボニルであり；そして

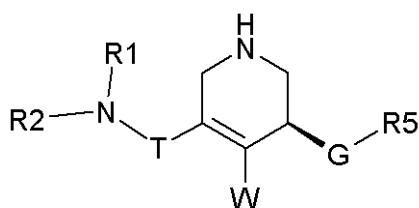
G - R<sub>5</sub> が水素、ヒドロキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキルオキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルコキシ - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキルオキシ、アミノ、C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルカノイルアミノ、C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキルスルホニルアミノまたは(非置換または C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキル - 置換フェニル) - スルホニルアミノである；

請求項 1 記載の式 I の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 5】

式 A

【化 17】



(A)

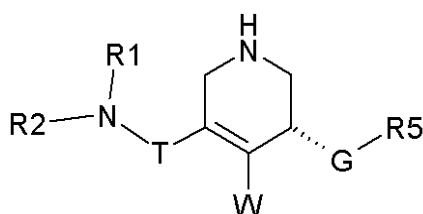
〔式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>5</sub>、T、G および W は、請求項 1 から 4 のいずれかで式 I の化合物について定義の通りである。〕

の化合物である、請求項 1 から 4 のいずれかに記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 6】

式 B

【化 18】



(A)

〔式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>5</sub>、T、G および W は、請求項 1 から 4 のいずれかで式 I の化合物について定義の通りである。〕

の化合物である、請求項 1 から 4 のいずれかに記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 7】

下記式のいずれか 1 個により示される化合物の群から選択される、請求項 1 から 4 のいずれかに記載の化合物：

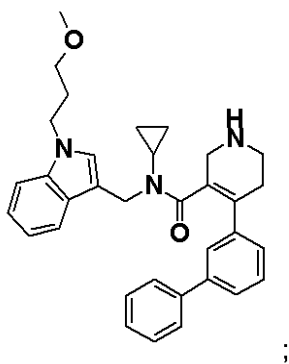
10

20

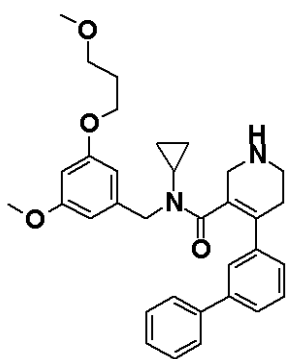
30

40

【化 19】

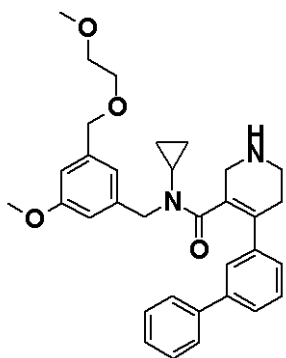


10

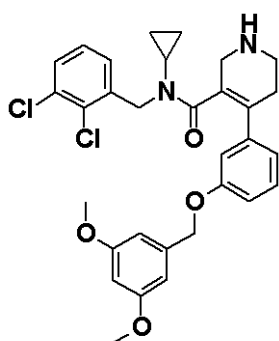


20

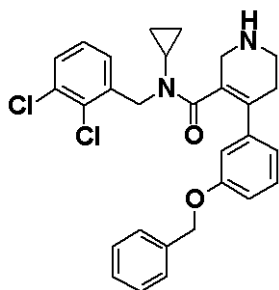
【化 2 0】



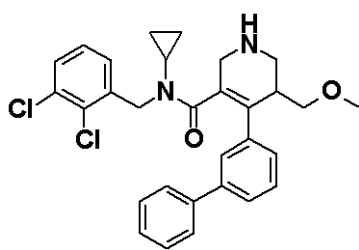
10



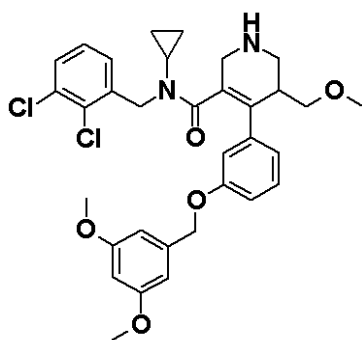
20



30

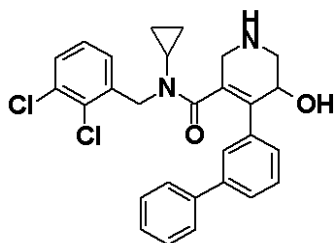


## 【化 2 1】



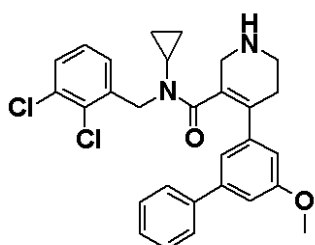
;

10



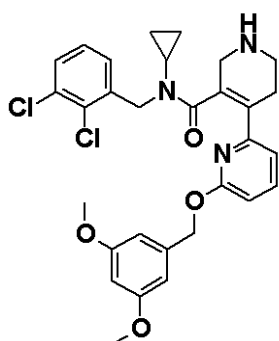
;

20



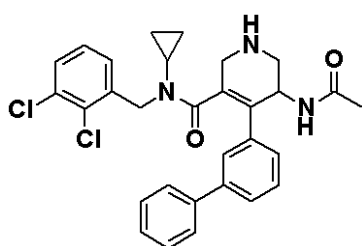
;

30



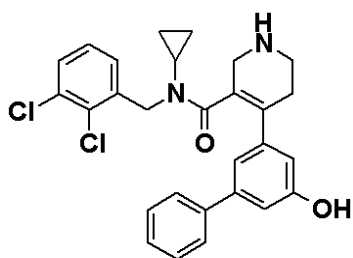
;

40



;および

【化 2 2】



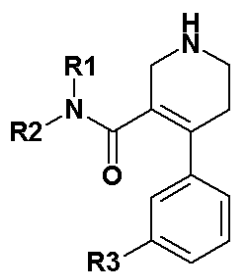
または薬学的に許容されるその塩。

10

【請求項 8】

下記表に示す通りの式


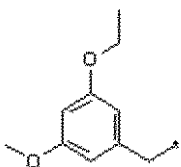


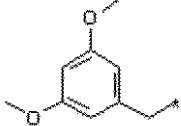


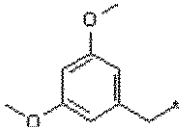


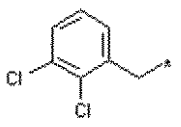


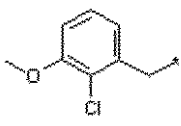


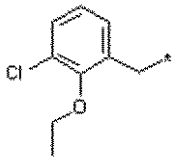


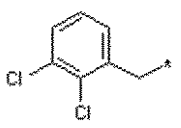


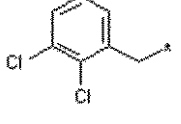

【化 2 3】



20

により示される化合物の群から選択される、請求項 1 から 4 のいずれかに記載の化合物：

【表 1】

化合物番号	R1	R2	R3
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			

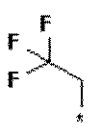
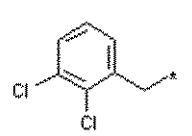
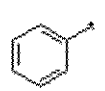

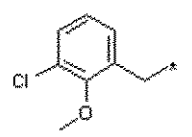
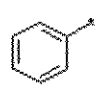

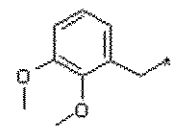
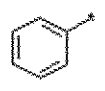

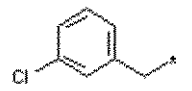
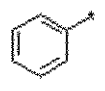
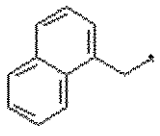
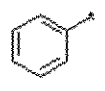

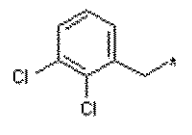
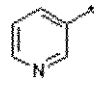

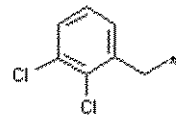
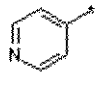

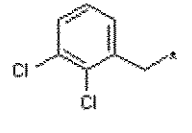
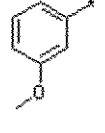
10

20

30

40

【表 2】


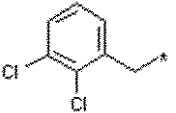
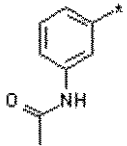

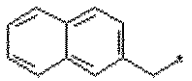


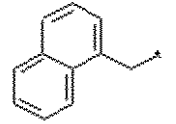


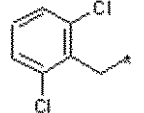


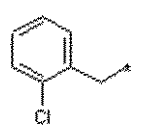


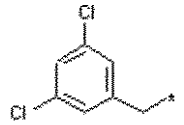


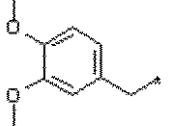


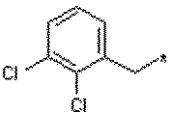
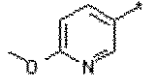
9			
10			
11			
12			
13	H		
14			
15			
16			

10

20

30

【表 3】


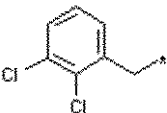
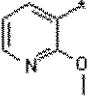

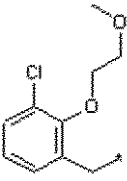


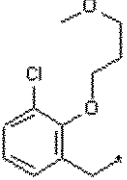


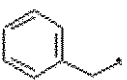


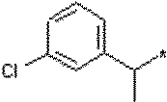

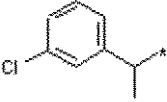


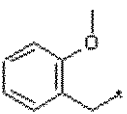


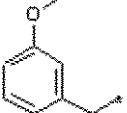

17			
18			
19			
20			
21			
22			
23			
24			

10

20

30

【表 4】


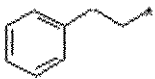


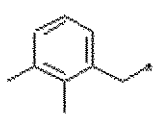


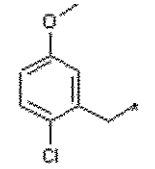


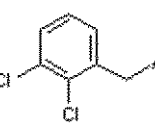


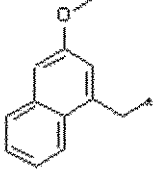


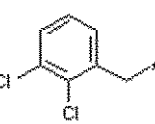
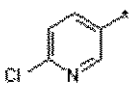

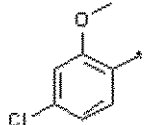


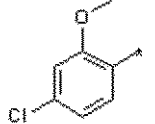

25			
26			
27			
28			
29			
30	H		
31			
32			

10

20

30

【表 5】


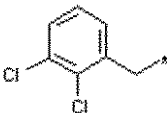


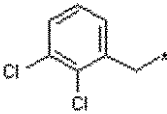


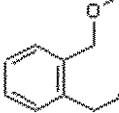


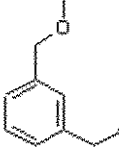


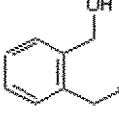


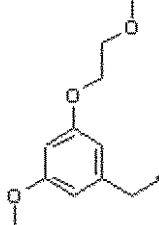


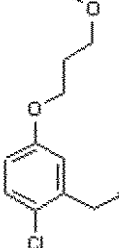

33			
34			
35			
36			
37			
38			
39			
40			

10

20

30

【表 6】


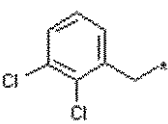
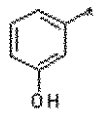

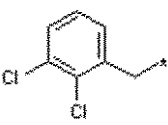
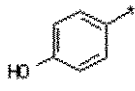

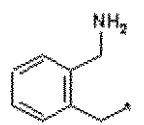


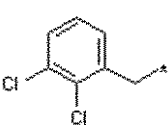
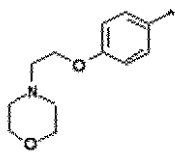

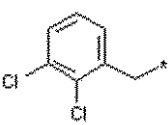
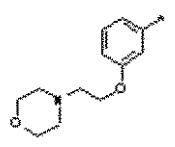

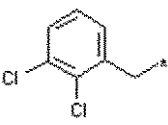
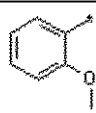

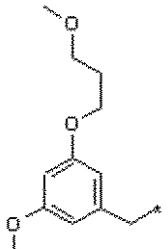

41			
42			
43			
44			
45			
46			
47			

10

20

30

【表 7】


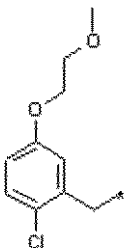


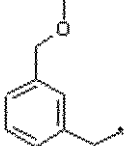


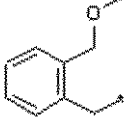


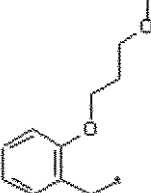


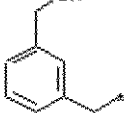


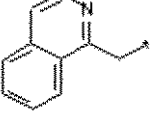


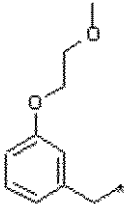

48			
49			
50			
51			
52			
53			
54			

10

20

30

【表 8】

55			
56			
57			
58			
59			
60			
61			


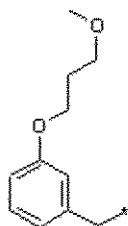


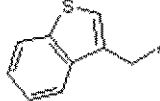


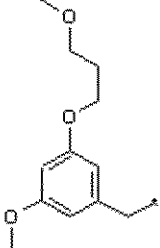
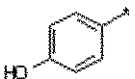

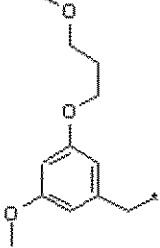
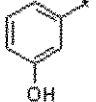

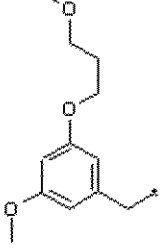
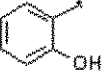
10

20

30

40

【表 9】


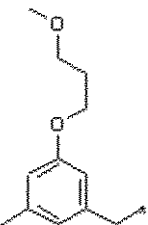


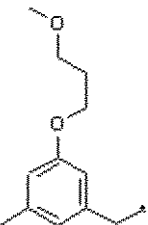


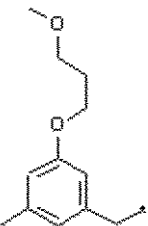


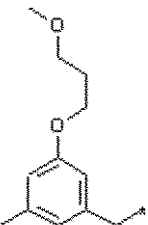
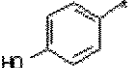

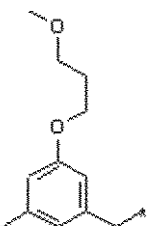

62			
63			
64			
65			
66			

10

20

30

【表 10】


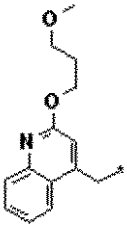


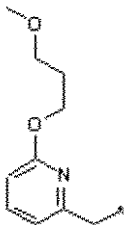


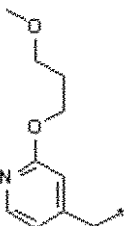


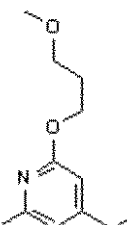


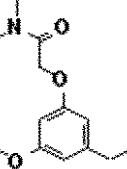

67			
68			
69			
70			
71			

10

20

30

【表 1 1】


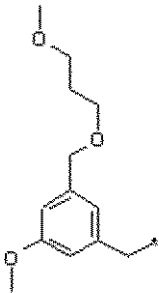


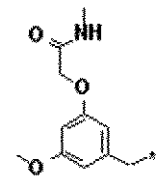


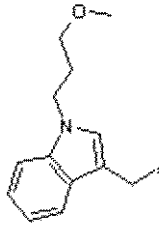


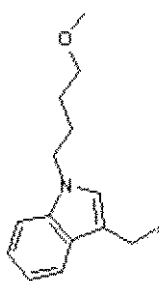


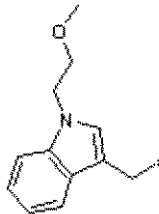

72			
73			
74			
75			
76			

10

20

30

【表 1 2】

77			
78			
78			
80			
81			


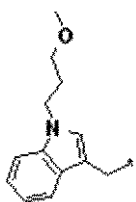


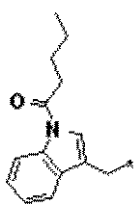


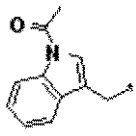


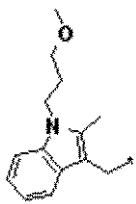





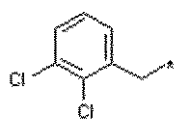


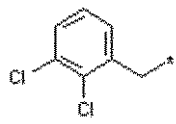
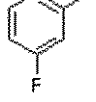
10

20

30



【表 1 4】

87			
88			
89			
90			
91			
92			
93			


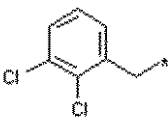
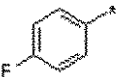

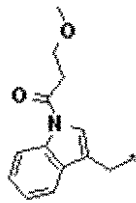


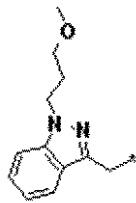





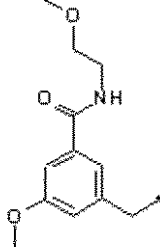


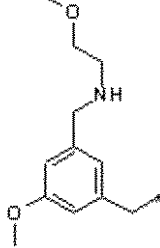

10

20

30

40

【表 1 5】

94			
95			
96			
97			
98			
99			


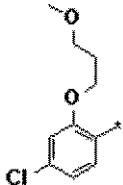


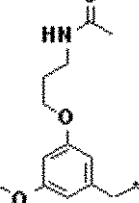


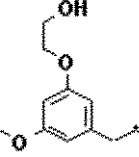


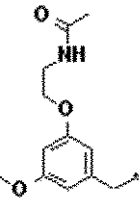


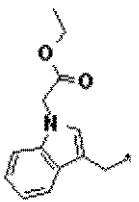


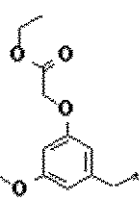

10

20

30

40

【表 1 6】


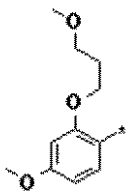


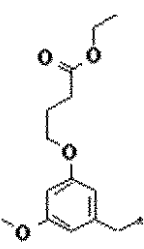


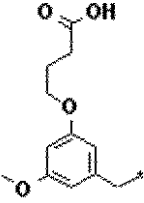


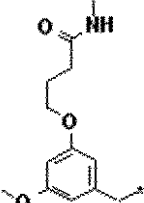

100			
101			
102			
103			
104			
105			

10

20

30

【表 17】

106			
107			
108			
109			

10

20

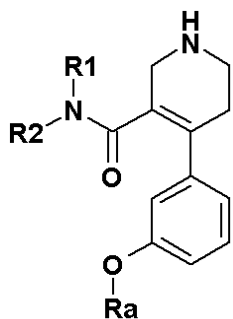
または薬学的に許容されるその塩。

30

【請求項 9】

下記表に示す通りの式


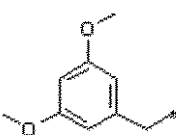
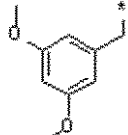

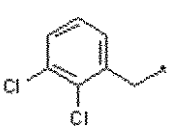
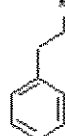

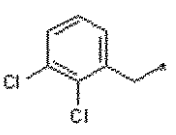


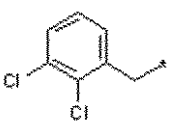


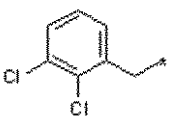


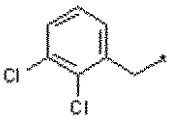
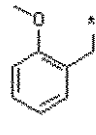

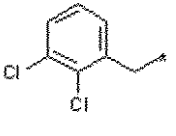
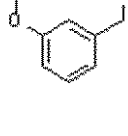

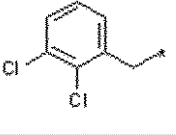
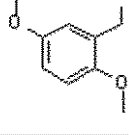
【化 24】



40

により示される化合物の群から選択される、請求項 1 から 4 のいずれかに記載の化合物：

【表 1 8】


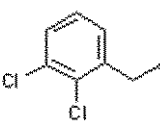
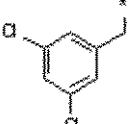

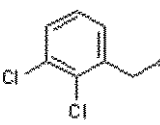
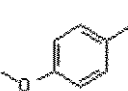

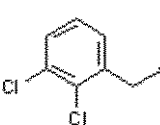
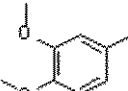

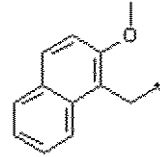
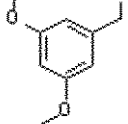

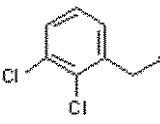
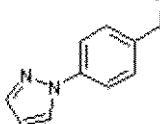

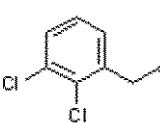
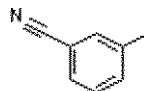

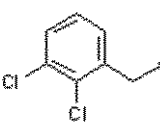
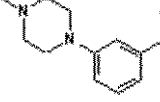

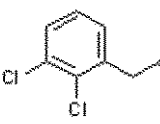
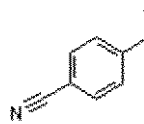
化合物番号	R1	R2	Ra
110			
111			
112			
113			
114			
115			
116			
117			

10

20

30

【表 1 9】


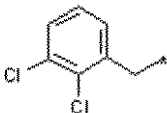
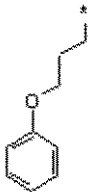

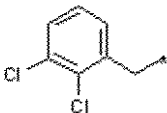
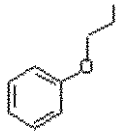

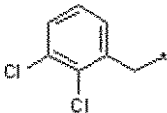
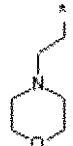

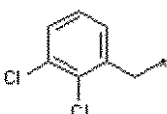
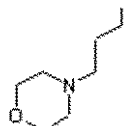

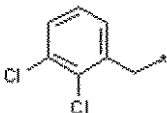


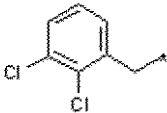
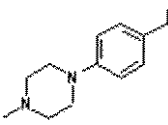

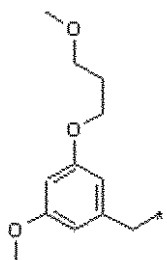
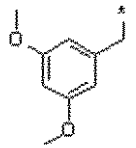
118			
119			
120			
121			
122			
123			
124			
125			

10

20

30

【表 2 0】


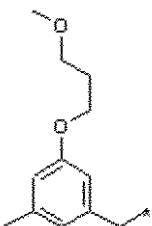
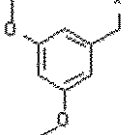

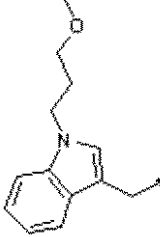
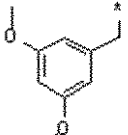

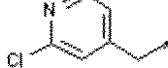
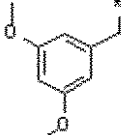
126			
127			
128			
129			
130			
131			
132			

10

20

30

【表 2 1】

133			
134			
135			

10

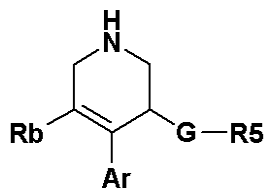
20

または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 10】

下記表に示す通りの式

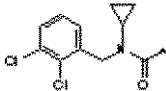
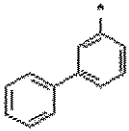

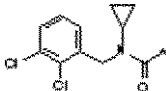
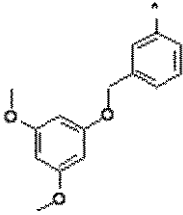
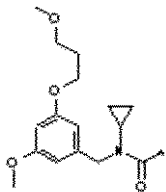
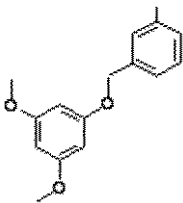
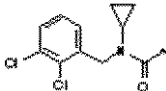
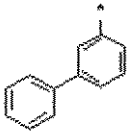

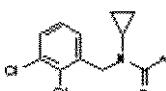
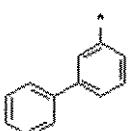

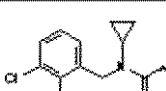
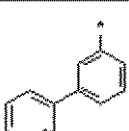
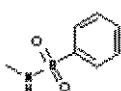
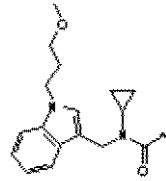
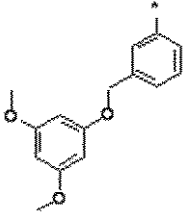
【化 2 5】



30

により示される化合物の群から選択される、請求項 1 から 4 のいずれかに記載の化合物：

【表 2 2】

化合物番号	Rb	Ar	G-R5
136			
137			H
138			H
139			
140			
141			
142			H

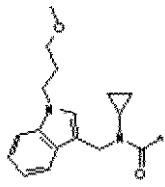
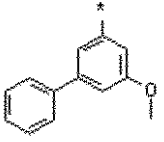
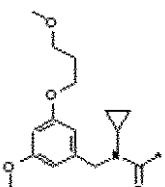
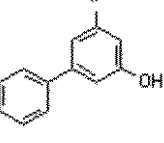
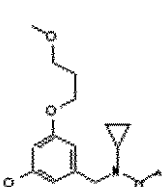
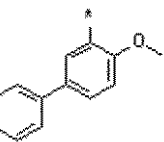
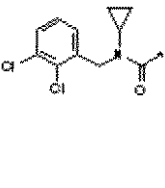
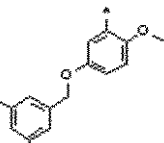
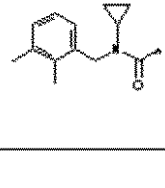
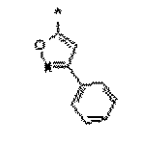
10

20

30

40

【表 2 3】

143			H
144			H
145			H
146			H
147			H

10

20

30

または薬学的に許容されるその塩。

## 【請求項 1 1】

温血動物の診断的または治療的処置において使用するための、請求項 1 から 1 0 のいずれかに記載の式 I の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

## 【請求項 1 2】

レニンの活性に依存する疾患の処置において請求項 1 1 に従い使用するための、請求項 1 から 1 0 のいずれかに記載の式 I の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

## 【請求項 1 3】

レニンの活性に依存する疾患の処置用医薬組成物の製造のための、請求項 1 から 1 0 のいずれかに記載の式 I の化合物、または薬学的に許容されるその塩の使用。

40

## 【請求項 1 4】

レニンの活性に依存する疾患の処置のための、請求項 1 から 1 0 のいずれかに記載の式 I の化合物、または薬学的に許容されるその塩の使用。

## 【請求項 1 5】

請求項 1 から 1 1 のいずれかに記載の式 I の化合物、または薬学的に許容されるその塩および少なくとも 1 個の薬学的に許容される担体物質を含む、医薬製剤。

## 【請求項 1 6】

レニンの活性に依存する疾患の処置法であって、そのような処置を必要とする温血動物、とりわけヒトに薬学的に有効量の請求項 1 から 1 2 のいずれかに記載の式 I の化合物、

50

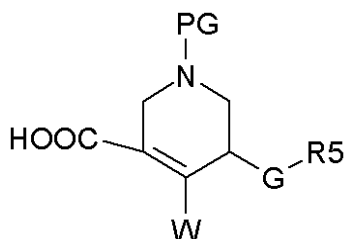
または薬学的に許容されるその塩を投与することを含む、方法。

【請求項 17】

請求項 1 から 12 のいずれかに記載の式 I の化合物、または薬学的に許容されるその塩の製造法であって、

(a) 部分が式 I の化合物について定義の通りである式 I の化合物の合成のために、式 II

【化 26】



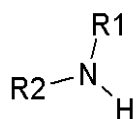
(II)

10

〔式中、W、GおよびR5または-G-は式 I の化合物について定義の通りであり、そしてPGは保護基である。〕

の炭酸化合物またはその活性誘導体と、式 III

【化 27】



(III)

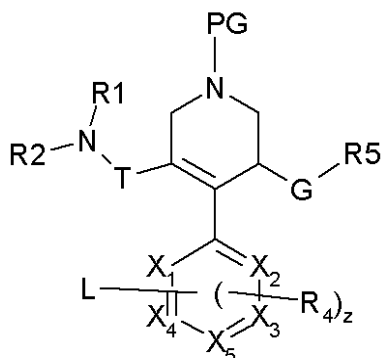
20

〔式中、R1およびR2は式 I の化合物について定義の通りである。〕

のアミンを反応させ、そして保護基を除去して対応する式 I の化合物を得るか、または

(b) R3が非置換もしくは置換アリールまたは非置換もしくは置換アルキル(alkyl)オキシであり、そしてWが上記の式 I Aの部分である式 I の化合物の製造のために、式 IV

【化 28】



(IV)

30

〔式中、R1、R2、T、G、R5、X1、X2、X3、X4、X5、zおよびR4は式 I の化合物について定義の通りであり、PGは保護基であり、そしてLは脱離基またはヒドロキシである。〕

の化合物と、式 V

【化 29】



〔式中、R3は、直前に定義の通りであり、そしてQは-B(OH)2または脱離基である。〕

の化合物と反応させ、そして保護基を除去して対応する式 I の化合物を得るか、そして、望むならば、上記のいずれか 1 個以上の工程後に、得られる式 I の化合物またはその保護された形を異なる式 I の化合物に変換し、得られる式 I の化合物の塩を遊離化合物または

50

異なる塩に変換し、得られる遊離の式 I の化合物をその塩に変換し、および / または得られる式 I の化合物の異性体混合物を個々の異性体に分離し；

ここで、出発物質のいずれも、記載の具体的保護基に加えて、さらなる保護基が存在してよく、そしていずれの保護基も、対応する式 I の化合物、またはその塩を得るために適当な段階で除去される

工程を含む、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

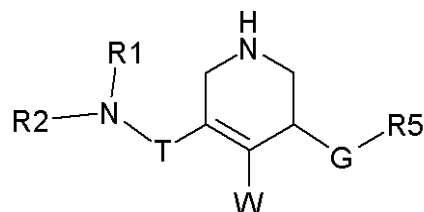
本発明は、3, 4 (, 5) - 置換テトラヒドロピリジン化合物、温血動物の診断的および治療的処置、とりわけレニンの活性に依存する疾患 (= 障害) の処置において使用するためのこれらの化合物；レニンの活性に依存する疾患の処置用医薬製剤の製造のためのこのクラスの化合物の使用；レニンの活性に依存する疾患の処置におけるこのクラスの化合物の使用；3, 4 (, 5) - 置換テトラヒドロピリジン化合物を含む医薬製剤および / または 3, 4 (, 5) - 置換テトラヒドロピリジン化合物を投与することを含む処置法、3, 4 (, 5) - 置換テトラヒドロピリジン化合物の製造法、およびその合成のための新規中間体および部分的工程 (partial steps) に関する。

【発明の開示】

【0002】

本発明は、式 I

【化 1】



(I)

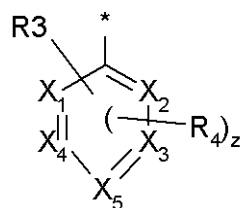
〔式中、

R 1 は非置換もしくは置換アルキル、非置換もしくは置換アルケニル、非置換もしくは置換アルキニル、非置換もしくは置換アリール、非置換もしくは置換ヘテロシクリルまたは非置換もしくは置換シクロアルキルであり；

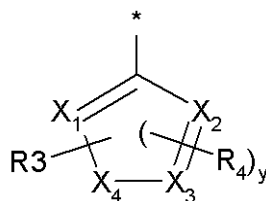
R 2 は水素、非置換もしくは置換アルキル、非置換もしくは置換アルケニル、非置換もしくは置換アルキニル、非置換もしくは置換アリール、非置換もしくは置換ヘテロシクリル、非置換もしくは置換シクロアルキル、またはアシルであり；

W は式 I A、I B および I C

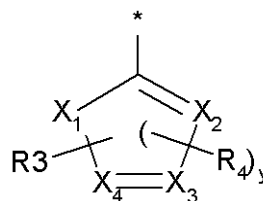
【化 2】



(IA);



(IB);



(IC)

(式中、星印 (\*) は、部分 W が式 I のピペリジン環中の 4 位の炭素に結合する位置を示し、そして

X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub>、X<sub>4</sub> および X<sub>5</sub> は、炭素および窒素から独立して選択され、ここで式 I B の X<sub>4</sub> および式 I C の X<sub>1</sub> は、これらの意味のいずれか一個を有してよく、またはさらに S および O から選択され、ここで炭素および窒素環原子は、環炭素から生じる 4 個、

10

20

30

40

50

環窒素から生じる 3 個の結合手を満たすように必要な数の水素または置換基  $R_3$  または(下記の限定の範囲内で存在するならば)  $R_4$  を担持できる; ただし式 I A において  $X_1$  から  $X_5$  の少なくとも 2 個、好ましくは少なくとも 3 個は炭素であり、そして式 I B および I C において、 $X_1$  から  $X_4$  の少なくとも 1 個は炭素であり、好ましくは  $X_1$  から  $X_4$  の少なくとも 2 個は炭素であり;

$y$  は 0、1、2 または 3 であり;

$z$  は 0、1、2、3 または 4 であり;

【0003】

$X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$  および  $X_4$  (水素の代わりにおよびそれを置換して)のいずれか 1 個にしか結合できない(必須部分)  $R_3$  は、水素または好ましくは非置換もしくは置換  $C_1 - C_7$  - アルキル、非置換もしくは置換  $C_2 - C_7$  - アルケニル、非置換もしくは置換  $C_2 - C_7$  - アルキニル、非置換もしくは置換アリール、非置換もしくは置換ヘテロシクリル、非置換もしくは置換シクロアルキル、ハロ、ヒドロキシ、エーテル化またはエステル化ヒドロキシ、非置換もしくは置換メルカプト、非置換もしくは置換スルフィニル( $-S(=O)-$ )、非置換もしくは置換スルホニル( $-S(=O)_2-$ )、アミノ、モノ-またはジ-置換アミノ、カルボキシ、エステル化またはアミド化カルボキシ、非置換もしくは置換スルファモイル、ニトロまたはシアノである。ただし  $R_3$  が水素であるならば、 $y$  および  $z$  は 0 (零)であり;

$R_4$  (これは好ましくは  $R_3$  が結合している以外の環原子に結合している)は  $-y$  または  $z$  が 2 以上であれば、独立して  $-$  非置換もしくは置換  $C_1 - C_7$  - アルキル、非置換もしくは置換  $C_2 - C_7$  - アルケニル、非置換もしくは置換  $C_2 - C_7$  - アルキニル、ハロ、ヒドロキシ、エーテル化またはエステル化ヒドロキシ、非置換もしくは置換メルカプト、非置換もしくは置換スルフィニル( $-S(=O)-$ )、非置換もしくは置換スルホニル( $-S(=O)_2-$ )、アミノ、モノ-またはジ-置換アミノ、カルボキシ、エステル化またはアミド化カルボキシ、非置換もしくは置換スルファモイル、ニトロおよびシアノから成る置換基の群から選択される)

から選択される部分であり;

$T$  はカルボニル( $-C(=O)-$ )であり; そして

$G$  はメチレン、オキシ( $-O-$ )、チオ( $-S-$ )、イミノ( $-NH-$ )または置換イミノ( $-NR_6-$ )(ここで、 $R_6$  は非置換もしくは置換アルキルである)であり; かつ

$R_5$  は水素、非置換もしくは置換アルキル、非置換もしくは置換アルキルオキシ(このとき  $G$  は好ましくはメチレンである)またはアシルであるか;

または  $-G-R_5$  は水素である。]

の化合物または(好ましくは薬学的に許容される)その塩に関する。

【0004】

本発明の化合物は、天然酵素レニンに対する阻害活性を示す。故に、式 I の化合物は、とりわけ、高血圧、アテローム性動脈硬化症、不安定冠症候群(unstable coronary syndrome)、鬱血性心不全、心肥大、心線維症、梗塞後心筋症、不安定冠症候群、拡張機能障害、慢性腎臓疾患、肝線維症、糖尿病が原因の合併症、例えば腎症、脈管障害および神経障害、冠血管の疾患、血管形成術後の再狭窄、上昇した眼内圧、緑内障、異常血管増殖および/または高アルドステロン症、および/またはさらに失認、アルツハイマー、認知症、不安状態および認知障害から選択される 1 種以上の障害または疾患の処置(本用語はまた予防も含む)に用い得る。

【0005】

下記は、本発明の化合物ならびにそれらの使用および合成、出発物質および中間体などの記載に使用する種々の用語の定義である。これらの定義は、本明細書で使用する 1 個、1 個以上または全ての一般的表現または記号を置き換え、故に本発明の好ましい態様を産生するために、好ましくは、それらが明細書を通して使用されている限り、個々にまたは大きな群の一部として具体的例において他に限定されていない限り、これらの用語に適用される。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 0 6 】

用語“低級”または“ $C_1 - C_7$  - ”は、最大7個まで(7個を含む)、とりわけ最大4個まで(4個を含む)の炭素原子を含む部分を記載するために使用し、該部分は分枝している(1箇所以上)かまたは直鎖であり、末端または非末端炭素を介して結合している。低級または $C_1 - C_7$  - アルキルは、例えば、*n* - ペンチル、*n* - ヘキシルまたは*n* - ヘプチルまたは好ましくは $C_1 - C_4$  - アルキル、とりわけメチル、エチル、*n* - プロピル、*sec* - プロピル、*n* - ブチル、イソブチル、*sec* - ブチル、*tert* - ブチルである。

## 【 0 0 0 7 】

ハロまたはハロゲンは、好ましくはフルオロ、クロロ、ブロモまたはヨード、最も好ましくはフルオロ、クロロまたはブロモであり；ハロが記載されているときは、これは、例えばハロ -  $C_1 - C_7$  - アルキルにおいて1個以上(例えば3個まで)のハロゲン原子が存在することを意味し得、例えばトリフルオロメチル、2,2 - ジフルオロエチルまたは2,2,2 - トリフルオロエチルである。

10

## 【 0 0 0 8 】

非置換もしくは置換アルキルは、好ましくは直鎖または分枝(1箇所または、所望によりおよび可能であれば、複数箇所)した $C_1 - C_{20}$  - アルキル、より好ましくは $C_1 - C_7$  - アルキルであり、これは非置換であるか、または下記の通りの非置換もしくは置換アリール、とりわけフェニルまたはナフチル(各々非置換もしくは置換アリールとして下記の通り非置換もしくは置換である)、下記の通りの非置換もしくは置換ヘテロシクリル、とりわけピロリル、フラニル、チエニル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキセチジニル、3 - ( $C_1 - C_7$  - アルキル) - オキセチジニル、ピリジル、ピリミジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、ペペリジニル、ペペラジニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラン - オニル、テトラヒドロ - ピラニル、インドリル、1H - インダザニル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、キノリニル、イソキノリニル、1,2,3,4 - テトラヒドロ - 1,4 - ベンゾオキサジニル、2H - 1,4 - ベンゾキサジン - 3(4H) - オニル、2H,3H - 1,4 - ベンゾジオキシニルまたはベンゾ[1,2,5]オキサジアゾリル(各々非置換もしくは置換ヘテロシクリルとして下記の通り非置換もしくは置換である)、下記の通りの非置換もしくは置換シクロアルキル、とりわけシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシル(各々非置換もしくは置換シクロアルキルとして下記の通り非置換もしくは置換である)、ハロ、ヒドロキシ、 $C_1 - C_7$  - アルコキシ、ハロ -  $C_1 - C_7$  - アルコキシ、例えばトリフルオロメトキシ、ヒドロキシ -  $C_1 - C_7$  - アルコキシ、 $C_1 - C_7$  - アルコキシ -  $C_1 - C_7$  - アルコキシ、フェニル - またはナフチルオキシ、フェニル - またはナフチル -  $C_1 - C_7$  - アルキルオキシ、 $C_1 - C_7$  - アルカノイルオキシ、ベンゾイル - またはナフトイルオキシ、 $C_1 - C_7$  - アルキルチオ、ハロ -  $C_1 - C_7$  - アルキルチオ、例えばトリフルオロメチルチオ、 $C_1 - C_7$  - アルコキシ -  $C_1 - C_7$  - アルキルチオ、フェニル - またはナフチルチオ、フェニル - またはナフチル -  $C_1 - C_7$  - アルキルチオ、 $C_1 - C_7$  - アルカノイルチオ、ベンゾイル - またはナフトイルチオ、ニトロ、アミノ、モノ - またはジ - ( $C_1 - C_7$  - アルキルおよび/または $C_1 - C_7$  - アルコキシ -  $C_1 - C_7$  - アルキル) - アミノ、モノ - またはジ - (ナフチル - またはフェニル -  $C_1 - C_7$  - アルキル) - アミノ、 $C_1 - C_7$  - アルカノイルアミノ、ベンゾイル - またはナフトイルアミノ、 $C_1 - C_7$  - アルキルスルホニルアミノ、フェニル - またはナフチルスルホニルアミノ(ここで、フェニルまたはナフチルは非置換であるか、1個以上、とりわけ1個から3個の $C_1 - C_7$  - アルキル部分で置換されている)、フェニル - またはナフチル -  $C_1 - C_7$  - アルキルスルホニルアミノ、カルボキシル、 $C_1 - C_7$  - アルキル - カルボニル、 $C_1 - C_7$  - アルコキシ - カルボニル、フェニル - またはナフチルオキシカルボニル、フェニル - またはナフチル -  $C_1 - C_7$  - アルコキシカルボニル、カルバモイル、N - モノ - またはN,N - ジ - ( $C_1 - C_7$  - アルキル) - アミノカルボニル、N - モノ - またはN,N - ジ - (ナフチル - またはフェニル -  $C_1 - C_7$  - アルキル) - アミノカルボニル、シアノ、 $C_1 - C_7$  - アルケニレンまたは - アルキニレン、 $C_1 - C_7$  - アルキレンジオキシ、スルフェニル(-S-OH)、スルフィ

20

30

40

50

ニル(-S(=O)-OH)、C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルキルスルフィニル(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルキル-S(=O)-)、フェニル-またはナフチルスルフィニル(ここで、フェニルまたはナフチルは非置換であるか、1個以上、とりわけ1個から3個のC<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルキル部分で置換されている)、フェニル-またはナフチル-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルキルスルホニル、スルホニル(-S(O)<sub>2</sub>OH)、C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルキルスルホニル(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルキル-SO<sub>2</sub>-)、フェニル-またはナフチルスルホニル(ここで、フェニルまたはナフチルは非置換であるか、1個以上、とりわけ1個から3個のC<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルキル部分で置換されている)、フェニル-またはナフチル-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルキルスルホニル、スルファモイルおよびN-モノまたはN,N-ジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルキル、フェニル、ナフチル、フェニル-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルキルまたはナフチル-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルキル)-アミノスルホニルから選択される1個以上、例えば3個までの部分で置換されている。

10

## 【0009】

非置換もしくは置換アルケニルは、好ましくは2から20個の炭素原子を有し、かつ1個以上の2重結合を含み、より好ましくは非置換もしくは置換アルキルについて上記の通り非置換であるか、または置換されているC<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-アルケニルである。例は、ビニルまたはアリルである。

## 【0010】

非置換もしくは置換アルキニルは、好ましくは2から20個の炭素原子を有し、かつ1個以上の3重結合を含み、より好ましくは非置換もしくは置換アルキルについて上記の通り非置換であるか、または置換されているC<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-アルキニルである。例は、プロプ-2-イニルである。

20

## 【0011】

非置換もしくは置換アリール好ましくはは、6から22個の炭素原子の単または多環式、とりわけ単環式、二環式または三環式アリール部分、とりわけフェニル(非常に好ましい)、ナフチル(非常に好ましい)、インデニル、フルオレニル、アセナフチレニル(acenaphthylenyl)、フェニレニルまたはフェナントリルであり、非置換であるか、または、好ましくは

式-(C<sub>0</sub>-C<sub>7</sub>-アルキレン)-(X)<sub>r</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルキレン)-(Y)<sub>s</sub>-(C<sub>0</sub>-C<sub>7</sub>-アルキレン)-H〔式中、C<sub>0</sub>-アルキレンは、結合しているアルキレンの代わりに結合が存在することを意味し、rおよびsは、互いに独立して、0または1であり、そしてXおよびYの各々は、存在するならば、および互いに独立して、-O-、-NV-、-S-、-C(=O)-、-C(=S)-、-O-CO-、-CO-O-、-NV-CO-、-CO-NV-、-NV-SO<sub>2</sub>-、-SO<sub>2</sub>-NV、-NV-CO-NV-、-NV-CO-O-、-O-CO-NV-、-NV-SO<sub>2</sub>-NV-(式中、Vは水素または下記で定義の通りの、とりわけC<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルキルから選択される非置換もしくは置換アルキル、フェニル、ナフチル、フェニル-またはナフチル-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルキルおよびハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルキルから選択され；例えばC<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルキル、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチルまたはtert-ブチル、ヒドロキシ-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルコキシ-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルキル、例えば3-メトキシプロピルまたは2-メトキシエチル、C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルコキシ-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルコキシ-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルカノイルオキシ-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルキルオキシカルボニル-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルキル、アミノ-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルキル、例えばアミノメチル、(N-)モノ-または(N,N-)ジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルキル)-アミノ-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルコキシ-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルキルアミノ-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルキル、モノ-(ナフチル-またはフェニル)-アミノ-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルキル、モノ-(ナフチル-またはフェニル-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルキル)-アミノ-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルカノイルアミノ-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルキル-O-CO-NH-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルキルスルホニルアミノ-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルキル-NH-CO-NH-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルキル-NH-S

30

40

50

$O_2$  - NH -  $C_1$  -  $C_7$  - アルキル、 $C_1$  -  $C_7$  - アルコキシ、ヒドロキシ -  $C_1$  -  $C_7$  - アルコキシ、 $C_1$  -  $C_7$  - アルコキシ -  $C_1$  -  $C_7$  - アルコキシ、 $C_1$  -  $C_7$  - アルカノイルアミノ -  $C_1$  -  $C_7$  - アルキルオキシ、カルボキシ -  $C_1$  -  $C_7$  - アルキルオキシ、 $C_1$  -  $C_7$  - アルキルオキシカルボニル -  $C_1$  -  $C_7$  - アルコキシ、モノ - またはジ - ( $C_1$  -  $C_7$  - アルキル) - アミノカルボニル -  $C_1$  -  $C_7$  - アルキルオキシ、 $C_1$  -  $C_7$  - アルカノイルオキシ、モノ - またはジ - ( $C_1$  -  $C_7$  - アルキル) - アミノ、モノ - ジ - (ナフチル - またはフェニル -  $C_1$  -  $C_7$  - アルキル) - アミノ、N - モノ -  $C_1$  -  $C_7$  - アルコキシ -  $C_1$  -  $C_7$  - アルキルアミノ、 $C_1$  -  $C_7$  - アルカノイルアミノ、 $C_1$  -  $C_7$  - アルキルスルホニルアミノ、 $C_1$  -  $C_7$  - アルキル - カルボニル、ハロ -  $C_1$  -  $C_7$  - アルキルカルボニル、ヒドロキシ -  $C_1$  -  $C_7$  - アルキルカルボニル、 $C_1$  -  $C_7$  - アルコキシ -  $C_1$  -  $C_7$  - アルキルカルボニル、アミノ -  $C_1$  -  $C_7$  - アルキルカルボニル、(N - )モノ - または(N, N - )ジ - ( $C_1$  -  $C_7$  - アルキル) - アミノ -  $C_1$  -  $C_7$  - アルキルカルボニル、 $C_1$  -  $C_7$  - アルカノイルアミノ -  $C_1$  -  $C_7$  - アルキルカルボニル、 $C_1$  -  $C_7$  - アルコキシ - カルボニル、ヒドロキシ -  $C_1$  -  $C_7$  - アルコキシカルボニル、 $C_1$  -  $C_7$  - アルコキシ -  $C_1$  -  $C_7$  - アルコキシカルボニル、アミノ -  $C_1$  -  $C_7$  - アルコキシカルボニル、(N - )モノ - ( $C_1$  -  $C_7$  - アルキル) - アミノ -  $C_1$  -  $C_7$  - アルコキシカルボニル、 $C_1$  -  $C_7$  - アルカノイルアミノ -  $C_1$  -  $C_7$  - アルコキシカルボニル、N - モノ - またはN, N - ジ - ( $C_1$  -  $C_7$  - アルキル) - アミノカルボニル、N -  $C_1$  -  $C_7$  - アルコキシ -  $C_1$  -  $C_7$  - アルキルカルバモイルまたはN - モノ - またはN, N - ジ - ( $C_1$  -  $C_7$  - アルキル) - アミノスルホニルである)である。)の置換基から；

10

20

# 【 0 0 1 2 】

$C_2$  -  $C_7$  - アルケニル、 $C_2$  -  $C_7$  - アルキニル、フェニル、ナフチル、とりわけヘテロシクリルについて下記で定義の通りのヘテロシクリル(好ましくはピロリル、フラニル、チエニル、ピリミジニル、ピラゾリル、ピラゾリジノニル、N - ( $C_1$  -  $C_7$  - アルキル、フェニル、ナフチル、フェニル -  $C_1$  -  $C_7$  - アルキルまたはナフチル -  $C_1$  -  $C_7$  - アルキル) - ピラゾリジノニル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキセチジニル、3 -  $C_1$  -  $C_7$  - アルキル - オキセチジニル、ピリジル、ピリミジニル、モルホリノ、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラン - オニル、テトラヒドロ - ピラニル、インドリル、インダゾリル、1 H - インダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、キノリニル、イソキノリニル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1, 4 - ベンゾオキサジニル、2 H - 1, 4 - ベンゾキサジン - 3 (4 H) - オニル、ベンゾ[1, 2, 5]オキサジアゾリルまたは2 H, 3 H - 1, 4 - ベンゾジオキシニルから選択される)、フェニル - またはナフチル - またはヘテロシクリル -  $C_1$  -  $C_7$  - アルキルまたは -  $C_1$  -  $C_7$  - アルキルオキシ(ここで、ヘテロシクリルは下記で定義の通りであり、好ましくはピロリル、フラニル、チエニル、ピリミジニル、ピラゾリル、ピラゾリジノニル、N - ( $C_1$  -  $C_7$  - アルキル、フェニル、ナフチル、フェニル -  $C_1$  -  $C_7$  - アルキルまたはナフチル -  $C_1$  -  $C_7$  - アルキル) - ピラゾリジノニル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキセチジニル、ピリジル、ピリミジニル、モルホリノ、ピペリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロフラン - オニル、インドリル、インダゾリル、1 H - インダザニル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、キノリニル、イソキノリニル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1, 4 - ベンゾオキサジニル、2 H - 1, 4 - ベンゾキサジン - 3 (4 H) - オニル - またはベンゾ[1, 2, 5]オキサジアゾリルから選択される)；例えばベンジルまたはナフチルメチル、ハロ -  $C_1$  -  $C_7$  - アルキル、例えばトリフルオロメチル、フェニルオキシ - またはナフチルオキシ -  $C_1$  -  $C_7$  - アルキル、フェニル -  $C_1$  -  $C_7$  - アルコキシ - またはナフチル -  $C_1$  -  $C_7$  - アルコキシ -  $C_1$  -  $C_7$  - アルキル、ジ - (ナフチル - またはフェニル) - アミノ -  $C_1$  -  $C_7$  - アルキル、ジ - (ナフチル - またはフェニル -  $C_1$  -  $C_7$  - アルキル) - アミノ -  $C_1$  -  $C_7$  - アルキル、ベンゾイル - またはナフトイルアミノ -  $C_1$  -  $C_7$  - アルキル、フェニル - またはナフチルスルホニルアミノ -  $C_1$  -  $C_7$  - アルキル(ここで、フェニルまたはナフチルは非置換であるか、1個以上、とりわけ1個から3

30

40

50

個の  $C_1 - C_7$  - アルキル部分で置換されている)、フェニル - またはナフチル -  $C_1 - C_7$  - アルキルスルホニルアミノ -  $C_1 - C_7$  - アルキル、カルボキシ -  $C_1 - C_7$  - アルキル、ハロ、とりわけフルオロまたはクロロ、ヒドロキシ、フェニル -  $C_1 - C_7$  - アルコキシ(ここで、フェニルは非置換であるか、または  $C_1 - C_7$  - アルコキシおよび/またはハロで置換されている)、ハロ -  $C_1 - C_7$  - アルコキシ、例えばトリフルオロメトキシ、フェニル - またはナフチルオキシ、フェニル - またはナフチル -  $C_1 - C_7$  - アルキルオキシ、フェニル - またはナフチル - オキシ -  $C_1 - C_7$  - アルキルオキシ、ベンゾイル - またはナフトイルオキシ、ハロ -  $C_1 - C_7$  - アルキルチオ、例えばトリフルオロメチルチオ、フェニル - またはナフチルチオ、フェニル - またはナフチル -  $C_1 - C_7$  - アルキルチオ、ベンゾイル - またはナフトイルチオ、ニトロ、アミノ、ジ - (ナフチル - またはフェニル -  $C_1 - C_7$  - アルキル) - アミノ、ベンゾイル - またはナフトイルアミノ、フェニル - またはナフチルスルホニルアミノ(ここで、フェニルまたはナフチルは非置換であるか、または1個以上、とりわけ1個から3個の  $C_1 - C_7$  - アルコキシ -  $C_1 - C_7$  - アルキルまたは  $C_1 - C_7$  - アルキル部分で置換されている)、フェニル - またはナフチル -  $C_1 - C_7$  - アルキルスルホニルアミノ、カルボキシル、(N, N - )ジ - ( $C_1 - C_7$  - アルキル) - アミノ -  $C_1 - C_7$  - アルコキシカルボニル、ハロ -  $C_1 - C_7$  - アルコキシカルボニル、フェニル - またはナフチルオキシカルボニル、フェニル - またはナフチル -  $C_1 - C_7$  - アルコキシカルボニル、(N, N - )ジ - ( $C_1 - C_7$  - アルキル) - アミノ -  $C_1 - C_7$  - アルコキシカルボニル、カルバモイル、N - モノまたはN, N - ジ - (ナフチル - 、フェニル - 、 $C_1 - C_7$  - アルキルオキシフェニルおよび/または  $C_1 - C_7$  - アルキルオキシナフチル - )アミノカルボニル、N - モノ - またはN, N - ジ - (ナフチル - またはフェニル -  $C_1 - C_7$  - アルキル) - アミノカルボニル、シアノ、 $C_1 - C_7$  - アルキレン(非置換であるか、または4個までの  $C_1 - C_7$  - アルキル置換基で置換されており、アリール部分の隣接した2個の環原子に結合している)、 $C_2 - C_7$  - アルケニレンまたは - アルキニレン(アリール部分の2個の隣接した環原子に結合している)、スルフェニル、スルフィニル、 $C_1 - C_7$  - アルキルスルフィニル、フェニル - またはナフチルスルフィニル(ここで、フェニルまたはナフチルは、非置換であるか、または1個以上、とりわけ1個から3個の  $C_1 - C_7$  - アルコキシ -  $C_1 - C_7$  - アルキルまたは  $C_1 - C_7$  - アルキル部分で置換されている)、フェニル - またはナフチル -  $C_1 - C_7$  - アルキルスルフィニル、スルホニル、 $C_1 - C_7$  - アルキルスルホニル、ハロ -  $C_1 - C_7$  - アルキルスルホニル、ヒドロキシ -  $C_1 - C_7$  - アルキルスルホニル、 $C_1 - C_7$  - アルコキシ -  $C_1 - C_7$  - アルキルスルホニル、アミノ -  $C_1 - C_7$  - アルキルスルホニル、(N, N - )ジ - ( $C_1 - C_7$  - アルキル) - アミノ -  $C_1 - C_7$  - アルキルスルホニル、 $C_1 - C_7$  - アルカノイルアミノ -  $C_1 - C_7$  - アルキルスルホニル、フェニル - またはナフチルスルホニル(ここで、フェニルまたはナフチルは非置換であるか、または1個以上、とりわけ1個から3個の  $C_1 - C_7$  - アルコキシ -  $C_1 - C_7$  - アルキルまたは  $C_1 - C_7$  - アルキル部分で置換されている)、フェニル - またはナフチル -  $C_1 - C_7$  - アルキルスルホニル、スルファモイルおよびN - モノまたはN, N - ジ - ( $C_1 - C_7$  - アルキル、フェニル - 、ナフチル、フェニル -  $C_1 - C_7$  - アルキルおよび/またはナフチル -  $C_1 - C_7$  - アルキル) - アミノスルホニルからなる群から独立して選択される1個以上、とりわけ1個から3個の部分で置換されている。とりわけ好ましくはアリールはフェニルまたはナフチル(各々、非置換であるか、または  $C_1 - C_7$  - アルキル、ヒドロキシ -  $C_1 - C_7$  - アルキル、 $C_1 - C_7$  - アルコキシ -  $C_1 - C_7$  - アルキル、 $C_1 - C_7$  - アルコキシ -  $C_1 - C_7$  - アルコキシ -  $C_1 - C_7$  - アルキル、アミノ -  $C_1 - C_7$  - アルキル、 $C_1 - C_7$  - アルコキシ -  $C_1 - C_7$  - アルキルアミノ -  $C_1 - C_7$  - アルキル、カルボキシ -  $C_1 - C_7$  - アルキル、 $C_1 - C_7$  - アルコキシカルボニル -  $C_1 - C_7$  - アルキル、ハロ、とりわけフルオロ、クロロまたはブロモ、ヒドロキシ、 $C_1 - C_7$  - アルコキシ、ヒドロキシ -  $C_1 - C_7$  - アルコキシ  $C_1 - C_7$  - アルコキシ -  $C_1 - C_7$  - アルコキシ、アミノ -  $C_1 - C_7$  - アルコキシ、N -  $C_1 - C_7$  - アルカノイルアミノ -  $C_1 - C_7$  - アルコキシ、カルボキシル -  $C_1 - C_7$  - アルキルオキシ、

10

20

30

40

50

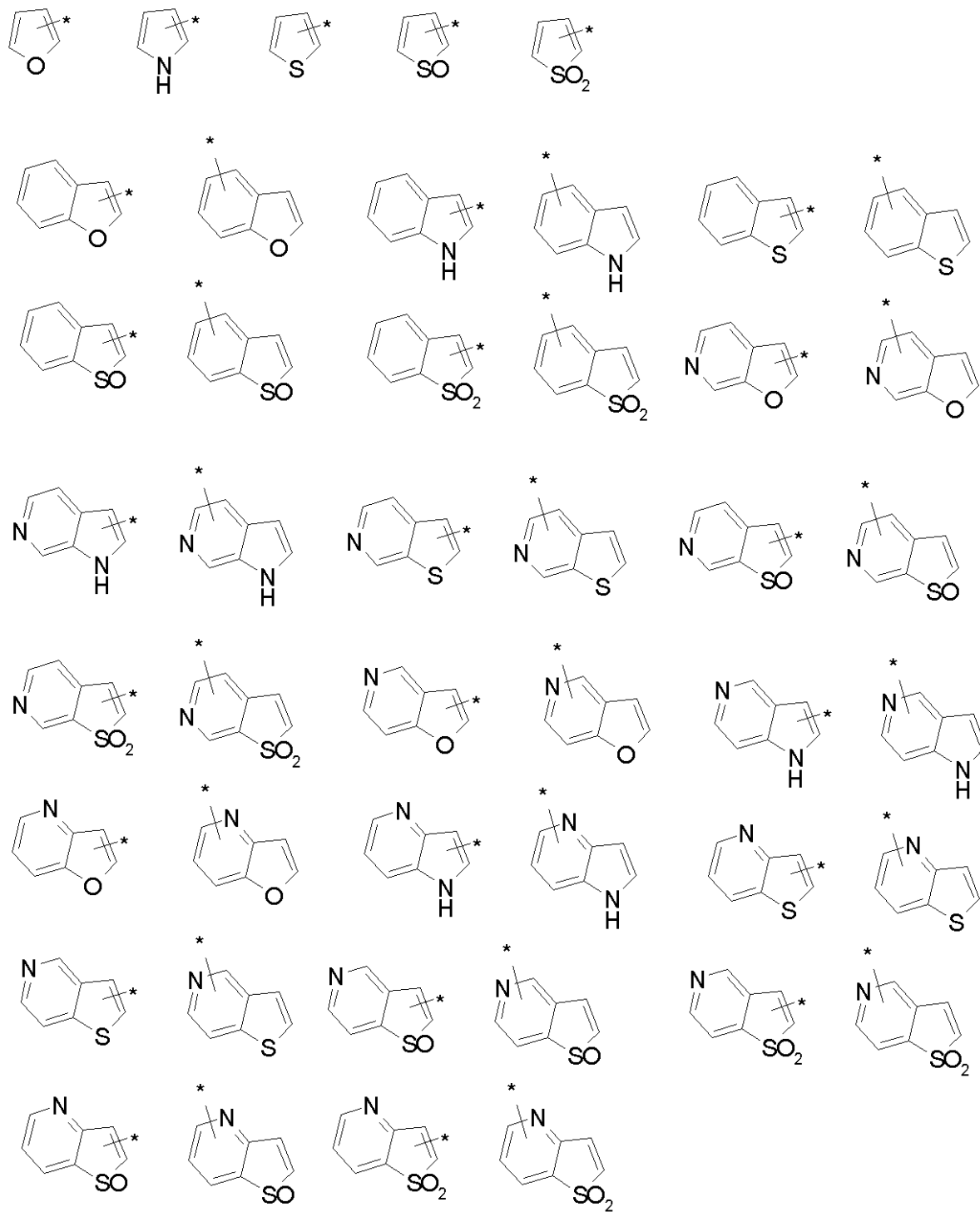
C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルコキシカルボニル - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキルオキシ、カルバモイル - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルコキシ、N - モノ - または N, N - ジ - (C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキル) - カルバモイル - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルコキシ、モルホリノ - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルコキシ、ピリジル - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルコキシ、アミノ、C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルカノイルアミノ、C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルカノイル、C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルコキシ - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルカノイル、カルボキシ、カルバモイル、N - (C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルコキシ - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキル) - カルバモイル、ピラゾリル、ピラゾリル - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルコキシ、4 - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキルピペリジン - 1 - イル、ニトロおよびシアノから成る群から独立して選択される 1 個以上、例えば 3 個までの置換基で置換されている)である。

【0013】

10

非置換もしくは置換ヘテロシクリルは、好ましくは 3 から 2 2 個(より好ましくは 3 から 1 4 個)の環原子環原子を有し、かつ窒素(= N - 、 - NH - または置換 - NH -)、酸素、硫黄(- S - 、 - S(= O) - または - S - (= O)<sub>2</sub> - )から独立して選択される 1 個以上、好ましくは 1 個から 4 個のヘテロ原子を有する、好ましくは単または多環式、好ましくは単、または二または(あまり好ましくない)三環式、不飽和、部分的飽和または飽和環系であり、非置換であるか、または好ましくは上記でアリアルについて記載の置換基およびオキソから独立して選択される 1 個以上、例えば 3 個までの置換基で置換されている。好ましくは、ヘテロシクリル(これは直前に記載の通り非置換であるかまたは置換されている)は、下記部分(星印は、式 I の残りの分子に結合する点を示す)から選択され：

