(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2007 年3 月1 日 (01.03.2007)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2007/023882 A1

(51) 国際特許分類:

C07D 277/82 (2006.01)	*A61P 43/00* (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)	*C07D 211/22* (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)	*C07D 211/58* (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)	*C07D 241/04* (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)	*C07D 241/44* (2006.01)
A61K 31/498 (2006.01)	*C07D 401/04* (2006.01)
A61K 31/551 (2006.01)	*C07D 403/04* (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)	*C07D 413/14* (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)	*C07D 417/04* (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)	*C07D 417/12* (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)	*C07D 417/14* (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2006/316564

(22) 国際出願日: 2006 年8 月24 日 (24.08.2006)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:

特願2005-246297	2005 年8 月26 日 (26.08.2005)	JP
特願2006-154607	2006 年6 月2 日 (02.06.2006)	JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 塩野義製薬株式会社 (SHIONOGI & CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町３丁目１番８号 Osaka (JP). 株式会社医薬分子設計研究所 (INSTITUTE OF MEDICINAL MOLECULAR DESIGN, INC.) [JP/JP]; 〒1130033 東京都文京区本郷５丁目２４番５号 角川本郷ビル４Ｆ Tokyo (JP).

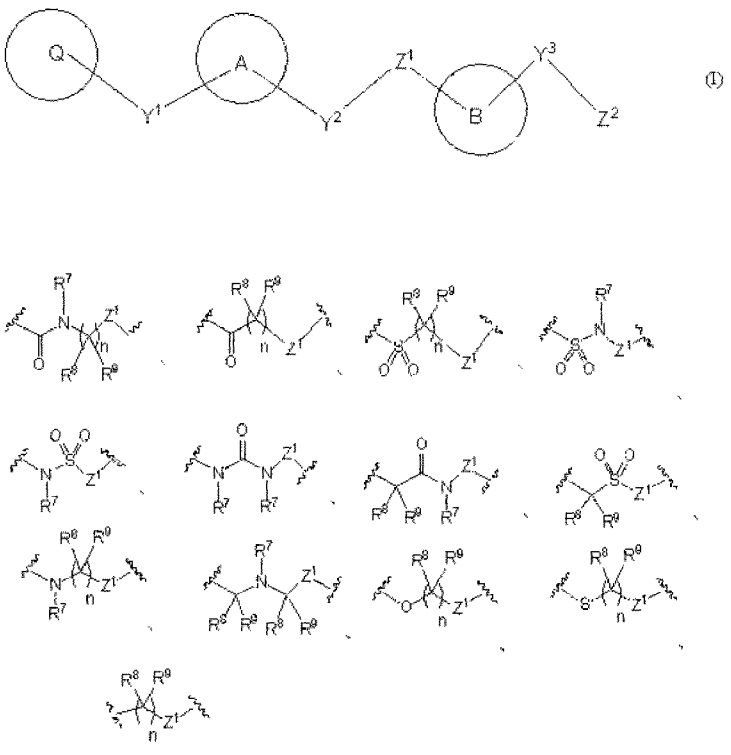
(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 板井 昭子 (ITAI, Akiko) [JP/JP]; 〒1130033 東京都文京区本郷５丁目２４番５号 角川本郷ビル４Ｆ株式会社医薬分子設計研究所内 Tokyo (JP). 武藤 進 (MUTO, Susumu) [JP/JP]; 〒1130033 東京都文京区本郷５丁目２４番５号 角川本郷ビル４Ｆ株式会社医薬分子設計研究所内 Tokyo (JP). 徳山 竜光 (TOKUYAMA, Ryuko) [JP/JP]; 〒1130033 東京都文京区本郷５丁目２４番５号 角川本郷ビル４Ｆ株式会社医薬分子設計研究所内 Tokyo (JP). 深澤 弘志 (FUKAZAWA, Hiroshi) [JP/JP]; 〒1130033 東京都文京区本郷５丁目２４番５号 角川本郷ビル４Ｆ株式会社医薬分子設計研究所内 Tokyo (JP). 大原 孝文 (OHARA, Takafumi) [JP/JP];

[続葉有]

(54) **Title:** DERIVATIVE HAVING PPAR AGONISTIC ACTIVITY

(54) **発明の名称:** ＰＰＡＲアゴニスト活性を有する誘導体



①

(57) **Abstract:** A compound represented by the formula (I), a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate of the compound or salt: (I) wherein the ring Q represents a monocyclic aryl which may be substituted, a monocyclic heteroaryl which may be substituted, a fused aryl which may be substituted, a fused heteroaryl which may be substituted, or the like; Y^1 represents a single bond, $-NR^6-$ or the like; the ring A represents a non-aromatic heterocyclic diyl which may be substituted; the formula: $-Y^2Z^1-$ represents a group represented by the following formula: or ; R^7 independently represents a hydrogen, a lower alkyl which may be substituted or the like; R^8 and R^9 independently represent a hydrogen or a lower alkyl which may be substituted; n is an integer of 0 to 3; Z^1 represents a single bond, O, S or NR^9; the ring B represents an aromatic carbocyclic diyl which may be substituted or an aromatic heterocyclic diyl which may be substituted; Y^3 represents a single bond, a lower alkylene which may be substituted and may have -O- inserted therein, a lower alkenylene which may be substituted, or the like; and Z^2 represents $COOR^3$ or the like.

[続葉有]

WO 2007/023882 A1

〒5530002 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内 Osaka (JP). 加藤 輝和 (KATO, Terukazu) [JP/JP]; 〒5530002 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内 Osaka (JP).

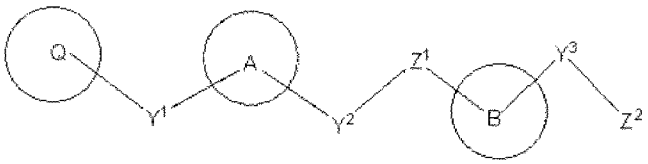
(74) 代理人: 高山 裕貢, 外(TAKAYAMA, Hirotsugu et al.); 〒5530002 大阪府大阪市福島区鷺洲５丁目１２番４号 塩野義製薬株式会社 知的財産部 Osaka (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,

[続葉有]

(57) 要約:

式(I):



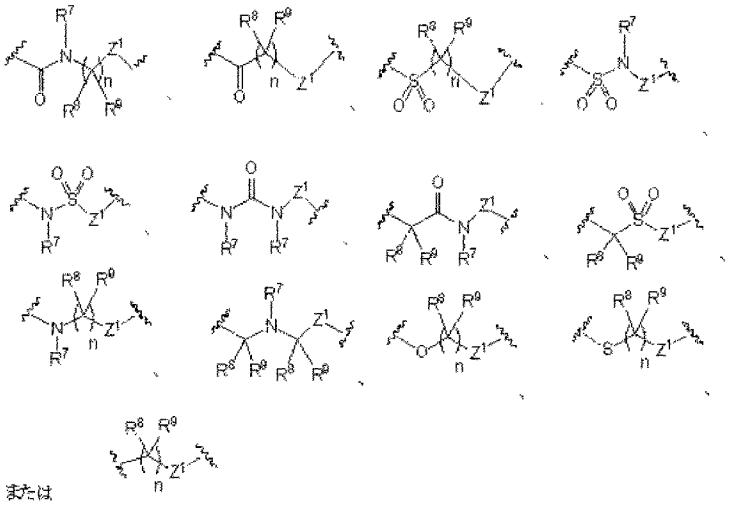
(I)

環Qは置換されていてもよい単環アリール、置換されていてもよい単環ヘテロアリール、置換されていてもよい縮合アリールまたは置換されていてもよい縮合ヘテロアリールであり、

Y^1は単結合または－NR^6－等であり、

環Aは置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環ジイルであり、

式: －Y^2Z^1－は



で示される基であり、

R^7は各々独立して水素または置換されていてもよい低級アルキル等であり、

R^8およびR^9は各々独立して水素または置換されていてもよい低級アルキルであり、nは0～3の整数であり、

Z^1は単結合、O、SまたはNR^9であり、

環Bは置換されていてもよい芳香族炭素環ジイルまたは置換されていてもよい芳香族ヘテロ環ジイルであり、

Y^3は単結合、置換されていてもよく、－O－が介在していてもよい低級アルキレンまたは置換されていてもよい低級アルケニレン等であり、

Z^2は$COOR^3$等である)

で示される化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

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

添付公開書類:
— 国際調査報告書

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

明 細 書

PPARアゴニスト活性を有する誘導体

技術分野

[0001] 本発明はペルオキシソーム増殖活性化受容体(以下、PPARとする)アゴニスト活性を有し、医薬として有用な化合物に関する。

背景技術

[0002] 細胞内顆粒であるペルオキシソームは、カタラーゼ及び一群の酸化酵素を含む細胞質内の小顆粒である。ペルオキシソームを増殖させるペルオキシソーム増殖薬は、体内で脂質代謝の重要な調節因子として働くと考えられている。そのペルオキシソーム増殖薬によって活性化される核内受容体PPARは、内分泌、代謝、炎症等に関わる多機能な受容体であることが判明しており、そのリガンドが種々の医薬品として応用可能であるとして近年活発な研究が行われている。

[0003] PPARは種々の動物臓器から種々のサブタイプ遺伝子が見出されており、ファミリーを形成している。哺乳類においてはPPARα、PPARδ(PPARβと呼ばれることもある)およびPPARγの3種のサブタイプに分類されている。

[0004] 高脂血症薬として用いられているフィブラート類は、PPARαの活性化を介した血清脂質改善遺伝子群の転写促進によりその活性を示すと考えられている。また、骨代謝および非ステロイド性抗炎症薬の活性発現にPPARαが関与している可能性も示唆されている。

[0005] インスリン抵抗性改善剤であるチアゾリジンジオン系化合物は、PPARγのリガンドである。これらの化合物が血糖降下作用、脂質低下作用、脂肪細胞分化誘導作用等を示すことから、PPARγアゴニストは、糖尿病、高脂血症、肥満等の治療薬としての開発が期待される。また、PPARγアゴニストは慢性膵炎、炎症性大腸炎、糸球体硬化症、アルツハイマー症、乾癬、パーキンソン症、バセドウ氏病、慢性関節リウマチ、癌(乳癌、結腸癌、前立腺癌等)および不妊等の治療薬となり得るとして期待されている。

[0006] PPARδを脂肪細胞特異的に過剰発現させたトランスジェニックマウスが太りにくい

こと等が報告されており、PPARδアゴニストは抗肥満薬、糖尿病薬になり得ると考えられている。さらにPPARδアゴニストは結腸癌、骨粗しょう症、不妊、乾癬、多発性硬化症等の治療薬としても可能性も示唆されている。

[0007] これらの知見より、PPARアゴニストは高脂血症、糖尿病、高血糖、インスリン抵抗性、肥満、動脈硬化、アテローム性動脈硬化、高血圧、シンドロームX、炎症、アレルギー性疾患(炎症性大腸炎、慢性関節リウマチ、慢性膵炎、多発性硬化症、糸球体硬化症、乾癬等)、骨粗しょう症、不妊、癌、アルツハイマー症、パーキンソン症、バセドウ氏病等の治療または予防に有用であるとして期待されている(非特許文献1参照)。

[0008] 特許文献1には、ピペラジンを含有するベンゾチアゾール誘導体が抗肥満薬等に使用できるとして開示されている。しかし、PPARアゴニスト活性については一切記載されていない。

[0009] 特許文献2には、ピペラジンまたはピペリジンを含有するベンゾチアゾール誘導体またはベンゾオキサゾール誘導体が抗ウイルス剤として開示されている。しかし、PPARアゴニスト活性については一切記載されていない。

[0010] 特許文献3には、ピロリジンを含有するベンゾオキサゾール誘導体がPPARγアゴニストとして開示されている。しかし、ピペラジンおよびピペリジンを含有する化合物は記載されていない。

[0011] 特許文献4および特許文献5には、ピペラジンを含有する化合物が抗アレルギー作用等を有することが開示されている。非特許文献2には、ピペラジンを含有する化合物がグリコプロテインIIb/IIIaアンタゴニストとして開示されている。特許文献6には、ピペラジンを含有する化合物がCB1アンタゴニストとして開示されている。しかし、これらの文献にはPPARアゴニスト活性について一切記載されていない。

[0012] 特許文献7及び特許文献8には、ピペラジン及びピペリジンを含有する化合物がPPARモデュレーターとして記載されている。ただし、これらの化合物はピペラジンとフェニル基との間にスルホニル基をリンカーとして持つことを特徴とする。

特許文献1:国際公開第WO00／006558号パンフレット

特許文献2:欧州特許第398425号明細書

特許文献3:国際公開第WO97／31907号パンフレット

特許文献4:特開平05－345765号公報

特許文献5:特開平09－208570号公報

特許文献6:国際公開第WO2006／060461号パンフレット

特許文献7:国際公開第WO2004／092117号パンフレット

特許文献8:国際公開第WO2005／115983号パンフレット

非特許文献1:カレント メディシナル ケミストリー(Current Medicinal Chemistry)、2003年、第10巻、第267－280頁

非特許文献2:バイオオーガニック アンド メディカル ケミストリー レターズ(Bioorganic &Medical Chemistry Letters)、1998年、第8巻、第1531－1536頁

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0013] 本発明の目的は、優れたPPARアゴニストを提供することにある。

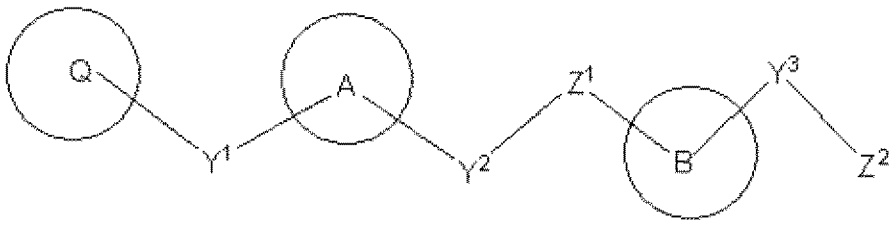
課題を解決するための手段

[0014] 本発明者らは、鋭意研究の結果、優れたPPARアゴニストの合成に成功した。その候補化合物を見出す手段として、コンピューター利用の分子設計技術を用い、所望の薬理活性を持つ化合物の探索を実施した。すなわち、本発明者らは、PDB(Protein Data Bank)に構造が登録されているペルオキシソーム増殖活性化受容体の立体構造に基づいて、化合物3次元データベース自動検索プログラムを用い、市販化合物データベースの化合物の中からヴァーチャル・スクリーニングによりPPARアゴニストとなり得る化合物を選定した。続いて、それらの選定された化合物の構造を基礎として、多くの誘導体を合成し、合成した誘導体について、PPARδ、αおよびγに対する転写活性化試験、細胞毒性試験等を行い、活性が強く所望の薬理活性を持つ化合物を選出し、さらにその誘導体合成を行うことにより、本発明を完成するに至った。また、本発明者は、本発明の化合物がPPAR転写活性を有すること、薬物代謝酵素に対する阻害が少なく、代謝安定性及び水溶性も良いことも見出した。また、本発明化合物は毒性が低く、医薬として使用するために十分安全であると考えられる。

[0015] 本発明は、

(1)式(I):

[化1]



(I)

環Qは置換されていてもよい単環アリール、置換されていてもよい単環ヘテロアリール、置換されていてもよい縮合アリールまたは置換されていてもよい縮合ヘテロアリール(但し、環Qは非置換11H-ジベンズ[b, e]-アゼピン-6-イルではない)であり、

Y^1は単結合、$-NR^6-$または$-NR^6-CO-$(ここでR^6は水素または置換されていてもよい低級アルキルである)であり、

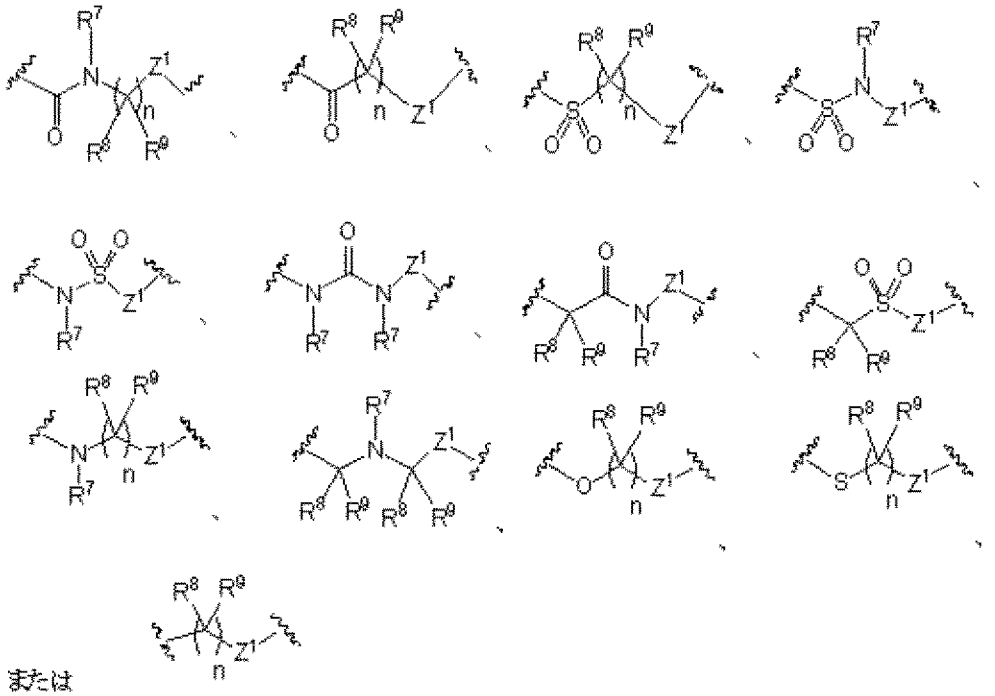
但し、環Qが非置換単環アリールの場合、Y^1は$-NR^6-CO-$であり、

環Qが単環アリールかつY^1が単結合の場合、環Qはハロゲン化アルキルで置換されたフェニルであり、

環Aは置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環ジイル(但し、Y^1が単結合の場合、環Qは環Aを構成する窒素原子と結合する)であり、

式:$-Y^2Z^1-$は

[化2]



または

で示される基(但し、－Y^2Z^1－は－SO_2－ではなく、環Qが非置換ベンゾチアゾール-2-イルまたはベンゾオキサゾール-2-イルの場合、－Y^2Z^1－が－CH_2－CH_2－O－または－O－でない)であり、

R^7は各々独立して水素、置換されていてもよい低級アルキルまたは置換されていてもよいシクロアルキルであり、

R^8およびR^9は各々独立して水素または置換されていてもよい低級アルキルであり、

nは0～3の整数であり、

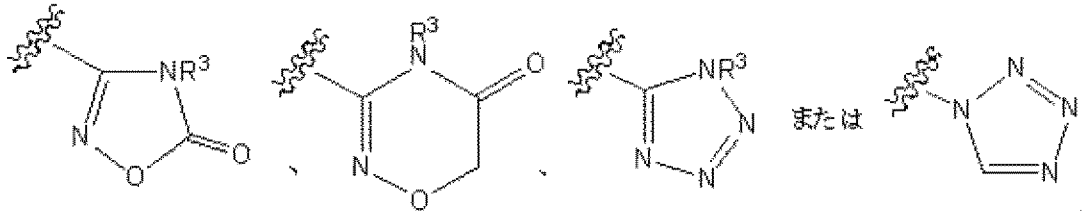
Z^1は単結合、－O－、－S－または－NR^9－(ここでR^9は水素、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいアシル、置換されていてもよい低級アルキルスルホニルまたは置換されていてもよいアリールスルホニルである)であり、

環Bは置換されていてもよい芳香族炭素環ジイルまたは置換されていてもよい芳香族ヘテロ環ジイルであり、

Y^3は単結合、置換されていてもよく、－O－が介在していてもよい低級アルキレン、－O－が介在していてもよいシクロアルキレンまたは置換されていてもよい低級アルケニレンであり、

Z^2は$COOR^3$、$C(=NR^3)NR^{14}OR^{15}$、CONHCN、

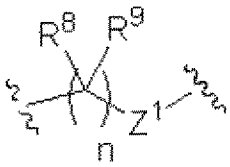
[化3]



(ここでR^3、R^{14}およびR^{15}は各々独立して水素、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルケニル、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールである)である、

(但し、式:$-Y^2Z^1-$が

[化4]

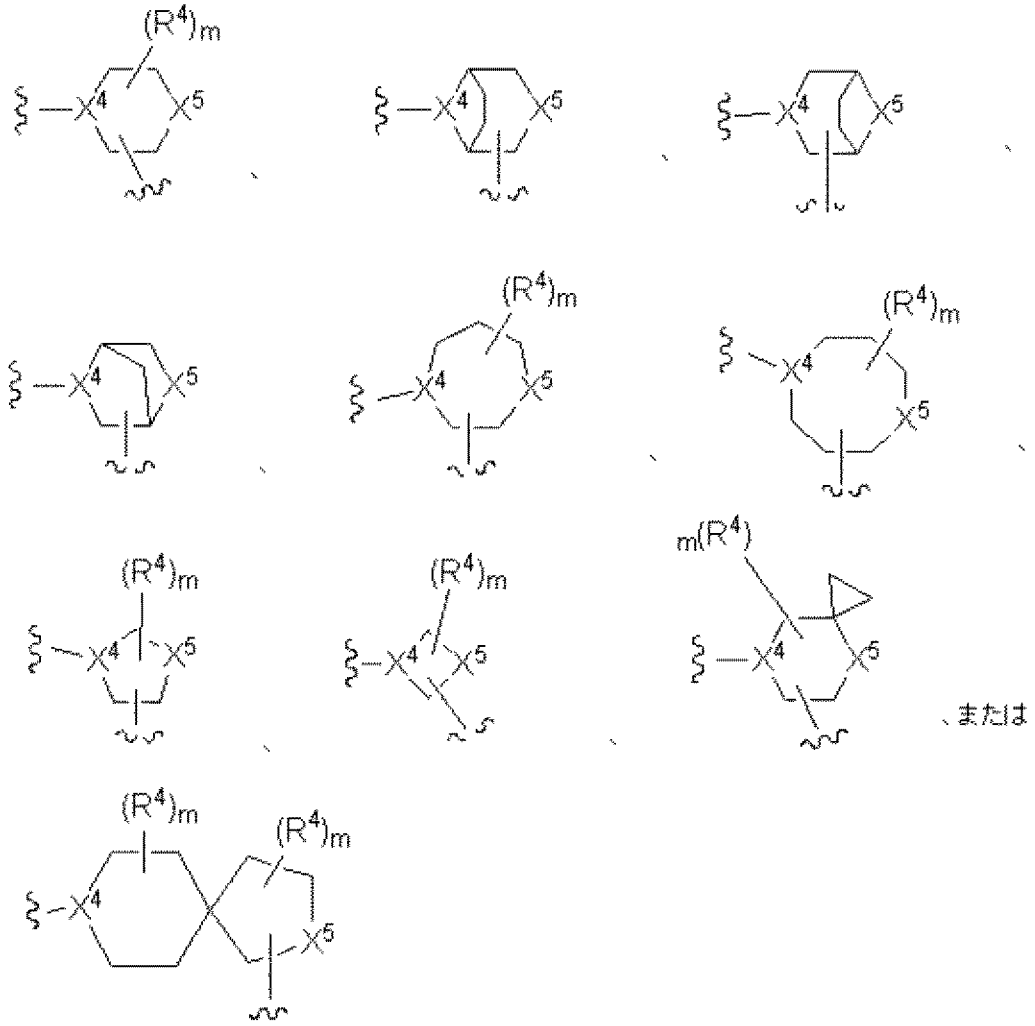


で示される基であり、nが0であり、Z^1が単結合の場合は除く)

で示される化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、

(2)環Aが

[化5]

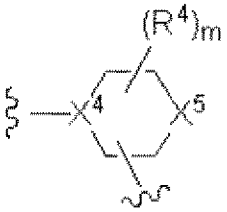


[ここでX^4はNまたはCR^5(ここでR^5は水素または置換されていてもよい低級アルキルである)であり、X^5はO、S、NR^{16}または$CR^{17}R^{18}$(ここでR^{16}～R^{18}はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよい低級アルキル、シアノ、置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環式基、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよい低級アルコキシ、アリール低級アルキルまたは置換されていてもよいシクロアルキルである)である。但し、X^4がCR^5かつX^5が$CR^{17}R^{18}$の場合は除く。R^4は各々独立して、ハロゲン、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルケニル、置換されていてもよい低級アルキニル、置換されていてもよい低級アルコキシまたは置換されていてもよいアリールであり、mは0～2の整数である。X^4からの結合手はY^1と結合し、他方の結合手はY^2と結合する。X^5がNR^{16}または$CR^{17}R^{18}$の場合、該他方の結合手はX^5と結合していてもよい。]で示される基であ

る、(1)記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、

(3)環Aが

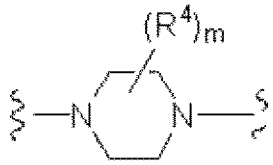
[化6]



[ここでX^4はNまたはCR^5(ここでR^5は水素または置換されていてもよい低級アルキルである)であり、X^5はNR^{16}または$CR^{17}R^{18}$(ここでR^{16}～R^{18}はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよい低級アルキル、シアノ、置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環式基、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよい低級アルコキシ、アリール低級アルキルまたは置換されていてもよいシクロアルキルである)である。R^4は各々独立して、ハロゲン、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルケニル、置換されていてもよい低級アルキニル、置換されていてもよい低級アルコキシまたは置換されていてもよいアリールであり、mは0～2の整数である。X^4からの結合手はY^1と結合し、他方の結合手はY^2と結合する。該他方の結合手はX^5と結合していてもよい。]で示される基である、(1)記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、

(4)環Aが

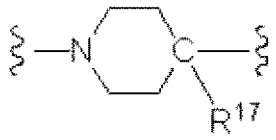
[化7]



(R^4は各々独立して、ハロゲン、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルケニル、置換されていてもよい低級アルキニルまたは置換されていてもよい低級アルコキシであり、mは1または2の整数である。)で示される基である、(1)記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、

(5)環Aが

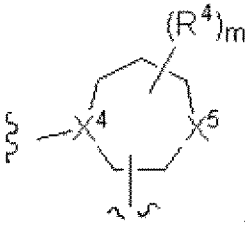
[化8]



(R^{17}は置換されていてもよい低級アルキル、シアノ、置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環式基、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよい低級アルコキシ、アリール低級アルキルまたは置換されていてもよいシクロアルキルである。Nからの結合手はY^1と結合し、Cからの結合手はY^2と結合する。)で示される基である、(1)記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、

(6)環Aが

[化9]



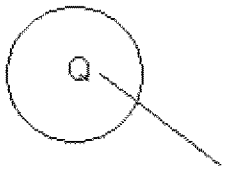
[ここでX^4はNまたはCR^5(ここでR^5は水素または置換されていてもよい低級アルキルである)であり、X^5はNR^{16}または$CR^{17}R^{18}$(ここでR^{16}～R^{18}はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよい低級アルキル、シアノ、置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環式基、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよい低級アルコキシ、アリール低級アルキルまたは置換されていてもよいシクロアルキルである)である。但し、X^4がCR^5かつX^5が$CR^{17}R^{18}$の場合は除く。R^4は各々独立して、ハロゲン、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルケニル、置換されていてもよい低級アルキニル、置換されていてもよい低級アルコキシまたは置換されていてもよいアリールであり、mは0～2の整数である。X^4からの結合手はY^1と結合し、他方の結合手はY^2と結合する。該他方の結合手はX^5と結合していてもよい。]で示される基である、(1)記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、

(7)環Qが置換された縮合ヘテロアリールである、(1)または(2)記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、

(8)環Qが置換されたベンゾフリル、置換されたベンゾチエニル、置換されたベンゾピロリル、置換されたベンゾオキサゾリル、置換されたベンゾイソキサゾリル、置換されたベンゾチアゾリル、置換されたベンゾイソチアゾリル、置換されたベンゾイミダゾリルまたは置換されたベンゾピラゾリルである、(1)または(2)記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、

(9)式:

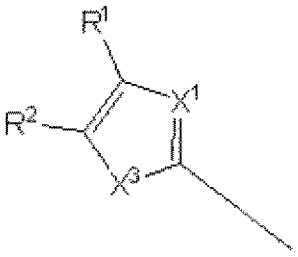
[化10]



が

式:

[化11]



[式中、

R^1は水素、ハロゲン、ヒドロキシ、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルケニル、置換されていてもよい低級アルキニル、置換されていてもよい低級アルコキシまたは置換されていてもよいアリールであり、

R^2はハロゲン、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいアリールチオまたは置換されていてもよいヘテロアリールであり、または

R^1およびR^2は、隣接する炭素原子、X^1およびX^3を構成原子に含む5員環と一緒になって置換された縮合ヘテロアリールを形成してもよく、

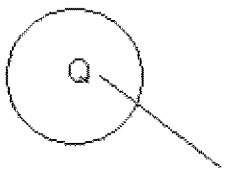
X^1はNまたはCR^{10}、

X^3はNR^{11}、OまたはS、

(ここでR^{10}およびR^{11}は各々独立して水素または置換されていてもよい低級アルキルである)である]で示される基である、(1)または(2)記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、

(11)式:

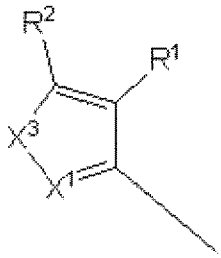
[化12]



が

式:

[化13]



[式中、

R^1は水素、ハロゲン、ヒドロキシ、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルケニル、置換されていてもよい低級アルキニルまたは置換されていてもよい低級アルコキシであり、

R^2はハロゲン、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいアリールチオまたは置換されていてもよいヘテロアリールであり、または

R^1およびR^2は、隣接する炭素原子、X^1およびX^3を構成原子に含む5員環と一緒になって置換された縮合ヘテロアリールを形成してもよく、

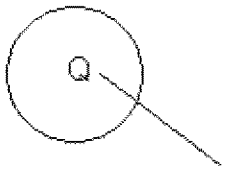
X^1はNまたはCR^{12}、

X^3はNR^{13}、OまたはS、

(ここでR^{12}およびR^{13}は各々独立して水素または置換されていてもよい低級アルキルである)である]で示される基である、(1)または(2)記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、

(12)式:

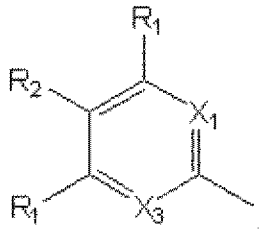
[化14]



が

式:

[化15]



[式中、

R^1はそれぞれ独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシ、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルケニル、置換されていてもよい低級アルキニルまたは置換されていてもよい低級アルコキシであり、

R^2はハロゲン、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいアリールチオまたは置換されていてもよいヘテロアリールであり、

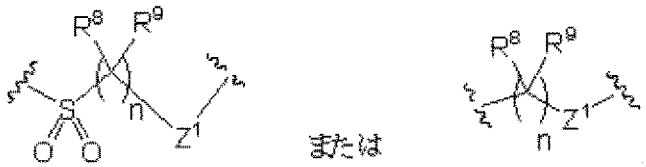
X^1はNまたはCR^{19}、

X^3はNまたはCR^{20}

(ここでR^{19}およびR^{20}は各々独立して水素または置換されていてもよい低級アルキルである。但し、X^1またはX^3のいずれか一方はNである。)である]で示される基である、(1)または(2)記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、

(13)式:$-Y^2Z^1-$が

[化16]



で示される基であり、

R^8およびR^9が各々独立して水素または低級アルキルであり、

nが0～2の整数であり、

Z^1が単結合、－O－または－S－である、(1)または(2)記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、

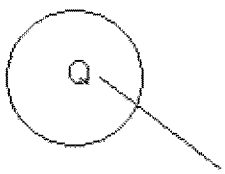
(14)環Bが置換されていてもよいフェニレン、置換されていてもよいインドールジイル、置換されていてもよいベンゾフランジイル、置換されていてもよいベンゾチオフェンジイル、置換されていてもよいフランジイルまたは置換されていてもよいチオフェンジイルである、(1)または(2)記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、

(15)Y^3が単結合、置換されていてもよい低級アルキレン、－O－置換されていてもよい低級アルキレンまたは置換されていてもよい低級アルケニレンである、(1)または(2)記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、

(16)Z^2が$COOR^3$(ここでR^3は水素または置換されていてもよい低級アルキルである)である、(1)または(2)記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、

(17)式:

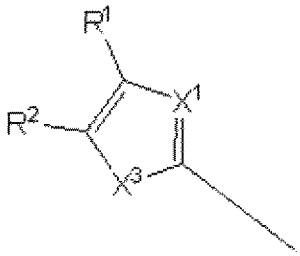
[化17]



が

式:

[化18]



[式中、

R^1は水素であり、

R^2は置換されていてもよいアリールであり、または

R^1およびR^2は隣接する炭素原子、X^1およびX^3を構成原子に含む5員環と一緒になって置換された縮合ヘテロアリールを形成してもよく、

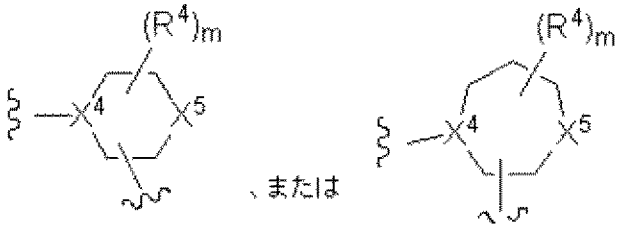
X^1はNまたはCR^{10}(ここでR^{10}は水素である)であり、

X^3はOまたはSである]で示される基であり、

Y^1が単結合であり、

環Aが

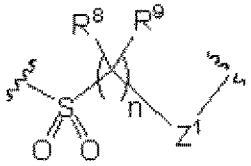
[化19]



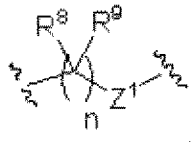
[ここでX^4はNであり、X^5はNR^{16}または$CR^{17}R^{18}$(ここでR^{16}～R^{18}はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよい低級アルキル、シアノ、置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環式基、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよい低級アルコキシ、アリール低級アルキルまたは置換されていてもよいシクロアルキルである)である。R^4は各々独立して、ハロゲン、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルケニル、置換されていてもよい低級アルキニル、置換されていてもよい低級アルコキシまたは置換されていてもよいアリールであり、mは0～2の整数である。X^4からの結合手はY^1と結合し、他方の結合手はY^2と結合する。該他方の結合手はX^5と結合していてもよい。]で示される基であり、

式:－Y^2Z^1－が

[化20]



または



で示される基であり、

R^8およびR^9が各々独立して水素または低級アルキルであり、

nが0～2の整数であり、

Z^1が単結合、－O－または－S－であり、

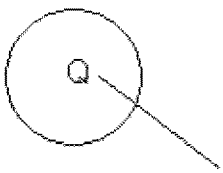
環Bが置換されていてもよいフェニレン(置換基としては、ハロゲン、低級アルキルまたは低級アルコキシ)、置換されていてもよいフランジイル(置換基としては、ハロゲン、低級アルキルまたは低級アルコキシ)または置換されていてもよいチオフェンジイル(置換基としては、ハロゲン、低級アルキルまたは低級アルコキシ)であり、

Y^3が単結合、置換されていてもよい低級アルキレン(置換基としては、ハロゲンまたは低級アルキレン)、－O－置換されていてもよい低級アルキレン(置換基としては、低級アルキレンまたはハロゲン)、置換されていてもよい低級アルケニレン(置換基としては、低級アルキレンまたはハロゲン)であり、

Z^2が$COOR^3$(ここでR^3は水素または低級アルキルである)である、(1)記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、

(18)式:

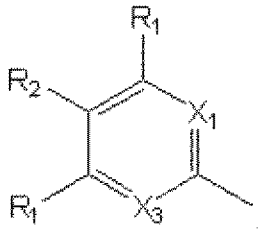
[化21]



が

式:

[化22]



(式中、

R^1はそれぞれ独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシ、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルケニル、置換されていてもよい低級アルキニルまたは置換されていてもよい低級アルコキシであり、

R^2は置換されていてもよいアルキルまたは置換されていてもよいアリールであり

X^1はNまたはCR^{19}、

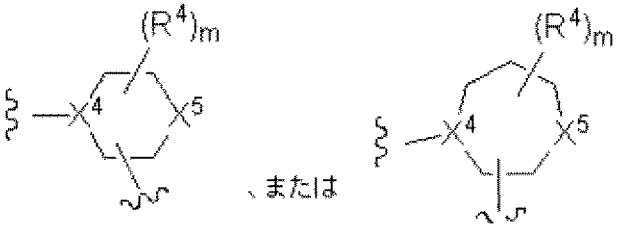
X^3はNまたはCR^{20}

(ここでR^{19}およびR^{20}は各々独立して水素または置換されていてもよい低級アルキルである。但し、X^1またはX^3のいずれか一方はNである。)である]で示される基であり、

Y^1が単結合であり、

環Aが

[化23]

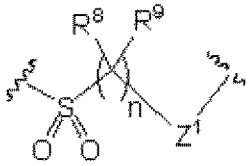


[ここでX^4はNであり、X^5はNR^{16}または$CR^{17}R^{18}$(ここでR^{16}～R^{18}はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよい低級アルキル、シアノ、置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環式基、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよい低級アルコキシ、アリール低級アルキルまたは置換されていてもよいシクロアルキルである)である。R^4は各々独立して、ハロゲン、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルケニル、置換されていてもよい低級アルキニル、置換されていてもよい低級アルコキシまたは置換されていてもよいアリールであり、mは0～2の整数である。X^4からの結合手はY^1と結合し、他方の結

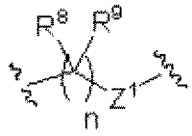
合手はY^2と結合する。該他方の結合手はX^5と結合していてもよい。]で示される基であり、

式:$-Y^2Z^1-$が

[化24]



または



で示される基であり、

R^8およびR^9が各々独立して水素または低級アルキルであり、

nが0～2の整数であり、

Z^1が単結合、－O－または－S－であり、

環Bが置換されていてもよいフェニレン(置換基としては、ハロゲン、低級アルキルまたは低級アルコキシ)、置換されていてもよいフランジイル(置換基としては、ハロゲン、低級アルキルまたは低級アルコキシ)または置換されていてもよいチオフェンジイル(置換基としては、ハロゲン、低級アルキルまたは低級アルコキシ)であり、

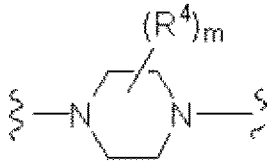
Y^3が単結合、置換されていてもよい低級アルキレン(置換基としては、ハロゲンまたは低級アルキレン)、－O－置換されていてもよい低級アルキレン(置換基としては、低級アルキレンまたはハロゲン)、置換されていてもよい低級アルケニレン(置換基としては、低級アルキレンまたはハロゲン)であり、

Z^2が$COOR^3$(ここでR^3は水素または低級アルキルである)である、(1)記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、

(19)Y^1が単結合であり、

環Aが

[化25]

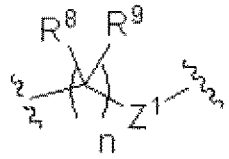


(R^4は各々独立して、ハロゲン、置換されていてもよい低級アルキル、置換されてい

てもよい低級アルケニル、置換されていてもよい低級アルキニルまたは置換されていてもよい低級アルコキシであり、mは1または2の整数である。)で示される基であり、

式:－Y^2Z^1－が

[化26]



で示される基であり、

R^8およびR^9が各々独立して水素または低級アルキルであり、

nが1～2の整数であり、

Z^1が単結合または－O－であり、

環Bが置換されていてもよいフェニレンであり、

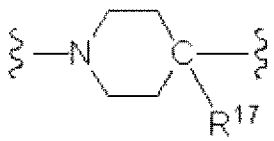
Y^3が置換されていてもよい低級アルキレン(置換基としては、ハロゲンまたは低級アルキレン)または－O－置換されていてもよい低級アルキレン(置換基としては、低級アルキレンまたはハロゲン)であり、

Z^2が$COOR^3$(ここでR^3は水素または低級アルキルである)である、(1)記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、

(20)Y^1が単結合であり、

環Aが

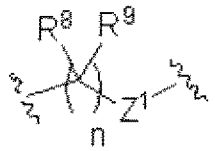
[化27]



(R^{17}は置換されていてもよい低級アルキル、シアノ、置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環式基、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよい低級アルコキシ、アリール低級アルキルまたは置換されていてもよいシクロアルキルである。Nからの結合手はY^1と結合し、Cからの結合手はY^2と結合する。)で示される基であり、

式:－Y^2Z^1－が

[化28]



で示される基であり、

R^8およびR^9が各々独立して水素または低級アルキルであり、

nが2であり、

Z^1が－O－であり、

環Bが置換されていてもよいフェニレンであり、

Y^3が置換されていてもよい低級アルキレン(置換基としては、ハロゲンまたは低級アルキレン)または－O－置換されていてもよい低級アルキレン(置換基としては、低級アルキレンまたはハロゲン)であり、

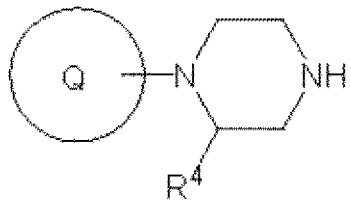
Z^2が$COOR^3$(ここでR^3は水素または低級アルキルである)である、(1)記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、

(21)(1)～(20)のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を有効成分とする医薬組成物、

(22)(1)～(20)のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を有効成分とするペルオキシソーム増殖活性化受容体が関連する疾患の予防および／または治療のために用いる医薬組成物、

(23)式:

[化29]



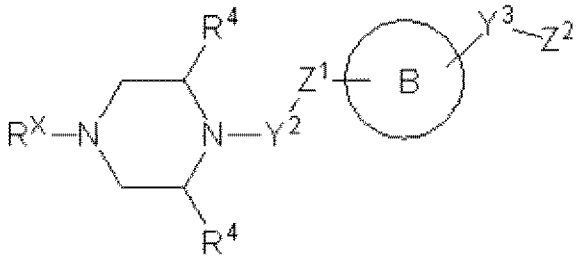
(式中、環Qは(1)と同意義であり、

R^4はハロゲン、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アル

ケニル、置換されていてもよい低級アルキニルまたは置換されていてもよい低級アルコキシである。)で示される化合物、その塩、それらの溶媒和物、

(24)式:

[化30]

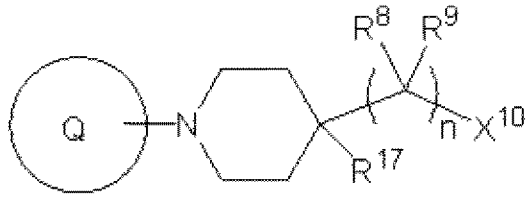


(式中、Y^2、Z^1、環B、Y^3、Z^2は(1)と同意義であり、

R^4は各々独立して、ハロゲン、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルケニル、置換されていてもよい低級アルキニル、置換されていてもよい低級アルコキシまたは置換されていてもよいアリールであり、R^Xは水素またはアミノ保護基である)で示される化合物、その塩、それらの溶媒和物、

(25)式:

[化31]



(式中、環Qは(1)と同意義であり、

R^{17}は置換されていてもよい低級アルキル、シアノ、置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環式基、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよい低級アルコキシ、アリール低級アルキルまたは置換されていてもよいシクロアルキルであり、

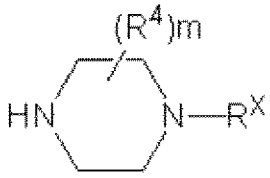
R^8およびR^9が各々独立して水素または低級アルキルであり、

nが1から3の整数であり、

X^{10}がハロゲンまたはヒドロキシである。)で示される化合物、その塩、それらの溶媒和物、

(26)式:

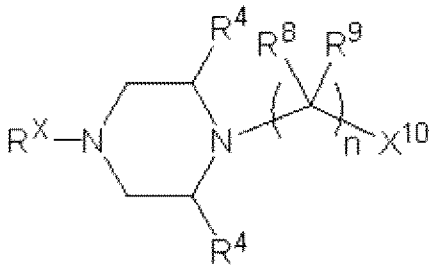
[化32]



(式中、R^4はそれぞれ独立して、ハロゲン、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルケニル、置換されていてもよい低級アルキニルまたは置換されていてもよい低級アルコキシであり、mは1または2であり、R^Xは水素またはアミノ保護基である)で示される化合物、その塩、それらの溶媒和物、

(27)式:

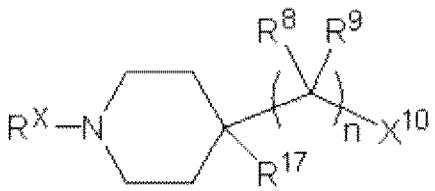
[化33]



(式中、R^4は各々独立して、ハロゲン、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルケニル、置換されていてもよい低級アルキニルまたは置換されていてもよい低級アルコキシであり、R^8およびR^9が各々独立して水素または低級アルキルであり、nが1から3の整数であり、R^Xは水素またはアミノ保護基であり、X^{10}はヒドロキシまたはハロゲンである)で示される化合物、その塩、それらの溶媒和物、

(28)式:

[化34]



(式中、R^{17}は置換されていてもよい低級アルキル、シアノ、置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環式基、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよい

アミノ、置換されていてもよい低級アルコキシ、アリール低級アルキルまたは置換されていてもよいシクロアルキルであり、

R^8およびR^9が各々独立して水素または低級アルキルであり、

nが1から3の整数であり、

X^{10}がハロゲンまたはヒドロキシであり、R^Xは水素またはアミノ保護基である。)で示される化合物、その塩、それらの溶媒和物、を提供する。

[0016] さらに、上記化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を投与することを特徴とする、PPAR活性化方法、詳しくは高脂血症、糖尿病、肥満、動脈硬化、アテローム性動脈硬化、高血糖および／またはシンドロームXの治療方法および／または予防方法を提供する。

[0017] 別の態様として、PPAR活性化のための医薬、詳しくは高脂血症、糖尿病、肥満、動脈硬化、アテローム性動脈硬化、高血糖および／またはシンドロームXの治療および／または予防のための医薬を製造するための、上記化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物の使用を提供する。

発明の効果

[0018] 後述の試験結果から明らかな通り、本発明化合物はPPARアゴニスト作用を示し、本発明化合物は医薬品、特に高脂血症、糖尿病、肥満、動脈硬化、アテローム性動脈硬化、高血糖および／またはシンドロームXの治療および／または予防のための医薬として非常に有用である。

発明を実施するための最良の形態

[0019] 以下に本明細書中で使用する各用語を説明する。なお、本明細書中、各用語は、単独で使用されている場合も、または他の用語と一緒になって使用されている場合も、同一の意義を有する。

[0020] 「単環アリール」とは、炭素数6～12の炭素原子からなる単環の芳香族炭素環式基を意味し、例えば、フェニル等が挙げられる。

「縮合アリール」としては、炭素数6～12の炭素原子からなる単環の芳香族炭素環式基に、1～4個の単環の芳香族炭素環(炭素数6～12の炭素原子からなる単環の芳香族炭素環)が縮合した芳香族炭素環式基を意味し、例えば、ナフチル、アントリ

ル、フェナントリル等が挙げられる。結合手をいずれの環に有していてもよい。好ましくは、ナフチルである。

「アリール」とは、上記「単環アリール」および上記「縮合アリール」を意味する。

「アラルキル」は、1～3個の上記「アリール」が置換した上記「アルキル」を意味する。例えば、ベンジル、フェネチル、フェニルプロピル、トリチル等があげられる。

[0021] 「単環ヘテロアリール」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4～8員の単環芳香族ヘテロ環式基を意味し、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、トリアゾリル、トリアジニル、テトラゾリル、イソオキサゾリル、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、チエニル等があげられる。特に、5員または6員の単環芳香族ヘテロ環式基が好ましい。

「縮合ヘテロアリール」とは、上記「単環ヘテロアリール」から誘導される単環芳香族ヘテロ環に芳香族炭素環（上記「アリール」から誘導される芳香族炭素環）または芳香族ヘテロ環（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4～8員の芳香族ヘテロ環）が縮合した縮合芳香族ヘテロ環から誘導される基を意味し、インドリル、イソインドリル、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、プリニル、プテリジニル、ベンゾピラニル、ベンズイミダゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンズオキサジアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾフリル、イソベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンゾトリアゾリル、イミダゾピリジル、トリアゾロピリジル、イミダゾチアゾリル、ピラジノピリダジニル、キナゾリニル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロベンゾチエニル、カルバゾリル、アクリジニル、キサンテニル、フェノチアジニル、フェノキサチイニル、フェノキサジニル、ジベンゾフリル等が挙げられる。「縮合ヘテロアリール」である場合、結合手をいずれの環に有していてもよい。特に、5員または6員の単環芳香族ヘテロ環にベンゼン環が縮合した縮合ヘテロアリールが好ましい。

「ヘテロアリール」とは、上記「単環ヘテロアリール」及び「縮合ヘテロアリール」を意味する。

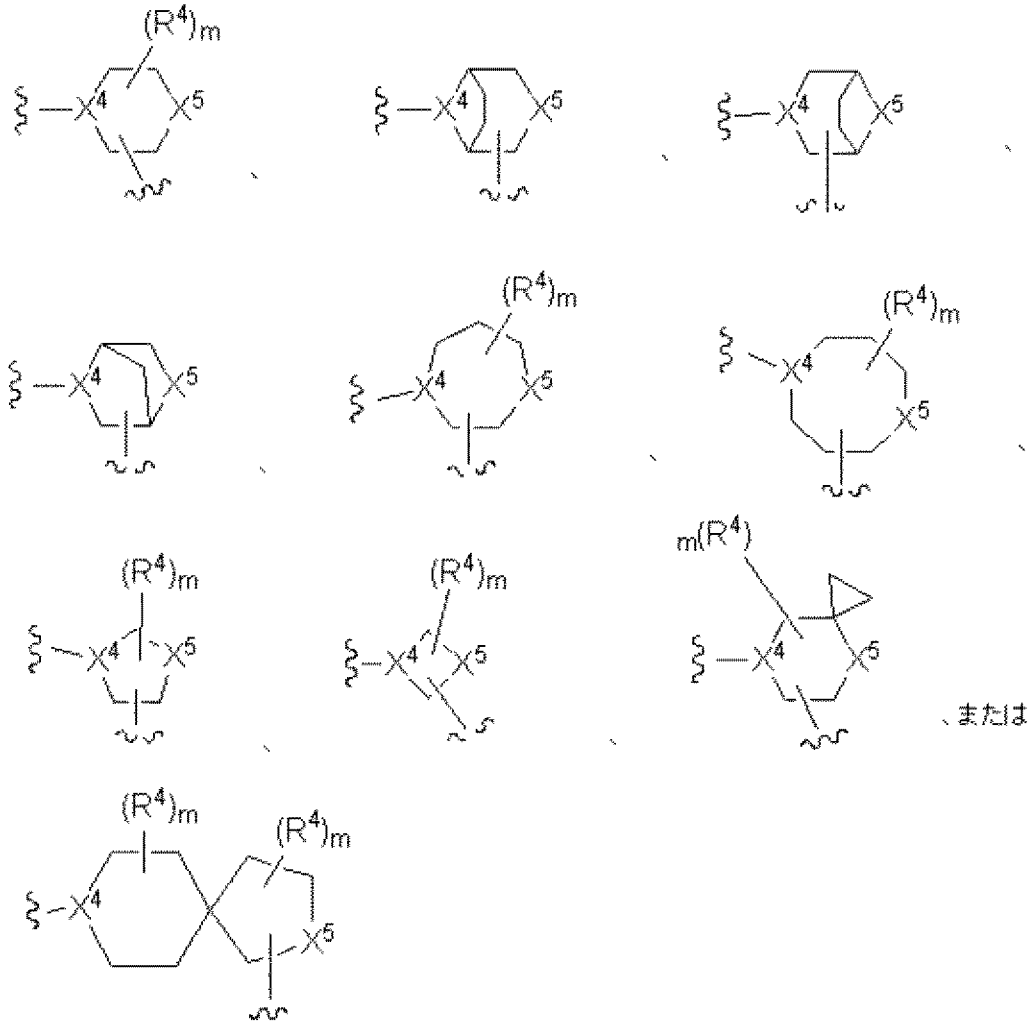
「ヘテロアラルキル」は、1～3個の上記「ヘテロアリール」が置換した上記「アルキル」を意味する。

「非芳香族ヘテロ環式基」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4～8員の単環非芳香族ヘテロ環式基、または上記「単環非芳香族ヘテロ環式基」に芳香族炭素環（上記「アリール」から誘導される芳香族炭素環）、芳香族ヘテロ環（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4～8員の芳香族ヘテロ環）、単環非芳香族ヘテロ環（上記「単環非芳香族ヘテロ環式基」から誘導される単環非芳香族ヘテロ環）、シクロアルカン（下記「シクロアルキル」から誘導される環）が縮合した縮合非芳香族ヘテロ環式基を意味し、具体的には、インドリニル、ジオキサニル、チイラニル、オキシラニル、オキサチオラニル、アゼチジニル、チアニル、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピペリジル、ピペリジノ、ピペラジニル、ピペラジノ、モルホリニル、モルホリノ、オキサジアジニル、ジヒドロピリジル等が挙げられる。

「ヘテロ環式基」とは、上記「ヘテロアリール」および上記「非芳香族ヘテロ環式基」を含有する。例えば、モルホリノ、ピペリジノ、ピペラジノ、フリル、チエニル、ピリジル等が含まれる。

[0022] 「非芳香族ヘテロ環ジイル」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4～10員の非芳香族ヘテロ環から水素原子を2つ除いてできる2価の基を包含する。なお、該非芳香族ヘテロ環は、アルキレンで架橋されていてもよい。好ましくはピペリジンジイル、ピペラジンジイル、モルホリンジイル、ジオキサンジイル、ピロリジンジイル、ピロリンジイル、イミダゾリンジイル、イミダゾリジンジイル等があげられる。例えば、環Aの「非芳香族ヘテロ環ジイル」としては、以下の基が例示される。

[化35]



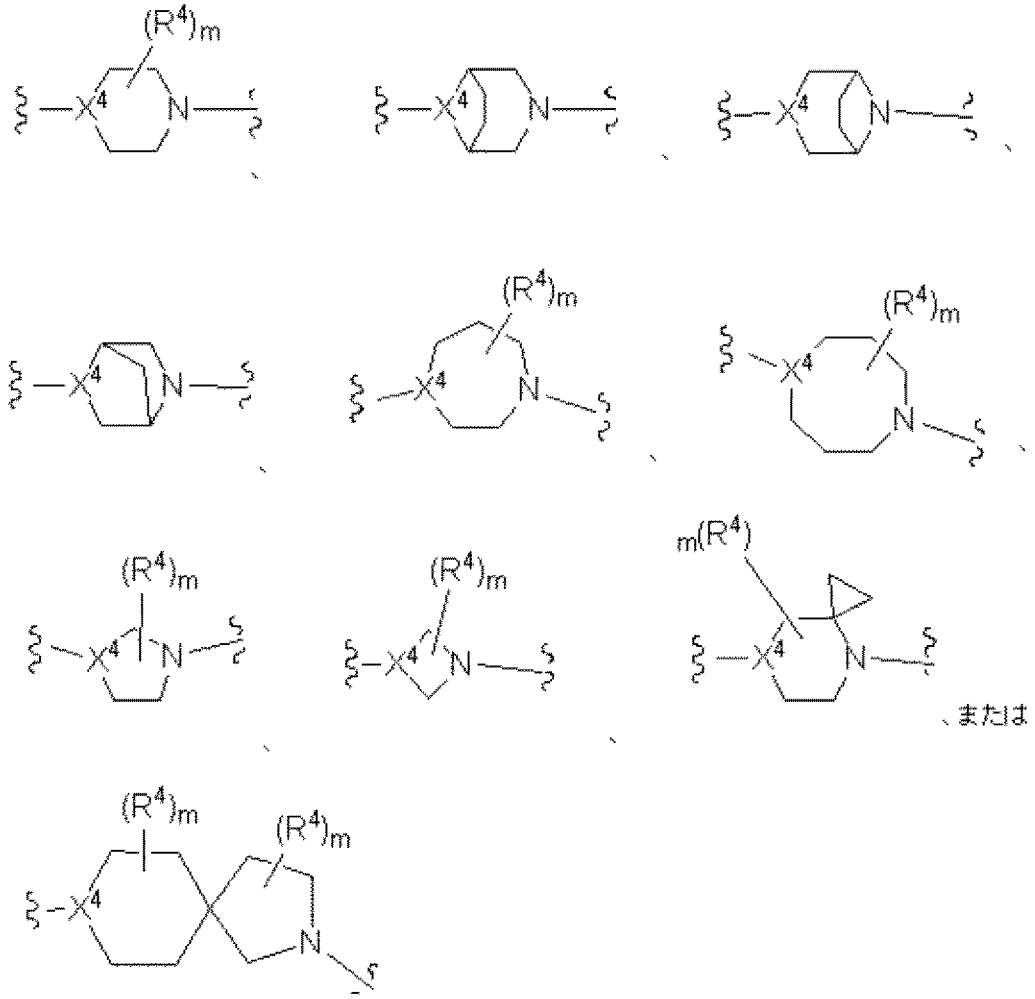
[ここで、X^4はNまたはCR^5（ここでR^5は水素または置換されていてもよい低級アルキルである）であり、X^5はO、S、NR^{16}または$CR^{17}R^{18}$（ここでR^{16}～R^{18}はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環式基、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよい低級アルコキシ、アリール低級アルキルまたは置換されていてもよいシクロアルキルである）である。但し、X^4がCR^5かつX^5が$CR^{17}R^{18}$の場合は除く。R^4は各々独立して、ハロゲン、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルケニル、置換されていてもよい低級アルキニル、置換されていてもよい低級アルコキシまたは置換されていてもよいアリールであり、mは0～2の整数である。]

なお、上記において、X^4から伸びる結合手はY^1に結合し、他方の結合手はY^2に結

合する。X^5がNR^{16}または$CR^{17}R^{18}$である場合、該他方の結合手がX^5に結合する場合も含まれる。該他方の結合手は、X^5に結合する場合が好ましい。

[0023] 「X^5がNR^{16}の場合、該他方の結合手はX^5に結合する」とは、以下を意味する。

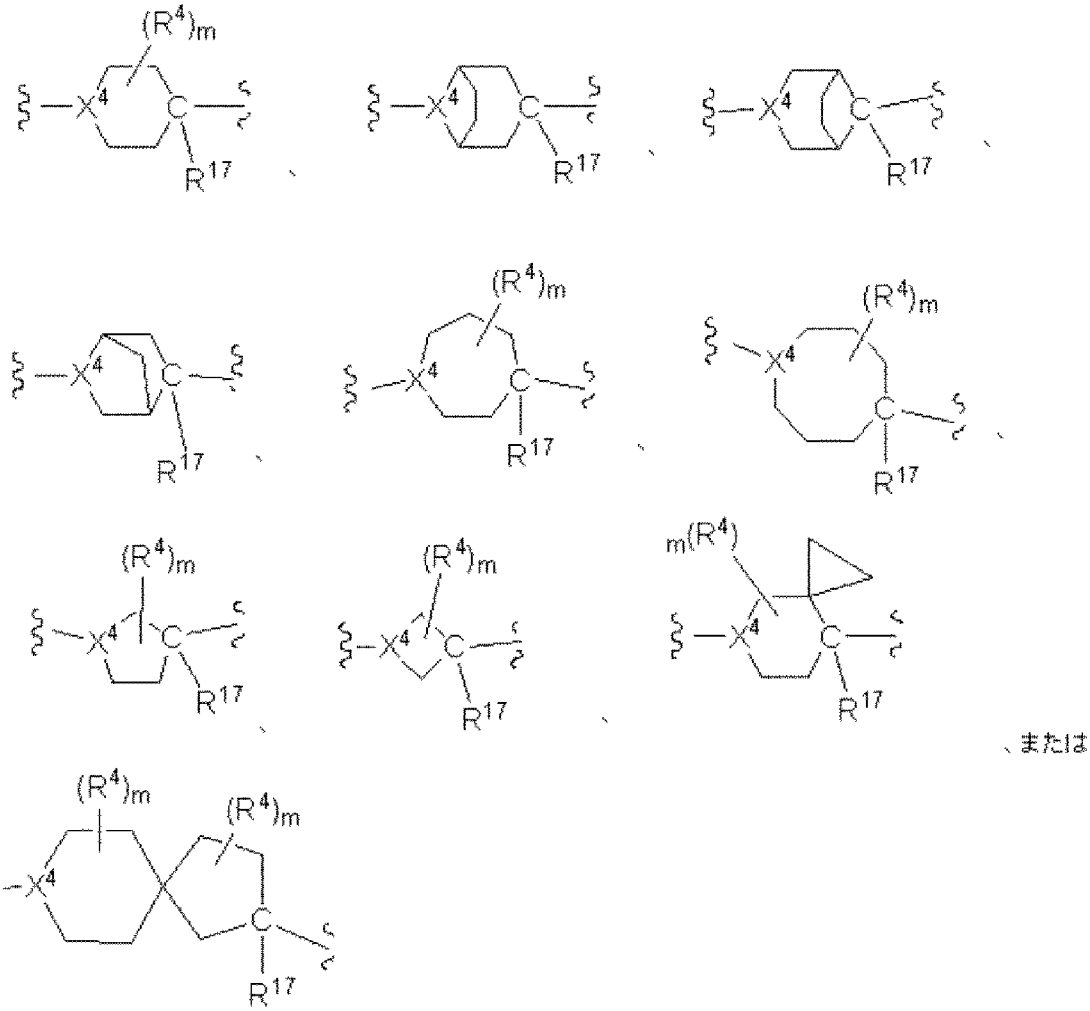
[化36]



(式中、各記号は、上記と同意義。)

[0024] 「X^5が$CR^{17}R^{18}$の場合、該他方の結合手はX^5に結合する」とは、以下を意味する。

[化37]



、または

（式中、各記号は、上記と同意義。）

[0025] 「芳香族炭素環ジイル」とは、上記「アリール」から水素原子を1つ除いてできる2価の基を包含する。例えば、フェニレン、ナフチレン等があげられ、好ましくはフェニレンである。

[0026] 「芳香族ヘテロ環ジイル」とは、上記「ヘテロアリール」から水素原子を1つ除いてできる2価の基を包含する。具体的にはピロールジイル、イミダゾールジイル、ピラゾールジイル、ピリジンジイル、ピリダジンジイル、ピリミジンジイル、ピラジンジイル、トリアゾールジイル、トリアジンジイル、イソオキサゾールジイル、オキサゾールジイル、オキサジアゾールジイル、イソチアゾールジイル、チアゾールジイル、チアジアゾールジイル、フランジイル、チオフェンジイル、インドールジイル、ベンゾフランジイルおよびベンゾチオフェンジイル等が挙げられる。好ましくは、インドールジイル、ベンゾフランジイル、ベンゾチオフェンジイル、フランジイル、チオフェンジイルであり、特に、単環の

芳香族ヘテロ環ジイルが好ましく、さらには、フランジイル(特に、フラン-2,5-ジイル)、チオフェンジイル(特に、チオフェン-2,5-ジイル)が好ましい。

[0027] 「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1～4の直鎖または分枝状のアルキルを包含し、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、n－ヘプチル、イソヘプチル、n－オクチル、イソオクチル、n－ノニルおよびn－デシル等が挙げられる。

[0028] 「低級アルケニル」とは、任意の位置に1以上の二重結合を有する炭素数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、プロペニル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル、プレニル、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、ノネニルおよびデセニル等を包含する。

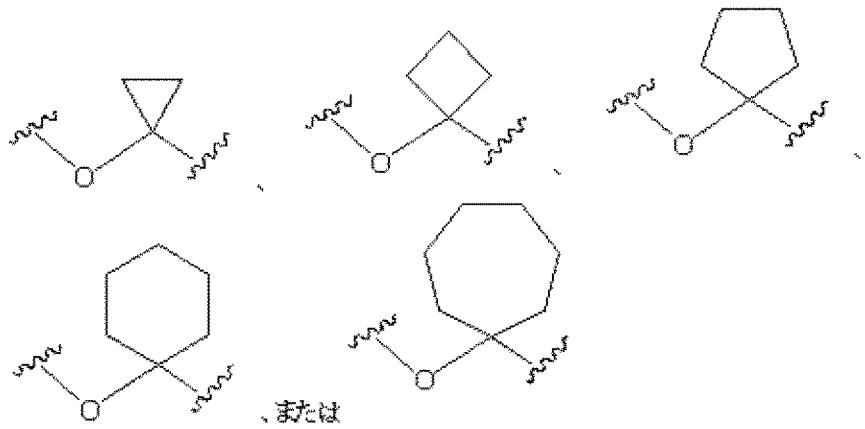
[0029] 「低級アルキニル」とは、炭素数2～10、好ましくは炭素数2～6、さらに好ましくは炭素数2～4の直鎖状または分枝状のアルキニルを意味し、具体的には、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ノニニル、デシニル等を包含する。これらは任意の位置に1以上の三重結合を有しており、さらに二重結合を有していてもよい。

[0030] 「シクロアルキル」とは、炭素数3～9、好ましくは3～6のシクロアルキルを包含する。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、シクロヘプチルおよびシクロオクチル等が挙げられる。

[0031] 「シクロアルキレン」とは、炭素数3～9、好ましくは3～6のシクロアルキレンを包含する。具体的にはシクロプロピレン、シクロブチレン、シクロペンチレン、シクロヘキシレン、シクロヘプチレン、シクロオクチレン等が挙げられる。特に好ましくはシクロプロピレンである。

[0032] 「－O－が介在していてもよいシクロアルキレン」とは、上記「シクロアルキレン」の末端に－O－が1または2個介在していてもよいシクロアルキレンを意味する。例えば、

[化38]



で示される基等が挙げられる。

[0033] 「アシル」とは(a)上記「アルキル」が置換したカルボニルもしくは上記「アルケニル」が置換したカルボニル、(b)上記「シクロアルキル」が置換したカルボニル、(c)上記「アリール」が置換したカルボニルおよび(d)ホルミルを包含する。具体的には、ホルミル、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、クロトノイル、シクロプロピルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル、シクロオクチルカルボニルおよびベンゾイル等を包含する。

[0034] 「低級アルキレン」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レンを包含する。具体的にはメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、メチルメチレン、プロピレン、ジメチルメチレン、1,1-ジメチルエチレン、1,2-ジメチルエチレン等が挙げられる。特に好ましくはメチレン、エチレン、ジメチルメチレンである。

[0035] 「－O－が介在していてもよい低級アルキレン」とは、上記「アルキレン」の一部に－O－が1～3個介在していてもよいアルキレンを意味する。なお、アルキレンの末端に－O－が介在しているものも含まれる。例えば、$-O-CH_2-$、$-CH_2-O-$、$-CH_2-O-CH_2-$、$-O-CH_2-CH_2-$、$-CH_2-CH_2-O-$、$-O-CH(CH_3)-$、$-O-C(CH_3)_2-$、$-O-CH_2-CH_2-O-$、$-O-CH(CH_3)-O-$、$-O-C(CH_3)_2-O-$等があげられる。

「－O－置換されていてもよい低級アルキレン」は、アルキレンの末端に－O－が介在しているものを意味する。

[0036] 「低級アルケニレン」とは、任意の位置に1以上の二重結合を有する炭素数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レンを包含する。例えば、ビニレン、プロペニレン等があげられる。

[0037] 「ハロゲン」とは、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素を包含する。特にフッ素、塩素および臭素が好ましい。

[0038] 「低級アルコキシ」のアルキル部分は、上記「低級アルキル」と同意義である。

[0039] 「置換されていてもよい低級アルキル」、「置換されていてもよい低級アルキルスルホニル」、「置換されていてもよい低級アルケニル」、「置換されていてもよい低級アルキニル」、「置換されていてもよい低級アルキレン」、「置換されていてもよい低級アルケニレン」、「置換されていてもよい低級アルコキシ」、「置換されていてもよいアシル」の置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、置換されていてもよい低級アルコキシ、置換されていてもよい低級アルキニルオキシ、置換されていてもよいアミノ、メルカプト、置換されていてもよい低級アルキルチオ、アシル、アシルオキシ、置換されていてもよいイミノ、カルボキシ、置換されていてもよい低級アルコキシカルボニル、置換されていてもよいカルバモイル、置換されていてもよいチオカルバモイル、置換されていてもよいカルバモイルオキシ、置換されていてもよいチオカルバモイルオキシ、置換されていてもよいスルファモイル、置換されていてもよい低級アルキルスルホニル、置換されていてもよい低級アルキルスルホニルオキシ、シアノ、ニトロ、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルキルオキシ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいアリールチオ、置換されていてもよいアリールスルホニル、置換されていてもよいアリールスルホニルオキシ、置換されていてもよいヘテロ環式基、置換されていてもよいヘテロ環オキシ、置換されていてもよい低級アルキレン、置換されていてもよい低級アルキレンジオキシ、オキソが挙げられ、任意の位置がこれらから選択される1以上の基で置換されていてもよい。置換されていてもよい低級アルキレン、置換されていてもよい低級アルキレンジオキシが置換基である場合、2つの結合手が一つの炭素原子に結合し、スピロ環を形成していてもよいし、別々の原子に結合し隣接する炭素原子と一緒になって環を形成していてもよい。

「ヘテロ環オキシ」のヘテロ環部分は上記「ヘテロ環式基」と同様である。

[0040] 「置換されていてもよい単環アリール」、「置換されていてもよい単環ヘテロアリール」、「置換されていてもよいアリール」、「置換されていてもよいアラルキル」、「置換されていてもよいアリールオキシ」、「置換されていてもよいアリールチオ」、「置換されていてもよいヘテロアリール」、「置換されていてもよいヘテロアラルキル」、「置換されていてもよいヘテロアリールオキシ」、「置換されていてもよいヘテロアリールチオ」、「置換された縮合アリール」、「置換された縮合ヘテロアリール」、「置換されていてもよいアリールスルホニル」、「置換されていてもよい芳香族炭素環ジイル」、「置換されていてもよい芳香族ヘテロ環ジイル」、「置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環式基」の置換基としては、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルケニル、置換されていてもよい低級アルケニル、置換されていてもよい低級アルケニルオキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、置換されていてもよい低級アルコキシ、置換されていてもよい低級アルキニルオキシ、置換されていてもよいアミノ、メルカプト、置換されていてもよい低級アルキルチオ、アシル、アシルオキシ、置換されていてもよいイミノ、カルボキシ、置換されていてもよい低級アルコキシカルボニル、置換されていてもよいカルバモイル、置換されていてもよいチオカルバモイル、置換されていてもよいカルバモイルオキシ、置換されていてもよいチオカルバモイルオキシ、置換されていてもよいスルファモイル、置換されていてもよい低級アルキルスルホニル、置換されていてもよい低級アルキルスルホニルオキシ、シアノ、ニトロ、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルキルオキシ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいアリールチオ、置換されていてもよいアリールスルホニル、置換されていてもよいアリールスルホニルオキシ、置換されていてもよいヘテロ環式基、置換されていてもよいヘテロ環オキシ、置換されていてもよい低級アルキレン、置換されていてもよい低級アルキレンジオキシが挙げられ、任意の位置がこれらから選択される1以上の基で置換されていてもよい。置換されていてもよい低級アルキレン、置換されていてもよい低級アルキレンジオキシが置換基である場合、別々の原子に結合し隣接する炭素原子と一緒になって環を形成していてもよい。

上記の置換基の中で、好ましくは、ハロゲン、ヒドロキシ、置換されていてもよい低級アルキル(置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ)、置換されていてもよい低級アルケニル(置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ)、置換されていてもよい低級アルコキシ(置換基としては、ハロゲン、アリール)、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、置換されていてもよいカルバモイル(置換基としては、低級アルキル、アリール)、置換されていてもよいアミノ(置換基としては、アシル、低級アルキル)、メルカプト、低級アルキルチオ、アシル、アシルオキシ、シアノ、ニトロ、アリール、ヘテロ環式基、低級アルキレン、低級アルキレンジオキシであり、特に、ハロゲン、置換されていてもよい低級アルキル(置換基としては、ハロゲン)が好ましい。

「置換されたベンゾフリル」、「置換されたベンゾチエニル」、「置換されたベンゾピロリル」、「置換されたベンゾオキサゾリル」、「置換されたベンゾイソキサゾリル」、「置換されたベンゾチアゾリル」、「置換されたベンゾイソチアゾリル」、「置換されたベンゾイミダゾリル」、「置換されたベンゾピラゾリル」の置換基は、上記「置換された縮合ヘテロアリール」の置換基と同意義である。

「置換されていてもよいフェニレン」の置換基は、「置換されていてもよい芳香族炭素環ジイル」の置換基と同意義である。

「置換されていてもよいインドールジイル」、「置換されていてもよいベンゾフランジイル」、「置換されていてもよいベンゾチオフェンジイル」、「置換されていてもよいフランジイル」、「置換されていてもよいチオフェンジイル」の置換基は、上記「置換されていてもよい芳香族ヘテロ環ジイル」の置換基と同意義である。

[0041] 「置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環ジイル」の置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ、置換されていてもよい低級アルコキシ、置換されていてもよい低級アルキニルオキシ、置換されていてもよいアミノ、メルカプト、置換されていてもよい低級アルキルチオ、アシル、アシルオキシ、置換されていてもよいイミノ、カルボキシ、置換されていてもよい低級アルコキシカルボニル、置換されていてもよいカルバモイル、置換されていてもよいチオカルバモイル、置換されていてもよいカルバモイルオキシ、置換されていてもよいチオカルバモイルオキシ、置換されていてもよいスルファモイル、置換されていてもよい低級アルキルスルホニル、置換されていてもよい低級アルキルスルホニ

ルオキシ、シアノ、ニトロ、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルキルオキシ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいアリールチオ、置換されていてもよいアリールスルホニル、置換されていてもよいアリールスルホニルオキシ、置換されていてもよいヘテロ環式基、置換されていてもよいヘテロ環オキシ、置換されていてもよい低級アルキレン、置換されていてもよい低級アルキレンジオキシ、オキソが挙げられ、任意の位置がこれらから選択される1以上の基で置換されていてもよい。置換されていてもよい低級アルキレン、置換されていてもよい低級アルキレンジオキシが置換基である場合、2つの結合手が一つの炭素原子に結合し、スピロ環を形成していてもよいし、別々の原子に結合し隣接する炭素原子と一緒になって環を形成していてもよい。

[0042] 「置換されていてもよい低級アルキニルオキシ」、「置換されていてもよい低級アルキルチオ」、「置換されていてもよい低級アルコキシカルボニル」、「置換されていてもよい低級アルキルスルホニルオキシ」、「置換されていてもよいシクロアルキル」、「置換されていてもよいシクロアルキルオキシ」、「置換されていてもよいアリールスルホニル」、「置換されていてもよいアリールスルホニルオキシ」、「置換されていてもよいヘテロ環式基」、「置換されていてもよいヘテロ環オキシ」、「置換されていてもよい低級アルキレンジオキシ」の置換基は上記「置換されていてもよい低級アルキル」の置換基と同様である。

[0043] 「置換されていてもよいアミノ」、「置換されていてもよいイミノ」、「置換されていてもよいカルバモイル」、「置換されていてもよいチオカルバモイル」、「置換されていてもよいカルバモイルオキシ」、「置換されていてもよいチオカルバモイルオキシ」、「置換されていてもよいスルファモイル」の置換基としては上記「置換されていてもよい低級アルキル」と同様のものが挙げられる。これらの置換基が、窒素原子上にモノまたはジ置換していてもよい。特に、低級アルキル、アリール、ヘテロ環式基、アシル、低級アルコキシカルボニル、低級アルキルスルホニル、アリールスルホニルが好ましい。

[0044] 以下に、式(I)で示される化合物の各置換基の好ましい態様を説明する。

[0045] 環Qは、置換されていてもよい単環アリール、置換されていてもよい単環ヘテロアリール、置換されていてもよい縮合アリールまたは置換されていてもよい縮合ヘテロア

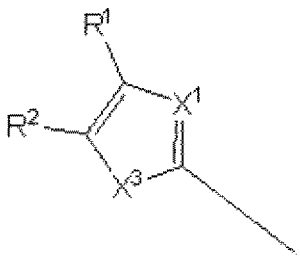
リールであり、好ましくは、少なくとも1個のR^2で置換され、さらに置換されていてもよい単環アリール、少なくとも1個のR^2で置換され、さらに置換されていてもよい単環ヘテロアリール(ここで各々R^2はハロゲン、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいアリールチオ、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいヘテロアラルキル、置換されていてもよいヘテロアリールオキシまたは置換されていてもよいヘテロアリールチオである)、置換された縮合アリールまたは置換された縮合ヘテロアリールである。特に、1個のR^2で置換され、さらに置換されていてもよい単環ヘテロアリール(ここでR^2はハロゲン、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアリールである)、置換された縮合アリールまたは置換された縮合ヘテロアリールが好ましい。

「さらに置換されていてもよい」とは、置換基R^2以外にも、置換基を有していてもよいことを意味する。該置換基は、R^2と同じ置換基であってもよい。

置換された縮合ヘテロアリールとしては、置換されたベンゾフリル、置換されたベンゾチエニル、置換されたベンゾピロリル、置換されたベンゾオキサゾリル、置換されたベンゾイソキサゾリル、置換されたベンゾチアゾリル、置換されたベンゾイソチアゾリル、置換されたベンゾイミダゾリルまたは置換されたベンゾピラゾリルが挙げられ、特に好ましくは置換されたベンゾチアゾリル(置換基としては、ハロゲン、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルコキシ、アリール、低級アルキルスルホニル、置換されていてもよいカルバモイル)が挙げられる。

[0046] 環Qとしては、特に、以下が好ましい。式:

[化39]



[式中、

R^1は水素、ハロゲン、ヒドロキシ、置換されていてもよい低級アルキル、置換されてい

てもよい低級アルケニル、置換されていてもよい低級アルキニル、置換されていてもよい低級アルコキシまたは置換されていてもよいアリールであり、

R^2はハロゲン、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいアリールチオまたは置換されていてもよいヘテロアリールであり、

または、R^1およびR^2は隣接する炭素原子と一緒になって置換されていてもよい環を形成してもよく、

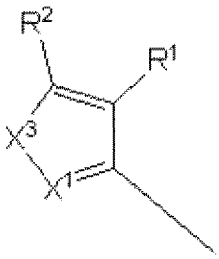
X^1はNまたはCR^{10}、

X^3はNR^{11}、OまたはS、

(ここでR^{10}及びR^{11}は各々独立して水素または置換されていてもよい低級アルキルである)である]で示される基、

式:

[化40]



[式中、

R^1は水素、ハロゲン、ヒドロキシ、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルケニル、置換されていてもよい低級アルキニルまたは置換されていてもよい低級アルコキシであり、

R^2はハロゲン、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいアリールチオまたは置換されていてもよいヘテロアリールであり、

または、R^1およびR^2は隣接する炭素原子と一緒になって置換されていてもよい環を形成してもよく、

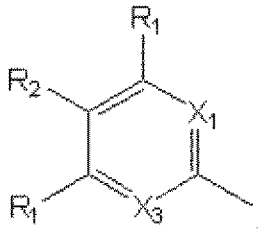
X^1はNまたはCR^{12}、

X^3はNR^{13}、OまたはS、

(ここでR^{12}およびR^{13}は各々独立して水素または置換されていてもよい低級アルキルである)である]で示される基、または

式:

[化41]



[式中、

R^1はそれぞれ独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシ、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルケニル、置換されていてもよい低級アルキニルまたは置換されていてもよい低級アルコキシであり、

R^2はハロゲン、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいアリールチオまたは置換されていてもよいヘテロアリールであり、

X^1はNまたはCR^{19}、

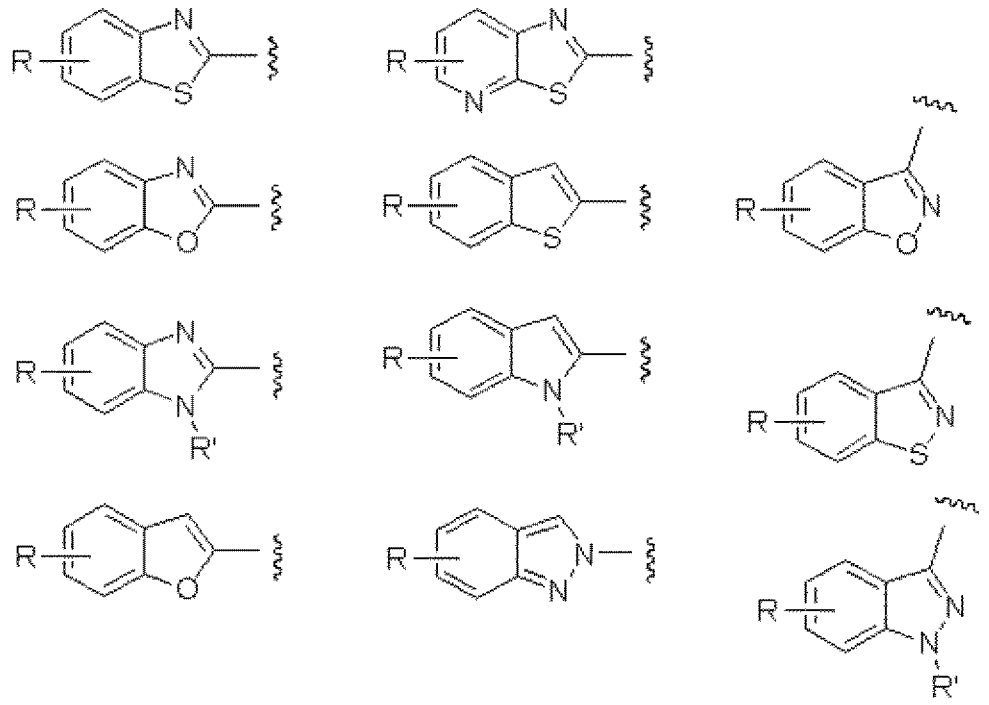
X^3はNまたはCR^{20}

(ここでR^{19}およびR^{20}は各々独立して水素または置換されていてもよい低級アルキルである。但し、X^1またはX^3のいずれか一方はNである。)である。]

で示される基が好ましい。

[0047] また、環Qの「置換された縮合ヘテロアリール」としては、以下の態様も好ましい。

[化42]

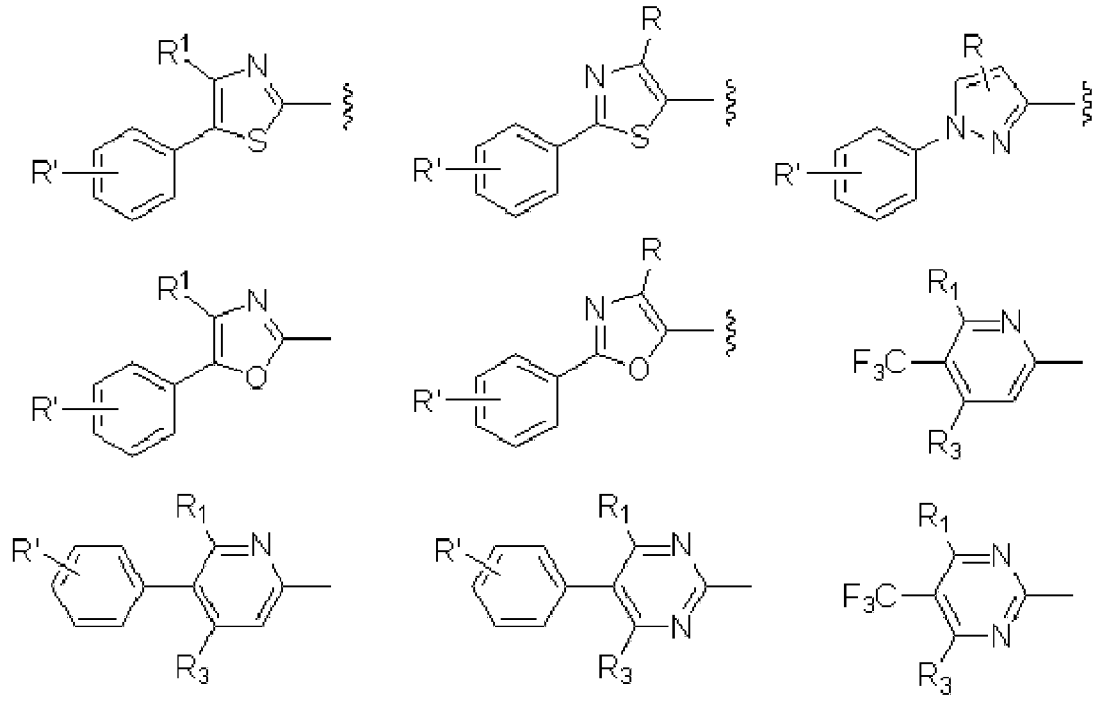


(Rは、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルケニル、置換されていてもよい低級アルケニル、置換されていてもよい低級アルケニルオキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、置換されていてもよい低級アルコキシ、置換されていてもよい低級アルキニルオキシ、置換されていてもよいアミノ、メルカプト、置換されていてもよい低級アルキルチオ、アシル、アシルオキシ、置換されていてもよいイミノ、カルボキシ、置換されていてもよい低級アルコキシカルボニル、置換されていてもよいカルバモイル、置換されていてもよいチオカルバモイル、置換されていてもよいカルバモイルオキシ、置換されていてもよいチオカルバモイルオキシ、置換されていてもよいスルファモイル、置換されていてもよい低級アルキルスルホニル、置換されていてもよい低級アルキルスルホニルオキシ、シアノ、ニトロ、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルキルオキシ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいアリールチオ、置換されていてもよいアリールスルホニル、置換されていてもよいアリールスルホニルオキシ、置換されていてもよいヘテロ環式基、置換されていてもよいヘテロ環オキシであり、R'は水素または上記Rと同意義である。ただし、R'が上記Rから選択される基である場合は、Rは水素でもよい。)

[0048] 環Qの「少なくとも1個のR^2で置換され、さらに置換されていてもよい単環ヘテロアリ

ール」としては、以下の態様も好ましい。

[化43]



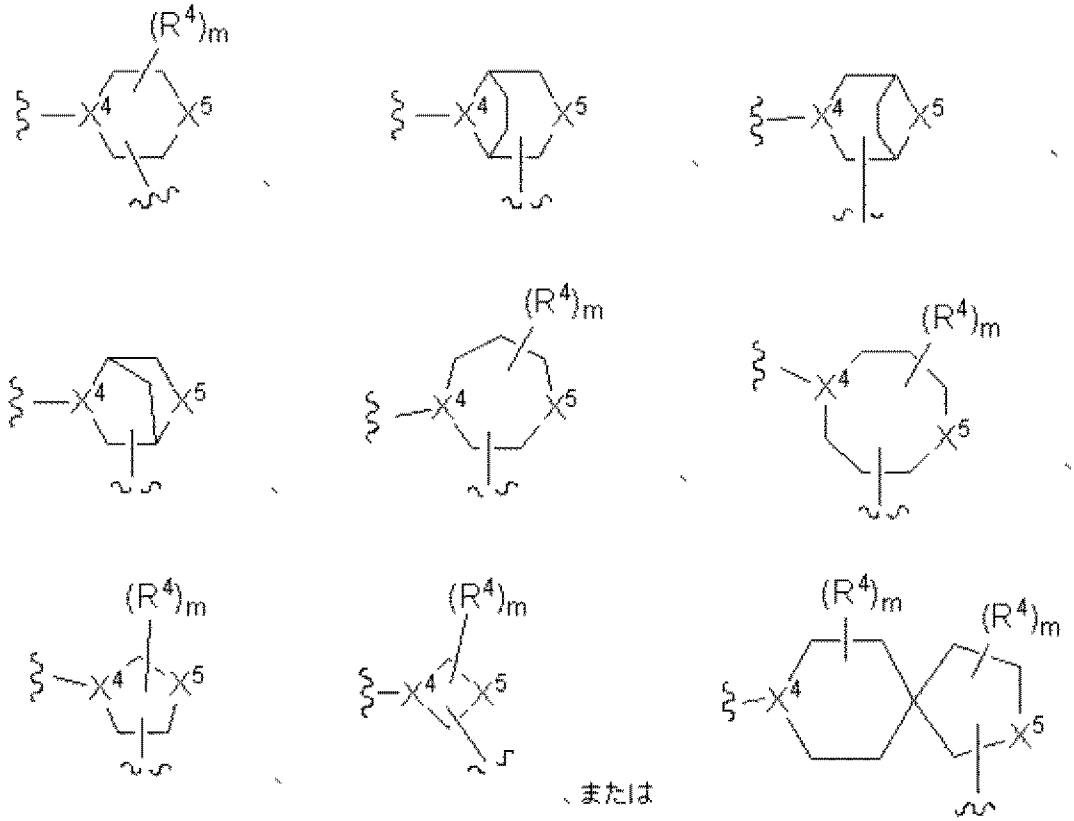
(R^1は水素、ハロゲン、ヒドロキシ、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルケニル、置換されていてもよい低級アルキニル、置換されていてもよい低級アルコキシまたは置換されていてもよいアリールであり、R及びR'は各々独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシ、置換されていてもよい低級アルコキシ、置換されていてもよい低級アルキニルオキシ、置換されていてもよいアミノ、メルカプト、置換されていてもよい低級アルキルチオ、アシル、アシルオキシ、置換されていてもよいイミノ、カルボキシ、置換されていてもよい低級アルコキシカルボニル、置換されていてもよいカルバモイル、置換されていてもよいチオカルバモイル、置換されていてもよいカルバモイルオキシ、置換されていてもよいチオカルバモイルオキシ、置換されていてもよいスルファモイル、置換されていてもよい低級アルキルスルホニル、置換されていてもよい低級アルキルスルホニルオキシ、シアノ、ニトロ、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルキルオキシ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいアリールチオ、置換されていてもよいアリールスルホニル、置換されていてもよいアリールスルホニルオ

キシ、置換されていてもよいヘテロ環式基、置換されていてもよいヘテロ環オキシ等である。)

[0049] Y^1は、単結合、$-NR^6-$または$-NR^6-CO-$(ここでR^6は水素または置換されていてもよい低級アルキルである)であり、特に単結合が好ましい。

[0050] 環Aは、置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環ジイル(但し、Y^1が単結合の場合、環Qは環Aを構成する窒素原子と結合する。)であり、特に、

[化44]

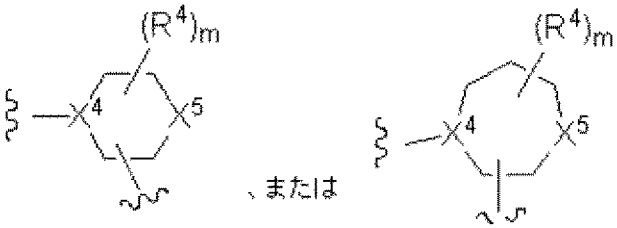


、または

[ここでX^4はNまたはCR^5(ここでR^5は水素または置換されていてもよい低級アルキルである)であり、X^5はO、S、NR^{16}または$CR^{17}R^{18}$(ここでR^{16}～R^{18}はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよい低級アルキル、シアノ、置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環式基、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよい低級アルコキシ、アリール低級アルキルまたは置換されていてもよいシクロアルキルである)である。但し、X^4がCR^5かつX^5が$CR^{17}R^{18}$の場合は除く。R^4は各々独立して、ハロゲン、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルケニル、置換されていてもよい低級アルキニル、置換されていても

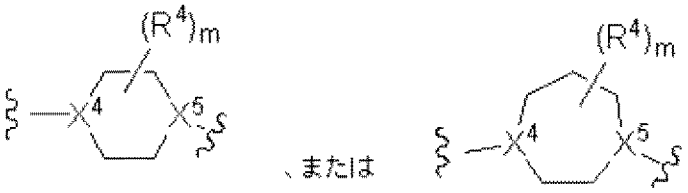
よい低級アルコキシまたは置換されていてもよいアリールであり、mは0～2の整数である。X^4からの結合手はY^1と結合し、他方の結合手はY^2と結合する。X^5がNR^{16}または$CR^{17}R^{18}$の場合、該他方の結合手はX^5と結合していてもよい。]で示される基が好ましい。より好ましくは、

[化45]



[ここでX^4はNまたはCR^5(ここでR^5は水素または置換されていてもよい低級アルキルである)であり、X^5はNR^{16}または$CR^{17}R^{18}$(ここでR^{16}～R^{18}はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよい低級アルキル、シアノ、置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環式基、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよい低級アルコキシ、アリール低級アルキルまたは置換されていてもよいシクロアルキルである)である。但し、X^4がCR^5かつX^5が$CR^{17}R^{18}$の場合は除く。R^4は各々独立して、ハロゲン、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルケニル、置換されていてもよい低級アルキニル、置換されていてもよい低級アルコキシまたは置換されていてもよいアリールであり、mは0～2の整数である。X^4からの結合手はY^1と結合し、他方の結合手はY^2と結合する。該他方の結合手はX^5と結合していてもよい。]で示される基である。さらに好ましくは、

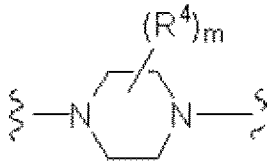
[化46]



[ここでX^4はNであり、X^5はNR^{16}または$CR^{17}R^{18}$(ここでR^{16}～R^{18}はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよい低級アルキル、シアノ、置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環式基、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよい低級アルコキシ、アリール低級アルキルまたは置換されてい

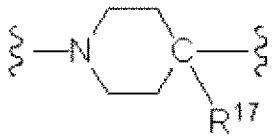
てもよいシクロアルキルである）である。R^4は各々独立して、ハロゲン、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルケニル、置換されていてもよい低級アルキニル、置換されていてもよい低級アルコキシまたは置換されていてもよいアリールであり、mは0～2の整数である。X^4からの結合手はY^1と結合し、他方の結合手はY^2と結合する。]で示される基である。特に、mは1～2が好ましい。特に、R^4は各々独立して、置換されていてもよい低級アルキル、例えば、炭素数1～4の直鎖または分枝状のアルキルが好ましい。さらに好ましくは、

[化47]



(R^4は各々独立して、ハロゲン、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルケニル、置換されていてもよい低級アルキニルまたは置換されていてもよい低級アルコキシであり、mは1または2の整数である。）で示される基である。または、

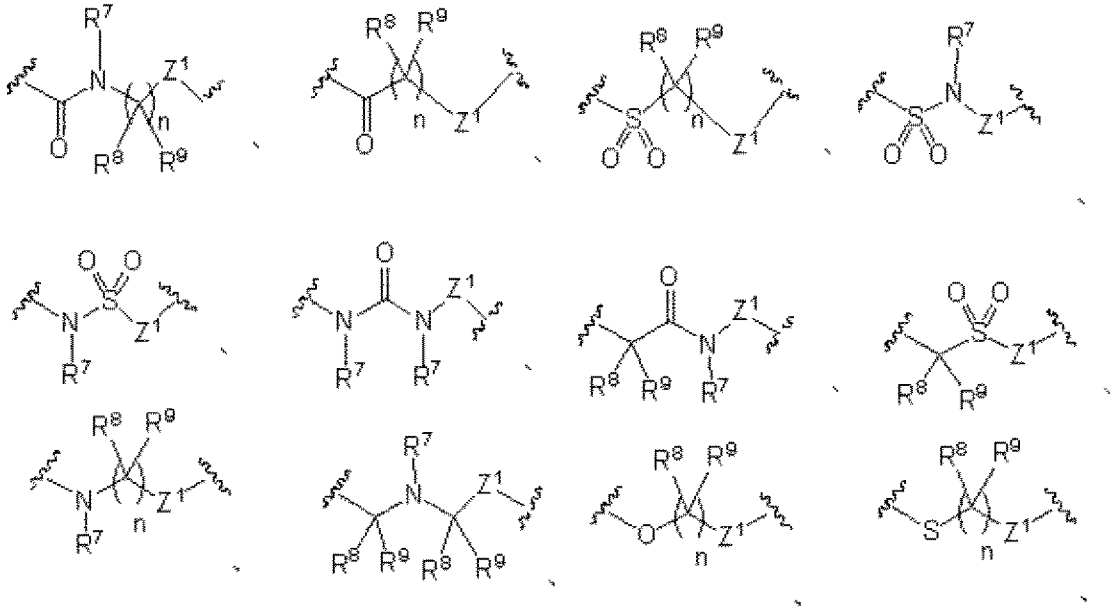
[化48]



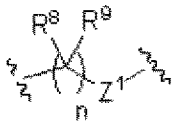
(R^{17}は置換されていてもよい低級アルキル、シアノ、置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環式基、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよい低級アルコキシ、アリール低級アルキルまたは置換されていてもよいシクロアルキルである。Nからの結合手はY^1と結合し、Cからの結合手はY^2と結合する。）で示される基である。

[0051] 式:－Y^2Z^1－は

[化49]



または



で示される基であり、

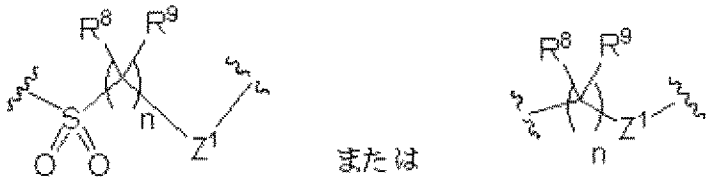
R^7は各々独立して水素、置換されていてもよい低級アルキルまたは置換されていてもよいシクロアルキルであり、

R^8およびR^9は各々独立して水素または置換されていてもよい低級アルキルであり、

nは0～3の整数であり、

Z^1は単結合、－O－、－S－または－NR^9－(ここでR^9は水素、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいアシル、置換されていてもよい低級アルキルスルホニルまたは置換されていてもよいアリールスルホニルである)である。特に、

[化50]



