

(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
2007年10月11日 (11.10.2007)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2007/114326 A1

(51) 国際特許分類:

C07D 413/10 (2006.01) *C07D 413/14* (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01) *C07D 417/14* (2006.01)
A61K 31/553 (2006.01) *C07D 471/14* (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

1680073 東京都杉並区下高井戸5-9-18 Tokyo
(JP).

(21) 国際出願番号:

PCT/JP2007/057060

(22) 国際出願日:

2007年3月30日 (30.03.2007)

(25) 国際出願の言語:

日本語

(26) 国際公開の言語:

日本語

(30) 優先権データ:

特願2006-100889 2006年3月31日 (31.03.2006) JP

(74) 代理人: 田中光雄, 外 (TANAKA, Mitsuo et al.); 〒5400001 大阪府大阪市中央区城見1丁目3番7号 IMPビル青山特許事務所 Osaka (JP).

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

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

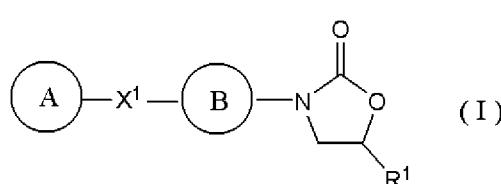
添付公開書類:

— 国際調査報告書

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

(54) Title: NOVEL COMPOUND HAVING HETEROCYCLIC RING

(54) 発明の名称: ヘテロ環を有する新規化合物



one S atom; X¹ represents a single bond, -O-, -S-, -NR²-, -CO-, -CS-, -CONR³-, -NR⁴CO-, -SO₂NR⁵-, -NR⁶SO₂- (wherein R²-R⁶ independently represent a hydrogen or a lower alkyl), or a lower alkylene or lower alkenylene in which one of the preceding groups may intervene; ring B represents an optionally substituted carbon ring or heterocyclic ring; R¹ represents a hydrogen or an organic residue which can be bonded to the 5-position of an oxazolidinone ring of an oxazolidinone antibacterial agent.]

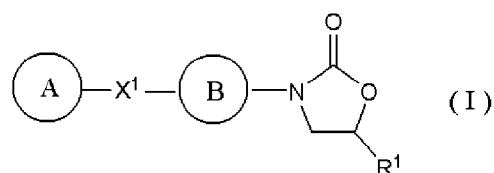
[続葉有]

WO 2007/114326 A1



(57) 要約:

本発明は式(I)で示される新規オキサゾリジノン誘導体およびこれを含有する抗菌剤を提供する。



[A環は、置換されていても環が縮合していてもよい、(A-1)少なくとも3個のN原子を含有する、少なくとも7員の単環性複素環；(A-2)少なくとも2個のN原子と少なくとも1個のO原子を含有する、少なくとも6員の単環性複素環；または(A-3)少なくとも2個のN原子と少なくとも1個のS原子を含有する少なくとも7員の単環性複素環、X¹は、単結合、または-O-、-S-、-NR²-、-CO-、-CS-、-CONR³-、-NR⁴CO-、-SO₂NR⁵-もしくは-NR⁶SO₂-（R²～R⁶は独立に水素または低級アルキル）、またはこれらの基が介在していてもよい低級アルキレンもしくは低級アルケニレン、B環は置換されていてもよい炭素環または複素環；R¹は水素、またはオキサゾリジノン系抗菌剤のオキサゾリジノン環の5位に結合可能な有機残基]。

明細書

ヘテロ環を有する新規化合物

技術分野

[0001] 本発明は、ヘテロ環を有する新規化合物、好ましくは7員ヘテロ環を有するトリアゼパン誘導体、オキサジアゼパン誘導体に関する。また該7員ヘテロ環等を有するオキサゾリジノン誘導体、これを含有する医薬組成物(例:抗菌剤)、およびそれらの合成中間体に関する。

背景技術

[0002] 抗菌活性を有する種々のオキサゾリジノン誘導体が当該技術分野で知られている。例えば、オキサゾリジノン系化合物を開示した文献としては、米国特許第6255304号(特許文献1)、米国特許第6218413号(特許文献2)、米国特許第6362189号(特許文献3)、米国特許第6342513号(特許文献4)、米国特許第6537986号(特許文献5)、国際公開番号WO2000/032599(特許文献6)、国際公開番号WO99/24428(特許文献7)、国際公開番号WO97/10223(特許文献8)、国際公開番号WO97/09328(特許文献9)、米国特許第5523403号(特許文献10)、国際公開番号WO95/07271(特許文献11)、国際公開番号WO2004/014392(特許文献12)、米国特許第6956040号(特許文献13)、米国特許第6734307号(特許文献14)、国際公開番号WO2002/006278(特許文献15)、国際公開番号WO2003/008389(特許文献16)、国際公開番号WO2003/007870(特許文献17)、国際公開番号WO2005/058888(特許文献18)、国際公開番号WO2004/096221(特許文献19)、欧州特許出願公開EP697412A(特許文献20)、国際公開番号WO2000/027830(特許文献21)、特開平11-322729号(特許文献22)、特開平9-221476号(特許文献23)、国際公開番号WO95/34540(特許文献24)、国際公開番号WO002560(特許文献25)、国際公開番号WO99/64417(特許文献26)、欧州特許EP657440B(特許文献27)、国際公開番号WO2005/019213(特許文献28)、特表2005-524660(特許文献29)、米国特許第6239152号(特許文献30)、米国特許出願公開第2005/4174A1(特許文献31)、

特表2003-513885号(特許文献32)、国際公開番号WO99/37630(特許文献33)、特表2003-519141号(特許文献34)、特開2000-204084号(特許文献35)、特開平11-322729号(特許文献36)、特開平11-158164号(特許文献37)、国際公開番号WO2004/101552(特許文献38)、国際公開番号WO2004/026848(特許文献39)、国際公開番号WO2003/11859(特許文献40)、WO2004/002967(特許文献41)が挙げられる。

- [0003] 特に、WO95/07271(特許文献11)に記載の(S)-N-[3-[3-フルオロ-4-(4-モルホリニル)フェニル]-2-オキソ-5-オキサゾリジニル]メチル]アセトアミド(「リネゾリド」)は、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)やバンコマイシン耐性腸球菌(VRE)に対する高い抗菌活性を有し、VRE感染症薬として承認され、現在市販されている。
- [0004] また、トリアザシクロヘプタン誘導体は公知であるが、これらの抗菌作用は開示されていない(特許文献42、特許文献43、特許文献44、非特許文献1)。
- [0005] さらに、抗菌剤として種々のキノロン系またはニューキノロン系抗菌剤が公知である。しかし、側鎖部分にトリアザシクロヘプタン誘導体が結合した化合物は報告されていない。
- [0006] 特許文献1:米国特許第6255304号
特許文献2:米国特許第6218413号
特許文献3:米国特許第6362189号
特許文献4:米国特許第6342513号
特許文献5:米国特許第6537986号
特許文献6:国際公開番号WO2000/032599
特許文献7:国際公開番号WO99/24428
特許文献8:国際公開番号WO97/10223
特許文献9:国際公開番号WO97/09328
特許文献10:米国特許第5523403号
特許文献11:国際公開番号WO95/07271
特許文献12:国際公開番号WO2004/014392

- 特許文献13:米国特許第6956040号
- 特許文献14:米国特許第6734307号
- 特許文献15:国際公開番号WO2002/006278
- 特許文献16:国際公開番号WO2003/008389
- 特許文献17:国際公開番号WO2003/007870
- 特許文献18:国際公開番号WO2005/058888
- 特許文献19:国際公開番号WO2004/096221
- 特許文献20:欧州特許出願公開EP697412A
- 特許文献21:国際公開番号WO2000/027830
- 特許文献22:特開平11-322729号
- 特許文献23:特開平9-221476号
- 特許文献24:国際公開番号WO95/34540
- 特許文献25:国際公開番号WO002560
- 特許文献26:国際公開番号WO99/64417
- 特許文献27:欧州特許EP657440B
- 特許文献28:国際公開番号WO2005/019213
- 特許文献29:特表2005-524660号
- 特許文献30:米国特許第6239152号
- 特許文献31:米国特許出願公開第2005/4174A1
- 特許文献32:特表2003-513885号
- 特許文献33:国際公開番号WO99/37630
- 特許文献34:特表2003-519141号
- 特許文献35:特開2000-204084号
- 特許文献36:特開平11-322729号
- 特許文献37:特開平11-158164号
- 特許文献38:国際公開番号WO2004/101552
- 特許文献39:国際公開番号WO2004/026848
- 特許文献40:国際公開番号WO2003/11859

特許文献41:国際公開番号WO2004/002967

特許文献42:英国特許第1543081号

特許文献43:欧州特許第358749号

特許文献44:米国特許第4801706号

非特許文献1:Dissertationes Pharmaceuticae et Pharmacologicae (1972), 24(4), 38
5-390

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0007] 抗菌活性が強く、種々の細菌に対して広範な抗菌活性を有する抗菌剤の開発は依然として要望されている。また、現在用いられている抗菌剤に対する耐性菌にも有効な、新たな抗菌剤の開発も必要である。本発明は、抗菌剤として有用な新規オキサゾリジノン系化合物およびその医薬的に許容される塩、並びにそれらを有効成分とする抗菌剤を提供する。より好ましくは、本発明は、溶解性、体内動態等の良好な化合物を提供する。さらに好ましくは、本発明は、従来の抗菌剤の副作用を低減した安全な化合物を提供する。

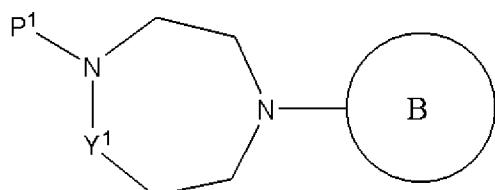
[0008] また本発明は、新規なキノロン系抗菌剤を提供する。さらに本発明は、医薬として有用な新規化合物を提供する。さらに本発明は、これらの化合物の合成中間体を提供する。

課題を解決するための手段

[0009] 本発明者らは、上記目的を達成するために鋭意研究を重ねた結果、抗菌活性を有する新規オキサゾリジノン誘導体を見出した。また抗菌活性等を有するヘテロ環を有する新規化合物、好ましくはトリアザシクロヘプタン誘導体、オキサジアゼパン誘導体等やそれらの中間体を見出し、以下に示す本発明を完成した。

[0010] (1)式:

[化1]



[式中、

Y^1 はNP²またはO;

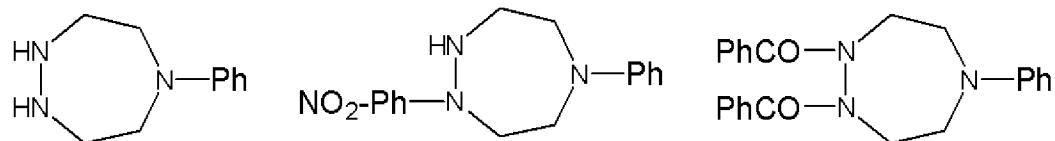
P¹およびP²は、それぞれ独立して水素、置換基群S1およびアミノ保護基から選択される置換基、またはP¹およびP²は、隣接するN原子と一緒にになって、置換されていてもよい複素環を形成してもよく;

置換基群S1は、置換されていてもよい低級アルキル、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ホルミル、置換されていてもよい低級アルキルカルボニル、置換されていてもよいシクロアルキルカルボニル、置換されていてもよい低級アルキルオキシカルボニル、置換されていてもよいアリールカルボニル、置換されていてもよい複素環式基カルボニル、置換されていてもよいカルバモイル、低級アルキルチオ、シクロアルキルチオ、アリールチオ、置換されていてもよい低級アルキルスルホニル、置換されていてもよいフェニルスルホニル、置換されていてもよい芳香族複素環式基低級アルキル、置換されていてもよいアリール、および置換されていてもよい複素環基からなり;

B環は、置換されていてもよく縮合していくてもよいベンゼン環または置換されていてもよい複素環である]

で示される化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。但し、以下の化合物を除く、

[化2]



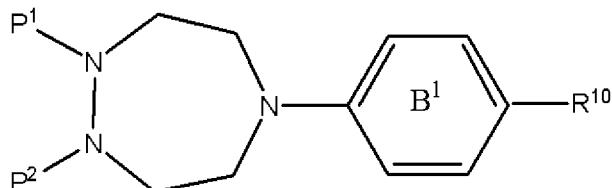
(Phはフェニル)。

- [0011] (2) B環における「置換されていてもよい」の置換基が、ハロゲン、ニトロ、アミノ、アミノ保護基で保護されたアミノ、置換されていてもよいアミド、ホルミル、カルボキシリル、カルボキサミド、置換されていてもよいアルキル基、低級アルコキシ、ヒドロキシイミノ、置換されていてもよいオキサゾリジノン、置換されていてもよいインキサゾール、および置換されていてもよい複素環式基(好ましくは、5または6員)からなる群から選択され

る1または2以上の置換基である、上記(1)記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

[0012] (3)式:

[化3]



[式中、

P^1 および P^2 は、水素、置換基群S1およびアミノ保護基から選択される置換基、または P^1 および P^2 は、隣接するN原子と一緒にになって、置換されていてもよい複素環を形成してもよく；

B^1 環は、1または2以上のハロゲン原子によって置換されていてもよいベンゼン環であり；

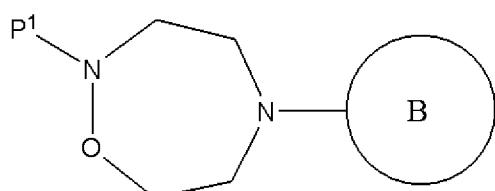
R^{10} は、 $-NO_2$ または $-NHP^3$ であり；

P^3 は、水素またはアミノ保護基である]

で示される上記(1)記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

[0013] (4)式:

[化4]



[式中、

P^1 は、水素、置換基群S1およびアミノ保護基から選択される置換基であり；

置換基群S1は、置換されていてもよい低級アルキル、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ホルミル、置換されていてもよい低級アルキルカルボニル、置換されていてもよいシクロアルキルカルボニル、置換されていてもよい低級

アルキルオキシカルボニル、置換されていてもよいアリールカルボニル、置換されていてもよい複素環式基カルボニル、置換されていてもよいカルバモイル、低級アルキルチオ、シクロアルキルチオ、アリールチオ、置換されていてもよい低級アルキルスルホニル、置換されていてもよいフェニルスルホニル、置換されていてもよい芳香族複素環式基低級アルキル、置換されていてもよいアリール、および置換されていてもよい複素環基からなり；

B環は、置換されていてもよく縮合していてもよいベンゼン環または置換されていてもよい複素環である]

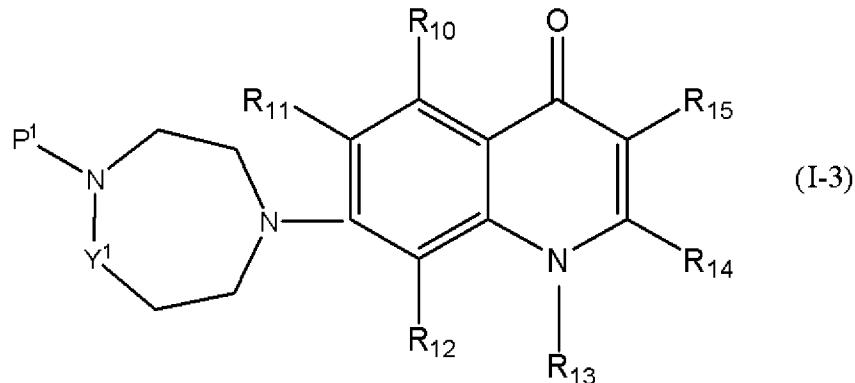
で示される上記(1)記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

[0014] (5)B環が、置換キノリン環である、上記(1)、(2)または(4)に記載の化合物。

[0015] (6)B環が、キノロン系抗菌性化合物またはニューキノロン系抗菌性化合物の残基であって、結合位が7位である、上記(5)記載の化合物。

[0016] (7)式：

[化5]



[式中、

Y^1 は NP^2 または O ；

P^1 および P^2 は、それぞれ独立して水素、置換基群S1およびアミノ保護基から選択される置換基、または P^1 および P^2 は、隣接するN原子と一緒にになって、置換されていてもよい複素環を形成してもよく；

R^{10} ～ R^{15} は、それぞれ独立して水素、低級アルキル、シクロアルキル、シクロアルキ

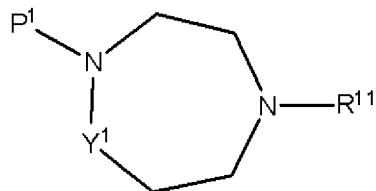
ル低級アルキル、ハロゲン、低級アルコキシ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、アミノ、低級アルキルアミノ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよい複素環式基を示す；またR¹²およびR¹³は、隣接原子と一緒にになって置換されていてもよい複素環を形成してもよい]

で示される化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

[0017] (8)R¹⁰が水素、R¹¹がハロゲン、R¹²が低級アルコキシ、R¹³がシクロアルキル、R¹⁴が水素、R¹⁵がカルボキシまたは低級アルコキシカルボニルである、上記(7)記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

[0018] (9)式：

[化6]



[式中、

Y¹は、NP²またはO；

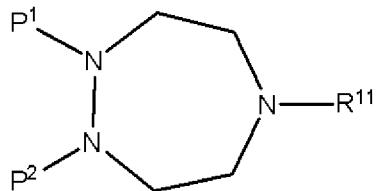
P¹、P²は、それぞれ独立して水素、アシル基またはアミノ保護基；

R¹¹は、水素、アシル基またはアミノ保護基(但し、-CO(CH₂)₃-COH、-Phおよび-CH₂Ph(Ph:フェニル)を除く)]

で示される化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

[0019] (10)式：

[化7]



(式中、

P¹、P²は、それぞれ独立して水素、アシル基またはアミノ保護基；

R¹¹は、水素、アシル基またはアミノ保護基(但し、-CO(CH₂)₃-COH、-Phお

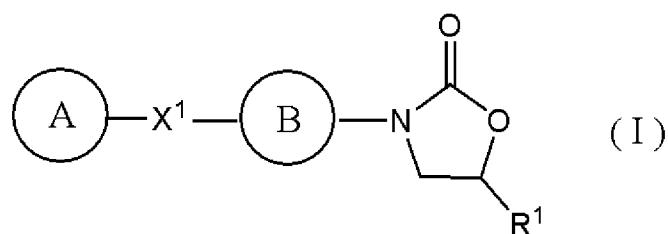
および $-\text{CH}_2\text{Ph}$ (Ph :フェニル)を除く)

で示される上記(9)記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

[0020] (11) P^1 、 P^2 は、それぞれ独立してアミノ保護基であり、 R^{11} は水素である、上記(9)記載の化合物。

[0021] (12) 式:

[化8]



[式中、

A環は、

(A-1)少なくとも3個のN原子を含有する、少なくとも7員の単環性複素環；

(A-2)少なくとも2個のN原子と少なくとも1個のO原子を含有する、少なくとも6員の単環性複素環；または

(A-3)少なくとも2個のN原子と少なくとも1個のS原子を含有する、少なくとも7員の単環性複素環

であつて、該単環性複素環は置換されていてもよく、また該単環性複素環にはさらに環が縮合していてもよく、

X^1 は、単結合、または $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{NR}^2-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CS}-$ 、 $-\text{CONR}^3-$ 、 $-\text{NR}^4\text{CO}-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^5-$ 、および $-\text{NR}^6\text{SO}_2-$ (ここに、 R^2 ～ R^6 は、それぞれ独立して、水素または低級アルキルである)からなる群から選択されるヘテロ原子含有基、または該ヘテロ原子含有基が介在していてもよい低級アルキレンもしくは低級アルケニレンであり、

B環は、置換されていてもよい炭素環または置換されていてもよい複素環であり；

R^1 は、水素、またはオキサゾリジノン系抗菌剤のオキサゾリジノン環の5位に結合可能な有機残基である]

で示される化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

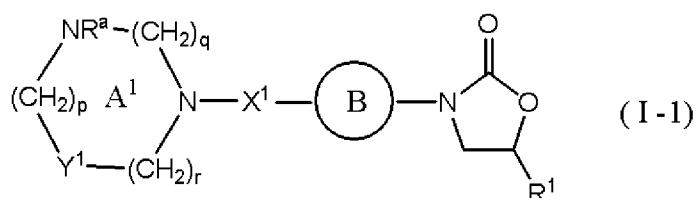
[0022] (13) A環は、(A-1)少なくとも3個のN原子を含有する、少なくとも7員の単環性複素環である、上記(12)記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

[0023] (14) A環は、(A-2)少なくとも2個のN原子と少なくとも1個のO原子を含有する、少なくとも6員の単環性複素環である、上記(12)記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

[0024] (15) A環は、(A-3)少なくとも2個のN原子と少なくとも1個のS原子を含有する、少なくとも7員の単環性複素環である、上記(12)記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

[0025] (16)式:

[化9]



[式中、

Y¹は、NR²、OまたはSであり；

R²およびR³は、それぞれ独立に、水素または置換基群S1から選択される置換基であって、該置換基群S1は、置換されていてもよい低級アルキル、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ホルミル、置換されていてもよい低級アルキルカルボニル、置換されていてもよいシクロアルキルカルボニル、置換されていてもよい低級アルキルオキシカルボニル、置換されていてもよいアリールカルボニル、置換されていてもよい複素環式基カルボニル、置換されていてもよいカルバモイル、低級アルキルチオカルボニル、シクロアルキルチオカルボニル、アリールチオカルボニル、置換されていてもよい低級アルキルスルホニル、置換されていてもよいフェニルスルホニル、置換されていてもよい芳香族複素環式基スルホニル、置換されていてもよいアミノスルホニル、置換されていてもよいアリール、および置換されていてもよい複素環式基からなり、または

R^a および R^b は、隣接するN原子と一緒にになって、置換されていてもよい複素環を形成し；

A^1 環は、 R^a および R^b 以外の置換基によってさらに置換されていてもよく；

p 、 q および r は、それぞれ独立して0～3の整数であり、

但し、

Y^1 が NR^b またはSの場合、 $p+q+r \geq 4$ であり、

Y^1 がOの場合、 $p+q+r \geq 3$ であり；

X^1 は、単結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^2-$ 、 $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-CONR^3-$ 、 $-N$ R^4CO- 、 $-SO_2NR^5-$ 、および $-NR^6SO_2-$ （ここに、 R^2 ～ R^6 は、それぞれ独立して、水素または低級アルキルである）からなる群から選択されるヘテロ原子含有基、または該ヘテロ原子含有基が介在していてもよい低級アルキレンもしくは低級アルケニレンであり、

B環は、置換されていてもよい炭素環または置換されていてもよい複素環であり；

R^1 は、水素、またはオキサゾリジノン系抗菌剤のオキサゾリジノン環の5位に結合可能な有機残基である]

で示される上記(12)記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

[0026] (17) Y^1 が NR^b であり、 R^b が水素または前記置換基群S1から選択される置換基である、上記(16)記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

[0027] (18) R^a が水素であり、 Y^1 が NR^b であり、 R^b が水素または前記置換基群S1から選択される置換基である、上記(16)記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

[0028] (19) R^a が水素または低級アルキルであり； Y^1 が NR^b であり、 R^b が水素、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいホルミル、置換されていてもよい低級アルキルカルボニル、または置換されていてもよいカルバモイルである、上記(16)記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

[0029] (20) p が0であり； Y^1 が NR^b であり； R^a および R^b が、隣接するN原子と一緒にになって、置換されていてもよい複素環を形成する、上記(16)記載の化合物、その製薬上許

容される塩、またはそれらの溶媒和物。

- [0030] (21) Y^1 がOである、上記(16)記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。
- [0031] (22) R^a が水素、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいホルミル、置換されていてもよい低級アルキルカルボニル、または置換されていてもよいカルバモイルであり； Y^1 がOである、上記(16)記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。
- [0032] (23) Y^1 がSである、上記(16)記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。
- [0033] (24) R^a が水素またはアシルであり； Y^1 がSである、上記(16)記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。
- [0034] (25) p が0であり、 $q+r=4$ である、上記(16)記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。
- [0035] (26) p が0であり、 $q=r=2$ である、上記(16)記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。
- [0036] (27) X^1 が単結合である、上記(12)または(16)記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。
- [0037] (28) B環が、置換されていてもよいベンゼン環または置換されていてもよい5～7員の芳香族複素環である、上記(12)または(16)記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。
- [0038] (29) B環が、置換されていてもよいベンゼン環である、上記(12)または(16)記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。
- [0039] (30) B環が、1または2個のハロゲンで置換されたベンゼン環である、上記(12)または(16)記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。
- [0040] (31) R^1 が、置換されていてもよいアミノメチレンまたは置換されていてもよいヒドロキシメチレンである、上記(12)または(16)記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。
- [0041] (32) R^1 が、置換アミノメチレンである、上記(12)または(16)記載の化合物、その製

薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

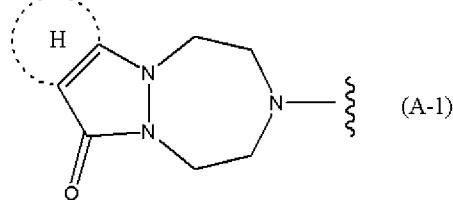
- [0042] (33) R^1 が $-CH_2NHCOR^7$ (R^7 が置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルキルオキシ、シクロアルキル、置換されていてもよい複素環、低級アルキルアミノまたは置換されていてもよいフェニル)、または $-CH_2NHCSR^8$ (R^8 が置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルキルオキシ、シクロアルキル、置換されていてもよい複素環、低級アルキルアミノまたは置換されていてもよいフェニル)である、上記(12)または(16)記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。
- [0043] (34) Y^1 が NR^b であり; R^b が水素または前記置換基群S1から選択される置換基であり; p が0であり、 $q+r=4$ であり; X^1 が単結合であり; B環が置換されていてもよいベンゼン環または置換されていてもよい5~7員の芳香族複素環であり; R^1 が $-CH_2NHCO$ R^7 (R^7 が置換されていてもよい低級アルキル) または $-CH_2NHCSR^8$ (R^8 が置換されていてもよい低級アルキルオキシ) であり; A^1 環が R^a および R^b 以外の置換基によってさらに置換されていてもよい、上記(16)記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。
- [0044] (35) R^a が水素又は低級アルキルであり; Y^1 が NR^b であり、 R^b が水素または置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいホルミル、置換されていてもよい低級アルキルカルボニルまたは置換されていてもよいカルバモイルであり; p が0であり、 $q=r=2$ であり; X^1 が単結合であり; B環が置換されていてもよいベンゼン環であり; R^1 が $-CH_2NHCOR^7$ (R^7 が置換されていてもよい低級アルキル) または $-CH_2NHCS$ R^8 (R^8 が置換されていてもよい低級アルキルオキシ) であり; A^1 環が、 R^a および R^b 以外の置換基によってさらに置換されていてもよい、上記(16)記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。
- [0045] (36) R^a が水素又は低級アルキルであり; Y^1 が NR^b であり、 R^b が置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルキルカルボニルまたは置換されていてもよいカルバモイルであり; p が0であり、 $q=r=2$ であり; X^1 が単結合であり; B環が1または2個のハロゲンによって置換されていてもよいベンゼン環であり; R^1 が $-CH_2N$ $HCOR^7$ (R^7 が置換されていてもよい低級アルキル) または $-CH_2NHCSR^8$ (R^8 が置

換されていてもよい低級アルキルオキシ)である、上記(16)記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

- [0046] (37) R^bが-COCH₂OH、または-CONH- (置換されていてもよいヘテロ環式基)である、上記(36)記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。
- [0047] (38) pが0であり、q=r=2であり; Y¹がNR^bであり、R^aおよびR^bが、隣接するN原子と一緒にになって、置換されていてもよい複素環を形成し; X¹が単結合であり; B環が置換されていてもよいベンゼン環であり; R¹が-CH₂NHCOR⁷ (R⁷が置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルキルオキシ、シクロアルキル、置換されていてもよい複素環、低級アルキルアミノまたは置換されていてもよいフェニル)または-CH₂NHCSR⁸ (R⁸が置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルキルオキシ、シクロアルキル、置換されていてもよい複素環、低級アルキルアミノまたは置換されていてもよいフェニル)であり; A¹環がR^aおよびR^b以外の置換基によってさらに置換されていてもよい、上記(16)記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。
- [0048] (39) pが0であり、q=r=2であり; Y¹がNR^bであり、R^aおよびR^bが、隣接するN原子と一緒にになって、オキソによって置換されていてもよい5員または6員の複素環を形成し、該複素環の他の部分はさらに置換されているかまたは縮合されていてもよい; X¹が単結合であり; B環が1または2個のハロゲンによって置換されていてもよいベンゼン環であり; R¹が-CH₂NHCOR⁷ (R⁷が置換されていてもよい低級アルキル)または-CH₂NHCSR⁸ (R⁸が置換されていてもよい低級アルキルオキシ)である、上記(16)記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

- [0049] (40) A¹環が式:

[化10]



[式中、H環は置換されていてもよい単環性ヘテロ環]

で示される基である、上記(39)記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

[0050] (41) Y¹がOであり; pが0であり、q+r=4であり; X¹が単結合であり; B環が置換されていてもよいベンゼン環または置換されていてもよい5~7員の芳香族複素環であり; R¹が-CH₂NHCOR⁷(R⁷が置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルキルオキシ、シクロアルキル、置換されていてもよい複素環、低級アルキルアミノまたは置換されていてもよいフェニル)または-CH₂NHCSR⁸(R⁸が置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルキルオキシ、シクロアルキル、置換されていてもよい複素環、低級アルキルアミノまたは置換されていてもよいフェニル)であり; A¹環がR^aおよびR^b以外の置換基によってさらに置換されていてもよい、上記(16)記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

[0051] (42) Y¹がOであり; R^aが水素、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいホルミル、置換されていてもよい低級アルキルカルボニル、置換されていてもよいカルバモイルであり; pが0であり、q=r=2であり; X¹が単結合であり; B環が1または2個のハロゲンによって置換されていてもよいベンゼン環であり; R¹が-CH₂NHCOR⁷(R⁷が置換されていてもよい低級アルキル)または-CH₂NHCSR⁸(R⁸が置換されていてもよい低級アルキルオキシ)である、上記(16)記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

[0052] (43) R^aが-COCH₂OH、-CONH- (置換されていてもよいヘテロ環式基)、または-CONHC(=NH)N(CH₃)₂、である、上記(42)記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

[0053] (44) 上記(1)~(43)のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物を含有する医薬組成物。

[0054] (45) 上記(1)~(43)のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物を含有する抗菌剤。

[0055] 本発明のオキサゾリジノン誘導体は、上記式(I)に示されるように、A環として定義さ

れる少なくとも6員または7員、好ましくは7員の複素環が、所望のスペーサーおよび1個の炭素環または複素環を介して、オキサゾリジノン環の3位の窒素原子に結合していることを構造上の特徴とする。

[0056] また別の好ましい態様として、本発明の化合物は、トリアザシクロヘプタン骨格を有することを特徴とする。

[0057] また別の態様として、本発明の化合物は、トリアザシクロヘプタン骨格のN原子1つがO原子に変換されたオキサジアゼパン骨格を有することを特徴とする。

発明の効果

[0058] 本発明のオキサゾリジノン誘導体、トリアザシクロヘプタン誘導体、オキサジアゼパン誘導体は、種々の医薬活性成分(例:抗菌剤)またはその合成中間体として有用である。また、本発明のオキサゾリジノン誘導体は、グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して強い抗菌活性を有する。特にメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)、バンコマイシ耐性腸球菌(VRE)、ペニシリン耐性肺炎球菌(PRSP)を含む薬剤耐性グラム陽性菌に対して広範な抗菌活性を示す。より好ましい本発明化合物は、リネゾリド耐性菌(LZD-R)にも有効である。より好ましい本発明化合物は、注射薬として投与可能な良好な溶解性を有し、または良好な経口吸収性を有する。さらに好ましい本発明化合物は、従来の抗菌剤(例:リネゾリド)等で懸念される副作用(例:骨髄抑制、モノアミンオキシダーゼ(MAO)阻害活性、神経毒性)が低減されている。MAO阻害により、ドーパミン・セロトニン等の代謝抑制、血圧上昇・興奮等の副作用が懸念されるので、その軽減は好ましい。また好ましい本発明化合物は、その他の体内動態面(例:CYP阻害、PKプロファイル、プラズマ安定性)も良好である。

[0059] キノロン骨格にトリアザシクロヘプタン骨格またはオキサジアゼパン骨格が結合した本発明化合物もまた、種々の細菌に対して強い抗菌作用を示す。特にVRE(バンコマイシ耐性腸球菌)、MRSA(メチシリン耐性黄色ブドウ球菌)を含む種々の細菌に対し、市販のニューキノロン系抗菌剤(例:シプロフロキサシン、ガチフロキサシン、モキシフロキサシン)と同等またはそれ以上(例えは4倍以上)の強い抗菌活性を示す。

[0060] このように本発明化合物は、部分構造としてトリアザシクロヘプタン骨格、オキサジアゼパン骨格またはそれらと類似構造を有することによって、薬理活性、体内動態、

および／または副作用面、が顕著に改善されているので、医薬化合物として非常に有用である。

[0061] また本発明のトリアザシクロヘプタン骨格、オキサジアゼパン骨格を有する合成中間体は、抗菌剤を含む種々の医薬化合物の製造に有用である。

発明を実施するための最良の形態

[0062] 本明細書中で用いる用語を以下に説明する。各用語は、単独または他の用語との併用で、特に記載しない限り以下の意味を有する。

[0063] 置換基群S1における「置換されていてもよい」の置換基としては、アミノ、置換されていてもよい低級アルキルアミノ、置換されていてもよい低級アルキルカルボニルアミノ、ハロゲン、ハロゲン化低級アルキル、ハロゲン化低級アルコキシ、低級アルキル、置換されていてもよい低級アルコキシ、カルボキシ、オキソ、ヒドロキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルキルカルボニルオキシ、低級アルキルカルボニルアミノ、置換されていてもよいフェニルカルボニルアミノ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいアリールカルボニル、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいアラルキルオキシ、置換されていてもよい複素環式基、置換されていてもよい複素環式基低級アルキル、置換されていてもよい複素環式基カルボニル、カルバモイル、低級アルキルカルバモイル、ニトロ、シクロアルキル等から選択される。

[0064] 置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいアリールカルボニル、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいアラルキルオキシ、置換されていてもよい複素環式基、置換されていてもよい複素環式基低級アルキル、置換されていてもよい複素環式基カルボニルにおける置換基としては、アミノ、ニトロ、低級アルキルアミノ、ハロゲン、ハロゲン化低級アルキル、ハロゲン化低級アルコキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、カルボキシ、オキソ、ヒドロキシ、低級アルキルカルボニル、低級アルコキシカルボニル、モルホリノ、カルバモイル、低級アルキルカルバモイルなどが例示される。

[0065] 「低級アルキル」とは、C1～C6の直鎖または分枝鎖の1価の炭化水素基を意味する。例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、se

c—ブチル、tert—ブチル、n—ペンチル、イソペンチル、neo—ペンチル、n—ヘキシル、イソヘキシル等が挙げられる。

- [0066] 「低級アルキレン」とは、直鎖又は分枝状のC1～C6アルキレンを意味し、メチレン、エチレン、トリメチレン、プロピレン、テトラメチレン、エチルエチレン、ペントメチレン又はヘキサメチレン等が挙げられる。
- [0067] 「低級アルケニレン」とは、上記「低級アルキレン」に1個又はそれ以上の二重結合を有する炭素数2～6個の直鎖状又は分枝状の基を意味し、例えば、ビニレン、プロペニレン又はブテニレン等が挙げられる。
- [0068] 「炭素環」とは、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニルを意味し、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、ベンゼン、ナフタレン等が挙げられる。好ましくは5～7員環、特に好ましくは6員環である。
- [0069] 本明細書中、「複素環」および「複素環式基」とは、上記「炭素環」の環を構成する炭素原子が、窒素原子、酸素原子または硫黄原子から独立に選択される少なくとも1個のヘテロ原子で置き換えられた環を意味し、例えば、ヘテロアリール、ヘテロサイクル等が挙げられる。
- [0070] 「単環性複素環」とは、窒素原子、酸素原子または硫黄原子から任意に選択されるヘテロ原子を環内に少なくとも1個包含している芳香族環式基および非芳香族環式基を意味する。
- [0071] 「ヘテロアリール」とは、単環芳香族複素環式基および縮合芳香族複素環式基を意味する。単環芳香族複素環式基は、酸素原子、硫黄原子、および／または窒素原子を環内に1～4個含んでいてもよい5～8員の芳香環から誘導される、置換可能な任意の位置に結合手を有していてもよい基を意味する。縮合芳香族複素環式基は、酸素原子、硫黄原子、および／又は窒素原子を環内に1～4個含んでいてもよい5～8員の芳香環が、1～4個の5～8員の芳香族炭素環もしくは他の5～8員の芳香族ヘテロ環と縮合している、置換可能な任意の位置に結合手を有していてもよい基を意味する。例えば、フリル(例えば、2—フリル、3—フリル)、チエニル(例えば、2—チエニル、3—チエニル)、ピロリル(例えば、1—ピロリル、2—ピロリル、3—ピロリル)、イミダゾリル(例えば、1—イミダゾリル、2—イミダゾリル、4—イミダゾリル)、ピラゾリル(例

えば、1-ピラゾリル、3-ピラゾリル、4-ピラゾリル)、トリアゾリル(例えば、1, 2, 4-トリアゾール-1-イル、1, 2, 4-トリアゾリール-3-イル、1, 2, 4-トリアゾール-4-イル)、テトラゾリル(例えば、1-テトラゾリル、2-テトラゾリル、5-テトラゾリル)、オキサゾリル(例えば、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル)、イソキサゾリル(例えば、3-イソキサゾリル、4-イソキサゾリル、5-イソキサゾリル)、チアゾリル(例えば、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル)、チアジアゾリル、イソチアゾリル(例えば、3-イソチアゾリル、4-イソチアゾリル、5-イソチアゾリル)、ピリジル(例えば、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル)、ピリダジニル(例えば、3-ピリダジニル、4-ピリダジニル)、ピリミジニル(例えば、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル)、フラザニル(例えば、3-フラザニル)、ピラジニル(例えば、2-ピラジニル)、オキサジアゾリル(例えば、1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)、ベンゾフリル(例えば、2-ベンゾ[b]フリル、3-ベンゾ[b]フリル、4-ベンゾ[b]フリル、5-ベンゾ[b]フリル、6-ベンゾ[b]フリル、7-ベンゾ[b]フリル)、ベンゾチエニル(例えば、2-ベンゾ[b]チエニル、3-ベンゾ[b]チエニル、4-ベンゾ[b]チエニル、5-ベンゾ[b]チエニル、6-ベンゾ[b]チエニル、7-ベンゾ[b]チエニル)、ベンズイミダゾリル(例えば、1-ベンズイミダゾリル、2-ベンズイミダゾリル、4-ベンズイミダゾリル、5-ベンズイミダゾリル)、ジベンゾフリル、ベンゾオキサゾリル(例えば、2-ベンゾオキサゾリル、4-ベンゾオキサゾリル、5-ベンゾオキサゾリル、6-ベンゾオキサゾリル、7-ベンゾオキサゾリル、8-ベンゾオキサゾリル)、キノキサリル(例えば、2-キノキサリニル、5-キノキサリニル、6-キノキサリニル)、シンノリニル(例えば、3-シンノリニル、4-シンノリニル、5-シンノリニル、6-シンノリニル、7-シンノリニル、8-シンノリニル)、キナゾリル(例えば、2-キナゾリニル、4-キナゾリニル、5-キナゾリニル、6-キナゾリニル、7-キナゾリニル、8-キナゾリニル)、キノリル(例えば、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、6-キノリル、7-キノリル、8-キノリル)、フタラジニル(例えば、1-フタラジニル、5-フタラジニル、6-フタラジニル)、イソキノリル(例えば、1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル、6-イソキノリル、7-イソキノリル、8-イソキノリル)、プリル、ブテリジニル(例えば、2-ブテリジニル、4-ブテリジニル、6-ブテリジニル、7-ブテリジ

ニル)、カルバゾリル、フェナントリジニル、アクリジニル(例えば、1-アクリジニル、2-アクリジニル、3-アクリジニル、4-アクリジニル、9-アクリジニル)、インドリル(例えば、1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル、4-インドリル、5-インドリル、6-インドリル、7-インドリル)、イソインドリル、ファナジニル(例えば、1-フェナジニル、2-フェナジニル)またはフェノチアジニル(例えば、1-フェノチアジニル、2-フェノチアジニル、3-フェノチアジニル、4-フェノチアジニル)等が挙げられる。

[0072] 「ヘテロサイクル」とは、環内に窒素原子、酸素原子、及び／又は硫黄原子を少なくとも1個有する、置換可能な任意の位置に結合手を有する非芳香族複素環式基を意味する。「非芳香族複素環式基」とは、任意に選ばれる、酸素原子、硫黄原子又は窒素原子を環内に1個以上含む非芳香族の5～7員環またはそれらが2個以上縮合した環から誘導される基を包含する。例えば、1-ピロリニル、2-ピロリニル、3-ピロリニル、ピロリジノ、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、1-イミダゾリニル、2-イミダゾリニル、4-イミダゾリニル、1-イミダゾリジニル、2-イミダゾリジニル、4-イミダゾリジニル、1-ピラゾリニル、3-ピラゾリニル、4-ピラゾリニル、1-ピラゾリジニル、3-ピラゾリジニル、4-ピラゾリジニル、ピペリジノ、2-ピペリジル、3-ピペリジル、4-ピペリジル、ピペラジノ、2-ピペラジニル、2-モルホリニル、3-モルホリニル、モルホリノ、テトラヒドロピラニル等が挙げられる。なお、「非芳香族複素環式基」は、非芳香族であれば、飽和であってもよく、不飽和であってもよい。

[0073] 「シクロアルキル」とは、炭素原子数が3～8個であるシクロアルキルを包含する。例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリル、シクロヘプチル、シクロオクチルが挙げられる。

[0074] 「アリール」とは、単環もしくは縮合環の芳香族炭化水素を包含する。例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、アントリル等が挙げられる。

[0075] R¹で示される「オキサゾリジノン系抗菌剤のオキサゾリジノン環の5位に結合可能な有機残基」とは、前記背景技術の項に記載された特許等に開示された公知のもしくは当業者に合成可能な、または将来見出されるであろうオキサゾリジノン系抗菌化合物のオキサゾリジノン環の5位に結合し得る任意の有機残基を意味し、例えば、置換されていてもよいアルキル、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

よいアルケニル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、-CN、置換されていてもよいカルバモイル、置換されていてもよい低級アルコキシカルボニル、置換されていてもよいアミノなどが例示される。これらの置換されていてもよいに係る置換基としては、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいヒドロキシ、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級アルコキシ、低級アルキルカルボニル、低級アルキルスルホニルオキシ、ハロゲン、カルボキシ、ハロゲン化低級アルキル、ハロゲン化低級アルコキシ、低級アルキルカルボニル、低級アルコキシカルボニル、カルバモイル、低級アルキルカルバモイル等が例示される。置換されていてもよいアミノの置換基としては、後記の-COR⁷もしくは-CSR⁸、低級アルキルスルホニル、低級アルキルアミノスルホニル、低級アルキル、低級アルキルカルボニルアミノが例示される。

- [0076] R¹として好ましくは、置換されていてもよいアルキル(置換基:置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいヒドロキシ、アジド、ハロゲン、-NCS等)であり、より好ましくは置換されていてもよいアミノメチレンまたは置換されていてもよいヒドロキシメチレンである。さらに好ましくは置換アミノメチレンである。より好ましくは-CH₂NHCOR⁷または-CH₂NHCSR⁸である。R⁷は、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルコキシ、シクロアルキル、置換されていてもよい複素環(好ましくは、含窒素5~7員環)、低級アルキルアミノ、低級アルキルスルホニルまたは置換されていてもよいフェニルであり、好ましくは置換されていてもよい低級アルキルである。該アミノ、低級アルキル、複素環、またはフェニル上の置換基として好ましくは、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルコキシ、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよいフェニルオキシ、低級アルキル、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルキルスルホニルであり、好ましくは、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルコキシ、より好ましくはハロゲン(例:F)である。R⁷は特に好ましくは、ハロゲンで置換されていてもよい低級アルキル(例:-CH₃、-CHF₂)である。R⁸は置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルキルオキシ、シクロアルキル、置換されていてもよい複素環(好ましくは、含窒素5~7員環)、低級アルキルアミノまたは置換されていてもよいフェニルであり、好ましくは置換されていてもよい低級アルキルオキシであ

る。該低級アルキルオキシ上の置換基として好ましくは、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルコキシ、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよいフェニルオキシであり、好ましくはハロゲン(例:F)である。 R^8 はより好ましくは、低級アルキルオキシ(例: $-OCH_3$)である。

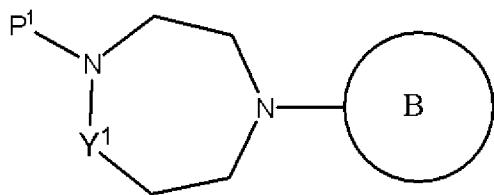
- [0077] また置換されていてもよいヒドロキシメチレンの置換基としては、 R^7 が例示される。
- [0078] 「低級アルキルカルボニル」としては、例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、オクタノイル、メキシエチルカルボニル、2,2,2-トリフルオロエチルカルボニル、エトキシカルボニルメチルカルボニル等が挙げられる。
- [0079] 「シクロアルキルカルボニル」としては、例えば、シクロプロピルカルボニル、シクロヘキシリカルボニル等が挙げられる。
- [0080] 「低級アルキルオキシカルボニル」としては、メチルオキシカルボニル、エチルオキシカルボニル、n-プロピルオキシカルボニル、イソプロピルオキシカルボニル、n-ブチルオキシカルボニル、t-ブチルオキシカルボニル、n-ペンチルオキシカルボニル等が挙げられる。
- [0081] 「アリールカルボニル」としては、ベンゾイル、ナフチルカルボニル等が挙げられる。
- [0082] 「置換されていてもよい炭素環」、「置換されていてもよい複素環」、「置換されていてもよい低級アルキル」、「置換されていてもよい低級アルキルカルボニル」、「置換されていてもよいシクロアルキルカルボニル」、「置換されていてもよい低級アルキルオキシカルボニル」、「置換されていてもよいアリールカルボニル」、「置換されていてもよい複素環式基カルボニル」、「置換されていてもよいカルバモイル」等が置換基を有する場合、1個またはそれ以上のそれぞれ同一又は異なる、以下の置換基群Bから選択される基で任意の位置が置換されていてもよい。置換基群Bの例としては、:例えば、ヒドロキシ、カルボキシ、ハロゲン(F、Cl、Br、I)、ハロアルキル(例えば、 CF_3 、C H_2CF_3 、 CH_2CCl_3 等)、ハロアルコキシ(例えば、 CF_3)、アルキル(例えば、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル等)、アルケニル(例えば、ビニル)、アルキニル(例えば、エチニル)、シクロアルキル(例えば、シクロプロピル)、シクロアルケニル(例えば、シクロプロペニル)、アルコキシ(例えば、メキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ

等)、アルケニルオキシ(例えば、ビニルオキシ、アリルオキシ等)、アルコキシカルボニル(例えば、メキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等)、カルボキシ、カルボキサミド、ニトロ、ニトロソ、置換されていてもよいアミノ(例えば、アルキルアミノ(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、アミノ保護基で保護されたアミノ等)、アシルアミノ(例えば、アセチルアミノ、ベンゾイルアミノ等)、置換されていてもよいアミド、アラルキルアミノ(例えば、ベンジルアミノ、トリチルアミノ)、ヒドロキシアミノ等)、アジド、アリール(例えば、フェニル等)、アラルキル(例えば、ベンジル等)、シアノ、イソシアノ、イソシアナト、チオシアナト、イソチオシアナト、メルカプト、アルキルチオ(例えば、メチルチオ等)、アルキルスルホニル(例えば、メタンスルホニル、エタンスルホニル)、置換されていてもよいカルバモイル(例えば、アルキルカルバモイル(例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル等)等)、スルファモイル、アシル(例えば、ホルミル、アセチル等)、ホルミル、ホルミルオキシ、ハロホルミル、オキザロ、チオホルミル、チオカルボキシ、ジチオカルボキシ、チオカルバモイル、スルフィノ、スルフォ、スルホアミノ、ヒドラジノ、アジド、ウレイド、アミジノ、グアニジノ、フタルイミド、オキソ、置換されていてもよいアルキル基、低級アルコキシ、置換されていてもよいオキサゾリジノン、および置換されていてもよいイソキサゾールまたは後記実施例で示される種々の置換基が例示される。

[0083] 「アミノ保護基」としては、当業者に周知のアミノ保護基が使用されるが、好ましくは低級アルコキシカルボニル(例:t-ブトキシカルボニル)、置換されていてもよいアラルキルオキシカルボニル(例:ベンジルオキシカルボニル、p-ニトロベンジルオキシカルボニル)、低級アルキルである。

[0084] 本発明の第1の態様は、以下の式で示される、7員の単環性複素環構造(好ましくは1, 2, 5-トリアザシクロヘプタン(以下、「トリアゼパン」とも称する)または1-オキサー-2, 5-ジアザシクロヘプタン(以下、「オキサジアゼパン」とも称する))を有する新規化合物、即ちトリアゼパン誘導体およびオキサジアゼパン誘導体に関する。

[化11]



Y^1 は、 NP^2 または O であり、好ましくは N である。

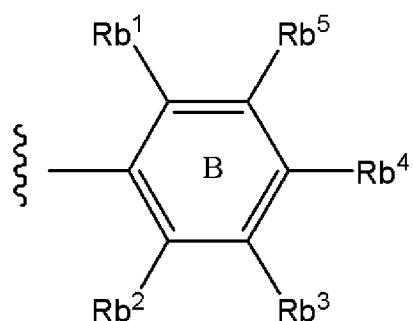
P^1 および P^2 は、それぞれ独立して水素、置換基群S1およびアミノ保護基から選択される置換基、または P^1 および P^2 は、隣接するN原子と一緒にになって、置換されていてもよい複素環を形成してもよい。 P^1 および P^2 は、好ましくは、後記の化合物(I)における R^a および R^b の場合に準する。

置換基群S1は、置換されていてもよい低級アルキル、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ホルミル、置換されていてもよい低級アルキルカルボニル、置換されていてもよいシクロアルキルカルボニル、置換されていてもよい低級アルキルオキシカルボニル、置換されていてもよいアリールカルボニル、置換されていてもよい複素環式基カルボニル、置換されていてもよいカルバモイル、低級アルキルチオ、シクロアルキルチオ、アリールチオ、置換されていてもよい低級アルキルスルホニル、置換されていてもよいフェニルスルホニル、置換されていてもよい芳香族複素環式基低級アルキル、置換されていてもよいアリール、および置換されていてもよい複素環基からなる。

各基の具体例は後記の化合物(I)における説明の通りである。

[0085] B 環は、置換されていてもよく縮合していくてもよいベンゼン環または置換されていてもよい複素環である。複素環は前記の複素環を意味し、単環でも縮合環でもよい。 B 環がベンゼン環の場合、好ましくは以下に示される構造である。

[化12]



$Rb^1 \sim Rb^5$ で示される置換基は、好ましくは、水素、ハロゲン、ニトロ、アミノ、アミノ保護基で保護されたアミノ、置換されていてもよいアミド、ホルミル、カルボキシル、カルボキサミド、置換されていてもよいアルキル基、低級アルコキシ、置換されていてもよいオキサゾリジノン、置換されていてもよいイソキサゾール、低級アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル低級アルキル、低級アルコキシカルボニル、低級アルキルアミノ、置換されていてもよいアリール、および置換されていてもよい複素環式基からなる群から選択される。

[0086] 好ましい態様の一つは、 Rb^1 、 Rb^2 、 Rb^3 、 Rb^5 のいずれか1個または2個はハロゲンである。

[0087] 好ましい態様の一つは、 Rb^4 は、ニトロ、アミノ、アミノ保護基で保護されたアミノ、または置換されていてもよいオキサゾリジノンである。

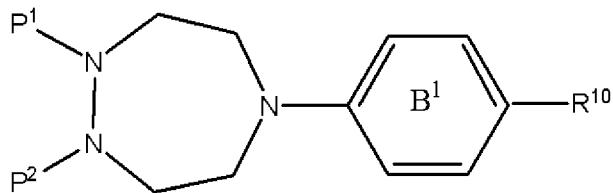
[0088] 好ましい態様の一つは、 Rb^5 、 Rb^1 、および Rb^2 は、それぞれ後記の R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} である。

[0089] 好ましい態様の一つは、互いに隣接する2個の置換基(Rb^1 および Rb^5 ; Rb^5 および Rb^4 ; Rb^4 および Rb^3 ; または Rb^3 および Rb^2)は隣接する炭素原子と一緒にになって、置換されていてもよい単環性(好ましくは4～7員)の炭素環または複素環を形成する。該複素環は好ましくは、O、S、および/またはN原子を1～3個含有する。より好ましくは少なくともN原子を1個含有する。該炭素環または複素環上の置換基としては、 $Rb^1 \sim Rb^5$ で示される置換基、オキソ、後記 R^{13} 、 R^{14} 、および R^{15} で示される置換基が例示される。

[0090] 好ましい態様の一つは、B環は、抗菌性化合物の主骨格であり、例えば、キノリン環、キノロン骨格、 β -ラクタム骨格(例:セフェム環、セファム環、カルバペネム環、カルバペナム環)、グリコペプタイド骨格(例:バンコマイシン、テイコプラニン)、マクロライド骨格(例:エリスロマイシン、セロトマイシン、テリスロマイシン)、テトラサイクリン骨格、およびオキサゾリジノン系抗菌剤(例:リネゾリド)のオキサゾリジノン環に結合するベンゼン環が例示される。前記7員ヘテロ環構造がこのような抗菌性化合物の主骨格に結合することにより、抗菌作用や体内動態の改善、副作用の軽減効果が期待される。

[0091] 上記化合物の好ましい態様の一つは、以下の式で示される。

[化13]



(式中、

P¹およびP²は、水素、置換基群S1およびアミノ保護基から選択される置換基、またはP¹およびP²は、隣接するN原子と一緒にになって、置換されていてもよい複素環を形成してもよく；

B¹環は、1または2以上のハロゲン原子によって置換されていてもよいベンゼン環；

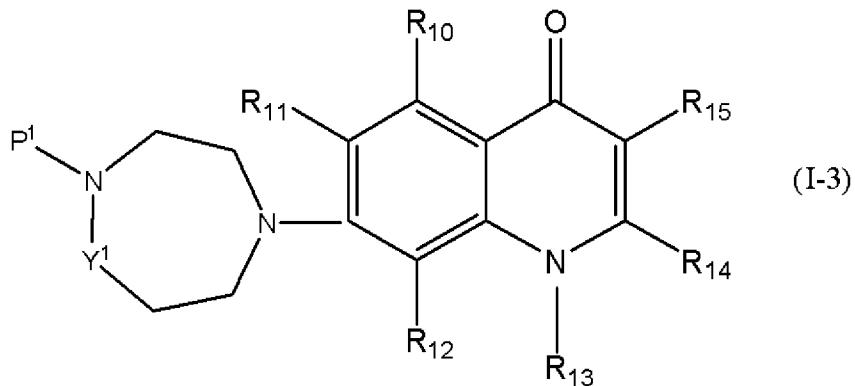
R¹⁰は、-NO₂、-NHP³、またはその他の反応性官能基(例:-OH、-COOR(Rは水素、またはカルボキシ保護基)、-SH)；

P³は、水素またはアミノ保護基)。

[0092] 該化合物は、特に後記化合物(I)等のオキサゾリジノン系抗菌剤の製造中間体として有用である。

[0093] さらにB環が、置換キノリン環、好ましくはキノロン系抗菌性化合物またはニューキノロン系抗菌性化合物の残基である場合、以下に示す化合物が例示される。該キノロン系またはニューキノロン系抗菌剤としては、例えばノルフロキサシン(NFLX)、オフロキサシン(OFLX)、トスフロキサシン(TFLX)、フレロキサシン(FLRX)、シプロフロキサシン(CPFX)、スペルフロキサシン(SPFX)、レボフロキサシン(LVFX)、ガチフロキサシン(GFLX)、パズフロキサシン(PFLX)等が挙げられる。この場合、B環の結合位置は好ましくはキノリン環の7位である。

[化14]



[式中、

Y^1 は NP^2 またはO、好ましくは NP^2 ；

P^1 および P^2 は、それぞれ独立して水素、置換基群S1およびアミノ保護基から選択される置換基、または P^1 および P^2 は、隣接するN原子と一緒にになって、置換されていてもよい複素環を形成してもよい。

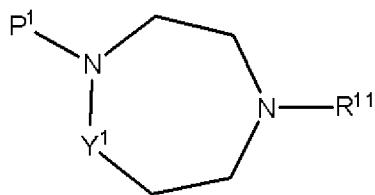
より好ましくは、 P^2 は水素、 P^1 は水素、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルキルカルボニル（置換基の例：ヒドロキシ、低級アルコキシ、アセチル、アミノ、低級アルキルアミノ、ハロゲン、カルボキシ、カルバモイル、低級アルキルカルバモイル、複素環）である。

R^{10} ～ R^{15} は、それぞれ独立して水素、低級アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル低級アルキル、ハロゲン、低級アルコキシ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、アミノ、低級アルキルアミノ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよい複素環式基を示す；また R^{12} および R^{13} は、隣接原子と一緒にになって置換されていてもよい複素環（好ましくは5または6員環）を形成してもよい（置換基：低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、アミノ、低級アルキルアミノ、シクロアルキル】。

[0094] より好ましくは、 R^{10} が水素、 R^{11} がハロゲン、 R^{12} が低級アルコキシ、 R^{13} がシクロアルキル、 R^{14} が水素、 R^{15} がカルボキシまたは低級アルコキシカルボニルである。

[0095] さらに本発明は式：

[化15]



(式中、

Y¹は、NP²またはO;

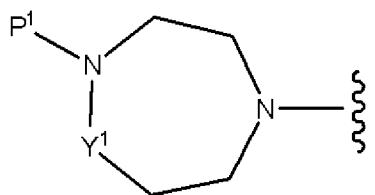
P¹、P²は、それぞれ独立して水素、アシル基またはアミノ保護基;

R¹¹は、水素、アシル基またはアミノ保護基(但し、 $-\text{CO}(\text{CH}_2)_3\text{COH}$ 、-Phおよび $-\text{CH}_2\text{Ph}$ (Ph:フェニル)を除く)、

で示される化合物に関する。

[0096] 当該化合物は、例えば、式:

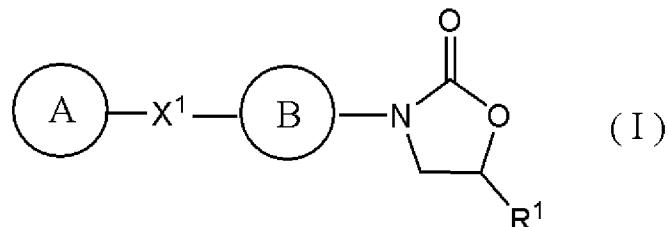
[化16]



で示される7員ヘテロ環を部分構造として有する種々の化合物(例:抗菌剤、抗ウイルス剤、抗肥満剤、中枢治療剤、抗炎症剤)の製造中間体として有用である。

[0097] さらに本発明は、別の態様として、以下に示されるオキサゾリジノン誘導体を提供する。

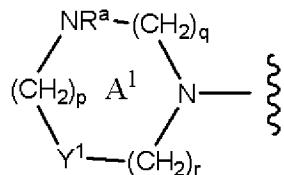
[化17]



[0098] (態様1)本発明の一態様では、上記式IのA環が少なくとも3個の窒素原子を含有する少なくとも7員の単環性複素環であり、好ましくは3個の窒素原子を含有する7員の単環性複素環である。窒素原子の位置は任意であるが、好ましくは2個の窒素原子が隣接する。またA環のX¹との結合位置も任意であるが、好ましくは1個のN原子

がX¹と結合する。より好ましくは以下の基が挙げられる:

[化18]



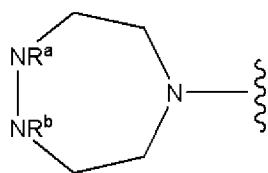
Y¹は、NR^bである。

p、qおよびrは、それぞれ独立して0～3の整数であり、p+q+r≥4であり、好ましくはp+q+r=4である。より好ましくは、p=0、q=r=2である。

A¹環は、R^aおよびR^b以外の置換基(例:ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン)によってさらに置換されていてもよい。

[0099] A¹環は、さらに好ましくは以下の式で示される。

[化19]



R^bおよびR^aは、それぞれ独立に、水素または置換基群S1から選択される置換基である。好ましくは一方が水素、他方が置換基群S1から選択される置換基であるか、共に置換基群S1から選択される置換基である。

[0100] 置換基群S1は、置換されていてもよい低級アルキル、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ホルミル、置換されていてもよい低級アルキルカルボニル、置換されていてもよいシクロアルキルカルボニル、置換されていてもよい低級アルキルオキシカルボニル、置換されていてもよいアリールカルボニル、置換されていてもよい複素環式基カルボニル、置換されていてもよいカルバモイル、低級アルキルチオカルボニル、シクロアルキルチオカルボニル、アリールチオカルボニル、置換されていてもよい低級アルキルスルホニル、置換されていてもよいフェニルスルホニル、置換されていてもよい芳香族複素環式基スルホニルおよび置換されていてもよいアミノスルホニルからなる。

- [0101] 置換基群S1における「置換されていてもよい」の置換基としては、アミノ、置換されていてもよい低級アルキルアミノ、置換されていてもよい低級アルキルカルボニルアミノ、ハロゲン、ハロゲン化低級アルキル、低級アルキル、置換されていてもよい低級アルコキシ(例:ハロゲン化低級アルコキシ)、カルボキシ、オキソ、ヒドロキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルキルカルボニルオキシ、置換されていてもよいフェニルカルボニルアミノ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいアリールカルボニル、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいアラルキルオキシ、置換されていてもよい複素環式基、置換されていてもよい複素環式基低級アルキル、置換されていてもよい複素環式基カルボニル、カルバモイル、低級アルキルカルバモイル、ニトロ、シクロアルキル等から選択される。
- [0102] 置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいアリールカルボニル、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいアラルキルオキシ、置換されていてもよい複素環式基、置換されていてもよい複素環式基低級アルキル、置換されていてもよい複素環式基カルボニルにおける置換基としては、アミノ、ニトロ、低級アルキルアミノ、ハロゲン、ハロゲン化低級アルキル、ハロゲン化低級アルコキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、カルボキシ、オキソ、ヒドロキシ、低級アルキルカルボニル、低級アルコキシカルボニル、モルホリノなどが例示される。
- [0103] R^aは好ましくは、水素または低級アルキル(例:メチル)である。
- [0104] R^bは好ましくは水素、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいホルミル、置換されていてもよい低級アルキルカルボニルまたは置換されていてもよいカルバモイルであり、より好ましくは置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルキルカルボニル、または置換されていてもよいカルバモイルである。
- [0105] 置換されていてもよい低級アルキルの置換基としては、好ましくはヒドロキシ、低級アルコキシ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルキルカルボニルオキシ、アミノ、置換されていてもよい低級アルキルアミノ、低級アルキルカルボニルアミノ

、シクロアルキルカルボニルアミノ、ヒドロキシアミノ、低級アルコキシアミノ、ハロゲン、カルバモイル、低級アルキルカルバモイル、ニトロ、シクロアルキル、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよいフェニルオキシ、置換されていてもよいフェニルカルボニル、置換されていてもよい複素環式基(好ましくは5～6員芳香族複素環式基)、置換されていてもよい複素環式基オキシ、置換されていてもよい複素環式基カルボニル、オキソが例示される。置換されていてもよい低級アルキルアミノの置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルコキシ、アミノ、カルボキシ、置換されていてもよい複素環式基(好ましくは5～6員芳香族複素環式基)、フェニルが例示される。置換されていてもよいフェニルまたは複素環式基の置換基としてはアミノ、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルキルカルボニルオキシ、ニトロ、モルホリノが例示される。

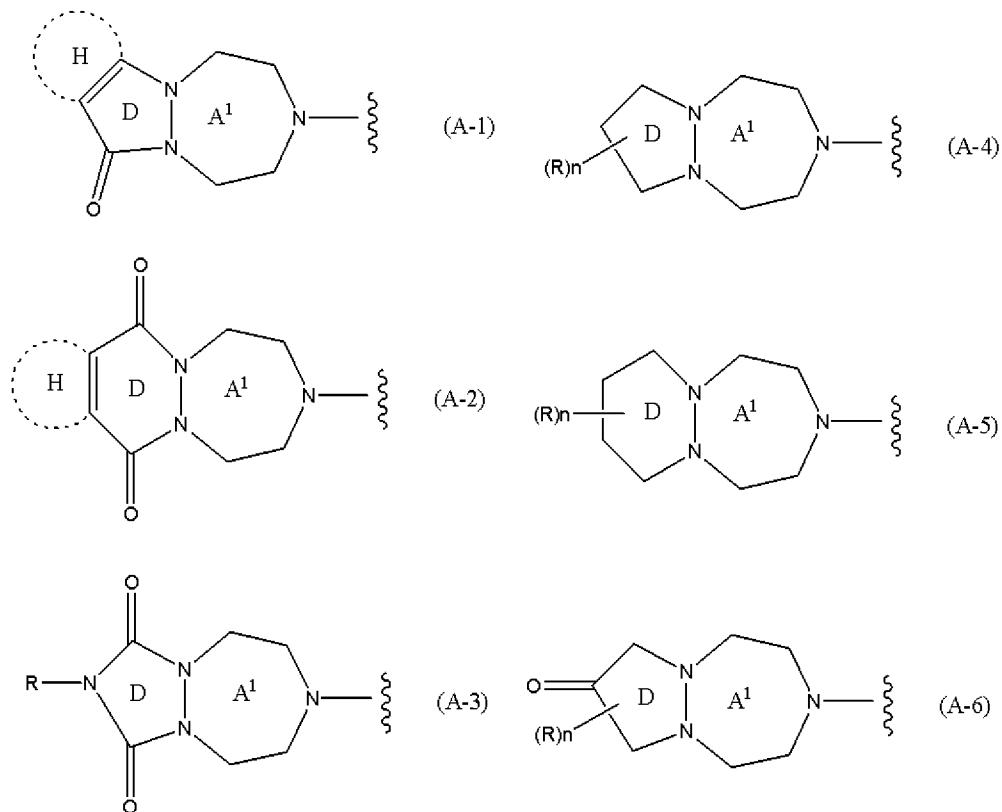
- [0106] 置換されていてもよいホルミルの置換基としては、好ましくは置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよい低級アルキルオキシ、置換されていてもよい低級アルキルオキシカルボニル、カルボキシ、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよいフェニルオキシ、置換されていてもよい複素環式基(好ましくは5～6員)、置換されていてもよい複素環式基オキシ(好ましくは5～6員)、置換されていてもよいシクロアルキルが例示される。該置換されていてもよいアミノの置換基としては、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルキル、置換されていてもよいヘテロ環式基(置換基:低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシ、カルボキシ、アミノ、ニトロ、低級アルキルアミノ、ヒドロキシ低級アルキル;ヘテロ環式基は好ましくは5～6員、より好ましくは芳香族複素環式基(例:トリアゾール、テトラゾール、ピリジル))、置換されていてもよいヘテロ環式基低級アルキル、モノまたはジ低級アルキルアミノ、 $-C(=NH)N(CH_3)_2$ が例示される。置換されていてもよい低級アルキルオキシの置換基としては、置換されていてもよいアリール(例:フェニル)が例示される。置換されていてもよいフェニルまたは複素環式基の置換基としては、アミノ、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルキルカルボニルオキシ、ニトロ、モルホリノが例示される。置換されていてもよいシクロアルキルの置換基としては、低級アルキルカルボニル、低級アルコキシカル

ボニルが例示される。

- [0107] 置換されていてもよい低級アルキルカルボニルの置換基としては、好ましくはヒドロキシ、置換されていてもよい低級アルコキシ(置換基:ハロゲン、カルボキシ、ヒドロキシ、置換されていてもよいフェニルもしくは複素環式基(好ましくは5~6員芳香族複素環式基))、シアノ、アミノ、ヒドロキシアミノ、低級アルコキシアミノ、置換されていてもよい低級アルキルアミノ(置換基:ハロゲン、カルボキシ、ヒドロキシ、置換されていてもよいフェニルもしくは複素環式基(好ましくは5~6員芳香族複素環式基))、シクロアルキルアミノ、低級アルキルカルボニルオキシ、低級アルコキシカルボニル、置換されていてもよい低級アルキルカルボニルアミノ、置換されていてもよいフェニルカルボニルアミノ、カルボキシ、ハロゲン、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよいフェニルオキシ、置換されていてもよい複素環式基(好ましくは5~6員複素環式基)、置換されていてもよい複素環式基オキシ、カルバモイル、低級アルキルカルバモイル、低級アルキルスルホニルアミノ、オキソが例示され、好ましくは、ヒドロキシ、アミノ、低級アルキルカルボニルアミノ、置換されていてもよいフェニルカルボニルアミノである。置換されていてもよい低級アルキルカルボニルとして好ましくは、 $-COCH_3$ 、 $-COCH_2CH_3$ 、 $-COCH_2OH$ 、 $-COCH_2NH_2$ 、特に好ましくは $-COCH_2OH$ が例示される。置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよい複素環式基の置換基としては、アミノ、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルキルカルボニルオキシ、ニトロ、モルホリノが例示される。
- [0108] 上記「置換されていてもよいイソキサゾール」、「置換されていてもよい複素環式基(好ましくは、5または6員)」の置換基としては、例えば化合物(I)のR¹と同様の基が例示される。
- [0109] またR^aおよびR^bは、隣接するN原子と一緒にになって、置換されていてもよい複素環、好ましくは5~7員環を形成してもよい。該複素環はさらに縮合されていてもよい。複素環上の置換基としては、置換されていてもよいアミノ(例:低級アルキルアミノ、アセチルアミノ)、ハロゲン、ハロゲン化低級アルキル、ハロゲン化低級アルコキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、カルボキシ、オキソ、ヒドロキシ、置換されていてもよい、

フェニルもしくは複素環式基などが例示される。R^aおよびR^bは、好ましくは、隣接するN原子と一緒にになって、1又は2個のオキソによって置換されていてもよい5または6員の複素環Dを形成し、該複素環Dのその他の部分はさらに置換基Rで置換されていてもよい。置換基Rとしては、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級アルコキシ、シクロアルキル、置換されていてもよい、フェニルもしくは複素環式基(好ましくは5~6員芳香族複素環式基;置換基の例:カルボキシ、アミノ、ハロゲン、低級アルコキシ、ハロゲン化低級アルキル)、置換されていてもよいフェニル低級アルキル、置換されていてもよい複素環式基低級アルキル、アシル、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルキルスルホニル、ヒドロキシ、ハロゲン、アミノ、低級アルキルアミノ、カルバモイル、低級アルキルカルバモイル等から選択される。また該複素環Dは、置換されていてもよい5~6員の炭素環もしくは置換されていてもよい複素環(例;以下のH環)と縮合されていてもよい。該炭素環または該複素環上の置換基としては、好ましくはカルボキシ、アミノ、置換されていてもよいアセチルアミノ(置換基:カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、モルホリノ)、ハロゲンが例示される。この場合、A¹環は好ましくは以下に示される縮合環基を形成する。

[化20]

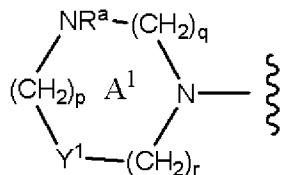


(式中、D環は前記の通り、H環は、それぞれ独立して置換されていてよい単環性ヘテロ環;Rは前記の置換基、nは1または2)

[0110] H環は、好ましくは置換されていてよい5～6員環であり、より好ましくは芳香族複素環、さらに好ましくはN原子含有芳香族複素環(例:ピリジン環、ピリミジン環、ピラジン環)である。H環上の置換基としては、低級アルキル、ヒドロキシ、カルボキシ、低級アルコキシ、アミノ、低級アルキルアミノ、置換されていてよいアセチルアミノ(置換基:ヒドロキシ、カルボキシ、アミノ、低級アルコキシ)、複素環式基カルボニルアミノ(複素環は好ましくは5～6員の脂肪族環)が例示される。

[0111] (態様2)本発明の一態様では、上記式IのA環が、少なくとも2個の窒素原子と少なくとも1個の酸素原子を含有する少なくとも6員の単環性複素環であり、好ましくは2個の窒素原子と1個の酸素原子を含有する6員または7員の単環性複素環である。窒素原子および酸素原子の位置は任意であるが、好ましくは1個の窒素原子と酸素原子が隣接する。またA環のX¹との結合位置も任意であるが、好ましくは1個のN原子がX¹と結合する。より好ましくは以下の基が挙げられる:

[化21]



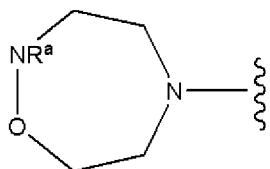
Y^1 は、Oである。その他の記号や置換基の定義は、前記(態様1)に準じる。

p 、 q および r は、それぞれ独立して0～3の整数であり、 $p+q+r \geq 3$ であり、好ましくは $p+q+r=3$ または4、好ましくは4である。より好ましくは、 $p=0$ 、 $q=r=2$ である。

A^1 環は、 R^{a} 以外の置換基(例:ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン)によってさらに置換されていてもよい。

A^1 環は、好ましくは以下の式で示される

[化22]



より好ましくは、 R^{a} は、水素、置換されていてもよい低級アルキル、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ホルミル、置換されていてもよい低級アルキルカルボニル、置換されていてもよいシクロアルキルカルボニル、置換されていてもよい低級アルキルチオ、置換されていてもよいフェニルチオ、置換されていてもよい複素環式基チオ(好ましくは5～6員環)、置換されていてもよい低級アルキルスルホニル、置換されていてもよいフェニルスルホニル、 $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 、置換されていてもよいアミノチオカルボニル、アミノスルホニル、低級アルキルアミノスルホニルであり、好ましくは水素または置換されていてもよいホルミルである。

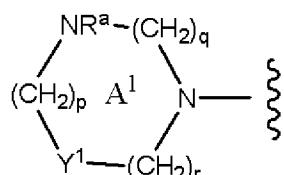
R^{a} の置換されていてもよいにおける置換基は、好ましくは、ヒドロキシ、置換されていてもよいアミノ、カルボキシ、ハロゲン、置換されていてもよい低級アルコキシ(置換基:ヒドロキシ、カルボキシ、低級アルコキシ、アミノ、ハロゲン)、シクロアルキル、低級アルキルカルボニル、低級アルコキシカルボニル、低級アルキルカルボニルアミノ、置換されていてもよく縮合していくてもよい複素環式基(好ましくは5～6員環式基)、置換されていてもよく縮合していくてもよい複素環式基カルボニル、置換されていてもよく縮

合していてもよいフェニル、置換されていてもよく縮合していてもよいフェニルカルボニル、置換されていてもよく縮合していてもよいフェニルオキシである。置換されていてもよいアミノの置換基としては、置換されていてもよい低級アルキル(置換基:ハロゲン、カルボキシ、ヒドロキシ、低級アルコキシ、アミノ、イミノ、置換されていてもよい複素環式基(好ましくは5～6員環))、シクロアルキル、置換されていてもよく、縮合していてもよい複素環式基(好ましくは5～6員環、縮合環の例:ベンゼン環)、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルキルカルボニル、置換されていてもよいフェニルカルボニル、置換されていてもよい複素環式基カルボニルが例示される。置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよい複素環式基の置換基としては、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルケニルオキシ、低級アルケニルオキシカルボニル、アミノ、低級アルキルアミノ、ハロゲン、カルボキシ、ニトロ、フェニル、複素環式基(好ましくは5～6員環)、置換されていてもよい低級アルキル(置換基:ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、カルボキシ)が例示される。

[0112] (態様3)

本発明の一態様では、上記式IのA環が、少なくとも2個の窒素原子と少なくとも1個の硫黄原子を含有する少なくとも7員の単環性複素環であり、好ましくは2個の窒素原子と1個の硫黄原子を含有する7員の単環性複素環である。窒素原子および硫黄原子の位置は任意であるが、好ましくは1個の窒素原子と硫黄原子が隣接する。またA環のX¹との結合位置も任意であるが、好ましくは1個のN原子がX¹と結合する。より好ましくは例えば、以下の基が挙げられる:

[化23]



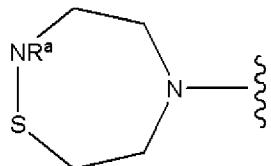
式中、Y¹は、Sである。その他の記号や置換基の定義は、前記(1)の態様に準じる。

p、qおよびrは、それぞれ独立して0～3の整数であり、p+q+r≥4であり、好ましくはp+q+r=4である。より好ましくは、p=0、q=r=2である。

A^1 環は、 R^a 以外の置換基(例:ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン)によってさらに置換されていてもよい。

A^1 環は、好ましくは以下の式で示される

[化24]



R^a としては、前記態様2の R^a と同様の基が例示され、より好ましくは、水素、置換されていてもよい低級アルキル、またはアシル(例:置換されていてもよい低級アルキルカルボニル;置換基は好ましくはヒドロキシ)である。

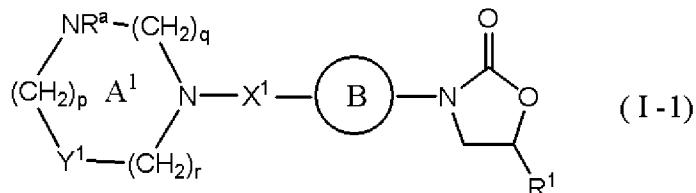
[0113] 上記A環はいずれも、さらに環が縮合していてもよい。

[0114] 上記A環が縮合環である場合、1～4個の5～8員の炭素環(5～8員の芳香族炭素環)及び／又は他の5～8員の複素環(酸素原子、硫黄原子、および／又は窒素原子を環内に1～4個含んでいてもよい)が縮合していてもよい。縮合する環は、5員又は6員の環が好ましい。

[0115] 縮合環上の置換基としては、アミノ、低級アルキルアミノ、ハロゲン、ハロゲン化低級アルキル、ハロゲン化低級アルコキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、カルボキシ、オキソ、ヒドロキシなどが例示される。

[0116] 化合物(I)はより好ましくは、以下の化合物を包含する。

[化25]



A^1 環は、上記態様1～3を包含する。

[0117] 以下、その他の部分構造について説明する。

X^1 は、単結合または任意のスペーサー部分である。スペーサーとしては、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^2-$ 、 $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-CONR^3-$ 、 $-NR^4CO-$ 、 $-SO_2NR^5-$ 、および $-NR^6SO_2-$ (

ここに、 $R^2 \sim R^6$ は、それぞれ独立して、水素または低級アルキルである)からなる群から選択されるヘテロ原子含有基、または該ヘテロ原子含有基が介在していてもよい低級アルキレンもしくは低級アルケニレンが例示される。該ヘテロ原子含有基の介在位置は限定されず、低級アルキレンもしくは低級アルケニレンを構成する炭素原子間に存在してもよい。また低級アルキレンもしくは低級アルケニレンを構成する炭素原子と、A1環もしくはB環の間に存在してもよい。ヘテロ原子含有基の数は任意であるが好ましくは1～3原子分である。 X^1 は、より好ましくは単結合である。低級アルキレンは好ましくはC1～C3、低級アルケニレンは好ましくはC2～C3である。

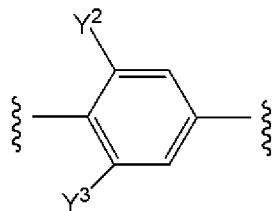
[0118] B環は、置換されていてもよい炭素環または置換されていてもよい複素環である。好ましくは、置換されていてもよい炭素環であり、より好ましくは5～7員環、特に好ましくは6員環であり、さらに好ましくは置換されていてもよいベンゼン環である。

[0119] B環上の置換基としては、アミノ、低級アルキルアミノ、ハロゲン、ハロゲン化低級アルキル、ハロゲン化低級アルコキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、カルボキシ、オキソ、ヒドロキシなどが例示されるが、好ましくはハロゲンである。置換基数は好ましくは1～4個、より好ましくは1～2個である。

[0120] B環が、複素環である場合、好ましくは5～7員環であり、より好ましくは芳香族複素環(例:ピリジン)である。

B環は、好ましくは以下の式で示される。

[化26]



(式中、 Y^2 および Y^3 はそれぞれ独立して水素またはハロゲン。好ましくは少なくともいずれか一方はハロゲン、より好ましくは共にハロゲン(例:F)である)

[0121] R^1 は、前記の通りであり、より好ましくは置換アミノメチレンであるが、その他の種々の置換基であっても抗菌活性は期待される。

[0122] 化合物(I-1)の好ましい態様を以下に示す。

(1) Y^1 が NR^b であり; R^b が水素または前記置換基群S1から選択される置換基であり; p が0であり、 $q+r=4$ であり; X^1 が単結合であり; B環が置換されていてもよいベンゼン環または置換されていてもよい5~7員の芳香族複素環であり; R^1 が $-CH_2NHCO$ R^7 (R^7 が置換されていてもよい低級アルキル) または $-CH_2NHCSR^8$ (R^8 が置換されていてもよい低級アルキルオキシ) であり; A^1 環が R^a および R^b 以外の置換基によってさらに置換されていてもよい。

[0123] より好ましくは、

(2) R^a が水素又は低級アルキルであり; Y^1 が NR^b であり、 R^b が水素または置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいホルミルまたは置換されていてもよい低級アルキルカルボニルであり; p が0であり、 $q=r=2$ であり; X^1 が単結合であり; B環が置換されていてもよいベンゼン環であり(置換基は好ましくは1または2個のハロゲン); R^1 が $-CH_2NHCOR^7$ (R^7 が置換されていてもよい低級アルキル) または $-CH_2NHCSR^8$ (R^8 が置換されていてもよい低級アルキルオキシ) であり; A^1 環が、 R^a および R^b 以外の置換基によってさらに置換されていてもよい。

[0124] より好ましくは、 R^b が水素、置換されていてもよい低級アルキル(置換基は、好ましくはヒドロキシ、低級アルコキシ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、アミノ、置換されていてもよい低級アルキルアミノ、ハロゲン、カルバモイル、低級アルキルカルバモイル、ニトロ、シクロアルキル、置換されていてもよいフェニルまたは置換されていてもよい複素環式基から選択され、より好ましくは好ましくはヒドロキシ、低級アルコキシ、カルボキシであり、さらに好ましくはヒドロキシである)、または置換されていてもよいホルミル(置換基は、好ましくは置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよい低級アルキルオキシ、カルボキシ、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよい複素環式基(好ましくは5~6員; 例: オキサゾール、イソオキサゾール、トリアゾール、テトラゾール))が例示される。

[0125] さらに好ましくは、

(3) R^b が $-COCH_2OH$ 、 $-CONH-$ (置換されていてもよいヘテロ環式基(好ましくは5~6員環))、または置換されていてもよい低級アルキルオキシカルボニルである。

◦

[0126] また別の好ましい態様は、

(4) R^a および R^b は、隣接するN原子と一緒にになって、置換されていてもよく、縮合してもよい複素環、好ましくは5～7員環を形成し; p が0であり、 $q+r=4$ であり; X^1 が単結合であり; B環が置換されていてもよいベンゼン環または置換されていてもよい5～7員の芳香族複素環であり、好ましくは置換されていてもよいベンゼン環(置換基:ハロゲン); R^1 が $-CH_2NHCOR^7$ (R^7 が置換されていてもよい低級アルキル)または $-CH_2NHCSR^8$ (R^8 が置換されていてもよい低級アルキルオキシ)であり; A^1 環が R^a および R^b 以外の置換基によってさらに置換されていてもよい。

[0127] より好ましくは、 R^a および R^b は、前記の通り、隣接するN原子と一緒にになって、1又は2個のオキソによって置換されていてもよい5または6員の複素環Dを形成し、該複素環Dのその他の部分はさらに置換されていてもよい。この場合、 A^1 環は例えば前記のA-1～A-6で示される複素環を形成し、より好ましくはA-1で示される複素環である。H環は、前記の通り好ましくは、置換されていてもよい5～6員環であり、より好ましくは芳香族複素環、さらに好ましくはN原子含有芳香族複素環(例:ピリジン環、ピリミジン環、ピラジン環)である。

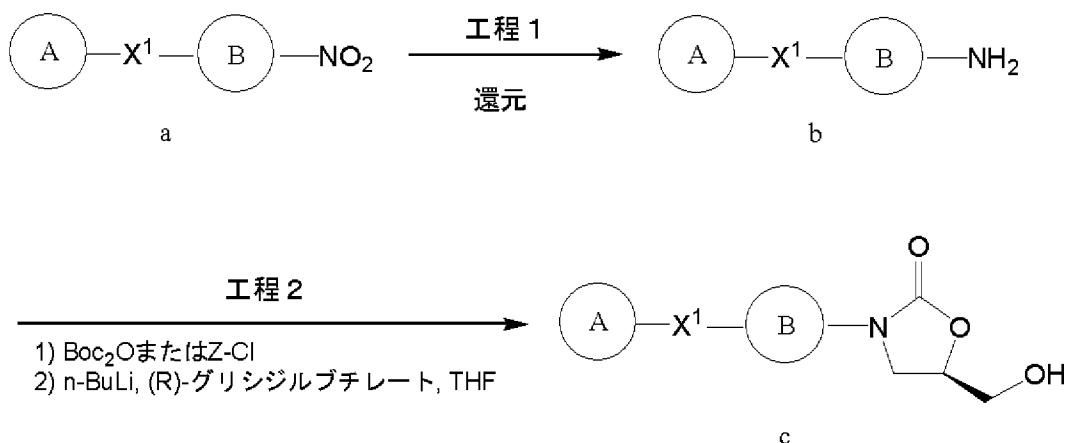
[0128] また別の好ましい態様は、

(5) Y^1 がOであり; p が0であり、 $q+r=4$ であり; X^1 が単結合であり; B環が置換されていてもよいベンゼン環または置換されていてもよい5～7員の芳香族複素環、より好ましくは置換されていてもよいベンゼン環; R^1 が $-CH_2NHCOR^7$ (R^7 が置換されていてもよい低級アルキル)または $-CH_2NHCSR^8$ (R^8 が置換されていてもよい低級アルキルオキシ)であり; A^1 環が R^a および R^b 以外の置換基によってさらに置換されていてもよい。

[0129] (6) Y^1 がOであり; R^a が水素、置換されていてもよい低級アルキル、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ホルミル、置換されていてもよい低級アルキルカルボニルであり; p が0であり、 $q=r=2$ であり; X^1 が単結合であり; B環が1または2個のハロゲンによって置換されていてもよいベンゼン環であり; R^1 が $-CH_2NHCOR^7$ (R^7 が置換されていてもよい低級アルキル)または $-CH_2NHCSR^8$ (R^8 が置換されていてもよい低級アルキルオキシ)である。

- [0130] 置換されていてもよいホルミルの置換基は好ましくは、置換されていてもよいアミノである。置換されていてもよい低級アルキルカルボニルの置換基は好ましくはヒドロキシである。
- [0131] より好ましくは、R^aが-COCH₂OH、-CONH-（置換されていてもよいヘテロ環式基、好ましくは5～6員環）、-CONHC(=NH)N(CH₃)₂、または置換されていてもよい低級アルキルオキシカルボニルである。
- [0132] 化合物(I)は、特にA環部分が最大の特徴であり、抗菌活性、水溶性、体内動態、安全性等の改善に寄与し得る。
- [0133] 本発明の化合物は、反応式IおよびIIに例示する方法により製造することができる。反応に用いる試薬および条件は、例えば、特開平7-508665号の記載にしたがつて当業者が適宜選択することができる。
- [0134] [化27]

反応式 I



式中、A環、X¹およびB環は、前記と同意義であり、Phはフェニル基、Msはメタンスルホニル基、Zはベンジルオキシカルボニル基を表す。

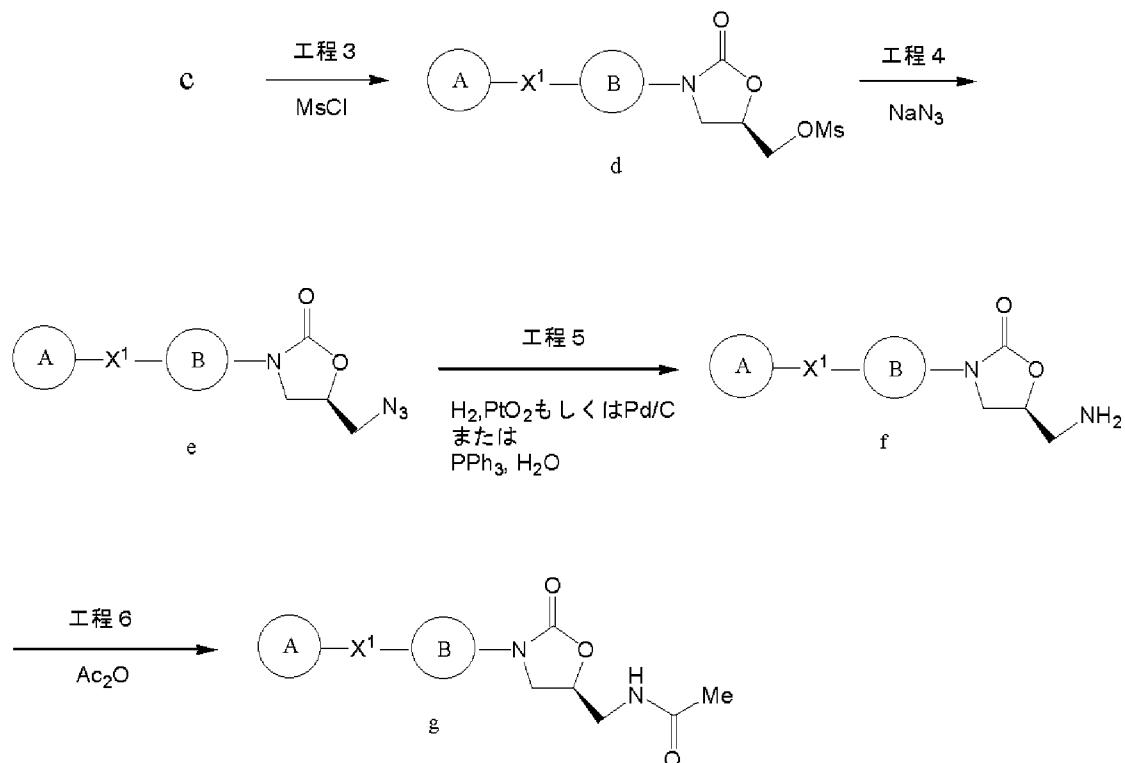
- [0135] 工程1において、式aの化合物を適当な還元方法、例えば、酸化白金、ラネーニッケル、パラジウム炭素等の触媒を用いた水素化還元法、鉄粉と塩酸、酢酸等を用いた還元法等の方法により、ニトロ基を還元して、式bの化合物を得る。式aの化合物は、商業的に入手可能であるか、または商業的に入手可能な試薬を用いて、当業者が容易に調製することができる。

[0136] 工程2において、式bの化合物をメタノール、テトラヒドロフラン等の適當な有機溶媒を用い、二炭酸ジー-tert-ブチルでウレタン化するか、水又はアセトン、メタノール、テトラヒドロフラン等の有機溶媒あるいはこれらの混合溶媒を用い、トリエチルアミン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等の塩基の存在下、ベンジルオキシカルボニルクロリドを用いてウレタン化する。次いで、テトラヒドロフラン、N、N-ジメチルホルムアミド等の適當な非プロトン性有機溶媒中、-78°Cから溶媒の加熱還流温度までの範囲で、n-ブチルリチウム等の塩基で処理した後、グリシジルブチレートと反応させることにより、式cの化合物を得る。

[0137] さらに、上記反応式Iで得られた式cの化合物を、さらに以下の反応式IIにしたがつて式gの化合物に変換してもよい。

[化28]

反応式 II



[0138] 工程3において、式cの化合物を、メタンスルホニルクロリドを用いて、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン等の有機溶媒中、トリエチルアミン等の塩基の存在下、氷冷下から溶媒の加熱還流温度までの範囲で反応することにより、式dの化合物を得る。

- [0139] 工程4において、式dの化合物をアジ化ナトリウムを用いて、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド等の有機溶媒中、氷冷下から溶媒の加熱還流温度までの範囲で反応することにより、式eの化合物を得る。
- [0140] 工程5において、式eの化合物を適当な還元方法、例えば、酸化白金、パラジウム炭素等の触媒を用いた水素化還元法、あるいはトリフェニルホスフィンおよび水を用いた方法でアジド基を還元して、式fで示される化合物を得る。
- [0141] 工程6において、式fの化合物を、無水酢酸等の適当な無水酸を用いて、ピリジン等の塩基性溶媒中、アシル化することにより、式gで示される化合物を得る。
- [0142] 所望により、上記の方法にしたがって得られた化合物は、オキサゾリジノン環の5位を任意の置換基でさらに修飾することにより、種々のオキサゾリジノン誘導体を得ることができる。またA環、B環、X¹部分をさらに修飾してもよい。このような修飾は、当業者の技術の範囲内であり、当業者が容易に行うことができる。
- [0143] 上記の合成において、中間体に官能基(例: -OH、-NH₂、-COOH)が存在する場合には、所望により反応前に適宜、保護しておけばよい。例えば、グリーン、ティー・ダブリュー;ワツ、ピー・ジー・エム「有機合成における保護基」(Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. "Protective Groups in Organic Synthesis", 2nd ed., John Wiley & Sons: New York (1991))の記載にしたがって、t-ブトキシカルボニル基やベンジルオキシカルボニル基等の適当な保護基で保護し、適当な時点で容易に除去することができる。
- [0144] 本発明はさらに、本発明化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分として含有する医薬組成物を提供するものである。医薬組成物としては、例えば、本発明化合物の抗菌活性に基づき、抗菌剤が挙げられる。本発明化合物を治療目的で用いる場合には、本発明化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物を感染症に罹患しているヒトを含む動物に、治療有効量を投与する。投与経路は経口または非経口のいずれでもよい。そのためには本発明化合物またはその塩を、製薬的に許容し得る担体、希釈剤または賦形剤と混合し、カプセルに充填するか、錠剤に打錠する。あるいは、粉剤、顆粒剤等の剤形でもよい。また、非経口投与のためには、皮下注射、静脈注射、腹腔内注射、筋肉注射等に適した水溶液または懸濁液とす

る。さらに坐剤、外用剤、点眼剤などとしても利用できる。

本発明化合物の製薬上許容される塩としては、無機塩基、アンモニア、有機塩基、無機酸、有機酸、塩基性アミノ酸、ハロゲンイオン等により形成される塩又は分子内塩が例示される。該無機塩基としては、アルカリ金属(Na, K等)、アルカリ土類金属(Ca, Mg等)、有機塩基としては、トリメチルアミン、トリエチルアミン、コリン、プロカイン、エタノールアミン等が例示される。無機酸としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等が例示される。有機酸としては、p—トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、ギ酸、トリフルオロ酢酸、マレイン酸等が例示される。塩基性アミノ酸としては、リジン、アルギン、オルニチン、ヒスチジン等が例示される。また塩は、溶媒和物であってもよい。

[0145] 経口投与は、通常の方法に従って調製した固形又は液状の用量単位、例えば、錠剤、粉末剤、カプセル剤、顆粒剤、懸濁剤、液剤、シロップ剤、ドロップ剤、舌下錠その他の剤型によって行うことができる。必要に応じて、経口投与のための用量単位処方はマイクロカプセル化してもよい。この処方はまた、被覆をしたり、高分子・ワックス等中に埋めこんだりすることにより作用時間の延長や持続放出をもたらすこともできる。

[0146] 非経口投与は、通常の方法によって調製された液状用量単位形態、例えば溶液や懸濁液の形態の注射剤を用いることによって行うことができる。これらの投与方法のうち、経口投与、注射による静脈内投与が好ましい。投与に際してはこれらの投与方法に適した剤型で投与されるのはもちろんである。

[0147] 用量は、経口投与の場合、通常、1日あたり約10mg～4000mg、好ましくは100mg～2000mgとすることができる。また、非経口投与の場合には、1日あたり約10mg～4000mg、好ましくは50mg～2000mgが適当である。

[0148] 以下の実施例、試験例および製剤例により本発明を更に詳しく説明するが、本発明はこれら実施例、試験例及び製剤例のみに限定されるものではない。従って、上記の一般的説明および以下の実施例の具体的説明を参照しつつ、出発化合物、反応試薬及び反応条件などを適宜選択し、必要に応じてこれらの方法に適切な修飾ないしは改変を加えることによって、当業者は、本発明の化合物をいずれも容易に製造

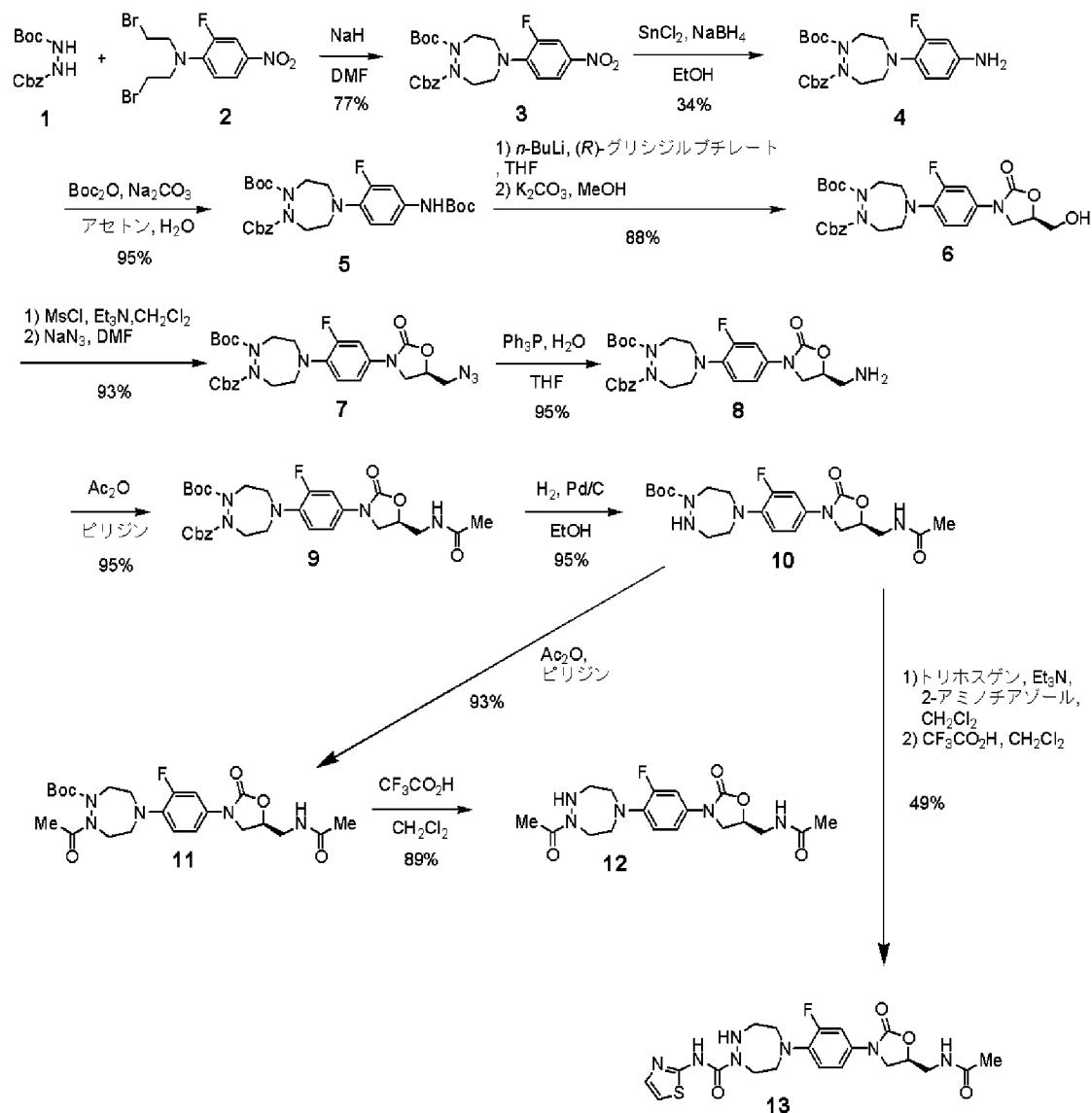
可能である。なお、製造例および実施例で用いた略語は以下の意味を有する。

Ac=アセチル基、Et=エチル基、Me=メチル基、Ph=フェニル基、Boc=t-ブトキシカルボニル基、Cbz=ベンジルオキシカルボニル基、Bn=ベンジル基。

[0149] 実施例1

化合物12および13の製造

[化29]



[0150] a. 化合物3

ナスフラスコにNaH(ミネラルオイル中60%; 1.2714g, 31.79mmol)を入れ、n-ヘキサンで3回洗浄した($5\text{cm}^3 \times 3$)。残存するn-ヘキサンを減圧下蒸発させ、ジメチルホルムアミド(50cm^3)を加えた。室温にて化合物1(3.6313g, 13.64mmol)を加え、同温で

30分間攪拌した。次に、化合物2(5.6310g, 15.22mmol)を室温にて滴加し、同温で20時間攪拌した。水(200cm³)中に注ぎ込み、酢酸エチル(100cm³)を加えて分液後、酢酸エチルで2回抽出し、水で1回、飽和塩化ナトリウム水溶液で1回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤をろ過後、溶媒を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(BW-200, 120g, 溶離液:20%→40%酢酸エチル/n-ヘキサン)で精製し、化合物3を4.9678 g(10.47mmol)得た。收率:77%

¹H NMR(CDCl₃) δ = 1.32–1.48(9H, t-Bu), 3.21–4.32(8H), 5.03–5.25(2H, m, CH₂Ph), 6.74–6.85(1H, m), 7.22–7.42(5H, m), および7.84–7.95(2H, m).