## 【化 3】

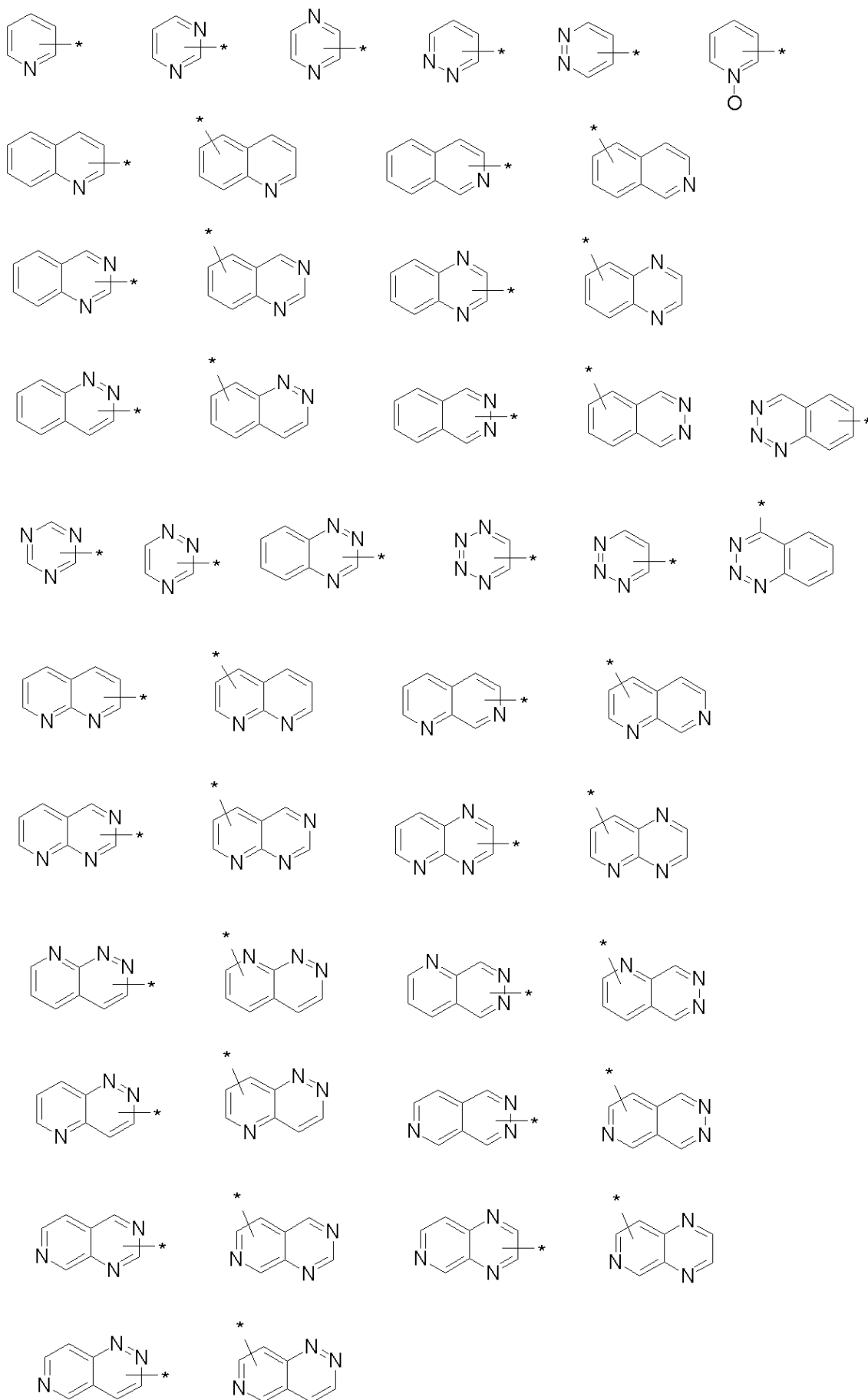


10

20

30

## 【化 4】



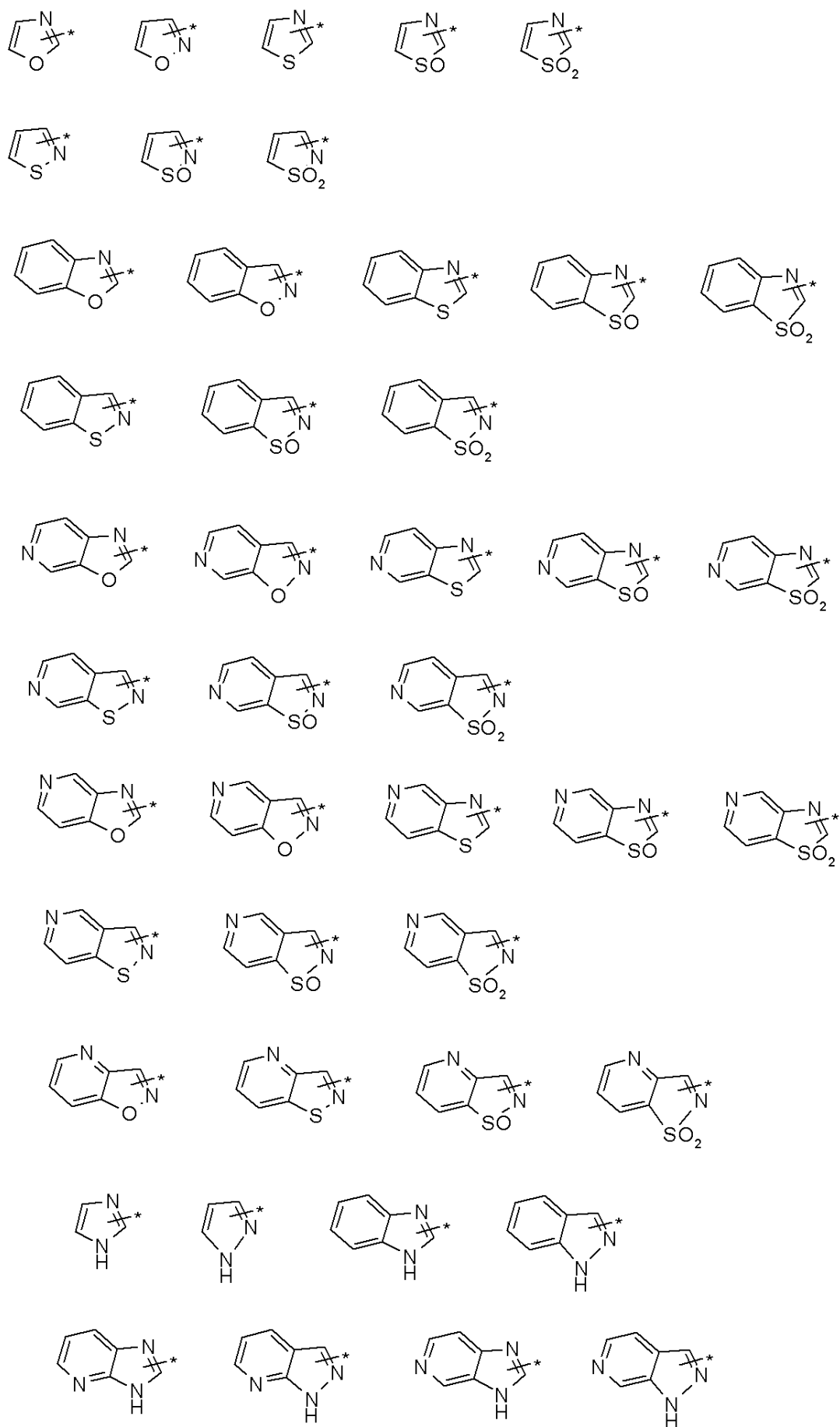
10

20

30

40

## 【化 5】



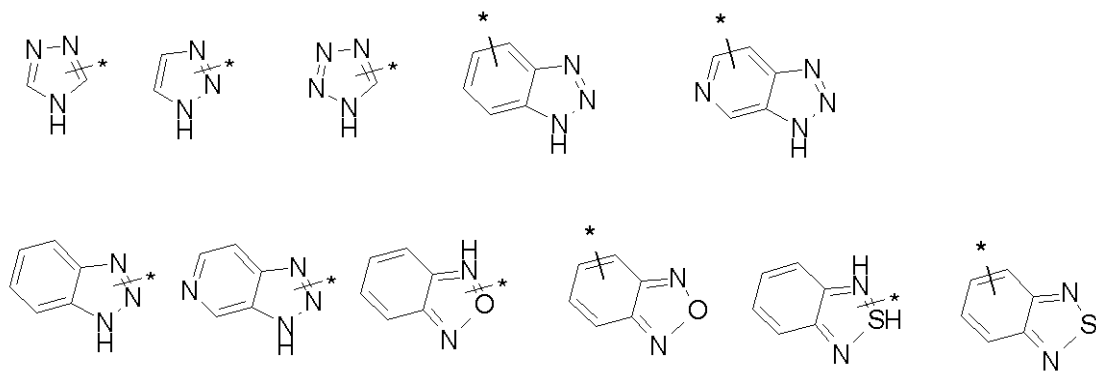
10

20

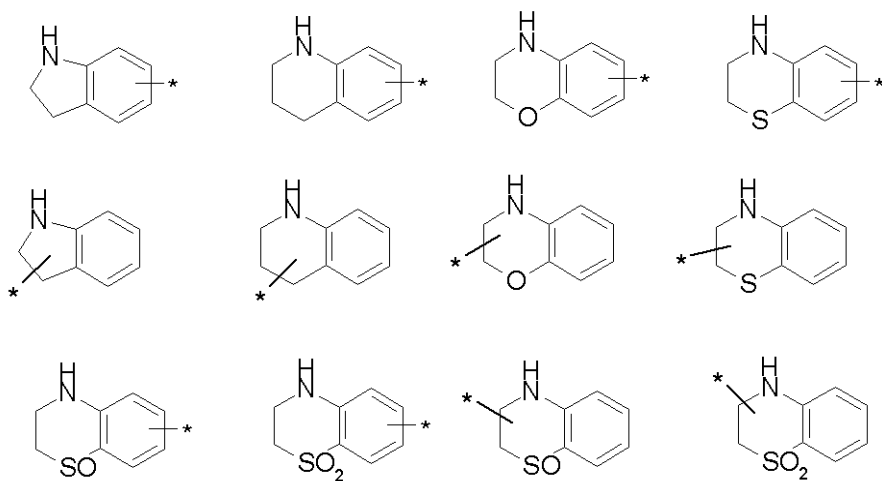
30

40

【化 6】

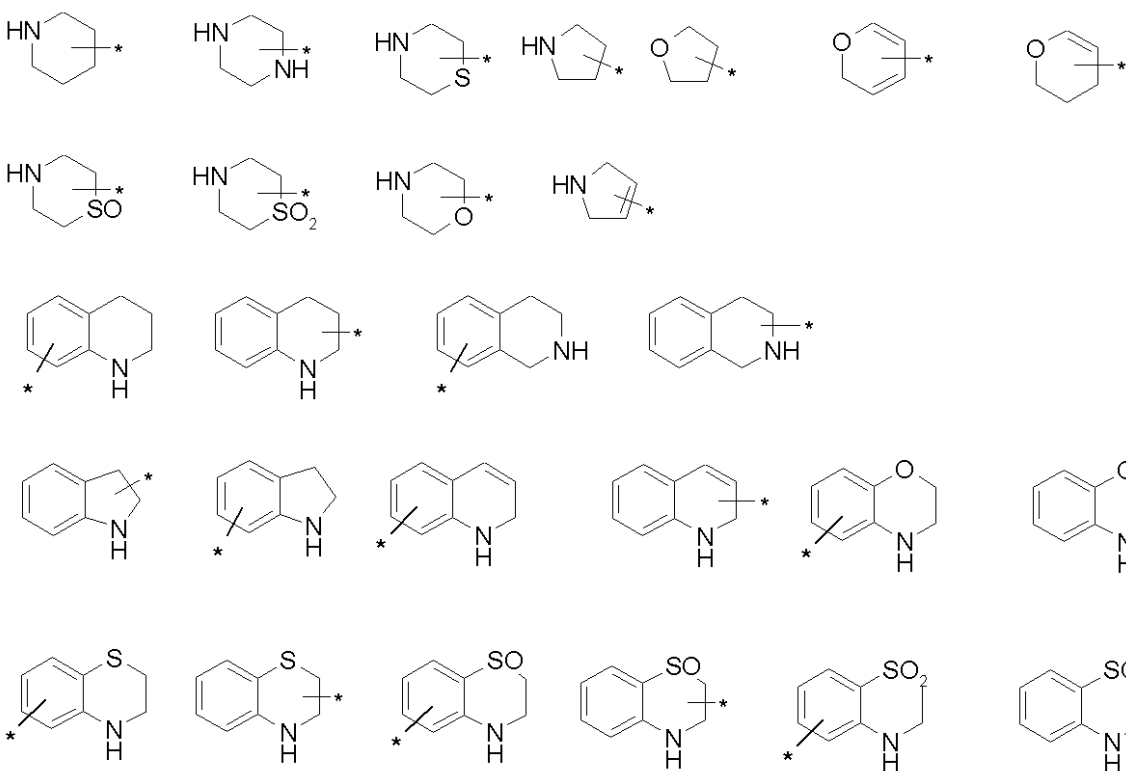


10



20

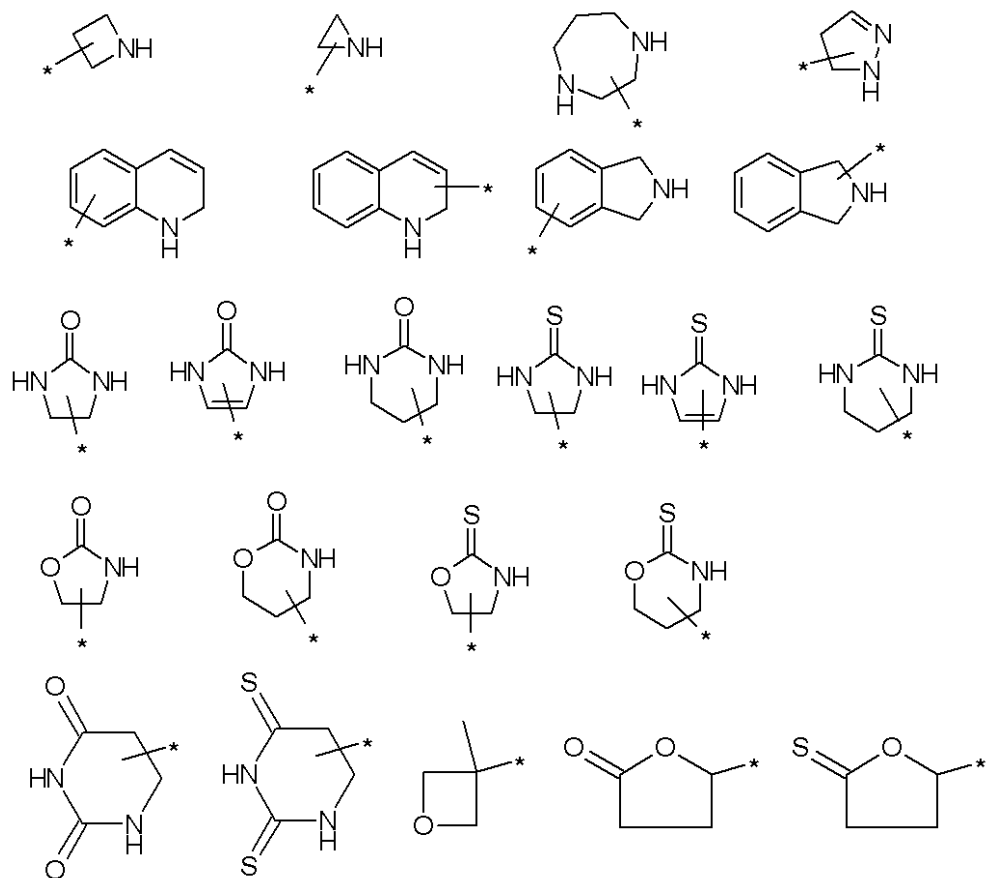
【化 7】



30

40

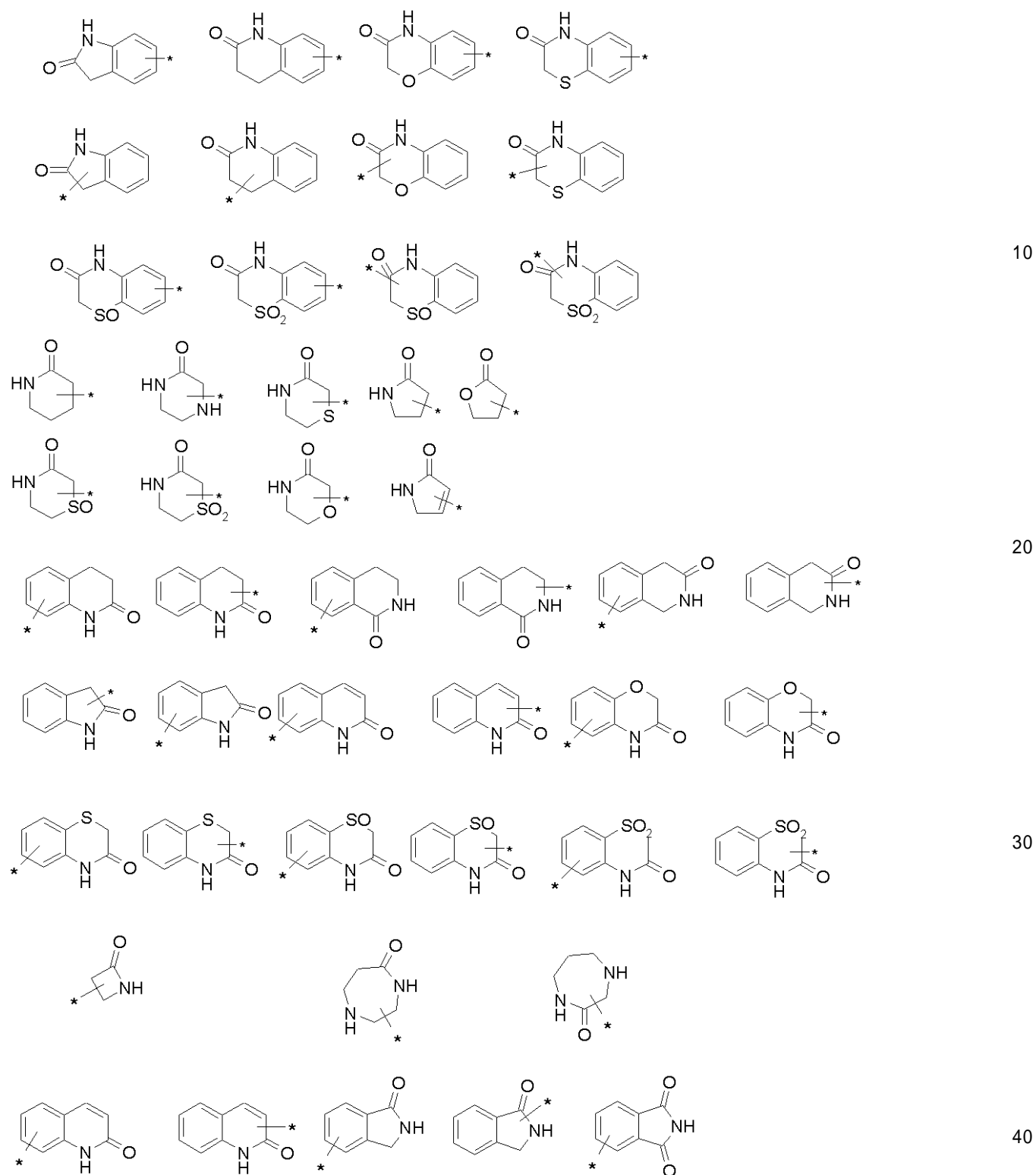
## 【化 8】



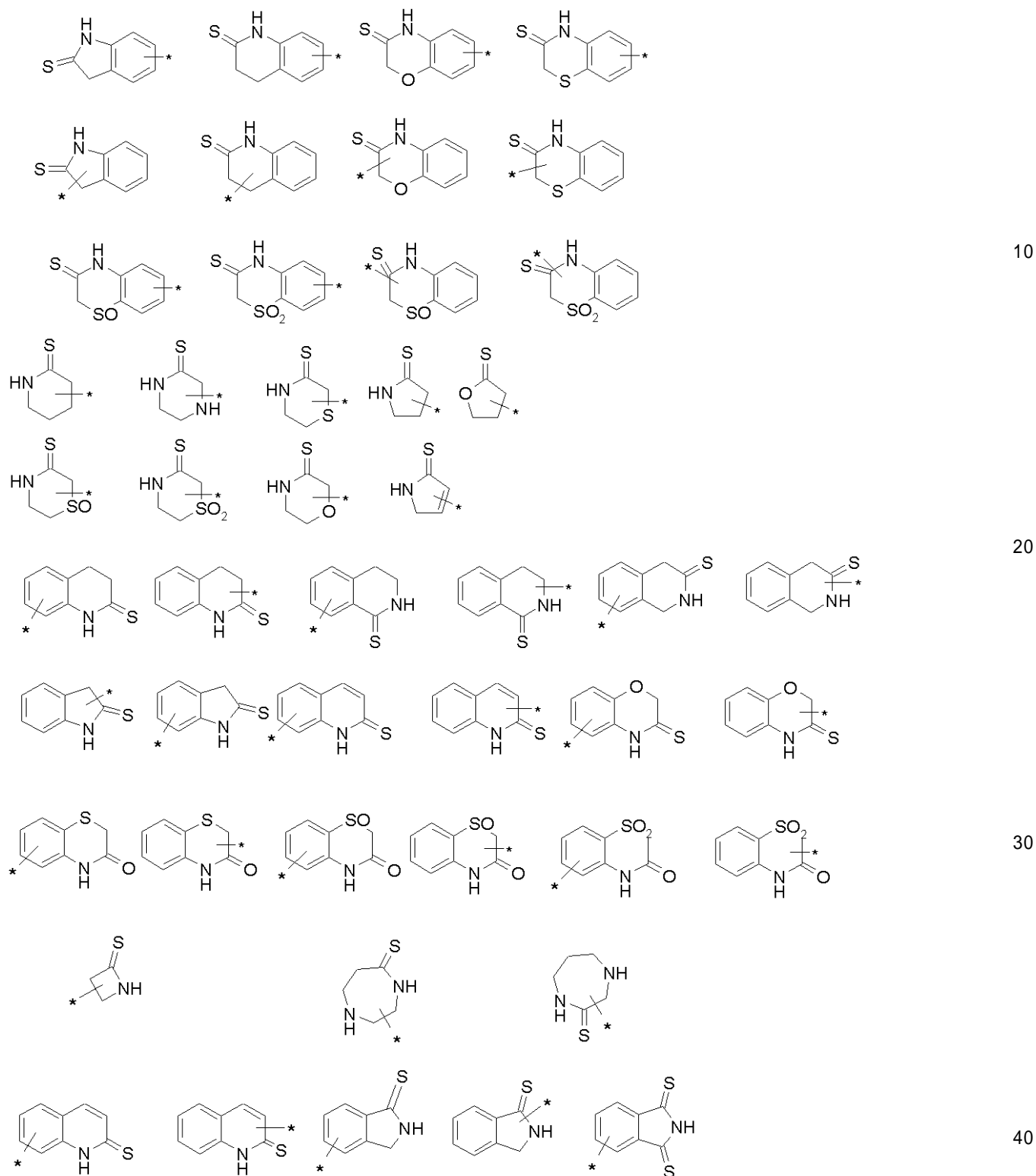
10

20

## 【化 9】



## 【化 10】



ここで、NHが各ヘテロシクリル部分を分子の残りに結合させる星印を付した結合を提示するいずれの場合も、Hは該結合で置換してよくおよび/またはHは、1個の置換基(好ましくは上記で定義の通りの置換基)で置換してよい。ヘテロシクリルとしてとりわけ好ましいのはピロリル、フラニル、チエニル、ピリミジニル、ピラゾリル、ピラゾリジノニル(=オキソ-ピラゾリジニル)、トリアゾリル、テトラゾリル、オキセチジニル、ピリジル、ピリミジニル、モルホリノ、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラン-オニル(=オキソ-テトラヒドロフラニル)、テトラヒドロ-ピラニル、インドリル、インダゾリル、1H-インダザニル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフエニル、キ

ノリニル、イソキノリニル、1,2,3,4-テトラヒドロ-1,4-ベンゾオキサジニル、2H-1,4-ベンゾキサジン-3(4H)-オニル、2H,3H-1,4-ベンゾジオキシニル、ベンゾ[1,2,5]オキサジアゾリル、チオフェニル、ピリジル、インドリル、1H-インダゾリル、キノリル、イソキノリルまたは1-ベンゾチオフェニルであり；この各々は非置換であるか、または置換アリールについて記載の通りの、好ましくは $C_1 - C_7$ -アルキル、ヒドロキシ- $C_1 - C_7$ -アルキル、 $C_1 - C_7$ -アルコキシ- $C_1 - C_7$ -アルキル、 $C_1 - C_7$ -アルコキシ- $C_1 - C_7$ -アルコキシ- $C_1 - C_7$ -アルキル、アミノ- $C_1 - C_7$ -アルキル、 $C_1 - C_7$ -アルコキシ- $C_1 - C_7$ -アルキルアミノ- $C_1 - C_7$ -アルキル、カルボキシ- $C_1 - C_7$ -アルキル、 $C_1 - C_7$ -アルコキシ- $C_1 - C_7$ -アルキル、ハロ、ヒドロキシ、 $C_1 - C_7$ -アルコキシ、 $C_1 - C_7$ -アルコキシ- $C_1 - C_7$ -アルコキシ、アミノ- $C_1 - C_7$ -アルコキシ、N- $C_1 - C_7$ -アルカノイルアミノ- $C_1 - C_7$ -アルコキシ、カルバモイル- $C_1 - C_7$ -アルコキシ、N- $C_1 - C_7$ -アルキルカルバモイル- $C_1 - C_7$ -アルコキシ、 $C_1 - C_7$ -アルカノイル、 $C_1 - C_7$ -アルコキシ- $C_1 - C_7$ -アルカノイル、カルボキシ、カルバモイルおよびN- $C_1 - C_7$ -アルコキシ- $C_1 - C_7$ -アルキルカルバモイルから成る群から独立して選択される1個以上、例えば3個までの置換基で置換されている。NH環員を含むヘテロ環の場合、置換基は、炭素または酸素原子を介して結合している限り、好ましくはHの代わりに窒素に結合している。

10

#### 【0014】

非置換もしくは置換シクロアルキルは、好ましくは単または多環式、より好ましくは単環式、 $C_3 - C_{10}$ -シクロアルキルであり、ここでは1個以上の2重(例えばシクロアルケニルにおいて)および/または3重結合(例えばシクロアルキニルにおいて)を含んでよく、非置換であるか、または好ましくはアリールの置換基として上記で定義の通りのものから独立して選択される1個以上、例えば1個から3個の置換基で置換されている。好ましいのはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルまたはシクロヘプチルである。

20

#### 【0015】

アシルは、好ましくは非置換もしくは置換アリール-カルボニルまたは-スルホニル、非置換もしくは置換ヘテロシクリルカルボニルまたは-スルホニル、非置換もしくは置換シクロアルキルカルボニルまたは-スルホニル、ホルミルまたは非置換、置換アルキルカルボニルまたは-スルホニル、または(とりわけGがオキシまたは好ましくはイミノであるとき、アシルR5として)置換アリール-オキシカルボニルまたは-オキシスルホニル、非置換もしくは置換ヘテロシクリルオキシカルボニルまたは-オキシスルホニル、非置換もしくは置換シクロアルキルオキシカルボニルまたは-オキシスルホニル、非置換もしくは置換アルキルオキシカルボニルまたは-オキシスルホニルまたはN-モノ-またはN,N-ジ-(置換アリール-、非置換もしくは置換ヘテロシクリル、非置換もしくは置換シクロアルキルまたは非置換もしくは置換アルキル)-アミノカルボニルであり、ここで、非置換もしくは置換アリール、非置換もしくは置換ヘテロシクリル、非置換もしくは置換シクロアルキルおよび非置換もしくは置換アルキルは好ましくは上記の通りである。好ましいのは $C_1 - C_7$ -アルカノイル、非置換またはモノ-、ジ-またはトリ-(ハロ)-置換ベンゾイルまたはナフトイル、非置換またはフェニル-置換ピロリジニルカルボニル、とりわけフェニル-ピロリジノカルボニル、 $C_1 - C_7$ -アルキルスルホニルまたは(非置換または $C_1 - C_7$ -アルキル-置換)フェニルスルホニルである。

30

40

#### 【0016】

“-オキシカルボニル-”は-O-C(=O)-を意味し、“アミノカルボニル”は、モノ-置換の場合-NH-C(=O)-を意味し、二置換の場合、2番目の水素が対応する部分で置換されている。

#### 【0017】

エーテル化またはエステル化ヒドロキシは、とりわけ $C_1 - C_7$ -アルカノイルオキシにおいて、とりわけ上記で定義の通りのアシルでエステル化されたヒドロキシ；または好

50

ましくはアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロシクリルまたはシクロアルキル(各々非置換であるか、または置換されており、好ましくは対応する非置換もしくは置換部分について上記の通りである)でエーテル化されたヒドロキシである。とりわけ好ましいのは非置換またはとりわけ置換  $C_1 - C_7$  - アルキルオキシ{とりわけ  $C_1 - C_7$  - アルコキシ; フェニル、テトラゾリル、テトラヒドロフラン - オニル、オキセチジニル(oxetidinyI)、3 - ( $C_1 - C_7$  - アルキル) - オキセチジニル、ピリジルまたは 2 H, 3 H - 1, 4 - ベンゾジオキシニル〔各々非置換であるか、または  $C_1 - C_7$  - アルキル、ヒドロキシ、 $C_1 - C_7$  - アルコキシ、フェニルオキシ(ここで、フェニルは非置換であるか、または  $C_1 - C_7$  - アルコキシおよび / またはハロで置換されている)、フェニル -  $C_1 - C_7$  - アルコキシ(ここで、フェニルは非置換であるか、または  $C_1 - C_7$  - アルコキシおよび / またはハロで置換されている)から選択される 1 個以上、好ましくは 3 個までの例えば 1 個または 2 個の置換基で置換されている〕; ハロ、アミノ、N - モノ - または N, N - ジ( $C_1 - C_7$  - アルキル、フェニル、ナフチル、フェニル -  $C_1 - C_7$  - アルキルまたはナフチル -  $C_1 - C_7$  - アルキル)アミノ、 $C_1 - C_7$  - アルカノイルアミノ、カルボキシ、N - モノ - または N, N - ジ( $C_1 - C_7$  - アルキル、フェニル、ナフチル、フェニル -  $C_1 - C_7$  - アルキルまたはナフチル -  $C_1 - C_7$  - アルキル) - アミノカルボニル、モルホリノ、モルホリノ -  $C_1 - C_7$  - アルコキシ、ピリジル -  $C_1 - C_7$  - アルコキシ、ピラゾリル、4 -  $C_1 - C_7$  - アルキルピペリジン - 1 - イルおよびシアノ; またはモルホリノから選択される置換基を伴う};

または上記の通りの非置換もしくは置換アリールを含む非置換もしくは置換アリールオキシ、とりわけ非置換または直前に記載の通り置換されたフェニルを含むフェニルオキシであるか; または

上記の通りの非置換もしくは置換ヘテロシクリルを含む非置換もしくは置換ヘテロシクリルオキシ、好ましくはテトラヒドロピラニルオキシである。

#### 【0018】

置換メルカプトは、上記で定義の通りのアシルで、とりわけ低級アルカノイルオキシでチオエステル化; または好ましくはアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロシクリルまたはシクロアルキル(各々非置換であるか、または置換されており、好ましくは対応する非置換もしくは置換部分について上記の通りである)でチオエーテル化されたメルカプトであり得る。とりわけ好ましいのは直前のエーテル化ヒドロキシの下に対応する部分について記載した通りの非置換もしくは置換  $C_1 - C_7$  - アルキルまたはアリールを有する非置換またはとりわけ置換  $C_1 - C_7$  - アルキルチオまたは非置換もしくは置換アリールチオである。

#### 【0019】

置換スルフィニルまたはスルホニルは、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロシクリルまたはシクロアルキル(各々非置換であるか、または置換されており、好ましくは対応する非置換もしくは置換部分について上記の通りである)で置換され得る。とりわけ好ましいのは直前のエーテル化ヒドロキシの下に対応する部分について記載した通りの非置換もしくは置換  $C_1 - C_7$  - アルキルまたはアリールを有する非置換またはとりわけ置換  $C_1 - C_7$  - アルキルスルフィニルまたは - スルホニルまたは非置換もしくは置換アリールスルフィニルまたは - スルホニルである。

#### 【0020】

モノ - またはジ - 置換アミノにおいて、アミノは好ましくはアシル、とりわけ  $C_1 - C_7$  - アルカノイル、フェニルカルボニル(=ベンゾイル)、 $C_1 - C_7$  - アルキルスルホニルまたはフェニルスルホニル(ここで、フェニルは非置換であるか、または 1 から 3 個の  $C_1 - C_7$  - アルキル基で置換されている)から選択される 1 個以上の置換基、およびアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロシクリルおよびシクロアルキル(各々非置換であるか、または置換されており、好ましくは対応する非置換もしくは置換部分について上記の通りである)から選択される 1 個または 2 個の部分で置換されている。好ましいのは  $C_1 - C_7$  - アルカノイルアミノ、モノ - またはジ - (フェニル、ナフチル、

10

20

30

40

50

$C_1 - C_7$  - アルコキシ - フェニル、 $C_1 - C_7$  - アルコキシナフチル、ナフチル -  $C_1 - C_7$  - アルキルまたはフェニル -  $C_1 - C_7$  - アルキル) - カルボニルアミノ (例えば 4 - メトキシベンゾイルアミノ)、モノ - またはジ - ( $C_1 - C_7$  - アルキルおよび/または  $C_1 - C_7$  - アルコキシ -  $C_1 - C_7$  - アルキル) - アミノまたはモノ - またはジ - (フェニル、ナフチル、 $C_1 - C_7$  - アルコキシ - フェニル、 $C_1 - C_7$  - アルコキシナフチル、フェニル -  $C_1 - C_7$  - アルキル、ナフチル -  $C_1 - C_7$  - アルキル、 $C_1 - C_7$  - アルコキシ - ナフチル -  $C_1 - C_7$  - アルキルまたは  $C_1 - C_7$  - アルコキシ - フェニル -  $C_1 - C_7$  - アルキル) - アミノである。

#### 【0021】

エステル化カルボキシは好ましくはアルキルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニルまたはシクロアルキルオキシカルボニルであり、ここで、アルキル、アリール、ヘテロシクリルおよびシクロアルキルは非置換であるか、または置換されており、対応する部分およびそれらの置換基は好ましくは上記の通りである。好ましいのは  $C_1 - C_7$  - アルコキシカルボニル、フェニル -  $C_1 - C_7$  - アルキルオキシカルボニル、フェノキシカルボニルまたはナフトキシカルボニルである。

10

#### 【0022】

アミド化カルボキシにおいて、アミド官能基( $D_2N - C(=O) -$ )(ここで、各Dは互いに独立して水素またはアミノ置換基である)中のカルボニルに結合するアミノ部分は、非置換であるか、置換アミノについて上記の通り置換されているが、好ましくはアミノ置換基としてアシルは存在しない。好ましいのはモノ - またはジ - ( $C_1 - C_7$  - アルキルおよび/または  $C_1 - C_7$  - アルコキシ -  $C_1 - C_7$  - アルキル) - アミノカルボニルまたはモノ - またはジ - ( $C_1 - C_7$  - アルキルオキシフェニル、 $C_1 - C_7$  - アルキルオキシナフチル、ナフチル -  $C_1 - C_7$  - アルキルまたはフェニル -  $C_1 - C_7$  - アルキル) - アミノカルボニルである。

20

#### 【0023】

置換スルファモイルにおいて、スルファモイル官能基( $D_2N - S(=O)_2 -$ )(ここで、各Dは互いに独立して水素またはアミノ置換基である)中のスルホニルに結合するアミノ部分は、非置換であるか、置換アミノについて上記の通り置換されているが、好ましくはアミノ置換基としてアシルは存在しない。好ましいのはモノ - またはジ - ( $C_1 - C_7$  - アルキルおよび/または  $C_1 - C_7$  - アルコキシ -  $C_1 - C_7$  - アルキル) - アミノスルホニルまたはモノ - またはジ - ( $C_1 - C_7$  - アルキルオキシフェニル、 $C_1 - C_7$  - アルキルオキシナフチル、ナフチル -  $C_1 - C_7$  - アルキルまたはフェニル -  $C_1 - C_7$  - アルキル) - アミノスルホニルである。

30

#### 【0024】

非置換もしくは置換  $C_1 - C_7$  - アルキル、非置換もしくは置換  $C_2 - C_7$  - アルケニルおよび非置換もしくは置換  $C_2 - C_7$  - アルキニルおよびそれらの置換基は、対応する(非)置換アルキル、(非)置換アルキニルおよび(非)置換アルキニル部分の下に上記で定義の通りであるが、アルキル、アルケニルまたはアルキニル部分には記載の炭素原子を有する。

40

#### 【0025】

下記の式I中の部分および記号の好ましい態様は、互いに独立して、より一般的な定義を置き換えるために、故に、本発明の好ましい態様を特に定義するために使用でき、ここで、残りの定義は、上記または下記に定義の通り発明の態様において定義した通り広いままであり得る。

#### 【0026】

Gとして、メチレン、オキシおよびイミノが好ましく、R5として、水素、 $C_1 - C_7$  - アルキル、 $C_1 - C_7$  - アルコキシ -  $C_1 - C_7$  - アルキル、 $C_1 - C_7$  - アルコキシ、 $C_1 - C_7$  - アルカノイル、 $C_1 - C_7$  - アルキルスルホニルまたは(非置換または  $C_1 - C_7$  - アルキル - 置換フェニル) - スルホニル、また(とりわけGがイミノであるならば)N - モノ - またはN,N - ジ - ( $C_1 - C_7$  - アルキル、フェニル、ナフチル、フェニ

50

ル -  $C_1 - C_7$  - アルキルおよび / またはナフチル -  $C_1 - C_7$  - アルキル) - アミノカルボニルまたは ( $C_1 - C_7$  - アルキル、フェニル、ナフチル、フェニル -  $C_1 - C_7$  - アルキルおよび / またはナフチル -  $C_1 - C_7$  - アルキル) - オキシカルボニルが好ましく ; または G - R 5 は好ましくは水素である。

【 0 0 2 7 】

R 2 は、好ましくはアシル以外の R 2 についてここで定義の意味の一つを有するかまたは非置換またはフェニル - 置換ピロリジニルカルボニル、とりわけフェニル - ピロリジノカルボニルである。

【 0 0 2 8 】

R 1 として、 $C_1 - C_7$  - アルキル、ハロ -  $C_1 - C_7$  - アルキル、ジ - (フェニル) -  $C_1 - C_7$  - アルキル、 $C_3 - C_8$  - シクロプロピル、(非置換または  $C_1 - C_7$  - アルコキシ - 置換ナフチル) -  $C_1 - C_7$  - アルキル、(ハロ - フェニル) -  $C_1 - C_7$  - アルキル、または  $C_1 - C_7$  - アルキル、ハロ、 $C_1 - C_7$  - アルキルオキシおよび / もしくは  $C_1 - C_7$  - アルコキシ -  $C_1 - C_7$  - アルキルオキシで置換されたフェニルがとりわけ好ましい。

10

【 0 0 2 9 】

R 2 として、これらまたはここに記載の他に記載の部分が好ましく、とりわけ非置換もしくは置換アルキル、非置換もしくは置換アリールまたは非置換もしくは置換ヘテロシクリルである。R 2 は、好ましくはアシル以外の R 2 についてここで定義の意味の一つを有するかまたは非置換もしくは置換ベンゾイル (= フェニルカルボニル) またはナフトイル (= ナフチルカルボニル)、または非置換またはフェニル - 置換ピロリジニルカルボニル、とりわけフェニル - ピロリジノカルボニルである。

20

【 0 0 3 0 】

式 I A の部分 W において、好ましくは  $X_1$  および  $X_2$  の一方が窒素または CH であり、他方ならびに  $X_3$ 、 $X_4$  および  $X_5$  が CH である。

【 0 0 3 1 】

式 I B の部分 W において、好ましくは  $X_4$  が  $CH_2$ 、NH、S または O であり、 $X_1$ 、 $X_2$  および (好ましくは  $X_4$  が  $CH_2$  または N であるとき)  $X_3$  の 1 個、より好ましくは  $X_2$  が N であり、残りは各々 CH であるが、ただし少なくとも 1 個の環窒素 (N または  $X_4$  の場合 NH) が存在する。そうならば R 3 は、好ましくは水素の代わりに  $X_3$  に結合する。

30

【 0 0 3 2 】

式 I C の部分 W において、好ましくは  $X_1$  は  $CH_2$ 、NH、S または O であり、 $X_2$ 、 $X_3$  および  $X_4$  の 1 個が N であり、残りが CH であるが、ただし少なくとも 1 個の環窒素 (N または  $X_1$  の場合 NH) が存在する。次いで R 3 が好ましくは水素の代わりに  $X_2$  またはより好ましくは  $X_3$  もしくは  $X_4$  に結合する。

【 0 0 3 3 】

当業者は、置換基 R 3 (および、存在するとき、R 4) が、4 個の結合手の炭素または 3 個の結合手の窒素 (塩形成のときは、しかしながら 4 個の結合手になるようにプロトン化され得、次いで、正に荷電する) しか存在しないように、CH、 $CH_2$  または NH から選択される環員  $X_1$  から  $X_4$  に結合する水素の位置にのみ、そしてその代わりにしか存在できないことを理解する。

40

【 0 0 3 4 】

y が 0、1、2 または 3、好ましくは 0 または 1、最も好ましくは 0 であり、そして z が 0、1、2、3 または 4、好ましくは 0 または 1 である。

【 0 0 3 5 】

R<sub>3</sub> として、フェニル、ピリジル、ヒドロキシフェニル、ハロフェニル、モノ - またはジ - ( $C_1 - C_7$  - アルキルオキシ) - フェニル、 $C_1 - C_7$  - アルカノイルアミノフェニル、モノ - またはジ - ( $C_1 - C_7$  - アルキルオキシ) - ピリジル、フェニル (ハロおよび  $C_1 - C_7$  - アルキルオキシで置換されている)、ピリジル (ハロおよび / または  $C_1 - C$

50

$\text{C}_7$  - アルキルオキシで置換されている)、N - モノ - または N, N - ジ - ( $\text{C}_1$  -  $\text{C}_7$  - アルキル) - アミノピリジル、モルホリノ - またはチオモルホリノ -  $\text{C}_1$  -  $\text{C}_7$  - アルキルオキシフェニル、フェニルオキシ、フェニル -  $\text{C}_1$  -  $\text{C}_7$  - アルキルオキシ、ピリジル -  $\text{C}_1$  -  $\text{C}_7$  - アルキルオキシ、モノ - またはジ - (ハロ)フェニル -  $\text{C}_1$  -  $\text{C}_7$  - アルキルオキシ、モノ - またはジ - ( $\text{C}_1$  -  $\text{C}_7$  - アルキルオキシ) - フェニル -  $\text{C}_1$  -  $\text{C}_7$  - アルキルオキシ、モノ - またはジ - ( $\text{C}_1$  -  $\text{C}_7$  - アルキルオキシ) - ピリジル -  $\text{C}_1$  -  $\text{C}_7$  - アルキルオキシ、フェニル -  $\text{C}_1$  -  $\text{C}_7$  - アルキルオキシ(ハロおよび  $\text{C}_1$  -  $\text{C}_7$  - アルキルオキシで置換されたフェニルを有する)、ピリジル -  $\text{C}_1$  -  $\text{C}_7$  - アルキルオキシ(ハロおよび  $\text{C}_1$  -  $\text{C}_7$  - アルキルオキシで置換されたピリジルを有する)、N - モノ - または N, N - ジ - ( $\text{C}_1$  -  $\text{C}_7$  - アルキル) - アミノピリジル -  $\text{C}_1$  -  $\text{C}_7$  - アルキルオキシ、モルホリノ -  $\text{C}_1$  -  $\text{C}_7$  - アルコキシ、チオモルホリノ -  $\text{C}_1$  -  $\text{C}_7$  - アルコキシ、 $\text{C}_1$  -  $\text{C}_7$  - アルキルオキシ -  $\text{C}_1$  -  $\text{C}_7$  - アルキルオキシ、シアノフェニル -  $\text{C}_1$  -  $\text{C}_7$  - アルキルオキシ、ピラゾリルフェニル -  $\text{C}_1$  -  $\text{C}_7$  - アルキルオキシ、N -  $\text{C}_1$  -  $\text{C}_7$  - アルキルピペラジノフェニル -  $\text{C}_1$  -  $\text{C}_7$  - アルキルオキシ、フェノキシ -  $\text{C}_1$  -  $\text{C}_7$  - アルキルオキシ、テトラヒドロピラニルオキシ、2 H, 3 H - 1, 4 - ベンゾジオキシニル -  $\text{C}_1$  -  $\text{C}_7$  - アルキルオキシ、N - ( $\text{C}_1$  -  $\text{C}_7$  - アルキルオキシフェニル) - アミノカルボニルまたは  $\text{C}_1$  -  $\text{C}_7$  - アルキルオキシベンゾイル - アミノがとりわけ好ましい。他の好ましい置換基は、カルボキシフェニル、 $\text{C}_1$  -  $\text{C}_7$  - アルキルアミノカルボニルフェニル、カルボキシ -  $\text{C}_1$  -  $\text{C}_7$  - アルキルオキシフェニル、 $\text{C}_1$  -  $\text{C}_7$  - アルキルアミノカルボニル -  $\text{C}_1$  -  $\text{C}_7$  - アルキルオキシフェニル、テトラゾリル、2 - オキソ - 3 - フェニル - テトラヒドロピラゾリジン - 1 - イル、オキセチジン - 3 - イル -  $\text{C}_1$  -  $\text{C}_7$  - アルキルオキシ、3 -  $\text{C}_1$  -  $\text{C}_7$  - アルキル - オキセチジン - 3 - イル -  $\text{C}_1$  -  $\text{C}_7$  - アルキルオキシ、2 - オキソ - テトラヒドロフラン - 4 - イル -  $\text{C}_1$  -  $\text{C}_7$  - アルキルオキシまたは  $\text{C}_1$  -  $\text{C}_7$  - アルキル(alky)オキシフェニルアミノカルボニルである。最も好ましくは、これらの部分は  $\text{X}_3$  または  $\text{X}_4$  に結合している。より一般的に、 $\text{R}_3$  は水素、またはより好ましくはここで  $\text{R}_3$  について定義の水素以外の部分である。

10

20

30

40

50

#### 【0036】

$\text{R}_4$  として、ヒドロキシ、ハロまたは  $\text{C}_1$  -  $\text{C}_7$  - アルコキシがとりわけ好ましく、または  $\text{R}_4$  が存在しない。

#### 【0037】

上記の全ての定義において、当業者は過度の実験または考察をすることなく、どれが適切か(例えば30秒より長い半減期を有する、例えば薬剤の製造のために十分であるもの)、故に、本願の特許請求の範囲により好ましく包含されるか、および化学的に可能な結合および置換のみ(例えば2重または3重結合において、水素を持つアミノまたはヒドロキシ基など)が包含されること、ならびに互変異性形態が存在するとき、認識できるであろう。例えば、好ましくは、安定性または化学的実行可能性の理由のために、-G-R5においてGおよびR5の一部として結合する原子は、同時にオキシとオキシ、チオとオキシ、オキシとチオまたはチオとチオではない。置換基の一部であるOまたはSを介して結合する置換基は、好ましくは例えば環中の窒素に結合しない。

#### 【0038】

塩は、とりわけ式Iの化合物の薬学的に許容される塩である。それらは、塩形成基、例えば塩基性または酸性基が存在するとき形成でき、それは例えば水性溶液中4から10のpH範囲で、少なくとも一部解離した形で存在でき、またはとりわけ固体形態で単離できる。

#### 【0039】

このような塩は、例えば、酸付加塩として、好ましくは有機または無機酸と、塩基性窒素原子(例えばイミノまたはアミノ)を有する式Iの化合物から形成され、とりわけ薬学的に許容される塩である。適当な無機酸は、例えば、ハロゲン酸、例えば塩酸、硫酸、またはリン酸である。適当な有機酸は、例えば、カルボン酸、ホスホン酸、スルホン酸またはスルファミン酸、例えば酢酸、プロピオン酸、乳酸、フマル酸、コハク酸、クエン酸、ア

ミノ酸、例えばグルタミン酸またはアスパラギン酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、メチルマレイン酸、安息香酸、メタン - またはエタン - スルホン酸、エタン - 1, 2 - ジスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、2 - ナフタレンスルホン酸、1, 5 - ナフタレン - ジスルホン酸、N - シクロヘキシルスルファミン酸、N - メチル - 、N - エチル - または N - プロピル - スルファミン酸、または他の有機プロトン酸、例えばアスコルビン酸である。

【0040】

負に荷電したラジカル、例えばカルボキシまたはスルホの存在下で、塩はまた塩基と、例えば金属またはアンモニウム塩、例えばアルカリ金属またはアルカリ土類金属塩、例えばナトリウム、カリウム、マグネシウムまたはカルシウム塩、またはアンモニアまたは適当な有機アミン、例えば3級モノアミン、例えばトリエチルアミンまたはトリ(2 - ヒドロキシエチル)アミンとのアンモニウム塩を、またはヘテロ環式塩基、例えばN - エチル - ピペリジンまたはN, N' - ジメチルピペラジンと形成できる。

10

【0041】

塩基性基および酸性基が同じ分子内に存在するとき、式Iの化合物はまた分子内塩を形成できる。

【0042】

単離または精製目的で、薬学的に許容されない塩、例えばピクリン酸塩または過塩素酸塩を使用することも可能である。治療使用のために、薬学的に許容される塩または遊離化合物が使用され(適用するときには医薬製剤中に包含されて)、故にこれらが好ましい。

20

【0043】

遊離形の化合物および、例えば化合物もしくはその塩の精製または同定において中間体として使用するそれらの塩を含む塩の形の化合物の密接な関係の観点から、前記および後記の“化合物”および“中間体”の、とりわけ式Iの化合物の言及はまた、適当であり、好都合である限り、そして明確に他の記載がされていない限り、1個以上のその塩または遊離化合物と1個以上のその塩の混合物も言及し、この各々は式Iの化合物の何らかの溶媒和物、エステルもしくはアミドのような代謝前駆体、またはこれらのいずれか1個以上の塩を含むことも意図する。異なる結晶形も得ることができ、故にまた包含される。

【0044】

化合物、塩、医薬製剤、疾患、障害などについて複数表現が使用されているとき、これは1個(好ましい)またはそれ以上の化合物、塩、医薬製剤、疾患、障害などを意味することを意図し、単数表現が使用されているとき、これは複数または好ましくは単数を含むことを意図する。

30

【0045】

本発明の化合物は、置換基の選択に依存して2個以上の不斉中心を有する。中心ピペリジン部分におけるG - R5部分を担持する炭素の好ましい絶対配置は、ここで具体的に示す通りである。しかしながら、何らかの単離されたまたは純粋なジアステレオ異性体、エナンチオマーおよび幾何エナンチオマー、およびこれらの混合物、例えば、ラセミ体が本発明により包含される。

【0046】

上記の通り、本発明は、式Iの3, 4(, 5) - 置換ピペリジン誘導体、温血動物、とりわけヒトにおける疾患(=状態、障害)の、好ましくは(とりわけ不適切な)レニン活性に依存する疾患の(予防的および/または治療的)処置において使用するためのこのような化合物、式Iの化合物を含む医薬組成物、該化合物または医薬製剤の製造法、および治療的有效量の式Iの化合物、またはその医薬組成物を投与することによる(とりわけ不適切な)レニン活性に依存する状態の処置法を提供する

40

【0047】

“不適切な”レニン活性は、好ましくは、レニンがその状況では高すぎるレニン活性を示す(例えば遺伝子増幅もしくは染色体再配列が原因の例えば誤制御、過剰発現、または異常な遺伝子を発現するウイルスのような微生物感染、例えば誤った基質特異性もしくはは

50

例えば正常量で産生される機能亢進性レニンに至る異常な活性、レニン活性産物除去経路の低すぎる活性、高い基質濃度および/またはその他が原因)および/または、例えば高すぎるレニン活性により上記および下記のレニン依存性疾患または障害に至るまたはそれを支持する温血動物、とりわけヒトの状態に関する。このような不適切なレニン活性は、例えば、正常より高い活性、またはさらに正常かまたは正常範囲より低くさえあるが、しかしながら、先立つ、並行したおよびまたは後続の工程、例えばシグナリング、他の工程に対する制御効果、高い基質または産物濃度などのために、疾患または障害の直接的または間接的な支持または持続をもたらす活性、および/または何らかの他の方法で疾患または障害の発生および/または存在を支持する活性であり得る。レニンの不適切な活性は、障害または疾患を支持する他の機構に同時に依存していてもいなくてもよく、および/または予防的または治療的效果は、レニン阻害以外の他の機構を含んでも含まなくてもよい。故に“依存”は“とりわけ依存”(とりわけ疾患または障害が実際に排他的にレニンにのみ依存するとき)、好ましくは“主に依存”、より好ましくは“本質的にのみ依存”と読むべきである。レニンの(とりわけ不適切な)活性に依存する疾患は、レニン活性の調節に単純に応答するもの、とりわけレニン阻害の場合有利な方法で応答するものであり得る。

10

20

30

40

50

#### 【0048】

レニンの不適切な活性に依存する疾患または障害が記載されているとき(下記段落の“使用”の定義および、とりわけ式Ⅰの化合物の好ましくは不適切なレニン活性に依存する疾患または障害の処置である診断的または治療的処置への使用について記載されているときのような)、これは、好ましくは天然レニンおよび/または1種以上のその改変されたまたは変異された形態の不適切な活性に依存する疾患または障害に関する。

#### 【0049】

下記または上記で用語“使用”が記載されているとき(動詞または名詞として)(式Ⅰの化合物または薬学的に許容されるその塩の使用、またはその使用法に関して)、これは(異なった指示がない限りまたは文脈から異なって解釈すべきでない限り)、各々1個以上の何らかの下記の本発明の態様を含む(特記しない限り): 適当であり好都合である限り、特記しない限り; レニンの(とりわけ不適切な)活性に依存する疾患または障害の処置における使用、レニンの(とりわけ不適切な)活性に依存する疾患または障害の処置用医薬組成物の製造における使用; レニンの(とりわけ不適切な)活性に依存する疾患または障害の処置における1個以上の式Ⅰの化合物の使用法; レニンの(とりわけ不適切な)活性に依存する疾患または障害の処置用の1個以上の式Ⅰの化合物を含む医薬製剤; および温血動物、とりわけヒトにおける、好ましくはレニンの(とりわけ不適切な)活性に依存する疾患である疾患または障害の処置において使用するための1個以上の式Ⅰの化合物。

#### 【0050】

用語“処置”、“処置する”または“治療”は、該疾患(複数もある)または障害(複数もある)、とりわけ上記または下記の疾患または障害の1個以上の予防的(例えば疾患または障害の発症の遅延または阻止)または好ましくは治療的(予防、発症および/または進行遅延、軽減、治癒、症状緩和、症状軽減、患者の状態の緩和、レニン調節および/またはレニン阻害を含むがこれらに限定されない)処置に関する。

#### 【0051】

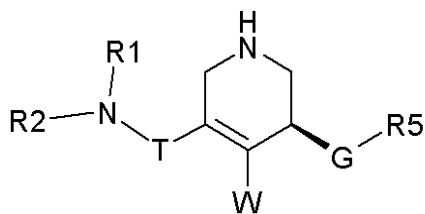
##### 本発明の好ましい態様

下記の本発明の好ましい態様のグループは、排他的と見なしてはならず、むしろ、例えば、一般的表現または記号をより具体的な定義に置き換えるものであり、これらの化合物のグループの構成要素は、上記の定義を使用して相互交換または置き換え、または適当であれば削除することができ、より具体的な定義の各々は、互いに独立して、他のより一般的表現または記号についての1個以上のより具体的な定義と独立してまたはそれらと共に挿入できる。

#### 【0052】

好ましいのは下記配置

## 【化 1 1】



(A)

〔式中、R 1、R 2、R 5、T、GおよびWは式 I の化合物について定義の通りである。〕

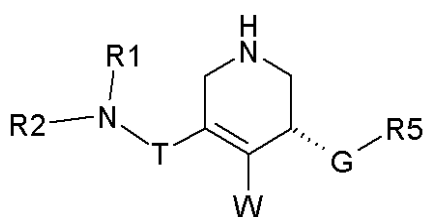
10

の式 I の化合物、または薬学的に許容されるその塩である。

## 【0053】

好ましいのはまた下記配置

## 【化 1 2】



(B)

20

〔式中、R 1、R 2、R 5、T、GおよびWは式 I の化合物について定義の通りである。〕

の式 I の化合物、または薬学的に許容されるその塩である。

## 【0054】

好ましいのは

R 1 が C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキル、ハロ - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキル、ジ - (フェニル) - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキル、C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> - シクロプロピル、(非置換または C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルコキシ - 置換ナフチル) - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキル、(ハロ - フェニル) - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキルまたは C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキル、ハロ、C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキルオキシおよび / もしくは C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルコキシ - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキルオキシで置換されたフェニルであり、

30

R 2 が水素、フェニル - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキル、ジ - (フェニル) - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキル、ナフチル - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキル、フェニル、ナフチル、ピリジル - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキル、インドリル - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキル、1H - インダゾリル - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキル、キノリル - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキル、イソキノリル - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1, 4 - ベンゾオキサジニル - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキル、2H - 1, 4 - ベンゾキサジン - 3 (4H) - オニル - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキル、1 - ベンゾチオフェニル - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキル、ピリジル、インドリル、1H - インダゾリル、キノリル、イソキノリル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1, 4 - ベンゾオキサジニル、2H - 1, 4 - ベンゾキサジン - 3 (4H) - オニル、1 - ベンゾチオフェニル、フェニルカルボニル(ベンゾイル)またはナフチルカルボニル(ナフトイル)、ここで、フェニル、ナフチル、ピリジル、インドリル、1H - インダゾリル、キノリル、イソキノリル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1, 4 - ベンゾオキサジニル、2H - 1, 4 - ベンゾキサジン - 3 (4H) - オニルまたは 1 - ベンゾチオフェニルは、非置換であるか、または C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキル、ヒドロキシ - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルコキシ - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルコキシ - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルコキシ - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルカノイルオキシ - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキル、アミノ - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルコキシ - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキルアミノ - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルカノイルアミノ - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキルスルホニルアミノ - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキル、カルボキシ - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルコキシカルボニ

40

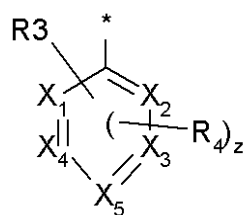
50

ル -  $C_1 - C_7$  - アルキル、ハロ、ヒドロキシ、 $C_1 - C_7$  - アルコキシ、ヒドロキシ -  $C_1 - C_7$  - アルキルオキシ、 $C_1 - C_7$  - アルコキシ -  $C_1 - C_7$  - アルコキシ、アミノ -  $C_1 - C_7$  - アルコキシ、 $N - C_1 - C_7$  - アルカノイルアミノ -  $C_1 - C_7$  - アルコキシ、カルボキシ -  $C_1 - C_7$  - アルキルオキシ、 $C_1 - C_7$  - アルキルオキシカルボニル -  $C_1 - C_7$  - アルコキシ、カルバモイル -  $C_1 - C_7$  - アルコキシ、 $N$  - モノ - または  $N, N$  - ジ - ( $C_1 - C_7$  - アルキル) - カルバモイル -  $C_1 - C_7$  - アルコキシ、モルホリノ -  $C_1 - C_7$  - アルコキシ、ピリジル -  $C_1 - C_7$  - アルコキシ、アミノ、 $C_1 - C_7$  - アルカノイルアミノ、 $C_1 - C_7$  - アルカノイル、 $C_1 - C_7$  - アルコキシ -  $C_1 - C_7$  - アルカノイル、 $C_1 - C_7$  - アルカノイル、 $C_1 - C_7$  - アルキルオキシ -  $C_1 - C_7$  - アルカノイル、 $C_1 - C_7$  - アルコキシ -  $C_1 - C_7$  - アルカノイル、カルボキシル、カルバモイル、 $N - C_1 - C_7$  - アルコキシ -  $C_1 - C_7$  - アルキルカルバモイル、ピラゾリル、ピラゾリル -  $C_1 - C_7$  - アルコキシ、4 -  $C_1 - C_7$  - アルキルピペリジン - 1 - イル、ニトロおよびシアノから成る群から独立して選択される 1 個以上、例えば 3 個までの置換基で置換されており；

【0055】

W が式 I A

【化 13】

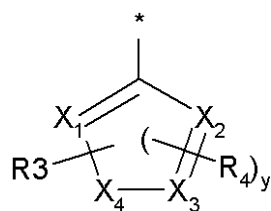


(IA)

(式中、星印(\*)は、部分Wが式Iのピペリジン環中の4位の炭素に結合する位置を示し、そして $X_1$ および $X_2$ の一方が窒素またはCHであり、他方ならびに $X_3$ 、 $X_4$ および $X_5$ がCHである；ただし好ましくはR3が $X_1$ もしくは $X_2$ または好ましくは $X_3$ もしくは $X_4$ に結合している)

の部分であるか；または式 I B

【化 14】



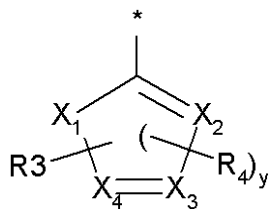
(IB)

(式中、星印(\*)は、部分Wが式Iのピペリジン環中の4位の炭素に結合する位置を示し、そして $X_4$ が $CH_2$ 、NH、SまたはOであり、 $X_1$ 、 $X_2$ および(好ましくは $X_4$ が $CH_2$ またはNならば) $X_3$ の1個が、より好ましくは $X_2$ がNであり、残りがCHである。ただし少なくとも1個の環窒素(Nまたは $X_4$ の場合NH)が存在し、そうならばR3が好ましくは $X_3$ に結合する；好ましくは、 $X_1$ がCHまたはNであり、 $X_2$ がCHまたはNであり、 $X_3$ がCHまたはNであり、そして $X_4$ がNH、OまたはSである。ただし $X_1$ 、 $X_2$ および $X_3$ の2個以上がNではなく；好ましくはR3が $X_1$ もしくは $X_2$ または好ましくは $X_3$ もしくは $X_4$ に結合している)；

の部分であるか；

または式 I C

## 【化 15】



(IC)

(式中、星印(\*)は、部分Wが式Iのピペリジン環中の4位の炭素に結合する位置を示し、そしてX<sub>1</sub>がCH<sub>2</sub>、NH、SまたはOであり、そしてX<sub>2</sub>、X<sub>3</sub>およびX<sub>4</sub>の1個がNであり、他方がCHである。ただし少なくとも1個の環窒素(NまたはX<sub>1</sub>の場合NH)が存在し；好ましくは、X<sub>1</sub>がSまたはOであり、X<sub>2</sub>がCHまたはNであり、X<sub>3</sub>がCHまたはNであり、そしてX<sub>4</sub>がCHまたはNであるが、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub>およびX<sub>4</sub>の2個以上がNではなく；好ましくはR<sub>3</sub>がX<sub>2</sub>または好ましくはX<sub>3</sub>もしくはX<sub>4</sub>に結合している)

の部分であり；

## 【0056】

R<sub>3</sub>が式IA、IBまたはICの部分に結合している各場合、これまでR<sub>3</sub>が結合する場所であると記載した環員NH、CH<sub>2</sub>またはCH中の水素原子の代わりに、R<sub>3</sub>が存在し；

yが0または1、好ましくは0であり、そしてzが0、1または2、好ましくは0または1であり；

R<sub>3</sub>が水素または好ましくはC<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルキルオキシ-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルキルオキシ、フェニルオキシ-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルキル、フェニル、フェニル-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルコキシ、ナフチル、ナフチル-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルコキシ、ピリジル、ピリジル-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルコキシ、フェニルオキシ、ナフチルオキシ、フェニルオキシ-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルコキシ、モルホリノ-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルコキシ、テトラヒドロピラニルオキシ、2H,3H-1,4-ベンゾジオキシニル-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルコキシ、フェニルアミノカルボニルまたはフェニルカルボニルアミノであり、R<sub>3</sub>の下に存在する各場合に、フェニル、ナフチルまたはピリジルは非置換であるか、またはC<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルキル、ヒドロキシ-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルコキシ-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルコキシ-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルコキシ-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルキル、アミノ-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルコキシ-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルキルアミノ-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルキル、カルボキシ-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルキル、ハロ、とりわけフルオロ、クロロまたはブロモ、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルコキシ-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルコキシ、アミノ-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルコキシ、N-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルカノイルアミノ-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルコキシ、カルバモイル-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルコキシ、N-モノ-またはN,N-ジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルキル)-カルバモイル-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルコキシ、モルホリノ-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルコキシ、ピリジル-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルコキシ、アミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルカノイルアミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルカノイル、C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルコキシ-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルカノイル、カルボキシ、カルバモイル、N-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルコキシ-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルキル)-カルバモイル、ピラゾリル、ピラゾリル-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルコキシ、4-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルキルピペリジン-1-イル、ニトロおよびシアノから成る群から独立して選択される1個以上、好ましくは3個までの部分で置換されており、

R<sub>4</sub>が存在するならば(yまたはzが0以外である場合)、ヒドロキシ、ハロまたはC<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルコキシであり；

Tがカルボニル(-C(=O)-)であり；

Gがメチレン、オキシまたはイミノであり；そしてR<sub>5</sub>が水素、C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルコキシ-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルカノイル、C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルキルスルホニルまたは(非置換またはC<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-ア

10

20

30

40

50

ルキル - 置換フェニル) - スルホニルであるか、または

- G - R 5 が水素である ;

式 I の化合物または薬学的に許容されるその塩に関する。

【 0 0 5 7 】

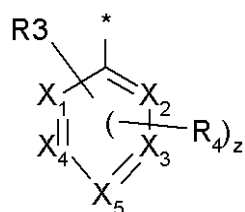
より好ましくは、本発明は、

R 1 が C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキル、ハロ - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキル、ジ - (フェニル) - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキル、C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> - シクロプロピル、(非置換または C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルコキシ - 置換ナフチル) - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキル、(ハロ - フェニル) - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキルまたは C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキル、ハロ、C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキルオキシおよび / もしくは C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルコキシ - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキルオキシで置換されたフェニルであり、

R 2 が水素、フェニル - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキル、ジ - (フェニル) - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキル、ナフチル - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキル、フェニル、ナフチル、ピリジル - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキル、インドリル - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキル、1 H - インダゾリル - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキル、キノリル - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキル、イソキノリル - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキル、1 - ベンゾチオフェニル - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキルまたはフェニルカルボニル(ベンゾイル)であり、ここで、各フェニル、ナフチル、ピリジル、インドリル、1 H - インダゾリル、キノリル、イソキノリルまたは 1 - ベンゾチオフェニルは、非置換であるか、または C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキル、ヒドロキシ - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルコキシ - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルコキシ - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルコキシ - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキル、アミノ - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルコキシ - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキルアミノ - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルカノイルアミノ - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルコシカルボニル - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキル、ハロ、C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルコキシ、ヒドロキシ - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキルオキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルコキシ - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルコキシ、アミノ - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルコキシ、N - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルカノイルアミノ - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルコキシ、カルボキシ - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキルオキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキルオシカルボニル - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルコキシ、カルバモイル - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルコキシ、N - モノ - または N, N - ジ - (C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキル) - カルバモイル - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルコキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルカノイル、C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキルオキシ - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルカノイル、カルバモイルおよび N - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルコキシ - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキルカルバモイルから成る群から独立して選択される 1 個以上、例えば 3 個までの置換基で置換されており ;

W が式 I A

【 化 1 6 】



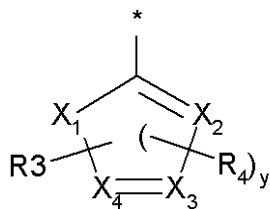
(IA)

(式中、星印(\*)は、部分Wが式 I のピペリジン環中の 4 位の炭素に結合する位置を示し、そして

X<sub>1</sub> が N または CH であり、そして X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub>、X<sub>4</sub> および X<sub>5</sub> の各々が CH である) の部分であるか ;

または式 I C

## 【化 17】



(IC)

(式中、星印(\*)は、部分Wが式Iのピペリジン環中の4位の炭素に結合する位置を示し、そして

$X_1$  が  $CH_2$  または  $O$  であり、 $X_4$  が  $N$  であり、そして  $X_2$  および  $X_3$  が各々  $CH$  である。ただし  $R_3$  は、水素の代わりに  $X_3$  に結合している)

の部分であり；

$z$  が 0 または 1 であり； $y$  が 0 であり；

$R_3$  がフェニル、フェニル- $C_1-C_7$ -アルコキシ、ピリジル、ピリジル- $C_1-C_7$ -アルコキシ、フェニルオキシ、フェニルオキシ- $C_1-C_7$ -アルコキシまたはモルホリノ- $C_1-C_7$ -アルコキシであり、 $R_3$  の下に存在する各場合に、フェニルまたはピリジルは非置換であるか、またはハロ、とりわけフルオロ、クロロまたはブロモ、ヒドロキシ、 $C_1-C_7$ -アルコキシ、モルホリノ- $C_1-C_7$ -アルコキシ、 $C_1-C_7$ -アルカノイルアミノ、ピラゾリル、4- $C_1-C_7$ -アルキルピペリジン-1-イルおよびシアノから成る群から独立して選択される1個以上、好ましくは3個までの部分で置換されており；

