

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2010 年 10 月 28 日(28.10.2010)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2010/122968 A1

(51) 国際特許分類:

C07C 235/46 (2006.01) C07C 317/44 (2006.01)
A61K 31/343 (2006.01) C07C 323/62 (2006.01)
A61K 31/351 (2006.01) C07D 207/06 (2006.01)
A61K 31/357 (2006.01) C07D 209/08 (2006.01)
A61K 31/36 (2006.01) C07D 209/42 (2006.01)
A61K 31/381 (2006.01) C07D 209/44 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01) C07D 211/16 (2006.01)
A61K 31/402 (2006.01) C07D 211/34 (2006.01)
A61K 31/4035 (2006.01) C07D 211/44 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01) C07D 211/60 (2006.01)
A61K 31/41 (2006.01) C07D 213/81 (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01) C07D 213/82 (2006.01)
A61K 31/421 (2006.01) C07D 215/48 (2006.01)
A61K 31/4245 (2006.01) C07D 217/26 (2006.01)
A61K 31/425 (2006.01) C07D 231/22 (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01) C07D 239/42 (2006.01)
A61K 31/428 (2006.01) C07D 241/04 (2006.01)
A61K 31/4365 (2006.01) C07D 257/04 (2006.01)
A61K 31/439 (2006.01) C07D 263/32 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01) C07D 263/34 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01) C07D 263/48 (2006.01)
A61K 31/451 (2006.01) C07D 271/06 (2006.01)
A61K 31/4535 (2006.01) C07D 271/10 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01) C07D 275/02 (2006.01)
A61K 31/455 (2006.01) C07D 277/20 (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01) C07D 277/56 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01) C07D 277/68 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01) C07D 295/14 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01) C07D 295/18 (2006.01)
A61K 31/5375 (2006.01) C07D 295/20 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01) C07D 307/79 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01) C07D 309/06 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01) C07D 317/46 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01) C07D 319/18 (2006.01)
C07C 235/84 (2006.01) C07D 333/38 (2006.01)
C07C 237/34 (2006.01) C07D 333/54 (2006.01)
C07C 255/46 (2006.01) C07D 333/68 (2006.01)
C07C 275/26 (2006.01) C07D 333/70 (2006.01)
C07C 275/28 (2006.01) C07D 451/02 (2006.01)
C07C 307/06 (2006.01) C07D 495/04 (2006.01)
C07C 311/51 (2006.01)

(22) 国際出願日: 2010 年 4 月 19 日(19.04.2010)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:

特願 2009-102832 2009 年 4 月 21 日(21.04.2009) JP
特願 2009-246264 2009 年 10 月 27 日(27.10.2009) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): アステラス製薬株式会社 (Astellas Pharma Inc.) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目 3 番 1 1 号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 河野 友昭 (KAWANO, Tomoaki) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目 3 番 1 1 号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 米▲徳▼ 康博 (YONETOKU, Yasuhiro) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目 3 番 1 1 号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 花澤 毅 (HANAZAWA, Takeshi) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目 3 番 1 1 号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 二川原 充啓 (NIGAWARA, Takahiro) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目 3 番 1 1 号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 福留 裕樹 (FUKUDOME, Hiroki) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目 3 番 1 1 号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 盛谷 浩史 (MORITANI, Hiroshi) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目 3 番 1 1 号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 森田 拓, 外(MORITA, Hiroshi et al.); 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目 3 番 1 1 号 アステラス製薬株式会社 知的財産部内 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS,

(21) 国際出願番号: PCT/JP2010/056901

[続葉有]

(54) Title: DIACYLETHYLENEDIAMINE COMPOUND

(54) 発明の名称: ジアシルエチレンジアミン化合物

(57) Abstract: Disclosed is a compound useful as an anti-obesity agent. Studies have been made on compounds which have a DGAT1 inhibitory activity and are therefore promising active ingredients for pharmaceutical compositions for treating obesity, type-II diabetes, fatty liver and diseases associated with the aforementioned diseases, and it is confirmed that a specific diacythylenediamine compound has an excellent DGAT1 inhibitory activity. The diacythylenediamine compound has a DGAT1 inhibitory activity and can be used as a prophylactic and/or therapeutic agent for obesity, type-II diabetes, fatty liver and diseases associated with the aforementioned diseases.

(57) 要約: 【課題】抗肥満薬として有用な化合物を提供する。【解決手段】本発明者らは、肥満、II 型糖尿病、脂肪肝、及びそれらに起因する周辺疾患の治療用医薬組成物の有効成分として有望な、DGAT1 阻害作用を有する化合物について検討し、本発明のジアシルエチレンジアミン化合物が優れた DGAT1 阻害作用を有することを確認し、本発明を完成した。即ち、本発明のジアシルエチレンジアミン化合物は DGAT1 阻害作用を有し、肥満、II 型糖尿病、脂肪肝、及びそれらの周辺疾患の予防及び/又は治療剤として使用しうる。

WO 2010/122968 A1



JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

明 細 書

発明の名称： ジアシルエチレンジアミン化合物

技術分野

[0001] 本発明は医薬組成物、例えば肥満治療用医薬組成物の有効成分として有用なジアシルエチレンジアミン化合物に関する。

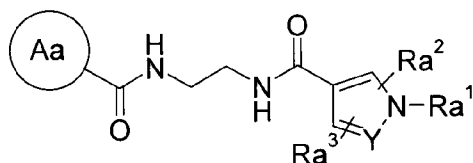
背景技術

[0002] 肥満症は生体においてエネルギー摂取とエネルギー消費のバランスが崩れ、余剰エネルギーが脂肪組織に中性脂肪、主としてトリグリセリドとして過剰に蓄積した状態であり、インスリン抵抗性、糖尿病、動脈硬化、非アルコール性脂肪性肝炎、あるいは高血圧といった疾患の発症、進展に深く関わっている。また脂肪組織以外においても肝臓、筋肉などへの過剰なトリグリセリドの蓄積は、それら組織における機能障害を引き起こすことも知られている。近年、生活習慣の変化に伴い肥満症患者は増加しているが、それらに対する治療方法は限定されており、新たな肥満治療薬の開発が望まれている。

[0003] DGATはトリグリセリド生合成経路の最終段階、即ちジアシルグリセロールと脂肪酸アシルCoAよりトリグリセリドを生成させる反応に関与する酵素でありDGAT1、DGAT2のサブタイプが報告されている。DGAT1はDGAT2とのアミノ酸配列のホモロジーは低く、ACATとホモロジーが高いことが明らかとなっている(Proc. Nat. Acad. Sci. 95:13018-13023, 1998; J. Biol. Chem. 276:38870-38876, 2001)。DGAT1ノックアウトマウスの表現型として、高脂肪食により誘導される肥満に対して耐性、インスリン抵抗性改善、レプチン感受性亢進、肝臓中脂肪量低下、エネルギー消費亢進なども報告されている(Nature Genetics 25:87-90, 2000; J. Clin. Invest. 109:1049-1055, 2002)。またDGAT1ヘテロノックアウトマウスは、野生型とホモ欠損マウスの中間の表現型を示していることから(Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 25:482-486, 2005)、DGAT1阻害は肥満、II型糖尿病、脂肪肝、及びそれらに起因する周辺疾患の薬物治療の標的として有望であると考えられる。

[0004] 例えば、下記式で示される化合物が、DGAT1阻害作用を有することが報告されている（特許文献１）。

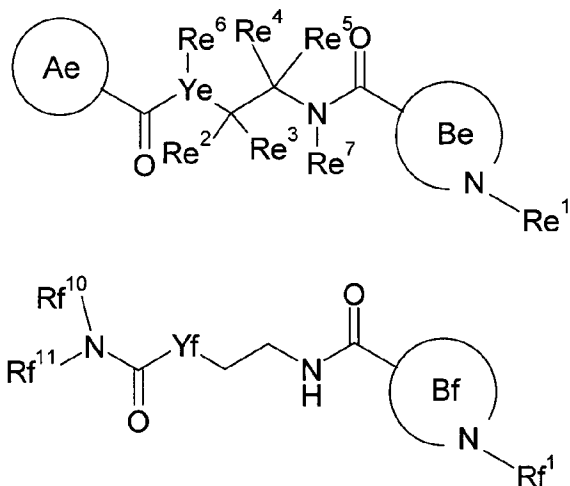
[化1]



[式中の記号は当該公報を参照のこと。]

[0005] また、下記式で示される化合物が、DGAT1阻害作用を有することが報告されている（特許文献２）。

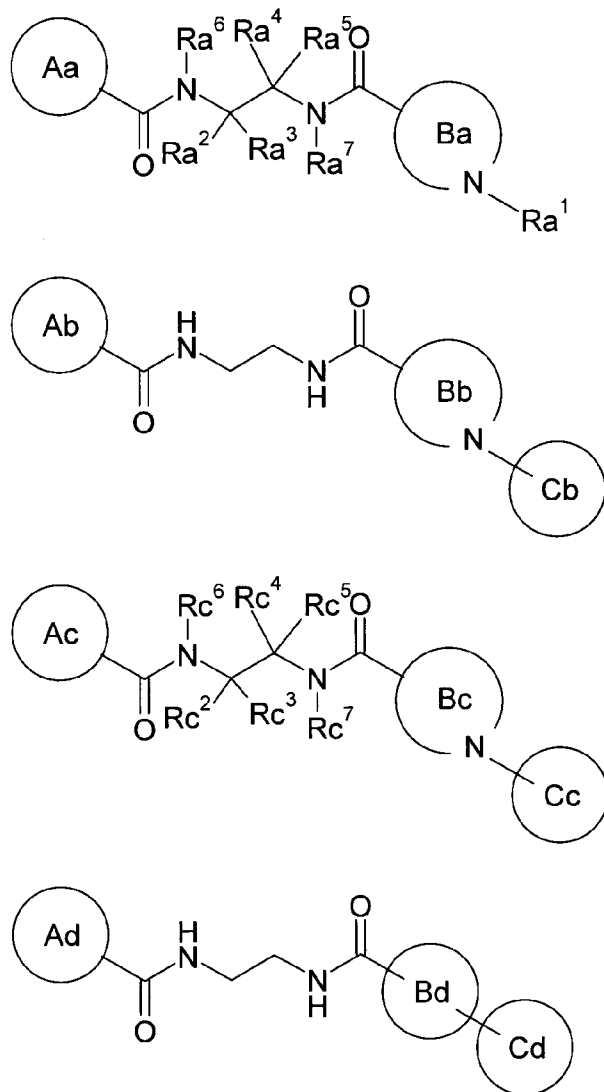
[化2]



[式中の記号は当該公報を参照のこと。]

[0006] また、下記式で示される化合物が、DGAT1阻害作用を有することが報告されている（特許文献３）。

[化3]



[式中の記号は当該公報を参照のこと。]

[0007] さらに、上記以外にも、DGAT1阻害作用を有する化合物が報告されている（特許文献4、特許文献5、特許文献6、特許文献7）。

[0008] また、いくつかのジアシルエチレンジアミン化合物についての報告もある（特許文献8、非特許文献1）。

[0009] しかし、本発明に係る式（I）の化合物又はその塩についての開示や示唆は、上記のいずれの文献にもない。

先行技術文献

特許文献

- [0010] 特許文献1：国際公開第W0 2006/082952号パンフレット
特許文献2：国際公開第W0 2008/011130号パンフレット
特許文献3：国際公開第W0 2008/011131号パンフレット
特許文献4：国際公開第W0 2007/141517号パンフレット
特許文献5：国際公開第W0 2007/138304号パンフレット
特許文献6：国際公開第W0 2007/138311号パンフレット
特許文献7：国際公開第W0 2006/064189号パンフレット
特許文献8：国際公開第W0 2009/076618号パンフレット

非特許文献

- [0011] 非特許文献1：Chemical Research in Chinese Universities、2009年、第25巻、第2号、178～182ページ

発明の概要

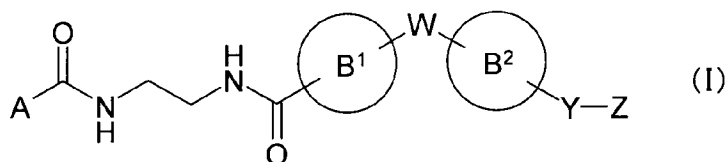
発明が解決しようとする課題

- [0012] 医薬組成物、例えば肥満治療用医薬組成物の有効成分として有用なジアシルエチレンジアミン化合物を提供する。

課題を解決するための手段

- [0013] 本発明者らは、DGAT1阻害作用を有する化合物について鋭意検討した結果、本発明のジアシルエチレンジアミン化合物がDGAT1阻害作用を有することを見出して本発明を完成した。
- [0014] 即ち、本発明は、式（I）の化合物又はその塩、並びに、式（I）の化合物又はその塩、及び製薬学的に許容される賦形剤を含有する医薬組成物に関する。

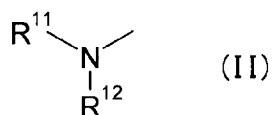
[化4]



(式中、

Aは、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよい芳香族ヘテロ環、置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環、又は式 (I I) で示される基であり、

[化5]



R¹¹及びR¹²は、同一又は異なって、-H、C₁₋₆アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいC₃₋₈シクロアルキルであり、但し、R¹¹とR¹²が同時に-Hとなることはなく、

ここで、R¹¹とR¹²は結合している窒素原子と共に一体となって置換されていてもよい環状アミノを形成してもよく、

環B¹は、-OH、1つ以上のハロゲンで置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、1つ以上のハロゲンで置換されていてもよい-O-C₁₋₆アルキル、C₃₋₈シクロアルキル及びハロゲンからなる群より選択される1つ以上の基でそれぞれ置換されていてもよい、フェニレン、ピリジンジイル、ナフタレンジイル、又は1,2,3,4-テトラヒドロナフタレンジイルであり、

Wは、-O-、結合、-O-C₁₋₆アルキレン、-NH-、又はC₁₋₆アルキレンであり、

環B²は、C₁₋₆アルキルでそれぞれ置換されていてもよい、シクロヘキサンジイル、シクロペンタンジイル、又は架橋環であって、Wが結合である場合、ピペリジンジイル、若しくは8-アザビシクロ[3.2.1]オクタンジイルであってもよく、

Yは、結合、C₁₋₆アルキレン、又は-O-C₁₋₆アルキレンであり、

Zは、-CO₂H若しくはその生物学的等価体；C₁₋₆アルキル（当該C₁₋₆アルキルはアミノ若しくはカルボキシルで置換されていてもよい）、フェニル及びベンジルからなる群より選択される1つ若しくは2つの基で置換されていてもよいカルバモイル；-CO-（1つ若しくは2つのC₁₋₆アルキルで置換されていてもよい環状

アミノ) ; -OH ; 1つ若しくは2つの C_{1-6} アルキルで置換されていてもよいアミノ ; -NH-C(=O)- C_{1-6} アルキル ; 又は、-NH-C(=O)- C_{3-8} シクロアルキルである。)

[0015] なお、特に記載がない限り、本明細書中のある化学式中の記号が他の化学式においても用いられる場合、同一の記号は同一の意味を示す。

[0016] また、本発明は、式 (I) の化合物又はその塩を含有する肥満の予防又は治療用医薬組成物に関する。なお、この医薬組成物は、式 (I) の化合物又はその塩を含有する肥満の予防又は治療剤を包含する。

また、本発明は、肥満の予防又は治療用医薬組成物の製造のための式 (I) の化合物又はその塩の使用、肥満の予防又は治療に使用するための式 (I) の化合物又はその塩、並びに、式 (I) の化合物又はその塩の有効量を対象に投与することからなる肥満の予防又は治療方法に関する。なお、「対象」とは、その予防又は治療を必要とするヒト又はその他の動物であり、ある態様としては、その予防又は治療を必要とするヒトである。

発明の効果

[0017] 式 (I) の化合物又はその塩は、DGAT1阻害作用を有し、肥満の予防及び／又は治療剤として使用できる。

発明を実施するための形態

[0018] 以下、本発明を詳細に説明する。

[0019] 本明細書において、「アルキル」とは、直鎖状のアルキル及び分枝状のアルキルを含む。従って、「 C_{1-6} アルキル」とは、直鎖又は分枝状の炭素数 1 ～ 6 のアルキルであり、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等であり、別の態様としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルであり、さらに別の態様としてはメチル、エチルであり、またさらに別の態様としてはメチルである。

「アルキレン」とは、上記「アルキル」の任意の水素原子 1 個を除去してなる二価基である。従って、「 C_{1-6} アルキレン」とは、直鎖又は分枝状の炭素数が 1 ～ 6 のアルキレンであり、例えばメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、メチルメチレン、ジ

メチルメチレン、エチルメチレン、メチルエチレン、ジメチルエチレン、エチルエチレン等であり、別の態様としてはメチレン、エチレンであり、さらに別の態様としてはメチレンである。

[0020] 「アリール」とは、炭素数6～14の単環乃至三環式芳香族炭化水素環基である。具体的には、例えばフェニル、ナフチルであり、別の態様としてはフェニルであり、さらに別の態様としてはナフチルである。

[0021] 「シクロアルキル」とは、環員数3～8の飽和炭化水素環基であり、当該シクロアルキルは架橋を有していてもよく、ベンゼン環と縮合していてもよく、一部の結合が不飽和であってもよい。具体的には、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロオクタジエニル、ノルボルニル、ビスシクロ[2.2.2]オクチル、ビスシクロ[3.1.1]ヘプチル、ビスシクロ[4.1.0]ヘプチル、ビスシクロ[3.2.1]オクチル、アダマンチル、インダニル、インデニル、1,2-ジヒドロナフチル、1,2,3,4-テトラヒドロナフチル等が挙げられる。

[0022] 「架橋環」とは、環員数6～10の架橋を有する飽和炭化水素環の2価基である。具体的には、例えばビスシクロ[3.1.0]ヘキサン、ノルボルナン、ビスシクロ[2.2.2]オクタン、ビスシクロ[3.1.1]ヘプタン、ビスシクロ[4.1.0]ヘプタン、ビスシクロ[3.2.1]オクタン、アダマンタン等の2価基が挙げられる。

[0023] 「芳香族ヘテロ環」とは、O、N、及びSから選択される1つ以上のヘテロ原子を環構成原子として含む、環員数5～6の芳香族ヘテロ環基であり、当該芳香族ヘテロ環はベンゼン環、もしくはチオフェン環と縮合していてもよい。具体的には、例えばピロリル、フリル、チエニル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジル、インドリル、イソインドリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、チエノピリジル、チエノピリミジニル、チエノピラジル等が挙げられる。

[0024] 「非芳香族ヘテロ環」とは、O、N、及びSから選択される1つ以上のヘテロ原子を環構成原子として含む、環員数3～7の非芳香族ヘテロ環基であり、当該非芳香族ヘテロ環はベンゼン環、チオフェン環若しくはシクロヘキサン環と縮合していてもよく、一部の結合が不飽和であってもよい。また、環構成原子である硫黄原子は酸化されていてもよい。具体的には、例えばアジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、アゼパニル、オキセタニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニル、チエタニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロチオピラニル、1,1-ジオキシドテトラヒドロチオピラニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、1,1-ジオキシドチアゾリジニル、イソオキサゾリジニル、イソチアゾリジニル、1,1-ジオキシドイソチアゾリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、1,1-ジオキシドチオモルホリニル、ジオキサニル、インドリニル、イソインドリニル、ジヒドロキノリル、テトラヒドロキノリル、ジヒドロイソキノリル、テトラヒドロイソキノリル、デカヒドロイソキノリル、テトラヒドロチエノピリジル、テトラヒドロベンゾアゼピン、テトラヒドロベンゾジアゼピン、ジヒドロベンゾフリル、ジヒドロベンゾチエニル、ジヒドロベンゾピラニル、ジヒドロベンゾチオピラニル、ジヒドロベンゾジオキシニル、ベンゾジオキソリル等が挙げられる。

[0025] 「環状アミノ」とは、上記「非芳香族ヘテロ環」のうち、窒素原子を有する基であって、当該窒素原子上に結合手を有する非芳香族ヘテロ環基であり、具体的には、例えばピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イル、アゼパン-1-イル、オキサゾリジン-3-イル、チアゾリジン-3-イル、1,1-ジオキシドチアゾリジン-3-イル、イソオキサゾリジン-2-イル、イソチアゾリジン-2-イル、1,1-ジオキシドイソチアゾリジン-2-イル、ピペラジン-1-イル、モルホリン-4-イル、チオモルホリン-4-イル、1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル、インドリン-1-イル、イソインドリン-2-イル、1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-1-イル、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル、デカヒドロキノリン-1-イル、デカヒドロキノリン-2-イル、4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-

c] ピリジン-5-イル等が挙げられる。

[0026] 「ハロゲン」とは、-F、-Cl、-Br、-Iを意味し、別の態様としては-F、-Cl、-Brであり、さらに別の態様としては-F、-Clであり、またさらに別の態様としては-Fである。

[0027] 「-CO₂H又はその生物学的等価体」とは、-CO₂H、若しくは-CO₂Hと同等の電子的又は立体的配置を有し、酸性プロトンを放出しうる、共通の生物学的性質を有する他の原子や原子団を意味する。例えば、-CO₂H、-CO-NH-OH、-CO-NH-O-C₁₋₆アルキル、-CO-NH-CN、-CO-NH-SO₂-C₁₋₆アルキル、-CO-NH-SO₂-N(C₁₋₆アルキル)₂、あるいはテトラゾリル、オキサジアゾロニル、オキサジアゾールチオニル、オキサチアジアゾリル、チアジアゾロニル、トリアゾールチオニル、ヒドロキシイソキサゾリル等が挙げられ、別の態様としては、-CO₂H、-CO-NH-SO₂-C₁₋₆アルキル、-CO-NH-SO₂-N(C₁₋₆アルキル)₂又はテトラゾリルであり、さらに別の態様としては、-CO₂Hである。

[0028] 「フェニレン」のある態様としては、1,4-フェニレンであり、「ピリジンジイル」のある態様としては、ピリジン-2,5-ジイル、若しくはピリジン-3,6-ジイルであり、「ナフタレンジイル」のある態様としては、ナフタレン-2,6-ジイル、若しくはナフタレン-3,7-ジイルであり、「1,2,3,4-テトラヒドロナフタレンジイル」のある態様としては、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2,6-ジイル、若しくは1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-3,7-ジイルであり、「シクロヘキサンジイル」のある態様としては、シクロヘキサン-1,4-ジイルであり、「シクロペンタンジイル」のある態様としては、シクロペンタン-1,3-ジイルであり、「ピペリジンジイル」のある態様としては、ピペリジン-1,4-ジイルであり、「8-アザビシクロ[3.2.1]オクタンジイル」のある態様としては、8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3,8-ジイルである。

[0029] 本明細書において、「置換されていてもよい」とは、無置換、若しくは置換基を1～5個有していることを意味する。なお、複数個の置換基を有する場合、それらの置換基は同一であっても、互いに異なってもよい。

[0030] 式(I)のAにおける「置換されていてもよいアリール」、「置換されてい

てもよいシクロアルキル」、「置換されていてもよい芳香族ヘテロ環」、及び「置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環」において許容される置換基としては、

- (1) ハロゲン、
 - (2) ハロゲン、アリール、-OH、-O-C₁₋₆アルキル、-O-アリール、C₃₋₈シクロアルキル、及びオキソからなる群より選択される1つ以上の基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、
 - (3) ハロゲン、C₃₋₈シクロアルキル、-O-C₁₋₆アルキル、アリール（当該アリールは1つ以上のハロゲンで置換されていてもよい）、及び非芳香族ヘテロ環からなる群より選択される1つ以上の基で、それぞれ置換されていてもよい-O-C₁₋₆アルキル若しくは-S-C₁₋₆アルキル、
 - (4) ハロゲン、C₁₋₆アルキル（当該C₁₋₆アルキルは1つ以上のハロゲンで置換されていてもよい）、-O-C₁₋₆アルキル（当該C₁₋₆アルキルは1つ以上のハロゲンで置換されていてもよい）、C₃₋₈シクロアルキル、及びシアノからなる群より選択される1つ以上の基で、それぞれ置換されていてもよいアリール若しくは-O-アリール、
 - (5) 1つ以上のC₁₋₆アルキルで、それぞれ置換されていてもよいC₃₋₈シクロアルキル若しくは-O-C₃₋₈シクロアルキル、
 - (6) ハロゲン、C₁₋₆アルキル、及びC₃₋₈シクロアルキルからなる群より選択される1つ以上の基で、それぞれ置換されていてもよい芳香族ヘテロ環若しくは-O-芳香族ヘテロ環、
 - (7) C₁₋₆アルキル（当該C₁₋₆アルキルは1つ以上のアリールで置換されていてもよい）、及びアリールからなる群より選択される1つ以上の基で、それぞれ置換されていてもよいアミノ若しくは環状アミノ、
 - (8) 1つ以上のハロゲンでそれぞれ置換されていてもよい-CO-C₁₋₆アルキル若しくは-SO₂-C₁₋₆アルキル、
 - (9) -OH、
- を挙げることができる。

[0031] 式 (I) の R^{11} 又は R^{12} における「置換されていてもよいアリール」、「置換されていてもよいシクロアルキル」、「置換されていてもよい環状アミノ」において許容される置換基としては、

(1) ハロゲン、

(2) ハロゲン、アリール、 $-OH$ 、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-O$ -アリール、 C_{3-8} シクロアルキル、及びオキソからなる群より選択される1つ以上の基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、

(3) ハロゲン、 C_{3-8} シクロアルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、アリール（当該アリールは1つ以上のハロゲンで置換されていてもよい）、及び非芳香族ヘテロ環からなる群より選択される1つ以上の基で、それぞれ置換されていてもよい $-O-C_{1-6}$ アルキル若しくは $-S-C_{1-6}$ アルキル、

(4) ハロゲン、 C_{1-6} アルキル（当該 C_{1-6} アルキルは1つ以上のハロゲンで置換されていてもよい）、 $-O-C_{1-6}$ アルキル（当該 C_{1-6} アルキルは1つ以上のハロゲンで置換されていてもよい）、 C_{3-8} シクロアルキル、及びシアノからなる群より選択される1つ以上の基で、それぞれ置換されていてもよいアリール若しくは $-O$ -アリール、

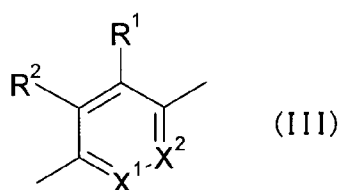
(5) 1つ以上の C_{1-6} アルキルで、それぞれ置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル若しくは $-O-C_{3-8}$ シクロアルキル、
を挙げることができる。

[0032] 式 (I) の化合物又はその塩のある態様を以下に示す。

[0033] (1) Aが置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよい芳香族ヘテロ環、置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環、又は式 (I I) で示される基であり、 R^{11} 及び R^{12} が同一又は異なって、 $-H$ 、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキルであり、但し、 R^{11} と R^{12} が同時に $-H$ となることはなく、ここで、 R^{11} と R^{12} は結合している窒素原子と共に一体となって置換されていてもよい環状アミノを形成してもよい化合物又はその塩。別の態様として、Aがフルオロ、クロロ、メチル、及びシクロプロピルからなる群より選択される1つ以上の基で

、それぞれ置換されていてもよいフェニル、ナフチル、チエニル、若しくはベンゾチエニルである化合物又はその塩。さらに別の態様として、Aがナフチルである化合物又はその塩。さらに別の態様として、Aがハロゲンで置換されていてもよいチエニルである化合物又はその塩。さらに別の態様として、Aがハロゲンで置換されていてもよいベンゾチエニルである化合物又はその塩。さらに別の態様として、Aがクロロ、メチル、及びシクロプロピルからなる群より選択される1つ以上の基で置換されていてもよいフェニルである化合物又はその塩。

[0034] (2) 環B¹が式 (III) で示される基であり、
[化6]



X¹がN又はCR³であり、X²がN又はCR⁴であり、R¹、R²、R³及びR⁴が同一又は異なつて、-H、-OH、1つ以上のハロゲンで置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、1つ以上のハロゲンで置換されていてもよい-O-C₁₋₆アルキル、C₃₋₈シクロアルキル又はハロゲンである化合物又はその塩。別の態様として、環B¹が1つ以上のハロゲンで置換されていてもよい1,4-フェニレンである化合物又はその塩。さらに別の態様として、環B¹が1つ又は2つのフルオロで置換されていてもよい1,4-フェニレンである化合物又はその塩。

[0035] (3) Wが-O-又は結合である化合物又はその塩。別の態様として、Wが-O-である化合物又はその塩。

[0036] (4) 環B²がシクロヘキサン-1,4-ジイルである化合物又はその塩。

[0037] (5) Yが結合又はC₁₋₆アルキレンである化合物又はその塩。別の態様として、Yが結合若しくはメチレンである化合物又はその塩。さらに別の態様として、Yが結合である化合物又はその塩。さらに別の態様として、Yがメチレンである化合物又はその塩。

- [0038] (6) Zが-CO₂H若しくはその生物学的等価体、又は-CONH₂である化合物又はその塩。別の態様として、Zが-CO₂Hである化合物又はその塩。
- [0039] (7) 上記(1)～(6)に記載の基の二以上の組み合わせである化合物又はその塩。
- [0040] 本発明には、上記(7)に記載したような、上記(1)～(6)に記載の基の二以上の組み合わせである化合物又はその塩が包含されるが、その具体例として以下の態様も挙げられる。
- [0041] (8) Aが置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよい芳香族ヘテロ環、置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環、又は式(I I)で示される基であり、R¹¹及びR¹²が同一又は異なって、-H、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいC₃₋₈シクロアルキルであり、但し、R¹¹とR¹²が同時に-Hとなることはなく、ここで、R¹¹とR¹²は結合している窒素原子と共に一体となって置換されていてもよい環状アミノを形成してもよく、環B¹が式(I I I)で示される基であり、X¹がN又はCR³であり、X²がN又はCR⁴であり、R¹、R²、R³及びR⁴が同一又は異なって、-H、-OH、1つ以上のハロゲンで置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、1つ以上のハロゲンで置換されていてもよい-O-C₁₋₆アルキル、C₃₋₈シクロアルキル又はハロゲンであり、Wが-O-又は結合であり、環B²がシクロヘキサン-1,4-ジイルであり、Yが結合又はC₁₋₆アルキレンであり、Zが-CO₂H若しくはその生物学的等価体、又は-CONH₂である化合物又はその塩。
- [0042] (9) 環B¹が1つ以上のハロゲンで置換されていてもよい1,4-フェニレンであり、Wが-O-であり、環B²がシクロヘキサン-1,4-ジイルであり、Yが結合若しくはメチレンであり、Zが-CO₂Hである化合物又はその塩。
- [0043] (10) 環B¹が1つ又は2つのフルオロで置換されていてもよい1,4-フェニレンである、(9)の化合物又はその塩。
- [0044] (11) Yが結合である、(10)の化合物又はその塩。
- [0045] 式(I)の化合物又はその塩に包含される具体的化合物の例として、以下の化合物が挙げられる。

シス-4-[4-(2-[(4-シクロプロピルベンゾイル)アミノ]エチル)カルバモイル)フェノキシ]シクロヘキサンカルボン酸、

シス-4-(4-{[2-(2-ナフトイルアミノ)エチル]カルバモイル}フェノキシ)シクロヘキサンカルボン酸、

シス-4-[4-(2-[(4-クロロ-3-メチルベンゾイル)アミノ]エチル)カルバモイル)フェノキシ]シクロヘキサンカルボン酸、

シス-4-(3-フルオロ-4-{[2-(2-ナフトイルアミノ)エチル]カルバモイル}フェノキシ)シクロヘキサンカルボン酸、

シス-4-(3,5-ジフルオロ-4-{[2-(2-ナフトイルアミノ)エチル]カルバモイル}フェノキシ)シクロヘキサンカルボン酸、

シス-4-(2,3-ジフルオロ-4-{[2-(2-ナフトイルアミノ)エチル]カルバモイル}フェノキシ)シクロヘキサンカルボン酸、

シス-4-(2,5-ジフルオロ-4-{[2-(2-ナフトイルアミノ)エチル]カルバモイル}フェノキシ)シクロヘキサンカルボン酸、

シス-4-[4-(2-{[(3-クロロ-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル]アミノ}エチル)カルバモイル]フェノキシ]シクロヘキサンカルボン酸、

シス-4-[4-(2-{[(5-クロロチオフェン-2-イル)カルボニル]アミノ}エチル)カルバモイル]-2,3-ジフルオロフェノキシ]シクロヘキサンカルボン酸、

シス-4-[3-フルオロ-4-(2-{[(5-フルオロ-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル]アミノ}エチル)カルバモイル]フェノキシ]シクロヘキサンカルボン酸、

、

[シス-4-(2,5-ジフルオロ-4-{[2-(2-ナフトイルアミノ)エチル]カルバモイル}フェノキシ)シクロヘキシル]酢酸、

及びこれらの塩。

[0046] 式(Ⅰ)の化合物には、置換基の種類によって、互変異性体や幾何異性体が存在しうる。本明細書中、式(Ⅰ)の化合物が異性体の一形態のみで記載されることがあるが、本発明は、それ以外の異性体も包含し、異性体の分離されたもの、あるいはそれらの混合物も包含する。

また、式（I）の化合物には、不斉炭素原子や軸不斉を有する場合があります、これに基づく光学異性体が存在しうる。本発明は、式（I）の化合物の光学異性体の分離されたもの、あるいはそれらの混合物も包含する。

[0047] さらに、本発明は、式（I）で示される化合物の製薬学的に許容されるプロドラッグも包含する。製薬学的に許容されるプロドラッグとは、加溶媒分解により又は生理学的条件下で、アミノ基、水酸基、カルボキシル基等に変換されうる基を有する化合物である。プロドラッグを形成する基としては、例えば、Prog. Med., 5, 2157-2161(1985)や、「医薬品の開発」（廣川書店、1990年）第7巻 分子設計163-198に記載の基が挙げられる。

[0048] また、式（I）の化合物の塩とは、式（I）の化合物の製薬学的に許容される塩であり、置換基の種類によって、酸付加塩又は塩基との塩を形成する場合がある。具体的には、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸や、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、マンデル酸、酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、ジトルオイル酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸等の有機酸との酸付加塩、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム等の無機塩基、メチルアミン、エチルアミン、エタノールアミン、リシン、オルニチン等の有機塩基との塩、アセチルロイシン等の各種アミノ酸及びアミノ酸誘導体との塩やアンモニウム塩等が挙げられる。

[0049] さらに、本発明は、式（I）の化合物及びその塩の各種の水和物や溶媒和物、及び結晶多形の物質も包含する。また、本発明は、種々の放射性又は非放射性同位体でラベルされた化合物も包含する。

[0050] （製造法）

式（I）の化合物及びその塩は、その基本構造あるいは置換基の種類に基づく特徴を利用し、種々の公知の合成法を適用して製造することができる。その際、官能基の種類によっては、当該官能基を原料から中間体へ至る段階

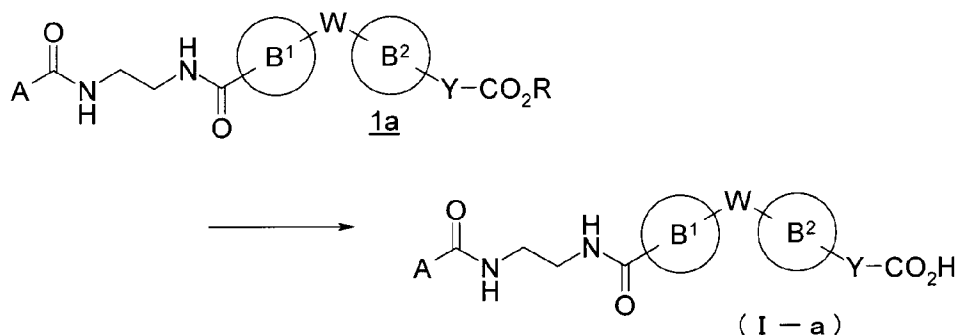
で適当な保護基（容易に当該官能基に転化可能な基）に置き換えておくことが製造技術上効果的な場合がある。このような保護基としては、例えば、ウツツ(P. G. M. Wuts)及びグリーン(T. W. Greene)著、「Greene's Protective Groups in Organic Synthesis(第4版、2006年)」に記載の保護基等を挙げることができ、これらの反応条件に応じて適宜選択して用いればよい。このような方法では、当該保護基を導入して反応を行ったあと、必要に応じて保護基を除去することにより、所望の化合物を得ることができる。

また、式(I)の化合物のプロドラッグは、上記保護基と同様、原料から中間体へ至る段階で特定の基を導入、あるいは得られた式(I)の化合物を用いてさらに反応を行うことで製造できる。反応は通常のエステル化、アミド化、脱水等、当業者に公知の方法を適用することにより行うことができる。

[0051] 以下、式(I)の化合物の代表的な製造法を説明する。各製法は、当該説明に付した参考文献を参照して行うこともできる。なお、本発明の製造法は以下に示した例には限定されない。

[0052] (第一製法)

[化7]



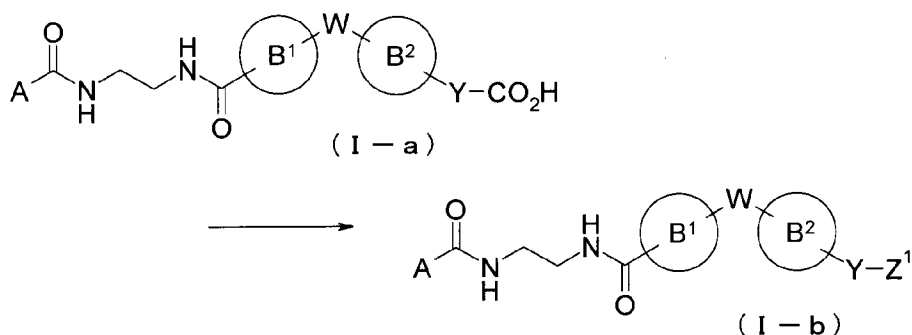
(式中、 $-\text{CO}_2\text{R}$ はアルキルエステルやベンジルエステル等のエステル基（例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル等）を示す。)

[0053] 本製法は、化合物1aを加水分解して、本発明化合物である化合物(I-a)を製造する方法である。

加水分解反応は、前述の「Greene' s Protective Groups in Organic Synthesis(第4版、2006年)」を参照して実施することができる。

[0054] (第二製法)

[化8]



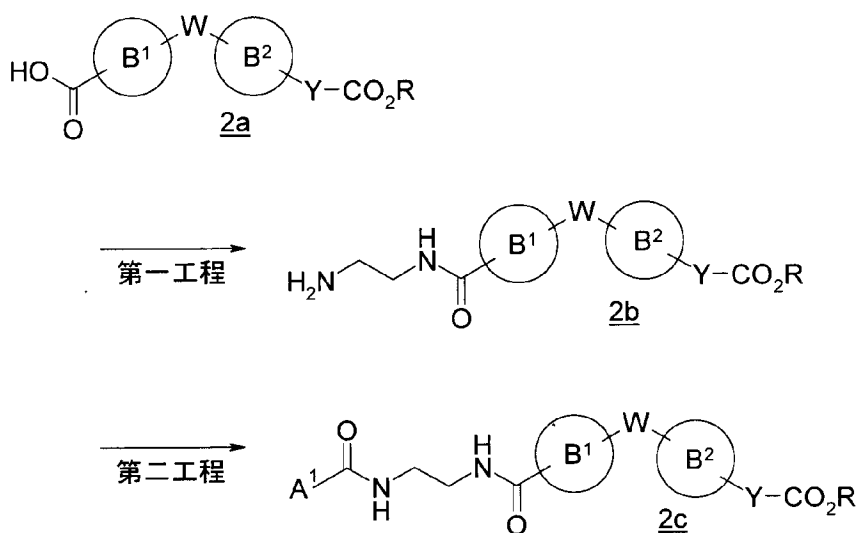
(式中、Z¹は-CONH₂若しくは-CO₂Hの生物学的等価体を示す。)

[0055] 本製法は、第一製法により製造された本発明化合物である化合物 (I-a) のカルボキシル基を、カルボキサミド若しくはカルボキシル基の生物学的等価体へ変換する工程である。

例えばZ¹が-CO-NH-SO₂-C₁₋₆アルキル若しくは-CO-NH-SO₂-N(C₁₋₆アルキル)₂である場合には、対応するスルホンアミド等との縮合反応により製造することができ、例えばZ¹が-CONH₂である場合には、塩化アンモニウム、水酸化アンモニウム、アンモニア水溶液等を用いた縮合反応により製造することができ、例えばZ¹がテトラゾリルの場合には、カルボキサミドへ誘導した後、常法により脱水してニトリルへ誘導し、アジ化ナトリウムを作用させて製造することができる。その他、当業者に自明の方法によりカルボキシル基をその生物学的等価体へ変換することができる。

[0056] (原料合成1)

[化9]



(式中、A¹はそれぞれ置換されていてもよいアリール、シクロアルキル、芳香族ヘテロ環、又は非芳香族ヘテロ環を示す。)

[0057] 本製法は、第一製法の原料化合物である化合物1aのうち、Aがそれぞれ置換されていてもよいアリール、シクロアルキル、芳香族ヘテロ環、又は非芳香族ヘテロ環である化合物2cを製造する方法である。

[0058] (第一工程)

本工程は、国際公開第W0 2007/115935号パンフレットに記載の方法若しくはそれに準じた方法で製造した化合物2aにエチレンジアミンを付加する工程である。化合物2bは、例えば、一方のアミノ基が保護されたエチレンジアミンを化合物2aと縮合し、アミノ基の保護基を除去することで製造することができる。

縮合反応は、化合物2aと一方のアミノ基が保護されたエチレンジアミンとを等モル若しくは一方を過剰量用い、これらの混合物を縮合剤の存在下、反応に不活性な溶媒中、冷却下から加熱下、好ましくは-20℃～60℃において、通常0.1時間～5日間攪拌して行うことができる。ここで用いられる溶媒の例としては、特に限定はされないが、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン (THF)、ジオ

キサン、ジメトキシエタン等のエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミド（DMF）、ジメチルスルホキシド（DMSO）、酢酸エチル、アセトニトリル、水、あるいはこれらの混合物が挙げられる。縮合剤の例としては、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド、ジシクロヘキシルカルボジイミド、1,1'-カルボニルジイミダゾール、ジフェニルリン酸アジド、オキシ塩化リン等が挙げられるが、これらに限定されるものではない。1-ヒドロキシベンゾトリアゾール等の添加剤を用いることが反応の進行に好ましい場合もある。また、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン等の有機塩基、又は炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基を用いることが反応の進行に好ましい場合もある。

アミノ基の保護基の除去反応は、前述の「Greene' s Protective Groups i n Organic Synthesis(第4版、2006年)」を参照して実施することができる。

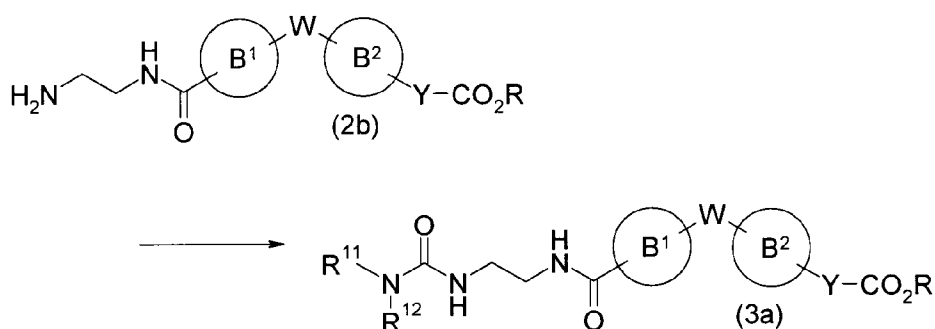
[0059] （第二工程）

本工程は、化合物2bをアシル化する工程である。

アシル化は、化合物2bと対応するカルボン酸（ A_1-CO_2H ）を用いて、本製法第一工程前段の方法を用いることもできる他、当該対応するカルボン酸を反応性誘導体へ変換した後に化合物2bと反応させることもできる。カルボン酸の反応性誘導体の例としては、オキシ塩化リン、塩化チオニル等のハロゲン化剤と反応して得られる酸ハロゲン化物、クロロギ酸イソブチル等と反応して得られる混合酸無水物、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール等と縮合して得られる活性エステル等が挙げられる。これらの反応性誘導体と化合物2bとの反応は、反応に不活性な溶媒中、冷却下～加熱下、好ましくは $-20^{\circ}C \sim 60^{\circ}C$ において、通常0.1時間～5日間攪拌して行うことができる。ここで用いられる溶媒の例としては、特に限定はされないが、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、芳香族炭化水素類、あるいはこれらの混合物が挙げられる。

[0060] （原料合成2）

[化10]



[0061] 本製法は、第一製法の原料化合物である化合物1aのうち、Aが式（I I）で示される基である化合物3aを製造する方法である。

[0062] 本製法は、化合物2bにアミノカルボニル基を付加して化合物3cを製造する方法である。

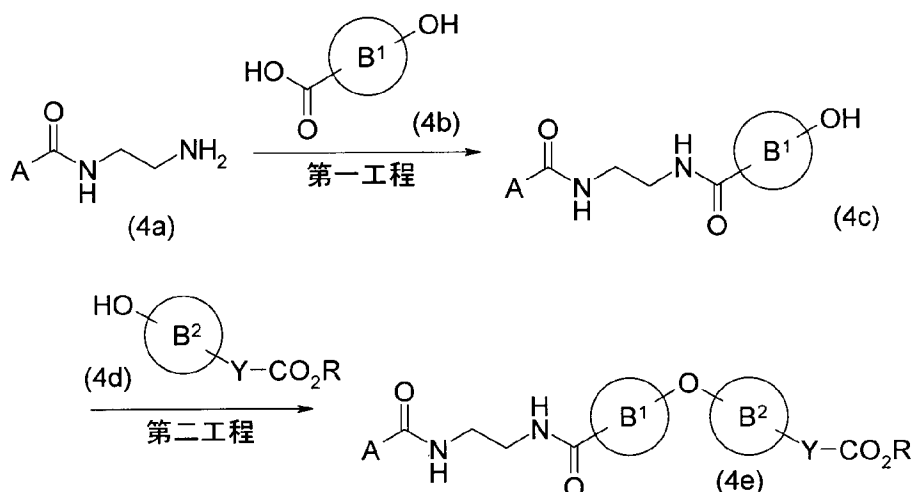
アミン（HN(-R¹¹)(-R¹²)）を用いる場合、カルボニル源として1, 1'-カルボニルジイミダゾール、ホスゲン、トリホスゲン等を用いることができる。この反応は、化合物2b、対応するアミン及びカルボニル源を等モル若しくはいずれかを過剰量用い、これらの混合物を反応に不活性な溶媒中、冷却下から加熱下、好ましくは室温～還流下において、通常0.1時間～5日間攪拌して行うことができる。ここで用いられる溶媒の例としては、特に限定はされないが、エーテル類、ハロゲン化炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、あるいはこれらの混合物が挙げられる。トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン等の塩基を用いることが反応の進行に好ましい場合がある。

[0063] また、-R¹¹と-R¹²の一方が-Hである場合（例えば-R¹²が-Hである場合）、対応するイソシアナート（R¹¹-N=C=O）を用いることができ、この場合、化合物2bと対応するイソシアナートを等モル若しくはいずれかを過剰量用い、これらの混合物を反応に不活性な溶媒中、冷却下から加熱下、好ましくは加熱下若しくは加熱還流下において、通常0.1時間～5日間攪拌して行うことができる。ここで用いられる溶媒の例としては、特に限定はされないが、エーテル類

、ハロゲン化炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、あるいはこれらの混合物が挙げられる。なお、イソシアナートは、例えば対応するカルボン酸とジフェニルリン酸アジドを用いたクルチウス転位により反応系中で生成させて使用することもできる。

[0064] (原料合成 3)

[化11]



[0065] 本製法は、第一製法の原料化合物である化合物1aのうち、Wが-O-である化合物4eを製造する方法である。

[0066] (第一工程)

本工程は、Journal of Medicinal Chemistry、1993年、第36巻、第24号、3968-3970ページに記載の方法若しくはそれに準じた方法で製造した化合物4aに、化合物4bを縮合させる工程である。

縮合反応は、原料合成 1 第一工程前段に記載の方法、若しくは第二工程に記載の方法を用いて行うことができる。

[0067] (第二工程)

本工程は、化合物4cと化合物4dとを縮合させる工程である。

縮合反応には、当業者が通常用いる光延反応を用いることができる。光延反応は、化合物4cと化合物4dとを等モル若しくは一方を過剰量用い、これら

の混合物と、トリブチルホスフィン、トリフェニルホスフィン等のリン化合物と、アゾジカルボン酸エチル、1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン等のアゾジカルボニル化合物とから調整される活性化剤、若しくはシアノメチレントリブチルホスホラン等の試薬を用いて、反応に不活性な溶媒中、冷却下から加熱下、好ましくは室温～加熱下において、通常0.1時間～5日間攪拌して行うことができる。ここで用いられる溶媒の例としては、特に限定はされないが、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、芳香族炭化水素類、あるいはこれらの混合物が挙げられる。

また、本工程に際して、アルキル化反応を採用することもできる。アルキル化反応を行なう際には、化合物4c若しくは化合物4dの水酸基を脱離基、例えば、クロロ、ブロモ、ヨード等のハロゲン、又は、メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、ベンゼンスルホニルオキシ、4-メチルベンゼンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ等のスルホニルオキシに変換し、適当な塩基の存在下、反応に不活性な溶媒中、冷却下から加熱下、好ましくは室温～加熱下において、通常0.1時間～5日間攪拌して行うことができる。

[0068] 式（I）の化合物は、遊離化合物、その塩、水和物、溶媒和物、あるいは結晶多形の物質として単離され、精製される。式（I）の化合物の塩は、常法の造塩反応に付すことにより製造できる。

単離、精製は、抽出、分別結晶化、各種分画クロマトグラフィー等、通常の化学操作を適用して行われる。

各種の異性体は、適当な原料化合物を選択することにより製造でき、あるいは異性体間の物理化学的性質の差を利用して分離することができる。例えば、光学異性体は、ラセミ体の一般的な光学分割法（例えば、光学活性な塩基又は酸とのジアステレオマー塩に導く分別結晶化や、キラルカラム等を用いたクロマトグラフィー等）により得られ、また、適当な光学活性な原料化合物から製造することもできる。

[0069] 式（I）の化合物の薬理活性は、以下の試験により確認した。

[0070] 試験例 1 DGAT1阻害活性試験

(1) Bacmid-hDGAT1の作成

ヒトDGAT1(hDGAT1)をコードする塩基配列 (Genbank Accession No. NM_012079)におけるCDSの1467塩基) をクローニングし、pFastBac™1 (Invitrogen社)にライゲーションし、pFastBac1-hDGAT1を作成した。このプラスミドから、Bac-to-Bac(登録商標) Baculovirus Expression System (Invitrogen社)を用いて組換えバキュロウイルス液 (Bacmid-hDGAT1) を調製した。

[0071] (2) Sf9細胞由来DGAT1発現ミクロゾーム画分の調製

Sf9細胞を80% confluencyになるよう225cm² Flask Angled Neck (CORNING社)に播種し、EX-CELL™ 420 INSECT SERUM-FREE MEDIUM (SAFC Biosciences社)を用いて27°C恒温培養器にて静置培養した。24時間後に培養液を抜き、組換えバキュロウイルス液 (Bacmid-hDGAT1) 1.67mLをEX-CELL™ 420 INSECT SERUM-FREE MEDIUM 3.33mLにて希釈した液を添加し、恒温培養器で27°Cにて1時間振とう培養した。その後、EX-CELL™ 420 INSECT SERUM-FREE MEDIUMを25mL添加し、恒温培養器で27°Cにて72時間培養した。感染細胞を回収し、Complete Protease Inhibitor Cocktail (Roche Diagnostics K.K.)を含む緩衝液A (100mM Sucrose、50mM KClを含む40mMリン酸緩衝液 (pH7.2)) 1.5mLに懸濁し、SONIFER 250 (BRANSON社)を用いてソニケーションを行った。この懸濁液を10000×gで5分間遠心分離し上清を回収した。この上清を100000×gで60分間遠心分離して得た沈殿を600μLの緩衝液Aに溶解し、再びソニケーションを行い、懸濁液を調製した。この懸濁液をhDGAT1発現Sf9細胞マイクロソームとした。

[0072] (3) DGAT1活性測定

DGAT1活性は100 mM Tris-HCl (pH8.0), 2 mM MgCl₂, 0.01 % BSA、ジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解させた被検物質 (DMSO最終濃度2%)、及びhDGAT1発現Sf9細胞マイクロソーム、200μM ジオレオイルグリセロール若しくはジパルミトイルグリセロール、8.9μM [¹⁴C]oleoyl-CoA、1.68%アセトン、phospholipid FlashPlate (PerkinElmer Life Science)に加えた。反応を30°Cで60分行った後、反応液の2倍量 (100μL) のイソプロピルアルコール : 0.1 M 炭酸

緩衝液 (pH 9.0) = 1 : 1 を添加し反応を停止させた。翌日、トップカウントマイクロプレートシンチレーションカウンター (PerkinElmer Life Science) によりカウントを測定した。

被検物質非添加の際のカウントを対照 (DMSO添加時TG) とした。被検物質、及びマイクロソームを非添加の際のカウントをブランクTGとした。被検物質のDGAT1阻害率を次の計算式により算出した。

$$\text{阻害率 (\%)} = (\text{被検物質添加時TG} - \text{ブランクTG}) \div (\text{DMSO添加時TG} - \text{ブランクTG}) \times 100$$

被検物質は反応液中の濃度が1、10、100、1000 nMの際のDGAT1阻害率を算出した。得られた阻害率を用いて線形回帰を行い、DGAT1活性を50%阻害するのに必要な被検物質濃度 (IC₅₀) をSAS 8.2 software package (SAS Institute Japan, Ltd., Tokyo, Japan) により算出した。

[0073] その結果、式 (I) の化合物のいくつかは、上記試験において、IC₅₀値として50nM以下のDGAT1阻害作用を示した。表1に、いくつかの式 (I) の化合物の本試験における結果を示す。

[0074] [表1]

実施例番号	IC ₅₀ / nM	実施例番号	IC ₅₀ / nM
6	20	187	8.1
18	21	245	14
20	2.1	299	6.7
56	14	300	5.6
63	0.4	454	1.0
79	2.3	469	1.7
82	9.9	480	5.2
83	5.2	490	3.8
106	5.3	531	0.1
135	5.8	571	1.6
148	4.2	604	32
169	2.7		

[0075] 試験例2 脂肪投与による血漿中トリグリセリド (TG) 上昇抑制作用

8-15週齢の雄性C57BL/6Jマウスを4時間絶食し、被検物質を経口投与した。被検物質は0.5%メチルセルロース液に懸濁させ投与した。20時間後に脂肪（イントラリピッド20%、テルモ（フレゼニウス）、10mL/kg）を経口投与した。脂肪投与直前、及び2時間後に尾静脈より採血を行い、血漿を得た。血漿中TGの測定は、トリグリセリドEテストワコー（和光純薬）を用い、脂肪投与による血漿中TG上昇値を算出した。0.5%メチルセルロース投与群の血漿中TG上昇値を対照とし、被検物質を投与した際のTG上昇抑制率を求めた。

[0076] その結果、後記実施例化合物のうち、実施例 79 の化合物は投与量0.3 mg/kgにおいて79%、実施例 169 の化合物は投与量0.3 mg/kgにおいて75%、実施例 454 の化合物は投与量0.3 mg/kgにおいて106%、実施例 469 の化合物は投与量0.3 mg/kgにおいて109%、実施例 490 の化合物は投与量0.3 mg/kgにおいて92%のTG上昇抑制率を示した。