[0151] b. 化合物4

化合物3(4.9678g, 10.47mmol)をエタノール(200cm³)に溶かし、そこへSnCl₂·2H₂O(13.0278g, 57.73mmol)を加え80~90°Cに加熱して2時間攪拌した。次に、同温度にてNaBH₄(0.2778g, 7.34mmol)をエタノール(10cm³)に溶かした溶液をゆっくりと滴加し、さらに1時間攪拌した。エタノールの3分の2程度を留去したのち、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注意深く発泡しなくなるまで加え、酢酸エチルで4回抽出し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤をろ過後、溶媒を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(BW-200, 80g, 溶離液:10%→20%→50%→100%酢酸エチル/n-ヘキサン)で精製し、化合物4を1.6021 g(3.60mol)得た。また、Boc基が除去された化合物(M = 344.38, 1.6304g, 4.73mmol, 45%)も得た。收率:34%

¹H NMR(CDCl₃) δ = 1.32–1.50(9H, Boc), 3.00–3.58(8H, m), 3.90–4.24(2H, m), 5.05–5.30(2H, m, CH₂Ph), 6.30–6.45(2H, m), 6.72–6.82(1H, m), および7.28–7.37(5H, m, CH₂Ph).

[0152] c. 化合物5

化合物4(1.6021g, 3.60mmol)をメタノール(20cm³)に溶かし、炭酸ナトリウム(0.5856g, 5.53mmol)およびBoc₂O(1.1708g, 5.36mmol)を加え、室温にて17時間攪拌した。水(30cm³)、酢酸エチル(50cm³)を加えて分液し、さらに酢酸エチルで2回抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤をろ過後、溶媒を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(BW-200, 50g, 溶離液:10%→20%→30%酢酸

エチル/n-ヘキサン)で精製し、化合物5を1.8683 g (3.43mmol)を得た。収率:95%
¹H NMR (CDCl₃) δ = 1.34–1.52 (18H, Boc), 3.10–3.52 (6H, m), 3.95–4.28 (2H, m),
5.05–5.29 (2H, m, CH₂Ph), 6.38 (1H, br s, NH_{Boc}), 6.77–6.89 (2H, m), および7.21
–7.36 (6H, m).

[0153] d. 化合物6

化合物5(1.8683g, 3.43mmol)を乾燥テトラヒドロフラン(20cm³)に溶かし、アリール置換して-78 °Cに冷却した。この溶液にn-BuLi (1.54 M溶液in n-ヘキサン; 2.5cm³, 3.85mmol)をゆっくりと滴加し、滴加終了後、同温にて10分間攪拌した。次に、乾燥テトラヒドロフラン(3cm³)に溶かした(R)-グリシジルブチレート(0.6084g, 4.22mmol)をゆっくりと滴加し、室温に戻して20時間攪拌した。水(30cm³)を加え、酢酸エチルで5回抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、溶媒を留去し、残渣(2.2370g)を得た。この残渣をメタノール(20cm³)に溶かし、炭酸カリウム(5.0776g, 36.74mmol)を加えて室温で6時間攪拌した。水(30cm³)を加え、酢酸エチルで5回抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤をろ過後、溶媒を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(BW-200, 30g, 溶離液:50%→100%酢酸エチル/n-ヘキサン→2%メタノール/ジクロロメタン)で精製し、化合物6を1.5838 g (3.01mmol)得た。収率:88%

¹H NMR (CDCl₃) δ = 1.34–1.47 (9H, Boc), 2.59 (1H, br, OH), 3.16–3.40 (6H, m), 3.70–3.82 (1H, m), 3.89–4.27 (5H, m), 4.68–4.78 (1H, m, CH₂CHC₂H₂OH), 5.06–5.30 (2H, m, CH₂Ph), 6.83–6.93 (1H, m), 7.02–7.13 (1H, m), および7.27–7.46 (6H, m).

[0154] e. 化合物7

化合物6(1.5834g, 3.01mmol)、トリエチルアミン(0.65cm³, 4.62mmol)および乾燥ジクロロメタン(30cm³)の溶液を0°Cに冷却したのち、乾燥ジクロロメタン(3cm³)で希釈したメタンスルホニルクロリド(0.3cm³, 3.88mmol)を滴加し、0°Cで20分間攪拌した。飽和NaHCO₃水溶液(50cm³)を加えてトリクロロメタンで3回抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、溶媒を留去し、残渣(1.9525 g)を得た。この残渣をジメチルホルムアミド(15cm³)に溶かし、アジ化ナトリウム(0.5870g, 9.03mmol)を加えて80~90°Cにて2時間攪拌した。水(50cm³)を加え、酢酸エチルで3回抽出し、有機層を水、飽和

塩化ナトリウム水溶液の順で洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、溶媒を留去し、残渣を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(BW-200, 40g, 溶離液:25%→30%→50%酢酸エチル/n-ヘキサン)で精製し、化合物7を1.5894 g(2.79mmol)を得た。収率:93%

¹H NMR(CDCl₃) δ = 1.34–1.47(9H, Boc), 3.18–4.28(12H, m), 4.73–4.83(1H, m, CH₂CHCH₂N), 5.06–5.28(2H, m, CH₂Ph), 6.85–6.93(1H, m), 7.02–7.13(1H, m), および7.28–7.45(6H, m).

[0155] f. 化合物8

化合物7(1.5894g, 2.79mmol)をテトラヒドロフラン(20cm³)に溶かし、室温にてトリフェニルfosfin(1.1128g, 4.240mmol)および水(1cm³)を加え、室温で16時間攪拌し、60°C前後に加熱してさらに2時間攪拌した。原料消失を確認後、溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(BW-200, 30g, 溶離液:酢酸エチル→5%→15%メタノール/トリクロロメタン)で精製し、化合物8を1.4394 g(2.65mmol)を得た。収率:95%

¹H NMR(CDCl₃) δ = 1.34–1.48(9H, Boc), 2.95(1H, dd, J = 5.8, 13.7 Hz), 3.11(1H, dd, J = 4.0, 13.7 Hz), 3.16–3.59(6H, m), 3.76–3.84(1H, m), 3.94–4.27(3H, m), 4.62–4.72(1H, m, CH₂CHCH₂N), 5.06–5.29(2H, m, CH₂Ph), 6.84–6.92(1H, m), 7.03–7.14(1H, m), および7.25–7.48(6H, m).

[0156] g. 化合物9

化合物8(1.4394g, 2.65mmol)をピリジン(20cm³)に溶かし、無水酢酸(2.0cm³)を入れ、室温で1時間攪拌した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(BW-200, 30g, 溶離液:0%→3%→5%メタノール/トリクロロメタン)で精製し、化合物9を1.4769 g(2.52mmol)を得た。収率:95%

[0157] h. 化合物10

化合物9(1.1139g, 1.902mmol)を95%エタノール(50cm³)に溶かし、10%Pd/C(0.2073 g)を加えて注意深くH₂置換し、そのまま室温で90時間攪拌した。セライトろ過を行い、溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(BW-200, 30g, 溶離液:0%→2%→4%メタノール/トリクロロメタン)で精製し、化合物10を0.8159 g(

1.807mmol)得た。収率:95%

¹H NMR(CDCl₃) δ = 1.38(9H, br s, Boc), 2.03(3H, s, Ac), 3.08–3.16(2H, m), 3.40–3.48(2H, m), 3.53–3.77(8H, m), 4.00(1H, t, J = 9.0Hz), 4.72–4.81(1H, m), 6.45(1H, br s, NHAc), 6.87(1H, t, J = 9.0Hz), 6.99(1H, dd, J = 2.4, 9.0Hz), および7.36(1H, dd, J = 2.4, 15.1 Hz).

[0158] i. 化合物11

化合物10(0.2016g, 0.477mmol)をピリジン(5cm³)に溶かし、無水酢酸(3cm³)を加えて室温で18時間攪拌した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(BW-200, 15g, 溶離液:50%→100%酢酸エチル/n-ヘキサン→4%メタノール/トリクロロメタン)で精製し、化合物11を0.2055 g(0.416mmol)得た。収率:93%
¹H NMR(CDCl₃) δ = 1.48(9H, s, Boc), 2.03(3H, s, NHAc), 2.05(3H, s, NNAc), 3.08–3.78(10H, m), 4.01(1H, dt, J = 3.0, 9.1 Hz), 4.25–4.40(1H, m), 4.72–4.82(1H, m), 6.08(1H, t, J = 6.0Hz, NHAc), 6.89(1H, t, J = 9.1 Hz), 7.05(1H, br d, J = 9 Hz), および7.40(1H, dd, J = 2.5, 14.6 Hz).

[0159] j. 化合物12

化合物11(0.1462g, 0.296mmol)をジクロロメタン(5cm³)に溶かし、トリフロロ酢酸(1cm³)を加えて室温で2時間攪拌した。ほぼ中性となるまで飽和炭酸カリウム水溶液を加え、トリクロロメタンで5回抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤をろ過し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(BW-200, 15g, 溶離液:0%→5%→10%メタノール/トリクロロメタン)で精製し、化合物12を0.1034 g(0.263mmol)得た。収率:89%

¹H NMR(CDCl₃) δ = 1.97(3H, s, NNAc), 2.03(3H, s, NHAc), 3.06–3.14(1H, m), 3.16–3.23(1H, m), 3.34–3.44(3H, m), 3.54–3.80(6H, m), 3.88–3.94(1H, m), 4.01(1H, t, J = 8.8 Hz), 4.72–4.81(1H, m), 6.08–6.16(1H, br), 6.84–6.93(1H, m), 6.96–6.75(1H, m), および7.37–7.48(1H, m).

[0160] k. 化合物13

2-アミノチアゾール(135.6 mg, 1.354mmol)をジクロロメタン(10cm³)に溶かし、0°Cにてトリホスゲン(138.1 mg, 0.465mmol)を加え、さらにトリエチルアミン(0.4cm³, 2.846m

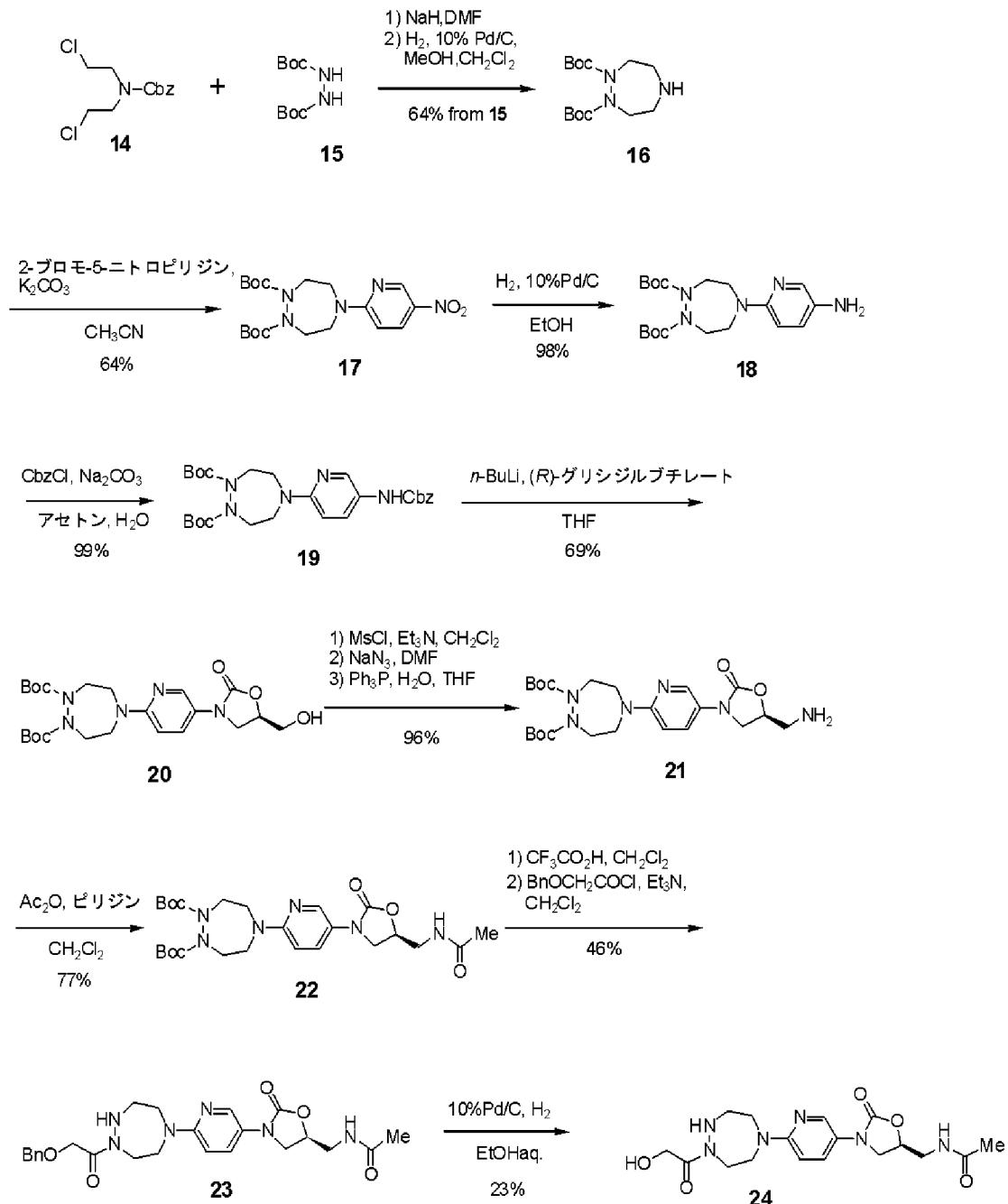
mol)をゆっくりと滴加し、化合物10(154.4 mg, 0.342mmol)を加え、室温に戻して75時間搅拌した。10%クエン酸水溶液(20cm³)を加え、トリクロロメタンで2回抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤をろ過し、溶媒を留去して得られた残渣をジクロロメタン(10cm³)に溶かし、トリクロロ酢酸(1.0cm³)を加えて室温で24時間搅拌した。飽和炭酸ナトリウム水溶液で中和し、10%メタノール/トリクロロメタンで5回抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤をろ過し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(BW-200, 10g, 溶離液:1%→3%→5%メタノール/トリクロロメタン)で精製し、化合物13を80.0mg(0.168mmol)得た。収率:49%

¹H NMR(CDCl₃) δ = 2.02(3H, s, Ac), 3.22–4.25(12H, m), 4.70–4.81(1H, m), 6.73(1H, t, J = 6.1 Hz, NHAc), 6.84–7.03(3H, m), 7.33–7.43(2H, m), および9.84(1H, s, N=C–NHC=O).

[0161] 実施例2

化合物24の製造

[化30]



[0162] a. 化合物16

市販のビス(クロロエチル)アミノー水和物(5.7974g, 32.48mmol)と炭酸ナトリウム(3.6300g, 34.25mmol)の、メタノール(80cm³)と水(40cm³)の懸濁液に、0°Cにて、ベンジルクロロフォメート(6.0cm³, 33.77mmol)をゆっくりと滴加し、同温で3時間攪拌した。メタノールを半分程度留去し、水(50cm³)を加え、ジクロロメタンで4回抽出して飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過、濃縮して、化合物14が主成分の残渣(10.674 g)を得た。別のナスプラスコにNaH(ミネラルオイル中60%; 2.

0544g, 51.36mmol)を入れ、n-ヘキサンで3回(5cm³×3)洗浄した。残存するn-ヘキサンを減圧下蒸発させ、ジメチルホルムアミド(80cm³)を加えてアリール置換した。0°Cに冷却し、化合物15(4.1983g, 18.07mmol)を加え、同温で10分間攪拌した。次に、ジメチルホルムアミド(20cm³)に化合物14を主成分とする残渣(10.674 g)を溶かしてこれを滴加し、ゆっくりと室温に戻しながら41時間攪拌した。水(400cm³)中に注ぎ込み、酢酸エチルで3回抽出し、水で1回、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(BW-200, 150g, 溶離液:15%→20%→30%酢酸エチル/n-ヘキサン)で精製し、所望の7員環化合物(5位Cbz体)が主成分の残渣を7.1642 g得た。この残渣をメタノール(120cm³)およびジクロロメタン(40cm³)に溶かし、10% Pd/C(0.7241 g)を加えてH₂置換し、室温で23時間攪拌した。セライトろ過ののち、ろ液を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(BW-200, 100g, 溶離液:酢酸エチル→メタノール:トリエチルアミン:ジクロロメタン = 10: 2 : 88)で精製し、化合物16を3.4838 g(11.56mmol)得た。収率:64%

¹H NMR(CDCl₃) δ = 1.43–1.51(18H, Boc×2), 2.96–3.54(6H, m), および3.98–4.26(2H, m), および6.62(1H, br s, NH).

[0163] b. 化合物17

化合物16(5.6532g, 18.76mmol)をCH₃CN(40cm³)に溶かし、炭酸カリウム(2.8864g, 20.88mmol)および2-chloro-5-nitroピリジン(3.5675g, 22.50mmol)を加えて19時間加熱還流した。水(50cm³)を加え、酢酸エチルで4回抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤をろ過し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(BW-200, 120g, 溶離液:10%→20%→30%酢酸エチル/n-ヘキサン)で精製し、固体の化合物17を5.0881 g(12.02mmol)得た。収率:64%

¹H NMR(CDCl₃) δ = 1.43(18H, s, Boc×2), 3.12–3.45(2H, m), 3.66–4.31(6H, m), 6.53(1H, d, J = 9.6 Hz), 8.23(1H, dd, J = 2.8, 9.6 Hz), および9.04(1H, m).

[0164] c. 化合物18

化合物17(5.2346g, 12.36mmol)をエタノール(100cm³)に溶かし、10%Pd/C(1.4253 g)を加えて懸濁液としたのちに水素置換し、室温で3.5時間攪拌した。セライトろ過を行い、溶媒を留去し、得られた残渣(0.8354 g)をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(B

W-200, 80g, 溶離液:30%→50%→100%酢酸エチル/n-ヘキサン)で精製し、化合物18を4.7463 g (12.06mmol)得た。収率:98%

[0165] d. 化合物19

化合物18 (4.7463g, 12.06mmol)をアセトン (40cm³)および水 (20cm³)に溶かし、炭酸ナトリウム (1.7605g, 16.61mmol)およびベンジルクロロフォメート (2.60cm³, 14.63mmol)を加えて室温で1時間攪拌した。アセトンを留去し、酢酸エチル (100cm³)を加えて分液して無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤をろ過し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (BW-200, 90g, 溶離液:10%→35%酢酸エチル/n-ヘキサン)で精製し、化合物19を6.2841 g (11.91mmol)得た。

[0166] e. 化合物20

化合物19 (6.2841g, 11.91mmol)を乾燥テトラヒドロフラン (50cm³)に溶かし、アリール置換して-78 °Cに冷却した。この溶液にn-BuLi (1.58 M溶液 (n-ヘキサン中); 8.0 cm³, 12.64mmol)をゆっくりと滴加し、滴加終了後、同温にて5分間攪拌した。次に、乾燥テトラヒドロフラン (2cm³)に溶かした(R)-グリシジルブチレート (1.9001g, 13.18mmol)をゆっくりと滴加し、室温に戻して21時間攪拌した。水 (50cm³)を加え、酢酸エチルで4回抽出し、飽和塩化ナトリウム水溶液で1回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して乾燥剤をろ過後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (BW-200, 80g, 溶離液:50%→100%酢酸エチル/n-ヘキサン)で精製し、化合物20を4.0759 g (8.258mmol)得た。収率:69%

¹H NMR (CDCl₃) δ = 1.43 (18H, s, Boc × 2), 2.75 (1H, br s, OH), 3.10–4.26 (12H, m), 4.69–4.79 (1H, m), 6.53 (1H, d, J = 9.3 Hz), 7.82–7.92 (1H, m), および8.07–8.12 (1H, m).

[0167] f. 化合物21

化合物20 (4.0759g, 8.26mmol)、トリエチルアミン (1.8cm³, 12.81mmol)および乾燥ジクロロメタン (80cm³)を入れ、0°Cに冷却したのち、メタンスルホニルクロリド (0.8cm³, 10.34mmol)を滴加し、0°Cで20分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50cm³)を加えて分液し、さらに水層をトリクロロメタンで2回抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、溶媒を留去した。得られた残渣 (4.8528 g) をジメチル

ホルムアミド(40cm³)に溶かし、アジ化ナトリウム(1.0125g, 15.57mmol)を加えて40～50°Cにて15時間攪拌した。水(150cm³)を加え、酢酸エチルで3回抽出し、飽和塩化ナトリウム水溶液で1回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して乾燥剤をろ過後、溶媒を留去した。得られた残渣(4.4467 g)をテトラヒドロフラン(40cm³)に溶かし、室温にてトリフェニルfosfin(3.2983g, 12.58mmol)および水(2.0cm³)を加え、50°Cにて2時間攪拌した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(BW-200, 100g, 溶離液:酢酸エチル→15%メタノール/トリクロロメタン)で精製し、化合物21を3.8884 g(7.89mmol)得た。収率:96%

¹H NMR(CDCl₃) δ = 1.43(18H, s, Boc × 2), 2.88–4.26(12H, m), 4.63–4.75(1H, m), 6.55(1H, d, J = 9.3 Hz), 7.86–7.96(1H, m), および8.06–8.12(1H, m).

[0168] g. 化合物22

化合物21(1.0932g, 2.219mmol)をジクロロメタン(10cm³)に溶かし、ピリジン(1.0cm³)および無水酢酸(1.0cm³)を加えて室温で25時間攪拌した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(BW-200, 40g, 溶離液:50%酢酸エチル/n-ヘキサン→3%メタノール/酢酸エチル→3%メタノール/トリクロロメタン)で精製し、化合物22を0.9087 g(1.700mmol)得た。収率:77%

¹H NMR(CDCl₃) δ = 1.43(18H, s, Boc × 2), 2.03(3H, s, Ac), 3.10–4.26(12H, m), 4.73–4.82(1H, m), 6.02(1H, t, J = 6.2 Hz, NHAc), 6.55(1H, d, J = 9.3 Hz), 7.76–7.83(1H, m), および8.07–8.11(1H, m).

[0169] h. 化合物23

化合物22(0.2444g, 0.457mmol)をジクロロメタン(10cm³)に溶かし、トリプロロ酢酸(1.0cm³)を加えて室温で3時間攪拌した。溶媒を留去して得られた残渣をジクロロメタン(10cm³)に溶かし、トリエチルアミン(0.5cm³)およびジクロロメタン(2cm³)に溶かしたBnOCH₂COCl(0.1293g, 0.700mmol)を加えて室温で21時間攪拌した。水(20cm³)を加え、10%メタノール/トリクロロメタンで5回抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤をろ過し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(BW-200, 10g, 溶離液:3%メタノール/トリクロロメタン)で精製し、化合物23を0.1010g(0.209mmol)得た。収率:46%

[0170] i. 化合物24

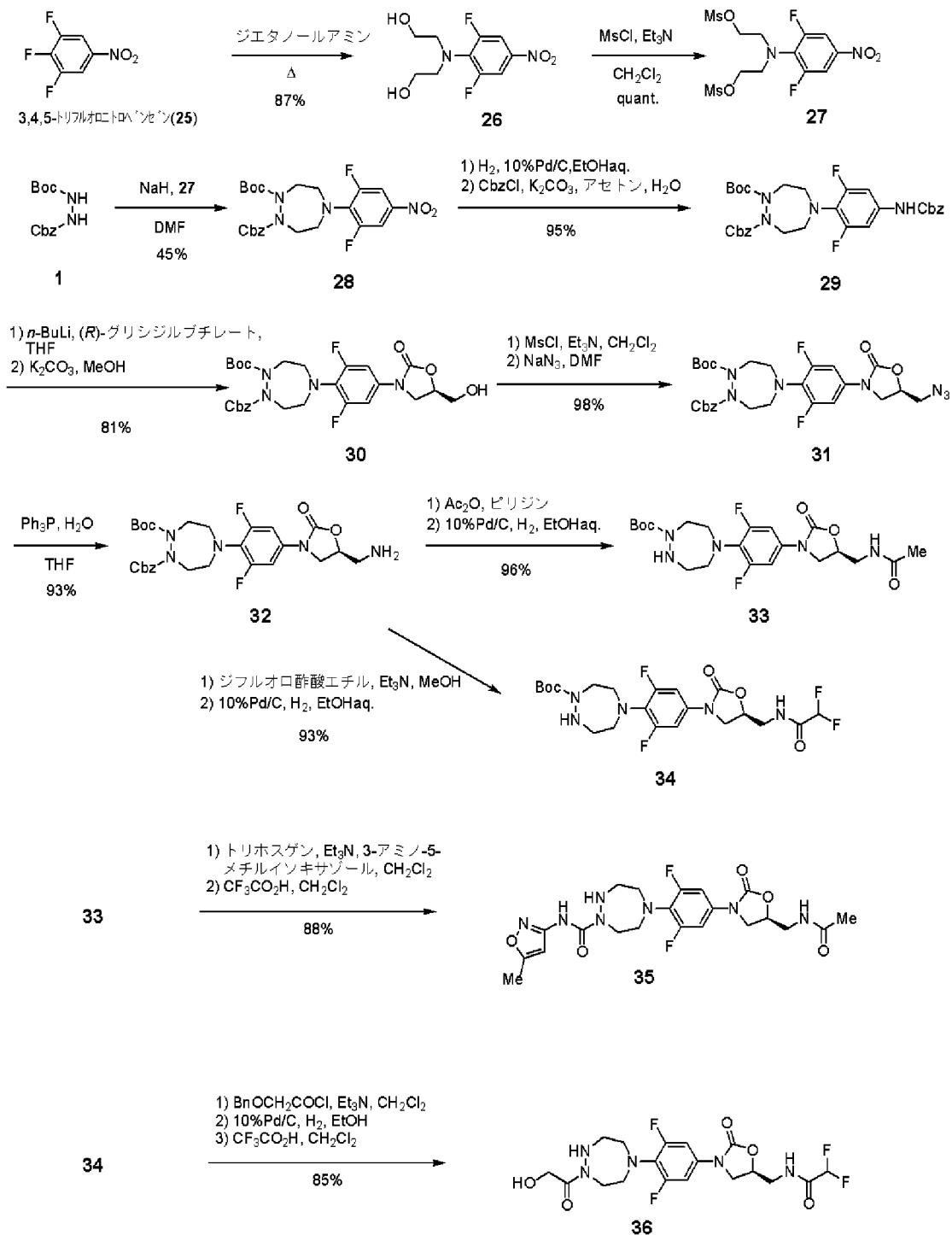
化合物23(0.1010g, 0.209mmol)をエタノール(5cm³)に溶かし、10%Pd/C(0.0981 g)を加えて懸濁液としたのちに水素置換し、室温で64時間攪拌した。セライトろ過を行い、溶媒を留去し、得られた残渣(0.8354 g)をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(BW-200, 80g, 溶離液:3%→10%メタノール/トリクロロメタン)で精製し、化合物24を0.0190g(0.0484mmol)得た。収率:23%

¹H NMR(CDCl₃) δ = 2.03(3H, s, Ac), 3.00–4.04(12H, m), 4.33(2H, s, CH₂OH), 4.73–4.83(1H, m), 6.37(1H, t, J = 6.0Hz, NHAc), 6.51–6.57(1H, m), 7.75–7.82(1H, m), および8.09–8.12(1H, m).

[0171] 実施例3

化合物35および36の製造

[化31]



[0172] a. 化合物26

市販の3,4,5-トリフルオロニトロベンゼン(25)(3.6970g, 23.32mmol)をジエタノールアミン(19.40g, 184.5mmol)に溶かして110~120°Cで2時間攪拌した。水(50cm³)を加え、酢酸エチルで5回抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤をろ過し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(BW-200, 150g, 溶離

液:1%→2%→5%→10%メタノール/トリクロロメタン)で精製し、化合物26を7.5182 g (28.67mmol) 得た。収率:87%

^1H NMR (CDCl_3) δ = 2.41 (2H, br s, OH \times 2), 3.47–3.58 (4H, m), 3.69–3.81 (4H, m), および 7.80 (2H, d, J = 9.1 Hz).

[0173] b. 化合物27

化合物26 (7.5182g, 28.67mmol)、トリエチルアミン (10.0cm³, 71.15mmol) および 乾燥ジクロロメタン (100cm³) の溶液を0°Cに冷却したのち、メタンスルホニルクロリド (5.0cm³, 64.60mmol) を滴加し、0°Cで1時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10.0cm³) を加えて分液し、さらに水層をトリクロロメタンで3回抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、溶媒を留去した。得られた残渣 (4.8528 g) をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (BW-200, 150g, 溶離液: 20%→50%酢酸エチル/n-ヘキサン→1%→2%メタノール/トリクロロメタン) で精製し、化合物27を11.9906 g (28.66mmol) 得た。収率:100%

^1H NMR (CDCl_3) δ = 3.00 (6H, s, Ms \times 2), 3.71–3.76 (4H, m), 4.29–4.34 (4H, m), および 7.83 (2H, d, J = 9.1 Hz).

[0174] c. 化合物28

ナスフラスコにNaH (ミネラルオイル中60%; 2.4320g, 60.80mmol)を入れ、n-ヘキサンで3回洗浄した (5cm³ \times 3)。残存するn-ヘキサンを減圧下蒸発させ、ジメチルホルムアミド (80cm³) を加えた。室温にて化合物1 (7.5056g, 28.19mmol) を加え、同温で30分間攪拌した。次に、ジメチルホルムアミド (30cm³) に溶かした化合物27 (11.9906g, 28.66mmol) を室温にて滴加し、同温で20時間攪拌した。水 (400cm³) 中に注ぎ込み、酢酸エチルで4回抽出し、水で2回、飽和塩化ナトリウム水溶液で1回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤をろ過後、溶媒を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (BW-200, 150g, 溶離液: 10%→20%→50%酢酸エチル/n-ヘキサン) で精製し、化合物28を6.3121 g (12.82mmol) 得た。収率:45%

^1H NMR (CDCl_3) δ = 1.36 (9H, s, Boc), 3.23–3.77 (6H, m), 3.96–4.25 (2H, m), 5.08–5.31 (2H, m, OCH_2Ph), 7.30–7.39 (5H, m), および 7.77 (2H, d, J = 9.9 Hz).

[0175] d. 化合物29

化合物28(6.3121g, 12.82mmol)をエタノール(100cm³)と水(1cm³)の混液に溶かし、10%Pd/C(0.6837 g)を加えて懸濁液としたのちに水素置換し、室温で41時間搅拌した。セライトろ過を行い、溶媒を留去し、得られた残渣(0.8354 g)をアセトン(60cm³)および水(30cm³)に溶かし、炭酸ナトリウム(3.2019g, 30.21mmol)およびベンジルクロロフォメート(5.0cm³, 28.14mmol)を加えて室温で1時間搅拌した。アセトンを留去し、水(100cm³)および酢酸エチル(100cm³)を加えて分液して無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤をろ過し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(BW-200, 120g, 溶離液:10%→15%→30%酢酸エチル/n-ヘキサン)で精製し、化合物29を7.2419 g(12.14mmol)得た。収率:95%

[0176] e. 化合物30

化合物29(7.2419g, 12.14mmol)を乾燥テトラヒドロフラン(60cm³)に溶かし、アリール置換して-78°Cに冷却した。この溶液にn-BuLi(n-ヘキサン中の1.54 M溶液; 8.8cm³, 13.55mmol)をゆっくりと滴加し、滴加終了後、同温にて5分間搅拌した。次に、乾燥テトラヒドロフラン(2cm³)に溶かした(R)-グリシジルブチレート(1.9622g, 13.61mmol)をゆっくりと滴加し、室温に戻して20時間搅拌した。水(50cm³)を加え、酢酸エチルで5回抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して乾燥剤をろ過後、溶媒を留去した。得られた残渣(8.9592 g)をメタノール(50cm³)に溶かし、炭酸カリウム(5.0460g, 36.51mmol)を加えて室温で1時間搅拌した。メタノールを留去し、水(50cm³)を加え、酢酸エチルで5回抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して乾燥剤をろ過後、溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(BW-200, 120g, 溶離液:50%→1%メタノール/酢酸エチル)で精製し、化合物30を5.5651 g(9.89mmol)得た。収率:81%

¹H NMR(CDCl₃) δ = 1.36(9H, s, Boc), 2.81(1H, t, J = 6.3 Hz, CH₂OH), 3.03-4.16(12H, m), 4.68-4.78(1H, m), 5.07-5.32(2H, m, OCH₂Ph), 7.12(2H, br d, J = 9 Hz), および7.28-7.40(5H, m).

[0177] f. 化合物31

化合物30(5.5651g, 9.89mmol)、トリエチルアミン(2.0cm³, 14.23mmol)および乾燥ジクロロメタン(50cm³)の溶液を0°Cに冷却したのち、メタンスルホニルクロリド(1.0cm³, 1.292mmol)を滴加し、0°Cで15分間搅拌した。メタノール(1cm³)および飽和炭酸水素

ナトリウム水溶液.(30cm³)を加えて分液し、さらに水層をトリクロロメタンで2回抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、溶媒を留去した。得られた残渣をジメチルホルムアミド(50cm³)に溶かし、アジ化ナトリウム(1.0848g, 16.69mmol)を加えて40~50°Cにて16時間攪拌した。水(100cm³)を加え、酢酸エチルで3回抽出し、飽和塩化ナトリウム水溶液で1回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して乾燥剤をろ過後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(BW-200, 100g, 溶離液:20→30→50%酢酸エチル/n-ヘキサン)で精製し、化合物31を5.7033 g(9.71mmol)得た。収率:98%

¹H NMR(CDCl₃) δ = 1.37(9H, s, Boc), 3.05–4.20(12H, m), 4.74–4.84(1H, m), 5.08–5.33(2H, m, OCH₂Ph), 7.12(2H, br d, J = 9 Hz), および7.30–7.40(5H, m).

[0178] g. 化合物32

化合物31をテトラヒドロフラン(50cm³)に溶かし、室温にてトリフェニルfosfin(3.9751g, 15.16mmol)および水(1.0cm³)を加え、50°Cにて16時間攪拌した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(BW-200, 120g, 溶離液:酢酸エチル → 10%メタノール/トリクロロメタン)で精製し、化合物32を5.0795 g(9.05mmol)得た。収率:93%

¹H NMR(CDCl₃) δ = 1.37(9H, s, Boc), 2.88–4.18(12H, m), 4.63–4.73(1H, m), 5.08–5.33(2H, m, OCH₂Ph), 7.13(2H, br d, J = 9 Hz), および7.30–7.40(5H, m).

[0179] h. 化合物33

化合物32(0.9751g, 1.736mmol)をピリジン(5cm³)に溶かし、無水酢酸(3.0cm³)を加えて室温で1時間攪拌した。溶媒を留去して得られた残渣をエタノール(20cm³)と水(2cm³)の混液に溶かし、10%Pd/C(0.5584 g)を加えて懸濁液としたのちに水素置換し、室温で44時間攪拌した。セライトろ過を行い、溶媒を留去し、得られた残渣シリカゲルカラムクロマトグラフィー(BW-200, 30g, 溶離液:1%→3%メタノール/トリクロロメタン)で精製し、化合物33を0.7821 g(1.666mmol)得た。収率:96%

¹H NMR(CDCl₃) δ = 1.49(9H, s, Boc × 2), 2.03(3H, s, Ac), 3.02–3.08(2H, m), 3.23–3.30(2H, m), 3.37–3.44(2H, m), 3.57–3.75(5H, m), 3.99(1H, t, J = 9.1 Hz), 4.73–4.82(1H, m), 6.12(1H, t, J = 6.0Hz, NHAc), および7.08(2H, d, J = 10.7 Hz).

[0180] i. 化合物34

化合物32(0.9751g, 1.736mmol)をメタノール(5cm^3)に溶かし、トリエチルアミン(1.0 cm^3)およびジフルオロ酢酸エチル(1.0 cm^3)を加えて室温で1時間攪拌した。溶媒を留去して得られた残渣をエタノール(20cm^3)と水(4cm^3)の混液に溶かし、10%Pd/C(0.4436 g)を加えて懸濁液としたのちに水素置換し、室温で42時間攪拌した。セライトろ過を行い、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(BW-200, 30g, 溶離液:2%→3%メタノール/トリクロロメタン)で精製し、化合物34を0.7005 g (1.386mmol) 得た。収率:93%

^1H NMR (CDCl_3) δ = 1.49 (9H, s, Boc \times 2), 3.02–3.08 (2H, m), 3.23–3.30 (2H, m), 3.37–3.45 (2H, m), 3.57–3.73 (4H, m), 3.79–3.90 (1H, m), 4.05 (1H, t, J = 9.1 Hz), 4.77–4.87 (1H, m), 5.94 (1H, t, J = 54.0Hz, CHF_2), および6.99–7.12 (3H, m).

[0181] j. 化合物35

3-アミノ-5-メチルイソキサゾール(103.5 mg, 1.06mmol)をジクロロメタン(10cm^3)に溶かし、0°Cにてトリホスゲン(104.5 mg, 0.352mmol)を加え、さらにトリエチルアミン(0.4 cm^3 , 2.85mmol)をゆっくりと滴加して同温にて10分間攪拌した。同温にて化合物33(87.4 mg, 0.187mmol)を加え、室温に戻して24時間攪拌した。10%クエン酸水溶液(20cm^3)を加え、トリクロロメタンで3回抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤をろ過し、溶媒を留去した。得られた残渣をジクロロメタン(5cm^3)に溶かし、トリプロロ酢酸(0.5 cm^3)を加えて室温で16時間攪拌した。10%炭酸ナトリウム水溶液(20cm^3)で中和し、10%メタノール/トリクロロメタンで4回抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤をろ過し、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(BW-200, 8g, 溶離液:2%→5%メタノール/トリクロロメタン)で精製し、化合物35を81.5 mg (0.165mmol) 得た。収率:88%

^1H NMR (CDCl_3) δ = 2.03 (3H, s, Ac), 2.38 (3H, s, C=C-Me), 3.16–3.24 (2H, m), 3.29–3.42 (4H, m), 3.62–4.03 (6H, m), 4.77–4.88 (1H, m), 6.21–6.33 (1H, br, NHC=O), 6.65 (1H, s, Me-C=CH), 7.10 (2H, d, J = 10.7 Hz), および9.14 (1H, s, NHAr).

[0182] k. 化合物36

化合物34(78.9 mg, 0.156mmol)をジクロロメタン(3cm^3)に溶かし、室温にてトリエチ

ルアミン(0.05cm³, 0.356mmol)およびジクロロメタン(1cm³)に溶かしたBnOCH₂COCl(36.5 mg, 0.198mmol)を加えて1時間攪拌した。メタノールをごく少量加え、水(20cm³)を加えてトリクロロメタンで2回抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤をろ過し、溶媒を留去した。得られた残渣をエタノール(5cm³)に溶かし、10%Pd/C(88.9 mg)を加えてH₂置換し、室温で122時間攪拌した。セライトろ過ののち、溶媒を留去して得られた残渣を得られた残渣をジクロロメタン(5cm³)に溶かし、トリフロロ酢酸(0.5cm³)を加えて室温で21時間攪拌した。10%炭酸ナトリウム水溶液(30cm³)で中和し、10%メタノール/トリクロロメタンで4回抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤をろ過し、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(BW-200, 8g, 溶離液:1%→2%→5%メタノール/トリクロロメタン)で精製し、化合物36を61.2 mg(0.132mol)得た。収率:85%

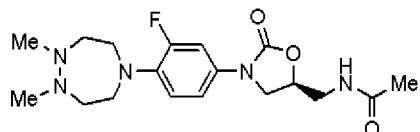
¹H NMR (CDCl₃) δ = 3.11–3.19 (2H, m), 3.26–3.42 (4H, m), 3.63–3.90 (5H, m), 4.06 (1H, t, J = 9.1 Hz), 4.39 (2H, s, CH₂OH), 4.79–4.90 (1H, m), 5.95 (1H, t, J = 54.1 Hz, CHF₂), 7.08 (2H, d, J = 10.7 Hz), および7.45 (1H, t, J = 6.2 Hz, NHC=O).

[0183] 上記実施例と同様の方法にしたがって実施例4から実施例103の化合物を得た。

構造および物性を以下に示す。

[0184] 実施例4

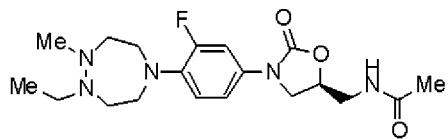
[化32]



¹H NMR (CDCl₃) δ 2.03 (1H, s, Ac), 2.53 (6H, s, Me×2), 3.15–3.21 (4H, m), 3.36–3.43 (4H, m), 3.61–3.68 (2H, m), 3.75 (1H, dd, J = 6.6, 9.1 Hz), 4.01 (1H, t, J = 9.1 Hz), 4.73–4.82 (1H, m, CH₂CHCH₂NHAc), 6.74–6.82 (1H, br, NHAc), 6.80–6.87 (1H, m), 6.96–7.03 (1H, m), および7.31–7.38 (1H, m).

[0185] 実施例5

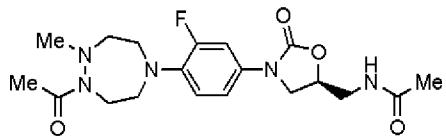
[化33]



¹H NMR (CDCl_3) δ 1.09 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, NCH_2CH_3), 2.03 (3H, s, Ac), 2.53 (3H, s, NMe), 2.72 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 3.12–3.27 (4H, m), 3.34–3.42 (4H, m), 3.55–3.76 (3H, m), 4.01 (1H, t, $J = 9.1$ Hz), 4.71–4.81 (1H, m, $\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{NHAc}$), 6.25 (1H, t, $J = 6.2$ Hz, NHAc), 6.82–6.90 (1H, m), 6.98–7.04 (1H, m), および 7.32–7.40 (1H, m).

[0186] 実施例6

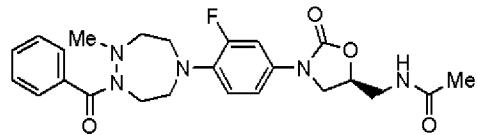
[化34]



¹H NMR (CDCl_3) δ 2.03 (3H, s, NHAc), 2.19 (3H, s, NAc), 2.57 (3H, NMe), 2.84–2.99 (2H, m), 3.16–3.77 (8H, m), 4.01 (1H, t, $J = 9.1$ Hz), 4.24–4.34 (1H, m), 4.69–4.82 (1H, m, $\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{NHAc}$), 6.28 (1H, br, NHAc), 6.85–6.93 (1H, m), 6.97–7.03 (1H, m), および 7.38–7.47 (1H, m).

[0187] 実施例7

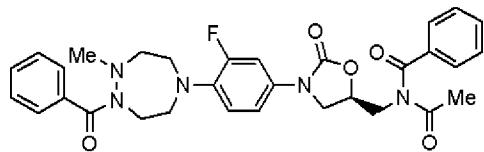
[化35]



¹H NMR (CDCl_3) δ 2.02 (3H, s, Ac), 2.51 (3H, s, NMe), 2.92 (1H, dd, J = 7.8, 12.5 Hz), 3.12 (1H, dd, J = 8.2, 14.0 Hz), 3.28–3.53 (5H, m), 3.60 (1H, dt, J = 6.1, 14.6 Hz), 3.68 (1H, dd, J = 3.3, 6.1 Hz), 3.74 (1H, dd, J = 6.9, 9.1 Hz), 4.02 (1H, t, J = 9.1 Hz), 4.44–4.53 (1H, m), 4.72–4.82 (1H, m, $\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{NHAc}$), 6.19 (1H, t, J = 6.1 Hz, NHAc), 6.90–6.98 (1H, m), 7.00–7.06 (1H, m), および 7.33–7.58 (1H, m).

[0188] 実施例8

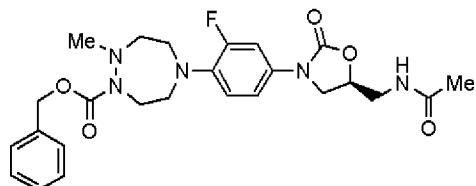
[化36]



¹H NMR (CDCl₃) δ 2.17 (3H, s, Ac), 2.51 (3H, s, NMe), 2.87–2.97 (1H, m), 3.06–3.16 (1H, m), 3.28–3.52 (5H, m), 3.70 (1H, dd, J = 6.1, 9.1 Hz), 4.03–4.24 (3H, m), 4.45–4.55 (1H, m), 4.89–4.99 (1H, m, CH₂CHCH₂NHAc), 6.89–7.08 (2H, m), および 7.33–7.71 (11H, m).

[0189] 実施例9

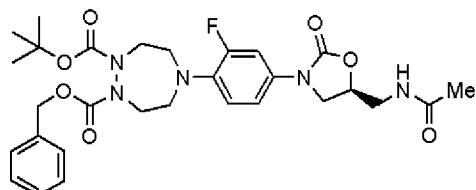
[化37]



¹H NMR (CDCl₃) δ 2.02 (3H, s, Ac), 2.64 (1.5H, s, NMe), 2.77 (1.5H, s, NMe), 2.82–3.77 (11H, m), 3.94–4.05 (2H, m), 4.70–4.81 (1H, m, CH₂CHCH₂NHAc), 5.09–5.29 (2H, m, CH₂Ph), 6.14 (1H, t, J = 6.0 Hz, NHAc), 6.81–6.92 (1H, m), 6.97–7.04 (1H, m), および 7.25–7.44 (6H, m).

[0190] 実施例10

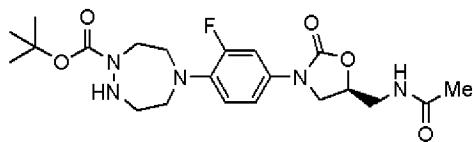
[化38]



¹H NMR (CDCl₃) δ 1.34 (9H, s, Boc), 2.02 (3H, s, Ac), 3.18–3.76 (9H, m), 3.95–4.27 (3H, m), 4.71–4.81 (1H, m), 5.06–5.28 (2H, m, CH₂Ph), 6.13 (1H, br t, J = 6 Hz, NHAc), 6.87 (1H, t, J = 9.1 Hz), 6.98–7.07 (1H, m), および 7.30–7.44 (6H, m).

[0191] 実施例11

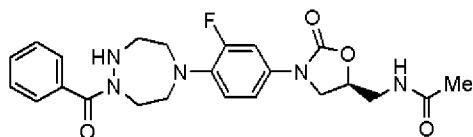
[化39]



^1H NMR (CDCl_3) δ 1.38 (9H, br s, Boc), 2.03 (3H, s, Ac), 3.08–3.16 (2H, m), 3.40–3.48 (2H, m), 3.53–3.77 (8H, m), 4.00 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 4.72–4.81 (1H, m), 6.45 (1H, br s, NHAc), 6.87 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 6.99 (1H, dd, $J = 2.4, 9.0$ Hz), および 7.36 (1H, dd, $J = 2.4, 15.1$ Hz).

[0192] 実施例12

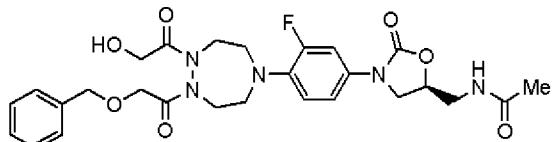
[化40]



^1H NMR (CDCl_3) δ 2.01 (3H, s, Ac), 3.20–3.79 (11H, m), 4.01 (1H, t, $J = 9.1$ Hz), 4.77 (1H, br), 5.95 (1H, br, NNH), 6.39 (1H, br, NHAc), 6.84–6.95 (1H, m), 6.98–7.15 (2H, m), および 7.25–7.41 (5H, m).

[0193] 実施例13

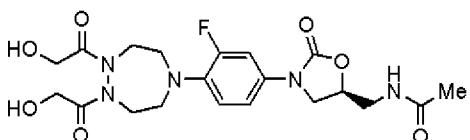
[化41]



^1H NMR (CDCl_3) δ 2.02 (3H, s, NHAc), 3.10–3.77 (9H, m), 3.95–4.26 (5H, m), 4.39–4.69 (4H, m), 4.71–4.81 (1H, m), 6.10–6.25 (1H, br, NHAc), 6.97 (1H, t, $J = 9.1$ Hz), 7.03 (1H, br d, $J = 9$ Hz), 7.30–7.39 (5H, m, CH_2Ph), および 7.41 (1H, br d, $J = 15$ Hz).

[0194] 実施例14

[化42]

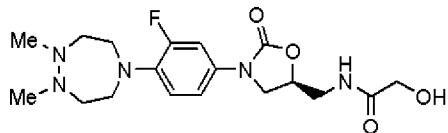


^1H NMR (CDCl_3) δ 2.02 (3H, s, Ac), 3.02 (2H, t, $J = 4.7$ Hz), 3.14–3.78 (9H, m), 3

.97–4.26 (5H, m), 4.49–4.63 (2H, m), 4.72–4.82 (1H, m), 6.06 (1H, t, $J = 6.0$ Hz, N HAc), 6.90 (1H, t, $J = 9.1$ Hz), 7.02–7.09 (1H, m), および 7.42–7.50 (1H, m).

[0195] 實施例15

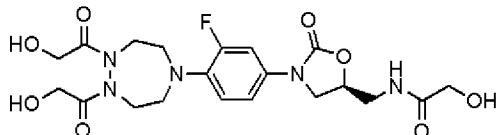
[化43]



^1H NMR (CDCl_3) δ 2.52 (6H, s, Me \times 2), 3.12–3.20 (4H, m), 3.34–3.43 (4H, m), 3.59–3.78 (3H, m), 4.01 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 4.11 (2H, s, CH_2OH), 4.73–4.83 (1H, m), 6.82 (1H, t, $J = 9.1$ Hz), 7.01 (1H, dd, $J = 2.4, 9.1$ Hz), 7.31 (1H, dd, $J = 2.4, 14.8$ Hz), および 7.35 (1H, br s, NH).

[0196] 實施例16

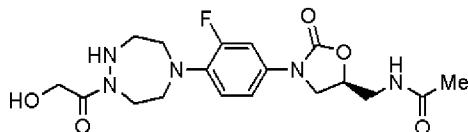
[化44]



^1H NMR (CDCl_3) δ 3.10–3.62 (9H, m), 3.74–4.30 (10H, m), 4.68–4.79 (1H, m), 5.05 (1H, t, $J = 6.0$ Hz), 5.60 (1H, t, $J = 6.0$ Hz, NH), 7.04–7.16 (2H, m), 7.40–7.50 (1H, m), および 8.08 (1H, t, $J = 6.0$ Hz).

[0197] 實施例17

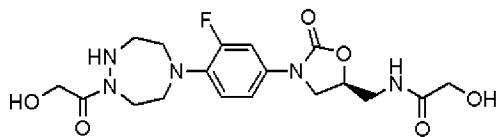
[化45]



^1H NMR (CDCl_3) δ 2.02 (3H, s, Ac), 3.12–3.78 (9H, m), 3.91–4.05 (3H, m), 4.37 (2H, br s, CH_2OH), 4.72–4.81 (1H, m), 6.27 (1H, br s, NHAc), 6.89 (1H, t, $J = 9.1$ Hz), 6.98–7.06 (1H, m), および 7.37–7.46 (1H, m).

[0198] 實施例18

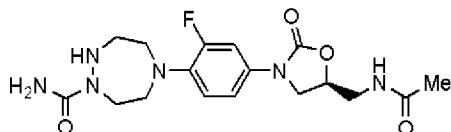
[化46]



¹H NMR (CDCl₃) δ 2.94–3.52 (9H, m), 3.58–4.16 (8H, m), 4.37 (2H, br s), 4.74–4.84 (1H, m), 6.89 (1H, t, J = 9.1 Hz), 6.99–7.16 (2H, m), および 7.36–7.45 (1H, m).

[0199] 実施例19

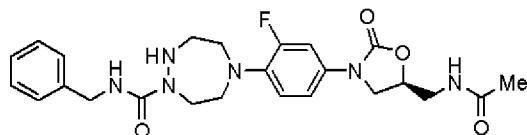
[化47]



¹H NMR (CDCl₃) δ 2.02 (3H, s, Ac), 3.17–3.23 (2H, m), 3.35–3.42 (4H, m), 3.55–3.77 (3H, m), 3.81–3.89 (2H, m), 4.00 (1H, t, J = 9.1 Hz), 4.71–4.81 (1H, m), 5.61 (1H, br s, NH₂), 6.38 (1H, br, s, NH₂), 6.89 (1H, t, J = 9.1 Hz), 7.02 (1H, ddd, J = 0.8, 2.5, 9.1 Hz), および 7.28–7.42 (2H, m).

[0200] 実施例20

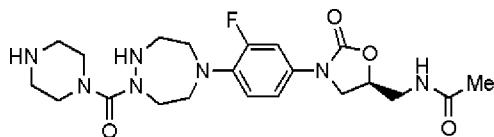
[化48]



¹H NMR (CDCl₃) δ 2.02 (3H, s, Ac), 3.12–3.78 (11H, m), 3.81–4.01 (2H, m), 4.00 (1H, t, J = 9.1 Hz), 4.42 (2H, AB), 4.71–4.81 (1H, m), 6.14 (1H, br), 6.76 (1H, br t, J = 5.5 Hz), 6.86–6.93 (1H, m), 6.98–7.07 (1H, m), および 7.22–7.46 (6H, m).

[0201] 実施例21

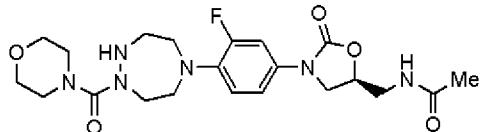
[化49]



¹H NMR (DMSO-d₆ + CDCl₃) δ 2.02 (3H, s, Ac), 2.94–4.12 (20H, m), 4.66–4.86 (1H, m), 6.85–7.08 (2H, m), 7.35–7.45 (1H, m), および 7.95–8.10 (1H, br, NHAc).

[0202] 実施例22

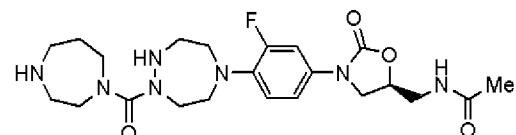
[化50]



¹H NMR (CDCl₃) δ 2.02 (3H, s, Ac), 3.13–3.76 (19H, m), 4.00 (1H, t, J = 8.9 Hz), 4.71–4.81 (1H, m, CH₂CHCH₂), 6.19 (1H, br s, NHAc), 6.90 (1H, t, J = 9.1 Hz), 7.01 (1H, br d, J = 9 Hz), および 7.39 (1H, dd, J = 2.6, 14.8 Hz).

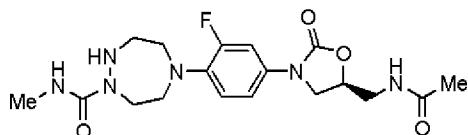
[0203] 実施例23

[化51]



[0204] 実施例24

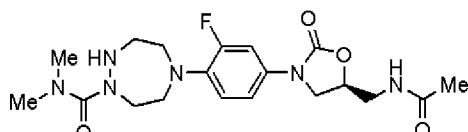
[化52]



¹H NMR (CDCl₃) δ 2.02 (3H, s, NHAc), 2.80 (3H, d, J = 4.8 Hz, MeNH-C=O), 3.10–4.04 (12H, m), 4.71–4.81 (1H, m, CH₂CHCH₂), 6.26–6.42 (2H, br, MeNH-C=O および NHAc), 6.88 (1H, t, J = 9.1 Hz), 6.96–7.04 (1H, m), および 7.35–7.45 (1H, m).

[0205] 実施例25

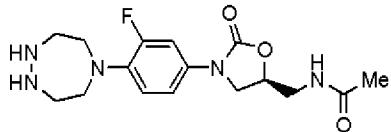
[化53]



¹H NMR (CDCl₃) δ 2.02 (3H, s, Ac), 2.86 (6H, s, NMe₂), 3.12–4.06 (12H, m), 4.71–4.81 (1H, m, NCH₂CHCH₂), 6.25 (1H, br s, NHAc), 6.90 (1H, t, J = 9.1 Hz), 7.01 (1H, br d, J = 9 Hz), および 7.38 (1H, dd, J = 2.5, 14.6 Hz).

[0206] 実施例26

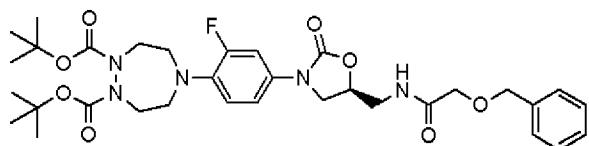
[化54]



¹H NMR (CDCl₃) δ 2.02 (3H, s, Ac), 3.05–3.11 (4H, m), 3.43–3.50 (4H, m), 3.61–3.68 (2H, m), 3.75 (1H, dd, J = 6.6, 9.1 Hz), 4.00 (1H, t, J = 9.1 Hz), 4.72–4.82 (1H, m), 6.89 (1H, t, J = 9.1 Hz), 6.89–6.99 (1H, br, NHAc), 7.01 (1H, dd, J = 2.5, 9.1 Hz), および 7.34 (1H, dd, J = 2.5, 15.1 Hz).

[0207] 実施例27

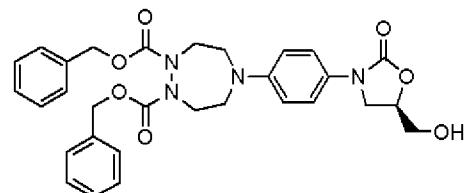
[化55]



¹H NMR (CDCl₃) δ 1.46 (18H, s, Boc × 2), 3.17–3.78 (9H, m), 3.92–4.23 (5H, m), 4.55 (2H, s, CH₂Ph), 4.69–4.80 (1H, m), 6.88 (1H, t, J = 9.1 Hz), 6.98–7.14 (2H, m), および 7.26–7.42 (6H, m).

[0208] 実施例28

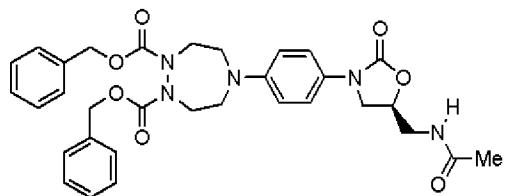
[化56]



¹H NMR (CDCl₃) δ 2.40 (1H, br s, OH), 3.10–4.04 (10H, m), 4.15–4.36 (2H, m), 4.65–4.78 (1H, m), 4.95–5.20 (4H, m, CH₂Ph × 2), 6.68 (1H, d, J = 7.8 Hz), および 7.15–7.45 (2H, m).

[0209] 実施例29

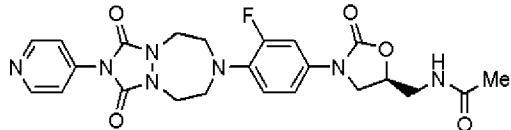
[化57]



¹H NMR (CDCl₃) δ 1.99 (s, Ac, a₁), 2.00 (s, Ac, a₂), 3.22–4.34 (m, b₁), 4.66–4.77 (m, b₂), 4.96–5.18 (m, b₃), 6.63–6.71 (m, c₁), 7.17–7.34 (m, c₂). 整数比; a₁+a₂ : b₁ : b₂ : b₃ : c₁ : c₂+c₃ = 3 : 13 : 1 : 4 : 3 : 11.

[0210] 実施例30

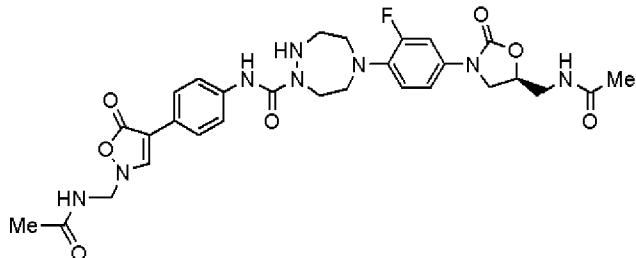
[化58]



¹H NMR (CDCl₃) δ 2.03 (3H, s, Ac), 3.44–3.51 (4H, m), 3.57–3.80 (3H, m), 4.03 (1H, t, J = 8.9 Hz), 4.13–4.18 (4H, m), 4.73–4.82 (1H, m, CH₂CHCH₂), 5.99 (1H, t, J = 6.3 Hz, NHAc), 7.00 (1H, t, J = 9.1 Hz), 7.11 (1H, br d, J = 9 Hz), 7.49 (1H, dd, J = 2.6, 14.0 Hz), 7.76–7.80 (2H, m), および 8.69–8.73 (2H, m).

[0211] 実施例31

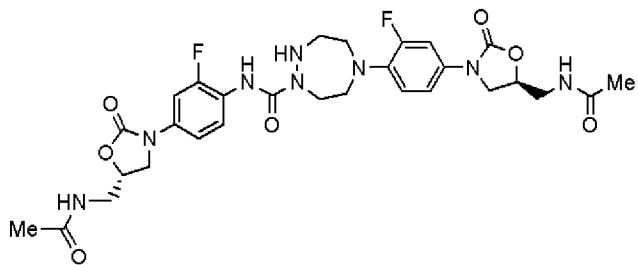
[化59]



¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.83 (6H, s, Ac×2), 3.05–3.14 (2H, m), 3.28–3.48 (6H, m), 3.68 (1H, dd, J = 6.3, 9.2 Hz), 3.73–3.82 (2H, m), 4.06 (1H, t, J = 9.1 Hz), 4.64–4.74 (1H, m), 4.98 (2H, d, J = 6.3 Hz, NCH₂N), 5.36 (1H, t, J = 6.1 Hz), 7.00–7.15 (2H, m), 7.44 (1H, dd, J = 2.5, 15.6 Hz), 7.57–7.66 (4H, m), 8.23 (1H, t, J = 6.0 Hz), 8.79 (1H, s, N–CH=C), 8.88 (1H, t, J = 6.0 Hz), および 9.07 (1H, s).

[0212] 実施例32

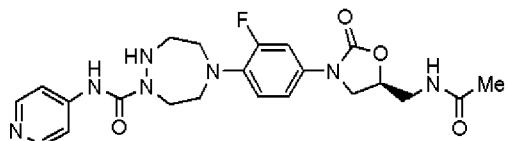
[化60]



¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.83 (6H, s, Ac×2), 3.00–4.15 (16H, m), 4.64–4.76 (2H, m), 5.49 (1H, t, J = 6.1 Hz), 7.00–7.24 (3H, m), 7.40–7.63 (2H, m), 7.98 (1H, t, J = 9.1 Hz), 8.23 (2H, br s), および 8.84 (1H, s).

[0213] 実施例33

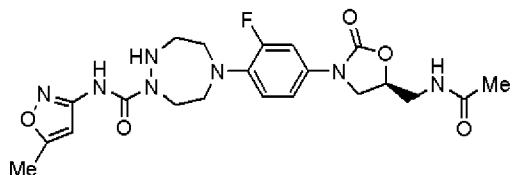
[化61]



¹H NMR (CDCl₃) δ 2.00 (3H, s, Ac), 3.08–3.76 (9H, m), 3.92–4.21 (5H, m), 4.38–4.80 (7H, m), 6.52 (1H, br s, NHAc), 6.84 (1H, t, J = 9.1 Hz), 6.97–7.05 (1H, m), および 7.25–7.43 (11H, m).

[0214] 実施例34

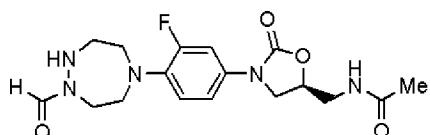
[化62]



¹H NMR (CDCl₃) δ 2.02 (3H, s, Ac), 2.38 (3H, s, Aryl-Me), 3.22–4.04 (12H, m), 4.71–4.81 (1H, m), 6.20 (1H, br s, NHAc), 6.63 (1H, s, CH=CM₂), 6.90 (1H, t, J = 9.1 Hz), 7.03 (1H, br d, J = 9 Hz), 7.41 (1H, dd, J = 2.5, 14.6 Hz), および 9.10 (1H, s, Aryl-NHC=O).

[0215] 実施例35

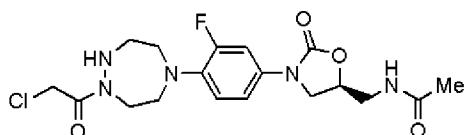
[化63]



¹H NMR (CDCl₃) δ 2.03 (3H, s, NHAc), 3.10–3.16 (1H, m), 3.23–3.29 (1H, m), 3.34–3.39 (1H, m), 3.41–3.45 (2H, m), 3.55–3.86 (6H, m), 3.96–4.05 (1H, m), 4.71–4.82 (1H, m, CH₂CHCH₂), 6.32 (1H, br s, NHAc), 6.81–6.93 (1H, m), 6.97–7.06 (1H, m), 7.36–7.43 (1H, m), 7.89 (0.5H, s, CHO) および 8.33 (0.5H, s, CHO).

[0216] 実施例36

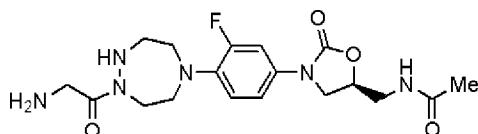
[化64]



¹H NMR (CDCl₃) δ 2.03 (3H, s, Ac), 3.23–3.45 (6H, m), 3.56–3.78 (4H, m), 3.91–4.05 (2H, m), 4.44 (2H, s, CH₂Cl), 4.72–4.82 (1H, m, CH₂CHCH₂), 6.30 (1H, br s, NHAc), 6.85–6.93 (1H, m), 6.98–7.06 (1H, m), および 7.38–7.46 (1H, m).

[0217] 実施例37

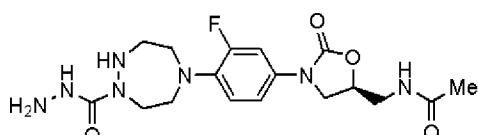
[化65]



¹H NMR (CDCl₃) δ 2.02 (3H, s, Ac), 3.09–3.22 (2H, m), 3.32–3.44 (4H, m), 3.52–3.77 (6H, m), 3.89–3.94 (1H, m), 3.97–4.04 (1H, m), 4.72–4.81 (1H, m, CH₂CHCH₂), 6.34 (1H, br t, J = 6 Hz, NHAc), 6.83–6.92 (1H, m), 6.98–7.06 (1H, m), および 7.40 (1H, dd, J = 2.4, 14.6 Hz).

[0218] 実施例38

[化66]

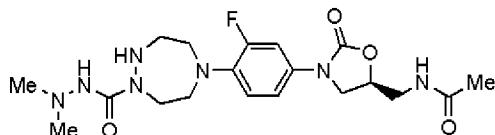


¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.83 (3H, s, Ac), 2.92–3.72 (11H, m), 4.06 (1H, t, J = 9.1 Hz), 4.64–4.74 (1H, m, CH₂CHCH₂), 4.96 (1H, t, J = 6.1 Hz), 6.99 (1H, t, J = 9.1 Hz), 7.10 (1H, dd, J = 2.5, 9.1 Hz), 7.41 (1H, dd, J = 2.5, 15.7 Hz), および 8.24 (1H, t

, $J = 6.1$ Hz).

[0219] 実施例39

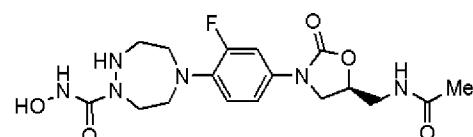
[化67]



^1H NMR (CDCl_3) δ 2.03 (3H, s, Ac), 2.59 (6H, s, NMe_2), 3.11–3.19 (2H, m), 3.34–3.41 (4H, m), 3.52–3.78 (5H, m), 4.00 (1H, t, $J = 9.1$ Hz), 4.72–4.82 (1H, m, $\text{CH}_2\text{C}_2\text{HCH}_2$), 6.46 (1H, t, $J = 6.0$ Hz, NHAc), 6.89 (1H, t, $J = 9.1$ Hz), 7.01 (1H, br d, $J = 9$ Hz), 7.17 (1H, s, NHNMe_2), および 7.39 (1H, dd, $J = 2.5, 14.6$ Hz).

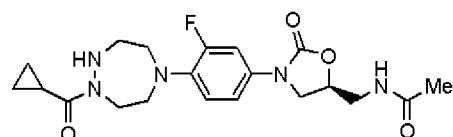
[0220] 実施例40

[化68]



[0221] 実施例41

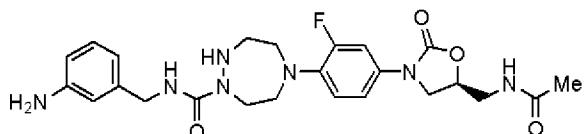
[化69]



^1H NMR (CDCl_3) δ 0.68–0.96 (4H, m), 1.62–1.67 (1H, m), 2.03 (3H, s, Ac), 3.06–3.44 (5H, m), 3.55–3.95 (6H, m), 4.01 (1H, t, $J = 9.1$ Hz), 4.72–4.81 (1H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 6.18 (1H, br, NHAc), 6.89 (1H, br t, $J = 9$ Hz), 7.01 (1H, br t, $J = 9$ Hz), および 7.41 (1H, br t, $J = 15$ Hz).

[0222] 実施例42

[化70]

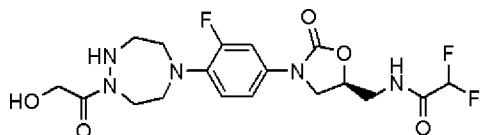


^1H NMR (CDCl_3) δ 1.99 (3H, s, Ac), 3.09–3.17 (2H, m), 3.33–3.42 (2H, m), 3.50–3

.91 (8H, m), 3.96 (1H, t, J = 8.9 Hz), 4.30 (2H, d, J = 6.0 Hz, $\text{NHCH}_2\text{-Aryl}$), 4.68–4.77 (1H, m, CH_2CHCH_2), 6.53–6.67 (3H, m), 6.75 (1H, t, J = 6.1 Hz), 6.83–6.91 (2H, m), 6.99 (1H, br d, J = 9 Hz), 7.04–7.11 (1H, m), および 7.37 (1H, dd, J = 2.8, 14.8 Hz).

[0223] 實施例43

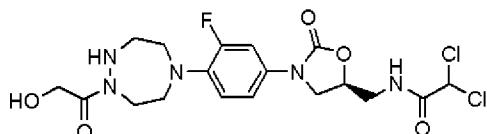
[化71]



¹H NMR (CDCl_3) δ 3.17–3.25 (2H, m), 3.32–3.47 (4H, m), 3.57–4.00 (5H, m), 4.07 (1H, t, $J = 9.1$ Hz), 4.37 (2H, s, CH_2OH), 4.76–4.86 (1H, m), 5.94 (1H, t, $J = 54.1$ Hz, CHF_2), 6.86–7.07 (3H, m), および 7.36–7.44 (1H, m).

[0224] 実施例44

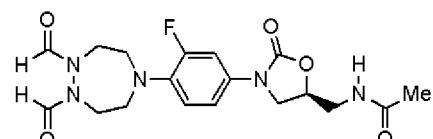
[化72]



¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.97–3.76 (11H, m), 4.06 (1H, t, J = 8.8 Hz), 4.19 (2H, s, CH₂OH), 4.62–4.75 (1H, m), 7.02 (1H, t, J = 9.9 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 2.5, 9.9 Hz), 7.43 (1H, dd, J = 2.5, 15.7 Hz), 8.24 (1H, t, J = 5.8 Hz), および 8.32 (1H, s).

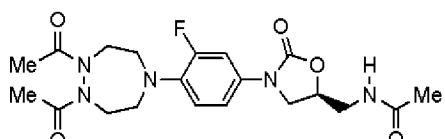
[0225] 實施例45

[化73]



[0226] 實施例46

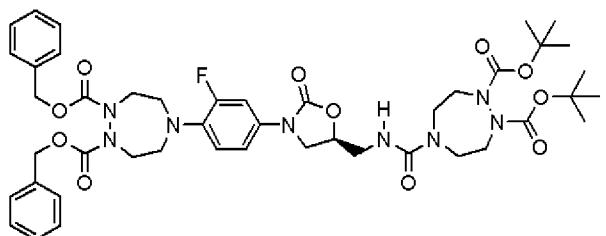
[化74]



¹H NMR (CDCl₃) δ 2.02 (3H, s, Ac), 2.09 (6H, s, AcN-NAc), 3.14–3.26 (4H, m), 3.43–3.54 (2H, m), 3.56–3.78 (3H, m), 3.79–4.05 (1H, m), 4.48–4.60 (2H, m), 4.72–4.82 (1H, m), 6.25 (1H, t, J = 6.0 Hz, NHAc), 6.89 (1H, t, J = 9.1 Hz), 7.05 (1H, br d, J = 9 Hz), および 7.41 (1H, dt, J = 14.6, 2.5 Hz).

[0227] 実施例48

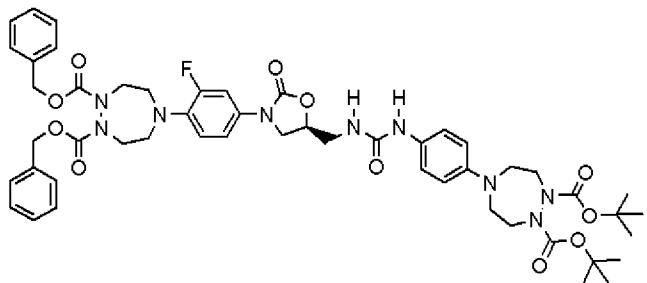
[化75]



¹H NMR (CDCl₃) δ 1.40–1.52 (18H, Boc × 2), 3.05–4.36 (20H, m), 4.68–4.78 (1H, m), 4.96–5.20 (5H, m), 6.67 (2H, br d, J = 8.8 Hz), および 7.17–7.35 (12H, m).

[0228] 実施例49

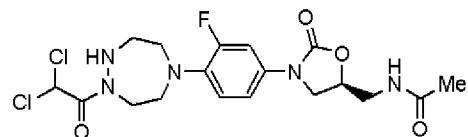
[化76]



¹H NMR (CDCl₃) δ 1.36–1.43 (18H, Boc × 2), 3.12–4.36 (16H, m), 4.69–4.79 (1H, m), 4.96–5.20 (4H, m), 5.34–5.52 (1H, m), 6.60–6.70 (5H, m), および 7.02–7.38 (14 H, m).

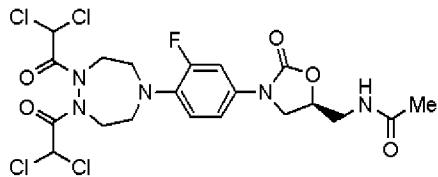
[0229] 実施例50

[化77]



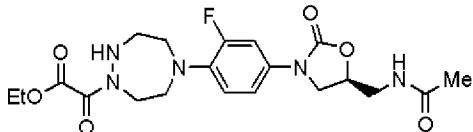
[0230] 実施例51

[化78]



[0231] 実施例52

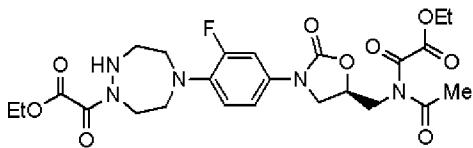
[化79]



¹H NMR (CDCl₃) δ 1.31 (3H, t, J = 7.2 Hz, OCH₂CH₃), 1.99 (3H, s, Ac), 3.15–3.25 (2H, m), 3.28–3.35 (2H, m), 3.38–3.45 (2H, m), 3.57–3.85 (5H, m), 3.98 (1H, t, J = 8.8 Hz), 4.29 (2H, q, J = 7.2 Hz, OCH₂CH₃), 4.69–4.79 (1H, m), 6.72 (1H, t, J = 6.1 Hz, NHAc), 6.86 (1H, t, J = 9.1 Hz), 6.94–7.03 (1H, m), および 7.37 (1H, dd, J = 2.5, 14.6 Hz).

[0232] 実施例53

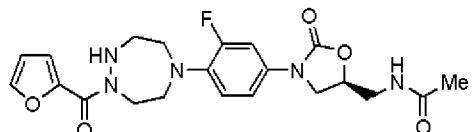
[化80]



¹H NMR (CDCl₃) δ 1.34 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.37 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.47 (3H, s, Ac), 3.20–3.47 (6H, m), 3.70–4.20 (6H, m), 4.32 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.37 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.80–4.91 (1H, m), 6.91 (1H, t, J = 9.1 Hz), 6.99–7.08 (1H, m), および 7.40 (1H, dd, J = 2.5, 14.6 Hz).

[0233] 実施例54

[化81]

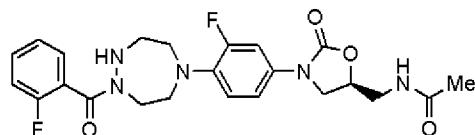


¹H NMR (CDCl₃) δ 2.02 (3H, s, Ac), 3.20–3.76 (10H, m), 3.95–4.15 (2H, m), 4.70–

4.81 (1H, m), 6.30–6.40 (1H, br), 6.48 (1H, dd, $J = 1.7, 3.6$ Hz), 6.86–7.03 (2H, m), 7.38 (1H, dd, $J = 2.6, 14.8$ Hz), および 7.53 (1H, s).

[0234] 実施例55

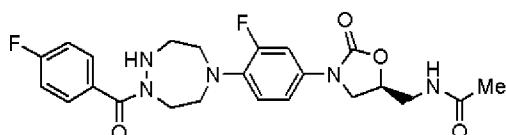
[化82]



^1H NMR (CDCl_3) δ 2.01 (3H, s, Ac), 3.02–4.12 (12H, m), 4.72–4.82 (1H, m), 6.38 (1H, br s, NHAc), および 6.82–7.44 (7H, m).

[0235] 実施例56

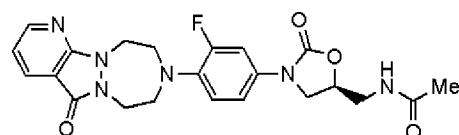
[化83]



^1H NMR (CDCl_3) δ 1.96 (3H, s, Ac), 3.16–3.76 (11H, m), 3.97 (1H, t, $J = 8.8$ Hz), 4.69–4.79 (1H, m), 5.87 (1H, br s), および 6.81–7.38 (7H, m).

[0236] 実施例57

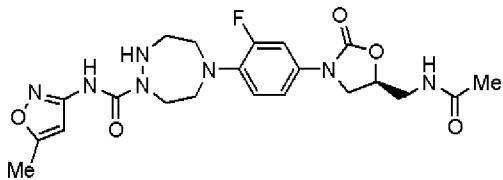
[化84]



^1H NMR (CDCl_3) δ 2.03 (3H, s, Ac), 3.38–3.50 (4H, m), 3.65–3.69 (2H, m), 3.79 (1H, dd, $J = 6.5, 9.1$ Hz), 4.03 (1H, t, $J = 9.1$ Hz), 4.38–4.47 (4H, m), 4.75–4.85 (1H, m), 6.82 (1H, t, $J = 6.1$ Hz, NHAc), 6.99 (1H, t, $J = 9.1$ Hz), 7.05–7.11 (2H, m), 7.46 (1H, dd, $J = 2.5, 14.0$ Hz), 8.16 (1H, dd, $J = 1.7, 8.0$ Hz), および 8.53 (1H, dd, $J = 1.7, 5.0$ Hz).

[0237] 実施例58

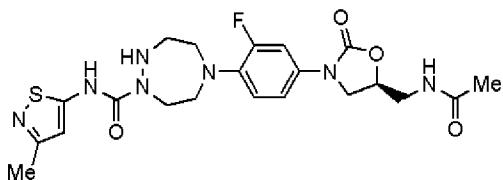
[化85]



¹H NMR (CDCl_3) δ 2.03 (3H, s, Ac), 2.24 (3H, s, Aryl-Me), 3.24–4.05 (12H, m), 4.72–4.82 (1H, m), 6.03 (1H, s), 6.35 (1H, t, J = 6.0 Hz, NHAc), 6.90 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.00–7.06 (1H, m), 7.41 (1H, dd, J = 2.5, 14.6 Hz), および 9.29 (1H, s, Aryl-NHC=O).

[0238] 実施例59

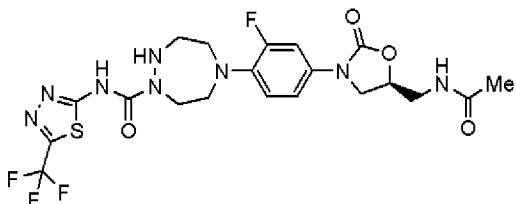
[化86]



¹H NMR (CDCl_3) δ 2.02 (3H, s, Ac), 2.37 (3H, s, Aryl-Me), 3.23–4.03 (12H, m), 4.71–4.80 (1H, m), 6.42 (1H, t, J = 6.0 Hz, NHAc), 6.48 (1H, s), 6.88 (1H, t, J = 9.2 Hz), 7.00 (1H, br dd, J = 3, 9 Hz), 7.40 (1H, dd, J = 2.5, 14.6 Hz), および 9.33 (1H, s, Aryl-NHC=O).

[0239] 実施例60

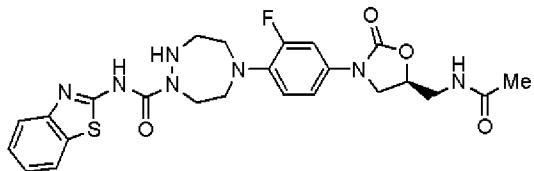
[化87]



¹H NMR (CDCl_3) δ 2.02 (3H, s, Ac), 2.37 (3H, s, Aryl-Me), 3.24–4.04 (12H, m), 4.70–4.81 (1H, m), 6.40 (1H, t, J = 6.0 Hz, NHAc), 6.48 (1H, s), 6.88 (1H, t, J = 9.2 Hz), 7.00 (1H, br dd, J = 3, 9 Hz), 7.40 (1H, dd, J = 2.7, 14.4 Hz), および 9.33 (1H, s, Aryl-NHC=O).

[0240] 実施例61

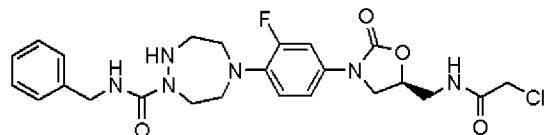
[化88]



¹H NMR (CDCl_3) δ 2.02 (3H, s, Ac), 3.26–4.08 (12H, m), 4.71–4.81 (1H, m), 6.16 (1H, t, $J = 6.0$ Hz), 6.87–7.81 (5H, m), 7.68–7.81 (2H, m), および 9.96 (1H, s, Aryl-NHC=O).

[0241] 実施例62

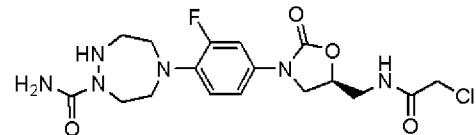
[化89]



¹H NMR (CDCl_3) δ 3.11–3.18 (2H, m), 3.35–3.43 (4H, m), 3.53–3.78 (6H, m), 3.84–4.02 (2H, m), 4.41 (2H, AB), 4.68–4.78 (1H, m), 6.76 (1H, t, $J = 6.0$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ HC=O), 6.84–7.05 (2H, m), 7.20–7.45 (6H, m), および 7.74 (1H, t, $J = 6.3$ Hz, NHC₂Ph).

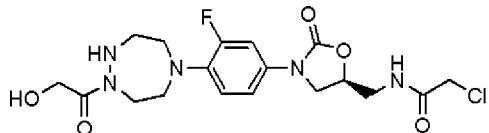
[0242] 実施例63

[化90]



[0243] 実施例64

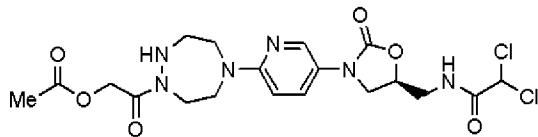
[化91]



¹H NMR (DMSO-d_6) δ 2.95–4.11 (13H, m), 4.20 (2H, s), 4.63–4.74 (1H, m), 6.98–7.14 (2H, m), 7.44 (1H, br d, $J = 16$ Hz), および 8.26 (1H, br t, $J = 6$ Hz).

[0244] 実施例65

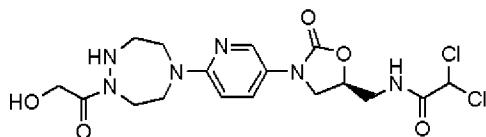
[化92]



¹H NMR (CDCl₃) δ 2.16 (3H, s, Ac), 3.13–4.10 (12H, m), 4.78–4.88 (1H, m), 4.93 (2H, s, CH₂OAc), 6.04 (1H, s, CHCl₂), 6.50–6.57 (1H, m), 7.52 (1H, t, J = 6.1 Hz, NHC=O), 7.73 (1H, dd, J = 2.8, 9.1 Hz), および 8.09 (1H, d, J = 2.8 Hz).

[0245] 実施例66

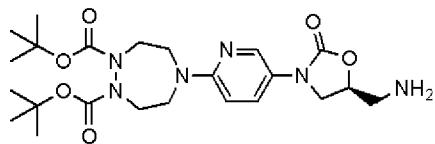
[化93]



¹H NMR (CDCl₃) δ 3.00–4.10 (12H, m), 4.34 (2H, AB, CH₂OH), 4.79–4.88 (1H, m), 5.98 (1H, s, CHCl₂), 6.52–6.58 (1H, m), 7.11 (1H, t, J = 6.0 Hz, NHC=O), 7.77–7.82 (1H, m), および 8.08–8.11 (1H, m).

