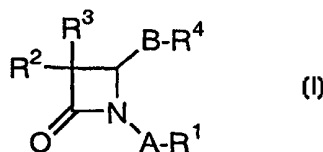




<p>(51) 国際特許分類6 C07D 205/08, 401/12, 403/12, 405/06, 405/12, 405/14, A61K 31/395, 31/40, 31/44, 31/445, 31/495, 31/505, 31/535</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO00/05204</p> <p>(43) 国際公開日 2000年2月3日(03.02.00)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP99/03864</p> <p>(22) 国際出願日 1999年7月16日(16.07.99)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平10/207540 1998年7月23日(23.07.98)</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 塩野義製薬株式会社(SHIONOGI & CO., LTD.)(JP/JP) 〒541-0045 大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号 Osaka, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および</p> <p>(75) 発明者 / 出願人 (米国についてののみ) 上仲正朗(UENAKA, Masaaki)(JP/JP) 〒563-0131 大阪府豊能郡能勢町野間大原125 Osaka, (JP) 紀伊 誠(KII, Makoto)(JP/JP) 〒660-0881 兵庫県尼崎市昭和通2-8-12-108 Hyogo, (JP) 中嶋雅壽(NAKAJIMA, Masatoshi)(JP/JP) 〒521-1231 滋賀県神崎郡能登川町能登川34 Shiga, (JP)</p>	<p>(74) 代理人 弁理士 山内秀晃, 外(YAMAUCHI, Hideaki et al.) 〒553-0002 大阪府大阪市福島区鷺洲5丁目12番4号 塩野義製薬株式会社 特許部 Osaka, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>	

(54) Title: MONOCYCLIC β -LACTAM COMPOUNDS AND CHYMASE INHIBITORS CONTAINING THE SAME

(54) 発明の名称 単環性 β -ラクタム化合物及びそれを含有するキマーゼ阻害剤

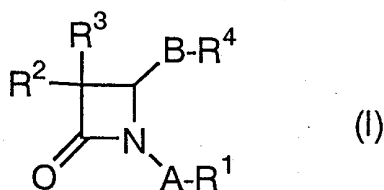


(57) Abstract

Chymase inhibitors and cytokine production inhibitors containing compounds represented by general formula (I), prodrugs of the same, pharmaceutically acceptable salts thereof or hydrates of them, wherein A is -CO-, -CONH- or the like; R¹ is optionally substituted lower alkyl, optionally substituted aryl or the like; R² and R³ are each independently hydrogen, optionally substituted lower alkyl or the like; B is -S-, -O- or the like; and R⁴ is optionally substituted aryl or the like.

(57)要約

式 (I) :



(式中、Aは-CO-または-CONH-等であり、R¹は置換基を有していてもよい低級アルキルまたは置換基を有していてもよいアリール等であり、R²およびR³は各々独立して水素、または置換基を有していてもよい低級アルキル等であり、Bは-S-または-O-等であり、R⁴は置換基を有していてもよいアリール等である)

で示される化合物、そのプロドラッグ、製薬上許容される塩またはそれらの水和物を含有するキマーゼ阻害剤および/またはサイトカイン産生抑制剤を提供する。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	DM	ドミニカ	KZ	カザフスタン	RU	ロシア
AL	アルバニア	EE	エストニア	LC	セントルシア	SD	スーダン
AM	アルメニア	ES	スペイン	LI	リヒテンシュタイン	SE	スウェーデン
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LK	スリ・ランカ	SG	シンガポール
AU	オーストラリア	FR	フランス	LR	リベリア	SI	スロヴェニア
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガボン	LS	レソト	SK	スロヴァキア
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB	英国	LT	リトアニア	SL	シエラ・レオネ
BB	バルバドス	GD	グレナダ	LU	ルクセンブルグ	SN	セネガル
BE	ベルギー	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	SZ	スワジランド
BF	ブルキナ・ファソ	GH	ガーナ	MA	モロッコ	TD	チャード
BG	ブルガリア	GM	ガンビア	MC	モナコ	TG	トーゴ
BJ	ベナン	GN	ギニア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BR	ブラジル	GW	ギニア・ビサウ	MG	マダガスカル	TZ	タンザニア
BY	ベラルーシ	GR	ギリシャ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TM	トルクメニスタン
CA	カナダ	HR	クロアチア		共和国	TR	トルコ
CF	中央アフリカ	HU	ハンガリー	ML	マリ	TT	トリニダード・トバゴ
CG	コンゴ	ID	インドネシア	MN	モンゴル	UA	ウクライナ
CH	スイス	IE	アイルランド	MR	モーリタニア	UG	ウガンダ
CI	コートジボアール	IL	イスラエル	MW	マラウイ	US	米国
CM	カメルーン	IN	インド	MX	メキシコ	UZ	ウズベキスタン
CN	中国	IS	アイスランド	NE	ニジェール	VN	ヴェトナム
CR	コスタ・リカ	IT	イタリア	NL	オランダ	YU	ユーゴスラビア
CU	キューバ	JP	日本	NO	ノールウェー	ZA	南アフリカ共和国
CY	キプロス	KE	ケニア	NZ	ニュージーランド	ZW	ジンバブエ
CZ	チェッコ	KG	キルギスタン	PL	ポーランド		
DE	ドイツ	KP	北朝鮮	PT	ポルトガル		
DK	デンマーク	KR	韓国	RO	ルーマニア		

明細書

単環性 β -ラクタム化合物及びそれを含有するキマーゼ阻害剤

5 技術分野

本発明はキマーゼ阻害作用および／またはサイトカイン産生抑制作用を有する化合物の用途、キマーゼ阻害作用および／またはサイトカイン産生抑制作用を有する新規化合物に関する。詳しくは、キマーゼ阻害作用および／またはサイトカイン産生抑制作用を有する単環性 β -ラクタム化合物を含有するキマーゼ阻害剤、

10 新規単環性 β -ラクタム化合物に関する。

背景技術

ヒト型キマーゼは、分子量約3万の中性セリンプロテアーゼであり、主として肥満細胞で合成、貯蔵、分泌され、主として心臓、血管および皮膚等に存在することが判明している。

15

その主な作用として、アンジオテンシンIIの産生が挙げられる。従来、アンジオテンシンIIの産生にはアンジオテンシン変換酵素（以下、ACEと略記する）が作用していると考えられていたが、最近になって、ヒト心臓におけるアンジオテンシンIIの産生においてACEが作用しているのはわずか10～15%程度にすぎず、80%以上はヒト型キマーゼの作用であることが明らかとなってきた（サーキュレーション・リサーチ（Circulation Research）第66巻，第883頁，1990年、ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー（Journal of Biological Chemistry），第266巻，第17173頁，1991年）。

20

25 また、キマーゼは肥満細胞からのヒスタミン遊離促進にも関与しているとされており（ジャーナル・オブ・バイオケミストリー（Journal of Biochemistry）第103巻，第820-822頁，1988年）、その

阻害剤は新しいタイプの抗炎症剤、抗アレルギー剤になり得るとして有望視されている。

その他にも、ヒト型キマーゼは様々な活性を有しており、インビトロではマクロファージの泡沫細胞化促進、プロコラゲナーゼから活性型コラゲナーゼの産生、
5 コラーゲン、フィブロネクチン、ビトロネクチン等の細胞外マトリックスの限定分解、ビッグエンドセリンからエンドセリンへの変換、トロンビンやIgGの限定分解等の作用を有することが既に明らかになっている。また、病態生理学的には、バルーン障害後の血管や心筋症の心臓においてキマーゼ活性が上昇していることも知られている。

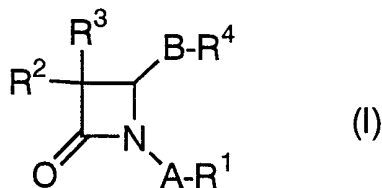
10 現在までに、WO 93/25574、WO 95/27053、WO 95/27055にペプチド性キマーゼ阻害剤が開示されている。また、非ペプチド性キマーゼ阻害剤としては、例えばWO 96/04248にイミダゾリジン誘導体が、WO 96/33974にピリジン誘導体およびピリミジン誘導体が、EP 713876Aにトリアジン誘導体が開示されているが、いずれも本発明に係る化合物
15 とは全く構造の異なるものである。

本発明に係る化合物と類似構造を有する化合物が、例えばGB 2266527 A、日本特許2736113号、J. Med. Chem., 1995, 38, 2449-2462、USP 5747485等に記載されている。しかし、これら
20 はいずれもエラスターゼ阻害活性を有する化合物であり、本発明とは異なるものである。また、特開平9-263577には本発明に係る化合物と類似構造を有する化合物がエラスターゼ阻害活性およびサイトカイン産生抑制作用を有することが記載されている。

発明の開示

25 本発明の目的は優れた作用を有するキマーゼ阻害剤および/またはサイトカイン産生抑制剤並びにキマーゼ阻害作用および/またはサイトカイン産生抑制作用を有する新規化合物を提供することにある。

本発明は、1) 式 (I) :

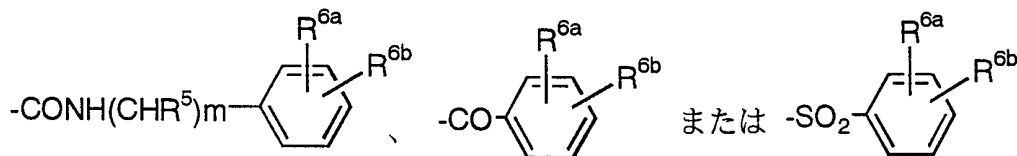


(式中、Aは単結合、 $-CO-$ 、 $-COO-$ 、 $-COCO-$ 、 $-CONH-$ または $-SO_2-$ であり、

- 5 R^1 は置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよい低級アルキニル、置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよいシクロアルケニルまたは置換基を有していてもよいアリールであり、Aが単結合、 $-CO-$ 、 $-COCO-$ 、 $-CONH-$ または $-SO_2-$ である場合、 R^1 は水素であってもよく、
- 10 R^2 および R^3 は各々独立して水素、ハロゲン、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニル、置換基を有していてもよいアシル、置換基を有していてもよいアミノ、置換基を有していてもよいカルバモイルまたは置換基を有していてもよいアリールであり、
- Bは単結合、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-S-S-$ 、 $-SO-$ または $-SO_2-$ であり、
- 15 R^4 は水素、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよいアリールまたは置換基を有していてもよいヘテロ環であり、さらにBが単結合、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-SO-$ または $-SO_2-$ である場合、置換基を有していてもよいアシルであってもよい)

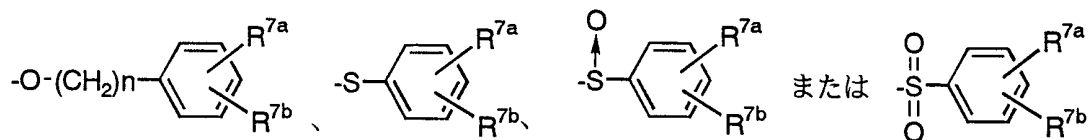
で示される化合物 (以下、化合物 (I) とする)、

- 20 2) $A-R^1$ が

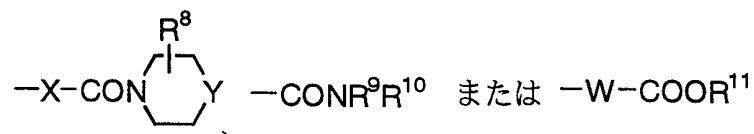


(式中、 R^5 は水素、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよい低級アルコキシまたは置

- 換基を有していてもよいアリールであり、 R^{6a} および R^{6b} は各々独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルコキシ、アリール、アシル、置換基を有していてもよいアミノ、アリールオキシ、低級アルキルチオまたはヘテロ環であるか、一緒になって低級アルキレンジオキシを形成してもよく、 m は0または1である)であり、 R^2 および R^3 が各々独立して水素、置換基を有していてもよいフェニルまたは置換基を有していてもよいベンジルであり、 $B-R^4$ が水素、置換基を有していてもよいアシルオキシ、

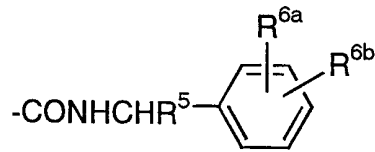


- 10 [式中、 R^{7a} および R^{7b} は各々独立して水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルケニル、アミノ、アシルアミノ、

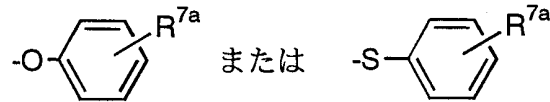


- (式中、 X および W は単結合、低級アルキレンまたは低級アルケニレンであり、 Y は単結合、 $-CH_2-$ 、 $-NR^{12}-$ (R^{12} は水素、メチレンジオキシフェニルで置換されていてもよい低級アルキル、シクロアルキルまたはヘテロ環) または $-O-$ であり、 R^8 は水素、置換基を有していてもよい低級アルキルまたは置換基を有していてもよいカルバモイルであり、 R^9 、 R^{10} および R^{11} は各々独立して水素、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよいアミノ、置換基を有していてもよいアリールまたは置換基を有していてもよいアリールスルホンニルである) であり、 n は0~6の整数である]

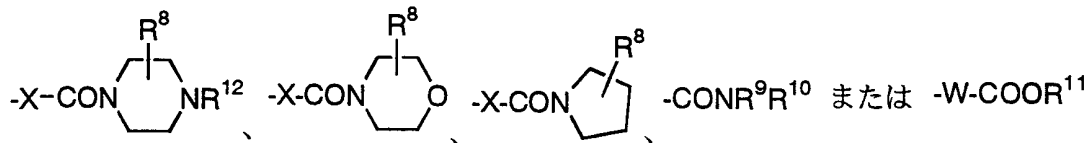
である1)記載の化合物、3) $A-R^1$ が



- (式中、 R^5 は炭素数 1～3 のアルキルまたは置換基 (ハロゲン、低級アルキルまたは低級アルコキシ) を有していてもよいフェニルであり、 R^{6a} および R^{6b} は各々独立して水素、ハロゲン、低級アルキルまたは低級アルコキシである) であり、 R^2 が低級アルコキシで置換されていてもよいベンジルであり、 R^3 が水素であり、 $\text{B}-\text{R}^4$ がアシルオキシ、

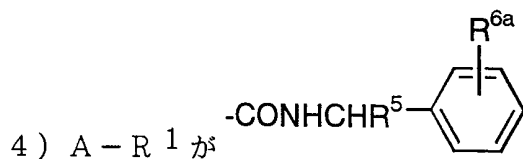


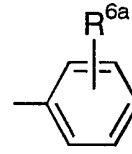
[式中、 R^{7a} が水素、

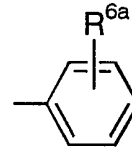


- 10 (式中、 X および W は単結合、メチレンまたはビニレンであり、 R^8 は低級アルキルまたはカルバモイルであり、 R^9 は水素または置換基を有していてもよい低級アルキルであり、 R^{10} は水素、置換基を有していてもよい低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキルアミノ、アリールアミノ、フェニルまたはアリールスルホニルであり、 R^{11} は水素、置換基を有していてもよい低級アルキルまたは置換基を有していてもよいフェニルであり、 R^{12} はメチレンジオキシフェニルで置換されていてもよい低級アルキルまたはシクロアルキルである) である]

である 1) 記載の化合物、

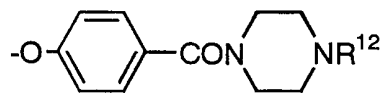




(式中、 R^5 は炭素数 1～3 のアルキルまたは  であり、 R^{6a} は同時に水素、ハロゲン、低級アルキルまたは低級アルコキシである)

である 1) 記載の化合物、

5) $A-R^1$ が $-CONHCHR^5Ph$ (Ph はフェニルを示す) であり、 R^2 がベンジルであり、 R^3 が炭素数 1～3 のアルキルであり、 $B-R^4$ が



であり、 R^5 および R^{12} は各々独立して炭素数 1～

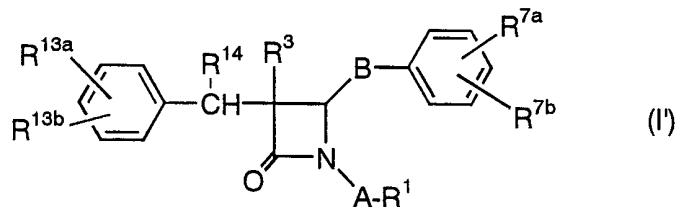
3 のアルキルである 1) 記載の化合物、

そのプロドラッグ、製薬上許容される塩またはそれらの水和物を含有するキマーゼ阻害剤および/またはサイトカイン産生抑制剤、詳しくは抗炎症剤を提供する。

10 さらに、1) 記載の化合物 (I)、そのプロドラッグ、製薬上許容される塩またはそれらの水和物を投与することを特徴とする、キマーゼに起因する疾患 (例えば循環器系疾患、炎症、アレルギー性疾患、リュウマチ、喘息またはアトピー) の予防および/または治療の方法を提供する。

さらに別の態様として、キマーゼに起因する疾患の予防および/または治療のための医薬を製造するための、化合物 (I)、そのプロドラッグ、製薬上許容される塩またはそれらの水和物の使用を提供する。

さらに別の態様として、本発明は 6) 式 (I') :

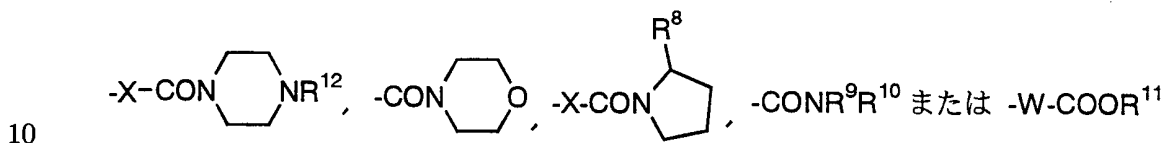


(式中、A および

20 R^1 は 1) と同義であり、

R^3 は水素、ハロゲン、置換基を有していてもよい低級アルコシカルボニル、

置換基を有していてもよいアシル、置換基を有していてもよいアミノ、置換基を有していてもよいアリールまたは置換基を有していてもよいベンジルであり、
 R^{13a} および R^{13b} は各々独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシ、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルコキシ、置換基を有していてもよいアミノ、置換基を有していてもよい低級アルキルチオであるか、一緒になって低級アルキレンジオキシを形成し、
 R^{14} は水素、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシまたはアシルオキシであり、
 R^{7a} は水素、



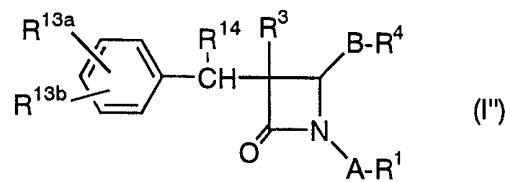
(式中、XおよびWは結合、メチレンまたはビニレンであり、 R^8 はメチルまたはカルバモイルであり、 R^9 は水素または低級アルキルであり、 R^{10} は置換基(低級アルキルアミノ;ハロゲンで置換されていてもよいフェニル;カルボキシ;またはアリールで置換されていてもよい低級アルコキシカルボニル)を有していてもよい低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキルアミノ、フェニルアミノ、フェニルまたはベンゼンスルホニルであり、 R^{11} は水素または置換基(低級アルキルアミノ;アシルオキシ;ハロゲンもしくはメチレンジオキシで置換されていてもよいフェニル;ヘテロ環)を有していてもよい低級アルキルであり、 R^{12} は炭素数1~3のアルキルまたはシクロヘキシルである)

20 であり、 R^{7b} は水素であり、

BはOまたはSである)

で示される化合物(以下、化合物(I'))とする)、そのプロドラッグ、製薬上許容される塩またはそれらの水和物を提供する。

また、本発明は7)式(I''):

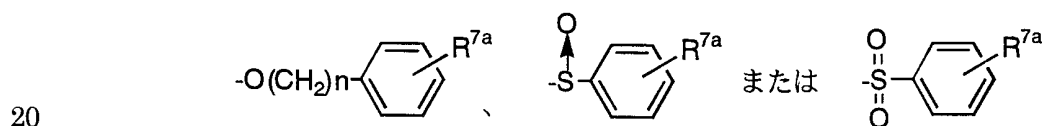


- (式中、BおよびR⁴は1)と同義であり、
 Aが-CO-、-CONH-または-SO₂-であり、
 R¹は置換基を有していてもよい低級アルキルまたは置換基を有していてもよい
 5 アリールであり、
 R³は水素、ハロゲン、低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニル、置換基を有していてもよいアシル、置換基を有していてもよいアミノ、置換基を有していてもよいアリールまたは置換基を有していてもよいベンジルであり、
 10 R^{13a}およびR^{13b}は各々独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシ、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルコキシ、置換基を有していてもよいアミノ、置換基を有していてもよい低級アルキルチオであるか、一緒になって低級アルキレンジオキシを形成し、
 R¹⁴は水素、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシまたはアシルオキシ
 15 である。

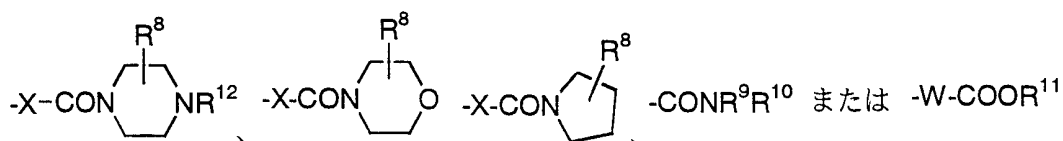
ただし、AがCONHであるとき、B-R⁴は置換基を有していてもよいアリールオキシでなく、かつ置換基を有していてもよいアシルチオでない。))

で示される化合物(以下、化合物(I''))とする)、

8) B-R⁴がアシルオキシ、



[式中、nは0または1であり、R^{7a}が水素、



- (式中、XおよびWは単結合、メチレンまたはビニレンであり、R⁸は低級アルキルまたはカルバモイルであり、R⁹は水素または置換基を有していてもよい低級アルキルであり、R¹⁰は水素、置換基を有していてもよい低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキルアミノ、アリールアミノ、フェニルまたはアリール
- 5 スルホニルであり、R¹¹は水素、置換基を有していてもよいアルキルまたは置換基を有していてもよいフェニルであり、R¹²はメチレンジオキシフェニルで置換されていてもよい低級アルキルまたはシクロアルキルである)
- である]
- である7)記載の化合物、
- 10 9) R³が水素である、6)または7)の化合物、
- 10) R^{13a}が水素またはオルト位に置換した炭素数1~3の低級アルコキシであり、R^{13b}が水素である6)または7)の化合物、
- 11) (a) 4-[3-ベンジル-4-オキソ-1-(1-フェニル-エチルカルバモイル)-アゼチジン-2-イルオキシ]-ベンゾイックアシッド、
- 15 (b) 3-ベンジル-2-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-カルボニル)-フェノキシ]-4-オキソ-アゼチジン-1-カルボキシリックアシッド (1-フェニル-エチル)-アミド、
- (c) 3-ベンジル-2-[4-(2-カルバモイル-ピロリジン-1-カルボニル)-フェノキシ]-4-オキソ-アゼチジン-1-カルボキシリックアシッド
- 20 ド (1-フェニル-エチル)-アミド、
- (d) 3-ベンジル-2-[4-(2-メチル-ピロリジン-1-カルボニル)-フェノキシ]-4-オキソ-アゼチジン-1-カルボキシリックアシッド (1-フェニル-エチル)-アミド、
- (e) 4-[3-(2-メトキシベンジル)-4-オキソ-1-(1-フェニル-エチルカルバモイル)-アゼチジン-2-イルオキシ]-ベンゾイックアシッド
- 25 ド、
- (f) 4-[3-(2-メトキシベンジル)-4-オキソ-1-(1-フェニル

- エチルカルバモイル) -アゼチジン-2-イルオキシ] -ベンゾイックアシッド
 ド ピリジン-4-イルメチル エステル、
- (g) 4-[3-(2-メトキシ-ベンジル)-4-オキソ-1-(1-フェニル-エチルカルバモイル)-アゼチジン-2-イルオキシ] -ベンゾイックアシ
 5 ッド ベンジル エステル、
- (h) 3-(2-メトキシ-ベンジル)-2-オキソ-4-[4-(4-ピリミ
 ジン-2-イル-ピペラジン-1-カルボニル)-フェノキシ] -アゼチジン-
 1-カルボキシリックアシッド (1-フェニル-エチル)-アミド、
- (i) 2-[4-(4-シクロヘキシル-ピペラジン-1-カルボニル)-フェ
 10 ノキシ]-3-(2-メトキシ-ベンジル)-4-オキソ-アゼチジン-1-カ
 ルボキシリックアシッド (1-フェニル-エチル)-アミド、
- (j) 3-(2-メトキシ-ベンジル)-2-[4-(4-メチル-ピペラジン
 -1-カルボニル)-フェノキシ]-4-オキソ-アゼチジン-1-カルボキシ
 リックアシッド (1-フェニル-エチル)-アミド、
- 15 (k) 4-[1-(ベンズヒドリル-カルバモイル)-3-(2-エトキシ-ベ
 ンジル)-4-オキソ-アゼチジン-2-イルオキシ] -ベンゾイックアシッド、
- (l) 2-[4-(4-シクロヘキシル-ピペラジン-1-カルボニル)-フェ
 ノキシ]-3-(2-エトキシ-ベンジル)-4-オキソ-アゼチジン-1-カ
 ルボキシリックアシッド ベンズヒドリル-アミド、
- 20 (m) 3-(2-エトキシ-ベンジル)-2-[4-(モルホリン-4-カルボ
 ニル)-フェノキシ]-4-オキソ-アゼチジン-1-カルボキシリックアシ
 ッド ベンズヒドリル-アミド、
- (n) {4-[1-(ベンズヒドリル-カルバモイル)-3-(2-エトキシ-
 ベンジル)-4-オキソ-アゼチジン-2-イルオキシ]-フェニル}-アセチ
 25 ックアシッド、
- (o) 3-{4-[1-(ベンズヒドリル-カルバモイル)-3-(2-エトキ
 シ-ベンジル)-4-オキソ-アゼチジン-2-イルオキシ]-フェニル}-ア

クリリックアシッド、

(p) 4-[1-(ジ-p-トリルメチル-カルバモイル)-3-(2-エトキシ-ベンジル)-4-オキソ-アゼチジン-2-イルオキシ]-ベンゾイックアシッド、

5 (q) 4-[1-{[ビス-(4-フルオロフェニル)-メチル]-カルバモイル}-3-(2-エトキシ-ベンジル)-4-オキソ-アゼチジン-2-イルオキシ]-ベンゾイックアシッドおよび

(r) 4-[1-{[ビス-(4-メトキシフェニル)-メチル]-カルバモイル}-3-(2-エトキシ-ベンジル)-4-オキソ-アゼチジン-2-イル

10 オキシ]-ベンゾイックアシッドから選択されるいずれかの化合物、

そのプロドラッグ、製薬上許容される塩またはそれらの水和物を提供する。

さらに、6)~11)のいずれかに記載の化合物、そのプロドラッグ、製薬上許容される塩またはそれらの水和物を含有する医薬組成物、詳しくはキマーゼ阻害剤および/またはサイトカイン産生抑制剤、さらに詳しくは抗炎症剤を提供す

15 る。

本発明は、別の態様として、6)~11)のいずれかに記載の化合物、そのプロドラッグ、製薬上許容される塩またはそれらの水和物を投与することを特徴とする、キマーゼに起因する疾患の予防および/または治療の方法、キマーゼに起因する疾患の予防および/または治療のための医薬を製造するための、6)~1

20 1)のいずれかに記載の化合物、そのプロドラッグ、製薬上許容される塩またはそれらの水和物の使用を提供する。

本明細書中において、「ハロゲン」とは、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素を包含する。特に塩素および臭素が好ましい。

25 「低級アルキル」とは、炭素数1~10、好ましくは炭素数1~6、さらに好ましくは炭素数1~3の直鎖または分枝状のアルキルを意味し、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチ

ル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチル、イソヘプチル、オクチル、イソオクチル、ノニル、デシル等を包含する。

「置換基を有していてもよい低級アルキル」とは、例えば任意の位置が1以上
5 の置換基で置換されていてもよい低級アルキルを包含し、その置換基としてはヒドロキシ、ハロゲン、低級アルコキシ、カルボキシ、アシル、アシルオキシ、シクロアルキル、置換基（低級アルキルで置換されていてもよいアミノ、アリール等）を有していてもよい低級アルコキシカルボニル、置換基（低級アルキル、アシル等）を有していてもよいアミノ、カルバモイル、置換基〔ハロゲン、置換基
10 {カルボキシ、置換基（アリール、アルキルアミノ等）を有していてもよい低級アルコキシカルボニル、置換基（アリール、アルキルアミノ等）を有していてもよい低級アルケニルオキシカルボニル、置換基（アリール、アルキルアミノ等）を有していてもよいアリールオキシカルボニルまたは置換基（低級アルキル、カルバモイル等）を有していてもよいヘテロ環カルボニル等} を有していてもよい
15 低級アルキル、置換基 {カルボキシ、置換基（アリール、アルキルアミノ等）を有していてもよい低級アルコキシカルボニル、低級アルケニルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、置換基（低級アルキル、カルバモイル等）を有していてもよいヘテロ環カルボニル等} を有していてもよい低級アルケニル、低級アルコキシ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、アリール、アシル、置換基
20 （低級アルキル等）を有していてもよいアミノ、置換基 {置換基（低級アルキルアミノ、アリール等）を有していてもよい低級アルキル、置換基（低級アルキルアミノ、アリール等）を有していてもよい低級アルケニル、置換基（低級アルキルアミノ、アリール等）を有していてもよいアリール等} を有していてもよいカルバモイル、アリールオキシ、ヘテロ環、置換基（低級アルキル、カルバモイル等）を有していてもよいヘテロ環カルボニルまたは低級アルキレンジオキシ等]
25 を有していてもよいアリール、ヘテロ環、置換基（低級アルキル等）を有していてもよいヘテロ環カルボニル等が挙げられる。置換基を有していてもよいアリー

ルで置換された低級アルキルの好ましい例として非置換ベンジル、低級アルコキシベンジルおよびジフェニルメチルが挙げられる。

「低級アルコキシ」、「低級アルコキシカルボニル」、「低級アルキルアミノ」、「低級アルキルチオ」のアルキル部分は上記「低級アルキル」と同様であり、これらが置換基を有している場合の置換基も上記アルキルのものと同様である。

「低級アルキレン」とは炭素数 1～6 の直鎖状または分枝状のアルキレンを包含する。例えばメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、プロピレン、エチルエチレン等を包含する。好ましくはメチレンである。

「低級アルキレンジオキシ」とはメチレンジオキシ、エチレンジオキシ等を包含し、好ましくはメチレンジオキシである。

「低級アルケニル」とは、炭素数 2～10、好ましくは炭素数 2～6、さらに好ましくは炭素数 2～4 の直鎖または分枝状のアルケニルを包含する。具体的にはビニル、1-プロペニル、アリル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル、ブタジエニル、ペンテニル、イソペンテニル、ペンタジエニル、ヘキセニル、イソヘキセニル、ヘキサジエニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニル等を包含し、任意の位置に 1 以上の二重結合を有する。「置換基を有していてもよい低級アルケニル」の置換基としてはヒドロキシ、ハロゲン、低級アルコキシ、カルボキシ、アシル、アシルオキシ、シクロアルキル、低級アルコキシカルボニル、アリール、ヘテロ環、置換基（低級アルキル、カルバモイル等）を有していてもよいヘテロ環カルボニル等が挙げられ、1 以上の任意の位置がこれらの置換基で置換されていてもよい。

「低級アルケニルオキシカルボニル」の低級アルケニル部分および「置換基を有していてもよい低級アルケニルオキシカルボニル」の置換基部分も上記と同様である。

「低級アルケニレン」とは例えば炭素数 2～6、好ましくは炭素数 2～4 の上記「低級アルキレン」の任意の位置に 1 以上の二重結合を有する基等を包含する。具体的にはビニレン、プロペニレン、ブテニレン、ペンテニレンおよびメチルプ

ロベニレン等が挙げられる。

「低級アルキニル」とは、炭素数 2～10、好ましくは炭素数 2～6、さらに好ましくは炭素数 2～4 の直鎖状または分枝状のアルキニル等を意味し、具体的には、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、
5 オクチニル、ノニニル、デシニル等を包含する。これらは任意の位置に 1 以上の三重結合を有しており、さらに二重結合を有していてもよい。「置換基を有していてもよい低級アルキニル」の置換基は上記低級アルケニルのものと同様である。

「アシル」とは炭素数 1～10、好ましくは炭素数 1～6、さらに好ましくは炭素数 1～3 の脂肪族アシルおよびアロイル等を包含する。具体的には、ホルミル、
10 アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、アクリロイル、プロピオロイル、メタクリロイルおよびクロトノイル、シクロヘキサンカルボニル、ベンゾイル等を包含する。「置換基を有していてもよいアシル」の置換基とはヒドロキシ、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、アリールまたはヘテロ環等を意味し、
15 以上の任意の位置がこれらの置換基で置換されていてもよい。

「アシルオキシ」、「アシルアミノ」のアシル部分および「置換基を有していてもよいアシルオキシ」、「置換基を有していてもよいアシルアミノ」の置換基も上記アシルと同様である。アシルオキシの好ましい例はアセチルオキシである。

「シクロアルキル」とは例えば炭素数 3～6 の炭素環等であり、具体的にはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等を包含する。
20

「置換基を有していてもよいシクロアルキル」の置換基とはヒドロキシ、ハロゲン、低級アルコキシカルボニル、低級アルコキシ、アリール、ヘテロ環等が挙げられ、1 以上の任意の位置がこれらの置換基で置換されていてもよい。

「シクロアルケニル」とは、上記シクロアルキルの環中の任意の位置に 1 以上の二重結合を有しているものを意味し、具体的にはシクロプロベニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル等を包含する。「置換基を有していてもよいシクロアルケニル」の置換基は上記シクロア
25

ルキルのものと同様であり、1以上の任意の位置に置換基を有していてもよい。

「置換基を有していてもよいアミノ」とは、置換アミノおよび非置換アミノを包含し、置換基として1以上のヒドロキシ、ハロゲン、低級アルキル、低級アルキルアミノ、アシル、カルバモイル、アリール、ヘテロ環等を有していてもよい。

- 5 「置換基を有していてもよいカルバモイル」とは、置換カルバモイルおよび非置換カルバモイルを包含し、置換基としては置換基を有していてもよい低級アルキル（例えば非置換低級アルキル等）、置換基を有していてもよい低級アルケニル（例えば非置換低級アルケニル等）、低級アルキルスルホニル、スルファモイル、置換基（ハロゲン等）を有していてもよいアシル、アミノおよび置換基を有していてもよいアリール（例えば非置換アリール等）等が挙げられる。

「アリール」とは、フェニル、ナフチル、アントラセニル、インデニル、フェナンスレニル等を包含する。特にフェニルが好ましい。

- 「置換基を有していてもよいアリール」の置換基としてはヒドロキシ、ハロゲン、置換基〔ハロゲン、カルボキシ、置換基（低級アルキルアミノ、アリール等）を有していてもよい低級アルコキシカルボニル、置換基（低級アルキルアミノ、アリール等）を有していてもよい低級アルケニルオキシカルボニル、置換基（低級アルキルアミノ、アリール等）を有していてもよいアリールオキシカルボニル、置換基（低級アルキルまたはカルバモイル等）を有していてもよいヘテロ環カルボニル等〕を有していてもよい低級アルキル、置換基〔ハロゲン、カルボキシ、置換基（低級アルキルアミノ、アリール等）を有していてもよい低級アルコキシカルボニル、置換基（低級アルキルアミノ、アリール等）を有していてもよい低級アルケニルオキシカルボニル、置換基（低級アルキルアミノ、アリール等）を有していてもよいアリールオキシカルボニル、置換基（低級アルキル、カルバモイル等）を有していてもよいヘテロ環カルボニル等〕を有していてもよい低級アルケニル、置換基（ヒドロキシ、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等）を有していてもよい低級アルコキシ、カルボキシ、置換基（アシルオキシ；低級アルキルアミノ；アル

キレンジオキシもしくはハロゲンで置換されていてもよいアリール；ヘテロ環等）を有していてもよい低級アルコキシカルボニル、低級アルケニルオキシカルボニル、低級アルキレンジオキシ、アシル、アシルオキシ、置換基（低級アルキル、アシル等）を有していてもよいアミノ、ニトロ、置換基〔置換基（カルボキシ；

5 低級アルキルもしくはアロイルで置換されていてもよいアミノ；アリールで置換されていてもよい低級アルコキシカルボニル；ハロゲン、低級アルキルもしくは低級アルコキシで置換されていてもよいアリール等）を有していてもよい低級アルキル、置換基（アリール等）を有していてもよいシクロアルキル、置換基（低級アルキルアミノ、アリール等）を有していてもよい低級アルケニル、置換基（低

10 級アルキル、アリール等）を有していてもよいアミノ、置換基（低級アルキルアミノ、アリール等）を有していてもよいアリール、アリールスルホニル等〕を有していてもよいカルバモイル、アリール、アリールオキシ、ヘテロ環または置換基（低級アルキル、低級アルキレンジオキシで置換されていてもよいアリールアルキル、シクロアルキル、カルバモイル、ヘテロ環等）を有していてもよいヘテ

15 ロ環カルボニル等が挙げられ、1以上の任意の位置がこれらの置換基で置換されていてもよい。

「アリールオキシ」、「アリールスルホニル」、「アリールアミノ」のアリール部分は上記「アリール」と同様であり、「置換基を有していてもよいアリールオキシ」、「置換基を有していてもよいアリールスルホニル」の置換基部分も上記アリールの置換基と同様である。

20

「置換基を有していてもよいベンジル」は、ベンジルのメチレン部分に上記「置換基を有していてもよい低級アルキル」の置換基または低級アルキル基を有していてもよく、フェニル部分に上記「置換基を有していてもよいアリール」の置換基を有していてもよい。メチレン部分の置換基として具体的には低級アルキル、

25 アリール等が挙げられる。

「ヘテロ環」とは、O、SおよびNから任意に選択されるヘテロ原子を環内に1以上有するヘテロ環を意味し、具体的にはピロリル、イミダゾリル、ピラゾリ

ル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、イソキサゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、イソチアゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、フリルおよびチエニル等の5～6員の芳香族ヘテロ環や、インドリル、ベンズイミダゾリル、インダゾリル、インドリジニル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、プテリジニル、ベンズイソキサゾリル、ベンズオキサゾリル、キサジアゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズチアゾリル、ベンズチアジアゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル等の縮合芳香族ヘテロ環、エチレンオキシジニル、ジオキサニル、チイラニル、オキサチオラニル、アゼチジニル、チアニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホニル等の脂環式ヘテロ環を包含する。

「置換基を有していてもよいヘテロ環」の置換基としてはヒドロキシ、ハロゲン、置換基を有していてもよい低級アルキル（例えば非置換低級アルキル等）、低級アルケニル、低級アルコキシ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、置換基を有していてもよいカルバモイル（例えば非置換カルバモイル等）、アリー

15 ル、ヘテロ環等が挙げられ、1以上の任意の位置に置換基を有していてもよい。

「ヘテロ環カルボニル」および「置換基を有していてもよいヘテロ環カルボニル」のヘテロ環部分および置換基も上記「ヘテロ環」および「置換基を有していてもよいヘテロ環」と同様である。好ましい「ヘテロ環カルボニル」の例として

20 はモルホルルカルボニル、ピペラジニルカルボニル、メチルピペラジニルカルボニル、ピリミジニルピペラジニルカルボニル、シクロヘキシルピペラジニルカルボニル、ピペリジルカルボニル、ビペリジルカルボニル等が挙げられる。

化合物(I)の製薬上許容される塩としては、例えば塩酸、硫酸、硝酸、リン酸、フッ化水素酸、臭化水素酸等の鉱酸の塩；ギ酸、酢酸、酒石酸、乳酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸等の有機酸の塩；アンモニウム、トリメチルアンモニウム、トリエチルアンモニウム等の有機塩基の塩；ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属の塩またはカルシウム、マグネシウム等のアルカリ土

25

類金属の塩等を挙げる事ができる。

本発明は、本発明に係る化合物の水和物も包含し、化合物 (I)、(I') または (I'') 1 分子に対し、任意の数の水分子と配位していてもよい。

また、本発明に係る化合物は、ラセミ体、両対掌体および全ての立体異性体 (ジアステレオマー、エピマー、エナンチオマー等) を含む。

発明を実施するための最良の手段

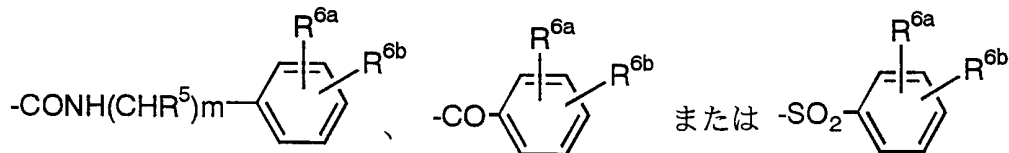
化合物 (I)、(I') および (I'') は全てキマーゼ阻害作用および/またはサイトカイン産生抑制作用を有しているが、その中でも特に以下の化合物が好ましい。

上記式 (I)、(I') または (I'') において、

1) A が $-CO-$ 、 $-CONH-$ または $-SO_2-$ であり、

R^1 は置換基を有していてもよい低級アルキルまたは置換基を有していてもよいアリールである (以下、A および R^1 が AR^1-1 であるとする) 化合物、

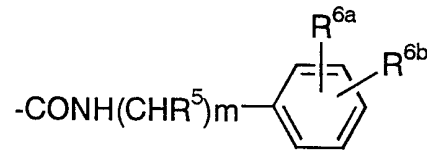
好ましくは A- R^1 が



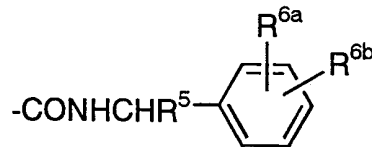
(式中、 R^5 は水素、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよい低級アルコキシまたは置換基を有していてもよいアリールであり、 R^6a および R^6b は各々独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル、カルボキシ、低級アルコシカルボニル、低級アルコキシ、アリール、アシル、置換基を有していてもよいアミノ、アリールオキシ、低級アルキルチオまたはヘテロ環であるか、一緒になって低級アルキレンジオキシを形成してもよく、 m は 0 または 1 である)

である (以下、A および R^1 が AR^1-2 であるとする) 化合物、

好ましくは A- R^1 が



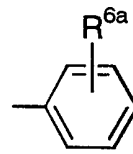
(式中、 R^5 は水素、低級アルキルまたは置換基 (ハロゲン、低級アルキルまたは低級アルコキシ) を有していてもよいフェニルであり、 R^{6a} および R^{6b} は各々独立して水素、ハロゲン、低級アルキルまたは低級アルコキシであるか、一
 5 緒になってメチレンジオキシを形成し、 m は 1 である)
 である (以下、 A および R^1 が AR^1-3 であるとする) 化合物、
 好ましくは $A-R^1$ が

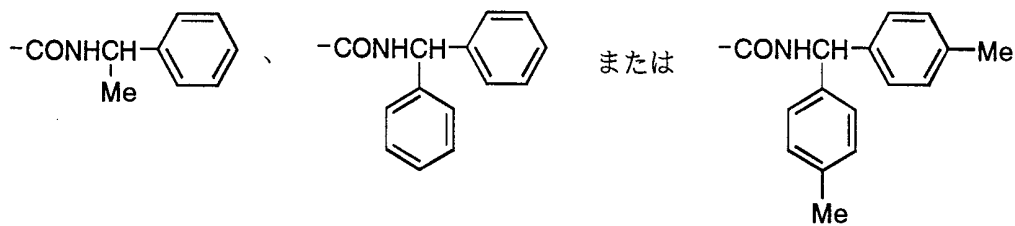


(式中、 R^5 は炭素数 1 ~ 3 のアルキルまたは置換基 (ハロゲン、低級アルキル
 10 または低級アルコキシ) を有していてもよいフェニルであり、 R^{6a} および R^{6b} は各々独立して水素、ハロゲン、低級アルキルまたは低級アルコキシである)
 である (以下、 A および R^1 が AR^1-4 であるとする) 化合物、好ましくは A



(式中、 R^5 は炭素数 1 ~ 3 のアルキルまたは
 15 に水素、ハロゲン、低級アルキルまたは低級アルコキシである)
 である (以下、 A および R^1 が AR^1-5 であるとする) 化合物
 好ましくは $A-R^1$ が