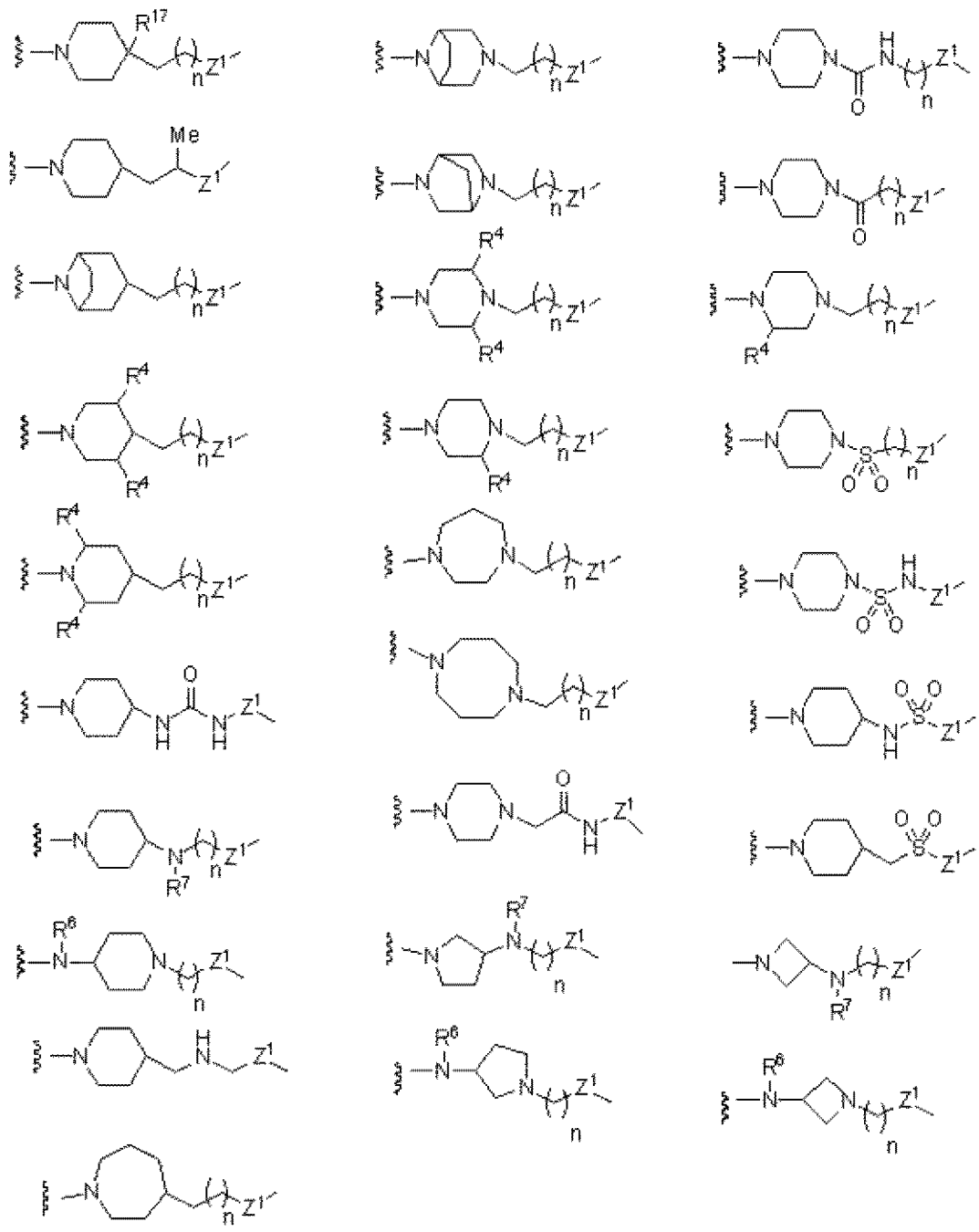
または

で示される基であり、R^8およびR^9が各々独立して水素または低級アルキルであり、nが0～2の整数であり、

Z^1が単結合、－O－または－S－で示される基が好ましい。

[0052] －Y^1－環A－Y^2－Z^1－としては、以下の態様も好ましい。

[化51]



[R^{17}は水素、置換されていてもよい低級アルキル、シアノ、置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環式基、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよい低級アルコキシ、アリール低級アルキルまたは置換されていてもよいシクロアルキルであり、R^6は水素または置換されていてもよい低級アルキルであり、R^7は水素、置換されていてもよい低級アルキルまたは置換されていても

よいシクロアルキルであり、R^4は各々独立して、ハロゲン、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルケニル、置換されていてもよい低級アルキニル、置換されていてもよい低級アルコキシまたは置換されていてもよいアリールであり、Z^1は単結合、O、SまたはNR^9（ここでR^9は水素、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいアシル、置換されていてもよい低級アルキルスルホニルまたは置換されていてもよいアリールスルホニルである）であり、nは0～3の整数である。]

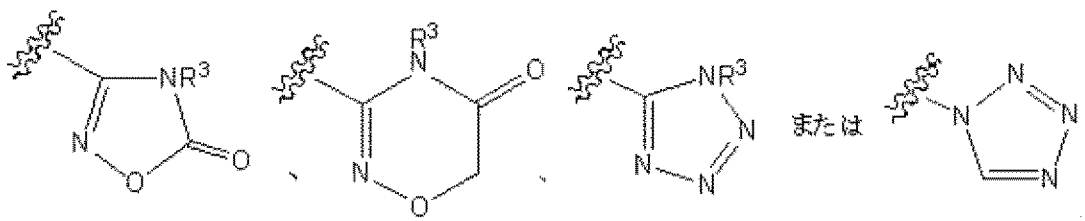
特に、R^{17}は非芳香族ヘテロ環式基、例えば、ピロリジニル、ピペリジル、アゼパニル、モルホリニル等が好ましい。

[0053] 環Bは、置換されていてもよい芳香族炭素環ジイルまたは置換されていてもよい芳香族ヘテロ環ジイルであり、特に、置換されていてもよいフェニレン（置換基としては、ハロゲン、低級アルキルまたは低級アルコキシ）、置換されていてもよいフランジイル（置換基としては、ハロゲン、低級アルキルまたは低級アルコキシ）または置換されていてもよいチオフェンジイル（置換基としては、ハロゲン、低級アルキルまたは低級アルコキシ）が好ましい。

[0054] Y^3は単結合、置換されていてもよく、－O－が介在していてもよい低級アルキレン、－O－が介在していてもよいシクロアルキレンまたは置換されていてもよい低級アルケニレンであり、特に、単結合、置換されていてもよい低級アルキレン（置換基としては、低級アルキレンまたはハロゲン）、－O－置換されていてもよい低級アルキレン（置換基としては、低級アルキレンまたはハロゲン）、置換されていてもよい低級アルケニレン（置換基としては、低級アルキレンまたはハロゲン）が好ましい。

[0055] Z^2は$COOR^3$、$C(=NR^3)NR^{14}OR^{15}$、CONHCN、

[化52]

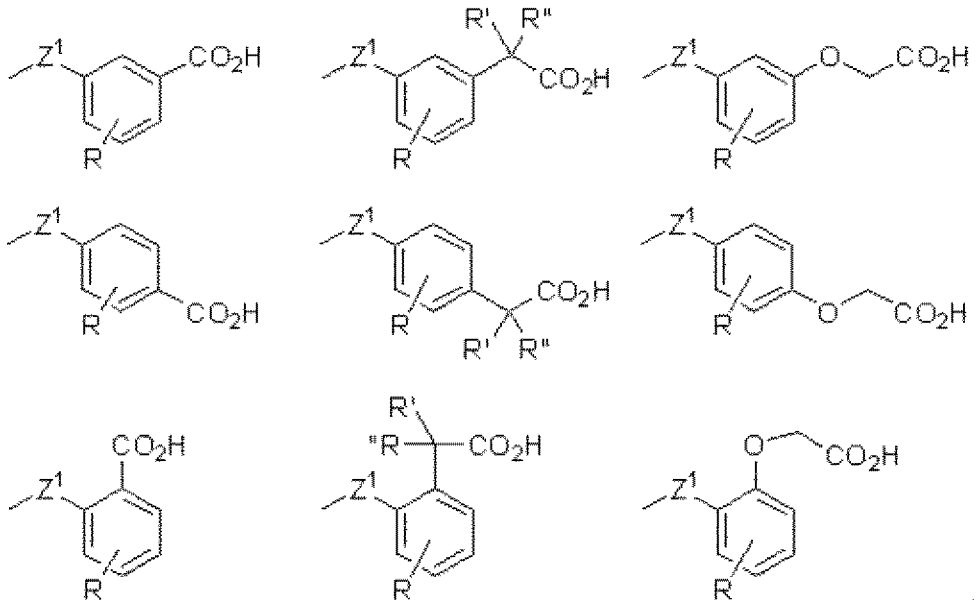


（ここでR^3、R^{14}およびR^{15}は各々独立して水素、置換されていてもよい低級アルキル

、置換されていてもよい低級アルケニル、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールである）であり、特に、$COOR^3$（ここでR^3は水素または置換されていてもよい低級アルキルである）が好ましい。

[0056] $-Z^1-$環B$-Y^3-Z^2$としては、以下の態様も好ましい。

[化53]



[Z^1は単結合、－O－、－S－または$-NR^9-$（ここでR^9は水素、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいアシル、置換されていてもよい低級アルキルスルホニルまたは置換されていてもよいアリールスルホニルである）であり、R、R'及びR''は各々独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシ、置換されていてもよい低級アルコキシ、置換されていてもよい低級アルキニルオキシ、置換されていてもよいアミノ、メルカプト、置換されていてもよい低級アルキルチオ、アシル、アシルオキシ、置換されていてもよいイミノ、カルボキシ、置換されていてもよい低級アルコキシカルボニル、置換されていてもよいカルバモイル、置換されていてもよいチオカルバモイル、置換されていてもよいカルバモイルオキシ、置換されていてもよいチオカルバモイルオキシ、置換されていてもよいスルファモイル、置換されていてもよい低級アルキルスルホニル、置換されていてもよい低級アルキルスルホニルオキシ、シアノ、ニトロ、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルキルオキシ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよ

いアリールチオ、置換されていてもよいアリールスルホニル、置換されていてもよいアリールスルホニルオキシ、置換されていてもよいヘテロ環式基、置換されていてもよいヘテロ環オキシ、置換されていてもよい低級アルキレン、置換されていてもよい低級アルキレンジオキシ、オキソである。]

[0057] 本発明化合物には、各々の化合物の生成可能であり、製薬上許容される塩を包含する。「製薬上許容される塩」としては、例えば塩酸、硫酸、硝酸またはリン酸等の無機酸の塩;パラトルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、シュウ酸またはクエン酸等の有機酸の塩;アンモニウム、トリメチルアンモニウムまたはトリエチルアンモニウム等の有機塩基の塩;ナトリウムまたはカリウム等のアルカリ金属の塩;およびカルシウムまたはマグネシウム等のアルカリ土類金属の塩等を挙げることができる。

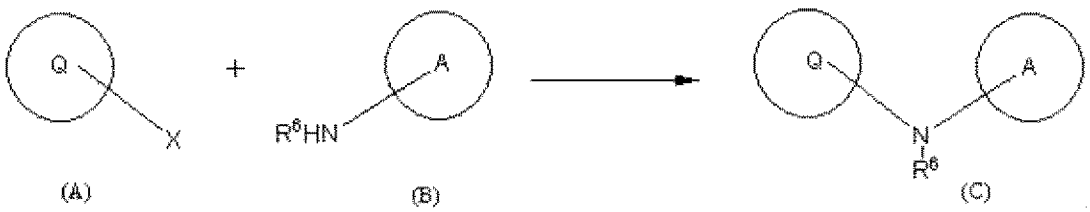
[0058] 本発明化合物はその溶媒和物を包含し、化合物(I)に対し、任意の数の溶媒分子と配位していてもよい。好ましくは水和物である。

[0059] 本発明化合物(I)が不斉炭素原子を有する場合には、ラセミ体および全ての立体異性体(ジアステレオマー、鏡像異性体等)を含む。また、本発明化合物(I)が二重結合を有する場合には、二重結合の置換基配置につき、幾何異性体が存在するときはそのいずれをも含む。

[0060] 以下に、本発明化合物の一般的な製造方法を記載する。

[0061] 工程A

[化54]



(式中、Xはハロゲン等、他の記号は、上記(1)と同意義。)

[0062] 本工程は、式(A)で示される化合物と、式(B)で示される化合物を反応させ、式(C)で示される化合物を製造する方法である。

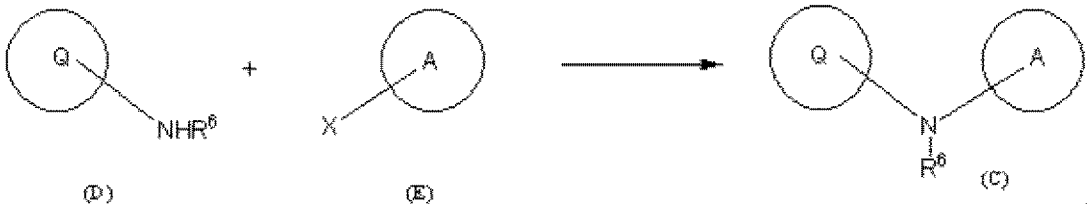
本工程は、特に塩基存在下で行うのが好ましい。塩基としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム, 水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム、トリエチルアミン

、N,N-ジイソプロピルエチルアミン等を用いることができる。反応溶媒としては、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジオキサン、塩化メチレン、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド等を用いることができる。反応は、室温～100℃で行うことができる。

化合物(B)として酸付加塩を用いることもでき、その場合、反応に使用する塩基の量を増やせばよい。

[0063] 工程B

[化55]



(D) (E) (C)

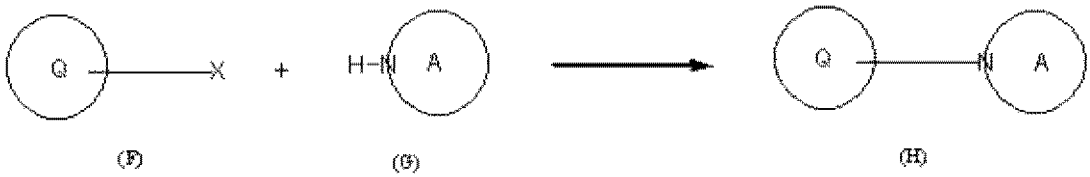
(式中、Xはハロゲン等、他の記号は、上記(1)と同意義。)

[0064] 本工程は、式(D)で示される化合物と、式(E)で示される化合物を反応させ、式(C)で示される化合物を製造する方法である。

本工程は、工程Bと同様の条件で行うことができる。

[0065] 工程C

[化56]



(F) (G) (H)

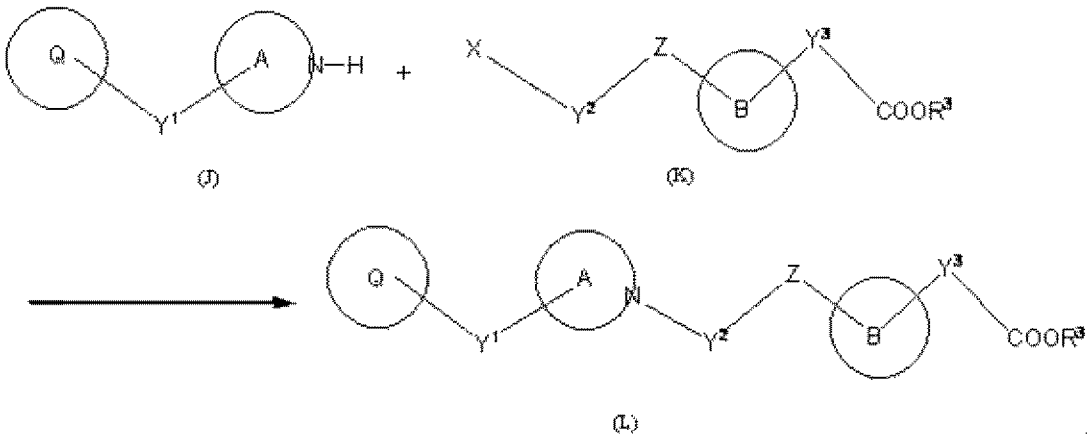
(式中、Xはハロゲン等、他の記号は、上記(1)と同意義。)

[0066] 本工程は、式(F)で示される化合物と、式(G)で示される化合物を反応させ、式(H)で示される化合物を製造する方法である。

本工程は、工程A及びBと同様の条件で行うことができる。

[0067] 工程D

[化57]



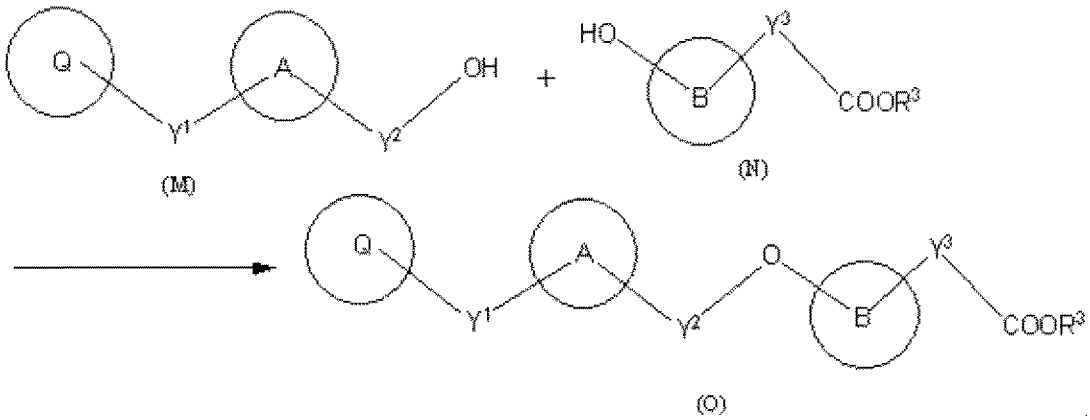
(式中、Xはハロゲン等、他の記号は、上記(1)と同意義。)

[0068] 本工程は、式(J)で示される化合物と、式(K)で示される化合物を反応させ、式(L)で示される化合物を製造する方法である。

本工程は、工程A、B及びCと同様の条件で行うことができる。

[0069] 工程E

[化58]



(式中、各記号は、上記(1)と同意義。)

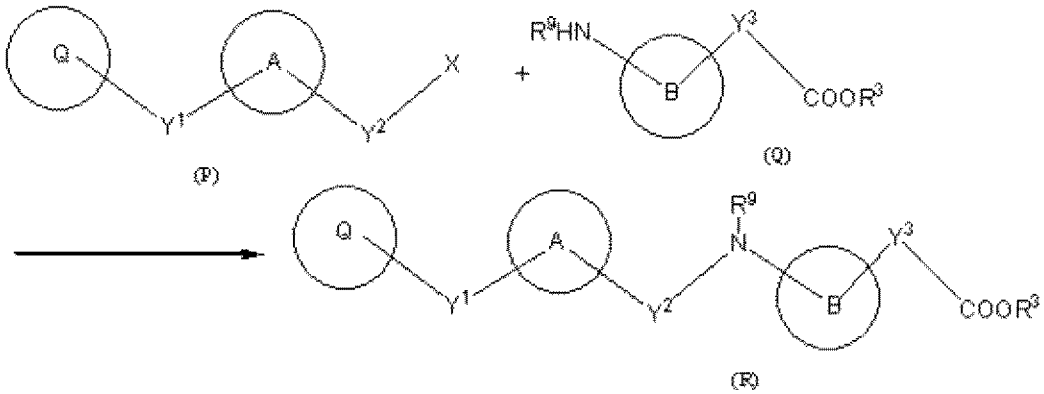
[0070] 本工程は、式(M)で示される化合物と、式(N)で示される化合物を反応させ、式(O)で示される化合物を製造する方法である。

本工程は、光延反応であり、アゾジカルボン酸エチル、トリフェニルホスフィンの存在下で行うことができる。アゾジカルボン酸エチルの代わりに、1,1-アゾジカルボニルジピペリジン、N,N,N',N'-テトラメチルアゾジカルボキサミド等を用いることができる。また、トリフェニルホスフィンの代わりに、トリブチルホスフィン等を用いることができる。反応溶媒としては、テトラヒドロフラン、トルエン、ベンゼン等を用いることができる。反応

は、室温で行うことができる。

[0071] 工程F

[化59]



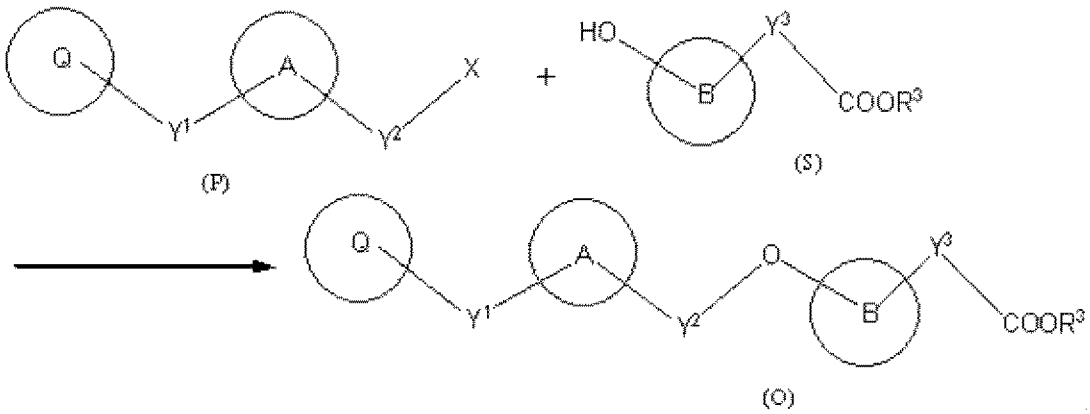
(式中、Xはハロゲン等、他の記号は、上記(1)と同意義。)

[0072] 本工程は、式(P)で示される化合物と、式(Q)で示される化合物を反応させ、式(R)で示される化合物を製造する方法である。

本工程は、工程A、B、C及びDと同様の条件で行うことができる。

[0073] 工程G

[化60]



(式中、Xはハロゲン等、他の記号は、上記(1)と同意義。)

[0074] 本工程は、式(P)で示される化合物と、式(S)で示される化合物を反応させ、式(O)で示される化合物を製造する方法である。

本工程は、工程A、B、C、D及びFと同様の条件で行うことができる。

[0075] 上記のいずれかの方法により得られた化合物が$COOR^3$のエステル体である場合、この化合物を常法により加水分解してCOOHのカルボン酸体を得ることができる。

必要に応じ、上記製造法の適当な段階においていずれかの置換基を公知の有機合成反応を利用し、異なる置換基に変換してもよい。

例えば、いずれかの化合物がハロゲンを有している場合、DMF、テトラヒドロフラン等の溶媒中、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の塩基および水酸化アルカリ金属、炭酸水素アルカリ金属、炭酸アルカリ金属、有機塩基等の脱酸剤存在下、－20℃～100℃でアルコールと反応させれば置換基が低級アルコキシに変換された化合物が得られる。

また、いずれかの化合物がアルキルヒドロキシを有している場合、二クロム酸ピリジニウム、ジョーンズ試薬、二酸化マンガン、過マンガン酸カリウム、四酸化ルテニウム等の酸化剤と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、ベンゼン、アセトン等の溶媒中で反応させることにより、置換基がカルボキシに変換された化合物が得られる。

[0076] また、必要であれば、適当な段階で化合物のアミノまたはヒドロキシを常法により保護した後に反応に付し、適当な段階で酸または塩基で処理して脱保護してもよい。

[0077] アミノ保護基としてはフタルイミド、低級アルコキシカルボニル（ブトキシカルボニル（Boc）等）、低級アルケニルオキシカルボニル、ハロゲノアルコキシカルボニル、アリール低級アルコキシカルボニル、トリアルキルシリル、低級アルキルスルホニル、ハロゲノ低級アルキルスルホニル、アリールスルホニル、低級アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリール低級アルキル（ベンジル等）等を使用することができる。

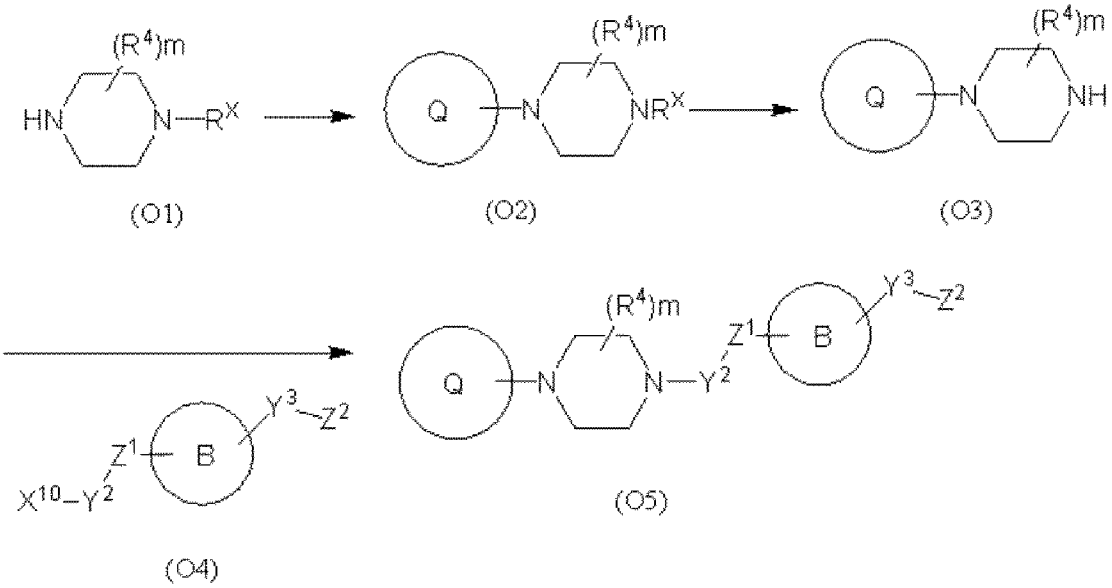
[0078] ヒドロキシ保護基としてはアルキル（t－ブチル等）、アラルキル（トリフェニルメチル、ベンジル）、トリアルキルシリル（t－ブチルジメチルシリル、トリイソプロピルシリル等）、アルキルジアリールシリル（t－ブチルジフェニルシリル等）、トリアラルキルシリル（トリベンジルシリル等）、アルコキシアルキル（メトキシメチル、1－エトキシエチル、1－メチル－1－メトキシエチル等）、アルコキシアルコキシアルキル（メトキシエトキシメチル等）、アルキルチオアルキル（メチルチオメチル等）、テトラヒドロピラニル（テトラヒドロピラン－2－イル、4－メトキシテトラヒドロピラン－4－イル等）、テトラヒドロチオピラニル（テトラヒドロチオピラン－2－イル等）、テトラヒドロフラニル（テトラヒドロフラン－2－イル等）、テトラヒドロチオフラニル（テトラヒドロチオフラン－2－イル等）、アラルキル

オキシアルキル(ベンジルオキシメチル等)アルキルスルホニル、アシル、p－トルエンスルホニル等が挙げられる。

[0079] 脱保護反応はテトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ジエチルエーテル、ジクロロメタン、トルエン、ベンゼン、キシレン、シクロヘキサン、ヘキサン、クロロホルム、酢酸エチル、酢酸ブチル、ペンタン、ヘプタン、ジオキサン、アセトン、アセトニトリルまたはそれらの混合溶媒等の溶媒中、ヒドラジン、ピリジン、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の塩基または塩酸、トリフルオロ酢酸、フッ化水素酸等の酸を用いて行えばよい。

[0080] 工程H

[化61]

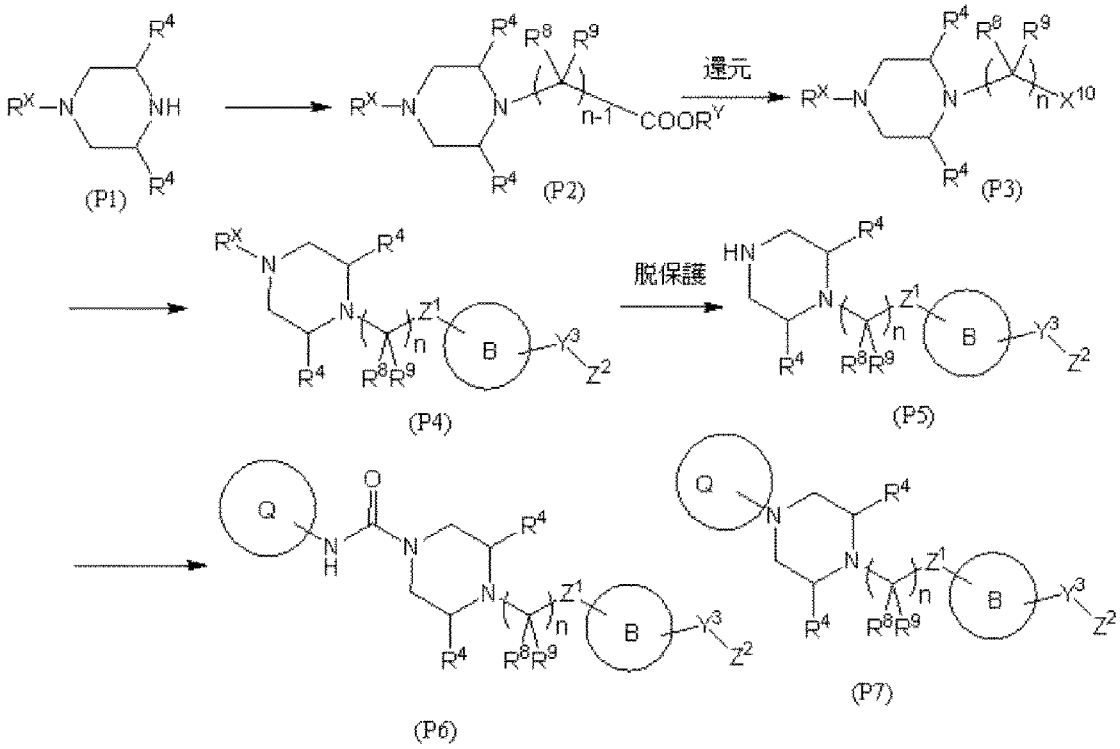


[式中、R^Xはアミノ保護基(例えば、ベンジル、tert-ブトキシカルボニル等)等であり、X^{10}はハロゲンである。他の各記号の意味は前記と同意義である。]

化合物(O1)に、環Qを有する誘導体を塩基の存在下反応させ、化合物(O2)を得る。得られた化合物(O2)の保護基をはずし、化合物(O4)を反応させ、化合物(O5)を得る。

[0081] 工程I

[化62]



[式中、R^Xはアミノ保護基(例えば、ベンジル、tert-ブトキシカルボニル等)等であり、R^Yは低級アルキル等であり、X^{10}はヒドロキシであり、Z^1はO、S、NR^9である。他の各記号の意味は前記と同意義である。]

化合物(P1)に、塩基(たとえば、炭酸カリウム等)の存在下、式:$X-C(R^8R^9)_{n-1}-COOR^Y$で示される化合物を反応させ、化合物(P2)を得る。溶媒としては、ジメチルホルムアミド等を使用することができる。

得られた化合物(P2)を還元し、化合物(P3)を得ることができる。還元は、水素化リチウムアルミニウム等を用いて行うことができる。

得られた化合物(P3)をメシルクロリド等と反応させ、X^{10}を脱離基に変換し、環Bを有する化合物とカップリングする。

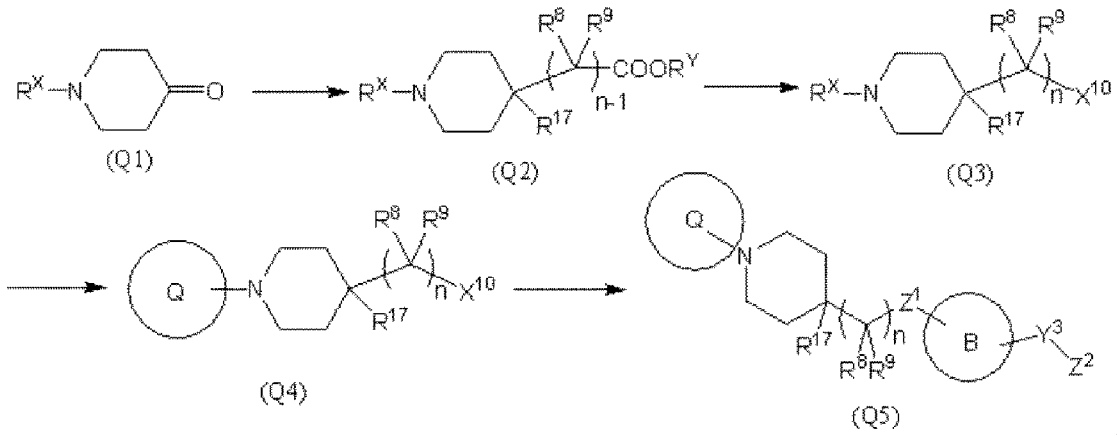
その後、R^Xの脱保護を行い、化合物(p5)を得、次に、フェニルイソシアネート誘導体等を反応させ、化合物(P6)を得る。

なお、環Qを有する化合物を反応させて、化合物(P7)に導くこともできる。

また、化合物(P3)のX^{10}をハロゲンに変換し、環Bを有する化合物を反応させることにより、Z^1が-S-や-NR^9-の化合物も得ることができる。

[0082] 工程J

[化63]



[式中、R^Xはアミノ保護基(例えば、ベンジル、tert-ブトキシカルボニル等)等であり、R^Yは低級アルキル等であり、X^{10}はヒドロキシまたはハロゲンであり、Z^1は－O－、－S－、－NR^9－である。他の各記号の意味は前記と同意義である。]

化合物(Q1)から化合物(Q2)に誘導し、$COOR^Y$を還元する。還元は、水素化リチウムアルミニウム等で行うことができる。次ぎに、R^Xの脱保護を行う、保護基がベンジル基の場合、接触還元等により脱保護を行うことができる。脱保護の後、環Qを有する化合物を塩基(たとえば、炭酸カリウム)の存在下で反応させ、化合物(Q4)を得る。次に、得られた化合物(Q4)に環Bを有する化合物を反応させ、化合物(O5)を得る。なお、化合物(Q4)のX^{10}をハロゲンに変換し、環Bを有する化合物を反応させることにより、Z^1が－S－や－NR^9－の化合物も得ることができる。

[0083] 本発明のPPARアゴニスト用医薬組成物はPPARの関与する疾患全般に有効に作用するが、特に高脂血症、異脂肪症、脂質代謝異常、低HDL症、高LDL症、高VLDL症、高TG症、糖尿病、高血糖、インスリン抵抗性、肥満、神経性多食症、動脈硬化、アテローム性動脈硬化、高血圧、シンドロームX、虚血性疾患、炎症、アレルギー性疾患(炎症性大腸炎、慢性関節リウマチ、慢性膵炎、多発性硬化症、糸球体硬化症、乾癬、湿疹等)、骨粗しょう症、不妊、癌(乳癌、結腸癌、大腸癌、卵巣癌、肺癌等)、アルツハイマー症、パーキンソン症、バセドウ氏病の予防および／または治療に対して有効である。特に、PPARアゴニスト活性を有する本発明化合物のうち、PPARδ選択的アゴニスト活性を有する化合物は、高いHDL上昇作用が期待できること、副作用が軽減され得ること等の理由から優れた医薬品となり得る。

さらに、本発明化合物は

a)CYP酵素阻害が弱い

b)水溶性が高い

c)高いバイオアベイラビリティー等良好な薬物動態を示す

d)貧血誘発作用等の毒性が低い

e)代謝安定性が高い

等の優れた特徴を有している。

[0084] 本発明化合物をPPARアゴニスト用医薬組成物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、バッ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。本発明化合物は経口吸収性が高いため、経口剤として好適に使用できる。

[0085] 本発明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。

[0086] 本発明化合物のPPARアゴニスト用医薬組成物としての投与量は、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。

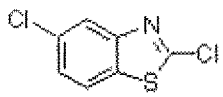
実施例

[0087] 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。

[0088] 米国特許出願公開第2004／0224997号明細書及び国際公開第95／22531号パンフレットに記載の方法等を用いて参考例1～6に記載の化合物を得た。

参考例1

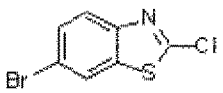
[化64]



収率：88%, ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 7.41 (1H, dd, J=8.5, 2.0Hz), 7.45 (1H, d, J=8.5Hz), 7.95 (1H, d, J=2.0Hz).

参考例2

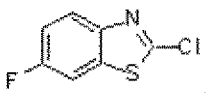
[化65]



収率：90%, ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 7.60 (1H, dd, J=8.5, 2.0Hz),7.82 (1H, d, J=8.5Hz), 7.93 (1H, d, J=2.0Hz).

参考例3

[化66]

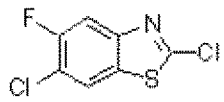


収率：76%, 1H-NMR($CDCl_3$): δ 7.23 (1H, td, J=8.0, 2.5Hz), 7.48 (1H, dd, J=8.0, 2

.5Hz), 7.91 (1H, dd, J=8.0, 4.0Hz).

参考例4

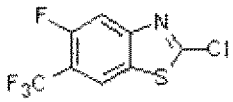
[化67]



収率:65%, 1H-NMR(CDCl3): δ 7.73 (1H, d, J=7.0Hz), 7.82 (1H, d, J=9.0Hz).

参考例5

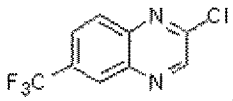
[化68]



収率:89%, 1H-NMR(CDCl3): δ 7.78 (1H, d, J=6.5Hz), 8.06 (1H, d, J=10.5Hz).

参考例6

[化69]

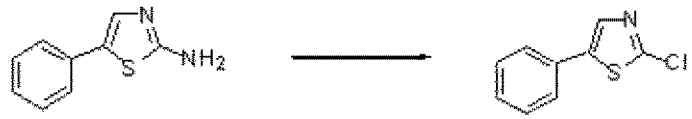


収率:66%, 1H-NMR(CDCl3): δ 8.00 (1H, d, J=8.5Hz), 8.17 (1H, d, J=8.5Hz), 8.45 (1H, s), 8.89 (1H, s).

[0089] 参考例7

2-クロロ-5-フェニルチアゾールの製造

[化70]



2-アミノ-5-フェニルチアゾール(ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー、1983年26巻(8) 1158-1163 に記載)1.00g(5.67mmol)、塩化銅(II)二水和物1.94g(11.3mmol)、濃塩酸8ml及び酢酸8mlの混合物に氷冷下、亜硝酸ナトリウム0.47g(6.80mmol)を加え40℃で1時間撹拌した。反応液を室温に戻した後、水及びクロロホルムを加え抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン)で精製し、

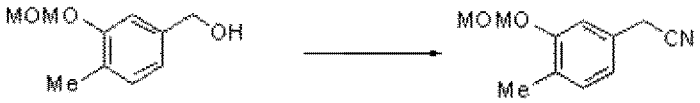
2-クロロ-5-フェニルチアゾールを淡黄色結晶として0.68g(62%)得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$): δ 7.32-7.53 (5H, m), 7.71 (1H, s).

[0090] 参考例8

[3-(メトキシメトキシ)-4-メチルフェニル]アセトニトリルの製造

[化71]



3-(メトキシメトキシ)-4-メチルベンジルアルコール(国際公開第2004/022551号パンフレットに記載)9.80g(53.78mmol)、トリエチルアミン7.90ml(56.47mmol)、無水THF50mlの混合物に氷冷下、メタンスルホニルクロリド4.40ml(56.47mmol)を滴下した後、同温で1.5時間撹拌した。析出結晶を濾別し、濾液を減圧下濃縮した後、残渣にシアン化ナトリウム7.91g(0.161mol)及び無水N,N-ジメチルホルムアミド50mlを加え、室温下3日間撹拌した。反応液に水及び酢酸エチルを加え抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1)で精製し、[3-(メトキシメトキシ)-4-メチルフェニル]アセトニトリルを褐色油状物として7.87g(77%)得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$): δ 2.23 (3H, s), 3.49 (3H, s), 3.70 (2H, s), 5.21 (2H, s), 6.89 (1H, dd, J=7.5, 1.5Hz), 6.98 (1H, d, J=1.5Hz), 7.14 (1H, d, J=7.5Hz).

参考例9

3-(メトキシメトキシ)-4-メチルフェニル酢酸の製造

[化72]

[3-(メトキシメトキシ)-4-メチルフェニル]アセトニトリル7.87g(41.2mmol)、水酸化ナトリウム8.30g(210mmol)、水30ml及びエタノール70mlの混合物を5時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、水及び酢酸エチルを加え逆抽出した後、水層に2N-塩酸水溶液を加えPH=7とした。酢酸エチルを加え抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、3-(メトキシメトキシ)-4-メチ

ルフェニル酢酸を淡褐色油状物として5.52g(64%)得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$): δ 2.22 (3H, s), 3.48 (3H, s), 3.59 (2H, s), 5.19 (2H, s), 6.83 (1H, dd, J=7.5, 1.5Hz), 6.95 (1H, d, J=1.5Hz), 7.13 (1H, d, J=7.5Hz), 9.83 (1H, brs).

参考例10

[3-ヒドロキシ-4-メチルフェニル]酢酸エチルの製造

[化73]

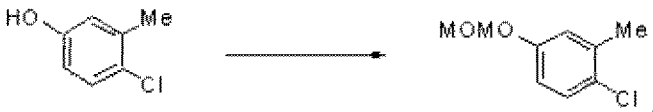
[3-(メトキシメトキシ)-4-メチル]フェニル酢酸5.52g(26.3mmol)、濃塩酸2ml及びエタノール20mlの混合物を3時間加熱撹拌した。空冷後、反応液を減圧下濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、PH=7とした後、酢酸エチルを加え抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1)で精製し、3-ヒドロキシ-4-メチルフェニル酢酸エチルを淡黄色油状物として2.40g(47%)得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$): δ 1.26 (3H, t, J=7Hz), 2.21 (3H, s), 3.53 (2H, s), 4.14 (2H, q, J=7Hz), 5.13 (1H, s), 6.72 (1H, s), 6.74 (1H, d, J=7.5Hz), 7.05 (1H, d, J=7.5Hz).

参考例11

2-クロロ-5-(メトキシエトキシ)トルエンの製造

[化74]



4-クロロ-3-メチルクレゾール15.0g(0.105mol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン23.3ml(0.137mol)及びTHF150mlの混合物に室温下、クロロメチルメチルエーテル9.50ml(0.126mol)を滴下し、60℃で27.5時間撹拌した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5:1)で精製し、2-クロロ-5-(メトキシエトキシ)トルエンを赤褐色油状物として17.7g(

90%)得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$): δ 2.34 (3H, s), 3.47 (3H, s), 5.13 (2H, s), 6.81 (1H, dd, J=8.5, 3.0Hz), 6.92 (1H, d, J=3.0Hz), 7.22 (1H, d, J=8.5Hz).

参考例12

[2-クロロ-5-(メトキシメトキシ)フェニル]アセトニトリルの製造

[化75]

2-クロロ-5-(メトキシエトキシ)トルエン5.00g(26.8mmol)、N-ブロモスクシンイミド4.77g(26.8mmol)、2,2-アゾビス(イソブチロニトリル)0.09g(0.53mmol)及び四塩化炭素25mlの混合物を2時間加熱還流した。空冷後、沈殿を濾去した後、濾液を減圧下濃縮した。残渣にシアン化ナトリウム2.77g(80.4mol)及び無水N,N-ジメチルホルムアミド30mlを加え、室温下2時間撹拌した。反応液に水及び酢酸エチルを加え抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=6:1→4:1)で精製し、[2-クロロ-5-(メトキシメトキシ)フェニル]アセトニトリルを無色油状物として2.64g(47%)得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$): δ 3.48 (3H, s), 3.80 (2H, s), 5.17 (2H, s), 6.99 (1H, dd, J=9.0, 3.0Hz), 7.19 (1H, d, J=3.0Hz), 7.32 (1H, d, J=9.0Hz).

参考例13

[2-クロロ-5-ヒドロキシフェニル]酢酸エチルの製造

[化76]

[2-クロロ-5-(メトキシメトキシ)フェニル]アセトニトリル2.60g(12.3mmol)、水酸化ナトリウム2.46g(61.5mmol)、水10.4ml及びエタノール33.8mlの混合物を80℃で3時間撹拌した。空冷後、減圧下溶媒を留去し、残渣に水及び2N-塩酸水溶液を加え酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで

乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残渣に濃塩酸0.65ml及びエタノール15mlを加え80℃で8時間撹拌した。空冷後、反応液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製し、[2-クロロ-5-ヒドロキシフェニル]酢酸エチルを無色油状物として0.69g(26%)得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$): δ 1.28 (3H, t, J=7.0Hz), 3.70 (2H, s), 4.20 (2H, q, J=7.0Hz), 5.66 (1H, s), 6.64 (1H, dd, J=8.5, 3.0Hz), 6.73 (1H, d, J=3.0Hz), 7.18 (1H, d, J=8.5Hz).

参考例14

[3-ブロモメチル5-メチル]フェノキシアセテートの製造

[化77]

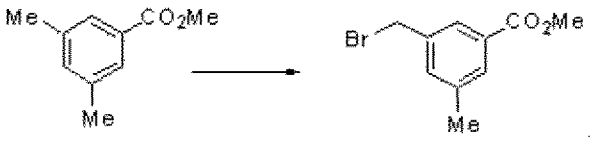
国際公開第2004/022551号パンフレットの参考例77に記載の方法に従い合成した。

^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ 2.29 (3H, s), 2.35 (3H, s), 4.44 (2H, s), 6.85 (1H, s), 6.94 (1H, s), 7.08 (1H, s).

参考例15

3-ブロモメチル-5-メチル安息香酸メチルの製造

[化78]



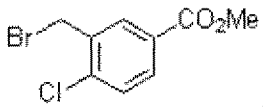
3,5-ジメチル安息香酸メチル5.00g(30.5mmol)、N-ブロモスクシンイミド5.69g(32.0mmol)、2,2-アゾビス(イソブチロニトリル)0.10g(0.61mmol)の四塩化炭素25mlの混合物を1時間加熱還流した。空冷後、沈殿物を濾去した後、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1)で精製し、3-ブロモメチル-5-メチル安息香酸メチルを無色油状物として3.78g(51%)得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$): δ 2.40 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.49 (2H, s), 7.40 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.89 (1H, s).

[0091] 以下、参考例15と同様の方法により、参考例16、17に記載の化合物を得た。

参考例16

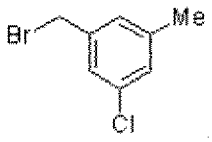
[化79]



収率:56%, ^{1}H-NMR($CDCl_3$): δ 3.93 (3H, s), 4.61 (2H, s), 7.47 (1H, d, J=8.5Hz), 7.91 (1H, dd, J=8.5, 2Hz), 8.11 (1H, d, J=2Hz).

参考例17

[化80]

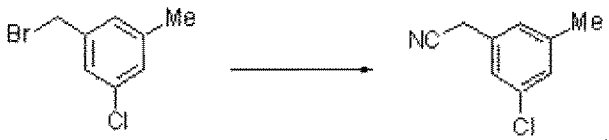


収率:75%,^{1}H-NMR($CDCl_3$): δ 2.33 (3H, s), 4.40 (2H, s), 7.08 (1H, s), 7.10 (1H, s), 7.18 (1H, s).

[0092] 参考例18

[(3-クロロ-5-メチル)フェニル]アセトニトリルの製造

[化81]



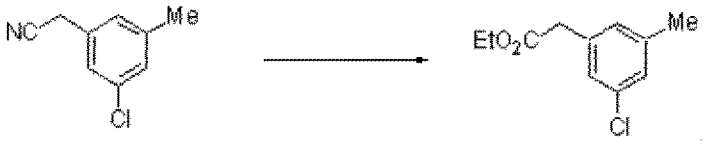
(3-ブロモメチル-5-クロロ)トルエン1.67g(7.62mmol)、シアン化ナトリウム0.42g(8.51mmol)及び無水N, N-ジメチルホルムアミド15mlの混合物を40℃下で2時間撹拌した。反応液に水及び酢酸エチルを加え抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン)で精製し、[(3-クロロ-5-メチル)フェニル]アセトニトリルを淡黄色油状物質として0.75g(59%)得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$): δ 2.35 (3H, s), 3.69 (2H, s), 7.04 (1H, s), 7.12 (1H, s), 7.14 (1H, s).

参考例19

(3-クロロ-5-メチル)フェニル酢酸エチルの製造

[化82]



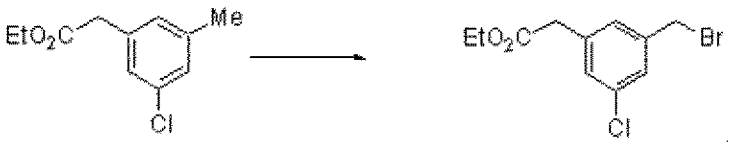
[(3-クロロ-5-メチルフェニル)]アセトニトリル0.38g(2.29mmol)に2N水酸化ナトリウム水溶液2.1ml及びエタノール5mlを加え80℃で1時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に水及び2N-HCl水溶液を加え中性とした後、酢酸エチルを加え抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去し、無色結晶を得た。これに濃硫酸0.02ml、エタノール2mlを加え、5時間加熱還流撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に水及び2N-水酸化ナトリウム水溶液を加え中性とした後、酢酸エチルを加え抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=6:1)で精製し、3-クロロ-5-メチルフェニル酢酸エチルを無色油状物質として0.31g(63%)得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$): δ 1.26 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.32 (3H, s), 3.53 (2H, s), 4.16 (2H, q, J = 7.2 Hz), 6.97 (1H, s), 7.08 (2H, s).

参考例20

[3-ブロモメチル-5-クロロ]フェニル酢酸エチルの製造

[化83]



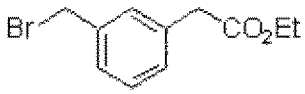
3-クロロ-5-メチルフェニル酢酸エチル0.20g(0.958mol)、N-ブロモスクシンイミド0.21g(1.21mmol)、2,2-アゾビス(イソブチロニトリル)0.01g(0.037mmol)の四塩化炭素2mlの混合物を2時間加熱還流した。空冷後、沈殿物を濾去した後、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=20:1)で精製し、3-ブロモメチル-5-クロロフェニル酢酸エチルを無色油状物として0.16g(57%)得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$): δ 1.27 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.58 (2H, s), 4.17 (2H, t, J = 7.2 Hz), 4.42 (2H, s), 7.20 (1H, s), 7.22 (1H, s), 7.30 (1H, s).

[0093] 同様に参考例21、22に記載の化合物を合成した。

参考例21

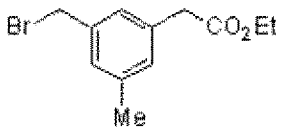
[化84]



収率:56%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.26 (3H, t, J=7.0Hz), 3.61 (2H, s), 4.16 (2H, q, J =7.0Hz), 4.48 (2H, s), 7.18-7.38 (4H, m).

参考例22

[化85]



収率:70%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.28 (3H, t, J=7Hz), 3.51 (3H, s), 3.59 (2H, s), 4.17 (2H, q, J=7Hz), 4.45 (2H, s), 7.04 (1H, s), 7.12 (2H, s).

[0094] 参考例23

4-ヒドロキシ-3-メチル安息香酸エチルの製造

[化86]

4-ヒドロキシ-3-メチル安息香酸3.01g (19.78mmol)、濃硫酸0.20ml及びエタノール40mlの混合物を6時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に水及び2N-水酸化ナトリウム水溶液を加え中性とした後、酢酸エチルを加え抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去し、4-ヒドロキシ-3-メチル安息香酸エチルを黄色結晶として3.40g (95%)得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$): δ 1.38 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.28 (3H, s), 4.35 (2H, q, J = 7.2Hz),

5.75 (1H, s), 6.81 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.40 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.84 (1H, s).

参考例24

4-(メトキシメトキシ)-3-メチル安息香酸エチルの製造

[化87]

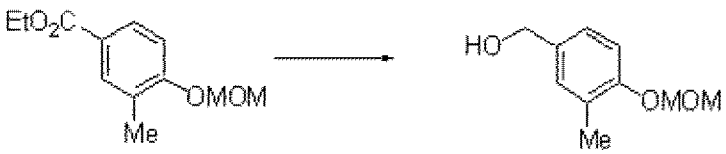
4-ヒドロキシ-3-メチル安息香酸エチル2.15g (11.93mmol)、メトキシメトキシクロリド1.60ml(21.2mmol)、ジイソプロピルエチルアミン4.10ml(23.9mmol)及びTHF40mlの混合物を60℃で9時間加熱撹拌した。空冷後、反応液に水及び酢酸エチルを加え抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=20:1)で精製し、4-(メトキシメトキシ)-3-メチル安息香酸エチルを無色油状物として1.94g(73%)得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$): δ 1.38 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.27 (3H, s), 3.49 (3H, s), 4.34 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.26 (2H, s), 7.05 (1H, d, J = 9.3 Hz), 7.84-7.86 (2H, m).

参考例25

[4-(メトキシメトキシ)-3-メチル]ベンジルアルコールの製造

[化88]



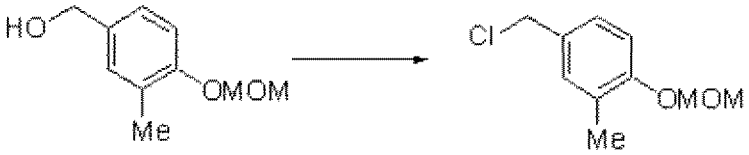
水素化リチウムアルミニウム0.26g (6.76mmol)の無水THF 5mlの懸濁液に4-(メトキシメトキシ)-3-メチル安息香酸エチル1.02g (4.55mmol)及び無水THF 10ml の混合物を0℃で滴下した。同温で1時間撹拌後、反応液に2N-水酸化ナトリウム水溶液を滴下し、残渣を濾去した。濾液に酢酸エチル及び飽和食塩水を加え分液後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1)で精製し、[4-(メトキシメトキシ)-3-メチル]ベンジルアルコールを無色油状物として0.80g(97%)得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$): δ 1.63 (1H, brs), 2.25 (3H, s), 3.48 (3H, s), 4.59 (2H, d, J = 3.9 Hz), 5.20 (2H, s), 7.01-7.17 (3H, m)

参考例26

5-クロロメチル-2-(メトキシメトキシ)トルエンの製造

[化89]



[4-(メトキシメトキシ)-3-メチル]ベンジルアルコール0.49g(2.69 mmol)、トリエチルアミン0.42ml(3.01mmol)、塩化メチレン14mlの混合物に氷冷下、メタンスルホニルクロリド0.23ml(2.97mmol)を滴下した後、4.5時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=6:1)で精製し、5-クロロメチル-2-(メトキシメトキシ)トルエンを淡褐色油状物として0.53g(99%)得た。

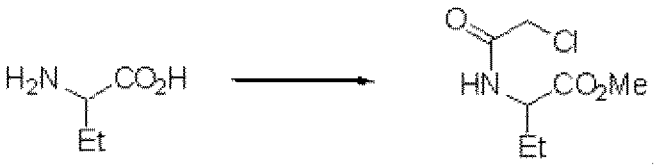
^{1}H-NMR($CDCl_3$): δ 2.25 (3H, s), 3.48 (3H, s), 4.54 (2H, s), 5.20 (2H, s), 7.02 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.14-7.18 (2H, m).

参考例27

シンセティク コミュニケイションズ 2004年 34巻 4111-4118を参考に以下の化合物を合成した。

2-(N-クロロアセトアミド)ブタン酸メチルの合成

[化90]



2-アミノブタン酸10.0g(96.97mmmol)のメタノール65ml溶液に氷冷下、塩化チオニル30ml(411.28mmol)を滴下後、室温下18時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣にジイソプロピルエーテル20mlを加え減圧下共沸後、無色結晶を得た。

上記結晶5.00gに水15ml及び炭酸水素ナトリウム6.66g(79.28mmol)を加え、氷冷下、クロロアセチルクロリド2.6ml(32.64mmol)のトルエン10ml溶液を滴下後、室温下1

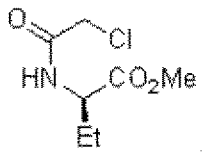
8時間攪拌した。反応液を分液後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製し、2－(N－クロロアセトアミド)ブタン酸メチルを無色油状物として4.75g(75%)得た。

1H-NMR(CDCl3): δ 0.94 (3 H, t, J = 7.2 Hz), 1.74-1.86 (1 H, m), 1.8-2.02 (1 H, m), 3.78 (3 H, s), 4.08 (2 H, s), 4.59 (1 H, q, J = 6.6 Hz), 7.07 (1 H, s).

[0095] 同様に参考例28～37に記載の化合物を得た。

参考例28

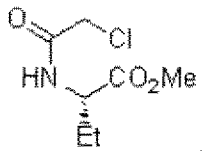
[化91]



収率:74%, 1H-NMR(CDCl3): δ 0.94 (3H, t, J=7.5Hz), 1.70-2.00 (2H, m), 3.78 (3 H, s), 4.09 (2H, s), 4.54-4.63 (1H, m), 7.10 (1H, brs).

参考例29

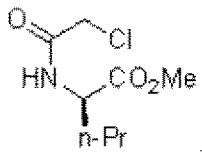
[化92]



収率:70%, 1H-NMR(CDCl3): δ 0.94 (3H, t, J=7.5Hz), 1.65-2.00 (2H, m), 3.78 (3 H, s), 4.11 (2H, s) 4.50-4.65 (1H, m), 7.09 (1H, brs).

参考例30

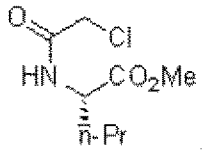
[化93]



収率:97%, 1H-NMR(CDCl3): δ 0.95 (3 H, t, J = 7.2 Hz), 1.26-1.41 (2 H, m), 1.66-1.78 (1 H, m), 1.81-1.89 (1 H, m), 3.77 (3 H, s), 4.08 (2 H, s), 4.62 (1 H, dt, J = 7.8 Hz), 7.03 (1 H, s)

参考例31

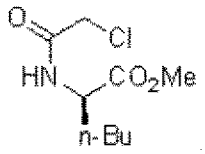
[化94]



収率:91%, 1H-NMR(CDCl3): δ 0.95 (3 H, t, J = 7.5 Hz), 1.24-1.43 (2 H, m), 1.66-1.78 (1 H, m), 1.81-1.93 (1 H, m), 3.77(3H, s),4.08 (2 H, s), 4.62 (1 H, q, J = 7.5 Hz),7.02 (1 H, s)

参考例32

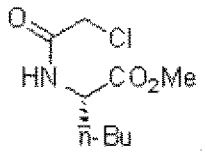
[化95]



収率:99%, 1H-NMR(CDCl3): δ 0.91 (3H, t, J=7Hz), 1.23-1.40 (4H, m), 1.67-1.80 (1H, m), 1.81-1.96 (1H, m), 3.77 (3H, s), 4.08 (2H, s), 4.57-4.65 (1H, m), 7.03 (1 H, brs).

参考例33

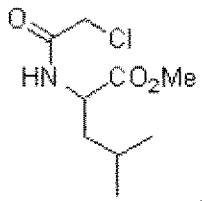
[化96]



収率:86%, 1H-NMR(CDCl3): δ 0.91 (3H, t, J=7Hz), 1.23-1.40 (4H, m), 1.65-1.80 (1H, m), 1.82-1.95 (1H, m), 3.77 (3H, s), 4.08 (2H, s), 4.55-4.65 (1H, m), 7.02 (1 H, brs).

参考例34

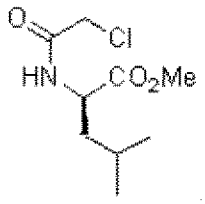
[化97]



収率:93%, 1H-NMR(CDCl3): δ 0.96 (6 H, d, J = 6.0 Hz), 1.58-1.74 (3H, m), 3.76 (3 H, s), 4.08 (2 H, s), 4.66 (1 H, t, J = 8.4 Hz), 6.90 (1 H, br)

参考例35

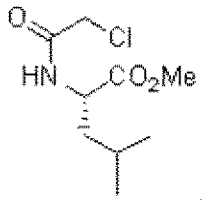
[化98]



収率:quant.%, 1H-NMR(CDCl3): δ 0.96 (6H, d, J=6.0Hz), 1.54-1.78 (3H, m), 3.76 (3H, s), 4.08 (2H, s), 4.60-4.70 (1H, m), 6.83-6.95 (1H, m).

参考例36

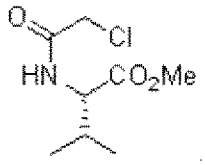
[化99]



収率:93%, 1H-NMR(CDCl3): δ 0.95 (6H, d, J=6Hz), 1.56-1.75 (3H, m), 3.76 (3H, s), 4.08 (2H, s), 4.60-4.70 (1H, m), 6.93 (1H, brs).

参考例37

[化100]

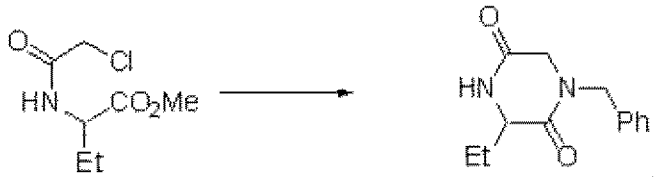


収率:90%, 1H-NMR(CDCl3): δ 0.96 (6H, t, J=6.5Hz), 2.16-2.30 (1H, m), 3.77 (3H, s), 4.10 (2H, s), 4.51-4.60 (1H, m), 7.04 (1H, brs).

[0096] 参考例38

1-ベンジル-3-エチルピペラジン-2,5-ジオンの合成

[化101]



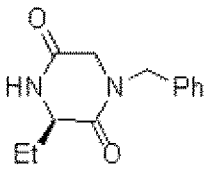
2－(N－クロロアセトアミド)ブタン酸メチル4.00g(20.71mmol)、トリエチルアミン8.8ml(63.14mmol)、ベンジルアミン2.8ml(25.64mmol)及びメタノール45mlの混合物を16時間加熱還流攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に水及び酢酸エチルを加え抽出後、有機層に1N塩酸水溶液を加え分液後、有機層に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え中性とした後、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄し1－ベンジル－3－エチルピペラジン－2,5－ジオンを無色結晶として1.58g(33%)得た。

1H-NMR(CDCl3): δ 0.98 (3 H, t, J = 7.2 Hz), 1.71-2.02 (2 H, m), 3.84 (2 H, dd, J = 0.9, 5.1 Hz), 4.03-4.08 (1 H, m), 4.51 (1 H, d, J = 14.4 Hz), 4.71 (1 H, d, J = 14.4 Hz), 7.25-7.36 (5 H, m)

[0097] 同様に参考例39～48の化合物を得た。

参考例39

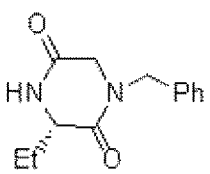
[化102]



収率:44%, 1H-NMR(CDCl3): δ 0.98 (3H, t, J=7.5Hz), 1.83-2.03 (2H, m), 3.83 (2H, d, J=5.5Hz), 4.00-4.10 (1H, m), 4.50 (1H, d, J=14.5Hz), 4.71 (1H, d, J=14.5Hz), 7.05 (1H, brs), 7.23-7.40 (5H, m).

参考例40

[化103]

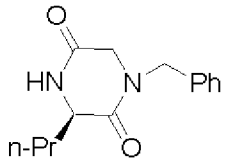


収率:32%, 1H-NMR(CDCl3): δ 0.98 (3H, t, J=7.5Hz), 1.85-2.05 (2H, m), 3.83 (2

H, dd, J=6, 1Hz), 4.02-4.10 (1H, m), 4.50 (1H, d, J=14.5Hz), 4.71 (1H, d, J=14.5Hz), 6.95 (1H, brs), 7.20-7.40 (5H, m).

参考例41

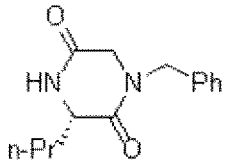
[化104]



収率:41%, 1H-NMR(CDCl3): δ 0.97 (3 H, t, J = 7.2 Hz), 1.36-1.48 (2 H, m), 1.82-1.90 (2 H, m), 3.83 (2 H, dd, J = 0.9, 5.4 Hz), 4.07 (1 H, td, J = 2.6, 5.7 Hz), 4.60 (2 H, dd, J = 14.1, 39.9 Hz), 7.24-7.38 (5 H, m)

参考例42

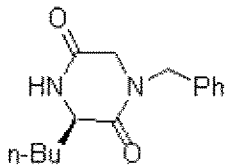
[化105]



収率:45%, 1H-NMR(CDCl3): δ 0.97 (3 H, t, J = 7.2 Hz), 1.36-1.48 (2 H, m), 1.82-1.90 (2 H, m), 3.83 (2 H, dd, J = 0.9, 5.4 Hz), 4.04-4.09 (1 H, m), 4.53 (1 H, d, J = 14.4 Hz), 4.67 (1 H, d, J = 14.4 Hz), 7.24-7.39 (5 H, m)

参考例43

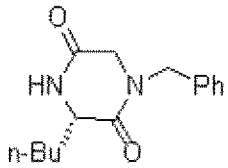
[化106]



収率:49%, 1H-NMR(CDCl3): δ 0.85-1.00 (3H, m), 1.24-1.45 (4H, m), 1.80-1.96 (2H, m), 3.83 (2H, d, J=6Hz), 4.02-4.12 (1H, m), 4.53 (1H, d, J=14.5Hz), 4.67 (1H, d, J=14.5Hz), 6.68 (1H, brs), 7.21-7.40 (5H, m).

参考例44

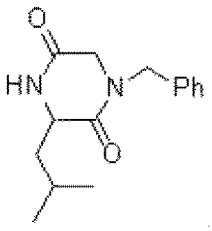
[化107]



収率:43%, 1H-NMR(CDCl3): δ 0.85-0.95 (3H, m), 1.30-1.50 (4H, m), 1.80-1.98 (2H, m), 3.72-3.91 (2H, m), 4.04-4.10 (1H, m), 4.53 (1H, d, J=14.5Hz), 4.67 (1H, d, J=14.5Hz), 6.45 (1H, brs), 7.23-7.40 (5H, m).

参考例45

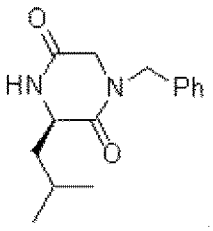
[化108]



収率:34%, 1H-NMR(CDCl3): δ 0.97 (6 H, dd, J = 6.0, 8.1 Hz), 1.61-1.73 (2 H, m), 1.76-1.88 (1 H, m), 3.83 (2 H, d, J = 6.3 Hz), 4.02-4.07 (1 H, m), 4.59 (2 H, q, J = 14.7 Hz), 6.65 (1 H, s), 7.23-7.35 (5 H, m)

参考例46

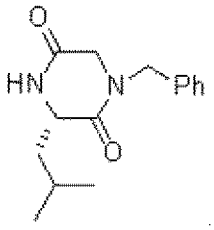
[化109]



収率:55%, 1H-NMR(CDCl3): δ 0.96 (3H, d, J=6.5Hz), 0.98 (3H, d, J=6.5Hz), 1.58-1.89 (3H, m), 3.80 (1H, d, J=17.5Hz), 3.83(1H, d, J=17.5Hz), 4.01-4.10 (1H, m), 4.55 (1H, d, J=14.5Hz), 4.65 (1H, d, J=14.5Hz), 6.66 (1H, s), 7.21-7.40 (5H, m).

参考例47

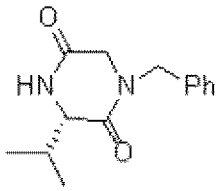
[化110]



収率:50%, 1H-NMR(CDCl3): δ 0.90-1.05 (6H, m), 1.58-1.90 (3H, m), 3.83 (2H, d, J=6.5Hz), 4.02-4.10 (1H, m), 4.54 (1H, d, J=14.5Hz), 4.65 (1H, d, J=14.5Hz), 6.75 (1H, brs), 7.20-7.40 (5H, m).

参考例48

[化111]

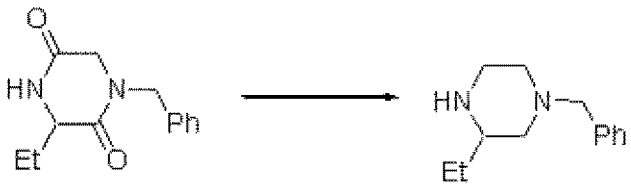


収率:12%, 1H-NMR(CDCl3): δ 0.88 (3H, d, J=6.5Hz), 1.02 (3H, d, J=6.5Hz), 2.42-2.55 (1H, m), 3.83 (2H, d, J=11Hz), 3.90-3.96 (1H, m), 4.45 (1H, d, J=14Hz), 4.77 (1H, d, J=14Hz), 6.43 (1H, brs), 7.21-7.45 (5H, m).

[0098] 参考例49

1－ベンジル－3－エチルピペラジンの合成

[化112]



水素化リチウムアルミニウム0.87g(22.9mmol)の無水THF 20mlの懸濁液に氷冷下、1－ベンジル－3－エチルピペラジン－2,5－ジオン1.50g(6.46mmol)の無水THF(10ml)溶液を滴下した。室温下18時間撹拌後、氷冷下、水0.25ml及びTHF5ml混合液及び2N-水酸化ナトリウム水溶液0.5mlを順次滴下後、室温下1時間撹拌した。水酸化アルミニウムを濾去した後、濾液を減圧下濃縮した。残渣に酢酸エチル及び飽和食塩水を加え分液した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を

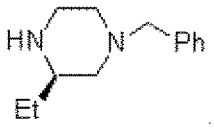
留去後、1－ベンジル－3－エチルピペラジンを淡黄色油状物として1.29g(98%)得た。

1H-NMR(CDCl3): δ 0.90 (3 H, t, J = 7.5 Hz), 1.30-1.40 (2 H, m), 1.70 (1 H, t, J = 10.8 Hz), 2.01 (1 H, dt, J = 3.6, 10.8 Hz) , 2.61-2.70 (1 H, m), 2.73-2.89 (2 H, m) , 2.92-3.00 (1 H, m), 3.49 (2 H, dt, J = 6.9 Hz), 3.68 (1 H, t, J = 5.7 Hz), 7.23-7.31 (5 H, m)

[0099] 同様に参考例50～60に記載の化合物を得た。

参考例50

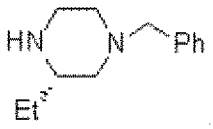
[化113]



収率:96%, 1H-NMR(CDCl3): δ 0.90 (3H, t, J=7.5Hz), 1.29-1.36(2H, m), 1.70 (1H, t, J=10.5Hz), 2.01 (1H, td, J=11, 3.5Hz), 2.60-3.00 (5H, m), 3.46 (1H, d, J=13Hz) , 3.53 (1H, d, J=13Hz), 7.20-7.40 (5H, m).

参考例51

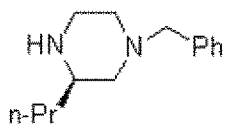
[化114]



収率:89%, 1H-NMR(CDCl3): δ 0.90 (3H, t, J=7.5Hz), 1.35 (2H, quant, J=7.5Hz), 1.70 (1H, t, J=10.5Hz), 2.01 (1H, td, J=11, 3.5Hz), 2.60-3.00 (5H, m), 3.46 (1H, d, J=13Hz), 3.53 (1H, d, J=13Hz), 7.20-7.40 (5H, m).

参考例52

[化115]

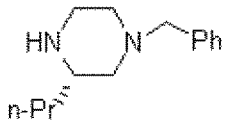


収率:73%, 1H-NMR(CDCl3): δ 0.89 (3 H, t, J = 6.9 Hz), 1.29-1.40 (4 H, m), 1.69 (1 H, t, J = 9.9 Hz), 2.00 (1 H, td, J = 3.6, 10.5 Hz), 2.73-2.99 (5 H, m), 3.49 (2 H

, d, J = 5.4 Hz), 7.21-7.35 (5 H, m)

参考例53

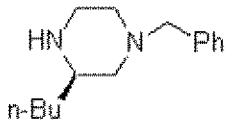
[化116]



収率:68%, 1H-NMR(CDCl3): δ 0.89 (3 H, t, J = 6.8 Hz), 1.26-1.40 (4 H, m), 1.69 (1 H, t, J = 9.9 Hz), 2.00 (1 H, td, J = 3.6, 10.8 Hz), 2.72-2.95 (5 H, m), 3.49 (2 H , d, J = 5.1 Hz), 7.23-7.32 (5 H, m)

参考例54

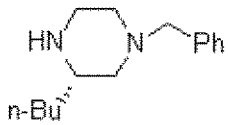
[化117]



収率:quant.%, 1H-NMR(CDCl3): δ 0.88 (3H, t, J=6.5Hz), 1.20-1.40 (6H, m), 1.50 (1H, brs), 1.70 (1H, t, J=10Hz), 2.00 (1H, td, J=11, 4Hz), 2.65-3.00 (5H, m), 3.46 (1H, d, J=13Hz), 3.52 (1H, d, J=13Hz), 7.20-7.40 (5H, m).

参考例55

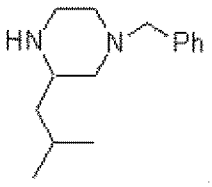
[化118]



収率:quant.%, 1H-NMR(CDCl3): δ 0.88 (3H, d, J=6.5Hz), 1.20-1.39 (6H, m), 1.70 (1H, t, J=10Hz), 2.00 (1H, td, J=11, 4Hz), 2.65-3.00 (5H, m), 3.46 (1H, d, J=13Hz), 3.52 (1H, d, J=13Hz), 7.20-7.40 (5H, m).

参考例56

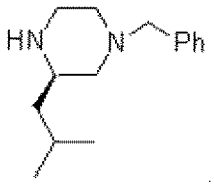
[化119]



収率:88%, 1H-NMR(CDCl3): δ 0.88 (6 H, dd, J = 5.1, 6.6 Hz), 1.09-1.26 (2 H, m), 1.59-1.72 (3 H, m), 2.00 (1 H, dt, J = 3.9, 10.8 Hz), 2.74-2.84 (3 H, m), 2.88-2. 94 (2 H, m), 3.49 (2 H, d, J = 7.5 Hz), 7.31 (3 H, s), 7.32 (2 H, s)

参考例57

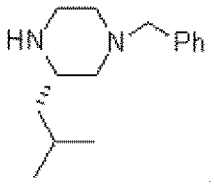
[化120]



収率:quant. %, 1H-NMR(CDCl3): δ 0.87 (3H, d, J=6.5Hz), 0.89 (3H, d, J=6.5Hz), 1.05-1.29 (2H, m), 1.57-1.74 (2H, m), 2.00 (1H, td, J=10.5, 4.0Hz), 2.70-2.99 (5H , m), 3.43 (1H, d, J=13.0Hz), 3.50 (1H, d, J=13.0Hz), 7.20-7.38 (5H, m).

参考例58

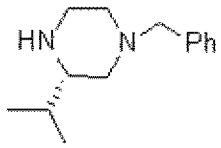
[化121]



収率:90%, 1H-NMR(CDCl3): δ 0.87 (3H, d, J=5Hz), 0.89 (3H, d, J=5Hz), 1.16-1. 30 (2H, m), 1.58-1.74 (2H, m), 2.00 (1H, td, J=11, 4Hz), 2.70-3.00 (5H, m), 3.45 (1H, d, J=13Hz), 3.52 (1H, d, J=13Hz), 7.20-7.40 (5H, m).

参考例59

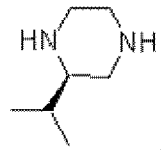
[化122]



収率:92%, 1H-NMR(CDCl3): δ 0.88 (3H, d, J=6.5Hz), 0.93 (3H, d, J=6.5Hz), 1.5 5 (1H, sextet, J=6.5Hz), 1.78 (1H, t, J=10.5Hz), 1.97 (1H, td, J=11, 3.5Hz), 2.67-3.03 (5H, m), 3.44 (1H, d, J=13Hz), 3.56 (1H, d, J=13Hz), 7.20-7.40 (5H, m).

参考例60

[化123]

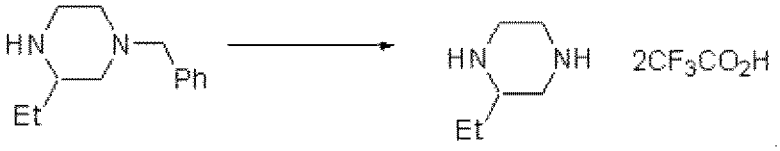


収率:80%, 1H-NMR(CDCl3): δ 0.91 (3H, d, J=7.0Hz), 0.94 (3H, d, J=7.0Hz), 1.43-1.60 (1H, m), 2.27-2.37 (1H, m), 2.38-2.48 (1H, m), 2.65-2.85 (2H, m), 2.86-2.94 (1H, m), 2.96-3.06 (2H, m).

[0100] 参考例61

3－エチルピペラジン・2トリフルオロ酢酸塩の合成

[化124]



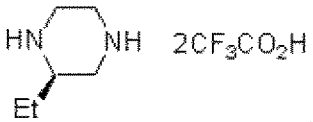
1－ベンジル－3－エチルピペラジン1.16g(5.68 mmol)、5%パラジウム-炭素 0.11g、トリフルオロ酢酸1.1ml(14.8mmol)及びメタノール30ml混合物を室温下、水素ガス存在下17時間攪拌した。反応液を濾過した後、濾液を減圧下濃縮した。残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄後、3－エチルピペラジン・2トリフルオロ酢酸塩を無色結晶として1.65g(85%)得た。

1H-NMR(D2O): δ 0.74 (3 H, t, J = 7.5 Hz), 1.44-1.54 (2 H, m), 2.90 (1 H, dd, J = 12.0 Hz), 3.07-3.15 (2 H, m), 3.20-3.34 (1 H, m), 3.43-3.51 (3 H, m)

[0101] 同様に参考例62～71に記載の化合物を得た。

参考例62

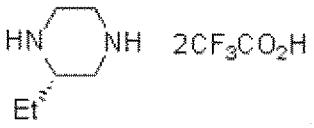
[化125]



収率:88%, 1H-NMR(DMSO-d6): δ 0.94 (3H, t, J=7.5Hz), 1.60 (2H, quant, J=7.5Hz), 2.93 (1H, t, J=12.5Hz), 3.00-3.65 (6H, m), 9.24 (2H, brs).

参考例63

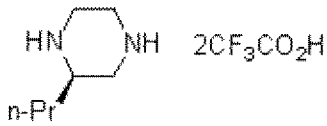
[化126]



収率:80%, 1H-NMR(DMSO-d6): δ 0.94 (3H, t, J=7.5Hz), 1.61 (2H, quant, J=7.5Hz), 2.93 (1H, t, J=12.5Hz), 3.00-3.60 (6H, m), 9.27 (2H, brs).

参考例64

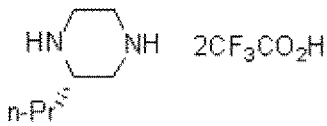
[化127]



収率:59%, 1H-NMR(D2O): δ 0.76 (3 H, t, J = 7.5 Hz), 1.25 (2 H, m), 1.53 (2 H, q, J = 7.5 Hz), 3.00 (1 H, t, J = 12.9 Hz), 3.13-3.29 (2 H, m), 3.39-3.48 (1 H, m), 3.52-3.59 (3 H, m)

参考例65

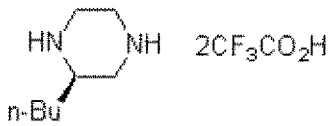
[化128]



収率:61%, 1H-NMR(D2O): δ 0.79 (3 H, t, J = 7.2 Hz), 1.22-1.35 (2 H, m), 1.52-1.60 (2 H, m), 3.03 (1 H, dd, J = 12.2 Hz), 3.16-3.32 (2 H, m), 3.40-3.51 (1 H, m), 3.55-3.63 (3 H, m)

参考例66

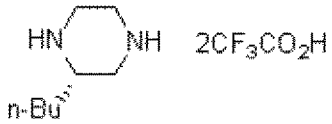
[化129]



収率:76%, 1H-NMR(DMSO-d6): δ 0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.40 (4H, m), 1.48-1.70 (2H, m), 2.96 (1H, t, J=12.5Hz), 3.05-3.28 (2H, m), 3.30-3.44 (1H, m), 3.45-3.60 (3H, m), 9.39 (2H, brs).

参考例67

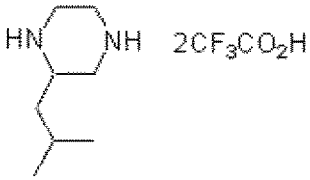
[化130]



収率:74%, 1H-NMR(DMSO-d6): δ 0.87 (3H, t, J=7.5Hz), 1.20-1.40 (4H, m), 1.45-1.67 (2H, m), 2.94 (1H, t, J=7Hz), 3.16 (2H, quant, J=12.5Hz), 3.29-2.65 (4H, m), 9.35 (2H, brs).

参考例68

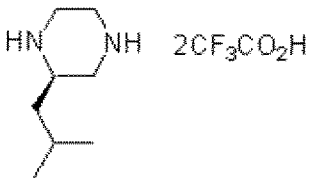
[化131]



収率:78%, 1H-NMR(D2O): δ 0.82 (6 H, dd, J = 1.8, 6.0 Hz), 1.49 (2 H, t, J = 6.9 Hz), 1.54-1.65(1 H, m), 3.06 (1 H, dd, J = 11.7 Hz), 3.20-3.37 (2 H, m), 3.48-3.55 (1 H, m), 3.57-3.66 (3 H, m)

参考例69

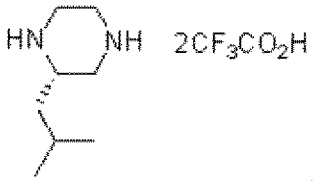
[化132]



1H-NMR(CDCl3): δ 0.87 (3H, d, J=6.5Hz), 0.89 (3H, d, J=6.5Hz), 1.44 (2H, t, J=7.0Hz), 1.61-1.78 (1H, m), 2.85-3.00 (1H, m), 3.03-3.32 (2H, m), 3.35-3.59 (4H, m), 9.34 (2H, brs).

参考例70

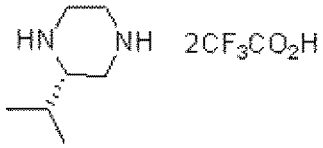
[化133]



収率:82%, 1H-NMR(DMSO-d6): 0.88 (6H, t, J=6.5Hz), 1.43 (2H, t, J=6.5Hz), 1.70 (1H, quant, J=6.5Hz), 2.90 (1H, t, J=13Hz), 3.00-3.28 (2H, m), 3.35-3.55 (4H, m), 9.17 (2H, brs).

参考例71

[化134]

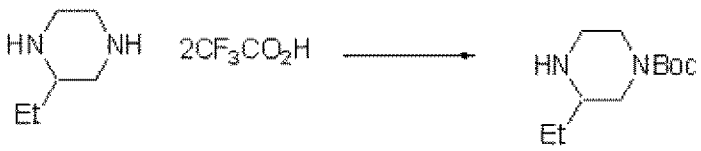


収率:49%, 1H-NMR(DMSO-d6): 0.94 (3H, d, J=7Hz), 0.98 (3H, d, J=7Hz), 1.84-1.98 (1H, m), 2.94 (1H, t, J=12.5Hz), 3.05-3.25 (3H, m), 3.47 (2H, d, J=10.5Hz), 3.52 (1H, d, J=15Hz), 9.12 (2H, brs).

[0102] 参考例72

3-エチルピペラジン・2トリフルオロ酢酸塩の合成

[化135]



3-エチルピペラジン・2トリフルオロ酢酸塩0.51g(1.47 mmol)及びアセトニトリル10mlの混合物に室氷冷下、トリエチルアミン0.62ml(4.45mmol)及び二炭酸ジ-t-ブチル0.35g(1.59mmol)を加え、室温下17時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、残渣に酢酸エチル及び水を加え抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=20:1)で精製し、1-tert-ブトキシカルボニル-3-エチルピペラジンを無色結晶として0.27g(85%)得た。

1H-NMR(CDCl3): δ 1.03 (3 H, t, J = 7.5 Hz), 1.47 (9 H, s), 1.60-1.81 (2 H, m), 2

.96 (3 H, br), 3.26 (2 H, d, J = 12.6 Hz), 4.08 (2 H, d, J = 14.1 Hz)

[0103] 同様に参考例73～83に記載の化合物を得た。

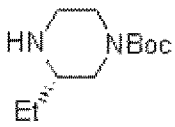
参考例73

[化136]

収率:99%, 1H-NMR(CDCl3): 0.95 (3H, t, J=7.5Hz), 1.30-1.45 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.67 (1H, brs), 2.30-2.55 (2H, m), 2.68-2.90 (2H, m), 2.91-3.01 (1H, m), 3.80-4.05 (2H, m).

参考例74

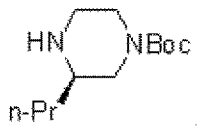
[化137]



収率:80%, 1H-NMR(CDCl3): 0.95 (3H, t, J=7.5Hz), 1.30-1.45 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.69 (1H, brs), 2.30-2.55 (2H, m), 2.68-2.88 (2H, m), 2.90-3.00 (1H, m), 3.85-4.02 (2H, m).

参考例75

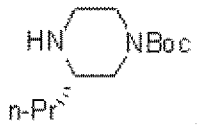
[化138]



収率:quant.%, 1H-NMR(CDCl3, 328 K): 0.94 (3 H, t, J = 6.9 Hz), 1.29-1.46 (4 H, m), 1.46 (9 H, s), 2.64-2.86 (3 H, m), 2.96-3.14 (2 H, m), 3.64-4.04 (2 H, m)

参考例76

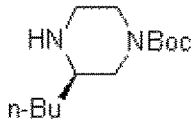
[化139]



収率:quant.%, 1H-NMR(CDCl3, 328 K): 0.94 (3 H, t, J = 6.9 Hz), 1.36-1.60 (4 H, m), 1.47 (9 H, s), 2.82-2.93 (3 H, m), 3.12-3.21 (2 H, m), 3.99-4.10 (2 H, m)

参考例77

[化140]



収率:96%, 1H-NMR(CDCl3): 0.90 (3H, t, J=6Hz), 1.25-1.40 (6H, m), 1.46 (9H, s), 1.54 (1H, brs), 2.30-2.60 (2H, m), 2.67-2.86 (2H, m), 2.90-2.99 (1H, m), 3.80-4.05 (2H, m).

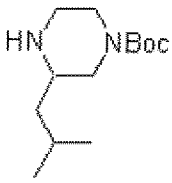
参考例78

[化141]

収率:94%, 1H-NMR(CDCl3): 0.85-0.95 (3H, m), 1.25-1.40 (6H, m), 1.46 (9H, s), 1.56 (1H, brs), 2.30-3.00 (5H, m), 3.80-4.05 (2H, m).

参考例79

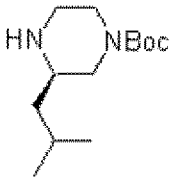
[化142]



収率:90%, 1H-NMR(CDCl3): 0.94 (6 H, dd, J = 3.3, 6.3 Hz), 1.47 (9 H, s), 1.43-1.54 (2 H, m), 1.68-1.79 (1 H, m), 2.97 (2 H, dt, J = 3.3, 12.3 Hz), 3.08 (1 H, br), 3.22-3.28 (2 H, m), 4.08 (2 H, d, J = 13.8 Hz)

参考例80

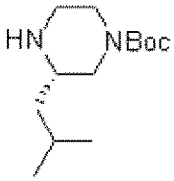
[化143]



収率:74%, 1H-NMR(CDCl3): 0.90 (3H, d, J=6.5Hz), 0.93 (3H, d, J=6.5Hz), 1.11-1.30 (2H, m), 1.47 (9H, s), 1.60-1.78 (1H, m), 2.41 (1H, brs), 2.56-2.87 (3H, m), 2.90-3.00 (1H, m), 3.82-4.03 (2H, m).

参考例81

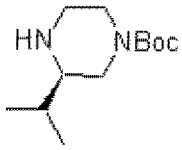
[化144]



収率:99%, 1H-NMR(CDCl3): 0.92 (6H, t, J=7Hz), 1.15-1.30 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.47 (1H, brs), 1.62-1.76 (1H, m), 2.30-2.52 (1H, m), 2.58-3.00 (4H, m), 3.82-4.04 (2H, m).

参考例82

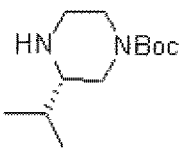
[化145]



収率:59%, 1H-NMR(CDCl3): 0.95 (3H, d, J=13.5Hz), 0.96 (3H, d, J=13.5Hz), 1.46 (9H, s), 1.47-1.69 (1H, m), 2.22-2.35 (1H, m), 2.38-2.63 (1H, brs), 2.65-2.86 (2H, m), 2.93-3.04 (1H, m), 3.80-4.17 (2H, m).

参考例83

[化146]



収率:75%, 1H-NMR(CDCl3): 0.94 (3H, d, J=2.5Hz), 0.96 (3H, d, J=2.5Hz), 1.46 (

9H, s), 1.53-1.70 (2H, m), 2.24-2.35 (1H, m), 2.36-2.65 (1H, m), 2.66-2.86 (2H, m), 2.93-3.04 (1H, m), 3.80-4.16 (2H, m).

[0104] 参考例84

4-(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルの製造

[化147]

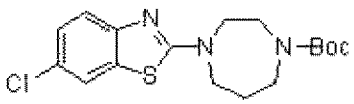
2,6-ジクロロベンゾチアゾール1.00g(4.90mmol)、1-ピペラジンtert-ブチルエステル0.96g(5.15mmol)、炭酸カリウム0.71g(5.15mmol)及び無水N,N-ジメチルホルムアミド10mlの混合物を室温下14時間撹拌した後、50℃で3時間撹拌した。反応液に水を加え、析出結晶を濾取した後、ジイソプロピルエーテルで洗浄し、4-(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを淡褐色結晶として1.50g(87%)得た。

^{1}H-NMR(DMSO-d$_6$): δ 1.43 (9H, s), 3.44-3.53 (4H, m), 3.55-3.60 (4H, m), 7.30 (1H, dd, J=8, 2Hz), 7.44 (1H, d, J=8Hz), 7.93 (1H, d, J=2Hz).

[0105] 以下、参考例84と同様の方法により、参考例85～154に記載の化合物を得た。

参考例85

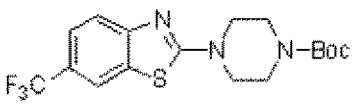
[化148]



収率:97%, ^{1}H-NMR(CDCl$_3$); δ 1.42 (9H, d, J=8.4Hz), 2.01-2.07 (2H, m), 3.36 (1H, t, J=6.0Hz), 3.44 (1H, t, J = 5.7Hz) 3.63-3.76(6H, m) 7.24 (1H, dd, J=8.7, 2.1Hz), 7.43(1H, d, J=8.4Hz), 7.55 (1H, d, J=2.4Hz).

参考例86

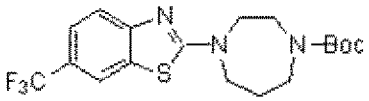
[化149]



収率:51%, ^{1}H-NMR(DMSO-d_6): δ 1.43 (9H, s), 3.44-3.53 (4H, m), 3.55-3.65 (4H, m), 7.58 (2H, s), 8.27 (1H,s)

参考例87

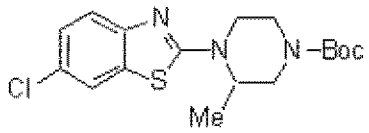
[化150]



収率:47%, ^{1}H-NMR(CDCl$_3$): δ 1.44 (9H, s), 2.06 (2H, quant, J=6Hz), 3.35-3.50 (2H, m), 3.60-3.85 (6H, m), 7.50-7.60 (2H, m), 7.85 (1H, s).

参考例88

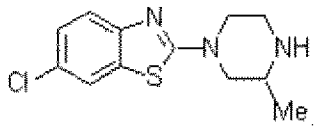
[化151]



収率:43%, ^{1}H-NMR(CDCl$_3$): δ 1.29 (3H, d, J=7Hz), 1.49 (9H,s), 2.85-3.10 (1H,m), 3.10-3.30 (1H,m), 3.40 (1H, td, J=13, 3.5Hz), 3.75-4.25 (4H, m), 7.24 (1H, dd, J=8.5, 2Hz), 7.44 (1H, d, J=8.5Hz), 7.56 (1H, d, J=2Hz).

参考例89

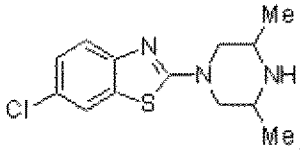
[化152]



収率:69%, ^{1}H-NMR (CDCl$_3$): δ 1.16 (3H, d, J=6 Hz), 1.76 (1H, brs), 2.80 (1H, dd, J=12, 12 Hz), 2.90-2.95 (1H,m), 3.00 (1H, dd, J=12,3 Hz), 3.15 (1H, td, J=12,3 Hz), 3.21 (1H, dd, J=12,3 Hz), 3.84-4.00 (2H, m), 7.24 (1H, dd, J= 8.5, 2.5Hz), 7.44 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.56 (1H, d, J=2.5Hz).

参考例90

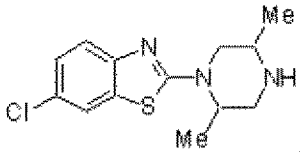
[化153]



収率:90%,^{1}H-NMR($CDCl_3$): δ 1.15 (6H, d, J=6 Hz), 1.61 (1H, brs), 2.73 (2H, dd, J=12.5, 10 Hz), 2.95-3.10 (2H, m), 3.94 (2H, dd, J=12.5, 2.5Hz), 7.23 (1H, dd, J=8.5, 2Hz), 7.42 (1H, d, J=2Hz), 7.55 (1H, d, J=8.5Hz).

参考例91

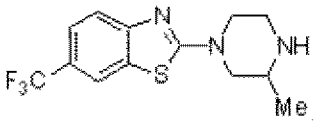
[化154]



収率:40%,^{1}H-NMR($CDCl_3$): δ 1.27 (3H, d, J=7Hz), 1.37 (3H, d, J=7Hz), 2.64 (1H, dd, J=12, 2.5Hz), 3.20-3.35 (1H, m), 3.42 (1H, dd, J=12, 4.5Hz), 3.50-3.65 (2H, m), 4.10-4.25 (1H, m), 7.23 (1H, dd, J=8.5, 2Hz), 7.42 (1H, d, J=8.5Hz), 7.54 (1H, d, J=2Hz).

参考例92

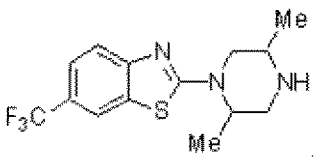
[化155]



収率:87%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.16 (3H, d, J=6Hz), 1.62 (1H, brs), 2.84 (1H, t, J=10.5Hz), 2.90-3.00 (1H, m), 3.01 (1H, dd, J=12, 3Hz), 3.14 (1H, dt, J=12, 2.5Hz), 3.25 (1H, td, J=12, 3.5Hz), 4.01 (2H, t, J=12Hz), 7.52 (1H, d, J=8.5Hz), 7.57 (1H, d, J=8.5Hz), 7.85 (1H, s).

参考例93

[化156]

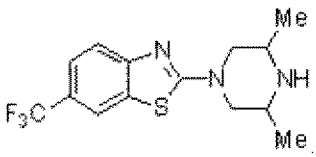


収率:8%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.27 (3H, d, J=6.5Hz), 1.40 (3H, d, J=6.5Hz), 1.65 (1H, brs), 2.66 (1H, dd, J=13, 2Hz), 3.25-3.40 (1H, m), 3.43 (1H, dd, J=13, 4.5Hz), 3.61 (2H, d, J=3Hz), 4.20-4.28 (1H, m), 7.51 (1H, d, J=8.5Hz), 7.56 (1H, d, J=8.5

Hz), 7.84 (1H, s).

参考例94

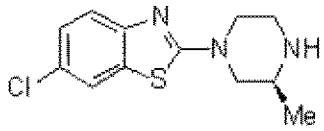
[化157]



収率:38%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.16 (6H, d, J=6.5Hz), 1.54 (1H, brs), 2.76 (1H, d, J=12.5Hz), 2.80 (1H, d, J=12.5Hz), 2.95-3.08 (2H, m), 3.95-4.03 (2H, m), 7.52 (1H, d, J=8.5Hz), 7.57 (1H, d, J=8.5Hz), 7.85 (1H, s).

参考例95

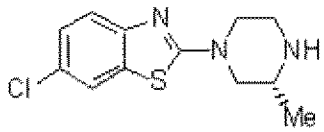
[化158]



収率:71%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.15 (3 H, d, J = 6.3 Hz), 2.80 (1 H, dd, J = 12.3 Hz), 2.88-3.02 (2 H, m), 3.08-3.23 (2 H, m), 3.94 (2 H, dd, J = 12.3 Hz), 7.24 (1 H, dd, J = 2.1, 8.7 Hz), 7.43 (1 H, d, J = 8.7 Hz), 7.56 (1 H, d, J = 2.1 Hz)

参考例96

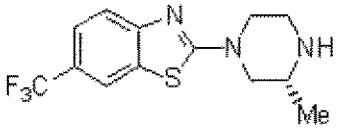
[化159]



収率:77%,1H-NMR(CDCl3): δ 1.15 (3 H, d, J = 6.0 Hz), 2.80 (1 H, dd, J = 12.3 Hz), 2.89-3.02 (2 H, m), 3.10-3.23 (2 H, m), 3.95 (2 H, t, J = 12.3 Hz), 7.24 (1 H, dd, J = 2.4, 8.4 Hz), 7.44 (1 H, d, J = 8.4Hz), 7.56 (1 H, d, J = 2.4 Hz)

参考例97

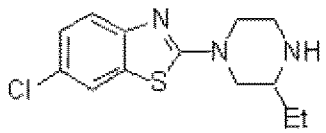
[化160]



収率:48%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.16 (3 H, d, J = 6.0 Hz), 2.86 (1 H, d, J = 12.0 Hz), 2.88-3.03 (2 H, m), 3.11-3.16 (1 H, m), 3.23 (1 H, dt, J = 3.3, 12.0 Hz), 4.01 (2 H, t, J = 12.6 Hz), 7.51-7.59 (2 H, m), 7.85 (1 H, s)

参考例98

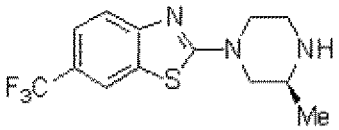
[化161]



収率:63%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.01 (3 H, t, J = 7.2 Hz), 1.44-1.53 (2 H, m), 2.67-2.76 (1 H, m), 2.80-2.88 (1 H, m), 2.91-3.00 (1 H, m), 3.10-3.20 (2 H, m), 3.91-4.01 (2 H, m), 7.24 (1 H, dd, J = 2.1, 8.7 Hz), 7.43 (1 H, d, J = 8.7 Hz), 7.55 (1 H, d, J = 2.1 Hz), 8.02 (1 H, s)

参考例99

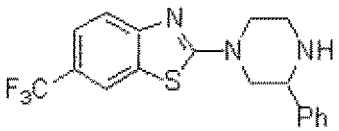
[化162]



収率:quant.%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.16 (3H, d, J=6Hz), 1.75 (1H, brs), 2.80-3.05 (3H, m), 3.08-3.18 (1H, m), 3.25 (1H, dd, J=12, 3.5Hz), 4.00 (2H, t, J=12Hz), 7.53 (1H, d, J=8.5Hz), 7.55 (1H, d, J=8.5Hz), 7.85 (1H, s).