[0246] 実施例67

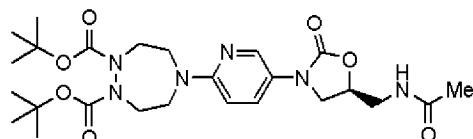
[化94]



¹H NMR (CDCl₃) δ 1.43 (18H, s, Boc × 2), 2.88–4.26 (12H, m), 4.63–4.75 (1H, m), 6.55 (1H, d, J = 9.3 Hz), 7.86–7.96 (1H, m), および 8.06–8.12 (1H, m).

[0247] 実施例68

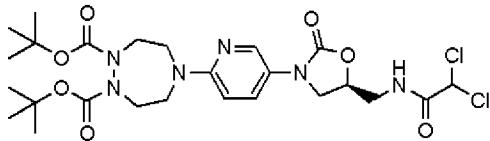
[化95]



¹H NMR (CDCl₃) δ 1.43 (18H, s, Boc × 2), 2.03 (3H, s, Ac), 3.10–4.26 (12H, m), 4.73–4.82 (1H, m), 6.02 (1H, t, J = 6.2 Hz, NHAc), 6.55 (1H, d, J = 9.3 Hz), 7.76–7.83 (1H, m), および 8.07–8.11 (1H, m).

[0248] 実施例69

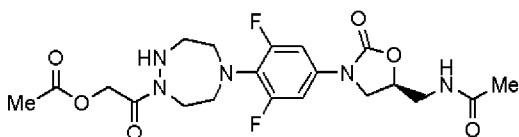
[化96]



¹H NMR (CDCl₃) δ 1.43 (18H, s, Boc×2), 3.10–4.26 (12H, m), 4.79–4.89 (1H, m), 5.98 (1H, s, CHCl₂), 6.55 (1H, d, J = 9.3 Hz), 7.28 (1H, br s, NHC=O), 7.72–7.81 (1H, m), および 8.06–8.11 (1H, m).

[0249] 実施例70

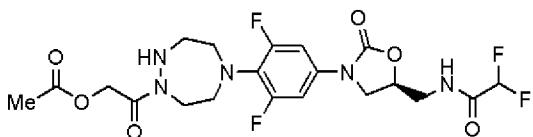
[化97]



¹H NMR (CDCl₃) δ 2.03 (3H, s, NHAc), 2.10 (3H, s, OAc), 3.06–3.52 (6H, m), 3.63–3.78 (3H, m), 3.99 (1H, t, J = 9.1 Hz), 4.19 (2H, AB, CH₂OAc), 4.40–4.50 (2H, m), 4.74–4.84 (1H, m), 6.34 (1H, br t, J = 6 Hz, NHAc), および 7.11 (2H, d, J = 10.7 Hz).

[0250] 実施例71

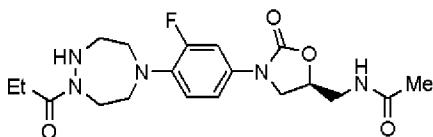
[化98]



¹H NMR (CDCl₃) δ 2.10 (3H, s, OAc), 3.06–3.52 (6H, m), 3.62–3.74 (2H, m), 3.79–3.89 (1H, m), 4.06 (1H, t, J = 9.1 Hz), 4.19 (2H, AB, CH₂OAc), 4.40–4.50 (2H, m), 4.78–4.89 (1H, m), 5.94 (1H, t, J = 54.1 Hz, CHF₂), 6.97–7.10 (1H, br, NHC=O), および 7.10 (2H, d, J = 10.7 Hz).

[0251] 実施例72

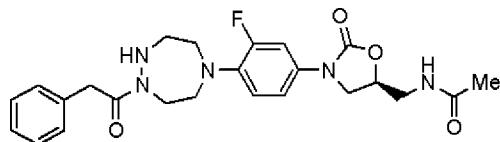
[化99]



¹H NMR (CDCl₃) δ 1.02–1.15 (3H, m, CH₃CH₂C=O), 2.02 (3H, s, Ac), 2.20 (1H, q, J = 7.6 Hz, CH₃CHHC=O), 2.58 (1H, q, J = 7.6 Hz, CH₃CHHC=O), 3.05–3.13 (1H, m), 3.16–3.22 (1H, m), 3.30–3.45 (3H, m), 3.56–3.78 (5H, m), 3.86–4.05 (2H, m), 4.72–4.82 (1H, m), 6.64–6.76 (1H, br, NHAc), 6.87 (1H, t, J = 9.1 Hz), 6.96–7.04 (1H, m), および7.34–7.45 (1H, m).

[0252] 実施例73

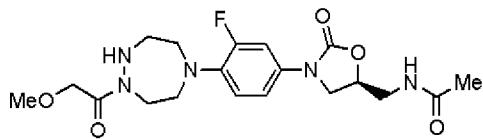
[化100]



¹H NMR (CDCl₃) δ 2.01 (3H, s, Ac), 3.04–3.39 (6H, m), 3.54–4.05 (6H, m), 3.92 (2H, s, CH₂Ph), 4.70–4.81 (1H, m), 6.28 (1H, br t, J = 6 Hz, NHAc), 6.78–7.05 (2H, m), および7.13–7.42 (6H, m).

[0253] 実施例74

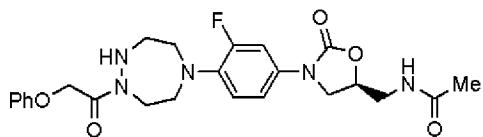
[化101]



¹H NMR (CDCl₃) δ 2.02 (3H, s, Ac), 3.16–3.21 (2H, m), 3.32–3.41 (4H, m), 3.45 (3H, s, OMe), 3.60–4.02 (6H, m), 4.35 (2H, s, CH₂OMe), 4.71–4.82 (1H, m), 6.70 (1H, t, J = 6.1 Hz, NHAc), 6.87 (1H, t, J = 9.1 Hz), 7.01 (1H, dd, J = 2.5, 9.1 Hz), および7.39 (1H, dd, J = 2.5, 14.6 Hz).

[0254] 実施例75

[化102]

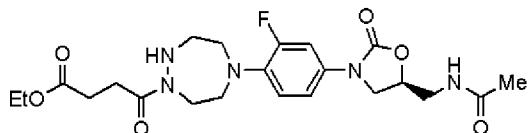


¹H NMR (CDCl₃) δ 1.99 (3H, s, Ac), 3.21–3.28 (2H, m), 3.33–3.44 (4H, m), 3.56–4.01 (6H, m), 4.68–4.79 (1H, m), 4.94 (2H, s, CH₂OPh), 6.70–7.03 (6H, m), 7.22–7.

29 (2H, m), および 7.39 (1H, dd, $J = 2.5, 14.6$ Hz).

[0255] 実施例76

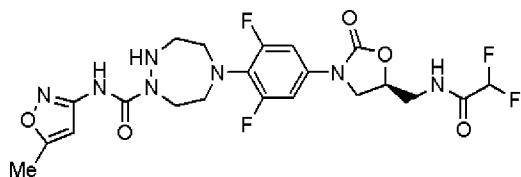
[化103]



^1H NMR (CDCl_3) δ 1.25 (3H, t, $J = 7.5$ Hz, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 2.03 (3H, s, Ac), 2.45–2.93 (4H, m), 3.06–3.78 (10H, m), 3.86–3.92 (1H, m), 4.01 (1H, t, $J = 9.1$ Hz), 4.13 (2H, q, $J = 7.5$ Hz, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 4.72–4.82 (1H, m), 6.56 (1H, br s, NHAc), 6.88 (1H, t, $J = 9.1$ Hz), 6.97–7.05 (1H, m), および 7.34–7.45 (1H, m).

[0256] 実施例77

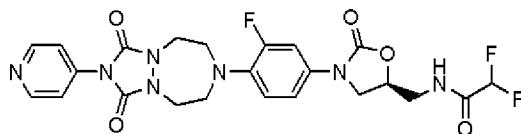
[化104]



^1H NMR (CDCl_3) δ 2.38 (3H, s, Aryl-Me), 3.16–3.24 (2H, m), 3.29–3.42 (4H, m), 3.62–3.76 (2H, m), 3.78–3.91 (2H, m), 3.98 (1H, t, $J = 6.0$ Hz), 4.06 (1H, t, $J = 9.1$ Hz), 4.79–4.89 (1H, m), 5.94 (1H, t, $J = 54.1$ Hz, CHF_2), 6.64 (1H, s, Me-C=CH), 7.09 (2H, d, $J = 10.7$ Hz), および 9.15 (1H, s, Aryl-NHC=O).

[0257] 実施例78

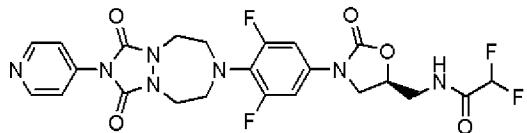
[化105]



^1H NMR (CDCl_3) δ 3.44–3.50 (4H, m), 3.61–3.77 (2H, m), 3.87 (1H, ddd, $J = 3.3, 6.6, 14.6$ Hz), 4.10 (1H, t, $J = 9.1$ Hz), 4.13–4.19 (4H, m), 4.78–4.88 (1H, m), 5.94 (1H, t, $J = 54.1$ Hz, CHF_2), 6.84 (1H, br t, $J = 6$ Hz, NHC=O), 7.00 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 7.10 (1H, dd, $J = 2.5, 9.0$ Hz), 7.46 (1H, dd, $J = 2.5, 13.9$ Hz), 7.78 (2H, d, $J = 4.7$ Hz), および 8.71 (2H, d, $J = 4.7$ Hz).

[0258] 実施例79

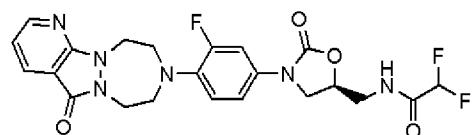
[化106]



^1H NMR (CDCl_3) δ 3.41–3.50 (4H, m), 3.63–3.76 (2H, m), 3.84 (1H, ddd, $J = 3.3, 6.3, 14.6$ Hz), 4.07 (1H, t, $J = 9.1$ Hz), 4.10–4.16 (4H, m), 4.79–4.89 (1H, m), 5.94 (1H, t, $J = 54.1$ Hz, CHF_2), 7.07–7.15 (1H, br, NHC=O), 7.14 (2H, d, $J = 10.7$ Hz), 7.78 (2H, d, $J = 4.7$ Hz), および 8.71 (2H, d, $J = 4.7$ Hz).

[0259] 実施例80

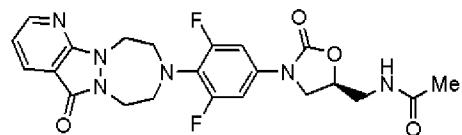
[化107]



^1H NMR (CDCl_3) δ 3.39–3.51 (4H, m), 3.60–3.77 (2H, m), 3.86 (1H, ddd, $J = 3.2, 6.6, 14.2$ Hz), 4.10 (1H, t, $J = 9.1$ Hz), 4.39–4.48 (4H, m), 4.78–4.88 (1H, m), 5.94 (1H, t, $J = 54.1$ Hz, CHF_2), 6.90–7.02 (1H, br, NHAc), 7.00 (1H, t, $J = 9.1$ Hz), 7.06–7.11 (2H, m), 7.46 (1H, dd, $J = 2.5, 13.7$ Hz), 8.18 (1H, dd, $J = 1.7, 7.7$ Hz), および 8.55 (1H, dd, $J = 1.7, 4.7$ Hz).

[0260] 実施例81

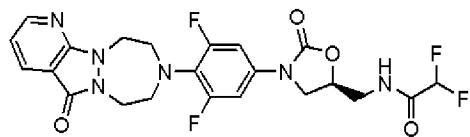
[化108]



^1H NMR (CDCl_3) δ 2.04 (3H, s, Ac), 3.38–3.50 (4H, m), 3.64–3.71 (2H, m), 3.78 (1H, dd, $J = 6.9, 9.1$ Hz), 4.01 (1H, t, $J = 9.1$ Hz), 4.35–4.50 (4H, m), 4.76–4.86 (1H, m), 6.71 (1H, t, $J = 6.0$ Hz, NHAc), 7.07 (1H, dd, $J = 4.8, 7.8$ Hz), 7.13 (2H, d, $J = 10.7$ Hz), 8.16 (1H, dd, $J = 1.7, 7.8$ Hz), および 8.53 (1H, dd, $J = 1.7, 4.8$ Hz).

[0261] 実施例82

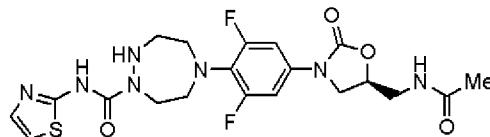
[化109]



¹H NMR (CDCl₃) δ 3.38–3.49 (4H, m), 3.65–3.80 (2H, m), 3.83 (1H, ddd, J = 3.9, 6.3, 14.6 Hz), 4.07 (1H, t, J = 9.1 Hz), 4.35–4.49 (4H, m), 5.96 (1H, t, J = 54.1 Hz, CHF₂), 7.07 (1H, dd, J = 4.7, 8.0 Hz), 7.12 (2H, d, J = 10.5 Hz), 7.53 (1H, br t, J = 6 Hz, NHC=O), 8.16 (1H, dd, J = 1.6, 8.0 Hz), および 8.53 (1H, dd, J = 1.6, 4.7 Hz).

[0262] 実施例83

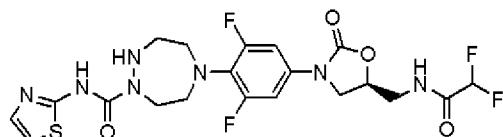
[化110]



¹H NMR (CDCl₃) δ 2.03 (3H, s, Ac), 3.17–3.26 (2H, m), 3.29–3.36 (2H, m), 3.37–3.44 (2H, m), 3.62–3.70 (2H, m), 3.72 (1H, dd, J = 6.5, 9.1 Hz), 3.84–3.95 (1H, m), 3.96 (1H, t, J = 9.1 Hz), 4.14 (1H, br t, J = 6 Hz), 4.74–4.84 (1H, m), 6.52 (1H, t, J = 6.1 Hz, NHAc), 6.87 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.09 (2H, d, J = 10.7 Hz), 7.37 (1H, d, J = 3.6 Hz), および 9.87 (1H, br s, Aryl-NHC=O).

[0263] 実施例84

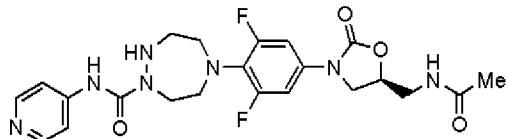
[化111]



¹H NMR (CDCl₃) δ 3.18–3.26 (2H, m), 3.30–3.37 (2H, m), 3.37–3.45 (2H, m), 3.62–3.74 (2H, m), 3.78–3.96 (2H, m), 4.02–4.10 (2H, m), 4.78–4.88 (1H, m), 5.94 (1H, t, J = 54.1 Hz, CHF₂), 6.88 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.09 (2H, d, J = 10.7 Hz), 7.19 (1H, br t, J = 6 Hz, NHC=O), 7.37 (1H, d, J = 3.6 Hz), および 9.85 (1H, s, Aryl-NHC=O).

[0264] 実施例85

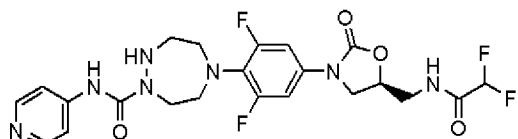
[化112]



¹H NMR (CDCl₃) δ 2.03 (3H, s, Ac), 3.19–3.27 (2H, m), 3.32–3.44 (4H, m), 3.62–3.70 (3H, m), 3.74 (1H, dd, J = 6.8, 9.1 Hz), 3.95–4.04 (2H, m), 4.73–4.83 (1H, m), 6.43 (1H, t, J = 6.2 Hz, NHAc), 7.11 (2H, d, J = 10.7 Hz), 7.44 (2H, d, J = 4.8 Hz), および 8.42 (2H, d, J = 4.8 Hz).

[0265] 実施例86

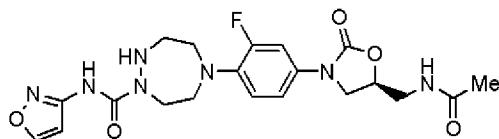
[化113]



¹H NMR (CDCl₃) δ 3.19–3.28 (2H, m), 3.33–3.44 (4H, m), 3.61–3.74 (3H, m), 3.84 (1H, ddd, J = 3.5, 6.3, 14.6 Hz), 3.96 (1H, t, J = 6.3 Hz), 4.06 (1H, t, J = 9.1 Hz), 4.78–4.88 (1H, m), 5.94 (1H, t, J = 54.1 Hz, CHF₂), 7.07–7.14 (1H, br, Aryl-NHC=O), 7.10 (2H, d, J = 10.7 Hz), 7.44 (2H, d, J = 5.0 Hz), および 8.43 (2H, d, J = 5.0 Hz).

[0266] 実施例87

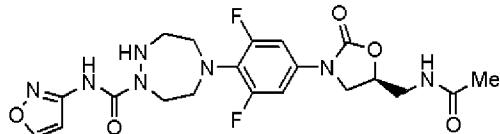
[化114]



¹H NMR (CDCl₃) δ 2.02 (3H, s, Ac), 3.18–3.30 (2H, m), 3.36–3.46 (4H, m), 3.55–3.77 (3H, m), 3.87–4.05 (3H, m), 4.71–4.81 (1H, m), 6.28 (1H, br t, J = 6 Hz, NHAc), 6.91 (1H, t, J = 9.1 Hz), 7.00 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.03 (1H, dd, J = 2.5, 9.1 Hz), 7.41 (1H, dd, J = 2.5, 14.6 Hz), 8.23 (1H, d, J = 1.6 Hz), および 9.22 (1H, s, Aryl-NHC=O).

[0267] 実施例88

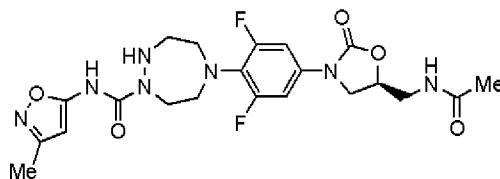
[化115]



¹H NMR (CDCl₃) δ 2.03 (3H, s, Ac), 3.17–3.26 (2H, m), 3.30–3.42 (4H, m), 3.63–3.69 (2H, m), 3.74 (1H, dd, J = 6.9, 9.1 Hz), 3.82–3.94 (1H, m), 3.96–4.04 (2H, m), 4.74–4.84 (1H, m), 6.36 (1H, t, J = 6.1 Hz, NHAc), 7.02 (1H, d, J = 1.7 Hz), 7.10 (2H, d, J = 10.7 Hz), 8.24 (1H, d, J = 1.7 Hz), および 9.26 (1H, s, Aryl-NHC=O).

[0268] 實施例89

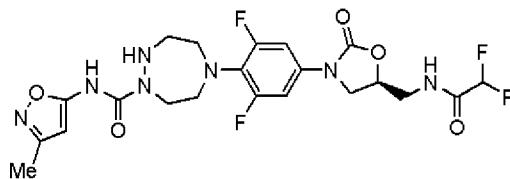
[化116]



¹H NMR (CDCl₃) δ 2.03 (3H, s, Ac), 2.25 (3H, s, Aryl-Me), 3.18–3.26 (2H, m), 3.29–3.42 (4H, m), 3.62–3.70 (2H, m), 3.74 (1H, dd, J = 6.6, 9.1 Hz), 3.80–3.94 (1H, m), 4.00 (1H, t, J = 9.1 Hz), 4.07 (1H, t, J = 6.1 Hz), 4.74–4.84 (1H, m), 6.03 (1H, s, O-C=CH), 6.48 (1H, t, J = 6.3 Hz, NHAc), 7.10 (2H, d, J = 10.7 Hz), および 9.34 (1H, s, Aryl-NHC=O).

[0269] 實施例90

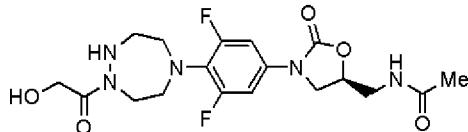
[化117]



¹H NMR (CDCl₃) δ 2.26 (3H, s, Aryl-Me), 3.20–3.27 (2H, m), 3.30–3.43 (4H, m), 3.61–4.09 (6H, m), 4.78–4.88 (1H, m), 5.94 (1H, t, J = 54.1 Hz), 6.24 (1H, s, O-C=CH), 6.96 (1H, br t, J = 6 Hz, NHC=O), 7.10 (2H, d, J = 10.7 Hz), および 9.34 (1H, s, Aryl-NHC=O).

[0270] 實施例91

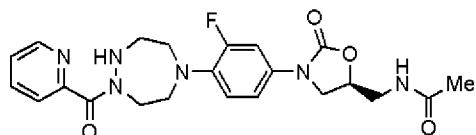
[化118]



¹H NMR (CDCl₃) δ 2.03 (3H, s, Ac), 3.10–3.22 (2H, m), 3.25–3.31 (2H, m), 3.34–3.42 (2H, m), 3.63–3.70 (2H, m), 3.75 (1H, dd, J = 6.6, 9.1 Hz), 3.88–3.93 (2H, m), 4.01 (1H, t, J = 9.1 Hz), 4.39 (2H, s, CH₂OH), 4.75–4.85 (1H, m), 6.77 (1H, t, J = 6.1 Hz, NHAc), および 7.09 (2H, d, J = 10.7 Hz).

[0271] 実施例92

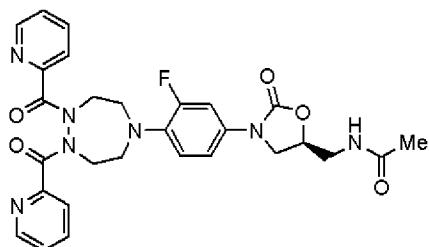
[化119]



¹H NMR (CDCl₃) δ 2.01 (3H, s, Ac), 2.84–2.92 (1H, m), 3.26–3.32 (1H, m), 3.36–3.41 (1H, m), 3.49–3.54 (1H, m), 3.58–3.86 (6H, m), 3.95–4.08 (2H, m), 4.71–4.81 (1H, m), 6.73–6.82 (1H, m, NHAc), 6.84–7.04 (2H, m), 7.27–7.85 (3H, m), および 8.55 (1H, br d, J = 5 Hz).

[0272] 実施例93

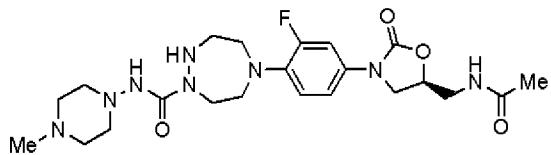
[化120]



¹H NMR (CDCl₃) δ 2.01 (3H, s, Ac), 3.46–3.82 (9H, m), 3.96–4.15 (2H, m), 4.46–4.57 (1H, m), 4.72–4.82 (1H, m), 6.54 (1H, t, J = 6.0 Hz, NHAc), および 6.91–8.58 (9H, m).

[0273] 実施例94

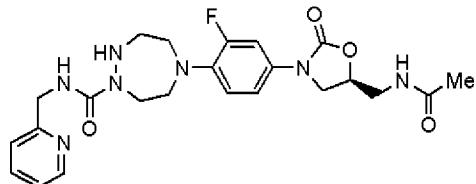
[化121]



¹H NMR (CDCl_3) δ 2.03 (3H, s, Ac), 2.32 (3H, s, N-Me), 2.54–2.68 (4H, m), 2.76–2.93 (4H, m), 3.12–3.20 (2H, m), 3.33–3.40 (4H, m), 3.56–3.88 (5H, m), 4.00 (1H, t, J = 9.1 Hz), 4.72–4.82 (1H, m), 6.54 (1H, t, J = 6.1 Hz, NHAc), 6.88 (1H, t, J = 9.1 Hz), 7.01 (1H, dd, J = 2.4, 9.1 Hz), 7.19 (1H, s, N-NHC=O), および 7.39 (1H, dd, J = 2.4, 14.6 Hz).

[0274] 実施例95

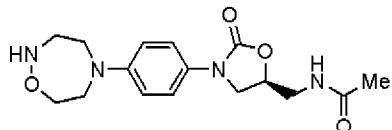
[化122]



¹H NMR (CDCl_3) δ 2.02 (3H, s, Ac), 3.17–3.26 (2H, m), 3.36–3.44 (4H, m), 3.54–3.77 (4H, m), 3.84–3.93 (1H, m), 4.00 (1H, t, J = 9.1 Hz), 4.54 (2H, AB, ArCH₂N), 4.71–4.81 (1H, m), 6.38 (1H, t, J = 6.2 Hz, NHAc), 6.89 (1H, t, J = 9.1 Hz), 7.01 (1H, dd, J = 2.2, 9.1 Hz), 7.16 (1H, dd, J = 4.9, 7.8 Hz), 7.24 (1H, t, J = 5.8 Hz, CH₂NHC=O), 7.30 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.39 (1H, dd, J = 2.2, 14.6 Hz), 7.64 (1H, dt, J = 1.9, 7.8 Hz), および 8.54 (1H, br d, J = 5 Hz).

[0275] 実施例96

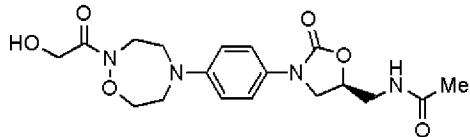
[化123]



¹H-NMR in CDCl_3 : δ 2.02(3H,s), 3.22(2H,t,6Hz), 3.56(1H,m), 3.68(2H,t,6Hz), 3.74(1H,m), 3.78(2H,t,6Hz), 4.00(1H,t,9Hz), 4.74(1H,m), 6.07(1H,brt), 6.73(2H,d,9Hz), 7.31(2H,d,9Hz)

[0276] 実施例97

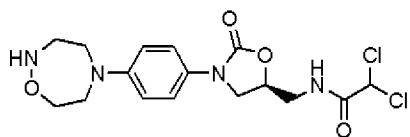
[化124]



¹H-NMR in CDCl₃: δ 2.03(3H,s), 3.58(1H,m), 3.76(5H,m), 4.01(3H,m), 4.12(2H,t,6Hz), 4.29(2H,bs), 4.75(1H,m), 5.97(1H,bt), 6.72(2H,d,9Hz), 7.36(2H,d,9Hz)

[0277] 実施例98

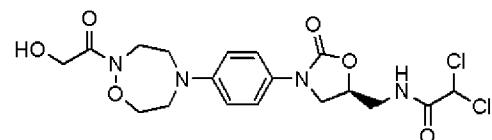
[化125]



¹H-NMR in CDCl₃: δ 3.22(2H,t,6Hz), 3.60–3.84(2H,m), 3.68(2H,t,6Hz), 3.78(2H,t,6Hz), 4.06(1H,t,9Hz), 4.78(1H,m), 5.95(1H,s), 6.73(2H,d,9Hz), 7.00(1H,bt), 7.30(2H,d,9Hz)

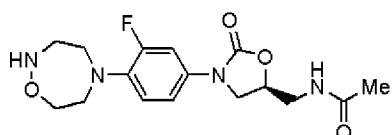
[0278] 実施例99

[化126]



[0279] 実施例100

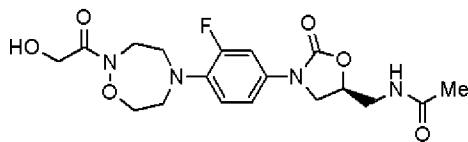
[化127]



¹H-NMR in CDCl₃: δ 2.03(3H,s), 3.27(2H,t,6Hz), 3.56(2H,t,6Hz), 3.57–3.74(4H,m), 3.93(2H,t,6Hz), 4.01(1H,t,9Hz), 4.75(1H,m), 5.79(1H,bs), 5.93(1H,bt), 6.91(1H,t,9Hz), 7.03(1H,dd,3,9Hz), 7.86(1H,dd,3,9Hz)

[0280] 実施例101

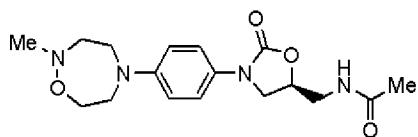
[化128]



¹H-NMR in CDCl₃: δ 2.03(3H,s), 3.08(1H,bs), 3.52(4H,m), 3.58–3.76(2H,m), 4.01(3H,m), 4.13(2H,t,6Hz), 4.33(2H,s), 4.75(1H,m), 5.96(1H,bs), 6.90(1H,t,9Hz), 7.05(1H,dd,3,9Hz), 7.43(1H,dd,3,9Hz)

[0281] 実施例102

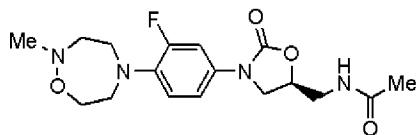
[化129]



¹H-NMR in CDCl₃: δ 2.03(3H,s), 2.59(3H,s), 2.93(2H,t,6Hz), 3.55–3.69(3H,m), 3.73(4H,t,6Hz), 3.95(2H,t,6Hz), 4.01(1H,t,9Hz), 4.73(1H,m), 6.00(1H,dt), 6.73(2H,d,10Hz), 7.31(2H,d,10Hz)

[0282] 実施例103

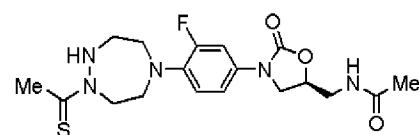
[化130]



¹H-NMR in CDCl₃: δ 2.03(3H,s), 2.65(3H,s), 2.96(2H,t,6Hz), 3.55(3H,t,6Hz), 3.61(2H,t,6Hz), 3.69–3.75(3H,m), 3.94(2H,t,6Hz), 4.00(1H,t,9Hz), 4.74(1H,m), 5.93(1H,dt), 6.89(1H,t,10Hz), 7.02(1H,dd,10,4Hz), 7.35(1H,dd,10,4Hz)

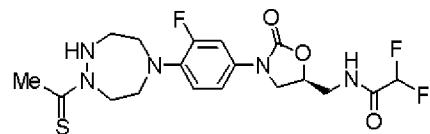
[0283] 実施例104

[化131]



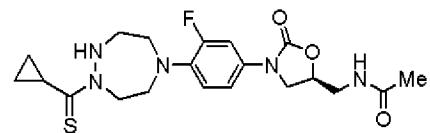
[0284] 実施例105

[化132]



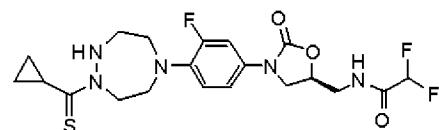
[0285] 実施例106

[化133]



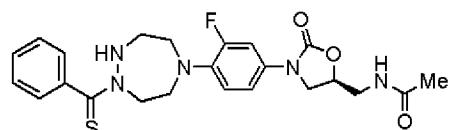
[0286] 実施例107

[化134]



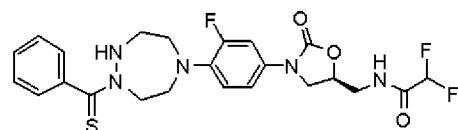
[0287] 実施例108

[化135]



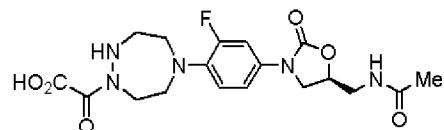
[0288] 実施例109

[化136]



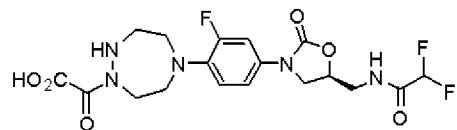
[0289] 実施例110

[化137]



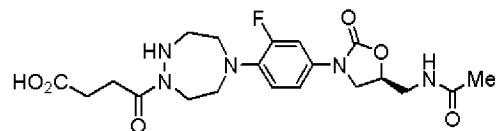
[0290] 実施例111

[化138]



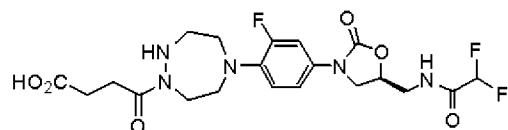
[0291] 実施例112

[化139]



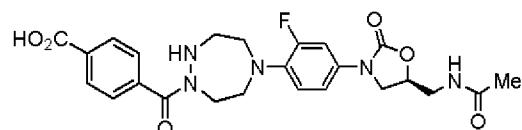
[0292] 実施例113

[化140]



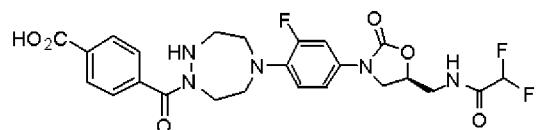
[0293] 実施例114

[化141]



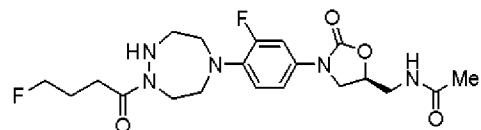
[0294] 実施例115

[化142]



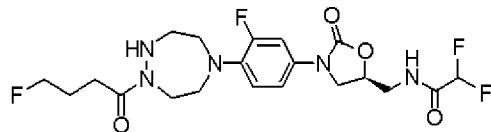
[0295] 実施例116

[化143]



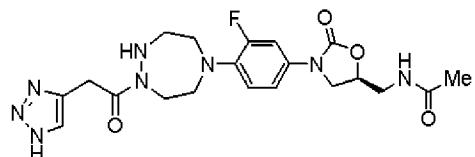
[0296] 実施例117

[化144]



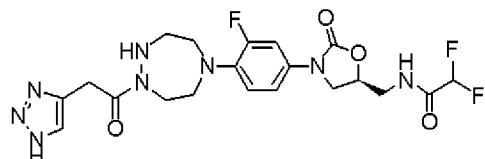
[0297] 実施例118

[化145]



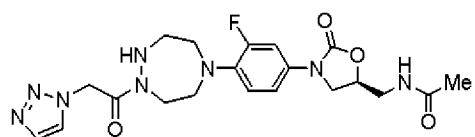
[0298] 実施例119

[化146]



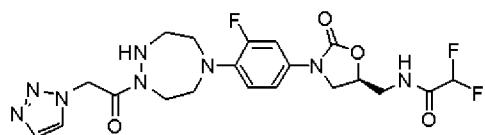
[0299] 実施例120

[化147]



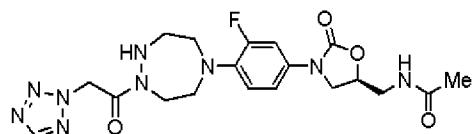
[0300] 実施例121

[化148]



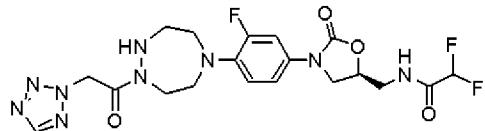
[0301] 実施例122

[化149]



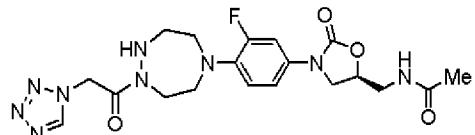
[0302] 実施例123

[化150]



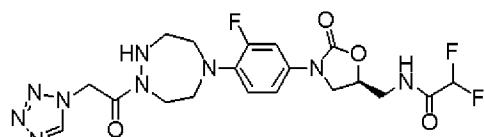
[0303] 実施例124

[化151]



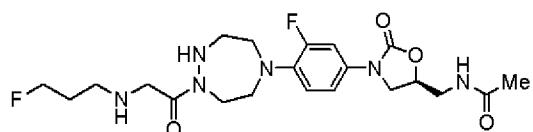
[0304] 実施例125

[化152]



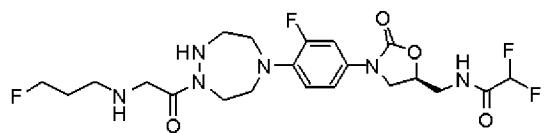
[0305] 実施例126

[化153]



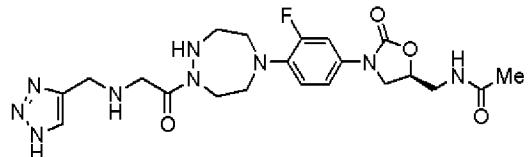
[0306] 実施例127

[化154]



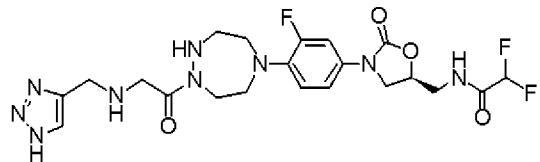
[0307] 実施例128

[化155]



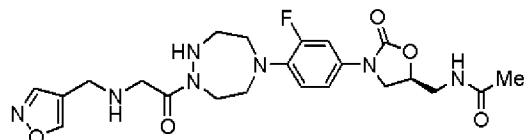
[0308] 実施例129

[化156]



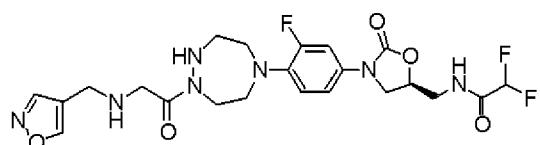
[0309] 実施例130

[化157]



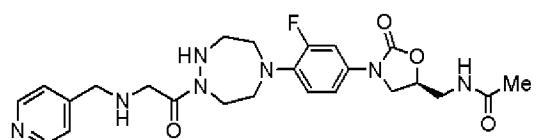
[0310] 実施例131

[化158]



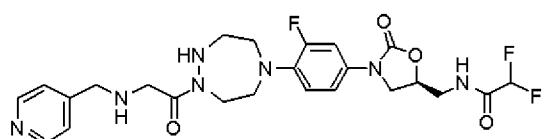
[0311] 実施例132

[化159]



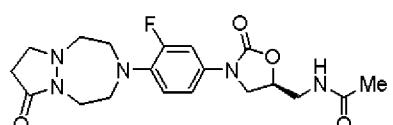
[0312] 実施例133

[化160]



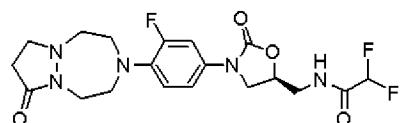
[0313] 実施例134a

[化161]



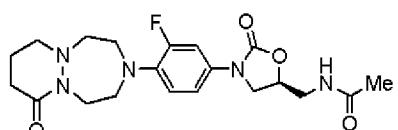
[0314] 実施例134b

[化162]



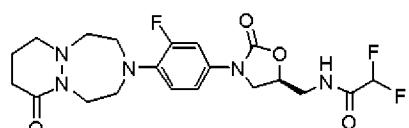
[0315] 実施例135

[化163]



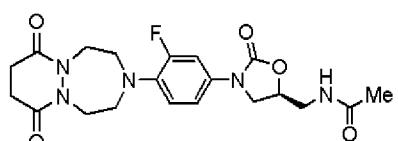
[0316] 実施例136

[化164]



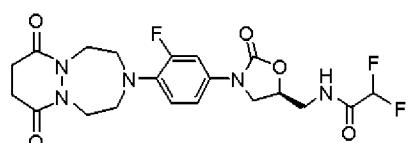
[0317] 実施例137

[化165]



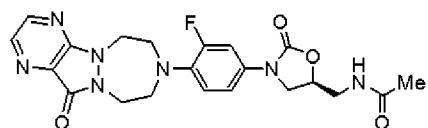
[0318] 実施例138

[化166]



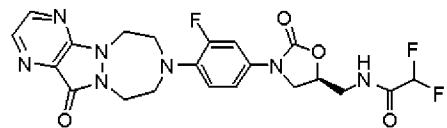
[0319] 実施例139

[化167]



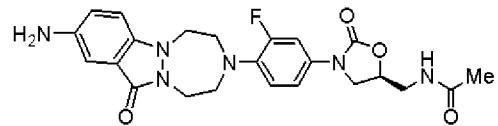
[0320] 実施例140

[化168]



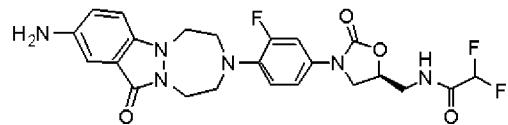
[0321] 実施例141

[化169]



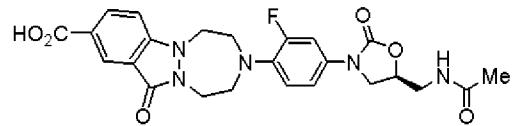
[0322] 実施例142

[化170]



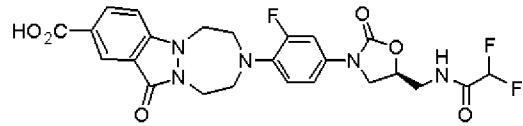
[0323] 実施例143

[化171]



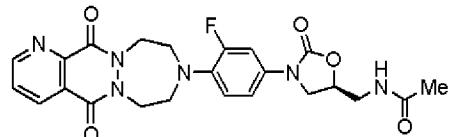
[0324] 実施例144

[化172]



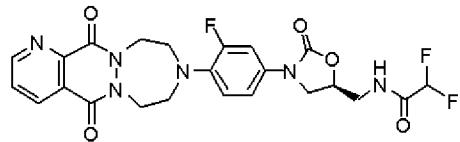
[0325] 実施例145

[化173]



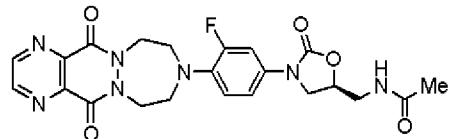
[0326] 実施例146

[化174]



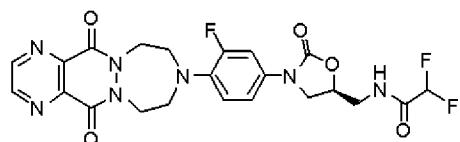
[0327] 実施例147

[化175]



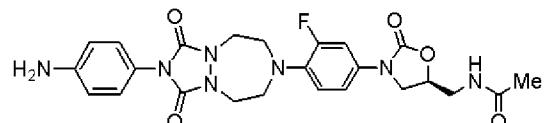
[0328] 実施例148

[化176]



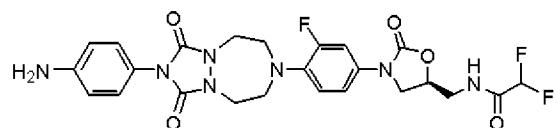
[0329] 実施例149

[化177]



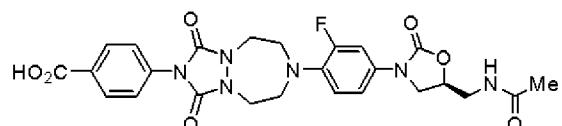
[0330] 実施例150

[化178]



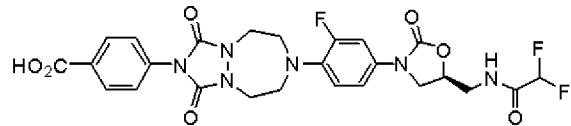
[0331] 実施例151

[化179]



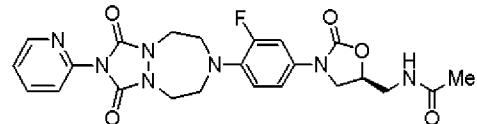
[0332] 実施例152

[化180]



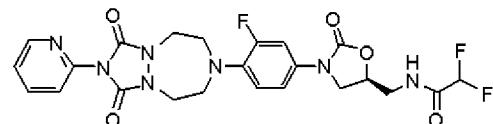
[0333] 実施例153

[化181]



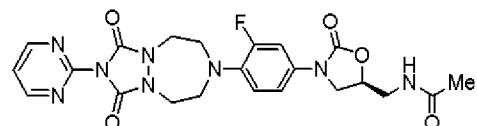
[0334] 実施例154

[化182]



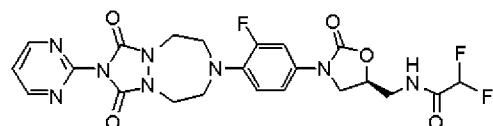
[0335] 実施例155

[化183]



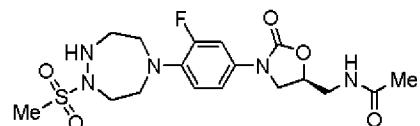
[0336] 実施例156

[化184]



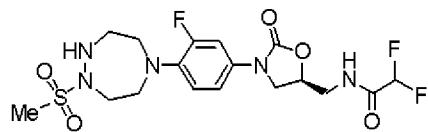
[0337] 実施例157

[化185]



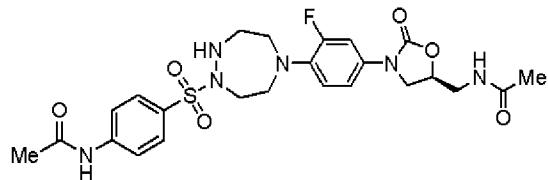
[0338] 実施例158

[化186]



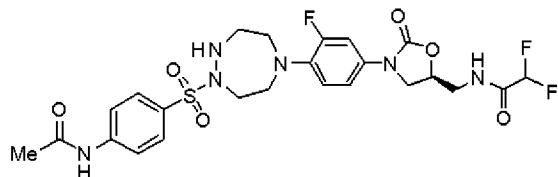
[0339] 実施例159

[化187]



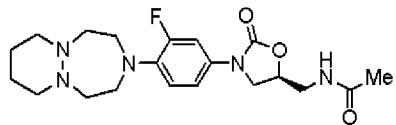
[0340] 実施例160

[化188]



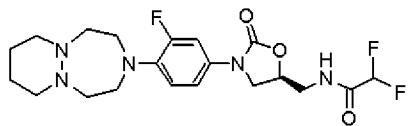
[0341] 実施例161

[化189]



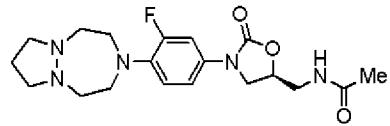
[0342] 実施例162

[化190]



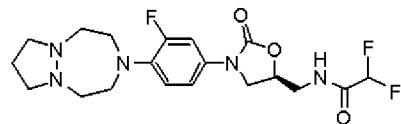
[0343] 実施例163

[化191]



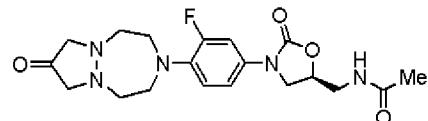
[0344] 実施例164

[化192]



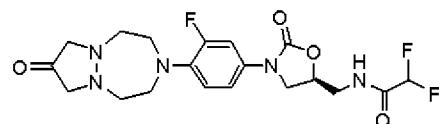
[0345] 実施例165

[化193]



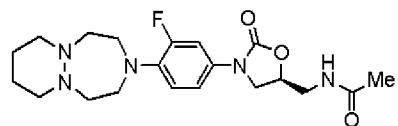
[0346] 実施例166

[化194]



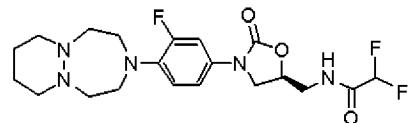
[0347] 実施例167

[化195]



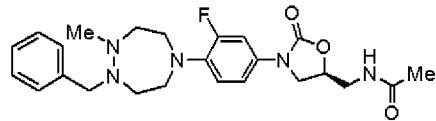
[0348] 実施例168

[化196]



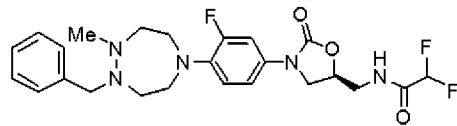
[0349] 実施例169

[化197]



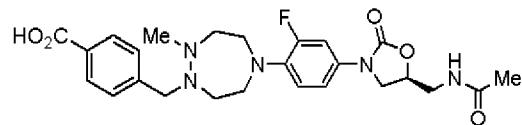
[0350] 実施例170

[化198]



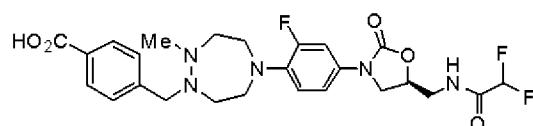
[0351] 実施例171

[化199]



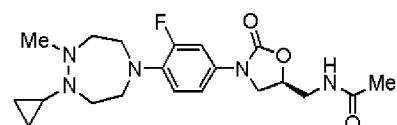
[0352] 実施例172

[化200]



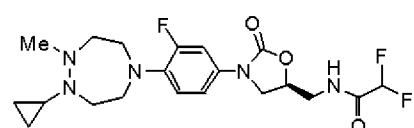
[0353] 実施例173

[化201]



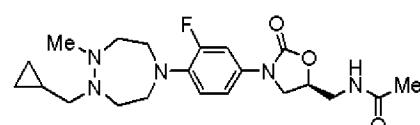
[0354] 実施例174

[化202]



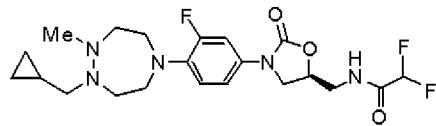
[0355] 実施例175

[化203]



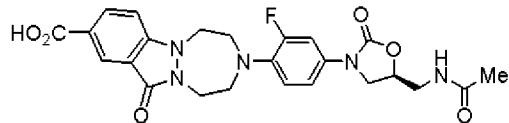
[0356] 実施例176

[化204]



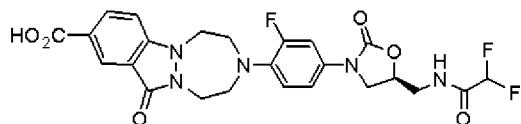
[0357] 実施例177

[化205]



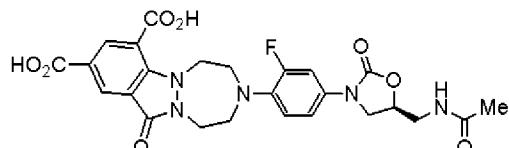
[0358] 実施例178

[化206]



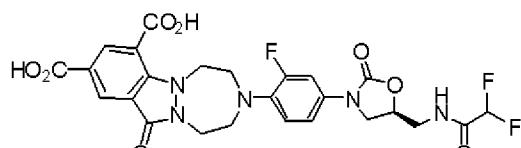
[0359] 実施例179

[化207]



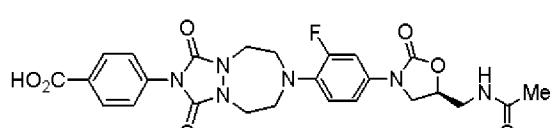
[0360] 実施例180

[化208]



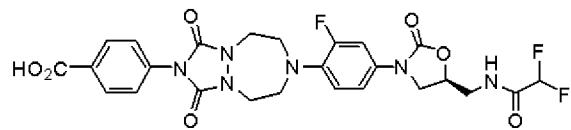
[0361] 実施例181

[化209]



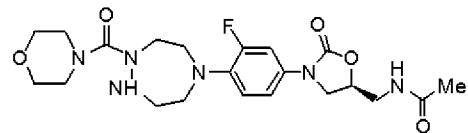
[0362] 実施例182

[化210]



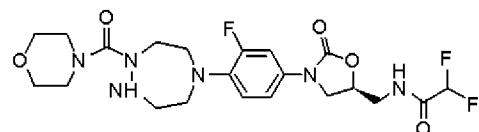
[0363] 実施例183

[化211]



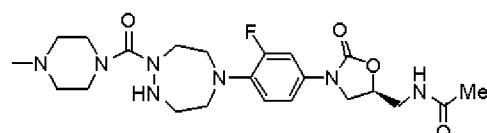
[0364] 実施例184

[化212]



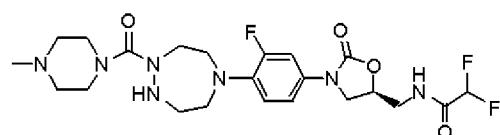
[0365] 実施例185

[化213]



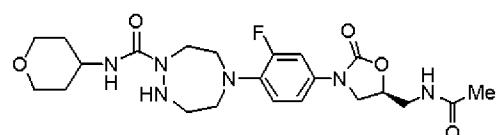
[0366] 実施例186

[化214]



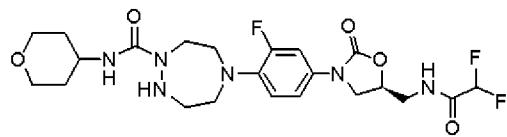
[0367] 実施例187

[化215]



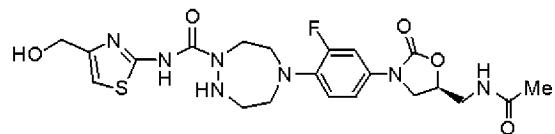
[0368] 実施例188

[化216]



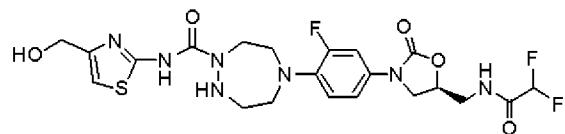
[0369] 実施例189

[化217]



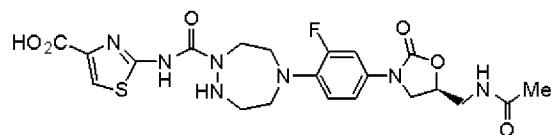
[0370] 実施例190

[化218]



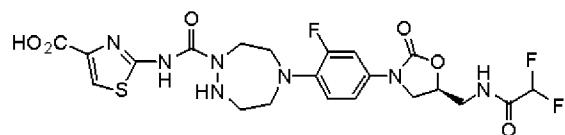
[0371] 実施例191

[化219]



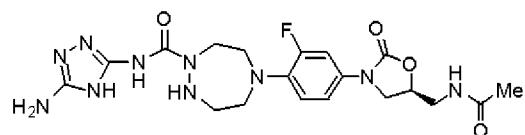
[0372] 実施例192

[化220]



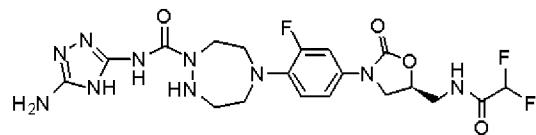
[0373] 実施例193

[化221]



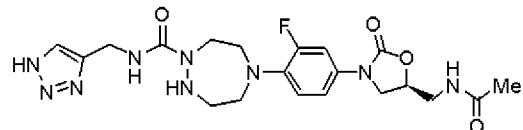
[0374] 実施例194

[化222]



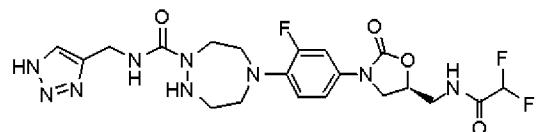
[0375] 実施例195

[化223]



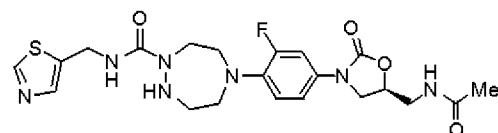
[0376] 実施例196

[化224]



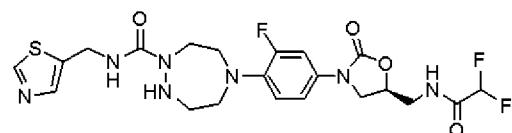
[0377] 実施例197

[化225]



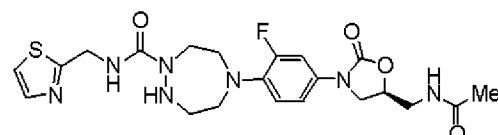
[0378] 実施例198

[化226]



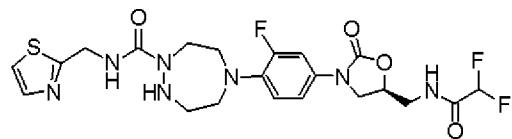
[0379] 実施例199

[化227]



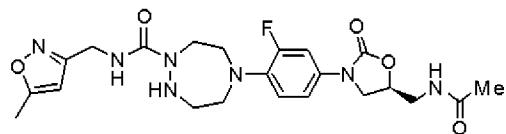
[0380] 実施例200

[化228]



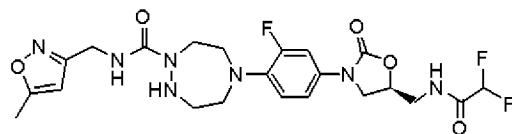
[0381] 実施例201

[化229]



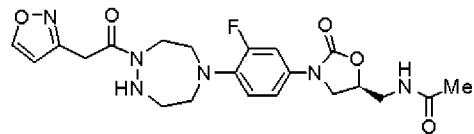
[0382] 実施例202

[化230]



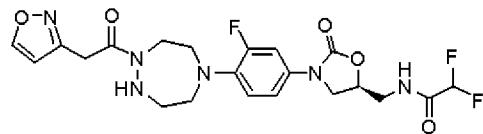
[0383] 実施例203

[化231]



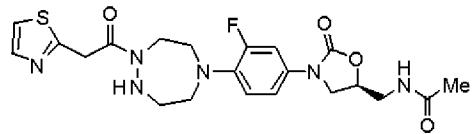
[0384] 実施例204

[化232]



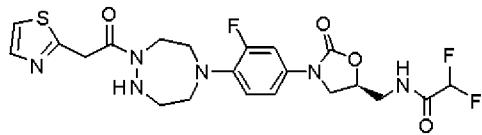
[0385] 実施例205

[化233]



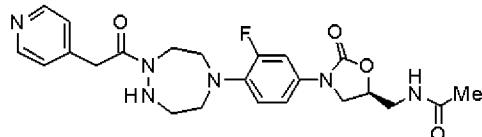
[0386] 実施例206

[化234]



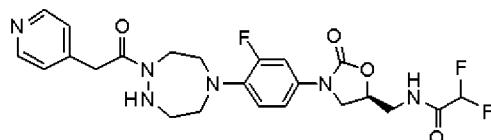
[0387] 実施例207

[化235]



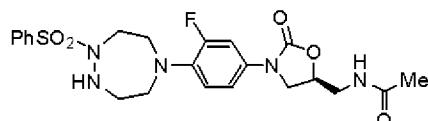
[0388] 実施例208

[化236]



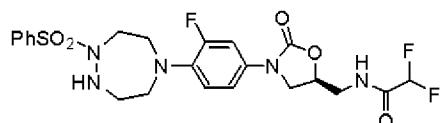
[0389] 実施例209

[化237]



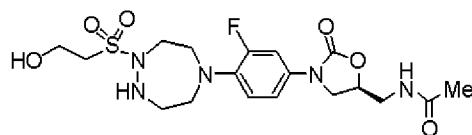
[0390] 実施例210

[化238]



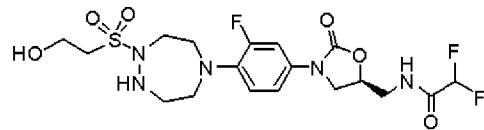
[0391] 実施例211

[化239]



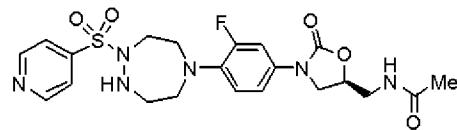
[0392] 実施例212

[化240]



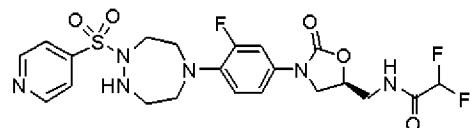
[0393] 実施例213

[化241]



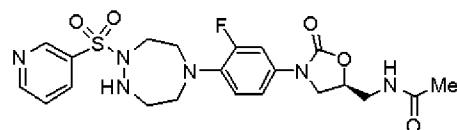
[0394] 実施例214

[化242]



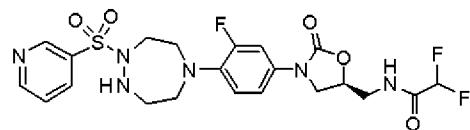
[0395] 実施例215

[化243]



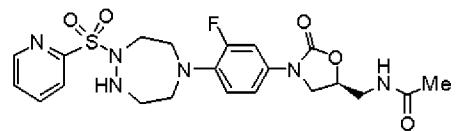
[0396] 実施例216

[化244]



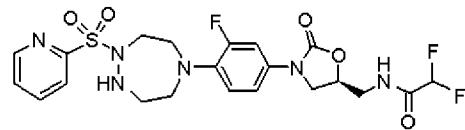
[0397] 実施例217

[化245]



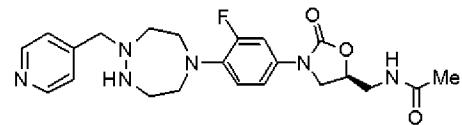
[0398] 実施例218

[化246]



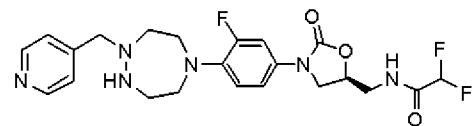
[0399] 実施例219

[化247]



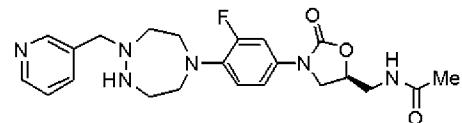
[0400] 実施例220

[化248]



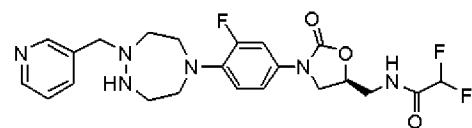
[0401] 実施例221

[化249]



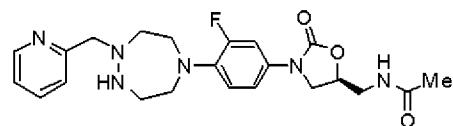
[0402] 実施例222

[化250]



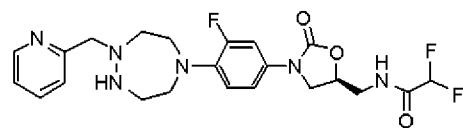
[0403] 実施例223

[化251]



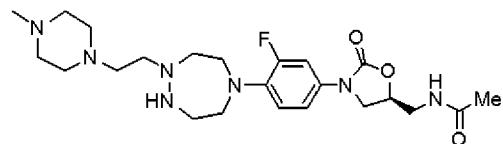
[0404] 実施例224

[化252]



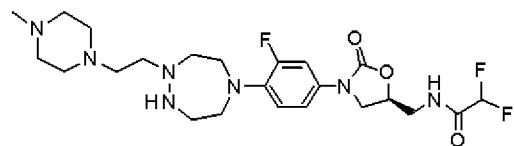
[0405] 実施例225

[化253]



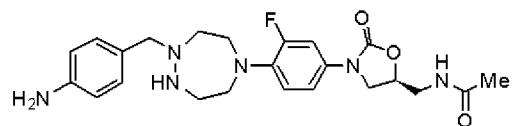
[0406] 実施例226

[化254]



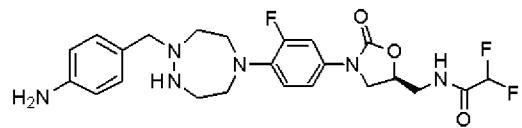
[0407] 実施例227

[化255]



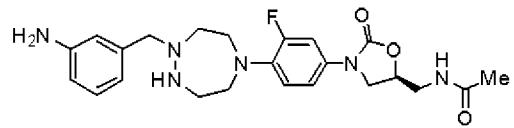
[0408] 実施例228

[化256]



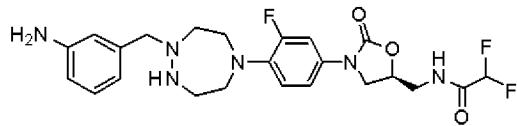
[0409] 実施例229

[化257]



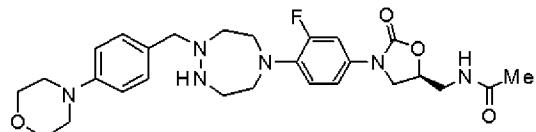
[0410] 実施例230

[化258]



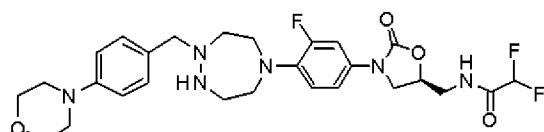
[0411] 実施例231

[化259]



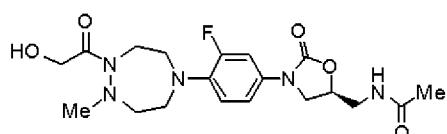
[0412] 実施例232

[化260]



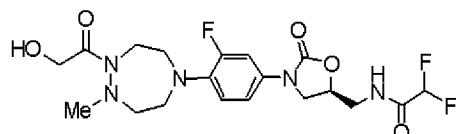
[0413] 実施例233

[化261]



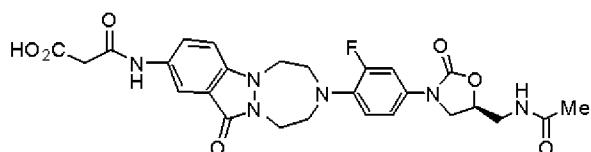
[0414] 実施例234

[化262]



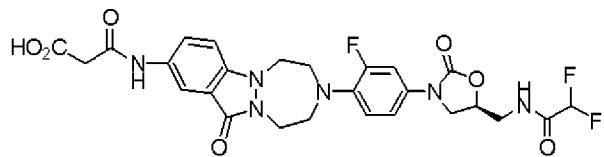
[0415] 実施例235

[化263]



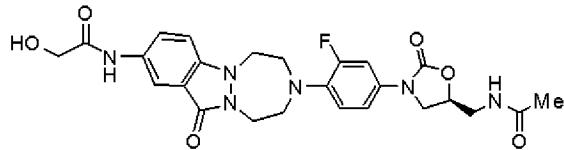
[0416] 実施例236

[化264]



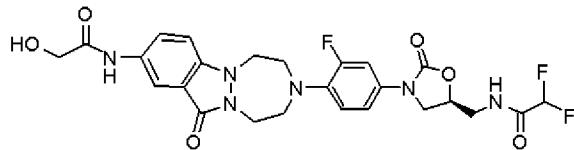
[0417] 実施例237

[化265]



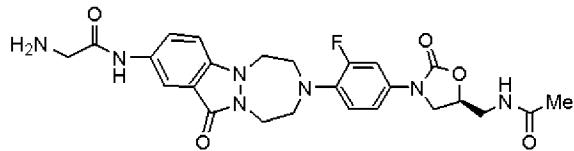
[0418] 実施例238

[化266]



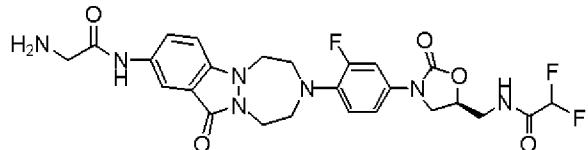
[0419] 実施例239

[化267]



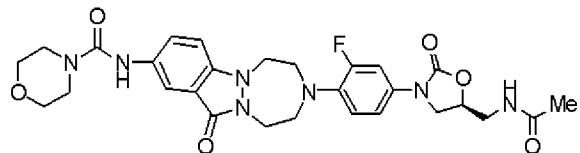
[0420] 実施例240

[化268]



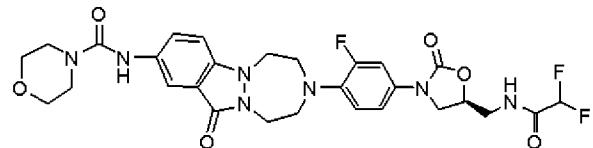
[0421] 実施例241

[化269]



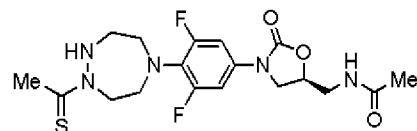
[0422] 実施例242

[化270]



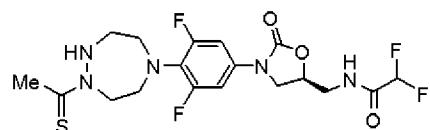
[0423] 実施例243

[化271]



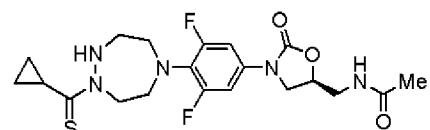
[0424] 実施例244

[化272]



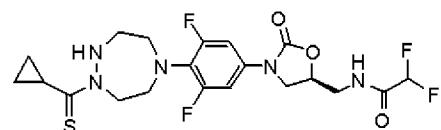
[0425] 実施例245

[化273]



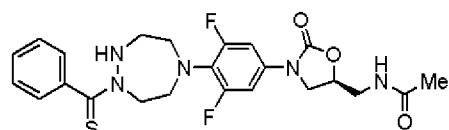
[0426] 実施例246

[化274]



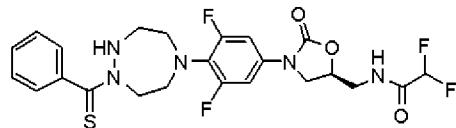
[0427] 実施例247

[化275]



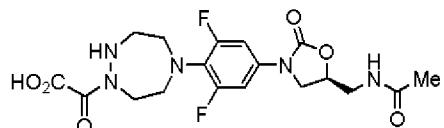
[0428] 実施例248

[化276]



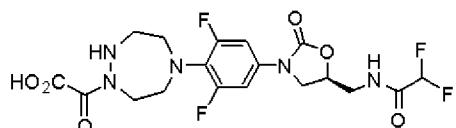
[0429] 実施例249

[化277]



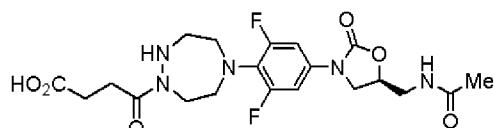
[0430] 実施例250

[化278]



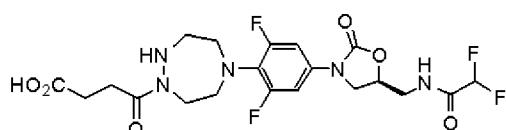
[0431] 実施例251

[化279]



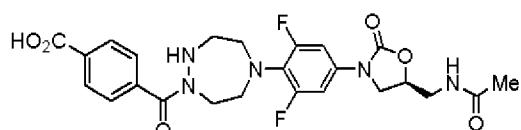
[0432] 実施例252

[化280]



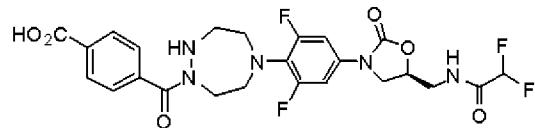
[0433] 実施例253

[化281]



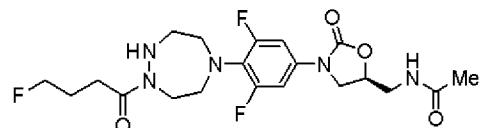
[0434] 実施例254

[化282]



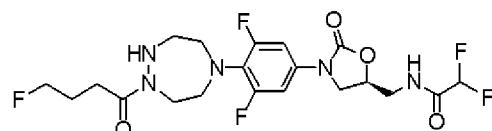
[0435] 実施例255

[化283]



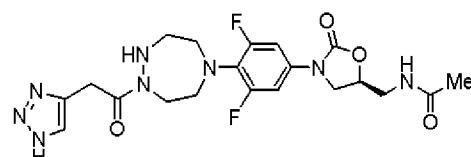
[0436] 実施例256

[化284]



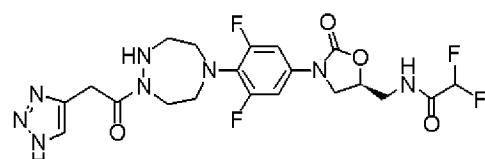
[0437] 実施例257

[化285]



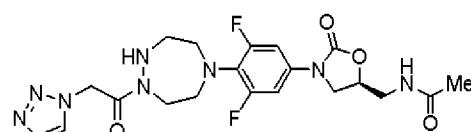
[0438] 実施例258

[化286]



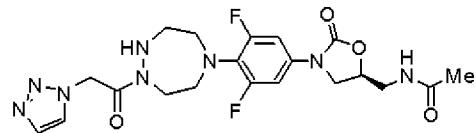
[0439] 実施例259

[化287]



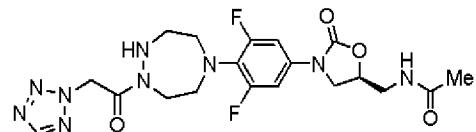
[0440] 実施例260

[化288]



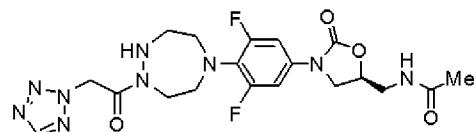
[0441] 実施例261

[化289]



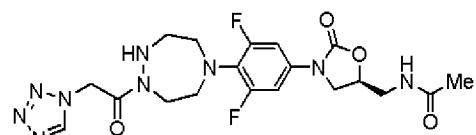
[0442] 実施例262

[化290]



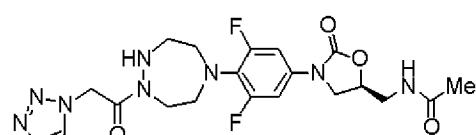
[0443] 実施例263

[化291]



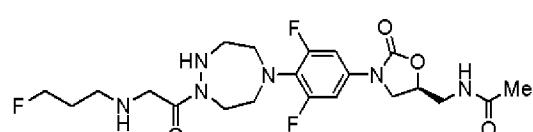
[0444] 実施例264

[化292]



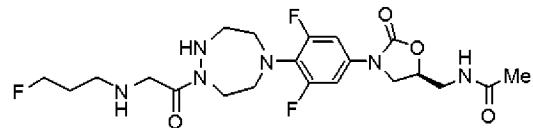
[0445] 実施例265

[化293]



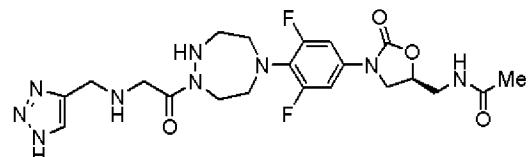
[0446] 実施例266

[化294]



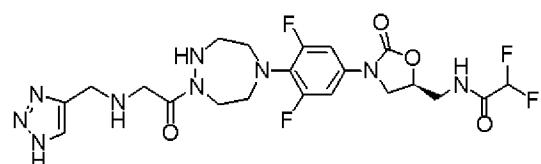
[0447] 実施例267

[化295]



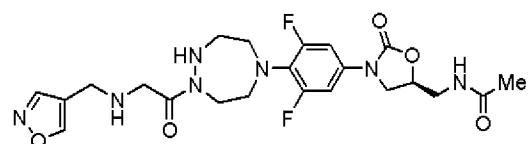
[0448] 実施例268

[化296]



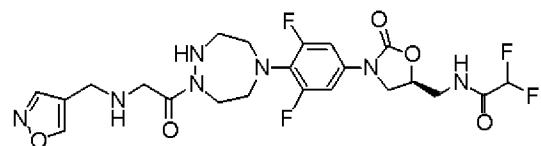
[0449] 実施例269

[化297]



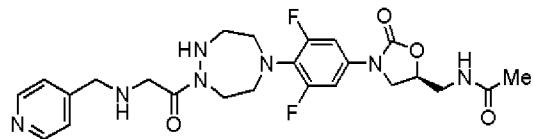
[0450] 実施例270

[化298]



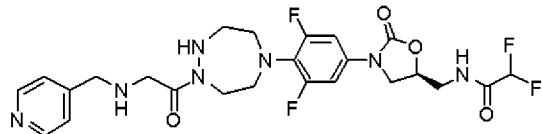
[0451] 実施例271

[化299]



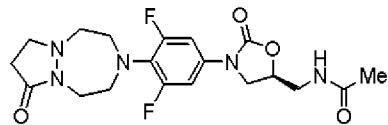
[0452] 実施例272

[化300]



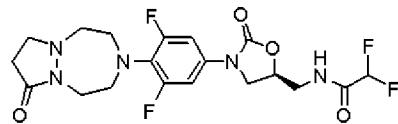
[0453] 実施例273

[化301]



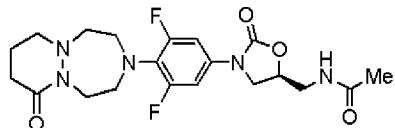
[0454] 実施例274

[化302]



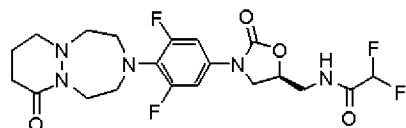
[0455] 実施例275

[化303]



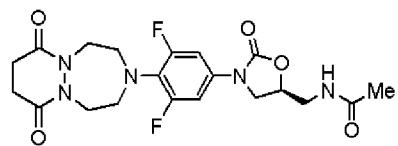
[0456] 実施例276

[化304]



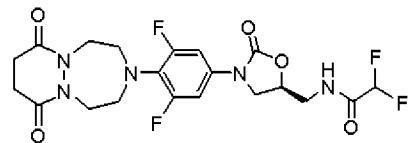
[0457] 実施例277

[化305]



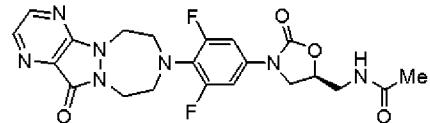
[0458] 実施例278

[化306]



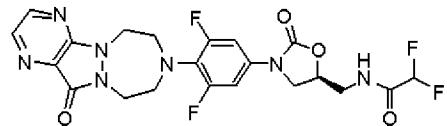
[0459] 実施例279

[化307]



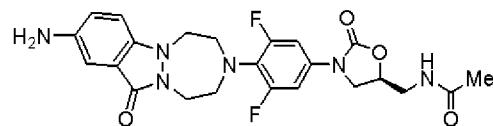
[0460] 実施例280

[化308]



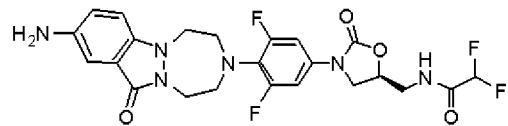
[0461] 実施例281

[化309]



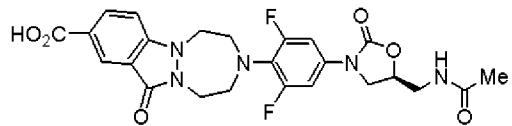
[0462] 実施例282

[化310]



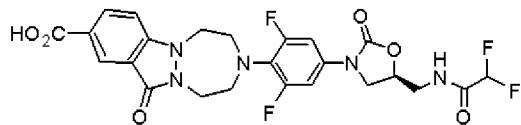
[0463] 実施例283

[化311]



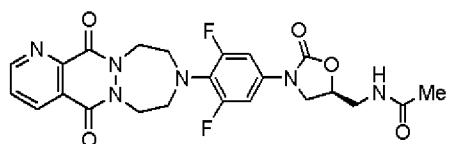
[0464] 実施例284

[化312]



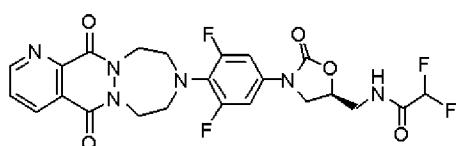
[0465] 実施例285

[化313]



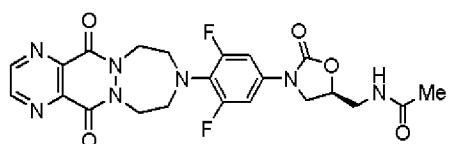
[0466] 実施例286

[化314]



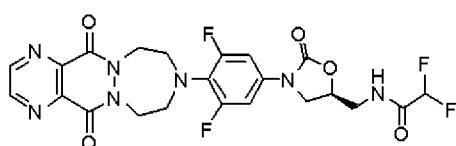
[0467] 実施例287

[化315]



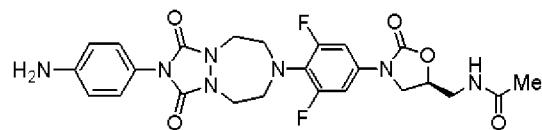
[0468] 実施例288

[化316]



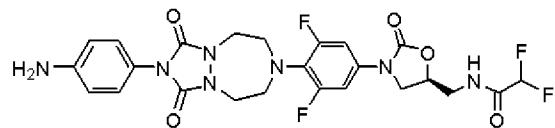
[0469] 実施例289

[化317]



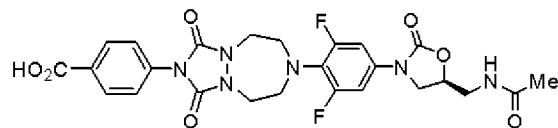
[0470] 実施例290

[化318]



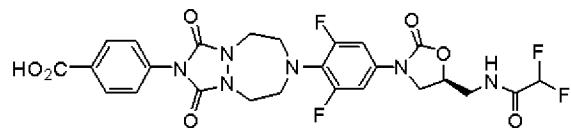
[0471] 実施例291

[化319]



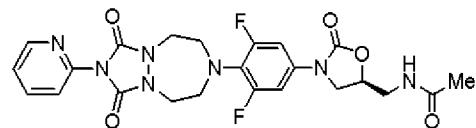
[0472] 実施例292

[化320]



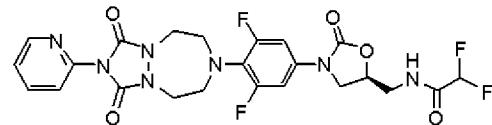
[0473] 実施例293

[化321]



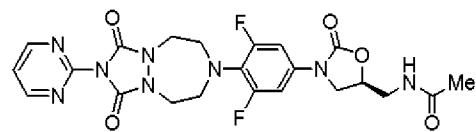
[0474] 実施例294

[化322]



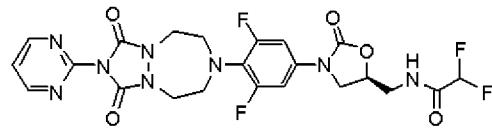
[0475] 実施例295

[化323]



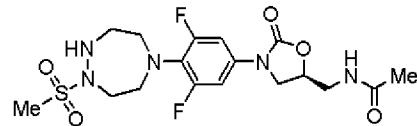
[0476] 実施例296

[化324]



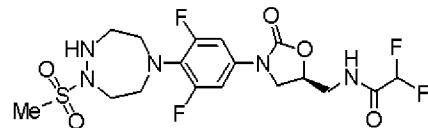
[0477] 実施例297

[化325]



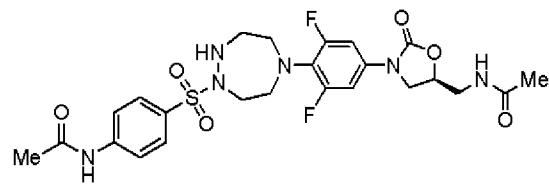
[0478] 実施例298

[化326]



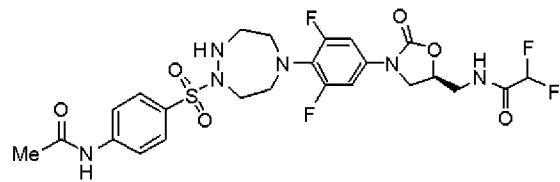
[0479] 実施例299

[化327]



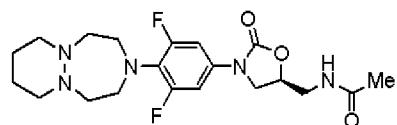
[0480] 実施例300

[化328]



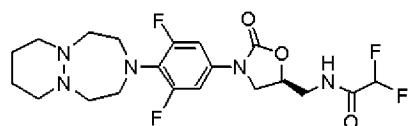
[0481] 実施例301

[化329]



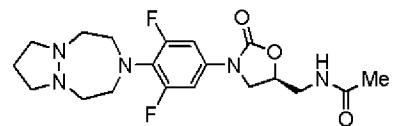
[0482] 実施例302

[化330]



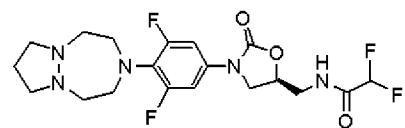
[0483] 実施例303

[化331]



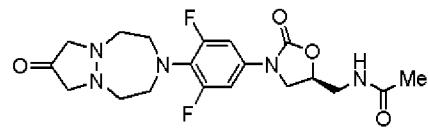
[0484] 実施例304

[化332]



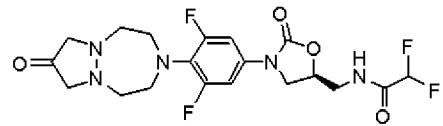
[0485] 実施例305

[化333]



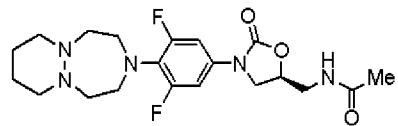
[0486] 実施例306

[化334]



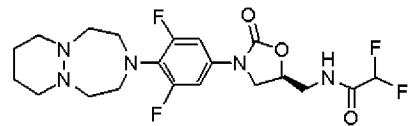
[0487] 実施例307

[化335]



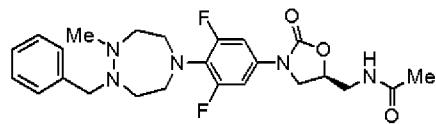
[0488] 實施例308

[化336]



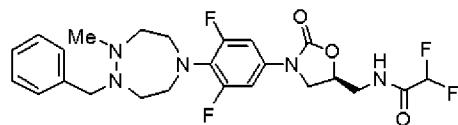
[0489] 實施例309

[化337]



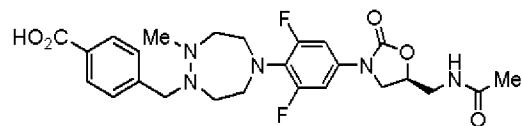
[0490] 實施例310

[化338]



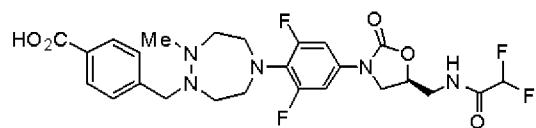
[0491] 實施例311

[化339]



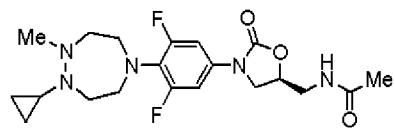
[0492] 實施例312

[化340]



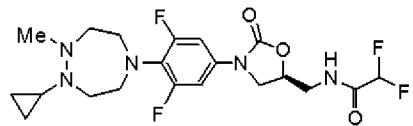
[0493] 實施例313

[化341]



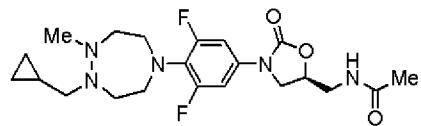
[0494] 実施例314

[化342]



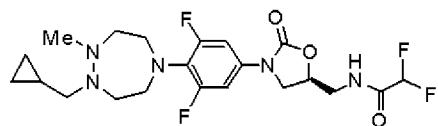
[0495] 実施例315

[化343]



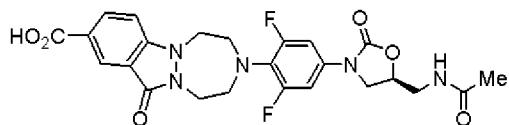
[0496] 実施例316

[化344]



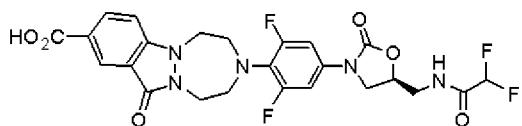
[0497] 実施例317

[化345]



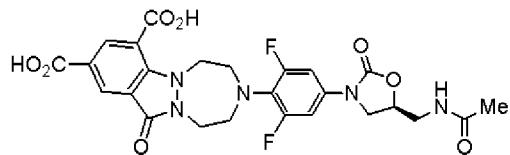
[0498] 実施例318

[化346]



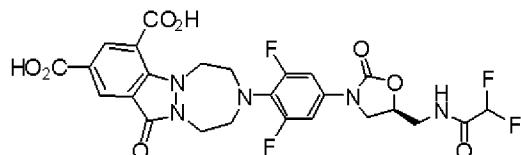
[0499] 実施例319

[化347]



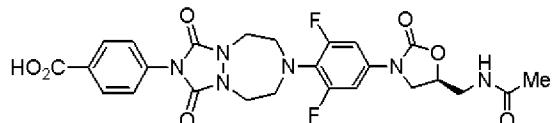
[0500] 實施例320

[化348]



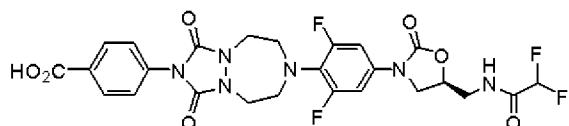
[0501] 實施例321

[化349]



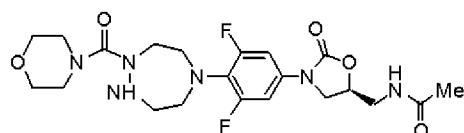
[0502] 實施例322

[化350]



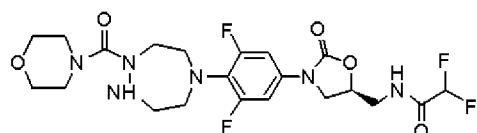
[0503] 實施例323

[化351]



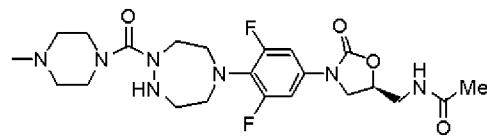
[0504] 實施例324

[化352]



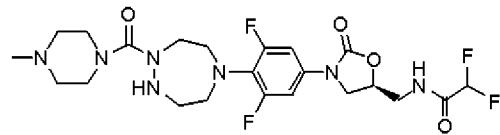
[0505] 實施例325

[化353]



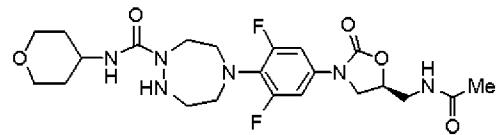
[0506] 実施例326

[化354]



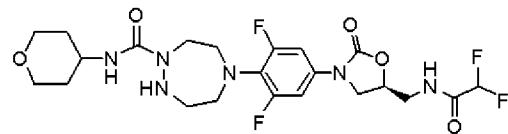
[0507] 実施例327

[化355]



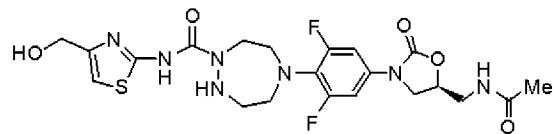
[0508] 実施例328

[化356]



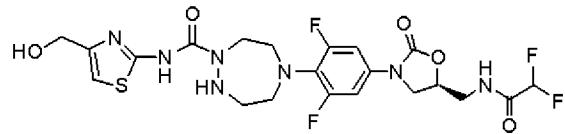
[0509] 実施例329

[化357]



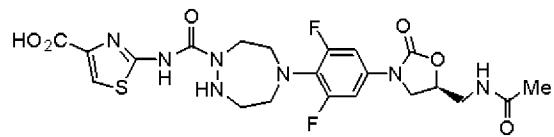
[0510] 実施例330

[化358]



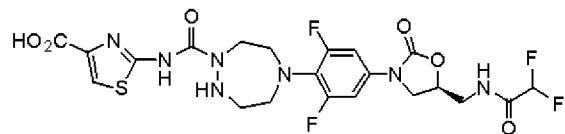
[0511] 実施例331

[化359]



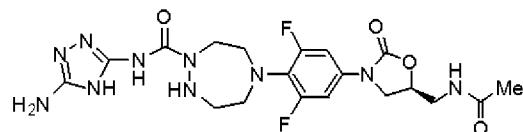
[0512] 実施例332

[化360]



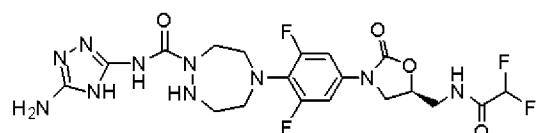
[0513] 実施例333

[化361]



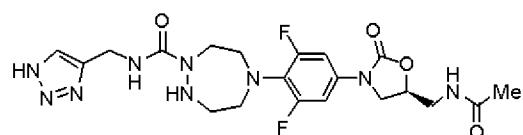
[0514] 実施例334

[化362]



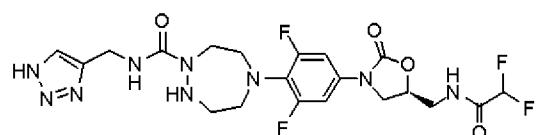
[0515] 実施例335

[化363]



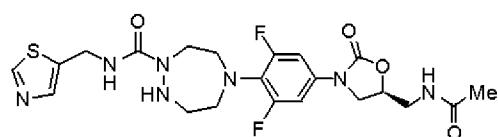
[0516] 実施例336

[化364]



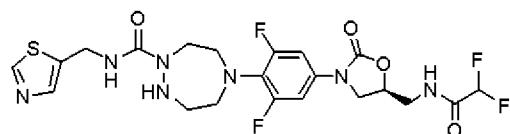
[0517] 実施例337

[化365]



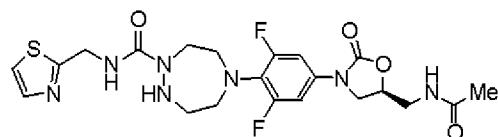
[0518] 実施例338

[化366]



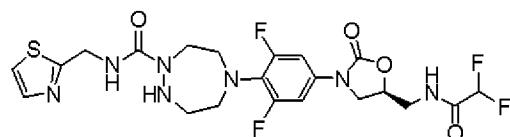
[0519] 実施例339

[化367]



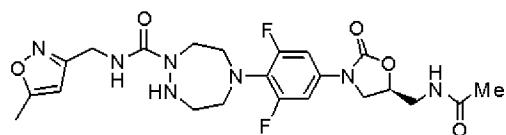
[0520] 実施例340

[化368]



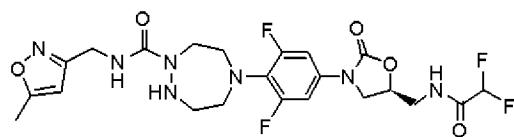
[0521] 実施例341

[化369]



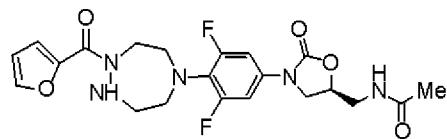
[0522] 実施例342

[化370]



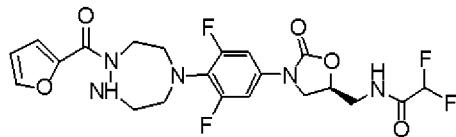
[0523] 実施例343

[化371]