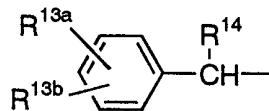




である（以下、AおよびR¹がAR¹-6であるとする）化合物、

2) R²が水素、置換基を有していてもよい低級アルキルまたは置換基を有していてもよいアリールである（以下、R²がR²-1であるとする）化合物、

- 5 好ましくはR²が水素、置換基を有していてもよいフェニルまたは置換基を有していてもよいベンジルである（以下、R²がR²-2であるとする）化合物、
好ましくはR²が

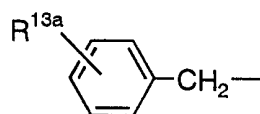


- （式中、R^{13a}およびR^{13b}は各々独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシ、
10 置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルコキシ、置換基を有していてもよいアリールオキシ、置換基を有していてもよいヘテロ環オキシ、置換基を有していてもよいアミノ（例えば非置換アミノ、低級アルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロ環アミノ等）、置換基を有していてもよい低級アルキルチオ、置換基を有していてもよいアリールチオ、置換基を有して
15 いてもよいヘテロ環チオ、アリールまたはヘテロ環であるか、一緒になって低級アルキレンジオキシを形成し、

R¹⁴は水素、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシまたはアシルオキシである）

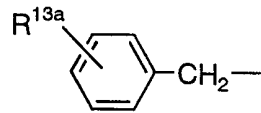
である（以下、R²がR²-3であるとする）化合物、

- 20 好ましくはR²が



（式中、R^{13a}は水素、低級アルキル、低級アルコキシ、フェニルオキシ、低

級アルキルアミノ、フェニルアミノ、低級アルキルチオ、フェニルチオまたはフェニルである)である(以下、 R^2 が R^2-4 であるとする)化合物、
好ましくは R^2 が



5 (式中、 R^{13a} が水素、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルアミノまたは低級アルキルチオである)である(以下、 R^2 が R^2-5 であるとする)化合物、

好ましくは R^2 が低級アルコキシで置換されていてもよいベンジルである(以下、 R^2 が R^2-6 であるとする)化合物、

10 最も好ましくは R^2 がオルト位を低級アルコキシで置換されていてもよいベンジルである(以下、 R^2 が R^2-7 であるとする)化合物、

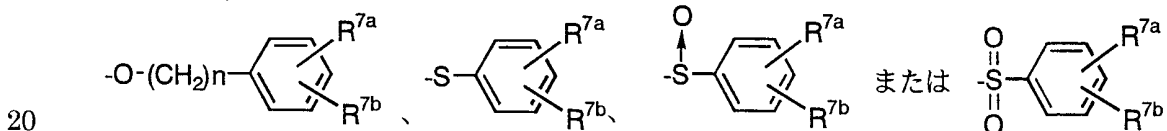
3) R^3 が水素、ハロゲン、置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニル、置換基を有していてもよいアシル、置換基を有していてもよいアミノ、置換基を有していてもよいアリールまたは置換基を有していてもよいベンジルである

15 (以下、 R^3 が R^3-1 であるとする)化合物、

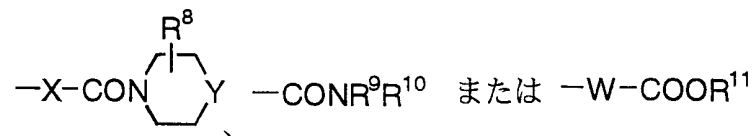
好ましくは水素、置換基を有していてもよいフェニルまたは置換基を有していてもよいベンジルである(以下、 R^3 が R^3-2 であるとする)化合物、

好ましくは水素である(以下、 R^3 が R^3-3 であるとする)化合物、

4) $B-R^4$ が水素、置換基を有していてもよいアシルオキシ、

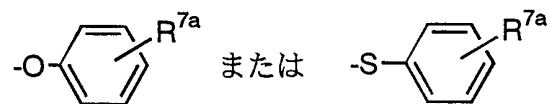


[式中、 R^{7a} および R^{7b} は各々独立して水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルケニル、アミノ、アシルアミノ、

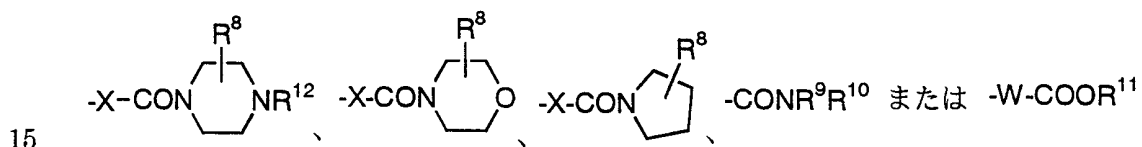


- (式中、XおよびWは単結合、低級アルキレンまたは低級アルケニレンであり、Yは単結合、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NR}^{12}-$ (R^{12} は水素、メチレンジオキシフェニルで置換されていてもよい低級アルキル、シクロアルキルまたはヘテロ環) または $-\text{O}-$ であり、 R^8 は水素、置換基を有していてもよい低級アルキルまたは置換基を有していてもよいカルバモイルであり、 R^9 、 R^{10} および R^{11} は各々独立して水素、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよいアミノ、置換基を有していてもよいアリールまたは置換基を有していてもよいアリールスルホニルである)
- 10 であり、nが0～6の整数である(以下、Bおよび R^4 が BR^4-1 であるとする)化合物、

好ましくは $\text{B}-\text{R}^4$ がアシルオキシ、

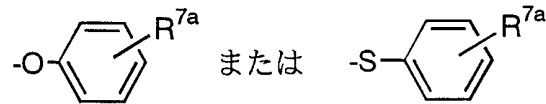


[式中、 R^{7a} が水素、

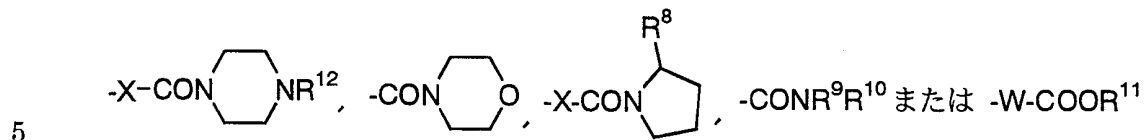


- (式中、XおよびWは単結合、メチレンまたはビニレンであり、 R^8 は低級アルキルまたはカルバモイルであり、 R^9 は水素または置換基を有していてもよい低級アルキルであり、 R^{10} は水素、置換基を有していてもよい低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキルアミノ、アリールアミノ、フェニルまたはアリールスルホニルであり、 R^{11} は水素、置換基を有していてもよいアルキルまたは置換基を有していてもよいフェニルであり、 R^{12} はメチレンジオキシフェニルで置換されていてもよい低級アルキルまたはシクロアルキルである)
- 20

である]である (以下、BおよびR⁴がBR⁴-2であるとする) 化合物、
好ましくはB-R⁴が



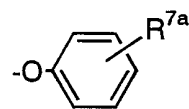
[R^{7a}は水素、



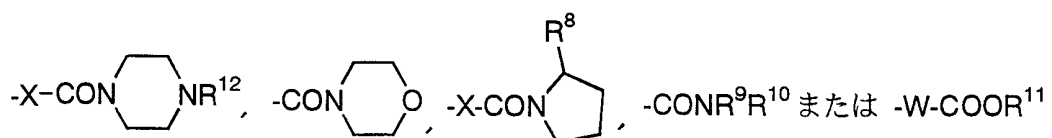
(式中、XおよびWは単結合、メチレンまたはビニレンであり、R⁸はメチルまたはカルバモイルであり、R⁹は水素または低級アルキルであり、R¹⁰は置換基 (低級アルキルアミノ；ハロゲンで置換されていてもよいフェニル；カルボキシ；またはアリアルで置換されていてもよい低級アルコキシカルボニル) を有して

10 いてもよい低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキルアミノ、フェニルアミノ、フェニルまたはベンゼンスルホニルであり、R¹¹は水素または置換基 (低級アルキルアミノ；アシルオキシ；ハロゲンもしくはメチレンジオキシで置換されていてもよいフェニル；ヘテロ環) を有していてもよい低級アルキルであり、R¹²は炭素数1~3のアルキルまたはシクロヘキシルである)]

15 である (以下、BおよびR⁴がBR⁴-3であるとする) 化合物、
好ましくはB-R⁴が



[R^{7a}は水素、

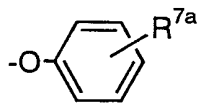


(式中、XおよびWは単結合を表すかメチレンまたはビニレンであり、R⁸はメチルまたはカルバモイルであり、R⁹は水素または低級アルキルであり、R¹⁰

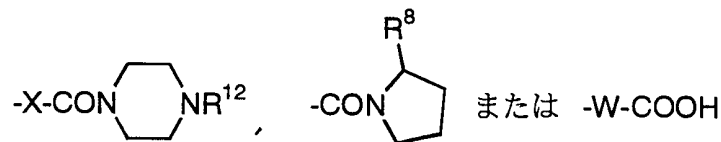
は低級アルキルアミノ低級アルキル、ハロゲンで置換されていてもよいフェニル低級アルキル、低級アルケニル、フェニルアミノまたはベンゼンスルホニルであり、 R^{11} は水素またはフェニルもしくはヘテロ環で置換されていてもよい低級アルキルであり、 R^{12} は炭素数 1~3 のアルキルまたはシクロヘキシルである)]

である (以下、B および R^4 が BR^4-4 であるとする) 化合物、

$B-R^4$ が



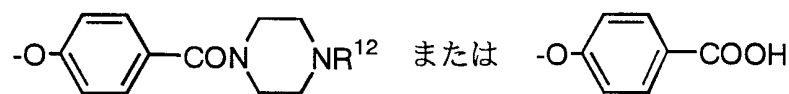
[式中、 R^{7a} は



(式中、X は単結合を表すかまたはメチレンであり、 R^8 はメチルまたはカルバモイルであり、W は単結合を表すか、メチレンまたはビニレンであり、 R^{12} はメチルまたはシクロヘキシルである)

である] である (以下、B および R^4 が BR^4-5 であるとする) 化合物、

最も好ましくは $B-R^4$ が



(式中、 R^{12} はメチルまたはシクロヘキシルである)

である (以下、B および R^4 が BR^4-6 であるとする) 化合物、

5) R^5 が水素、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよい低級アルコキシまたは置換基を有していてもよいアリーールである (以下、 R^5 が R^5-1 であるとする) 化合物、

R^5 が水素、低級アルキルまたは置換基 (ハロゲン、低級アルキルまたは低級ア

ルコキシ)を有していてもよいフェニルである(以下、 R^5 が R^5-2 であるとする)化合物、

5 R^5 が炭素数1~3のアルキルまたは置換基(ハロゲン、低級アルキルまたは低級アルコキシ)を有していてもよいフェニル(以下、 R^5 が R^5-3 であるとする)化合物、

R^5 がメチルまたは低級アルキルで置換されていてもよいフェニルである(以下、 R^5 が R^5-4 であるとする)化合物、

6) R^6a および R^6b が各々独立して水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコシカルボニル、低級アルコキシであるか、一緒になって低級アルキレンジ

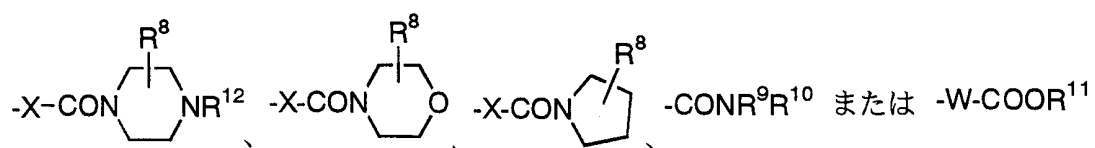
10 オキシを形成する(以下、 R^6 が R^6-1 であるとする)化合物、

R^6a および R^6b が共に水素、ハロゲン、炭素数1~3のアルキルもしくは炭素数1~3のアルコキシであるか、または一緒になってメチレンジオキシを形成する(以下、 R^6 が R^6-2 であるとする)化合物、

15 R^6a および R^6b が同時に水素または炭素数1~3のアルキルである(以下、 R^6 が R^6-3 であるとする)化合物、

R^6a および R^6b が同時に水素である(以下、 R^6 が R^6-4 であるとする)化合物、

7) R^7a が水素、



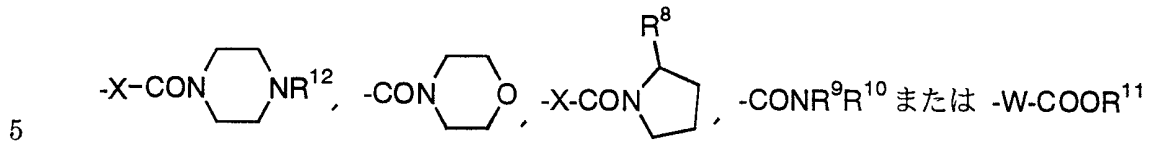
20 (式中、XおよびWは単結合、メチレンまたはビニレンであり、 R^8 は低級アルキルまたはカルバモイルであり、 R^9 は水素または置換基を有していてもよい低級アルキルであり、 R^{10} は水素、置換基を有していてもよい低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキルアミノ、アリールアミノ、フェニルまたはアリール

25 スルホニルであり、 R^{11} は水素、置換基を有していてもよい低級アルキルまたは置換基を有していてもよいフェニルであり、 R^{12} はメチレンジオキシフェニ

ルで置換されていてもよい低級アルキルまたはシクロアルキルである)

であり、R^{7b}が水素である] (以下、R^{7a}およびR^{7b}をあわせて、R⁷がR⁷⁻¹であるとする) 化合物、

好ましくはR^{7a}が水素、

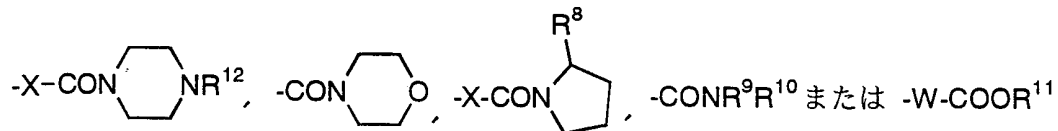


(式中、XおよびWは単結合、メチレンまたはビニレンであり、R⁸はメチルまたはカルバモイルであり、R⁹は水素または低級アルキルであり、R¹⁰は置換基(低級アルキルアミノ; ハロゲンで置換されていてもよいフェニル; カルボキシ; またはアリアルで置換されていてもよい低級アルコキシカルボニル)を有して

10 いてもよい低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキルアミノ、フェニルアミノ、フェニルまたはベンゼンスルホニルであり、R¹¹は水素または置換基(低級アルキルアミノ; アシルオキシ; ハロゲンもしくはメチレンジオキシで治安されていてもよいフェニル; ヘテロ環)を有していてもよい低級アルキルであり、R¹²は炭素数1~3のアルキルまたはシクロヘキシルである)]

15 であり、R^{7b}が水素である (以下、R^{7a}およびR^{7b}をあわせて、R⁷がR⁷⁻²であるとする) 化合物、

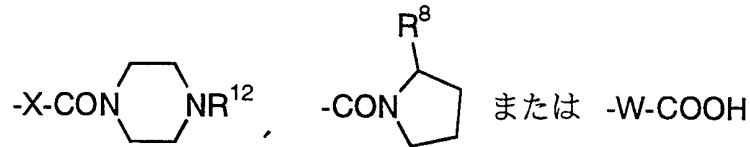
好ましくはR^{7a}が



(式中、XおよびWは単結合、メチレンまたはビニレンであり、R⁸はメチルまたはカルバモイルであり、R⁹は水素または低級アルキルであり、R¹⁰は低級アルキルアミノ低級アルキルまたは低級アルケニルであり、R¹¹は水素、低級アルキルアミノ低級アルキルまたはベンジルであり、R¹²はメチルまたはシクロヘキシルである)

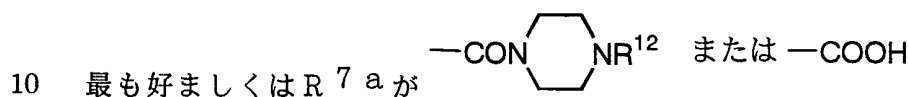
20

であり、 R^{7b} が水素である（以下、 R^{7a} および R^{7b} をあわせて、 R^7 が R^{7-3} であるとする）化合物、
好ましくは R^{7a} が



5 （式中、 X は単結合を表すかまたはメチレンであり、 R^8 はメチルまたはカルバモイルであり、 W は単結合を表すか、メチレンまたはビニレンであり、 R^{12} はメチルまたはシクロヘキシルである）

であり、 R^{7b} が水素である（以下、 R^{7a} および R^{7b} をあわせて、 R^7 が R^{7-4} であるとする）化合物、



（式中 R^{12} はメチルまたはシクロヘキシルである）

である（以下、 R^{7a} および R^{7b} をあわせて、 R^7 が R^{7-5} であるとする）化合物、

8) R^8 が低級アルキルまたはカルバモイルである（以下 R^8 が R^{8-1} であるとする）化合物、

好ましくは R^8 が炭素数1～3のアルキルまたはカルバモイルである（以下 R^8 が R^{8-2} であるとする）化合物、

好ましくは R^8 がメチルまたはカルバモイルである（以下 R^8 が R^{8-3} であるとする）化合物、

20 9) R^9 が水素または置換基を有していてもよい低級アルキルである（以下、 R^9 が R^{9-1} であるとする）化合物、

好ましくは R^9 が水素または低級アルキルである（以下 R^9 が R^{9-2} であるとする）化合物、

好ましくは R^9 が水素または炭素数1～3のアルキルである（以下 R^9 が R^{9-}

3であるとする)化合物、

10) R^{10} が水素、置換基を有していてもよい低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキルアミノ、アリールアミノ、フェニルまたはアリールスルホニルである(以下、 R^{10} が R^{10-1} であるとする)化合物、

- 5 好ましくは R^{10} が置換基(低級アルキルアミノ; ハロゲンで置換されていてもよいフェニル; カルボキシ; またはアリールで置換されていてもよい低級アルコキシカルボニル)を有していてもよい低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキルアミノ、フェニルアミノ、フェニルまたはベンゼンスルホニルである(以下、 R^{10} が R^{10-2} であるとする)化合物、

- 10 さらに好ましくは R^{10} が置換基(低級アルキルアミノ、ハロゲンで置換されていてもよいフェニル、カルボキシ、アリール低級アルコキシカルボニル)を有していてもよい低級アルキル、低級アルケニルまたはフェニルアミノである(以下、 R^{10} が R^{10-3} であるとする)化合物、

- 15 好ましくは R^{10} が低級アルキルアミノ低級アルキル、フェニル低級アルキル、ハロゲノフェニル低級アルキル、フェニルアミノである(以下、 R^{10} が R^{10-4} であるとする)化合物、

11) R^{11} が水素、置換基を有していてもよい低級アルキルまたは置換基を有していてもよいフェニルである(以下、 R^{11} が R^{11-1} であるとする)化合物、

- 20 好ましくは R^{11} が水素または置換基(低級アルキルアミノ; アシルオキシ; ハロゲンもしくはメチレンジオキシで置換されていてもよいフェニル; ヘテロ環)を有していてもよい低級アルキルである(以下、 R^{11} が R^{11-2} であるとする)化合物、

- 25 好ましくは R^{11} が水素、低級アルキルアミノ低級アルキルまたはフェニルアルキルである(以下、 R^{11} が R^{11-3} であるとする)化合物、

最も好ましくは R^{11} が水素である(以下、 R^{11} が R^{11-4} であるとする)化合物、

- 1 2) R^{12} がメチレンジオキシフェニルで置換されていてもよい低級アルキル、シクロアルキルまたはピリミジンである(以下 R^{12} が R^{12-1} であるとする) 化合物、
- R^{12} がメチレンジオキシフェニルで置換されていてもよい低級アルキルまたは
- 5 シクロアルキル (以下 R^{12} が R^{12-2} であるとする) 化合物、
- R^{12} が炭素数 1~3 のアルキルまたはシクロアルキルである (以下 R^{12} が R^{12-3} であるとする) 化合物、
- 最も好ましくは R^{12} がメチルまたはシクロヘキシルである (以下 R^{12} が R^{12-4} であるとする) 化合物、
- 10 1 3) R^{13a} および R^{13b} が各々独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシ、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルコキシ、置換基を有していてもよいアミノ、置換基を有していてもよい低級アルキルチオであるか、一緒になってメチレンジオキシを形成する (以下、 R^{13} が R^{13-1} であるとする) 化合物、
- 15 好ましくは R^{13a} が水素、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルアミノまたは低級アルキルチオであり、 R^{13b} が水素である (以下、 R^{13} が R^{13-2} であるとする) 化合物、
- R^{13a} および R^{13b} が各々独立して水素または低級アルコキシである (以下、 R^{13} が R^{13-3} であるとする) 化合物、
- 20 R^{13a} が水素またはオルト位に置換した炭素数 1~3 の低級アルコキシであり、 R^{13b} が水素である (以下、 R^{13} が R^{13-4} であるとする) 化合物、
- R^{13a} および R^{13b} が同時に水素である (以下、 R^{13} が R^{13-5} であるとする) 化合物、
- 1 4) R^{14} が水素である (以下、 R^{14} が R^{14-1} であるとする) 化合物、
- 25 1 5) A および R^1 が AR^1-1 であり、 R^2 が R^2-1 であり、 R^3 が R^3-1 である化合物、
- 好ましくは A および R^1 が AR^1-2 であり、 R^2 が R^2-2 であり、 R^3 が R^3-2 である化合物、

- 3 - 2である化合物、
- さらに好ましくはAおよびR¹がAR¹⁻³であり、R²がR²⁻³であり、R³がR³⁻³である化合物、
- 好ましくはAおよびR¹がAR¹⁻⁴であり、R²がR²⁻⁴であり、R³がR³⁻³である化合物、
- 5 3 - 3である化合物、
- 好ましくはAおよびR¹がAR¹⁻⁵であり、R²がR²⁻⁵であり、R³がR³⁻³である化合物、
- 好ましくはAおよびR¹がAR¹⁻⁵であり、R²がR²⁻⁶であり、R³がR³⁻³である化合物、最も好ましくはAおよびR¹がAR¹⁻⁶であり、R²がR²⁻⁷であり、R³がR³⁻³である化合物、
- 10 16) AおよびR¹がAR¹⁻¹であり、R²がR²⁻¹であり、BR⁴がBR⁴⁻¹である化合物、
- 好ましくはAおよびR¹がAR¹⁻²であり、R²がR²⁻²であり、BR⁴がBR⁴⁻²である化合物、
- 15 さらに好ましくはAおよびR¹がAR¹⁻³であり、R²がR²⁻³であり、BR⁴がBR⁴⁻³である化合物、
- 好ましくはAおよびR¹がAR¹⁻⁴であり、R²がR²⁻⁴であり、BR⁴がBR⁴⁻⁴である化合物、
- 好ましくはAおよびR¹がAR¹⁻⁵であり、R²がR²⁻⁵であり、BR⁴がBR⁴⁻⁵である化合物、
- 20 BR⁴⁻⁵である化合物、
- 好ましくはAおよびR¹がAR¹⁻⁵であり、R²がR²⁻⁶であり、BR⁴がBR⁴⁻⁵である化合物、
- 最も好ましくはAおよびR¹がAR¹⁻⁵であり、R²がR²⁻⁷であり、BR⁴がBR⁴⁻⁵である化合物、
- 25 17) AおよびR¹がAR¹⁻¹であり、R³がR³⁻¹であり、BR⁴がBR⁴⁻¹である化合物、
- 好ましくはAおよびR¹がAR¹⁻²であり、R³がR³⁻²であり、BR⁴が

BR⁴-2である化合物、

さらに好ましくはAおよびR¹がAR¹-3であり、R³がR³-3であり、BR⁴がBR⁴-3である化合物、

5 好ましくはAおよびR¹がAR¹-4であり、R³がR³-3であり、BR⁴がBR⁴-4である化合物、

最も好ましくはAおよびR¹がAR¹-5であり、R³がR³-3であり、BR⁴がBR⁴-5である化合物、

18) R²がR²-1であり、R³がR³-1であり、BR⁴がBR⁴-1である化合物、

10 好ましくはR²がR²-2であり、R³がR³-2であり、BR⁴がBR⁴-2である化合物、

さらに好ましくはR²がR²-3であり、R³がR³-3であり、BR⁴がBR⁴-3である化合物、

15 好ましくはR²がR²-4であり、R³がR³-3であり、BR⁴がBR⁴-4である化合物、

好ましくはR²がR²-5であり、R³がR³-3であり、BR⁴がBR⁴-4である化合物、

好ましくはR²がR²-6であり、R³がR³-3であり、BR⁴がBR⁴-4である化合物、

20 好ましくはR²がR²-7であり、R³がR³-3であり、BR⁴がBR⁴-4である化合物、

最も好ましくはR²がR²-7であり、R³がR³-3であり、BR⁴がBR⁴-5である化合物、

25 19) AおよびR¹、R²、R³並びにBおよびR⁴の組み合わせが以下の組み合わせのいずれかである化合物

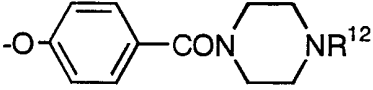
(AR¹-1、R²-1、R³-2、BR⁴-2)、(AR¹-1、R²-1、R³-3、BR⁴-3)、

- $(AR^1-1, R^2-2, R^3-1, BR^4-2)$ 、 $(AR^1-1, R^2-2, R^3-1, BR^4-3)$ 、 $(AR^1-1, R^2-2, R^3-1, BR^4-4)$ 、 $(AR^1-1, R^2-2, R^3-1, BR^4-5)$ 、 $(AR^1-1, R^2-2, R^3-2, BR^4-1)$ 、 $(AR^1-1, R^2-2, R^3-2, BR^4-2)$ 、 $(AR^1-1, R^2-2, R^3-2, BR^4-3)$ 、 $(AR^1-1, R^2-2, R^3-2, BR^4-4)$ 、 $(AR^1-1, R^2-2, R^3-2, BR^4-5)$ 、 $(AR^1-1, R^2-2, R^3-3, BR^4-2)$ 、 $(AR^1-1, R^2-2, R^3-3, BR^4-3)$ 、 $(AR^1-1, R^2-2, R^3-3, BR^4-4)$ 、 $(AR^1-1, R^2-2, R^3-3, BR^4-5)$ 、
- 5 $(AR^1-1, R^2-3, R^3-1, BR^4-2)$ 、 $(AR^1-1, R^2-3, R^3-1, BR^4-3)$ 、 $(AR^1-1, R^2-3, R^3-1, BR^4-4)$ 、 $(AR^1-1, R^2-3, R^3-1, BR^4-5)$ 、 $(AR^1-1, R^2-3, R^3-2, BR^4-2)$ 、 $(AR^1-1, R^2-3, R^3-2, BR^4-3)$ 、 $(AR^1-1, R^2-3, R^3-2, BR^4-4)$ 、 $(AR^1-1, R^2-3, R^3-2, BR^4-5)$ 、 $(AR^1-1, R^2-3, R^3-3, BR^4-1)$ 、 $(AR^1-1, R^2-3, R^3-3, BR^4-2)$ 、 $(AR^1-1, R^2-3, R^3-3, BR^4-3)$ 、 $(AR^1-1, R^2-3, R^3-3, BR^4-4)$ 、 $(AR^1-1, R^2-3, R^3-3, BR^4-5)$ 、
- 10 $(AR^1-1, R^2-4, R^3-1, BR^4-2)$ 、 $(AR^1-1, R^2-4, R^3-1, BR^4-3)$ 、 $(AR^1-1, R^2-4, R^3-1, BR^4-4)$ 、 $(AR^1-1, R^2-4, R^3-1, BR^4-5)$ 、 $(AR^1-1, R^2-4, R^3-2, BR^4-2)$ 、 $(AR^1-1, R^2-4, R^3-2, BR^4-3)$ 、 $(AR^1-1, R^2-4, R^3-2, BR^4-4)$ 、 $(AR^1-1, R^2-4, R^3-2, BR^4-5)$ 、 $(AR^1-1, R^2-4, R^3-3, BR^4-2)$ 、 $(AR^1-1, R^2-4, R^3-3, BR^4-3)$ 、 $(AR^1-1, R^2-4, R^3-3, BR^4-4)$ 、 $(AR^1-1, R^2-4, R^3-3, BR^4-5)$ 、
- 15 $(AR^1-1, R^2-6, R^3-1, BR^4-2)$ 、 $(AR^1-1, R^2-6, R^3-1, BR^4-3)$ 、 $(AR^1-1, R^2-6, R^3-1, BR^4-4)$ 、 $(AR^1-1, R^2-6, R^3-1, BR^4-5)$ 、 $(AR^1-1, R^2-6, R^3-2, BR^4-2)$ 、 $(AR^1-1, R^2-6, R^3-2, BR^4-3)$ 、 $(AR^1-1, R^2-6, R^3-2, BR^4-4)$ 、 $(AR^1-1, R^2-6, R^3-2, BR^4-5)$ 、 $(AR^1-1, R^2-6, R^3-3, BR^4-2)$ 、 $(AR^1-1, R^2-6, R^3-3, BR^4-3)$ 、 $(AR^1-1, R^2-6, R^3-3, BR^4-4)$ 、 $(AR^1-1, R^2-6, R^3-3, BR^4-5)$ 、
- 20 $(AR^1-1, R^2-6, R^3-3, BR^4-2)$ 、 $(AR^1-1, R^2-6, R^3-3, BR^4-3)$ 、 $(AR^1-1, R^2-6, R^3-3, BR^4-4)$ 、 $(AR^1-1, R^2-6, R^3-3, BR^4-5)$ 、 $(AR^1-1, R^2-6, R^3-4, R^3-3, BR^4-3)$ 、 $(AR^1-1, R^2-6, R^3-4, R^3-3, BR^4-4)$ 、 $(AR^1-1, R^2-6, R^3-4, R^3-3, BR^4-5)$ 、
- 25 $(AR^1-1, R^2-6, R^3-4, R^3-3, BR^4-2)$ 、 $(AR^1-1, R^2-6, R^3-4, R^3-3, BR^4-3)$ 、 $(AR^1-1, R^2-6, R^3-4, R^3-3, BR^4-4)$ 、 $(AR^1-1, R^2-6, R^3-4, R^3-3, BR^4-5)$ 、 $(AR^1-1, R^2-6, R^3-4, R^3-4, R^3-3, BR^4-3)$ 、 $(AR^1-1, R^2-6, R^3-4, R^3-4, R^3-3, BR^4-4)$ 、 $(AR^1-1, R^2-6, R^3-4, R^3-4, R^3-3, BR^4-5)$ 、

- 1、BR⁴-3)、(AR¹-1、R²-6、R³-1、BR⁴-4)、(AR¹-1、R²-6、R³-1、BR⁴-5)、(AR¹-1、R²-6、R³-2、BR⁴-2)、(AR¹-1、R²-6、R³-2、BR⁴-3)、(AR¹-1、R²-6、R³-2、BR⁴-4)、(AR¹-1、R²-6、R³-2、BR⁴-5)、(AR¹-1、R²-6、R³-3、BR⁴-2)、(AR¹-1、R²-6、R³-3、BR⁴-3)、(AR¹-1、R²-6、R³-3、BR⁴-4)、(AR¹-1、R²-6、R³-3、BR⁴-5)、(AR¹-2、R²-1、R³-1、BR⁴-2)、(AR¹-2、R²-1、R³-2、BR⁴-1)、
- 10 (AR¹-2、R²-2、R³-1、BR⁴-1)、(AR¹-2、R²-2、R³-3、BR⁴-3)、(AR¹-2、R²-3、R³-2、BR⁴-3)、(AR¹-2、R²-3、R³-3、BR⁴-2)、(AR¹-2、R²-4、R³-2、BR⁴-5)、
- 15 (AR¹-2、R²-6、R³-3、BR⁴-3)、(AR¹-2、R²-7、R³-3、BR⁴-3)、(AR¹-3、R²-2、R³-1、BR⁴-2)、(AR¹-3、R²-2、R³-1、BR⁴-3)、(AR¹-3、R²-2、R³-1、BR⁴-4)、(AR¹-3、R²-2、R³-1、BR⁴-5)、(AR¹-3、R²-2、R³-2、BR⁴-2)、(AR¹-3、R²-2、R³-2、BR⁴-3)、(AR¹-3、R²-2、R³-2、BR⁴-4)、(AR¹-3、R²-2、R³-2、BR⁴-5)、(AR¹-3、R²-2、R³-3、BR⁴-2)、(AR¹-3、R²-2、R³-3、BR⁴-3)、(AR¹-3、R²-2、R³-3、BR⁴-4)、(AR¹-3、R²-2、R³-3、BR⁴-5)、
- 20 (AR¹-3、R²-3、R³-1、BR⁴-2)、(AR¹-3、R²-3、R³-1、BR⁴-3)、(AR¹-3、R²-3、R³-1、BR⁴-4)、(AR¹-3、R²-3、R³-1、BR⁴-5)、(AR¹-3、R²-3、R³-2、

- BR⁴-2)、(AR¹-3、R²-3、R³-2、BR⁴-3)、(AR¹-3、
R²-3、R³-2、BR⁴-4)、(AR¹-3、R²-3、R³-2、BR⁴-
5)、(AR¹-3、R²-3、R³-3、BR⁴-2)、(AR¹-3、R²-
3、R³-3、BR⁴-3)、(AR¹-3、R²-3、R³-3、BR⁴-4)、
5 (AR¹-3、R²-3、R³-3、BR⁴-5)、
(AR¹-3、R²-4、R³-1、BR⁴-2)、(AR¹-3、R²-4、R³
-1、BR⁴-3)、(AR¹-3、R²-4、R³-1、BR⁴-4)、(AR
1-3、R²-4、R³-1、BR⁴-5)、(AR¹-3、R²-4、R³-2、
BR⁴-2)、(AR¹-3、R²-4、R³-2、BR⁴-3)、(AR¹-3、
10 R²-4、R³-2、BR⁴-4)、(AR¹-3、R²-4、R³-2、BR⁴-
5)、(AR¹-3、R²-4、R³-3、BR⁴-2)、(AR¹-3、R²-
4、R³-3、BR⁴-3)、(AR¹-3、R²-4、R³-3、BR⁴-4)、
(AR¹-3、R²-4、R³-3、BR⁴-5)、
(AR¹-3、R²-5、R³-3、BR⁴-3)、
15 (AR¹-3、R²-6、R³-1、BR⁴-2)、(AR¹-3、R²-6、R³
-1、BR⁴-3)、(AR¹-3、R²-6、R³-1、BR⁴-4)、(AR
1-3、R²-6、R³-1、BR⁴-5)、(AR¹-3、R²-6、R³-2、
BR⁴-2)、(AR¹-3、R²-6、R³-2、BR⁴-3)、(AR¹-3、
R²-6、R³-2、BR⁴-4)、(AR¹-3、R²-6、R³-2、BR⁴-
20 5)、(AR¹-3、R²-6、R³-3、BR⁴-2)、(AR¹-3、R²-
6、R³-3、BR⁴-3)、(AR¹-3、R²-6、R³-3、BR⁴-4)、
(AR¹-3、R²-6、R³-3、BR⁴-5)、
(AR¹-3、R²-7、R³-3、BR⁴-6)、
(AR¹-4、R²-7、R³-3、BR⁴-1)、(AR¹-4、R²-7、R³
25 -3、BR⁴-3)、
(AR¹-5、R²-2、R³-1、BR⁴-2)、(AR¹-5、R²-2、R³
-1、BR⁴-3)、(AR¹-5、R²-2、R³-1、BR⁴-4)、(AR

- 5)、(AR¹-5、R²-6、R³-3、BR⁴-2)、(AR¹-5、R²-6、R³-3、BR⁴-3)、(AR¹-5、R²-6、R³-3、BR⁴-4)、(AR¹-5、R²-6、R³-3、BR⁴-5)、(AR¹-5、R²-6、R³-3、BR⁴-6)、
- 5 (AR¹-5、R²-7、R³-3、BR⁴-1)、(AR¹-5、R²-7、R³-3、BR⁴-3)、(AR¹-5、R²-7、R³-3、BR⁴-6)、(AR¹-6、R²-1、R³-1、BR⁴-3)、(AR¹-6、R²-1、R³-3、BR⁴-1)、
- (AR¹-6、R²-2、R³-2、BR⁴-3)、(AR¹-6、R²-2、R³-3、BR⁴-2)、
- 10 (AR¹-6、R²-3、R³-1、BR⁴-1)、(AR¹-6、R²-3、R³-2、BR⁴-2)、(AR¹-6、R²-4、R³-3、BR⁴-5)、(AR¹-6、R²-6、R³-3、BR⁴-6)
- 15 (AR¹-6、R²-7、R³-3、BR⁴-1)、(AR¹-6、R²-7、R³-3、BR⁴-2)、(AR¹-6、R²-7、R³-3、BR⁴-3)、(AR¹-6、R²-7、R³-3、BR⁴-4)、(AR¹-6、R²-7、R³-3、BR⁴-5) および (AR¹-6、R²-7、R³-3、BR⁴-6)、20) A-R¹が-CONHCHR⁵Phであり、R²がベンジルであり、R³が炭素数

- 20 1~3のアルキルであり、B-R⁴が  であり、R⁵およびR¹²は各々独立して炭素数1~3のアルキルである化合物、

21) 3位、4位の炭素が不斉炭素原子であり、その立体配置が3位がβ配置である化合物、さらに好ましくは3位および4位がともにβ配置である化合物。

- 本発明に係る化合物(I)は、Org. Synth. 1986、65、135
- 25 記載の方法により、ビニルアセテートよりアゼチジン-2-オン骨格を有する化合物を得、常法により目的とする置換基を導入することにより得ることができる。

例えば、上記式 (I) において A が $-CO-$ である化合物を得る場合、まず A- R^1 が水素であるアセチジン-2-オン化合物を合成し、目的とする置換基 R^1 を有する酸無水物またはハロゲン化物等と反応させればよい。この際、溶媒としてはジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジクロロメタンまたはジオキサン等を用い、ピリジン、DMA P、トリエチルアミンもしくはジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基または水素化ナトリウム、水素化リチウム、水素化カリウムもしくはリチウムビス(トリメチルシリル)アミド等の塩基の存在下で $-60^{\circ}C$ ~ 加熱下、好ましくは $-50^{\circ}C$ ~ $50^{\circ}C$ で数分~数時間、好ましくは 1 ~ 3 時間程度反応させる。 A が $-COO-$ である化合物を得る場合、まず A- R^1 が水素である化合物と $Hal-COOR^1$ を塩基(炭酸カリウム、水素化ナトリウム、LiHMDS、LDA等)存在下で反応させればよい。溶媒としてジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジクロロメタンまたはジオキサン等を用い、 $-60^{\circ}C$ ~ 室温で数分~数時間反応させれば目的化合物が得られる。

A が $-COCO-$ である化合物は、A- R^1 が水素である化合物と置換基 R^1 を有するジケトンハロゲン化合物を反応させることにより得られる。溶媒としてジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジクロロメタンまたはジオキサン等を用い、 $-60^{\circ}C$ ~ 室温で数分~数時間反応させればよい。また、A が $-CONH-$ である化合物を得る場合、A- R^1 が水素であるアセチジン-2-オン化合物と目的とする置換基 R^1 を有するイソシアナート化合物を反応させる。溶媒としては塩化メチレン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランまたはジオキサン等を用い、DBU、ピリジン、DMA P、トリエチルアミンもしくはジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基または水素化ナトリウム、水素化リチウムもしくは水素化カリウム等の塩基の存在下、氷冷下~加熱下、好ましくは $5^{\circ}C$ ~ $25^{\circ}C$ で数分~数時間、好ましくは 5 ~ 16 時間程度反応させればよい。

A が $-CONH-$ である化合物を得る場合、まず R^1COOH とアジド化合物(ジフェニルホスホルアジデート、アジ化ナトリウム等)を反応させ、アシルア

ジドを経てイソシアナート化合物を得る。これにさらにA-R¹が水素であるアゼチジン-2-オン化合物を反応させる(Curtius転移)。この反応においては溶媒として塩化メチレン、アセトニトリル、トルエン、t-ブチルアルコール、ベンジルアルコール、テトラヒドロフランまたはジオキサン等を用い、ピリジン、DBU、DMAP、トリエチルアミンもしくはジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基または水素化ナトリウム、水素化リチウムもしくは水素化カリウム等の塩基の存在下、氷冷下~加熱下、好ましくは0℃~50℃で数分~数時間、好ましくは1~16時間程度反応させればよい。

Aが-SO₂-である化合物を得る場合、A-R¹が水素であるアゼチジン-2-オン化合物と目的とする置換基R¹を有するスルホニルハライド化合物を反応させればよい。溶媒としてジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、トルエン、テトラヒドロフランまたはジオキサン等を用い、ピリジン、DMAP、トリエチルアミンもしくはジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基または水素化ナトリウム、水素化リチウム、水素化カリウム、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド等の塩基の存在下、-80℃~加熱下、好ましくは-60℃~25℃で数分~数時間、好ましくは2時間程度反応させれば目的化合物が得られる。

また、J. Organomet. Chem., 164 (1979) 123-134記載の方法に基づき、スルホニルイソシアナートとシリルエノールエーテルを反応させ、同様の化合物を合成することもできる。

BR⁴が-S-または-O-である化合物を得る場合、例えば上述のOrg. Synth., 1986, 65, 135記載の方法によりBR⁴がアシルオキシである化合物を得、目的とする置換基R⁴を有するメルカプト体またはヒドロキシ体と反応させる。この際、溶媒としてはアセトン、メタノール、エタノール、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランまたはジオキサン等を用い、ピリジン、DMAP、トリエチルアミンもしくはジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基または水素化ナトリウム、水素化リチウム、水素化カリウムもしくは水酸化ナトリウム等の塩基の存在下、氷冷下~加熱下、好ましくは0℃~50℃で数分~数

時間、好ましくは3時間程度反応させればよい。

Bが $-SO_2-$ または $-SO-$ である化合物は、例えば上記の方法で得たBが $-S-$ である化合物を酸化することにより得られる。この反応においては溶媒として塩化メチレンまたはテトラヒドロフラン等を用い、酸化剤としてm-クロロ

5 過安息香酸、過酢酸、過安息香酸、過酸化水素、過トリフルオロ酢酸、過よう素酸ナトリウム、次亜塩素酸ナトリウム、過マンガン酸カリウム等を用いて氷冷下～加熱下、好ましくは $0^{\circ}C \sim 50^{\circ}C$ で数分～数時間、好ましくは3時間程度反応させればよい。

BR^4 が水素である化合物は、例えば上記の方法または常法により得られる、

10 R^4 がフェニルチオである化合物を還元することにより得られる。溶媒としてベンゼンまたはトルエン等を、還元剤としてトリプチルスズ等を用い、氷冷下～加熱下、好ましくは $0^{\circ}C \sim 150^{\circ}C$ で数分～数時間、好ましくは1時間程度反応させればよい。この際AIBNまたはジベンゾイルパーオキシド等のフリーラジカル遊離剤存在下で反応させれば好適に目的化合物が得られる。

15 R^2 、 R^3 が水素以外の基である化合物を得る場合、例えば R^2 および R^3 が同時水素であるアゼチジン-2-オン化合物と、目的とする置換基 R^2 または R^3 を有するハロゲン化合物を反応させる。溶媒としてはテトラヒドロフランまたはジエチルエーテル等を用い、 $-80^{\circ}C \sim$ 室温、好ましくは $-60^{\circ}C \sim 0^{\circ}C$ で数分～数時間、好ましくは2時間程度反応させればよい。

20 このようにして得られた化合物の各置換基はさらに常法により適宜変換してもよい。

尚、反応を実施する際に支障となる置換基を有する化合物については、その基をあらかじめ適当な保護基で保護しておき、適当な段階で通常の方法により脱離させればよい。例えばアミノ保護基としては、低級アルコキシカルボニル（ t -

25 ブチルオキシカルボニル等）、低級アルケニルオキシカルボニル（ビニルオキシカルボニル、アリルオキシカルボニル等）、アラルキルオキシカルボニル（ベンジルオキシカルボニル、 p -メトキシベンジルオキシカルボニル、 o -ニトロベ