[0077] 試験例 3 DI0マウスにおける抗肥満作用

9週齢の雄性C57BL/6Jマウスに高脂肪食（リサーチダイエットD12492、60 kcal% fat）を与えた。マウスの馴化を目的として4週間目より試験に用いる溶媒の投与を行った。5週間目より被検物質を1日1回あるいは2回経口投与した。被検物質は0.5%メチルセルロース液に懸濁させ投与した。2週間若しくは4週間反復投与を行い、被検物質投与による体重変動を観察した。試験期間内の溶媒投与群の体重増加量を100%として被検物質の体重増加抑制率を算出した。

[0078] その結果、後記実施例化合物のうち、実施例 454 の化合物は、投与回数1日1回、投与期間2週間、投与量1 mg/kgにおいて93%、実施例 490 の化合物は、投与回数1日1回、投与期間2週間、投与量1 mg/kgにおいて98%の体重増加抑制効果を示した。

[0079] 上記試験の結果、式（I）の化合物は食餌性肥満モデルにおいて抗肥満作用を有することが確認され、肥満、II型糖尿病、脂肪肝等の予防及び／又は治療に使用できる。

[0080] 式（I）の化合物又はその塩の1種又はそれ以上を有効成分として含有す

る医薬組成物は、当分野において通常用いられている賦形剤、即ち、薬剤用賦形剤や薬剤用担体等を用いて、通常使用されている方法によって調製することができる。

投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与、又は、関節内、静脈内、筋肉内等の注射剤、坐剤、点眼剤、眼軟膏、経皮用液剤、軟膏剤、経皮用貼付剤、経粘膜液剤、経粘膜貼付剤、吸入剤等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。

[0081] 経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、1種又はそれ以上の有効成分が、少なくとも1種の不活性な賦形剤と混合される。組成物は、常法に従って、不活性な添加剤、例えば滑沢剤や崩壊剤、安定化剤、溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要により糖衣又は胃溶性若しくは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。

経口投与のための液体組成物は、薬剤的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤又はエリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水又はエタノール (EtOH) を含む。当該液体組成物は不活性な希釈剤以外に可溶化剤、湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

[0082] 非経口投与のための注射剤は、無菌の水性又は非水性の溶液剤、懸濁剤又は乳濁剤を含有する。水性の溶剤としては、例えば注射用蒸留水又は生理食塩液が含まれる。非水性の溶剤としては、例えばエタノールのようなアルコール類がある。このような組成物は、さらに等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、又は溶解補助剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。また、これらは無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解又は懸濁して使用することもできる。

[0083] 外用剤としては、軟膏剤、硬膏剤、クリーム剤、ゼリー剤、パップ剤、噴霧剤、ローション剤、点眼剤、眼軟膏等を包含する。一般に用いられる軟膏

基剤、ローション基剤、水性又は非水性の液剤、懸濁剤、乳剤等を含有する。

[0084] 吸入剤や経鼻剤等の経粘膜剤は固体、液体又は半固体状のものが用いられ、従来公知の方法に従って製造することができる。例えば公知の賦形剤や、更に、pH調整剤、防腐剤、界面活性剤、滑沢剤、安定剤や増粘剤等が適宜添加されていてもよい。投与は、適当な吸入又は吹送のためのデバイスを使用することができる。例えば、計量投与吸入デバイス等の公知のデバイスや噴霧器を使用して、化合物を単独で又は処方された混合物の粉末として、もしくは医薬的に許容し得る担体と組み合わせて溶液又は懸濁液として投与することができる。乾燥粉末吸入器等は、単回又は多数回の投与用のものであってもよく、乾燥粉末又は粉末含有カプセルを利用することができる。あるいは、適当な駆出剤、例えば、クロロフルオロアルカン、ヒドロフルオロアルカン又は二酸化炭素等の好適な気体を使用した加圧エアゾールスプレー等の形態であってもよい。

[0085] 通常経口投与の場合、1日の投与量は、体重当たり約0.001~100 mg/kg、好ましくは0.1~30 mg/kg、更に好ましくは0.1~10 mg/kgが適当であり、これを1回あるいは2回~4回に分けて投与する。静脈内投与される場合は、1日の投与量は、体重当たり約0.0001~10 mg/kgが適当で、1日1回~複数回に分けて投与する。また、経粘膜剤としては、体重当たり約0.001~100 mg/kgを1日1回~複数回に分けて投与する。投与量は症状、年齢、性別等を考慮して個々の場合に応じて適宜決定される。

[0086] 投与経路、剤形、投与部位、賦形剤や添加剤の種類によって異なるが、本発明の医薬組成物は、0.01~100重量%、ある態様としては0.01~50重量%の有効成分である1種又はそれ以上の式(I)の化合物又はその塩を含有する。

[0087] 式(I)の化合物又はその塩は、前述の式(I)の化合物又はその塩が有効性を示すと考えられる疾患の種々の治療剤又は予防剤と併用することができる。当該併用は、同時投与、あるいは別個に連続して、若しくは所望の時間間隔をおいて投与してもよい。同時投与製剤は、別個に製剤化されていて

も、前述の式（I）の化合物又はその塩が有効性を示すと考えられる疾患の種々の治療剤又は予防剤と式（I）の化合物又はその塩とを含む医薬組成物であってもよい。

実施例

[0088] 以下、実施例に基づき、式（I）の化合物又はその塩の製造法をさらに詳細に説明する。なお、本発明は、下記実施例に記載の化合物に限定されるものではない。また、原料化合物の製法を製造例に示す。また、式（I）の化合物の製造法は、以下に示される具体的実施例の製造法のみ限定されるものではなく、式（I）の化合物はこれらの製造法の組み合わせ、あるいは当業者に自明である方法によっても製造されうる。

[0089] また、実施例、製造例及び後記表中において、以下の略号を用いることがある。

Pr：製造例番号（なお、製造例番号の後に「/CI」の記載がある製造例化合物は、その製造例化合物が塩酸塩として単離されたことを示し、「/TF」の記載がある製造例化合物は、その製造例化合物がトリフルオロ酢酸塩として単離されたことを示す。また、製造例番号に「*」が付された化合物は、その化合物が光学活性体であることを示す。）、Ex：実施例番号（なお、実施例番号に「*」が付された化合物は、その化合物が光学活性体であることを示す。）、No：化合物番号、Structure：化学構造式（Me：メチル、Et：エチル、iPr：イソプロピル、tBu：tert-ブチル、nPen：ノルマルペンチル、Ph：フェニル、Bn：ベンジル）、Syn：製造方法（当該化合物が、その欄に記載されている実施例番号の化合物と同様の製造法により製造されたことを示す。）、PSy：製造方法（当該化合物が、その欄に記載されている製造例番号の化合物と同様の製造法により製造されたことを示す。）、Data：物理学的データ（当該化合物の以下のデータを示す。EI：EI-MS；ESP：ESI-MS（Pos）；ESN：ESI-MS（Neg）；FP：FAB-MS（Pos）；FN：FAB-MS（Neg）；NMR1：DMSO-d₆中の¹H-NMRにおける特徴的なピークのδ（ppm）；NMR2：CDCl₃中の¹H-NMRにおける特徴的なピークのδ（ppm））。

[0090] 製造例 1

エチル トランス-4-ヒドロキシシクロヘキサンカルボキシラート (8g)、ベンジル 4-ヒドロキシベンゾアート (11.69g)、1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン (15.24g)、THF (150ml) の混合物に、氷冷下でトリブチルホスフィン (14.9ml) を滴下し、室温で2時間攪拌した後、60℃で10時間攪拌した。反応混合物を室温に戻した後、ろ過し、THFで洗浄後、ろ液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=85:15) で精製し、無色油状物のベンジル 4-[[シス-4-(エトキシカルボニル)シクロヘキシル]オキシ]ベンゾアートを8.55g得た。

[0091] 製造例 2

ベンジル 4-[[シス-4-(エトキシカルボニル)シクロヘキシル]オキシ]ベンゾアート (8.5g) と EtOH (150ml) の混合物に、10% パラジウム担持活性炭 (850mg) を加え、水素雰囲気下 (風船圧) にて室温で4時間攪拌した。反応混合物をセライトろ過し、EtOHで洗浄後、得られた濾液を減圧下で濃縮して、無色固体の4-[[シス-4-(エトキシカルボニル)シクロヘキシル]オキシ]安息香酸を5.8g得た。

[0092] 製造例 3

4-[[シス-4-(エトキシカルボニル)シクロヘキシル]オキシ]安息香酸 (4g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド一塩酸塩 (3.4g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール一水和物 (2.7g)、トリエチルアミン (2.9ml)、DMF (60ml) の混合物に、tert-ブチル (2-アミノエチル)カルバマート (2.6ml) を加え、室温で14時間攪拌した。反応混合物に、水を加え、出てきた固体をろ取した後、ジイソプロピルエーテルで洗浄して、無色固体のエチル シス-4-[4-(2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]エチル)カルバモイル)フェノキシ]シクロヘキサンカルボキシラートを5.34g得た。

[0093] 製造例 4

エチル シス-4-[4-(2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]エチル)カルバモイル)フェノキシ]シクロヘキサンカルボキシラート (5.34g)、ジオキサン

(80ml)の混合物に、4M 塩化水素/ジオキサン(40ml)を加えて、室温で3時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄して、無色固体のエチル シス-4-{4-[(2-アミノエチル)カルバモイル]フェノキシ}シクロヘキサンカルボキシラート 塩酸塩を4.55g得た。

[0094] 製造例 5

エチル 4-{4-[(2-アミノエチル)カルバモイル]フェノキシ}シクロヘキサンカルボキシラート 塩酸塩(150mg)、クロロホルム(5ml)、トリエチルアミン(0.17ml)の混合物に、イソシアン酸フェニル(0.053ml)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、分液操作を行い、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール(MeOH)=90:10)にて精製して、無色固体のエチル 4-[4-{(2-[(アニリノカルボニル)アミノ]エチル)カルバモイル}フェノキシ]シクロヘキサンカルボキシラートを164mg得た。

[0095] 製造例 6

エチル シス-4-{4-[(2-アミノエチル)カルバモイル]フェノキシ}シクロヘキサンカルボキシラート 塩酸塩(200mg)、トリエチルアミン(0.08ml)、塩化メチレン(10ml)の混合物に、0°Cでカルボニルジイミダゾール(100mg)を加え、0°Cで10分間攪拌した後、4-フェニルピペリジン(110mg)を加えて室温で3日間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルムを用いて分液操作を行い、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:MeOH=100:0~95:5)にて精製して、無色固体のエチル シス-4-{4-[(2-{[(4-フェニルピペリジン-1-イル)カルボニル]アミノ}エチル)カルバモイル]フェノキシ}シクロヘキサンカルボキシラートを288mg得た。

[0096] 製造例 7

エチル 4-{4-[(2-アミノエチル)カルバモイル]フェノキシ}シクロヘキサンカルボキシラート 塩酸塩(100mg)、4-フェニルシクロヘキサンカルボン酸(

66mg)、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 (67mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 水和物 (54mg)、THF (1.5ml) の混合物を室温で9時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムを用いて分液操作を行い、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム)にて精製して、無色固体のエチル 4-{4-[(2-[(4-フェニルシクロヘキシル)カルボニル]アミノ}エチル)カルバモイル]フェノキシ}シクロヘキサンカルボキシラートを123mg得た。

[0097] 製造例 8

エチル トランス-4-{4-[(2-アミノエチル)カルバモイル]フェノキシ}シクロヘキサンカルボキシラート 塩酸塩 (100mg)、クロロホルム (10ml)、トリエチルアミン (0.14ml) の混合物に、0℃でベンゾイルクロリド (0.038ml) を加え、0℃で1時間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加えて、クロロホルムを用いて分液操作を行い、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄して、無色固体のエチル トランス-4-(4-{[2-(ベンゾイルアミノ)エチル]カルバモイル}フェノキシ)シクロヘキサンカルボキシラートを118mg得た。

[0098] 製造例 9

N-(2-アミノエチル)-4-クロロベンズアミド 塩酸塩 (400mg)、2-フルオロ-4-ヒドロキシ安息香酸 (320mg)、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 (500mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 水和物 (400mg)、トリエチルアミン (0.4ml)、DMF (10ml) の混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルムを用いて分液操作を行い、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:MeOH=100:0~95:5)にて精製して、無色固体のN-[2-[(4-クロロベンゾイル)アミノ

]エチル}-2-フルオロ-4-ヒドロキシベンズアミドを410mg得た。

[0099] 製造例 1 0

N-{2-[(4-クロロベンゾイル)アミノ]エチル}-2-フルオロ-4-ヒドロキシベンズアミド(400mg)、エチル トランス-4-ヒドロキシシクロヘキサンカルボキシラート(220mg)、トリフェニルホスフィン(350mg)、THF(4ml)の混合物に、室温で2.2M アゾジカルボン酸ジエチル トルエン溶液(0.58ml)を加え、60℃で終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルを用いて分液操作を行い、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:MeOH=100:0~95:5)にて精製して、無色固体のエチル シス-4-[4-({2-[(4-クロロベンゾイル)アミノ]エチル}カルバモイル)-3-フルオロフェノキシ]シクロヘキサンカルボキシラートを457mg得た。

[0100] 製造例 1 1

エチル シス-4-ヒドロキシシクロヘキサンカルボキシラート(800mg)、トリフェニルホスフィン(1.34g)、THF(15ml)、4-フルオロフェノール(521mg)の混合物に、氷冷下で2.2M アゾジカルボン酸ジエチル トルエン溶液(2.3ml)を10分かけて滴下した後、60℃で4時間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、酢酸エチルを用いて分液操作を行った。その後、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=85:15)で粗精製した。この粗生成物(685mg)とTHF(5ml)、EtOH(5ml)の混合物に、1M水酸化ナトリウム水溶液を加え、室温で14時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣に水を加え、酢酸エチルを用いて分液操作を行った後、水層に1M 塩酸を加えてpH3とし、酢酸エチルを用いて分液操作を行った。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して、無色固体のトランス-4-(4-フルオロフェノキシ)シクロヘキサンカルボン酸を242mg得た。

[0101] 製造例 1 2

3-フルオロ-4-ヒドロキシ安息香酸(5g)、臭化ベンジル(4.19ml)、DMF(33ml)、炭酸カリウム(4.9g)の混合物を40℃で6時間攪拌した。反応混合物を放冷後、酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:酢酸エチル=100:0~50:50)で精製して、無色固体のベンジル 3-フルオロ-4-ヒドロキシベンゾアートを1.7g得た。

[0102] 製造例 1 3

4-[(シス-4-カルバモイルシクロヘキシル)オキシ]-N-[2-[(4-クロロベンゾイル)アミノ]エチル]ベンズアミド(330mg)、THF(20ml)の混合物に、無水トリフルオロ酢酸(0.29ml)を加え、室温で30分攪拌した後、無水トリフルオロ酢酸(0.07ml)を追加し10分攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルを用いて分液操作を行った。その後、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で濃縮した。得られた残渣にジイソプロピルエーテルとEtOHを加えた後、固体をろ取り、EtOHで洗浄し、無色固体の4-クロロ-N-[2-[(4-[(シス-4-シアノシクロヘキシル)オキシ]ベンゾイル)アミノ]エチル]ベンズアミドを168mg得た。

[0103] 製造例 1 4

メチル 4-(4-オキソシクロヘキシル)ベンゾエート(1.3g)、トルエン(10ml)の混合物に、(tert-ブトキシカルボニルメチレン)トリフェニルホスホラン(2.5g)を加え、105℃で24時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルと水を加え、分液操作を行い、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=100:0~90:10)で精製して、無色固体のメチル 4-[4-(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチリデン)シクロヘキシル]ベンゾアートを1.35g得た。

[0104] 製造例 1 5

メチル 4-[4-(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチリデン)シクロヘキシル]ベ

ンゾアート(1.3g)、MeOH(20ml)、THF(6ml)の混合物に、10% パラジウム担持活性炭(130mg)を加え、水素雰囲気下(3気圧)にて室温で4時間攪拌した。反応混合物をセライトろ過し、MeOHで洗浄後、得られた濾液を減圧下で濃縮して、無色固体の{4-[4-(メトキシカルボニル)フェニル]シクロヘキシル}酢酸を1.11g得た。

[0105] 製造例 16

{4-[4-(メトキシカルボニル)フェニル]シクロヘキシル}酢酸(1.1g)、塩化メチレン(15ml)の混合物に、0℃でシュウ酸クロリド(0.7ml)を加え、室温で3時間攪拌した。この反応混合物を減圧濃縮した後、tert-ブタノール(15ml)とジイソプロピルエチルアミン(1.4ml)を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、酢酸エチルで希釈した後、この混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=100:0~80:20)で精製して、無色固体のメチル 4-[4-(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)シクロヘキシル]ベンゾアートを1.14g得た。

[0106] 製造例 17

メチル 4-[4-(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)シクロヘキシル]ベンゾアート(1.1g)、THF(11ml)、MeOH(11ml)の混合物に、室温で1M 水酸化ナトリウム水溶液(5ml)を加え、室温で5時間、その後50℃で1時間攪拌した。反応混合物を室温に戻した後、減圧濃縮し、水を加えた後、10% クエン酸水溶液をpH5になるまで加え、出てきた固体をろ取して、無色固体の4-[4-(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)シクロヘキシル]安息香酸を835mg得た。

[0107] 製造例 18

エチル 3-クロロ-4-ヒドロキシベンゾアート(2g)、ヨウ化カリウム(165mg)、臭化メチルシクロブタン(1.7ml)、炭酸カリウム(2.8g)、DMF(50ml)の混合物を60℃で5時間攪拌した。反応混合物を放冷後、酢酸エチルで希釈し、水と飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後

、減圧下で濃縮して、油状物を得た。この油状物とTHF (20ml)、MeOH (20ml) の混合物に、1M 水酸化ナトリウム水溶液 (20ml) を加え、終夜攪拌した。反応混合物に、1M 塩酸 (20ml) を加えた後、減圧濃縮して有機溶媒を留去し、出てきた固体をろ取して、無色固体の3-クロロ-4-(シクロブチルメトキシ)安息香酸を1.31g得た。

[0108] 製造例 19

4-フルオロ-3-ヒドロキシ安息香酸 (2g)、ヨウ化カリウム (250mg)、臭化メチルシクロプロパン (3.7ml)、炭酸カリウム (5.3g)、DMF (27ml) の混合物を60°Cで終夜攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加えた後、水と飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で濃縮して、油状物を得た。この油状物とTHF (30ml)、MeOH (30ml) の混合物に、1M 水酸化ナトリウム水溶液 (30ml) を加え、5時間攪拌した。反応混合物に、1M 塩酸 (30ml) を加えた後、減圧濃縮して有機溶媒を留去し、出てきた固体をろ取して、無色固体の3-(シクロプロピルメトキシ)-4-フルオロ安息香酸を2.55g得た。

[0109] 製造例 20

エチル 4-ブロモ-3-フルオロベンゾアート (1g)、シクロプロピルボロン酸一水和物 (643mg)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (235mg)、リン酸カリウム (3.1g)、トルエン (10ml)、水 (1ml) の混合物を110°Cで終夜激烈に攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルを用いて分液操作を行い、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=85:15)で粗精製した後、この粗生成物とTHF (20ml)、MeOH (20ml) の混合物に、1M 水酸化ナトリウム水溶液 (20ml) を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に、1M 塩酸 (20ml) を加えた後、減圧濃縮して有機溶媒を留去し、出てきた固体をろ取して、無色固体の4-シクロプロピル-3-フルオロ安息香酸を600mg得た。

[0110] 製造例 21

エチル 4-ブロモ-3-クロロベンゾアート (1g)、シクロプロピルボロン酸一水和物 (602mg)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (220mg)、リン酸カリウム (2.8g)、トルエン (10ml)、水 (1ml) の混合物を加熱還流させ、終夜撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルを用いて分液操作を行い、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=100:0~90:10) で精製して、無色油状物のエチル 3-クロロ-4-シクロプロピルベンゾアートを770mg得た。

[0111] 製造例 2 2

エチル 3-クロロ-4-シクロプロピルベンゾアート (760mg)、THF (10ml)、EtOH (10ml) の混合物に、1M 水酸化ナトリウム水溶液 (10ml) を加え、室温で終夜撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、水で希釈した。その後、1M 塩酸 (20ml) を加えpH2とし、出てきた固体をろ取して、無色固体の3-クロロ-4-シクロプロピル安息香酸を666mg得た。

[0112] 製造例 2 3

3-フルオロフェノール (400mg)、エチル シス-4-ヒドロキシシクロヘキサンカルボキシラート (770mg)、トリフェニルホスフィン (1.4g)、THF (5ml) の混合物に、氷冷下2.2M アゾジカルボン酸ジエチル トルエン溶液 (2ml) を加え、室温で終夜撹拌した。反応混合物に、酢酸エチル (20ml)、飽和塩化ナトリウム水溶液 (20ml) を加え、分液操作を行い、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で濃縮した。残渣にヘキサン (16ml)、酢酸エチル (4ml) を加え、沈殿物を濾別後、得られたろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=100:0~93:7) で精製して、無色油状物のエチル トランス-4-(3-フルオロフェノキシ)シクロヘキサンカルボキシラートを357mg得た。

[0113] 製造例 2 4

エチル トランス-4-(3-フルオロフェノキシ)シクロヘキサンカルボキシラート (350mg)、THF (4ml)、EtOH (4ml) の混合物に、1M 水酸化ナトリウム水溶液

(4ml)を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を減圧濃縮して有機溶媒を留去した後、1M 塩酸(5ml)を加え、暫く攪拌し、出てきた固体をろ取して、無色固体のトランス 4-(3-フルオロフェノキシ)シクロヘキサンカルボン酸を278mg得た。

[0114] 製造例 1 1 6

6-ヒドロキシニコチン酸(1.5g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド ー塩酸塩(2.5g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール ー水和物(2.0g)、トリエチルアミン(2.5ml)、tert-ブチル (2-アミノエチル)カルバマート(1.8ml)、DMF(30ml)の混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルムとイソプロパノールの混合溶媒(3:1)を用いて分液操作を行い、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:MeOH=100:0~90:10)にて精製し、得られた生成物にヘキサン-酢酸エチル(=1:1)を加え固化させた後、固体をろ取、洗浄して、無色固体のtert-ブチル (2-[(6-ヒドロキシピリジン-3-イル)カルボニル]アミノ}エチル)カルバマートを1.91g得た。

[0115] 製造例 1 1 7

tert-ブチル (2-[(6-ヒドロキシピリジン-3-イル)カルボニル]アミノ}エチル)カルバマート(1.9g)、エチル トランス-4-ヒドロキシシクロヘキサンカルボキシラート(1.3g)、トリフェニルホスフィン(2.7g)、THF(50ml)の混合物に、0℃で2.2M アゾジカルボン酸ジエチル トルエン溶液(3.7ml)を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルムを用いて分液操作を行い、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:MeOH=100:0~95:5)にて精製して、無色固体のエチル シス-4-[(5-({2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}エチル)カルバモイル)ピリジン-2-イル]オキシ}シクロヘキサンカルボキシラートを1.41g得た。

[0116] 製造例 1 1 8

ベンジル 4-[(シス-4-(エトキシカルボニル)シクロヘキシル]オキシ]-2-

ヒドロキシベンゾアート (530mg)、ヨードメタン (0.4ml)、炭酸カリウム (220mg)、DMF (5ml) の混合物を室温で3.5時間攪拌した後、45°Cで1時間攪拌した。その後、炭酸カリウム (175mg) を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に水 (20ml) を加え、酢酸エチルを用いて分液操作を行い、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で濃縮し、褐色油状物のベンジル 4-[[シス-4-(エトキシカルボニル)シクロヘキシル]オキシ]-2-メトキシベンゾアートを605mg得た。

[0117] 製造例 1 1 9

ベンジル 2-クロロ-4-[[シス-4-(エトキシカルボニル)シクロヘキシル]オキシ]ベンゾアート (500mg)、シクロプロピルボロン酸一水和物 (190mg)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (70mg)、リン酸カリウム (894mg)、トルエン (5ml)、水 (0.5ml) の混合物を加熱還流させ、終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルを用いて分液操作を行い、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=90:10) で精製して、無色油状物のベンジル 2-シクロプロピル-4-[[シス-4-(エトキシカルボニル)シクロヘキシル]オキシ]ベンゾアートを320mg得た。

[0118] 製造例 1 2 0

ベンジル 4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゾアート (4.1g)、2-(メチルスルホニル)エタノール (2.53g)、DMF (50ml) の混合物に、氷冷下でカリウム tert-ブトキシド (4.67g) を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物に1M 塩酸と水を加え、酢酸エチルを用いて分液操作を行い、有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=90:10~80:20) で精製して、淡黄色油状物のベンジル 4-ヒドロキシ-2-(トリフルオロメチル)ベンゾアートを1.19g得た。

[0119] 製造例 1 2 1

2-クロロ-4-[[シス-4-(エトキシカルボニル)シクロヘキシル]オキシ]安息

香酸(1.8g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩(1.37g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 水和物(1.10g)、トリエチルアミン(1.15ml)、DMF(50ml)の混合物に、tert-ブチル (2-アミノエチル)カルバマート(0.96ml)を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に、水(200ml)を加え、出てきた固体をろ取した。この固体とジオキサン(30ml)の混合物に、4M 塩化水素/ジオキサン(15ml)を加えて、室温で5時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣をヘキサン-ジイソプロピルエーテルの混合溶媒で洗浄して、無色固体のエチル シス-4-{4-[(2-アミノエチル)カルバモイル]-3-クロロフェノキシ}シクロヘキサンカルボキシラート 塩酸塩を2.09g得た。

[0120] 製造例 1 2 2

メチル [トランス-4-(4-ヒドロキシフェニル)シクロヘキシル]アセタート(1.25g)、塩化メチレン(25ml)、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(1.05ml)の混合物に、0°Cで塩化トリフルオロメタンスルホン(0.636ml)を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムを用いて分液操作を行い、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=100:0~50:50)で精製して、無色固体のメチル [トランス-4-(4-[(トリフルオロメチル)スルホン]オキシ}フェニル)シクロヘキシル]アセタートを1.38g得た。

[0121] 製造例 1 2 3

メチル [トランス-4-(4-[(トリフルオロメチル)スルホン]オキシ}フェニル)シクロヘキシル]アセタート(200mg)、DMF(10ml)、N-(2-アミノエチル-4-クロロ-3-メチルベンズアミド 塩酸塩(200mg)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロリド-ジクロロメタン錯体(90mg)、トリエチルアミン(0.2ml)の混合物を、一酸化炭素1気圧下90°Cで18時間攪拌した。反応混合物を室温に戻した後、水(50ml)を加え、出てきた固体をろ取した。この固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:MeOH=

100:0~95:5~90:10) で精製して、褐色固体のメチル {トランス-4-[4-(2-[4-クロロ-3-メチルベンゾイル)アミノ]エチル]カルバモイル)フェニル]シクロヘキシル}アセタートを96mg得た。

[0122] 製造例 1 2 4

シス-4-(ヒドロキシメチル)シクロヘキサンカルボン酸(5g)、エタノール(50ml)の混合物に、室温で濃硫酸(0.3ml)を加え、8時間加熱還流した。反応混合物を室温に戻し、減圧下で濃縮した。残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、クロロホルムを用いて分液操作を行い、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で濃縮して、無色油状物のエチル シス-4-(ヒドロキシメチル)シクロヘキサンカルボキシラートを5.8g得た。

[0123] 製造例 1 2 5

エチル 1-メチル-4-オキソシクロヘキサンカルボキシラート(3g)、エタノール(30ml)の混合物に、0℃で水素化ホウ素ナトリウム(616mg)を加え2時間攪拌した。反応混合物に水と酢酸エチルを加え、酢酸エチルを用いて分液操作を行い、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=100:0~90:10~80:20)で精製して、無色油状物のエチル シス-4-ヒドロキシ-1-メチルシクロヘキサンカルボキシラートを1.27g得た。

[0124] 製造例 1 2 6

エチル シス-4-[4-(2-[4-(ヒドロキシベンゾイル)アミノ]エチル)カルバモイル)フェノキシ]シクロヘキサンカルボキシラート(50mg)、DMF(2ml)、炭酸カリウム(30mg)、2-クロロベンジルブロミド(0.019ml)の混合物を、60℃で終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルムを用いて分液操作を行い、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:MeOH=100:0~95:5)にて精製した後、得られた固体をジイソプロピルエーテルで洗浄して、無色固体のエチル シス-4-(4-[2-(4-(2

-クロロベンジル)オキシ]ベンゾイル]アミノ)エチル]カルバモイル]フェノキシ)シクロヘキサンカルボキシラートを53mg得た。

[0125] 製造例 1 2 7

ベンジル 4-フルオロベンゾアート (1.5g)、DMSO (10ml)、メチル ピペリジン-4-イルアセタート 塩酸塩 (1.26g)、炭酸カリウム (1.81mg) の混合物を、100°Cで20時間攪拌した。反応混合物を水に加え、酢酸エチルを用いて分液操作を行い、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=80:20)で精製して、無色固体のベンジル 4-[4-(2-メトキシ-2-オキソエチル)ピペリジン-1-イル]ベンゾアートを1.475g得た。

[0126] 製造例 1 2 8

tert-ブチル 4-[[シス-4-(エトキシカルボニル)シクロヘキシル]オキシ]-2,5-ジフルオロベンゾアート (4g)、ジオキサン (40ml) の混合物に、4M 塩化水素 ジオキサン溶液 (60ml) を加えて、室温で1時間攪拌した後、60°Cで5時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄して、無色固体の4-[[シス-4-(エトキシカルボニル)シクロヘキシル]オキシ]-2,5-ジフルオロ安息香酸を3.36g得た。

[0127] 製造例 1 2 9

tert-ブチル 4-(ベンジルオキシ)-2,5-ジフルオロベンゾアート (7.47g) と THF (101ml) の混合物に、10% パラジウム担持活性炭 (747mg) を加え、水素雰囲気下(風船圧)にて室温で5時間攪拌した。反応混合物をセライトろ過し、エタノールで洗浄後、得られた濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:酢酸エチル=98:2~50:50)で精製して、無色固体のtert-ブチル 2,5-ジフルオロ-4-ヒドロキシベンゾアートを4g得た。

[0128] 製造例 1 3 0

tert-ブチル (2-アミノエチル)カルバマート (4.88ml)、トリエチルアミン

(4.49ml)、DMF(100ml)の混合物に、2-ナフトイルクロリド(5.59g)を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した後、水(200ml)を加え、出てきた固体をろ取した。この固体とジオキサン(200ml)の混合物に、4M 塩化水素 ジオキサン溶液(100ml)を加えて、室温で終夜攪拌した。反応混合物をろ過し、固体をろ取した後、ジイソプロピルエーテルで洗浄して、無色固体のN-(2-アミノエチル)-2-ナフタミド 塩酸塩を7.7g得た。

[0129] 製造例 1 3 1

tert-ブチル (2-アミノエチル)カルバマート(4.34ml)、トリエチルアミン(4.5ml)、塩化メチレン(50ml)の混合物に、2-クロロフェニルイソシアナート(3.8g)を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した後、水(200ml)を加え、出てきた固体をろ取した。この固体とジオキサン(20ml)の混合物に、4M 塩化水素 ジオキサン溶液(50ml)を加えて、室温で5時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄して、無色固体の1-(2-アミノエチル)-3-(2-クロロフェニル)ウレア 塩酸塩を5.89g得た。

[0130] 製造例 1 3 2

ベンジルアルコール(2.23ml)、THF(30ml)の混合物に、5°Cでカリウム tert-ブトキシド(4.67g)を加え0.5時間攪拌した。この反応混合物を-65°Cで、tert-ブチル 3,4,5-トリフルオロベンゾアート(5g)とTHF(50ml)の混合物に加え、-65°Cで1時間攪拌した後、室温で5時間攪拌した。反応混合物に水(150ml)を加え、エーテルを用いて分液操作を行い、有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で濃縮した。この残渣とTHF(80ml)の混合物に、10% パラジウム担持活性炭(500mg)を加え、水素雰囲気下(風船圧)にて室温で2時間攪拌した。反応混合物をセライトろ過し、THFで洗浄後、得られた濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:酢酸エチル=98:2~50:50)で精製して、無色固体のtert-ブチル 3,5-ジフルオロ-4-ヒドロキシベンゾアートを3.22g得た。

[0131] 製造例 1 3 3

ジイソプロピルアミン(0.94ml)、THF(10ml)の混合物に、 -55°C で1.6M n-ブチルリチウム ヘキサン溶液(4.4ml)を5分かけて加えた後、 -68°C で2-クロロ-3-シクロプロピルチオフェン(960mg)のTHF溶液(5ml)を10分かけて加え50分間攪拌した。その後、反応混合物にドライアイスを加え、室温に戻した。反応混合物に水(30ml)と1M 水酸化ナトリウム水溶液(10ml)を加えた後、ヘキサンで水層を洗浄した。水層に1M 塩酸(30ml)を加え、酢酸エチルを用いて分液操作を行い、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で濃縮して、淡黄色固体の5-クロロ-4-シクロプロピルチオフェン-2-カルボン酸を765mg得た。

[0132] 製造例 1 3 4

メチル 4-クロロ-3-ヒドロキシベンゾアート(500mg)、5-クロロ-2,3-ジフルオロピリジン(801mg)、DMF(10ml)の混合物に、炭酸カリウム(1.48g)を加え、 80°C で16時間攪拌した。反応混合物を室温に戻し、水を加え、酢酸エチルを用いて分液操作を行い、有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=100:0~90:10)で精製して、無色固体のメチル 4-クロロ-3-[(5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)オキシ]ベンゾアートを521mg得た。

[0133] 製造例 1 3 5

エチル 3-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンゾアート(1g)、ポタシウムシクロプロピルトリフルオロボレート(644mg)、2-ジクロロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル(189mg)、炭酸カリウム(1.64g)、酢酸パラジウム(II)(44mg)、THF(12ml)、水(1.2ml)の混合物をマイクロウェーブ反応装置を用いて 100°C で12時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルを用いて分液操作を行い、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=95:5)で粗精製し、油状物を得た。この油状物を用いて同操作

を行った後、得られた油状物にMeOH(15ml)、EtOH(15ml)、1M 水酸化ナトリウム水溶液(15ml)を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に、1M 塩酸(15ml)を加え、減圧濃縮して有機溶媒を留去し、出てきた固体をろ取して、無色固体の3-シクロプロピル-4-(トリフルオロメチル)安息香酸を120mg得た。

[0134] 製造例 1 3 6

N-{2-[(4-アミノベンゾイル)アミノ]エチル}-2-ナフタミド 塩酸塩(200mg)、4-シクロヘキサノンカルボン酸エチル(108mg)、酢酸ナトリウム(50mg)、塩化メチレン(5ml)の混合物に、酢酸(0.05ml)を加え、室温で1時間攪拌した後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(180mg)を加えて2時間攪拌した。その後、DMF(2ml)を加え、終夜攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルを用いて分液操作を行い、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:MeOH=100:0~95:5)で精製して、無色油状物のエチル 4-[(4-{[2-(2-ナフトイルアミノ)エチル]カルバモイル}フェニル)アミノ]シクロヘキサノンカルボキシラートを96mg得た。

[0135] 製造例 1 3 7

ベンジル 4-[(4-ヒドロキシシクロヘキシル)オキシ]ベンゾアート(800mg)、tert-ブチル ブロモアセタート(726mg)、THF(10ml)の混合物に、60%油性水素化ナトリウム(110mg)を加え、室温で16時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルを用いて分液操作を行い、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=95:5~75:25)で精製して、無色油状物のベンジル 4-[[4-(2-tert-ブトキシ-2-オキシエトキシ)シクロヘキシル]オキシ]ベンゾアートを272mg得た。

[0136] 製造例 1 3 8

ベンジル 4-(1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-イルオキシ)ベンゾアー

ト (3.0g)、1M 塩酸 (20ml)、THF (20ml)、EtOH (20ml) の混合物を、室温で終夜攪拌した後、45°C で 40 分攪拌した。反応混合物を室温まで放冷した後、1M 塩酸 (7.5ml) を加え、室温で 4.5 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して EtOH と THF を留去した後、酢酸エチルを用いて分液操作を行い、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 95:5 ~ 65:35) で精製して、無色油状物のベンジル 4-[(4-オキシシクロヘキシル)オキシ]ベンゾアートを 2.5g 得た。

[0137] 製造例 139

ベンジル 4-[(ジメトキシホスホリル)メチル]ベンゾアート (1.44g)、THF (6.8ml) の混合物に、氷冷下でカリウム tert-ブトキシド (448mg) を加え、0°C で 1 時間攪拌した後、エチル 4-オキシシクロヘキサンカルボキシレート (680mg) を加え、0°C で 3 時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルと水を加えた後、酢酸エチルを用いて分液操作を行い、有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 90:10) で精製して、油状物を得た。この油状物と THF (10ml) の混合物に、10% パラジウム担持活性炭 (5mg) を加え、水素雰囲気下 (風船圧) にて室温で 3 時間攪拌した。反応混合物をセライトろ過し、THF で洗浄後、得られた濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣に、ヘキサン (5ml) を加え、出てきた固体をろ取して、無色固体の 4-[[4-(エトキシカルボニル)シクロヘキシル]メチル]安息香酸を 10mg 得た。

[0138] 製造例 140

N-(2-[[4-(1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-イルオキシ)ベンゾイル]アミノ]エチル)-2-ナフタミド (2.0g)、水 (20ml)、酢酸 (100ml) の混合物を、65°C で 0.5 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した後、水を加え、出てきた固体をろ取し、ジイソプロピルエーテルで洗浄して、無色固体の N-[2-({4-[(4-オキシシクロヘキシル)オキシ]ベンゾイル}アミノ)エチル]-2-ナフタミ

ドを1.8g得た。

[0139] 実施例 1

エチル トランス-4-(4-{[2-(ベンゾイルアミノ)エチル]カルバモイル}フェノキシ)シクロヘキサンカルボキシラート(102mg)、EtOH(3ml)、THF(3ml)の混合物に、室温で1M 水酸化ナトリウム水溶液(0.9ml)を加え、室温で5時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、水を加えた後、1M 塩酸をpH3になるまで加え、出てきた固体をろ取して、無色固体のトランス-4-(4-{[2-(ベンゾイルアミノ)エチル]カルバモイル}フェノキシ)シクロヘキサンカルボン酸を85mg得た。

[0140] 実施例 2

エチル シス-4-{4-[(2-アミノエチル)カルバモイル]フェノキシ}シクロヘキサンカルボキシラート 塩酸塩(100mg)、クロロホルム(1ml)、トリエチルアミン(0.11ml)の混合物に、トランス-2-フェニルシクロプロピル イソシアナート(45mg)を加え、室温で3時間攪拌した後、反応混合物を減圧濃縮し、残渣を得た。この残渣にEtOH(3ml)、THF(3ml)を加えた後、1M 水酸化ナトリウム水溶液(0.5ml)を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に1M 塩酸(2.5ml)を加え攪拌し、出てきた固体をろ取して、無色固体のrel-シス-4-(4-{[2-([(1R,2S)-2-フェニルシクロプロピル]カルバモイル)アミノ)エチル]カルバモイル}フェノキシ)シクロヘキサンカルボン酸を110mg得た。

[0141] 実施例 3

エチル シス-4-{4-[(2-アミノエチル)カルバモイル]フェノキシ}シクロヘキサンカルボキシラート 塩酸塩(100mg)、1-ベンゾフラン-5-カルボン酸(53mg)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 一塩酸塩(65mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 一水和物(45mg)、DMF(2ml)の混合物に、トリエチルアミン(0.12ml)を加え、室温で6時間攪拌した。反応混合物に水(8ml)を加え攪拌した後、出てきた固体をろ取し、乾燥させ、無色の固体を得た。この固体にEtOH(3ml)、THF(3ml)を加えた後、1M 水酸化ナトリウム水溶液(1ml)を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に1M 塩酸(1.1ml)を加え攪

拌した後、減圧濃縮してEtOHとTHFを留去し、出てきた固体をろ取し、水で洗浄して、無色固体のシス-4-[4-({2-[(1-ベンゾフラン-5-イルカルボニル) アミノ]エチル}カルバモイル)フェノキシ]シクロヘキサンカルボン酸を105mg得た。

[0142] 実施例 4

エチル シス-4-[4-[(2-アミノエチル)カルバモイル]-2-フルオロフェノキシ]シクロヘキサンカルボキシラート 塩酸塩 (52mg)、塩化メチレン (2ml)、トリエチルアミン (0.05ml) の混合物に、0°Cで3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリド (0.027ml) を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した後、水を加え、出てきた固体をろ取した。この固体にMeOH (2ml)、THF (2ml) を加えた後、1M 水酸化ナトリウム水溶液 (2ml) を加え、50°Cで2時間攪拌した。反応混合物に1M 塩酸 (2ml) を加え、減圧濃縮して溶媒を留去し、出てきた固体をろ取して、無色固体のシス-4-[2-フルオロ-4-[(2-[[3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]エチル)カルバモイル]フェノキシ]シクロヘキサンカルボン酸を58mg得た。

[0143] 実施例 5

エチル シス-4-[4-[(2-アミノエチル)カルバモイル]フェノキシ]シクロヘキサンカルボキシラート 塩酸塩 (100mg)、塩化メチレン (5ml)、トリエチルアミン (0.045ml) の混合物に、0°Cでカルボニルジイミダゾール (48mg) を加え、0°Cで10分間攪拌した後、1-フェニルピペラジン (0.049ml) を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を減圧濃縮することで得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:MeOH=97.5:2.5) にて精製し、無色の固体を得た。この固体にEtOH (3ml)、THF (3ml) を加えた後、1M 水酸化ナトリウム水溶液 (3ml) を加え、室温で6時間攪拌した。反応混合物に1M 塩酸 (3ml) を加え、減圧濃縮してEtOHとTHFを留去し、出てきた固体をろ取し、無色固体のシス-4-[4-[(2-[[(4-フェニルピペラジン-1-イル)カルボニル]アミノ]エチル)カルバモイル]フェノキシ]シクロヘキサンカルボン酸を70mg得た。

[0144] 実施例 6

tert-ブチル 4-[4-(2-[(4-クロロベンゾイル)アミノ]エチル)カルバモイル)フェニル]シクロヘキシル]アセタート(197mg)、塩化メチレン(3ml)の混合物に、0℃でトリフルオロ酢酸(1ml)を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した後、水を加え、出てきた固体をろ取し、無色固体の4-[4-(2-[(4-クロロベンゾイル)アミノ]エチル)カルバモイル)フェニル]シクロヘキシル]酢酸を140mg得た。

[0145] 実施例 7

シス-4-[4-(2-[(4-クロロベンゾイル)アミノ]エチル)カルバモイル)フェノキシ]シクロヘキサンカルボン酸(100mg)、THF(4ml)、DMF(1ml)の混合物に、カルボニルジイミダゾール(55mg)を加え、60℃で40分間攪拌した後、氷冷下でメタンスルホンアミド(40mg)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(0.045ml)を加え、室温で3日間攪拌した。反応混合物に1M 塩酸(10ml)と酢酸エチル(10ml)を加え、不溶物をろ取し、無色固体の4-クロロ-N-(2-[(4-(シス-4-[(メチルスルホニル)カルバモイル]シクロヘキシル)オキシ)ベンゾイル]アミノ}エチル)ベンズアミドを41mg得た。

[0146] 実施例 8

シス-4-[4-(2-[(4-クロロベンゾイル)アミノ]エチル)カルバモイル)フェノキシ]シクロヘキサンカルボン酸(400mg)、塩化アンモニウム(60mg)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 一塩酸塩(225mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 一水和物(160mg)、DMF(5ml)、トリエチルアミン(0.16ml)の混合物を、室温で5時間攪拌した。反応混合物に水(10ml)を加え、固体をろ取し、水で洗浄して、無色固体の4-[(シス-4-カルバモイルシクロヘキシル)オキシ]-N-[2-[(4-クロロベンゾイル)アミノ]エチル]ベンズアミドを372mg得た。

[0147] 実施例 9

4-クロロ-N-[2-[(4-[(シス-4-シアノシクロヘキシル)オキシ]ベンゾイル)アミノ]エチル]ベンズアミド(298mg)、アジ化ナトリウム(220mg)、トリエチルアミン 塩酸塩(480mg)、1-メチル-2-ピロリジノン(3ml)の混合物を、140℃

で11時間攪拌した。反応混合物に水、クロロホルムを加え、不溶物をろ取し、この固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:MeOH=95:5~80:20)にて精製した後、得られた固体を酢酸エチルで洗浄して、褐色固体の4-クロロ-N-{2-[(4-{[シス-4-(1H-テトラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}ベンゾイル)アミノ]エチル}ベンズアミドを16mg得た。

[0148] 実施例 200

N-(2-アミノエチル)-4-クロロベンズアミド 塩酸塩 (32mg)、4-[(シス-4-(エトキシカルボニル)シクロヘキシル]オキシ]-2-メトキシ安息香酸 (58mg)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 一塩酸塩 (35mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 一水和物 (30mg)、THF (3ml)、トリエチルアミン (0.075ml)の混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルを用いて分液操作を行い、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、1M 塩酸、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣にEtOH (2ml)、THF (2ml)、1M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.6ml)を加え、45℃で3時間攪拌した。反応混合物に1M 塩酸 (0.6ml)、水 (5ml)を加え攪拌した後、減圧濃縮してEtOHとTHFを留去した。残渣を酢酸エチルを用いて分液操作を行い、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣に酢酸エチルとヘキサンを加え、出てきた固体をろ取し、水で洗浄して、無色固体のシス-4-[4-({2-[(4-クロロベンゾイル)アミノ]エチル}カルバモイル)-3-メトキシフェノキシ]シクロヘキサンカルボン酸を46mg得た。

[0149] 実施例 201

N-{2-[(4-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]エチル}-2-ナフタミド (170mg)、メチル (トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)アセテート (80mg)、トリフェニルホスフィン (140mg)、THF (2ml)の混合物に、室温で2.2M アゾジカルボン酸ジエチル トルエン溶液 (0.24ml)を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、クロロホルムを用いて分液操作を行い、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウム

ムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:MeOH=100:0~95:5)にて精製し、得られた生成物にEtOH(5ml)、THF(5ml)、1M 水酸化ナトリウム水溶液(2ml)を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を減圧濃縮してEtOHとTHFを留去した。残渣に水を加えた後、10% クエン酸水溶液をpH4になるまで加え、出てきた固体をろ取した。この固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:MeOH=100:0~90:10)にて精製し、無色固体の[シス-4-(4-{[2-(2-ナフトイルアミノ)エチル]カルバモイル}フェノキシ)シクロヘキシル]酢酸を20mg得た。

[0150] 実施例 202

エチル シス-4-(4-{[2-(2-ナフトイルアミノ)エチル]カルバモイル}フェノキシ)シクロヘキサンカルボキシラート(100mg)、塩化メチレン(3ml)の混合物に、氷冷下で1.0M水素化ジイソブチルアルミニウム トルエン溶液(0.5ml)を加え、同温で45分攪拌した。その後、1.0M水素化ジイソブチルアルミニウム トルエン溶液(0.5ml)を追加し、15分攪拌した後、再び1.0M 水素化ジイソブチルアルミニウム トルエン溶液(0.5ml)を追加し、1時間攪拌した。反応混合物に1M 塩酸(5ml)と飽和酒石酸カリウムナトリウム水溶液(5ml)を加え、酢酸エチルを用いて分液操作を行い、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:MeOH=98:2~90:10)にて精製し、得られた生成物に酢酸エチルとヘキサンを加え、出てきた固体をろ取し、無色固体のN-{2-[(4-{[シス-4-(ヒドロキシメチル)シクロヘキシル]オキシ}ベンゾイル)アミノ]エチル}-2-ナフタミドを20mg得た。

[0151] 実施例 203

シス-4-(4-{[2-(2-ナフトイルアミノ)エチル]カルバモイル}フェノキシ)シクロヘキサンカルボン酸(50mg)、メタンアミン 塩酸塩(10mg)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 一塩酸塩(30mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 一水和物(22mg)、DMF(1ml)、トリエチルアミン(0.05ml)の混合物を、室温で終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、出てきた固体を

ろ取し、無色固体のN-{2-[4-([シス-4-(メチルカルバモイル)シクロヘキシル)オキシ]ベンゾイル)アミノ]エチル}-2-ナフタミドを48mg得た。

[0152] 実施例 204

シス-4-(4-{[2-(2-ナフトイルアミノ)エチル]カルバモイル}フェノキシ)シクロヘキサンカルボン酸(50mg)、tert-ブチル (2-アミノエチル)カルバマート(20mg)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド一塩酸塩(30mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール一水和物(22mg)、DMF(1ml)、トリエチルアミン(0.04ml)の混合物を、室温で終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、出てきた固体をろ取した。この固体にジオキサン(1ml)と4M 塩酸/酢酸エチル(1ml)を加えて、室温で4時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣をジソプロピルエーテルで固化、洗浄して、無色固体のN-(2-{[4-([シス-4-(2-アミノエチル)カルバモイル)シクロヘキシル]オキシ]ベンゾイル}アミノ}エチル)-2-ナフタミド 塩酸塩を28mg得た。

[0153] 実施例 205

シス-4-(4-{[2-(2-ナフトイルアミノ)エチル]カルバモイル}フェノキシ)シクロヘキサンカルボン酸(50mg)、グリシンエチルエステル 塩酸塩(18mg)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド一塩酸塩(30mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール一水和物(22mg)、DMF(1ml)、トリエチルアミン(0.05ml)の混合物を、室温で終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、出てきた固体をろ取した。この固体にEtOH(2ml)、THF(2ml)、1M 水酸化ナトリウム水溶液(0.5ml)を加え、50°Cで4時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮してEtOHとTHFを留去し、残渣に水を加えた後、10% クエン酸水溶液をpH4になるまで加え、出てきた固体をろ取して、無色固体のN-{[シス-4-(4-{[2-(2-ナフトイルアミノ)エチル]カルバモイル}フェノキシ)シクロヘキシル]カルボニル}グリシンを34mg得た。

[0154] 実施例 206

シス-4-(4-{[2-(2-ナフトイルアミノ)エチル]カルバモイル}フェノキシ)シクロヘキサンカルボン酸(50mg)、3-ヒドロキシブタン-2-オン(14mg)、1-エチ

ル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド ー塩酸塩 (30mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール ー水和物 (22mg)、DMF (1ml)、トリエチルアミン (0.04ml) の混合物を、室温で終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、出てきた固体をろ取した。この固体に酢酸 (2ml) と酢酸アンモニウム (50mg) を加え、終夜加熱還流した。反応混合物に水と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムを用いて分液操作を行い、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:MeOH=100:0~90:10) にて精製し、無色固体のN-[2-[(4-[(シス-4-(4,5-ジメチル-1,3-オキサゾール-2-イル)シクロヘキシル)オキシ]ベンゾイル)アミノ]エチル]-2-ナフタミドを4mg得た。

[0155] 実施例 207

N-[2-[(4-[(4-オキソシクロヘキシル)オキシ]ベンゾイル)アミノ]エチル]-2-ナフタミド (100mg)、メタノール (10ml) の混合物に、0℃で水素化ホウ素ナトリウム (9mg) を加え0.5時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した後、1M 塩酸を加え、クロロホルムを用いて分液操作を行い、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で濃縮した。残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄して、無色固体のN-[2-[(4-[(4-ヒドロキシシクロヘキシル)オキシ]ベンゾイル)アミノ]エチル]-2-ナフタミドを48mg得た。

[0156] 実施例 208

N-[2-[(4-[(4-オキソシクロヘキシル)オキシ]ベンゾイル)アミノ]エチル]-2-ナフタミド (100mg)、エーテル (10ml) の混合物に、0℃で3.0M 臭化メチルマグネシウム エーテル溶液 (0.4ml) を加え0.5時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した後、1M 塩酸を加え、クロロホルムを用いて分液操作を行い、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で濃縮した。残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄して、無色固体のN-[2-[(4-[(4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)オキシ]ベンゾイル)アミノ]エチル]-2-ナフタミドを56mg得た。

[0157] 実施例 209

tert-ブチル [シス-4-(4-{[2-(2-ナフトイルアミノ)エチル]カルバモイル}フェノキシ)シクロヘキシル]カルバマート(623mg)、4M 塩化水素/酢酸エチル(7ml)の混合物を、室温で終夜攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残渣に100℃で酢酸エチル、エタノール、水を加えて溶液とした後、室温で放冷した。その後、出てきた固体をろ取し、無色固体のN-[2-({4-[(シス-4-アミノシクロヘキシル)オキシ]ベンゾイル}アミノ)エチル]-2-ナフタミド塩酸塩を368mg得た。

[0158] 実施例 210

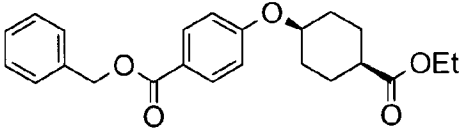
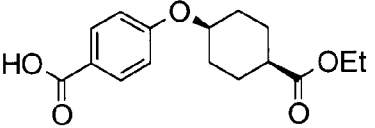
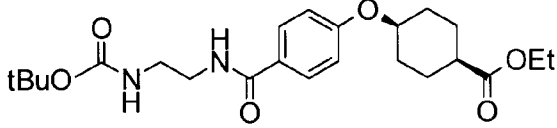
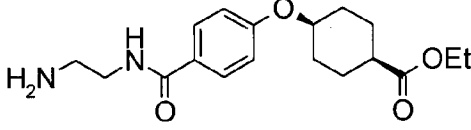
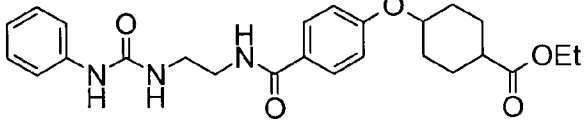
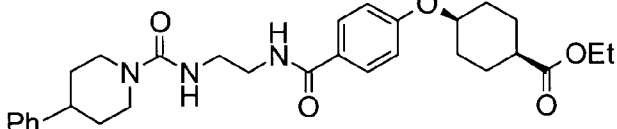
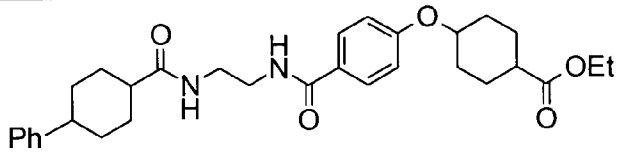
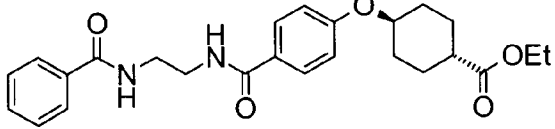
N-[2-({4-[(シス-4-アミノシクロヘキシル)オキシ]ベンゾイル}アミノ)エチル]-2-ナフタミド 塩酸塩(70mg)、塩化メチレン(3ml)の混合物に、トリエチルアミン(0.065ml)、塩化アセチル(0.016ml)を加え、室温で3時間攪拌した。その後、溶媒を留去し、残渣に水を加え暫く攪拌した後、固体をろ取し、無色固体のN-[2-({4-[(シス-4-アセタミドシクロヘキシル)オキシ]ベンゾイル}アミノ)エチル]-2-ナフタミドを69mg得た。