参考例100

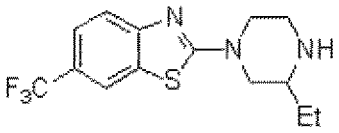
[化163]



収率:quant.%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.98 (1H, brs), 3.06-3.30 (3H, m), 3.38 (1H, dd, J=12, 3.5Hz), 3.93 (1H, dd, J=10.5, 3Hz), 4.05-4.18 (2H, m), 7.30-7.60 (7H, m), 7.86 (1H, s).

参考例101

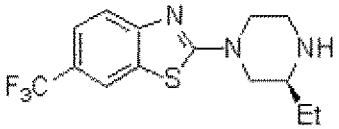
[化164]



収率:quant.%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.02 (3H, t, J=7.5Hz), 1.38-1.60 (2H, m), 1.75 (1H, brs), 2.65-2.80 (1H, m), 2.85-3.00 (2H, m), 3.10-3.20 (1H, m), 3.25 (1H, td, J=12, 3.5Hz), 3.95-4.10 (2H, m), 7.52 (1H, dd, J=8.5, 1.5Hz), 7.57 (1H, d, J=8.5Hz), 7.85 (1H, d, J=1.5Hz).

参考例102

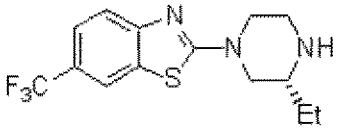
[化165]



収率:93%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.02 (3H, t, J=7.5Hz), 1.38-1.60 (2H, m), 1.78 (1H, brs), 2.67-2.78 (1H, m), 2.82-3.03 (2H, m), 3.09-3.32 (2H, m), 3.95-4.10 (2H, m), 7.52 (1H, d, J= 8.5 Hz), 7.70 (1H, d, J=8.5Hz), 7.85 (1H, s).

参考例103

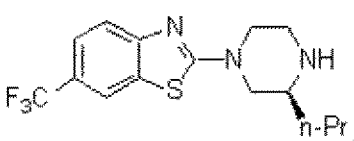
[化166]



収率:quant. %, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.02 (3H, t, J=7.5Hz), 1.38-1.60 (2H, m), 1.83 (1H, brs), 2.65-2.78 (1H, m), 2.85-3.03 (2H, m), 3.10-3.18 (1H, m), 3.24 (1H, td, J=12, 3.5Hz), 3.93-4.10 (2H, m), 7.52 (1H, dd, J=8.5, 1.5Hz), 7.57 (1H, d, J=8.5Hz), 7.85 (1H, d, J=1.5Hz).

参考例104

[化167]

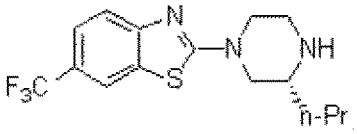


収率:84%, 1H-NMR(CDCl3): δ 0.90-1.05 (3H, m), 1.35-1.54 (4H, m), 1.55-1.66

(2H, m), 2.75-3.02 (3H, m), 3.14 (1H, dt, J=12, 2Hz), 3.25 (1H, td, J=12.5, 3.5Hz), 4.01 (1H, t, J=11.5Hz), 7.52 (1H, dd, J=8.5, 1.5Hz), 7.57 (1H, d, J=8.5Hz), 7.85 (1H, d, J=1.5Hz).

参考例105

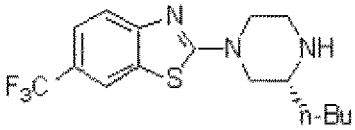
[化168]



収率:87%, 1H-NMR(CDCl3): δ 0.96-0.99 (3 H, m), 1.42-1.50 (4 H, m), 2.83-3.01 (3 H, m), 3.12-3.29 (2 H, m), 4.01 (2 H, t, J = 9.9 Hz), 7.51-7.59 (2 H, m), 7.85 (1 H, s), 8.02 (1 H, s)

参考例106

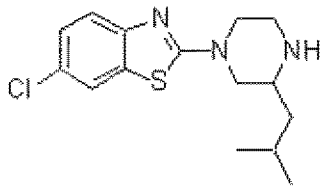
[化169]



収率:quant. %, 1H-NMR(CDCl3): δ 0.94 (3H, t, J=7.5Hz), 1.29-1.54 (6H, m), 1.56-1.70 (2H, m), 2.73-3.05 (3H, m), 3.13 (1H, dt, J=12, 2Hz), 3.25 (1H, td, J=12, 3.5Hz), 4.01 (1H, t, J=10Hz), 7.52 (1H, dd, J=8.5, 1.5Hz), 7.57 (1H, d, J=8.5Hz), 7.85 (1H, d, J=1.5Hz).

参考例107

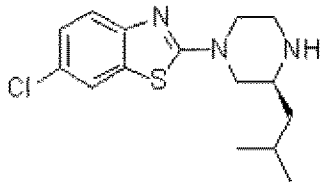
[化170]



収率:56%, 1H-NMR(CDCl3): δ 0.95 (6 H, dd, J = 6.6, 8.4 Hz), 1.25-1.33 (2 H, m), 1.71-1.80 (1 H, m), 2.77-2.92 (2 H, m), 2.96-3.00 (1 H, m), 3.10-3.24 (2 H, m), 3.95 (2 H, d, J = 10.5 Hz), 7.24 (1 H, dd, J = 2.1, 8.4 Hz), 7.44 (1 H, d, J = 8.4 Hz), 7.56 (1 H, d, J = 2.1 Hz)

参考例108

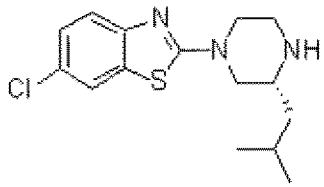
[化171]



収率:quant. %, 1H-NMR(CDCl3): δ 0.93 (3H, d, J=6.5Hz), 0.96 (3H, d, J=6.5Hz), 1.26-1.35 (2H, m), 1.68 (1H, brs), 1.69-1.83 (1H, m), 2.73-3.03 (3H, m), 3.07-3.25 (2H, m), 3.90-4.00 (2H, m), 7.23 (1H, dd, J=8.5, 2Hz), 7.44 (1H, d, J=8.5Hz), 7.55 (1H, d, J=2Hz).

参考例109

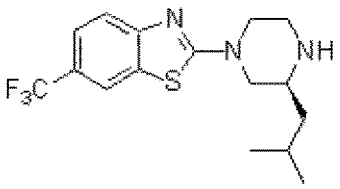
[化172]



収率:quant.%, 1H-NMR(CDCl3): δ 0.93 (3H, d, J=6.5Hz), 0.96 (3H, d, J=6.5Hz), 1.20-1.38 (2H, m), 1.60-1.84 (2H, m), 2.72-3.03 (2H, m), 3.05-3.26 (2H, m), 3.87-4.02 (2H, m), 7.23 (1H, dd, J=8.5, 2.0Hz), 7.43 (1H, d, J=8.5Hz), 7.55 (1H, d, J=2.0Hz).

参考例110

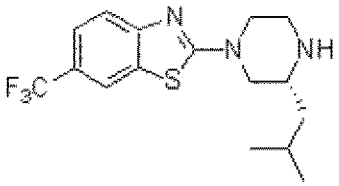
[化173]



収率:quant.%, 1H-NMR(CDCl3): δ 0.94 (3H, d, J=6.5Hz), 0.97 (3H, d J=6.5Hz), 1.27-1.37 (2H, m), 1.66 (1H, brs), 1.70-1.83 (1H, m), 2.80-3.03 (3H, m), 3.09-3.30 (2H, m), 3.95-4.05 (2H, m), 7.52 (1H, d, J=8.5Hz), 7.57 (1H, d, J=8.5Hz), 7.85 (1H, s).

参考例111

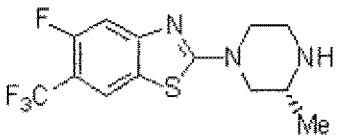
[化174]



収率:91 %, 1H-NMR(CDCl3): δ 0.94 (3H, d, J=6.5Hz), 0.97 (3H, d, J=6.5Hz), 1.27-1.36 (2H, m), 1.62-1.84 (2H, m), 2.81-3.03 (2H, m), 3.09-3.30 (2H, m), 3.94-4.07 (2H, m), 7.52 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.57 (1H, d, J=8.5Hz), 7.85 (1H, s).

参考例112

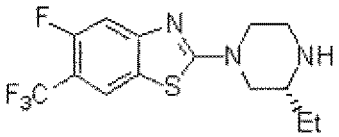
[化175]



収率:91 %, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.16 (3H, d, J=6Hz), 1.58 (1H, brs), 2.80-3.03 (3H, m), 3.07-3.17 (1H, m), 3.24 (1H, td, J=12, 3.5Hz), 3.99 (2H, t, J=11Hz), 7.26 (1H, d, J=12Hz), 7.75 (1H, d, J=6.5Hz).

参考例113

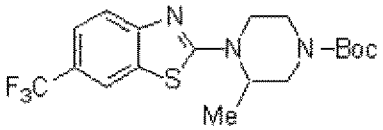
[化176]



収率:91 %, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.02 (3H, t, J=7.5Hz), 1.37-1.62 (2H, m), 1.90 (1H, brs), 2.64-2.78 (1H, m), 2.84-3.03 (2H, m), 3.10-3.20 (1H, m), 3.21-3.32 (1H, m), 3.92-4.09 (2H, m), 7.27 (1H, d, J=12.5Hz), 7.76 (1H, d, J=6.5Hz).

参考例114

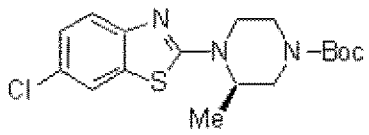
[化177]



収率:75%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.32 (3H, d, J=6.5Hz), 1.50 (9H, s), 2.90-3.30 (2H, m), 3.44 (1H, td, J=12.5, 3.5Hz), 3.80-4.40 (4H, m), 7.53 (1H, dd, J=8.5, 1.5Hz), 7.57 (1H, d, J=8.5Hz), 7.86 (1H, d, J=1.5Hz).

参考例115

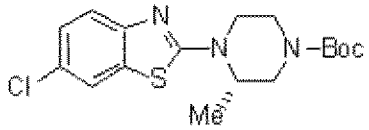
[化178]



収率:61%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.29 (3H, d, J=6Hz), 1.49 (9H, s), 2.90-3.30 (2H, m), 3.34-3.48 (1H, m), 3.80-4.30 (4H, m), 7.25 (1H, dd, J=8.5, 2Hz), 7.44 (1H, d, J=8.5Hz), 7.57 (1H, d, J=2Hz).

参考例116

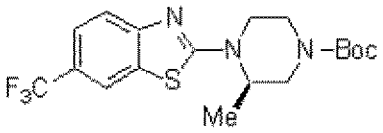
[化179]



収率:31%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.30 (3H, d, J=6.5Hz), 1.49 (9H, s), 2.91-3.29 (2H, m), 3.33-3.47 (1H, m), 3.76-4.34 (4H, m), 7.25 (1H, dd, J=8.5, 2.0Hz), 7.44 (1H, d, J=8.5Hz), 7.57 (1H, d, J=2.0Hz).

参考例117

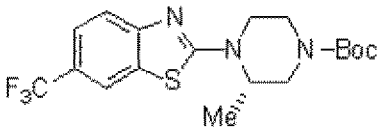
[化180]



収率:65%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.31 (3H, d, J=6.5Hz), 1.50 (9H, s), 2.90-3.30 (2H, m), 3.44 (1H, td, J=12.5, 3.5Hz), 3.85-4.35 (4H, m), 7.53 (1H, dd, J=8.5, 1.5Hz), 7.58 (1H, d, J=8.5Hz), 7.86 (1H, d, J=1.5Hz).

参考例118

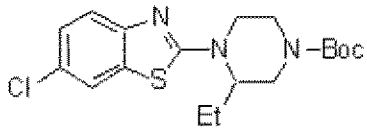
[化181]



収率:50%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.32 (3H, d, J=6.5Hz), 1.50 (9H, s), 2.85-3.27 (2H, m), 3.32-3.52 (1H, m), 3.82-4.38 (4H, m), 7.54 (1H, d, J=8.5Hz), 7.58(1H, d, J=8.5 Hz),7.86 (1H, s).

参考例119

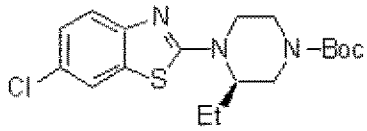
[化182]



収率:22%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.00 (3H, t, J=7.5Hz), 1.49 (9H, s), 1.63-1.78 (2H, m), 2.83-3.17 (2H, m), 3.26-3.41 (1H, m), 3.82-4.31 (4H, m), 7.23 (1H, dd, J=8.5, 2.0Hz), 7.41 (1H, d, J=8.5Hz), 7.53 (1H, d, J=2.0Hz).

参考例120

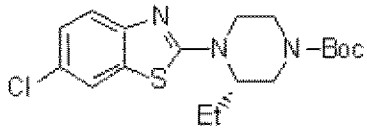
[化183]



収率:41%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.00 (3H, t, J=7.5Hz), 1.49 (9H, s), 1.72 (2H, quant, J=7.5Hz), 2.90-3.20 (3H, m), 3.26-3.42 (1H, m), 3.85-4.00 (2H, m), 4.10-4.30 (1H, m), 7.24 (1H, dd, J=8.5, 2Hz), 7.41 (1H, d, J=8.5Hz), 7.55 (1H, d, J=2Hz).

参考例121

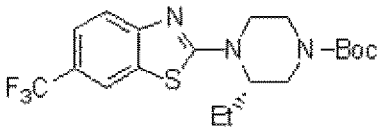
[化184]



収率:25%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.00 (3H, t, J=7.5Hz), 1.49 (9H, s), 1.63-1.78 (2H, m), 2.82-3.19 (2H, m), 3.26-3.43 (1H, m), 3.80-4.30 (4H, m), 7.23 (1H, dd, J=8.5, 2.0Hz), 7.41 (1H, d, J=8.5Hz), 7.54 (1H, d, J=2.0Hz).

参考例122

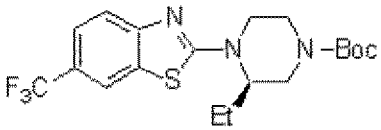
[化185]



収率:67%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.01 (3H, t, J=7.5Hz), 1.49 (9H, s), 1.68-1.80 (2H, m), 2.90-3.20 (2H, m), 3.32-3.46 (1H, m), 3.90-4.32 (4H, m), 7.54 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.55 (1H, d, J=8.5Hz), 7.85 (1H, s).

参考例123

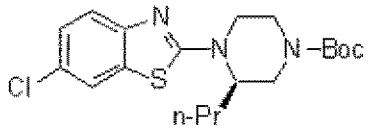
[化186]



収率:60%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.01 (3H, t, J=7.5Hz), 1.49 (9H, s), 1.74 (2H, quant, J=7.5Hz), 2.90-3.20 (2H, m), 3.33-3.46 (1H, m), 3.92-4.31 (4H, m), 7.50-7.58 (2H, m), 7.85 (1H, s).

参考例124

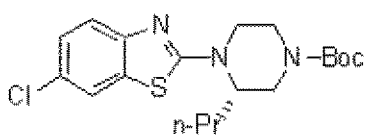
[化187]



収率:43%, 1H-NMR(CDCl3): δ 0.96 (3H, t, J=7.0Hz), 1.25-1.75 (4H, m), 1.49 (9H, s), 2.84-3.18 (2H, m), 3.36 (1H, td, J=12.5, 3.0Hz), 3.85-4.32 (4H, m), 7.24 (1H, dd, J=8.5, 2.0Hz), 7.41 (1H, d, J=8.5Hz), 7.55 (1H, d, J=2.0Hz).

参考例125

[化188]

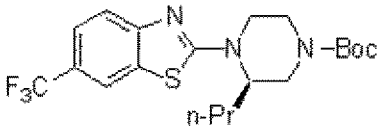


収率:33%, 1H-NMR(CDCl3, 328 K): δ 0.96 (3 H, t, J = 7.2 Hz), 1.36-1.49 (2 H,

m), 1.49 (9 H, s), 1.59-1.71(2 H, m), 2.98 (1 H, t, J = 11.1 Hz), 3.10 (1 H, d, J = 1 1.1 Hz), 3.36 (1 H, dt, J = 3.3, 13.2 Hz), 3.93-4.12 (4 H, m), 7.22 (1 H, s), 7.41 (1 H, d, J = 8.4 Hz), 7.54 (1 H, s)

参考例126

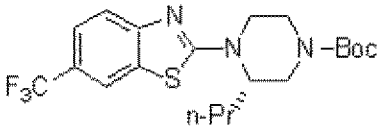
[化189]



収率:40%, 1H-NMR(CDCl3): δ 0.97 (3H, t, J=7.0Hz), 1.20-1.55 (2H, m), 1.50 (9 H, s), 1.56-1.77 (2H, m), 2.83-3.21 (2H, m), 3.40 (1H, td, J=13.0, 3.0Hz), 3.88-4. 35 (4H, m), 7.52 (1H, d, J=8.5Hz), 7.56 (1H, d, J=8.5Hz), 7.84 (1H, s).

参考例127

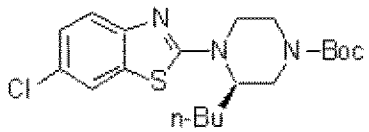
[化190]



収率:64%, 1H-NMR(CDCl3, 328 K): δ 0.97 (3 H, t, J = 7.2 Hz), 1.27-1.49 (2 H, m), 1.49 (9 H, s), 1.69 (2 H, br), 2.99 (1 H, t, J = 11.7 Hz), 3.11 (1 H, d, J = 12.6 Hz), 3.39 (1 H, td, J = 12.6 Hz), 3.97-4.14 (4 H, m), 7.53 (2 H, s, J = Hz), 7.83 (1 H, s)

参考例128

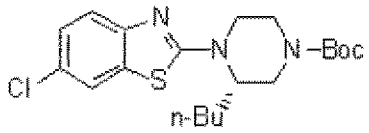
[化191]



収率:18%, 1H-NMR(CDCl3): δ 0.85-0.97 (3H, m), 1.30-1.45 (4H, m), 1.49 (9H, s), 1.59-1.75 (2H, m), 2.86-3.19 (2H, m), 3.30-3.43 (1H, m), 3.90-4.30 (4H, m), 7.2 4 (1H, dd, J=8.5, 2Hz), 7.42 (1H, d, J=8.5Hz), 7.55 (1H, d, J=2Hz).

参考例129

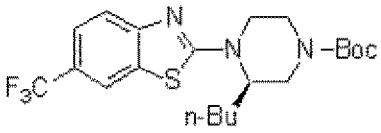
[化192]



収率:50%, 1H-NMR(CDCl3): δ 0.84-0.98 (3H, m), 1.25-1.75 (15H, m), 2.85-3.20 (2H, m), 3.30-3.45 (1H, m), 3.90-4.30 (4H, m), 7.24 (1H, dd, J=9, 2Hz), 7.42 (1H, d, J=9Hz), 7.55 (1H, d, J=2Hz).

参考例130

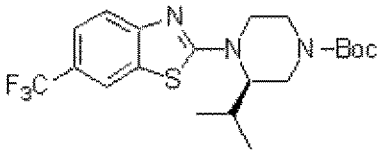
[化193]



収率:58%, 1H-NMR(CDCl3): δ 0.85-0.97 (3H, m), 1.30-1.45 (4H, m), 1.50 (9H, s), 1.63-1.78 (2H, m), 2.85-3.20 (2H, m), 3.33-3.43 (1H, m), 3.95-4.35 (4H, m), 7.50-7.58 (2H, m), 7.85 (1H, s).

参考例131

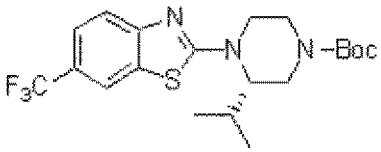
[化194]



収率:11%, 1H-NMR(CDCl3): δ 0.92 (3H, d, J=6.5Hz), 1.13 (3H, d, J=6.5Hz), 1.49 (9H, s), 2.07-2.27 (1H, m), 2.70-3.15 (2H, m), 3.25-3.44 (1H, m), 3.59-3.75 (1H, m), 3.95-4.46 (3H, m), 7.52 (1H, s), 7.53 (1H, s), 7.83 (1H, s).

参考例132

[化195]

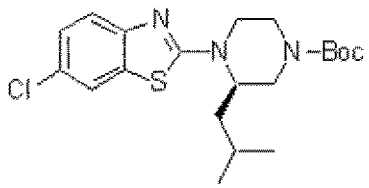


収率:31%, 1H-NMR(CDCl3): δ 0.91(3H, d, J=6.5Hz), 1.13 (3H, d, J=6.5Hz), 1.49 (9H, s), 2.12-2.24 (1H, m), 2.84-3.13 (2H, m), 3.27-3.43 (1H, m), 3.60-3.75 (1H,

m), 4.02-4.40 (3H, m), 7.53 (2H, s), 7.83 (1H, s).

参考例133

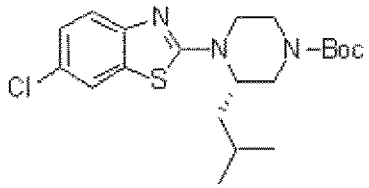
[化196]



収率:26%, 1H-NMR(CDCl3): δ 0.98 (3H, d, J=6.5Hz), 1.00 (3H, d, J=6.5Hz), 1.33-1.75 (3H, m), 1.49 (9H, s), 2.84-3.22 (2H, m), 3.37 (1H, td, J=13.0, 3.5Hz), 3.88-4.32 (4H, m), 7.24 (1H, dd, J=8.5, 2.0Hz), 7.42 (1H, d, J=8.5Hz), 7.56 (1H, d, J=2.0Hz).

参考例134

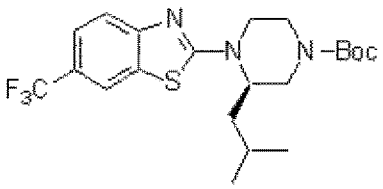
[化197]



収率:54%, 1H-NMR(CDCl3): δ 0.90-1.05 (6H, m), 1.35-1.48 (2H, m), 1.49 (9H, s), 1.58-1.73 (1H, m), 2.85-3.20 (2H, m), 3.30-3.43 (1H, m), 3.90-4.30 (4H, m), 7.35 (1H, dd, J=8.5, 2Hz), 7.41 (1H, d, J=8.5Hz), 7.57 (1H, d, J=2Hz).

参考例135

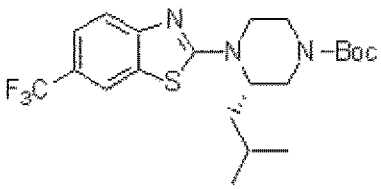
[化198]



収率:43%, 1H-NMR(CDCl3): δ 0.99 (3H, d, J=6.5Hz), 1.00 (3H, d, J=6.5Hz), 1.37-1.52 (1H, m), 1.49 (9H, s), 1.57-1.75 (2H, m), 2.84-3.23 (2H, m), 3.40 (1H, td, J=13.0, 3.5.Hz), 3.94-4.35 (4H, m), 7.48-7.58 (2H, m), 7.85 (1H, s).

参考例136

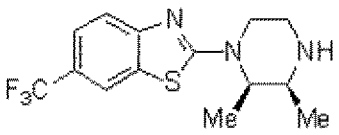
[化199]



収率:57%, 1H-NMR(CDCl3, 328 K): δ 1.00 (6 H, t, J = 6.0 Hz), 1.40-1.52 (1 H, m), 1.49 (9 H, s), 1.60-1.69 (2 H, m), 2.99 (1 H, t, J = 10.8 Hz), 3.12 (1 H, d, J = 10.8 Hz), 3.40 (1 H, dt, J = 3.6, 12.9 Hz), 3.98-4.13 (4 H, m), 7.49-7.56 (2 H, m), 7.84 (1 H, s)

参考例137

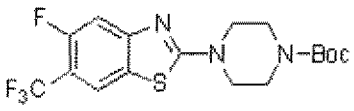
[化200]



収率:46%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.10 (3H, d, J=7.0Hz), 1.26 (3H, d, J=7.0Hz), 2.98 (1H, td, J=12.5, 3.5Hz), 3.06-3.17 (2H, m), 3.35 (1H, td, J=12.5, 3.5Hz), 3.75-3.93 (1H, m), 4.00-4.18 (1H, m), 7.46-7.62 (2H, m), 7.85(1H, s).

参考例138

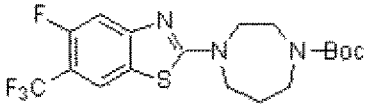
[化201]



収率:96%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.49 (9H, s), 3.54-3.70 (8H, m), 7.29 (1H, d, J=7.0Hz), 7.78 (1H, d, J=11.5Hz).

参考例139

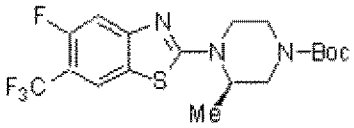
[化202]



収率:90%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.43 (9H, s), 2.00-2.13 (2H, m), 3.32-3.54 (2H, m), 3.62-3.89 (6H, m), 7.28 (1H, d, J=7.0Hz), 7.75 (1H, d, J=11.5Hz).

参考例140

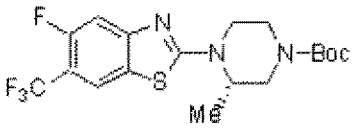
[化203]



収率:64%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.32 (3H, d, J=7.0Hz), 1.50 (9H, s), 2.94-3.15 (2H, m), 3.44 (1H, td, J=12.5, 3.5Hz), 3.77-4.42 (4H, m), 7.28 (1H, d, J=12.0Hz), 7.77 (1H, d, J=7.0Hz).

参考例141

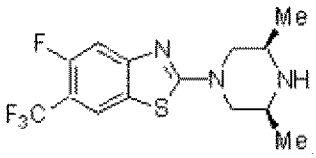
[化204]



収率:57%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.32 (3H, d, J=7.0Hz), 1.50 (9H, s), 2.88-3.32 (2H, m), 3.45 (1H, td, J=12.5, 3.5Hz), 3.75-4.36 (4H, m), 7.29 (1H, d, J=12.0Hz), 7.77 (1H, d, J=7.0Hz).

参考例142

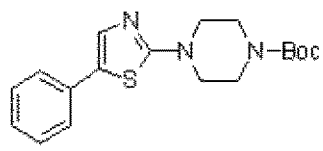
[化205]



収率:93%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.17 (6H, d, J=6.0Hz), 2.76 (1H, d, J=12.5Hz), 2.81 (1H, d, J=12.5Hz), 2.94-3.08 (2H, m), 3.97 (2H, d, J=12.5Hz), 7.27 (1H, d, J= 11.5 Hz), 7.75 (1H, d, J=7.0Hz).

参考例143

[化206]

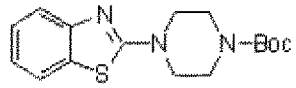


収率:55%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.49 (9H, s), 3.43-3.66 (8H, m), 7.22 (1H, t, J=7.

5Hz), 7.33 (2H, t, J=7.5Hz), 7.41 (1H, s), 7.43 (2H, d, J=7.5Hz).

参考例144

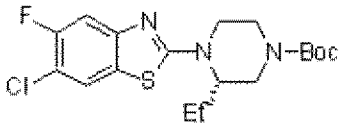
[化207]



収率:78%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.49 (9H, s), 3.55-3.67 (8H, m), 7.10 (1H, td, J=8.0, 1.0Hz), 7.31 (1H, td, J=8.0, 1.0Hz), 7.57 (1H, dd, J=8.0, 1.0Hz), 7.61 (1H, dd, J=8.0, 1.0Hz).

参考例145

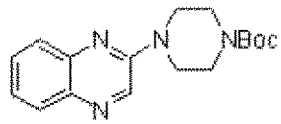
[化208]



収率:42%, H-NMR(CDCl3): δ 1.00 (3H, t, J=7.5Hz), 1.49 (9H, s), 1.64-1.79 (2H, m), 2.85-3.19 (2H, m), 3.28-3.44 (1H, m), 3.83-4.33 (4H, m), 7.27 (1H, d, J=10.0Hz), 7.55 (1H, d, J=7.0Hz).

参考例146

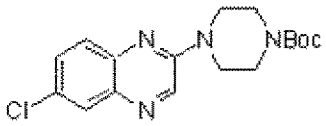
[化209]



収率:60%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.50 (9H, s), 3.55-3.68 (4H, m), 3.73-3.85 (4H, m), 7.37-7.47 (1H, m), 7.59 (1H, td, J=8.0, 1.0Hz), 7.69 (1H, dd, J=8.0, 1.0Hz), 7.89 (1H, dd, J=8.0, 1.0Hz), 8.58 (1H, s).

参考例147

[化210]

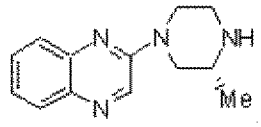


収率:60%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.50 (9H, s), 3.56-3.67 (4H, m), 3.73-3.84 (4H, m

), 7.53 (1H, dd, J=9.0, 2.0Hz), 7.62 (1H, d, J=9.0Hz), 7.88 (1H, d, J=2.0Hz), 8.57 (1H, s).

参考例148

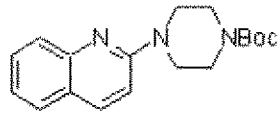
[化211]



収率:70%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.20 (3H, d, J=6.5Hz), 2.68 (1H, dd, J=13.0, 10.5 Hz), 2.86-3.22 (4H, m), 4.37-4.48 (2H, m), 7.35-7.44 (1H, m), 7.53-7.62 (1H, m), 7.68 (1H, dd, J=8.5, 1.5Hz), 7.88 (1H, dd, J=8.5, 1.5Hz), 8.58 (1H, s).

参考例149

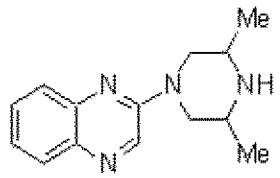
[化212]



収率:27%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.50 (9H, s), 3.53-3.64 (4H, m), 3.68-3.78 (4H, m), 6.98 (1H, d, J=9.0Hz), 7.25 (1H, td, J=8.0, 1.5Hz), 7.55 (1H, td, J=8.0, 1.5Hz), 7 .61 (1H, d, J=8.0Hz), 7.71 (1H, d, J=8.0Hz), 7.92 (1H, d, J=9.0Hz)

参考例150

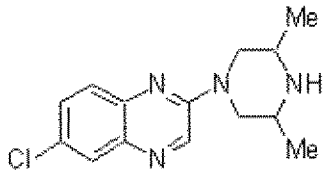
[化213]



収率:51%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.20 (6H, d, J=6.0Hz), 2.58 (1H, d, J=12.5Hz), 2. 62 (1H, d, J=12.5Hz), 2.93-3.07 (2H, m), 4.43 (2H, dd, J=12.5, 2.0Hz), 7.38 (1H, t d, J=8.5, 1.5Hz), 7.57 (1H, td, J=8.5, 1.5Hz), 7.68 (1H, dd, J=8.5, 1.5Hz), 7.87 (1H , dd, J=8.5, 1.5Hz), 8.58 (1H, s).

参考例151

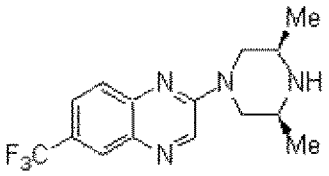
[化214]



収率:88%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.20 (6H, d, J=6.5Hz), 2.58 (1H, d, J=13.0Hz), 2.62 (1H, d, J=13.0Hz), 2.92-3.07 (2H, m), 4.42 (2H, dd, J=13.0, 2.0Hz), 7.50 (1H, dd, J=9.0, 2.0Hz), 7.60 (1H, d, J=9.0Hz), 7.85 (1H, d, J=2.0Hz), 8.57 (1H, s).

参考例152

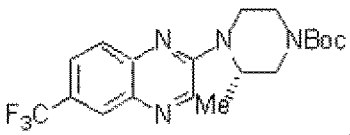
[化215]



収率:quant.%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.21 (6H, d, J=6.0Hz), 2.62 (1H, d, J=12.5Hz), 2.66 (1H, d, J=12.5Hz), 2.92-3.06 (2H, m), 4.49 (2H, dd, J=12.5, 2.0Hz), 7.71-7.75 (2H, m), 8.14 (1H, s), 8.63 (1H, s).

参考例153

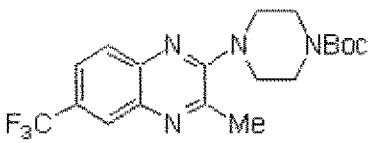
[化216]



収率:52%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.31 (3H, d, J=6.5Hz), 1.51 (9H, s), 2.95-3.19 (1H, m), 3.21-3.31 (1H, m), 3.32-3.45 (1H, m), 3.92-4.41 (3H, m), 4.68-4.82 (1H, m), 7.72 (1H, s), 7.73 (1H, s), 8.17 (1H, s), 8.60 (1H, s).

参考例154

[化217]



収率:72%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.50 (9H, s), 2.73 (3H, s), 3.37-3.46 (4H, m), 3.6

2-3.70 (4H, m), 7.76 (1H, d, J=9.0Hz), 7.89 (1H, d, J=9.0Hz), 8.19 (1H, s).

[0106] 参考例155

4-(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル)ピペラジン 2塩酸塩の製造

[化218]

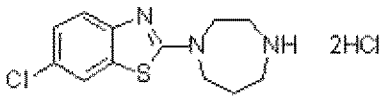
4N-塩酸-ジオキサン溶液に4-(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル1.50g(4.239mmol)を加え、60℃で1時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を酢酸エチルで洗浄し、4-(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル)ピペラジン2塩酸塩を無色結晶として1.40g(100%)得た。

^{1}H-NMR(DMSO-d$_6$): δ 3.15-3.25 (4H, m), 3.84 (4H, t, J=5Hz), 6.88 (1H, brs), 7.34 (1H, dd, J=8.5, 2Hz), 7.50 (1H, d, J=8.5Hz), 7.99 (1H, d, J=2Hz), 9.71 (2H, brs).

[0107] 以下、参考例155と同様の方法により、参考例156～194に記載の化合物を得た。

参考例156

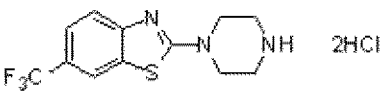
[化219]



収率:100%, ^{1}H-NMR(DMSO-d$_6$): δ 2.13-2.20 (2H, m), 3.20-3.22, (2H, m), 3.33-3.35 (2H, m), 3.68-3.72 (2H, m), 3.98-4.00 (2H, m), 7.33 (1H, dd, J =8.7Hz, 2.4Hz), 7.47 (1H, d, J = 9.0Hz), 7.97 (1H, d, J=2.1Hz), 9.35 (2H, br-s).

参考例157

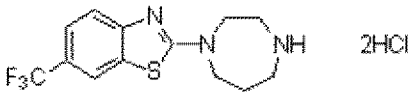
[化220]



収率:99%, ^{1}H-NMR(DMSO-d$_6$): δ 3.26 (4H, t, J=5Hz), 3.90 (4H, t, J=5Hz), 7.64 (2H, s), 8.34 (1H, s), 8.65 (1H, brs), 9.77 (2H, s).

参考例158

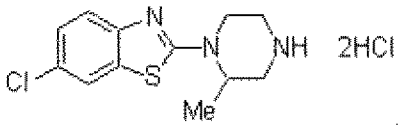
[化221]



収率:99%, ^{1}H-NMR(DMSO-d_6): δ 2.10-2.25 (2H, m), 3.20-3.30 (2H, m), 3.30-3.40 (2H, m), 3.70-3.80 (2H, m), 4.00-4.10 (2H, m), 6.64 (1H, brs), 7.60 (2H, s), 8.30 (1H, s), 9.47 (2H, s).

参考例159

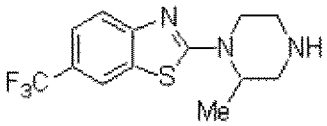
[化222]



収率:91%, ^{1}H-NMR(DMSO-d_6): δ 1.39 (3H, d, J=7Hz), 3.03-3.18 (1H, m), 3.25-3.40 (4H, m), 3.95-4.05 (1H, m), 4.44-4.55 (1H, m), 7.34 (1H, dd, J=8.5, 2Hz), 7.49 (1H, d, J=8.5Hz), 7.96 (1H, d, J=2Hz), 9.09 (1H, brs), 9.55 (2H, brs).

参考例160

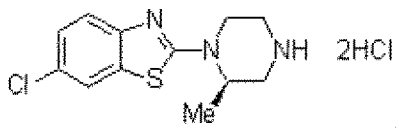
[化223]



収率:82%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.40 (3H, d, J=6.5Hz), 1.67 (1H, brs), 2.77-2.95 (2H, m), 3.05-3.15 (2H, m), 3.40 (1H, td, J=12.5, 3.5Hz), 3.87 (1H, dd, J=12.5, 3.5 Hz), 4.15-4.30 (1H, m), 7.51 (1H, dd, J=8.5, 1Hz), 7.56 (1H, d, J=8.5Hz), 7.84 (1H , d, J=1Hz).

参考例161

[化224]

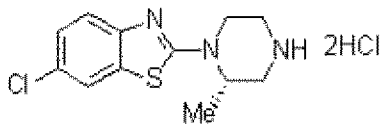


収率:quant. %, 1H-NMR(DMSO-d6): δ 1.42 (3H, d, J=7Hz), 2.95-3.15 (1H, m), 3.15-3.40 (3H, m), 3.48-3.65 (1H, m), 3.95 (1H, m), 4.40-4.55 (1H, m), 7.33 (1H, dd, J=8.5, 2Hz), 7.48 (1H, d, J=8.5Hz), 7.98 (1H, d, J=2Hz), 8.16 (1H, brs), 9.51 (1

H, brs), 9.94 (1H, brs).

参考例162

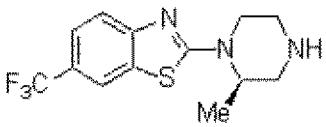
[化225]



収率:94%, 1H-NMR(DMSO-d6): δ 1.42 (3H, d, J=7.0Hz), 2.98-3.15 (1H, m), 3.16-3.38 (3H, m), 3.47-3.63 (1H, m), 3.96-4.08 (1H, m), 4.40-4.53 (1H, m), 5.10 (1H, s), 7.33 (1H, dd, J=8.5, 2.0Hz), 7.49 (1H, d, J=8.5Hz), 7.97 (1H, d, J=2.0Hz), 9.35-9.53 (1H, br), 9.82-9.98 (1H, br).

参考例163

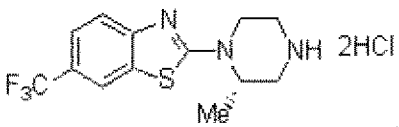
[化226]



収率:100%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.40 (3H, d, J=7Hz), 2.84-2.96 (2H, m), 3.05-3.15 (2H, m), 3.39 (1H, dt, J=12.5, 3.5Hz), 3.88 (1H, dd, J=12.5, 2.5Hz), 4.15-4.25 (1H, m), 7.52 (1H, dd, J=8.5, 1.5Hz), 7.56 (1H, d, J=8.5Hz), 7.85 (1H, d, J=1.5Hz).

参考例164

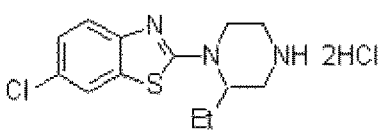
[化227]



収率:80%, 1H-NMR(DMSO-d6): δ 1.41 (3H, d, J=7.0Hz), 3.00-3.17 (1H, m), 3.18-3.38 (3H, m), 3.49-3.64 (1H, m), 4.05-4.14 (1H, m), 4.45-4.58 (1H, m), 6.03 (1H, brs) 7.61 (2H, m), 8.31 (1H, s), 9.25-9.50 (1H, m), 9.73-9.92 (1H, m).

参考例165

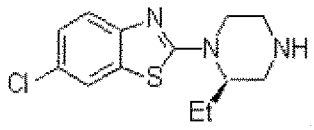
[化228]



収率:71%, 1H-NMR(DMSO-d6): δ 0.91 (3H, t, J=7.5Hz), 1.80-1.96 (2H, m), 3.01-3.16 (1H, m), 3.17-3.42 (3H, m), 3.43-3.59 (1H, m), 4.08-4.27 (2H, m), 4.43 (1H, s), 7.33 (1H, dd, J=8.5, 2.0Hz), 7.46 (1H, d, J=8.5Hz), 7.94 (1H, d, J=2.0Hz), 9.22-9.44 (1H, m), 9.60-9.75 (1H, m).

参考例166

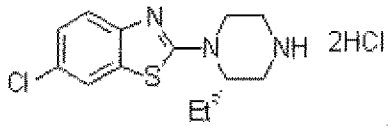
[化229]



収率:99%, 1H-NMR(CDCl3): δ 0.98 (3H, t, J=7.5Hz), 1.63 (1H, brs), 1.88 (2H, quant, J=7.5Hz), 2.88 (1H, td, J=12, 3.5Hz), 2.95-3.10 (3H, m), 3.34 (1H, td, J=12.5, 3.5Hz), 3.77-3.86 (1H, m), 3.90-4.00 (1H, m), 7.22 (1H, dd, J=8.5, 2Hz), 7.40 (1H, d, J=8.5Hz), 7.53 (1H, d, J=2Hz).

参考例167

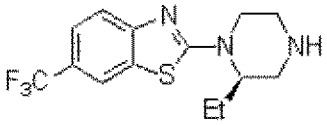
[化230]



収率:quant.%1H-NMR(DMSO-d6): δ 0.90 (3H, t, J=7.5Hz), 1.84-2.05 (2H, m), 2.94-3.62 (5H, m), 4.07-4.26 (2H, m), 6.71 (1H, brs), 7.32 (1H, dd, J=8.5, 2.0Hz), 7.46 (1H, d, J=8.5Hz), 7.96 (1H, d, J=2.0Hz), 9.35-9.58 (1H, m), 9.73-9.95 (1H, m).

参考例168

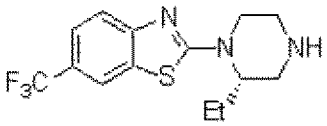
[化231]



収率:quant.%, 1H-NMR(CDCl3): δ 0.98 (3H, t, J=7.5Hz), 1.61 (1H, brs), 1.90 (2H, quant, J=7.5Hz), 2.89 (1H, td, J=12, 3.5Hz), 2.95-3.13 (3H, m), 3.37 (1H, td, J=12.5, 3.5Hz), 3.83-3.94 (1H, m), 3.95-4.06 (1H, m), 7.45-7.56 (2H, m), 7.83 (1H, s).

参考例169

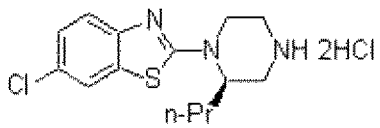
[化232]



収率:quant.%, 1H-NMR(CDCl3): δ 0.98 (3H, t, J=7.5Hz), 1.72 (1H, brs), 1.91 (2H, quant, J=7.5Hz), 2.89 (1H, td, J=12.5, 3.5Hz), 2.95-3.13 (3H, m), 3.38 (1H, td, J=12.5, 3.5Hz), 3.84-3.95 (1H, m), 3.95-4.08 (1H, m), 7.50 (1H, d, J=8.5Hz), 7.54 (1H, d, J=8.5Hz), 7.83 (1H, s).

参考例170

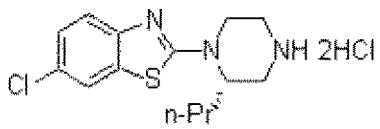
[化233]



収率:quant.%, 1H-NMR(DMSO-d6): δ 0.92 (3H, t, J=7.0Hz), 1.20-1.45 (2H, m), 1.78-1.92 (2H, q, J=7.5Hz), 2.97-3.38 (4H, m), 3.42-3.59 (1H, m), 4.04-4.17 (1H, m), 4.22-4.34 (1H, m), 5.64 (1H, br), 7.31 (1H, dd, J=8.5, 2.5Hz), 7.45 (1H, d, J=8.5Hz), 7.96 (1H, d, J=2.5Hz), 9.04-9.20 (1H, m), 9.50-9.64 (1H, m).

参考例171

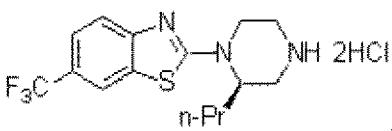
[化234]



収率:quant.%, 1H-NMR(CDCl3): δ 0.99 (3 H, t, J = 6.6 Hz), 1.26-1.49 (4 H, m), 2.11 (2 H, br), 3.63-3.83 (3 H, m), 4.10 (1 H, br), 4.51 (1 H, br), 4.64 (1 H, br), 7.22 (1 H, s), 7.56-7.63 (2 H, m)

参考例172

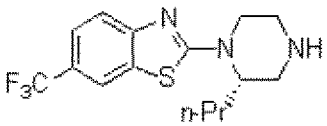
[化235]



収率:quant.%, 1H-NMR(DMSO-d6): δ 0.93 (3H, t, J=7.5Hz), 1.18-1.46 (2H, m), 1.80-1.95 (2H, m), 3.00-3.40 (4H, m), 3.45-3.62 (1H, m), 4.12-4.24 (1H, m), 4.29-4.42 (1H, m), 7.54-7.65 (2H, m), 8.31 (1H, s), 9.14-9.32 (1H, m), 9.60-9.72 (1H, m).

参考例173

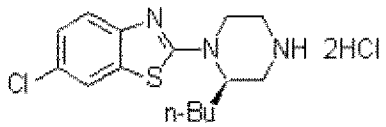
[化236]



収率:quant.%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.00 (3 H, t, J = 6.0 Hz), 1.26-1.54 (4 H, m), 2.17 (2 H, br), 3.63-3.86 (3 H, m), 4.11 (1 H, br), 4.54 (1 H, br), 4.70 (1 H, br), 7.50 (1 H, d, J = 7.5 Hz), 7.72 (1 H, d, J = 7.5 Hz), 7.91 (1 H, s)

参考例174

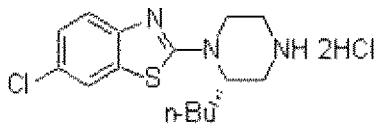
[化237]



収率:quant.%, 1H-NMR(DMSO-d6): δ 0.87 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.39 (4H, m), 1.78-1.95 (2H, m), 3.00-3.15 (1H, m), 3.15-3.40 (3H, m), 3.42-3.55 (1H, m), 4.07-4.20 (1H, m), 4.20-4.30 (1H, m), 4.55 (1H, brs), 7.31 (1H, dd, J=8.5, 2Hz), 7.44 (1H, d, J=8.5Hz), 7.95 (1H, d, J=2Hz), 9.00 (1H, brs), 9.48 (1H, brs).

参考例175

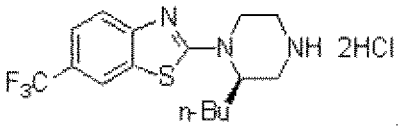
[化238]



収率:quant.%, 1H-NMR(DMSO-d6): δ 0.87 (3H, t, J=7Hz), 1.18-1.40 (4H, m), 1.77-1.98 (2H, m), 2.95-3.14 (1H, m), 3.14-3.37 (3H, m), 3.40-3.51 (1H, m), 4.08-4.20 (1H, m), 4.20-4.31 (1H, m), 6.89 (1H, brs), 7.31 (1H, dd, J=8.5, 2Hz), 7.44 (1H, d, J=8.5Hz), 7.95 (1H, d, J=2Hz), 9.25 (1H, brs), 9.62 (1H, brs).

参考例176

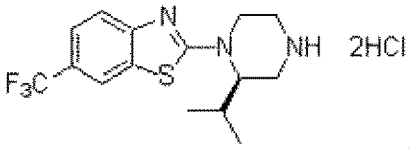
[化239]



収率:quant.%, 1H-NMR(DMSO-d6): δ 0.85-0.90 (3H, m), 1.20-1.40 (4H, m), 1.85-2.00 (2H, m), 3.00-3.59 (5H, m), 4.15-4.23 (1H, m), 4.24-4.35 (1H, m), 7.60 (2H, s), 8.29 (1H, s), 9.36 (2H, brs), 9.75 (1H, s).

参考例177

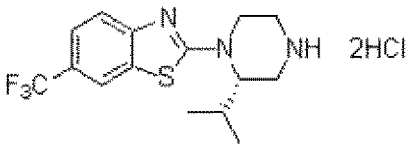
[化240]



収率:quant.%, 1H-NMR(DMSO-d6): δ 0.86 (3H, d, J=6.5Hz), 1.04 (3H, d, J=6.5Hz), 3.00-3.35 (4H, m), 3.38-3.60 (2H, m), 3.87-4.02 (1H, m), 4.16-4.31 (1H, m), 5.20 (1H, br), 7.57 (1H, d, J=8.5Hz), 7.61 (1H, d, J=8.5Hz), 8.29 (1H, s), 9.05-9.22 (1H, m), 9.37-9.50 (1H, m).

参考例178

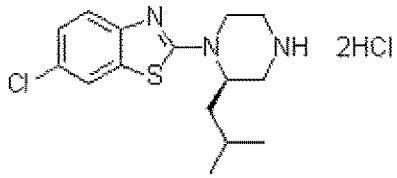
[化241]



収率:93%, H-NMR(DMSO-d6): δ 0.86 (3H, d, J=6.5Hz), 1.00 (3H, d, J=6.5Hz), 2.50-2.60 (1H, m), 3.03-3.31 (3H, m), 3.44-3.60 (2H, m), 3.90-4.00 (1H, m), 4.20-4.30 (1H, m), 7.54-7.63 (2H, m), 8.29 (1H, s), 9.23 (1H, brs), 9.48 (2H, brs).

参考例179

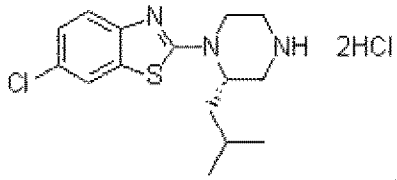
[化242]



収率:96%, 1H-NMR(DMSO-d6): δ 0.95 (6H, d, J=6.5Hz), 1.50-1.90 (3H, m), 2.96-3.37 (4H, m), 3.40-3.60 (1H, m), 4.03-4.16 (1H, m), 4.27-4.40 (1H, m), 6.30 (1H, br), 7.32 (1H, dd, J=8.5, 2.0Hz), 7.45 (1H, d, J=8.5Hz), 7.97 (1H, d, J=2.0Hz), 9.10-9.32 (1H, m), 9.52-9.75 (1H, m).

参考例180

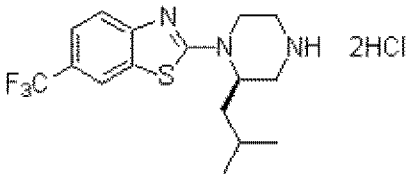
[化243]



収率:quant. %, 1H-NMR(DMSO-d6): δ 0.94 (6H, d, J=6.5Hz), 1.52-1.94 (3H, m), 2.95-3.35 (4H, m), 3.45-3.57 (1H, m), 4.04-4.16 (1H, m), 4.29-4.40 (1H, m), 7.32 (1H, dd, J=8.5, 2Hz), 7.45 (1H, d, J=8.5Hz), 7.97 (1H, d, J=2Hz), 9.45 (1H, brs), 9.81 (1H, brs), 9.84 (1H, brs).

参考例181

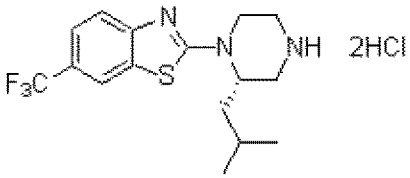
[化244]



収率:quant. %, 1H-NMR(DMSO-d6): δ 0.96 (6H, d, J=6.5Hz), 1.50-1.90 (3H, m), 2.99-3.39 (4H, m), 3.46-3.63 (1H, m), 4.08-4.22 (1H, m), 4.35-4.48 (1H, m), 6.11 (1H, brs), 7.60 (2H, s), 8.31 (1H, s), 9.10-9.29 (1H, m), 9.54-9.67 (1H, m).

参考例182

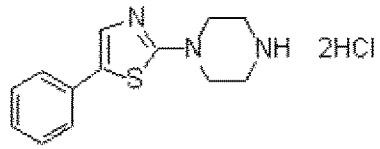
[化245]



収率:97%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.04 (6 H, s), 1.68 (1 H, br), 1.98 (1 H, br), 2.07 (1 H, br), 3.54 (3 H, br), 3.71 (1 H, br), 3.98 (1 H, s), 4.46 (2 H, br), 7.52 (1 H, d, J = 7.5 Hz), 7.65 (1 H, d, J = 7.5 Hz), 7.90 (1 H, s)

参考例183

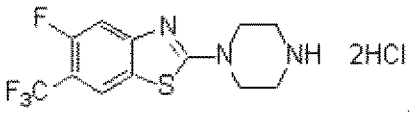
[化246]



収率:94%, 1H-NMR(DMSO-d6): δ 3.24 (4H, t, J=5.0Hz), 3.74 (4H, t, J=5.0Hz), 5.12 (1H, s), 7.26 (1H, t, J=7.5Hz), 7.39 (2H, t, J=7.5Hz), 7.51 (2H, d, J=7.5Hz), 7.71 (1H, s), 9.58 (2H, s).

参考例184

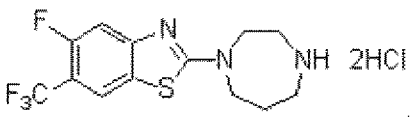
[化247]



収率:96%, 1H-NMR(DMSO-d6): δ 3.17-3.34 (4H, m), 3.83-3.96 (4H, m), 5.12 (1H, brs), 7.55 (1H, d, J=12.5Hz), 8.36 (1H, d, J=7.5Hz), 9.69(2H, brs).

参考例185

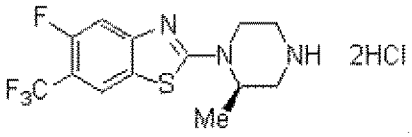
[化248]



収率:92%, 1H-NMR(DMSO-d6): δ 2.14-2.27 (2H, m), 3.16-3.30 (2H, m), 3.31-3.43 (2H, m), 3.66-3.84 (2H, m), 3.97-4.13 (2H, m), 4.78 (1H, brs), 7.53 (1H, d, J=12.5Hz), 8.32 (1H, d, J=7.5Hz), 9.53 (2H, brs).

参考例186

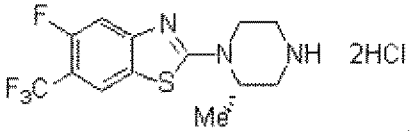
[化249]



収率:89%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.44 (3H, d, J=7.0Hz), 3.00-3.13 (1H, m), 3.14-3.40 (3H, m), 3.53-3.69 (1H, m), 4.02-4.15 (1H, m), 4.46-4.60 (1H, m), 6.90 (1H, brs), 7.55 (1H, d, J=12.5Hz), 8.35 (1H, d, J=7.0Hz), 9.50 (1H, br), 9.94 (1H, br).

参考例187

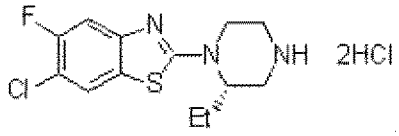
[化250]



収率:83%, 1H-NMR(DMSO-d6): δ 1.44 (3H, d, J=7.0Hz), 3.01-3.19 (1H, m), 3.20-3.45 (3H, m), 3.51-3.70 (1H, m), 4.01-4.16 (1H, m), 4.45-4.62 (1H, m), 5.95 (1H, brs), 7.55 (1H, d, J=12.5Hz), 8.35 (1H, d, J=7.5Hz), 9.49 (1H, br), 9.89 (1H, br).

参考例188

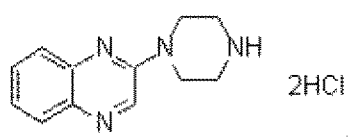
[化251]



収率:83%, 1H-NMR(DMSO-d6): δ 0.90 (3H, t, J=7.5Hz), 1.80-2.00 (2H, m), 2.97-3.40 (4H, m), 3.41-3.56 (1H, m), 4.06-4.26 (2H, m), 7.49 (1H, d, J=10.5Hz), 8.10 (1H, d, J=7.5Hz), 9.02-9.25 (1H, m), 9.43-9.65 (1H, m).

参考例189

[化252]

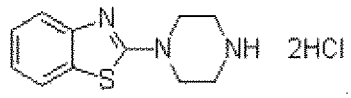


収率:quant.%, 1H-NMR(DMSO-d6): δ 3.16-3.32 (4H, m), 3.98-4.12 (4H, m), 7.4

2-7.51 (1H, m), 7.60-7.72 (2H, m), 7.88 (1H, d, J=8.0Hz), 8.90 (1H, s), 9.54 (2H, s).

参考例190

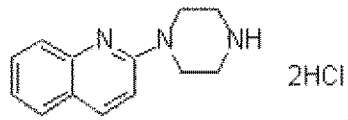
[化253]



収率:92%, 1H-NMR(DMSO-d6): δ 2.19-3.32 (4H, m), 3.80-3.90 (4H, m), 7.15 (1 H, td, J=8.0, 1.0Hz), 7.34 (1H, td, J=8.0, 1.0Hz), 7.54 (1H, dd, J=8.0, 1.0Hz), 7.85 (1H, dd, J=8.0, 1.0Hz), 9.65 (2H, s).

参考例191

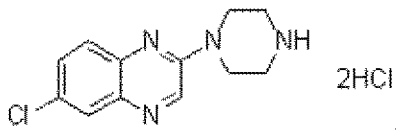
[化254]



収率:91%, 1H-NMR(DMSO-d6): δ 3.30 (4H, s), 3.80 (1H, br), 4.16 (4H, s), 7.38-7.60 (2H, m), 7.68-7.81 (1H, m), 7.84-7.97 (1H, m), 8.16 (1H, br), 8.32-8.52 (1H, m), 9.57 (2H, brs).

参考例192

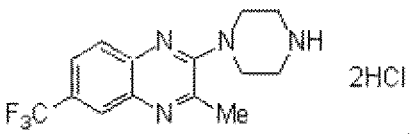
[化255]



収率:63%, 1H-NMR(DMSO-d6): δ 3.24 (4H, s), 3.87 (1H, brs), 4.03 (4H, s), 7.66 (2H, s), 7.93 (1H, s), 8.92 (1H, s), 9.38 (2H, brs).

参考例193

[化256]

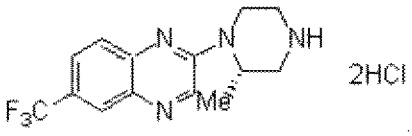


収率:82%, 1H-NMR(DMSO-d6): δ 2.71 (3H, s), 3.24-3.35 (4H, m), 3.62-3.73 (4

H, m), 7.91 (1H, d, J=9.0Hz), 7.97 (1H, d, J=9.0Hz), 8.23 (1H, s), 9.32 (2H, brs).

参考例194

[化257]

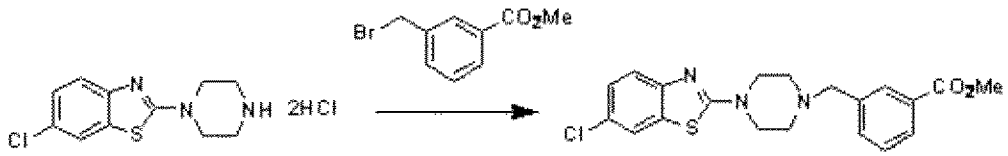


収率:80%, 1H-NMR(DMSO-d6): δ 1.39 (3H, d, J=7.0Hz), 3.00-3.16 (1H, m), 3.18-3.54 (5H, m), 4.68 (1H, d, J=14.0Hz), 5.05-5.17 (1H, m), 7.79 (1H, d, J=8.5Hz), 7.89 (1H, d, J=8.5Hz), 8.20 (1H, s), 8.97 (1H, s), 9.19 (1H, brs), 9.53 (1H, brs).

[0108] 実施例1

3-[[4-(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル)ピペラジン-1-イル]メチル]安息香酸メチルの製造

[化258]



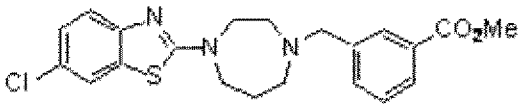
4-(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル)ピペラジン2塩酸塩3.00g(9.18mmol)、3-(ブロモメチル)安息香酸メチル2.31g(10.1mmol)、炭酸カリウム3.81g(27.6mmol)及び無水N,N-ジメチルホルムアミド30mlの混合物を室温下14時間撹拌した。反応液に水を加え、析出結晶を濾取後、ジイソプロピルエーテルで洗浄し3-[[4-(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル)ピペラジン-1-イル]メチル]安息香酸メチルを無色結晶として3.06g(83%)得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$): δ 2.58 (4H, t, J=5Hz), 3.61 (2H, s), 3.64 (4H, t, J=5Hz), 3.93 (3H, s), 7.23 (1H, dd, J=8.5, 2Hz), 7.35-7.45 (1H, m), 7.43 (1H, d, J=8.5Hz), 7.55 (1H, d, J=2Hz), 7.55-7.60 (1H, m), 7.96 (1H, d, J=7.5Hz), 8.01 (1H, s).

[0109] 以下、実施例1と同様の方法により、実施例2～127に記載の化合物を得た。

実施例2

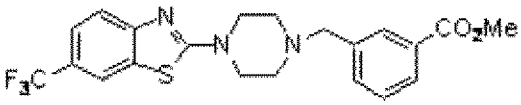
[化259]



収率:88%, ^{1}H-NMR($CDCl_3$): δ 2.01-2.05(2H, m), 2.69 (2H, t, J=5.4Hz), 2.80-2.83 (2H, m), 3.67(2H, s) 3.72-3.78 (4H, m), 3.92 (3H, s), 7.23 (1H, dd, J= 8.7Hz, 2.1 Hz), 7.37-7.44 (2H, m), 7.53(1H, s), 7.55 (1H, d, J =2.1Hz), 7.94 (1H, d, J = 7.5Hz), 7.99 (1H, s).

実施例3

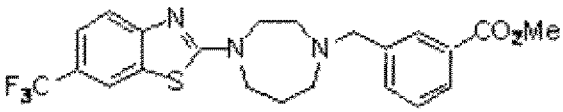
[化260]



収率:73%,^{1}H-NMR($CDCl_3$): δ 2.60 (4 H, t, J=5 Hz), 3.62 (2H, s), 3.67 (4H, t, J=5 Hz), 3.97 (3H, s), 7.43 (1H, t, J= 7.5 Hz), 7.50-7.60 (3 H, m), 7.85 (1H, s), 7.97 (1H, d, J= 7.5 Hz), 8.02 (1H, s).

実施例4

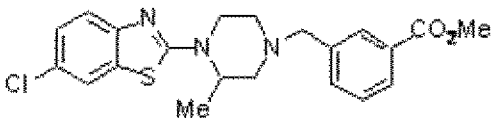
[化261]



収率:q.y, ^{1}H-NMR($CDCl_3$): δ 2.00-2.20 (2H, m), 2.70 (2H, t, J=5.5 Hz), 2.83 (2H, t, J= 5.5 Hz), 3.69 (2H, s), 3.70-3.85 (4H, m), 3.92 (3H, s), 7.40 (1H,t, J=7.5Hz), 7.50-7.60 (3H, m), 7.84 (1H, s), 7.94 (1H, d, J=7.5Hz), 7.99 (1H, s).

実施例5

[化262]

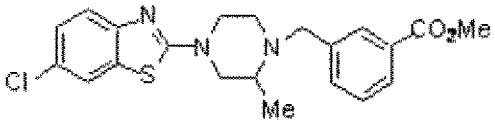


収率:97%,^{1}H-NMR($CDCl_3$): δ 1.41 (3H, d, J= 6 Hz), 2.28 (1H, td,J= 11.5, 3.5 Hz), 2.36 (1H, dd, J=11.5, 3.5 Hz), 2.69 (1H, d, J= 11.5 Hz), 2.90 (1H, d, J= 11.5 Hz), 3.40-3.55 (2H, m), 3.63 (1H,d, J=12.5Hz), 3.80-3.90 (1H, m), 3.93 (3H, s), 4.10-4.

25 (1H, m), 7.22 (1H, dd, J=8.5, 2 Hz), 7.42 (1H, d, J= 8.5 Hz), 7.43 (1H, t, J= 7.5 Hz), 7.54 (1H, d, J= 2 Hz), 7.58 (1H, d, J= 7.5 Hz), 7.95 (1H, d, J= 7.5 Hz), 8.02 (1 H, s).

実施例6

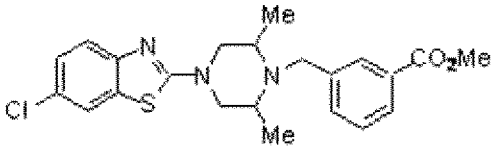
[化263]



収率:q.y,^{1}H-NMR($CDCl_3$): δ 1.23 (3H, d, J= 6 Hz), 2.25-2.35 (1H, m), 2.60-2.73 (1H, m), 2.73-2.82 (1H, m), 3.17 (1H, dd, J= 12.5, 9 Hz), 3.33 (1H, d, J= 13.5 Hz), 3.35-3.45 (1H, m), 3.65-3.75 (1H, m), 3.85-3.90 (1H, m), 3.93 (3H, s), 4.08 (1H, d , J=13.5 Hz), 7.22 (1H, dd, J= 8.5, 2 Hz), 7.41 (1H, t, J= 7.5 Hz), 7.43 (1H, d, J= 8 .5 Hz), 7.54 (1H, d, J= 2 Hz), 7.56 (1H, d, J= 7.5 Hz), 7.94 (1H, d, J= 7.5 Hz), 8.01 (1H, s).

実施例7

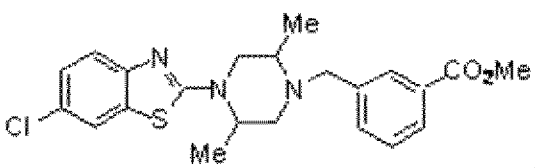
[化264]



収率:83%, ^{1}H-NMR($CDCl_3$): δ 1.15 (6H, d, J=6Hz), 2.75-2.85 (2H, m), 3.06 (2H, d d, J=13, 12.5Hz), 3.80-3.92 (4H,m),3.92(3H,s),7.24 (1H, dd, J=8.5, 2Hz), 7.37 (1H, d, J= 7.5Hz), 7.43 (1H, d, J= 8.5 Hz), 7.55 (1H, d, J= 2 Hz), 7.62 (1H, d, J= 7.5 H z), 7.89 (1H, d, J= 7.5 Hz), 8.04 (1H, s).

実施例8

[化265]

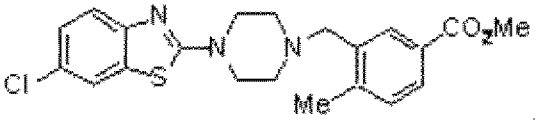


収率:79%, ^{1}H-NMR($CDCl_3$): δ 1.10 (3H, d, J=6.5Hz),1.38 (3H, d, J=6.5Hz), 2.31 (1

H, d, J= 12 Hz), 2.91 (1H, dd, J= 12,4 Hz), 3.10-3.20 (1H, m), 3.59 (2H, t, J= 14 Hz), 3.71 (2H, t, J=14 Hz), 3.93 (3H, s), 4.16-4.28 (1H, m), 7.22 (1H, dd, J= 8.5, 2 Hz), 7.42 (1H, d, J= 8.5 Hz), 7.43 (1H, d, J= 7.5 Hz), 7.53 (1H, d, J= 2 Hz), 7.61 (1H, d, J= 7.5 Hz), 7.95 (1H, d, J= 7.5 Hz), 8.06 (1H, s).

実施例9

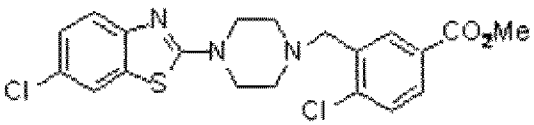
[化266]



収率92%, ^{1}H-NMR($CDCl_3$): δ 2.45 (3H, s), 2.58 (4H, t, J=5Hz), 3.55 (2H, s), 3.61 (4H, t, J=5Hz), 3.91 (3H, s), 7.23 (1H, dd, J=8.5, 2 Hz), 7.24 (1H, d, J=8 Hz), 7.43 (1H, d, J= 8.5Hz), 7.55 (1H, d, J=2 Hz), 7.87 (1H, dd, J=8, 1.5Hz), 7.92 (1H, d, J=1.5Hz).

実施例10

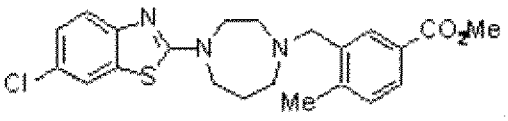
[化267]



収率93%, ^{1}H-NMR($CDCl_3$): δ 2.66 (4H, t, J= 5 Hz), 3.66 (4H, t, J=5 Hz), 3.71 (2H, s), 3.96 (3H, s), 7.24 (1H, dd, J=8.5, 2 Hz), 7.44 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.45 (1H, d, J= 8 Hz), 7.55 (1H, d, J=2 Hz), 7.88 (1H, dd, J= 8,2 Hz), 8.15 (1H, d, J=2 Hz).

実施例11

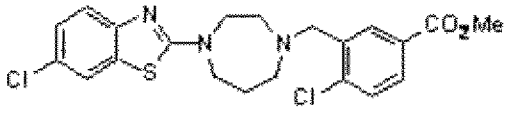
[化268]



収率79%, ^{1}H-NMR($CDCl_3$): δ 1.99-2.05 (2H, m), 2.40 (3H, s), 2.69 (2H, t, J =5.1Hz), 2.79-2.82 (2H, m), 3.61 (2H, s), 3.71-3.75 (4H, m), 3.90 (3H, s), 7.21-7.25 (2H, m), 7.42 (1H, d, J =8.4Hz), 7.55 (1H, d, J = 2.4Hz), 7.38-7.87 (1H, m), 7.92 (1H, s).

実施例12

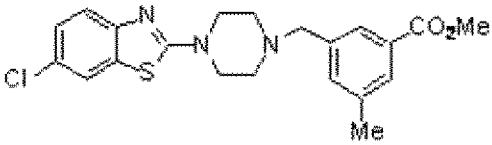
[化269]



収率79%, ^{1}H-NMR($CDCl_3$): δ 2.03-2.10 (2H, m), 2.75 (2H, t, J=5.4Hz), 2.87-2.90 (2H, m), 3.73-3.80 (6H, m), 3.92 (3H, s), 7.22-7.26 (1H, m), 7.41(1H, s), 7.44 (1H, s), 7.55 (1H, d, J=2.1Hz), 7.87 (1H, dd, J =8.4Hz, 2.1Hz), 8.15 (1H, d, J = 2.1Hz).

実施例13

[化270]



収率90%, ^{1}H-NMR($CDCl_3$): δ 2.38 (3H, s), 2.57 (4H, t, J=5Hz), 3.51 (2H, s), 3.64 (4H, t, J=5Hz), 3.92 (3H, s), 7.23 (1H, dd, J=8.5, 2Hz),7.37(1H,s), 7.43 (1H, d, J=8.5Hz), 7.55 (1H, d, J=2Hz), 7.78 (1H, s), 7.80 (1H, s).

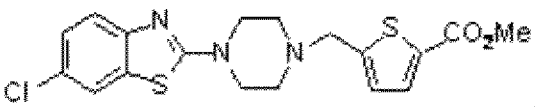
実施例14

[化271]

収率90%, ^{1}H-NMR($CDCl_3$): δ 1.59 (3H, s), 2.00-2.06 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.69 (2H, t, J= 5.4 Hz), 2.79-2.82 (2H, m), 3.64 (2H, s) 3.74-3.77 (4H,m), 7.23 (1H, dd, J =8.4 Hz, 1.8 Hz), 7.35 (1H, s), 7.42 (1H, d, J=8.4Hz), 7.55 (1H, d, J=1.8Hz), 7.75 (1H, s), 7.78 (1H, s).

実施例15

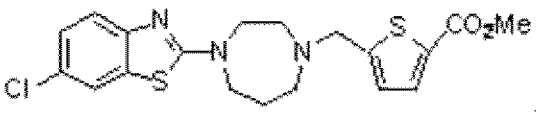
[化272]



^{1}H-NMR($CDCl_3$): δ 2.65 (4H, t, J=5.1Hz), 3.64-3.67 (4H, m), 3.78 (2H, s), 3.88 (3H, s), 6.93 (1H, d, J=3.3Hz), 7.24 (1H, dd, J=8.7,2.1Hz), 7.44 (1H, d, J=8.7Hz), 7.56 (1H, d, J=2.1Hz), 7.67 (1H, d, J=3.3Hz).

実施例16

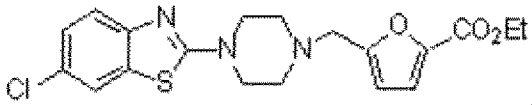
[化273]



収率65%, ^{1}H-NMR($CDCl_3$): δ 2.01-2.08 (2H, m), 2.71-2.75 (2H,m), 2.85-2.89 (2H, m), 3.72-3.76 (2H, m), 3.79-3.82 (2H, m), 3.86 (2H, s), 3.87 (3H, s), 6.89 (1H, d, J= 3.9 Hz), 7.23 (1H, dd, J= 8.7 Hz, 2.1 Hz), 7.42 (1H, d, J=8.7Hz), 7.55 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.65 (1H, d, J=3.9Hz).

実施例17

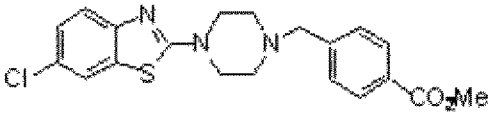
[化274]



^{1}H-NMR($CDCl_3$): δ 1.37 (3H, t, J= 7 Hz), 2.65 (4H, t, J= 5 Hz), 3.65 (4H, t, J= 5 Hz), 3.69 (2H, s), 4.36 (2H, q, J= 7 Hz), 6.37 (1H, d, J= 3.5 Hz), 7.13 (1H, d, J=3.5Hz), 7.24 (1H, dd, J=8.5, 2Hz), 7.43 (1H, d, J=8.5Hz), 7.55 (1H, d, J=2Hz).

実施例18

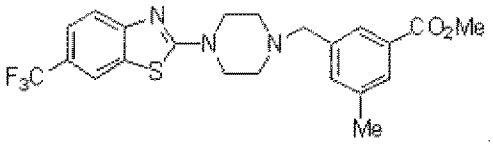
[化275]



^{1}H-NMR($CDCl_3$): δ 2.56-2.60 (4H, m), 3.62-3.66 (6H, m), 3.92 (3H, s), 7.24 (1H, dd, J=8.7, 2.1Hz), 7.42-7.44 (3H, m), 7.55 (1H, d, J=2.1Hz), 8.01 (2H, d, J=8.4Hz).

実施例19

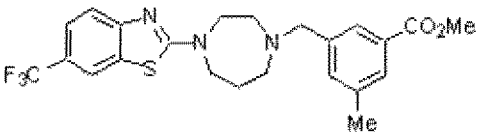
[化276]



収率76%, ^{1}H-NMR($CDCl_3$): δ 2.41(3H,s), 2.59 (4H, t, J= 5 Hz), 3.58 (2H,s),3.69(4H,t, J=5 Hz), 3.96 (3H, s), 7.37 (1H, s), 7.50-7.60 (2H, m), 7.79 (1H, s), 7.80 (1H, s), 7.85 (1H, s).

実施例20

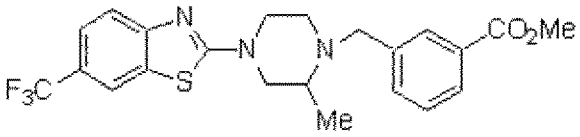
[化277]



収率74%, ^{1}H-NMR($CDCl_3$): δ 2.00-2.10 (2H, m), 2.38 (3H, s), 2.70 (2H, t, J=5Hz), 2.82 (2H, t, J=5Hz), 3.65 (2H, s), 3.70-3.90 (4H, m), 3.91 (3H, s), 7.34 (1H, s), 7.50-7.60 (2H, m), 7.75 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.85 (1H, s).

実施例21

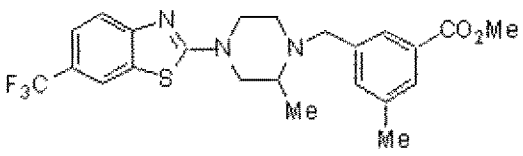
[化278]



収率98%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.24 (3H, d, J=6.5Hz), 2.25-2.37 (1H, m), 2.64-2.75 (1H, m), 2.75-2.83 (1H, m), 3.23 (1H, dd, J=13, 9Hz), 3.29 (1H, d, J=13.5Hz), 3.40-3.50 (1H, m), 3.70-3.80 (1H, m), 3.87-3.95 (1H, m), 3.93 (3H, s), 4.08 (1H, d, J=13.5Hz), 7.42 (1H, t, J=7.5Hz), 7.50-7.60 (3H, m), 7.84 (1H, s), 7.95 (1H, d, J=8Hz), 8.01 (1H, s).

実施例22

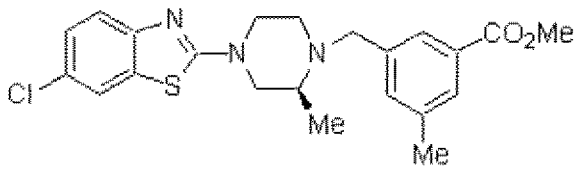
[化279]



収率85%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.24 (3H, d, J=6.5Hz), 2.23-2.35 (1H, m), 2.41 (3H, s), 2.60-2.73 (1H, m), 2.80 (1H, dt, J=12, 3.5 Hz), 3.21 (1H, d, J=13 Hz), 3.24 (1H, d, J=13.5Hz), 3.39-3.50 (1H, m), 3.70-3.80 (1H, m), 3.91 (3H, s), 3.91-3.95 (1H, m), 4.05 (1H, d, J=13.5Hz), 7.36 (1H, s), 7.51 (1H, d, J=8.5Hz), 7.55 (1H, d, J=8.5Hz), 7.77 (1H, s), 7.80 (1H, s), 7.84 (1H, s).

実施例23

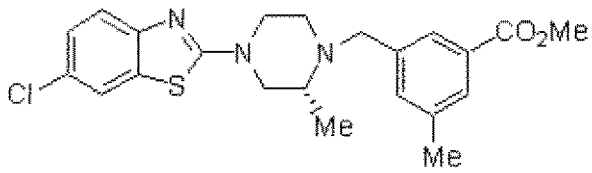
[化280]



収率96%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.24 (3 H, d, J = 6.3 Hz), 2.24-2.32 (1 H, m), 2.40 (3 H, s), 2.63-2.68 (1 H, m), 2.78 (1 H, dt, J = 3.6, 12.0 Hz), 3.17 (1 H, dd, J = 9.0 Hz), 3.22 (1 H, d, J = 13.2 Hz), 3.35-3.43 (1 H, m), 3.71 (1 H, dt, J = 3.3, 12.6 Hz), 3.88 (1 H, dd, J = 3.0, 15.0 Hz), 3.91 (3 H, s), 4.05 (1 H, d, J = 13.2 Hz), 7.23 (1 H, dd, J = 2.4, 8.4 Hz), 7.36 (1 H, s), 7.43 (1 H, d, J = 8.4 Hz), 7.54 (1 H, d, J = 2.4 Hz, 7.76 (1 H, s), 7.79 (1 H, s)

実施例24

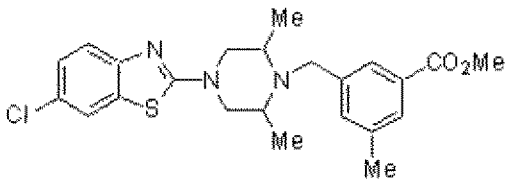
[化281]



収率98%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.24 (3 H, d, J = 6.3 Hz), 2.28 (1H, ddd, J = 3.3, 8.7, 9.6 Hz), 2.40 (3 H, s), 2.62-2.68 (1 H, m), 2.78 (1 H, dt, J = 3.6, 12.0 Hz), 3.17 (1 H, dd, J = 8.7, 12.6 Hz), 3.22 (1 H, d, J = 12.9 Hz), 3.39 (1 H, m), 3.71 (1 H, d, 12.3 Hz), 3.88 (1 H, dd, 3.3, 13.2 Hz), 3.92 (3 H, s), 4.05 (1 H, d, J = 13.2 Hz), 7.23 (1 H, dd, J = 2.1, 8.4 Hz), 7.36 (1 H, s), 7.43 (1 H, d, J = 8.4 Hz), 7.54(1 H, d, J = 2.1 Hz), 7.76 (1 H, s), 7.79 (1 H, s)

実施例25

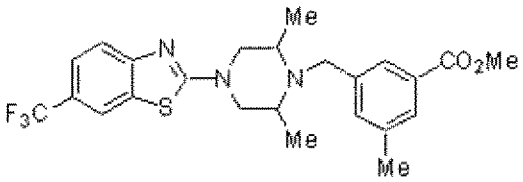
[化282]



収率86%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.11 (6H, d, J=6Hz), 2.40 (3H, s), 2.70-2.85 (2H, m), 3.00-3.15 (2H, m), 3.83 (2H, s), 3.83-3.90 (2H, m), 3.91 (3H, s), 7.23 (1H, dd, J=8.5, 2Hz), 7.40 (1H, s), 7.43 (1H, d, J=8.5Hz), 7.55 (1H, d, J=2Hz), 7.72 (1H, s), 7.84 (1H, s).

実施例26

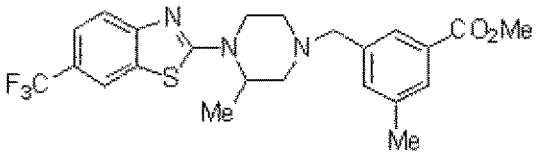
[化283]



収率67%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.13 (6H, d, J=6.5Hz), 2.40 (3H, s), 2.75-2.88 (2H, m), 3.05-3.18 (2H, m), 3.84 (2H, s), 3.91 (3H, s), 3.91-3.95 (2H, m), 7.40 (1H, s), 7.52 (1H, d, J=8.5Hz), 7.57 (1H, d, J=8.5Hz), 7.72 (1H, s), 7.84 (2H, s).

実施例27

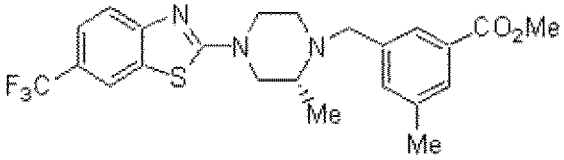
[化284]



収率75%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.42 (3H, d, J=6.5Hz), 2.26 (1H, td, J=11.5, 3.5Hz), 2.36 (1H, dd, J=11.5, 3.5Hz), 2.41 (3H, s), 2.65-2.75 (1H, m), 2.85-2.95 (1H, m), 3.47 (1H, d, J=13.5Hz), 3.48-3.55 (1H, m), 3.60 (1H, d, J=13.5Hz), 3.80-3.90 (1H, m), 3.91 (3H, s), 4.20-4.30 (1H, m), 7.38 (1H, s), 7.51 (1H, dd, J=8.5, 2Hz), 7.56 (1H, d, J=8.5Hz), 7.77 (1H, s), 7.83 (1H, d, J=2Hz), 7.84 (1H, s).

実施例28

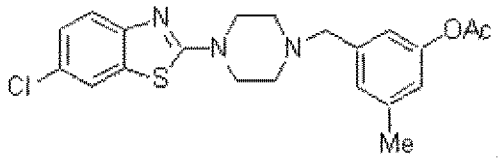
[化285]



収率78%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.24 (3H, t, J=6.0Hz), 2.24-2.36 (1H, m), 2.41 (3H, s), 2.61-2.73 (1H, m), 2.75-2.84 (1H, m), 3.21 (1H, d, J=13.0Hz), 3.24 (1H, d, J=13.5Hz), 3.38-3.51 (1H, m), 3.71-3.82 (1H, m), 3.88-3.98 (1H, m), 3.92 (3H, s), 4.05 (1H, d, J=13.0Hz), 7.36 (1H, s), 7.51 (1H, d, J=8.5), 7.56 (1H, d, J=8.5Hz), 7.77 (1H, s), 7.80 (1H, s), 7.84 (1H, s).

実施例29

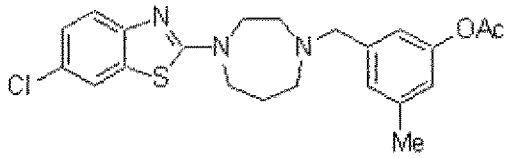
[化286]



収率58%, ^{1}H-NMR(DMSO-d$_6$): δ 2.25 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.51 (4H, t, J= 5 Hz), 3.51 (2H, s), 3.57 (4H, t, J= 5 Hz), 6.85 (1H, s), 6.89 (1H, s), 7.04 (1H, s), 7.28 (1H, dd, J=8.5, 2.5Hz), 7.42 (1H, d, J=8.5Hz), 7.91 (1H, d, J=2.5Hz).

実施例30

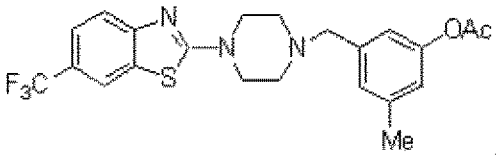
[化287]



収率89%, ^{1}H-NMR(CDCl$_3$): δ 1.99-2.06 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.68 (2H, t, J=5.7Hz), 2.78-2.82 (2H, m), 3.61 (2H, s), 3.72-3.78 (4H, m), 6.79 (1H, s), 6.88 (1H, s), 6.98 (1H, s), 7.22 (1H, dd, J =7.5Hz, 3.3Hz), 7.42(1H, d, J =6.3Hz), 7.54 (1H, d, J =2.1Hz).

実施例31

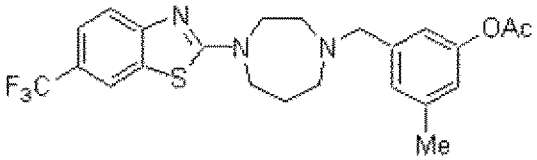
[化288]



収率71%, ^{1}H-NMR($CDCl_3$): δ 2.30 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.59 (4H, t, J=5Hz), 3.53 (2H, s), 3.68 (4H, t, J=5Hz), 6.83 (1H,s), 6.90 (1H, s), 7.02 (1H,s), 7.50-7.60 (2H,m), 7.85 (1H, s).

実施例32

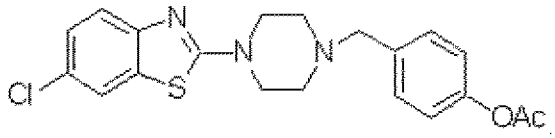
[化289]



収率65%, ^{1}H-NMR($CDCl_3$): δ 1.95-2.10 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.69 (2H, t, J=5Hz), 2.83 (2H, t, J=5Hz), 3.61 (2H, s), 3.70-3.85 (4H, m), 6.80 (1H, s), 6.89 (1H, s), 6.99 (1H, s), 7.48-7.60 (2H, m), 7.85 (1H, s).

実施例33

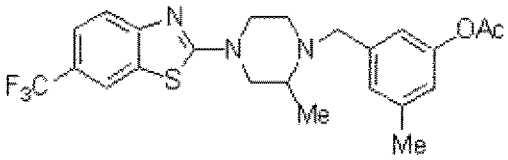
[化290]



収率69%, ^{1}H-NMR($CDCl_3$): δ 2.31 (3H, s), 2.57 (4H, t, J = 5.1 Hz), 3.55 (2H,s), 3.63 (4H, t, J = 5.1Hz), 7.06 (2H,d,J =8.1 Hz),7.24 (1H, dd, J =8.4, 2.1Hz), 7.35 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.43 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.55 (1H, d, J = 2.1 Hz).

実施例34

[化291]

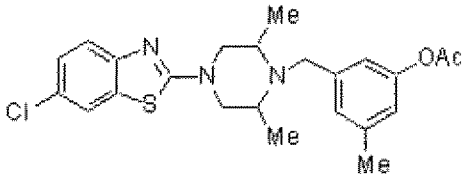


収率56%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.22 (3H, d, J=6Hz), 2.24-2.35 (1H, m), 2.29 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.62-2.72 (1H, m), 2.83 (1H, dt, J=12, 4Hz), 3.15-3.25 (2H, m), 3.4

0-3.50 (1H, m), 3.70-3.80 (1H, m), 3.87-3.95 (1H, m), 4.03 (1H, d, J=13.5Hz), 6.81 (1H, s), 6.90 (1H, s), 7.01 (1H, s), 7.52 (1H, d, J=8.5Hz), 7.56 (1H, d, J=8.5Hz), 7.84 (1H, s).

実施例35

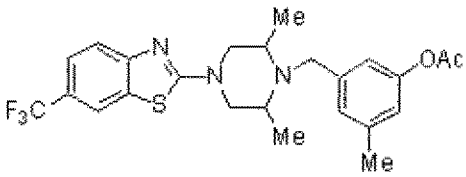
[化292]



収率41%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.10 (6H, d, J=6Hz), 2.29 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.70-2.85 (2H, m), 3.00-3.10 (2H, m), 3.79 (2H, s), 3.80-3.90 (2H, m), 6.76 (1H, s), 6.95 (1H, s), 7.02 (1H, s), 7.23 (1H, dd, J=8.5, 2Hz), 7.43 (1H, d, J=8.5Hz), 7.55 (1H, d, J=2Hz).

実施例36

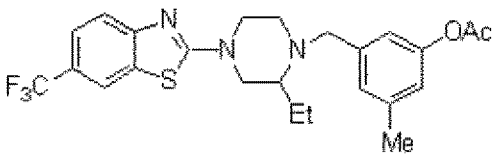
[化293]



収率63%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.11 (6H, d, J=6Hz), 2.30 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.70-2.86 (2H, m), 3.00-3.15 (2H, m), 3.80 (2H, s), 3.85-3.95 (2H, m), 6.77 (1H, s), 6.95 (1H, s), 7.02 (1H, s), 7.52 (1H, d, J=8.5Hz), 7.57 (1H, d, J=8.5Hz), 7.85 (1H, s).

実施例37

[化294]

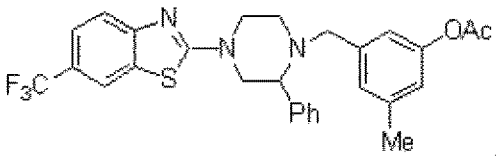


収率53%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.02 (3H, t, J=7.5Hz), 1.55-1.78 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.30-2.35 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.49-2.60 (1H, m), 2.78-2.90 (1H, m), 3.26 (1H, d, J=13.5Hz), 3.38-3.46 (1H, m), 3.46-3.58 (1H, m), 3.63-3.72 (1H, m), 3.85 (1

H, dd, J=13, 3.5Hz), 3.98 (1H, d, J=13.5Hz), 6.81 (1H, s), 6.91 (1H, s), 7.02 (1H, s), 7.51 (1H, dd, J=8.5, 1.5Hz), 7.56 (1H, d, J=8.5Hz), 7.84 3(1H, d, J=1.5Hz)

実施例38

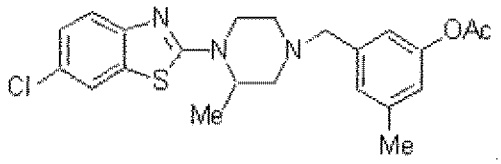
[化295]



収率69%, 1H-NMR(CDCl3): δ 2.25-2.35 (1H, m), 2.30 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.86 (1H, d, J=13.5Hz), 3.02 (1H, d, J=11.5Hz), 3.25-3.50 (3H, m), 3.82 (1H, d, J=13.5H z), 4.00-4.10 (2H, m), 6.79 (1H, s), 6.82 (1H, s), 6.93 (1H, s), 7.30-7.45 (3H, m), 7 .48-7.55 (4H, m), 7.84 (1H, d, J=0.5Hz).

実施例39

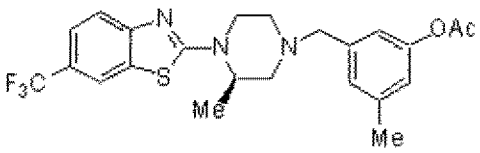
[化296]



収率48%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.40 (3H, d, J=6.5Hz), 2.15-2.30 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.68-2.75 (1H, m), 2.85-2.95 (1H, m), 3.38-3.60 (3H, m), 3.80-3 .90 (1H, m), 4.15-4.25 (1H, m), 6.81 (1H, s), 6.92 (1H, s), 7.02 (1H, s), 7.23 (1H, dd, J=8.5, 2Hz), 7.42 (1H, d, J=8.5Hz), 7.54 (1H, d, J=2Hz).

実施例40

[化297]

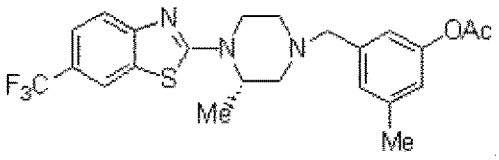


収率81%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.42 (3H, d, J=6.5Hz), 2.18-2.29 (1H, m), 2.30 (3H, s), 2.30-2.35 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.75 (1H, d, J=11.5Hz), 2.92 (1H, d, J=11.5Hz), 3.43 (1H, d, J=13.5Hz), 3.52 (1H, td, J=12.5, 3.5Hz), 3.57 (1H, d, J=13.5Hz), 3.

91 (1H, d, J=12.5Hz), 4.17-4.30 (1H, m), 6.81 (1H, s), 6.92 (1H, s), 7.02 (1H, s), 7.51 (1H, d, J=8.5Hz), 7.55 (1H, d, J=8.5Hz), 7.84 (1H, s).

実施例41

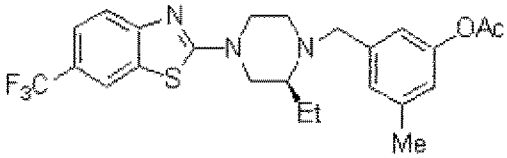
[化298]



収率57%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.42 (3H, d, J=6.5Hz), 2.18-2.38 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.70-2.80 (1H, m), 2.86-2.97 (1H, m), 3.38-3.61 (3H, m), 3.85-3.97 (1H, m), 4.17-4.30 (1H, m), 6.82 (1H, s), 6.92 (1H, s), 7.03 (1H, s), 7.48-7.59 (2H, m), 7.84 (1H, s).

実施例42

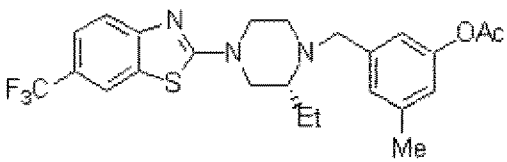
[化299]



収率63%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.02 (3H, t, J=7.5Hz), 1.60-1.75 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.30-2.35 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.48-2.58 (1H, m), 2.79-2.90 (1H, m), 3.26 (1H, d, J=13.5Hz), 3.38-3.58 (2H, m), 3.63-3.73 (1H, m), 3.80-3.90 (1H, m), 3.98 (1H, d, J=13.5Hz), 6.81 (1H, s), 6.91 (1H, s), 7.02 (1H, s), 7.51 (1H, d, J=8.5Hz), 7.55 (1H, d, J=8.5Hz), 7.84 (1H, s).

実施例43

[化300]

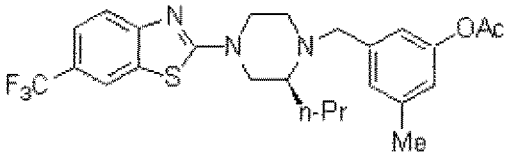


収率79%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.02 (3H, t, J=7.5Hz), 1.57-1.80 (2H, m), 2.21 (3H, s), 2.21-2.35 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.50-2.60 (1H, m), 2.80-2.90 (1H, m), 3.26 (1

H, d, J=13.5Hz), 3.38-3.60 (2H, m), 3.63-3.74 (1H, m), 3.85 (1H, dd, J=12.5, 3.5Hz), 3.98 (1H, d, J=13.5Hz), 6.81 (1H, s), 6.91 (1H, s), 7.02 (1H, s), 7.53 (1H, d, J=8.5Hz), 7.55 (1H, d, J=8.5Hz), 7.84 (1H, s).

実施例44

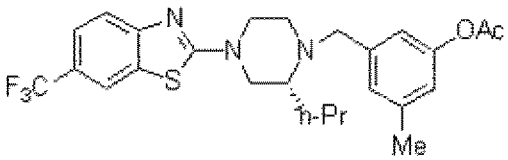
[化301]



収率63%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.20 (3H, t, J=7.5Hz), 1.30-1.70 (4H, m), 2.29 (3H, s), 2.29-2.35 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.55-2.65 (1H, m), 2.79-2.89 (1H, m), 3.28 (1H, d, J=13.5Hz), 3.41 (1H, dd, J=13, 7.5Hz), 3.50-3.60 (1H, m), 3.60-3.70 (1H, m), 3.84 (1H, dd, J=13, 3Hz), 3.97 (1H, d, J=13.5Hz), 6.81 (1H, s), 6.90 (1H, s), 7.02 (1H, s), 7.51 (1H, dd, J=8.5, 1.5Hz), 7.56 (1H, d, J=8.5Hz), 7.83 (1H, d, J=1.5Hz).