$R_4$  ( $z$  が 1 のとき存在する)が、ヒドロキシおよび  $C_1-C_7$ -アルコキシから独立して選択される部分であり；

$T$  がカルボニルであり；そして

$G-R_5$  が水素、ヒドロキシ、 $C_1-C_7$ -アルキルオキシ、 $C_1-C_7$ -アルコキシ- $C_1-C_7$ -アルキルオキシ、アミノ、 $C_1-C_7$ -アルカノイルアミノ、 $C_1-C_7$ -アルキルスルホニルアミノまたは(非置換または  $C_1-C_7$ -アルキル-置換フェニル)-スルホニルアミノである；

式Iの化合物または薬学的に許容されるその塩に関する。

## 【0058】

本発明の、とりわけ式Iの化合物および/またはその塩の特定の態様を実施例に提供する - 本発明は、故に、非常に好ましい態様において、実施例に記載の化合物から選択される式Iの化合物、またはその塩、ならびにそれらの使用に関する。

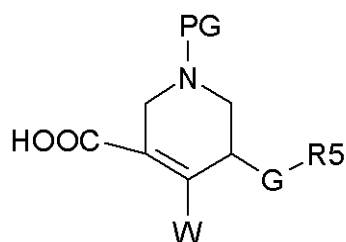
## 【0059】

## 製造法

式Iの化合物、またはその塩は、式Iの新規化合物については類似方法よりも少なくとも新規である、他の化合物に関しては原則として当分野で既知である方法に準じて製造、とりわけ説明的实施例に記載の通りまたはその方法に準じて、またはそれらの変法により、好ましくは一般的に

(a) 部分が式Iの化合物について定義の通りである式Iの化合物の合成のために、式II

## 【化 18】



(II)

10

20

30

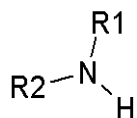
40

50

〔式中、W、GおよびR<sub>5</sub>または-G-は式Iの化合物について定義の通りであり、そしてPGは保護基である。〕

の炭酸化合物またはその活性誘導体と、式III

【化19】



(III)

〔式中、R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は式Iの化合物について定義の通りである。〕

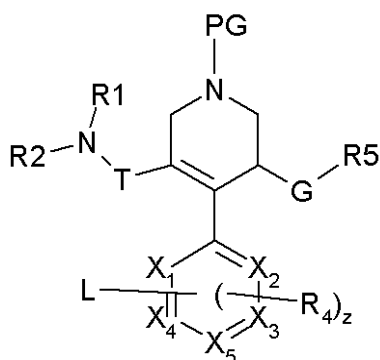
のアミンを反応させ、そして保護基を除去して対応する式Iの化合物を得るか、または

10

【0060】

(b) R<sub>3</sub>が非置換もしくは置換アリールまたは非置換もしくは置換アルキル(alky)オキシであり、そしてWが上記の式IAの部分である式Iの化合物の製造のために、式IV

【化20】



20

(IV)

〔式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、T、G、R<sub>5</sub>、X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub>、X<sub>4</sub>、X<sub>5</sub>、zおよびR<sub>4</sub>は式Iの化合物について定義の通りであり、PGは保護基であり、そしてLは脱離基またはヒドロキシである。〕

の化合物と、式V

【化21】

30

R<sub>3</sub>-Q (V)

〔式中、R<sub>3</sub>は、直前に定義の通りであり、そしてQは-B(OH)<sub>2</sub>または脱離基である。〕

の化合物と反応させ、そして保護基を除去して対応する式Iの化合物を得て、

【0061】

そして、望むならば、上記のいずれか1個以上の工程後に、得られる式Iの化合物またはその保護された形を異なる式Iの化合物に変換し、得られる式Iの化合物の塩を遊離化合物または異なる塩に変換し、得られる遊離の式Iの化合物をその塩に変換し、および/または得られる式Iの化合物の異性体混合物を個々の異性体に分離し；

40

ここで、(特に式IIからIVの)出発物質のいずれも、記載の具体的保護基に加えて、さらなる保護基が存在してよく、そしていずれの保護基も、対応する式Iの化合物、またはその塩を得るために適当な段階で除去される

工程を含む、方法により製造する。

【0062】

好ましい反応条件

上記の反応のためのならびに変形および変換のための好ましい反応条件は下記の通りである(または実施例において使用される方法に準ずるかそこに記載の通りである)：

【0063】

式IIの酸、またはその活性誘導体と式IIIのアミノ化合物の間の(a)の下の反応は、好

50

ましくは慣用的な縮合条件下で行い、ここで式IIの酸の可能性のある反応性誘導体は、とりわけ反応性エステル(例えばヒドロキシベンゾトリアゾール(H O B T)、ペンタフルオロフェニル、4 - ニトロフェニルまたはN - ヒドロキシスクシンイミドエステル)、酸ハロゲン化物(例えば酸クロライドまたはプロマイド)または反応性無水物(例えば低級アルカン酸との混合無水物または対称性無水物)が好ましい。反応性炭酸誘導体はまたその場で形成できる。本反応は、式IIおよびIIIの化合物を適当な溶媒、例えばハロゲン化炭化水素、例えば塩化メチレン、N, N - ジメチルホルムアミド、N, N - ジメチルアセトアミド、N - メチル - 2 - ピロリドン、塩化メチレン、またはこのような溶媒の2個以上の混合物中に溶解し、そして適当な塩基、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン(D I E A)またはN - メチルモルホリンおよび、式IIの酸の反応性誘導体をその場で形成するならば、式IIIの炭酸の好ましい反応性誘導体をその場で形成する適当なカップリング剤、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド / 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール(D C C / H O B T) ; ビス(2 - オキソ - 3 - オキサゾリジニル)ホスフィニッククロライド(B O P C l) ; O - (1, 2 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 1 - ピリジル) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート(T P T U) ; O - ベンゾトリアゾル - 1 - イル) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート(T B T U) ; (ベンゾトリアゾル - 1 - イルオキシ) - トリピロリジノホスホニウム - ヘキサフルオロホスフェート(P y B O P)、1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミドヒドロクロライド / ヒドロキシベンゾトリアゾールまたは / 1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール(E D C / H O B TまたはE D C / H O A t)もしくはH O A tのみ、または(1 - クロロ - 2 - メチル - プロペニル) - ジメチルアミンと共に添加することにより行う。いくつかの他の可能なカップリング剤のレビューのために、例えばKlauser; Bodansky, Synthesis 1972, 453-463参照。本反応混合物を好ましくは約 - 20 から 50、とりわけ0 から 30 の温度、例えば室温で撹拌する。本反応は好ましくは不活性ガス下、例えば窒素またはアルゴン下に行う。

10

20

30

40

50

#### 【0064】

保護基、例えばP G、例えばt e r t - ブトキシカルボニル、ベンジルまたは2 - (トリメチルシリル) - エトキシカルボニルのその後の除去は、標準条件下で行い、または下記一般方法条件の下に記載の文献も参照のこと。例えば、t e r t - ブトキシカルボニルは酸、例えばハロゲン化水素酸、例えばH C lの存在下、適当な溶媒、例えばエーテル、例えばジオキサン、またはアルコール、例えばイソプロパノール中、慣例の温度で、例えば室温で除去し、ベンジルの除去は、例えばグロロギ酸エチルとの適当な溶媒、例えばトルエン中の、例えば80から110 の範囲の高温での反応、そしてその後の得られるエトキシカルボニル基の塩基、例えばアルカリ金属水酸化物、例えば水酸化カリウムでの、適当な溶媒、例えばアルコール、例えばエタノール中、例えば80から120 の範囲の高温での加水分解により達成でき、またはトリメチルシリルトリフルオロアセートの手段により、3級窒素塩基、例えば2, 6 - ルチジン中、適当な溶媒、例えばハロゲン化炭化水素、例えば塩化メチレンの存在下の除去により達成でき、2 - (トリメチルシリル) - エトキシカルボニルの除去は、例えば、テトラ - 低級アルキルアンモニウムフルオリド、例えばテトラエチルアンモニウムフルオリドとの、適当な溶媒または溶媒混合物、例えばハロゲン化炭化水素、例えば塩化メチレン、および / またはニトリル、例えばアセトニトリル中の、好ましくは例えば還流条件下の高温での反応により達成できる。

#### 【0065】

(b)の下反応を、Lが脱離基である式IVの化合物とQが $-B(OH)_2$ である式Vの化合物で行うとき、Lは好ましくはハロ、例えばプロモまたはヨード、またはトリフルオロメチルスルホニルオキシであり、そして本反応は好ましくは適当な溶媒、例えばジオキサン中、水、塩基性緩衝物質、例えばリン酸カリウムまたは炭酸カリウム、および触媒、例えばPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>の存在下または非存在下、好ましくは、例えば60 から混合物の還流温度までの高温で行う。(b)の下反応を、Lがヒドロキシである式IVの化合物とQが脱離基である式Vの化合物で行うとき、本脱離基は好ましくはハロ、例えばプロモまた

はヨードであり、そして本カップリング反応は、好ましくは塩基、例えば炭酸カリウムの存在下、適当な溶媒、例えばN,N-ジメチルホルムアミド中、好ましくは、例えば30から80の高温で行う。保護基の除去は、上記(a)の下におよび下記一般方法条件に記載の通り行い得る。-B(OH)<sub>2</sub>が記載されているときは常に、別の部分-B(OR)<sub>2</sub>が可能であり、ここで、部分ORは一体となって直鎖または分枝アルキレン架橋を形成する。

#### 【0066】

望むとき、水素以外のR<sub>2</sub>を、その後好ましくはDがである式VIIの化合物との反応により挿入できる。本反応は好ましくは慣用の置換条件下で行い、例えばアリール部分R<sub>2</sub>をカップリングすべきであり、そしてZがハロ、例えばヨードである場合、銅(例えばビーナス銅(Venus copper))、ヨウ化ナトリウムおよび塩基、例えば炭酸カリウムの存在下、適当な溶媒の存在下または好ましくは非存在下、例えば、150から250の範囲の例えば高温で、または(とりわけ式VIII中のZがプロモであるとき)強塩基、例えばアルカリ金属アルコラート、例えばナトリウムtert-ブチラートの存在下、適当な触媒、例えば[Pd(μ-Br)(t-Bu<sub>3</sub>P)]<sub>2</sub>、および適当な溶媒、例えば芳香族性溶媒、例えばトルエンの存在下、室温から混合物の還流温度までの好ましい温度で、または(例えば部分R<sub>2</sub>が非置換もしくは置換アルキルであるとき)塩基、例えばアルカリ金属炭酸塩、例えば炭酸カリウムの存在下、有用であるならばアルカリ金属ハロゲン化物、例えばヨウ化ナトリウムの存在下、適当な溶媒、例えばジメチルホルムアミド中、好ましくは、例えば50から混合物の還流温度までの高温でまたは、NaN(TMS)<sub>2</sub>の存在下、適当な溶媒、例えばテトラヒドロフラン中、-20から30、例えば約0の好ましい温度で、または、R<sup>1</sup>がカルボニルまたはスルホニル基を介して結合すべきであるとき、反応(a)について例えば上記の通りの縮合条件下で行う。保護基の除去は、式VIIの化合物のとの先立つ反応を行うときおよび行わないときの両方とも、例えば反応(a)の好ましい条件の下に上記の通り行う。

#### 【0067】

##### 所望により行う反応および変換

上記の方法のいずれか1個に従い直接、または特記されていなくても出発物質として同様にその後挿入される保護基を改めて挿入後に得られた式Iの化合物、またはその保護された形は、必要であれば保護基の除去後、既知の方法に従い異なる式Iの化合物に変換できる。

#### 【0068】

式Iの化合物におけるR<sub>2</sub>が水素であるとき、これは、R<sub>2</sub>が、式Iの化合物について記載の水素以外の意味を有する対応する化合物に、式VII

#### 【化22】



[式中、R<sup>\*</sup><sub>2</sub>は、水素を除いて式Iの化合物においてR<sub>2</sub>として定義の通りであり、そしてDは脱離基であるか、またはDが-CHOであるならば、R<sup>\*</sup><sub>2</sub>は、メチレン基を含む部分R<sub>2</sub>のための相補的部分である(基R<sup>\*</sup><sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-をもたらす)。]

の化合物を、例えば下記の通りの反応条件下で反応させることにより変換できる：還元的アミノ化は、好ましくは還元的アミノ化について慣用的な条件下で、例えば適当な水素化剤の存在下、例えば触媒の存在下の水素存在下、または錯体ハイドライド、例えばナトリウムトリアセトキシボロハイドライドまたはナトリウムシアノボロハイドライドの存在下、適当な溶媒、例えばハロゲン化炭化水素、例えば塩化メチレンまたは1,2-ジクロロエタン中、および所望により炭酸、例えば酢酸存在下、-10から50、例えば0から室温までの好ましい温度で行う。

#### 【0069】

アリールR<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>で置換されているアルキルまたは他のアリール置換基における例えばアリールの置換基としてのヒドロキシ置換基は、非置換もしくは置換アルコキシに、例

えば対応する非置換もしくは置換アルキルハロゲン化物、例えばアイオダイドとの、塩基、例えば炭酸カリウム存在下の、適当な溶媒、例えばN,N-ジメチルホルムアミド中、例えば0から50までの好ましい温度でのアルキル化反応により変換できる。

【0070】

カルボキシ置換基は、対応するアルコール、例えばC<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルカノールとの反応によりエステル化カルボキシに、または対応するアミンとの、例えば反応(a)に上記のものに準じた縮合条件下の反応によりアミド化カルボキシに変換できる。

【0071】

エステル化カルボキシ置換基は、例えば塩基、例えば水酸化カリウムの存在下、適当な溶媒、例えばテトラヒドロフラン中、好ましくは、例えば50から反応混合物の還流温度までの高温での加水分解により遊離カルボキシに変換できる。

10

【0072】

GがOであり、そしてR<sub>5</sub>が水素である部分-G-R<sub>5</sub>は、例えばハロゲン化により、または好ましくは有機スルホニルハロゲン化物、例えばメチルスルホニルクロライドとの、3級窒素塩基、例えばトリエチルアミン存在下、および適当な溶媒、例えばジクロロメタンの存在下、好ましくは、例えば-30から20の範囲の低温での反応により最初に-OHから脱離基へ変換し、続いてアルカリ金属アジド、例えばナトリウムアジドと、適当な溶媒、例えばジクロロメタン中、3級窒素塩基、例えばトリエチルアミン存在下、および好ましくは、例えば-30から20の範囲の低温で反応させて対応するアジド基を得て、次いでそれを例えばトリフェニルホスフィンと適当な溶媒、例えばテトラヒドロフ

20

【0073】

GがNHであり、そしてR<sub>5</sub>がHである(故にアミノである)基-G-R<sub>5</sub>は、アルキル化またはアシル化により、GがNHであり、そしてR<sub>5</sub>が非置換もしくは置換アルキルまたはアシルである対応する基に変換できる。例えば、アシル化は、対応する酸ハロゲン化物(例えばクロライド)を、3級窒素塩基、例えばトリエチルアミン存在下、適当な溶媒、例えばジクロロメタン中、好ましくは、例えば-30から20の範囲の低温で使用する

30

【0074】

ある場合、この変換は、好ましくは保護された形の式Iの化合物で行う；その後の保護基の除去は、上記反応(a)および下記“一般方法条件”の下の通りに達成でき、対応する式Iの化合物を得る。

【0075】

少なくとも1個の塩形成基を有する式Iの化合物の塩は、それ自体既知の方法で製造できる。例えば、酸基を有する式Iの化合物の塩は、例えば、本化合物を金属化合物、例えば適当な有機カルボン酸のアルカリ金属塩、例えば2-エチルヘキサン酸のナトリウム塩で、有機アルカリ金属またはアルカリ土類金属化合物、例えば対応する水酸化物、炭酸塩または炭酸水素塩、例えばナトリウムもしくはカリウムの水酸化物、炭酸塩または炭酸水素塩で、対応するカルシウム化合物でまたはアンモニウムもしくは適当な有機アミンで処理することにより製造でき、化学量論量またはわずかに過剰な塩形成剤を好ましくは使用する。酸付加式Iの化合物の塩は慣用の方法で、例えば本化合物を酸または適当なアニオン交換試薬で処理することにより得る。酸性および塩基性の塩形成基、例えば遊離カルボキシ基および遊離アミノ基を含む式Iの化合物の分子内塩は、例えば塩、例えば酸付加塩の、例えば弱塩基での等電点までの中和により、またはイオン交換体での処理により形成できる。

40

【0076】

式Iの化合物の塩を慣用法で遊離化合物に変換できる；金属およびアンモニウム塩は、例えば、適当な酸での処理により、および酸付加塩は、例えば、適当な塩基性試薬での処理により変換できる。両方の場合、適当なイオン交換体を使用できる。

50

## 【 0 0 7 7 】

立体異性混合物、例えばジアステレオマーの混合物は、それらの対応する異性体に、適当な分離法の手段によりそれ自体既知の方法で分離できる。ジアステレオマー混合物は、例えばそれらの個々のジアステレオマーに、分別結晶、クロマトグラフィー、溶媒分布、および類似法の手段により分離できる。この分離は、出発化合物のいずれか 1 個または式 I の化合物それ自体のレベルのいずれかで行い得る。エナンチオマーは、例えばエナンチオマー - 純粋なキラル酸との塩形成によるジアステレオマー塩の形成を介して、またはキラルリガンドを含むクロマトグラフ支持体を使用したクロマトグラフィーの手段により、例えば HPLC により分離できる。

## 【 0 0 7 8 】

中間体および最終生成物は、例えばクロマトグラフィー法、分配法、(再)結晶化などを使用する、標準法に従い後処理および/または精製できる。

10

## 【 0 0 7 9 】

## 出発物質

式 I の化合物のための、中間体を含む出発物質、例えば式 II、III、IV、V および VII の化合物は、例えば、当分野で既知の方法に従い、実施例に記載の方法に従いまたは実施例に記載のものに準じた方法に従い製造でき、および/またはそれらは既知であるか、市販されている

## 【 0 0 8 0 】

出発物質および中間体およびそれらの合成に関する下記の記載において、直接的にまたは文脈から他の解釈が指示されない限り、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>2</sub><sup>\*</sup>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、T、G、W、X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub>、X<sub>4</sub>、X<sub>5</sub>、y、z および PG は上記にまたは個々の出発物質または中間体について実施例に示す意味を有する。保護基は、特記しない限り、その反応が対応する 1 つのまたは複数の反応工程において望まれない官能基を保護するために適当な段階で挿入および除去でき、用いる保護基、それらの挿入および除去は上記または、下記の例えば“一般方法条件”下に記載の引用文献に記載の通りである。当業者は、保護基が有用であるか否かまたは必要であるか否か、およびどの保護基が有用であるかまたは必要であるかを容易に決定できる。

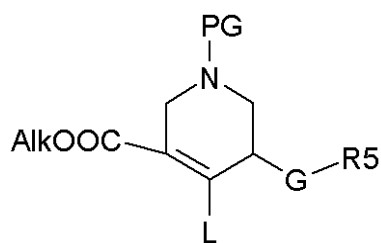
20

## 【 0 0 8 1 】

式 II の化合物は、例えば、式 VIII

30

## 【化 2 3】



(VIII)

〔式中、L は式 IV の化合物について上記の通りであり、Alk は非置換もしくは置換アルキル、とりわけ C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキルであり、そして他の部分は式 II の化合物について記載の意味を有する。〕

40

の化合物と、式 IX

## 【化 2 4】

W-Q (IX)

〔式中、W は式 I の化合物について記載の通りであり、そして Q は -B(OH)<sub>2</sub> または式 V の化合物について定義した脱離基である。〕

の化合物を、上記反応 (b) に記載のものに準じた反応条件下で反応させることにより製造できる。標準的加水分解条件に従う、例えば塩基、例えば水酸化カリウムによる、適当な

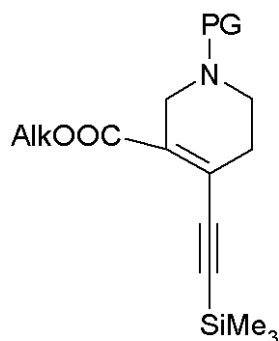
50

溶媒、例えばテトラヒドロフランおよび水中、例えば 50 から反応混合物の還流温度までの高温での A 1 k 部分の除去により、対応する式 II の化合物を得る。

【 0 0 8 2 】

W が式 I C の部分であり、 $X_1$  が O であり、 $X_2$  が C H であり、 $X_3$  が C H であり、そして  $X_4$  が N であり、R 3 が  $X_3$  の位置の H の代わりの結合である式 VIII の化合物は、上記の式 VIII の化合物から、トリメチルシリル - アセチレン ( $Me_3 - Si - C \equiv C H$ ) との、例えば C u I および 3 級窒素塩基、例えばトリエチルアミン、および触媒、例えば P d ( $P P h_3$ )<sub>4</sub> 存在下の、適当な溶媒、例えばジメチルホルムアミド中、および、例えば 30 から 70 の適当な温度での反応により対応する式 VI

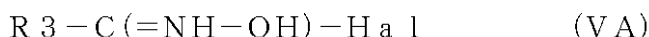
【 化 2 5 】



(VI)

の化合物を得て、それを次いで、例えばセシウムフルオリドで、適当な溶媒、例えばメタノールおよび / または水中、例えば 0 から 50 の適当な温度で脱シリル化し、その後遊離アセチレン化合物 (式 VI において、 $SiMe_3$  基の代わりに水素が存在する) と式 V A

【 化 2 6 】



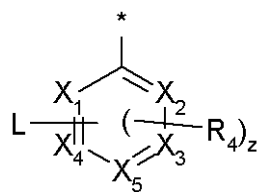
〔式中、Hal はハロゲン、とりわけクロロである。〕

のカルボキシイミドイルハロゲン化物を、窒素塩基、例えばトリエチルアミンの存在下、適当な溶媒、例えば塩化メチレン中、および、例えば 0 から 50 の適当な温度で反応させることにより製造できる；このようにして記載の通りの環 I C を有する対応する式 VIII の化合物を得る。

【 0 0 8 3 】

式 IV の化合物は、例えば、式 I の化合物に準じるが、W の代わりに、部分

【 化 2 7 】



(ID)

〔式中、記号は式 IV の化合物の下に示す意味を有し、そして星印は分子の残りに結合する点を示す。〕

が存在する出発物質 (例えば式 II の出発物質に対応する) を使用して製造できる。次いで、この方法は、式 I の化合物の合成に使用した (a) の下に記載のものに準じてよく、本出発物質は出発物質としてそこに記載のものに準じてよく、例えば部分 W の代わりに、R 3 の代わりに L が存在する式 I A の部分に類似の式 II の化合物の類似体を使用できる。本反応条件は、前記の他の出発物質について記載の通りであり得る。

【 0 0 8 4 】

L がヒドロキシであり、そして他の記号が式 IV の下に示す意味を有する式 IV の出発物質

は、例えば、ヒドロキシ L の代わりに、保護されたヒドロキシが存在する前駆体から、保護基の除去により、例えばメトキシメチルの場合、酸、例えば T F A との、適当な溶媒、例えばジクロロメタン中、例えば 0 から 50 の温度での反応により製造できる。本前駆体は、基 W の代わりに、L の代わりに保護されたヒドロキシを有する式 I A の部分が存在する式 VII および II または I の化合物の類似体に相似して、例えば W の代わりに、L の代わりに保護されたヒドロキシを有する式 I C の部分が存在する式 IX の化合物の類似体から製造でき、各々の場合、上記に対応する化合物について示す通りの反応条件に準ずる。

【 0 0 8 5 】

R 2 が (R 2 の一部として) メチレンを介して結合している式 III の化合物は、例えば、  
式 X

10

【 化 2 8 】

R 2 a - CHO (X)

〔式中、R 2 a はそれが式 III 中で結合する - C H <sub>2</sub> - と一体となって、式 I の化合物中の対応する部分 R 2 を形成する部分である。〕

の化合物 (例えば対応する酸またはそれらのエステルから、例えば上記の変換反応の下に還元的アミノ化について記載したのと同様な条件下、ヒドロキシメチル基に還元し、次いで - C H O 基に酸化することにより得られる) と、例えば上記変換反応の下に記載のものに準じた、還元的アミノ化の条件下、式 XI

20

【 化 2 9 】

R 1 - NH<sub>2</sub> (XI)

〔式中、R 1 は式 I の化合物の化合物について定義の通りである。〕  
のアミンを反応させることにより製造できる。

【 0 0 8 6 】

あるいは、上記反応 (b) の下に記載の式 III の化合物は、式 XII

【 化 3 0 】

R 2 - L G (XII)

〔式中、R 2 は式 I の化合物について定義の通りであり、そして L G は脱離基、例えばハロである。〕

30

の化合物を、慣用的な置換反応条件下、上記の通りの式 XI の化合物と反応させることにより製造できる。式 XII の化合物は、L G の代わりにヒドロキシが存在する前駆体から、例えばハロスクシンイミドまたはチオニルハロゲン化物、例えばチオニルクロライドでの、適当な溶媒、例えばジクロロメタンの存在下、例えば 30 から反応混合物の還流温度までの高温でのハロゲン化により、または P P h<sub>3</sub> の存在下、適当な溶媒、例えばジエチルエーテル中、- 10 から 50 の好ましい温度での C B r<sub>4</sub> との反応により L G を挿入することにより得ることができる。

【 0 0 8 7 】

式 XII の化合物が、R 2 の一部であるメチレン基を介して部分 R 2 いるとき、すなわち、式 X の化合物について上記で定義の通りの基 R 2 a であるとき、式 XII a

40

【 化 3 1 】

R 2 a - CHO (XII a)

の化合物を式 XII の出発物質として使用でき、これは対応するカルボン酸またはカルボン酸前駆体から、慣用の条件下のヒドロキシメチレン化合物への還元により、例えば最初にカルボキシ官能基を適当な錯体ハイドライド、例えばボランジメチルスルフィドの存在下、適当な溶媒、例えばテトラヒドロフラン中、- 20 から 40 の好ましい温度で、またはアルキル化カルボキシ官能基を L i A l H<sub>4</sub> で、適当な溶媒の存在下または非存在下、- 30 から 20 の低温で、対応するヒドロキシメチレン基に還元し、これを次いでアル

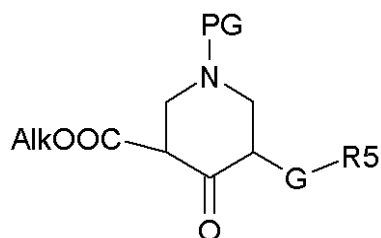
50

デヒド基に、例えばDess Martinペルヨージナンの存在下、例えば塩化メチレンおよび / または水中、または、2, 2, 6, 6, - テトラメチル - 1 - ピペリジニルオキシ遊離ラジカルの存在下、例えばトルエンおよび / または酢酸エチル中、カリウムプロマイド、水およびカリウム炭酸水素塩の存在下、0 から 50 の範囲の好ましい温度で、または  $MnO_2$  を適当な溶媒、例えばトルエン中、0 から 50 の好ましい温度で使用して酸化して、対応するヒドロキシメチレン前駆体を得て、その後ヒドロキシ基を式XIIの化合物の合成について記載の通りLGにより置換することにより得ることができる。

【0088】

式VIIIの出発物質は、対応する式XIII

【化32】



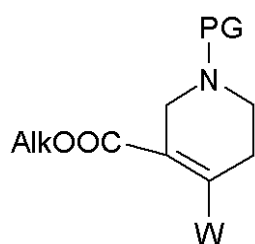
(XIII)

のオキシ化合物から、強塩基、例えばリチウムジイソプロピルアミドとの、適当な溶媒、例えばテトラヒドロフラン中の、例えば - 30 から 20 の低温での反応、続く得られるヒドロキシ基の、例えばメトキシメチルクロライドとの、例えば同じ反応混合物中での、0 から 50 の好ましい温度での反応による保護、その後ヒドロキシ基の基Lへの、例えば適当な塩基、例えばジイソプロピルエチルアミン存在下、適当な溶媒、例えばジクロロメタン中、- 100 から - 50 の好ましい温度でのトリフルオロ酢酸無水物との反応による変換により製造できる。

【0089】

G - R5 がヒドロキシまたは非置換もしくは置換アルキルオキシである式IIの出発物質は、例えば、式XIV

【化33】

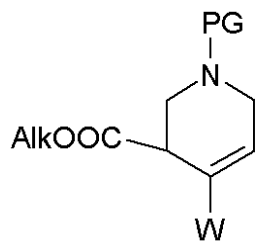


(XIV)

〔式中、Wは式Iの化合物について定義の通りであり、PGは保護基であり、そしてAlkは非置換もしくは置換アルキル、例えばメチルである。〕

の化合物から出発して、強塩基、例えばリチウムジイソプロピルアミドと、適当な溶媒、例えばヘキサメチルホスホロアミドおよび / またはテトラヒドロフラン中、例えば - 100 から - 50 の低温で反応させ、続いてアンモニウム塩、例えば水性塩化アンモニウムを、- 30 から 40 の好ましい温度で添加して、式XIVの下に定義の通りの置換基を有する対応する式XV；

【化 3 4】

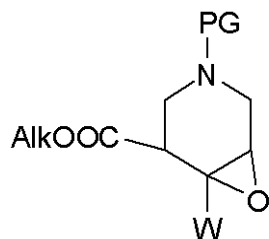


(XV)

の化合物を得て；この化合物を、式XIVの下に定義の通りの部分を有する式XVI；

10

【化 3 5】



(XVI)

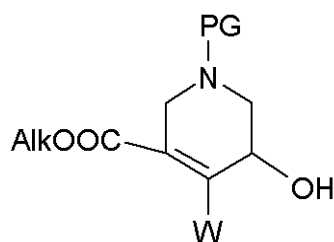
のエポキシ化合物を、好ましくは有機過酸化物、例えばm-クロロ過安息香酸と、適当な溶媒、例えばジクロロメタン中、例えば-30から50の温度で反応させることにより得て；ヒドロキシ基および2重結合を挿入し、この化合物を次いでアルカリ金属アルコール、例えばナトリウムメトキシドと、適当な溶媒、例えば対応するアルコール、例えばメタノール中、例えば50から混合物の還流温度の高温で反応させることにより、製造できる。

20

【0090】

その結果、対応する式XVII

【化 3 6】



(XVII)

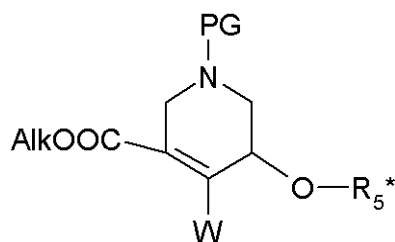
30

〔式中、部分は式XIVの化合物について定義の通りである。〕

の化合物が得られ、これを次いでG-R5がOHであり、そして残りの部分が定義の通りである式IIの化合物に、-COOA1k基の加水分解により、または式XVIII

40

【化 3 7】



(XVIII)

50

〔式中、R5\*は非置換もしくは置換アルキルまたはアシルである。〕

の化合物に、式XIX

50

## 【化 3 8】

R 5<sup>\*</sup>—V (XIX)

〔式中、R 5<sup>\*</sup> は、直前に定義の通りであり、そして V は脱離基、例えばハロ、例えばクロロ、(非置換またはハロ - 置換 - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキル)スルホニルまたは(非置換または C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - アルキル - 置換 - フェニル)スルホニルである。〕

の化合物にアルキル化することにより直接変換できる；本反応は好ましくは窒素塩基、例えばジイソプロピルエチルアミンの存在下、適当な溶媒、例えばジクロロメタン中、好ましくは、例えば - 30 から 30 の低温で行う。- COOAlk 基の加水分解は対応する式IIの化合物をもたらす。

## 【0091】

式中のOH基を、対応する基 - G - R 5 (式中、G は上記で定義の通りのチオ、イミノまたは置換イミノ(-NR<sub>6</sub>-)である)に、当分野で既知の方法によりまた変換できる(例えば式XVII中のOH基の、ハロまたはトルオル(toluoil)スルホニルもしくはメチル(methy)スルホニル基への変換後 R 5 が H もしくは NH<sub>2</sub> または NHR<sub>6</sub> 基を担持する前駆体での求核置換により)。

## 【0092】

式Vの化合物のQの代わりまたは式IVの化合物のLの代わりまたは式VIIIの化合物のLの代わりのハロ、例えばプロモ基は、また対応する - B(OH)<sub>2</sub> 基に、例えばアルキルアルカリ金属、例えばn - ブチルリチウムの、適当な溶媒、例えば炭化水素、例えばヘキサン、および/またはテトラヒドロフラン中の溶液と、最初に、例えば - 100 から - 50 の低温で反応させ、続いてトリ - 低級アルキルボラン、例えば(iPrO)<sub>3</sub>Bを添加し、0 から 50 の好ましい温度で反応させることにより変換でき、このように対応する出発物質を製造する。

## 【0093】

他の出発物質、それらの合成またはそれらの合成の類似法は当分野で既知であるか、市販されているか、および/またはそれらは実施例に見ることができるかそこから誘導できる。

## 【0094】

## 一般方法条件

下記は一般に前記および後記の全ての方法に適用されるが、上記および下記に具体的に記載の反応条件が好ましい：

前記および後記の全ての反応において、保護基を、具体的に記載されていなくても、所定の反応に参加することを意図しない官能基を保護するために適当であるか望むならば使用でき、それらは適当なまたは望む段階で挿入および/または除去できる。保護基の使用を含む反応は、故に保護および/または脱保護の具体的な記載がない反応が本明細書に記載されている全ての場所で、可能である限り挿入される。

## 【0095】

本明細書の範囲内で、式Iの特定の所望の最終生成物の構成成分ではない容易に除去可能な基のみを、文脈から他の解釈が必要でない限り、“保護基”と呼ぶ。このような保護基による官能基の保護、保護基それ自体、ならびにそれらの挿入および除去に適当な反応は、例えば標準的参考文献、例えばJ. F. W. McOmie, “Protective Groups in Organic Chemistry”, Plenum Press, London and New York 1973, in T. W. Greene and P. G. M. Wuts, “Protective Groups in Organic Synthesis”, Third edition, Wiley, New York 1999, in “The Peptides”; Volume 3(編集者:E. Gross and J. Meienhofer), Academic Press, London and New York 1981, in “Methoden der organischen Chemie”(Methods of Organic Chemistry), Houben Weyl, 4th edition, Volume 15/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, in H.-D. Jakubke and H. Jeschkeit, “Aminosaeuren, Peptide, Proteine”(Amino acids, Peptides, Proteins), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, and Basel 1982, およびJochen Lehmann, “Chemie der Kohlenhydrate:Monosa

10

20

30

40

50

cccharide und Derivate" (Chemistry of Carbohydrates: Monosaccharides and Derivatives), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974に記載されている。保護基の特徴は、容易に(すなわち望まない二次反応なしに)、例えば加溶媒分解、還元、光分解により、あるいは生理学的条件下(例えば酵素的開裂により)除去できることである。

#### 【0096】

全ての上記の工程は、それ自体既知の、好ましくは具体的に記載の反応条件下で、溶媒または希釈剤、好ましくは使用する試薬に対して不活性であり、そしてそらを溶解する溶媒または希釈剤の非存在下または習慣的に存在下、触媒、縮合剤または中和剤、例えばイオン交換体、例えば $H^+$ 形の、例えばカチオン交換体の非存在下または存在下、反応および/または反応体の性質に依存して、低温、常温または高温で、例えば約-100 から約190、好ましくは約-80 から約150、例えば-80から-60の温度範囲で、室温で、-20から40または還流温度で、大気圧下または密閉容器中、適当であれば加圧下、および/または不活性雰囲気下、例えばアルゴンまたは窒素雰囲気下、行い得る。

10

#### 【0097】

特定の反応のために適当な溶媒をそこから選択し得る溶媒は、方法の記載において他の指示がない限り、具体的に記載のもの、または、例えば、水、エステル、例えば低級アルキル-低級アルカノエート、例えば酢酸エチル、エーテル、例えば脂肪族エーテル、例えばジエチルエーテル、または環状エーテル、例えばテトラヒドロフランまたはジオキサン、液体芳香族性炭化水素、例えばベンゼンまたはトルエン、アルコール、例えばメタノール、エタノールまたは1-または2-プロパノール、ニトリル、例えばアセトニトリル、ハロゲン化炭化水素、例えば塩化メチレンまたはクロロホルム、酸アミド、例えばジメチルホルムアミドまたはジメチルアセトアミド、塩基、例えばヘテロ環式窒素塩基、例えばピリジンまたはN-メチルピロリジン-2-オン、カルボン酸無水物、例えば低級アルカン酸無水物、例えば酢酸無水物、環状、直鎖状または分枝炭化水素、例えばシクロヘキサン、ヘキサンまたはイソペンタン、またはこれらの混合物、例えば水性溶液を含む。このような溶媒混合物はまた、例えばクロマトグラフィーまたは分配による後処理にも使用できる。

20

#### 【0098】

本発明は、方法の任意の段階で中間体として得られる化合物を出発物質として使用して残りの工程を行うか、または、出発物質を反応条件下で製造するか、または誘導体、例えば保護された形もしくは塩の形で使用するか、本発明の方法により得られる化合物を本方法条件下で製造し、そしてさらにその場で処理する方法の形態にも関する。本発明の方法において、好ましいとして記載の式Iの化合物をもたらし出発物質を好ましくは使用する。実施例に記載のものと同一のまたはそれに準じた反応条件が特に優先する。

30

#### 【0099】

##### 医薬使用、医薬製剤および方法

上記の通り、本発明の化合物は、レニン活性の阻害剤であり、故に、高血圧、アテローム性動脈硬化症、不安定冠症候群、鬱血性心不全、心肥大、心線維症、梗塞後心筋症、不安定冠症候群、拡張機能障害、慢性腎臓疾患、肝線維症、糖尿病が原因の合併症、例えば腎症、脈管障害および神経障害、冠血管の疾患、血管形成術後の再狭窄、上昇した眼内圧、緑内障、異常血管増殖および/または高アルドステロン症、および/またはさらに失認、アルツハイマー、認知症、不安状態および認知障害などの処置に使用できる。

40

#### 【0100】

本発明は、さらに、治療的有効量の本発明の薬理学的活性化合物を単独でまたは1個以上の薬学的に許容される担体と共に含む医薬組成物を提供する。

#### 【0101】

本発明の医薬組成物は、レニン活性を阻害するため、および(とりわけ不適切な)レニン活性の処置のために、ヒトを含む哺乳動物への経腸、例えば経口または経腸、経皮および非経腸投与に適するものである。このような状態は高血圧、アテローム性動脈硬化症、不

50

安定冠症候群、鬱血性心不全、心肥大、心線維症、梗塞後心筋症、不安定冠症候群、拡張機能障害、慢性腎臓疾患、肝線維症、糖尿病が原因の合併症、例えば腎症、脈管障害および神経障害、冠血管の疾患、血管形成術後の再狭窄、上昇した眼内圧、緑内障、異常血管増殖および/または高アルドステロン症、および/またはさらに失認、アルツハイマー、認知症、不安状態および認知障害などを含む。

【0102】

故に、本発明の薬理学的活性化合物は、有効量のそれを、経腸または非経腸投与に適した賦形剤または担体と共にまたは混合して含む医薬組成物の製造に用い得る。好ましいのは、活性成分を：

- a) 希釈剤、例えば、ラクトース、デキストロース、スクロース、マンニトール、ソルビトール、セルロースおよび/またはグリシン；
  - b) 滑剤、例えば、シリカ、タルク、ステアリン酸、そのマグネシウムまたはカルシウム塩および/またはポリエチレングリコール；錠剤についてはまた
  - c) 結合剤、例えば、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、デンプンペースト、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロースおよび/またはポリビニルピロリドン；望むならば
  - d) 崩壊剤、例えば、デンプン、寒天、アルギン酸またはそのナトリウム塩、または起沸性混合物；および/または
  - e) 吸収剤(adsorbent)、着色剤、香味剤および甘味剤
- と共に含む、錠剤およびゼラチンカプセルである。

【0103】

注射用組成物は好ましくは水性等張性溶液または懸濁液であり、坐薬は有利には脂肪エマルジョンまたは懸濁液から製造する。

【0104】

該組成物は滅菌してよくおよび/またはアジュバント、例えば防腐剤、安定化剤、湿潤剤または乳化剤、溶解促進剤、浸透圧調整用塩および/または緩衝剤を含んでよい。加えて、それらは他の治療的に価値のある物質を含み得る。該組成物は慣用の混合、造粒またはコーティング法により各々製造でき、約0.1 - 75%、好ましくは約1 - 50%の活性成分を含む。

【0105】

経皮投与用の適当な製剤は、治療的有效量の本発明の化合物と担体を含む。遊離には、担体は、宿主の皮膚を介した通過を助けるための吸収性の薬理学的に許容される溶媒を含む。特徴的に、経皮デバイスは、裏打ち部材、化合物を所望により担体と共に含む貯蔵部、所望により化合物を宿主の皮膚へ制御され、予め決定された速度で長期間にわたり送達するための速度制御バリア、およびデバイスを皮膚に工程するための手段を含む、バンデージの形である。

【0106】

従って、本発明は、レニン活性が介在する状態、好ましくは、高血圧、アテローム性動脈硬化症、不安定冠症候群、鬱血性心不全、心肥大、心線維症、梗塞後心筋症、不安定冠症候群、拡張機能障害、慢性腎臓疾患、肝線維症、糖尿病が原因の合併症、例えば腎症、脈管障害および神経障害、冠血管の疾患、血管形成術後の再狭窄、上昇した眼内圧、緑内障、異常血管増殖および/または高アルドステロン症、および/またはさらに失認、アルツハイマー、認知症、不安状態および認知障害の処置のための上記の通りの医薬組成物ならびにそれらの使用法を提供する。

【0107】

本医薬組成物は、治療的有效量のここで定義の式Iの化合物を、単独でまたは他の治療剤と、例えば、各々当分野で報告されている通りの治療的用量で組み合わせて含み得る。このような治療剤は下記を含む：

- a) 抗糖尿病剤、例えばインスリン、インスリン誘導体および模倣体；インスリン分泌促進物剤、例えばスルホニルウレア、例えば、グリピジド、グリブリドおよびアマリール；

インスリン分泌性スルホニルウレア受容体リガンド、例えばメグルチニド、例えば、ナテグリニドおよびレバグリニド；ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体(PPAR)リガンド；タンパク質チロシンホスファターゼ-1B(PTP-1B)阻害剤、例えばPTP-112；GSK3(グリコゲンシンターゼキナーゼ-3)阻害剤、例えばSB-517955、SB-4195052、SB-216763、NN-57-05441およびNN-57-05445；RXRリガンド、例えばGW-0791およびAGN-194204；ナトリウム依存性グルコース共輸送体阻害剤、例えばT-1095；グリコゲンホスホリラーゼA阻害剤、例えばBAY R3401；ピグアナイド、例えばメトホルミン；アルファ-グルコシダーゼ阻害剤、例えばアカルボース；GLP-1(グルカゴン様ペプチド-1)、GLP-1類似体、例えばエキセンジン-4およびGLP-1模倣体；およびDPPIV(ジペプチジルペプチダーゼIV)阻害剤、例えばLAF237；

10

b)抗高脂血症剤、例えば3-ヒドロキシ-3-メチル-グルタリル補酵素A(HMG-CoA)レダクターゼ阻害剤、例えば、ロバスタチン、ピタバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、セリバスタチン、メバスタチン、ベロスタチン(velostatin)、フルバスタチン、ダルバスタチン(dalvastatin)、アトルバスタチン、ロスバスタチンおよびリバスタチン(rivastatin)；スクアレンシンターゼ阻害剤；FXR(ファルネソイドX受容体)およびLXR(肝臓X受容体)リガンド；コレステラミン；フィブラート；ニコチン酸およびアスピリン；

c)抗肥満剤、例えばオーリストット；および

d)抗高血圧剤、例えば、ループ利尿剤、例えばエタクリン酸、フロセミドおよびトルセミド；アンギオテンシン変換酵素(ACE)阻害剤、例えばベナゼプリル、カプトプリル、エナラプリル、フォシノプリル、リシノプリル、モエキシプリル、ペリノドプリル(perinodopril)、キナプリル、ラミプリルおよびトランドラプリル；Na-K-ATPase膜ポンプ阻害剤、例えばジゴキシン；中性エンドペプチダーゼ(NEP)阻害剤；ACE/NEP阻害剤、例えばオマパトリラート、サムパトリラート(sampatrilat)およびファシドトリル；アンギオテンシンIIアンタゴニスト、例えばカンデサルタン、エプロサルタン、イルベサルタン、ロサルタン、テルミサルタンおよびバルサルタン、特にバルサルタン；

- アドレナリン受容体ブロッカー、例えばアセブトロール、アテノロール、ベタキソロール、ピソプロロール、メトプロロール、ナドロール、プロプラノロール、ソタロールおよびチモロール；変力剤、例えばジゴキシン、ドブタミンおよびミルリノン；カルシウムチャンネルブロッカー、例えばアムロジピン、ベプリジル、ジルチアゼム、フェロジピン、ニカルジピン、ニモジピン、ニフェジピン、ニソルジピンおよびベラパミル；アルドステロン受容体アンタゴニスト；およびアルドステロンシンターゼ阻害剤。

20

30

#### 【0108】

他の具体的抗糖尿病化合物は、Patel Mona in Expert Opin Investig Drugs, 2003, 12(4), 623-633の図1から7に記載され、これは引用により本明細書に包含する。本発明の化合物は、他の活性成分と同時に、その前にまたは後に、別々に同じもしくは異なる投与経路により、または同じ医薬製剤として一緒に投与できる。

#### 【0109】

コード番号、一般名または商品名により同定した治療剤の構造は、標準的概論“The Merck Index”の現版またはデータベース、例えば、Patents International(例えばIMS World Publications)から取り得る。それらの対応する内容は、引用により本明細書に包含する。

40

#### 【0110】

従って、本発明は、治療的有効量の本発明の化合物を、単独でまたは、好ましくは抗糖尿病剤、抗高脂血症剤、抗肥満剤または抗高血圧剤、最も好ましくは上記の通りの抗糖尿病剤、抗高血圧剤または抗高脂血症剤から選択される治療的有効量の他の治療剤と組み合わせ含む、医薬組成物を提供する。

#### 【0111】

本発明は、さらに、医薬として使用するための上記の通りの医薬組成物に関する。

50

## 【0112】

本発明は、さらに、(とりわけ不適切な)レニン活性が介在する状態、好ましくは、高血圧、アテローム性動脈硬化症、不安定冠症候群、鬱血性心不全、心肥大、心線維症、梗塞後心筋症、不安定冠症候群、拡張機能障害、慢性腎臓疾患、肝線維症、糖尿病が原因の合併症、例えば腎症、脈管障害および神経障害、冠血管の疾患、血管形成術後の再狭窄、上昇した眼内圧、緑内障、異常血管増殖および/または高アルドステロン症、および/またはさらに失認、アルツハイマー、認知症、不安状態および認知障害などの処置用医薬の製造のための、上記の通りの医薬組成物または組合せの使用に関する。

## 【0113】

故に、本発明はまた、医薬として使用するための式Ⅰの化合物、(とりわけ不適切な)レニン活性が介在する状態の予防および/または処置用医薬組成物の製造のための式Ⅰの化合物の使用、および式Ⅰの化合物、または薬学的に許容されるその塩を薬学的に許容される希釈剤または担体物質と共に含む、(とりわけ不適切な)レニン活性が介在する状態に使用するための医薬組成物に関する。

## 【0114】

本発明はまた(とりわけ不適切な)レニン活性が介在する状態の予防および/または処置法であって、そのような処置を必要とする温血動物、とりわけヒトに治療的有効量の本発明の化合物を投与することを含む、方法を提供する。

## 【0115】

約50 - 70 kgの哺乳動物のための単位投与量は、約1 mgから1000 mg、有利には約5 - 600 mgの活性成分を含み得る。活性化合物の治療的有効量は、温血動物種(とりわけ哺乳動物、よりとりわけヒト)、体重、年齢および個々の状態、投与形態、および含まれる化合物に依存する。

## 【0116】

前記によって、本発明はまた、例えば、ここで定義の何れかの方法において使用するための、好ましくは抗糖尿病剤、抗高脂血症剤、抗肥満剤または抗高血圧剤から選択される、少なくとも1個の他の治療剤を含む少なくとも1個の医薬組成物と同時にまたは連続的に使用すべき、式Ⅰの化合物、または薬学的に許容されるその塩を含む、治療的組合せ、例えば、キット、複数パーツのキットも提供する。本キットはその投与のための指示を含み得る。

## 【0117】

同様に、本発明は：(i)本発明の式Ⅰの化合物を含む医薬組成物；および(ii)抗糖尿病剤、抗高脂血症剤、抗肥満剤、抗高血圧剤、または薬学的に許容されるその塩から選択される化合物を含む医薬組成物を、成分(i)から(ii)の別々の単位の形で含む、複数パーツのキットを提供する。

## 【0118】

同様に、本発明は、治療的有効量の式Ⅰの化合物、または薬学的に許容されるその塩、および少なくとも1個の第二医薬物質の、例えば、同時または連続した併用投与を含む、上記で定義の通りの方法を提供し、該第二医薬物質は、好ましくは、例えば上記の通りの抗糖尿病剤、抗高脂血症剤、抗肥満剤または抗高血圧剤である。

## 【0119】

好ましくは、本発明の化合物は、それを必要とする哺乳動物に投与する。

好ましくは、本発明の化合物は(とりわけ不適切な)レニン活性の調節に応答する疾患の処置のために使用する。

## 【0120】

好ましくは、(とりわけ不適切な)レニン活性に関連する疾患は、高血圧、アテローム性動脈硬化症、不安定冠症候群、鬱血性心不全、心肥大、心線維症、梗塞後心筋症、不安定冠症候群、拡張機能障害、慢性腎臓疾患、肝線維症、糖尿病が原因の合併症、例えば腎症、脈管障害および神経障害、冠血管の疾患、血管形成術後の再狭窄、上昇した眼内圧、緑内障、異常血管増殖および/または高アルドステロン症、および/またはさらに失認、ア

10

20

30

40

50

ルツハイマー、認知症、不安状態および認知障害から選択される。

【0121】

最後に、本発明は、式Ⅰの化合物を、治療的有效量の抗糖尿病剤、抗高脂質血症剤、抗肥満剤または抗高血圧剤と組み合わせて投与することを含む、方法または使用を提供する。

【0122】

最終的に、本発明は、式Ⅰの化合物を、ここに記載の通りの医薬組成物の形で投与することを含む、方法または使用を提供する。

【0123】

上記特性は、有利には哺乳動物、例えば、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サルまたは単離された臓器、組織およびそれらの調製物を使用したインビトロおよびインビボ試験により証明できる。該化合物は、インビトロで溶液、例えば、好ましくは水性溶液の形で、およびインビボで、例えば懸濁液または水性溶液のいずれかとして、経腸的、非経腸的のいずれかで、有利には静脈内投与により適用できる。インビトロの濃度レベルは約  $10^{-3}$  モルから  $10^{-10}$  モル濃度の範囲である。インビボの治療的有效量は、投与経路に依存して、約 0.001 から 500 mg/kg、好ましくは約 0.1 から 100 mg/kg の範囲であり得る。

【0124】

上記の通り、本発明の化合物は酵素阻害特性を有し得る。特に、それらは天然酵素レニンの作用を阻害する。レニンは腎臓から血液に移り、その場所でアンギオテンシノーゲンを開裂し、デカペプチドアンギオテンシンⅠを放出し、それは次いで肺、腎臓および他の臓器で開裂され、オクタペプチドアンギオテンシンⅡを形成する。本オクタペプチドは、動脈血管収縮により直接的に、および副腎からナトリウム・イオン・保持ホルモナルドステロンを放出することにより間接的に血圧を上げ、同時に細胞外液体の用量を増加させ、その増加はアンギオテンシンⅡの作用に関与し得る。レニンの酵素活性の阻害剤は、アンギオテンシンⅠの形成を減少させ、結果的により少ない量のアンギオテンシンⅡが産生される。この活性ペプチドホルモンの減少した濃度が、レニン阻害剤の血圧低下効果の直接の原因である。

【0125】

レニン阻害剤の作用は、とりわけ、アンギオテンシンⅠの形成の減少を種々の系(ヒト血漿、精製ヒトレニンと合成または天然レニン基質を含む)で測定する、インビトロ試験の手段により実験的に証明できる。

【0126】

とりわけ下記インビトロ試験を使用できる：

7.5 nM濃度の組み換えヒトレニン(標準的な方法を使用してチャイニーズハムスター卵巣細胞で発現させ、精製した)を、種々の濃度の試験化合物と、1時間、RTで 0.05 M NaCl、0.5 mM EDTA および 0.05 % CHAPS を含む 0.1 M Tris-HCl 緩衝液、pH 7.4 中でインキュベートする。合成ペプチド基質 Arg-Glu(EDANS)-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu-Val-Ile-His-Thr-Lys(DABCYL)-Arg<sub>9</sub> を 2 μM の最終濃度まで添加し、蛍光の増加を 350 nm の励起波長および 500 nm の発光波長で、マイクロプレート分光蛍光光度計で記録する。IC<sub>50</sub> 値を、試験化合物濃度の関数としてレニン活性の阻害パーセントから計算する(蛍光共鳴エネルギー移動、FRET、アッセイ)。本アッセイで、式Ⅰの化合物は、好ましくは 1 nM から 15 μM の範囲の IC<sub>50</sub> 値を示し得る。

【0127】

あるいは、0.5 nM濃度の組み換えヒトレニン(標準的な方法を使用してチャイニーズハムスター卵巣細胞で発現させ、精製した)を、種々の濃度の試験化合物と、2時間、37 °C で 0.05 M NaCl、0.5 mM EDTA および 0.05 % CHAPS を含む 0.1 M Tris-HCl 緩衝液、pH 7.4 中でインキュベートする。合成ペプチド基質 Arg-Glu(EDANS)-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu-Val-

10

20

30

40

50

I l e \_ H i s \_ T h r - L y s ( D A B C Y L ) - A r g 9 を 4  $\mu$ M の最終濃度まで添加し、蛍光の増加を 340 nm の励起波長および 485 nm の発光波長で、マイクロプレート分光光度計で記録する。I C<sub>50</sub> 値を、試験化合物濃度の関数としてレニン活性の阻害パーセントから計算する(蛍光共鳴エネルギー移動、FRET、アッセイ)。本アッセイで、式 I の化合物は、好ましくは 1 nM から 15  $\mu$ M の範囲の I C<sub>50</sub> 値を示し得る。

【0128】

他のアッセイにおいて、0.8 nM 濃度で組み換えヒトレニ(標準的な方法を使用してチャイニーズハムスター卵巣細胞で発現させ、精製した)を添加したヒト血漿を、種々の濃度の試験化合物と、2 時間、37 °C で 0.05 M NaCl、0.5 mM EDTA および 0.025 % (w/v) CHAPS を含む 0.1 M Tris/HCl pH 7.4 中、インキュベートする。合成ペプチド基質 Ac-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu-Val-Ile-His-Asn-Lys-[DY-505-X5] を 2.5  $\mu$ M の最終濃度まで添加する。本酵素反応を、過剰の遮断阻害剤を添加することにより停止させる。本反応の生成物をキャピラリー電気泳動により分離し、505 nm 波長での分光学的測定により定量する。I C<sub>50</sub> 値を、試験化合物濃度の関数としてレニン活性の阻害パーセントから計算する。本アッセイで、式 I の化合物は、好ましくは 1 nM から 15  $\mu$ M の範囲の I C<sub>50</sub> 値を示し得る。

10

【0129】

他のアッセイにおいて、0.8 nM 濃度の組み換えヒトレニン(標準的な方法を使用してチャイニーズハムスター卵巣細胞で発現させ、精製した)を、種々の濃度の試験化合物と、2 時間、37 °C で 0.05 M NaCl、0.5 mM EDTA および 0.025 % (w/v) CHAPS を含む 0.1 M Tris/HCl pH 7.4 中、インキュベートする。合成ペプチド基質 Ac-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu-Val-Ile-His-Asn-Lys-[DY-505-X5] を 2.5  $\mu$ M の最終濃度まで添加する。本酵素反応を反応過剰の遮断阻害剤を添加することにより停止させる。本反応の生成物をキャピラリー電気泳動により分離し、505 nm 波長での分光学的測定により定量する。I C<sub>50</sub> 値を、試験化合物濃度の関数としてレニン活性の阻害パーセントから計算する。本アッセイで、式 I の化合物は、好ましくは 1 nM から 15  $\mu$ M の範囲の I C<sub>50</sub> 値を示し得る。

20

【0130】

塩が欠乏している動物において、レニン阻害剤は血圧低下をもたらす。ヒトレニンは他の種のレニンと異なり得る。ヒトレニンの阻害剤を試験するために、ヒトレニンおよび霊長類レニンが、酵素活性領域において実質的に相同であるため、霊長類、例えばマーモセット(*Callithrix jacchus*)を使用できる。とりわけ下記インビボ試験を使用できる：

30

化合物を、文献に記載の通り霊長類で、インビボで試験できる(例えば Schnell CR et al. Measurement of blood pressure and heart rate by telemetry in conscious, untrained marmosets. Am J Physiol 264 (Heart Circ Physiol 33). 1993: 1509-1516; または Schnell CR et al. Measurement of blood pressure, heart rate, body temperature, ECG and activity by telemetry in conscious, unrestrained marmosets. Proceedings of the fifth FELASA symposium: Welfare and Science. Eds BRIGHTON. 1993 参照)。

40

【実施例】

【0131】

下記実施例は、その範囲を限定することなく本発明を説明するために提供する：

## 【表 1】

略語		
A c	アセチル	
a q.	水性	
B o c	t e r t -ブトキシカルボニル	
塩水	飽和塩化ナトリウム溶液	
セライト	珪藻土を利用した濾過助剤についてのCelite Corp. の商標	
濃	濃縮	
D C M	ジクロロメタン	10
D E A D	ジエチルアゾジカルボキシレート	
D I E A	N, N -ジイソプロピルエチルアミン	
D M F	N, N -ジメチルホルムアミド	
D M S O	ジメチルスルホキシド	
E D C	1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミドヒド ロクロライド	
E S - M S	電子スプレーマススペクトロメトリー	
E t	エチル	
E t O A c	酢酸エチル	
h	時間	20
H M P A	ヘキサメチルホスホロアミド	
H O A t	1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール	
H P L C	高速液体クロマトグラフィー	
I P r	イソプロピル	
L A H	リチウムアルミニウムハイドライド	
L D A	リチウムジイソプロピルアミド	
m C P B A	3 - クロロ過安息香酸	
N a O M e	ナトリウムメトキシド	
M e	メチル	
min	分	30
mL	ミリリットル	
M O M C l	メトキシメチルクロライド	
M S	マススペクトロメトリー	
M s C l	メチルスルホニルクロライド	
n B u L i	n - ブチルリチウム	
n - H e x	n - ヘキシル	
N M R	核磁気共鳴	
P h	フェニル	
R T	室温	
t <sub>R E T</sub>	H P L C 保持時間(分)	40
T B T U	O - (ベンゾトリアゾル - 1 - イル) - N, N, N', N' - テトラメチル アンモニウムテトラフルオロボレート	
T F A	トリフルオロ酢酸	
T f <sub>2</sub> O	トリフルオロメタンスルホン酸無水物	
T H F	テトラヒドロフラン	
T M S	トリメチルシリル	
T M S O T f	トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリルエステル	
W S C D	= E D C	

## 合成

フラッシュクロマトグラフィーをシリカゲル(Merck; 40 - 63  $\mu\text{m}$ )を使用して行う。薄層クロマトグラフィーのために、予め被覆されたシリカゲル(Merck 60 F254; Merck KGaA, Darmstadt, Germany)プレートを使用する。 $^1\text{NMR}$ 測定はBruker DXR 400分光計で、テトラエチルシランを内部標準として使用して行う。化学シフト( )を、テトラメチルシランから低い場所(downfield)のppmで表す。電子スプレームススペクトルはFisons Instruments VG Platform IIで得る。市販の溶媒および化学物質を合成に使用する。

## 【0133】

HPLC条件:

カラム: Nucleosil 100-3 C18 HD, 125  $\times$  4.0mm (Macherey & Nagel, Dueren, Germany)。

流速: 1.0 ml / 分

移動相: A) TFA / 水 (0.1 / 100, v / v)、B) TFA / アセトニトリル (0.1 / 100, v / v)

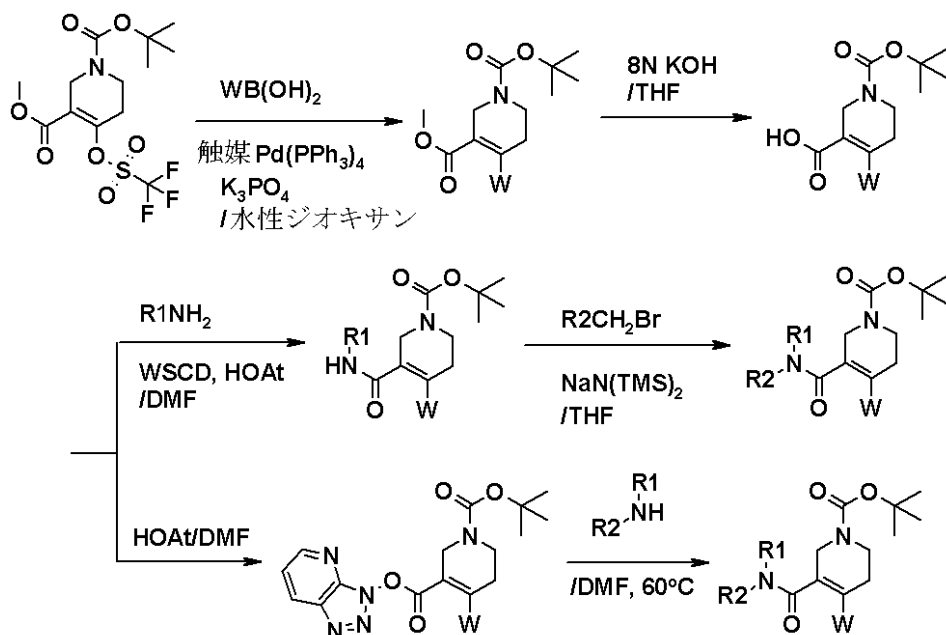
勾配: 20% B から 100% B へ 7 分の直線勾配

検出: 254 nm の UV

## 【0134】

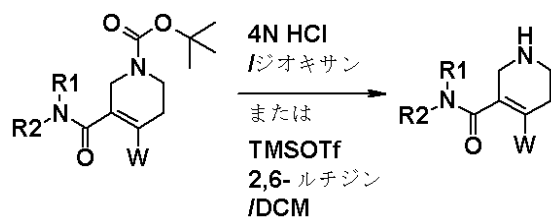
一般的スキーム - 1

## 【化39】



一般的スキーム - 2

## 【化40】



## 【0135】

実施例 1:

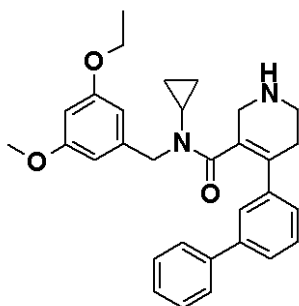
10

20

30

40

## 【化 4 1】



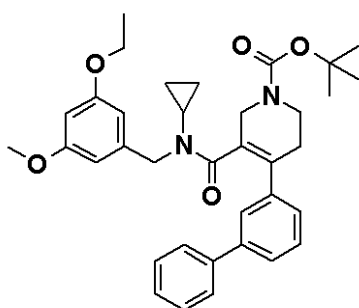
10

中間体 1.1 (81 mg、0.134 mmol) および HCl の 4 N ジオキサン 溶液 (3 mL) の混合物を  $N_2$  下 RT で撹拌する。20 分撹拌後、本反応混合物を減圧下濃縮して、実施例 1 を白色固体として得る；ES - MS :  $M + H = 483$  ; HPLC :  $t_{Ret} = 3.49$  分。

## 【0136】

中間体 1.1

## 【化 4 2】



20

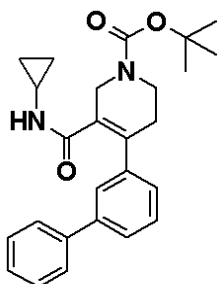
中間体 1.2 (200 mg、0.48 mmol) および中間体 1.5 (141 mg、0.57 mmol) の THF (5 mL) 中の混合物に、NaN(TMS)<sub>2</sub> の 1 M THF 溶液 (1.0 mL、1.0 mmol) を  $N_2$  下 0 ° で添加する。RT で 3 時間撹拌し、H<sub>2</sub>O を添加後、本反応混合物を EtOAc で抽出する。合わせた有機相を H<sub>2</sub>O、塩水で洗浄し、乾燥させる (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)。減圧下の濃縮およびシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより、中間体 1.1 を白色無定形物質として得る；ES - MS :  $M + H = 583$  ; HPLC :  $t_{Ret} = 5.27$  分。

30

## 【0137】

中間体 1.2

## 【化 4 3】



40

中間体 1.3 (4.9 g、13 mmol)、シクロプロピルアミン (1.1 mL、15.6 mmol)、WSCD (3.74 g、19.5 mmol) および HOAc (2.65 g、19.5 mmol) の DMF (15 mL) 中の混合物を  $N_2$  下 RT で 3 時間撹拌する。H<sub>2</sub>O 添加後、反応混合物を EtOAc で抽出する。合わせた有機相を H<sub>2</sub>O、塩水で洗浄し、乾燥させる (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)。減圧下の濃縮およびシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより、中間体 1.2 を白色無定形物質として得る；ES - MS :  $M + H = 419$  ; HPLC :  $t_{Ret} = 4.43$  分。

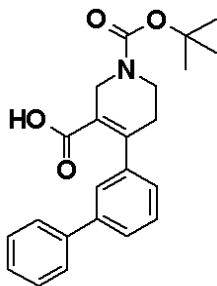
50

。

【 0 1 3 8 】

中間体 1 . 3

【 化 4 4 】



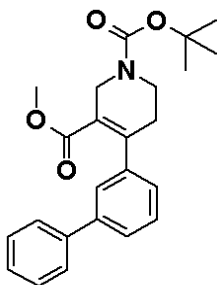
10

中間体 1 . 4 ( 1 5 g 、 3 8 mmol ) の T H F ( 4 0 mL ) 溶液および 8 N K O H ( 4 0 mL ) を  $N_2$  下 1 5 時間還流する。R T に冷却後、反応混合物を水性飽和クエン酸をゆっくり添加することにより弱酸性の pH に調節し、混合物を E t O A c で抽出する ( 3 0 mL 、 3 回 ) 。合わせた有機相を  $H_2O$  、塩水で洗浄し、乾燥させる (  $Na_2SO_4$  ) 。減圧下の濃縮およびシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより、中間体 1 . 3 を白色無定形物質として得る ; E S - M S :  $M + H = 306$  ; H P L C :  $t_{Ret} = 4.45$  分。