[0159] 以下の表2～表42に製造例化合物の化学構造式を示す。また、以下の表43～表133に実施例化合物の化学構造式を示す。

また、以下の表134～表144に製造例化合物の製造方法及び物理学的データを示す。また、以下の表145～表169に実施例化合物の製造方法及び物理学的データを示す。

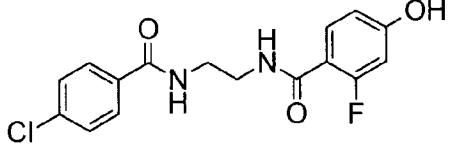
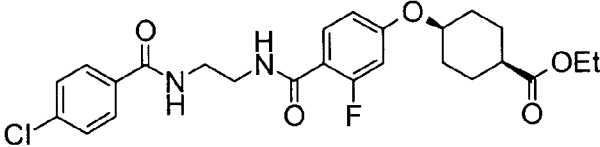
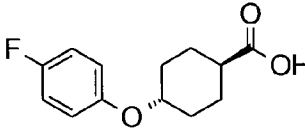
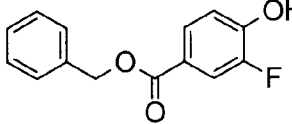
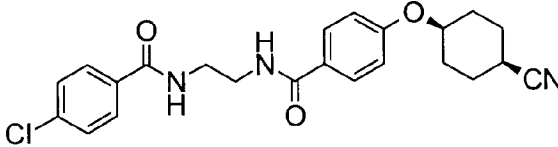
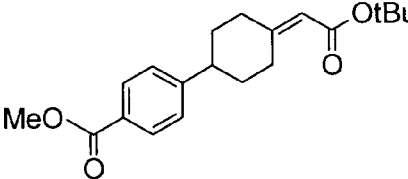
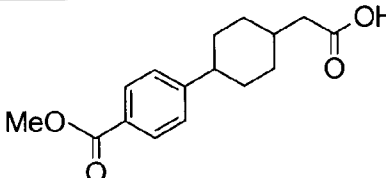
[0160]

[表2]

Pr	Structure
1	
2	
3	
4/Cl	
5	
6	
7	
8	

[0161]

[表3]

Pr	Structure
9	
10	
11	
12	
13	
14	
15	

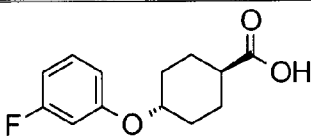
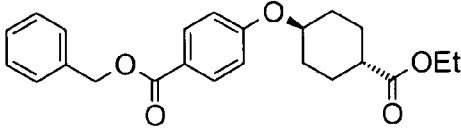
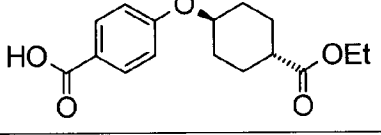
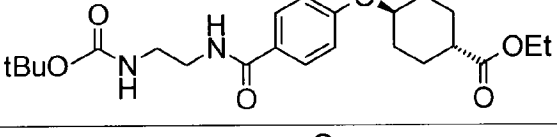
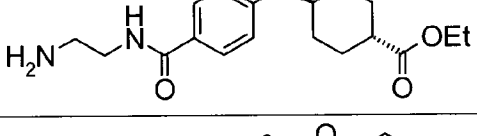
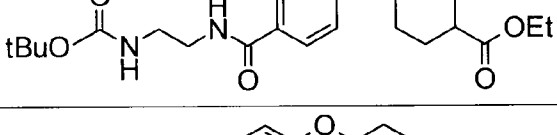
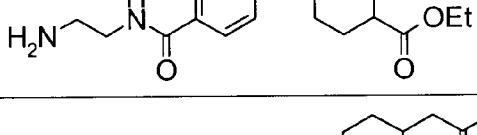
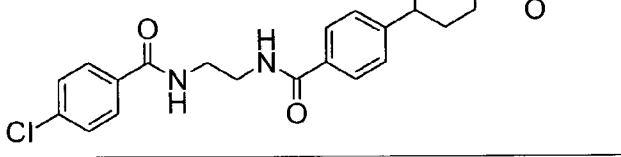
[0162]

[表4]

Pr	Structure
16	 <chem>COC(=O)c1ccc(cc1)C2CCCCC2CC(=O)OC(C)(C)C</chem>
17	 <chem>OC(=O)c1ccc(cc1)C2CCCCC2CC(=O)OC(C)(C)C</chem>
18	 <chem>OC(=O)c1ccc(cc1)Oc2CCCC2Cl</chem>
19	 <chem>OC(=O)c1ccc(cc1)Oc2CC3CC3</chem>
20	 <chem>OC(=O)c1ccc(cc1)C2CC3CC3</chem>
21	 <chem>CCOC(=O)c1ccc(cc1)C2CC3CC3Cl</chem>
22	 <chem>OC(=O)c1ccc(cc1)C2CC3CC3Cl</chem>
23	 <chem>CCOC(=O)C1CCCCC1Oc2ccc(F)cc2</chem>

[0163]

[表5]

Pr	Structure
24	
25	
26	
27	
28/Cl	
29	
30/Cl	
31	

[0164]

[表6]

Pr	Structure
32	
33	
34	
35	
36	
37	
38	

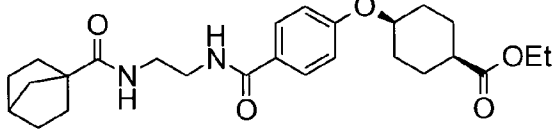
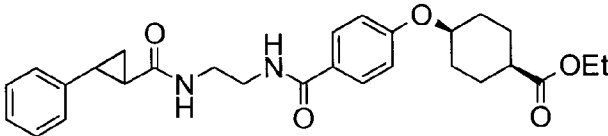
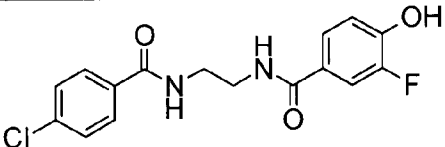
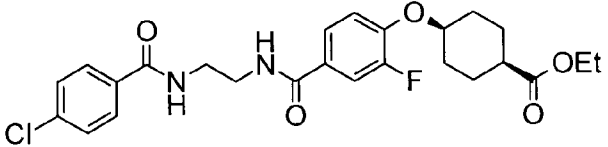
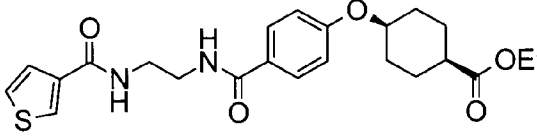
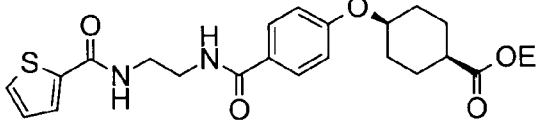
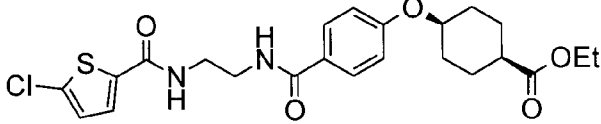
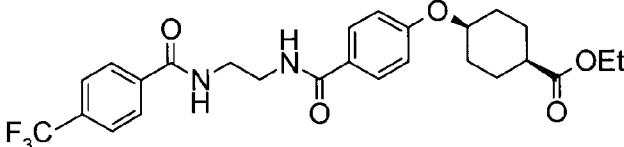
[0165]

[表7]

Pr	Structure
39	
40	
41	
42	
43	
44	
45	

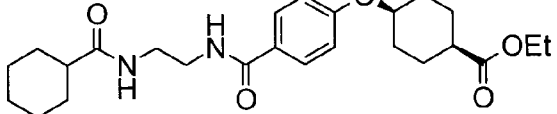
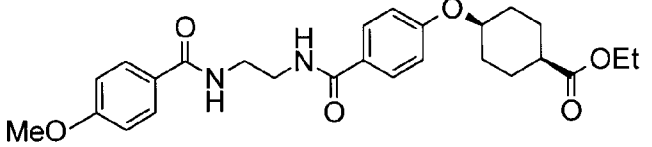
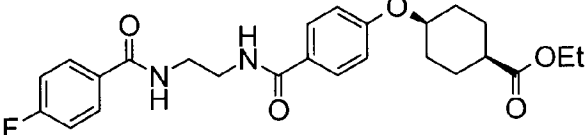
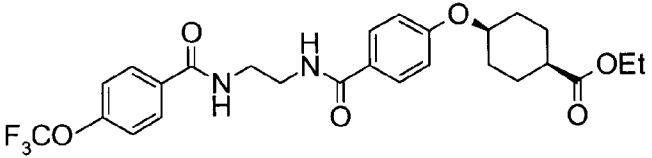
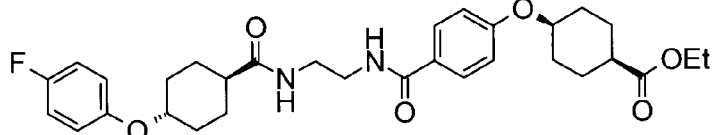
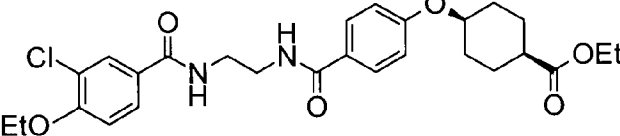
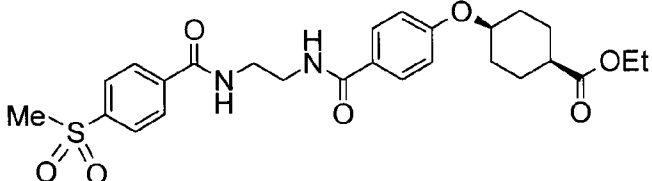
[0166]

[表8]

Pr	Structure
46	
47	
48	
49	
50	
51	
52	
53	

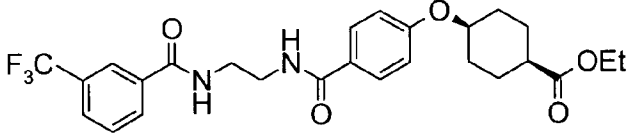
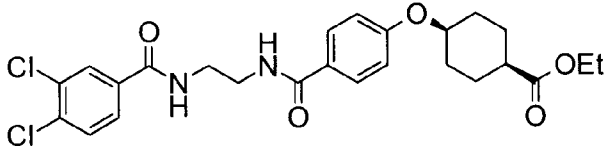
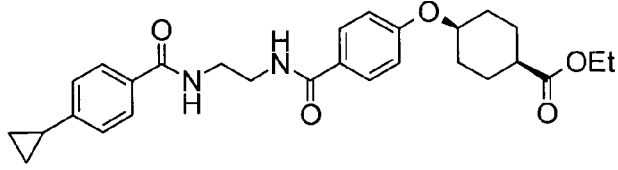
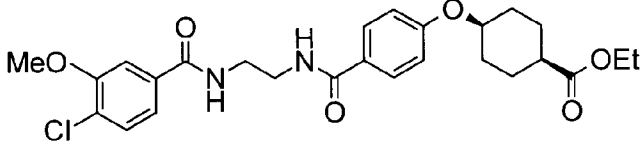
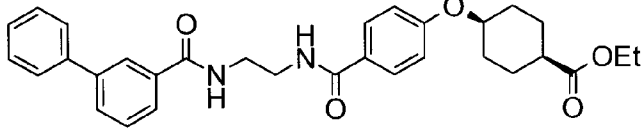
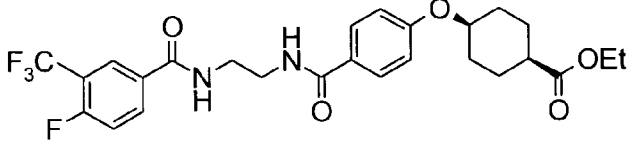
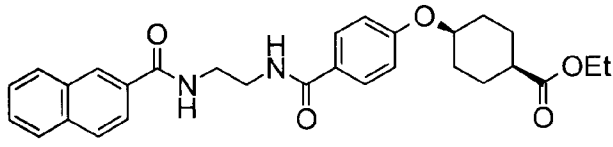
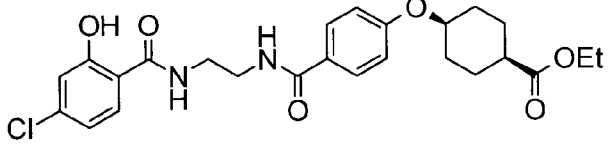
[0167]

[表9]

Pr	Structure
54	
55	
56	
57	
58	
59	
60	

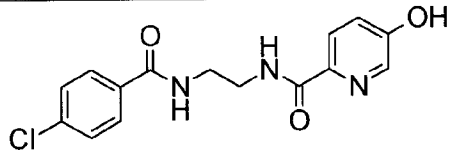
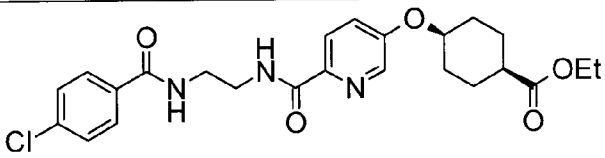
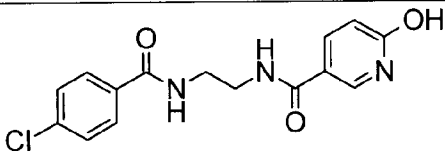
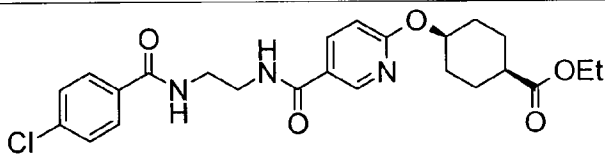
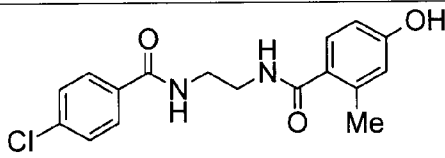
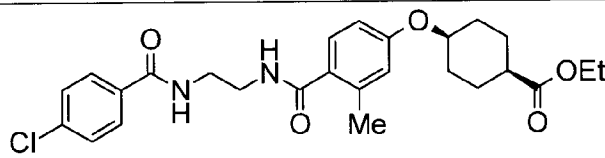
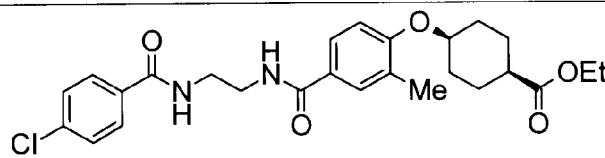
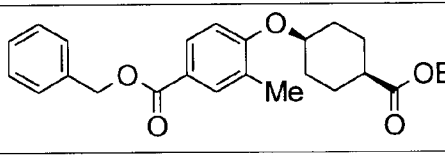
[0168]

[表10]

Pr	Structure
61	
62	
63	
64	
65	
66	
67	
68	

[0169]

[表11]

Pr	Structure
69	
70	
71	
72	
73	
74	
75	
76	

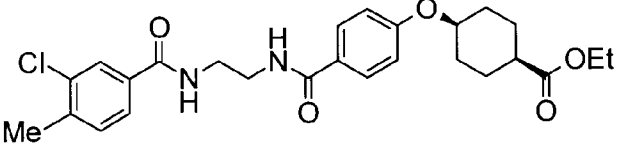
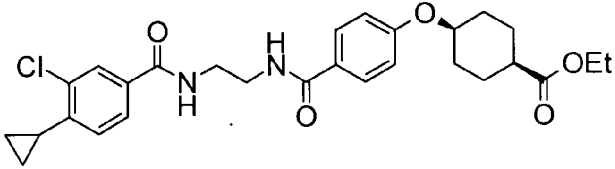
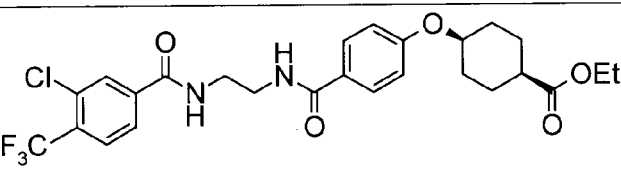
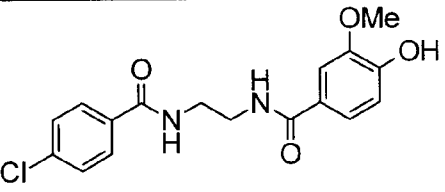
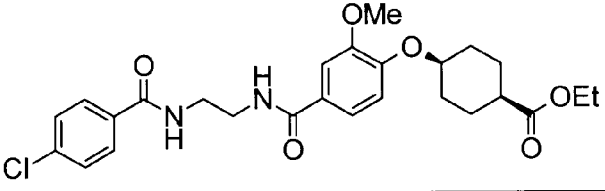
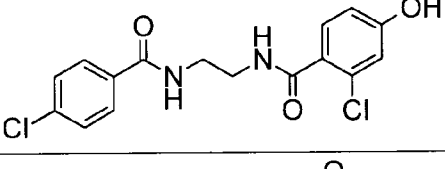
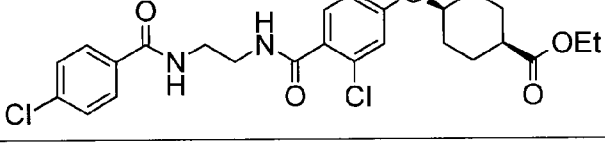
[0170]

[表12]

Pr	Structure
77	
78	
79	
80	
81	
82	
83	
84/Cl	

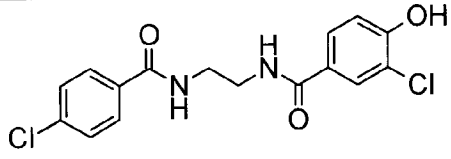
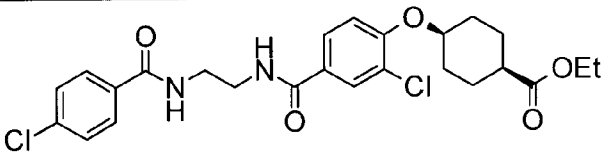
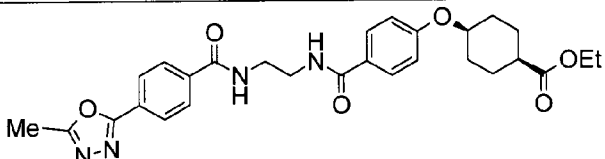
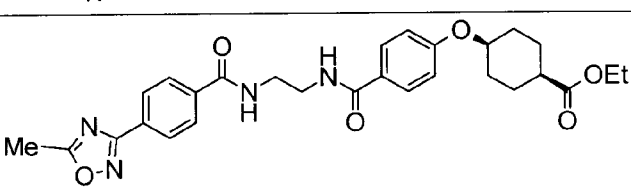
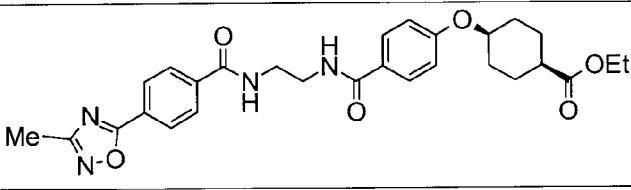
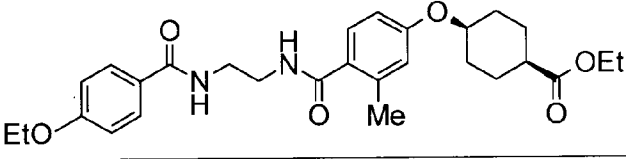
[0171]

[表13]

Pr	Structure
85	
86	
87	
88	
89	
90	
91	

[0172]

[表14]

Pr	Structure
92	
93	
94	
95	
96	
97	

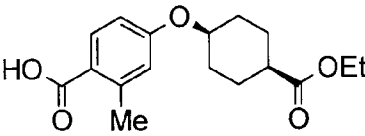
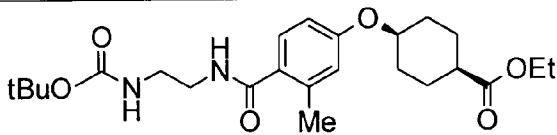
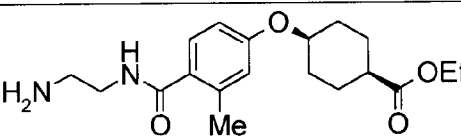
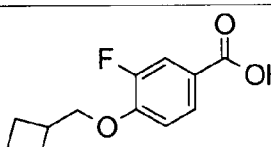
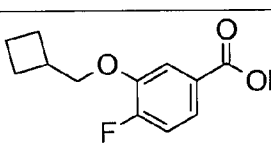
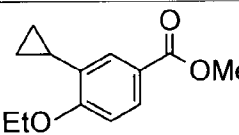
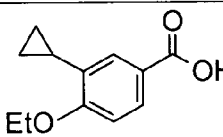
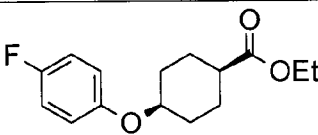
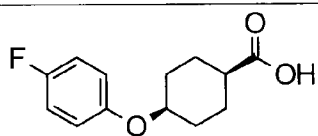
[0173]

[表15]

Pr	Structure
98	
99	
100	
101	
102	
103	
104/Cl	
105	
106	

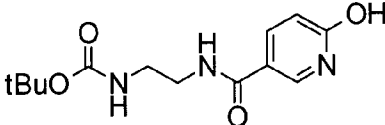
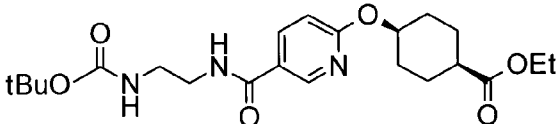
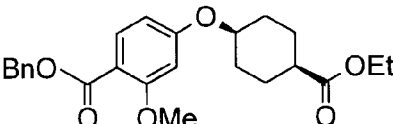
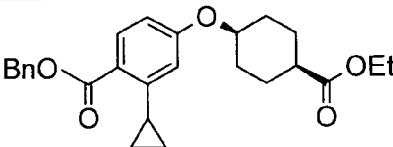
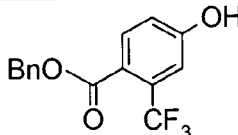
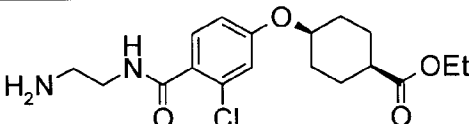
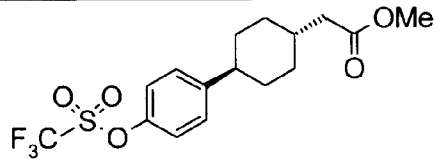
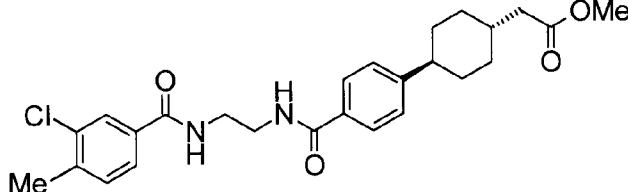
[0174]

[表16]

Pr	Structure
107	
108	
109/Cl	
110	
111	
112	
113	
114	
115	

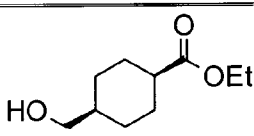
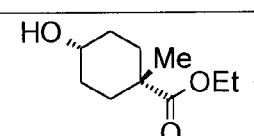
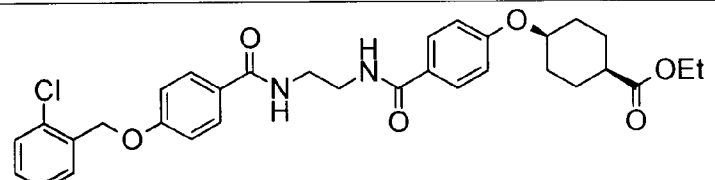
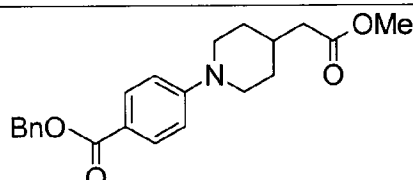
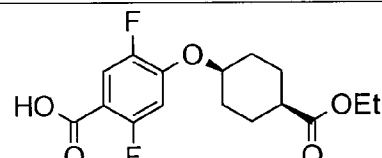
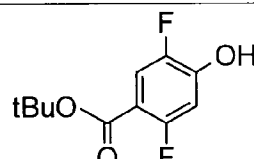
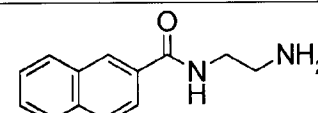
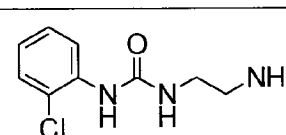
[0175]

[表17]

Pr	Structure
116	
117	
118	
119	
120	
121/Cl	
122	
123	

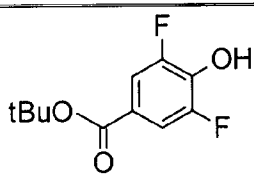
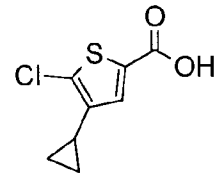
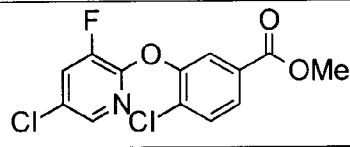
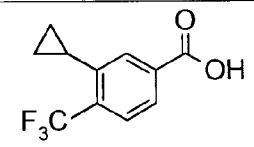
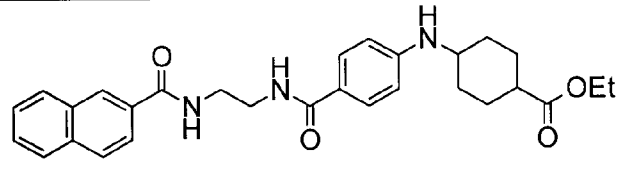
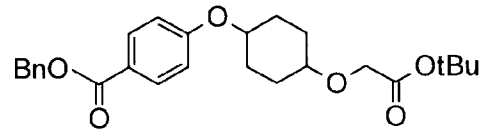
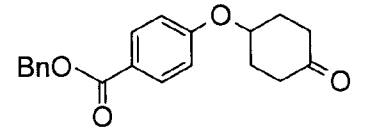
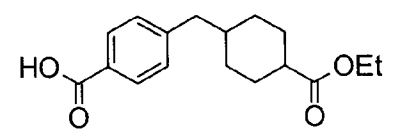
[0176]

[表18]

Pr	Structure
124	
125	
126	
127	
128	
129	
130/Cl	
131/Cl	

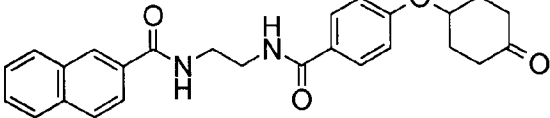
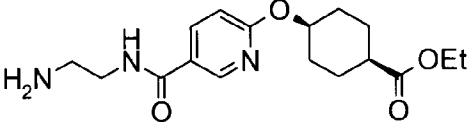
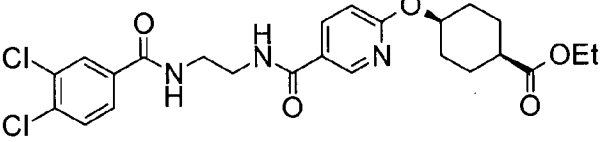
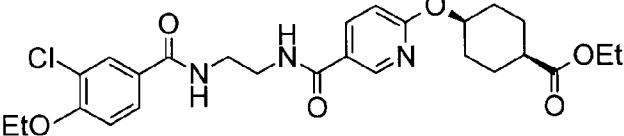
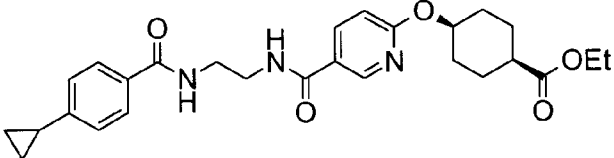
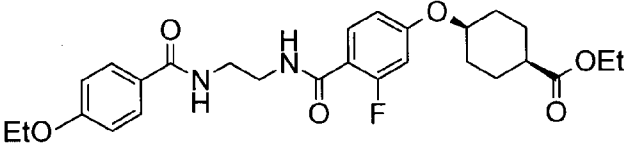
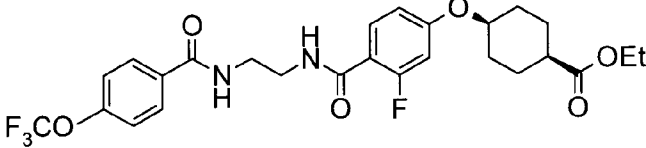
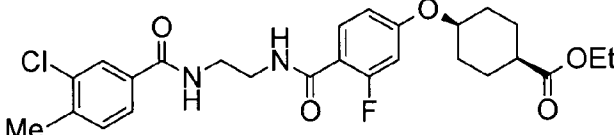
[0177]

[表19]

Pr	Structure
132	
133	
134	
135	
136	
137	
138	
139	

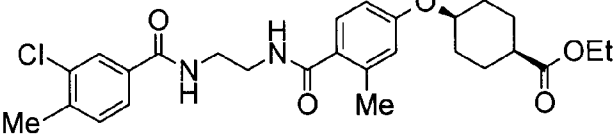
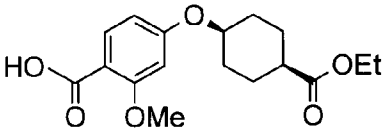
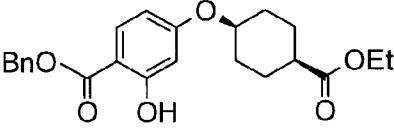
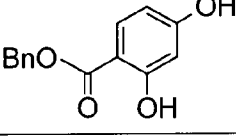
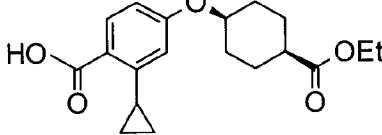
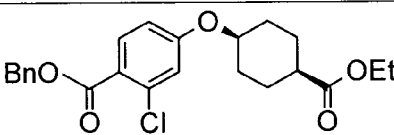
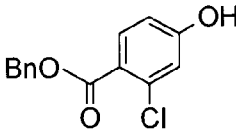
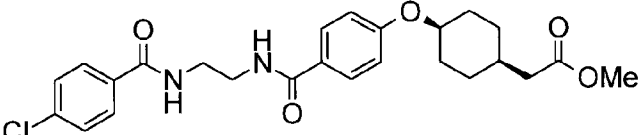
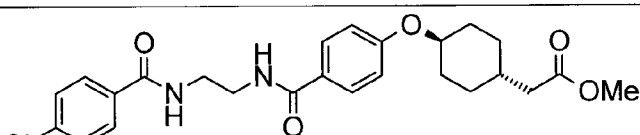
[0178]

[表20]

Pr	Structure
140	
141/TF	
142	
143	
144	
145	
146	
147	

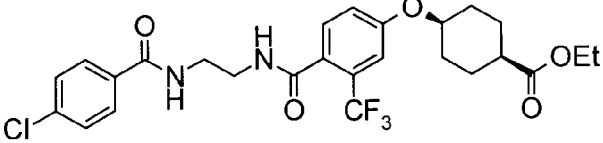
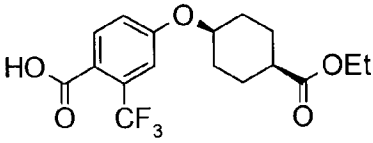
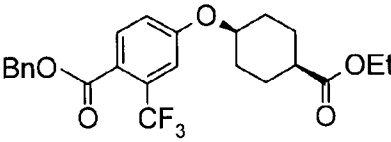
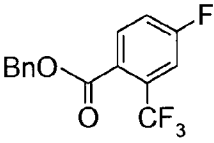
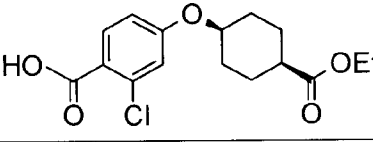
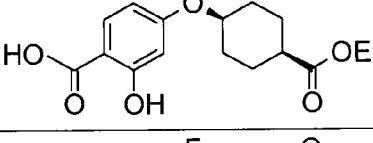
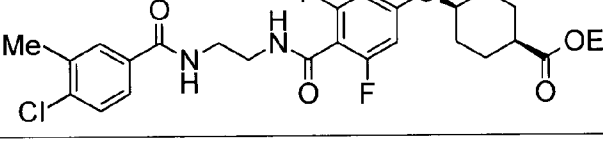
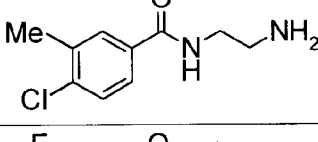
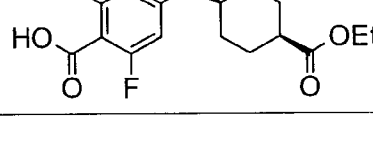
[0179]

[表21]

Pr	Structure
148	
149	
150	
151	
152	
153	
154	
155	
156	

[0180]

[表22]

Pr	Structure
157	
158	
159	
160	
161	
162	
163	
164/Cl	
165	

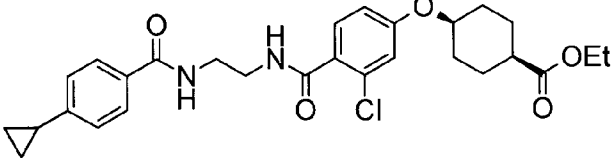
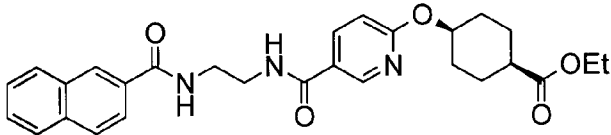
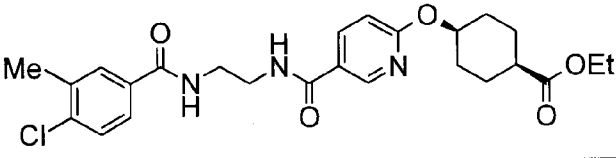
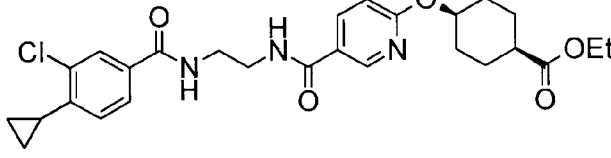
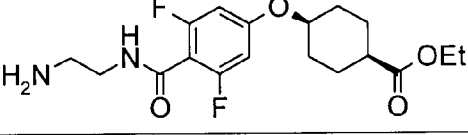
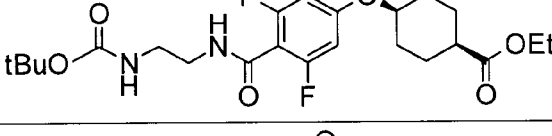
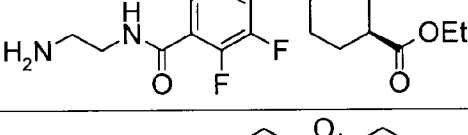
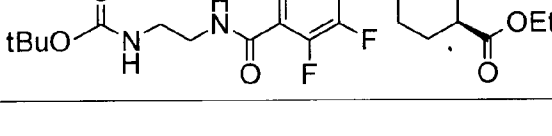
[0181]

[表23]

Pr	Structure
166	
167	
168	
169	
170	
171	
172	
173	

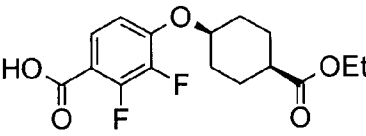
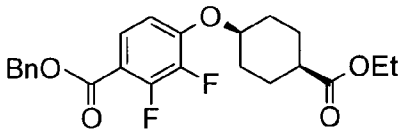
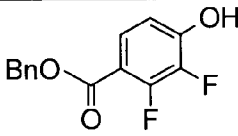
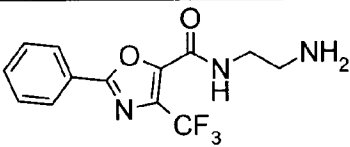
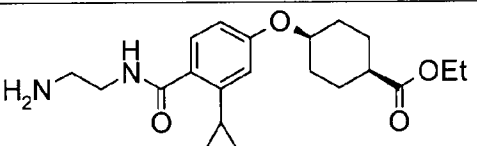
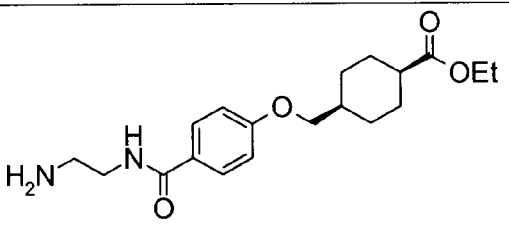
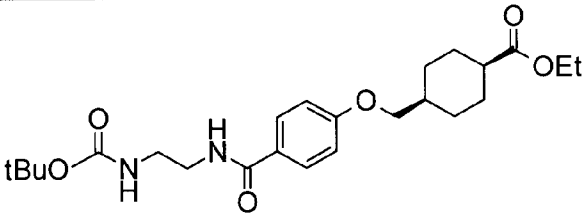
[0182]

[表24]

Pr	Structure
174	
175	
176	
177	
178/Cl	
179	
180/Cl	
181	

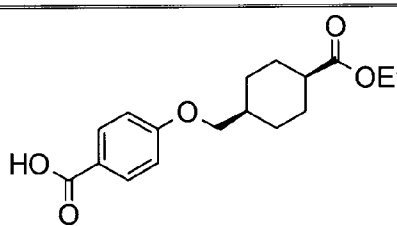
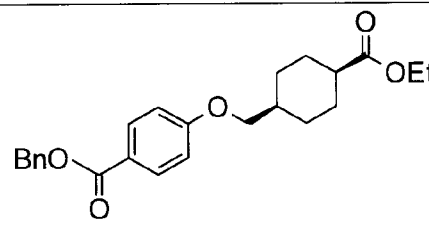
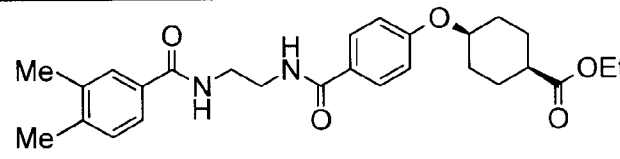
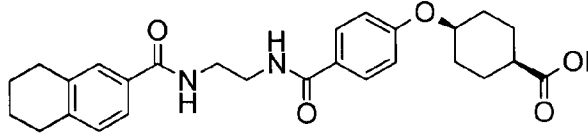
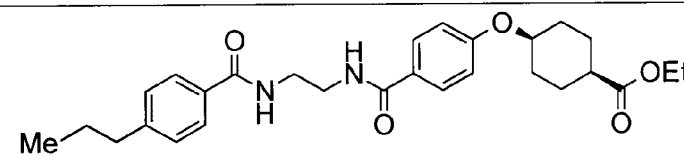
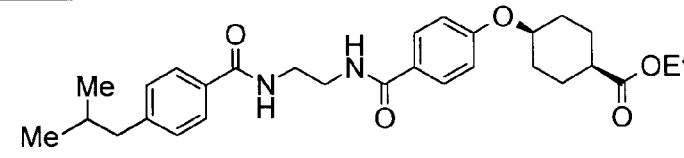
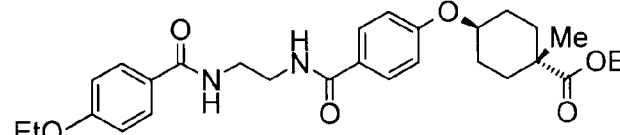
[0183]

[表25]

Pr	Structure
182	
183	
184	
185/Cl	
186/Cl	
187/Cl	
188	

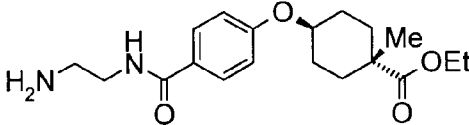
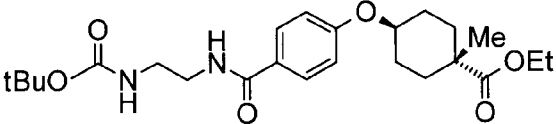
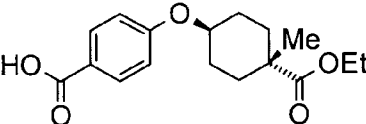
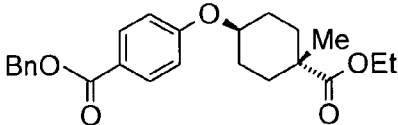
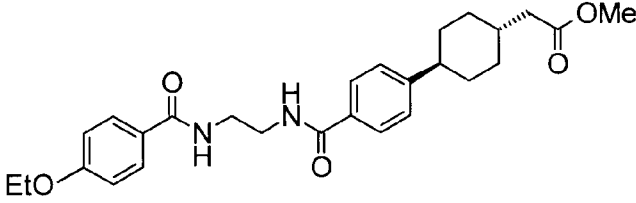
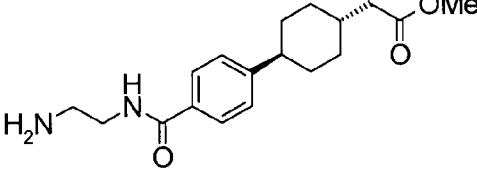
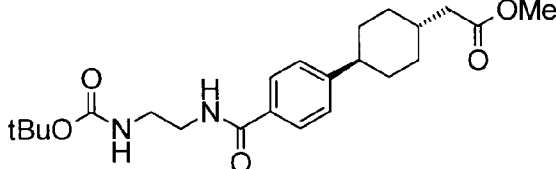
[0184]

[表26]

Pr	Structure
189	
190	
191	
192	
193	
194	
195	

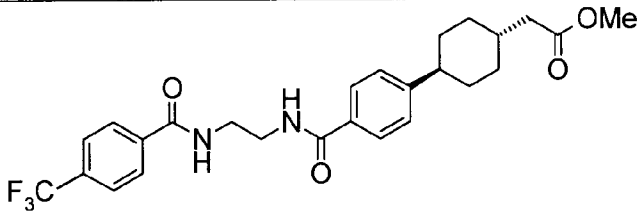
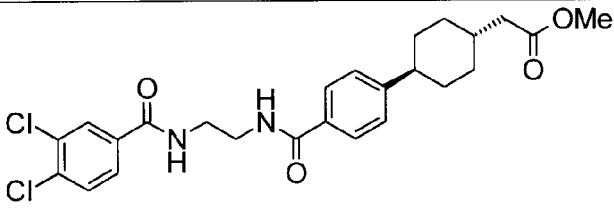
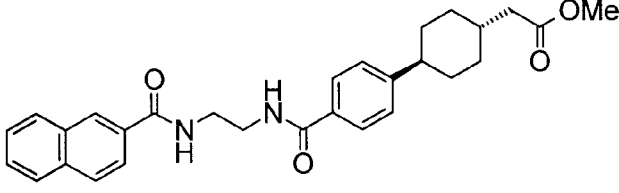
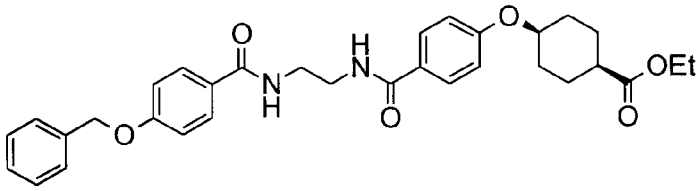
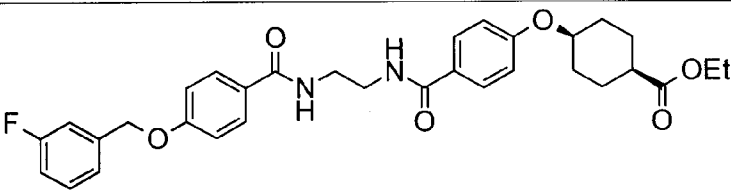
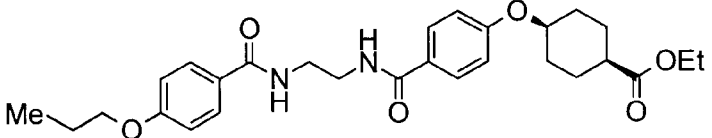
[0185]

[表27]

Pr	Structure
196/Cl	
197	
198	
199	
200	
201/Cl	
202	

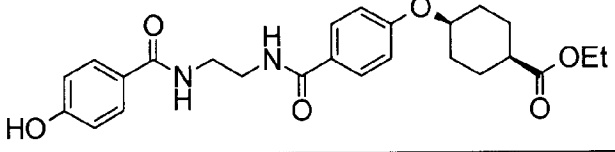
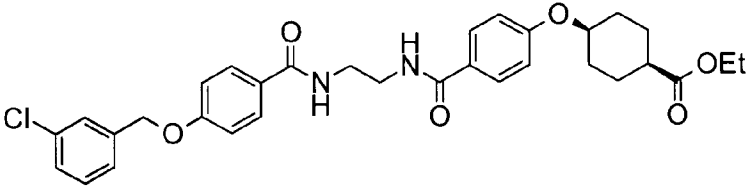
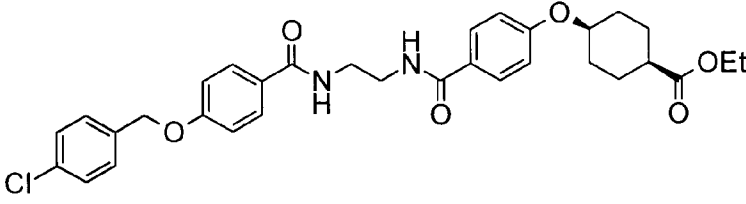
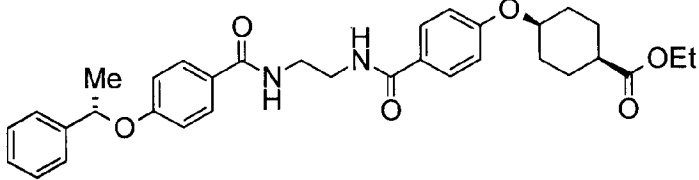
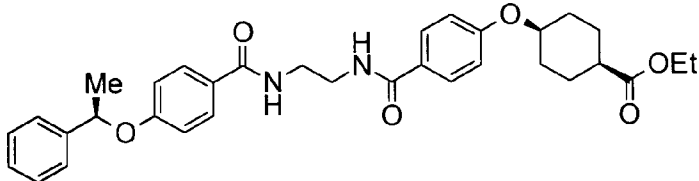
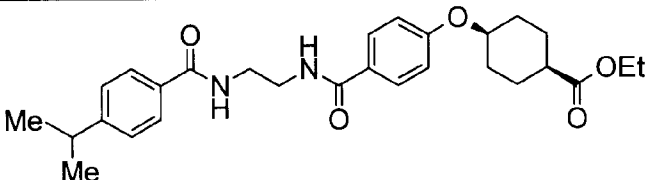
[0186]

[表28]

Pr	Structure
203	
204	
205	
206	
207	
208	

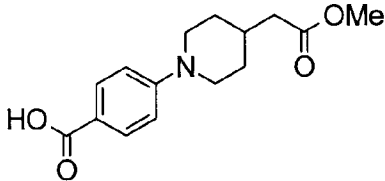
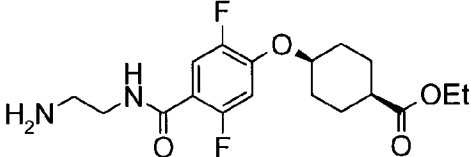
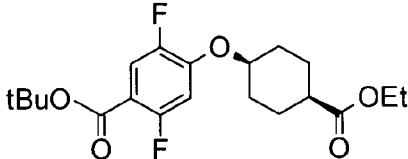
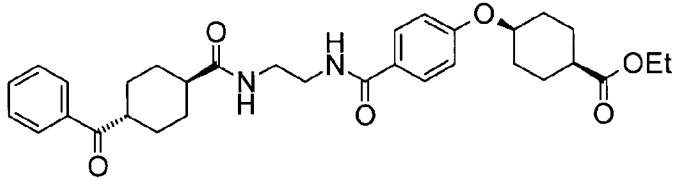
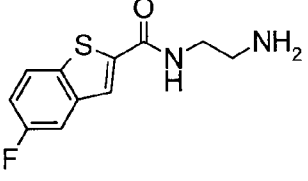
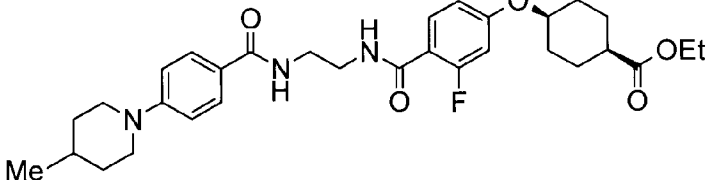
[0187]

[表29]

Pr	Structure
209	
210	
211	
212*	
213*	
214	

[0188]

[表30]

Pr	Structure
215	
216/Cl	
217	
218	
219/Cl	
220	

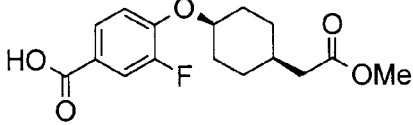
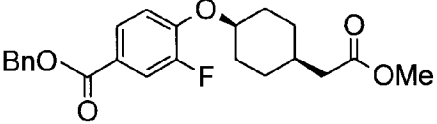
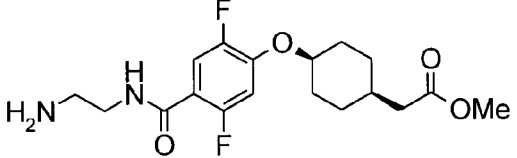
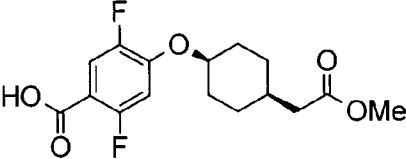
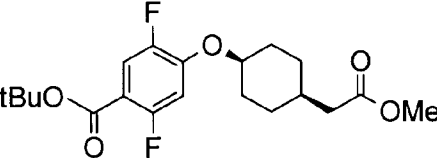
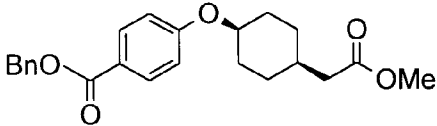
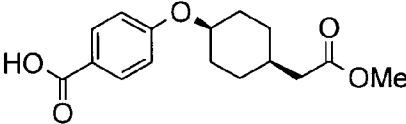
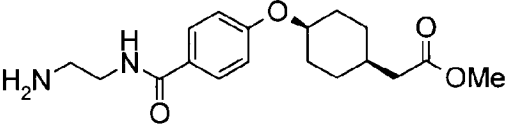
[0189]

[表31]

Pr	Structure
221	
222	
223	
224	
225/Cl	
226	
227	
228/Cl	

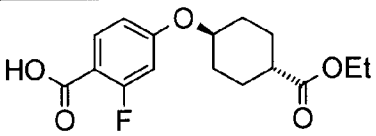
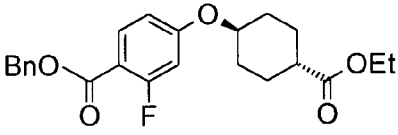
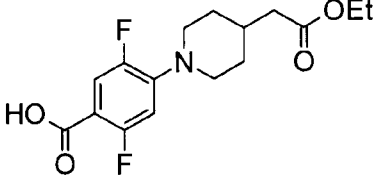
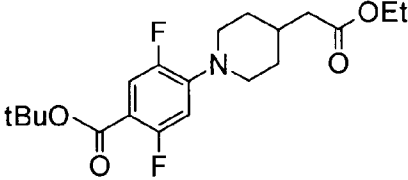
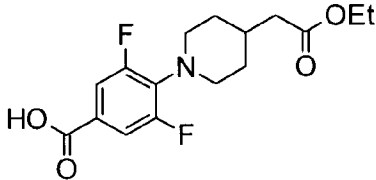
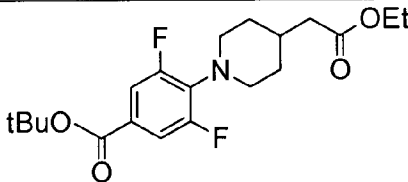
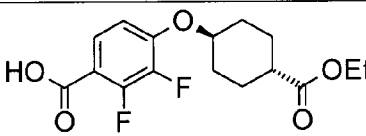
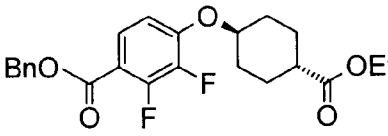
[0190]

[表32]

Pr	Structure
229	
230	
231/Cl	
232	
233	
234	
235	
236/Cl	

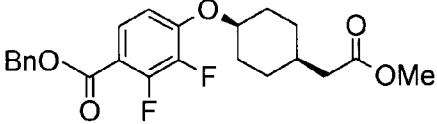
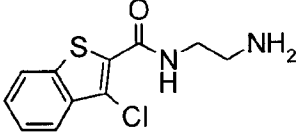
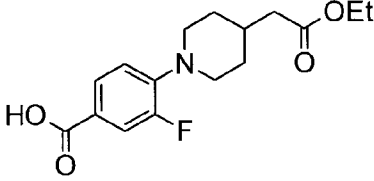
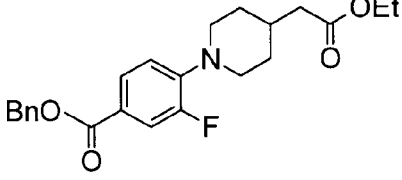
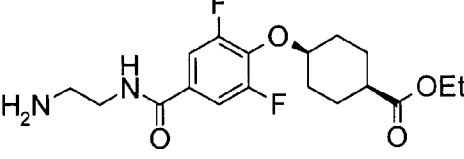
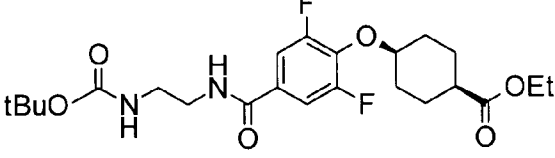
[0191]

[表33]

Pr	Structure
237	
238	
239	
240	
241	
242	
243	
244	

[0192]

[表34]

Pr	Structure
245	
246	
247/Cl	
248	
249	
250/Cl	
251	

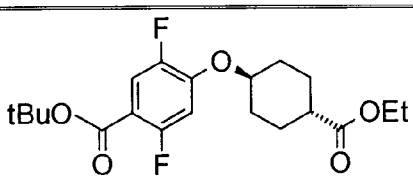
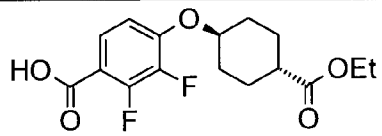
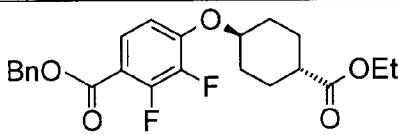
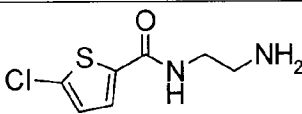
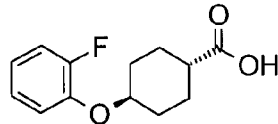
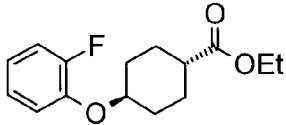
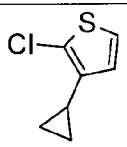
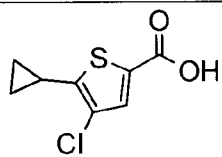
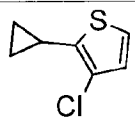
[0193]

[表35]

Pr	Structure
252	
253	
254	
255	
256	
257	
258	

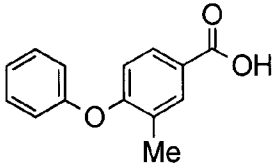
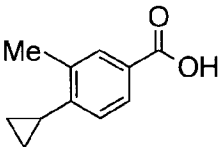
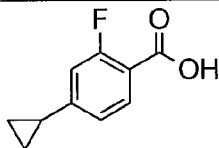
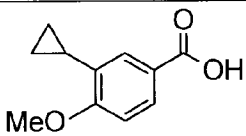
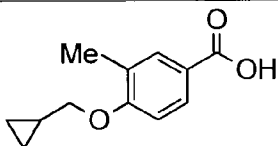
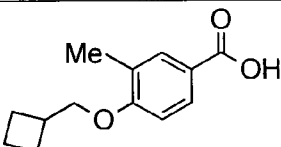
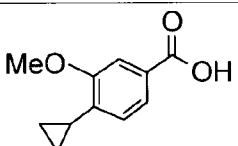
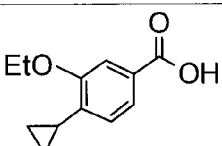
[0194]

[表36]