実施例45

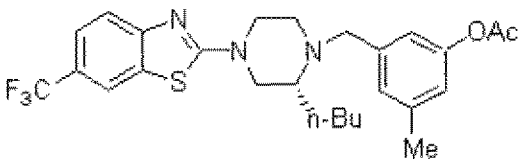
[化302]



収率62%, 1H-NMR(CDCl3): δ 0.95 (3 H, t, J = 7.2 Hz), 1.36-1.43 (2 H, m), 1.50-1.66 (2 H, m), 2.30 (3 H, s), 2.35 (3 H, s), 2.32-2.39 (1H, m), 2.58-2.63 (1 H, m), 2.80-2.87 (1 H, m), 3.28 (1 H, d, J = 13.5 Hz), 3.41 (1 H, dd, J = 7.5, 12.6 Hz), 3.50-3.59 (1 H, m), 3.62-3.68 (1 H, m), 3.84 (1 H, dd, J = 3.0, 12.6 Hz), 3.97 (1 H, d, J = 13.5 Hz), 6.81 (1 H, s), 6.90 (1 H, s), 7.01 (1 H, s), 7.53-7.55 (2 H, m), 7.83 (1 H, s)

実施例46

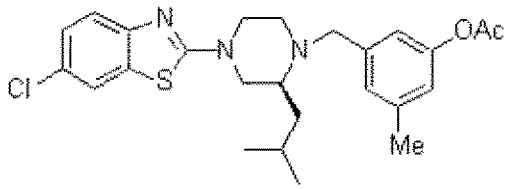
[化303]



収率70%, 1H-NMR(CDCl3): δ 0.93 (3H, t, J=7.5Hz), 1.23-1.75 (6H, m), 2.30 (3H, s), 2.30-2.34 (1H, m), 2.35 (3H, s), 2.54-2.64 (1H, m), 2.79-2.89 (1H, m), 3.27 (1H, d, J=13.5Hz), 3.41 (1H, dd, J=12.5, 7.5Hz), 3.49-3.60 (1H, m), 3.61-3.71 (1H, m), 3.84 (1H, dd, J=12.5, 2.5Hz), 3.97 (1H, d, J=13.5Hz), 6.81 (1H, s), 6.90 (1H, s), 7.02 (1H, s), 7.51 (1H, dd, J=8.5, 1.5Hz), 7.56 (1H, d, J=8.5Hz), 7.84 (1H, d, J=1.5Hz).

実施例47

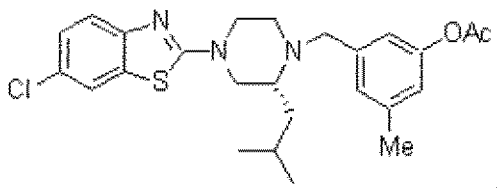
[化304]



収率69%, 1H-NMR(CDCl3): δ 0.91 (3H, d, J=6.5Hz), 0.95 (3H, d, J=6.5Hz), 1.33-1.45 (1H, m), 1.45-1.58 (1H, m), 1.62-1.77 (1H, m), 2.29 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.36-2.45 (1H, m), 2.62-2.73 (1H, m), 2.77-2.88 (1H, m), 3.33 (1H, d, J=13.5Hz), 3.35 (1H, dd, J=13, 7Hz), 3.58 (2H, t, J=5.5Hz), 3.75 (1H, dd, J=13, 3.5Hz), 3.90 (1H, d, J=13.5Hz), 6.80 (1H, s), 6.90 (1H, s), 7.02 (1H, s), 7.23 (1H, dd, J=8.5, 2Hz), 7.42 (1H, d, J=8.5Hz), 7.54 (1H, d, J=2Hz).

実施例48

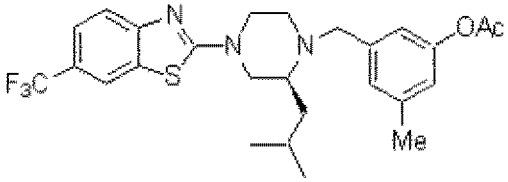
[化305]



収率49%, 1H-NMR(CDCl3): δ 0.92 (3H, d, J=6.5Hz), 0.95 (3H, d, J=6.5Hz), 1.32-1.60 (2H, m), 1.62-1.78 (1H, m), 2.29 (3H, s), 2.31-2.46 (1H, m), 2.35 (3H, s), 2.62-2.72 (1H, m), 2.75-2.88 (1H, m), 3.29-3.42 (2H, m), 3.58 (2H, t, J=5.0Hz), 3.75 (1H, dd, J=13.0, 3.5Hz), 3.90 (1H, d, J=13.5Hz), 6.80 (1H, s), 6.91 (1H, s), 7.02 (1H, s), 7.23 (1H, dd, J=8.5, 2.0Hz), 7.43 (1H, d, J=8.5Hz), 7.54 (1H, d, J=2.0Hz).

実施例49

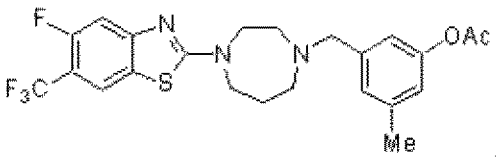
[化306]



収率72%, 1H-NMR(CDCl3): δ 0.92 (3H, d, J=7.5Hz), 0.95 (3H, d, J=7.5Hz), 1.33-1.45 (1H, m), 1.46-1.60 (1H, m), 1.64-1.78 (1H, m), 2.30 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.36-2.46 (1H, m), 2.63-2.75 (1H, m), 2.77-2.88 (1H, m), 3.35 (1H, d, J=13.5Hz), 3.40 (1H, dd, J=13, 6.5Hz), 3.55-3.70 (2H, m), 3.79 (1H, dd, J=12, 3Hz), 3.90 (1H, d, J=13.5Hz), 6.81 (1H, s), 6.91 (1H, s), 7.02 (1H, s), 7.51 (1H, dd, J=8.5, 1.5Hz), 7.55 (1H, d, J=8.5Hz), 7.83 (1H, d, J=1.5Hz).

実施例50

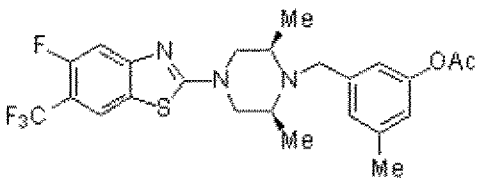
[化307]



収率65%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.98-2.08 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.65-2.74 (2H, m), 2.78-2.85 (2H, m), 3.61 (2H, s), 3.65-3.88 (4H, m), 6.80 (1H, s), 6.88 (1H, s), 6.99 (1H, s), 7.27 (1H, d, J=12.0Hz), 7.75 (1H, d, J=7.0Hz).

実施例51

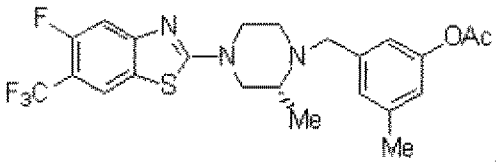
[化308]



収率57%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.11 (6H, d, J=6.0Hz), 2.29 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.71-2.86 (2H, m), 3.07 (1H, d, J=13.0Hz), 3.10 (1H, d, J=13.0Hz), 3.79 (2H, s), 3.88 (2H, d, J=13.0Hz), 6.77 (1H, s), 6.96 (1H, s), 7.01 (1H, s), 7.26 (1H, d, J=11.5Hz), 7.73 (1H, d, J=7.0Hz).

実施例52

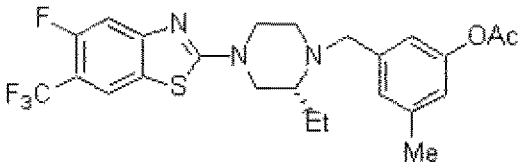
[化309]



収率57%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.21 (3H, d, J=6Hz), 2.24-2.29 (1H, m), 2.30 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.60-2.72 (1H, m), 2.83 (1H, dt, J=12, 3.5Hz), 3.18 (1H, d, J=13.5Hz), 3.18-3.25 (1H, m), 3.48-3.51 (1H, m), 3.67-3.80 (1H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.02 (1H, d, J=13.5Hz), 6.81 (1H, s), 6.90 (1H, s), 7.01 (1H, s), 7.26 (1H, d, J=12Hz), 7.73 (1H, d, J=7Hz).

実施例53

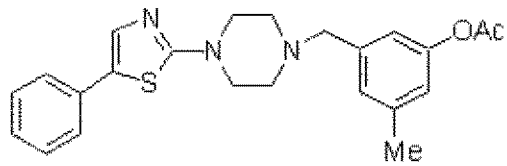
[化310]



収率65%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.02 (3H, t, J=7.5Hz), 1.50-1.78 (2H, m), 2.26-2.42 (1H, m), 2.30 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.48-2.59 (1H, m), 2.78-2.89 (1H, m), 3.27 (1H, d, J=13.5Hz), 3.38-3.58 (2H, m), 3.61-3.72 (1H, m), 3.78-3.89 (1H, m), 3.98 (1H, d, J=13.5Hz), 6.81 (1H, s), 6.90 (1H, s), 7.01 (1H, s), 7.26 (1H, d, J=12.0Hz), 7.74 (1H, d, J=7.0Hz).

実施例54

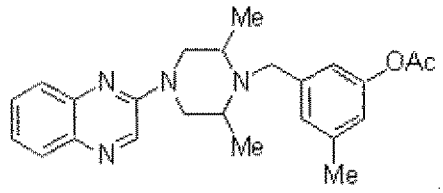
[化311]



収率61%, 1H-NMR(CDCl3): δ 2.29 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.58 (4H, t, J=5.0Hz), 3.52 (2H, s), 3.53 (4H, t, J=5.0Hz), 6.82 (1H, s), 6.90 (1H, s), 7.02 (1H, s), 7.17-7.24 (1H, m), 7.27-7.37 (2H, m), 7.38-7.47 (3H, m).

実施例55

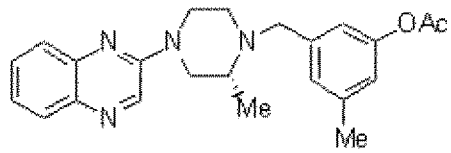
[化312]



収率49%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.15 (6H, d, J=6.0Hz), 2.30 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.68-2.83 (2H, m), 2.94 (1H, d, J=13.0Hz), 2.97 (1H, d, J=13.0Hz), 3.80 (2H, s), 4.33 (2H, d, J=14.0Hz), 6.76 (1H, s), 6.97 (1H, s), 7.04 (1H, s), 7.34-7.43 (1H, m), 7.52-7.61 (1H, m), 7.67 (1H, d, J=8.0, 1.5Hz), 7.87 (1H, dd, J=8.0, 1.5Hz), 8.56 (1H, s)

実施例56

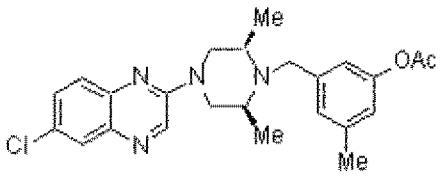
[化313]



収率56%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.21 (3H, d, J=6.0Hz), 1.18-2.30 (1H, m), 2.28 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.52-2.65 (1H, m), 2.78-2.89 (1H, m), 3.05-3.20 (2H, m), 3.27-3.41 (1H, m), 3.97-4.12 (2H, m), 4.15-4.25 (1H, m), 6.80 (1H, s), 6.92 (1H, s), 7.01 (1H, s), 7.32-7.40 (1H, m), 7.50-7.59 (1H, m), 7.67 (1H, dd, J=8.0, 1.5Hz), 7.87 (1H, dd, J=8.0, 1.5Hz), 8.53 (1H, s).

実施例57

[化314]

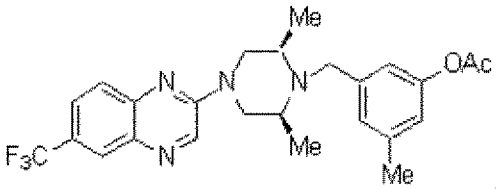


収率55%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.14 (6H, d, J=6.0Hz), 2.29 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.68-2.82 (2H, m), 2.94 (1H, d, J=13.0Hz), 2.98 (1H, d, J=13.0Hz), 3.80 (2H, s), 4.30 (2H, d, J=13.0Hz), 6.76 (1H, s), 6.97 (1H, s), 7.03 (1H, s), 7.50 (1H, dd, J=9.0, 2

.5Hz), 7.59 (1H, d, J=9.0Hz), 7.85 (1H, d, J=2.5Hz), 8.54 (1H, s).

実施例58

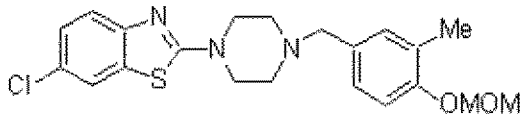
[化315]



収率34%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.13 (6H, d, J=6.0Hz), 2.28 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.65-2.79 (2H, m), 2.95 (1H, d, J=13.0Hz), 2.98 (1H, d, J=13.0Hz), 3.78 (2H, s), 4.34 (2H, d, J=13.0Hz), 6.77 (1H, s), 6.98 (1H, s), 7.02 (1H, s), 7.67-7.73 (2H, m), 8.13 (1H, s), 8.58 (1H, s).

実施例59

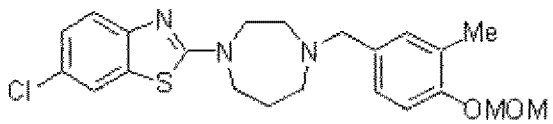
[化316]



収率92%, ^{1}H-NMR($CDCl_3$): δ 2.25 (3H, s), 2.56 (4H, t, J = 5.1 Hz), 3.48 (2H, s), 3.50 (3H, s), 3.63 (4H, t, J = 5.1 Hz), 5.20 (2H, s), 7.00 (1H, d), 7.08 (1H, d, 8.1 Hz), 7.12 (1H, s), 7.23 (1H, dd, J = 8.7, 2.1 Hz), 7.43 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.53 (1H, d, 2.1 Hz).

実施例60

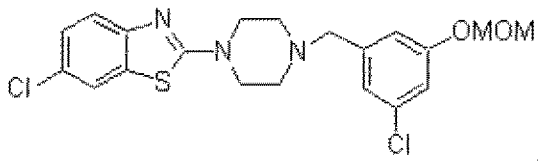
[化317]



収率90%, ^{1}H-NMR($CDCl_3$): δ 1.98-2.05 (2H, m), 2.24 (3H, s), 2.68 (2H, t, J = 5.4 Hz), 2.79 (2H, t, J = 4.8 Hz), 3.49 (3H, s), 3.55 (2H,s), 3.71-3.78 (4H,m), 5.19 (2H, s), 6.98 (1H,s),7.07(2H,m),7.22 (1H, dd, 8.7, 2.1Hz), 7.42 (1H,d,J =8.7Hz),7.54(1H, d, J = 2.1Hz).

実施例61

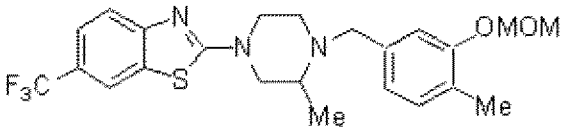
[化318]



収率60%, ^{1}H-NMR($CDCl_3$): δ 2.57 (4H, t, J = 5.1 Hz), 3.48 (3H, s), 3.50 (2H, s), 3.64 (4H, t, J=5.1Hz), 5.17 (2H, s), 6.91 (1H, s), 6.97-7.01 (2H, m), 7.24 (1H, dd, 8.7, 2.1Hz), 7.44 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.56 (1H, d, J = 2.1Hz).

実施例62

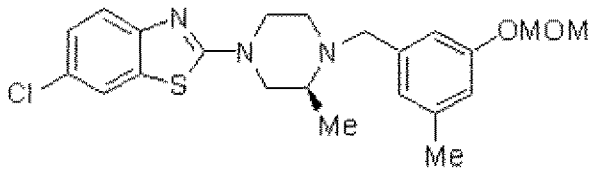
[化319]



収率70%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.22 (3H, d, J=6.5Hz), 2.24 (3H, s), 2.24-2.35 (1H, m), 2.60-2.70 (1H, m), 2.78-2.88 (1H, m), 3.19 (1H, dt, J=13, 4.5Hz), 3.24 (1H, d, J=13Hz), 3.38-3.50 (1H, m), 3.50 (3H, s), 3.70-3.80 (1H, m), 3.85-3.93 (1H, m), 4.01 (1H, d, J=13Hz), 5.21 (2H, s), 6.89 (1H, d, J=7.5Hz), 7.02 (1H, s), 7.10 (1H, d, J=7.5Hz), 7.50 (1H, d, J=8.5Hz), 7.53 (1H, d, J=8.5Hz), 7.83 (1H, s).

実施例63

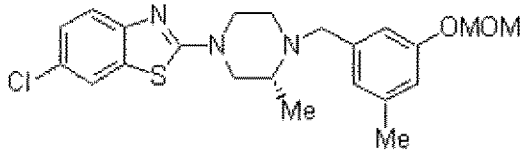
[化320]



収率92%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.22 (3 H, d, J = 6.0 Hz), 2.23-2.33 (1 H, m), 2.33 (3 H, s), 2.60-2.67 (1 H, m), 2.83 (1 H, dt, J = 3.3, 12.0 Hz), 3.16 (2 H, dd, J = 4.2, 13.2 Hz), 3.44-3.35 (1 H, m), 3.49 (3 H, s), 3.71 (1 H, d, J = 12.0 Hz), 3.86 (1 H, dd, J = 2.1, 12.6 Hz), 3.99 (1 H, d, J = 13.2 Hz), 5.17 (2 H, s), 6.77 (1 H, s), 6.80 (1 H, s), 6.83 (1 H, s), 7.23 (1 H, dd, J = 2.1, 8.7 Hz), 7.42 (1 H, d, J = 8.7 Hz), 7.54 (1 H, d, J = 2.1 Hz)

実施例64

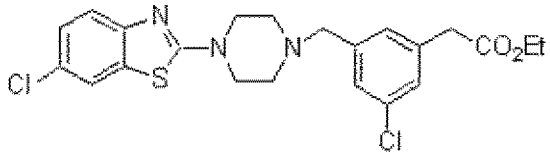
[化321]



収率95%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.22 (3 H, d, J = 6.0 Hz), 2.25-2.31 (1 H, m), 2.33 (3 H, s), 2.60-2.67 (1 H, m), 2.83 (1 H, dt, J = 3.6, 12.0 Hz), 3.16 (2 H, dt, J = 3.6, 13.5 Hz), 3.44-3.35 (1 H, m), 3.49 (3 H, s), 3.71 (1 H, dt, J = 3.0, 12.3 Hz), 3.86 (1 H, ddd, J = 1.5, 3.6, 12.6 Hz), 3.99 (1 H, d, J = 13.5 Hz), 5.16 (2 H, s), 6.77 (1 H, s), 6.80 (1 H, s), 6.83 (1 H, s), 7.23 (1 H, dd, J = 2.1, 8.7 Hz), 7.42 (1 H, d, J = 8.7 Hz), 7.54 (1 H, d, J = 2.1 Hz),

実施例65

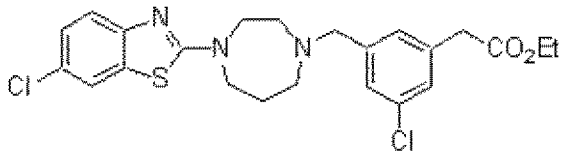
[化322]



収率38%, ^{1}H-NMR($CDCl_3$): δ 1.27 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.57 (4H, t, J=4.8Hz), 3.52 (2H, s), 3.59 (2H, s), 3.64 (4H, t, J = 4.8Hz), 4.17 (2H, q, J=7.2Hz), 7.14 (1H, s), 7.20 (1H, s), 7.23 (1H, dd, J=7.8, 2.4Hz), 7.26 (1H, s), 7.43(1H,d, J= 7.8Hz), 7.56 (1H, d, J=2.4Hz).

実施例66

[化323]

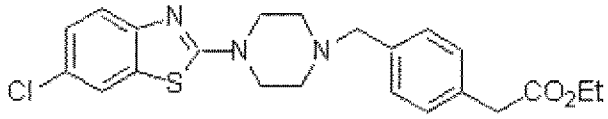


収率60%, ^{1}H-NMR($CDCl_3$): δ 1.26 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.98-2.06 (2H, m), 2.68 (2H, t, J = 5.4Hz), 2.80 (2H, t, J = 5.4 Hz), 3.56 (2H, s), 3.60 (2H, s), 3.71-3.78 (4H, m), 4.16 (2H, q, J = 7.2Hz), 7.12 (1H, s), 7.18 (1H, s), 7.23 (1H, dd, J= 8.4, 2.1Hz)

, 7.25 (1H, s), 7.42 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.55 (1H, d, J = 2.1Hz)

実施例67

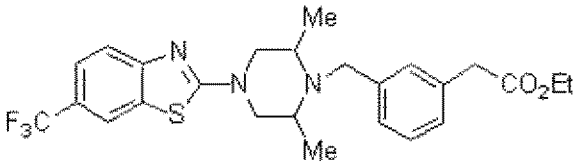
[化324]



収率89%, ^{1}H-NMR($CDCl_3$): δ 1.26 (3H, t, J=7Hz),2.57(4H,t,J=5Hz),3.55(2H,s),3.61 2H, s),3.62(4H,t,J=5Hz),4.15(2H,q,J=7Hz),7.23 (1H,dd,J=8.5,2Hz),7.25-7.35 (4H, m), 7.42 (1H,d,J=8.5Hz),7.55(1H,d, J=2Hz).

実施例68

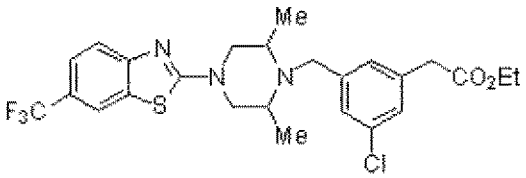
[化325]



収率 79%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.13 (6H, d, J=6Hz), 1.25 (3H, t, J=7Hz), 2.73-2.90 (2H, m), 3.05-3.15 (2H, m), 3.61 (2H, s), 3.85 (2H, s), 3.85-3.95(2H, m), 4.14 (2H , q, J=7Hz), 7.10-7.35 (4H, m), 7.52 (1H, d, J=8.5Hz), 7.56 (1H, d, J=8.5Hz), 7.84 (1H, s).

実施例69

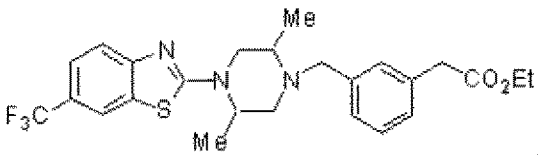
[化326]



収率 54%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.09 (6H, d, J=6.5Hz), 1.26 (3H, t, J=7Hz), 2.70-2. 95 (2H, m), 3.10 (2H, dd, J=13, 13Hz), 3.58 (2H, s), 3.78 (2H, s), 3.86-3.96 (2H, m), 4.15 (2H, q, J=7Hz), 7.14 (1H, s), 7.17 (1H, s), 7.33 (1H, s), 7.53 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.57 (1H, d, J=8.5Hz), 7.85 (1H, s).

実施例70

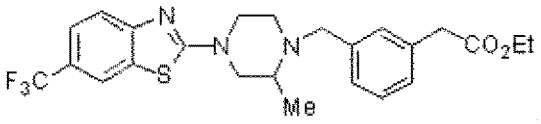
[化327]



収率 71%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.08 (3H, d, J=6.5Hz), 1.25 (3H, t, J=7Hz), 1.40 (3H, d, J=6.5Hz), 2.25-2.35 (1H, m), 2.90 (1H, dd, J=12, 4Hz), 3.10-3.20 (1H, m), 3.52 (1H, d, J=13.5Hz), 3.62 (2H, s), 3.63-3.78 (3H, m), 4.16 (2H, q, J=7Hz), 4.20-4.35 (1H, m), 7.20-7.35 (4H, m), 7.45-7.56 (2H ,m), 7.82 (1H, s).

実施例71

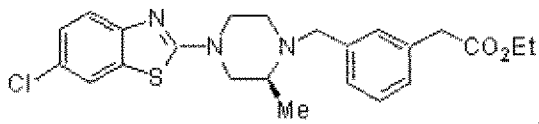
[化328]



収率 92%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.23 (3H, d, J=6Hz), 1.25 (3H, t, J=7Hz), 2.23-2.35 (1H, m), 2.60-2.75 (1H, m), 2.83 (1H, dt, J=12, 4Hz), 3.20 (1H, d, J=12.5Hz), 3.22 (1H, d, J=13Hz), 3.38-3.50 (1H, m), 3.62 (2H, s), 3.70-3.80 (1H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.05 (1H, d, J=13Hz), 4.16 (2H, q, J=7Hz), 7.15-7.35 (4H, m), 7.45-7.60 (2H, m), 7.84 (1H, s).

実施例72

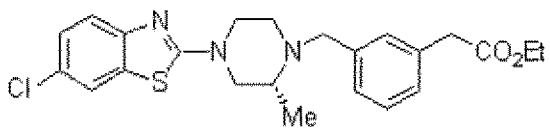
[化329]



収率88%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.23 (3 H, t, J = 7.2 Hz), 1.26 (3 H, t, J = 6.9 Hz), 2.27 (1 H, ddd, J = 3.3, 8.7, 9.9 Hz), 2.61-2.67 (1 H, m), 2.80 (1 H, dt, J = 3.3, 11.7 Hz), 3.21 (2 H, d, J = 13.5 Hz), 3.34-3.43 (1 H, m), 3.62 (2 H, s), 3.71 (1 H, d, J = 12.6 Hz), 3.87 (1 H, dd, J = 2.1, 12.6 Hz), 4.05 (1 H, d, J = 13.5 Hz), 4.16 (2 H, q, J = 7.2 Hz), 7.18-7.32 (5 H, m), 7.42 (1 H, d, J = 8.7 Hz), 7.54 (1 H, d, J = 2.4 Hz)

実施例73

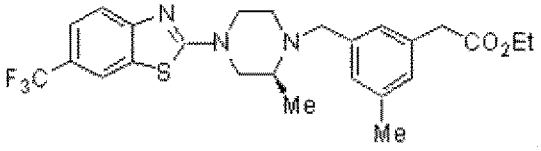
[化330]



収率93%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.24 (3 H, t, J = 6.0 Hz), 1.26 (3 H, t, J = 7.2 Hz), 2.27 (1 H, ddd, J = 3.3, 8.7, 9.9 Hz), 2.62-2.67 (1 H, m), 2.80 (1 H, dt, J = 3.6, 12.0 Hz), 3.21 (2 H, d, J = 13.5 Hz), 3.39-3.42 (1 H, m), 3.62 (2 H, s), 3.71 (1 H, dt, J = 12.0 Hz), 3.87 (1 H, dd, J = 2.1, 12.6 Hz), 4.06 (1 H, d, J = 13.5 Hz), 4.16 (2 H, q, J = 7.2 Hz), 7.18-7.32 (5 H, m), 7.42 (1 H, d, J = 8.4 Hz), 7.54 (1 H, d, J = 2.1 Hz)

実施例74

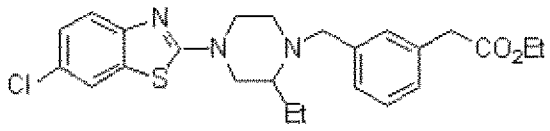
[化331]



収率 82%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.23 (3H, d, J=6Hz), 1.26 (3H, t, J=7Hz), 2.20-2.35 (1H, m), 2.34 (3H, s), 2.58-2.71 (1H, m), 2.82 (1H, dt, J=12, 4Hz), 3.16 (1H, d, J=13.5Hz), 3.16-3.25 (1H, m), 3.38-3.50 (1H, m), 3.58 (2H, s), 3.70-3.80 (1H, m), 3.86-3.96 (1H, m), 4.03 (1H, d, J=13.5Hz), 4.15 (2H, q, J=7Hz), 7.01 (1H, s), 7.05 (2H, s), 7.51 (1H, d, J=8.5Hz), 7.55 (1H, d, J=8.5Hz), 7.84 (1H, s).

実施例75

[化332]

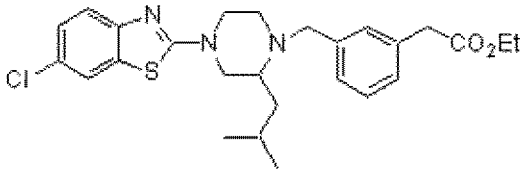


収率92%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.02 (3 H, t, J = 7.2 Hz), 1.26 (3 H, t, J = 7.2 Hz), 1.61-1.74 (2 H, m), 2.29-2.37 (1 H, m), 2.50-2.55 (1 H, m), 2.79-2.84 (1 H, m), 3.29 (1 H, d, J = 13.5 Hz), 3.37 (1 H, dd, J = 8.1, 12.9 Hz), 3.40-3.50 (1 H, m), 3.62 (3 H, s), 3.80 (1 H, dd, J = 3.3, 12.9 Hz), 4.01 (1 H, d, J = 13.5 Hz), 4.16 (2 H, t, J

= 7.2 Hz), 7.18 (5 H, m), 7.42 (1 H, d, J = 8.7 Hz), 7.54 (1 H, d, J = 2.1 Hz)

実施例76

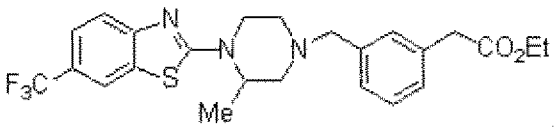
[化333]



収率90%, 1H-NMR(CDCl3): δ 0.93 (6 H, dd, J = 6.3, 11.7 Hz), 1.26 (3 H, t, J = 7.2 Hz), 1.35-1.44 (1 H, m), 1.50-1.56 (1 H, m), 1.65-1.76 (1 H, m), 2.37-2.44 (1 H, m), 2.67-2.72 (1 H, m), 2.78-2.85 (1 H, m), 3.36 (1 H, d, J = 12.9 Hz), 3.39 (1 H, d, J = 13.2 Hz), 3.58 (2 H, t, J = 4.8 Hz), 3.61 (2 H, s), 3.75 (1 H, dd, J = 3.3, 12.9 Hz), 3.93 (1 H, d, J = 13.2 Hz), 4.16 (2 H, q, J = 7.2 Hz), 7.17-7.31 (5 H, m), 7.42 (1 H, d, J = 8.7 Hz), 7.54 (1 H, d, J = 1.8 Hz)

実施例77

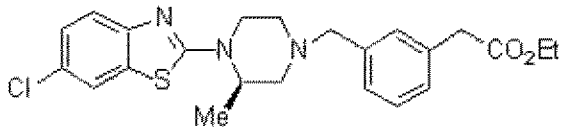
[化334]



収率 68%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.26 (3H, t, J=7Hz), 1.42 (3H, d, J=6.5Hz), 2.25 (1H, td, J=11.5, 3.5Hz), 2.32 (1H, dd, J=11.5, 4Hz), 2.74 (1H, d, J=11.5Hz), 2.91 (1H, dt, J=11.5, 2Hz), 3.46 (1H, d, J=13.5Hz), 3.52 (1H, td, J=11.5, 4Hz), 3.59 (1H, d, J=13.5Hz), 3.62 (2H, s), 3.85-4.00 (1H, m), 4.15 (2H, q, J=7Hz), 4.20-4.30 (1H, m), 7.15-7.33 (4H, m), 7.51 (1H, d, J=8.5Hz), 7.55 (1H, d, J=8.5Hz), 7.84 (1H, s).

実施例78

[化335]

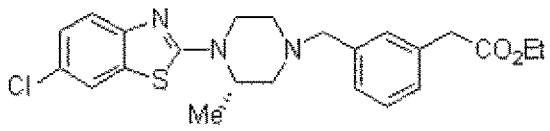


収率 86%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.25 (3H, t, J=7Hz), 1.40 (3H, d, J=6.5Hz), 2.24 (1H, td, J=11.5, 3.5Hz), 2.33 (1H, dd, J=11.5, 3.5Hz), 2.72 (1H, d, J=11Hz), 2.91 (1

H, d, J=11Hz), 3.43 (1H, d, J=13.5Hz), 3.49 (1H, td, J=11.5, 3.5Hz), 3.59 (1H, d, J=13.5Hz), 3.62 (2H, s), 3.80-3.90 (1H, m), 4.10-4.18 (1H, m), 4.19 (2H, q, J=7Hz), 7.15-7.35 (5H, m), 7.42 (1H, d, J=7.5Hz), 7.54 (1H, d, J=2Hz).

実施例79

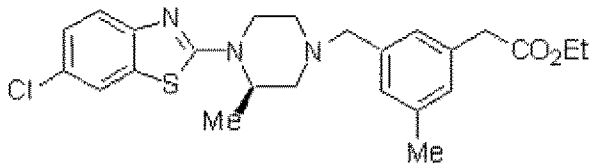
[化336]



収率 71%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.26 (3H, t, J=7.0Hz), 1.40 (3H, d, J=7.0Hz), 2.17-2.38 (2H, m), 2.68-2.77 (1H, m), 2.88-2.96 (1H, m), 3.41-3.67 (5H, m), 3.82-3.92 (1H, m), 4.07-4.23 (1H, m), 4.16 (2H, q, J=7.0Hz), 7.16-7.34 (5H, m), 7.42 (1H, d, J=8.5Hz), 7.54 (1H, d, J=2.0Hz).

実施例80

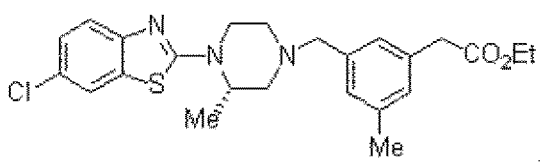
[化337]



収率 85%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.26 (3H, t, J=7Hz), 1.40 (3H, d, J=6.5Hz), 2.23 (1H, td, J=11.5, 3.5Hz), 2.27-2.33 (1H, m), 2.34 (3H, s), 2.72 (1H, d, J=11.5Hz), 2.90 (1H, d, J=11.5Hz), 3.41 (1H, d, J=13.5Hz), 3.45-3.54 (1H, m), 3.55 (1H, d, J=13.5Hz), 3.58 (2H, s), 3.85 (1H, d, J=12Hz), 4.10-4.15 (1H, m), 4.16 (2H, q, J=7Hz), 7.01 (1H, s), 7.07 (1H, s), 7.08 (1H, s), 7.22 (1H, dd, J=8.5, 2Hz), 7.42 (1H, d, J=8.5Hz), 7.54 (1H, d, J=2Hz).

実施例81

[化338]

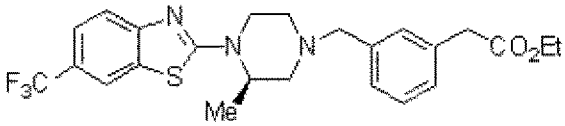


収率 74%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.26 (3H, t, J=7.0Hz), 1.40 (3H, d, J=7.0Hz), 2.16-

2.37 (5H, m), 2.68-2.77 (1H, m), 2.86-2.96 (1H, m), 3.36-3.62 (5H, m), 3.80-3.90 (1H, m), 4.15 (3H, m), 7.01 (1H, s), 7.04-7.10 (2H, m), 7.23 (1H, dd, J=8.5, 2.0Hz), 7.42 (1H, d, J=8.5Hz), 7.54 (1H, d, J=2.0Hz).

実施例82

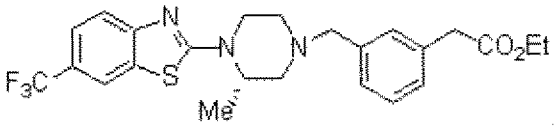
[化339]



収率 83%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.26 (3H, t, J=7Hz), 1.42 (3H, d, J=6.5Hz), 2.25 (1H, dt, J=12.5, 3.5Hz), 2.33 (1H, dd, J=11, 3.5Hz), 2.73 (1H, d, J=11Hz), 2.93 (1H, d, J=11Hz), 3.42-3.60 (3H, m), 3.62 (2H, s), 3.85-3.97 (1H, m), 4.16 (2H, q, J=7Hz), 4.18-4.28 (1H, m), 7.18-7.35 (4H, m), 7.51 (1H, d, J=8.5Hz), 7.56 (1H, d, J=8.5Hz), 7.84 (1H, s).

実施例83

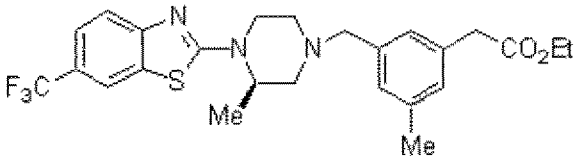
[化340]



収率 72%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.26 (3H, t, J=7.0Hz), 1.42 (3H, d, J=6.5Hz), 2.25 (1H, td, J=11.5, 3.5Hz), 2.34 (1H, dd, J=11.5, 3.5Hz), 2.74 (1H, d, J=11.5Hz), 2.93 (1H, d, J=11.5Hz), 3.42-3.66 (5H, m), 3.91 (1H, d, J=11.5Hz), 4.08-4.29 (3H, m), 7.16-7.35 (4H, m), 7.47-7.60 (2H, m), 7.84 (1H, s).

実施例84

[化341]

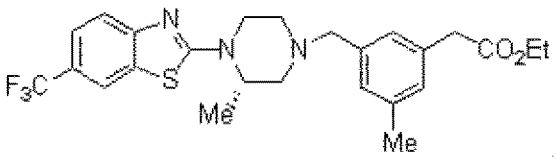


収率 74%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.26 (3H, t, J=7Hz), 1.42 (3H, d, J=6.5Hz), 2.18-2.34 (2H, m), 2.35 (3H, s), 2.74 (1H, d, J=11Hz), 2.92 (1H, d, J=11.5Hz), 3.42 (1H, d

, J=13.5Hz), 3.53 (1H, td, J=11.5, 3.5Hz), 3.56 (1H, d, J=13.5Hz), 3.58 (2H, s), 3.91 (1H, d, J=12Hz), 4.15 (2H, q, J=7Hz), 4.15-4.30 (1H, m), 7.02 (1H, s), 7.07 (1H, s), 7.09 (1H, s), 7.51 (1H, d, J=8.5Hz), 7.55 (1H, d, J=8.5Hz), 7.84 (1H, s).

実施例85

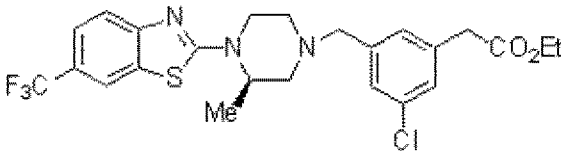
[化342]



収率 69%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.26 (3H, t, J=7.0Hz), 1.43 (3H, d, J=6.5Hz), 2.17-2.39 (5H, m), 2.70-2.79 (1H, m), 2.87-2.97 (1H, m), 3.43 (1H, d, J=13.0Hz), 3.46-3.62 (4H, m), 3.85-3.97 (1H, m), 4.16 (2H, q, J=7.0Hz), 4.17-4.29 (1H, m), 7.02 (1H, s), 7.05-7.11 (2H, m), 7.47-7.59 (2H, m), 7.84 (1H, s).

実施例86

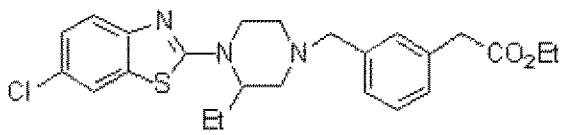
[化343]



収率 86%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.27 (3H, t, J=7Hz), 1.43 (3H, d, J=6.5Hz), 2.26 (1H, td, J=12, 3.5Hz), 2.36 (1H, dd, J=11, 3.5Hz), 2.72 (1H, d, J=11Hz), 2.91 (1H, d, J=11Hz), 3.44 (1H, d, J=13.5Hz), 3.52 (1H, td, J=12.5, 3.5Hz), 3.55 (1H, d, J=13.5Hz), 3.59 (2H, s), 3.86-3.96 (1H, m), 4.16 (2H, q, J=7Hz), 4.20-4.30 (1H, m), 7.17 (1H, s), 7.20 (1H, s), 7.29 (1H, s), 7.51 (1H, d, J=8.5Hz), 7.56 (1H, d, J=8.5Hz), 7.84 (1H, s).

実施例87

[化344]

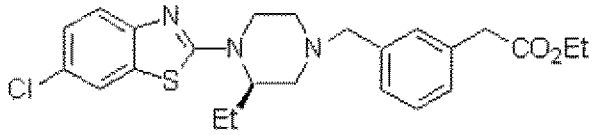


収率 41%, 1H-NMR(CDCl3): δ 0.87 (3H, t, J=7.5Hz), 1.26 (3H, t, J=7.0Hz), 1.80-

2.02 (2H, m), 2.16-2.30 (2H, m), 2.79-2.94 (2H, m), 3.38-3.52 (2H, m), 3.54-3.65 (3H, m), 3.76-3.88 (1H, m), 3.94-4.06 (1H, m), 4.15 (2H, q, J=7.0Hz), 7.15-7.34 (5 H, m), 7.39 (1H, d, J=8.5Hz), 7.52 (1H, d, J=2.0Hz).

実施例88

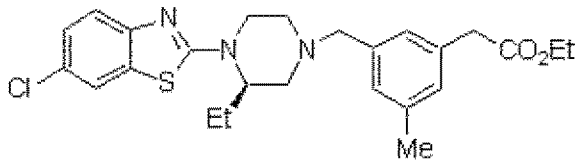
[化345]



収率 79%, 1H-NMR(CDCl3): δ 0.87 (3H, t, J=7.5Hz), 1.26 (3H, t, J=7Hz), 1.85-2. 00 (2H, m), 2.18-2.29 (2H, m), 2.80-2.84 (2H, m), 3.42 (1H, d, J=13.5Hz), 3.44 (1 H, td, J=12.5, 3.5Hz), 3.59 (1H, d, J=13.5Hz), 3.62 (2H, s), 3.70-3.86 (1H, m), 3.9 5-4.05 (1H, m), 4.15 (2H, q, J=7Hz), 7.15-7.33 (5H, m), 7.39 (1H, d, J=8.5Hz), 7.5 2 (1H, d, J=2Hz).

実施例89

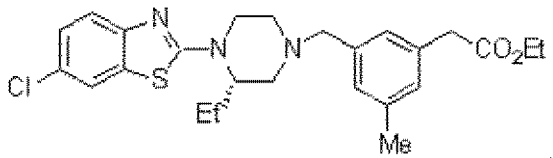
[化346]



収率 25%, 1H-NMR(CDCl3): δ 0.88 (3H, t, J=7.5Hz), 1.26 (3H, t, J=7Hz), 1.83-2. 03 (2H, m), 2.22 (2H, td, J=12.5, 3.5Hz), 2.34 (3H, s), 2.80-2.92 (2H, m), 3.38 (1H , d, J=13.5Hz), 3.45 (1H, td, J=12.5, 3.5Hz), 3.55 (1H, d, J=13.5Hz), 3.57 (2H, s), 3.75-3.88 (1H, m), 3.95-4.03 (1H, m), 4.15 (2H, q, J=7Hz), 7.01 (1H, s), 7.05 (1H, s), 7.06 (1H, s), 7.21 (1H, dd, J=8.5, 2Hz), 7.39 (1H, d, J=8.5Hz), 7.52 (1H, d, J=2 Hz).

実施例90

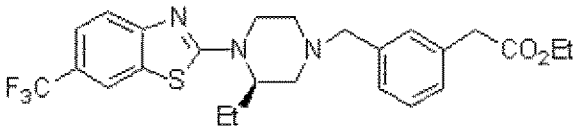
[化347]



収率 67%, 1H-NMR(CDCl3): δ 0.88 (3H, t, J=7.5Hz), 1.26 (3H, t, J=7.0Hz), 1.80-2.03 (2H, m), 2.22 (2H, td, J=11.5, 3.5Hz), 2.34 (3H, s), 2.80-2.93 (2H, m), 3.38 (1H, d, J=13.0Hz), 3.46 (1H, td, J=12.5, 3.0Hz), 3.56 (1H, d, J=13.0Hz), 3.57 (2H, s), 3.76-3.87 (1H, m), 3.94-4.05 (1H, m), 4.15 (2H, q, J=7.0Hz), 7.01 (1H, s), 7.06 (2H, s), 7.22 (1H, dd, J=8.5, 2.0Hz), 7.39 (1H, d, J=8.5Hz), 7.52 (1H, d, J=2.0Hz).

実施例91

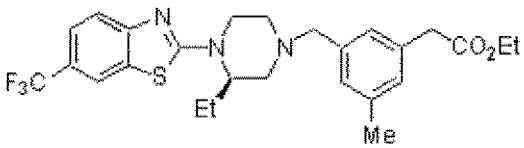
[化348]



収率 80%, 1H-NMR(CDCl3): δ 0.88 (3H, t, J=7.5Hz), 1.26 (3H, t, J=7Hz), 1.96 (2H, quant, J=7.5Hz), 2.19-2.30 (2H, m), 2.82-2.95 (2H, m), 3.44 (1H, d, J=13.5Hz), 3.49 (1H, td, J=12.5, 3.5Hz), 3.59 (1H, d, J=13.5Hz), 3.62 (2H, s), 3.73-3.83 (1H, m), 4.00-4.10 (1H, m), 4.17 (2H, q, J=7Hz), 7.15-7.33 (4H, m), 7.48-7.55 (2H, m), 7.82 (1H, s).

実施例92

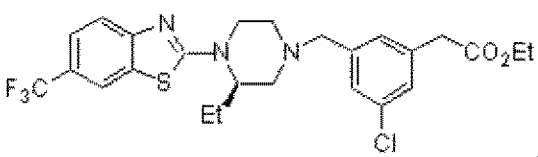
[化349]



収率 53%, 1H-NMR(CDCl3): δ 0.89 (3H, t, J=7.5Hz), 1.20 (3H, t, J=7Hz), 1.87-2.03 (2H, m), 2.24 (2H, td, J=11, 3.5Hz), 2.34 (3H, s), 2.82-2.95 (2H, m), 3.38 (1H, d, J=13Hz), 3.49 (1H, td, J=13, 3.5Hz), 3.56 (1H, d, J=13Hz), 3.57 (2H, s), 3.80-3.95 (1H, m), 4.00-4.10 (1H, m), 4.16 (2H, q, J=7Hz), 7.01 (1H, s), 7.05 (1H, s), 7.06 (1H, s), 7.48-7.55 (2H, m), 7.82 (1H, s).

実施例93

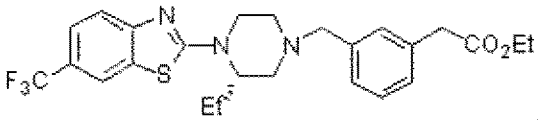
[化350]



収率 74%, 1H-NMR(CDCl3): δ 0.90 (3H, t, J=7.5Hz), 1.27 (3H, t, J=7Hz), 1.94 (2H, quant, J=7.5Hz), 2.20-2.32 (2H, m), 2.80-2.93 (2H, m), 3.41 (1H, d, J=13.5Hz), 3.49 (1H, td, J=12.5, 3.5Hz), 3.55 (1H, d, J=13.5Hz), 3.59 (2H, s), 3.85-3.95 (1H, m), 4.00-4.10 (1H, m), 4.17 (2H, q, J=7Hz), 7.14 (1H, s), 7.20 (1H, s), 7.28 (1H, s), 7.45-7.56 (2H, m), 7.82 (1H, s).

実施例94

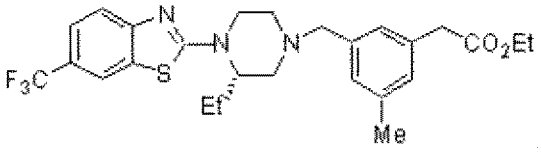
[化351]



収率85%, 1H-NMR(CDCl3): δ 0.88 (3H, t, J=7.5Hz), 1.20 (3H, t, J=7Hz), 1.94 (2H, quant, J=7.5Hz), 2.19-2.30 (2H, m), 2.80-2.95 (2H, m), 3.43 (1H, d, J=13.5Hz), 3.51 (1H, td, J=12.5, 3.5Hz), 3.59 (1H, d, J=13.5Hz), 3.62 (2H, s), 3.80-3.95 (1H, m), 4.00-4.10 (1H, m), 4.15 (2H, q, J=7Hz), 7.15-7.33 (4H, m), 7.50 (1H, d, J=8.5Hz), 7.52 (1H, d, J=8.5Hz), 7.82 (1H, s).

実施例95

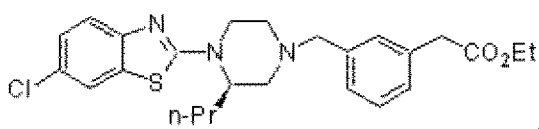
[化352]



収率73%, 1H-NMR(CDCl3): δ 0.88 (3H, t, J=7.5Hz), 1.26 (3H, t, J=7Hz), 1.95 (2H, quant, J=7.5Hz), 2.15-2.28 (2H, m), 2.34 (3H, s), 2.82-2.93 (2H, m), 3.39 (1H, d, J=13.5Hz), 3.48 (1H, td, J=12.5, 3.5Hz), 3.55 (1H, d, J=13.5Hz), 3.57 (2H, s), 3.80-3.95 (1H, m), 3.98-4.10 (1H, m), 4.15 (2H, q, J=7Hz), 7.01 (1H, s), 7.06 (2H, s), 7.52(2H, s), 7.82 (1H, s).

実施例96

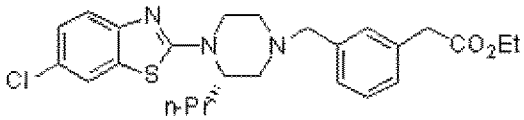
[化353]



収率67%, 1H-NMR(CDCl3): δ 0.93 (3H, t, J=7.5Hz), 1.19-1.35 (2H, m), 1.26 (3H, t, J=7.0Hz), 1.73-2.00 (2H, m), 2.15-2.30 (2H, m), 2.81 (1H, d, J=11.5Hz), 2.88 (1 H, d, J=11.0Hz), 3.42 (1H, d, J=13.5Hz), 3.46 (1H, td, J=12.5, 3.5Hz), 3.58 (1H, d, J=13.5Hz), 3.61 (2H, s), 3.84-4.05 (2H, m), 4.16 (2H, q, J=7.0Hz), 7.14-7.34 (5H, m), 7.39 (1H, d, J=8.5Hz), 7.52 (1H, d, J=2.0Hz).

実施例97

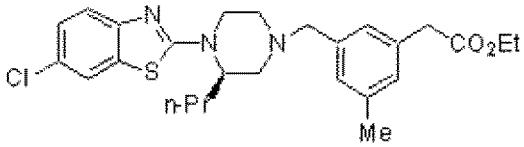
[化354]



収率64%, 1H-NMR(CDCl3): δ 0.93 (3 H, t, J = 7.2 Hz), 1.21-1.31 (5 H, m), 1.78-1 .96 (2 H, m), 2.19-2.28 (2 H, m), 2.81 (1 H, d, J = 11.4 Hz), 2.88(1 H, d, J = 11.4 Hz), 3.42 (1 H, d, J = 13.2 Hz), 3.47 (1 H, td, J = 3.3, 12.6 Hz), 3.59 (1 H, d, J = 1 3.2 Hz), 3.62 (2 H, s), 3.90 (1 H, s), 4.00 (1 H, d, J = 12.6 Hz), 4.16 (2 H, q, J = 7. 2 Hz), 7.19-7.33 (5 H, m), 7.39 (1 H, d, J = 8.4 Hz), 7.53 (1 H, d, J = 2.1 Hz)

実施例98

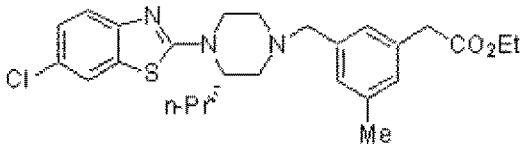
[化355]



収率 58%, 1H-NMR(CDCl3): δ 0.34 (3H, t, J=7.0Hz), 1.19-1.35 (2H, m), 1.26 (3H, t, J=7.0Hz), 1.72-2.02 (2H, m), 2.15-2.29 (2H, m), 2.34 (3H, s), 2.81 (1H, d, J=11 .5Hz), 2.89 (1H, d, J=11.5Hz), 3.37 (1H, d, J=13.5Hz), 3.47 (1H, td, J=13.5, 3.0Hz) , 3.57 (1H, d, J=13.5Hz), 3.57 (2H, s), 3.83-3.93 (1H, m), 3.94-4.04 (1H, m), 4.16 (2H, q, J=7.0Hz), 7.01 (1H, s), 7.05 (2H, s), 7.22 (1H, dd, J=8.5, 2.0Hz), 7.39 (1H, d, J=8.5Hz), 7.52(1H, d, J=2.0Hz).

実施例99

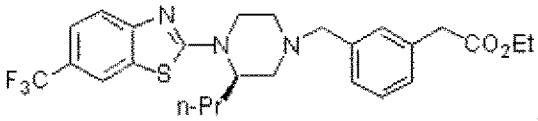
[化356]



收率68%, 1H-NMR(CDCl3): δ 0.94 (3 H, t, J = 7.5 Hz), 1.24-1.31 (5 H, m), 1.73-1.85 (1 H, m), 1.89-2.01 (1 H, m), 2.17-2.27 (2 H, m), 2.34 (3 H, s), 2.81 (1 H, d, J = 11.4 Hz), 2.88 (1 H, d, J = 11.1 Hz), 3.37 (1 H, d, J = 13.5 Hz), 3.47 (1 H, dt, J = 3.3, 12.6 Hz), 3.57 (1 H, d, J = 13.5 Hz), 3.57 (2 H, s), 3.89 (1 H, s), 3.99 (1 H, d, J = 12.0 Hz), 4.16 (2 H, q, J = 7.2 Hz), 7.01 (1 H, s), 7.06 (2 H, s), 7.22 (1 H, dd, J = 2.1, 8.4 Hz), 7.39 (1 H, d, J = 8.4 Hz), 7.52 (1 H, d, J = 2.1 Hz)

実施例100

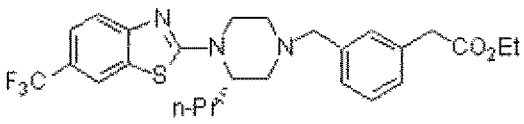
[化357]



収率69%, 1H-NMR(CDCl3): δ 0.93 (3H, t, J=7.0Hz), 1.18-1.35 (2H, m), 1.26 (3H, t, J=7.0Hz), 1.76-1.99 (2H, m), 2.16-2.29 (2H, m), 2.82 (1H, d, J=11.5Hz), 2.89 (1H, d, J=11.5Hz), 3.42 (1H, d, J=13.5Hz), 3.49 (1H, td, J=13.0, 3.5Hz), 3.59 (1H, d, J=13.5Hz), 3.62 (2H, s), 3.90-4.09 (2H, m), 4.16 (2H, q, J=7.0Hz), 7.15-7.34 (4H, m), 7.49 (1H, d, J=8.5Hz), 7.53 (1H, d, J=8.5Hz), 7.81 (1H, s).

実施例101

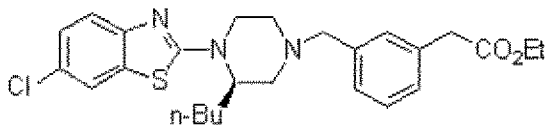
[化358]



収率80%, 1H-NMR(CDCl3): δ 0.94 (3 H, t, J = 7.2 Hz), 1.24-1.31 (5 H, m), 1.83-1.91 (2 H, m), 2.20-2.29 (2 H, m), 2.83 (1 H, d, J = 11.4 Hz), 2.90 (1 H, d, J = 11.4 Hz), 3.34 (1 H, d, J = 13.5 Hz), 3.50 (1 H, td, J = 3.6, 12.6 Hz), 3.60 (1 H, d, J = 13.5 Hz), 3.62 (2 H, s), 3.97 (1 H, s), 4.05 (1 H, d, J = 12.6 Hz), 4.16 (2 H, q, J = 7.2 Hz), 7.19-7.33 (4 H, m), 7.51 (2 H, s), 7.82 (1 H, s)

実施例102

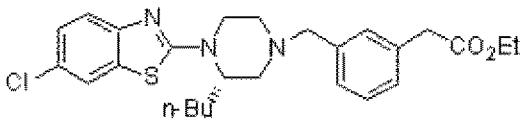
[化359]



収率79%, 1H-NMR(CDCl3): δ 0.87 (3H, t, J=7Hz), 1.15-1.40 (7H, m), 1.74-2.00 (2H, m), 2.17-2.29 (2H, m), 2.77-2.94 (2H, m), 3.41 (1H, d, J=13.5Hz), 3.46 (1H, td, J=13, 3.5Hz), 3.59 (1H, d, J=13.5Hz), 3.61 (2H, s), 3.80-3.93 (1H, m), 3.95-4.08 (1H, m), 4.16 (2H, q, J=7Hz), 7.15-7.32 (5H, m), 7.39 (1H, d, J=9Hz), 7.52 (1H, d, J=2Hz).

実施例103

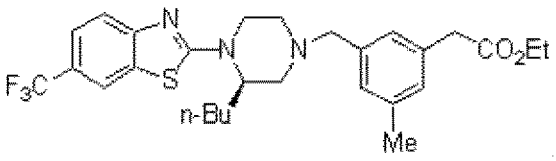
[化360]



収率75%, 1H-NMR(CDCl3): δ 0.87 (3H, t, J=7Hz), 1.15-1.40 (7H, m), 1.76-2.01 (2H, m), 2.20-2.30 (2H, m), 2.77-2.93 (2H, m), 3.42 (1H, d, J=13.5Hz), 3.46 (1H, td, J=13, 3.5Hz), 3.59 (1H, d, J=13.5Hz), 3.61 (2H, s), 3.80-3.92 (1H, m), 3.95-4.06 (1H, m), 4.16 (2H, q, J=7Hz), 7.16-7.33 (5H, m), 7.39 (1H, d, J=9Hz), 7.52 (1H, d, J=2Hz).

実施例104

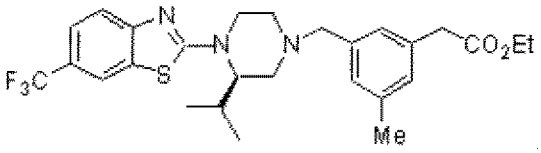
[化361]



収率75%, 1H-NMR(CDCl3): δ 0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.15-1.40 (7H, m), 1.75-2.03 (2H, m), 2.17-2.30 (2H, m), 2.34 (3H, s), 2.80-2.96 (2H, m), 3.37 (1H, d, J=13.5Hz), 3.50 (1H, td, J=13, 3.5Hz), 3.57 (2H, s), 3.58 (1H, d, J=13.5Hz), 3.85-4.00 (1H, m), 4.00-4.10 (1H, m), 4.15 (2H, q, J=7Hz), 7.01 (1H, s), 7.05 (1H, s), 7.07 (1H, s), 7.45-7.55 (2H, m), 7.82 (1H, s).

実施例105

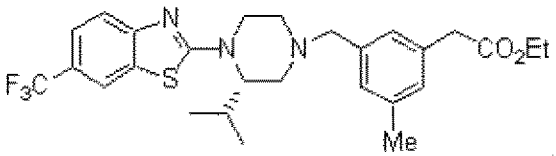
[化362]



収率44%, 1H-NMR(CDCl3): δ 0.90 (3H, d, J=6.5Hz), 0.91 (3H, d, J=6.5Hz), 1.26 (3H, t, J=7.0Hz), 2.12 (1H, dd, J=11.5, 3.5Hz), 2.23 (1H, td, J=11.5, 3.5Hz), 2.34 (3H, s), 2.56-2.72 (1H, m), 2.88 (1H, d, J=11.5Hz), 2.98 (1H, d, J=11.5Hz), 3.34 (1H, d, J=13.0Hz), 3.40-3.65 (2H, m), 3.56 (1H, d, J=13.0Hz), 3.57 (2H, s), 4.08-4.22 (1H, m), 4.15 (2H, q, J=7.0Hz), 7.01 (1H, s), 7.05 (2H, s), 7.49 (2H, s), 7.79 (1H, s).

実施例106

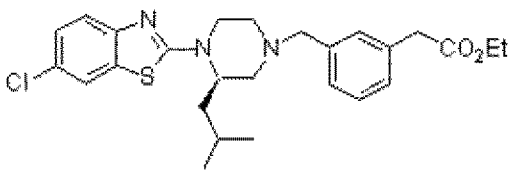
[化363]



収率70%, 1H-NMR(CDCl3): δ 0.90 (3H, d, J=2.5Hz), 0.91 (3H, d, J=2.5Hz), 1.26 (3H, t, J=7Hz), 2.12 (1H, dd, J=11.5, 3.5Hz), 2.23 (1H, td, J=11.5, 3.5Hz), 2.34 (3H, s), 2.55-2.73 (1H, m), 2.88 (1H, d, J=9.5Hz), 2.98 (1H, d, =9.5Hz), 3.34 (1H, d, J=13Hz), 3.40-3.54 (1H, m), 3.56 (1H, d, J=13Hz), 3.57 (2H, s), 3.57-3.60 (1H, m), 4.11-4.15 (1H, m), 4.16 (2H, q, J=7Hz), 7.01 (1H, s), 7.04 (1H, s), 7.05 (1H, s), 7.49-7.50 (2H, m), 7.79 (1H, s).

実施例107

[化364]

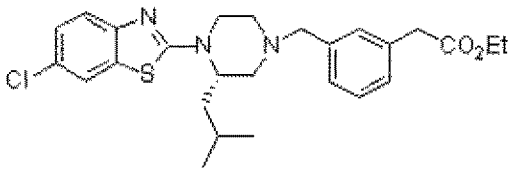


収率73%, 1H-NMR(CDCl3): δ 0.93 (6H, d, J=6.5Hz), 1.26 (3H, t, J=7.0Hz), 1.32-1

.53 (1H, m), 1.54-1.67 (1H, m), 1.85-1.98 (1H, m), 2.24 (2H, td, J=11.5, 3.5Hz), 2.79 (1H, d, J=11.5Hz), 2.89 (1H, d, J=11.5Hz), 3.40 (1H, d, J=13.5Hz), 3.47 (1H, td, J=13.0, 3.5Hz), 3.61 (1H, d, J=13.5Hz), 3.61 (2H, s), 3.88-4.08 (2H, m), 4.16 (2H, q, J=7.0Hz), 7.15-7.33 (5H, m), 7.39 (1H, d, J=8.5Hz), 7.53 (1H, d, J=2.0Hz).

実施例108

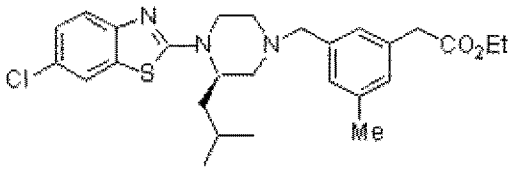
[化365]



収率81%, 1H-NMR(CDCl3): δ 0.93 (6H, d, J=6.5Hz), 1.26 (3H, t, J=7Hz), 1.38-1.47 (1H, m), 1.55-1.67 (1H, m), 1.85-1.96 (1H, m), 2.19-2.30 (2H, m), 2.78 (1H, d, J=11.5Hz), 2.88 (1H, d, J=11.5Hz), 3.40 (1H, d, J=13.5Hz), 3.47 (1H, td, J=13, 3.5Hz), 3.60 (1H, d, J=13.5Hz), 3.61 (2H, s), 3.90-4.08 (2H, m), 4.15 (2H, q, J=7Hz), 7.15-7.35 (5H, m), 7.39 (1H, d, J=8.5Hz), 7.53 (1H, d, J=2Hz).

実施例109

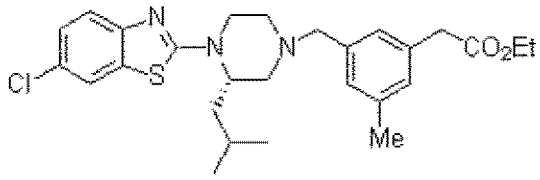
[化366]



収率63%, 1H-NMR(CDCl3): δ 0.93 (3H, d, J=6.5Hz), 0.94 (3H, d, J=6.5Hz), 1.26 (3H, t, J=7.0Hz), 1.36-1.64 (2H, m), 1.88-2.02 (1H, m), 2.13-2.44 (2H, m), 2.34 (3H, s), 2.79 (1H, d, J=11.0Hz), 2.89 (1H, d, J=11.0Hz), 3.35 (1H, d, J=13.5Hz), 3.41-3.68 (2H, m), 3.57 (2H, s), 3.86-4.09 (2H, m), 4.16 (2H, q, J=7.0Hz), 7.01 (1H, s), 7.04 (1H, s), 7.06 (1H, s), 7.22 (1H, dd, J=8.5, 2.0Hz), 7.39 (1H, d, J=8.5Hz), 7.53 (1H, d, J=2.0Hz).

実施例110

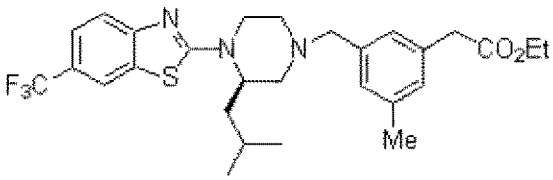
[化367]



収率81%, 1H-NMR(CDCl3): δ 0.92 (3H, d, J=3Hz), 0.95 (3H, d, J=3Hz), 1.26 (3H, t, J=7Hz), 1.39-1.65 (2H, m), 1.90-2.02 (1H, m), 2.15-2.32 (2H, m), 2.34 (3H, s), 2.78 (1H, d, J=11.5Hz), 2.89 (1H, d, J=11.5Hz), 3.35 (1H, d, J=13.5Hz), 3.48 (1H, td, J=13, 3.5Hz), 3.57 (2H, s), 3.59 (1H, d, J=13.5Hz), 3.86-4.08 (2H, m), 4.15 (2H, q, J=7Hz), 7.01 (1H, s), 7.04 (1H, s), 7.06 (1H, s), 7.21 (1H, dd, J=8.5, 2Hz), 7.39 (1H, d, J=8.5Hz), 7.53 (1H, d, J=2Hz).

実施例111

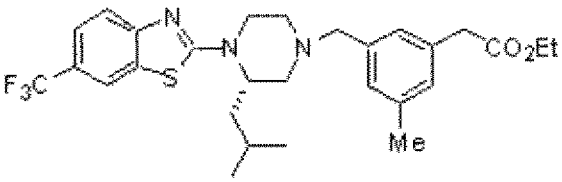
[化368]



収率47%, 1H-NMR(CDCl3): δ 0.94 (3H, d, J=6.5Hz), 0.95 (3H, d, J=6.5Hz), 1.27 (3H, t, J=7.0Hz), 1.38-1.67 (2H, m), 1.89-2.04 (1H, m), 2.14-2.38 (2H, m), 2.34 (3H, s), 2.80 (1H, d, J=11.5Hz), 2.90 (1H, d, J=11.5Hz), 3.35 (1H, d, J=13.5Hz), 3.44-3.64 (2H, m), 3.57 (2H, s), 3.94-4.21 (2H, m), 4.16 (2H, q, J=7.0Hz), 7.01 (1H, s), 7.06 (2H, s), 7.49 (1H, d, J=8.5Hz), 7.53 (1H, d, J=8.5Hz), 7.82 (1H, s).

実施例112

[化369]

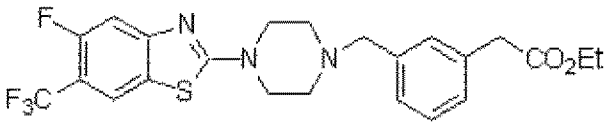


収率80%, 1H-NMR(CDCl3): δ 0.94 (6 H, dd, J = 3.0, 6.3 Hz), 1.26 (3 H, t, J = 7.2 Hz), 1.44-1.48 (1 H, m), 1.56-1.62 (1 H, m), 1.91-2.00 (1 H, m), 2.18-2.26 (2 H, m), 2.34 (3 H, s), 2.80 (1 H, d, J = 11.4 Hz), 2.91 (1 H, d, J = 11.4 Hz), 3.36 (1H, d

, J=13.2Hz), 3.52 (1 H, dt, J = 3.6, 12.6 Hz), 3.57 (2 H, s), 3.60 (1H, d, J=13.2Hz), 4.04 (2 H, br), 4.16 (2 H, q, J = 7.2 Hz), 7.01 (1 H, s), 7.04 (1 H, s), 7.06 (1 H,s), 7.2 (2 H, s), 7.83 (1 H,s)

実施例113

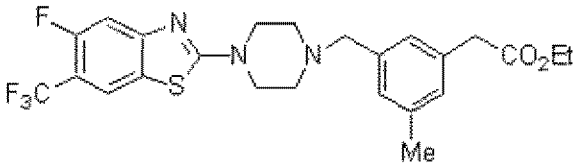
[化370]



収率69%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.26 (3H, t, J=7.0Hz), 2.59 (4H, t, J=5.0Hz), 3.57 (2H, s), 3.62 (2H, s), 3.68 (4H, t, J=5.0Hz), 4.16 (2H, q, J=7.0Hz), 7.18-7.34 (5H, m), 7.75 (1H, d, J=7.0Hz).

実施例114

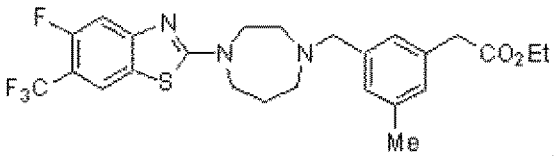
[化371]



収率72%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.26 (3H, t, J=7.0Hz), 2.34 (3H, s), 2.58 (4H, t, J=5.0Hz), 3.52 (2H, s), 3.58 (2H, s), 3.68 (4H, t, J=5.0Hz), 4.16 (2H, q, J=7.0Hz), 7.00-7.12 (3H, m), 7.26 (1H, d, J=11.5Hz), 7.75 (1H, d, J=7.0Hz).

実施例115

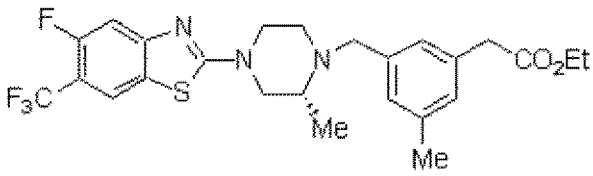
[化372]



収率41%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.25 (3H, t, J=7.0Hz), 1.96-2.08 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.69 (2H, t, J=5.0Hz), 2.75-2.85 (2H, m), 3.56 (2H, s), 3.60 (2H, s), 3.61-3.89 (4H, m), 4.15 (2H, q, J=7.0Hz), 6.50-7.07 (3H, m), 7.26 (1H, d, J=12.0Hz), 7.73 (1H, d, J=7.0Hz).

実施例116

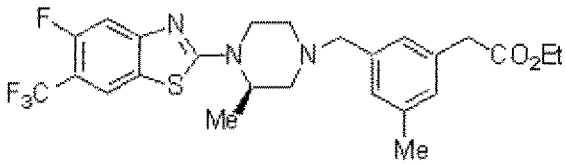
[化373]



収率80%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.23 (3H, d, J=6Hz), 1.26 (3H, t, J=7Hz), 2.23-2.33 (1H, m), 2.34 (3H, s), 2.69-2.70 (1H, m), 2.82 (1H, dt, J=12, 4Hz), 3.17 (1H, d, J=13Hz), 3.18-3.26 (1H, m), 3.36-3.48 (1H, m), 3.58 (2H, s), 3.70-3.80 (1H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.02 (1H, d, J=13Hz), 4.13 (2H, q, J=7Hz), 7.01 (1H, s), 7.04 (1H, s), 7.05 (1H, s), 7.26 (1H, d, J=12Hz), 7.73 (1H, d, J=7Hz).

実施例117

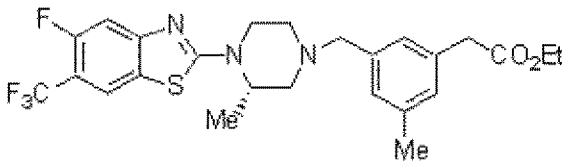
[化374]



収率63%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.26 (3H, t, J=7.0Hz), 1.43 (3H, d, J=7.0Hz), 2.17-2.37 (2H, m), 2.34 (3H, s), 2.71-2.79 (1H, m), 2.87-2.98 (1H, m), 3.43 (1H, d, J=13.0Hz), 3.46-3.60 (2H, m), 3.58 (2H, s), 3.83-3.94 (1H, m), 4.15-4.28 (1H, m), 4.16 (2H, q, J=7.0Hz), 7.02 (1H, s), 7.06 (1H, s), 7.08 (1H, s), 7.26 (1H, d, J=11.5Hz), 7.74 (1H, d, J=7.0Hz).

実施例118

[化375]

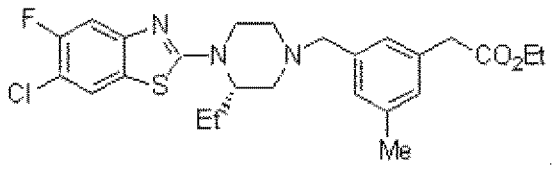


収率60%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.26 (3H, t, J=7.0Hz), 1.43 (3H, d, J=7.0Hz), 2.16-2.36 (2H, m), 2.34 (3H, s), 2.70-2.79 (1H, m), 2.87-2.98 (1H, m), 3.43 (1H, d, J=13.0Hz), 3.45-3.61 (4H, m), 3.84-3.94 (1H, m), 4.14-4.28 (1H, m), 4.16 (2H, q, J=7.0Hz), 7.01 (1H, s), 7.04-7.12 (2H, m), 7.26 (1H, d, J=11.5Hz), 7.74 (1H, d, J=7.0Hz

).

実施例119

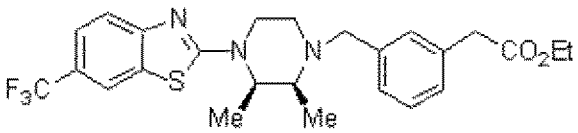
[化376]



収率90%, 1H-NMR(CDCl3): δ 0.87 (3H, t, J=7.5Hz), 1.25 (3H, t, J=7.0Hz), 1.82-2.03 (2H, m), 2.14-2.53 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.78-2.93 (2H, m), 3.37 (1H, d, J=13.5Hz), 3.45 (1H, td, J=12.5, 3.5Hz), 3.55 (1H, d, J=13.5Hz), 3.57 (2H, s), 3.76-3.88 (1H, m), 3.90-4.03 (1H, m), 4.15 (2H, q, J=7.0Hz), 7.00 (1H, s), 7.03-7.09 (2H, m), 7.24 (1H, d, J=10.5Hz), 7.49 (1H, d, J=7.0Hz).

実施例120

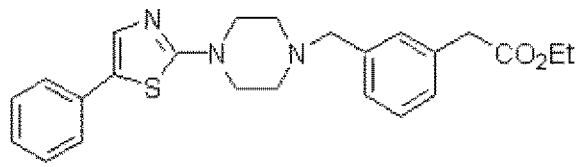
[化377]



収率18%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.20 (3H, d, J=6.5Hz), 1.25 (3H, t, J=7.0Hz), 1.36 (3H, d, J=6.5Hz), 2.15 (1H, td, J=12.0, 3.5Hz), 2.60-2.72 (1H, m), 2.74-2.84 (1H, m), 2.98 (1H, d, J=13.5Hz), 3.40 (1H, td, J=12.5, 3.5Hz), 3.62 (2H, s), 3.67-3.81 (1H, m), 4.03-4.22 (4H, m), 7.13-7.34 (4H, m), 7.50 (1H, dd, J=8.5, 1.5Hz), 7.55 (1H, d, J=8.5Hz), 7.82 (1H, d, J=1.5Hz).

実施例121

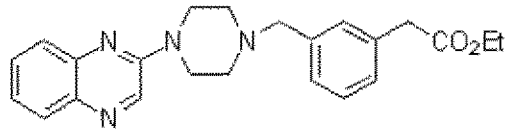
[化378]



収率73%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.26 (3H, t, J=7.0Hz), 2.58 (4H, t, J=5.0Hz), 3.54 (4H, t, J=5.0Hz), 3.56 (2H, s), 3.62 (2H, s), 4.16 (2H, q, J=7.0Hz), 7.17-7.24 (2H, m), 7.25-7.37 (5H, m), 7.39-7.45 (2H, m), 7.40 (1H, s).

実施例122

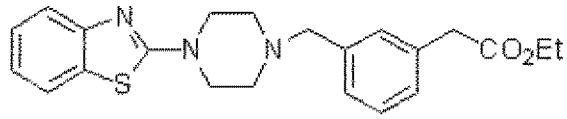
[化379]



収率56%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.26 (3H, t, J=7.0Hz), 2.61 (4H, t, J=5.0Hz), 3.57 (2H, s), 3.63 (2H, s), 3.81 (4H, t, J=5.0), 4.16 (2H, q, J=7.0Hz), 7.14-7.34 (4H, m), 7.35-7.43 (1H, m), 7.53-7.62 (1H, m), 7.68 (1H, dd, J=8.0, 1.5Hz), 7.87 (1H, dd, J=8.0, 1.5Hz), 8.57 (1H, s).

実施例123

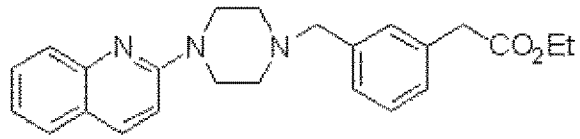
[化380]



収率70%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.26 (3H, t, J=7.0Hz), 2.58 (4H, t, J=5.0Hz), 3.56 (2H, s), 3.62 (2H, s), 3.65 (4H, t, J=5.0Hz), 4.16 (2H, q, J=7.0Hz), 7.07 (1H, t, J=7.5Hz), 7.16-7.34 (5H, m), 7.55 (1H, d, J=8.0Hz), 7.59 (1H, d, J=8.0Hz).

実施例124

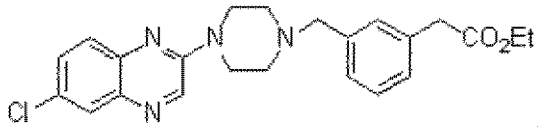
[化381]



収率66%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.26 (3H, t, J=7.0Hz), 2.59 (4H, t, J=5.0Hz), 3.57 (2H, s), 3.63 (2H, s), 3.76 (4H, t, J=5.0Hz), 4.16 (2H, q, J=7.0Hz), 6.97 (1H, d, J=9.0Hz), 7.17-7.38 (5H, m), 7.48-7.64 (2H, m), 7.69 (1H, d, J=8.5Hz), 7.88 (1H, d, J=9.0Hz).

実施例125

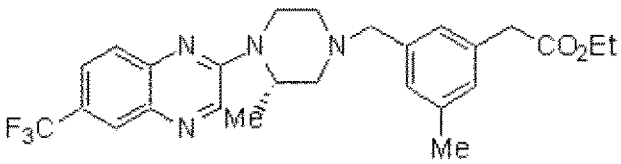
[化382]



収率88%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.26 (3H, t, J=7.0Hz), 2.60 (4H, t, J=5.0Hz), 3.57 (2H, s), 3.63 (2H, s), 3.80 (4H, t, J=5.0Hz), 4.16 (2H, q, J=7.0Hz), 7.16-7.35 (4H, m), 7.50 (1H, dd, J=90, 2.5Hz), 7.59 (1H, d, J=9.0Hz), 7.85 (1H, d, J=2.5Hz), 8.55 (1H, s).

実施例126

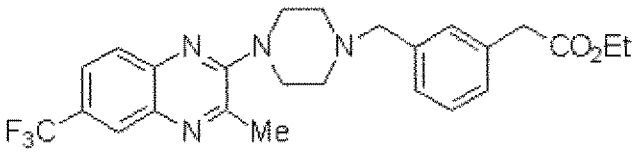
[化383]



収率80%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.26 (3H, t, J=7.0Hz), 1.39 (3H, d, J=7.0Hz), 2.20 (1H, t, J=11.5, 3.5Hz), 2.25-2.37 (4H, m), 2.82 (1H, d, J=11.5Hz), 3.00 (1H, d, J=11.5Hz), 3.31-3.46 (2H, m), 3.53-3.63 (3H, m), 4.16 (2H, q, J=7.0Hz), 4.33-4.43 (1H, m), 4.64-4.77 (1H, m), 7.02 (1H, s), 7.09 (1H, s), 7.11 (1H, s), 7.70 (2H, s), 8.14 (1H, s), 8.58 (1H, s).

実施例127

[化384]

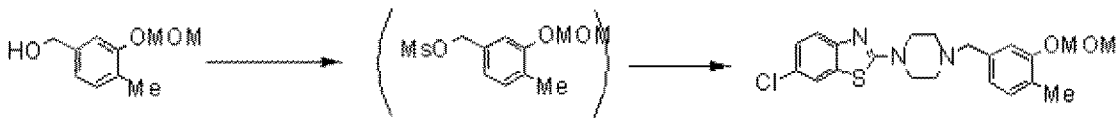


収率90%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.26 (3H, t, J=7.0Hz), 2.66 (4H, t, J=5.0Hz), 2.70 (3H, s), 3.47 (4H, t, J=5.0Hz), 3.60 (2H, s), 3.63 (2H, s), 4.16 (2H, q, J=7.0Hz), 7.16-7.34 (4H, m), 7.74 (1H, d, J=8.5Hz), 7.87 (1H, d, J=8.5Hz), 8.16 (1H, s).

[0110] 実施例128

6-クロロ-2-[4-(3-メトキシメトキシ-4-メチルベンジル)ピペラジン-1-イル]ベンゾチアゾールの製造

[化385]



[3-(メトキシメトキシ)-4-メチル]ベンジルアルコール(国際公開第2004／022551号パンフレットの参考例68に記載)1.23g(6.75 mmol)、トリエチルアミン0.55ml(7.09mmol)及びTHF 12mlの混合物に氷冷下、メタンスルホニルクロリド0.55ml(7.09mmol)を滴下した後、1時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣に4-(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル)ピペラジン2塩酸塩 2.10g(6.43 mmol)、炭酸カリウム2.67g(19.3mmol)及び無水N,N-ジメチルホルムアミド20mlを加え、室温下14時間撹拌した。反応液に水を加え、析出結晶を濾取後、ジイソプロピルエーテルで洗浄し6-クロロ-2-[4-(3-メトキシメトキシ-4-メチルベンジル)ピペラジン-1-イル]ベンゾチアゾールを無色結晶として1.70g(63%)得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$): δ 2.24 (3H, s), 2.57 (4H, t, J=5Hz), 3.50 (3H, s), 3.52 (2H, s), 3.63 (4H, t, J=5Hz), 5.22 (2H, s), 6.89 (1H, d, J=7.5Hz), 7.03 (1H, s), 7.10 (1H, d, J=7.5Hz), 7.23 (1H, dd, J=8.5, 2Hz), 7.45 (1H, d, J=8.5Hz), 7.59 (1H, d, J=2Hz).

実施例129

3-[4-[(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル)ピペラジン-1-イル]メチル]ベンジルアルコールの製造

[化386]

水素化リチウムアルミニウム0.52g(13.7mmol)の無水THF 27mlの懸濁液に氷冷下、3-[[4-(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル)ピペラジン-1-イル]メチル]安息香酸メチル2.76g(6.87mmol)の無水THF(27ml)溶液を滴下した。室温下1時間撹拌後、氷冷下、水0.25ml及びTHF5ml混合液及び2N-水酸化ナトリウム水溶液0.5mlを順次滴下後、室温下1時間撹拌した。水酸化アルミニウムを濾去した後、濾液を減圧下濃縮した。残渣に酢酸エチル及び飽和食塩水を加え分液した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、黄色結晶を得た。ジイソプロピルエーテルで洗浄後、3-[4-[(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル)ピペラジン-1-イル]メチル]ベンジ

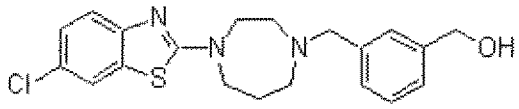
ルアルコールを淡黄色結晶として2.35g(92%)得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 1.83 (1H, t, J=5.5Hz), 2.57 (4H, t, J=5Hz), 3.51 (2H, s), 3.63 (4H, t, J=5Hz), 4.71 (2H, d, J=5.5Hz), 7.23 (1H, dd, J=8.5, 2Hz), 7.25-7.38 (4H, m), 7.42 (1H, d, J=8.5Hz), 7.55 (1H, d. J=2Hz).

[0111] 以下、実施例129と同様の方法により、実施例130～153に記載の化合物を得た。

実施例130

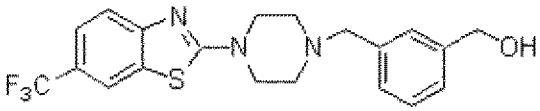
[化387]



収率:100%, ^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ 1.65 (1H, brs), 1.98-2.05 (2H, m), 2.70 (2H, t, J=5.1Hz), 2.79-2.82 (2H, m), 3.65 (2H, s), 3.71-3.77 (4H, m), 4.69 (2H, s), 7.23 (1H, dd, J=8.7Hz, 2.4Hz), 7.26-7.34 (4H, m), 7.43 (1H, d, J=8.4Hz), 7.55 (1H, d, J=2.1Hz).

実施例131

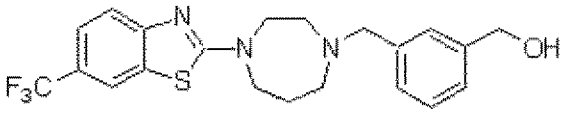
[化388]



収率:100%, ^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ 1.26 (1H, brs), 2.59 (4H, t, J=5Hz), 3.58 (2H, s), 3.68 (4H, t, J=5Hz), 4.72 (2H, s), 7.20-7.40 (4H, m), 7.50-7.60 (2H, m), 7.84 (1H, s).

実施例132

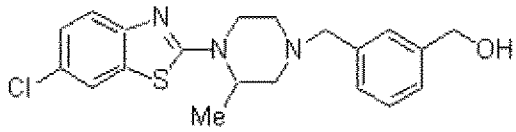
[化389]



収率:60%,^{1}H-NMR(DMSO-d_6): δ 1.88-1.99 (2H, m), 2.58-2.67 (2H, m), 2.74-2.84 (2H, m), 3.62 (2H,s),3.63-3.85(4H,m),4.47(2H,d, J=5.5Hz), 5.16 (1H, t, J=5.5Hz), 7.13-7.20 (2H, m), 7.22-7.30 (2H, m), 7.52-7.57 (2H, m), 8.22 (1H, s).

実施例133

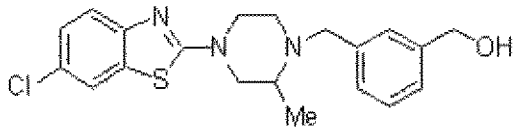
[化390]



収率:96%^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ 1.41 (3H, d, J=6.5Hz), 1.63 (1H, brs), 2.25 (1H, td, J=11.5, 3.5Hz), 2.33 (1H, dd, J=11.5, 3.5Hz), 2.72 (1H, d, J=11.5Hz), 2.86-2.95 (1H, m), 3.47 (1H, td, J=12.5, 3.5Hz), 3.48 (1H, d, J=13.5Hz), 3.60 (1H, d, J=13.5Hz), 3.85 (1H, d, J=12.5Hz), 4.10-4.25 (1H, m), 4.72 (2H, s), 7.22 (1H, dd, J=8.5, 2Hz), 7.25-7.40 (4H, m), 7.42 (1H, d, J=8.5Hz), 7.54 (1H, d, J=2Hz).

実施例134

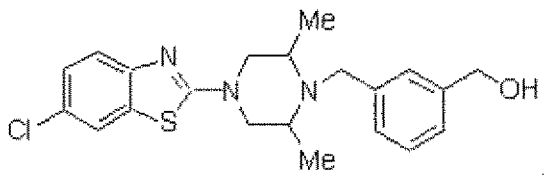
[化391]



収率:98%, ^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ 1.23 (3H, d, J=6.5Hz), 1.55-1.70 (1H, m), 2.22-2.32 (1H, m), 2.60-2.70 (1H, m), 2.75-2.85 (1H, m), 3.10-3.20 (1H, m), 3.22 (1H, d, J=13.5Hz), 3.35-3.45 (1H, m), 3.65-3.75 (1H, m), 3.83-3.90 (1H, m), 4.06 (1H, d, J=13.5Hz), 4.71 (2H, s), 7.20-7.35 (5H, m), 7.42 (1H, d, J=8.5Hz), 7.54 (1H, d, J=2Hz).

実施例135

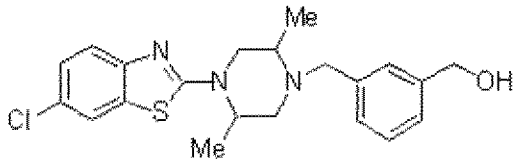
[化392]



収率:q.y., ^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ 1.12 (6H, d, J=6Hz), 1.64 (1H, brs), 2.75-2.85 (2H, m), 3.05 (2H, dd, J=13, 12.5Hz), 3.85 (2H, s), 3.80-3.90 (2H, m), 4.70 (2H, s), 7.23 (1H, dd, J=8.5, 2Hz), 7.25-7.28 (1H, m), 7.30-7.35 (2H, m), 7.38 (1H, s), 7.42 (1H, d, J=8.5Hz), 7.55 (1H, d, J=2Hz).

実施例136

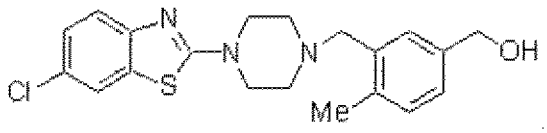
[化393]



収率:q.y.,^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ 1.08 (3H, d, J=6.5 Hz), 1.38 (3H, d, J=6.5Hz), 1.74 (1H, brs), 2.33 (1H, d, J=11.5Hz), 2.89 (1H, dd, J=11.5, 4Hz), 3.06-3.19 (1H,m), 3.53 (1H, d, J=14.5Hz), 3.60-3.75 (3H, m), 4.15-4.28 (1H, m), 4.70 (2H, s), 7.21 (1H, dd, J=8.5, 2Hz), 7.25-7.35 (4H, m), 7.40 (1H, d, J=8.5Hz), 7.53 (1H, d, J=2Hz).

実施例137

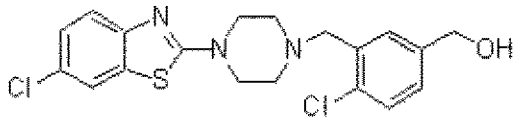
[化394]



収率:60%, ^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ 1.71 (1H, brs), 2.38 (3H, s), 2.58 (4H, t, J=5Hz), 3.52 (2H, s), 3.61 (4H,t,J=5Hz), 4.67 (2H, s), 7.15 -7.20 (2H, m), 7.23 (1H, dd, J=8.5, 2Hz), 7.25-7.28 (1H, m), 7.43 (1H, d, J=8.5Hz),7.55 (1H, d, J=2Hz).

実施例138

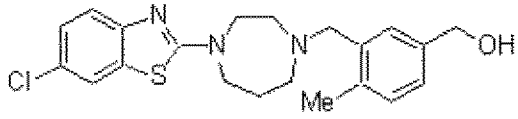
[化395]



収率:39%,^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ 1.80 (1H, brs), 2.65 (4H,t,J=5Hz),3.65 (4H, t, J=5Hz), 3.68 (2H, s), 4.70 (2H, s), 7.23 (1H, dd, J=8,2Hz), 7.24 (1H, dd, 8.5, 2Hz), 7.36 (1H, d, J=8Hz), 7.42 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.48 (1H, d, J=2Hz), 7.55 (1H, d, J=2Hz).

実施例139

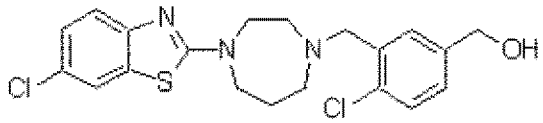
[化396]



収率:92%,^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ 1.66-1.73, (1H, br-s), 1.97-2.04 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.69 (2H, t, J=5.4Hz), 2.78-2.81 (2H, m), 3.59 (2H, s), 3.70-3.75 (4H, m), 4.65 (2H, s), 7.16-7.17 (2H, m), 7.23 (1H, dd, J=8.7Hz, 2.1Hz), 7.28 (1H, s), 7.43 (1H, d, J=8.7Hz), 7.55 (1H, d, J=2.4Hz).

実施例140

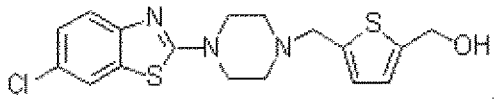
[化397]



収率:100%, ^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ 1.70-1.88 (1H, br-s), 1.98-2.07 (2H, m), 2.75 (2H, t, J= 5.4Hz), 2.84-2.89 (2H, m), 3.72-3.84 (6H, m), 4.68 (2H, s), 7.17-7.25 (2H, m), 7.33 (1H, d, J=8.1Hz), 7.44 (1H, d, J=8.1Hz), 7.50 (1H, d, J=2.1Hz), 7.55 (1H, d, J =2.4Hz).

実施例141

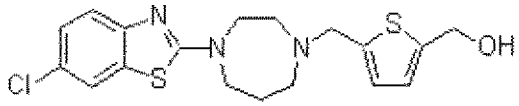
[化398]



収率:30%, ^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ 1.90 (1H, brs), 2.62(4H,t,J=5Hz),3.64(4H,t,J=5Hz), 3.74 (2H, s), 4.79 (2H, s), 6.79 (1H, d, J=3.5Hz), 6.85 (1H, d, J=3.5Hz), 7.23 (1H, dd, J=8.5, 2Hz), 7.43 (1H, d, J=8.5Hz), 7.55 (1H, d, J=2Hz).

実施例142

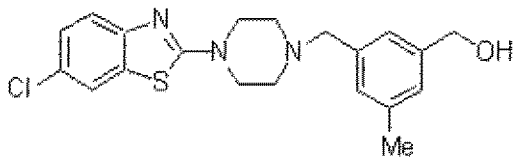
[化399]



収率:80%, ^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ 1.86 (1H, s), 2.00-2.07 (2H, m), 2.71-2.74 (2H, m), 2.84-2.87 (2H, m), 3.73 (2H, t, J=6.0Hz), 3.77-3.80 (2H, m), 3.82 (2H, s), 4.78 (2H, s), 6.76 (1H, d, J =3.3Hz), 6.84 (1H, d, J =3.3Hz), 7.23 (1H, dd, J=8.7, 2.4Hz), 7.42 (1H, d, J=9.0Hz), 7.55 (1H, d, J =2.4Hz).

実施例143

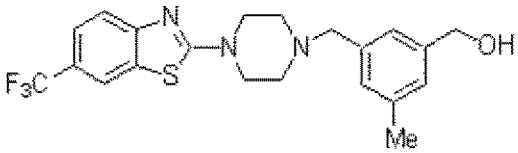
[化400]



収率:90%, ^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ 1.81 (1H, brs), 2.36 (3H, s), 2.57 (4H, t, J=5Hz), 3.53 (2H, s), 3.63 (4H, t, J=5Hz), 4.67 (2H, s), 7.08 (1H, s), 7.11 (1H, s), 7.13 (1H, s), 7.23 (1H, dd, J=8.5, 2Hz),7.43(1H,d,J=8.5Hz),7.55 (1H, d, J=2Hz).

実施例144

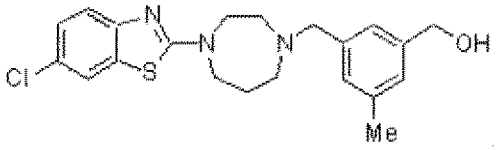
[化401]



収率:q. y, ^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ 1.79 (1H, t, J=4.5Hz), 2.36 (3H, s), 2.59 (4H, t, J=5Hz), 3.54 (2H, s), 3.68 (4H, t, J=5Hz), 4.67 (2H, d, J=4.5Hz), 7.09 (1H, s), 7.11 (1H, s), 7.14 (1H, s), 7.45-7.60 (2H, m), 7.84 (1H, s).

実施例145

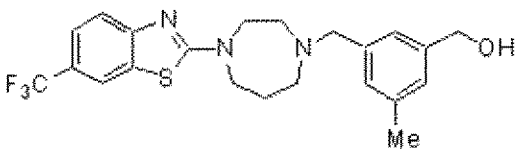
[化402]



収率:93%, ^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ 1.70 (1H, s), 1.99-2.06 (2H, m), 2.35 (3H, s), 2.70 (2H, t, J=5.4Hz), 2.79-2.82 (2H, m), 3.61 (2H, s), 3.71-3.77 (4H, m), 4.65 (2H, s), 7.07 (1H, s), 7.09 (1H, s), 7.13 (1H, s), 7.23 (1H, dd, J=8.7Hz, J=2.1Hz), 7.43 (1H,d, J =8.7Hz), 7.55 (1H, d, J =2.1Hz).

実施例146

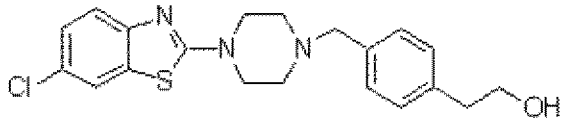
[化403]



収率:q. y, ^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ 1.77 (1H, brs), 1.95-2.10 (2H, m), 2.34 (3H, s), 2.68 (2H, t, J=5.5Hz), 2.82 (2H, t, J=5.5Hz), 3.61 (2H, s), 3.70-3.85 (4H, m), 4.65 (2H, s), 7.06 (1H, s), 7.08 (1H, s), 7.13 (1H, s), 7.45-7.60 (2H, m), 7.84 (1H, s).

実施例147

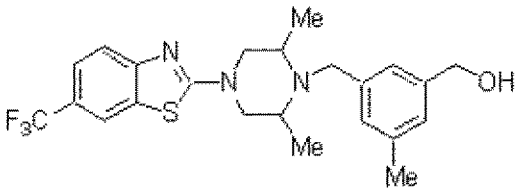
[化404]



収率:80%,^{1}H-NMR($DMSO-d_6$): δ 1.59 (1H, brs), 2.57 (4H, t, J=5Hz), 2.88 (2H, t, J=6.5Hz), 3.55 (2H, s), 3.63 (4H, t, J=5Hz), 3.88 (2H, t, J=6.5Hz), 7.20 (2H, d, J=7.5Hz), 7.26 (1H, dd, J=8.5, 2Hz), 7.29 (2H, d, J=7.5Hz), 7.43 (1H, d, J=8.5Hz), 7.55 (1H, d, J=2Hz).