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、フェニルオキシカルボニル等)、トリ低級アルキルシリル(トリメチルシリル、トリエチルシリル、t-ブチルジメチルシリル)、アシル(アセチル、ハロゲン化アセチル、ピバロイル、ベンゾイル、トルオイル等)、低級アルキルスルホニル(メタンスルホニル、トリフルオロエタンスルホニル、トルエンスルホニル、4-t-ブチルベンゼンスルホニル等)等が好適に用いられる。

こうして得られた本発明に係る化合物は常法によりプロドラッグ化することも可能である。プロドラッグとは、化学的または代謝的に分解できる基を有する本発明に係る化合物の誘導体であり、加溶媒分解によりまたは生理学的条件下でインビボにおいて薬学的に活性な本発明に係る化合物となる化合物である。適当なプロドラッグ誘導体を選択する方法および製造する方法は、例えば *Design of Prodrugs*, Elsevier, Amsterdam 1985 に記載されている。

本発明に係る化合物がカルボキシを有する場合は、もとになる酸性化合物と適当なアルコールを反応させることによって製造されるエステル誘導体、またはもとになる酸性化合物と適当なアミンを反応させることによって製造されるアミド誘導体のようなプロドラッグが例示される。プロドラッグとして特に好ましいエステルとしては、メチルエステル、エチルエステル、n-プロピルエステル、イソプロピルエステル、n-ブチルエステル、イソブチルエステル、tert-ブチルエステル、モルホリノエチルエステル、N,N-ジエチルグリコールアミドエステル等が挙げられる。

本発明に係る化合物がヒドロキシを有する場合は、例えばヒドロキシを有する化合物と適当なアシルハライドまたは適当な酸無水物とを反応させることに製造されるアシルオキシ誘導体のようなプロドラッグが例示される。プロドラッグとして特に好ましいアシルオキシとしては、 $-OCOC_2H_5$ 、 $-OCO(t-Bu)$ 、 $-OCOC_{15}H_{31}$ 、 $-OCO(m-COONa-Ph)$ 、 $-OCOC_6H_4CH_2COONa$ 、 $-OCOCH(NH_2)CH_3$ 、 $-OCOCH_2N(C$

H₃)₂等が挙げられる。

本発明化合物がアミノを有する場合は、アミノを有する化合物と適当な酸ハロゲン化物または適当な混合酸無水物とを反応させることにより製造されるアミド誘導体のようなプロドラッグが例示される。プロドラッグとして特に好ましいアミドとしては、 $-\text{NHCO}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{NHCOCH}(\text{NH}_2)\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHCOOCH}_2\text{OCOCH}_3$ 等が挙げられる。

本発明のキマーゼ阻害剤は強いキマーゼ阻害活性に加え、高い経口吸収性と血中安定性を有しており、アンジオテンシンIIまたはキマーゼに起因する全ての疾患に有効である。さらにサイトカイン産生抑制剤としても効果を有するため、炎症性疾患、アレルギー性疾患または循環器系疾患等に対して優れた予防および/または治療効果を示す。対象疾患の具体例としては、手術後の各種臓器癒着、血管移植後の狭窄、移植組織の機能異常や不全、移植臓器およびその周辺組織の異常増殖や過形成、ケロイドおよび癒痕形成、心筋梗塞後の心不全や心筋症等の繊維化を伴う慢性炎症性疾患、嚢胞性繊維症、間質性繊維症、リウマチ、喘息、アトピー性皮膚炎、非アトピー性皮膚炎、関節炎、乾癬、肝炎、肝硬変、炎症性眼疾患（結膜炎等）、強皮症、腎炎、大腸炎、クローン病、敗血症ショック、心筋梗塞、心不全、心肥大、心筋症、鬱血性心疾患、高血圧、PTCA（経皮的冠狀動脈形成術）術後の血管内膜肥厚、末梢循環障害、血管炎、動脈硬化、血管再狭窄、糖尿病性または非糖尿病性腎障害、脳卒中およびアルツハイマー症等が挙げられる。また免疫抑制剤としての使用も可能である。

また、本発明のキマーゼ阻害剤は強いキマーゼ阻害活性を有する一方でキマーゼと同じセリンプロテアーゼであるエラスターゼ、トリプシン、トロンピン、プラスミン等に対しては阻害活性を有しないか非常に弱いものであり、高いキマーゼ選択性を有する。従って、キマーゼの生理学的意義を研究する上で有用な試薬ともなり得る。

本発明に係る化合物をキマーゼ阻害剤および/またはサイトカイン産生抑制剤として投与する場合、経口的、非経口的のいずれの方法でも投与することができ

る。経口投与は常法に従って錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤、丸剤、液剤、シロップ剤、バツカル剤または舌下剤等の通常用いられる剤型に調製して投与すればよい。非経口投与は、例えば筋肉内投与、静脈内投与等の注射剤、坐剤、経皮吸収剤、吸入剤、点眼剤等、通常用いられるいずれの剤型でも好適に投与することができる。特に本発明に係る化合物は良好な経口吸収性を有し、経口投与製剤として好適に用いられる。

本発明に係る化合物の有効量にその剤型に適した賦形剤、結合剤、湿潤剤、崩壊剤、滑沢剤、希釈剤等の各種医薬用添加剤とを必要に応じて混合し医薬製剤とすることができる。注射剤の場合には適当な担体と共に滅菌処理を行なって製剤とすればよい。

具体的には、賦形剤としては乳糖、白糖、ブドウ糖、デンプン、炭酸カルシウムもしくは結晶セルロース等、結合剤としてはメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ゼラチンもしくはポリビニルピロリドン等、崩壊剤としてはカルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、デンプン、アルギン酸ナトリウム、カンテン末もしくはラウリル硫酸ナトリウム等、滑沢剤としてはタルク、ステアリン酸マグネシウムもしくはマクロゴール等が挙げられる。坐剤の基剤としてはカカオ脂、マクロゴールもしくはメチルセルロース等を用いることができる。また、液剤もしくは乳濁性、懸濁性の注射剤として調製する場合には通常使用されている溶解補助剤、懸濁化剤、乳化剤、安定化剤、保存剤、等張剤等を適宜添加しても良く、経口投与の場合には矯味剤、芳香剤等を加えても良い。

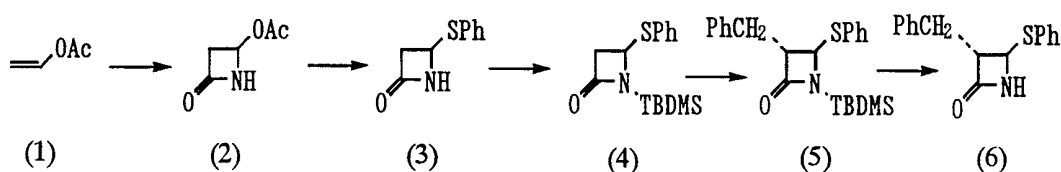
本発明キマーゼ阻害剤および／またはサイトカイン産生抑制剤の投与量は、患者の年齢、体重、疾病の種類や程度、投与経路等を考慮した上で設定することが望ましいが、成人に経口投与する場合、通常0.05～100mg/kg/日であり、好ましくは0.1～10mg/kg/日の範囲内である。非経口投与の場合には投与経路により大きく異なるが、通常0.005～10mg/kg/日であり、好ましくは0.01～1mg/kg/日の範囲内である。これを1日1回

～数回に分けて投与すれば良い。

以下に実施例を示し、本発明をさらに詳しく説明するが、これらは本発明を限定するものではない。

5 実施例

参考例 化合物(6)



(第1工程) 4-Acetoxy-azetidine-2-one(2)

Org. Synth. 1986. 65. 135. Submitted by S.J.Mickel and modified by Chi-

10 Nung Hsiao and M.J.Miller の方法で合成した。

(第2工程) 4-Phenylthio-azetidine-2-one(3)

チオフェノール 20.7ml(1.3eq)のアセトン(40ml)溶液に、5～10℃にて N-NaOH
185ml(1.2eq)を滴下して、同温度にて 10 分間攪拌した。そこに、化合物(2) 20g(155
mmol)のアセトン(80ml)溶液を同温度にて滴下して、10～15℃にて 3 時間攪拌し
15 た。反応混合物を氷水に注ぎこみ酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥、
濾過、溶媒を留去して油状残渣(3) 31g を得た。

NMR: ^1H , CDCl_3 (δ), 2.85-2.94(m, 1H), 3.22-3.45(m, 1H), 4.99-5.03(m, 1H), 6.31(br,
1H), 7.34-7.60(m, 5H)

(第3工程) 4-Phenylthio-N-(t-butyl dimethylsilyl)-azetidine-2-one(4)

20 化合物(3)31g(155 mmol)の塩化メチレン(200ml)溶液に t-ブチルジメチルシ
リルクロライド 29.2g(1.25eq)とトリエチルアミン 27ml(1.25eq)を 5℃にて加え、
同温度で 16 時間攪拌した。反応混合物を稀塩化アンモニウム水溶液に注ぎ込み
塩化メチレンで抽出した。有機層を水洗、乾燥、濾過、溶媒を留去して油状残渣
50g を得た。得られた残渣をシリカゲルクロマト (n-ヘキサン：酢酸エチル) に
25 付し油状物質(4) 37.9g (83% from(2))を得た。

NMR: ^1H , CDCl_3 (δ), 0.02(s, 6H), 0.70(s, 9H), 2.70, 2.77 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 3.15, 3.23 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 4.59-4.63(m, 1H), 7.01-7.18(m, 5H)

(第4工程) 3-Benzyl-4-phenylthio-N-(t-butyl dimethylsilyl)-azetidine-2-one(5)

- 5 化合物(4) 16.4g(56mmol)のテトラヒドロフラン(164ml)溶液にベンジルブロマイド 10ml(1.5eq)を加え、 -76°C にて 2M LDA 42ml(1.5eq)を 10分間で滴下した。同温度にて 10分間攪拌した。反応混合物を稀塩酸に注ぎ込み酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥、濾過、溶媒を留去して油状残渣 27gを得た。得られた残渣を、シリカゲルクロマト (n -ヘキサン : 酢酸エチル) に付し油状物質(5) 12.3g(59%)を得た。

NMR: ^1H , CDCl_3 (δ), 0.22(s, 6H), 0.69(s, 9H), 2.78(d, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 3.31, 3.44 (d, d, $J=2.3, 6.4\text{Hz}$, 1H), 4.37(d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 6.90-7.15(m, 10H)

IR: ν ; CHCl_3 ; 1742 cm^{-1}

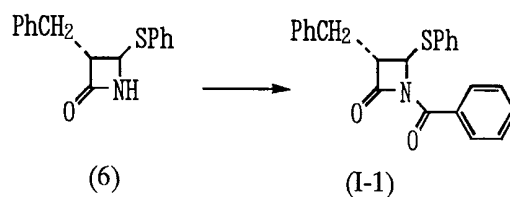
(第5工程) 3-Benzyl-4-phenylthio-azetidine-2-one(6)

- 15 化合物(5) 11.5g (31mmol)のテトラヒドロフラン(77ml)溶液に酢酸 2.12ml(1.2eq), 1M $n\text{-Bu}_4\text{NF}/\text{THF}$ 77ml(1.2eq)を加え、 25°C にて 30分間で攪拌した。反応混合物を稀塩酸に注ぎ込み酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥、濾過、溶媒を留去して結晶性残渣 9.78gを得た。次いで n -ヘキサン : 酢酸エチルより再結晶して化合物(6) 7.22g(87%; mp. $119\text{-}120^\circ\text{C}$)を得た。

- 20 NMR: ^1H , CDCl_3 (δ) 2.90-3.20(m, 2H), 3.35-3.40(m, 1H), 4.68(d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 6.20 (br, 1H), 7.20-7.50(m, 10H)

IR: ν ; CHCl_3 ; $3400, 1766\text{ cm}^{-1}$

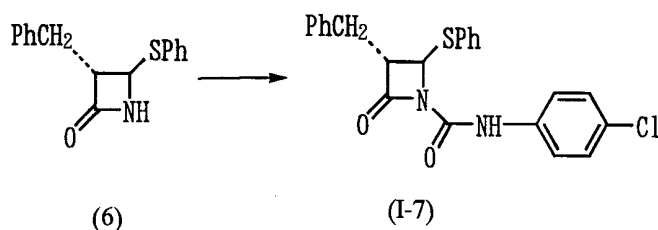
実施例1 化合物(I-1)



- 25 化合物(6) 454mg (1.65mmol)のジメチルホルムアミド(5.0ml)溶液にベンジル

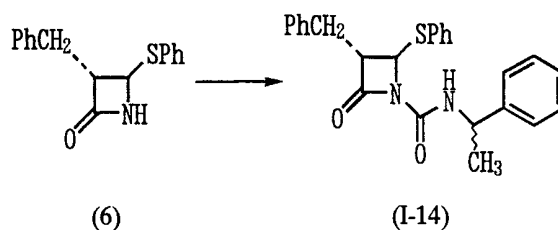
クロライド 0.23ml(1.2eq)を加え、5℃にて 60% NaH 80mg(1.2eq)を加え、同温度にて 3 時間攪拌した。反応混合物を稀塩酸に注ぎ込み酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥、濾過、溶媒を留去して油状残渣 0.85g を得た。得られた残渣をシリカゲルクロマト(n-ヘキサン:酢酸エチル)に付し油状物質 (I-1) 314mg (58%)を得た。

実施例 2 (I-7)



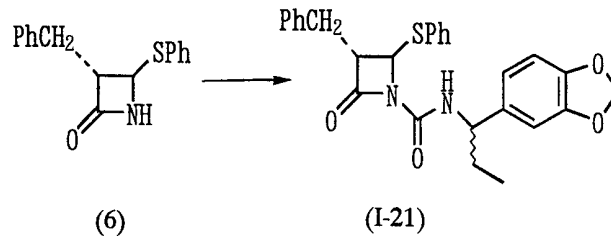
化合物(6)350mg(1.30mmol)の塩化メチレン(4.0ml)溶液に p-クロロフェニルイソシアネート 441mg(2.0eq)、トリエチルアミン 0.36ml(2.0eq)、DMAP 触媒量を加え、25℃にて 16 時間攪拌した。反応混合物を稀塩酸に注ぎ込み酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥、濾過、溶媒を留去して油状残渣 0.85g を得た。得られた残渣をシリカゲルクロマト(n-ヘキサン-酢酸エチル)に付し結晶性物質 (I-7) 150mg(26%)を得た。

実施例 3 (I-14)



化合物(6)350mg(1.30mmol)の塩化メチレン(4.0ml)溶液に 1-フェニルエチルイソシアネートを 0.38ml(2.0eq)、トリエチルアミン 0.36ml(2.0eq)、DMAP 触媒量を加え、25℃にて 16 時間攪拌した。反応混合物を稀塩酸に注ぎ込み酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥、濾過、溶媒を留去して油状残渣 0.80g を得た。得られた残渣をシリカゲルクロマト(トルエン:酢酸エチル)に付し油状物質 (I-14) 520mg(96%)を得た。

実施例4 (I-21)

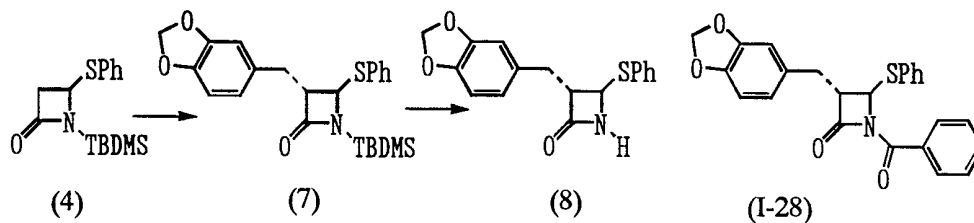


2 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) - 酪酸 0.52g(2.5eq)の塩化メチレン(5.0ml)溶液にジフェニルホスホラジレート 0.54ml(2.5eq), Triethylamine

5 0.35ml(2.5eq)を 25°Cにて加え、2時間攪拌した。そこに化合物(6) 269mg(1.0mmol)、トリエチルアミン 0.35ml(2.5eq)、DMAP 触媒量を加え、45°Cにて4時間攪拌した。反応混合物を稀塩酸に注ぎ込み酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥、濾過、溶媒を留去して油状残渣 0.80gを得た。得られた残渣をシリカゲルクロマト(トルエン:酢酸エチル)に付し油状物質 (I - 21)

10 440mg(96%)を得た。

実施例5 (I-28)



(第1工程) 3-(3,4-Methylenedioxy benzyl)-4-phenylthio-N-(t-butyl(dimethyl)silyl)-azetidine-2-one(7)

15 化合物(4) 2.94g(10mmol)のテトラヒドロフラン(30ml)溶液に 3, 4 - メチレンジオキシベンジルブロミド 2.8g(1.3eq)を加え、-76°Cにて 2M LDA 8.8ml(1.76eq)を 10分間で滴下した。同温度にて2時間攪拌した。反応混合物を稀塩酸に注ぎ込み酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥、濾過、溶媒を留去して油状残渣 5.5gを得た。得られた残渣をシリカゲルクロマト(n-ヘキサン:酢酸エチル)に付し油状物質(7)1.42g (33%)を得た。

20 NMR: ^1H , CDCl_3 (δ), 0.23(m, 6H), 0.91(m, 9H), 2.85-3.00(m, 2H), 3.42-3.50(m, 1H),

4.57(d, J=2.2 Hz, 1H), 5.95(m, 2H), 6.50-7.50(m, 8H)

(第2工程) 3-(3,4-Methylenedioxy benzyl)-4-phenylthio-azetidine-2-one(8)

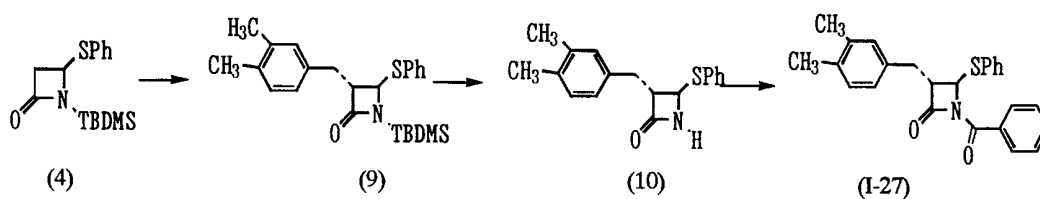
化合物(7)1.32g (3.09mmol)のテトラヒドロフラン(7ml)溶液に酢酸 0.22ml (1.2eq), 1M n-Bu₄NF/THF 3.7ml(1.2eq)を加え、25℃にて45分間で攪拌した。反応混合物を稀塩酸に注ぎ込み酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥、濾過、溶媒を留去して油状残渣0.85gを得た。得られた残渣を、シリカゲルクロマト(n-ヘキサン:酢酸エチル)に付し結晶性物質(8) 488mg(50%)を得た。

NMR:H¹, CDCl₃(δ), 2.85-3.10(m, 2H), 3.28-3.38(m, 1H), 4.67(d, J=2.2Hz, 1H), 5.94(m, 2H), 6.10(br, 1H), 6.70-7.40(m, 8H)

10 (第3工程) (I-28)

化合物(8) 407mg(1.3mmol)のジメチルホルムアミド(4.0ml)溶液にベンジルクロライド 0.18ml(1.3eq)を加え、5℃にて60% NaH 75mg(1.4eq)を加えた。同温度にて2時間攪拌した。反応混合物を稀塩酸に注ぎ込み酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥、濾過、溶媒を留去して油状残渣0.60gを得た。得られた残渣をシリカゲルクロマト(n-ヘキサン:酢酸エチル)に付し油状物質(I-28)270mg (49.7%)を得た。

実施例6 (I-27)



20 (第1工程) 3-(2,3-Dimethyl benzyl)-4-phenylthio-N-(t-butyl(dimethyl)silyl)-azetidine-2-one(9)

化合物(4) 2.94g(10mmol)のテトラヒドロフラン(30ml)溶液に2,3-ジメチル-2,3-Dimethyl-benzyl iodide 4.57g(1.3eq)を加え、-76℃にて2M LDA 7.5ml (1.50eq)を10分間で滴下した。同温度にて0.5時間攪拌した。反応混合物を稀塩酸に注ぎ込み酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥、濾過、溶媒を留去して油状残渣7.8gを得た。得られた残渣をシリカゲルクロマト(n-ヘキサン:酢酸エ

チル)に付し油状物質(9)4.06g(99%)を得た。

(第2工程) 3-(3,4-Dimethyl-benzyl)-4-phenylthio-azetidine-2-one(10)

化合物(9) 3.71g(9.0mmol)のテトラヒドロフラン(25ml)溶液に酢酸

0.62ml(1.2eq), 1M n-Bu₄NF/THF 10.8ml(1.2eq)を加え、25℃にて30分間で攪拌

- 5 した。反応混合物を稀塩酸に注ぎ込み酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥、濾過、溶媒を留去して油状残渣3.30gを得た。シリカゲルクロマト(n-ヘキサン:酢酸エチル)に付し結晶性物質(10)1.99gを得た。次いで、n-ヘキサン:酢酸エチルより再結晶して化合物(10)1.07g(63%)を得た。又、クロマトより副生物として
- 10 3,3-Bis-(3,4-dimethyl-benzyl)-4-phenylthio-azetidine-2-one(11) 0.40g (10.7%)を得た。

化合物(10)NMR:H¹, CDCl₃ (δ), 2.23-2.28(m, 6H), 2.90-3.25(m, 2H), 3.30-3.42(m, 1H), 4.67(d, J=2.2Hz, 1H), 6.20(br, 1H), 6.97-7.35(m, 8H)

化合物(11) NMR:H¹, CDCl₃ (δ), 2.15-2.30(m, 12H), 2.60-3.50(m, 4H), 4.84, 4.90 (s, 1H), 5.89(s, 1H), 6.82-7.40(m, 11H)

- 15 (第3工程) (I-27)

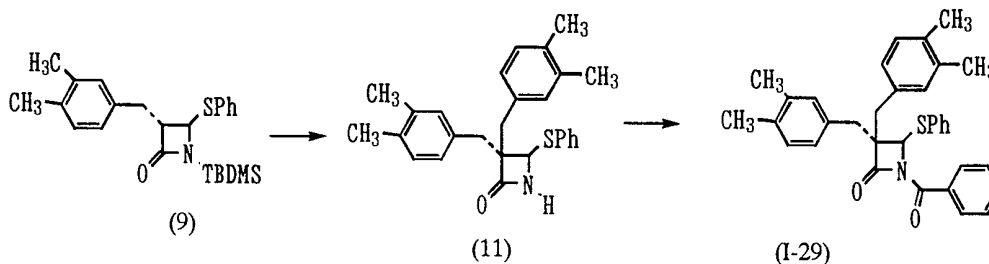
化合物(10) 446mg(1.5mmol)のジメチルホルムアミド(4.0ml)溶液に

Benzoylchloride 0.21ml(1.3eq)を加え、5℃にて60% NaH 81mg(1.4eq)を加えた。

同温度にて1.5時間攪拌した。反応混合物を稀塩酸に注ぎ込み酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥、濾過、溶媒を留去して油状残渣0.65gを得た。得ら

- 20 れた残渣をシリカゲルクロマト(n-ヘキサン:酢酸エチル)に付し結晶性物質(I-27) 350mg (58.1%)を得た。

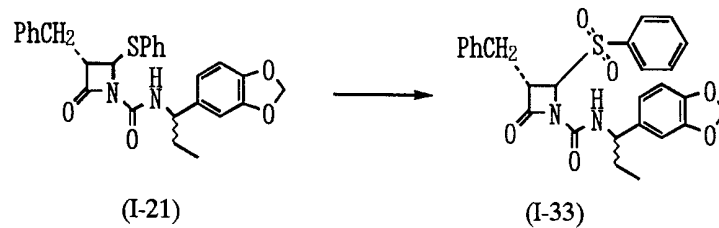
実施例7 (I-29)



実施例6第2工程で得た化合物(11) 350mg(0.84mmol)のジメチルホルムアミ

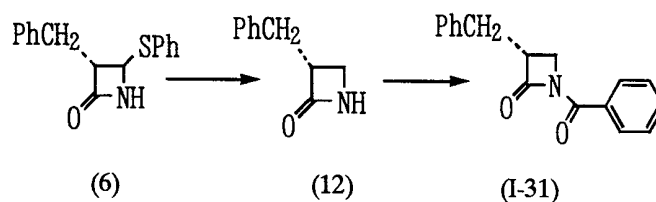
ド(3.5ml)溶液に Benzoylchloride 0.12ml(1.2eq)を加え、5°Cにて 60% NaH
49mg(1.4eq)を加えた。同温度にて 1.5 時間攪拌した。反応混合物を稀塩酸に注ぎ
込み酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥、濾過、溶媒を留去して油状残
渣 0.45g を得た。得られた残渣をシリカゲルクロマト(n-ヘキサン:酢酸エチル)に
5 付し結晶性物質 (I-29) 240mg(55%)を得た。

実施例 8 (I-33)



化合物 (I-21) 0.30g(0.65mmol)の塩化メチレン(5.0ml)溶液に m-
Chloroperbezoic acid 310mg(2.0eq)を 5°Cにて加え、同温度で 2 時間、25°Cにて
10 1 時間攪拌した。反応混合物を稀重曹水溶液に注ぎ込み塩化メチレンで抽出した。
有機層を水洗、乾燥、濾過、溶媒を留去して油状残渣 0.35g を得た。得られた残
渣をシリカゲルクロマト(トルエン:酢酸エチル)に付し、油状物質 (I-33)
290mg(91%)を得た。

実施例 9 (I-31)



15 (第 1 工程) 3-Benzyl-azetidine-2-one(12)

化合物(6) 3.77g(14mmol)のベンゼン(15ml)溶液に、nBu₃SnH 7.53ml(2.0eq),
AIBN 0.46g(2eq)を加え、100°Cにて 5.5 時間攪拌した。(2 時間おきに AIBN 0.46g
を追加)減圧下溶媒を留去、n-ヘキサンで可溶物を除いた後、残渣をシリカゲル
20 クロマト(n-ヘキサン:酢酸エチル)に付し結晶性残渣 2.2g を得た。得られた残渣を n-
ヘキサン:酢酸エチルより再結晶して、化合物(12) 2.10g(92%:mp. 86~87°C%)を
得た。

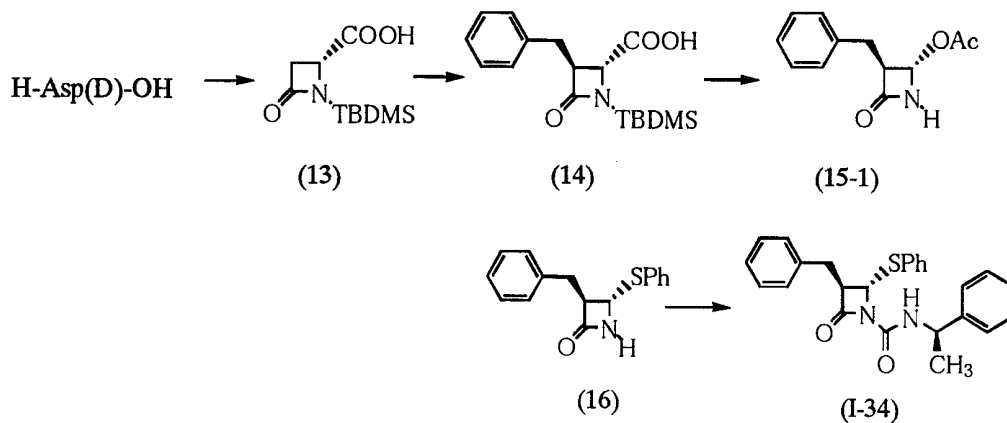
NMR: ^1H , CDCl_3 (δ), 2.88-3.22(m, 3H), 3.38(t, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 3.50-3.60(m, 1H), 5.85 (br, 1H), 20-7.40(m, 5H)

IR: ν ; CHCl_3 ; 3420, 1753 cm^{-1}

(第2工程) (I-31)

- 5 化合物(12) 387mg(2.40mmol)のジメチルホルムアミド(4.0ml)溶液に Benzoylchloride 0.34ml(1.2eq)を加え、 5°C にて 60% NaH 0.12g(1.2eq)を加えた。同温度にて 1.0時間攪拌した。反応混合物を稀塩酸に注ぎ込み酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥、濾過、溶媒を留去して油状残渣 0.65gを得た。シリカゲルクロマト(n -ヘキサン:酢酸エチル)に付し油状物質 (I-31) 505mg
- 10 (83.7%)を得た。

実施例 10 (I-34)



(第1工程) (4R)-Carboxyl-N-(t-butyldimethylsilyl)-azetidine-2-one(13)

- Tetrahedron Vol.46 No.13/14 PP.4733-4748 1990. J. E. Baldwin et al の方法に
- 15 従い(D)-aspartic acidより合成した。

(第2工程) (3S)-Benzyl-(4R)-carboxyl-N-(t-butyldimethylsilyl)-azetidine-2-one(14)

- 化合物(13)12.84g(56mmol)のテトラヒドロフラン(64ml)溶液に $-55\sim-40^\circ\text{C}$ にて 2M LDA 58.8ml(2.15eq)を 15分間で滴下した。同温度にて 20分間攪拌した。
- 20 次に、 $-55\sim-40^\circ\text{C}$ にて Benzylbromide 14.65ml(2.2eq)を加え、 $-40\sim-15^\circ\text{C}$ にて 1.5時間攪拌した。反応混合物を M-NaHSO₄水溶液に注ぎ込み酢酸エチルで

抽出した。目的物を重曹水溶液で水層に転溶させ、再度 PH=3.0 にて酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥、濾過、溶媒を留去して結晶性残渣(14)17.45g (98%)を得た。

NMR: H^1 , $CDCl_3$ (δ), 0.21(s, 6H), 0.78(s, 9H), 2.95-3.20(m, 2H), 3.60-3.70(m, 1H),

5 3.77(d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.20-7.40(m, 5H), 7.80(br, 1H)

(第3工程) (3S)-Benzyl-4-acetoxy-azetidine-2-one(15)

化合物(14)17.25(54mmol)のジメチルホルムアミド(50ml)溶液に酢酸 10ml を加え、25°Cにて $Pb(OAc)_4$ 25.2g(1.0eq)を加え、50~55°Cにて 40 分間攪拌した。次いで、20~25°Cにて 1M $n-Bu_4NF/THF$ 43ml(0.8eq)を加え、同温度にて 1 時間

10 攪拌した。反応混合物を稀塩酸に注ぎ込み酢酸エチルで抽出した。有機層を稀重曹水溶液洗浄、水洗、乾燥、濾過、溶媒を留去して油状残渣 11.44g を得た。得られた残渣をシリカゲルクロマト(トルエン:酢酸エチル)に付し油状物質(3S)-Benzyl-(4S)-acetoxy-azetidine-2-one (15-1) 6.24g (53%)及び、(3S)-Benzyl-(4R)-acetoxy-azetidine-2-one (15-2) 0.65g (6%)、そして混合物 1.07g (9%)を得た。

15 (15-1) NMR: H^1 , $CDCl_3$ (δ), 2.07(s, 3H), 2.96-3.19(m, 2H), 3.47-3.54(m, 1H), 5.15 (d, $J=1.0$ Hz, 1H), 6.49(br, 1H), 7.20-7.40(m, 5H)

(15-2) NMR: H^1 , $CDCl_3$ (δ), 2.12(s, 3H), 3.08-3.15(m, 2H), 3.63-3.77(m, 1H), 5.89(d, $J=4.3$ Hz, 1H), 6.61(br, 1H), 7.20-7.40(m, 5H)

(第4工程) (3S)-Benzyl-(4S)-phenylthio-azetidine-2-one(16)

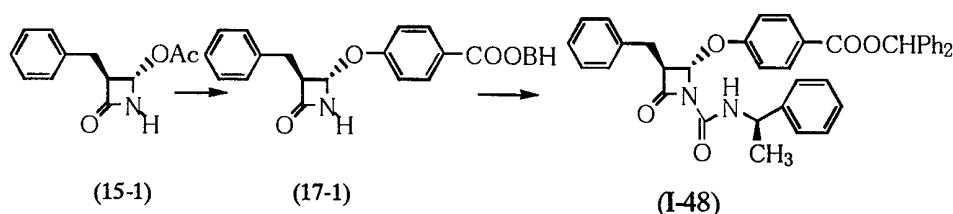
20 Thiophenol 0.61ml(1.3eq)の Acetone(6ml)溶液に、5~10°Cにて N-NaOH 5.5ml(1.2eq)を滴下して、同温度にて 10 分間攪拌した。(15-1) 1.0g (4.56mmol)の Acetone(7ml)溶液を同温度にて滴下して、10~15°Cにて 3 時間攪拌した。反応混合物を氷水に注ぎこみ酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥、濾過、溶媒を留去して結晶性残渣 1.35g を得た。得られた残渣を n -ヘキサン:酢酸エチルより再結晶して化合物(16) 1.13g(92%)を得た。

NMR: H^1 , $CDCl_3$ (δ), 2.95-3.19(m, 2H), 3.34-3.45(m, 1H) 4.68(d, $J=2.2$ Hz, 1H), 6.14 (br, 1H), 7.18-7.35(m, 10H)

(第5工程) (I-34)

化合物(16)162mg(0.60mmol)の塩化メチレン(2.0ml)溶液に室温下、R-(+)-Phenyl-ethyl-isocyanate 0.17ml(2.0eq)、Triethylamine 0.18ml(2.0eq)、DMAP 触媒量を加え、25°Cにて16時間攪拌した。反応混合物を稀塩酸に注ぎ込み酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥、濾過、溶媒を留去して結晶性残渣0.37gを得た。得られた残渣をシリカゲルクロマト(トルエン:酢酸エチル)に付し結晶性物質(I-34)145mg(58%)を得た。

実施例11 (I-48)



10 (第1工程) (3S)-Benzyl-(4S)-(4-benzhydrylcarboxyphenyl)oxy-azetidine-2-one(17-1)

Benzhydryl-4-hydroxy benzoate 2.07g(1.3eq)の Acetone(8ml)溶液に、5~10°CにてN-NaOH 6.0ml(1.2eq)を滴下して、同温度にて10分間攪拌した。化合物(15-1) 1.1g(5.0mmol)の acetone(6ml)溶液を同温度にて滴下して、10~15°Cにて3時間攪拌した。反応混合物を氷水に注ぎこみ酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥、濾過、溶媒を留去して油状残渣2.75gを得た。得られた残渣をシリカゲルクロマト(トルエン:酢酸エチル)に付し結晶性物質(17-1)1.87g(80%)を得た。

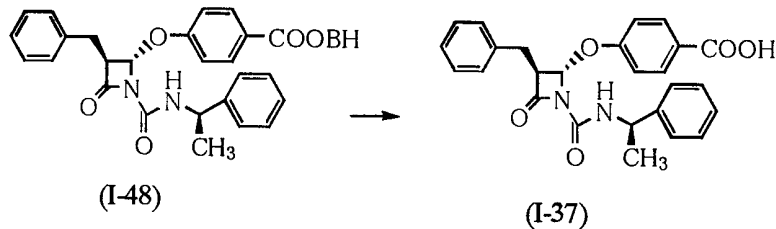
又、別のフラクションより結晶性物質(3S)-Benzyl-(4R)-(4-benzhydrylcarboxyphenyl)oxy-azetidine-2-one(17-2) 0.14g (6%)を得た。

20 (17-1) NMR: ^1H , CDCl_3 (δ), 3.02-3.28(m, 2H), 3.59-3.66(m, 1H), 5.40(s, 1H), (br, 1H), 7.08(s, 1H), 7.15-7.48(m, 15H) 7.36, 7.96 (ABq, $J=8.0$ Hz, 4H),

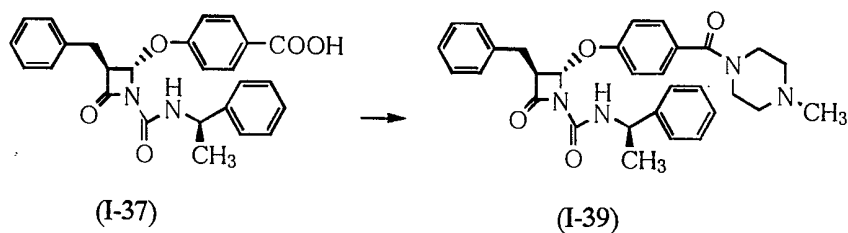
(17-2) NMR: ^1H , CDCl_3 (δ), 3.19 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 3.73-3.84(m, 1H), 5.75(d, $J=4.2$ Hz, 1H), 6.70(br, 1H), 6.86, 8.08(ABq, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.09(s, 1H), 7.15-7.48(m, 15H)

(第2工程) (I-48)

化合物(17-1)1.85g(4.0mmol)の塩化メチレン(18.0ml)溶液に R-(+)-Phenyl-ethyl-isocyanate 1.13ml(2.0eq)、Triethylamine 1.12ml(2.0eq)、DMAP 触媒量を加え、25℃にて16時間攪拌した。反応混合物を稀塩酸に注ぎ込み酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥、濾過、溶媒を留去して結晶性残渣 3.0g を得た。得られた残渣をシリカゲルクロマト(トルエン:酢酸エチル)に付し結晶性物質 (I-48) 2.02g(83%)を得た。

実施例 1 2 (I-37)

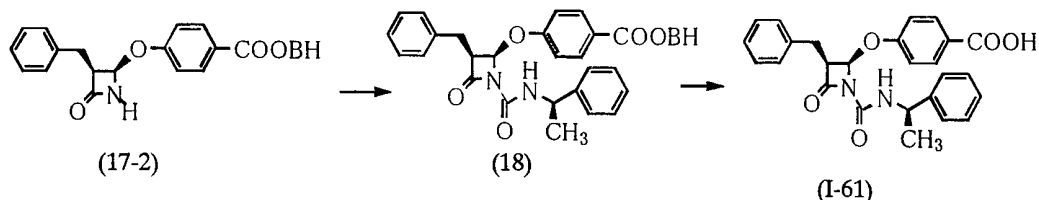
化合物 (I-48) 1.88g(3.08mmol)のアニソール(9.4ml)溶液に 5℃にて CF_3COOH 2.43ml(10eq)を加え、同温度にて3.5時間攪拌した。反応混合物を稀重曹水溶液に注ぎ込み酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥、濾過、溶媒を留去して油状性残渣 10g を得た。n-ヘキサンより結晶化して、結晶性物質 (I-37) 1.23g(90%)を得た。

15 実施例 1 3 (I-39)

化合物 (I-37) 120mg (0.27 mmol)の塩化メチレン (1.2ml)溶液に 5℃にて 1-Methyl-piperazine 36 μ l(1.2eq), WSCD 62mg(1.2eq)を加え、25℃にて5時間攪拌した。反応混合物を稀重曹水溶液に注ぎ込み酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥、濾過、溶媒を留去して油状性残渣 143mg を得た。得られた残渣をシリカゲルクロマト(n-ヘキサン:酢酸エチル:メタノール)に付し油状残渣を得た。

次いで n-ヘキサンより結晶化し粉末状物質 (I-39) 130mg (92%)を得た。

実施例 14 (I-61)



(第1工程) 化合物(18)

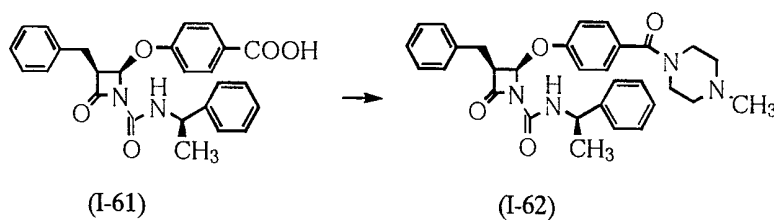
- 5 化合物(17-2)463mg(1.0mmol)の塩化メチレン(4.0ml)溶液に R-(+)-Phenyl-ethyl-isocyanate0.28ml(2.0eq)、Triethylamine 0.28ml(2.0eq), DMAP 触媒量を加え、25℃にて 16 時間攪拌した。反応混合物を稀塩酸に注ぎ込み酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥、濾過、溶媒を留去して結晶性残渣 0.55g を得た。得られた残渣をシリカゲルクロマト(トルエン:酢酸エチル)に付し結晶性物質(18)
- 10 0.50g (82%)を得た。

NMR: H^1 , $CDCl_3$ (δ), 1.54(d, $J=4.6$ Hz, 3H), 3.18-3.24(m, 2H), 3.82-3.94(m, 1H), 4.96-5.12(m, 1H), 6.12(d, $J=4.6$ Hz, 1H), 6.85(d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.08-8.09(m, 25H)

(第2工程) (I-61)

- 化合物(18)0.41g(0.67mmol)のアニソール(2.1ml)溶液に 5℃にて CF_3COOH
- 15 0.52ml(10eq)を加え、同温度にて 5 時間攪拌した。反応混合物を稀重曹水溶液に注ぎ込み酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥、濾過、溶媒を留去して油状性残渣 3g を得た。得られた残渣を n-ヘキサン:エーテルより結晶化して、結晶性物質 (I-61) 270mg(90%)を得た。

実施例 15 (I-62)

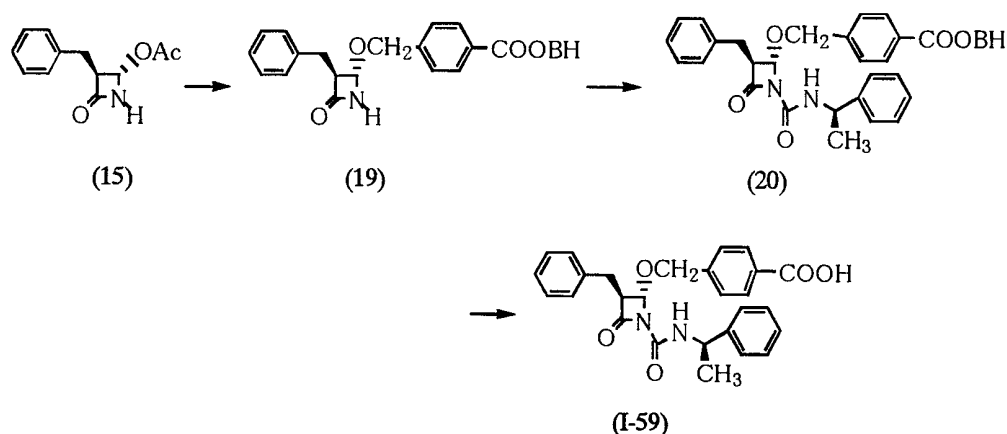


20

化合物 (I-61) 100mg(0.23 mmol)の塩化メチレン(1.2ml)溶液に 5℃にて

- 1-Methyl-piperazine 30 μ l(1.2eq), WSCD 56mg(1.2eq)を加え、25°Cにて2.5時間攪拌した。反応混合物を稀重曹水溶液に注ぎ込み酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥、濾過、溶媒を留去して油状性残渣120mgを得た。得られた残渣をシリカゲルクロマト(n-ヘキサン:酢酸エチル:メタノール)に付し油状残渣を得た。次いでn-ヘキサンより結晶化、粉末状物質(I-62)111mg(94%)を得た。

実施例16 (I-59)



(第1工程) 化合物(19)

- Benzhydryl-4-hydroxy phenylacetate 0.80g (1.0eq)のテトラヒドロフラン
 10 (2ml)溶液に、5°Cにて2M t-BuMgCl/Et₂O 1.25ml (1.0eq)を滴下して、同温度にて15分間攪拌した。化合物(15)0.55g (2.5 mmol)のテトラヒドロフラン(3ml)溶液を同温度にて滴下して、20~25°Cにて3時間攪拌した。反応混合物を稀塩酸に注ぎこみ酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥、濾過、溶媒を留去して油状残渣1.40gを得た。得られた残渣をシリカゲルクロマト(トルエン:酢酸エチル)に
 15 付し結晶性物質(19) 0.69g (58%)を得た。

NMR:H¹, CDCl₃ (δ), 2.79-3.17(m, 2H), 3.37-3.48(m, 1H), 4.39(s, 2H)
 4.84(d, J=1.0Hz, 1H), 6.26(br, 1H), 7.11(s, 1H), 7.23-8.10(m, 19H)

(第2工程) 化合物(20)

- 化合物(19) 0.66g (1.38mmol)の塩化メチレン(6.6ml)溶液に R-(+)-Phenyl-
 20 ethyl-isocyanate 0.39ml (2.0eq)、Triethylamine 0.39ml(2.0eq), DMAP 触媒量を
 加え、25°Cにて16時間攪拌した。反応混合物を稀塩酸に注ぎ込み酢酸エチルで

抽出した。有機層を水洗、乾燥、濾過、溶媒を留去して結晶性残渣 1.0g を得た。得られた残渣をシリカゲルクロマト(トルエン:酢酸エチル)に付し結晶性物質(20) 0.61g (70%)を得た。

