

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4329290号  
(P4329290)

(45) 発行日 平成21年9月9日(2009.9.9)

(24) 登録日 平成21年6月26日(2009.6.26)

(51) Int.Cl.

F 1

<b>C07D 207/16</b>	<b>(2006.01)</b>	C 07 D 207/16
<b>A61K 31/40</b>	<b>(2006.01)</b>	A 61 K 31/40
<b>A61K 31/4035</b>	<b>(2006.01)</b>	A 61 K 31/4035
<b>A61K 31/41</b>	<b>(2006.01)</b>	A 61 K 31/41
<b>A61K 31/423</b>	<b>(2006.01)</b>	A 61 K 31/423

請求項の数 8 (全 123 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2001-309558 (P2001-309558)  
 (22) 出願日 平成13年10月5日 (2001.10.5)  
 (65) 公開番号 特開2002-356471 (P2002-356471A)  
 (43) 公開日 平成14年12月13日 (2002.12.13)  
 審査請求日 平成15年10月28日 (2003.10.28)  
 (31) 優先権主張番号 特願2000-308528 (P2000-308528)  
 (32) 優先日 平成12年10月6日 (2000.10.6)  
 (33) 優先権主張国 日本国 (JP)  
 (31) 優先権主張番号 特願2000-312562 (P2000-312562)  
 (32) 優先日 平成12年10月12日 (2000.10.12)  
 (33) 優先権主張国 日本国 (JP)  
 (31) 優先権主張番号 特願2001-99251 (P2001-99251)  
 (32) 優先日 平成13年3月30日 (2001.3.30)  
 (33) 優先権主張国 日本国 (JP)

(73) 特許権者 000002956  
 田辺三菱製薬株式会社  
 大阪府大阪市中央区道修町3丁目2番10号  
 (74) 代理人 100115473  
 弁理士 石津 義則  
 (72) 発明者 安田 公助  
 埼玉県北足立郡吹上町富士見4丁目14番24号  
 (72) 発明者 森本 啓氏  
 埼玉県さいたま市大成町4丁目750番地の2モアステージ大宮606号室  
 (72) 発明者 河南 三郎  
 埼玉県さいたま市根岸2丁目10番10号

最終頁に続く

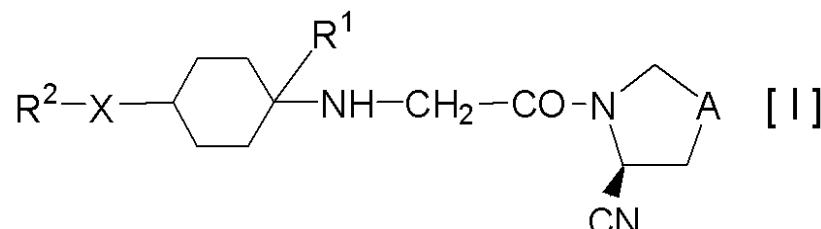
(54) 【発明の名称】 脂肪族含窒素五員環化合物

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

一般式 [I]

## 【化1】



10

(式中、Aは-CH<sub>2</sub>-を表し、R<sup>1</sup>は水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基又は低級アルコキシ低級アルキル基を表し、

Xは-CO-を表し、

R<sup>2</sup>は、

(1) 下記A'群置換基から選択される同一または異なる1~3個の置換基を有していてもよい環式基であって該環式基部分が、ピロリジニル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、インドリニル基、イソインドリニル基、ピロロピリジル基、ジヒドロピロロピリジル基、およびこれらの

20

一部又は全部が飽和している環式基からなる群から選択される基であるか；または  
(2) 低級アルキル基、低級シクロアルキル基および低級アルコキシ置換低級アルキル基  
から選択される同一又は異なる置換基でジ置換されたアミノ基を表す。

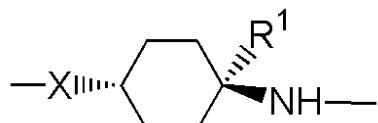
A' 群置換基：

ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、オキソ基、カルバモイル基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシ置換低級アルキル基、低級シクロアルキルカルボニル置換アミノ基、フェニル置換カルバモイル基、低級シクロアルキル-CO-、フェニル基、ハロフェニル基、フェニル低級アルキル基、ハロフェニル低級アルキル基、チエニル基、ピリミジニルオキシ基、ハロピリミジニルオキシ基、ピリジルカルボニル基 および チエニルカルボニル基。)

10

で示され、かつ下記部分構造

【化2】



を有する脂肪族含窒素五員環化合物又はその薬理的に許容しうる塩。

【請求項2】

$R^2$  が、A' 群置換基から選択される同一または異なる1～3個の置換基を有していてもよい環式基であって該環式基部分が、1-ピロリジニル基、1-ピペリジル基、1-ピペラジニル基、4-モルホリニル基、4-チオモルホリニル基、2-ピリジル基、2-ピリミジニル基、2-イソインドリニル基、1-インドリニル基および2,3-ジヒドロー-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-2-イル基からなる群から選択される基である請求項1記載の化合物。

20

【請求項3】

$R^2$  が、低級アルキル基、低級シクロアルキル基および低級アルコキシ置換低級アルキル基から選択される同一又は異なる置換基でジ置換されたアミノ基である請求項1記載の化合物。

【請求項4】

$R^1$  が水素原子である請求項1記載の化合物。

30

【請求項5】

$R^1$  が水素原子である請求項2記載の化合物。

【請求項6】

$R^1$  が水素原子である請求項3記載の化合物。

【請求項7】

以下よりなる群から選択される化合物またはその薬理的に許容しうる塩 である請求項5記載の化合物：

(S)-2-シアノ-1-[トランス-4-(モルホリノカルボニル)シクロヘキシリ  
アミノ]アセチルピロリジン；

(S)-2-シアノ-1-[トランス-4-[ (S)-2-メトキシメチルピロリジン  
-1-イルカルボニル]シクロヘキシリアミノ]アセチルピロリジン；

(S)-2-シアノ-1-[トランス-4-(3-カルバモイルペリジノカルボニル)  
シクロヘキシリアミノ]アセチルピロリジン；

(S)-2-シアノ-1-[トランス-4-(4-アセチルピペラジン-1-イルカル  
ボニル)シクロヘキシリアミノ]アセチルピロリジン；

(S)-2-シアノ-1-[トランス-4-(2-イソインドリニルカルボニル)シク  
ロヘキシリアミノ]アセチルピロリジン；

(S)-2-シアノ-1-[トランス-4-[4-(3-ピリジルカルボニル)ピペラ  
ジン-1-イルカルボニル]シクロヘキシリアミノ]アセチルピロリジン；

(S)-2-シアノ-1-[トランス-4-[4-(3-テノイル)ピペラジン-1-

40

50

イルカルボニル] シクロヘキシルアミノ} アセチルピロリジン ;  
 (S) - 2 - シアノ - 1 - {トランス - 4 - [4 - (4 - クロロフェニル) ピペラジン  
 - 1 - イルカルボニル] シクロヘキシルアミノ} アセチルピロリジン ;  
 (S) - 2 - シアノ - 1 - [トランス - 4 - (シス - 2 , 6 - ジメチルモルホリノカル  
 ボニル) シクロヘキシルアミノ] アセチルピロリジン ;  
 (S) - 2 - シアノ - 1 - [トランス - 4 - (5 - ニトロ - 2 - イソインドリニルカル  
 ボニル) シクロヘキシルアミノ] アセチルピロリジン ;  
 (S) - 2 - シアノ - 1 - [トランス - 4 - (ペベリジノカルボニル) シクロヘキシル  
 アミノ] アセチルピロリジン ;  
 (S) - 2 - シアノ - 1 - [トランス - 4 - (4 - カルバモイルペベリジノカルボニル 10  
 ) シクロヘキシルアミノ] アセチルピロリジン ;  
 (S) - 2 - シアノ - 1 - [トランス - 4 - (1 - ピロリジニルカルボニル) シクロヘ  
 キシルアミノ] アセチルピロリジン ;  
 (S) - 2 - シアノ - 1 - [トランス - 4 - (4 - シクロプロピルカルボニルピペラジ  
 ン - 1 - イルカルボニル) シクロヘキシルアミノ] アセチルピロリジン ;  
 (S) - 2 - シアノ - 1 - [トランス - 4 - (4 - プロピオニルピペラジン - 1 - イル  
 カルボニル) シクロヘキシルアミノ] アセチルピロリジン ;  
 (S) - 2 - シアノ - 1 - [トランス - 4 - (1 - インドリニルカルボニル) シクロヘ  
 キシルアミノ] アセチルピロリジン ;  
 (S) - 2 - シアノ - 1 - [トランス - 4 - (2 , 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3 , 20  
 4 - b ] ピリジン - 2 - イルカルボニル) シクロヘキシルアミノ] アセチルピロリジン ;  
 (S) - 2 - シアノ - 1 - [トランス - 4 - [4 - (2 - ピリミジニルオキシ) ピペ  
 リジノカルボニル] シクロヘキシルアミノ] アセチルピロリジン ;  
 (S) - 2 - シアノ - 1 - {トランス - 4 - [4 - (5 - ブロモ - 2 - ピリミジニルオ  
 キシ) ピペリジノカルボニル] シクロヘキシルアミノ} アセチルピロリジン ;  
 (S) - 2 - シアノ - 1 - [トランス - 4 - (シス - 3 , 5 - ジメチル - 4 - ベンジル  
 ピペラジン - 1 - イルカルボニル) シクロヘキシルアミノ] アセチルピロリジン ;  
 (S) - 2 - シアノ - 1 - [トランス - 4 - (4 - シクロヘキシルカルボニルアミノピ  
 ペリジノカルボニル) シクロヘキシルアミノ] アセチルピロリジン ;  
 (S) - 2 - シアノ - 1 - {トランス - 4 - [4 - (N - フェニルカルバモイル) ピペ 30  
 ラジン - 1 - イルカルボニル] シクロヘキシルアミノ} アセチルピロリジン ;  
 (S) - 2 - シアノ - 1 - [トランス - 4 - (4 - エトキシカルボニルピペラジン - 1  
 - イルカルボニル) シクロヘキシルアミノ] アセチルピロリジン ;  
 (S) - 2 - シアノ - 1 - {トランス - 4 - [4 - (2 - チエニル) ピペリジノカルボ  
 ニル] シクロヘキシルアミノ} アセチルピロリジン ; および  
 (S) - 2 - シアノ - 1 - [トランス - 4 - (1 , 1 - ジオキソパーヒドロ - 1 , 4 -  
 チアジン - 4 - イルカルボニル) シクロヘキシルアミノ] アセチルピロリジン 。

**【請求項 8】**

以下よりなる群から選択される化合物またはその薬理的に許容しうる塩 である請求項 6  
記載の化合物 :

(S) - 2 - シアノ - 1 - [トランス - 4 - (ジメチルアミノカルボニル) シクロヘキ  
 シルアミノ] アセチルピロリジン ;  
 (S) - 2 - シアノ - 1 - [トランス - 4 - (N - エチル - N - メトキシエチルアミノ  
 カルボニル) シクロヘキシルアミノ] アセチルピロリジン ;  
 (S) - 2 - シアノ - 1 - [トランス - 4 - (N - エチル - N - イソプロピルアミノカ  
 ルボニル) シクロヘキシルアミノ] アセチルピロリジン ; および  
 (S) - 2 - シアノ - 1 - [トランス - 4 - (N - メチル - N - ブチルアミノカルボニ  
 ル) シクロヘキシルアミノ] アセチルピロリジン。

**【発明の詳細な説明】****【0001】**

**【発明の属する技術分野】**

本発明は優れたジペプチジルペプチダーゼⅣ(DPPⅣ)阻害作用を有し、医薬として有用な新規な脂肪族含窒素五員環化合物に関する。

**【0002】**

**【従来の技術】**

ジペプチジルペプチダーゼⅣ(DPPⅣ)は、ポリペプチド鎖のN末端からXaa-Pro又はXaa-Ala(Xaaはいかなるアミノ酸であってもよい)のジペプチドを特異的に加水分解するセリンプロテアーゼの1種である。

**【0003】**

DPPⅣ(CD26とも称される)の生体内での役割、疾患との関係について、種々の報告がある。 10

(Holstら、Diabetes、第47巻、第1663-1670頁、1998年；

Augustynsら、Current Medicinal Chemistry、第6巻、第311-327頁、1999年；

Meesterら、Immunol. Today、第20巻、第367-375頁、1999年；

Fleicherら、Immunol. Today、第15巻、第180-184頁、1994年)

GLP-1(グルカゴン様ペプチド1)は、主にグルコース依存的にインスリン分泌を増幅する働きを有するペプチドホルモンであり、主として小腸下部から食後に分泌され膵臓で作用する。また、GLP-1が摂食抑制作用を有することを示唆する報告もある。DPPⅣは、このGLP-1を加水分解し、不活性化するとともに、GLP-1のアンタゴニストとして作用するペプチドを生じさせる。 20

DPPⅣの酵素活性を阻害する物質は、その阻害作用を介して内在性GLP-1の作用を高めることにより、経口グルコース負荷に対するインスリン分泌応答を高め、損なわれた耐糖能(impaired glucose tolerance)を改善する。

**【0004】**

このため、DPPⅣ阻害薬は、糖尿病(特に2型糖尿病)等の予防・治療に有用であると考えられている。また、損なわれた耐糖能によって誘発もしくは増悪される他の疾患〔過血糖(例えば、食後の過血糖)、高インスリン血症、糖尿病合併症(例えば、腎障害、神経障害)、脂質代謝異常、肥満等〕の予防・治療における効果が期待されている。さらに、GLP-1の摂食抑制作用を増強することにより改善が見込まれる疾患(過食、肥満等)の予防・治療における効果も期待される。 30

**【0005】**

また、T細胞表面などに存在するDPPⅣ(CD26)は、免疫系細胞においてはT細胞の活性化にともなって発現が誘導され、T細胞の活性化と増殖に重要な役割をはたしている。このDPPⅣ(CD26)を抗体や阻害物質によってブロックするとT細胞の活性化が抑制されることが知られている。また、コラーゲン代謝異常や免疫異常疾患において本酵素と病態との関連性に興味がもたれている。たとえば、リウマチ患者においては末梢血T細胞のDPPⅣ(CD26)陽性率が上昇しており、腎炎患者尿中には高いDPPⅣ活性が検出されている。さらに、DPPⅣ(CD26)は、HIVのリンパ細胞への進入にも重要な役割を担うと考えられている。

**【0006】**

このため、DPPⅣ(CD26)を阻害する物質は、自己免疫疾患(例えば、関節炎、慢性関節リウマチ)、骨粗鬆症、後天性免疫不全症候群(AIDS)、移植臓器・組織の拒絶反応などに対しても予防または治療効果が期待されている。

**【0007】**

一方、DPPⅣ阻害作用を有する化合物として、国際公開特許WO98/19998及びWO00/34241には、DPPⅣ阻害作用を有する2-シアノピロリジン誘導体が記載されている。

**【0008】**

**【発明が解決しようとする課題】**

本発明は、優れたDPPⅣ阻害作用を有する新規脂肪族含窒素五員環化合物を提供する 50

ものである。

【0009】

【課題を解決するための手段】

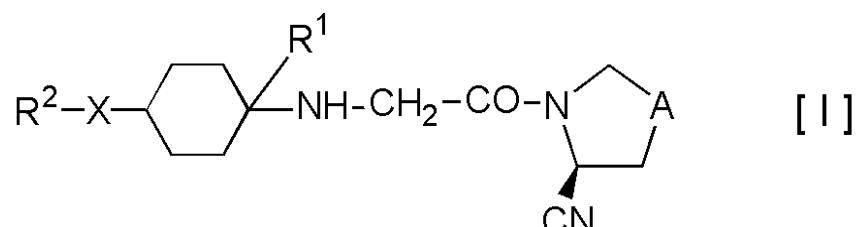
課題を解決するために本発明者等は、鋭意研究の結果、DPPIV阻害作用を有する新規な脂肪族含窒素五員環化合物を見出して本発明を完成した。

【0010】

すなわち、本発明は、一般式 [I]

【0011】

【化11】



【0012】

(式中、Aは-CH<sub>2</sub>-又は-S-を表し、

R<sup>1</sup>は水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基又は低級アルコキシ低級アルキル基を表し、

Xは-N(R<sup>3</sup>)-、-O-、又は-CO-を表し、

R<sup>3</sup>は水素原子又は低級アルキル基を表し、

R<sup>2</sup>は(1)置換されていてもよい環式基であって該環式基部分が(i)单環、二環もしくは三環式炭化水素基 又は(ii)单環、二環もしくは三環式複素環基である基、又は(2)置換されていてもよいアミノ基 を表す。)

で示される脂肪族含窒素五員環化合物又はその薬理的に許容しうる塩に関する。

【0013】

本発明の目的化合物 [I] には、不斉炭素に基づく光学異性体が存在しうるが、本発明はこれらの光学異性体のいずれをも含み、また、その混合物をも含むものである。また、環式基の基準平面に対する置換基の相対位置に基づく異性体(シス体又はトランス体)が存在するが、本発明はこれらの異性体のいずれをも含み、またそれらの混合物も含む。

【0014】

本発明において、低級アルキル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルホニル基、低級アルコキシ基、低級アルキルアミノ基としては、炭素数1~6の直鎖状または分岐鎖状のものが挙げられ、とりわけ炭素数1~4のものが挙げられる。また、低級アルカノイル基、低級アルカノイルアミノ基としては、炭素数2~7、とりわけ炭素数2~5の直鎖状または分岐鎖状のものが挙げられる。低級シクロアルキル基、低級シクロアルケニル基としては、炭素数3~8、とりわけ炭素数3~6のものが挙げられる。低級アルキレン基としては、炭素数1~6、とりわけ炭素数1~4の直鎖状または分岐鎖状のものが挙げられる。低級アルケニル基、低級アルケニレン基としては、炭素数2~7、とりわけ炭素数2~5のものが挙げられる。さらに、ハロゲン原子としては、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素が挙げられる。

【0015】

【発明の実施の形態】

本発明の目的化合物 [I] において、R<sup>3</sup>で表される水素原子又は低級アルキル基の具体例としては、例えば水素原子およびメチル基などがあげられる。このうち水素原子がより好ましい。

【0016】

本発明の化合物 [I] において、R<sup>1</sup>で表される「水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基又は低級アルコキシ低級アルキル基」の具体例としては、例えば、水素

10

20

30

40

50

原子、メチル基、ヒドロキシメチル基およびメトキシメチル基などが挙げられる。このうち、水素原子が好ましい。

## 【0017】

本発明の化合物 [I]において、R<sup>2</sup>で表される

「置換されていてもよい環式基」の環式基部分としては、

(i) 単環、二環もしくは三環式炭化水素基 及び

(ii) 単環、二環もしくは三環式複素環基 が挙げられる。

## 【0018】

かかる単環、二環もしくは三環式炭化水素基としては、一部又は全部が飽和していてよい、炭素数3~15のものが挙げられる。

10

## 【0019】

単環式炭化水素基としては、炭素数3~7のものが挙げられ、具体的には、フェニル基、シクロヘキシル基、シクロペンチル基、シクロブチル基、シクロプロピル基、などが挙げられる。

## 【0020】

二環式炭化水素基としては、炭素数9~11のものが挙げられ、具体的には、インダニル基、インデニル基、ナフチル基、テトラヒドロナフチル基、およびこれらの一部又は全部が飽和している環式基などが挙げられる。

## 【0021】

三環式炭化水素基としては、炭素数12~15のものが好ましく、具体的には、フルオレニル基、アントリル基、フェナントリル基、およびこれらの一部又は全部が飽和している環式基などが挙げられる。

20

## 【0022】

単環、二環もしくは三環式複素環基としては、例えば、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1~4個の異項原子を含み、その一部又は全部が飽和していてよい、単環、二環もしくは三環式の複素環基が挙げられる。

## 【0023】

単環式複素環基としては、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1~2個の異項原子を含む複素環基であって、飽和又は不飽和の5~7員環からなる複素環基が挙げられ、具体的には、

30

ピロリジニル基、イミダゾリジニル基、ピラゾリジニル基、オキソラニル基、チオラニル基、ピロリニル基、イミダゾリニル基、ピラゾリニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、フリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、オキサジアゾリル基、チエニル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、チアジアゾリル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、ピラニル基、テトラヒドロピリジル基、ジヒドロピリダジニル基、パーヒドロアゼビニル基、パーヒドロチアゼビニル基、およびこれらの一部又は全部が飽和している環式基などが挙げられる。

## 【0024】

二環式複素環基としては、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1~3個の異項原子を含む複素環基であって、飽和又は不飽和の5~7員環が2個縮合してなる複素環基が挙げられ、具体的には、

40

インドリニル基、イソインドリニル基、インドリル基、インダゾリル基、イソインドリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾチエニル基、ベンゾフリル基、チエノピリジル基、チアゾロピリジル基、ピロロピリジル基、ジヒドロピロロピリジル基、キノリル基、イソキノリル基、キノキサリニル基、キナゾリニル基、フタラジニル基、シンノリニル基、クロマニル基、イソクロマニル基、ナフチリジニル基、およびこれらの一部又は全部が飽和している環式基などが挙げられる。

## 【0025】

50

三環式複素環基としては、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1～4個の異項原子を含む複素環基であって、飽和又は不飽和の5～7員環が3個縮合してなる複素環基が挙げられ、具体的には、

ベンゾオキソラノピリミジニル基、-カルボリニル基、カルバゾリル基、フェノチアジニル基、フェノキサジニル基、およびこれらの一部又は全部が飽和している環式基などが挙げられる。

#### 【0026】

これら環式基（単環、二環もしくは三環式炭化水素基または単環、二環もしくは三環式複素環基）のうち、

「(i) 炭素数3～7の単環式炭化水素基、

10

(ii) 炭素数9～11の二環式炭化水素基、

(iii) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1～2個の異項原子を含む単環式複素環基、または

(iv) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1～3個の異項原子を含み、5～7員環が2個縮合してなる二環式複素環基」

が好ましく、かかる基の具体例としては、

「フェニル基、シクロヘキシル基、シクロペンチル基、シクロブチル基、シクロプロピル基、インダニル基、インデニル基、ナフチル基、テトラヒドロナフチル、ピロリジニル基、イミダゾリジニル基、ピラゾリジニル基、オキソラニル基、チオラニル基、ピロリニル基、イミダゾリニル基、ピラゾリニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、フリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、オキサジアゾリル基、チエニル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、チアジアゾリル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、ピラニル基、テトラヒドロピリジル基、ジヒドロピリダジニル基、パーヒドロアゼビニル基、パーヒドロチアゼビニル基、インドリニル基、イソインドリニル基、インドリル基、インダゾリル基、イソインドリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾキサゾリル基、ベンゾジオキソラニル基、ベンゾチエニル基、ベンゾフリル基、チエノピリジル基、チアゾロピリジル基、ピロロピリジル基、ジヒドロピロロピリジル基、キノリル基、イソキノリル基、キノキサリニル基、キナゾリニル基、フタラジニル基、シンノリニル基、クロマニル基、イソクロマニル基、ナフチリジニル基、およびこれらの一部又は全部が飽和している環式基など」が挙げられる。

20

#### 【0027】

このうち、より好ましい具体例としては、

「フェニル基、シクロヘキシル基、ピロリジニル基、テトラゾリル基、フリル基、チエニル基、チアゾリル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、パーヒドロアゼビニル基、インドリニル基、イソインドリニル基、ベンゾチエニル基、チエノピリジル基、ピロロピリジル基、ジヒドロピロロピリジル基、キノリル基、イソキノリル基、キノキサリニル基、およびこれらの一部又は全部が飽和している環式基など」が挙げられ、さらに好ましい具体例としては、

30

「ピロリジニル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、インドリニル基、イソインドリニル基、ピロロピリジル基、ジヒドロピロロピリジル基、およびこれらの一部又は全部が飽和している環式基など」が挙げられる。

40

#### 【0028】

また、このうち、とりわけ好ましい具体例としては、

「1-ピロリジニル基、1-ピペリジル基、1-ピペラジニル基、4-モルホリニル基、4-チオモルホリニル基、2-ピリジル基、2-ピリミジニル基、2-イソインドリニル基、1-インドリニル基 および 2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-b]ピリ

50

ジン - 2 - イル基等」が挙げられる。

【0029】

$R^2$  で表される「置換されていてもよい環式基（単環、二環もしくは三環式炭化水素基または単環、二環もしくは三環式複素環基）」は、非置換のものであってもよいが、同一又は異なる 1 ~ 3 個の置換基を有していてもよい。

該環式基における置換基は、特に限定されないが、具体的には、例えば下記「A 群置換基」から選択される置換基が挙げられ、そのうち、「A' 群置換基」がより好ましい。

【0030】

本発明の目的化合物 [I] において、 $R^2$  で表される「置換されていてもよいアミノ基」は、非置換のものであってもよいが、同一又は異なる 1 ~ 2 個の置換基を有するアミノ基（モノもしくはジ置換アミノ基）であってもよい。  
10

該アミノ基における置換基は、特に限定されないが、具体的には、例えば下記「B 群置換基」から選択される置換基が挙げられ、そのうち「B' 群置換基」がより好ましい。

【0031】

$R^2$  で表される「置換されていてもよいアミノ基」としては、置換されたアミノ基（モノもしくはジ置換アミノ基）が好ましく、より具体的には、

「低級アルキル基（メチル基、エチル基、イソプロピル基、ブチル基など）、低級シクロアルキル基、低級アルコキシ置換低級アルキル基、ピリミジニル基、チアゾリル基 および チアジアゾリル基からなる群から選択される同一又は異なる 1 ~ 2 個の置換基で置換されたアミノ基」が好ましい。このうち、  
20

「(i) 低級アルキル基（メチル基、エチル基、イソプロピル基、ブチル基など）、低級シクロアルキル基および低級アルコキシ置換低級アルキル基から選択される同一又は異なる置換基でジ置換されたアミノ基；または

(ii) ピリミジニル基、チアゾリル基 および チアジアゾリル基から選択される置換基でモノ置換されたアミノ基」がより好ましく、

「低級アルキル基（メチル基、エチル基、イソプロピル基、ブチル基など）、低級シクロアルキル基および低級アルコキシ置換低級アルキル基から選択される同一又は異なる置換基でジ置換されたアミノ基」がとりわけ好ましい。

【0032】

---- A 群置換基 : -----

A 群置換基としては、以下のものが挙げられる：

ハロゲン原子 (Cl、F、Br 等)； シアノ基； ニトロ基； オキソ基； ヒドロキシ基； カルボキシ基； オキシジル基； アミノ基； カルバモイル基； アミノスルホニル基； 低級アルキル基； 低級アルコキシ基； 低級アルカノイル基； 低級アルコキシカルボニル基； 低級アルコキシ置換低級アルカノイル基；

低級アルコキシカルボニル置換低級アルコキシ基；

低級アルコキシカルボニル置換低級アルコキシカルボニル基；

低級アルキルチオ基（低級アルキルスルファニル基）；

低級アルキルスルホニル基；

ジ低級アルキルアミノ置換低級アルコキシ基；

ジ低級アルキルアミノカルボニルオキシ基；

アミノ基、カルバモイル基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、カルボキシ基、低級アルコキシ基、 および モノもしくはジ置換アミノ基 から選択される基で置換された低級アルキル基

〔置換アミノ基部分における置換基はいずれも特に限定されないが、具体的には例えば後記 C 群の置換基があげられる。〕；

モノもしくはジ置換アミノ基 および モノもしくはジ置換カルバモイル基

〔置換アミノ基又は置換カルバモイル基における置換基はいずれも特に限定されないが、具体的には例えば後記 C 群の置換基があげられる。〕；

置換もしくは非置換低級シクロアルキル基、

10

20

30

40

50

置換もしくは非置換低級シクロアルキル - C O - 、  
 置換もしくは非置換低級シクロアルキル - 低級アルキル基、  
 置換もしくは非置換フェニル基、  
 置換もしくは非置換フェニル - O - 、  
 置換もしくは非置換フェニル - C O - 、  
 置換もしくは非置換フェニル - 低級アルキル基、  
 置換もしくは非置換フェニル - O - 低級アルキル基、  
 置換もしくは非置換フェニルスルホニル基、  
 置換もしくは非置換フェニル低級アルコキシ基、  
 置換もしくは非置換フェニル低級アルコキカルボニル基、 10  
 置換もしくは非置換低級シクロアルケニル基（シクロブテン基等）、  
 置換もしくは非置換二環式複素環基、  
 置換もしくは非置換単環式 5 ~ 6 員複素環基、  
 置換もしくは非置換単環式 5 ~ 6 員複素環基 - O - 、  
 置換もしくは非置換単環式 5 ~ 6 員複素環基 - C O - 、  
 置換もしくは非置換単環式 5 ~ 6 員複素環基 - C O - 低級アルキル基 および  
 置換もしくは非置換単環式 5 ~ 6 員複素環基 - 低級アルキル基  
 [置換低級シクロアルキル基部分、置換フェニル基部分、置換低級シクロアルケニル基部分、置換二環式複素環基部分、又は置換単環式 5 ~ 6 員複素環基部分における置換基は、  
 いずれも特に限定されないが、具体的には例えれば、 20  
 ハロゲン原子 (C l, F, B r 等)、シアノ基、ニトロ基、オキソ基、および  
 後記 C 群置換基の置換基などがあげられる。  
 また単環式 5 ~ 6 員複素環基部分としては、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる 1 ~ 2 個の異項原子を含む単環式 5 ~ 6 員複素環基が挙げられ、具体的には  
 ピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、ピロリジニル基、イミダゾリジニル基、ピラゾリジニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、  
 チアゾリル基、チアジアゾリル基 および チエニル基 等が挙げられる。  
 また、二環式複素環基部分としては、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる 1 ~ 3 個の異項原子を含み 5 ~ 6 員環が 2 個縮合してなる二環式複素環基が挙げられ、具体的にはイソインドリニル基、インドリニル基などが挙げられる。]。 30