実施例148

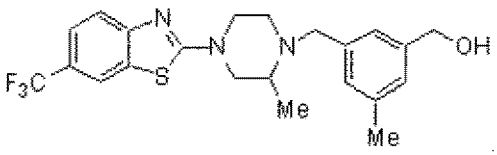
[化405]



収率:46%,1H-NMR(CDCl3): δ 1.14 (6H, d, J=6Hz), 1.68 (1H, brs), 2.30 (3H, s), 2.70-2.87 (2H, m), 3.03-3.15 (2H, m), 3.82 (2H, s), 3.85-3.95 (2H, m), 4.66 (2H, s), 7.05 (1H, s), 7.11 (1H, s), 7.17 (1H, s), 7.51 (1H, d, J=8.5Hz), 7.55 (1H, d, J=8.5Hz), 7.84 (1H, s).

実施例149

[化406]

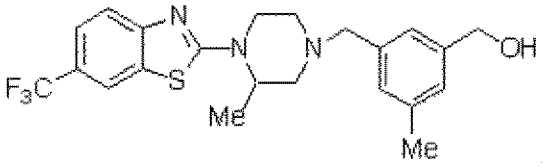


収率:95%,1H-NMR(CDCl3): δ 1.24 (3H, d, J=6Hz), 1.69 (1H, brs), 2.20-2.35 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.60-2.72 (1H, m), 2.82 (1H, dt, J=12, 3.5Hz), 3.15-3.25 (2H, m

), 3.35-3.48 (1H, m), 3.70-3.80 (1H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.04 (1H, d, J=13.5Hz), 4.67 (2H, s), 7.00-7.15 (3H, m), 7.52 (1H, dd, J=8.5, 1Hz), 7.56 (1H, d, J=8.5Hz), 7.83 (1H, d, J=1Hz).

実施例150

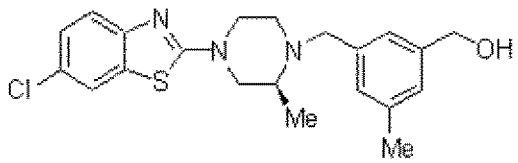
[化407]



収率:quant.%,1H-NMR(DMSO-d6): δ 1.30 (3H, d, J=7Hz), 2.05-2.25 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.65-2.75 (1H, m), 2.80-2.95 (1H, m), 3.30-3.85 (3H, m), 4.15-4.30 (1H, m), 4.43 (2H, d, J=5.5Hz), 4.48 (1H, t, J=5Hz), 5.21 (1H, t, J=5.5Hz), 7.00 (2H, s), 7.06 (1H, s), 7.54 (2H, s), 8.19 (1H, s).

実施例151

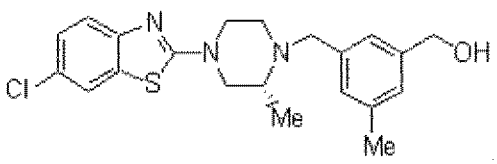
[化408]



収率:45%,1H-NMR(CDCl3): δ 1.23 (3 H, d, J = 6.3 Hz), 2.26 (1 H, ddd, J = 3.3, 9.5, 12.3 Hz), 2.36 (3 H, s), 2.60-2.66 (1 H, m), 2.80 (1 H, dt, J = 3.3, 12.0 Hz), 3.17 (2 H, d, J = 13.2 Hz), 3.20-3.33 (1 H, m), 3.71 (1 H, dt, J = 2.1, 12.0 Hz), 3.87 (1 H, dd, J = 2.1, 12.6 Hz), 4.03 (1 H, d, J = 13.2 Hz), 4.67 (2 H, s), 7.09 (2 H, s), 7.14 (1 H, s), 7.23 (1 H, dd, J = 2.1, 8.4 Hz), 7.42 (1 H, d, J = 8.4 Hz), 7.54 (1 H, d, J = 2.1 Hz)

実施例152

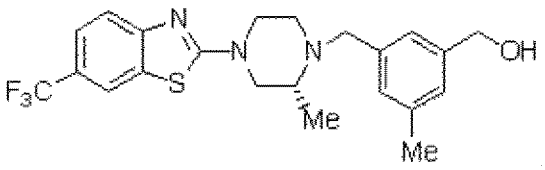
[化409]



収率:54%,1H-NMR(CDCl3): δ 1.24 (3 H ,d, J = 6.3 Hz), 2.23-2.31 (1 H, m), 2.36 (3 H, s), 2.60-2.66 (1 H, m), 2.81 (1 H, dt, J = 3.3, 11.7 Hz), 3.18 (2 H, d, J = 12.9 Hz), 3.34-3.42 (1 H, m), 3.71 (1 H, d, J = 12.9 Hz), 3.87 (1 H, d, J = 10.2 Hz), 4.04 (1 H, d, J = 13.5 Hz), 4.67 (2 H, s), 7.09 (2 H, s), 7.14 (1 H, s), 7.23 (1 H, dd, J = 2.4, 8.4 Hz), 7.43 (1 H, d, J = 8.4 Hz), 7.55 (1 H, d, J = 2.4 Hz)

実施例153

[化410]



収率:84%,1H-NMR(CDCl3): δ 1.24 (3H, d, J=6.0Hz), 1.63-1.73 (1H, m), 2.23-2.34 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.59-2.72 (1H, m), 2.78-2.88 (1H, m), 3.15-3.26 (1H, m), 3.19 (1H, d, J=13.0Hz), 3.37-3.48 (1H, m), 3.72-3.83 (1H, m), 3.86-3.97 (1H, m), 4.04 (1H, d, J=13.0Hz), 4.67 (2H, d, J=4.5Hz), 7.07-7.17 (3H, m), 7.48-7.59 (2H, m), 7.84 (1H, s).

[0112] 実施例154

6-クロロ-[4-(3-クロロメチルベンジル)ピペラジン-1-イル]ベンゾチアゾール1塩酸塩の製造

[化411]

3-[4-[(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル)ピペラジン-1-イル]メチル]ベンジルアルコール2.35g(6.29mmol)に室温下、塩化チオニル12mlを加え60℃で1時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣に氷水及び10%水酸化ナトリウム水溶液を加え、中性とした。得られた結晶を濾取し、6-クロロ-[4-(3-クロロメチルベンジル)ピペラジン-1-イル]ベンゾチアゾール1塩酸塩を無色結晶として2.50g(93%)を得た。

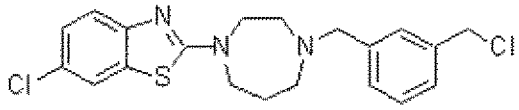
^{1}H-NMR(DMSO-d$_6$): δ 3.20-3.30 (2H, m), 3.35-3.45 (2H, m), 3.55-3.75 (2H, m), 4

.10-4.25 (2H, m), 4.35-4.40 (2H, m), 4.80 (2H, s), 7.34 (1H, dd, J=8.5, 2Hz), 7.45-7.60 (3H, m), 7.60-7.70 (2H, m), 8.00 (1H, d, J=2Hz), 11.45 (1H, brs).

[0113] 以下、実施例154と同様の方法により、実施例155～178に記載の化合物を得た。

実施例155

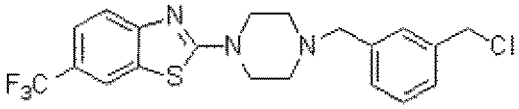
[化412]



収率:77%, ^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ 1.99-2.06 (2H, m), 2.69 (2H, t, J=5.4Hz), 2.80-2.83 (2H, m), 3.65 (2H, s), 3.72-3.79 (4H, m), 4.58 (2H, s), 7.21-7.31 (4H, m), 7.36 (1H, s), 7.42 (1H, d, J=8.4Hz), 7.55 (1H, d, J =2.4Hz).

実施例156

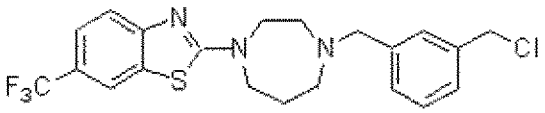
[化413]



収率:77%, ^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ 2.60 (4H, t, J=5Hz), 3.59 (2H, s), 3.70 (4H, t, J=5Hz), 4.60 (2H, s), 7.25-7.40 (4H, m), 7.50-7.60 (2H, m), 7.85 (1H, s).

実施例157

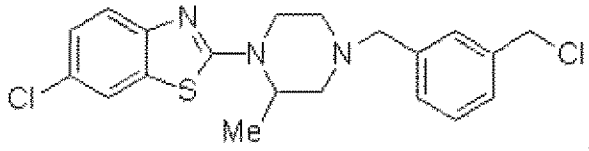
[化414]



収率:95%, ^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ 1.95-2.12 (2H, m), 2.61-2.71 (2H, m), 2.77-2.88 (2H, m), 3.66 (2H, s), 3.68-3.90 (4H,m), 4.58 (2H, s), 7.22-7.40 (4H, m), 7.48-7.60 (2H, m), 7.85 (1H, s).

実施例158

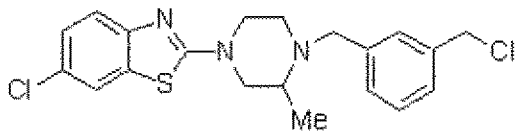
[化415]



収率:95%, ^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ 1.41 (3H, d, J=6.5Hz), 2.25 (1H, td, J=11, 3Hz), 2.34 (1H, dd, J=11, 3Hz), 2.71 (1H, d, J=11Hz), 2.92 (1H, d, J=11Hz), 3.47 (1H, d, J=13.5Hz), 3.49 (1H, td, J=12, 3Hz), 3.62 (1H, d, J=13.5Hz), 3.87(1H, d, J=12Hz), 4.15-4.25 (1H, m), 4.60 (2H, s), 7.22 (1H, dd, J=8.5, 2Hz), 7.30-7.38 (3H, m), 7.38-7.42 (1H, m), 7.42 (1H, d, J=8.5Hz), 7.54 (1H, d, J=2Hz)

実施例159

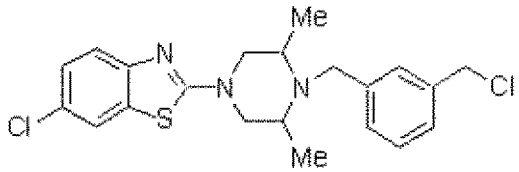
[化416]



収率:63%, ^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ 1.23 (3H, d, J=6Hz), 2.24-2.34 (1H, m), 2.60-2.73 (1H, m), 2.75-2.85 (1H, m), 3.13-3.23 (1H, m), 3.22 (1H, d, J=13.5Hz), 3.34-3.44 (1H, m), 3.66-3.76 (1H, m), 3.84-3.92 (1H, m), 4.06 (1H, d, J=13.5Hz), 4.60 (2H, s), 7.23 (1H, dd, J=8.5, 2Hz), 7.25-7.40 (4H, m), 7.43 (1H, d, J=8.5Hz), 7.55 (1H, d , J=2Hz).

実施例160

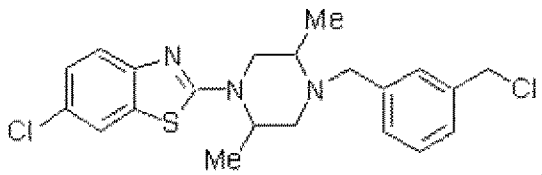
[化417]



収率:71%, ^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ 1.11 (6H, d, J=6Hz), 2.70-2.85 (2H, m), 3.06 (2H, dd, J=13, 13Hz), 3.84 (2H, s), 3.85-3.90 (2H, m), 4.60 (2H, s), 7.20-7.45 (6H, m), 7.55 (1H, d, J=2Hz).

実施例161

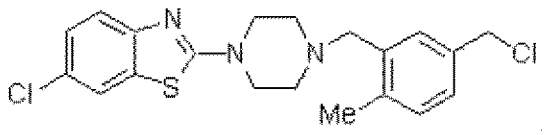
[化418]



収率:90%, ^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ 1.09 (3H, d, J=6.5Hz), 1.39 (3H, d, J=6.5Hz), 2.32 (1H, d, J=10.5Hz), 2.89 (1H, dd, J=12, 4Hz), 3.08-3.20 (1H, m), 3.52 (1H, d, J=13.5Hz), 3.64 (1H, d, J=12Hz), 3.70 (1H, d, J=13.5Hz), 3.73 (1H, dd, J=12, 4Hz), 4.15-4.30 (1H, m), 4.60 (2H, s), 7.23 (1H, dd, J=8.5, 2Hz), 7.25-7.35 (3H, m), 7.41 (1H, d, J=8.5Hz), 7.44 (1H, s), 7.53 (1H, d, J=2Hz).

実施例162

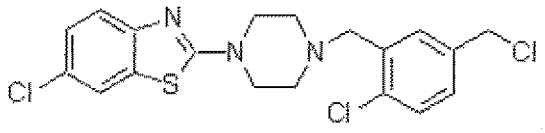
[化419]



収率:85%, ^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ 2.38 (3H, s), 2.58 (4H, t, J=5Hz), 3.52 (2H, s), 3.63 (4H, t, J=5Hz), 4.60 (2H, s), 7.15 -7.30 (4H, m), 7.44 (1H, d, J=8Hz), 7.56 (1H, d, J=2Hz).

実施例163

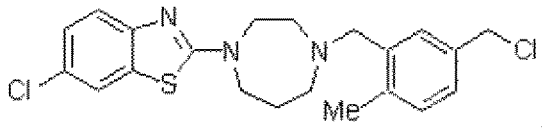
[化420]



収率:68%, ^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ 2.66 (4H, t, J=5Hz), 3.66 (4H, t, J=5Hz), 3.68 (2H, s), 4.58 (2H, s), 720-7.25 (2H, m), 7.37 (1H, d, J=8Hz), 7.44 (1H, d, J=8.5Hz), 7.55 (1H, d, J=2Hz), 7.56 (1H, d, J=2Hz).

実施例164

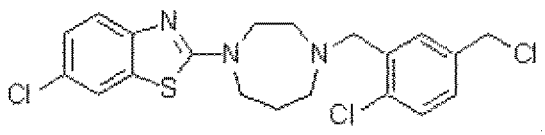
[化421]



収率:99%, ^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ 1.97-2.05 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.67 (2H, t, J=5.4Hz), 2.79-2.82 (2H, m), 3.58 (2H, s), 3.72-3.77 (4H, m), 4.56 (2H, s), 7.12-7.25 (3H, m), 7.30 (1H, d, J=1.8Hz), 7.42 (1H, d, J=8.4Hz), 7.55 (1H, d, J=2.4Hz).

実施例165

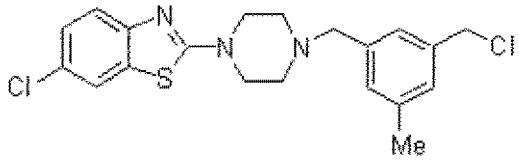
[化422]



収率:81%, ^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ 2.01-2.09 (2H, m), 2.75 (2H, t, J=5.1Hz), 2.87-2.90 (2H, m), 3.74-3.83 (6H, m), 4.54 (2H, s), 7.20-7.25 (2H, m), 7.33 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.43 (1H, d, J= 9.0Hz), 7.52 (1H, d, J =2.1Hz), 7.55 (1H, d, J=2.1Hz).

実施例166

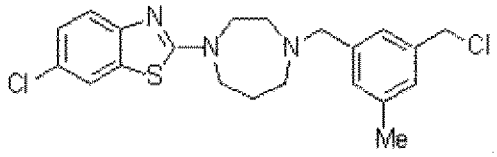
[化423]



収率:85%, ^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ 2.36 (3H, s), 2.58 (4H, t, J=5Hz), 3.53 (2H, s), 3.64 (4H, t, J=5Hz), 4.56 (2H, s), 7.12 (1H, s), 7.13 (1H, s), 7.17 (1H, s), 7.23 (1H, dd, J=8.5, 2Hz), 7.43 (1H, d, J=8.5Hz), 7.55 (1H, d, J=2Hz).

実施例167

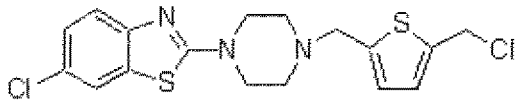
[化424]



収率:91%, ^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ 1.98-2.06 (2H, m), 2.34 (3H, s), 2.69 (2H, t, J=5.4 Hz), 2.78-2.83 (2H, m), 3.61 (2H, s), 3.72-3.78 (4H, m), 4.55 (2H, s), 7.09-7.11(2H, m), 7.14 (1H, s), 7.23 (1H, dd, J=8.4, 2.1Hz), 7.43 (1H, d, J=8.7Hz), 7.55 (1H, d, J =2.1Hz).

実施例168

[化425]

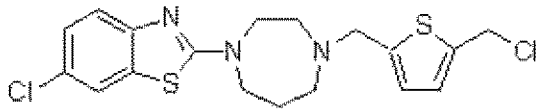


収率:45%, ^{1}H-NMR(DMSO-d_6): δ 2.55 (4H, t, J=5Hz), 3.57 (4H, t, J=5Hz), 3.74 (

2H, s), 4.99 (2H, s), 6.86 (1H, d, J=3.5Hz), 7.04 (1H, d, J=3.5Hz), 7.28 (1H, dd, J=8.5, 2Hz), 7.42 (1H, d, J=8.5Hz), 7.91 (1H, d, J=2Hz).

実施例169

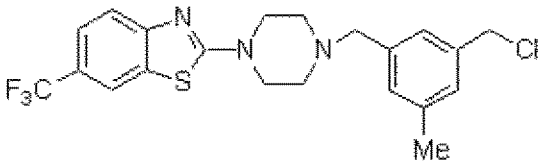
[化426]



収率:45%, ^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ 2.00-2.07 (2H, m), 2.71-2.74 (2H, m), 2.84-2.87 (2H, m), 3.73 (2H, t, J=6.0Hz), 3.75-3.81 (2H, m), 3.81(2H, s), 4.76 (2H, s), 6.73 (1H, d, J=3.3Hz), 6.91 (1H, d, J=3.3Hz), 7.23 (1H, dd, J=8.7, 2.4Hz), 7.42 (1H, d, J=8.4Hz), 7.55 (1H, d, J=2.1Hz).

実施例170

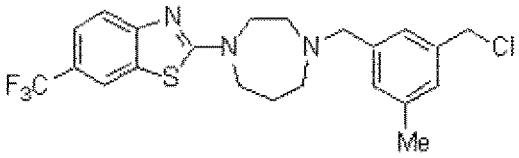
[化427]



収率:59%, ^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ 2.37 (3H, s), 2.59 (4H, t, J=5Hz), 3.54 (2H, s), 3.69 (4H, t, J=5Hz), 4.57 (2H, s), 7.12 (1H, s), 7.13 (1H, s), 7.17 (1H, s), 7.50-7.60 (2H, m), 7.85 (1H, s).

実施例171

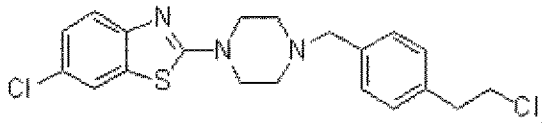
[化428]



収率:71%, ^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ 1.95-2.10 (2H, m), 2.34 (3H, s), 2.70 (2H, t, J=5.5Hz), 2.82 (2H, t, J=5.5Hz), 3.61 (2H, s), 3.70-3.90 (4H, m), 4.54 (2H, s), 7.05-7.14 (2H, m), 7.15 (1H, s), 7.48-7.60 (2H, m), 7.85 (1H, s).

実施例172

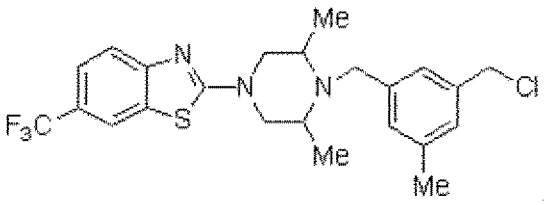
[化429]



収率:77%, ^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ 2.57 (4H, t, J=5Hz), 3.07 (2H, t, J=7.5Hz), 3.55 (2H, s), 3.63 (4H, t, J=5Hz), 3.72 (2H, t, J=7.5Hz), 7.19 (2H, d, J=8Hz), 7.23 (1H, dd, J=8.5, 2Hz), 7.29 (2H, d, J=8Hz), 7.43 (1H, d, J=8.5Hz), 7.55 (1H, d, J=2Hz).

実施例173

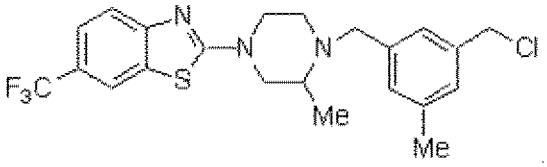
[化430]



収率:91%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.12 (6H, d, J=6Hz), 2.35 (3H, s), 2.68-2.86 (2H, m), 3.05-3.15 (2H, m), 3.81 (2H, s), 3.85-3.98 (2H, m), 4.56 (2H, s), 7.07 (1H, s), 7.14 (1H, s), 7.21 (1H, s), 7.52 (1H, d, J=8.5Hz), 7.57 (1H, d, J=8.5Hz), 7.84 (1H, s).

実施例174

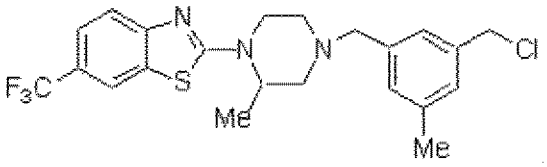
[化431]



収率:74%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.24 (3H, d, J=6Hz), 2.23-2.35 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.60-2.70 (1H, m), 2.80 (1H, dt, J=13, 3.5Hz), 3.17 (1H, d, J=13.5Hz), 3.18-3.26 (1H, m), 3.38-3.50 (1H, m), 3.72-3.80 (1H, m), 3.87-3.95 (1H, m), 4.03 (1H, d, J=13.5Hz), 4.56 (2H, s), 7.11 (2H, s), 7.17 (1H, s), 7.53 (1H, d, J=8.5Hz), 7.56 (1H, d, J=8.5Hz), 7.84 (1H, s).

実施例175

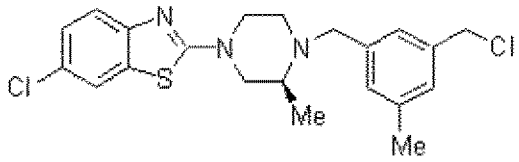
[化432]



收率:81%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.43 (3H, d, J=6.5Hz), 2.26 (1H, td, J=11.5, 3.5Hz), 2.30-2.36 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.73 (1H, d, J=11.5Hz), 2.93 (1H, d, J=11.5Hz), 3.43 (1H, d, J=13.5Hz), 3.54 (1H, td, J=12.5, 3.5Hz), 3.58 (1H, d, J=13.5Hz), 3.85-3.98 (1H, m), 4.20-4.30 (1H, m), 4.57 (2H, s), 7.12 (2H, s), 7.21 (1H, s), 7.51 (1H, dd, J=8.5, 1.5Hz), 7.56 (1H, d, J=8.5Hz), 7.84 (1H, d, J=1.5Hz).

実施例176

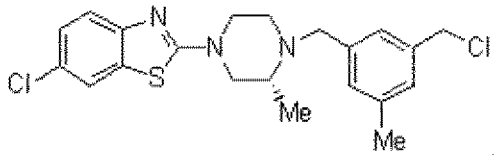
[化433]



収率:83%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.23 (3 H, d, J = 6.0 Hz), 2.23-2.31 (1 H, m), 2.36 (3 H, s), 2.61-2.83 (1 H, m), 2.80 (1 H, dt, J = 3.6, 11.7 Hz), 3.13-3.20 (2 H, m), 3.35-3.43 (1 H, m), 3.72 (1 H, dt, J = 2.7 Hz), 3.87 (1 H, dd, J = 1.8, 12.3 Hz), 4.03 (1 H, d, J = 13.2 Hz), 4.56 (2 H, s), 7.11 (2 H, s), 7.16 (1 H, s), 7.23 (1 H, dd, J = 2.1, 8.7 Hz), 7.43 (1 H, d, J = 8.7 Hz), 7.54 (1 H, d, J = 2.1 Hz)

実施例177

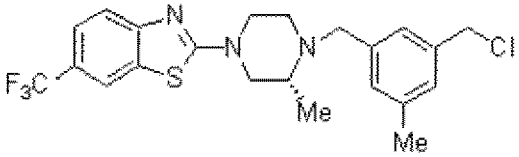
[化434]



収率:77%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.23 (3 H, d, J = 6.0 Hz), 2.27 (1 H, ddd, J = 3.3, 8.7, 9.9 Hz), 2.35 (3 H, s), 2.61-2.67 (1 H, m), 2.80 (1 H, dt, J = 3.6, 12.0 Hz), 3.13-3.20 (2 H, m), 3.35-3.43 (1 H, m), 3.72 (1 H, d, J = 12.6 Hz), 3.87 (1 H, dd, J = 1.8, 12.6 Hz), 4.03 (1 H, d, J = 13.2 Hz), 4.56 (2 H, s), 7.11 (2 H, s), 7.16 (1 H, s), 7.23 (1 H, dd, J = 1.8, 8.7 Hz), 7.53 (1 H, d, J = 8.7 Hz), 7.54 (1 H, d, J = 1.8 Hz)

実施例178

[化435]

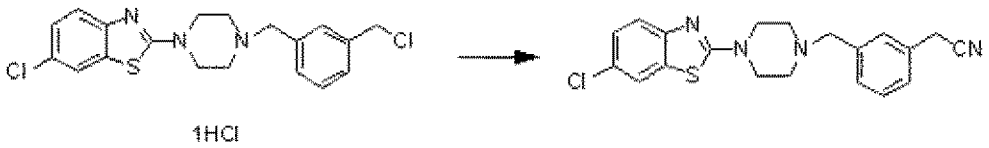


収率:60%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.24 (3H, d, J=6.0Hz), 2.23-2.34 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.60-2.72 (1H, m), 2.77-2.87 (1H, m), 3.14-3.27 (2H, m), 3.38-3.51 (1H, m), 3.72-3.82 (1H, m), 3.87-3.98 (1H, m), 4.04 (1H, d, J=13.0Hz), 4.56 (2H, s), 7.12 (2H, s), 7.17 (1H, s), 7.48-7.59 (2H, m), 7.84 (1H, s).

[0114] 実施例179

{3-[[4-(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル)ピペラジン-1-イル]メチル]フェニル}アセトニトリルの製造

[化436]



1HCl

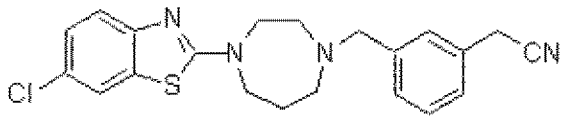
6-クロロ-[4-(3-クロロメチルベンジル)ピペラジン-1-イル]ベンゾチアゾール1塩酸塩 0.50g(1.27mmol)、シアン化ナトリウム0.19g(3.82mmol)の無水N,N-ジメチルホルムアミド5mlの混合物を40℃で1.5時間撹拌した。空冷後、反応液に水及び酢酸エチルを加え抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた結晶をジイソプロピルエーテルで洗浄し{3-[[4-(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル)ピペラジン-1-イル]メチル]フェニル}アセトニトリルを淡褐色結晶として0.35g(72%)を得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$): δ 2.58 (4H, t, J=5Hz), 3.57 (2H, s), 3.67 (4H, t, J=5Hz), 3.77 (2H, s), 7.24 (1H, dd, J=8.5, 2Hz), 7.25-7.40 (4H, m), 7.43 (1H, d, J=8.5Hz), 7.55 (1H, d, J=2Hz).

[0115] 以下、実施例179と同様の方法により、実施例180～203に記載の化合物を得た。

実施例180

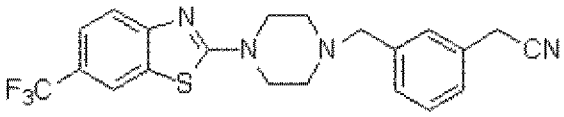
[化437]



収率:95%, ^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ 1.98-2.06 (2H, m), 2.69 (2H, t, J=5.4Hz), 2.79-2.83 (2H, m), 3.65 (2H, s) 3.72-3.80 (6H, m), 7.21-7.25 (2H, m), 7.29-7.33 (3H, m), 7.43 (1H, d, J=8.7Hz), 7.55 (1H, d, J=2.4Hz).

実施例181

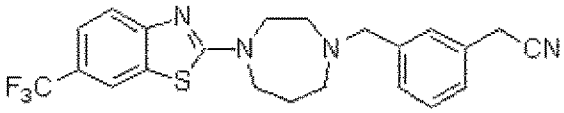
[化438]



収率:99%, ^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ 2.59 (4H, t, J=5Hz), 3.58 (2H, s), 3.69(4H, t, J=5Hz), 3.77 (2H, s), 7.20-7.40 (4H, m), 7.50-7.60 (2H, m), 7.85 (1H, d, J=0.5Hz).

実施例182

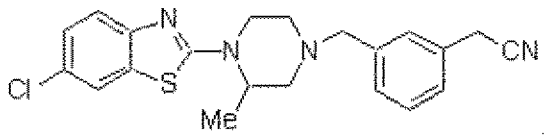
[化439]



収率:74%, ^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ 1.98-2.10 (2H, m), 2.64-2.74 (2H, m), 2.77-2.88 (2H, m), 3.65 (2H, s), 3.68-3.90 (4H, m), 3.74 (2H, s), 7.18-7.38 (4H, m), 7.48-7.59 (2H, m), 7.84 (1H, s).

実施例183

[化440]

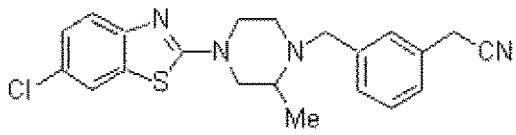


収率:68%, ^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ 1.41 (3H, d, J=6.5Hz), 2.26 (1H, td, J=11, 2.5Hz), 2.35 (1H, dd, J=11, 4Hz), 2.71 (1H, d, J=11Hz), 2.89 (1H, d, J=11Hz), 3.47 (1H, d, J=13Hz), 3.50 (1H, td, J=13, 3Hz), 3.61 (1H, d, J=13Hz), 3.77 (2H, s), 3.87(1H, d, J=13Hz), 4.15-4.25 (1H, m), 7.23 (1H, dd, J=8.5, 2Hz), 7.25-7.30 (1H, m), 7.30-7.

40 (3H, m), 7.42 (1H, d, J=8.5Hz), 7.55 (1H, d, J=2Hz).

実施例184

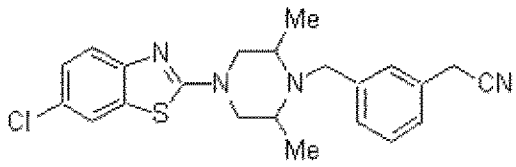
[化441]



収率:86%, ^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ 1.23 (3H, d, J=6.5Hz), 2.23-2.35 (1H, m), 2.58-2.72 (1H, m), 2.72-2.85 (1H, m), 3.10-3.20 (1H, m), 3.22 (1H, d, J=13.5Hz), 3.33-3.45 (1H, m), 3.60-3.75 (1H, m), 3.76 (2H, s), 3.83-3.93 (1H, m), 4.06 (1H, d, J=13.5Hz), 7.23 (1H, dd, J=8.5, 2Hz), 7.25-7.35 (4H, m), 7.43 (1H, d, J=8.5Hz), 7.55 (1H , d, J=2Hz).

実施例185

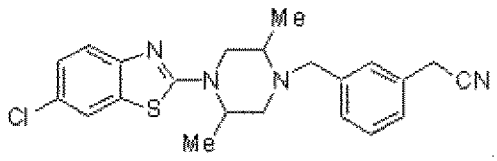
[化442]



収率:59%, ^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ 1.10 (6H, d, J=6Hz), 2.70-2.85 (2H, m), 3.05 (2H, dd, J=13, 13Hz), 3.76 (2H, s), 3.83 (2H, s), 3.88 (2H, dd, J=13, 2Hz), 7.18 (1H, d, J=7Hz), 7.25 (1H, dd, J=8.5, 2Hz), 7.30-7.40 (3H, m), 7.43 (1H, d, J=8.5Hz), 7.55 (1H, d, J=2Hz).

実施例186

[化443]

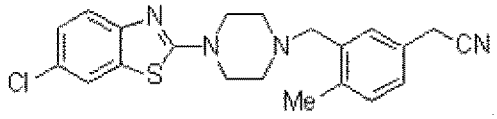


収率:97%, ^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ 1.09 (3H, d, J=6.5Hz), 1.39 (3H, d, J=6.5Hz), 2.31 (1H, d, J=11.5Hz), 2.90 (1H, dd, J=11.5, 4Hz), 3.08-3.20 (1H, m), 3.53 (1H, t, J=14Hz), 3.64 (1H, d, J=12.5Hz), 3.70 (1H, d, J=14Hz), 3.72 (1H, dd, J=12.5, 4Hz), 3.76 (2H, s), 4.18-4.30 (1H, m), 7.21 (1H, dd, J=8.5, 2Hz), 7.21-7.25 (1H, m), 7.30-

7.40 (3H, m), 7.41 (1H, d, J=8.5Hz), 7.53 (1H, d, J=2Hz).

実施例187

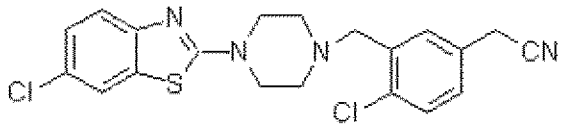
[化444]



収率:35%, ^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ 2.37 (3H, s), 2.58 (4H, t, J=5Hz), 3.52 (2H, s), 3.63 (4H, t, J=5Hz), 3.73 (2H, s), 7.10 -7.30 (4H, m), 7.43 (1H, d, J=8.5Hz), 7.55 (1H, d, J=2Hz).

実施例188

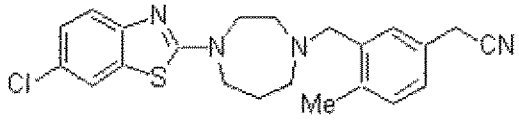
[化445]



収率:69%, ^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ 2.65 (4H, t, J=5Hz), 3.66 (4H, t, J=5Hz), 3.68 (2H, s), 3.76 (2H, s), 7.19 (1H, dd, J=8, 2Hz), 7.24 (1H, dd, 8.5, 2Hz), 7.38 (1H, d, J=8Hz), 7.44 (1H, d, J=8.5Hz), 7.51 (1H, d, J=2Hz), 7.56 (1H, d, J=2Hz).

実施例189

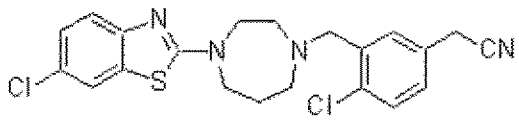
[化446]



収率:78%, ^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ 1.99-2.05 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.67 (2H, t, J=5.4Hz), 2.79-2.83 (2H, m), 3.58 (2H, s), 3.70 (2H, s), 3.72-3.78 (4H, m), 7.13-7.14 (2H, m), 7.21-7.26 (2H, m), 7.42 (1H, d, J=8.4Hz), 7.55 (1H, d, J=2.1Hz).

実施例190

[化447]

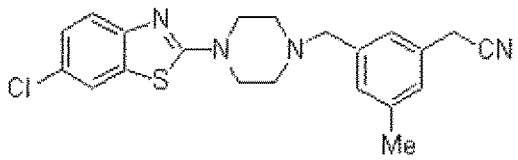


収率:99%, ^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ 2.03-2.07 (2H, m), 2.75 (2H, t, J=5.4Hz), 2.87-2.9

0 (2H, m), 3.70 (2H, s), 3.75 (2H, s), 3.75 (2H, t, J=6.0Hz), 3.82 (2H, t, J= 5.1Hz), 7.16 (1H, dd, J=8.1, 2.1Hz), 7.23 (1H, dd, J=8.4Hz, 2.1Hz), 7.35 (1H, d, J=8.4Hz), 7.42 (1H, d, J =8.4Hz), 7.49 (1H, d, J=2.4Hz), 7.56 (1H, d, J=2.1Hz).

実施例191

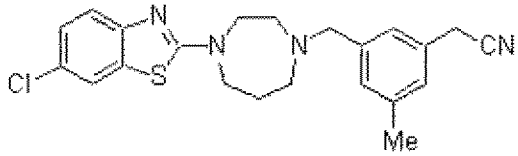
[化448]



収率:78%, ^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ 2.36 (3H, s), 2.57 (4H, t, J=5Hz), 3.51 (2H, s), 3.64 (4H, t, J=5Hz), 3.72 (2H, s), 7.06 (1H, s), 7.10 (1H, s), 7.11 (1H, s), 7.23 (1H, dd, J=8.5, 2Hz), 7.42 (1H, d, J=8.5Hz), 7.55 (1H, d, J=2Hz).

実施例192

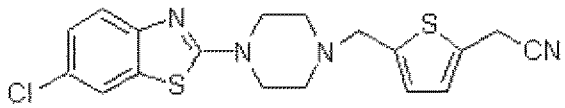
[化449]



収率:q. y, ^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ 1.99-2.06 (2H, m), 2.35 (3H, s), 2.67 (2H, t, J=5.4Hz), 2.78-2.82 (2H, m), 3.60 (2H, s), 3.70-3.78 (6H, m), 7.04 (1H, s), 7.09 (2H, s), 7.23 (1H, dd, J=8. 7, 2.1Hz), 7.43 (1H, d, J=8.7Hz), 7.55 (1H, d, J=2.1Hz).

実施例193

[化450]



収率:68%, ^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ 2.50-2.60 (4H, m), 3.50-3.60 (4H, m), 3.72 (2H, s), 4.24 (2H, s), 6.88 (1H, d, J=3Hz), 6.91 (1H, d, J=3Hz), 7.28 (1H, dd, J=8.5, 1.5Hz), 7.42 (1H, d, J=8.5Hz), 7.91 (1H, d, J=1.5Hz).

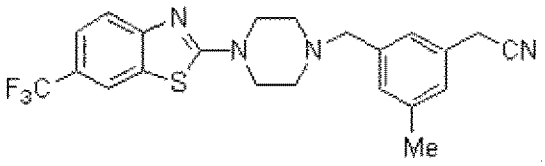
実施例194

[化451]

収率:32%, ^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ 1.99-2.07 (2H, m), 2.70-2.74 (2H, m), 2.83-2.87 (2H, m), 3.73 (2H, t, J=6.0Hz), 3.77-3.80 (2H, m), 3.80 (2H, s), 3.86 (2H, s), 6.76 (1H, d, J=3.3Hz), 6.88 (1H, td, J=3.3, 0.9Hz), 7.23 (1H, dd, J= 8.7, 2.1Hz), 7.42 (1H, d, J=8.4Hz), 7.55 (1H, d, J=2.4Hz).

実施例195

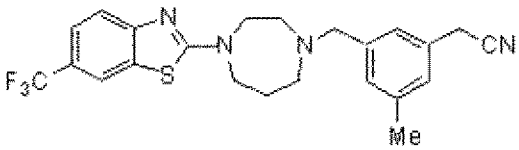
[化452]



収率:93%, ^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ 2.27 (3H, s), 2.58 (4H, t, J=5Hz), 3.53 (2H, s), 3.69 (4H, t, J=5Hz), 3.72 (2H, s), 7.07 (1H, s), 7.11 (1H, s), 7.12 (1H, s), 7.52 (1H, d, J=8.5Hz), 7.57 (1H, d, J=8.5Hz), 7.85 (1H, s).

実施例196

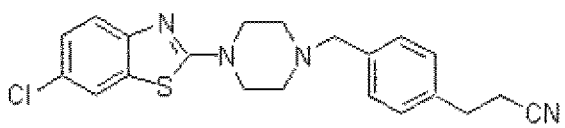
[化453]



収率:86%, ^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ 1.95-2.10 (2H, m), 2.34 (3H, s), 2.69 (2H, t, J=5.5Hz), 2.82 (2H, t, J=5.5Hz), 3.61 (2H, s), 3.69 (2H, s), 3.70-3.90 (4H, m), 7.04 (1H, s), 7.08 (1H, s), 7.09 (1H, s), 7.51 (1H, d, J=8.5Hz), 7.56 (1H, d, J=8.5Hz), 7.85 (1H, s).

実施例197

[化454]

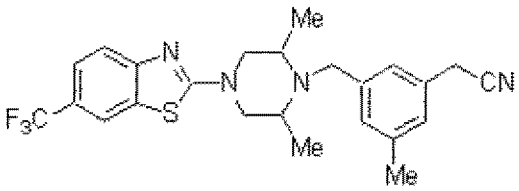


収率:85%, ^{1}H-NMR($DMSO-d_6$): δ 2.45-2.55 (4H, m), 2.81 (2H, t, J=5Hz), 2.87 (2

H, t, J=5Hz), 3.52 (2H, s), 3.56 (4H, t, J=5.5Hz), 7.20-7.35 (5H, m), 7.42 (1H, d, J=8.5Hz), 7.91 (1H, d, J=2Hz).

実施例198

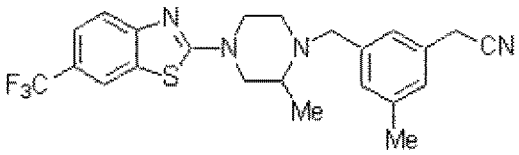
[化455]



収率:84%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.12 (6H, d, J=6Hz), 2.36 (3H, s), 2.75-2.87 (2H, m), 3.10 (1H, d, J=13Hz), 3.13 (1H, d, J=13Hz), 3.71 (2H, s), 3.79 (2H, s), 3.92 (2H, dd, J=13, 2Hz), 7.00 (1H, s), 7.14 (1H, s), 7.16 (1H, s), 7.52 (1H, dd, J=8.5, 1Hz), 7.57 (1H, d, J=8.5Hz), 7.84 (1H, d, J=1Hz).

実施例199

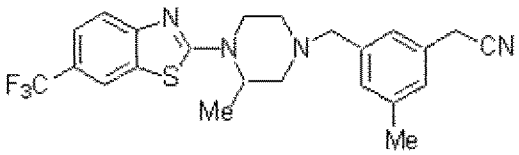
[化456]



収率:86%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.23 (3H, d, J=6Hz), 2.20-2.35 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.61-2.73 (1H, m), 2.80 (1H, dt, J=12, 3.5Hz), 3.15-3.28 (2H, m), 3.40-3.50 (1H, m), 3.71 (2H, s), 3.71-3.81 (1H, m), 3.87-3.97 (1H, m), 4.02 (1H, d, J=13.5Hz), 7.05 (1H, s), 7.11 (2H, s), 7.50 (1H, d, J=8.5Hz), 7.56 (1H, d, J=8.5Hz), 7.84 (1H, s)

実施例200

[化457]

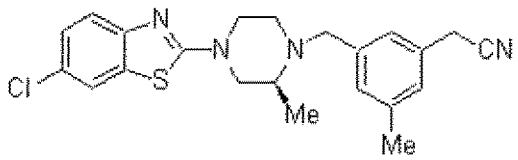


収率:79%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.43 (3H, d, J=6.5Hz), 2.26 (1H, td, J=11.5, 3.5Hz), 2.30-2.33 (1H, m), 2.34 (3H, s), 2.72 (1H, d, J=11Hz), 2.91 (1H, d, J=11.5Hz),

3.45 (1H, d, J=13.5Hz), 3.54 (1H, td, J=13, 3.5Hz), 3.58 (1H, d, J=13.5Hz), 3.72 (2 H, s), 3.92 (1H, d, J=13Hz), 4.20-4.30 (1H, m), 7.06 (1H, s), 7.13 (1H, s), 7.15 (1H , s), 7.51 (1H, d, J=8.5Hz), 7.56 (1H, d, J=8.5Hz), 7.84 (1H, s).

実施例201

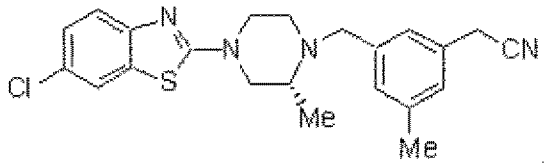
[化458]



収率:90%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.22 (3 H, d, J = 6.3 Hz), 2.23-2.32 (1 H, m), 2.3 6 (3 H, s), 2.59-2.69 (1 H, m), 2.78 (1 H, dt, J = 3.6, 8.1 Hz), 3.17 (2 H, dt, J = 3.6 , 13.5 Hz), 3.35-3.44 (1 H, m), 3.70-3.75 (1 H, m), 3.71 (2 H, s), 3.85-3.90 (1 H, m), 4.02 (1 H, s), 7.05 (1 H, s), 7.11 (2 H, s), 7.23 (1 H, dd, J = 2.1, 8.7 Hz), 7.43 (1 H, d, J = 8.7 Hz), 7.55 (1 H, d, J = 2.1 Hz)

実施例202

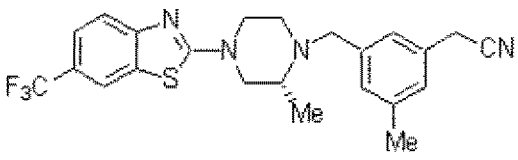
[化459]



収率:98%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.22 (3 H, d, J = 6.3 Hz), 2.23-2.32 (1 H, m), 2.3 6 (3 H, s), 2.62-2.66 (1 H, m), 2.78 (1 H, dt, J = 3.9, 11.7 Hz), 3.17 (2 H, dt, J = 3. 9, 13.5 Hz), 3.35-3.44 (1 H, m), 3.71 (2 H, s), 3.70-3.74 (1 H, m), 3.87 (1 H, dd, J = 2.1, 12.6 Hz), 4.02 (1 H, d, J = 13.5 Hz), 7.05 (1 H, s), 7.11 (2 H, s), 7.23 (1 H, dd, J = 2.1, 8.4 Hz), 7.43 (1 H, d, J = 8.4 Hz), 7.55 (1H, d, J = 2.1 Hz)

実施例203

[化460]

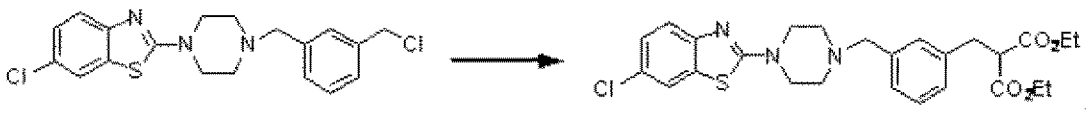


収率:85%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.24 (3H, d, J=6.5Hz), 2.23-2.34 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.60-2.73 (1H, m), 2.80 (1H, dt, J=12.0, 3.5Hz), 3.13-3.27 (2H, m), 3.39-3.51 (1H, m), 3.70-3.83 (3H, m), 3.87-3.97 (1H, m), 4.03 (1H, d, J=13.5Hz), 7.06 (1H, s), 7.11 (2H, s), 7.48-7.59 (2H, m), 7.84 (1H, s).

[0116] 実施例204

2-{3-[4-(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル)ピペラジン-1-イルメチル]ベンジル}マロン酸ジエチルの製造

[化461]



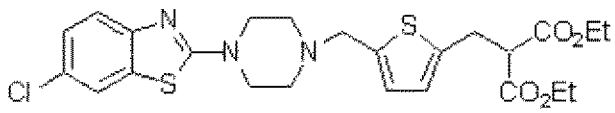
水素化ナトリウム0.15g(60%, 3.81mmol)の無水THF懸濁液に氷冷下、マロン酸ジエチル0.58ml(3.81mmol)を滴下し、室温下30分撹拌した。反応液に6-クロロ-[4-(3-クロロメチルベンジル)ピペラジン-1-イル]ベンゾチアゾール1塩酸塩0.50g(1.27mmol)を加入し、同温下14.5時間撹拌した後、50℃で38時間撹拌した。反応液に水及び酢酸エチルを加え抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1)で精製し、2-{3-[4-(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル)ピペラジン-1-イルメチル]ベンジル}マロン酸ジエチルを無色油状物として0.38g(58%)得た。

^{1}H-NMR(DMSO-d$_6$): δ 1.10 (6H, t, J=7Hz), 2.49 (4H, t, J=5Hz), 3.08 (2H, d, J=8Hz), 3.50 (2H, s), 3.56 (4H, t, J=5Hz), 3.81 (1H, t, J=8Hz), 4.06 (4H, q, J=7Hz), 7.10-7.20 (3H, m), 7.24 (1H, d, J=7.5Hz), 7.28 (1H, dd, J=8.5, 2Hz), 7.42 (1H, d, J=8.5Hz), 7.91 (1H, d, J=2Hz).

[0117] 以下、実施例204と同様の方法により、実施例205、206に記載の化合物を得た。

実施例205

[化462]

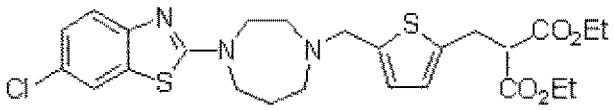


収率:46%, ^{1}H-NMR(CDCl$_3$); δ 1.26 (6H, t, J=7Hz), 2.59 (4H, t, J=5Hz), 3.38 (2H,

d, J=7.5Hz), 3.60-3.68 (5H, m), 3.69 (2H, s), 4.24 (4H, q, J=7Hz), 6.68 (1H, d, J=3Hz), 6.71 (1H, d, J=3Hz), 7.25 (1H, dd, J=9, 2Hz), 7.43 (1H, d, J=9Hz), 7.55 (1H, d, J=2Hz).

実施例206

[化463]

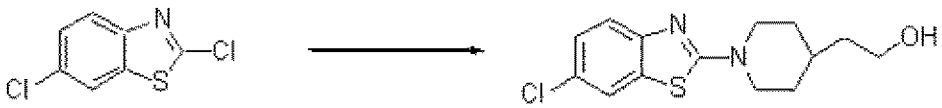


収率:5%, ^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ 1.21-1.32 (6H, m), 2.00-2.05 (2H, m), 2.70 (2H, t, J = 5.4Hz), 2.81-2.84 (2H, m), 3.36-3.38 (2H, m), 3.62-3.82 (7H, m), 4.14-4.24 (4H, m), 6.65-6.68 (2H, m), 7.22 (1H, dd, J=9.0, 1.8Hz), 7.42 (1H, d, J=8.4Hz), 7.54 (1H, d, J=1.8Hz).

[0118] 参考例195

6-クロロ-2-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-1-イル]ベンゾチアゾールの製造

[化464]



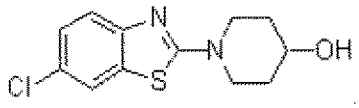
2,6-ジクロロベンゾチアゾール3.00g(14.7mmol)、4-ピペリジンエタノール2.09g (16.2mmol)、炭酸カリウム2.33g (16.2mmol)及び無水N,N-ジメチルホルムアミド15mlの混合物を室温下16時間撹拌した。反応液に水及び酢酸エチルを加え抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、結晶をジイソプロピルエーテルで洗浄し6-クロロ-2-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-1-イル]ベンゾチアゾールを緑色結晶として2.92g(67%)得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$): δ 1.26-1.44 (3H, m), 1.57 (2H, q, J=6.5Hz), 1.68-1.91 (3H, m), 3.06-3.19 (2H, m), 3.74 (2H, q, J=6.5Hz), 4.07-4.17 (2H, m), 7.22 (1H, dd, J=8.5, 2.0Hz), 7.42 (1H, d, J=8.5Hz), 7.54 (1H, d, J=2.0Hz).

[0119] 以下、参考例195と同様の方法により参考例196～211に記載の化合物を得た。

参考例196

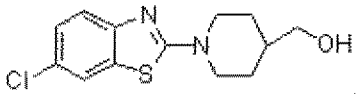
[化465]



収率:64%, ^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ 1.60-1.75 (3H, m), 1.95-2.18 (2H, m), 3.34-3.48 (2H, m), 3.87-4.10 (3H, m), 7.23 (1H, dd, J=8.5, 2Hz), 7.43 (1H, d, J=8.5Hz), 7.53 (1H, d, J=2Hz).

参考例197

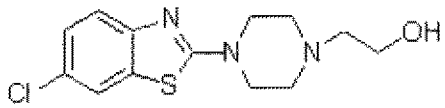
[化466]



収率:100%, ^{1}H-NMR(DMSO-d_6): δ 1.15-1.25 (2H, m), 1.60-1.75 (1H, m), 1.75-1. 85 (2H, m), 3.05-3.20 (2H, m), 3.25-3.30 (2H, m), 3.95-4.10 (2H, m), 4.56 (1H, br s), 7.27 (1H, dd, J=8.5, 2Hz), 7.40 (1H, d, J=8.5Hz), 7.88 (1H,d, J=2Hz).

参考例198

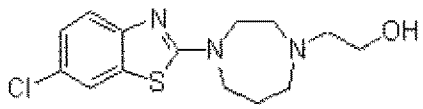
[化467]



収率:95%, ^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ 1.65 (1H, s), 2.60-2.67 (6H, m), 3.63-3.69 (6H, m) , 7.23 (1H, d, J=8.5, 2.0Hz), 7.44 (1H, d ,J=8.5Hz), 7.57 (1H, d, J=2.0Hz).

参考例199

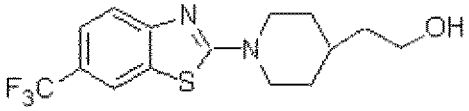
[化468]



収率:99%, ^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ 2.00-2.07 (2H, m), 2.69 (2H, t, J=5.1Hz), 2.76 (2 H, t, J=5.4Hz), 2.89-2.93 (2H, m), 2.96 (1H, s), 3.60 (2H, t, J=5.4Hz), 3.73 (2H, t, J= 6.0Hz), 3.80-3.83 (2H, m), 7.24 (1H, dd, J=7.8, 2.1Hz), 7.42 (1H, d, J=8.7Hz) , 7.55 (1H, d, J=2.1Hz).

参考例200

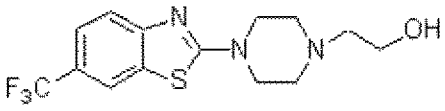
[化469]



収率:48%, ^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ 1.28-1.46 (2H, m), 1.58 (2H, q, J=6.5Hz), 1.72-1.94 (3H, m), 3.11-3.24 (2H, m), 3.76 (2H, t, J=6.5Hz), 4.11-4.22 (2H, m), 7.48-7.57 (2H, m), 7.83 (1H, s).

参考例201

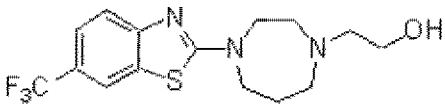
[化470]



収率:70%, ^{1}H-NMR(DMSO-d_6): δ 2.49 (2H, t, J=6Hz), 2.57 (4H, t, J=5Hz), 3.55 (2H, t, J=6Hz), 3.62 (4H, t, J=5Hz), 4.51 (1H, brs), 7.57 (2H, s), 8.25 (1H, s).

参考例202

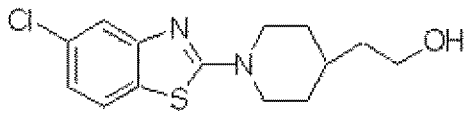
[化471]



収率:85%, ^{1}H-NMR(DMSO-d_6): δ 1.83-1.90 (2H, m), 2.55 (2H, t, J=5.5Hz), 2.67 (2H, t, J=5Hz), 2.87 (2H, t, J=5Hz), 3.47 (2H, q, J=5.5Hz), 3.60-3.80 (4H, m), 4.39 (1H, t, J=5.5Hz), 7.55 (1H, s), 7.95 (1H, s), 8.21 (1H, s).

参考例203

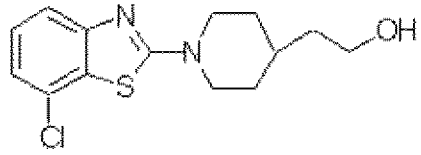
[化472]



収率:63%, ^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ 1.23-1.44 (3H, m), 1.53-1.63 (2H, m), 1.68-1.90 (3H, m), 3.08-3.20 (2H, m), 3.75 (2H, q, J=6.0Hz), 4.08-4.18 (2H, m), 7.02 (1H, dd, J=8.5, 2.0Hz), 7.46 (1H, d, J=8.5Hz), 7.49 (1H, d, J=2.0Hz).

参考例204

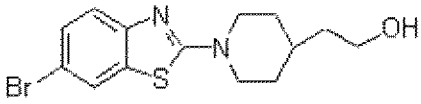
[化473]



収率:36%, ^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ 1.25-1.45 (3H, m), 1.57 (2H, q, J =6.5Hz), 1.70-1.91 (3H, m), 3.08-3.23 (2H, m), 3.75 (2H, t, J=6.5Hz), 4.08-4.21 (2H, m), 7.04 (1H, dd, J=8.0, 1.0Hz), 7.21 (1H, t, J=8.0Hz), 7.39 (1H, dd, J=8.0, 1.0Hz).

参考例205

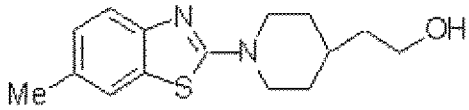
[化474]



収率:52%, ^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ 1.26 (1H, t, J=6.5Hz), 1.27-1.44 (2H, m), 1.57 (2H, q, J=6.5Hz), 1.68-1.91 (3H, m), 3.06-3.19 (2H, m), 3.75 (2H, q, J=6.5Hz), 4.05-4.19 (2H, m), 7.35-7.40 (2H, m), 7.68 (1H, s).

参考例206

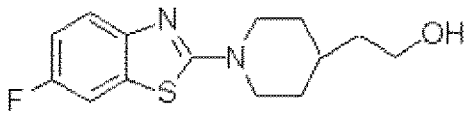
[化475]



収率:31%, ^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ 1.22 (1H, t, J=5.0Hz), 1.27-1.45 (2H, m), 1.57 (2H, q, J=5.0Hz), 1.65-1.90 (3H, m), 2.38 (3H, s), 3.03-3.19 (2H, m), 3.75 (2H, q, J=5.0Hz), 4.06-4.17 (2H, m), 7.08 (1H, d, J=8.0Hz), 7.39 (1H, s), 7.42 (1H, d, J=8.0Hz).

参考例207

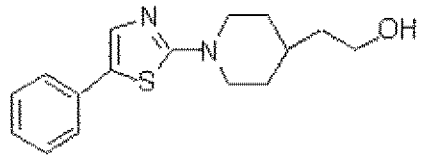
[化476]



収率:9%, ^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ 1.23-1.45 (3H, m), 1.52-1.64 (2H, m), 1.67-1.94 (3H, m), 3.40-3.22 (2H, m), 3.68-3.83 (2H, m), 4.03-4.17(2H, m), 7.00 (1H, td, J=8.5, 2.5Hz), 7.29 (1H, dd, J=8.5, 2.5Hz), 7.40 (1H, dd, J=8.5, 4.0Hz).

参考例208

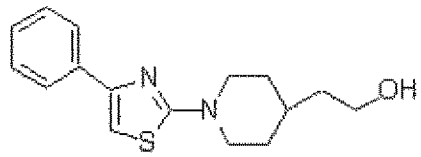
[化477]



収率:48%, ^{1}H-NMR(DMSO-d_6): δ 1.12-1.29 (2H, m), 1.40 (2H, q, J=6.5Hz), 1.57-1.81 (3H, m), 2.95-3.10 (2H, m), 3.47 (2H, q, J=6.5Hz), 3.84-3.97 (2H, m), 4.40 (1H, t, J=6.5Hz), 7.20 (1H, t, J=7.5Hz), 7.35 (2H, t, J=7.5Hz), 7.44 (2H, d, J=7.5Hz), 7.57 (1H, s).

参考例209

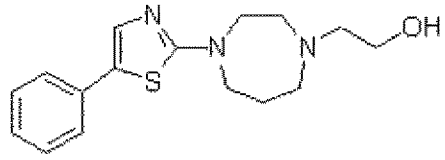
[化478]



収率:88%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.14-1.32 (2H, m), 1.40 (2H, q, J=6.5Hz), 1.54-1.83 (3H, m), 2.95-3.08 (2H, m), 3.47 (2H, q, J=6.5Hz), 3.88-4.00 (2H, m), 4.40 (1H, t, J=6.5Hz), 7.22 (1H, s), 7.27 (1H, t, J=7.5Hz), 7.38 (2H, t, J=7.5Hz), 7.87 (2H, d, J=7.5Hz).

参考例210

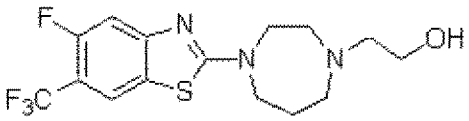
[化479]



収率:71%, 1H-NMR(DMSO-d6): δ 1.82-1.93 (2H, m), 2.55 (2H, t, J=6.0Hz), 2.62-2.70 (2H, m), 2.78-2.86 (2H, m), 3.47 (2H, q, J=6.0Hz), 3.59 (2H, t, J=6.0Hz), 3.61-3.68 (2H, m), 4.38 (1H, t, J=6.0Hz), 7.18 (1H, t, J=7.5Hz), 7.34 (2H, t, J=7.5Hz), 7.45 (2H, d, J=7.5Hz), 7.57 (1H, s).

参考例211

[化480]

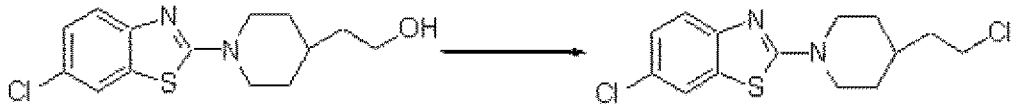


収率:93%, 1H-NMR(DMSO-d6): δ 1.80-2.01 (2H, m), 2.57 (2H, t, J=6.0Hz), 2.64-2.77 (2H, m), 2.82-2.96 (2H, m), 3.42-3.53 (2H, m), 3.45-3.94 (4H, br), 4.34-4.46 (1H, m), 7.45 (1H, d, J=7.0Hz), 8.23 (1H, d, J=12.5Hz).

[0120] 参考例212

6-クロロ-2-[4-(2-クロロエチル)ピペラジン-1-イル]ベンゾチアゾールの製造

[化481]



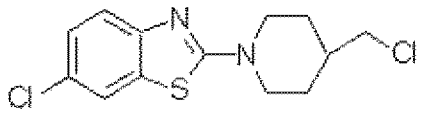
6-クロロ-2-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-1-イル]ベンゾチアゾール1.20g(4.03mmol)に塩化チオニル10mlを加え60℃で1時間撹拌した。反応液を氷水にあけた後、5N水酸化ナトリウム水溶液で中和し、析出結晶を濾取した。結晶をジイソプロピルエーテルで洗浄し、6-クロロ-2-[4-(2-クロロエチル)ピペラジン-1-イル]ベンゾチアゾールを無色結晶として0.98g(77%)を得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$): δ 1.25-1.44 (2H, m), 1.70-1.94 (5H, m), 3.08-3.22 (2H, m), 3.62 (2H, t, J=6.5Hz), 4.07-4.20 (2H, m), 7.23 (1H, dd, J=8.5, 2.0Hz), 7.43 (1H, d, J=8.5Hz), 7.55 (1H, d, J=2.0).

[0121] 以下、参考例212と同様の方法により参考例213～225に記載の化合物を得た。

参考例213

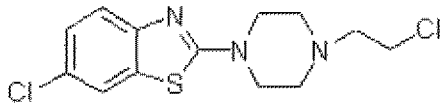
[化482]



収率:q. y, ^{1}H-NMR($DMSO-d_6$): δ 1.20-1.42 (2H, m), 1.80-2.00 (3H, m), 3.10-3.25 (2H, m), 3.60 (2H, d, J=6.5Hz), 4.00-4.10 (2H, m), 7.28 (1H, dd, J=8.5, 2Hz), 7.41 (1H, d, J=8.5Hz), 7.90 (1H, d, J=2Hz).

参考例214

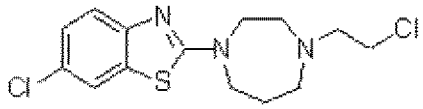
[化483]



収率:95%, ^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ 2.63-2.72 (4H, m), 2.80 (2H, t, J=7.0Hz), 3.58-3.73 (6H, m), 7.23 (1H, dd, J=8.5, 2.0Hz), 7.44 (1H, d, J=8.5Hz), 7.56 (1H, d, J=2.0Hz).

参考例215

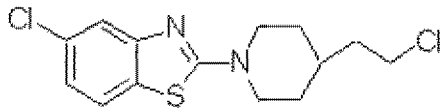
[化484]



収率:58%, ^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ 1.98-2.06 (2H, m), 2.78 (2H, t, J=5.4Hz), 2.90-2.96 (4H, m), 3.56 (2H, t, J=7.2Hz), 3.72 (2H, t, J =6.0Hz), 3.78-3.81 (2H, m), 7.23 (1H, dd, J=8.4, 2.1Hz), 7.42 (1H, d, J =8.4Hz), 7.55 (1H, d, J=2.1Hz).

参考例216

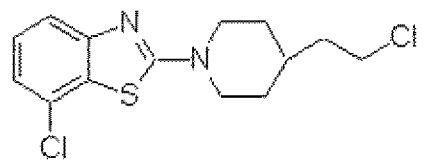
[化485]



収率:68%, ^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ 1.25-1.43 (2H, m), 1.70-1.94 (5H, m), 3.08-3.22 (2H, m), 3.62 (2H, t, J=6.5Hz), 4.08-4.22 (2H, m), 7.03 (1H, dd, J=8.5, 2.0Hz), 7.46 (1H, d, J=8.5Hz), 7.52 (1H, d, J=2.0Hz).

参考例217

[化486]

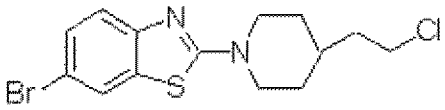


収率:90%, ^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ 1.26-1.44 (2H, m), 1.71-1.93 (5H, m), 3.08-3.23 (

2H, m), 3.62 (2H, t, J=6.5Hz), 4.10-4.22 (2H, m), 7.04 (1H, d, J=8.0Hz), 7.22 (1H, t, J=8.0Hz), 7.40 (1H, d, J=8.0Hz).

参考例218

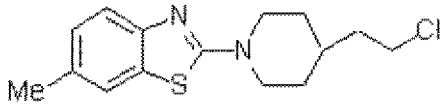
[化487]



収率:95%, ^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ 1.25-1.43 (2H, m), 1.71-1.92 (5H, m), 3.07-3.23 (2H, m), 3.61 (2H, t, J=6.5Hz), 4.06-4.21 (2H, m), 7.35-7.43 (2H, m), 7.69 (1H, s).

参考例219

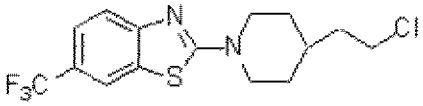
[化488]



収率:65%, ^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ 1.22-1.41 (2H, m), 1.68-1.90 (5H, m), 2.38 (3H, s), 3.02-3.18 (2H, m), 3.59 (2H, t, J=6.5Hz), 4.05-4.18 (2H, m), 7.06-7.12 (1H, m), 7.36-7.39 (1H, m), 7.43 (1H, d, J=8.0Hz).

参考例220

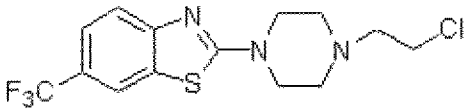
[化489]



収率:91%, ^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ 1.27-1.45 (2H, m), 1.72-1.95 (5H, m), 3.12-3.27 (2H, m), 3.62 (2H, t, J=6.5Hz), 4.12-4.26 (2H, m), 7.49-7.59 (2H, m), 7.84 (1H, s).

参考例221

[化490]

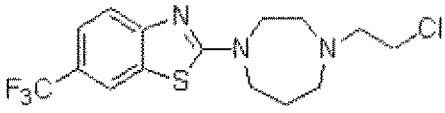


収率:42%, ^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ 2.68 (4H, t, J=5Hz), 2.81 (2H, t, J=7Hz), 3.63 (2H, t, J=7Hz), 3.71 (4H, t, J=5Hz), 7.53 (1H, d, J=8.5Hz), 7.58 (1H, d, J=8.5Hz), 7.86

(1H, s).

参考例222

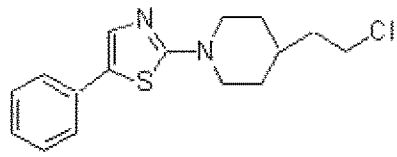
[化491]



収率:23%, ^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ 1.94-2.07 (2H, m), 2.70-2.80 (2H, m), 2.83-2.99 (4H, m), 3.50-3.58 (2H, m), 3.64-3.88 (4H, m), 7.48-7.60 (2H, m), 7.84 (1H, s).

参考例223

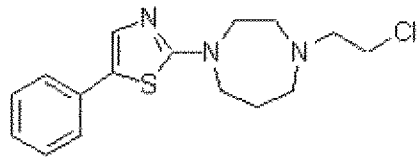
[化492]



収率:89%, ^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ 1.27-1.44 (2H, m), 1.72-1.88 (5H, m), 2.99-3.13 (2H, m), 3.62 (2H, t, J=6.5Hz), 3.99-4.10 (2H, m), 7.17-7.24 (1H, m), 7.30-7.37 (2H, m), 7.38-7.45 (3H ,m).

参考例224

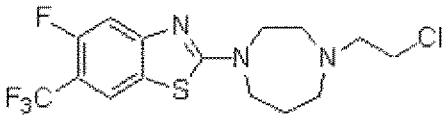
[化493]



収率:35%, 1H-NMR(DMSO-d6): δ 1.81-1.94 (2H, m), 2.66-2.76 (2H, m), 2.77-2.93 (4H, m), 3.55-3.72 (6H, m), 7.18 (1H, t, J=7.5Hz), 7.34 (2H, t, J=7.5Hz), 7.44 (2H, d, J=7.5Hz), 7.57 (1H, s).

参考例225

[化494]



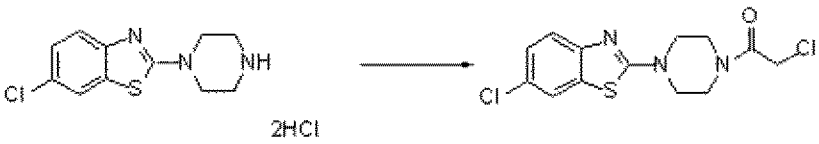
収率:quant. %, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.95-2.10 (2H, m), 2.73-2.84 (2H, m), 2.85-

3.01 (4H, m), 3.56 (2H, t, J=7.0Hz), 3.66-3.89 (4H, m), 7.27 (1H, d, J=11.5Hz), 7.7 5 (1H, d, J=7.0Hz).

[0122] 参考例226

2-クロロ-1-[4-(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル]エタン-1-オンの製造

[化495]



4-(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル)ピペラジン2塩酸塩0.50g(1.53mmol)、トリエチルアミン0.32ml(2.25mmol)、無水THF10mlの混合物に氷冷下、クロロアセチルクロリド0.18ml(2.25mmol)を滴下した後、室温下24時間撹拌した。反応液に水及び酢酸エチルを加え抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、結晶をヘキサンで洗浄し2-クロロ-1-[4-(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル]エタン-1-オンを褐色結晶として0.15g(30%)得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$): δ 3.61-3.81 (8H, m), 4.12 (2H, s), 7.28 (1H, dd, J=8.5, 2.0Hz), 7 .47 (1H, d, J=8.5Hz), 7.60 (1H, d, J=2.0Hz).

参考例227

[(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル)ピペリジン-4-イル]メタンスルホネートの製造

[化496]

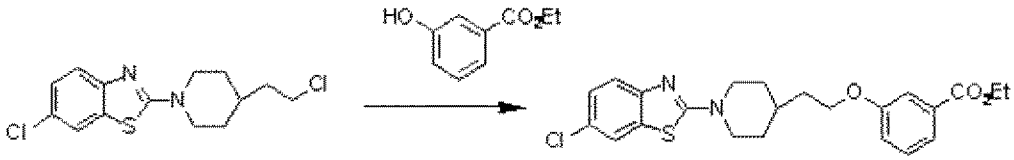
1-(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル)ピペリジン-4-オール1.43g(5.32mmol)、トリエチルアミン0.78ml(5.59mmol)、無水THF30mlの混合物に氷冷下、メタンスルホニルクロリド0.43ml(5.59mmol)を滴下した後、室温下30分間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に水を加えた後、結晶を濾取し、[(6-クロロベンゾチアゾール-1-イル)ピペリジン-4-イル]メタンスルホネートを淡褐色結晶として1.66g(90%)得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$): δ 1.97-2.20 (4H, m), 3.08 (3H, s), 3.57-3.68 (2H, m), 3.80-3.91 (2H, m), 4.97-5.08 (1H, m), 7.25 (1H, dd, J=8.5, 2.0Hz), 7.44 (1H, d, J=8.5Hz), 7.57 (1H, d, J=2.0Hz).

実施例207

3-{2-[1-(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル)ピペリジン-4-イル]エトキシ}安息香酸エチル

[化497]



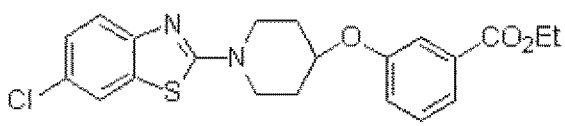
6-クロロ-2-[4-(2-クロロエチル)ピペラジン-1-イル]ベンゾチアゾール0.50g(1.59mmol)、炭酸セシウム0.78g(2.39mmol)、3-ヒドロキシ安息香酸エチル0.40g(2.39mmol)及び無水N,N-ジメチルホルムアミド5mlの混合物を60℃で9時間撹拌した。反応液を室温に戻し、水及び酢酸エチルを加え抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン)で精製し、3-{2-[1-(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル)ピペリジン-4-イル]エトキシ安息香酸エチルを無色結晶として0.43g(62%)得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$): δ 1.30-1.51 (5H, m), 1.74-1.97 (5H, m), 3.09-3.22 (2H, m), 4.04-4.18 (4H, m), 4.38 (2H, q, J=7.0Hz), 7.09 (1H, dd, J=8.0, 1.5Hz), 7.23 (1H, dd, J=8.5, 2.0Hz), 7.35 (1H, t, J=8.0Hz), 7.42 (1H, d, J=8.5Hz), 7.52-7.58 (2H, m), 7.65 (1H, dd, J=8.0, 1.5Hz).

[0123] 以下、実施例207と同様の方法により実施例208～253に記載の化合物を得た。

実施例208

[化498]

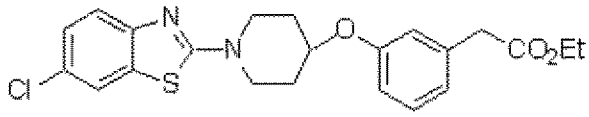


収率:39%,^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ 1.40 (3H, t, J= 7.0 Hz), 1.92-2.16 (4H, m), 3.60-3.72 (2H, m), 3.80-3.92 (2H, m), 4.38 (2H, q, J=7.0Hz), 4.65-4.74 (1H, m), 7.13 (1H,

m), 7.24 (1H, dd, J=8.5, 2.0Hz), 7.37 (1H, t, J=8.0Hz), 7.44 (1H, d, J=8.5Hz), 7.56 (1H, d, J=2.0Hz), 7.58-7.63 (1H, m), 7.67 (1H, m).

実施例209

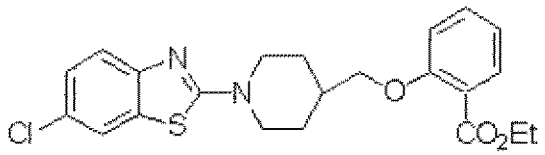
[化499]



収率:16%,^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ 1.26 (3H, t, J= 7.0Hz), 1.90-2.12 (4H, m), 3.56-3.70 (4H, m), 3.78-3.90 (2H, m), 4.16 (2H, q, J=7.0Hz), 4.61 (1H, m), 6.80-6.93 (3H, m), 7.20-7.28 (2H, m), 7.43 (1H, d, J=8.5Hz), 7.55 (1H, d, J=2.0Hz).

実施例210

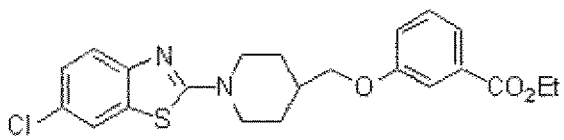
[化500]



収率:39%,^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ 1.34 (3H, t, J=7Hz), 1.45-1.65 (2H, m), 1.95-2.10 (2H, m), 2.10-2.25 (1H, m), 3.10-3.30 (2H, m), 3.92 (2H, d, J=6Hz), 4.15-4.25 (2H, m), 4.32 (2H, q, J=7Hz), 6.93 (1H, d, J=7.5Hz), 6.98 (1H, td, J=7.5, 1Hz), 7.24 (1H, dd, J=8.5, 2Hz), 7.43 (1H, d, J=8.5Hz), 7.46 (1H, td, J=7.5, 1Hz), 7.55 (1H, d, J=2Hz), 7.80 (1H, dd, J=7.5, 1Hz).

実施例211

[化501]

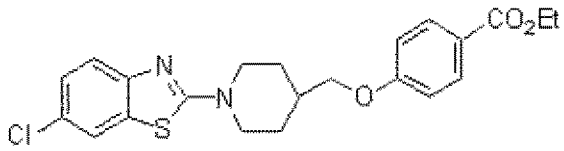


収率:39%,^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ 1.40 (3H, t, J= 7Hz), 1.45-1.60 (2H, m), 1.95-2.05 (2H, m), 2.05-2.20(1H,m),3.10-3.25(2H,m),3.90 (2H, d, J=6Hz), 4.15-4.25 (2H, m), 4.37 (2H, q, J=7Hz),7.09(1H, dd, J=8, 1.5Hz), 7.23 (1H, dd, J=8.5, 2Hz), 7.34 (1H, t, J=8Hz), 7.43 (1H, d, J=8.5Hz), 7.55 (1H, d, J=1.5Hz), 7.56 (1H, d, J=2Hz), 7.64

(1H, dd, J=8, 1.5Hz)

実施例212

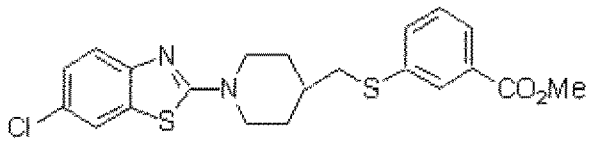
[化502]



収率:52%, ^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ 1.38 (3H, t, J=7Hz), 1.45-1.60 (2H, m), 1.90-2.05 (2H, m), 2.05-2.20 (1H, m), 3.10-3.25 (2H,m), 3.90 (2H, d, J=6Hz), 4.10-4.25 (2H, m), 4.35 (2H, q, J=7Hz), 6.89 (2H, d, J=9Hz), 7.24 (1H, dd, J=8.5, 2Hz), 7.43 (1H, d, J=8.5Hz), 7.55 (1H, d, J=2Hz), 7.99 (2H, d, J=9Hz).

実施例213

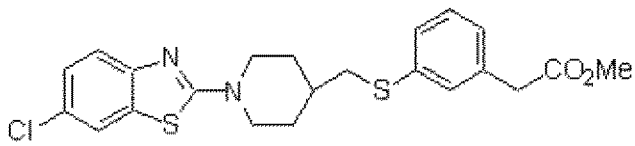
[化503]



収率:63%, ^{1}H-NMR(DMSO-d_6): δ 1.25-1.45 (2H, m), 1.70-1.85 (1H, m), 1.85-2.00 (2H, m), 3.03 (2H, d, J=7Hz), 3.08-3.24 (2H, m), 3.86 (3H, s), 3.95-4.10 (2H, m), 7.27 (1H, dd, J=8.5, 2Hz), 7.40 (1H, d, J=8.5Hz), 7.48 (1H, t, J=8Hz), 7.64 (1H, d, J=8Hz), 7.75 (1H, d, J=8Hz), 7.84 (1H, s), 7.88 (1H, d, J=2Hz).

実施例214

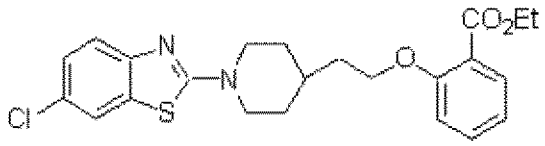
[化504]



収率:79%, ^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ 1.30-1.50 (2H,m), 1.75-2.00 (1H, m), 1.95-2.05 (2H, m), 2.89 (2H, d, J=7Hz), 3.05-3.18 (2H, m), 3.60 (2H, s), 3.70 (3H, s), 4.05-4.20 (2H, m), 7.20-7.30 (5H, m), 7.42 (1H, d, J=8.5Hz), 7.54(1H,d, J=2Hz).

実施例215

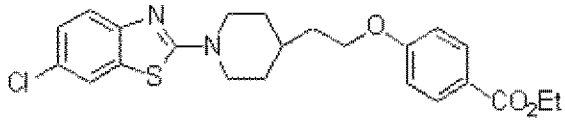
[化505]



収率:86%,^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ 1.25-1.50 (5H,m),1.77-2.00(5H,m),3.06-3.23(2H, m), 4.05-4.20(4H, m), 4.35(2H, q, J=7.0Hz), 6.93-7.04 (2H, m), 7.22 (1H, dd, J=8.5, 2.0Hz), 7.37-7.49 (2H, m), 7.54 (1H, d, J=2.0Hz), 7.78 (1H, dd, J=8.0, 1.5Hz).

実施例216

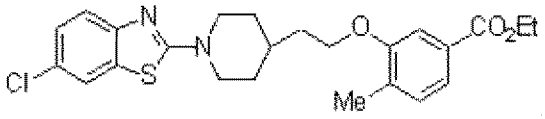
[化506]



収率:65%,^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ 1.34-1.53 (5H,m),1.76-1.98(5H,m),3.09-3.24(2H, m), 4.06-4.23(4H, m), 4.35(2H, q, J=7.0Hz), 6.91 (2H, d, J=8.5Hz), 7.23 (1H, dd, J=8.5, 2.0Hz), 7.42 (1H, d, J=8.5Hz), 7.55(1H, d, J=2.0Hz), 8.00 (2H, d, J=8.5Hz).

実施例217

[化507]



収率:72%,^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ 1.40(3H, t, J= 7.0Hz), 1.33-1.52 (2H, m), 1.79-1.98 (5H, m), 2.27 (3H, s), 3.08-3.21 (2H, m), 4.07-4.18 (4H, m), 4.37 (2H, q, J=7.0Hz), 7.19 (1H, dd, J=7.5, 1.5Hz), 7.23 (1H, dd, J=8.5, 2.0Hz), 7.42 (1H, d, J=8.5Hz), 7.47 (1H, d, J=1.5Hz), 7.55(1H, d, J=2.0Hz), 7.57(1H, dd, J=7.5, 1.5Hz).

実施例218

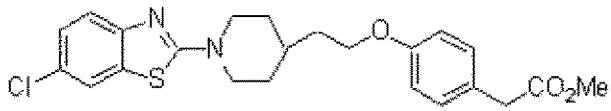
[化508]

収率:46%,^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ 1.24 (3H, t, J= 7.0Hz), 1.23-1.44 (2H, m), 1.67-1.92 (5H, m), 3.02-3.16 (2H, m), 3.57 (2H, s), 3.98 (2H, t, J=6.0Hz), 4.02-4.15 (2H,

m), 4.14 (2H, q, J= 7.0Hz), 6.75-6.90 (3H, m), 7.16-7.26 (2H, m), 7.41 (1H, d, J=8.5Hz), 7.51 (1H, d, J=2.0Hz).

実施例219

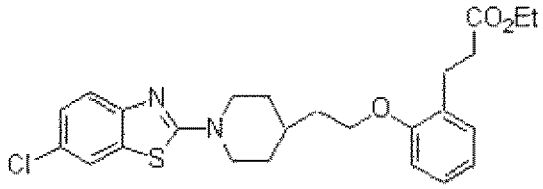
[化509]



収率:17%, ^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ 1.23-1.44 (2H, m), 1.67-1.90 (5H, m), 3.02-3.16 (2H, m), 3.55 (2H, s), 3.67 (3H, s), 3.98 (2H, t, J=6.0Hz), 4.02-4.14 (2H,m), 6.84 (2H, d, J= 8.5Hz), 7.18 (2H, d, J=8.5Hz), 7.20(1H, dd, J=8.5, 2.0Hz), 7.40 (1H, d, J=8.5Hz), 7.51 (1H, d, J=2.0).

実施例220

[化510]



収率:58%, ^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ 1.23 (3H, t, J= 7.0Hz), 1.33-1.50 (2H, m), 1.74-1.96 (5H, m), 2.60 (2H, t, J=8.0Hz), 2.95 (2H, t, J=8.0Hz), 3.08-3.22 (2H, m), 4.02-4.19 (6H, m), 6.83 (1H, d, J=7.5Hz), 6.88 (1H, td, J=7.5, 1.0Hz), 7.14-7.20 (2H, m), 7.23 (1H, dd, J=8.5, 2.0Hz), 7.42 (1H, d, J=8.5Hz), 7.55 (1H, d, J=2.0Hz).

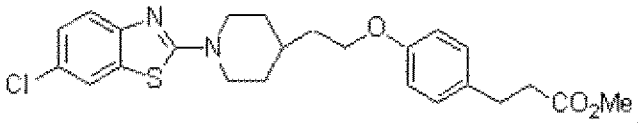
実施例221

[化511]

収率:71%, ^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ 1.24 (3H, t, J=7.0Hz),1.31-1.49(2H,m), 1.73-1.95 (5H, m), 2.62 (2H, t, J=8.0Hz), 2.93 (2H, t, J=8.0 Hz), 3.08-3.21 (2H, m), 4.02 (2H, t, J=6.0Hz), 4.07-4.20 (2H, m), 4.13 (2H, q, J=7.0Hz), 6.71-6.84 (3H, m), 7.16-7.25 (2H, m), 7.42 (1H, d, J=8.5Hz), 7.54 (1H, d, J=2.0Hz).

実施例222

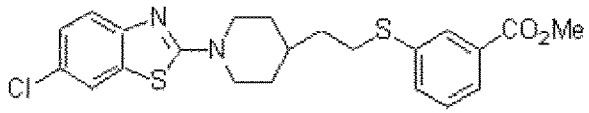
[化512]



収率:58%, ^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ 1.30-1.47 (2H, m), 1.72-1.95 (5H, m), 2.60 (2H, t, J=8.0Hz), 2.90 (2H, t, J=8.0Hz), 3.08-3.20 (2H, m), 3.67 (3H, s), 4.01 (2H, t, J=6.0 Hz), 4.06-4.18 (2H, m), 6.82 (2H, d, J=8.5Hz), 7.12 (2H, d, J=8.5Hz), 7.23 (1H, dd , J=8.5, 2.0Hz), 7.42 (1H, d, J=8.5Hz), 7.54 (1H, d, J=2.0Hz).

実施例223

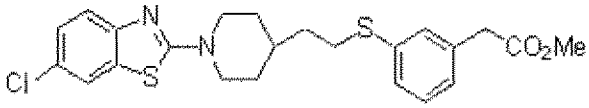
[化513]



収率:58%, ^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ 1.24-1.43 (2H, m), 1.61-1.92 (5H, m), 2.97-3.20 (4H, m), 3.93 (3H, s), 4.06-4.18 (2H, m), 7.23 (1H,dd,J=8.5,2.0Hz),7.36(1H,t, J=7.5 Hz), 7.41 (1H, d, J=8.5Hz), 7.49 (1H, dt, J=7.5, 1.5Hz), 7.54 (1H, d, J=2.0Hz), 7.8 4 (1H, dt, J=7.5, 1.5Hz), 7.98 (1H, t, J=1.5Hz).

実施例224

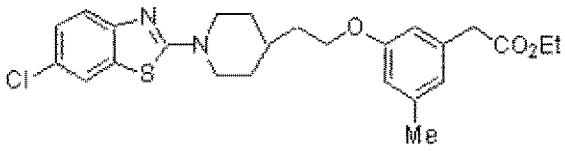
[化514]



収率:45%, ^{1}H-NMR(DMSO-d_6): δ 1.12-1.30 (2H, m), 1.50-1.61 (2H, m), 1.65-1.8 6 (3H, m), 2.96-3.21 (4H, m), 3.61 (3H, s), 3.67 (2H, s), 3.94-4.07 (2H, m), 7.06 (1 H, d, J=7.0Hz), 7.18-7.32 (4H, m), 7.39 (1H, d, J=8.5Hz), 7.88 (1H, d, J=2.0 Hz).

実施例225

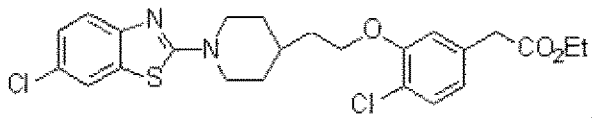
[化515]



収率:50%, ^{1}H-NMR($CDCl_3$): δ 1.26 (3H, t, J=7.2Hz),1.39-1.46(2H,m), 1.73-1.80 (1H, m), 1.89 (3H, d, J=12.3 Hz), 2.31 (3H, s), 3.54 (3H, s), 4.01 (2H, t, J=6.0 Hz), 4.05-4.15 (2H, m), 4.15 (2H, q, J=7.2Hz), 4.10-4.12 (2H, m), 6.58-6.67 (2H, m), 6.69 (1H, m), 7.22 (1H, dd, J=8.7, 2.1 Hz), 7.42 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.54 (1H, d, J=2.1Hz).

実施例226

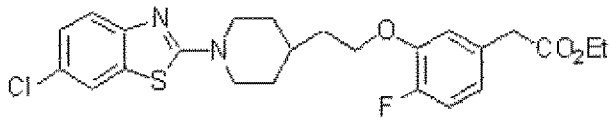
[化516]



収率:53%, ^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ 1.26 (3H, t, J= 7.0Hz), 1.31-1.51 (2H, m), 1.76-1.98 (5H, m), 3.07-3.23 (2H, m), 3.57 (2H, s), 4.04-4.20 (6H, m), 6.81 (1H, dd, J=7.5, 1.5Hz), 6.87 (1H, d, J=1.5Hz),7.19-7.34 (2H, m), 7.42 (1H, d, J=8.5Hz), 7.53 (1H, d, J=2.0Hz).

実施例227

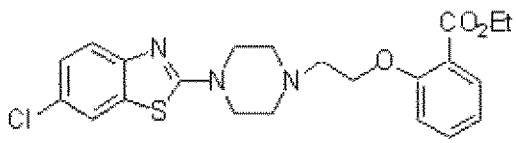
[化517]



収率:93%, ^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ 1.26 (3H, t, J=7Hz), 1.30-1.50 (1H, m), 1.75-2.00 (4H, m), 3.05-3.23 (2H, m), 3.55 (2H, s), 4.05-4.15 (6H, m), 4.18 (2H, q, J=7Hz), 6.75-6.85 (1H, m), 6.91(1H, dd, J=8, 2Hz), 6.92 (1H, dd, J=11,2Hz),7.22 (1H, dd, J=8.5, 2Hz), 7.42 (1H, d, J=8.5Hz), 7.54 (1H, d, J=2Hz).

実施例228

[化518]

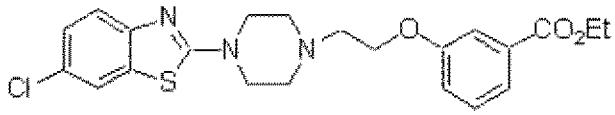


収率:67%, ^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ 1.39 (3H, t, J=7.0Hz),2.77(4H, t, J=5.0Hz), 2.93 (2H, t, J=5.5Hz), 3.65 (4H,t,J=5.0Hz), 4.21 (2H,t,J=5.5Hz),4.35 (2H,q,J=7.0Hz),6.98(

1H, d, J=7.5Hz), 7.00 (1H, t, J=7.5Hz), 7.24 (1H, dd, J=8.5, 2.0Hz), 7.44 (1H, d, J =8.5Hz), 7.46 (1H, t, J=7.5Hz), 7.56 (1H, d, J=2.0Hz), 7.79 (1H, dd, J=7.5, 2.0Hz).

実施例229

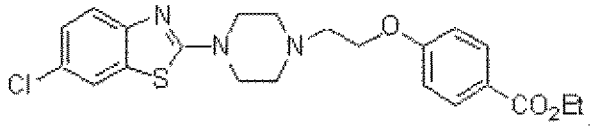
[化519]



収率:76%, ^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ 1.40 (3H, t, J=7.0Hz),2.73(4H, t, J=5.0Hz), 2.90 (2H, t, J=5.5Hz), 3.67 (4H, t, J=5.0Hz), 4.19 (2H, t, J=5.5Hz), 4.38 (2H, q, J=7.0Hz), 7.11 (1H, dd, J=8.0, 2.5Hz), 7.24 (1H, dd, J=8.5, 2.0Hz), 7.35 (1H, t, J=8.0Hz), 7.44 (1H, d, J=8.5Hz), 7.56 (1H, d, J=2.0Hz), 7.58 (1H, s), 7.66 (1H, dd, J=8.0, 2.5 Hz).

実施例230

[化520]



収率:82%, ^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ 1.38 (3H, t, J=7.0Hz), 2.73 (4H, t, J=5.0Hz), 2.90 (2H, t, J=5.5Hz), 3.66 (4H, t, J=5.0Hz), 4.19 (2H, t, J=5.5Hz), 4.35 (2H, q, J=7.0Hz), 6.93 (2H, d, J=9.0Hz), 7.24 (1H, dd, J=8.5, 2.0Hz), 7.43 (1H, d, J=8.5Hz), 7.56 (1H, d, J=2.0Hz), 8.00 (2H, d, J=9.0Hz).

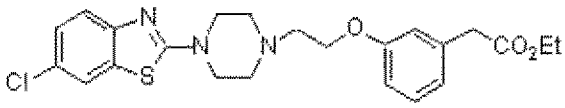
実施例231

[化521]

収率:18%, ^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ 1.27-1.48 (2H, m), 1.64-1.95 (5H, m), 3.05-3.19 (2H,m), 3.84 (3H, s), 4.06-4.19 (4H, m), 6.22 (1H, d, J=4.0Hz), 7.22 (1H, dd, J=8.5, 2.0Hz), 7.42 (1H, d, J=8.5Hz), 7.51-7.27 (2H, m).

実施例232

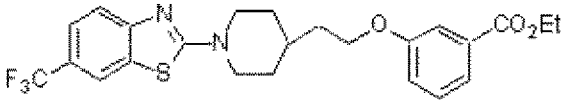
[化522]



収率:46%, ^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ 1.26 (3H, t, J=7.0Hz),2.72(4H, t, J=5.0Hz), 2.87 (2H, t, J=5.5Hz), 3.58 (2H, s), 3.66 (4H, t, J=5.0Hz),4.14(2H,t, J=5.5Hz),4.15(2H,q, J=7.0Hz),6.79-6.91(3H,m),7.23(1H,d,J=8.0Hz), 7.24 (1H, dd, J=8.5, 2.0Hz), 7.44 (1H, d, J=8.5Hz), 7.56 (1H, d, J=2.0Hz).

実施例233

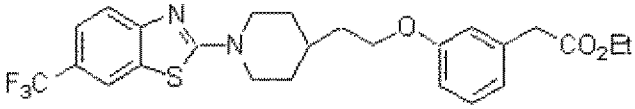
[化523]



収率:81%, ^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ 1.32-1.51 (5H, m), 1.74-1.99 (5H, m), 3.11-3.27 (2H, m), 4.04-4.24 (4H, m), 4.38 (2H, q, J=7.0Hz), 7.06-7.13 (1H, m), 7.35 (1H, t, J=8.0Hz), 7.48-7.57 (3H, m), 7.65 (1H, d, J=8.0Hz), 7.84 (1H, s).

実施例234

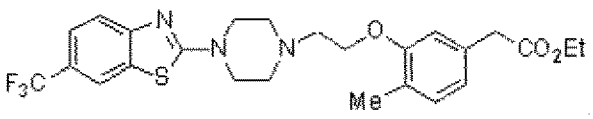
[化524]



収率:58%, ^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ 1.26 (3H, t, J=7.0Hz), 1.31-1.50 (2H, m), 1.72-1.98 (5H, m), 3.12-3.25 (2H, m), 3.59 (2H, s), 4.04 (2H, t, J=6.0Hz), 4.10-4.24 (4H, m), 6.77-6.91 (3H, m), 7.23 (1H, t, J=7.5Hz), 7.48-7.59 (2H, m), 7.84 (1H,s).

実施例235

[化525]

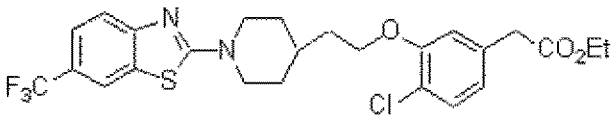


収率:51%,^{1}H-NMR(DMSO-d_6): δ 1.26 (3H, t, J=7Hz),2.20(3H,s),2.77(4H,t, J=5Hz), 2.92 (2H, t, J=5.5Hz), 3.56 (2H, s), 3.70 (4H, t, J=5Hz), 4.13 (2H, t, J=5.5Hz), 4.

16 (2H, q, J=7Hz), 6.75-6.80 (2H, m), 7.08 (1H, d, J=7Hz), 7.52 (1H, dd, J=8.5, 1.5 Hz), 7.55 (1H, d, J=8.5Hz), 7.85 (1H, d, J=0.5Hz).

実施例236

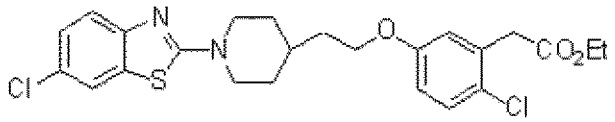
[化526]



収率:49%, ^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ 1.26 (3H, t, J=7.0Hz),1.32-1.51(2H,m), 1.78-2.00 (5H, m), 3.12-3.27 (2H, m), 3.57 (2H, s), 4.05-4.24 (6H, m), 6.81 (1H, dd, J=8.0, 2 .0Hz), 6.87 (1H, d, J=2.0Hz), 7.30 (1H, d, J=8.0Hz), 7.47-7.59 (2H, m), 7.83 (1H, s).