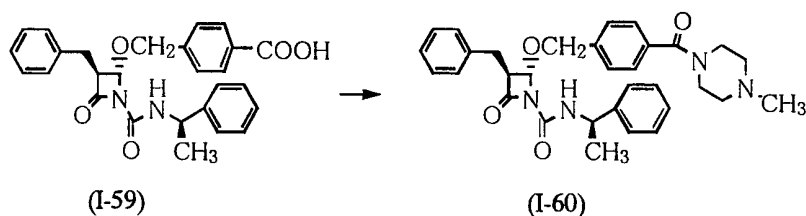
NMR: H^1 , $CDCl_3$ (δ), 1.55(s, 3H), 2.79-3.16(m, 2H), 3.46-3.54(m, 1H), 4.81, 4.96

5 (ABq, $J=14$ Hz, 2H), 4.93-5.10(m, 1H) 5.12(d, $J=1.7$ Hz, 1H), 6.93(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.05-8.10(m, 25H)

(第3工程) (I-59)

化合物(20) 0.55g (0.88mmol)のアニソール(2.0ml),塩化メチレン(2.8ml)溶液に 5°Cにて CF_3COOH 0.68ml(10eq)を加え、同温度にて 4.5時間攪拌した。反応混
10 合物を稀重曹水溶液に注ぎ込み酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥、溶媒を留去して油状性残渣 3g を得た。得られた残渣を n-ヘキサン:イソプロピルエーテルより結晶化して、結晶性物質 0.37g を得た。次いでシリカゲルクロマト(n-ヘキサン:酢酸エチル)に付し油状残渣を得た。得られた残渣を n-ヘキサンより結晶化、粉末状物質 (I-59) 220mg(54%)を得た。

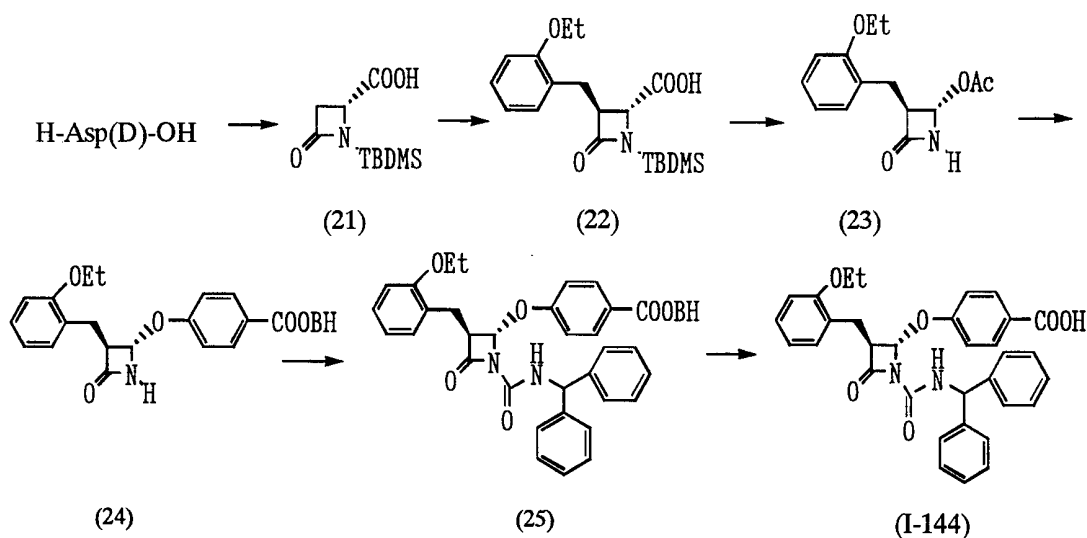
15 実施例 17 (I-60)



化合物 (I-59) 100mg(0.22mmol)の塩化メチレン(1.2ml)溶液に 5°Cにて 1-Methyl-piperazine 30 μ l(1.2eq)、WSCD 55mg(1.2eq)を加え、25°Cにて 2.5時間攪拌した。反応混合物を稀重曹水溶液に注ぎ込み酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥、濾過、溶媒を留去して油状性残渣 120mg を得た。得られた残渣をシリカゲルクロマト(n-ヘキサン:酢酸エチル:メタノール)に付し油状残渣を得た。次いで、n-ヘキサンより結晶化、粉末状物質 (I-60) 67mg(50%)を得た。

20

実施例 18 化合物 (I-144)



(第1工程) (4R)-Carboxyl-N-(t-butyl dimethylsilyl)-azetidine-2-one(21)

Tetrahedron Vol.46 Nos.13/14 PP.4733-4748 1990. J. E. Baldwin et al の方法に従い(D)-aspartic acid より化合物(21)を合成した。

5 (第2工程) (3S)-2-Ethoxybenzyl-(4R)-carboxyl-N-(t-butyl dimethylsilyl)-azetidine-2-one(22)

化合物 (21) 5.73g (25mmol) のテトラヒドロフラン(30ml) 溶液を $-45 \sim -25^{\circ}\text{C}$ にて 0.68M LDA 77ml (2.1eq) THF 溶液に 15 分間で滴下した。同温度にて 2.5 時間攪拌した。次に、 $-38 \sim -28^{\circ}\text{C}$ にて 2-Ethoxybenzylbromide 10.75g (2.0eq) を
10 加え、 $-28 \sim -15^{\circ}\text{C}$ にて 2.0 時間攪拌した。反応混合物を N-塩酸水溶液に注ぎ込み酢酸エチルで抽出した。目的物を重曹水溶液で水層に転溶させ、再度 PH=3.0 にて酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥、濾過、溶媒を留去して結晶性残渣(22) 7.82g (86%)を得た。

NMR: ^1H , CDCl_3 (δ), 0.22(s, 6H), 0.80(s, 9H), 1.41(t, 3H, $J=7.0\text{Hz}$), 2.90-3.30(m, 2H),
15 3.50-3.70(m, 1H), 3.87(d, $J=3.4\text{Hz}$, 1H), 4.02(q, 2H, $J=7.0\text{Hz}$), 6.70-7.340(m, 5H)

(第3工程) (3S)-2-Ethoxybenzyl-4-acetoxy-azetidine-2-one(23)

化合物(22) 7.82g (21.5 mmol) のジメチルホルムアミド(23.5ml) 溶液に酢酸 4.7ml を加え、 25°C にて $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ 9.53g (1.0eq) を加え、 $50 \sim 55^{\circ}\text{C}$ にて 100 分間攪拌した。次いで、 $20 \sim 25^{\circ}\text{C}$ にて 1M n-Bu₄NF/THF 16ml (0.75eq) を加え、同
20 温度にて 2.0 時間攪拌した。反応混合物を稀塩酸に注ぎ込み酢酸エチルで抽出し

た。有機層を稀重曹水溶液洗浄、水洗、乾燥、濾過、溶媒を留去して油状残渣 5.75g を得た。得られた残渣をシリカゲルクロマト(トルエン:酢酸エチル)に付し油状物質(3S)-2-Ethoxybenzyl-(4S)-acetoxy-azetidine-2-one (23-1) 2.43g (43%)及び、(3S)-Ethoxybenzyl-(4R)-acetoxy-azetidine-2-one (23-2)との混合物 1.79g (32%)

5 を得た。

(23-1)NMR: H^1 , $CDCl_3$ (δ), 1.40(t, $J=7.0$ Hz, 3H), 2.05(s, 3H), 2.89-3.22(m, 2H), 3.48-3.68 (m, 1H), 4.05 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 5.61(d, $J=1.2$ Hz, 1H), 6.42(br, 1H), 6.83-7.26(m, 4H)

(第4工程) (3S)-2-Ethoxybenzyl-(4S)-(4-benzhydrylcarboxyphenyl)oxy-azetidine-2-one(24)

Benzhydryl-4-hydroxy benzoate 5.69g(1.2eq)の Acetone (36ml)溶液に、5~10°Cにて N-NaOH 17ml (1.1eq)を滴下して、同温度にて 10 分間攪拌した。化合物(23-1,2) 4.1g (15.6 mmol)の acetone (16ml)溶液を同温度にて滴下して、10~15°Cにて 1.5 時間攪拌した。反応混合物を氷水に注ぎこみ酢酸エチルで抽出した。

15 有機層を水洗、乾燥、濾過、溶媒を留去して油状残渣 9.41g を得た。得られた残渣をシリカゲルクロマト(トルエン:酢酸エチル)に付し結晶性物質(24-1) 4.82g (61%)を得た。又、別のフラクションより結晶性物質(3S)-Ethoxybenzyl-(4R)-(4-benzhydrylcarboxyphenyl)oxy-azetidine-2-one (24-2) 2.00g (25%)を得た。

(24-1)NMR: H^1 , $CDCl_3$ (δ), 1.35(t, $J=7.0$ Hz, 3H), 2.95-3.34(m, 2H), 3.58-3.65(m, 1H), 4.00 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 5.49(d, $J=0.9$ Hz, 1H), 6.43(br, 1H), 6.71-8.02(m, 19H)

20 (第5工程) 化合物(25)

Diphenylacetic acid 1.04g(2.5eq)の塩化メチレン(10ml)溶液に Triethylamine 0.69ml (2.5eq), Diphenylphosphoryl amide 1.06ml(2.5eq)を加え、25°Cにて 3 時間攪拌した後、化合物 (24-1) 1.00g (2.0 mmol)の塩化メチレン(18.0ml)溶液、

25 Triethylamine 0.69ml (2.5eq), DMAP 触媒量 を加え、25°Cにて 24 時間攪拌した。反応混合物を稀塩酸に注ぎ込み酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥、濾過、溶媒を留去して残渣 3.0g を得た。得られた残渣をシリカゲルクロマト(トル

エン:酢酸エチル)に付し(25) 1.29g (91%)を得た。

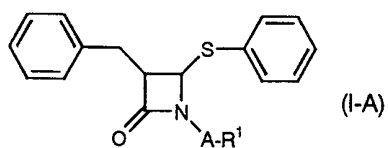
(25)NMR: ^1H , CDCl_3 (δ), 1.28(t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 2.94-3.34(m, 2H), 3.66-3.74(m, 1H), 3.94(q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 5.83(d, $J=1.3\text{Hz}$, 1H), 6.14(br, 1H), 6.79-8.00(m, 30H)

(第6工程) 化合物 (I-144)

- 5 化合物(25)1.18g (1.64 mmol)の塩化メチレン(6ml)溶液にアニソール 1.27ml を加え、25°Cにて CF_3COOH 1.27ml (10eq)を加え、同温度にて 3.5時間攪拌した。反応混合物を稀重曹水溶液に注ぎ込み酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥、濾過、溶媒を留去して油状性残渣 10gを得た。n-ヘキサンより結晶化して、結晶性物質 0.84g (93%)を得た。得られた残渣をシリカゲルクロマト(n-ヘキサン:
- 10 酢酸エチル)に付し結晶性残渣を得た。結晶化し (I-144) 825mg (91%)を得た。

同様にしてその他の化合物を合成した。以下に合成した化合物の構造および物性値を示す。

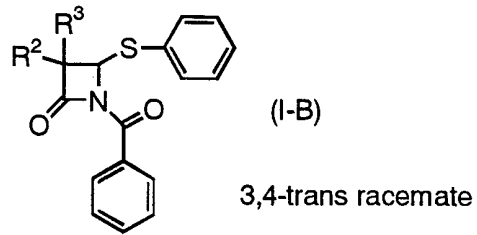
表 1



3,4-trans racemate

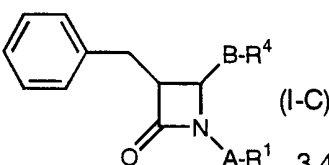
No.	-A-R ¹	No.	-A-R ¹
I-1		I-3	
I-2		I-4	
I-5		I-9	
I-6		I-10	
I-7		I-11	
I-8		I-12	
I-13		I-18	
I-14		I-19	
I-15		I-20	
I-16		I-21	
I-17			

表 2



No.	R ²	R ³	No.	R ₂	R ³
I-22		H	I-26		H
I-23		H	I-27		H
I-24		H	I-28		H
I-25		H			
I-29			I-30		

表 3



(I-C)
3,4-trans racemate

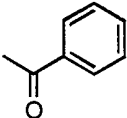
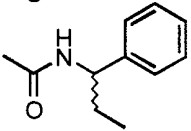
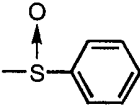
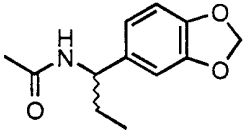
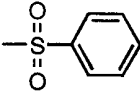
No.	A-R ¹	B-R ⁴
I-31		-H
I-32		
I-33		

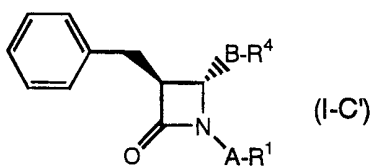
表 4

(I-C')

No.	A-R ¹	B-R ⁴
I-34		
I-35		
I-36		

I-37		
I-38		
I-39		
I-40		
I-41		
I-42		
I-43		

表 5



No.	A-R ¹	B-R ⁴
I-44		
I-45		
I-46		
I-47		
I-48		

I-49		
I-50		
I-51		

I-52		
I-53		

表 6

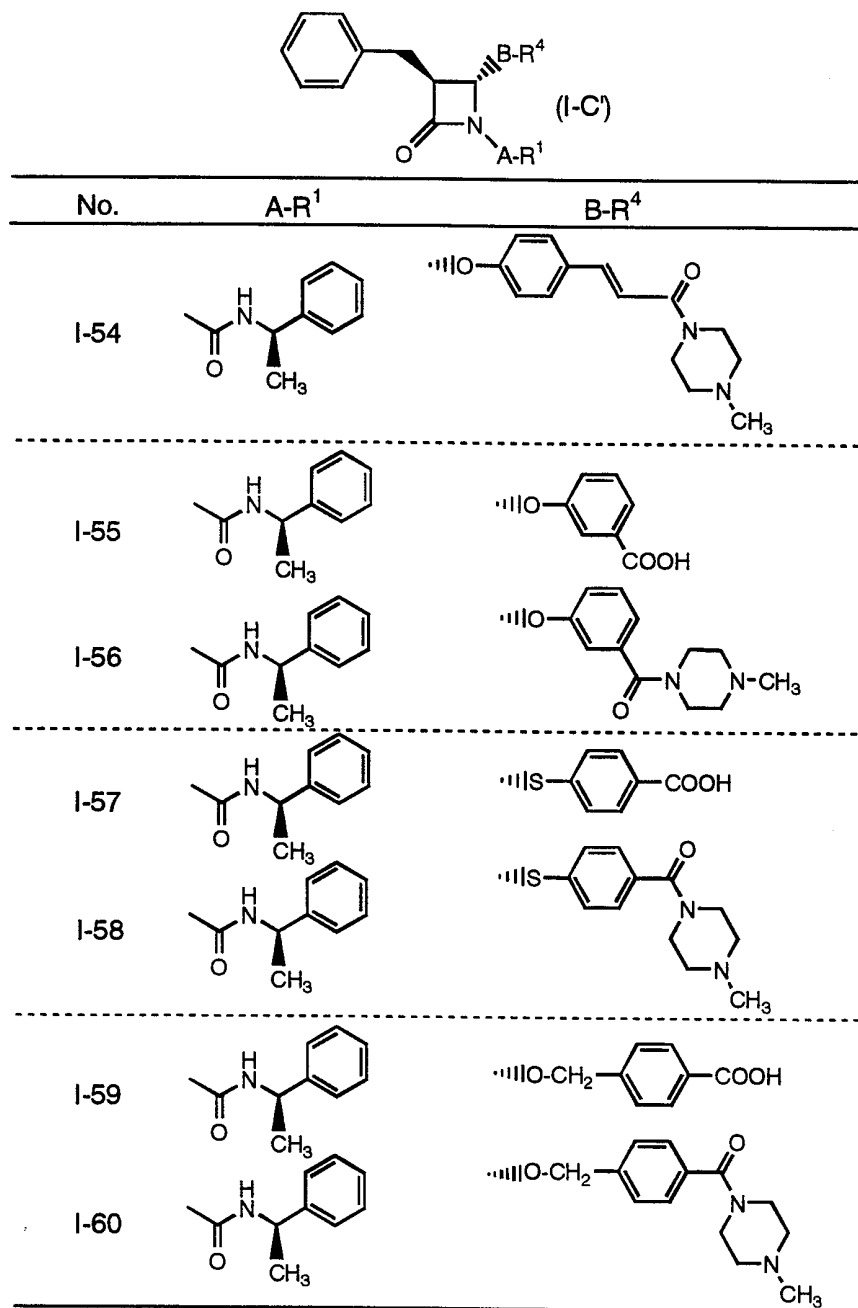


表 7

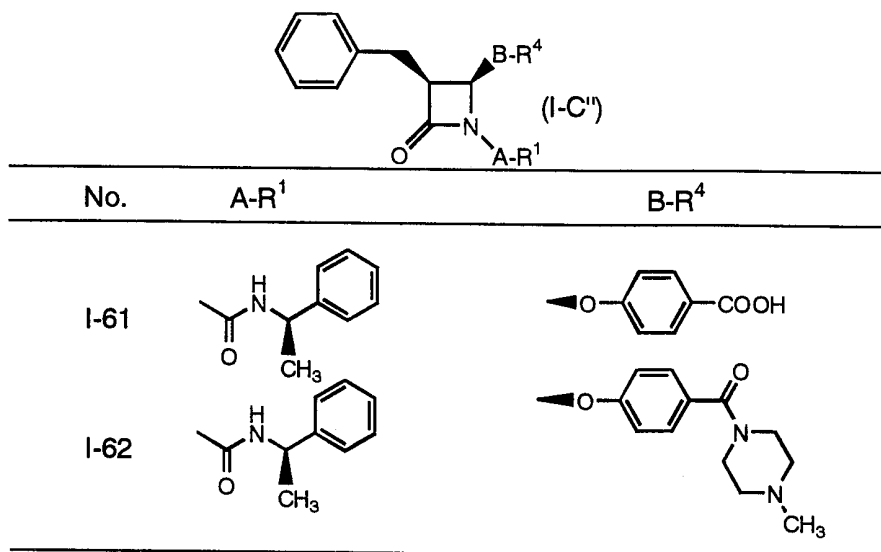


表 8

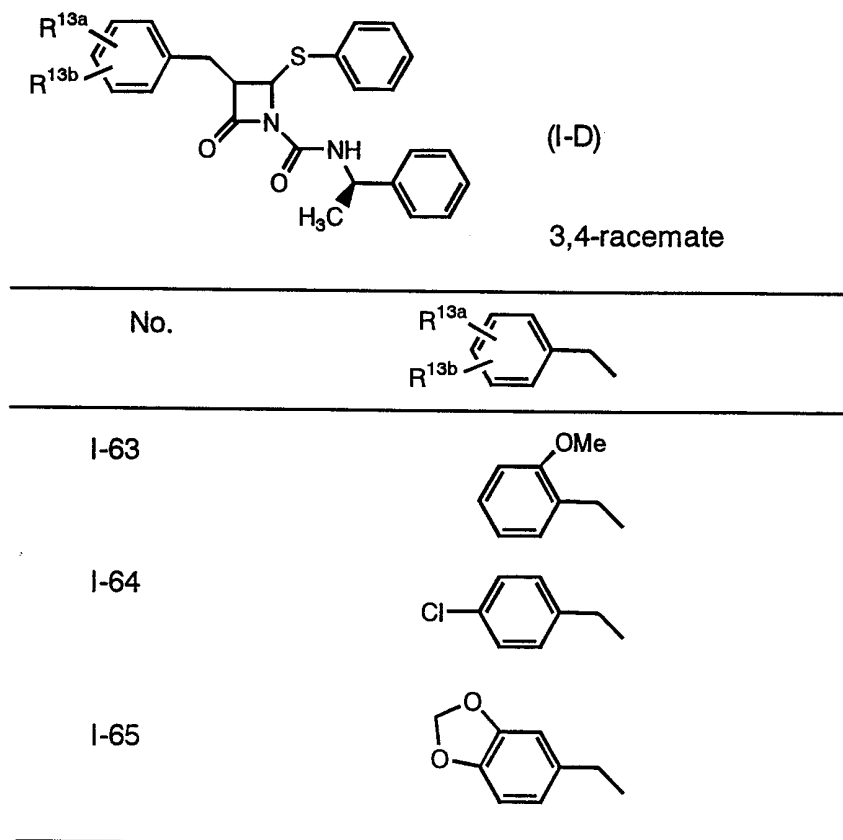
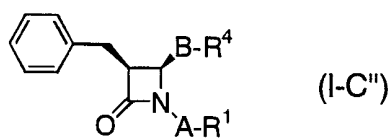
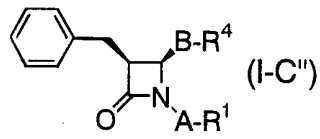


表 9



No.	A-R ¹	B-R ⁴
I-66		
I-67		
I-68		
I-69		
I-70		
I-71		
I-72		
I-73		
I-74		
I-75		
I-76		

表 1 0

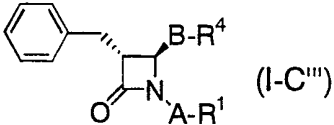


No.	A-R ¹	B-R ⁴
I-77		
I-78		
I-79		

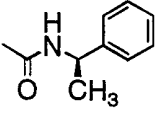
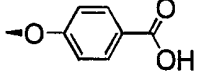
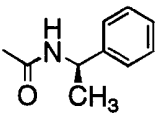
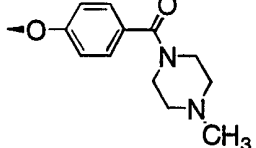
I-80		
I-81		
I-82		
I-83		
I-84		

I-85		

表 1 1



 (I-C''')

No.	A-R ¹	B-R ⁴
I-86		
I-87		

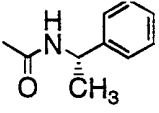
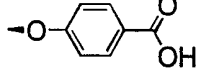
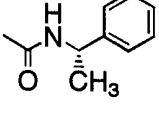
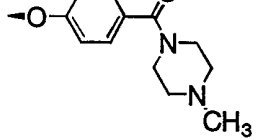
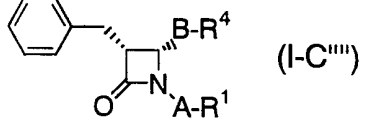
I-88		
I-89		

表 1 2



 (I-C''''')

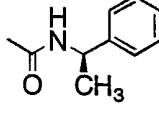
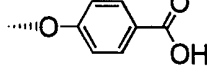
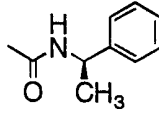
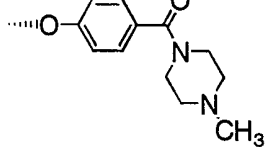
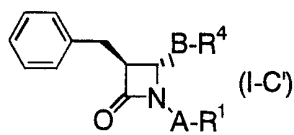
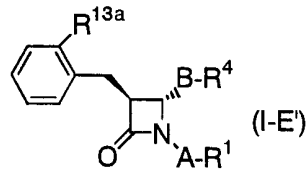
No.	A-R ¹	B-R ⁴
I-90		
I-91		

表 1 3



No.	A-R ¹	B-R ⁴
I-92		
I-93		
I-94		
I-95		
I-96		
I-97		
I-98		
I-99		
I-100		
I-101		

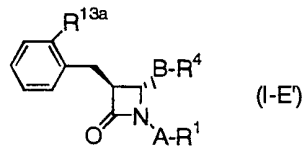
表 1 4



No.	A-R ¹	B-R ⁴	R ^{13a}
I-102			-OMe
I-103			-OMe
I-104			-OMe
I-105			-OMe
I-106			-OMe
I-107			-OMe
I-108			-OMe

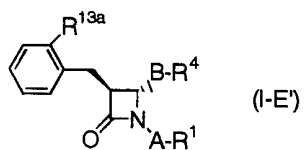
I-109			-OMe
I-110			-OMe
I-111			-OMe

表 1 5



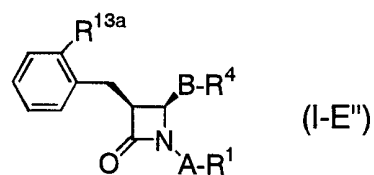
No.	A-R ¹	B-R ⁴	R ^{13a}
I-112			OMe
I-113			OMe
I-114			OMe
I-115			OMe
I-116			OMe
I-117			OMe
I-118			OMe
I-119			OMe
I-120			OMe
I-121			OMe

表 1 6



No.	A-R ¹	B-R ⁴	R ^{13a}
I-122			OEt
I-123			OEt
I-124			OMe
I-125			OMe
I-126			OMe

表 1 7



No.	A-R ¹	B-R ⁴	R ^{13a}
I-127			OMe
I-128			OMe
I-129			OMe

I-130			OMe
I-131			OMe
I-132			OMe
I-133			OMe
I-134 (HCl salt)			OMe

表 1 8

(I-E')

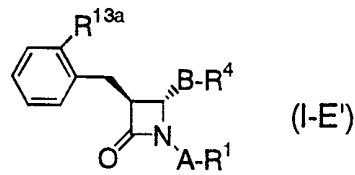
No.	A-R ¹	B-R ⁴	R ^{13a}
I-135			OEt
I-136			OEt
I-137 (HCl salt)			OEt

I-138			OEt
I-139			OEt

I-140			OEt
I-141			OEt

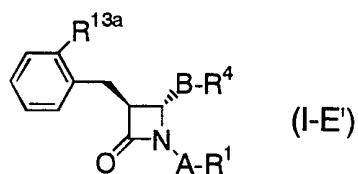
I-142			OEt
I-143			OEt

表 1 9



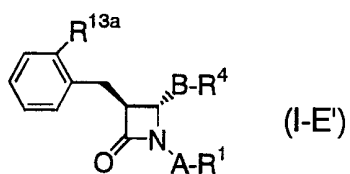
No.	A-R ¹	B-R ⁴	R ^{13a}
I-144			OEt
I-145 (HCl salt)			OEt
I-146			OEt
I-147			OEt
I-148			OEt
I-149			OEt
I-150			OEt
I-151			OEt
I-152			OEt
I-153			OEt

表 2 0



No.	A-R ¹	B-R ⁴	R ^{13a}
I-154			OEt
I-155			OEt
I-156			OEt
I-157			OEt
I-158			OEt
I-159			OEt
I-160			OEt

表 2 1



No.	A-R ¹	B-R ⁴	R ^{13a}
I-161			n-Pr
I-162			n-Pr
I-163			i-Pr

表 2 2

(I-F')

No.	A-R ¹	R ³	B-R ⁴
I-164		Me	
I-165		Me	

I-166		Et	
I-167		Et	

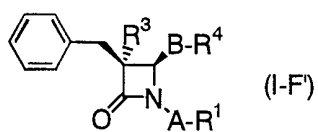
I-168		Et	
I-169		Et	

表 2 3

(I-F'')

No.	A-R ¹	R ³	B-R ⁴
I-170		Me	
I-171		Me	

表 2 4



No.	A-R ¹	R ³	B-R ⁴
I-172		Et	
I-173		Et	

I-174		Et	
I-175		Et	

I-176		Et	
I-177		Et	
I-178		Et	

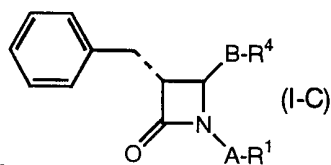
I-179		Et	
I-180		Et	
I-181		Et	

表 2 5



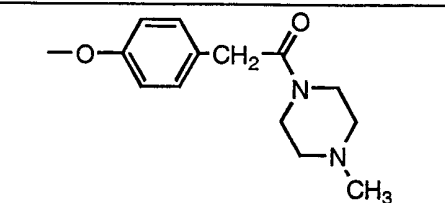
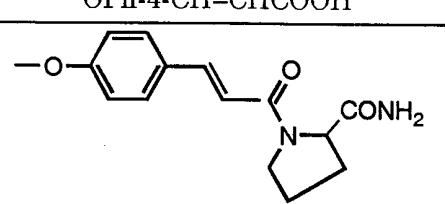
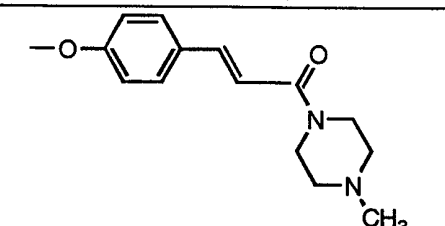
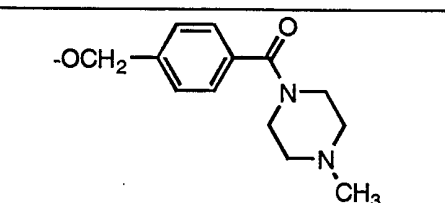
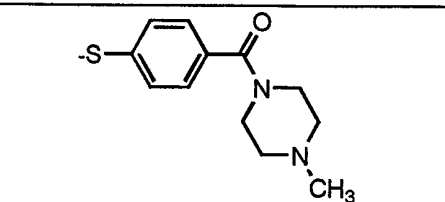
No.	A-R ¹	B-R ⁴
I-182		
I-183		
I-184		
I-185		

表 2 6



	AR ¹	BR ⁴
I-186	COPh	OPh-3-COOH
I-187	COPh	OPh-4-COOH
I-188	COPh	OPh-4-COOBn
I-189	COPh	OPh-4-CON(Me)(CH ₂) ₂ NMe ₂
I-190	COPh	
I-191	COPh	
I-192	COPh	
I-193	COPh	
I-194	COPh	OPh-4-CONHCH ₂ CH=CH ₂
I-195	COPh	OPh-4-CONHBn
I-196	COPh	OPh-4-CONHPh
I-197	COPh	OPh-4-COO(CH ₂) ₂ NMe ₂
I-198	COPh	OPh-4-COOCHPh ₂
I-199	COPh	OPh-4-CH ₂ COOH

表 2 7

I-200	COPh	
I-201	COPh	OPh-4-CH ₂ COO(CH ₂) ₂ NMe ₂
I-202	COPh	OPh-4-CH=CHCOOH
I-203	COPh	
I-204	COPh	
I-205	COPh	OCH ₂ Ph-4-COOH
I-206	COPh	
I-207	COPh	SPh-4-COOH
I-208	COPh	
I-209	CO-3,4-MD-Ph	OPh-3-COOH

-MD-Ph...メチレンジオキシフェニル

表 2 8

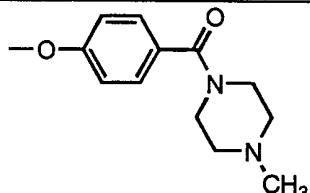
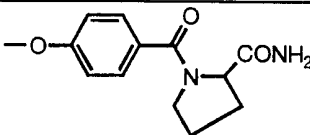
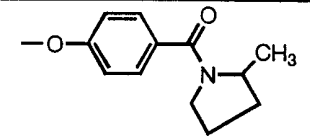
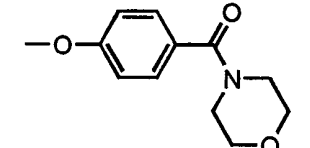
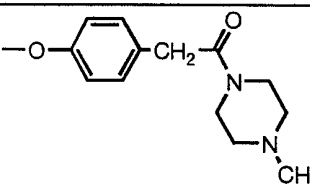
I-210	CO-3,4-MD-Ph	OPh-4-COOH
I-211	CO-3,4-MD-Ph	OPh-4-COOBn
I-212	CO-3,4-MD-Ph	OPh-4-CON(Me)(CH ₂) ₂ NMe ₂
I-213	CO-3,4-MD-Ph	
I-214	CO-3,4-MD-Ph	
I-215	CO-3,4-MD-Ph	
I-216	CO-3,4-MD-Ph	
I-217	CO-3,4-MD-Ph	OPh-4-CONHCH ₂ CH=CH ₂
I-218	CO-3,4-MD-Ph	OPh-4-CONHBn
I-219	CO-3,4-MD-Ph	OPh-4-CONHPh
I-220	CO-3,4-MD-Ph	OPh-4-COO(CH ₂) ₂ NMe ₂
I-221	CO-3,4-MD-Ph	OPh-4-COOCHPh ₂
I-222	CO-3,4-MD-Ph	OPh-4-CH ₂ COOH
I-223	CO-3,4-MD-Ph	

表 2 9

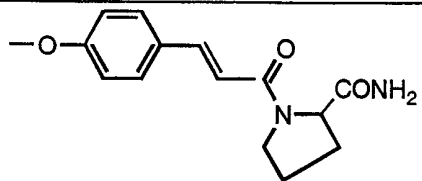
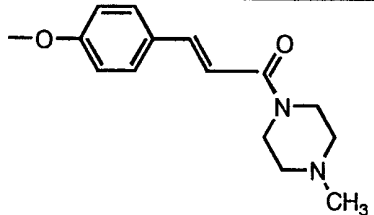
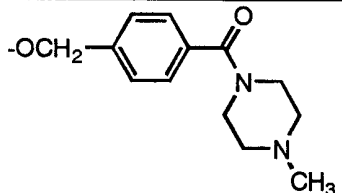
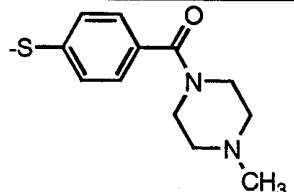
I-224	CO-3,4-MD-Ph	OPh-4-CH ₂ COO(CH ₂) ₂ NMe ₂
I-225	CO-3,4-MD-Ph	OPh-4-CH=CHCOOH
I-226	CO-3,4-MD-Ph	
I-227	CO-3,4-MD-Ph	
I-228	CO-3,4-MD-Ph	OCH ₂ Ph-4-COOH
I-229	CO-3,4-MD-Ph	
I-230	CO-3,4-MD-Ph	SPh-4-COOH
I-231	CO-3,4-MD-Ph	
I-232	CONHPh	OPh-3-COOH
I-233	CONHPh	OPh-4-COOH
I-234	CONHPh	OPh-4-COOBn
I-235	CONHPh	OPh-4-CON(Me)(CH ₂) ₂ NMe ₂

表 3 0

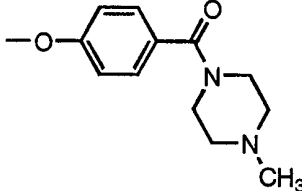
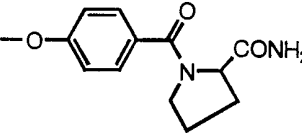
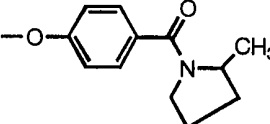
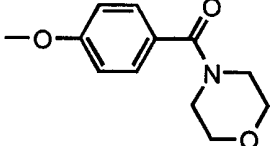
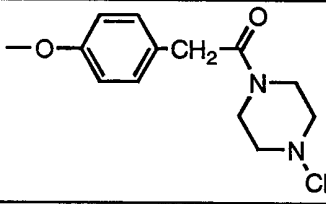
I-236	CONHPh	
I-237	CONHPh	
I-238	CONHPh	
I-239	CONHPh	
I-240	CONHPh	O _{Ph-4} -CONHCH ₂ CH=CH ₂
I-241	CONHPh	O _{Ph-4} -CONHBn
I-242	CONHPh	O _{Ph-4} -CONHPh
I-243	CONHPh	O _{Ph-4} -COO(CH ₂) ₂ NMe ₂
I-244	CONHPh	O _{Ph-4} -COOCHPh ₂
I-245	CONHPh	O _{Ph-4} -CH ₂ COOH
I-246	CONHPh	
I-247	CONHPh	O _{Ph-4} -CH ₂ COO(CH ₂) ₂ NMe ₂
I-248	CONHPh	O _{Ph-4} -CH=CHCOOH

表 3 1

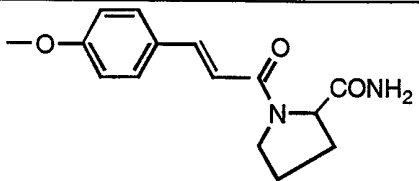
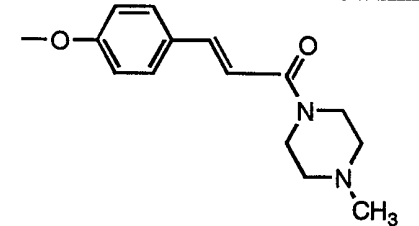
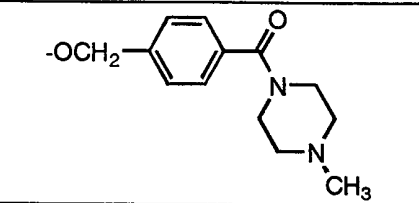
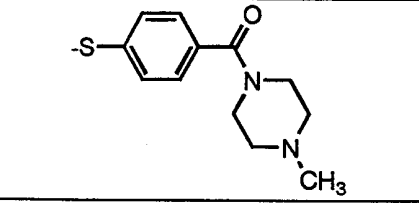
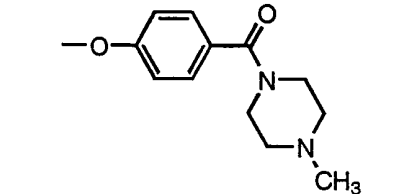
I-249	CONHPh	
I-250	CONHPh	
I-251	CONHPh	OCH ₂ Ph-4-COOH
I-252	CONHPh	
I-253	CONHPh	SPh-4-COOH
I-254	CONHPh	
I-255	CONHPh-4-OMe	OPh-3-COOH
I-256	CONHPh-4-OMe	OPh-4-COOH
I-257	CONHPh-4-OMe	OPh-4-COOBn
I-258	CONHPh-4-OMe	OPh-4-CON(Me)(CH ₂) ₂ NMe ₂
I-259	CONHPh-4-OMe	

表 3 2

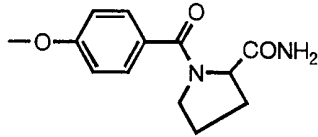
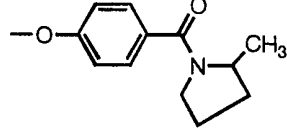
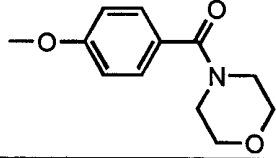
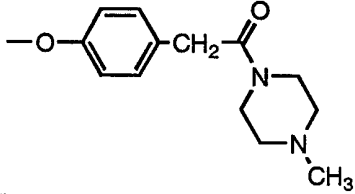
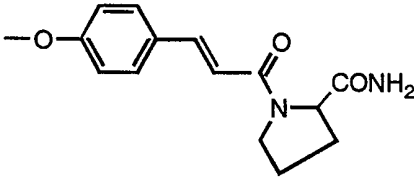
I-260	CONHPh-4-OMe	
I-261	CONHPh-4-OMe	
I-262	CONHPh-4-OMe	
I-263	CONHPh-4-OMe	OPh-4-CONHCH ₂ CH=CH ₂
I-264	CONHPh-4-OMe	OPh-4-CONHBn
I-265	CONHPh-4-OMe	OPh-4-CONHPh
I-266	CONHPh-4-OMe	OPh-4-COO(CH ₂) ₂ NMe ₂
I-267	CONHPh-4-OMe	OPh-4-COOCHPh ₂
I-268	CONHPh-4-OMe	OPh-4-CH ₂ COOH
I-269	CONHPh-4-OMe	
I-270	CONHPh-4-OMe	OPh-4-CH ₂ COO(CH ₂) ₂ NMe ₂
I-271	CONHPh-4-OMe	OPh-4-CH=CHCOOH
I-272	CONHPh-4-OMe	

表 3 3

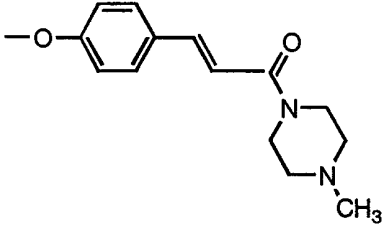
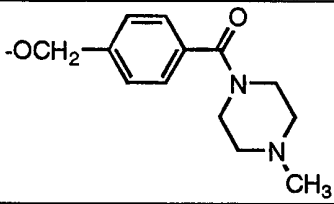
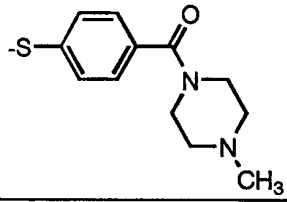
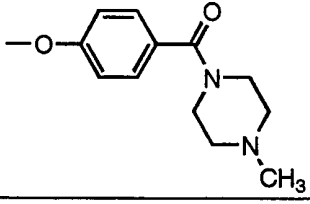
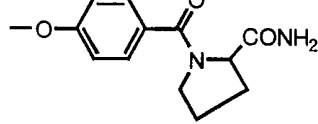
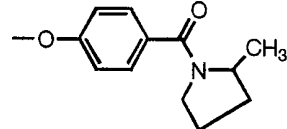
I-273	CONHPh-4-OMe	
I-274	CONHPh-4-OMe	OCH ₂ Ph-4-COOH
I-275	CONHPh-4-OMe	
I-276	CONHPh-4-OMe	SPh-4-COOH
I-277	CONHPh-4-OMe	
I-278	CONHPh-4-Cl	OPh-3-COOH
I-279	CONHPh-4-Cl	OPh-4-COOH
I-280	CONHPh-4-Cl	OPh-4-COOBn
I-281	CONHPh-4-Cl	OPh-4-CON(Me)(CH ₂) ₂ NMe ₂
I-282	CONHPh-4-Cl	
I-283	CONHPh-4-Cl	
I-284	CONHPh-4-Cl	

表 3 4

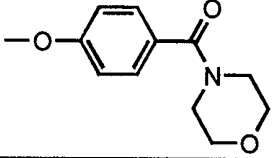
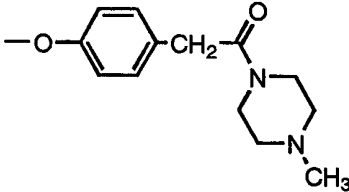
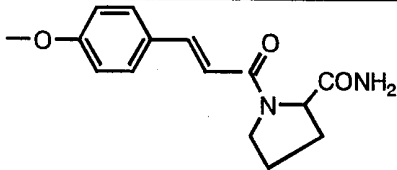
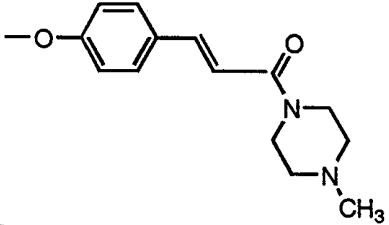
I-285	CONHPh-4-Cl	
I-286	CONHPh-4-Cl	OPh-4-CONHCH ₂ CH=CH ₂
I-287	CONHPh-4-Cl	OPh-4-CONHBn
I-288	CONHPh-4-Cl	OPh-4-CONHPh
I-289	CONHPh-4-Cl	OPh-4-COO(CH ₂) ₂ NMe ₂
I-290	CONHPh-4-Cl	OPh-4-COOCHPh ₂
I-291	CONHPh-4-Cl	OPh-4-CH ₂ COOH
I-292	CONHPh-4-Cl	
I-293	CONHPh-4-Cl	OPh-4-CH ₂ COO(CH ₂) ₂ NMe ₂
I-294	CONHPh-4-Cl	OPh-4-CH=CHCOOH
I-295	CONHPh-4-Cl	
I-296	CONHPh-4-Cl	
I-297	CONHPh-4-Cl	OCH ₂ Ph-4-COOH

表 3 5

I-298	CONHPh-4-Cl	
I-299	CONHPh-4-Cl	SPh-4-COOH
I-300	CONHPh-4-Cl	
I-301	CONHPh-4-COOEt	OPh-3-COOH
I-302	CONHPh-4-COOEt	OPh-4-COOH
I-303	CONHPh-4-COOEt	OPh-4-COOBn
I-304	CONHPh-4-COOEt	OPh-4-CON(Me)(CH ₂) ₂ NMe ₂
I-305	CONHPh-4-COOEt	
I-306	CONHPh-4-COOEt	
I-307	CONHPh-4-COOEt	
I-308	CONHPh-4-COOEt	