---

--- A' 群置換基（とりわけ好ましい A 群置換基）：-----  
 より好ましい A 群置換基として、以下のものが挙げられる：  
 ハロゲン原子 (C l 等)； シアノ基； ニトロ基； オキソ基； カルバモイル基；  
 低級アルキル基； 低級アルコキシ基； 低級アルカノイル基； 低級アルコキカルボニル基；  
 低級アルコキシ置換低級アルキル基、  
 モノもしくはジ置換アミノ基（低級シクロアルキルカルボニル置換アミノ基など）、モノもしくはジ置換カルバモイル基（フェニル置換カルバモイル基など）、 40  
 低級シクロアルキル - C O - 、  
 置換もしくは非置換フェニル基（フェニル基、ハロフェニル基など）、  
 置換もしくは非置換フェニル - 低級アルキル基（フェニル低級アルキル基、ハロフェニル低級アルキル基など）、  
 置換もしくは非置換単環式 5 ~ 6 員複素環基（チエニル基など）、  
 置換もしくは非置換単環式 5 ~ 6 員複素環基 - O - （ピリミジニルオキシ基、ハロピリミジニルオキシ基など）、  
 置換もしくは非置換単環式 5 ~ 6 員複素環基 - C O - （ピリジルカルボニル基、チエニルカルボニル基など）。  
 (上記において各单環式 5 ~ 6 員複素環基部分として、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子 50

から選ばれる 1 ~ 2 個の異項原子を含む单環式 5 ~ 6 員複素環基が挙げられ、具体的には、ピリジル基、ピリミジニル基、チエニル基 等が挙げられる。 )

----- B 群置換基 : -----

B 群置換基として、以下のものが挙げられる :

低級アルキル基 ; 低級アルコキシ置換低級アルキル基 ; 低級アルコキシカルボニル置換低級アルキル基 ;

ヒドロキシ低級アルキル基 ; カルボキシ低級アルキル基 ;

置換もしくは非置換低級シクロアルキル基、

置換もしくは非置換低級シクロアルキル - 低級アルキル基、

置換もしくは非置換フェニル基、

置換もしくは非置換フェニル - 低級アルキル基、

置換もしくは非置換二環式炭化水素基、

置換もしくは非置換单環式 5 ~ 6 員複素環基、

置換もしくは非置換单環式 5 ~ 6 員複素環基 - 低級アルキル基、および

置換もしくは非置換二環式複素環基 - 低級アルキル基

[置換低級シクロアルキル基部分、置換フェニル基部分、置換二環式炭化水素基部分、置換单環式 5 ~ 6 員複素環基部分、又は置換二環式複素環基部分における置換基は、いずれも特に限定されないが、具体的には例えば後記 C 群置換基の置換基があげられる。

二環式炭化水素基部分としては、炭素数 9 ~ 11 の二環式炭化水素基が挙げられ、具体的には例えばインダニル基等が挙げられる。

また、单環式 5 ~ 6 員複素環基部分としては、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる 1 ~ 2 個の異項原子を含む单環式 5 ~ 6 員複素環基が挙げられ、具体的には、

ピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、ピロリジニル基、イミダゾリジニル基、ピラゾリジニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基 および チエニル基 等が挙げられる。

また、二環式複素環基部分としては、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる 1 ~ 3 個の異項原子を含み飽和又は不飽和の 5 ~ 6 員環が 2 個縮合してなる複素環基が挙げられ、具体的には例えばベンゾジオキソラニル基等が挙げられる。 )

10

20

30

----- B' 群置換基 (より好ましい B 群置換基) : -----

より好ましい B 群置換基として、以下のものが挙げられる :

低級アルキル基 (メチル基、エチル基、イソプロピル基、ブチル基など)、低級シクロアルキル基、低級アルコキシ置換低級アルキル基、ピリミジニル基、チアゾリル基 および チアジアゾリル基。

とりわけ好ましい B 群置換基として、以下のものが挙げられる :

$R^2$  がジ置換アミノ基である場合において、

低級アルキル基 (メチル基、エチル基、イソプロピル基、ブチル基など)、低級シクロアルキル基、低級アルコキシ置換低級アルキル基 ; および

$R^2$  がモノ置換アミノ基である場合において、

ピリミジニル基、チアゾリル基 および チアジアゾリル基。

40

----- C 群置換基 : -----

C 群置換基として、以下のものが挙げられる :

低級アルキル基 ; ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルカノイル基 ; 低級シクロアルキルカルボニル基 ; 低級アルコキシ基 ; 低級アルコキシカルボニル基 ; 低級アルキルスルホニル基 ; ジ低級アルキル置換カルバモイル基 ; ジ低級アルキルアミノ置換低級アルカノイル基 ; および

置換もしくは非置換フェニル基、

50

置換もしくは非置換フェニル-O-、  
 置換もしくは非置換フェニル-CO-、  
 置換もしくは非置換フェニル低級アルカノイル基、  
 置換もしくは非置換フェニル低級アルキル基、  
 置換もしくは非置換フェニル低級アルコキシ基、  
 置換もしくは非置換単環式5～6員複素環基、  
 置換もしくは非置換単環式5～6員複素環基-O-（ピリジルオキシ基等）、  
 置換もしくは非置換単環式5～6員複素環基-CO-（ピリジルカルボニル基等）  
 および

置換もしくは非置換単環式5～6員複素環基置換アミノ基（ピリジルアミノ基等） 10

〔置換フェニル基部分、又は置換単環式5～6員複素環基部分における置換基はいずれも特に限定されないが、具体的には例えば

ハロゲン原子（Cl、F、Br等）、シアノ基、ニトロ基、オキソ基、  
 低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルカノイル基、および  
 低級アルコキカルボニル基などが挙げられる。

また単環式5～6員複素環基部分としては、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1～2個の異項原子を含む単環式5～6員複素環基が挙げられ、具体的には、ピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、ピロリジニル基、イミダゾリジニル基、ピラゾリジニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、およびチエニル基等が挙げられる。〕 20

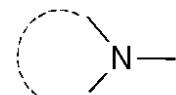
-----  
 本発明の目的化合物【I】において、Xが-N(R<sup>3</sup>)-又は-O-であるときのR<sup>2</sup>としては、置換されていてもよい環式基であるものが好適な例として挙げられる。  
 。

#### 【0033】

また、本発明の目的化合物【I】において、Xが-CO-であるときのR<sup>2</sup>としては、式

#### 【0034】

#### 【化12】



#### 【0035】

で表される（1）置換されていてもよい単環、二環もしくは三環式含窒素複素環基又は（2）置換されていてもよいアミノ基が好適な例として挙げられる。

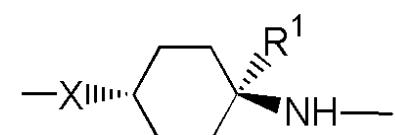
#### 【0036】

また、本発明の目的化合物【I】において、

【I】の構造中のシクロヘキシル環を基準平面とする2種類のシス・トランス異性体のうち、トランス型の異性体化合物は、より高いDPPIV阻害活性を得られる点でより好ましい。すなわち、本発明の目的化合物【I】において、下記部分構造 40

#### 【0037】

#### 【化13】



#### 【0038】

を有する化合物又はその薬理的に許容しうる塩が好ましい。

特に基Xが-CO-である化合物においてかかるトランス体の優位性が顕著である。 50

## 【0039】

本発明の化合物の一つの化合物群として、化合物 [ I ] のうち、  
 R<sup>2</sup> が、(1) A 群置換基から選択される同一又は異なる 1 ~ 3 個の置換基を有していてもよい環式基であって該環式基部分が(i) 単環、二環もしくは三環式炭化水素基 又は  
 (ii) 単環、二環もしくは三環式複素環基である基、又は  
 (2) B 群置換基から選択される同一又は異なる 1 ~ 2 個の置換基を有するアミノ基である化合物が挙げられる。(化合物群 1 )

また別の化合物群として、化合物 [ I ] または前記化合物群 1 のうち、R<sup>2</sup> が、

(1) 置換されていてもよい環式基であって該環式基部分が以下の(i) ~ (iv) から選択される基

10

(i) 炭素数 3 ~ 7 の単環式炭化水素基、

(ii) 炭素数 9 ~ 11 の二環式炭化水素基、

(iii) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる 1 ~ 2 個の異項原子を含む単環式複素環基、および

(iv) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる 1 ~ 3 個の異項原子を含み 5 ~ 7 員環が 2 個縮合してなる二環式複素環基； または

(2) 置換されたアミノ基；

である化合物が挙げられる(化合物群 2 )。

## 【0040】

また、前記化合物群 2 のうち、R<sup>2</sup> が、

20

(1) 置換されていてもよい環式基であって、該環式基部分が、

フェニル基、シクロヘキシル基、シクロペンチル基、シクロブチル基、シクロプロピル基、インダニル基、インデニル基、ナフチル基、テトラヒドロナフチル、ピロリジニル基、イミダゾリジニル基、ピラゾリジニル基、オキソラニル基、チオラニル基、ピロリニル基、イミダゾリニル基、ピラゾリニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、フリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、オキサジアゾリル基、チエニル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、チアジアゾリル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、ピラニル基、テトラヒドロピリジル基、ジヒドロピリダジニル基、パーヒドロアゼビニル基、パーヒドロチアゼビニル基、インドリニル基、イソインドリニル基、インドリル基、インダゾリル基、イソインドリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾキサゾリル基、ベンゾジオキソラニル基、ベンゾチエニル基、ベンゾフリル基、チエノピリジル基、チアゾロピリジル基、ピロロピリジル基、ジヒドロピロロピリジル基、キノリル基、イソキノリル基、キノキサリニル基、キナゾリニル基、フタラジニル基、シンノリニル基、クロマニル基、イソクロマニル基、ナフチリジニル基、およびこれらの一部又は全部が飽和している環式基から選択される基であるか； または

30

(2) 置換されたアミノ基である化合物が挙げられる。(化合物群 3 )

また、化合物群 3 において、より好ましい化合物群として、R<sup>2</sup> が、

(1) 置換されていてもよい環式基であって、該環式基部分が、

40

フェニル基、シクロヘキシル基、ピロリジニル基、テトラゾリル基、

フリル基、チエニル基、チアゾリル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、パーヒドロアゼビニル基、インドリニル基、イソインドリニル基、ベンゾチエニル基、チエノピリジル基、イソチアゾリル基、ベンゾジオキソラニル基、キノリル基、イソキノリル基、キノキサリニル基、およびこれらの一部又は全部が飽和している環式基からなる群から選択される基であるか； または

(2) 置換されたアミノ基である化合物が挙げられる。(化合物群 4 )

また、化合物群 4 において、さらに好ましい化合物群として、R<sup>2</sup> が、

(1) 置換されていてもよい環式基であって、該環式基部分が、

50

ピロリジニル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、インドリニル基、イソインドリニル基、ピロロピリジル基、ジヒドロピロロピリジル基、およびこれらの一部又は全部が飽和している環式基からなる群から選択される基であるか；または

(2) 置換されたアミノ基である化合物が挙げられる。(化合物群5)

また、化合物[I]のうち、別のより好ましい化合物群として、R<sup>2</sup>が、

(1) A'群置換基から選択される同一または異なる1～3個の置換基を有していてよい環式基であって該環式基部分が、

ピロリジニル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、インドリニル基、イソインドリニル基、ピロロピリジル基、ジヒドロピロロピリジル基、およびこれらの一部又は全部が飽和している環式基からなる群から選択される基であるか；または

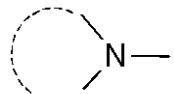
(2) B'群置換基から選択される同一又は異なる1～2個の置換基で置換されたアミノ基である化合物が挙げられる。(化合物群6)

また、化合物[I]あるいは前記各化合物群1、2、3、4、5又は6のうち、Xが-N(R<sup>3</sup>)-又は-O-であるときのR<sup>2</sup>が置換されていてよい環式基である化合物群が挙げられる。(化合物群7)

また、化合物[I]あるいは前記各化合物群1、2、3、4、5又は6のうち、Xが-CO-であるときのR<sup>2</sup>が式

【0041】

【化14】



【0042】

で表される(1)置換されていてよい単環、二環もしくは三環式含窒素複素環基又は(2)置換されていてよいアミノ基である化合物群が挙げられる。(化合物群8)

また、化合物[I]あるいは前記各化合物群1、2、3、4、5、6、7又は8のうち、より好ましい化合物群として、

Xが-CO-又は-O-であり、Aが-CH<sub>2</sub>-である化合物群；

Xが-CO-又は-O-であり、Aが-CH<sub>2</sub>-であり、R<sup>1</sup>が水素原子である化合物群；

Xが-CO-であり、Aが-CH<sub>2</sub>-であり、R<sup>1</sup>が水素原子である化合物群；

Xが-CO-であり、Aが-CH<sub>2</sub>-であり、R<sup>1</sup>が水素原子であり、R<sup>2</sup>が置換されていてよい環式基である化合物群；

Xが-CO-であり、Aが-CH<sub>2</sub>-であり、R<sup>1</sup>が水素原子であり、R<sup>2</sup>が置換されたアミノ基である化合物群；

Xが-CO-又は-O-であり、Aが-S-である化合物群；

Xが-CO-又は-O-であり、Aが-S-であり、R<sup>1</sup>が水素原子である化合物群；

Xが-CO-であり、Aが-S-であり、R<sup>1</sup>が水素原子である化合物群；

Xが-CO-であり、Aが-S-であり、R<sup>1</sup>が水素原子であり、R<sup>2</sup>が置換されていてよい環式基である化合物群；

Xが-CO-であり、Aが-S-であり、R<sup>1</sup>が水素原子であり、R<sup>2</sup>が置換されたアミノ基である化合物群；などが挙げられる。

【0043】

さらにまた、前記の各化合物群において、より好ましい化合物群として、

下記部分構造

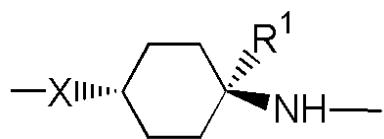
【0044】

【化15】

10

20

40



【0045】

を有する化合物群が挙げられる。

【0046】

また、化合物【I】のうち、好ましい具体的な化合物として、以下のような化合物が挙げられる；

(S)-2-シアノ-1-[トランス-4-(5-ニトロ-2-ピリジルアミノ)シクロヘキシルアミノ]アセチルピロリジン； 10

(S)-2-シアノ-1-[トランス-4-(5-シアノ-2-ピリジルオキシ)シクロヘキシルアミノ]アセチルピロリジン；

(S)-2-シアノ-1-[トランス-4-(ジメチルアミノカルボニル)シクロヘキシルアミノ]アセチルピロリジン；

(S)-2-シアノ-1-[トランス-4-(モルホリノカルボニル)シクロヘキシルアミノ]アセチルピロリジン；

(S)-2-シアノ-1-[トランス-4-(5-ブロモ-2-ピリミジニルオキシ)シクロヘキシルアミノ]アセチルピロリジン；

(S)-2-シアノ-1-[トランス-4-(5-ピリミジニルアミノカルボニル)シクロヘキシルアミノ]アセチルピロリジン； 20

(S)-2-シアノ-1-[トランス-4-(N-エチル-N-メトキシエチルアミノカルボニル)シクロヘキシルアミノ]アセチルピロリジン；

(S)-2-シアノ-1-[トランス-4-(N-エチル-N-イソプロピルアミノカルボニル)シクロヘキシルアミノ]アセチルピロリジン；

(S)-2-シアノ-1-[トランス-4-(N-メチル-N-ブチルアミノカルボニル)シクロヘキシルアミノ]アセチルピロリジン；

(S)-2-シアノ-1-[トランス-4-[(S)-2-メトキシメチルピロリジン-1-イルカルボニル]シクロヘキシルアミノ]アセチルピロリジン；

(S)-2-シアノ-1-[トランス-4-(3-カルバモイルピペリジノカルボニル)シクロヘキシルアミノ]アセチルピロリジン； 30

(S)-2-シアノ-1-[トランス-4-(3-ニトロ-2-ピリジルアミノ)シクロヘキシルアミノ]アセチルピロリジン；

(S)-2-シアノ-1-[トランス-4-(4-アセチルピペラジン-1-イルカルボニル)シクロヘキシルアミノ]アセチルピロリジン；

(S)-2-シアノ-1-[トランス-4-(2-イソインドリニルカルボニル)シクロヘキシルアミノ]アセチルピロリジン；

(S)-2-シアノ-1-[トランス-4-[4-(3-ピリジルカルボニル)ピペラジン-1-イルカルボニル]シクロヘキシルアミノ]アセチルピロリジン；

(S)-2-シアノ-1-{トランス-4-[4-(3-テノイル)ピペラジン-1-イルカルボニル]シクロヘキシルアミノ}アセチルピロリジン； 40

(S)-2-シアノ-1-{トランス-4-[4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イルカルボニル]シクロヘキシルアミノ}アセチルピロリジン；

(S)-2-シアノ-1-[トランス-4-(シス-2,6-ジメチルモルホリノカルボニル)シクロヘキシルアミノ]アセチルピロリジン；

(S)-2-シアノ-1-[トランス-4-(5-ニトロ-2-イソインドリニルカルボニル)シクロヘキシルアミノ]アセチルピロリジン；

(S)-2-シアノ-1-[トランス-4-(ピペリジノカルボニル)シクロヘキシルアミノ]アセチルピロリジン；

(S)-2-シアノ-1-[トランス-4-(4-カルバモイルピペリジノカルボニル) 50

シクロヘキシリアミノ] アセチルピロリジン；  
 (S) - 2 - シアノ - 1 - [トランス - 4 - (1 - ピロリジニルカルボニル) シクロヘキシリアミノ] アセチルピロリジン；  
 (S) - 2 - シアノ - 1 - [トランス - 4 - (4 - シクロプロピルカルボニルピペラジン - 1 - イルカルボニル) シクロヘキシリアミノ] アセチルピロリジン；  
 (S) - 2 - シアノ - 1 - [トランス - 4 - (4 - プロピオニルピペラジン - 1 - イルカルボニル) シクロヘキシリアミノ] アセチルピロリジン；  
 (S) - 2 - シアノ - 1 - [トランス - 4 - (1 - インドリニルカルボニル) シクロヘキシリアミノ] アセチルピロリジン；  
 (S) - 2 - シアノ - 1 - [トランス - 4 - (2,3 - ジヒドロー - 1H - ピロロ [3,4 - b] ピリジン - 2 - イルカルボニル) シクロヘキシリアミノ] アセチルピロリジン；  
 (S) - 2 - シアノ - 1 - [トランス - 4 - {4 - (2 - ピリミジニルオキシ) ピペリジノカルボニル} シクロヘキシリアミノ] アセチルピロリジン；  
 (S) - 2 - シアノ - 1 - {トランス - 4 - [4 - (5 - ブロモ - 2 - ピリミジニルオキシ) ピペリジノカルボニル} シクロヘキシリアミノ] アセチルピロリジン；  
 (S) - 2 - シアノ - 1 - [トランス - 4 - (シス - 3,5 - ジメチル - 4 - ベンジルピペラジン - 1 - イルカルボニル) シクロヘキシリアミノ] アセチルピロリジン；  
 (S) - 2 - シアノ - 1 - [トランス - 4 - (4 - シクロヘキシリカルボニルアミノピペリジノカルボニル) シクロヘキシリアミノ] アセチルピロリジン；  
 (S) - 2 - シアノ - 1 - {トランス - 4 - [4 - (N - フェニルカルバモイル) ピペラジン - 1 - イルカルボニル} シクロヘキシリアミノ] アセチルピロリジン；  
 (S) - 2 - シアノ - 1 - [トランス - 4 - (4 - エトキシカルボニルピペラジン - 1 - イルカルボニル) シクロヘキシリアミノ] アセチルピロリジン；  
 (S) - 2 - シアノ - 1 - {トランス - 4 - [4 - (2 - チエニル) ピペリジノカルボニル} シクロヘキシリアミノ] アセチルピロリジン；  
 (S) - 2 - シアノ - 1 - [トランス - 4 - (1,1 - ジオキソパーヒドロ - 1,4 - チアジン - 4 - イルカルボニル) シクロヘキシリアミノ] アセチルピロリジン；  
 (R) - 4 - シアノ - 3 - [トランス - 4 - (5 - ニトロ - 2 - ピリジルアミノ) シクロヘキシリアミノ] アセチルチアゾリジン；  
 (R) - 4 - シアノ - 3 - {トランス - 4 - [5 - シアノ - 2 - ピリジルオキシ] シクロヘキシリアミノ} アセチルチアゾリジン；  
 (R) - 4 - シアノ - 3 - [トランス - 4 - (ジメチルアミノカルボニル) シクロヘキシリアミノ] アセチルチアゾリジン；  
 (R) - 4 - シアノ - 3 - [トランス - 4 - (2 - イソインドリニルカルボニル) シクロヘキシリアミノ] アセチルチアゾリジン；  
 (R) - 4 - シアノ - 3 - [トランス - 4 - (モルホリノカルボニル) シクロヘキシリアミノ] アセチルチアゾリジン；および  
 (R) - 4 - シアノ - 3 - [トランス - 4 - (ピロリジニルカルボニル) シクロヘキシリアミノ] アセチルチアゾリジン。  
 【0047】  
 本発明の目的化合物 [I] 又はその薬理的に許容しうる塩は、DPPIV の酵素活性に対して優れた阻害作用を有する。特に、ヒト DPPIV に対して優れた阻害作用を有する。また、種々のセリンプロテアーゼ（例えば、プラスミン、トロンビン、プロリルエンドペプチダーゼ、トリプシン、ジペプチジルペプチダーゼ I II など）の中で DPPIV（すなわち、I V 型のジペプチジルペプチダーゼ）に対して高い選択性を示す。また、本発明の目的化合物 [I] 又はその薬理的に許容しうる塩は、その DPPIV 阻害作用を介して、経口グルコース負荷に対するインスリン分泌応答を改善する。

【0048】  
 従って、本発明の目的化合物 [I] 又はその薬理的に許容しうる塩は、DPPIV に関連する疾患（DPPIV により介在される疾患）、すなわち、DPPIV の酵素活性を阻害

10

20

30

40

50

することにより病態の改善が見込まれる疾患の予防又は治療薬として有用である。

**【0049】**

かかる疾患としては、例えば、糖尿病（例えば、1型糖尿病、2型糖尿病等）、過血糖（例えば、食後の過血糖等）、高インスリン血症、糖尿病合併症（例えば、腎障害、神経障害等）、肥満、過食、脂質代謝異常（例えば、高トリグリセリド血症等の高脂血症等）、自己免疫疾患（例えば、関節炎、慢性関節リウマチ等）、骨粗鬆症、後天性免疫不全症候群（AIDS）、移植臓器・組織の拒絶反応等が挙げられる。本発明の目的化合物【I】又はその薬理的に許容しうる塩は、とりわけ、糖尿病（特に2型糖尿病）の予防又は治療薬として有用である。

**【0050】**

また本発明の化合物は、毒性も低く、医薬化合物として使用する場合、高い安全性を有する。また、薬物動態的にも優れた特性（バイオアベイラビリティー、インビトロの代謝安定性（ヒト肝臓ホモジネート中の安定性）、P450阻害作用、蛋白質との結合性など）を示す。

**【0051】**

本発明の化合物のDPPIV阻害作用およびそれに基づく薬効（抗血糖効果、グルコース負荷に対するインスリン分泌応答改善効果など）は、既知方法もしくはそれらと同等の方法（WO98/19998；WO00/34241；Holstら、Diabetes、第47巻、第1663-1670頁、1998年；Augustynsら、Current Medicinal Chemistry、第6巻、第311-327頁、1999年；Meesterら、Immunol. Today、第20巻、第367-375頁、1999年；Fleicherら、Immunol. Today、第15巻、第180-184頁、1994年）により確認できる。

**【0052】**

本発明の目的化合物【I】は、遊離の形でも、薬理的に許容しうる塩の形でも医薬用途に使用することができる。化合物【I】の薬理的に許容しうる塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩又は臭化水素酸塩の如き無機酸塩、酢酸塩、フマル酸塩、シュウ酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トリル酸塩又はマレイン酸塩の如き有機酸塩等が挙げられる。また、カルボキシル基等の置換基を有する場合には塩基との塩（例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩又はカルシウム塩の如きアルカリ土類金属塩）が挙げられる。

**【0053】**

本発明の目的化合物【I】又はその塩は、その分子内塩や付加物、それらの溶媒和物或いは水和物等をいずれも含むものである。

**【0054】**

本発明の目的化合物【I】又はその薬理的に許容しうる塩は経口的にも非経口的にも投与することができ、錠剤、顆粒剤、カプセル剤、散剤、注射剤、吸入剤等の慣用の医薬製剤として用いることができる。例えば、本発明の化合物を、一般的な医薬において許容される結合剤、崩壊剤、增量剤、充填剤、滑沢剤などの賦活剤あるいは希釈剤とともに用い、通常の方法により、製剤化して用いることができる。

**【0055】**

本発明の目的化合物【I】又はその薬理的に許容しうる塩の投与量は、投与方法、患者の年令、体重、状態によっても異なるが、通常、1日当り約0.01～300mg/kg、とりわけ約0.1～30mg/kg程度とするのが好ましい。

本発明の目的化合物【I】は、下記【A法】～【B法】により製造することができるが、これらに限定されるものではない。

**【0056】**

**【A法】**

本発明の目的化合物【I】は、一般式【II】

**【0057】**

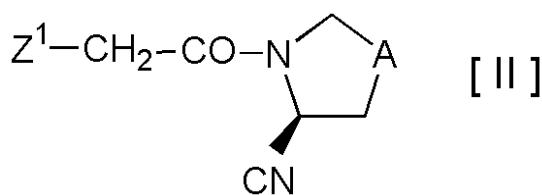
**【化16】**

10

20

30

40

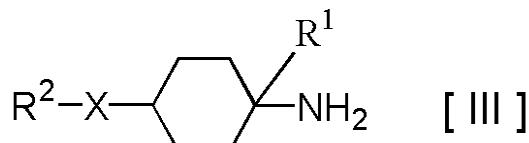


## 【 0 0 5 8 】

(式中、 $Z^1$  は反応性残基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。) で示される化合物と 一般式 [ III ]

## 【 0 0 5 9 】

## 【 化 1 7 】



## 【 0 0 6 0 】

(式中、記号は前記と同一意味を有する。) で示される化合物又はその塩とを反応させ、所望により生成物を薬理的に許容しうる塩とすることにより製造することができる。

## 【 0 0 6 1 】

化合物 [ III ] の塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩等の無機酸又はアルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩等の無機塩基との塩が使用できる。

## 【 0 0 6 2 】

$Z^1$  の反応性残基としては、ハロゲン原子、低級アルキルスルホニルオキシ基、アリールスルホニルオキシ基等の慣用の反応性残基を好適に用いることができるが、とりわけハロゲン原子が好ましい。

## 【 0 0 6 3 】

化合物 [ I ] と化合物 [ III ] 又はその塩との反応は、脱酸剤の存在下又は非存在下、適当な溶媒中又は無溶媒で実施することができる。

## 【 0 0 6 4 】

溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えばアセトニトリル、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、プロピルアルコール、アセトン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、エーテル、ジオキサン、酢酸エチル、トルエン、塩化メチレン、ジクロロエタン、クロロホルム又はこれらの混合溶媒を適宜用いることができる。

## 【 0 0 6 5 】

本反応は、0 ~ 120 、とりわけ室温 ~ 80 で好適に進行する。

## 【 0 0 6 6 】

脱酸剤としては、無機塩基（例えば、水素化ナトリウムなどの水素化アルカリ金属、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどの炭酸アルカリ金属、ナトリウムメトキシドなどのアルカリ金属アルコキシド、ナトリウムなどのアルカリ金属、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの水酸化アルカリ金属、等）又は有機塩基（例えば、トリエチルアミン、ジイソブロピルエチルアミン、N - メチルモルホリン、ピリジン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等）を好適に用いることができる。

## 【 0 0 6 7 】

## 〔 B 法 〕

また、本発明の目的化合物 [ I ] のうち、一般式 [ I - a ]