実施例237

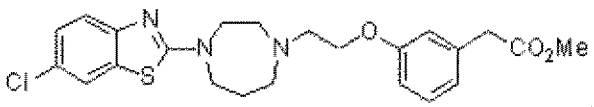
[化527]



収率:39%,^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ 1.27 (3H, t, J= 7.0Hz), 1.30-1.48 (2H, m), 1.72-1.9 4 (5H, m), 3.08-3.21 (2H, m), 3.72 (2H, s), 3.97-4.04 (2H, m), 4.07-4.19 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0Hz), 6.76 (1H, dd, J=8.5, 3.0Hz), 6.84 (1H, d, J=3.0Hz), 7.23 (1H , dd, J=8.5, 2.0Hz), 7.27 (1H, d, J=8.5Hz), 7.42 (1H, d, J=8.5Hz), 7.54 (1H, d, J=2. 0Hz).

実施例238

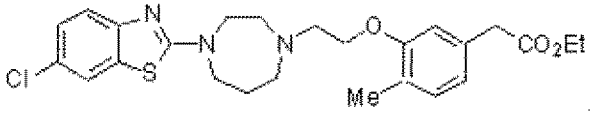
[化528]



収率:69%,^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ 2.00-2.08 (2H, m), 2.84 (2H, t, J=8.4Hz), 2.96-3.0 2 (4H, m), 3.59 (2H, s), 3.69 (3H, s), 3.73 (2H, t, J=6.0Hz), 3.79-3.84 (2H, m), 4.0 7 (2H, t, J=5.4Hz), 6.79-6.88 (3H, m), 7.20-7.27 (2H, m), 7.43 (1H, d, J=8.4Hz), 7. 55 (1H, d, J=2.1Hz).

実施例239

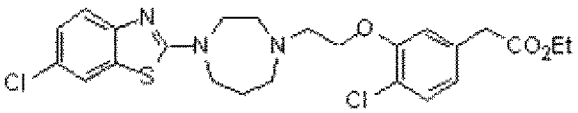
[化529]



収率:49%,^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ 1.25 (3H, t, J= 7Hz), 1.98-2.08 (2H, m), 2.18 (3H, s), 2.82-2.90 (2H,m),2.98-3.05(4H, m), 3.55 (2H, s), 3.73 (2H, t, J=5.5Hz), 3.75-3.85 (2H, m), 4.05-4.10(2H,m), 4.15 (2H, q, J=7Hz), 6.74(1H,s),6.76 (1H,d,J=7.5Hz), 7.07 (1H, d, 7.5Hz), 7.22 (1H, dd, J=8.5, 2Hz), 7.43 (1H, d, J=8.5Hz), 7.54 (1H, d, J=2Hz).

実施例240

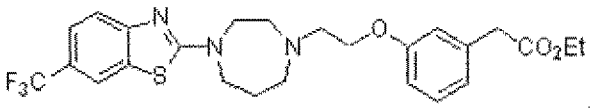
[化530]



収率:45%,^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ 1.25 (3H, t, J= 7Hz), 1.95-2.10(2H, m), 2.88(2H, t, J=5.5 Hz), 3.00-3.10 (4H, m), 3.55 (2H, s), 3.73 (2H, t, J=5.5Hz), 3.75-3.85 (2H, m), 4.10-4.15 (2H, m), 4.15 (2H, q, J=7Hz), 6.80 (1H, dd, J=8, 2Hz), 6.85 (1H, d, J=2Hz), 7.22 (1H, dd, J=8.5, 2.5Hz), 7.29 (1H, d, J=8Hz), 7.42 (1H, d, J=8.5Hz), 7.54 (1H, d, J=2.5Hz).

実施例241

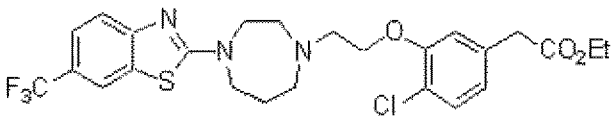
[化531]



収率:74%,^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ 1.25 (3H, t, J=7.0Hz),1.20-2.11(2H,m),2.79-2.90(2H,
m), 2.93-3.06(4H, m), 3.57(2H, s), 3.69-3.90 (4H, m), 4.04-4.12(2H, m), 4.15(2H, q, J=7.0 Hz), 6.76-6.90 (3H, m), 7.22(1H, t, J=8.0Hz), 7.48-7.59 (2H, m), 7.84 (1H, s).

実施例242

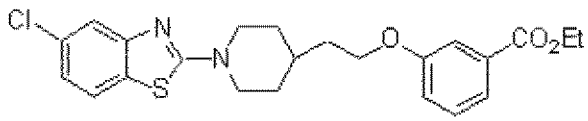
[化532]



収率:42%,^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ 1.25(3H,t,J= 7.0Hz), 1.99-2.09 (2H, m), 2.86-2.94 (2H, m), 3.02-3.12 (4H, m), 3.55 (2H, s), 3.69-3.90 (4H, m), 4.10-4.20 (4H, m), 6.81 (1H, dd, J= 8.0, 2.0Hz), 6.87(1H, d, J=2.0Hz), 7.29(1H, d, J=8.0Hz), 7.48-7.59 (2H, m), 7.84 (1H, s).

実施例243

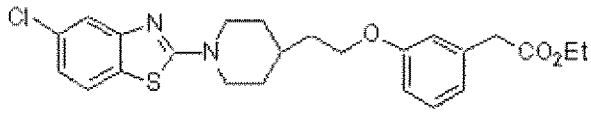
[化533]



収率:51%,^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ 1.31-1.49 (5H,m), 1.75-1.96 (5H, m), 3.09-3.22 (2H,m), 4.05-4.19 (4H, m), 4.38 (2H, q, J=7.0Hz), 7.02 (1H, dd, J=8.0, 2.0Hz), 7.09 (1H, ddd, J=8.0, 2.5, 1.0Hz), 7.35 (1H, t, J=8.0Hz), 7.47 (1H, d, J=8.0Hz), 7.50 (1H, d, J=2.0Hz), 7.56 (1H, dd, J=2.5, 1.5Hz), 7.65 (1H, dt, J=8.0, 1.5, 1.0Hz).

実施例244

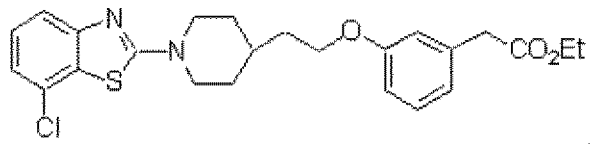
[化534]



収率:44%,^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ 1.26 (3H, t, J= 6.5Hz), 130-1.48 (2H, m), 1.72-1.95 (5H, m), 3.08-3.21 (2H, m), 3.58 (2H, s), 4.03 (2H, t, J=6.0Hz), 4.08-4.21 (2H, m), 4.15 (2H, q, J=6.5Hz), 6.76-6.90 (3H, m), 7.02 (1H, dd, J=8.5, 2.0Hz), 7.22 (1H, d, J=7.5Hz), 7.47 (1H, d, J=8.5Hz), 7.50 (1H, d, J=2.0Hz).

実施例245

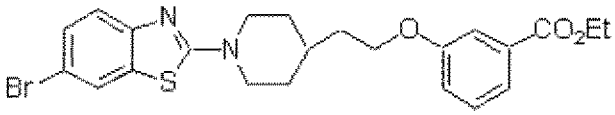
[化535]



収率:57%,^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ 1.26 (3H, t, J= 7.0Hz),1.31-1.48(2H,m),1.71-1.96(5H, m), 3.09-3.22 (2H, m), 3.58 (2H, s), 4.03 (2H, t, J=6.0Hz), 4.09-4.21 (4H, m), 6.77-6.91 (3H, m), 7.03 (1H, dd, J=8.0, 1.0Hz), 7.17-7.28 (2H, m), 7.40 (1H, dd, J=8.0, 1.0Hz).

実施例246

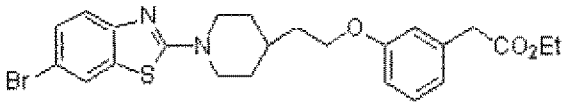
[化536]



収率:81%,^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ 1.32-1.50 (5H, m), 1.75-1.95(5H, m), 3.09-3.21(2H, m), 4.05-4.18(4H, m), 4.38(2H, q, J=7.0Hz), 7.06-7.12 (1H, m), 7.32-7.39 (3H, m), 7.54-7.58 (1H, m), 7.62-7.67 (1H, m), 7.67-7.69 (1H, m).

実施例247

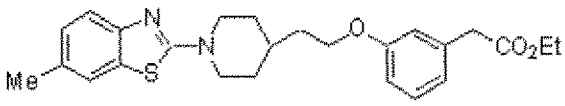
[化537]



収率:44%,^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ 1.26 (3H, t, J=7.0Hz), 1.31-1.48 (2H, m), 1.73-1.96 (5H, m), 3.08-3.20 (2H, m), 3.58 (2H, s), 4.00-4.18 (4H, m), 4.16 (2H, q, J=7.0Hz), 6.78-6.90 (3H, m), 7.20-7.28 (1H, m), 7.36 (2H, m), 7.69 (1H, m).

実施例248

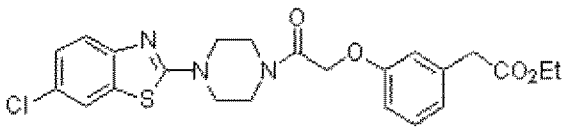
[化538]



収率:48%,^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ 1.26 (3H, t, J= 7.0Hz), 1.30-1.49 (2H, m), 1.72-1.95 (5H, m), 2.39 (3H, s), 3.06-3.19 (2H, m), 3.58 (2H, s), 3.98-4.21 (6H, m), 6.77-6.91 (3H, m), 7.06-7.12 (1H, m), 7.23 (1H, t, J=7.5Hz), 7.37-7.47 (2H, m).

実施例249

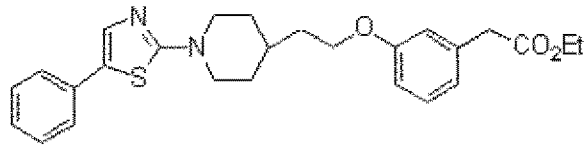
[化539]



収率:54%,^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ 1.25 (3H, t, J= 7.0Hz), 3.56-3.82(10H, m), 4.14(2H, q, J=7.0Hz), 4.74(2H, s), 6.83-6.96(3H, m), 7.22-7.29(2H, m), 7.45(1H, d, J=8.5Hz), 7.58(1H, d, J=2.0Hz).

実施例250

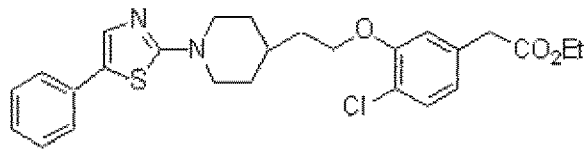
[化540]



収率:49%,^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ 1.26(3H,t,J= 7.0Hz), 1.31-1.50(2H, m), 1.73-1.93(5H, m), 2.99-3.12(2H, m), 3.58(2H, s), 3.98-4.09 (4H,m), 4.15 (2H, q, J=7.0Hz), 6.78-6.90 (3H, m), 7.16-7.47 (7H, m).

実施例251

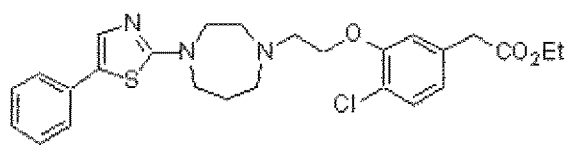
[化541]



収率:54%,^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ 1.26 (3H, t, J= 7.0Hz), 1.35-1.52(2H, m), 1.78-1.97(5H, m), 3.01-3.14(2H, m), 3.58(2H, s), 3.99-4.21 (6H, m), 6.81(1H, dd, J=8.0, 2.0Hz), 6.87(1H, d, J=2.0Hz), 7.16-7.24(1H, m), 7.27-7.37 (3H, m), 7.38-7.47 (3H, m).

実施例252

[化542]

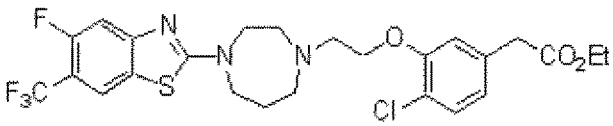


収率:58%,1H-NMR(DMSO-d6): δ 1.18 (3H, t, J=7.0Hz), 1.83-1.95 (2H, m), 2.74

-2.84 (2H, m), 2.89-3.01 (4H, m), 3.56-3.72 (6H, m), 4.08 (2H, q, J=7.0Hz), 4.09-4.17 (2H, m), 6.84 (1H, dd, J=8.0, 1.5Hz), 7.09 (1H, d, J=1.5Hz), 7.18 (1H, t, J=7.5 Hz), 7.29-7.38 (3H, m), 7.44 (2H, d, J=7.5Hz), 7.57 (1H, s).

実施例253

[化543]

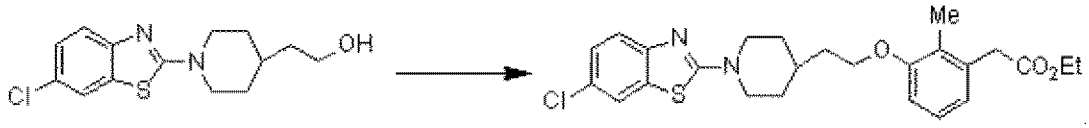


収率:31%,1H-NMR(CDCl3): δ 1.24 (3H, t, J=7.0Hz), 1.95-2.08 (2H, m), 2.88 (2H , t, J=5.5Hz), 2.98-3.12 (4H, m), 3.55 (2H, s), 3.60-3.90 (4H, m), 4.06-4.19 (4H, m), 6.79 (1H, dd, J=8.0, 1.5Hz), 6.86 (1H, d, J=1.5Hz), 7.25 (1H, d, J=12.0Hz), 7.27 (1H, d, J=8.0Hz), 7.72 (1H, d, J=7.0Hz).

[0124] 実施例254

3-{2-[(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル)ピペリジン-4-イル]エトキシ}-2-メチルフェニル酢酸エチルの製造

[化544]



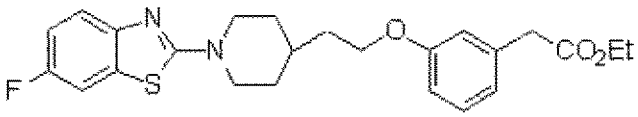
6-クロロ-2-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-1-イル]ベンゾチアゾール0.17g (0.562mmol)、[3-ヒドロキシ-2-メチル]フェニル酢酸エチル(国際公開第2004/02255 1号パンフレットの参考例67に記載)0.11g(0.552mmol)、1,1-アゾジカルボニルジピペリジン0.21g(0.844mmol)、無水THF6mlの混合物にアルゴン中、氷冷下トリブチルホスフィン0.21ml(0.841mmol)を滴下した。反応液を同温で2.5時間撹拌した後、水及び酢酸エチルを加え抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1→5:1)で精製し3-{2-[(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル)ピペリジン-4-イル]エトキシ}-2-メチルフェニル酢酸エチルを無色油状物質として0.16g (59%)得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$): δ 1.26 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.38-1.47 (2H, m), 1.78-1.93 (5H, m), 2.18 (3H, s), 3.14 (2H, td, J = 12.6, 2.4Hz), 3.64 (2H, s), 4.02 (2H, t, J = 5.7 Hz), 4.10-4.16 (2H, m), 4.15 (2H, t, J = 7.2 Hz), 6.80 (2H, q, J = 7.8 Hz), 7.11 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.23 (1H, dd, J = 8.4, 1.8Hz), 7.42 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.54 (1H, d, J = 1.8 Hz).

[0125] 以下、実施例254と同様の方法により実施例255、256に記載の化合物を得た。

実施例255

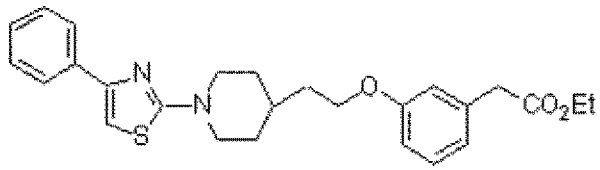
[化545]



収率:39%, ^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ 1.26 (3H, t, J=7.0Hz), 1.28-1.50 (2H, m), 1.70-1.98 (5H, m), 3.04-3.21 (2H, m), 3.58 (2H, s), 3.97-4.22 (4H, m), 4.15 (2H, q, J=7.0Hz), 6.75-6.92 (3H, m), 7.00 (1H, td, J=9.0 ,3.0Hz), 7.23 (1H, t, J=8.0Hz), 7.29 (1H, dd, J=9.0, 3.0Hz), 7.44 (1H, dd, J=9.0, 5.0Hz).

実施例256

[化546]



収率:22%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.24 (3H, t, J=7.0Hz), 1.26-1.50 (2H, m), 1.68-1.92 (5H, m), 2.94-3.09 (2H, m), 3.58 (2H, m), 3.94-4.13 (4H, m), 4.14 (2H, q, J=7.0Hz), 6.72 (1H, s), 6.75-6.93 (3H, m), 7.24 (2H, m), 7.35 (2H, t, J=7.0Hz), 7.83 (2H, d, J=7.0Hz).

[0126] 実施例257

3-{2-[(6-フェニルベンゾチアゾール-2-イル)ピペリジン-4-イル]エトキシ}フェニル酢酸エチルの製造

[化547]

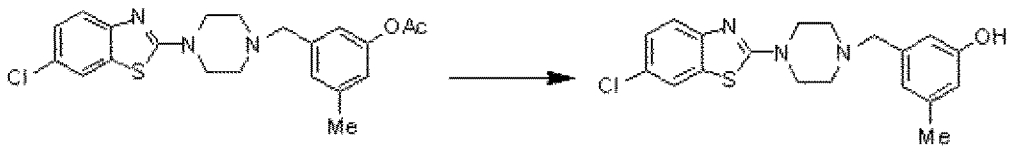
3-{2-[(6-ブロモベンゾチアゾール-2-イル)ピペリジン-4-イル]エトキシ}フェニル酢酸エチル0.30g(0.596mmol)、フェニルボロン酸0.09g(0.775mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)0.03g(0.03mmol)、炭酸セシウム0.25g(0.775mmol)及びジオキサン3mlの混合物をアルゴン中3時間加熱還流撹拌した。反応液を室温に戻した後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1)で精製し、3-{2-[(6-フェニルベンゾチアゾール-2-イル)ピペリジン-4-イル]エトキシ}フェニル酢酸エチルを無色結晶として0.08g(26%)得た。

1H-NMR(CDCl3): δ 1.25 (3H, t, J=7.0Hz), 1.28-1.48 (2H, m), 1.66-1.96 (5H, m), 3.04-3.21 (2H, m), 3.57 (2H, s), 3.94-4.07 (2H, m), 4.08-4.25 (4H, m), 6.73-6.92 (3H, m), 7.17-7.34 (2H, m), 7.36-7.47 (2H, m), 7.48-7.64 (4H, m), 7.79 (1H, d, J=2.0Hz).

実施例258

3-{[4-(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル)ピペラジン-1-イル]メチル}-5-メチルフェノールの製造

[化548]



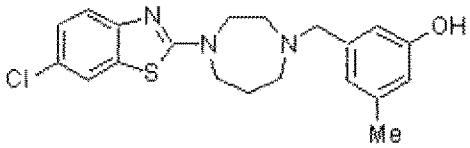
酢酸3-{[4-(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル)ピペラジン-1-イル]メチル}-5-メチルフェニルエステル1.97g(4.88mmol)、2N-水酸化ナトリウム水溶液(10ml)及びメタノール(20ml)の混合物を40℃で1時間撹拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣に水及び2N-塩酸水溶液を加え中性とした後、酢酸エチルを加え抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、3-{[4-(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル)ピペラジン-1-イル]メチル}-5-メチルフェノールを無色無晶型固体として1.83g(100%)得た。

^{1}H-NMR(CDCl3): δ 2.29 (3H, s), 2.57 (4H, t, J=5Hz), 3.47 (2H, s), 3.67 (4H, t, J=5Hz), 6.59 (1H, s), 6.67 (2H, s), 7.23 (1H, dd, J=8.5, 2Hz), 7.45 (1H, d, J=8.5Hz), 7.55 (1H, d, J=2Hz).

[0127] 以下、実施例258と同様の方法により実施例259～286に記載の化合物を得た。

実施例259

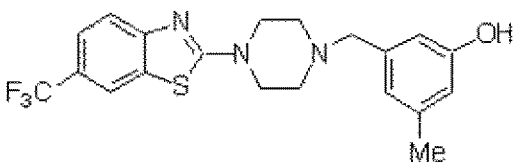
[化549]



収率:85%, ^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ 1.74 (1H, brs), 1.96-2.05 (2H, m), 2.26 (3H, s), 2.67 (2H, t, J=5.1Hz), 2.75-2.79 (2H, m), 3.52 (2H, s), 3.68-3.74 (4H, m), 6.55 (1H, s), 6.61 (1H, s), 6.65 (1H, s), 7.22 (1H, dd, J=8.7, 2.1Hz), 7.43 (1H, d, J=8.4Hz), 7.54 (1H, d, J=2.1Hz).

実施例260

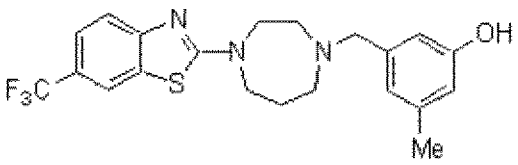
[化550]



収率:100%, ^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ 2.29 (3H, s), 2.61 (4H, t, J=5Hz), 3.50 (2H, s), 3.71 (4H, t, J=5Hz), 6.60 (1H, s), 6.69 (2H, s), 7.52 (1H, d, J=7.5Hz), 7.58 (1H, d, J=7.5Hz), 7.85 (1H, s).

実施例261

[化551]

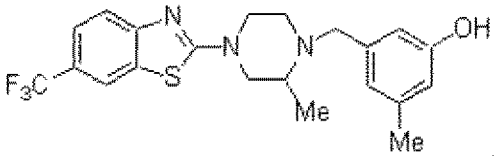


収率:71%, ^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ 2.00-2.10 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.65-2.75 (2H, m), 2.80-2.90 (2H, m), 3.57 (2H, s), 3.70-3.90 (4H, m), 6.56 (1H, s), 6.65-6.70 (2H,

m), 7.45-7.60 (2H, m), 7.85 (1H, s).

実施例262

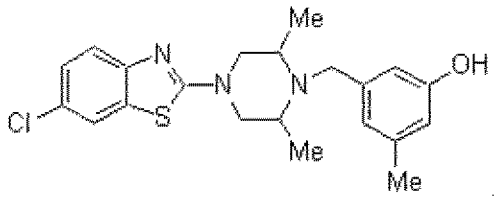
[化552]



収率:99%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.22 (3H, d, J=6Hz), 1.64 (1H, brs), 2.25-2.29 (1H, m), 2.30 (3H, s), 2.60-2.70 (1H, m), 2.80-2.83 (1H, m), 3.13 (1H, d, J=13.5Hz), 3.17-3.25 (1H, m), 3.40-3.50 (1H, m), 3.73-3.83 (1H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 3.98 (1H, d, J=13.5Hz), 6.57 (1H, s), 6.66 (1H, s), 6.69 (1H, s), 7.52 (1H, d, J=8.5Hz), 7.57 (1H, d, J=8.5Hz), 7.84 (1H, s).

実施例263

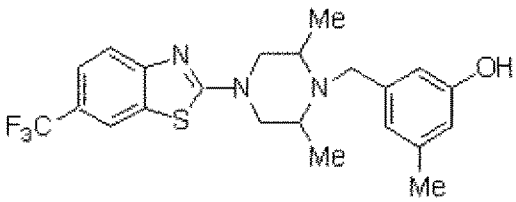
[化553]



収率:quant. %, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.11 (6H, d, J=6Hz), 2.28 (3H, s), 2.70-2.85 (2H, m), 2.95-3.10 (2H, m), 3.70-3.90 (4H, m), 6.53 (1H, s), 6.68 (1H, s), 6.72 (1H, s), 7.23 (1H, dd, J=8.5, 2Hz), 7.43 (1H, d, J=8.5Hz), 7.55 (1H, d, J=2Hz).

実施例264

[化554]

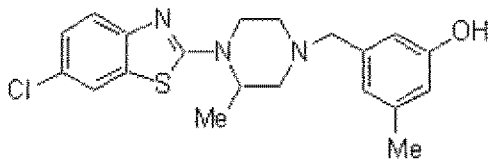


収率:quant. %, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.10 (6H, d, J=6Hz), 2.28 (3H, s), 2.70-2.85 (2H, m), 3.00-3.15 (2H, m), 3.75 (2H, s), 3.82-3.94 (2H, m), 5.53 (1H, brs), 6.52 (1H, s), 6.69 (1H, s), 6.72 (1H, s), 7.51 (1H, d, J=8.5Hz), 7.56 (1H, d, J=8.5Hz), 7.8

4 (1H, s).

実施例265

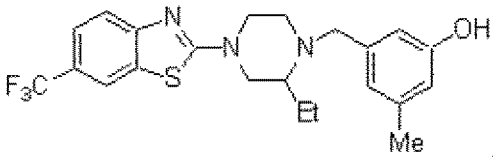
[化555]



収率:quant. %, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.42 (3H, d, J=7Hz), 2.20-2.28 (1H, m), 2.28 (3H, s), 2.30-2.45 (1H, m), 2.70-2.85 (1H, m), 2.90-3.00 (1H, m), 3.43 (1H, d, J=13.5Hz), 3.45-3.55 (1H, m), 3.58 (1H, d, J=13.5Hz), 3.80-3.90 (1H, m), 4.15-4.25 (1H, m), 6.60 (1H, s), 6.66 (1H, s), 6.77 (1H, s), 7.22 (1H, dd, J=8.5, 2Hz), 7.43 (1H, d, J=8.5Hz), 7.54 (1H, d, J=2Hz).

実施例266

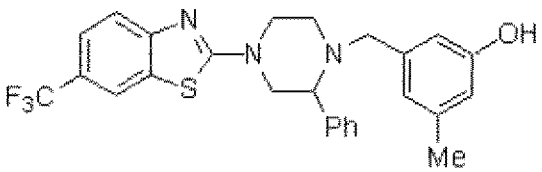
[化556]



収率:quant. %, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.01 (3H, t, J=7.5Hz), 1.55-1.78 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.30-2.40 (1H, m), 2.48-2.56 (1H, m), 2.79-2.83 (1H, m), 3.18 (1H, d, J=13.5Hz), 3.37-3.56 (2H, m), 3.65-3.77 (1H, m), 3.82 (1H, dd, J=13, 3Hz), 3.93 (1H, d, J=13.5Hz), 6.57 (1H, s), 6.67 (1H, s), 6.70 (1H, s), 7.52 (1H, dd, J=8.5, 1.5Hz), 7.57 (1H, d, J=8.5Hz), 7.84 (1H, d, J=1.5Hz).

実施例267

[化557]

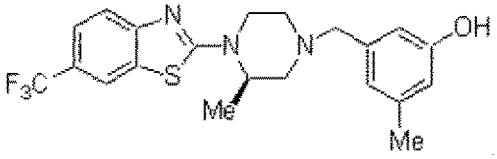


収率:99 %, 1H-NMR(CDCl3): δ 2.27 (3H, s), 2.27-2.35 (1H, m), 2.77 (1H, d, J=13.5Hz), 3.02 (1H, d, J=11.5Hz), 3.28-3.50 (3H, m), 3.75 (1H, d, J=13.5Hz), 3.98 (1

H, d, J=11Hz), 4.10-4.18 (1H, m), 5.61 (1H, brs), 6.54 (1H, s), 6.61 (1H, s), 6.64 (1H, s), 7.30-7.43 (3H, m), 7.45-7.60 (4H, m), 7.86 (1H, s).

実施例268

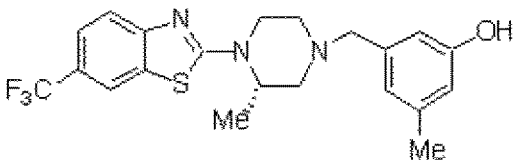
[化558]



収率:96%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.42 (3H, d, J=6.5Hz), 2.18 (1H, td, J=12, 3.5Hz), 2.29 (3H, s), 2.29-2.40 (1H, m), 2.74 (1H, d, J=11.5Hz), 2.89 (1H, d, J=11.5Hz), 3 .39 (1H, d, J=13Hz), 3.47 (1H, d, J=13Hz), 3.55 (1H, td, J=12.5, 3.5Hz), 3.90 (1H, d, J=13Hz), 4.16-4.29 (1H, m), 6.58 (1H, s), 6.69 (1H, s), 6.70 (1H, s), 7.51 (1H, dd, J=8.5, 1.5Hz), 7.57 (1H, d, J=8.5Hz), 7.84 (1H, d, J=1.5Hz).

実施例269

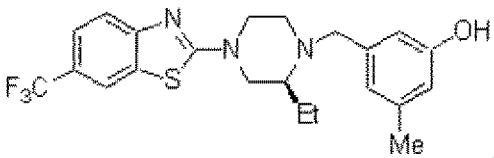
[化559]



収率:quant. %, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.43 (3H, d, J=6.5Hz), 2.14-2.41 (5H, m), 2.71-2.80 (1H, m), 2.86-2.92 (1H, m), 3.35-3.59 (3H, m), 3.85-3.97 (1H, m), 4.17-4.29 (1H, m), 6.58 (1H, s), 6.69 (1H, s), 6.72 (1H, s), 7.48-7.60 (2H, m), 7.84 (1H, s).

実施例270

[化560]

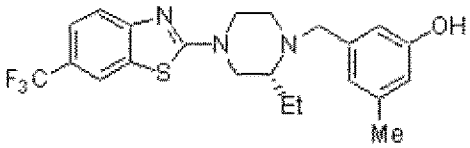


収率:96%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.00 (3H, t, J=7.5Hz), 1.55-1.75 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.29-2.38 (1H, m), 2.47-2.57 (1H, m), 2.78-2.88 (1H, m), 3.17 (1H, d, J=13.5Hz), 3.37-3.55 (2H, m), 3.65-3.85 (2H, m), 3.93 (1H, d, J=13.5Hz), 6.57 (1H, s),

6.67 (1H, s), 6.69 (1H, s), 7.52 (1H, d, J=8.5Hz), 7.57 (1H, d, J=8.5Hz), 7.84 (1H, s).

実施例271

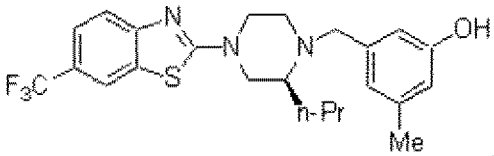
[化561]



収率:92%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.01 (3H, t, J=7.5Hz), 1.57-1.79 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.29-2.40 (1H, m), 2.46-2.58 (1H, m), 2.77-2.89 (1H, m), 3.18 (1H, d, J=13Hz), 3.32-3.58 (2H, m), 3.65-3.87 (2H, m), 3.93 (1H, d, J=13Hz), 6.57 (1H, s), 6.67 (1H, s), 6.69 (1H, s), 7.52 (1H, d, J=8.5Hz), 7.57 (1H, d, J=8.5Hz), 7.84 (1H, s).

実施例272

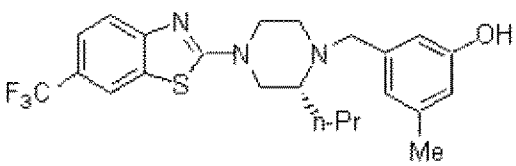
[化562]



収率:95%, 1H-NMR(CDCl3): δ 0.93 (3H, t, J=7.5Hz), 1.30-1.70 (4H, m), 2.29 (3H, s), 2.29-2.39 (1H, m), 2.55-2.65 (1H, m), 2.79-2.88 (1H, m), 3.19 (1H, d, J=13.5Hz), 3.41 (1H, dd, J=12.5, 8Hz), 3.48-3.58 (1H, m), 3.65-3.75 (1H, m), 3.82 (1H, dd, J=12.5, 2.5Hz), 3.92 (1H, d, J=13.5Hz), 6.57 (1H, s), 6.68 (1H, s), 6.70 (1H, s), 7.51 (1H, dd, J=8.5, 1.5Hz), 7.55 (1H, d, J=8.5Hz), 7.84 (1H, d, J=1.5Hz).

実施例273

[化563]

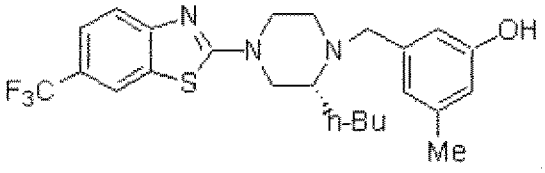


収率:98%, 1H-NMR(CDCl3): δ 0.93 (3 H, t, J = 7.5 Hz), 1.30-1.41 (1 H, m), 1.48-1.63 (3 H, m), 2.29 (3 H, s), 2.29-2.36 (1 H, m), 2.56-2.62 (1 H, m), 2.79-2.86 (1

H, m), 3.19 (1 H, d, J = 13.5 Hz), 3.41 (1 H, dd, J = 7.8, 12.9 Hz), 3.50-3.57 (1 H, m), 3.69-3.81 (2 H, m), 3.92 (1 H, d, J = 13.5 Hz), 6.67 (1 H, s), 6.68 (2 H, s), 7.50-7.59 (2 H, m), 7.84 (1 H, s)

実施例274

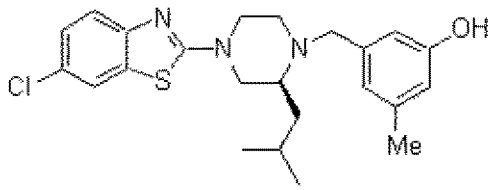
[化564]



収率:98%, 1H-NMR(CDCl3): δ 0.91 (3H, t, J=7Hz), 1.26-1.75 (6H, m), 2.30 (3H, s), 2.30-2.40 (1H, m), 2.52-2.63 (1H, m), 2.77-2.87 (1H, m), 3.19 (1H, d, J=13.5 Hz), 3.35-3.45 (1H, m), 3.47-3.57 (1H, m), 3.65-3.75 (1H, m), 3.81 (1H, dd, J=12.5, 2.5Hz), 3.92 (1H, d, J=13.5Hz), 5.49 (1H, brs), 6.57 (1H, s), 6.67 (1H, s), 6.69 (1H, s), 7.52 (1H, dd, J=8.5, 1.5Hz), 7.57 (1H, d, J=8.5Hz), 7.84 (1H, d, J=1.5Hz)

実施例275

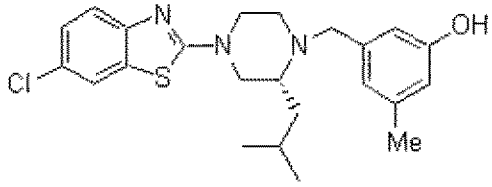
[化565]



収率:96%, 1H-NMR(CDCl3): δ 0.91 (3H, d, J=6.5Hz), 0.95 (3H, d, J=6.5Hz), 1.32-1.46 (1H, m), 1.47-1.59 (1H, m), 1.62-1.78 (1H, m), 2.29 (3H, s), 2.33-2.45 (1H, m), 2.62-2.74 (1H, m), 2.75-2.87 (1H, m), 3.27 (1H, d, J=13.5Hz), 3.36 (1H, dd, J=12.5, 7.5Hz), 3.55-3.65 (2H, m), 3.70-3.79 (1H, m), 3.86 (1H, d, J=13.5Hz), 6.56 (1H, s), 6.69 (2H, s), 7.22 (1H, dd, J=8.5, 2Hz), 7.43 (1H, d, J=8.5Hz), 7.54 (1H, d, J=2Hz).

実施例276

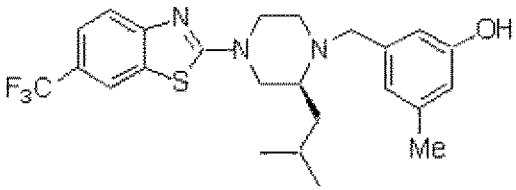
[化566]



収率:quant.%, 1H-NMR(CDCl3): δ 0.91 (3H, d, J=6.5Hz), 0.95 (3H, d, J=6.5Hz), 1.30-1.59 (2H, m), 1.62-1.79 (1H, m), 2.18 (1H, s), 2.29 (3H, s), 2.30-2.45 (1H, m), 2.60-2.72 (1H, m), 2.75-2.88 (1H, m), 3.27 (1H, d, J=13.5Hz), 3.29-3.42 (1H, m), 3.53-3.65 (2H, m), 3.74 (1H, dd, J=12.5, 3.5Hz), 3.86 (1H, d, J=13.5Hz), 6.56 (1H, s), 6.67 (1H, s), 6.70 (1H, s), 7.23 (1H, dd, J=8.5, 2.0Hz), 7.43 (1H, d, J=8.5Hz), 7.54 (1H, d, J=2.0Hz).

実施例277

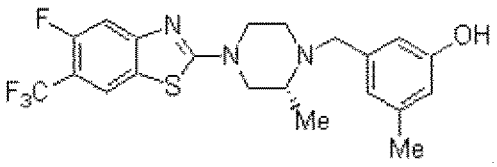
[化567]



収率:98%, 1H-NMR(CDCl3): δ 0.91 (3H, d, J=6.5Hz), 0.95 (3H, d, J=6.5Hz), 1.37-1.45 (1H, m), 1.46-1.60 (1H, m), 1.64-1.77 (1H, m), 2.29 (3H, s), 2.36-2.47 (1H, m), 2.64-2.75 (1H, m), 2.78-2.90 (1H, m), 3.29 (1H, d, J=13.5Hz), 3.42 (1H, dd, J=12.5, 7.5Hz), 3.65 (2H, t, J=5Hz), 3.78 (1H, dd, J=13, 3Hz), 3.86 (1H, d, J=13.5Hz), 6.57 (1H, s), 6.70 (2H, s), 7.51 (1H, dd, J=8.5, 1.5Hz), 7.57 (1H, d, J=8.5Hz), 7.84 (1H, d, J=1.5Hz).

実施例278

[化568]

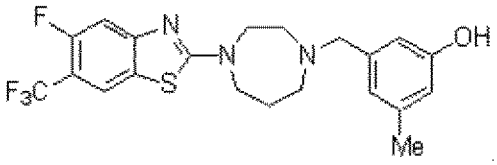


収率:99%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.21 (3H, d, J=6Hz), 2.22-2.28 (1H, m), 2.29 (3H, s), 2.59-2.70 (1H, m), 2.83 (1H, dt, J=12, 3.5Hz), 3.13 (1H, d, J=13.5Hz), 3.21 (1

H, dd, J=11, 8.5Hz), 3.39-3.50 (1H, m), 3.72-3.83 (1H, m), 3.84-3.93 (1H, m), 3.97 (1H, d, J=13.5Hz), 6.56 (1H, s), 6.65 (1H, s), 6.70 (1H, s), 7.26 (1H, d, J=11.5Hz), 7.73 (1H, d, J=7Hz).

実施例279

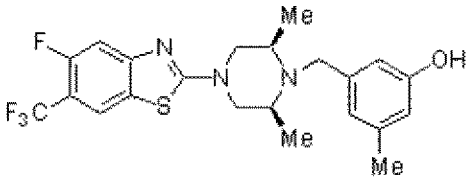
[化569]



収率:quant.%, 1H-NMR(CDCl3): δ 2.00-2.14 (2H, m), 2.22 (3H, s), 2.68-2.93 (4H, m), 3.53-3.95 (6H, m), 6.60 (2H, s), 6.72(1H, s), 7.24 (1H, d, J=11.5Hz), 7.72 (1H, d, J=7.0Hz), 7.85 (1H, s).

実施例280

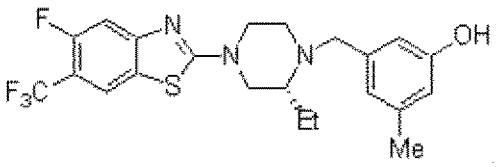
[化570]



収率:89%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.13 (6H, d, J=6.0Hz), 2.29 (3H, s), 2.72-2.88 (2H, m), 3.01-3.19 (2H, m), 3.77 (2H, s), 3.89 (2H, d, J=12.0Hz), 6.52 (1H, s), 6.70 (1H, s), 6.72 (1H, s), 7.27 (1H, d, J=11.5Hz), 7.75 (1H, d, J=6.5Hz).

実施例281

[化571]

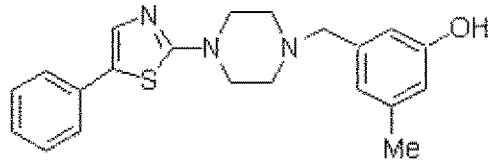


収率:95%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.01 (3H, t, J=7.5Hz), 1.48-1.80 (2H, m), 2.25-2.40 (1H, m), 2.30 (3H, s), 2.46-2.58 (1H, m), 2.78-2.89 (1H, m), 3.19 (1H, d, J=13.5Hz), 3.32-3.57 (2H, m), 3.64-3.75 (1H, m), 3.76-3.87 (1H, m), 3.93 (1H, d, J=13.5Hz), 6.57 (1H, s), 6.67 (1H, s), 6.70 (1H, s), 7.27 (1H, d, J=11.5Hz), 7.74 (1H, d,

J=7.0Hz).

実施例282

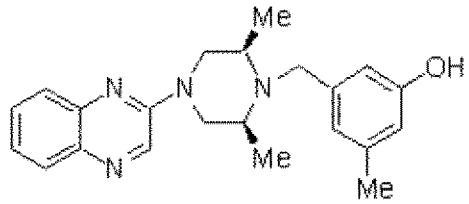
[化572]



収率:quant%, 1H-NMR(CDCl3): δ 2.23 (3H, s), 2.62-2.80 (4H, m), 3.52-3.73 (6H, m), 6.63 (1H, s), 6.65 (1H, s), 6.78 (1H, s), 7.20 (1H, t, J=7.5Hz), 7.31 (2H, t, J=7.5Hz), 7.35-7.44 (3H, m), 8.70 (1H, brs).

実施例283

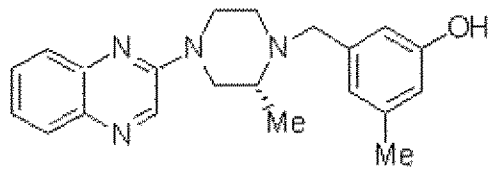
[化573]



収率:93%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.13 (6H, d, J=6.0Hz), 2.29 (3H, s), 2.65-2.80 (2H, m), 2.90 (2H, t, J=11.5Hz), 3.76 (2H, s), 4.29 (2H, d, J=13.0Hz), 6.54 (1H, s), 6.70 (1H, s), 6.75 (1H, s), 7.34-7.43 (1H, m), 7.53-7.62 (1H, m), 7.69 (1H, d, J=8.0Hz), 7.88 (1H, d, J=8.0Hz), 8.55 (1H, s).

実施例284

[化574]

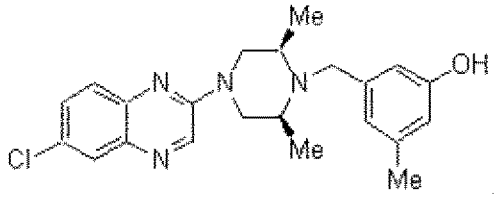


収率:93%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.25 (3H, d, J=5.5Hz), 2.21-2.34 (1H, m), 2.29 (3H, s), 2.54-2.70 (1H, m), 2.83-2.94 (1H, m), 3.07-3.22 (1H, m), 3.14 (1H, d, J=13.5Hz), 3.30-3.45 (1H, m), 4.02 (1H, d, J=13.5Hz), 4.06-4.17 (1H, m), 4.18-4.28 (1H, m), 6.58 (1H, s), 6.66-6.74 (2H, m), 7.34-7.43 (1H, m), 7.53-7.61 (1H, m), 7.68

(1H, dd, J=8.5, 1.0Hz), 7.88 (1H, dd, J=8.5, 1.0Hz), 8.55 (1H, s).

実施例285

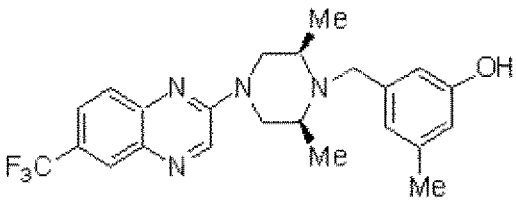
[化575]



収率:88%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.16 (6H, d, J=6.0Hz), 2.29 (3H, s), 2.65-2.83 (2H, m) 2.94 (2H, t, J=11.5Hz), 3.77 (2H, s), 4.30 (2H, d, J=14.0Hz), 6.52 (1H, s), 6.72 (1H, s), 6.75 (1H, s), 7.50 (1H, dd, J=9.0, 2.5Hz), 7.60 (1H, d, J=9.0Hz), 7.85 (1H, d, J=2.5Hz), 8.54 (1H, s).

実施例286

[化576]

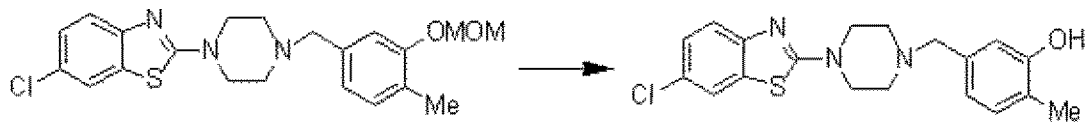


収率:97%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.17 (6H, d, J=6.0Hz), 2.28 (3H, s), 2.66-2.83 (2H, m), 2.90-3.06 (2H, m), 3.79 (2H, s), 4.34 (2H, d, J=13.0Hz), 6.55 (1H, s), 6.69 (1H, s), 6.75 (1H, s), 7.72 (2H, s), 8.14 (1H, s), 8.59 (1H, s).

[0128] 実施例287

5-{[4-(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル)ピペラジン-1-イル]メチル}-2-メチルフェノールの製造

[化577]



6-クロロ-2-[4-(2-メトキシメトキシ-3-メチルベンジル)ピペラジン-1-イル]ベンゾチアゾール1.70g (4.067mmol)、4N 塩酸/ジオキサン溶液8.5mlの混合物を60℃で2時間撹拌した。空冷後、反応液を減圧下濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を

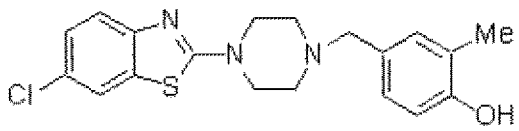
加えアルカリ性にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。結晶をジイソプロピルエーテルで洗浄し5-{[4-(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル)ピペラジン-1-イル]メチル}-2-メチルフェノールを無色結晶として1.33g(87%)得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$): δ 2.24 (3H, s), 2.55 (4H, t, J=5Hz), 3.46 (2H, s), 3.63 (4H, t, J=5 Hz), 5.95 (1H, brs), 6.76 (1H, d, J=7.5Hz), 6.81 (1H, s), 7.07 (1H, d, J=7.5Hz), 7.23 (1H, dd, J=8, 2Hz), 7.45 (1H, d, J=8Hz), 7.55 (1H, d, J=2Hz).

[0129] 以下、実施例287と同様の方法により実施例288～292に記載の化合物を得た。

実施例288

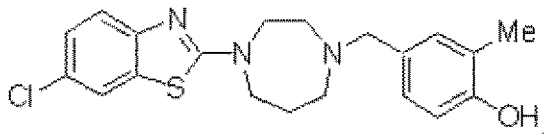
[化578]



収率:100%, ^{1}H-NMR(DMSO-d_6): δ 2.12 (3H, s), 3.08-3.18 (2H, m), 3.39 (2H, d, J = 12.0 Hz), 3.65 (2H, t, J = 12.0 Hz), 4.13-4.21 (4H, m), 6.85 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.22 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.28 (1H, s), 7.28 (1H, m), 7.49 (1H, d, J = 8.7Hz), 7.99 (1H, d, J = 2.1Hz).

実施例289

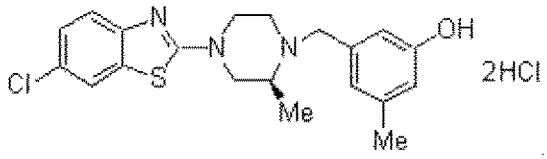
[化579]



収率:80%, ^{1}H-NMR(DMSO-d_6): δ 2.12 (3H, s), 2.16-2.26 (2H, m), 3.03-3.15 (2H, m), 3.49-3.76 (4H, m), 4.02 (4H, s) 6.83 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.19 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.25 (1H, s),7.31 (1H, dd, J = 2.4, 8.7 Hz), 7.45 (1H, d, J = 9.7 Hz), 7.95 (1H, d, J = 2.4 Hz).

実施例290

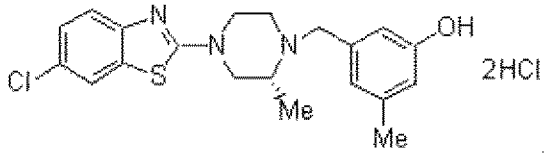
[化580]



収率:77%, 1H-NMR(DMSO-d6): δ 1.59 (3 H, d, J = 6.3 Hz), 2.24 (3 H, s), 3.12 (2 H, br), 3.54 (1 H, br), 3.65 (2 H, br), 3.89-3.96 (1 H, m), 4.09 (1 H, d, J = 14.1 Hz), 4.21 (1 H, d, J = 12.9 Hz), 4.63 (1 H, d, J = 11.2 Hz), 6.68 (1 H, s), 6.81 (1 H, s), 6.88 (1 H, s), 7.34 (1 H, dd, J = 2.1, 8.7 Hz), 7.50 (1 H, d, J = 8.7 Hz), 8.00 (1 H, d, J = 2.1 Hz), 11.6 (1 H, s)

実施例291

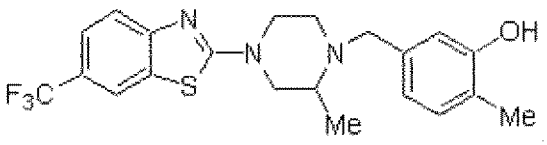
[化581]



収率:84%, 1H-NMR(DMSO-d6): δ 1.58 (3 H, d, J = 6.0 Hz), 2.24 (3 H, s), 3.16 (2 H, br), 3.53 (1 H, br), 3.64 (1 H, br), 3.89-3.96 (2 H, m), 4.08 (1 H, d, J = 12.9 Hz), 4.21 (1 H, d, J = 12.9 Hz), 4.63 (1 H, d, J = 12.0 Hz), 6.68 (1 H, s), 6.81 (1 H, s), 6.87 (1 H, s), 7.34 (1 H, dd, J = 2.1, 8.7 Hz), 7.50 (1 H, d, J = 8.7 Hz), 8.00 (1 H, d, J = 2.1 Hz), 11.6 (1 H, br)

実施例292

[化582]

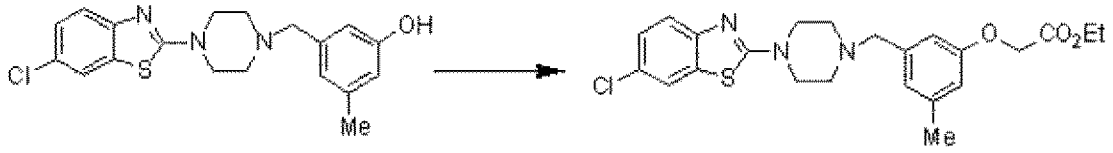


収率:84%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.21 (3H, d, J=6Hz), 2.24 (3H, s), 2.25-2.33 (1H, m), 2.59-2.70 (1H, m), 2.81 (1H, dt, J=12, 3Hz), 3.14 (1H, d, J=13.5Hz), 3.15-3.25 (1H, m), 3.39-3.50 (1H, m), 3.73-3.83 (1H, m), 3.84-3.94 (1H, m), 3.98 (1H, d, J= 13.5Hz), 5.18 (1H, brs), 6.79 (1H, d, J=7.5Hz), 6.80 (1H, s), 7.07 (1H, d, J=7.5Hz), 7.51 (1H, d, J=8.5Hz), 7.57 (1H, d, J=8.5Hz), 7.84 (1H, s).

[0130] 実施例293

{3-[[4-(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル)ピペラジン-1-イル]メチル]-5-メチル}フェノキシ酢酸エチルの製造

[化583]



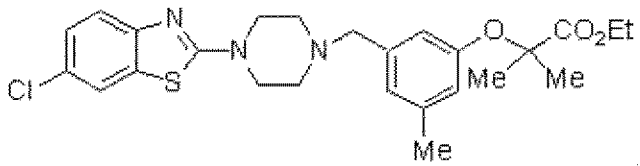
3-{[4-(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル)ピペラジン1-イル]メチル}-5-メチルフェノール0.50g(1.34mmol)、ブロモ酢酸エチル0.22ml(2.01mmol)、炭酸セシウム0.65g(2.01mmol)の無水N,N-ジメチルホルムアミド5mlの混合物を50℃で17時間撹拌した。反応液に水及び酢酸エチルを加え抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製し、{3-[[4-(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル)ピペラジン-1-イル]メチル]-5-メチル}フェノキシ酢酸エチルを淡黄色油状物として0.48g(78%)得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$): δ 1.28 (3H, t, J=7Hz), 2.32 (3H, s), 2.56 (4H, t, J=5Hz), 3.49 (2H, s), 3.63 (4H, t, J=5Hz), 4.27 (2H, q, J=7Hz), 4.61 (2H, s), 6.64 (1H, s), 6.74 (1H, s), 6.78 (1H, s), 7.23 (1H, dd, J=8.5, 2Hz), 7.43 (1H, d, J=8.5Hz), 7.55 (1H, d, J=2Hz).

[0131] 以下、実施例293と同様の方法により実施例294～329に記載の化合物を得た。

実施例294

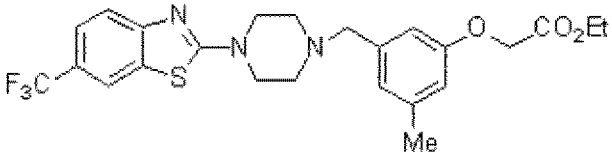
[化584]



収率:84%, ^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ 1.27 (3H, t, J=7Hz), 1.59 (6H, s), 2.29 (3H, s), 2.55 (4H, t, J=5Hz), 3.46 (2H, s), 3.62 (4H, t, J=5Hz), 4.26 (2H, q, J=7Hz), 6.55 (1H, s), 6.60 (1H, s), 6.77 (1H, s), 7.23 (1H, dd, J=8.5, 2Hz), 7.42 (1H, d, J=8.5Hz), 7.55 (1H, d, J=2Hz).

実施例295

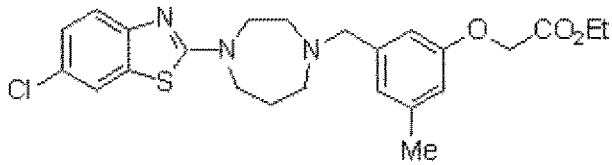
[化585]



収率:78%, ^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ 1.31 (3H, t, J=7Hz), 2.32 (3H, s), 2.58 (4H, t, J=5 Hz), 3.50 (2H, s), 3.68 (4H, t, J=5Hz), 4.28 (2H, q, J=7Hz), 4.62 (2H, s), 6.65 (1H, s), 6.74 (1H, s), 6.78 (1H, s), 7.50-7.60 (2H, m), 7.85 (1H, s).

実施例296

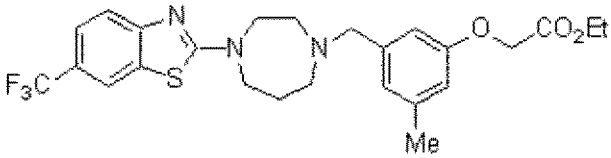
[化586]



収率:93%, ^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ 1.30 (3H, t, J=6.9Hz), 1.98-2.05 (2H, m), 2.30 (3H , s), 2.67 (2H, t, J= 5.1Hz), 2.77-2.81(2H,m),3.57 (2H, s), 3.71-3.75 (4H, m), 4.27 (2H, q, J=7.2Hz), 4.60 (2H, s), 6.63 (1H, s), 6.73 (1H, s), 6.76 (1H, s), 7.23 (1H, d d, J=8.7, 2.4Hz), 7.42 (1H, d, J=8.4Hz), 7.55 (1H, d, J=2.1Hz).

実施例297

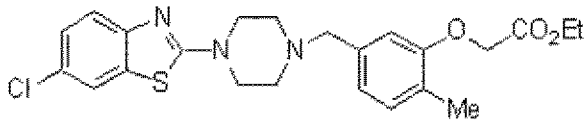
[化587]



収率:66%, ^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ 1.29 (3H, t, J=7Hz), 1.98-2.06 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.68 (2H, t, J=5.5Hz), 2.81 (2H, t, J=5.5Hz), 3.57 (2H, s), 3.70-3.85 (4H, m), 4. 27 (2H, q, J=7Hz), 4.60 (2H, s), 6.63 (1H, s), 6.73 (1H, s), 6.76 (1H, s), 7.48-7.58 (2H, m), 7.84 (1H, s).

実施例298

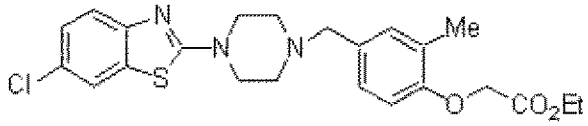
[化588]



収率:68%, ^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ 1.29 (3H, t, J=7Hz), 2.28 (3H, s), 2.55 (4H, t, J=5 Hz), 3.50 (2H, s), 3.62 (4H, t, J=5Hz), 4.26 (2H, q, J=7Hz), 4.65 (2H, s), 6.74 (1H, s), 6.84 (1H, d, J=7.5Hz), 7.10 (1H, d, J=7.5Hz), 7.23 (1H, dd, J=8.5, 2Hz), 7.43 (1H, d, J=8.5Hz), 7.55 (1H, d, J=2Hz).

実施例299

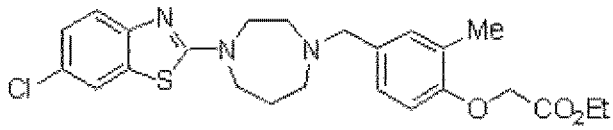
[化589]



収率:84%, ^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ 1.30 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.30 (3H, s), 2.55 (4H, t, J = 5.1 Hz), 3.46 (2H, s), 3.62 (4H, t, J = 5.1 Hz), 4.27 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.64 (2 H, s), 6.66 (1H, dd, J = 8.1 Hz), 7.07 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.13 (1H, s), 7.23 (1H, d d, J = 8.4, 2.1Hz), 7.43 (1H, dd, J = 8.1 Hz), 7.55 (1H, d, J = 2.1Hz)

実施例300

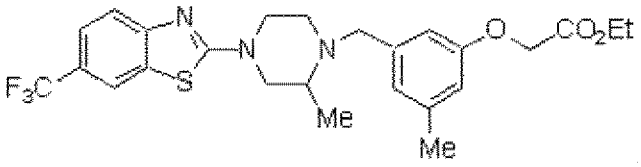
[化590]



収率:90%, ^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ 1.30 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.98-2.05 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.67 (2H, t, J = 5.1 Hz), 2.78 (2H, t, J = 5.1 Hz), 3.54 (2H, s), 3.71-3.78 (4 H, m), 4.27 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.63 (2H, s), 6.64 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.05 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.11 (1H, s), 7.22 (1H, dd, J = 8.7, 2.1 Hz), 7.42 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7 .54 (1H, d, J= 2.1 Hz).

実施例301

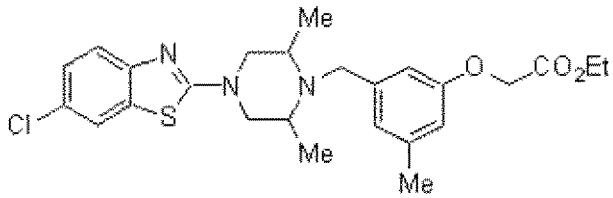
[化591]



収率:92%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.21 (3H, d, J=6Hz), 1.31 (3H, t, J=7Hz), 2.20-2.32 (1H, m), 2.33 (3H, s), 2.60-2.70 (1H, m), 2.77-2.85 (1H, m), 3.05-3.25 (2H, m), 3.35-3.50 (1H, m), 3.70-3.80 (1H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 3.98 (1H, d, J=13.5Hz), 4.28 (2H, q, J=7Hz), 4.61 (2H, s), 6.63 (1H, s), 6.75 (1H, s), 6.78 (1H, s), 7.53 (1H, d, J=8.5Hz), 7.56 (1H, d, J=8.5Hz), 7.84 (1H, s).

実施例302

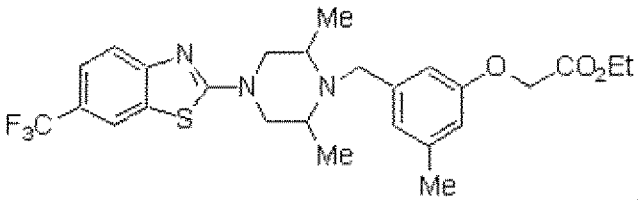
[化592]



収率:74%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.10 (6H, d, J=6Hz), 1.30 (3H, t, J=7Hz), 2.31 (3H, s), 2.70-2.85 (2H, m), 3.01 (1H, d, J=10.5Hz), 3.05 (1H d, J=10.5Hz), 3.76 (2H, s), 3.80-3.90 (2H, m), 4.27 (2H, q, J=7Hz), 4.60 (2H, s), 6.57 (1H, s), 6.78 (1H, s), 6.83 (1H, s), 7.23 (1H, dd, J=8.5, 2Hz), 7.43 (1H, d, J=8.5Hz), 7.55 (1H, d, J=2Hz).

実施例303

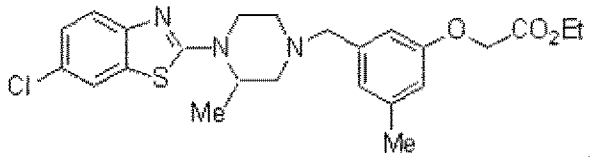
[化593]



収率:93%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.12 (6H, d, J=6Hz), 1.30 (3H, t, J=7Hz), 2.31 (3H, s), 2.70-2.90 (2H, m), 3.00-3.15 (2H, m), 3.77 (2H, s), 3.85-3.95 (2H, m), 4.27 (2H, q, J=7Hz), 4.60 (2H, s), 6.57 (1H, s), 6.78 (1H, s), 6.84 (1H, s), 7.52 (1H, d, J=8.5Hz), 7.56 (1H, d, J=8.5Hz), 7.84 (1H, s).

実施例304

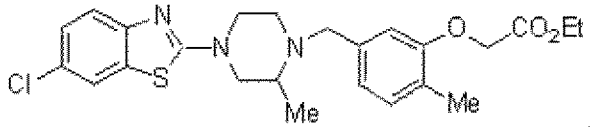
[化594]



収率:95%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.30 (3H, t, J=7Hz), 1.41 (3H, d, J=7Hz), 2.21 (1H, td, J=12, 3.5Hz), 2.25-2.35 (1H, m), 2.32 (3H, s), 2.73 (1H, d, J=11Hz), 2.90 (1H, d, J=11Hz), 3.38 (1H, d, J=13.5Hz), 3.48 (1H, td, J=12, 3.5Hz), 3.52 (1H, d, J=13.5Hz), 3.85 (1H, d, J=12Hz), 4.15-4.25 (1H, m), 4.27 (2H, q, J=7Hz), 4.61 (2H, s), 6.64 (1H, s), 6.76 (1H, s), 6.78 (1H, s), 7.22 (1H, dd, J=8, 2Hz), 7.42 (1H, d, J=8Hz), 7.54 (1H, d, J=2Hz).

実施例305

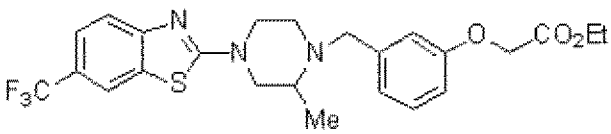
[化595]



収率:43%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.21 (3H, d, J=6Hz), 1.30 (3H, t, J=7Hz), 2.20-2.27 (1H, m), 2.28 (3H, s), 2.60-2.70 (1H, m), 2.75-2.85 (1H, m), 3.10-3.25 (2H, m), 3.35-3.50 (1H, m), 3.68-3.78 (1H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.01 (1H, d, J=13Hz), 4.27 (2H, q, J=7Hz), 4.65 (2H, s), 6.74 (1H, s), 6.85 (1H, d, J=7.5Hz), 7.11 (1H, d, J=7.5Hz), 7.53 (1H, d, J=8.5Hz), 7.56 (1H, d, J=8.5Hz), 7.84 (1H, s).

実施例306

[化596]

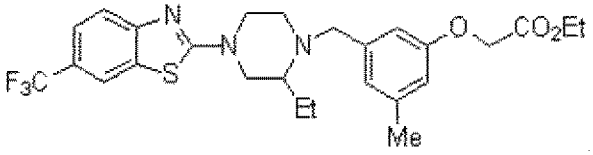


収率:79%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.22 (3H, d, J=6.5Hz), 1.31 (3H, t, J=7Hz), 2.23-2.35 (1H, m), 2.60-2.73 (1H, m), 2.75-2.90 (1H, m), 3.15-3.25 (2H, m), 3.40-3.50 (1H, m), 3.70-3.82 (1H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.03 (1H, d, J=13.5Hz), 4.28 (2

H, q, J=7Hz), 4.63 (2H, s), 6.80 (1H, dd, J=8, 1.5Hz), 6.93-7.02 (2H, m), 7.25 (1H, t, J=8Hz), 7.53 (1H, d, J=8.5Hz), 7.56 (1H, d, J=8.5Hz), 7.84 (1H, s).

実施例307

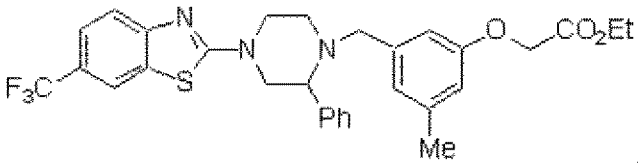
[化597]



収率:81%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.02 (3H, t, J=7.5Hz), 1.31 (3H, t, J=7Hz), 1.58-1.79 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.31-2.38 (1H, m), 2.47-2.58 (1H, m), 2.78-2.88 (1H, m), 3.23 (1H, d, J=13.5Hz), 3.36-3.58 (2H, m), 3.64-3.75 (1H, m), 3.84 (1H, d, J=11 Hz), 3.95 (1H, d, J=13.5Hz), 4.28 (2H, q, J=7Hz), 4.62 (2H, s), 6.63 (1H, s), 6.77 (1H, s), 6.78 (1H, s), 7.51 (1H, d, J=8.5Hz), 7.56 (1H, d, J=8.5Hz), 7.84 (1H, s)

実施例308

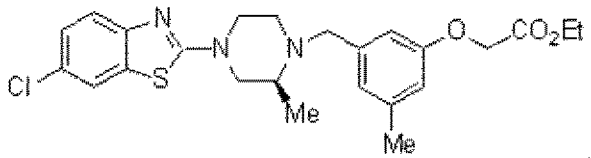
[化598]



収率:91%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.31 (3H, t, J=7Hz), 2.25-2.35 (4H, m), 2.82 (1H, d, J=13.5Hz), 3.01 (1H, d, J=11.5Hz), 3.25-3.50 (3H, m), 3.79 (1H, d, J=13.5Hz), 4.00-4.10 (2H, m), 4.28 (2H, q, J=7Hz), 4.60 (2H, s), 6.59 (1H, s), 6.70 (1H, s), 6.72 (1H, s), 7.30-7.45 (3H, m), 7.50-7.58 (4H, m), 7.84 (1H, s).

実施例309

[化599]

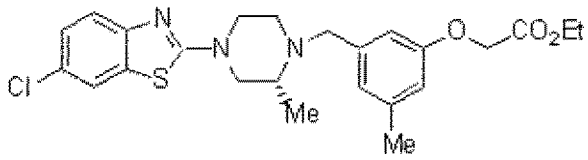


収率:90%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.21 (3 H, d, J = 6.3 Hz), 1.31 (3 H, t, J = 7.2 Hz), 2.22-2.31 (1 H, m), 2.32 (3 H, s), 2.58-2.68 (1 H, m), 2.83 (1 H, dt, J = 3.3, 12.3

Hz), 3.12-3.19 (2 H, m), 3.34-3.43 (1 H, m), 3.71 (1 H, d, J = 12.3 Hz), 3.86 (1 H, d, J = 10.5 Hz), 3.99 (1 H, d, J = 13.5 Hz), 4.28 (2 H, q, J = 7.2 Hz), 4.61 (2 H, s), 6.63 (1 H, s), 6.75 (1H, s), 6.78 (1 H, s), 7.23 (1 H, d, J = 2.4, 8.7 Hz), 7.43 (1 H, d, J = 8.7 Hz), 7.55 (1 H, d, J = 2.4 Hz)

実施例310

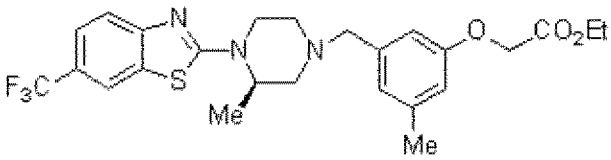
[化600]



収率:70%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.21 (3 H, d, J = 6.3 Hz),1.30 (3 H, t, J = 7.2 Hz), 2.23-2.32 (1 H, m), 2.32 (3 H, s), 2.58-2.67 (1 H, m), 2.80 (1 H, d,J = 3.3, 12.3 Hz), 3.12-3.19 (2 H, m), 3.35-3.42 (1H, m), 3.71 (1 H, dt, J = 12.0 Hz), 3.86 (1 H, dt, J = 12.0 Hz), 3.99 (1 H, d, J = 13.2 Hz), 4.28 (2 H, q, J = 7.2 Hz), 4.61 (2 H, s), 6.63 (1 H, s), 6.75 (1 H, s), 6.78 (1 H, s), 7.23 (1 H, dd, J = 2.1, 8.7 Hz), 7.43 (1 H, d, J = 8.7 Hz), 7.54 (1 H, d, J = 2.1 Hz)

実施例311

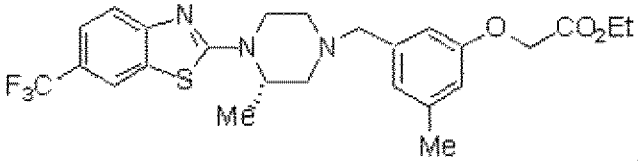
[化601]



収率:89%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.30 (3H, t, J=7Hz), 1.43 (3H, d, J=6.5Hz), 2.23 (1H, td, J=12, 3.5Hz), 2.31 (3H, s), 2.31-2.40 (1H, m), 2.73 (1H, d, J=11Hz), 2.91 (1H, d, J=11Hz), 3.40 (1H, d, J=13Hz), 3.46-3.51 (1H, m), 3.53 (1H, d, J=13Hz), 3.85-3.95 (1H, m), 4.20-4.27 (1H, m), 4.28 (2H, q, J=7Hz), 4.62 (2H, s), 6.65 (1H, s), 6.77 (1H, s), 6.79 (1H, s), 7.52 (1H, d, J=8.5Hz), 7.56 (1H, d, J=8.5Hz), 7.84 (1H, s).

実施例312

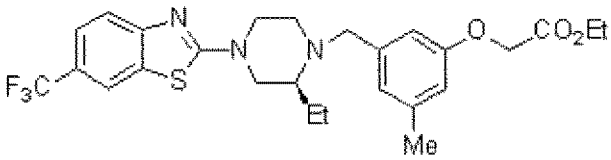
[化602]



収率:84%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.31 (3H, t, J=7.0Hz), 1.43 (3H, d, J=6.5Hz), 2.16-2.28 (1H, m), 2.30-2.39 (1H, m), 2.33 (3H, s), 2.70-2.78 (1H, m), 2.87-2.96 (1H, m), 3.40 (1H, d, J=13.5Hz), 3.45-3.58 (2H, m), 3.86-3.97 (1H, m), 4.18-4.30 (1H, m), 4.28 (2H, q, J=7.0Hz), 4.62 (2H, s), 6.65 (1H, s), 6.75-6.82 (2H, m), 7.48-7.60 (2H, m), 7.84 (1H, s).

実施例313

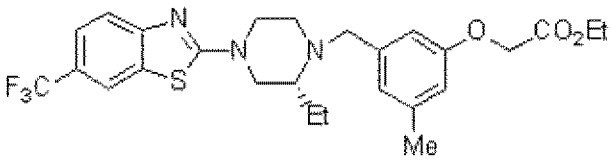
[化603]



収率:86%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.02 (3H, t, J=7.5Hz), 1.31 (3H, t, J=7Hz), 1.57-1.78 (2H, m), 2.30-2.33 (1H, m), 2.34 (3H, s), 2.48-2.60 (1H, m), 2.78-2.90 (1H, m), 3.17 (1H, d, J=13.5Hz), 3.37-3.58 (2H, m), 3.62-3.73 (1H, m), 3.79-3.88 (1H, m), 3.95 (1H, d, J=13.5Hz), 4.28 (2H, q, J=7Hz), 4.61 (2H, s), 6.63 (1H, s), 6.76 (1H, s), 6.78 (1H, s), 7.51 (1H, d, J=8.5Hz), 7.55 (1H, d, J=8.5Hz), 7.83 (1H, s).

実施例314

[化604]

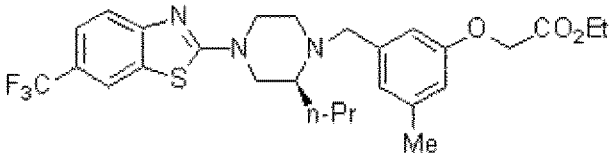


収率:85%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.02 (3H, t, J=7.5Hz), 1.29 (3H, t, J=7Hz), 1.58-1.78 (2H, m), 2.04 (3H, s), 2.05-2.15 (1H, m), 2.48-2.58 (1H, m), 2.79-2.89 (1H, m), 3.23 (1H, d, J=13.5Hz), 3.42 (1H, dd, J=12.5, 8Hz), 3.47-3.56 (1H, m), 3.63-3.72 (1H, m), 3.80-3.90 (1H, m), 3.95 (1H, d, J=13.5Hz), 4.27 (2H, q, J=7Hz), 4.61 (2H, s), 6.63 (1H, s), 6.77 (1H, s), 6.78 (1H, s), 7.52 (1H, d, J=8.5Hz), 7.56 (1H, d, J=

8.5Hz), 7.83 (1H, s).

実施例315

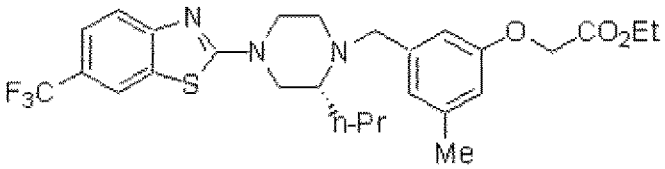
[化605]



収率:60%, 1H-NMR(CDCl3): δ 0.95 (3H, t, J=7.0Hz), 1.22-1.68 (4H, m), 1.31 (3H, t, J=7.0Hz), 2.27-2.40 (1H, m), 2.32 (3H, s), 2.54-2.65 (1H, m), 2.76-2.89 (1H, m), 3.25 (1H, d, J=13.5Hz), 3.41 (1H, dd, J=13.0, 7.5Hz), 3.48-3.59 (1H, m), 3.60-3.71 (1H, m), 3.83 (1H, dd, J=12.5, 3.5Hz), 3.93 (1H, d, J=13.5Hz), 4.28 (2H, q, J=7.0Hz), 4.61 (2H, s), 6.63 (1H, s), 6.76 (1H, s), 6.78 (1H, s), 7.52 (1H, d, J=8.5Hz), 7.56 (1H, d, J=8.5Hz), 7.83 (1H, s).

実施例316

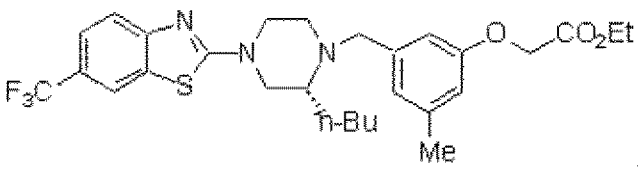
[化606]



収率:90%, 1H-NMR(CDCl3): δ 0.95 (3 H, t, J = 7.2 Hz), 1.31 (3 H, t, J = 7.2 Hz), 1.33-1.62 (4 H, m), 2.32 (3 H, s), 2.32-2.38 (1 H, m), 2.57-2.62 (1 H, m), 2.79-2.86 (1 H, m), 3.24 (1 H, d, J = 13.5 Hz), 3.41 (1 H, dd, J = 7.8, 12.6 Hz), 3.38-3.44 (1 H, m), 3.64-3.69 (1 H, m), 3.83 (1 H, dd, J = 3.0, 12.6 Hz), 3.93 (1 H, d, J = 13.5 Hz), 4.28 (2 H, q, J = 7.2 Hz), 4.61 (2 H, s), 6.63 (1 H, s), 6.77 (2 H, d, J = 6.3 Hz), 7.53-7.55 (2 H, m), 7.83 (1 H, s)

実施例317

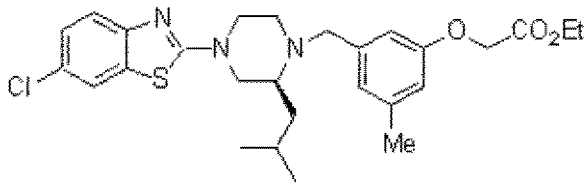
[化607]



収率:64%, 1H-NMR(CDCl3): δ 0.93 (3H, t, J=7.0Hz), 1.22-1.75 (6H, m), 1.31 (3H, t, J=7.0Hz), 2.27-2.39 (1H, m), 2.32 (3H, s), 2.51-2.64 (1H, m), 2.76-2.88 (1H, m), 3.24 (1H, d, J=13.0Hz), 3.41 (1H, dd, J=13.0, 7.5Hz), 3.47-3.59 (1H, m), 3.61-3.72 (1H, m), 3.84 (1H, dd, J=13.0, 3.0Hz), 3.94 (1H, d, J=13.0Hz), 4.28 (2H, q, J=7.0Hz), 4.61 (2H, s), 6.63 (1H, s), 6.76 (1H, s), 6.78 (1H, s), 7.51 (1H, d, J=8.5Hz), 7.56 (1H, d, J=8.5Hz), 7.84 (1H, s).

実施例318

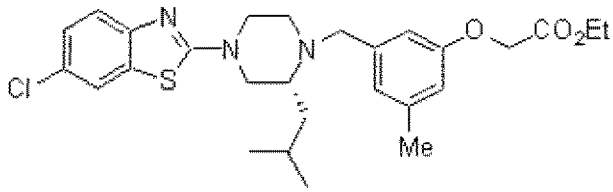
[化608]



収率:83%, 1H-NMR(CDCl3): δ 0.91 (3H, d, J=6.5Hz), 0.95 (3H, d, J=6.5Hz), 1.30 (3H, t, J=7Hz), 1.35-1.45 (1H, m), 1.46-1.58 (1H, m), 1.65-1.80 (1H, m), 2.32 (3H, s), 2.33-2.44 (1H, m), 2.62-2.73 (1H, m), 2.75-2.86 (1H, m), 3.30 (1H, d, J=13.5Hz), 3.35 (1H, dd, J=13, 6.5Hz), 3.58 (2H, t, J=5Hz), 3.75 (1H, dd, J=13, 6.5Hz), 3.87 (1H, d, J=13.5Hz), 4.28 (2H, q, J=7Hz), 4.61 (2H, s), 6.62 (1H, s), 6.76 (1H, s), 6.78 (1H, s), 7.23 (1H, dd, J=8.5, 2Hz), 7.42 (1H, d, J=8.5Hz), 7.54 (1H, d, J=2Hz).

実施例319

[化609]

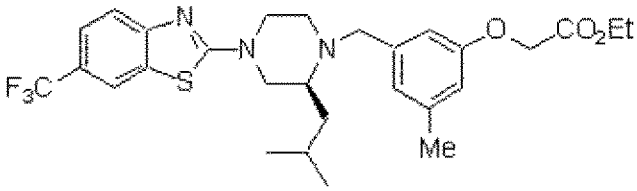


収率:68%, 1H-NMR(CDCl3): δ 0.92 (3H, d, J=6.5Hz), 0.95 (3H, d, J=7.0Hz), 1.20-1.44 (1H, m), 1.30 (3H, t, J=6.5Hz), 1.45-1.80 (2H, m), 2.27-2.47 (1H, m), 2.32 (3H, s), 2.61-2.72 (1H, m), 2.75-2.88 (1H, m), 3.25-3.41 (2H, m), 3.58 (2H, t, J=5.0Hz), 3.75 (1H, dd, J=12.5, 3.5Hz), 3.87 (1H, d, J=13.5Hz), 4.28 (2H, q, J=7.0Hz),

4.61 (2H, s), 6.62 (1H, s), 6.76 (1H, s), 6.78 (1H, s), 7.23 (1H, dd, J=8.0, 2.0Hz), 7.42 (1H, d, J=8.0Hz), 7.54 (1H, d, J=2.0Hz).

実施例320

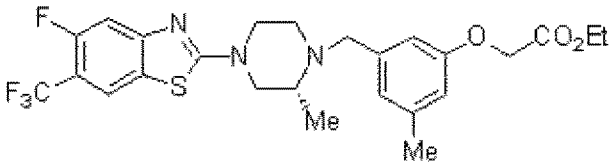
[化610]



収率:85%, 1H-NMR(CDCl3): δ 0.92 (3H, d, J=6.5Hz), 0.95 (3H, d, J=6.5Hz), 1.31 (3H, t, J=7Hz), 1.34-1.45 (1H, m), 1.45-1.55 (1H, m), 1.65-1.80 (1H, m), 2.32 (3H, s), 2.35-2.46 (1H, m), 2.64-2.75 (1H, m), 2.78-2.88 (1H, m), 3.32 (1H, d, J=13.5Hz), 3.42 (1H, dd, J=13, 6.5Hz), 3.60-3.67 (2H, m), 3.79 (1H, dd, J=13, 3.5Hz), 3.87 (1H, d, J=13.5Hz), 4.28 (2H, q, J=7Hz), 4.61 (2H, s), 6.63 (1H, s), 6.77 (1H, s), 6.79 (1H, s), 7.51 (1H, d, J=8.5Hz), 7.56 (1H, d, J=8.5Hz), 7.83 (1H, s).

実施例321

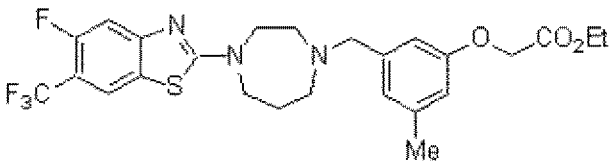
[化611]



収率:98%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.21 (3H, d, J=6Hz), 1.31 (3H, t, J=7Hz), 2.20-2.32 (1H, m), 2.32 (3H, s), 2.59-2.70 (1H, m), 2.75-2.88 (1H, m), 3.16 (1H, d, J=13.5Hz), 3.17-3.25 (1H, m), 3.48-3.50 (1H, m), 3.69-3.80 (1H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 3.98 (1H, d, J=13.5Hz), 4.28 (2H, q, J=7Hz), 4.62 (2H, s), 6.63 (1H, s), 6.75 (1H, s), 6.78 (1H, s), 7.26 (1H, d, J=12Hz), 7.74 (1H, d, J=7Hz).

実施例322

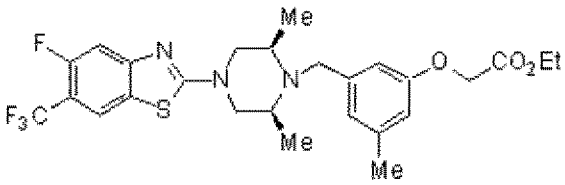
[化612]



収率:69%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.30 (3H, t, J=7.0Hz), 1.96-2.08 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.63-2.71 (2H, m), 2.74-2.84 (2H, m), 3.57 (2H, s), 3.60-3.89 (4H, m), 4.27 (2H, q, J=7.0Hz), 4.60 (2H, s), 6.62 (1H, s), 6.73 (1H, s), 6.75 (1H, s), 7.27 (1H, d, J=7.0Hz), 7.75 (1H, d, J=11.5Hz).

実施例323

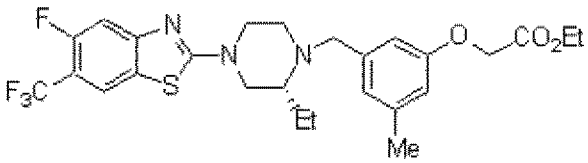
[化613]



収率:75%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.12 (6H, d, J=6.0Hz), 1.30 (3H, t, J=7.0Hz), 2.32 (3H, s), 2.72-2.86 (2H, m), 3.07 (1H, d, J=13.0Hz), 3.11 (1H, d, J=13.0Hz), 3.77 (2H, s), 3.89 (2H, d, J=11.0Hz), 4.28 (2H, q, J=7.0Hz), 4.60 (2H, s), 6.57 (1H, s), 6.78 (1H, s), 6.84 (1H, s), 7.27 (1H, d, J=11.5Hz), 7.75 (1H, d, J=6.0Hz).

実施例324

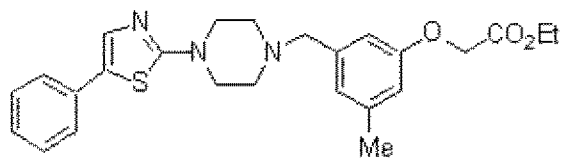
[化614]



収率:79%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.01 (3H, t, J=7.5Hz), 1.31 (3H, t, J=7.0Hz), 1.50-1.80 (2H, m), 2.26-2.39 (1H, m), 2.32 (3H, s), 2.47-2.58 (1H, m), 2.77-2.88 (1H, m), 3.24 (1H, d, J=13.5Hz), 3.36-3.57 (2H, m), 3.61-3.73 (1H, m), 3.77-3.88 (1H, m), 3.94 (1H, d, J=13.5Hz), 4.28 (2H, q, J=7.0Hz), 4.61 (2H, s), 6.62 (1H, s), 6.73-6.82 (2H, m), 7.26 (1H, d, J=11.5Hz), 7.74 (1H, d, J=7.0Hz)

実施例325

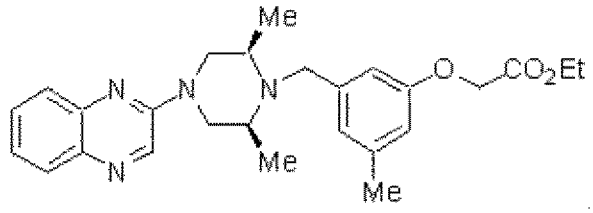
[化615]



収率:71%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.29 (3H, t, J=7.0Hz), 2.31 (3H, s), 2.54 (4H, t, J=5.0Hz), 3.47 (2H, s), 3.52 (4H, t, J=5.0Hz), 4.26 (2H, q, J=7.0Hz), 4.60 (2H, s), 6.64 (1H, s), 6.74 (1H, s), 6.78 (1H, s), 7.18 (1H, tt, J=7.5, 1.5Hz), 7.26-7.35 (2H, m), 7.37-7.44 (3H, m).

実施例326

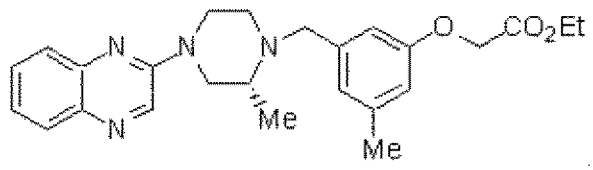
[化616]



収率:74%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.15 (6H, d, J=7.0Hz), 1.30 (3H, t, J=7.0Hz), 2.32 (3H, s), 2.68-2.83 (2H, m), 2.93 (1H, d, J=13.0Hz), 2.96 (1H, d, J=13.0Hz), 3.78 (2H, s), 4.26-4.38 (2H, m), 4.27 (2H, q, J=7.0Hz), 4.61 (2H, s), 6.57 (1H, s), 6.80 (1H, s), 6.86 (1H, s), 7.34-7.43 (1H, m), 7.52-7.62 (1H, m), 7.67 (1H, dd, J=8.5, 1.5Hz), 7.87 (1H, dd, J=8.5, 1.5Hz), 8.56 (1H, s).

実施例327

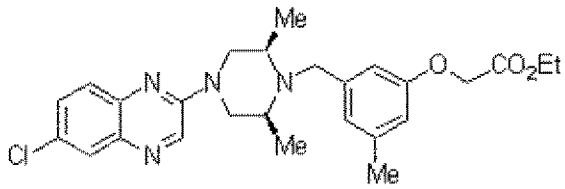
[化617]



収率:79%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.25 (3H, d, J=6.0Hz), 1.31 (3H, t, J=7.0Hz), 2.20-2.32 (1H, m), 2.33 (3H, s), 2.55-2.68 (1H, m), 2.85 (1H, dt, J=12.0, 3.5Hz), 3.14 (1H, d, J=13.0Hz), 3.16 (1H, d, J=13.5Hz), 3.30-3.43 (1H, m), 4.02 (1H, d, J=13.0Hz), 4.04-4.15 (1H, m), 4.17-4.26 (1H, m), 4.28 (2H, q, J=7.0Hz), 4.62 (2H, s), 6.63 (1H, s), 6.77 (1H, s), 6.80 (1H, s), 7.34-7.42 (1H, m), 7.52-7.61 (1H, m), 7.67 (1H, dd, J=8.5, 1.5Hz), 7.87 (1H, dd, J=8.5, 1.5Hz), 8.55 (1H, s).

実施例328

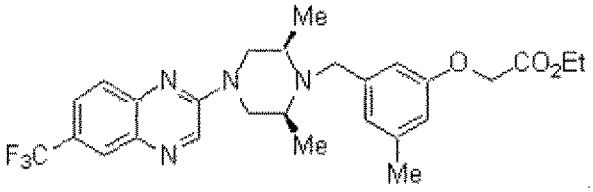
[化618]



収率:74%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.15 (6H, d, J=6.0Hz), 1.30 (3H, t, J=7.0Hz), 2.32 (3H, s), 2.67-2.81 (2H, m), 2.93 (1H, d, J=13.0Hz), 2.97 (1H, d, J=13.0Hz), 3.78 (2H, s), 4.24-4.35 (2H, m), 4.27 (2H, q, J=7.0Hz), 4.61 (2H, s), 6.66 (1H, s), 6.79 (1H, s), 6.86 (1H, s), 7.50 (1H, dd, J=9.5, 2.0Hz), 7.59 (1H, d, J=9.5Hz), 7.85 (1H, d, J=2.0Hz), 8.54 (1H, s).

実施例329

[化619]

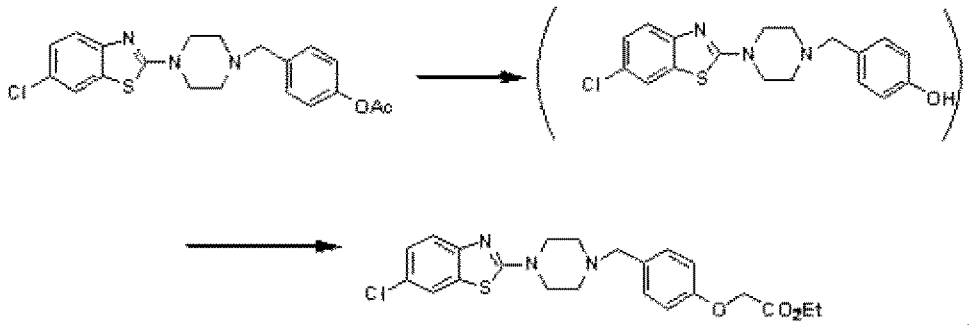


収率:51%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.15 (6H, d, J=6.0Hz), 1.29 (3H, t, J=7.0Hz), 2.31 (3H, s), 2.65-2.79 (2H, m), 2.95 (1H, d, J=13.0Hz), 2.99 (1H, d, J=13.0Hz), 3.76 (2H, s), 4.26 (2H, q, J=7.0Hz), 4.35 (2H, d, J=12.0Hz), 4.62 (2H, s), 6.58 (1H, s), 6.79 (1H, s), 6.86 (1H, s), 7.69 (1H, s), 7.70 (1H, s), 8.13 (1H, s), 8.59 (1H, s).

[0132] 実施例330

4-{[4-(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル)ピペラジン-1-イル]メチル}フェノキシ酢酸エチルの製造

[化620]



酢酸4-{[4-(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル)ピペラジン-1-イル]メチル}フェニル

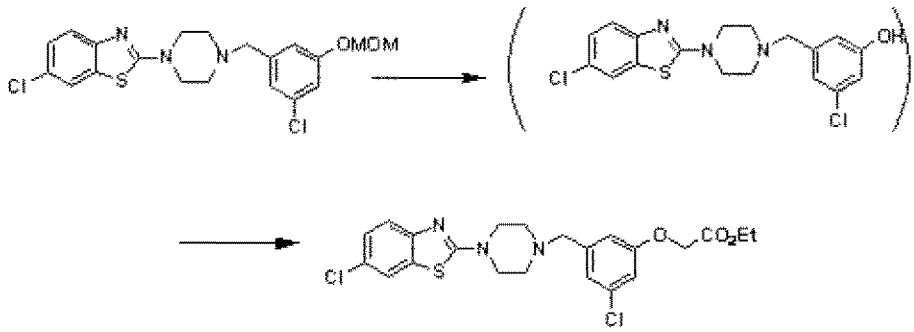
エステル0.33g(0.834mmol)、水酸化リチウム0.04g(0.831mmol)及びTHF8mlの混合物を室温下で5時間撹拌した。反応液を減圧下、溶媒を留去した後、残渣にブロモ酢酸エチル0.14ml(1.26mmol)、炭酸セシウム0.41g(1.26mmol)及び無水N,N-ジメチルホルムアミド4mlを加え、室温下17時間撹拌した。反応液に水及び酢酸エチルを加え抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製し、4-{[4-(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル)ピペラジン-1-イル]メチル}フェノキシ酢酸エチルを無色油状物として0.35g(93%)得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$): δ 1.31 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.55 (4H, t, J = 5.1 Hz), 3.50 (2H, s), 3.62 (4H, t, J = 5.1 Hz), 4.28 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.66 (2H, s), 6.88 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.22-7.26 (4H, m), 7.43 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.55 (1H, d, J = 2.1 Hz).

実施例331

3-クロロ-5-{[4-(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル)ピペラジン-1-イル]メチル}フェノキシ酢酸エチルの製造

[化621]



3-クロロ-5-[4-(2-メトキシメトキシ-3-メチルベンジル)ピペラジン-1-イル]ベンゾチアゾール0.15g (0.346mmol)、4N 塩酸/ジオキサン溶液8.5mlの混合物を60℃で2時間撹拌した。空冷後、反応液を減圧下濃縮した。残渣にブロモ酢酸エチル0.05ml(0.451mmol)、炭酸セシウム0.50g(1.56mmol)及び無水N,N-ジメチルホルムアミド3mlを加え、室温下17時間撹拌した。反応液に水及び酢酸エチルを加え抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製し、3-ク

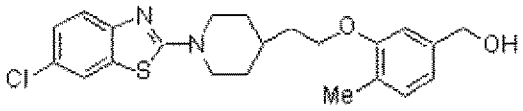
ロロ-5-{[4-(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル)ピペラジン-1-イル]メチル}フェノキシ酢酸エチルを無色油状物として0.13g(77%)得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$): δ 1.31 (3H, t, J = 6.9 Hz), 2.56 (4H, t, J = 5.1 Hz), 3.49 (2H, s), 3.63 (4H, t, J = 5.1 Hz), 4.28 (2H, q, J = 6.9 Hz), 4.61 (2H, s), 6.87 (1H, t, J = 1.5 Hz), 6.84 (1H, s), 6.99 (1H, t, J = 1.5 Hz), 7.24 (1H, dd, J = 2.1, 8.7 Hz), 7.44 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.55 (1H, dd, J = 2.1 Hz)

[0133] 実施例332

実施例217を原料に、実施例129と同様の方法により、以下の化合物を得た。

[化622]

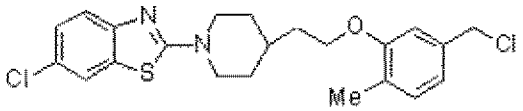


収率:84%, ^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ 1.31-1.50 (2H, m), 1.65 (1H, s), 1.74-1.96 (5H, m), 2.21 (3H, s), 3.07-3.20 (2H, m), 4.02-4.18 (4H, m), 4.65 (2H, d, J=5.5Hz), 6.83 (1H, d, J=7.5Hz), 6.86 (1H, s), 7.12 (1H, d,J=7.5Hz), 7.22 (1H, dd, J=8.5, 2.0Hz), 7.42 (1H, d, J=8.5Hz), 7.54 (1H, d, J=2.0Hz).

実施例333

実施例332を原料に、実施例154と同様の方法により、以下の化合物を得た。

[化623]

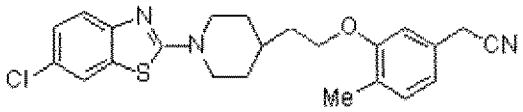


収率:79%, ^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ 1.33-1.52 (2H, m), 1.78-1.98 (5H, m), 2.21 (3H, s), 3.08-3.21 (2H, m), 4.03-4.17 (4H, m), 4.50 (2H, s), 6.82-6.90 (2H, m), 7.11 (1H, d, J=7.5Hz), 7.22 (1H, dd, J=8.5, 2.0Hz), 7.42 (1H, d, J=8.5Hz), 7.55 (1H, d, J=2.0Hz).

実施例334

実施例333を原料に、実施例179と同様の方法により、以下の化合物を得た。

[化624]

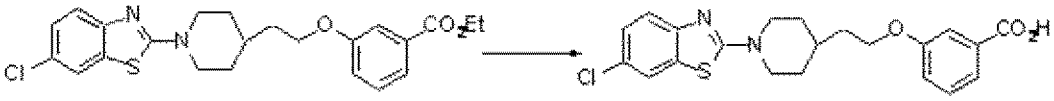


収率:96%, ^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ 1.34-1.52 (2H, m), 1.77-1.97 (5H, m), 2.21 (3H, s), 3.08-3.22 (2H, m), 3.72 (2H, s), 4.01-4.19 (4H, m), 6.75-6.81 (2H, m), 7.13 (1H, d, J=7.5Hz), 7.23 (1H, dd, J=8.5, 2.0Hz), 7.42 (1H, d, J=8.5Hz), 7.55 (1H, d, J=2.0 Hz).