表 3 6

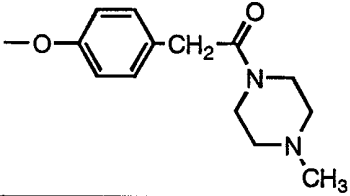
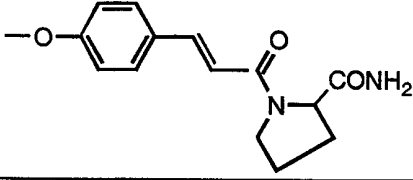
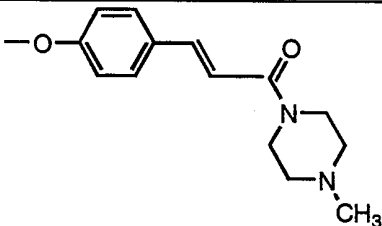
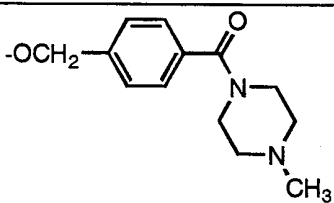
I-309	CONHPh-4-COOEt	OPh-4-CONHCH ₂ CH=CH ₂
I-310	CONHPh-4-COOEt	OPh-4-CONHBn
I-311	CONHPh-4-COOEt	OPh-4-CONHPh
I-312	CONHPh-4-COOEt	OPh-4-COO(CH ₂) ₂ NMe ₂
I-313	CONHPh-4-COOEt	OPh-4-COOCHPh ₂
I-314	CONHPh-4-COOEt	OPh-4-CH ₂ COOH
I-315	CONHPh-4-COOEt	
I-316	CONHPh-4-COOEt	OPh-4-CH ₂ COO(CH ₂) ₂ NMe ₂
I-317	CONHPh-4-COOEt	OPh-4-CH=CHCOOH
I-318	CONHPh-4-COOEt	
I-319	CONHPh-4-COOEt	
I-320	CONHPh-4-COOEt	OCH ₂ Ph-4-COOH
I-321	CONHPh-4-COOEt	

表 3 7

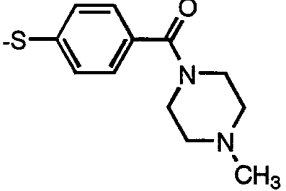
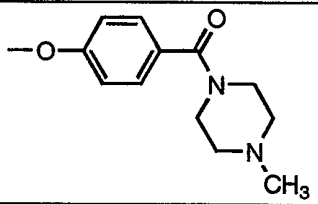
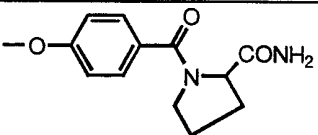
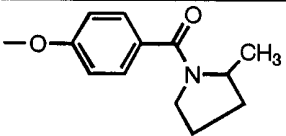
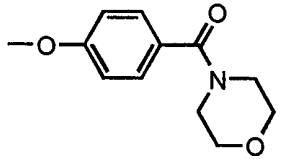
I-322	CONHPh-4-COOEt	SPh-4-COOH
I-323	CONHPh-4-COOEt	
I-324	CONHPh-3-Me	OPh-3-COOH
I-325	CONHPh-3-Me	OPh-4-COOH
I-326	CONHPh-3-Me	OPh-4-COOBn
I-327	CONHPh-3-Me	OPh-4-CON(Me)(CH ₂) ₂ NMe ₂
I-328	CONHPh-3-Me	
I-329	CONHPh-3-Me	
I-330	CONHPh-3-Me	
I-331	CONHPh-3-Me	
I-332	CONHPh-3-Me	OPh-4-CONHCH ₂ CH=CH ₂
I-333	CONHPh-3-Me	OPh-4-CONHBn
I-334	CONHPh-3-Me	OPh-4-CONHPh

表 3 8

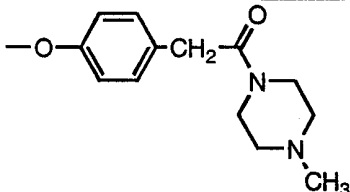
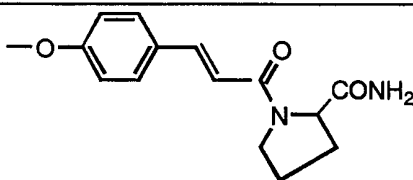
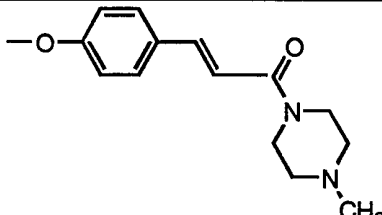
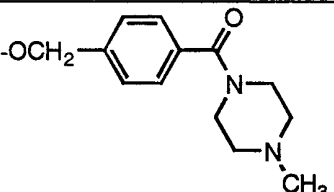
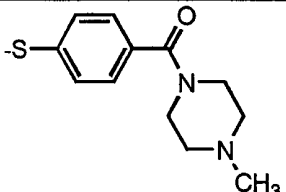
I-335	CONHPh-3-Me	O _{Ph} -4-COO(CH ₂) ₂ NMe ₂
I-336	CONHPh-3-Me	O _{Ph} -4-COOCHPh ₂
I-337	CONHPh-3-Me	O _{Ph} -4-CH ₂ COOH
I-338	CONHPh-3-Me	
I-339	CONHPh-3-Me	O _{Ph} -4-CH ₂ COO(CH ₂) ₂ NMe ₂
I-340	CONHPh-3-Me	O _{Ph} -4-CH=CHCOOH
I-341	CONHPh-3-Me	
I-342	CONHPh-3-Me	
I-343	CONHPh-3-Me	OCH ₂ Ph-4-COOH
I-344	CONHPh-3-Me	
I-345	CONHPh-3-Me	SPh-4-COOH
I-346	CONHPh-3-Me	

表 3 9

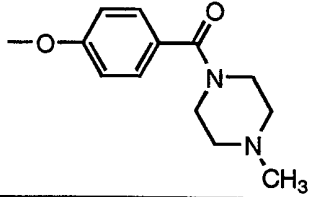
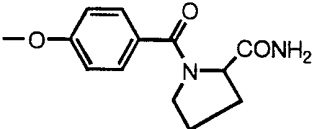
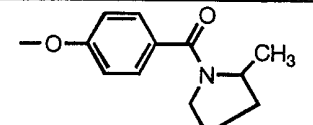
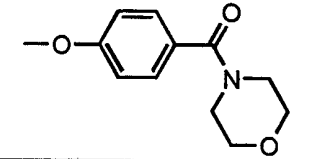
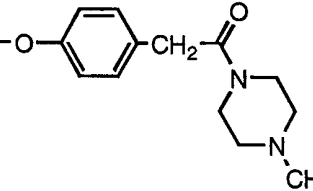
I-347	CONHPh-2-OMe	OPh-3-COOH
I-348	CONHPh-2-OMe	OPh-4-COOH
I-349	CONHPh-2-OMe	OPh-4-COOBn
I-350	CONHPh-2-OMe	OPh-4-CON(Me)(CH ₂) ₂ NMe ₂
I-351	CONHPh-2-OMe	
I-352	CONHPh-2-OMe	
I-353	CONHPh-2-OMe	
I-354	CONHPh-2-OMe	
I-355	CONHPh-2-OMe	OPh-4-CONHCH ₂ CH=CH ₂
I-356	CONHPh-2-OMe	OPh-4-CONHBn
I-357	CONHPh-2-OMe	OPh-4-CONHPh
I-358	CONHPh-2-OMe	OPh-4-COO(CH ₂) ₂ NMe ₂
I-359	CONHPh-2-OMe	OPh-4-COOCHPh ₂
I-360	CONHPh-2-OMe	OPh-4-CH ₂ COOH
I-361	CONHPh-2-OMe	

表 4 0

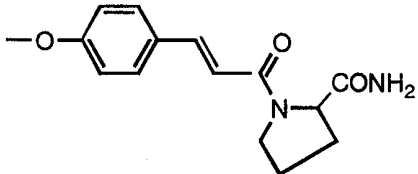
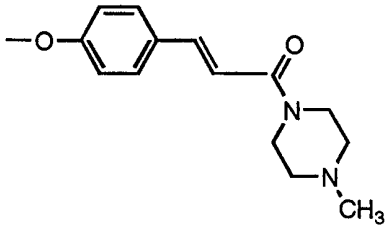
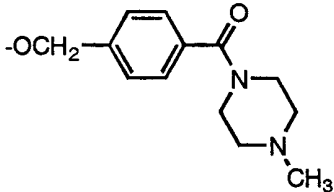
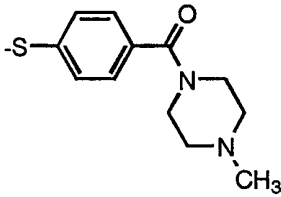
I-362	CONHPh-2-OMe	OPh-4-CH ₂ COO(CH ₂) ₂ NMe ₂
I-363	CONHPh-2-OMe	OPh-4-CH=CHCOOH
I-364	CONHPh-2-OMe	
I-365	CONHPh-2-OMe	
I-366	CONHPh-2-OMe	OCH ₂ Ph-4-COOH
I-367	CONHPh-2-OMe	
I-368	CONHPh-2-OMe	SPh-4-COOH
I-369	CONHPh-2-OMe	
I-370	CONHBn	OPh-3-COOH
I-371	CONHBn	OPh-4-COOH
I-372	CONHBn	OPh-4-COOBn
I-373	CONHBn	OPh-4-CON(Me)(CH ₂) ₂ NMe ₂

表 4 1

I-374	CONHBn	
I-375	CONHBn	
I-376	CONHBn	
I-377	CONHBn	
I-378	CONHBn	OPh-4-CONHCH ₂ CH=CH ₂
I-379	CONHBn	OPh-4-CONHBn
I-380	CONHBn	OPh-4-CONHPh
I-381	CONHBn	OPh-4-COO(CH ₂) ₂ NMe ₂
I-382	CONHBn	OPh-4-COOCHPh ₂
I-383	CONHBn	OPh-4-CH ₂ COOH
I-384	CONHBn	
I-385	CONHBn	OPh-4-CH ₂ COO(CH ₂) ₂ NMe ₂
I-386	CONHBn	OPh-4-CH=CHCOOH

表 4 2

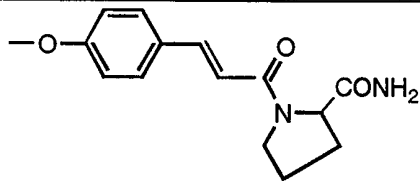
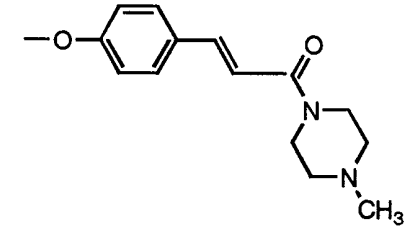
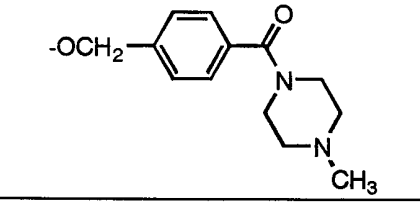
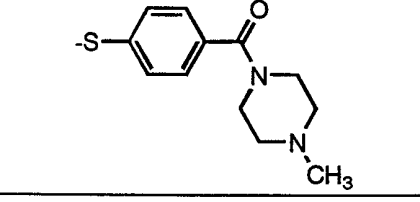
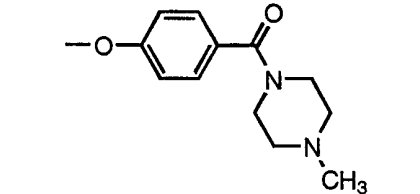
I-387	CONHBn	
I-388	CONHBn	
I-389	CONHBn	OCH ₂ Ph-4-COOH
I-390	CONHBn	
I-391	CONHBn	SPh-4-COOH
I-392	CONHBn	
I-393	CONHCH(Et)Ph	OPh-3-COOH
I-394	CONHCH(Et)Ph	OPh-4-COOH
I-395	CONHCH(Et)Ph	OPh-4-COOBn
I-396	CONHCH(Et)Ph	OPh-4-CON(Me)(CH ₂) ₂ NMe ₂
I-397	CONHCH(Et)Ph	

表 4 3

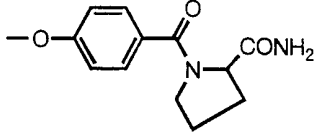
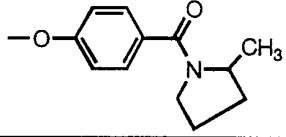
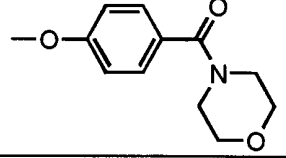
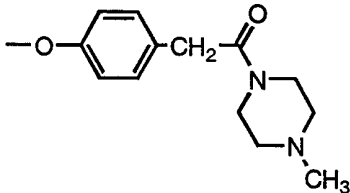
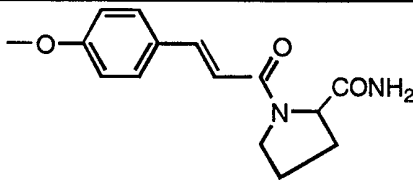
I-398	CONHCH(Et)Ph	
I-399	CONHCH(Et)Ph	
I-400	CONHCH(Et)Ph	
I-401	CONHCH(Et)Ph	O _{Ph} -4-CONHCH ₂ CH=CH ₂
I-402	CONHCH(Et)Ph	O _{Ph} -4-CONHBn
I-403	CONHCH(Et)Ph	O _{Ph} -4-CONHPh
I-404	CONHCH(Et)Ph	O _{Ph} -4-COO(CH ₂) ₂ NMe ₂
I-405	CONHCH(Et)Ph	
I-406	CONHCH(Et)Ph	O _{Ph} -4-CH ₂ COO(CH ₂) ₂ NMe ₂
I-407	CONHCH(Et)Ph	O _{Ph} -4-CH=CHCOOH
I-408	CONHCH(Et)Ph	

表 4 4

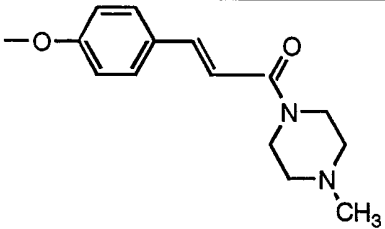
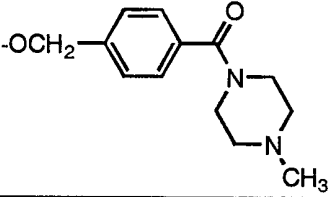
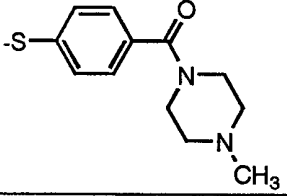
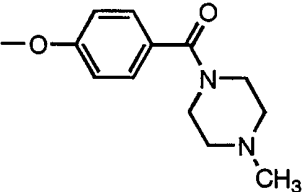
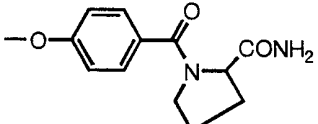
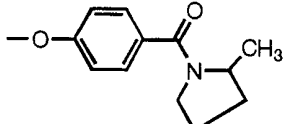
I-409	CONHCH(Et)Ph	
I-410	CONHCH(Et)Ph	OCH ₂ Ph-4-COOH
I-411	CONHCH(Et)Ph	
I-412	CONHCH(Et)Ph	SPh-4-COOH
I-413	CONHCH(Et)Ph	
I-414	CONHCH(OMe)Ph	OPh-3-COOH
I-415	CONHCH(OMe)Ph	OPh-4-COOH
I-416	CONHCH(OMe)Ph	OPh-4-COOBn
I-417	CONHCH(OMe)Ph	OPh-4-CON(Me)(CH ₂) ₂ NMe ₂
I-418	CONHCH(OMe)Ph	
I-419	CONHCH(OMe)Ph	
I-420	CONHCH(OMe)Ph	

表 4 5

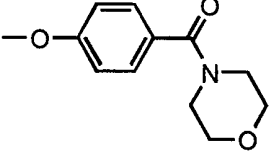
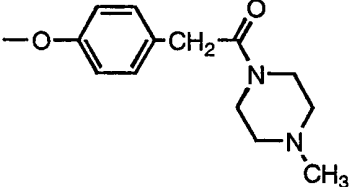
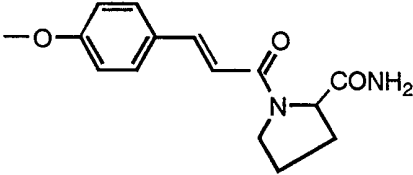
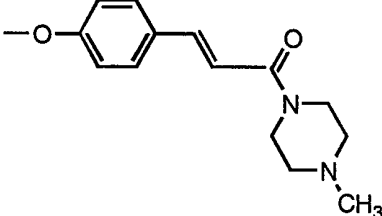
I-421	CONHCH(OMe)Ph	
I-422	CONHCH(OMe)Ph	O ^{Ph-4} -CONHCH ₂ CH=CH ₂
I-423	CONHCH(OMe)Ph	O ^{Ph-4} -CONHBn
I-424	CONHCH(OMe)Ph	O ^{Ph-4} -CONHPh
I-425	CONHCH(OMe)Ph	O ^{Ph-4} -COO(CH ₂) ₂ NMe ₂
I-426	CONHCH(OMe)Ph	O ^{Ph-4} -COOCHPh ₂
I-427	CONHCH(OMe)Ph	O ^{Ph-4} -CH ₂ COOH
I-428	CONHCH(OMe)Ph	
I-429	CONHCH(OMe)Ph	O ^{Ph-4} -CH ₂ COO(CH ₂) ₂ NMe ₂
I-430	CONHCH(OMe)Ph	O ^{Ph-4} -CH=CHCOOH
I-431	CONHCH(OMe)Ph	
I-432	CONHCH(OMe)Ph	
I-433	CONHCH(OMe)Ph	OCH ₂ Ph-4-COOH

表 4 6

I-434	CONHCH(OMe)Ph	
I-435	CONHCH(OMe)Ph	SPh-4-COOH
I-436	CONHCH(OMe)Ph	
I-437	CONHCHPh ₂	OPh-3-COOH
I-438	CONHCHPh ₂	OPh-4-COOBn
I-439	CONHCHPh ₂	OPh-4-CON(Me)(CH ₂) ₂ NMe ₂
I-440	CONHCHPh ₂	
I-441	CONHCHPh ₂	
I-442	CONHCHPh ₂	

表 4 7

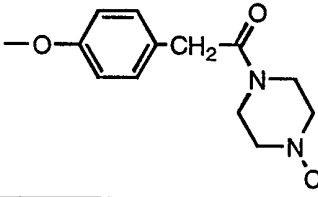
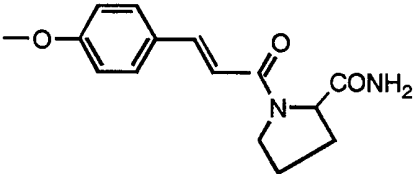
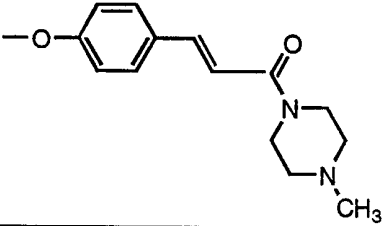
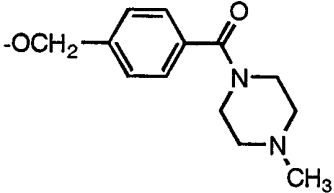
I-443	CONHCHPh ₂	O ^{Ph} -4-CONHCH ₂ CH=CH ₂
I-444	CONHCHPh ₂	O ^{Ph} -4-CONHBn
I-445	CONHCHPh ₂	O ^{Ph} -4-CONHPh
I-446	CONHCHPh ₂	O ^{Ph} -4-COO(CH ₂) ₂ NMe ₂
I-447	CONHCHPh ₂	
I-448	CONHCHPh ₂	O ^{Ph} -4-CH ₂ COO(CH ₂) ₂ NMe ₂
I-449	CONHCHPh ₂	O ^{Ph} -4-CH=CHCOOH
I-450	CONHCHPh ₂	
I-451	CONHCHPh ₂	
I-452	CONHCHPh ₂	OCH ₂ Ph-4-COOH
I-453	CONHCHPh ₂	

表 4 8

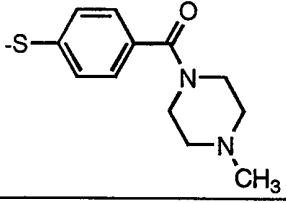
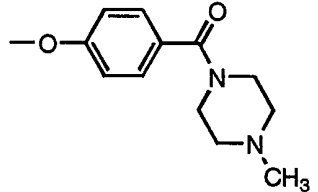
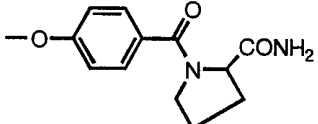
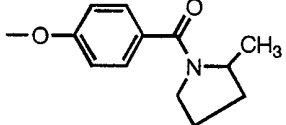
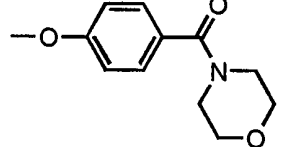
I-454	CONHCHPh ₂	SPh-4-COOH
I-455	CONHCHPh ₂	
I-456	COPh-3-OMe	OPh-3-COOH
I-457	COPh-3-OMe	OPh-4-COOH
I-458	COPh-3-OMe	OPh-4-COObn
I-459	COPh-3-OMe	OPh-4-CON(Me)(CH ₂) ₂ NMe ₂
I-460	COPh-3-OMe	
I-461	COPh-3-OMe	
I-462	COPh-3-OMe	
I-463	COPh-3-OMe	
I-464	COPh-3-OMe	OPh-4-CONHCH ₂ CH=CH ₂
I-465	COPh-3-OMe	OPh-4-CONHBn
I-466	COPh-3-OMe	OPh-4-CONHPh

表 4 9

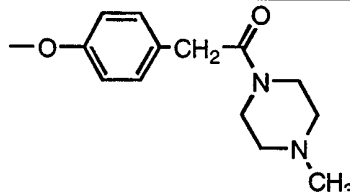
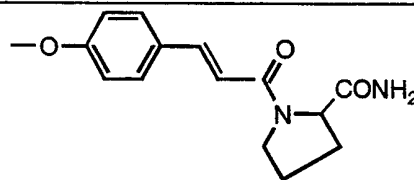
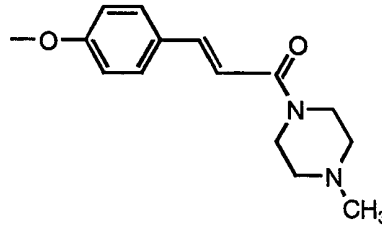
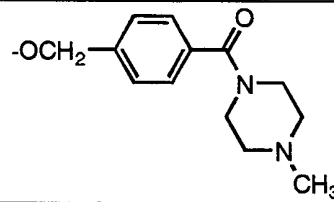
I-467	COPh-3-OMe	OPh-4-COO(CH ₂) ₂ NMe ₂
I-468	COPh-3-OMe	OPh-4-COOCHPh ₂
I-469	COPh-3-OMe	OPh-4-CH ₂ COOH
I-470	COPh-3-OMe	
I-471	COPh-3-OMe	OPh-4-CH ₂ COO(CH ₂) ₂ NMe ₂
I-472	COPh-3-OMe	OPh-4-CH=CHCOOH
I-473	COPh-3-OMe	
I-474	COPh-3-OMe	
I-475	COPh-3-OMe	OCH ₂ Ph-4-COOH
I-476	COPh-3-OMe	
I-477	COPh-3-OMe	SPh-4-COOH

表 5 0

I-478	COPh-3-OMe	
I-479	SO ₂ Ph	OPh-3-COOH
I-480	SO ₂ Ph	OPh-4-COOH
I-481	SO ₂ Ph	OPh-4-COOBn
I-482	SO ₂ Ph	OPh-4-CON(Me)(CH ₂) ₂ NMe ₂
I-483	SO ₂ Ph	
I-484	SO ₂ Ph	
I-485	SO ₂ Ph	
I-486	SO ₂ Ph	
I-487	SO ₂ Ph	OPh-4-CONHCH ₂ CH=CH ₂
I-488	SO ₂ Ph	OPh-4-CONHBn
I-489	SO ₂ Ph	OPh-4-CONHPh
I-490	SO ₂ Ph	OPh-4-COO(CH ₂) ₂ NMe ₂

表 5 1

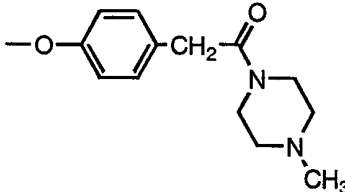
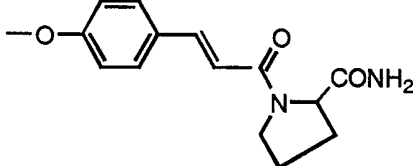
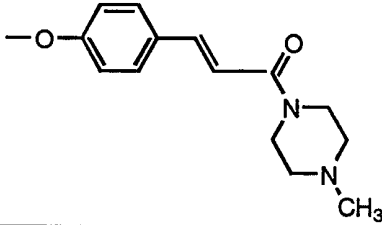
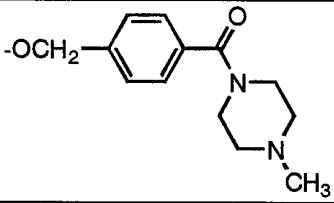
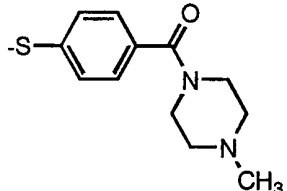
I-491	SO ₂ Ph	O ⁻ Ph-4-COOCHPh ₂
I-492	SO ₂ Ph	O ⁻ Ph-4-CH ₂ COOH
I-493	SO ₂ Ph	
I-494	SO ₂ Ph	O ⁻ Ph-4-CH ₂ COO(CH ₂) ₂ NMe ₂
I-495	SO ₂ Ph	O ⁻ Ph-4-CH=CHCOOH
I-496	SO ₂ Ph	
I-497	SO ₂ Ph	
I-498	SO ₂ Ph	OCH ₂ Ph-4-COOH
I-499	SO ₂ Ph	
I-500	SO ₂ Ph	SPh-4-COOH
I-501	SO ₂ Ph	

表 5 2

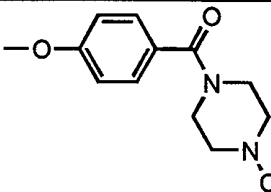
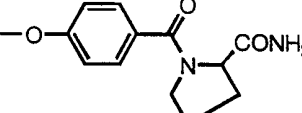
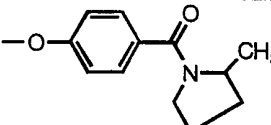
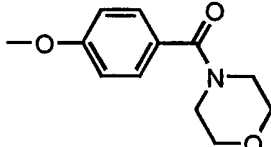
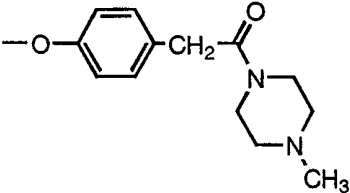
I-502	CONHCH(Et)Ph-4-Cl	O _{Ph-3} -COOH
I-503	CONHCH(Et)Ph-4-Cl	O _{Ph-4} -COOH
I-504	CONHCH(Et)Ph-4-Cl	O _{Ph-4} -COOBn
I-505	CONHCH(Et)Ph-4-Cl	O _{Ph-4} -CON(Me)(CH ₂) ₂ NMe ₂
I-506	CONHCH(Et)Ph-4-Cl	
I-507	CONHCH(Et)Ph-4-Cl	
I-508	CONHCH(Et)Ph-4-Cl	
I-509	CONHCH(Et)Ph-4-Cl	
I-510	CONHCH(Et)Ph-4-Cl	O _{Ph-4} -CONHCH ₂ CH=CH ₂
I-511	CONHCH(Et)Ph-4-Cl	O _{Ph-4} -CONHBn
I-512	CONHCH(Et)Ph-4-Cl	O _{Ph-4} -CONHPh
I-513	CONHCH(Et)Ph-4-Cl	O _{Ph-4} -COO(CH ₂) ₂ NMe ₂
I-514	CONHCH(Et)Ph-4-Cl	O _{Ph-4} -COOCHPh ₂
I-515	CONHCH(Et)Ph-4-Cl	O _{Ph-4} -CH ₂ COOH
I-516	CONHCH(Et)Ph-4-Cl	

表 5 3

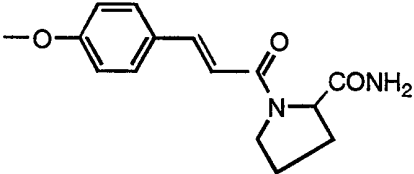
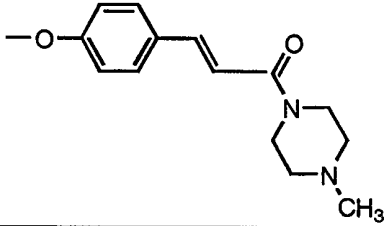
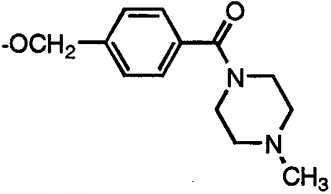
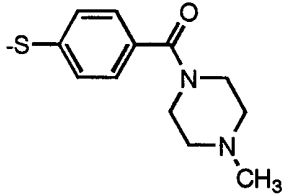
I-517	CONHCH(Et)Ph-4-Cl	OPh-4-CH ₂ COO(CH ₂) ₂ NMe ₂
I-518	CONHCH(Et)Ph-4-Cl	OPh-4-CH=CHCOOH
I-519	CONHCH(Et)Ph-4-Cl	
I-520	CONHCH(Et)Ph-4-Cl	
I-521	CONHCH(Et)Ph-4-Cl	OCH ₂ Ph-4-COOH
I-522	CONHCH(Et)Ph-4-Cl	
I-523	CONHCH(Et)Ph-4-Cl	SPh-4-COOH
I-524	CONHCH(Et)Ph-4-Cl	
I-525	CONHCH(Et)Ph-3-OMe	OPh-3-COOH
I-526	CONHCH(Et)Ph-3-OMe	OPh-4-COOH
I-527	CONHCH(Et)Ph-3-OMe	OPh-4-COOBn
I-528	CONHCH(Et)Ph-3-OMe	OPh-4-CON(Me)(CH ₂) ₂ NMe ₂

表 5 4

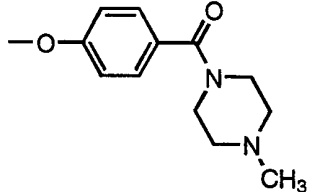
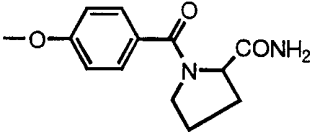
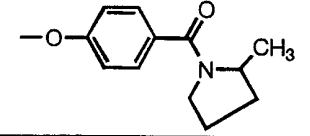
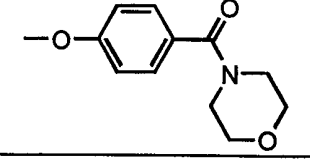
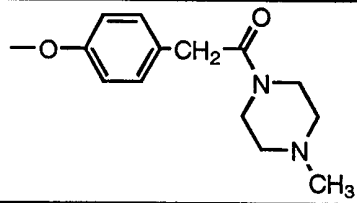
I-529	CONHCH(Et)Ph-3-OMe	
I-530	CONHCH(Et)Ph-3-OMe	
I-531	CONHCH(Et)Ph-3-OMe	
I-532	CONHCH(Et)Ph-3-OMe	
I-533	CONHCH(Et)Ph-3-OMe	O _{Ph-4} -CONHCH ₂ CH=CH ₂
I-534	CONHCH(Et)Ph-3-OMe	O _{Ph-4} -CONHBn
I-535	CONHCH(Et)Ph-3-OMe	O _{Ph-4} -CONHPh
I-536	CONHCH(Et)Ph-3-OMe	O _{Ph-4} -COO(CH ₂) ₂ NMe ₂
I-537	CONHCH(Et)Ph-3-OMe	O _{Ph-4} -COOCHPh ₂
I-538	CONHCH(Et)Ph-3-OMe	O _{Ph-4} -CH ₂ COOH
I-539	CONHCH(Et)Ph-3-OMe	
I-540	CONHCH(Et)Ph-3-OMe	O _{Ph-4} -CH ₂ COO(CH ₂) ₂ NMe ₂
I-541	CONHCH(Et)Ph-3-OMe	O _{Ph-4} -CH=CHCOOH

表 5 5

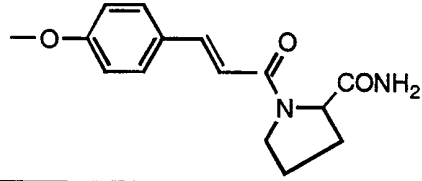
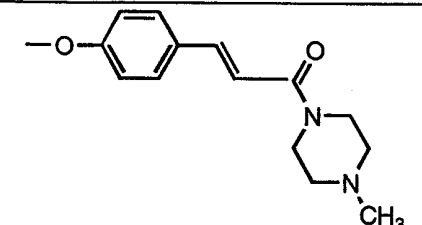
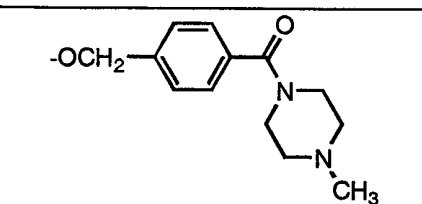
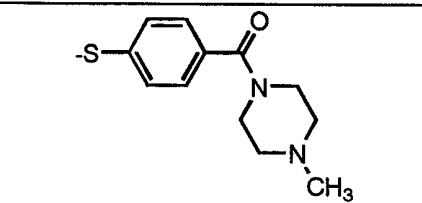
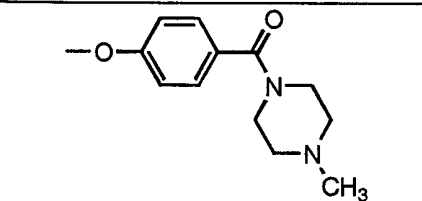
I-542	CONHCH(Et)Ph-3-OMe	
I-543	CONHCH(Et)Ph-3-OMe	
I-544	CONHCH(Et)Ph-3-OMe	OCH ₂ Ph-4-COOH
I-545	CONHCH(Et)Ph-3-OMe	
I-546	CONHCH(Et)Ph-3-OMe	SPh-4-COOH
I-547	CONHCH(Et)Ph-3-OMe	
I-548	CONHCH(Et)-3,4-MD-Ph	OPh-3-COOH
I-549	CONHCH(Et)-3,4-MD-Ph	OPh-4-COOH
I-550	CONHCH(Et)-3,4-MD-Ph	OPh-4-COOBn
I-551	CONHCH(Et)-3,4-MD-Ph	OPh-4-CON(Me)(CH ₂) ₂ NMe ₂
I-552	CONHCH(Et)-3,4-MD-Ph	

表 5 6

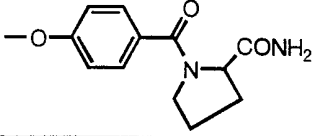
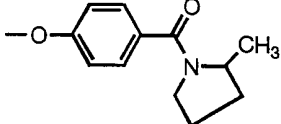
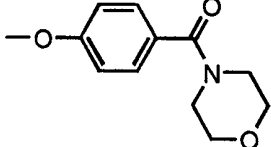
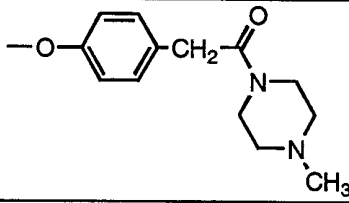
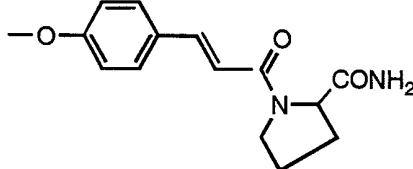
I-553	CONHCH(Et)-3,4-MD-Ph	
I-554	CONHCH(Et)-3,4-MD-Ph	
I-555	CONHCH(Et)-3,4-MD-Ph	
I-556	CONHCH(Et)-3,4-MD-Ph	OPh-4-CONHCH ₂ CH=CH ₂
I-557	CONHCH(Et)-3,4-MD-Ph	OPh-4-CONHBn
I-558	CONHCH(Et)-3,4-MD-Ph	OPh-4-CONHPh
I-559	CONHCH(Et)-3,4-MD-Ph	OPh-4-COO(CH ₂) ₂ NMe ₂
I-560	CONHCH(Et)-3,4-MD-Ph	OPh-4-COOCHPh ₂
I-561	CONHCH(Et)-3,4-MD-Ph	OPh-4-CH ₂ COOH
I-562	CONHCH(Et)-3,4-MD-Ph	
I-563	CONHCH(Et)-3,4-MD-Ph	OPh-4-CH ₂ COO(CH ₂) ₂ NMe ₂
I-564	CONHCH(Et)-3,4-MD-Ph	OPh-4-CH=CHCOOH
I-565	CONHCH(Et)-3,4-MD-Ph	

表 5 7

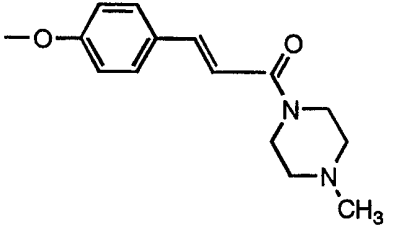
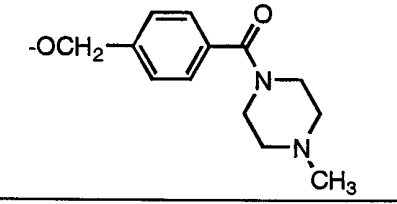
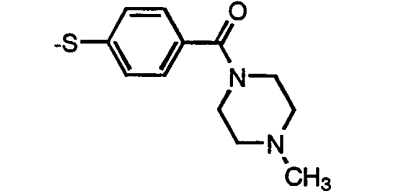
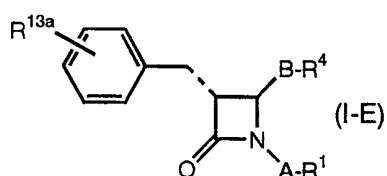
I-566	CONHCH(Et)-3,4-MD-Ph	
I-567	CONHCH(Et)-3,4-MD-Ph	OCH ₂ Ph-4-COOH
I-568	CONHCH(Et)-3,4-MD-Ph	
I-569	CONHCH(Et)-3,4-MD-Ph	SPh-4-COOH
I-570	CONHCH(Et)-3,4-MD-Ph	

表 5 8



	AR ¹	R ^{13a}	BR ⁴
I-571	CONHCH(Me)Ph	m-NMe ₂	
I-572	CONHCH(Me)Ph	m-NMe ₂	
I-573	CONHCH(Me)Ph	m-NMe ₂	O ⁻ Ph-4-CH ₂ COOH
I-574	CONHCH(Me)Ph	m-NMe ₂	O ⁻ Ph-4-CH ₂ CH=CHCOOH
I-575	CONHCH(Me)Ph	m-NMe ₂	SPh-3-CH ₂ COOH
I-576	CONHCH(Me)Ph	p-NHPh	
I-577	CONHCH(Me)Ph	p-NHPh	
I-578	CONHCH(Me)Ph	p-NHPh	O ⁻ Ph-4-CH ₂ COOH
I-579	CONHCH(Me)Ph	p-NHPh	O ⁻ Ph-4-CH ₂ CH=CHCOOH
I-580	CONHCH(Me)Ph	p-NHPh	SPh-3-CH ₂ COOH
I-581	CONHCH(Me)Ph	o-SMe	

表 5 9

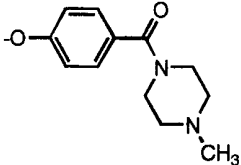
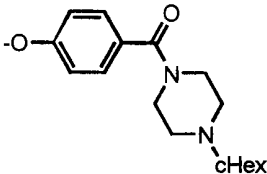
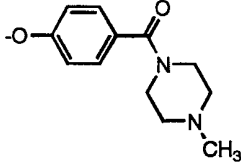
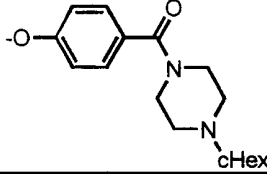
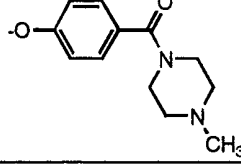
I-582	CONHCH(Me)Ph	o-SMe	
I-583	CONHCH(Me)Ph	o-SMe	OPh-4-CH ₂ COOH
I-584	CONHCH(Me)Ph	o-SMe	OPh-4-CH ₂ CH=CHCOOH
I-585	CONHCH(Me)Ph	o-SMe	SPh-3-CH ₂ COOH
I-586	CONHCH(Me)Ph	p-SPh	
I-587	CONHCH(Me)Ph	p-SPh	
I-588	CONHCH(Me)Ph	p-SPh	OPh-4-CH ₂ COOH
I-589	CONHCH(Me)Ph	p-SPh	OPh-4-CH ₂ CH=CHCOOH
I-590	CONHCH(Me)Ph	p-SPh	SPh-3-CH ₂ COOH
I-591	CONHCH(Me)Ph	p-Et	
I-592	CONHCH(Me)Ph	p-Et	
I-593	CONHCH(Me)Ph	p-Et	OPh-4-CH ₂ COOH
I-594	CONHCH(Me)Ph	p-Et	OPh-4-CH ₂ CH=CHCOOH
I-595	CONHCH(Me)Ph	p-Et	SPh-3-CH ₂ COOH

表 6 0

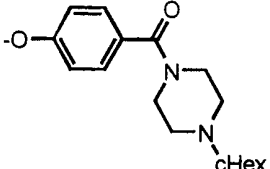
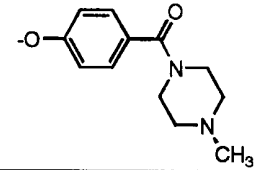
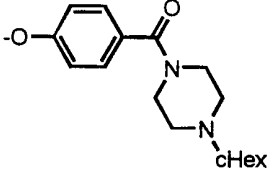
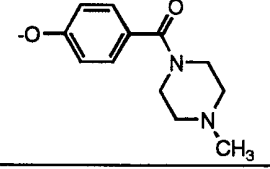
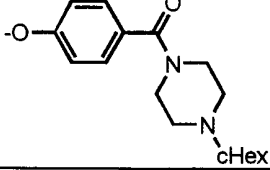
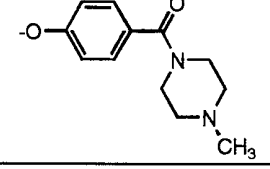
I-596	CONHCH(Me)Ph	p-Ph	
I-597	CONHCH(Me)Ph	p-Ph	
I-598	CONHCH(Me)Ph	p-Ph	OPh-4-CH ₂ COOH
I-599	CONHCH(Me)Ph	p-Ph	OPh-4-CH ₂ CH=CHCOOH
I-600	CONHCH(Me)Ph	p-Ph	SPh-3-CH ₂ COOH
I-601	CONHCHPh ₂	m-NMe ₂	
I-602	CONHCHPh ₂	m-NMe ₂	
I-603	CONHCHPh ₂	m-NMe ₂	OPh-4-CH ₂ COOH
I-604	CONHCHPh ₂	m-NMe ₂	OPh-4-CH ₂ CH=CHCOOH
I-605	CONHCHPh ₂	m-NMe ₂	SPh-3-CH ₂ COOH
I-606	CONHCHPh ₂	p-NHPh	
I-607	CONHCHPh ₂	p-NHPh	
I-608	CONHCHPh ₂	p-NHPh	OPh-4-CH ₂ COOH

表 6 1

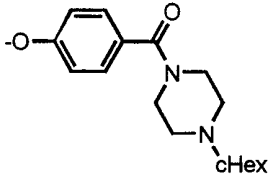
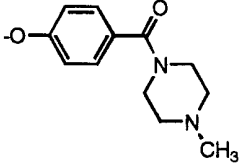
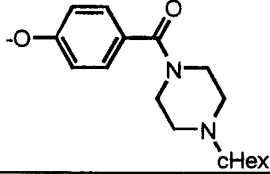
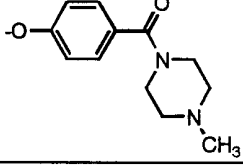
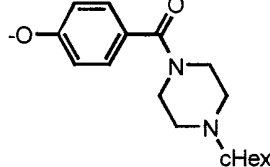
I-609	CONHCHPh ₂	p-NHPh	OPh-4-CH ₂ CH=CHCOOH
I-610	CONHCHPh ₂	p-NHPh	SPh-3-CH ₂ COOH
I-611	CONHCHPh ₂	o-SMe	
I-612	CONHCHPh ₂	o-SMe	
I-613	CONHCHPh ₂	o-SMe	OPh-4-CH ₂ COOH
I-614	CONHCHPh ₂	o-SMe	OPh-4-CH ₂ CH=CHCOOH
I-615	CONHCHPh ₂	o-SMe	SPh-3-CH ₂ COOH
I-616	CONHCHPh ₂	p-SPh	
I-617	CONHCHPh ₂	p-SPh	
I-618	CONHCHPh ₂	p-SPh	OPh-4-CH ₂ COOH
I-619	CONHCHPh ₂	p-SPh	OPh-4-CH ₂ CH=CHCOOH
I-620	CONHCHPh ₂	p-SPh	SPh-3-CH ₂ COOH
I-621	CONHCHPh ₂	p-Et	