Pr	Structure
259	
260	
261	
262/Cl	
263	
264	
265	
266	
267	

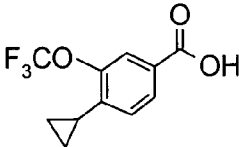
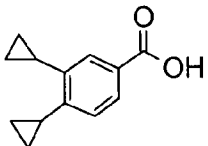
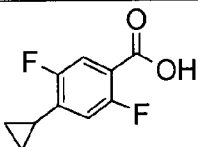
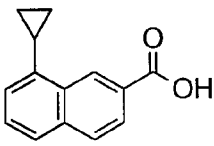
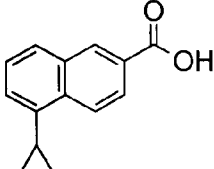
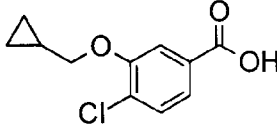
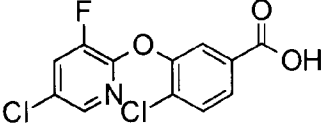
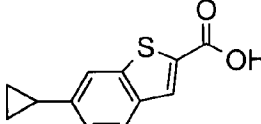
[0195]

[表37]

Pr	Structure
268	
269	
270	
271	
272	
273	
274	
275	

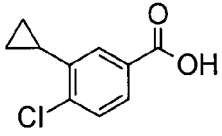
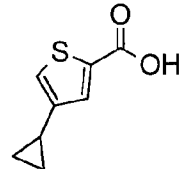
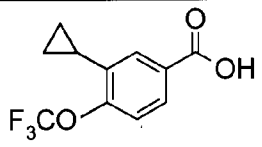
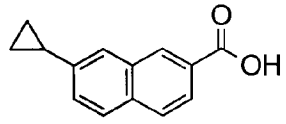
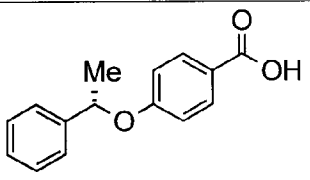
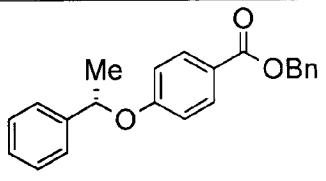
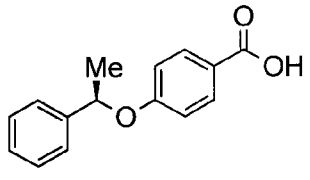
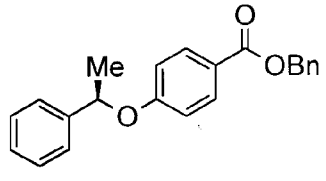
[0196]

[表38]

Pr	Structure
276	
277	
278	
279	
280	
281	
282	
283	

[0197]

[表39]

Pr	Structure
284	
285	
286	
287	
288*	
289*	
290*	
291*	

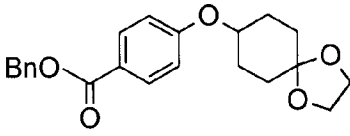
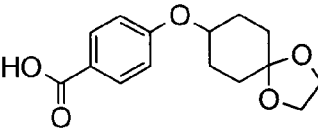
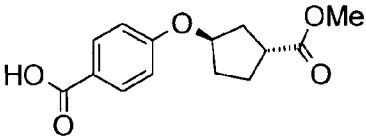
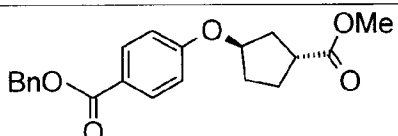
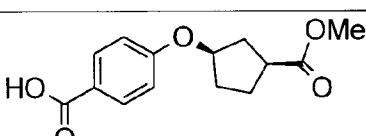
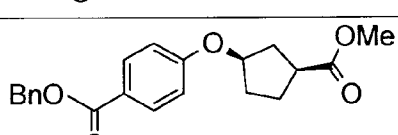
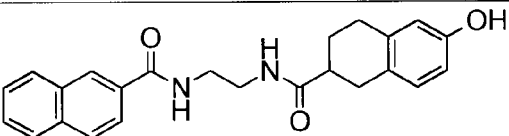
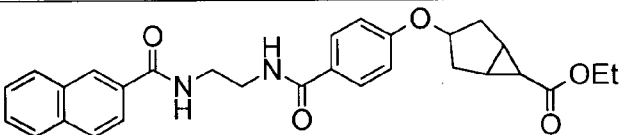
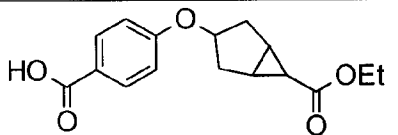
[0198]

[表40]

Pr	Structure
292	
293	
294	
295	
296/Cl	
297	
298	
299	
300	

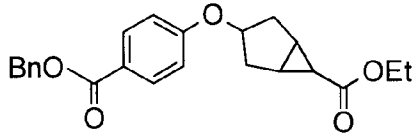
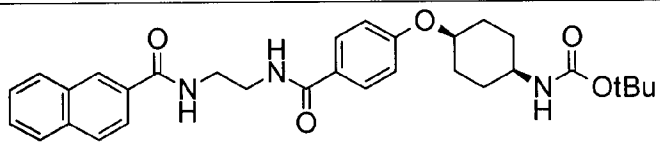
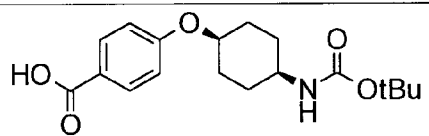
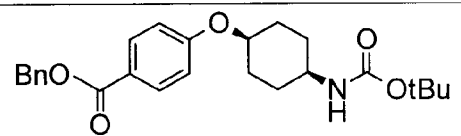
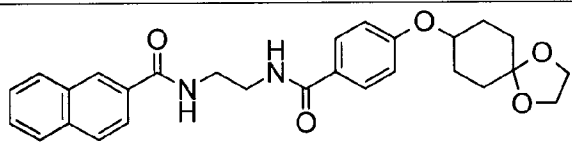
[0199]

[表41]

Pr	Structure
301	
302	
303	
304	
305	
306	
307	
308	
309	

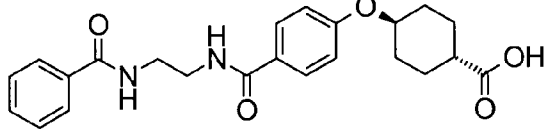
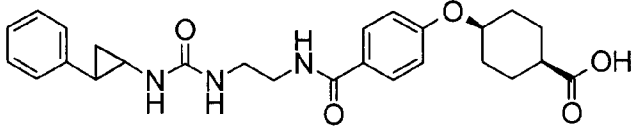
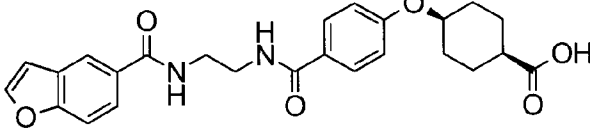
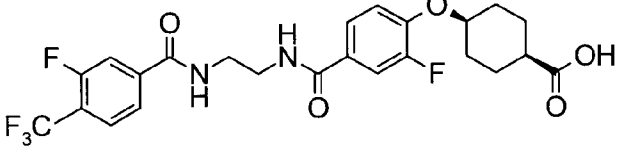
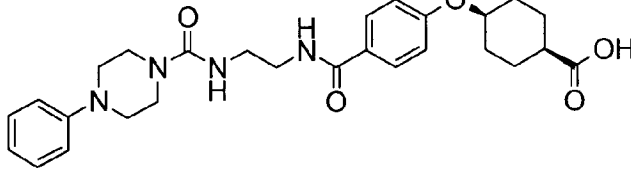
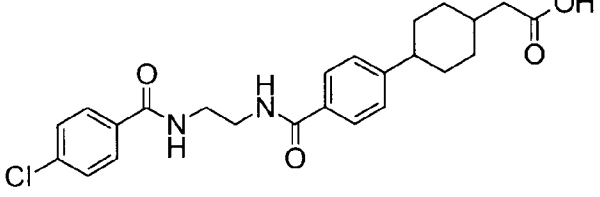
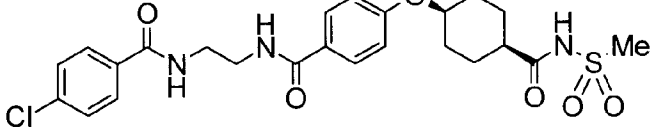
[0200]

[表42]

Pr	Structure
310	
311	
312	
313	
314	

[0201]

[表43]

Ex	Structure
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	

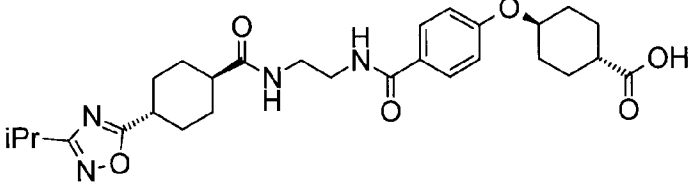
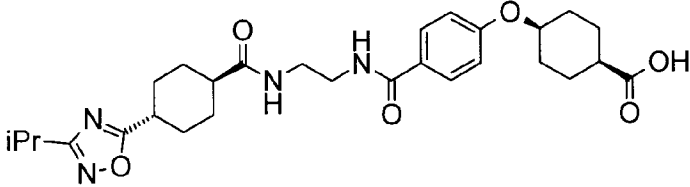
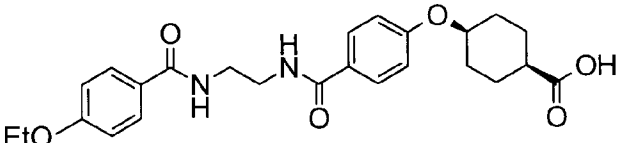
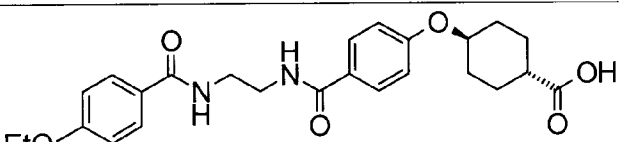
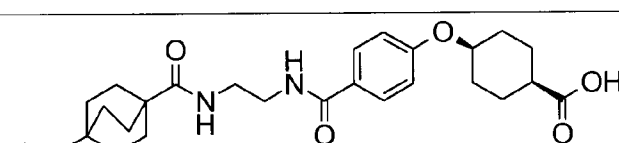
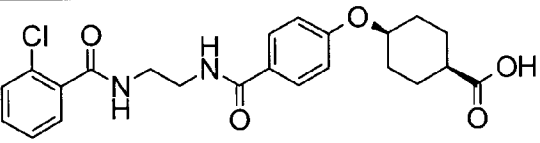
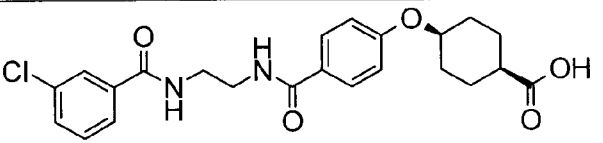
[0202]

[表44]

Ex	Structure
8	 <chem>NC(=O)[C@H]1CCCCC1Oc2ccc(cc2)C(=O)NCCNC(=O)c3ccc(cc3)Cl</chem>
9	 <chem>N=[N]c1nn[nH]1[C@H]2CCCCC2Oc3ccc(cc3)C(=O)NCCNC(=O)c4ccc(cc4)Cl</chem>
10	 <chem>OC(=O)[C@H]1CCCCC1Oc2ccc(cc2)C(=O)NCCNC(=O)c3ccc(cc3)Cl</chem>
11	 <chem>OC(=O)[C@H]1CCCCC1Oc2ccc(cc2)C(=O)NCCNC(=O)c3ccc(cc3)Cl</chem>
12	 <chem>OC(=O)[C@H]1CCCCC1Oc2ccc(cc2)C(=O)NCCNC(=O)c3ccc(cc3)Cl</chem>
13	 <chem>OC(=O)[C@H]1CCCCC1Oc2ccc(cc2)C(=O)NCCNC(=O)c3ccc(cc3)Cl</chem>
14	 <chem>OC(=O)[C@H]1CCCCC1Oc2ccc(cc2)C(=O)NCCNC(=O)c3ccc(cc3)Cl</chem>
15	 <chem>OC(=O)[C@H]1CCCCC1Oc2ccc(cc2)C(=O)NCCNC(=O)c3ccc(cc3)Cl</chem>

[0203]

[表45]

Ex	Structure
16	
17	
18	
19	
20	
21	
22	

[0204]

[表46]

Ex	Structure
23	
24	
25	
26	
27	
28	
29	

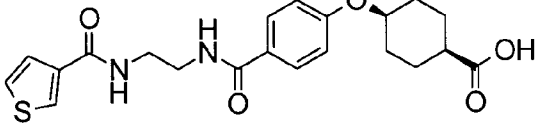
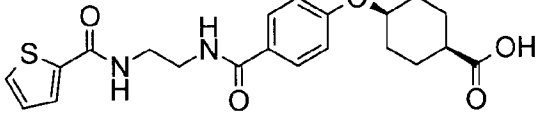
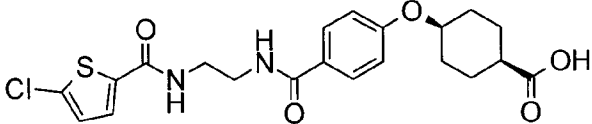
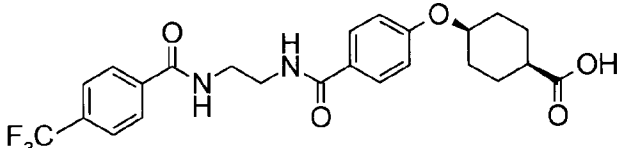
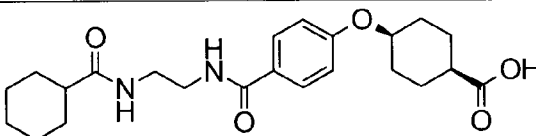
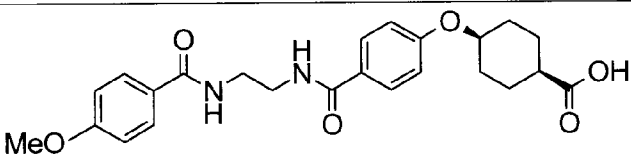
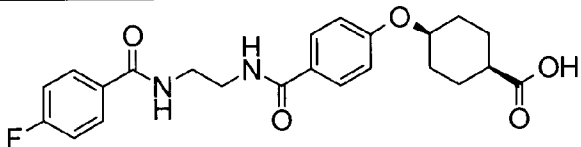
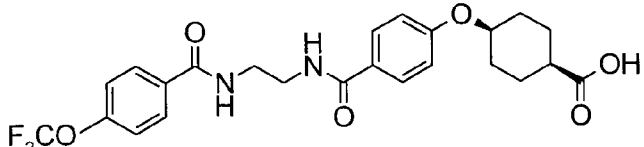
[0205]

[表47]

Ex	Structure
30	 <chem>Clc1ccc(cc1)C(=O)NCCNC(=O)c2ccc(Oc3ccccc3C(=O)O)cc2</chem>
31	 <chem>Clc1ccc(cc1)C(=O)NCCNC(=O)c2ccc(Oc3ccccc3C(=O)O)cc2</chem>
32	 <chem>Clc1ccc(cc1)C(=O)NCCNC(=O)c2ccc(Oc3ccccc3C(=O)O)cc2</chem>
33	 <chem>Clc1ccc(cc1)C(=O)NCCNC(=O)c2ccc(Oc3ccccc3C(=O)O)cc2</chem>
34	 <chem>Clc1ccc(cc1)C(=O)NCCNC(=O)c2ccc(Oc3ccccc3C(=O)O)cc2</chem>
35	 <chem>Clc1ccc(cc1)C(=O)NCCNC(=O)c2ccc(Oc3ccccc3C(=O)O)cc2</chem>
36	 <chem>Clc1ccc(cc1)C(=O)NCCNC(=O)c2ccc(Oc3ccccc3C(=O)O)cc2</chem>
37	 <chem>Clc1ccc(cc1)C(=O)NCCNC(=O)c2ccc(Oc3ccccc3C(=O)O)cc2</chem>

[0206]

[表48]

Ex	Structure
38	
39	
40	
41	
42	
43	
44	
45	

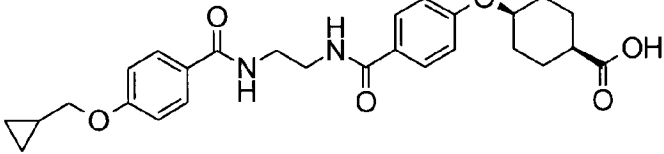
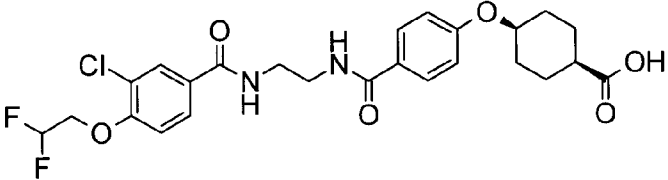
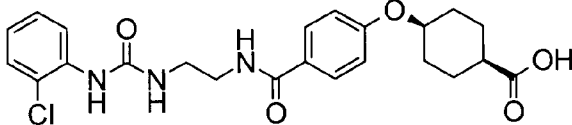
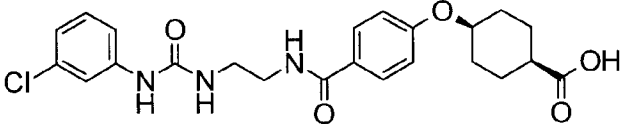
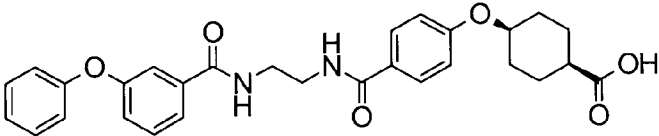
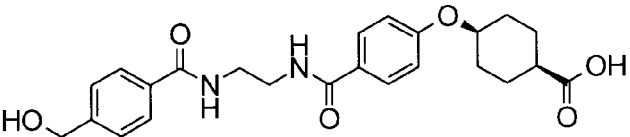
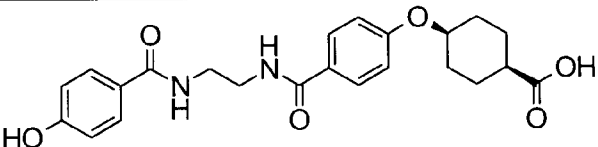
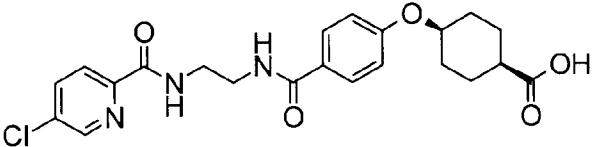
[0207]

[表49]

Ex	Structure
46	
47	
48	
49	
50	
51	
52	
53	

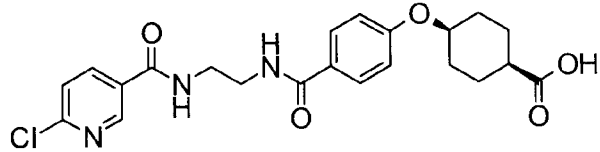
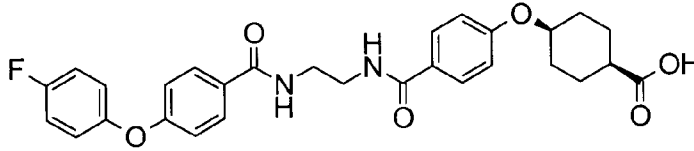
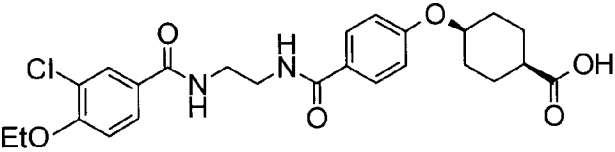
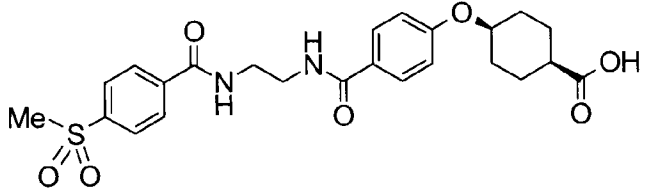
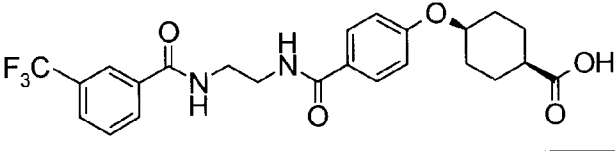
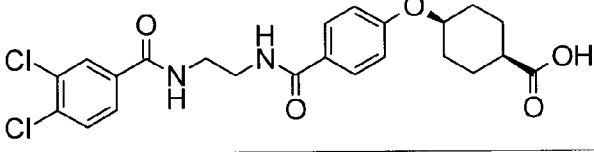
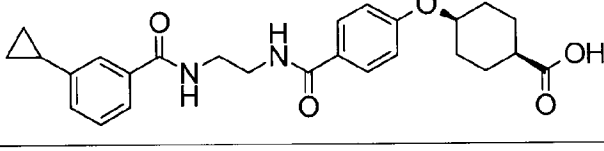
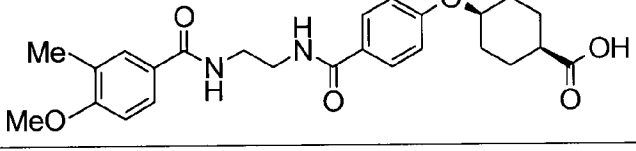
[0208]

[表50]

Ex	Structure
54	
55	
56	
57	
58	
59	
60	
61	

[0209]

[表51]

Ex	Structure
62	
63	
64	
65	
66	
67	
68	
69	

[0210]

[表52]

Ex	Structure
70	 <chem>COCCOc1cc(Cl)ccc1C(=O)NCCNC(=O)c2ccc(Oc3ccccc3C(=O)O)cc2</chem>
71	 <chem>Fc1cc(F)ccc1C(=O)NCCNC(=O)c2ccc(Oc3ccccc3C(=O)O)cc2</chem>
72	 <chem>COc1cc(F)ccc1C(=O)NCCNC(=O)c2ccc(Oc3ccccc3C(=O)O)cc2</chem>
73	 <chem>COc1cc(F)ccc1C(=O)NCCNC(=O)c2ccc(Oc3ccccc3C(=O)O)cc2</chem>
74	 <chem>C(F)(F)F[C@H]1CCCCC1C(=O)NCCNC(=O)c2ccc(Oc3ccccc3C(=O)O)cc2</chem>
75	 <chem>Clc1ccc(cc1)C2(CCCC2)C(=O)NCCNC(=O)c3ccc(Oc4ccccc4C(=O)O)cc3</chem>
76	 <chem>Nc1ncnc(C(=O)NCCNC(=O)c2ccc(Oc3ccccc3C(=O)O)cc2)c1</chem>

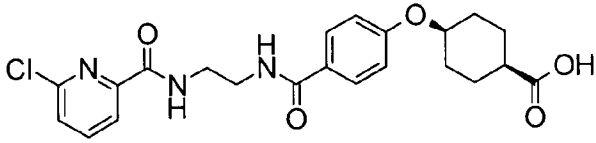
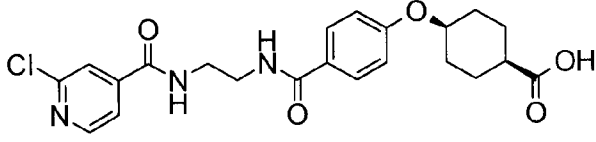
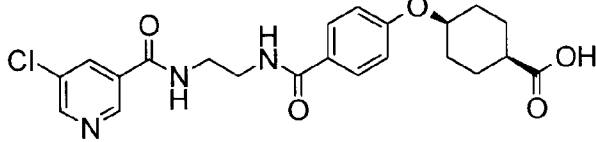
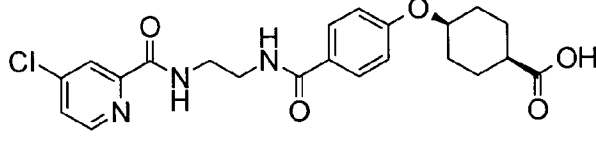
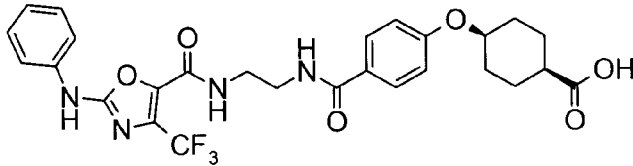
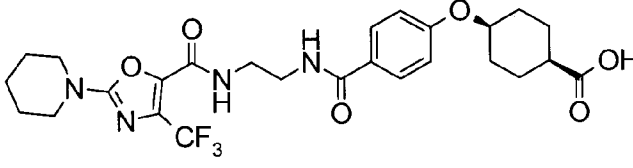
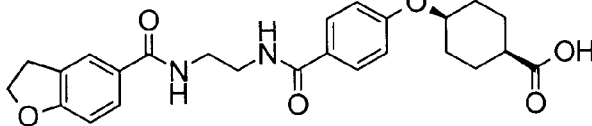
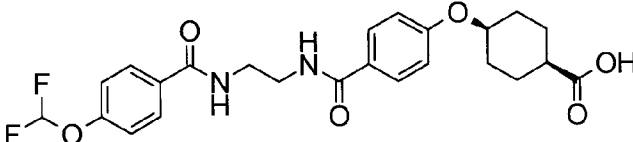
[0211]

[表53]

Ex	Structure
77	
78	
79	
80	
81	
82	
83	
84	

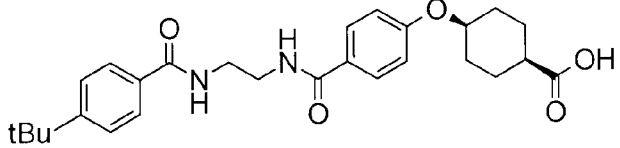
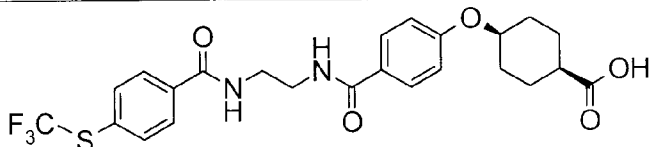
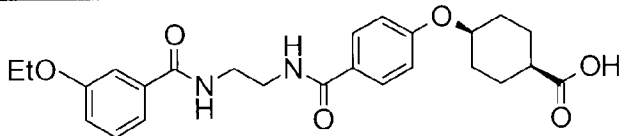
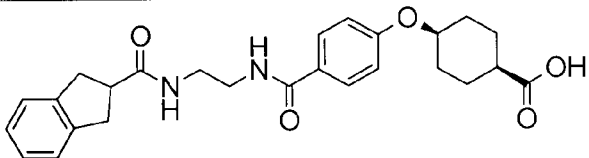
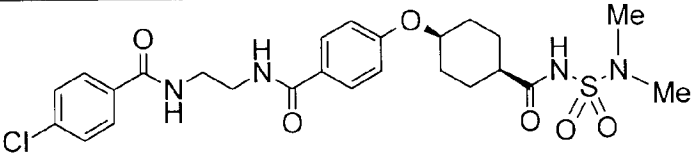
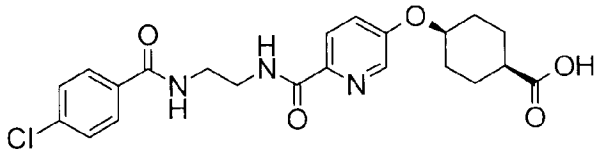
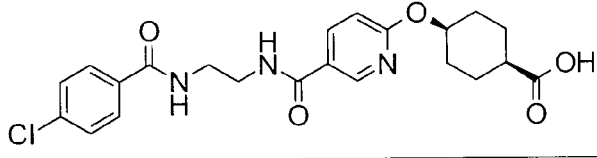
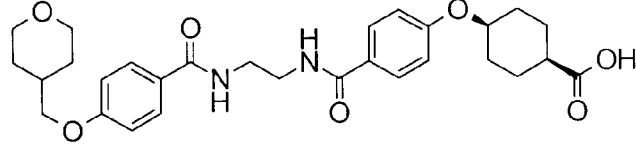
[0212]

[表54]

Ex	Structure
85	
86	
87	
88	
89	
90	
91	
92	

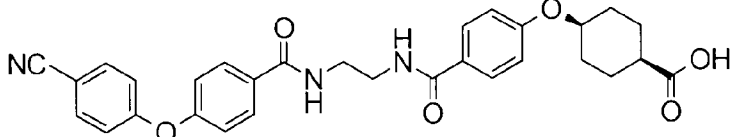
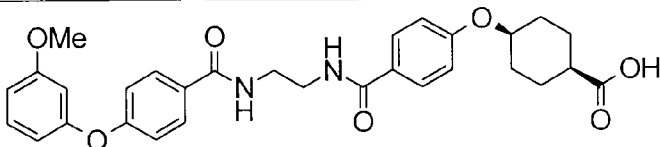
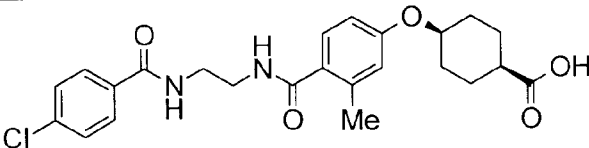
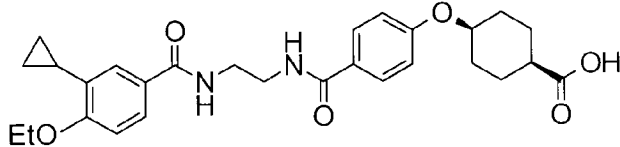
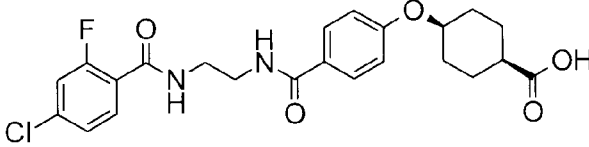
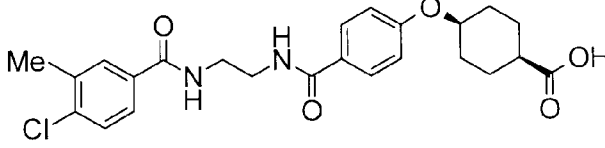
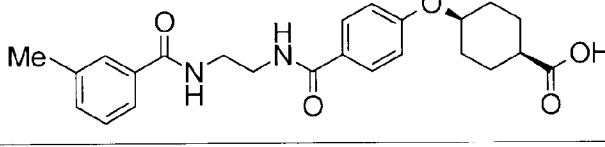
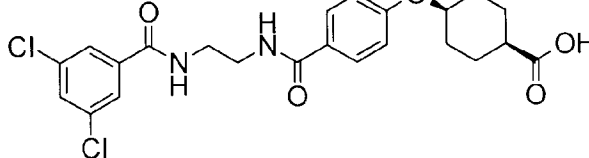
[0213]

[表55]

Ex	Structure
93	
94	
95	
96	
97	
98	
99	
100	

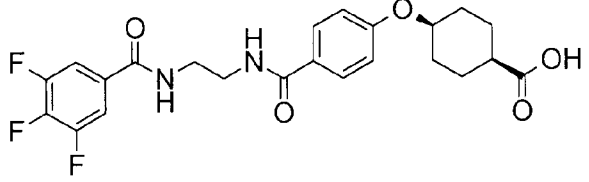
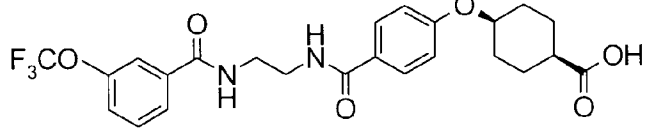
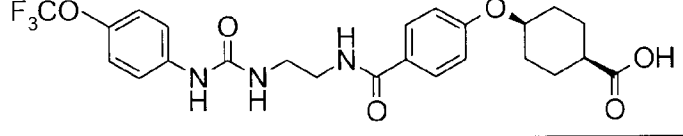
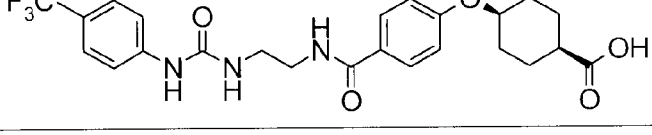
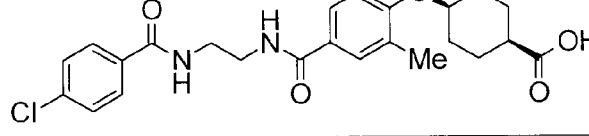
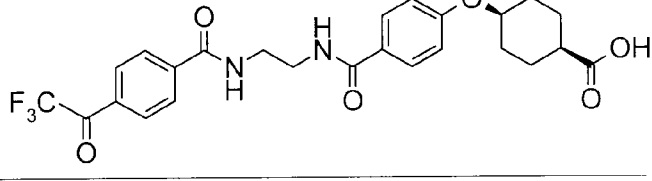
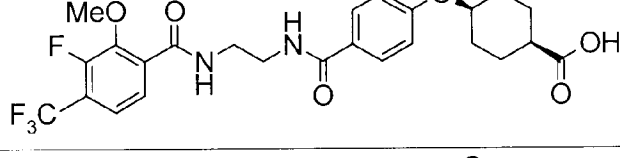
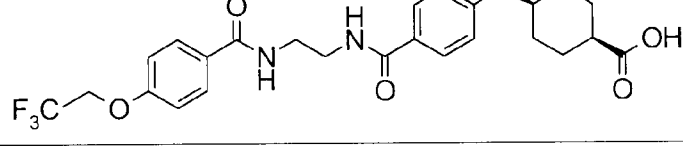
[0214]

[表56]

Ex	Structure
101	
102	
103	
104	
105	
106	
107	
108	

[0215]

[表57]

Ex	Structure
109	
110	
111	
112	
113	
114	
115	
116	

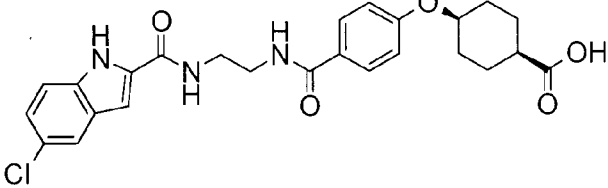
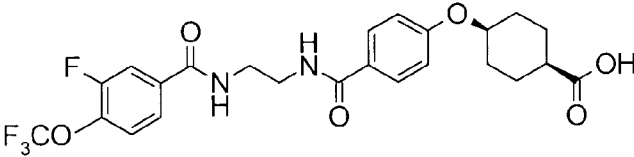
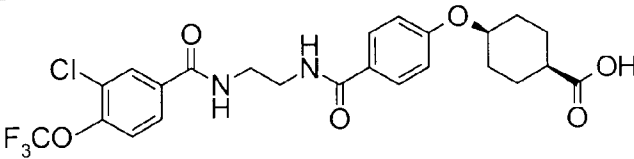
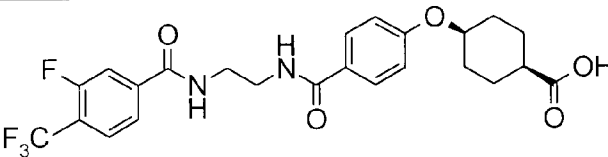
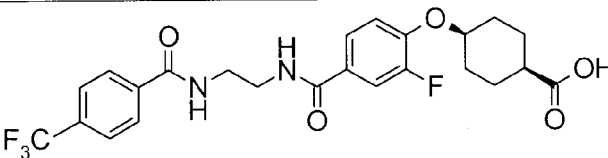
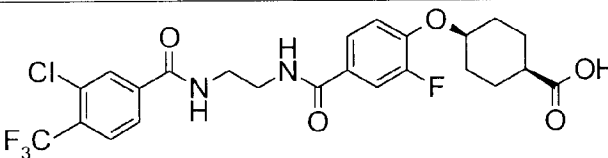
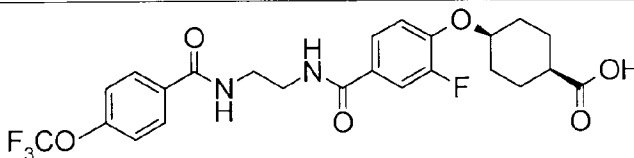
[0216]

[表58]

Ex	Structure
117	 <chem>COCC1=CC=C(C=C1)C(=O)NCCNC(=O)C2=CC=C(C=C2)O[C@H]3CCCC[C@@H]3C(=O)O</chem>
118	 <chem>C1CCC1COc2ccc(cc2)C(=O)NCCNC(=O)C3=CC=C(C=C3)O[C@H]4CCCC[C@@H]4C(=O)O</chem>
119	 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1C(=O)NCCNC(=O)C2=CC=C(C=C2)O[C@H]3CCCC[C@@H]3C(=O)O)C(F)=CC=C1</chem>
120	 <chem>C1CC1COc2ccc(cc2)C(=O)NCCNC(=O)C3=CC=C(C=C3)O[C@H]4CCCC[C@@H]4C(=O)O</chem>
121	 <chem>C1CC1COc2ccc(cc2)C(=O)NCCNC(=O)C3=CC=C(C=C3)O[C@H]4CCCC[C@@H]4C(=O)O</chem>
122	 <chem>C1CC1COc2ccc(cc2)C(=O)NCCNC(=O)C3=CC=C(C=C3)O[C@H]4CCCC[C@@H]4C(=O)O</chem>
123	 <chem>COc1ccc(cc1)-c2c[nH]c3ccccc23C(=O)NCCNC(=O)C4=CC=C(C=C4)O[C@H]5CCCC[C@@H]5C(=O)O</chem>

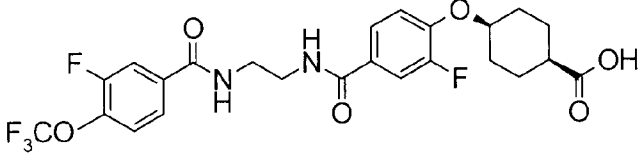
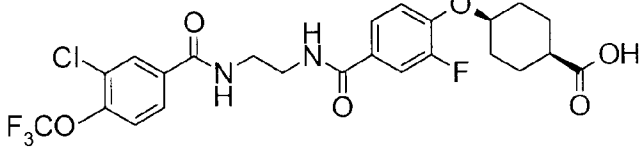
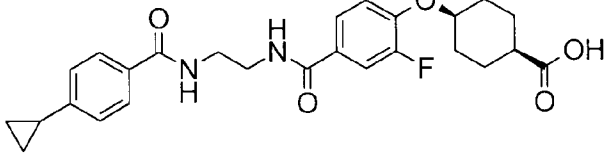
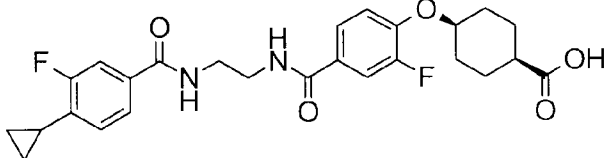
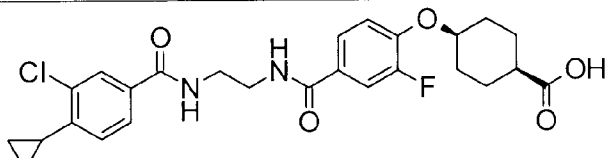
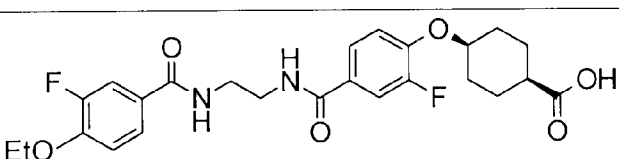
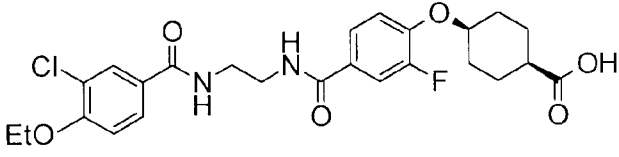
[0217]

[表59]

Ex	Structure
124	
125	
126	
127	
128	
129	
130	

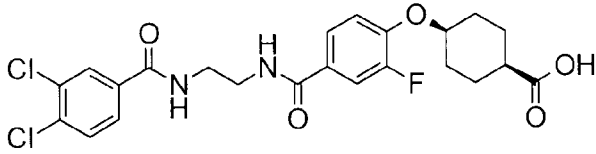
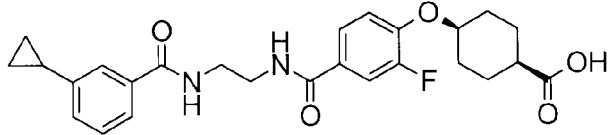
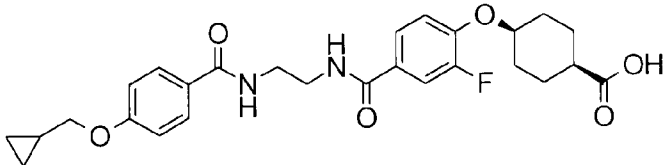
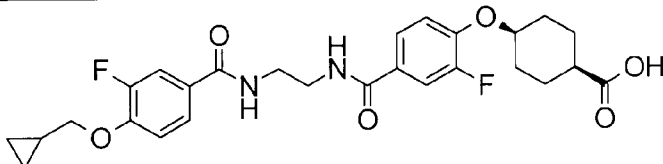
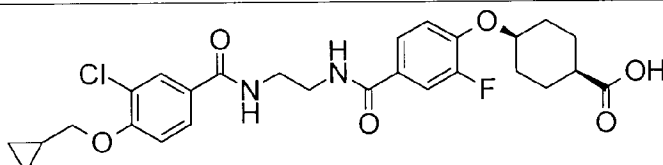
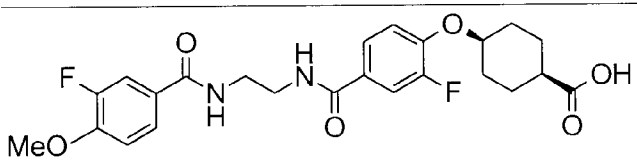
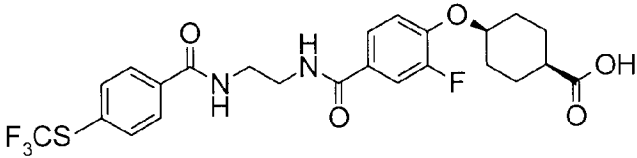
[0218]

[表60]

Ex	Structure
131	
132	
133	
134	
135	
136	
137	

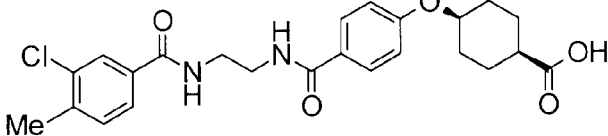
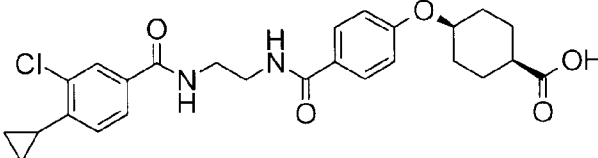
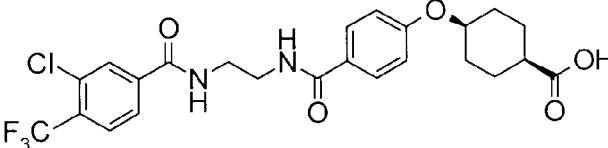
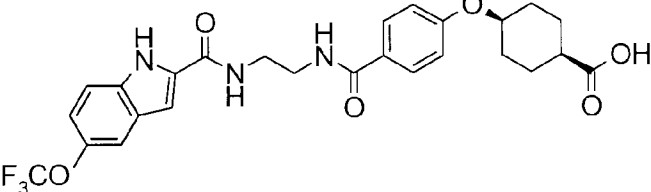
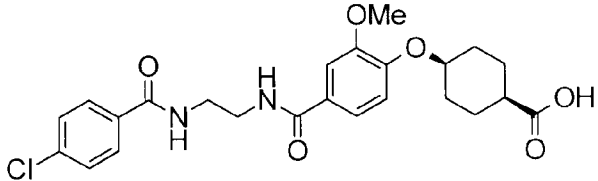
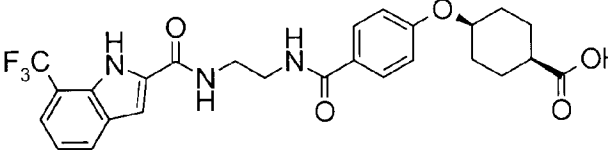
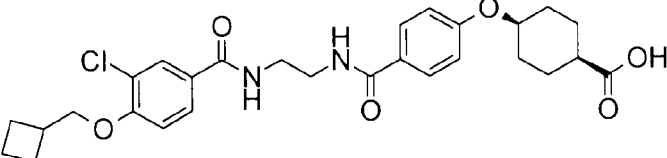
[0219]

[表61]

Ex	Structure
138	
139	
140	
141	
142	
143	
144	

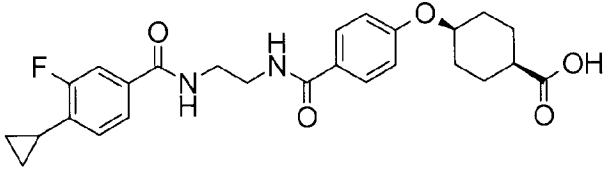
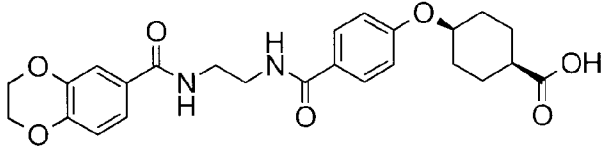
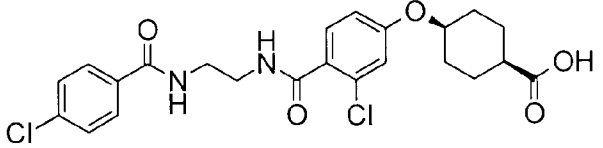
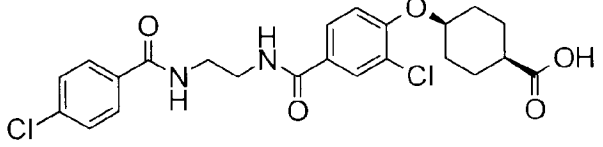
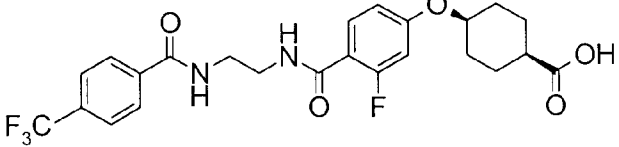
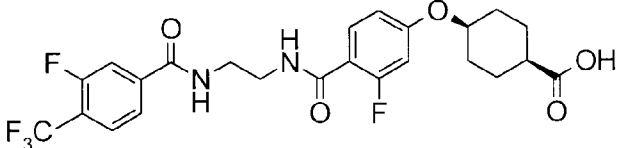
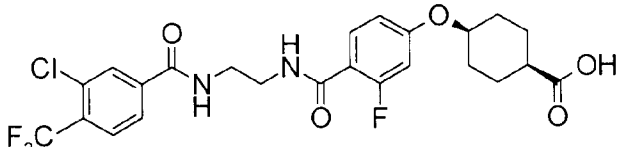
[0220]

[表62]

Ex	Structure
145	
146	
147	
148	
149	
150	
151	

[0221]

[表63]

Ex	Structure
152	
153	
154	
155	
156	
157	
158	

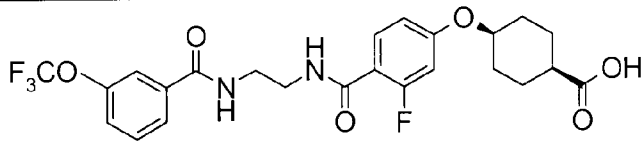
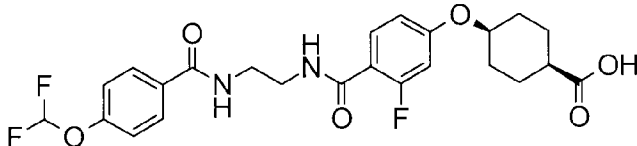
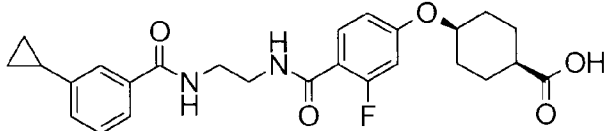
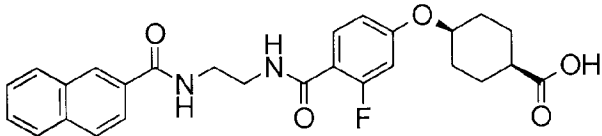
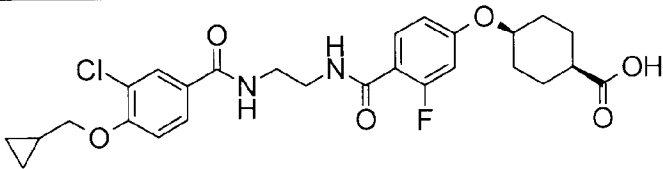
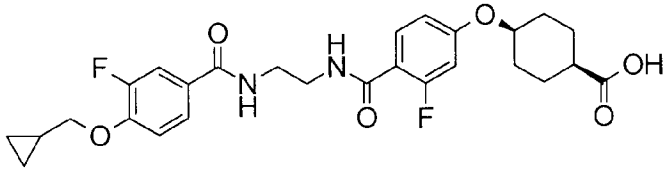
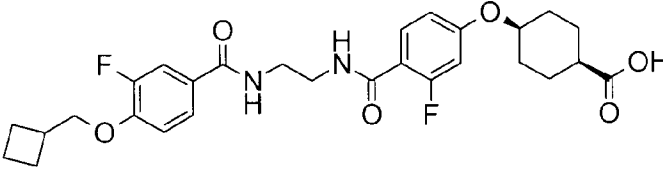
[0222]

[表64]

Ex	Structure
159	 <chem>COc1ccc(F)c(c1)C(=O)NCCNC(=O)c2cc(F)c(Oc3ccccc3C(=O)O)c(F)c2</chem>
160	 <chem>COc1cc(Cl)c(C(=O)NCCNC(=O)c2cc(F)c(Oc3ccccc3C(=O)O)c(F)c2)cc1</chem>
161	 <chem>C1CC1c2cc(F)c(C(=O)NCCNC(=O)c3cc(F)c(Oc4ccccc4C(=O)O)c(F)c3)cc2</chem>
162	 <chem>C1CC1c2cc(Cl)c(C(=O)NCCNC(=O)c3cc(F)c(Oc4ccccc4C(=O)O)c(F)c3)cc2</chem>
163	 <chem>CCOc1ccc(F)c(c1)C(=O)NCCNC(=O)c2cc(F)c(Oc3ccccc3C(=O)O)c(F)c2</chem>
164	 <chem>CCOc1cc(Cl)c(C(=O)NCCNC(=O)c2cc(F)c(Oc3ccccc3C(=O)O)c(F)c2)cc1</chem>
165	 <chem>Clc1cc(Cl)c(C(=O)NCCNC(=O)c2cc(F)c(Oc3ccccc3C(=O)O)c(F)c2)cc1</chem>

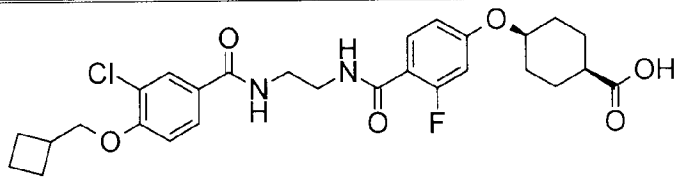
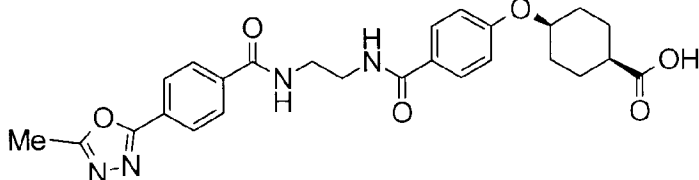
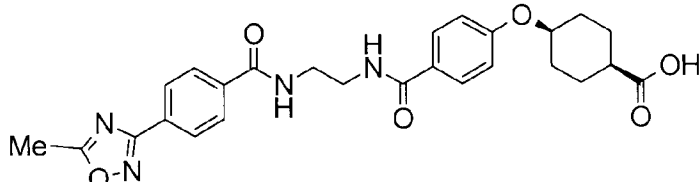
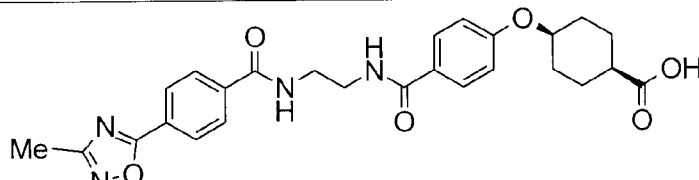
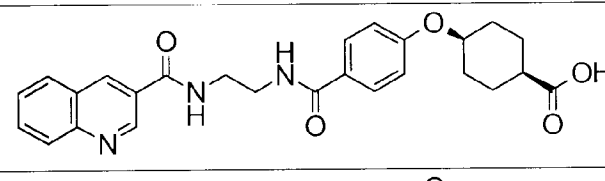
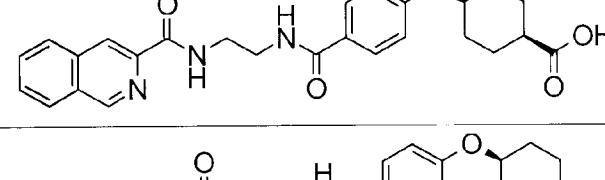
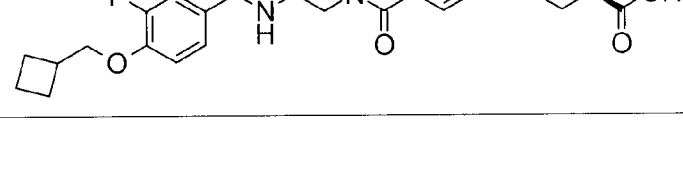
[0223]

[表65]

Ex	Structure
166	
167	
168	
169	
170	
171	
172	

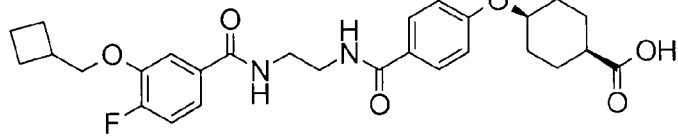
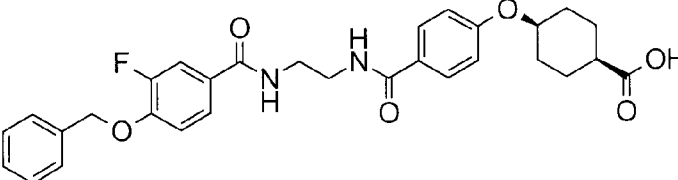
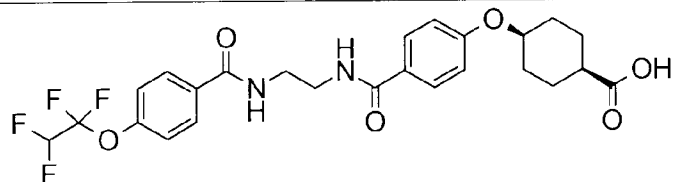
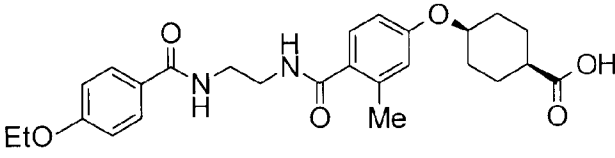
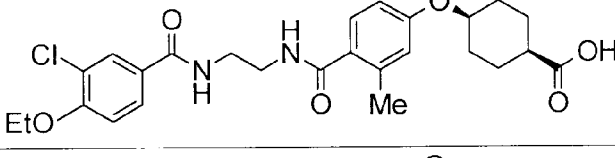
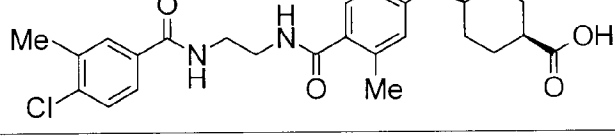
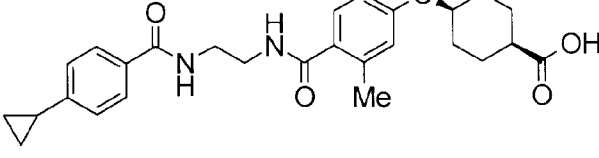
[0224]