[0134] 実施例335

3-{2-[1-(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル)ピペリジン-4-イル]エトキシ}安息香酸の製造

[化625]



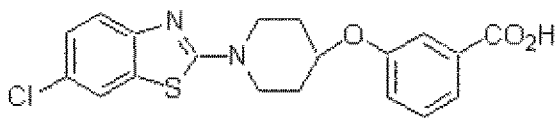
3-{2-[1-(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル)ピペリジン-4-イル]エトキシ}安息香酸エチル0.30g(6.671mmol)、2N-水酸化ナトリウム水溶液1.5ml及びメタノール3mlの混合物を60℃で1時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に水及び2N塩酸水溶液を加え、中性とした。析出結晶を濾取し、水及びジイソプロピルエーテルで洗浄後3-{2-[1-(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル)ピペリジン-4-イル]エトキシ}安息香酸を無色結晶として0.26g(93%)得た。

^{1}H-NMR($DMSO-d_6$): δ 1.20-1.39 (2H, m), 1.66-1.93 (5H, m), 3.10-3.26 (2H, m), 3.94-4.16 (4H, m), 7.20 (1H, dd, J=8.5, 2.5Hz), 7.27 (1H, d, J=8.5, 2.0Hz), 7.36-7.47 (3H, m), 7.52 (1H, d, J=7.5Hz), 7.89 (1H, d, J=2.0Hz).

[0135] 以下、実施例335と同様の方法により実施例336～489に記載の化合物を得た。

実施例336

[化626]

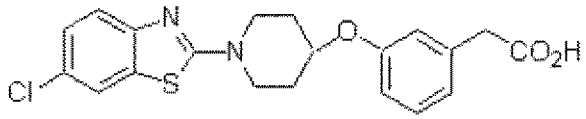


収率:18%, ^{1}H-NMR($DMSO-d_6$): δ 1.68-1.84 (2H, m), 2.00-2.15 (2H, m), 3.50-3.6

4 (2H, m), 3.78-3.92 (2H, m), 4.68-4.81 (1H, m), 7.12-7.18 (1H, m), 7.26-7.39 (2 H, m), 7.43 (1H, d, J=8.5Hz), 7.48-7.55 (2H, m), 7.91 (1H, d, J=2.0Hz).

実施例337

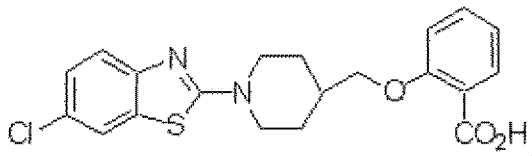
[化627]



収率:27%, ^{1}H-NMR(DMSO-d$_6$): δ 1.66-1.83 (2H, m), 2.00-2.15 (2H, m), 3.48-3.6 4 (4H, m), 3.78-3.93 (2H, m), 4.62-4.75 (1H, m), 6.80-6.98 (3H, m), 7.19-7.28 (1 H, m), 7.29 (1H,dd,J=8.5,2.5Hz),7.44(1H, d, J=8.5Hz), 7.90 (1H, d, J=2.5Hz), 12.2 9 (1H, s).

実施例338

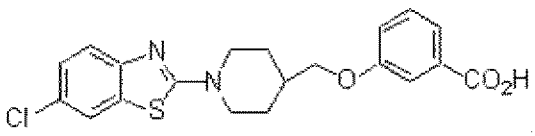
[化628]



収率:84%, ^{1}H-NMR(DMSO-d$_6$): δ 1.35-1.55 (2H, m), 1.85-2.00 (2H, m), 2.00-2.2 0 (1H, m), 3.10-3.30 (2H, m), 3.94 (2H, d, J=6Hz), 4.00-4.15 (2H, m), 6.98 (1H, t, J=7.5Hz), 7.10 (1H, d, J=7.5Hz), 7.27 (1H, dd, J=8.5, 2Hz), 7.41 (1H, d, J=8.5Hz), 7.47 (1H, t, J=7.5Hz), 7.61 (1H, d, J=7.5Hz), 7.89 (1H, d, J=2Hz), 12.50 (1H, brs).

実施例339

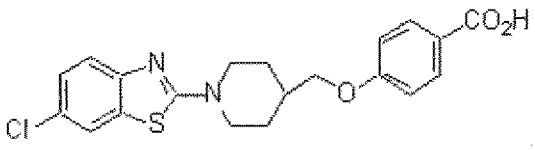
[化629]



収率:84%, ^{1}H-NMR(DMSO-d$_6$): δ 1.30-1.50 (2H, m), 1.80-1.95 (2H, m), 2.00-2.1 5 (1H, m), 3.15-3.30 (2H, m), 3.93 (2H, d, J=6Hz), 4.00-4.15 (2H, m), 7.20 (1H, dd , J=8, 2.5Hz), 7.27 (1H, dd, J=8.5, 2Hz), 7.35-7.45 (3H, m), 7.52 (1H, d, J=8Hz), 7 .88 (1H, d, J=2Hz), 13.0 (1H, brs).

実施例340

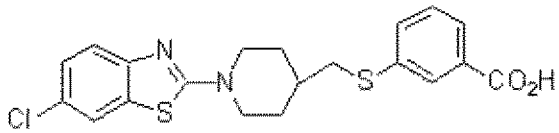
[化630]



収率:59%, ^{1}H-NMR(DMSO-d_6): δ 1.30-1.50 (2H, m), 1.85-1.95 (2H, m), 2.00-2.20 (1H, m), 3.00-3.20 (2H, m), 3.96 (2H, d, J=6.5Hz), 4.04-4.14 (2H, m), 7.00 (2H, d, J=8Hz), 7.28 (1H, dd, J=8.5, 1.5Hz), 7.41 (1H, d, J=8.5Hz), 7.87 (2H, d, J=8Hz), 7.89 (1H, d, J=1.5Hz).

実施例341

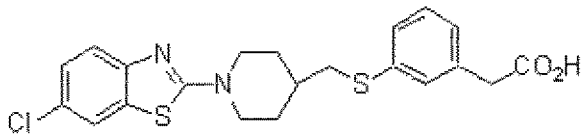
[化631]



収率:88%, ^{1}H-NMR(DMSO-d_6): δ 1.20-1.45 (2H, m), 1.70-1.90 (1H, m), 1.90-2.05 (2H, m), 3.02 (2H, d, J=7Hz), 3.10-3.25 (2H, m), 3.95-4.10 (2H, m), 7.70 (1H, dd, J=8.5, 2Hz), 7.40 (1H, d, J=8.5Hz), 7.44 (1H, t, J=7.5Hz), 7.59 (1H, d, J=7.5Hz), 7.73 (1H, d, J=7.5Hz), 7.83 (1H, s), 7.88 (1H, d, J=2Hz), 13.40 (1H, brs).

実施例342

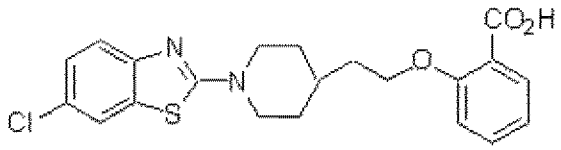
[化632]



収率:32%, ^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ 1.30-1.48 (2H, m), 1.70-1.90 (1H, m), 1.85-2.05 (2H, m), 2.88 (2H, d, J=7Hz), 3.02-3.15 (2H, m), 3.63 (2H, s), 4.05-4.18 (2H, m), 7.05-7.15 (1H, m), 7.24 (1H, dd, J=8.5, 2Hz), 7.25-7.30 (3H, m), 7.42 (1H, d, J=8.5Hz), 7.53 (1H, d, J=2Hz).

実施例343

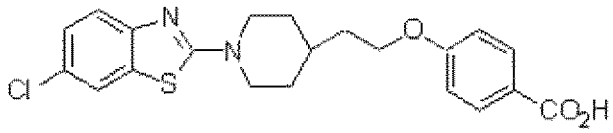
[化633]



収率:88%, ^{1}H-NMR(DMSO-d$_6$): δ 1.20-1.38 (2H, m), 1.71 (2H, q, J=6.0Hz), 1.78-1.94 (3H, m), 3.09-3.23 (2H, m), 3.95-4.07 (2H, m), 4.10 (2H, t, J=6.0Hz), 6.99 (1H, td, J=7.5, 1.5Hz), 7.14 (1H, d, J=7.5Hz), 7.27 (1H, dd, J=8.5, 2.0Hz), 7.40 (1H, d, J=8.5Hz), 7.48 (1H, td, J=1.5, 7.5Hz), 7.60 (1H, dd, J=7.5, 1.5Hz), 7.88 (1H, d, J=2.0Hz), 12.55 (1H, br).

実施例344

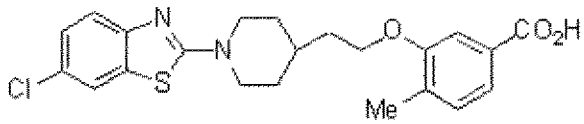
[化634]



収率:82%, ^{1}H-NMR(DMSO-d$_6$): δ 1.20-1.39 (2H, m), 1.68-1.92 (5H, m), 3.10-3.26 (2H,m), 3.08-4.08 (2H, m), 4.12 (2H, t, J=6.0Hz), 7.03 (2H, d, J=9.0Hz), 7.27 (1H, dd, J=8.5, 2.0Hz), 7.40 (1H, d, J=8.5Hz), 7.88 (1H, d, J=2.0Hz), 7.88 (2H, d, J=9.0Hz), 12.62 (1H, br).

実施例345

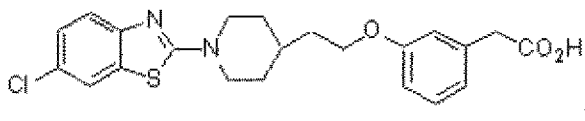
[化635]



収率:75%, ^{1}H-NMR(DMSO-d$_6$): δ 1.22-1.40 (2H,m), 1.70-1.92 (5H, m), 2.21 (3H, s), 3.12-3.24 (2H, m), 3.96-4.08 (2H, m), 4.09 (2H, t, J=6.0Hz), 7.25 (1H, d, J=8.0Hz), 7.27 (1H, dd, J=8.5, 2.0Hz), 7.40 (1H, d, J=8.5Hz),7.43(2H,m),7.88(1H,d, J=2.0Hz).

実施例346

[化636]



収率:78%, ^{1}H-NMR(DMSO-d_6): δ 1.18-1.38 (2H, m), 1.64-1.91 (5H, m), 3.11-3.24 (2H, m), 3.52 (2H, s), 3.96-4.07 (4H, m), 6.78-6.87 (3H, m), 7.21 (1H, t, J=7.5Hz), 7.27 (1H,dd,J=8.5,2.0Hz),7.40(1H, d, J=8.5Hz), 7.88 (1H, d, J=2.0Hz), 12.31 (1H, brs).

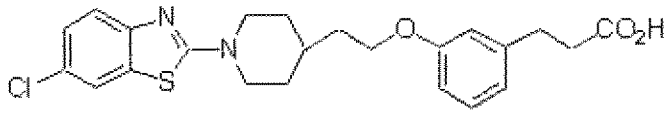
実施例347

[化637]

収率:84%,^{1}H-NMR(DMSO-d_6): δ 1.19-1.39(2H, m), 1.64-1.92(5H,m), 3.09-3.28 (2H, m), 3.47 (2H, s), 3.95-4.10 (4H, m), 6.80 (2H, d, J=8.5Hz), 7.15 (2H, d, J=8.5Hz) ,7.27 (1H, dd, J=8.5, 2.0Hz), 7.40 (1H, d, J=8.5Hz), 7.88 (1H, d, J=2.0Hz).

実施例348

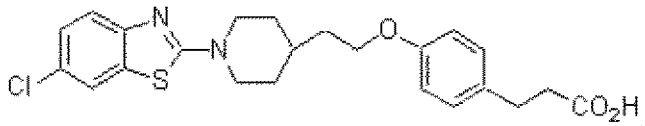
[化638]



収率:35%, ^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ 1.18-1.37 (2H,m), 1.68-1.91 (5H,m),2.77 (2H,t,J=7.5Hz), 3.09-3.43(4H, m), 3.94-4.06 (4H, m), 6.71-6.83 (3H, m), 7.16 (1H, t, J=8.0Hz), 7.27 (1H, dd, J=8.5, 2.0Hz), 7.40 (1H, d, J=8.5Hz), 7.88 (1H, d, J=2.0Hz).

実施例349

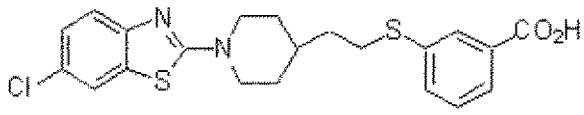
[化639]



収率:27%, ^{1}H-NMR(DMSO-d_6): δ 1.18-1.42 (2H, m), 1.68-1.94 (5H, m), 2.47 (2H, t, J=7.5Hz), 2.80 (2H, t, J=7.5Hz), 3.10-3.23 (2H, m), 3.96-4.10 (4H, m), 6.84 (1H, t, J=7.5Hz), 6.96 (1H, d, J=7.5Hz), 7.12-7.21 (2H, m), 7.27 (1H, dd, J=8.5, 2.0Hz), 7.40 (1H, d, J=8.5Hz), 7.88 (1H, d, J=2.0Hz), 12.09 (1H, s).

実施例350

[化640]



収率:27%, ^{1}H-NMR(DMSO-d$_6$): δ 1.14-1.31 (2H, m),1.50-1.61(2H,m),1.64-1.86(3H, m), 2.96-3.22 (4H, m), 3.93-4.03 (2H, m), 7.23-7.36 (3H, m), 7.39 (1H, d, J=8.5Hz), 7.67 (1H, d, J=7.0Hz), 7.81 (1H, s), 7.88 (1H, d, J=2.0Hz).

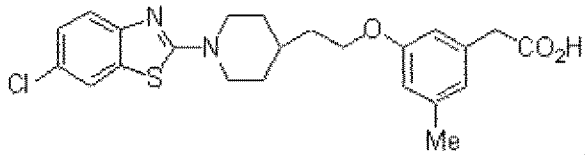
実施例351

[化641]

収率:72%, ^{1}H-NMR(DMSO-d$_6$): δ 1.12-1.32 (2H, m), 1.50-1.63 (2H, m), 1.64-1.87 (3H, m), 2.95-3.06 (2H, m), 3.07-3.22 (2H, m), 3.55 (2H, s), 3.92-4.08 (2H, m), 4.05 (1H, d, J=2.0Hz), 7.17-7.31 (4H, m), 7.39 (1H,d,J=8.5Hz), 7.87 (1H, d, J=7.5Hz), 12.36 (1H, brs).

実施例352

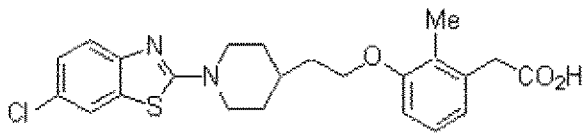
[化642]



収率:65%, ^{1}H-NMR(CDCl$_3$); δ 1.33 (2H, m), 1.73-1.90 (5H, m), 2.31 (3H, s), 3.14 (2H, t, J=12.6Hz), 3.58 (2H, s), 4.01 (2H, t, J=5.7 Hz),4.11(2H,d,J =14.1Hz), 6.65 (2H, s), 6.70 (1H, s), 7.23 (1H, dd, J=8.4, 2.1Hz), 7.43 (1H, d, J=8.4Hz), 7.54 (1H, d, J=2.1Hz)

実施例353

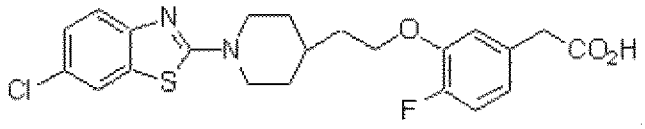
[化643]



収率:90%, ^{1}H-NMR(DMSO-d_6): δ 1.23-1.36 (2H, m), 1.72-1.87 (5H, m), 2.07 (3H, s), 3.15-3.23 (2H, m), 3.56 (2H, s), 4.01 (4H, t, J=5.7Hz), 6.77 (1H, d, J=8.1Hz), 6.87 (1H, d, J=8.1Hz), 7.07 (1H, t, J=8.1Hz), 7.28 (1H, dd, J=8.7, 2.1Hz), 7.40 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.89 (1H, d, J=2.1Hz).

実施例354

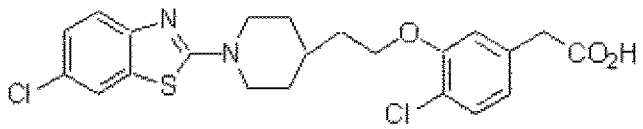
[化644]



収率:65%, ^{1}H-NMR(DMSO-d_6): δ 1.20-1.35 (1H, m), 1.65-1.90 (6H, m), 3.10-3.25 (2H, m), 3.54 (2H, s), 3.95-4.15 (4H, m), 6.75-6.85 (1H, m), 7.10 (1H, dd, J=8, 3.5Hz), 7.14 (1H, d, J=8Hz), 7.24 (1H, dd, J=8.5, 2Hz), 7.40 (1H, d, J=8.5Hz), 7.88 (1H, d, J=2Hz), 12.34 (1H, brs).

実施例355

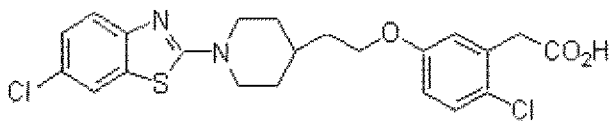
[化645]



収率:36%, ^{1}H-NMR(DMSO-d_6): δ 1.20-1.39 (2H,m),1.66-1.93(5H,m),3.08-3.23 (2H, m), 3.40 (2H, s), 3.94-4.13 (4H, m), 6.76-6.84 (1H, m), 7.06 (1H, s), 7.23-7.32 (2H, m), 7.36-7.43 (1H, m), 7.87 (1H, d, J=2.0Hz).

実施例356

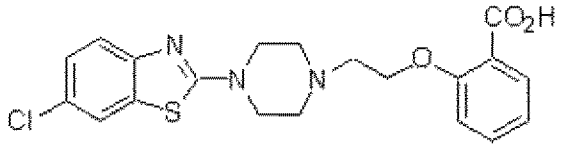
[化646]



収率:59%, ^{1}H-NMR(DMSO-d_6): δ 1.17-1.37 (2H, m), 1.62-1.91 (5H, m), 3.09-3.25 (2H, m), 3.34(2H, s), 3.92-4.07 (4H, m), 6.75 (1H, dd, J=8.5, 3.0Hz), 6.92 (1H, d, J=3.0Hz), 7.21 (1H, d, J=8.5Hz), 7.27 (1H, dd, J=8.5, 2.0Hz), 7.40 (1H, d, J=8.5Hz), 7.88 (1H, d, J=2.0Hz).

実施例357

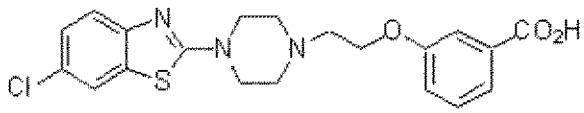
[化647]



収率:63%, ^{1}H-NMR(DMSO-d$_6$): δ 2.69 (4H, t, J=4.5Hz), 2.80 (2H, t, J=5.5Hz), 3.56 (4H, t, J=4.5Hz), 4.22 (2H,t,J=5.5Hz),7.01(1H, t, J=7.5Hz), 7.16 (1H, d, J=7.5Hz), 7.29 (1H, dd, J=8.5, 2.0Hz), 7.43 (1H, d, J=8.5Hz), 7.48 (1H, t, J=7.5Hz), 7.61 (1H, d, J=7.5Hz), 7.91 (1H, d, J=2.0Hz).

実施例358

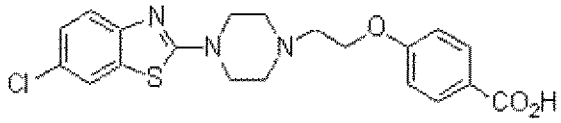
[化648]



収率:31%, ^{1}H-NMR(DMSO-d$_6$): δ 2.65 (4H, t, J=5.0Hz), 2.80 (2H, t, J=5.5Hz), 3.57 (4H, t, J=5.0Hz), 4.15(2H, t, J=5.5Hz), 7.10 (1H, d, J=8.0Hz), 7.27-7.36 (2H, m), 7.41-7.52 (3H, m), 7.91 (1H, d, J=2.2Hz).

実施例359

[化649]



収率:50%, ^{1}H-NMR(DMSO-d$_6$): δ 2.64 (4H, t, J=5.0Hz), 2.80 (2H, t, J=5.5Hz), 3.57 (4H, t, J=5.0Hz), 4.20 (2H, t, J=5.5Hz), 7.03 (2H,d,J=9Hz), 7.29 (1H, dd, J=8.5, 2.0Hz), 7.42 (1H, d, J=8.5Hz), 7.87 (2H, d, J=9.0Hz), 7.91 (1H, d, J=2.0Hz).

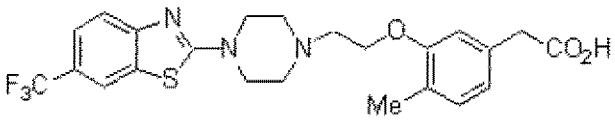
実施例360

[化650]

収率:29%, ^{1}H-NMR(DMSO-d_6): δ 1.18-1.36 (2H, m),1.68-1.88 (5H, m), 3.00-3.25 (2H, m), 3.94-4.07 (2H,m), 4.20 (2H, t, J=6.0Hz), 6.41(1H, d, J=4.0Hz), 7.27(1H, dd, J=8.5, 2.0Hz), 7.40 (1H, d, J=8.5Hz), 7.44 (1H, d, J=4.0Hz), 7.88 (1H, d, J=2.0Hz).

実施例361

[化651]



収率:64%, ^{1}H-NMR(DMSO-d_6): δ 2.13 (3H, s), 2.68 (4H, t, J=5Hz), 2.82 (2H, t, J=5.5Hz), 3.47 (2H, s), 3.63 (4H, t, J=5Hz), 4.10(2H, t, J=5.5Hz), 6.72 (1H, d, J=8Hz), 6.86 (1H, s), 7.05(1H, d, J=7.5Hz), 7.57 (2H, s), 8.25 (1H, s), 12.50 (1H, brs).

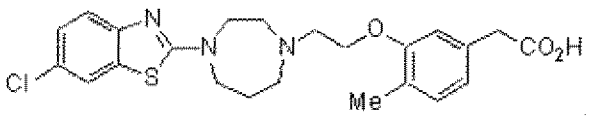
実施例362

[化652]

収率:25%, ^{1}H-NMR(DMSO-d_6): δ 1.88-1.94 (2H, m), 2.73-2.75(2H,m),2.87 (2H, t, J=5.1Hz), 2.92-2.95 (2H, m), 3.25 (2H, s), 3.67-3.72 (4H, m), 4.01 (2H, t, J=5.7Hz), 6.68-6.82 (3H, m), 7.10 (1H, t, J=7.5Hz), 7.26 (1H, dd, J= 8.7, 2.1Hz), 7.40 (1H, d, J=8.7Hz), 7.88 (1H, d, J=2.1Hz).

実施例363

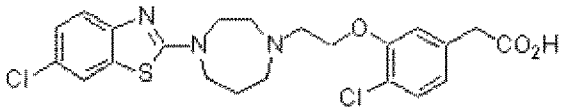
[化653]



収率:68%, ^{1}H-NMR(DMSO-d_6): δ 1.85-1.95 (2H, m), 2.09 (3H, s), 2.75-2.82 (2H, m), 2.92 (2H, t, J=5.5Hz), 2.95-3.02 (2H, m), 3.49 (2H, s), 3.60-3.75 (4H, m), 4.03 (2H, t, J=5.5Hz), 6.71 (1H, d, J=7.5Hz), 6.83 (1H, s), 7.03 (1H, d, J=7.5Hz), 7.26 (1H, dd, J=8.5, 2Hz), 7.39 (1H, d, J=8.5Hz), 7.87 (1H, d, J=2Hz), 12.37 (1H, brs).

実施例364

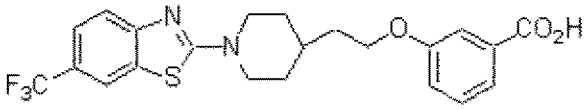
[化654]



収率:67%, ^{1}H-NMR(DMSO-d_6): δ 1.85-1.95 (2H, m), 2.75-2.85 (2H, m), 2.93 (2H, t, J=5.5Hz), 2.95-3.05 (2H, m), 3.55 (2H, s), 3.60-3.80 (4H, m), 4.12 (2H, t, J=5.5Hz), , 6.83 (1H, dd, J=8, 1.5Hz), 7.07(1H, d, J=1.5Hz), 7.25 (1H, dd, J=8.5, 2Hz), 7.33 (1H, d, J=8Hz), 7.39 (1H, d, J=8.5Hz), 7.87 (1H, d, J=2Hz), 12.37 (1H, brs).

実施例365

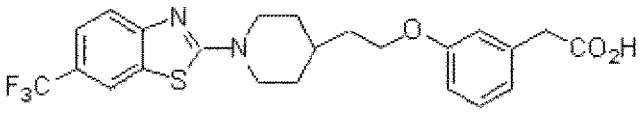
[化655]



収率:45%, ^{1}H-NMR(DMSO-d_6): δ 1.20-1.39 (2H, m), 1.65-1.94 (5H, m), 3.17-3.32 (2H, m), 3.99-4.12 (4H, m), 6.92-6.99 (1H, m), 7.23 (1H, t, J=7.5Hz), 7.40-7.48 (2H, m), 7.51-7.59 (2H, m), 8.21 (1H, s).

実施例366

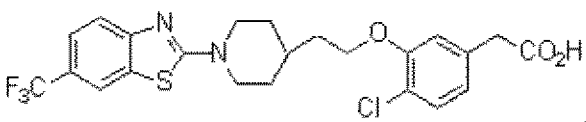
[化656]



収率:48%, ^{1}H-NMR(DMSO-d_6): δ 1.18-1.38 (2H, m), 1.63-1.94 (5H, m), 3.13-3.30 (2H, m), 3.32 (2H, s), 3.93-4.13 (4H,m), 6.70-6.85 (3H, m), 7.13 (1H, t, J=8.0Hz), 7.49-7.60 (2H, m), 8.21 (1H, s).

実施例367

[化657]

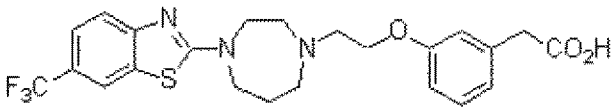


収率:82%, ^{1}H-NMR(DMSO-d_6): δ 1.17-1.42 (2H,m), 1.68-1.96 (5H, m), 3.13-3.3

0 (2H, m), 3.43(2H, s), 3.95-4.19 (4H, m), 6.81 (1H, d, J=7.5Hz), 7.07 (1H, s), 7.2 8 (1H, d, J=7.5Hz), 7.49-7.61 (2H, m), 8.21 (1H, s).

実施例368

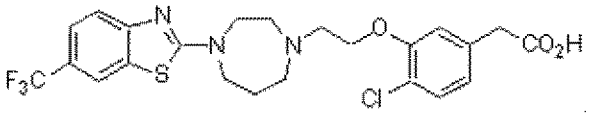
[化658]



収率:77%, ^{1}H-NMR(DMSO-d$_6$): δ 1.85-2.00 (2H, m), 2.68-2.81 (2H, m), 2.82-3.0 3 (4H, m), 3.51 (2H, s), 3.60-3.89 (4H, m), 3.97-4.09 (2H, m), 6.75-6.90 (3H, m), 7.19 (1H, t, J=8.0Hz), 7.50-7.60 (2H, m), 8.22 (1H, s), 12.26 (1H, br).

実施例369

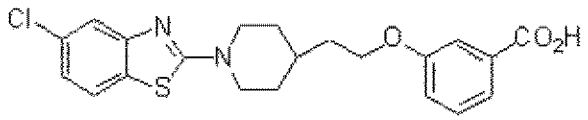
[化659]



収率:78%, ^{1}H-NMR(DMSO-d$_6$): δ 1.84-1.98 (2H, m), 2.74-2.85 (2H, m), 2.86-3.0 7 (4H, m), 3.56 (2H, s), 3.60-3.85 (4H, m), 4.06-4.18 (2H, m), 6.83 (1H, dd, J=8.0, 2.0Hz), 7.07 (1H, d, J=2.0Hz), 7.33 (1H, d, J=8.0Hz), 7.51-7.57 (2H, m), 8.22 (1H , s), 12.35 (1H, br).

実施例370

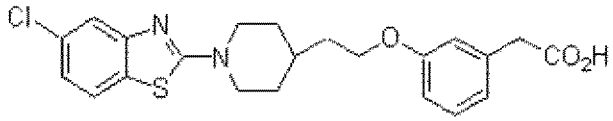
[化660]



収率:68%, ^{1}H-NMR(CDCl$_3$); δ 1.19-1.39 (2H,m),1.64-1.92(5H,m),3.12-3.27 (2H, m), 3.96-4.08(4H,m),6.80-6.87(1H,m),7.06(1H, dd, J=8.0, 2.0Hz), 7.15 (1H, t, J=8. 0Hz), 7.38-7.47 (3H, m), 7.76 (1H, d, J=8.0Hz).

実施例371

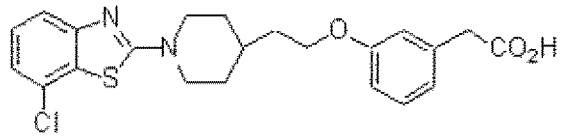
[化661]



収率:87%, ^{1}H-NMR(DMSO-d_6): δ 1.19-1.40 (2H,m),1.63-1.92(5H,m),3.10-3.27 (2H, m), 3.51 (2H, s), 3.94-4.10 (4H, m), 6.77-6.86 (3H, m), 7.07 (1H, dd, J=8.5, 2.0Hz), 7.20 (1H, t, J=7.5Hz), 7.44 (1H, d, J=2.0Hz), 7.76 (1H, d, J=8.5Hz), 12.33 (1H, br).

実施例372

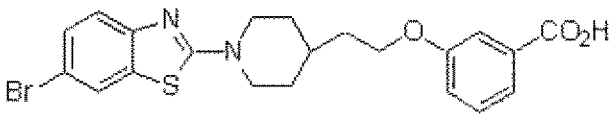
[化662]



収率:36%, ^{1}H-NMR(DMSO-d_6): δ 1.20-1.39 (2H, m), 1.63-1.93 (5H, m), 3.12-3.28 (2H, m),3.53 (2H,s),3.95-4.12 (4H, m), 6.78-6.88 (3H, m), 7.13 (1H, dd, J=8.0, 1.0Hz), 7.20 (1H, t, J=7.5Hz), 7.31 (1H, d, J=8.0Hz), 7.39 (1H, dd, J=8.0, 1.0Hz), 12.31 (1H, s).

実施例373

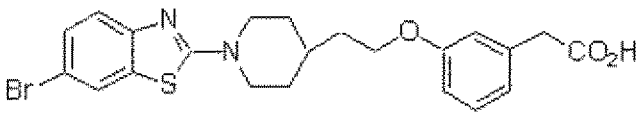
[化663]



収率:89%, ^{1}H-NMR(DMSO-d_6): δ 1.19-1.39 (2H, m), 1.65-1.93 (5H, m), 3.10-3.25 (2H, m), 3.96-4.09 (4H, m), 6.87-6.94 (1H, m), 7.20 (1H, t, J=8.0Hz), 7.31-7.48 (4H, m), 8.00 (1H, d, J=2.0Hz).

実施例374

[化664]

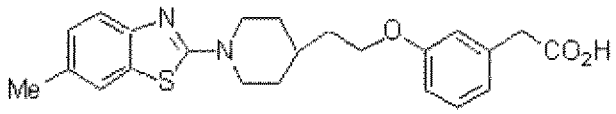


収率:58%, ^{1}H-NMR(DMSO-d_6): δ 1.18-1.37 (2H, m), 1.63-1.91 (5H, m), 3.10-3.2

6 (4H, m), 3.92-4.07 (4H, m), 6.63-6.84 (3H, m), 7.08 (1H, t, J=8.0Hz), 7.31-7.42 (2H, m), 7.99 (1H, d, J=2.0Hz).

実施例375

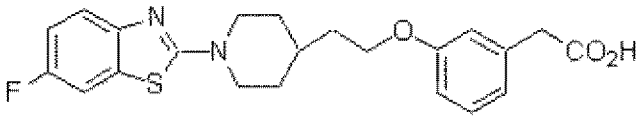
[化665]



収率:46%, ^{1}H-NMR(DMSO-d$_6$): δ 1.18-1.36 (2H, m), 1.61-1.90 (5H, m), 2.32 (3H, s), 3.04-3.19 (2H, m), 3.39 (2H, s), 3.91-4.07 (4H, m), 6.72-6.86 (3H, m), 7.06 (1H, d, J=8.5Hz), 7.16 (1H, t, J=8.0Hz), 7.31 (1H, d, J=8.5Hz), 7.53 (1H, s).

実施例376

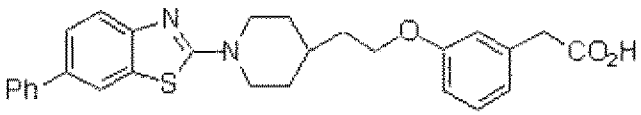
[化666]



収率:83%, ^{1}H-NMR(DMSO-d$_6$): δ 1.18-1.39 (2H,m),1.63-1.92(5H,m),3.07-3.24 (2H, m), 3.52 (2H, s), 3.93-4.09 (4H, m), 6.77-6.78 (3H,m),7.10(1H,td,J=9.0, 2.5Hz), 7.21 (1H, t, J=8.0Hz), 7.41 (1H, dd, J=9.0, 4.5Hz), 7.69 (1H, dd, J=9.0, 2.5Hz), 12.34 (1H, br).

実施例377

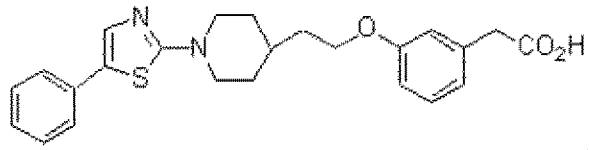
[化667]



収率:51%, ^{1}H-NMR(DMSO-d$_6$): δ 1.18-1.35 (2H, m), 1.63-1.93 (5H, m), 3.09-3.26 (2H, m), 3.52 (2H,s), 3.95-4.13 (4H, m), 6.77-6.90 (3H, m), 7.20 (1H, t, J=8.0Hz), 7.31 (1H,t,J=8.0Hz),7.43 (2H, t, J=8.0Hz), 7.48 (1H, d, J=8.5Hz),7.57 (1H,d,J=8.5Hz), 7.66 (2H,d,J=8.0Hz), 8.07 (1H, s),12.31(1H,br).

実施例378

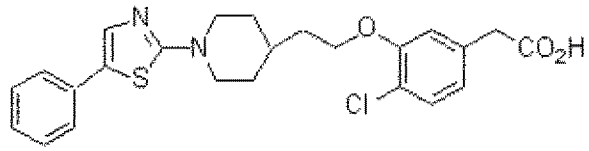
[化668]



収率:77%, ^{1}H-NMR(DMSO-d_6): δ 1.19-1.40 (2H,m),1.64-1.91(5H,m),2.98-3.14 (2H, m), 3.53 (2H, s), 3.86-4.10 (4H, m), 6.78-6.90 (3H, m), 7.16-7.26 (2H, m), 7.31-7.34 (2H, m), 7.44-7.50 (2H, m),7.58 (1H, s), 12.30 (1H, s).

実施例379

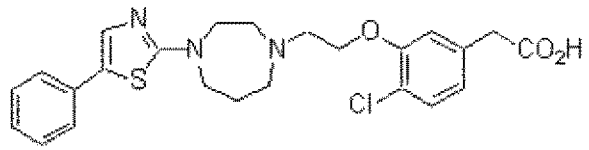
[化669]



収率:76%, ^{1}H-NMR(DMSO-d_6): δ 1.22-1.41 (2H,m),1.68-1.90(5H,m),2.97-3.13 (2H, m), 3.56(2H,s),3.86-3.99(2H,m), 4.06-4.16 (2H, m), 6.84 (1H, dd, J=8.0, 1.5Hz), 7.09 (1H, d,J=1.5Hz),7.20(1H, t, J=7.5Hz), 7.31-7.41 (3H, m), 7.43-7.51 (2H, m), 7.58 (1H, s).

実施例380

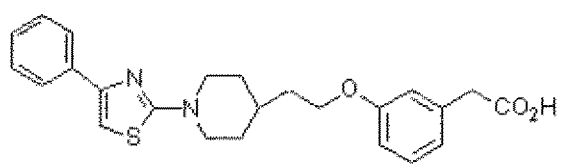
[化670]



収率:69%, 1H-NMR(DMSO-d6): δ 1.83-1.95 (2H, m), 2.73-2.83 (2H, m), 2.87-3.00 (4H, m), 3.52-3.71 (6H, m), 4.12 (2H, m), 6.83 (1H, d, J=7.0Hz), 7.08 (1H, s), 7.18 (1H, t, J=7.5Hz), 7.28-7.38 (3H, m), 7.40-7.47 (2H, m), 7.56 (1H, s).

実施例381

[化671]

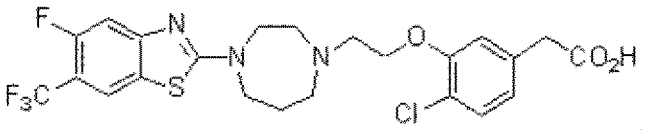


収率:79%, 1H-NMR(DMSO-d6): δ 1.20-1.41 (2H, m),1.65-1.93 (5H, m), 3.05 (2

H, m), 3.53 (2H, s), 3.90-4.10 (4H, m), 6.76-6.87 (3H, m), 7.16-7.32 (3H, m), 7.38 (2H, t, J=7.5Hz), 7.85 (2H, d, J=7.5Hz), 12.29 (1H, s).

実施例382

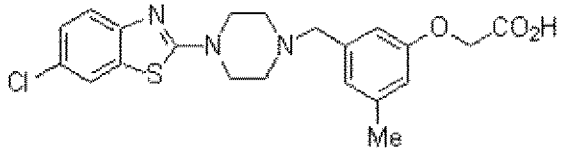
[化672]



収率:54%, 1H-NMR(CDCl3): 1.88-2.03 (2H, m), 2.73-3.04 (6H, m), 3.30 (2H, s), 3.47-3.84 (4H, m), 3.86-4.02 (2H, m), 6.59 (1H, d, J=8.0Hz), 6.68 (1H, s), 7.07 (1H, d, J=8.0Hz), 7.20 (1H, d, J=11.5Hz), 7.68 (1H, d, J=7.0Hz).

実施例383

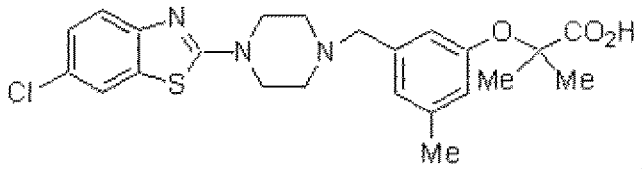
[化673]



収率12%, ^{1}H-NMR(DMSO-d$_6$): δ 2.25 (3H, s), 2.45-2.55 (4H, m), 3.44 (2H, s), 3.50-3.60 (4H, m), 4.47 (2H, s), 6.59 (1H, s), 6.65 (1H, s),7.00(1H,s),7.28(1H,dd, J=8.5, 2Hz), 7.42 (1H, d, J=8.5Hz), 7.90 (1H, d, J=2Hz).

実施例384

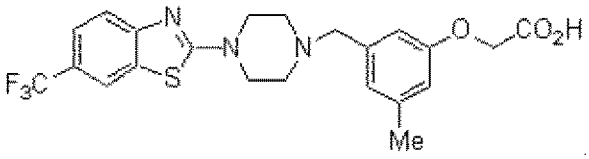
[化674]



収率68%, ^{1}H-NMR(CDCl$_3$); δ 1.60 (6H, s), 2.23 (3H, s), 2.65 (4H, t, J=5Hz), 3.57 (2H, s),3.62(4H, t, J=5Hz), 6.19 (1H, brs), 6.70-6.88 (3H, m), 7.24 (1H, dd, J=8.5, 2Hz), 7.42 (1H, d, J=8.5Hz), 7.54 (1H, d, J=2Hz).

実施例385

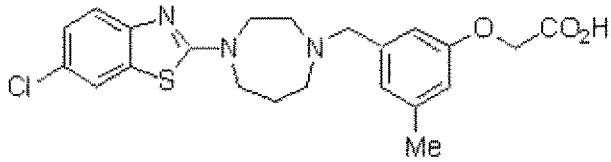
[化675]



収率64%, ^{1}H-NMR(DMSO-d$_6$): δ 2.24 (3H, s), 2.51 (4H, t, J=5.5Hz), 3.43 (2H, s), 3.62 (4H,t,J=5.5Hz),4.10(2H,s),6.53(1H,s), 6.61 (1H,s),6.64(1H,s),7.57 (2H, s), 8.24 (1H, s).

実施例386

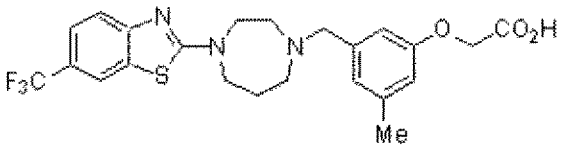
[化676]



収率96%, ^{1}H-NMR(DMSO-d$_6$): δ 1.89-1.97 (2H, m), 2.23 (3H, s), 2.60 (2H, t, J=4.2Hz), 2.74-2.77 (2H, m), 3.55 (2H, s), 3.68-3.70 (4H, m), 4.56 (2H, s), 6.58 (1H, s), 6.65 (1H, s), 6.70 (1H, s), 7.26 (1H, dd, J=9.0, 2.1Hz), 7.39 (1H, d, J=8.7Hz), 7.86 (1H, d, J=2.4Hz).

実施例387

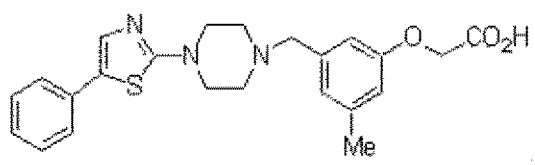
[化677]



収率98%, ^{1}H-NMR(DMSO-d$_6$): δ 1.85-2.00 (2H, m), 2.20 (3H, s), 2.55-2.65 (2H, m), 2.70-2.83 (2H, m), 3.52 (2H, s), 3.55-3.85 (4H, m), 4.14 (2H, s), 6.52 (1H, s), 6.58-6.65 (2H, m), 7.55 (2H, s), 8.22 (1H, s).

実施例388

[化678]

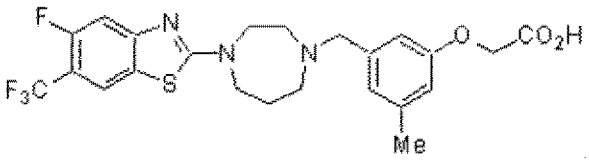


収率59%, 1H-NMR(CD3OD): δ 2.29 (3H, s), 2.60 (4H, t, J=5.0Hz), 3.46-3.57 (6H

, m), 4.36 (2H, s), 6.69 (1H, s), 6.75 (2H, s), 7.21 (1H, t, J=7.5Hz), 7.33 (2H, t, J=7.5Hz), 7.41 (1H, s), 7.45 (2H, d, J=7.5Hz).

実施例389

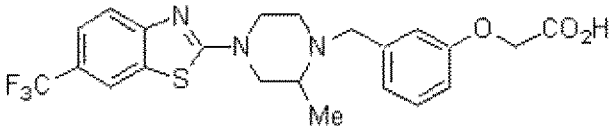
[化679]



収率67%, 1H-NMR(CD3OD): δ 1.98-2.12 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.70-2.81 (2H, m), 2.84-2.94 (2H, m), 3.65 (2H, s), 3.67-3.93 (4H, m), 4.39 (2H, s), 6.67 (1H, s), 6.73 (1H, s), 6.74 (1H, s), 7.27 (1H, d, J=12.0Hz), 7.96 (1H, d, J=7.0Hz).

実施例390

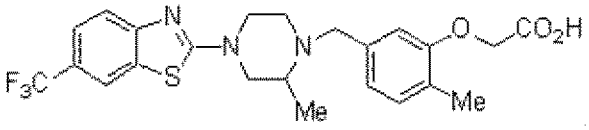
[化680]



収率97%, 1H-NMR(DMSO-d6): δ 1.15 (3H, d, J=6Hz), 2.18-2.33 (1H, m), 2.58-2.70 (1H, m), 2.70-2.83 (1H, m), 3.15-3.30 (2H, m), 3.35-3.50 (1H, m), 3.65-3.80 (1H, m), 3.83 (1H, d, J=11Hz), 3.93 (1H, d, J=14Hz), 4.65 (2H, s), 6.78 (1H, d, J=8Hz), 6.90-6.95 (2H, m), 7.24 (1H, t, J=8Hz), 7.56 (2H, s), 8.24 (1H, s), 13.0 (1H, brs).

実施例391

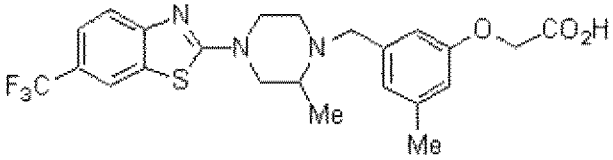
[化681]



収率86%, 1H-NMR(DMSO-d6): δ 1.13 (3H, d, J=6Hz), 2.17 (3H, s), 2.20-2.30 (1H, m), 2.55-2.65 (1H, m), 2.68-2.80 (1H, m), 3.15-3.50 (3H, m), 3.65-3.75 (1H, m), 3.82 (1H, d, J=9Hz), 3.88 (1H, d, J=13.5Hz), 4.68 (2H, s), 6.80 (1H, s), 6.83 (1H, d, J=7.5Hz), 7.09 (1H, d, J=7.5Hz), 7.56 (2H, s), 8.23 (1H, s), 12.30 (1H, brs).

実施例392

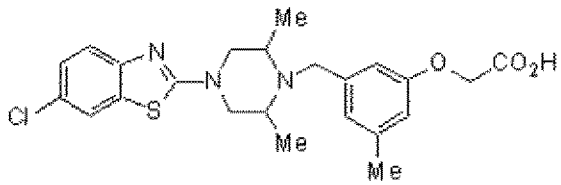
[化682]



収率86%, 1H-NMR(DMSO-d6): δ 1.14 (3H, d, J=6Hz), 2.20-2.25 (1H, m), 2.26 (3H, s), 2.55-2.65 (1H, m), 2.70-2.80 (1H, m), 3.10-3.50 (3H, m), 3.70-3.82 (3H, m), 4.63 (2H, s), 6.61 (1H, s), 6.70 (1H, s), 6.75 (1H, s), 7.55-7.59 (2H, m), 8.24 (1H, s), 12.9 (1H, brs).

実施例393

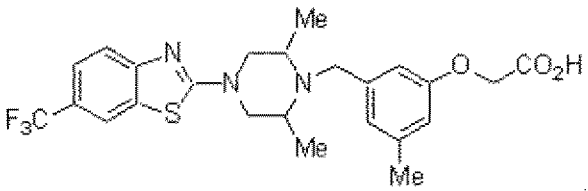
[化683]



収率73%, 1H-NMR(DMSO-d6): δ 1.03 (6H, d, J=6Hz), 2.25 (3H, s), 2.60-2.80 (2H, m), 2.95-3.10 (2H, m), 3.71 (2H, s), 3.80-3.85 (2H, m), 4.61 (2H, s), 6.55 (1H, s), 6.76 (2H, s), 7.28 (1H, dd, J=8.5, 2Hz), 7.42 (1H, d, J=8.5Hz), 7.90 (1H, d, J=2Hz), 12.95 (1H, s).

実施例394

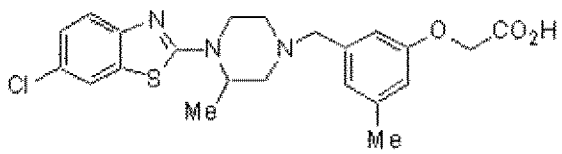
[化684]



収率82%, 1H-NMR(DMSO-d6): δ 1.04 (6H, d, J=6Hz), 2.25 (3H, s), 2.70-2.80 (2H, m), 2.95-3.15 (2H, m), 3.71 (2H, s), 3.80-3.95 (2H, m), 4.61 (2H, s), 6.55 (1H, s), 6.76 (2H, s), 7.57 (2H, s), 8.24 (1H, s), 12.94 (1H, brs).

実施例395

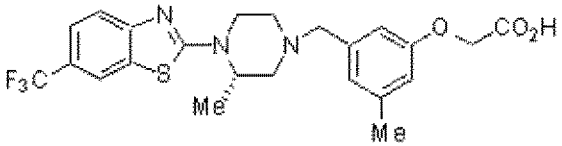
[化685]



収率72%, 1H-NMR(DMSO-d6): δ 1.31 (3H, d, J=6.5Hz), 2.02-2.24 (2H, m), 2.25 (3H, s), 2.70 (1H, d, J=11Hz), 2.88 (1H, d, J=12Hz), 3.20-3.35 (1H, m), 3.37 (1H, d, J=13.5Hz), 3.51 (1H, d, J=13.5Hz), 3.77 (1H, d, J=13Hz), 4.10-4.25 (1H, m), 4.60 (2H, s), 6.61 (1H, s), 6.70 (1H, s), 6.73 (1H, s), 7.26 (1H, dd, J=8.5, 2Hz), 7.40 (1H, d, J=8.5Hz), 7.88 (1H, d, J=2Hz), 13.00 (1H, brs).

実施例396

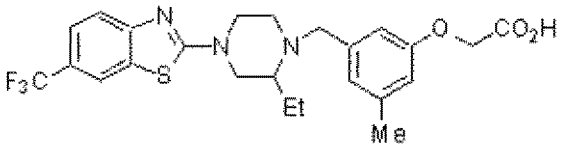
[化686]



収率76%, 1H-NMR(DMSO-d6): δ 1.34 (3H, d, J=6.5Hz), 2.06-2.30 (5H, m), 2.73 (1H, d, J=10.5Hz), 2.90 (1H, d, J=10.5Hz), 3.30-3.56 (3H, m), 3.84 (1H, d, J=11.5 Hz), 4.19-4.32 (1H, m), 4.38 (2H, s), 6.58 (1H, s), 6.67 (1H, s), 6.70 (1H, s), 7.56 (2H, s), 8.24 (1H, s).

実施例397

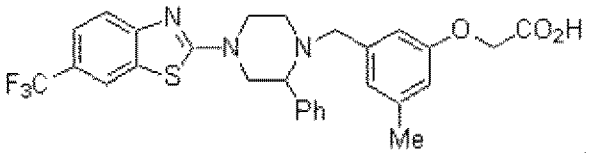
[化687]



収率82%, 1H-NMR(CDCl3): δ 0.97 (3H, t, J=7.5Hz), 1.62-1.85 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.80-3.00 (3H, m), 3.55 (1H, d, J=13Hz), 3.65-3.77 (1H, m), 3.77-3.90 (3H, m), 4.23 (1H, d, J=13Hz), 4.65 (2H, s), 6.63 (1H, s), 6.80 (1H, s), 7.01 (1H, s), 7.53 (1H, d, J=8.5Hz), 7.56 (1H, d, J=8.5Hz), 7.84 (1H, s).

実施例398

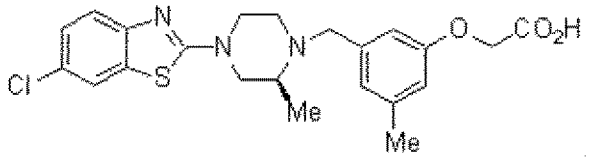
[化688]



収率92%, 1H-NMR(CDCl3): δ 2.27 (3H, s), 2.27-2.40 (1H, m), 2.90 (1H, d, J=13.5Hz), 3.06 (1H, d, J=11.5Hz), 3.32-3.55 (3H, m), 3.80 (1H, d, J=13.5Hz), 3.95-4.10 (2H, m), 5.30 (2H, s), 6.63 (1H, s), 6.66 (1H, s), 6.72 (1H, s), 7.30-7.45 (3H, m), 7.45-7.60 (4H, m), 7.82 (1H, s).

実施例399

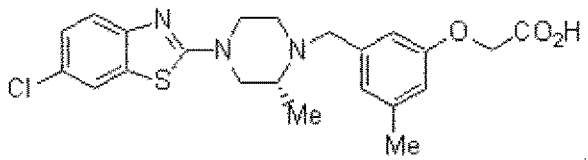
[化689]



収率81%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.32 (3 H, d, J = 6.6 Hz), 2.26 (3 H, s), 2.76 (1 H, s), 2.93-3.02 (2 H, m), 3.37 (1 H, d, J = 12.9 Hz), 3.49-3.56 (1 H, m), 3.70 (2 H s), 3.87 (1 H, d, J = 10.8 Hz), 4.25 (1 H, d, J = 12.9 Hz), 4.63 (2 H, s), 6.62 (1 H, s), 6.77 (1 H, s), 6.99 (1 H, s), 7.24 (1 H, dd, J = 2.1, 8.7 Hz), 7.42 (1 H, d, J = 8.7 Hz), 7.54 (1 H, d, J = 2.1 Hz)

実施例400

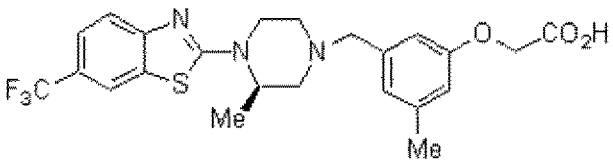
[化690]



収率80%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.33 (3 H, d, J = 6.0 Hz), 2.27 (3 H, s), 2.76 (1 H, br), 2.93-3.02 (2 H, m), 3.38 (1 H, d, J = 12.6 Hz), 3.49-3.56 (1 H, m), 3.71 (2 H, s), 3.87 (1 H, d, J = 11.1 Hz), 4.25 (1 H, d, J = 12.6 Hz), 4.63 (2 H, s), 6.62 (1 H, s), 6.77 (1 H, s), 6.99 (1 H, s), 7.24 (1 H, dd, J = 1.8, 8.7 Hz), 7.42 (1 H, d, J = 8.7 Hz), 7.54 (1 H, d, J = 1.8 Hz)

実施例401

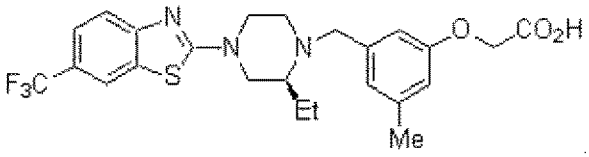
[化691]



収率88%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.41 (3H, d, J=6.5Hz), 2.29 (3H, s), 2.35 (1H, td, J=12, 3.5Hz), 2.48 (1H, dd, J=12, 4Hz), 2.91 (1H, d, J=12Hz), 3.26 (1H, d, J=11.5Hz), 3.52 (1H, d, J=13Hz), 3.54-3.65 (1H, m), 3.80 (1H, d, J=13Hz), 3.89 (1H, d, J=13Hz), 4.25-4.36 (1H, m), 4.62 (2H, s), 6.69 (1H, s), 6.75 (1H, s), 6.86 (1H, s), 7.52 (1H, d, J=8.5Hz), 7.56 (1H, d, J=8.5Hz), 7.83 (1H, s).

実施例402

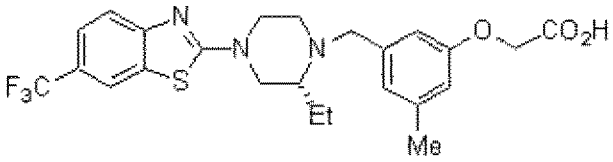
[化692]



収率94%, 1H-NMR(CDCl3): δ 0.96 (3H, t, J=7Hz), 1.60-1.86 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.75-2.86 (1H, m), 2.87-3.00 (1H, m), 3.00-3.10 (1H, m), 3.51 (1H, d, J=13Hz), 3.65-3.80 (1H, m), 3.80-3.93 (3H, m), 4.28 (1H, d, J=13Hz), 4.63 (1H, d, J=16.5Hz), 4.71 (1H, d, J=16.5Hz) 6.63 (1H, s), 6.81 (1H, s), 7.02 (1H, s), 7.53 (1H, d, J=8.5Hz), 7.57 (1H, d, J=8.5Hz), 7.84 (1H, s).

実施例403

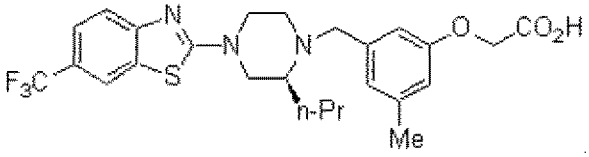
[化693]



収率86%, 1H-NMR(CDCl3): δ 0.96 (3H, t, J=7.5Hz), 1.62-1.86 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.76-2.88 (1H, m), 2.89-3.00 (1H, m), 3.01-3.13 (1H, m), 3.52 (1H, d, J=13Hz), 3.65-3.93 (4H, m), 4.30 (1H, d, J=13Hz), 4.63 (1H, d, J=16.5Hz), 4.72 (1H, d, J=16.5Hz), 6.63 (1H, s), 6.82 (1H, s), 7.03 (1H, s), 7.49-7.60 (2H, m), 7.84 (1H, s).

実施例404

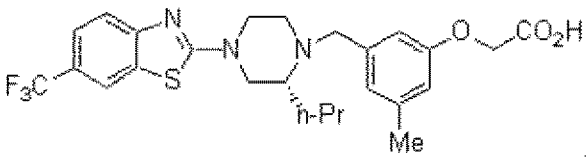
[化694]



収率68%, 1H-NMR(DMSO-d6): δ 0.89 (3H, t, J=7.0Hz), 1.22-1.69 (4H, m), 2.22-2.37 (1H, m), 2.24 (3H, s), 2.49-2.62 (1H, m), 2.68-2.82 (1H, m), 3.28 (1H, d, J=13.5Hz), 3.38-3.68 (3H, m), 3.69-3.80 (1H, m), 3.83 (1H, d, J=13.5Hz), 4.28 (2H, s), 6.53 (1H, s), 6.64 (1H, s), 6.67 (1H, s), 7.53 (1H, d, J=8.5Hz), 7.57 (1H, d, J=8.5Hz), 8.22 (1H, s).

実施例405

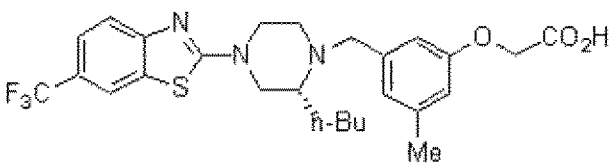
[化695]



収率87%, 1H-NMR(CDCl3): δ 0.90 (3 H, t, J = 7.2 Hz), 1.19-1.28 (1 H, m), 1.45-1.52 (1 H, m), 1.65 (2 H, br), 2.78 (3 H, s), 2.93 (2 H, br), 3.05 (1 H, br), 3.52 (1 H, d, J = 12.6 Hz), 3.67-3.74 (1 H, m), 3.81-3.91 (3 H, m), 4.30 (1 H, d), 4.66 (2 H, q, J = 11.1 Hz), 6.62 (1 H, s), 6.81 (1 H, s), 7.03 (1 H, s), 7.52-7.61 (2 H, m), 7.84 (1 H, s)

実施例406

[化696]

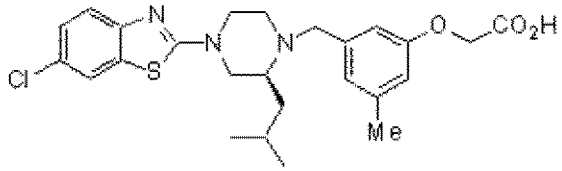


収率82%, 1H-NMR(DMSO-d6): δ 0.88 (3H, t, J=6.5Hz), 1.18-1.70 (6H, m), 2.23 (3H, s), 2.24-2.37 (1H, m), 2.48-2.60 (1H, m), 2.67-2.80 (1H, m), 3.27 (1H, d, J=13.5Hz), 3.36-3.82 (4H, m), 3.83 (1H, d, J=13.5Hz), 4.31 (2H, s), 6.54 (1H, s), 6.65

(1H, s), 6.67 (1H, s), 7.53 (1H, d, J=9.0Hz), 7.56 (1H, d, J=9.0Hz), 8.22 (1H, s).

実施例407

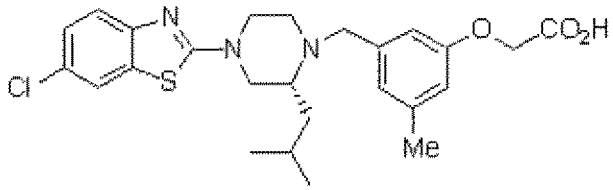
[化697]



収率70%, 1H-NMR(DMSO-d6): δ 0.88 (6H, t, J=6.5Hz), 1.21-1.35 (1H, m), 1.45-1.58 (1H, m), 1.58-1.73 (1H, m), 2.23 (3H, s), 2.32-2.43 (1H, m), 2.59-2.80 (2H, m), 3.35 (1H, d, J=13.5Hz), 3.37-3.45 (1H, m), 3.45-3.60 (2H, m), 3.60-3.71 (1H, m), 3.77 (1H, d, J=13.5Hz), 4.19 (2H, s), 6.51 (1H, s), 6.63 (1H, s), 6.66 (1H, s), 7.27 (1H, dd, J=8.5, 2Hz), 7.40 (1H, d, J=8.5Hz), 7.88 (1H, d, J=2Hz).

実施例408

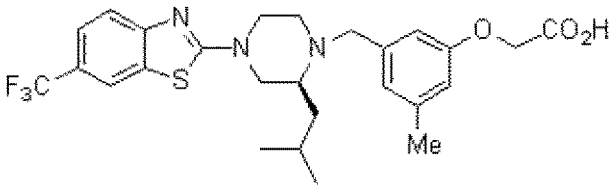
[化698]



収率77%, 1H-NMR(DMSO-d6): δ 0.87 (3H, d, J=6.5Hz), 0.89 (3H, d, J=6.5Hz), 1.21-1.36 (1H, m), 1.43-1.57 (1H, m), 1.58-1.73 (1H, m), 2.23 (3H, s), 2.30-2.43 (1H, m), 2.60-2.79 (2H, m), 3.34 (1H, d, J=13.5Hz), 3.35-3.72 (4H, m), 3.77 (1H, d, J=13.5Hz), 4.25 (2H, s), 6.53 (1H, s), 6.64 (1H, s), 6.70 (1H, s), 7.27 (1H, dd, J=8.5, 2.0Hz), 7.40 (1H, d, J=8.5Hz), 7.88 (1H, d, J=2.0Hz).

実施例409

[化699]

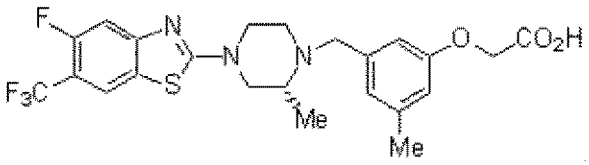


収率76%, 1H-NMR(CDCl3): δ 0.77 (3H, d, J=6.5Hz), 0.92 (3H, d, J=6.5Hz), 1.40

-1.75 (3H, m), 2.25 (3H, s), 2.80-3.05 (3H, m), 3.46 (1H, d, J=13Hz), 3.60-3.95 (4 H, m), 4.22 (1H, d, J=13Hz), 4.56 (1H, d, J=16Hz), 4.65 (1H, d, J=16Hz), 6.63 (1 H, s), 6.77 (1H, s), 7.01 (1H, s), 7.52 (1H, d, J=8.5Hz), 7.59 (1H, d, J=8.5Hz), 7.83 (1H, s).

実施例410

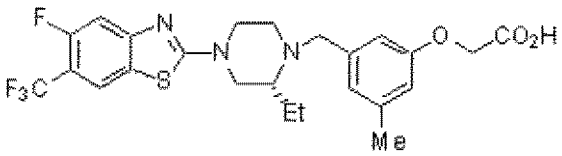
[化700]



収率79%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.33 (3H, d, J=6.5Hz), 2.28 (3H, s), 2.70-2.83 (1H, m), 2.92-3.08 (2H, m), 3.38 (1H, d, J=13Hz), 3.54-3.65 (1H, m), 3.70-3.82 (2H, m), 3.87-3.97 (1H, m), 4.25 (1H, d, J=13Hz), 4.60 (1H, d, J=16.5Hz), 4.67 (1H, d, J=16.5Hz), 6.64 (1H, s), 6.78 (1H, s), 6.99 (1H, s), 7.26 (1H, d, J=11.5Hz), 7.74 (1 H, d, J=7Hz).

実施例411

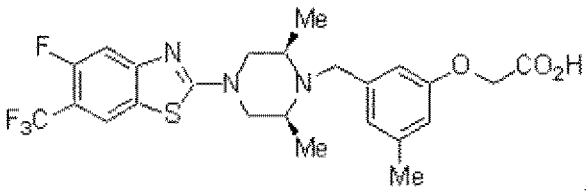
[化701]



収率93%, 1H-NMR(CDCl3): δ 0.92 (3H, t, J=7.0Hz), 1.42-1.74 (2H, m), 2.13 (3H , s), 2.27-2.57 (2H, m), 2.62-2.82 (1H, m), 3.08-3.24 (1H, m), 3.35-3.77 (4H, m), 3.80-3.97 (1H, m), 4.37 (2H, s), 6.58 (1H, s), 6.63 (1H, s), 6.74 (1H, s), 7.20 (1H, d, J=11.5Hz), 7.66 (1H, d, J=7.0Hz).

実施例412

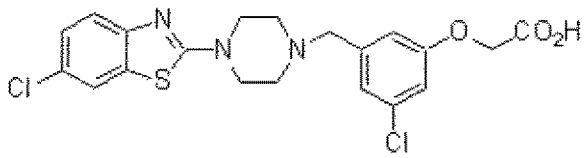
[化702]



収率80%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.18 (6H, d, J=6.0Hz), 2.25 (3H, s), 2.78-2.94 (2H, m), 3.13-3.29 (2H, m), 3.78-3.94 (4H, m), 4.54 (2H, s), 6.61 (1H, s), 6.74 (1H, s), 6.80 (1H, s), 7.24 (1H, d, J=11.5Hz), 7.72 (1H, d, J=7.0Hz).

実施例413

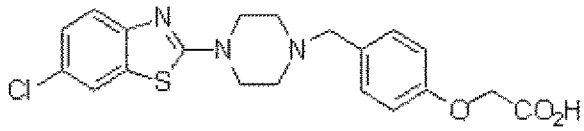
[化703]



収率82%, ^{1}H-NMR(DMSO-d$_6$): δ 3.52 (2H, s), 3.57 (8H, s), 4.65 (2H, s), 6.87 (2H, s), 6.98(1H,s), 7.29 (1H,d,J = 8.7,2.4 Hz), 7.42 (1H,dd,J = 8.7 Hz),7.91 (1H, d, J = 2.4 Hz)

実施例414

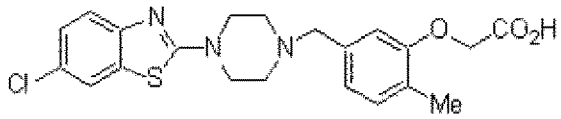
[化704]



収率83%, ^{1}H-NMR(DMSO-d$_6$): δ 2.40-2.55 (4H, m), 3.46 (2H, s), 3.53-3.56 (4H, m), 4.55 (2H, s), 6.85 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.22 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.28 (1H, dd, J = 8.4, 2.4 Hz), 7.42 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.90 (1H, d, J = 2.4 Hz).

実施例415

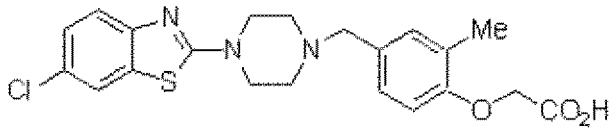
[化705]



収率51%, ^{1}H-NMR(DMSO-d$_6$): δ 2.16 (3H, s), 2.40-2.55 (4H, m), 3.47 (2H, s), 3.50-3.60 (4H, m), 4.67 (2H, s), 6.75-6.85 (2H, m), 7.08 (1H, d, J=7.5Hz), 7.27 (1H, dd, J=8.5, 1Hz), 7.41 (1H, d, J=8Hz), 7.88 (1H, d, J=2Hz), 12.9 (1H, brs).

実施例416

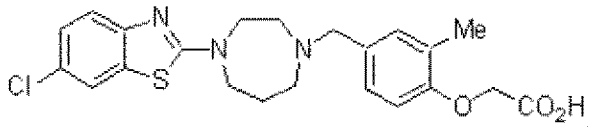
[化706]



収率92%, ^{1}H-NMR(DMSO-d$_6$): δ 2.19 (3H, s), 2.50-2.55 (4H, m), 3.52 (4H, s), 3.55-3.58 (4H, m), 6.76 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.07 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.11 (1H, s), 7.28 (1H, dd, 8.7, 1.5Hz), 7.42 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.90 (1H, d, J = 1.5 Hz).

実施例417

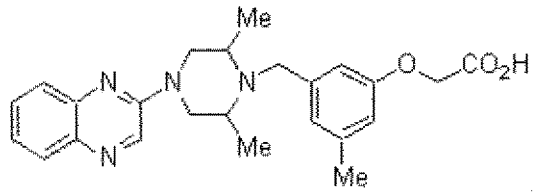
[化707]



収率91%, ^{1}H-NMR(DMSO-d$_6$): δ 1.90 (2H, m), 2.14 (3H, s), 2.58 (2H, m), 2.73 (2H, m), 3.50 (2H, s), 3.65-3.70 (4H, m), 4.49 (2H, s), 6.68 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.01 (1H, d, J = 8.4 Hz), 705 (1H,s), 7.26 (1H, dd, J=8.7, 2.1Hz),7.40(1H,d,J =8.7Hz),7.88(1H,d,J = 2.1Hz).

実施例418

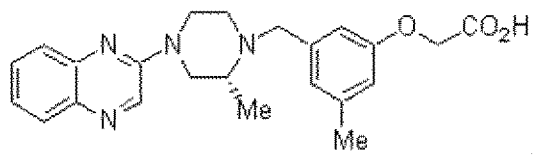
[化708]



収率28%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.33 (6H, d, J=6.0Hz), 2.27 (3H, s), 2.87-3.04 (2H, m), 3.12-3.29 (2H, m), 4.02 (2H, s), 4.30 (2H, d, J=13.0Hz), 4.59 (2H, s), 6.70 (2H, s), 6.83 (1H, s), 7.35-7.44 (1H, m), 7.52-7.61 (1H, m), 7.65 (1H, d, J=7.0Hz), 7.86 (1H, d, J=7.0Hz), 8.51 (1H, s).

実施例419

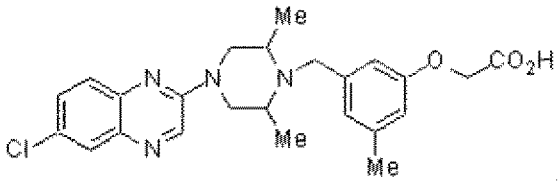
[化709]



収率37%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.37 (3H, d, J=6.5Hz), 2.26 (3H, s), 2.84-3.23 (3H, m), 3.45 (1H, d, J=13.0Hz), 3.71-4.14 (4H, m), 4.34 (1H, d, J=13.0Hz), 4.62 (1H, d, J=16.0Hz), 4.69 (1H, d, J=16.0Hz), 6.60 (1H, s), 6.81 (1H, s), 7.12 (1H, s), 7.37-7.47 (1H, m), 7.53-7.63 (1H, m), 7.67 (1H, d, J=8.0Hz), 7.89 (1H, d, J=8.0Hz), 8.52 (1H, s).

実施例420

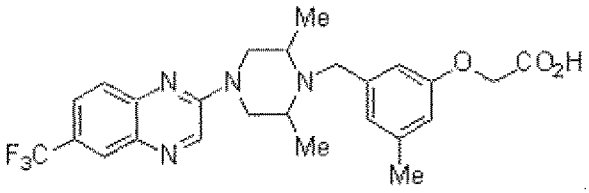
[化710]



収率55%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.24 (6H, d, J=6.0Hz), 2.20 (3H, s), 2.77-2.92 (2H, m), 3.03-3.18 (2H, m), 3.89 (2H, s), 4.23 (2H, d, J=11.5Hz), 4.48 (2H, s), 6.61 (1H, s), 6.69 (1H, s), 6.78 (1H, s), 7.46 (1H, dd, J=9.0, 2.0Hz), 7.54 (1H, d, J=9.0Hz), 7.81 (1H, d, J=2.0Hz), 8.47 (1H, s).

実施例421

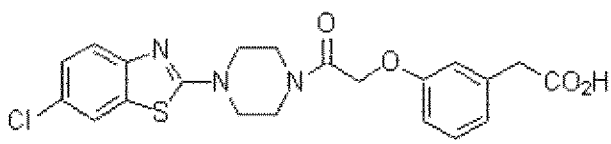
[化711]



収率60%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.32 (6H, d, J=6.0Hz), 2.27 (3H, s), 2.85-3.00 (2H, m), 3.16-3.30 (2H, m), 3.98 (2H, s), 4.29-4.41 (2H, m), 4.60 (2H, s), 6.67 (1H, s), 6.73 (1H, s), 6.83 (1H, s), 7.65-7.75 (2H, m), 8.12 (1H, s), 8.57 (1H, s).

実施例422

[化712]

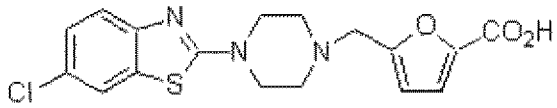


収率46%, ^{1}H-NMR(DMSO-d$_6$): δ 3.53 (2H, s), 3.54-3.74 (8H, m), 4.87 (2H, s), 6.

79-6.90 (3H, m), 7.22 (1H, t, J=7.5Hz), 7.32 (1H, dd, J=8.5, 2.0Hz), 7.46 (1H, d, J =8.5Hz), 7.94 (1H, d, J=2.0Hz), 12.31 (1H, br).

実施例423

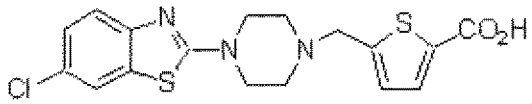
[化713]



収率21%, ^{1}H-NMR(DMSO-d$_6$): δ 2.45-2.55 (4H, m), 3.33 (2H, s), 3.55-3.60 (4H, m), 6.50-6.60 (1H, m), 7.15-7.20 (1H, m), 7.29 (1H, dd, J=8.5, 2Hz), 7.43 (1H, d, J =8.5Hz), 7.92 (1H, d, J=2.5Hz).

実施例424

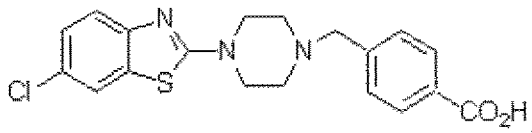
[化714]



収率76%, ^{1}H-NMR(DMSO-d$_6$): δ 2.58 (4H, s), 3.35 (2H, s), 3.59 (2H, s), 3.81 (2H , s), 7.06 (1H, d, J=3.6Hz), 7.29 (1H, dd, J=8.7, 2.1Hz), 7.43 (1H, d, J=8.4Hz), 7.6 0 (1H, d, J=3.3Hz), 7.91 (1H, d, J=2.1Hz), 12.99 (1H, brs).

実施例425

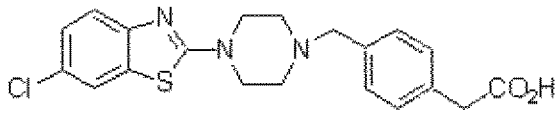
[化715]



収率76%, ^{1}H-NMR(DMSO-d$_6$): δ 1.25 (2H, m), 3.30 (2H, m), 3.62 (2H, m), 4.20 (2 H, m), 4.45 (2H, brs), 7.33 (1H, dd, J=8.4,1.8Hz), 7.49 (1H, d, J=8.7Hz), 7.69-7.71 (2H, m), 7.98 (1H, d, J=1.8Hz), 8.02 (2H, d, J=8.1Hz).

実施例426

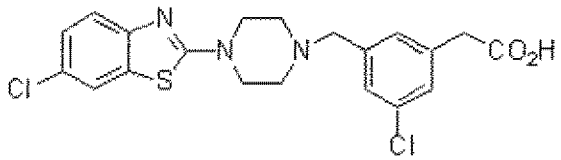
[化716]



収率81%, ^{1}H-NMR(DMSO-d$_6$): δ 2.45-2.50 (4H, m), 3.45-3.60 (8H, m), 7.15-7.35 (5H, m), 7.42 (1H, d, J=8.5Hz), 7.91 (1H, d, J=2Hz), 12.31 (1H, brs).

実施例427

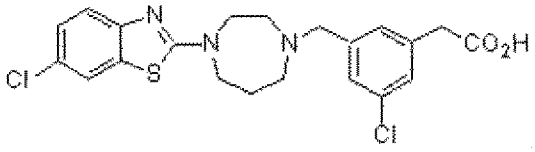
[化717]



収率94%, ^{1}H-NMR(DMS-d$_6$): δ 2.50-2.55 (4H, m), 3.52 (4H, s), 3.57 (4H, s), 7.17 (1H, s), 7.24 (2H, s), 7.29 (1H, dd, J=2.1, 8.4Hz), 7.42 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.91 (1 H, d, J = 2.1 Hz)

実施例428

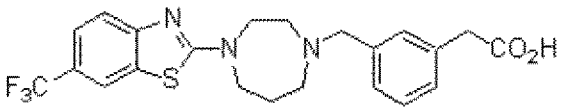
[化718]



収率86%, ^{1}H-NMR(DMS-d$_6$): δ 1.92 (2H, s), 2.61 (2H, s), 2.77 (2H, s), 3.53 (2H, s), 3.61 (2H, s), 3.60-3.65 (4H, m), 7.15 (1H, s), 7.21 (1H, s), 7.22 (1H, s), 7.26 (1 H, dd, J = 8.4, 2.1Hz), 7.40 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.88 (1H, d, J = 2.1Hz).

実施例429

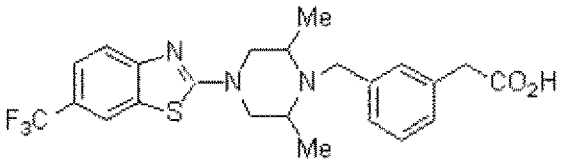
[化719]



収率18%, 1H-NMR(DMSO-d6): δ 1.85-2.00 (2H, m), 2.57-2.68 (2H, m), 2.74-2.85 (2H, m), 3.52 (2H, s), 3.61 (2H, s), 3.62-3.85 (4H, m), 7.09-7.31 (4H, m), 7.52-7.58 (2H, m), 8.22 (1H, s).

実施例430

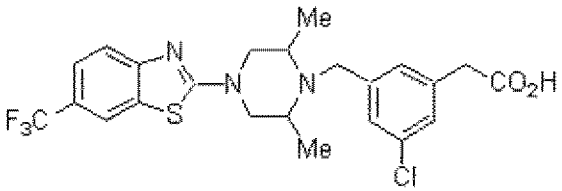
[化720]



収率95%, 1H-NMR(DMSO-d6): δ 1.05 (6H, d, J=6.5Hz), 2.65-2.80 (2H, m), 3.04-3.15 (2H, m), 3.55 (2H, s), 3.79 (2H, s), 3.83-3.95 (2H, m), 7.05-7.15 (1H, m), 7.20-7.30 (3H, m), 7.57 (2H, s), 8.24 (1H, s), 12.27 (1H, brs).

実施例431

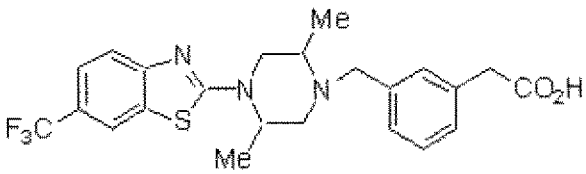
[化721]



収率61%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.08 (6H, d, J=6.5Hz), 2.74-2.86 (2H, m), 3.08 (1H, d, J=13Hz), 3.12 (1H, d, J=13Hz), 3.62 (2H, s), 3.78 (2H, s), 3.86-3.95 (2H, m), 7.16-7.18 (2H, m), 7.34 (1H, s), 7.52 (1H, d, J=8.5Hz), 7.57 (1H, d, J=8.5Hz), 7.84 (1H, s).

実施例432

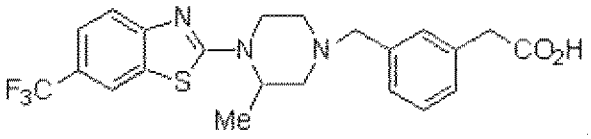
[化722]



収率87%, 1H-NMR(DMSO-d6): δ 1.01 (3H, d, J=6.5Hz), 1.33 (3H, d, J=6.5Hz), 2.25-2.35 (1H, m), 2.75-2.85 (1H, m), 3.08-3.20 (1H, m), 3.49 (1H, d, J=14Hz), 3.56 (2H, s), 3.63-3.75 (3H, m), 4.23-4.35 (1H, m), 7.10-7.20 (1H, m), 7.20-7.35 (3H, m), 7.50-7.60 (2H, m), 8.21 (1H, s), 12.23 (1H, brs).

実施例433

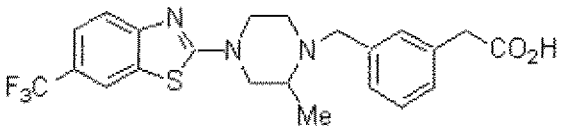
[化723]



収率87%, 1H-NMR(DMSO-d6): δ 1.33 (3H, d, J=6.5Hz), 2.10-2.30 (2H, m), 2.72 (1H, d, J=11.5Hz), 2.94 (1H, d, J=12Hz), 3.35-3.50 (2H, m), 3.57 (2H, s), 3.60 (1H, d, J=13.5Hz), 3.75-3.90 (1H, m), 4.20-4.30 (1H, m), 7.15-7.32 (4H, m), 7.56 (2H, s), 8.22 (1H, s), 12.28 (1H, brs).

実施例434

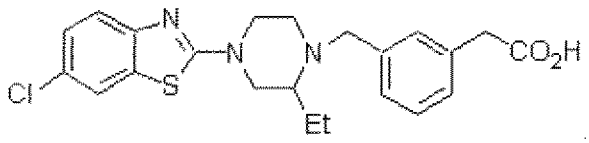
[化724]



収率82%, 1H-NMR(DMSO-d6): δ 1.16 (3H, d, J=6Hz), 2.15-2.35 (1H, m), 2.55-2.68 (1H, m), 2.70-2.80 (1H, m), 3.15-3.30 (2H, m), 3.35-3.50 (1H, m), 3.56 (2H, s), 3.70-3.80 (1H, m), 3.80-3.90 (1H, m), 3.97 (1H, d, J=13.5Hz), 7.10-7.35 (4H, m), 7.56 (2H, s), 8.23 (1H, s), 12.29 (1H, brs).

実施例435

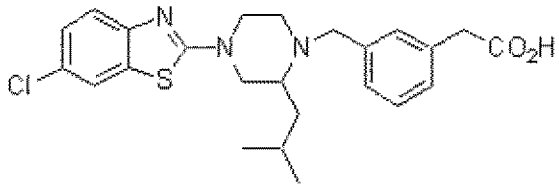
[化725]



収率98%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.00 (3 H, t, J = 7.5 Hz), 1.59-1.69 (1 H, m), 1.73-1.80 (1 H, m), 2.37-2.45 (1 H, m), 2.54-2.59 (1 H, m), 2.80-2.86 (1 H, m), 3.34-3.54 (3 H, m), 3.59-3.63 (1 H, m), 3.63 (2 H, s), 3.79 (1 H, dd, J = 2.7, 13.2 Hz), 4.04 (1 H, d, J = 13.2 Hz), 7.20-7.29 (5 H, m), 7.42 (1 H, d, J = 8.7 Hz), 7.53 (1 H, d, J = 2.1 Hz)

実施例436

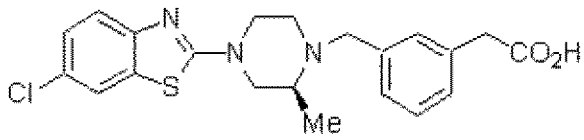
[化726]



収率96%, 1H-NMR(CDCl3): δ 0.92 (6 H, dd, J = 6.3, 16.2 Hz), 1.38-1.47 (1 H, m), 1.51-1.59 (1 H, m), 1.64-1.75 (1 H, m), 2.43-2.51 (1 H, m), 2.71-2.76 (1 H, m), 2.79-2.87 (1 H, m), 3.40 (2 H, dt, J = 3.0, 13.2 Hz), 3.57-3.64 (2 H, m), 3.63 (2 H, s), 3.76 (1 H, dd, J = 3.0, 12.9 Hz), 3.99 (1 H, d, J = 13.2 Hz), 7.21-7.31 (5 H, m), 7.43 (1 H, d, J = 8.4 Hz), 7.53 (1 H, d, J = 2.4 Hz)

実施例437

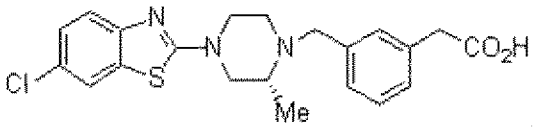
[化727]



収率89%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.25 (3 H, d, J = 6.0 Hz), 2.30-2.38 (1 H, m), 2.68 -2.74 (1 H, m), 2.83 (1 H, dt, J = 3.9, 12.0 Hz), 3.18-3.28 (2 H, m), 3.39-3.49 (1 H, m), 3.63 (2 H, s), 3.63-3.70 (1 H, m), 3.86 (1 H, dd, J = 2.4, 12.0 Hz), 4.10 (1 H, d, J = 13.2 Hz), 7.19-7.30 (5 H, m), 7.43 (1 H, d, J = 8.4 Hz), 7.53 (1 H, d, J = 2.4 Hz)

実施例438

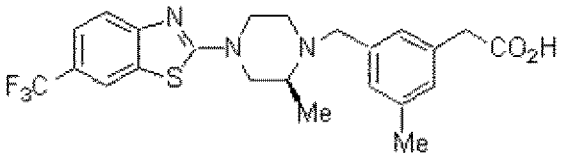
[化728]



収率91%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.30 (3 H, d, J = 6.0 Hz), 2.40 (1 H, t, J = 9.6 Hz), 2.78 (1 H, br), 2.88 (1 H, br), 3.33 (2 H, d, J = 12.6 Hz), 3.48-3.54 (1 H, m), 3.64 (2 H, s), 3.72 (1 H, d, J = 13.2 Hz), 3.89 (1 H, d, J = 10.2 Hz), 4.16 (1 H, d, J = 13. 2 Hz), 7.22-7.33 (5 H, m), 7.43 (1 H, d, J = 8.7 Hz), 7.54 (1 H, d, J = 2.1 Hz)

実施例439

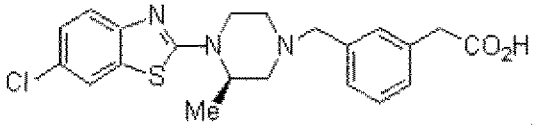
[化729]



収率96%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.26 (3H, d, J=6Hz), 2.25-2.40 (4H, m), 2.65-2.75 (1H, m), 2.80-2.90 (1H, m), 3.20 (1H, d, J=13Hz), 3.25-3.30 (1H, m), 3.45-3.53 (1H, m), 3.61 (2H, s), 3.68-3.80 (1H, m), 3.84-3.95 (1H, m), 4.07 (1H, d, J=13Hz), 7.03 (2H, s), 7.10 (1H, s), 7.51 (1H, d, J=8.5Hz), 7.53 (1H, d, J=8.5Hz), 7.83 (1H, s)

実施例440

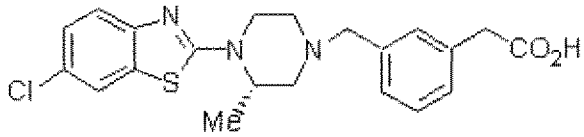
[化730]



収率67%, 1H-NMR(DMSO-d6): δ 1.31 (3H, d, J=6.5Hz), 2.03-2.25 (2H, m), 2.70 (1H, d, J=11.5Hz), 2.91 (1H, d, J=12Hz), 3.35-3.43 (2H, m), 3.56 (2H, s), 3.56-3.65 (1H, m), 3.79 (1H, d, J=11Hz), 4.15-4.25 (1H, m), 7.15 (1H, d, J=7Hz), 7.20-7.33 (4H, m), 7.41 (1H, d, J=8.5Hz), 7.89 (1H, d, J=1.5Hz), 12.30 (1H, brs).

実施例441

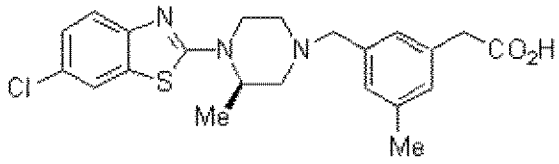
[化731]



収率86%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.37 (3H, d, J=7.0Hz), 2.23 (1H, td, J=11.0, 3.5Hz), 2.31 (1H, dd, J=11.0, 3.5Hz), 2.71 (1H, d, J=11.0Hz), 2.91 (1H, d, J=11.0Hz), 3.44 (1H, d, J=13.5Hz), 3.47 (1H, td, J=12.5, 3.5Hz), 3.60 (1H, d, J=11.0Hz), 3.64 (2H, s), 3.83 (1H, d, J=12.5Hz), 4.09-4.21 (1H, m), 7.14-7.33 (5H, m), 7.42 (1H, d, J=8.5Hz), 7.53 (1H, d, J=2.0Hz).

実施例442

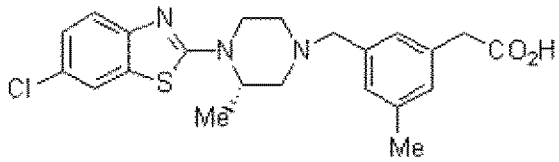
[化732]



収率94%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.37 (3H, d, J=6.5Hz), 2.23 (1H, td, J=11.5, 3.5Hz), 2.25-2.30 (1H, m), 2.32 (3H, s), 2.71 (1H, d, J=11.5Hz), 2.91 (1H, d, J=11Hz), 3.39 (1H, d, J=13.5Hz), 3.45-3.54 (1H, m), 3.55 (1H, d, J=13.5Hz), 3.60 (2H, s), 3.83 (1H, d, J=11.5Hz), 4.10-4.20 (1H, m), 7.01 (1H, s), 7.06 (1H, s), 7.09 (1H, s), 7.23 (1H, dd, J=8.5, 2Hz), 7.42 (1H, d, J=8.5Hz), 7.54 (1H, d, J=2Hz).

実施例443

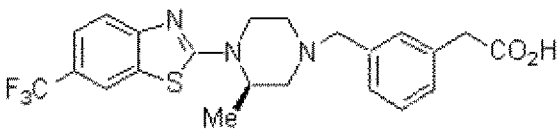
[化733]



収率82%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.37 (3H, d, J=6.5Hz), 2.13-2.36 (5H, m), 2.70 (1H, d, J=11.5Hz), 2.89 (1H, d, J=11.5Hz), 3.32-3.62 (5H, m), 3.76-3.87 (1H, m), 4.07-4.22 (1H, m), 6.99 (1H, s), 7.05 (1H, s), 7.07 (1H, s), 7.22 (1H, dd, J=8.5, 2.0Hz), 7.42 (1H, d, J=8.5Hz), 7.53 (1H, d, J=2.0Hz).

実施例444

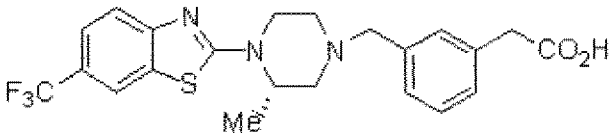
[化734]



収率87%, 1H-NMR(DMSO-d6): δ 1.33 (3H, d, J=6.5Hz), 2.10-2.30 (2H, m), 2.72 (1H, d, J=11.5Hz), 2.93 (1H, d, J=11.5Hz), 3.30-3.50 (2H, m), 3.56 (2H, s), 3.59 (1H, d, J=13.5Hz), 3.86 (1H, d, J=12.5Hz), 4.20-4.30 (1H, m), 7.10-7.35 (4H, m), 7.56 (2H, s), 8.24 (1H, s), 12.43 (1H, brs).

実施例445

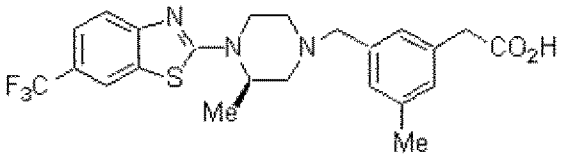
[化735]



収率96%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.34 (3H, d, J=6.5Hz), 2.14 (1H, td, J=11.5, 3.5Hz), 2.25 (1H, dd, J=11.5, 3.5Hz), 2.66 (1H, d, J=11.5Hz), 2.83 (1H, d, J=11.5Hz), 3.37 (1H, d,J=13.5Hz), 3.38-3.55 (4H, m), 3.82 (1H, d, J=11.5Hz), 4.08-4.22 (1H, m), 7.10 (1H, s), 7.14-7.23 (3H, m), 7.45-7.56 (2H, m), 7.81 (1H, s).

実施例446

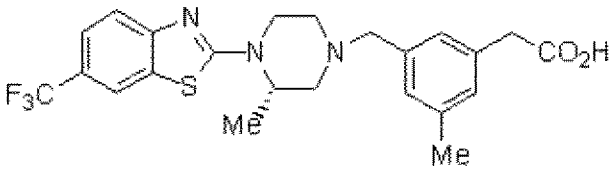
[化736]



収率98%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.39 (3H, d, J=6.5Hz), 2.23 (1H, td, J=12, 3.5Hz), 2.25-2.31 (1H, m), 2.32 (3H, s), 2.73 (1H, d, J=11.5Hz), 2.92 (1H, d, J=12Hz), 3.41 (1H, d, J=13Hz), 3.45-3.55 (1H, m), 3.56 (1H, d, J=13Hz), 3.59 (2H, s), 3.88 (1H, d, J=12Hz), 4.17-4.28 (1H, m), 7.01 (1H, s), 7.06 (1H, s), 7.09 (1H, s), 7.51 (1H, d, J=8.5Hz), 7.55 (1H, d, J=8.5Hz), 7.83 (1H, s).

実施例447

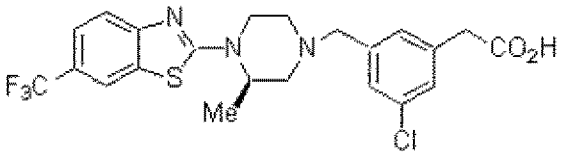
[化737]



収率72%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.39 (3H, d, J=6.5Hz), 2.13-2.34 (5H, m), 2.71 (1H, d, J=11.5Hz), 2.90 (1H, d, J=11.5Hz), 3.39 (1H, d, J=13.0Hz), 3.43-3.60 (4H, m), 3.87 (1H, d, J=12.5Hz), 4.13-4.26 (1H, m), 6.99 (1H, s), 7.05 (2H, s), 7.46-7.58 (2H, m), 7.83 (1H, s).

実施例448

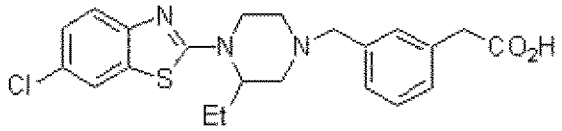
[化738]



収率90%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.40 (3H, d, J=6.5Hz), 2.26 (1H, td, J=12, 3.5Hz), 2.35 (1H, dd, J=11.5, 3.5Hz), 2.72 (1H, d, J=11.5Hz), 2.91 (1H, d, J=12Hz), 3.43 (1H, d, J=13.5Hz), 3.52 (1H, td, J=12.5, 3.5Hz), 3.57 (1H, d, J=13.5Hz), 3.64 (2H, s), 3.85-3.95 (1H, m), 4.19-4.30 (1H, m), 7.18 (1H, s), 7.21 (1H, s), 7.29 (1H, s), 7.51 (1H, d, J=8.5Hz), 7.57 (1H, d, J=8.5Hz), 7.84 (1H, s).

実施例449

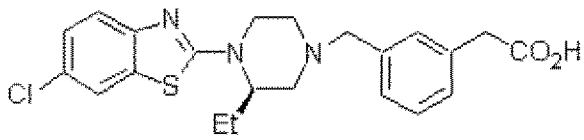
[化739]



収率68%, 1H-NMR(CDCl3): δ 0.85 (3H, t, J=7.5Hz), 1.82-1.99 (2H, m), 2.17-2.29 (2H, m), 2.78-2.92 (2H, m), 3.37-3.51 (1H, m), 3.42 (1H, d, J=13.0Hz), 3.59 (1H, d, J=13.0Hz), 3.65 (2H, s), 3.76-3.87 (1H, m), 3.93-4.04 (1H, m), 7.16-7.34 (5H, m), 7.39 (1H, d, J=8.5Hz), 7.52 (1H, d, J=2.0Hz).

実施例450

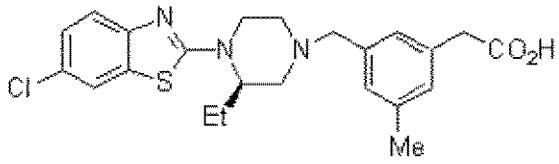
[化740]



収率95%, 1H-NMR(DMSO-d6): δ 0.79 (3H, t, J=7.5Hz), 1.72-1.95 (2H, m), 2.07-2.20 (2H, m), 2.81 (1H, d, J=11Hz), 2.89 (1H, d, J=11Hz), 3.25-3.39 (2H, m), 3.40 (1H, d, J=13.5Hz), 3.55 (2H, s), 3.59 (1H, d, J=13.5Hz), 3.80-3.95 (1H, m), 7.13-7.34 (5H, m), 7.38 (1H, d, J=8.5Hz), 7.87 (1H, d, J=2Hz), 12.45 (1H, brs).