表 6 2

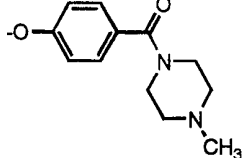
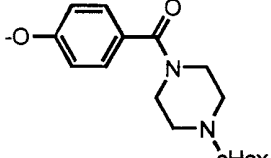
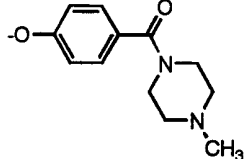
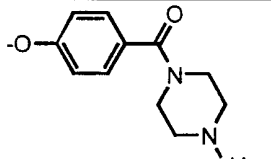
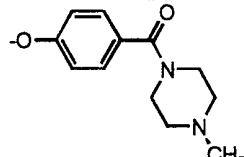
I-622	CONHCHPh ₂	p-Et	
I-623	CONHCHPh ₂	p-Et	OPh-4-CH ₂ COOH
I-624	CONHCHPh ₂	p-Et	OPh-4-CH ₂ CH=CHCOOH
I-625	CONHCHPh ₂	p-Et	SPh-3-CH ₂ COOH
I-626	CONHCHPh ₂	p-Ph	
I-67	CONHCHPh ₂	p-Ph	
I-628	CONHCHPh ₂	p-Ph	OPh-4-CH ₂ COOH
I-629	CONHCHPh ₂	p-Ph	OPh-4-CH ₂ CH=CHCOOH
I-630	CONHCHPh ₂	p-Ph	SPh-3-CH ₂ COOH
I-631	CONHCH(4-Me-C ₆ H ₄) ₂	m-NMe ₂	
I-632	CONHCH(4-Me-C ₆ H ₄) ₂	m-NMe ₂	
I-633	CONHCH(4-Me-C ₆ H ₄) ₂	m-NMe ₂	OPh-4-CH ₂ COOH
I-634	CONHCH(4-Me-C ₆ H ₄) ₂	m-NMe ₂	OPh-4-CH ₂ CH=CHCOOH
I-635	CONHCH(4-Me-C ₆ H ₄) ₂	m-NMe ₂	SPh-3-CH ₂ COOH

表 6 3

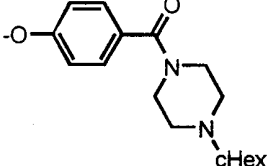
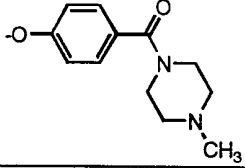
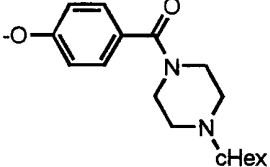
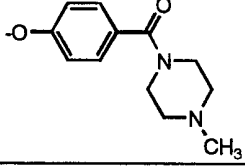
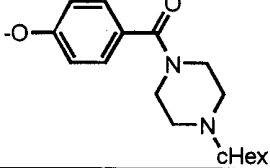
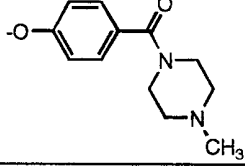
I-636	CONHCH(4-Me-C ₆ H ₄) ₂	p-NHPh	
I-637	CONHCH(4-Me-C ₆ H ₄) ₂	p-NHPh	
I-638	CONHCH(4-Me-C ₆ H ₄) ₂	p-NHPh	OPh-4-CH ₂ COOH
I-639	CONHCH(4-Me-C ₆ H ₄) ₂	p-NHPh	OPh-4-CH ₂ CH=CHCOOH
I-640	CONHCH(4-Me-C ₆ H ₄) ₂	p-NHPh	SPh-3-CH ₂ COOH
I-641	CONHCH(4-Me-C ₆ H ₄) ₂	o-SMe	
I-642	CONHCH(4-Me-C ₆ H ₄) ₂	o-SMe	
I-643	CONHCH(4-Me-C ₆ H ₄) ₂	o-SMe	OPh-4-CH ₂ COOH
I-644	CONHCH(4-Me-C ₆ H ₄) ₂	o-SMe	OPh-4-CH ₂ CH=CHCOOH
I-645	CONHCH(4-Me-C ₆ H ₄) ₂	o-SMe	SPh-3-CH ₂ COOH
I-646	CONHCH(4-Me-C ₆ H ₄) ₂	p-SPh	
I-647	CONHCH(4-Me-C ₆ H ₄) ₂	p-SPh	
I-648	CONHCH(4-Me-C ₆ H ₄) ₂	p-SPh	OPh-4-CH ₂ COOH

表 6 4

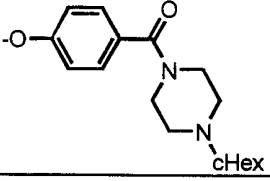
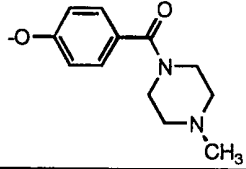
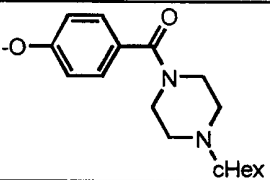
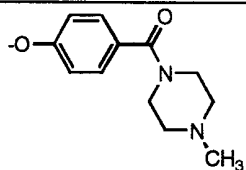
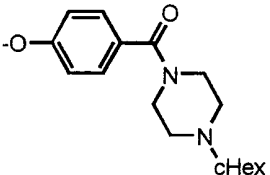
I-649	CONHCH(4-Me-C ₆ H ₄) ₂	p-SPh	OPh-4-CH ₂ CH=CHCOOH
I-650	CONHCH(4-Me-C ₆ H ₄) ₂	p-SPh	SPh-3-CH ₂ COOH
I-651	CONHCH(4-Me-C ₆ H ₄) ₂	p-Et	
I-652	CONHCH(4-Me-C ₆ H ₄) ₂	p-Et	
I-653	CONHCH(4-Me-C ₆ H ₄) ₂	p-Et	OPh-4-CH ₂ COOH
I-654	CONHCH(4-Me-C ₆ H ₄) ₂	p-Et	OPh-4-CH ₂ CH=CHCOOH
I-655	CONHCH(4-Me-C ₆ H ₄) ₂	p-Et	SPh-3-CH ₂ COOH
I-656	CONHCH(4-Me-C ₆ H ₄) ₂	p-Ph	
I-657	CONHCH(4-Me-C ₆ H ₄) ₂	p-Ph	
I-658	CONHCH(4-Me-C ₆ H ₄) ₂	p-Ph	OPh-4-CH ₂ COOH
I-659	CONHCH(4-Me-C ₆ H ₄) ₂	p-Ph	OPh-4-CH ₂ CH=CHCOOH
I-660	CONHCH(4-Me-C ₆ H ₄) ₂	p-Ph	SPh-3-CH ₂ COOH
I-661	CONHCH(3-OEt-C ₆ H ₄) ₂	m-NMe ₂	

表 6 5

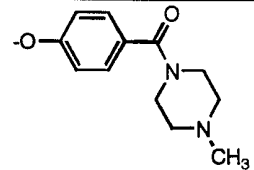
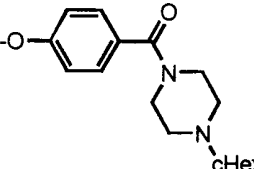
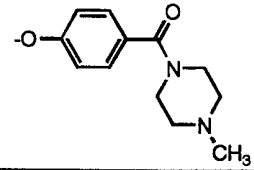
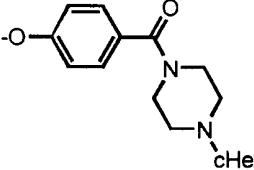
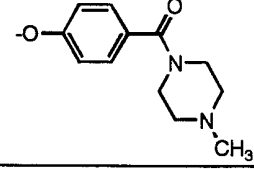
I-662	CONHCH(3-OEt-C ₆ H ₄) ₂	m-NMe ₂	
I-663	CONHCH(3-OEt-C ₆ H ₄) ₂	m-NMe ₂	O ^p Ph-4-CH ₂ COOH
I-664	CONHCH(3-OEt-C ₆ H ₄) ₂	m-NMe ₂	O ^p Ph-4-CH ₂ CH=CHCOOH
I-665	CONHCH(3-OEt-C ₆ H ₄) ₂	m-NMe ₂	S ^p Ph-3-CH ₂ COOH
I-666	CONHCH(3-OEt-C ₆ H ₄) ₂	p-NHPh	
I-667	CONHCH(3-OEt-C ₆ H ₄) ₂	p-NHPh	
I-668	CONHCH(3-OEt-C ₆ H ₄) ₂	p-NHPh	O ^p Ph-4-CH ₂ COOH
I-669	CONHCH(3-OEt-C ₆ H ₄) ₂	p-NHPh	O ^p Ph-4-CH ₂ CH=CHCOOH
I-670	CONHCH(3-OEt-C ₆ H ₄) ₂	p-NHPh	S ^p Ph-3-CH ₂ COOH
I-671	CONHCH(3-OEt-C ₆ H ₄) ₂	o-SMe	
I-672	CONHCH(3-OEt-C ₆ H ₄) ₂	o-SMe	
I-673	CONHCH(3-OEt-C ₆ H ₄) ₂	o-SMe	O ^p Ph-4-CH ₂ COOH
I-674	CONHCH(3-OEt-C ₆ H ₄) ₂	o-SMe	O ^p Ph-4-CH ₂ CH=CHCOOH
I-675	CONHCH(3-OEt-C ₆ H ₄) ₂	o-SMe	S ^p Ph-3-CH ₂ COOH

表 6 6

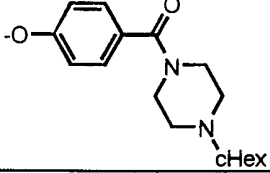
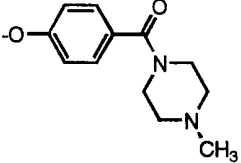
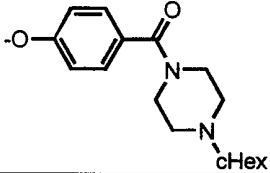
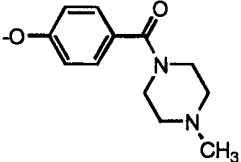
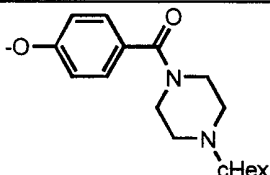
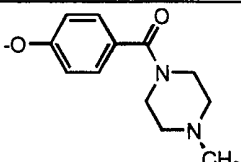
I-676	CONHCH(3-OEt-C ₆ H ₄) ₂	p-SPh	
I-677	CONHCH(3-OEt-C ₆ H ₄) ₂	p-SPh	
I-678	CONHCH(3-OEt-C ₆ H ₄) ₂	p-SPh	OPh-4-CH ₂ COOH
I-679	CONHCH(3-OEt-C ₆ H ₄) ₂	p-SPh	OPh-4-CH ₂ CH=CHCOOH
I-680	CONHCH(3-OEt-C ₆ H ₄) ₂	p-SPh	SPh-3-CH ₂ COOH
I-681	CONHCH(3-OEt-C ₆ H ₄) ₂	p-Et	
I-682	CONHCH(3-OEt-C ₆ H ₄) ₂	p-Et	
I-683	CONHCH(3-OEt-C ₆ H ₄) ₂	p-Et	OPh-4-CH ₂ COOH
I-684	CONHCH(3-OEt-C ₆ H ₄) ₂	p-Et	OPh-4-CH ₂ CH=CHCOOH
I-685	CONHCH(3-OEt-C ₆ H ₄) ₂	p-Et	SPh-3-CH ₂ COOH
I-686	CONHCH(3-OEt-C ₆ H ₄) ₂	p-Ph	
I-687	CONHCH(3-OEt-C ₆ H ₄) ₂	p-Ph	
I-688	CONHCH(3-OEt-C ₆ H ₄) ₂	p-Ph	OPh-4-CH ₂ COOH

表 6 7

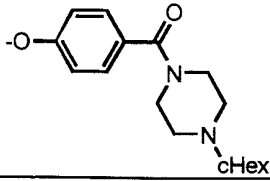
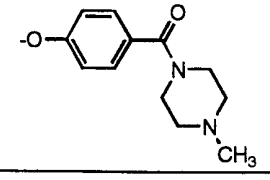
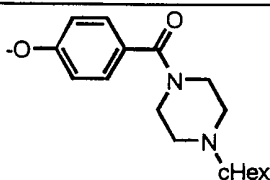
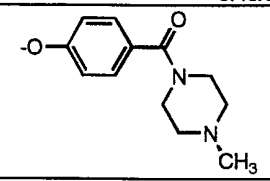
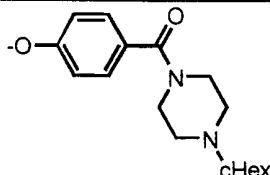
I-689	CONHCH(3-OEt-C ₆ H ₄) ₂	p-Ph	OPh-4-CH ₂ CH=CHCOOH
I-690	CONHCH(3-OEt-C ₆ H ₄) ₂	p-Ph	SPh-3-CH ₂ COOH
I-691	CONHCH(2-Cl-C ₆ H ₄) ₂	m-NMe ₂	
I-692	CONHCH(2-Cl-C ₆ H ₄) ₂	m-NMe ₂	
I-693	CONHCH(2-Cl-C ₆ H ₄) ₂	m-NMe ₂	OPh-4-CH ₂ COOH
I-694	CONHCH(2-Cl-C ₆ H ₄) ₂	m-NMe ₂	OPh-4-CH ₂ CH=CHCOOH
I-695	CONHCH(2-Cl-C ₆ H ₄) ₂	m-NMe ₂	SPh-3-CH ₂ COOH
I-696	CONHCH(2-Cl-C ₆ H ₄) ₂	p-NHPh	
I-697	CONHCH(2-Cl-C ₆ H ₄) ₂	p-NHPh	
I-698	CONHCH(2-Cl-C ₆ H ₄) ₂	p-NHPh	OPh-4-CH ₂ COOH
I-699	CONHCH(2-Cl-C ₆ H ₄) ₂	p-NHPh	OPh-4-CH ₂ CH=CHCOOH
I-700	CONHCH(2-Cl-C ₆ H ₄) ₂	p-NHPh	SPh-3-CH ₂ COOH
I-701	CONHCH(2-Cl-C ₆ H ₄) ₂	o-SMe	

表 6 8

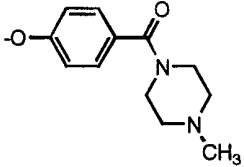
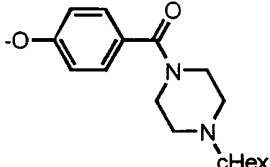
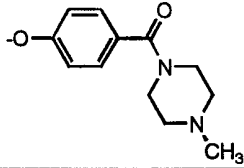
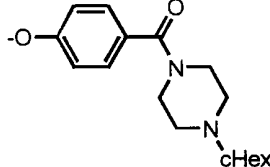
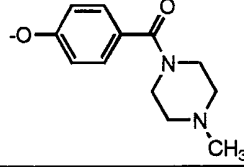
I-702	CONHCH(2-Cl-C ₆ H ₄) ₂	o-SMe	
I-703	CONHCH(2-Cl-C ₆ H ₄) ₂	o-SMe	OPh-4-CH ₂ COOH
I-704	CONHCH(2-Cl-C ₆ H ₄) ₂	o-SMe	OPh-4-CH ₂ CH=CHCOOH
I-705	CONHCH(2-Cl-C ₆ H ₄) ₂	o-SMe	SPh-3-CH ₂ COOH
I-706	CONHCH(2-Cl-C ₆ H ₄) ₂	p-SPh	
I-707	CONHCH(2-Cl-C ₆ H ₄) ₂	p-SPh	
I-708	CONHCH(2-Cl-C ₆ H ₄) ₂	p-SPh	OPh-4-CH ₂ COOH
I-709	CONHCH(2-Cl-C ₆ H ₄) ₂	p-SPh	OPh-4-CH ₂ CH=CHCOOH
I-710	CONHCH(2-Cl-C ₆ H ₄) ₂	p-SPh	SPh-3-CH ₂ COOH
I-711	CONHCH(2-Cl-C ₆ H ₄) ₂	p-Et	
I-712	CONHCH(2-Cl-C ₆ H ₄) ₂	p-Et	
I-713	CONHCH(2-Cl-C ₆ H ₄) ₂	p-Et	OPh-4-CH ₂ COOH
I-714	CONHCH(2-Cl-C ₆ H ₄) ₂	p-Et	OPh-4-CH ₂ CH=CHCOOH
I-715	CONHCH(2-Cl-C ₆ H ₄) ₂	p-Et	SPh-3-CH ₂ COOH

表 6 9

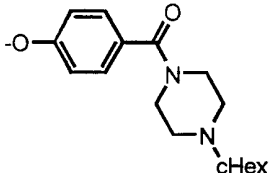
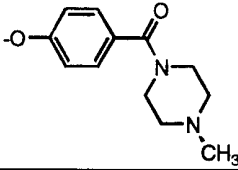
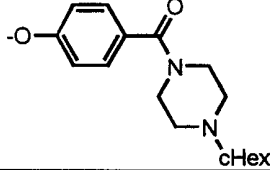
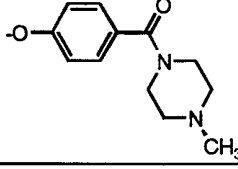
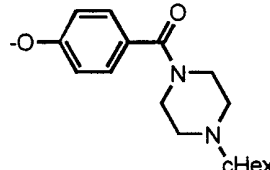
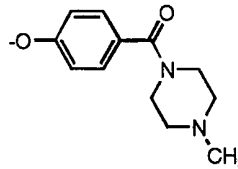
I-716	CONHCH(2-Cl-C ₆ H ₄) ₂	p-Ph	
I-717	CONHCH(2-Cl-C ₆ H ₄) ₂	p-Ph	
I-718	CONHCH(2-Cl-C ₆ H ₄) ₂	p-Ph	OPh-4-CH ₂ COOH
I-719	CONHCH(2-Cl-C ₆ H ₄) ₂	p-Ph	OPh-4-CH ₂ CH=CHCOOH
I-720	CONHCH(2-Cl-C ₆ H ₄) ₂	p-Ph	SPh-3-CH ₂ COOH
I-721	CONHCH(4-SMe-C ₆ H ₄) ₂	m-NMe ₂	
I-722	CONHCH(4-SMe-C ₆ H ₄) ₂	m-NMe ₂	
I-723	CONHCH(4-SMe-C ₆ H ₄) ₂	m-NMe ₂	OPh-4-CH ₂ COOH
I-724	CONHCH(4-SMe-C ₆ H ₄) ₂	m-NMe ₂	OPh-4-CH ₂ CH=CHCOOH
I-725	CONHCH(4-SMe-C ₆ H ₄) ₂	m-NMe ₂	SPh-3-CH ₂ COOH
I-726	CONHCH(4-SMe-C ₆ H ₄) ₂	p-NHPh	
I-727	CONHCH(4-SMe-C ₆ H ₄) ₂	p-NHPh	
I-728	CONHCH(4-SMe-C ₆ H ₄) ₂	p-NHPh	OPh-4-CH ₂ COOH

表 7 0

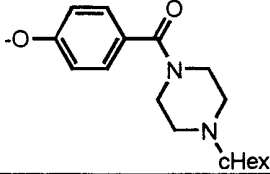
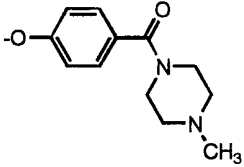
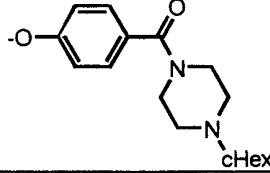
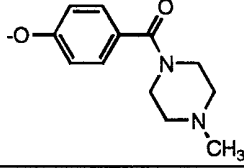
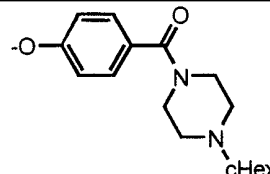
I-729	CONHCH(4-SMe-C ₆ H ₄) ₂	p-NHPh	OPh-4-CH ₂ CH=CHCOOH
I-730	CONHCH(4-SMe-C ₆ H ₄) ₂	p-NHPh	SPh-3-CH ₂ COOH
I-731	CONHCH(4-SMe-C ₆ H ₄) ₂	o-SMe	
I-732	CONHCH(4-SMe-C ₆ H ₄) ₂	o-SMe	
I-733	CONHCH(4-SMe-C ₆ H ₄) ₂	o-SMe	OPh-4-CH ₂ COOH
I-734	CONHCH(4-SMe-C ₆ H ₄) ₂	o-SMe	OPh-4-CH ₂ CH=CHCOOH
I-735	CONHCH(4-SMe-C ₆ H ₄) ₂	o-SMe	SPh-3-CH ₂ COOH
I-736	CONHCH(4-SMe-C ₆ H ₄) ₂	p-SPh	
I-737	CONHCH(4-SMe-C ₆ H ₄) ₂	p-SPh	
I-738	CONHCH(4-SMe-C ₆ H ₄) ₂	p-SPh	OPh-4-CH ₂ COOH
I-739	CONHCH(4-SMe-C ₆ H ₄) ₂	p-SPh	OPh-4-CH ₂ CH=CHCOOH
I-740	CONHCH(4-SMe-C ₆ H ₄) ₂	p-SPh	SPh-3-CH ₂ COOH
I-741	CONHCH(4-SMe-C ₆ H ₄) ₂	p-Et	

表 7 1

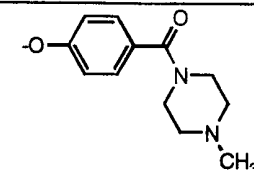
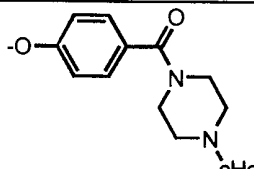
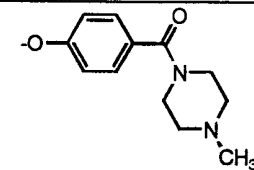
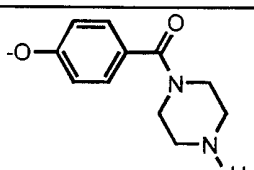
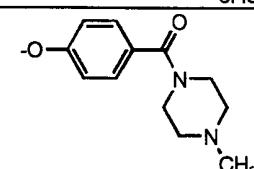
I-742	CONHCH(4-SMe-C ₆ H ₄) ₂	p-Et	
I-743	CONHCH(4-SMe-C ₆ H ₄) ₂	p-Et	OPh-4-CH ₂ COOH
I-744	CONHCH(4-SMe-C ₆ H ₄) ₂	p-Et	OPh-4-CH ₂ CH=CHCOOH
I-745	CONHCH(4-SMe-C ₆ H ₄) ₂	p-Et	SPh-3-CH ₂ COOH
I-746	CONHCH(4-SMe-C ₆ H ₄) ₂	p-Ph	
I-747	CONHCH(4-SMe-C ₆ H ₄) ₂	p-Ph	
I-748	CONHCH(4-SMe-C ₆ H ₄) ₂	p-Ph	OPh-4-CH ₂ COOH
I-749	CONHCH(4-SMe-C ₆ H ₄) ₂	p-Ph	OPh-4-CH ₂ CH=CHCOOH
I-750	CONHCH(4-SMe-C ₆ H ₄) ₂	p-Ph	SPh-3-CH ₂ COOH
I-751	CONHCH(3-NH ₂ -C ₆ H ₄) ₂	m-NMe ₂	
I-752	CONHCH(3-NH ₂ -C ₆ H ₄) ₂	m-NMe ₂	
I-753	CONHCH(3-NH ₂ -C ₆ H ₄) ₂	m-NMe ₂	OPh-4-CH ₂ COOH
I-754	CONHCH(3-NH ₂ -C ₆ H ₄) ₂	m-NMe ₂	OPh-4-CH ₂ CH=CHCOOH
I-755	CONHCH(3-NH ₂ -C ₆ H ₄) ₂	m-NMe ₂	SPh-3-CH ₂ COOH

表 7 2

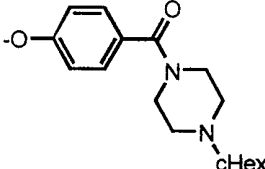
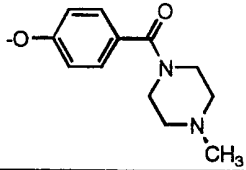
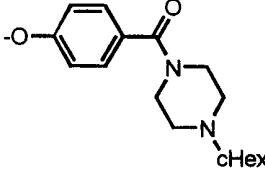
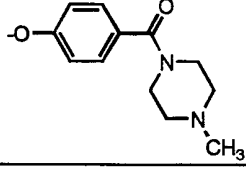
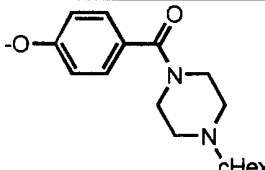
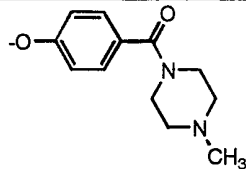
I-756	CONHCH(3-NH ₂ -C ₆ H ₄) ₂	p-NHPh	
I-757	CONHCH(3-NH ₂ -C ₆ H ₄) ₂	p-NHPh	
I-758	CONHCH(3-NH ₂ -C ₆ H ₄) ₂	p-NHPh	OPh-4-CH ₂ COOH
I-759	CONHCH(3-NH ₂ -C ₆ H ₄) ₂	p-NHPh	OPh-4-CH ₂ CH=CHCOOH
I-760	CONHCH(3-NH ₂ -C ₆ H ₄) ₂	p-NHPh	SPh-3-CH ₂ COOH
I-761	CONHCH(3-NH ₂ -C ₆ H ₄) ₂	o-SMe	
I-762	CONHCH(3-NH ₂ -C ₆ H ₄) ₂	o-SMe	
I-763	CONHCH(3-NH ₂ -C ₆ H ₄) ₂	o-SMe	OPh-4-CH ₂ COOH
I-764	CONHCH(3-NH ₂ -C ₆ H ₄) ₂	o-SMe	OPh-4-CH ₂ CH=CHCOOH
I-765	CONHCH(3-NH ₂ -C ₆ H ₄) ₂	o-SMe	SPh-3-CH ₂ COOH
I-766	CONHCH(3-NH ₂ -C ₆ H ₄) ₂	p-SPh	
I-767	CONHCH(3-NH ₂ -C ₆ H ₄) ₂	p-SPh	
I-768	CONHCH(3-NH ₂ -C ₆ H ₄) ₂	p-SPh	OPh-4-CH ₂ COOH

表 7 3

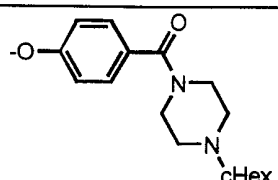
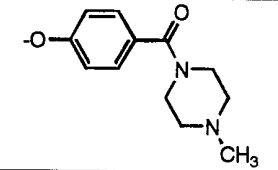
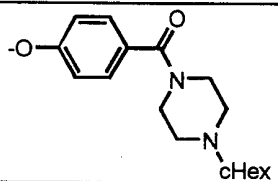
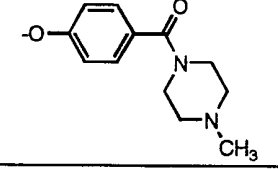
I-769	CONHCH(3-NH ₂ -C ₆ H ₄) ₂	p-SPh	OPh-4-CH ₂ CH=CHCOOH
I-770	CONHCH(3-NH ₂ -C ₆ H ₄) ₂	p-SPh	SPh-3-CH ₂ COOH
I-771	CONHCH(3-NH ₂ -C ₆ H ₄) ₂	p-Et	
I-772	CONHCH(3-NH ₂ -C ₆ H ₄) ₂	p-Et	
I-773	CONHCH(3-NH ₂ -C ₆ H ₄) ₂	p-Et	OPh-4-CH ₂ COOH
I-774	CONHCH(3-NH ₂ -C ₆ H ₄) ₂	p-Et	OPh-4-CH ₂ CH=CHCOOH
I-775	CONHCH(3-NH ₂ -C ₆ H ₄) ₂	p-Et	SPh-3-CH ₂ COOH
I-776	CONHCH(3-NH ₂ -C ₆ H ₄) ₂	p-Ph	
I-777	CONHCH(3-NH ₂ -C ₆ H ₄) ₂	p-Ph	
I-778	CONHCH(3-NH ₂ -C ₆ H ₄) ₂	p-Ph	OPh-4-CH ₂ COOH
I-779	CONHCH(3-NH ₂ -C ₆ H ₄) ₂	p-Ph	OPh-4-CH ₂ CH=CHCOOH
I-780	CONHCH(3-NH ₂ -C ₆ H ₄) ₂	p-Ph	SPh-3-CH ₂ COOH

表 7 4

No.	$\nu_{\text{cm}^{-1}}$		^1H
I-1	CHCl_3 1792, 1679	CDCl_3	2.94-3.20(m, 2H), 3.40-3.49(m, 1H), 5.16(d, J=3.2Hz, 1H), 7.18-8.90(m, 15H)
I-2	CHCl_3 1789, 1673	CDCl_3	2.93-3.18(m, 2H), 3.35-3.44(m, 1H), 5.15(d, J=3.4Hz, 1H), 6.05(s, 2H), 6.83-7.54(m, 13H)
I-3	CHCl_3 1792, 1675	CDCl_3	2.94-3.19(m, 2H), 3.39-3.48(m, 1H), 3.82(s, 3H), 5.15(d, J=3.5Hz, 1H), 7.20-7.50(m, 14H)
I-4	CHCl_3 1796, 1728	CDCl_3	2.94(t, J=7.1Hz, 2H), 3.24-3.33(m, 1H), 4.97(d, J=3.2Hz, 1H), 7.07-7.93(m, 15H)
I-5	CHCl_3 1768	CDCl_3	2.95-3.20(m, 2H), 3.40-3.50(m, 1H), 5.03(d, J=2.7Hz, 1H), 7.06-7.51(m, 15H), 8.40(s, 1H)
I-6	CHCl_3 1767	CDCl_3	2.96-3.20(m, 2H), 3.39-3.48(m, 1H), 3.79(s, 1H), 5.02(d, J=2.6Hz, 1H), 6.84-7.55(m, 14H), 8.27(s, 1H)
I-7	CHCl_3 1769	CDCl_3	2.96-3.20(m, 2H), 3.40-3.51(m, 1H), 5.03(d, J=2.7Hz, 1H), 7.16-7.49(m, 14H), 8.41(s, 1H)
I-8	CHCl_3 1769	CDCl_3	2.97-3.20(m, 2H), 3.42-3.52(m, 1H), 5.03(d, J=2.7Hz, 1H), 7.15-7.50(m, 14H), 8.42(s, 1H)
I-9	CHCl_3 1770	CDCl_3	1.39(t, J=10.7Hz, 3H), 2.95-3.24(m, 2H), 3.43-3.55(m, 1H), 4.36(q, J=10.7Hz, 2H), 5.50(d, J=2.8Hz, 1H), 7.15-8.04(m, 14H), 8.59(s, 1H)
I-10	CHCl_3 1768	CDCl_3	2.34(s, 3H), 2.95-3.20(m, 2H), 3.38-3.5(m, 1H), 5.02(d, J=2.7Hz, 1H), 6.90-7.50(m, 15H), 8.35(s, 1H)
I-11	CHCl_3 1769	CDCl_3	1.40(t, J=7.2Hz, 3H), 2.97-3.22(m, 2H), 3.42-3.52(m, 1H), 4.38(q, J=7.2Hz, 2H), 5.04(d, J=2.7Hz, 1H), 7.15-8.10(m, 14H), 8.50(s, 1H)
I-12	CHCl_3 1771	CDCl_3	2.95-3.22(m, 2H), 3.38-3.47(m, 1H), 3.90(s, 3H), 5.03(d, J=2.7Hz, 1H), 6.85-8.26(m, 14H), 9.01(s, 1H)
I-13	CHCl_3 1768, 1707, 1596, 1317	CDCl_3	2.92-3.18(m, 2H), 3.33-3.42(m, 1H), 4.46-4.51(m, 2H), 4.96(d, J=2.6Hz, 1H), 6.81(br, 1H), 7.15-7.45(m, 15H)
I-14	CHCl_3 1769	CDCl_3	1.51, 1.59(d, J=6.0Hz, 3H), 2.90-3.18(m, 2H), 3.29-3.42(m, 1H), 4.90, 4.93(d, J=2.6Hz, 1H), 5.00-5.16(m, 1H), 6.70-6.80(m, 1H), 7.10-7.50(m, 15H)
I-15	CHCl_3	CDCl_3	0.86-1.00(m, 3H), 1.76-1.95(m, 2H), 2.90-3.20(m, 2H), 3.30-3.42(m, 1H), 4.77-4.88(m, 1H), 4.89, 4.93(d, J=2.6Hz, 1H), 6.77-6.84(m, 1H), 7.12-7.48(m, 15H)
I-16	CHCl_3 1773	CDCl_3	2.90-3.20(m, 2H), 3.35-3.45(m, 1H), 3.42, 3.54(s, 3H), 4.95, 4.98(d, J=2.5Hz, 1H), 6.05-6.10(m, 1H), 7.00-7.10(m, 1H), 7.15-7.55(m, 15H)
I-17	CHCl_3 1769	CDCl_3	2.95-3.20(m, 2H), 3.34-3.48(m, 1H), 4.95(d, J=2.6Hz, 1H), 6.21(d, J=8.6Hz, 1H), 7.20-7.45(m, 21H)
I-18	CHCl_3 1768	CDCl_3	0.89, 0.95(t, J=6.0Hz, 3H), 1.75-1.95(m, 2H), 2.90-3.20(m, 2H), 3.30-3.42(m, 1H), 4.77-4.88(m, 1H), 4.89, 4.93(d, J=2.4Hz, 1H), 6.70-6.85(m, 1H), 7.17-7.50(m, 15H)
I-19	CHCl_3 1768	CDCl_3	0.86, 0.94(t, J=6.5Hz, 3H), 1.72-1.90(m, 2H), 2.98-3.18(m, 2H), 3.30-3.45(m, 1H), 4.70-4.84(m, 1H), 4.90, 4.92(d, J=2.5Hz, 1H), 6.78(d, J=7.1Hz, 1H), 7.12-7.50(m, 14H)
I-20	CHCl_3 1768	CDCl_3	0.89, 0.95(t, J=6.5Hz, 3H), 1.75-1.92(m, 2H), 2.90-3.20(m, 2H), 3.30-3.42(m, 1H), 3.79, 3.82(s, 3H), 4.70-4.84(m, 1H), 4.90, 4.93(d, J=2.6Hz, 1H), 6.80(br, 1H), 6.81-7.45(m, 14H)
I-21	CHCl_3 1767	CDCl_3	0.88, 0.93(t, J=6.5Hz, 3H), 1.70-1.90(m, 2H), 2.90-3.18(m, 2H), 3.30-3.42(m, 1H), 4.66-4.78(m, 1H), 4.90, 4.92(d, J=2.6Hz, 1H), 5.94, 5.96(s, 2H), 6.70(br, 1H), 6.70-7.45(m, 14H)

表 7 5

No.	ν cm ⁻¹		H ¹
I-22	CHCl ₃ 1793	CDCl ₃	2.88-3.12(m,2H),3.36-3.45(m,1H),3.79(s,3H), 5.14(d,J=2.8Hz,1H),6.81-7.96(m,14H)
I-23	CHCl ₃ 1792	CDCl ₃	2.92-3.20(m,2H),3.48-3.58(m,1H),3.78(s,3H), 5.19(d,J=3.4Hz,1H),6.85-7.87(m,14H)
I-24	CHCl ₃ 1795	CDCl ₃	2.92-3.18(m,2H),3.38-3.48(m,1H),3.77(s,3H), 5.16(d,J=2.2Hz,1H),6.75-7.87(m,14H)
I-25	CHCl ₃ 1794	CDCl ₃	2.90-3.18(m,2H),3.36-3.48(m,1H), 5.14(d,J=3.5Hz,1H),7.05-7.88(m,14H)
I-26	CHCl ₃ 1793	CDCl ₃	2.32(s,3H),2.90-3.17(m,2H),3.39-3.49(m,1H), 5.15(d,J=3.4Hz,1H),7.02-7.87(m,14H)
I-27	CHCl ₃ 1794	CDCl ₃	2.16-2.28(m,6H),2.88-3.25(m,2H),3.41-3.50(m,1H), 5.14(d,J=3.4Hz,1H),6.90-7.90(m,13H)
I-28	CHCl ₃ 1794	CDCl ₃	2.85-3.15(m,2H),3.33-3.45(m,1H), 5.14(d,J=3.2Hz,1H),5.94(s,2H),6.60-7.78(m,13H)
I-29	CHCl ₃ 1791	CDCl ₃	2.04-2.33(m,12H),2.70-3.60(m,4H),5.39,5.44(s,1H), 6.60-7.80(m,16H)
I-30	CHCl ₃ 1793	CDCl ₃	2.78-3.65(m,2H),3.43,3.89(s,6H),5.3(s,1H), 6.70-7.76(m,18H)
I-31	CHCl ₃ 1787,1695, 1673	CDCl ₃	2.96-3.28(m,2H),3.50-3.68(m,2H), 3.80-3.90(m,1H),7.20-8.18(m,10H)
I-32	CHCl ₃ 1781	CDCl ₃	0.80-1.00(m,3H),1.70-1.90(m,2H),2.30-3.10(m,2H), 3.60-4.15(m,1H),4.35-4.41,4.79-4.85(m,1H), 4.60-4.80(m,1H),6.60-6.80(m,1H),7.05--7.60(m,15H)
I-33	CHCl ₃ 1788	CDCl ₃	0.79,0.87(t,J=14.6Hz,3H),1.74(q,J=14.6Hz,2H), 3.10-3.19(m,2H),4.10-4.20(m,1H),4.35-4.55(m,1H), 4.76,4.79(d,J=2.5Hz,1H),5.93,5.97(s,2H),6.40-6.56 (m,1H),7.10-7.90(m,13H)

表 7 6

No.	$\nu_{\text{cm}^{-1}}$		H^1
I-34	CHCl_3 1767	CDCl_3	1.55(d, J=7.0Hz, 3H), 2.90-3.18(m, 2H), 3.34-3.43(m, 1H), 4.91(d, J=2.6Hz, 1H), 4.98-5.16(m, 1H), 6.79(d, J=4.0Hz, 1H), 7.10-7.50(m, 15H)
I-35	CHCl_3 1768	CDCl_3	1.51(d, J=7.0Hz, 3H), 2.93-3.18(m, 2H), 3.25-3.38(m, 1H), 4.94(d, J=2.6Hz, 1H), 5.01-5.15(m, 1H), 6.76(d, J=8.2Hz, 1H), 7.10-7.50(m, 15H)
I-36	CHCl_3 1782	CDCl_3	1.50-1.57(m, 3H), 2.11, 2.12(s, 3H), 3.11-3.16(m, 2H), 3.35-3.48(m, 1H), 4.10-5.08(m, 1H), 6.07, 6.08(d, J=2.5Hz, 1H), 6.66-6.70(m, 1H), 7.15-7.40(m, 10H)
I-37	CHCl_3 1781	DMSO-d_6	1.44(d, J=6.9Hz, 3H), 3.13(d, J=7.8Hz, 2H), 3.73(m, 1H), 4.89(m, 1H), 6.06(s, 1H), 6.89(d, J=8.8Hz, 2H), 7.20-7.40(m, 11H), 7.77(d, J=8.8Hz, 2H), 12.80(br, 1H)
I-38	CHCl_3 1780	CDCl_3	1.54(d, J=7.0Hz, 3H), 1.60-2.80(m, 8H), 5.00(m, 1H), 5.65(d, J=1.2Hz, 1H), 6.80-6.95(m, 3H), 7.15-7.40(m, 12H)
I-39	CHCl_3 1779	CDCl_3	1.53(d, J=7.0Hz, 3H), 2.31(s, 3H), 2.20-2.50(br, 4H), 2.94-3.27(m, 2H), 3.40-3.80(br, 2H), 3.65(m, 1H), 5.02(m, 1H), 5.65(d, J=1.4Hz, 1H), 6.85(d, J=7.8Hz, 1H), 6.91(d, J=8.8Hz, 2H), 7.15-7.40(m, 12H)
I-40	CHCl_3 1780	CDCl_3	1.54(d, J=7.0Hz, 3H), 1.70-2.15(m, 3H), 2.44(m, 1H), 2.94-3.28(m, 2H), 3.50(m, 2H), 3.66(m, 1H), 4.77(m, 1H), 5.01(m, 1H), 5.67(d, J=1.4Hz, 1H), 6.84(d, J=8.2Hz, 1H), 6.91(d, J=8.8Hz, 2H), 7.15-7.45(m, 12H)
I-41	CHCl_3 1779	CDCl_3	0.80-2.20(m, 7H), 1.54(d, J=7.0Hz, 3H), 2.93-3.27(m, 2H), 3.41(m, 2H), 3.64(m, 1H), 5.02(m, 1H), 5.65(d, J=1.2Hz, 1H), 6.86(m, 3H), 7.15-7.40(m, 12H)
I-42	CHCl_3 1777	CDCl_3	1.52(d, J=7.0Hz, 3H), 2.95-3.27(m, 2H), 3.64(m, 1H), 5.00(m, 1H), 5.32(s, 2H), 5.71(d, J=1.4Hz, 1H), 6.81(d, J=8.0Hz, 1H), 6.90(d, J=8.8Hz, 2H), 7.15-7.45(m, 15H), 7.92(d, J=8.8Hz, 2H)

表 7 7

No	ν cm ⁻¹		H ¹
I-43	CHCl ₃ 1780	CDCl ₃	1.53(d,J=6.9Hz,3H),2.95-3.27(m,2H),3.40-3.80(m,9H), 5.01(m,1H),5.65(d,J=1.4Hz,1H),6.83(d,J=8.0Hz,1H), 6.91(d,J=8.8Hz,2H),7.10-7.40(m,12H)
I-44	CHCl ₃ 1780	CDCl ₃	1.53(d,J=6.9Hz,3H),2.94-3.27(m,2H),3.64(m,1H), 4.06(m,2H),5.00(m,1H),5.15-5.29(m,2H), 5.68(d,J=1.4Hz,1H),5.60-6.05(m,2H), 6.83(d,J=8.2Hz,1H),6.91(d,J=8.8Hz,2H), 7.15-7.40(m,10H),7.62(d,J=8.8Hz,2H)
I-45	CHCl ₃ 1780	CDCl ₃	1.53(d,J=7.0Hz,3H),2.93-3.27(m,2H),3.64(m,1H), 4.61(d,J=5.5Hz,2H),4.99(m,1H),5.66(d,J=1.4Hz,1H), 6.26(br,1H),6.81(d,J=8.4Hz,1H),6.89(d,J=8.8Hz,2H), 7.15-7.40(m,15H),7.63(d,J=8.8Hz,2H)
I-46	CHCl ₃ 1780	CDCl ₃	1.53(d,J=7.0Hz,3H),2.95-3.28(m,2H),3.67(m,1H), 5.05(m,1H),5.67(d,J=1.4Hz,1H),6.85(d,J=8.0Hz,1H), 6.93(d,J=8.8Hz,2H),7.10-7.40(m,13H), 7.59(d,J=8.4Hz,2H),7.68(d,J=8.8Hz,2H),7.77(br,1H)
I-47	CHCl ₃ 1781	CDCl ₃	1.53(d,J=7.0Hz,3H),2.33(s,6H),2.69(t,J=5.7Hz,2H), 2.96-3.28m,2H),3.65(m,1H),5.01(m,1H), 5.71(d,J=1.4Hz,1H),6.81(d,J=8.3Hz,1H), 6.90(d,J=8.8Hz,2H),7.15-7.40(m,10H), 7.89(d,J=8.8Hz,2H)
I-48	CHCl ₃ 1780	CDCl ₃	1.53(d,J=7.0Hz,3H),2.90-3.18(m,2H),3.34-3.43(m,1H), 4.91(d,J=2.6Hz,1H),4.98-5.16(m,1H),6.79(d,J=4.0Hz, 1H),7.10-7.50(m,15H)
I-49	CHCl ₃ 1777	DMSO-d ₆	1.44(d,J=7.0Hz,3H),3.12(d,J=7.7Hz,2H),3.47(s,2H), 3.68(m,1H),4.89(m,1H),5.87(d,J=1.3Hz,1H), 6.76(d,J=8.6Hz,2H),7.08(d,J=8.8Hz,2H), 7.20-7.40(m,11H),12.30(br,1H)
I-50	CHCl ₃ 1778	CDCl ₃	1.54(d,J=6.9Hz,3H),2.15-2.40(m,4H),2.26(s,3H), 2.93-3.25(m,2H),3.42(m,2H),3.63(m,3H),5.03(m,1H), 5.61(d,J=1.4Hz,1H),6.84(m,3H),7.06(d,J=8.6Hz,2H), 7.15-7.40(m,10H)
I-51	CHCl ₃	CDCl ₃	1.53(d,J=7.0Hz,3H),2.40(s,6H),2.61(t,J=5.7Hz,2H), 2.93-3.25(m,2H),3.64(m,1H),4.21(t,J=5.7Hz,2H), 5.01(m,1H),5.61(d,J=1.3Hz,1H),6.84(m,3H), 7.11(d,J=8.8Hz,2H),7.15-7.45(m,10H)
I-52	CHCl ₃ 1780	DMSO-d ₆	1.43(d,J=7.0Hz,3H),3.12(d,J=7.8Hz,2H),3.71(m,1H), 4.89(m,1H),6.02(d,J=1.3Hz,1H),6.63(d,J=16.0Hz,1H), 6.89(d,J=8.7Hz,2H),7.20-7.45(m,11H), 7.51(d,J=16.0Hz,1H),7.54(d,J=8.7Hz,2H)
I-53	CHCl ₃ 1780	CDCl ₃	1.53(d,J=7.0Hz,3H),1.70-2.60(m,4H),2.95-3.27(m,2H), 3.55-3.80(m,3H),4.75(m,1H),5.01(m,1H),5.35(br,1H), 5.67(d,J=1.4Hz,1H),6.61(d,J=15.4Hz,1H),6.84(d, J=7.9Hz,1H),6.91(d,J=8.6Hz,2H),7.15-7.45(m,12H), 7.66(d,J=15.4Hz,1H)