【 0 1 3 9 】

中間体 1 . 4

【 化 4 5 】



20

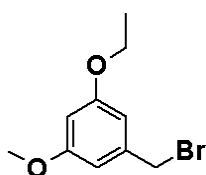
4 - トリフルオロメタンスルホニルオキシ - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 , 3 - ジカルボン酸 1 - tert - ブチルエステル 3 - メチルエステル ( 1 4 g 、 3 6 mmol ) ( 例えば W O 2 0 0 4 / 0 0 2 9 5 7 または U S 2 0 0 3 / 2 1 6 4 4 1 参照 ) 、 3 - ビフェニルボロン酸 ( 1 1 . 9 g 、 4 3 mmol ) 、  $K_3PO_4$  ( 1 5 . 3 g 、 7 2 mmol ) および  $Pd(PPh_3)_4$  ( 1 . 2 5 g 、 1 . 1 mmol ) のジオキサン ( 1 5 0 mL ) 中の混合物を  $N_2$  下 8 0 で 5 時間攪拌する。 $H_2O$  添加後、反応混合物を E t O A c で抽出する。合わせた有機相を  $H_2O$  、塩水で洗浄し、乾燥させる (  $Na_2SO_4$  ) 。減圧下の濃縮およびシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより、中間体 1 . 4 を白色無定形物質として得る ; E S - M S :  $M + H = 394$  ; H P L C :  $t_{Ret} = 5.12$  分。

30

【 0 1 4 0 】

中間体 1 . 5

【 化 4 6 】



40

中間体 1 . 6 ( 7 8 3 mg 、 4 . 3 mmol ) 、  $PPh_3$  ( 1 . 2 g 、 4 . 7 mmol ) および  $CBr_4$  ( 1 . 6 g 、 4 . 7 mmol ) の  $Et_2O$  ( 1 0 mL ) 中の混合物を  $N_2$  下 R T で 1 時間攪拌する。 $H_2O$  ( 1 0 mL ) 添加後、反応混合物を  $Et_2O$  で抽出する。合わせた有機相を  $H_2O$  、塩水

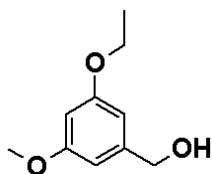
50

で洗浄し、乾燥させる( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )。減圧下の濃縮およびシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより、中間体 1.5 を無色油状物として得る；ES-MS： $M^+ = 245$ ；HPLC： $t_{\text{Ret}} = 4.03$ 分。

【0141】

中間体 1.6

【化47】



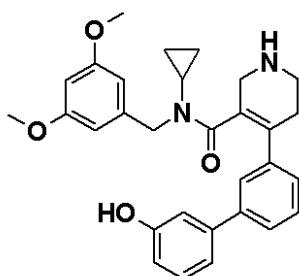
10

3-エトキシ-5-メトキシ-安息香酸エチルエステル(2.4 g、10.7 mmol)(Taiwan Kexue, 1996, 49, 1参照)およびLiAlH<sub>4</sub>(610 mg、16.0 mmol)のTHF(20 mL)中の混合物をN<sub>2</sub>下0℃で1.5時間撹拌する。H<sub>2</sub>O添加後、反応混合物をEtOAcで抽出する。合わせた有機相をH<sub>2</sub>O、塩水で洗浄し、乾燥させる( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )。減圧下の濃縮およびシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより、中間体 1.6 を無色油状物として得る；ES-MS： $M^+ + H = 183$ ；HPLC： $t_{\text{Ret}} = 2.89$ 分。

【0142】

実施例 2：

【化48】

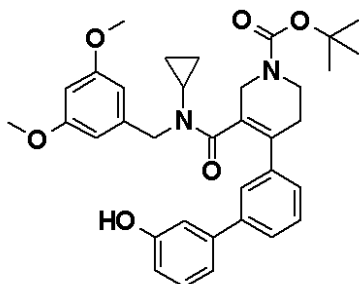


実施例 2 を、実施例 1 の化合物の製造に準じて、中間体 2.1 (103 mg、0.18 mmol) の脱保護により製造する。白色固体；ES-MS： $M^+ + H = 485$ ；HPLC： $t_{\text{Ret}} = 3.12$ 分。

【0143】

中間体 2.1

【化49】



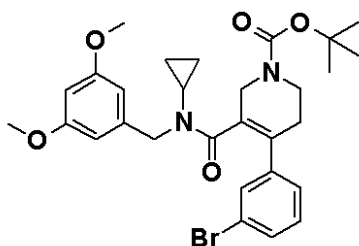
中間体 2.2 (150 mg、0.26 mmol)、3-ヒドロキシフェニルボロン酸(47 mg、0.34 mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(83 mg、0.39 mmol)およびPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(30 mg、0.026 mmol)のジオキサン(4 mL)中の混合物をN<sub>2</sub>下2時間還流する。H<sub>2</sub>O添加後、反応混合物をEtOAcで抽出する。合わせた有機相をH<sub>2</sub>O、塩水で洗浄し、乾燥させる( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )。減圧下の濃縮およびシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより、中間体 2.1 を白色無定形物質として得る；ES-MS： $M^+ + H = 585$ ；R<sub>f</sub> = 0.40 (EtOAc：n-Hex = 2：1)

50

【 0 1 4 4 】

中間体 2.2

【 化 5 0 】



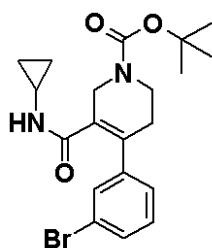
10

中間体 2.2 を、中間体 1.1 の製造に準じた中間体 2.3 (250 mg、0.6 mmol) および 1 - プロモメチル - 3,5 - ジメトキシ - ベンゼン (246 mg、1.2 mmol) の縮合により合成する。白色無定形物質；ES - MS：M + H = 571；Rf = 0.75 (EtOAc：n - Hex = 1：1)

【 0 1 4 5 】

中間体 2.3

【 化 5 1 】



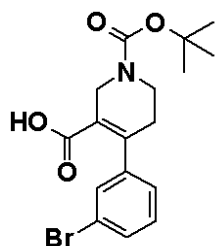
20

中間体 2.3 を、中間体 1.2 の製造に準じた中間体 2.4 (3.0 g、7.9 mmol) および シクロプロピルアミン (5.1 mL、10.2 mmol) の縮合により合成する。白色無定形物質；ES - MS：M + H = 423；HPLC：t<sub>Ret</sub> = 3.95 分。

【 0 1 4 6 】

中間体 2.4

【 化 5 2 】



30

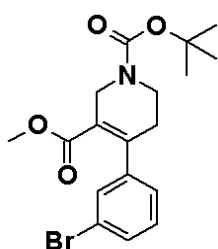
中間体 2.4 を、中間体 1.3 の製造に準じた中間体 2.5 (3.0 g、7.6 mmol) の加水分解により合成する。白色無定形物質；ES - MS：M - <sup>t</sup>Bu = 326；HPLC：t<sub>Ret</sub> = 4.18 分。

40

【 0 1 4 7 】

中間体 2.5：

【 化 5 3 】



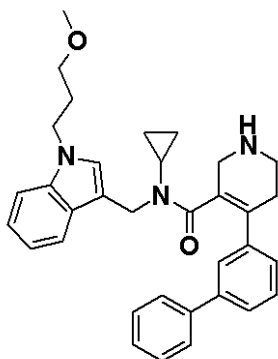
50

中間体 2.5 を、中間体 1.4 の製造に準じた 4 - トリフルオロメタンスルホニルオキシ - 5,6 - ジヒドロ - 2H - ピリジン - 1,3 - ジカルボン酸 1 - tert - ブチルエステル 3 - メチルエステル(中間体 1.4 参照)(34.4 g、88.2 mmol)および 3 - プロモフェニル硼酸(21.3 g、105.9 mmol)の縮合により合成する。白色無定形物質；ES - MS : M<sup>+</sup>Bu = 340 ; HPLC : t<sub>Ret</sub> = 4.89 分。

【0148】

実施例 3 :

【化 5 4】



10

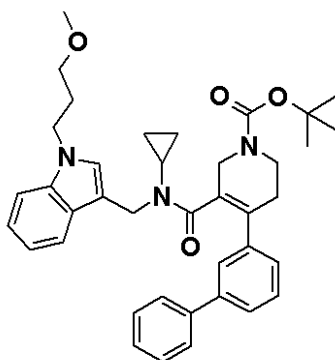
実施例 3 を、実施例 1 中間体 3.1 の製造に準じた(340 mg、0.55 mmol)の化合物の脱保護により合成する。白色固体；ES - MS : M + H = 520 ; HPLC : t<sub>Ret</sub> = 3.68 分。

20

【0149】

中間体 3.1

【化 5 5】



30

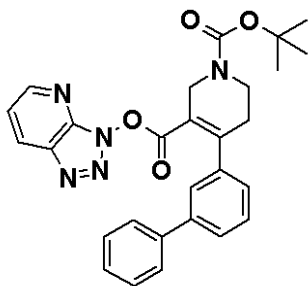
中間体 3.2 (300 mg、0.6 mmol) および 中間体 3.3 (310 mg、1.2 mmol) の DMF (3 mL) 中の混合物を、N<sub>2</sub> 下 60 °C で 1 時間撹拌する。H<sub>2</sub>O 添加後、反応混合物を EtOAc で抽出する。合わせた有機相を H<sub>2</sub>O、塩水で洗浄し、乾燥させる(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)。減圧下の濃縮およびシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより、中間体 3.1 を白色無定形物質として得る；ES - MS : M + H = 620 ; HPLC : t<sub>Ret</sub> = 5.62 分。

40

【0150】

中間体 3.2

## 【化 5 6】

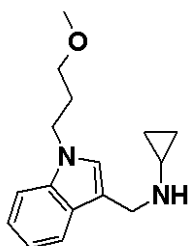


中間体 1.3 (3.0 g、7.8 mmol)、EDC (1.5 g、10.2 mmol) および HOAc (1.4 g、10.2 mmol) の DMF (20 mL) 中の混合物を、 $N_2$  下 RT で 30 分 10 分 攪拌する。 $H_2O$  (20 mL) 添加後、反応混合物を  $Et_2O$  で抽出する (20 mL、2 回)。合わせた有機相を  $H_2O$ 、塩水で洗浄し、乾燥させる ( $Na_2SO_4$ )。減圧下の濃縮およびシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより、中間体 3.2 を白色固体として得る；ES-MS：M + H = 498；HPLC： $t_{Ret} = 5.10$  分。

## 【0151】

中間体 3.3

## 【化 5 7】

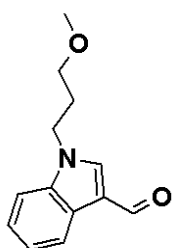


中間体 3.4 (780 mg、3.6 mmol)、シクロプロピルアミン (410 mg、7.2 mmol)、AcOH (0.5 mL) および  $NaBH(OAc)_3$  (1.1 g、5.4 mmol) の DCM (3 mL) 中の混合物および MeOH (1 mL) を  $N_2$  下 0 で 20 分 攪拌する。RT で 1 時間攪拌後、反応混合物を飽和水性  $NaHCO_3$  でクエンチし、DCM で抽出する。合わせた有機相を  $H_2O$ 、塩水で洗浄し、乾燥させる ( $Na_2SO_4$ )。減圧下の濃縮およびシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより、中間体 3.3 を黄色油状物として得る；ES-MS：M + H = 202；HPLC： $t_{Ret} = 2.67$  分。 30

## 【0152】

中間体 3.4

## 【化 5 8】



インドール-3-カルボキシアルデヒド (1.0 g、6.9 mmol)、トルエン-4-スルホン酸 3-メトキシ-プロピルエステル (2.1 g、9.0 mmol) および KI (1.1 g、7.0 mmol) の DMF (15 mL) 中の混合物に、NaH (320 mg、7.5 mmol) を  $N_2$  下 0 で 40 分 添加する。50 で 4 時間攪拌後、 $H_2O$  を反応混合物に添加し、それを次いで  $EtOAc$  で抽出する。合わせた有機相を  $H_2O$ 、塩水で洗浄し、乾燥させる ( $Na_2SO_4$ )。減圧下の濃縮およびシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより、中間体 3.4 を無色油状 50

物として得る；E S - M S :  $M + H = 218$ 、H P L C :  $t_{R\text{et}} = 3.18$  分。

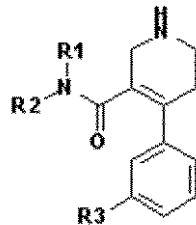
【0153】

表1に挙げる下記実施例は、実施例1 - 3の製造に準じて合成する。市販されていない限り、実施例4 - 112の化合物の製造のための中間体の合成を下記表1に記載する(星印(\*)は結合の末端およびその分子の残りの部分に結合している末端を示す)。

【0154】

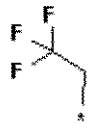
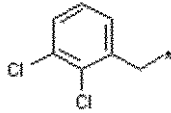


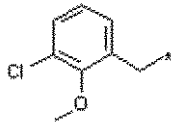


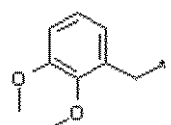


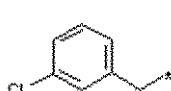

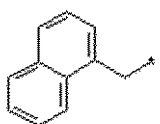


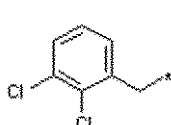


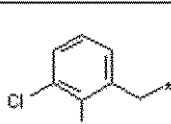


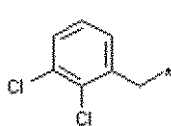
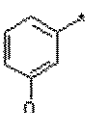

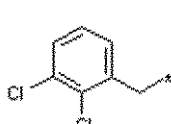
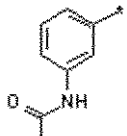
表1

【表2】



実施例番号	R1	R2	R3	分析データ
4				MS: $[M+1]^+ = 469$ HPLC $t_{R\text{et}} = 3.50$ 分
5				MS: $[M+1]^+ = 477$ HPLC $t_{R\text{et}} = 3.87$ 分
6				MS: $[M+1]^+ = 473$ HPLC $t_{R\text{et}} = 3.30$ 分
7				MS: $[M+1]^+ = 487$ HPLC $t_{R\text{et}} = 3.67$ 分
8				MS: $[M+1]^+ = 451$ HPLC $t_{R\text{et}} = 3.45$ 分
9				MS: $[M+1]^+ = 465$ HPLC $t_{R\text{et}} = 3.63$ 分

【表 3】

10				MS: $[M+1]^+ = 519$ HPLC $t_{\text{ret}} = 3.75$ 分
11				MS: $[M+1]^+ = 473$ HPLC $t_{\text{ret}} = 3.59$ 分
12				MS: $[M+1]^+ = 469$ HPLC $t_{\text{ret}} = 3.34$ 分
13				MS: $[M+1]^+ = 443$ HPLC $t_{\text{ret}} = 3.55$ 分
14	H			MS: $[M+1]^+ = 419$ HPLC $t_{\text{ret}} = 3.82$ 分
15				MS: $[M]^+ = 478$ HPLC $t_{\text{ret}} = 2.48$ 分
16				MS: $[M]^+ = 478$ HPLC $t_{\text{ret}} = 2.45$ 分
17				MS: $[M]^+ = 507$ HPLC $t_{\text{ret}} = 3.70$ 分
18				MS: $[M]^+ = 534$ HPLC $t_{\text{ret}} = 3.20$ 分

【 0 1 5 5 】


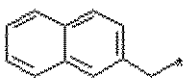


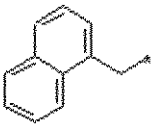


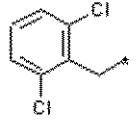


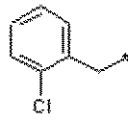


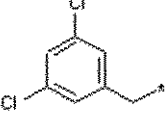


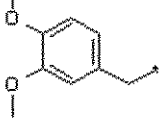


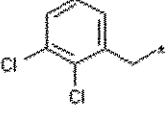
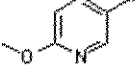

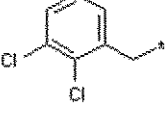

10

20

30

40

【表 4】


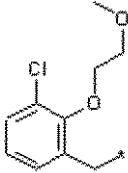


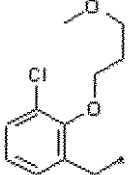


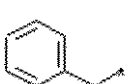


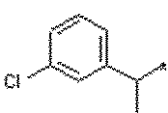

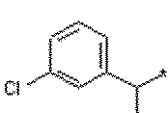


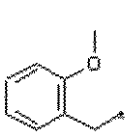


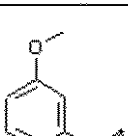


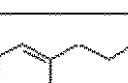

19				MS: $[M+1]^+ = 469$ HPLC $t_{\text{ret}} = 3.65$ 分
20				MS: $[M+1]^+ = 469$ HPLC $t_{\text{ret}} = 3.67$ 分
21				MS: $[M+1]^+ = 477$ HPLC $t_{\text{ret}} = 3.55$ 分
22				MS: $[M+1]^+ = 443$ HPLC $t_{\text{ret}} = 3.54$ 分
23				MS: $[M+1]^+ = 477$ HPLC $t_{\text{ret}} = 3.80$ 分
24				MS: $[M+1]^+ = 469$ HPLC $t_{\text{ret}} = 3.09$ 分
25				MS: $[M]^+ = 508$ HPLC $t_{\text{ret}} = 3.38$ 分
26				MS: $[M]^+ = 508$ HPLC $t_{\text{ret}} = 3.45$ 分

10

20

30

【表 5】

27				MS: $[M+1]^+ = 517$ HPLC $t_{ret} = 3.55$ 分
28				MS: $[M+1]^+ = 531$ HPLC $t_{ret} = 3.68$ 分
29				MS: $[M+1]^+ = 409$ HPLC $t_{ret} = 3.32$ 分
30				MS: $[M]^+ = 445$ HPLC $t_{ret} = 3.60$ 分
31	H			MS: $[M]^+ = 417$ HPLC $t_{ret} = 3.37$ 分
32				MS: $[M+1]^+ = 439$ HPLC $t_{ret} = 3.40$ 分
33				MS: $[M+1]^+ = 439$ HPLC $t_{ret} = 3.35$ 分
34				MS: $[M+1]^+ = 423$ HPLC $t_{ret} = 3.54$ 分


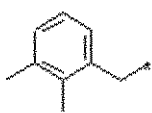


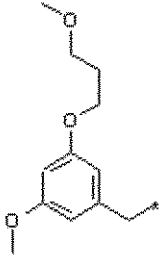


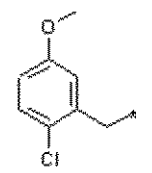


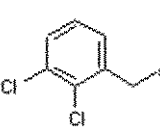


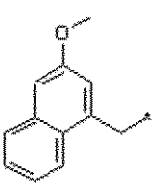
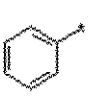

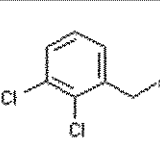
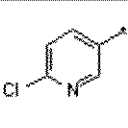

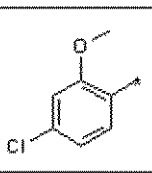

【 0 1 5 6 】

10

20

30

【表 6】


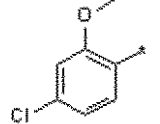


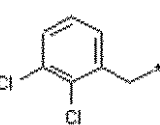


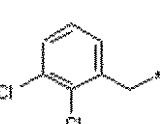


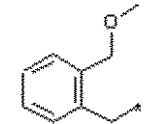


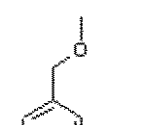


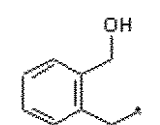


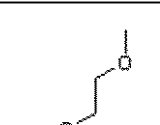

35				MS: $[M+1]^+ = 437$ HPLC $t_{\text{ret}} = 3.62$ 分
36				MS: $[M+1]^+ = 527$ HPLC $t_{\text{ret}} = 3.45$ 分
37				MS: $[M]^+ = 473$ HPLC $t_{\text{ret}} = 3.57$ 分
38				MS: $[M]^+ = 483$ HPLC $t_{\text{ret}} = 3.60$ 分
39				MS: $[M+1]^+ = 477$ HPLC $t_{\text{ret}} = 3.61$ 分
40				MS: $[M]^+ = 512$ HPLC $t_{\text{ret}} = 3.48$ 分
41				MS: $[M+1]^+ = 433$ HPLC $t_{\text{ret}} = 3.57$ 分

10

20

30

【表 7】

42				MS: $[M+1]^+ = 447$ HPLC $t_{ret} = 3.75$ 分
43				MS: $[M]^+ = 501$ HPLC $t_{ret} = 3.70$ 分
44				MS: $[M]^+ = 479$ HPLC $t_{ret} = 3.84$ 分
45				MS: $[M+1]^+ = 453$ HPLC $t_{ret} = 3.30$ 分
46				MS: $[M+1]^+ = 453$ HPLC $t_{ret} = 3.27$ 分
47				MS: $[M+1]^+ = 439$ HPLC $t_{ret} = 2.72$ 分
48				MS: $[M+1]^+ = 513$ HPLC $t_{ret} = 3.30$ 分


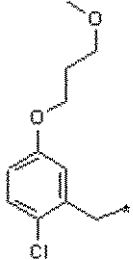


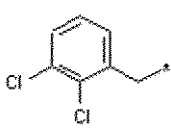
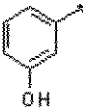

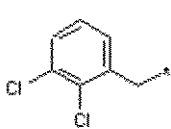
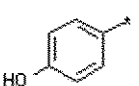

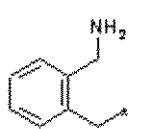


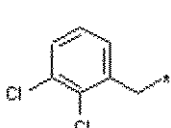
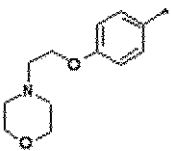

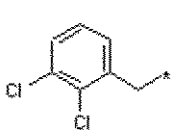
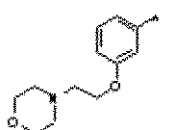

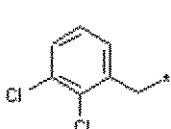
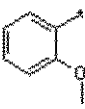
10

20

30

【 0 1 5 7 】

【表 8】


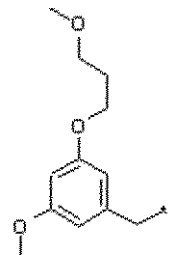


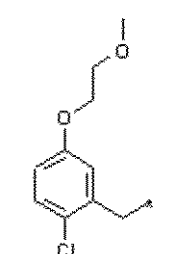


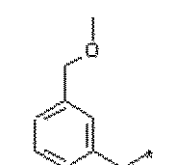


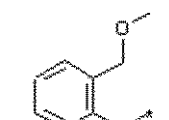


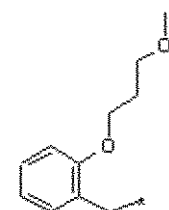


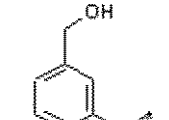

49				MS: $[M]^+ = 531$ HPLC $t_{\text{ret}} = 3.70$ 分
50				MS: $[M]^+ = 493$ HPLC $t_{\text{ret}} = 3.32$ 分
51				MS: $[M]^+ = 493$ HPLC $t_{\text{ret}} = 3.27$ 分
52				MS: $[M+1]^+ = 438$ HPLC $t_{\text{ret}} = 2.63$ 分
53				MS: $[M]^+ = 606$ HPLC $t_{\text{ret}} = 2.84$ 分
54				MS: $[M]^+ = 606$ HPLC $t_{\text{ret}} = 2.88$ 分
55				MS: $[M]^+ = 507$ HPLC $t_{\text{ret}} = 3.79$ 分

10

20

30

【表 9】

56				MS: $[M+1]^+ = 515$ HPLC $t_{\text{R}} = 3.48$ 分
57				MS: $[M+1]^+ = 517$ HPLC $t_{\text{R}} = 3.55$ 分
58				MS: $[M+1]^+ = 441$ HPLC $t_{\text{R}} = 3.29$ 分
59				MS: $[M+1]^+ = 441$ HPLC $t_{\text{R}} = 3.34$ 分
60				MS: $[M+1]^+ = 485$ HPLC $t_{\text{R}} = 3.47$ 分
61				MS: $[M+1]^+ = 427$ HPLC $t_{\text{R}} = 2.96$ 分


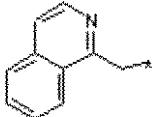


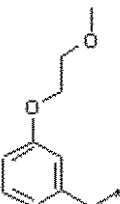


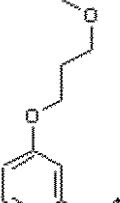


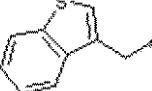


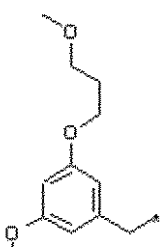
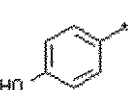

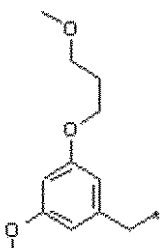

【 0 1 5 8 】

10

20

30

【表 10】


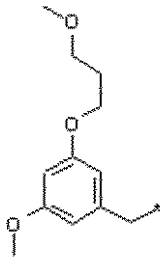
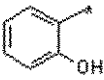

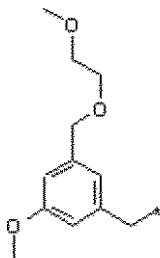


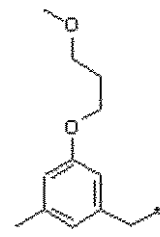


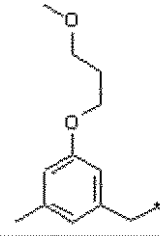


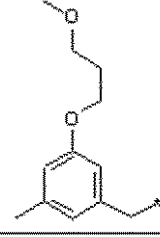

62				MS: $[M+1]^+ = 443$ HPLC $t_{ret} = 2.68$ 分
63				MS: $[M+1]^+ = 483$ HPLC $t_{ret} = 3.25$ 分
64				MS: $[M+1]^+ = 497$ HPLC $t_{ret} = 3.38$ 分
65				MS: $[M+1]^+ = 465$ HPLC $t_{ret} = 3.65$ 分
66				MS: $[M+1]^+ = 543$ HPLC $t_{ret} = 3.10$ 分
67				MS: $[M+1]^+ = 543$ HPLC $t_{ret} = 3.17$ 分

10

20

30

【表 1 1】

68				MS: $[M+1]^+ = 543$ HPLC $t_{ret} = 3.29$ 分
68				MS: $[M+1]^+ = 527$ HPLC $t_{ret} = 3.32$ 分
70				MS: $[M+H]^+ = 511$ HPLC $t_{ret} = 3.55$ 分
71				MS: $[M+1]^+ = 512$ HPLC $t_{ret} = 2.62$ 分
72				MS: $[M+1]^+ = 512$ HPLC $t_{ret} = 2.62$ 分


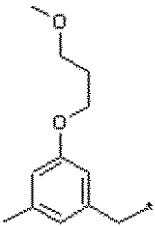
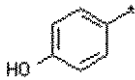

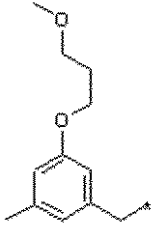
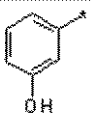

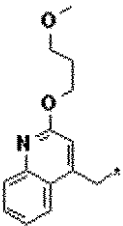


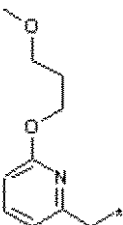


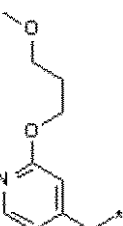

10

20

30

【 0 1 5 9 】

【表 1 2】


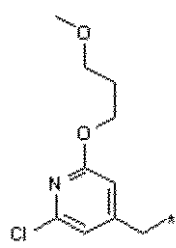


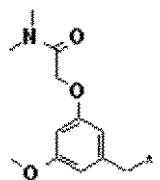


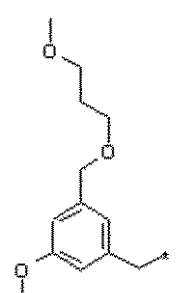


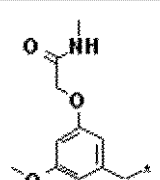


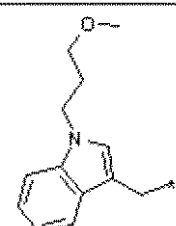

73				MS: $[M+1]^+ = 527$ HPLC $t_{\text{ret}} = 3.25$ 分
74				MS: $[M+1]^+ = 527$ HPLC $t_{\text{ret}} = 3.32$ 分
75				MS: $[M+H]^+ = 548$ HPLC $t_{\text{ret}} = 3.52$ 分
76				MS: $[M]^+ = 498$ HPLC $t_{\text{ret}} = 3.43$ 分
77				MS: $[M]^+ = 498$ HPLC $t_{\text{ret}} = 3.00$ 分

10

20

30

【表 1 3】

78				MS: $[M]^+ = 532$ HPLC $t_{ret} = 3.62$ 分
79				MS: $[M+1]^+ = 540$ HPLC $t_{ret} = 3.05$ 分
80				MS: $[M+1]^+ = 541$ HPLC $t_{ret} = 3.51$ 分
81				MS: $[M+1]^+ = 526$ HPLC $t_{ret} = 3.23$ 分
82				MS: $[M+1]^+ = 522$ HPLC $t_{ret} = 3.85$ 分





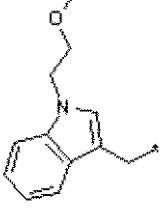


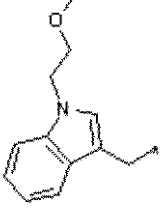


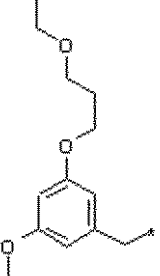


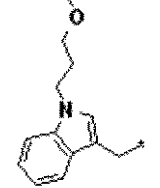
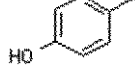
10

20

30

【 0 1 6 0 】

【表 1 4】


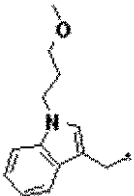
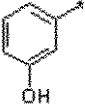

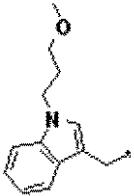


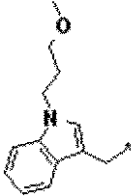


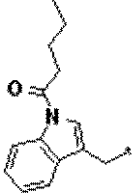


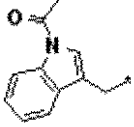


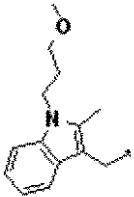

83				MS: $[M+1]^+ = 534$ HPLC $t_{\text{ret}} = 3.80$ 分
84				MS: $[M]^+ = 506$ HPLC $t_{\text{ret}} = 3.65$ 分
85				MS: $[M]^+ = 520$ HPLC $t_{\text{ret}} = 3.78$ 分
86				MS: $[M+1]^+ = 541$ HPLC $t_{\text{ret}} = 3.73$ 分
87				MS: $[M+H]^+ = 536$ HPLC $t_{\text{ret}} = 3.27$ 分

10

20

30

【表 1 5】

88				MS: $[M+H]^+ = 536$ HPLC $t_{ret} = 3.27$ 分
89				MS: $[M+H]^+ = 521$ HPLC $t_{ret} = 2.62$ 分
90				MS: $[M+H]^+ = 521$ HPLC $t_{ret} = 2.65$ 分
91				MS: $[M+H]^+ = 532$ HPLC $t_{ret} = 4.02$ 分
92				MS: $[M+H]^+ = 490$ HPLC $t_{ret} = 3.48$ 分
93				MS: $[M+H]^+ = 534$ HPLC $t_{ret} = 3.77$ 分





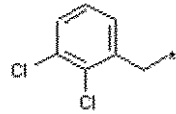


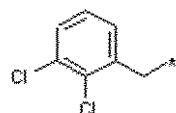


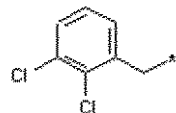
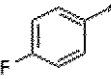

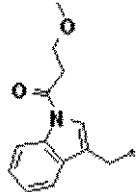


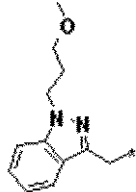


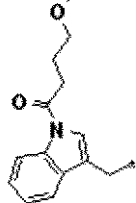

10

20

30

【 0 1 6 1 】

【表 1 6】

94				MS: $[M+1]^+ = 534$ HPLC $t_{\text{ret}} = 3.88$ 分
95				MS: $[M+1]^+ = 495$ HPLC $t_{\text{ret}} = 3.86$ 分
96				MS: $[M+1]^+ = 495$ HPLC $t_{\text{ret}} = 3.88$ 分
97				MS: $[M+1]^+ = 495$ HPLC $t_{\text{ret}} = 3.92$ 分
98				MS: $[M+H]^+ = 534$ HPLC $t_{\text{ret}} = 3.52$ 分
99				MS: $[M]^+ = 521$ HPLC $t_{\text{ret}} = 3.43$ 分
100				MS: $[M+H]^+ = 548$ HPLC $t_{\text{ret}} = 3.43$ 分


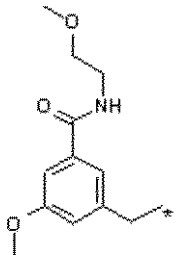


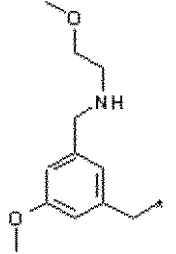


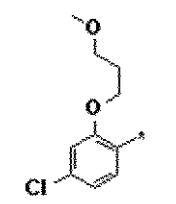


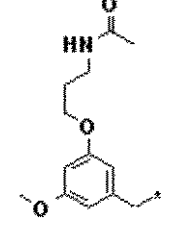


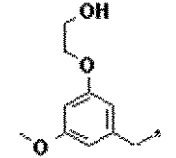

10

20

30

40

【表 17】

101				MS: $[M]^+ = 540$ HPLC $t_{ret} = 3.09$ 分
102				MS: $[M]^+ = 526$ HPLC $t_{ret} = 2.80$ 分
103				MS: $[M+1]^+ = 505$ HPLC $t_{ret} = 3.85$ 分
104				MS: $[M+1]^+ = 554$ HPLC $t_{ret} = 2.98$ 分
105				MS: $[M]^+ = 499$ HPLC $t_{ret} = 2.95$ 分


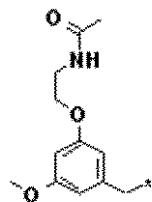


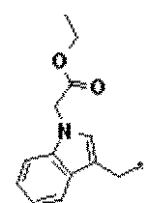


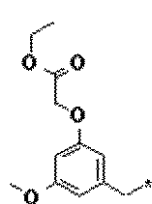


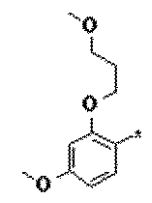


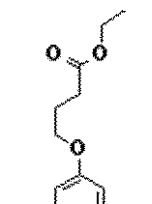

10

20


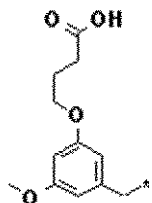


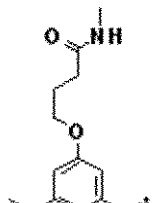

30

【0162】

【表 1 8】

106				MS: $[M]^+ = 540$ HPLC $t_{ret} = 2.93$ 分
107				MS: $[M+1]^+ = 534$ HPLC $t_{ret} = 3.54$ 分
108				MS: $[M+1]^+ = 541$ HPLC $t_{ret} = 3.37$ 分
109				MS: $[M+1]^+ = 501$ HPLC $t_{ret} = 3.50$ 分
110				MS: $[M+1]^+ = 569$ HPLC $t_{ret} = 3.59$ 分

【表 1 9】

111				MS: $[M+1]^+ = 541$ HPLC $t_{ret} = 3.12$ 分
112				MS: $[M+1]^+ = 554$ HPLC $t_{ret} = 3.02$ 分

10

20

30

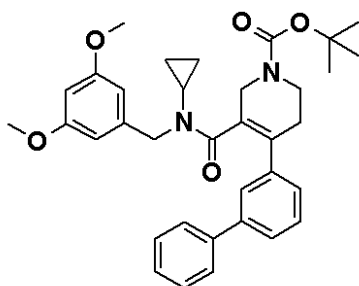
40

50

【 0 1 6 3 】

中間体 4 . 1

【 化 5 9 】



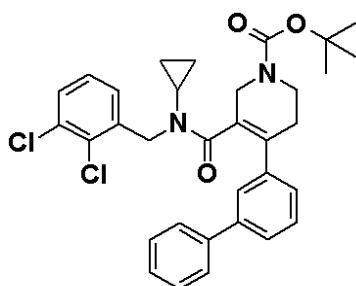
10

中間体 4 . 1 を、中間体 1 . 1 の製造に準じた中間体 1 . 2 ( 2 7 8 mg、0 . 6 6 mmol ) の縮合により合成する。白色無定形物質； $R_f = 0.21$  (AcOEt / ヘキサン = 1 / 2)。

【 0 1 6 4 】

中間体 5 . 1

【 化 6 0 】



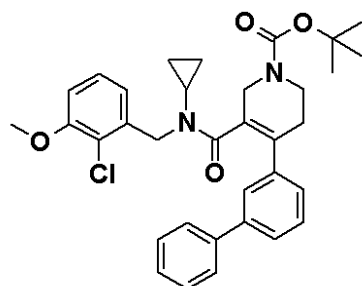
20

中間体 5 . 1 を、中間体 1 . 1 の製造に準じた中間体 1 . 2 ( 2 9 2 mg、0 . 7 mmol ) の縮合により合成する。白色無定形物質；ES - MS：M + H = 577；HPLC： $t_{Ret} = 5.60$  分。

【 0 1 6 5 】

中間体 6 . 1

【 化 6 1 】



30

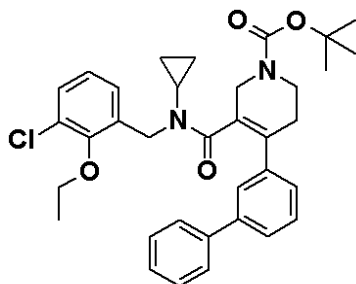
中間体 6 . 1 を、中間体 1 . 1 の製造に準じた中間体 1 . 2 ( 2 4 1 mg、0 . 5 8 mmol ) の縮合により合成する。白色無定形物質； $R_f = 0.53$  (EtOAc / ヘキサン = 1 / 1)。

40

【 0 1 6 6 】

中間体 7 . 1

## 【化 6 2】

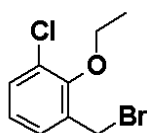


中間体 7.1 を、中間体 1.1 の製造に準じた中間体 1.2 (320 mg、0.77 mmol) およ  
び中間体 7.2 (230 mg、0.92 mmol) の縮合により合成する。白色無定形物質；E S -  
M S : M + H = 587 ; H P L C :  $t_{R\ e\ t}$  = 5.65 分。

## 【0167】

中間体 7.2

## 【化 6 3】



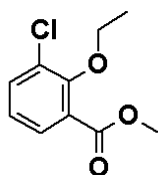
20

中間体 7.2 を、中間体 1.5 中間体 7.3 の製造に準じた還元により製造した対応す  
るアルコールの臭素化により合成する。無色油状物；R f = 0.44 (E t<sub>2</sub> O : H e x =  
1 : 4) ; <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) 1.49(t, 3H), 3.92(s, 3H), 4.19(q, 2H), 4.56(s, 2H), 7.0  
3(t, 1H), 7.29-7.34(m, 2H)。

## 【0168】

中間体 7.3

## 【化 6 4】



30

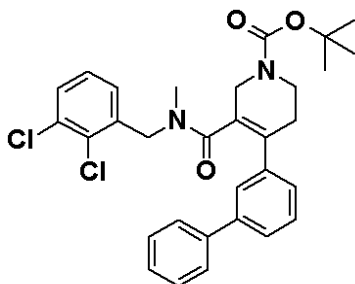
化合物 3 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - 安息香酸メチルエステル(475 mg、2.55 mmol  
) (Organic and Biomolecular Chemistry, 2004, 2, 7, 963-964 および U S 4, 895, 8  
60 参照)、E t I (0.22 mL、2.81 mmol) および K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (422 mg、3.05 mmol)  
の D M F (5 mL) 中の混合物を、N<sub>2</sub> 下 R T で 30 分撹拌する。H<sub>2</sub>O 添加後(20 mL)、反  
応混合物を E t<sub>2</sub>O で抽出する(20 mL、2 回)。合わせた有機相を H<sub>2</sub>O、塩水で洗浄し  
、乾燥させる(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)。減圧下の濃縮およびシリカゲルフラッシュクロマトグラフ  
ィーにより、中間体 7.3 を無色油状物として得る；R f = 0.57 (E t O A c : H e x  
= 1 : 2) ; <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) 1.45(t, 3H), 3.92(s, 3H), 4.09-4.15(q, 2H), 7.09(t, 1  
H), 7.53-7.55(dd, 1H), 7.68-7.70(dd, 1H)。

40

## 【0169】

中間体 8.1

## 【化 6 5】

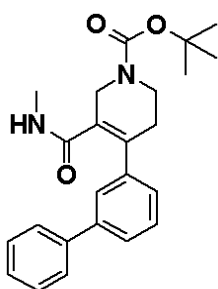


中間体 8.1 を、中間体 1.1 の製造に準じた中間体 8.2 (236 mg、0.6 mmol) の縮合により合成する。白色無定形物質；ES - MS：M + H = 551；HPLC：t<sub>Ret</sub> = 5.43 分。

## 【0170】

中間体 8.2

## 【化 6 6】

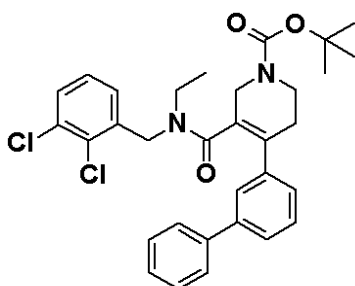


中間体 8.2 を、中間体 1.2 の製造に準じた中間体 1.3 (950 mg、2.5 mmol) およびメチルアミンの 2 M THF 溶液 (1.38 mL、2.75 mmol) の縮合により合成する。白色無定形物質；ES - MS：M + H = 392；HPLC：t<sub>Ret</sub> = 4.15 分。

## 【0171】

中間体 9.1

## 【化 6 7】



中間体 9.1 を、中間体 1.1 の製造に準じた中間体 9.2 (203 mg、0.5 mmol) の縮合により合成する。白色無定形物質；ES - MS：M + H = 565；HPLC：t<sub>Ret</sub> = 5.62 分。

## 【0172】

中間体 9.2

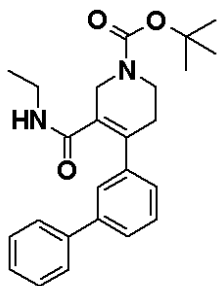
10

20

30

40

## 【化 6 8】

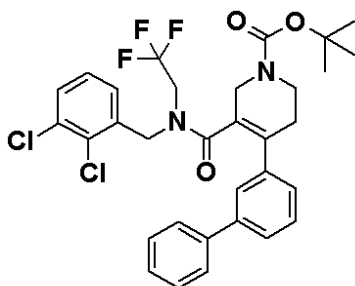


中間体 9.2 を、中間体 1.2 の製造に準じた中間体 1.3 (4.0 g、10.5 mmol) およ  
びエチルアミンの 2 M THF 溶液 (6.3 mL、12.6 mmol) の縮合により合成する。白色  
無定形物質；ES - MS：M + H = 407；HPLC：t<sub>Ret</sub> = 4.15 分。

## 【0173】

中間体 10.1

## 【化 6 9】

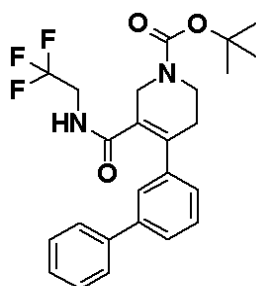


中間体 10.1 を、中間体 1.1 の製造に準じた中間体 10.2 (156 mg、0.34 mmol)  
の縮合により合成する。白色無定形物質；ES - MS：M + H = 619；HPLC：t<sub>Ret</sub>  
= 5.70 分。

## 【0174】

中間体 10.2

## 【化 7 0】



中間体 10.2 を、中間体 1.2 の製造に準じた中間体 1.3 (152 mg、0.4 mmol) およ  
び 2,2,2 - トリフルオロエチルアミンヒドロクロライド (65 mg、0.48 mmol) の縮合  
により合成する。白色無定形物質；ES - MS：M + H = 461；HPLC：t<sub>Ret</sub> =  
4.42 分。

## 【0175】

中間体 11.1

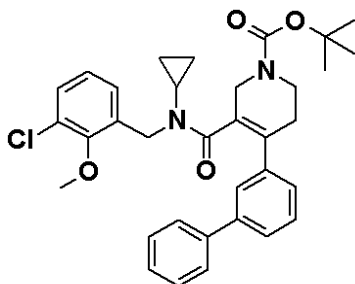
10

20

30

40

## 【化 7 1】

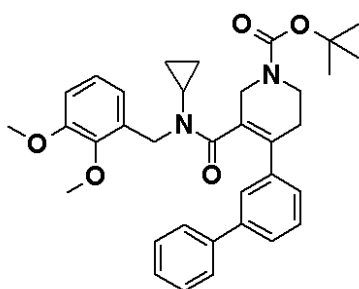


中間体 1 1 . 1 を、中間体 1 . 1 の製造に準じた中間体 1 . 2 ( 2 8 1 mg、0 . 6 7 mmol ) の縮合により合成する。白色無定形物質；E S - M S : M + H = 5 7 3 ; H P L C :  $t_{R\ e}$  = 5 . 4 5 分。

## 【 0 1 7 6 】

中間体 1 2 . 1

## 【化 7 2】

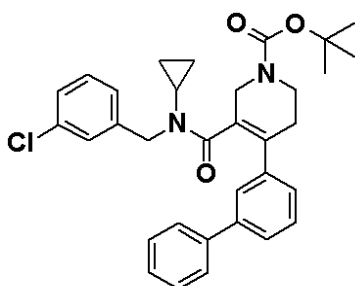


中間体 1 2 . 1 を、中間体 1 . 1 の製造に準じた中間体 1 . 2 ( 1 . 3 2 g、3 . 2 8 mmol ) の縮合により合成する。白色無定形物質；E S - M S : M + H = 5 6 9 ; H P L C :  $t_{R\ e}$  = 5 . 2 5 分。

## 【 0 1 7 7 】

中間体 1 3 . 1

## 【化 7 3】



中間体 1 3 . 1 を、中間体 1 . 1 の製造に準じた中間体 1 . 2 ( 1 9 0 mg、0 . 4 5 mmol ) の縮合により合成する。白色無定形物質；E S - M S : M + H = 5 4 3 ; H P L C :  $t_{R\ e}$  = 5 . 4 3 分。

## 【 0 1 7 8 】

中間体 1 4 . 1

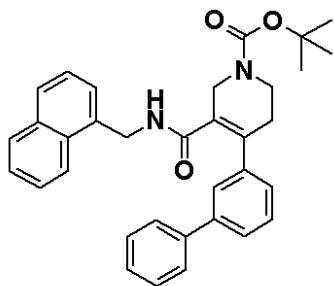
10

20

30

40

## 【化 7 4】

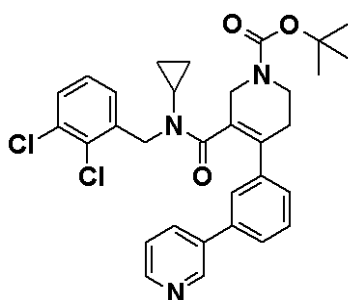


中間体 1 4 . 1 を、中間体 1 . 2 の製造に準じた中間体 1 . 3 ( 1 0 0 mg、0 . 2 6 mmol ) の縮合により合成する。白色無定形物質；E S - M S : M + H = 5 1 9 ; H P L C :  $t_{R\ e\ t}$  = 4 . 6 4 分。

## 【 0 1 7 9 】

中間体 1 5 . 1

## 【化 7 5】

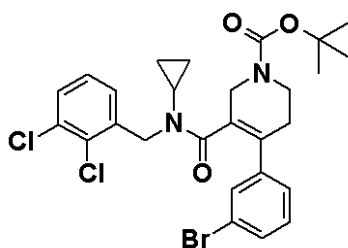


中間体 1 5 . 1 を、中間体 2 . 1 の製造に準じた中間体 1 5 . 2 ( 1 7 4 . 9 mg、0 . 3 0 mmol ) および 3 - ピリジルボロン酸 ( 5 5 . 6 mg、0 . 4 5 mmol ) のカップリングにより合成する。白色無定形物質；E S - M S : M + = 5 7 8 ; H P L C :  $t_{R\ e\ t}$  = 3 . 7 3 分。

## 【 0 1 8 0 】

中間体 1 5 . 2

## 【化 7 6】

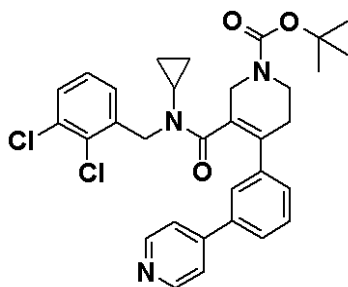


中間体 1 5 . 2 を、中間体 1 . 1 の製造に準じた中間体 2 . 3 ( 1 . 0 1 mg、2 . 4 0 mmol ) の縮合により合成する。白色無定形物質；E S - M S : M + H = 5 8 1 ; H P L C :  $t_{R\ e\ t}$  = 5 . 6 4 分。

## 【 0 1 8 1 】

中間体 1 6 . 1

## 【化 7 7】



10

20

30

40

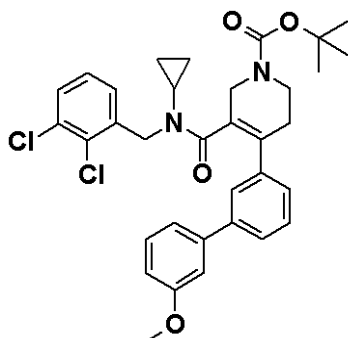
50

中間体 16.1 を、中間体 2.1 の製造に準じた中間体 15.2 (175.9 mg、0.3 mmol) および 4 - ピリジルボロン酸 (55.9 mg、0.45 mmol) のカップリングにより合成する。白色無定形物質；ES - MS：M + = 587；HPLC：t<sub>Ret</sub> = 3.68 分。

【0182】

中間体 17.1

【化78】



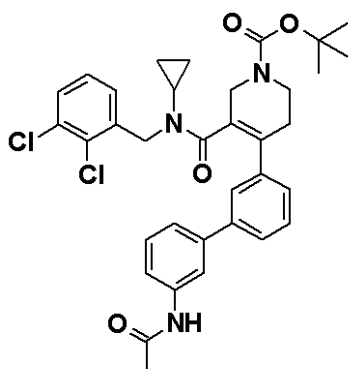
10

中間体 17.1 を、中間体 2.1 の製造に準じた中間体 15.2 (125 mg、0.22 mmol) および 3 - メトキシフェニルボロン酸 (49 mg、0.32 mmol) のカップリングにより合成する。白色無定形物質；R<sub>f</sub> = 0.35 (EtOAc：n - Hex = 1：2)。

【0183】

中間体 18.1

【化79】



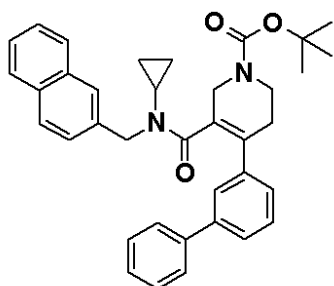
30

中間体 18.1 を、中間体 2.1 の製造に準じた中間体 15.2 (130 mg、0.22 mmol) および 3 - アセチルアミドフェニルボロン酸 (60 mg、0.33 mmol) のカップリングにより合成する。白色無定形物質；R<sub>f</sub> = 0.28 (EtOAc：n - Hex = 1：2)。

【0184】

中間体 19.1

【化80】



40

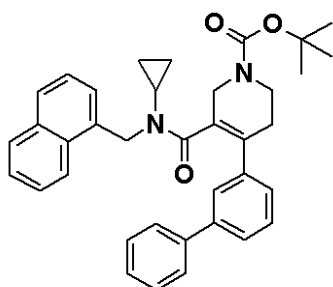
中間体 19.1 を、中間体 1.1 の製造に準じた中間体 1.2 (100 mg、0.24 mmol) の縮合により合成する。白色無定形物質；R<sub>f</sub> = 0.29 (EtOAc：n - Hex = 1：2)。

【0185】

50

## 中間体 20.1

【化 8 1】



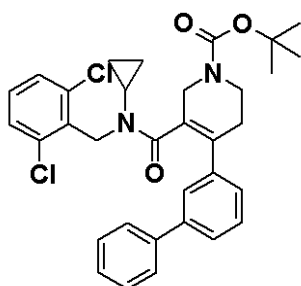
10

中間体 20.1 を、中間体 1.1 の製造に準じた中間体 1.2 (100 mg、0.24 mmol) の縮合により合成する。白色無定形物質；E S - M S :  $M + H = 559$  ; H P L C :  $t_{R\ e\ t} = 5.43$  分。

【0186】

## 中間体 21.1

【化 8 2】



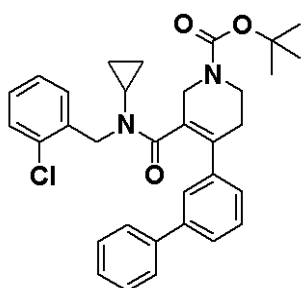
20

中間体 21.1 を、中間体 1.1 の製造に準じた中間体 1.2 (100 mg、0.24 mmol) の縮合により合成する。白色無定形物質；E S - M S :  $M + H = 577$  ; H P L C :  $t_{R\ e\ t} = 5.02$  分。

【0187】

## 中間体 22.1

【化 8 3】



30

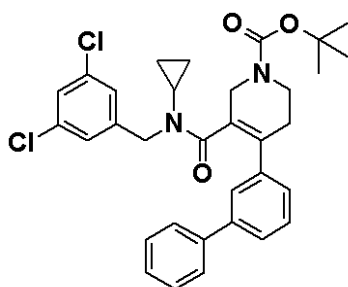
中間体 22.1 を、中間体 1.1 の製造に準じた中間体 1.2 (100 mg、0.24 mmol) の縮合により合成する。白色無定形物質；E S - M S :  $M + H = 543$  ; H P L C :  $t_{R\ e\ t} = 5.02$  分。

【0188】

## 中間体 23.1

40

## 【化 8 4】



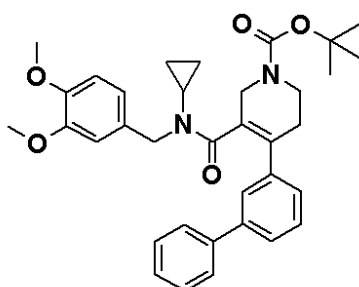
中間体 23.1 を、中間体 1.1 の製造に準じた中間体 1.2 (100 mg、0.24 mmol) の縮合により合成する。白色無定形物質； $R_f = 0.33$  (EtOAc : n - Hex = 1 : 2)。

10

## 【0189】

中間体 24.1

## 【化 8 5】



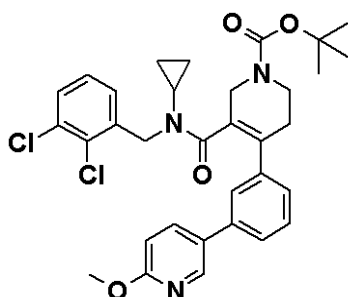
20

中間体 24.1 を、中間体 1.1 の製造に準じた中間体 1.2 (169 mg、0.40 mmol) の縮合により合成する。白色無定形物質；ES - MS :  $M + H = 569$  ; HPLC :  $t_{R_e} = 4.97$  分。

## 【0190】

中間体 25.1

## 【化 8 6】



30

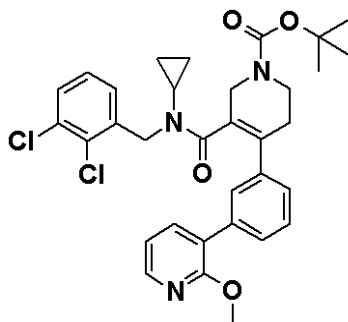
中間体 25.1 を、中間体 2.1 の製造に準じた中間体 15.2 (164.4 mg、0.28 mmol) および 2 - メトキシピリジン - 5 - ボロン酸 (65.0 mg、0.42 mmol) のカップリングにより合成する。白色無定形物質；ES - MS :  $M + H = 608$  ; HPLC :  $t_{R_e} = 5.43$  分。

40

## 【0191】

中間体 26.1

## 【化 8 7】



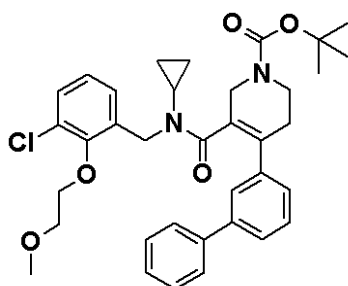
10

中間体 26.1 を、中間体 2.1 の製造に準じた中間体 15.2 (160.0 mg、0.28 mmol) および 2 - メトキシピリジン - 3 - ボロン酸 (63.3 mg、0.41 mmol) のカップリングにより合成する。白色無定形物質；ES - MS：M + = 608；HPLC：t<sub>Ret</sub> = 5.65 分。

## 【0192】

中間体 27.1

## 【化 8 8】



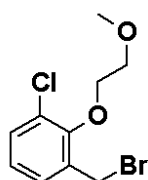
20

中間体 27.1 を、中間体 1.1 の製造に準じた中間体 1.2 (293 mg、0.7 mmol) および中間体 27.2 (234 mg、0.84 mmol) の縮合により合成する。白色無定形物質；ES - MS：M + H = 617；HPLC：t<sub>Ret</sub> = 5.59 分。

## 【0193】

中間体 27.2

## 【化 8 9】



30

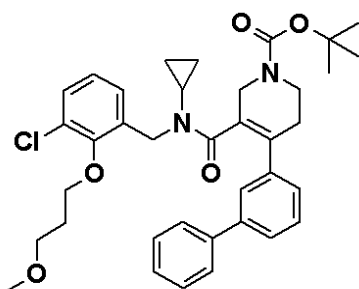
中間体 27.2 を、対応するエステルの還元により製造した対応するアルコールの臭素化により合成する。このエステルは、中間体 1.5 の製造に準じた 3 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - 安息香酸メチルエステル (493 mg、2.64 mmol) (例えばOrganic and Biomolecular Chemistry, 2004, 2, 963-964 およびUS4,895,860 参照) のアルキル化により合成する。無色油状物；R<sub>f</sub> = 0.48 (EtOAc：n - Hex = 1：2)；HPLC：t<sub>Ret</sub> = 4.24 分。

40

## 【0194】

中間体 28.1

## 【化 9 0】

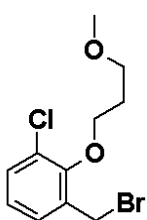


中間体 28.1 を、中間体 1.1 の製造に準じた中間体 1.2 (324 mg、0.77 mmol) および中間体 28.2 (272 mg、0.93 mmol) の縮合により合成する。白色無定形物質；ES - MS :  $M + H = 631$  ; HPLC :  $t_{Ret} = 5.75$  分。

## 【0195】

中間体 28.2

## 【化 9 1】

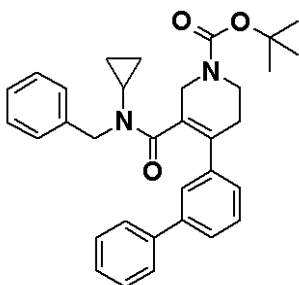


中間体 28.2 を、対応するエステルの還元により製造した対応するアルコールの臭素化により合成する。このエステルは、中間体 1.5 の製造に準じた 3 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - 安息香酸メチルエステル (625 mg、3.35 mmol) (Organic and Biomolecular Chemistry, 2004, 2, 7, 963-964 および US 4,895,860 参照) のアルキル化により合成する。無色油状物； $R_f = 0.43$  (EtOAc : n - Hex = 1 : 2) ; HPLC :  $t_{Ret} = 4.50$  分。

## 【0196】

中間体 29.1

## 【化 9 2】

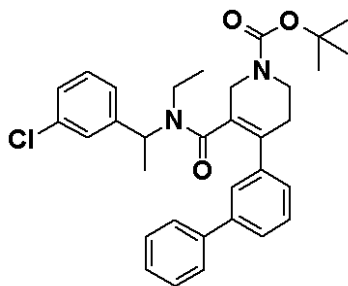


中間体 29.1 を、中間体 1.1 の製造に準じた中間体 1.2 (176 mg、0.42 mmol) の縮合により合成する。白色無定形物質；ES - MS :  $M + H = 509$  ; HPLC :  $t_{Ret} = 5.15$  分。

## 【0197】

中間体 30.1

## 【化 9 3】

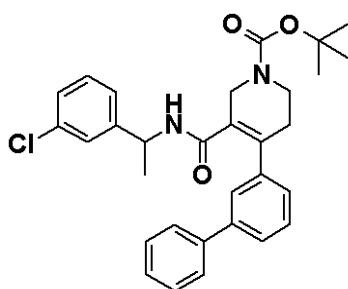


中間体 3 0 . 1 を、中間体 1 . 1 の製造に準じた中間体 3 1 . 1 ( 2 0 0 mg、0 . 3 9 mmol ) の縮合により合成する。白色無定形物質；E S - M S : M + = 5 4 5 ; H P L C : t<sub>R e t</sub> = 5 . 6 7 分。

## 【 0 1 9 8 】

中間体 3 1 . 1

## 【化 9 4】

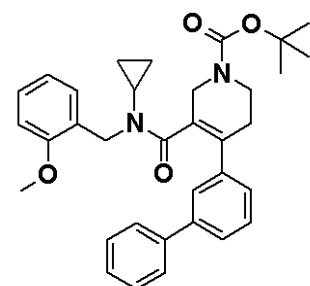


中間体 3 1 . 1 を、中間体 1 . 2 の製造に準じた中間体 1 . 3 ( 4 0 0 mg、1 . 0 5 mmol ) の縮合により合成する。白色無定形物質；E S - M S : M + = 5 1 7 ; H P L C : t<sub>R e t</sub> = 5 . 2 2 分。

## 【 0 1 9 9 】

中間体 3 2 . 1

## 【化 9 5】



中間体 3 2 . 1 を、中間体 1 . 1 の製造に準じた中間体 1 . 2 ( 1 0 0 mg、0 . 2 4 mmol ) の縮合により合成する。白色無定形物質；R f = 0 . 7 0 ( n - H e x : A c O E t = 2 : 1 )。

## 【 0 2 0 0 】

中間体 3 3 . 1

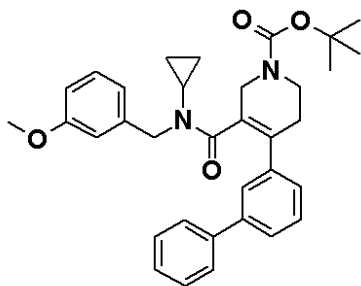
10

20

30

40

## 【化 9 6】

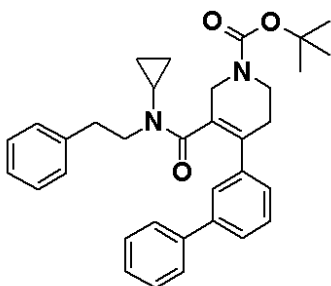


中間体 33.1 を、中間体 1.1 の製造に準じた中間体 1.2 (100 mg、0.24 mmol) の縮合により合成する。白色無定形物質；ES - MS：M + H = 539；HPLC： $t_{R\ e}$  = 4.74 分。

## 【0201】

中間体 34.1

## 【化 9 7】

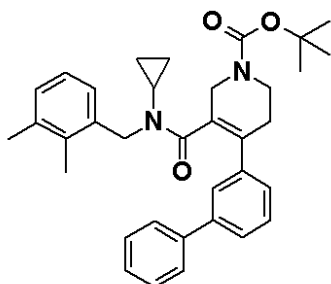


中間体 34.1 を、中間体 1.1 の製造に準じた中間体 1.2 (100 mg、0.24 mmol) の縮合により合成する。白色無定形物質；ES - MS：M + H = 523；HPLC： $t_{R\ e}$  = 5.64 分。

## 【0202】

中間体 35.1

## 【化 9 8】



中間体 35.1 を、中間体 1.1 の製造に準じた中間体 1.2 (100 mg、0.24 mmol) の縮合により合成する。白色無定形物質；ES - MS：M + H = 537；HPLC： $t_{R\ e}$  = 5.42 分。

## 【0203】

中間体 36.1

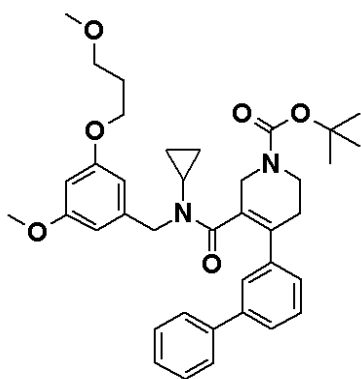
10

20

30

40

## 【化 9 9】



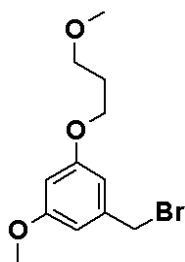
10

中間体 36.1 を、中間体 1.1 の製造に準じた中間体 1.2 (200 mg、0.48 mmol) および中間体 36.2 (208 mg、0.72 mmol) の縮合により合成する。白色無定形物質；ES - MS :  $M + H = 627$  ; HPLC :  $t_{Ret} = 5.39$  分。

## 【0204】

中間体 36.2

## 【化 100】



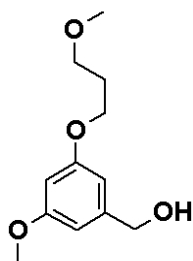
20

中間体 36.2 を、中間体 1.5 の製造に準じた中間体 36.3 (1.1 g、4.7 mmol) の臭素化により合成する。無色油状物；ES - MS :  $M + H = 291$  ; HPLC :  $t_{Ret} = 4.09$  分。