## 【 0 0 6 8 】

10

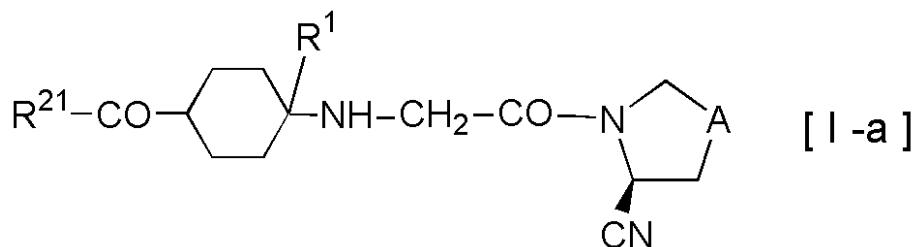
20

30

40

50

【化18】



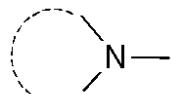
【0069】

(式中、R<sup>21</sup>は、式

10

【0070】

【化19】



【0071】

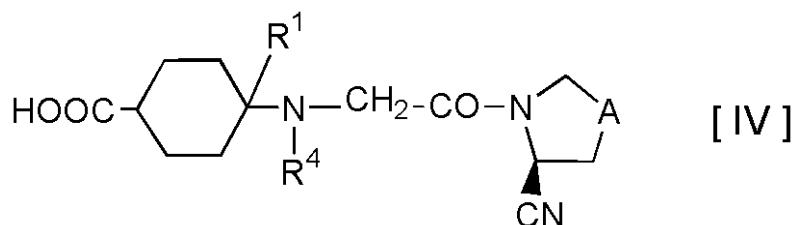
で表される(1)置換されていてもよい単環、二環もしくは三環式含窒素複素環基 又は  
(2)置換されていてもよいアミノ基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。)

で示される化合物は、一般式 [IV]

【0072】

20

【化20】



【0073】

(式中、R<sup>4</sup>はアミノ基の保護基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。)

30

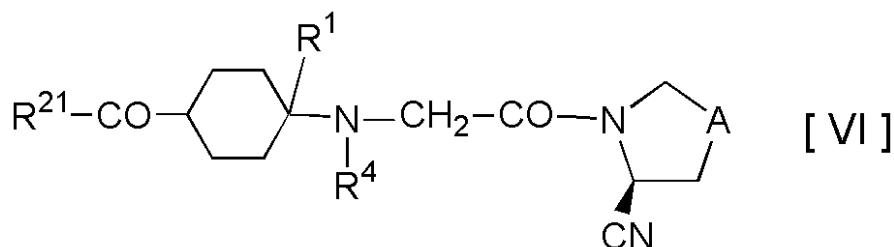
で示される化合物又はその塩を 一般式 [V]

R<sup>21</sup>-H

で示される化合物又はその塩と反応させて、一般式 [VI]

【0074】

【化21】



40

【0075】

(式中、記号は前記と同一意味を有する。)

で示される化合物又はその塩を得、さらに生成物のアミノ基保護基(R<sup>4</sup>)を除去し、所  
望により生成物を薬理的に許容しうる塩とすることにより製造することができる。

【0076】

化合物 [IV] ~ [VI] の塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩等の無機酸又はアルカリ  
金属塩、アルカリ土類金属塩等の無機塩基との塩が使用できる。

【0077】

50

$R^4$  のアミノ基の保護基としては、t - プトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、トリフルオロアセチル基、クロロアセチル基、9 - フルオレニルメチルオキシカルボニル基等の慣用のアミノ基保護基をいずれも好適に使用できる。

【0078】

化合物 [IV] 又はその塩と化合物 [V] 又はその塩との反応は、縮合剤の存在下又は非存在下、適当な溶媒中又は無溶媒で実施することができる。

【0079】

溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えばアセトニトリル、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、プロピルアルコール、アセトン、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、エーテル、ジオキサン、酢酸エチル、トルエン、塩化メチレン、ジクロロエタン、クロロホルム又はこれらの混合溶媒を適宜用いることができる。

10

【0080】

本反応は、0 ~ 120 、とりわけ室温 ~ 80 で好適に進行する。

【0081】

縮合剤としては、O - ベンゾトリニアゾール - 1 - イル - N , N , N' , N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート、DCC (ジシクロヘキシルカルボジイミド) 、EDC (1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド) 、クロロギ酸エステル類 (例えば、クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチル) 、カルボニルジイミダゾール等を好適に用いることができる。

20

【0082】

また反応を促進させるために、塩基 (炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、トリエチルアミン、ピリジン、4 - ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン、1 , 8 - ジアザビシクロ [5 . 4 . 0] ウンデセ - 7 - エン等) や、1 - ヒドロキシベンゾトリニアゾール、1 - ヒドロキシスクシンイミドなどの添加剤を上記縮合剤に添加することもできる。

【0083】

引き続き行われる化合物 [VI] のアミノ基保護基 ( $R^4$ ) の除去は、常法により実施できるが、例えば、適当な溶媒中又は無溶媒で酸処理、塩基処理又は接触還元により実施することができる。

30

【0084】

溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えばメタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、プロピルアルコール、ジオキサン、塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン、エーテル、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、トルエン又はこれらの混合溶媒を適宜用いることができる。

本反応は、- 78 ~ 80 、とりわけ 0 ~ 室温で好適に進行する。

【0085】

酸としては、塩酸、硫酸などの無機酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸などの有機酸を好適に用いることができる。

【0086】

塩基としては、無機塩基 (例えば、水素化ナトリウムなどの水素化アルカリ金属、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどの炭酸アルカリ金属、ナトリウムメトキシドなどのアルカリ金属アルコキシド、ナトリウムなどのアルカリ金属、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの水酸化アルカリ金属等) 又は有機塩基 (例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、モルホリン、N - メチルモルホリン、ピリジン、ピペリジン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等) 等を好適に用いることができる。

40

【0087】

接触還元反応は、水素雰囲気下中で、パラジウム炭素、水酸化パラジウム炭素、酸化白金、ラネーニッケル等を好適に用いることにより実施できる。

【0088】

50

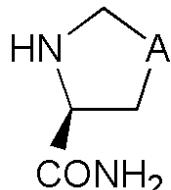
本発明の原料化合物 [II] は、例えば、国際公開特許WO 98/19998、WO 00/34241、後記参考例(参考例1または2)などに記載の方法に準じて製造することができる。

【0089】

例えば、化合物[II]は、一般式[10]

【0090】

【化22】



[10]

10

【0091】

(式中、記号は前記と同一意味を有する。)

で示される化合物と、一般式[11]

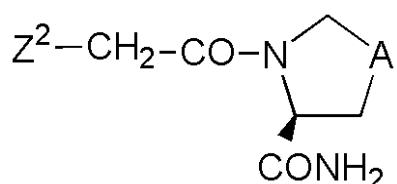
$Z^2 - CH_2 CO - Z^3$  [11]

(式中、 $Z^2$  及び  $Z^3$  は同一又は異なって反応性残基を表す。)

で示される化合物とを脱酸剤(例えば、トリエチルアミン等)の存在下、反応させ、一般式[12]

【0092】

【化23】



[12]

20

【0093】

(式中、記号は前記と同一意味を有する。)

30

で示される化合物を得、さらに生成物を常法により脱水剤(例えば、オキシ塩化リン、トリフルオロ酢酸無水物等)で処理することにより、得ることができる。

【0094】

$Z^2$  又は  $Z^3$  の反応性残基としては、前記  $Z^1$  と同様な慣用の反応性残基を好適に用いることができる。

【0095】

原料化合物[III]は、具体的には、例えば、後記参考例(参考例3~14)に記載の方法と同様にして製造することができる。

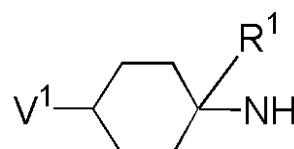
【0096】

例えば、Xが  $-N(R^3)-$  又は  $-O-$  である化合物[III]は、一般式[13]

40

【0097】

【化24】



[13]

【0098】

(式中、 $V^1$  は  $-NH(R^3)-$  または ヒドロキシ基を表し、他の記号は前記と同

50

一意味を有する。)

で示される化合物、そのアミノ基保護体又はそれらの塩と、一般式 [ 14 ]



(式中、 $Z^4$  は反応性残基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。)

で示される化合物とを、脱酸剤（例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基、水素化ナトリウム、炭酸カリウムなどの無機塩基等）の存在下又は非存在下に反応させ、必要に応じ、アミノ基の保護基を常法により脱保護することにより製造することができる。

【0099】

アミノ基の保護基としては、前記  $R^4$  と同様な慣用の保護基をいずれも好適に用いることができる。 10

【0100】

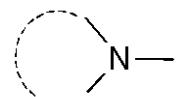
$Z^4$  の反応性残基としては、前記  $Z^1$  と同様な慣用の反応性残基を好適に用いることができる。

【0101】

例えば、 $X$  が  $-CO-$  であり、 $R^2$  が式

【0102】

【化25】



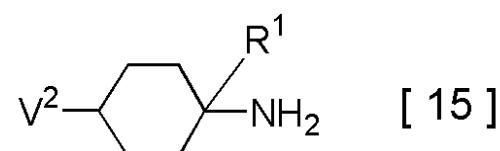
20

【0103】

で表される基である化合物 [ III ] は、一般式 [ 15 ]

【0104】

【化26】



30

【0105】

(式中、 $V^2$  は  $-COOH$  を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。)

で示される化合物、そのアミノ基保護体又はそれらの塩と、

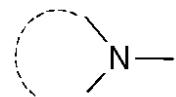
一般式 [ 16 ]



(式中、 $R^{22}$  は、式

【0106】

【化27】



40

【0107】

で表される(1)置換されていてもよい单環、二環もしくは三環式含窒素複素環基 又は(2)置換されていてもよいアミノ基を表し、水素原子とともに環状又は鎖状のアミンを形成する。)

で示される化合物又はその塩とを、縮合剤(1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド等)の存在下に反応させ、必要に応じ、アミノ基の保護基を常法により脱保護することにより製造することができる。

【0108】

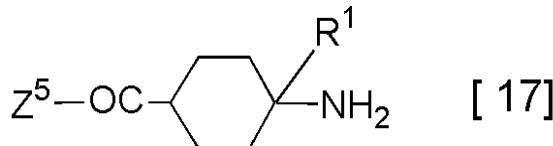
あるいは、 $X$  が  $-CO-$  である化合物 [ III ] は、

50

一般式 [ 17 ]

【 0 1 0 9 】

【 化 2 8 】



【 0 1 1 0 】

( 式中、 Z<sup>5</sup> は反応性残基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。 )

10

で示される化合物、そのアミノ基保護体又はそれらの塩と、

一般式 [ 18 ]

R<sup>2</sup> - S n ( R<sup>5</sup> )<sub>3</sub> [ 18 ]

( 式中、 R<sup>5</sup> は低級アルキル基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。 ) で示される化合物とをパラジウム触媒（例えば、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウムなど）の存在下に反応させることにより得ることができる。

【 0 1 1 1 】

アミノ基の保護基としては、前記 R<sup>4</sup> と同様な慣用の保護基をいずれも好適に用いることができる。また、 Z<sup>5</sup> の反応性残基としては、前記 Z<sup>1</sup> と同様な慣用の反応性残基を好適に用いることができる。

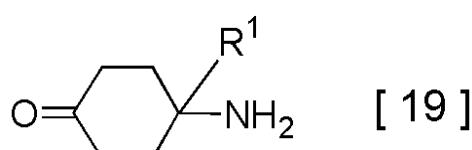
20

【 0 1 1 2 】

あるいはまた、 X が - N ( R<sup>3</sup> ) - である化合物 [ I I I ] は、一般式 [ 19 ]

【 0 1 1 3 】

【 化 2 9 】



【 0 1 1 4 】

30

( 式中、記号は前記と同一意味を有する。 )

で示される化合物、そのアミノ基保護体又はそれらの塩と、一般式 [ 20 ]

R<sup>2</sup> - V<sup>3</sup> [ 20 ]

( 式中、 V<sup>3</sup> は - N ( R<sup>3</sup> ) H を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。 ) で示される化合物とを、還元剤（トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムなど）の存在下に反応させ、必要に応じ、アミノ基の保護基を常法により脱保護することにより製造することができる。

【 0 1 1 5 】

アミノ基の保護基としては、前記 R<sup>4</sup> と同様な慣用の保護基をいずれも好適に用いることができる。

40

【 0 1 1 6 】

原料化合物 [ 10 ] ~ [ 20 ] は、既知方法または後記参考例に記載の方法と同様にして製造できる。シクロヘキサン環を基準平面とするトランス体の原料化合物 [ I I I ] を得る場合、各々、トランス体の原料シクロヘキサン化合物（化合物 [ 13 ] 、 [ 15 ] 、 [ 17 ] など）を用いればよい。

【 0 1 1 7 】

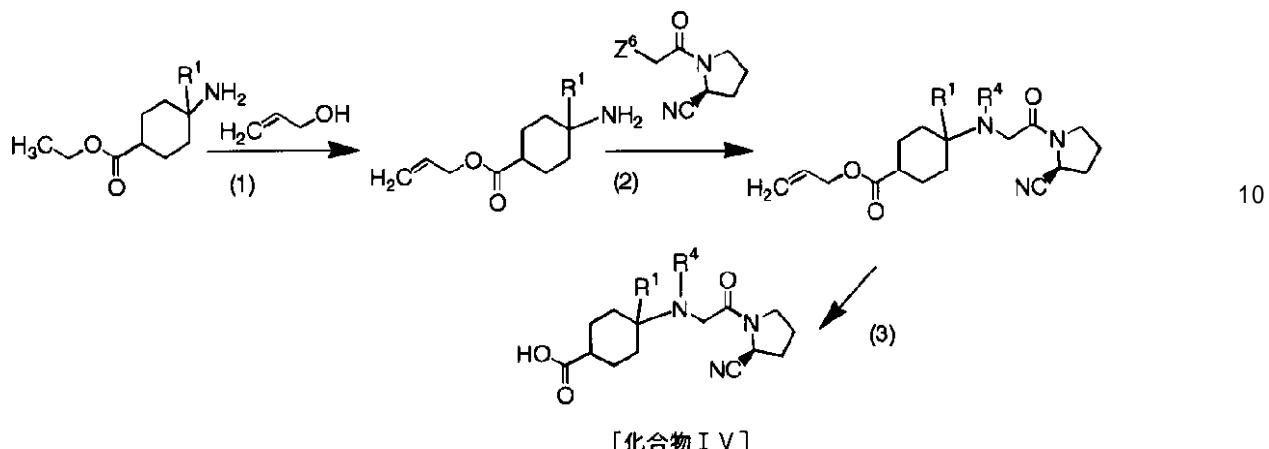
また、原料化合物 [ I V ] は、例えば、下図のように、後記実施例（実施例 3 - 1 ( 1 ) ~ ( 3 ) 項）の記載の方法と同様にするかまたはこれに準じ、製造することができる。（図中、 Z<sup>6</sup> は、反応性残基を表し、 R<sup>4</sup> はアミノ基保護基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。）

50

$Z^6$  の反応性残基としては、前記  $Z^1$  と同様な慣用の反応性残基を好適に用いることができる。

【0118】

【化30】



上記のようにして製造される本発明の化合物 [I] もしくはその原料化合物は、遊離のまあるいはその塩として単離され、精製される。塩は、通常用いられる造塩処理に付すことにより製造できる。単離精製は、抽出、濃縮、結晶化、ろ過、再結晶、各種クロマトグラフィーなど通常の化学的操業を適用して実施できる。

【0119】

なお、本発明化合物には、ラセミ体、光学活性体、ジアステレオマーなどの光学異性体が単独であるいは混合物として存在し得る。立体化学的に純粋な異性体は、立体化学的に純粋な原料化合物を用いるか、あるいは一般的なラセミ分割法にて光学異性体を分離することにより導くことができる。また、ジアステレオマーの混合物は、常法、例えば分別結晶化またはクロマトグラフィーなどにより分離できる。

【0120】

以下、実施例をもって本発明をさらに詳しく説明するが、これらの実施例は本発明を制限するものではない。

【0121】

【実施例】

実施例 1a - 1

(S)-1 - ブロモアセチル - 2 - シアノピロリジン（後記参考例 1）100 mg と N-(5-ニトロ-2-ピリジル)-trans-1,4-シクロヘキサンジアミン（後記参考例 3 - 1）327 mg のアセトニトリル-メタノール溶液を、室温で 15 時間攪拌する。反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出する。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。残渣をジオールカラムクロマトグラフィー〔溶媒：0-10% メタノール - クロロホルム〕で精製し油状物を得る。それを酢酸エチル 0.5 ml - クロロホルム 0.5 ml に溶かし、2N 塩酸-エーテル 1.0 ml、次いでエーテル 2 ml を加え、析出した沈殿を濾取し、エーテル洗浄して、(S)-2 - シアノ - 1 - [trans - 4 - (5 - ニトロ - 2 - ピリジルアミノ) シクロヘキシリルアミノ] アセチルピロリジン・2 塩酸塩（表 1a 実施例 1a - 1）を得る。

【0122】

実施例 1a - 2 ~ 1d - 152

(S)-1 - ブロモアセチル - 2 - シアノピロリジンと対応原料化合物を用い、前記実施例 1a - 1 と同様に処理して、後記表 1a ~ 1d (実施例 1a-2 ~ 1a-89, 1b-1 ~ 1b-71, 1c-1 ~ 1c-52, 1d-1 ~ 152) の化合物を得る。

(対応原料化合物は、後記参考例と同様の方法、既知方法、もしくはそれらを組合せた方法により得る。)

但し、実施例 1d - 77 の化合物は、trans-4-(1-ピペラジニルカルボニル)シクロヘキシ

20

30

40

50

ルアミンを原料として用いることにより得られる。

**【0123】**

また、実施例1c-39の化合物（すなわち、(S)-2-シアノ-1-[trans-4-[(N-カルボキシメチル-N-メチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシリアミノ}アセチルピロリジン・塩酸塩）は、実施例1c-38の化合物（すなわち、(S)-2-シアノ-1-[trans-4-[(N-tert-ブトキシカルボニルメチル-N-メチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシリアミノ}アセチルピロリジン）をトリフルオロ酢酸で処理した後、塩酸で処理することにより得られる。

**【0124】**

また、実施例1d-14の化合物（すなわち(S)-2-シアノ-1-[trans-4-(1-ピペラジニルカルボニル)シクロヘキシリアミノ]アセチルピロリジン・2塩酸塩）は、実施例1d-70の化合物のフリー体（(S)-2-シアノ-1-[trans-4-(4-ベンジルオキシカルボニル-1-ピペラジニルカルボニル)シクロヘキシリアミノ]アセチルピロリジン）をトリメチルシリルヨージドで処理して得られる。

**【0125】**

実施例2-1～2-2

(1) 4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-メチルシクロヘキサン（参考例6-1(3)項の化合物）600mg、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム783mg、3-シアノアニリン343mg、酢酸159mg、およびジクロロエタン6mlの混合物を室温で16時間攪拌する。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈後、クロロホルムで抽出する。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶媒：ヘキサン-酢酸エチル(4:1)(1:1)〕で精製することにより、N-tert-ブトキシカルボニル-1-メチル-c-4-(3-シアノ-フェニルアミノ)-r-1-シクロヘキシリアミン 304mg 及び N-tert-ブトキシカルボニル-1-メチル-t-4-(3-シアノ-フェニルアミノ)-r-1-シクロヘキシリアミン 292mgを得る。

**【0126】**

(2) 前記(1)で得られるN-tert-ブトキシカルボニル-1-メチル-c-4-(3-シアノ-フェニルアミノ)-r-1-シクロヘキシリアミン243mgを4N塩酸/ジオキサン2mlおよびエタノール2mlの混合液中、室温で15時間攪拌する。

反応液を濃縮後、残渣に(S)-1-プロモアセチル-2-シアノピロリジン320mg、トリエチルアミン0.6ml、アセトニトリル3.5ml、メタノール1mlを加え、室温で15時間攪拌する。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈後、クロロホルムで抽出する。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶媒：クロロホルム-メタノール(50:1)〕で精製することにより得られる化合物154mgを塩酸処理して、(S)-2-シアノ-1-[1-メチル-c-4-(3-シアノ-フェニルアミノ)-r-1-シクロヘキシリアミノ]アセチルピロリジン・2塩酸塩(表2 実施例2-1)を得る。

**【0127】**

(3) 前記(1)で得られるN-tert-ブトキシカルボニル-1-メチル-t-4-(3-シアノ-フェニルアミノ)-r-1-シクロヘキシリアミンを用い、(2)と同様に処理することにより、(S)-2-シアノ-1-[1-メチル-c-4-(3-シアノ-フェニルアミノ)-r-1-シクロヘキシリアミノ]アセチルピロリジン・2塩酸塩(表2 実施例2-2)を得る。

**【0128】**

実施例2-3～2-8

対応原料化合物を用い、実施例2-1～2-2と同様に処理して、表2 実施例2-3～2-8の化合物を得る。

**【0129】**

実施例3-1

**【0130】**

10

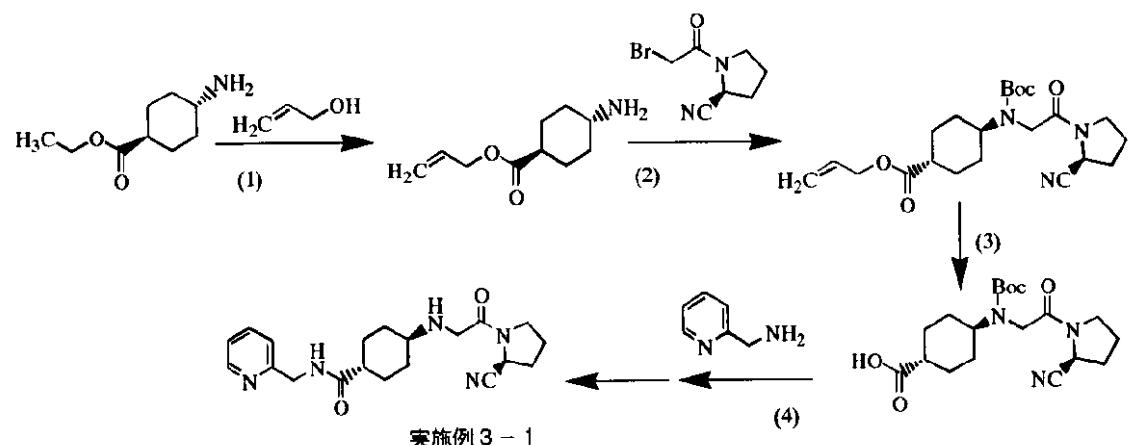
20

30

40

50

## 【化31】



(1) *trans*-4-エトキシカルボニルシクロヘキシリジン・塩酸塩 5.0 g を水に溶解し、炭酸カリウムを加えアルカリ性とした後にクロロホルムで抽出する。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。残渣と p - トルエンスルホン酸一水和物 5.1 g、及びアリルアルコール 50 ml の混合物を 48 時間加熱還流する。反応液を濃縮後、クロロホルムにて希釈する。クロロホルム溶液を炭酸カリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮する。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー〔溶媒：クロロホルム-メタノール-アンモニア水 (500 : 10 : 1)〕で精製して、*trans*-4-(2-プロペニルオキシカルボニル)シクロヘキシリジン 3.29 gを得る。

## 【0131】

(2) 前記(1)で得られる化合物 507 mg、(S)-1-プロモアセチル-2-シアノピロリジン 400 mg、N,N-ジイソプロピルエチルアミン 714 mg、及びアセトニトリル 4 ml の混合物を 50 度で 12 時間攪拌する。室温まで冷却後、反応液に N,N-ジイソブロピルエチルアミン 476 mg、次いで、ジ-tert-ブチルジカルボナート 803 mg のアセトニトリル溶液 4 ml を加え、室温で 3 時間攪拌する。反応液を濃縮後、酢酸エチルにて希釈する。酢酸エチル溶液を 10% - クエン酸水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮する。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー〔溶媒：クロロホルム-メタノール-(100 : 1)〕で精製することにより、(S)-2-シアノ-1-[N-tert-ブトキシカルボニル-*trans*-4-(2-プロペニルオキシカルボニル)シクロヘキシリジン]アセチルピロリジン 658 mgを得る。

## 【0132】

(3) 前記(2)で得られる化合物 600 mg、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム 165 mg、ギ酸アンモニウム 271 mg、及びジオキサン 6 ml の混合物を 50 度で 1 時間攪拌する。冷却後、反応混合物を水に注ぎ、クロロホルムで抽出する。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー〔溶媒：クロロホルム-メタノール(50 : 1)〕で精製することにより、(S)-2-シアノ-1-(N-tert-ブトキシカルボニル-*trans*-4-カルボキシシクロヘキシリジン)アセチルピロリジン 394 mgを得る。

## 【0133】

(4) 前記(3)で得られる化合物 150 mg、2-アミノメチルピロリジン 64 mg、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド 114 mg、及び 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 80 mg の N,N-ジメチルホルムアミド 2 ml 溶液を室温で 24 時間攪拌する。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水を加えクロロホルムで抽出する。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。残渣をアセトニトリル 3 ml に溶解し、氷冷下トリメチルシリルヨージド 118 mg のアセトニトリル溶液 1 ml を滴下し、室温にて 30 分攪拌する。反応混合物にメタノール及び水

10

20

30

40

50

を加えてしばらく攪拌し、飽和炭酸水素ナトリウム水で中和後、クロロホルムで抽出する。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。残渣をジオールクロマトグラフィー〔溶媒：クロロホルム〕で精製することにより、油状物質を得る。これを酢酸エチル1mlに溶かし、1N塩酸-エーテル0.5ml、次いでエーテル2mlを加え、析出した沈殿をエーテル洗浄して、(S)-2-シアノ-1-[trans-4-(2-ピリジルメチルアミノカルボニル)シクロヘキシルアミノ]アセチルピロリジン・2塩酸塩(表3 実施例3-1)106mgを得る。

## 【0134】

実施例3-2～3-12

10

(S)-2-シアノ-1-(N-tert-ブトキシカルボニル-trans-4-カルボキシシクロヘキシルアミノ)アセチルピロリジン(前記実施例3-1の(3)項の化合物)および対応原料化合物を用い、実施例3-1の(4)項と同様に処理して、表3 実施例3-2～3-12の化合物を得る。

## 【0135】

実施例4-1～4-32

(R)-3-クロロアセチル-4-シアノチアゾリジン(後記参考例2の化合物)100mgとN-(5-ニトロ-2-ピリジル)-trans-1,4-シクロヘキサンジアミン372mgのアセトニトリル2ml-メタノール1ml溶液を、室温で、15時間攪拌する。反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出する。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。残渣をジオールカラムクロマトグラフィー[溶媒：0-5%メタノール-クロロホルム]で精製することにより油状物を得る。これを酢酸エチル0.5ml-クロロホルム0.5mlに溶かし、2N塩酸-エーテル1.0ml、次いでエーテル2mlを加え、析出した沈殿を濾取し、エーテル洗浄することにより、(R)-4-シアノ-3-[trans-4-(5-ニトロ-2-ピリジルアミノ)シクロヘキシルアミノ]アセチルチアゾリジン・2塩酸塩(表4 実施例4-1)173mgを得る。

20

## 【0136】

また、対応原料化合物を用い、前記と同様にして表4 実施例4-2～4-32 の化合物を得る。

## 【0137】

30

参考例1

文献(WO98/19998)記載の方法に従い、L-プロリンアミド(市販品)およびプロモアセチルプロマイドを反応させたのち脱水反応させることにより、(S)-1-プロモアセチル-2-シアノピロリジンを得る。

## 【0138】

参考例2

文献(Ashworthら、Bioorg. Med. Chem. Lett.、第6巻、第2745-2748頁、1996年)記載の方法に従い、L-チオプロリンアミド塩酸塩を合成する。得られるL-チオプロリンアミド塩酸塩5.00gとトリエチルアミン8.67mlのジクロロメタン150ml溶液に氷冷下クロロアセチルクロリド2.36mlを加え、同温で1時間攪拌する。反応液にピリジン4.8ml及びトリフルオロ酢酸無水物8.4mlのジクロロメタン溶液を加え、更に室温で1時間攪拌する。反応液を10%HCl水溶液及び水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧濃縮した後、残渣をエーテルより結晶化することにより、(R)-3-クロロアセチル-4-シアノチアゾリジン4.82gを黄褐色結晶として得る。

40

## 【0139】

参考例3-1～3-40

5-ニトロ-2-クロロピリジン(2.50g)及びtrans-1,4-シクロヘキサンジアミン(5.40g)のエタノール(15ml)-テトラヒドロフラン(10ml)溶液を室温で5日間攪拌する。沈殿を濾去し、濾液を減圧濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒：クロロホルム-メタノール-濃アンモニア水(20:4:1))で精製し、酢酸エチルより結晶化して、N