表 7 8

No.	ν cm ⁻¹		H ¹
I-54	CHCl ₃ 1779	CDCl ₃	1.53(d, J=6.9Hz, 3H), 2.32(s, 3H), 2.3(m, 4H), 2.95-3.26(m, 2H), 3.60-3.80(m, 5H), 5.01(m, 1H), 5.66(d, J=1.4Hz, 1H), 6.73(d, J=15.4Hz, 1H), 6.83 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.89(d, J=8.7Hz, 2H), 7.10-7.40 (m, 12H), 7.58(d, J=15.4Hz, 1H)
I-55	CHCl ₃ 1780	DMSO-d ₆	1.44(d, J=6.9Hz, 3H), 3.11(d, J=7.9Hz, d), 3.73(m, 1H), 4.89(m, 1H), 5.98(d, J=1.4Hz, d), 7.05-7.40(m, 13H), 7.60(m, 2H), 13.05(br, 1H)
I-56	CHCl ₃ 1779	CDCl ₃	1.53(d, J=7.0Hz, 3H), 2.31(s, 3H), 2.20-2.50(m, 4H), 2.93-3.25(m, 2H), 3.30-3.50(br, 2H), 4.99(m, 1H), 5.64(d, J=1.4Hz, 1H), 6.84(d, J=7.7Hz, 1H), 6.94-7.10(m, 3H), 7.15-7.40(m, 10H)
I-57	CHCl ₃ 1772	DMSO-d ₆	1.44(d, J=7.0Hz, 3H), 3.08(d, J=8.0Hz, d), 3.58(m, 1H), 4.90(m, 1H), 5.39(d, J=2.8Hz, d), 7.05-7.40(m, 11H), 7.46(d, J=8.4Hz, 2H), 7.83(d, J=8.4Hz, 2H)
I-58	CHCl ₃ 1771	CDCl ₃	1.54(d, J=6.9Hz, 3H), 2.32(s, 6H), 2.20-2.50(br, 4H), 2.92-3.20(m, 2H), 3.30-3.90(br, 4H), 3.46(m, 1H), 4.93(d, J=2.6Hz, 1H), 5.04(m, 1H), 6.81(d, J=8.4Hz, 1H), 7.10-7.40(m, 12H) 7.48(d, J=8.3Hz, 2H)
I-59	CHCl ₃ 1773	CDCl ₃	1.55(d, J=7.0Hz, 3H), 2.81-3.17(m, 2H), 3.47-3.56(m, 1H), 4.82(d, J=13.1Hz, 1H), 4.99(d, J=13.1Hz, d), 4.94-5.10(m, 1H), 5.15(d, 1H, J=1.8Hz), 6.94(d, J=8.2Hz, 1H), 7.10-7.40(m, 12H), 8.01(d, J=8.2Hz, 2H)
I-60	CHCl ₃ 1772	CDCl ₃	1.54(d, J=7.0Hz, 3H), 2.20-2.60(m, 4H), 2.32(s, 3H), 2.81-3.16(m, 2H), 3.30-3.90(m, 5H), 4.75(d, J=12.6Hz, 1H), 4.94-5.10(m, 1H), 5.15(d, J=1.7Hz, 1H), 6.94(d, J=7.9Hz, 1H), 7.10-7.40(m, 14H)
I-61	CHCl ₃ 1780	DMSO-d ₆	1.44(d, J=7.0Hz, 3H), 2.80-3.15(m, 2H), 4.08(m, 1H), 4.86(m, 1H), 6.27(d, J=4.5Hz, d), 7.10-7.40(m, 13H), 7.84(d, J=8.6Hz, 2H), 12.60-12.90(br, 1H)
I-62	CHCl ₃ 1778	CDCl ₃	1.54(d, J=6.9Hz, 3H), 2.31(s, 3H), 2.39(br, 4H), 3.16-3.25(m, 2H), 3.30-3.90(br, 4H), 3.80-3.91(m, 1H), 5.05(m, 1H), 6.06(d, J=4.5Hz, 1H), 6.89(d, J=7.8Hz, 1H), 7.11-7.40(m, 14H)

表 7 9

No.		H ¹
I-63	CDCl ₃	1.50-1.56(m,3H),2.87-3.20(m,2H),3.30-3.50(m,1H), 3.69,3.75(s,3H),4.48(m,1H),5.00-5.20(m,1H), 6.78-7.50(m,15H)
I-64	CDCl ₃	1.51-1.57(m,3H),2.87-3.18(m,2H),3.30-3.45(m,1H), 4.89-4.93(m,1H),5.00-5.18(m,1H),6.73-6.80(m,1H), 7.15-7.50(m,14H)
I-65	CDCl ₃	1.50-1.56(m,3H),2.80-3.10(m,2H),3.25-3.40(m,1H), 4.91(m,1H),5.00-5.18(m,1H),5.94(m,2H),6.61-7.55(m,14H)

表 8 0

No.		H ¹
I-66	CDCl ₃	1.54(d, J=6.9Hz,3H),3.10-3.33(m,2H),3.82-3.93(m,1H), 6.13(d,J=4.6Hz,1H),6.85(d,J=8.0Hz,1H),7.08(s,1H), 7.14-7.46(m,22H),8.07(d,J=9.0Hz,2H)
I-67	CDCl ₃	1.54(d, J=7.0Hz,3H),3.18-3.28(m,2H),3.40-3.80(m,8H), 3.80-3.92(m,1H),4.96-5.12(m,1H),6.06(d,J=4.6Hz,1H), 6.88(d,J=8.0Hz,1H),7.10-7.40(m,14H)
I-68	CDCl ₃	1.54(d, J=7.0Hz,3H),3.10-3.33(m,2H),3.80-3.92(m,1H), 4.67(d,J=5.8Hz,1H),4.96-5.11(m,1H),6.09(d,J=4.7Hz,1H), 6.34-6.44(m,1H),6.86(d,J=8.2Hz,1H),7.00-7.47(m,16H), 7.72(d,J=8.8Hz,2H)
I-69	CDCl ₃	1.54(d, J=6.8Hz,3H),3.00-3.32(m,2H),3.81-3.92(m,1H), 4.96-5.11(m,1H),5.33(s,2H),6.11(d,J=4.7Hz,1H), 6.84(d,J=7.8Hz,1H),7.10-7.47(m,17H),8.00(d,J=8.8Hz,2H)
I-70	CDCl ₃	1.00-1.20(m,3H),1.54(d, J=7.0Hz,3H),3.05-3.60(m,4H), 3.79-3.90(m,1H),4.45-4.80(m,2H),4.96-5.12(m,1H), 6.04(d,J=4.6Hz,1H),6.87(d,J=8.3Hz,1H),7.10-7.47(m,19H)
I-71	CDCl ₃	1.54(d, J=6.9Hz,3H),1.64(d,J=6.6Hz,3H),3.09-3.30(m,2H), 3.80-3.92(m,1H),4.97-5.11(m,1H),6.02-6.14(m,2H), 6.85(d,J=8.4Hz,1H),7.10-7.45(m,17H),8.00(d,J=9.0Hz,2H)
I-72	CDCl ₃	1.54(d, J=7.0Hz,3H),3.10-3.43(m,2H),3.81-3.92(m,1H), 4.97-5.11(m,1H),5.22(s,2H),5.97(s,2H),6.11(d,J=4.6Hz,1H), 6.78-6.95(m,4H),7.08-7.40(m,12H),7.97(d,J=9.0Hz,2H)
I-73	CDCl ₃	1.54(d, J=7.0Hz,3H),3.12-3.33(m,2H),3.81-3.94(m,1H), 4.96-5.11(m,1H),6.11(d,J=4.6Hz,1H),6.28(d,J=3.7Hz,1H), 6.84-6.95(m,4H),7.10-7.40(m,14H),7.75(d,J=8.9Hz,2H), 7.83(d,J=3.7Hz,1H)
I-74	CDCl ₃	1.54(d, J=7.0Hz,3H),3.16-3.30(m,2H),3.89-3.91(m,1H), 5.00-5.26(m,4H),6.08(d,J=4.6Hz,1H),6.45(d,J=7.9Hz,1H), 6.86(d,J=7.7Hz,4H),6.98-7.08(m,2H),7.13(d,J=8.8Hz,2H), 7.15-7.40(m,18H),7.63(d,J=8.8Hz,2H)
I-75	CDCl ₃	1.54(d, J=7.0Hz,3H),3.10-3.32(m,2H),3.83-3.94(m,1H), 4.96-5.12(m,1H),5.35(s,2H),6.14(d,J=4.6Hz,1H), 6.85(d,J=8.0Hz,1H),7.15-7.45(m,14H),8.02(d,J=9.0Hz,2H), 8.62(d,J=6.1Hz,2H)
I-76	CDCl ₃	1.54(d, J=6.9Hz,3H),2.25-2.50(m,4H),3.19-3.25(m,2H), 3.43(s,2H),3.20-3.90(m,5H),4.95-5.12(m,1H),5.94(s,2H), 6.05(d,J=4.6Hz,1H),6.74(s,1H),6.88(d,J=8.0Hz,1H), 7.10-7.45(m,16H)

表 8 1

No.		H ¹
I-77	CDCl ₃	1.54(d, J=7.0Hz,3H), 3.08-3.40(m,4H), 3.80-3.91(m,1H), 3.91-4.40(m,1H), 4.90-5.10(m,2H), 6.07(d, J=4.7Hz,1H), 6.55(d, J=3.5Hz,1H), 6.88(d, J=8.0Hz,1H), 7.08(d, J=8.8Hz,2H), 7.15-7.40(m,15H), 7.58(d, J=8.8Hz,2H)
I-78	CDCl ₃	1.53(d, J=7.0Hz,3H), 3.10-3.31(m,2H), 3.81-3.92(m,1H), 4.96-5.11(m,1H), 5.40(s,2H), 6.12(d, J=4.4Hz,1H), 6.84(d, J=7.8Hz,1H), 7.02-7.52(m,16H), 7.99(d, J=9.2Hz,2H)
I-79	CDCl ₃ (300MHz)	1.54(d, J=6.9Hz,3H), 3.13-3.29(m,2H), 3.83-3.91(m,1H), 4.98-5.08(m,1H), 5.32(s,2H), 6.12(d, J=4.8Hz,1H), 6.85(d, J=8.1Hz,1H), 6.98-7.40(m,16H), 8.00(d, J=9.0Hz,2H)
I-80	DMSO-d ₆	1.45(d, J=6.9Hz,3H), 2.96-3.13(m,2H), 4.03-4.10(m,1H), 4.85-4.96(m,1H), 6.27(d, J=4.5Hz,1H), 7.16-7.40(m,13H), 7.86(d, J=9.3Hz,2H), 12.75(brs,1H)
I-81	CDCl ₃	1.54(d, J=7.0Hz,3H), 2.32(s,3H), 2.30-2.50(m,4H), 3.20-3.27(m,2H), 3.30-3.88(m,5H), 4.96-5.11(m,1H), 6.02(d, J=4.6Hz,1H), 6.92(d, J=8.0Hz,1H), 7.10-7.40(m,14H)
I-82	CDCl ₃	1.10-1.35(m,4H), 1.54(d, J=6.9Hz,3H), 1.60-1.90(m,6H), 2.20-2.40(m,1H), 2.40-2.70(m,4H), 3.20-3.30(m,2H), 3.30-3.80(m,5H), 4.96-5.12(m,1H), 6.01(d, J=4.7Hz,1H), 6.91(d, J=8.2Hz,1H), 7.10-7.40(m,14H)
I-83	CDCl ₃	1.55(d, J=7.0Hz,3H), 1.40-2.10(m,11H), 2.40-3.10(m,8H), 3.20-3.30(m,2H), 3.75-3.90(m,1H), 4.95-5.12(m,1H), 6.02(d, J=4.5Hz,1H), 6.91(d, J=8.0Hz,1H), 7.10-7.40(m,14H)
I-84	CDCl ₃	1.53(d, J=7.0Hz,3H), 3.12-3.44(m,2H), 3.78-3.89(m,1H), 5.33(s,2H), 6.07(d, J=4.6Hz,1H), 6.88(d, J=8.3Hz,1H), 7.10-7.50(m,17H), 8.01(d, J=8.9Hz,2H)
I-85	CDCl ₃	1.52(d, J=7.0Hz,3H), 3.09-3.32(m,2H), 3.86-3.97(m,1H), 5.02-5.17(m,1H), 5.43(d, J=5.6Hz,1H), 6.88(d, J=8.3Hz,1H), 7.20-7.45(m,13H), 7.52-7.64(m,2H)

表 8 2

No.		H ¹
I-86	DMSO-d ₆	1.45(d, J=7.0Hz,3H), 3.15(d, J=8.0Hz,2H), 3.67-3.76(m, 1H), 4.76-4.94(m, 1H), 6.07(d, J=1.3Hz, 1H), 6.85(d, J=8.8Hz, 2H), 7.20-7.40(m, 11H), 7.74(d, J=8.8Hz, 2H), 12.80(brs, 1H)
I-87	CDCl ₃	1.54(d, J=7.0Hz,3H), 2.32(s, 3H), 2.20-2.55(m, 4H), 2.97-3.90(m, 7H), 4.96-5.11(m, 1H), 5.70(d, J=1.2Hz, 1H), 6.83(d, J=7.8Hz, 1H), 6.88(d, J=8.6Hz, 2H), 7.18-7.41(m, 12H)
I-88	DMSO-d ₆	1.44(d, J=6.9Hz,3H), 3.13(d, J=7.8Hz,2H), 3.69-3.77(m, 1H), 4.81-4.97(m, 1H), 6.06(d, J=1.2Hz, 1H), 6.89(d, J=8.8Hz, 2H), 7.15-7.45(m, 11H), 7.77(d, J=8.8Hz, 2H), 12.73(brs, 1H)
I-89	CDCl ₃	1.54(d, J=7.0Hz,3H), 2.31(s, 3H), 2.25-2.50(m, 4H), 2.94-3.90(m, 7H), 4.94-5.09(m, 1H), 5.65(d, J=1.4Hz, 1H), 6.85(d, J=7.8Hz, 1H), 6.91(d, J=8.8Hz, 2H), 7.15-7.40(m, 12H)

表 8 3

No.		H ¹
I-90	DMSO-d ₆	1.45(d, J=7.0Hz,3H), 2.98-3.15(m, 2H), 4.00-4.12(m, 1H), 4.85-5.00(m, 1H), 6.27(d, J=4.7Hz, 1H), 7.10-7.48(m, 13H), 7.86(d, J=8.6Hz, 2H), 12.70(brs, 1H)
I-91	CDCl ₃	1.54(d, J=6.8Hz,3H), 2.32(s, 3H), 2.25-2.50(m, 4H), 3.15-3.90(m, 7H), 4.95-5.14(m, 1H), 6.02(d, J=4.8Hz, 1H), 6.92(d, J=8.2Hz, 1H), 7.10-7.40(m, 14H)

表 8 4

No.		H ¹
I-92	CDCl ₃	1.53(d, J=6.9Hz, 3H), 2.94-3.25(m, 2H), 3.59-3.68(m, 1H), 4.95-5.10(m, 1H), 5.65(d, J=1.4Hz, 1H), 6.80-7.05(m, 4H), 7.15-7.40(m, 12H)
I-93	CDCl ₃	1.54(d, J=7.0Hz, 3H), 2.88-3.26(m, 2H), 3.59-3.68(m, 1H), 4.94-5.10(m, 1H), 5.52(d, J=1.4Hz, 1H), 6.76-7.00(m, 5H), 7.15-7.40(m, 10H)
I-94	CDCl ₃	1.53(d, J=7.0Hz, 3H), 2.97-3.28(m, 2H), 3.57-3.67(m, 1H), 4.96-5.12(m, 1H), 5.69(d, J=1.4Hz, 1H), 6.75-7.05(m, 4H), 7.15-7.40(m, 12H)
I-95	CDCl ₃	1.51-1.59(m, 3H), 2.94-3.31(m, 2H), 3.59-3.70(m, 1H), 4.94-5.10(m, 1H), 5.50-6.00(m, 3H), 6.75-7.00(m, 3H), 7.15-7.40(m, 10H), 7.60-7.75(m, 2H)
I-96	CDCl ₃	1.55(d, J=7.0Hz, 3H), 2.88-3.19(m, 2H), 3.36-3.45(m, 1H), 4.87(d, J=2.8Hz, 1H), 4.96-5.14(m, 1H), 6.79(d, J=8.9Hz, 1H), 7.16-7.40(m, 14H)
I-97	CDCl ₃	1.55(d, J=7.0Hz, 3H), 2.87-3.18(m, 2H), 3.33-3.43(m, 1H), 4.85(d, J=2.7Hz, 1H), 4.96-5.14(m, 1H), 6.79(d, J=8.2Hz, 1H), 6.93-7.05(m, 2H), 7.15-7.45(m, 12H)
I-98	CDCl ₃	1.55(d, J=6.9Hz, 3H), 2.87-3.15(m, 2H), 3.29-3.38(m, 1H), 3.80(s, 3H), 4.82(d, J=2.6Hz, 1H), 4.99-5.11(m, 1H), 6.70-6.87(m, 3H), 7.10-7.40(m, 12H)
I-99	CDCl ₃	1.52(d, J=7.0Hz, 3H), 2.92-3.20(m, 2H), 3.28-3.37(m, 1H), 4.88(d, J=2.6Hz, 1H), 4.99-5.14(m, 1H), 6.76(d, J=8.0Hz, 1H), 6.83-6.95(m, 2H), 7.15-7.45(m, 12H)
I-100	CDCl ₃	1.51(d, J=6.9Hz, 3H), 2.92-3.17(m, 2H), 3.25-3.34(m, 1H), 3.37(s, 3H), 4.85(d, J=2.5Hz, 1H), 5.01-5.16(m, 1H), 6.65-6.80(m, 3H), 7.15-7.45(m, 12H)
I-101	CDCl ₃	1.48-1.56(m, 3H), 2.10-2.20(m, 3H), 2.89-3.19(m, 2H), 3.28-3.42(m, 1H), 4.84-4.89(m, 1H), 4.90-5.24(m, 1H), 6.74-6.81(m, 1H), 7.10-7.50(m, 15H)

表 8 5

No.		H ¹
I-102	DMSO-d ₆	1.45(d, J=7.0Hz,3H),3.09(d,J=8.2Hz,2H),3.58-3.66(m,1H), 3.70(s,3H),4.77-4.92(m,1H),6.00(d,J=1.2Hz,1H), 6.85-6.98(m,4H),7.20-7.40(m,8H),7.76(d,J=8.9Hz,2H), 12.76(brs,1H)
I-103	CDCl ₃	1.53(d, J=7.0Hz,3H),2.93-3.27(m,2H),3.59-3.67(m,1H), 3.66(s,3H),4.95-5.10(m,1H),5.79(d,J=1.3Hz,1H), 6.78-8.05(m,25H)
I-104	CDCl ₃	1.54(d, J=7.0Hz,3H),2.32(s,3H)2.25-2.50(m,4H), 2.95-3.28(m,2H),3.30-3.80(m,5H),3.67(s,3H), 4.95-5.10(m,1H),5.72(d,J=1.2Hz,1H),6.79-6.94(m,5H), 7.10-7.40(m,9H)
I-105	CDCl ₃	1.53(d, J=6.9Hz,3H),2.93-3.29(m,2H),3.68(s,3H), 3.60-3.70(m,1H),4.94-5.05(m,1H),5.34(s,2H), 5.80(d,J=1.2Hz,1H),6.79-7.00(m,5H),7.14-7.40(m,10H), 7.95(d,J=9.0Hz,2H),8.63(d,J=6.0Hz,2H)
I-106	CDCl ₃	1.52(d, J=7.0Hz,3H),2.92-3.27(m,2H),3.58-3.70(m,1H), 3.67(s,3H),4.93-5.10(m,1H),5.34(s,2H),5.78(d,J=1.3Hz,1H), 6.75-7.00(m,5H),7.12-7.50(m,13H),7.92(d,J=9.0Hz,2H)
I-107	CDCl ₃	1.53(d, J=6.9Hz,3H),2.92-3.28(m,2H),3.68(s,3H), 3.40-4.00(m,9H),4.96-5.11(m,1H),5.74(d,J=1.3Hz,1H), 6.55(t,J=4.8Hz,1H),6.79-6.96(m,5H),7.10-7.40(m,9H), 8.33(d,J=4.8Hz,2H)
I-108	CDCl ₃	1.10-1.35(m,4H),1.53(d, J=6.9Hz,3H),1.60-1.90(m,6H), 2.20-2.40(m,1H),2.40-2.65(m,4H),2.91-3.26(m,2H), 3.30-3.90(m,5H),3.66(s,3H),4.95-5.10(m,1H), 5.72(d,J=1.4Hz,1H),6.77-6.95(m,5H),7.10-7.40(m,9H)
I-109	DMSO-d ₆	1.43(d, J=6.8Hz,3H),2.95-3.20(m,2H),3.59-3.74(m,1H), 3.69(s,3H),4.80-4.96(m,1H),5.99(s,1H),6.87-7.00(m,4H), 7.15-7.40(m,8H),7.79(d,J=8.8Hz,2H),12.75(brs,1H)
I-110	CDCl ₃	1.53(d, J=6.8Hz,3H),2.96-3.29(m,2H),3.57-3.63(m,1H), 3.69(s,3H),4.95-5.10(m,1H),5.83(d,J=1.2Hz,1H), 6.75-8.00(m,5H)
I-111	CDCl ₃	1.54(d, J=6.9Hz,3H),2.31(s,3H)2.25-2.50(m,4H), 2.95-3.28(m,2H),3.30-3.75(m,5H),3.70(s,3H), 4.95-5.04(m,1H),5.77(d,J=1.3Hz,1H),6.81-6.94(m,5H), 7.15-7.40(m,9H)

表 8 6

No.		H ¹
I-112	CDCl ₃	1.53(d, J=7.0Hz,3H), 2.95-3.30(m,2H), 3.56-3.63(m,1H), 3.69(s,3H), 4.95-5.10(m,1H), 5.32(s,2H), 5.82(d, J=1.3Hz,1H), 6.85-6.96(m,5H), 7.10-7.48(m,12H), 7.95(d, J=9.0Hz,2H)
I-113	CDCl ₃	0.92(t, J=7.4Hz,3H), 1.75-1.90(m,2H), 2.93-3.27(m,2H), 3.60-3.69(m,1H), 3.66(s,3H), 4.71-4.83(m,1H), 5.79(d, J=1.3Hz,1H), 6.77-6.95(m,5H), 7.10-7.40(m,8H), 7.91(d, J=8.8Hz,2H)
I-114	CDCl ₃	0.91(t, J=7.4Hz,3H), 1.78-1.92(m,2H), 2.92-3.26(m,2H), 3.60-3.70(m,1H), 3.64(s,3H), 4.70-4.81(m,1H), 5.78(d, J=1.3Hz,1H), 6.70-8.00(m,25H)
I-115	CDCl ₃	0.89(t, J=7.4Hz,3H), 1.78-1.89(m,2H), 2.97-3.33(m,2H), 3.58-3.67(m,1H), 3.72(s,3H), 4.72-4.84(m,1H), 5.85(d, J=1.3Hz,1H), 6.80-6.90(m,5H), 7.17-7.40(m,8H), 7.90(d, J=8.8Hz,2H)
I-116	CDCl ₃	0.89(t, J=7.4Hz,3H), 1.78-1.92(m,2H), 2.97-3.31(m,2H), 3.58-3.65(m,1H), 3.70(s,3H), 4.72-4.85(m,1H), 5.83(d, J=1.3Hz,1H), 6.80-8.00(m,25H)
I-117	CDCl ₃	0.91(t, J=7.2Hz,3H), 1.20-1.40(m,2H), 1.70-1.85(m,2H), 2.92-3.32(m,2H), 3.55-3.70(m,1H), 3.65, 3.70(s,3H), 4.68-4.80(m,1H), 5.75, 5.82(d, J=1.5Hz,1H), 5.93, 5.95(s,2H), 6.73-8.00(m,23H)
I-118	DMSO-d ₆	0.80-0.93(m,3H), 1.10-1.45(m,2H), 1.53-1.80(m,2H), 3.00-3.15(m,2H), 3.56-3.75(m,4H), 4.52-4.70(m,1H), 5.94-6.05(m,3H), 6.74-7.00(m,7H), 7.15-7.35(m,3H), 7.72-7.83(m,2H), 12.75(brs,1H)
I-119	CDCl ₃	0.92(t, J=7.1Hz,3H), 1.10-1.45(m,6H), 1.58-1.80(m,8H), 2.20-2.70(m,5H), 2.90-3.90(m,10H), 4.68-4.80(m,1H), 5.69-5.76(m,1H), 5.92-5.97(m,2H), 6.72-6.95(m,7H), 7.12-7.30(m,5H)
I-120	CDCl ₃	0.92(t, J=7.1Hz,3H), 1.15-1.45(m,2H), 1.65-1.76(m,2H), 2.31(s,3H), 2.26-2.50(m,4H), 2.90-3.95(m,10H), 4.68-4.83(m,1H), 5.69-5.76(m,1H), 5.90-6.00(m,2H), 6.70-6.95(m,7H), 7.10-7.30(m,5H)
I-121	CDCl ₃	0.92(t, J=7.2Hz,3H), 1.20-2.00(m,17H), 2.35-3.32(m,8H), 3.67-3.80(m,4H), 4.69-4.82(m,1H), 5.68-5.77(m,1H), 5.90-6.00(m,2H), 6.72-6.95(m,8H), 7.12-7.40(m,4H)

表 8 7

No.		H ¹
I-122	CDCl ₃	2.97-3.34(m,2H),3.09(s,3H),3.62-3.75(m,4H), 4.80-5.10(m,2H),5.85(d,J=1.0Hz,1H),6.83-7.50(m,12H), 7.93(d,J=9.0Hz,2H)
I-123	CDCl ₃	3.07(s,3H),2.95-3.35(m,2H),3.60-3.70(m,1H),3.70(s,3H), 4.95(br,2H),5.83(d,J=1.2Hz,1H),6.78-8.02(m,25H)
I-124	CDCl ₃	1.22-1.40(m,4H),2.94-3.30(m,2H),3.58-3.63(m,1H), 3.67(s,3H),5.80(d,J=1.3Hz,1H),6.80-8.20(m,25H)
I-125	DMSO-d ₆	1.10-1.40(m,4H),3.00-3.20(m,2H),3.57-3.67(m,1H), 3.70(s,3H),5.98(d,J=1.2Hz,1H),6.85-7.00(m,4H), 7.10-7.35(m,7H),7.74-7.80(m,3H),12.76(brs,1H)
I-126	DMSO-d ₆	3.02-3.18(m,2H),3.62-3.75(m,4H),5.99-6.08(m,2H), 6.84-7.00(m,4H),7.16-7.45(m,12H),7.70-7.84(m,3H), 12.7(brs,1H)

表 8 8

No.		H ¹
I-127	DMSO-d ₆	1.45(d, J=6.8Hz,3H),2.98(d,J=8.2Hz,2H),3.75(s,3H), 3.98-4.10(m,1H),4.82-4.99(m,1H),6.25(d,J=4.5Hz,1H), 6.72-6.94(m,2H),7.10-7.40(m,10H),7.88(d,J=8.8Hz,2H), 12.73(brs,1H)
I-128	CDCl ₃	1.53(d, J=7.0Hz,3H),3.19(d,J=7.7Hz,2H),3.79(s,3H), 3.94-4.04(m,1H),4.95-5.16(m,1H),6.04(d,J=4.7Hz,1H), 6.78-6.92(m,3H),7.08(s,1H),7.10-7.45(m,19H), 8.07(d,J=9.0Hz,2H)
I-129	CDCl ₃	1.53(d, J=7.0Hz,3H),2.32(s,3H)2.25-2.50(m,4H), 3.20(d,J=7.8Hz,2H),3.30-3.90(m,4H),3.80(s,3H), 3.90-4.02(m,1H),4.97-5.10(m,1H),5.97(d,J=4.6Hz,1H), 6.78-6.88(m,2H),6.92(d,J=8.0Hz,1H),7.10-7.40(m,11H)
I-130	CDCl ₃	1.44(d, J=6.8Hz,3H),2.96(d,J=8.4Hz,2H),3.75(s,3H), 3.98-4.12(m,1H),4.76-4.94(m,1H),6.26(d,J=4.7Hz,1H), 6.72-6.95(m,2H),7.08-7.42(m,10H),7.85(d,J=8.8Hz,2H), 12.75(brs,1H)
I-131	CDCl ₃	1.53(d, J=7.0Hz,3H),3.18(d,J=7.7Hz,2H),3.80(s,3H), 3.95-4.08(m,1H),4.95-5.12(m,1H),6.09(d,J=4.7Hz,1H), 6.75-6.90(m,3H),7.08(s,1H),7.10-7.45(m,19H), 8.07(d,J=9.0Hz,2H)
I-132	CDCl ₃	1.53(d, J=6.9Hz,3H),2.31(s,3H)2.35-2.50(m,4H), 3.18(d,J=7.9Hz,2H),3.30-3.90(m,4H),3.80(s,3H), 3.94-4.05(m,1H),4.97-5.12(m,1H),6.02(d,J=4.6Hz,1H), 6.78-6.92(m,3H),7.10-7.40(m,11H)
I-133	CDCl ₃	1.52(d, J=6.9Hz,3H),3.16(d,J=7.9Hz,2H),3.79(s,3H), 3.95-4.07(m,1H),4.95-5.11(m,1H),5.33(s,2H), 6.08(d,J=4.6Hz,1H),6.76-6.90(m,3H),7.10-7.47(m,14H), 8.00(d,J=9.0Hz,2H)
I-134	DMSO-d ₆	1.45(d, J=7.0Hz,3H),2.64(s,3H),2.90-3.15(m,6H), 3.48-3.80(m,4H),3.76(s,3H),3.99-4.10(m,1H), 4.77-4.93(m,1H),6.21(d,J=4.4Hz,1H), 6.72-6.83(m,1H),6.92(d,J=7.6Hz,1H),7.08-7.42(m,12H)

表 8 9

No.		H ¹
I-135	CDCl ₃	0.92(t,J=7.4Hz,3H),1.28(t,J=7.0Hz,3H),1.77-1.95(m,2H), 2.91-3.32(m,2H),3.65-3.74(m,1H),3.93(q,J=7.0Hz,2H), 4.70-4.84(m,1H),5.78(d,J=1.3Hz,1H),6.77-7.00(m,5H), 7.12-7.40(m,7H),7.90(d,J=8.9Hz,2H)
I-136	CDCl ₃	0.91(t,J=7.3Hz,3H),1.27(t,J=7.0Hz,3H),1.76-1.95(m,2H), 2.90-3.31(m,2H),3.62-3.74(m,1H),3.92(q,J=7.0Hz,2H), 4.69-4.83(m,1H),5.76(d,J=1.3Hz,1H),6.84-6.96(m,5H), 7.07(s,1H),7.12-7.48(m,17H),7.96(d,J=9.0Hz,2H)
I-137	CDCl ₃	0.92(t,J=7.4Hz,3H),1.10-1.40(m,7H),1.55-1.96(m,8H), 2.20-2.70(m,5H),2.88-4.00(m,9H),4.71-4.83(m,1H), 5.69(d,J=1.3Hz,1H),6.76-7.00(m,5H),7.12-7.40(m,10H)
I-138	CDCl ₃	0.89(t,J=7.4Hz,3H),1.32(t,J=7.0Hz,3H),1.78-1.95(m,2H), 2.96-3.38(m,2H),3.62-3.72(m,1H),3.97(q,J=7.0Hz,2H), 4.70-4.85(m,1H),5.84(d,J=1.2Hz,1H),6.78-6.98(m,5H), 7.15-7.40(m,7H),7.89(d,J=8.8Hz,2H)
I-139	CDCl ₃	0.88(t,J=7.4Hz,3H),1.31(t,J=7.0Hz,3H),1.76-1.93(m,2H), 2.94-3.36(m,2H),3.60-3.71(m,1H),3.95(q,J=7.0Hz,2H), 4.71-4.83(m,1H),5.81(d,J=1.2Hz,1H),6.78-6.98(m,5H), 7.07(s,1H),7.14-7.46(m,17H),7.96(d,J=9.0Hz,2H)
I-140	CDCl ₃	0.80-0.94(m,6H),1.00-1.92(m,6H),2.91-3.34(m,2H), 3.66-3.75(m,1H),3.86-4.00(m,2H),4.66-4.86(m,1H), 5.75-5.78(m,1H),6.77-7.40(m,12H),7.90(d,J=8.6Hz,2H)
I-141	CDCl ₃	0.80-1.94(m,9H),2.90-3.33(m,2H),3.64-3.76(m,1H), 3.84-4.00(m,2H),5.74-5.76(m,1H),6.73-7.45(m,23H), 7.96(d,J=8.7Hz,2H)
I-142	CDCl ₃	0.80(t,J=6.8Hz,3H),0.89(t,J=7.0Hz,3H),0.95-1.96(m,3H), 1.32(t,J=7.0Hz,3H),2.96-3.40(m,2H),3.62-3.73(m,1H), 3.90-4.04(m,2H),4.68-4.88(m,1H),5.83(s,1H), 6.82-7.40(m,12H),7.89(d,J=8.8Hz,2H)
I-143	CDCl ₃	0.77-1.95(m,9H),2.95-3.40(m,2H),3.62-3.70(m,1H), 3.90-4.04(m,2H),5.81(s,1H),6.80-7.45(m,23H), 7.96(d,J=8.4Hz,2H)

表 9 0

No.		H ¹
I-144	CDCl ₃	1.29(t,J=7.0Hz,3H),2.94-3.37(m,2H),3.66-3.76(m,1H), 3.95(q,J=7.0Hz,2H),5.84(d,J=1.3Hz,1H),6.16(d,J=8.4Hz,1H), 6.79-6.95(m,4H),7.15-7.40(m,13H),7.91(d,J=8.9Hz,2H)
I-145	CDCl ₃ (300MHz)	1.04-2.20(m,11H),2.20-2.32(m,2H),2.60-4.40(m,14H), 5.77(d,J=1.2Hz,1H),6.13(d,J=8.1Hz,1H),6.84(d,J=8.1Hz,1H), 6.87-6.93(m,3H),7.16-7.40(m,15H)
I-146	CDCl ₃	1.28(t,J=7.0Hz,3H),2.94-3.36(m,2H),3.65-3.75(m,1H), 3.94(q,J=7.0Hz,2H),5.83(d,J=1.3Hz,1H),6.15(d,J=8.6Hz,1H), 6.77-7.00(m,4H),7.07(s,1H),7.12-7.48(m,23H), 7.96(d,J=9.0Hz,2H)
I-147	CDCl ₃	1.26(t,J=7.0Hz,3H),2.90-3.32(m,2H),3.64-3.72(m,1H), 3.90(q,J=7.0Hz,2H),4.02-4.10(m,2H),4.25-4.34(m,1H), 5.74(d,J=1.3Hz,1H),5.83-5.95(m,1H),6.13(d,J=8.2Hz,1H), 6.74-6.90(m,4H),7.20-7.45(m,26H)
I-148	CDCl ₃	1.30(t,J=7.0Hz,3H),2.93-3.34(m,2H),3.40-3.76(m,9H), 3.90-4.00(m,2H),5.76(d,J=1.4Hz,1H),6.15(d,J=8.4Hz,1H), 6.80-6.95(m,4H),7.15-7.40(m,15H)
I-149	CDCl ₃	1.30(t,J=7.0Hz,3H),2.93-3.34(m,2H),3.66-3.75(m,1H), 3.95(q,J=7.0Hz,2H),5.80(d,J=1.4Hz,1H),6.10-7.00(m,7H), 7.25-7.40(m,23H),7.65(d,J=8.8Hz,2H)
I-150	CDCl ₃ (300MHz)	1.29(t,J=6.9Hz,3H),2.53-2.60(m,4H),2.75(t,J=6.0Hz,2H), 3.01(dd,J=8.7,14.3Hz,1H),3.30(dd,J=5.7,14.4Hz,1H), 3.67-3.75(m,5H),3.90-4.01(m,2H),4.42(t,J=6.0Hz,2H), 5.82(d,J=1.5Hz,1H),6.14(d,J=8.7Hz,1H),6.86-6.96(m,4H), 7.15-7.39(m,13H),7.84-7.90(m,2H)
I-151	CDCl ₃ (300MHz)	1.08-1.20(m,3H),2.84-2.97(m,1H),3.11-3.24(m,1H), 3.57-3.66(m,1H),3.72-3.86(m,2H),5.74-5.81(m,1H), 6.14(d,J=8.7Hz,1H),6.56-6.82(m,4H),7.04-7.40(m,17H), 7.62-7.74(m,2H),7.86-7.98(m,2H)
I-152	CD ₃ OD (300MHz)	1.25-1.42(m,3H),2.99-3.13(m,1H),3.22-3.30(m,1H), 3.72-3.80(m,1H),3.94-4.20(m,2H),5.93-6.22(m,2H), 6.73-7.87(m,18H)
I-153	CDCl ₃ (300MHz)	1.22(s,9H),1.29(t,J=7.2Hz,3H),3.01(dd,J=8.7,14.3Hz,1H), 3.30(dd,J=6.0,14.3Hz,1H),3.70(ddd,J=1.2,6.0,8.9Hz,1H), 3.90-4.01(m,2H),5.83(d,J=1.2Hz,1H),5.96(s,2H), 6.14(d,J=8.7Hz,1H),6.80-6.96(m,4H),7.15-7.38(m,13H), 7.86-7.93(m,2H)

表 9 1

No.		H ¹
I-154	DMSO-d ₆	1.22(t,J=7.0Hz,3H),2.96-3.18(m,2H),3.47(s,2H), 3.60-3.70(m,1H),3.95(q,J=7.0Hz,2H),5.87(d,J=1.4Hz,1H), 6.04(d,J=8.0Hz,1H),6.75(d,J=8.6Hz,2H),6.80-7.00(m,2H), 7.07(d,J=8.6Hz,2H),7.15-7.60(m,12H),7.72(d,J=8.0Hz,1H), 12.26(brs,1H)
I-155	DMSO-d ₆	1.22(t,J=6.9Hz,3H),3.02-3.15(m,2H),3.64-3.73(m,1H), 3.96(q,J=6.9Hz,2H),6.00(d,J=1.2Hz,1H),6.03(d,J=8.0Hz,1H), 6.39(d,J=16.0Hz,1H),6.82-6.96(m,4H),7.16-7.60(m,15H), 7.74(d,J=8.0Hz,1H),12.30(brs,1H)
I-156	CDCl ₃ (300MHz)	1.30(t,J=6.9Hz,3H),3.01(dd,J=8.4,14.1Hz,1H), 3.33(dd,J=8.7,14.1Hz,1H),3.73(ddd,J=1.2,5.7,8.7Hz,1H), 3.91-4.01(m,2H),5.89(d,J=1.2Hz,1H),6.08(d,J=8.7Hz,1H), 6.82-6.94(m,4H),7.10-7.35(m,11H),7.90-7.96(m,2H)
I-157	CDCl ₃ (300MHz)	1.29(t,J=6.9Hz,3H),3.00(dd,J=8.7,14.3Hz,1H), 3.31(dd,J=5.4,14.0Hz,1H),3.72(ddd,J=1.2,5.7,8.4Hz,1H), 3.91-4.01(m,2H),5.83(d,J=1.2Hz,1H),6.07(d,J=8.1Hz,1H), 6.80-6.97(m,4H),7.06-7.43(m,22H),7.96-8.01(m,2H)
I-158	DMSO-d ₆	1.23(t,J=6.8Hz,3H),2.26(s,3H),2.28(s,3H),3.00-3.15(m,2H), 3.66-3.74(m,1H),3.95(q,J=6.8Hz,2H),5.92(d,J=8.0Hz,1H), 6.03(d,J=1.3Hz,1H),6.82-7.00(m,4H),7.20-7.30(m,10H), 7.61(d,J=8.0Hz,1H),7.77(d,J=8.8Hz,2H),12.70(brs,1H)
I-159	CDCl ₃ (300MHz)	1.30(t,J=7.2Hz,3H),3.01(dd,J=8.4,14.3Hz,1H), 3.33(dd,J=6.0,14.1Hz,1H),3.73(ddd,J=1.2,5.7,8.7Hz,1H), 3.91-4.01(m,2H),5.85(d,J=1.5Hz,1H),6.11(d,J=8.1Hz,1H), 6.82-6.95(m,4H),6.99-7.08(m,4H),7.12-7.30(m,7H), 7.89-7.96(m,2H)
I-160	DMSO-d ₆	1.21(t,J=7.0Hz,3H),3.00-3.15(m,2H),3.62-3.75(m,1H), 3.72(s,3H),3.74(s,3H),3.96(q,J=7.0Hz,2H), 5.91(d,J=8.1Hz,1H),6.03(s,1H),6.82-7.00(m,8H), 7.13-7.30(m,6H),7.59(d,J=8.1Hz,1H),7.77(d,J=8.8Hz,2H), 12.76(brs,1H)

表 9 2

No.		H ¹
I-161	CDCl ₃	0.94(t,J=7.5Hz,3H),1.60-1.79(m,2H),2.95-3.56(m,2H), 3.68-3.79(m,1H),3.84(d,J=6.5Hz,2H),5.83(d,J=1.3Hz,1H), 6.16(d,J=8.5Hz,1H),6.50-6.95(m,4H),7.15-7.40(m,13H), 7.90(d,J=8.8Hz,2H)
I-162	DMSO-d ₆	0.88(t,J=7.3Hz,3H),1.50-1.71(m,2H),3.00-3.20(m,2H), 3.60-3.75(m,1H),3.86(t,J=6.3Hz,2H),6.00-6.10(m,2H), 6.80-7.00(m,4H),7.16-7.42(m,12H),7.77(d,J=8.7Hz,2H), 12.73(brs,1H)
I-163	DMSO-d ₆	1.21(d,J=6.9Hz,3H),1.26(d,J=6.1Hz,3H),2.90-3.50(m,2H), 3.68-3.77(m,1H),4.45-4.60(m,2H),5.83(d,J=1.2Hz,1H), 6.16(d,J=8.4Hz,1H),6.80-6.95(m,4H),7.15-7.40(m,13H), 7.89(d,J=8.8Hz,2H)