## 【0205】

中間体 36.3

## 【化 101】



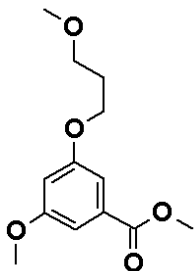
40

中間体 36.3 を、中間体 1.6 の製造に準じた中間体 36.4 (5 g、19.7 mmol) の還元により合成する。無色油状物；ES - MS :  $M + H = 227$  ; HPLC :  $t_{Ret} = 2.85$  分。

## 【0206】

中間体 36.4

## 【化 1 0 2】

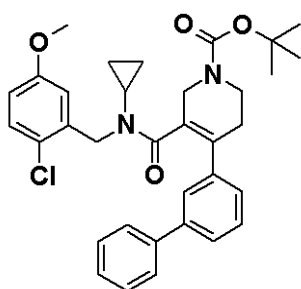


中間体 3 6 . 4 を、中間体 7 . 3 の製造に準じた 3 - メトキシ - 5 - ヒドロキシ安息香酸メチルエステル ( 1 . 0 9 g 、 6 . 4 4 mmol ) のアルキル化により合成する。無定形物質； E S - M S : M + H = 2 5 5 ; H P L C : t<sub>R e t</sub> = 3 . 8 0 分。

## 【 0 2 0 7】

中間体 3 7 . 1

## 【化 1 0 3】

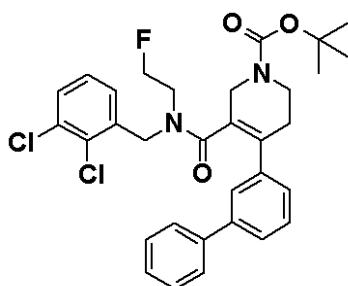


中間体 3 7 . 1 を、中間体 1 . 1 の製造に準じた中間体 1 . 2 ( 2 0 0 mg 、 0 . 4 8 mmol ) の縮合により合成する。白色無定形物質； E S - M S : M + = 5 7 3 ; H P L C : t<sub>R e t</sub> = 5 . 6 5 分。

## 【 0 2 0 8】

中間体 3 8 . 1

## 【化 1 0 4】



中間体 3 8 . 1 を、中間体 1 . 1 の製造に準じた中間体 3 8 . 2 ( 1 4 0 mg 、 0 . 3 3 mmol ) の縮合により合成する。白色無定形物質； E S - M S : M + H = 5 8 6 ; H P L C : t<sub>R e t</sub> = 5 . 5 9 分。

## 【 0 2 0 9】

中間体 3 8 . 2

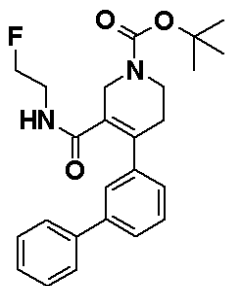
10

20

30

40

## 【化 1 0 5】

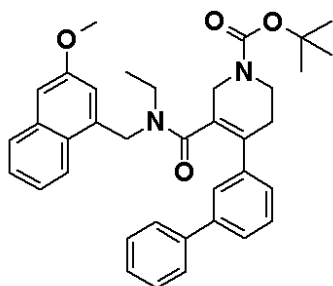


中間体 3 8 . 2 を、中間体 1 . 2 の製造に準じた中間体 1 . 3 ( 2 0 0 mg、0 . 5 3 mmol ) および 2 - フルオロエチルアミン ( 7 9 mg、0 . 7 4 mmol ) の縮合により合成する。白色無定形物質；E S - M S : M + H = 4 2 5 ; H P L C : t<sub>R e t</sub> = 4 . 3 2 分。

## 【 0 2 1 0】

中間体 3 9 . 1

## 【化 1 0 6】

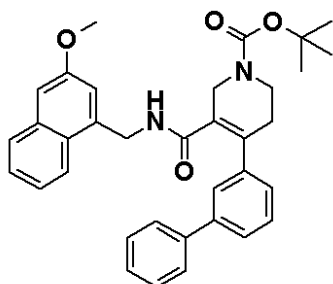


中間体 3 9 . 1 を、中間体 1 . 1 の製造に準じた中間体 3 9 . 2 ( 1 9 8 . 5 mg、0 . 3 6 mmol ) のアルキル化により合成する。白色無定形物質；E S - M S : M + H = 5 7 7 ; H P L C : t<sub>R e t</sub> = 5 . 6 0 分。

## 【 0 2 1 1】

中間体 3 9 . 2

## 【化 1 0 7】



中間体 3 9 . 2 を、中間体 1 . 2 の製造に準じた中間体 1 . 3 ( 2 8 9 . 0 mg、0 . 7 6 mmol ) の縮合により合成する。白色無定形物質；E S - M S : M + H = 5 4 9 ; H P L C : t<sub>R e t</sub> = 5 . 2 0 分。

## 【 0 2 1 2】

中間体 4 0 . 1

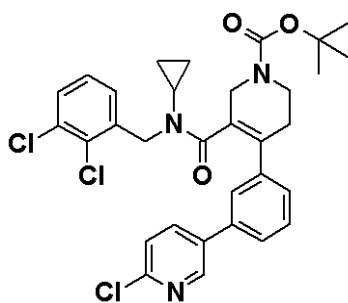
10

20

30

40

## 【化 1 0 8】

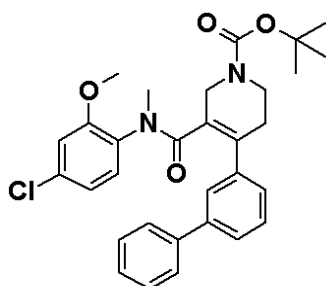


中間体 4 0 . 1 を、中間体 2 . 1 の製造に準じた中間体 1 5 . 2 ( 1 5 6 . 3 mg、0 . 2 7 mmol) および 2 - クロロピリジン - 5 - ボロン酸 ( 6 3 . 5 mg、0 . 4 0 mmol ) のカップリングにより合成する白色無定形物質；E S - M S : M + H = 6 1 4 ; H P L C :  $t_{R\ e\ t}$  = 5 . 5 5 分。

## 【 0 2 1 3】

中間体 4 1 . 1

## 【化 1 0 9】



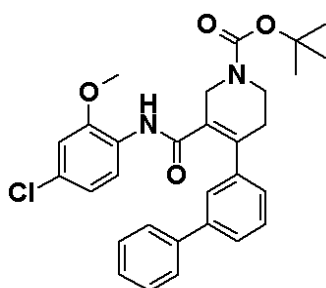
20

中間体 4 1 . 1 を、中間体 1 . 1 の製造に準じた中間体 4 1 . 2 ( 2 0 7 mg、0 . 4 mmol ) のアルキル化により合成する。白色無定形物質；E S - M S : M + H = 5 3 3 ; H P L C :  $t_{R\ e\ t}$  = 5 . 4 9 分。

## 【 0 2 1 4】

中間体 4 1 . 2

## 【化 1 1 0】



30

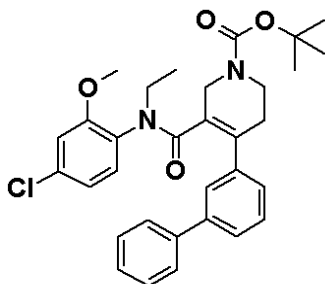
中間体 4 1 . 2 を、中間体 1 . 2 の製造に準じた中間体 1 . 3 ( 6 8 0 mg、1 . 8 mmol ) の縮合により合成する。白色無定形物質；M + H = 5 1 9 ; H P L C :  $t_{R\ e\ t}$  = 5 . 5 5 分。

40

## 【 0 2 1 5】

中間体 4 2 . 1

## 【化 1 1 1】

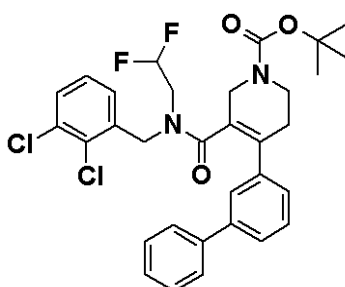


中間体 4 2 . 1 を、中間体 1 . 1 の製造に準じた中間体 4 1 . 2 ( 2 0 7 mg、0 . 4 mmol ) のアルキル化により合成する。白色無定形物質；E S - M S : M + H = 5 4 7 ; H P L C :  $t_{R\ e\ t} = 5 . 7 0$  分。

## 【 0 2 1 6 】

中間体 4 3 . 1

## 【化 1 1 2】

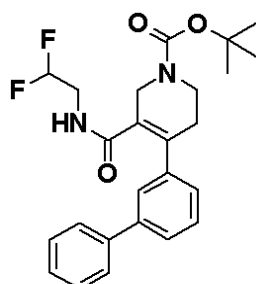


中間体 4 3 . 1 を、中間体 1 . 1 の製造に準じた中間体 4 3 . 2 ( 1 7 0 mg、0 . 3 8 mmol ) の縮合により合成する。白色無定形物質；E S - M S : M + H = 6 0 1 ; H P L C :  $t_{R\ e\ t} = 5 . 7 0$  分。

## 【 0 2 1 7 】

中間体 4 3 . 2

## 【化 1 1 3】



中間体 4 3 . 2 を、中間体 1 . 2 の製造に準じた中間体 1 . 3 ( 2 0 0 mg、0 . 5 3 mmol ) および 2 , 2 - ジフルオロエチルアミン ( 6 4 mg、0 . 7 4 mmol ) の縮合により合成する。白色無定形物質；E S - M S : M + H = 4 4 3 ; H P L C :  $t_{R\ e\ t} = 4 . 4 9$  分。

## 【 0 2 1 8 】

中間体 4 4 . 1

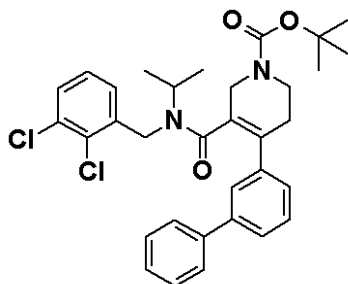
10

20

30

40

## 【化 1 1 4】

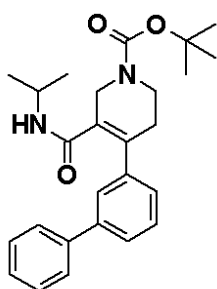


中間体 4 4 . 1 を、中間体 1 . 1 の製造に準じた中間体 4 4 . 2 ( 2 3 0 mg、0 . 5 5 mmol ) の縮合により合成する。白色無定形物質；E S - M S : M + H = 5 7 9 ; H P L C : t<sub>R e t</sub> = 5 . 9 2 分。

## 【 0 2 1 9 】

中間体 4 4 . 2

## 【化 1 1 5】

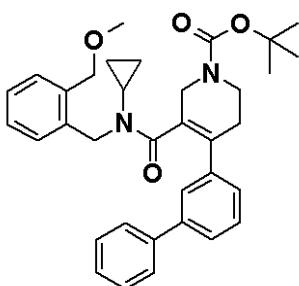


中間体 4 4 . 2 を、中間体 1 . 2 の製造に準じた中間体 1 . 3 ( 3 0 0 mg、0 . 7 9 mmol ) およびイソプロピルアミン ( 0 . 1 g、1 . 2 mmol ) の縮合により合成する。白色無定形物質；E S - M S : M + H = 4 2 1 ; H P L C : t<sub>R e t</sub> = 4 . 5 7 分。

## 【 0 2 2 0 】

中間体 4 5 . 1

## 【化 1 1 6】



中間体 4 5 . 1 を、中間体 1 . 1 の製造に準じた中間体 1 . 2 ( 2 6 1 mg、0 . 6 2 mmol ) の縮合により合成する。白色無定形物質；E S - M S : M + H = 5 5 3 ; H P L C : t<sub>R e t</sub> = 5 . 1 5 分。

## 【 0 2 2 1 】

中間体 4 6 . 1

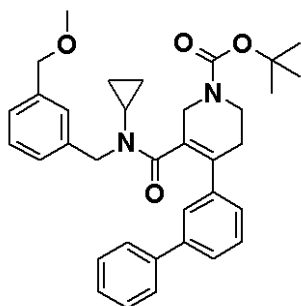
10

20

30

40

## 【化 1 1 7】



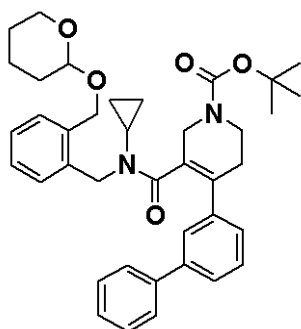
10

中間体 4 6 . 1 を、中間体 1 . 1 の製造に準じた中間体 1 . 2 ( 2 8 0 mg、0 . 6 7 mmol ) の縮合により合成する。白色無定形物質；E S - M S : M + H = 5 5 3 ; H P L C : t<sub>R</sub> = 5 . 0 7 分。

## 【 0 2 2 2】

中間体 4 7 . 1

## 【化 1 1 8】



20

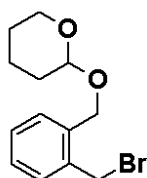
中間体 4 7 . 1 を、中間体 1 . 1 の製造に準じた中間体 1 . 2 ( 5 7 . 7 mg、0 . 1 4 mmol ) および中間体 4 7 . 2 ( 3 9 . 4 mg、0 . 1 4 mmol ) の縮合により合成する。白色無定形物質；R f = 0 . 4 0 ( n - H e x : A c O E t = 2 : 1 )。

## 【 0 2 2 3】

中間体 4 7 . 2

30

## 【化 1 1 9】



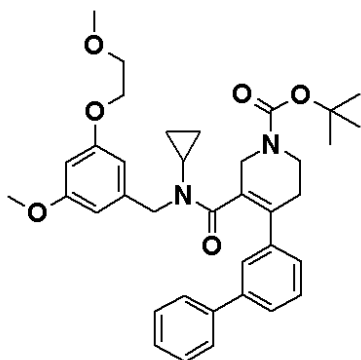
( 2 - ブロモメチル - フェニル ) - メタノール ( 2 7 mg、0 . 1 3 mmol ) および 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラン e ( 1 6 . 9 mg、0 . 2 0 mmol ) のジクロロメタン中の混合物に、触媒 P P T S を N<sub>2</sub> 下 R T で添加する。R T で 3 0 分攪拌後、水性 N a H C O<sub>3</sub> を反応混合物に添加し、混合物をジクロロメタンで抽出する。合わせた有機相を N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> で乾燥させる。減圧下の濃縮およびシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによる精製により、中間体 4 7 . 2 を無色油状物として得る；R f = 0 . 8 0 ( n - H e x : A c O E t = 3 : 1 ) ；<sup>1</sup>H NMR ( C D C l<sub>3</sub> ) , : 1.27 ( 3 H , m ) , 1.57 ( 2 H , m ) , , 1.67 ( 1 H , m ) , 3.38 ( 1 H , m ) , 3.7 8 ( 1 H , t d ) , 4.31 ( 1 H , d ) , 4.39 ( 1 H , d ) , 4.57 ( 1 H , d ) , 4.62 ( 1 H , t ) , 4.95 ( 1 H , d ) , 6.98 ( m , 3 H ) , 7.32 ( d , 1 H )。

40

## 【 0 2 2 4】

中間体 4 8 . 1

## 【化 1 2 0】



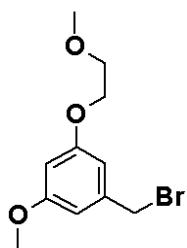
10

中間体 48.1 を、中間体 1.1 の製造に準じた中間体 1.2 (200 mg、0.48 mmol) および中間体 48.2 (107 mg、0.72 mmol) の縮合により合成する。白色無定形物質；ES - MS：M + H = 613；HPLC：t<sub>Ret</sub> = 5.17 分。

## 【0 2 2 5】

中間体 48.2

## 【化 1 2 1】



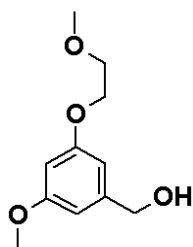
20

中間体 48.2 を、中間体 1.5 の製造に準じた中間体 48.3 (1.4 g、6.6 mmol) の臭素化により合成する。無色油状物；ES - MS：M + H = 277；HPLC：t<sub>Ret</sub> = 3.77 分。

## 【0 2 2 6】

中間体 48.3

## 【化 1 2 2】



30

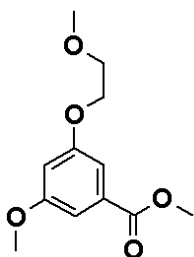
中間体 48.3 を、中間体 1.6 の製造に準じた中間体 48.4 (1.3 g、5.4 mmol) の還元により合成する。無色油状物；ES - MS：M + H = 213；HPLC：t<sub>Ret</sub> = 2.85 分。

## 【0 2 2 7】

中間体 48.4

40

## 【化 1 2 3】

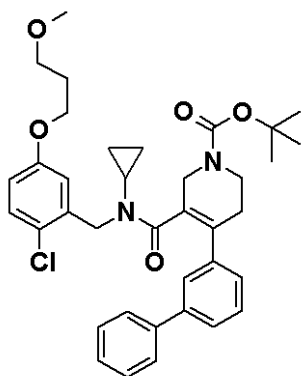


中間体 4 8 . 4 を、中間体 7 . 3 の製造に準じた 3 - メトキシ - 5 - ヒドロキシ安息香酸メチルエステル ( 1 . 1 g、6 . 4 4 mmol ) のアルキル化により合成する。白色粉末；E S - M S : M + H = 2 4 1 ; H P L C : t<sub>R e t</sub> = 3 . 4 2 分。

## 【 0 2 2 8】

中間体 4 9 . 1

## 【化 1 2 4】

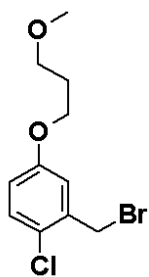


中間体 4 9 . 1 を、中間体 1 . 1 の製造に準じた中間体 1 . 2 ( 2 0 0 mg、0 . 4 8 mmol ) および中間体 4 9 . 2 ( 2 1 1 mg、0 . 7 2 mmol ) の縮合により合成する。白色無定形物質；E S - M S : M + H = 6 3 1 ; H P L C : t<sub>R e t</sub> = 5 . 6 3 分。

## 【 0 2 2 9】

中間体 4 9 . 2

## 【化 1 2 5】



中間体 4 9 . 2 を、中間体 1 . 5 の製造に準じた中間体 4 9 . 3 から出発した中間体 1 9 . 2 ( 1 . 1 4 g、4 . 9 4 mmol ) の臭素化により合成する。無色油状物；E S - M S : M + = 2 9 1 ; H P L C : t<sub>R e t</sub> = 2 . 6 7 分。

## 【 0 2 3 0】

中間体 4 9 . 3

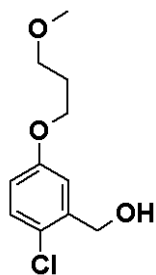
10

20

30

40

## 【化 1 2 6】

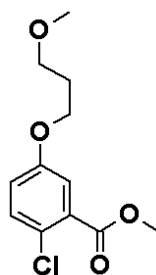


中間体 4 9 . 3 を、中間体 1 . 6 の製造に準じた中間体 4 9 . 4 ( 1 . 2 7 g 、 4 . 9 1 mmol ) の還元により合成する。無色油状物；E S - M S : M + H = 2 3 1 ; H P L C : t<sub>R e t</sub> = 3 . 1 7 分。

## 【 0 2 3 1】

中間体 4 9 . 4

## 【化 1 2 7】

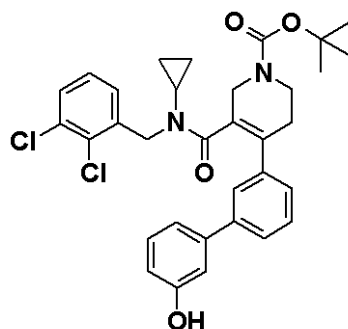


中間体 4 9 . 4 を、中間体 7 . 3 の製造に準じた 2 - クロロ - 5 - ヒドロキシ安息香酸メチルエステル ( 1 . 0 0 g 、 5 . 3 6 mmol ) (例えば W O 9 9 / 5 2 9 0 7 または W O 0 4 / 0 0 4 6 3 2 参照) のアルキル化により合成する。白色固体；E S - M S : M + H = 2 5 9 ; H P L C : t<sub>R e t</sub> = 3 . 7 3 分。

## 【 0 2 3 2】

中間体 5 0 . 1

## 【化 1 2 8】

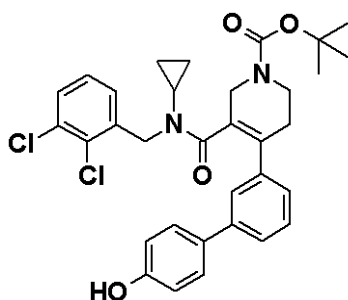


中間体 5 0 . 1 を、中間体 2 . 1 の製造に準じた中間体 1 5 . 2 ( 6 0 5 . 2 mg 、 1 . 0 4 mmol ) および 3 - ヒドロキシフェニルボロン酸 ( 2 1 5 . 8 mg 、 1 . 5 6 mmol ) のカップリングにより合成する。白色無定形物質；E S - M S : M + = 5 9 3 ; H P L C : t<sub>R e t</sub> = 5 . 1 5 分。

## 【 0 2 3 3】

中間体 5 1 . 1

## 【化 1 2 9】

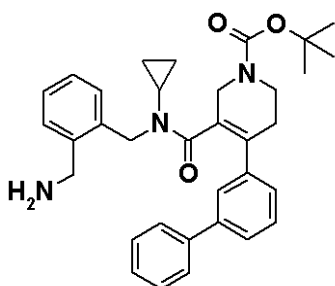


中間体 5 1 . 1 を、中間体 2 . 1 の製造に準じた中間体 1 5 . 2 ( 5 9 9 . 7 mg、1 . 0 3 mmol) および 4 - ヒドロキシフェニルボロン酸 ( 2 1 3 . 8 mg、1 . 5 5 mmol) のカップリングにより合成する。白色無定形物質；E S - M S : M + = 5 9 3 ; H P L C : t<sub>R e t</sub> = 5 . 0 5 分。

## 【 0 2 3 4】

中間体 5 2 . 1

## 【化 1 3 0】

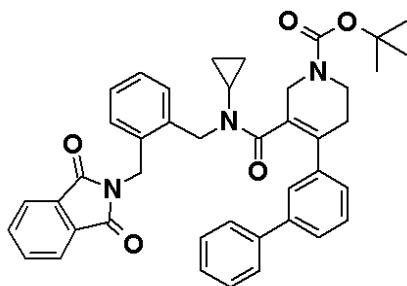


中間体 5 2 . 2 ( 4 2 0 mg、0 . 6 3 mmol) の E t O H ( 5 mL) 溶液に、ヒドラジン水和物 ( 9 5 mg、1 . 9 0 mmol) を N<sub>2</sub> 下添加した。6 0 °C で 1 時間攪拌後、反応混合物を氷冷 H<sub>2</sub>O の添加によりクエンチする。得られる混合物を E t O A c で抽出し、有機抽出物を塩水で洗浄する。有機層を乾燥させ ( M g S O<sub>4</sub> )、濾過し、真空中で濃縮する。濃縮後、残渣のシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによる精製により、中間体 5 2 . 1 を無色油状物として得る；E S - M S : M + H = 5 3 8 ; H P L C : A t<sub>R e t</sub> = 3 . 8 2 分。

## 【 0 2 3 5】

中間体 5 2 . 2

## 【化 1 3 1】



中間体 5 2 . 2 を、中間体 1 . 1 の製造に準じた中間体 1 . 2 ( 2 5 0 mg、0 . 6 0 mmol) および 2 - ( 2 - プロモメチル - ベンジル) - イソインドール - 1 , 3 - ジオン ( 2 7 0 mg、0 . 8 1 mmol) (例えば Journal of the Chemical Society, Chemical Communications. 1989, 9, 602-3参照) の縮合により合成する。白色無定形物質；E S - M S : M + H = 6 6 8 ; H P L C : t<sub>R e t</sub> = 5 . 4 7 分。

## 【 0 2 3 6】

中間体 5 3 . 1

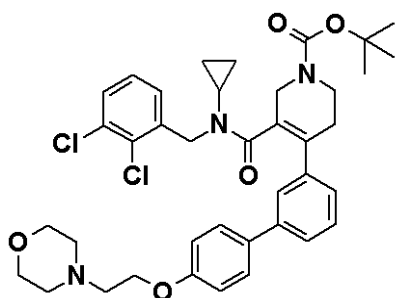
10

20

30

40

## 【化 1 3 2】

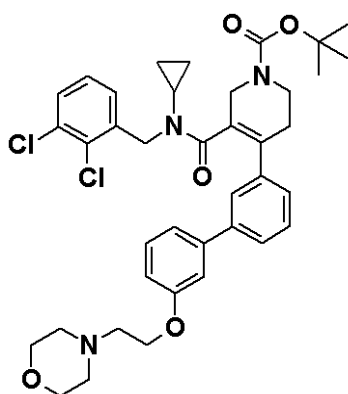


中間体 5 3 . 1 を、中間体 7 . 3 の製造に準じた中間体 5 1 . 1 ( 1 5 0 . 7 mg、0 . 2 5 mmol ) のアルキル化により合成する。白色無定形物質；E S - M S : M + = 7 0 6 ; H P L C :  $t_{R\ e\ t}$  = 4 . 1 5 分。

## 【 0 2 3 7 】

中間体 5 4 . 1

## 【化 1 3 3】

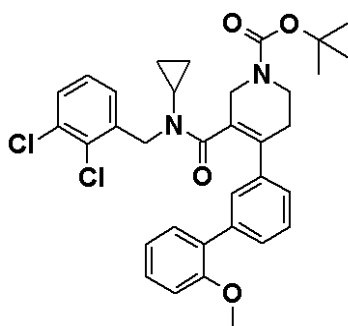


中間体 5 4 . 1 を、中間体 7 . 3 の製造に準じた中間体 5 0 . 1 ( 1 4 9 . 2 mg、0 . 2 5 mmol ) のアルキル化により合成する。白色無定形物質；E S - M S : M + = 7 0 6 ; H P L C :  $t_{R\ e\ t}$  = 4 . 2 0 分。

## 【 0 2 3 8 】

中間体 5 5 . 1

## 【化 1 3 4】

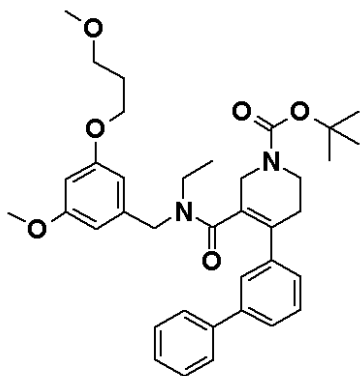


中間体 5 5 . 1 を、中間体 2 . 1 の製造に準じた中間体 1 5 . 2 ( 3 0 0 mg、0 . 5 2 mmol ) および 2 - メトキシフェニルボロン酸 ( 1 0 2 mg、0 . 6 7 mmol ) のカップリングにより合成する。白色無定形物質；E S - M S : M + = 6 0 7 ; H P L C :  $t_{R\ e\ t}$  = 5 . 8 7 分。

## 【 0 2 3 9 】

中間体 5 6 . 1

## 【化 1 3 5】



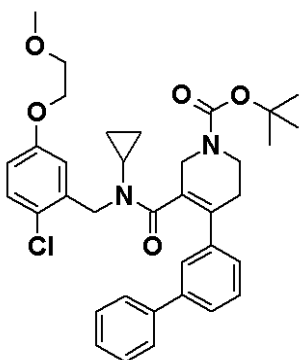
10

中間体 5 6 . 1 を、中間体 1 . 1 の製造に準じた中間体 9 . 2 ( 2 0 0 mg、0 . 4 9 mmol ) および中間体 3 6 . 2 ( 2 1 0 mg、0 . 7 4 mmol ) の縮合により合成する。白色無定形物質；E S - M S : M + H = 6 1 5 ; H P L C : t<sub>R e t</sub> = 4 . 7 8 分。

## 【 0 2 4 0】

中間体 5 7 . 1

## 【化 1 3 6】



20

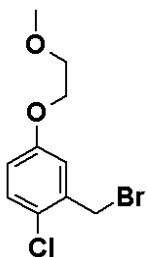
中間体 5 7 . 1 を、中間体 1 . 1 の製造に準じた中間体 1 . 2 ( 2 0 0 mg、0 . 4 8 mmol ) および中間体 5 7 . 2 ( 2 0 1 mg、0 . 7 2 mmol ) の縮合により合成する。白色無定形物質；R<sub>f</sub> = 0 . 4 8 ( E t O A c : n - H e x = 1 : 1 ) E S - M S : M + N a = 6 3 9 。

30

## 【 0 2 4 1】

中間体 5 7 . 2

## 【化 1 3 7】



40

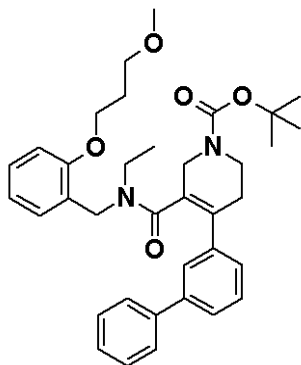
中間体 5 7 . 2 を、中間体 1 . 5 の製造に準じた中間体 5 7 . 3 ( 1 . 0 g、4 . 6 1 mmol ) の臭素化により合成する。無色油状物；E S - M S : M + = 2 7 9 ; H P L C : t<sub>R e t</sub> = 2 . 3 8 分。

## 【 0 2 4 2】

中間体 5 7 . 3



## 【化 1 4 1】



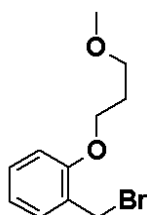
10

中間体 60.1 を、中間体 1.1 の製造に準じた中間体 9.2 (100 mg、0.24 mmol) の縮合により合成する。白色無定形物質；E S - M S : M + H = 585 ; H P L C :  $t_{R\ e}$  = 5.21 分。

## 【0 2 4 6】

中間体 60.2

## 【化 1 4 2】



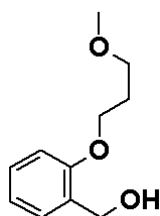
20

中間体 60.2 を、中間体 1.5 の製造に準じた中間体 60.3 (367 mg、1.87 mmol) の臭素化により合成する。固体粉末；R f = 0.75 (n - H e x : E t O A c = 2 : 1) 、 $^1\text{H}$  NMR(CDCl<sub>3</sub>) , : 2.11(2 H, m), 3.48(3H, s), 3.63(2H, t), 4.13(2H, d), 4.57(s, 2H), 6.88(2H, d), 6.91(1H, t), 7.26(1H, t), 7.32(1H, t)。

## 【0 2 4 7】

中間体 60.3

## 【化 1 4 3】



30

2 - ヒドロキシ - 安息香酸メチルエステル (500 mg、3.29 mmol) および 3 - メトキシ - プロパン - 1 - オール (355 mg、3.94 mmol) の乾燥 T H F 溶液に、P P h<sub>3</sub> (1.03 g、3.94 mmol) および D E A D (1.79 ml、3.94 mmol) を N<sub>2</sub> 下室温で添加する。66 で 12 時間攪拌後、混合物を減圧下濃縮し、残渣のシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによる精製により、アルキル化生成物を無色油状物として得る；その後、このアルキル化生成物 (420 mg、1.87 mmol) の乾燥 T H F 溶液に、L A H (142 mg、3.74 mmol) を N<sub>2</sub> 下 0 で添加する。室温で 1 時間攪拌後、N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> · 10 H<sub>2</sub> O を反応混合物に添加し、次いでそれをヘキサンで希釈し、その後 N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> を添加する。セライトでの濾過後、混合物を減圧下濃縮し、残渣のシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによる精製により、中間体 60.3 を無色油状物として得る；R f = 0.28 (n - H e x : A c O E t = 2 : 1) ;  $^1\text{H}$  NMR(CDCl<sub>3</sub>) , : 2.09(2 H, m), 3.45(3H, s), 3.56(2

40

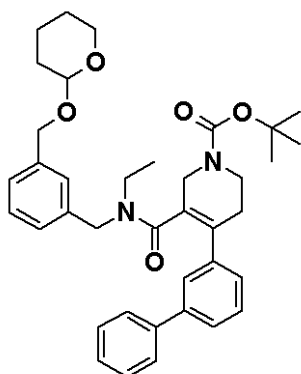
50

H, t), 4.13(2H, t), 4.67(2H, s), 6.88(1H, d), 6.93(1H, t), 7.26(1H, t), 7.27(1H, d)。

【0248】

中間体 6 1 . 1

【化 1 4 4】



10

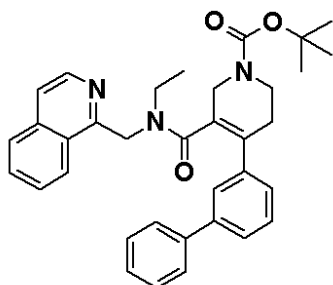
中間体 6 1 . 1 を、中間体 1 . 1 の製造に準じた中間体 9 . 2 ( 1 0 0 mg、 0 . 2 4 mmol ) および中間体 4 7 . 2 ( 8 1 . 7 mg、 0 . 2 9 mmol ) の縮合により合成する。白色無定形物質； E S - M S : M + H = 6 1 1 ; H P L C :  $t_{R\ e\ t} = 5.45$  分。

【0249】

20

中間体 6 2 . 1

【化 1 4 5】



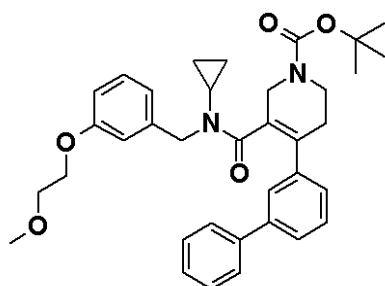
30

中間体 6 2 . 1 を、中間体 1 . 1 の製造に準じた中間体 9 . 2 ( 1 0 0 mg、 0 . 2 4 mmol ) の縮合により合成する。白色無定形物質； E S - M S : M + H = 5 4 8 ; H P L C :  $t_{R\ e\ t} = 3.93$  分。

【0250】

中間体 6 3 . 1

【化 1 4 6】



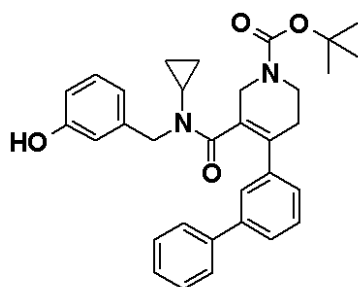
40

中間体 6 3 . 1 を、中間体 7 . 3 中間体 6 3 . 2 の製造に準じた ( 7 9 mg、 0 . 2 mmol ) のアルキル化により合成する。白色無定形物質； E S - M S : M + H = 5 8 3 ; H P L C :  $t_{R\ e\ t} = 5.15$  分。

【0251】

中間体 6 3 . 2

## 【化 1 4 7】



中間体 6 3 . 3 ( 1 . 1 g、 2 . 0 mmol) および H C l の 4 N ジオキサン 溶液 ( 1 0 mL) の混合物を N<sub>2</sub> 下 R T で 攪拌する。 0 . 5 時間 攪拌 後、 反応 混合物 を 減 圧 下 濃 縮 して、 粗 化合物 を 得る。 次いで、 粗 化合物、 D I E A ( 3 7 7 mL、 2 . 2 mmol) および ( B o c )<sub>2</sub> O ( 0 . 4 6 mL、 2 . 0 mmol) の D C M ( 2 0 mL) 中 の 混合物 を、 N<sub>2</sub> 下 R T で 1 時間 攪拌 する。 水性 K H S O<sub>4</sub> 添加 後、 反応 混合物 を E t O A c で 抽出 する。 合わせた 有機 相 を H<sub>2</sub> O、 塩 水 で 洗浄 し、 乾燥 させる ( N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> )。 減 圧 下 の 濃 縮 および シリカ ゲル フラッシュ クロマト グラフィー による 精 製 により、 中間体 6 3 . 2 を 白色 無 定 形 物質 として 得る； E S - M S : M + H = 5 2 5 ; H P L C : t<sub>R e t</sub> = 4 . 6 7 分。

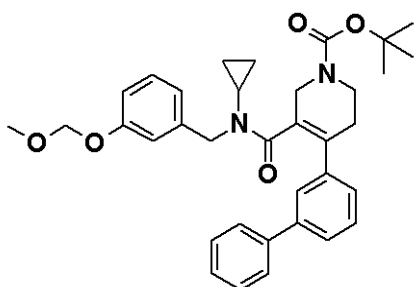
10

## 【 0 2 5 2】

中間体 6 3 . 3

## 【化 1 4 8】

20



中間体 6 3 . 3 を、 中間体 1 . 1 の 製造 に 準 じた 中間体 1 . 2 ( 1 . 7 g、 3 . 0 mmol) および 2 - (メトキシメトキシ) 臭化ベンジル ( 7 7 4 mg、 3 . 4 mmol) (例えば J. Org. Chem. . 2 000, 65, 5644-5646 参照) の 縮 合 により 合成 する。 白色 無 定 形 物質； E S - M S : M + H = 5 6 9 ; H P L C : t<sub>R e t</sub> = 5 . 2 0 分。

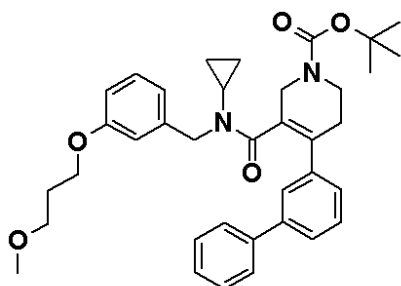
30

## 【 0 2 5 3】

中間体 6 4 . 1

## 【化 1 4 9】

40

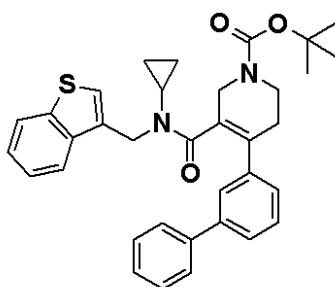


中間体 6 4 . 1 を、 中間体 7 . 3 中間体 6 3 . 2 の 製造 に 準 じた ( 1 0 5 mg、 0 . 2 mmol) の アルキル 化 により 合成 する。 白色 無 定 形 物質； E S - M S : M + H = 5 9 7 ; H P L C : t<sub>R e t</sub> = 5 . 2 4 分。

## 【 0 2 5 4】

中間体 6 5 . 1

## 【化 1 5 0】

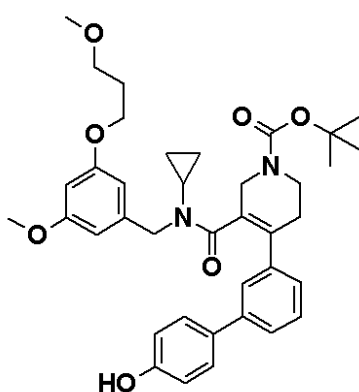


中間体 6 5 . 1 を、中間体 1 . 1 の製造に準じた中間体 1 . 2 ( 1 0 0 mg、 0 . 2 4 mmol ) および 3 - プロモメチルベンゾチオフェン ( 8 1 mg、 0 . 3 6 mmol ) の縮合により合成する。白色無定形物質； E S - M S : M + H = 5 6 5 ; H P L C : t<sub>R e t</sub> = 5 . 7 0 分。

## 【 0 2 5 5】

中間体 6 6 . 1

## 【化 1 5 1】

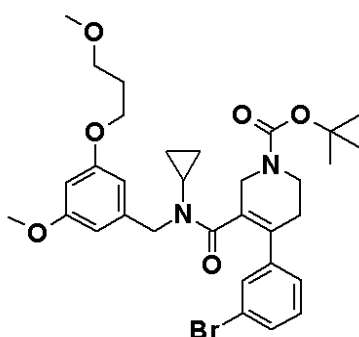


中間体 6 6 . 1 を、中間体 2 . 1 の製造に準じた中間体 6 6 . 2 ( 2 5 0 mg、 0 . 4 mmol ) および 4 - ヒドロキシフェニルボロン酸 ( 8 2 mg、 0 . 6 mmol ) のカップリングにより合成する。白色無定形物質； E S - M S : M + H = 5 4 4 ; H P L C : t<sub>R e t</sub> = 4 . 6 8 分。

## 【 0 2 5 6】

中間体 6 6 . 2

## 【化 1 5 2】



中間体 6 6 . 2 を、中間体 1 . 1 の製造に準じた中間体 2 . 3 ( 2 . 0 g、 4 . 7 5 mmol ) および中間体 3 6 . 2 ( 1 . 6 5 g、 5 . 7 mmol ) の縮合により合成する。白色無定形物質； E S - M S : M + = 6 2 9 ; H P L C : t<sub>R e t</sub> = 5 . 2 0 分。

## 【 0 2 5 7】

中間体 6 7 . 1

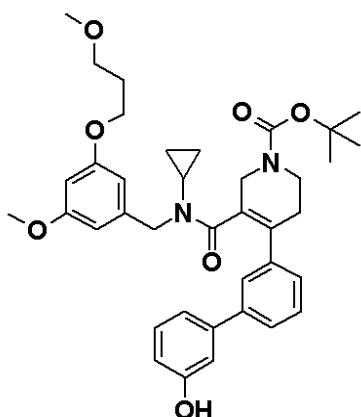
10

20

30

40

## 【化 1 5 3】



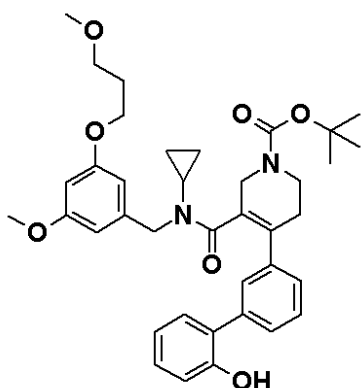
10

中間体 6 7 . 1 を、中間体 2 . 1 の製造に準じた中間体 6 6 . 2 ( 2 5 0 mg、0 . 4 mmol ) および 3 - ヒドロキシフェニルボロン酸 ( 8 2 mg、0 . 6 mmol ) のカップリングにより合成する。白色無定形物質；E S - M S : M + H = 6 4 3 ; H P L C : t<sub>R e t</sub> = 4 . 8 4 分。

## 【 0 2 5 8】

中間体 6 8 . 1

## 【化 1 5 4】



20

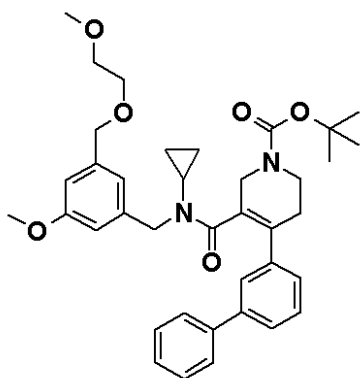
中間体 6 8 . 1 を、中間体 2 . 1 の製造に準じた中間体 6 6 . 2 ( 3 3 7 mg、0 . 5 3 mmol ) および 2 - ヒドロキシフェニルボロン酸 ( 1 1 0 mg、0 . 8 0 mmol ) のカップリングにより合成する。白色無定形物質；E S - M S : M + H = 6 4 4 ; H P L C : t<sub>R e t</sub> = 4 . 9 2 分。

30

## 【 0 2 5 9】

中間体 6 9 . 1

## 【化 1 5 5】



40

中間体 6 9 . 1 を、中間体 1 . 1 の製造に準じた中間体 1 . 2 ( 2 0 0 mg、0 . 4 8 mmol ) および中間体 6 9 . 2 ( 1 4 0 mg、0 . 4 8 mmol ) の縮合により合成する。白色無定形物質；E

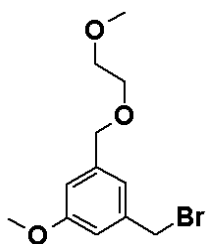
50

S - M S : M + H = 627 ; H P L C :  $t_{R e t} = 5.12$  分。

【0260】

中間体 69.2

【化156】



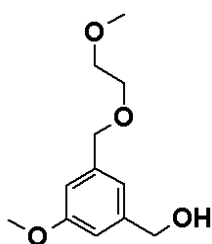
10

中間体 69.2 を、中間体 1.5 の製造に準じた中間体 69.3 (740 mg、3.27 mmol) の臭素化により合成する。白色粉末 ; E S - M S : M + H = 288 ; H P L C :  $t_{R e t} = 3.79$  分。

【0261】

中間体 69.3

【化157】



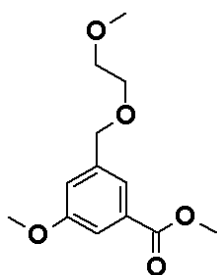
20

中間体 69.3 を、中間体 1.6 の製造に準じた中間体 69.4 (824 mg、3.3 mmol) の還元により合成する。白色粉末 ; H P L C :  $t_{R e t} = 2.52$  分 ; R f = 0.21 (E t O A c : n - H e x = 1 : 1)

【0262】

中間体 69.4

【化158】



30

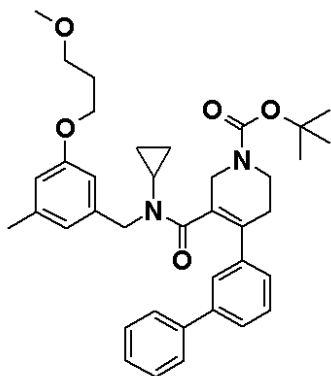
中間体 69.4 を、中間体 7.3 の製造に準じた 3 - (ヒドロキシメチル) - 5 - メトキシ - 安息香酸メチルエステル (1.85 g、9.4 mmol) (例えば Synth. Commun. 2001, 31, 19 21-1926 参照) のアルキル化により合成する : 無定形物質 ; E S - M S : M + H = 255 ; H P L C :  $t_{R e t} = 3.44$  分。

【0263】

中間体 70.1

40

## 【化 1 5 9】



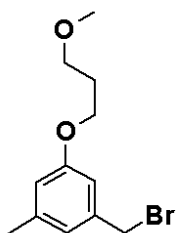
10

中間体 70.1 を、中間体 1.1 の製造に準じた中間体 1.2 (280 mg、0.55 mmol) および中間体 70.2 (180 mg、0.66 mmol) の縮合により合成する。白色無定形物質；ES - MS : M + H = 611 ; HPLC :  $t_{R\ e\ t}$  = 5.62 分。

## 【0 2 6 4】

中間体 70.2

## 【化 1 6 0】



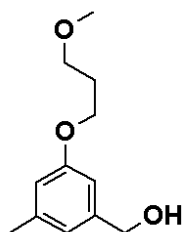
20

中間体 70.2 を、中間体 1.5 の製造に準じた中間体 70.3 (2.1 g、10.0 mmol) の臭素化により合成する。無色油状物；ES - MS : M + H = 273 ; HPLC :  $t_{R\ e\ t}$  = 4.43 分。

## 【0 2 6 5】

中間体 70.3

## 【化 1 6 1】



30

中間体 70.4 (5.18 g、20.4 mmol)、トリメチル塩化アンモニウム (50 mg) および Et<sub>3</sub>N (3.4 mL、24.4 mmol) の DCM (100 mL) 中の混合物に、p - トルエンスルホニルクロライド (4.27 g、22.4 mmol) を 0 で添加する。50 分攪拌後、H<sub>2</sub>O を反応混合物に添加し、混合物を次いで EtOAc で抽出する。合わせた有機相を H<sub>2</sub>O、塩水で洗浄し、乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、続いて減圧下濃縮して、粗生成物を得る。次いでこの粗生成物の THF (100 mL) を LiAlH<sub>4</sub> (2.27 g、59.8) で 0 で 2 時間処理する。H<sub>2</sub>O 添加後、反応混合物を EtOAc で抽出する。合わせた有機相を H<sub>2</sub>O、塩水で洗浄し、乾燥させる (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)。減圧下の濃縮およびシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより、中間体 70.3 を白色無定形物質として得る；ES - MS : M + = 211 ; HPLC :  $t_{R\ e\ t}$  = 3.04 分。

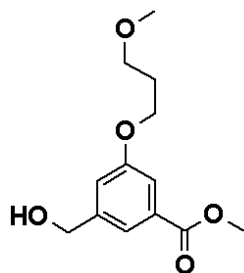
40

## 【0 2 6 6】

中間体 70.4

50

## 【化 1 6 2】



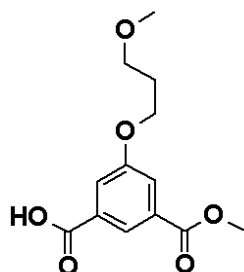
中間体 70.5 (5.75 g、20.4 mmol) および Et<sub>3</sub>N (3.7 mL、26.5 mmol) の THF (100 mL) 溶液に、クロロギ酸エチルエステル (2.5 mL、26.5 mmol) を 0 で添加する。20 分攪拌後、反応混合物を濾過して無機塩を除去し、濾液を減圧下濃縮する。この粗生成物の MeOH (50 mL) 溶液を NaBH<sub>4</sub> (過剰) で 0 で 20 分処理する。H<sub>2</sub>O 添加後、反応混合物を EtOAc で抽出する。合わせた有機相を H<sub>2</sub>O、塩水で洗浄し、乾燥させる (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)。減圧下の濃縮およびシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより、中間体 70.4 を白色無定形物質として得る；ES-MS：M + Na = 283；HPLC：t<sub>Ret</sub> = 3.92 分。

10

## 【0 2 6 7】

中間体 70.5

## 【化 1 6 3】



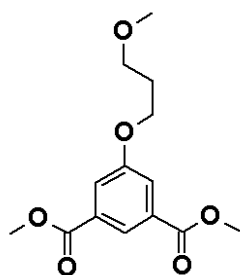
中間体 70.6 (9.0 g、31.9 mmol) および KOH (1.61 g、28.7 mmol) の THF (100 mL) および MeOH (30 mL) 中の混合物を、N<sub>2</sub> 下 3.5 時間還流する。RT に冷却後、反応混合物を HCl をゆっくり添加することにより弱酸性 pH に調節し、混合物を Et<sub>2</sub>O で抽出する。合わせた有機相を H<sub>2</sub>O、塩水で洗浄し、乾燥させる (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)。減圧下の濃縮およびシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより、中間体 70.5 を白色無定形物質として得る；ES-MS：M + H = 269；HPLC：t<sub>Ret</sub> = 3.15 分。

30

## 【0 2 6 8】

中間体 70.6

## 【化 1 6 4】



40

5-ヒドロキシ-イソフタル酸ジメチルエステル (7.02 g、33.4 mmol)、トルエン-4-スルホン酸 3-メトキシ-プロピルエステル (8.16 g、33.4 mmol)、KI (6.1 g、36.7 mmol) および K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5.1 g、36.7 mmol) の DMF (100 mL) 中の混合物を、N<sub>2</sub> 下 70 で 5 時間攪拌する。H<sub>2</sub>O 添加後、反応混合物を EtOAc で抽出

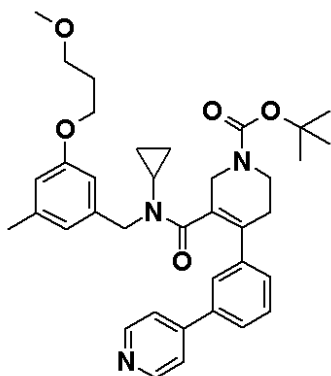
50

する。合わせた有機相を $H_2O$ 、塩水で洗浄し、乾燥させる( $Na_2SO_4$ )。減圧下の濃縮およびシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより、中間体70.6を白色固体として得る；ES-MS： $M+H=283$ ；HPLC： $t_{Ret}=3.90$ 分。

【0269】

中間体71.1

【化165】



10

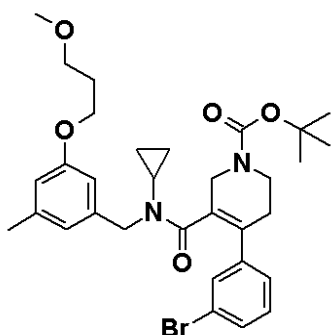
中間体71.1を、中間体2.1の製造に準じた中間体71.2(300mg、0.48mmol)および4-ピリジルボロン酸(294mg、2.4mmol)のカップリングにより合成する。白色無定形物質；ES-MS： $M+H=612$ ；HPLC： $t_{Ret}=3.68$ 分。

20

【0270】

中間体71.2

【化166】



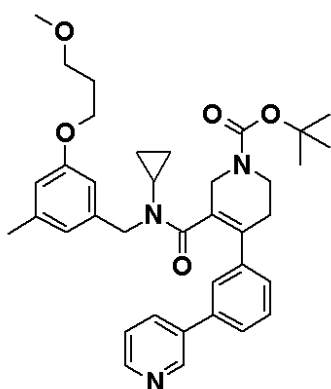
30

中間体71.2を、中間体1.1の製造に準じた中間体2.3(1.0g、2.3mmol)および中間体70.2(840mg、3.1mmol)の縮合により合成する。白色無定形物質；ES-MS： $M=613$ 、 $M+2H=615$ ；HPLC： $t_{Ret}=5.40$ 分。

【0271】

中間体72.1

【化167】



40

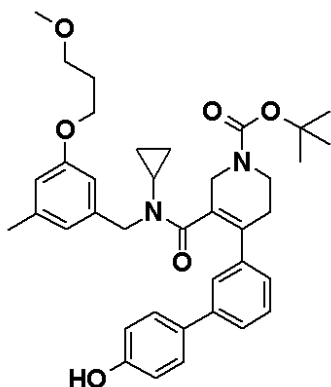
50

中間体 7 2 . 1 を、中間体 2 . 1 の製造に準じた中間体 7 1 . 2 ( 3 0 0 mg、 0 . 4 8 mmol ) および 3 - ピリジルボロン酸 ( 2 9 4 mg、 2 . 4 mmol ) のカップリングにより合成する。白色無定形物質； E S - M S :  $M + H = 612$  ; H P L C :  $t_{R e t} = 3.72$  分。

【 0 2 7 2 】

中間体 7 3 . 1

【 化 1 6 8 】



10

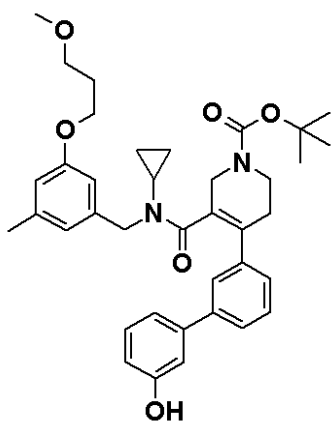
中間体 7 3 . 1 を、中間体 2 . 1 の製造に準じた中間体 7 1 . 2 ( 1 0 0 mg、 0 . 1 6 mmol ) および 4 - ヒドロキシフェニルボロン酸 ( 3 2 mg、 0 . 2 4 mmol ) のカップリングにより合成する。白色無定形物質； E S - M S :  $M + H = 627$  ; H P L C :  $t_{R e t} = 4.84$  分。

20

【 0 2 7 3 】

中間体 7 4 . 1

【 化 1 6 9 】



30

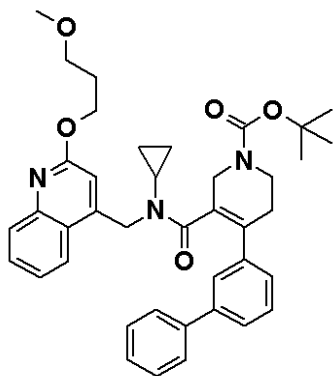
中間体 7 4 . 1 を、中間体 2 . 1 の製造に準じた中間体 7 1 . 2 ( 1 0 0 mg、 0 . 1 6 mmol ) および 3 - ヒドロキシフェニルボロン酸 ( 3 2 mg、 0 . 2 4 mmol ) のカップリングにより合成する。白色無定形物質； E S - M S :  $M + H = 627$  ; H P L C :  $t_{R e t} = 4.93$  分。

40

【 0 2 7 4 】

中間体 7 5 . 1

## 【化 1 7 0】



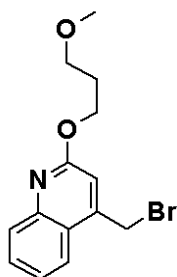
10

中間体 75.1 を、中間体 1.1 の製造に準じた中間体 1.2 (100 mg、0.24 mmol) および中間体 75.2 (111 mg、0.36 mmol) のアルキル化により合成する。白色無定形物質；ES-MS：M + H = 649；HPLC：t<sub>Ret</sub> = 5.42 分。

## 【0 2 7 5】

中間体 75.2

## 【化 1 7 1】



20

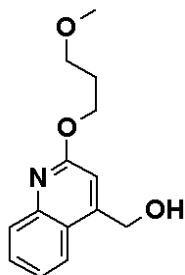
中間体 75.2 を、中間体 1.5 中間体 75.3 の製造に準じた(2.0 g、8.1 mmol)の臭素化により合成する。無色油状物；R<sub>f</sub> = 0.42 (EtOAc：n-Hex = 1：5)、<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>)，：2.11(2 H, m), 3.37(3H, s), 3.58(2H, t), 4.55(2H, t), 4.76(2 H, s), 7.26(1H, s), 7.46(1H, dd), 7.63(1H, dd), 7.87(1H, d), 7.99(1H, d)。

30

## 【0 2 7 6】

中間体 75.3

## 【化 1 7 2】



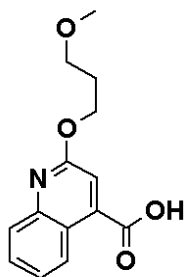
40

中間体 75.3 を、中間体 1.6 中間体 75.4 の製造に準じた(2.5 g、9.6 mmol)の還元により合成する。無色油状物、R<sub>f</sub> = 0.29 (EtOAc：n-Hex = 1：1)、<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>)，：2.11(2 H, m), 3.37(3H, s), 3.59(2H, t), 4.55(2H, t), 5.11(2H, s), 7.03(1H, s), 7.38(1H, dd), 7.61(1H, dd), 7.79(1H, d), 7.85(1H, d)。

## 【0 2 7 7】

中間体 75.4

## 【化 1 7 3】



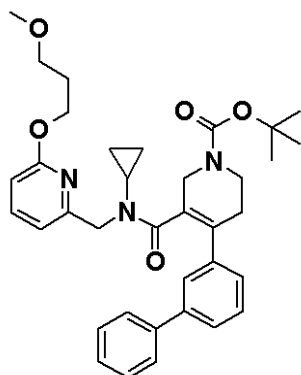
2 - クロロ - キノリン - 4 - カルボン酸 ( 2 . 0 g 、 9 . 6 mmol ) 、 3 - メトキシ - プロパノール ( 2 . 1 g 、 2 4 mmol ) 、 および  $\text{NaH}$  ( 1 . 0 g 、 2 6 mmol ) の  $\text{DMF}$  ( 1 0 mL ) 中のこの愚物を  $\text{N}_2$  下 8 0 攪拌する。 4 . 5 時間攪拌後、反応混合物を濃  $\text{HCl}$  をゆっくり添加することにより弱酸性の  $\text{pH}$  に調節し、混合物を  $\text{EtOAc}$  で抽出する。合わせた有機相を  $\text{H}_2\text{O}$  、塩水で洗浄し、乾燥させる (  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  ) 。減圧下の濃縮およびシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより、中間体 7 5 . 4 を白色無定形物質として得る ;  $\text{ES} - \text{MS} : \text{M} + \text{H} = 2 6 2$  ;  $\text{HPLC} : t_{\text{Ret}} = 3 . 3 0$  分。

10

## 【 0 2 7 8】

中間体 7 6 . 1

## 【化 1 7 4】



20

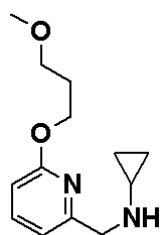
30

中間体 7 6 . 1 を、中間体 3 . 1 の製造に準じた中間体 3 . 2 ( 9 0 mg 、 0 . 1 8 mmol ) および中間体 7 6 . 2 ( 5 1 mg 、 0 . 2 2 mmol ) の縮合により合成する。白色無定形物質 ;  $\text{ES} - \text{MS} : \text{M} + \text{H} = 5 9 8$  ;  $\text{HPLC} : t_{\text{Ret}} = 5 . 3 0$  分。

## 【 0 2 7 9】

中間体 7 6 . 2

## 【化 1 7 5】



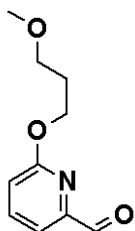
40

中間体 7 6 . 2 を、中間体 3 . 3 の製造に準じた中間体 7 6 . 3 ( 4 0 0 mg 、 2 mmol ) の還元的アミノ化により合成する。  $\text{ES} - \text{MS} : \text{M} + \text{H} = 2 3 7$  ;  $\text{HPLC} : t_{\text{Ret}} = 2 . 3 2$  分。

## 【 0 2 8 0】

中間体 7 6 . 3

## 【化 1 7 6】



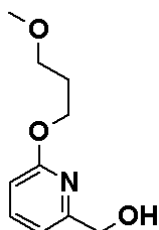
中間体 7 6 . 4 ( 4 0 0 mg、 2 . 0 mmol ) および  $MnO_2$  ( 2 . 0 g、過剰 ) のトルエン ( 3 0 mL ) 中の混合物を  $N_2$  下 R T で 1 日 攪拌する。 $MnO_2$  を除去するための濾過後、濾液を減圧下濃縮し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによる精製により、中間体 7 6 . 3 を無色油状物として得る；E S - M S :  $M + H = 196$ ；H P L C :  $t_{R\ e\ t} = 3.2$  0 分。

10

## 【 0 2 8 1】

中間体 7 6 . 4

## 【化 1 7 7】



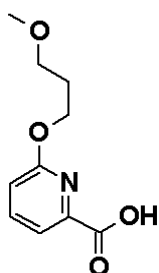
20

中間体 7 6 . 4 を、中間体 7 5 . 3 の製造に準じた中間体 7 6 . 5 ( 6 5 0 mg、 3 . 0 8 mmol ) の還元により合成する。E S - M S :  $M + H = 198$ ；H P L C :  $t_{R\ e\ t} = 1.87$  分。

## 【 0 2 8 2】

中間体 7 6 . 5

## 【化 1 7 8】



30

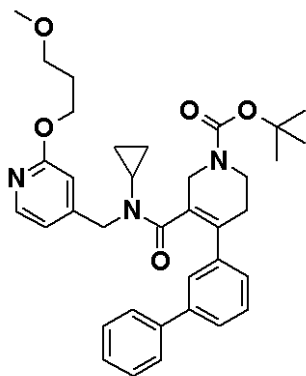
中間体 7 6 . 5 を、中間体 7 5 . 4 の製造に準じた 2 - クロロ - ピリジン - 6 - カルボン酸 ( 6 5 0 mg、 3 . 0 8 mmol ) のアルキル化により合成する。白色粉末；H P L C :  $t_{R\ e\ t} = 2.05$  分； $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ) 2.04-2.11(m, 2H), 3.39(s, 3H), 3.56(t, 2H), 4.48(t, 2H), 7.00-7.02(m, 1H), 7.77-8.02(m, 2H)。

40

## 【 0 2 8 3】

中間体 7 7 . 1

## 【化 1 7 9】



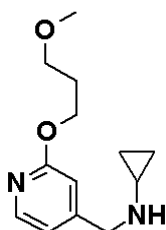
10

中間体 77.1 を、中間体 3.1 の製造に準じた化合物の中間体 3.2 (150 mg、0.3 mmol) および中間体 77.2 (142 mg、0.6 mmol) の縮合により合成する。白色無定形物質；ES-MS：M + H = 598；HPLC： $t_{\text{R e t}} = 4.55$  分。

## 【0 2 8 4】

中間体 77.2

## 【化 1 8 0】



20

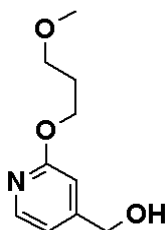
中間体 77.3 (400 mg、2.03 mmol) および SOCl<sub>2</sub> (1 mL、11.4 mmol) の DCM (1 mL) 中の混合物を N<sub>2</sub> 下 60℃ で撹拌する。1 時間撹拌後、反応混合物を減圧下濃縮する。この粗生成物を精製することなく使用する。この粗物質および過剰量のシクロプロピルアミンの DMF (4 mL) 中の混合物を N<sub>2</sub> 下 RT で撹拌する。7 時間撹拌後、反応混合物を減圧下濃縮し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによる精製により、中間体 77.2 を無色油状物として得る (420 mg、1.78 mmol；88%)；ES-MS：M + H = 237；HPLC： $t_{\text{R e t}} = 1.93$  分。

30

## 【0 2 8 5】

中間体 77.3

## 【化 1 8 1】



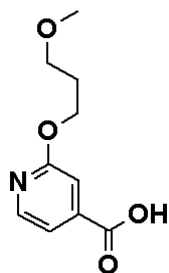
40

中間体 77.3 を、中間体 1.6 の製造に準じた中間体 77.4 (500 mg、2.37 mmol) の還元により合成する。無色油状物；ES-MS：M + H = 198；HPLC： $t_{\text{R e t}} = 1.75$  分。

## 【0 2 8 6】

中間体 77.4

## 【化 1 8 2】

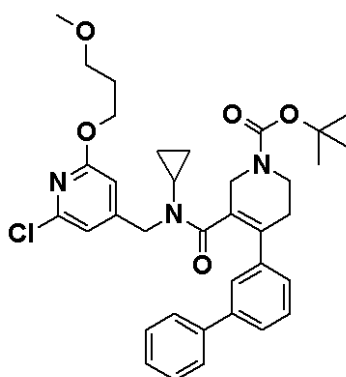


中間体 7 7 . 4 を、中間体 7 5 . 4 の製造に準じた 2 - クロロ - イソニコチン酸 ( 1 . 1 g 、 6 . 9 mmol ) のアルキル化により合成する。無色油状物 ; E S - M S : M + H = 2 1 2 ; H P L C :  $t_{R\ e\ t} = 2 . 5 2$  分。

## 【 0 2 8 7】

中間体 7 8 . 1

## 【化 1 8 3】

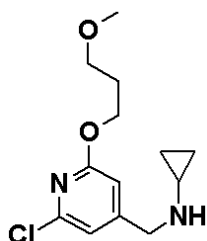


中間体 7 8 . 1 を、中間体 3 . 1 の製造に準じた中間体 3 . 2 ( 3 7 5 mg、 0 . 7 5 mmol ) および中間体 7 8 . 2 ( 2 2 4 mg、 0 . 8 3 mmol ) の縮合により合成する。白色無定形物質 ; E S - M S : M + = 6 3 2 ; H P L C :  $t_{R\ e\ t} = 5 . 6 0$  分。

## 【 0 2 8 8】

中間体 7 8 . 2

## 【化 1 8 4】



中間体 7 8 . 2 を、中間体 3 . 3 の製造に準じた中間体 7 8 . 3 ( 3 5 0 mg、 1 . 5 2 mmol ) の還元的アミノ化により合成する。E S - M S : M + H = 2 7 1 ; H P L C :  $t_{R\ e\ t} = 2 . 4 5$  分。