50

- (5-ニトロ-2-ピリジル)-trans-1,4-シクロヘキサンジアミン(表5 参考例3-1)を得る。

また、対応原料化合物を用い、前記と同様に処理して、表5 参考例3-2 ~ 3-40の化合物を得る。

**【0140】**

参考例3-41 ~ 3-44

4-ニトロフルオロベンゼン(1.69g)及びtrans-1,4-シクロヘキサンジアミン(4.1g)のN,N-ジメチルアセトアミド(30mL)溶液を144℃で3日間攪拌する。冷却後、反応液に飽和炭酸カリウム水溶液を加え、反応混合物を酢酸エチルで抽出し、抽出液を炭酸カリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー[溶媒：クロロホルム-メタノール-アンモニア(90:10:1)]で精製し、溶媒を留去して、trans-N-(4-ニトロフェニル)-1,4-シクロヘキサンジアミン(表5 参考例3-41)(2.31g)を得る。

また、対応原料化合物を用い、同様にして、表5 参考例3-42 ~ 3-44の化合物を得る。

**【0141】**

参考例 3-45 ~ 3-47

N-tert-ブトキカルボニル-trans-1,4-シクロヘキサンジアミン1.23g、2-クロロ-3-ニトロピリジン-1-オキシド1.0g及びジメチルアミノピリジン700mgのエタノール25mL溶液をアルゴン雰囲気下、2時間加熱還流する。

冷却後、反応液を減圧濃縮し、残渣をクロロホルムに溶解して水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧流去する。得られる残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー[溶媒：クロロホルム-メタノール(30:1)]で精製し、赤色粉末を得る。得られる化合物をトリフルオロ酢酸5mLに溶解し室温で3時間攪拌する。溶媒を減圧流去した後、残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー[溶媒：アンモニア水飽和クロロホルム-メタノール(10:1)]で精製し、N-(3-ニトロピリジン-1-オキシド-2-イル)-trans-1,4-シクロヘキサンジアミン(表5 参考例 3-45)110mgを得る。

**【0142】**

また、対応原料化合物を用い、同様に処理することにより、表5 参考例 3-46 ~ 3-47の化合物を得る。

**【0143】**

参考例 3-48 ~ 3-49

N-tert-ブトキカルボニル-trans-4-[(6-クロロ-3-ピリダジニル)アミノ]シクロヘキシルアミン(参考例3-46)168mgとトリエチルアミン0.5mLをエタノール5mLとテトラヒドロフラン4mLの混合溶媒に溶解する。10%パラジウム炭素50mgを加え、常圧の水素雰囲気下、室温で1日間攪拌する。触媒をろ去後、溶媒を留去し、残渣をトリフルオロ酢酸2mL中で3時間攪拌する。溶媒を留去し、残渣に10%水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧流去することにより、trans-4-(ピリダジン-3-イルアミノ)シクロヘキシルアミン(表5 参考例 3-48)61mgを得る。

**【0144】**

また、対応原料化合物(参考例3-47)を同様に処理することにより、表5 参考例 3-49の化合物を得る。

**【0145】**

参考例 3-50 ~ 3-58

参考例9-50、または参考例9-55と同様にして、表5 参考例 3-50 ~ 3-58の化合物を得る。

**【0146】**

参考例 3-59

10

20

40

50

4 - クロロ - 2 - フェニル - 5 - ピリミジンカルボン酸エチルエステルとN-tert-ブトキシカルボニル-trans-1,4-シクロヘキサンジアミンを、参考例3-49と同様にして、ジメチルアミノピリジン存在下、エタノール中にて反応させることにより、N-tert-ブトキシカルボニル-trans-4-(5-エトキシカルボニル-2-フェニル-4-ピリミジニルアミノ)シクロヘキシリルアミンを得る。

この化合物を、参考例9-56の(1)及び(2)項と同様に処理することにより、trans-4-(5-モルホリノカルボニル-2-フェニル-4-ピリミジニルアミノ)シクロヘキシリルアミン(表5 参考例3-59)を得る。

#### 【0147】

##### 参考例4

(1) trans-4-アミノシクロヘキサノール10 gのテトラヒドロフラン150 mL懸濁液にトリエチルアミン15 mLを加え、更に2-クロロ-5-ニトロピリジンのテトラヒドロフラン50 mL溶液を氷冷下加えた後、室温で18時間攪拌する。反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出する。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー[溶媒：酢酸エチル-ヘキサン(2:1)]で精製することにより、trans-4-(5-ニトロ-2-ピリジルアミノ)シクロヘキサノール8.52 gを得る。

#### 【0148】

(2) 前記(1)で得られる化合物1.0 gのジクロロメタン10 mL溶液にトリエチルアミン1.8 mLを加え、更にメタンスルホニルクロライド0.65 mLを氷冷下加えた後、1時間攪拌する。反応混合物に飽和重曹水溶液を加え、クロロホルムで抽出する。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。残渣のジメチルホルムアミド10 mL溶液にアジ化ナトリウム1.37 gを加え、50 °Cで3日間攪拌する。冷却後、反応混合物に飽和重曹水溶液を加え、酢酸エチルで抽出する。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー[溶媒：酢酸エチル-ヘキサン(1:5)]で精製することにより、cis-4-アジド-N-(5-ニトロ-2-ピリジル)シクロヘキシリルアミン758 mgを得る。

#### 【0149】

(3) 前記(2)で得られる化合物640 mgとトリフェニルホスフィン704 mgのテトラヒドロフラン10 mL-水1 mL溶液を室温で2日間攪拌する。反応混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー[溶媒：酢酸エチル-メタノール(10:1)]で精製することにより、N-(5-ニトロ-2-ピリジル)-cis-1,4-シクロヘキサンジアミン(表5の参考例4の化合物)531 mgを得る。

#### 【0150】

##### 参考例5-1 ~ 5-6

(1) trans-4-tert-ブトキシカルボニルアミノシクロヘキシリルメタンスルホナート60.0 g、アジ化ナトリウム20.1 gをジメチルホルムアミド600 mLに懸濁し、90 °Cで6時間攪拌する。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、cis-4-アジド-N-(tert-ブトキシカルボニル)シクロヘキシリルアミン47.9 gを得る。

#### 【0151】

(2) 前記(1)で得られる化合物500 mg、パラジウム-炭素(湿式)100 mgをテトラヒドロフラン8 mLに懸濁し、水素雰囲気下、室温で1.5時間激しく攪拌する。途中、系内の水素を2回置換する。不溶物を濾過により除去し、濾液を減圧濃縮する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶媒：クロロホルム-メタノール(20:1)のちクロロホルム-メタノール-アンモニア水(100:10:1))で精製することにより、N-tert-ブトキシカルボニル-cis-1,4-シクロヘキサンジアミン395 mgを得る。

#### 【0152】

(3) 前記(2)で得られる化合物2.0 g、2-クロロ-3-ニトロピリジン1.63 g、ジイソブロピルエチルアミン1.95 mLの2-プロパノール10 mL懸濁液を、80 °Cで1日攪拌する。反応

10

20

30

40

50

混合物を減圧濃縮した後、水を加え、酢酸エチルで抽出する。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。残査をシリカゲルクロマトグラフィー（溶媒：クロロホルムのちクロロホルム-酢酸エチル（7:1））で精製した。得られる化合物のエタノール懸濁液に塩酸-ジオキサンを加えて室温で18時間攪拌し、析出物をろ取して、N-(3-ニトロ-2-ピリジル)-cis-1,4-シクロヘキサンジアミン・2塩酸塩（表5 参考例5-1）2.15gを得る。

## 【0153】

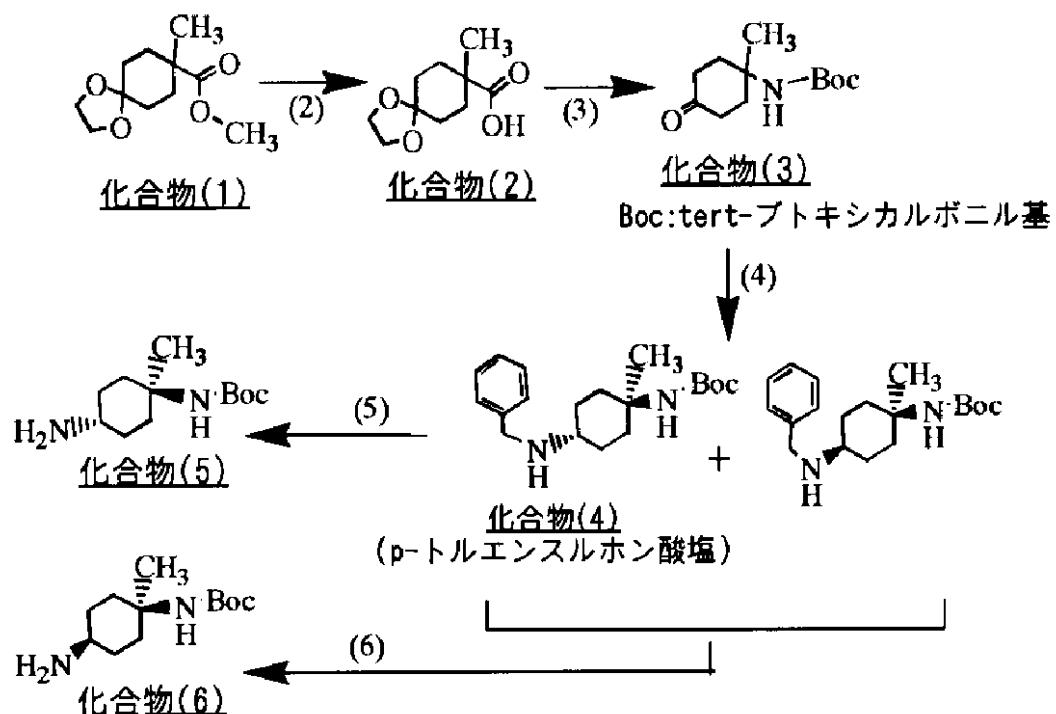
また、対応原料化合物を用い、同様にして、表5 参考例5-2～5-6の化合物を得る。

## 【0154】

参考例6-1

## 【0155】

## 【化32】



## 【0156】

(1) 文献 (JP83-118577) 記載の方法に従って、1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸メチルをLDA (リチウムジイソプロピルアミド) 存在下、メチルヨージドと反応させ、8-メチル-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸メチル(上記図の化合物(1))を得る。

[原料化合物は、Rosemundらの文献 (Chem. Ber., 1975年, 第108巻, 1871-1895頁) およびBlackらの文献 (Synthesis, 1981年, 第829頁) 記載の方法に従って合成したものを使いる。]

(2) 前記(1)で得られる化合物 3.80 g, 水酸化ナトリウム 3.55 g, メタノール 16 mL, および水 25 mL の混合物を2時間加熱還流する。反応液を氷冷し、2規定塩酸と10%クエン酸水溶液でpH 5とし、酢酸エチルで抽出する。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去することにより、8-メチル-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸(上記図の化合物(2)) 3.46 gを得る。

## 【0157】

(3) 前記(2)で得られる化合物 16.19 g, ジフェニルホスホリルアジド 24.51 g, トリエチルアミン 9.00 g, およびトルエン 160 mL の混合物を2.5時間加熱還流する。反応液を氷冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去することにより、8-メチル-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸(上記図の化合物(3)) 10.50 gを得る。

10

20

30

40

50

ムで乾燥し、溶媒を減圧留去する。得られた化合物のジメチルアセトアミド100 mL溶液にtert-ブトキシカリウム9.55 gを氷冷下徐々に加え、室温で1時間攪拌する。反応液を氷水に注ぎ析出する結晶を濾取、水洗、乾燥する。得られた化合物のテトラヒドロフラン100 mL溶液にp-トルエンスルホン酸水和物30.87 gの水溶液100 mLを加え、室温で16時間攪拌する。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈後、酢酸エチルで抽出する。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して、4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-メチルシクロヘキサン（上記図の化合物(3)）10.41 gを得る。

#### 【0158】

(4) 前記(3)で得られる化合物10.41 g, トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム11.01 g, ベンジルアミン5.10 mL, および塩化メチレン150 mLの混合物を室温で16時間攪拌する。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈後、酢酸エチルで抽出する。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去する。得られた化合物のメタノール15 mL溶液にp-トルエンスルホン酸水和物3.32 g, 次いでエーテル160 mLを加える。析出物を濾取、エーテル洗浄、乾燥し、N-ベンジル-t-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-メチル-r-1-シクロヘキシルアミン・p-トルエンスルホン酸塩（上記図の化合物(4)）7.49 gを得る。

#### 【0159】

(5) 前記(4)で得られる化合物16.63 g, 10%パラジウム炭素5.0 g, およびメタノール400 mLの混合物を水素雰囲気下(1気圧)にて24時間攪拌する。10%パラジウム炭素を濾去し、濾液を濃縮する。得られた残渣を10%水酸化ナトリウム水溶液50 mLとエーテル300 mLの混合物に溶かし、エーテル層を水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、

t-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-メチル-r-1-シクロヘキシルアミン（上記図の化合物(5)）6.87 gを得る。

#### 【0160】

(6) 前記(4)の工程の濾液を、水酸化ナトリウム水溶液で処理し、クロロホルム抽出する。抽出液を水及び飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去する。残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：ヘキサン-酢酸エチル(30:1 3:1)）に供することにより、N-ベンジル-c-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-メチル-r-1-シクロヘキシルアミンを得る。ついでこれを上記(5)項と同様に処理して、c-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-メチル-r-1-シクロヘキシルアミン（上記図の化合物(6)）を得る。

#### 【0161】

##### 参考例6-2

参考例6-1の(1)項の工程においてメチルヨージドに代えてベンジルオキシメチルクロリドを用いるほかは、参考例6-1の(1)～(5)または(6)と同様にして、t-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ヒドロキシルメチル-r-1-シクロヘキシルアミンまたはc-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ヒドロキシルメチル-r-1-シクロヘキシルアミンを得る。

#### 【0162】

また、参考例6-1の(1)の工程においてメチルヨージドに代えてメトキシメチルクロリドを用いるほかは、参考例6-1の(1)～(5)項または(6)項と同様にして、t-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-メトキシメチル-r-1-シクロヘキシルアミン又はc-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-メトキシメチル-r-1-シクロヘキシルアミンを得る。

#### 【0163】

##### 参考例7-1～7-18

t-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-メチル-r-1-シクロヘキシルアミン（前記参考例6-1の(5)項で得られる化合物）1.70 g, 2-クロロピリミジン2.04 g,

10

20

30

40

50

ジイソプロピルエチルアミン3.24 mL、および2-プロパノール13 mLの混合物を12時間加熱還流する。冷却後、反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出する。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶媒:酢酸エチル-ヘキサン(30:70 50:50)]で精製する。得られた化合物をジオキサン4 mLに溶かし、4N塩酸-ジオキサン10 mLを加えて8時間攪拌する。反応液をエーテルで希釈し、析出結晶を濾取、エーテル洗浄する。得られた結晶を水に溶かし、炭酸カリウムで飽和させた後クロロホルムで抽出する。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、1-メチル-t-4-(2-ピリミジニルアミノ)-r-1-シクロヘキシリルアミン(表5の参考例7-1) 587 mgを得る。

また、対応原料化合物を用い、同様にして表5の参考例7-2 ~ 7-5の化合物を得る。  
10

#### 【0164】

また、c-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-メチル-r-1-シクロヘキシリルアミン(前記参考例6-1の(6)項で得られる化合物)および対応原料化合物を用い、同様にして、表5の参考例7-6 ~ 7-9の化合物を得る。

#### 【0165】

また、t-又はc-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ヒドロキシリルメチル-r-1-シクロヘキシリルアミン(参考例6-2)と、対応原料化合物とを用い、同様にして、表5の7-10 ~ 7-18の化合物を得る。

#### 【0166】

参考例7-19 ~ 7-23

4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-メチルシクロヘキサノン(参考例6-1の化合物(3))と、対応原料化合物(アミン化合物)を、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムの存在下に、室温で16時間攪拌して反応させた後、酸処理を行って保護基(t-ブトキシカルボニル基)を除去することにより、表5

参考例7-19 ~ 7-23の化合物を得る。

#### 【0167】

参考例8-1 ~ 8-4

(1) 4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキサノン16.93 gとN-メチルベンジルアミン10.55 mLの塩化メチレン160 mL溶液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム19.08 gを氷冷化で加え、室温で14時間攪拌する。反応液を炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出する。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。得られる残渣をヘキサンに懸濁し、濾取する。この母液を濃縮し、残渣をNH-シリカゲルクロマトグラフィー、[溶媒:ヘキサン-酢酸エチル(97:3-83:17)]で精製し、さらに残渣をヘキサンに懸濁して濾取することで、先に濾取したものと合わせて、N'-ベンジル-N-tert-ブトキシカルボニル-N'-メチル-trans-1,4-シクロヘキサンジアミン13.55 gを得る。

この化合物13.53 gと水酸化パラジウム-炭素2.00 gのメタノール中の懸濁液を常圧、室温で5時間かけて接触水素添加する。触媒を濾去し、濾液を減圧濃縮することにより、N-tert-ブトキシカルボニル-N'-メチル-trans-1,4-シクロヘキサンジアミン9.93 gを得る。  
40

#### 【0168】

(2) 前記(1)項で得られる化合物および対応原料化合物(塩化物)を用い、参考例7-1と同様、2-プロパノール中、ジイソプロピルエチルアミンの存在下12時間加熱還流して反応させ、得られる化合物を塩酸で酸処理し炭酸カリウムで中和することにより、表5の参考例8-1 ~ 8-4の化合物を得る。

#### 【0169】

参考例9-1 ~ 9-45

trans-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキサノール10.0gと2-クロロ-5-ニトロピリジン7.35gのテトラヒドロフラン150mL溶液に60%水素化ナトリウム  
50

2.04g を徐々に加え、さらにジメチルスルホキシド30mLを加えた後、室温で1日攪拌する。反応混合物を水に注ぎ、クロロホルムで抽出する。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶媒：クロロホルムのみからクロロホルム-酢酸エチル(20:1)]に供し、更に得られた粉末結晶を酢酸エチル-ヘキサン混合溶液に懸濁し、濾取することで、trans-1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-(5-ニトロ-2-ピリジルオキシ)シクロヘキサン12.20gを得る。この化合物800mgのエタノール10ml懸濁液に2N塩酸-ジオキサン2ml溶液を加え、室温で18時間攪拌する。析出物を濾取し、trans-4-(5-ニトロ-2-ピリジルオキシ)シクロヘキシルアミン・塩酸塩(表6 参考例9-1)568mgを得る。また、対応原料化合物を用い、前記と同様にして、表6 参考例9-2～9-45の化合物を得る。

## 【0170】

参考例9-46～9-47

trans-4-アミノシクロヘキサノール塩酸塩1.00gのテトラヒドロフラン10ml懸濁液に60%水素化ナトリウムを加え、1時間加熱還流する。室温まで冷却した後、ゆっくりと2-クロロピリミジンを加え、室温で6時間攪拌する。反応混合物を氷冷水に注ぎ、クロロホルムで抽出する。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒：酢酸エチル-ヘキサン(1:4)からクロロホルムのみ)で精製することにより、trans-4-(2-ピリミジニルオキシ)シクロヘキシルアミン(表6 参考例9-46)788mgを得る。

また、対応原料化合物を用い、前記と同様にして表6 参考例9-47の化合物を得る。

## 【0171】

参考例9-48

参考例9-1と同様にして、trans-1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-(3-ニトロ-2-ピリジルオキシ)シクロヘキサンを得る。ついで、この化合物3.35gのエタノール30ml懸濁液を50℃で攪拌し、パラジウム-炭素(乾式)155mg、更にヒドラジン1水和物1.6mlを加える。反応混合物を10分間攪拌した後、残りのパラジウム-炭素185mgを追加し、40分間加熱還流する。反応混合物を室温まで冷却した後、不溶物を濾過により除き、濾液を減圧濃縮する。得られた残渣をエタノール-水(1:1)により結晶化し、結晶を濾取することで、trans-1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-(3-アミノ-2-ピリジルオキシ)シクロヘキサン2.58gを得る。ついで、この化合物のエタノール溶液に塩酸-ジオキサンを添加して酸処理し、trans-4-(3-アミノ-2-ピリジルオキシ)シクロヘキシルアミン・塩酸塩(表6 参考例9-48)を得る。

## 【0172】

参考例 9-49

trans-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキサノールおよび対応原料化合物を用い、参考例9-1と同様に処理することにより、trans-4-(5-エトキシカルボニル-2-メチルチオピリミジン-4-イルオキシ)シクロヘキシルアミン・塩酸塩を得る。塩酸塩化合物を水溶液とし、炭酸カリウムで、処理し、クロロホルムで抽出することにより、そのフリーアイド(表6 参考例9-49)を得る。

## 【0173】

参考例 9-50～9-54

N-tert-ブトキシカルボニル-trans-4-(5-エトキシカルボニル-2-メチルチオピリミジン-4-イルオキシ)シクロヘキシルアミン(参考例9-49における脱保護(塩酸-ジオキサン処理)前の化合物)2.75gをクロロホルム50mLに溶かし、75%-メタクロロ過安息香酸1.73gを加え、室温で30分攪拌する。次いでジメチルアミン塩酸塩1.14g、トリエチルアミン2.79mLを加え、更に5時間攪拌する。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え攪拌の後、クロロホルム層を分取し、硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を減圧留去する。残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー[溶媒：ヘキサン-クロロホルム(50:50 100:0)]で精製することにより、N-tert-ブトキシカルボニル-trans-4-[5-エトキシカル

ボニル-2-(ジメチルアミノ)ピリミジン-4-イルオキシ]シクロヘキシリアミン2.74 gを得る。

この化合物を、塩酸-ジオキサンで処理して脱保護した後、炭酸カリウムで中和し、trans-4-[5-エトキシカルボニル-2-(ジメチルアミノ)ピリミジン-4-イルオキシ]シクロヘキシリアミン(表6 参考例9-50)を得る。

また、前記と同様にして、表6 参考例9-51 ~ 9-54 の化合物を得る。

#### 【0174】

参考例 9-55 ~ 9-57

(1) N-tert-ブトキシカルボニル-trans-4-[5-エトキシカルボニル-2-(ジメチルアミノ)ピリミジン-4-イルオキシ]シクロヘキシリアミン(参考例9-50における脱保護処理前の化合物)2.675 gをエタノール15 mLに溶かし、3N-水酸化ナトリウム水溶液3.27 mLを室温で加え、終夜攪拌する。反応液を水で希釈後、クエン酸を液性が中性となるまで加える。析出した結晶を濾取し、水で洗い減圧下乾燥して、N-tert-ブトキシカルボニル-trans-4-[5-カルボキシ-2-(ジメチルアミノ)ピリミジン-4-イルオキシ]シクロヘキシリアミン2.015 gを得る。

#### 【0175】

(2) 前記(1)で得られる化合物を原料として用い、参考例11-1と同様にして原料アミン化合物と反応させる。得られる化合物(塩酸塩)を水溶液とし、炭酸カリウムで処理し、クロロホルムで抽出することにより、フリー体を得る。

かくして、表6 参考例9-55 ~ 9-57の化合物を得る。

#### 【0176】

参考例 9-58 ~ 9-64

(1) 塩化オキザリル0.526 mLの塩化メチレン10 mL溶液にDMSO 0.494 mLをアルゴンガス雰囲気下に-78℃でゆっくりと滴下する。滴下終了から15分後にtrans-4-tert-ブトキシカルボニルアミノシクロヘキサノールの塩化メチレン懸濁液30 mLを滴下し、更に30分後にトリエチルアミン2.52 mLを加え、-78℃で30分、0℃で15分攪拌する。反応液に重曹水を加えクロロホルムで抽出する。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し得られた残渣をヘキサン-イソプロピルエーテル混合溶媒に懸濁し、濾取することで4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキサノン0.903 gを得る。

#### 【0177】

(2) 前記(1)で得られる化合物33.05 gのトルエン350 mL溶液に1.0 Mジイソブチルアルミニウムヒドリドトルエン溶液313 mLを-78℃にて滴下し、同温で4時間攪拌する。過剰の試薬をメタノール33mLを滴下して分解した後、水100mLを加え1時間攪拌し、析出する不溶物を濾過して除く。濾液の有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧留去し得られた残渣をクロロホルム-イソプロピルエーテル混合溶媒に加熱下懸濁し、不溶物を濾過して除く。濾液を濃縮後同様な操作をイソプロピルエーテルで行う。得られる濾液を濃縮し残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー[溶媒：酢酸エチルヘキサン(1:2-1:1)]で精製し、さらに得られた無色結晶をヘキサン-イソプロピルエーテル混合溶媒に加熱懸濁し、0℃で濾過してcis-4-tert-ブトキシカルボニルアミノシクロヘキサノール6.95 gを得る。

#### 【0178】

(3) 前記で得られるcis-4-tert-ブトキシカルボニルアミノシクロヘキサノールおよび対応原料化合物を用い、参考例9-1と同様にして、表6 参考例9-58 ~ 9-64の化合物を得る。

#### 【0179】

参考例 10-1

(1) 4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-メチルシクロヘキサノン9.13g、水素化ホウ素ナトリウム3.05g およびイソプロピルアルコール100mLの混合物を室温で1時間攪拌する。反応液を氷冷下、飽和塩化アンモニウム水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出する。得られた抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留

10

20

30

40

50

去することにより、t - 4 - tert - プトキシカルボニルアミノ - 4 - メチル - r - 1 - シクロヘキサノール 及び c - 4 - tert - プトキシカルボニルアミノ - 4 - メチル - r - 1 - シクロヘキサノールの混合物 9.20g を得る。

#### 【0180】

(2) 前記(1)で得られる化合物 9.20g、p-メトキシ安息香酸クロリド 8.26g、ジメチルアミノピリジン 5.93g および塩化メチレン 100mL の混合物を 20 時間加熱還流する。

冷却後、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、10% クエン酸水溶液、水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去する。残渣をn-ヘキサンから結晶化し、c - 4 - tert - プトキシカルボニルアミノ - 4 - メチル - O - (4 - メトキシフェニルカルボニル) - r - 1 - シクロヘキサノール (cis体化合物) 0.68g を得る。

また、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶媒：酢酸エチル/n-ヘキサン (1/10)]で精製し、前記化合物(cis体化合物)と t - 4 - tert - プトキシカルボニルアミノ - 4 - メチル - O - (4 - メトキシフェニルカルボニル) - r - 1 - シクロヘキサノール(trans体化合物)の混合物(1:5) 3.50g を得る。

#### 【0181】

(3) 前記(2)で得られるcis体化合物10.68g、水酸化ナトリウム 6.10g、メタノール 150mL および水 120mL の混合物を外温 75°で 1 時間加熱する。反応液を冷却後、溶媒を減圧留去し、酢酸エチルで抽出する。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去することにより、c - 4 - tert - プトキシカルボニルアミノ - 4 - メチル - r - 1 - シクロヘキサノール 6.61g を得る。

#### 【0182】

(4) 前記(2)で得られるcis体とtrans体の混合物(1:5) 3.50g を用い、前記(3)と同様に処理することにより、t - 4 - tert - プトキシカルボニルアミノ - 4 - メチル - r - 1 - シクロヘキサノール 1.77g を得る。

#### 【0183】

参考例 10 - 2 ~ 10 - 8

t - 4 - tert - プトキシカルボニルアミノ - 4 - メチル - r - 1 - シクロヘキサノール(参考例 10 - 1 (4)) および対応原料化合物を用い、参考例 9 - 1 と同様にして、表 6

参考例 10 - 2 ~ 10 - 3 の化合物を得る。また、c - 4 - tert - プトキシカルボニルアミノ - 4 - メチル - r - 1 - シクロヘキサノール(参考例 10 - 1 (3)) を用い、同様にして、表 6 参考例 10 - 4 ~ 10 - 8 の化合物を得る。

#### 【0184】

参考例 11 - 1 ~ 11 - 38 及び 12 - 1 ~ 12 - 96

trans-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸500 mg と N-メチル-ベンジルアミン250 mg、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩434 mg、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール306 mg、及びN,N-ジメチルホルムアミド5 mL の混合物を室温で 15 時間攪拌する。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とした後、酢酸エチルで抽出する。抽出液を水及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去することにより N-ベンジル-trans-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ - N-メチルシクロヘキサンカルボキサミド 691 mg を得る。この化合物 670 mg と 4N-塩酸-ジオキサン 5 mL、及びジオキサン 5 mL の混合物を室温で 12 時間攪拌する。反応液を濃縮することにより trans-4-アミノ-N-ベンジル-N-メチルシクロヘキサンカルボキサミド・塩酸塩(表 7 参考例 11 - 1) 585 mg を得る。

#### 【0185】

また、対応する原料アミン化合物(鎖状アミン化合物、またはピペリジン化合物、ピペラジン化合物などの環状第二アミン化合物など)を用い、前記と同様にして、表 7 および表 8 参考例 11 - 2 ~ 11 - 38 および 12 - 1 ~ 12 - 96 の化合物を得る。

(但、フリー体化合物は、塩酸塩化合物の水溶液を炭酸カリウムで飽和し、クロロホルムで抽出した後、抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去することにより得ること

10

20

30

40

50

ができる。)

[原料アミン化合物(ピペリジン化合物、ピペラジン化合物など)は、後記参考例15-1～15-11、もしくは公知方法、もしくはこれらを組み合わせた方法により合成したもの用いる。]