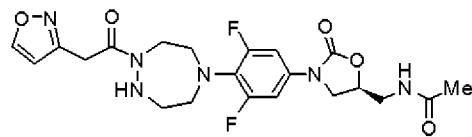
[0524] 実施例344

[化372]



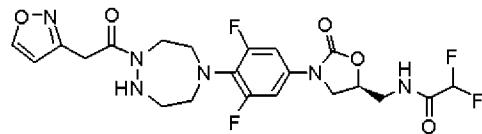
[0525] 実施例345

[化373]



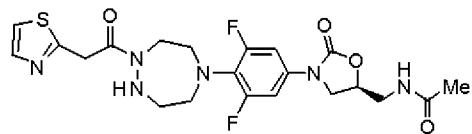
[0526] 実施例346

[化374]



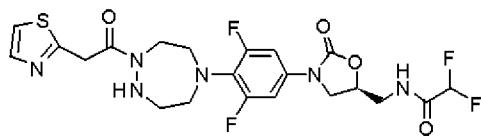
[0527] 実施例347

[化375]



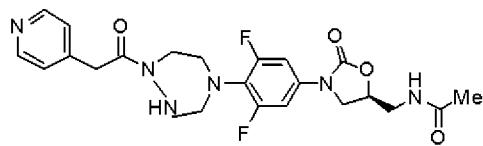
[0528] 実施例348

[化376]



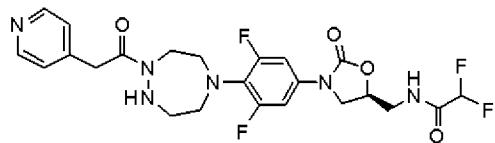
[0529] 実施例349

[化377]



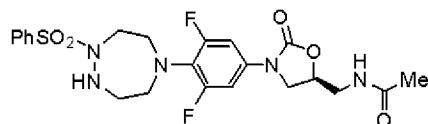
[0530] 実施例350

[化378]



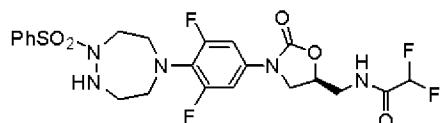
[0531] 実施例351

[化379]



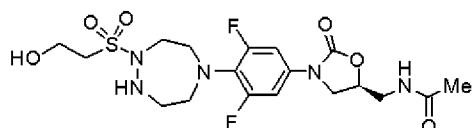
[0532] 実施例352

[化380]



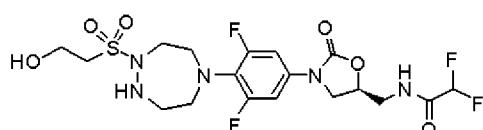
[0533] 実施例353

[化381]



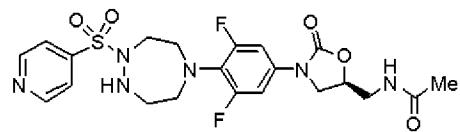
[0534] 実施例354

[化382]



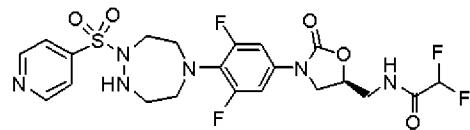
[0535] 実施例355

[化383]



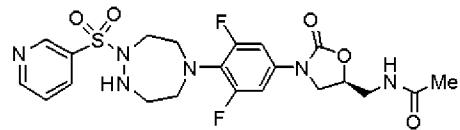
[0536] 実施例356

[化384]



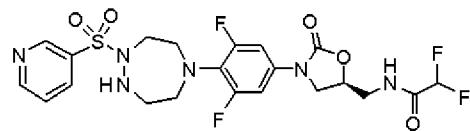
[0537] 実施例357

[化385]



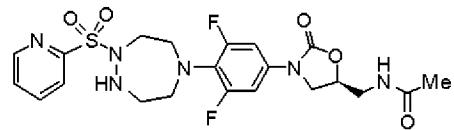
[0538] 実施例358

[化386]



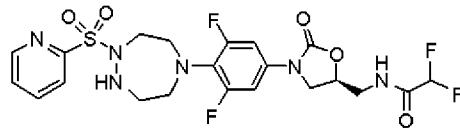
[0539] 実施例359

[化387]



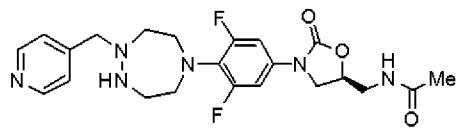
[0540] 実施例360

[化388]



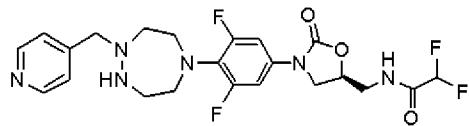
[0541] 実施例361

[化389]



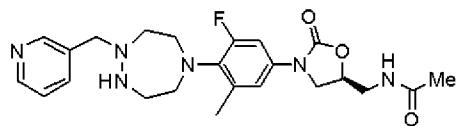
[0542] 実施例362

[化390]



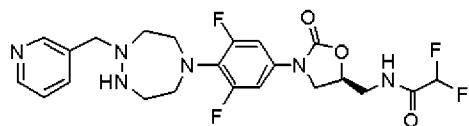
[0543] 実施例363

[化391]



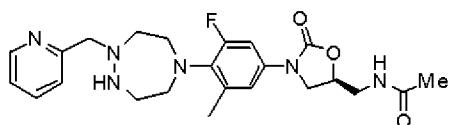
[0544] 実施例364

[化392]



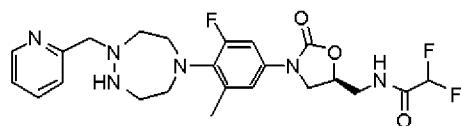
[0545] 実施例365

[化393]



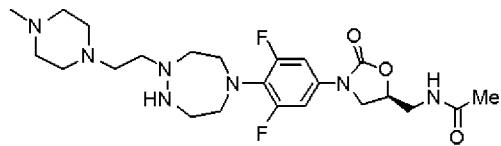
[0546] 実施例366

[化394]



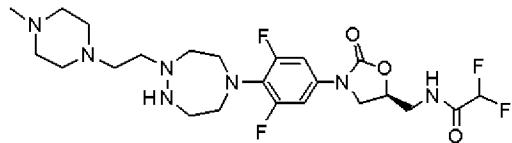
[0547] 実施例367

[化395]



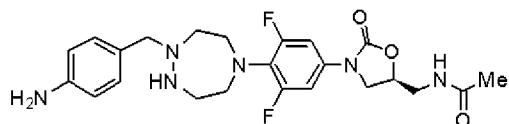
[0548] 実施例368

[化396]



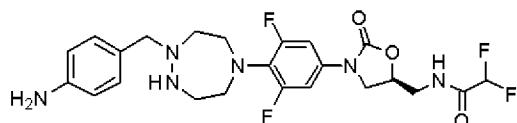
[0549] 実施例369

[化397]



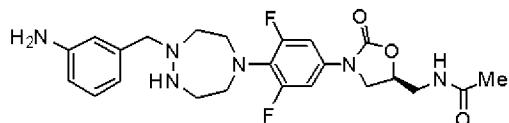
[0550] 実施例370

[化398]



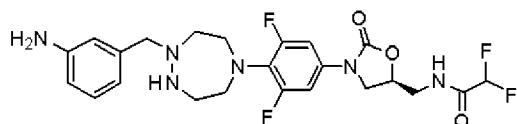
[0551] 実施例371

[化399]



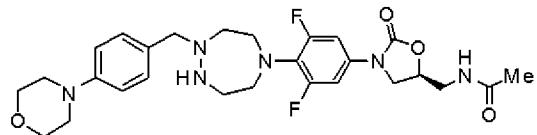
[0552] 実施例372

[化400]



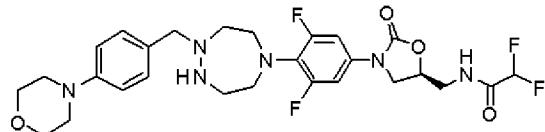
[0553] 実施例373

[化401]



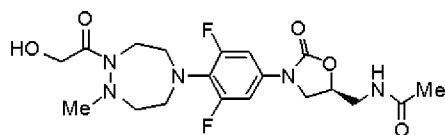
[0554] 實施例374

[化402]



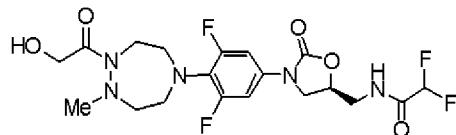
[0555] 實施例375

[化403]



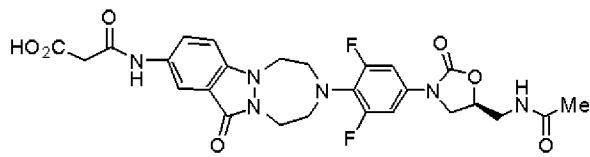
[0556] 實施例376

[化404]



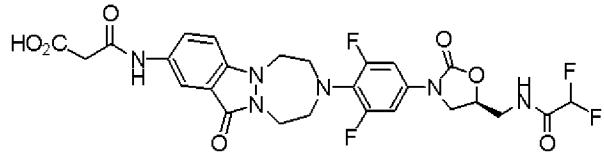
[0557] 實施例377

[化405]



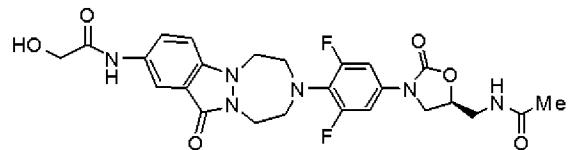
[0558] 實施例378

[化406]



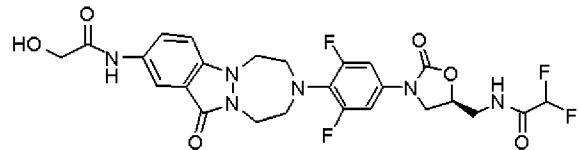
[0559] 實施例379

[化407]



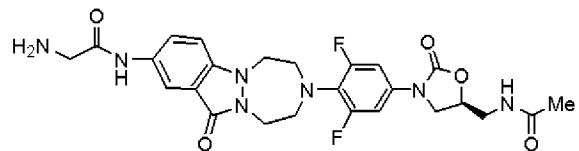
[0560] 実施例380

[化408]



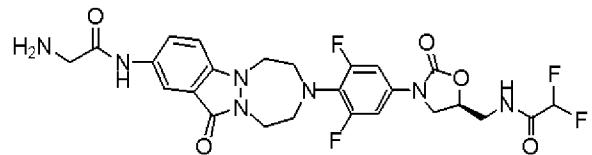
[0561] 実施例381

[化409]



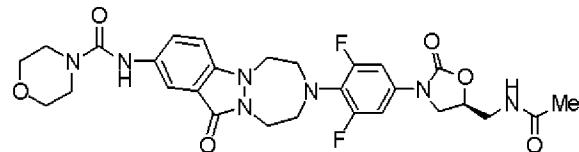
[0562] 実施例382

[化410]



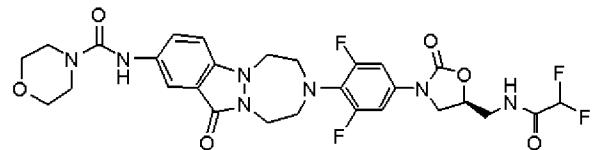
[0563] 実施例383

[化411]



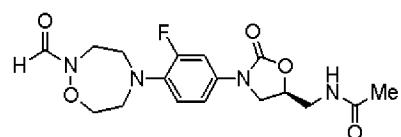
[0564] 実施例384

[化412]



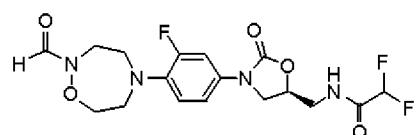
[0565] 実施例385

[化413]



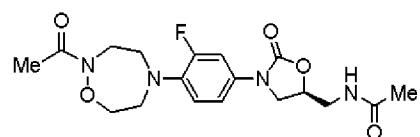
[0566] 実施例386

[化414]



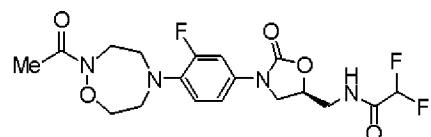
[0567] 実施例387

[化415]



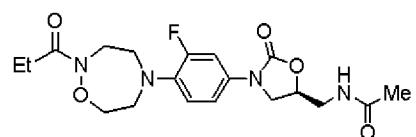
[0568] 実施例388

[化416]



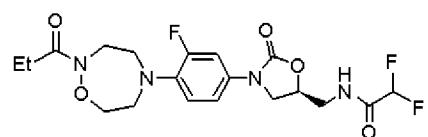
[0569] 実施例389

[化417]



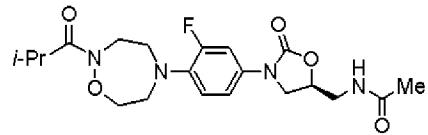
[0570] 実施例390

[化418]



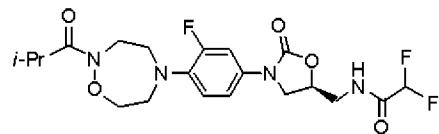
[0571] 実施例391

[化419]



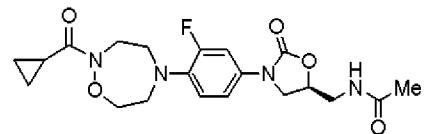
[0572] 実施例392

[化420]



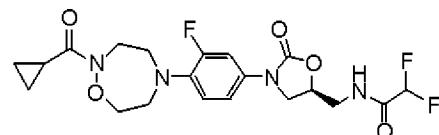
[0573] 実施例393

[化421]



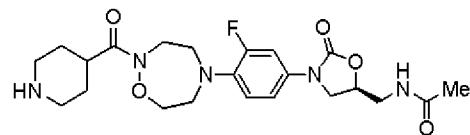
[0574] 実施例394

[化422]



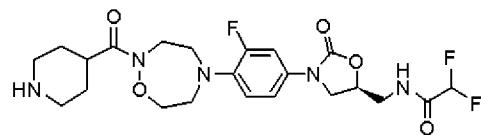
[0575] 実施例395

[化423]



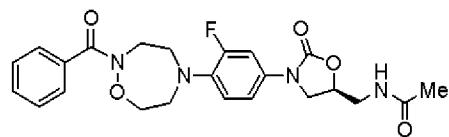
[0576] 実施例396

[化424]



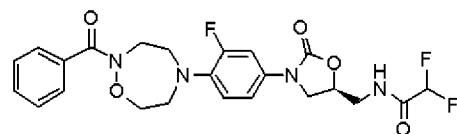
[0577] 実施例397

[化425]



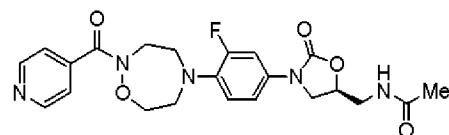
[0578] 実施例398

[化426]



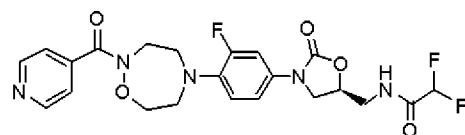
[0579] 実施例399

[化427]



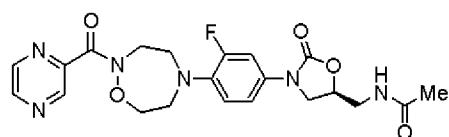
[0580] 実施例400

[化428]



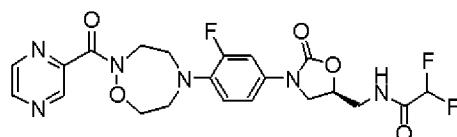
[0581] 実施例401

[化429]



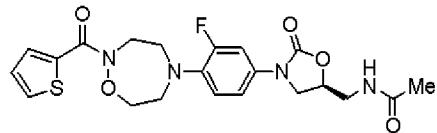
[0582] 実施例402

[化430]



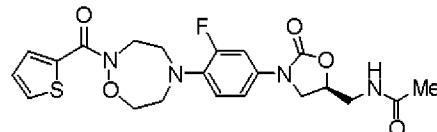
[0583] 実施例403

[化431]



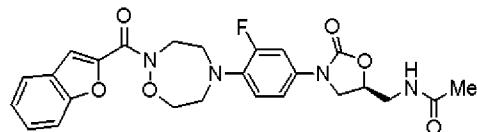
[0584] 実施例404

[化432]



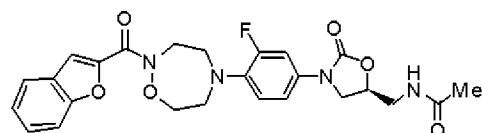
[0585] 実施例405

[化433]



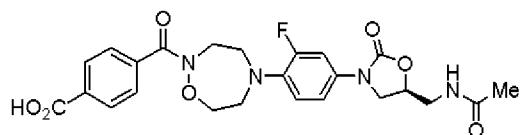
[0586] 実施例406

[化434]



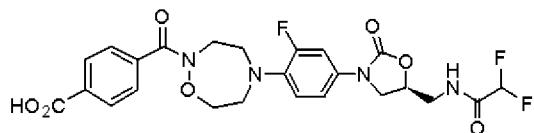
[0587] 実施例407

[化435]



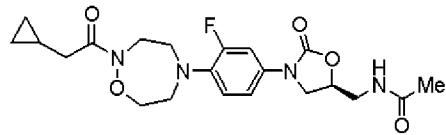
[0588] 実施例408

[化436]



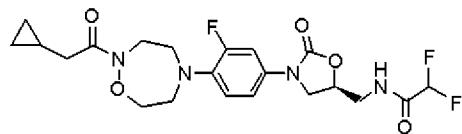
[0589] 実施例409

[化437]



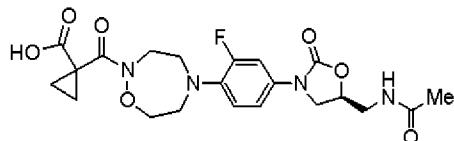
[0590] 実施例410

[化438]



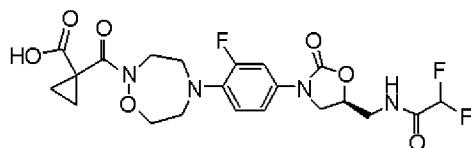
[0591] 実施例411

[化439]



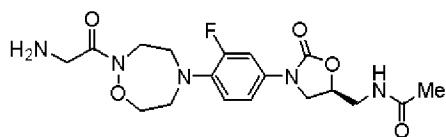
[0592] 実施例412

[化440]



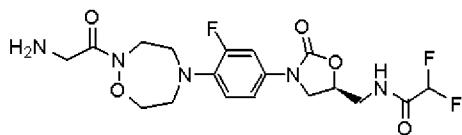
[0593] 実施例413

[化441]



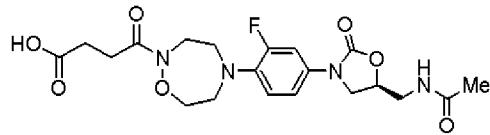
[0594] 実施例414

[化442]



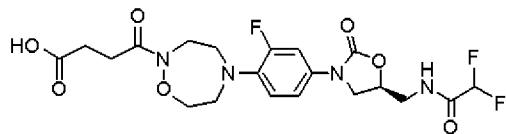
[0595] 実施例415

[化443]



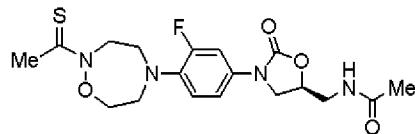
[0596] 実施例416

[化444]



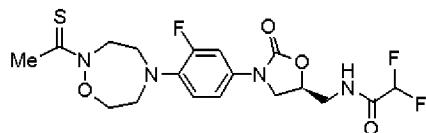
[0597] 実施例417

[化445]



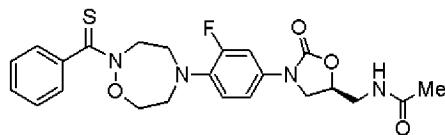
[0598] 実施例418

[化446]



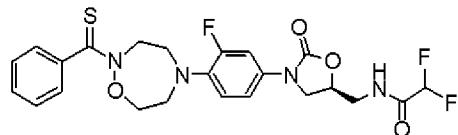
[0599] 実施例419

[化447]



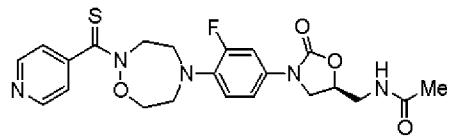
[0600] 実施例420

[化448]



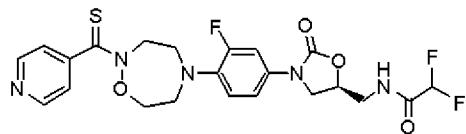
[0601] 実施例421

[化449]



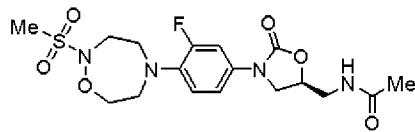
[0602] 実施例422

[化450]



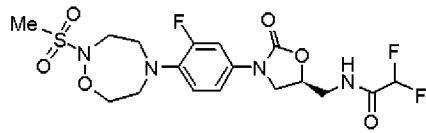
[0603] 実施例423

[化451]



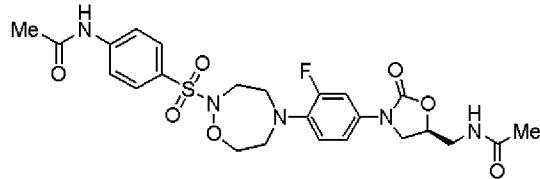
[0604] 実施例424

[化452]



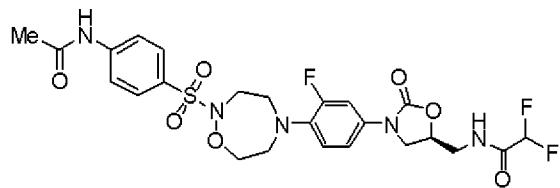
[0605] 実施例425

[化453]



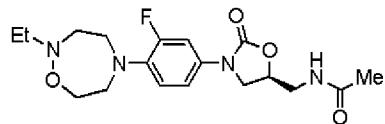
[0606] 実施例426

[化454]



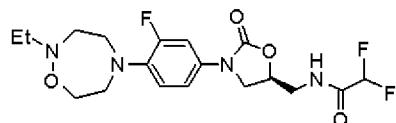
[0607] 実施例427

[化455]



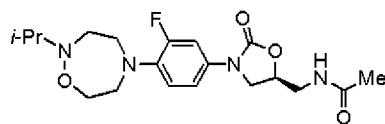
[0608] 実施例428

[化456]



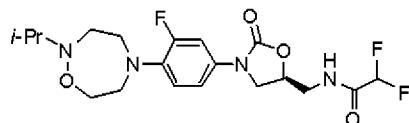
[0609] 実施例429

[化457]



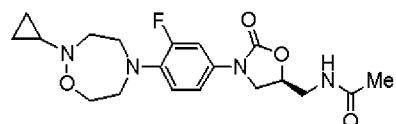
[0610] 実施例430

[化458]



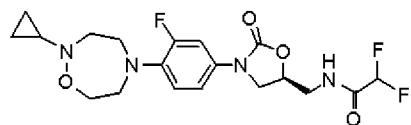
[0611] 実施例431

[化459]



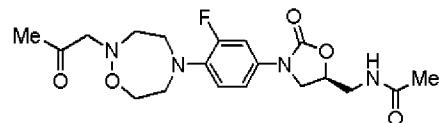
[0612] 実施例432

[化460]



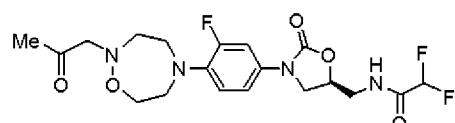
[0613] 実施例433

[化461]



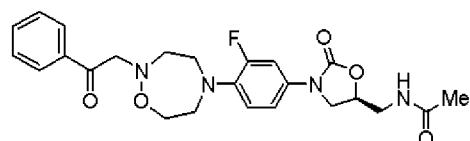
[0614] 実施例434

[化462]



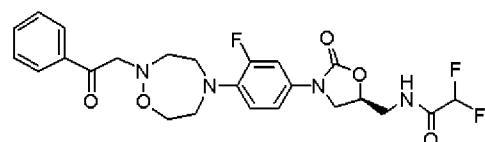
[0615] 実施例435

[化463]



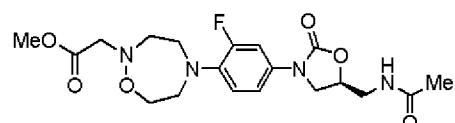
[0616] 実施例436

[化464]



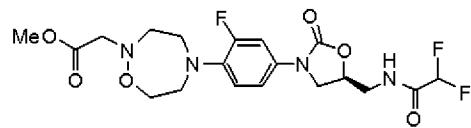
[0617] 実施例437

[化465]



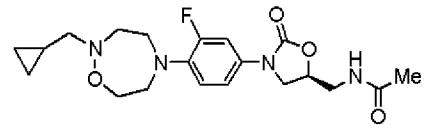
[0618] 実施例438

[化466]



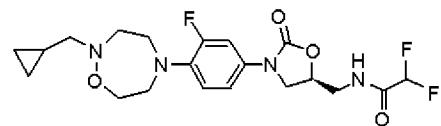
[0619] 実施例439

[化467]



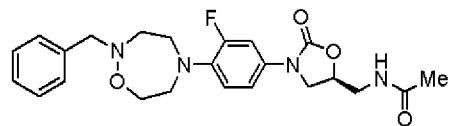
[0620] 実施例440

[化468]



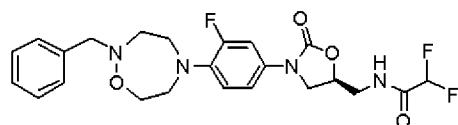
[0621] 実施例441

[化469]



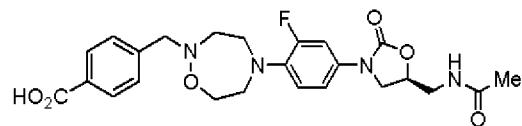
[0622] 実施例442

[化470]



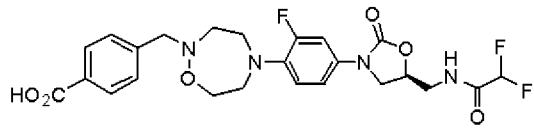
[0623] 実施例443

[化471]



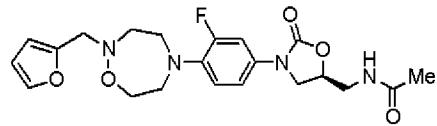
[0624] 実施例444

[化472]



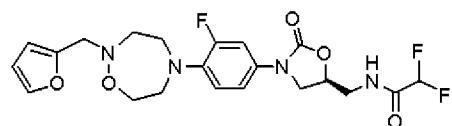
[0625] 實施例445

[化473]



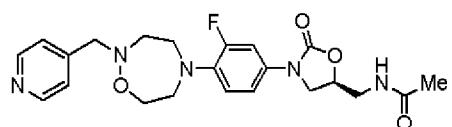
[0626] 實施例446

[化474]



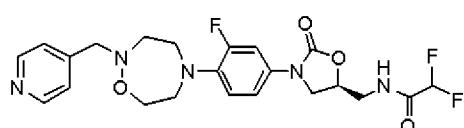
[0627] 實施例447

[化475]



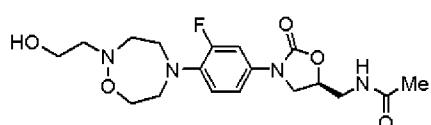
[0628] 實施例448

[化476]



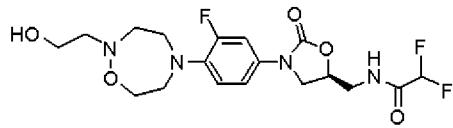
[0629] 實施例449

[化477]



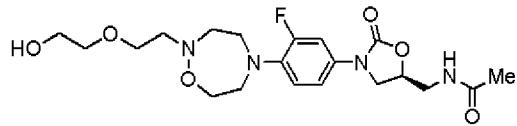
[0630] 實施例450

[化478]



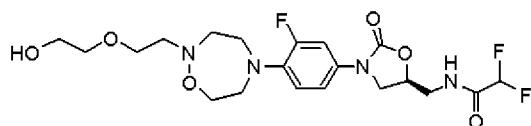
[0631] 實施例451

[化479]



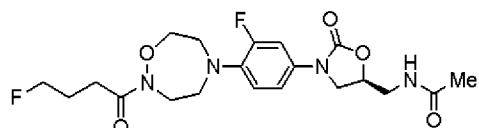
[0632] 實施例452

[化480]



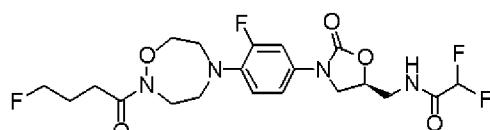
[0633] 實施例453

[化481]



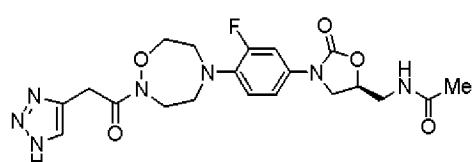
[0634] 實施例454

[化482]



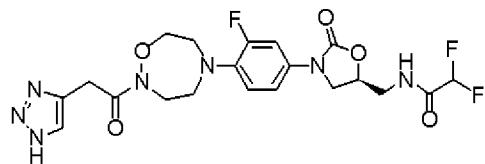
[0635] 實施例455

[化483]



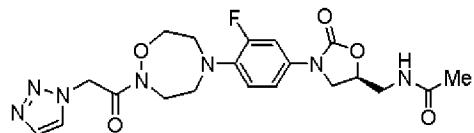
[0636] 實施例456

[化484]



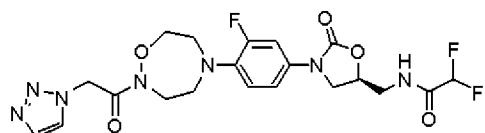
[0637] 実施例457

[化485]



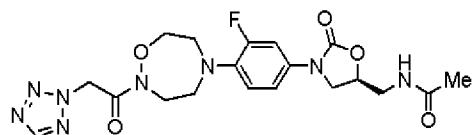
[0638] 実施例458

[化486]



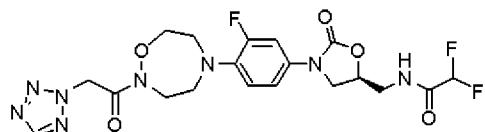
[0639] 実施例459

[化487]



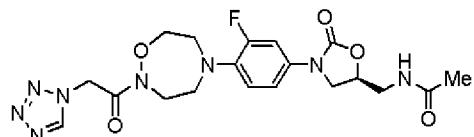
[0640] 実施例460

[化488]



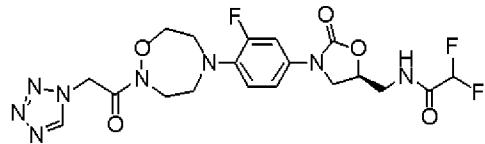
[0641] 実施例461

[化489]



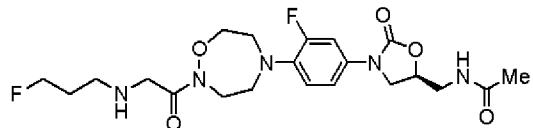
[0642] 実施例462

[化490]



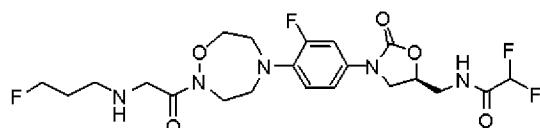
[0643] 実施例463

[化491]



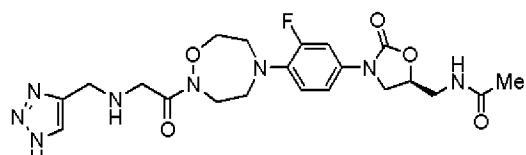
[0644] 実施例464

[化492]



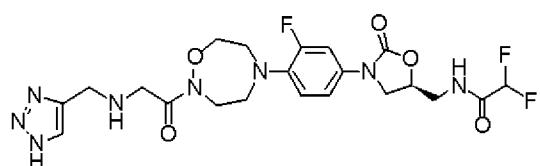
[0645] 実施例465

[化493]



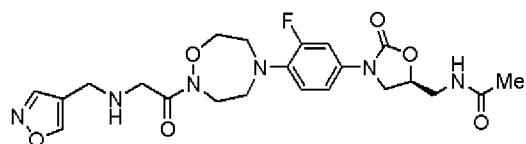
[0646] 実施例466

[化494]



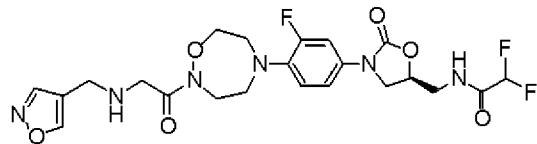
[0647] 実施例467

[化495]



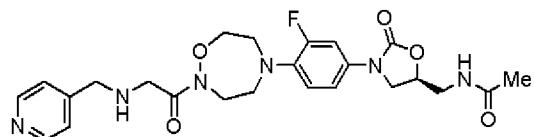
[0648] 実施例468

[化496]



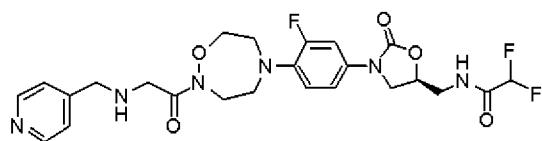
[0649] 実施例469

[化497]



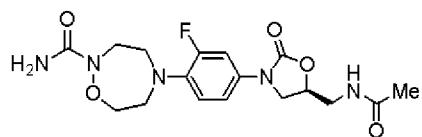
[0650] 実施例470

[化498]



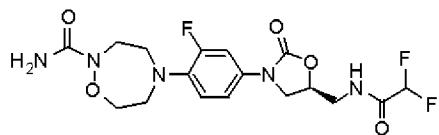
[0651] 実施例471

[化499]



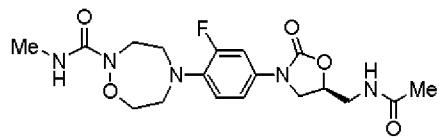
[0652] 実施例472

[化500]



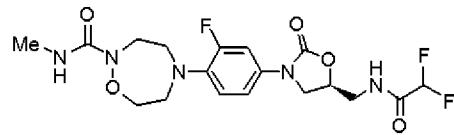
[0653] 実施例473

[化501]



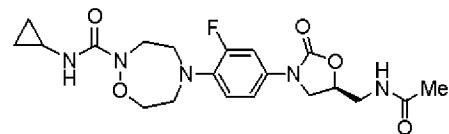
[0654] 実施例474

[化502]



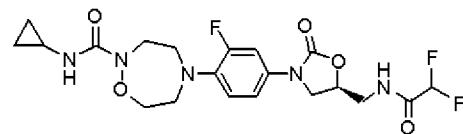
[0655] 実施例475

[化503]



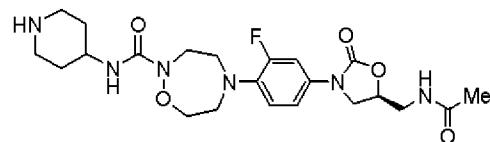
[0656] 実施例476

[化504]



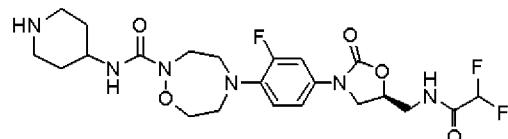
[0657] 実施例477

[化505]



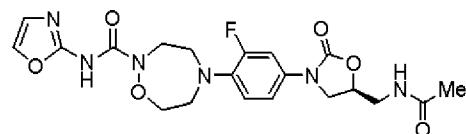
[0658] 実施例478

[化506]



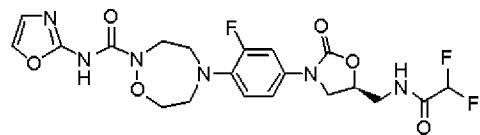
[0659] 実施例479

[化507]



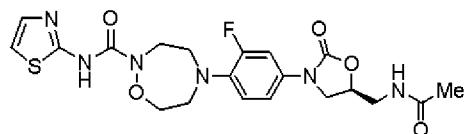
[0660] 実施例480

[化508]



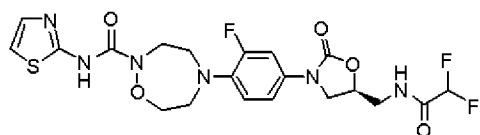
[0661] 実施例481

[化509]



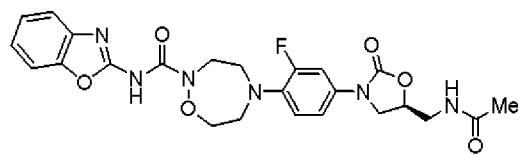
[0662] 実施例482

[化510]



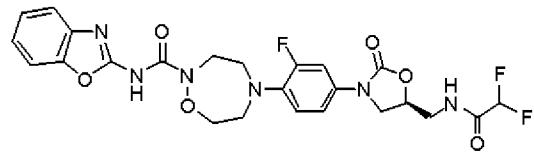
[0663] 実施例483

[化511]



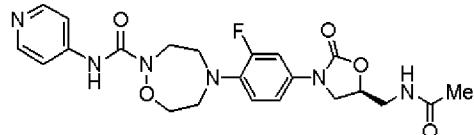
[0664] 実施例484

[化512]



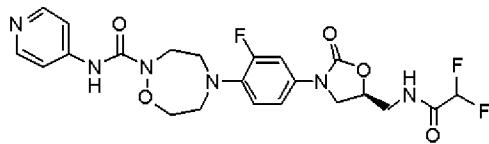
[0665] 実施例485

[化513]



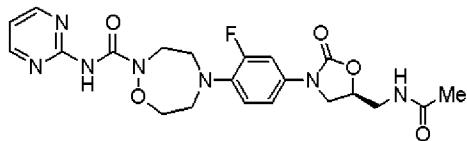
[0666] 実施例486

[化514]



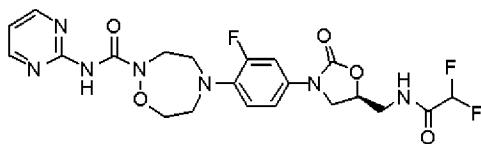
[0667] 実施例487

[化515]



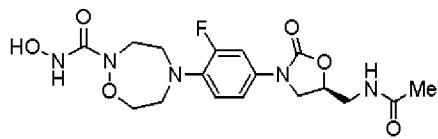
[0668] 実施例488

[化516]



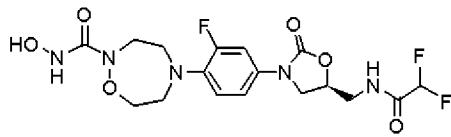
[0669] 実施例489

[化517]



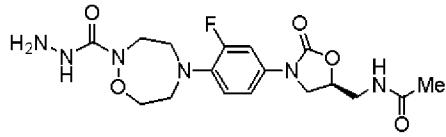
[0670] 実施例490

[化518]



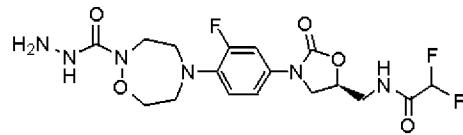
[0671] 実施例491

[化519]



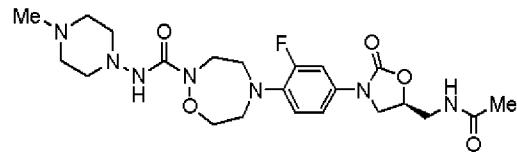
[0672] 実施例492

[化520]



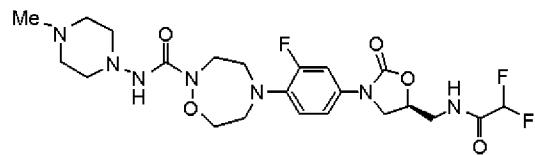
[0673] 実施例493

[化521]



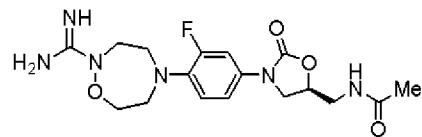
[0674] 実施例494

[化522]



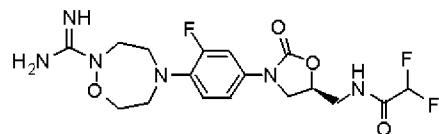
[0675] 実施例495

[化523]



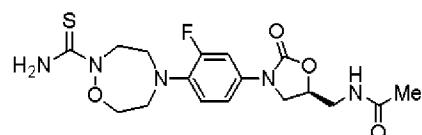
[0676] 実施例496

[化524]



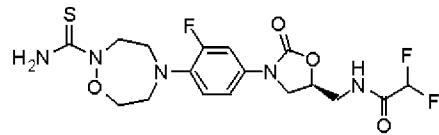
[0677] 実施例497

[化525]



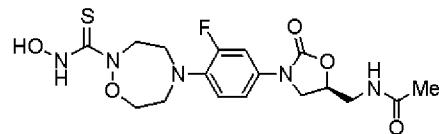
[0678] 実施例498

[化526]



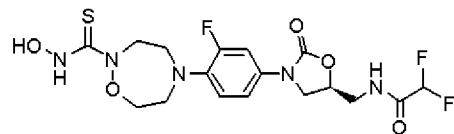
[0679] 実施例499

[化527]



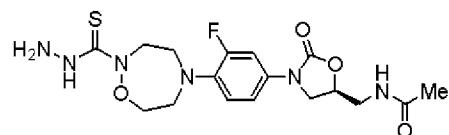
[0680] 実施例500

[化528]



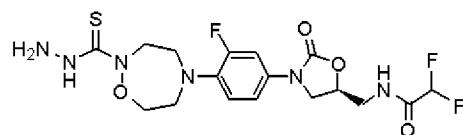
[0681] 実施例501

[化529]



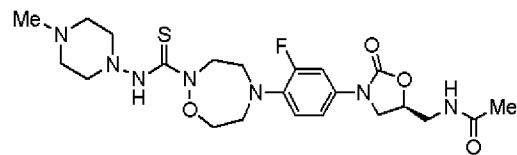
[0682] 実施例502

[化530]



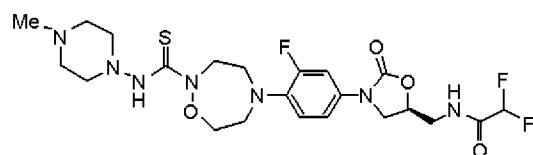
[0683] 実施例503

[化531]



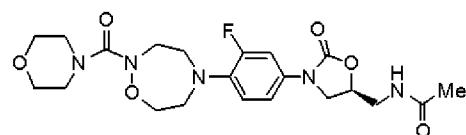
[0684] 実施例504

[化532]



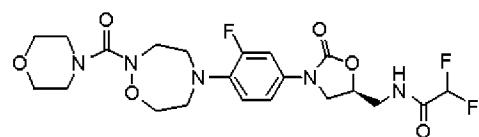
[0685] 実施例505

[化533]



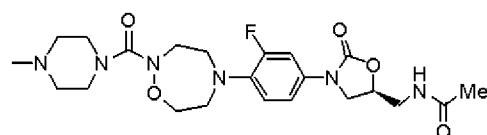
[0686] 実施例506

[化534]



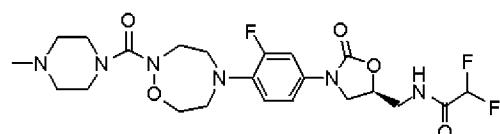
[0687] 実施例507

[化535]



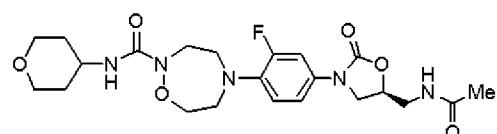
[0688] 実施例508

[化536]



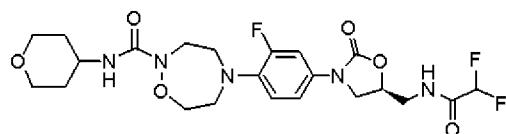
[0689] 実施例509

[化537]



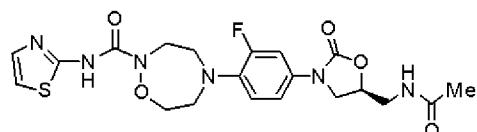
[0690] 実施例510

[化538]



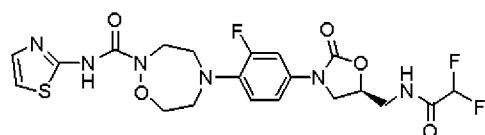
[0691] 実施例511

[化539]



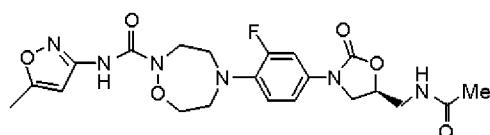
[0692] 実施例512

[化540]



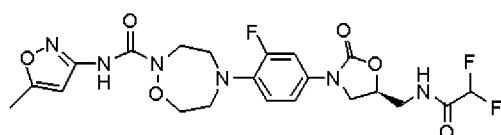
[0693] 実施例513

[化541]



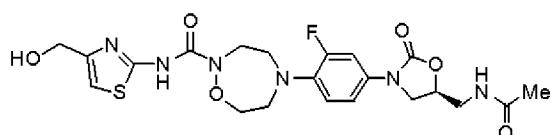
[0694] 実施例514

[化542]



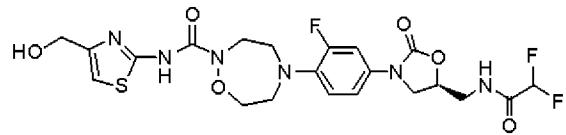
[0695] 実施例515

[化543]



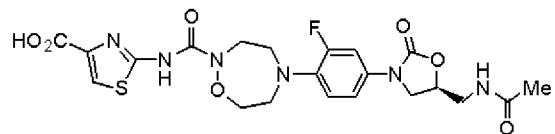
[0696] 実施例516

[化544]



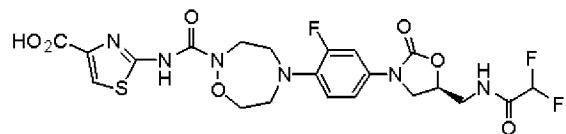
[0697] 実施例517

[化545]



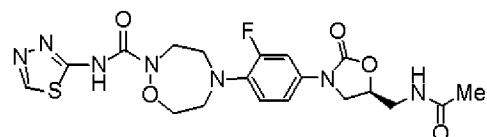
[0698] 実施例518

[化546]



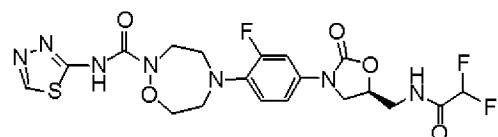
[0699] 実施例519

[化547]



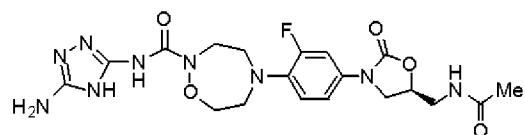
[0700] 実施例520

[化548]



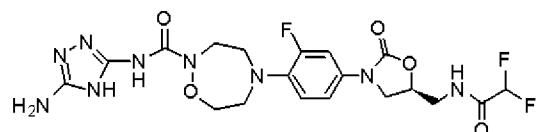
[0701] 実施例521

[化549]



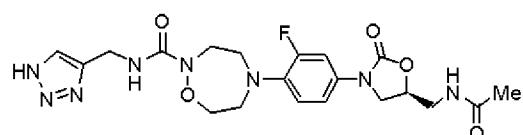
[0702] 実施例522

[化550]



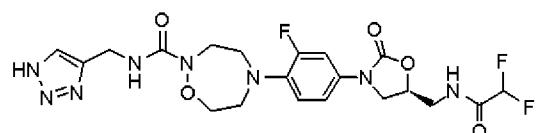
[0703] 実施例523

[化551]



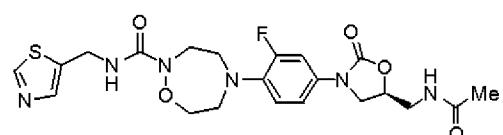
[0704] 実施例524

[化552]



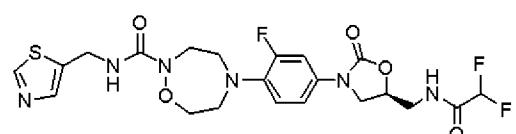
[0705] 実施例525

[化553]



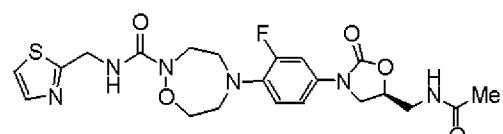
[0706] 実施例526

[化554]



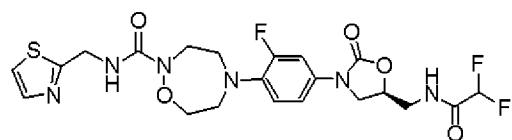
[0707] 実施例527

[化555]



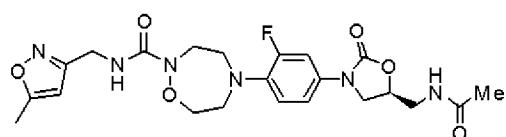
[0708] 実施例528

[化556]



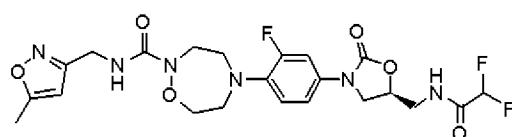
[0709] 実施例529

[化557]



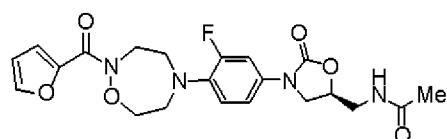
[0710] 実施例530

[化558]



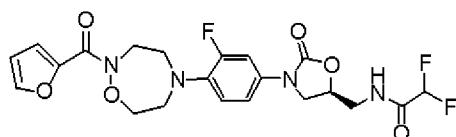
[0711] 実施例531

[化559]



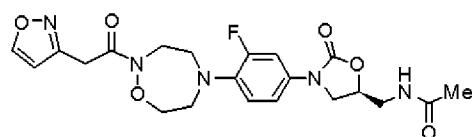
[0712] 実施例532

[化560]



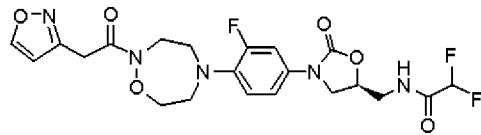
[0713] 実施例533

[化561]



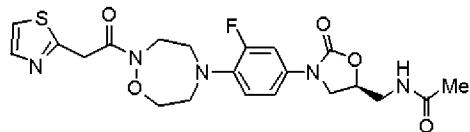
[0714] 実施例534

[化562]



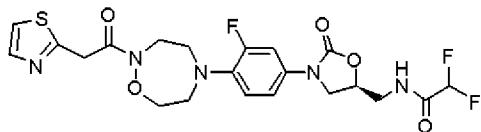
[0715] 実施例535

[化563]



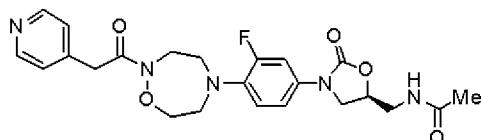
[0716] 実施例536

[化564]



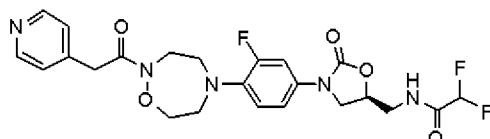
[0717] 実施例537

[化565]



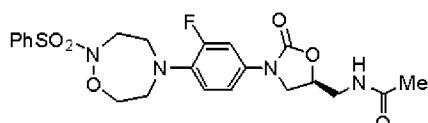
[0718] 実施例538

[化566]



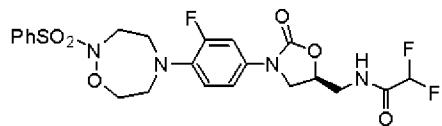
[0719] 実施例539

[化567]



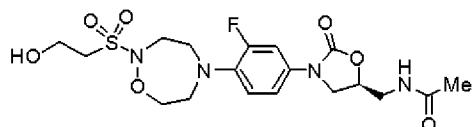
[0720] 実施例540

[化568]



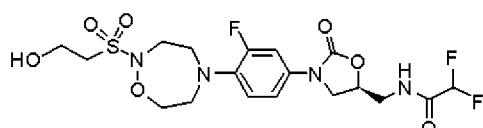
[0721] 実施例541

[化569]



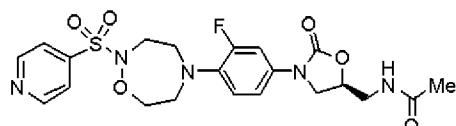
[0722] 実施例542

[化570]



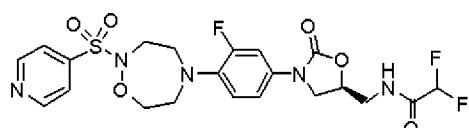
[0723] 実施例543

[化571]



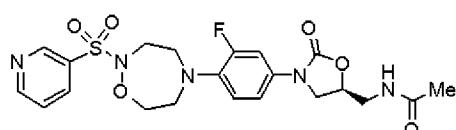
[0724] 実施例544

[化572]



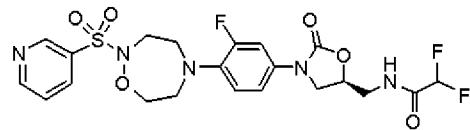
[0725] 実施例545

[化573]



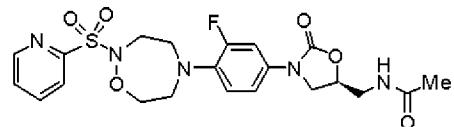
[0726] 實施例546

[化574]



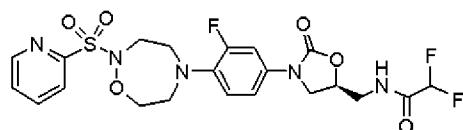
[0727] 實施例547

[化575]



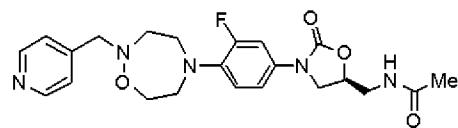
[0728] 實施例548

[化576]



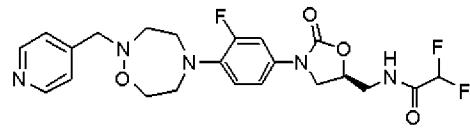
[0729] 實施例549

[化577]



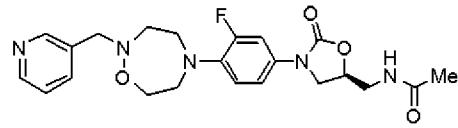
[0730] 實施例550

[化578]



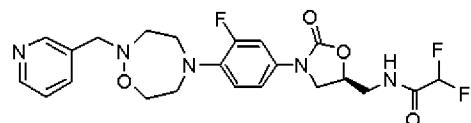
[0731] 實施例551

[化579]



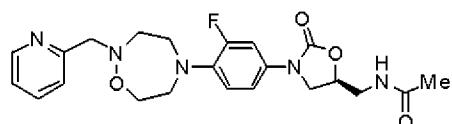
[0732] 實施例552

[化580]



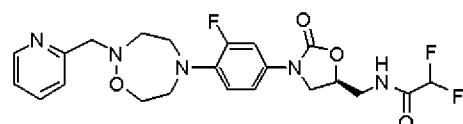
[0733] 実施例553

[化581]



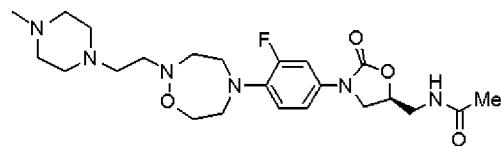
[0734] 実施例554

[化582]



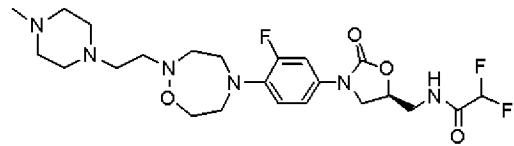
[0735] 実施例555

[化583]



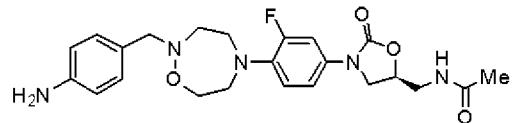
[0736] 実施例556

[化584]



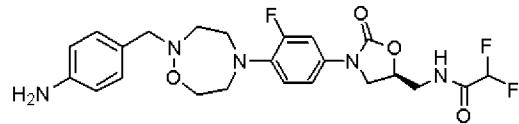
[0737] 実施例557

[化585]



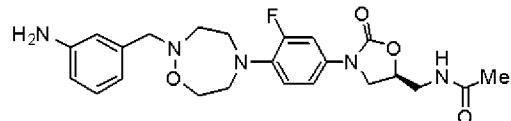
[0738] 実施例558

[化586]



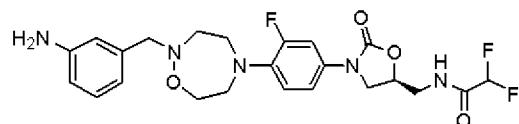
[0739] 実施例559

[化587]



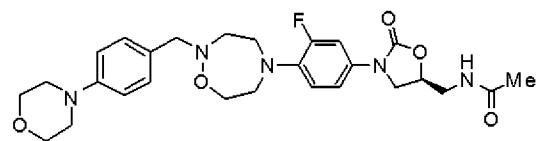
[0740] 実施例560

[化588]



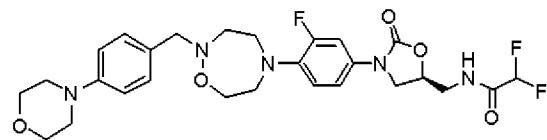
[0741] 実施例561

[化589]



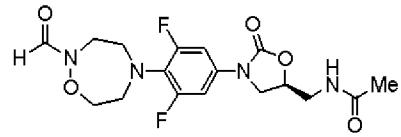
[0742] 実施例562

[化590]



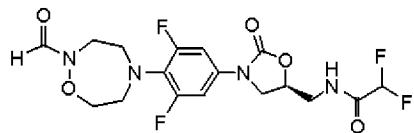
[0743] 実施例563

[化591]



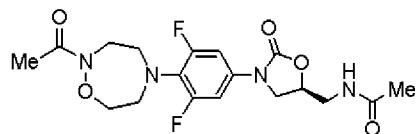
[0744] 実施例564

[乙592]



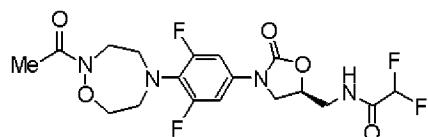
[0745] 実施例565

[化593]



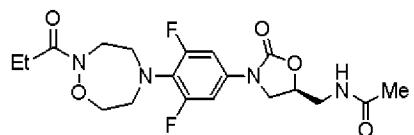
[0746] 実施例566

[化594]



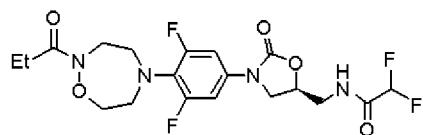
[0747] 実施例567

[化595]



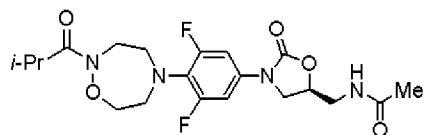
[0748] 実施例568

[乙596]



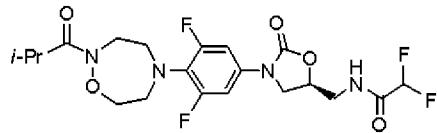
[0749] 実施例569

[化597]



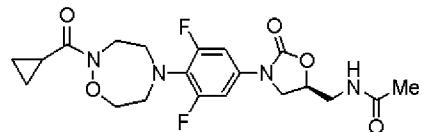
[0750] 実施例570

[化598]



[0751] 実施例571

[化599]



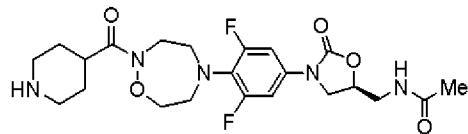
[0752] 実施例572

[化600]



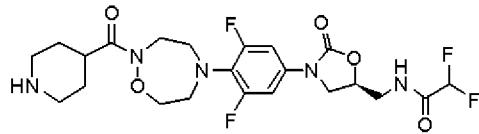
[0753] 実施例573

[化601]



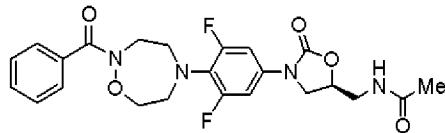
[0754] 実施例574

[化602]



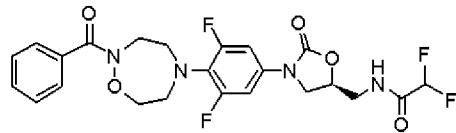
[0755] 実施例575

[化603]



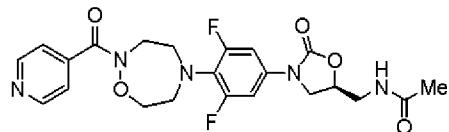
[0756] 実施例576

[化604]



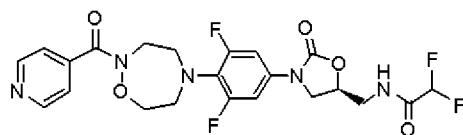
[0757] 実施例577

[化605]



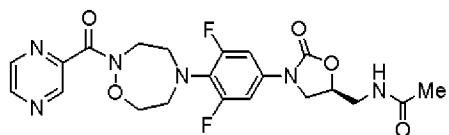
[0758] 実施例578

[化606]



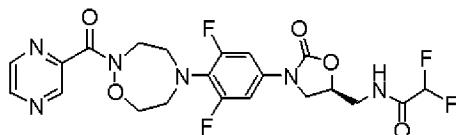
[0759] 実施例579

[化607]



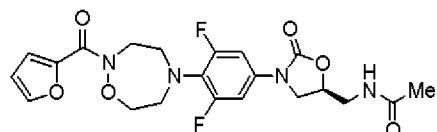
[0760] 実施例580

[化608]



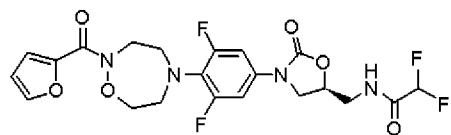
[0761] 実施例581

[化609]



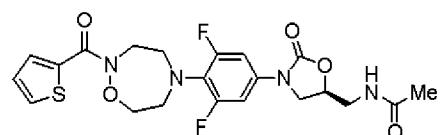
[0762] 実施例582

[化610]



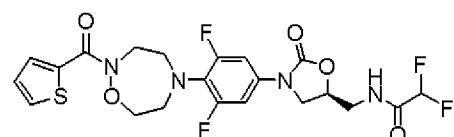
[0763] 実施例583

[化611]



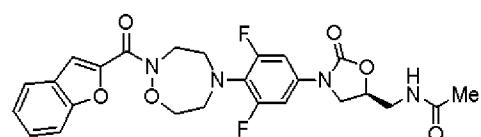
[0764] 実施例584

[化612]



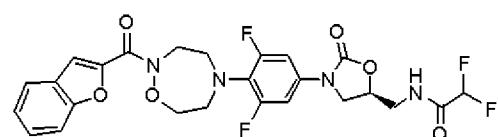
[0765] 実施例585

[化613]



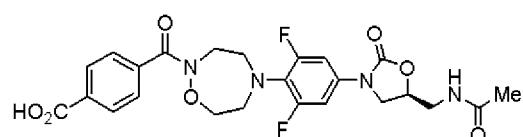
[0766] 実施例586

[化614]



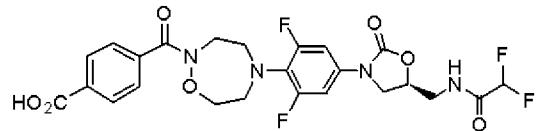
[0767] 実施例587

[化615]



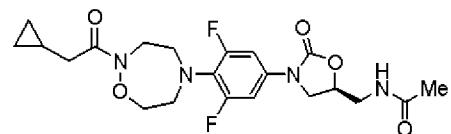
[0768] 実施例588

[化616]



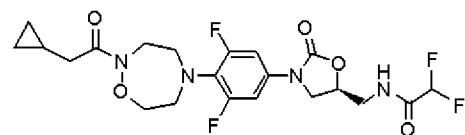
[0769] 実施例589

[化617]



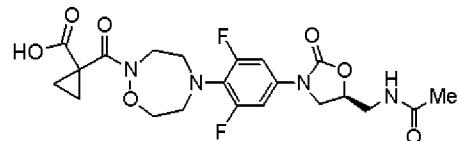
[0770] 実施例590

[化618]



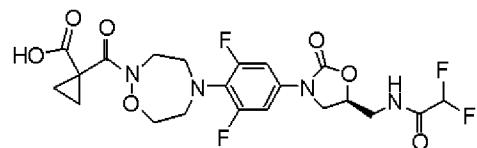
[0771] 実施例591

[化619]



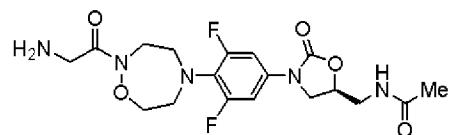
[0772] 実施例592

[化620]



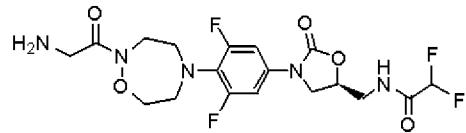
[0773] 実施例593

[化621]



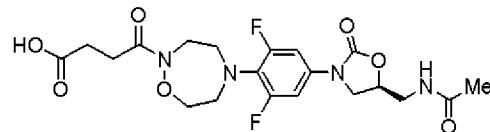
[0774] 実施例594

[化622]



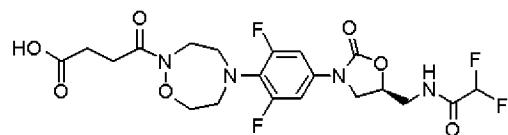
[0775] 実施例595

[化623]



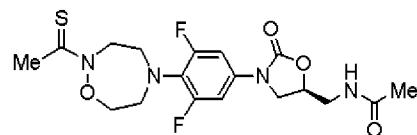
[0776] 実施例596

[化624]



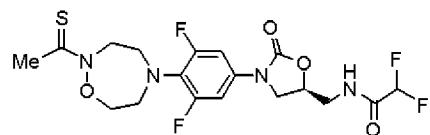
[0777] 実施例597

[化625]



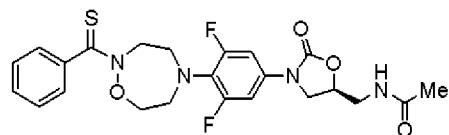
[0778] 実施例598

[化626]



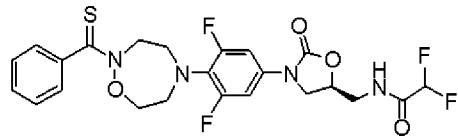
[0779] 実施例599

[化627]



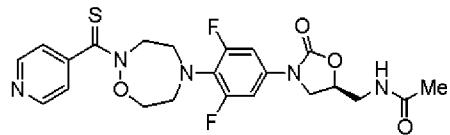
[0780] 実施例600

[化628]



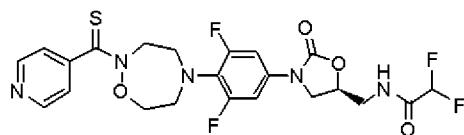
[0781] 実施例601

[化629]



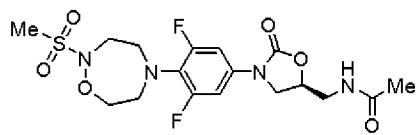
[0782] 実施例602

[化630]



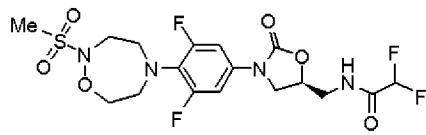
[0783] 実施例603

[化631]



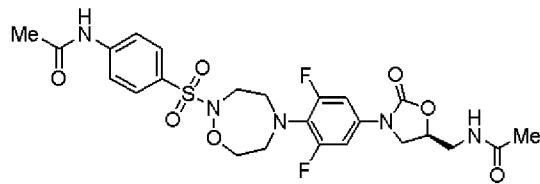
[0784] 実施例604

[化632]



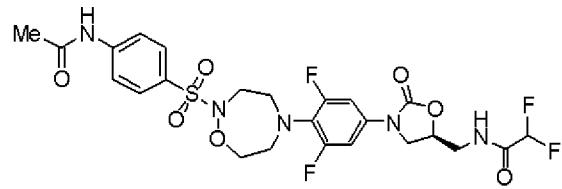
[0785] 実施例605

[化633]



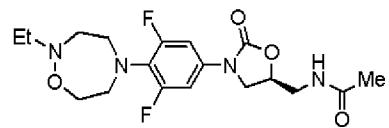
[0786] 実施例606

[化634]



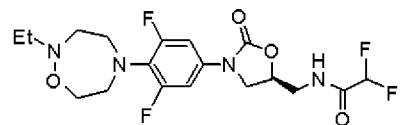
[0787] 実施例607

[化635]



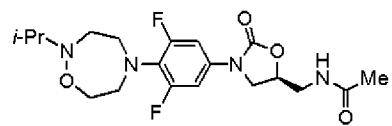
[0788] 実施例608

[化636]



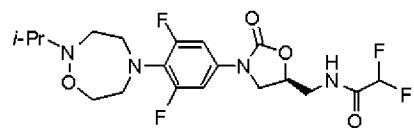
[0789] 実施例609

[化637]



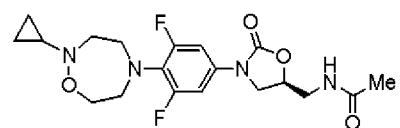
[0790] 実施例610

[化638]



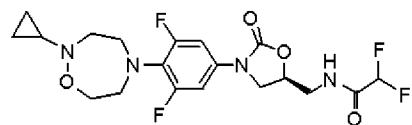
[0791] 実施例611

[化639]



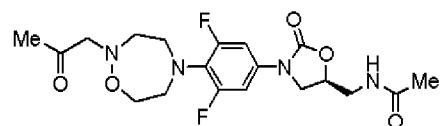
[0792] 実施例612

[化640]



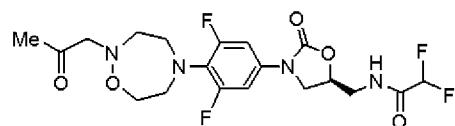
[0793] 実施例613a

[化641]



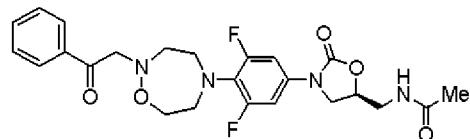
[0794] 実施例613b

[化642]



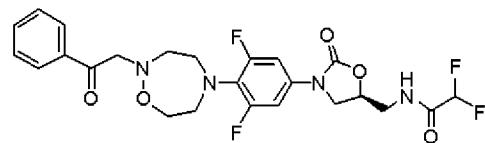
[0795] 実施例614

[化643]



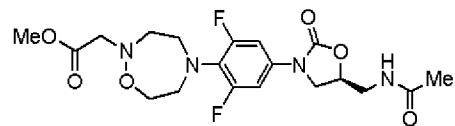
[0796] 実施例615

[化644]



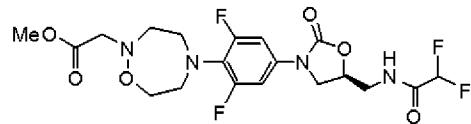
[0797] 実施例616

[化645]



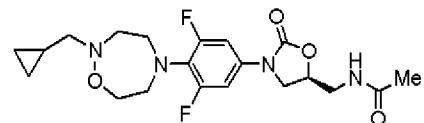
[0798] 実施例617

[化646]



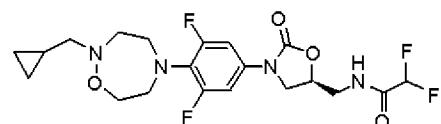
[0799] 実施例618

[化647]



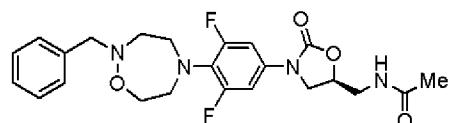
[0800] 実施例619

[化648]



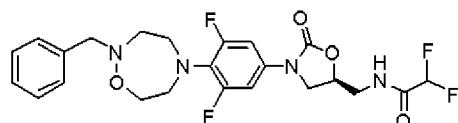
[0801] 実施例620

[化649]



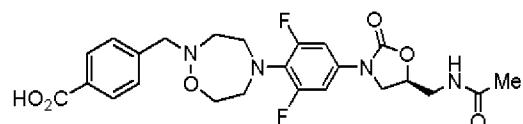
[0802] 実施例621

[化650]



[0803] 実施例622

[化651]



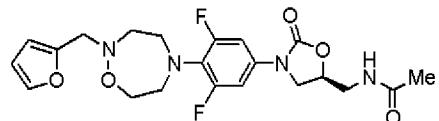
[0804] 実施例623

[化652]



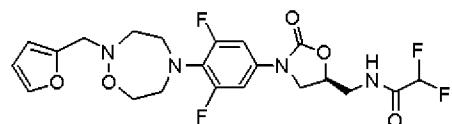
[0805] 実施例624

[化653]



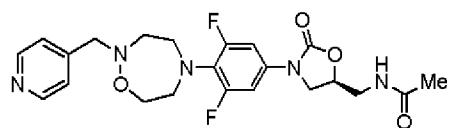
[0806] 実施例625

[化654]



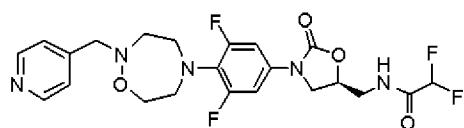
[0807] 実施例626

[化655]



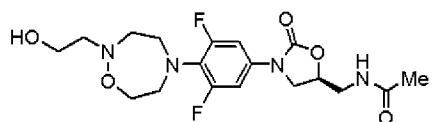
[0808] 実施例627

[乙656]



[0809] 実施例628

[化657]



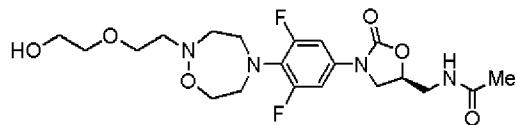
[0810] 実施例629

[化658]



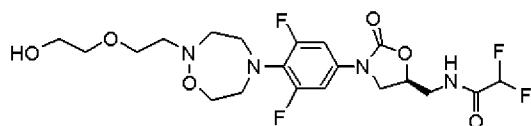
[0811] 実施例630

[化659]



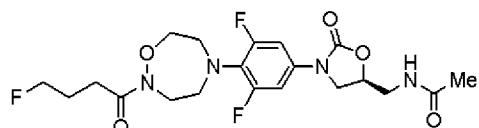
[0812] 実施例631

[化660]



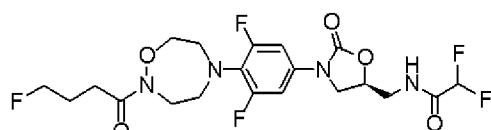
[0813] 実施例632

[化661]



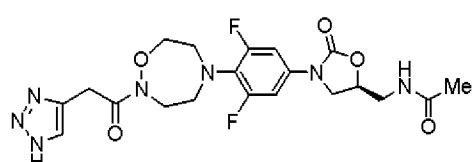
[0814] 実施例633

[化662]



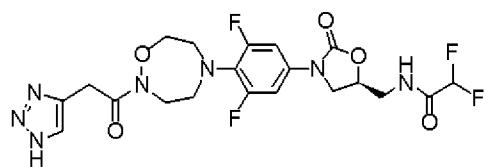
[0815] 実施例634

[化663]



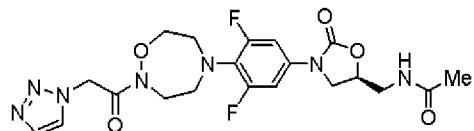
[0816] 実施例635

[化664]



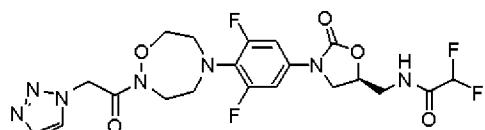
[0817] 実施例636

[化665]



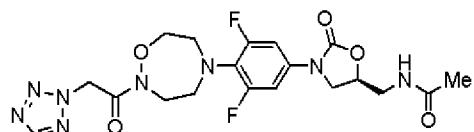
[0818] 実施例637a

[化666]



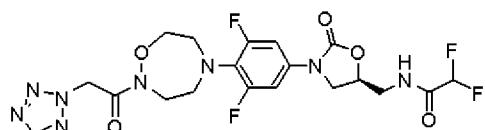
[0819] 実施例637b

〔乙667〕



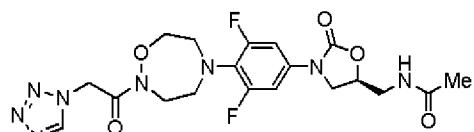
[0820] 實施例638

[化668]



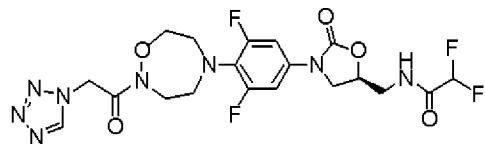
〔0821〕 実施例639

〔化669〕



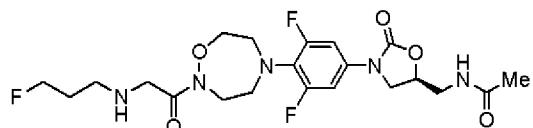
[0822] 害施例[640]

[化670]



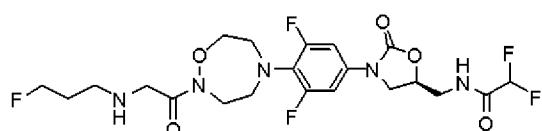
[0823] 実施例641

[化671]



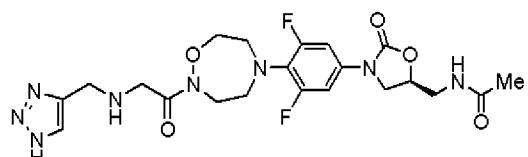
[0824] 実施例642

[乙672]



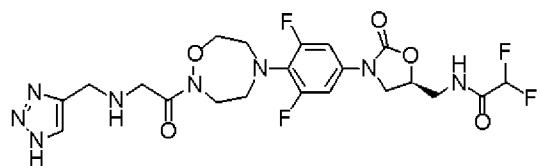
[0825] 実施例643

[化673]



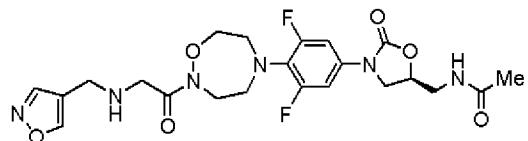
[0826] 實施例644

[化674]



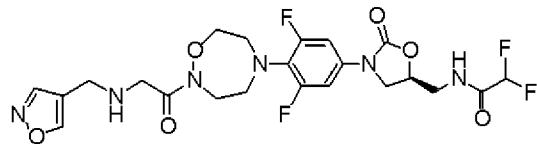
[0827] 実施例645

[化675]



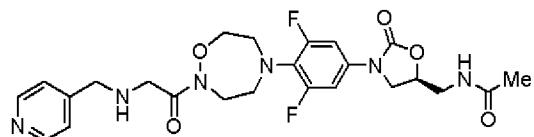
[0828] 実施例646

[化676]



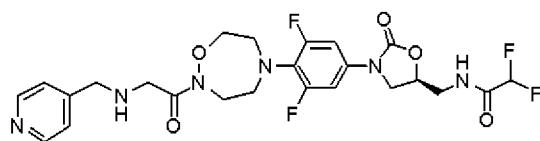
[0829] 実施例647

[化677]



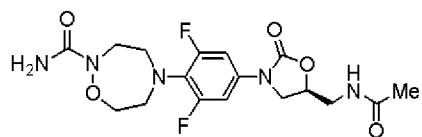
[0830] 実施例648

[化678]



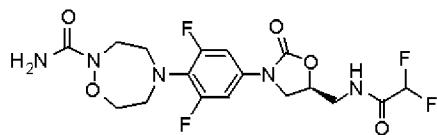
[0831] 実施例649

[化679]



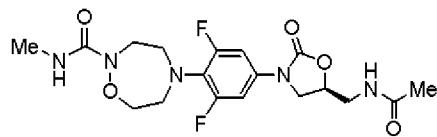
[0832] 実施例650

[化680]



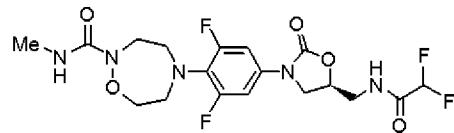
[0833] 実施例651

[化681]



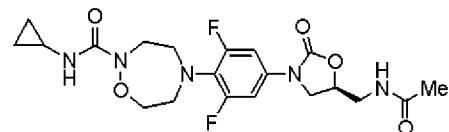
[0834] 実施例652

[化682]



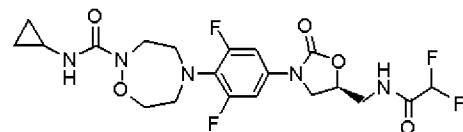
[0835] 実施例653

[化683]



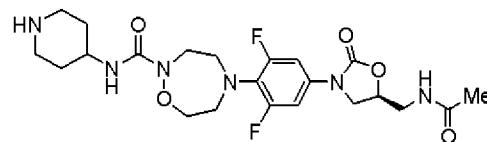
[0836] 実施例654

[化684]



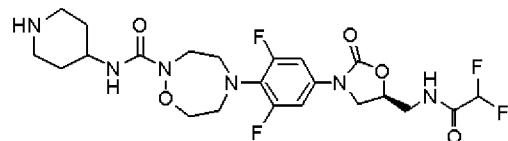
[0837] 実施例655

[化685]



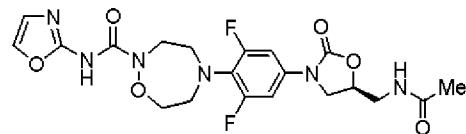
[0838] 実施例656

[化686]



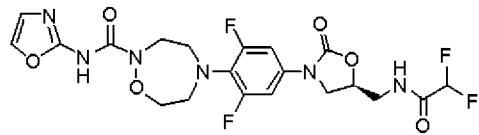
[0839] 実施例657

[化687]



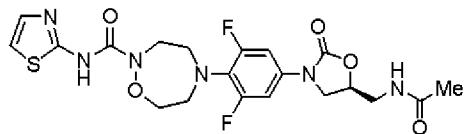
[0840] 実施例658

[化688]



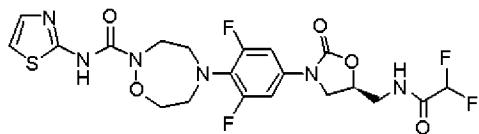
[0841] 実施例659

[化689]



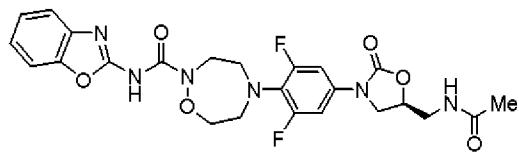
[0842] 実施例660

[化690]



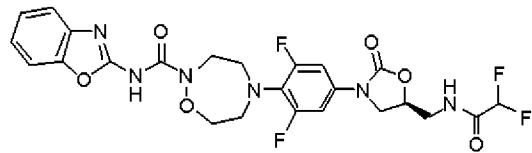
[0843] 実施例661

[化691]



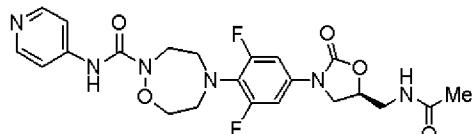
[0844] 実施例662

[化692]



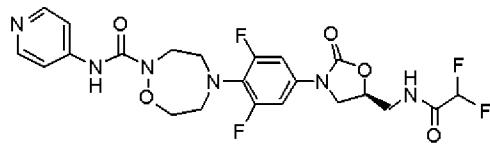
[0845] 実施例663

[化693]



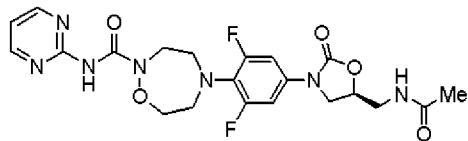
[0846] 実施例664

[化694]



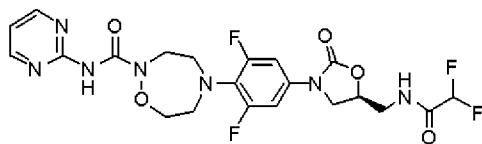
[0847] 実施例665

[化695]



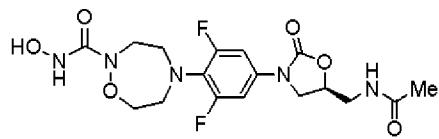
[0848] 実施例666

[化696]



[0849] 実施例667

[化697]



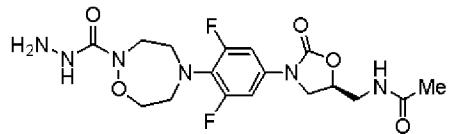
[0850] 実施例668

[化698]



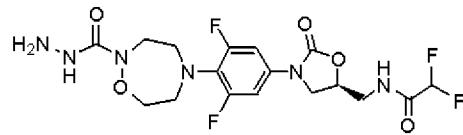
[0851] 実施例669

[化699]



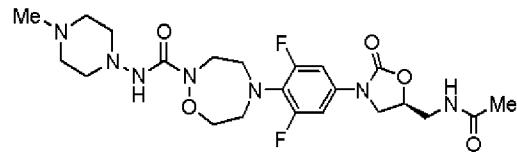
[0852] 実施例670

[化700]



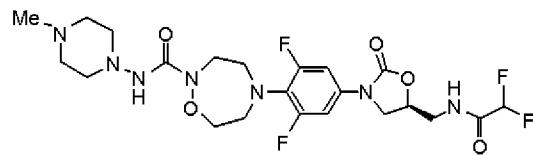
[0853] 実施例671

[化701]



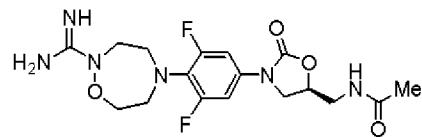
[0854] 実施例672

[化702]



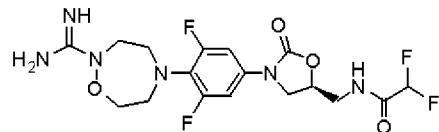
[0855] 実施例673

[化703]



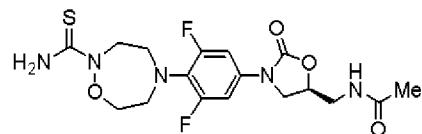
[0856] 実施例674

[化704]



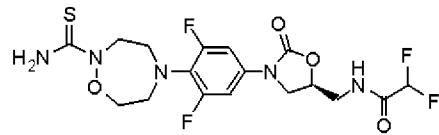
[0857] 実施例675

[化705]



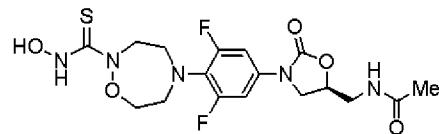
[0858] 実施例676

[化706]



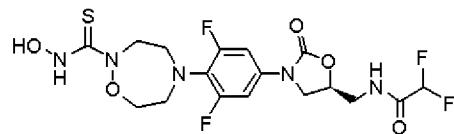
[0859] 実施例677

[化707]



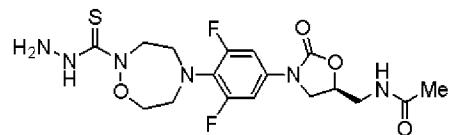
[0860] 実施例678

[化708]



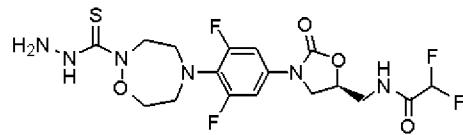
[0861] 実施例679

[化709]



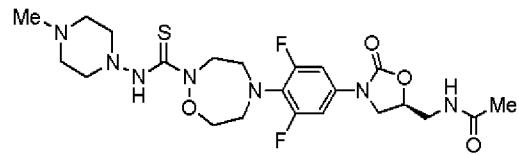
[0862] 実施例680

[化710]



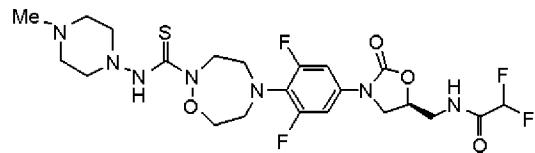
[0863] 実施例681

[化711]



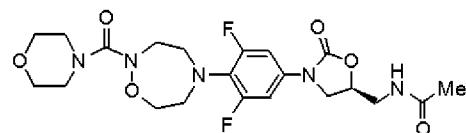
[0864] 実施例682

[化712]



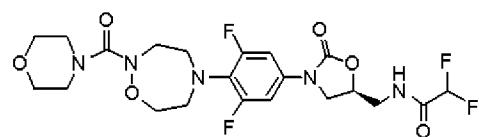
[0865] 実施例683

[化713]



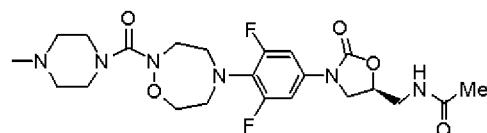
[0866] 実施例684

[化714]



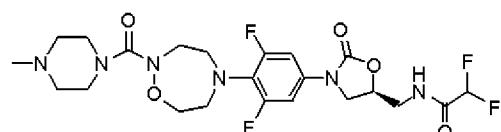
[0867] 実施例685

[化715]



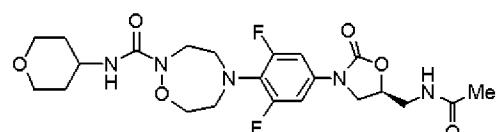
[0868] 実施例686

[化716]



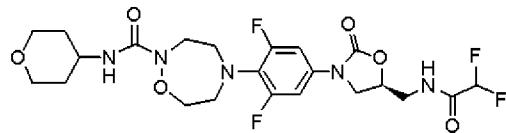
[0869] 実施例687

[化717]



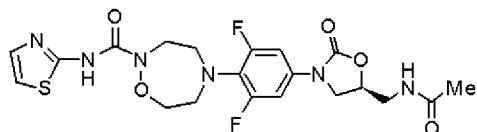
[0870] 実施例688

[化718]



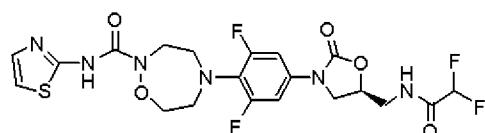
[0871] 実施例689

[化719]



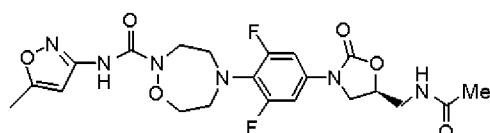
[0872] 実施例690

[化720]



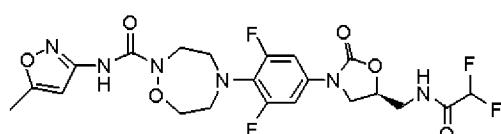
[0873] 実施例691

[化721]



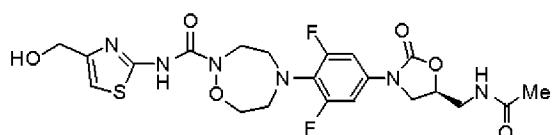
[0874] 実施例692

[化722]



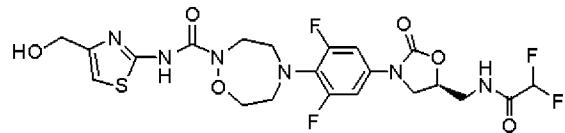
[0875] 実施例693

[化723]



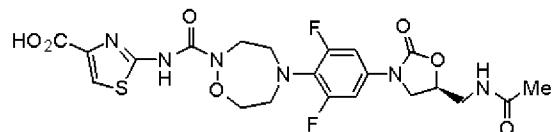
[0876] 実施例694

[化724]



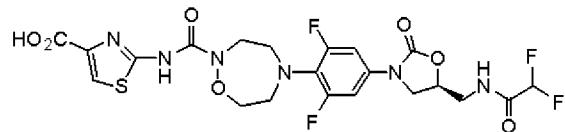
[0877] 実施例695

[化725]



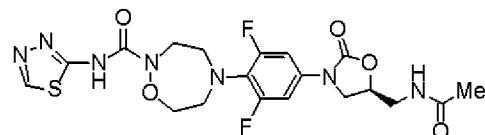
[0878] 実施例696

[化726]



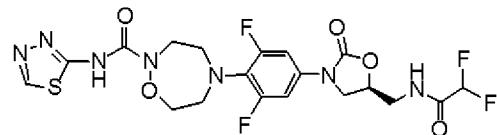
[0879] 実施例697

[化727]



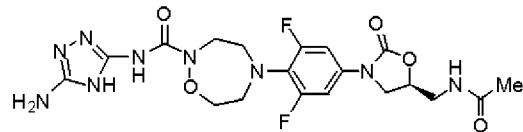
[0880] 実施例698

[化728]



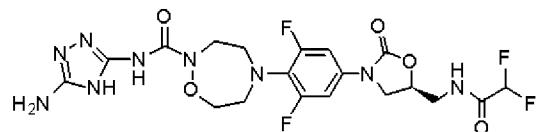
[0881] 実施例699

[化729]



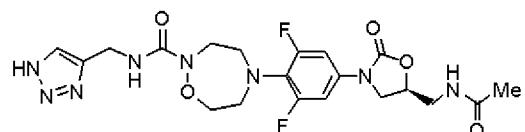
[0882] 実施例700

[化730]



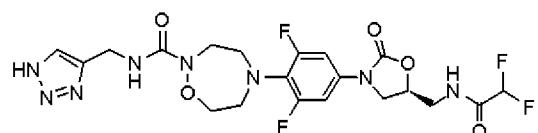
[0883] 実施例701

[化731]



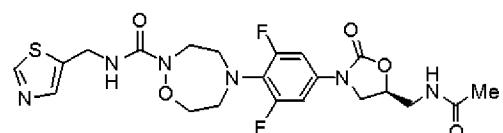
[0884] 実施例702

[化732]



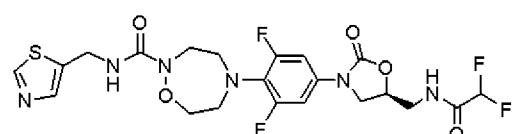
[0885] 実施例703

[化733]



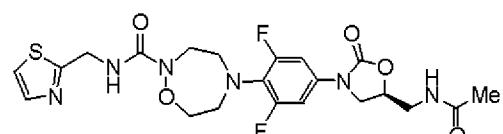
[0886] 実施例704

[化734]



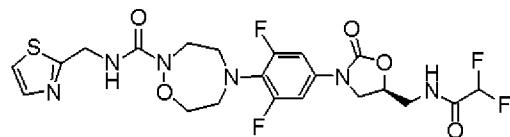
[0887] 実施例705

[化735]



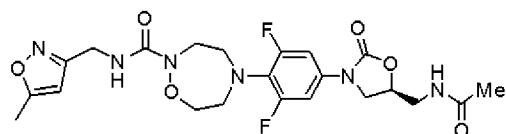
[0888] 実施例706

[化736]



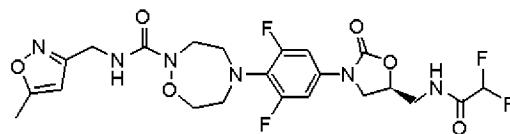
[0889] 実施例707

[化737]



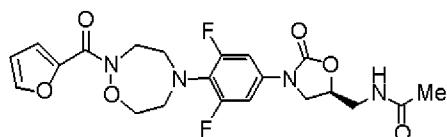
[0890] 実施例708

[化738]



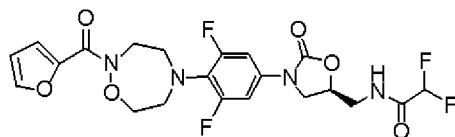
[0891] 実施例709

[化739]



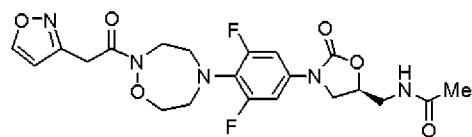
[0892] 実施例710

[化740]



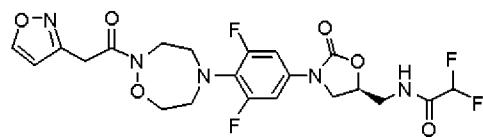
[0893] 実施例711

[化741]



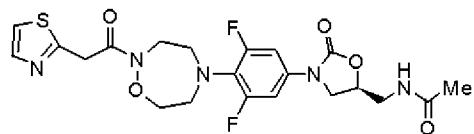
[0894] 実施例712

[化742]



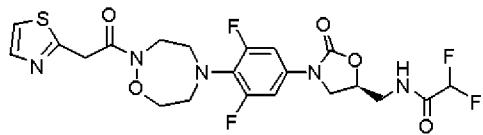
[0895] 実施例713

[化743]



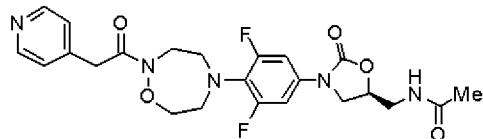
[0896] 実施例714

[化744]



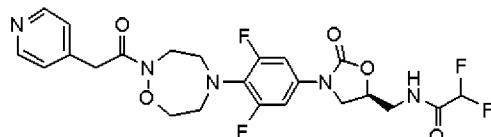
[0897] 実施例715

[化745]



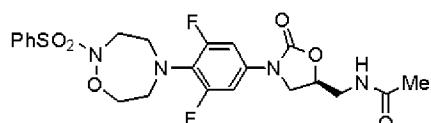
[0898] 実施例716

[化746]



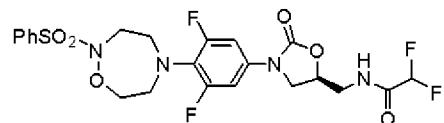
[0899] 実施例717

[化747]



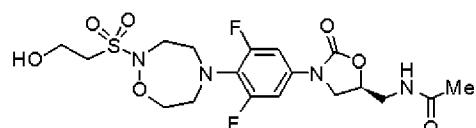
[0900] 実施例718

[化748]



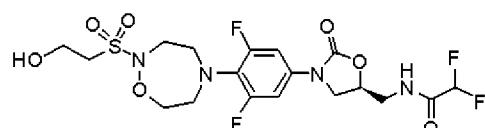
[0901] 実施例719

〔化749〕



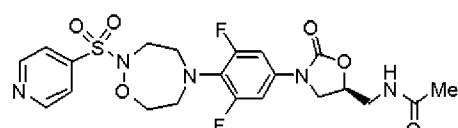
[0902] 實施例720

[化750]



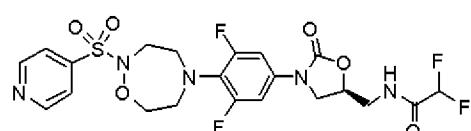
[0903] 實施例[721]

[化751]



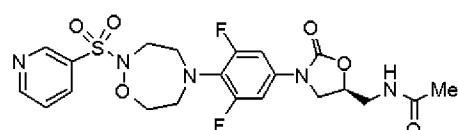
[0904] 寒施例722

[化752]



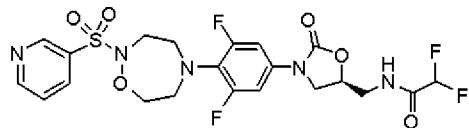
[0905] 實施例723

〔化753〕



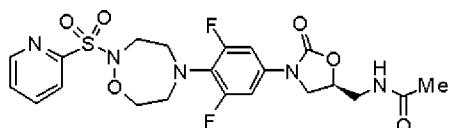
[0906] 実施例724

[化754]



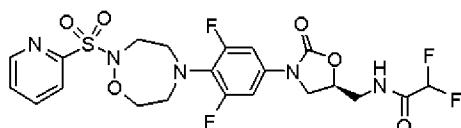
[0907] 実施例725

[化755]



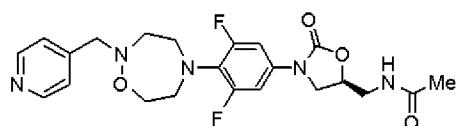
[0908] 実施例726

[化756]



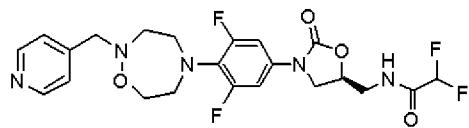
[0909] 実施例727

[化757]



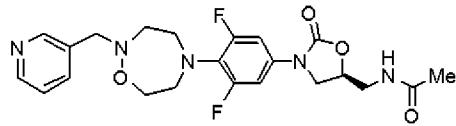
[0910] 実施例728

[化758]



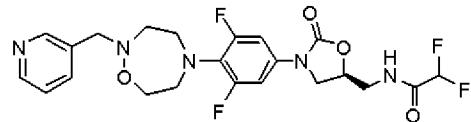
[0911] 実施例729

[化759]



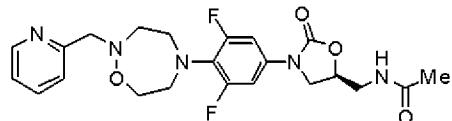
[0912] 実施例730

[化760]



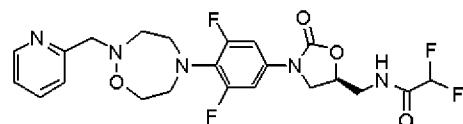
[0913] 実施例731

[化761]



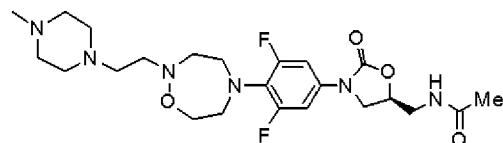
[0914] 実施例732

[化762]



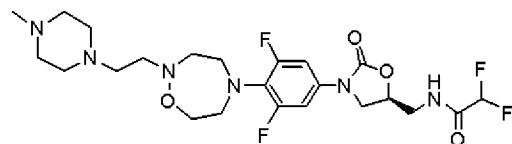
[0915] 実施例733

[化763]



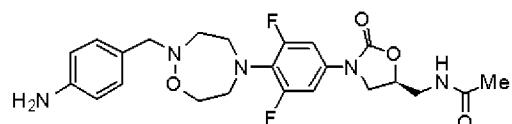
[0916] 実施例734

[化764]



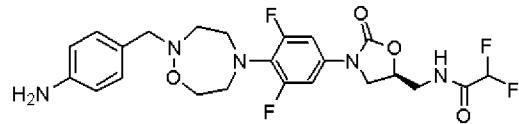
[0917] 実施例735

[化765]



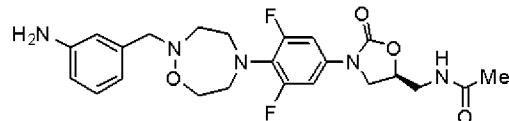
[0918] 実施例736

[化766]



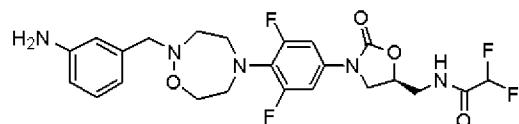
[0919] 実施例737

[化767]



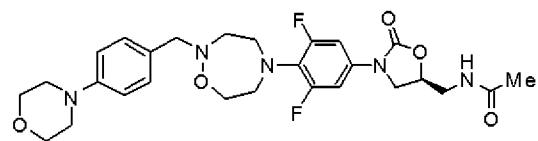
[0920] 実施例738

[化768]



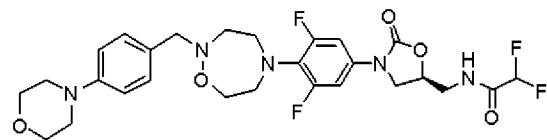
[0921] 実施例739

[化769]



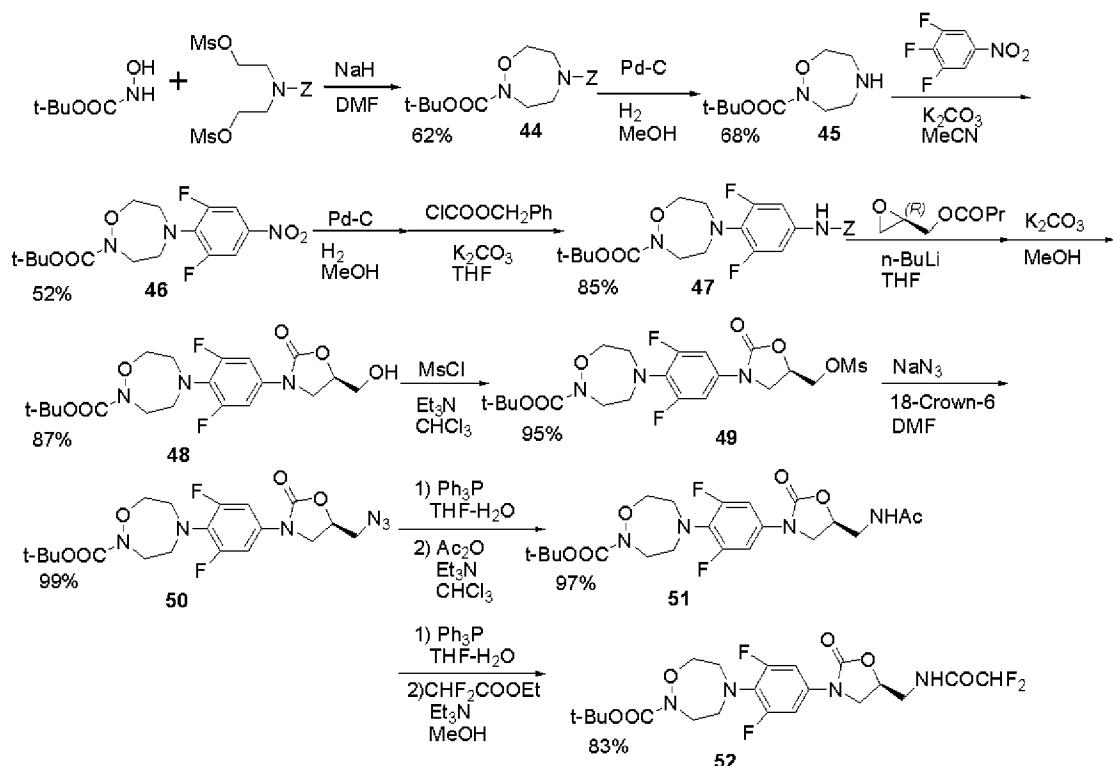
[0922] 実施例740

[化770]



[0923] 実施例741～743

[化771]



(Z=−COOCH₂Ph; Ph=フェニル)

[0924] 化合物(44)の合成

ヒドロキシラミン-BOC化合物(4.01g)のDMF溶液(40ml)に60%NaH(2.61g)を室温でポーションワイスに加える、そのとき細かな泡が発生する。15分後、メシリル化合物(11.59g)のDMF溶液(40ml)をゆっくり滴下し、室温で15分攪拌する。さらに100–110°Cに温度を上げ、注意深く15分間攪拌する。反応後、減圧下溶媒を留去し、NH₄Cl水溶液を加え、酢酸エチルで抽出する。乾燥(Na₂SO₄)後溶媒を留去し、シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル(2:1))にて精製する。無色油状の化合物(44)を6.11g(62%)得た。

44:無色油状物質; ¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ 1.48(s, 9H), 3.56–3.75(m, 6H), 3.94–4.05(m, 2H), 5.14(s, 2H), 7.32(s, 5H); IR(CHCl₃) ν_{max} 1693cm⁻¹; MS e/m 277(3), 206(3), 115(10), 101(29), 91(99), 57(100).