## 【 0 2 8 9】

中間体 7 8 . 3

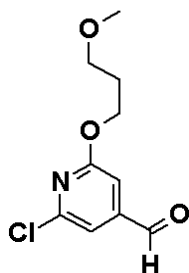
10

20

30

40

## 【化 1 8 5】



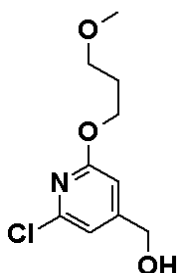
中間体 7 8 . 3 を、中間体 7 6 . 3 の製造に準じた中間体 7 8 . 4 ( 2 . 3 g 、 1 0 mmol ) の酸化により合成する。無色油状物；R f = 0 . 6 6 ( E t O A c : n - H e x = 1 : 3 )；<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>)； 2.08(dt, 2H), 3.32(s, 3H), 3.55(t, 2H), 4.45(s, 2H), 7.02(s, 1H), 7.32(s, 1H), 9.90(s, 1H)。

10

## 【 0 2 9 0】

中間体 7 8 . 4

## 【化 1 8 6】



20

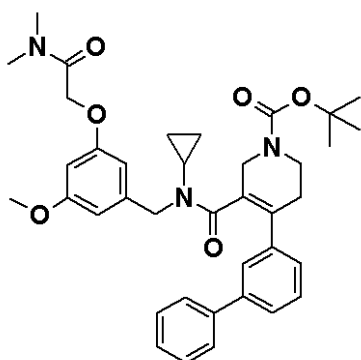
3 - メトキシ - 1 - プロパノール ( 5 . 1 6 、 5 7 . 3 mmol ) および N a H ( 2 . 3 g 、 5 7 . 3 mmol ) の乾燥 T H F 溶液に、2 - 6 - ジクロロイソニコチン酸 ( 5 g 、 2 6 mmol ) を 0 で添加する。反応混合物を 8 0 で 1 . 5 時間攪拌し、次いで反応を H<sub>2</sub>O の添加によりクエンチする。反応混合物を A c O E t で抽出し、M g S O<sub>4</sub> で濾過し、濾過し、濾液を減圧下濃縮して、2 - クロロ - 6 - ( 3 - メトキシ - プロボキシ ) - イソニコチン酸を得て、それを次反応に直接使用する。2 - クロロ - 6 - ( 3 - メトキシ - プロボキシ ) - イソニコチン酸の溶液に、C l C O<sub>2</sub> E t ( 3 . 7 ml 、 3 9 mmol ) および E t<sub>3</sub>N ( 5 . 4 ml 、 3 9 mmol ) を 0 で添加する。R T で 3 0 分攪拌後、反応混合物をセライトを通して濾過し、減圧下濃縮する。残渣の N a B H<sub>4</sub> の E t O H ( 5 0 ml ) での処理により、中間体 7 8 . 4 を無色油状物として得る；R f = 0 . 4 3 ( E t O A c : n - H e x = 1 : 3 )。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>)； 2.12(dt, 2H), 3.36(s, 3H), 3.55(t, 2H), 4.45(s, 2H), 7.05(s, 1H), 7.32(s, 1H)。

30

## 【 0 2 9 1】

中間体 7 9 . 1

## 【化 1 8 7】



40

中間体 7 9 . 1 を、中間体 1 . 2 の製造に準じた中間体 7 9 . 2 ( 1 1 7 mg 、 0 . 1 9 mmol )

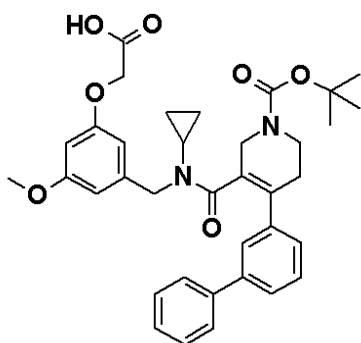
50

の縮合により合成する。白色無定形物質；E S - M S : M + H = 640 ; H P L C :  $t_{R\ e\ t}$  = 4.50 分。

【0292】

中間体 79.2

【化188】



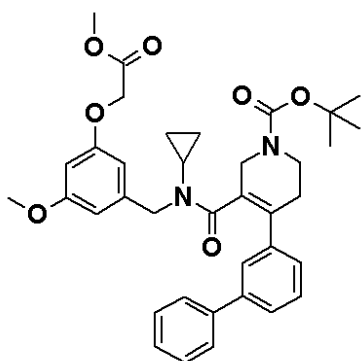
10

中間体 79.2 を、中間体 1.3 中間体 79.3 の製造に準じた (280 mg、0.5 mmol) の加水分解により合成する。白色無定形物質；E S - M S : M + H = 613 ; H P L C :  $t_{R\ e\ t}$  = 4.59 分。

【0293】

中間体 79.3

【化189】



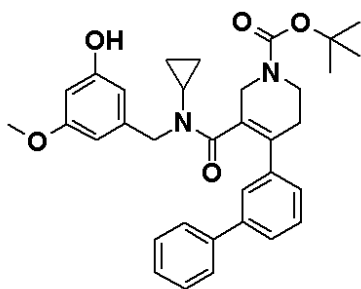
30

中間体 79.3 を、中間体 7.3 の製造に準じた中間体 79.4 (385 mg、0.7 mmol) のアルキル化により合成する。白色無定形物質；E S - M S : M + H = 627 ; H P L C :  $t_{R\ e\ t}$  = 5.05 分。

【0294】

中間体 79.4

【化190】



40

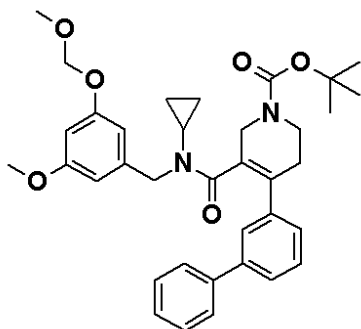
中間体 79.4 を、中間体 63.2 の製造に準じた中間体 79.5 (2.09 g、4.7 mmol) の脱保護および保護により合成する。白色無定形物質；E S - M S : M + H = 555 ; H P L C :  $t_{R\ e\ t}$  = 4.82 分。

【0295】

中間体 79.5

50

## 【化 1 9 1】



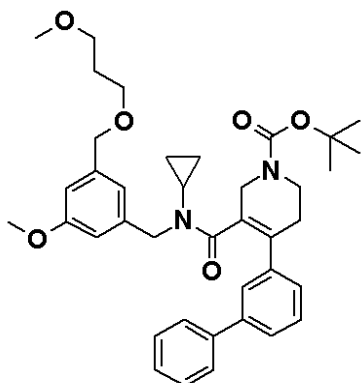
10

中間体 7 9 . 5 を、中間体 1 . 1 の製造に準じた中間体 1 . 2 ( 3 . 1 2 g、7 . 5 mmol ) の縮合により合成する。白色無定形物質；E S - M S : M + H = 5 9 9 ; H P L C :  $t_{R\ e}$  = 5 . 2 7 分。

## 【 0 2 9 6】

中間体 8 0 . 1

## 【化 1 9 2】



20

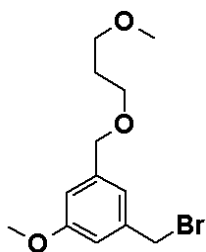
中間体 8 0 . 1 を、中間体 1 . 1 の製造に準じた中間体 1 . 2 ( 5 5 mg、0 . 1 3 mmol ) および中間体 8 0 . 2 ( 4 1 . 3 mg、0 . 1 4 mmol ) の縮合により合成する。白色無定形物質；E S - M S : M + H = 6 4 2 ; H P L C :  $t_{R\ e\ t}$  = 5 . 3 7 分。

30

## 【 0 2 9 7】

中間体 8 0 . 2

## 【化 1 9 3】



40

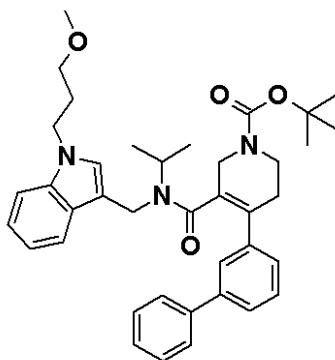
中間体 8 0 . 2 を、中間体 1 . 5 の製造に準じた中間体 8 0 . 3 ( 4 5 mg、0 . 1 9 mmol ) の臭素化により合成する。白色粉末；R f = 0 . 7 2 ( E t O A c : n - H e x = 1 : 1 )。  $^1$  H NMR (CDCl<sub>3</sub>) ; 1.85-1.95(dt, 2H), 3.37(s, 3H), 3.50(t, 2H), 3.55(t, 2H), 3.80(s, 3H), 4.45(s, 2H), 4.46(s, 2H), 6.80-6.85(m, 2H), 6.94(brs, 1H)。

## 【 0 2 9 8】

中間体 8 0 . 3



## 【化 1 9 7】



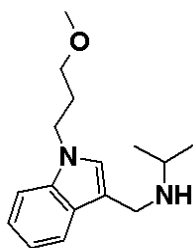
10

中間体 8 2 . 1 を、中間体 3 . 1 の製造に準じた中間体 3 . 2 ( 3 0 0 mg、0 . 6 mmol ) および中間体 8 2 . 2 ( 2 3 5 mg、0 . 9 mmol ) の縮合により合成する。白色無定形物質；E S - M S : M + H = 6 2 2 ; H P L C :  $t_{R\ e\ t}$  = 5 . 7 0 分。

## 【 0 3 0 2】

中間体 8 2 . 2

## 【化 1 9 8】



20

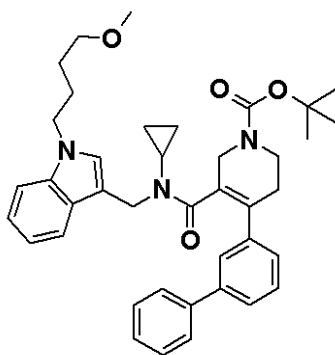
中間体 8 2 . 2 を、中間体 3 . 3 中間体 3 . 4 の製造に準じた ( 3 . 3 g、1 5 mmol ) の還元的アミノ化により合成する。無色油状物；E S - M S : M + H = 2 6 1 ; H P L C :  $t_{R\ e\ t}$  = 2 . 7 4 分。

## 【 0 3 0 3】

中間体 8 3 . 1

30

## 【化 1 9 9】



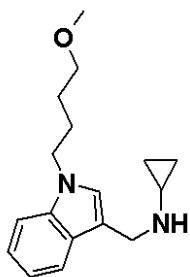
40

中間体 8 3 . 1 を、中間体 3 . 1 の製造に準じた中間体 3 . 2 ( 3 0 0 mg、0 . 6 mmol ) および中間体 8 3 . 2 ( 3 3 0 mg、0 . 9 mmol ) の縮合により合成する。白色無定形物質；E S - M S : M + H = 6 3 4 ; H P L C :  $t_{R\ e\ t}$  = 5 . 4 6 分。

## 【 0 3 0 4】

中間体 8 3 . 2

## 【化 2 0 0】



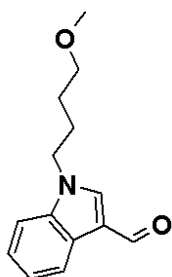
中間体 8 3 . 2 を、中間体 3 . 3 の製造に準じた中間体 8 3 . 3 ( 3 . 3 g、1 4 . 2 mmol ) の還元的アミノ化により合成する。無色油状物；H P L C  $t_{R e t} = 2 . 7 2$  分；R f = 0 . 1 9 ( C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> : M e O H = 5 : 1 )

10

## 【 0 3 0 5】

中間体 8 3 . 3

## 【化 2 0 1】



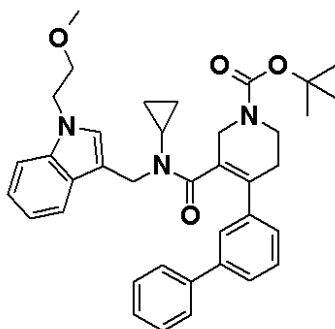
20

中間体 8 3 . 3 を、中間体 3 . 4 の製造に準じたインドール - 3 - カルボキシアルデヒド ( 1 . 5 g、1 0 . 3 mmol ) とトルエン - 4 - スルホン酸 4 - メトキシ - ブチルエステル ( 3 . 2 g、1 2 . 4 mmol ) のアルキル化反応により合成する。無色油状物；R f = 0 . 6 1 ( E t O A c : n - H e x = 1 : 1 )；E S - M S : M + H = 2 3 2。

## 【 0 3 0 6】

中間体 8 4 . 1

## 【化 2 0 2】



30

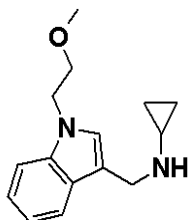
40

中間体 8 4 . 1 を、中間体 3 . 1 の製造に準じた中間体 3 . 2 ( 1 5 0 mg、0 . 4 mmol ) および中間体 8 4 . 2 ( 1 4 7 mg、0 . 6 mmol ) の縮合により合成する。白色無定形物質；E S - M S : M + H = 6 0 6；H P L C :  $t_{R e t} = 5 . 4 7$  分。

## 【 0 3 0 7】

中間体 8 4 . 2

## 【化 2 0 3】



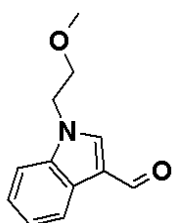
中間体 8 4 . 2 を、中間体 3 . 3 の製造に準じた中間体 8 4 . 3 ( 2 . 0 g 、 9 . 8 mmol ) の還元的アミノ化により合成する。無色油状物； E S - M S : M + H = 2 4 5 ; H P L C :  $t_{R\ e\ t} = 2 . 4 7$  分。

10

## 【 0 3 0 8】

中間体 8 4 . 3

## 【化 2 0 4】



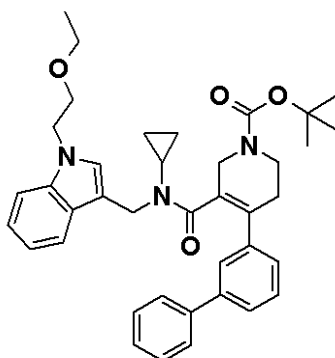
20

中間体 8 4 . 3 を、中間体 3 . 4 の製造に準じたインドール - 3 - カルボキシアルデヒド ( 2 . 0 g 、 1 3 . 8 mmol ) と 1 - ブロモ - 2 - メトキシ - エタン ( 2 . 3 g 、 1 6 . 5 mmol ) のアルキル化により合成する。無色油状物； E S - M S : M + H = 2 0 4 ; H P L C :  $t_{R\ e\ t} = 3 . 0 4$  分。

## 【 0 3 0 9】

中間体 8 5 . 1

## 【化 2 0 5】



30

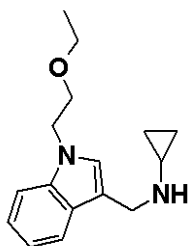
中間体 8 5 . 1 を、中間体 3 . 1 の製造に準じた中間体 3 . 2 ( 1 5 0 mg 、 0 . 4 mmol ) および中間体 8 5 . 2 ( 1 5 5 mg 、 0 . 6 mmol ) の縮合により合成する。白色無定形物質； E S - M S : M + H = 6 2 0 ; H P L C :  $t_{R\ e\ t} = 5 . 6 4$  分。

40

## 【 0 3 1 0】

中間体 8 5 . 2

## 【化 2 0 6】

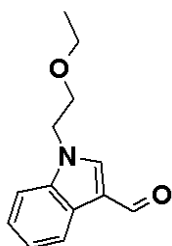


中間体 8 5 . 2 を、中間体 3 . 3 の製造に準じた中間体 8 5 . 3 ( 2 . 6 g 、 1 1 . 9 mmol ) の還元的アミノ化により合成する。褐色油状物；E S - M S : M + H = 2 5 9 ; H P L C :  $t_{R\ e\ t} = 2 . 7 0$  分。

## 【 0 3 1 1】

中間体 8 5 . 3

## 【化 2 0 7】

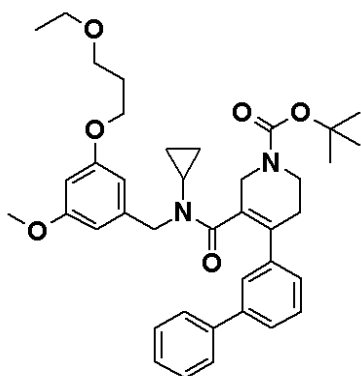


中間体 8 5 . 3 を、中間体 3 . 4 の製造に準じたインドール - 3 - カルボキシアルデヒド ( 2 . 0 g 、 1 3 . 8 mmol ) と 2 - ブロモ - 1 - エトキシエタン ( 2 . 0 7 mL 、 1 8 . 3 mmol ) のアルキル化により合成する。無色油状物；E S - M S : M + H = 2 1 8 ; H P L C :  $t_{R\ e\ t} = 3 . 3 4$  分。

## 【 0 3 1 2】

中間体 8 6 . 1

## 【化 2 0 8】



中間体 8 6 . 1 を、中間体 1 . 1 の製造に準じた中間体 1 . 2 ( 1 5 0 mg 、 0 . 3 6 mmol ) および中間体 8 6 . 2 ( 1 3 0 mg 、 0 . 4 3 mmol ) の縮合により合成する。白色無定形物質；E S - M S : M + H = 6 4 1 ; H P L C :  $t_{R\ e\ t} = 5 . 5 9$  分。

## 【 0 3 1 3】

中間体 8 6 . 2

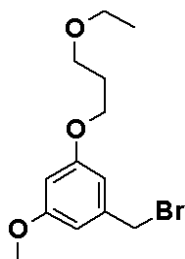
10

20

30

40

## 【化 2 0 9】

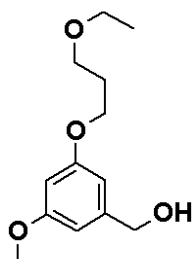


中間体 8 6 . 2 を、中間体 1 . 5 の製造に準じた中間体 8 6 . 3 ( 2 0 0 mg、0 . 8 2 mmol ) の臭素化により合成する。無色油状物；E S - M S : M + H = 3 0 3 ; H P L C :  $t_{R\ e\ t}$  = 4 . 4 5 分。

## 【 0 3 1 4】

中間体 8 6 . 3

## 【化 2 1 0】

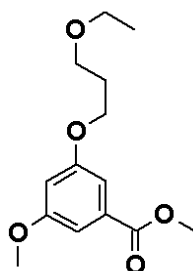


中間体 8 6 . 3 を、中間体 1 . 6 の製造に準じた中間体 8 6 . 4 ( 2 . 1 g、7 . 8 mmol ) の還元により合成する。無色油状物；E S - M S : M + H = 2 4 1 ; H P L C :  $t_{R\ e\ t}$  = 3 . 1 5 分。

## 【 0 3 1 5】

中間体 8 6 . 4

## 【化 2 1 1】



3 - メトキシ - 5 - ヒドロキシ安息香酸メチルエステル ( 1 . 5 g、8 . 2 mmol )、3 - エトキシプロパノール ( 1 . 4 2 mL、1 2 mmol )、P P h <sub>3</sub> ( 4 . 2 g、1 6 mmol ) および D E A D ( 2 . 5 3 mL、1 6 mmol ) の T H F ( 3 0 mL ) 中の混合物を N <sub>2</sub> 下 R T で 2 時間攪拌する。反応混合物を減圧下濃縮し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによる精製により、中間体 8 6 . 4 を白色粉末として得る；E S - M S : M + H = 2 6 9 ; H P L C :  $t_{R\ e\ t}$  = 4 . 1 7 分。

## 【 0 3 1 6】

中間体 8 7 . 1

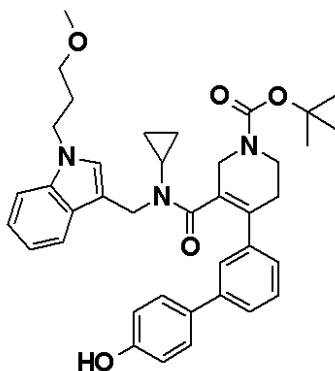
10

20

30

40

## 【化 2 1 2】



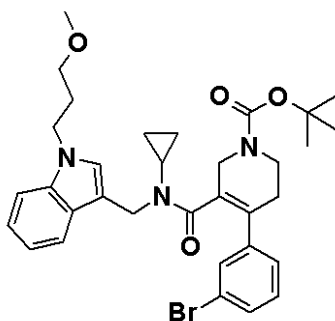
10

中間体 8 7 . 1 を、中間体 2 . 1 の製造に準じた中間体 8 7 . 2 ( 1 5 0 mg、 0 . 2 4 mmol ) および 4 - ヒドロキシフェニルボロン酸 ( 4 9 mg、 0 . 3 6 mmol ) のカップリングにより合成する。白色無定形物質； E S - M S :  $M + H = 636$  ; H P L C :  $t_{R\ e\ t} = 4.82$  分。

## 【 0 3 1 7 】

中間体 8 7 . 2

## 【化 2 1 3】



20

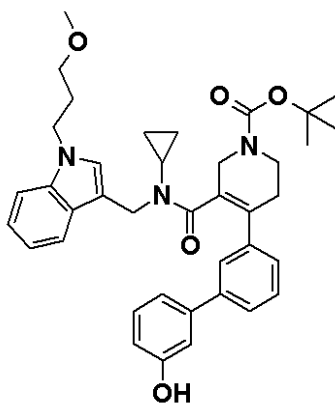
中間体 8 7 . 2 を、中間体 3 . 1 の製造に準じた中間体 2 . 4 ( 1 . 0 g、 2 . 6 mmol ) および中間体 3 . 3 ( 1 . 0 g、 3 . 9 mmol ) の縮合により合成する。白色無定形物質； E S - M S :  $M = 622$ 、 $M + 2H = 624$  ; H P L C :  $t_{R\ e\ t} = 5.42$  分。

30

## 【 0 3 1 8 】

中間体 8 8 . 1

## 【化 2 1 4】



40

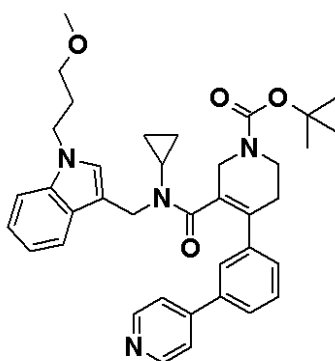
中間体 8 8 . 1 を、中間体 2 . 1 の製造に準じた中間体 8 7 . 2 ( 1 5 0 mg、 0 . 2 4 mmol ) および 3 - ヒドロキシフェニルボロン酸 ( 4 9 mg、 0 . 3 6 mmol ) のカップリングにより合成する。白色無定形物質； E S - M S :  $M + H = 636$  ; H P L C :  $t_{R\ e\ t} = 4.92$  分。

## 【 0 3 1 9 】

50

## 中間体 89.1

【化 215】



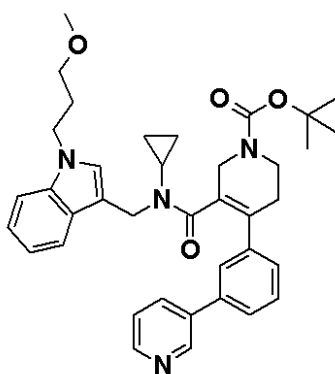
10

中間体 89.1 を、中間体 2.1 の製造に準じた中間体 87.2 (200 mg、0.32 mmol) および 4 - ピリジルボロン酸 (196 mg、1.6 mmol) のカップリングにより合成する。白色無定形物質；ES - MS：M + H = 621；HPLC：t<sub>Ret</sub> = 3.73 分。

【0320】

## 中間体 90.1

【化 216】



20

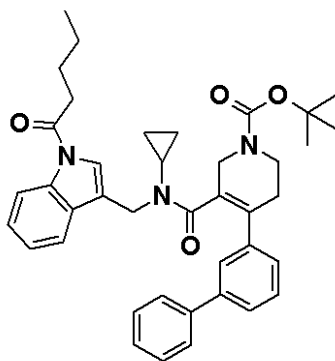
中間体 90.1 を、中間体 2.1 の製造に準じた中間体 87.2 (200 mg、0.32 mmol) および 3 - ピリジルボロン酸 (196 mg、1.6 mmol) のカップリングにより合成する。白色無定形物質；ES - MS：M + H = 621；HPLC：t<sub>Ret</sub> = 3.70 分。

30

【0321】

## 中間体 91.1

【化 217】



40

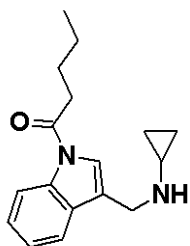
中間体 91.1 を、中間体 3.1 の製造に準じた中間体 3.2 (150 mg、0.30 mmol) および中間体 91.2 (114 mg、0.45 mmol) の縮合により合成する。白色無定形物質；ES - MS：M + H = 632；HPLC：t<sub>Ret</sub> = 5.92 分。

【0322】

## 中間体 91.2

50

## 【化 2 1 8】



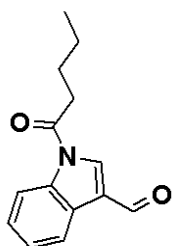
中間体 9 1 . 2 を、中間体 3 . 3 中間体 9 1 . 3 の製造に準じた ( 1 . 5 g 、 6 . 6 mmol ) の還元的アミノ化により合成する。薄黄色固体；E S - M S : M + H = 2 7 1 ; H P L C :  $t_{R e t} = 3 . 0 9$  分。

10

## 【 0 3 2 3】

中間体 9 1 . 3

## 【化 2 1 9】



20

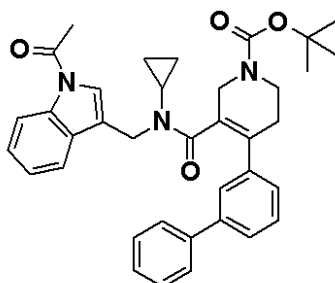
インドール - 3 - カルボキシアルデヒド ( 1 . 0 g 、 7 . 0 mmol )、E t <sub>3</sub> N ( 1 . 8 mL、1 2 mmol )、およびペンタノイルクロライド ( 1 . 2 g 、 1 0 mmol ) の T H F ( 1 0 mL ) の混合物を N <sub>2</sub> 下 0 で攪拌する。3 時間攪拌後、H <sub>2</sub> O を反応混合物に添加し、次いでそれを E t O A c で抽出する。合わせた有機相を H <sub>2</sub> O、塩水で洗浄し、乾燥させる ( N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> )。減圧下の濃縮により、中間体 9 1 . 3 を薄黄色固体として得る；R f = 0 . 8 8 ( E t O A c : n - H e x = 1 : 1 )、<sup>1</sup>H NMR ( C D C l <sub>3</sub> )、1 . 02 ( 3 H , t ) , 1 . 52 ( 2 H , dt ) , 1 . 87 ( 2 H , m ) , 3 . 02 ( 2 H , t ) , 7 . 01 ( 1 H , dd ) , 7 . 45 ( 1 H , dd ) , 8 . 12 ( 1 H , s ) , 8 . 27 ( 1 H , d ) , 8 . 44 ( 1 H , d )。

30

## 【 0 3 2 4】

中間体 9 2 . 1

## 【化 2 2 0】



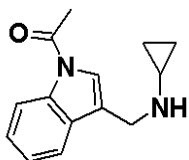
40

中間体 9 2 . 1 を、中間体 3 . 1 の製造に準じた中間体 3 . 2 ( 1 5 0 mg、0 . 3 0 mmol ) および中間体 9 2 . 2 ( 1 0 2 mg、0 . 4 5 mmol ) の縮合により合成する。白色無定形物質；E S - M S : M + H = 5 9 0 ; H P L C :  $t_{R e t} = 5 . 3 0$  分。

## 【 0 3 2 5】

中間体 9 2 . 2

【化 2 2 1】

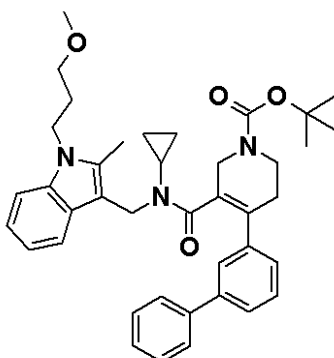


中間体 9 2.2 を、中間体 3.3 の製造に準じた 1 - アセチル - 1 H - インドール - 3 - カルバルデヒド (1.0 g、5.3 mmol) の還元的アミノ化により合成する。無色油状物； E S - M S : M + H = 229 ; H P L C : t<sub>R</sub> = 2.45 分。

【 0 3 2 6 】

中間体 9 3 . 1

【化 2 2 2】

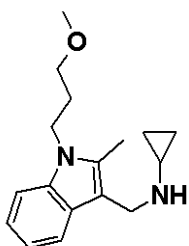


中間体 93.1 を、中間体 3.1 の製造に準じた中間体 3.2 (150 mg、0.30 mmol) および中間体 93.2 (122 mg、0.45 mmol) の縮合により合成する。白色無定形物質； E S - M S : M + H = 634 ; H P L C : t<sub>R</sub> = 5.70 分。

【 0 3 2 7 】

中間体 9 3 . 2

【化 2 2 3】

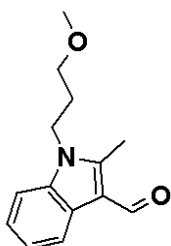


中間体 9 3 . 2 を、中間体 3 . 3 の製造に準じた中間体 9 3 . 3 ( 2 . 3 g、9 . 9 mmol ) の還元的アミノ化により合成する。無色油状物；E S - M S：M + = 2 7 2；H P L C：t<sub>R e t</sub> = 2 . 7 9 分。

【 0 3 2 8 】

中間体 9 3 . 3

【化 2 2 4】

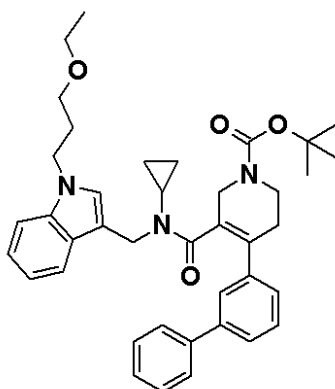


中間体 9 3 . 3 を、中間体 3 . 4 の製造に準じた 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - カルバルデヒド ( 2 . 0 g、1 2 . 5 mmol ) とトルエン - 4 - スルホン酸 3 - メトキシ - プロピルエステル ( 3 . 7 g、1 5 . 0 mmol ) のアルキル化により合成する。無色油状物； E S - M S : M + H = 2 3 2 ; H P L C : t<sub>R e t</sub> = 3 . 3 8 分。

【 0 3 2 9 】

中間体 9 4 . 1

【 化 2 2 5 】



10

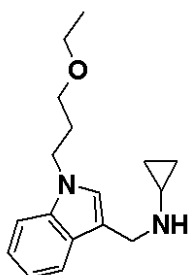
中間体 9 4 . 1 を、中間体 3 . 1 の製造に準じた中間体 3 . 2 ( 3 0 0 mg、0 . 6 mmol ) および中間体 9 4 . 2 ( 3 3 0 mg、1 . 2 mmol ) の縮合により合成する。白色無定形物質； E S - M S : M + H = 6 3 4 ; H P L C : t<sub>R e t</sub> = 5 . 6 7 分。

20

【 0 3 3 0 】

中間体 9 4 . 2

【 化 2 2 6 】



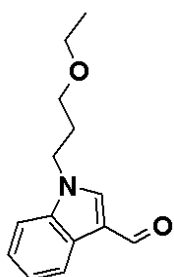
30

中間体 9 4 . 2 を、中間体 3 . 3 の製造に準じた中間体 9 4 . 3 ( 3 . 2 g、1 3 . 8 mmol ) の還元的アミノ化により合成する。無色油状物； E S - M S : M + = 2 7 3 ; H P L C : t<sub>R e t</sub> = 2 . 5 6 分。

【 0 3 3 1 】

中間体 9 4 . 3

【 化 2 2 7 】



40

中間体 9 4 . 3 を、中間体 3 . 4 の製造に準じた 1 H - インドール - 3 - カルバルデヒド ( 2 . 0 g、1 3 . 8 mmol ) とトルエン - 4 - スルホン酸 3 - エトキシ - プロピルエステル ( 4 . 3 g、1 6 . 5 mmol ) のアルキル化により合成する。無色油状物； R f = 0 . 6 7 ( E t O A c : n - H e x = 1 : 1 )、<sup>1</sup>H NMR ( C D C l<sub>3</sub> )、 : 1.32 ( 3 H, t ), 2.15 ( 2 H, dt ), 3.33

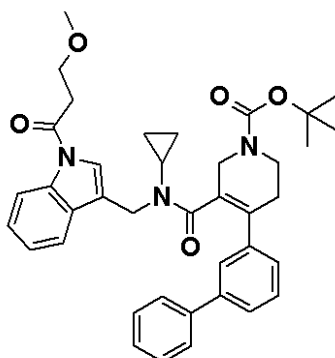
50

(2H, t), 3.45(2H, q), 4.35(2H, t), 7.22-7.45(3H, m), 7.72(1H, s), 8.30-8.40(1H, m), 9.95(1H, s)。

【 0 3 3 2 】

中間体 9 8 . 1

【 化 2 2 8 】



10

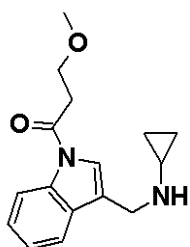
中間体 9 8 . 1 を、中間体 3 . 1 の製造に準じた中間体 3 . 2 ( 1 5 0 mg、0 . 4 0 mmol ) および中間体 9 8 . 2 ( 1 3 1 mg、0 . 4 8 mmol ) の縮合により合成する。白色無定形物質；E S - M S : M + H = 6 3 4 ; H P L C :  $t_{Ret} = 5.39$  分。

【 0 3 3 3 】

中間体 9 8 . 2

【 化 2 2 9 】

20



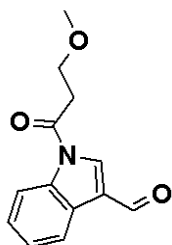
中間体 9 8 . 2 を、中間体 3 . 3 の製造に準じた中間体 9 8 . 3 ( 8 2 0 mg、3 . 3 mmol ) の還元的アミノ化により合成する。薄黄色固体；E S - M S : M + H = 2 4 6 ; H P L C :  $t_{Ret} = 2.42$  分。

【 0 3 3 4 】

中間体 9 8 . 3

【 化 2 3 0 】

30



40

インドール - 3 - カルボキシアルデヒド ( 1 . 0 g、7 . 0 mmol )、E t <sub>3</sub> N ( 3 . 1 mL、2 0 mmol )、および 3 - メトキシプロパノイルクロライド ( 1 . 0 g、8 . 0 mmol ) の T H F - C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> ( 1 3 mL、1 0 : 3 ) 中の混合物を N <sub>2</sub> 下 0 ° で攪拌する。室温で 1 2 時間攪拌後、H <sub>2</sub> O を添加し、得られる混合物を E t O A c で抽出する。合わせた有機相を H <sub>2</sub> O、塩水で洗浄し、乾燥させる ( N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> )。減圧下の濃縮により、中間体 9 8 . 3 を白色固体として得る；R f = 0 . 3 2 ( E t O A c : n - H e x = 1 : 1 )、<sup>1</sup>H NMR ( C D C l <sub>3</sub> )、 $\delta$  : 3.25(2 H, t), 3.41(3H, s), 3.90(2H, t), 7.39-7.47(2H, m), 8.16(1H, s), 8.2

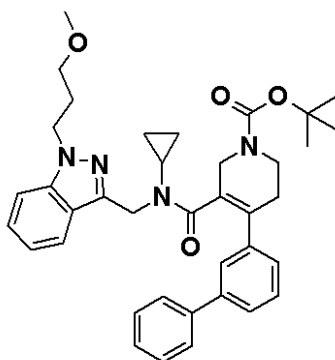
50

8(1H, d), 8.44(1H, d), 10.13(1H, s)。

【 0 3 3 5 】

中間体 99.1

【 化 2 3 1 】



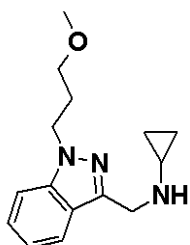
10

中間体 99.1 を、中間体 3.1 の製造に準じた中間体 3.2 (154 mg、0.31 mmol) および中間体 99.2 (100 mg、0.39 mmol) の縮合により合成する。白色無定形物質；E S - M S : M + H = 621 ; H P L C :  $t_{R\ e\ t} = 5.42$  分。

【 0 3 3 6 】

中間体 99.2

【 化 2 3 2 】



20

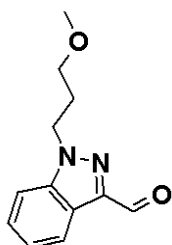
中間体 99.2 を、中間体 3.3 の製造に準じた中間体 99.3 (500 mg、2.3 mmol) の還元的アミノ化により合成する。無色油状物；E S - M S : M + H = 260 ; H P L C :  $t_{R\ e\ t} = 2.38$  分。

30

【 0 3 3 7 】

中間体 99.3

【 化 2 3 3 】



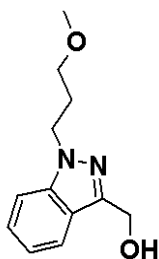
40

中間体 99.3 を、中間体 76.3 の製造に準じた中間体 99.4 (700 mg、3.18 mmol) の酸化により合成する。無色油状物；E S - M S : M + H = 219 ; H P L C :  $t_{R\ e\ t} = 3.52$  分。

【 0 3 3 8 】

中間体 99.4

## 【化 2 3 4】



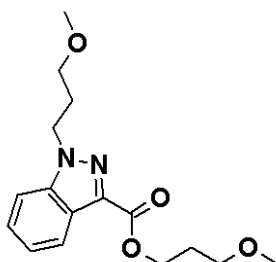
中間体 99.4 を、中間体 1.6 の製造に準じた中間体 99.5 (1.0 g、3.4 mmol) の還元により合成する。無色油状物；E S - M S : M + H = 221；H P L C :  $t_{R e t} = 2.73$  分。

10

## 【0339】

中間体 99.5

## 【化 2 3 5】



20

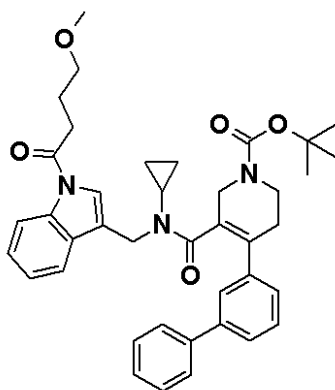
インダゾール - 3 - カルボン酸 (2 g、13.7 mmol) およびトルエン - 4 - スルホン酸 3 - メトキシ - プロピルエステル (5 g、20.6 mmol) の D M F (15 mL) 中の混合物に、N a H (1.12 g、28 mmol) を N<sub>2</sub> 下 0 で添加する。50 で 12 時間攪拌後、H<sub>2</sub>O、次いで水性濃 H C l を反応混合物に添加し、混合物を E t O A c で抽出する。合わせた有機相を H<sub>2</sub>O、塩水で洗浄し、乾燥させる (N a<sub>2</sub>S O<sub>4</sub>)。減圧下の濃縮およびシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより、中間体 99.5 を無色油状物として得る；E S - M S : M + H = 307；H P L C :  $t_{R e t} = 3.65$  分。

30

## 【0340】

中間体 100.1

## 【化 2 3 6】



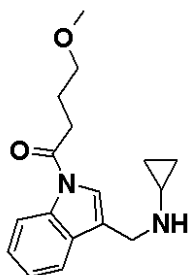
40

中間体 100.1 を、中間体 1.2 の製造に準じた中間体 1.3 (150 mg、0.40 mmol) および中間体 100.2 (137 mg、0.48 mmol) の縮合により合成する。白色無定形物質；E S - M S : M + H = 648；H P L C :  $A t_{R e t} = 5.47$  分。

## 【0341】

中間体 100.2

## 【化 2 3 7】

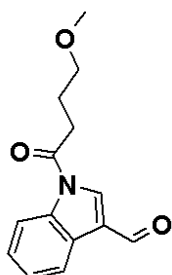


中間体 1 0 0 . 2 を、中間体 3 . 3 の製造に準じた中間体 1 0 0 . 3 ( 8 2 0 mg、3 . 3 4 m 10 mol) およびシクロプロピルアミン ( 3 8 7 mg、6 . 8 0 mmol) の縮合により合成する。無色油状物；E S - M S : M + H = 2 4 6 ; H P L C : A t R e t = 2 . 4 2 分。

## 【 0 3 4 2】

中間体 1 0 0 . 3

## 【化 2 3 8】



20

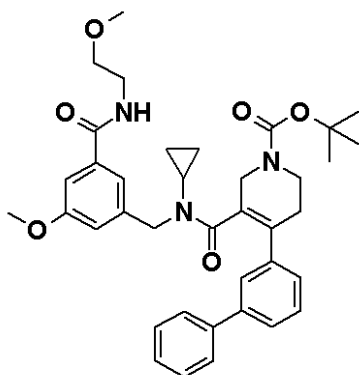
中間体 1 0 0 . 3 を、中間体 3 . 4 の製造に準じたインドール - 3 - カルバルデヒド ( 6 5 0 mg、4 . 5 mmol) および 4 - メトキシブタノイルクロライド ( 9 2 9 mg、6 . 8 0 mmol) (例えばCanadian Journal of Chemistry 1982, 60, 2295-312またはU S 4 5 5 9 3 3 7 参照) の縮合により合成する。無色油状物；R f = 0 . 3 0 ( E t O A c : n - H e x = 1 : 1 )、<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>)、: 2.10-2.18(2H, m), 3.13(2 H, t), 3.36(3H, s), 3.53(2H, t), 7.39-7.47(2H, m), 8.12(1H, t), 8.28(1H, d), 8.44(1H, d), 10.13(1H, s)。

30

## 【 0 3 4 3】

中間体 1 0 1 . 1

## 【化 2 3 9】



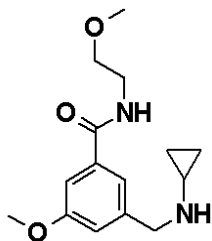
40

中間体 1 0 1 . 1 を、中間体 3 . 1 の製造に準じた中間体 1 0 1 . 2 ( 2 0 1 mg、0 . 5 2 m mol) および中間体 1 . 3 ( 1 7 3 mg、0 . 3 5 mmol) の縮合により合成する。白色無定形物質；E S - M S : M + H = 6 4 0 ; H P L C : A t R e t = 4 . 6 0 分。

## 【 0 3 4 4】

中間体 1 0 1 . 2

## 【化 2 4 0】



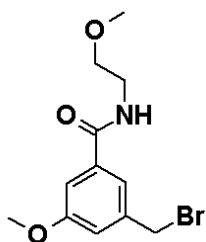
中間体 1 0 1 . 3 ( 1 . 0 8 g、3 . 6 0 mmol)、シクロプロピルアミン ( 0 . 7 5 mL、1 0 . 8 mmol) および  $K_2CO_3$  ( 1 . 0 g、7 . 2 0 mmol) の  $CH_3CN$  ( 5 mL) 中の混合物を R T で一晩攪拌する。 $H_2O$  添加後 ( 2 0 mL)、反応混合物を DCM で抽出する ( 2 0 mL、2 回)。合わせた有機相を  $H_2O$ 、塩水で洗浄し、乾燥させ ( $Na_2SO_4$ )、減圧下で濃縮して、中間体 1 0 1 . 2 を無色油状物として得る；E S - M S :  $M + H = 279$ ；H P L C :  $t_{Ret} = 2.02$  分

10

## 【 0 3 4 5】

中間体 1 0 1 . 3

## 【化 2 4 1】



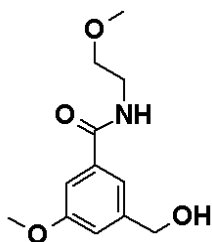
20

中間体 1 0 1 . 3 を、中間体 1 . 5 の化合物の製造に準じた中間体 1 0 1 . 4 ( 7 5 0 mg、3 . 1 3 mmol) の臭素化により合成する。無色油状物；E S - M S :  $M + 2H = 304$ ；H P L C :  $t_{Ret} = 3.09$  分。

## 【 0 3 4 6】

中間体 1 0 1 . 4

## 【化 2 4 2】



30

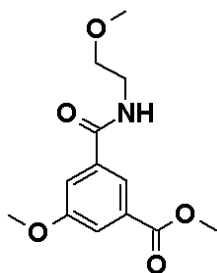
中間体 1 0 1 . 4 を、中間体 1 . 6 の化合物の製造に準じた中間体 1 0 1 . 5 ( 8 8 0 mg、3 . 2 9 mmol) の還元により合成する。無色油状物；R f = 0 . 4 3 (A c O E t : n - H e x = 2 : 1)； $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )；2.91 (s, 3H), 3.55-.357 (m, 2H), 3.60-3.65 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 4.68 (s, 2H), 6.67 (brs, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.23-7.27 (m, 2H)。

40

## 【 0 3 4 7】

中間体 1 0 1 . 5

## 【化 2 4 3】



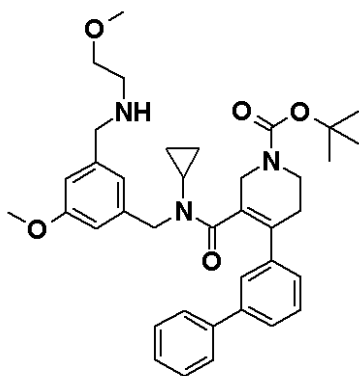
中間体 1 0 1 . 5 を、中間体 1 . 2 の化合物の製造に準じた 5 - メトキシ - イソフタル酸モノメチルエステル ( 1 . 0 1 g、4 . 2 4 mmol ) および 2 - メトキシエチルアミン ( 0 . 9 5 g、1 2 . 7 mmol ) の縮合により合成する。白色無定形物質； $R_f = 0 . 4 7$  ( A c O E t : n - H e x = 2 : 1 )； $^1\text{H NMR}$  ( 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  )；3.40 (s, 3H), 3.52-3.60 (m, 2H), 3.65-3.75 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.51 (brs, 1H), 7.60-7.61 (m, 1H), 7.67-7.69 (m, 1H), 8.14 (brs, 1H)。

10

## 【 0 3 4 8】

中間体 1 0 2 . 1

## 【化 2 4 4】



20

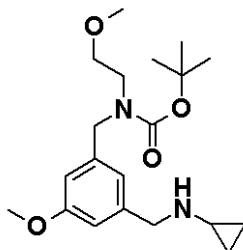
中間体 1 0 2 . 1 を、中間体 3 . 1 の製造に準じた中間体 1 0 2 . 1 ( 1 2 5 mg、0 . 3 4 mmol ) および中間体 3 . 2 ( 1 1 4 mg、0 . 2 3 mmol ) の縮合により合成する。白色無定形物質； $\text{ES - MS} : \text{M} + \text{H} = 7 2 6$ ； $\text{HPLC} : \text{A} t_{\text{Ret}} = 5 . 6 5$  分。

30

## 【 0 3 4 9】

中間体 1 0 2 . 2

## 【化 2 4 5】



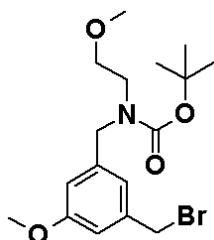
40

中間体 1 0 2 . 2 を、中間体 3 . 3 の製造に準じた中間体 1 0 2 . 3 ( 2 0 0 mg、0 . 5 2 mmol ) のアミノ化により合成する。無色油状物； $\text{ES - MS} : \text{M} + \text{H} = 3 6 5$ ； $\text{HPLC} : t_{\text{Ret}} = 2 . 9 7$  分。

## 【 0 3 5 0】

中間体 1 0 2 . 3

## 【化 2 4 6】



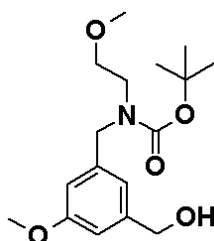
中間体 1 0 2 . 3 を、中間体 1 . 5 の化合物の製造に準じた中間体 1 0 2 . 4 ( 2 8 5 mg、0 . 8 8 mmol ) の臭素化により合成する。無色油状物；R f = 0 . 8 0 ( A c O E t : n - H e x = 1 : 1 )；<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)；1.40-1.50(brs, 9H), 3.30(s, 3H), 3.38-3.55(m, 4H), 3.80(s, 3H), 4.40(s, 2H), 4.45(brs, 2H), 6.65-6.85(m, 3H)。

10

## 【 0 3 5 1】

中間体 1 0 2 . 4

## 【化 2 4 7】



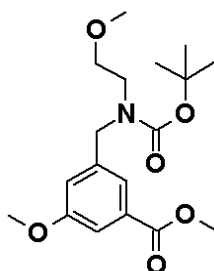
20

中間体 1 0 2 . 4 を、中間体 1 . 6 の化合物の製造に準じた中間体 1 0 2 . 5 ( 3 6 6 mg、1 . 0 4 mmol ) の還元により合成する。無色油状物；R f = 0 . 2 4 ( A c O E t : n - H e x = 1 : 1 )；<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)；1.40-1.55(brs, 9H), 3.30(s, 3H), 3.35-3.55(m, 4H), 3.80(s, 3H), 4.45(s, 2H), 4.60(d, 2H), 6.65-6.82(m, 3H)。

## 【 0 3 5 2】

中間体 1 0 2 . 5

## 【化 2 4 8】



30

3 - プロモメチル - 5 - メトキシ - 安息香酸メチルエステル( 3 0 0 mg、1 . 1 6 mmol ) (例えばTetrahedron Lett, 1993, 31, 6313参照)、2 - メトキシ - エチルアミン( 2 6 0 mg、3 . 4 7 mmol ) および K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 0 . 3 2 g、2 . 3 2 mmol ) の CH<sub>3</sub>CN ( 5 mL ) 中の混合物を R T で一晩攪拌する。H<sub>2</sub>O ( 2 0 mL ) 添加後、反応混合物を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 2 0 mL、2 回 ) で抽出する。合わせた有機相を H<sub>2</sub>O、塩水で洗浄し、乾燥させ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> )、減圧下濃縮して、3 - メトキシ - 5 - [( 2 - メトキシ - エチルアミノ ) - メチル] - 安息香酸メチルエステルを油状物として得る( 2 1 7 mg、0 . 8 5 mmol；8 5 %；E S - M S：M + H = 2 5 4；H P L C：t<sub>R e t</sub> = 2 . 2 9 分)。この粗物質を精製することなく使用する。この粗物質および Et<sub>3</sub>N ( 0 . 4 8 mL、3 . 4 7 mmol ) の混合物に、( B O C )<sub>2</sub>O ( 3 8 0 mg、1 . 7 4 mmol ) の D C M ( 5 mL ) 溶液を R T で添加する。1 時間攪拌後、反応混合物を H<sub>2</sub>O の添加によりクエンチし、混合物を D C M で抽出する。合わせた有機相を H<sub>2</sub>O、塩水で洗浄し、乾燥させ( M g SO<sub>4</sub> )、減圧下濃縮し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより、中間体 1 0 2 . 5 を白色無定形物質として得る；R f = 0 . 4 7 ( A c

40

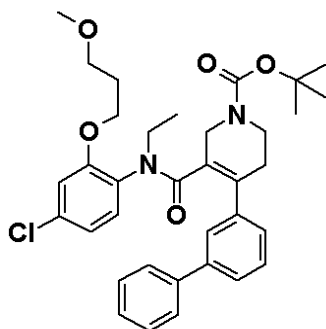
50

O E t : n - H e x = 1 : 2 )。 $^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ; 1.40-1.55(brs, 9H), 3.30(s, 3H), 3.35-3.55(m, 4H), 3.80(s, 3H), 3.90(s, 3H), 4.45(brs, 2H), 6.95-7.0(brs, 1H), 7.40(m, 1H), 7.50(m, 1H)。

【 0 3 5 3 】

中間体 1 0 3 . 1

【 化 2 4 9 】



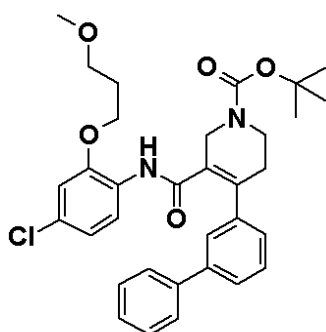
10

中間体 1 0 3 . 1 を、中間体 1 . 1 の製造に準じた中間体 1 0 3 . 2 ( 2 3 8 mg、0 . 4 1 mmol ) のアルキル化により合成する。白色無定形物質 ; E S - M S : M + H = 6 0 5 ; H P L C :  $t_{\text{R e t}} = 5 . 8 2$  分。

【 0 3 5 4 】

中間体 1 0 3 . 2

【 化 2 5 0 】



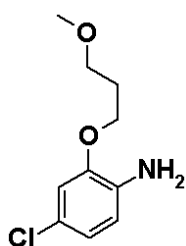
30

中間体 1 . 3 ( 2 7 2 mg、0 . 7 2 mmol )、中間体 1 0 3 . 3 ( 1 7 0 mg、0 . 7 9 mmol ) および D M T - M M ( 2 3 9 mg、0 . 8 6 mmol ) の E t O H ( 5 mL ) 中の混合物を  $\text{N}_2$  下 6 0 ° で 5 . 5 時間攪拌した。H<sub>2</sub>O 添加後、反応混合物を E t O A c で抽出する。合わせた有機相を H<sub>2</sub>O、塩水で洗浄し、乾燥させる ( M g S O<sub>4</sub> )。減圧下の濃縮およびシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより、中間体 1 0 3 . 2 を褐色油状物として得る ; E S - M S : M + H = 5 7 7 ; H P L C :  $t_{\text{R e t}} = 5 . 6 4$  分。

【 0 3 5 5 】

中間体 1 0 3 . 3

【 化 2 5 1 】



40

中間体 1 0 3 . 4 ( 1 . 7 0 g、6 . 9 3 mmol ) および塩化錫(II)二水和物 ( 4 . 6 9 g、2 0 . 8 mmol ) の E t O A c ( 3 0 mL ) 中の混合物を  $\text{N}_2$  下 8 時間還流した。8 N K O H 溶液

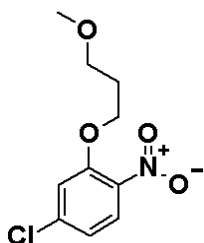
50

添加後、反応混合物をEtOAcで抽出する。合わせた有機相をH<sub>2</sub>O、塩水で洗浄し、乾燥させる(MgSO<sub>4</sub>)。減圧下の濃縮およびシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより、中間体103.3を黄色油状物として得る；ES-MS：M+H=216；HPLC：A t<sub>R e t</sub>=2.40分。

【0356】

中間体103.4

【化252】



10

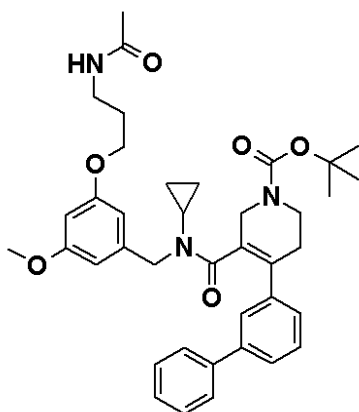
4-クロロ-2-フルオロ-ニトロベンゼン(1.23g、7.0mmol)、3-メトキシ-1-プロパノール(737μL、7.7mmol)およびTBAB(451mg、1.4mmol)の8MKOH(10mL)およびトルエン(10mL)中の混合物をN<sub>2</sub>下60℃で3時間撹拌する。H<sub>2</sub>Oの残渣への添加後、混合物をEtOAcで抽出する。合わせた有機相をH<sub>2</sub>O、塩水で洗浄し、乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、減圧下濃縮し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより、中間体103.4を黄色油状物として得る；R<sub>f</sub>:0.5(AcOEt/Hex=1:2)；<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2.10(quint., 2H), 3.36(s, 3H), 3.58(t, 2H), 4.20(t, 2H), 7.00(dd, 1H), 7.10(d, 1H), 7.82(d, 1H)。

20

【0357】

中間体104.1

【化253】



30

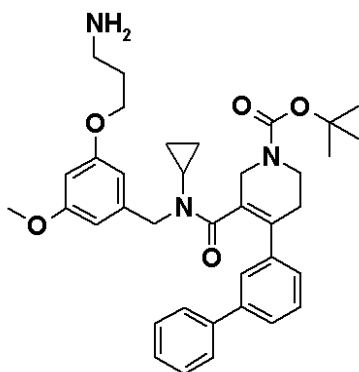
中間体104.1を、中間体91.3の製造に準じた中間体104.2(150mg、0.25mmol)のアシル化により合成する。白色無定形物質；ES-MS：M+H=612；HPLC：t<sub>R e t</sub>=3.75分。

40

【0358】

中間体104.2

## 【化 2 5 4】



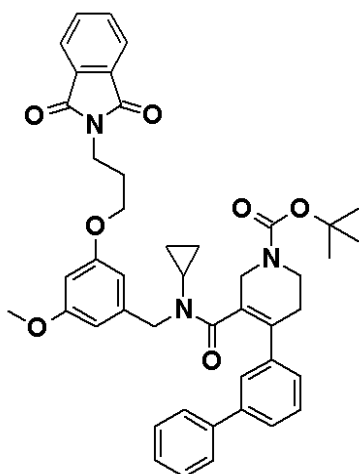
10

中間体 104.2 を、中間体 52.1 の製造に準じた中間体 104.3 (378 mg、0.51 mmol) の脱保護により合成する。白色無定形物質；E S - M S :  $M + H = 612$  ; H P L C :  $t_{R\ e\ t} = 3.75$  分。

## 【0359】

中間体 104.3

## 【化 2 5 5】



20

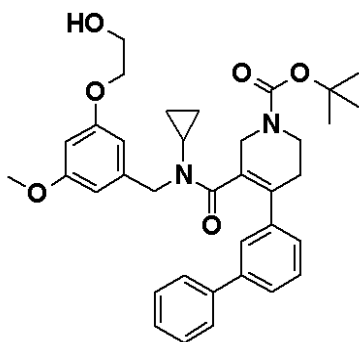
中間体 104.3 を、中間体 7.3 の製造に準じた中間体 79.4 (363 mg、0.66 mmol) のアルキル化により合成する。白色無定形物質；E S - M S :  $M + H - t\ B u = 686$  ; H P L C :  $t_{R\ e\ t} = 5.55$  分。

30

## 【0360】

中間体 105.1

## 【化 2 5 6】



40

中間体 105.2 (101 mg、0.15 mmol) および p T s O H - H<sub>2</sub>O (8.4 mg、0.044 mmol) の M e O H (10 mL) 中の混合物を N<sub>2</sub> 下 60 ° で 2 時間攪拌する。M e O H を真空で除去する。飽和水性 N a H C O<sub>3</sub> を残渣に添加した後、混合物を D C M で抽出する。合わせた有機相を H<sub>2</sub>O、塩水で洗浄し、乾燥させ (N a<sub>2</sub>S O<sub>4</sub>)、減圧下濃縮し、シ

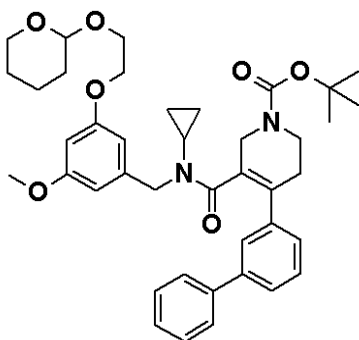
50

リカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより、中間体 105.1 を無色油状物として得る；E S - M S :  $M^+ = 599$  ; H P L C :  $t_{R\ e\ t} = 5.57$  分。

【0361】

中間体 105.2

【化257】



10

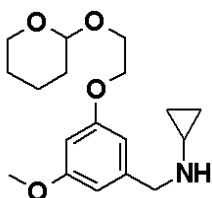
中間体 105.2 を、中間体 3.1 の製造に準じた中間体 3.2 (101 mg、0.15 mmol) の縮合により合成する。無色無定形物質；R f = 0.54 (E t O A c のみ)、<sup>1</sup>H NMR(CDCI<sub>3</sub>)、 $\delta$  : 0.25-0.72(4H, m), 1.40-1.89(6H, m), 1.50(9 H, s), 2.30-2.45(1H, m), 2.68-2.90(1H, m), 3.43-3.59(2H, m), 3.69(3H, s), 3.52-3.69(3H, m), 3.70-3.79(2H, m), 3.82-3.90(2H, m), 3.97-4.10(5H, m), 4.17-4.70(3H, m), 6.17-6.38(3H, m), 7.15(1H, d), 7.30-7.72(8H, m)。

20

【0362】

中間体 105.3

【化258】



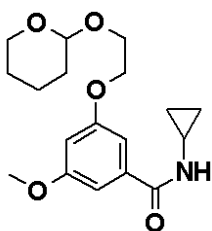
30

L A H (17 mg、0.45 mmol) の T H F (5 mL) 溶液に、中間体 105.4 (100 mg、0.30 mmol) の T H F (10 mL) 溶液を N<sub>2</sub> 下 0 で添加する。R T で 10 時間攪拌および 70 で 3 時間攪拌後、飽和 N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> (3 mL) を 0 で添加する。混合物を 1 時間 R T で攪拌し、次いで懸濁液をセライトのパッドを通して濾過する。濾液を E t<sub>2</sub> O で抽出する (20 mL、2 回)。合わせた有機相を H<sub>2</sub> O、塩水で洗浄し、乾燥させ (N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub>)、減圧下濃縮し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより、中間体 105.3 を黄色油状物として得る；E S - M S :  $M^+ + H = 322$  ; H P L C :  $t_{R\ e\ t} = 2.77$  分

【0363】

中間体 105.4

【化259】



40

中間体 105.4 を、中間体 1.2 の化合物の製造に準じた中間体 105.5 (1.48 g、5.00 mmol) の縮合により合成する。無色無定形物質；R f = 0.58 (E t O A c : )、<sup>1</sup>H NMR(CDCI<sub>3</sub>)、 $\delta$  : 0.49-0.65(2H, m), 0.85-0.90(2H, m), 1.48-1.90(6H, m), 2.88-

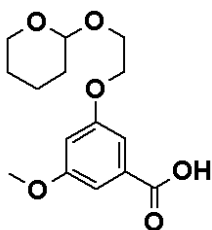
50

2.94(1H, m), 3.49-3.58(1H, m), 3.87(3H, s), 3.79-3.97(2H, m), 4.00-4.20(3H, m), 4.69(1H, t), 6.18(1H, brs), 6.60(1H, s), 6.86(1H, d), 8.02(1H, s)。

【 0 3 6 4 】

中間体 1 0 5 . 5

【 化 2 6 0 】



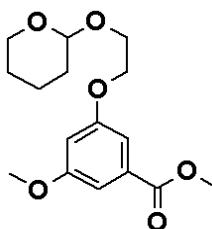
10

中間体 1 0 5 . 5 を、中間体 1 . 3 の製造に準じた中間体 1 0 5 . 6 ( 1 . 5 1 g、4 . 8 7 mmol ) の加水分解により合成する。黄色油状物；R f = 0 . 0 9 (ヘキサン / E t O A c 1 : 3)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) 1.48-1.90(6H, m), 3.49-3.58(1H, m), 3.87(3H, s), 3.79-3.97(2H, m), 4.00-4.20(3H, m), 4.69(1H, t), 6.74(1H, t), 7.21(1H, t), 7.28(1H, t)。

【 0 3 6 5 】

中間体 1 0 5 . 6

【 化 2 6 1 】



20

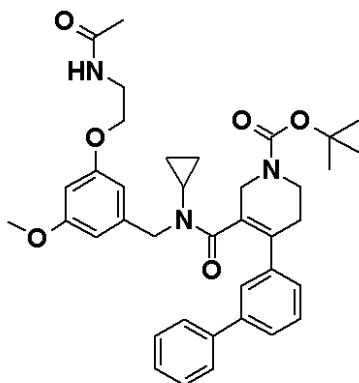
中間体 1 0 5 . 6 を、中間体 3 6 . 4 の製造に準じた 3 - メトキシ - 5 - ヒドロキシ安息香酸メチルエステル ( 1 . 0 0 g、5 . 4 5 mmol ) のアルキル化により合成する。黄色油状物；R f = 0 . 6 1 (ヘキサン / E t O A c 1 : 3)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) 1.48-1.90(6H, m), 3.49-3.58(1H, m), 3.87(3H, s), 6.91(3H, s), 3.79-3.97(2H, m), 4.00-4.20(3H, m), 4.69(1H, t), 6.69(1H, t), 7.18(1H, t), 7.21(1H, t)。

30

【 0 3 6 6 】

中間体 1 0 6 . 1

【 化 2 6 2 】



40

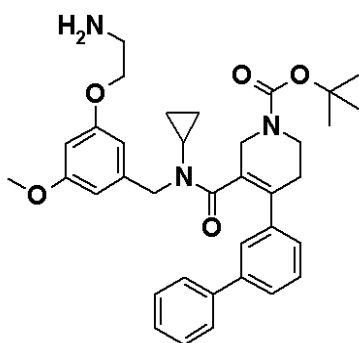
中間体 1 0 6 . 1 を、中間体 9 1 . 3 の製造に準じた中間体 1 0 6 . 2 ( 9 8 mg、0 . 1 6 mmol ) のアシル化により合成する。無色無定形物質；E S - M S : M + = 6 4 0 ; H P L C : t<sub>R e t</sub> = 4 . 6 0 分。

【 0 3 6 7 】

50

中間体 106.2

【化263】



10

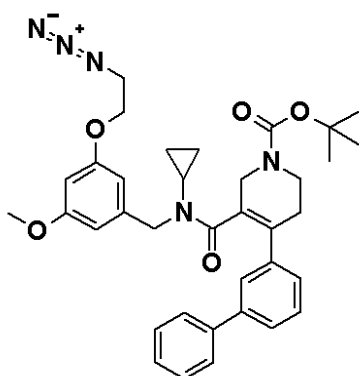
中間体 106.3 (401 mg、0.64 mmol) の THF (15 mL)、1 N NaOH (1 mL) および  $H_2O$  (5 mL) 中の溶液に、 $PPH_3$  (253 mg、0.96 mmol) を 0 で添加する。RT で 10 時間攪拌後、 $H_2O$  (10 mL) を添加する。混合物を  $Et_2O$  で抽出する (20 mL、2 回)。合わせた有機相を  $H_2O$ 、塩水で洗浄し、乾燥させ ( $Na_2SO_4$ )、減圧下濃縮し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより、中間体 106.2 を無色油状物として得る； $R_f = 0.40$  (MeOH / DCM 1 : 5)； $^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>) 0.41-0.70 (m, 4H), 1.51 (s, 9H), 1.53-1.67 (m, 2H), 2.29-2.43 (m, 1H), 2.68-2.75 (m, 2H), 3.00-3.12 (m, 2H), 3.55-3.76 (m, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.82-3.98 (m, 2H), 4.02-4.61 (m, 3H), 6.05-6.35 (m, 3H), 7.12 (brs, 1H), 7.30-7.61 (m, 8H)。