#### 参考例 12-97

(1) trans-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸4.5 g、チオモルホリン2.29 g、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド3.90 g、1-ヒドロキシベンゾトリニアゾール2.74 g、及びN,N-ジメチルホルムアミド30 mLの混合物を室温で4時間攪拌する。

反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加えアルカリ性とした後、酢酸エチルで抽出する。  
抽出液を水及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。残渣をジイソプロピルエーテルに懸濁し、析出した沈殿を濾取することにより、N-tert-ブトキシカルボニル-trans-4-(4-チオモルホリニルカルボニル)シクロヘキシリアミンを得る。

#### 【0186】

(2) 前記(1)で得られる化合物5.4 gのクロロホルム50 mL溶液に、氷冷下75%-メタクロロ過安息香酸8.9 gを加え、室温で1時間攪拌する。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加えアルカリ性とした後、酢酸エチルで抽出する。抽出液を水及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。残渣をジイソプロピルエーテルに懸濁し、析出した沈殿を濾取する。

ついで、この化合物をジオキサン25 mLに懸濁し、4N塩酸-ジオキサン溶液(25 mL)を加えて室温にて16時間攪拌する。反応液にエーテルを加え、析出した沈殿を濾取し、水に溶解する。炭酸カリウムを加えアルカリ性とした後、クロロホルムで抽出する。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。残渣をジイソプロピルエーテルに懸濁し、析出した沈殿を濾取することで、trans-4-(1,1-ジオキソ-4-チオモルホリニルカルボニル)シクロヘキシリアミン(表8 参考例12-97)を得る。

#### 【0187】

##### 参考例 13-1～13-7

trans-4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸5.07 gの塩化メチレン50 mL懸濁液に塩化チオニル4.0 mL及びN,N-ジメチルホルムアミド0.3 mLを加え、室温で1時間攪拌する。

反応液を減圧濃縮して得られる固体のうち500mgを、氷冷した2-アミノピリミジン207mgとトリエチルアミン0.4 mLの塩化メチレン8 mL溶液へ加える。室温で2時間攪拌後、反応液に水を加え、クロロホルムで抽出する。抽出液を減圧濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶媒：クロロホルム-メタノール(50:1)〕で精製することにより、N-ベンジルオキシカルボニル-trans-4-[(ピリミジン-2-イルアミノ)カルボニル]シクロヘキシリアミン240mgを得る。

この化合物を脱保護処理に付し、trans-4-[(ピリミジン-2-イルアミノ)カルボニル]シクロヘキシリアミン(表8 参考例13-1)を得る。

また、2-アミノピリミジンに代えて、対応原料化合物を用い、前記と同様に処理することにより、表8 参考例13-2～13-7の化合物を得る。

#### 【0188】

脱保護は、臭化水素酢酸を用い、以下のように行う。すなわち、化合物を30%臭化水素酢酸溶液3 mL中50 mLで4時間攪拌する。反応液にジイソプロピルエーテル30 mLを加え、析出物を濾取することにより、脱保護された化合物の臭化水素酸塩を得る。この臭化水素酸塩を水溶液とし、炭酸カリウムで飽和し、クロロホルムで抽出することにより、フリーアミンを得る。

#### 【0189】

但、参考例13-2の化合物の脱保護は、パラジウム炭素を用いて以下のように行う。すなわち、化合物のメタノール-テトラヒドロフラン懸濁液に、10%パラジウム炭素触媒及

10

20

30

40

50

びギ酸アンモニウムを加え加熱還流する。不溶物を濾別し、濾液を減圧濃縮する。

【0190】

参考例 13-8 ~ 13-16

アルゴン雰囲気下、trans-4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸クロリド 1.0g、トリブチルフェニルチソイド 1.92g、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム 61mg、及びジオキサン 10mL の混合物を 110°C で 12 時間加熱攪拌する。冷却後、反応液を遠心濃縮装置で濃縮後、残渣をテトラヒドロフランに溶解し、シリカゲル 5g と共に濃縮乾固する。得られる残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー[溶媒：酢酸エチル-ヘキサン (1:2) から (1:1)] で精製し、N-ベンジルオキシカルボニル-trans-4-ベンゾイルシクロヘキシルアミン 883mg を得る。

10

この化合物 870mg を、アルゴン雰囲気下、トリメチルシリルヨージド 1.0g、及びクロロホルム 5mL と共に室温で 2 時間攪拌する。原料の消失を TLC で確認し、反応液にメタノール 0.17mL とジエチルエーテル 5mL を加え、室温で 3 日間攪拌する。得られる沈殿物を濾取後、無水ジエチルエーテルで洗浄、乾燥し、trans-4-ベンゾイルシクロヘキシルアミン(表 8 参考例 13-8) 830mg を得る。

また、前記と同様にして、表 8 参考例 13-9 ~ 13-16 の化合物を得る。

【0191】

参考例 13-17

(1) trans-4-メトキシカルボニルシクロヘキサン-1-カルボン酸 5g とオキサリルクロリドから trans-4-メトキシカルボニルシクロヘキサン-1-カルボン酸クロリドを得る。その塩化メチレン 50mL 溶液に、氷冷下でモルホリン 7.58g を滴下し、2 時間攪拌する。反応液を 10% クエン酸水溶液にあけ、クロロホルムで抽出後、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧流去する。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー[溶媒：酢酸エチル-ヘキサン (1:1) から 酢酸エチル-クロロホルム (1:1)] で精製し、ヘキサンから結晶化して、trans-1-メトキシカルボニル-4-(モルホリノカルボニル)シクロヘキサン 6.49g を得る。

20

【0192】

(2) アルゴン雰囲気下、用時調製した LDA (リチウムジイソプロピルアミド) のヘキサン-テトラヒドロフラン (3:5) 溶液 40mL (0.024mol) に、-78°C で、前記 (1) 項で得られる化合物 2.0g のテトラヒドロフラン溶液 10mL を滴下し、2 時間かけて -30°C まで昇温攪拌する。反応液を再度 -78°C に冷却し、メチルヨージド 1.46mL と反応させ、氷温まで昇温後、水を加え、酢酸エチルで抽出する。抽出液を 10% クエン酸水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧流去する。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー[溶媒：酢酸エチル-ヘキサン (1:2) から (1:1)] で精製し、1-メトキシカルボニル-1-メチル-4-(モルホリノカルボニル)シクロヘキサンの異性体混合物 1.47g を得る。この混合物を水酸化ナトリウム 158mg、エタノール 1mL、水 1mL の混合物中で室温 12 時間攪拌する。反応液をジエチルエーテルで抽出し、抽出液を水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧流去する。残渣をジエチルエーテル-ヘキサン混合溶媒から再結晶し、1-メトキシカルボニル-1-メチル-4-(モルホリノカルボニル)シクロヘキサンの単一異性体 592mg を得る。

30

【0193】

(3) 前記 (2) 項で得られる化合物(単一異性体) 546mg を、水酸化ナトリウム 251mg、メタノール 5mL、水 10mL の混合物中で 110°C で 2 時間加熱攪拌する。冷却後、反応液を 10% 塩酸で pH 3 に調整し、クロロホルムで 3 回抽出し、抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧流去する。得られる化合物(カルボン酸) 479mg とジフェニルホスホニルアジド 550mg、ベンジルアルコール 216mg のトルエン 5mL 溶液を 12 時間加熱攪拌する。冷却後、反応液に 10% クエン酸水溶液を加え、トルエン層を分離後、飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧流去する。得られる残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー[溶媒：酢酸エチル-ヘキサン (1:2) から (1:1)] で精製し、N-ベンジルオキシカルボニル-1-メチル-4-(モルホリノカルボニル)シクロヘキ

40

50

シリアミン 387mgを得る。この化合物をトリメチルシリルヨージドで処理して脱保護し、1-メチル-4-(モルホリノカルボニル)シクロヘキシリアミン(表8 参考例13-17)を得る。

#### 【0194】

参考例13-18 ~ 13-21

*trans*-4-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸とピペラジンを前記参考例11-1と同様に処理して、N-*tert*-ブトキシカルボニル-*trans*-4-(1-ピペラジニルカルボニル)シクロヘキシリアミンを得る。

この化合物400 mg、トリエチルアミン260 mg、および塩化メチレン8 mLの混合溶液に、氷冷下、クロロ炭酸メチルを滴下し、室温にて終夜攪拌する。反応液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮する。得られた残渣をイソプロピルエーテルに懸濁し、析出した沈殿を濾取することにより、N-*tert*-ブトキシカルボニル-*trans*-4-(4-メトキシカルボニル-1-ピペラジニルカルボニル)シクロヘキシリアミン410 mgを得る。  
10

この化合物を常法に従い、酸性条件下で脱保護し、さらに塩基性に戻し、*trans*-4-(4-メトキシカルボニル-1-ピペラジニルカルボニル)シクロヘキシリアミン(表8 参考例13-18)を得る。

また、前記と同様にして、表8 参考例13-19 ~ 13-21の化合物を得る。

#### 【0195】

参考例13-22

20

N-*tert*-ブトキシカルボニル-*trans*-4-(ピペラジノカルボニル)シクロヘキシリアミン623 mg、3,4-ジエトキシ-3-シクロブテン-1,2-ジオン340 mgおよびエタノール5 mLの混合物を室温で2.5日攪拌する。反応液を減圧濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒：クロロホルム-メタノール(50:1))で精製後エーテルにて粉末化する。この化合物を塩酸-ジオキサンで処理して脱保護し、*trans*-4-[4-(4-エトキシ-1,2-ジオキソ-3-シクロブテン-3-イル)ピペラジニルカルボニル]シクロヘキシリアミン(表8 参考例13-22)を得る。

#### 【0196】

参考例13-23

30

(1) N-ベンジルオキシカルボニルピペラジン1101 mg、3,4-ジブトキシ-3-シクロブテン-1,2-ジオン1131 mgおよびエタノール5 mLの混合物を室温で25時間攪拌する。反応液を減圧濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒：クロロホルム-酢酸エチル(19:1))で精製することにより、1-ベンジルオキシカルボニル-4-(4-ブトキシ-1,2-ジオキソ-3-シクロブテン-3-イル)-ピペラジン1570 mgを得る。

この化合物を10%塩酸3mLの存在下、水素雰囲気下、パラジウム炭素で処理して、脱保護し、4-(4-ブトキシ-1,2-ジオキソ-3-シクロブテン-3-イル)-ピペラジンを得る。

#### 【0197】

(2) 前記(1)で得られる化合物と*trans*-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸クロリドを、塩化メチレン中、トリエチルアミン存在下に反応させることにより、N-ベンジルオキシカルボニル-*trans*-4-[4-(4-ブトキシ-1,2-ジオキソ-3-シクロブテン-3-イル)ピペラジノカルボニル]シクロヘキシリアミンを得る。  
40

#### 【0198】

(3) 前記(2)で得られる化合物とジメチルアミン塩酸塩を、トリエチルアミン存在下、エタノール中で反応させることにより、N-ベンジルオキシカルボニル-*trans*-4-[4-(4-ジメチルアミノ-1,2-ジオキソ-3-シクロブテン-3-イル)ピペラジニルカルボニル]シクロヘキシリアミンを得る。この化合物を、ヨウ化トリメチルシランで処理して脱保護し、*trans*-4-[4-(4-ジメチルアミノ-1,2-ジオキソ-3-シクロブテン-3-イル)ピペラジニルカルボニル]シクロヘキシリアミン(表8 参考例13-23)を得る。

#### 【0199】

参考例13-24

50

N-ベンジルオキシカルボニル-trans-4- [(5-ヒドロキシメチル-2-イソインドリニル)カルボニル]シクロヘキシリアミン 0.31 g のテトラヒドロフラン-塩化メチレン 10 mL の懸濁液に氷冷下、トリエチルアミン 0.15 mL、塩化メタンスルホニル 0.07 mL を加え、氷冷下 1 時間攪拌する。反応混合物に水を加え、酢酸エチルにて抽出する。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。残渣にジメチルホルムアミド 5 mL、モルホリン 0.25 mL を加え、室温にて一晩攪拌する。反応混合物に水を加え、酢酸エチルにて抽出する。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶媒：クロロホルム-メタノール = 100 : 1）で精製する。この化合物を水素雰囲気下、パラジウム炭素で処理して、trans-4- [(5-モルホリノメチル-2-イソインドリニル)カルボニル]シクロヘキシリアミン（表 8 参考例 13-24）を得る。

10

## 【0200】

参考例 13-25 ~ 13-29

(1) N-ベンジルオキシカルボニル-trans-4- [(5-ヒドロキシメチル-2-イソインドリニル)カルボニル]シクロヘキシリアミン 4.0 g のクロロホルム 120 mL 溶液に二酸化マンガン 20 g を加え室温にて 4 時間攪拌する。セライトにより二酸化マンガンを濾別し、溶媒を減圧留去する。残渣をヘキサン-酢酸エチルに懸濁し、結晶を濾取することにより、N-ベンジルオキシカルボニル-trans-4- [(5-ホルミル-2-イソインドリニル)カルボニル]シクロヘキシリアミンを得る。

## 【0201】

(2) 硝酸銀 3.35 g の水溶液に氷冷下、上記(1)で得られる化合物 2.75 g、エタノール 110 mL を加えた後、水酸化カリウム 2.61 g の水溶液を滴下する。氷冷下 1 時間攪拌し、セライトにて濾別後溶媒を減圧留去する。残渣に 1 N 塩酸水 50 mL を加え、クロロホルム抽出する。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。残渣をヘキサン-エーテルに懸濁し、結晶を濾取することにより、

20

N-ベンジルオキシカルボニル-trans-4- [(5-カルボキシ-2イソインドリニル)カルボニル]シクロヘキシリアミンを得る。

## 【0202】

(3) 前記(2)で得られる化合物を用い、参考例 11-1 と同様にして、原料アミン化合物と縮合した後、水素雰囲気下、パラジウム炭素で処理することにより、trans-4- [(5-ジメチルアミノカルボニル-2-イソインドリニル)カルボニル]シクロヘキシリアミン（表 8 参考例 13-25）を得る。

30

また、同様にして、表 8 参考例 13-26 ~ 13-29 の化合物を得る。

## 【0203】

参考例 13-30 ~ 13-33

(1) N-ベンジルオキシカルボニル-trans-4- [(5-ホルミル-2-イソインドリニル)カルボニル]シクロヘキシリアミン（参考例 13-25 の(1)で得られる化合物）3.0 g のアセトニトリル 25 mL の懸濁液に tert-ブチルカルバメート 2.6 g、トリエチルシラン 3.5 mL、トリフルオロ酢酸 1.15 mL を加え、室温にて一晩攪拌する。反応混合物に水を加え、クロロホルムにて抽出する。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。残渣をヘキサン-酢酸エチルに懸濁し、結晶を濾取することにより、N-ベンジルオキシカルボニル-trans-4- [(5-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル-2-イソインドリニル)カルボニル]シクロヘキシリアミンを得る。

40

## 【0204】

(2) 前記(1)で得られる化合物を、水素雰囲気下、パラジウム炭素で処理することにより、trans-4- [(5-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル-2-イソインドリニル)カルボニル]シクロヘキシリアミン（表 8 参考例 13-30）を得る。

## 【0205】

(3) 前記(1)で得られる化合物を 4N 塩酸-ジオキサンで処理することにより、N-ベンジルオキシカルボニル-trans-4- [(5-アミノメチル-2-イソインドリニル)カルボニル]シクロヘキシリアミン・塩酸塩を得る。

50

## 【0206】

(4) 前記(3)で得られる化合物(塩酸塩)0.5 gの塩化メチレン-ピリジン5 ml溶液に、塩化シクロプロパンカルボニル0.25 mlを加え室温4時間攪拌する。反応混合物に希塩酸水を加え、クロロホルムにて抽出する。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶媒:クロロホルム-メタノール=50:1)で精製し結晶を得る。この化合物を、水素雰囲気下、パラジウム炭素で処理することにより、trans-4-[(5-シクロプロピルカルボニルアミノメチル-2-イソインドリニル)カルボニル]シクロヘキシルアミン(表8 参考例13-31)を得る。

また、同様にして、表8 参考例13-32 ~ 13-33 の化合物を得る。

## 【0207】

## 参考例13-34

(1) N-ベンジルオキシカルボニル-trans-4-[(5-ホルミル-2-イソインドリニル)カルボニル]シクロヘキシルアミン(参考例13-25の(1)で得られる化合物)0.3 gの蟻酸3 mlの溶液に、ヒドロキシルアミン塩酸塩0.08 g、蟻酸ナトリウム0.09 gを加え、3時間加熱還流する。反応混合物に水を加え、酢酸エチルにて抽出する。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(溶媒:クロロホルム-酢酸エチル=50:1)で精製し得られる化合物をヨウ化トリメチルシランで処理することにより、trans-4-[(5-シアノ-2-イソインドリニル)カルボニル]シクロヘキシルアミン・ヨウ化水素酸塩(表8 参考例13-34)を得る。

## 【0208】

## 参考例13-35 ~ 13-46

(1) N-ベンジルオキシカルボニル-trans-4-[(6-ニトロ-1-イソインドリニル)カルボニル]シクロヘキシルアミン(参考例13-1と同様の方法で得られる脱保護前の化合物)6.08 gの含水エタノール(エタノール120 ml + 水1.2 ml)懸濁液へ塩化第1スズ17.33 gを加え、アルゴン雰囲気下で4.5時間加熱還流する。反応液に10%水酸化ナトリウム水溶液を加えpH 9-10とし、クロロホルム300 mlで希釈、硫酸マグネシウムで乾燥後、不溶物を濾別する。濾液を減圧濃縮して得られる残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:クロロホルム-酢酸エチル(2:1))で精製することにより、N-ベンジルオキシカルボニル-trans-4-[(6-アミノ-1-イソインドリニル)カルボニル]シクロヘキシルアミン4.72 gを得る。

## 【0209】

(2) 前記(1)で得られる化合物396 mgの塩化メチレン10 ml溶液に室温でピリジン0.12 mlと無水酢酸0.104 mlを加え、5時間攪拌する。反応液に5%塩酸を加え、クロロホルムで抽出する。抽出層を水、飽和重曹水で順次洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:クロロホルム-酢酸エチル(1:1))で精製する。

この化合物を、パラジウム炭素で処理して脱保護することにより、trans-4-[(6-アセチルアミノ-1-イソインドリニル)カルボニル]シクロヘキシルアミン(表8 参考例13-35)を得る。

また、同様にして、表8 参考例13-36 ~ 13-37 の化合物を得る。

## 【0210】

(3) 前記(1)で得られる化合物400 mgのピリジン10 ml溶液に室温でメタンスルホニルクロリド0.085 mlを加え、5時間攪拌する。反応液を減圧濃縮した残渣をクロロホルムに溶解し、5%塩酸、水、飽和重曹水で順次洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:クロロホルム-酢酸エチル(2:1))で精製する。

この化合物を、パラジウム炭素で処理して脱保護することにより、trans-4-[(6-メチルスルホニルアミノ-1-イソインドリニル)カルボニル]シクロヘキシルアミン(表8 参考例13-38)を得る。

## 【0211】

10

20

30

40

50

(4) 前記(1)で得られる化合物 403 mg、N, N-ジメチルグリシン塩酸塩169 mg、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド塩酸塩243 mg、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール173 mg、及びトリエチルアミン0.181 mlのN, N-ジメチルホルムアミド15 ml溶液を室温で5時間攪拌する。反応液を減圧濃縮した残渣を酢酸エチルに溶解し、飽和重曹水、水、飽和食塩水で順次洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:クロロホルム-メタノール(50:1))で精製する。

この化合物を、パラジウム炭素で処理して脱保護することにより、trans-4-{[6-(ジメチルアミノ)メチルカルボニル-1-インドリニル]カルボニル}シクロヘキシルアミン(表8 参考例13-39)を得る。10

#### 【0212】

(5) 前記(1)で得られる化合物402 mgのアセトニトリル10 ml懸濁液に37%ホルマリン水溶液0.8 mlとトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム635 mgを室温で加え、1.5時間攪拌する。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出する。抽出層を水、飽和食塩水で順次洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:クロロホルム-酢酸エチル(2:1))で精製する。この化合物を、パラジウム炭素で処理して脱保護することにより、trans-4-{(6-ジメチルアミノ-1-インドリニル)カルボニル}シクロヘキシルアミン(表8 参考例13-40)を得る。

#### 【0213】

(6) N-ベンジルオキシカルボニル-trans-4-{(5-ニトロ-1-インドリニル)カルボニル}シクロヘキシルアミン(参考例13-1と同様の方法で得られる化合物)を出発原料として用いる他は、前記(1)~(5)と同様にして、表8 参考例13-41~13-46の化合物を得る。20

#### 【0214】

参考例 13-47 ~ 13-52

N-ベンジルオキシカルボニル-trans-4-{(5-ヒドロキシ-1-インドリニル)カルボニル}シクロヘキシルアミン(参考例13-1と同様の方法で得られる化合物)  
400 mgのN, N-ジメチルホルムアミド5 ml溶液に炭酸カリウム451 mg及び2-(ジメチルアミノ)エチルクロリド塩酸塩238 mgを加え、50℃で19時間攪拌する。反応液を減圧濃縮した残渣のクロロホルム溶液を、水洗、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:クロロホルム-メタノール(30:1))で精製する。30

この化合物を、メタノール10 ml-テトラヒドロフラン10 ml懸濁液に、10%パラジウム炭素触媒100 mg及びギ酸アンモニウム920 mgを加え17時間加熱還流する。不溶物を濾別し、濾液を減圧濃縮することにより、trans-4-{(5-(2-ジメチルアミノエチル)オキシ-1-インドリニル)カルボニル}シクロヘキシルアミン(表8 参考例13-47)281 mgを得る。

また、前記と同様にして、表8 参考例13-48 ~ 13-52 の化合物を得る。

#### 【0215】

参考例 14-1 ~ 14-16

cis-4-(tert-ブтокシカルボニルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸400 mg、4-ヒドロキシピペリジン216 mg、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール244 mg、O-ベンゾトリアゾール-1-イル-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート686 mg、N-メチルモルホリン398 μl、およびN,N-ジメチルホルムアミド11 mlの混合物を室温で14時間攪拌する。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出する。抽出液を10%クエン酸水溶液、水および飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。得られる残渣をジオキサン5 mlに溶かし、4N 塩酸-ジオキサン6 mlを加えて室温で12時間攪拌する。反応液を濃縮し、残渣にメタノールを加えて減圧濃縮する。次いで残渣にエーテルを加えて減圧濃縮することにより、cis-4-(4-ヒドロキシピペリジノカルボニル)シクロヘキシルアミン・塩酸塩(表8 参考例14-1)を得る。4050

また、対応原料化合物を用い、前記と同様に処理して、表8 参考例14-2～14-16の化合物を得る。(但、フリー体化合物は、塩酸塩化合物の水溶液を炭酸カリウムで飽和し、クロロホルムで抽出した後、抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去することにより得る。)

#### 参考例15-1

N-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン(1.0g)のジメチルホルムアミド(7ml)溶液に、炭酸カリウム(742mg)、更にヨウ化ブチル(1.09g)を加えて、室温で15時間攪拌して反応させることにより、N-tert-ブトキシカルボニル-N-ブチルピペラジンを得る。これを塩酸で酸処理することにより、N-ブチルピペラジン・2塩酸塩を得る。

また、同様にして、N-イソプロピルピペラジン・2塩酸塩を得る。

10

#### 【0216】

##### 参考例15-2

4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリドン(1.0g)のメチレンクロライド(10ml)溶液にジメチルアミン塩酸塩(430mg)を加え、更に氷冷下、トリエチルアミン(0.84ml)とトリアセトキシボロヒドリド(1.17g)を加え、室温で3時間攪拌して反応させることにより、N-tert-ブトキシカルボニル-4-ジメチルアミノピペリジンを得る。これを塩酸で酸処理することにより、4-(ジメチルアミノ)ピペリジン・2塩酸塩を得る。

#### 【0217】

##### 参考例15-3

20

N-ホルミルピペラジン(5.08g)とシクロヘキサンカルボキシアルデヒド(7.50g)の塩化メチレン(50ml)溶液に、氷冷下トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(10.51g)を加え、室温で18時間攪拌して反応させることにより、1-ホルミル-4-シクロヘキシルメチルピペラジンを得、これを塩酸で酸処理することにより、1-(シクロヘキシルメチル)ピペラジン・塩酸塩を得る。

#### 【0218】

##### 参考例15-4

1-tert-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシピペリジン(0.900g)、2-クロロピリミジン(0.666g)のテトラヒドロフラン(4.5ml)溶液に60%水素化ナトリウム(0.232g)を徐々に加え、2時間後、ジメチルスルホキシド(1.0ml)を加え室温で1日攪拌して反応させることにより、1-tert-ブトキシカルボニル-4-(2-ピリミジニルオキシ)ピペリジンを得る。この化合物を塩酸で酸処理することにより、4-(2-ピリミジニルオキシ)ピペリジン・塩酸塩を得る。また、同様にして、以下の化合物を得る。

30

4-(5-シアノ-2-ピリジルオキシ)ピペリジン・塩酸塩

4-(5-プロモ-2-ピリミジニルオキシ)ピペリジン・塩酸塩

4-(p-ニトロフェノキシ)ピペリジン・塩酸塩

##### 参考例15-5

N-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-カルボン酸(700mg)、モルホリン(319μL)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド(702mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(495mg)、およびN,N-ジメチルホルムアミド(9ml)の混合物を室温で16時間攪拌して反応させることにより得られる化合物を、塩酸で酸処理して、4-(モルホリノカルボニル)ピペリジン・塩酸塩を得る。

40

また、前記と同様にして、以下の化合物を得る。

4-(ジエチルアミノカルボニル)ピペリジン・塩酸塩

4-(N-メチル-N-ベンジルアミノカルボニル)ピペリジン・塩酸塩

4-(p-クロロフェニルアミノカルボニル)ピペリジン・塩酸塩

##### 参考例15-6

4-アミノ-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン(700mg)、安息香酸(512mg)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド(804mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(567mg)、およびN,N-ジメチルホルムアミド(10ml)の混合物を室温

50

で16時間攪拌して反応させることにより得られる化合物を、塩酸で酸処理して、4-(ベンゾイルアミノ)ピペリジン・塩酸塩を得る。また、前記と同様にして、以下の化合物を得る。

4-(2-ピリジルカルボニルアミノ)ピペリジン・塩酸塩

4-(シクロヘキシルカルボニルアミノ)ピペリジン・塩酸塩

参考例 15-7

N-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン(700mg)、N-メチル-N-フェニルカルバモイルクロリド(700mg)、及びトリエチルアミン(1.05mL)のアセトニトリル(7mL)溶液を室温で15時間攪拌して反応させることにより、

得られる化合物を、塩酸で酸処理して、1-(N-メチル-N-フェニルアミノカルボニル)ピペラジン・塩酸塩を得る。 10

【0219】

参考例 15-8

N-ホルミルピペラジン(5.08g)とトリエチルアミン(6.85mL)の塩化メチレン(50mL)溶液に、氷冷下メタンスルホニルクロリド(3.65mL)を加え、室温で18時間攪拌して反応させることにより、1-ホルミル-4-メタンスルホニルピペラジンを得る。この化合物を、塩酸で酸処理して、1-メタンスルホニルピペラジン・塩酸塩を得る。また、対応原料化合物を用い、同様にして、1-(フェニルスルホニル)ピペラジン・塩酸塩を得る。 20

【0220】

参考例 15-9

2-tert-ブトキシカルボニル-5-(ヒドロキシメチル)イソインドリン0.99gのテトラヒドロフラン10mL溶液に氷冷下、トリエチルアミン0.84mL、塩化メタンスルホニル0.37mLを加え、氷冷下1時間攪拌する。反応混合物に水を加え、酢酸エチルにて抽出する。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。残渣にエタノール20mL、ジイソブロピルエチルアミン1.02mLを加え、30分間加熱還流する。反応液を減圧濃縮し、残渣に酢酸エチル、5%塩酸水を加えて抽出する。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶媒:ヘキサン-酢酸エチル=4:1)で精製し油状物を得る。それをジオキサン5mLに溶かし、4N 塩酸-ジオキサン8mLを加えて室温にて攪拌する。エーテル20mLを加えて析出した沈殿を濾取し、エーテル洗浄することにより、5-(エトキシメチル)イソインドリン・塩酸塩を得る。 30

また、前記と同様にして、以下の化合物を得る。

5-(メトキシメチル)イソインドリン・塩酸塩

5-(イソプロピルオキシメチル)イソインドリン・塩酸塩

参考例 15-10

5-アミノ-2-tert-ブトキシカルボニルイソインドリン0.72gの塩化メチレン8mL溶液にトリエチルアミン0.85mL、クロロ炭酸メチル0.35mLを加え室温5時間攪拌する。反応混合物に水を加え、酢酸エチルにて抽出する。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶媒:クロロホルム-酢酸エチル=2:1)で精製し油状物を得る。それをジオキサン5mLに溶かし、4N 塩酸-ジオキサン8mLを加えて室温にて攪拌する。エーテル20mLを加えて析出した沈殿を濾取し、エーテル洗浄して、5-(メトキシカルボニルアミノ)イソインドリン・塩酸塩を得る。 40