[0925] 化合物(45)の合成

オキサジアゼパン化合物(44, 6.84g)のメタノール溶液(70ml)に10%Pd-C(1.01g)を加え、6時間水素添加を行う。反応後、濾過し、ロ液の溶媒を留去する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール(9:1))にて精製する。エタノールより再

結晶して、無色アモルファス状の化合物(45)を2.80g(68%)得た。

45:無色アモルファス状物質 mp:156.5–157.5°C(EtOH)(発泡分解する); 1H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ 1.51(s, 9H), 3.41–3.53(m, 4H), 3.99(t, 6, 2H), 4.32(t, 5, 2H); IR(KBr) ν_{max} 1705, 1667 cm⁻¹; MS e/m 202(M⁺, 1), 129(9), 99(12), 72(17), 57(100), 43(86).

[0926] 化合物(46)の合成

アミン化合物(45、6.84g)と3,4,5-トリフロロニトロベンゼン(3.11g)のアセトニトリル溶液(60ml)に炭酸カリウム(3.19g)を加え、15時間加熱還流する。反応後、NH₄Cl水溶液を加え、クロロホルム-メタノール(9:1)で抽出する。乾燥(Na₂SO₄)後溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル(2:1))にて精製する。ヘキサンから再結晶して、黄色針状晶の化合物(46)を3.31g(52%)得た。

46: 黄色針状晶 mp:87–88°C(Hexane); 1H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ 1.51(s, 9H), 3.63–3.71(m, 4H), 3.84(t, 6, 2H), 4.13(t, 5, 2H), 7.72–7.84(m, 2H); IR(KBr) ν_{max} 1678cm⁻¹; MS e/m 359 (M⁺, 0.3), 303(1), 286(1), 256(4), 201(7), 172(7), 57(100).

[0927] 化合物(47)の合成

ニトロ化合物(46、2.90g)のメタノール溶液(40ml)に10%Pd-C(646mg)を加え、2時間水素添加を行う。反応後、濾過し、ロ液の溶媒を留去する。乾燥残渣とカルボベンゾキシクロリド(3.0ml)のTHF溶液(50ml)に炭酸カリウム(4.6g)を加え、15時間攪拌する。反応後氷水を加え、クロロホルムで抽出する。乾燥(Na₂SO₄)後溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル(2:1))にて精製する。クロロホルム-ヘキサンから再結晶して、無色プリズム晶の化合物(47)を3.19g(85%)得た。

47: 無色プリズム晶 mp:100–101°C(CHCl₃-Hexane); 1H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ 1.51(s, 9H), 3.63–3.71(m, 4H), 3.84(t, 6, 2H), 4.13(t, 5, 2H), 7.72–7.84(m, 2H); IR(KBr) ν_{max} 1731, 1687cm⁻¹; MS e/m 463(M⁺, 4), 334(4), 305(4), 225(6), 197(6), 165(14), 108 (10), 91(91), 79(12), 57(100).

[0928] 化合物(48)の合成

カルボベンゾキシ化合物(47、363mg)のTHF溶液(10ml)に1.54M BuLiヘキサン溶液(0.60ml)を加え、アルゴン雰囲気下–78°Cにて攪拌する。10分間後、(R)-グリシジ

ルブチレート(241mg)のTHF溶液(2ml)を添加し、同温で10分間、さらに室温で19時間攪拌する。反応後NH₄Cl水溶液を加え、クロロホルム-メタノール(9:1)で抽出する。乾燥(Na₂SO₄)後溶媒を留去し、残渣のメタノール溶液(10ml)に炭酸カリウム(173mg)を加え、15分間攪拌した後、NH₄Cl水溶液を加え、クロロホルム-メタノール(9:1)で抽出する。乾燥(Na₂SO₄)後溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール(9:1))にて精製する。無色シロップ状の化合物(48)を291mg(87%)を得た。

48: 無色シロップ状物質; 1H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ 1.51(s, 9H), 3.33-3.43(m, 4H), 3.71-3.82(m, 3H), 3.90-4.02(m, 3H), 4.07(t, 5, 2H), 4.70-4.79(m, 1H), 7.06-7.17(m, 2H); IR(CHCl₃) ν_{max} 1752, 1705, 1690 cm⁻¹; MS e/m 429 (M⁺, 6), 326 (5), 299(9), 271(17), 242(11), 168(10), 154(8), 57(100).

[0929] 化合物(49)の合成

ヒドロキシ化合物(48、364mg)とトリエチルアミン(0.5ml)のクロロホルム溶液(10ml)にメタンスルフォニルクロリド(0.2ml)を加え、氷冷下15分間攪拌する。反応後、NaHCO₃水溶液を加え、クロロホルム-メタノール(9:1)で抽出する。乾燥(Na₂SO₄)後溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール(19:1))にて精製する。無色シロップ状の化合物(49)を409mg(95%)を得た。

49: 無色シロップ状物質; 1H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ 1.51(s, 9H), 3.11(s, 3H), 3.33-3.45(m, 4H), 3.77(t, 6, 2H), 3.89(dd, 9, 6, 1H), 4.07(t, 5, 2H), 4.13(dd, 9, 9, 1H), 4.43(dd, 12, 3.5, 1H), 4.53(dd, 12, 3, 1H), 4.96(dddd, 9, 6, 3.5, 3, 1H), 7.07-7.18(m, 2H); IR(CHCl₃) ν_{max} 1760, 1702, 1688 cm⁻¹; MS e/m 507 (M⁺, 6), 404(4), 378(10), 349(10), 335(16), 320(10), 180(12), 79(9), 57(100).

[0930] 化合物(50)の合成

メシル化合物(49)、406mgと18-Crown-6(77mg)のDMF溶液(3ml)にNaN₃(213mg)を加え、100-110°Cに加熱する。1時間後、溶媒を留去し、水を加え、クロロホルムで抽出する。乾燥(Na₂SO₄)後溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール(19:1))にて精製する。無色ガム状の化合物(50)を360mg(99%)を得た。

50: 無色ガム状物質; $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.51(s, 9H), 3.34–3.44(m, 4H), 3.60(dd, 13.5, 4, 1H), 3.71–3.85(m, 4H), 4.01–4.13(m, 3H), 4.78–4.88(m, 1H), 7.08–7.19(m, 2H); $\text{IR}(\text{CHCl}_3)$ ν_{max} 2105, 1757, 1690 cm^{-1} ; MS e/m 454 (M^+ , 5), 404(4), 325(4), 267(5), 154(11), 57(100).

[0931] 化合物(51)の合成

アジド化合物(50、101mg)とトリフェニルホスフィン(123mg)のTHF(5ml)と水(0.5ml)の混合溶液を加熱還流する。1時間後、溶媒を留去し、乾燥残渣とトリエチルアミン(1ml)のクロロホルム溶液(10ml)に無水酢酸(0.25ml)を滴下し、1時間攪拌する。反応後、 NaHCO_3 水溶液を加え、クロロホルム-メタノール(9:1)で抽出する。乾燥(Na_2SO_4)後溶媒を留去し、残渣を分取薄層クロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール(19:1))にて精製する。無色ガム状の化合物(51)を101mg(97%)得た。

51: 無色ガム状物質; $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.51(s, 9H), 2.03(s, 3H), 3.34–3.43(m, 4H), 3.60–3.71(m, 2H), 3.72–3.81(m, 3H), 4.01(dd, 9, 9, 1H), 4.07(t, 5, 2H), 4.76–4.85(m, 1H), 6.99(br t, 6, NH), 7.04–7.15(m, 2H)); $\text{IR}(\text{CHCl}_3)$ ν_{max} 1750, 1673 cm^{-1} ; MS e/m 470 (M^+ , 14), 367(6), 341(9), 312(10), 298(10), 239(14), 183(9), 180 (13), 154(9), 57(100).

[0932] 化合物(52)の合成

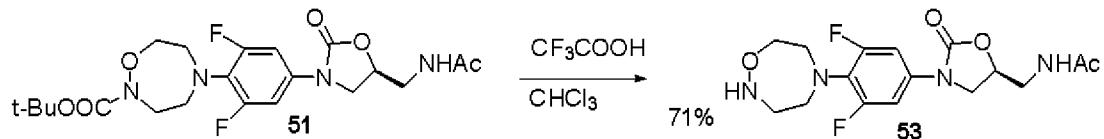
アジド化合物(50、633mg)とトリフェニルホスフィン(579mg)のTHF(10ml)と水(1ml)の混合溶液を加熱還流する。30分後、溶媒を留去し、乾燥残渣とトリエチルアミン(2ml)のメタノール溶液(10ml)に CH_2FCOOEt (1ml)を滴下し、3時間攪拌する。反応後、溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール(19:1))にて精製する。無色ガム状の化合物(52)を587mg(83%)得た。

52: 無色ガム状物質; $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.51(s, 9H), 3.33–3.43(m, 4H), 3.63–3.82(m, 5H), 4.02–4.11(m, 3H), 4.80–4.90(m, 1H), 5.96(t, 54, 1H), 7.02–7.14(m, 2H), 7.65–7.84(br, NH); $\text{IR}(\text{CHCl}_3)$ ν_{max} 1758, 1706 cm^{-1} ; MS e/m 506 (M^+ , 5), 403(4), 377(9), 348(9), 334(12), 319(7), 180 (11), 57(100).

[0933] 実施例741

化合物(53)の合成

[化772]



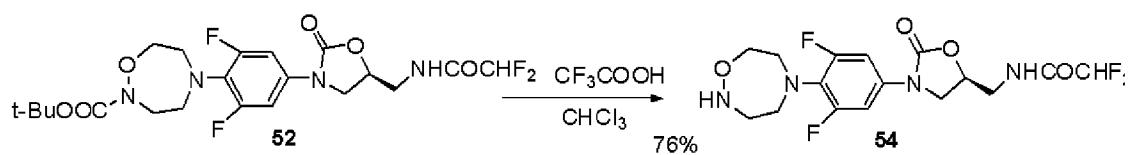
BOC化合物(51、73mg)のクロロホルム溶液(10ml)にトリフロロ酢酸(0.5ml)を滴下し、15時間室温で攪拌する。反応後、飽和NaHCO₃水溶液を加え、メタノール-クロロホルム(1:9)にて抽出する。水洗乾燥(Na₂SO₄)後、溶媒を留去し、残渣を分取薄層クロトグラフィー(メタノール-クロロホルム(1:9))にて精製する。無色ガラス状物質の化合物(53)を41mg(71%)得た。

53:無色ガラス状物質; 1H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ 2.03(s, 3H), 3.22(t, 6, 2H), 3.40(br t, 6, 2H), 3.49 (t, 5.5, 2H), 3.66(dd, 6, 4.5, 2H), 3.74(dd, 9, 6.5, 1H), 3.90(t, 5.5, 2H), 4.00(dd, 9, 9, 1H), 4.79(dddd, 9, 6.5, 4.5, 4.5, 1H), 6.68(br t, 6, NH), 7.01-7.12(m, 2H); IR(CHCl₃) ν_{max} 1749, 1669cm⁻¹; MS e/m 370(M⁺, 17), 341(11), 312(18), 298(15), 256(11), 239(21), 195(14), 183(16), 180(25), 168(14), 126(8), 85(11), 56(100), 43(72).

[0934] 実施例742

化合物(54)の合成

[化773]



BOC化合物(52、36mg)のクロロホルム溶液(5ml)にトリフロロ酢酸(0.3ml)を滴下し、15時間室温で攪拌する。反応後、飽和NaHCO₃水溶液を加え、メタノール-クロロホルム(1:9)にて抽出する。水洗乾燥(Na₂SO₄)後、溶媒を留去し、残渣を分取薄層クロトグラフィー(メタノール-クロロホルム(1:9))にて精製する。エーテルにより粉末化させ、無色粉末状物質の化合物(54)を22mg(76%)得た。

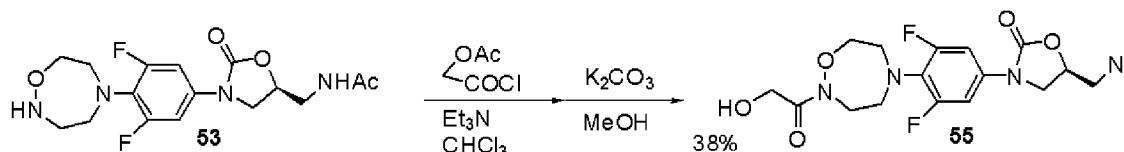
54:無色粉末状物質; 1H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ 3.22(t, 5, 2H), 3.40(br t, 5, 2H), 3.49 (t, 5.5, 2H), 3.66(ddd, 14.5, 6.5, 6.5, 1H), 3.70(dd, 9, 6.5, 1H), 3.83(ddd, 14.5, 6.5, 3, 1H), 3.90(t, 5.5, 2H), 4.05(dd, 9, 9, 1H), 4.78-4.88(m, 1H), 5.94(t, 54, 1H), 7.26(br t, 6, NH), 7.00-7.11(m, 2H); IR(CHCl₃) ν_{max} 1755, 1706 cm⁻¹; MS e/m 4

06(M^+ , 13), 388(8), 377(22), 361(10), 348(27), 334(31), 319(14), 195(14), 180(25), 168(20), 154(21), 56(100).

[0935] 実施例743

化合物(55)の合成

[化774]

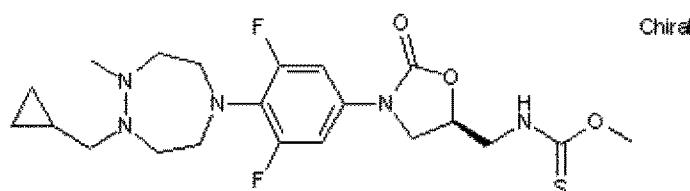


アミノ化合物(53、41mg)とトリエチルアミン(0.3ml)のクロロホルム(5ml)溶液にアセトキシアセチルクロリド(0.1ml)を加え、氷冷下で20分間攪拌した。反応後 NaHCO_3 水溶液を加え、メタノール-クロロホルム(1:9)にて抽出する。水洗乾燥後、溶媒を留去する。残渣のメタノール溶液(5ml)に K_2CO_3 (99mg)を加え、30分間攪拌する。反応後 NH_4Cl 水溶液を加え、メタノール-クロロホルム(1:9)にて抽出する。水洗乾燥後、溶媒を留去し、残渣を分取薄層クロマトグラフィー(メタノール-クロロホルム(1:9))にて精製する。エーテルにより粉末化させ、無色粉末状の化合物(55)を18mg(38%)得た。

55:無色粉末状物質; $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 2.03(s, 3H), 3.41(t, 5, 2H), 3.47(t, 5.5, 2H), 3.61–3.71(m, 2H), 3.75(dd, 9, 6.5, 1H), 3.95(t, 5.5, 2H), 4.00(dd, 9, 9, 1H), 4.12(t, 5, 2H), 4.36(s, 2H), 4.74–4.84(m, 1H), 6.39(br t, 6, NH), 7.06–7.17(m, 2H); $\text{IR}(\text{CHCl}_3)$ ν_{max} 1753, 1662 cm^{-1} ; MS e/m 428(M^+ , 9), 384(23), 323(10), 309(15), 298(13), 239(12), 213(12), 183(16), 180(14), 169(23), 85(26), 56(100), 44(28), 43(33).

[0936] 実施例744

[化775]

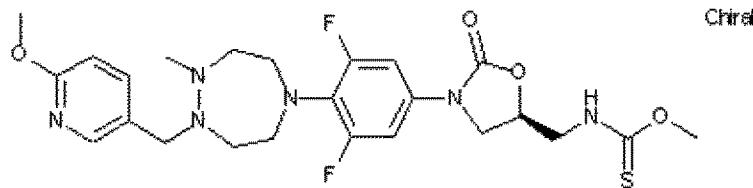


$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ = 0.13–0.19 (2H, m), 0.44–0.54 (2H, m), 0.84–0.96 (1H, m), 2.62 (3H, s, $\text{N}-\text{N}-\text{CH}_3$), 2.67 (2H, d, J = 6.6 Hz, cyclopropyl- $\text{CH}_2\text{N}-\text{N}$), 3.12–3.17 (2H, m), 3.20–3.26 (2H, m), 3.29–3.38 (4H, m), 3.77–4.13 (4H, m), 4.01 (3H, s, CH_3)

$\text{OC}=\text{S}$), 4.87–4.97 (1H, m), 6.78 (1H, t, $J = 5.9$ Hz), and 7.07 (2H, d, $J = 10.7$ Hz).

[0937] 実施例745

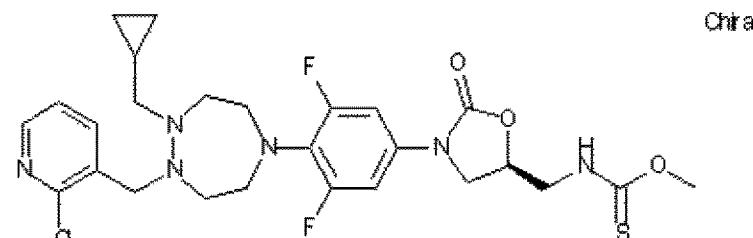
[化776]



^1H NMR (CDCl_3) δ = 2.63 (3H, s, $\text{N}-\text{N}-\text{CH}_3$), 3.02–3.08 (2H, m), 3.12–3.17 (2H, m), 3.25–3.31 (2H, m), 3.33–3.40 (2H, m), 3.91 (2H, s, heterocycle– CH_2N), 3.92 (3H, s, heterocycle– OCH_3), 4.01 (3H, s, $\text{CH}_3\text{OC}=\text{S}$), 4.88–4.97 (1H, m), 6.71 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.83 (1H, t, $J = 6.0$ Hz), 7.09 (2H, d, $J = 10.7$ Hz), 7.64 (1H, dd, $J = 2.4$, 8.5 Hz), and 8.10 (1H, d, $J = 2.4$ Hz).

[0938] 実施例746

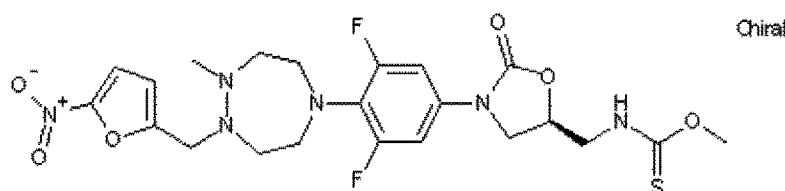
[化777]



^1H NMR (CDCl_3) δ = 0.01–0.07 (2H, m), 0.35–0.42 (2H, m), 0.68–0.80 (1H, m), 2.68 (2H, d, $J = 6.5$ Hz, cyclopropyl– $\text{CH}_2\text{N-N}$), 3.15–3.21 (2H, m), 3.26–3.41 (6H, m), 3.78–4.14 (4H, m), 4.01 (3H, s, $\text{CH}_3\text{OC}=\text{S}$), 4.05 (2H, s, heterocycle– CH_2N), 4.88–4.98 (1H, m), 6.67 (1H, br t, $J = 6$ Hz), 7.09 (2H, d, $J = 10.7$ Hz), 7.20–7.25 (1H, m), 7.90 (1H, br d, $J = 7$ Hz), and 8.27 (1H, m).

[0939] 実施例747

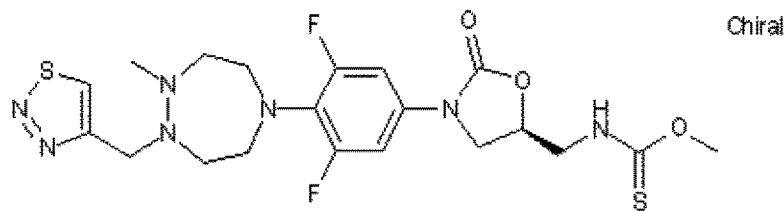
[化778]



¹H NMR (CDCl₃) δ = 2.61 (3H, s, N-N-CH₃), 3.09–3.14 (2H, m), 3.17–3.22 (2H, m), 3.32–3.39 (4H, m), 3.60–4.14 (4H, m), 4.01 (3H, s, CH₃OC=S), 4.05 (2H, s, heterocycle-CH₂N), 4.88–4.98 (1H, m), 6.52 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.76 (1H, t, J = 6.1 Hz), 7.10 (2H, d, J = 10.7 Hz), and 7.29 (1H, d, J = 3.6 Hz).

[0940] 実施例748

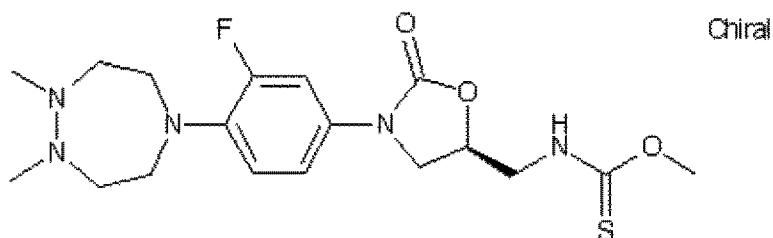
[化779]



¹H NMR (CDCl₃) δ = 2.63 (3H, s, N-N-CH₃), 3.14–3.43 (8H, m), 3.61–4.15 (4H, m), 4.01 (3H, s, CH₃OC=S), 4.50 (2H, s, heterocycle-CH₂N), 4.87–4.97 (1H, m), 6.73 (1H, br t, J = 6 Hz), 7.10 (2H, d, J = 10.7 Hz), and 8.49 (1H, s, S-CH= C).

[0941] 実施例749

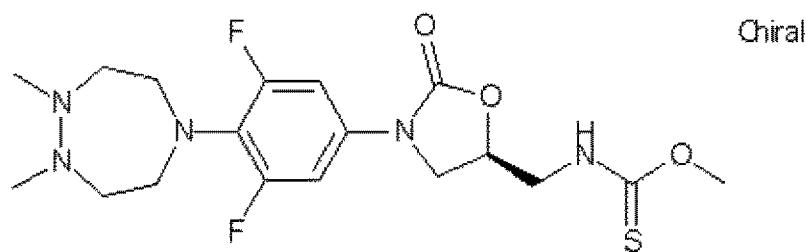
[化780]



¹H NMR (CDCl₃) δ = 2.53 (6H, s, CH₃N-NCH₃), 3.15–3.21 (4H, m), 3.37–3.43 (4H, m), 3.60–3.86 (2H, m), 3.91–4.11 (2H, m), 4.00 (3H, s, CH₃OC=S), 4.87–4.97 (1H, m), 6.85 (1H, t, J = 9.3 Hz), 7.02 (1H, br d, J = 9 Hz), 7.17 (1H, t, J = 6.1 Hz, NHC=S), and 7.34 (1H, br d, J = 15 Hz).

[0942] 実施例750

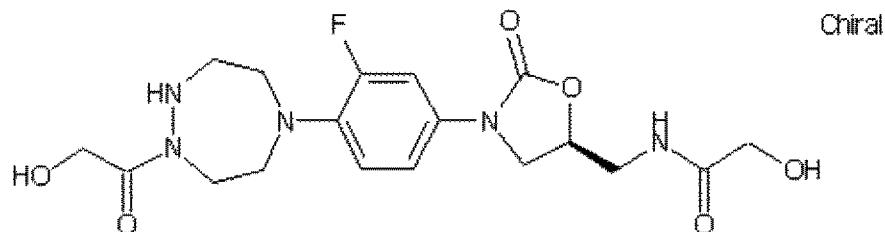
[化781]



^1H NMR (CDCl_3) δ = 2.60 (6H, s, $\text{CH}_3\text{N}-\text{NCH}_3$), 3.10–3.16 (4H, m), 3.32–3.38 (4H, m), 3.60–3.85 (2H, m), 3.94–4.13 (2H, m), 4.01 (3H, s, $\text{CH}_3\text{OC=S}$), 4.87–4.97 (1H, m), 6.81 (1H, t, J = 6.1 Hz, NHC=S), and 7.08 (2H, d, J = 10.7 Hz).

[0943] 実施例751

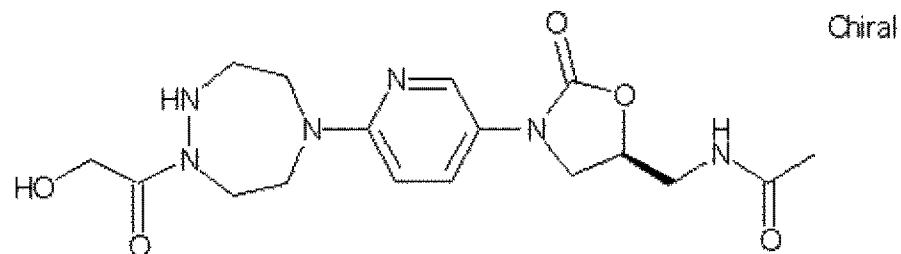
[化782]



^1H NMR (CDCl_3) δ = 2.94–3.52 (9H, m), 3.58–4.16 (8H, m), 4.37 (2H, br s), 4.74–4.84 (1H, m), 6.89 (1H, t, J = 9.1 Hz), 6.99–7.16 (2H, m), and 7.36–7.45 (1H, m)

[0944] 実施例752

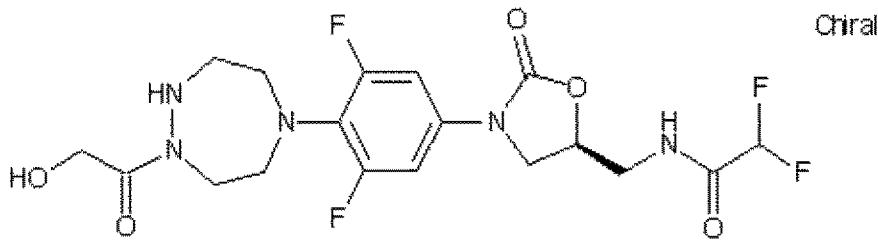
[化783]



^1H NMR (CDCl_3) δ = 2.03 (3H, s, $\text{CH}_3\text{C=O}$), 3.00–4.04 (12H, m), 4.33 (2H, s, CH_2OH), 4.73–4.83 (1H, m), 6.37 (1H, t, J = 6.0 Hz, NHC=O), 6.51–6.57 (1H, m), 7.75–7.82 (1H, m), and 8.09–8.12 (1H, m).

[0945] 実施例753

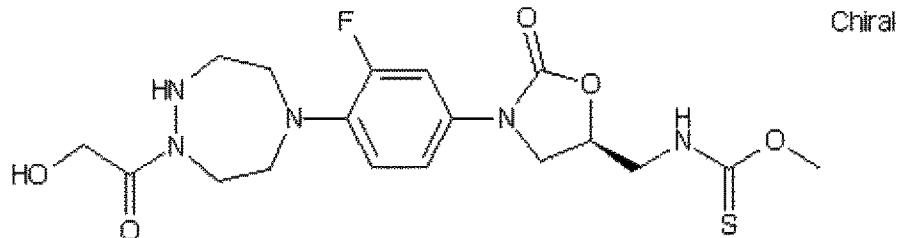
[化784]



^1H NMR (CDCl_3) δ = 3.11–3.19 (2H, m), 3.26–3.42 (4H, m), 3.63–3.90 (5H, m), 4.06 (1H, t, J = 9.1 Hz), 4.39 (2H, s, CH_2OH), 4.79–4.90 (1H, m), 5.95 (1H, t, J = 54.1 Hz, CHF_2), 7.08 (2H, d, J = 10.7 Hz), and 7.45 (1H, t, J = 6.2 Hz, NHC=O)

[0946] 実施例754

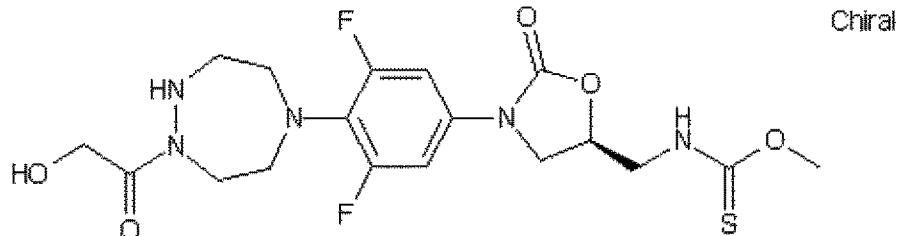
[化785]



^1H NMR (CDCl_3) δ = 3.12–3.48 (6H, m), 3.64–3.73 (2H, m), 3.81 (1H, dd, J = 7.2, 9.1 Hz), 3.90–4.15 (3H, m) 4.01 (3H, s, $\text{CH}_3\text{OC=S}$), 4.37 (2H, br s, CH_2OH), 4.85–4.96 (1H, m), 6.73 (1H, br t, J = 6 Hz, NHC=S), 6.90 (1H, t, J = 9.1 Hz), 7.05 (1H, dd, J = 2.5, 9.1 Hz), and 7.41 (1H, dd, J = 2.5, 14.6 Hz).

[0947] 実施例755

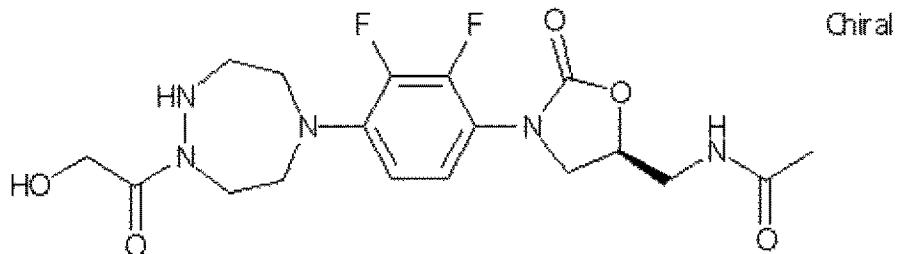
[化786]



^1H NMR (CDCl_3) δ = 3.12–3.18 (2H, m), 3.26–3.32 (2H, m), 3.35–3.41 (2H, m), 3.69–4.14 (6H, m), 4.01 (3H, s, $\text{CH}_3\text{OC=S}$), 4.39 (2H, s, CH_2OH), 4.88–4.98 (1H, m), 6.76 (1H, br t, J = 6 Hz, NHC=S), and 7.11 (2H, d, J = 10.7 Hz).

[0948] 実施例756

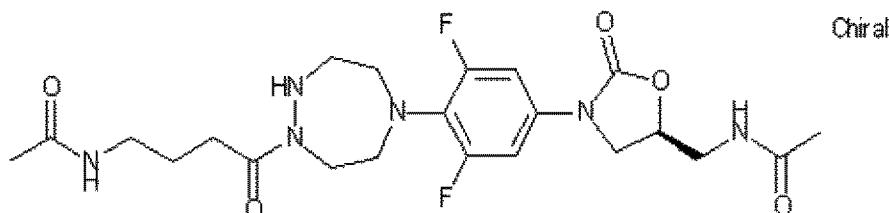
[化787]



^1H NMR (CDCl_3) δ = 2.05 (3H, s, $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$), 3.17–3.25 (2H, m), 3.43–3.54 (4H, m), 3.62–3.71 (3H, m), 3.73 (1H, dd, J = 6.3, 9.1 Hz), 3.93–3.99 (1H, m), 4.01 (1H, t, J = 9.1 Hz), 4.37 (2H, s, CH_2OH), 4.76–4.86 (1H, m), 6.17 (1H, br t, J = 6 Hz, NH C=O), 6.64 (1H, br t, J = 9 Hz), and 7.05 (1H, br t, J = 9 Hz).

[0949] 実施例757

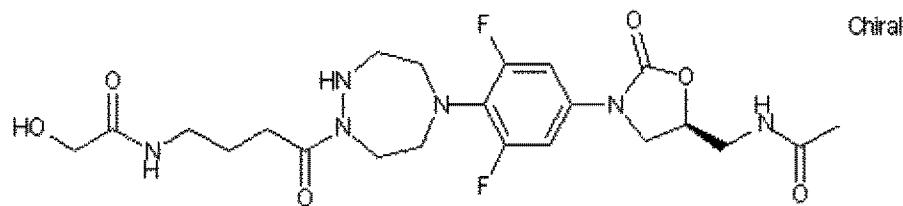
[化788]



^1H NMR (CDCl_3) δ = 1.76–1.88 (2H, m, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 1.93 (3H, s, $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$), 1.99 (3H, s, $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$), 2.36 & 2.65 (2H, t, J = 6.9 Hz, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 2.92–3.82 (13H, m), 3.96 (1H, t, J = 9.1 Hz), 4.71–4.81 (1H, m), 6.40–6.55 (1H, br, NH C=O), 6.88 (1H, t, J = 6.1 Hz, NH C=O), and 7.06 (2H, d, J = 10.7 Hz).

[0950] 実施例758

[化789]

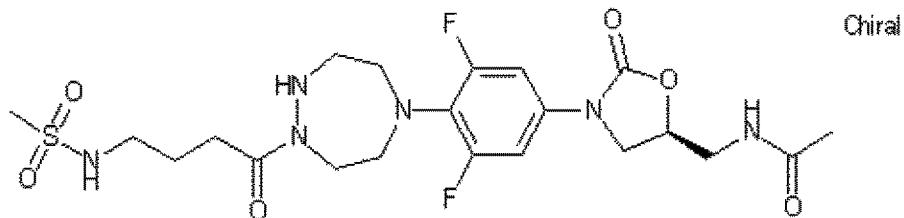


^1H NMR (CDCl_3) δ = 1.82–1.97 (2H, m, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 2.02 (3H, s, $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$)

O), 2.39 & 2.68 (2H, t, $J = 7.1$ Hz, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C=O}$), 2.96–4.10 (16H, m), 4.7 4–4.84 (1H, m), 6.54 (1H, br t, $J = 6$ Hz, NHC=O), and 7.08 (2H, d, $J = 10.7$ Hz).

[0951] 実施例759

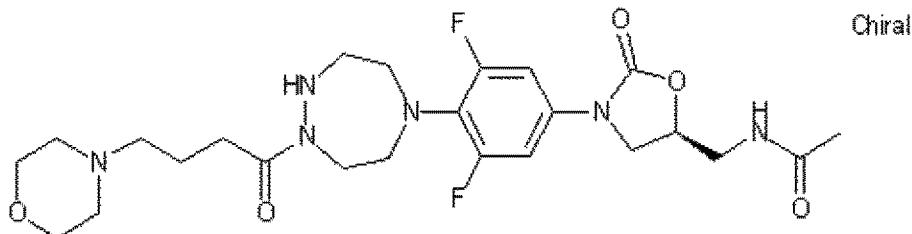
[化790]



^1H NMR (CDCl_3) $\delta = 1.84$ – 1.98 (2H, m, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C=O}$), 2.00 (3H, s, $\text{CH}_3\text{C=O}$), 2.42 & 2.71 (2H, t, $J = 6.9$ Hz, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C=O}$), 2.93 (3H, s, CH_3SO_2), 2.93–3.85 (13H, m), 3.97 (1H, t, $J = 9.1$ Hz), 4.72–4.81 (1H, m), 5.38 & 5.40 (1H, t, $J = 5.8$ Hz, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C=O}$), 6.59 (1H, t, $J = 6.1$ Hz, NHC=O), and 7.06 (2H, d, $J = 10.7$ Hz).

[0952] 実施例760

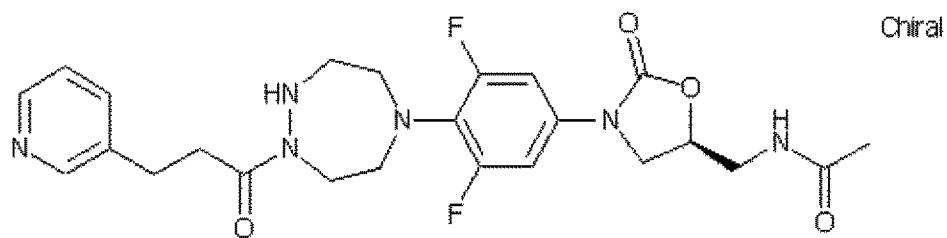
[化791]



^1H NMR (CDCl_3) $\delta = 1.78$ – 1.92 (2H, m, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C=O}$), 2.02 (3H, s, $\text{CH}_3\text{C=O}$), 2.35–2.65 (6H, m), 2.96–3.85 (17H, m), 4.00 (1H, t, $J = 9.1$ Hz), 4.74–4.83 (1H, m), 6.78 (1H, br t, $J = 6$ Hz, NHC=O), and 7.08 (2H, d, $J = 10.7$ Hz).

[0953] 実施例761

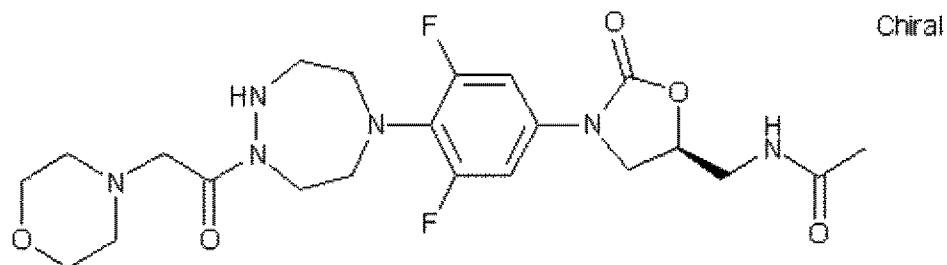
[化792]



^1H NMR (CDCl_3) δ = 2.02 (3H, s, $\text{CH}_3\text{C=O}$), 2.60–2.67 (1H, m), 2.90–3.86 (14H, m), 3.99 (1H, t, J = 9.0 Hz), 4.73–4.83 (1H, m), 6.44 (1H, t, J = 5.9 Hz, NHC=O), 7.08 (2H, d, J = 10.7 Hz), 7.21 (1H, dd, J = 4.7, 7.8 Hz), 7.58 (1H, br d, J = 8 Hz), 8.44 (1H, d, J = 4.7 Hz), and 8.50 (1H, br s).

[0954] 実施例762

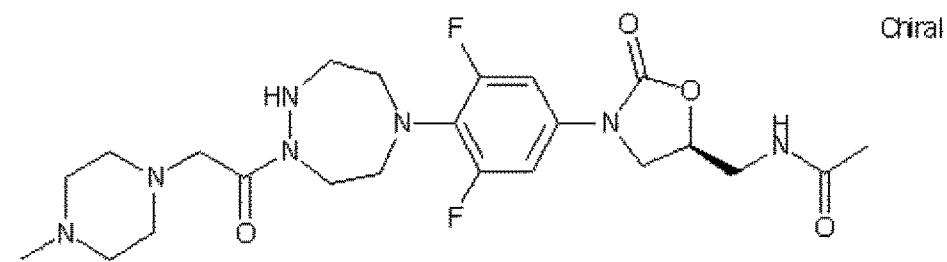
[化793]



^1H NMR (CDCl_3) δ = 2.03 (3H, s, $\text{CH}_3\text{C=O}$), 2.52–2.64 (4H, m, $\text{O}[\text{CH}_2\text{CH}_2]_2\text{N}$), 2.98–3.84 (17H, m), 3.99 (1H, t, J = 9.1 Hz), 4.74–4.83 (1H, m), 6.38 (1H, br t, J = 6 Hz, NHC=O), and 7.10 (2H, d, J = 10.7 Hz).

[0955] 実施例763

[化794]

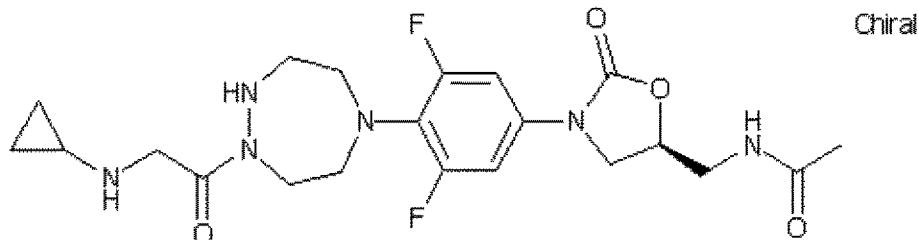


^1H NMR (CDCl_3) δ = 2.03 (3H, s, $\text{CH}_3\text{C=O}$), 2.33 & 2.36 & 2.40 (3H, s, CH_3N), 2.51–2.75 (8H, m, $\text{CH}_3\text{N}[\text{CH}_2\text{CH}_2]_2\text{N}$), 2.98–3.83 (13H, m), 3.99 (1H, t, J = 9.1 Hz), 4.74–4.83 (1H, m), 6.59 (1H, br t, J = 6 Hz, NHC=O), and 7.08 (2H, d, J = 10.7 Hz).

z).

[0956] 實施例764

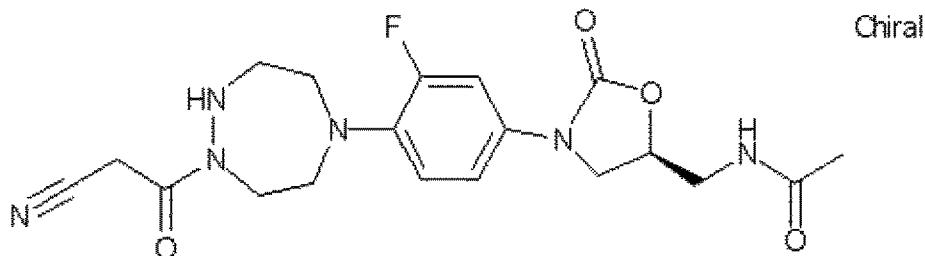
[化795]



^1H NMR (CDCl_3) δ = 0.37–0.48 (4H, m), 2.03 (3H, s, $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$), 2.18–2.27 (1H, m), 2.99–3.87 (13H, m), 3.99 (1H, t, J = 9.1 Hz), 4.74–4.83 (1H, m), 6.79 (1H, br t, J = 6 Hz, NHC=O), and 7.09 (2H, d, J = 10.7 Hz).

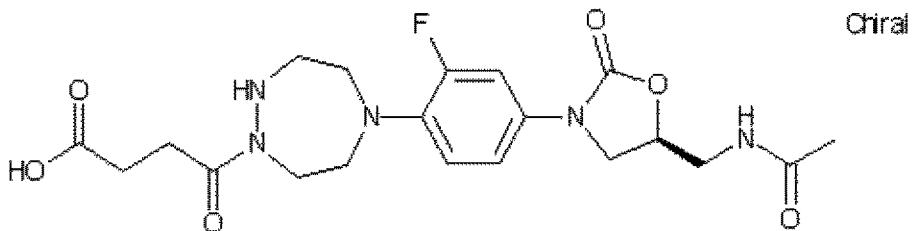
[0957] 實施例765

[化796]



[0958] 實施例766

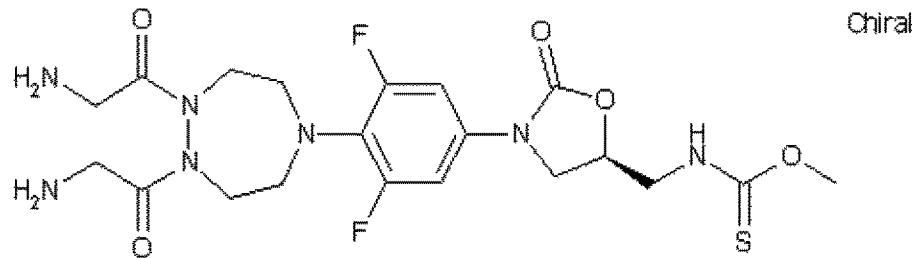
[化797]



^1H NMR (CDCl_3) δ = 2.02 (3H, s, $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$), 2.30–2.39 (1H, m), 2.53 (1H, t, J = 6.6 Hz), 2.62–2.68 (1H, m), 2.91–2.97 (1H, m), 3.18–4.05 (12H, m), 4.71–4.81 (1H, m), 6.29 (1H, t, J = 6.0 Hz, NHC=O), 6.81–7.04 (2H, m), and 7.37–7.45 (1H, m)

[0959] 實施例767

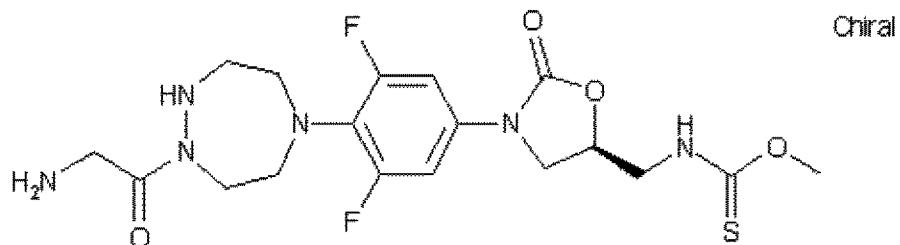
[化798]



¹H NMR (CD_3OD) δ = 3.13 (2H, m), 3.39 (2H, m), 3.46 (4H, m), 3.60 and 3.95 (2H, m, N-CH₂CH-O), 3.85 (2H, m, O-CHCH₂NH), 4.01 (3H, s, CH₃O), 4.09 and 4.11 (4H, m, NH₃CH₂CO), 4.78 (1H, m, O-CHCH₂), 6.61 (1H, s, NHCS), 7.21 (1H, s, aromatic-CFCH), and 7.25 (1H, s, aromatic-CFCH).

[0960] 実施例768

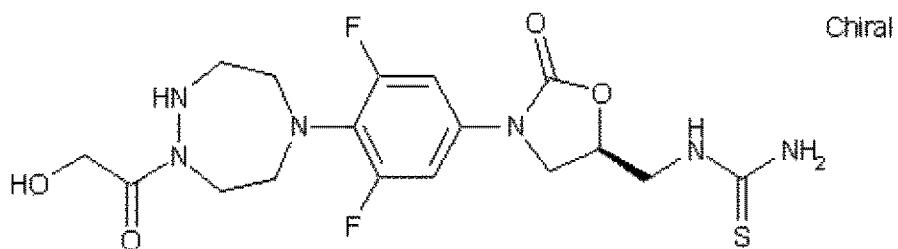
[化799]



¹H NMR (DMSO-d6) δ = 3.01 (2H, m), 3.21 (2H, m), 3.27 (2H, m), 3.60 (2H, m), 3.71 and 3.83 (2H, m, N-CH₂CH-O), 3.75 (2H, m, O-CHCH₂NH), 3.88 (3H, s, CH₃O), 4.12 (2H, m, NH₃CH₂CO), 4.90 (1H, m, O-CHCH₂), 6.56 (3H, s, NH₃Cl), 7.26 (1H, s, aromatic-CFCH), 7.30 (1H, s, aromatic-CFCH), 8.09 (2H, br, NH₂Cl) and 9.59 (1H, br, NHCS).

[0961] 実施例769

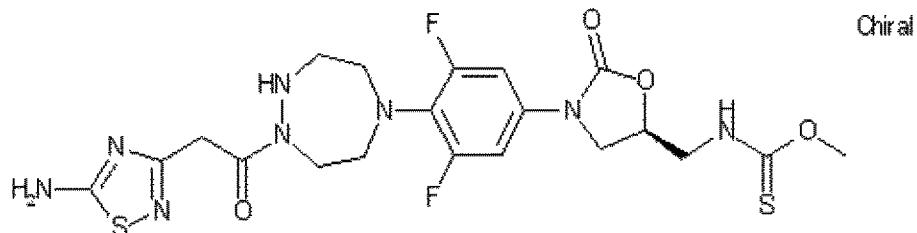
[化800]



^1H NMR ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO}-\text{d}_6$) $\delta = 3.08\text{--}3.17$ (2H, m), $3.24\text{--}3.32$ (2H, m), $3.36\text{--}3.42$ (2H, m), $3.83\text{--}4.20$ (6H, m), 4.38 (2H, AB, $\text{HOCH}_2\text{C=O}$), $4.82\text{--}4.93$ (1H, m), 6.61 (2H, br s, NH_2), 7.13 (2H, d, $J = 10.7$ Hz), and 8.12 (1H, br t, $J = 6$ Hz, $\text{CH}_2\text{NHC=S}$).

[0962] 実施例770

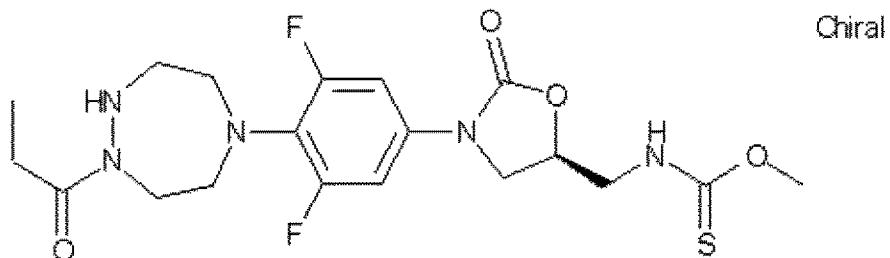
[化801]



^1H NMR (CD_3OD) $\delta = 1.42$ (1H, s, NH_2), 1.47 (1H, s, NH_2), 3.05 (2H, m), 3.26 (2H, m), 3.31 (2H, m), 3.83 (2H, m), 3.63 and 4.10 (2H, m, $\text{N-CH}_2\text{CH-O}$), 3.90 (2H, m, $\text{O-CHCH}_2\text{NH}$), 3.95 (3H, s, CH_3O), 4.95 (1H, m, O-CHCH_2), 5.48 (1H, s, NHC=S), 7.18 (1H, s, aromatic-CFCH), and 7.22 (1H, s, aromatic-CFCH).

[0963] 実施例771

[化802]

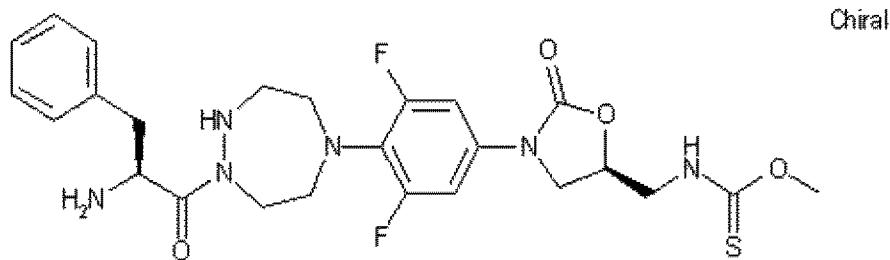


^1H NMR (CDCl_3) $\delta = 1.14$ & 1.17 (3H, t, $J = 7.4$ Hz, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C=O}$, two conformer s), 2.35 & 2.60 (2H, q, $J = 7.4$ Hz, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C=O}$, two conformers), $2.96\text{--}4.12$ (12H, m), 4.00 (3H, s, $\text{CH}_3\text{OC=S}$), $4.88\text{--}4.98$ (1H, m, $\text{NCH}_2\text{CHCH}_2\text{NHC=O}$), 7.05 (1H, b

r t, J = 6 Hz, NHC=S), and 7.09 (2H, d, J = 10.7 Hz).

[0964] 実施例772

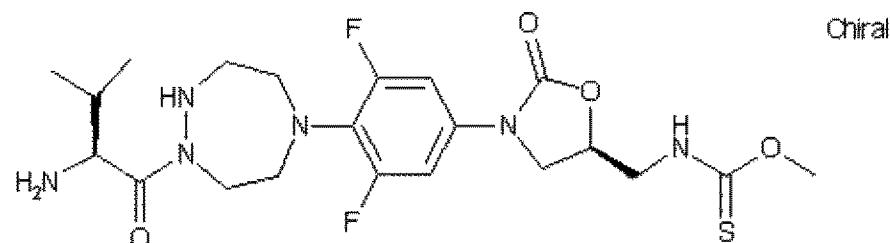
[化803]



¹H NMR (CD₃OD) δ = 2.95–3.15 (2H, dd, C₆H₅CH₂), 3.06 (2H, m), 3.25 (2H, m), 3.40 (2H, m), 3.50–3.80 (2H, m), 3.90 (2H, m, O-CHCH₂NH), 3.90–4.00 and 4.10 (2H, m, N-CH₂CH-O), 3.95 (3H, s, CH₃O), 4.77–4.90 (1H, m, NH₂CH-CO), 4.95–5.00 (1H, m, O-CHCH₂), 7.20–7.40 (5H, m, C₆H₅), 7.30 (1H, s, aromatic-CFCH) and 7.34 (1H, s, aromatic-CFCH).

[0965] 実施例773

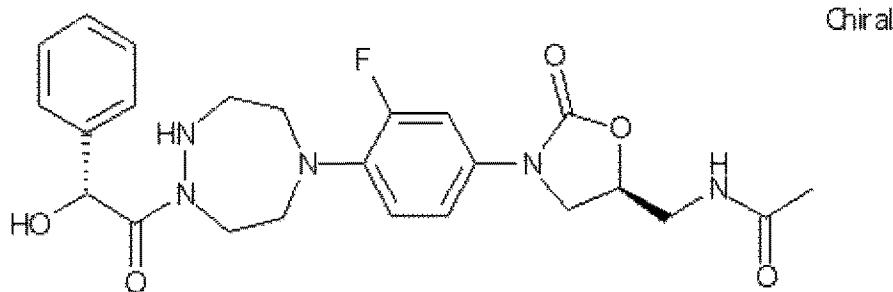
[化804]



¹H NMR (CD₃OD) δ = 1.00–1.20 (6H, d+d, CH₃CH), 1.52–1.54 (1H, m, CH₃CH), 3.17 (2H, m), 3.30 (2H, m), 3.42 (4H, m), 3.89 (2H, m, O-CHCH₂NH), 3.95 (3H, s, CH₃O), 3.96 and 4.14 (2H, m, N-CH₂CH-O), 4.80–4.85 (1H, m, NH₃CHCO), 4.95–5.00 (1H, m, O-CHCH₂), 7.21 (1H, s, aromatic-CFCH) and 7.25 (1H, s, aromatic-CFCH).

[0966] 実施例774

[化805]

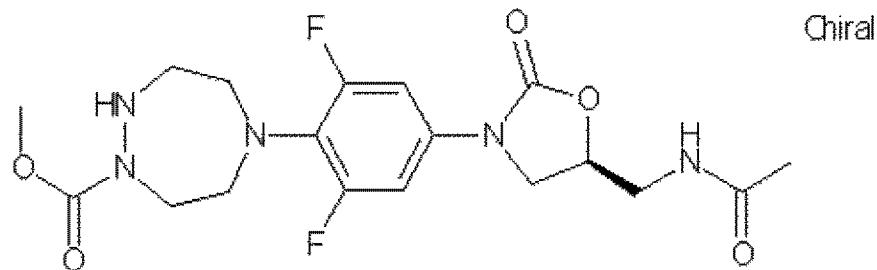


¹H NMR (CD₃OD) δ = 1.96 (3H, s, CH₃CONH), 3.30–3.32 (2H, m), 3.35–3.43 (4H, m), 3.55 (2H, d, COCH₂CN), 3.79 and 4.11 (2H, dd+dd, N—CH₂CH—O), 3.94 (4H, m), 4.52 (2H, m, NHCO), 4.70–4.90 (1H, m, O—CHCH₂), 7.05–7.20 (2H, m, aromatic—CHCH), and 7.50 (1H, dd, aromatic—CFCH).

N-08

[0967] 実施例775

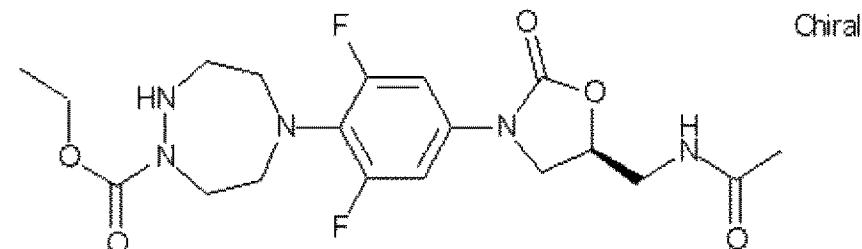
[化806]



¹H NMR (CDCl₃) δ = 2.03 (3H, s, CH₃C=O), 3.03–3.10 (2H, m), 3.24–3.31 (2H, m), 3.38–3.45 (2H, m), 3.58–3.76 (5H, m), 3.77 (3H, s, CH₃O), 3.99 (1H, t, J = 8.8 Hz), 4.73–4.83 (1H, m), 6.32 (1H, t, J = 6.0 Hz, NHC=O), and 7.07 (2H, d, J = 10.7 Hz).

[0968] 実施例776

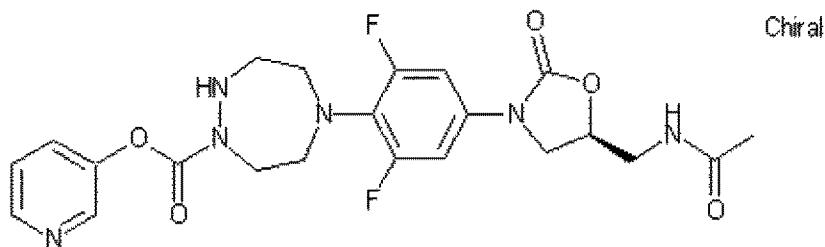
[化807]



¹H NMR (CDCl₃) δ = 1.29 (3H, t, J = 7.1 Hz, CH₃CH₂O), 2.03 (3H, s, CH₃C=O), 3.04–3.09 (2H, m), 3.25–3.30 (2H, m), 3.39–3.45 (2H, m), 3.58–3.76 (5H, m), 3.99 (1H, t, J = 9.0 Hz), 4.21 (2H, q, J = 7.1 Hz, CH₃CH₂O), 4.73–4.83 (1H, m), 6.33 (1H, t, J = 6.0 Hz, NHC=O), and 7.07 (2H, d, J = 10.7 Hz).

[0969] 實施例777

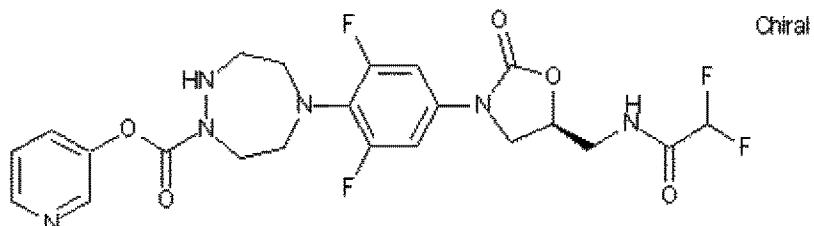
[化808]



¹H NMR (CDCl₃) δ = 2.02 (3H, s, CH₃C=O), 3.10–3.90 (11H, m), 3.99 (1H, t, J = 9.0 Hz), 4.73–4.83 (1H, m), 6.22 (1H, t, J = 6.0 Hz, NHC=O), 6.97–7.08 (1H, br s, NHC=O), 7.12 (2H, d, J = 10.7 Hz), 7.34 (1H, dd, J = 4.7, 8.2 Hz), 7.56 (1H, br d, J = 8 Hz), and 8.44–8.50 (2H, m).

[0970] 實施例778

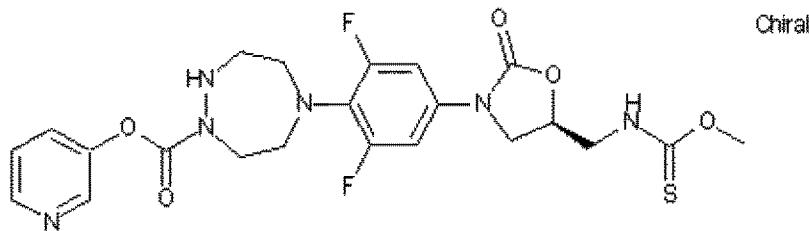
[化809]



¹H NMR (CDCl₃) δ = 3.10–3.90 (12H, m), 4.77–4.88 (1H, m), 5.94 (1H, t, J = 54.1 Hz, CHF₂C=O), 6.97–7.08 (1H, br s, NHC=O), 7.11 (2H, d, J = 10.6 Hz), 7.36 (1H, dd, J = 5.0, 8.0 Hz), 7.56 (1H, br d, J = 8 Hz), and 8.43–8.51 (2H, m).

[0971] 實施例779

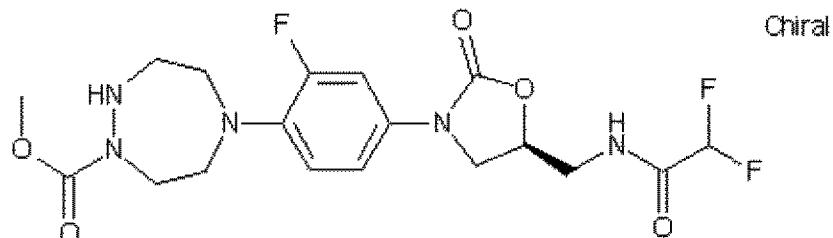
[化810]



¹H NMR (CDCl₃) δ = 3.08–4.14 (12H, m), 4.01 (3H, s, CH₃OC=S), 4.88–4.98 (1H, m), 6.90 (1H, t, J = 6.0 Hz, NHC=S), 7.12 (2H, d, J = 10.5 Hz), 7.35 (1H, dd, J = 4.7, 8.3 Hz), 7.56 (1H, br d, J = 8 Hz), and 8.43–8.52 (2H, m).

[0972] 実施例780

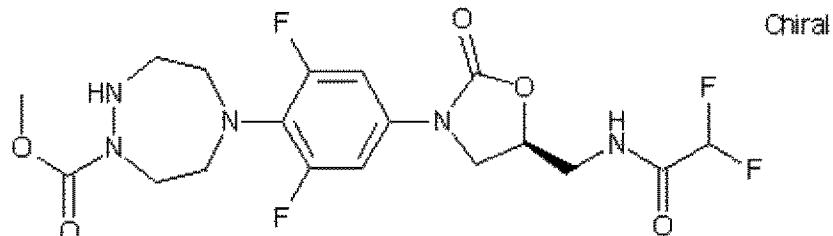
[化811]



¹H NMR (CDCl₃) δ = 3.10–3.17 (2H, m), 3.40–3.45 (2H, m), 3.54–3.75 (6H, m), 3.68 (3H, s, CH₃OC=O), 3.83 (1H, ddd, J = 3.3, 6.3, 14.6 Hz), 4.06 (1H, t, J = 9.1 Hz), 4.80 (1H, ddt, J = 3.3, 9.1, 6.3 Hz, CHCH₂NHC=O), 5.94 (1H, t, J = 54.1 Hz, CHF₂), 6.87 (1H, t, J = 9.2 Hz), 7.00 (1H, dd, J = 1.8, 9.2 Hz), 7.22 (1H, br t, J = 6 Hz, NHC=O), and 7.32 (1H, dd, J = 1.8, 14.8 Hz).

[0973] 実施例781

[化812]

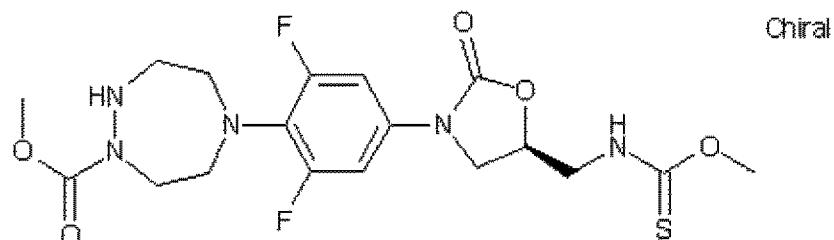


¹H NMR (CD₃OD) δ = 3.13–3.18 (2H, m), 3.34–3.39 (2H, m), 3.48–3.54 (2H, m), 3.70–3.97 (6H, m), 3.86 (3H, s, CH₃OC=O), 4.14 (1H, t, J = 9.1 Hz), 4.75–4.85 (1H, m, NCH₂CHCH₂NHC=O), 5.94 (1H, t, J = 54.0 Hz, CHF₂), 7.04 (2H, d, J = 10.7 Hz)

z), and 7.24 (1H, br t, $J = 6$ Hz, NHC=O).

[0974] 実施例782

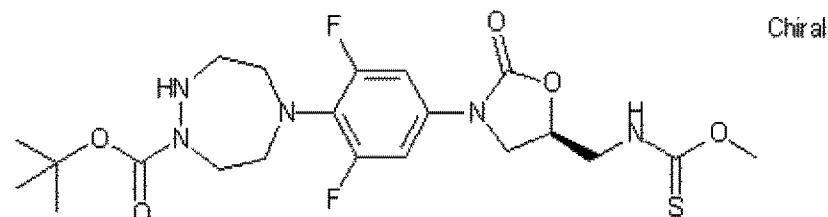
[化813]



^1H NMR (CDCl_3) $\delta = 3.04\text{--}3.09$ (2H, m), 3.25–3.30 (2H, m), 3.38–3.45 (2H, m), 3.62–3.69 (2H, m), 3.77 (3H, s, $\text{CH}_3\text{OC=O}$), 3.77–4.12 (4H, m), 4.01 (3H, s, $\text{CH}_3\text{OC=S}$), 4.88–4.98 (1H, m, $\text{NCH}_2\text{CHCH}_2\text{NHC=O}$), 6.96 (1H, br t, $J = 8$ Hz), and 7.08 (2H, d, $J = 10.7$ Hz).

[0975] 実施例783

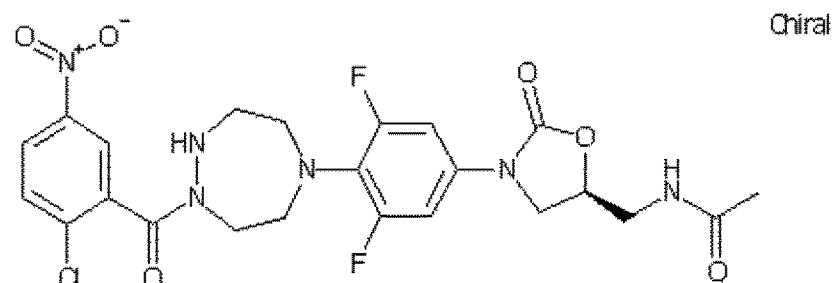
[化814]



^1H NMR (CDCl_3) $\delta = 3.02\text{--}3.08$ (2H, m), 3.24–3.30 (2H, m), 3.37–3.45 (2H, m), 3.57–3.63 (2H, m), 3.81 (1H, dd, $J = 7.1, 9.1$ Hz), 3.93–4.14 (3H, m), 4.01 (3H, s, $\text{C}_3\text{H}_3\text{OC=S}$), 4.87–4.97 (1H, m, $\text{NCH}_2\text{CHCH}_2\text{NHC=O}$), 6.72 (1H, br t, $J = 6$ Hz, NHC=S), and 7.08 (2H, d, $J = 10.7$ Hz).

[0976] 実施例784

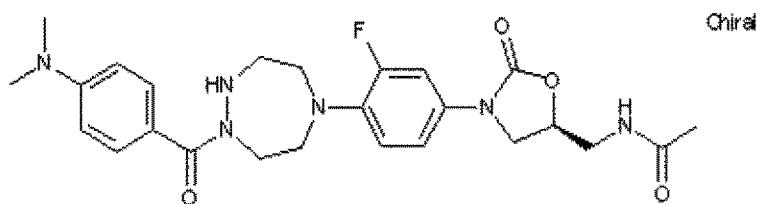
[化815]



¹H NMR (CDCl₃) δ = 2.02 (3H, s, CH₃C=O), 2.93–4.11 (12H, m), 4.74–4.85 (1H, m), 6.42–6.53 (1H, m, NHC=O), 7.06–7.15 (2H, m), 7.54–7.62 (1H, m), and 8.13–8.21 (2H, m).

[0977] 實施例785

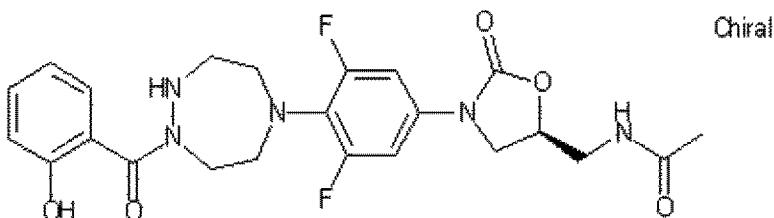
[化816]



¹H NMR (CDCl₃) δ = 2.00 (3H, s, CH₃C=O), 2.97 (6H, s, CH₃NCH₃), 3.18–3.24 (2H, m), 3.44–3.50 (2H, m), 3.53–3.82 (7H, m), 3.98 (1H, t, J = 9.1 Hz), 4.69–4.79 (1H, m), 6.55–6.65 (4H, m), 6.89 (1H, t, J = 9.1 Hz), 6.99 (1H, dd, J = 2.5, 9.1 Hz), 7.20 (1H, br s, NHC=O), and 7.38 (1H, dd, J = 2.5, 14.6 Hz).

[0978] 實施例786

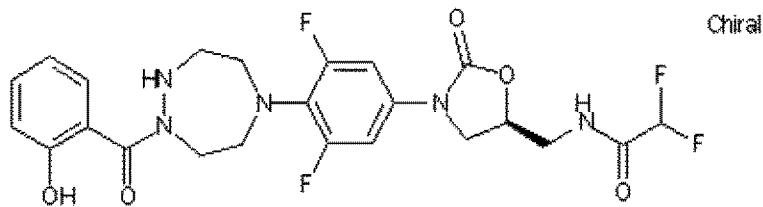
[化817]



¹H NMR (CDCl₃) δ = 2.01 (3H, s, CH₃C=O), 3.10–3.17 (2H, m), 3.29–3.35 (2H, m), 3.46–3.52 (2H, m), 3.61–3.67 (2H, m), 3.72 (1H, dd, J = 6.6, 9.1 Hz), 3.90–4.02 (3H, m), 4.72–4.83 (1H, m, NCH₂CHCH₂NHC=O), 6.48 (1H, br t, J = 6 Hz, NHC=O), 6.85 (1H, br t, J = 8 Hz), 6.97 (1H, br d, J = 8 Hz), 7.09 (2H, d, J = 10.7 Hz), 7.33 (1H, br t, J = 8 Hz), and 7.76 (1H, br s).

[0979] 實施例787

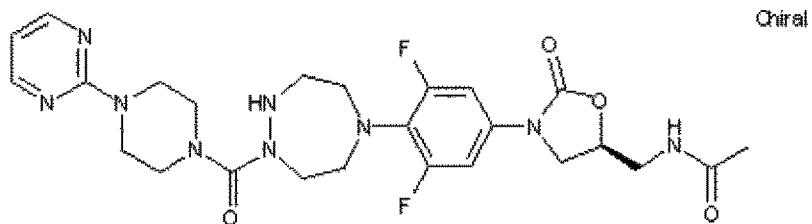
[化818]



^1H NMR (CDCl_3) δ = 3.10–3.17 (2H, m), 3.29–3.36 (2H, m), 3.47–3.53 (2H, m), 3.60–3.73 (2H, m), 3.79–4.00 (3H, m), 4.05 (1H, t, J = 9.1 Hz), 4.72–4.83 (1H, m, N $\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{NHC=O}$), 5.93 (1H, t, J = 53.8 Hz, CHF_2), 6.85 (1H, br t, J = 8 Hz), 6.98 (1H, br d, J = 8 Hz), 7.09 (2H, d, J = 10.7 Hz), 7.34 (1H, br t, J = 8 Hz), and 7.78 (1H, br s).

[0980] 実施例788

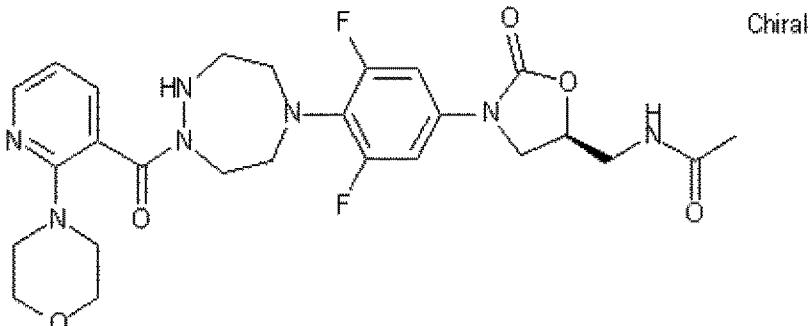
[化819]



^1H NMR (CDCl_3) δ = 2.03 (3H, s, $\text{CH}_3\text{C=O}$), 3.08–3.14 (2H, m), 3.29–3.35 (2H, m), 3.40–3.46 (2H, m), 3.50–3.88 (13H, m), 4.00 (1H, t, J = 9.0 Hz), 4.75–4.85 (1H, m), 6.51 (1H, t, J = 4.7 Hz), 6.58 (1H, t, J = 6.0 Hz, NHC=O), 7.09 (2H, d, J = 10.7 Hz), and 8.32 (2H, d, J = 4.7 Hz).

[0981] 実施例789

[化820]

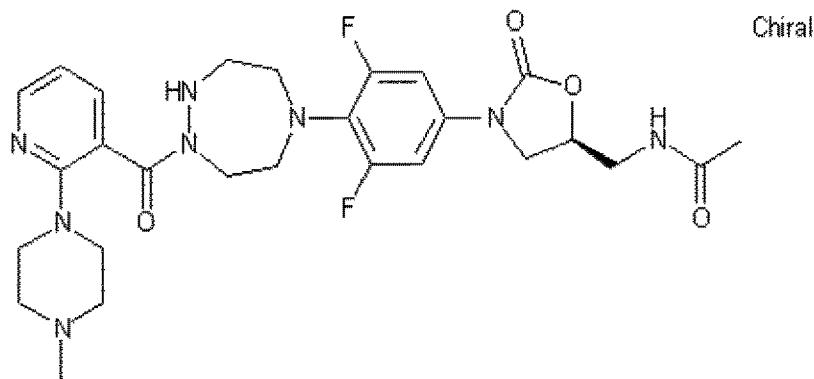


^1H NMR (CDCl_3) δ = 2.00 & 2.01 (3H, two singlet peaks, $\text{CH}_3\text{C=O}$), 3.04–4.02 (1

9H, m), 4.36–4.46 (1H, m), 4.71–4.81 (1H, m), 6.13–6.23 (1H, m, NHC=O), 6.79–7.15 (3H, m), and 7.47–8.54 (2H, m).

[0982] 實施例790

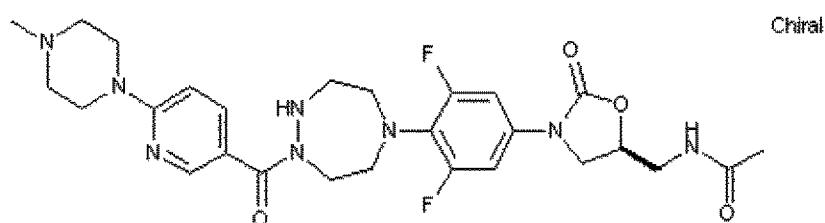
[化821]



^1H NMR (CDCl_3) δ = 1.94 & 1.95 (3H, two singlet peaks, $\text{CH}_3\text{C=O}$), 2.25 & 2.28 (3H, two singlet peaks, CH_3-N), 2.35–2.50 (4H, m), 2.96–3.93 (15H, m), 4.65–4.76 (1H, m), 6.29–6.39 (1H, m, NHC=O), 6.72 & 6.85 (1H, two dd peaks, J = 4.4, 7.4 Hz), 6.96–7.05 (2H, m), 7.42 & 7.62 (1H, two dd peaks, J = 1.9, 7.4 Hz), and 8.16 & 8.23 (1H, two dd peaks, J = 1.9, 4.4 Hz).

[0983] 實施例791

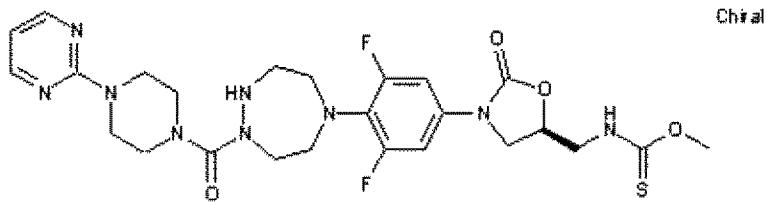
[化822]



^1H NMR (CDCl_3) δ = 2.02 (3H, s, $\text{CH}_3\text{C=O}$), 2.35 (3H, s, CH_3N), 2.51 (4H, t-like, J = 5 Hz), 3.10–3.18 (2H, m), 3.28–3.35 (2H, m), 3.43–3.49 (2H, m), 3.56–3.75 (9H, m), 3.98 (1H, t, J = 9.0 Hz), 4.72–4.82 (1H, m), 6.16 (1H, t, J = 6.0 Hz, NHC=O), 6.62 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.09 (2H, d, J = 10.7 Hz), 7.70–7.85 (1H, br), and 8.51 (1H, br s).

[0984] 實施例792

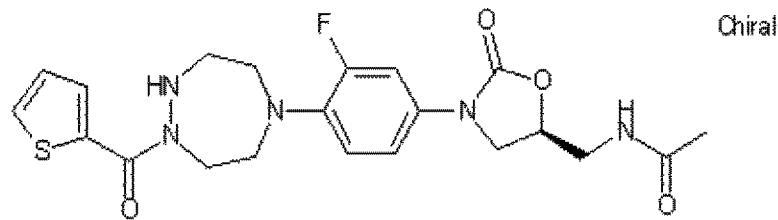
[化823]



¹H NMR (CDCl_3) δ = 3.08–3.15 (2H, m), 3.30–3.37 (2H, m), 3.40–3.46 (2H, m), 3.51–3.57 (4H, m), 3.63–3.69 (2H, m), 3.78–4.13 (8H, m), 4.01 (3H, s, $\text{CH}_3\text{OC=S}$), 4.88–4.98 (1H, m), 6.51 (1H, t, J = 4.7 Hz), 6.86 (1H, t, J = 6.0 Hz, NHC=O), 7.10 (2H, d, J = 10.7 Hz), and 8.32 (2H, d, J = 4.7 Hz).

[0985] 実施例793

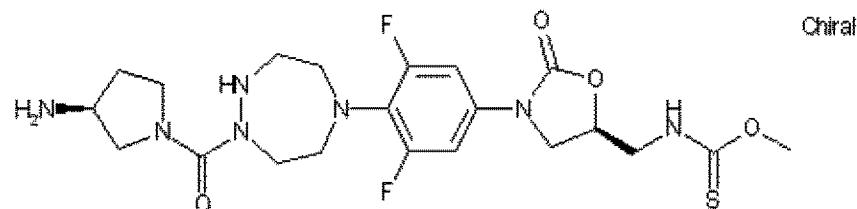
[化824]



¹H NMR ($\text{CDCl}_3+\text{DMSO}-d_6$) δ = 2.01 (3H, s, NHC=O), 3.28–3.42 (4H, m), 3.46–3.53 (2H, m), 3.58–3.66 (2H, m), 3.74 (1H, dd, J = 7.1, 9.1 Hz), 4.00 (1H, t, J = 9.1 Hz), 4.02–4.10 (2H, m), 4.71–4.81 (1H, m), 6.80 (1H, br t, J = 6 Hz, NHC=O), 6.91 (1H, t, J = 9.1 Hz), 7.03 (1H, br d, J = 9 Hz), 7.07 (1H, t, J = 4.5 Hz), 7.42 (1H, br d, J = 15 Hz), 7.51 (1H, d, J = 4.5 Hz), and 8.05 (1H, br s).

[0986] 実施例794

[化825]

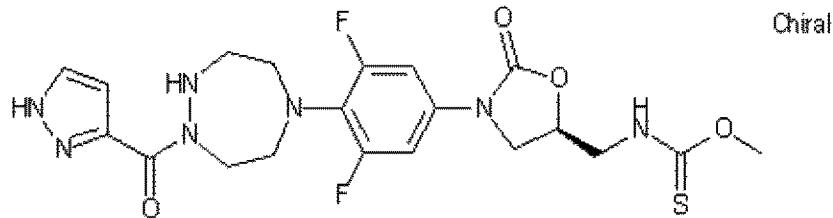


¹H NMR (CDCl_3) δ = 1.60–1.74 (1H, m), 1.98–2.12 (1H, m), 2.86 (2H, br s, NH_2), 3.06–3.13 (2H, m), 3.23–3.39 (5H, m), 3.50–3.85 (8H, m), 3.93–4.14 (2H, m), 4.01

(3H, s, $\text{CH}_3\text{OC=S}$), 4.88–4.98 (1H, m), 6.72 (1H, br t, $J = 6$ Hz, NHC=S), and 7.07 (2H, d, $J = 10.7$ Hz).