20

【0368】

中間体 106.3

【化264】



30

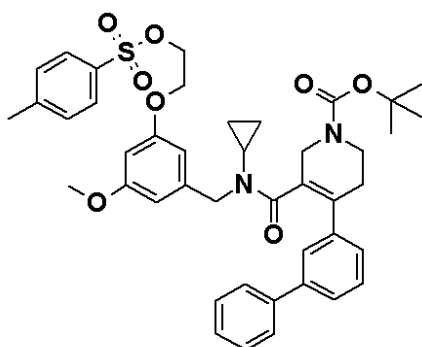
中間体 106.4 (458 mg、0.61 mmol) および  $NaN_3$  (119 mg、1.82 mmol) の DMF (15 mL) 中の混合物を 70 で 3.5 時間攪拌する。0 に冷却後、反応混合物に  $H_2O$  (25 mL) を添加し、反応混合物を  $Et_2O$  で抽出する (30 mL、2 回)。合わせた有機相を  $H_2O$ 、塩水で洗浄し、乾燥させ ( $MgSO_4$ )、減圧下濃縮し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより、中間体 106.3 を無色無定形物質として得る； $R_f = 0.68$  (ヘキサン /  $EtOAc$  1 : 1)； $^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>) 0.39-0.72 (m, 4H), 1.56 (s, 9H), 2.29-2.42 (m, 1H), 2.68-2.75 (m, 2H), 3.45-3.56 (m, 4H), 3.70 (s, 3H), 3.68-3.78 (m, 2H), 3.98-4.10 (m, 2H), 4.29-4.61 (m, 2H), 6.05-6.32 (m, 3H), 7.12 (d, 1H), 7.28-7.60 (m, 8H)。

40

【0369】

中間体 106.4

## 【化 2 6 5】



10

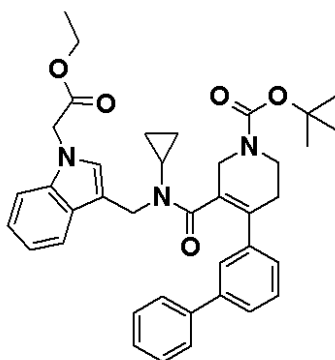
中間体 105.1 (380 mg、0.64 mmol) および  $\text{NEt}_3$  (0.07 mL、0.51 mmol) の  $\text{DCM}$  (15 mL) 溶液に、 $\text{TSCl}$  (145 mg、0.76 mmol) を 0 で添加する。RT で 1.5 時間攪拌後、 $\text{H}_2\text{O}$  (10 mL) を添加する。混合物を  $\text{DCM}$  で抽出する。合わせた有機相を  $\text{H}_2\text{O}$ 、塩水で洗浄し、乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、減圧下濃縮し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより、中間体 106.4 を無色無定形物質として得る； $R_f = 0.64$  (ヘキサン /  $\text{EtOAc}$  1 : 1)； $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 0.39-0.72 (m, 4H), 1.56 (s, 9H), 2.29-2.42 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.68-2.75 (m, 2H), 3.45-3.75 (m, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.91-4.07 (m, 3H), 4.20-4.32 (m, 3H), 4.35-4.61 (m, 1H), 5.93-6.22 (m, 3H), 7.12 (d, 1H), 7.28-7.58 (m, 10H), 7.81 (d, 2H)。

20

## 【0370】

中間体 107.1

## 【化 2 6 6】



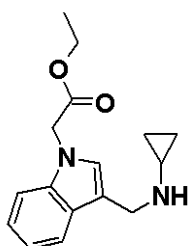
30

中間体 107.1 を、中間体 3.1 の製造に準じた中間体 3.2 (150 mg、0.30 mmol) および中間体 107.2 (120 mg、0.44 mmol) の縮合により合成する。白色無定形物質； $\text{ES-MS}$ ： $M + H = 634$ ； $\text{HPLC}$ ： $t_{\text{Ret}} = 5.24$  分。

## 【0371】

中間体 107.2

## 【化 2 6 7】



40

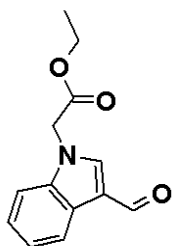
中間体 107.2 を、中間体 3.3 の製造に準じた中間体 107.3 (500 mg、2.16 mmol) およびシクロプロピルアミン (232  $\mu\text{L}$ 、3.24 mmol) の縮合により合成する。無色油状物； $\text{ES-MS}$ ： $M + H = 273$ ； $\text{HPLC}$ ： $t_{\text{Ret}} = 2.45$  分。

50

【 0 3 7 2 】

中間体 1 0 7 . 3

【 化 2 6 8 】



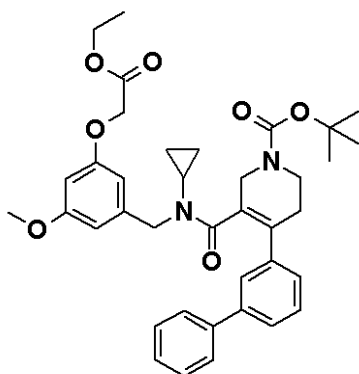
10

中間体 1 0 7 . 3 を、中間体 3 . 4 の製造に準じたインドール - 3 - カルバルデヒド ( 1 . 0 0 g、6 . 9 0 mmol ) およびエチルプロモアセテート ( 9 2 0  $\mu$  L、8 . 3 0 mmol ) の縮合により合成する。無色油状物；E S - M S : M + H = 2 3 2 ; H P L C :  $t_{R e t} = 3 . 0 9$  分。

【 0 3 7 3 】

中間体 1 0 8 . 1

【 化 2 6 9 】



20

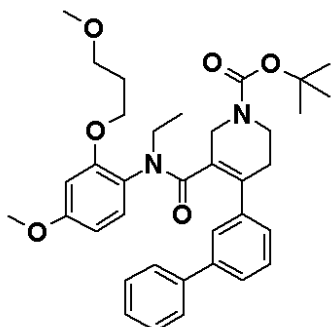
中間体 1 0 8 . 1 を、中間体 7 9 . 3 の製造に準じた中間体 7 9 . 4 ( 3 3 3 mg、0 . 6 0 m mol ) のアルキル化により合成する。白色無定形物質；E S - M S : M + H = 6 4 1 ; H P L C :  $t_{R e t} = 5 . 0 5$  分。

30

【 0 3 7 4 】

中間体 1 0 9 . 1

【 化 2 7 0 】



40

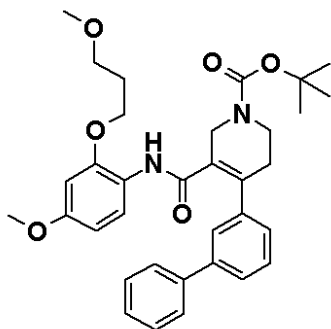
中間体 1 0 9 . 1 を、中間体 1 0 3 . 1 の製造に準じた中間体 1 0 9 . 2 ( 1 7 2 mg、0 . 0 3 0 mmol ) のアルキル化により合成する。黄色無定形物質；E S - M S : M + H = 6 0 1 ; H P L C :  $t_{R e t} = 5 . 3 0$  分。

【 0 3 7 5 】

中間体 1 0 9 . 2

50

## 【化 2 7 1】



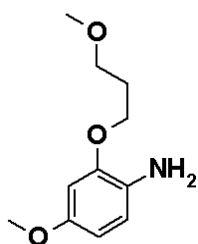
10

中間体 1 0 9 . 2 を、中間体 1 0 3 . 2 の製造に準じた中間体 1 . 3 ( 2 5 3 mg、0 . 6 7 m mol ) および中間体 1 0 9 . 3 ( 1 9 7 mg、0 . 9 3 mmol ) の縮合により合成する。黄色無定形物質；E S - M S : M + H = 5 7 3 ; H P L C :  $t_{R\ e\ t} = 5 . 0 0$  分。

## 【 0 3 7 6】

中間体 1 0 9 . 3

## 【化 2 7 2】



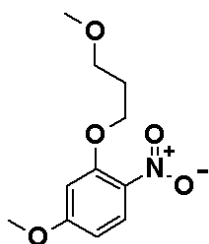
20

中間体 1 0 9 . 3 を、中間体 1 0 3 . 3 の製造に準じた中間体 1 0 9 . 4 ( 1 . 7 6 g、2 . 6 0 mmol ) の還元により合成する。白色無定形物質；E S - M S : M + H = 2 1 2 ; H P L C :  $t_{R\ e\ t} = 1 . 9 3$  分。

## 【 0 3 7 7】

中間体 1 0 9 . 4

## 【化 2 7 3】



30

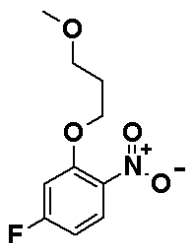
中間体 1 0 9 . 5 ( 6 3 4 mg、2 . 7 7 mmol ) および T B A B ( 4 4 . 6 mg、0 . 1 4 mmol ) の M e O H ( 5 6 0  $\mu$  L ) およびトルエン ( 3 mL ) 中の混合物を還流する。2 時間攪拌後、H<sub>2</sub>O を 0 で添加し、反応混合物を E t<sub>2</sub>O で抽出する。合わせた有機相を H<sub>2</sub>O、塩水で洗淨し、乾燥させ ( N a<sub>2</sub>S O<sub>4</sub> )、減圧下濃縮し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより、中間体 1 0 9 . 4 を黄色油状物として得る；E S - M S : M + H = 2 4 2 ; H P L C :  $t_{R\ e\ t} = 3 . 4 7$  分

40

## 【 0 3 7 8】

中間体 1 0 9 . 5

## 【化 2 7 4】

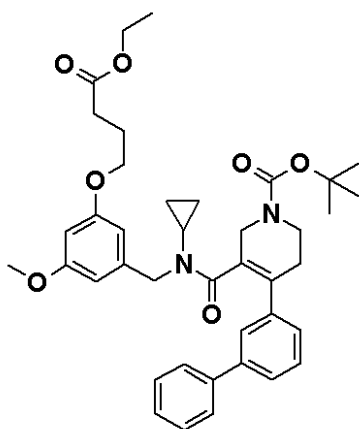


中間体 1 0 9 . 5 を、中間体 3 . 4 の製造に準じた 4 - フルオロ - 2 - ヒドロキシ - ニトロベンゼン ( 1 . 5 7 g、 1 0 . 0 mmol ) のアルキル化により合成する。黄色油状物； E S - M S : M + H = 2 3 0 ; H P L C : t<sub>R e t</sub> = 3 . 5 4 分。 10

## 【 0 3 7 9】

中間体 1 1 0 . 1

## 【化 2 7 5】



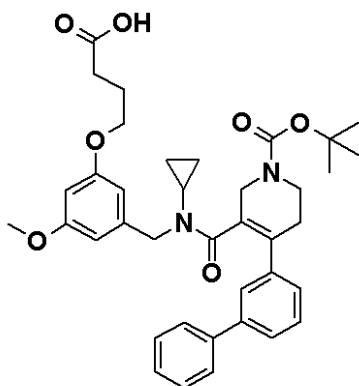
20

中間体 1 1 0 . 1 を、中間体 7 9 . 3 の製造に準じた中間体 7 9 . 4 ( 1 6 6 mg、 0 . 3 0 mmol ) のアルキル化により合成する。白色無定形物質； E S - M S : M + H = 6 6 9 ; H P L C : t<sub>R e t</sub> = 5 . 3 5 分。

## 【 0 3 8 0】

中間体 1 1 1 . 1

## 【化 2 7 6】



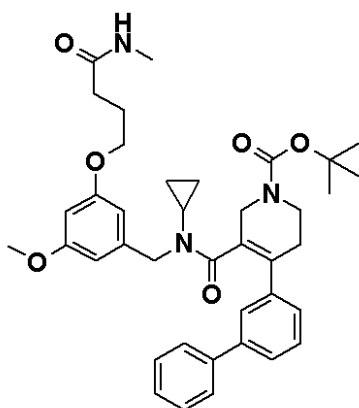
40

中間体 1 1 1 . 1 を、中間体 1 . 3 の製造に準じた中間体 1 1 0 . 1 ( 2 0 1 mg、 0 . 3 0 mmol ) の加水分解により合成する。白色無定形物質； E S - M S : M + H = 6 4 1 ; H P L C : t<sub>R e t</sub> = 4 . 5 9 分。

## 【 0 3 8 1】

中間体 1 1 2 . 1

## 【化 2 7 7】



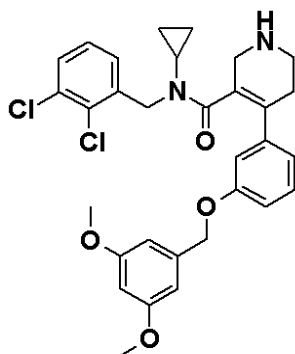
10

中間体 1 1 2 . 1 を、中間体 1 . 2 の製造に準じた中間体 1 1 1 . 1 ( 1 1 2 mg、0 . 1 7 m mol ) の縮合により合成する。白色無定形物質；E S - M S : M + H = 6 5 4 ; H P L C :  $t_{R e t} = 4 . 4 5$  分。

## 【 0 3 8 2】

実施例 1 1 3 :

## 【化 2 7 8】



20

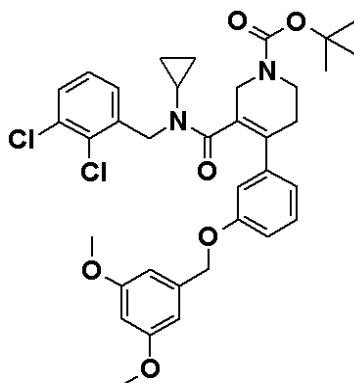
実施例 1 1 3 を、実施例 1 の製造に準じた中間体 1 1 3 . 1 ( 2 0 5 mg、0 . 3 mmol ) の脱保護により合成する。白色粉末；E S - M S : M + H = 5 6 7 ; H P L C :  $t_{R e t} = 3 . 6 5$  分。

30

## 【 0 3 8 3】

中間体 1 1 3 . 1

## 【化 2 7 9】



40

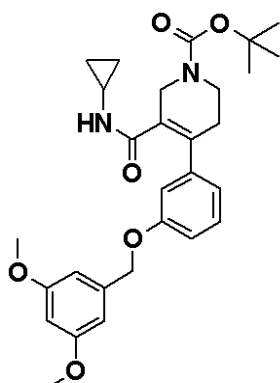
中間体 1 1 3 . 1 を、中間体 1 . 1 の製造に準じた中間体 1 1 3 . 2 ( 4 0 0 mg、0 . 7 9 m mol ) および 1 - プロモメチル - 2 , 3 - ジクロロベンゼン ( 2 6 4 mg、0 . 9 4 mmol ) の縮合により合成する。無色無定形物質；E S - M S : M + = 6 6 7 ; H P L C :  $t_{R e t} = 5 . 4 5$  分。

## 【 0 3 8 4】

50

中間体 1 1 3 . 2

【化 2 8 0】



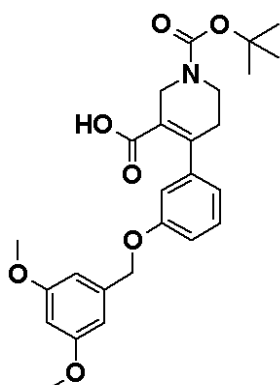
10

中間体 1 1 3 . 2 を、中間体 1 . 2 の製造に準じた中間体 1 1 3 . 3 ( 1 . 7 2 g 、 3 . 6 6 mmol ) および過剰量のシクロプロピルアミンの縮合により合成する。白色粉末 ; E S - M S : M + H = 5 0 9 ; H P L C : t<sub>R e t</sub> = 4 . 3 2 分。

【 0 3 8 5】

中間体 1 1 3 . 3

【化 2 8 1】



20

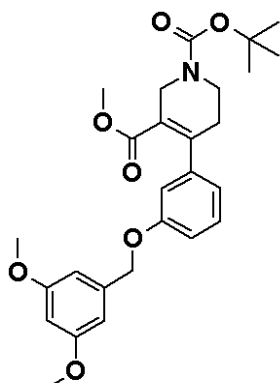
30

中間体 1 1 3 . 3 を、中間体 1 . 3 の製造に準じた中間体 1 1 3 . 4 ( 5 . 3 g 、 1 1 mmol ) の加水分解により合成する。無色油状物 ; R<sub>f</sub> = 0 . 2 0 ( A c O E t ) ; <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) 1.49(s, 9H), 2.49(brs, 2H), 3.59(t, 2H), 3.79(s, 6H), 4.24(brs, 2H), 4.99(s, 2H), , 6.41(t, 1H), 6.56(d, 2H), 6.75-6.77(m, 2H), 6.90-6.92(m, 1H), 7.24(d, 1H)。

【 0 3 8 6】

中間体 1 1 3 . 4

【化 2 8 2】



40

中間体 1 1 3 . 4 を、中間体 1 . 4 の製造に準じた 4 - トリフルオロメタンスルホニルオ

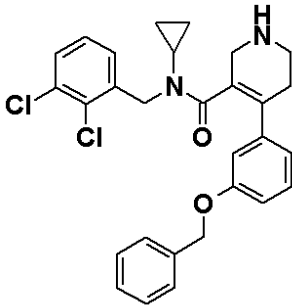
50

キシ - 5,6 - ジヒドロ - 2H - ピリジン - 1,3 - ジカルボン酸 1 - tert - ブチルエステル 3 - メチルエステル (5.84 g、15 mmol) および 3 - (3,5 - ジメトキシベンジルオキシ)フェニルボロン酸 (6.5 g、22 mmol) の縮合により合成する。無色油状物；ES - MS：M - tBu = 428；HPLC：t<sub>Ret</sub> = 4.95 分。

【0387】

実施例 114：

【化283】



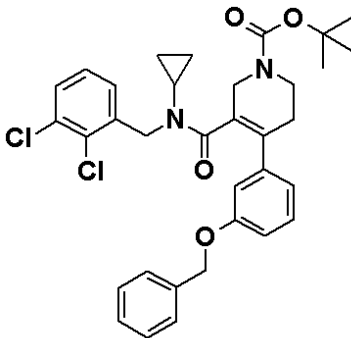
10

実施例 114 を、実施例 1 の製造に準じた中間体 114.1 (115 mg、0.19 mmol) の脱保護により合成する。固体粉末；ES - MS：M + H = 507；HPLC：t<sub>Ret</sub> = 3.82 分。

【0388】

中間体 114.1

【化284】



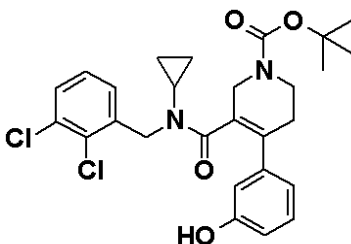
30

中間体 114.1 を、中間体 7.3 の製造に準じた中間体 114.2 (100 mg、0.19 mmol) のアルキル化により合成する。白色無定形物質；ES - MS：M + H = 607；HPLC：t<sub>Ret</sub> = 5.84 分。

【0389】

中間体 114.2

【化285】



40

中間体 114.3 (1.52 g、2.7 mmol) および HCl の 4N ジオキサン溶液 (15 mL) の混合物を N<sub>2</sub> 下 RT で攪拌する。1 時間攪拌後、反応混合物を減圧下濃縮して、粗生成物を得る。次いで粗生成物、Et<sub>3</sub>N (1.12 mL、8.1 mmol) および (Boc)<sub>2</sub>O (707 mg、3.2 mmol) の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) 中の混合物を、N<sub>2</sub> 下 RT で 1 時間攪拌する。水性 KHSO<sub>4</sub> 添加後、反応混合物を EtOAc で抽出する。合わせた有機相を H<sub>2</sub>O、

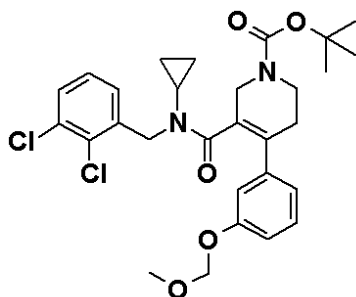
50

塩水で洗浄し、乾燥させる( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )。減圧下の濃縮およびシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより、中間体 114.2 を白色無定形物質として得る；ES-MS： $M^+ = 517$ ；HPLC： $t_{\text{Ret}} = 4.70$  分。

【0390】

中間体 114.3

【化286】



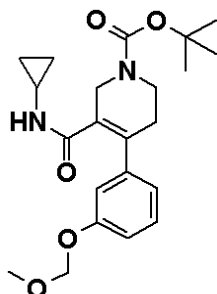
10

中間体 114.3 を、中間体 1.1 の製造に準じた中間体 114.4 (10.6 g、26.3 mmol) および 1-ブロモメチル-2,3-ジクロロベンゼン (10.4 g、39.5 mmol) の縮合により合成する。白色粉末；ES-MS： $M^+ = 561$ ；HPLC： $t_{\text{Ret}} = 5.30$  分。

【0391】

中間体 114.4

【化287】



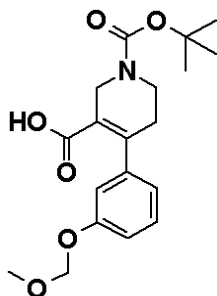
20

中間体 114.4 を、中間体 1.2 の製造に準じた中間体 114.5 (2.54 g、7.1 mmol) およびシクロプロピルアミン (0.73 mL、10.6 mmol) の縮合により合成する。無色油状物； $R_f = 0.23$  (EtOAc： $n$ -Hex = 1：1)； $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ ) 0.5-0.6(m, 4H), 1.52(s, 9H), 2.48-2.53(m, 3H), 3.51(s, 3H), 3.62(t, 2H), 4.27, (brs, 2H), 5.08(brs, 1H), 5.20-5.25(s, 2H), 6.84-6.87(m, 2H), 7.02-7.04(m, 1H), 7.27-7.31(m, 1H)。

【0392】

中間体 114.5

【化288】



40

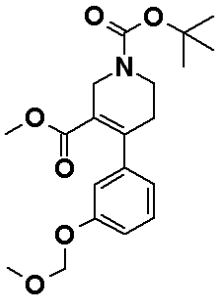
中間体 114.5 を、中間体 1.3 の製造に準じた中間体 114.6 (509 mg、1.35 mmol) の加水分解により合成する。無色油状物； $R_f = 0.30$  (EtOAcのみ)；HPLC： $t_{\text{Ret}} = 3.95$  分。

【0393】

50

中間体 1 1 4 . 6

【化 2 8 9】



10

中間体 1 1 4 . 6 を、中間体 1 . 4 の製造に準じた 4 - トリフルオロメタンシルホニルオキシ - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 , 3 - ジカルボン酸 1 - t e r t - ブチルエステル 3 - メチルエステル ( 5 . 3 5 g 、 1 3 . 7 mmol ) および 3 - メトキシ 1 メトキシフェニルボロン酸 ( 3 . 7 5 g 、 2 0 . 6 mmol ) の縮合により合成する。無色油状物 ; E S - M S : M + H = 3 7 8 ; H P L C : t <sub>R e t</sub> = 4 . 3 7 分。

【 0 3 9 4】

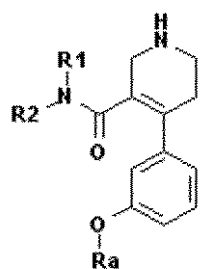
表 2 に挙げる下記実施例は、実施例 1 1 3 および 1 1 4 の製造に準じて合成する。市販されていない限り、実施例 1 1 5 - 1 4 0 の化合物の製造のための中間体の合成を下記表 2 に記載する ( 星印 ( \* ) は結合の末端およびその分子の残りの部分に結合している末端を示す ) 。

20

【 0 3 9 5】

表 2

【表 20】




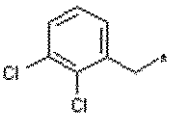
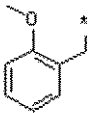

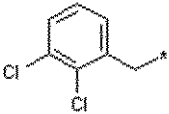
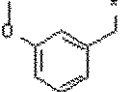

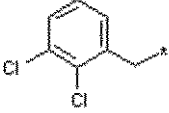
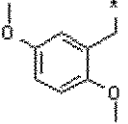

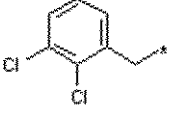
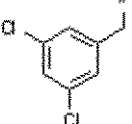

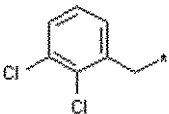
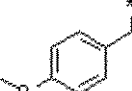

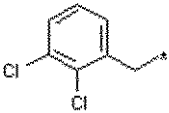
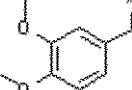

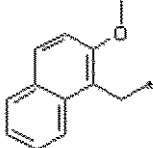
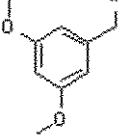

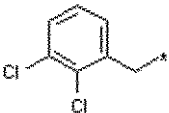
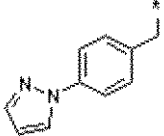
番号	R1	R2	Ra	分析データ
115				MS: $[M]^+ = 534$ HPLC $t_{\text{ret}} = 3.22$ 分
116				MS: $[M+1]^+ = 559$ HPLC $t_{\text{ret}} = 3.47$ 分
117				MS: $[M+1]^+ = 521$ HPLC $t_{\text{ret}} = 3.98$ 分
118				MS: $[M+1]^+ = 508$ HPLC $t_{\text{ret}} = 2.63$ 分
119				MS: $[M+1]^+ = 508$ HPLC $t_{\text{ret}} = 2.73$ 分
120				MS: $[M+1]^+ = 508$ HPLC $t_{\text{ret}} = 2.60$ 分

10

20

30

【表 2 1】

121				MS: $[M+1]^+ = 537$ HPLC $t_{ret} = 3.87$ 分
122				MS: $[M+1]^+ = 537$ HPLC $t_{ret} = 3.80$ 分
123				MS: $[M+1]^+ = 567$ HPLC $t_{ret} = 3.80$ 分
124				MS: $[M+1]^+ = 575$ HPLC $t_{ret} = 4.27$ 分
125				MS: $[M+1]^+ = 537$ HPLC $t_{ret} = 3.77$ 分
126				MS: $[M+1]^+ = 567$ HPLC $t_{ret} = 3.54$ 分
127				MS: $[M+1]^+ = 567$ HPLC $t_{ret} = 3.67$ 分
128				MS: $[M+1]^+ = 573$ HPLC $t_{ret} = 3.53$ 分


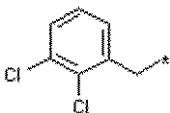
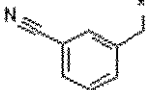

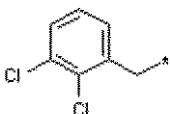
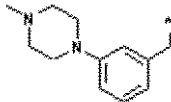

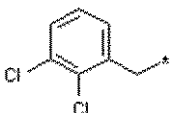


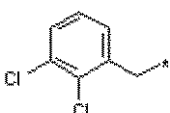
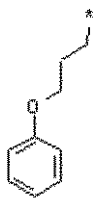

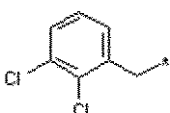
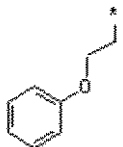

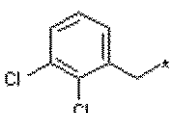
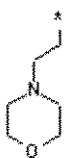

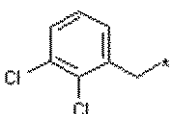
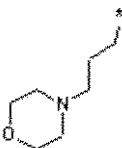

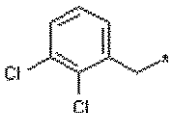
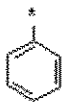
10

20

30

【 0 3 9 6 】

【表 2 2】


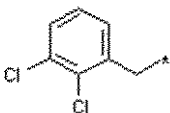
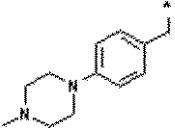

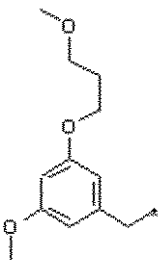
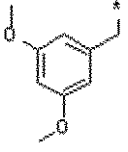

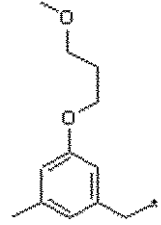
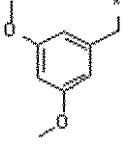

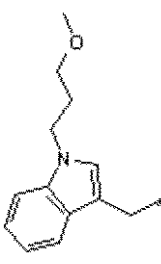
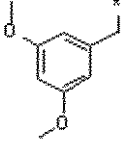
129				MS: $[M+1]^+ = 532$ HPLC $t_{\text{ret}} = 3.60$ 分
130				MS: $[M]^+ = 607$ HPLC $t_{\text{ret}} = 2.87$ 分
131				MS: $[M+1]^+ = 532$ HPLC $t_{\text{ret}} = 3.59$ 分
132				MS: $[M+1]^+ = 551$ HPLC $t_{\text{ret}} = 3.98$ 分
133				MS: $[M+1]^+ = 537$ HPLC $t_{\text{ret}} = 3.82$ 分
134				MS: $[M+1]^+ = 530$ HPLC $t_{\text{ret}} = 2.57$ 分
135				MS: $[M+1]^+ = 544$ HPLC $t_{\text{ret}} = 2.65$ 分
136				MS: $[M+1]^+ = 493$ HPLC $t_{\text{ret}} = 3.90$ 分

10

20

30

【表 2 3】

137				MS: $[M+1]^+ = 605$ HPLC $t_{\text{ret}} = 2.84$ 分
138				MS: $[M+1]^+ = 617$ HPLC $t_{\text{ret}} = 3.46$ 分
139				MS: $[M+1]^+ = 601$ HPLC $t_{\text{ret}} = 3.60$ 分
140				MS: $[M+1]^+ = 610$ HPLC $t_{\text{ret}} = 3.77$ 分

10

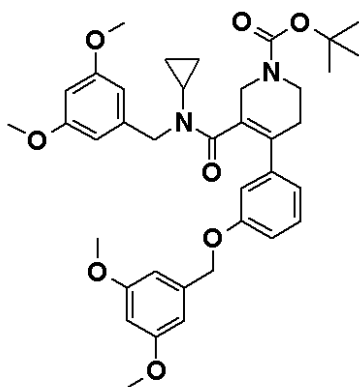
20

【0397】

中間体 115.1

【化290】

30



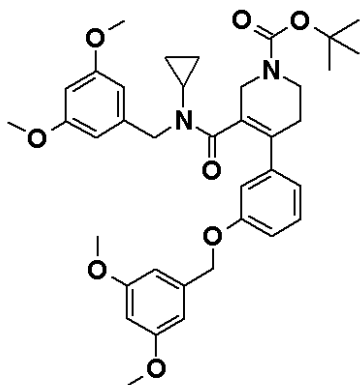
40

中間体 115.1 を、中間体 1.1 の製造に準じた中間体 115.2 (166 mg、0.35 mmol) の縮合により合成する。無色無定形物質；ES-MS：M-Boc = 559；Rf = 0.44 (EtOAc : n-Hex = 1 : 1)

【0398】

中間体 116.1

## 【化 2 9 1】



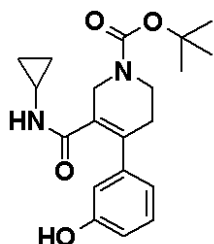
10

中間体 1 1 6 . 1 を、中間体 1 . 1 の製造に準じた中間体 1 1 6 . 2 ( 1 6 6 mg、0 . 3 5 m mol ) の縮合により合成する。無色無定形物質；E S - M S : M - B o c = 5 5 9 ; R f = 0 . 4 4 ( E t O A c : n - H e x = 1 : 1 )

## 【 0 3 9 9 】

中間体 1 1 6 . 2

## 【化 2 9 2】



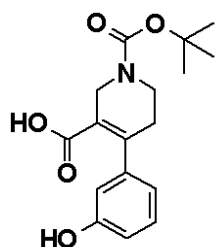
20

中間体 1 1 6 . 2 を、中間体 1 . 2 の製造に準じた中間体 1 1 6 . 3 ( 2 2 0 mg、0 . 6 9 m mol ) の縮合により合成する。無色油状物；E S - M S : M + H = 3 5 9 ; H P L C : t<sub>R</sub> = 3 . 1 0 分。

## 【 0 4 0 0 】

中間体 1 1 6 . 3

## 【化 2 9 3】



30

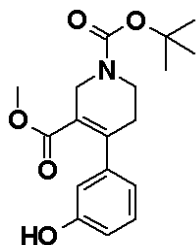
中間体 1 1 6 . 3 を、中間体 1 . 3 の製造に準じた中間体 1 1 6 . 4 ( 3 4 0 mg、1 . 0 2 m mol ) の加水分解により合成する。無色油状物；E S - M S : M + H = 3 2 0 ; H P L C : t<sub>R</sub> = 3 . 1 4 分。

## 【 0 4 0 1 】

中間体 1 1 6 . 4

40

## 【化 2 9 4】



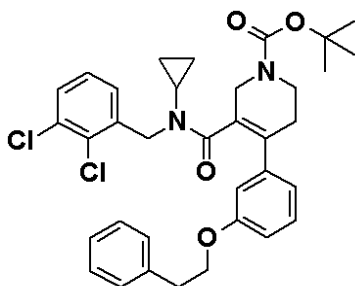
中間体 1 1 6 . 4 を、中間体 1 . 4 の製造に準じた 4 - トリフルオロメタンスルホニルオキシ - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 , 3 - ジカルボン酸 1 - t e r t - ブチルエステル 3 - メチルエステル ( 4 1 6 mg、1 . 0 7 mmol ) および 3 - ヒドロキシフェニルボロン酸 ( 3 0 6 mg、1 . 3 9 mmol ) の縮合により合成する。無色油状物 ;  $R_f = 0 . 2 7$  ( E t O A c : n - H e x = 1 : 2 ) ; H P L C :  $t_{R e t} = 3 . 6 3$  分。

10

## 【 0 4 0 2】

中間体 1 1 7 . 1

## 【化 2 9 5】



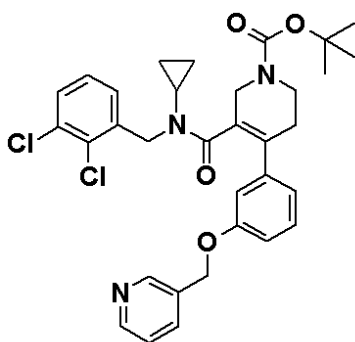
20

中間体 1 1 7 . 1 を、中間体 7 . 3 の製造に準じた中間体 1 1 5 . 2 ( 1 0 0 mg、0 . 1 9 mmol ) のアルキル化により合成する。白色無定形物質 ;  $R_f = 0 . 3 2$  ( E t O A c のみ )

## 【 0 4 0 3】

中間体 1 1 8 . 1

## 【化 2 9 6】



30

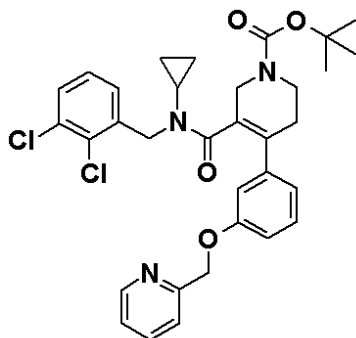
中間体 1 1 8 . 1 を、中間体 7 . 3 の製造に準じた中間体 1 1 4 . 2 ( 1 0 0 mg、0 . 1 9 mmol ) のアルキル化により合成する。白色無定形物質 ;  $R_f = 0 . 5 0$  ( E t O A c )

40

## 【 0 4 0 4】

中間体 1 1 9 . 1

## 【化 2 9 7】



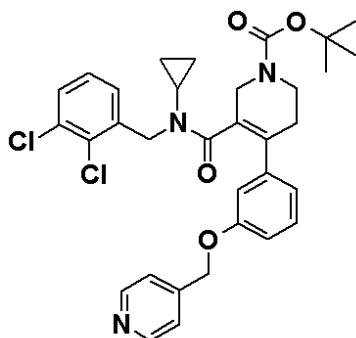
10

中間体 1 1 9 . 1 を、中間体 7 . 3 の製造に準じた中間体 1 1 4 . 2 ( 1 0 0 mg、0 . 1 9 m mol ) のアルキル化により合成する。白色無定形物質；R f = 0 . 5 0 ( E t O A c )

## 【 0 4 0 5】

中間体 1 2 0 . 1

## 【化 2 9 8】



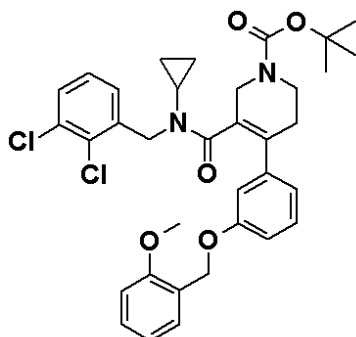
20

中間体 1 2 0 . 1 を、中間体 7 . 3 の製造に準じた中間体 1 1 4 . 2 ( 1 0 0 mg、0 . 1 9 m mol ) のアルキル化により合成する。白色無定形物質；R f = 0 . 5 0 ( E t O A c )

## 【 0 4 0 6】

中間体 1 2 1 . 1

## 【化 2 9 9】



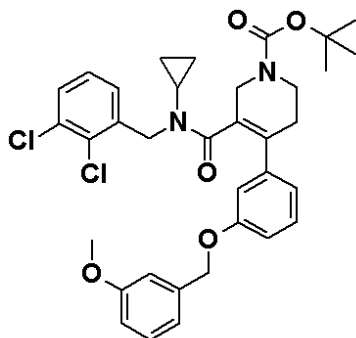
40

中間体 1 2 1 . 1 を、中間体 7 . 3 の製造に準じた中間体 1 1 4 . 2 ( 1 0 0 mg、0 . 1 9 m mol ) のアルキル化により合成する。白色無定形物質；R f = 0 . 4 0 ( E t O A c )

## 【 0 4 0 7】

中間体 1 2 2 . 1

## 【化 3 0 0】



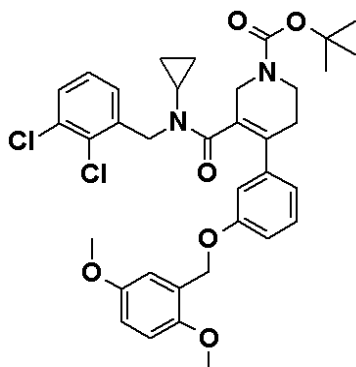
10

中間体 1 2 2 . 1 を、中間体 7 . 3 の製造に準じた中間体 1 1 4 . 2 ( 1 0 0 mg、0 . 1 9 m mol ) のアルキル化により合成する。白色無定形物質；R f = 0 . 4 0 ( E t O A c )

## 【 0 4 0 8】

中間体 1 2 3 . 1

## 【化 3 0 1】



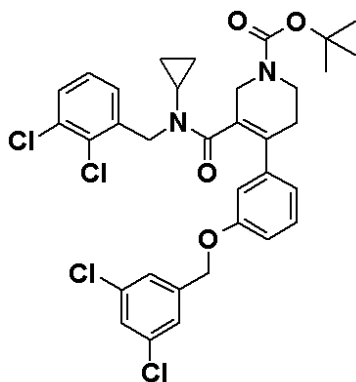
20

中間体 1 2 3 . 1 を、中間体 7 . 3 の製造に準じた中間体 1 1 4 . 2 ( 1 0 0 mg、0 . 1 9 m mol ) のアルキル化により合成する。白色無定形物質；E S - M S : M + H = 6 6 7、H P L C : t<sub>R e t</sub> = 5 . 8 2 分。

## 【 0 4 0 9】

中間体 1 2 4 . 1

## 【化 3 0 2】



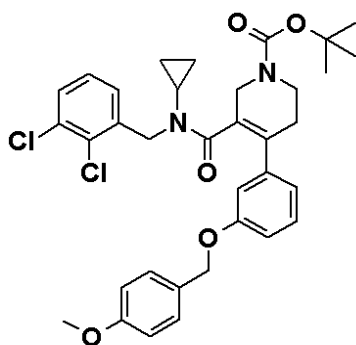
40

中間体 1 2 4 . 1 を、中間体 7 . 3 の製造に準じた中間体 1 1 4 . 2 ( 1 0 0 mg、0 . 1 9 m mol ) のアルキル化により合成する。白色無定形物質；E S - M S : M + H = 6 7 7；H P L C : t<sub>R e t</sub> = 6 . 2 4 分。

## 【 0 4 1 0】

中間体 1 2 5 . 1

## 【化 3 0 3】



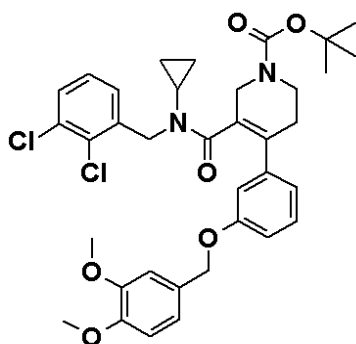
10

中間体 1 2 5 . 1 を、中間体 7 . 3 の製造に準じた中間体 1 1 4 . 2 ( 1 0 0 mg、0 . 1 9 m mol ) のアルキル化により合成する。白色無定形物質；E S - M S : M + H = 6 3 7 ; H P L C :  $t_{R e t} = 5.72$  分。

## 【 0 4 1 1】

中間体 1 2 6 . 1

## 【化 3 0 4】



20

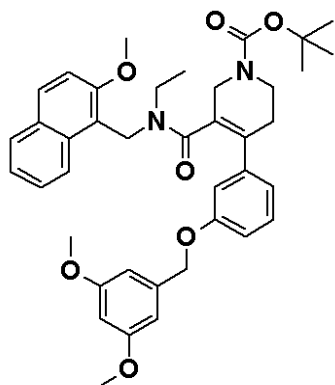
中間体 1 2 6 . 1 を、中間体 7 . 3 の製造に準じた中間体 1 1 4 . 2 ( 1 0 0 mg、0 . 1 9 m mol ) のアルキル化により合成する。白色無定形物質；E S - M S : M + H = 6 6 7 ; H P L C :  $t_{R e t} = 5.49$  分。

30

## 【 0 4 1 2】

中間体 1 2 7 . 1

## 【化 3 0 5】



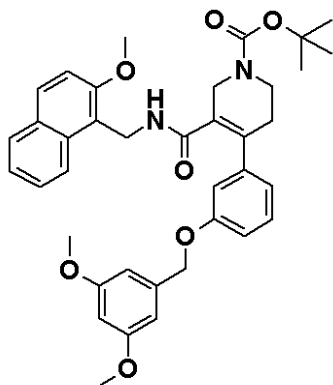
40

中間体 1 2 7 . 1 を、中間体 7 . 3 の製造に準じた中間体 1 2 7 . 2 ( 1 1 4 . 3 mg、0 . 1 8 mmol ) のアルキル化により合成する。白色無定形物質；E S - M S : M + H = 6 6 7 ; H P L C :  $t_{R e t} = 5.52$  分。

## 【 0 4 1 3】

中間体 1 2 7 . 2

## 【化 3 0 6】



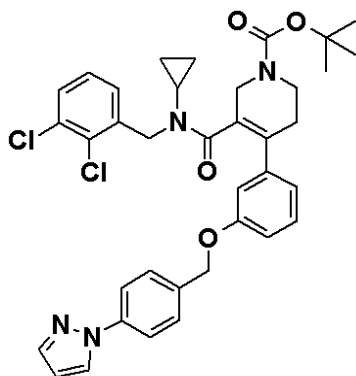
10

中間体 1 2 7 . 2 を、中間体 1 . 2 の製造に準じた中間体 1 1 3 . 3 ( 3 0 4 . 6 mg、0 . 6 5 mmol ) のアルキル化により合成する。白色無定形物質；E S - M S : M + H = 6 3 9 ; H P L C :  $t_{R\ e\ t} = 5 . 2 2$  分。

## 【 0 4 1 4】

中間体 1 2 8 . 1

## 【化 3 0 7】



20

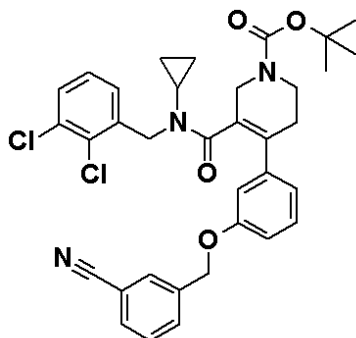
中間体 1 2 8 . 1 を、中間体 7 . 3 の製造に準じた中間体 1 1 4 . 2 ( 1 0 0 mg、0 . 1 9 m mol ) のアルキル化により合成する。白色無定形物質；R f = 0 . 2 0 ( E t O A c : n - H e x = 1 : 2 )

30

## 【 0 4 1 5】

中間体 1 2 9 . 1

## 【化 3 0 8】



40

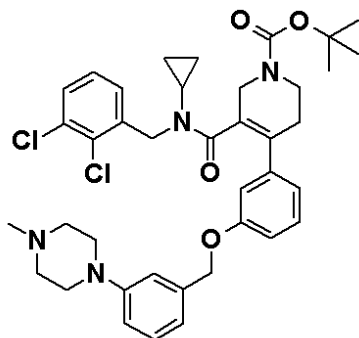
中間体 1 2 9 . 1 を、中間体 7 . 3 の製造に準じた中間体 1 1 4 . 2 ( 1 0 0 mg、0 . 1 9 m mol ) のアルキル化により合成する。白色無定形物質；R f = 0 . 2 4 ( E t O A c : n - H e x = 1 : 2 )

## 【 0 4 1 6】

中間体 1 3 0 . 1

50

## 【化 3 0 9】



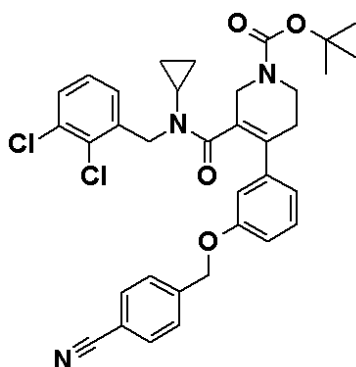
10

中間体 130.1 を、中間体 7.3 の製造に準じた中間体 114.2 (258 mg、0.38 mmol) のアルキル化により合成する。白色無定形物質；ES-MS：M<sup>+</sup> = 705；HPLC：t<sub>Ret</sub> = 4.17 分。

## 【0417】

中間体 131.1

## 【化 3 1 0】



20

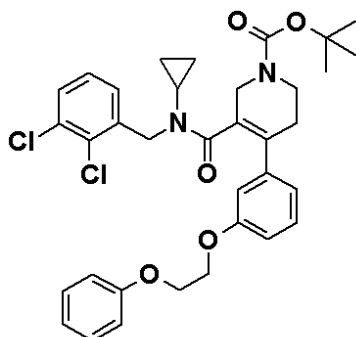
中間体 131.1 を、中間体 7.3 の製造に準じた中間体 114.2 (100 mg、0.19 mmol) のアルキル化により合成する。白色無定形物質；R<sub>f</sub> = 0.24 (EtOAc：n-Hex = 1：2)

30

## 【0418】

中間体 132.1

## 【化 3 1 1】



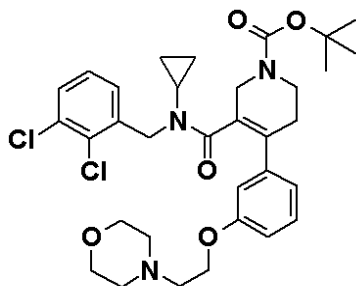
40

中間体 132.1 を、中間体 7.3 の製造に準じた中間体 114.2 (100 mg、0.19 mmol) のアルキル化により合成する。白色無定形物質；ES-MS：M<sup>+</sup> + H<sup>+</sup> - tBu = 581；R<sub>f</sub> = 0.29 (n-Hex / EtOAc = 3 / 1)

## 【0419】

中間体 133.1

## 【化 3 1 2】

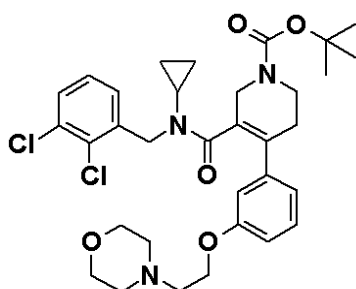


中間体 1 3 3 . 1 を、中間体 7 . 3 の製造に準じた中間体 1 1 4 . 2 ( 1 0 0 mg、0 . 1 9 m 10  
mol) のアルキル化により合成する。白色無定形物質；E S - M S : M + H = 6 3 0 ; H P  
L C :  $t_{R\ e\ t}$  = 3 . 7 7 分。

## 【 0 4 2 0】

中間体 1 3 4 . 1

## 【化 3 1 3】

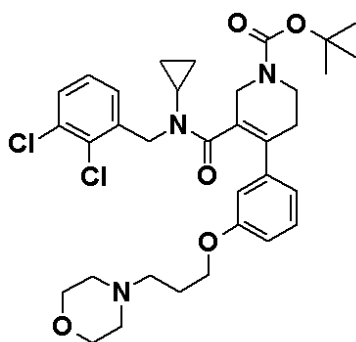


中間体 1 3 4 . 1 を、中間体 7 . 3 の製造に準じた中間体 1 1 4 . 2 ( 1 0 0 mg、0 . 1 9 m  
mol) のアルキル化により合成する。白色無定形物質；E S - M S : M + H = 6 3 0 ; H P  
L C :  $t_{R\ e\ t}$  = 3 . 7 7 分。

## 【 0 4 2 1】

中間体 1 3 5 . 1

## 【化 3 1 4】

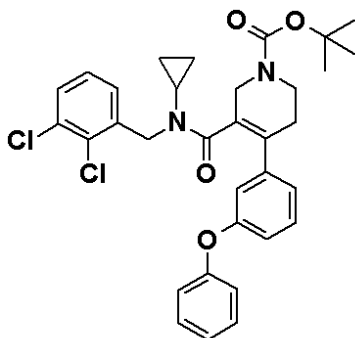


中間体 1 3 5 . 1 を、中間体 7 . 3 の製造に準じた中間体 1 1 4 . 2 ( 1 0 0 mg、0 . 1 9 m 40  
mol) のアルキル化により合成する。白色無定形物質；E S - M S : M + H = 6 4 4 ; H P  
L C :  $t_{R\ e\ t}$  = 3 . 8 7 分。

## 【 0 4 2 2】

中間体 1 3 6 . 1

【化 3 1 5】



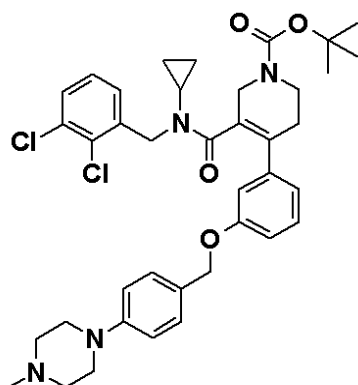
10

中間体 1 3 6 . 1 を、中間体 7 . 3 の製造に準じた中間体 1 1 4 . 2 ( 5 1 7 mg、1 . 0 mmol) のカップリングにより合成する。白色無定形物質；E S - M S : M + H = 5 9 3 ; H P L C : t<sub>R e t</sub> = 5 . 8 2 分。

【 0 4 2 3 】

中間体 1 3 7 . 1

【化 3 1 6】



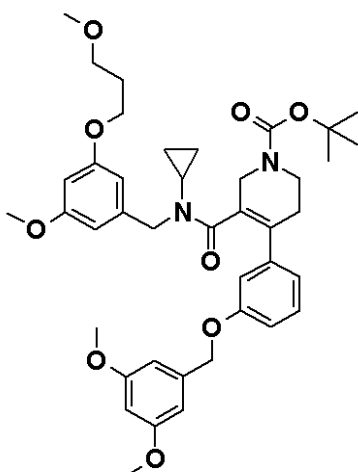
20

中間体 137.1 を、中間体 7.3 の製造に準じた中間体 114.2 (400mg、0.58mmol) のアルキル化により合成する。白色無定形物質；E S - M S : M + = 705；H P L C : t<sub>R</sub> = 4.12 分。

【 0 4 2 4 】

中間体 1 3 8 . 1

【化 3 1 7】



40

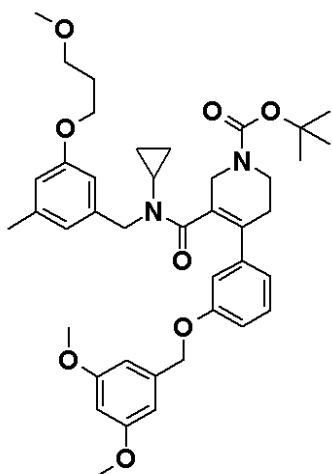
中間体 138.1 を、中間体 7.3 の製造に準じた中間体 113.2 (210 mg、0.41 mmol) の縮合により合成する。白色無定形物質； E S - M S : M + H = 718 ; H P L C :  $t_{R_{e t}} = 5.25$  分。

50

【 0 4 2 5 】

中間体 1 3 9 . 1

【 化 3 1 8 】



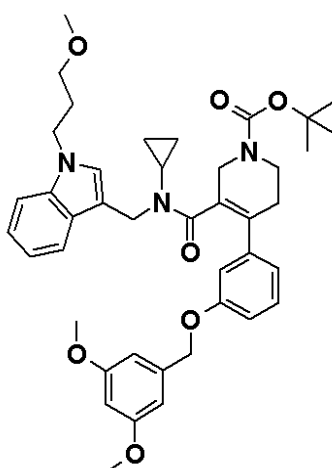
10

間体 1 3 9 . 1 を、中間体 7 . 3 の製造に準じた中間体 1 1 3 . 2 ( 2 8 0 mg、0 . 5 5 mmol ) の縮合により合成する。白色無定形物質； $R_f = 0.20$  (  $n\text{-Hex} : \text{EtOAc} = 4 : 1$  )

【 0 4 2 6 】

中間体 1 4 0 . 1

【 化 3 1 9 】



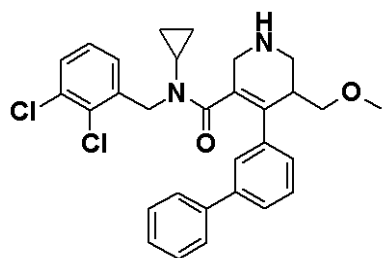
30

中間体 1 4 0 . 1 を、中間体 3 . 1 の製造に準じた中間体 1 1 3 . 3 ( 2 0 0 mg、0 . 4 2 mmol ) のカップリングにより合成する。白色無定形物質； $ES-MS : M + H = 710$ ； $HPLC : t_{Ret} = 5.47$  分。

【 0 4 2 7 】

実施例 1 4 1 :

【 化 3 2 0 】



40

中間体 1 4 1 . 1 ( 8 4 mg、0 . 1 3 7 mmol ) および 1 - クロログロロギ酸エチル ( 0 . 2 1

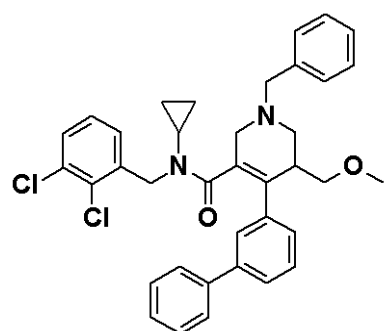
50

mL)の1,2-ジクロロエタン(1.5 mL)中の混合物を $N_2$ 下90℃で2時間撹拌する。MeOH(32 mL)を添加後、反応混合物を2時間還流する。H<sub>2</sub>O添加後、反応混合物をEtOAcで抽出する。合わせた有機相をH<sub>2</sub>O、塩水で洗浄し、乾燥させる( $Na_2SO_4$ )。減圧下の濃縮およびシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより、実施例141を無定形物質として得る；ES-MS： $M^+ = 521$ ；HPLC： $t_{Ret} = 3.77$ 分。

【0428】

中間体141.1

【化321】



10

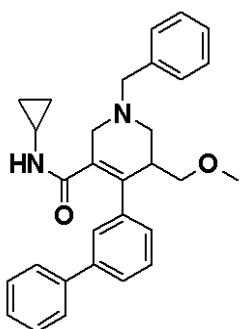
中間体141.1を、中間体1.1の製造に準じた中間体141.2(102 mg、0.23 mmol)および1-ブロモメチル-2,3-ジクロロベンゼン(67 mg、0.27 mmol)の縮合により合成する。無色油状物；ES-MS： $M^+ = 611$ ；HPLC： $t_{Ret} = 4.55$ 分。

20

【0429】

中間体141.2

【化322】



30

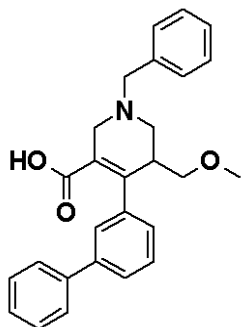
中間体141.2を、中間体1.2の製造に準じた中間体141.3(190 mg、0.46 mmol)およびシクロプロピルアミン(0.11 mL、1.65 mmol)の縮合により合成する。無色油状物；ES-MS： $M^+H = 453$ ；HPLC： $t_{Ret} = 3.22$ 分。

40

【0430】

中間体141.3

## 【化 3 2 3】



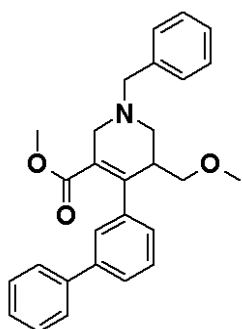
10

中間体 1 4 1 . 3 を、中間体 1 . 3 の製造に準じた中間体 1 4 1 . 4 ( 2 3 5 mg、 0 . 5 5 m mol ) の加水分解により合成する。無定形物質； E S - M S : M + H = 4 1 4 ; H P L C :  $t_{R e t} = 3.55$  分。

## 【 0 4 3 1】

中間体 1 4 1 . 4

## 【化 3 2 4】



20

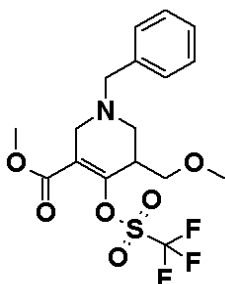
中間体 1 4 1 . 4 を、中間体 1 . 4 の製造に準じた中間体 1 4 1 . 5 ( 3 3 0 mg、 0 . 7 8 m mol ) および 3 - ビフェニルボロン酸 ( 2 3 2 mg、 1 . 1 7 m mol ) の縮合により合成する。無定形物質； E S - M S : M + H = 4 2 8 ; H P L C :  $t_{R e t} = 3.87$  分。

30

## 【 0 4 3 2】

中間体 1 4 1 . 5

## 【化 3 2 5】



40

メチル 1 - ベンジル - 4 - オキソ - 3 - ピペリジン - カルボキシレートヒドロクロライド ( 6 . 0 g、 2 1 . 1 m mol ) および L D A の 2 M T H F 溶液 ( 4 2 . 2 m l、 8 4 . 4 m mol ) の T H F ( 4 0 m l ) 中の混合物を  $N_2$  下 0 で攪拌する。0 で 4 0 分攪拌後、M O M C l ( 1 . 7 2 m l、 2 9 . 6 m mol ) を添加し、反応混合物を R T で 1 時間攪拌する。H<sub>2</sub>O 添加後、反応混合物を E t O A c で抽出する。合わせた有機相を H<sub>2</sub>O、塩水で洗浄し、乾燥させる ( N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> ) 。減圧下の濃縮により、粗生成物。この粗生成物を精製することなく使用する。この粗物質および D I E A ( 3 . 5 m l、 2 5 . 3 m mol ) の D C M ( 4 0 m l ) 中の混合物に、T f<sub>2</sub> O ( 1 . 3 8 m l、 8 . 4 4 m mol ) を - 7 8 で添加する。R T で 1 時間攪拌後、反応混合物を H<sub>2</sub>O をゆっくり添加することによりクエンチし、混合物を E t O A c で抽

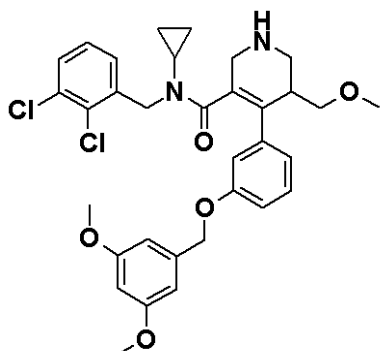
50

出する。合わせた有機相を $H_2O$ 、塩水で洗浄し、乾燥させる( $Na_2SO_4$ )。減圧下の濃縮およびシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより、中間体 141.5 を白色無定形物質として得る；ES-MS： $M+H=424$ ；HPLC： $t_{Ret}=2.97$ 分。

【0433】

実施例 142：

【化326】



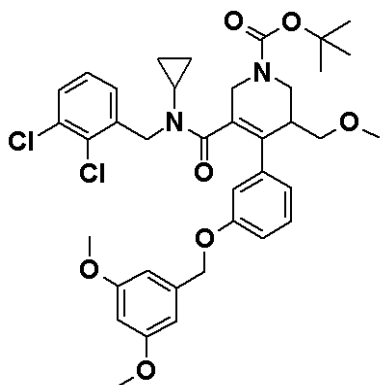
10

実施例 142 を、実施例 1 の製造に準じた中間体 142.1 (160 mg、0.23 mmol) の脱保護により合成する。無定形物質；ES-MS： $M+=611$ ；HPLC： $t_{Ret}=3.80$ 分。

【0434】

中間体 142.1

【化327】



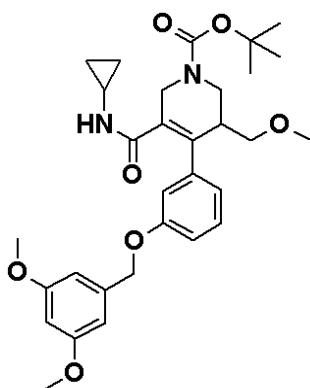
30

中間体 142.1 を、中間体 1.1 の製造に準じた中間体 142.2 (194 mg、0.35 mmol) および 1-ブロモメチル-2,3-ジクロロベンゼン (140 mg、0.53 mmol)。無色油状物；ES-MS： $M+=711$ ；HPLC： $t_{Ret}=5.45$ 分。の縮合により合成する

【0435】

中間体 142.2

## 【化 3 2 8】



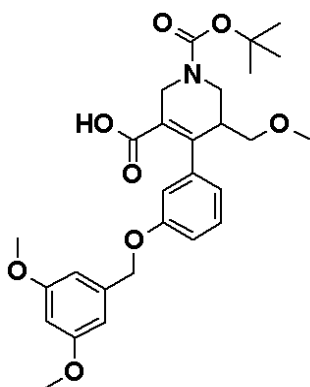
10

中間体 1 4 2 . 2 を、中間体 1 . 2 の製造に準じた中間体 1 4 2 . 3 ( 3 2 8 mg、0 . 6 4 m mol ) およびシクロプロピルアミン ( 0 . 1 5 mL、2 . 2 mmol ) の縮合により合成する。無定形物質；E S - M S : M + H = 5 5 3 ; H P L C : t<sub>R e t</sub> = 4 . 1 2 分。

## 【 0 4 3 6】

中間体 1 4 2 . 3

## 【化 3 2 9】



20

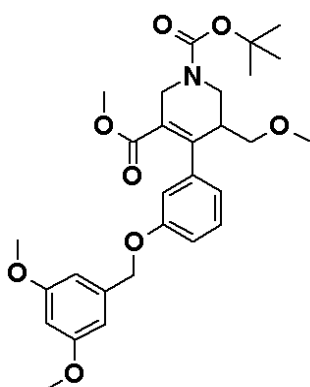
中間体 1 4 2 . 3 を、中間体 1 . 3 の製造に準じた中間体 1 4 2 . 4 ( 3 9 0 mg、0 . 7 4 m mol ) の加水分解により合成する。無定形物質；R f = 0 . 2 0 ( E t O A c ) ; <sup>1</sup>H NMR(CDCI<sub>3</sub>) 1.50(s, 9H), 2.68-2.70(m, 1H), 3.11-3.21(m, 6H), 3.78(s, 9H), 4.97-5.03, (m, 2H), 5.08(brs, 1H), 5.20-5.25(s, 2H), 6.08-7.29(m, 6H)。

30

## 【 0 4 3 7】

中間体 1 4 2 . 4

## 【化 3 3 0】



40

中間体 1 4 2 . 4 を、中間体 1 . 4 の製造に準じた中間体 1 4 2 . 5 ( 4 1 0 mg、0 . 9 5 m mol ) および 3 - ( 3 , 5 - ジメトキシベンジルオキシ ) フェニルボロン酸 ( 6 8 4 mg、2 . 3 7 mmol ) の縮合により合成する。無定形物質；E S - M S : M + = 5 2 8 ; H P L C : t

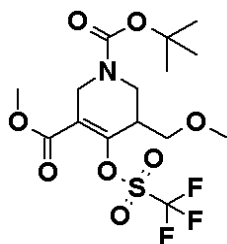
50

$R_{et} = 4.75$  分。

【0438】

中間体 142.5

【化331】



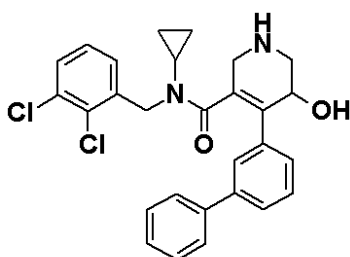
10

中間体 142.5 を、中間体 141.5 の製造に準じた 4 - トリフルオロメタンスルホニルオキシ - 5,6 - ジヒドロ - 2H - ピリジン - 1,3 - ジカルボン酸 1 - tert - ブチルエステル 3 - メチルエステル (3.0 g、11.7 mmol) のアルキル化により合成する。無定形物質；ES - MS：M + H = 434；HPLC： $t_{Ret} = 4.32$  分。

【0439】

実施例 143：

【化332】



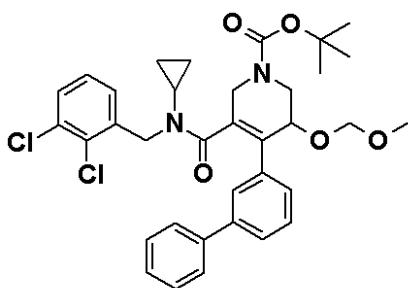
20

実施例 143 を、実施例 1 の製造に準じた中間体 143.1 (88 mg、0.14 mmol) の脱保護により合成する。無色無定形物質；ES - MS：M + = 493；HPLC： $t_{Ret} = 3.52$  分。

【0440】

中間体 143.1

【化333】



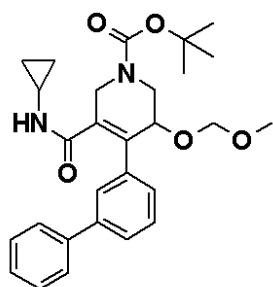
40

中間体 143.1 を、中間体 1.1 の製造に準じた中間体 143.2 (88 mg、0.18 mmol) および 1 - プロモメチル - 2,3 - ジクロロベンゼン (53 mg、0.22 mmol) の縮合により合成する。黄色油状物；ES - MS：M + = 637.4；HPLC： $t_{Ret} = 5.64$  分。