表 9 3

No.		H ¹
I-164	DMSO-d ₆	1.23(s,3H),1.42(d,J=7.0Hz,3H),3.03-3.24(m,2H), 4.75-4.91(m,1H),5.96(s,1H),7.00(d,J=8.8Hz,2H), 7.25-7.40(m,11H),7.86(d,J=8.8Hz,2H)
I-165	CDCl ₃	1.42(s,3H),1.51(d,J=7.0Hz,3H),2.32(s,3H),2.20-2.50(m,4H), 2.89-3.17(m,2H),3.30-3.90(m,4H),4.89-5.05(m,1H), 5.65(s,1H),6.79(d,J=8.0Hz,1H),6.98(d,J=8.8Hz,2H), 7.10-7.40(m,12H)
I-166	DMSO-d ₆	1.10(t,J=7.4Hz,3H),1.41(d,J=6.9Hz,3H),1.55-1.95(m,2H), 3.05-3.23(m,2H),4.72-4.90(m,1H),5.88(s,1H), 7.05(d,J=8.8Hz,2H),7.20-7.40(m,11H),7.87(d,J=8.8Hz,2H), 12.77(brs,1H)
I-167	CDCl ₃	1.19(t,J=7.4Hz,3H),1.50(d,J=6.9Hz,3H),1.74-2.12(m,2H), 2.32(s,3H),2.28-2.50(m,4H),2.90-3.19(m,2H), 3.30-3.90(m,4H),4.86-5.02(m,1H),5.61(s,1H), 6.81(d,J=8.1Hz,1H),7.02(d,J=8.8Hz,2H),7.10-7.40(m,12H)
I-168	DMSO-d ₆	1.07(t,J=7.4Hz,3H),1.40(d,J=7.0Hz,3H),1.50-1.90(m,2H), 3.07-3.26(m,2H),4.70-4.85(m,1H),5.93(s,1H), 7.00(d,J=8.8Hz,2H),7.15-7.40(m,11H),7.84(d,J=8.8Hz,2H), 12.76(brs,1H)
I-169	CDCl ₃	1.17(t,J=7.4Hz,3H),1.48(d,J=7.0Hz,3H),1.68-2.15(m,2H), 2.32(s,3H),2.20-2.60(m,4H),2.94-3.21(m,2H), 3.30-3.90(m,4H),4.88-5.03(m,1H),5.67(s,1H), 6.78(d,J=8.1Hz,1H),7.01(d,J=8.7Hz,2H),7.15-7.40(m,12H)

表 9 4

No.		H ¹
I-170	DMSO-d ₆	1.30(s,3H),1.45(d,J=7.0Hz,3H),2.74-3.23(m,2H), 4.82-4.90(m,1H),6.10(s,1H),7.19-7.50(m,13H), 7.93(d,J=8.8Hz,2H),12.75(brs,1H)
I-171	CDCl ₃	1.33(s,3H),1.55(d,J=6.9Hz,3H),2.32(s,3H),2.30-2.50(m,4H), 2.93-3.23(m,2H),3.40-3.90(m,4H),4.97-5.13(m,1H), 5.72(s,1H),6.90(d,J=7.8Hz,1H),7.15-7.45(m,14H)

表 9 5

No.		H ¹
I-172	DMSO-d ₆	0.91(t,J=7.4Hz,3H),1.45(d,J=7.0Hz,3H),1.60-1.74(m,2H), 2.88-3.27(m,2H),4.68-4.95(m,1H),6.18(s,1H), 7.15-7.45(m,13H),7.92(d,J=8.9Hz,2H),12.76(brs,1H)
I-173	CDCl ₃	0.97(t,J=7.4Hz,3H),1.55(d,J=7.0Hz,3H),1.60-1.80(m,2H), 2.32(s,3H),2.30-2.50(m,4H),3.00-3.90(m,4H), 4.97-5.12(m,1H),5.81(s,1H),6.93(d,J=7.8Hz,1H), 7.20-7.45(m,14H)
I-174	DMSO-d ₆	0.86(t,J=7.2Hz,3H),1.45(d,J=7.0Hz,3H),1.56-1.70(m,2H), 2.98-3.28(m,2H),4.83-4.98(m,1H),6.19(s,1H), 7.18-7.48(m,13H),7.94(d,J=8.9Hz,2H)
I-175	CDCl ₃	0.92(t,J=7.4Hz,3H),1.54(d,J=7.0Hz,3H),1.60-1.75(m,2H), 2.32(s,3H),2.30-2.50(m,4H),3.02-3.90(m,4H), 4.97-5.12(m,1H),5.76(s,1H),6.97(d,J=7.9Hz,1H), 7.20-7.45(m,14H)
I-176	CDCl ₃	0.90(t,J=7.4Hz,3H),0.98(t,J=7.2Hz,3H),1.64-1.95(m,4H), 2.98-3.37(m,2H),4.74-4.86(m,1H),5.88(s,1H), 6.93(d,J=8.3Hz,1H),7.09(s,1H),7.20-7.46(m,22H), 8.13(d,J=8.9Hz,2H)
I-177	CDCl ₃	0.91(t,J=7.4Hz,3H),1.01(t,J=7.3Hz,3H),1.66-1.96(m,4H), 2.96-3.38(m,2H),4.76-4.88(m,1H),5.93(s,1H), 6.97(d,J=8.2Hz,1H),7.20-7.42(m,12H),8.06(d,J=8.8Hz,2H)
I-178	CDCl ₃	0.86-1.02(m,6H),1.60-1.78(m,2H),1.80-1.95(m,2H), 2.30-2.52(m,4H),2.32(s,3H),3.00-3.38(m,2H), 3.40-3.80(m,4H),4.75-4.87(m,1H),5.81(s,1H), 6.98(d,J=8.3Hz,1H),7.20-7.45(m,14H)
I-179	CDCl ₃	0.85-0.95(m,6H),1.58-1.94(m,4H),3.02-3.40(m,2H), 4.71-4.84(m,1H),5.82(s,1H),6.98(d,J=8.3Hz,1H), 7.09(s,1H),7.20-7.46(m,22H),8.14(d,J=8.9Hz,2H)
I-180	CDCl ₃	0.87-0.97(m,6H),1.62-1.94(m,4H),3.01-3.41(m,2H), 4.73-4.85(m,1H),5.85(s,1H),7.00(d,J=8.6Hz,1H), 7.20-7.40(m,12H),8.08(d,J=8.8Hz,2H)
I-181	CDCl ₃	0.86-0.97(m,6H),1.59-1.72(m,2H),1.78-1.94(m,2H), 2.30-2.50(m,4H),2.32(s,3H),3.03-3.41(m,2H), 3.41-3.80(m,4H),4.72-4.85(m,1H),5.74(s,1H), 7.02(d,J=8.2Hz,1H),7.20-7.45(m,14H)

表 9 6

No.		H ¹
I-182	CDCl ₃	1.51(d, J=7.0Hz,3H),2.02-2.24(m,2H),2.65-2.92(m,2H), 3.30-3.40(m,1H),4.93-5.09(m,1H),5.60(d,J=1.3Hz,1H), 6.84(d,J=8.4Hz,1H),7.08-7.45(m,23H),8.09(d,J=8.8Hz,2H)
I-183	CDCl ₃	1.52(d, J=6.9Hz,3H),2.07-2.27(m,2H),2.66-2.94(m,2H), 3.32-3.41(m,1H),4.90-5.10(m,1H),5.61(d,J=1.2Hz,1H), 6.86(d,J=8.1Hz,1H),7.15-7.40(m,12H),8.04(d,J=8.8Hz,2H)
I-184	CDCl ₃	1.55(d, J=6.9Hz,3H),2.08-2.32(m,2H),2.68-2.94(m,2H), 3.29-3.39(m,1H),4.94-5.12(m,1H),5.67(d,J=1.4Hz,1H), 6.81(d,J=8.0Hz,1H),7.08-7.46(m,23H),8.08(d,J=8.9Hz,2H)
I-185	CDCl ₃	1.55(d, J=7.0Hz,3H),2.10-2.30(m,2H),2.69-2.97(m,2H), 3.30-3.40(m,1H),4.90-5.12(m,1H),5.69(d,J=1.4Hz,1H), 6.83(d,J=8.0Hz,1H),7.10-7.40(m,12H),8.03(d,J=8.9Hz,2H)

試験例 1 キマーゼ酵素阻害活性

(1) 化合物 (I) の調製

化合物 (I) はジメチルスルフォキサイド (DMSO) を用いて 10^{-2} M となるように溶解した。活性測定の為に持ち込む DMSO 濃度は 1% とした。

5 (2) キマーゼ阻害活性の測定

緩衝液 (0.1 M Tris-HCl, 1.8 M NaCl pH 8.0) 中に、DMSO に溶解した化合物 (I) と精製したヒトキマーゼ (高井ら、Clinica Chimica Acta 265, 1997, 13-20) を加え 37°C で 30 分間処理した後、基質として Suc-Ala-Ala-Pro-Phe-pNA (バツケム社 (BACHE
10 M Feinchemikalien AG) 製) を 0.5 mM になるように添加し、37°C で酵素反応を行なった。

反応後、溶液の吸光度 (405 nm) を測定し、その阻害率を算出した。

(3) 結果

化合物 (I) のヒトキマーゼ阻害活性の 50% 阻害濃度 (IC_{50}) を以下の表
15 97 に示す。

表 9 7

化合物No.	IC ₅₀ (nM)
I-36	4.2
I-37	11
I-38	2.2
I-39	0.46
I-40	0.7
I-41	1.9
I-43	1.08
I-44	3.8
I-45	20
I-46	31
I-47	3.0
I-49	4.3
I-50	1.13
I-51	30
I-52	5.2
I-53	3.0
I-54	3.5
I-55	17
I-56	2.95
I-57	24
I-58	5.7
I-61	0.33
I-62	0.17
I-67	0.18
I-68	0.68
I-69	16.2
I-70	1.28
I-71	19.0
I-73	0.92
I-74	8.6
I-75	1.2
I-76	2.4
I-77	0.26
I-81	13.0
I-85	2.4
I-87	0.8

I-89	18.5
I-95	16.0
I-102	1.0
I-104	0.19
I-105	2.8
I-107	0.68
I-108	0.48
I-111	11.0
I-113	0.5
I-115	18.0
I-118	2.25
I-119	2.1
I-120	0.26
I-121	0.29
I-125	19.0
I-126	2.95
I-129	1.02
I-130	1.18
I-132	0.25
I-134	0.1
I-135	2.1
I-137	3.4
I-140	10.0
I-144	3.1
I-145	10.8
I-148	0.55
I-150	5.4
I-151	4.6
I-152	4.1
I-154	2.5
I-155	3.8
I-158	8.2
I-159	14.5
I-160	15.0
I-161	18.0
I-172	115
I-173	190

表 9 7 より、本発明に係る化合物がキマーゼ阻害作用を有していることが分かる。

試験例 2 サイトカイン産生抑制活性

ヘパリン加採血により得たヒト血液を、Filcoll-Hypaque 混合液（比重 = 1.114、モノ・ポリ分離液：大日本製薬株式会社製）に重層した後、遠心して単核球を調製した。細胞を培地（Macrophage-SFM：GIBCO社製）で懸濁し、細胞数を 2×10^6 cells/ml に調製して 48 穴プレートにまいた。本発明化合物を添加して 10 分後、Concanavalin A ($5 \mu\text{g/ml}$) を添加して細胞を刺激し、48 時間後の培養上清中の IL-1 β 、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、TNF- α 、IFN γ を ELISA 法にて測定した。なお、これらのサイトカインの定量には以下の

10 キットを使用した。

- IL-1 β : Quantikine (商標) Human IL-1 β ELISA KIT (R&D system 製)
 IL-2 : Quantikine (商標) Human IL-2 ELISA KIT (R&D system 製)
 IL-4 : Quantikine (商標) Human IL-4 ELISA KIT (R&D system 製)
 IL-5 : Quantikine (商標) Human IL-5 ELISA KIT (R&D system 製)
 15 IL-6 : Quantikine (商標) Human IL-6 ELISA KIT (R&D system 製)
 TNF- α : Quantikine (商標) Human TNF- α ELISA KIT (R&D system 製)
 IFN γ : Quantikine (商標) Human IFN γ ELISA KIT (R&D system 製)

結果を以下の表 98 に示す。

表 98

	IC ₅₀ (μM)	
	I-39	I-62
IL-1 β	2.7	11.3
IL-2	2.7	2.4
IL-4	11.7	20.2
IL-5	6.5	13.9
IL-6	6.4	9.3
TNF- α	1.9	6.8
IFN γ	12.1	17.1

表98より、本発明に係る化合物がサイトカイン産生抑制作用を有していることが分かる。

試験例3 その他のセリンプロテアーゼに対する阻害作用

1) トリプシン

5 10 μ l ウシ膵臓トリプシン (1.5 μ g/ml in 1mM HCl, 20mM CaCl₂, SIGMA製)、80 μ l 緩衝液 (50mM Tris-HCl, 2mM CaCl₂ pH8.0) および1 μ l 本発明化合物 (in DMSO) を混合後、室温で20分、さらに37°Cで10分間保温した。これに基質10 μ l (5mM sucAAPRpNA (BACHEM Feinchemi
10 kali en AG製) in 50%DMSO) を加え、37°Cで約60分反応させ、吸光度 (405nm) を測定した。

2) プラスミン

15 10 μ l ヒト血漿プラスミン (0.1mg/ml in 1mM HCl, 20mM CaCl₂, SIGMA製)、80 μ l バッファー (50mM Tris-HCl, pH7.5, 50mM NaCl) および1 μ l 本発明化合物 (in DMSO) を混合後、室温で20分、さらに37°Cで10分間保温した。これに基質10 μ l (5mM Chromozyme PL (TosGPKpNA、ベーリン
ンガーマンハイム製) in H₂O) を加え、37°Cで約30分反応させ、吸光度 (405nm) を測定した。

20 3) トロンピン

10 μ l ヒト血漿トロンピン (1U/ml in 10mM Mes, pH6.0, 0.1M NaCl, SIGMA製)、80 μ l バッファー (0.1M Tris-HCl, pH8.0, 10mM CaCl₂, 0.1M NaCl) および1 μ l 本発明化合物 (in DMSO) を混合後、室温20分、さらに37°Cで
25 10分間保温した。これに基質10 μ l (5mM Chromozyme TH (TosGPRpNA、ベーリンガーマンハイム製) in H₂O) を加え、37°Cで約60分間反応させ、吸光度 (405nm) を測定した。

4) エラスターゼ

10 μ l ヒト好中球エラスターゼ (0.02 mg/ml in 50 mM Tris-HCl, pH 7.0, 2 mM CaCl₂, Athens research and technology 製), 80 μ l バッファー (50 mM Tris-HCl, pH 8.0, 2 mM CaCl₂) および 1 μ l 本発明化合物 (in DMSO) を混合後、室温で 20 分、さらに 37°C で 10 分間保温した。これに基質 10 μ l (5 mM sucAAVpNA (BACHEM Feinchemikalien AG 製) in 50% DMSO) を加え、37°C で約 30 分反応させ、吸光度 (405 nm) を測定した。

10 5) カテプシン G

10 μ l のヒト膿性痰カテプシン G (CALBIOCHEM 製) (1.7 μ g/ml in 1 mM HCl, 20 mM CaCl₂), 80 μ l バッファー (50 mM Tris-HCl, pH 7.5, 2 mM CaCl₂) および本発明化合物 (1 μ l in DMSO) を混合後、室温で 20 分、さらに 37°C で 10 分間保温した。これに基質 10 μ l (5 mM sucAAPfpNA in DMSO, BACHEM Feinchemikalien AG 製) を加え、37°C で約 60 分反応させ、吸光度 (405 nm) を測定した。

それぞれのセリンプロテアーゼに対する IC₅₀ 値を求め、キマーゼに対する IC₅₀ 値と比較した。結果を表 99 に示す。

20 表 99

	I-144		I-158	
	IC ₅₀ (nM)	fold vs chymase	IC ₅₀ (nM)	fold vs chymase
カテプシン G	35.4	11	143.2	17
エラスターゼ	>100000	>30000	25000	3000
トリプシン	25000	8000	6200	760
トロンピン	>100000	>30000	>100000	>10000
プラスミン	>10000	>3000	>100000	>10000

表 99 より、本発明に係る化合物はキマーゼ選択的な阻害活性を有することが明らかである。

製剤例 1 錠剤

	本発明化合物	1 5 m g
	デンプン	1 5 m g
	乳糖	1 5 m g
5	結晶性セルロース	1 9 m g
	ポリビニルアルコール	3 m g
	蒸留水	3 0 m l
	ステアリン酸カルシウム	3 m g

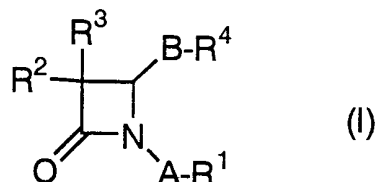
ステアリン酸カルシウム以外の成分を均一に混合し、破砕造粒して乾燥し、適
10 当な大きさの顆粒剤とした。次にステアリン酸カルシウムを添加して圧縮成形し
て錠剤とした。

産業上の利用可能性

以上の試験例から明らかなように、本発明に係る化合物はキマーゼ阻害作用お
15 よび／またはサイトカイン産生抑制作用を示し、循環器系疾患、炎症、アレルギー
一性疾患、リュウマチ、喘息またはアトピー等の予防剤および／または治療剤と
して非常に有用である。

請求の範囲

1. 式 (I) :



5 (式中、Aは単結合、 $-CO-$ 、 $-COO-$ 、 $-COCO-$ 、 $-CONH-$ または $-SO_2-$ であり、

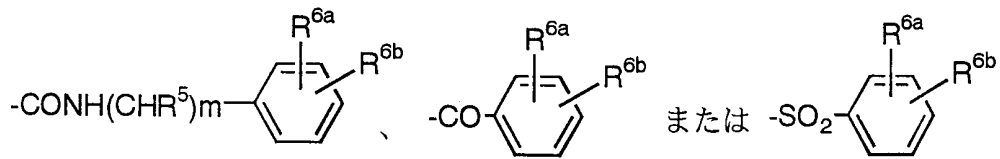
R^1 は置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよい低級アルキニル、置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよいシクロアルケニルまたは置換基
10 を有していてもよいアリールであり、Aが単結合、 $-CO-$ 、 $-COCO-$ 、 $-CONH-$ または $-SO_2-$ である場合、 R^1 は水素であってもよく、

R^2 および R^3 は各々独立して水素、ハロゲン、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニル、置換基を有していてもよいアシル、置換基を有していてもよいアミノ、置換基を有していても
15 よいカルバモイルまたは置換基を有していてもよいアリールであり、

Bは単結合、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-S-S-$ 、 $-SO-$ または $-SO_2-$ であり、
 R^4 は水素、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよいアリールまたは置換基を有していてもよいヘテロ環であり、さらにBが単結合、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-SO-$ または $-SO_2-$ である場合、置換基を有していても
20 よいアシルであってもよい)

で示される化合物、そのプロドラッグ、製薬上許容される塩またはそれらの水和物を含有するキマーゼ阻害剤。

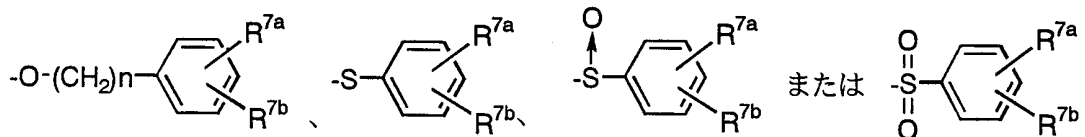
2. $A-R^1$ が



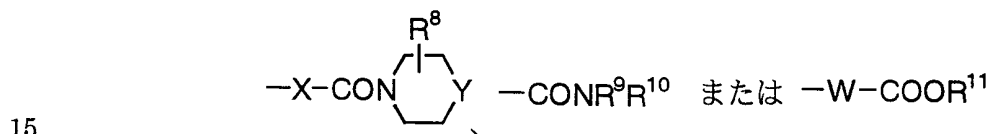
(式中、 R^5 は水素、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよい低級アルコキシまたは置換基を有していてもよいアリールであり、 R^{6a} および R^{6b} は各々独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルコキシ、アリール、アシル、置換基を有していてもよいアミノ、アリーロキシ、低級アルキルチオまたはヘテロ環であるか、一緒になって低級アルキレンジオキシを形成してもよく、 m は 0 または 1 である) であり、

R^2 および R^3 が各々独立して水素、置換基を有していてもよいフェニルまたは置換基を有していてもよいベンジルであり、

$B-R^4$ が水素、置換基を有していてもよいアシルオキシ、



[式中、 R^{7a} および R^{7b} は各々独立して水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルケニル、アミノ、アシルアミノ、

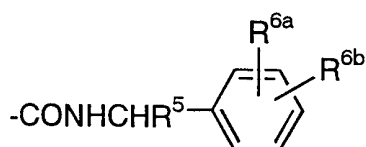


(式中、 X および W は単結合、低級アルキレンまたは低級アルケニレンであり、 Y は単結合、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NR}^{12}-$ (R^{12} は水素、メチレンジオキシフェニルで置換されていてもよい低級アルキル、シクロアルキルまたはヘテロ環) または $-\text{O}-$ であり、 R^8 は水素、置換基を有していてもよい低級アルキルまたは置換基を有していてもよいカルバモイルであり、 R^9 、 R^{10} および R^{11} は各々独立して水素、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していても

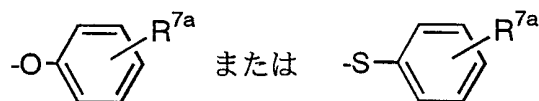
よい低級アルケニル、置換基を有していてもよいアミノ、置換基を有していてもよいアリールまたは置換基を有していてもよいアリールスルホニルである) であり、nは0～6の整数である]

である請求の範囲第1項記載のキマーゼ阻害剤。

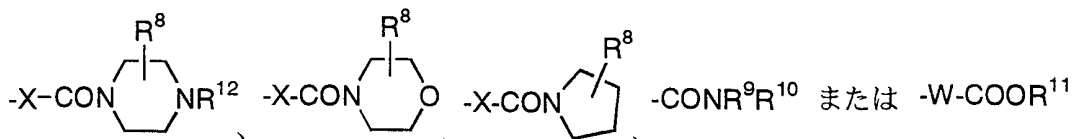
5 3. A-R¹が



(式中、R⁵は炭素数1～3のアルキルまたは置換基(ハロゲン、低級アルキルまたは低級アルコキシ)を有していてもよいフェニルであり、R^{6a}およびR^{6b}は各々独立して水素、ハロゲン、低級アルキルまたは低級アルコキシである) 10 であり、R²が低級アルコキシで置換されていてもよいベンジルであり、R³が水素であり、B-R⁴がアシルオキシ、

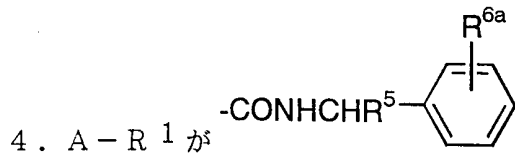


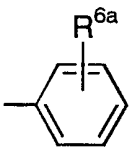
[式中、R^{7a}が水素、



15 (式中、XおよびWは単結合、メチレンまたはビニレンであり、R⁸は低級アルキルまたはカルバモイルであり、R⁹は水素または置換基を有していてもよい低級アルキルであり、R¹⁰は水素、置換基を有していてもよい低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキルアミノ、アリールアミノ、フェニルまたはアリールスルホニルであり、R¹¹は水素、置換基を有していてもよい低級アルキルまたは置換基を有していてもよいフェニルであり、R¹²はメチレンジオキシフェニルで置換されていてもよい低級アルキルまたはシクロアルキルである) 20 である]

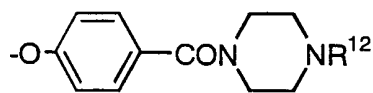
である請求の範囲第1項記載のキマーゼ阻害剤。



(式中、R⁵は炭素数1～3のアルキルまたは  C6H4-R^6aであり、R^{6a}は同時に水素、ハロゲン、低級アルキルまたは低級アルコキシである)

5 である請求の範囲第1項記載のキマーゼ阻害剤。

5. A-R¹が-CONHCHR⁵Ph (Phはフェニルを示す)であり、R²がベンジルであり、R³が炭素数1～3のアルキルであり、B-R⁴が



であり、R⁵およびR¹²は各々独立して炭素数1～3のアルキルである請求の範囲第1項記載のキマーゼ阻害剤。

10 6. 請求の範囲第1項記載の式(I)で示される化合物、そのプロドラッグ、製薬上許容される塩またはそれらの水和物を含有するサイトカイン産生抑制剤。

7. A-R¹、R²、R³およびB-R⁴が請求の範囲第2項記載のものである化合物、そのプロドラッグ、製薬上許容される塩またはそれらの水和物を含有するサイトカイン産生抑制剤。

15 8. A-R¹、R²、R³およびB-R⁴が請求の範囲第3項記載のものである化合物、そのプロドラッグ、製薬上許容される塩またはそれらの水和物を含有するサイトカイン産生抑制剤。

9. 抗炎症剤である請求の範囲第1項～第5項のいずれかに記載のキマーゼ阻害剤。

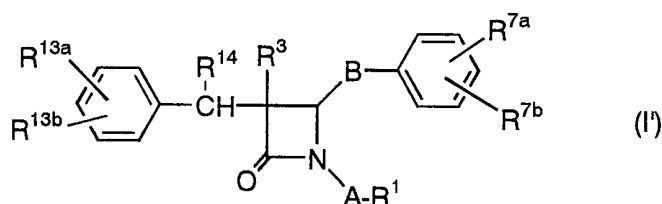
20 10. 抗炎症剤である請求の範囲第6項～第8項のいずれかに記載のサイトカイン産生抑制剤。

11. 請求の範囲第1項の式(I)で示される化合物、そのプロドラッグ、製

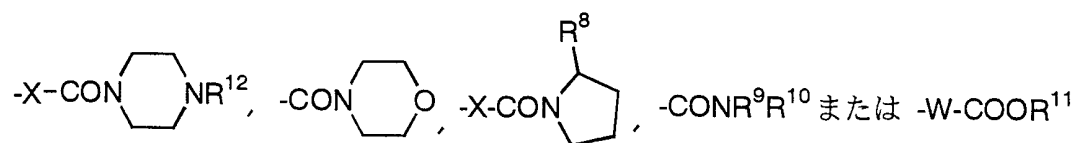
薬上許容される塩またはそれらの水和物を投与することを特徴とする、キマーゼに起因する疾患の予防および／または治療の方法。

12. キマーゼに起因する疾患の予防および／または治療のための医薬を製造するための、請求の範囲第1項の式(I)で示される化合物、そのプロドラッグ、
5 製薬上許容される塩またはそれらの水和物の使用。

13. 式(I') :



- (式中、AおよびR¹は請求の範囲第1項と同義であり、
R³は水素、ハロゲン、置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニル、
10 置換基を有していてもよいアシル、置換基を有していてもよいアミノ、置換基を有していてもよいアリールまたは置換基を有していてもよいベンジルであり、
R^{13a}およびR^{13b}は各々独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシ、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルコキシ、置換基を有していてもよいアミノ、置換基を有していてもよい低級アルキルチオであるか、一緒になって低級アルキレンジオキシを形成し、
15 R¹⁴は水素、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシまたはアシルオキシであり、
R^{7a}は水素、

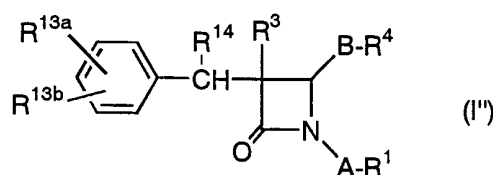


- 20 (式中、XおよびWは単結合、メチレンまたはビニレンであり、R⁸はメチルまたはカルバモイルであり、R⁹は水素または低級アルキルであり、R¹⁰は置換基(低級アルキルアミノ；ハロゲンで置換されていてもよいフェニル；カルボキ

シ；またはアリーールで置換されていてもよい低級アルコキシカルボニル)を有していてもよい低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキルアミノ、フェニルアミノ、フェニルまたはベンゼンスルホニルであり、 R^{11} は水素または置換基(低級アルキルアミノ；アシルオキシ；ハロゲンもしくはメチレンジオキシで置換されていてもよいフェニル；ヘテロ環)を有していてもよい低級アルキルであり、 R^{12} は炭素数1～3のアルキルまたはシクロヘキシルである)]
 であり、 R^{7b} は水素であり、
 BはOまたはSである)

で示される化合物、そのプロドラッグ、製薬上許容される塩またはそれらの水和物。

14. 式(I'') :



(式中、Bおよび R^4 は請求の範囲第1項と同義であり、
 Aが-CO-、-CONH-または-SO₂-であり、

15 R^1 は置換基を有していてもよい低級アルキルまたは置換基を有していてもよいアリーールであり、

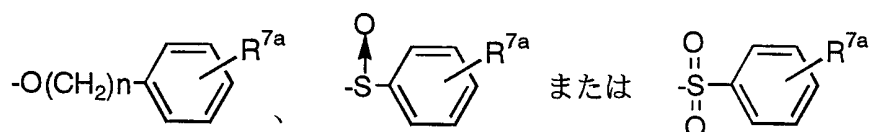
R^3 は水素、ハロゲン、低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニル、置換基を有していてもよいアシル、置換基を有していてもよいアミノ、置換基を有していてもよいアリーールまたは置換基を有していてもよいベン
 20 ジルであり、

R^{13a} および R^{13b} は各々独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシ、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルコキシ、置換基を有していてもよいアミノ、置換基を有していてもよい低級アルキルチオであるか、一緒になって低級アルキレンジオキシを形成し、 R^{14} は水素、ヒドロ
 25 キシ、低級アルキル、低級アルコキシまたはアシルオキシである。

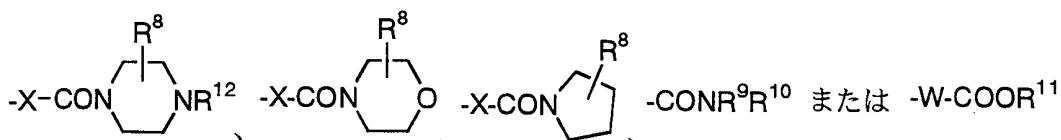
ただし、AがCONHであるとき、B-R⁴は置換基を有していてもよいアリールオキシでなく、かつ置換基を有していてもよいアシルチオでない。)

で示される化合物、そのプロドラッグ、製薬上許容される塩またはそれらの水和物。

5 15. B-R⁴がアシルオキシ、



[式中、nは0または1であり、R^{7a}が水素、



(式中、XおよびWは単結合、メチレンまたはビニレンであり、R⁸は低級アルキルまたはカルバモイルであり、R⁹は水素または置換基を有していてもよい低級アルキルであり、R¹⁰は水素、置換基を有していてもよい低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキルアミノ、アリールアミノ、フェニルまたはアリールスルホニルであり、R¹¹は水素、置換基を有していてもよいアルキルまたは置換基を有していてもよいフェニルであり、R¹²はメチレンジオキシフェニルで置換されていてもよい低級アルキルまたはシクロアルキルである)

である]

である請求の範囲第14項記載の化合物、そのプロドラッグ、製薬上許容される塩またはそれらの水和物。

16. R³が水素である、請求の範囲第13項または14項に記載の化合物、そのプロドラッグ、製薬上許容される塩またはそれらの水和物。

17. R^{13a}が水素またはオルト位に置換した炭素数1~3の低級アルコキシであり、R^{13b}が水素である請求の範囲第13項または14項に記載の化合物、そのプロドラッグ、製薬上許容される塩またはそれらの水和物。

18. (a) 4-[3-ベンジル-4-オキソ-1-(1-フェニル-エチルカルバモイル)-アゼチジン-2-イルオキシ]-ベンゾイックアシッド、
- (b) 3-ベンジル-2-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-カルボニル)-フェノキシ]-4-オキソ-アゼチジン-1-カルボキシリックアシッド (1-フェニル-エチル)-アミド、
- (c) 3-ベンジル-2-[4-(2-カルバモイル-ピロリジン-1-カルボニル)-フェノキシ]-4-オキソ-アゼチジン-1-カルボキシリックアシッド (1-フェニル-エチル)-アミド、
- (d) 3-ベンジル-2-[4-(2-メチル-ピロリジン-1-カルボニル)-フェノキシ]-4-オキソ-アゼチジン-1-カルボキシリックアシッド (1-フェニル-エチル)-アミド、
- 10 (e) 4-[3-(2-メトキシベンジル)-4-オキソ-1-(1-フェニル-エチルカルバモイル)-アゼチジン-2-イルオキシ]-ベンゾイックアシッド、
- 15 (f) 4-[3-(2-メトキシベンジル)-4-オキソ-1-(1-フェニル-エチルカルバモイル)-アゼチジン-2-イルオキシ]-ベンゾイックアシッド ピリジン-4-イルメチル エステル、
- (g) 4-[3-(2-メトキシ-ベンジル)-4-オキソ-1-(1-フェニル-エチルカルバモイル)-アゼチジン-2-イルオキシ]-ベンゾイックアシッド ベンジル エステル、
- 20 (h) 3-(2-メトキシ-ベンジル)-2-オキソ-4-[4-(4-ピリミジン-2-イル-ピペラジン-1-カルボニル)-フェノキシ]-アゼチジン-1-カルボキシリックアシッド (1-フェニル-エチル)-アミド、
- (i) 2-[4-(4-シクロヘキシル-ピペラジン-1-カルボニル)-フェノキシ]-3-(2-メトキシ-ベンジル)-4-オキソ-アゼチジン-1-カルボキシリックアシッド (1-フェニル-エチル)-アミド、
- 25 (j) 3-(2-メトキシ-ベンジル)-2-[4-(4-メチル-ピペラジン

− 1 − カルボニル) − フェノキシ] − 4 − オキソ − アゼチジン − 1 − カルボキシ
リックアシッド (1 − フェニル − エチル) − アミド、

(k) 4 − [1 − (ベンズヒドリル − カルバモイル) − 3 − (2 − エトキシ − ベ
ンジル) − 4 − オキソ − アゼチジン − 2 − イルオキシ] − ベンゾイックアシッド、

5 (l) 2 − [4 − (4 − シクロヘキシル − ピペラジン − 1 − カルボニル) − フェ
ノキシ] − 3 − (2 − エトキシ − ベンジル) − 4 − オキソ − アゼチジン − 1 − カ
ルボキシリックアシッド ベンズヒドリル − アミド、

(m) 3 − (2 − エトキシ − ベンジル) − 2 − [4 − (モルホリン − 4 − カルボ
ニル) − フェノキシ] − 4 − オキソ − アゼチジン − 1 − カルボキシリックアシ
10 ド ベンズヒドリル − アミド、

(n) {4 − [1 − (ベンズヒドリル − カルバモイル) − 3 − (2 − エトキシ −
ベンジル) − 4 − オキソ − アゼチジン − 2 − イルオキシ] − フェニル} − アセチ
ックアシッド、

(o) 3 − {4 − [1 − (ベンズヒドリル − カルバモイル) − 3 − (2 − エトキ
15 シ − ベンジル) − 4 − オキソ − アゼチジン − 2 − イルオキシ] − フェニル} − ア
クリリックアシッド、

(p) 4 − [1 − (ジ − p − トリルメチル − カルバモイル) − 3 − (2 − エトキ
シ − ベンジル) − 4 − オキソ − アゼチジン − 2 − イルオキシ] − ベンゾイックア
シッド、

20 (q) 4 − [1 − { [ビス − (4 − フルオロ − フェニル) − メチル] − カルバモ
イル} − 3 − (2 − エトキシ − ベンジル) − 4 − オキソ − アゼチジン − 2 − イル
オキシ] − ベンゾイックアシッドおよび

(r) 4 − [1 − { [ビス − (4 − メトキシ − フェニル) − メチル] − カルバモ
イル} − 3 − (2 − エトキシ − ベンジル) − 4 − オキソ − アゼチジン − 2 − イル
25 オキシ] − ベンゾイックアシッド

から選択されるいずれかの化合物、そのプロドラッグ、製薬上許容される塩また
はそれらの水和物。

19. 請求の範囲第13項～第18項のいずれかに記載の化合物、そのプロドラッグ、製薬上許容される塩またはそれらの水和物を含有する医薬組成物。
20. キマーゼ阻害剤である請求の範囲第19項記載の医薬組成物。
21. サイトカイン産生抑制剤である請求の範囲第19項記載の医薬組成物。
- 5 22. 抗炎症剤である請求の範囲第19項記載の医薬組成物。
23. 請求の範囲第13項～第18項のいずれかに記載の化合物、そのプロドラッグ、製薬上許容される塩またはそれらの水和物を投与することを特徴とする、キマーゼに起因する疾患の予防および／または治療の方法。
24. キマーゼに起因する疾患の予防および／または治療のための医薬を製造
- 10 するための、請求の範囲第13項～第18項のいずれかに記載の化合物、そのプロドラッグ、製薬上許容される塩またはそれらの水和物の使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/03864

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl ⁶ C07D205/08, 401/12, 403/12, 405/06, 12, 14, A61K31/395, 40, 44, 445, 495, 505, 535 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) Int.Cl ⁶ C07D205/08, 401/12, 403/12, 405/06, 12, 14, A61K31/395, 40, 44, 445, 495, 505, 535 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CA, 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	ADLINGTON R.M. et al., "An investigation of the N-arylsulfonylation of 2-azetidiones", Synth. Commun., (1997), 27(21), p.3803-13	1, 6, 9, 10, 12, 14, 16, 17, 19-22, 24
X	ADLINGTON R.M. et al., "Design and synthesis of novel monocyclic β lactam inhibitors of prostate specific antigen", Bioorg. Med. Chem. Lett., (1997), 7(13), p.1689-94	1, 14, 16, 17, 19
X	FINKE P.E. et al., "Orally active β -lactam inhibitors of human leukocyte elastase. 3. Stereospecific synthesis and structure-activity relationships for 3,3-dialkylazetid-2-ones", J. Med. Chem., (1995), 38(13), p.2449-62	1, 4, 6, 9, 10, 12
X	GB, 2266527, A (Merk & Co Inc), 3 November, 1993 (03. 11. 93) (Family: none)	1, 4, 6, 9, 10, 12
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family	
Date of the actual completion of the international search 2 July, 1999 (02. 07. 99)	Date of mailing of the international search report 14 September, 1999 (14. 09. 99)	
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer	
Facsimile No.	Telephone No.	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/03864

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO, 96/149451, A1 (Smithkline Beecham PLC), 27 June, 1996 (27. 06. 96) & JP, 11-500415, A & CA, 2208530, A & EP, 799200, A1 & AU, 9643898, A & HU, 77089, A & CN, 1175246, A & FI, 9702584, A & NO, 9702909, A	1, 2, 4, 6, 7, 9, 10, 12 3, 5, 8, 13, 15, 18
X	WO, 95/02579, A1 (ZENECA LIMITED), 26 January, 1995 (26. 01. 95) & AU, 9470800, A	1, 2, 4, 6, 7, 9, 10, 12
X	WO, 97/13750, A1 (CHIROSCIENCE LIMITED), 17 April, 1997 (17. 04. 97) & AU, 9672221, A	1, 4, 6, 9, 10, 12
X	JP, 2-6471, A (Merck & Co., Inc.), 10 January, 1990 (10. 01. 90) & EP, 337549, A1 & ZA, 8902549, A & CA, 1337990, A & AU, 8902549, A & DK, 8901705, A & FI, 8901689, A & NO, 8901470, A & CN, 1037144, A & HU, 50761, A & US, 5229510, A & AU, 9218582, A	1, 4, 6, 9, 10, 12
X	JP, 8-502752, A (Merck & Co., Inc.), 26 March, 1996 (26. 03. 96) & WO, 94/10143, A1 & CA, 2147129, A & AU, 9455875, A & EP, 666846, A1	1, 4, 6, 9, 10, 12
X	JP, 6-263723, A (Merck & Co., Inc.), 20 September, 1994 (20. 09. 94) & EP, 595557, A1 & CA, 2108584, A & IL, 107321, A & WO, 94/10142, A1 & AU, 9350283, A & CN, 1090272, A & ZA, 9307949, A & HU, 72084, A & US, 5591737, A & FI, 9501992, A & NO, 9501593, A	1, 4, 6, 9, 10, 12
X	JP, 7-242624, A (Japan Tobacco Inc.), 19 September, 1995 (19. 09. 95) (Family: none)	1, 6, 9, 10, 12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/03864

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

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

1. Claims Nos.: 11, 23
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 11 and 23 pertain to methods for treatment of the human body by therapy.
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 II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

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

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

- Remark on Protest**
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl⁶ C 07D 205/08, 401/12, 403/12, 405/06, 12, 14,
A 61K 31/395, 40, 44, 445, 495, 505, 535

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.Cl⁶ C 07D 205/08, 401/12, 403/12, 405/06, 12, 14,
A 61K 31/395, 40, 44, 445, 495, 505, 535

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

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)
CA, REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	ADLINGTON R.M. et al., "An investigation of the N-arylsulfonylation of 2-azetidiones", Synth. Commun., (1997), 27 (21), p. 3803-13	1, 6, 9, 10, 12, 14, 16, 17, 19- 22, 24
X	ADLINGTON R.M. et al., "Design and synthesis of novel monocyclic β lactam inhibitors of prostate specific antigen", Bioorg. Med. Chem. Lett., (1997), 7(13), p. 1689-94	1, 14, 16, 17, 19

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

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

の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
- 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
- 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
- 「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日
02.07.99

国際調査報告の発送日
14.09.99

国際調査機関の名称及びあて先
日本国特許庁 (ISA/J P)
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)
富永 保
4 P 9159
電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	FINKE P.E. et al., "Orally active β -lactam inhibitors of human leukocyte elastase. 3. Stereospecific synthesis and structure-activity relationships for 3,3-dialkylazetidines", J. Med. Chem., (1995), 38(13), p. 2449-62	1, 4, 6, 9, 10, 12
X	GB, 2 266 527, A (Merk & Co Inc), 3. 11月. 1993 (03. 11. 93) (ファミリーなし)	1, 4, 6, 9, 10, 12
X	WO, 96/149451, A1 (スミスクライン・ビーチャム・パブリック・リミテッド・カンパニー), 27. 6月. 1996 (27. 06. 96) & JP, 11-500415, A & CA, 2208530, A & EP, 799200, A1 & AU, 9643898, A & HU, 77089, A & CN, 1175246, A & FI, 9702584, A & NO, 9702909, A	1, 2, 4, 6, 7, 9, 10, 12 3, 5, 8, 13, 15, 18
X	WO, 95/02579, A1 (ZENECA LIMITED), 26. 1月. 1995 (26. 01. 95) & AU, 9470800, A	1, 2, 4, 6, 7, 9, 10, 12
X	WO, 97/13750, A1 (CHIROSCIENCE LIMITED), 17. 4月. 1997 (17. 04. 97) & AU, 9672221, A	1, 4, 6, 9, 10, 12
X	JP, 2-6471, A (メルク エンド カムパニー インコーポレーテッド), 10. 1月. 1990 (10. 01. 90) & EP, 337549, A1 & ZA, 8902549, A & CA, 1337990, A & AU, 8902549, A & DK, 8901705, A & FI, 8901689, A & NO, 8901470, A & CN, 1037144, A & HU, 50761, A & US, 5229510, A & AU, 9218582, A	1, 4, 6, 9, 10, 12
X	JP, 8-502752, A (メルク エンド カムパニー インコーポレーテッド), 26. 3月. 1996 (26. 03. 96) & WO, 94/10143, A1 & CA, 2147129, A & AU, 9455875, A & EP, 666846, A1	1, 4, 6, 9, 10, 12
X	JP, 6-263723, A (メルク エンド カムパニー インコーポレーテッド), 20. 9月. 1994 (20. 09. 94) & EP, 595557, A1 & CA, 2108584, A & IL, 107321, A & WO, 94/10142, A1 & AU, 9350283, A & CN, 1090272, A & ZA, 9307949, A & HU, 72084, A & US, 5591737, A & FI, 9501992, A & NO, 9501593, A	1, 4, 6, 9, 10, 12
X	JP, 7-242624, A (日本たばこ産業株式会社), 19. 9月. 1995 (19. 09. 95) (ファミリーなし)	1, 6, 9, 10, 12

第I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 (PCT 17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 11, 23 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、請求の範囲11, 23に記載された発明は、人体の治療による処置方法に該当する。
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II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。

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った。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、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ったため、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

- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。