[表66]

Ex	Structure
173	
174	
175	
176	
177	
178	
179	

[0225]

[表67]

Ex	Structure
180	
181	
182	
183	
184	
185	
186	

[0226]

[表68]

Ex	Structure
187	 <chem>COc1ccc(cc1C(=O)NCCNC(=O)c2ccc(cc2)C(F)(F)F)C(=O)O</chem>
188	 <chem>COc1ccc(cc1C(=O)NCCNC(=O)c2cc(Cl)cc(Cl)c2)C(=O)O</chem>
189	 <chem>COc1ccc(cc1C(=O)NCCNC(=O)c2ccc(cc2)C3CC3)C(=O)O</chem>
190	 <chem>COc1ccc(cc1C(=O)NCCNC(=O)c2ccc(cc2)C(F)(F)F)C(=O)O</chem>
191	 <chem>COc1ccc(cc1C(=O)NCCNC(=O)c2ccc(cc2)C3CCOCC3)C(=O)O</chem>
192	 <chem>COc1ccc(cc1C(=O)NCCNC(=O)c2cc(Cl)ccc2)C(=O)O</chem>
193	 <chem>COc1ccc(cc1C(=O)NCCNC(=O)c2ccc(cc2)C3(CCCC(CC3)Cl)C4=CC=CC=C4)C(=O)O</chem>

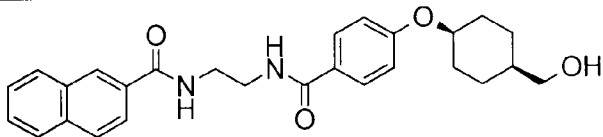
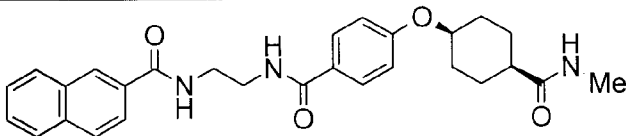
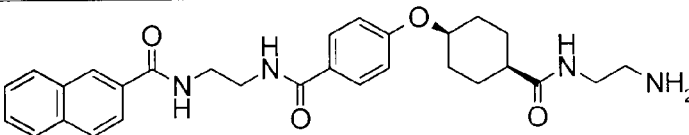
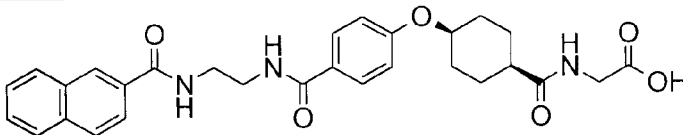
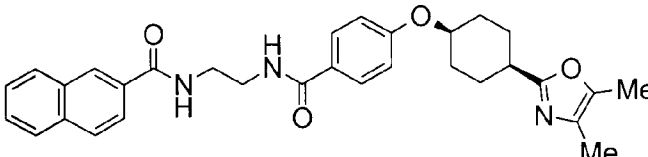
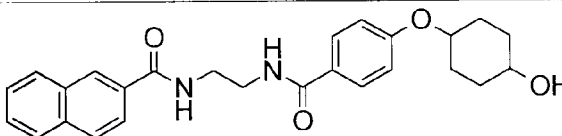
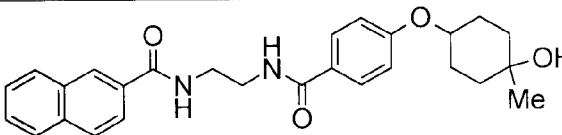
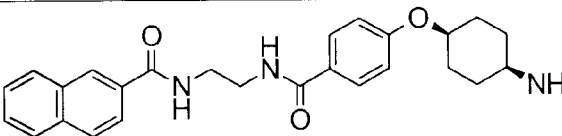
[0227]

[表69]

Ex	Structure
194	
195	
196	
197	
198	
199	
200	
201	

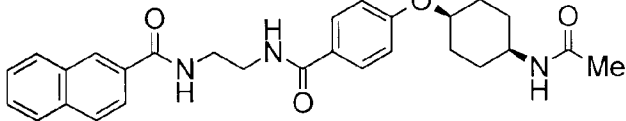
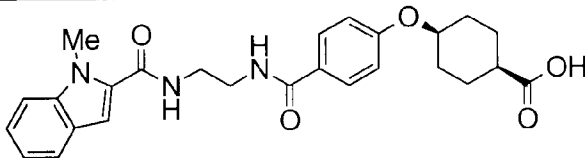
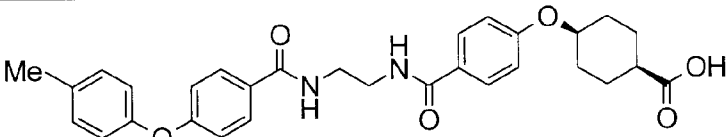
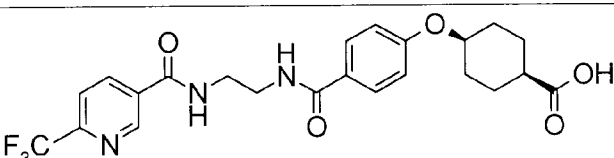
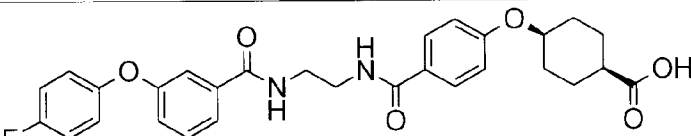
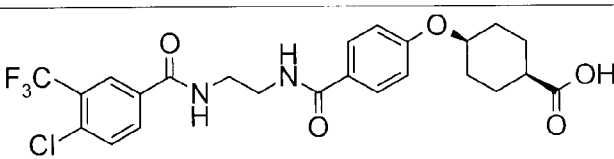
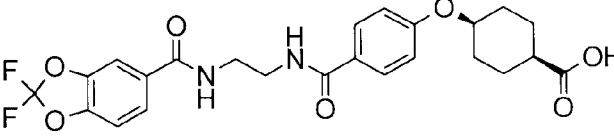
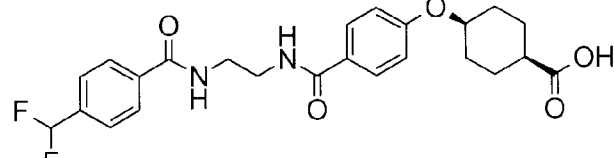
[0228]

[表70]

Ex	Structure
202	
203	
204/Cl	
205	
206	
207	
208	
209/Cl	

[0229]

[表71]

Ex	Structure
210	
211	
212	
213	
214	
215	
216	
217	

[0230]

[表72]

Ex	Structure
218	 <chem>Clc1ccc(F)cc1C(=O)NCCNC(=O)c2ccc(Oc3ccccc3C(=O)O)cc2</chem>
219	 <chem>Clc1ccc(C(F)(F)F)cc1C(=O)NCCNC(=O)c2ccc(Oc3ccccc3C(=O)O)cc2</chem>
220	 <chem>Clc1ccc(OC(F)(F)F)cc1C(=O)NCCNC(=O)c2ccc(Oc3ccccc3C(=O)O)cc2</chem>
221	 <chem>Cc1cc(Cl)ccc1C(=O)NCCNC(=O)c2ccc(Oc3ccccc3C(=O)O)cc2</chem>
222	 <chem>Cc1cc(Cl)ccc1C(=O)NCCNC(=O)c2ccc(Oc3ccccc3C(=O)O)cc2</chem>
223	 <chem>COc1ccc(F)cc1C(=O)NCCNC(=O)c2ccc(Oc3ccccc3C(=O)O)cc2</chem>
224	 <chem>COc1ccc(F)cc1C(=O)NCCNC(=O)c2ccc(Oc3ccccc3C(=O)O)cc2</chem>

[0231]

[表73]

Ex	Structure
225	 <chem>Clc1ccc(OC(F)(F)F)cc1C(=O)NCCNC(=O)c1ccc(OC2CCC(CC2)C(=O)O)cc1C</chem>
226	 <chem>Fc1ccc(C(F)(F)F)cc1C(=O)NCCNC(=O)c1ccc(OC2CCC(CC2)C(=O)O)cc1C</chem>
227	 <chem>Clc1ccc(C(F)(F)F)cc1C(=O)NCCNC(=O)c1ccc(OC2CCC(CC2)C(=O)O)cc1C</chem>
228	 <chem>C(F)(F)Fc1ccc(Cl)cc1C(=O)NCCNC(=O)c1ccc(OC2CCC(CC2)C(=O)O)cc1C</chem>
229	 <chem>Fc1ccc(Cl)cc1C(=O)NCCNC(=O)c1ccc(OC2CCC(CC2)C(=O)O)cc1C</chem>
230	 <chem>Clc1ccc(OC)cc1C(=O)NCCNC(=O)c1ccc(OC2CCC(CC2)C(=O)O)cc1C</chem>
231	 <chem>Clc1cc(Cl)ccc1C(=O)NCCNC(=O)c1ccc(OC2CCC(CC2)C(=O)O)cc1C</chem>
232	 <chem>Clc1ccc(C1CC1)cc1C(=O)NCCNC(=O)c1ccc(OC2CCC(CC2)C(=O)O)cc1C</chem>

[0232]

[表74]

Ex	Structure
233	 <chem>CC1=CC=C(C=C1OC2CCC(CC2)C(=O)O)C(=O)NCCNC(=O)C3=CC=C(C=C3)C4CC4</chem>
234	 <chem>FC(F)=C1C=CC=C1OC2CCC(CC2)C(=O)O)C(=O)NCCNC(=O)C3=CC=C(C=C3)C4CC4</chem>
235	 <chem>CC1=CC=C(C=C1OC2CCC(CC2)C(=O)O)C(=O)NCCNC(=O)C3=CC=C(C=C3)C4CC4</chem>
236	 <chem>Fc1cc(ccc1OC2CCC(CC2)C(=O)O)C(=O)NCCNC(=O)C3=CC=C(C=C3)C4CC4</chem>
237	 <chem>CC1=CC=C(C=C1OC2CCC(CC2)C(=O)O)C(=O)NCCNC(=O)C3=CC=C(C=C3)C4=CC=C(C=C4)C(F)=C5C=CC=C5C</chem>
238	 <chem>Fc1cc(ccc1OC2CCC(CC2)C(=O)O)C(=O)NCCNC(=O)C3=CC=C(C=C3)C4=CC=C(C=C4)C(Cl)=C5C=CC=C5C</chem>
239	 <chem>FC(F)(F)c1cc(ccc1OC2CCC(CC2)C(=O)O)C(=O)NCCNC(=O)C3=CC=C(C=C3)C4=CC=C(C=C4)C(F)=C5C=CC=C5C</chem>
240	 <chem>CC1=CC=C(C=C1OC2CCC(CC2)C(=O)O)C(=O)NCCNC(=O)C3=CC=C(C=C3)C4=CC=C(C=C4)C(C)=C5C=CC=C5C</chem>

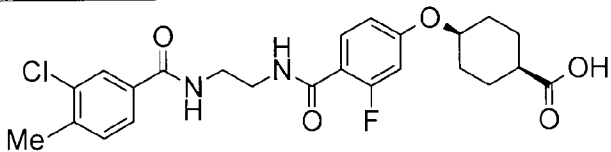
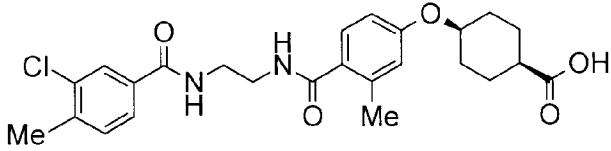
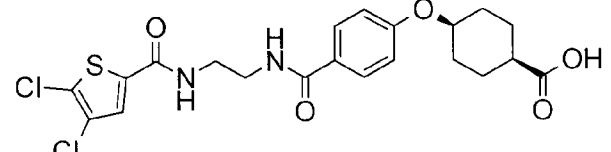
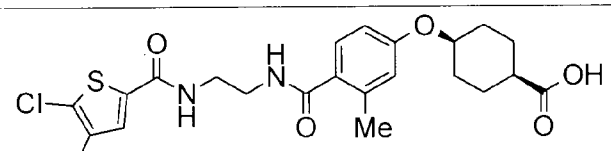
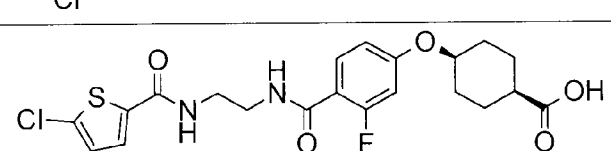
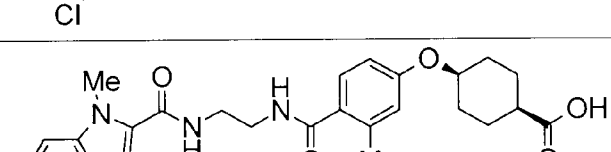
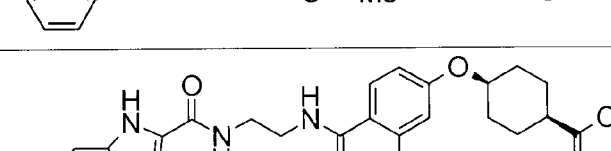
[0233]

[表75]

Ex	Structure
241	 <chem>O=C(O)[C@H]1CCCC[C@@H]1Oc2ccc(cc2)NC(=O)NCCNC(=O)c3cc(Cl)cc(Cl)c3</chem>
242	 <chem>O=C(O)[C@H]1CCCC[C@@H]1Oc2ccc(cc2)NC(=O)NCCNC(=O)c3cc(OC)c(C(F)(F)F)cc3</chem>
243	 <chem>O=C(O)[C@H]1CCCC[C@@H]1Oc2ccc(cc2)NC(=O)NCCNC(=O)c3cc(OC)c(F)cc3</chem>
244	 <chem>O=C(O)[C@H]1CCCC[C@@H]1Oc2ccncc2NC(=O)NCCNC(=O)c3cc(Cl)cc(Cl)c3</chem>
245	 <chem>O=C(O)[C@H]1CCCC[C@@H]1Oc2ccncc2NC(=O)NCCNC(=O)c3cc(OC)c(Cl)cc3</chem>
246	 <chem>O=C(O)[C@H]1CCCC[C@@H]1Oc2ccncc2NC(=O)NCCNC(=O)c3ccc(C4CC4)cc3</chem>
247	 <chem>O=C(O)[C@H]1CCCC[C@@H]1Oc2ccc(cc2)NC(=O)NCCNC(=O)c3cc(F)cc(OC)cc3</chem>
248	 <chem>O=C(O)[C@H]1CCCC[C@@H]1Oc2ccc(cc2)NC(=O)NCCNC(=O)c3cc(F)cc(OC(F)(F)F)cc3</chem>

[0234]

[表76]

Ex	Structure
249	
250	
251	
252	
253	
254	
255	

[0235]

[表77]

Ex	Structure
256	
257	
258	
259	
260	
261	
262	
263	

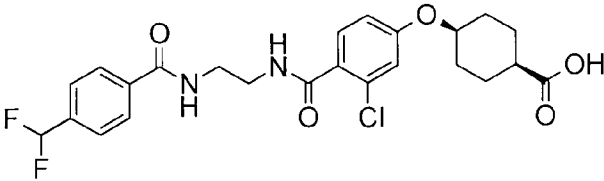
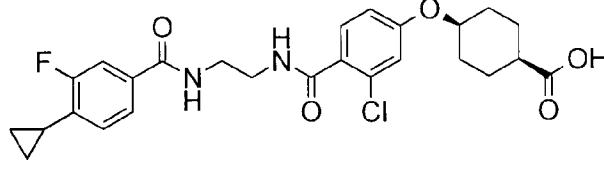
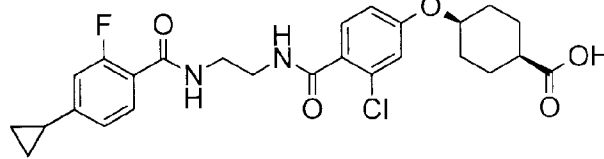
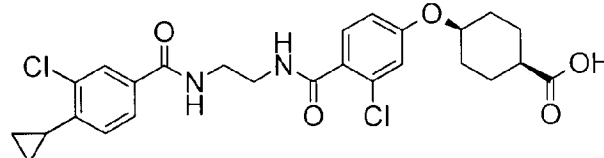
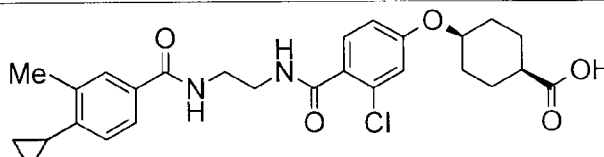
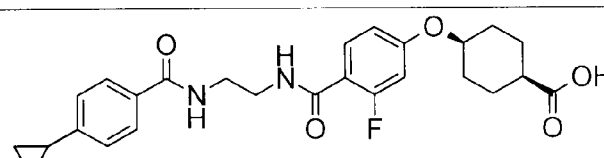
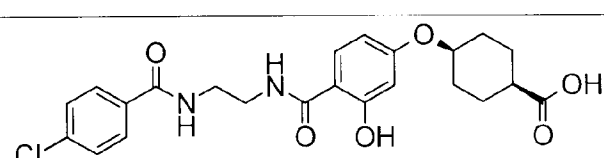
[0236]

[表78]

Ex	Structure
264	
265	
266	
267	
268	
269	
270	
271	

[0237]

[表79]

Ex	Structure
272	
273	
274	
275	
276	
277	
278	

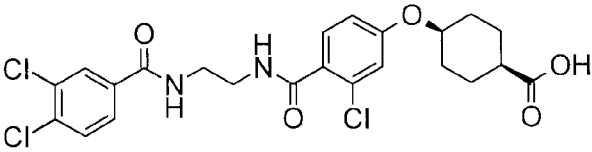
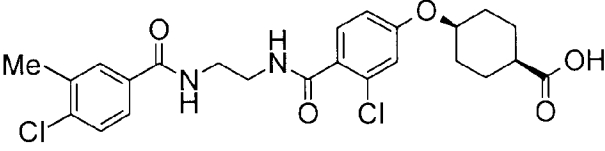
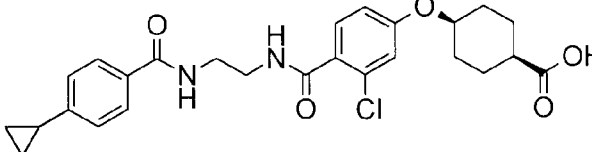
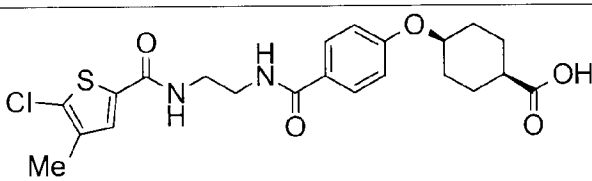
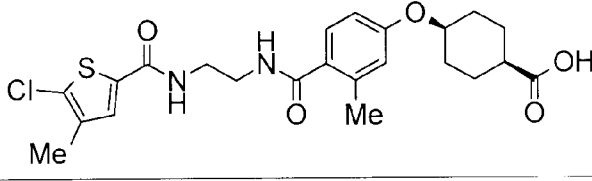
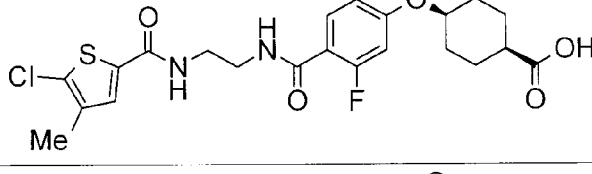
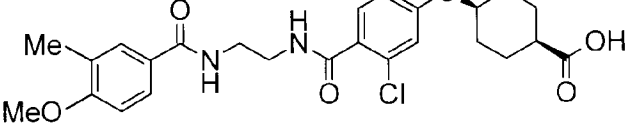
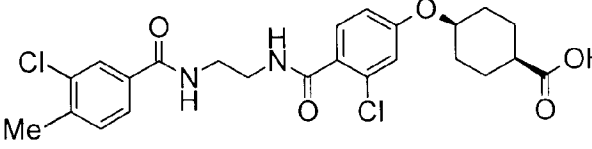
[0238]

[表80]

Ex	Structure
279	
280	
281	
282	
283	
284	
285	
286	

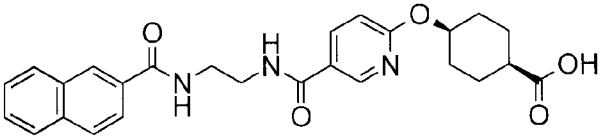
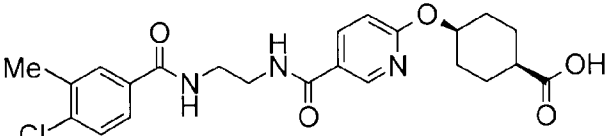
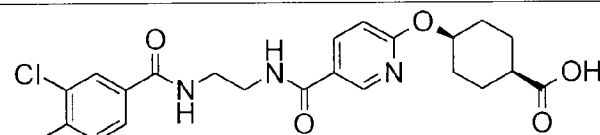
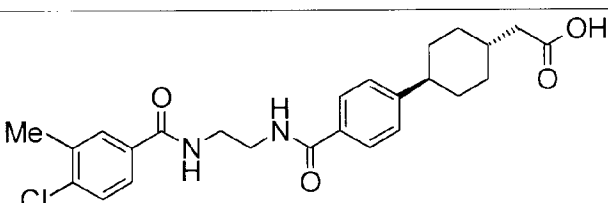
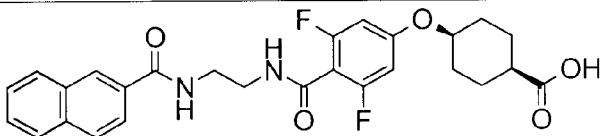
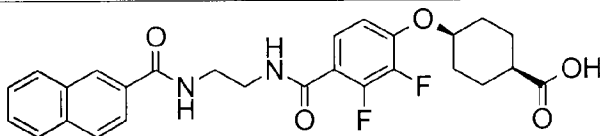
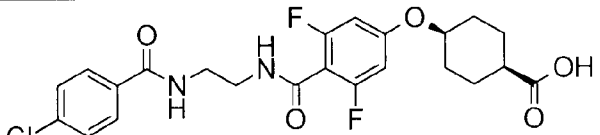
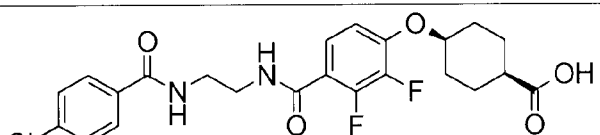
[0239]

[表81]

Ex	Structure
287	
288	
289	
290	
291	
292	
293	
294	

[0240]

[表82]

Ex	Structure
295	
296	
297	
298	
299	
300	
301	
302	

[0241]

[表83]

Ex	Structure
303	 <chem>O=C(O)[C@H]1CCCCC1Oc2cc(F)c(cc2F)C(=O)NCCNC(=O)c3ccc(C4CC4)cc3</chem>
304	 <chem>O=C(O)[C@H]1CCCCC1Oc2cc(F)c(cc2F)C(=O)NCCNC(=O)c3ccc(C(F)(F)F)cc3</chem>
305	 <chem>O=C(O)[C@H]1CCCCC1Oc2cc(F)c(cc2F)C(=O)NCCNC(=O)c3ccc(OC(F)(F)F)cc3</chem>
306	 <chem>O=C(O)[C@H]1CCCCC1Oc2cc(F)c(cc2F)C(=O)NCCNC(=O)c3cc(C)c(Cl)cc3</chem>
307	 <chem>O=C(O)[C@H]1CCCCC1Oc2cc(F)c(cc2F)C(=O)NCCNC(=O)c3ccc(C4CC4)cc3</chem>
308	 <chem>O=C(O)[C@H]1CCCCC1Oc2cc(F)c(cc2F)C(=O)NCCNC(=O)c3ccc(C4CC4OC)cc3</chem>
309	 <chem>O=C(O)[C@H]1CCCCC1Oc2cc(F)c(cc2F)C(=O)NCCNC(=O)c3ccc(C4CC4O)cc3</chem>

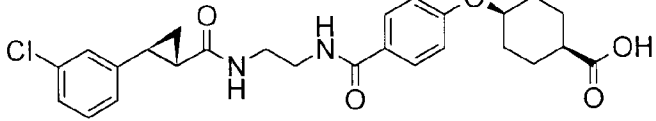
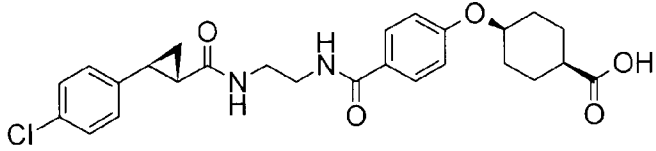
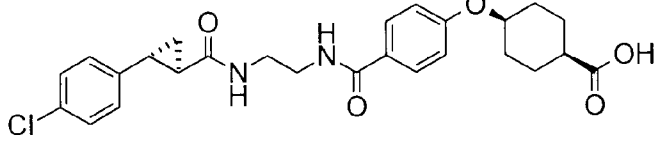
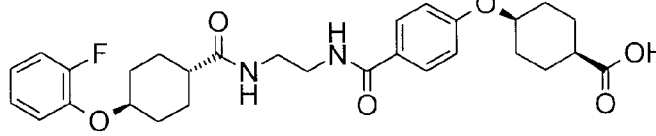
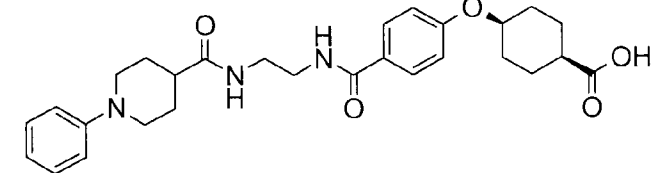
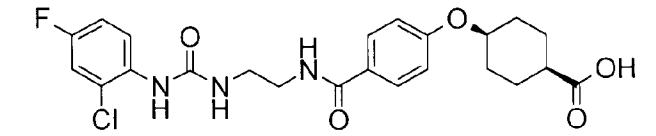
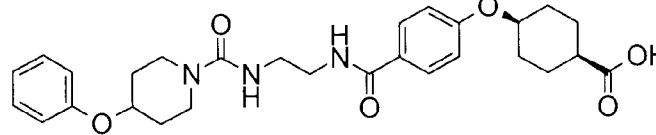
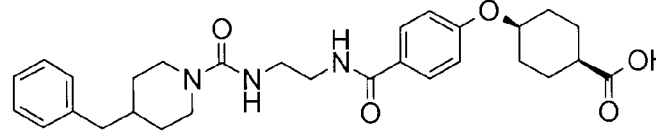
[0242]

[表84]

Ex	Structure
310	
311	
312	
313	
314	
315	
316	
317*	

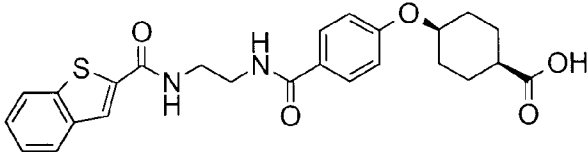
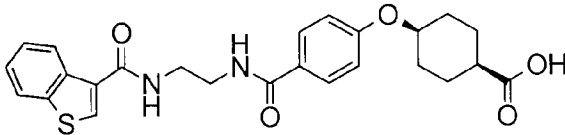
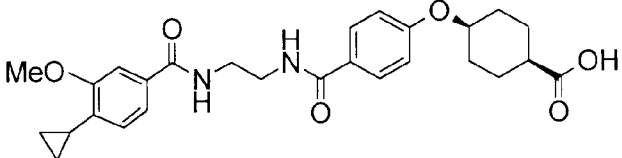
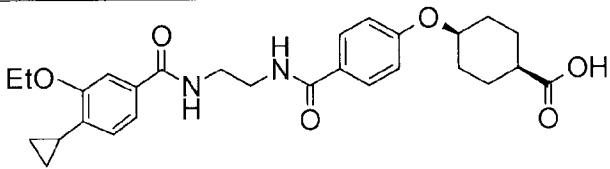
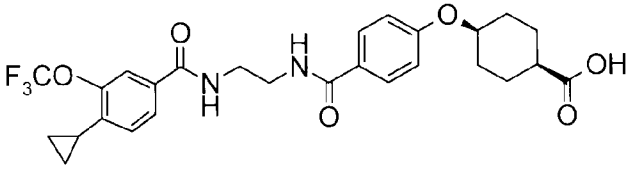
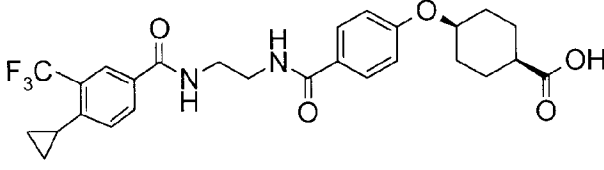
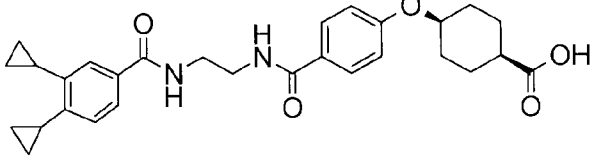
[0243]

[表85]

Ex	Structure
318*	
319*	
320*	
321	
322	
323	
324	
325	

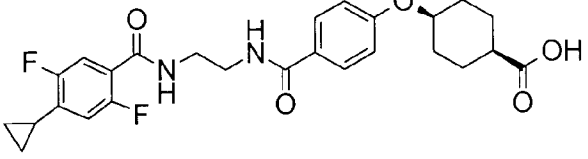
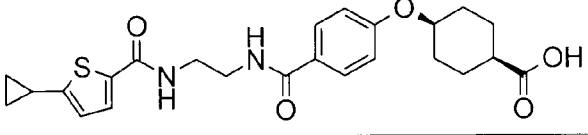
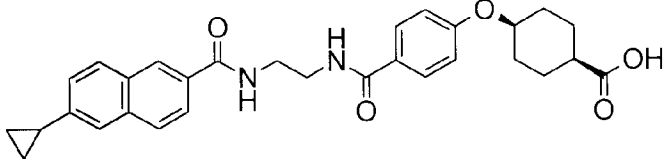
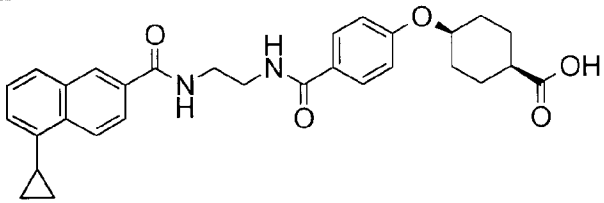
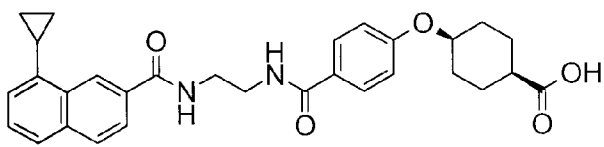
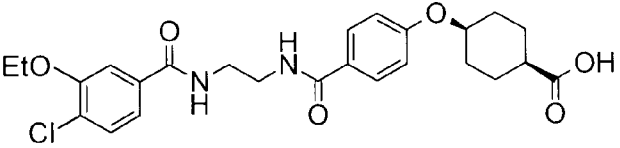
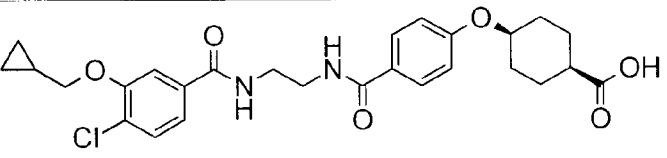
[0244]

[表86]

Ex	Structure
326	
327	
328	
329	
330	
331	
332	

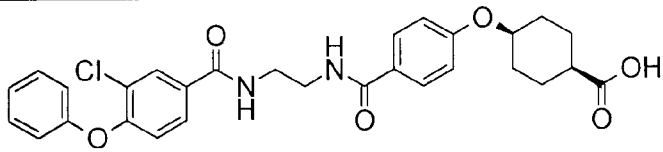
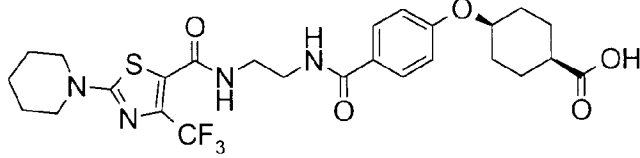
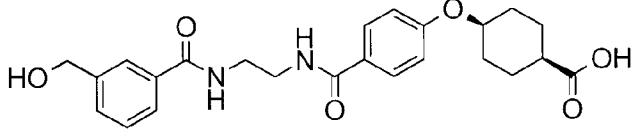
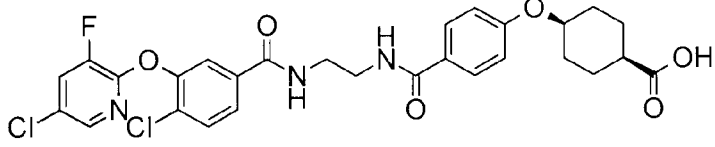
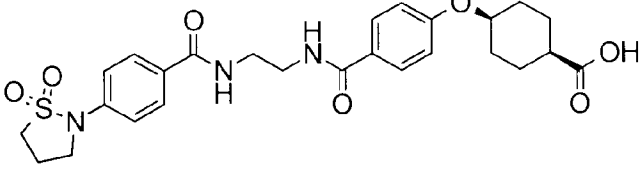
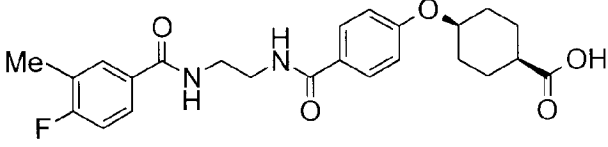
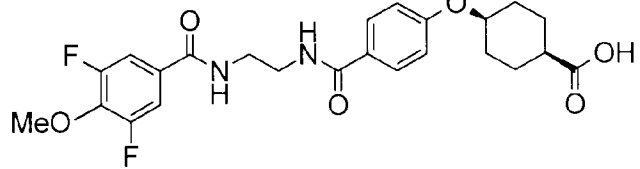
[0245]

[表87]

Ex	Structure
333	
334	
335	
336	
337	
338	
339	

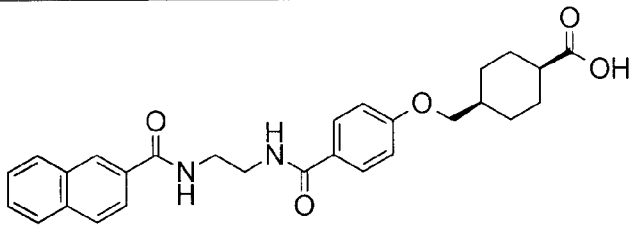
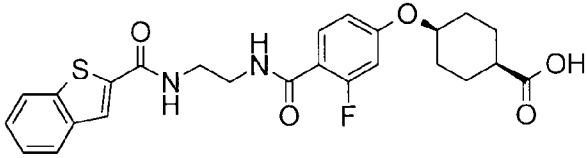
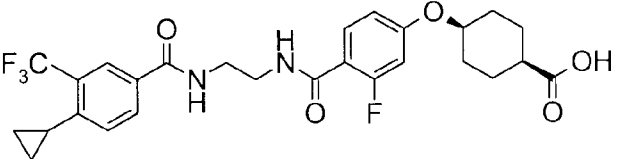
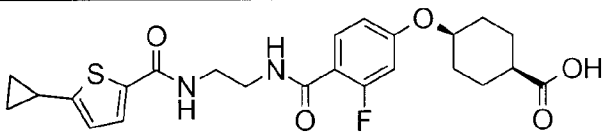
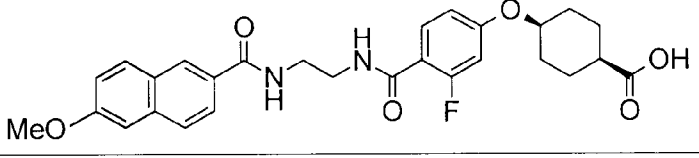
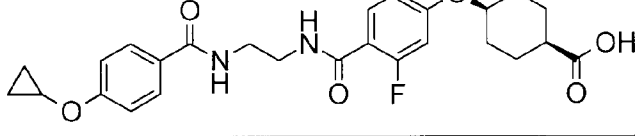
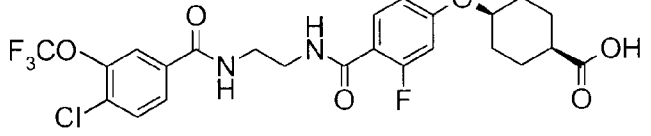
[0246]

[表88]

Ex	Structure
340	
341	
342	
343	
344	
345	
346	

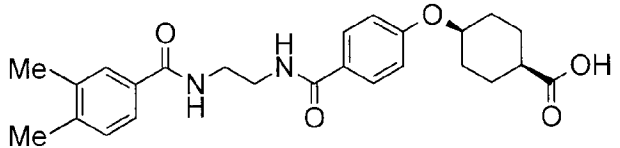
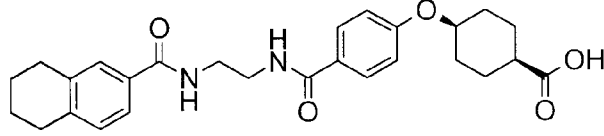
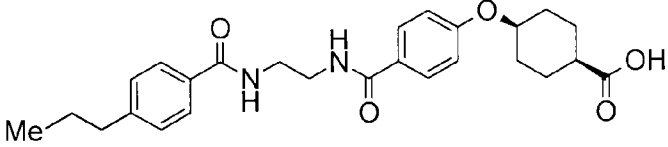
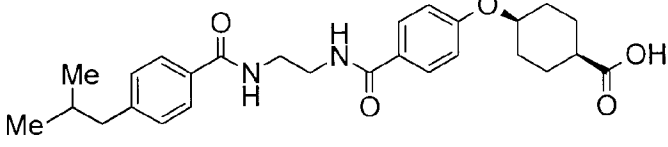
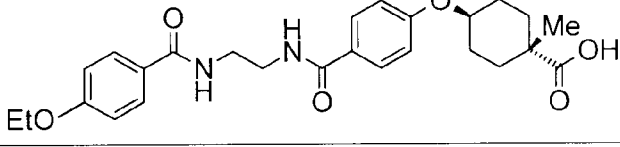
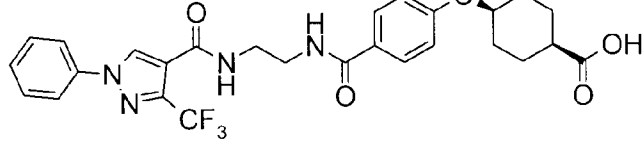
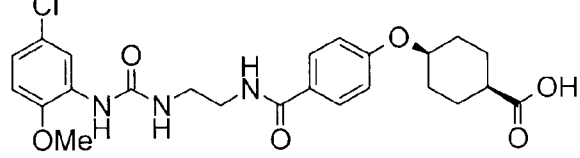
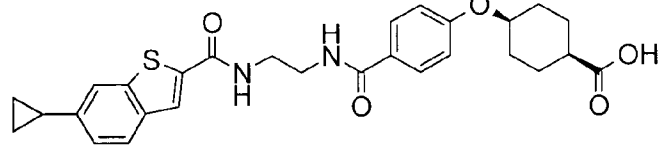
[0247]

[表89]

Ex	Structure
347	
348	
349	
350	
351	
352	
353	

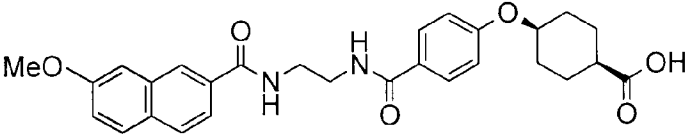
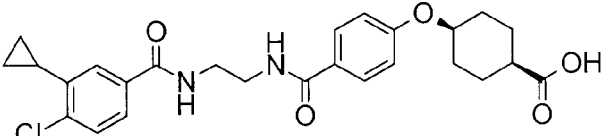
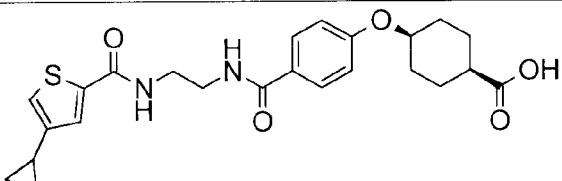
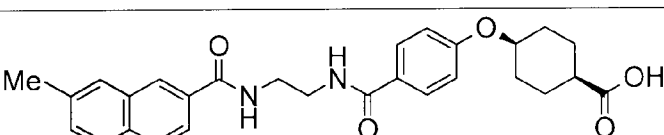
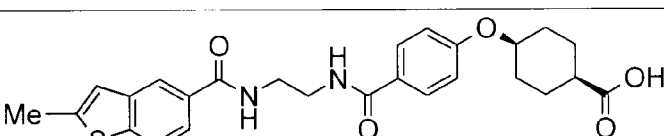
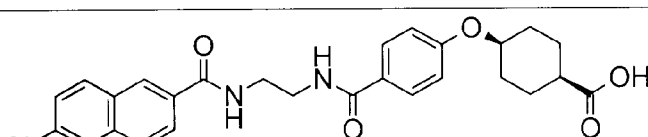
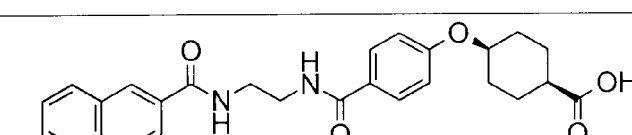
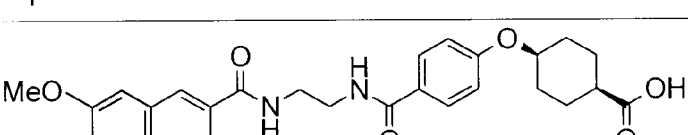
[0248]

[表90]

Ex	Structure
354	
355	
356	
357	
358	
359	
360	
361	

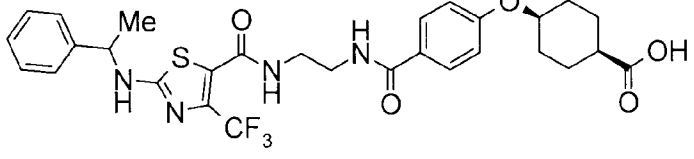
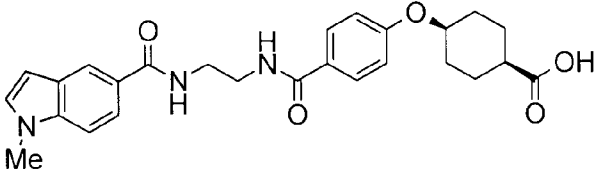
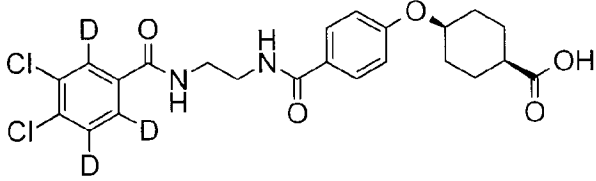
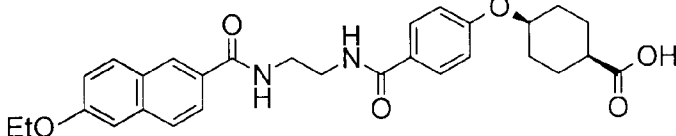
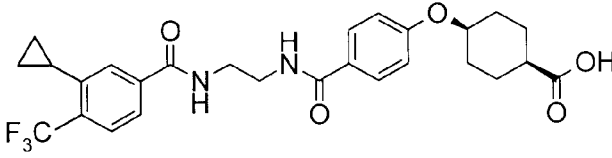
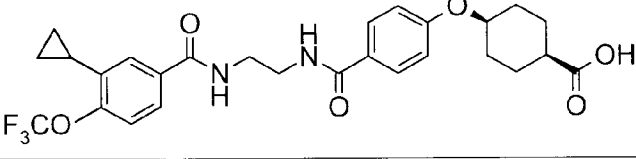
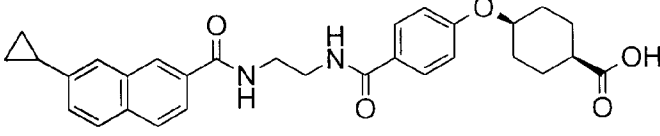
[0249]

[表91]

Ex	Structure
362	
363	
364	
365	
366	
367	
368	
369	

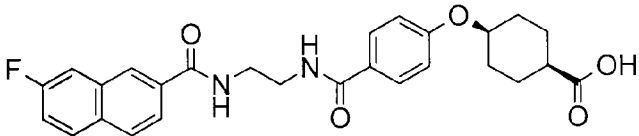
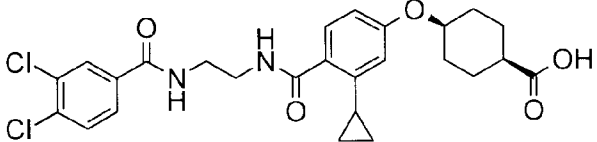
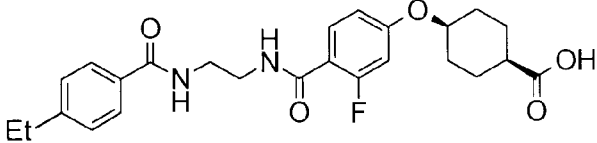
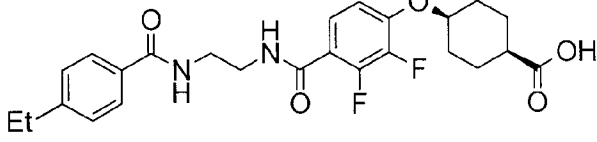
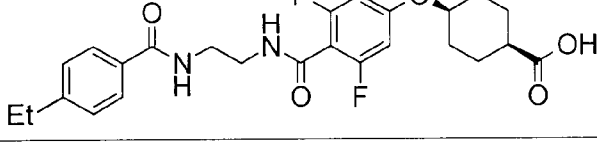
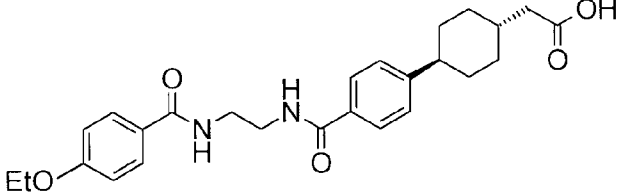
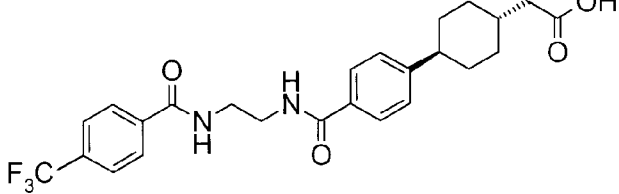
[0250]

[表92]

Ex	Structure
370	
371	
372	
373	
374	
375	
376	

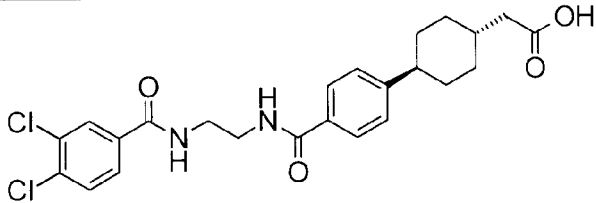
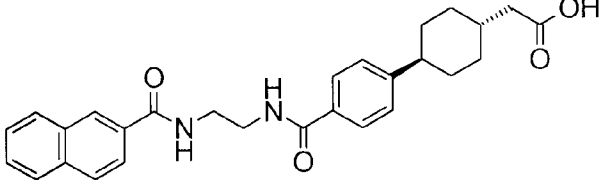
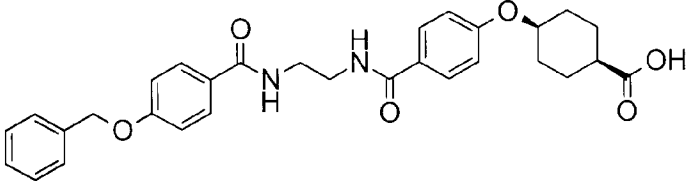
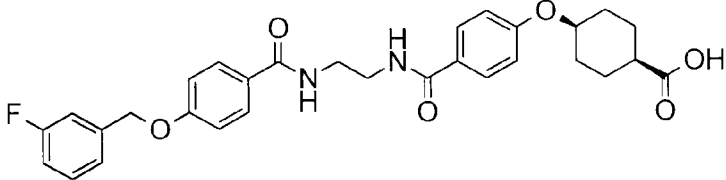
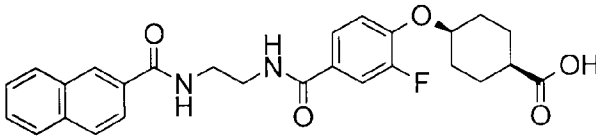
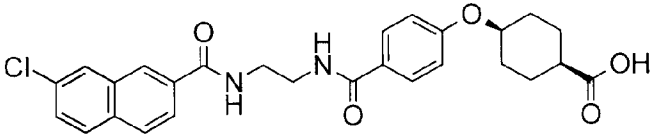
[0251]

[表93]

Ex	Structure
377	
378	
379	
380	
381	
382	
383	

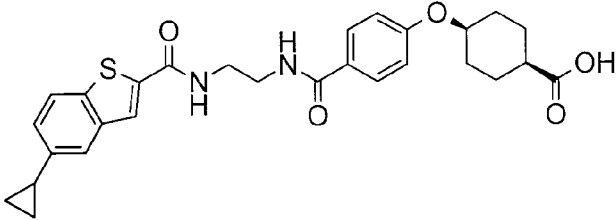
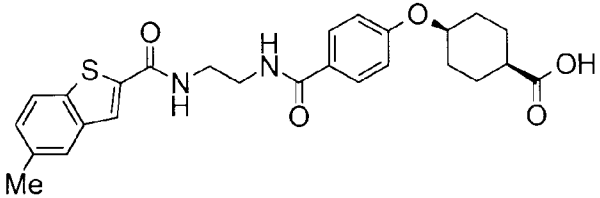
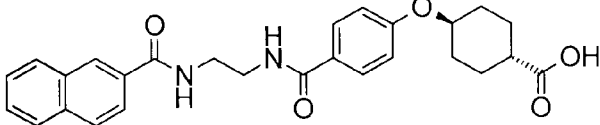
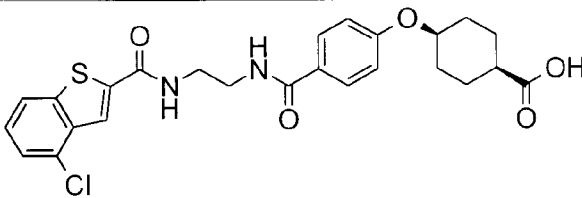
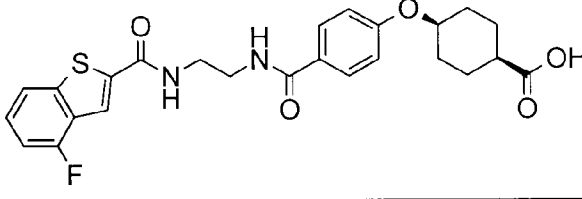
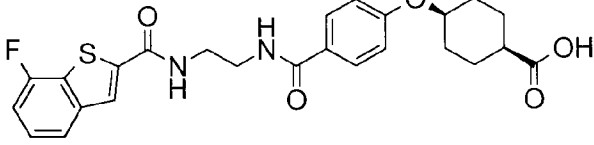
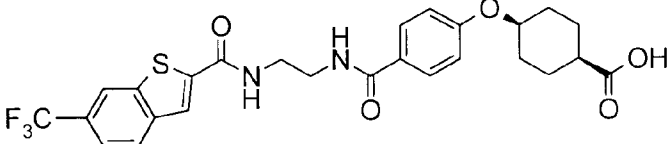
[0252]

[表94]

Ex	Structure
384	
385	
386	
387	
388	
389	

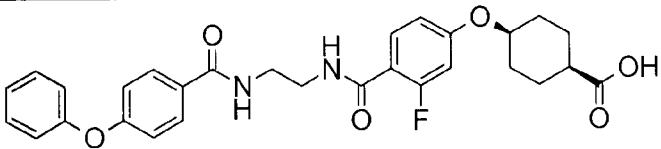
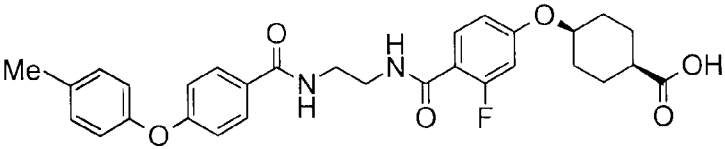
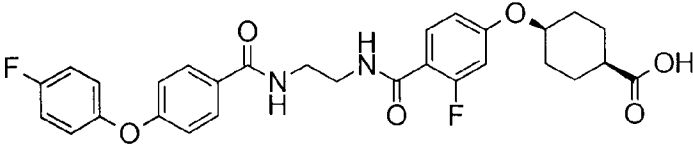
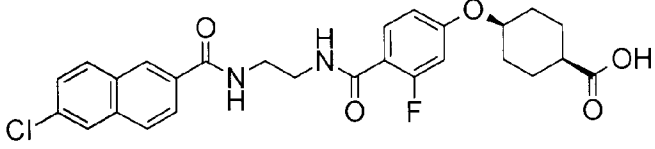
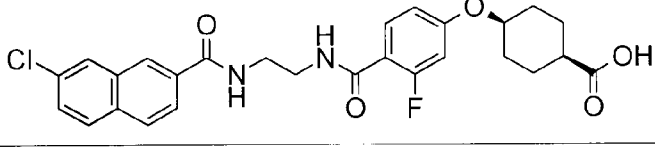
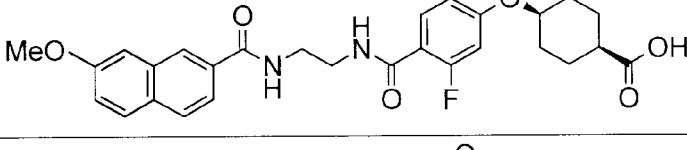
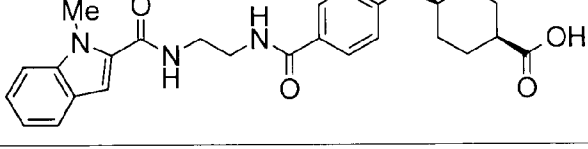
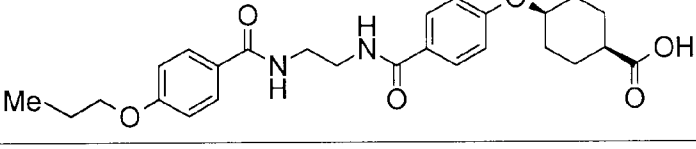
[0253]

[表95]

Ex	Structure
390	
391	
392	
393	
394	
395	
396	

[0254]

[表96]