[0987] 実施例795

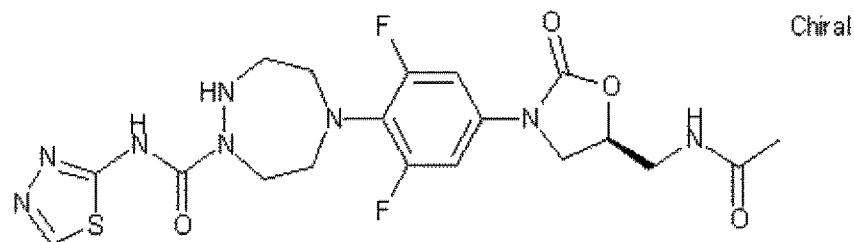
[化826]



^1H NMR ($\text{CD}3\text{OD}$) δ = 3.14 (4H, m), 3.49 (4H, m), 3.89 (2H, m, O-CHCH₂NH), 3.94 (3H, s, CH₃O), 4.10 (2H, m, N-CH₂CH-O), 4.93 (1H, m, O-CHCH₂), 6.70 (1H, s, NHCS), 7.01 (1H, br, aromatic-N-CHCH-), 7.21 (2H, s+s, aromatic-CFCH) and 7.66 (1H, br, aromatic-N-CHCH-)

[0988] 実施例796

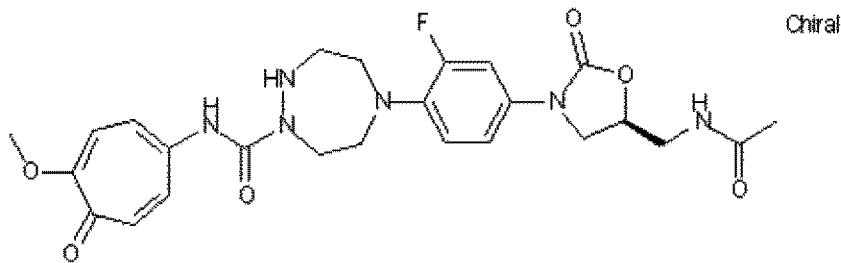
[化827]



^1H NMR (CDCl_3) δ = 2.03 (3H, s, $\text{CH}_3\text{C=O}$), 3.20–3.46 (6H, m), 3.63–3.71 (2H, m), 3.73 (1H, dd, $J = 6.8, 9.1$ Hz), 3.86–3.96 (1H, m), 3.99 (1H, t, $J = 9.1$ Hz), 4.14 (1H, t, $J = 6.0$ Hz), 4.73–4.84 (1H, m), 6.37 (1H, t, $J = 6.3$ Hz, NHC=O), 7.11 (2H, d, $J = 10.7$ Hz), and 8.75 (1H, s, N=CH-S).

[0989] 実施例797

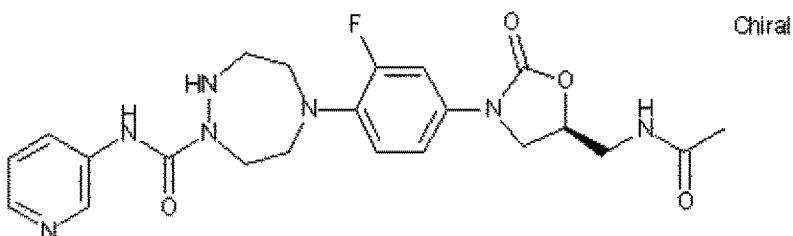
[化828]



¹H NMR (CDCl₃) δ = 2.02 (3H, s, CH₃C=O), 3.24–3.31 (2H, m), 3.39–3.47 (4H, m), 3.56–3.77 (3H, m), 3.83–4.04 (3H, m), 3.92 (3H, s, OMe), 4.72–4.81 (1H, m), 6.13 (1H, t, J = 6.0 Hz, NHC=O), 6.78 (1H, d, J = 11.3 Hz), 6.91 (1H, t, J = 9.1 Hz), 7.03 (1H, dd, J = 2.0, 9.1 Hz), 7.23–7.31 (1H, m), 7.42 (1H, dd, J = 2.5, 14.6 Hz), 7.64 (1H, br d, J = 11 Hz), and 8.71 (1H, s, NH–tropolone).

[0990] 実施例798

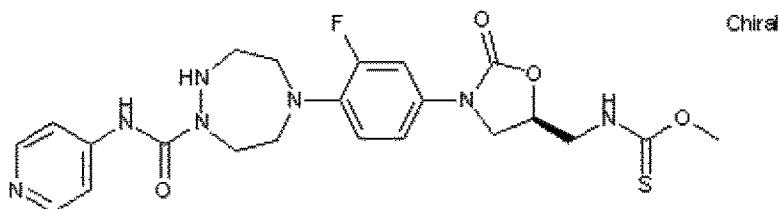
[化829]



¹H NMR (CDCl₃) δ = 2.02 (3H, s, CH₃C=O), 3.23–3.48 (6H, m), 3.56–3.78 (3H, m), 3.90–4.05 (3H, m), 4.71–4.81 (1H, m), 6.47 (1H, t, J = 6.3 Hz, NHC=O), 6.86–7.05 (3H, m), 7.39 (1H, dd, J = 2.5, 14.6 Hz), 7.64 (1H, ddd, J = 1.9, 7.7, 8.5 Hz), 8.11 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.22 (1H, br d, J = 5 Hz), and 9.22 (1H, s, NH–heterocycle).

[0991] 実施例799

[化830]

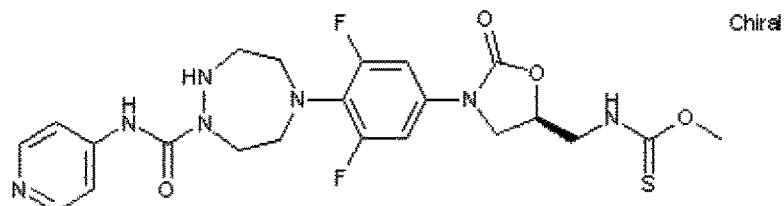


¹H NMR (CDCl₃) δ = 3.24–3.31 (2H, m), 3.38–3.46 (4H, m), 3.59–4.10 (6H, m), 4.00 (3H, s, CH₃OC=S), 4.85–4.96 (1H, m), 6.90 (1H, t, J = 8.8 Hz), 7.02 (1H, br d,

$J = 9$ Hz), 7.32 (1H, t, $J = 6.5$ Hz, NHC=S), 7.36–7.44 (4H, m) 8.41 (2H, d-like, $J = 5$ Hz), and 8.84 (1H, s, NH-heterocycle).

[0992] 実施例800

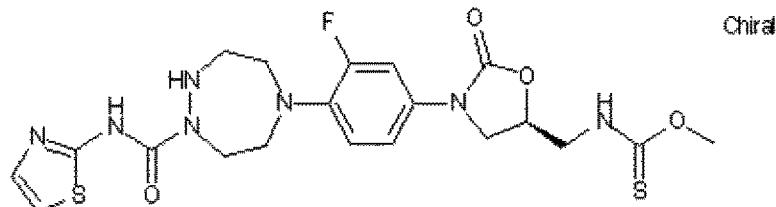
[化831]



¹H NMR (CDCl_3) $\delta = 3.19\text{--}3.27$ (2H, m), 3.33–3.43 (4H, m), 3.61–4.13 (6H, m), 4.01 (3H, s, $\text{CH}_3\text{OC=}$ S), 4.88–4.98 (1H, m), 6.85 (1H, br t, $J = 6$ Hz, NHC=S), 7.11 (2H, d, $J = 10.7$ Hz), 7.44 (2H, br d, $J = 5$ Hz), 8.43 (2H, br d, $J = 5$ Hz), and 8.87 (1H, s, NH-heterocycle).

[0993] 実施例801

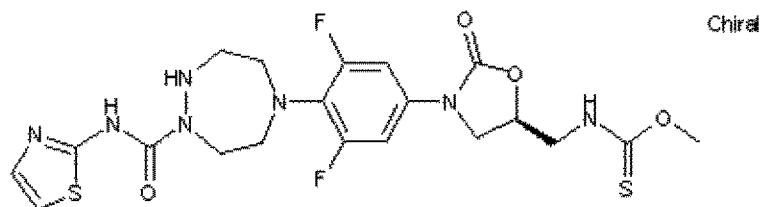
[化832]



¹H NMR (CDCl_3) $\delta = 3.22\text{--}3.31$ (2H, m), 3.34–3.48 (4H, m), 3.59–4.12 (6H, m), 4.00 (3H, s, $\text{CH}_3\text{OC=}$ S), 4.85–4.96 (1H, m), 6.86 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.90 (1H, t, $J = 8.8$ Hz), 7.00–7.10 (2H, m), 7.36 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 7.40 (1H, dd, $J = 2.5, 14.3$ Hz), and 9.85 (1H, br s, NH-heterocycle).

[0994] 実施例802

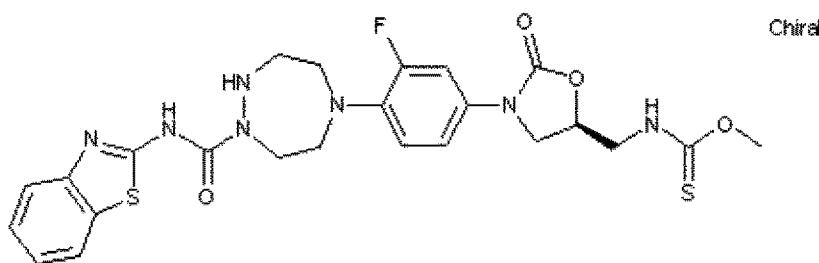
[化833]



¹H NMR (CDCl₃) δ = 3.19–3.26 (2H, m), 3.31–3.37 (2H, m), 3.38–3.44 (2H, m), 3.82 (1H, dd, J = 7.1, 9.1 Hz), 3.86–4.16 (5H, m), 4.01 (3H, s, CH₃OC=S), 4.87–4.97 (1H, m), 6.71 (1H, br t, J = 6 Hz, NHC=S), 6.88 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.11 (2H, d, J = 10.7 Hz), 7.37 (1H, d, J = 3.6 Hz), and 9.83 (1H, br s, NH-heterocycle).

[0995] 実施例803

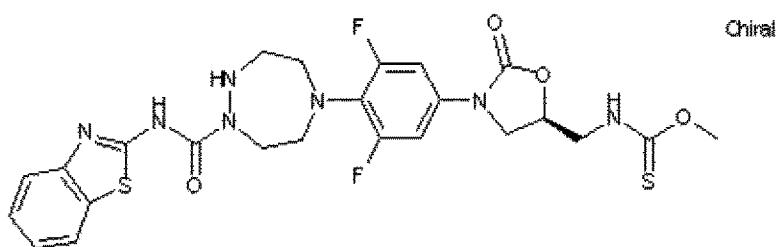
[化834]



¹H NMR (CDCl₃) δ = 3.22–3.34 (2H, m), 3.38–3.44 (2H, m), 3.45–3.50 (2H, m), 3.82 (1H, dd, J = 7.1, 9.1 Hz), 3.90–4.14 (5H, m), 4.00 (3H, s, CH₃OC=S), 4.85–4.95 (1H, m), 6.70 (1H, br t, J = 6 Hz, NHC=S), 6.92 (1H, t, J = 8.8 Hz), 7.05 (1H, br d, J = 9 Hz), 7.21–7.33 (1H, m), 7.37–7.46 (2H, m), 7.71 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.79 (1H, d, J = 8.0 Hz), and 9.95 (1H, br s, NH-heterocycle).

[0996] 実施例804

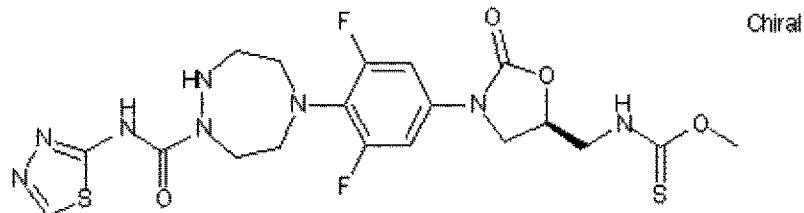
[化835]



¹H NMR (CDCl₃) δ = 3.20–3.29 (2H, m), 3.31–3.38 (2H, m), 3.39–3.47 (2H, m), 3.81 (1H, dd, J = 7.1, 9.1 Hz), 3.86–4.15 (5H, m), 4.01 (3H, s, CH₃OC=S), 4.88–4.97 (1H, m), 6.80 (1H, br t, J = 6 Hz, NHC=S), 7.11 (2H, d, J = 10.7 Hz), 7.21–7.33 (1H, m), 7.40 (1H, br t, J = 8 Hz), 7.71 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.79 (1H, d, J = 8.0 Hz), and 10.00 (1H, br s, NH-heterocycle).

[0997] 実施例805

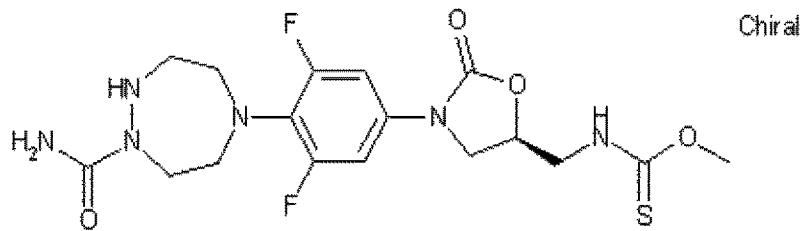
[化836]



¹H NMR (CDCl_3) δ = 3.20–3.47 (6H, m), 3.59–4.13 (6H, m), 4.01 (3H, s, $\text{CH}_3\text{OC=}$ S), 4.87–4.98 (1H, m), 6.74 (1H, br t, J = 6 Hz, NHC=S), 7.12 (2H, d, J = 10.5 Hz), 8.74 (1H, s, N=CH-S), and 10.09 (1H, s, NH-heterocycle).

[0998] 実施例806

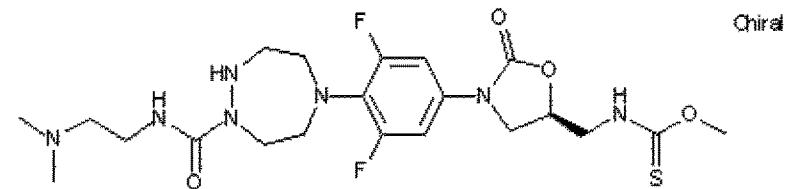
[化837]



¹H NMR (CDCl_3) δ = 3.12–3.19 (2H, m), 3.28–3.36 (4H, m), 3.72–4.10 (6H, m), 4.01 (3H, s, $\text{CH}_3\text{OC=}$ S), 4.88–4.98 (1H, m), 5.42 (2H, br s, $\text{H}_2\text{NC=O}$), 7.05 (1H, t, J = 6.0 Hz, NHC=S), and 7.11 (2H, d, J = 10.7 Hz).

[0999] 実施例807

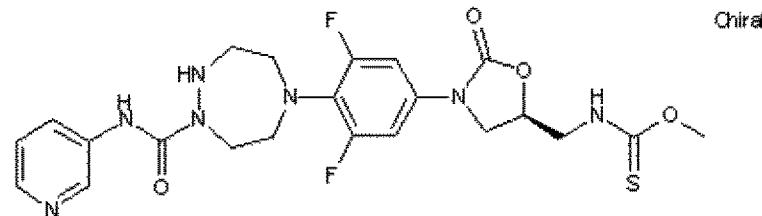
[化838]



¹H NMR (CDCl_3) δ = 2.30 (6H, s, CH_3NCH_3), 2.48 (2H, t, J = 6.3 Hz, Me₂NCH₂), 3.07–3.15 (2H, m), 3.26–3.38 (6H, m), 3.64–4.10 (6H, m), 4.00 (3H, s, $\text{CH}_3\text{OC=}$ S), 4.88–4.98 (1H, m), 6.72 (1H, t, J = 5.5 Hz), 7.09 (2H, d, J = 10.7 Hz), and 7.29 (1H, br t, J = 6 Hz).

[1000] 実施例808

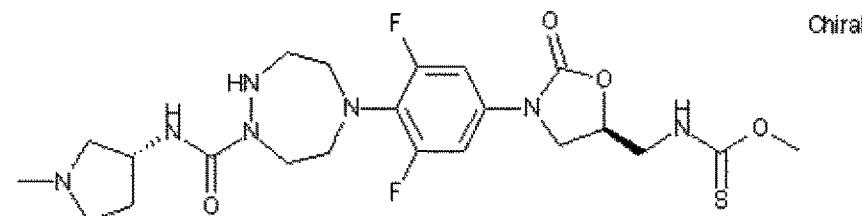
[化839]



¹H NMR (CDCl₃) δ = 3.20–4.11 (12H, m), 4.00 (3H, s, CH₃OC=S), 4.34–4.47 (1H, m, CHNHC=O), 4.88–4.98 (1H, m), 7.07 (1H, t-like, J = 6 Hz, NHC=S), 7.09 (2H, d, J = 10.7 Hz), 7.23 (1H, dd, J = 4.7, 8.4 Hz), 8.14 (1H, br d, J = 8 Hz), 8.24 (1H, br d, J = 5 Hz), 8.51 (1H, br s), and 8.74 (1H, s, heteroaryl-NHC=O).

[1001] 実施例809

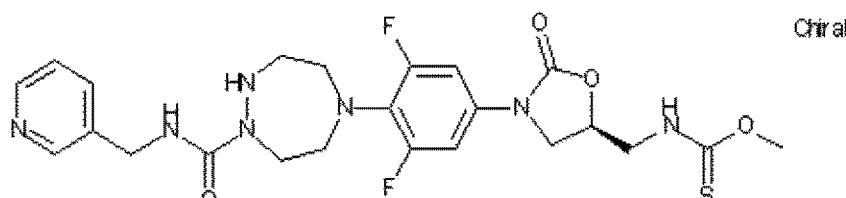
[化840]



¹H NMR (CDCl₃) δ = 1.69–1.84 (1H, m), 2.00–2.58 (3H, m), 2.47 (3H, s, N-CH₃), 2.68–2.86 (2H, m), 3.00–3.15 (2H, m), 3.25–3.36 (4H, m), 3.61–4.14 (6H, m), 4.01 (3H, s, CH₃OC=S), 4.34–4.47 (1H, m, CHNHC=O), 4.87–4.97 (1H, m), 6.81 (1H, d, J = 7.7 Hz, CHNHC=O), 6.94 (1H, t-like, J = 6 Hz, NHC=S), and 7.09 (2H, d, J = 10.7 Hz).

[1002] 実施例810

[化841]

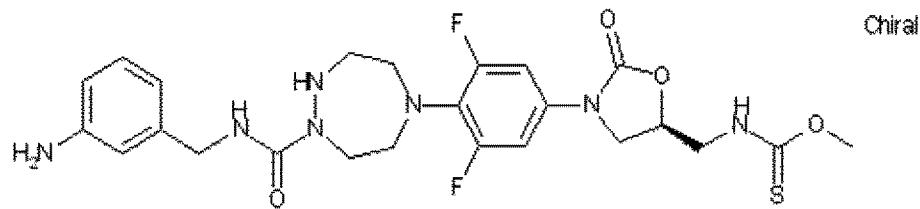


¹H NMR (CDCl₃) δ = 3.12–3.20 (2H, m), 3.28–3.36 (4H, m), 3.75–4.08 (6H, m), 3.99 (3H, s, CH₃OC=S), 4.55 (2H, d, J = 5.9 Hz, heteroaryl-CH₂NHC=O), 4.88–4.98

(1H, m), 7.09 (2H, d, $J = 10.7$ Hz), 7.17 (1H, ddd, $J = 1.1, 4.9, 7.5$ Hz), 7.27 (1H, t, $J = 5.8$ Hz), 7.32 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.48 (1H, t, $J = 6.2$ Hz), 7.65 (1H, dt, $J = 1.9, 7.5$ Hz), and 8.54 (1H, ddd, $J = 1.1, 1.9, 4.9$ Hz).

[1003] 實施例811

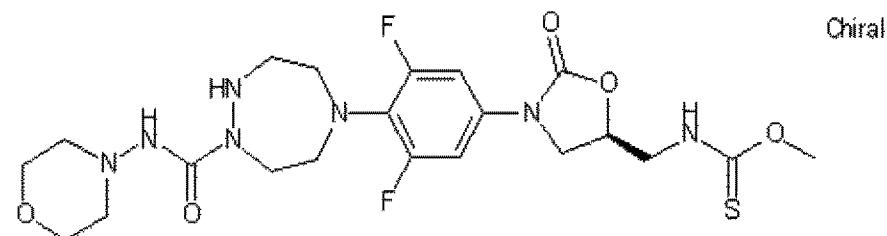
[化842]



^1H NMR (CDCl_3) $\delta = 3.07\text{--}3.14$ (2H, m), 3.28–3.37 (4H, m), 3.59–4.16 (6H, m), 4.00 (3H, s, $\text{CH}_3\text{OC=S}$), 4.34 (2H, d, $J = 5.8$ Hz, aryl- $\text{CH}_2\text{NHC=O}$), 4.86–4.96 (1H, m), 6.55–6.92 (5H, m), and 7.03–7.14 (3H, m).

[1004] 實施例812

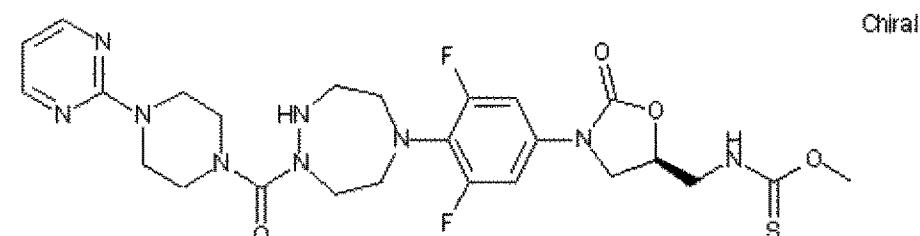
[化843]



^1H NMR (CDCl_3) $\delta = 2.75\text{--}2.87$ (4H, m), 3.08–3.15 (2H, m), 3.25–3.32 (4H, m), 3.64–4.12 (10H, m), 4.00 (3H, s, $\text{CH}_3\text{OC=S}$), 4.90–5.00 (1H, m), 7.09 (2H, d, $J = 10.7$ Hz), 7.31 (1H, s, N-NHC=O), and 7.45 (1H, t, $J = 5.9$ Hz, NHC=S).

[1005] 實施例813

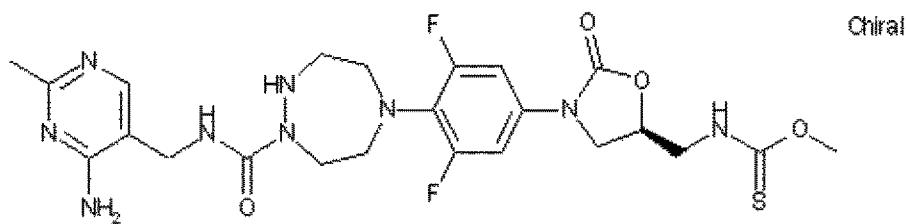
[化844]



¹H NMR (CDCl₃) δ = 3.08–3.15 (2H, m), 3.30–3.37 (2H, m), 3.40–3.46 (2H, m), 3.51–3.57 (4H, m), 3.63–3.69 (2H, m), 3.78–4.13 (8H, m), 4.01 (3H, s, CH₃OC=S), 4.88–4.98 (1H, m), 6.51 (1H, t, J = 4.7 Hz), 6.86 (1H, t, J = 6.0 Hz, NHC=S), 7.10 (2H, d, J = 10.7 Hz), and 8.32 (2H, d, J = 4.7 Hz).

[1006] 実施例814

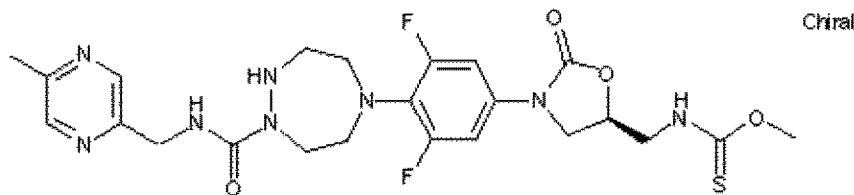
[化845]



¹H NMR (CDCl₃) δ = 2.47 (3H, s, CH₃-heteroaryl), 3.05–3.14 (2H, m), 3.25–3.36 (4H, m), 3.60–4.13 (6H, m), 4.01 (3H, s, CH₃OC=S), 4.26 (2H, d, J = 6.9 Hz, heteroaryl-CH₂NHC=O), 4.88–4.98 (1H, m), 6.21 (2H, br s, heteroaryl-NH₂), 6.82 (1H, t, J = 6.0 Hz), 7.10 (2H, d, J = 10.7 Hz), 7.14 (1H, t, J = 6.0 Hz), and 7.96 (1H, s).

[1007] 実施例815

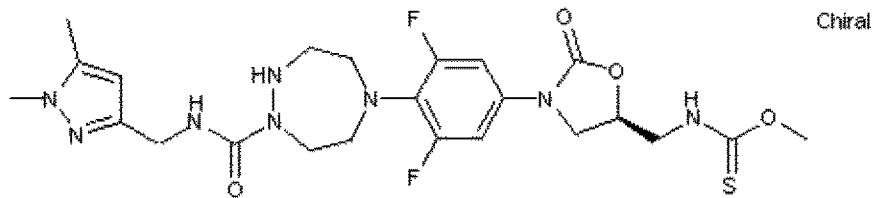
[化846]



¹H NMR (CDCl₃) δ = 2.56 (3H, s, CH₃-heteroaryl), 3.10–3.19 (2H, m), 3.29–3.37 (4H, m), 3.63–4.13 (6H, m), 4.00 (3H, s, CH₃OC=S), 4.56 (2H, d, J = 5.9 Hz, heteroaryl-CH₂NHC=O), 4.87–4.97 (1H, m), 6.92 (1H, t, J = 6.0 Hz), 7.10 (2H, d, J = 10.7 Hz), 7.16 (1H, t, J = 6.0 Hz), 8.39 (1H, s), and 8.52 (1H, s).

[1008] 実施例816

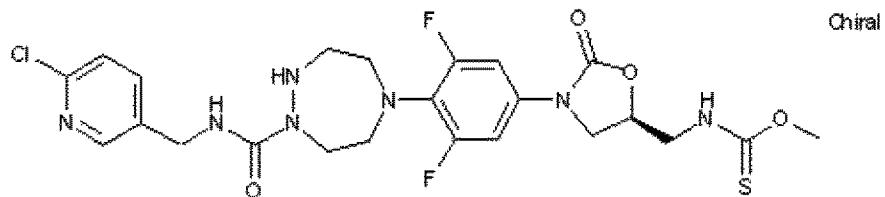
[化847]



¹H NMR (CDCl₃) δ = 2.23 (3H, s, CH₃-C=C-), 3.05–3.14 (2H, m), 3.27–3.36 (4H, m), 3.62–4.12 (6H, m), 3.73 (3H, CH₃-N=N=C), 4.00 (3H, s, CH₃OC=S), 4.35 (2H, d, J = 5.9 Hz, hetercycle-CH₂NHC=O), 4.87–4.97 (1H, m), 5.98 (1H, s, Me-C=CH-C), 6.80 (1H, t, J = 6.0 Hz), 6.89 (1H, t, J = 6.0 Hz), and 7.09 (2H, d, J = 10.7 Hz).

[1009] 實施例817

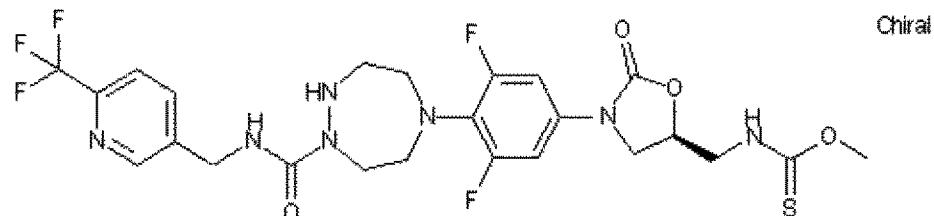
[化848]



¹H NMR (CDCl₃) δ = 3.07–3.15 (2H, m), 3.27–3.38 (4H, m), 3.62–4.13 (6H, m), 4.00 (3H, s, CH₃OC=S), 4.42 (2H, d, J = 6.3 Hz, heteroaryl-CH₂NHC=O), 4.87–4.97 (1H, m), 6.86 (1H, t, J = 6.0 Hz), 6.88 (1H, t, J = 6.0 Hz), 7.10 (2H, d, J = 10.7 Hz), 7.29 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.66 (1H, dd, J = 2.5, 8.0 Hz), and 8.33 (1H, d, J = 2.5 Hz).

[1010] 實施例818

[化849]

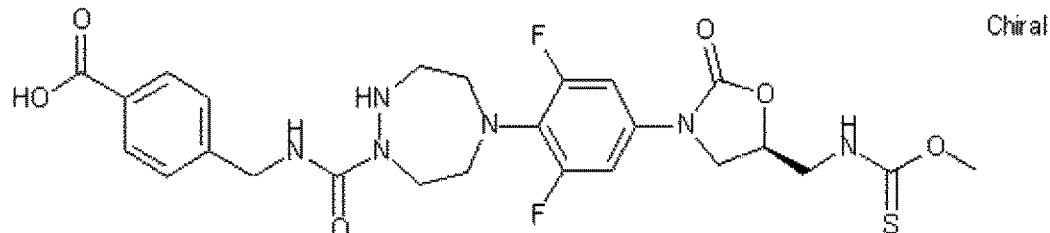


¹H NMR (CDCl₃) δ = 3.09–3.16 (2H, m), 3.29–3.38 (4H, m), 3.60–4.13 (6H, m), 4.01 (3H, s, CH₃OC=S), 4.52 (2H, d, J = 6.1 Hz, heteroaryl-CH₂NHC=O), 4.87–4.97

(1H, m), 6.81 (1H, t, $J = 6.0$ Hz), 6.94 (1H, t, $J = 6.0$ Hz), 7.10 (2H, d, $J = 10.7$ Hz), 7.65 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.87 (1H, br d, $J = 8$ Hz), and 8.67 (1H, br s).

[1011] 実施例819

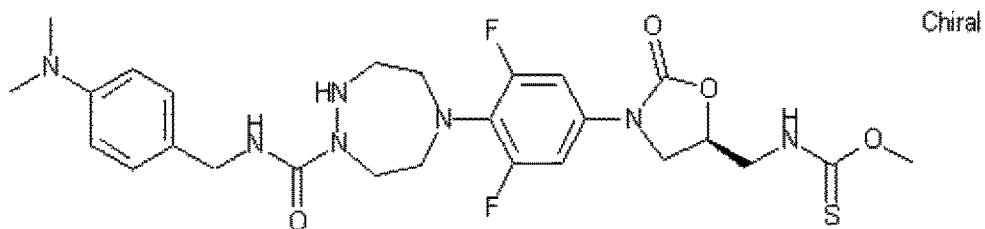
[化850]



^1H NMR (CDCl_3) $\delta = 3.08\text{--}3.17$ (2H, m), 3.30–3.41 (4H, m), 3.65–4.13 (6H, m), 4.01 (3H, s, $\text{CH}_3\text{OC=S}$), 4.51 (2H, d, $J = 6.0$ Hz, aryl- $\text{CH}_2\text{NHC=O}$), 4.87–4.97 (1H, m), 6.77 (1H, t, $J = 6.0$ Hz), 6.93 (1H, t, $J = 6.0$ Hz), 7.10 (2H, d, $J = 10.7$ Hz), 7.40 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), and 8.02 (2H, d, $J = 8.5$ Hz).

[1012] 実施例820

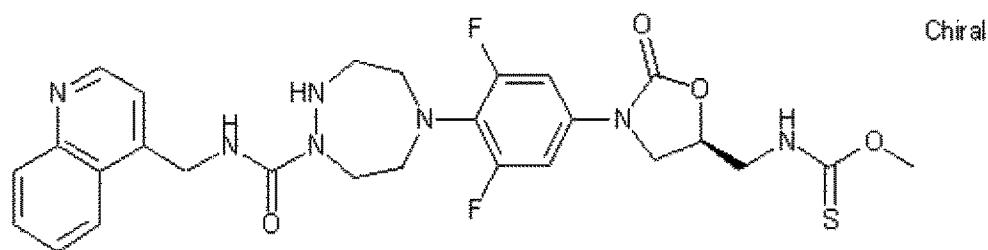
[化851]



^1H NMR (CDCl_3) $\delta = 2.93$ (6H, s, CH_3NCH_3), 3.04–3.12 (2H, m), 3.26–3.37 (4H, m), 3.58–4.09 (6H, m), 3.99 (3H, s, $\text{CH}_3\text{OC=S}$), 4.32 (2H, d, $J = 5.8$ Hz, aryl- $\text{CH}_2\text{NHC=O}$), 4.86–4.96 (1H, m), 6.67 (1H, t, $J = 6.0$ Hz), 6.71 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.06 (1H, t, $J = 6.0$ Hz), 7.09 (2H, d, $J = 10.7$ Hz), and 7.20 (2H, d, $J = 8.8$ Hz).

[1013] 実施例821

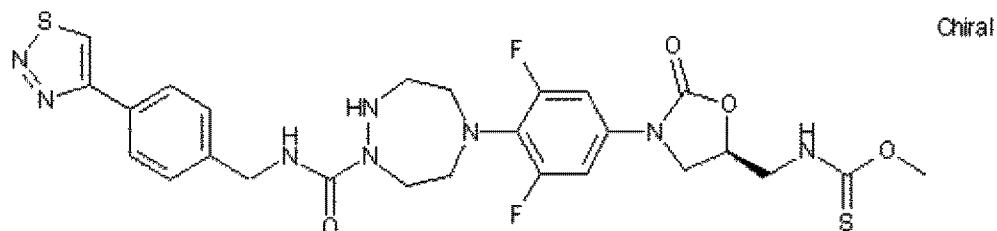
[化852]



^1H NMR (CDCl_3) δ = 3.09–3.18 (2H, m), 3.29–3.41 (4H, m), 3.60–4.10 (6H, m), 3.99 (3H, s, $\text{CH}_3\text{OC=S}$), 4.87–4.97 (1H, m), 4.93 (2H, d, J = 6.0 Hz, heteroaryl- CH_2 NHC=O), 6.94 (1H, t, J = 6.0 Hz), 7.01 (1H, t, J = 6.0 Hz), 7.10 (2H, d, J = 10.7 Hz), 7.39 (1H, d, J = 4.4 Hz), 7.60 (1H, t-like, J = 8 Hz), 7.73 (1H, t-like, J = 8 Hz), 8.07 (1H, br d, J = 8 Hz), 8.11 (1H, br d, J = 8 Hz), and 8.88 (1H, d, J = 4.4 Hz).

[1014] 実施例822

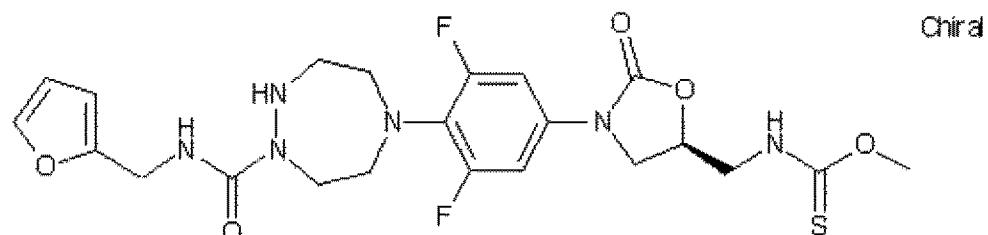
[化853]



^1H NMR (CDCl_3) δ = 3.09–3.17 (2H, m), 3.30–3.39 (4H, m), 3.62–4.10 (6H, m), 4.01 (3H, s, $\text{CH}_3\text{OC=S}$), 4.50 (2H, d, J = 6.0 Hz, aryl- CH_2 NHC=O), 4.87–4.97 (1H, m), 6.90 (1H, t, J = 6.0 Hz), 6.97 (1H, t, J = 6.0 Hz), 7.09 (2H, d, J = 10.7 Hz), 7.46 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.00 (2H, d, J = 8.3 Hz), and 8.64 (1H, s).

[1015] 実施例823

[化854]

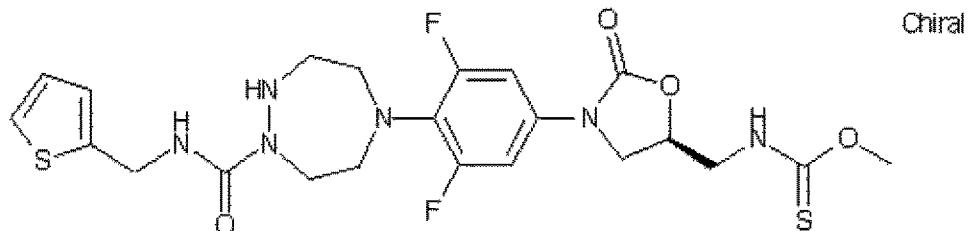


^1H NMR (CDCl_3) δ = 3.08–3.15 (2H, m), 3.27–3.37 (4H, m), 3.60–4.12 (6H, m), 4.01 (3H, s, $\text{CH}_3\text{OC=S}$), 4.42 (2H, d, J = 6.0 Hz, heterocycle- CH_2 NHC=O), 4.87–4.9

7 (1H, m), 6.21 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 6.32 (1H, dd, $J = 1.9, 3.0$ Hz), 6.76 (2H, br t, $J = 6$ Hz), 7.09 (2H, d, $J = 10.7$ Hz), and 7.36 (1H, d, $J = 1.9$ Hz).

[1016] 實施例824

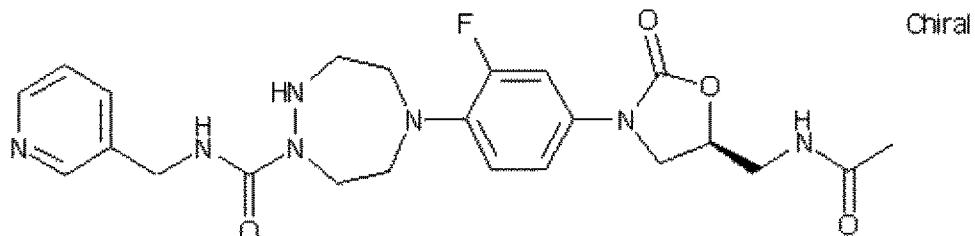
[化855]



^1H NMR (CDCl_3) $\delta = 3.07\text{--}3.15$ (2H, m), 3.27–3.38 (4H, m), 3.65–4.12 (6H, m), 4.00 (3H, s, $\text{CH}_3\text{OC=S}$), 4.60 (2H, d, $J = 6.0$ Hz, heterocycle- $\text{CH}_2\text{NHC=O}$), 4.87–4.97 (1H, m), 6.77–6.86 (2H, m), 6.92–7.00 (2H, m), 7.10 (2H, d, $J = 10.7$ Hz), and 7.20 (1H, dd, $J = 1.4, 4.9$ Hz).

[1017] 實施例825

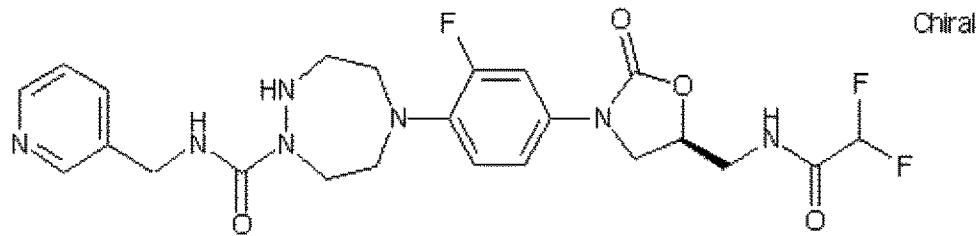
[化856]



^1H NMR (CDCl_3) $\delta = 2.00$ (1H, s, $\text{CH}_3\text{C=O}$), 3.10–3.20 (2H, m), 3.34–3.43 (4H, m), 3.55–3.92 (5H, m), 3.99 (1H, t, $J = 9.1$ Hz), 4.42 (2H, d, $J = 6.2$ Hz, heteroaryl- $\text{CH}_2\text{NHC=O}$), 4.73–4.83 (1H, m), 6.84–6.93 (2H, m), 7.01 (1H, br d, $J = 9$ Hz), 7.22–7.26 (1H, m), 7.06 (1H, t, $J = 6.1$ Hz), 7.24 (1H, dd, $J = 5.0, 7.4$ Hz), 7.38 (1H, br d, $J = 15$ Hz), 7.64 (1H, br d, $J = 7$ Hz), 8.48 (1H, br d, $J = 5$ Hz), and 8.54 (1H, br s).

[1018] 實施例826

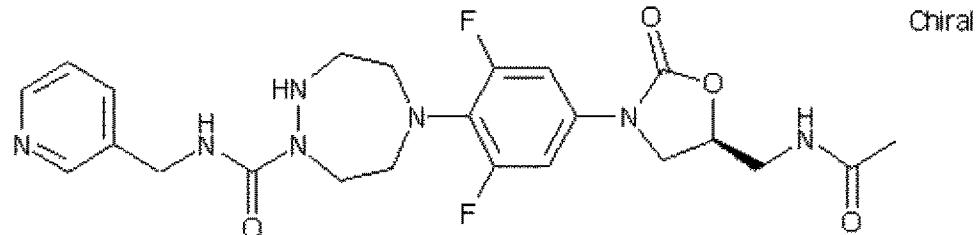
[化857]



^1H NMR (CDCl_3) δ = 3.12–3.20 (2H, m), 3.36–3.45 (4H, m), 3.57–3.94 (5H, m), 4.07 (1H, t, J = 9.1 Hz), 4.43 (2H, d, J = 6.3 Hz, heteroaryl- $\text{CH}_2\text{NHC=O}$), 4.75–4.86 (1H, m), 5.93 (1H, t, J = 54.0 Hz, CHF_2), 6.83 (1H, t, J = 6.1 Hz, NHC=O), 6.90 (1H, t, J = 9.1 Hz), 7.01 (1H, dd, J = 2.8, 9.1 Hz), 7.22–7.26 (1H, m), 7.38 (1H, dd, J = 2.8, 14.6 Hz), 7.65 (1H, br d, J = 7 Hz), 8.50 (1H, dd, J = 1.4, 4.7 Hz), and 8.55 (1H, d, J = 1.4 Hz).

[1019] 實施例827

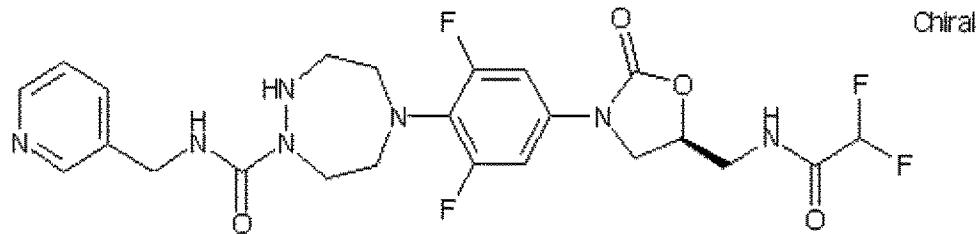
[化858]



^1H NMR (CDCl_3) δ = 2.01 (1H, s, $\text{CH}_3\text{C=O}$), 3.08–3.15 (2H, m), 3.27–3.37 (4H, m), 3.60–3.85 (5H, m), 3.98 (1H, t, J = 9.1 Hz), 4.44 (2H, d, J = 6.2 Hz, heteroaryl- $\text{CH}_2\text{NHC=O}$), 4.73–4.82 (1H, m), 6.89 (1H, t, J = 6.1 Hz), 6.91 (1H, t, J = 6.1 Hz), 7.08 (2H, d, J = 10.6 Hz), 7.26 (1H, dd, J = 4.9, 7.6 Hz), 7.68 (1H, br d, J = 8 Hz), 7.49 (1H, br d, J = 5 Hz), and 8.56 (1H, br s).

[1020] 實施例828

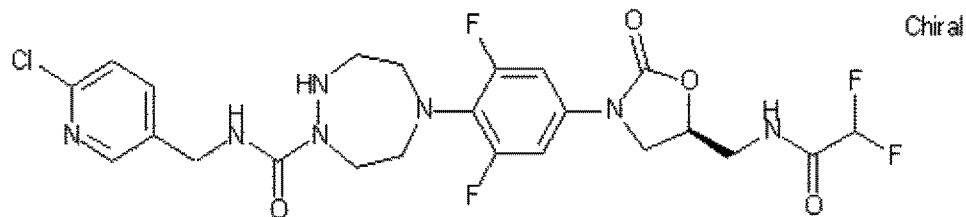
[化859]



¹H NMR (CDCl₃) δ = 3.08–3.15 (2H, m), 3.28–3.38 (4H, m), 3.60–3.87 (5H, m), 4.05 (1H, t, J = 9.1 Hz), 4.45 (2H, d, J = 6.3 Hz, heteroaryl-CH₂NHC=O), 4.77–4.87 (1H, m), 5.93 (1H, t, J = 54.0 Hz, CHF₂), 6.87 (1H, t, J = 6.1 Hz, NHC=O), 6.90 (1H, t, J = 9.1 Hz), 7.08 (2H, d, J = 10.6 Hz), 7.22–7.40 (2H, m), 7.67 (1H, br d, J = 8 Hz), 8.50 (1H, dd, J = 1.5, 4.7 Hz), and 8.57 (1H, d, J = 1.5 Hz).

[1021] 実施例829

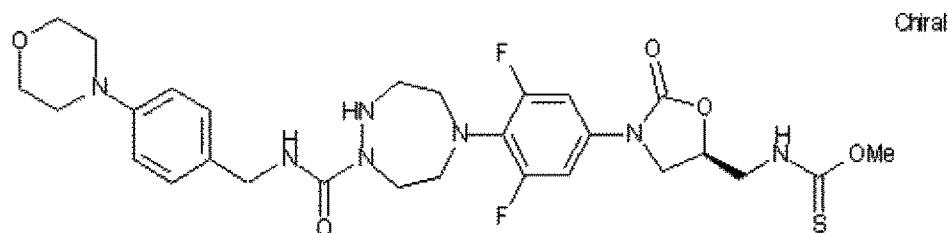
[化860]



¹H NMR (CDCl₃) δ = 3.07–3.15 (2H, m), 3.28–3.38 (4H, m), 3.60–3.87 (5H, m), 4.05 (1H, t, J = 9.1 Hz), 4.41 (2H, d, J = 6.3 Hz, heteroaryl-CH₂NHC=O), 4.77–4.84 (1H, m), 5.93 (1H, t, J = 54.0 Hz, CHF₂), 6.88 (1H, t, J = 6.1 Hz, NHC=O), 7.08 (2H, d, J = 10.6 Hz), 7.29 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.66 (1H, dd, J = 2.5, 8.2 Hz), and 8.33 (1H, d, J = 2.5 Hz).

[1022] 実施例830

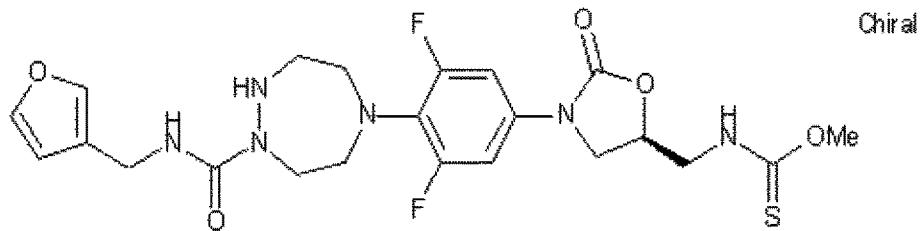
[化861]



¹H NMR (CDCl₃) δ = 3.05–4.12 (20H, m), 4.35 (2H, d, J = 6.0 Hz, aryl-CH₂NHC=O), 4.86–4.97 (1H, m), 6.71 (1H, t, J = 6.0 Hz), 6.79 (1H, t, J = 6.0 Hz), 6.88 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.10 (2H, d, J = 10.7 Hz), and 7.24 (2H, d, J = 8.9 Hz)

[1023] 実施例831

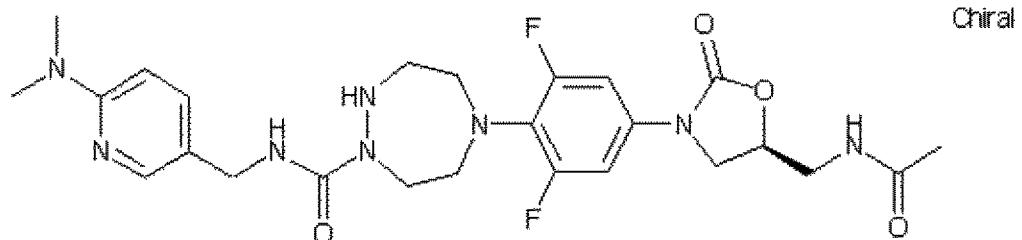
[化862]



¹H NMR (CDCl₃) δ = 3.05–3.13 (2H, m), 3.27–3.36 (4H, m), 3.63–4.11 (6H, m), 4.00 (3H, s, CH₃OC=O), 4.27 (2H, d, J = 6.0 Hz, heterocycle-CH₂NHC=O), 4.87–4.97 (1H, m), 6.40 (1H, br s), 6.63 (1H, t, J = 6.1 Hz), 6.97 (1H, t, J = 6.1 Hz), 7.09 (2H, d, J = 10.7 Hz), and 7.37 (2H, br s).

[1024] 実施例832

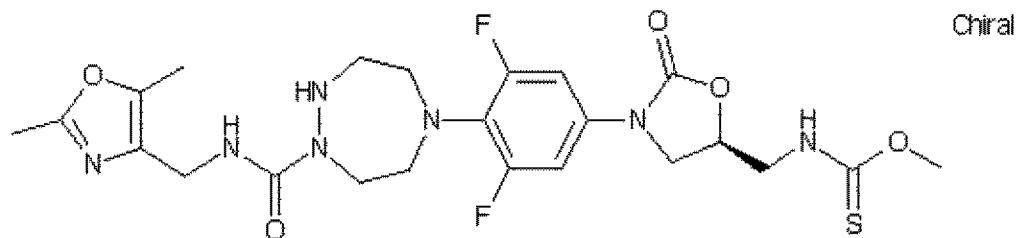
[化863]



¹H NMR (CDCl₃) δ = 2.02 (3H, s, CH₃C=O), 3.02–3.13 (2H, m), 3.08 (6H, s, CH₃NCH₃), 3.26–3.38 (4H, m), 3.56–3.85 (5H, m), 3.98 (1H, t, J = 9.8 Hz), 4.28 (2H, d, J = 5.8 Hz, NHCH₂-heterocycle), 4.72–4.83 (1H, m, NCH₂CHCH₂NHC=O), 6.24 (1H, t, J = 6.0 Hz), 6.51 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.65 (1H, t, J = 5.8 Hz), 7.09 (2H, d, J = 10.7 Hz), 7.48 (1H, dd, J = 2.5, 8.8 Hz), and 8.10 (1H, d, J = 2.5 Hz).

[1025] 実施例833

[化864]

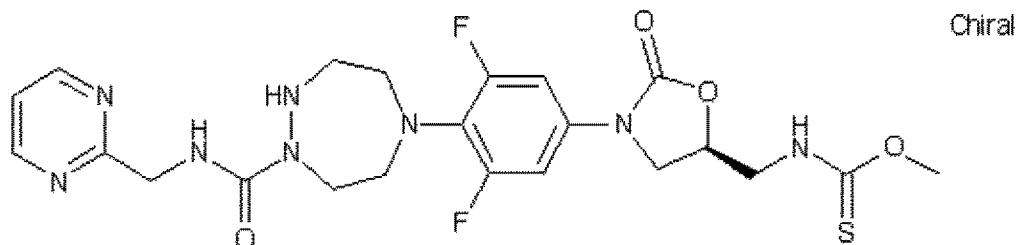


¹H NMR (CD₃OD) δ = 2.38 (3H, s, heterocycle-CH₃), 2.55 (3H, s, heterocycle-CH₃), 3.26–3.40 (6H, m), 3.81–3.92 (5H, m), 3.94 (3H, s, CH₃OC=O), 4.10 (1H, t, J

= 9.1 Hz), 4.26 (2H, s, NHCH₂-heterocycle), 4.90–5.00 (1H, m, NCH₂CHCH₂NHC=O), and 7.23 (2H, d, J = 11.0 Hz).

[1026] 実施例834

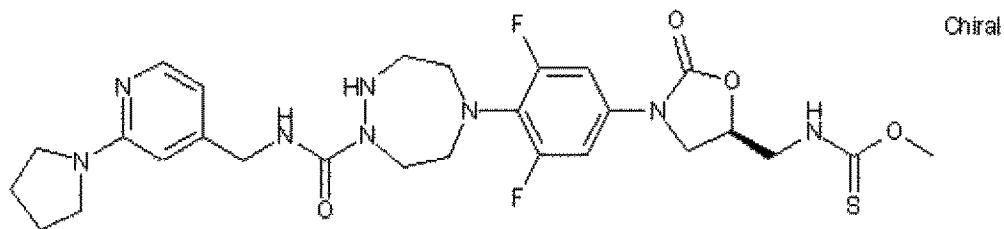
[化865]



¹H NMR (CDCl₃) δ = 3.18–3.25 (2H, m), 3.32–3.38 (4H, m), 3.75–4.14 (6H, m), 4.01 (3H, s, CH₃OC=S), 4.72 (2H, d, J = 5.8 Hz, NHCH₂-heterocycle), 4.87–4.97 (1H, m, NCH₂CHCH₂NHC=O), 6.74 (1H, t, J = 5.8 Hz), 7.10 (2H, d, J = 10.4 Hz), 7.19 (1H, t, J = 5.0 Hz), 7.38 (1H, t, J = 6.0 Hz), and 8.72 (2H, d, J = 5.0 Hz).

[1027] 実施例835

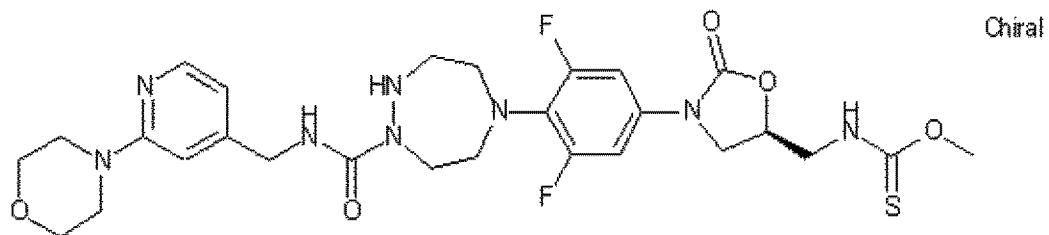
[化866]



¹H NMR (CDCl₃) δ = 1.97–2.03 (4H, m, NCH₂CH₂CH₂CH₂N), 3.09–3.17 (2H, m), 3.30–3.38 (4H, m), 3.42–3.50 (4H, m, NCH₂CH₂CH₂CH₂N), 3.65–4.14 (6H, m), 4.01 (3H, s, CH₃OC=S), 4.37 (2H, d, J = 6.1 Hz, NHCH₂-heterocycle), 4.87–4.97 (1H, m, NCH₂CHCH₂NHC=O), 6.30 (1H, s), 6.48 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.81 (2H, br t, J = 6 Hz), 7.10 (2H, d, J = 10.7 Hz), and 8.09 (1H, d, J = 5.2 Hz).

[1028] 実施例836

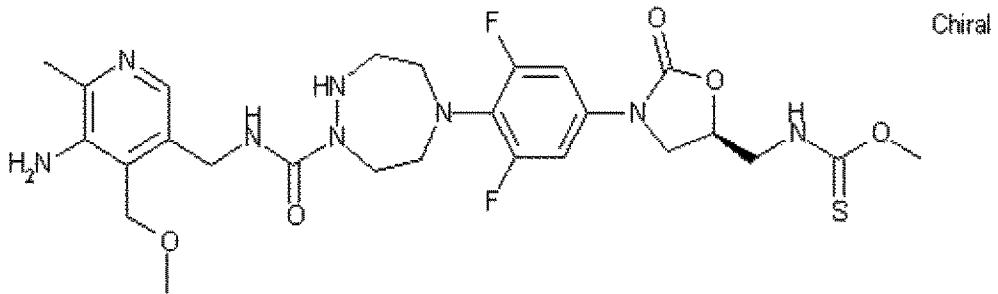
[化867]



¹H NMR (CDCl_3) δ = 3.09–3.17 (2H, m), 3.30–3.39 (4H, m), 3.46–3.54 (4H, m, NC₂CH₂OCH₂CH₂N), 3.65–4.12 (6H, m), 3.78–3.86 (4H, m, NCH₂CH₂OCH₂CH₂N), 4.01 (3H, s, CH₃OC=S), 4.36 (2H, d, J = 6.2 Hz, NHCH₂—heterocycle), 4.87–4.97 (1H, m, NCH₂CH₂CH₂NHC=O), 6.59 (1H, s), 6.62 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.76 (1H, br t, J = 6 Hz), 6.84 (1H, br t, J = 6 Hz), 7.09 (2H, d, J = 10.7 Hz), and 8.14 (1H, d, J = 5.2 Hz).

[1029] 実施例837

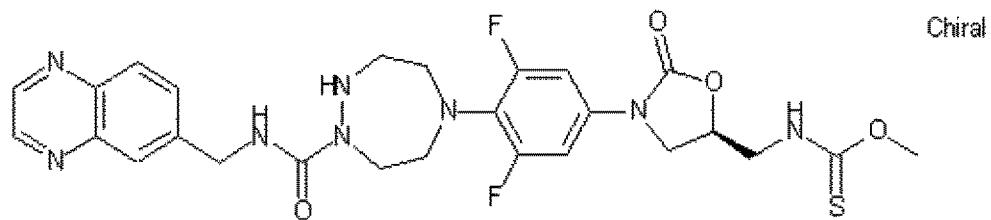
[乙868]



¹H NMR (CDCl_3) δ = 2.43 (3H, s, heterocycle- CH_3), 3.01–3.08 (2H, m), 3.24–3.38 (4H, m), 3.40 (3H, s, heterocycle- CH_2OCH_3), 3.60–4.14 (6H, m), 4.01 (3H, s, $\text{CH}_3\text{OC=S}$), 4.27 (2H, br s, hererocycle- NH_2), 4.41 (2H, d, J = 5.5 Hz, NHCH_2 -heterocycle), 4.60 (2H, s, heterocycle- CH_2OCH_3), 4.88–4.97 (1H, m, $\text{NCH}_2\text{CHCH}_2\text{NHC=O}$), 6.57 (1H, br t, J = 6 Hz), 6.87 (1H, br t, J = 6 Hz), 7.10 (2H, d, J = 10.7 Hz), and 7.88 (1H, s).

[1030] 実施例838

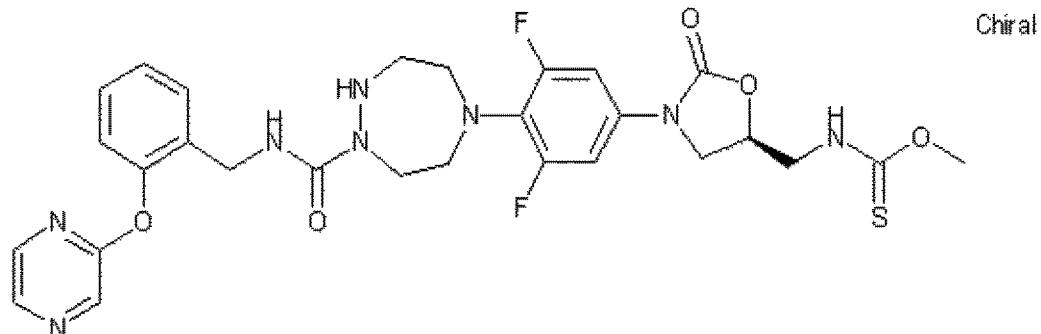
[化869]



^1H NMR (CDCl_3) δ = 3.08–3.20 (2H, m), 3.32–3.41 (4H, m), 3.72–4.14 (6H, m), 4.01 (3H, s, $\text{CH}_3\text{OC=S}$), 4.70 (2H, d, J = 6.0 Hz, NHCH_2 –heterocycle), 4.88–4.98 (1H, m, $\text{NCH}_2\text{CHCH}_2\text{NHC=O}$), 6.75 (1H, br t, J = 6 Hz), 7.05 (1H, br t, J = 6 Hz), 7.11 (2H, d, J = 10.7 Hz), 7.78 (1H, br d, J = 9 Hz), 8.00 (1H, s), 8.09 (1H, d, J = 8.6 Hz), and 8.82–8.86 (2H, m).

[1031] 実施例839

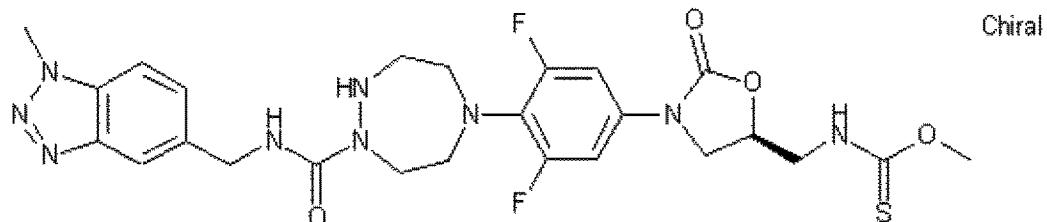
[化870]



^1H NMR (CDCl_3) δ = 2.97–3.05 (2H, m), 3.22–3.33 (4H, m), 3.48–4.12 (6H, m), 4.00 (3H, s, $\text{CH}_3\text{OC=S}$), 4.40 (2H, d, J = 6.0 Hz, NHCH_2 –heterocycle), 4.87–4.97 (1H, m, $\text{NCH}_2\text{CHCH}_2\text{NHC=O}$), 6.69–6.80 (2H, m), 7.06 (1H, br t, J = 6 Hz), 7.09 (2H, d, J = 10.7 Hz), 7.28–7.38 (2H, m), 7.49 (1H, dd, J = 1.7, 7.4 Hz), 8.08 (1H, br s), 8.26 (1H, d, J = 2.8 Hz), and 8.47 (1H, br s).

[1032] 実施例840

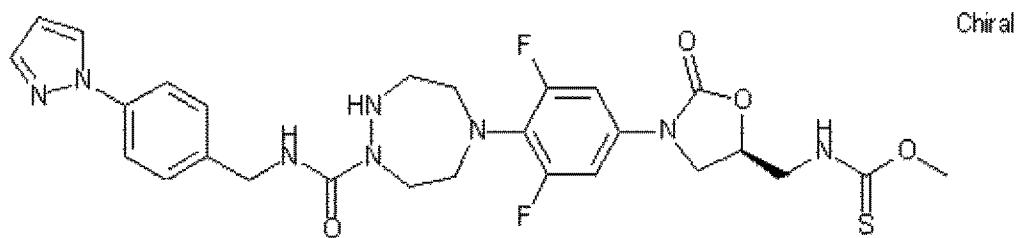
[化871]



¹H NMR (CDCl₃) δ = 3.08–3.15 (2H, m), 3.29–3.38 (4H, m), 3.64–4.16 (6H, m), 4.00 (3H, s, CH₃OC=S), 4.29 (3H, s, N=N-N-CH₃), 4.60 (2H, br d, J = 6 Hz, NHCH₂-heterocycle), 4.88–4.98 (1H, m, NCH₂CHCH₂NHC=O), 6.88–6.98 (2H, m), 7.10 (2H, d, J = 10.5 Hz), 7.44–7.54 (2H, m), and 7.94 (1H, s).

[1033] 實施例841

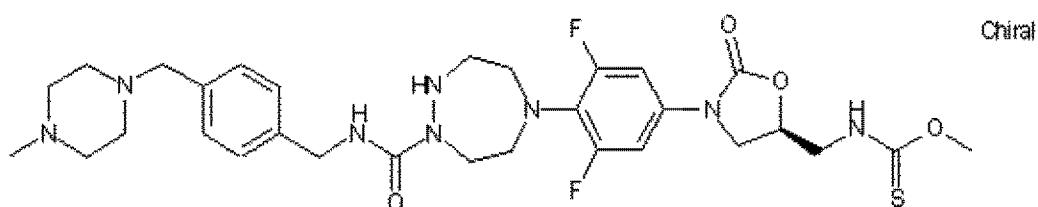
[化872]



¹H NMR (CDCl₃) δ = 3.08–3.15 (2H, m), 3.29–3.39 (4H, m), 3.60–4.16 (6H, m), 4.01 (3H, s, CH₃OC=S), 4.46 (2H, d, J = 6.0 Hz, NHCH₂-heterocycle), 4.87–4.97 (1H, m, NCH₂CHCH₂NHC=O), 6.46 (1H, dd, J = 1.7, 2.5 Hz), 6.75 (1H, br t, J = 6 Hz), 6.85 (1H, br t, J = 6 Hz), 7.10 (2H, d, J = 10.7 Hz), 7.41 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.65 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.72 (1H, d, J = 1.7 Hz), and 7.91 (1H, d, J = 2.5 Hz).

[1034] 實施例842

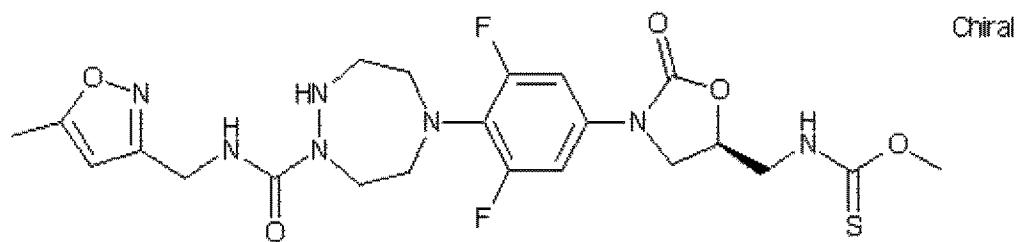
[化873]



¹H NMR (CDCl₃) δ = 2.28 (3H, s, CH₃N), 2.08–2.80 (8H, m), 3.06–3.20 (2H, m), 3.26–3.38 (4H, m), 3.49 (2H, br s, NCH₂Ph), 3.66–3.12 (6H, m), 3.99 (3H, s, CH₃O), 4.41 (2H, br s, NHCH₂-heterocycle), 4.87–4.97 (1H, m, NCH₂CHCH₂NHC=O), 6.79 (1H, br t, J = 6 Hz), 7.10 (2H, d, J = 10.7 Hz), and 7.26 (1H, br t, J = 6 Hz).

[1035] 實施例843

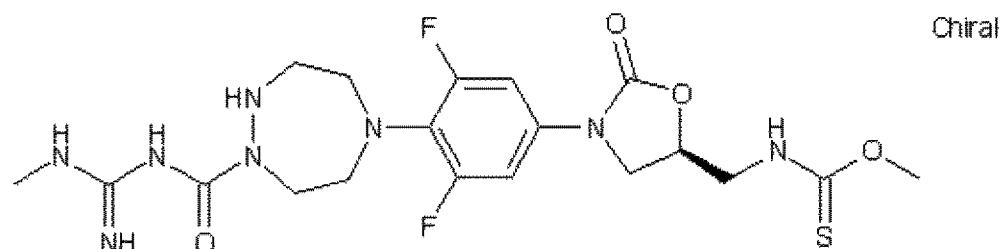
[化874]



^1H NMR (CDCl_3) δ = 2.40 (3H, s, heterocycle- CH_3), 3.08–3.15 (2H, m), 3.26–3.37 (4H, m), 3.65–4.16 (6H, m), 4.01 (3H, s, $\text{CH}_3\text{OC=S}$), 4.44 (2H, d, J = 6.0 Hz, $\text{NHC}_2\text{-heterocycle}$), 4.87–4.97 (1H, m, $\text{NCH}_2\text{CHCH}_2\text{NHC=O}$), 6.01 (1H, s), 6.81 (1H, br t, J = 6 Hz), 6.90 (1H, br t, J = 6 Hz), and 7.10 (2H, d, J = 10.7 Hz).

[1036] 実施例844

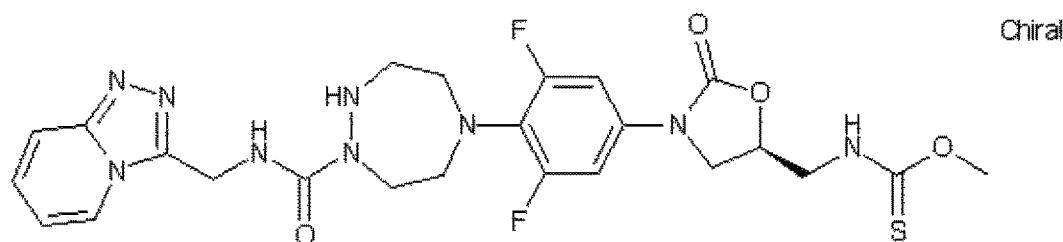
[化875]



^1H NMR ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO}-d_6$) δ = 2.97 (3H, d, J = 4.0 Hz, NHCH_3), 3.15–3.29 (4H, m), 3.34–3.41 (2H, m), 3.76–3.82 (2H, m), 3.82–4.04 (4H, m), 4.00 (3H, s, $\text{CH}_3\text{OC=S}$), 4.88–4.98 (1H, m, $\text{NCH}_2\text{CHCH}_2\text{NHC=O}$), 7.12 (2H, d, J = 10.5 Hz), 8.16 (1H, br t, J = 6 Hz), and 9.85 (1H, br s).

[1037] 実施例845

[化876]

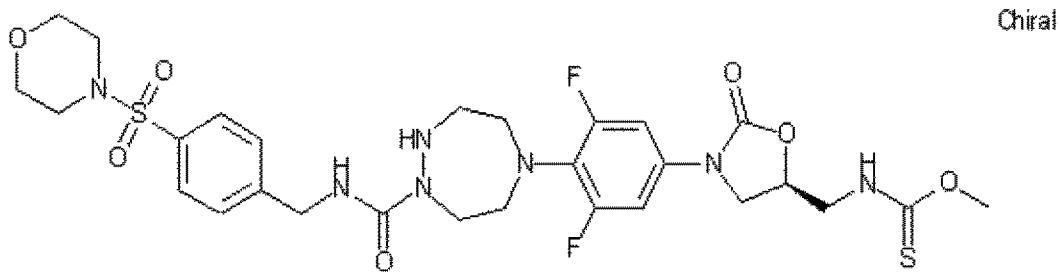


^1H NMR (CDCl_3) δ = 2.40 (3H, s, heterocycle- CH_3), 3.03–3.11 (2H, m), 3.21–3.28 (2H, m), 3.31–3.37 (2H, m), 3.68–4.12 (6H, m), 4.00 (3H, s, $\text{CH}_3\text{OC=S}$), 4.90–5.00

(1H, m, $\text{NCH}_2\text{CHCH}_2\text{NHC=O}$), 4.99 (2H, d, $J = 6.2$ Hz, NHCH_2 -heterocycle), 6.87 (1H, br t, $J = 6$ Hz), 7.09 (2H, d, $J = 10.7$ Hz), 7.11 (1H, br t, $J = 6$ Hz), 7.25–7.36 (2H, m), 7.73 (1H, br d, $J = 10$ Hz), and 8.59 (1H, br d, $J = 7$ Hz).

[1038] 實施例846

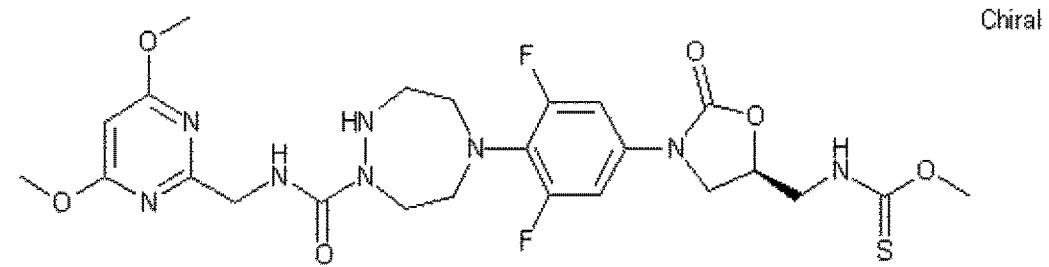
[化877]



^1H NMR (CDCl_3) $\delta = 2.95$ – 3.02 (4H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.11– 3.18 (2H, m), 3.30– 3.39 (4H, m), 3.64– 4.12 (6H, m), 3.71– 3.78 (4H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 4.00 (3H, s, $\text{CH}_3\text{OC=S}$), 4.52 (2H, d, $J = 6.2$ Hz, NHCH_2 -heterocycle), 4.88– 4.98 (1H, m, $\text{NCH}_2\text{CHCH}_2\text{NHC=O}$), 6.93– 7.00 (2H, m), 7.10 (2H, d, $J = 10.7$ Hz), 7.50 (2H, br d, $J = 8$ Hz), and 7.70 (2H, br d, $J = 8$ Hz).

[1039] 實施例847

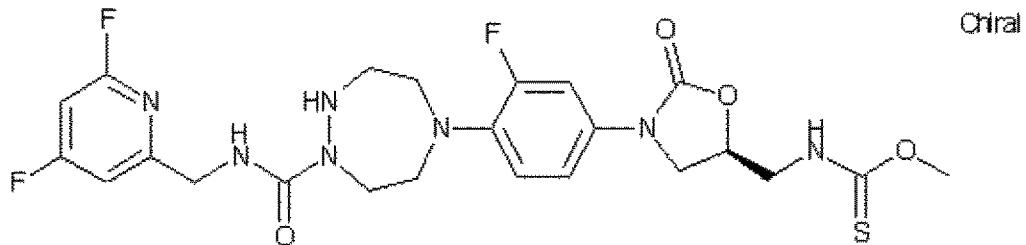
[化878]



^1H NMR (CDCl_3) $\delta = 3.16$ – 3.24 (2H, m), 3.31– 3.38 (4H, m), 3.65– 4.10 (6H, m), 3.93 & 3.95 (6H, s, heterocycle- $\text{OCH}_3 \times 2$, two conformers), 4.01 (3H, s, $\text{CH}_3\text{OC=S}$), 4.50 & 4.51 (2H, d, $J = 5.5$ Hz, NHCH_2 -heterocycle, two conformers), 4.89– 4.99 (1H, m, $\text{NCH}_2\text{CHCH}_2\text{NHC=O}$), 5.73 & 7.18 (1H, br t, $J = 6$ Hz, two conformers), 5.91 (1H, br s), 7.10 (2H, d, $J = 10.7$ Hz), and 7.45 (1H, br t, $J = 6$ Hz).

[1040] 實施例848

[化879]

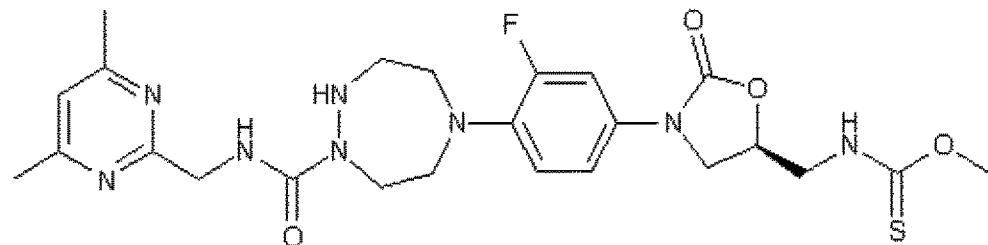


¹H NMR (CDCl_3) δ = 3.19–3.26 (2H, m), 3.37–3.43 (4H, m), 3.59–3.67 (2H, m), 3.78–4.14 (4H, m), 4.00 (3H, s, $\text{CH}_3\text{OC=S}$), 4.59 (2H, d, J = 5.6 Hz, NHCH_2 -heteroaryl), 4.86–4.96 (1H, m, $\text{NCH}_2\text{CHCH}_2\text{NHC=O}$), 6.79 (1H, br t, J = 6 Hz, NHC=S), 6.90 (1H, t, J = 9.1 Hz), 7.02 (1H, br d, J = 9 Hz), 7.14–7.30 (2H, m), 7.39 (1H, dd, J = 2.8, 14.7 Hz), and 8.26–8.30 (1H, m).

[1041] 実施例849

[化880]

Chiral

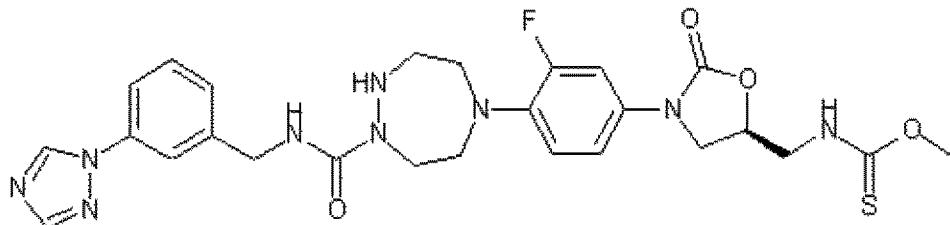


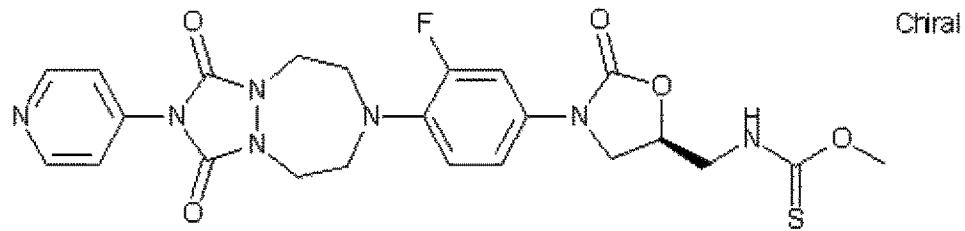
¹H NMR (CDCl_3) δ = 2.45 (6H, s, CH_3 -heteroaryl \times 2), 3.24–3.32 (2H, m), 3.39–3.47 (4H, m), 3.61–3.68 (2H, m), 3.78–4.14 (4H, m), 4.00 (3H, s, $\text{CH}_3\text{OC=S}$), 4.60 (2H, d, J = 5.4 Hz, NHCH_2 -heteroaryl), 4.85–4.95 (1H, m, $\text{NCH}_2\text{CHCH}_2\text{NHC=O}$), 6.72 (1H, br t, J = 6 Hz, NHC=S), 6.89 (1H, s), 6.91 (1H, t, J = 9.1 Hz), 7.02 (1H, dd, J = 2.5, 9.1 Hz), 7.38 (1H, t, J = 5.4 Hz, NHCH_2 -heteroaryl), and 7.40 (1H, dd, J = 2.5, 14.6 Hz).

[1042] 実施例850

[化881]

Chiral

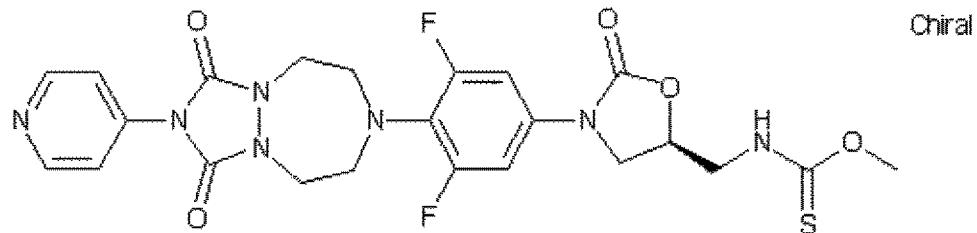




¹H NMR (CDCl₃) δ = 3.43–3.50 (4H, m), 3.85 (1H, dd, J = 7.1, 9.1 Hz), 3.91–4.21 (7H, m), 4.01 (3H, s, OMe), 4.87–4.98 (1H, m), 6.96–7.13 (3H, m), 7.48 (1H, dd, J = 2.5, 15.0 Hz), 7.78 (2H, d, J = 4.7 Hz), and 8.70 (2H, d, J = 4.7 Hz).

[1045] 実施例853

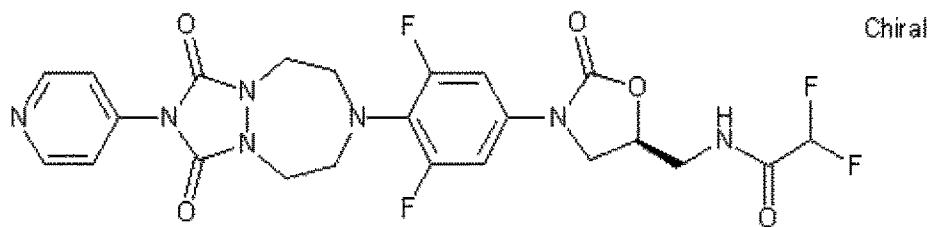
[化884]



¹H NMR (CDCl₃) δ = 3.42–3.49 (4H, m), 3.84 (1H, dd, J = 7.1, 9.1 Hz), 3.90–4.19 (7H, m), 4.01 (3H, s, OMe), 4.88–4.99 (1H, m), 6.79 (1H, t, J = 6.3 Hz, NHC=S), 7.16 (2H, d, J = 10.7 Hz), 7.79 (2H, d, J = 4.7 Hz), and 8.71 (2H, d, J = 4.7 Hz).

[1046] 実施例854

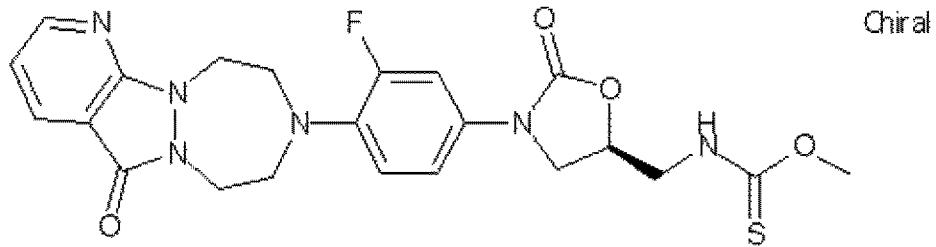
[化885]



¹H NMR (CDCl₃) δ = 3.41–3.50 (4H, m), 3.63–3.76 (2H, m), 3.84 (1H, ddd, J = 3.3, 6.3, 14.6 Hz), 4.07 (1H, t, J = 9.1 Hz), 4.10–4.16 (4H, m), 4.79–4.89 (1H, m), 5.94 (1H, t, J = 54.1 Hz, CHF₂), 7.07–7.15 (1H, br, NHC=O), 7.14 (2H, d, J = 10.7 Hz), 7.78 (2H, d, J = 4.7 Hz), and 8.71 (2H, d, J = 4.7 Hz).

[1047] 実施例855

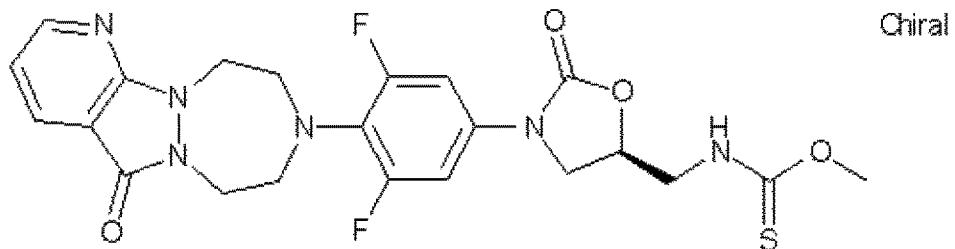
[化886]



^1H NMR (CDCl_3) δ = 3.38–3.50 (4H, m), 3.62–4.14 (4H, m), 4.00 (3H, s, $\text{CH}_3\text{OC=}$ S), 4.37–4.48 (4H, m), 4.88–4.98 (1H, m), 6.95 (1H, t, J = 6.0 Hz, NHC=S), 7.00 (1 H, t, J = 9.1 Hz), 7.05–7.12 (2H, m), 7.47 (1H, dd, J = 2.5, 14.0 Hz), 8.18 (1H, dd, J = 1.7, 7.7 Hz), and 8.54 (1H, dd, J = 1.7, 4.7 Hz).

[1048] 実施例856

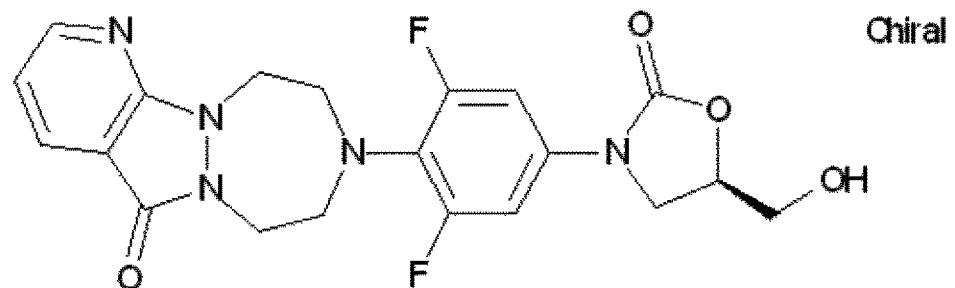
[化887]



^1H NMR (CDCl_3) δ = 3.35–3.50 (4H, m), 3.62–4.14 (4H, m), 4.00 (3H, s, $\text{CH}_3\text{OC=}$ S), 4.34–4.49 (4H, m), 4.88–5.01 (1H, m), 7.02–7.19 (4H, m), 8.17 (1H, dd, J = 1.7, 7.7 Hz), and 8.53 (1H, dd, J = 1.7, 4.7 Hz)

[1049] 実施例857

[化888]

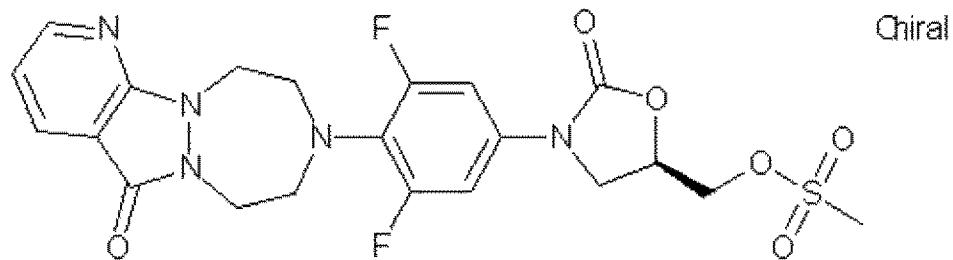


^1H NMR (CDCl_3) δ = 2.55 (1H, br t, J = 6 Hz, OH), 3.38–3.50 (4H, m), 3.77 (1H,

ddd, $J = 3.6, 7.1, 12.6$ Hz), 3.95–4.06 (3H, m), 4.37–4.48 (4H, m), 4.72–4.81 (1H, m), 7.07 (1H, dd, $J = 4.7, 7.7$ Hz), 7.17 (2H, d, $J = 10.8$ Hz), 8.18 (1H, dd, $J = 1.7, 7.7$ Hz), and 8.53 (1H, dd, $J = 1.7, 4.7$ Hz).

[1050] 實施例858

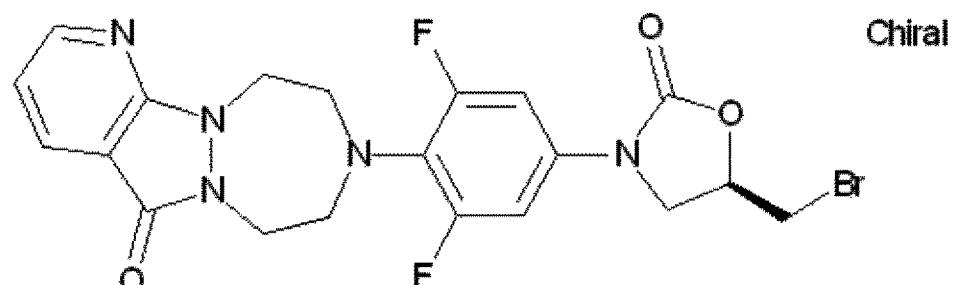
[化889]



^1H NMR (CDCl_3) $\delta = 3.02$ (3H, s, CH_3SO_2), 3.38–3.52 (4H, m), 3.84–3.95 (1H, m), 4.11 (1H, t, $J = 9.1$ Hz), 4.37–4.54 (6H, m), 4.89–4.99 (1H, m), 7.07 (1H, dd, $J = 4.7, 7.7$ Hz), 7.17 (2H, d, $J = 10.8$ Hz), 8.18 (1H, dd, $J = 1.7, 7.7$ Hz), and 8.53 (1H, dd, $J = 1.7, 4.7$ Hz).

[1051] 實施例859

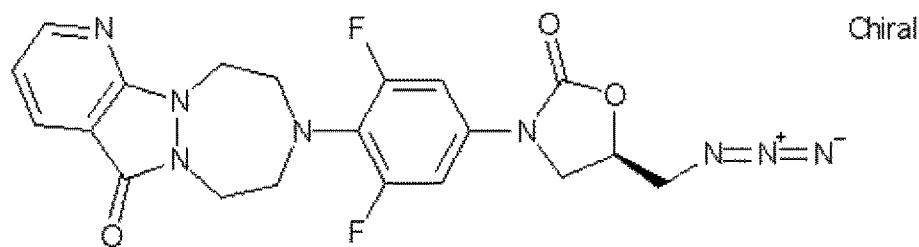
[化890]



^1H NMR (CDCl_3) $\delta = 3.39$ –3.51 (4H, m), 3.58 (1H, dd, $J = 7.1, 10.7$ Hz, CHHBr), 3.65 (1H, dd, $J = 3.8, 10.7$ Hz, CHHBr), 3.83 (1H, dd, $J = 5.8, 9.1$ Hz), 4.12 (1H, t, $J = 9.1$ Hz), 4.37–4.48 (4H, m), 4.84–4.95 (1H, m), 7.07 (1H, dd, $J = 4.7, 7.7$ Hz), 7.18 (2H, d, $J = 10.7$ Hz), 8.18 (1H, dd, $J = 1.7, 7.7$ Hz), and 8.53 (1H, dd, $J = 1.7, 4.7$ Hz).

[1052] 實施例860

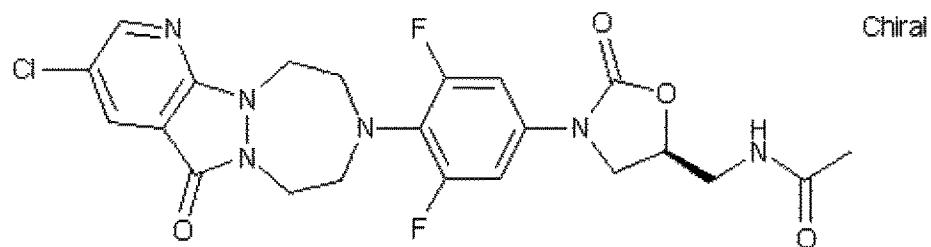
[化891]



^1H NMR (CDCl_3) δ = 3.39–3.51 (4H, m), 3.87–4.15 (4H, m), 4.37–4.52 (4H, m), 4.85–4.95 (1H, m), 7.11 (1H, dd, J = 4.7, 7.7 Hz), 7.17 (2H, d, J = 10.7 Hz), 8.18 (1H, dd, J = 1.6, 7.7 Hz), and 8.53 (1H, dd, J = 1.6, 4.7 Hz).

[1053] 実施例861

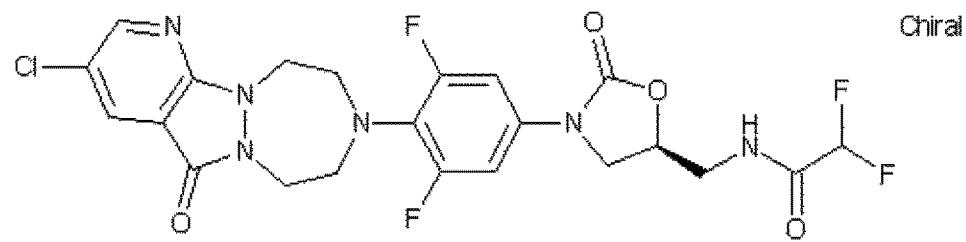
[化892]



^1H NMR (CDCl_3) δ = 2.02 (3H, s, $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$), 3.36–3.48 (4H, m), 3.61–3.77 (3H, m), 3.99 (1H, t, J = 9.1 Hz), 4.35–4.45 (4H, m), 4.73–4.83 (1H, m, $\text{NCH}_2\text{CHCH}_2\text{NHC}=\text{O}$), 6.11 (1H, br t, J = 6 Hz), 7.13 (2H, d, J = 10.7 Hz), 8.12 (1H, dd, J = 1.4, 2.5 Hz), and 8.45 (1H, dd, J = 1.4, 2.5 Hz).

[1054] 実施例862

[化893]

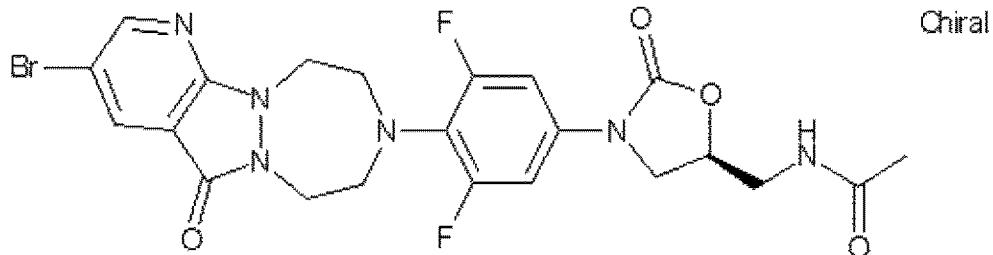


^1H NMR (CDCl_3) δ = 3.30–3.40 (4H, m), 3.54–3.83 (3H, m), 4.00 (1H, t, J = 9.1 Hz), 4.28–4.39 (4H, m), 4.72–4.82 (1H, m, $\text{NCH}_2\text{CHCH}_2\text{NHC}=\text{O}$), 5.87 (1H, t, J = 59.0 Hz, CHF_2), 6.96 (1H, br t, J = 6 Hz, $\text{NHC}=\text{O}$), 7.07 (2H, d, J = 10.7 Hz), 8.06 (1

H, dd, $J = 1.4, 2.5$ Hz), and 8.39 (1H, dd, $J = 1.4, 2.5$ Hz).