【0441】

中間体 143.2

## 【化 3 3 4】

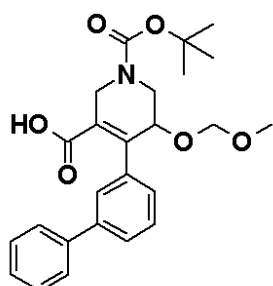


中間体 1 4 3 . 2 を、中間体 1 . 2 の製造に準じた中間体 1 4 3 . 3 ( 1 0 0 mg、0 . 2 3 m mol ) およびシクロプロピルアミン ( 0 . 0 2 mL、0 . 2 7 mmol ) の縮合により合成する。白色無定形物質；<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) 0.48-0.52(m, 4H), 1.50(s, 9H), 2.42-2.50(m, 1H), 3.04(s, 3H), 3.31(dd, 1H), 4.00(d, 1H), 4.10-4.22(m, 1H), 4.32-4.49(m, 1H), 4.56(d, 1H), 4.60-4.75(m, 1H), 4.72(d, 1H), 5.13(brs, 1H), 7.22(d, 1H), 7.32-7.40(m, 1H), 7.41-7.48(m, 3H), 7.51(s, 1H), 7.56-7.60(m, 3H)。R<sub>f</sub> = 0 . 5 7 (ヘキサン / E t O A c 1 : 3)。

## 【 0 4 4 2】

中間体 1 4 3 . 3

## 【化 3 3 5】

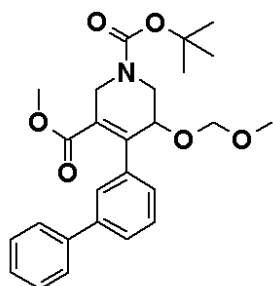


中間体 1 4 3 . 3 を、中間体 1 . 3 の製造に準じた中間体 1 4 3 . 4 ( 4 0 8 mg、0 . 9 0 m mol ) の加水分解により合成する。白色無定形物質；<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) 1.50(s, 9H), 2.91(s, 3H), 3.28-3.35(m, 1H), 3.89-4.02(m, 1H), 4.13-4.22(m, 1H), 4.34(d, J=12.0Hz, 1H), 4.39-4.52(m, 1H), 4.69(d, 1H), 4.57-4.85(m, 1H), 7.22(d, 1H), 7.31-7.50(m, 5H), 7.52-7.60(m, 3H)。R<sub>f</sub> = 0 . 4 8 (ヘキサン / E t O A c 1 : 3)。

## 【 0 4 4 3】

中間体 1 4 3 . 4

## 【化 3 3 6】



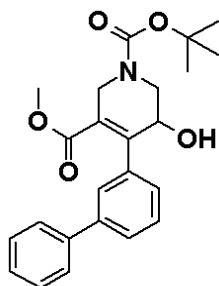
中間体 1 4 3 . 5 ( 5 1 4 mg、1 . 2 6 mmol ) の D I E A ( 5 mL ) および D C M ( 1 0 mL ) 中の溶液に、M O M C l ( 0 . 1 4 mL、1 . 8 8 mmol ) を 0 で添加する。R T で 1 0 時間攪拌および H<sub>2</sub>O ( 1 5 mL ) 添加後、反応混合物を E t O A c で抽出する ( 3 0 mL、2 回 )。合わせた有機相を H<sub>2</sub>O、塩水で洗浄し、乾燥させる ( M g S O<sub>4</sub> )。減圧下の濃縮およびシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより、中間体 1 4 3 . 4 を黄色無定形物質として得る；<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.50(s, 9H), 2.29(s, 3H), 3.28-3.32(m, 1H), 3.50(s, 3H), 3.86-4.00(m, 1H), 4.12-4.25(m, 1H), 4.37(d, 1H), 4.40-4.55(m, 1H), 4.69(d,

1H), 4.59-4.86(m, 1H), 7.19(d, 1H), 7.31-7.48(m, 5H), 7.50-7.59(m, 3H)。R f = 0.22 (ヘキサン / E t O A c 3 : 1)。

【0444】

中間体143.5

【化337】



10

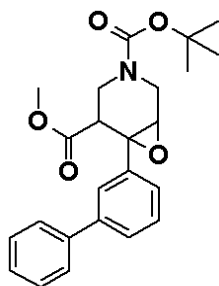
中間体143.6 (128 mg、0.31 mmol) および NaOMe (25 mg、0.47 mmol) の MeOH (15 mL) 中の混合物を 95 で 2 時間還流する。RT に冷却後、反応混合物を減圧下濃縮する。飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液 (15 mL) 添加後、反応混合物を DCM で抽出する (30 mL、2 回)。合わせた有機相を H<sub>2</sub>O、塩水で洗浄し、乾燥させる (MgSO<sub>4</sub>)。減圧下の濃縮およびシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより、中間体143.5 を無色無定形物質として得る；<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) 1.52(s, 9H), 1.90(brs, 1H), 3.56(s, 3H), 3.54-3.61(m, 1H), 3.39-3.99(m, 1H), 4.02-4.12(m, 1H), 4.43-4.59(m, 2H), 7.20(d, 1H), 7.35(t, 1H), 7.40-7.49(m, 4H), 7.54-7.62(m, 3H)。R f = 0.19 (ヘキサン / E t O A c 3 : 1)。

20

【0445】

中間体143.6

【化338】



30

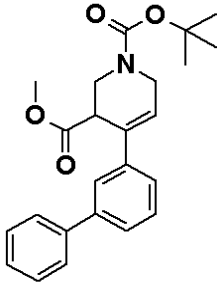
中間体143.7 (155 mg、0.39 mmol) の DCM (10 mL) 溶液に、m-CPBA (243 mg、0.99 mmol) を 0 で添加する。RT で 10 時間攪拌し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液 (15 mL) および Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 溶液 (15 mL) を 0 で添加後、反応混合物を DCM で抽出する (30 mL、2 回)。合わせた有機相を H<sub>2</sub>O、塩水で洗浄し、乾燥させる (MgSO<sub>4</sub>)。減圧下の濃縮およびシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより、中間体143.6 を無色無定形物質として得る；<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) 1.43-1.52(m, 9H), 2.52-2.60(m, 0.7 H), 3.15-3.20(m, 0.3H), 3.35-3.79(m, 3H), 3.50(s, 1H), 3.58(s, 2H), 4.02-4.38(m, 2H), 7.32-7.61(m, 9H)。R f = 0.33 (ヘキサン / E t O A c 3 : 1)。

40

【0446】

中間体143.7

## 【化 3 3 9】

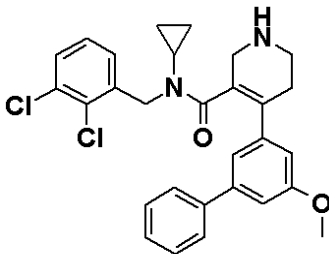


LDAの2M THF溶液(0.26 mL、0.52 mmol)およびHMPA(0.01 mL、0.52 mmol)のTHF(3 mL)中の混合物に、中間体1.4(185 mg、0.47 mmol)のTHF(5 mL)溶液をN<sub>2</sub>下-78℃で、N<sub>2</sub>下5分添加する。反応混合物を-78℃で1時間攪拌し、次いで飽和NH<sub>4</sub>Cl溶液(15 mL)に0℃で10分添加する。H<sub>2</sub>O添加後、反応混合物をEt<sub>2</sub>Oで抽出する(30 mL、2回)。合わせた有機相をH<sub>2</sub>O、塩水で洗浄し、乾燥させる(MgSO<sub>4</sub>)。減圧下の濃縮およびシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより、中間体143.7を無色油状物として得る；<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.48(s, 9H), 3.33-3.46(m, 1H), 3.58(s, 3H), 3.69-3.78(m, 1H), 3.82-3.99(m, 1H), 4.32-4.56(m, 2H), 6.20-6.30(m, 1H), 7.29-7.60(m, 9H)。R<sub>f</sub> = 0.33 (ヘキサン / EtOAc 3 : 1)。

## 【0 4 4 7】

実施例 1 4 4 :

## 【化 3 4 0】

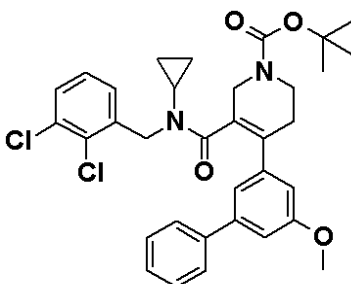


実施例 1 4 4 を、実施例 1 の製造に準じた中間体 1 4 4 . 1 (165 mg、0.3 mmol) の脱保護により合成する。無定形物質；ES - MS : M + H = 507 ; HPLC : t<sub>Ret</sub> = 3.73 分。

## 【0 4 4 8】

中間体 1 4 4 . 1

## 【化 3 4 1】

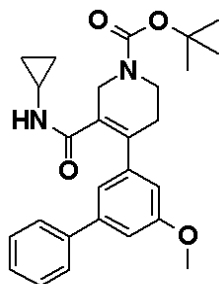


中間体 1 4 4 . 1 を、中間体 1 . 1 の製造に準じた中間体 1 4 4 . 2 (205 mg、0.5 mmol) および 2,3 - ジクロロベンジルプロマイド(132 mg、0.55 mmol)の縮合により合成する。白色無定形物質；ES - MS : M + H - Boc = 507 ; HPLC : t<sub>Ret</sub> = 3.70 分。

## 【0 4 4 9】

中間体 1 4 4 . 2

## 【化 3 4 2】

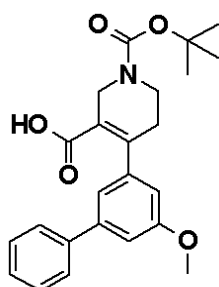


中間体 1 4 4 . 2 を、中間体 1 . 2 の製造に準じた中間体 1 4 4 . 3 ( 2 0 4 . 7 mg、0 . 5 mmol ) およびシクロプロピルアミン ( 4 1 . 3 mL、0 . 6 mmol ) の縮合により合成する。白色無定形物質；E S - M S :  $M + H = 6 0 7$  ; H P L C :  $t_{R\ e\ t} = 5 . 6 0$  分。

## 【 0 4 5 0】

中間体 1 4 4 . 3

## 【化 3 4 3】

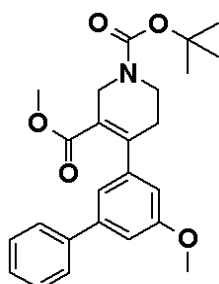


中間体 1 4 4 . 3 を、中間体 1 . 3 の製造に準じた中間体 1 4 4 . 4 ( 3 9 0 . 0 mg、0 . 9 mmol ) の加水分解により合成する。無色油状物；E S - M S :  $M - t\text{BuO} = 3 3 6$  ; H P L C :  $t_{R\ e\ t} = 4 . 4 3$  分。

## 【 0 4 5 1】

中間体 1 4 4 . 4

## 【化 3 4 4】

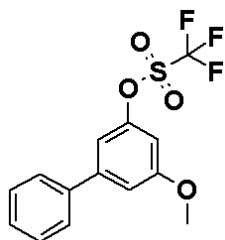


中間体 1 4 4 . 4 を、中間体 1 . 4 の製造に準じた 4 - トリフルオロメタンスルホニルオキシ - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 , 3 - ジカルボン酸 1 - t e r t - ブチルエステル 3 - メチルエステル ( 1 . 1 5 g、2 . 8 9 mmol ) および中間体 1 4 4 . 5 から製造したボロネート ( 9 8 0 mg、3 . 1 6 mmol ) の縮合により合成する。無色油状物；E S - M S :  $M - 8 7 = 3 3 6$  ; H P L C :  $t_{R\ e\ t} = 4 . 4 3$  分。

## 【 0 4 5 2】

中間体 1 4 4 . 5

## 【化 3 4 5】



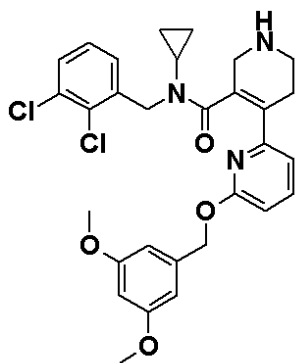
3 - メトキシ - 5 - フェニル - フェノール (848 mg、4.23 mmol) (例えばTetrahedron Letters(1991), 32(29), 3441-3444)、 $\text{Trf}_2\text{O}$  (0.76 mL、4.65 mmol) および D I E A (0.87 mL、5.08 mmol) の D C M (20 mL) 中の混合物を 0 で 3.5 時間撹拌する。飽和  $\text{NaHCO}_3$  溶液添加後、反応混合物を D C M で抽出する。合わせた有機相を  $\text{H}_2\text{O}$ 、塩水で洗浄し、乾燥させる ( $\text{MgSO}_4$ )。減圧下の濃縮およびシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより、中間体 144.5 を無色無定形物質として得る；E S - M S :  $M + H = 333$  ; H P L C :  $t_{\text{R e t}} = 5.12$  分。

10

## 【0 4 5 3】

実施例 145 :

## 【化 3 4 6】



20

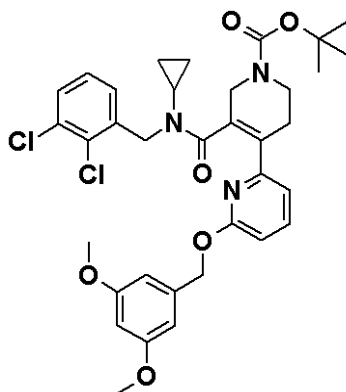
実施例 145 を、実施例 1 の製造に準じた中間体 145.1 (52 mg、0.078 mmol) の脱保護により合成する固体粉末；E S - M S :  $M = 568$  ; H P L C :  $t_{\text{R e t}} = 3.75$  分。

30

## 【0 4 5 4】

中間体 145.1

## 【化 3 4 7】



40

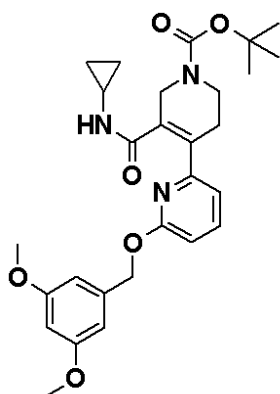
中間体 145.1 を、中間体 1.1 の製造に準じた中間体 145.2 および 1 - プロモメチル - 2,3 - ジクロロベンゼン (182 mg、0.76 mmol) の縮合により合成する。無色油状物；E S - M S :  $M + H = 668$  ; H P L C :  $t_{\text{R e t}} = 5.75$  分。

## 【0 4 5 5】

中間体 145.2

50

## 【化 3 4 8】



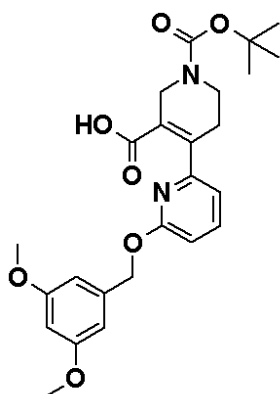
10

中間体 1 4 5 . 2 を、中間体 1 . 2 の製造に準じた中間体 1 4 5 . 3 ( 1 8 0 . 3 mg、0 . 3 8 mmol ) およびシクロプロピルアミン ( 0 . 0 5 7 mL、0 . 7 7 mmol ) の縮合により合成する。白色無定形物質；E S - M S : M + H = 5 1 0 ; H P L C :  $t_{R\ e\ t} = 4 . 2 5$  分。

## 【 0 4 5 6】

中間体 1 4 5 . 3

## 【化 3 4 9】



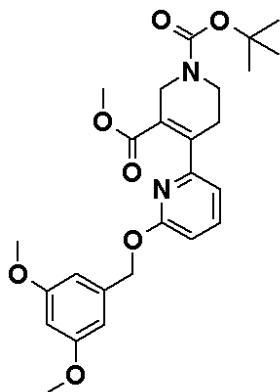
20

中間体 1 4 5 . 3 を、中間体 1 . 3 の製造に準じた中間体 1 4 5 . 4 ( 2 0 1 mg、0 . 4 1 m 30 mol ) の加水分解により合成する。無色油状物；E S - M S : M + H = 4 7 1 ; H P L C :  $t_{R\ e\ t} = 4 . 1 8$  分。

## 【 0 4 5 7】

中間体 1 4 5 . 4

## 【化 3 5 0】



40

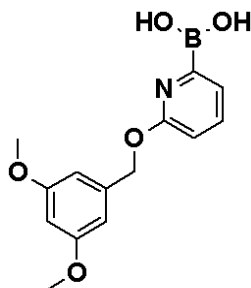
中間体 1 4 5 . 4 を、中間体 1 . 4 の製造に準じた 4 - トリフルオロメタンスルホニルオキシ - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 , 3 - ジカルボン酸 1 - t e r t - ブチルエステル 3 - メチルエステル ( 2 3 8 mg、0 . 6 1 mmol ) および中間体 1 4 5 . 5 ( 1 7 7 mg、0 . 6 1 mmol ) の縮合により合成する。無色油状物；E S - M S : M + H = 4 8 5 ; H P L 50

C :  $t_{R\ e\ t} = 4.85$  分。

【0458】

中間体 145.5

【化351】



10

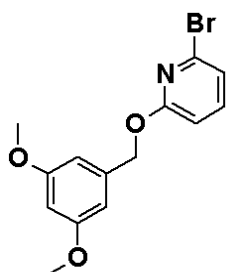
中間体 145.6 (1.04 g、3.2 mmol) および  $n\text{BuLi}$  の 1.6 M ヘキサン溶液 (2.4 mL、3.85 mmol) の THF (16 mL) 中の混合物を  $\text{N}_2$  下 -78℃ で 1 時間攪拌後、 $(i\text{PrO})_3\text{B}$  (0.9 mL、3.85 mmol) を添加し、反応混合物を RT で 3 時間攪拌する。反応混合物を 2 N HCl をゆっくり添加することにより弱酸性の pH に調節し、混合物を EtOAc で抽出する。合わせた有機相を  $\text{H}_2\text{O}$ 、塩水で洗浄し、乾燥させる ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )。減圧下の濃縮およびシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより、中間体 145.5 を白色無定形物質として得る；ES-MS :  $M + H = 290$  ; HPLC :  $t_{R\ e\ t} = 2.75$  分。

20

【0459】

中間体 145.6

【化352】



30

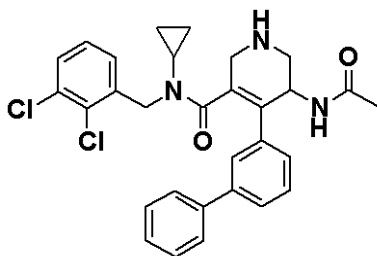
2,6-ジブロモピリジン (2.06 g、8.7 mmol)、3,5-ジメトキシベンジルアルコール (1.39 g、8.26 mmol) および NaH (383 mg、9.57 mmol) の DMF (35 mL) 中の混合物を  $\text{N}_2$  下 0℃ で 2.5 時間攪拌する。 $\text{H}_2\text{O}$  添加後、反応混合物を EtOAc で抽出する。合わせた有機相を  $\text{H}_2\text{O}$ 、塩水で洗浄し、乾燥させる ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )。減圧下の濃縮およびシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより、中間体 145.6 を無定形物質として得る；ES-MS :  $M + H = 326$  ; HPLC :  $t_{R\ e\ t} = 4.65$  分。

【0460】

実施例 146 :

【化353】

40



実施例 146 を、実施例 1 の製造に準じた中間体 146.1 (54 mg、0.09 mmol) の脱保護により合成する。無色無定形物質；ES-MS :  $M + H = 534.4$  ; HPLC :  $t_R$

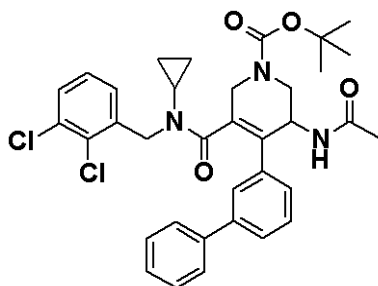
50

$t_r = 3.67$  分。

【0461】

中間体 146.1

【化354】



10

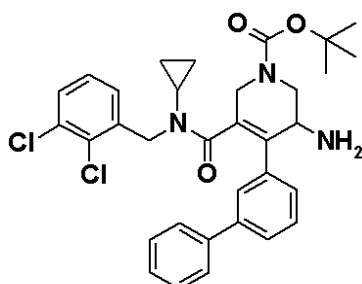
中間体 146.2 (80 mg、0.14 mmol) および  $\text{NEt}_3$  (0.03 mL、0.20 mmol) の  $\text{DCM}$  (10 mL) 中の混合物に、 $\text{AcCl}$  (0.01 mL、0.16 mmol) の  $\text{DCM}$  (3 mL) 溶液を 0 で添加する。RT で 4 時間攪拌後、 $\text{H}_2\text{O}$  (10 mL) を添加する。混合物を  $\text{DCM}$  で抽出する (20 mL、2 回)。合わせた有機相を  $\text{H}_2\text{O}$ 、塩水で洗浄し、乾燥させる ( $\text{MgSO}_4$ )。減圧下の濃縮およびシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより、中間体 146.1 を無色油状物として得る； $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 0.32-0.58(m, 2H), 0.62-0.73(m, 2H), 1.51(s, 9H), 1.58(brs, 2H), 2.19-2.20(m, 1H), 3.27-4.97(m, 7H), 6.30-6.40(m, 1H), 6.78(t, 1H), 6.41(d, 1H), 6.84(t, 1H), 7.20-7.61(m, 10H)。Rf = 0.35 (ヘキサン /  $\text{EtOAc}$  1 : 1)。

20

【0462】

中間体 146.2

【化355】



30

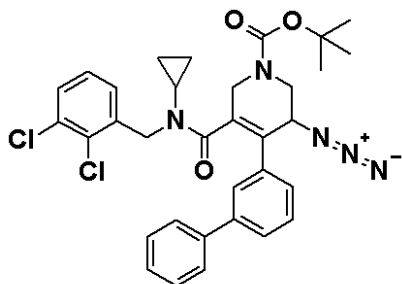
中間体 146.3 (89 mg、0.14 mmol) の  $\text{THF}$  (10 mL) および  $\text{H}_2\text{O}$  (3 mL) 中の溶液に、 $\text{PPH}_3$  (57 mg、0.22 mmol) を 0 で添加する。RT で 10 時間攪拌後、 $\text{H}_2\text{O}$  (10 mL) を添加する。混合物を  $\text{Et}_2\text{O}$  で抽出する (20 mL、2 回)。合わせた有機相を  $\text{H}_2\text{O}$ 、塩水で洗浄し、乾燥させる ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )。減圧下の濃縮およびシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより、中間体 146.2 を無色油状物として得る； $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 0.40-0.55(m, 2H), 0.62-0.73(m, 2H), 1.51(s, 9H), 2.01-2.12(m, 1H), 2.05(s, 3H), 3.26-3.53(m, 1H), 3.75-4.40(m, 3H), 4.54-4.85(m, 2H), 5.04-5.29(m, 1H), 5.53(d, 2H), 6.30-6.40(m, 1H), 6.78(t, 1H), 7.17-7.71(m, 10H)。Rf = 0.01 ( $\text{EtOAc}$  /  $\text{c}$ )。

40

【0463】

中間体 146.3

## 【化 3 5 6】



中間体 1 4 6 . 4 ( 1 8 0 mg、 0 . 2 7 mmol ) および  $\text{NaN}_3$  ( 5 3 mg、 0 . 8 0 mmol ) の  $\text{DMF}$  ( 1 5 mL ) 中の混合物を 9 5 で 1 0 時間攪拌する。0 に冷却後、反応混合物に  $\text{H}_2\text{O}$  ( 2 5 mL ) を添加し、反応混合物を  $\text{Et}_2\text{O}$  で抽出する ( 3 0 mL、 2 回 )。合わせた有機相を  $\text{H}_2\text{O}$ 、塩水で洗浄し、乾燥させる (  $\text{MgSO}_4$  )。減圧下の濃縮およびシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより、中間体 1 4 6 . 3 を褐色無定形物質として得る； $^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) 0.49-0.80 (m, 4H), 1.51 (s, 9H), 2.10-2.48 (m, 1H), 3.27-4.97 (m, 7H), 6.22-6.45 (m, 1H), 6.72-6.85 (m, 1H), 7.20-7.79 (m, 10H)。  $R_f = 0.61$  (ヘキサン /  $\text{EtOAc}$  1 : 1)。

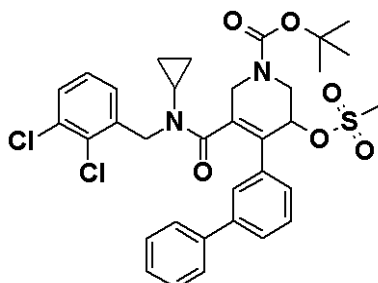
10

## 【 0 4 6 4】

中間体 1 4 6 . 4

## 【化 3 5 7】

20



中間体 1 4 6 . 5 ( 1 5 0 mg、 0 . 2 5 mmol ) および  $\text{NEt}_3$  ( 0 . 0 7 mL、 0 . 5 1 mmol ) の  $\text{DCM}$  ( 1 5 mL ) 溶液に、 $\text{MSCl}$  ( 0 . 0 3 mL、 0 . 3 8 mmol ) を 0 で添加する。 $\text{RT}$  で 1 0 時間攪拌後、 $\text{H}_2\text{O}$  ( 1 0 mL ) を添加する。混合物を  $\text{DCM}$  で抽出する。合わせた有機相を  $\text{H}_2\text{O}$ 、塩水で洗浄し、乾燥させる (  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  )。減圧下の濃縮およびシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより、中間体 1 4 6 . 4 を黄色固体として得る； $^1\text{H-NMR}$  ( 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) 0.49-0.92 (m, 4H), 1.53 (s, 9H), 2.10-2.21 (m, 1H), 3.13 (s, 3H), 3.44-5.00 (m, 7H), 6.28-6.43 (m, 1H), 6.78 (t, 1H), 7.19-7.65 (m, 10H)。  $R_f = 0.80$  (ヘキサン /  $\text{EtOAc}$  1 : 1)。

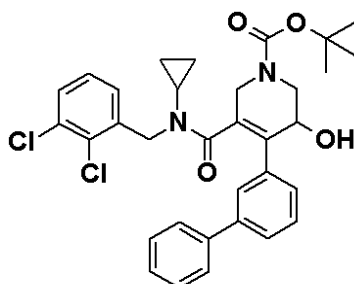
30

## 【 0 4 6 5】

中間体 1 4 6 . 5

## 【化 3 5 8】

40



実施例 1 4 3 ( 2 0 0 mg、 0 . 3 3 mmol ) のジオキサン ( 1 0 mL ) および 1 N  $\text{NaOH}$  溶液中の混合物に、 $\text{Boc}_2\text{O}$  ( 0 . 3 mL、 0 . 9 1 mmol ) を 0 で添加する。 $\text{RT}$  で 3 時間攪拌後、 $\text{H}_2\text{O}$  を添加する。混合物を  $\text{Et}_2\text{O}$  で抽出する ( 3 0 mL、 2 回 )。合わせた有機相

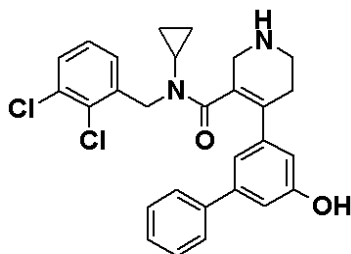
50

を  $H_2O$ 、塩水で洗浄し、乾燥させる ( $MgSO_4$ )。減圧下の濃縮およびシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより、中間体 146.5 を黄色油状物として得る； $^1H$ -NMR( $CDCl_3$ ) 0.42-0.59(m, 2H), 0.62-0.81(m, 2H), 1.53(s, 9H), 1.76(brs, 1H), 2.08-2.15(m, 1H), 2.80-3.90(m, 3H), 4.00-5.00(m, 4H), 6.38-6.47(m, 1H), 6.78-6.88(m, 1H), 7.20-7.62(m, 10H)。  $R_f = 0.79$  (EtOAc)。

【0466】

実施例 147：

【化359】



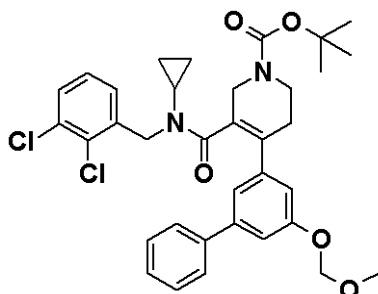
10

実施例 147 を、実施例 1 の製造に準じた中間体 147.1 (121 mg、0.19 mmol) の脱保護により合成する。固体粉末；ES-MS： $M+H=493$ ；HPLC： $t_{Ret}=3.55$  分。

【0467】

中間体 147.1

【化360】



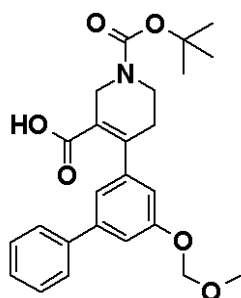
30

中間体 147.1 を、中間体 1.1 の製造に準じた中間体 147.2 およびシクロプロピル-(2,3-ジクロロ-ベンジル)-アミン (139 mg、0.6 mmol) の縮合により合成する。無色油状物；ES-MS： $M+H=636$ ；HPLC： $t_{Ret}=5.75$  分。

【0468】

中間体 147.2

【化361】



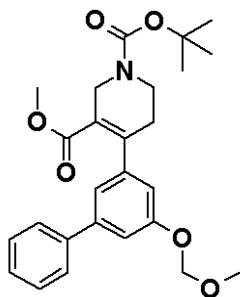
40

中間体 147.2 を、中間体 1.3 の製造に準じた中間体 147.3 (1.51 mg、3.3 mmol) の加水分解により合成する。無色油状物；ES-MS： $M-tBuO=366$ ；HPLC： $t_{Ret}=4.47$  分。

【0469】

中間体 147.3

## 【化 3 6 2】



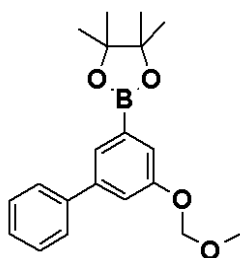
中間体 1 4 7 . 3 を、中間体 1 . 4 の製造に準じた 4 - トリフルオロメタンスルホニルオキシ - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 , 3 - ジカルボン酸 1 - t e r t - ブチルエステル 3 - メチルエステル ( 1 . 6 2 g 、 4 . 2 mmol ) および中間体 1 4 7 . 4 ( 1 . 6 9 g 、 5 . 0 mmol ) の縮合により合成する。無色油状物 ;  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  1.51(s, 9H), 2.55(br s, 2H), 3.50(s, 3H), 3.52(s, 3H), 3.62(t, 2H), 4.26(br s, 2H), 5.21(s, 2H), 6.82(m, 1H), 7.02(m, 1H), 7.19-7.20(m, 1H), 7.32-7.36(m, 1H), 7.42(t, 2H), 7.55-7.57(m, 2H)。R<sub>f</sub> = 0.16 (E t O A c : n - H e x = 1 : 5)。

10

## 【 0 4 7 0】

中間体 1 4 7 . 4

## 【化 3 6 3】



20

5 - フェニルレゾルシノール ( 3 . 5 7 g 、 1 9 . 1 mmol ) (例えば J. Chem. Soc., Chemical Communications(1978), (3), 118 参照)、M O M C l ( 1 . 2 2 mL 、 2 1 . 1 mmol ) および D I E A ( 3 . 6 1 mL 、 2 1 . 1 mmol ) の D C M ( 1 0 0 mL ) 中の混合物を 0 で 3 0 分 攪拌する。飽和 N a H C O <sub>3</sub> 溶液添加後、反応混合物を D C M で抽出する。合わせた有機相を H<sub>2</sub>O、塩水で洗浄し、乾燥させる (M g S O<sub>4</sub>)。減圧下の濃縮およびシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより、モノ - M O M エーテルを黄色油状物として得る。本モノ - エーテル ( 1 . 7 3 g 、 7 . 5 mmol )、T f<sub>2</sub>O ( 1 . 3 5 mL 、 8 . 2 5 mmol ) および D I E A ( 1 . 6 7 mL 、 9 . 7 5 mmol ) の D C M ( 3 0 mL ) 中の混合物を 0 で 3 0 分 攪拌する。飽和 N a H C O <sub>3</sub> 溶液添加後、反応混合物を E t O A c で抽出し、合わせた有機相を H<sub>2</sub>O、塩水で洗浄し、乾燥させる (M g S O<sub>4</sub>)。減圧下の濃縮により、粗モノ - トリフラートを黄色油状物として得る。この粗生成物を精製することなく使用する。この粗物質、ビス (ピナコラート) ジボロン ( 2 . 8 7 g 、 1 1 . 3 mmol )、K O A c ( 2 . 9 4 g 、 3 0 mmol ) および P d ( P P h<sub>3</sub> )<sub>4</sub> ( 8 6 6 mg 、 0 . 7 5 mmol ) の D M F ( 3 0 mL ) 中の混合物を N<sub>2</sub> 下 1 1 0 で 攪拌する。8 時間攪拌後、反応混合物を H<sub>2</sub>O をゆっくり添加することによりクエンチし、混合物を E t O A c で抽出する。合わせた有機相を H<sub>2</sub>O、塩水で洗浄し、乾燥させる (N a<sub>2</sub>S O<sub>4</sub>)。減圧下の濃縮およびシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより、中間体 1 4 7 . 4 を黄色油状物として得る ; E S - M S : M + H = 3 4 1 ; H P L C : t<sub>R e t</sub> = 4 . 0 9 分。

30

40

## 【 0 4 7 1】

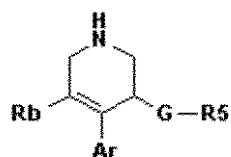
表 3 に挙げる下記実施例は、実施例 1 4 1 - 1 4 7 の製造に準じて合成する。市販されていない限り、実施例 1 4 8 - 1 5 9 合成の化合物の製造のための中間体の合成を下記表 3 に記載する (星印 ( \* ) は結合の末端およびその分子の残りの部分に結合している末端を示す)。

50

【 0 4 7 2 】

表 3

【 表 2 4 】



番号	Rb	Ar	G-R5	分析データ
148				MS: $[M]^+ = 507$ HPLC $t_{ret} = 3.75$ 分
149			H	MS: $[M]^+ = 567$ HPLC $t_{ret} = 3.75$ 分
150			H	MS: $[M+H]^+ = 617$ HPLC $t_{ret} = 3.43$ 分
151				MS: $[M]^+ = 492$ HPLC $t_{ret} = 3.23$ 分
152				MS: $[M]^+ = 570$ HPLC $t_{ret} = 3.77$ 分
153				MS: $[M]^+ = 632$ HPLC $t_{ret} = 4.05$ 分

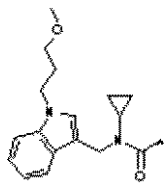
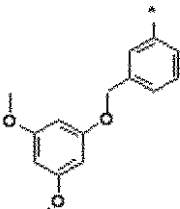
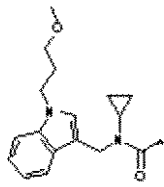
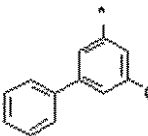
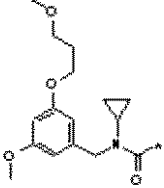
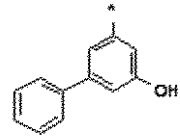
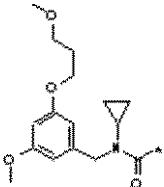
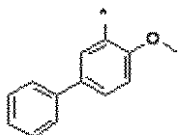
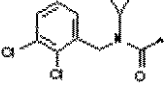
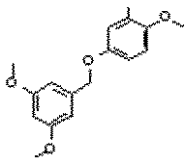
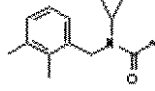
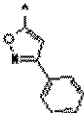
10

20

30

40

【表 2 5】

154			H	MS: $[M]^+ = 610$ HPLC $t_{ret} = 3.97$ 分
155			H	MS: $[M+1]^+ = 560$ HPLC $t_{ret} = 3.68$ 分
156			H	MS: $[M+1]^+ = 543$ HPLC $t_{ret} = 3.29$ 分
157			H	MS: $[M+H]^+ = 557$ HPLC $t_{ret} = 3.63$ 分
158			H	MS: $[M]^+ = 597$ HPLC $t_{ret} = 3.72$ 分
159			H	MS: $[M]^+ = 428$ HPLC $t_{ret} = 3.37$ 分

10

20

30

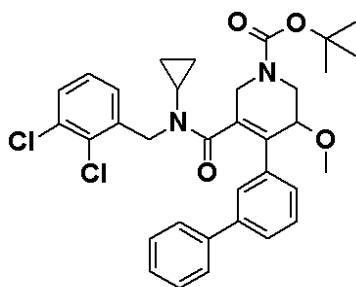
40

50

【 0 4 7 3 】

中間体 1 4 8 . 1

【 化 3 6 4 】



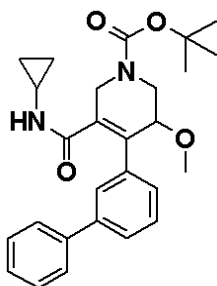
中間体 1 4 8 . 1 を、中間体 1 . 1 の製造に準じた中間体 1 4 8 . 2 ( 8 1 mg、0 . 1 8 mmol ) の縮合により合成する。無色無定形物質； $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  0.37-0.57(m, 2H), 0.65-0.90(m, 2H), 1.54(s, 9H), 2.02-2.20(m, 1H), 2.99-3.19(m, 1H), 3.51(brs, 3H), 3.66

-4.72(m, 6H), 6.30-6.45(m, 1H), 6.70-6.85(m, 1H), 7.29-7.49(m, 6H), 7.51-7.82(m, 4H)。R<sub>f</sub> = 0.60 (ヘキサン / E t O A c 3 : 2)。

【0474】

中間体 148.2

【化365】



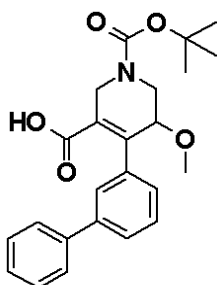
10

中間体 148.2 を、中間体 1.2 の製造に準じた中間体 148.3 (89 mg、0.22 mmol) の縮合により合成する。無色固体；<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) -0.15- -0.05(m, 2H), 0.45-0.55(m, 2H), 1.50(s, 9H), 2.42-2.50(m, 1H), 2.99-3.19(m, 1H), 3.41(s, 3H), 3.95-4.12(m, 2H), 4.33(dd, J=2.8, 14 Hz, 1H), 4.48-4.72(m, 1H), 5.09-5.20(m, 1H), 7.29-7.60(m, 9H)。R<sub>f</sub> = 0.50 (ヘキサン / E t O A c 1 : 1)。

【0475】

中間体 148.3

【化366】



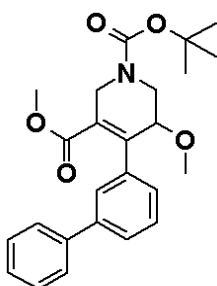
20

中間体 148.3 を、中間体 1.3 の製造に準じた中間体 148.4 (121 mg、0.29 mmol) の加水分解により合成する。無色無定形物質；<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) 1.50(s, 9H), 3.15-3.31(m, 1H), 3.30(s, 3H), 3.81-4.05(m, 2H), 4.20-4.30(m, 1H), 4.41-4.80(m, 1H), 7.19-7.60(m, 9H)。R<sub>f</sub> = 0.27 (ヘキサン / E t O A c 1 : 1)。

【0476】

中間体 148.4

【化367】



30

40

中間体 143.5 (130 mg、0.32 mmol) の T H F (10 mL) 溶液に、N a H (16 mg、0.38 mmol) を 0 で添加する。R T で 30 分攪拌および M e I (0.04 mL、0.63 mmol) を 0 で添加後、反応混合物を 10 時間、R T で攪拌する。飽和 N a H C O<sub>3</sub> 溶液 (15 mL) 添加後、反応混合物を E t O A c で抽出する。合わせた有機相を H<sub>2</sub>O、塩水で洗浄し、乾燥させる (M g S O<sub>4</sub>)。減圧下の濃縮およびシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより、中間体 148.4 を無色油状物として得る；<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) 1.47(s, 9H)

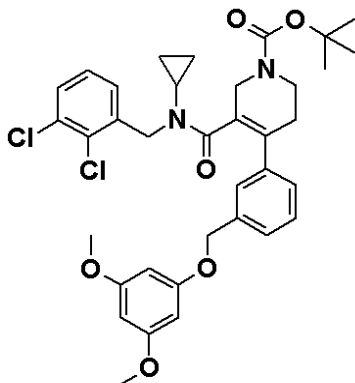
50

, 2.99-3.07(m, 1H), 3.28(s, 3H), 3.48(s, 3/2H), 3.64-3.70(m, 1H), 3.68(s, 3/2H), 4.19-4.22(m, 1H), 4.29(dd, J=4.8, 8 Hz, 1H), 4.83-4.95(m, 1H), 7.12-7.64(m, 9H)。R<sub>f</sub> = 0.63 (ヘキサン / E t O A c 3 : 2)。

【 0 4 7 7 】

中間体 1 4 9 . 1

【 化 3 6 8 】



10

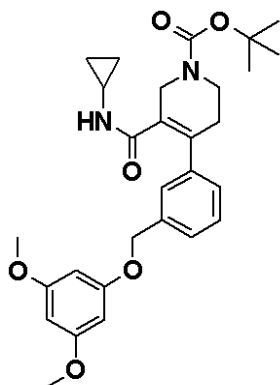
中間体 1 4 9 . 1 を、中間体 1 . 1 の製造に準じた中間体 1 4 9 . 2 ( 1 9 0 mg、0 . 3 7 mmol ) の縮合により合成する。無色油状物；E S - M S : M + = 6 6 7 ; H P L C : t<sub>R e</sub> = 5 . 6 5 分。

20

【 0 4 7 8 】

中間体 1 4 9 . 2

【 化 3 6 9 】



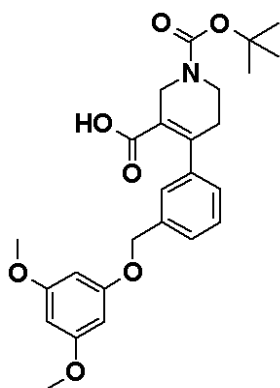
30

中間体 1 4 9 . 2 を、中間体 1 . 2 の製造に準じた中間体 1 4 9 . 3 ( 2 . 0 g、4 . 3 mmol ) の縮合により合成する。無色油状物；E S - M S : M + H = 5 0 9 ; H P L C : t<sub>R e</sub> = 4 . 2 8 分。

【 0 4 7 9 】

中間体 1 4 9 . 3

## 【化 3 7 0】



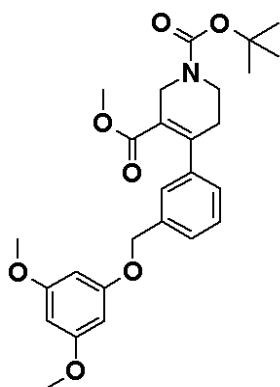
10

中間体 1 4 9 . 3 を、中間体 1 . 3 の製造に準じた中間体 1 4 9 . 4 ( 4 . 0 g 、 8 . 2 7 mmol ) の加水分解により合成する。無色油状物；E S - M S : M + H = 4 7 0 ；H P L C :  $t_{R\text{e}t} = 4.35$  分。

## 【 0 4 8 0】

中間体 1 4 9 . 4

## 【化 3 7 1】



20

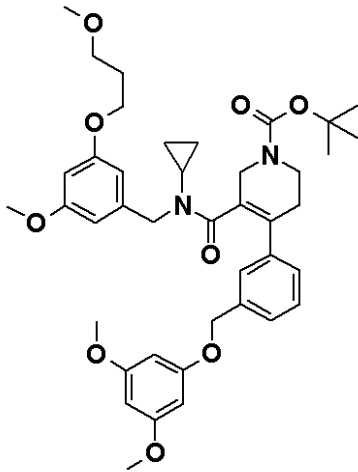
中間体 1 4 9 . 4 を、中間体 1 . 4 の製造に準じた 4 - トリフルオロメタンスルホニルオキシ - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 , 3 - ジカルボン酸 1 - t e r t - ブチルエステル 3 - メチルエステル ( 3 . 8 9 g 、 1 0 mmol ) のカップリングにより合成する。無色油状物；R f = 0 . 3 0 ( A c O E t : n - H e x = 1 : 4 ) ； $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$  1.52(s, 9 H), 2.53(brs, 2H), 3.49(s, 2H), 3.61-3.64(m, 2H), 3.78(s, 6H), 4.27(brs, 2H), ), 5.02(s, 2H), 6.12(t, 1H), 6.18(d, 2H), 7.10-7.12(m, 1H), 7.22(brs, 1H), 7.37(d, 2H)。

30

## 【 0 4 8 1】

中間体 1 5 0 . 1

## 【化 3 7 2】



10

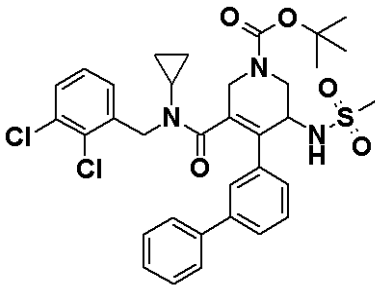
中間体 1 5 0 . 1 を、中間体 1 . 1 の製造に準じた中間体 1 4 9 . 2 ( 2 1 5 mg、0 . 4 3 m mol ) の縮合により合成する。無色油状物；E S - M S : M + H = 7 1 8 ; H P L C : t<sub>R</sub><sub>e t</sub> = 5 . 2 4 分。

## 【 0 4 8 2】

中間体 1 5 2 . 1

## 【化 3 7 3】

20



中間体 1 5 2 . 1 を、中間体 1 4 6 . 4 の製造に準じた中間体 1 4 6 . 2 ( 8 0 mg、0 . 1 4 mmol ) の縮合により合成する。無色無定形物質；<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) 0.47-0.61(m, 2H), 0.65-0.69(m, 2H), 1.53(s, 9H), 2.12-2.25(m, 1H), 2.30-2.68(brs, 3H), 3.42-3.50(m, 1H), 3.75-3.90(m, 1H), 4.18-4.89(m, 6H), 6.39(d, J=7.5Hz, 1H), 6.80(t, J=7.5Hz, 1H), 7.30-7.65(m, 10H)。R<sub>f</sub> = 0 . 6 8 (ヘキサン / E t O A c 1 : 1)。

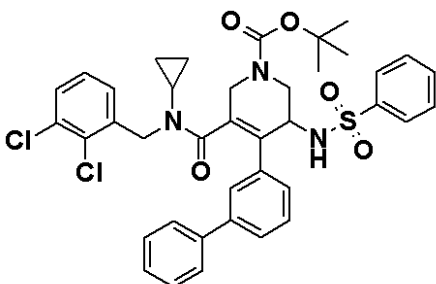
30

## 【 0 4 8 3】

中間体 1 5 3 . 1

## 【化 3 7 4】

40



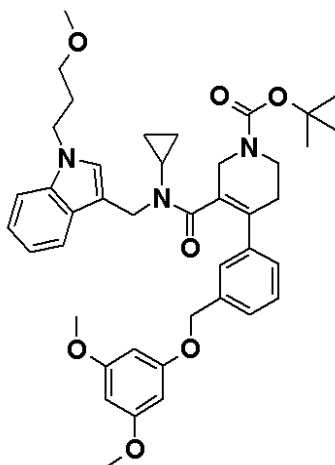
中間体 1 5 3 . 1 を、中間体 1 4 6 . 4 の製造に準じた中間体 1 4 6 . 2 ( 4 0 mg、0 . 0 8 mmol ) の縮合により合成する。無色無定形物質；<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) 0.37-0.55(m, 2H), 0.60-0.75(m, 2H), 1.50(s, 6H), 1.55(s, 3H), 1.90--2.45(m, 1H), 3.08-3.51(m, 1H), 3.77-3.90(m, 1H), 4.18-4.85(m, 6H), 6.29(d, J=7.5Hz, 1H), 6.75(d, J=7.5Hz, 1H), 6.80(t, J=7.5Hz, 1H), 6.91-8.02(m, 15H)。R<sub>f</sub> = 0 . 2 6 (E t O A c)。

## 【 0 4 8 4】

50

中間体 1 5 4 . 1

【化 3 7 5】



10

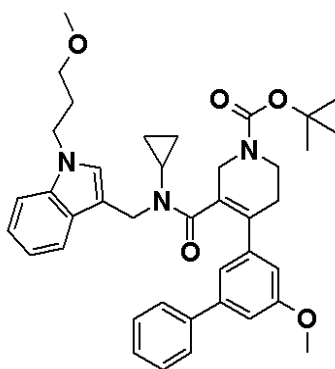
中間体 1 5 4 . 1 を、中間体 3 . 1 の製造に準じた中間体 1 4 9 . 3 ( 2 0 0 mg、0 . 4 2 m mol ) の縮合により合成する。無色油状物；E S - M S : M + H = 7 1 1 ; H P L C : t<sub>R</sub><sub>e t</sub> = 5 . 4 5 分。

【0 4 8 5】

中間体 1 5 5 . 1

20

【化 3 7 6】



30

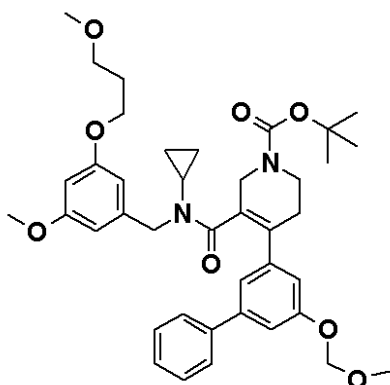
中間体 1 5 5 . 1 を、中間体 3 . 1 の製造に準じた中間体 1 4 4 . 3 ( 1 9 1 mg、0 . 7 3 m mol ) の縮合により合成する。無色油状物；E S - M S : M + H = 6 5 0 ; H P L C : t<sub>R</sub><sub>e t</sub> = 5 . 4 3 分。

【0 4 8 6】

中間体 1 5 6 . 1

40

【化 3 7 7】



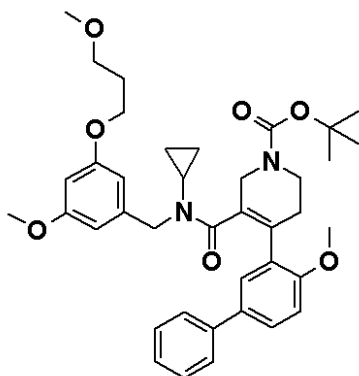
中間体 1 5 6 . 1 を、中間体 3 . 1 の製造に準じた中間体 1 4 7 . 2 ( 1 8 1 mg、0 . 4 1 m 50

mol) の縮合により合成する。無色油状物；E S - M S : M + H = 6 8 7 ; H P L C : t<sub>R</sub>  
e t = 5 . 2 5 分。

【 0 4 8 7 】

中間体 1 5 7 . 1

【 化 3 7 8 】



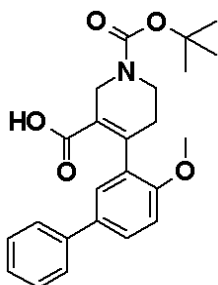
10

中間体 1 5 7 . 1 を、中間体 3 . 1 の製造に準じた中間体 1 5 7 . 2 ( 8 2 mg、0 . 2 0 mmol) の縮合により合成する。無色油状物；E S - M S : M + H = 6 5 7 ; H P L C : t<sub>R</sub>  
e t = 5 . 3 9 分。

【 0 4 8 8 】

中間体 1 5 7 . 2

【 化 3 7 9 】



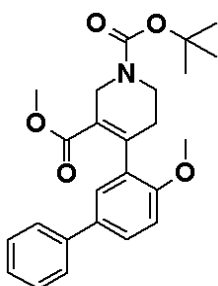
30

中間体 1 5 7 . 2 を、中間体 1 . 3 の製造に準じたの中間体 1 5 7 . 3 ( 1 7 0 mg、0 . 4 mmol) 加水分解により合成する。無色油状物；R f = 0 . 0 8 ( E t O A c : n - H e x = 1 : 1 )

【 0 4 8 9 】

中間体 1 5 7 . 3

【 化 3 8 0 】



40

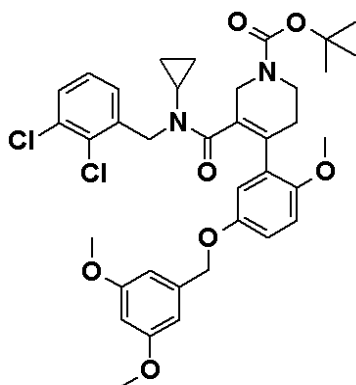
中間体 1 5 7 . 3 を、中間体 1 . 4 の製造に準じた 4 - トリフルオロメタンスルホニルオキシ - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 , 3 - ジカルボン酸 1 - t e r t - ブチルエステル 3 - メチルエステル ( 5 9 4 mg、1 . 2 mmol) のカップリングにより合成する。無色油状物；R f = 0 . 5 6 ( E t O A c : n - H e x = 1 : 2 )、<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) , δ : 1.51(9 H, s), 2.48-2.57(2H, m), 3.48(3H, s), 3.56-3.67(2H, m), 3.83(3H, s), 4.23-4.36(2H, m), 6.96(1H, d), 7.22-7.31(2H, m), 7.38-7.42(2H, m), 7.48-7.54(3H, m)。

50

【 0 4 9 0 】

中間体 1 5 8 . 1

【 化 3 8 1 】



10

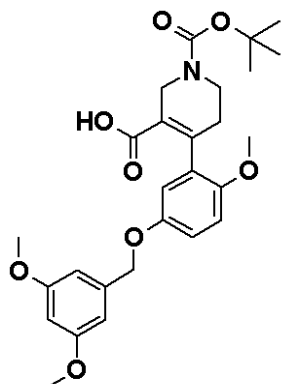
中間体 1 5 8 . 1 を、中間体 3 . 1 の製造に準じた中間体 1 5 8 . 2 ( 2 0 0 mg、0 . 4 0 m mol ) の縮合により合成する。無色油状物；E S - M S : M + H = 6 9 7 ; H P L C :  $t_{R\ e\ t}$  = 5 . 7 4 分。

【 0 4 9 1 】

中間体 1 5 8 . 2

【 化 3 8 2 】

20



30

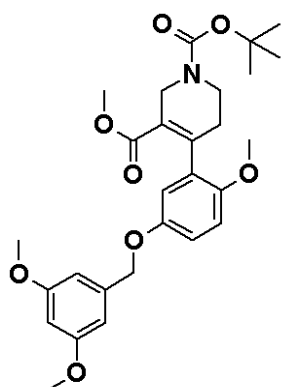
中間体 1 5 8 . 2 を、中間体 1 . 3 の製造に準じた中間体 1 5 8 . 3 ( 2 5 0 mg、0 . 4 7 m mol ) の加水分解により合成する。無色油状物；E S - M S : M + H = 5 0 0 ; H P L C :  $t_{R\ e\ t}$  = 4 . 4 2 分。

【 0 4 9 2 】

中間体 1 5 8 . 3

【 化 3 8 3 】

40



中間体 1 5 8 . 3 を、中間体 1 . 4 の製造に準じた 4 - トリフルオロメタンシルホニルオキシ - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 , 3 - ジカルボン酸 1 - t e r t - ブチルエ

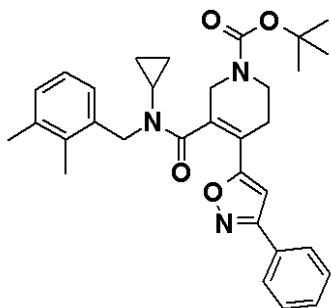
50

ステル 3 - メチルエステル (436 mg、1.2 mmol) のカップリングにより合成する。無色油状物；R<sub>f</sub> = 0.40 (EtOAc : n-Hex = 1 : 2)、<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>)、 $\delta$  : 1.50(9H, s), 2.42-2.50(2H, m), 3.48(3H, s), 3.52-3.63(2H, m), 3.74(3H, s), 3.79(6H, s), 4.21-4.29(2H, m), 4.93(2H, s), 6.40(1H, t), 6.57(2H, s), 6.64(1H, d), 6.78-6.84(2H, m)。

【0493】

中間体 159.1

【化384】



10

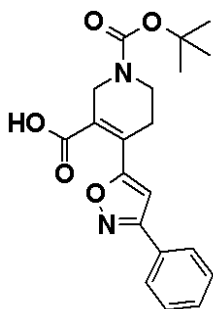
中間体 159.1 を、中間体 3.1 の化合物の製造に準じた中間体 159.2 (61 mg、0.12 mmol) の縮合により合成する。黄色油状物；E<sub>S</sub> - M<sub>S</sub> : M + H = 528；<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>)、 $\delta$  : 0.53-1.12(4H, m), 1.52(9H, s), 2.08(1H, d), 2.20(1H, s), 2.23(3H, s), 2.24(3H, s), 2.31-2.91(2H, m), 3.32-5.02(5H, m), 6.54(1H, s), 6.88-7.03(3H, m), 7.40-7.50(3H, m), 7.69-7.80(2H, m)。

20

【0494】

中間体 159.2

【化385】



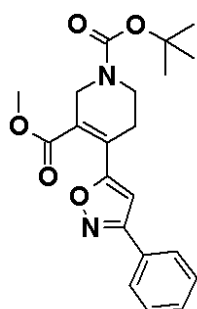
30

中間体 159.2 を、中間体 1.3 の製造に準じた中間体 159.3 (98 mg、0.26 mmol) の加水分解により合成する。無色無定形；E<sub>S</sub> - M<sub>S</sub> : M + H = 371；<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>)、 $\delta$  : 1.50(9H, s), 2.60-2.67(2H, m), 3.64(2H, t), 4.31(2H, brs), 6.69(1H, s), 7.40-7.47(3H, m), 7.75-7.80(2H, m)。

【0495】

中間体 159.3

【化386】



40

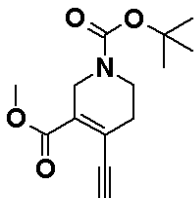
50

中間体 159.4 (300 mg、1.13 mmol)、フェニルカルボキシイミドイルクロライド (211 mg、1.36 mmol) および  $\text{NEt}_3$  (0.24 mL、1.70 mmol) のジクロロメタン (15 mL) 中の混合物を  $\text{N}_2$  下 RT で 10 時間撹拌する。 $\text{H}_2\text{O}$  添加後、反応混合物を DCM で抽出する。合わせた有機相を  $\text{H}_2\text{O}$ 、塩水で洗浄し、乾燥させ ( $\text{MgSO}_4$ )、減圧下濃縮し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより、中間体 159.3 を黄色固体として得る；ES-MS：M + H = 385；HPLC： $t_{\text{Ret}} = 4.67$  分。

【0496】

中間体 159.4

【化387】



10

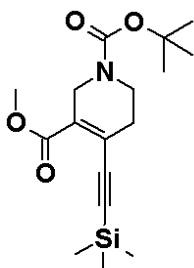
中間体 159.5 (400 mg、1.19 mmol) および CsF (432 mg、2.84 mmol) の MeOH (10 mL) -  $\text{H}_2\text{O}$  (2 mL) 中の混合物を  $\text{N}_2$  下 RT で 10 時間撹拌する。蒸発後、残渣に  $\text{H}_2\text{O}$  および DCM を添加する。混合物を DCM で抽出する。合わせた有機相を  $\text{H}_2\text{O}$ 、塩水で洗浄し、乾燥させ ( $\text{MgSO}_4$ )、減圧下濃縮し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより、中間体 159.4 を白色固体として得る (278 mg、1.04 mmol；88%)；ES-MS：M + H -  $t\text{Bu}$  = 210；HPLC： $t_{\text{Ret}} = 4.00$  分。

20

【0497】

中間体 159.5

【化388】



30

4-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-5,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1,3-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステル 3-メチルエステル (600 mg、1.54 mmol)、(トリメチルシリル)アセチレン (0.66 mL、4.62 mmol)、CuI (30.0 mg、0.15 mmol)、 $\text{NEt}_3$  (1.08 mL、7.72 mmol) および  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (54.0 mg、0.08 mmol) の DMF (10 mL) 中の混合物を  $\text{N}_2$  下 60 °C で 2.5 時間撹拌する。 $\text{H}_2\text{O}$  添加後、反応混合物を  $\text{Et}_2\text{O}$  で抽出する。合わせた有機相を  $\text{H}_2\text{O}$ 、塩水で洗浄し、乾燥させ ( $\text{MgSO}_4$ )、減圧下濃縮し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより、中間体 159.5 を白色無定形物質として得る；Rf = 0.65 (EtOAc；n-Hex = 1：4)、 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )， $\delta$ ：0.22 (9H, s)，1.03 (9H, s)，1.96-2.01 (2H, m)，3.02 (2H, t)，3.34 (3H, s)，3.78 (2H, brs)。

40

【0498】

#### 実施例 160：軟カプセル

各々前記実施例のいずれか 1 個に記載の式 I の化合物のいずれか 1 個の 0.05 g を活性成分として含む 5000 個の軟ゼラチンカプセルを下記の通り製造する：

## 【表 2 6】

組成

活性成分	250 g
ラウログリコール	2 リットル

製造法：粉碎した活性成分をLauroglykol(登録商標)(プロピレングリコールラウレート、Gattefosse S.A., Saint Priest, France)に懸濁させ、湿式微粉碎機で約1から3 μmの粒子サイズになるまで挽く。混合物の0.419 gずつを軟ゼラチンカプセルにカプセル充填機を使用して入れる。

10

## 【0499】

実施例 161：式 I の化合物を含む錠剤

下記組成を有する、前記実施例のいずれか1個に記載の式 I の化合物のいずれか1個の100 mgを活性成分として含む錠剤を、下記の標準的方法により製造する：

## 【表 2 7】

組成

活性成分	100 mg
結晶性ラクトース	240 mg
Avicel	80 mg
PVPPXL	20 mg
Aerosil	2 mg
ステアリン酸マグネシウム	5 mg
	-----
	447 mg

20

製造：活性成分を担体物質と混合し、打錠機的手段により圧縮する(Korsch EK0、型直径10 mm)。

## 【0500】

Avicel(登録商標)は、微結晶性セルロース(FMC, Philadelphia, USA)である。PVPPXLは架橋ポリビニルポリピロリドン(BASF, Germany)である。Aerosil(登録商標)は二酸化珪素(Degussa, Germany)である。

30

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2006/000216

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. C07D211/78 C07D401/12 C07D401/10 C07D409/12 A61K31/4545 A61P9/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/002957 A (ACTELION PHARMACEUTICALS LTD; BEZENCON, OLIVIER; BUR, DANIEL; FISCHLI,) 8 January 2004 (2004-01-08) the whole document	1-6, 11-17
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search  12 April 2006		Date of mailing of the international search report  26/04/2006
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Diederer, J

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International application No.  
PCT/EP2006/000216
**Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Although claims 14,16 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

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

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

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/000216

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004002957 A	08-01-2004	AU 2003229746 A1	19-01-2004
		BR 0312000 A	22-03-2005
		CA 2490138 A1	08-01-2004
		CN 1662498 A	31-08-2005
		JP 2005532371 T	27-10-2005
		MX PA04012136 A	19-04-2005
		ZA 200408423 A	11-10-2005

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

テーマコード(参考)

<b>C 0 7 D 413/04 (2006.01)</b>	<b>C 0 7 D 413/04</b>
<b>A 6 1 K 31/4418 (2006.01)</b>	<b>A 6 1 K 31/4418</b>
<b>A 6 1 K 31/4439 (2006.01)</b>	<b>A 6 1 K 31/4439</b>
<b>A 6 1 K 31/444 (2006.01)</b>	<b>A 6 1 K 31/444</b>
<b>A 6 1 K 31/496 (2006.01)</b>	<b>A 6 1 K 31/496</b>
<b>A 6 1 K 31/5377 (2006.01)</b>	<b>A 6 1 K 31/5377</b>
<b>A 6 1 P 43/00 (2006.01)</b>	<b>A 6 1 P 43/00 1 1 1</b>
<b>A 6 1 P 3/10 (2006.01)</b>	<b>A 6 1 P 3/10</b>
<b>A 6 1 P 3/06 (2006.01)</b>	<b>A 6 1 P 3/06</b>
<b>A 6 1 P 3/04 (2006.01)</b>	<b>A 6 1 P 3/04</b>
<b>A 6 1 P 9/12 (2006.01)</b>	<b>A 6 1 P 9/12</b>
<b>A 6 1 P 9/10 (2006.01)</b>	<b>A 6 1 P 9/10 1 0 1</b>
<b>A 6 1 P 9/04 (2006.01)</b>	<b>A 6 1 P 9/04</b>
<b>A 6 1 P 13/12 (2006.01)</b>	<b>A 6 1 P 13/12</b>
<b>A 6 1 P 1/16 (2006.01)</b>	<b>A 6 1 P 1/16</b>
<b>A 6 1 P 27/06 (2006.01)</b>	<b>A 6 1 P 27/06</b>
<b>A 6 1 P 25/28 (2006.01)</b>	<b>A 6 1 P 43/00 1 0 5</b>
<b>A 6 1 P 25/22 (2006.01)</b>	<b>A 6 1 P 25/28</b>
<b>C 0 7 D 409/12 (2006.01)</b>	<b>A 6 1 P 25/22</b>
<b>A 6 1 K 31/4436 (2006.01)</b>	<b>C 0 7 D 409/12</b>
	<b>A 6 1 K 31/4436</b>

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 入江 統

茨城県つくば市大久保 8 番地 ノバルティス ファーマ株式会社筑波研究所

(72)発明者 二本柳 敦子

茨城県つくば市大久保 8 番地 ノバルティス ファーマ株式会社筑波研究所

(72)発明者 鳥 や 尾 篤

茨城県つくば市大久保 8 番地 ノバルティス ファーマ株式会社筑波研究所

(72)発明者 金沢 孝記

茨城県つくば市大久保 8 番地 ノバルティス ファーマ株式会社筑波研究所

F ターム(参考) 4C054 AA05 BB10 CC01 DD01 EE38 FF05 FF08 FF11 FF12 FF16  
 4C063 AA01 AA03 BB01 BB08 BB09 CC11 CC12 CC51 DD06 DD11  
 EE01  
 4C086 AA01 AA02 AA03 BC16 BC17 BC28 BC73 GA04 GA07 GA08  
 GA09 MA01 MA04 NA14 ZA05 ZA16 ZA33 ZA40 ZA42 ZA45  
 ZA70 ZA75 ZA81 ZB21 ZC02 ZC33 ZC35

## 【要約の続き】

〔式中、置換基および記号は明細書に記載の通りである。〕  
 を有する。