Ex	Structure
397	
398	
399	
400	
401	
402	
403	
404	

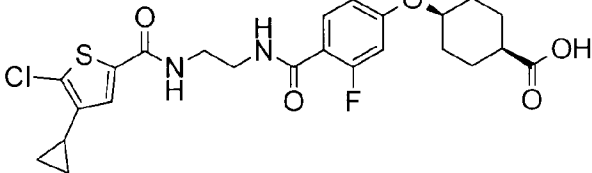
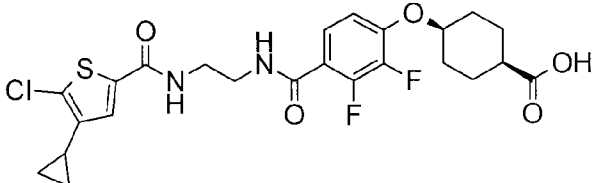
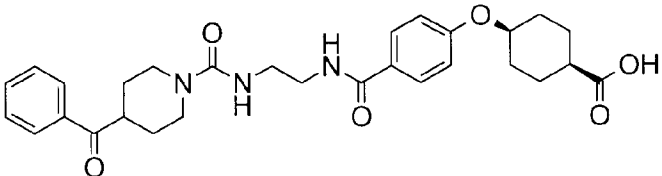
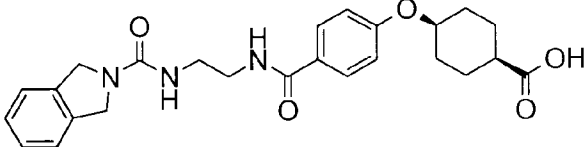
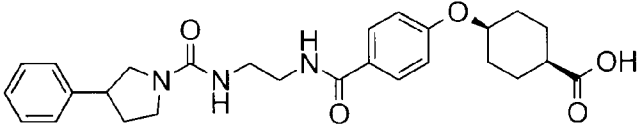
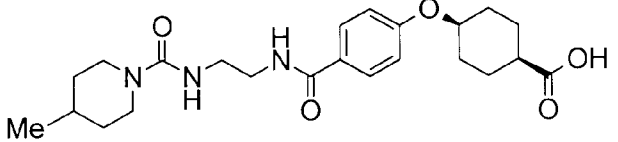
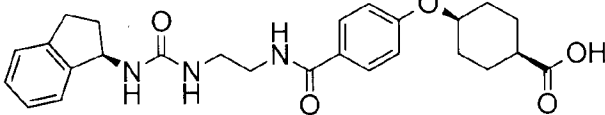
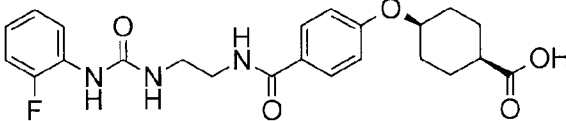
[0255]

[表97]

Ex	Structure
405	 <chem>Clc1ccccc1COc2ccc(cc2)C(=O)NCCNC(=O)c3ccc(Oc4ccccc4C(=O)O)cc3</chem>
406	 <chem>Clc1cccc(c1)COc2ccc(cc2)C(=O)NCCNC(=O)c3ccc(Oc4ccccc4C(=O)O)cc3</chem>
407	 <chem>Clc1ccc(cc1)COc2ccc(cc2)C(=O)NCCNC(=O)c3ccc(Oc4ccccc4C(=O)O)cc3</chem>
408*	 <chem>C[C@H](c1ccccc1)Oc2ccc(cc2)C(=O)NCCNC(=O)c3ccc(Oc4ccccc4C(=O)O)cc3</chem>
409*	 <chem>C[C@@H](c1ccccc1)Oc2ccc(cc2)C(=O)NCCNC(=O)c3ccc(Oc4ccccc4C(=O)O)cc3</chem>
410	 <chem>ClC1=CC(=C(C=C1SC2=CC=CC=C2C(=O)NCCNC(=O)c3ccc(Oc4ccccc4C(=O)O)cc3)C3CC3</chem>

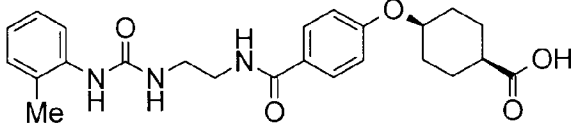
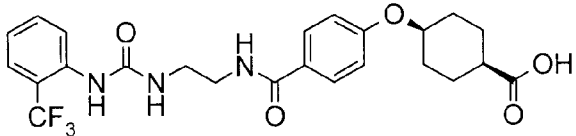
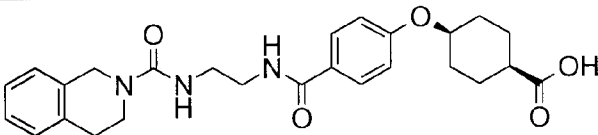
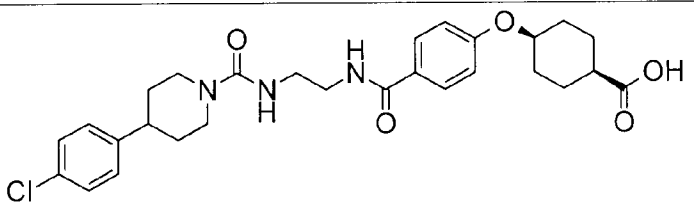
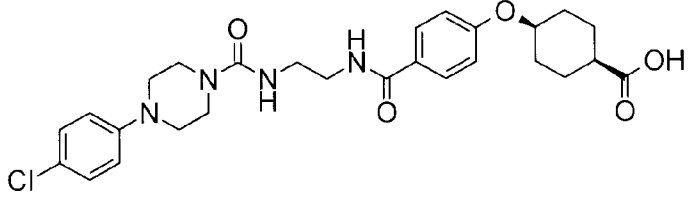
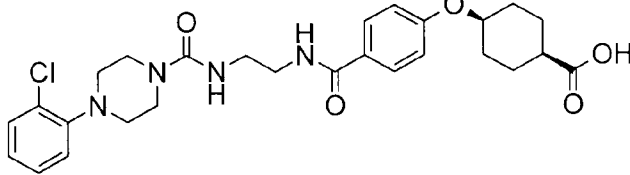
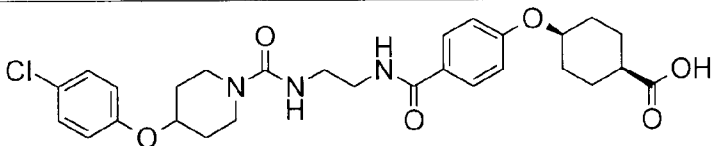
[0256]

[表98]

Ex	Structure
411	
412	
413	
414	
415	
416	
417*	
418	

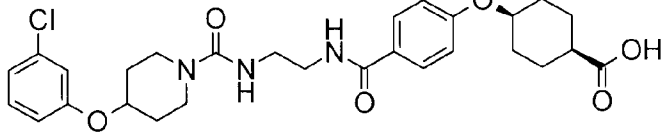
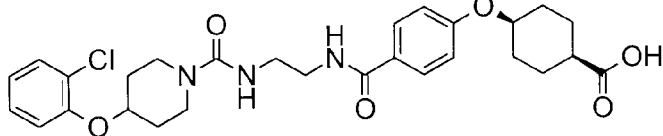
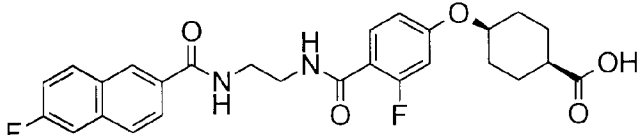
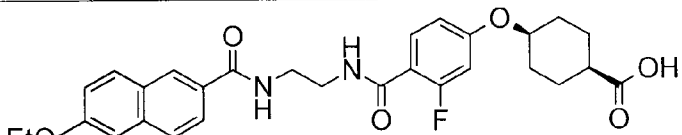
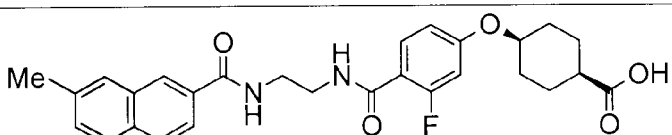
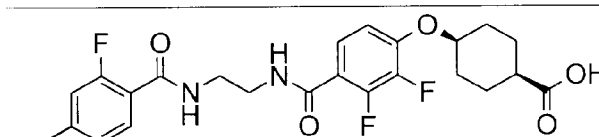
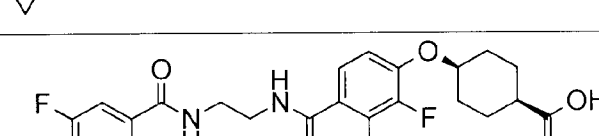
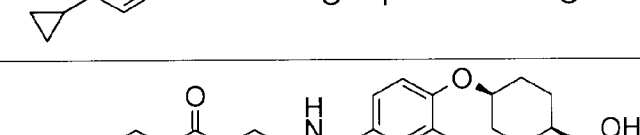
[0257]

[表99]

Ex	Structure
419	
420	
421	
422	
423	
424	
425	

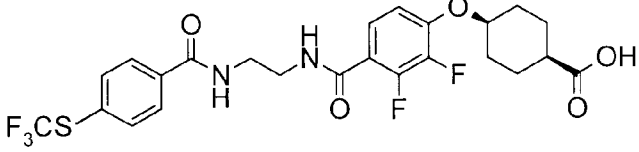
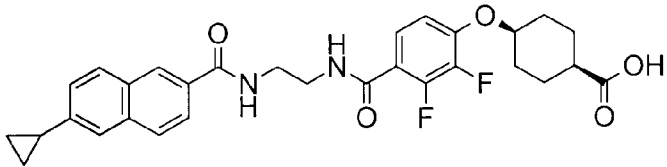
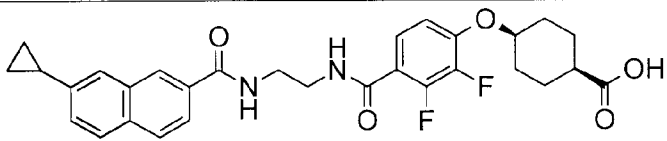
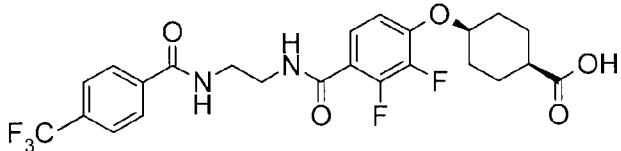
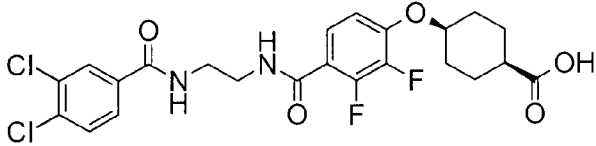
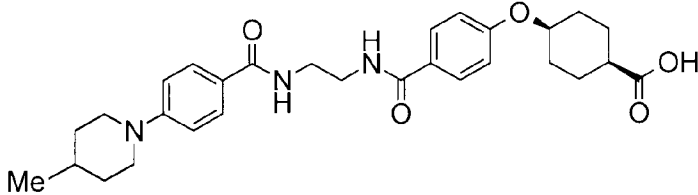
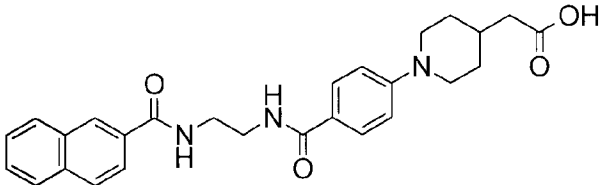
[0258]

[表100]

Ex	Structure
426	
427	
428	
429	
430	
431	
432	
433	

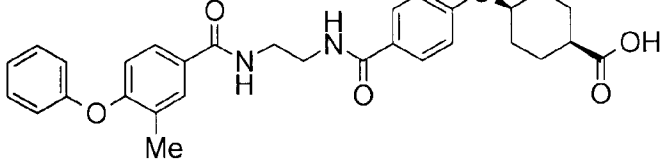
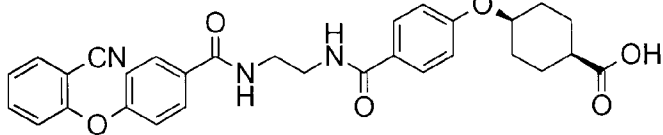
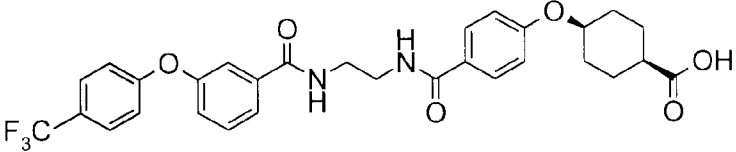
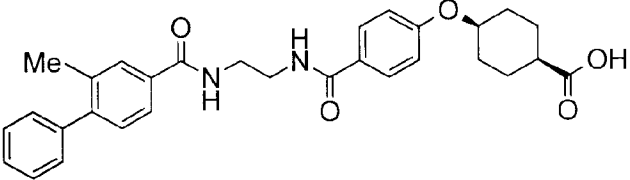
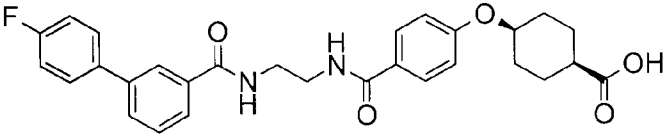
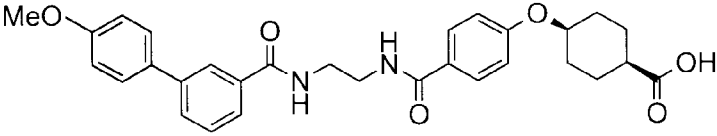
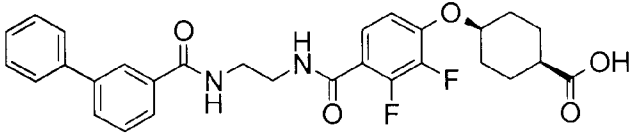
[0259]

[表101]

Ex	Structure
434	
435	
436	
437	
438	
439	
440	

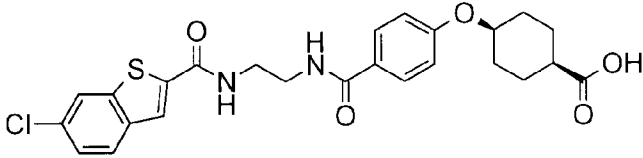
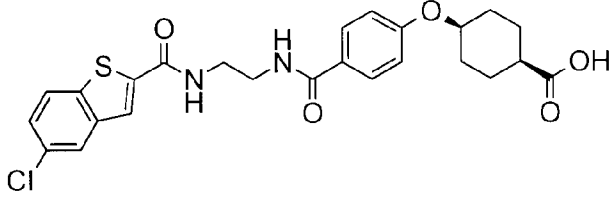
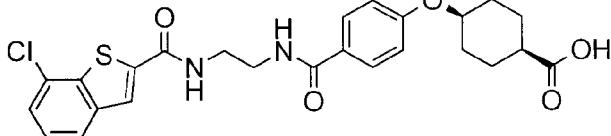
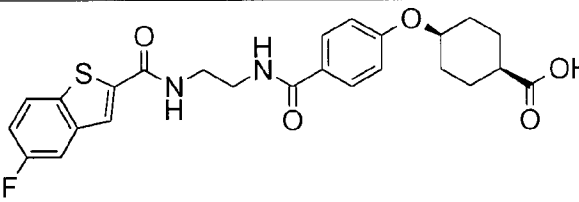
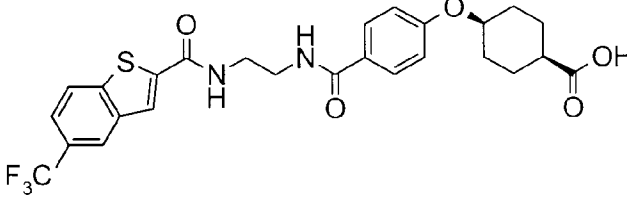
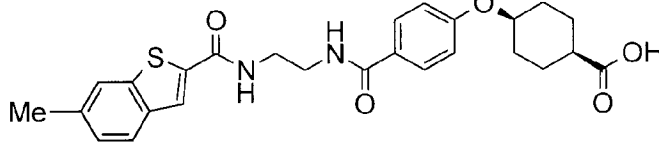
[0260]

[表102]

Ex	Structure
441	
442	
443	
444	
445	
446	
447	

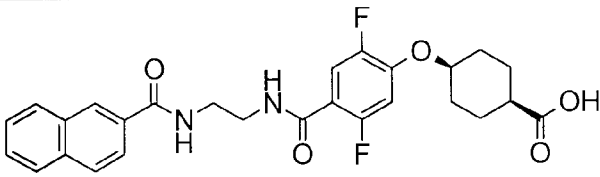
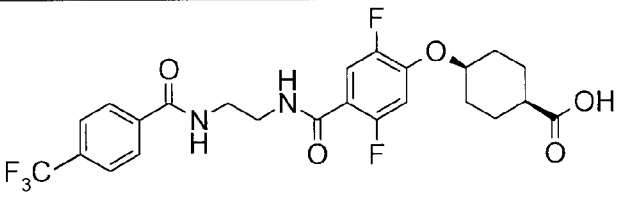
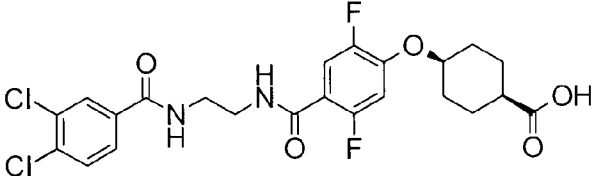
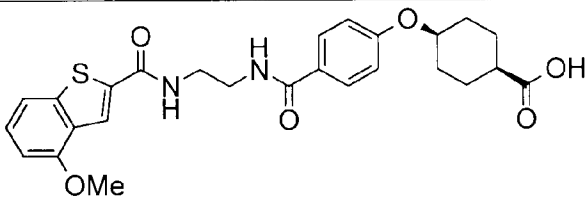
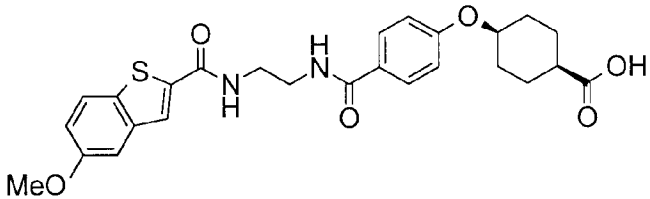
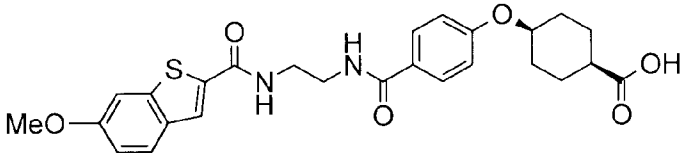
[0261]

[表103]

Ex	Structure
448	
449	
450	
451	
452	
453	

[0262]

[表104]

Ex	Structure
454	
455	
456	
457	
458	
459	

[0263]

[表105]

Ex	Structure
460	 <chem>CC1=CC=C(C=C1C(=O)NCCNC(=O)C2=CC=C(C=C2)OC3CCCCC3C(=O)O)C=C(C)C</chem>
461	 <chem>C1CC1C2=CC=C(C=C2C(=O)NCCNC(=O)C3=CC=C(C=C3)OC4CCCCC4C(=O)O)C(F)=C(F)C</chem>
462	 <chem>COC(F)(F)F1=CC=C(C=C1C(=O)NCCNC(=O)C2=CC=C(C=C2)OC3CCCCC3C(=O)O)C(F)=C(F)C</chem>
463	 <chem>c1ccc2c(c1)sc(C(=O)NCCNC(=O)C3=CC=C(C=C3)OC4CCCCC4C(=O)O)cc2C(F)=C(F)C</chem>
464	 <chem>c1ccc2c(c1)sc(C(=O)NCCNC(=O)C3=CC=C(C=C3)OC4CCCCC4C(=O)O)cc2C(F)=C(F)C</chem>
465	 <chem>c1ccc2c(c1)sc(C(=O)NCCNC(=O)C3=CC=C(C=C3)OC4CCCCC4C(=O)O)cc2C(F)=C(F)C</chem>
466	 <chem>c1ccc2c(c1)sc(C(=O)NCCNC(=O)C3=CC=C(C=C3)OC4CCCCC4C(=O)O)cc2C(F)=C(F)C</chem>

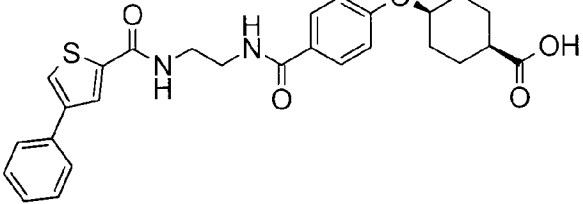
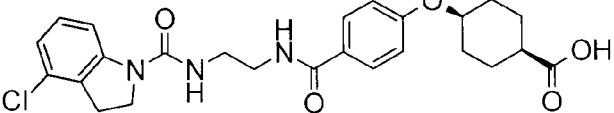
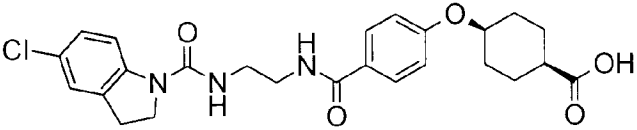
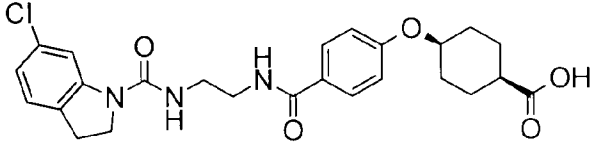
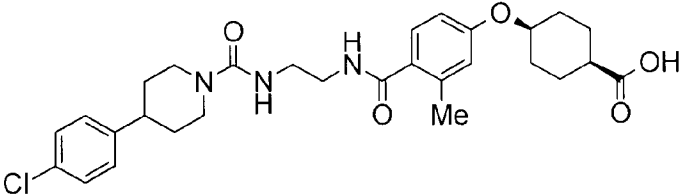
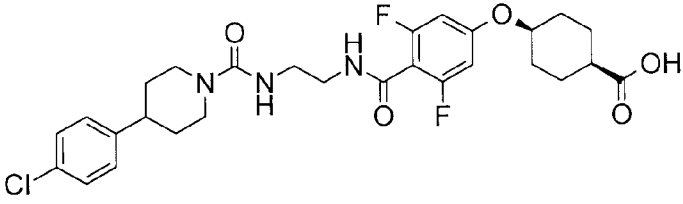
[0264]

[表106]

Ex	Structure
467	
468	
469	
470	
471	
472	
473	

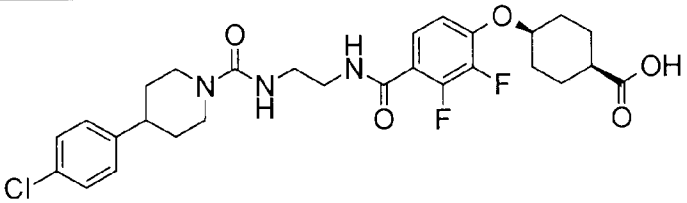
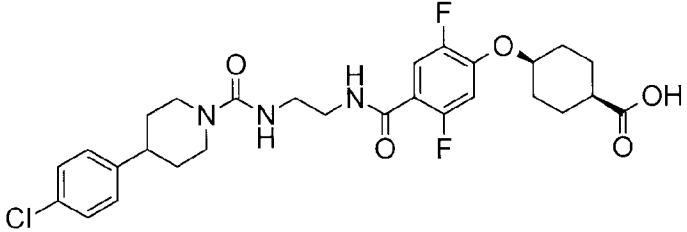
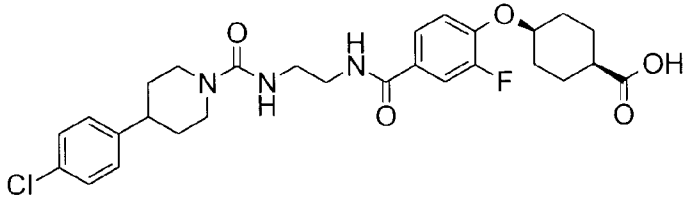
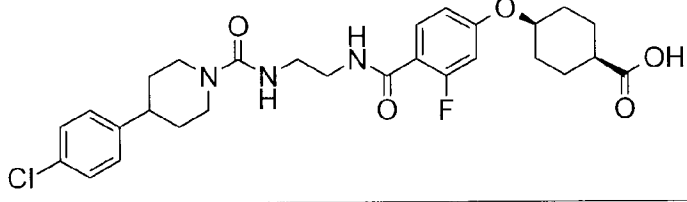
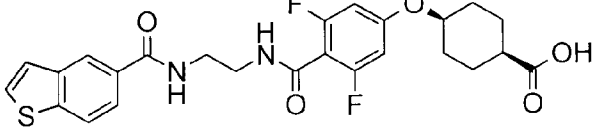
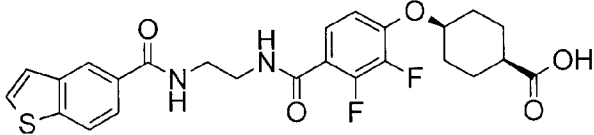
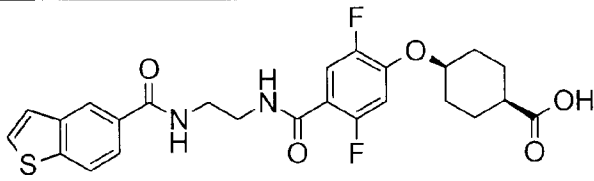
[0265]

[表107]

Ex	Structure
474	
475	
476	
477	
478	
479	

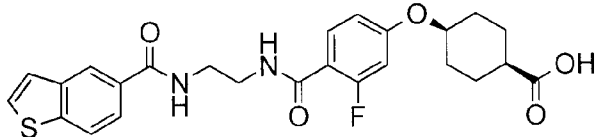
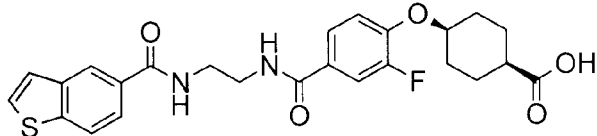
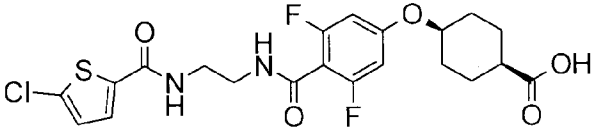
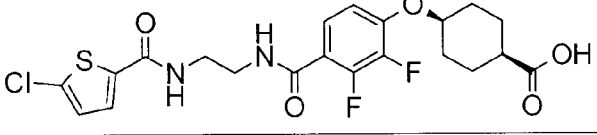
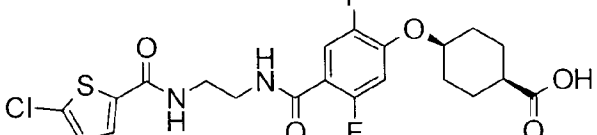
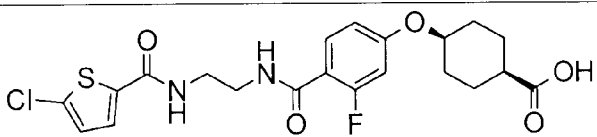
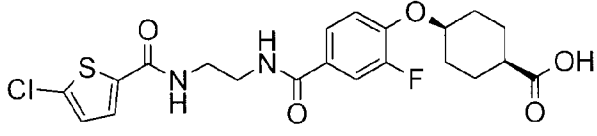
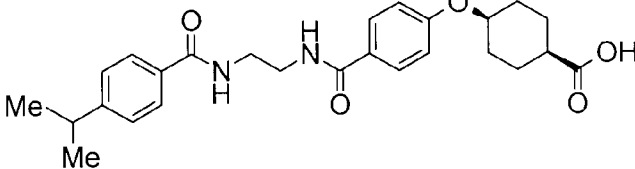
[0266]

[表108]

Ex	Structure
480	
481	
482	
483	
484	
485	
486	

[0267]

[表109]

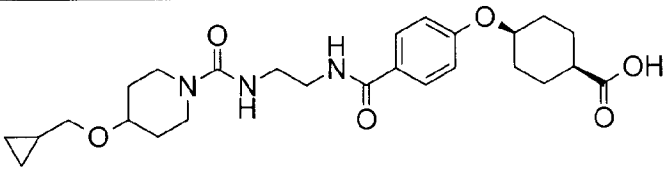
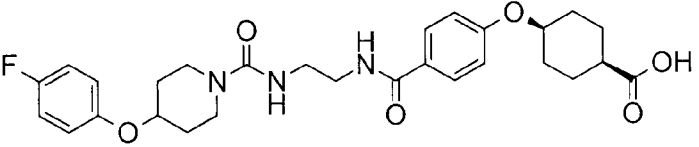
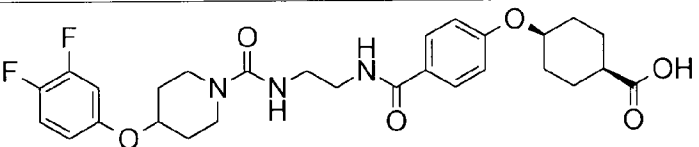
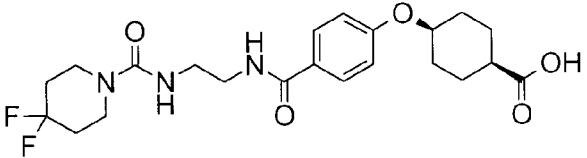
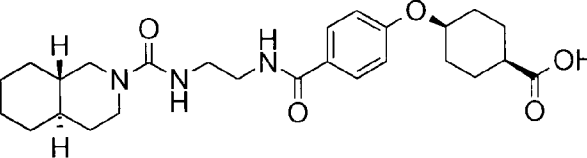
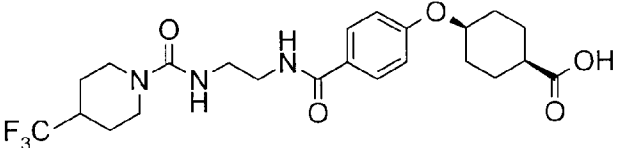
Ex	Structure
487	
488	
489	
490	
491	
492	
493	
494	

[0268]

Ex	Structure
495	
496	
497	
498*	
499	
500	
501	

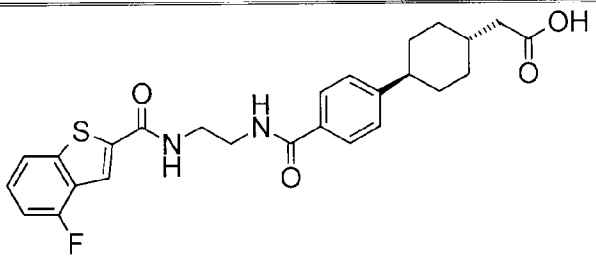
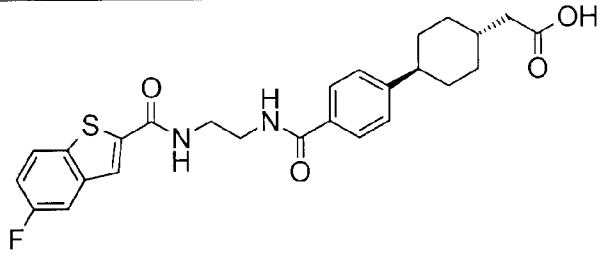
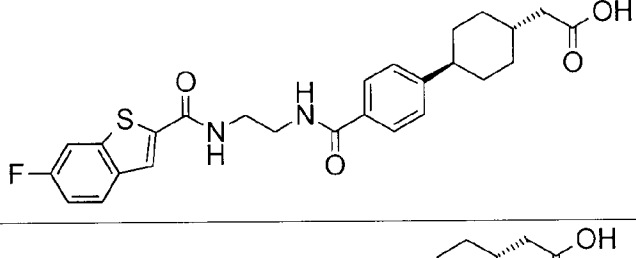
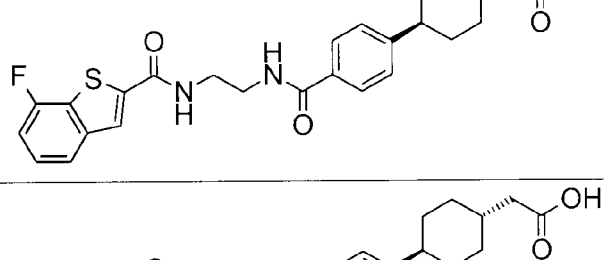
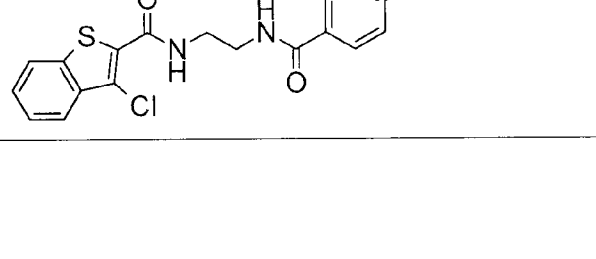
[0269]

[表111]

Ex	Structure
502	
503	
504	
505	
506	
507	

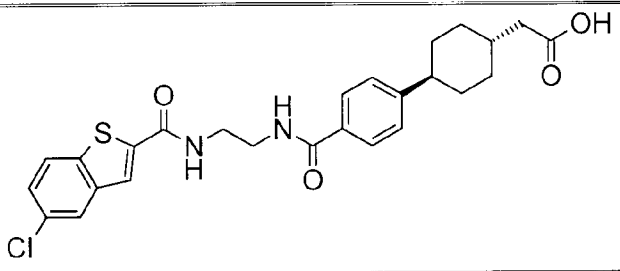
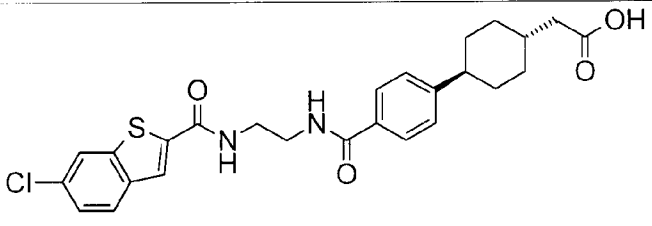
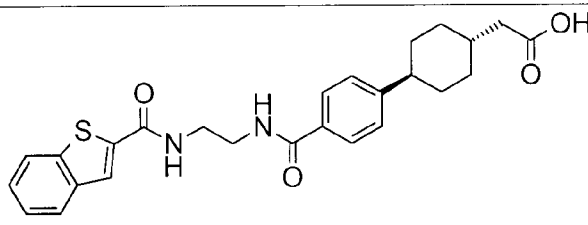
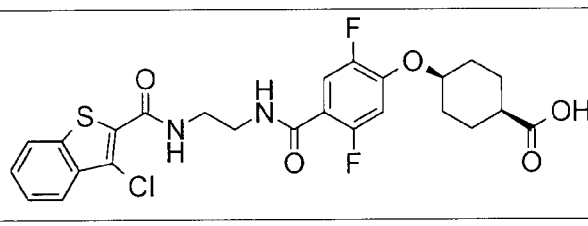
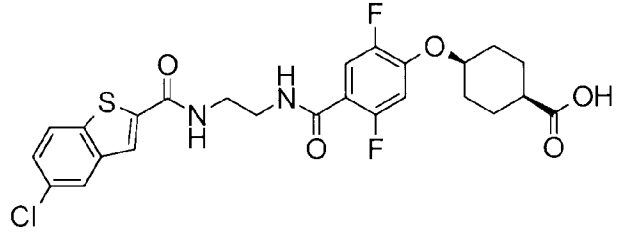
[0270]

[表112]

Ex	Structure
508	
509	
510	
511	
512	

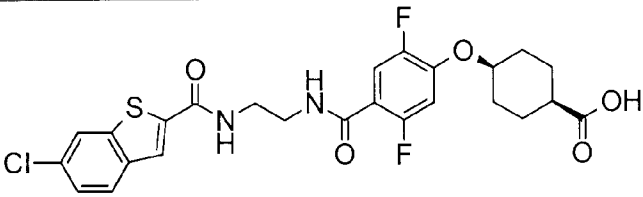
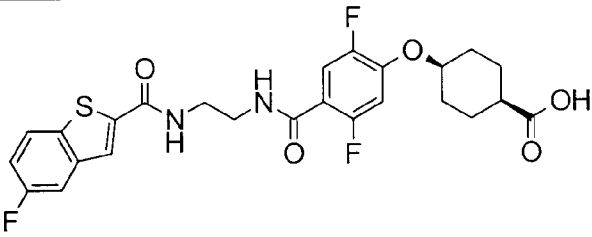
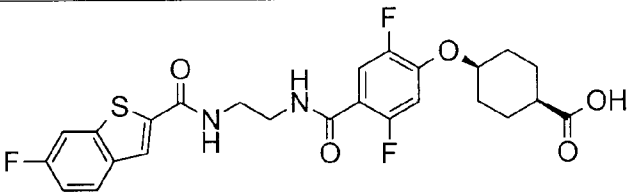
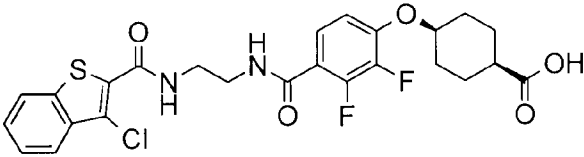
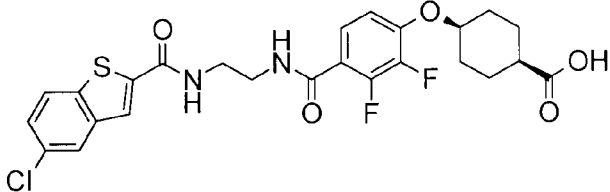
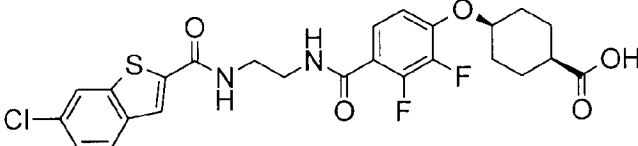
[0271]

[表113]

Ex	Structure
513	 <chem>Clc1ccc2c(c1)sc(c2)C(=O)NCCNC(=O)c3ccc(cc3)[C@H]4CCCC[C@@H]4C(=O)O</chem>
514	 <chem>Clc1ccc2c(c1)sc(c2)C(=O)NCCNC(=O)c3ccc(cc3)[C@@H]4CCCC[C@H]4C(=O)O</chem>
515	 <chem>c1ccc2c(c1)sc(c2)C(=O)NCCNC(=O)c3ccc(cc3)[C@H]4CCCC[C@@H]4C(=O)O</chem>
516	 <chem>Clc1ccccc1c2sc(c2)C(=O)NCCNC(=O)c3cc(F)c(OC[C@H]4CCCC[C@@H]4C(=O)O)cc3F</chem>
517	 <chem>Clc1ccc2c(c1)sc(c2)C(=O)NCCNC(=O)c3cc(F)c(OC[C@H]4CCCC[C@@H]4C(=O)O)cc3F</chem>

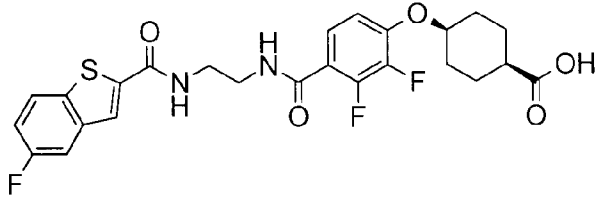
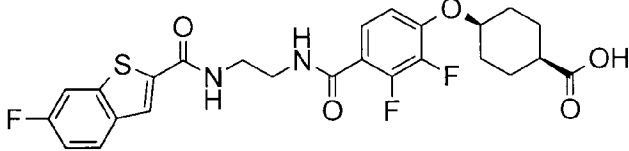
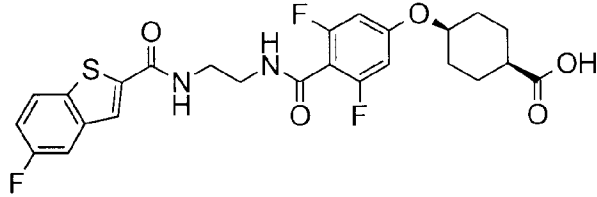
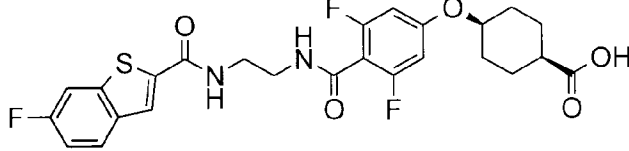
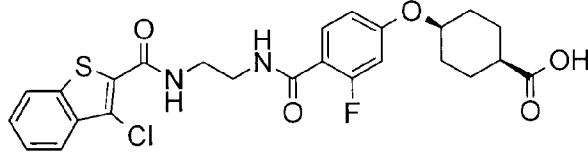
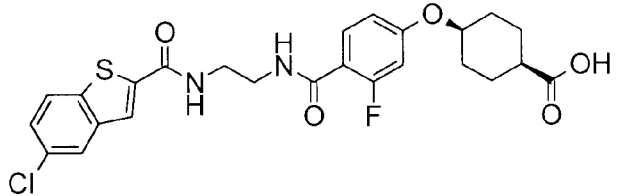
[0272]

[表114]

Ex	Structure
518	
519	
520	
521	
522	
523	

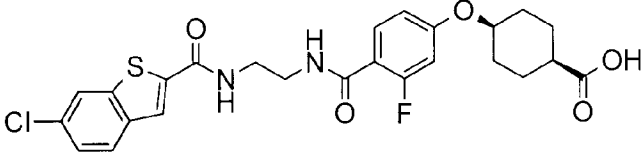
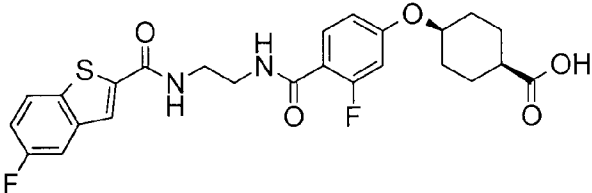
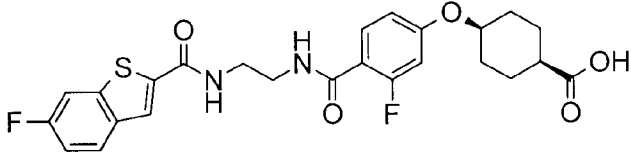
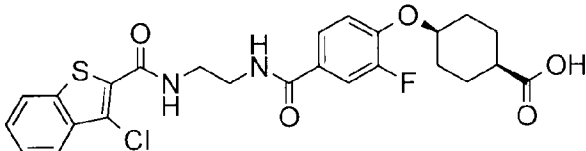
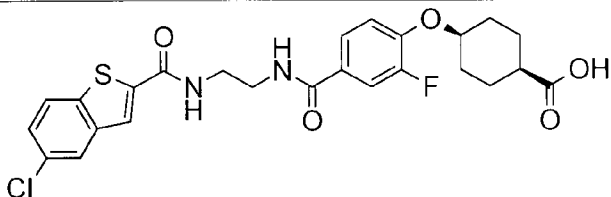
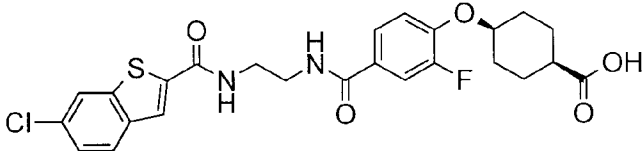
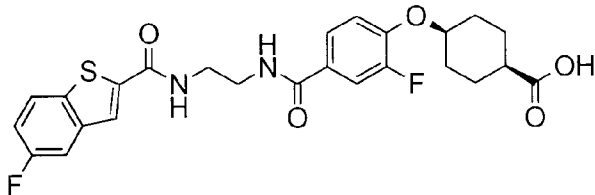
[0273]

[表115]

Ex	Structure
524	
525	
526	
527	
528	
529	

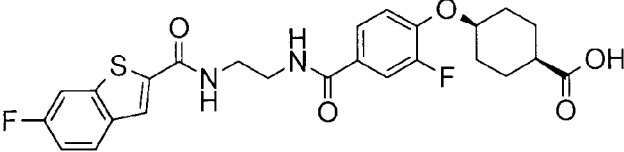
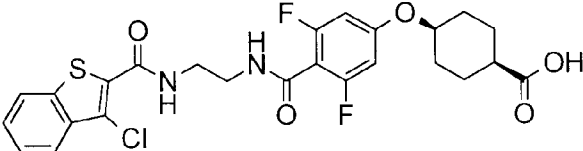
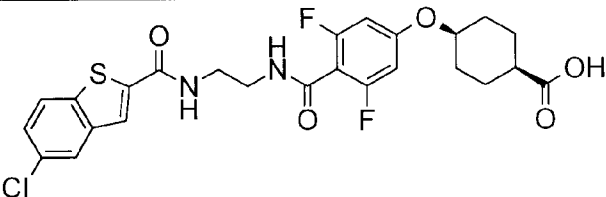
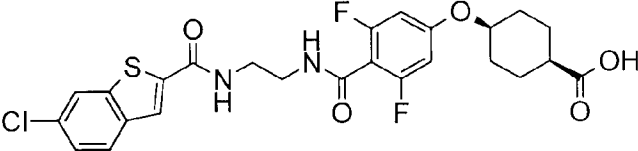
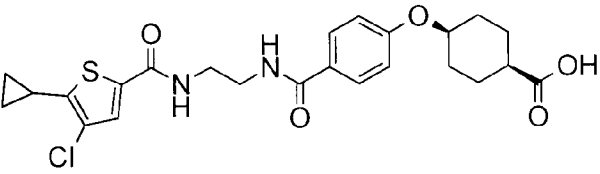
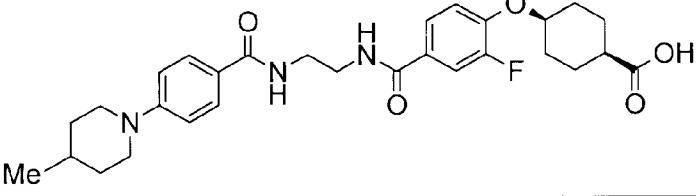
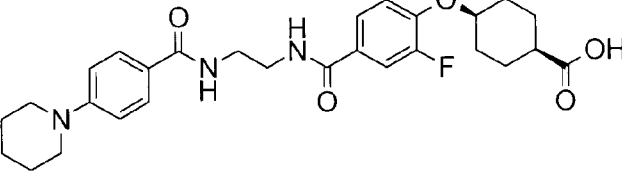
[0274]

[表116]

Ex	Structure
530	
531	
532	
533	
534	
535	
536	

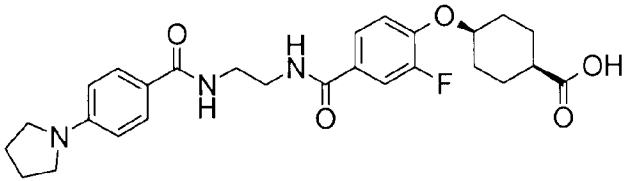
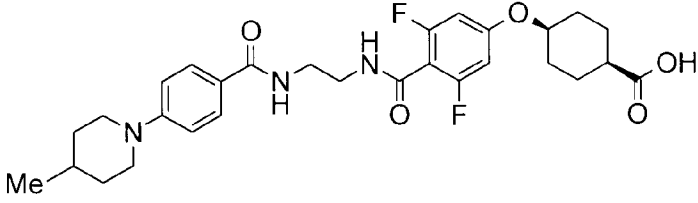
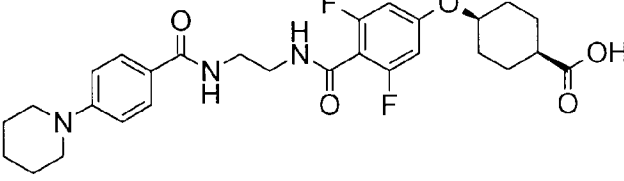
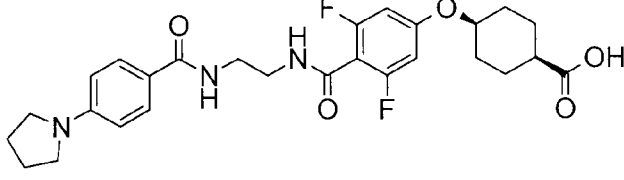
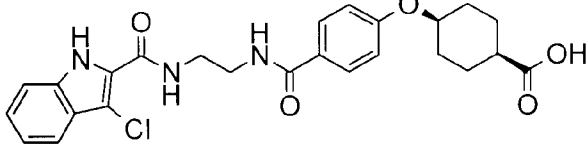
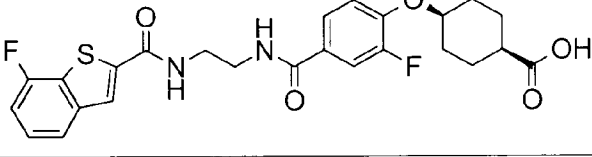
[0275]

[表117]

Ex	Structure
537	
538	
539	
540	
541	
542	
543	

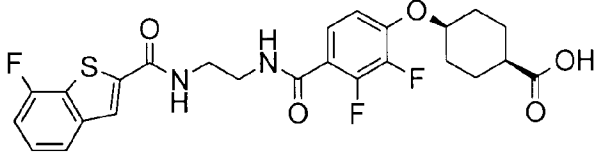
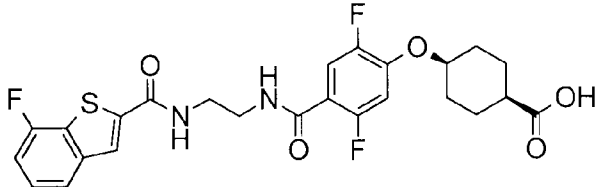
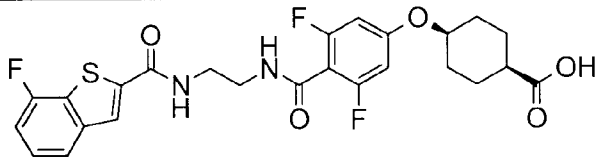
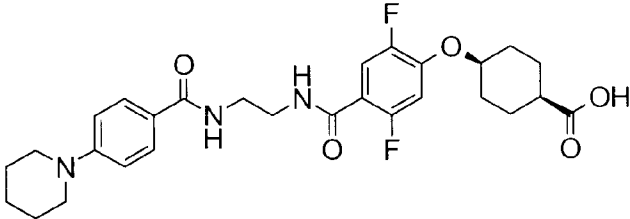
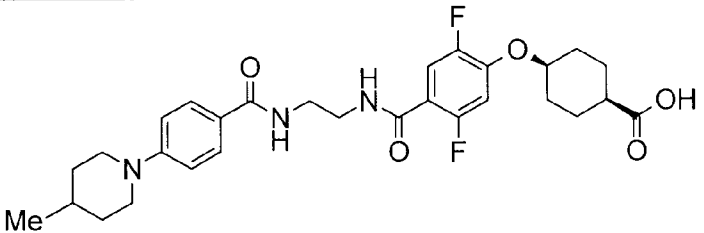
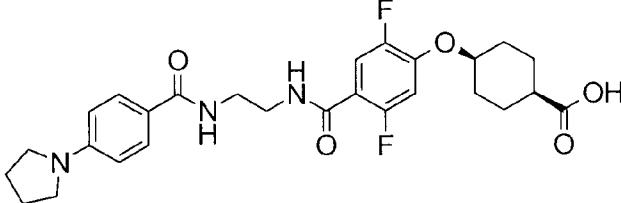
[0276]

[表118]

Ex	Structure
544	
545	
546	
547	
548	
549	

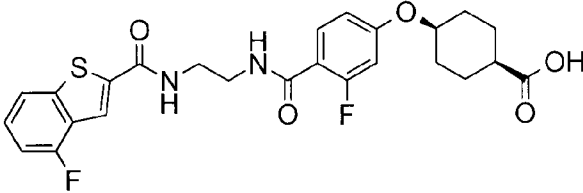
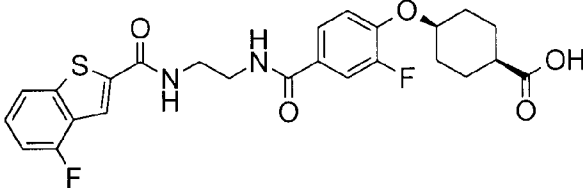
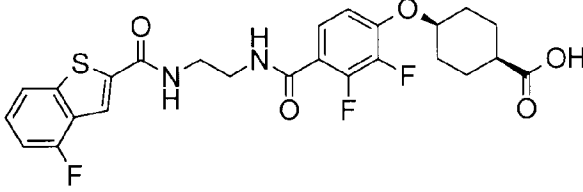
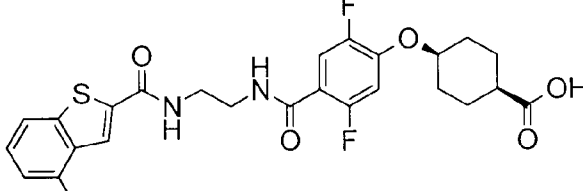
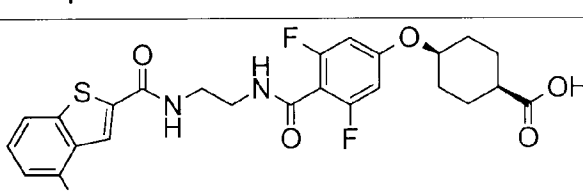
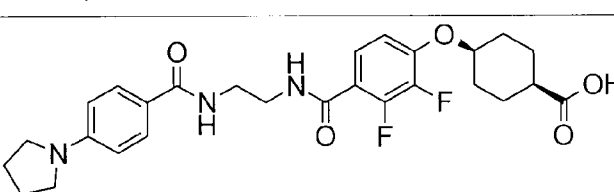
[0277]

[表119]

Ex	Structure
550	
551	
552	
553	
554	
555	

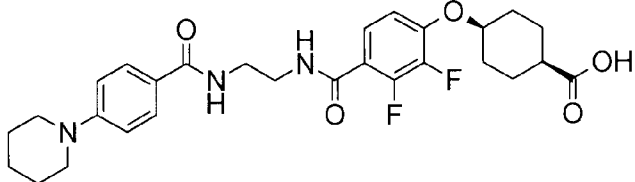
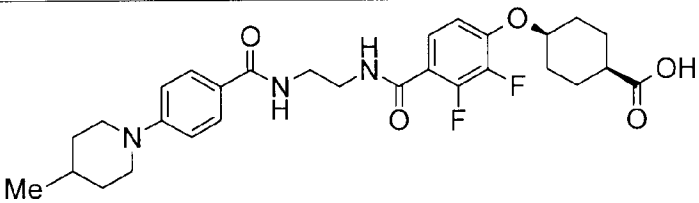
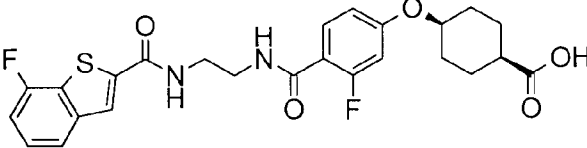
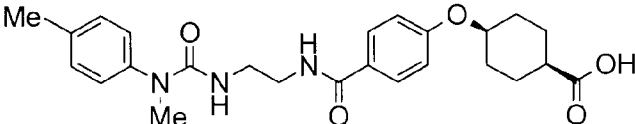
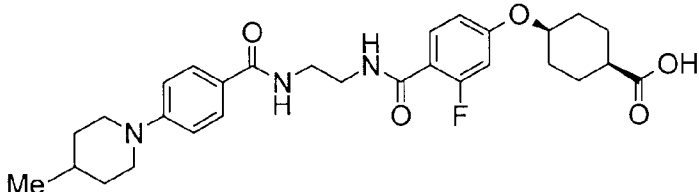
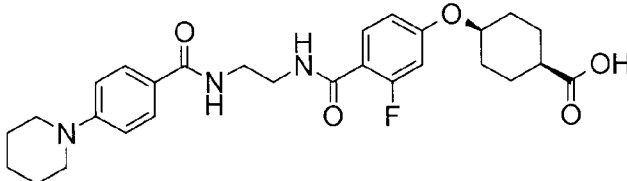
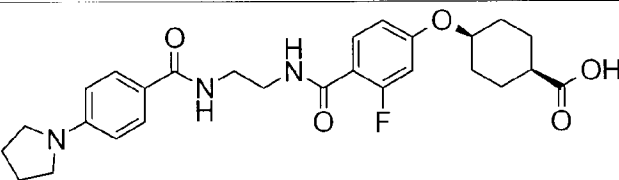
[0278]

[表120]