また、前記と同様にして、以下の化合物を得る。

5-(アセチルアミノ)イソインドリン・塩酸塩

参考例 15-11

2-tert-ブトキシカルボニル-5-アミノイソインドリン(WO00/23428と同様にして得られる化合物)とジメチルグリシンを原料として用い、参考例11-1と同様にして反応させることにより、5-(ジメチルアミノメチルカルボニルアミノ)イソインドリンを得る。

【0221】

10

20

30

40

50

以下の表1a～表1d、表2～表8には、上記実施例および参考例の化合物の化学構造式および物性値などを示す。

(表中、「Me」はメチル基を表す。また、表中、MS・APCI(m/z)は、質量分析値(大気圧化学イオン化マススペクトル)を表す。)

【0222】

【表1】

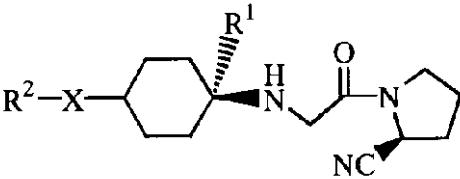
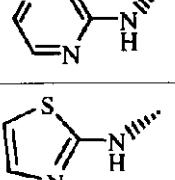
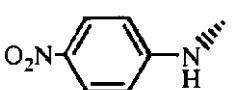
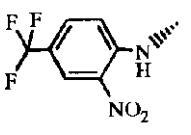
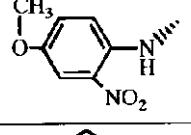
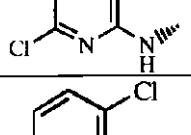
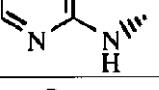
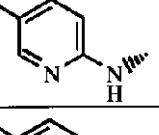
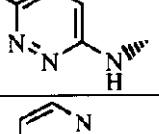
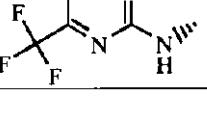
表 1a (その1)

実施例番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など	
				物性値など	
1a-1		H	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z): 373 [M+H]+	10
1a-2		H	2HCl	褐色粉末 MS·APCI(m/z): 328 [M+H]+	
1a-3		H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z): 353 [M+H]+	20
1a-4		H	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z): 396 [M+H]+	
1a-5		H	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z): 353 [M+H]+	
1a-6		H	2HCl	黄色粉末 MS·APCI(m/z): 373 [M+H]+	30
1a-7		H	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z): 329 [M+H]+	
1a-8		H	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z): 407, 409 [M+H]+	
1a-9		H	2HCl	淡黄色粉末 MS·APCI(m/z): 375 [M+H]+	40
1a-10		H	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z): 363 (M+H)+	

【0223】

【表2】

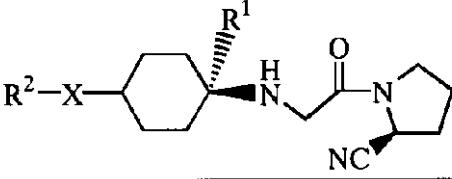
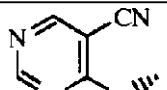
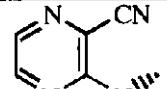
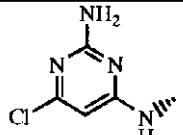
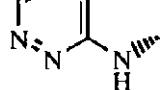
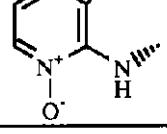
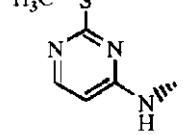
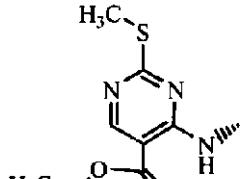
表 1a (その2)

実施例番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など	
				物性値など	
1a-11		H	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 329 [M+H] <sup>+</sup>	10
1a-12		H	HCl	淡褐色粉末 MS·APCI(m/z) : 334 [M+H] <sup>+</sup>	
1a-13		H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 372 (M+H)	20
1a-14		H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 440 (M+H)	
1a-15		H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 402 (M+H)	
1a-16		H	2HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z) : 364,362	30
1a-17		H	2HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z) : 364,362	
1a-18		H	2HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z) : 364,362	
1a-19		H	2HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z) : 365,363	40
1a-20		H	2HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z) : 397	

【0224】

【表3】

表 1a (その3)

実施例 番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など	
				物性値など	物性値など
1a-21		H	2HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z) : 357	10
1a-22		H	2HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z) : 354	
1a-23		H	2HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z) : 354	
1a-24		H	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 378(M+H)+	20
1a-25		H	2HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z) : 329	
1a-26		H	HCl	褐色粉末 MS·APCI(m/z) : 389(M+H)	
1a-27		H	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 375(M+H)+	30
1a-28		H	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 447(M+H)+	40

【0225】

【表4】

表 1a (その4)

実施例番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など	
1a-29		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 448(M+H)+	10
1a-30		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 477(M+H)+	20
1a-31		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 483(M+H)+	
1a-32		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 486(M+H)+	30
1a-33		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 444(M+H)+	
1a-34		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 470(M+H)+	40

【0226】

【表5】

表 1a (その5)

実施例 番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など	
				物性値など	
1a-35		H	2HCl	無色粉末 MS·APCI (m/z) : 485(M+H)+	10
1a-36		H	2HCl	無色粉末 MS·APCI (m/z) : 511(M+H)+	20
1a-37		H	2HCl	無色粉末 MS·APCI (m/z) : 485(M+H)+	
1a-38		H	2HCl	無色粉末 MS·APCI (m/z) : 488(M+H)+	30
1a-39		H	2HCl	無色粉末 MS·APCI (m/z) : 472(M+H)+	
1a-40		H	2HCl	無色粉末 MS·APCI (m/z) : 446(M+H)+	40

【0227】

【表6】

表 1a (その6)

実施例番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など	
				物性値など	
1a-41		H	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 518(M+H)+	10
1a-42		H	2HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z) : 405	
1a-43		H	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 395(M+H)+	20
1a-44		H	2HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z) : 386	
1a-45		H	2HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z) : 372	30
1a-46		H	2HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z) : 370	
1a-47		H	2HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z) : 370	
1a-48		H	2HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z) : 420	40
1a-49		H	3HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z) : 367	

【0228】

【表7】

表 1a (その7)

実施例番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など	
				物性値など	
1a-50		H	2HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z):370	10
1a-51		H	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z):352[M+H]	
1a-52		H	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z):370[M+H]	20
1a-53		H	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z):432,430[M+H]	
1a-54		H	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z):382[M+H]	
1a-55		H	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z):384(M+H)+	30
1a-56		H	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z):368(M+H)+	
1a-57		H	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z):413(M+H)+	
1a-58		H	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z):419(M+H)+	40
1a-59		H	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z):453(M+H)+	

【0229】

【表8】

表 1a (その8)

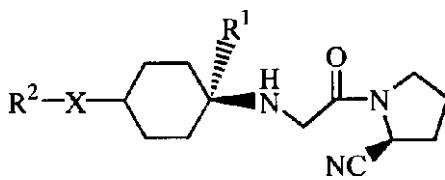
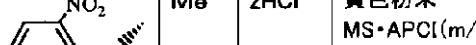
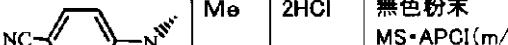
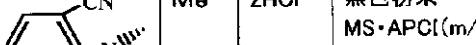
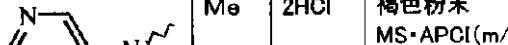
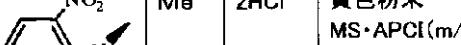
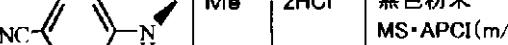
10

実施例 番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など	
				物性値	MS-APCI( $m/z$ )
1a-60		H	2HCl	無色粉末 MS-APCI( $m/z$ ): 373 [M+H] <sup>+</sup>	
1a-61		H	2HCl	無色粉末 MS-APCI( $m/z$ ): 353 [M+H] <sup>+</sup>	
1a-62		H	2HCl	淡褐色粉末 MS-APCI( $m/z$ ): 353 [M+H] <sup>+</sup>	20
1a-63		H	2HCl	淡褐色粉末 MS-APCI( $m/z$ ): 373 [M+H] <sup>+</sup>	
1a-64		H	2HCl	無色粉末 MS-APCI( $m/z$ ): 329 [M+H] <sup>+</sup>	
1a-65		H	2HCl	淡黄色粉末 MS-APCI( $m/z$ ): 409 [M+H] <sup>+</sup>	
1a-66		H	2HCl	淡黄色粉末 MS-APCI( $m/z$ ): 375 [M+H] <sup>+</sup>	30

【0230】

【表9】

表 1a (その9)

実施例 番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など	
				物性値など	
1a-67		Me	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z): 343 [M+H]+	10
1a-68		Me	2HCl	淡黄色粉末 MS·APCI(m/z): 387 [M+H]+	
1a-69		Me	2HCl	黄色粉末 MS·APCI(m/z): 387 [M+H]+	
1a-70		Me	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z): 367 [M+H]+	
1a-71		Me	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z): 367 [M+H]+	20
1a-72		Me	2HCl	褐色粉末 MS·APCI(m/z): 343 [M+H]+	
1a-73		Me	2HCl	淡黄色粉末 MS·APCI(m/z): 387 [M+H]+	
1a-74		Me	2HCl	黄色粉末 MS·APCI(m/z): 387 [M+H]+	30
1a-75		Me	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z): 367 [M+H]+	
1a-76		Me	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z): 367 [M+H]+	

【 0 2 3 1 】

【表 10】

表 1a (その10)

実施例番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など	
				物性	MS・APCI ( <i>m/z</i> )
1a-77			CH <sub>2</sub> OH	2HCl	淡黄色粉末 MS・APCI ( <i>m/z</i> ) : 405[M+H] <sup>+</sup>
1a-78			CH <sub>2</sub> OH	2HCl	淡黄色粉末 MS・APCI ( <i>m/z</i> ) : 403[M+H] <sup>+</sup>
1a-79			CH <sub>2</sub> OH	2HCl	無色粉末 MS・APCI ( <i>m/z</i> ) : 383[M+H] <sup>+</sup>
1a-80			CH <sub>2</sub> OH	2HCl	淡黄色粉末 MS・APCI ( <i>m/z</i> ) : 403[M+H] <sup>+</sup>
1a-81			CH <sub>2</sub> OH	2HCl	無色粉末 MS・APCI ( <i>m/z</i> ) : 383[M+H] <sup>+</sup>
1a-82			CH <sub>2</sub> OH	2HCl	無色粉末 MS・APCI ( <i>m/z</i> ) : 383[M+H] <sup>+</sup>
1a-83			CH <sub>2</sub> OH	2HCl	淡黄色粉末 MS・APCI ( <i>m/z</i> ) : 383[M+H] <sup>+</sup>
1a-84			CH <sub>2</sub> OH	2HCl	淡黄色粉末 MS・APCI ( <i>m/z</i> ) : 403[M+H] <sup>+</sup>
1a-85			CH <sub>2</sub> OH	2HCl	淡黄色粉末 MS・APCI ( <i>m/z</i> ) : 403[M+H] <sup>+</sup>

【0 2 3 2】

【表 1 1】

10

20

30

40

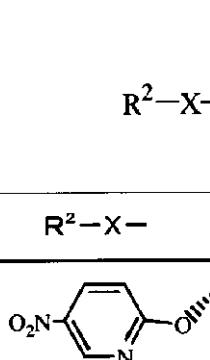
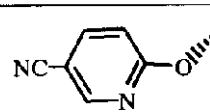
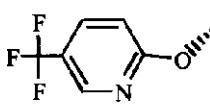
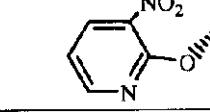
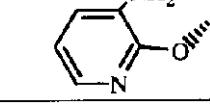
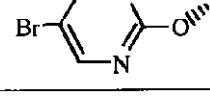
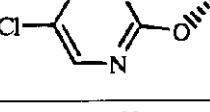
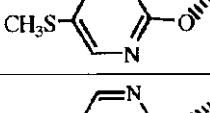
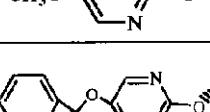
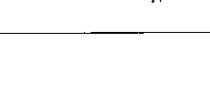
表 1g (その11)

実施例番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など	
1a-86		H	2HCl	精製粉末 MS·APCI (m/z) : 343 (M+H)+	10
1a-87		H	2HCl	精製粉末 MS·APCI (m/z) : 421 (M+H)+	
1a-88		H	2HCl	精製粉末 MS·APCI (m/z) : 343 (M+H)+	
1a-89		H	2HCl	精製粉末 MS·APCI (m/z) : 367 (M+H)+	20

【0233】

【表12】

表 1b (その1)

実施例番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など	
				物理的性質	MS・APCI ( $m/z$ )
1b-1		H	HCl	無色粉末 MS・APCI ( $m/z$ ) : 374 [M+H] <sup>+</sup>	10
1b-2		H	HCl	無色結晶 融点: 233°C付近から徐々に分解 MS・APCI ( $m/z$ ) : 354 [M+H] <sup>+</sup>	
1b-3		H	HCl	無色粉末 MS・APCI ( $m/z$ ) : 397 [M+H] <sup>+</sup>	
1b-4		H	HCl	淡黄色粉末 MS・APCI ( $m/z$ ) : 374 [M+H] <sup>+</sup>	20
1b-5		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI ( $m/z$ ) : 344 [M+H] <sup>+</sup>	
1b-6		H	HCl	無色粉末 MS・APCI ( $m/z$ ) : 410 [M+H] <sup>+</sup>	
1b-7		H	HCl	無色粉末 MS・APCI ( $m/z$ ) : 364 [M+H] <sup>+</sup>	30
			フリーアミン	無色結晶 融点: 129-130°C(分解)	
1b-8		H	HCl	淡黄色粉末 MS・APCI ( $m/z$ ) : 376 [M+H] <sup>+</sup>	
1b-9		H	HCl	無色 MS・APCI ( $m/z$ ) : 360 [M+H] <sup>+</sup>	
1b-10		H	HCl	無色粉末 MS・APCI ( $m/z$ ) : 436 [M+H] <sup>+</sup>	40

【0 2 3 4】

【表 13】

表 1b (その2)

実施例番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など	
				物性値など	物性値など
1b-11		H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 396[M+H]+	10
1b-12		H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 330 [M+H]+	
1b-13		H	HCl	淡黄色粉末 MS·APCI(m/z) : 373[M+H]+	
1b-14		H	HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z) : 330[M+H]+	20
1b-15		H	HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z) : 354[M+H]+	
1b-16		H	2HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z) : 365,363	
1b-17		H	2HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z) : 365,363	30
1b-18		H	2HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z) : 359	
1b-19		H	2HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z) : 329	
1b-20		H	2HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z) : 365,363	40

【0235】

【表14】

表 1b (その3)

実施例 番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など	
				精製粉末 MS·APCI(m/z) : 359	
1b-21		H	2HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z) : 359	10
1b-22		H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 330(M+H)+	
1b-23		H	HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z) : 366,364	
1b-24		H	HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z) : 355	20
1b-25		H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 376(M+H)+	
1b-26		H	HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z) : 398	
1b-27		H	HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z) : 358	30
1b-28		H	HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z) : 366,364	
1b-29		H	HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z) : 366,364	
1b-30		H	HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z) : 330	40

【0236】

【表15】

表 1b (その4)

実施例番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など	
1b-31		H	2HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 456	10
1b-32		H	HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 373	
1b-33		H	HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 353 [M+H]	20
1b-34		H	HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 371 (M+H)+	
1b-35		H	HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 371 (M+H)+	
1b-36		H	HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 421 (M+H)+	30
1b-37		H	HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 371 (M+H)+	
1b-38		H	HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 371 (M+H)+	
1b-39		H	HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 367 [M+H]	
1b-40		H	HCl	淡褐色粉末 MS・APCI (m/z) : 371 [M+H]	40

【0237】

【表16】

表 1b (その4)

実施例番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など	
				物性値など	
1b-41		H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z) : 433,431[M+H]	10
1b-42		H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z) : 383[M+H]	
1b-43		H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z) : 387[M+H]	
1b-44		H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z) : 433, 431[M+H]	20
1b-45		H	HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z) : 492,490	
1b-46		H	HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z) : 406	
1b-47		H	HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z) : 379	
1b-48		H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z) : 385(M+H)+	30
1b-49		H	HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z) : 448	
1b-50		H	2HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z) : 445	40

【0 2 3 8】

【表 17】

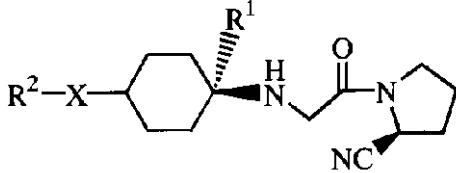
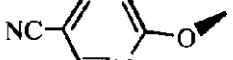
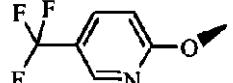
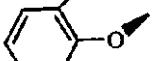
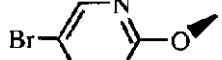
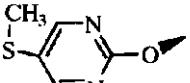
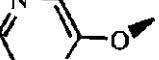
表 1b (その5)

実施例番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など	
1b-51		H	2HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z):431	10
1b-52		H	2HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z):487	
1b-53		H	2HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z):471	20
1b-54		H	2HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z):417	
1b-55		H	2HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z):444	30
1b-56		H	2HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z):486	
1b-57		H	2HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z):470	40

【0239】

【表18】

表 1b (その7)

実施例番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など	
				物性値など	
1b-58		H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z):374 [M+H]+	10
1b-59		H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z):354 [M+H]+	
1b-60		H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z):397 [M+H]+	
1b-61		H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z):354 [M+H]+	20
1b-62		H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z):408 [M+H]+	
1b-63		H	HCl	黄色粉末 MS·APCI(m/z):376 [M+H]+	
1b-64		H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z):330 [M+H]+	30

【0240】

【表19】

表 1b (その8)

実施例番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など	
				物性	MS・APCI ( $m/z$ )
1b-65		Me	HCl	精製粉末 MS・APCI ( $m/z$ ) : 388 [M+H] <sup>+</sup>	10
1b-66		Me	HCl	精製粉末 MS・APCI ( $m/z$ ) : 368 [M+H] <sup>+</sup>	
1b-67		Me	HCl	精製粉末 MS・APCI ( $m/z$ ) : 388 [M+H] <sup>+</sup>	
1b-68		Me	HCl	精製粉末 MS・APCI ( $m/z$ ) : 368 [M+H] <sup>+</sup>	20
1b-69		Me	HCl	精製粉末 MS・APCI ( $m/z$ ) : 388 [M+H] <sup>+</sup>	
1b-70		Me	HCl	精製粉末 MS・APCI ( $m/z$ ) : 424 [M+H] <sup>+</sup>	
1b-71		Me	HCl	精製粉末 MS・APCI ( $m/z$ ) : 386 [M+H] <sup>+</sup>	30

【0241】

【表20】

表 1c (その1)

実施例 番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など	
				物性値など	
1c-1		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 356 [M+H] <sup>+</sup>	10
1c-2		H	HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 361 (M+H)	
1c-3		H	HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 362	
1c-4		H	HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 355 [M+H] <sup>+</sup>	20
1c-5		H	HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 375 (M+H)	
1c-6		H	HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 383 [M+H] <sup>+</sup>	
1c-7		H	2HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 404	30
1c-8		H	2 HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 398 (M+H)	
1c-9		H	HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 427	40

【0242】

【表21】

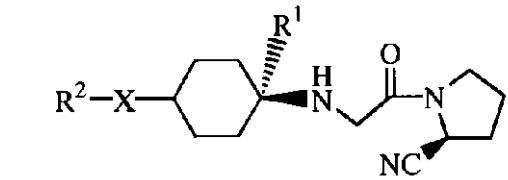
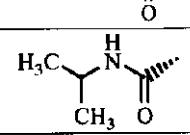
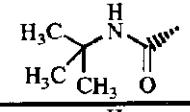
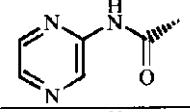
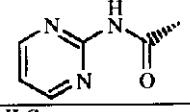
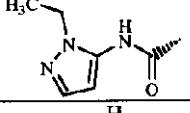
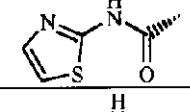
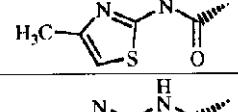
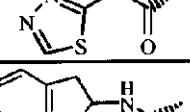
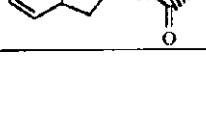
表 1c (その2)

実施例 番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など	
1c-10		H	HCl	無色結晶 融点: 211°C (分解) MS·APCI(m/z): 307 [M+H]	10
1c-11		H	HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z): 349	
1c-12		H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z): 377 [M+H]+	
1c-13		H	HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z): 349	20
1c-14		H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z): 363 [M+H]+	
1c-15		H	HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z): 365	
1c-16		H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z): 389 [M+H]+	30
1c-17		H	HCl	淡褐色精製樹脂状 MS·APCI(m/z): 279 [M+H]+	
1c-18		H	HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z): 293 [M+H]+	
1c-19		H	HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z): 307 [M+H]+	40

【0 2 4 3】

【表 2 2】

表 1c (その3)

実施例 番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など	
1c-20		H	HCl	精製粉末 MS・APCI ( $m/z$ ) : 335 [M+H] <sup>+</sup>	10
1c-21		H	HCl	精製粉末 MS・APCI ( $m/z$ ) : 321 [M+H] <sup>+</sup>	
1c-22		H	HCl	精製粉末 MS・APCI ( $m/z$ ) : 335 [M+H] <sup>+</sup>	
1c-23		H	HCl	無色粉末 MS・APCI ( $m/z$ ) : 357 [M+H] <sup>+</sup>	20
1c-24		H	HCl	無色粉末 MS・APCI ( $m/z$ ) : 357 [M+H] <sup>+</sup>	
1c-25		H	HCl	無色粉末 MS・APCI ( $m/z$ ) : 373 [M+H] <sup>+</sup>	
1c-26		H	HCl	無色粉末 MS・APCI ( $m/z$ ) : 362 [M+H] <sup>+</sup>	
1c-27		H	HCl	無色粉末 MS・APCI ( $m/z$ ) : 376 [M+H] <sup>+</sup>	30
1c-28		H	HCl	淡褐色粉末 MS・APCI ( $m/z$ ) : 363 [M+H] <sup>+</sup>	
1c-29		H	HCl	無色精製粉末 MS・APCI ( $m/z$ ) : 395 [M+H] <sup>+</sup>	

【0244】

【表23】

40

表 1c (その4)

実施例番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など	
				物性	MS・APCI ( $m/z$ )
1c-30		H	HCl	精製粉末 MS・APCI ( $m/z$ ) : 321 [M+H] <sup>+</sup>	10
1c-31		H	HCl	精製粉末 MS・APCI ( $m/z$ ) : 335 [M+H] <sup>+</sup>	
1c-32		H	HCl	褐色精製樹脂状 MS・APCI ( $m/z$ ) : 365 [M+H] <sup>+</sup>	
1c-33		H	HCl	淡褐色精製粉末 MS・APCI ( $m/z$ ) : 365 [M+H] <sup>+</sup>	
1c-34		H	HCl	淡褐色精製樹脂状 MS・APCI ( $m/z$ ) : 379 [M+H] <sup>+</sup>	
1c-35		H	HCl	精製粉末 MS・APCI ( $m/z$ ) : 351	
1c-36		H	HCl	精製粉末 MS・APCI ( $m/z$ ) : 351	
1c-37		H	HCl	無色精製粉末 MS・APCI ( $m/z$ ) : 365 [M+H] <sup>+</sup>	
1c-38		H	HCl	無色精製粉末 MS・APCI ( $m/z$ ) : 407 [M+H] <sup>+</sup>	
1c-39		H	HCl	無色精製粉末 MS・APCI ( $m/z$ ) : 351 [M+H] <sup>+</sup>	
1c-40		H	HCl	無色精製粉末 MS・APCI ( $m/z$ ) : 379 [M+H] <sup>+</sup>	

【0 2 4 5】

【表 24】

表 1c (その5)

実施例 番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など
1c-41		H	HCl	無色精製粉末 MS·APCI(m/z) : 333 [M+H] <sup>+</sup>
1c-42		H	2HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z) : 370 [M+H] <sup>+</sup>
1c-43		H	2HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z) : 400 [M+H] <sup>+</sup>
1c-44		H	HCl	無色精製粉末 MS·APCI(m/z) : 409 [M+H] <sup>+</sup>
1c-45		H	HCl	無色精製粉末 MS·APCI(m/z) : 423 [M+H] <sup>+</sup>

10

20

【0246】

【表25】

30

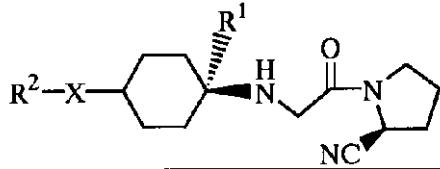
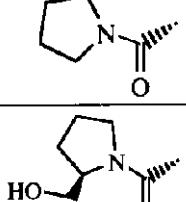
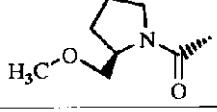
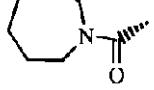
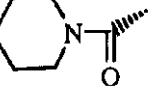
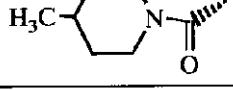
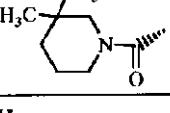
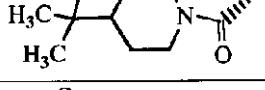
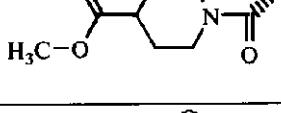
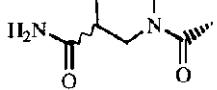
表 1c (その6)

実施例番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など	
				物性値など	
1c-46		H	HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z) : 307 [M+H]+	10
1c-47		H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z) : 335 [M+H]+	
1c-48		H	HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z) : 479 (M+H)+	20
1c-49		H	HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z) : 498 (M+H)+	
1c-50		H	HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z) : 492 (M+H)+	
1c-51		H	2HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z) : 492 (M+H)+	
1c-52		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z) : 452 [M+H]+	30

【 0 2 4 7 】

【表 2 6 】

表 1d (その 1)

実施例番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など	
1d-1		H	HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 333 [M+H]+	10
1d-2		H	HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 363	
1d-3		H	HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 377	
1d-4		H	HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 361 [M+H]+	20
1d-5		H	HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 347 [M+H]+	
1d-6		H	HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 361 [M+H]+	
1d-7		H	HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 375 [M+H]+	30
1d-8		H	HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 403 [M+H]+	
1d-9		H	HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 405 [M+H]+	
1d-10		H	フリー体	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 390	40

【0248】

【表27】

表 1d (その2)

実施例番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など	
				物性値など	
1d-11		H	HCl	無色粉末 MS·APCI (m/z) : 390 [M+H]+	10
1d-12		H	2HCl	無色粉末 MS·APCI (m/z) : 390 [M+H]+	
1d-13		H	HCl	精製粉末 MS·APCI (m/z) : 446 (M+H)+	
1d-14		H	2HCl	無色粉末 MS·APCI (m/z) : 348 [M+H]+	20
1d-15		H	2HCl	精製粉末 MS·APCI (m/z) : 376	
1d-16		H	2HCl	無色粉末 MS·APCI (m/z) : 390 [M+H]+	
1d-17		H	2HCl	無色粉末 MS·APCI (m/z) : 404 [M+H]+	30
1d-18		H	2HCl	無色粉末 MS·APCI (m/z) : 392 [M+H]+	
1d-19		H	HCl	無色粉末 MS·APCI (m/z) : 390 (M+H)	
1d-20		H	HCl	精製粉末 MS·APCI (m/z) : 404	40
1d-21		H	HCl	精製粉末 MS·APCI (m/z) : 418	

【0249】

【表28】

表 1d (その3)

実施例番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など	
1d-22		H	HCl	無色粉末	10
1d-23		H	HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z):432	
1d-24		H	HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z):432	20
1d-25		H	HCl	無色結晶 融点:198°C付近から徐々に分解 MS·APCI(m/z):420 [M+H]+	
1d-26		H	HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z):426 [M+H]+	
1d-27		H	HCl	無色結晶 融点:207-211°C MS·APCI(m/z):377 (M+H)	30
1d-28		H	HCl	無色結晶 融点:219°C (分解) MS·APCI(m/z):349 [M+H]+	
				メタンスルホン酸 融点:217-218°C (分解)	
1d-29		H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z):365 [M+H]+	
1d-30		H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z):397 [M+H]+	40

【0250】

【表29】

表 1d (その4)

実施例番号	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	塩	物性値など	
				物性値など	
1d-31		H	HCl	淡褐色粉末 MS·APCI(m/z): 426 [M+H] <sup>+</sup>	10
1d-32		H	HCl	無色結晶 融点: 198-200°C(分解) MS·APCI(m/z): 381 (M+H)	
1d-33		H	HCl	淡黄色粉末 MS·APCI(m/z): 381 [M+H] <sup>+</sup>	
1d-34		H	2HCl	無色結晶 融点: >300°C MS·APCI(m/z): 382 [M+H] <sup>+</sup>	20
1d-35		H	HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z): 395	
1d-36		H	HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z): 401	