[1055] 実施例863

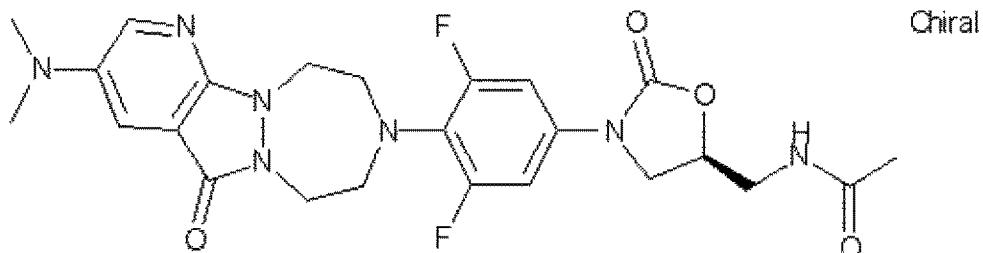
[化894]



^1H NMR (CDCl_3) $\delta = 2.03$ (3H, s, $\text{CH}_3\text{C=O}$), 3.37–3.49 (4H, m), 3.63–3.82 (3H, m), 4.00 (1H, t, $J = 9.1$ Hz), 4.35–4.46 (4H, m), 4.74–4.84 (1H, m, $\text{NCH}_2\text{CHCH}_2\text{NHC=O}$), 6.38 (1H, br t, $J = 6$ Hz, NHC=O), 7.13 (2H, d, $J = 10.7$ Hz), 8.26 (1H, br s), and 8.54 (1H, br s)

[1056] 実施例864

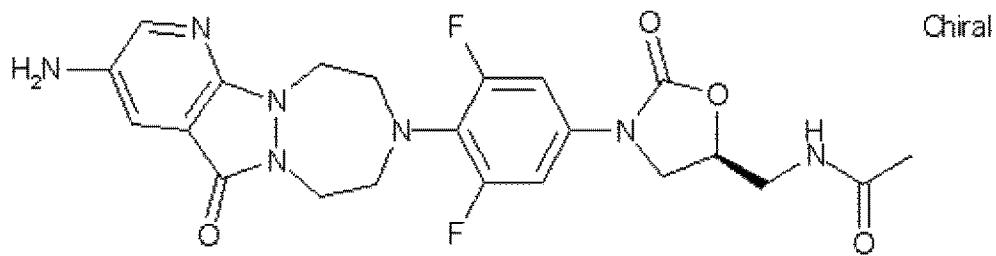
[化895]



^1H NMR (CDCl_3) $\delta = 2.03$ (3H, s, $\text{CH}_3\text{C=O}$), 2.98 (6H, s, CH_3NCH_3), 3.35–3.52 (4H, m), 3.63–3.79 (3H, m), 4.00 (1H, t, $J = 9.1$ Hz), 4.20–4.35 (4H, m), 4.75–4.84 (1H, m, $\text{NCH}_2\text{CHCH}_2\text{NHC=O}$), 6.32 (1H, br t, $J = 6$ Hz, NHC=O), 7.13 (2H, d, $J = 10.7$ Hz), 7.45 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), and 8.24 (1H, d, $J = 3.0$ Hz).

[1057] 実施例865

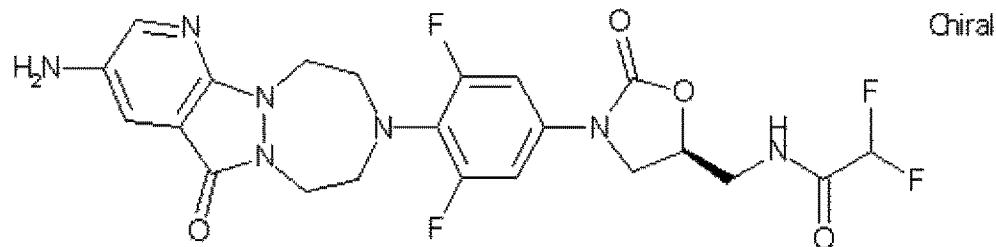
[化896]



^1H NMR (CDCl_3) δ = 2.03 (3H, s, $\text{CH}_3 \text{C=O}$), 3.35–3.52 (4H, m), 3.61–3.79 (3H, m), 4.00 (1H, t, J = 9.1 Hz), 4.20–4.35 (4H, m), 4.75–4.84 (1H, m, $\text{NCH}_2 \text{CHCH}_2 \text{NHC=O}$), 6.19 (1H, br t, J = 6 Hz, NHC=O), 7.13 (2H, d, J = 10.7 Hz), 7.46 (1H, d, J = 2.2 Hz), and 8.13 (1H, d, J = 2.2 Hz).

[1058] 実施例866

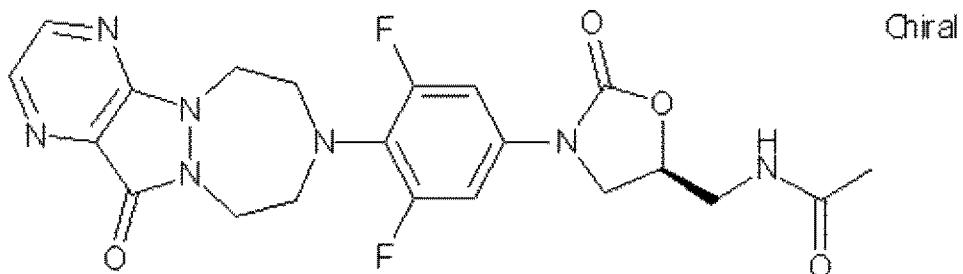
[化897]



^1H NMR (CDCl_3) δ = 3.35–3.52 (4H, m), 3.61–3.90 (3H, m), 4.07 (1H, t, J = 9.1 Hz), 4.20–4.35 (4H, m), 4.79–4.88 (1H, m, $\text{NCH}_2 \text{CHCH}_2 \text{NHC=O}$), 5.94 (1H, t, J = 54.0 Hz, CHF_2), 7.01 (1H, br t, J = 6 Hz, NHC=O), 7.13 (2H, d, J = 10.7 Hz), 7.46 (1H, d, J = 2.8 Hz), and 8.13 (1H, d, J = 2.8 Hz).

[1059] 実施例867

[化898]

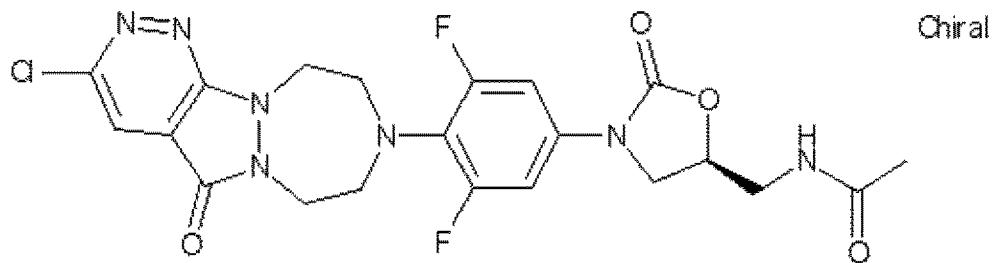


^1H NMR (CDCl_3) δ = 2.05 (3H, s, $\text{CH}_3 \text{C=O}$), 3.40–3.52 (4H, m), 3.68 (2H, dd, J =

4.7, 6.1 Hz), 3.79 (1H, dd, J = 6.7, 9.1 Hz), 4.00 (1H, t, J = 9.1 Hz), 4.44–4.50 (4H, m), 4.75–4.85 (1H, m, $NCH_2CHCH_2NHC=O$), 6.47 (1H, br t, J = 6 Hz, $NHC=O$), 7.14 (2H, d, J = 10.7 Hz), 8.47 (1H, d, J = 8.8 Hz), and 8.48 (1H, d, J = 8.8 Hz).

[1060] 實施例868

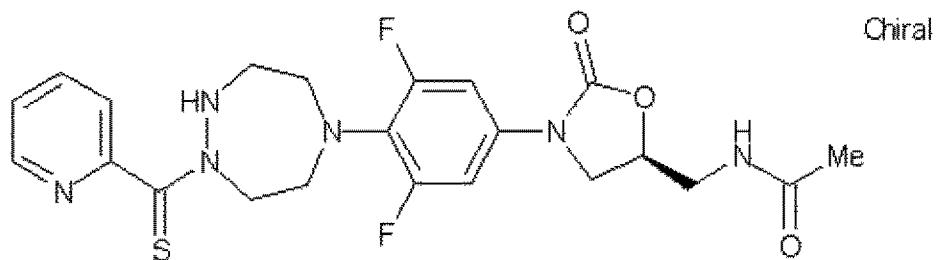
[化899]



1H NMR ($CDCl_3$) δ = 2.03 (3H, s, $CH_3C=O$), 3.44–3.52 (4H, m), 3.62–3.78 (3H, m), 4.00 (1H, t, J = 9.1 Hz), 4.40–4.45 (2H, m), 4.61–4.66 (2H, m), 4.74–4.84 (1H, m, $NCH_2CHCH_2NHC=O$), 5.93 (1H, br t, J = 6 Hz, $NHC=O$), 7.16 (2H, d, J = 10.7 Hz), and 7.92 (1H, s).

[1061] 實施例869

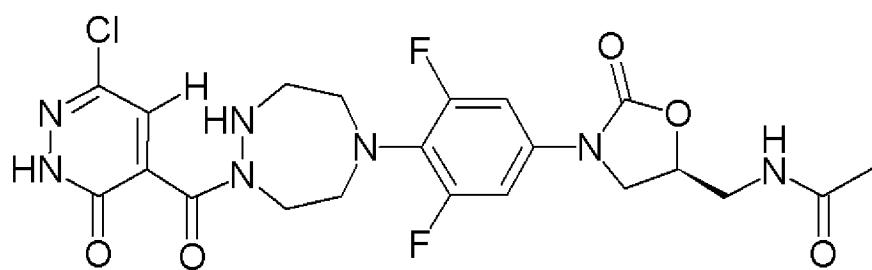
[化900]



1H NMR ($CDCl_3$) δ = 2.02 (3H, s, $CH_3C=O$), 3.30–4.01 (12H, m), 4.72–4.82 (1H, m), 6.10 (1H, t, J = 6.0 Hz, $NHC=O$), 7.08 (2H, d, J = 10.7 Hz), 7.49 (1H, br s), 7.60 (1H, br d, J = 8 Hz), 7.76 (1H, dt, J = 1.7, 7.7 Hz), and 8.53 (1H, br d, J = 8 Hz).

[1062] 實施例870

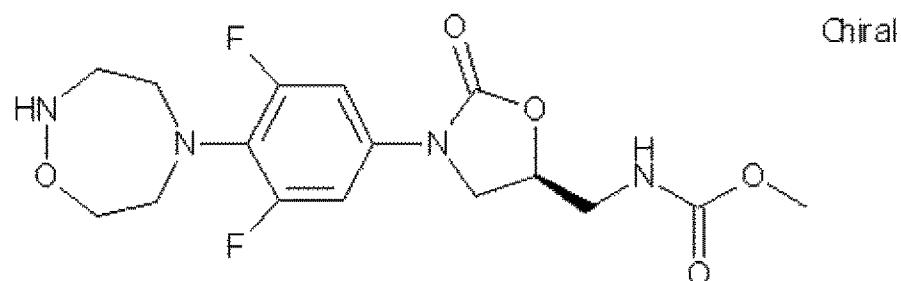
[化901]



¹H NMR (CDCl₃) δ = 2.03 (3H, s, CH₃ C=O), 3.05–3.13 (2H, m), 3.25–3.32 (2H, m), 3.40–3.47 (2H, m), 3.64–3.79 (3H, m), 3.93–4.04 (3H, m), 4.75–4.85 (1H, m, NC₂ CHCH₂ NHC=O), 6.36 (1H, br t, J = 6 Hz, NHC=O), 7.09 (2H, d, J = 10.7 Hz), 7.29 (1H, s), and 11.46 (1H, br s, CO₂ H).

[1063] 實施例871

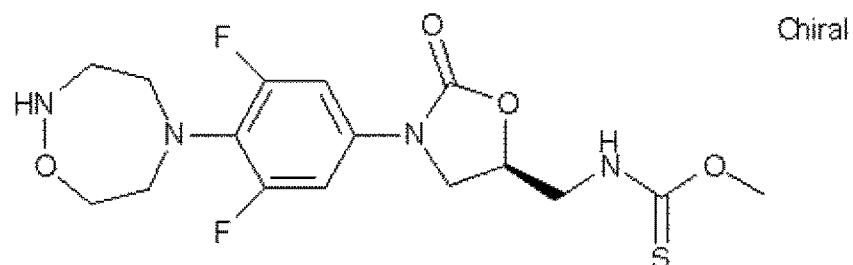
[化902]



¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ 3.22(br t, 5.5, 2H), 3.39(br t, 5, 2H), 3.48(br t, 5, 2H), 3.52–3.62(m, 2H), 3.68(s, 3H), 3.75(dd, 9, 7.5, 1H), 3.90(t, 5.5, 2H), 4.00(dd, 9, 9, 1H), 4.72–4.82(m, 1H), 5.65(br t, 6, NH), 7.01–7.14(m, 2H)

[1064] 實施例872

[化903]

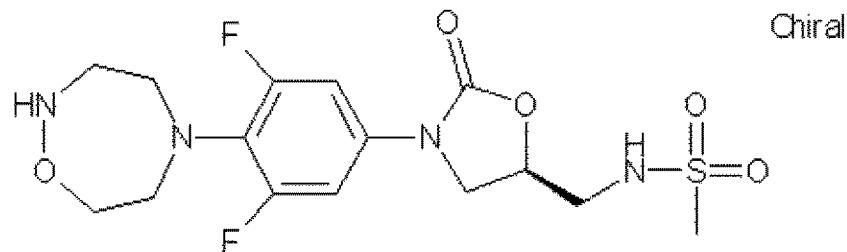


¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ 3.22(t, 5.5, 2H), 3.40(br t, 5.5, 2H), 3.49 (t, 5.5, 2H), 3.80(dd, 9, 7, 1H), 3.90(t, 5.5, 2H), 3.94–4.12(m, 3H), 4.00(s, 3H), 4.88–4.98(m, 1

H), 7.00(br t, 6, NH), 7.02–7.13(m, 2H)

[1065] 実施例873

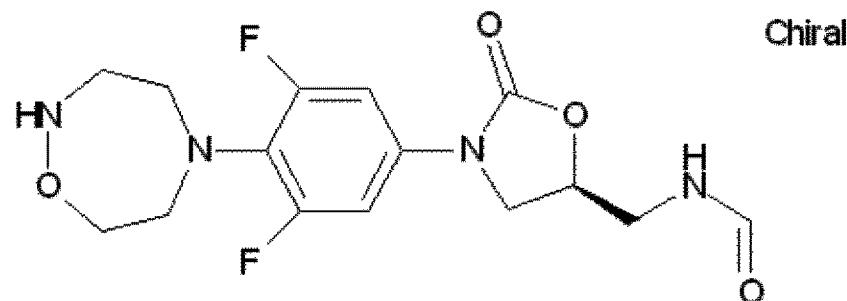
[化904]



¹H-NMR(300MHz, CDCl₃-CD₃OD(9:1)) δ 3.00(s, 3H), 3.19–3.30(m, 2H), 3.30–3.46 (m, 2H), 3.46–3.56(m, 3H), 3.92(t, 5.5, 2H), 3.92(dd, 9, 6.5, 1H), 4.03(dd, 9, 9, 1 H), 4.75–4.84(m, 1H), 7.06–7.17(m, 2H)

[1066] 実施例874

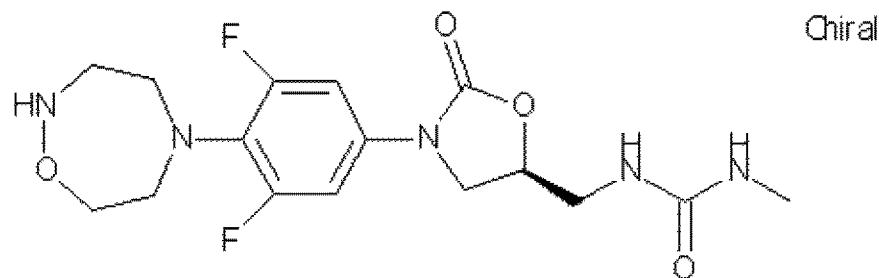
[化905]



¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ 3.22(t, 5.5, 2H), 3.40(t, 5.5, 2H), 3.49 (t, 5.5, 2H), 3.64–3.81(m, 2H), 3.75(dd, 9, 7, 1H), 3.90(t, 5.5, 2H), 4.01(dd, 9, 9, 1H), 4.77–4.86 (m, 1H), 5.79(br s, NH), 6.65(br t, 6, NH), 7.02–7.12(m, 2H), 8.28(d, 2, 1H)

[1067] 実施例875

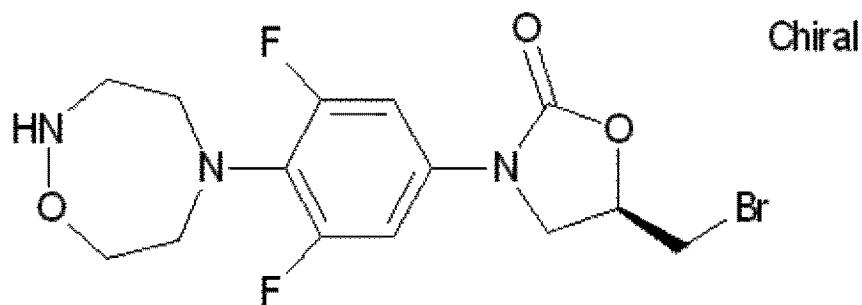
[化906]



¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ 2.73(d, 5, 3H), 3.22(br t, 5, 2H), 3.39(br t, 5, 2H), 3.48 (br t, 5.5, 2H), 3.56(ddd, 15, 6, 3, 1H), 3.70(ddd, 15, 6, 4.5, 1H), 3.83–3.92(m, 3H), 3.99(dd, 9, 9, 1H), 4.75–4.84(m, 1H), 5.51(br q, 5, NH), 5.98(br t, 6, NH), 7.01–7.12(m, 2H);

[1068] 実施例876

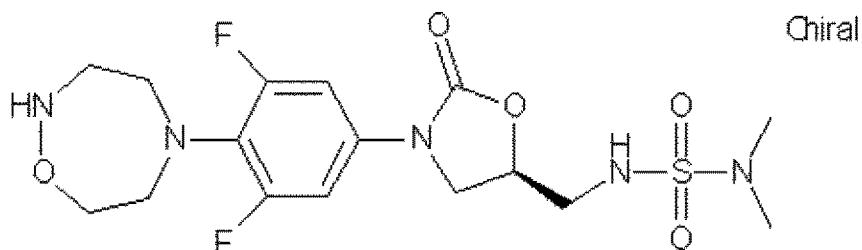
[化907]



¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ 3.22(t, 5.5, 2H), 3.40(t, 5.5, 2H), 3.49 (t, 5.5, 2H), 3.58(dd, 12, 7, 1H), 3.64(dd, 12, 4, 1H), 3.84(dd, 9, 6, 1H), 3.90(t, 5.5, 2H), 4.11(dd, 9, 9, 1H), 4.88(dddd, 9, 7, 6, 4, 1H), 5.74(br s, NH), 7.05–7.16(m, 2H)

[1069] 実施例877

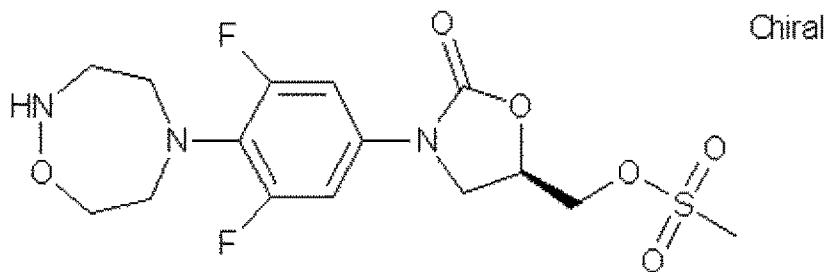
[化908]



¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ 2.81(s, 6H), 3.22(br t, 5.5, 2H), 3.40(br t, 5, 2H), 3.43–3.54(m, 4H), 3.88(dd, 9, 6, 1H), 3.90(t, 5.5, 2H), 4.01(dd, 9, 9, 1H), 4.76–4.86(m, 1H), 5.44(br s, NH), 7.03–7.14(m, 2H)

[1070] 実施例878

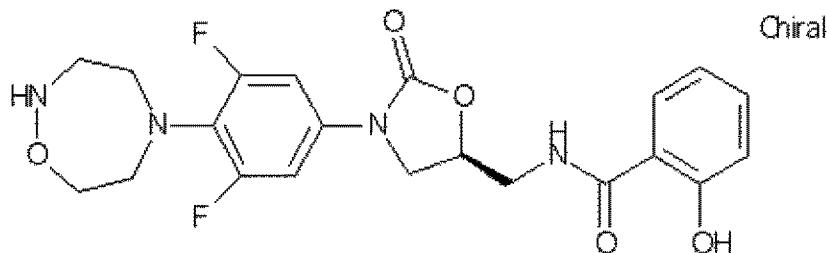
[化909]



¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ 3.11(s, 3H), 3.23(t, 5, 2H), 3.41(t, 5, 2H), 3.50 (t, 5, 2H), 3.85–3.93(m, 3H), 4.10(dd, 9, 9, 1H), 4.42(dd, 12, 4, 1H), 4.51(dd, 12, 3.5, 1 H), 4.89–4.98(m, 1H), 7.04–7.15(m, 2H);

[1071] 実施例879

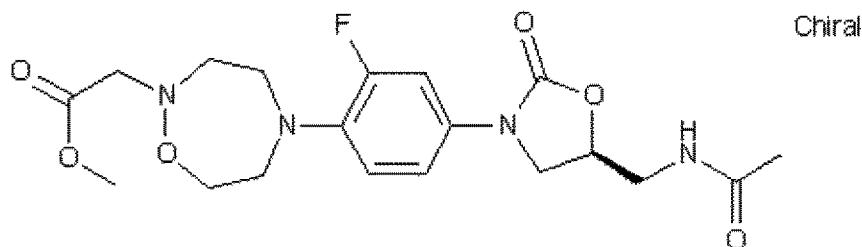
[化910]



¹H-NMR(300MHz, CDCl₃–CD₃OD(9:1)) δ 3.21(t, 5, 2H), 3.39(br t, 5, 2H), 3.47(br t, 5.5, 2H), 3.90(t, 5.5, 2H), 3.74–3.88(m, 3H), 4.07(dd, 9, 9, 1H), 4.85–4.94(m, 1 H), 6.88(ddd, 8, 8, 1, 1H), 6.94(dd, 8, 1, 1H), 7.01–7.12(m, 2H), 7.39(ddd, 8, 8, 1. 5, 1H), 7.68(dd, 8, 1.5, 1H);

[1072] 実施例880

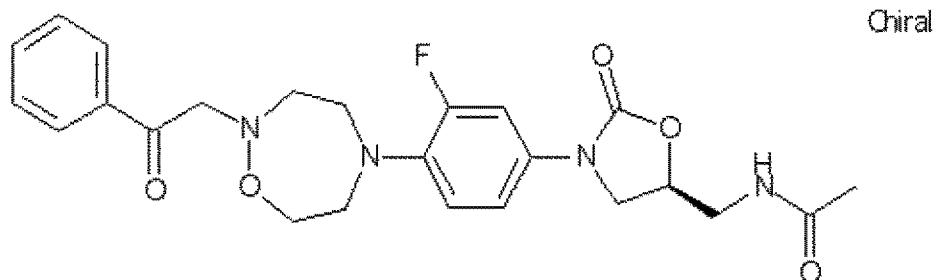
[化911]



¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ 2.02(s, 3H), 3.06(t, 5.5, 2H), 3.54–3.78(m, 9H), 3.72 (s, 3H), 3.99(dd, 9, 9, 1H), 4.00(t, 6, 2H), 4.70–4.80(m, 1H), 6.41(br t, 6, NH), 6.8 9(dd, 9, 9, 1H), 7.01(br dd, 9, 2.5, 1H), 7.34(dd, 15.5, 2.5, 1H)

[1073] 実施例881

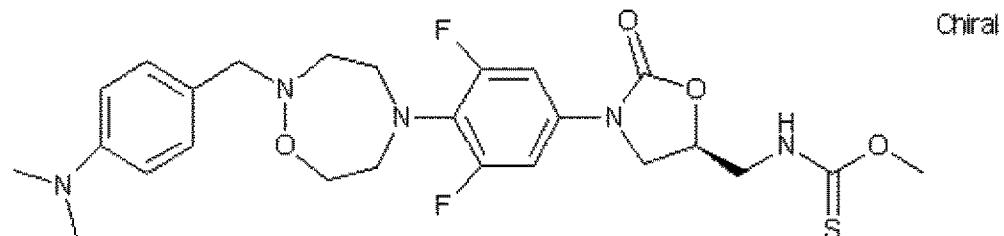
[化912]



$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 2.02(s, 3H), 3.14(br t, 5.5, 2H), 3.55–3.71(m, 6H), 3.73(dd, 9, 7, 1H), 3.88(br t, 5.5, 2H), 3.99(dd, 9, 9, 1H), 4.16(br s, 2H), 4.71–4.81(m, 1H), 6.47(br t, 6, NH), 6.88(dd, 9, 9, 1H), 7.01(br dd, 9, 2.5, 1H), 7.33(dd, 15.5, 2.5, 1H), 7.44(dd, 7.5, 7.5, 2H), 7.56(dddd, 7.5, 7.5, 1, 1, 1H), 7.96(dd, 7.5, 1, 2H);

[1074] 実施例882

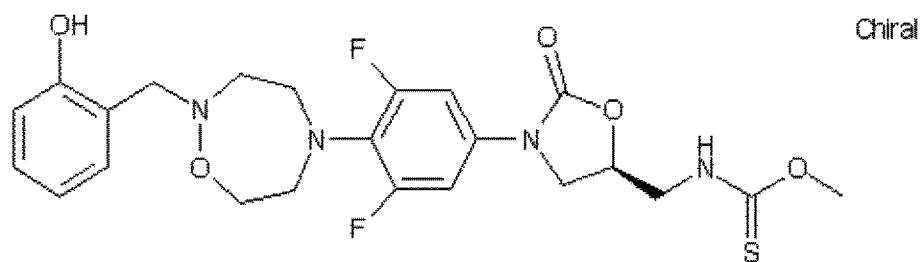
[化913]



$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 2.94(s, 6H), 2.96(t, 5.5, 2H), 3.37 (br t, 5, 2H), 3.45(br t, 5.5, 2H), 3.76(br t, 5.5, 2H), 3.81(s, 2H), 3.91–4.12(m, 4H), 4.00(s, 3H), 4.86–4.95(m, 1H), 6.70($\text{A}_{2} \text{B}_{2}$, $J=9$, 2H), 6.84(br t, 6, NH), 6.99–7.11(m, 2H), 7.24($\text{A}_{2} \text{B}_{2}$, $J=9$, 2H);

[1075] 実施例883

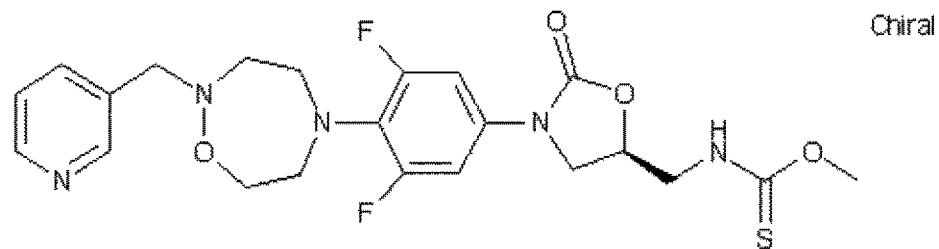
[化914]



¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ 3.11(t, 5.5, 2H), 3.40–3.50(m, 4H), 3.80(dd, 9, 7, 1H), 3.90(br t, 5.5, 2H), 3.94–4.14(m, 4H), 4.00(s, 3H), 4.10(s, 2H), 4.86–4.96(m, 1H), 6.79–6.94(m, 3H), 7.00–7.15(m, 2H+NH), 7.20(ddd, 8.5, 8.5, 1.5, 1H), 9.29(br s, OH);

[1076] 実施例884

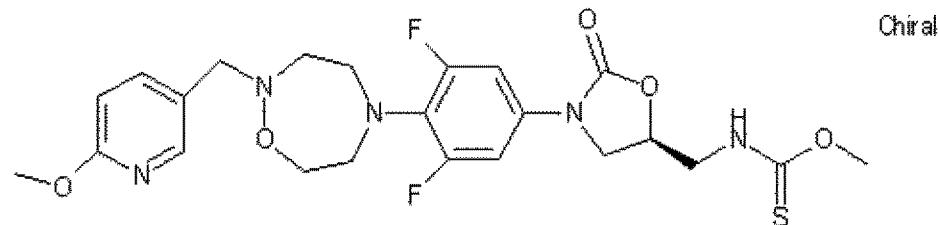
[化915]



¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ 3.06(t, 5.5, 2H), 3.38–3.48(m, 4H), 3.65(t, 5.5, 2H), 3.80(dd, 9, 7, 1H), 3.88(s, 2H), 3.91–4.12(m, 3H), 4.03(s, 3H), 4.87–4.97(m, 1H), 7.00–7.14(m, 2H+NH), 7.27(dd, 7.5, 5, 1H), 7.74(ddd, 7.5, 1.5, 1.5, 1H), 8.52(dd, 5, 1.5, 1H), 8.62(d, 1.5, 1H);

[1077] 実施例885

[化916]

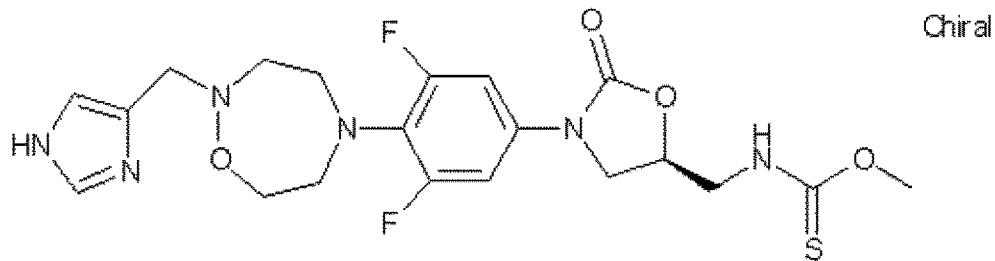


¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ 3.02(t, 5.5, 2H), 3.36–3.46(m, 4H), 3.67(br t, 5.5, 2H), 3.80(dd, 9, 7, 1H), 3.80(s, 2H), 3.93(s, 3H), 3.96–4.11(m, 3H), 4.00(s, 3H), 4.8

7-4.97(m, 1H), 6.72(d, 8.5, 1H), 6.99-7.11(m, 2H+NH), 7.64(dd, 8.5, 2.5, 1H), 8.12(d, 2.5, 1H)

[1078] 実施例886

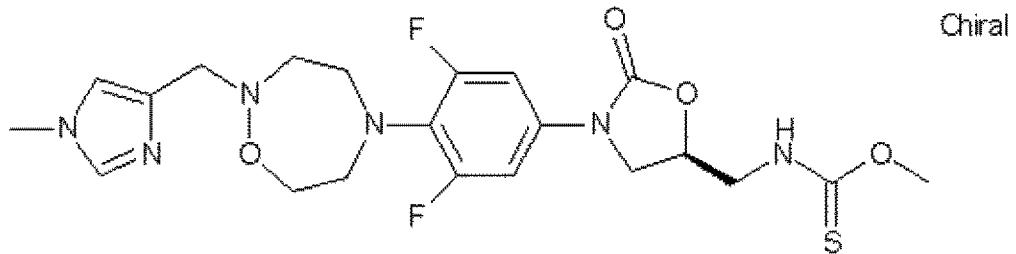
[化917]



¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ 2.98(t, 5, 2H), 3.37(br t, 5, 2H), 3.42(br t, 5.5, 2H), 3.74-3.86(m, 3H), 3.92-4.10(m, 3H), 3.95(s, 2H), 4.00(s, 3H), 4.88-4.98 (m, 1H), 6.99(d, 0.5, 1H), 6.98-7.09(m, 2H), 7.48(br t, 6, NH), 7.64(d, 0.5, 1H);

[1079] 実施例887

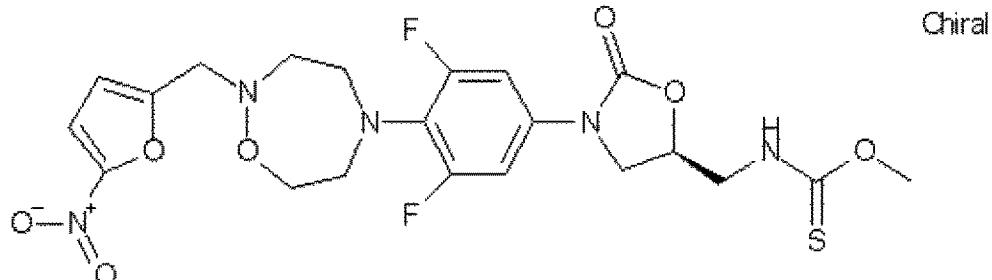
[化918]



¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ 3.03(t, 5, 2H), 3.37(br t, 5, 2H), 3.45(br t, 5.5, 2H), 3.67(s, 3H), 3.76-3.87(m, 3H), 3.92-4.10(m, 3H), 3.90(s, 2H), 4.00(s, 3H), 4.88-4.98 (m, 1H), 6.86(d, 1, 1H), 6.98-7.10(m, 2H), 7.39(d, 1, 1H), 7.50(br t, 6, NH);

[1080] 実施例888

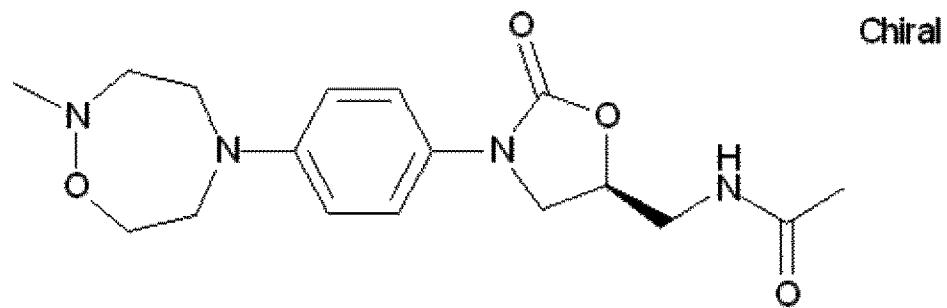
[化919]



¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ 3.07(t, 5.5, 2H), 3.40–3.50(m, 4H), 3.76–3.85(m, 3H), 3.94–4.12(m, 3H), 3.98(s, 2H), 4.00(s, 3H), 4.88–4.98 (m, 1H), 6.57(d, 3.5, 1H), 6.95(br t, 6, NH), 7.01–7.13(m, 2H), 7.30(d, 3.5, 1H), 7.50(br t, 6, NH);

[1081] 實施例889

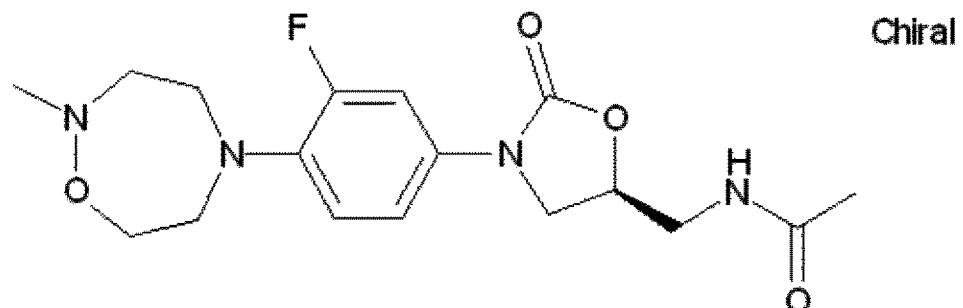
[化920]



¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ 2.03(s, 3H), 2.59(s, 3H), 2.93(t, 6, 2H), 3.55–3.69(m, 3H), 3.73(t, 6, 4H), 3.95(t, 6, 2H), 4.01(t, 9, 1H), 4.73(m, 1H), 6.00(bt, NH), 6.73(d, 10, 2H), 7.31(d, 10, 2H);

[1082] 實施例890

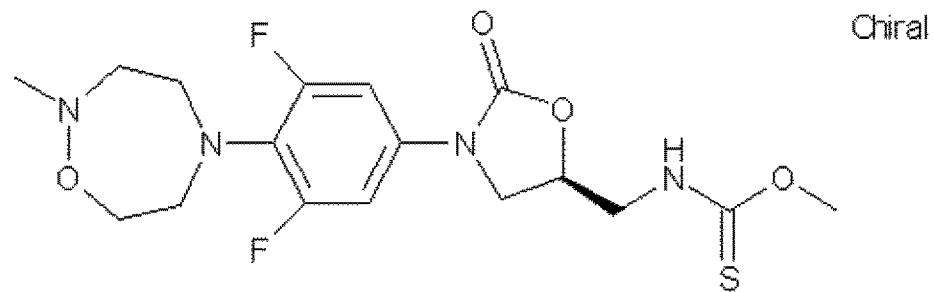
[化921]



¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ 2.03(s, 3H), 2.65(s, 3H), 2.96(t, 6, 2H), 3.55(t, 6, 3H), 3.61(t, 6, 2H), 3.69–3.75(m, 3H), 3.94(t, 6, 2H), 4.00(t, 9, 1H), 4.74(m, 1H), 5.93(bt, NH), 6.89(t, 10, 1H), 7.02(dd, 10, 4, 1H), 7.35(dd, 10, 4, 1H)

[1083] 實施例891

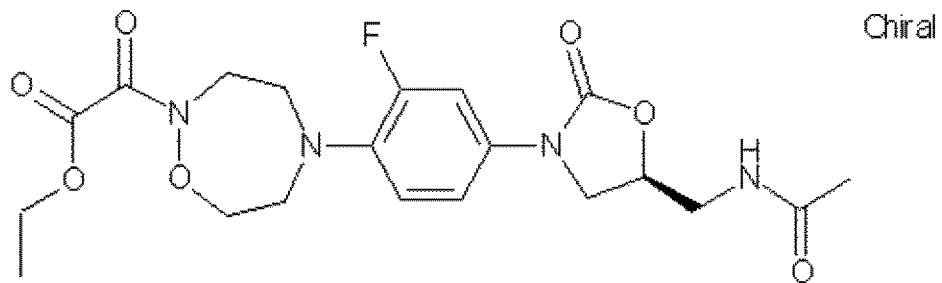
[化922]



¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ 2.68(s, 3H), 2.93(t, 5.5, 2H), 3.40(br t, 5, 2H), 3.45(br t, 5, 2H), 3.80(dd, 9, 7, 1H), 3.91(t, 5.5, 2H), 3.95–4.12(m, 3H), 4.01(s, 3H), 4.88–4.98(m, 1H), 6.99(br s, NH), 7.00–7.12(m, 2H);

[1084] 実施例892

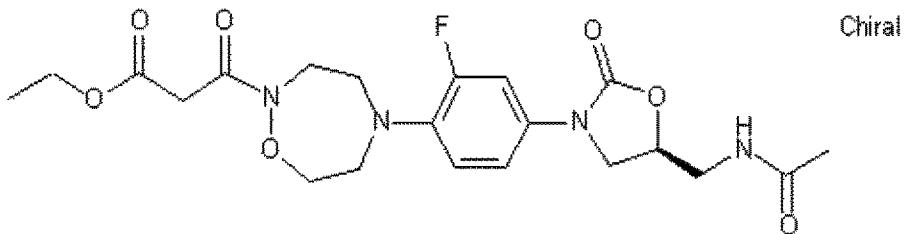
[化923]



¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ 1.34(t, 7, 3H), 2.02(s, 3H), 3.48–3.57(m, 4H), 3.57–3.72 (m, 2H), 3.76(dd, 9, 6.5, 1H), 3.98(t, 6, 2H), 4.02(dd, 9, 9, 1H), 4.22(t, 5, 2H), 4.36(q, 7, 2H), 4.73–4.82(m, 1H), 6.47(br t, 6, NH), 6.91(dd, 9, 9, 1H), 7.05(br dd, 9, 3, 1H), 7.42(dd, 15, 3, 1H);

[1085] 実施例893

[化924]

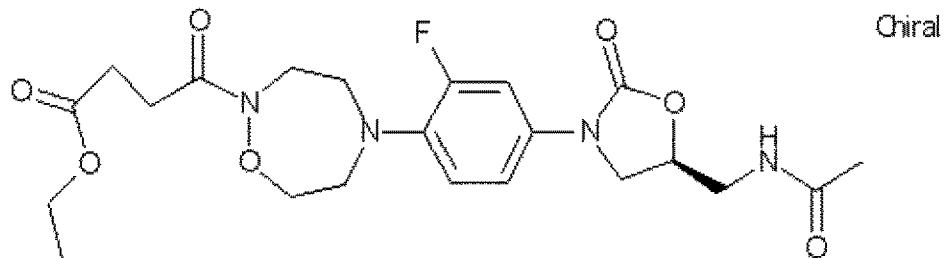


¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ 1.28(t, 7, 3H), 2.02(s, 3H), 3.46–3.55(m, 4H), 3.55–3.71 (m, 2H), 3.56(s, 2H), 3.75(dd, 9, 6.5, 1H), 4.01(t, 5.5, 2H), 4.01(dd, 9, 9, 1H),

4.16(t, 5, 2H), 4.20(q, 7, 2H), 4.72–4.82(m, 1H), 6.37(br t, 6, NH), 6.90(dd, 9, 9, 1H), 7.04(br dd, 9, 2.5, 1H), 7.41(dd, 15, 2.5, 1H);

[1086] 実施例894

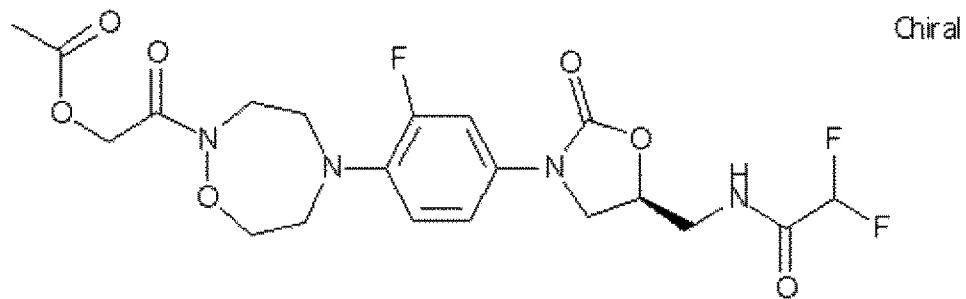
[化925]



$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.26(t, 7, 3H), 2.02(s, 3H), 2.65(br t, 7, 2H), 2.79(br t, 7, 2H), 3.45–3.56(m, 4H), 3.56–3.71 (m, 2H), 3.75(dd, 9, 7, 1H), 3.97(t, 6, 2H), 4.01(dd, 9, 9, 1H), 4.14(q, 7, 2H), 4.18(t, 5.5, 2H), 4.72–4.82(m, 1H), 6.67(br t, 6, NH), 6.89(dd, 9, 9, 1H), 7.03(br dd, 9, 2.5, 1H), 7.39(dd, 15, 2.5, 1H);

[1087] 実施例895

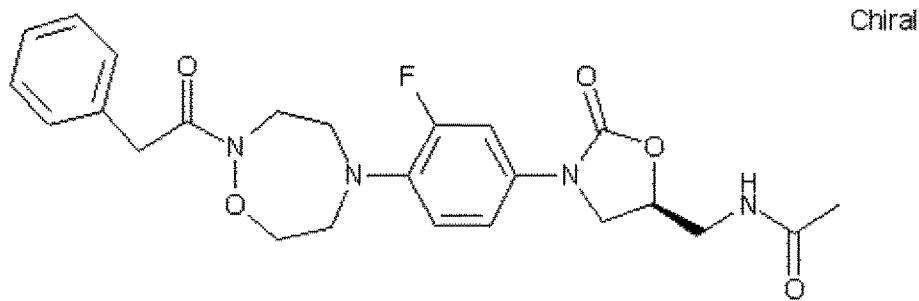
[化926]



$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, $\text{CDCl}_3-\text{CD}_3\text{OD}(9:1)$) δ 2.19(s, 3H), 3.48–3.58(m, 4H), 3.62(dd, 14.5, 6.5, 1H), 3.73(dd, 14.5, 4, 1H), 3.75(dd, 9, 6.5, 1H), 3.97(t, 5.5, 2H), 4.08(d d, 9, 9, 1H), 4.22(t, 5, 2H), 4.81(dddd, 9, 6.5, 6.5, 4, 1H), 4.88(s, 2H), 5.95(t, 54, 1H), 6.93(dd, 9, 9, 1H), 7.05(br dd, 9, 2.5, 1H), 7.39(dd, 15, 2.5, 1H);

[1088] 実施例896

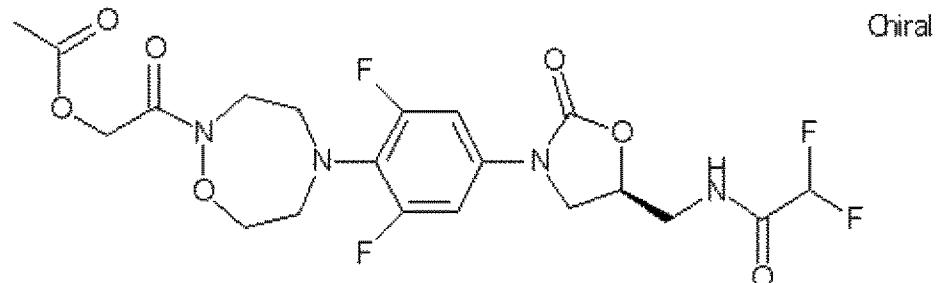
[化927]



¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ 2.01(s, 3H), 3.41–3.50(m, 4H), 3.73(dd, 9, 7, 1H), 3.81(s, 2H), 3.95–4.05 (m, 5H), 4.71–4.80(m, 1H), 6.38(br t, 6, NH), 6.85(dd, 9, 9, 1 H), 7.02(br dd, 9, 2.5, 1H), 7.20–7.34(m, 5H), 7.39(dd, 15, 2.5, 1H);

[1089] 実施例897

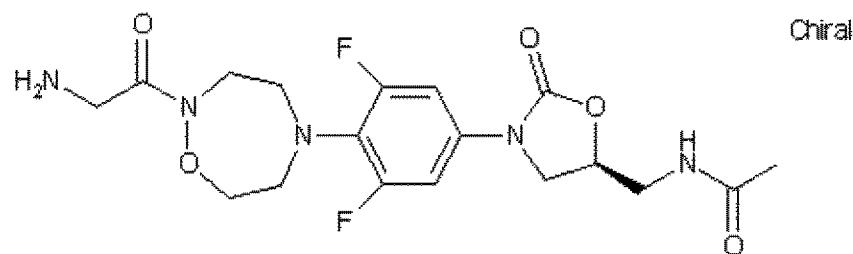
[化928]



¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ 2.19(s, 3H), 3.67(ddd, 14.5, 6, 6, 1H), 3.72(dd, 9, 6, 1H), 3.81(ddd, 14.5, 6, 3.5, 1H), 3.90(t, 5.5, 2H), 4.05(dd, 9, 9, 1H), 4.18(t, 5, 2H), 4.79–4.91(m, 1H), 4.89(s, 2H), 5.95(t, 54, 1H), 7.46(br t, 6, NH), 7.03–7.14(m, 2 H);

[1090] 実施例898

[化929]

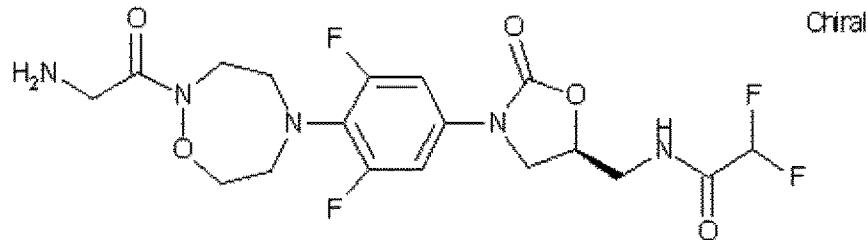


¹H-NMR(300MHz, CDCl₃-CD₃OD(9:1)) δ 2.01(s, 3H), 3.38–3.48(m, 4H), 3.54–3.68(m, 4H), 3.73(dd, 9, 6.5, 1H), 3.92(t, 5.5, 2H), 4.01(dd, 9, 9, 1H), 4.11(t, 5, 2H),

4.72–4.82(m, 1H), 7.07–7.17(m, 2H);

[1091] 實施例899

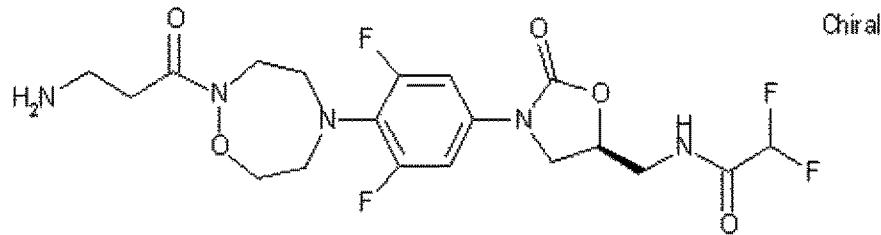
[化930]



$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 3.36–3.47(m, 4H), 3.62–3.85(m, 2H), 3.65(br s, 2H), 3.72(dd, 9, 6.5, 1H), 3.90(t, 5.5, 2H), 4.05(dd, 9, 9, 1H), 4.11(t, 5, 2H), 4.79–4.89(m, 1H), 5.94(t, 54, 1H), 7.03–7.14(m, 2H), 7.83(br s, NH);

[1092] 實施例900

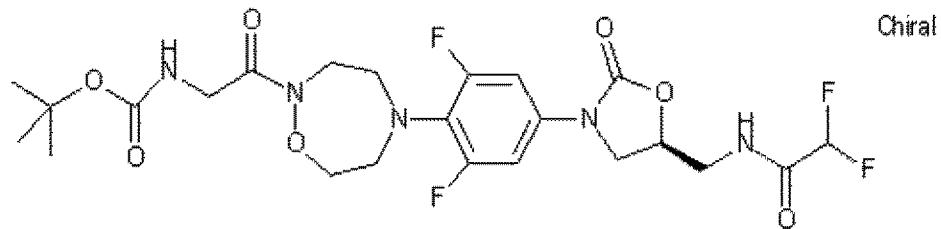
[化931]



$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, $\text{CDCl}_3-\text{CD}_3\text{OD}(9:1)$) δ 2.74(t, 6, 2H), 3.06(t, 6, 2H), 3.37–3.47(m, 4H), 3.64(dd, 14.5, 6, 1H), 3.69–3.78(m, 4H), 3.90(t, 5.5, 2H), 4.05(dd, 9, 9, 1H), 4.13(t, 5, 2H), 4.77–4.87(m, 1H), 5.93(t, 54, 1H), 7.05–7.16(m, 2H).

[1093] 實施例901

[化932]

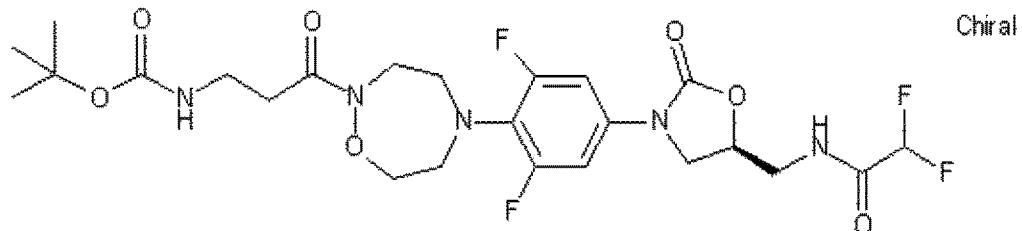


$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.46(s, 9H), 3.37–3.47(m, 4H), 3.67(ddd, 14.5, 6, 6, 1H), 3.72(dd, 9, 6.5, 1H), 3.82(ddd, 14.5, 6, 3.5, 1H), 3.90(t, 5.5, 2H), 4.06(dd, 9,

9, 1H), 4.11–4.18(m, 4H), 4.79–4.89(m, 1H), 5.35(br s, NH), 5.94(t, 54, 1H), 7.07–7.17(m, 2H), 7.34(br t, 6, NH);

[1094] 実施例902

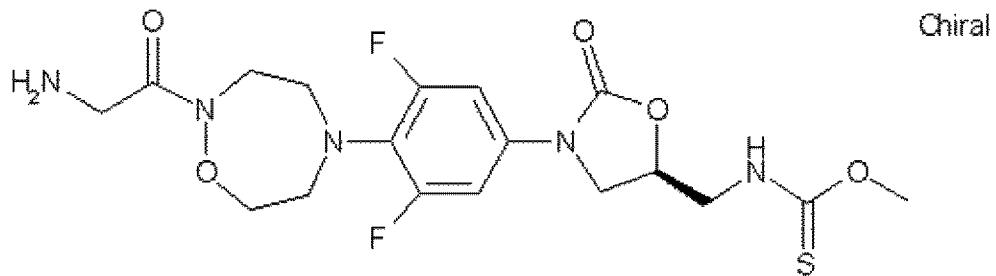
[化933]



¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ 1.43(s, 9H), 2.71(t, 5.5, 2H), 3.36–3.48(m, 6H), 3.68 (ddd, 14.5, 6, 6, 1H), 3.74(dd, 9, 6, 1H), 3.81(ddd, 14.5, 6, 3.5, 1H), 3.89(t, 5.5, 2 H), 4.06(dd, 9, 9, 1H), 4.10(t, 5, 2H), 4.80–4.90(m, 1H), 5.28(br s, NH), 5.95(t, 54, 1H), 7.03–7.14(m, 2H), 7.60(br t, 6, NH);

[1095] 実施例903

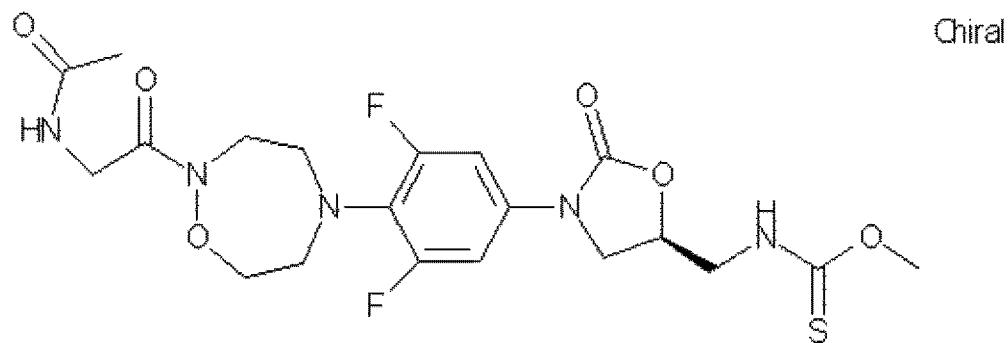
[化934]



¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ 3.37–3.48(m, 4H), 3.66(br s, 2H), 3.83(dd, 9, 7, 1H), 3.92(t, 5.5, 2H), 3.96–4.07(m, 3H), 4.00(s, 3H), 4.11(t, 5, 2H), 4.88–4.98(m, 1H), 7.05–7.16(m, 2H), 7.18(br s, NH);

[1096] 実施例904

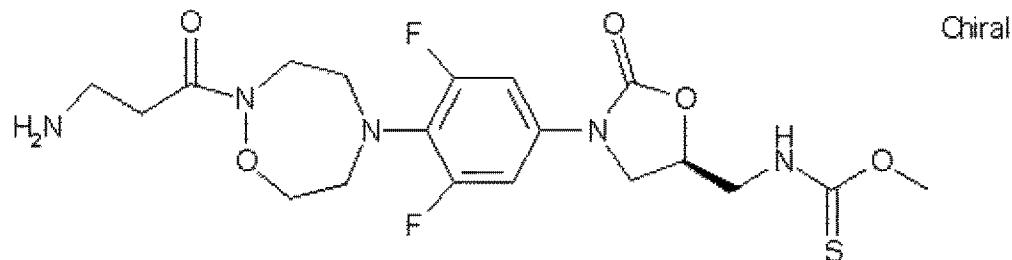
[化935]



¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ 2.07(s, 3H), 3.41(br t, 5, 2H), 3.45(br t, 5, 2H), 3.83(dd, 9, 7, 1H), 3.95–4.12(m, 3H), 4.00(s, 3H), 4.14(t, 5, 2H), 4.17(br t, 5, 2H), 4.25(d, 4.5, 2H), 4.89–4.99(m, 1H), 6.45(br s, NH), 7.02(br t, 6, NH), 7.06–7.17(m, 2H)

[1097] 実施例905

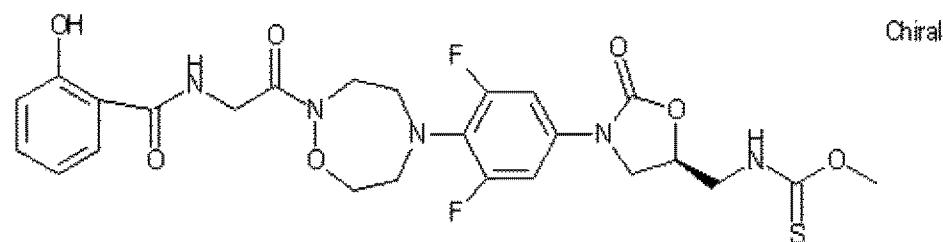
[化936]



¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ 2.69(t, 6, 2H), 3.06(t, 6, 2H), 3.37–3.46(m, 4H), 3.83(dd, 9, 7, 1H), 3.91(t, 5.5, 2H), 3.94–4.10(m, 3H), 4.00(s, 3H), 4.12(t, 5, 2H), 4.88–4.98(m, 1H), 7.03–7.14(m, 2H);

[1098] 実施例906

[化937]

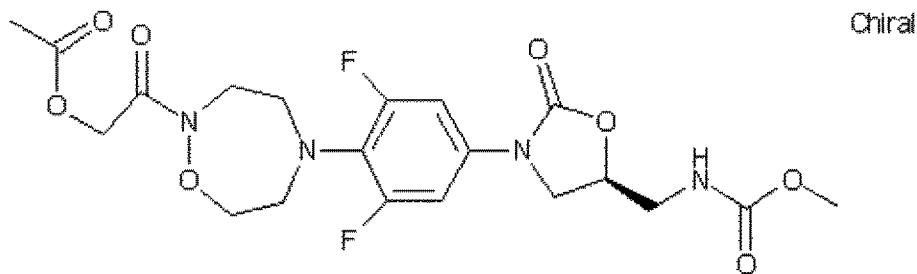


¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ 3.41–3.53(m, 4H), 3.82(dd, 9, 7, 1H), 3.94–4.12(m, 5H), 4.00(s, 3H), 4.21(t, 5, 2H), 4.42(d, 4, 2H), 4.88–4.97(m, 1H), 6.85(br t, 6, NH),

6.87(dd, 8, 8, 1, 1H), 6.98(dd, 8, 1, 1H), 7.06–7.17(m, 2H), 7.37(br s, NH), 7.40(dd, 8, 8, 1.5, 1H), 7.52(dd, 8, 1.5, 1H);

[1099] 実施例907

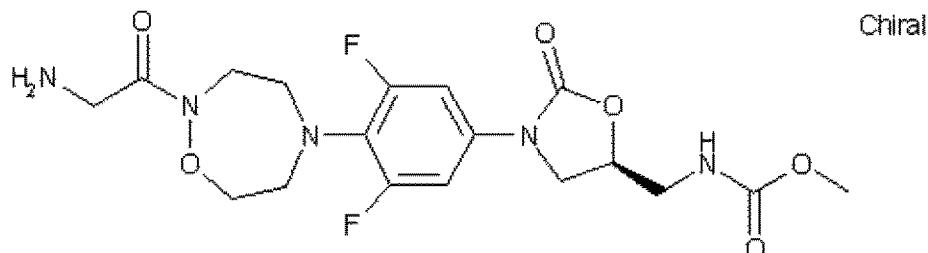
[化938]



¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ 2.20(s, 3H), 3.39–3.48(m, 4H), 3.54(ddd, 15, 6.5, 5.5, 1H), 3.63(ddd, 15, 6.5, 4, 1H), 3.69(s, 3H), 3.75(dd, 9, 7, 1H), 3.92(m, 2H), 3.99(dd, 9, 9, 1H), 4.18(t, 5, 2H), 4.78(dddd, 9, 7, 5.5, 4, 1H), 4.89(s, 2H), 5.20(br t, 6.5, NH), 7.07–7.18(m, 2H);

[1100] 実施例908

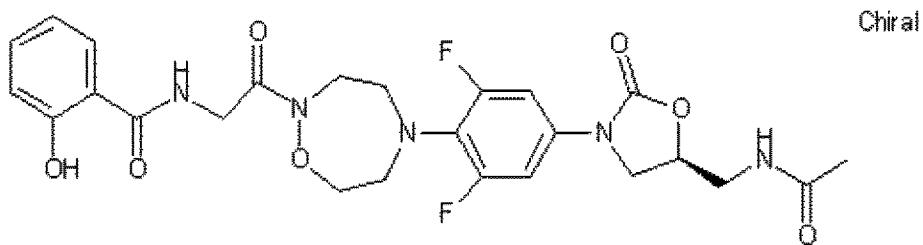
[化939]



¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ 3.37–3.47(m, 4H), 3.49–3.72(m, 2H), 3.64(br s, 2H), 3.69(s, 3H), 3.76(dd, 9, 7, 1H), 3.99(dd, 9, 9, 1H), 4.11(br t, 5, 2H), 4.72–4.82(m, 1H), 5.49(br t, 6, NH), 7.06–7.17(m, 2H);

[1101] 実施例909

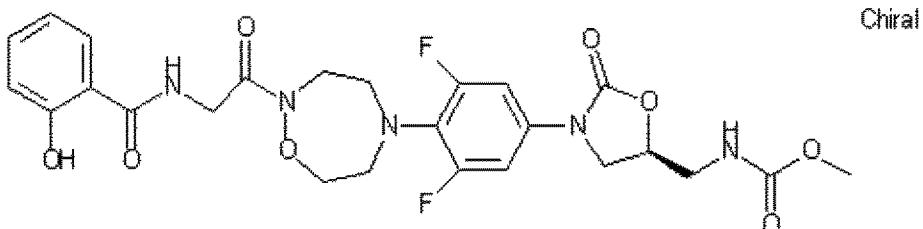
[化940]



¹H-NMR(300MHz, CDCl₃-CD₃OD(9:1)) δ 2.01(s, 3H), 3.40-3.53(m, 4H), 3.53-3.67(m, 2H), 3.73(dd, 9, 6.5, 1H), 3.96(t, 6, 2H), 4.02(dd, 9, 9, 1H), 4.24(t, 5, 2H), 4.43(s, 2H), 4.72-4.82(m, 1H), 6.91(br dd, 8, 8, 1H), 6.97(br d, 8, 1H), 7.08-7.19(m, 2H), 7.41(ddd, 8, 8, 1.5, 1H), 7.65(dd, 8, 1.5, 1H);

[1102] 實施例910

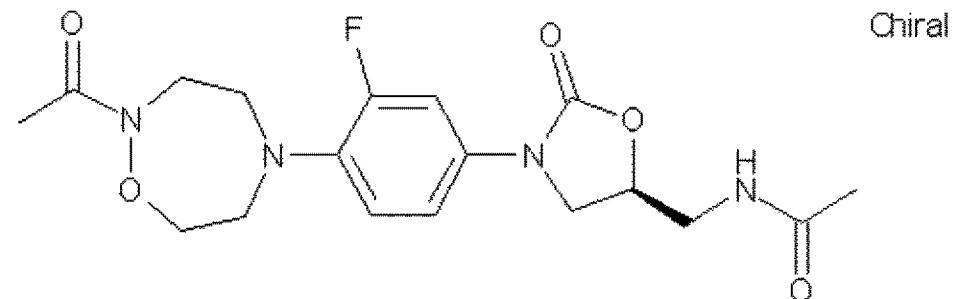
[化941]



¹H-NMR(300MHz, CDCl₃-CD₃OD(9:1)) δ 3.41-3.63(m, 6H), 3.68(s, 3H), 3.77(dd, 9, 7, 1H), 3.97(t, 6, 2H), 4.02(dd, 9, 9, 1H), 4.24(t, 5, 2H), 4.43(s, 2H), 4.72-4.82(m, 1H), 6.91(ddd, 8.5, 8, 1, 1H), 6.97(dd, 8.5, 1, 1H), 7.09-7.19(m, 2H), 7.41(ddd, 8.5, 8, 1.5, 1H), 7.64(dd, 8, 1.5, 1H);

[1103] 實施例911

[化942]

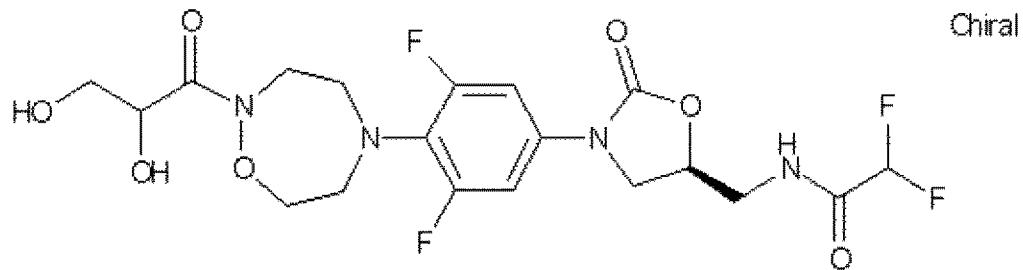


¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ 2.02(s, 3H), 2.16(s, 3H), 3.45-3.56(m, 4H), 3.58-3.7

1 (m, 2H), 3.75(dd, 9, 6, 1H), 3.98(t, 5, 2H), 4.01(dd, 9, 9, 1H), 4.14(t, 5, 2H), 4.7
2-4.82(m, 1H), 6.47(br t, 6, NH), 6.89(dd, 9, 9, 1H), 7.03(br dd, 9, 2.5, 1H), 7.40(d
d, 15, 2.5, 1H);

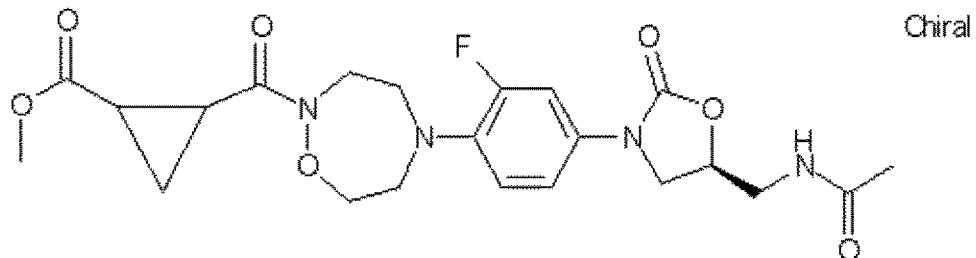
[1104] 實施例912

[化943]



[1105] 實施例913

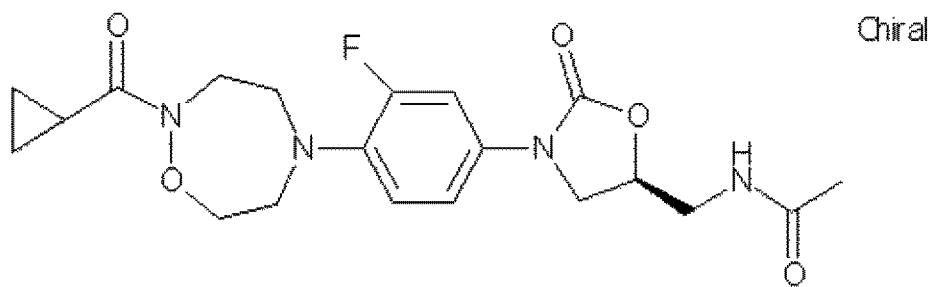
[化944]



¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ 1.24(ddd, 8.5, 8.5, 5, 1H), 1.73(ddd, 6.5, 6.5, 5, 1H)
, 2.02(s, 3H), 2.10(ddd, 8.5, 8.5, 6.5, 1H), 2.47(ddd, 8.5, 8.5, 6.5, 1H), 3.38-3.71(
m, 6H), 3.64(s, 3H), 3.75(dd, 9, 6.5, 1H), 3.87-4.08(m, 2H), 4.01(dd, 9, 9, 1H), 4.1
9(t, 5, 2H), 4.72-4.82(m, 1H), 6.57(br t, 6, NH), 6.88(dd, 9, 9, 1H), 7.03(br dd, 9,
2.5, 1H), 7.40(dd, 15, 2.5, 1H);

[1106] 實施例914

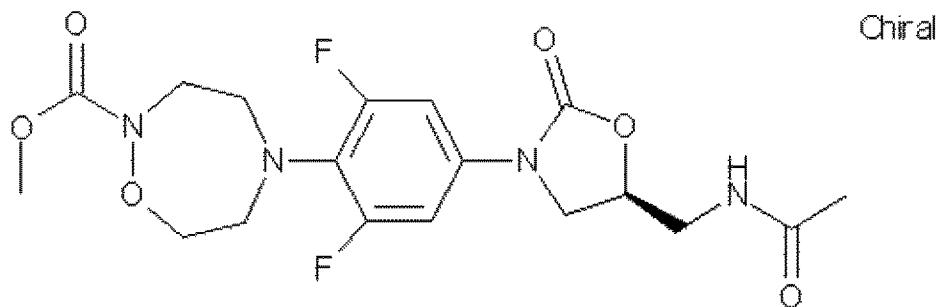
[化945]



¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ 0.79–0.88(m, 2H), 0.96–1.03(m, 2H), (s, 3H), 2.12–2.23(m, 1H), 3.49(t, 6, 2H), 3.56(t, 5, 2H), 3.58–3.71 (m, 2H), 3.75(dd, 9, 6.5, 1H), 3.96–4.05(m, 3H), 4.72–4.82(m, 1H), 6.52(br t, 6, NH), 6.90(dd, 9, 9, 1H), 7.03(br d d, 9, 2.5, 1H), 7.40(dd, 15, 2.5, 1H);

[1107] 実施例915

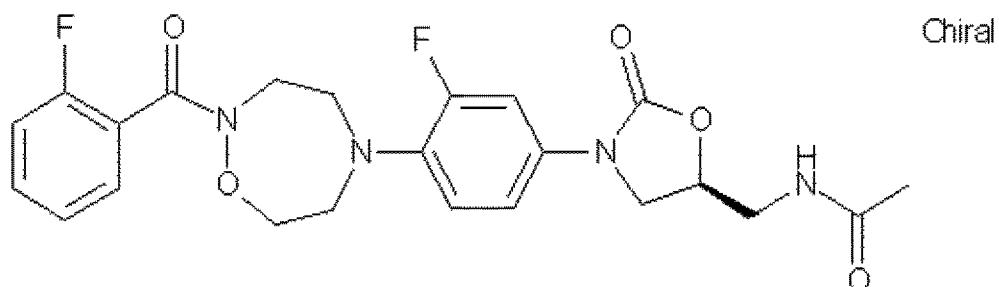
[化946]



¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ 2.03(s, 3H), 3.36–3.47(m, 4H), 3.60–3.70(m, , 2H), 3.74(dd, 9, 6, 1H), 3.80(s, 3H), 3.83(t, 5.5, 2H), 3.97(dd, 9, 9, 1H), 4.74–4.83(m, 1H) , 6.36(br t, 6, NH), 7.04–7.15(m, 2H);

[1108] 実施例916

[化947]

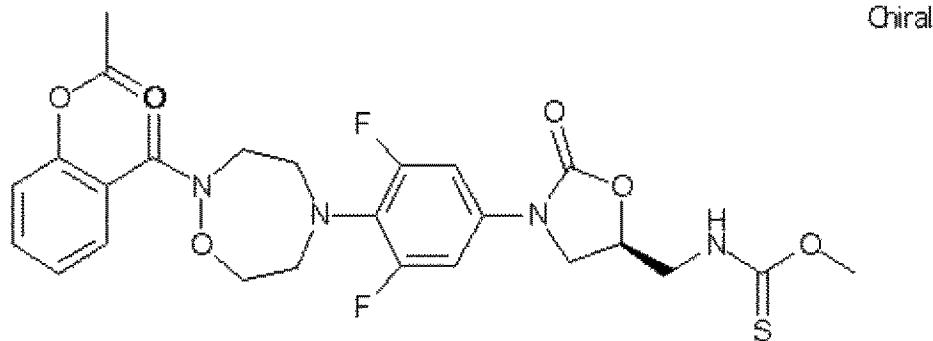


¹H-NMR(300MHz, CDCl₃-CD₃OD(9:1) 50°C) δ 1.99(s, 3H), 3.46–3.59(m, 5H), 3.

63(dd, 14.5, 3.5, 1H), 3.74(dd, 9, 6.5, 1H), 3.96(br s, 2H), 4.02(dd, 9, 9, 1H), 4.11(br s, 2H), 4.70–4.79(m, 1H), 6.90–7.23(m, 4H), 7.25–7.47(m, 3H);

[1109] 實施例917

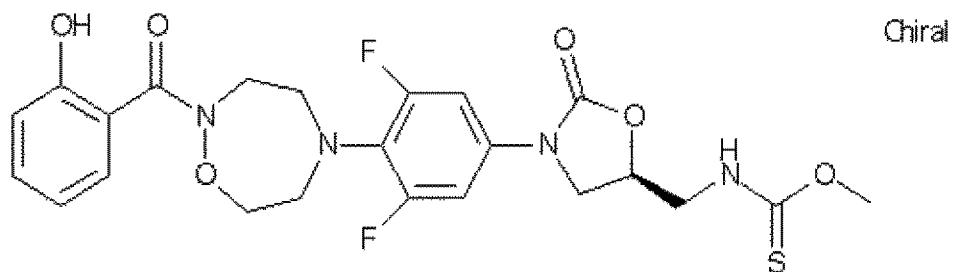
[化948]



¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ 2.29(s, 3H), 3.36(br s, 2H), 3.47(br s, 2H), 3.72–3.87(m, 2H), 3.81(dd, 9, 7, 1H), 3.90–4.11(m, 6H), 3.99(s, 3H), 4.86–4.96(m, 1H), 7.05(br t, 6, NH), 7.04–7.16(m, 2H), 7.19(br d, 8, 1H), 7.28(ddd, 7.5, 7.5, 1, 1H), 7.45(dd, 8, 7.5, 2, 1H), 7.51(br d, 7.5, 1H).

[1110] 實施例918

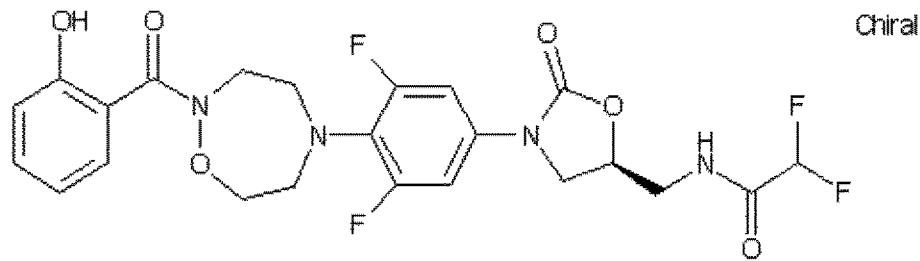
[化949]



¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ 3.39(t, 5.5, 2H), 3.52(t, 5, 2H), 3.82(dd, 9, 7, 1H), 3.94–4.17(m, 7H), 4.00(s, 3H), 4.88–4.98(m, 1H), 6.85(ddd, 8, 8, 1, 1H), 6.88(br t, 6, NH), 7.00(dd, 8.5, 1, 1H), 7.06–7.18(m, 2H), 7.38(ddd, 8.5, 8, 2, 1H), 8.05(dd, 8, 2, 1H), 11.24(br s, OH);

[1111] 實施例919

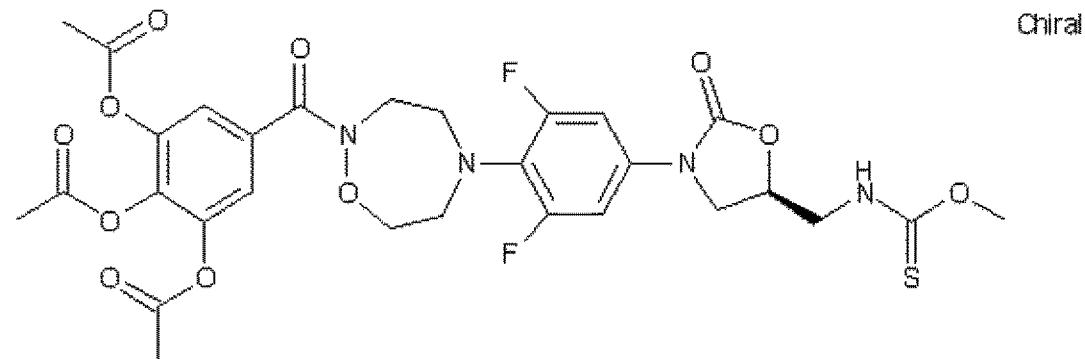
[化950]



¹H-NMR(300MHz, CDCl₃-CD₃OD(9:1)) δ 3.40(br t, 5, 2H), 3.53(br t, 5.5, 2H), 3.63(dd, 14.5, 6, 1H), 3.73(dd, 9, 6.5, 1H), 3.75(dd, 14.5, 3.5, 1H), 4.04(t, 5, 2H), 4.06(dd, 9, 9, 1H), 4.13(br t, 5.5, 2H), 4.77-4.87(m, 1H), 5.93(t, 54, 1H), 6.88(ddd, 8, 8, 1, 1H), 7.00(dd, 8, 1, 1H), 7.06-7.17(m, 2H), 7.38(ddd, 8, 8, 1.5, 1H), 7.99(dd, 8, 1.5, 1H);

[1112] 実施例920

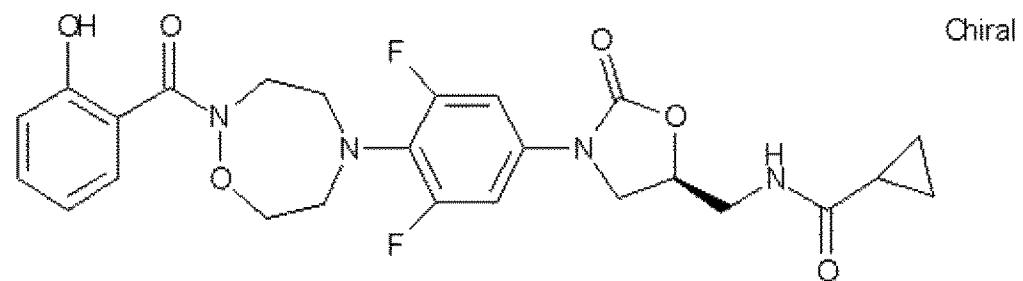
[化951]



¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ 2.29(s, 9H), 3.36(br t, 4.5, 2H), 3.44-3.51(m, 4H), 3.80(dd, 9, 7, 1H), 3.92-4.03(m, 3H), 3.99(s, 3H), 4.07(br t, 5, 2H), 4.85-4.95(m, 1H), 7.05-7.16(m, 2H), 7.61(s, 2H);

[1113] 実施例921

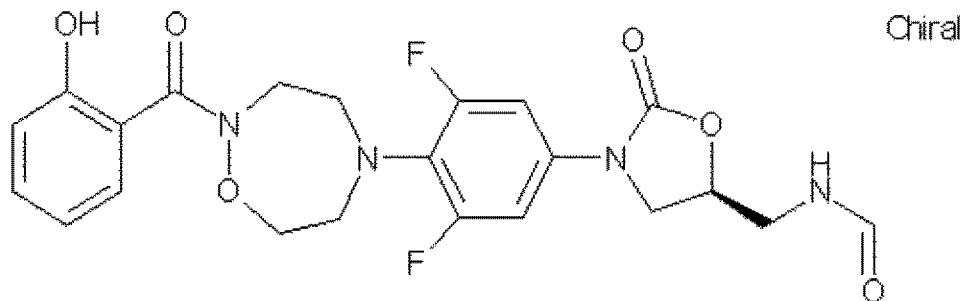
[化952]



¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ 0.69–0.83(m, 2H), 0.85–1.01(m, 2H), 1.38–1.48(m, 1H), 3.38(t, 5, 2H), 3.51(br t, 5.5, 2H), 3.65–3.72(m, 2H), 3.76(dd, 9, 6.5, 1H), 3.98(dd, 9, 9, 1H), 4.03(br t, 5, 2H), 4.13(t, 5.5, 2H), 4.74–4.83(m, 1H), 6.53(br t, 6, N H), 6.86(ddd, 8, 8, 1, 1H), 7.00(dd, 8, 1, 1H), 7.05–7.16(m, 2H), 7.38(ddd, 8.5, 8, 1.5, 1H), 8.04(dd, 8, 1.5, 1H), 11.25(br s, OH);

[1114] 實施例922

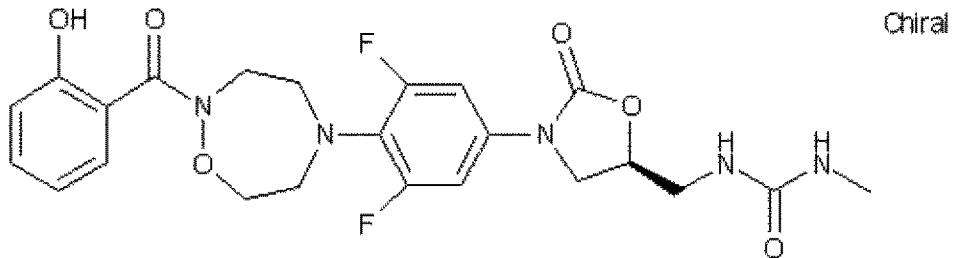
[化953]



¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ 3.38(t, 5.5, 2H), 3.51(t, 5, 2H), 3.61–3.80(m, 2H), 3.76(dd, 9, 6.5, 1H), 4.01(dd, 9, 9, 1H), 4.03(br t, 5, 2H), 4.12(br t, 5.5, 2H), 4.76–4.86(m, 1H), 6.83(br t, 6, NH), 6.86(ddd, 8, 8, 1, 1H), 6.99(dd, 8, 1, 1H), 7.04–7.14(m, 2H), 7.37(ddd, 8, 8, 1.5, 1H), 8.03(dd, 8, 1.5, 1H), 8.26(d, 2, 1H), 11.19(br s, O H);

[1115] 實施例923

[化954]

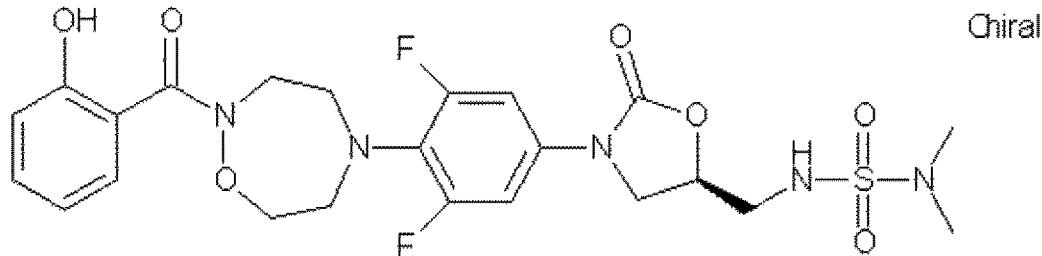


¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ 2.74(d, 5, 3H), 3.38(t, 5, 2H), 3.51(t, 5.5, 2H), 3.55(ddd, 15, 6, 3, 1H), 3.69(ddd, 15, 6, 4.5, 1H), 3.87(dd, 9, 7, 1H), 3.98(dd, 9, 9, 1H), 4.03(br t, 5, 2H), 4.12(br t, 5.5, 2H), 4.73–4.82(m, 1H), 5.22(br q, 5, NH), 5.71(br t, 6, NH), 6.85(ddd, 8, 8, 1, 1H), 6.99(dd, 8, 1, 1H), 7.04–7.15(m, 2H), 7.37(ddd,

8, 8, 1.5, 1H), 8.02(dd, 8, 1.5, 1H), 11.17(br s, OH);

[1116] 実施例924

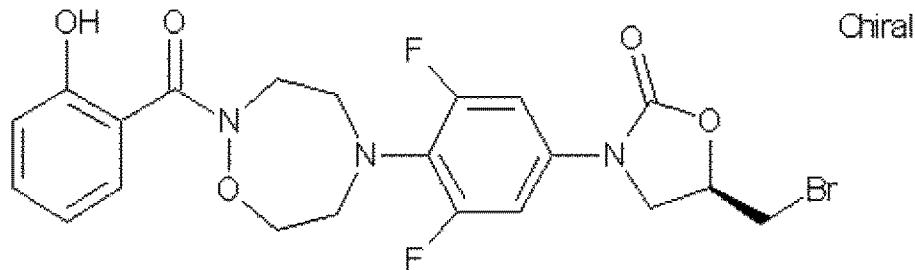
[化955]



¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ 2.81(s, 6H), 3.32–3.60(m, 6H), 3.88(dd, 9, 6, 1H), 4.01(dd, 9, 9, 1H), 4.13(br t, 5.5, 2H), 4.76–4.85(m, 1H), 5.33(br s, NH), 6.86(ddd, 8, 8, 1, 1H), 6.99(dd, 8, 1, 1H), 7.07–7.17(m, 2H), 7.38(ddd, 8, 8, 1.5, 1H), 8.04(dd, 8, 1.5, 1H), 11.24(br s, OH);

[1117] 実施例925

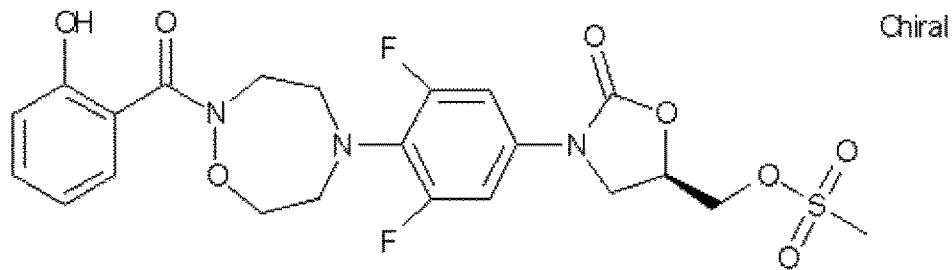
[化956]



¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ 3.40(br t, 5, 2H), 3.51(br t, 5.5, 2H), 3.57(dd, 11, 6.5, 1H), 3.64(dd, 11, 4, 1H), 3.84(dd, 9, 6, 1H), 4.04(t, 5, 2H), 4.10(dd, 9, 9, 1H), 4.14(t, 5.5, 2H), 4.83–4.93(m, 1H), 6.86(ddd, 8, 8, 1, 1H), 7.00(dd, 8, 1, 1H), 7.10–7.21(m, 2H), 7.36(ddd, 8, 8, 2, 1H), 8.06(dd, 8, 2, 1H), 11.29(br s, OH);

[1118] 実施例926

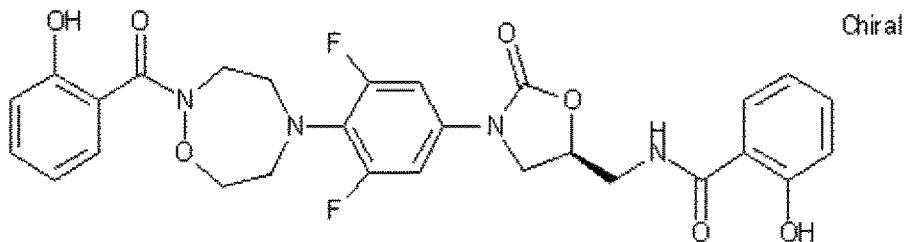
[化957]



$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 3.10(s, 3H), 3.40(br t, 5, 2H), 3.53(br t, 5.5, 2H), 3.89(dd, 9, 6, 1H), 4.04(t, 5, 2H), 4.09(dd, 9, 9, 1H), 4.14(t, 5.5, 2H), 4.88–4.97(m, 1H), 4.42(dd, 12, 3.5, 1H), 4.50(dd, 12, 3.5, 1H), 6.86(ddd, 8, 8, 1, 1H), 7.00(br d, 8, 1H), 7.08–7.19(m, 2H), 7.38(ddd, 8, 8, 1.5, 1H), 8.01(dd, 8, 1.5, 1H), 11.29(br s, OH);

[1119] 実施例927

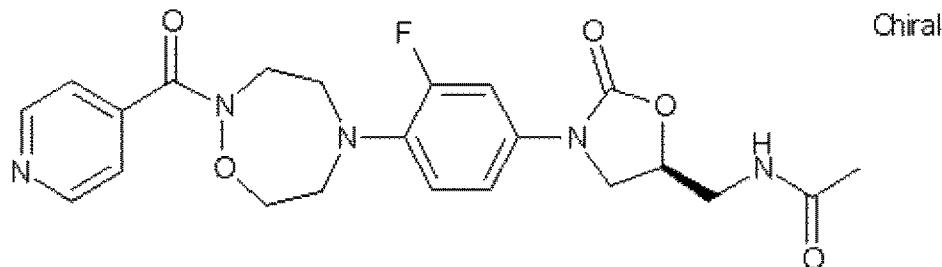
[化958]



$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 3.67(br t, 4.5, 2H), 3.50(br t, 5.5, 2H), 3.74–3.84(m, 2H), 3.91(ddd, 15, 6, 3.5, 1H), 4.02(t, 5.5, 2H), 4.05(dd, 9, 9, 1H), 4.09–4.15(m, 2H), 4.84–4.94(m, 1H), 6.82(ddd, 8, 8, 1, 1H), 6.85(ddd, 8, 8, 1, 1H), 6.96(dd, 8, 1, 1H), 6.98(dd, 8, 1, 1H), 7.02–7.14(m, 2H), 7.29–7.42(m, 2H), 7.48(dd, 8, 1.5, 1H), 8.04(dd, 8, 1.5, 1H), 11.23(br, OH);

[1120] 実施例928

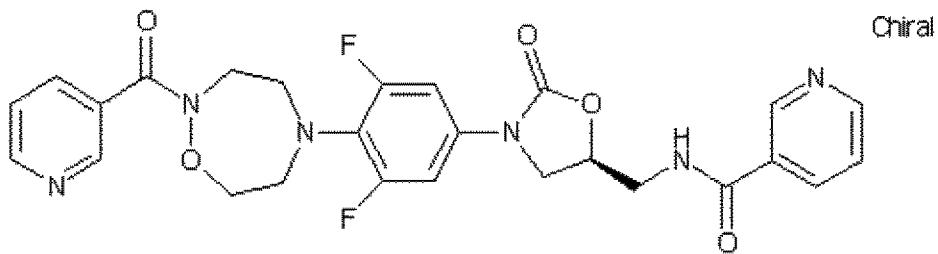
[化959]



¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ 2.02(s, 3H), 3.47(t, 5, 2H), 3.57(t, 6, 2H), 3.61–3.73(m, 2H), 3.76(dd, 9, 7, 1H), 3.93(br s, 2H), 4.02(dd, 9, 9, 1H), 4.16(br s, 2H), 4.73–4.82(m, 1H), 6.55(br t, 6, NH), 6.92(dd, 9, 9, 1H), 7.06(br dd, 9, 2.5, 1H), 7.42(dd, 15.5, 2.5, 1H);

[1121] 實施例929

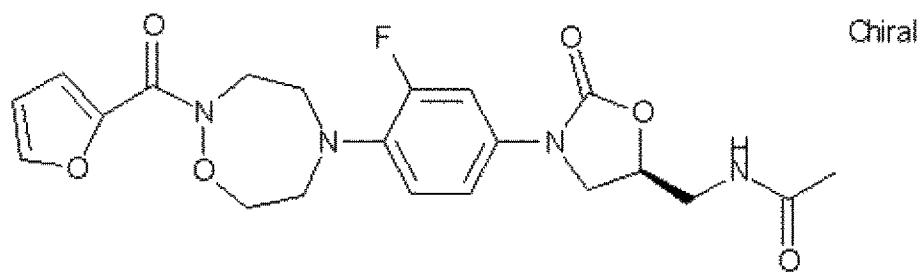
[化960]



¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ 3.37(br t, 4.5, 2H), 3.51(br t, 5.5, 2H), 3.80–3.98(m, 5H), 4.08(dd, 9, 9, 1H), 4.11(br t, 5.5, 2H), 4.88–4.98(m, 1H), 7.05–7.16(m, 2H), 7.56(br t, 6, NH), 7.38(dd, 8, 5, 1H), 7.40(dd, 8, 5, 1H), 8.07(ddd, 8, 2, 1.5, 1H), 8.14(ddd, 8, 2, 1.5, 1H), 8.69(dd, 5, 1.5, 1H), 8.72(dd, 5, 1.5, 1H), 9.00(d, 2, 1H), 9.06(d, 2, 1H);