Ex	Structure
556	
557	
558	
559	
560	
561	

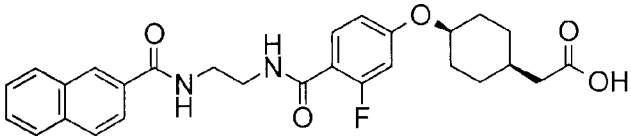
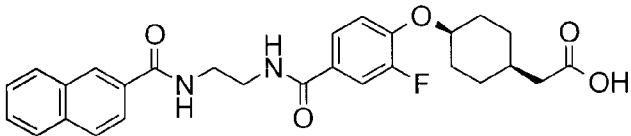
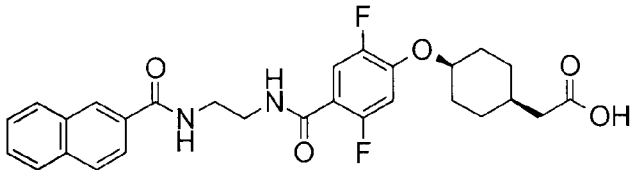
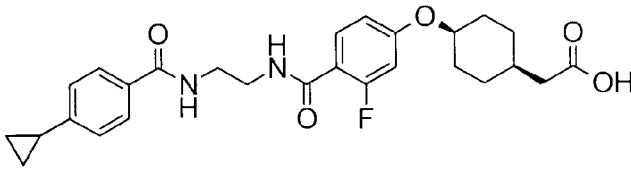
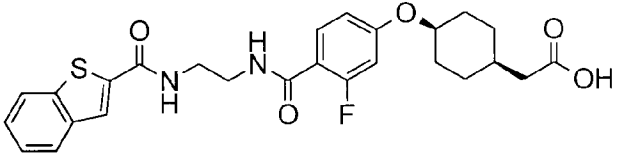
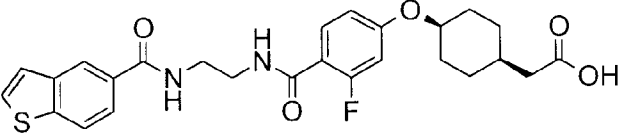
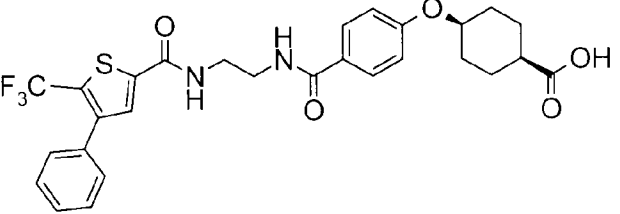
[0279]

[表121]

Ex	Structure
562	
563	
564	
565	
566	
567	
568	

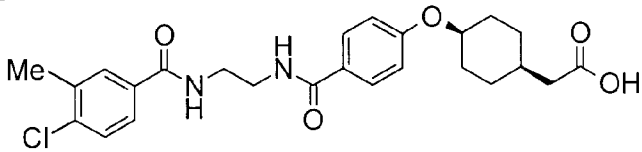
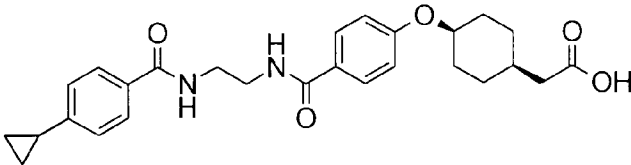
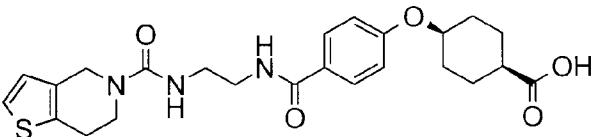
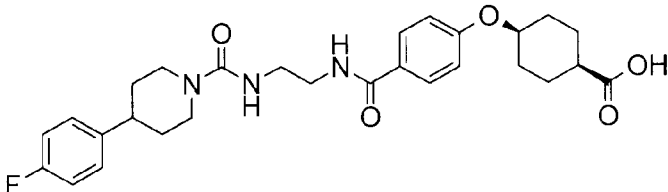
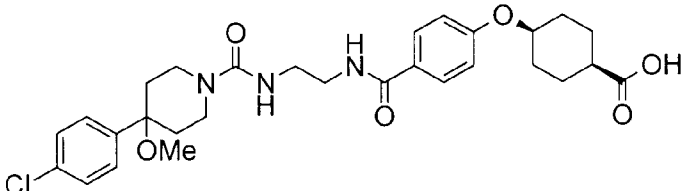
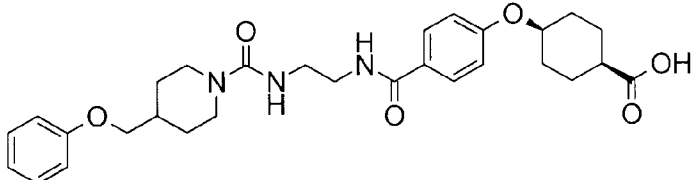
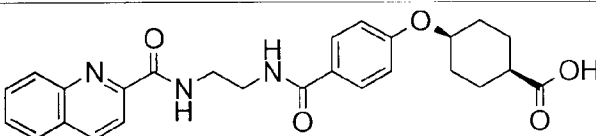
[0280]

[表122]

Ex	Structure
569	
570	
571	
572	
573	
574	
575	

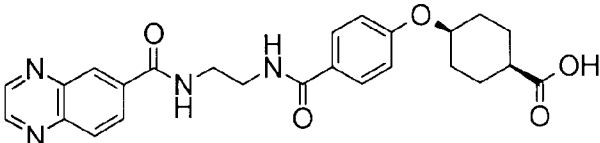
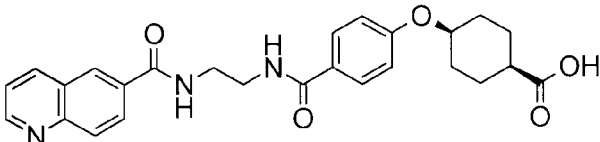
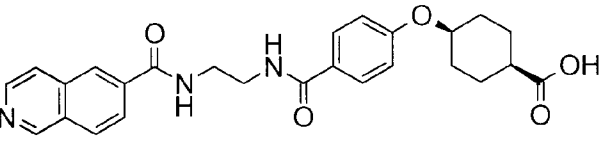
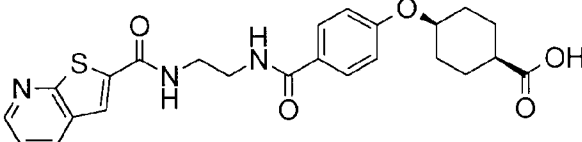
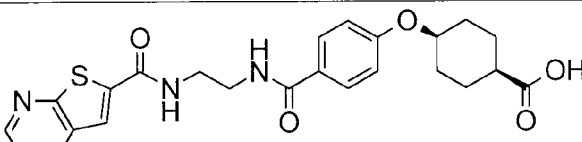
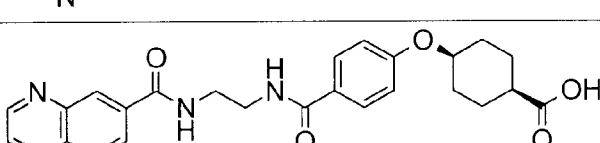
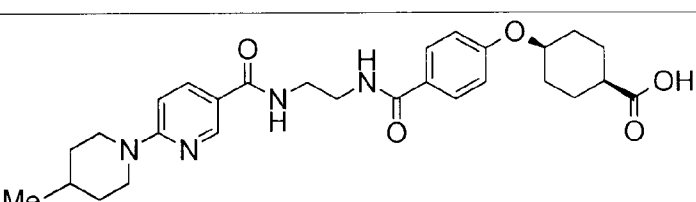
[0281]

[表123]

Ex	Structure
576	
577	
578	
579	
580	
581	
582	

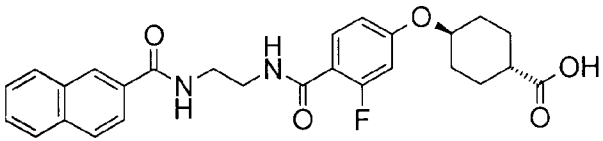
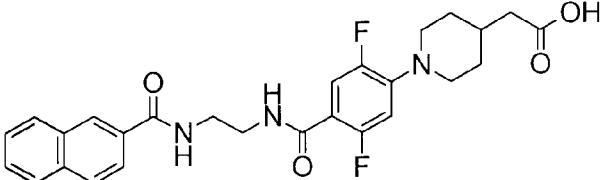
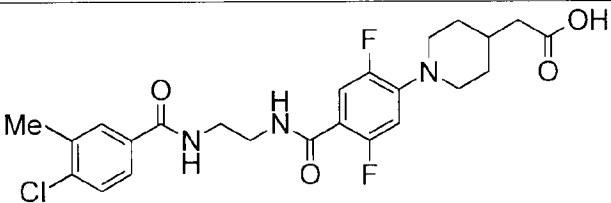
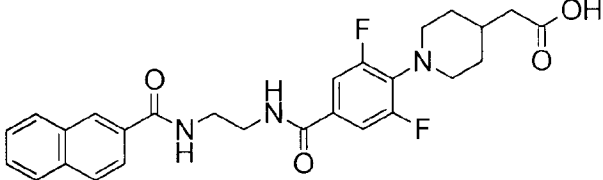
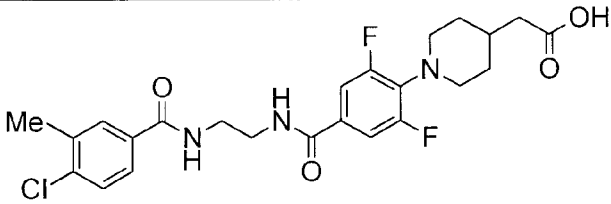
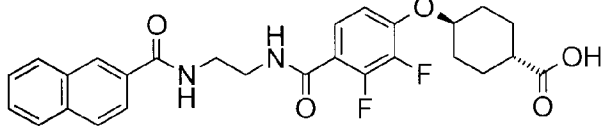
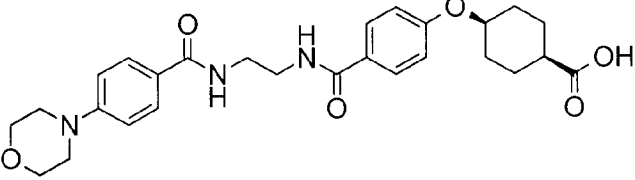
[0282]

[表124]

Ex	Structure
583	
584	
585	
586	
587	
588	
589	

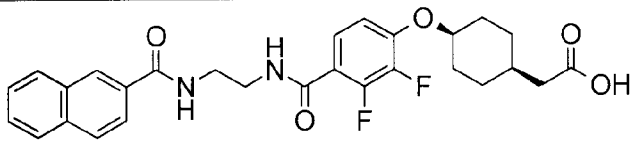
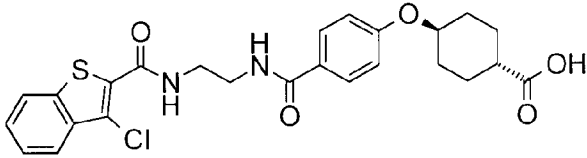
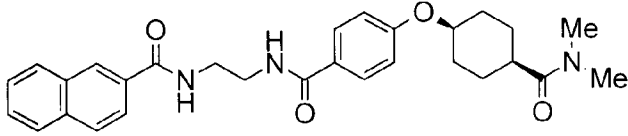
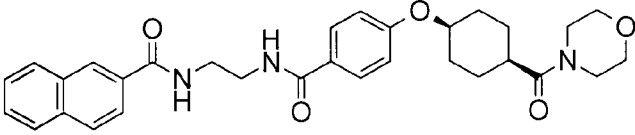
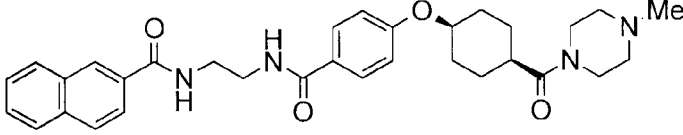
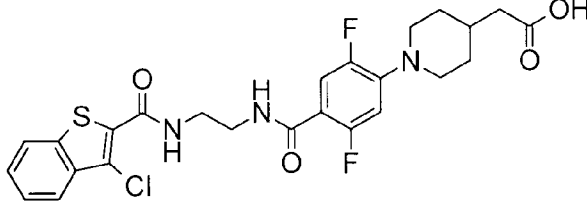
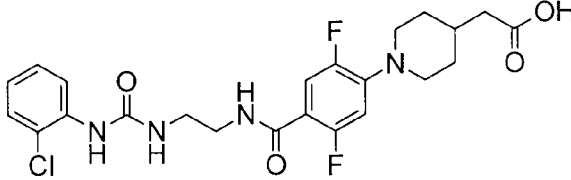
[0283]

[表125]

Ex	Structure
590	
591	
592	
593	
594	
595	
596	

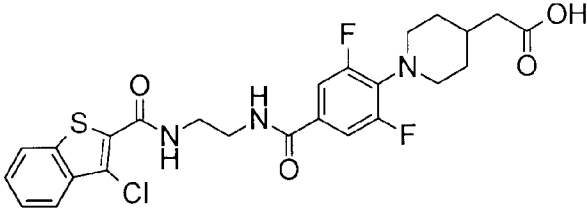
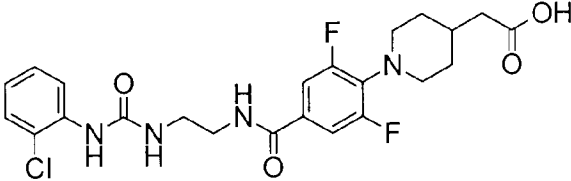
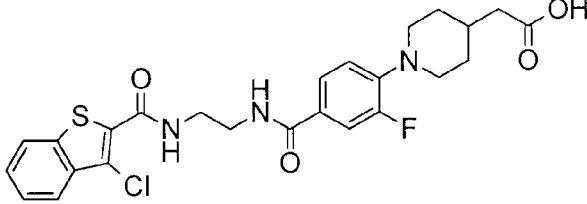
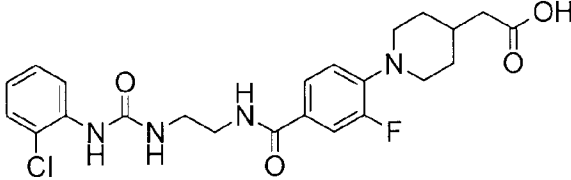
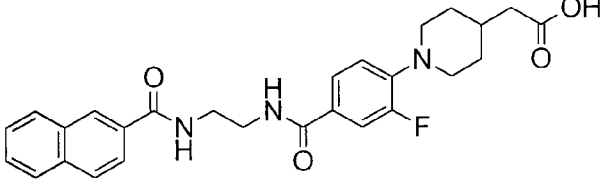
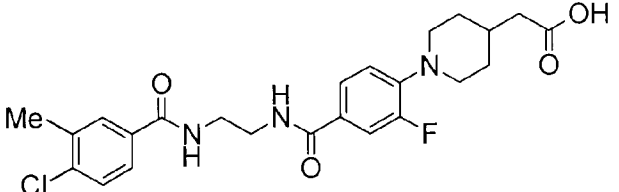
[0284]

[表126]

Ex	Structure
597	
598	
599	
600	
601	
602	
603	

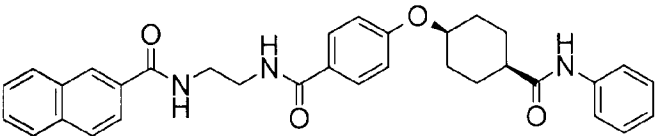
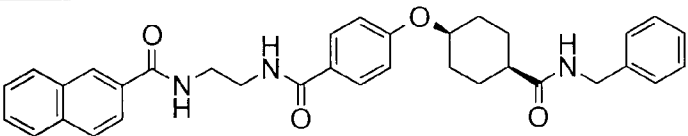
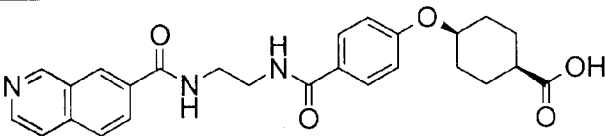
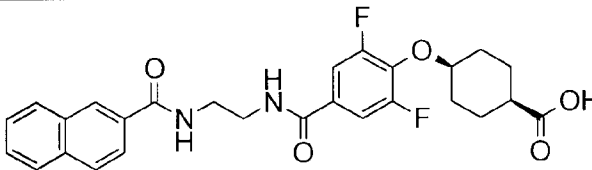
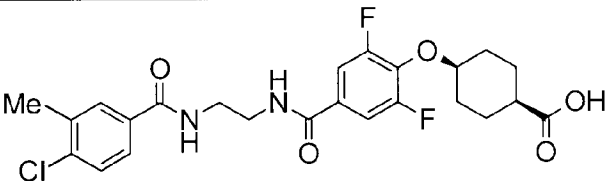
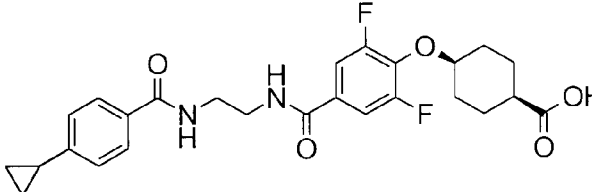
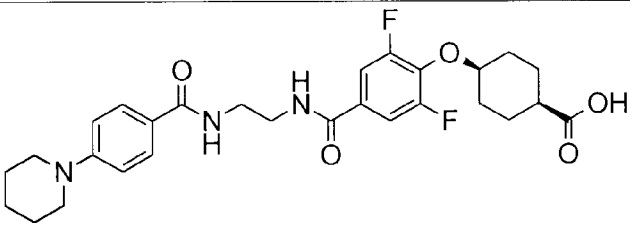
[0285]

[表127]

Ex	Structure
604	
605	
606	
607	
608	
609	

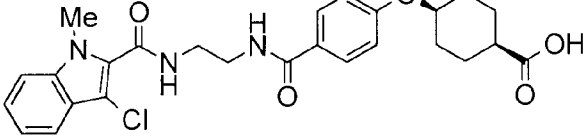
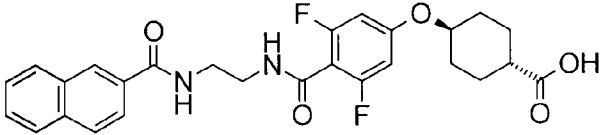
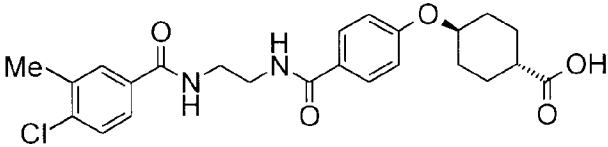
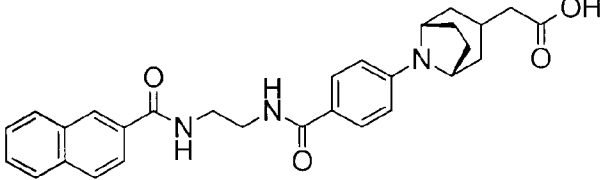
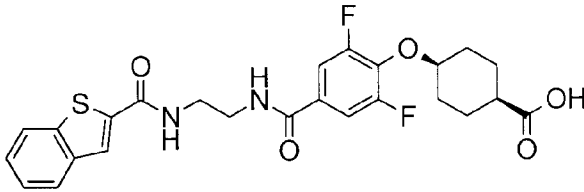
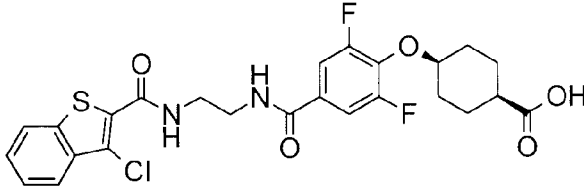
[0286]

[表128]

Ex	Structure
610	
611	
612	
613	
614	
615	
616	

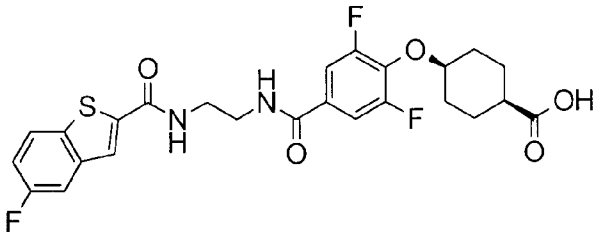
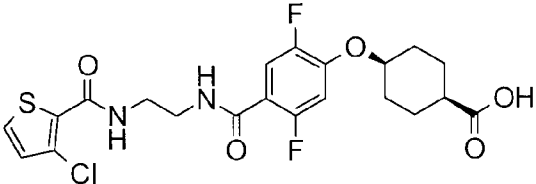
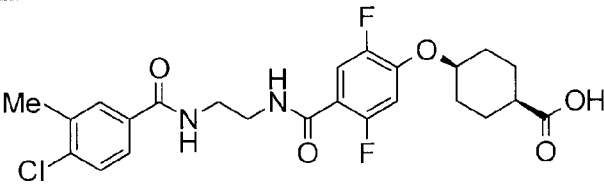
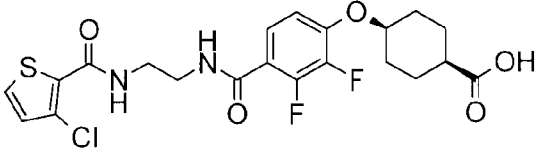
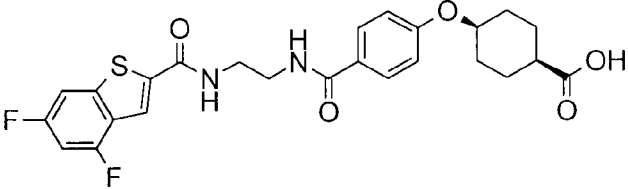
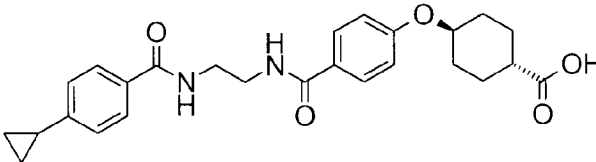
[0287]

[表129]

Ex	Structure
617	
618	
619	
620	
621	
622	

[0288]

[表130]

Ex	Structure
623	
624	
625	
626	
627	
628	

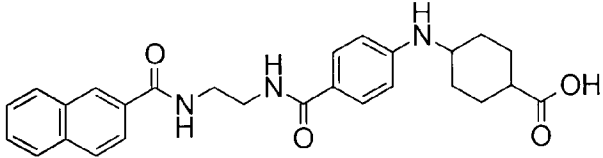
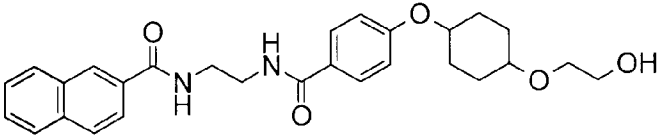
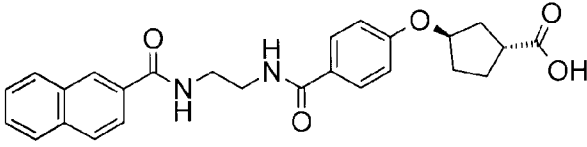
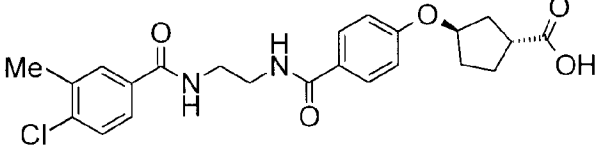
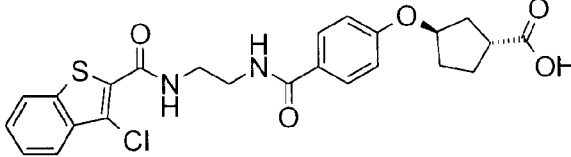
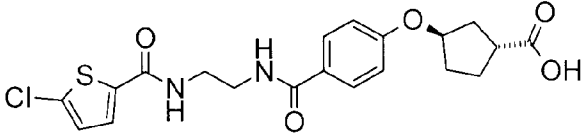
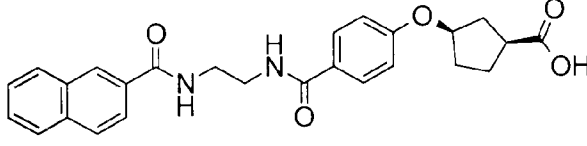
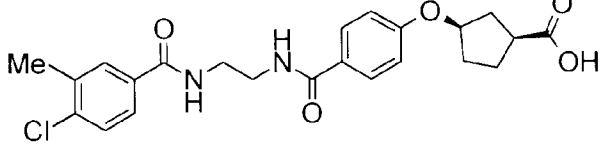
[0289]

[表131]

Ex	Structure
629	
630	
631	
632*	
633	
634	
635	
636	

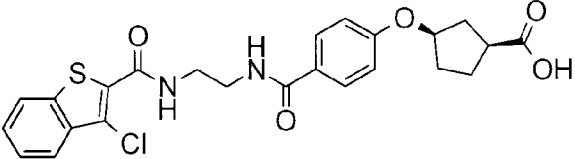
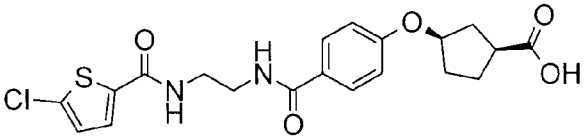
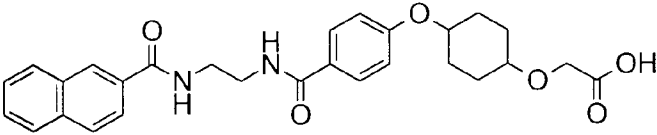
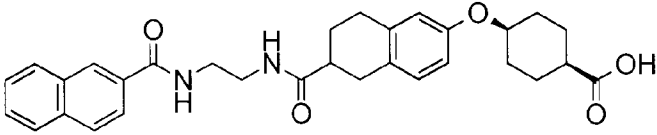
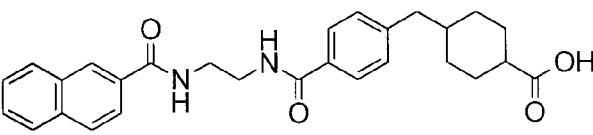
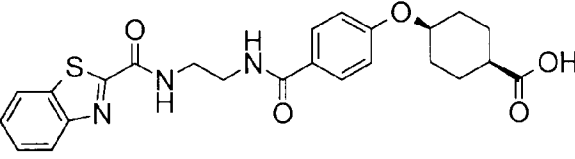
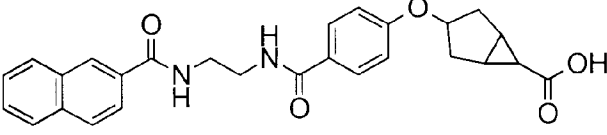
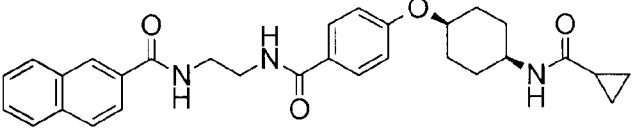
[0290]

[表132]

Ex	Structure
637	
638	
639	
640	
641	
642	
643	
644	

[0291]

[表133]

Ex	Structure
645	
646	
647	
648	
649	
650	
651	
652	

[0292]

[表134]

Pr	PSy	Data
1	1	NMR2 : 1.26(3H,t),1.60-1.81(4H,m),1.89-2.06(4H,m),2.36-2.45(1H,m),4.15(2H,q),4.54-4.60(1H,m),5.34(2H,s),6.91(2H,d),7.30-7.46(5H,m),8.01(2H,d).
2	2	NMR2 : 1.27(3H,t),1.64-1.83(4H,m),1.91-2.08(4H,m),2.38-2.46(1H,m),4.15(2H,q),4.57-4.63(1H,m),6.94(2H,d), 8.04(2H,d).
3	3	ESP : 435.
4	4	ESP : 335.
5	5	ESP : 454.
6	6	ESP : 522.
7	7	ESP : 521.
8	8	ESP : 439.
9	9	ESN : 335.
10	10	ESP : 491.
11	11	EI : 238
12	12	ESN : 245.
13	13	ESN : 424.
14	14	NMR2 : 1.49(9H,s),1.60-1.70(2H,m),1.96-2.10(3H,m),2.28-2.42(2H,m),2.84(1H,tt),3.90(3H,s),3.91-3.99(1H,m),5.62(1H,s),7.27(2H,d),7.96(2H,d).
15	15	NMR2 : 1.13-1.27(1.4H,m),1.42-1.60(1.4H,m),1.66-2.00(5.9H,m),2.29-2.38(1.7H,m),2.48-2.59(1.3H,m),2.62-2.72(0.3H,m),3.89-3.91(3H,m),7.27(1.4H,d),7.30(0.6H,d),7.94-7.99(2H,m).
16	16	NMR2 : 1.09-1.22(1.4H,m),1.48-1.57(1.4H,m),1.61-1.94(5.9H,m),2.18(1.4H,d),2.24-2.36(0.9H,m),2.52(0.7H,tt),2.60-2.70(0.3H,m),3.89-3.91(3H,m),7.27(1.4H,d),7.30(0.6H,d),7.94-7.98(2H,m).
17	17	NMR1 : 1.05-1.19(1.4H,m),1.41-1.54(1.4H,m),1.55-1.84(5.9H,m),2.09-2.18(1.7H,m),2.32-2.36(0.6H,m),2.51-2.56(1H,m),7.34(1.4H,d),7.39(0.6H,d),7.83-7.87(2H,m).
18	18	ESN : 239.
19	19	ESN : 209.
20	20	ESN : 179.
21	21	NMR2 : 0.73-0.78(2H,m),1.07-1.13(2H,m),1.39(3H,t),2.24-2.32(1H,m),4.36(2H,q),6.93(1H,d),7.82(1H,dd),8.02(1H,d).
22	22	NMR1 : 0.77-0.82(2H,m),1.06-1.12(2H,m),2.19-2.27(1H,m),7.12(1H,d),7.77(1H,dd),7.88(1H,d).
23	23	FP : 267.
24	24	FN : 237.

[0293]

[表135]

Pr	PSy	Data
25	1	NMR2 : 1.26(3H,t),1.45-1.67(4H,m),2.05-2.23(4H,m),2.31-2.40(1H,m),4.14(2H,q),4.25-4.34(1H,m),5.33(2H,s),6.89(2H,d),7.30-7.46(5H,m),8.01(2H,d).
26	2	NMR2 : 1.27(3H,t),1.47-1.69(4H,m),2.06-2.24(4H,m),2.32-2.41(1H,m),4.15(2H,q),4.28-4.37(1H,m),6.92(2H,d), 8.04(2H,d).
27	3	NMR2 : 1.27(3H,t),1.43(9H,s),1.44-1.68(4H,m),2.04-2.22(4H,m),2.30-2.40(1H,m),3.34-3.44(2H,m),3.50-3.57(2H,m),4.14(2H,q),4.23-4.32(1H,m),4.92-5.01(1H,m),6.89(2H,d),6.96-7.04(1H,m),7.76(2H,d).
28	4	NMR1 : 1.18(3H,t),1.35-1.62(4H,m),1.90-2.11(4H,m),2.31-2.41(1H,m),2.93-3.01(2H,m),3.44-3.52(2H,m),4.07(2H,q),4.38-4.47(1H,m),7.02(2H,d),7.84(2H,d),7.93(2H,bs).
29	3	NMR2 : 1.27(3H,t),1.43(9H,s),1.44-1.80(4H,m),1.90-2.22(4H,m),2.31-2.45(1H,m),3.36-3.44(2H,m),3.51-3.57(2H,m),4.11-4.18(2H,m),4.28(0.5H,tt),4.53-4.57(0.5H,m),4.93-5.00(1H,m),6.87-6.93(2H,m),6.97-7.04(1H,m),7.75(2H,d).
30	4	NMR1 : 1.18(3H,t),1.42(1H,dq),1.55(1H,dq),1.64-1.85(4H,m),1.91-1.98(1H,m),2.03-2.11(1H,m),2.36(0.5H,tt),2.47-2.51(0.5H,m),2.97(2H,t),3.49(2H,q),4.03-4.10(2H,m),4.43(0.5H,tt),4.62-4.67(0.5H,m),6.99-7.04(2H,m),7.82-7.86(2H,m),7.93(2H,bs),8.52-8.57(1H,m).
31	9	ESP : 499.
32	8	ESP : 439.
33	8	ESP : 473.
34	8	ESP : 439.
35	8	ESN : 471.
36	7	ESP : 555.
37	7	ESP : 555.
38	8	ESP : 483.
39	8	ESP : 483.
40	7	ESP : 541.
41	8	ESP : 473.
42	8	ESP : 473.
43	7	ESP : 527.
44	7	ESP : 555.
45	7	ESP : 555.
46	7	ESP : 457.
47	7	ESP : 479.
48	9	ESN : 335.

[0294]

[表136]

Pr	PSy	Data
49	10	ESP : 491.
50	7	ESP : 445.
51	7	ESP : 445.
52	7	ESP : 479.
53	7	ESP : 507.
54	8	ESP : 445.
55	8	ESP : 469.
56	8	ESP : 457.
57	8	ESP : 523.
58	7	ESP : 555.
59	7	ESP : 517.
60	7	ESP : 517.
61	7	ESP : 507.
62	7	ESP : 507.
63	7	ESP : 479.
64	7	ESP : 503.
65	7	ESP : 515.
66	8	ESP : 525.
67	8	ESP : 489.
68	7	ESP : 489.
69	9	ESP : 320.
70	10	ESP : 474.
71	9	ESP : 320.
72	10	ESP : 474.
73	9	ESP : 333.
74	10	ESP : 487.
75	9	ESP : 487.
76	1	ESP : 397.
77	2	ESP : 307.
78	7	ESP : 541.
79	7	ESP : 557.
80	8	ESP : 525.
81	1	ESP : 401.
82	2	ESN : 309.
83	3	ESP : 453.
84	4	ESP : 353.

[0295]

[表137]

Pr	PSy	Data
85	7	ESP : 487.
86	7	ESP : 513.
87	7	ESP : 541.
88	9	ESP : 349.
89	10	ESP : 503.
90	9	ESN : 351.
91	10	ESN : 505.
92	9	ESN : 351.
93	10	ESN : 505.
94	7	ESP : 521.
95	8	ESP : 521.
96	8	ESP : 521.
97	8	ESP : 497.
98	7	ESP : 531.
99	7	ESP : 501.
100	12	ESN : 245.
101	1	ESP : 401.
102	2	ESN : 309.
103	3	ESP : 453.
104	4	ESP : 353.
105	12	ESP : 243.
106	1	ESP : 397.
107	2	ESP : 307.
108	3	ESP : 449.
109	4	NMR1 : 1.18(3H,t),1.60-1.89(8H,m),2.35(3H,s),2.89-3.01(2H,m),3.44-3.51(2H,m),4.08(2H,q), 4.56-4.65(1H,m),6.77-6.85(2H,m),7.42(1H,d),7.94(2H,bs),8.22-8.32(1H,m). ESP : 349.
110	18	ESN : 223.
111	19	ESN : 223.
112	21	FP : 221.
113	22	FP : 207.
114	23	FP : 267.
115	24	FP : 237.
116	116	ESN:280.
117	117	NMR1 : 1.17(3H,t),1.36(9H,s),1.66-1.87(8H,m),2.44-2.48(1H,m),3.08(2H,q),3.26(2H,q),4.04(2H,q),5.19-5.24(1H,m),6.86(1H,d),6.92(1H,t),8.08(1H,dd),8.44(1H,t),8.60(1H,d).

[0296]

[表138]

Pr	PSy	Data
118	118	ESN:411.
119	119	ESP:423.
120	120	ESN:295.
121	121	ESP:369.
122	122	ESN:379.
123	123	ESP:471.
124	124	NMR2:1.23-1.36(2H,m),1.26(3H,t),1.45-1.67(6H,m),1.97-2.06(2H,m),2.53-2.59(1H,m),3.50(2H,d),4.14(2H,q).
125	125	NMR2:1.15(3H,s),1.15-1.24(2H,m),1.26(3H,t),1.30-1.39(2H,m),1.58(1H,s),1.83-1.90(2H,m),2.18-2.26(2H,m),3.55-3.64(1H,m),4.15(2H,q).
126	126	ESP:579.
127	127	ESP:368.
128	128	ESN:327.
129	129	ESN:229.
130	130	NMR1:3.01-3.06(2H,m),3.55-3.62(2H,m),7.57-7.65(2H,m),7.97-8.04(4H,m),8.08(2H,s),8.55(1H,s),8.91-9.56(1H,m).
131	131	NMR1:2.82-2.96(2H,m),3.27-3.42(2H,m),6.93-6.99(1H,m),7.22-7.27(1H,m),7.37-7.43(1H,m),7.59-7.67(1H,m),8.08-8.28(4H,m).
132	132	ESN:229.
133	133	NMR1:0.72-0.78(2H,m),0.94-1.02(2H,m),1.86-1.96(1H,m),7.25(1H,s),12.9-13.7(1H,br).
134	134	ESP:315.
135	135	ESN:229.
136	136	ESP:487.
137	137	NMR1:1.99-2.08(2H,m),2.10-2.20(2H,m),2.31-2.47(4H,m),4.90-4.97(1H,m),5.32(2H,s),7.15(2H,d),7.32-7.48(5H,m),7.96(2H,d).
138	138	NMR1:1.20-2.06(8H,m),1.42(9H,s),3.38-3.51(0.7,m),3.99(1.3H,d),4.15(0.7H,d),4.45-4.66(1H,m),4.79-4.92(0.3H,m),5.31(2H,s),7.03-7.11(2H,m),7.32-7.48(5H,m),7.90-7.95(2H,m).
139	139	ESN:289.
140	140	ESP:431.
141	4	ESP:336.
142	7	ESP:508.
143	7	ESP:518.
144	7	ESN:480.
145	8	ESP:501.

[0297]

[表139]

Pr	PSy	Data
146	8	ESP: 541.
147	7	ESP: 505.
148	7	ESP: 501.
149	2	ESP: 323.
150	1	ESN: 397.
151	12	NMR1: 5.34(2H,s), 6.34(1H,d), 6.38(1H,dd), 7.32-7.50(5H,m), 7.67(1H,d), 10.38-10.62(1H,br), 10.69(1H,s).
152	2	ESN: 391.
153	1	NMR2: 1.26(3H,t), 1.61-1.82(4H,m), 1.86-2.04(4H,m), 2.35-2.45(1H,m), 4.15(2H,q), 4.50-4.56(1H,m), 5.34(2H,s), 6.78-6.82(m, 1H), 6.97(1H,d), 7.31-7.47(5H,m), 7.89(1H,d).
154	12	ESP: 262, 264.
155	10	ESN: 471.
156	10	ESN: 471.
157	9	NMR1: 1.18(3H,t), 1.62-1.88(8H,m), 2.42-2.55(1H,m), 3.33-3.48(4H,m), 4.06(2H,q), 4.67-4.78(1H,m), 7.21-7.35(2H,m), 7.45-7.61(3H,m), 7.85(2H,d), 8.43-8.68(2H,m)
158	2	ESP: 361.
159	1	ESN: 449.
160	12	NMR2: 5.37(2H,s), 7.2-7.55(7H,m), 7.82-7.96(1H,m)
161	2	ESN: 325, 327.
162	2	ESN: 307.
163	9	ESP: 523.
164	121	NMR1: 2.37(3H,s), 2.90-3.03(2H,m), 3.47-3.59(2H,m), 7.52(1H,d), 7.77(1H,dd), 7.95(1H,d), 8.16(2H,s), 8.83-8.89(1H,s).
165	2	FP: 329.
166	1	FP: 419.
167	12	ESP: 265.
168	8	ESP: 517.
169	8	ESP: 557.
170	7	ESN: 539.
171	7	ESP: 551.
172	7	ESP: 541.
173	7	ESP: 521.
174	7	ESP: 513.
175	8	ESP: 490.
176	7	ESN: 488.
177	7	ESP: 514.

[0298]

[表140]

Pr	PSy	Data
178	4	ESP:371.
179	3	ESP:471.
180	4	ESP:371.
181	3	ESP:471.
182	2	ESP:329.
183	1	FP:419.
184	12	EI:264.
185	121	NMR1:2.97-3.01(2H,m),3.53-3.62(2H,m),7.60-7.71(3H,m),7.96(2H,s),8.21-8.26(2H,s),9.23-9.29(1H,m).
186	121	ESP:375.
187	4	ESP:349.
188	3	ESP:449.
189	2	NMR2:1.27(3H,t),1.38-1.49(2H,m),1.58-1.67(2H,m),1.70-1.79(2H,m),1.90-2.00(1H,m),2.01-2.10(2H,m),2.56-2.63(1H,m),3.87(2H,d),4.15(2H,m),6.92(2H,d),8.04(2H,m).
190	1	ESP:397.
191	7	ESP:467.
192	7	ESP:493.
193	7	ESP:481.
194	7	ESP:495.
195	8	ESP:497.
196	4	ESP:349.
197	3	NMR2:1.23(3H,s),1.28(3H,t),1.44(9H,s),1.62-1.80(4H,m),1.83-1.99(4H,m),3.38-3.44(2H,m),3.52-3.58(2H,m),4.17(2H,q),4.46-4.52(1H,m),4.95-5.02(1H,m),6.91(2H,d),7.01(1H,s),7.77(2H,d).
198	2	ESP:307.
199	1	NMR2:1.23(3H,s),1.27(3H,t),1.66(2H,tt),1.76(2H,tt),1.84-1.99(4H,m),4.17(2H,q),4.48-4.53(1H,m),5.34(2H,s),6.91(2H,d),7.32-7.47(5H,m),8.02(2H,d).
200	8	ESN:465.
201	4	ESP:319.
202	123	NMR2:1.17(2H,q),1.43(9H,s),1.52(2H,q),1.83-1.95(5H,m),2.27(2H,d),2.52(1H,tt),3.37-3.44(2H,m),3.53-3.59(2H,m),3.69(3H,s),4.97(1H,s),7.05(1H,s),7.26(2H,d),7.74(2H,d).
203	8	ESN:489.
204	8	ESN:489.
205	8	ESN:471.
206	7	ESP:545.

[0299]

[表141]

Pr	PSy	Data
207	7	ESP: 563.
208	7	ESP: 497.
209	7	ESN: 453.
210	126	ESP: 579.
211	126	ESP: 579.
212	7	ESP: 559.
213	7	ESP: 559.
214	7	ESP: 481.
215	2	ESP: 278.
216	121	ESP: 371.
217	1	ESP: 385.
218	7	ESP: 549.
219	121	NMR1: 2.95-3.07(2H,m), 3.48-3.60(2H,m), 7.33-7.41(1H,m), 7.82(1H,dd), 7.92-8.06(3H,br), 8.08(1H,dd), 8.13(1H,s), 9.06-9.14(1H,m).
220	7	ESP: 554.
221	7	ESP: 540.
222	7	ESP: 526.
223	9	ESN: 333.
224	8	ESP: 507.
225	121	ESP: 353.
226	2	ESN: 309.
227	1	NMR2: 1.38-1.49(2H,m), 1.55-1.69(4H,m), 1.86-2.07(3H,m), 2.28(2H,d), 3.68(3H,s), 4.55-4.61(1H,m), 5.36(2H,s), 6.60-6.72(2H,m), 7.31-7.42(3H,m), 7.43-7.47(2H,m), 7.91(1H,t).
228	121	ESP: 353.
229	2	ESN: 309.
230	1	NMR2: 1.43-1.69(6H,m), 1.85-1.98(1H,m), 1.98-2.08(2H,m), 2.28(2H,d), 3.67(3H,s), 4.62-4.67(1H,m), 5.33(2H,s), 6.97(1H,t), 7.32-7.45(5H,m), 7.74-7.83(2H,m).
231	121	ESP: 371.
232	128	NMR1: 1.27-1.39(2H,m), 1.45-1.71(4H,m), 1.78-1.94(3H,m), 2.25(2H,d), 3.59(3H,s), 4.72-4.82(1H,m), 7.17-7.29(1H,m), 7.55-7.67(1H,m). ESN: 327.
233	1	NMR2: 1.41-1.72(15H,m), 1.83-1.98(1H,m), 1.98-2.08(2H,m), 2.28(2H,d), 3.68(3H,s), 4.55-4.62(1H,m), 6.63-6.71(1H,m), 7.54-7.63(1H,m).

[0300]

[表142]

Pr	PSy	Data
234	1	NMR1: 1.24-1.97(9H,m), 2.25(2H,d), 3.58(3H,s), 4.65-4.73(1H,m), 5.31(2H,s), 7.05(2H,d), 7.32-7.47(5H,m), 7.92(2H,d).
235	2	ESN: 291.
236	121	ESP: 335.
237	2	NMR1: 1.18(3H,t), 1.36-1.61(4H,m), 1.90-1.97(2H,m), 2.03-2.09(2H,m), 2.35(1H,tt), 4.06(2H,q), 4.46(1H,tt), 6.85(1H,dd), 6.92(1H,dd), 7.78(1H,t).
238	1	NMR2: 1.26(3H,t), 1.45-1.67(4H,m), 2.06-2.21(4H,m), 2.35(1H,tt), 4.14(2H,q), 4.26(1H,tt), 5.35(2H,s), 6.61(1H,dd), 6.68(1H,dd), 7.30-7.41(3H,m), 7.43-7.47(2H,m), 7.90(1H,t).
239	128	ESP: 328.
240	127	ESP: 384.
241	128	ESN: 326.
242	127	ESP: 384.
243	2	ESN: 327.
244	1	ESP: 419.
245	2	NMR1: 1.25-1.97(9H,m), 2.26(2H,d), 3.59(3H,s), 4.75-4.82(1H,m), 7.09-7.16(1H,m), 7.60-7.67(1H,m).
246	1	NMR1: 1.21-1.95(9H,m), 2.25(2H,d), 3.59(3H,s), 4.77-4.83(1H,m), 5.35(2H,s), 7.14-7.20(1H,m), 7.32-7.48(5H,m), 7.66-7.73(1H,m).
247	121	ESP: 255.
248	2	ESN: 308.
249	127	ESP: 400.
250	4	ESP: 371.
251	3	ESP: 471.
252	128	ESN: 327.
253	1	NMR2: 1.27(3H,t), 1.57(9H,s), 1.59-1.80(4H,m), 1.94-2.10(4H,m), 2.34-2.42(1H,m), 4.16(2H,q), 4.48-4.54(1H,m), 7.52(2H,d).
254	2	ESP: 329.
255	1	ESP: 419.
256	2	ESP: 318.
257	127	ESP: 408.
258	128	ESN: 327.
259	1	NMR2: 1.28(3H,t), 1.52-1.67(14H,m), 2.07-2.22(3H,m), 2.32-2.41(1H,m), 4.15(2H,q), 4.21-4.30(1H,m), 6.67(1H,dd), 7.58(1H,dd).
260	2	ESN: 327.
261	1	ESP: 419.

[0301]

[表143]

Pr	PSy	Data
262	121	NMR1: 2.92-3.02(2H,m), 3.44-3.53(2H,m), 7.21(1H,d), 7.85(1H,d), 8.16(2H,s), 9.03-9.12(1H,m).
263	24	EI: 238.
264	23	ESP: 267.
265	21	NMR1: 0.65-0.70(2H,m), 0.93-1.00(2H,m), 1.86-1.95(1H,m), 6.63(1H,d), 7.34(1H,d).
266	133	NMR1: 0.72-0.82(2H,m), 1.13-1.21(2H,m), 2.14-2.23(1H,m), 7.57(1H,s), 12.9-13.7(1H,br).
267	21	NMR1: 0.62-0.67(2H,m), 1.04-1.10(2H,m), 2.05-2.13(1H,m), 6.96(1H,d), 7.38(1H,d).
268	24	ESN: 227.
269	20	ESN: 175.
270	20	ESN: 179.
271	20	ESN: 191.
272	19	ESN: 205.
273	18	ESN: 219.
274	20	ESN: 191.
275	20	ESN: 205.
276	20	ESN: 245.
277	20	ESP: 203.
278	20	NMR1: 0.77-0.92(2H,m), 1.01-1.14(2H,m), 2.03-2.15(1H,m), 6.95(1H,dd), 7.54(1H,dd).
279	20	ESN: 211.
280	20	ESN: 211.
281	19	ESN: 225.
282	22	ESP: 301.
283	20	ESN: 217.
284	20	ESN: 195.
285	20	ESN: 167.
286	135	ESN: 245.
287	20	ESN: 211.
288	22	NMR1: 1.57(3H,d), 5.61(1H,q), 6.98(2H,d), 7.26(1H,t), 7.35(2H,t), 7.41(2H,d), 7.79(2H,d).
289	1	NMR2: 1.66(3H,d), 5.30(2H,s), 5.38(2H,q), 6.86(2H,d), 7.30-7.42(10H,m), 7.93(2H,d).
290	22	NMR1: 1.57(3H,d), 5.61(1H,q), 6.97(2H,d), 7.26(1H,t), 7.35(2H,t), 7.41(2H,d), 7.79(2H,d).
291	1	NMR2: 1.66(3H,d), 5.30(2H,s), 5.38(2H,q), 6.87(2H,d), 7.30-7.43(10H,m), 7.93(2H,d).

[0302]

[表144]

Pr	PSy	Data
292	124	NMR2: 1.42(3H,t), 4.43(2H,q), 7.78(1H,d), 8.03(1H,d), 8.17(1H,s).
293	2	ESN: 341.
294	1	ESP: 433.
295	12	ESN: 277.
296	4	ESP: 334.
297	9	ESP: 434.
298	9	ESP: 547.
299	2	ESN: 349.
300	125	ESN: 325.
301	1	ESP: 369.
302	2	ESN: 277.
303	2	ESN: 263.
304	1	ESP: 355.
305	2	ESN: 263.
306	1	ESP: 355.
307	9	ESP: 389.
308	9	ESP: 487.
309	2	ESP: 291.
310	1	ESP: 381.
311	9	ESP: 532.
312	2	FN: 334.
313	1	ESP: 426.
314	9	ESP: 475.

[0303]

[表145]

Ex	Syn	Data
1	1	ESN : 409.
2	2	ESP : 466.
3	3	ESP : 451.
4	4	ESP : 515.
5	5	ESN : 493.
6	6	ESP : 443.
7	7	ESP : 522.
8	8	ESP : 444.
9	9	ESP : 469.
10	1	ESN : 424.
11	1	ESN : 409.
12	1	ESP : 493.
13	1	ESN : 443.
14	1	ESP : 411.
15	1	NMR1 : 1.62-1.86(8H,m),2.32-2.44(1H,m),3.39-3.43(4H,m), 4.59-4.65(1H,m),6.99(2H,d),7.54(2H,d),7.79(2H,d),7.86(2H, d),8.43-8.48(1H,m),8.66-8.72(1H,m). ESN : 443.
16	1	ESP : 527.
17	1	ESP : 527.
18	1	NMR1 : 1.33(3H,t),1.55-1.70(4H,m),1.75-1.86(4H,m),2.16-2. 23(1H,m),3.38-3.42(4H,m),4.06(2H,q),4.54-4.60(1H,m),6.94 (2H,d),6.99(2H,d),7.82-7.87(4H,m),8.80-8.90(2H,m). ESP : 455.
19	1	ESP : 455.
20	1	ESP : 513.
21	1	ESP : 445.
22	1	ESP : 445.
23	1	ESP : 499.
24	1	ESP : 527.
25	1	ESP : 527.
26	1	ESP : 429.
27	1	ESP : 451.
28	1	ESP : 494.

[0304]

[表146]

Ex	Syn	Data
29	1	NMR1 : 1.62-1.83(8H,m),2.34-2.41(1H,m),3.40-3.43(4H,m), 4.60-4.65(1H,m),6.85(1H,dd),6.90(1H,dd),7.54(2H,d),7.61(1 H,t),7.86(2H,d),8.16-8.20(1H,m),8.63-8.68(1H,m). ESP : 463.
30	1	ESP : 463.
31	2	ESP : 460.
32	5	ESN : 492.
33	3	ESP : 425.
34	3	ESP : 469.
35	3	ESP : 503.
36	3	ESP : 475.
37	3	ESP : 463.
38	1	ESN : 415.
39	1	ESN : 415.
40	1	ESN : 449.
41	1	NMR1 : 1.62-1.85(8H,m),2.34-2.42(1H,m),3.42-3.45(4H,m), 4.60-4.65(1H,m),6.99(2H,d),7.80(2H,d),7.86(2H,d),8.04(2H, d),8.44-8.49(1H,m),8.82-8.86(1H,m). ESP : 479.
42	1	ESP : 417.
43	1	ESP : 441.
44	1	ESP : 429.
45	1	NMR1 : 1.62-1.85(8H,m),2.34-2.41(1H,m),3.39-3.45(4H,m), 4.60-4.65(1H,m),7.00(2H,d),7.47(2H,d),7.80(2H,d),7.97(2H, d),8.43-8.47(1H,m),8.70-8.74(1H,m). ESP : 495.
46	1	ESP : 527.
47	3	ESP : 441.
48	3	ESP : 445.
49	3	ESP : 450.
50	3	ESP : 450.
51	5	ESN : 450.
52	3	ESN : 463.
53	3	ESP : 467.
54	3	ESP : 481.
55	3	ESP : 525.
56	2	ESP : 460.

[0305]

[表147]

Ex	Syn	Data
57	2	ESP : 460.
58	3	ESP : 503.
59	3	ESP : 441.
60	3	ESP : 427.
61	3	ESP : 446.
62	3	ESP : 446.
63	3	ESP : 521.
64	1	NMR1 : 1.73(3H,t),1.62-1.84(8H,m),2.35-2.42(1H,m),3.37-3.42(4H,m),4.18(2H,q),4.60-4.65(1H,m),6.99(2H,d),7.21(1H,d),7.80(2H,d),7.82(1H,dd),7.93(1H,d),8.42-8.47(1H,m),8.55-8.59(1H,m). ESP : 489.
65	1	ESP : 489.
66	1	ESP : 479.
67	1	NMR1 : 1.62-1.84(8H,m),2.34-2.41(1H,m),3.39-3.43(4H,m),4.60-4.65(1H,m),7.00(2H,d),7.74-7.84(4H,m),8.07(1H,d),8.43-8.47(1H,m),8.77-8.82(1H,m). ESP : 479.
68	3	ESP : 451.
69	3	ESP : 455.
70	3	ESP : 519.
71	3	ESP : 447.
72	3	ESP : 459.
73	3	ESP : 459.
74	3	ESP : 485.
75	3	ESP : 513.
76	3	ESP : 428.
77	3	ESP : 475.
78	3	ESP : 475.
79	1	NMR1 : 0.68-0.74(2H,m),0.95-1.01(2H,m),1.50-1.70(4H,m),1.74-1.90(4H,m),1.95(1H,tt),2.05-2.11(1H,m),3.42-3.48(4H,m),4.51-4.56(1H,m),7.00(2H,d),7.10(2H,d),7.79(2H,d),7.87(2H,d),9.04-9.28(2H,m). ESP : 451.
80	1	ESP : 475.
81	1	ESP : 487.
82	1	ESP : 497.

[0306]

[表148]

Ex	Syn	Data
83	1	NMR1 : 1.54-1.72(4H,m),1.75-1.88(4H,m),2.15-2.23(1H,m), 3.45-3.54(4H,m),4.54-4.59(1H,m),7.01(2H,d),7.55-7.62(2H, m),7.87(2H,d),7.94-8.01(4H,m),8.51(1H,s),8.91-8.99(1H,m), 9.28-9.38(1H,m). ESP : 461.
84	1	ESN : 459.
85	3	ESP : 446.
86	3	ESP : 446.
87	3	ESP : 446.
88	3	ESP : 446.
89	3	ESP : 561.
90	3	ESP : 553.
91	3	ESP : 453.
92	3	NMR1 : 1.59-1.86(8H,m),2.30-2.45(1H,m),3.22-3.48(4H,m), 4.59-4.68(1H,m),6.99(2H,d),7.25(2H,d),7.34(1H,t), 7.79(2 H,d),7.91(2H,d),8.41-8.48(1H,m),8.60-8.66(1H,m),12.02-12. 27(1H,m). ESP : 477.
93	3	ESP : 467.
94	3	ESP : 511.
95	3	ESP : 455.
96	3	ESP : 451.
97	7	ESP : 551.
98	1	ESP : 446.
99	1	ESP : 446.
100	3	ESP : 525.
101	3	ESP : 528.
102	3	ESP : 533.
103	1	NMR1:1.55-1.86(8H,m),2.29(3H,s),2.30-2.42(1H,m),3.20-3. 53(4H,m),4.53-4.64(1H,m),6.74-6.84(2H,m),7.31(1H,d),7.55 (2H,d),7.87(2H,d),8.15-8.24(1H,m),8.57-8.68(1H,m),12.02-1 2.30(1H,bs). ESP : 459.
104	3	ESP : 495.
105	3	ESP : 463.