30

【0251】

【表30】

表 1d (その5)

実施例番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など	
				物性値など	
1d-37		H	HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z) : 423	10
1d-38		H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 429 [M+H]+	
1d-39		H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 451 [M+H]+	20
1d-40		H	HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z) : 424	
1d-41		H	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 438 (M+H)	
1d-42		H	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 458 (M+H)	30
1d-43		H	2HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z) : 454	
1d-44		H	2HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z) : 425	
1d-45		H	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 426[M+H]+	40
1d-46		H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 492[M+H]+	

【0252】

【表31】

表 1d (その6)

実施例番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など	
				物性	MS・APCI ( $m/z$ )
1d-47		H	2HCl	精製粉末 MS・APCI ( $m/z$ ): 444 [M+H] <sup>+</sup>	10
1d-48		H	2HCl	精製粉末 MS・APCI ( $m/z$ ): 438	
1d-49		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI ( $m/z$ ): 466 (M+H)	20
1d-50		H	2HCl	精製粉末 MS・APCI ( $m/z$ ): 494	
1d-51		H	HCl	精製粉末 MS・APCI ( $m/z$ ): 437	
1d-52		H	マレイン酸	精製粉末 融点: 180-183°C	30
1d-53		H	HCl	精製粉末 MS・APCI ( $m/z$ ): 465	
1d-54		H	HCl	精製粉末 MS・APCI ( $m/z$ ): 521, 519	
1d-55		H	HCl	精製粉末 MS・APCI ( $m/z$ ): 484	40
1d-56		H	HCl	精製粉末 MS・APCI ( $m/z$ ): 451	

【0253】

【表32】

表 1d (その7)

実施例番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など	
				精製粉末 MS·APCI ( $m/z$ ) : 460 ( $M+H$ ) <sup>+</sup>	
1d-57		H	HCl	精製粉末 MS·APCI ( $m/z$ ) : 460 ( $M+H$ ) <sup>+</sup>	10
1d-58		H	HCl	精製粉末 MS·APCI ( $m/z$ ) : 416	
1d-59		H	HCl	精製粉末 MS·APCI ( $m/z$ ) : 458	20
1d-60		H	HCl	無色粉末 MS·APCI ( $m/z$ ) : 452 ( $M+H$ )	
1d-61		H	2HCl	無色粉末 MS·APCI ( $m/z$ ) : 453 ( $M+H$ )	
1d-62		H	HCl	無色粉末 MS·APCI ( $m/z$ ) : 458 ( $M+H$ )	30
1d-63		H	HCl	無色粉末 MS·APCI ( $m/z$ ) : 455 ( $M+H$ )	
1d-64		H	HCl	無色粉末 MS·APCI ( $m/z$ ) : 461 [ $M+H$ ] <sup>+</sup>	40

【0254】

【表33】

表 1d (その8)

実施例番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など	
				精製粉末 MS·APCI(m/z) : 488 [M+H] <sup>+</sup>	
1d-65		H	HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z) : 488 [M+H] <sup>+</sup>	10
1d-66		H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 467 [M+H] <sup>+</sup>	
1d-67		H	HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z) : 500 (M+H) <sup>+</sup>	
1d-68		H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 481 [M+H] <sup>+</sup>	
1d-69		H	HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z) : 494 (M+H) <sup>+</sup>	
1d-70		H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 482 [M+H] <sup>+</sup>	
1d-71		H	HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z) : 466 (M+H) <sup>+</sup>	
1d-72		H	2HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z) : 467 (M+H) <sup>+</sup>	
1d-73		H	HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z) : 472 (M+H) <sup>+</sup>	
1d-74		H	2HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z) : 514 [M+H] <sup>+</sup>	

【0255】  
【表34】

表1d (その9)

実施例番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など	10
1d-75		H	HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 377	
1d-76		H	HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 377	
1d-77		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 484 [M+H]	
1d-78		H	HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 376	20
1d-79		H	HCl	淡黃色粉末 MS・APCI (m/z) : 420 [M+H] +	
1d-80		H	HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 419 (M+H)	
1d-81		H	HCl	無色精製粉末 MS・APCI (m/z) : 524 [M+H] +	30
1d-82		H	HCl	無色精製粉末 MS・APCI (m/z) : 453 [M+H] +	
1d-83		H	HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 411 [M+H] +	
1d-84		H	2HCl	無色精製粉末 MS・APCI (m/z) : 481 [M+H] +	40

【0256】

【表35】

表1d (その10)

実施例番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など			
				10	20	30	40
1d-85		H	HCl	無色精製粉末 MS·APCI(m/z) : 474 [M+H] <sup>+</sup>			
1d-86		H	HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z) : 411 [M+H] <sup>+</sup>			
1d-87		H	HCl	無色精製粉末 MS·APCI(m/z) : 411 [M+H] <sup>+</sup>			
1d-88		H	HCl	無色精製粉末 MS·APCI(m/z) : 425 [M+H] <sup>+</sup>			
1d-89		H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 397 [M+H] <sup>+</sup>			
1d-90		H	フリー 一體	無色固体 MS·APCI(m/z) : 460 [M+H] <sup>+</sup>			
1d-91		H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 425 [M+H] <sup>+</sup>			
1d-92		H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 397 (M+H)			
1d-93		H	HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z) : 410			
1d-94		H	HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z) : 340 (M+H)			

【0257】

【表36】

表1d (その11)

実施例番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など
1d-95		H	HCl	精製粉末 MS·APCI (m/z) : 365 (M+H)
1d-96		H	HCl	無色粉末 MS·APCI (m/z) : 374 (M+H)
1d-97		H	HCl	黄色粉末 MS·APCI (m/z) : 385 (M+H)
1d-98		H	HCl	無色粉末 MS·APCI (m/z) : 382 (M+H)
1d-99		H	HCl	精製粉末 MS·APCI (m/z) : 330 (M+H)
1d-100		H	HCl	精製粉末 MS·APCI (m/z) : 346 (M+H)
1d-101		H	HCl	無色粉末 MS·APCI (m/z) : 396 (M+H)
1d-102		H	2HCl	無色粉末 MS·APCI (m/z) : 341 (M+H)

10

20

30

40

【0258】

【表37】

表1d (その12)

実施例番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など	
				物性値など	
1d-103		Me	HCl	精製粉末 MS·APCI (m/z) : 363 (M+H)	10
1d-104		H	HCl	無色粉末 MS·APCI (m/z) : 406 [M+H]	
1d-105		H	HCl	無色粉末 MS·APCI (m/z) : 448 [M+H]	
1d-106		H	HCl	無色粉末 MS·APCI (m/z) : 434 [M+H]	20
1d-107		H	HCl	無色粉末 MS·APCI (m/z) : 468 [M+H]	
1d-108		H	HCl	淡黄色粉末 MS·APCI (m/z) : 472 (M+H)	
1d-109		H	HCl	淡黄色粉末 MS·APCI (m/z) : 471 (M+H)	30
1d-110		H	HCl	精製粉末 MS·APCI (m/z) : 439 [M+H]+	
1d-111		H	HCl	無色精製粉末 MS·APCI (m/z) : 425 [M+H]+	
1d-112		H	HCl	精製粉末 MS·APCI (m/z) : 453 [M+H]+	40
1d-113		H	HCl	無色精製粉末 MS·APCI (m/z) : 454 [M+H]+	

【0259】

【表38】

表1d (その13)

実施例番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など	10
1d-114		H	HCl	無色精製粉末 MS·APCI(m/z) : 438 [M+H] <sup>+</sup>	
1d-115		H	2HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z) : 480 [M+H] <sup>+</sup>	
1d-116		H	HCl	無色精製粉末 MS·APCI(m/z) : 452 [M+H] <sup>+</sup>	20
1d-117		H	HCl	無色精製粉末 MS·APCI(m/z) : 424 [M+H] <sup>+</sup>	
1d-118		H	HCl	無色精製粉末 MS·APCI(m/z) : 468 [M+H] <sup>+</sup>	
1d-119		H	HCl	無色精製粉末 MS·APCI(m/z) : 478 [M+H] <sup>+</sup>	30
1d-120		H	HCl	無色精製粉末 MS·APCI(m/z) : 494 [M+H] <sup>+</sup>	
1d-121		H	2HCl	無色精製粉末 MS·APCI(m/z) : 410	
1d-122		H	HCl	無色精製粉末 MS·APCI(m/z) : 478 [M+H] <sup>+</sup>	40
1d-123		H	HCl	無色精製粉末 MS·APCI(m/z) : 452 [M+H] <sup>+</sup>	

【0260】

【表39】

表1d (その14)

実施例番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など	
				物性値など	
1d-124		H	HCl	無色精製粉末 MS·APCI (m/z) : 488 [M+H]+	10
1d-125		H	HCl	無色精製粉末 MS·APCI (m/z) : 406 [M+H]+	
1d-126		H	HCl	無色粉末 MS·APCI (m/z) : 438 (M+H)	
1d-127		H	HCl	無色粉末 MS·APCI (m/z) : 467 (M+H)	20
1d-128		H	HCl	無色粉末 MS·APCI (m/z) : 454 (M+H)	
1d-129		H	HCl	無色粉末 MS·APCI (m/z) : 474 (M+H)	
1d-130		H	2HCl	無色粉末 MS·APCI (m/z) : 481 (M+H)	30
1d-131		H	2HCl	無色粉末 MS·APCI (m/z) : 424 (M+H)	
1d-132		H	HCl	無色粉末 MS·APCI (m/z) : 438 (M+H)	
1d-133		H	HCl	黃褐色粉末 MS·APCI (m/z) : 467 (M+H)	40

【0261】

【表40】

表1d (その15)

実施例番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など	
				物性値など	
1d-134		H	HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 454 (M+H)	10
1d-135		H	HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 474 (M+H)	
1d-136		H	2HCl	淡褐色粉末 MS・APCI (m/z) : 481 (M+H)	20
1d-137		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 424 (M+H)	
1d-138		H	2HCl	淡黄色粉末 MS・APCI (m/z) : 468 [M+H]+	
1d-139		H	HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 411 [M+H]+	30
1d-140		H	HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 468 [M+H]+	
1d-141		H	HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 469 (M+H)	
1d-142		H	HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 468 [M+H]+	40
1d-143		H	HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 469 [M+H]+	

【0262】

【表41】

表1d (その16)

実施例 番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など	
				精製粉末 MS·APCI( $m/z$ ) : 363 ( $M+H$ ) <sup>+</sup>	
1d-144		H	HCl	精製粉末 MS·APCI( $m/z$ ) : 363 ( $M+H$ ) <sup>+</sup>	10
1d-145		H	HCl	無色粉末 MS·APCI( $m/z$ ) : 349 [ $M+H$ ] <sup>+</sup>	
1d-146		H	HCl	精製粉末 MS·APCI( $m/z$ ) : 381 ( $M+H$ ) <sup>+</sup>	
1d-147		H	HCl	無色粉末 MS·APCI( $m/z$ ) : 425 [ $M+H$ ] <sup>+</sup>	20
1d-148		H	2HCl	無色粉末 MS·APCI( $m/z$ ) : 425 [ $M+H$ ] <sup>+</sup>	
1d-149		H	2HCl	無色樹脂状 MS·APCI( $m/z$ ) : 430 [ $M+H$ ] <sup>+</sup>	
1d-150		H	HCl	無色粉末 MS·APCI( $m/z$ ) : 439 ( $M+H$ ) <sup>+</sup>	30
1d-151		H	2HCl	精製粉末 MS·APCI( $m/z$ ) : 438 ( $M+H$ ) <sup>+</sup>	
1d-152		H	2HCl	無色粉末 MS·APCI( $m/z$ ) : 438 ( $M+H$ ) <sup>+</sup>	

【0 2 6 3】

【表42】

表 2

実施例番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など	
				精製粉末 MS·APCI(m/z) : 366	
2-1		Me	2HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z) : 366	10
2-2		Me	2HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z) : 366	
2-3		Me	2HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z) : 366	20
2-4		Me	2HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z) : 366	
2-5		Me	2HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z) : 366	
2-6		Me	2HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z) : 371	30
2-7		Me	2HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z) : 359	
2-8		Me	2HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z) : 347	40

【0264】  
【表43】

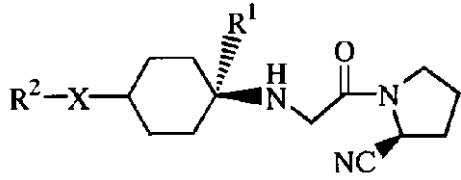
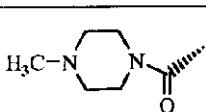
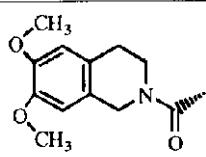
表 3 (その1)

実施例 番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など			
				10	20	30	40
3-1		H	2HCl	無色粉末 MS·APCI (m/z) : 370 [M+H] <sup>+</sup>			
3-2		H	2HCl	無色粉末 MS·APCI (m/z) : 370 [M+H] <sup>+</sup>			
3-3		H	2HCl	無色粉末 MS·APCI (m/z) : 357 [M+H] <sup>+</sup>			
3-4		H	2HCl	樹脂状 MS·APCI (m/z) : 371 [M+H] <sup>+</sup>			
3-5		H	2HCl	樹脂状 MS·APCI (m/z) : 371 [M+H] <sup>+</sup>			
3-6		H	2HCl	樹脂状 MS·APCI (m/z) : 400 [M+H] <sup>+</sup>			
3-7		H	2HCl	樹脂状 MS·APCI (m/z) : 384 [M+H] <sup>+</sup>			
3-8		H	HCl	無色粉末 MS·APCI (m/z) : 337 [M+H] <sup>+</sup>			
3-9		H	HCl	無色粉末 MS·APCI (m/z) : 335 [M+H] <sup>+</sup>			

【0265】

【表44】

表 3 (その2)

実施例 番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など	
3-10		H	HCl	淡黄色粉末 MS·APCI(m/z):363 [M+H]+	10
3-11		H	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z):362 [M+H]+	
3-12		H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z):455 [M+H]+	20

【0266】

【表45】

表 4 (その1)

実施例番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など	
				物性値など	
4-1		H	2HCl	淡黄色粉末 MS·APCI(m/z):391 [M+H]+	10
4-2		H	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z):346 [M+H]+	
4-3		H	2HCl	淡黄色粉末 MS·APCI(m/z):371 [M+H]+	
4-4		H	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z):414 [M+H]+	
4-5		H	HCl	無色粉末 融点: >300°C MS·APCI(m/z):347 [M+H]+	
4-6		H	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z):425 427 [M+H]+	
4-7		H	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z):393 [M+H]+	
4-8		H	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z):381	
4-9		H	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z):352 [M+H]+	
4-10		H	2HCl	淡黄色粉末 MS·APCI(m/z):391 [M+H]+	

【0267】

【表46】

表 4 (その2)

実施例 番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など	
				物性値	MS・APCI ( $m/z$ )
4-11		H	HCl	無色粉末 MS・APCI ( $m/z$ ) : 392 [M+H] <sup>+</sup>	10
4-12		H	HCl	無色粉末 MS・APCI ( $m/z$ ) : 372 [M+H] <sup>+</sup>	
4-13		H	HCl	無色粉末 MS・APCI ( $m/z$ ) : 426 [M+H] <sup>+</sup>	
4-14		H	HCl	無色粉末 MS・APCI ( $m/z$ ) : 382 [M+H] <sup>+</sup>	
4-15		H	HCl	無色粉末 MS・APCI ( $m/z$ ) : 394 [M+H] <sup>+</sup>	20
4-16		H	HCl	無色粉末 融点: 80°C ~ (分解) MS・APCI ( $m/z$ ) : 348 [M+H] <sup>+</sup>	
4-17		H	HCl	無色粉末 MS・APCI ( $m/z$ ) : 414 [M+H] <sup>+</sup>	
4-18		H	HCl	淡黄色粉末 MS・APCI ( $m/z$ ) : 391 [M+H] <sup>+</sup>	
4-19		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI ( $m/z$ ) : 374 [M+H] <sup>+</sup>	30
4-20		H	HCl	無色精製粉末 MS・APCI ( $m/z$ ) : 297 [M+H] <sup>+</sup>	

【0268】

【表47】

表4 (その3)

実施例番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など	
				物性	MS・APCI ( $m/z$ )
4-21		H	HCl	精製粉末 MS・APCI ( $m/z$ ) : 325[M+H] <sup>+</sup>	10
4-22		H	HCl	無色精製粉末 MS・APCI ( $m/z$ ) : 397[M+H] <sup>+</sup>	
4-23		H	HCl	無色粉末 MS・APCI ( $m/z$ ) : 438[M+H] <sup>+</sup>	
4-24		H	HCl	無色粉末 MS・APCI ( $m/z$ ) : 423[M+H] <sup>+</sup>	20
4-25		H	HCl	無色精製粉末 MS・APCI ( $m/z$ ) : 471[M+H] <sup>+</sup>	
4-26		H	HCl	無色粉末 MS・APCI ( $m/z$ ) : 367[M+H] <sup>+</sup>	
4-27		H	HCl	無色粉末 MS・APCI ( $m/z$ ) : 351[M+H] <sup>+</sup>	30
4-28		H	HCl	無色粉末 MS・APCI ( $m/z$ ) : 399[M+H] <sup>+</sup>	
4-29		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI ( $m/z$ ) : 414[M+H] <sup>+</sup>	
4-30		H	HCl	無色粉末 MS・APCI ( $m/z$ ) : 429[M+H] <sup>+</sup>	
4-31		H	HCl	無色粉末 MS・APCI ( $m/z$ ) : 444[M+H] <sup>+</sup>	40
4-32		H	HCl	無色粉末 MS・APCI ( $m/z$ ) : 486[M+H] <sup>+</sup>	

【0269】

【表48】

表 5 (その1)

参考例 番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など	
				物性値など	
3-1		H	フリー 体	黄色結晶 融点: 156-158°C	10
3-2		H	フリー 体	淡褐色結晶 融点: 110-122°C	
3-3		H	フリー 体	無色結晶 融点: 152-154°C	
3-4		H	フリー 体	淡褐色結晶 融点: 77-80°C	
3-5		H	フリー 体	淡黄色針状晶 融点: 107-108°C	20
3-6		H	フリー 体	黄色針状晶 融点: 84°C~	
3-7		H	フリー 体	無色結晶 融点: 128-129°C	
3-8		H	フリー 体	無色結晶 融点: 140-141°C	
3-9		H	フリー 体	淡黄色結晶 融点: 116-118°C	30
3-10		H	2HCl	無色結晶 融点: > 300°C	
3-11		H	フリー 体	淡黄色針状晶 融点: 92-94°C	
3-12		H	フリー 体	褐色結晶 融点: 120-123°C	
3-13		H	フリー 体	粉末 MS·APCI(m/z): 228,226	40
3-14		H	フリー 体	油状 MS·APCI(m/z): 228,226	

【0270】

【表49】

(表 5 その2)

参考例番号	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
3-15		H	フリー体	油状 MS·APCI(m/z):228,226
3-16		H	フリー体	油状物
3-17		H	フリー体	粉末 MS·APCI(m/z):261
3-18		H	フリー体	油状 MS·APCI(m/z):221
3-19		H	フリー体	粉末 MS·APCI(m/z):218
3-20		H	フリー体	粉末 MS·APCI(m/z):218
3-21		H	フリー体	黄色油状物 MS·APCI(m/z):239(M+H)+
3-22		H	フリー体	黄色泡状物 MS·APCI(m/z):311(M+H)+
3-23		H	フリー体	黄色油状物 MS·APCI(m/z):312(M+H)+
3-24		H	フリー体	無色油状物
3-25		H	フリー体	無色油状物
3-26		H	フリー体	粉末 MS·APCI(m/z):269
3-27		H	フリー体	黄色油状物 MS·APCI(m/z):259(M+H)+

10

20

30

40

【0271】

【表50】

(表 5 その3)

参考例 番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など
3-28		H	フリー 体	油状 MS·APCI(m/z) : 250
3-29		H	フリー 体	粉末 MS·APCI(m/z) : 236
3-30		H	フリー 体	粉末 MS·APCI(m/z) : 234
3-31		H	フリー 体	油状 MS·APCI(m/z) : 234
3-32		H	フリー 体	粉末 MS·APCI(m/z) : 284
3-33		H	フリー 体	粉末 MS·APCI(m/z) : 231
3-34		H	フリー 体	粉末 MS·APCI(m/z) : 234
3-35		H	フリー 体	淡褐色結晶 融点:99~102°C MS·APCI(m/z) : 216[M+H]
3-36		H	フリー 体	黄色樹脂状 MS·APCI(m/z) : 234[M+H]
3-37		H	フリー 体	淡赤褐色粉末 MS·APCI(m/z) : 296, 294[M+H]
3-38		H	フリー 体	淡赤褐色粉末 MS·APCI(m/z) : 246[M+H]
3-39		H	フリー 体	油状物
3-40		H	フリー 体	油状物
3-41		H	フリー 体	黄色結晶 融点:135~136.5°C

10

20

30

40

【0272】

【表51】

(表 5 その4)

参考例 番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など
3-42		H	フリー 体	黄色粉末 MS·APCI(m/z) : 242(M+H)+
3-43		H	フリー 体	黄色結晶 融点: 81.5-83.5°C
3-44		H	フリー 体	赤色液体 MS·APCI(m/z) : 266 (M+H)
3-45		H	フリー 体	暗赤色粉末 MS·APCI(m/z) : 253(M+H)
3-46		H	フリー 体	粉末 MS·APCI(m/z) : 229,227
3-47		H	フリー 体	油状物
3-48		H	フリー 体	粉末 MS·APCI(m/z) : 193
3-49		H	フリー 体	油状物
3-50		H	フリー 体	無色油状物
3-51		H	フリー 体	無色油状物
3-52		H	フリー 体	無色油状物

【表 5 2】

(表 5 その5)

参考例 番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など
3-53		H	フリー 体	黄色油状物
3-54		H	フリー 体	無色油状物
3-55		H	フリー 体	無色油状物
3-56		H	フリー 体	黄色油状物
3-57		H	フリー 体	無色泡状物
3-58		H	フリー 体	無色油状物
3-59		H	フリー 体	無色油状物

10

20

30

【0274】

【表 5 3】

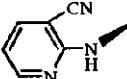
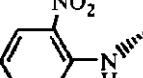
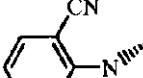
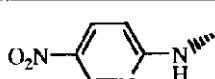
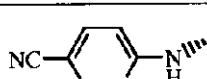
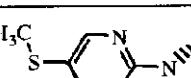
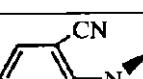
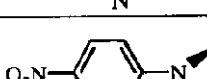
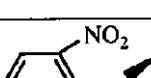
(表 5 その6)

参考例 番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など
4		H	フリー 体	淡黄色固体 融点: 153-155°C
5-1		H	2HCl	黄色結晶 融点: 219-222°C
5-2		H	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z): 217 [M+H]+
5-3		H	2HCl	無色結晶 融点: 215-218°C
5-4		H	2HCl	無色結晶 融点: 245-250°C
5-5		H	2HCl	無色結晶 融点: 303°C
5-6		H	2HCl	黄色結晶 融点: 234-237°C
7-1		Me	フリー 体	無色結晶 融点: 121-123°C
7-2		Me	フリー 体	黄色結晶 融点: 164-166°C
7-3		Me	フリー 体	黄色結晶 融点: 40-43°C
7-4		Me	フリー 体	淡黄色結晶 融点: 147-148°C
7-5		Me	フリー 体	無色結晶 融点: 111-112°C
7-6		Me	フリー 体	淡褐色結晶 融点: 121-124°C
7-7		Me	フリー 体	黄色結晶 融点: 58-59°C
7-8		Me	フリー 体	無色結晶 融点: 182-184°C

【0275】

【表54】

(表 5 その7)

参考例 番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など
7-9		Me	フリー 体	淡褐色結晶 融点: 76-79°C
7-10		CH <sub>2</sub> OH	2HCl	淡黄色固体 MS·APCI(m/z): 267[M+H] <sup>+</sup>
7-11		CH <sub>2</sub> OH	2HCl	無色固体 MS·APCI(m/z): 247[M+H] <sup>+</sup>
7-12		CH <sub>2</sub> OH	2HCl	黄色粉末 MS·APCI(m/z): 267[M+H] <sup>+</sup>
7-13		CH <sub>2</sub> OH	フリー 体	無色油状 MS·APCI(m/z): 247[M+H] <sup>+</sup>
7-14		CH <sub>2</sub> OH	2HCl	淡黄色固体 MS·APCI(m/z): 269[M+H] <sup>+</sup>
7-15		CH <sub>2</sub> OH	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z): 247[M+H] <sup>+</sup>
7-16		CH <sub>2</sub> OH	2HCl	無色固体 MS·APCI(m/z): 247[M+H] <sup>+</sup>
7-17		CH <sub>2</sub> OH	2HCl	黄色粉末 MS·APCI(m/z): 267[M+H] <sup>+</sup>
7-18		CH <sub>2</sub> OH	2HCl	淡黄色固体 MS·APCI(m/z): 267[M+H] <sup>+</sup>

10

20

30

【0276】

【表55】

(表 5 その8)

参考例番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など
7-19		Me	2HCl	無色樹脂状 MS·APCI(m/z) : 207 [M+H] <sup>+</sup>
7-20		Me	フリー体	粉末 MS·APCI(m/z) : 311
7-21		Me		
7-22		Me		
7-23		Me		
8-1		H	フリー体	無色樹脂状 MS·APCI(m/z) : 207 (M+H) <sup>+</sup>
8-2		H	フリー体	無色結晶 融点 : 109-112°C
8-3		H	フリー体	淡褐色樹脂状 MS·APCI(m/z) : 207 (M+H) <sup>+</sup>
8-4		H	フリー体	無色結晶 融点 : 85-87°C

10

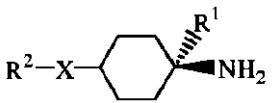
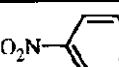
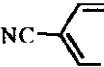
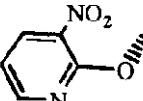
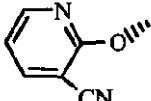
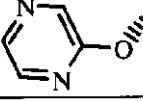
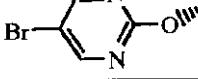
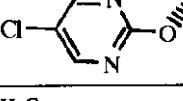
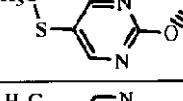
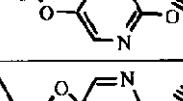
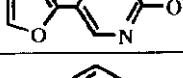
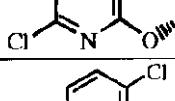
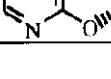
20

30

【0277】

【表56】

表 6 (その1)

参考例 番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など	
					
9-1		H	HCl	無色結晶 融点: 271°C	10
9-2		H	HCl	無色結晶 融点: 289°C	
9-3		H	HCl	無色結晶 融点: 253-254°C	
9-4		H	HCl	淡黄色結晶 融点: 230°C	
9-5		H	フリー 体	無色結晶 融点: 70-72°C	20
9-6		H	フリー 体	無色結晶 融点: 58-59°C	
9-7		H	HCl	無色結晶 融点: 284°C (分解)	
9-8		H	HCl	無色結晶 融点: 279-280°C (分解)	
9-9		H	HCl	無色結晶 融点: 275°C (分解)	30
9-10		H	HCl	無色結晶 融点: 275-276°C (分解)	
9-11		H	HCl	無色結晶 融点: 194°C	
9-12		H	フリー 体	淡黄色結晶 融点: 222-223°C	
9-13		H	フリー 体	結晶 融点: 91-94°C MS·APCI(m/z): 229,227	40
9-14		H	フリー 体	粉末 MS·APCI(m/z): 229,227	

【0278】

【表57】

(表 6 その2)

参考例 番号	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
9-15		H	フリー 体	粉末 MS・APCI(m/z) : 223
9-16		H	フリー 体	粉末 MS・APCI(m/z) : 193
9-17		H	フリー 体	粉末 MS・APCI(m/z) : 229,227
9-18		H		
9-19		H	フリー 体	油状物
9-20		H		
9-21		H		
9-22		H	フリー 体	無色粉末 MS・APCI(m/z) : 240 (M + H <sup>+</sup> ) +
9-23		H		
9-24		H	フリー 体	粉末 MS・APCI(m/z) : 222
9-25		H	フリー 体	油状
9-26		H	フリー 体	粉末 MS・APCI(m/z) : 262,260
9-27		H	フリー 体	粉末 MS・APCI(m/z) : 194
9-28		H	フリー 体	油状 MS・APCI(m/z) : 320
9-29		H	フリー 体	粉末 MS・APCI(m/z) : 356,354

10

20

30

40

【0279】

【表58】

(表 6 その3)