[1122] 實施例930

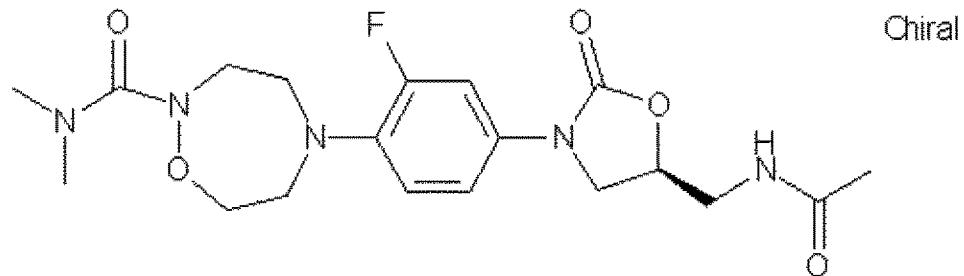
[化961]



¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ 2.02(s, 3H), 3.52–3.71(m, 6H), 3.75(dd, 9, 7, 1H), 4.00(dd, 9, 9, 1H), 4.14(br t, 5.5, 2H), 4.23(t, 5, 2H), 4.72–4.82(m, 1H), 6.47(br t, 6, NH), 6.52(dd, 3.5, 2, 1H), 6.91(dd, 9, 9, 1H), 7.03(dd, 9, 3, 1H), 7.19(d, 3.5, 1H), 7.40(dd, 15, 3, 1H), 7.60(d, 2, 1H);

[1123] 實施例931

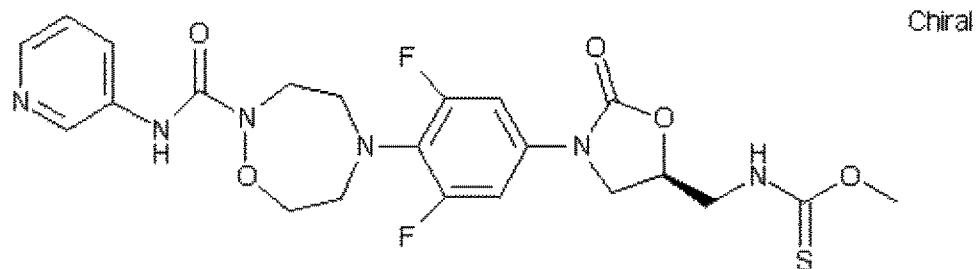
[化962]



¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ 2.02(s, 3H), 2.95(s, 6H), 3.47–3.59(m, 4H), 3.59–3.69(m, 2H), 3.69–3.80(m, 3H), 4.00(dd, 9, 9, 1H), 4.10(t, 5, 2H), 4.71–4.81(m, 1H), 6.52(br t, 6, NH), 6.90(dd, 9, 9, 1H), 7.01(br dd, 9, 2.5, 1H), 7.38(dd, 14.5, 2.5, 1H);

[1124] 實施例932

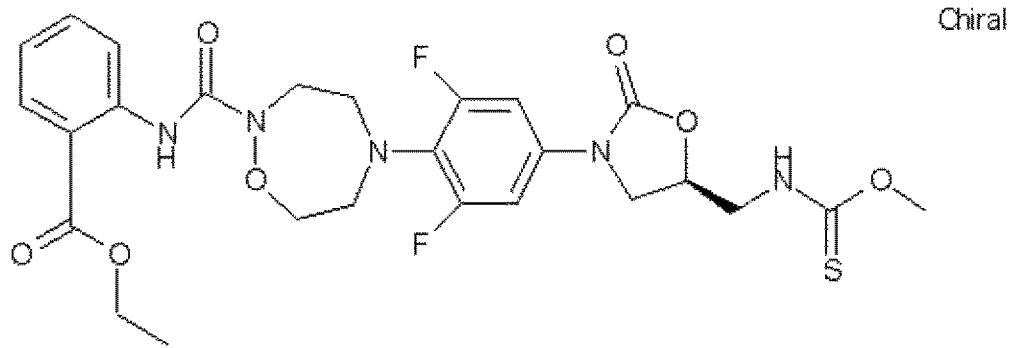
[化963]



¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ 3.45–3.76(m, 4H), 3.82(dd, 9, 6.5, 1H), 3.93(br t, 5.5, 2H), 3.96–4.15(m, 3H), 4.01(s, 3H), 4.21(t, 5, 2H), 4.88–4.98(m, 1H), 6.71(br, N H), 7.07–7.19(m, 2H), 7.27(dd, 8, 5, 1H), 8.11(ddd, 8, 3, 1.5, 1H), 8.32(dd, 5, 1.5, 1H), 8.54(d, 3, 1H);

[1125] 實施例933

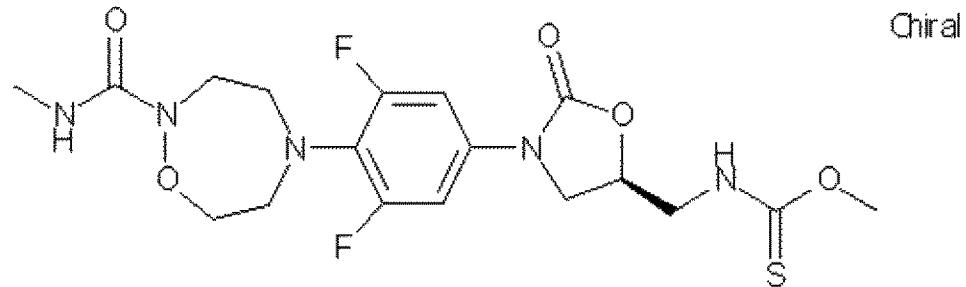
[化964]



$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.43(t, 7, 3H), 3.46–3.55(m, 4H), 3.81(br t, 5.5, 2H), 3.95–4.15(m, 3H), 4.01(s, 3H), 4.28(t, 5, 2H), 4.38(q, 7, 2H), 4.88–4.97(m, 1H), 6.64(br t, 6, NH), 7.02(ddd, 8, 8, 1, 1H), 7.06–7.17(m, 2H), 7.52(ddd, 8, 8, 2, 1H), 8.05(dd, 8, 2, 1H), 8.62(br d, 8, 1H);

[1126] 實施例934

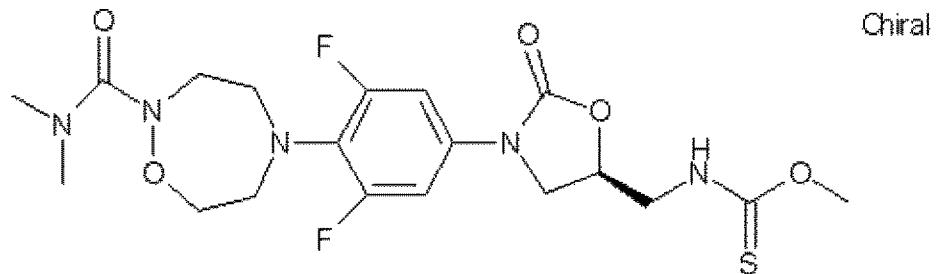
[化965]



$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 2.85(d, 5, 3H), 3.40(br t, 5, 2H), 3.47(br t, 5.5, 2H), 3.79(br t, 5.5, 2H), 3.82(dd, 9, 7, 1H), 3.93–4.15(m, 5H), 4.00(s, 3H), 4.88–4.98(m, 1H), 5.84(br q, 5, NH), 7.00(br t, 6, NH), 7.03–7.14(m, 2H);

[1127] 實施例935

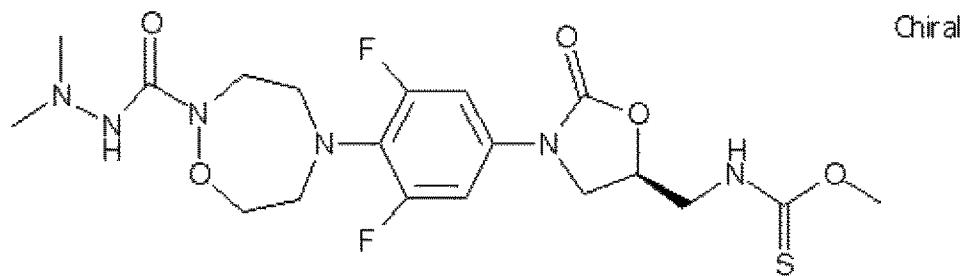
[化966]



1H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ 2.98(s, 6H), 3.38–3.50(m, 4H), 3.73(br t, 5.5, 2H), 3.82(dd, 9, 7, 1H), 3.95–4.12(m, 5H), 4.00(s, 3H), 4.88–4.98(m, 1H), 7.02–7.14(m, 2H+NH);

[1128] 實施例936

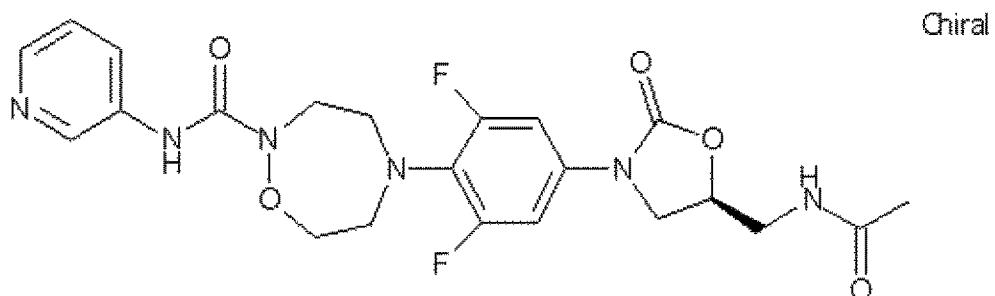
[化967]



1H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ 2.63(s, 6H), 3.38(br t, 5.5, 2H), 3.46(br t, 5, 2H), 3.78(br t, 5.5, 2H), 3.85(dd, 9, 6.5, 1H), 3.96–4.10(m, 5H), 4.00(s, 3H), 4.90–5.00(m, 1H), 6.62(br s, NH), 7.04–7.16(m, 2H), 7.21(br t, 6, NH);

[1129] 實施例937

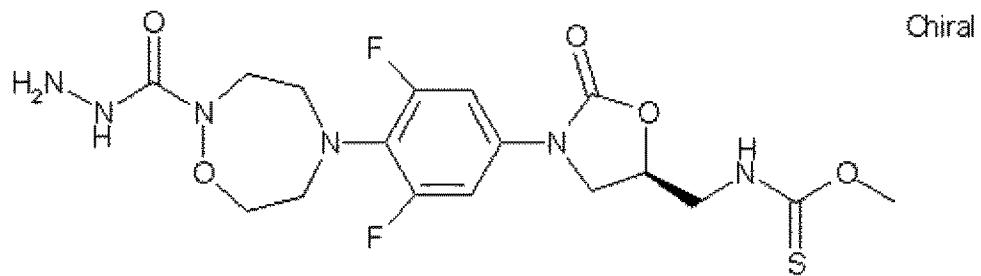
[化968]



1H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ 2.03(s, 3H), 3.44–3.54(m, 4H), 3.57–3.70(m, 2H), 3.74(dd, 9, 6.5, 1H), 4.00(dd, 9, 9, 1H), 4.02(t, 5, 2H), 4.74–4.84(m, 1H), 6.63(br t, 6, NH), 7.05–7.17(m, 2H), 7.27(dd, 8, 5, 1H), 7.90(br s, NH), 8.11(ddd, 8, 3, 1.5, 1H), 8.30(dd, 5, 1.5, 1H), 8.56(d, 3, 1H);

[1130] 實施例938

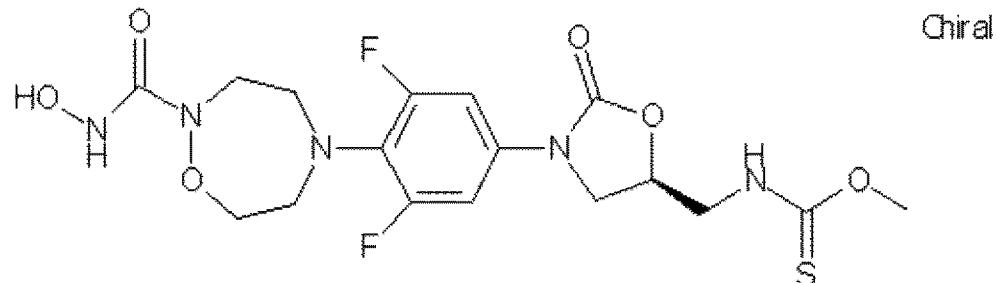
[化969]



$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, $\text{CDCl}_3-\text{CD}_3\text{OD}$ (9:1)) δ 3.34–3.50(m, 4H), 3.74–3.90(m, 3H), 3.94–4.12(m, 5H), 4.00(s, 3H), 4.89–4.99(m, 1H), 7.05–7.17(m, 2H);

[1131] 実施例939

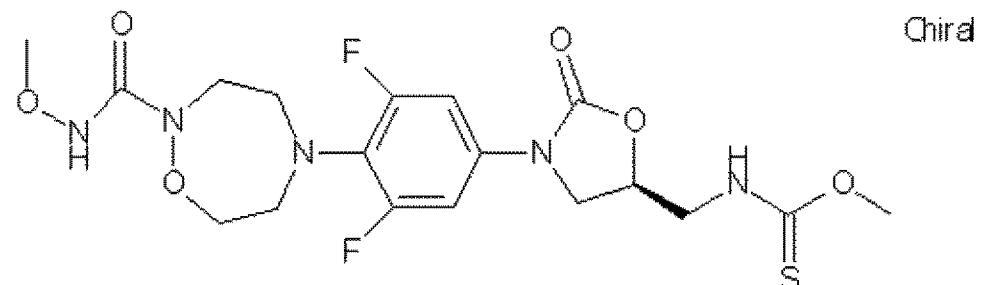
[化970]



$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, $\text{CDCl}_3-\text{CD}_3\text{OD}$ (9:1)) δ 3.38–3.48(m, 4H), 3.79(br t, 5.5, 2H), 3.84(dd, 9, 7, 1H), 3.92–4.11(m, 5H), 4.00(s, 3H), 4.88–4.99(m, 1H), 7.04–7.15(m, 2H)

[1132] 実施例940

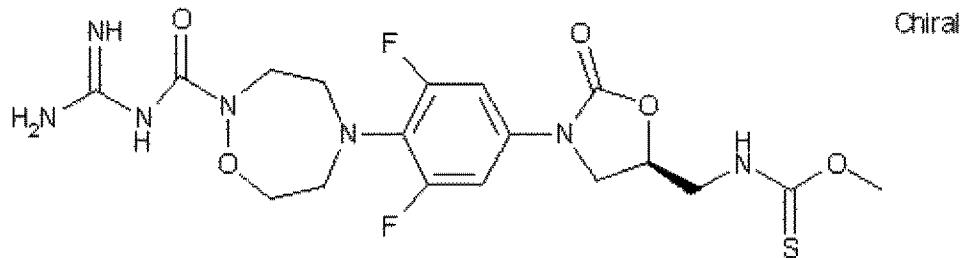
[化971]



$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 3.38–3.47(m, 4H), 3.76–3.84(m, 2H), 3.79(s, 3H), 3.82(dd, 9, 7, 1H), 3.94–4.11(m, 5H), 4.00(s, 3H), 4.89–4.98(m, 1H), 7.03–7.16(m, 2H+NH), 8.39(br s, NH);

[1133] 実施例941

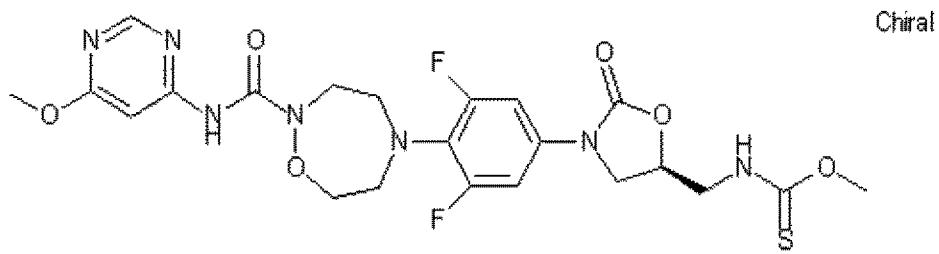
[化972]



$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, $\text{CDCl}_3-\text{CD}_3\text{OD}$ (9:1)) δ 3.38–3.48(m, 4H), 3.81(dd, 9, 7, 1H), 3.92(br t, 5.5, 2H), 3.97–4.12(m, 3H), 4.01(s, 3H), 4.19(br t, 5, 2H), 4.88–4.98(m, 1H), 7.04–7.15(m, 2H);

[1134] 実施例942

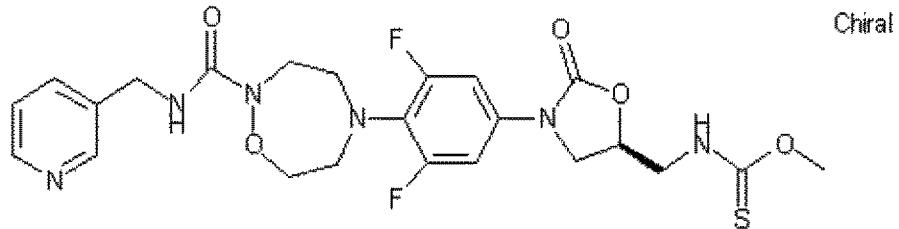
[化973]



$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 3.44–3.52 (m, 4H), 3.82(dd, 9, 7, 1H), 3.92(br t, 5.5, 2H), 3.95–4.11(m, 3H), 3.97(s, 3H), 4.00(s, 3H), 4.19(t, 5, 2H), 4.89–4.98(m, 1H), 7.03(br t, 6, NH), 7.05–7.16(m, 2H), 7.47(d, 1, 1H), 8.33(br s, NH), 8.44(d, 1, 1H);

[1135] 実施例943

[化974]

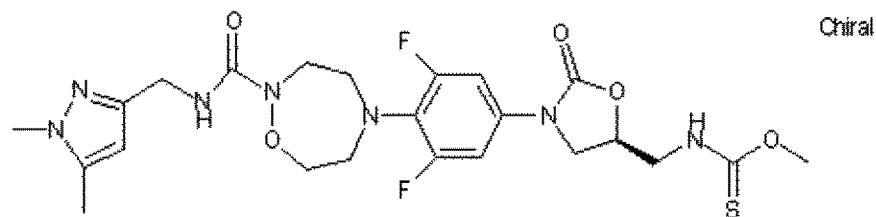


$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 3.38–3.49 (m, 4H), 3.78–3.86(m, 3H), 3.96–4.16(m, 5

H), 4.00(s, 3H), 4.47(s, 2H), 4.88–3.98(m, 1H), 6.33(t, 6, NH), 7.03–7.14(m, 2H), 7.27(dd, 8, 4.5, 1H), 7.47(br t, 6, NH), 7.69(ddd, 8, 2, 1, 1H), 8.52(dd, 4.5, 1, 1H), 8.57(d, 2, 1H);

[1136] 實施例944

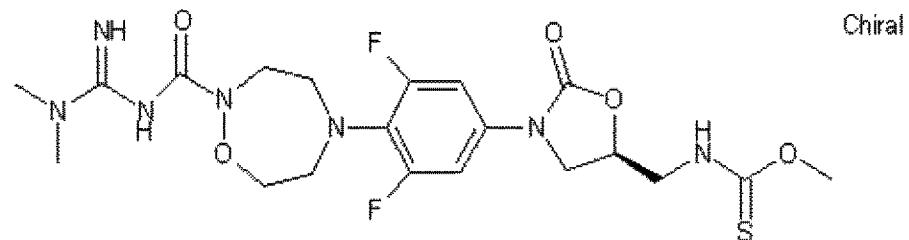
[化975]



¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ 2.24(s, 3H), 3.40(br t, 5.5, 2H), 3.45(br t, 5.5, 2H), 3.67–3.86(m, 3H), 3.73(s, 3H), 3.95–4.10(m, 3H), 4.00(s, 3H), 4.37(d, 6, 2H), 4.88–3.98(m, 1H), 5.97(s, 1H), 6.25(t, 6, NH), 7.02–7.14(m, 2H), 7.24(br t, 6, NH);

[1137] 實施例945

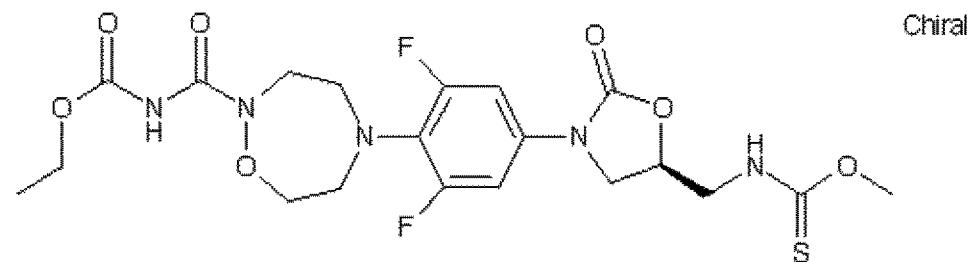
[化976]



¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ 2.01(s, 6H), 3.36–3.44(m, 4H), 3.81(dd, 9, 7, 1H), 3.93–4.09(m, 5H), 4.00(s, 3H), 4.14(br t, 5, 2H), 4.88–4.98(m, 1H), 7.02–7.13(m, 2H), 7.29(br t, 6, NH);

[1138] 實施例946

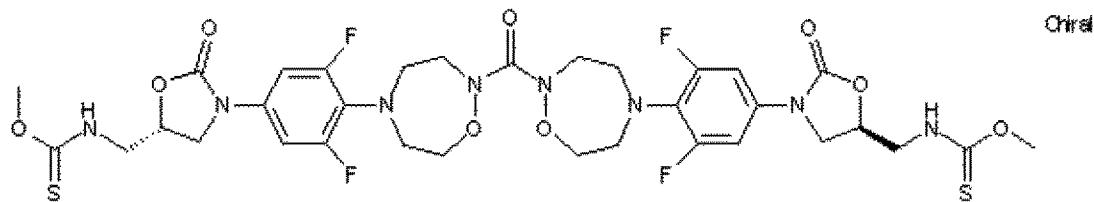
[化977]



¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ 1.33(t, 7, 3H), 3.38–3.48(m, 4H), 3.79–3.91(m, 3H), 4.00(s, 3H), 4.07–4.11(m, 3H), 4.15(t, 5, 2H), 4.26(q, 7, 2H), 4.90–5.00(m, 1H), 7.14(br t, 6, NH), 7.06–7.17(m, 2H), 8.00(br s, NH);

[1139] 実施例947

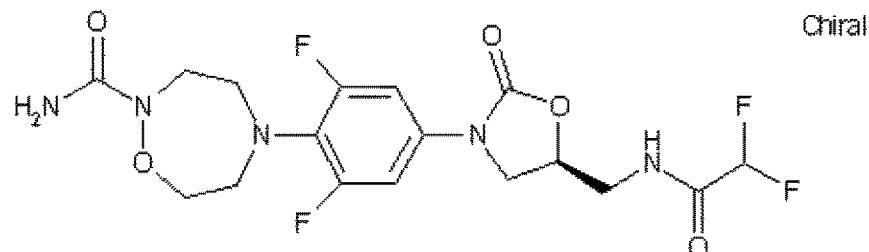
[化978]



¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ 3.40–3.49(m, 8H), 3.78–3.88(m, 6H), 3.96–4.10(m, 6H), 4.00(s, 6H), 4.13(t, 5, 4H), 4.89–4.99(m, 2H), 7.01–7.14(m, 4H+NH);

[1140] 実施例948

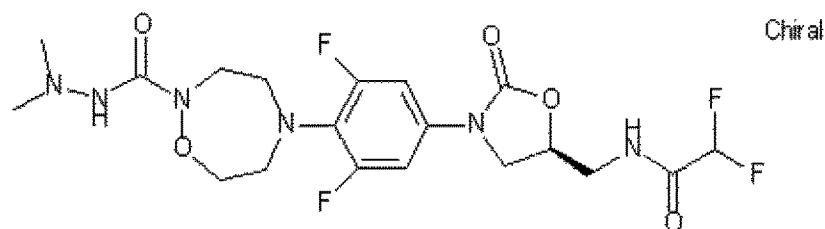
[化979]



¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ 3.36–3.48(m, 4H), 3.64(dd, 14.5, 6, 1H), 3.70–3.83(m, 4H), 3.90(br t, 5, 2H), 4.07(dd, 9, 9, 1H), 4.78–4.88(m, 1H), 5.95(t, 54, 1H), 7.04–7.16(m, 2H);

[1141] 実施例949

[化980]

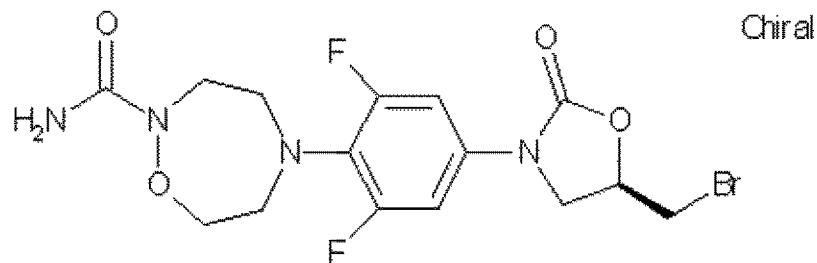


¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ 2.62(s, 6H), 3.37(br t, 5, 2H), 3.45(br t, 5, 2H), 3.64

-3.83(m, 5H), 4.04–4.16(m, 3H), 4.84–4.94(m, 1H), 5.36(br s, NH₂), 7.08–7.19(m, 2H);

[1142] 實施例950

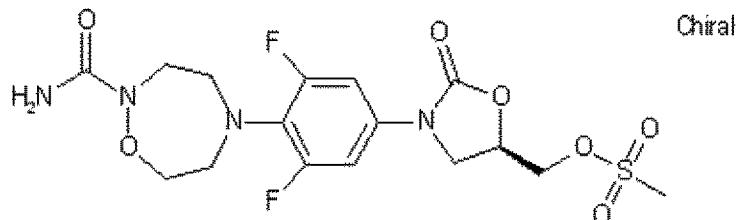
[化981]



¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ 3.39–3.52(m, 4H), 3.58(dd, 12, 7, 1H), 3.65(dd, 12, 4, 1H), 3.80–3.92(m, 3H), 3.90(br t, 5, 2H), 4.07(dd, 9, 9, 1H), 4.78–4.88(m, 1H), 5.95(t, 54, 1H), 7.04–7.16(m, 2H);

[1143] 實施例951

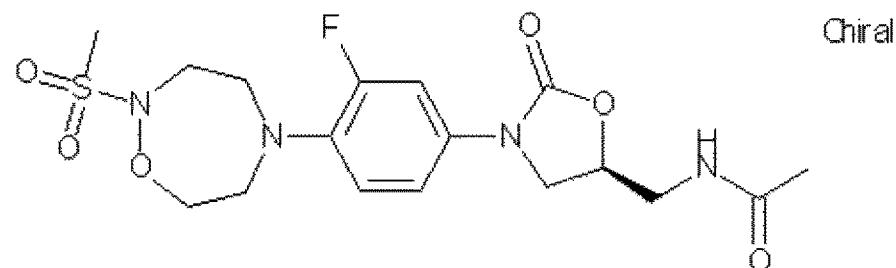
[化982]



¹H-NMR(300MHz, CDCl₃–CD₃OD(9:1)) δ 3.40–3.50(m, 4H), 3.82(br t, 2H), 3.91(dd, 9, 6, 1H), 4.11(t, 5, 2H), 4.13(dd, 9, 9, 1H), 4.44(dd, 12, 4, 1H), 4.53(dd, 12, 3.5, 1H), 4.96(dddd, 9, 6, 4, 3.5, 1H), 5.65(br s, NH), 7.09–7.20(m, 2H);

[1144] 實施例952

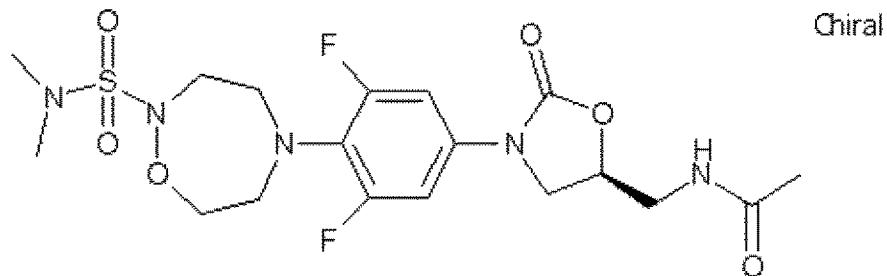
[化983]



¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ 2.03(s, 3H), 2.94(s, 3H), 3.55–3.78(m, 9H), 4.01(dd, 9, 9, 1H), 4.13(t, 5.5, 2H), 4.72–4.82(m, 1H), 6.21(br t, 6, NH), 6.90(dd, 9, 9, 1H), 7.05(dd, 9, 2.5, 1H), 7.38(dd, 15, 2.5, 1H);

[1145] 実施例953

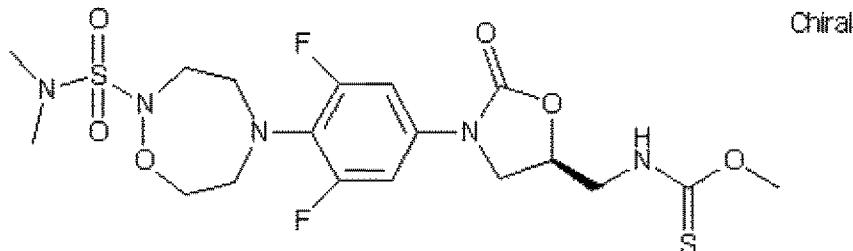
[化984]



¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ 2.03(s, 3H), 3.04(s, 6H), 3.44–3.54(m, 4H), 3.59(t, 5.5, 2H), 3.61–3.69(m, 2H), 3.73(dd, 9, 6.5, 1H), 3.99(dd, 9, 9, 1H), 4.04(t, 5.5, 2H), 4.73–4.83(m, 1H), 6.18(br t, 6, NH), 7.04–7.15(m, 2H);

[1146] 実施例954

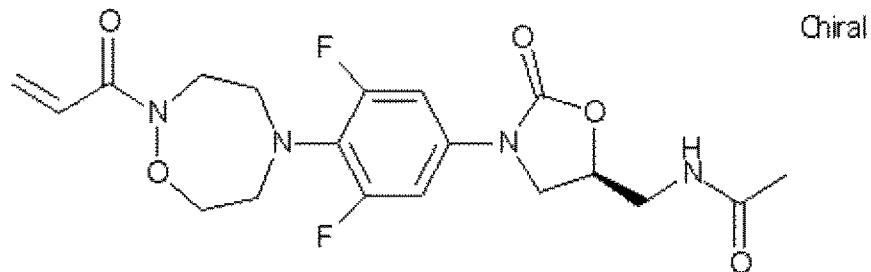
[化985]



¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ 3.04(s, 6H), 3.44–3.54(m, 4H), 3.59(t, 5.5, 2H), 3.81(dd, 9, 7, 1H), 3.97–4.12(m, 5H), 4.01(s, 3H), 4.88–4.98(m, 1H), 7.04–7.15(m, 2H);

[1147] 実施例955

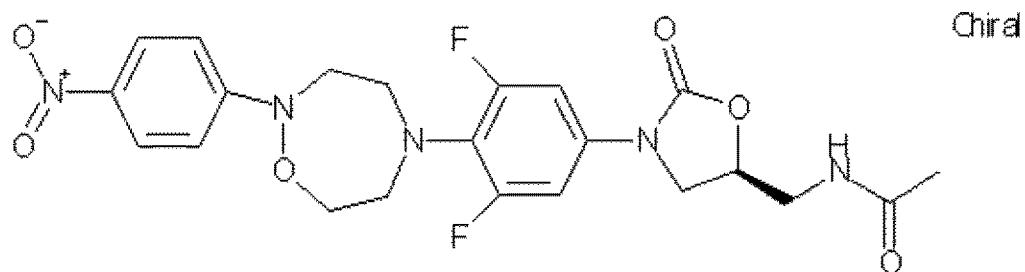
[化986]



¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ 2.03(s, 3H), 3.40(br t, 6, NH), 3.37–3.49(m, 4H), 3.58–3.70(m, 2H), 3.74(dd, 9, 6.5, 1H), 3.94–4.03(m, 3H), 4.13(t, 5, 2H), 4.74–4.83(m, 1H), 5.78(dd, 10.5, 2, 1H), 6.46(dd, 17, 2, 1H), 6.80(dd, 17, 10.5, 1H), 7.04–7.15(m, 2H)

[1148] 實施例956

[化987]



¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ 2.03(s, 3H), 3.47(t, 5.5, 2H), 3.59–3.70 (m, 4H), 3.75 (t, 5.5, 2H), 3.75(dd, 9, 6, 1H), 4.00(dd, 9, 9, 1H), 4.18(t, 5, 2H), 4.74–4.84(m, 1H), 6.41(br s, NH), 6.91(A₂B₂, J=9.5, 2H), 7.06–7.17(m, 2H), 8.16(A₂B₂, J=9.5, 2H);

[1149] 試験例1

上記実施例に記載の化合物の抗菌活性について調べた。

(試験方法)

CLSI(clinical and laboratory standards institute)にて推奨されている標準法に準じ、種々の細菌に対する最小発育阻止濃度(MIC: μ g/ml)を測定した。

検体は、試験化合物をDMSOに溶解して1280 μ g/mLの溶液とした後、DMSOにより2倍系列希釈することにより調製した。検体を細菌懸濁液に5%濃度で加え、MICを測定した。試験培地としてカチオノン濃度を調整したMueller Hinton Brothを用いた。接種源濃度は、いずれも約5×10⁵ CFU/mLとした。

(結果)

本発明化合物は、VRE(バソコマイシン耐性腸球菌)、VISA(バソコマイシン低感受性MRSA)を含む種々の細菌に対し、リネゾリドやバソコマイシンと同等またはそれ以上(例えば4倍以上)の強い抗菌活性を示した。例えば、実施例、81、82、83、84、85、86および91の化合物等は、S. aureus FDA 209P、S. aureus smith、S. aureus

ATCC 700787、E. faecalis ATCC 29212、E. faecalis SR7914、E. faecium SR7917等の細菌に対してMIC値(μg/mL)が1以下であった。

[1150] 実施例957

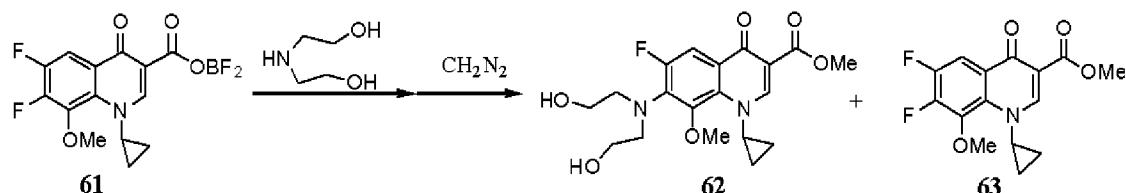
キノロン系化合物の合成

上記式IのB環がキノロンである本発明化合物を以下の方法にしたがって製造した。

◦

7-ビス(ヒドロキシエチル)アミノ化合物(62)

[化988]



ジフルオロ錯体(61)686mg(2.0mmol)にジエタノールアミン4.20g(40mmol)を加え、60°Cに加熱攪拌した。61の消失をTLCで確認した後、水を加えて溶解し、希塩酸にて中和してpH6-7とした。クロロホルムにて抽出し、水洗乾燥後溶媒を留去して黄色固形物(820mg)を得た。黄色固形物をクロロホルムに溶解し、用時調整したジアゾメタンのエーテル溶液を添加する。TLCにてカルボン酸の消失を確認し、溶媒を留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(WAKOゲルB0、40ml、クロロホルム～2～5%メタノール/クロロホルム)にて精製し、所望の7-ビス(ヒドロキシエチル)アミノ化合物(62)を282mg(36%)、ジフルオロ化合物(63)を269mg(43%)得た。

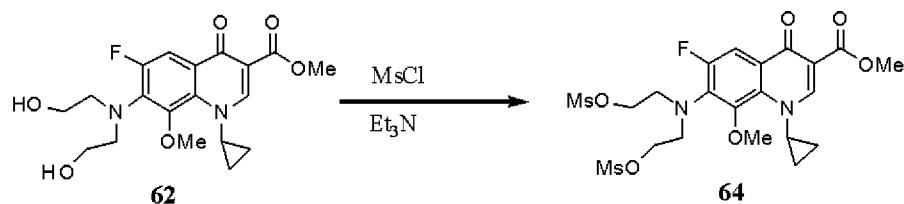
62: 1H-NMR(300MHz, CDCl₃) : δ 0.93(m, 2H), 1.18(m, 2H), 3.43(br t, 5.1, 4H), 3.74(br t, 5.1, 4H), 3.89(s, 3H), 3.92(m, 1H), 3.92(s, 3H), 7.95(d, 12.3, 1H), 8.64(s, 1H).

63: 1H-NMR(300MHz, CDCl₃) : δ 1.05(m, 2H), 1.22(m, 2H), 3.93(s, 3H), 3.99(m, 1H), 4.09(d, 1.8, 3H), 8.05(dd, 10.2, 8.4, 1H), 8.63(s, 1H).

[1151] 実施例958

7-ビス(メタンスルホニルオキシエチル)アミノ化合物(64)

[化989]



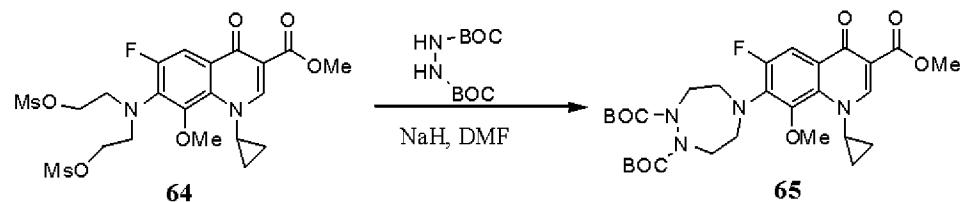
アミノ化合物(62、282mg、0.7mmol)、トリエチルアミン(0.5ml)をアセトニトリル15mlに溶解し、氷冷攪拌下メタンスルホニルクロリド(0.5ml)を滴下した。原料の消失を確認した後、希塩酸水溶液へ投入し、クロロホルムにて抽出した。水洗乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(WAKOゲルB0、30ml、クロロホルム～2%メタノール/クロロホルム)にて精製し、黄色油状物の7-ビス(メタンスルホニルオキシエチル)アミノ化合物(64)を397mg(quant.)得た。

64: $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) : δ 0.87(m, 2H), 1.18(m, 2H), 2.96(s, 6H), 3.79(br t, 5.1, 4H), 3.87(s, 3H), 3.92(m, 1H), 3.93(s, 3H), 4.34(br t, 5.2, 4H), 7.95(d, 12.3, 1H), 8.65(s, 1H).

[1152] 実施例959

7-ビスBOCトリアザシクロヘプチル化合物(65)

[化990]



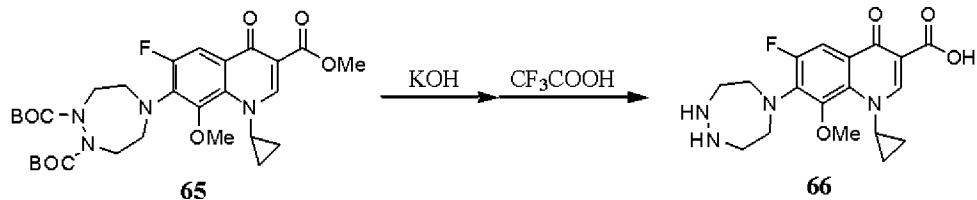
60%NaH(92mg、2.3mmol)をn-ヘキサンにて洗浄し、アルゴン雰囲気下DMF(5ml)に懸濁した。氷冷下ビスBOCヒドラジン(243mg、1.04mmol)のDMF(5ml)溶液を滴下しそのまま5分、次いで室温で10分間する。生成した淡黄色溶液に氷冷下メシル化合物(64、480mg、0.87mmol)のDMF(10ml)溶液を滴下し、室温で30分、80–90°Cで加熱攪拌した。原料の消失を確認した後、減圧下溶媒を留去し、希塩酸水を加え、クロロホルムにて抽出する。水洗乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(WAKOゲルB0、40ml、クロロホルム～2%メタノール/クロロホルム)にて精製し、黄色油状物のトリアザシクロヘプチル化合物(65)を195mg(38%)得た。

65: $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) : δ 0.94(m, 2H), 1.15(m, 2H), 1.48–1.49(br s, 18H), 3.27–3.38(m, 4H), 3.60–3.70(m, 3H), 3.74(s, 3H), 3.92(s, 3H), 3.92(m, 1H), 4.16(m, 1H), 7.95(d, 12.3, 1H), 8.60(s, 1H).

[1153] 実施例960

7-ビストリアザシクロヘプチル化合物(66)

[化991]



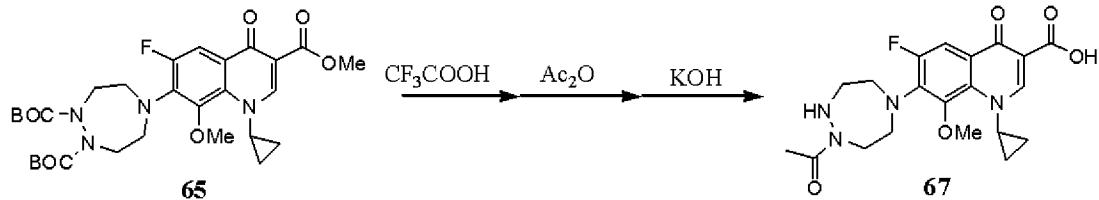
ビスBOCトリアザシクロヘプチル化合物(65、114mg)のメタノール(10ml)溶液に氷冷下10%水酸化カリウム水溶液(5ml)を加え、室温で4時間攪拌した。反応後、希塩酸にてpH4として、クロロホルム抽出をする。水洗乾燥後、溶媒を留去する。残渣をジクロロメタン(1ml)に溶解し、TFA(1ml)を加え昼夜放置した。溶媒を留去し、メタノーリエーテルから再結晶して黄色針状晶の標記化合物(46)を得た。

66: 黄色針状晶 mp : 169–172°C (MeOH-Et₂O) ; ¹H-NMR(300MHz, DMSO) : δ 1.02–1.11(m, 4H), 3.63(m, 4H), 3.72(s, 3H), 4.16(m, 1H), 7.77(d, 12, 1H), 8.71(s, 1H).

[1154] 実施例961

7-ビストリアザシクロヘプチル化合物のモノアセチル誘導体(67)

[化992]



ビスBOCトリアザシクロヘプチル化合物(65、72mg、0.12mmol)のジクロロメタン(2ml)溶液にTFA(2ml)を加え昼夜放置した。炭酸水素ナトリウム溶媒を加え、クロロホルムにて抽出し、水洗乾燥後溶媒を留去する。残渣(52mg)をクロロホルム(5ml)に溶解し、無水酢酸(15 μ mL、1.5eq.)を添加し室温で10分間攪拌した。炭酸水素ナトリウム溶媒を加え、クロロホルムにて抽出し、水洗乾燥後溶媒を留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(WAKOゲルB0、30ml、クロロホルム～1～4%メタノール/クロロホルム)にて精製し、モノアシルメチルエステル化合物を34mg(64%)を得た。

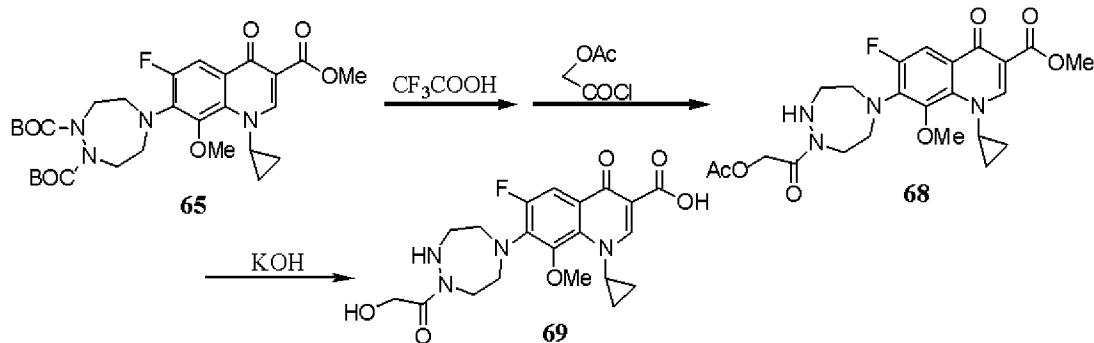
モノアシルメチルエステル化合物(34mg)のメタノール(2ml)溶液に氷冷下10%水酸化カリウム水溶液(2ml)を加え、室温で30分間攪拌した。反応後、希塩酸にてpH5-6として、クロロホルム抽出をする。水洗乾燥後、溶媒を留去する。残渣をジクロロメタン(1ml)に溶解し、TFA(1ml)を加え昼夜放置した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(WAKOゲルB0、20ml、クロロホルム～5%メタノール/クロロホルム)にて精製し、メタノール-ヘキサンから再結晶して淡橙色針状晶の標記化合物(67)を25mg(76%)得た。

67: 淡橙色針状晶 mp : 193-196°C (MeOH-Hexane) ; 1H-NMR(300MHz, CDCl₃) : δ 0.94(m, 2H), 1.15(m, 2H), 2.13 & 2.25(s, 3H), 3.09-3.72(m, 7.5H), 3.73 & 3.74(s, 3H), 3.92(m, 1H), 4.56(m, 0.5H), 7.92(d, 12, 1H), 8.60(s, 1H).

[1155] 実施例962

7-ビストリアザシクロヘプチル化合物のモノヒドロキシアセチル誘導体(69)

[化993]



ビストリアザシクロヘプチル化合物(65、100mg、0.18mmol)のジクロロメタン(2ml)溶液にTFA(2ml)を加え30分間攪拌した。炭酸水素ナトリウム溶媒を加え、クロロホルムにて抽出し、水洗乾燥後溶媒を留去する。残渣(70mg)をクロロホルム(5ml)に溶解し、アセトキシアセチルクロリド(18 μ mL、1.5eq.)を添加し室温で5分間攪拌した。炭酸水素ナトリウム溶媒を加え、クロロホルムにて抽出し、水洗乾燥後溶媒を留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(WAKOゲルB0、20ml、クロロホルム～1%メタノール/クロロホルム)にて精製し、モノアセトキシアセチルメチルエステル化合物(68)を19mg(19%)得た。

68: 1H-NMR(300MHz, CDCl₃) : δ 0.94(m, 2H), 1.15(m, 2H), 2.14(s, 3H), 3.09-3.

9.0(m, 8H), 3.73 & 3.76(s, 3H), 3.92(s, 3H), 3.92(m, 1H), 5.00(s, 2H), 7.93(d, 12, 1H), 8.61(s, 1H).

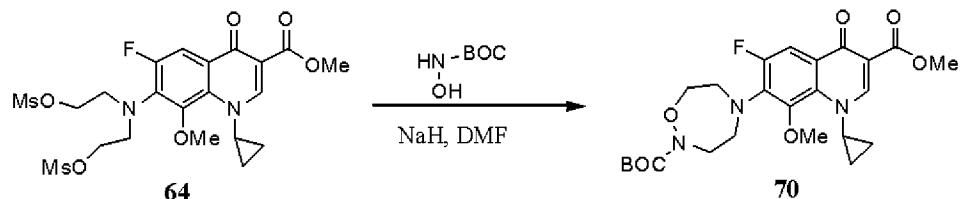
モノアセトキシアセチルメチルエステル化合物(48、27mg)のメタノール(2ml)溶液に氷冷下10%水酸化カリウム水溶液(2ml)を加え、室温で10分間搅拌した。反応後、希塩酸にてpH5-6として、クロロホルム抽出をする。水洗乾燥後、溶媒を留去する。残渣をエタノール-ヘキサンから再結晶して淡橙色針状晶の標記化合物(69)を10mg(42%)得た。

69: 淡橙色針状晶 mp : 157-159°C (EtOH-Hexane) ; $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) : δ 1.00(m, 2H), 1.22(m, 2H), 3.23-3.90(m, 8H), 3.77(s, 3H), 4.03(m, 1H), 7.93(d, 12, 1H), 8.84(s, 1H).

[1156] 実施例963

7-BOCジアザオキシシクロヘプチル化合物(70)

[化994]



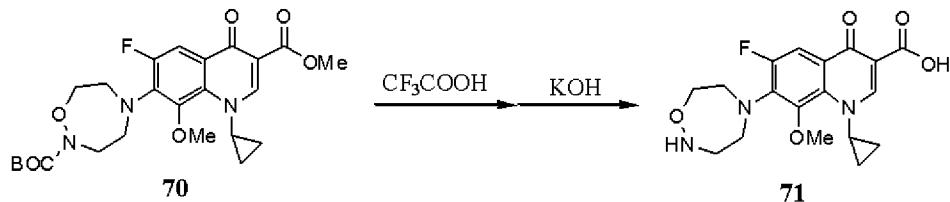
60%NaH(96mg、2.4mmol)をn-ヘキサンにて洗浄し、アルゴン雰囲気下DMF(3ml)に懸濁した。氷冷下N-BOCヒドロキシルアミン(106mg、0.8mmol)のDMF(5ml)溶液を滴下しそのまま10分間搅拌する。生成した淡黄色溶液に氷冷下メシル化合物(64、430mg、0.78mmol)のDMF(3ml)溶液を滴下し、70-80°Cで2時間加熱搅拌した。原料の消失を確認した後、酢酸エチルにて希釈し、水洗乾燥後溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(WAKOゲルB0、40ml、クロロホルム～1%メタノール/クロロホルム)にて精製し、橙色油状物の標記化合物(70)を88mg(23%)得た。

70: $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) : δ 0.94(m, 2H), 1.15(m, 2H), 1.48-1.49(br s, 18H), 3.27-3.38(m, 4H), 3.60-3.70(m, 3H), 3.74(s, 3H), 3.92(s, 3H), 3.92(m, 1H), 4.16(m, 1H), 7.95(d, 12.3, 1H), 8.60(s, 1H).

[1157] 実施例964

7-ジアザオキシクロヘプチル化合物(71)

[化995]



N-BOCジアザオキシクロヘプチル化合物(50、88mg)のジクロロメタン(1ml)溶液にTFA(1ml)を加え室温で10分間攪拌した後、トルエンを加え溶媒を留去する。残渣のメタノール(2ml)溶液に氷冷下10%水酸化カリウム水溶液(2ml)を加え、室温で10分間攪拌した。反応後、希塩酸にてpH5-6として、クロロホルム抽出をする。水洗乾燥後、溶媒を留去する。残渣(80mg)をメタノール-エーテルから再結晶して橙色針状晶の標記化合物(71)を得た。

71: 淡橙色針状晶 mp : 222-224°C (MeOH-Hexane) ; ¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) : δ = 1.01 (m, 2H), 1.22 (m, 2H), 3.66 (t, J = 6 Hz, 4H), 3.83 (t, J = 6 Hz, 4H), 3.88 (s, 3H), 4.06 (m, 1H), 7.94 (d, J = 12 Hz, 1H), 8.86 (s, 1H).

[1158] 試験例2

本発明のキノロン系化合物の抗菌活性

試験例1の方法に従って、本発明キノロン系化合物の抗菌活性を調べた。

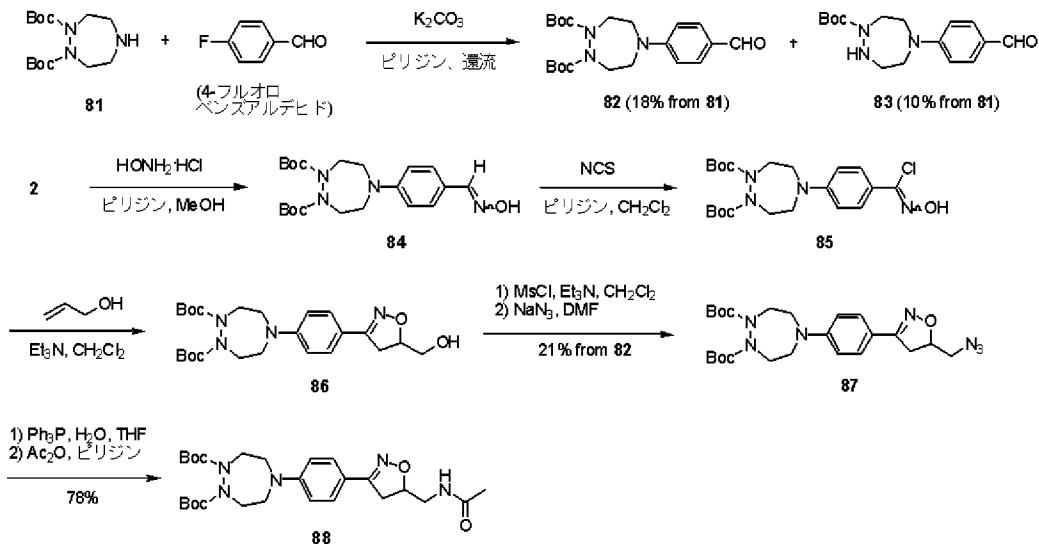
(結果)

本発明化合物は、VRE(バンコマイシン耐性腸球菌)、MRSA(メチシリン耐性黄色ブドウ球菌)を含む種々の細菌に対し、市販のニューキノロン系抗菌剤(例:シプロフロキサシン、ガチフロキサシン、モキシフロキサシン)と同等またはそれ以上(例えば4倍以上)の強い抗菌活性を示した。例えば、実施例960の化合物(66)、実施例964の化合物(71)は、S. aureus FDA 209P、S. aureus SR3637、E. faecalis ATCC 29212、E. faecalis SR7914等の細菌に対してMIC値(μg/mL)が1以下であった。

[1159] 実施例965

化合物88の合成

[化996]



化合物82および83

50cm³ナスフラスコに化合物81(3. 1291g、10. 38mmol)、4-フルオロベンズアルデヒド(1. 9321g、15. 57mmol)、K₂CO₃(2. 9080g、21. 04mmol)を入れ、ピリジン(10cm³)を加えて懸濁液とした。これを88時間加熱還流した。ピリジンを除去して得られた残渣にH₂O(100cm³)を加え、AcOEtで3回抽出し、飽和NaCl水溶液で洗浄後、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過、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(BW-200、30g、溶出液; 5%→10%→50%AcOEt/n-ヘキサン→10%MeOH/CH₂Cl₂)で精製し、化合物82(0. 7581g、1. 87mmol)および化合物83(0. 3143g、1. 03mmol)を得た。なお、化合物82および83のホルミル基が酸化されたカルボキシル体もそれぞれ微量ながら得られた。

収率: 18% (化合物82)、10% (化合物83)、未反応の化合物81を65%回収

化合物82: ¹H NMR (CDCl₃) δ = 1.33 & 1.36 & 1.41 (18H, three singlet peaks of the conformers, t-Bu×2), 3.14–3.91 (6H, m), 4.10–4.32 (2H, m), 6.77 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.74 (2H, d, J = 9.1 Hz), and 9.75 (1H, s, CHO)

化合物83: ¹H NMR (CDCl₃) δ = 1.20 (9H, s, t-Bu), 3.09 (2H, t, J = 5.2 Hz), 3.70 (2H, t, J = 5.2 Hz), 3.70–3.86 (4H, m), 4.82 (1H, br s, NH), 6.76 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.73 (2H, d, J = 8.5 Hz), and 9.73 (1H, s, CHO).

[1160] 実施例966

化合物84

100cm³ナスフラスコに、化合物82(1. 2082g、2. 98mmol)を入れ、ピリジン(1cm³)とMeOH(10cm³)とで溶液とした。HONH₂·HCl(0. 3584g、5. 16mmol)を加え、室温で21時間攪拌した。ピリジン、MeOHを留去後、残渣にH₂O(50cm³)およびAcOEt(100cm³)を加え、分液してさらに水層をAcOEtで1回抽出し、合わせた有機層をH₂Oで1回、飽和NaCl水溶液で1回洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過、濃縮して化合物84が主成分の残渣(1. 1838g)を得た。

[1161] 実施例967

化合物85

100cm³ナスフラスコに、化合物84が主成分の残渣(1. 1838g)を入れ、ピリジン(3cm³)およびCH₂Cl₂(15cm³)に溶かして溶液とした。これに0°CにてNCS(0. 5020g、3. 76mmol)を加え、同温で3時間攪拌したのちに室温で15時間攪拌した。残渣にH₂O(50cm³)およびAcOEt(100cm³)を加え、分液してさらに水層をAcOEtで1回抽出し、合わせた有機層をH₂Oで1回、飽和NaCl水溶液で1回洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過、濃縮して化合物85が主成分の残渣を得た。

[1162] 実施例968

化合物86

100cm³ナスフラスコに、化合物85が主成分の残渣(1. 1838g)を入れ、Et₃N(0. 80cm³、5. 69mmol)およびCH₂Cl₂(20cm³)に溶かして溶液とした。これに室温にてアリルアルコール(0. 40cm³、5. 85mmol)を加え、同温で24時間攪拌した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(BW-200、30g、溶出液;AcOEt→5%MeOH/CH₂Cl₂)で精製しようとしたが副生成物が多く、化合物86を含むフラクションのみを回収した。

¹H NMR (CDCl₃) δ = 1.34–1.42 (18H, t-Bu), 2.19 (1H, br s, OH), 3.13–3.86 (10H), 4.09–4.28 (2H), 4.74–4.86 (1H, m), 6.71 (2H, d, J = 8.8 Hz), and 7.53 (2H, d, J = 8.8 Hz).

[1163] 実施例969

化合物87

上記化合物86を含むフラクションを濃縮したもの(1. 0953g)を、CH₂Cl₂(20cm³)

に溶かして溶液とし、それにEt₃N(0. 80cm³、5. 69mmol)を加えた。0°CにてMsCl(0. 40cm³、5. 17mmol)をCH₂Cl₂(5cm³)に溶かしたもの滴下し、室温に戻して2. 5時間攪拌した。飽和NaHCO₃水溶液(30cm³)でクエンチし、CH₂Cl₂で4回抽出し、飽和NaCl水溶液で1回洗浄し、Na₂SO₄で乾燥後、ろ過、濃縮して残渣(1. 2848g)を得た。これをDMF(20cm³)に溶かし、NaN₃(0. 6000g、9. 23mmol)を加えて60°Cで3時間攪拌したのちに室温で40時間攪拌した。H₂O(50cm³)およびAcOEt(40cm³)を加えて分液し、さらに水層をAcOEtで1回抽出し、合わせた有機層をH₂Oで1回、飽和NaCl水溶液で1回ずつ洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過、濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(BW-200、30g、溶出液; 50%→80%AcOEt/n-ヘキサン)で精製し、化合物87を0. 3171g(0. 632mmol)得た。

82からの収率: 21%

¹H NMR (CDCl₃) δ = 1.34–1.48 (18H, t-Bu), 3.06–3.86 (10H), 4.07–4.28 (2H), 4.78–4.91 (1H, m), 6.65–6.73 (2H, m), and 7.44–7.56 (2H, m).

[1164] 実施例970

化合物88の合成

50cm³ナスフラスコに化合物87(0. 3171g、0. 632mmol)を入れ、THF(3cm³)に溶かして溶液とした。これに室温でPh₃P(0. 2525g、0. 963mmol)およびH₂O(0. 20cm³、11. 1mmol)を加え、室温で52時間攪拌した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(BW-200、30g、溶出液; 50%→100%AcOEt/n-ヘキサン→10%MeOH/CHCl₃)で精製し、アミン体を0. 2413g(0. 507mmol、80%)得た。50cm³ナスフラスコにアミン体(0. 2413g、0. 507mmol)を入れ、ピリジン(5cm³)に溶かして溶液とした。これに室温でAc₂O(2. 0cm³)を加え、同温にて15時間攪拌した。溶媒を留去し、得られた残渣(0. 2556g)を化合物88とした。

収率: 78%

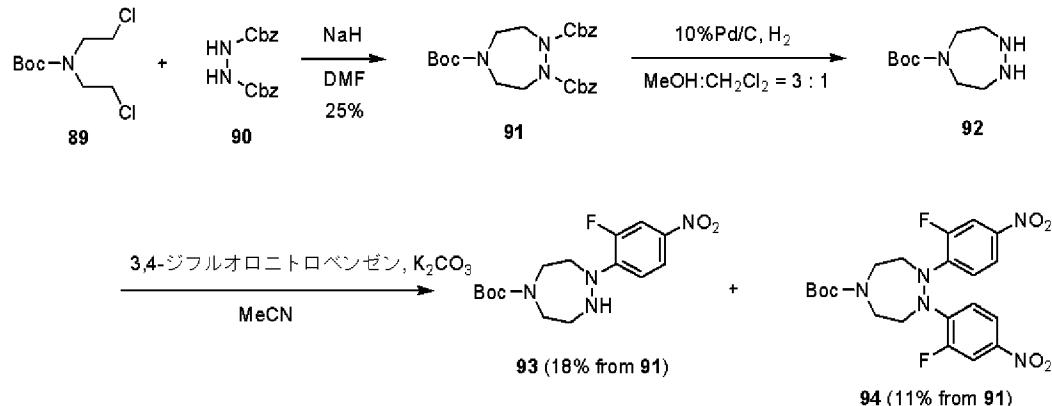
¹H NMR (CDCl₃) δ = 1.27–1.41 (18H, t-Bu), 1.90 (3H, s, Ac), 2.80–3.68 (10H), 4.02–4.20 (2H), 4.66–4.78 (1H, m), 6.10 (1H, t, J = 6.0 Hz), 6.63 (2H, d, J = 8.8 Hz),

and 7.42 (2H, d, J = 8.8 Hz).

[1165] 実施例971

化合物94の合成

[化997]



化合物91

200cm³ナスフラスコにNaH(ミネラルオイル中60%; 3. 4311g、85. 8mmol)を入れ、n—ヘキサンで3回洗浄した。残存するn—ヘキサンを減圧下蒸発させ、DMF(150cm³)を加えた。室温にて化合物90(10. 26g、34. 2mmol)を加え、同温で10分間攪拌した。次に、DMF(50cm³)に溶かした化合物89(9. 8497g、40. 7mmol)を室温にて滴下し、同温で18時間攪拌した。H₂O(500cm³)中に注ぎ込み、AcOEtで3回抽出し、水で1回、飽和NaCl水溶液で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥後、ろ過、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(BW-200、150g、溶出液; 10%→20%→30%→50%AcOEt/n—ヘキサン)で精製し、化合物91を3. 9235g(8. 36mmol)得た。

収率: 25%

¹H NMR (CDCl₃) δ = 1.31–1.43 (9H, t-Bu), 3.08–3.74 (6H), 4.00–4.28 (2H), 4.98–5.24 (4H, m, CH₂Ph), and 7.20–7.38 (10H, m).

[1166] 実施例972

化合物93および94

500cm³ナスフラスコに化合物91(3. 9235g、8. 36mmol)、10%Pd/C(0. 777g)を入れ、MeOH(60cm³)とCH₂Cl₂(20cm³)を加えて懸濁液とした。これをH₂

置換し、7日間攪拌した。反応溶液をCelite Padでろ過し、ろ液を濃縮して粗生成物(92)とした。この粗生成物(2.2861g)をMeCN(50cm³)に溶かし、K₂CO₃(3.3520g、24.25mmol)、3,4-ジフルオロニトロベンゼン(3.6271g、22.80mmol)を入れて14時間加熱還流した。H₂O(50cm³)を加え、AcOEtで5回抽出し、飽和NaCl水溶液で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥後、ろ過、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(BW-200、60g、溶出液;10%→20%→30%→40%AcOEt/n-ヘキサン)で精製し、化合物93を0.5019g(1.47mmol)、化合物94を0.4347g(0.91mmol)得た。

収率:18%(化合物93)、11%(化合物94)

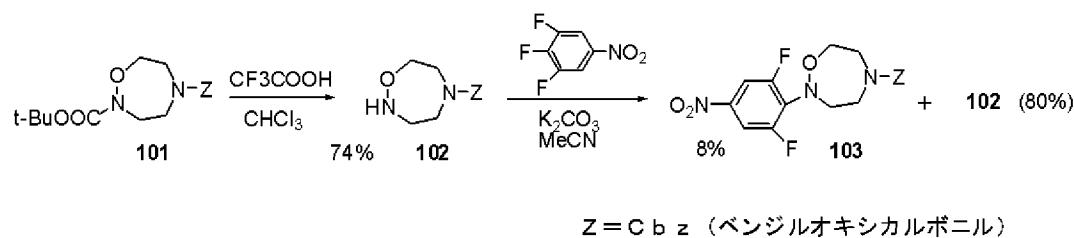
化合物93: ¹H NMR (CDCl₃) δ = 1.45 (9H, s, t-Bu), 3.00–3.14 (2H), 3.36–3.74 (7H), 7.48 (1H, t = 9.1 Hz), and 7.84–8.01 (2H, m).

化合物94: ¹H NMR (CDCl₃) δ = 1.53–1.57 (9H, t-Bu), 3.38–5.76 (8H), 6.61 (2H, t, J = 8.6 Hz), and 7.84–8.01 (4H, m).

[1167] 実施例973

化合物103の合成

[化998]



化合物102

BOC化合物(101、1.01g)のクロロホルム溶液(25ml)にトリフロロ酢酸(2ml)を添加し、室温にて19時間攪拌する。反応後飽和NaHCO₃水溶液を加え、クロロホルム-メタノール(9:1)にて抽出する。乾燥(Na₂SO₄)後溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル(1:1))にて精製する。無色シロップ状の化合物(102)を526mg(74%)得た。

102: 無色シロップ状物質; ¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ 3.09(t, 5.5, 1H), 3.14(t, 5.5, 1H), 3.54–3.70(m, 4H), 3.82(t, 5.5, 1H), 3.91(t, 5.5, 1H), 5.16(s, 2H), 5.84(br,

NH), 7.29–7.40(m, 5H)

[1168] 実施例974

化合物103

アミノ化合物(102、321mg)と3,4,5–トリプロロニトロベンゼン(487mg)のアセトニトリル溶液(12ml)にK₂CO₃(561mg)を加え、21時間加熱還流する。反応後、N₄HCl水溶液を加え、クロロホルム–メタノール(9:1)で抽出する。乾燥(Na₂SO₄)後溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン–酢酸エチル(2:1))にて精製する。初流出部から淡黄アメ状物質の化合物(103)を45mg(8%)得た。ヘキサン–酢酸エチル(1:1)流出部より原料を258mg(80%)回収した。

103:淡黄色アメ状物質; ¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ 3.55(br t, 5.5, 1H), 3.62(br t, 5.5, 1H), 3.70–3.81(m, 4H), 4.01(t, 5.5, 1H), 4.09(t, 5.5, 1H), 5.19(s, 2H), 7.31–7.39(m, 5H), 7.75–7.84(m, 2H)

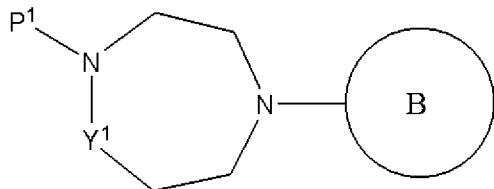
産業上の利用可能性

[1169] 本発明化合物は医薬活性成分またはその合成中間体として有用である。特に本発明化合物は抗菌活性を有するので、抗菌剤として有用である。

請求の範囲

[1] 式:

[化1]



[式中、

Y^1 は NP^2 または O ;

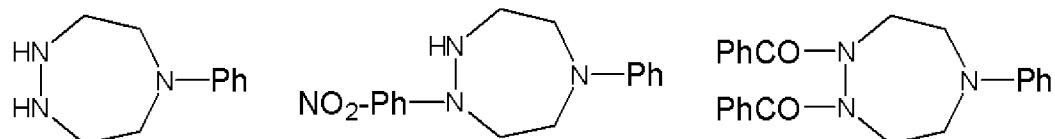
P^1 および P^2 は、それぞれ独立して水素、置換基群S1およびアミノ保護基から選択される置換基、または P^1 および P^2 は、隣接するN原子と一緒にになって、置換されていてもよい複素環を形成してもよく;

置換基群S1は、置換されていてもよい低級アルキル、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ホルミル、置換されていてもよい低級アルキルカルボニル、置換されていてもよいシクロアルキルカルボニル、置換されていてもよい低級アルキルオキシカルボニル、置換されていてもよいアリールカルボニル、置換されていてもよい複素環式基カルボニル、置換されていてもよいカルバモイル、低級アルキルチオ、シクロアルキルチオ、アリールチオ、置換されていてもよい低級アルキルスルホニル、置換されていてもよいフェニルスルホニル、置換されていてもよい芳香族複素環式基低級アルキル、置換されていてもよいアリール、および置換されていてもよい複素環基からなり;

B環は、置換されていてもよく縮合していくてもよいベンゼン環または置換されていてもよい複素環であり;

但し、以下の化合物を除く

[化2]



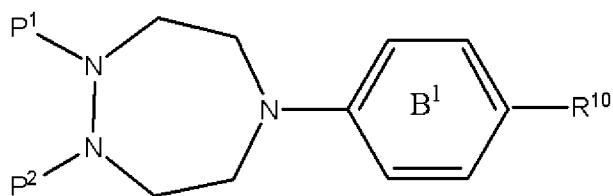
(Phはフェニル)]

で示される化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

[2] B環が、ハロゲン、ニトロ、アミノ、アミノ保護基で保護されたアミノ、置換されていてよいアミド、ホルミル、カルボキシル、カルボキサミド、置換されていてよいアルキル基、低級アルコキシ、ヒドロキシイミノ、置換されていてよいオキサンリジン、置換されていてよいインキサゾール、および置換されていてよい複素環式基(好ましくは、5または6員)からなる群から選択される1または2以上の置換基で置換されている、請求項1記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

[3] 式:

[化3]



[式中、

P¹およびP²は、水素、置換基群S1およびアミノ保護基から選択される置換基、またはP¹およびP²は、隣接するN原子と一緒にになって、置換されていてよい複素環を形成してもよく；

B¹環は、1または2以上のハロゲン原子によって置換されていてよいベンゼン環であり；

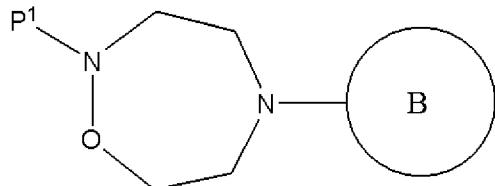
R¹⁰は、-NO₂または-NHP³であり；

P³は、水素またはアミノ保護基である]

で示される請求項1記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

[4] 式:

[化4]



[式中、

P^1 は、水素、置換基群S1およびアミノ保護基から選択される置換基であり；置換基群S1は、置換されていてもよい低級アルキル、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ホルミル、置換されていてもよい低級アルキルカルボニル、置換されていてもよいシクロアルキルカルボニル、置換されていてもよい低級アルキルオキシカルボニル、置換されていてもよいアリールカルボニル、置換されていてもよい複素環式基カルボニル、置換されていてもよいカルバモイル、低級アルキルチオ、シクロアルキルチオ、アリールチオ、置換されていてもよい低級アルキルスルホニル、置換されていてもよいフェニルスルホニル、置換されていてもよい芳香族複素環式基低級アルキル、置換されていてもよいアリール、および置換されていてもよい複素環基からなり；

B環は、置換されていてもよく縮合していくてもよいベンゼン環または置換されていてもよい複素環である]

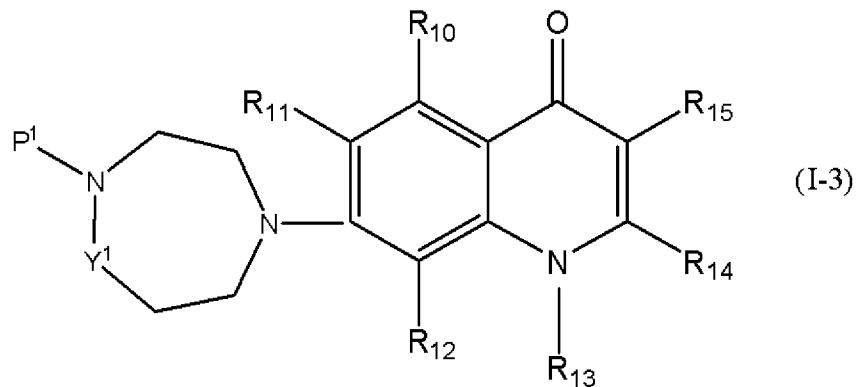
で示される、請求項1記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

[5] B環が、置換キノリン環である、請求項1、2または4のいずれかに記載の化合物。

[6] B環が、キノロン系抗菌性化合物またはニューキノロン系抗菌性化合物の残基であり、結合位が7位である、請求項5記載の化合物。

[7] 式：

[化5]



[式中、

Y^1 はNP²またはO;

P^1 および P^2 は、それぞれ独立して水素、置換基群S1およびアミノ保護基から選択される置換基、または P^1 および P^2 は、隣接するN原子と一緒にになって、置換されていてもよい複素環を形成してもよく;

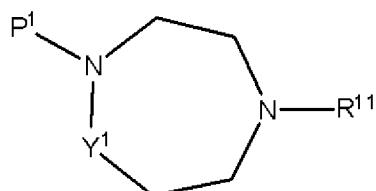
$R^{10} \sim R^{15}$ は、それぞれ独立して水素、低級アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル低級アルキル、ハロゲン、低級アルコキシ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、アミノ、低級アルキルアミノ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよい複素環式基を示す;また R^{12} および R^{13} は、隣接原子と一緒にになって置換されていてもよい複素環を形成してもよい】

で示される化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

[8] R^{10} が水素、 R^{11} がハロゲン、 R^{12} が低級アルコキシ、 R^{13} がシクロアルキル、 R^{14} が水素、 R^{15} がカルボキシまたは低級アルコキシカルボニルである、請求項7記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

[9] 式:

[化6]



[式中、

Y^1 は、NP²またはO;

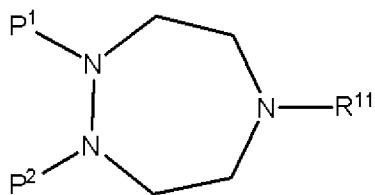
P^1 、 P^2 は、それぞれ独立して水素、アシル基またはアミノ保護基;

R^{11} は、水素、アシル基またはアミノ保護基(但し、 $-CO(CH_2)_3COH$ 、 $-Ph$ および $-CH_2Ph$ (Ph:フェニル)を除く)】

で示される化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

[10] 式:

[化7]



(式中、

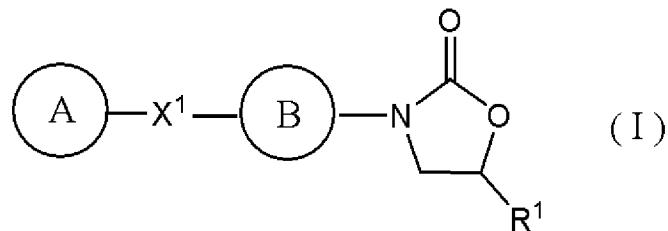
P¹、P²は、それぞれ独立して水素、アシル基またはアミノ保護基；
R¹¹は、水素、アシル基またはアミノ保護基(但し、-CO(CH₂)₃-COH、-Phおよび-CH₂Ph(Ph:フェニル)を除く)

で示される請求項9記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

[11] P¹、P²は、それぞれ独立してアミノ保護基であり、R¹¹は水素である、請求項9記載の化合物。

[12] 式：

[化8]



[式中、

A環は、

(A-1)少なくとも3個のN原子を含有する、少なくとも7員の単環性複素環；

(A-2)少なくとも2個のN原子と少なくとも1個のO原子を含有する、少なくとも6員の单環性複素環；または

(A-3)少なくとも2個のN原子と少なくとも1個のS原子を含有する、少なくとも7員の单環性複素環

であつて、該单環性複素環は置換されていてもよく、また該单環性複素環にはさらに環が縮合していてもよく、

X¹は、単結合、または-O-、-S-、-NR²-、-CO-、-CS-、-CONR³-、-NR⁴CO-、

$-\text{SO}_2\text{NR}^5-$ 、および $-\text{NR}^6\text{SO}_2-$ (ここに、 $\text{R}^2 \sim \text{R}^6$ は、それぞれ独立して、水素または低級アルキルである)からなる群から選択されるヘテロ原子含有基、または該ヘテロ原子含有基が介在していてもよい低級アルキレンもしくは低級アルケニレンであり、
B環は、置換されていてもよい炭素環または置換されていてもよい複素環であり；
 R^1 は、水素、またはオキサゾリジノン系抗菌剤のオキサゾリジノン環の5位に結合可能な有機残基である]

で示される化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

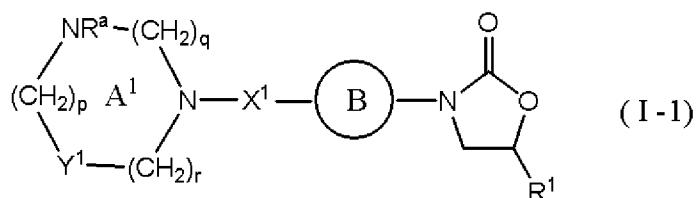
[13] A環は、(A-1)少なくとも3個のN原子を含有する、少なくとも7員の単環性複素環である、請求項12記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

[14] A環は、(A-2)少なくとも2個のN原子と少なくとも1個のO原子を含有する、少なくとも6員の単環性複素環である、請求項12記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

[15] A環は、(A-3)少なくとも2個のN原子と少なくとも1個のS原子を含有する、少なくとも7員の単環性複素環である、請求項12記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

[16] 式：

[化9]



[式中、

Y^1 は、 NR^b 、OまたはSであり；

R^b および R^a は、それぞれ独立に、水素または置換基群S1から選択される置換基であって、該置換基群S1は、置換されていてもよい低級アルキル、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ホルミル、置換されていてもよい低級アルキルカルボニル、置換されていてもよいシクロアルキルカルボニル、置換されていてもよ

い低級アルキルオキシカルボニル、置換されていてもよいアリールカルボニル、置換されていてもよい複素環式基カルボニル、置換されていてもよいカルバモイル、低級アルキルチオカルボニル、シクロアルキルチオカルボニル、アリールチオカルボニル、置換されていてもよい低級アルキルスルホニル、置換されていてもよいフェニルスルホニル、置換されていてもよい芳香族複素環式基スルホニル、置換されていてもよいアミノスルホニル、置換されていてもよいアリール、および置換されていてもよい複素環式基からなり、または

R^a および R^b は、隣接するN原子と一緒にになって、置換されていてもよい複素環を形成し； A^1 環は、 R^a および R^b 以外の置換基によってさらに置換されていてもよく；

p 、 q および r は、それぞれ独立して0～3の整数であり、

但し、

Y^1 が NR^b またはSの場合、 $p+q+r \geqq 4$ であり、

Y^1 がOの場合、 $p+q+r \geqq 3$ であり；

X^1 は、単結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^2-$ 、 $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-CONR^3-$ 、 $-N$ R^4CO- 、 $-SO_2NR^5-$ 、および $-NR^6SO_2-$ （ここに、 R^2 ～ R^6 は、それぞれ独立して、水素または低級アルキルである）からなる群から選択されるヘテロ原子含有基、または該ヘテロ原子含有基が介在していてもよい低級アルキレンもしくは低級アルケニレンであり、

B環は、置換されていてもよい炭素環または置換されていてもよい複素環であり；

R^1 は、水素、またはオキサゾリジノン系抗菌剤のオキサゾリジノン環の5位に結合可能な有機残基である]

で示される請求項12記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

[17] Y^1 が NR^b であり、 R^b が水素または前記置換基群S1から選択される置換基である、請求項16記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

[18] R^a が水素であり、 Y^1 が NR^b であり、 R^b が水素または前記置換基群S1から選択される置換基である、請求項16記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

- [19] R^a が水素または低級アルキルであり; Y^1 が NR^b であり、 R^b が水素、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいホルミル、置換されていてもよい低級アルキルカルボニル、または置換されていてもよいカルバモイルである、請求項16記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。
- [20] p が0であり; Y^1 が NR^b であり; R^a および R^b が、隣接するN原子と一緒にになって、置換されていてもよい複素環を形成する、請求項16記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。
- [21] Y^1 がOである、請求項16記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。
- [22] R^a が水素、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいホルミル、置換されていてもよい低級アルキルカルボニル、または置換されていてもよいカルバモイルであり; Y^1 がOである、請求項16記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。
- [23] Y^1 がSである、請求項16記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。
- [24] R^a が水素またはアシルであり; Y^1 がSである、請求項16記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。
- [25] p が0であり、 $q+r=4$ である、請求項16記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。
- [26] p が0であり、 $q=r=2$ である、請求項16記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。
- [27] X^1 が単結合である、請求項12または16記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。
- [28] B環が、置換されていてもよいベンゼン環または置換されていてもよい5~7員の芳香族複素環である、請求項12または16記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。
- [29] B環が、置換されていてもよいベンゼン環である、請求項12または16記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

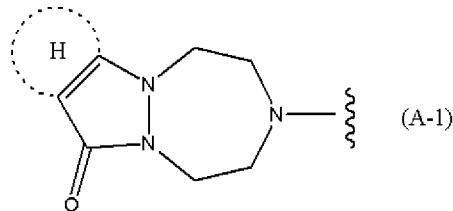
- [30] B環が、1または2個のハロゲンで置換されたベンゼン環である、請求項12または16記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。
- [31] R¹が、置換されていてもよいアミノメチレンまたは置換されていてもよいヒドロキシメチレンである、請求項12または16記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。
- [32] R¹が、置換アミノメチレンである、請求項12または16記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。
- [33] R¹が—CH₂NHCOR⁷(R⁷が置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルキルオキシ、シクロアルキル、置換されていてもよい複素環、低級アルキルアミノまたは置換されていてもよいフェニル)、または—CH₂NHCSR⁸(R⁸が置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルキルオキシ、シクロアルキル、置換されていてもよい複素環、低級アルキルアミノまたは置換されていてもよいフェニル)である、請求項12または16記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。
- [34] Y¹がNR^bであり;R^bが水素または前記置換基群S1から選択される置換基であり;pが0であり、q+r=4であり;X¹が単結合であり;B環が置換されていてもよいベンゼン環または置換されていてもよい5～7員の芳香族複素環であり;R¹が—CH₂NHCOR⁷(R⁷が置換されていてもよい低級アルキル)または—CH₂NHCSR⁸(R⁸が置換されていてもよい低級アルキルオキシ)であり;A¹環がR^aおよびR^b以外の置換基によってさらに置換されていてもよい、請求項16記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。
- [35] R^aが水素又は低級アルキルであり;Y¹がNR^bであり、R^bが水素または置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいホルミル、置換されていてもよい低級アルキルカルボニルまたは置換されていてもよいカルバモイルであり;pが0であり、q=r=2であり;X¹が単結合であり;B環が置換されていてもよいベンゼン環であり;R¹が—CH₂NHCOR⁷(R⁷が置換されていてもよい低級アルキル)または—CH₂NHCSR⁸(R⁸が置換されていてもよい低級アルキルオキシ)であり;A¹環が、R^aおよびR^b以外の置換基によってさらに置換されていてもよい、請求項16記載の化合物、その製薬上許

容される塩、またはそれらの溶媒和物。

- [36] R^a が水素又は低級アルキルであり; Y^1 が NR^b であり、 R^b が置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルキルカルボニルまたは置換されていてもよいカルバモイルであり; $p=0$ であり、 $q=r=2$ であり; X^1 が単結合であり; B 環が1または2個のハロゲンによって置換されていてもよいベンゼン環であり; R^1 が $-CH_2NHCOR^7$ (R^7 が置換されていてもよい低級アルキル) または $-CH_2NHCSR^8$ (R^8 が置換されていてもよい低級アルキルオキシ) である、請求項16記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。
- [37] R^b が $-COCH_2OH$ 、または $-CONH-$ (置換されていてもよいヘテロ環式基) である、請求項36記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。
- [38] $p=0$ であり、 $q=r=2$ であり; Y^1 が NR^b であり、 R^a および R^b が、隣接するN原子と一緒にになって、置換されていてもよい複素環を形成し; X^1 が単結合であり; B 環が置換されていてもよいベンゼン環であり; R^1 が $-CH_2NHCOR^7$ (R^7 が置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルキルオキシ、シクロアルキル、置換されていてもよい複素環、低級アルキルアミノまたは置換されていてもよいフェニル) または $-CH_2NHCSR^8$ (R^8 が置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルキルオキシ、シクロアルキル、置換されていてもよい複素環、低級アルキルアミノまたは置換されていてもよいフェニル) であり; A^1 環が R^a および R^b 以外の置換基によってさらに置換されていてもよい、請求項16記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。
- [39] $p=0$ であり、 $q=r=2$ であり; Y^1 が NR^b であり、 R^a および R^b が、隣接するN原子と一緒にになって、オキソによって置換されていてもよい5員または6員の複素環を形成し、該複素環のその他の部分はさらに置換されているかまたは縮合されていてもよい; X^1 が単結合であり; B 環が1または2個のハロゲンによって置換されていてもよいベンゼン環であり; R^1 が $-CH_2NHCOR^7$ (R^7 が置換されていてもよい低級アルキル) または $-CH_2NHCSR^8$ (R^8 が置換されていてもよい低級アルキルオキシ) である、請求項16記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

[40] A¹環が式:

[化10]



[式中、H環は置換されていてもよい単環性ヘテロ環]

で示される基である、請求項39記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

- [41] Y¹がOであり; pが0であり、q+r=4であり; X¹が単結合であり; B環が置換されていてもよいベンゼン環または置換されていてもよい5～7員の芳香族複素環であり; R¹が-CH₂NHCOR⁷(R⁷が置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルキルオキシ、シクロアルキル、置換されていてもよい複素環、低級アルキルアミノまたは置換されていてもよいフェニル)または-CH₂NHCSR⁸(R⁸が置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルキルオキシ、シクロアルキル、置換されていてもよい複素環、低級アルキルアミノまたは置換されていてもよいフェニル)であり; A¹環がR^aおよびR^b以外の置換基によってさらに置換されていてもよい、請求項16記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。
- [42] Y¹がOであり; R^aが水素、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいホルミル、置換されていてもよい低級アルキルカルボニル、置換されていてもよいカルバモイルであり; pが0であり、q=r=2であり; X¹が単結合であり; B環が1または2個のハロゲンによって置換されていてもよいベンゼン環であり; R¹が-CH₂NHCOR⁷(R⁷が置換されていてもよい低級アルキル)または-CH₂NHCSR⁸(R⁸が置換されていてもよい低級アルキルオキシ)である;、請求項16記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。
- [43] R^aが-COCH₂OH、-CONH- (置換されていてもよいヘテロ環式基)、または-CONHC(=NH)N(CH₃)₂、である、請求項42記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

- [44] 請求項1～43のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物を含有する医薬組成物。
- [45] 請求項1～43のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物を含有する抗菌剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/057060

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

*C07D413/10(2006.01)i, A61K31/55(2006.01)i, A61K31/553(2006.01)i,
A61P31/04(2006.01)i, C07D413/14(2006.01)i, C07D417/14(2006.01)i,
C07D471/14(2006.01)i*

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

*C07D413/10, A61K31/55, A61K31/553, A61P31/04, C07D413/14, C07D417/14,
C07D471/14*

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

<i>Jitsuyo Shinan Koho</i>	<i>1922-1996</i>	<i>Jitsuyo Shinan Toroku Koho</i>	<i>1996-2007</i>
<i>Kokai Jitsuyo Shinan Koho</i>	<i>1971-2007</i>	<i>Toroku Jitsuyo Shinan Koho</i>	<i>1994-2007</i>

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	JP 2-503321 A (American Home Products Corp.), 11 October, 1990 (11.10.90), Examples 11, 12, 14 & WO 89/8111 A1 & EP 358749 A1	1, 44 2-43, 45
X A	US 4801706 A (Winkley et al.), 31 January, 1989 (31.01.89), Examples 5, 7 (Family: none)	9-10, 44 1-8, 11-43, 45
A	MAHRAN Mona A., Alex. J. Pharm. Sci., 1996, Vol.10, No.3, Pages 179-181	1-45
A	MAHRAN Mona A., Alex. J. Pharm. Sci., 1996, Vol.10, No.2, Pages 133-135	1-45

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	"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
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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
"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)	"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
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
17 April, 2007 (17.04.07)

Date of mailing of the international search report
01 May, 2007 (01.05.07)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/057060

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 52-5400 A (Allied Chemical Corp.), 17 January, 1977 (17.01.77), Full text & US 4195105 A & CA 1102344 A	1-45
A	JP 2003-513885 A (Pharmacia & Upjohn Co.), 15 April, 2003 (15.04.03), Full text WO 01/9107 A1 & EP 1200416 A1	1-45
A	JP 2002-501059 A (Pharmacia & Upjohn Co.), 15 January, 2002 (15.01.02), Full text & WO 99/37630 A1 & EP 1049682 A1	1-45
A	WO 2004/83206 A1 (ASTRAZENECA AB), 30 September, 2004 (30.09.04), Full text & JP 2006-520775 A & EP 1603903 A1	1-45

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/057060

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.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

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:

The technical feature common to the invention of claims 1-11 and the invention of claims 12-45 is possession of a common chemical structure, namely at least 7-membered ring containing nitrogen atoms. This common chemical structure, however, cannot be considered as an important chemical structure since a compound having such a chemical structure is publicly known as disclosed in JP 2-503321 A and US 4801706 A. Since there is no other common feature which can be considered as a special technical feature within the meaning of PCT Rule 13.2, second sentence, these groups of inventions are not considered so linked as to form a single general inventive concept.

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest
the**

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, 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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/057060

<Regarding Coverage of Search>

Although claims 12-15, 27-33 and 44-45 include a very large number of compounds, only a few compounds among the claimed compounds are disclosed within the meaning of PCT Article 5. Consequently, claims 12-15, 27-33 and 44-45 are not fully supported within the meaning of PCT Article 6.

This international search report therefore covers those disclosed and supported by the description, namely the compounds wherein ring A is the ring A¹ represented by the formula [9] set forth in claim 16. Meanwhile, a complete search has been carried out on claims 1-11, 16-26 and 34-43.

A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int.Cl. C07D413/10(2006.01)i, A61K31/55(2006.01)i, A61K31/553(2006.01)i, A61P31/04(2006.01)i,
C07D413/14(2006.01)i, C07D417/14(2006.01)i, C07D471/14(2006.01)i

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(IPC))

Int.Cl. C07D413/10, A61K31/55, A61K31/553, A61P31/04, C07D413/14, C07D417/14, C07D471/14

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	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2007年
日本国実用新案登録公報	1996-2007年
日本国登録実用新案公報	1994-2007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(STN), REGISTRY(STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリーエ	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	JP 2-503321 A (アメリカン・ホーム・プロダクツ・コーポレイション) 1990.10.11, 実施例11、12、14 & WO 89/8111 A1 & EP 358749 A1	1, 44 2-43, 45
X A	US 4801706 A (Winkley et al.) 1989.01.31, 実施例5、7 (ファミリーなし)	9-10, 44 1-8, 11-43, 45
A	MAHRAN Mona A., Alex. J. Pharm. Sci., 1996, Vol. 10, No. 3, Pages 179-181	1-45

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

- 「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 17.04.2007	国際調査報告の発送日 01.05.2007
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 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) 長部 喜幸 電話番号 03-3581-1101 内線 3452 4C 3229

C (続き) . 関連すると認められる文献		関連する 請求の範囲の番号
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	
A	MAHRAN Mona A., Alex. J. Pharm. Sci., 1996, Vol. 10, No. 2, Pages 133-135	1-45
A	JP 52-5400 A (アライド・ケミカル・コーポレイション) 1977.01.17, 全文 & US 4195105 A & CA 1102344 A	1-45
A	JP 2003-513885 A (ファルマシア・アンド・アップジョン・カンパニー) 2003.04.15, 全文 & WO 01/9107 A1 & EP 1200416 A1	1-45
A	JP 2002-501059 A (ファルマシア・アンド・アップジョン・カンパニー) 2002.01.15, 全文 & WO 99/37630 A1 & EP 1049682 A1	1-45
A	WO 2004/83206 A1 (ASTRAZENECA AB) 2004.09.30, 全文 & JP 2006-520775 A & EP 1603903 A1	1-45

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. 請求の範囲_____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、
2. 請求の範囲_____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. 請求の範囲_____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の国際調査機関は認めた。

請求の範囲1-1-1に係る発明及び請求の範囲1-2-4-5に係る発明の共通事項は、窒素原子含有の少なくとも7員環という共通の化学構造を有するものといえるが、かかる構造を有する化合物は、JP 2-503321 A 及び US 4801706 A に記載されているように公知のものであるから、その化学構造が重要な化学構造要素であるとするることはできない。そして、これら的一群の発明の間にはPCT規則13.2の第2文の意味において特別な技術的特徴と考えられる他の共通の事項は存在しない。したがって、これらの一群の発明は单一の一般的発明概念を形成するように連関しているとは認められない。

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の範囲について作成した。
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の範囲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つた。
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つたので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲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つたので、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の範囲について作成した。

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つた。
- 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つたが、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つた。
- 追加調査手数料の納付を伴う異議申立てがなかつた。

<調査の対象について>

請求の範囲12-15、27-33、44-45は、非常に多数の化合物を包含している。しかしながら、PCT第5条の意味において開示されているのは、クレームされた化合物のごくわずかな部分にすぎず、PCT第6条の意味で十分に裏付けられていない。

よって、調査は、明細書に開示され、裏付けられている部分、すなわちA環が、請求の範囲16に係る式〔化9〕のA¹環のものについて行った。また、請求の範囲1-11、16-26、34-43については完全な調査を行った。