[0307]

[表149]

Ex	Syn	Data
106	3	NMR1:1.59-1.88(8H,m),2.30-2.44(4H,m),3.36-3.47(4H,m),4.58-4.67(1H,m),7.01(2H,d),7.47-7.55(1H,m),7.64-7.72(1H,m),7.75-7.88(3H,m),8.40-8.50(1H,m),8.59-8.70(1H,m),12.02-12.30(1H,bs). ESP : 459.
107	3	ESP : 425.
108	3	NMR1 : 1.60-1.84(8H,m),2.32-2.42(1H,m),3.38-3.44(4H,m),4.60-4.64(1H,m),7.00(2H,d),7.77-7.87(5H,m),8.42-8.44(1H,m),8.80-8.84(1H,m). ESP : 479.
109	3	ESP : 465.
110	3	NMR1 : 1.58-1.86(8H,m),2.30-2.45(1H,m),3.22-3.48(4H,m),4.58-4.66(1H,m),6.99(2H,d),7.54(1H,d),7.62(1H,t),7.76-7.83(3H,d),7.88(1H,d),8.43-8.49(1H,m),8.75-8.81(1H,m),12.02-12.27(1H,m). ESP : 495.
111	2	ESP : 510.
112	2	ESP : 494.
113	1	ESP : 459.
114	3	ESN : 505.
115	3	ESP : 515.
116	3	ESP : 509.
117	3	ESP : 455.
118	3	NMR1 : 1.58-1.86(12H,m),2.01-2.16(2H,m),2.30-2.45(1H,m),2.63-2.81(1H,m),3.22-3.48(4H,m),4.00(2H,d),4.58-4.65(1H,m),6.94-7.02(4H,m),7.77-7.83(4H,m),8.40-8.48(2H,m),12.02-12.27(1H,m). ESP : 495.
119	3	NMR1 : 1.35(3H,t),1.61-1.85(8H,m),2.31-2.43(1H,m),3.22-3.48(4H,m),4.16(2H,q),4.59-4.65(1H,m),6.99(2H,d),7.23(1H,t),7.65-7.71(2H,m),7.79(2H,d),8.42-8.47(1H,m),8.51-8.57(1H,m),12.01-12.32(1H,m). ESP : 473.

[0308]

[表150]

Ex	Syn	Data
120	3	NMR1 : 0.31-0.38(2H,m),0.55-0.61(2H,m),1.19-1.30(1H,m), 1.61-1.85(8H,m),2.31-2.43(1H,m),3.22-3.45(4H,m),3.95(2H, d),4.59-4.65(1H,m),6.99(2H,d),7.20(1H,d),7.63-7.72(2H,m), 7.79(2H,d),8.42-8.49(1H,m),8.51-8.59(1H,m),12.01-12.36(1 H,m). ESP : 499.
121	3	NMR1 : 0.31-0.38(2H,m),0.55-0.61(2H,m),1.19-1.30(1H,m), 1.61-1.85(8H,m),2.31-2.43(1H,m),3.22-3.45(4H,m),3.95(2H, d),4.59-4.65(1H,m),6.99(2H,d),7.18(1H,d),7.76-7.84(3H,m), 7.93(1H,d),8.43-8.49(1H,m),8.56-8.62(1H,m). ESP : 515.
122	3	ESP : 499.
123	3	ESP : 480.
124	3	ESP : 484.
125	1	NMR1 : 1.62-1.85(8H,m),2.34-2.42(1H,m),3.40-3.44(4H,m), 4.60-4.64(1H,m),6.99(2H,d),7.71(1H,t),7.77-7.82(3H,m),7.9 2(1H,d),8.43-8.47(1H,m),8.78-8.83(1H,m). ESN : 511.
126	1	NMR1 : 1.62-1.85(8H,m),2.34-2.42(1H,m),3.40-3.44(4H,m), 4.60-4.64(1H,m),6.99(2H,d),7.70(1H,dd),7.79(2H,d),7.93(1 H,dd),8.12(1H,d),8.43-8.48(1H,m),8.80-8.85(1H,m). ESN : 527.
127	1	ESN : 495.
128	3	ESP : 497.
129	3	NMR1 : 1.62-1.83(8H,m),2.31-2.43(1H,m),3.42-3.48(4H,m), 4.64-4.73(1H,m),7.28(1H,t),7.62-7.72(2H,m),7.93-8.03(2H, m),8.11(1H,s),8.53-8.58(1H,m),8.91-8.96(1H,m),12.11-12.23 (1H,m). ESP : 531.
130	4	ESP : 513.
131	3	ESP : 531.
132	3	NMR1 : 1.62-1.83(8H,m),2.31-2.43(1H,m),3.42-3.48(4H,m), 4.65-4.70(1H,m),7.28(1H,t),7.60-7.72(3H,m),7.92(1H,dd),8. 11(1H,d),8.51-8.58(1H,m),8.79-8.86(1H,m),12.07-12.23(1H, m). ESP : 547.
133	3	ESP : 469.
134	3	ESP : 487.

[0309]

[表151]

Ex	Syn	Data
135	3	NMR1 : 0.73-0.80(2H,m), 1.02-1.09(2H,m), 1.63-1.87(8H,m), 2.14-2.25(1H,m), 2.31-2.42(1H,m), 3.28-3.43(4H,m), 4.64-4.71(1H,m), 7.09(1H,d), 7.28(1H,t), 7.62-7.72(3H,m), 7.88(1H,s), 8.51-8.57(1H,m), 8.61-8.68(1H,m), 12.05-12.23(1H,m). ESP : 503.
136	3	ESP : 491.
137	3	NMR1 : 1.37(3H,t), 1.63-1.86(8H,m), 2.31-2.43(1H,m), 3.41-3.45(4H,m), 4.18(2H,q), 4.63-4.71(1H,m), 7.21(1H,d), 7.28(1H,t), 7.61-7.72(2H,m), 7.81(1H,dd), 7.93(1H,d), 8.51-8.62(2H,m), 12.01-12.37(1H,m). ESP : 507./509.
138	3	NMR1 : 1.62-1.83(8H,m), 2.31-2.43(1H,m), 3.42-3.48(4H,m), 4.63-4.73(1H,m), 7.28(1H,t), 7.62-7.85(4H,m), 8.07(1H,s), 8.49-8.58(1H,m), 8.73-8.83(1H,m), 12.07-12.24(1H,m). ESP : 497./499.
139	3	ESP : 469.
140	3	ESP : 499.
141	3	ESP : 517.
142	3	NMR1 : 0.33-0.38(2H,m), 0.56-0.63(2H,m), 1.19-1.31(1H,m), 1.61-1.87(8H,m), 2.31-2.43(1H,m), 3.22-3.45(4H,m), 3.98(2H,d), 4.65-4.70(1H,m), 7.19(1H,d), 7.28(1H,t), 7.61-7.72(2H,m), 7.79(1H,dd), 7.93(1H,d), 8.51-8.61(2H,m). ESP : 533.
143	3	ESP : 477.
144	3	ESP : 529.
145	1	NMR1 : 1.59-1.85(8H,m), 2.27-2.36(1H,m), 2.37(3H,s), 3.39-3.43(4H,m), 4.57-4.63(1H,m), 7.00(2H,d), 7.44(1H,d), 7.73(1H,d), 7.81(2H,d), 7.90(1H,s), 8.53-8.63(1H,m), 8.78-8.88(1H,m). ESP : 459.
146	1	NMR1 : 0.74-0.79(2H,m), 1.02-1.09(2H,m), 1.62-1.85(8H,m), 2.19(1H,t), 3.33-2.42(1H,m), 3.38-3.42(4H,m), 4.60-4.65(1H,m), 6.99(2H,d), 7.09(1H,d), 7.71(1H,d), 7.79(2H,d), 7.88(1H,s), 8.41-8.46(1H,m), 8.62-8.67(1H,m). ESP : 485.

[0310]

[表152]

Ex	Syn	Data
147	1	NMR1 : 1.62-1.85(8H,m),2.34-2.42(1H,m),3.41-3.46(4H,m), 4.60-4.65(1H,m),7.00(2H,d),7.80(2H,d),7.94-8.02(2H,m),8.1 2(1H,s),8.43-8.48(1H,m),8.91-8.95(1H,m). ESP : 513.
148	3	ESP : 534.
149	1	ESP : 475.
150	3	ESP : 518.
151	3	NMR1 : 1.60-1.97(12H,m),2.01-2.16(2H,m),2.31-2.42(1H, m),2.63-2.79(1H,m),3.22-3.48(4H,m),4.10(2H,d),4.58-4.65 (1H,m),6.99(2H,d),7.22(1H,d),7.76-7.84(3H,m),7.92(1H,d), 8.41-8.48(1H,m),8.51-8.60(1H,m),12.02-12.37(1H,m). ESP : 529.
152	3	NMR1 : 0.76-0.81(2H,m),0.99-1.06(2H,m),1.61-1.85(8H,m), 2.04-2.11(1H,m),2.31-2.43(1H,m),3.22-3.45(4H,m),4.59-4.6 5(1H,m),6.99(2H,d),7.06(1H,t),7.55-7.62(2H,m),7.79(2H,d), 8.41-8.49(1H,m),8.57-8.62(1H,m),12.02-12.27(1H,m). ESP : 469.
153	3	ESP : 469.
154	1	NMR1:1.58-1.84(8H,m),2.29-2.44(1H,m),3.30-3.50(4H,m), 4.59-4.68(1H,m),6.92-7.00(1H,m),7.03-7.10(1H,m),7.40(1H, d),7.56(2H,d),7.87(2H,d),8.36-8.45(1H,m),8.58-8.66(1H,m). ESN : 477.
155	1	ESN : 477.
156	3	NMR1 : 1.62-1.85(8H,m),2.31-2.45(1H,m),3.42-3.45(4H,m), 4.59-4.65(1H,m),6.82-6.94(2H,m),7.62(1H,t),7.86(2H,d),8.0 3(2H,d),8.15-8.22(1H,m),8.36-8.53(1H,m),12.00-12.31(1H, m). ESN : 495.
157	4	NMR1 : 1.62-1.85(8H,m),2.31-2.45(1H,m),3.42-3.45(4H,m), 4.59-4.65(1H,m),6.82-6.95(2H,m),7.61(1H,t),7.82-7.97(3H, m),8.15-8.22(1H,m),8.84-8.90(1H,m),12.00-12.31(1H,m). ESP : 515.
158	3	NMR1 : 1.62-1.83(8H,m),2.31-2.43(1H,m),3.42-3.48(4H,m), 4.59-4.66(1H,m),6.80-6.93(2H,m),7.61(1H,t),7.93-8.02(3H, m),8.11(1H,s),8.15-8.22(1H,m),8.87-8.93(1H,m). ESP : 531.
159	3	NMR1 : 1.61-1.85(8H,m),2.31-2.45(1H,m),3.41-3.45(4H,m), 4.59-4.65(1H,m),6.81-6.94(2H,m),7.61(1H,t),7.71(1H,t),7.80 (1H,d),7.92(1H,dd),8.15-8.21(1H,m),8.72-8.79(1H,m),12.04- 12.32(1H,m). ESP : 531.

[0311]

[表153]

Ex	Syn	Data
160	3	NMR1 : 1.62-1.83(8H,m),2.31-2.43(1H,m),3.42-3.48(4H,m),4.59-4.66(1H,m),6.81-6.94(2H,m),7.61(1H,t),7.70(1H,d),7.92(1H,dd),8.11(1H,d),8.15-8.22(1H,m),8.87-8.93(1H,m),12.03-12.22(1H,m). ESP : 547.
161	3	NMR1 : 0.75-0.81(2H,m),0.99-1.06(2H,m),1.61-1.85(8H,m),2.04-2.13(1H,m),2.31-2.42(1H,m),3.28-3.45(4H,m),4.59-4.67(1H,m),6.83-6.93(2H,m),7.06(1H,t),7.54-7.64(3H,m),8.11-8.20(1H,m),8.53-8.59(1H,m),12.06-12.25(1H,m). ESP : 487.
162	3	NMR1 : 0.75-0.79(2H,m),1.02-1.09(2H,m),1.61-1.84(8H,m),2.15-2.25(1H,m),2.31-2.42(1H,m),3.28-3.45(4H,m),4.60-4.67(1H,m),6.83-6.93(2H,m),7.09(1H,d),7.61(1H,t),7.70(1H,d),7.87(1H,d),8.13-8.20(1H,m),8.58-8.64(1H,m),12.10-12.23(1H,m). ESP : 503.
163	3	NMR1 : 1.36(3H,t),1.61-1.85(8H,m),2.31-2.45(1H,m),3.41-3.45(4H,m),4.16(2H,q),4.58-4.65(1H,m),6.80-6.95(2H,m),7.23(1H,t),7.61(1H,d),7.64-7.73(2H,m),8.12-8.21(1H,m),8.46-8.58(1H,m),12.01-12.27(1H,m). ESP : 491.
164	3	NMR1 : 1.36(3H,t),1.61-1.85(8H,m),2.31-2.45(1H,m),3.41-3.45(4H,m),4.17(2H,q),4.58-4.65(1H,m),6.82-6.95(2H,m),7.21(1H,d),7.61(1H,d),7.80(1H,d),7.92(1H,s),8.12-8.21(1H,m),8.49-8.58(1H,m),12.07-12.25(1H,m). ESP : 507.
165	3	NMR1 : 1.61-1.85(8H,m),2.31-2.45(1H,m),3.41-3.45(4H,m),4.58-4.65(1H,m),6.82-6.94(2H,m),7.61(1H,d),7.76(1H,d),7.81(1H,dd),8.07(1H,d),8.14-8.21(1H,m),8.72-8.78(1H,m),12.04-12.25(1H,m). ESP : 497,499.
166	3	ESP : 513.
167	3	NMR1 : 1.62-1.85(8H,m),2.31-2.45(1H,m),3.42-3.45(4H,m),4.58-4.66(1H,m),6.82-6.94(2H,m),7.24(2H,d),7.35(1H,d),7.61(1H,t),7.90(2H,d),8.13-8.22(1H,m),8.56-8.63(1H,m),12.00-12.35(1H,m). ESP : 495.

[0312]

[表154]

Ex	Syn	Data
168	3	ESP : 469.
169	4	NMR1 : 1.62-1.85(8H,m),2.31-2.45(1H,m),3.42-3.54(4H,m), 4.60-4.67(1H,m),6.83-6.94(2H,m),7.56-7.67(3H,m),7.91-8.0 4(4H,m),8.17-8.24(1H,m),8.44(1H,s),8.72-8.77(1H,m),12.00 -12.27(1H,br). ESP : 479.
170	3	ESP : 533.
171	3	ESP : 517.
172	3	ESP : 531.
173	3	ESP : 547.
174	1	ESP : 493.
175	1	ESP : 493.
176	1	ESP : 493.
177	3	ESP : 462.
178	3	ESP : 462.
179	3	NMR1 : 1.60-1.97(12H,m),2.01-2.13(2H,m),2.31-2.42(1H, m),2.63-2.79(1H,m),3.22-3.48(4H,m),4.0(2H,d),4.58-4.65(1 H,m),6.99(2H,d),7.24(1H,d),7.64-7.70(2H,m),7.79(2H,d),8.4 2-8.49(1H,m),8.51-8.57(1H,m),12.01-12.32(1H,m). ESP : 513.
180	3	ESP : 513.
181	3	ESP : 535.
182	3	ESP : 527.
183	1	NMR1 : 1.33(3H,t),1.60-1.84(8H,m),2.30(3H,s),2.32-2.40(1 H,m),3.34-3.41(4H,m),4.07(2H,q),4.54-4.60(1H,m),6.75-6.8 0(2H,m),6.97(2H,d),7.30(1H,d),7.80(2H,d),8.15-8.20(1H,m), 8.36-8.41(1H,m). ESP : 469.
184	1	NMR1 : 1.37(3H,t),1.60-1.83(8H,m),2.30(3H,s),3.36-3.40(4 H,m),4.18(2H,q),4.54-4.60(1H,m),6.75-6.81(2H,m),7.21(1H, d),7.30(1H,d),7.81(1H,d),7.92(1H,s),8.16-8.21(1H,m),8.49- 8.54(1H,m). ESP : 503.
185	1	NMR1 : 1.52-1.81(8H,m),2.10-2.20(1H,m),2.30(3H,s),2.37(3 H,s),3.37-3.43(4H,m),4.48-4.53(1H,m),6.72-6.78(2H,m),7.3 1(1H,d),7.50(1H,d),7.69(1H,d),7.85(1H,s),8.29-8.36(1H,m), 8.71-8.77(1H,m). ESP : 473.

[0313]

[表155]

Ex	Syn	Data
186	3	NMR1 : 0.67-0.78(2H,m),0.95-1.50(2H,m),1.57-1.86(8H,m),1.88-2.02(1H,m),2.30(3H,s),2.31-2.43(1H,m),3.26-3.50(4H,m),4.53-4.62(1H,m),6.74-6.82(2H,m),7.15(2H,d),7.26-7.34(1H,m),7.74(2H,d),8.15-8.23(1H,m),8.40-8.50(1H,m). ESP : 465.
187	3	NMR1 : 1.56-1.86(8H,m),2.30(3H,s),2.31-2.41(1H,m),3.30-3.52(4H,m),4.52-4.61(1H,m),6.74-6.82(2H,m),7.28-7.35(1H,m),7.84(2H,d),8.03(2H,d),8.18-8.26(1H,m),8.75-8.83(1H,m). ESP : 493.
188	3	NMR1 : 1.57-1.86(8H,m),2.30(3H,s),2.32-2.43(1H,m),3.30-3.50(4H,m),4.53-4.61(1H,m),6.74-6.83(2H,m),7.27-7.34(1H,m),7.74-7.86(2H,m),8.05-8.10(1H,m),8.17-8.25(1H,m),8.70-8.80(1H,m). ESP : 493.
189	3	NMR1 : 0.27-0.37(2H,m),0.51-0.62(2H,m),1.14-1.30(1H,m),1.56-1.87(8H,m),2.30(3H,s),2.32-2.42(1H,m),3.28-3.48(4H,m),3.83-3.90(2H,m),4.52-4.62(1H,m),6.74-6.83(2H,m),6.96(2H,d),7.27-7.34(1H,m),7.78(2H,d),8.15-8.24(1H,m),8.34-8.43(1H,m). ESP : 495.
190	4	NMR1 : 1.57-1.85(8H,m),2.30(3H,s),2.31-2.41(1H,m),3.25-3.48(4H,m),4.53-4.61(1H,m),6.74-6.82(2H,m),7.27-7.34(1H,m),7.46(2H,d),7.95(2H,d),8.16-8.24(1H,m),8.63-8.71(1H,m). ESP : 509.
191	3	NMR1 : 1.20-1.42(2H,m),1.58-1.90(10H,m),1.90-2.11(1H,m),2.31(3H,s),2.32-2.44(1H,m),3.26-3.46(6H,m),3.84-3.93(4H,m),4.54-4.62(1H,m),6.74-6.82(2H,m),6.98(2H,d),7.28-7.34(1H,m),7.80(2H,d),8.14-8.23(1H,m),8.36-8.44(1H,m). ESP : 539.
192	2	NMR1 : 1.57-1.86(8H,m),2.24-2.42(4H,m),3.20-3.46(4H,m),4.53-4.62(1H,m),6.72-6.82(2H,m),6.90-6.98(1H,m),7.08-7.16(1H,m),7.18-7.42(3H,m),8.04-8.20(3H,m). ESP : 474.
193	3	ESP : 527.
194	3	ESP : 499.
195	3	ESP : 509.
196	3	ESP : 497.
197	3	ESP : 497.
198	3	ESP : 527.
199	3	ESP : 527.

[0314]

[表156]

Ex	Syn	Data
200	200	ESP:475.
201	201	ESP:475.
202	202	ESP:447.
203	203	ESP:474.
204	204	ESP:503.
205	205	ESP:518.
206	206	ESP:512.
207	207	ESP:433.
208	208	ESP:447.
209	209	ESN:430.
210	210	ESP:474.
211	3	ESP:464.
212	3	ESP:517.
213	3	ESP:480.
214	3	ESP:521.
215	3	ESP:513, 515.
216	3	ESP:491.
217	3	ESP:461.
218	3	ESP:463, 465.
219	3	ESP:513, 515.
220	3	ESP:529, 531.
221	3	ESP:477.
222	3	ESP:477.
223	3	ESP:491.
224	3	ESP:527.
225	3	ESP:543.
226	4	ESP:511.
227	3	ESP:527.
228	3	ESP:527.
229	3	ESP:477.
230	3	ESP:489, 491.
231	3	ESP:493, 495.
232	3	ESP:499.
233	3	ESP:465.
234	3	ESP:475.
235	3	ESP:465.
236	3	ESP:469.

[0315]

[表157]

Ex	Syn	Data
237	3	ESP:443.
238	3	ESP:463.
239	3	ESP:497.
240	3	ESP:439
241	3	ESP:479, 481.
242	3	ESP:509.
243	3	ESP:487.
244	1	ESN:478.
245	1	ESN:488.
246	1	ESN:450.
247	1	ESN:471.
248	1	ESP:513.
249	1	ESP:477.
250	1	ESN:471.
251	3	ESP:485.
252	3	ESP:499.
253	3	ESP:503.
254	3	ESP:478.
255	3	ESP:548.
256	3	ESP:532.
257	3	ESP:498.
258	3	ESP:483.
259	3	ESP:495.
260	2	ESP:528.
261	2	ESP:474.
262	200	ESP:485.
263	1	ESN:457.
264	1	ESN:457.
265	1	ESP:513.
266	3	ESP:459.
267	3	ESP:483.
268	3	ESP:465.
269	4	ESP:475.
270	4	ESP:495.
271	3	ESP:511.
272	3	ESP:495.
273	3	ESP:503.

[0316]

[表158]

Ex	Syn	Data
274	3	ESP: 503.
275	3	ESP: 519, 521.
276	3	ESP: 499.
277	3	ESP: 469.
278	200	ESP: 461.
279	3	ESP: 439.
280	3	ESP: 453.
281	3	ESP: 473.
282	1	ESP: 495.
283	1	ESP: 489.
284	1	ESP: 529.
285	1	ESN: 511.
286	1	ESP: 523.
287	1	ESP: 513.
288	1	ESP: 493.
289	1	ESP: 485.
290	3	ESP: 465.
291	3	ESP: 479.
292	3	ESP: 483.
293	3	ESP: 489.
294	3	ESN: 491.
295	1	ESN: 460.
296	1	ESP: 460.
297	1	ESP: 486.
298	1	ESP: 457.
299	4	NMR1: 1.6-1.84(8H,m), 2.32-2.44(1H,m), 3.40-3.52(4H,m), 4.58-4.66(1H,m), 6.77-6.85(2H,m), 7.56-7.66(2H,m), 7.91-8.05(4H,m), 8.45(1H,s), 8.66-8.72(2H,m), 12-12.3(1H,br). ESP: 497.
300	4	NMR1: 1.6-1.94(8H,m), 2.32-2.45(1H,m), 3.42-3.6(4H,m), 4.67-4.76(1H,m), 7.10-7.20(1H,m), 7.39-7.50(1H,m), 7.55-7.67(2H,m), 7.90-8.10(4H,m), 8.36-8.43(1H,m), 8.45(1H,s), 8.70-8.83(1H,m), 12.00-12.30(1H,br). ESP: 497.
301	4	ESN: 479.
302	4	ESN: 479.
303	3	ESN: 485.
304	3	ESN: 513.

[0317]

[表159]

Ex	Syn	Data
305	3	ESN:529.
306	3	ESN:493.
307	3	ESN:485.
308	3	ESN:480.
309	3	ESP:467.
310	3	ESP:495.
311	3	ESP:509.
312	3	ESP:529, 531.
313	3	ESP:546.
314	200	ESP:546.
315	3	ESP:491.
316	4	ESP:501.
317	3	ESP:485.
318	3	ESP:485.
319	3	ESP:485.
320	3	ESP:485.
321	3	ESN:525.
322	3	ESN:492.
323	2	ESN:476.
324	5	ESN:508.
325	5	ESP:508.
326	3	NMR1: 1.55-1.89(8H,m), 2.29-2.46(1H,m), 3.37-3.48(4H,m), 4.57-4.69(1H,m), 6.99(2H,d), 7.38-7.52(2H,d), 7.81(2H,d), 7.90-8.12(3H,m), 8.43-8.56(1H,m), 8.83-8.99(1H,m), 12.06-12.26(1H,m). ESP:467.
327	3	ESP:467.
328	3	ESP:481.
329	3	ESP:495.
330	3	ESP:535.
331	3	ESP:519.
332	3	ESP:491.
333	3	ESP:487.
334	3	ESP:457.
335	3	ESP:501.
336	3	ESP:501.
337	3	ESP:501.
338	3	ESP:489, 491.

[0318]

[表160]

Ex	Syn	Data
339	3	ESP:515, 517.
340	3	ESP:537, 539.
341	3	ESP:569.
342	3	ESP:441.
343	3	ESP:590, 592.
344	3	ESP:530.
345	3	ESP:443.
346	3	ESP:491.
347	4	ESP:475.
348	3	ESP:485.
349	3	ESP:537.
350	3	ESP:475.
351	3	ESP:509.
352	3	ESP:485.
353	3	ESP:547.
354	1	ESP:439.
355	1	ESP:465.
356	1	ESP:453.
357	1	ESP:467.
358	1	ESP:469.
359	200	ESP:545.
360	2	ESN:488.
361	3	ESP:507.
362	3	ESP:491.
363	3	ESP:485.
364	3	ESP:457.
365	3	ESP:475.
366	3	ESP:481.
367	3	ESP:495.
368	3	ESP:479.
369	3	ESP:521.
370	3	ESP:605.
371	3	ESP:464.
372	3	ESN:480, 482.
373	3	ESP:505.
374	3	ESP:519.
375	3	ESP:535.

[0319]

[表161]

Ex	Syn	Data
376	3	ESP:501.
377	3	ESP:479.
378	3	ESP:519, 521.
379	3	ESN:455.
380	3	ESN:473.
381	3	ESN:473.
382	1	ESN:451.
383	1	ESN:475.
384	1	ESN:475.
385	1	ESN:457.
386	1	ESP:517.
387	1	ESP:535.
388	4	ESP:479.
389	3	ESP:495.
390	3	ESP:507.
391	3	ESP:481.
392	4	ESP:461.
393	3	ESP:501.
394	3	ESP:485.
395	3	ESP:485.
396	3	ESP:535.
397	3	ESP:521.
398	3	ESP:535.
399	3	ESP:539.
400	3	ESP:513.
401	3	ESP:513.
402	3	ESP:509.
403	3	ESP:482.
404	1	ESP:469.
405	1	ESP:551.
406	1	ESP:551.
407	1	ESP:551.
408	1	ESP:531.
409	1	ESP:531.
410	3	ESP:491.
411	3	ESP:509.
412	3	ESP:527.

[0320]

[表162]

Ex	Syn	Data
413	5	ESP:522.
414	5	ESP:452.
415	5	ESP:480.
416	5	ESP:432.
417	5	ESP:466.
418	2	ESP:444.
419	2	ESP:440.
420	2	ESP:494.
421	5	ESP:466.
422	5	ESP:528.
423	5	ESP:529.
424	5	ESP:529.
425	5	ESP:544.
426	5	ESP:544.
427	5	ESP:544.
428	3	ESP:497.
429	3	ESP:523.
430	3	ESP:493.
431	3	ESP:505.
432	3	ESP:505.
433	3	ESP:531.
434	3	ESP:547.
435	3	ESP:537.
436	3	ESP:537.
437	4	ESP:515.
438	4	ESP:515, 517.
439	3	NMR1:0.91(3H,d),1.10-1.22(2H,m),1.48-1.71(7H,m),1.74-1.88(4H,m),2.11-2.19(1H,m),2.66-2.77(2H,m),3.36-3.44(4H,m),3.77-3.84(2H,m),4.51-4.59(1H,m),6.90(2H,d),6.99(2H,d),7.75(2H,d),7.85(2H,d),8.71-8.80(1H,m),8.82-8.91(1H,m). ESP:508.
440	200	ESN:458.
441	3	ESP:517.
442	3	ESP:528.
443	3	ESP:571.
444	3	ESP:501.
445	3	ESP:505.
446	3	ESP:517.

[0321]

[表163]

Ex	Syn	Data
447	3	ESP: 523.
448	3	ESP: 501.
449	3	ESP: 501.
450	3	ESP: 501.
451	3	ESP: 485.
452	3	ESP: 535.
453	3	ESP: 481.
454	4	NMR1: 1.62-1.88(8H,m), 2.34-2.44(1H,m), 3.43-3.52(4H,m), 4.66-4.73(1H,m), 7.27(1H,q), 7.51(1H,q), 7.56-7.64(2H,m), 7.90-8.03(4H,m), 8.28-8.34(1H,m), 8.44(1H,s), 8.71-8.77(1H,m), 11.99-12.33(1H,m). ESP: 497.
455	4	ESP: 515.
456	4	ESP: 515, 517.
457	3	ESP: 497.
458	3	ESP: 497.
459	3	ESP: 497.
460	3	ESP: 493.
461	3	ESP: 487.
462	3	ESP: 531.
463	3	ESP: 503.
464	3	NMR1: 1.59-1.87(8H,m), 2.34-2.44(1H,m), 3.38-3.50(4H,m), 4.67-4.73(1H,m), 7.14(1H,t), 7.39-7.49(3H,m), 7.91-7.96(1H,m), 7.99-8.07(2H,m), 8.36-8.43(1H,m), 8.84-8.90(1H,m), 12.06-12.26(1H,m). ESP: 503.
465	3	NMR1: 1.61-1.87(8H,m), 2.33-2.44(1H,m), 3.37-3.50(4H,m), 4.65-4.73(1H,m), 7.27(1H,q), 7.40-7.54(3H,m), 7.92-7.96(1H,m), 8.00-8.06(2H,m), 8.28-8.34(1H,m), 8.84-8.90(1H,m), 12.06-12.28(1H,m). ESP: 503.
466	3	ESP: 485.
467	3	ESP: 431.
468	3	ESP: 493.
469	3	NMR1: 1.60-1.86(8H,m), 2.32-2.44(1H,m), 3.44-3.54(4H,m), 4.58-4.66(1H,m), 7.00(2H,d), 7.55-7.65(2H,m), 7.81(2H,d), 7.86-7.93(1H,m), 8.07-8.15(1H,m), 8.42-8.56(2H,m), 11.8-12.6(1H,br). ESP: 501.

[0322]

[表164]

Ex	Syn	Data
470	3	NMR1: 1.60-1.86(8H,m), 2.30-2.44(1H,m), 3.38-3.48(4H,m), 4.56-4.66(1H,m), 7.00(2H,d), 7.28-7.36(1H,m), 7.81(2H,d), 7.91-8.01(2H,m), 8.05(1H,s), 8.44-8.51(1H,m), 8.87-8.94(1H,m), 11.9-12.3(1H,br). ESP: 485.
471	3	ESP: 551.
472	3	ESP: 498.
473	3	ESP: 451.
474	3	ESP: 493.
475	5	ESN: 484.
476	5	ESN: 484.
477	5	ESN: 484.
478	5	ESP: 542, 544.
479	5	ESP: 564, 566.
480	5	ESP: 564, 566.
481	5	ESP: 564, 566.
482	5	ESP: 546, 548.
483	5	ESP: 546, 548.
484	3	ESP: 503.
485	3	ESP: 503.
486	3	NMR1: 1.64-1.88(8H,m), 2.33-2.43(1H,m), 3.40-3.52(4H,m), 4.65-4.73(1H,m), 7.27(1H,q), 7.48-7.58(2H,m), 7.80-7.88(2H,m), 8.09(1H,d), 8.27-8.33(1H,m), 8.38(1H,d), 8.63-8.69(1H,m), 12.08-12.27(1H,m). ESP: 503.
487	3	ESP: 485.
488	3	ESP: 485.
489	3	ESP: 487, 489.
490	3	NMR1: 1.64-1.87(8H,m), 2.35-2.44(1H,m), 3.35-3.50(4H,m), 4.67-4.75(1H,m), 7.14(1H,t), 7.18(1H,d), 7.40(1H,t), 7.60(1H,d), 8.34-8.43(1H,m), 8.67-8.80(1H,m), 12.06-12.26(1H,m). ESP: 487, 489.
491	3	ESP: 487.
492	3	ESP: 469, 471.
493	3	ESP: 469, 471.
494	1	ESP: 453.
495	1	ESP: 521.
496	5	ESN: 434.

[0323]

[表165]

Ex	Syn	Data
497	5	ESP:460.
498	5	ESP:480.
499	3	ESN:478.
500	3	ESN:492.
501	5	ESP:462.
502	5	ESP:488.
503	5	ESN:526.
504	5	ESN:544.
505	5	ESN:452.
506	5	ESN:470.
507	5	ESN:484.
508	3	ESP:483.
509	3	ESP:483.
510	3	ESP:483.
511	3	ESP:483.
512	3	ESP:499, 501.
513	3	ESP:499, 501.
514	3	ESP:499, 501.
515	3	ESP:465.
516	3	ESP:537, 539.
517	3	ESP:537, 539.
518	3	ESP:537, 539.
519	3	ESP:521.
520	3	ESP:521.
521	3	ESP:537, 539.
522	3	ESP:537, 539.
523	3	ESP:537, 539.
524	3	ESP:521.
525	3	ESP:521.
526	3	ESP:521.
527	3	ESP:521.
528	3	ESP:519.
529	3	ESP:519.
530	3	ESP:519.

[0324]

[表166]

Ex	Syn	Data
531	200	NMR1: 1.60-1.86(8H,m),2.30-2.44(1H,m),3.38-3.50(4H,m),4.58-4.68(1H,m),6.82-6.94(2H,m),7.31-7.39(1H,m),7.63(1H,t),7.77-7.83(1H,m),8.03(1H,s),8.04-8.10(1H,m),8.14-8.22(1H,m),8.88-8.96(1H,m),11.9-12.4(1H,br). ESP: 503.
532	3	ESP: 503.
533	3	ESP: 519.
534	3	ESP: 519.
535	3	ESP: 519.
536	3	ESP: 503.
537	3	ESP: 503.
538	3	ESP: 537.
539	3	ESP: 537.
540	3	ESP: 537.
541	3	ESP: 491.
542	3	ESP: 526.
543	3	ESP: 512.
544	3	ESP: 498.
545	3	ESN: 542.
546	3	ESN: 528.
547	3	ESN: 514.
548	3	ESN: 482.
549	3	ESP: 503.
550	3	NMR1: 1.60-1.88(8H,m),2.30-2.44(1H,m),3.39-3.53(4H,m),4.66-4.77(1H,m),7.14(1H,t),7.31-7.53(3H,m),7.83(1H,d),8.15(1H,d),8.37-8.44(1H,m),8.96-9.04(1H,m),11.9-12.3(1H,br). ESP: 521.
551	3	ESP: 521.
552	3	ESP: 521.
553	3	ESP: 530.
554	3	NMR1: 0.91(3H,d),1.08-1.22(2H,m),1.48-1.87(11H,m),2.34-2.43(1H,m),2.66-2.79(2H,m),3.36-3.44(4H,m),3.76-3.86(2H,m),4.65-4.72(1H,m),6.92(2H,d),7.27(1H,q),7.50(1H,q),7.69(2H,d),8.22-8.29(2H,m),12.08-12.28(1H,m). ESP: 544.
555	3	ESP: 516.
556	3	ESP: 503.
557	3	ESP: 503.

[0325]

[表167]

Ex	Syn	Data
558	3	ESP:521.
559	3	ESP:521.
560	3	ESP:521.
561	3	ESN:514.
562	3	ESN:528.
563	3	ESN:542.
564	3	ESP:503.
565	5	ESP:454.
566	1	ESP:526.
56	1	ESP:512.
568	1	ESP:498.
569	1	ESP:493.
570	4	ESP:493.
571	4	NMR1: 1.22-1.37(2H,m),1.49-1.67(4H,m),1.71-1.91(3H,m),2.14(2H,d),3.40-3.52(4H,m),4.69-4.78(1H,m),7.25(1H,q),7.51(1H,q),7.56-7.64(2H,m),7.90-8.00(4H,m),8.28-8.33(1H,m),8.44(1H,s),8.72-8.77(1H,m),11.90-12.08(1H,m). ESP:511.
572	3	ESP:483.
573	3	ESP:499.
574	3	ESP:499.
575	3	ESP:561.
576	3	ESP:473.
577	3	ESP:465.
578	5	ESN:470.
579	5	ESN:510.
580	5	ESN:556.
581	5	ESN:522.
582	3	ESN:460.
583	3	ESN:461.
584	3	ESN:460.
585	3	ESN:460.
586	3	ESN:466.
587	3	ESN:467.
588	3	ESN:460.
589	3	ESN:507.
590	200	ESP:479.
591	200	ESP:496.

[0326]

[表168]

Ex	Syn	Data
592	200	ESP:494.
593	200	ESP:496.
594	200	ESP:494.
595	200	ESP:497.
596	3	ESP:496.
597	200	ESP:511.
598	3	ESP:501.
599	203	ESP:488.
600	203	ESP:530.
601	203	ESP:543.
602	200	ESP:536, 538.
603	200	ESN:493.
604	200	ESP:536, 538.
605	200	ESN:493.
606	200	ESP:518, 520.
607	200	ESN:475.
608	200	ESP:478.
609	200	ESP:476.
610	203	ESP:536.
611	203	ESP:550.
612	3	ESN:460.
613	4	ESP:497.
614	3	ESP:495, 497.
615	3	ESP:487.
616	3	ESP:530.
617	3	ESN:496.
618	200	ESN:495.
619	3	ESN:457.
620	200	ESP:486.
621	3	ESP:503.
622	3	ESP:537, 539.
623	3	ESP:521.
624	3	ESP:487.
625	3	ESP:495, 497.
626	3	ESP:487.
627	3	ESP:503.
628	3	ESN:449.

[0327]

[表169]

Ex	Syn	Data
629	200	ESP:497.
630	200	ESP:487, 489.
631	200	ESP:503.
632	5	ESN:478.
633	200	ESP:511.
634	200	ESP:509.
635	200	ESP:501.
636	200	ESP:510.
637	1	ESP:460.
638	202	ESP:477.
639	200	ESP:447.
640	200	ESN:443.
641	200	ESP:487.
642	200	ESN:435.
643	200	ESP:447.
644	200	ESP:445.
645	200	ESP:487.
646	200	ESP:437.
647	6	ESP:491.
648	201	ESP:515.
649	200	ESP:459.
650	3	ESN:466.
651	1	ESP:459.
652	210	ESP:500.

産業上の利用可能性

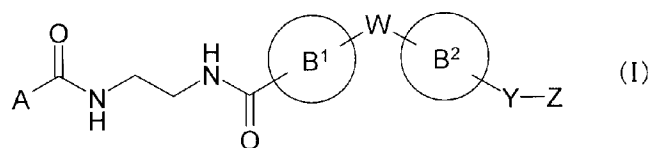
[0328] 式（I）の化合物又はその塩は、DGAT1阻害作用を有し、肥満、II型糖尿病、脂肪肝、及びそれらの周辺疾患の予防及び／又は治療剤として使用できる

。

請求の範囲

[請求項1] 式 (I) の化合物又はその塩。

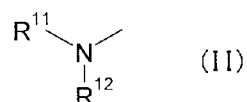
[化12]



(式中、

Aは、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよい芳香族ヘテロ環、置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環、又は式 (I I) で示される基であり、

[化13]



R¹¹及びR¹²は、同一又は異なって、-H、C₁₋₆アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいC₃₋₈シクロアルキルであり、但し、R¹¹とR¹²が同時に-Hとなることはなく、

ここで、R¹¹とR¹²は結合している窒素原子と共に一体となって置換されていてもよい環状アミノを形成してもよく、

環B¹は、-OH、1つ以上のハロゲンで置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、1つ以上のハロゲンで置換されていてもよい-O-C₁₋₆アルキル、C₃₋₈シクロアルキル及びハロゲンからなる群より選択される1つ以上の基でそれぞれ置換されていてもよい、フェニレン、ピリジンジイル、ナフタレンジイル、又は1,2,3,4-テトラヒドロナフタレンジイルであり、

Wは、-O-、結合、-O-C₁₋₆アルキレン、-NH-、又はC₁₋₆アルキレンであり、

環B²は、C₁₋₆アルキルでそれぞれ置換されていてもよい、シクロヘキ

サンジイル、シクロペンタンジイル、又は架橋環であって、Wが結合である場合、ピペリジンジイル、若しくは8-アザビシクロ[3.2.1]オクタンジイルであってもよく、

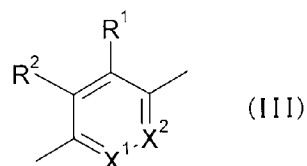
Yは、結合、 C_{1-6} アルキレン、又は $-O-C_{1-6}$ アルキレンであり、

Zは、 $-CO_2H$ 若しくはその生物学的等価体； C_{1-6} アルキル（当該 C_{1-6} アルキルはアミノ若しくはカルボキシルで置換されていてもよい）、フェニル及びベンジルからなる群より選択される1つ若しくは2つの基で置換されていてもよいカルバモイル； $-CO-$ （1つ若しくは2つの C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい環状アミノ）； $-OH$ ；1つ若しくは2つの C_{1-6} アルキルで置換されていてもよいアミノ； $-NH-C(=O)-C_{1-6}$ アルキル；又は、 $-NH-C(=O)-C_{3-8}$ シクロアルキルである。）

[請求項2]

Aが置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよい芳香族ヘテロ環、置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環、又は式（I I）で示される基であり、 R^{11} 及び R^{12} が同一又は異なって、 $-H$ 、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキルであり、但し、 R^{11} と R^{12} が同時に $-H$ となることはなく、ここで、 R^{11} と R^{12} は結合している窒素原子と共に一体となって置換されていてもよい環状アミノを形成してもよく、環Bが式（I I I）で示される基であり、

[化14]



X^1 がN又は CR^3 であり、 X^2 がN又は CR^4 であり、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 が同一又は異なって、 $-H$ 、 $-OH$ 、1つ以上のハロゲンで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、1つ以上のハロゲンで置換されていてもよい $-O-C_{1-6}$ アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル又はハロゲンであり、Wが $-O-$ 又は結合であ

り、環B²がシクロヘキサン-1,4-ジイルであり、Yが結合又はC₁₋₆アルキレンであり、Zが-CO₂H若しくはその生物学的等価体、又は-CONH₂である、請求項1に記載の化合物又はその塩。

[請求項3] 環B¹が1つ以上のハロゲンで置換されていてもよい1,4-フェニレンであり、Wが-O-であり、環B²がシクロヘキサン-1,4-ジイルであり、Yが結合若しくはメチレンであり、Zが-CO₂Hである、請求項1に記載の化合物又はその塩。

[請求項4] 環B¹が1つ又は2つのフルオロで置換されていてもよい1,4-フェニレンである、請求項3に記載の化合物又はその塩。

[請求項5] Yが結合である、請求項4に記載の化合物又はその塩。

[請求項6] シス-4-[4-(2-[(4-シクロプロピルベンゾイル)アミノ]エチル)カルバモイル)フェノキシ]シクロヘキサンカルボン酸、
シス-4-(4-{2-(2-ナフトイルアミノ)エチル}カルバモイル)フェノキシ]シクロヘキサンカルボン酸、
シス-4-[4-(2-[(4-クロロ-3-メチルベンゾイル)アミノ]エチル)カルバモイル)フェノキシ]シクロヘキサンカルボン酸、
シス-4-(3-フルオロ-4-{2-(2-ナフトイルアミノ)エチル}カルバモイル)フェノキシ]シクロヘキサンカルボン酸、
シス-4-(3,5-ジフルオロ-4-{2-(2-ナフトイルアミノ)エチル}カルバモイル)フェノキシ]シクロヘキサンカルボン酸、
シス-4-(2,3-ジフルオロ-4-{2-(2-ナフトイルアミノ)エチル}カルバモイル)フェノキシ]シクロヘキサンカルボン酸、
シス-4-(2,5-ジフルオロ-4-{2-(2-ナフトイルアミノ)エチル}カルバモイル)フェノキシ]シクロヘキサンカルボン酸、
シス-4-[4-(2-[(3-クロロ-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル]アミノ)エチル)カルバモイル]フェノキシ]シクロヘキサンカルボン酸、
シス-4-[4-(2-[(5-クロロチオフェン-2-イル)カルボニル]アミノ)

エチル)カルバモイル]-2,3-ジフルオロフェノキシ}シクロヘキサンカルボン酸、

シス-4-{3-フルオロ-4-[(2-{[(5-フルオロ-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル]アミノ}エチル)カルバモイル]フェノキシ}シクロヘキサンカルボン酸、若しくは、

[シス-4-(2,5-ジフルオロ-4-{[2-(2-ナフトイルアミノ)エチル]カルバモイル}フェノキシ)シクロヘキシル]酢酸、又はその塩である、請求項1に記載の化合物又はその塩。

[請求項7] 請求項1に記載の化合物又はその塩、及び製薬学的に許容される賦形剤を含有する医薬組成物。

[請求項8] 請求項1に記載の化合物又はその塩を含有する肥満の予防又は治療用医薬組成物。

[請求項9] 肥満の予防又は治療用医薬組成物の製造のための、請求項1に記載の化合物又はその塩の使用。

[請求項10] 肥満の予防又は治療に使用するための、請求項1に記載の化合物又はその塩。

[請求項11] 請求項1に記載の化合物又はその塩の有効量を対象に投与することからなる、肥満の予防若しくは治療方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/056901

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

See extra sheet.

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2010
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2010	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2010

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS, REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2008/011131 A2 (TAKEDA PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 24 January 2008 (24.01.2008), & JP 2009-544616 A & EP 2044055 A	1-10
A	JP 3-77881 A (Yoshitomi Pharmaceutical Industries, Ltd.), 03 April 1991 (03.04.1991), (Family: none)	1-10

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
25 May, 2010 (25.05.10)

Date of mailing of the international search report
08 June, 2010 (08.06.10)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/056901

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

C07C235/46(2006.01)i, A61K31/343(2006.01)i, A61K31/351(2006.01)i, A61K31/357(2006.01)i, A61K31/36(2006.01)i, A61K31/381(2006.01)i, A61K31/40(2006.01)i, A61K31/402(2006.01)i, A61K31/4035(2006.01)i, A61K31/404(2006.01)i, A61K31/41(2006.01)i, A61K31/415(2006.01)i, A61K31/421(2006.01)i, A61K31/4245(2006.01)i, A61K31/425(2006.01)i, A61K31/427(2006.01)i, A61K31/428(2006.01)i, A61K31/4365(2006.01)i, A61K31/439(2006.01)i, A61K31/44(2006.01)i, A61K31/445(2006.01)i, A61K31/451(2006.01)i, A61K31/4535(2006.01)i, A61K31/4545(2006.01)i, A61K31/455(2006.01)i, A61K31/47(2006.01)i, A61K31/495(2006.01)i, A61K31/4985(2006.01)i, A61K31/505(2006.01)i, A61K31/5375(2006.01)i, A61P1/16(2006.01)i, A61P3/04(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07C235/84(2006.01)i, C07C237/34(2006.01)i, C07C255/46(2006.01)i, C07C275/26(2006.01)i, C07C275/28(2006.01)i, C07C307/06(2006.01)i, C07C311/51(2006.01)i, C07C317/44(2006.01)i, C07C323/62(2006.01)i, C07D207/06(2006.01)i, C07D209/08(2006.01)i, C07D209/42(2006.01)i, C07D209/44(2006.01)i, C07D211/16(2006.01)i, C07D211/34(2006.01)i, C07D211/44(2006.01)i, C07D211/60(2006.01)i, C07D213/81(2006.01)i, C07D213/82(2006.01)i, C07D215/48(2006.01)i, C07D217/26(2006.01)i, C07D231/22(2006.01)i, C07D239/42(2006.01)i, C07D241/04(2006.01)i, C07D257/04(2006.01)i, C07D263/32(2006.01)i, C07D263/34(2006.01)i, C07D263/48(2006.01)i, C07D271/06(2006.01)i, C07D271/10(2006.01)i, C07D275/02(2006.01)i, C07D277/20(2006.01)i, C07D277/56(2006.01)i, C07D277/68(2006.01)i, C07D295/14(2006.01)i, C07D295/18(2006.01)i, C07D295/20(2006.01)i, C07D307/79(2006.01)i, C07D309/06(2006.01)i, C07D317/46(2006.01)i, C07D319/18(2006.01)i, C07D333/38(2006.01)i, C07D333/54(2006.01)i, C07D333/68(2006.01)i, C07D333/70(2006.01)i, C07D451/02(2006.01)i, C07D495/04(2006.01)i

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

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

C07C235/46, A61K31/343, A61K31/351, A61K31/357, A61K31/36, A61K31/381, A61K31/40, A61K31/402, A61K31/4035, A61K31/404, A61K31/41, A61K31/415, A61K31/421, A61K31/4245, A61K31/425, A61K31/427, A61K31/428, A61K31/4365, A61K31/439, A61K31/44, A61K31/445, A61K31/451, A61K31/4535, A61K31/4545, A61K31/455, A61K31/47, A61K31/495, A61K31/4985, A61K31/505, A61K31/5375, A61P1/16, A61P3/04, A61P3/10, A61P43/00, C07C235/84, C07C237/34, C07C255/46, C07C275/26, C07C275/28, C07C307/06, C07C311/51, C07C317/44, C07C323/62, C07D207/06, C07D209/08, C07D209/42, C07D209/44, C07D211/16, C07D211/34, C07D211/44, C07D211/60, C07D213/81, C07D213/82, C07D215/48, C07D217/26, C07D231/22, C07D239/42, C07D241/04, C07D257/04, C07D263/32, C07D263/34, C07D263/48, C07D271/06, C07D271/10, C07D275/02, C07D277/20, C07D277/56, C07D277/68, C07D295/14, C07D295/18, C07D295/20, C07D307/79, C07D309/06, C07D317/46, C07D319/18, C07D333/38, C07D333/54, C07D333/68, C07D333/70, C07D451/02, C07D495/04

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/056901

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 11
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
The claim pertains to a method for treatment of the human body by therapy and thus relates to a subject matter on which the International Searching Authority is not required to carry out a search under the provisions of PCT Article 17(2)(a)(i) and PCT Rule 39.1(iv).
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

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

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. 特別ページ参照

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. 特別ページ参照

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 1 0 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 0 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 0 年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

CAplus, REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	WO 2008/011131 A2 (TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED) 2008.01.24, & JP 2009-544616 A & EP 2044055 A	1-10
A	JP 3-77881 A (吉富製薬株式会社) 1991.04.03, (ファミリーなし)	1-10

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

2 5 . 0 5 . 2 0 1 0

国際調査報告の発送日

0 8 . 0 6 . 2 0 1 0

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁（I S A / J P）

郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官（権限のある職員）

本堂 裕司

4 H

9 0 4 9

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 4 3

発明の属する分野の分類

C07C235/46(2006.01)i, A61K31/343(2006.01)i, A61K31/351(2006.01)i,
A61K31/357(2006.01)i, A61K31/36(2006.01)i, A61K31/381(2006.01)i,
A61K31/40(2006.01)i, A61K31/402(2006.01)i, A61K31/4035(2006.01)i,
A61K31/404(2006.01)i, A61K31/41(2006.01)i, A61K31/415(2006.01)i,
A61K31/421(2006.01)i, A61K31/4245(2006.01)i, A61K31/425(2006.01)i,
A61K31/427(2006.01)i, A61K31/428(2006.01)i, A61K31/4365(2006.01)i,
A61K31/439(2006.01)i, A61K31/44(2006.01)i, A61K31/445(2006.01)i,
A61K31/451(2006.01)i, A61K31/4535(2006.01)i, A61K31/4545(2006.01)i,
A61K31/455(2006.01)i, A61K31/47(2006.01)i, A61K31/495(2006.01)i,
A61K31/4985(2006.01)i, A61K31/505(2006.01)i, A61K31/5375(2006.01)i,
A61P1/16(2006.01)i, A61P3/04(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i,
C07C235/84(2006.01)i, C07C237/34(2006.01)i, C07C255/46(2006.01)i,
C07C275/26(2006.01)i, C07C275/28(2006.01)i, C07C307/06(2006.01)i,
C07C311/51(2006.01)i, C07C317/44(2006.01)i, C07C323/62(2006.01)i,
C07D207/06(2006.01)i, C07D209/08(2006.01)i, C07D209/42(2006.01)i,
C07D209/44(2006.01)i, C07D211/16(2006.01)i, C07D211/34(2006.01)i,
C07D211/44(2006.01)i, C07D211/60(2006.01)i, C07D213/81(2006.01)i,
C07D213/82(2006.01)i, C07D215/48(2006.01)i, C07D217/26(2006.01)i,
C07D231/22(2006.01)i, C07D239/42(2006.01)i, C07D241/04(2006.01)i,
C07D257/04(2006.01)i, C07D263/32(2006.01)i, C07D263/34(2006.01)i,
C07D263/48(2006.01)i, C07D271/06(2006.01)i, C07D271/10(2006.01)i,
C07D275/02(2006.01)i, C07D277/20(2006.01)i, C07D277/56(2006.01)i,
C07D277/68(2006.01)i, C07D295/14(2006.01)i, C07D295/18(2006.01)i,
C07D295/20(2006.01)i, C07D307/79(2006.01)i, C07D309/06(2006.01)i,
C07D317/46(2006.01)i, C07D319/18(2006.01)i, C07D333/38(2006.01)i,
C07D333/54(2006.01)i, C07D333/68(2006.01)i, C07D333/70(2006.01)i,
C07D451/02(2006.01)i, C07D495/04(2006.01)i

調査を行った最小限資料

C07C235/46, A61K31/343, A61K31/351, A61K31/357, A61K31/36, A61K31/381, A61K31/40, A61K31/402, A61K31/4035, A61K31/404, A61K31/41, A61K31/415, A61K31/421, A61K31/4245, A61K31/425, A61K31/427, A61K31/428, A61K31/4365, A61K31/439, A61K31/44, A61K31/445, A61K31/451, A61K31/4535, A61K31/4545, A61K31/455, A61K31/47, A61K31/495, A61K31/4985, A61K31/505, A61K31/5375, A61P1/16, A61P3/04, A61P3/10, A61P43/00, C07C235/84, C07C237/34, C07C255/46, C07C275/26, C07C275/28, C07C307/06, C07C311/51, C07C317/44, C07C323/62, C07D207/06, C07D209/08, C07D209/42, C07D209/44, C07D211/16, C07D211/34, C07D211/44, C07D211/60, C07D213/81, C07D213/82, C07D215/48, C07D217/26, C07D231/22, C07D239/42, C07D241/04, C07D257/04, C07D263/32, C07D263/34, C07D263/48, C07D271/06, C07D271/10, C07D275/02, C07D277/20, C07D277/56, C07D277/68, C07D295/14, C07D295/18, C07D295/20, C07D307/79, C07D309/06, C07D317/46, C07D319/18, C07D333/38, C07D333/54, C07D333/68, C07D333/70, C07D451/02, C07D495/04

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求項 11 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
治療による人体の処置方法に関するものであり、PCT17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が国際調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求項 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求項 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- ☐ 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。