参考例 番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など
9-30		H	フリー 体	粉末 MS·APCI(m/z):270
9-31		H	フリー 体	粉末 MS·APCI(m/z):243
9-32		H	フリー 体	油状物
9-33		H	フリー 体	粉末 MS·APCI(m/z):237
9-34		H	HCl	無色結晶 融点:215-218°C MS·APCI(m/z):217[M+H]
9-35		H	フリー 体	黄色油状物
9-36		H	フリー 体	黄色油状物
9-37		H	フリー 体	黄色油状物
9-38		H	フリー 体	無色油状物
9-39		H	フリー 体	無色油状物
9-40		H	HCl	無色結晶 融点:253-254°C MS·APCI(m/z):231[M+H]
9-41		H	HCl	薄緑色 融点:270-285°C MS·APCI(m/z):235[M+H]

10

20

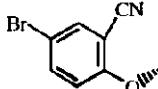
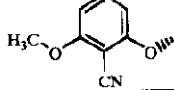
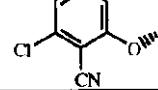
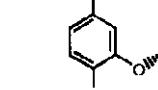
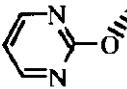
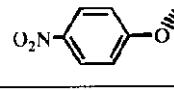
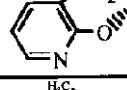
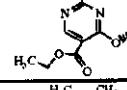
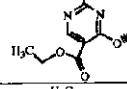
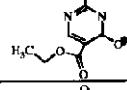
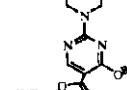
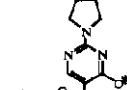
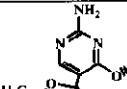
30

40

【0280】

【表59】

(表 6 その4)

参考例 番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など
9-42		H	HCl	無色結晶 融点: 283-284°C MS·APCI(m/z): 297, 295[M+H]
9-43		H	HCl	無色結晶 融点: 246-247°C MS·APCI(m/z): 247[M+H]
9-44		H	HCl	無色結晶 融点: 285-294°C MS·APCI(m/z): 251[M+H]
9-45		H	HCl	無色結晶 融点: >300°C MS·APCI(m/z): 297, 295[M+H]
9-46		H	フリー 体	淡褐色半固形状物 MS·APCI(m/z): 194 [M+H] IR(cm⁻¹): 3351
9-47		H	HCl	黃褐色結晶 融点: 238-240°C
9-48		H	HCl	淡褐色結晶 融点: 180°C(分解)
9-49		H	フリー 体	
9-50		H	フリー 体	
9-51		H	フリー 体	
9-52		H	フリー 体	
9-53		H	フリー 体	
9-54		H	フリー 体	

10

20

30

40

【0281】

【表60】

(表 6 その5)

参考例番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など
9-55		H	フリー体	
9-56		H	フリー体	
9-57		H	フリー体	
9-58		H	HCl	淡褐色粉末 MS·APCI(m/z):238 [M+H]+
9-59		H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z):218 [M+H]+
9-60		H	HCl	無色結晶 融点:234-235°C(分解)
9-61		H	HCl	無色結晶 融点:126°C
9-62		H	HCl	淡黄色結晶 融点:206-207°C(分解)
9-63		H	HCl	淡黄色結晶 融点:148-150°C(分解)
9-64		H	HCl	無色結晶 融点:189-191°C(分解)

10

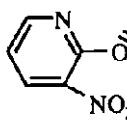
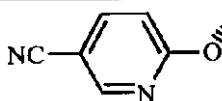
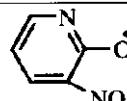
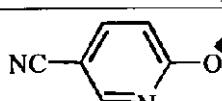
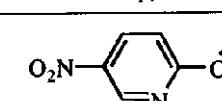
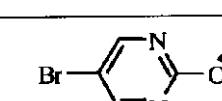
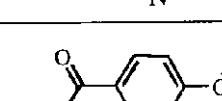
20

30

【0282】

【表61】

(表 6 その6)

参考例 番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など
10-2		Me	フリー 体	無色液体 MS·APCI(m/z): 252[M+H] <sup>+</sup>
10-3		Me	フリー 体	無色結晶 融点: 73-76°C
10-4		Me	フリー 体	無色液体 MS·APCI(m/z): 252[M+H] <sup>+</sup>
10-5		Me	フリー 体	無色結晶 融点: 88-89°C
10-6		Me	フリー 体	無色結晶 融点: 90-94°C
10-7		Me	フリー 体	無色結晶 融点: 97-100°C
10-8		Me	フリー 体	無色結晶 融点: 150-154°C

10

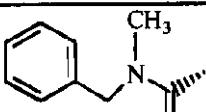
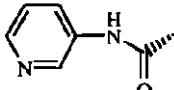
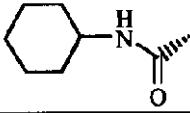
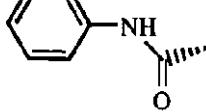
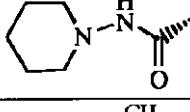
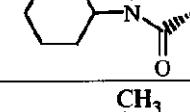
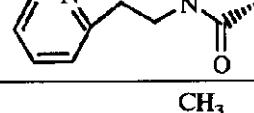
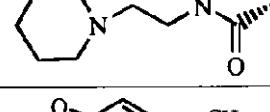
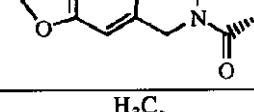
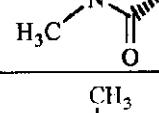
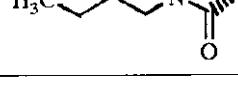
20

30

【0 2 8 3】

【表 6 2】

表 7 (その1)

参考例 番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など	
				物性値など	
11-1		H	HCl	無色固体 融点: 150-153°C MS·APCI(m/z): 247[M+H]+	10
11-2		H	2HCl	無色結晶 融点: 294-295°C	
11-3		H	フリー 体	無色結晶 融点: 185.5-186°C	
11-4		H	HCl	無色固体 融点: >300°C MS·APCI(m/z): 219[M+H]+	20
11-5		H	フリー 体	無色固体 融点: 163-166°C	
11-6		H	フリー 体	無色液体 MS·APCI(m/z): 239 (M+H)	
11-7		H	フリー 体	無色液体 MS·APCI(m/z): 262 (M+H)	30
11-8		H	フリー 体	無色液体	
11-9		H	フリー 体	無色液体	
11-10		H	フリー 体	液体 MS·APCI(m/z): 171 (M+H)	40
11-11		H	フリー 体	淡黄色油状物 MS·APCI(m/z): 213	

【0284】

【表63】

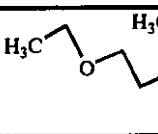
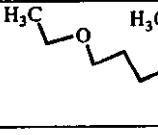
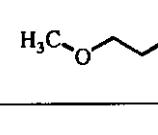
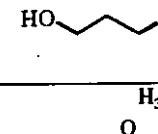
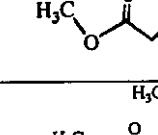
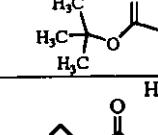
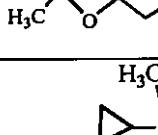
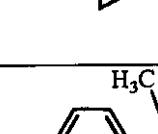
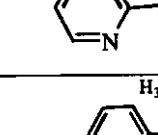
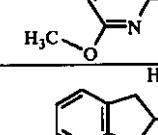
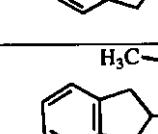
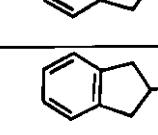
(表 7 その2)

参考例 番号	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
11-12		H	フリー 体	無色油状 MS·APCI(m/z): 241 [M+H] <sup>+</sup>
11-13		H	フリー 体	淡黄色油状物 MS·APCI(m/z): 213
11-14		H	HCl	無色液体 MS·APCI(m/z): 227 [M+H] <sup>+</sup>
11-15		H	フリー 体	淡黄色油状物 MS·APCI(m/z): 229
11-16		H	フリー 体	無色油状 MS·APCI(m/z): 253 [M+H] <sup>+</sup>
11-17		H	Hl	無色粉末 MS·APCI(m/z): 143 [M+H] <sup>+</sup>
11-18		H	フリー 体	無色結晶 MS·APCI(m/z): 157
11-19		H	フリー 体	無色結晶 MS·APCI(m/z): 171
11-20		H	フリー 体	無色結晶 MS·APCI(m/z): 199
11-21		H	フリー 体	無色結晶 MS·APCI(m/z): 185
11-22		H	フリー 体	無色結晶 融点:142°C (分解) MS·APCI(m/z): 199 [M+H] <sup>+</sup>
11-23		H	フリー 体	無色油状物 MS·APCI(m/z): 185
11-24		H	フリー 体	無色油状物 MS·APCI(m/z): 199
11-25		H	フリー 体	無色樹脂状 MS·APCI(m/z): 229 [M+H] <sup>+</sup>

【0285】

【表64】

(表 7 その3)

参考例 番号	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
11-26		H	フリー 体	無色樹脂状 MS·APCI(m/z) : 229[M+H] <sup>+</sup>
11-27		H	フリー 体	無色樹脂状 MS·APCI(m/z) : 243[M+H] <sup>+</sup>
11-28		H	フリー 体	無色油状物 MS·APCI(m/z) : 215
11-29		H	フリー 体	無色油状物 MS·APCI(m/z) : 215
11-30		H	フリー 体	無色樹脂状 MS·APCI(m/z) : 229[M+H] <sup>+</sup>
11-31		H	フリー 体	無色樹脂状 MS·APCI(m/z) : 271[M+H] <sup>+</sup>
11-32		H	フリー 体	無色樹脂状 MS·APCI(m/z) : 243[M+H] <sup>+</sup>
11-33		H	フリー 体	無色樹脂状 MS·APCI(m/z) : 197[M+H] <sup>+</sup>
11-34		H	フリー 体	淡褐色樹脂状
11-35		H	フリー 体	淡褐色樹脂状
11-36		H	フリー 体	淡褐色樹脂状
11-37		H	フリー 体	淡褐色樹脂状
11-38		H	フリー 体	淡褐色樹脂状

【0286】

【表65】

表 8 (その1)

参考例 番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など	
				物性値など	
12-1		H	フリー 体	無色油状 MS·APCI(m/z) : 197 [M+H]+	10
12-2		H	フリー 体	無色液体	
12-3		H	フリー 体	淡黄色油状物 MS·APCI(m/z) : 241	
12-4		H	フリー 体	無色油状 MS·APCI(m/z) : 225 [M+H]+	20
12-5		H	フリー 体	無色油状 MS·APCI(m/z) : 211 [M+H]+	
12-6		H	フリー 体	無色油状 MS·APCI(m/z) : 225 [M+H]+	
12-7		H	フリー 体	無色油状 MS·APCI(m/z) : 239 [M+H]+	30
12-8		H	フリー 体	無色液体 MS·APCI(m/z) : 267 [M+H]+	
12-9		H	フリー 体	無色液体 MS·APCI(m/z) : 269 [M+H]+	
12-10		H	フリー 体	無色油状物 MS·APCI(m/z) : 254	40
12-11		H	HCl	無色油状 MS·APCI(m/z) : 254 [M+H]+	

【0287】

【表66】

(表 8 その2)

参考例番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など
12-12		H	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 254[M+H] <sup>+</sup>
12-13		H	HCl	無色樹脂状 MS·APCI(m/z) : 310 (M+H) <sup>+</sup>
12-14		H	フリー体	無色固体 MS·APCI(m/z) : 240
12-15		H	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 254[M+H] <sup>+</sup>
12-16		H	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 268[M+H] <sup>+</sup>
12-17		H	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 256[M+H] <sup>+</sup>
12-18		H	フリー体	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 254 (M+H) <sup>+</sup>
12-19		H	フリー体	無色固体 融点: 93-96°C
12-20		H	フリー体	無色固体 融点: 242-245°C
12-21		H	フリー体	無色液体 MS·APCI(m/z) : 282 (M+H) <sup>+</sup>

【0288】

【表 67】

10

20

30

40

(表 8 その3)

参考例 番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など
12-22		H	フリー 体	無色固体 融点:173-176°C
12-23		H	フリー 体	無色固体 融点:135-137°C
12-24		H	フリー 体	無色結晶 融点:90-92°C
12-25		H	フリー 体	無色結晶 融点:152-153°C
12-26		H	フリー 体	無色液体 MS·APCI(m/z): 241 (M+H)
12-27		H	フリー 体	無色結晶 融点:75-80°C
12-28		H	フリー 体	無色結晶 融点:170-173°C
12-29		H	フリー 体	無色油状 MS·APCI(m/z): 290 [M+H]+
12-30		H	HCl	淡褐色固体 融点:230-233°C
12-31		H	2HCl	淡黄色固体 MS·APCI(m/z): 246[M+H]+
12-32		H	フリー 体	無色固体 融点:150-155°C
12-33		H	フリー 体	無色固体 融点:65-69°C

10

20

30

40

【0289】

【表68】

(表 8 その4)

参考例 番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など
12-34		H	フリー 体	無色固体 融点: 166-170°C
12-35		H	フリー 体	無色油状物 MS·APCI(m/z): 293 [M+H]+
12-36		H	フリー 体	無色粉末 MS·APCI(m/z): 315 [M+H]+
12-37		H	フリー 体	無色固体 融点: 185-189°C
12-38		H	フリー 体	無色液体 MS·APCI(m/z): 302 (M+H)
12-39		H	フリー 体	無色結晶 融点: 131-132°C
12-40		H	フリー 体	無色固体 融点: 81-83°C
12-41		H	フリー 体	無色固体 融点: 185-189°C
12-42		H	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z): 290 [M+H]+
12-43		H	HCl	無色固体 MS·APCI(m/z): 356 [M+H]+

10

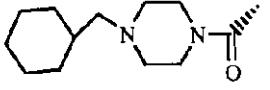
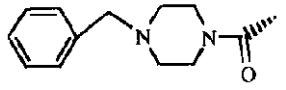
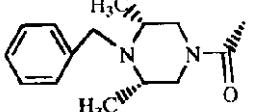
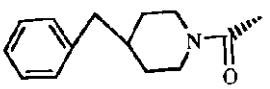
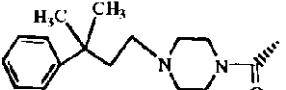
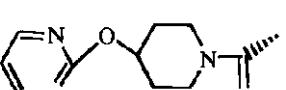
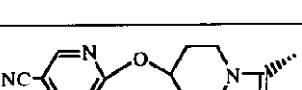
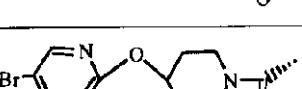
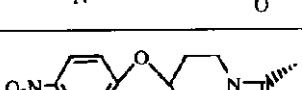
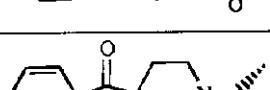
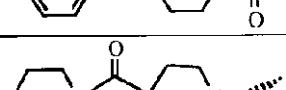
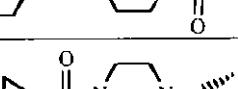
20

30

【0290】

【表69】

(表 8 その5)

参考例 番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など
12-44		H	フリー 体	無色結晶 融点: 59-60°C
12-45		H	フリー 体	無色液体 MS·APCI(m/z): 302
12-46		H	フリー 体	無色液体 MS·APCI(m/z): 330 (M+H)
12-47		H	フリー 体	無色粉末 MS·APCI(m/z): 301
12-48		H	フリー 体	無色液体 MS·APCI(m/z): 358
12-49		H	フリー 体	無色結晶 融点: 120-121°C
12-50		H	フリー 体	淡黄色結晶 融点: 119-120°C
12-51		H	フリー 体	無色結晶 融点: 144-145°C
12-52		H	フリー 体	黄色結晶 融点: 140-141°C
12-53		H	フリー 体	無色結晶 融点: 110-111°C
12-54		H	HCl	無色結晶 融点: 97-°C MS·APCI(m/z): 324 (M+H)+
12-55		H	フリー 体	無色固体 融点: 245-248°C

【0291】

【表70】

(表 8 その6)

参考例番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など
12-56		H	フリー体	無色固体 融点: 202-205°C
12-57		H	フリー体	無色結晶 融点: 150-153°C
12-58		H	フリー体	無色液体 MS·APCI(m/z): 317 (M+H)
12-59		H	フリー体	無色結晶 融点: 158-162°C
12-60		H	フリー体	無色液体 MS·APCI(m/z): 319 (M+H)
12-61		H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z): 325 [M+H]+
12-62		H	フリー体	無色結晶 融点: 148-150°C
12-63		H	フリー体	無色粉末 MS·APCI(m/z): 331 [M+H]+
12-64		H	フリー体	無色樹脂状 MS·APCI(m/z): 364 (M+H)+
12-65		H	フリー体	無色油状物 MS·APCI(m/z): 345 [M+H]+
12-66		H	フリー体	無色油状 MS·APCI(m/z): 358 (M+H)+
12-67		H	フリー体	無色結晶 融点: 70°C

10

20

30

40

【0292】

【表71】

(表 8 その7)

参考例番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など
12-68		H	フリー体	無色結晶 融点: 188-190°C
12-69		H	2HCl	無色結晶 融点: 180°C(分解) MS·APCI(m/z): 331 (M+H)+
12-70		H	フリー体	微褐色結晶 融点: 214-216°C
12-71		H	フリー体	無色液体 MS·APCI(m/z): 378 [M+H]+
12-72		H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z): 229 [M+H]+
12-73		H	フリー体	無色油状物 MS·APCI(m/z): 241
12-74		H	フリー体	無色結晶 MS·APCI(m/z): 241
12-75		H	フリー体	
12-76		H	フリー体	無色油状物 MS·APCI(m/z): 240
12-77		H	フリー体	無色粉末 MS·APCI(m/z): 284 [M+H]+
12-78		H	フリー体	淡黄色結晶 融点: 99-104°C MS·APCI(m/z): 283 [M+H]+
12-79		H	フリー体	無色樹脂状 MS·APCI(m/z): 389 [M+H]+
12-80		H	フリー体	無色樹脂状 MS·APCI(m/z): 317 [M+H]+

【0293】

【表72】

(表 8 その8)

参考例 番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など
12-81		H	フリー 体	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 275[M+H] <sup>+</sup>
12-82		H	フリー 体	無色泡状物
12-83		H	フリー 体	淡褐色樹脂状
12-84		H	フリー 体	淡褐色樹脂状
12-85		H	フリー 体	淡褐色樹脂状
12-86		H	フリー 体	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 275[M+H] <sup>+</sup>
12-87		H	フリー 体	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 289[M+H] <sup>+</sup>
12-88		H	HCl	無色固体 MS·APCI(m/z) : 261 [M+H] <sup>+</sup>
12-89		H	HCl	無色固体 融点: 277-279°C MS·APCI(m/z) : 324 [M+H] <sup>+</sup>
12-90		H	HCl	無色固体 MS·APCI(m/z) : 289 [M+H] <sup>+</sup>
12-91		H	フリー 体	無色結晶 MS·APCI(m/z) : 274
12-92		H	フリー 体	淡褐色樹脂状
12-93		H	フリー 体	淡褐色樹脂状
12-94		H	フリー 体	淡褐色樹脂状
12-95		H	フリー 体	淡褐色樹脂状

【0294】

【表73】

(表 8 その9)

参考例番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など
12-96		H	フリー体	淡褐色樹脂状
12-97		H	フリー体	無色結晶 融点: 152-153°C
13-1		H	フリー体	褐色油状物 MS·APCI(m/z): 221[M+H]+
13-2		H	フリー体	淡黄色粉末 MS·APCI(m/z): 221[M+H]+
13-3		H	フリー体	淡黄色油状物 MS·APCI(m/z): 237[M+H]+
13-4		H	フリー体	褐色粉末 MS·APCI(m/z): 226[M+H]+
13-5		H	フリー体	褐色油状物 MS·APCI(m/z): 240[M+H]+
13-6		H	フリー体	褐色油状物 MS·APCI(m/z): 227[M+H]+
13-7		H	HBr	淡褐色粉末 MS·APCI(m/z): 261[M+H]+
13-8		H	HI	黄色粉末 MS·APCI(m/z): 204 (M+H)
13-9		H	HI	黄色粉末 MS·APCI(m/z): 229 (M+H)
13-10		H	HI	黄色粉末 MS·APCI(m/z): 238(M+H)
13-11		H	フリー体	黄色粉末 MS·APCI(m/z): 249(M+H)

【0295】

【表74】

(表 8 その10)

参考例 番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など
13-12		H	フリー 体	黄色粉末 MS·APCI(m/z): 246(M+H)
13-13		H	HI	黄色粉末 MS·APCI(m/z): 194 (M+H)
13-14		H	HI	黄色粉末 MS·APCI(m/z): 210 (M+H)
13-15		H	HI	黄色粉末 MS·APCI(m/z): 260 (M+H)
13-16		H	2 HI	黄色粉末 MS·APCI(m/z): 205(M+H)
13-17		Me	HI	黄色粉末 MS·APCI(m/z): 227 (M+H)
13-18		H	フリー 体	無色半固形状 MS·APCI(m/z): 270[M+H]
13-19		H	フリー 体	無色半固形状 MS·APCI(m/z): 312[M+H]
13-20		H	フリー 体	無色樹脂状 MS·APCI(m/z): 298[M+H]
13-21		H	フリー 体	無色油状 MS·APCI(m/z): 332[M+H]
13-22		H	HCl	無色粉末 融点:>300°C MS·APCI(m/z): 336 (M+H)
13-23		H	HI	褐色粉末

【0296】

【表75】

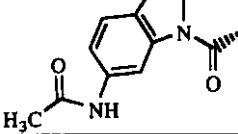
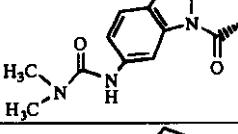
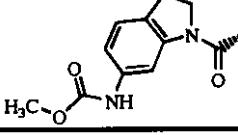
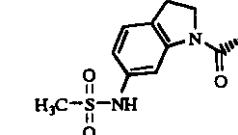
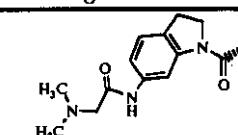
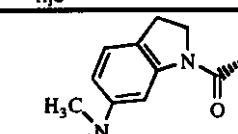
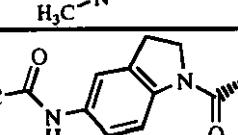
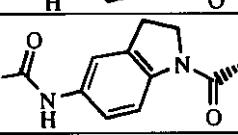
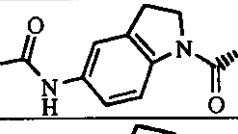
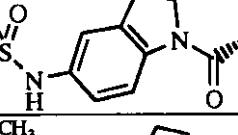
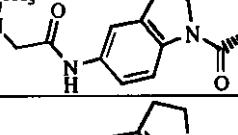
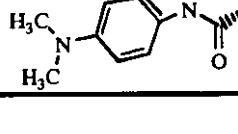
(表 8 その11)

参考例番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など
13-24		H	フリー体	淡褐色樹脂状
13-25		H	フリー体	淡褐色樹脂状
13-26		H	フリー体	淡褐色樹脂状
13-27		H	フリー体	淡褐色樹脂状
13-28		H	フリー体	淡褐色樹脂状
13-29		H	フリー体	淡褐色樹脂状
13-30		H	フリー体	淡褐色樹脂状
13-31		H	フリー体	無色粉末 MS·APCI(m/z): 342[M+H]+
13-32		H	HI	無色粉末 MS·APCI(m/z): 315[M+H]+
13-33		H	HI	無色粉末 MS·APCI(m/z): 352[M+H]+
13-34		H	HI	淡褐色粉末

【0297】

【表76】

(表 8 その12)

参考例番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など
13-35		H	フリーボディ	褐色油状物
13-36		H	フリーボディ	褐色油状物
13-37		H	フリーボディ	褐色油状物
13-38		H	フリーボディ	褐色油状物
13-39		H	フリーボディ	褐色油状物
13-40		H	フリーボディ	褐色油状物
13-41		H	フリーボディ	
13-42		H	HI	褐色粉末
13-43		H	フリーボディ	
13-44		H	フリーボディ	
13-45		H	HI	褐色粉末
13-46		H	フリーボディ	

【0298】

【表77】

(表 8 その13)

参考例 番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など
13-47		H	フリー 体	無色結晶 融点: 199-202°C MS·APCI(m/z): 332[M+H]+
13-48		H	フリー 体	淡褐色粉末 MS·APCI(m/z): 275[M+H]+
13-49		H	フリー 体	無色粉末 MS·APCI(m/z): 332[M+H]+
13-50		H	フリー 体	無色粉末
13-51		H	フリー 体	無色粉末 MS·APCI(m/z): 332[M+H]+
13-52		H	フリー 体	無色粉末 MS·APCI(m/z): 333[M+H]+
14-1		H	HCl	無色樹脂状 MS·APCI(m/z): 227 (M+H)+
14-2		H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z): 213 [M+H]+
14-3		H	フリー 体	淡赤色結晶 融点: 144-145°C
14-4		H	フリー 体	無色油状物 MS·APCI(m/z): 289 [M+H]+

10

20

30

40

【0299】

【表78】

(表 8 その14)

参考例 番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など
14-5		H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 199 [M+H]+
14-6		H	フリー 体	淡黄色油状物 MS·APCI(m/z) : 171 [M+H]+
14-7		H	フリー 体	無色油状物 MS·APCI(m/z) : 289 [M+H]+
14-8		H	2HCl	褐色粉末 MS·APCI(m/z) : 294 [M+H]+
14-9		H	フリー 体	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 303 [M+H]+
14-10		H	フリー 体	無色油状 MS·APCI(m/z) : 302 (M+H)+
14-11		H	フリー 体	無色油状物 MS·APCI(m/z)
14-12		H	フリー 体	無色結晶 融点: 188-193°C
14-13		H	フリー 体	淡黄色結晶 融点: 194-196°C
14-14		H	フリー 体	微黄色樹脂状 MS·APCI(m/z) : 356 (M+H)+
14-15		H	フリー 体	微黄色樹脂状 MS·APCI(m/z) : 356 (M+H)+
14-16		H	フリー 体	褐色油状物 MS·APCI(m/z) : 316 [M+H]+

10

20

30

40

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
A 6 1 K 31/426 (2006.01)	A 6 1 K 31/426
A 6 1 K 31/427 (2006.01)	A 6 1 K 31/427
A 6 1 K 31/428 (2006.01)	A 6 1 K 31/428
A 6 1 K 31/433 (2006.01)	A 6 1 K 31/433
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439
A 6 1 K 31/454 (2006.01)	A 6 1 K 31/454
A 6 1 K 31/4725 (2006.01)	A 6 1 K 31/4725
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/496
A 6 1 K 31/497 (2006.01)	A 6 1 K 31/497
A 6 1 K 31/498 (2006.01)	A 6 1 K 31/498
A 6 1 K 31/501 (2006.01)	A 6 1 K 31/501
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	A 6 1 K 31/519
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377
A 6 1 K 31/541 (2006.01)	A 6 1 K 31/541
A 6 1 K 31/55 (2006.01)	A 6 1 K 31/55
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02
A 6 1 P 19/10 (2006.01)	A 6 1 P 19/10
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00 1 0 1
A 6 1 P 37/02 (2006.01)	A 6 1 P 37/02
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1
C 0 7 D 277/12 (2006.01)	C 0 7 D 277/12
C 0 7 D 277/20 (2006.01)	C 0 7 D 277/44
C 0 7 D 277/44 (2006.01)	C 0 7 D 401/12
C 0 7 D 401/12 (2006.01)	C 0 7 D 401/14
C 0 7 D 401/14 (2006.01)	C 0 7 D 403/12
C 0 7 D 403/12 (2006.01)	C 0 7 D 405/12
C 0 7 D 405/12 (2006.01)	C 0 7 D 405/14
C 0 7 D 405/14 (2006.01)	C 0 7 D 409/12
C 0 7 D 409/12 (2006.01)	C 0 7 D 409/14
C 0 7 D 409/14 (2006.01)	C 0 7 D 413/12
C 0 7 D 413/12 (2006.01)	C 0 7 D 417/12
C 0 7 D 417/12 (2006.01)	C 0 7 D 471/04 1 0 4 H
C 0 7 D 471/04 (2006.01)	C 0 7 D 491/048
C 0 7 D 491/048 (2006.01)	C 0 7 D 495/04 1 0 5 A
C 0 7 D 495/04 (2006.01)	

(72)発明者 彦田 匡毅

埼玉県志木市柏町2丁目16番19号

(72)発明者 松本 健

埼玉県さいたま市高砂3丁目3番10 - 1203号

(72)発明者 荒川 健司

埼玉県さいたま市瀬ヶ崎2丁目3番2 - 211号

審査官 上條 のぶよ

(56)参考文献 国際公開第98/019998(WO,A1)  
国際公開第00/034241(WO,A1)  
米国特許第06011155(US,A)  
米国特許第06107317(US,A)  
米国特許第06110949(US,A)  
特表2005-500321(JP,A)  
特表2003-520226(JP,A)  
特開2004-002367(JP,A)  
特開2004-035574(JP,A)  
特開2002-356472(JP,A)  
特開2004-002368(JP,A)  
特開2005-200427(JP,A)  
特開2004-503531(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 207/00-207/50

CA/REGISTRY(STN)