実施例451

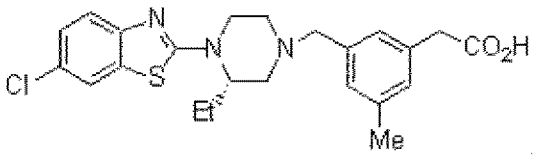
[化741]



収率96%, 1H-NMR(CDCl3): δ 0.86 (3H, t, J=7.5Hz), 1.80-2.00 (2H, m), 2.16-2.29 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.79-2.94 (2H, m), 3.38 (1H, d, J=13.5Hz), 3.50 (1H, td, J=12.5, 3.5Hz), 3.57 (1H, d, J=13.5Hz), 3.61 (2H, s), 3.75-3.87 (1H, m), 3.93-4.03 (1H, m), 7.02 (1H, s), 7.06 (1H, s), 7.08 (1H, s), 7.21 (1H, dd, J=8.5, 2Hz), 7.39 (1H, d, J=8.5Hz), 7.52 (1H, d, J=2Hz).

実施例452

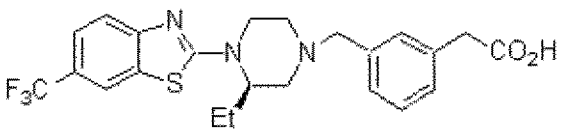
[化742]



収率77%, 1H-NMR(DMSO-d6): δ 0.80 (3H, t, J=7.5Hz), 1.67-1.97 (2H, m), 2.03-2.19 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.81 (1H, d, J=11.5Hz), 2.89 (1H, d, J=11.0Hz), 3.27-3.44 (2H, m), 3.48 (2H, s), 3.55 (1H, d, J=13.5Hz), 3.81-3.95 (2H, m), 6.96 (1H, s), 7.02 (2H, s), 7.26 (1H, dd, J=8.5, 2.0Hz), 7.38 (1H, d, J=8.5Hz), 7.87 (1H, d, J=2.0Hz).

実施例453

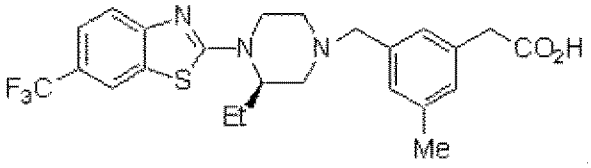
[化743]



収率96%, 1H-NMR(DMSO-d6): δ 0.80 (3H, t, J=7.5Hz), 1.76-1.96 (2H, m), 2.09-2.20 (2H, m), 2.82 (1H, d, J=11.5Hz), 2.89 (1H, d, J=11.5Hz), 3.30-3.42 (2H, m), 3.43 (1H, d, J=13.5Hz), 3.56 (2H, s), 3.60 (1H, d, J=13.5Hz), 3.88-4.00 (1H, m), 7.12-7.32 (4H, m), 7.51 (1H, d, J=8.5Hz), 7.56 (1H, d, J=8.5Hz), 8.21 (1H, s), 12.3 (1H, brs).

実施例454

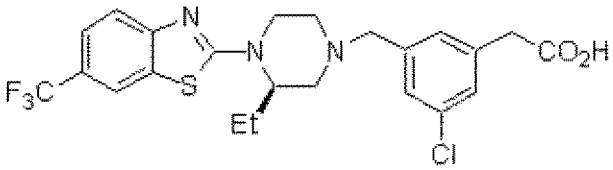
[化744]



収率89%, 1H-NMR(CDCl3): δ 0.87 (3H, t, J=7.5Hz), 1.85-2.00 (2H, m), 2.23 (2H, td, J=12.5, 3.5Hz), 2.34 (3H, s), 2.81-2.96 (2H, m), 3.38 (1H, d, J=13.5Hz), 3.49 (1H, td, J=12.5, 3.5Hz), 3.58 (1H, d, J=13.5Hz), 3.62 (2H, s), 3.80-3.95 (1H, m), 3.97-4.10 (1H, m), 7.02 (1H, s), 7.06 (1H, s), 7.08 (1H, s), 7.46-7.50 (2H, m), 7.81 (1H, s).

実施例455

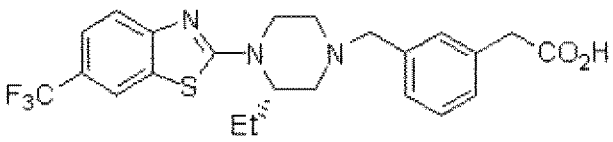
[化745]



収率89%, 1H-NMR(CDCl3): δ 0.88 (3H, t, J=7.5Hz), 1.93 (2H, quant, J=7.5Hz), 2.19-2.32 (2H, m), 2.78-2.93 (2H, m), 3.40 (1H, d, J=13.5Hz), 3.49 (1H, td, J=12.5, 3.5Hz), 3.57 (1H, d, J=13.5Hz), 3.64 (2H, s), 3.84-3.95 (1H, m), 3.96-4.10 (1H, m), 7.16 (1H, s), 7.22 (1H, s), 7.28 (1H, s), 7.45-7.57 (2H, m), 7.82 (1H, s).

実施例456

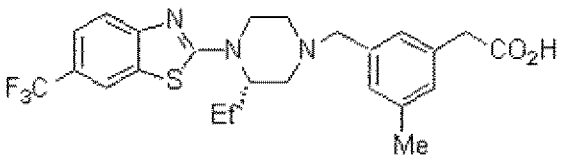
[化746]



収率93%, 1H-NMR(CDCl3): δ 0.86 (3H, t, J=7.5Hz), 1.92 (2H, quant, J=7.5Hz), 2.15-2.31 (2H, m), 2.80-2.96 (2H, m), 3.42 (1H, d, J=13Hz), 3.48 (1H, td, J=12.5, 3Hz), 3.61 (1H, d, J=13Hz), 3.66 (2H, s), 3.80-3.95 (1H, m), 3.96-4.10 (1H, m), 7.15-7.33 (4H, m), 7.49 (1H, d, J=8.5Hz), 7.50 (1H, d, J=8.5Hz) 7.81 (1H, s).

実施例457

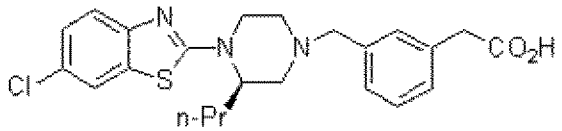
[化747]



収率96%, 1H-NMR(CDCl3): δ 0.87 (3H, t, J=7.5Hz), 1.85-2.00 (2H, m), 2.15-2.28 (2H, m), 2.34 (3H, s), 2.80-2.95 (2H, m), 3.39 (1H, d, J=13Hz), 3.51 (1H, td, J=13, 3.5Hz), 3.58 (1H, d, J=13Hz), 3.62 (2H, s), 3.80-3.95 (1H, m), 3.96-4.10 (1H, m), 7.02 (1H, s), 7.06 (1H, s), 7.08 (1H, s), 7.50 (1H, d, J=8.5Hz), 7.53 (1H, d, J=8.5Hz) 7.81 (1H, s).

実施例458

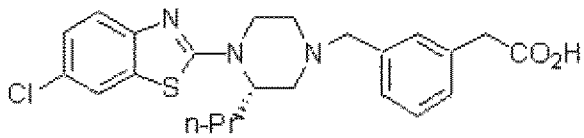
[化748]



収率98%, 1H-NMR(CDCl3): δ 0.87 (3H, t, J=7.5Hz), 1.11-1.28 (2H, m), 1.68-1.88 (2H, m), 2.20-2.18 (2H, m), 2.64-2.79 (2H, m), 3.23-3.48 (5H, m), 3.74-3.96 (2H, m), 6.98-7.23 (5H, m), 7.35 (1H, d, J=8.5Hz), 7.49 (1H, d, J=2.0Hz).

実施例459

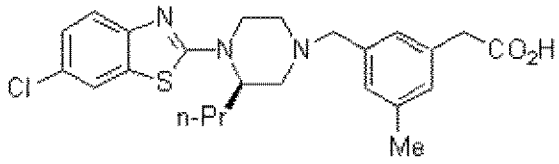
[化749]



収率98%, 1H-NMR(CDCl3): δ 0.91 (3 H, t, J = 7.2 Hz), 1.19-1.29 (2 H, m), 1.77-1.94 (2 H, m), 2.18-2.28 (2 H, m), 2.81(1 H, d, J = 11.1 Hz), 2.89 (1 H, d, J = 11.1 Hz), 3.40-3.47 (2 H, m), 3.61 (1 H, d, J = 13.2 Hz), 3.66 (2 H, s), 3.90 (1 H, s), 3.99 (1 H, d, J = 12.0 Hz), 7.20-7.31 (5 H, m), 7.39 (1 H, d, J = 8.7 Hz), 7.52 (1 H, d, J = 2.1Hz)

実施例460

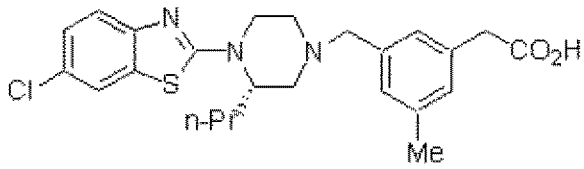
[化750]



収率69%, 1H-NMR(CDCl3): δ 0.92 (3H, t, J=7.0Hz), 1.16-1.34 (2H, m), 1.68-2.00 (2H, m), 2.12-2.27 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.79 (1H, d, J=11.5Hz), 2.86 (1H, d, J=11.5Hz), 3.35 (1H, d, J=13.5Hz), 3.39-3.62 (2H, m), 3.58 (2H, s), 3.82-4.03 (2H, m), 6.99 (1H, s), 7.03 (1H, s), 7.06 (1H, s), 7.21 (1H, dd, J=8.5, 2.0Hz), 7.39 (1H, d, J=8.5Hz), 7.52 (1H, d, J=2.0Hz).

実施例461

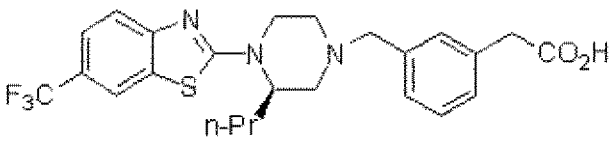
[化751]



収率91%, 1H-NMR(CDCl3): δ 0.92 (3 H, t, J = 7.2 Hz), 1.20-1.30 (2 H, m), 1.75-1.84 (1 H, m), 1.87-1.97 (1 H, m), 2.18-2.28 (2 H, m), 2.34 (3 H, s), 2.86 (2 H, dd, J = 11.1 Hz), 3.37 (1 H, d, J = 13.2 Hz), 3.48 (1 H, dt, J = 3.3, 12.6 Hz), 3.61 (1H, d, J = 12.1 Hz), 3.62 (2 H, s), 3.90 (1 H, s), 3.99 (1 H, d, J = 11.1 Hz), 7.02 (1H, s), 7.07 (2 H, s), 7.22 (1 H, dd, J = 2.1, 8.7 Hz), 7.40 (1 H, d, J = 8.7 Hz), 7.52 (1 H, d, J = 2.1 Hz)

実施例462

[化752]

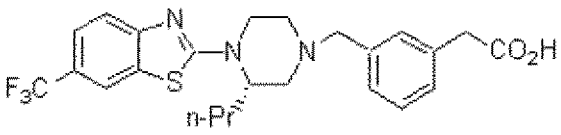


収率70%, 1H-NMR(CDCl3): δ 0.92 (3H, t, J=7.0Hz), 1.18-1.35 (2H, m), 1.75-1.98 (2H, m), 2.15-2.29 (2H, m), 2.81 (1H, d, J=11.5Hz), 2.88 (1H, d, J=11.5Hz), 3.41 (1H, d, J=13.0Hz), 3.48 (1H, td, J=12.5, 3.0Hz), 3.58 (1H, d, J=13.0Hz), 3.62 (2H, s), 3.89-4.09 (2H, m), 7.14-7.32 (4H, m), 7.49 (1H, d, J=8.5Hz), 7.53 (1H, d, J=8.

5Hz), 7.81 (1H, s).

実施例463

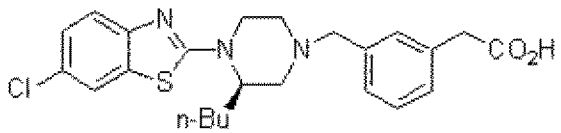
[化753]



収率81%, 1H-NMR(CDCl3): δ 0.92 (3 H, t, J = 7.2 Hz), 1.21-1.31 (2 H, m), 1.80-1.94 (2 H, m), 2.20-2.29 (2 H, m), 2.82 (1 H, d, J = 11.4 Hz), 2.91 (1 H, d, J = 11.1 Hz), 3.43 (1 H, d, J = 13.2 Hz), 3.50 (1 H, dt, J = 3.0, 12.6 Hz), 3.61 (1 H, d, J = 13.2 Hz), 3.67 (2 H, s), 3.99 (1 H, d, J = 14.1 Hz), 4.06 (1 H, s), 7.20-7.34 (4 H, m), 7.52 (2 H, s), 7.82 (1 H, s)

実施例464

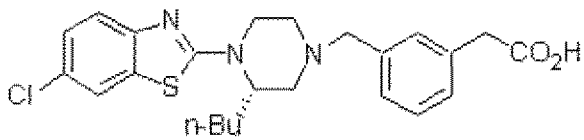
[化754]



収率81%, 1H-NMR(CDCl3): δ 0.86 (3H, t, J=7.5Hz), 1.14-1.38 (4H, m), 1.74-1.99 (2H, m), 2.16-2.30 (2H, m), 2.81 (1H, d, J=11.5Hz), 2.89 (1H, d, J=11.5Hz), 3.42 (1H, d, J=13Hz), 3.46 (1H, td, J=13.5, 3.5Hz), 3.60 (1H, d, J=13Hz), 3.66 (2H, s), 3.80-3.93 (1H, m), 3.95-4.06 (1H, m), 7.15-7.35 (5H, m), 7.40 (1H, d, J=8.5Hz), 7.52 (1H, d, J=2.5Hz).

実施例465

[化755]

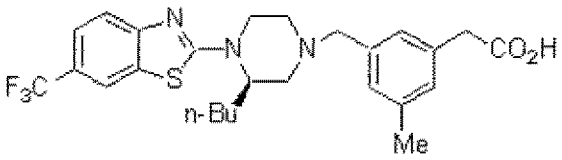


収率91%, 1H-NMR(CDCl3): δ 0.86 (3H, t, J=7.5Hz), 1.13-1.40 (4H, m), 1.74-2.00 (2H, m), 2.16-2.30 (2H, m), 2.82 (1H, d, J=12Hz), 2.88 (1H, d, J=11.5Hz), 3.41 (1H, d, J=13.5Hz), 3.41-3.51 (1H, m), 3.60 (1H, d, J=13.5Hz), 3.66 (2H, s), 3.80-3.

92 (1H, m), 3.94-4.05 (1H, m), 7.16-7.34 (5H, m), 7.39 (1H, d, J=8.5Hz), 7.52 (1H, d, J=2Hz).

実施例466

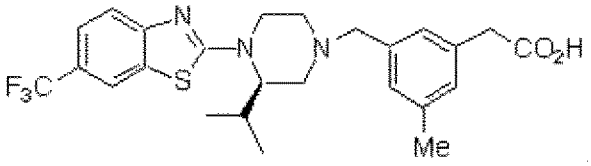
[化756]



収率81%, 1H-NMR(CDCl3): δ 0.87 (3H, t, J=7.5Hz), 1.17-1.39 (4H, m), 1.75-2.03 (2H, m), 2.17-2.30 (2H, m), 2.34 (3H, s), 2.83 (1H, d, J=11.5Hz), 2.91 (1H, d, J=10.5Hz), 3.38 (1H, d, J=13.5Hz), 3.44-3.55 (1H, m), 3.58 (1H, d, J=13.5Hz), 3.62 (2H, s), 3.85-3.97 (1H, m), 4.00-4.10 (1H, m), 7.02 (1H, s), 7.06 (1H, s), 7.07 (1H, s), 7.51 (2H, s), 7.82 (1H, s).

実施例467

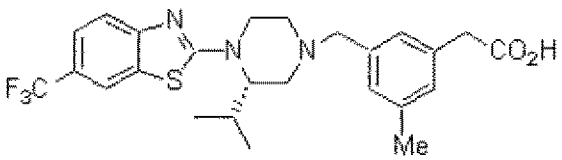
[化757]



収率53%, 1H-NMR(DMSO-d6): δ 0.87 (3H, d, J=6.5Hz), 0.89 (3H, d, J=6.5Hz), 2.02-2.25 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.45-3.05 (4H, m), 3.10 (1H, d, J=13.0Hz), 3.35-3.58 (2H, m), 3.53 (2H, s), 4.01-4.22 (1H, m), 6.96 (1H, s), 7.00 (1H, s), 7.03 (1H, s), 7.49 (2H, s), 7.78 (1H, s).

実施例468

[化758]

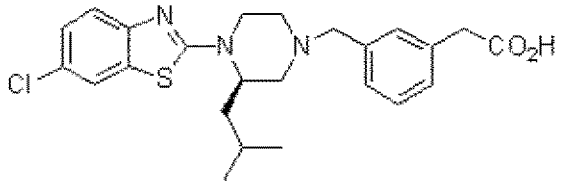


収率70%, 1H-NMR(DMSO-d6): δ 0.85 (6H, t, J=7.5Hz), 2.00 (1H, d, J=11.5Hz), 2.14 (1H, t, J=11.5Hz), 2.28 (3H, s), 2.50-2.57 (1H, m), 2.93 (2H, t, J=11.5Hz), 3.

32 (1H, d, J=13.5Hz), 3.32-3.48 (1H, m), 3.49 (2H, s), 3.57 (1H, d, J=13.5Hz), 3.58-3.65 (1H, m), 3.95-4.10 (1H, m), 6.97 (1H, s), 7.02 (2H, s), 7.49 (1H, d, J=8.5Hz), 7.55 (1H, d, J=8.5Hz), 8.18 (1H, s), 12.4 (1H, brs).

実施例469

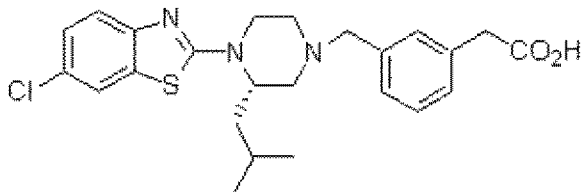
[化759]



収率67%, 1H-NMR(DMSO-d6): δ 0.88 (3H, d, J=6.5Hz), 0.90 (3H, d, J=6.5Hz), 1.32-1.58 (2H, m), 1.80-1.96 (1H, m), 2.05-2.23 (2H, m), 2.75 (1H, d, J=10.5Hz), 2.89 (1H, d, J=11.5Hz), 3.30-3.53 (2H, m), 3.48 (2H, s), 3.59 (1H, d, J=13.5Hz), 3.80-4.08 (2H, m), 7.10-7.30 (5H, m), 7.38 (1H, d, J=8.5Hz), 7.87 (1H, d, J=2.0Hz).

実施例470

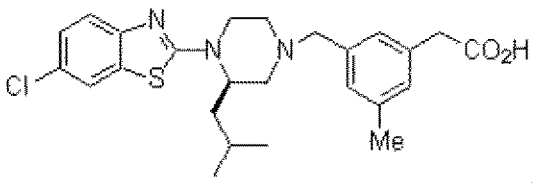
[化760]



収率88%, 1H-NMR(CDCl3): δ 0.90 (6H, dd, J=6, 2Hz), 1.30-1.59 (2H, m), 1.80-1.95 (1H, m), 2.08-2.24 (2H, m), 2.75 (1H, d, J=11.5Hz), 2.91 (1H, d, J=11.5Hz), 3.20-3.37 (1H, m), 3.38 (1H, d, J=13.5Hz), 3.55 (2H, s), 3.62 (1H, d, J=13.5Hz), 3.80-3.96 (1H, m), 3.97-4.10 (1H, m), 7.10-7.32 (5H, m), 7.38 (1H, d, J=8.5Hz), 7.89 (1H, d, J=2Hz), 12.43 (1H, brs).

実施例471

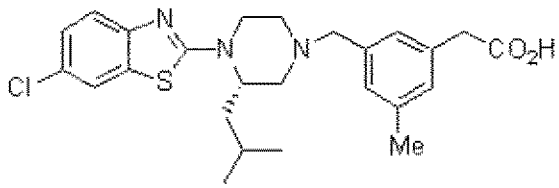
[化761]



収率62%, 1H-NMR(CDCl3): δ 0.91 (3H, d, J=6.5Hz), 0.93 (3H, d, J=6.5Hz), 1.34-1.64 (2H, m), 1.85-2.00 (1H, m), 2.11-2.38 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.77 (1H, d, J=11.0Hz), 2.86 (1H, d, J=10.5Hz), 3.32 (1H, d, J=13.0Hz), 3.38-3.64 (2H, m), 3.56 (2H, s), 3.83-4.07 (2H, m), 6.98 (1H, s), 7.01 (1H, s), 7.05 (1H, s), 7.21 (1H, dd, J=8.5, 2.0Hz), 7.39 (1H, d, J=8.5Hz), 7.52 (1H, d, J=2.0Hz).

実施例472

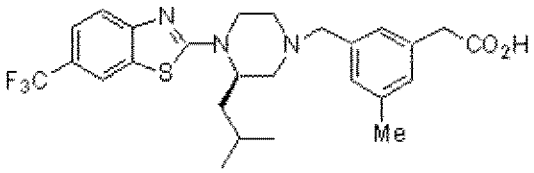
[化762]



収率92%, 1H-NMR(CDCl3): δ 0.90 (6H, t, J=6Hz), 1.42-1.53 (2H, m), 1.93-2.01 (1H, m), 2.02-2.12 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.75 (1H, d, J=11.5Hz), 2.91 (1H, d, J=11.5Hz), 3.31 (1H, d, J=13.5Hz), 3.32-3.50 (1H, m), 3.51 (2H, s), 3.61 (1H, d, J=13.5Hz), 3.87-4.04 (2H, m), 6.97 (1H, s), 7.02 (1H, s), 7.04 (1H, s), 7.27 (1H, dd, J=8.5, 2Hz), 7.38 (1H, d, J=8.5Hz), 7.89 (1H, d, J=2Hz), 12.28 (1H, brs).

実施例473

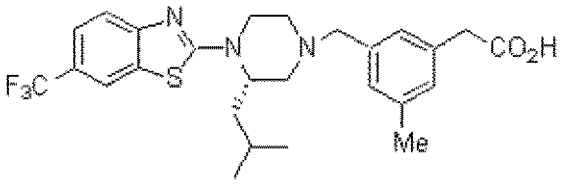
[化763]



収率99%, 1H-NMR(CDCl3): δ 0.90 (3H, d, J=6.0Hz), 0.92 (3H, d, J=6.0Hz), 1.34-1.64 (2H, m), 1.84-1.98 (1H, m), 2.07-2.30 (2H, m), 2.26 (3H, s), 2.74 (1H, d, J=11.0Hz), 2.82 (1H, d, J=10.5Hz), 3.28 (1H, d, J=13.5Hz), 3.35-3.54 (4H, m), 3.87-4.07 (2H, m), 6.91 (1H, s), 6.93 (1H, s), 7.02 (1H, s), 7.50 (2H, s), 7.81 (1H, s).

実施例474

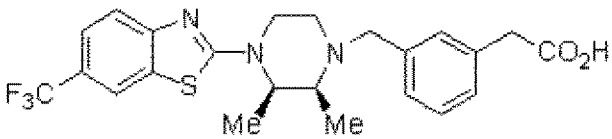
[化764]



収率98%, 1H-NMR(CDCl3): δ 0.93 (6 H, dd, J = 3.6, 6.3 Hz), 1.42-1.50 (1 H, m), 1.55-1.64 (1 H, m), 1.90-1.99 (1 H, m), 2.23 (2 H, td, J = 3.6, 11.4 Hz), 2.34 (3 H, s), 2.81 (1 H, d, J = 11.4 Hz), 2.92 (1 H, d, J = 10.2 Hz), 3.37 (1 H, d, J = 13.2 Hz), 3.52 (1 H, td, J = 3.3, 12.9 Hz), 3.62 (1 H, d, J = 13.2 Hz), 3.62 (2 H, s), 4.04 (2 H, br), 7.02 (1 H, s), 7.07 (2 H, s), 7.52 (2 H, s), 7.82(1 H, s)

実施例475

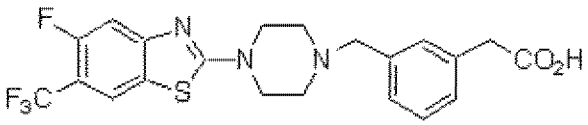
[化765]



収率62%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.23 (3H, d, J=6.5Hz), 1.38 (3H, d, J=6.5Hz), 2.11-2.26 (1H, m), 2.65-2.89 (2H, m), 2.98-3.15 (1H, m), 3.35-3.52 (1H, m), 3.67 (2H, s), 3.68-3.82 (1H, m), 4.03-4.22 (2H, m), 7.17-7.36 (4H, m), 7.48-7.60 (2H, m), 7.83 (1H, s).

実施例476

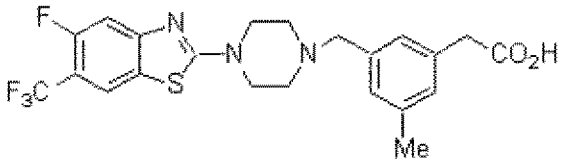
[化766]



収率80%, 1H-NMR(DMSO-d6): δ 2.43-2.58 (4H, m), 3.54 (2H, s), 3.57 (2H, s), 3.58-3.70 (4H, m), 7.13-7.34 (4H, m), 7.47 (1H, d, J=12.5Hz), 8.27 (1H, d, J=7.5Hz), 12.28 (1H, s).

実施例477

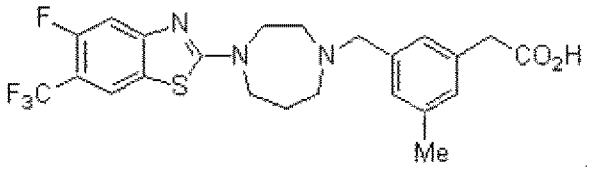
[化767]



收率92%, 1H-NMR(CDCl3): δ 2.28 (3H, s), 2.50-2.62 (4H, m), 3.47 (2H, s), 3.52 (2H, s), 3.58-3.68 (4H, m), 6.97 (2H, s), 7.04 (1H, s), 7.25 (1H, d, J=11.5Hz), 7.73 (1H, d, J=7.0Hz).

实施例478

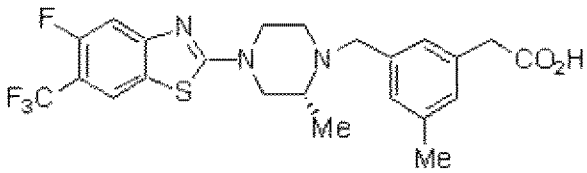
[化768]



收率59%, 1H-NMR(CD3OD): δ 2.06-2.18 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.87-2.97 (2H, m), 2.99-3.08 (2H, m), 3.52 (2H, s), 3.70-3.98 (4H, m), 3.82 (2H, s), 7.07 (2H, s), 7.11 (1H, s), 7.29 (1H, d, J=12.0Hz), 7.98 (1H, d, J=7.0Hz).

实施例479

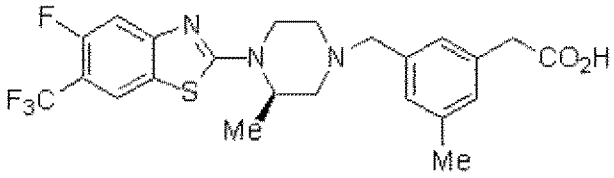
[化769]



收率85%, 1H-NMR(DMSO-d6): δ 1.15 (3H, d, J=6Hz), 2.16-2.27 (1H, m), 2.28 (3H, s), 2.55-2.68 (1H, m), 2.69-2.80 (1H, m), 3.17 (1H, d, J=13.5Hz), 3.18-3.26 (1H, m), 3.35-3.48 (1H, m), 3.49 (2H, s), 3.65-3.79 (1H, m), 3.80-3.90 (1H, m), 3.92 (1H, d, J=13.5Hz), 6.96 (1H, s), 7.00 (1H, s), 7.01 (1H, s), 7.45 (1H, d, J=12Hz), 8.25 (1H, d, J=8Hz), 12.40 (1H, brs).

实施例480

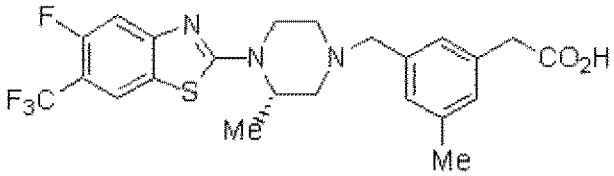
[化770]



収率67%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.39 (3H, d, J=7.0Hz), 2.14-2.35 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.72 (1H, d, J=11.0Hz), 2.91 (1H, d, J=11.0Hz), 3.40 (1H, d, J=14.0Hz), 3.43-3.62 (2H, m), 3.58 (2H, s), 3.86 (1H, d, J=12.5Hz), 4.12-4.28 (1H, m), 6.99 (1H, s), 7.02-7.10 (2H, m), 7.25 (1H, d, J=11.5Hz), 7.73 (1H, d, J=7.0Hz).

実施例481

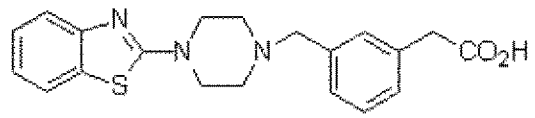
[化771]



収率78%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.38 (3H, d, J=7.0Hz), 2.12-2.35 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.70 (1H, d, J=11.5Hz), 2.88 (1H, d, J=11.5Hz), 3.32-3.60 (5H, m), 3.84 (1H, d, J=11.5Hz), 4.10-4.25 (1H, m), 6.97 (1H, s), 7.04 (2H, s), 7.24 (1H, d, J=12.0Hz), 7.73 (1H, d, J=7.0Hz).

実施例482

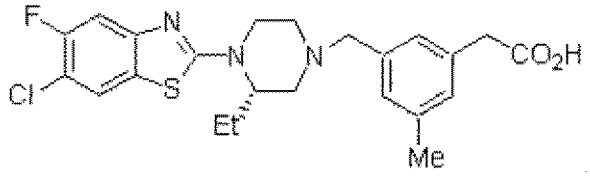
[化772]



収率82%, 1H-NMR(DMSO-d6): δ 2.45-2.60 (4H, m), 3.48-3.63 (8H, m), 7.06 (1H, td, J=7.5, 1.0Hz), 7.13-7.33 (5H, m), 7.45 (1H, d, J=7.5Hz), 7.76 (1H, d, J=7.5Hz), 12.32 (1H, brs).

実施例483

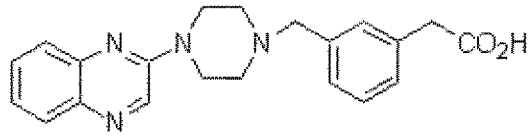
[化773]



収率60%, 1H-NMR(CDCl3): δ 0.85 (3H, t, J=7.5Hz), 1.80-2.00 (2H, m), 2.12-2.26 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.77-2.91 (2H, m), 3.36 (1H, d, J=13.5Hz), 3.36-3.62 (2H, m), 3.57 (2H, s), 3.75-3.87 (1H, m), 3.88-4.02 (1H, m), 6.98 (1H, s), 7.04 (2H, s), 7.24 (1H, d, J=10.5Hz), 7.51 (1H, d, J=7.0Hz).

実施例484

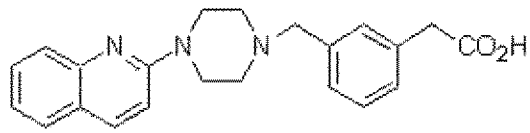
[化774]



収率67%, 1H-NMR(CDCl3): δ 2.75 (4H, t, J=5.0Hz), 3.68 (4H, s), 3.85 (4H, t, J=5.0Hz), 7.13-7.21 (1H, m), 7.22-7.34 (2H, m), 7.37-7.46 (2H, m), 7.54-7.64 (1H, m), 7.69 (1H, dd, J=8.0, 1.0Hz), 7.89 (1H, dd, J=8.0, 1.0Hz), 8.56 (1H, s).

実施例485

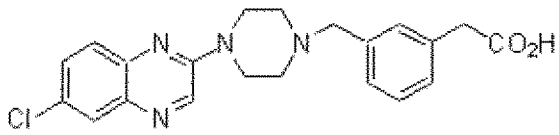
[化775]



収率57%, 1H-NMR(CDCl3): δ 2.82 (4H, t, J=4.5Hz), 3.66 (2H, s), 3.74 (2H, s), 3.83 (4H, t, J=4.5Hz), 6.93 (1H, d, J=9.0Hz), 7.07-7.15 (1H, m), 7.20-7.31 (3H, m), 7.47 (1H, s), 7.54 (1H, td, J=8.0, 1.5Hz), 7.60 (1H, d, J=8.0), 7.70 (1H, d, J=8.0Hz), 7.89 (1H, d, J=9.0Hz).

実施例486

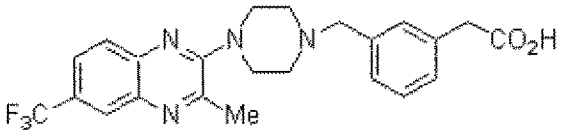
[化776]



収率42%, 1H-NMR(CDCl3): δ 2.65-2.77 (4H, m), 3.64 (4H, s), 3.76-3.88 (4H, m), 7.13-7.32 (3H, m), 7.38 (1H, s), 7.50 (1H, dd, J=9.0, 2.0Hz), 7.59 (1H, d, J=9.0Hz), 7.86 (1H, d, J=2.0Hz), 8.53 (1H, s).

実施例487

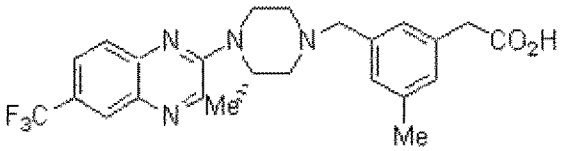
[化777]



収率81%, 1H-NMR(CDCl3): δ 2.60-2.74 (4H, m), 2.63 (3H, s), 3.35-3.49 (4H, m), 3.52 (2H, s), 3.54 (2H, s), 7.05-7.23 (3H, m), 7.29 (1H, s), 7.69 (1H, d, J=9.0Hz), 7.80 (1H, d, J=9.0Hz), 8.14 (1H, s).

実施例488

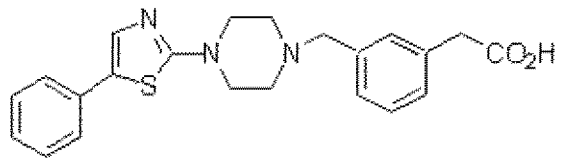
[化778]



収率79%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.35 (3H, d, J=6.5Hz), 2.12-2.35 (5H, m), 2.79 (1H, d, J=11.5Hz), 2.99 (1H, d, J=11.5Hz), 3.27-3.43 (2H, m), 3.50-3.62 (3H, m), 4.35 (1H, d, J=12.5Hz), 4.59-4.72 (1H, m), 6.98 (1H, s), 7.05 (1H, s), 7.08 (1H, s), 7.70 (2H, s), 8.13 (1H, s), 8.56 (1H, s).

実施例489

[化779]



収率76%, 1H-NMR(CD3OD): δ 2.69-2.78 (4H, m), 3.52-3.60 (4H, m), 3.61 (2H, s), 3.71 (2H, s), 7.18-7.39 (7H, m), 7.42-7.50 (3H, m).

[0136] 実施例490

3-[[4-(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル]メチル]フェニル酢酸

[化780]

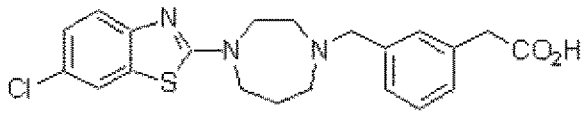
{3-[[4-(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル)ピペラジン-1-イル]メチル]フェニル}アセトニトリル0.35g(0.914mmol)、濃硫酸2ml及び水2mlの混合物を80℃で2時間撹拌した。空冷後、5N-水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性とした後、酢酸エチルを加え逆抽出した。水層を2N-塩酸水溶液で中性とした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去し、3-[4-(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル]メチルフェニル酢酸を無色無晶型固体として0.08g(22%)を得た。

^{1}H-NMR(DMSO-d$_6$): δ 2.45-2.50 (4H, m), 3.53 (2H, s), 3.53-3.65 (6H, m), 7.10-7.35 (5H, m), 7.42 (1H, d, J=8.5Hz), 7.91 (1H, d, J=2Hz), 12.28 (1H, brs).

[0137] 以下、実施例490と同様の方法により実施例491～512に記載の化合物を得た。

実施例491

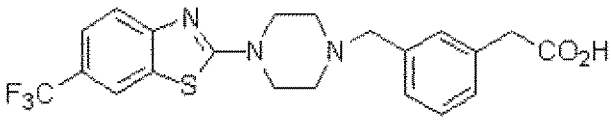
[化781]



収率:43%, ^{1}H-NMR(DMSO-d$_6$): δ 1.90-1.96 (2H,m),2.61(2H,t, J=4.8Hz), 2.77-2.80 (2H, m), 3.57-3.62 (4H, m), 3.62-3.71 (4H, m), 7.12-7.16 (2H, m), 7.21-7.28 (3H, m), 7.40 (1H, d, J=8.5Hz), 7.88 (1H, d, J=2.4Hz).

実施例492

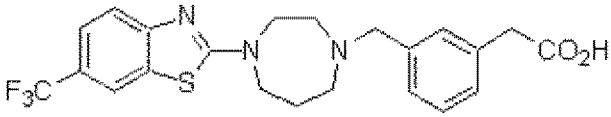
[化782]



収率:78%, ^{1}H-NMR(DMSO-d$_6$): δ 2.52 (4H, t, J=5Hz), 3.54 (2H, s), 3.57 (2H, s), 3.63 (4H, t, J=5Hz), 7.10-7.35 (4H, m), 7.57 (2H, s), 8.24 (1H, s), 12.31 (1H, s).

実施例493

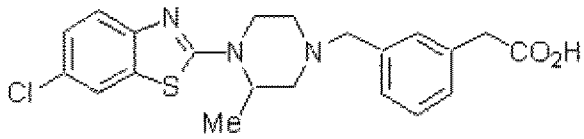
[化783]



収率:18%,^{1}H-NMR(DMSO-d_6): δ 1.85-2.00 (2H, m),2.57-2.68 (2H, m), 2.74-2.85 (2H, m), 3.52 (2H, s),3.61(2H, s),3.62-3.85(4H, m), 7.09-7.31 (4H, m), 7.52-7.58 (2H, m), 8.22 (2H, s).

実施例494

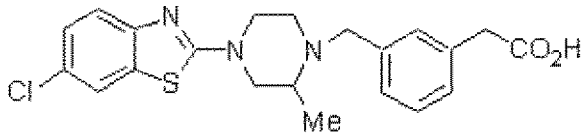
[化784]



収率:79%, ^{1}H-NMR(DMSO-d_6): δ 1.31 (3H, d, J=6.5Hz), 2.15 (1H, td, J=12, 3.5Hz), 2.22 (1H, dd, J=11.5, 3.5Hz), 2.70 (1H, d, J=11.5Hz), 2.91 (1H, d, J=12Hz), 3.41 (1H, td, J=12, 3.5Hz), 3.44 (1H, d, J=13.5Hz), 3.56 (2H, s), 3.59 (1H, d, J=13.5Hz), 3.80 (1H, d, J=12Hz), 4.10-4.30 (1H, m), 7.10-7.35 (5H, m), 7.41 (1H, d, J=8.5Hz), 7.90 (1H, d, J=2Hz), 12.40 (1H, brs).

実施例495

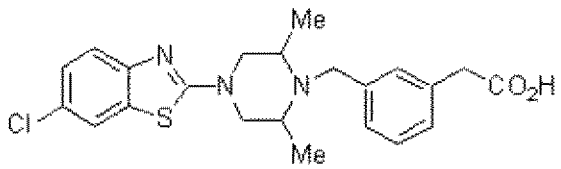
[化785]



収率:69%,^{1}H-NMR(DMSO-d_6): δ 1.05-1.25 (3H,m),2.15-2.30(1H, s), 2.50-2.65 (1H, m), 2.65-2.80 (1H, m), 3.05-3.40 (3H, m), 3.57 (2H,s),3.60-3.70(1H,m), 3.70-3.85 (1H, m), 3.90-4.00 (1H, m),7.05-7.35 (5H, m), 7.41 (1H, d, J=8.5Hz),7.90(1H, s), 12.29 (1H, s).

実施例496

[化786]

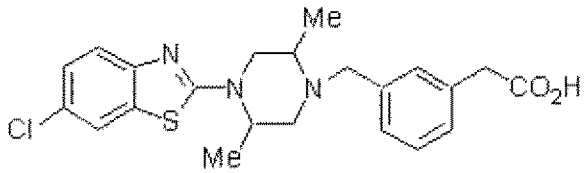


収率:92%, ^{1}H-NMR(DMSO-d_6): δ 1.04 (6H, d, J=6Hz), 2.60-2.80 (2H, m), 2.95-3.10 (2H, m), 3.53 (2H, s), 3.77 (2H, s), 3.77-3.87 (2H, m), 7.00-7.10 (1H, m), 7.20

-7.30 (4H, m), 7.42 (1H, d, J=8.5Hz), 7.90 (1H, d, J=2Hz), 12.5 (1H, brs).

実施例497

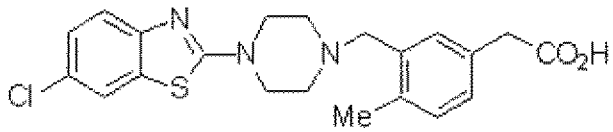
[化787]



収率:76%, ^{1}H-NMR(DMSO-d$_6$): δ 1.00 (3H, d, J=6Hz), 1.30 (3H, d, J=6Hz), 2.30 (1H, d, J=9.5Hz), 2.70-2.85 (1H, m), 3.05-3.15 (1H,m),3.40-3.45(1H, m), 3.49 (2H, s), 3.62 (2H, s), 3.63-3.70 (1H, m), 4.10-4.30 (1H, m), 7.05-7.10 (1H, m), 7.20-7.35 (4H, m), 7.38 (1H, d, J=9Hz), 7.87 (1H, d, J=2Hz).

実施例498

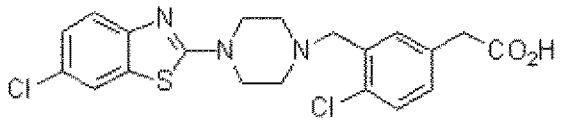
[化788]



収率:42%, ^{1}H-NMR(DMSO-d$_6$):2.31(3H, s), 2.50 (4H, t, J=5Hz), 3.47 (2H, s), 3.52 (2H, s), 3.55 (4H, t, J=5Hz), 7.00-7.18 (3H, m), 7.28(1H,dd,J=8.5,2Hz),7.42(1H,d, J= 8.5Hz), 7.91(1H, d, J=2Hz), 12.25 (1H, brs).

実施例499

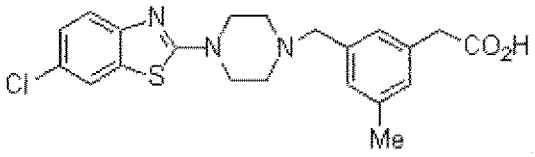
[化789]



収率:39%, ^{1}H-NMR(DMSO-d$_6$): δ 2.58 (4H, t,J=5Hz), 3.58 (4H, t, J=5Hz), 3.61 (2H, s), 3.62 (2H, s), 7.19 (1H, dd, J=8, 2Hz), 7.29 (1H,dd,J=8.5,1.5Hz),7.39(1H, d, J=8.5Hz), 7.42 (1H, d, J=8Hz),7.43 (1H, d, J=1.5Hz), 7.91 (1H, d, J=2Hz), 12.41 (1H, brs).

実施例500

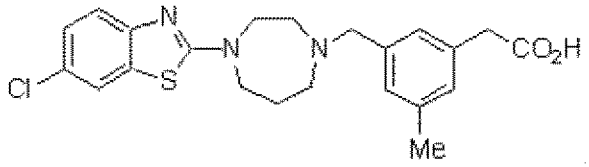
[化790]



収率:68%, ^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ 2.32 (3H, s), 2.67 (4H, t, J=5Hz), 3.59 (2H, s), 3.61 (2H, s), 3.67 (4H, t, J=5Hz), 6.99 (1H, s), 7.04 (1H, s), 7.14 (1H, s), 7.24 (1H, dd, J=8.5, 2Hz), 7.43 (1H, d, J=8.5Hz), 7.55 (1H, d, J=2Hz).

実施例501

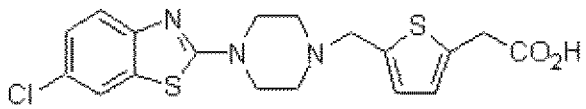
[化791]



収率:73%, ^{1}H-NMR(DMSO-d_6): δ 1.88-1.94 (2H, m), 2.25 (3H, s), 2.60 (2H, t, J=4.5Hz), 2.74-2.78 (2H, m), 3.48 (2H, s), 3.56 (2H, s), 3.66-3.73 (4H, m), 6.94-6.98 (3H, m), 7.26 (1H, dd, J=8.7, 2.1Hz), 7.40 (1H, d, J=8.4Hz), 7.88 (1H, d, J =2.1Hz).

実施例502

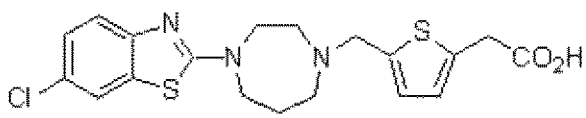
[化792]



収率:67%, ^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ 2.71 (4H, t, J=5Hz), 3.67 (4H, t, J=5Hz), 3.78 (2H, s), 3.81 (2H, s), 6.78 (2H, s), 7.24 (1H, dd, J=8.5, 2Hz), 7.43 (1H, d, J=8.5Hz), 7.56 (1H, d, J=2Hz).

実施例503

[化793]

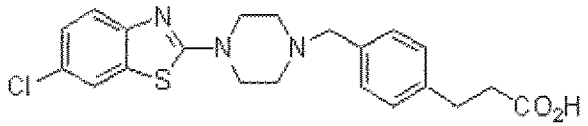


収率:46%, ^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ 2.16-2.20 (2H, m), 2.91-2.95 (2H, m), 3.03-3.06 (2H, m), 3.68 (2H, t, J=6.0Hz), 3.79 (2H, s), 3.90-3.91 (2H, m), 3.97 (2H, s), 6.75

(1H, d, J=3.6Hz), 6.77 (1H, d, J=3.3Hz), 7.24 (1H, dd, J=9.0, 2.4Hz), 7.43 (1H, d, J=9.0Hz), 7.55 (1H, d, J=2.1Hz).

実施例504

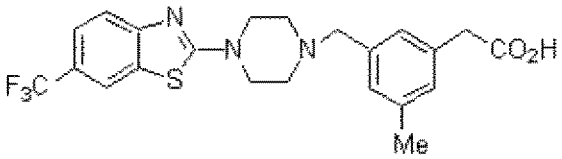
[化794]



収率:2%, ^{1}H-NMR(DMSO-d$_6$): δ 2.40-2.50 (4H, m), 2.53 (2H, t, J=7.5Hz), 2.81 (2H, t, J=7.5Hz), 3.50 (2H, s), 3.55 (4H, t, J=5Hz), 7.19 (2H, d, J=8Hz), 7.23 (2H, d, J=8Hz), 7.29 (1H, dd, J=8.5, 2Hz), 7.41 (1H, d, J=8.5Hz), 7.90 (1H, d, J=2Hz), 12.05 (1H, brs).

実施例505

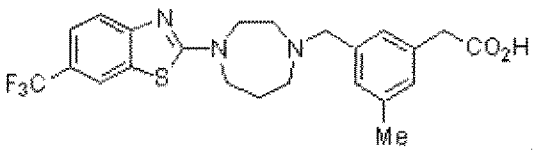
[化795]



収率:70%, ^{1}H-NMR(DMSO-d$_6$): δ 2.28(3H, s), 2.45-2.55(4H, m), 3.49 (2H, s), 3.51 (2H, s), 3.60-3.65 (4H, m), 6.97 (1H, s), 7.02 (2H, s), 7.57 (2H, s), 8.25 (1H, s), 12.4 (1H, brs).

実施例506

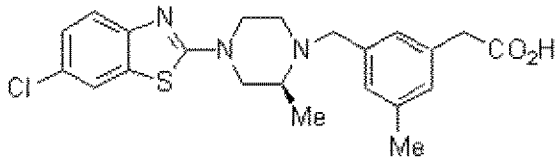
[化796]



収率:55%, ^{1}H-NMR(DMSO-d$_6$): δ 1.85-2.00 (2H, m), 2.25 (3H, s), 2.55-2.70 (2H, m), 2.70-2.85(2H, m), 3.49 (2H, s), 3.57 (2H, s), 3.60-3.85 (4H, m), 6.94 (1H, s), 6.99 (2H, s), 7.55 (2H, s), 8.22 (1H, s), 12.4 (1H, brs).

実施例507

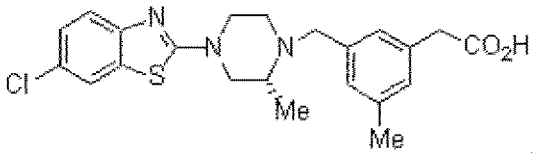
[化797]



収率99%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.24 (3 H, d, J = 6.0 Hz), 2.26-2.33 (1 H, m), 2.33 (3 H, s), 2.64-2.71 (1 H, m), 2.82 (1 H, dt, J = 3.6, 12.0 Hz), 3.19 (2 H, d, J = 12.9 Hz), 3.38-3.45 (1 H, m), 3.61 (2 H, s), 3.70 (1 H, dt, J = 3.6, 12.9 Hz), 3.86 (1 H, dd, J = 2.1, 11.7 Hz), 4.05 (1 H, d, J = 12.9 Hz), 7.03 (2 H, d, J = 4.5 Hz), 7.09 (1 H, s), 7.23 (1 H, dd, J = 2.1, 8.7 Hz), 7.43 (1 H, d, J = 8.7 Hz), 7.54 (1 H, d, J = 2.1 Hz)

実施例508

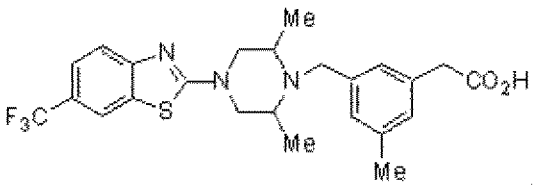
[化798]



収率93%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.24 (3 H, d, J = 6.3 Hz), 2.27-2.37 (1 H, m), 2.33 (3 H, s), 2.56-2.71 (1 H, m), 2.83 (1 H, dt, J = 3.3, 12.0 Hz), 3.19 (2 H, d, J = 13.2 Hz), 3.38-3.47 (1 H, m), 3.60 (2 H, s), 3.70 (1 H, dt, J = 4.8, 12.6 Hz), 3.86 (1 H, dd, J = 2.7, 12.6 Hz), 4.06 (1 H, d, J = 13.2 Hz), 7.03 (2 H, s), 7.09 (1 H, s), 7.23 (1 H, dd, J = 2.1, 8.7 Hz), 7.43 (1 H, d, J = 8.7 Hz), 7.54 (1 H, d, J = 2.1 Hz)

実施例509

[化799]

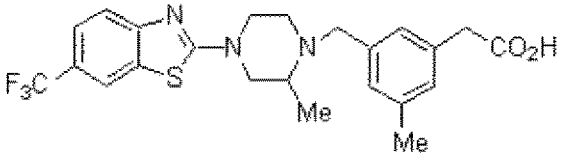


収率95%, 1H-NMR(DMSO-d6): δ 1.04 (6H, d, J=6Hz), 2.26 (3H, s), 2.60-2.80 (2H, m), 3.07 (1H, d, J=13Hz), 3.09 (1H, d, J=13Hz), 3.48 (2H, s), 3.73 (2H, s), 3.80-3.90 (2H, m), 6.88 (1H, s), 7.05 (2H, s), 7.55 (2H, s), 8.22 (1H, s), 12.21 (1H, brs)

.

実施例510

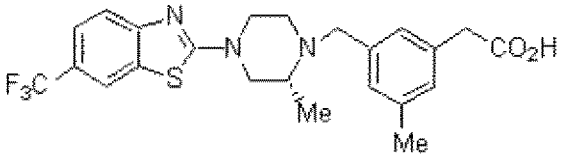
[化800]



収率82%, 1H-NMR(DMSO-d6): δ 1.15 (3H, d, J=6.5Hz), 2.18-2.25 (1H, m), 2.28 (3H, s), 2.55-2.68 (1H, m), 2.68-2.80 (1H, m), 3.15-3.48 (3H, m), 3.50 (2H, s), 3.70-3.76 (1H, m), 3.80-3.90 (1H, m), 3.93 (1H, d, J=13.5Hz), 6.96 (1H, s), 7.02 (2H, s), 7.56 (2H, s), 8.23 (1H, s), 12.43 (1H, brs).

実施例511

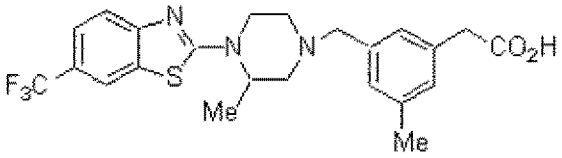
[化801]



収率64%, 1H-NMR(CDCl3): δ 1.23 (3H, d, J=6.5Hz), 2.22-2.40 (4H, m), 2.60-2.74 (1H, m), 2.76-2.89 (1H, m), 3.10-3.31 (2H, m), 3.38-3.52 (1H, m), 3.59 (2H, s), 3.67-3.80 (1H, m), 3.84-3.96 (1H, m), 4.04 (1H, d, J=13.0Hz), 6.97-7.12 (3H, m), 7.47-7.60 (2H, m), 7.83 (1H, s).

実施例512

[化802]

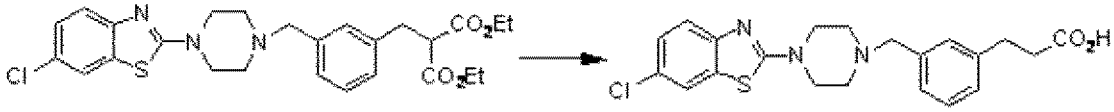


収率93%, 1H-NMR(DMSO-d6): δ 1.33 (3H, d, J=6.5Hz), 2.05-2.28 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.72 (1H, d, J=11Hz), 2.93 (1H, d, J=11Hz), 3.25-3.50 (2H, m), 3.51 (2H, s), 3.51-3.60 (1H, m), 3.86 (1H, d, J=11Hz), 4.20-4.35 (1H, m), 6.97 (1H, s), 7.05 (2H, s), 7.56 (2H, s), 8.24 (1H, s), 12.43 (1H, brs).

[0138] 実施例513

3-{3-[4-(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}フェニルプロピオン酸の製造

[化803]



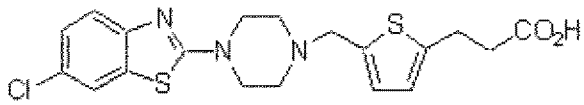
2-{3-[4-(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル)ピペラジン-1-イルメチル]ベンジル}マロン酸ジエチル0.38g(0.736mmol)に6N-塩酸水溶液を加え2時間加熱還流した。空冷後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え中性とした後、酢酸エチルを加え抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄し、3-{3-[4-(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}フェニルプロピオン酸を無色結晶として0.08g(22%)を得た。

^{1}H-NMR(DMSO-d$_6$): δ 2.50-2.52 (4H, m), 2.53 (2H, t, J=7.5Hz), 2.82 (2H, t, J=7.5Hz), 3.51 (2H, s), 3.57 (4H, t, J=5Hz), 7.10-7.20 (3H, m), 7.24 (1H, d, J=7.5Hz), 7.28 (1H, dd, J=8.5, 2Hz), 7.42 (1H, d, J=8.5Hz), 7.91 (1H, d, J=2Hz), 12.15 (1H, brs).

[0139] 以下、実施例513と同様の方法により、実施例514に記載の化合物を得た。

実施例514

[化804]



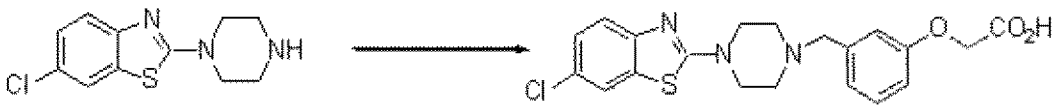
収率:55%, ^{1}H-NMR(CDCl$_3$): δ 2.63 (4H, t, J=5Hz), 2.72 (2H, t, J=7.5Hz), 3.13 (2H, t, J=7.5Hz), 3.64 (4H, t, J=5Hz), 3.72 (2H, s), 6.68 (1H, d, J=3.5Hz), 6.73 (1H, d, J=3.5Hz), 7.24 (1H, dd, J=8.5, 2Hz), 7.43 (1H, d, J=8.5Hz), 7.55 (1H, d, J=2Hz).

[0140] 実施例515

3-{3-[4-(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}フェノキシ酢酸の製造

[0141] 参考例155と同様の方法により以下の化合物を得た。

[化805]



収率:55%, ^{1}H-NMR(DMSO-d$_6$): δ 2.50-2.55 (4H, m), 3.51 (2H, s), 3.55-3.65 (4H, m), 4.61 (2H, s), 6.75-7.00 (3H, m), 7.20-7.35 (2H, m), 7.42 (1H, d, J=8Hz), 7.90 (1H, d, J=2Hz).

[0142] 実施例516

3-{2-[1-(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル)ピペリジン-4-イル]エトキシ}-4-メチルフェニル酢酸の製造

[化806]

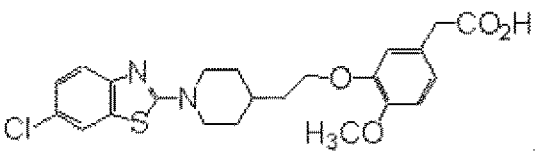
[3-{2-[1-(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル)ピペリジン-4-イル]エトキシ}-4メチルフェニル]アセトニトリル1.14g (2.68mmol)、水酸化ナトリウム0.54g(13.5mmol)、水1.6ml及びエタノール21mlの混合物を80℃で6時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、2N-塩酸水溶液でpH＝7とした後、析出結晶を濾取し、3-{2-[1-(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル)ピペリジン-4-イル]エトキシ}-4-メチルフェニル酢酸を無色結晶として0.63g(53%)を得た。

^{1}H-NMR(DMSO-d$_6$): δ 1.20-1.38 (2H, m), 1.67-1.91 (5H, m), 2.09 (3H, s), 3.10-3.25 (4H, m), 3.93-4.06 (4H, m), 6.54 (1H, d, J=7.5Hz), 6.82 (1H, s), 6.92 (1H, d, J=7.5Hz), 7.27 (1H, dd, J=8.5, 2.0Hz), 7.40 (1H, d, J=8.5Hz), 7.88 (1H, d, J=2.0Hz).

[0143] 同様にして合成される以下の化合物も本発明に含まれる。

実施例517

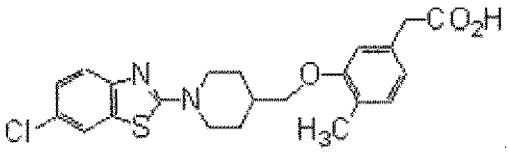
[化807]



m/z=461(M+H)+

実施例518

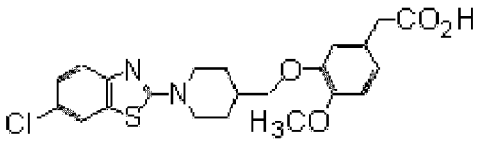
[化808]



m/z=431(M+H)+

実施例519

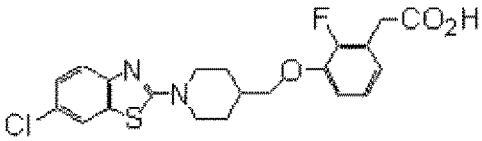
[化809]



m/z=447(M+H)+

実施例520

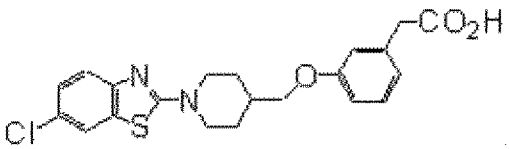
[化810]



m/z=435(M+H)+

実施例521

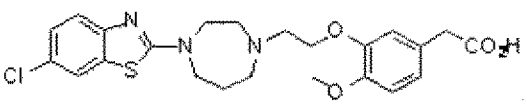
[化811]



Rf=0.49(AcOEt)

実施例522

[化812]

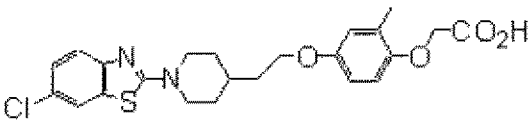


1H NMR(DMSO-d6): d 12,9(br, 1H), 7.86(s, 1H), 7.39(d, 1H, J = 6.3Hz), 7.25(d, 1H, J = 6.3Hz), 6.88(s, 1H), 6.87(d, 1H, J = 6.0Hz), 6.77(d, 1H, J = 6.0Hz), 4.01(m,

2H), 3.72(s, 3H), 3.67(br, 4H), 3.46(s, 2H), 2.94(s, 2H), 2.87(t, 2H, J = 4.2Hz), 2.75(br, 2H), 1.90(s, 2H).

実施例523

[化813]



m/z=461(M+H)+

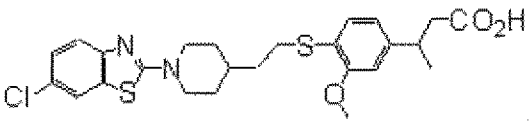
実施例524

[化814]

m/z=475(M+H)+

実施例525

[化815]



m/z=505(M+H)+

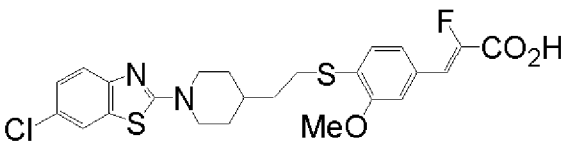
実施例526

[化816]

m/z=493(M+H)+

実施例527

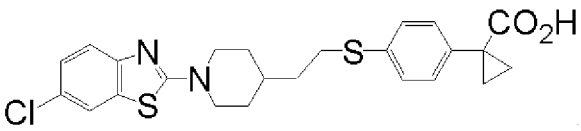
[化817]



MS (ESI) m/e calcd. for C24H25ClFN2O3S2 (MH)+ 507.1, found 507

実施例528

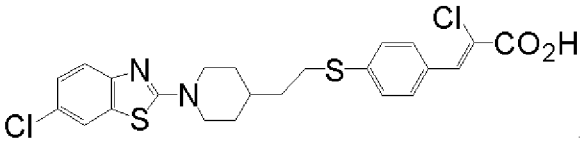
[化818]



MS (ESI) m/e calcd. for C24H26ClN2O2S2 (MH)+ 473.1, found 473

実施例529

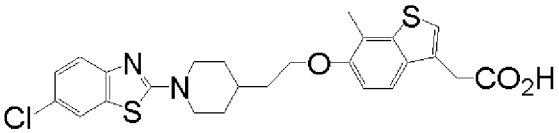
[化819]



MS (ESI) m/e calcd. for C23H23Cl2N2O2S2 (MH)+ 493.1, found 493

実施例530

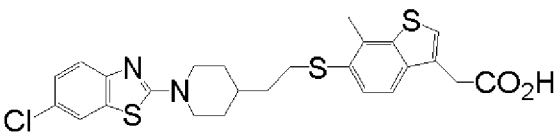
[化820]



MS (ESI) m/e calcd. for $C_{25}H_{26}ClN_2O_3S_2$ (MH^+) 501.1, found 501.4

実施例531

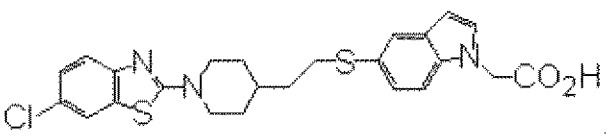
[化821]



MS (ESI) m/e calcd. for $C_{25}H_{26}ClN_2O_2S_3$ (MH^+) 517.1, found 517.4

実施例532

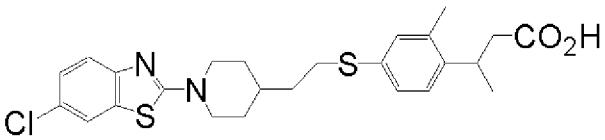
[化822]



MS (ESI) m/e calcd. for $C_{24}H_{25}ClN_3O_2S_2$ (MH^+) 486.1, found 486.4

実施例533

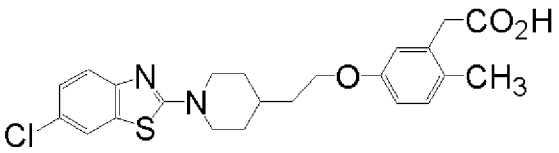
[化823]



m/z=489(M+H)+

実施例534

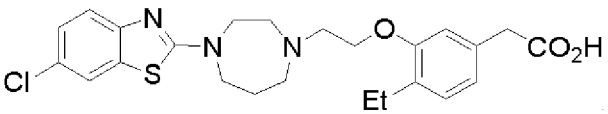
[化824]



m/z=445(M+H)+

実施例535

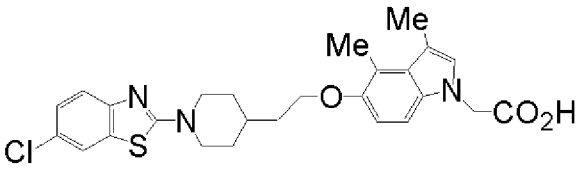
[化825]



MS (ESI) m/e calcd. for $C_{24}H_{29}ClN_3O_3S$ (MH^+) 474.2, found 474.4

実施例536

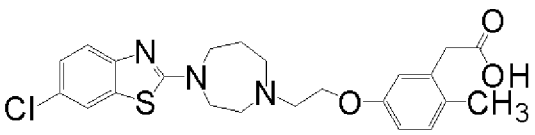
[化826]



MS (ESI) m/e calcd. for C26H29ClN3O3S (MH)+ 498.2, found 498

実施例537

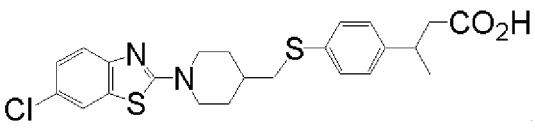
[化827]



m/z=460(M+H)+

実施例538

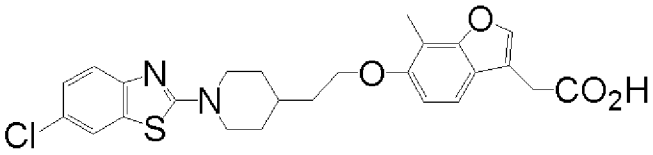
[化828]



m/z=461(M+H)+

実施例539

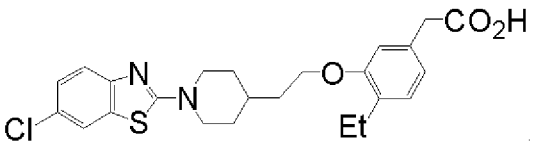
[化829]



MS (ESI) m/e calcd. for $C_{25}H_{26}ClN_2O_4S$ (MH^+) 485.1, found 485.2

実施例540

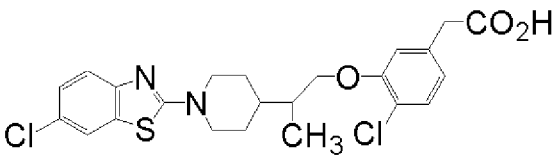
[化830]



MS (ESI) m/e calcd. for $C_{24}H_{28}ClN_2O_3S$ (MH^+) 459.2, found 459.4

実施例541

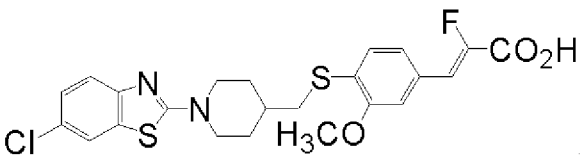
[化831]



m/z=479(M+H)+

実施例542

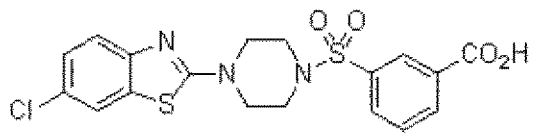
[化832]



m/z=493(M+H)+

実施例543

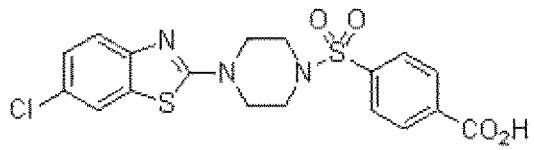
[化833]



MS (ESI) m/z 438 [M+H]+

実施例544

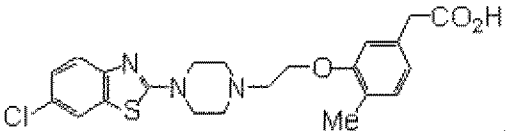
[化834]



MS (ESI) m/z 438 [M+H]+

実施例545

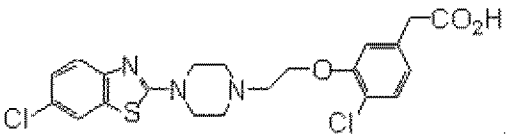
[化835]



m/z=446(M+H)+

実施例546

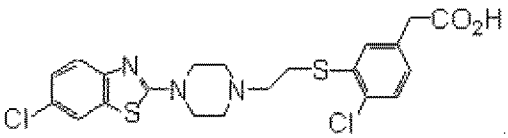
[化836]



m/z=466(M+H)+

実施例547

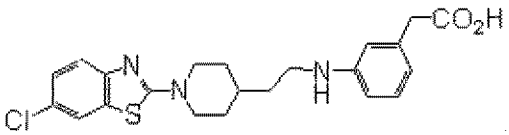
[化837]



m/z=482(M+H)+

実施例548

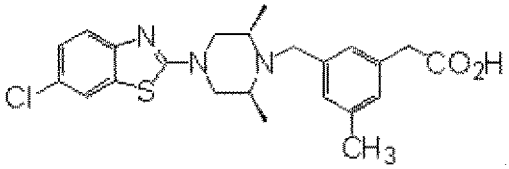
[化838]



m/z=430(M+H)+

実施例549

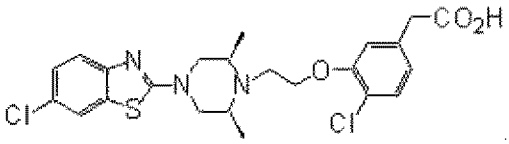
[化839]



m/z=444(M+H)+

実施例550

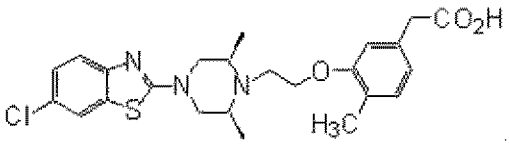
[化840]



m/z=494(M+H)+

実施例551

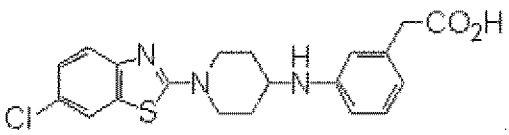
[化841]



m/z=474(M+H)+

実施例552

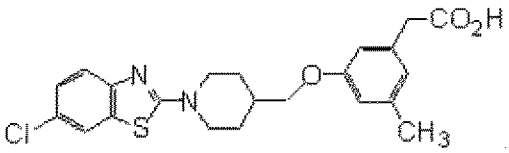
[化842]



m/z=402(M+H)+

実施例553

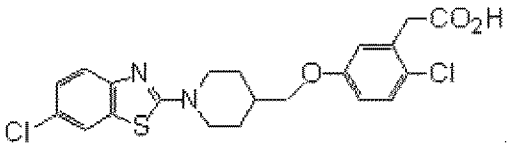
[化843]



m/z=431(M+H)+

実施例554

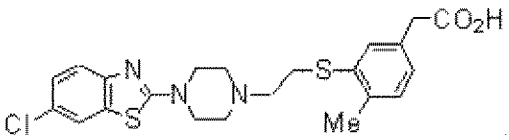
[化844]



m/z=451(M+H)+

実施例555

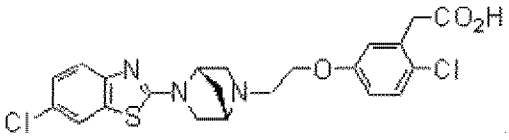
[化845]



m/z=462(M+H)+

実施例556

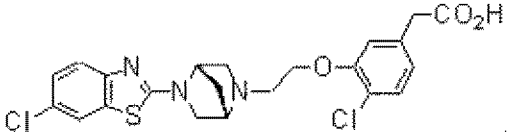
[化846]



m/z=478(M+H)+

実施例557

[化847]

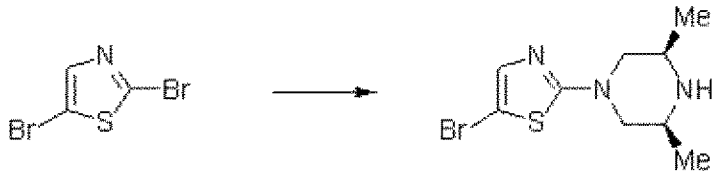


m/z=478(M+H)+

[0144] 参考例228

1-(5-ブロモチアゾール-2-イル)-3,5-ジメチルピペラジンの製造

[化848]



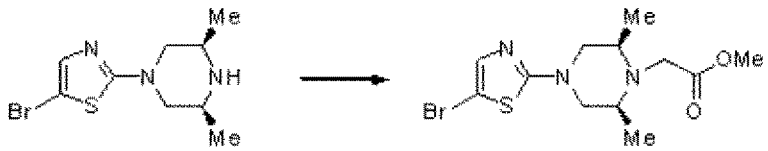
2,5-ジブロモチアゾール(29.5g)、2,6-ジメチルピペラジン(13.8g)、炭酸カリウム(20.1g)、ジメチルホルムアミド(150mL)の混合物を60℃で6時間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、表記化合物(21.5g)を得た。収率64%。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.14 (6H, d, J = 6.3 Hz), 2.05(1H, br), 2.59-2.63 (2H, m), 2.98-3.02 (2H, m), 3.70-3.74 (2H, m), 7.06 (1H, s).

参考例229

[4-(5-ブロモチアゾール-2-イル)-2,6-ジメチルピペリジン-1-イル]酢酸メチルエステルの製造

[化849]



1-(5-ブロモチアゾール-2-イル)-3,5-ジメチルピペラジン(21.5g)、ブロモ酢酸メチル(8.8mL)、炭酸カリウム(12.9g)、ジメチルホルムアミド(150mL)の混合物を60℃で2.5時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトで精製し、表記化合物(20.1g)を得た。収率74%。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.17 (6H, d, J = 6.0 Hz), 2.80-2.84 (2H, m), 3.13-3.16 (2H, m), 3.65 (2H, s), 3.65-3.68 (2H, m), 3.73 (3H, s), 7.08 (1H, s).

参考例230

2-[4-(5-ブロモチアゾール-2-イル)-2,6-ジメチルピペラジン-1-イル]エタノールの製造

[化850]

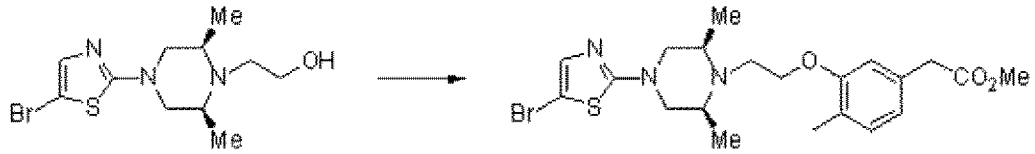
[4-(5-ブロモチアゾール-2-イル)-2,6-ジメチルピペリジン-1-イル]酢酸 メチルエステル(20.1g)のテトラヒドロフラン(300mL)溶液に、-78℃で水素化ジイソブチルアルミニウム(1Mトルエン溶液、200mL)を滴下した。-78℃で3.5時間攪拌後、反応液に塩化アンモニウム水溶液(150mL)、ジエチルエーテル(45mL)を加え、不溶物をろ過した。母液をジエチルエーテルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで洗浄した。減圧下溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトで精製して表記化合物(13.2g)を得た。収率71%。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.17 (6H, d, J = 5.8 Hz), 2.44(1H, br), 2.84 (6H, dd, J = 16.9, 11.1 Hz), 3.60-3.64 (4H, m), 7.06 (1H, s).

参考例231

[3-[2-[4-(5-ブロモチアゾール-2-イル)-2,6-ジメチルピペラジン-1-イル]エトキシ]-4-メチルフェニル]酢酸メチルエステルの製造

[化851]



2-[4-(5-ブロモチアゾール-2-イル)-2,6-ジメチルピペラジン-1-イル]エタノール(9.87g)、トリエチルアミン(8.6mL)、塩化メチレン(100mL)の混合物に、0℃でメタンスルホニルクロリド(2.9mL)を滴下した。0℃で0.5時間攪拌後、反応液に水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をアセトニトリル(100mL)に溶解し、(3-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)酢酸メチルエステル(5.0g)、炭酸セシウム(12.0g)を加え60℃で1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、不溶物をろ過し、母液を減圧下留去した。残渣をカラムクロマトで精製し表記化合物(8.49g)を得た。収率57%。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.27 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.20 (3H, s), 2.87-2.91 (4H, m), 3.25-3.27 (2H, m), 3.60 (2H, s), 3.68(2H, brm), 3.71 (3H, s), 4.03-4.05 (2H, m), 6.75 (1H, d, J = 1.4 Hz), 6.79 (1H, dd, J = 7.7, 1.4 Hz), 7.07 (1H, s), 7.10 (1H, d, J = 7.7 Hz).

参考例232

[3-[2-[4-(5-ブロモチアゾール-2-イル)-2,6-ジメチルピペラジン-1-イル]エトキシ]-4-メチルフェニル]酢酸の製造

[化852]

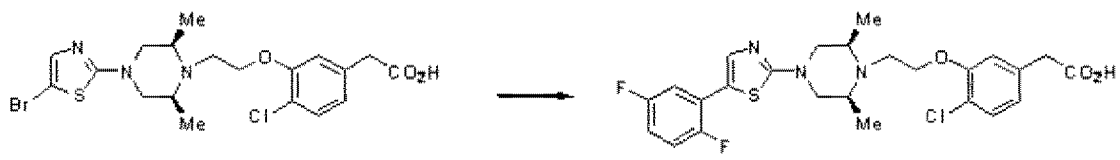
[3-[2-[4-(5-ブロモチアゾール-2-イル)-2,6-ジメチルピペラジン-1-イル]エトキシ]-4-メチルフェニル]酢酸メチルエステル(8.49g)、2N水酸化ナトリウム水溶液(22mL)、メタノール(50mL)、テトラヒドロフラン(50mL)の混合物を室温で1.5時間攪拌した。反応液に水、飽和食塩水を加え、酢酸エチルで洗浄した。水層を2N塩酸で中和した後、クロロホルムで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで洗浄した。減圧下溶媒を留去し、残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄し、表記化合物(5.81g)を得た。収率71%。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 1.16 (6H, d, J = 5.5 Hz), 2.13 (3H, s), 2.71-2.83 (4H, m), 3.12-3.14 (2H, m), 3.52 (2H, s), 3.65-3.68 (2H, m), 3.99-4.01 (2H, m), 6.74 (1H, d, J = 7.4 Hz), 6.87 (1H, s), 7.07 (1H, d, J = 7.4 Hz), 8.34 (1H, s).

[0145] 実施例558

[3-[2-[4-[5-(2,5-ジフルオロフェニル)チアゾール-2-イル]-2,6-ジメチルピペラジン-1-イル]エトキシ]-4-メチルフェニル]酢酸の製造

[化853]



[3-[2-[4-(5-ブロモチアゾール-2-イル)-2,6-ジメチルピペラジン-1-イル]エトキシ]-

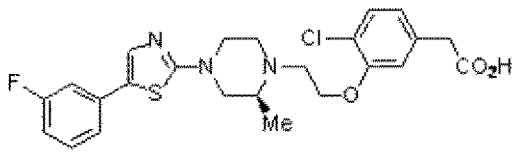
4-メチルフェニル]酢酸(400mg)、2,5-ジフルオロフェニルボロン酸(270mg)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(100mg)、1M炭酸ナトリウム(4.3mL)、ジメチルホルムアミド(8mL) の混合物をマイクロウェーブ反応装置を用いて180℃で5分間反応した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトで精製し、表記化合物(369mg)を得た。収率87%。

MS(ESI) m/z 502[M+H]

[0146] 同様の方法にて、下記化合物を得た。

実施例559

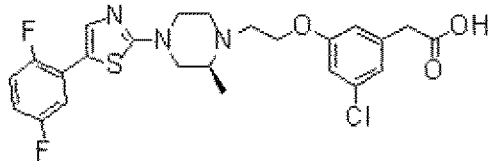
[化854]



MS(ESI) m/z 508[M+]

実施例560

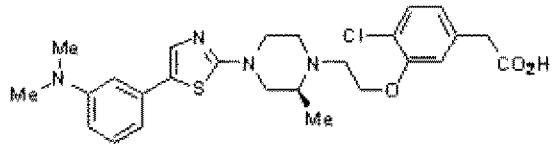
[化855]



MS(ESI) m/z 508[M+]

実施例561

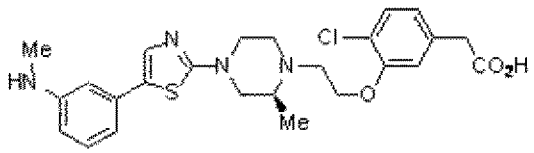
[化856]



MS(ESI) m/z 515, 517 [M+H]+

実施例562

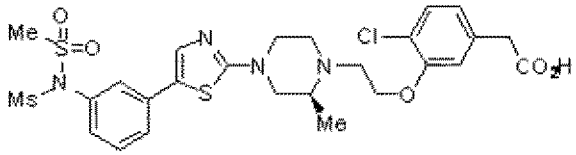
[化857]



MS(ESI) m/z 501, 503 [M+H]+

実施例563

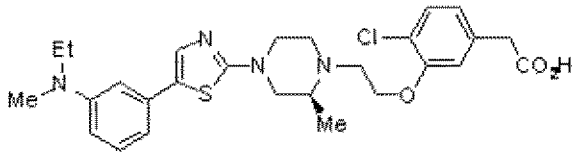
[化858]



MS(ESI) m/z 579, 581 [M+H]+

実施例564

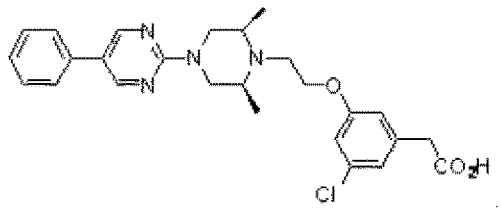
[化859]



MS(ESI) m/z 529, 531 [M+H]+

実施例565

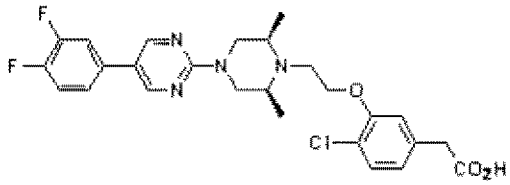
[化860]



1H-NMR (DMSO-d6) δ : 1.11 (6H, d, J = 5.1 Hz), 2.60-2.70 (2H, m), 3.00-3.05 (2H, m), 3.55 (2H, s), 3.96-4.05 (2H, m), 4.32-4.45 (2H, m), 6.80-6.96 (3H, m), 8.44 (2H, s).

実施例566

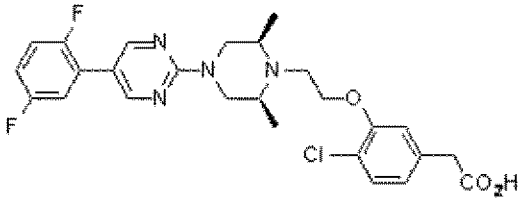
[化861]



1H-NMR (DMSO-d6) δ : 1.17 (6H, d, J = 4.9 Hz), 2.64-2.74 (4H, m), 3.09-3.18 (2H, m), 3.55 (2H, s), 4.03-4.10 (2H, m), 4.48-4.60 (2H, m), 6.83 (1H, dd, J = 8.0, 0.8 Hz), 7.09 (1H, d, J = 1.1 Hz), 7.33 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.47-7.83 (3H, m), 8.71 (2H, s).

実施例567

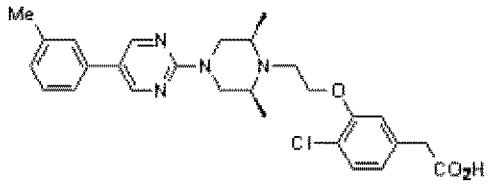
[化862]



1H-NMR (DMSO-d6) δ : 1.17 (6H, d, J = 4.4 Hz), 2.64-2.76 (4H, m), 3.10-3.18 (2H, m), 3.56 (2H, s), 4.04-4.11 (2H, m), 4.49-4.60 (2H, m), 6.83 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.07-7.59 (5H, m), 8.59 (2H, s).

実施例568

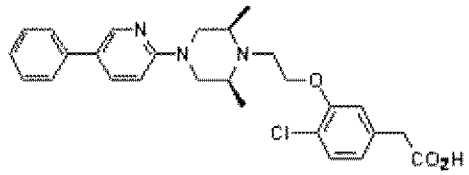
[化863]



1H-NMR (CDCl3) δ : 1.31 (6H, d, J = 5.8 Hz), 2.40 (3H, s), 2.90-3.08 (4H, m), 3.35-3.42 (2H, m), 3.54 (2H, s), 4.08-4.16 (2H, m), 4.52-4.67 (2H, m), 6.79-7.34 (7H, m), 8.52 (2H, s).

実施例569

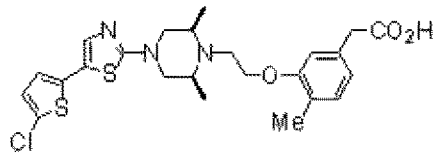
[化864]



1H-NMR (Acetone) δ : 8.62 (2.0H, s), 7.61-7.59 (2.0H, m), 7.45 (2.0H, dd, J = 7.55, 7.55 Hz), 7.37-7.28 (2.0H, m), 7.14 (1.0H, d, J = 1.89 Hz), 6.89 (1.0H, dd, J = 8.10, 1.89 Hz), 4.64 (2.0H, d, J = 11.81 Hz), 4.16 (2.0H, dd, J = 6.11, 6.11 Hz), 3.59 (2.0H, s), 3.24 (2.0H, dd, J = 6.11, 6.11 Hz), 2.93-2.64 (4.0H, m), 1.25 (6.0H, d, J = 6.04 Hz).

実施例570

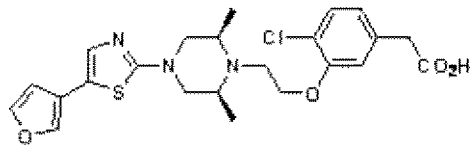
[化865]



MS(ESI) m/z 508[M+H]+

実施例571

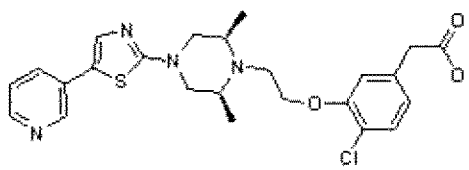
[化866]



1H-NMR(DMSO-d6)) d:7.81(1H, s),7.67(1H, s), 7.32-7.29(2H, m), 7.07(1H ,s), 6.81(1H, d, J=8.8Hz), 6.75(1H, s), 4.06-4.03(2H, m), 3.67(2H, d, J=10.8Hz), 3.52(2H, s), 3.12-3.09(2H, m), 2.82-2.69(4H, m), 1.13(6H, d, J=5.7Hz).

実施例572

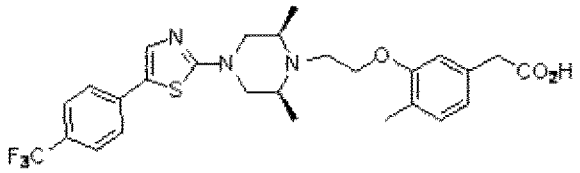
[化867]



MS(ESI) m/z 525[M+H]+

実施例573

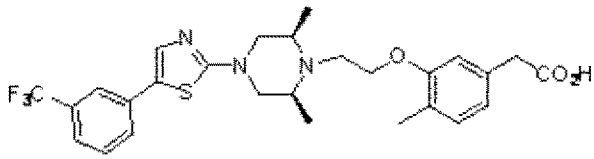
[化868]



1H-NMR (DMSO-d6) δ : 7.79 (1.0H, s), 7.70-7.64 (4.0H, m), 7.03 (1.0H, d, J = 7.56 Hz), 6.85 (1.0H, s), 6.71 (1.0H, d, J = 7.56 Hz), 3.99 (2.0H, dd, J = 5.49, 5.49 Hz), 3.79 (2.0H, d, J = 9.06 Hz), 3.47 (2.0H, s), 3.15-3.11 (2.0H, m), 2.89-2.78 (4.0H, m), 2.11 (3.0H, s), 1.17 (6.0H, d, J = 5.22 Hz).

実施例574

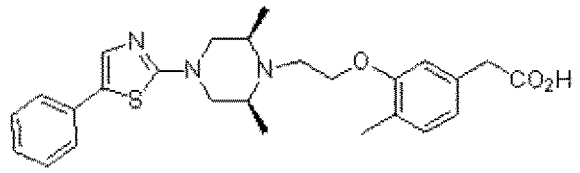
[化869]



1H-NMR (DMSO-d6) δ : 7.83-7.70 (3.0H, m), 7.63-7.50 (2.0H, m), 7.03 (1.0H, d, J = 7.69 Hz), 6.85 (1.0H, s), 6.70 (1.0H, d, J = 7.69 Hz), 4.02-3.96 (2.0H, m), 3.79 (2.0H, d, J = 9.06 Hz), 3.47 (2.0H, s), 3.17-3.10 (2.0H, m), 2.91-2.76 (4.0H, m), 2.12 (3.0H, s), 1.26-1.11 (6.0H, d, J = 6.0 Hz).

実施例575

[化870]

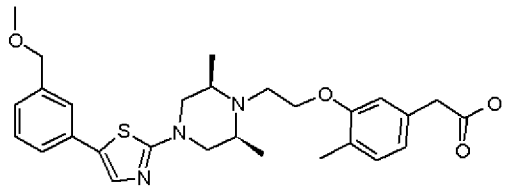


1H-NMR (DMSO-d6) δ : 7.58 (1.0H, s), 7.46 (2.0H, d, J = 7.42 Hz), 7.35 (2.0H, dd, J = 7.42, 7.42 Hz), 7.21 (1.0H, dd, J = 7.42, 7.42 Hz), 7.03 (1.0H, d, J = 7.80 Hz), 6.85 (1.0H, s), 6.70 (1.0H, d, J = 7.80 Hz), 4.01-3.97 (2.0H, m), 3.76 (2.0H, d, J = 10.99 Hz), 3.45 (2.0H, s), 3.14-3.11 (2.0H, m), 2.89-2.74 (4.0H, m), 2.11 (3.0H,

s), 1.17 (6.0H, d, J = 5.49 Hz).

実施例576

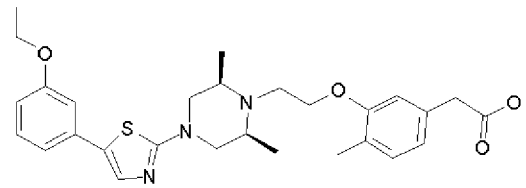
[化871]



1H-NMR(CDCl3) δ 1.17(6H, m), 2.12(3H, s), 2.82(4H, m), 2.13(2H, br), 3.30(3H, d, J=2.1Hz), 3.49(2H, s), 3.77(2H, d, J=10.2Hz), 3.99(2H, br), 4.41(2H, s), 6.71(1H, brd), 6.85(1H, brd), 7.04(1H, brd), 7.15(1H, brd), 7.30-7.41(3H, m), 7.60(1H, d, 1.8Hz)

実施例577

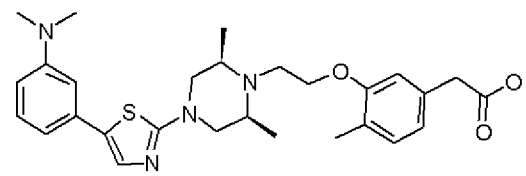
[化872]



1H-NMR(DMSO-d6) δ 1.16(6H, d, J=6.0Hz), 1.33(3H, t, J=6.9Hz), 2.12(3H, s), 2.74-2.90(4H, m), 3.13(2H, t, J=5.1Hz), 3.49(2H, s), 3.76(2H, d, J=10.5Hz), 3.97-4.08(4H, m), 6.72(1H, d, J=7.8Hz), 6.78(1H, dd, J=8.4Hz, 2.4Hz), 6.85(1H, s), 6.98-7.06(3H, m), 7.24(1H, t, J=8.1Hz), 7.61(1H, s)

実施例578

[化873]

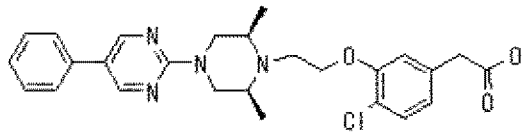


1H-NMR(DMSO-d6) δ 1.16(6H, d, J=5.7Hz), 2.12(3H, s), 2.72-2.91(4H, m), 2.91(6H, s), 3.12(2H, brs), 3.49(2H, s), 3.76(2H, d, J=10.5Hz), 3.99(2H, brs), 6.57-6.61(

1H, m), 6.70-6.77(3H, m), 6.85(1H, s), 7.05(1H, d, J=7.5Hz), 7.15(1H, t, J=7.8Hz), 7.54(1H, s)

実施例579

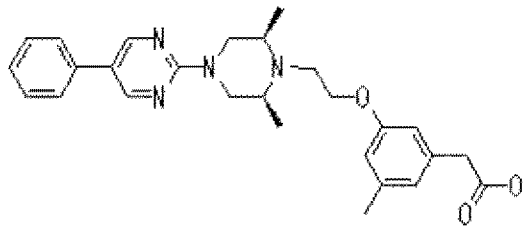
[化874]



1H-NMR (Acetone) δ : 8.62 (2.0H, s), 7.61-7.59 (2.0H, m), 7.45 (2.0H, dd, J = 7.55, 7.55 Hz), 7.37-7.28 (2.0H, m), 7.14 (1.0H, d, J = 1.89 Hz), 6.89 (1.0H, dd, J = 8.10, 1.89 Hz), 4.64 (2.0H, d, J = 11.81 Hz), 4.16 (2.0H, dd, J = 6.11, 6.11 Hz), 3.59 (2.0H, s), 3.24 (2.0H, dd, J = 6.11, 6.11 Hz), 2.93-2.64 (4.0H, m), 1.25 (6.0H, d, J = 6.04 Hz).

実施例580

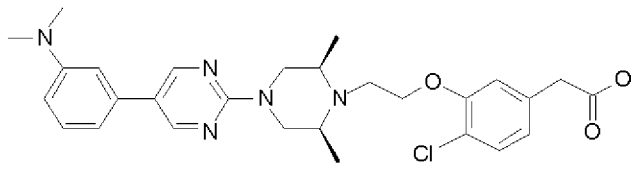
[化875]



1H-NMR (DMSO-d6) δ : 8.69 (2.0H, s), 7.63 (2.0H, d, J = 7.42 Hz), 7.45 (2.0H, dd, J = 7.42, 7.42 Hz), 7.35 (1.0H, d, J = 7.42 Hz), 6.62 (3.0H, s), 4.53 (2.0H, d, J = 8.79 Hz), 3.96 (2.0H, dd, J = 6.48, 6.48 Hz), 3.45 (2.0H, s), 3.03 (2.0H, dd, J = 6.48, 6.48 Hz), 2.67 (4.0H, d, J = 7.97 Hz), 2.23 (3.0H, s), 1.14 (6.0H, d, J = 4.94 Hz).

実施例581

[化876]



1H-NMR (DMSO-d6) δ : 8.65 (2.0H, s), 7.32 (1.0H, d, J = 8.23 Hz), 7.23 (1.0H, d d, J = 8.10, 8.10 Hz), 7.09 (1.0H, d, J = 1.65 Hz), 6.87-6.81 (3.0H, m), 6.72-6.67 (1.0H, m), 4.52 (2.0H, d, J = 9.61 Hz), 4.07 (2.0H, dd, J = 5.40, 5.40 Hz), 3.55 (2.0 H, s), 3.13 (2.0H, dd, J = 5.40, 5.40 Hz), 2.93 (6.0H, s), 2.73-2.62 (4.0H, m), 1.18 (6.0H, d, J = 6.04 Hz).

[0147] 参考例233

3,5-ジメチルカルボニルピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルの製造

[化877]

2, 6－ジメチルピペラジン(10. 0g)の塩化メチレン(200mL)の混合物に、ジ-t-ブチルジカルボナート(19. 1g)を氷冷下加えた。室温で17時間攪拌したのち、反応液に水を加え塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、表記化合物18. 7gを得た。収率100%。

1H-NMR(CDCl3) δ 1.15(6H, d, J=6.3), 1.32 (2H, m), 1.49 (9H, s), 2.43 (1H, m), 2 .85(2H, m), 3.99(1H, m).

参考例234

4-メトキシカルボニルメチル-3,5-ジメチルピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルの製造

[化878]

3,5-ジメチルカルボニルピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル(18.7g)、炭酸カリウム(14.5g)、ブロモ酢酸メチル(14.7g)、DMF(90mL)の混合物を60℃で3時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し表記化合物を得た。このものはさらに精製をせず次の反応に付した。

参考例235

4-(2-ヒドロキシエチル)-3,5-ジメチルピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルの製造

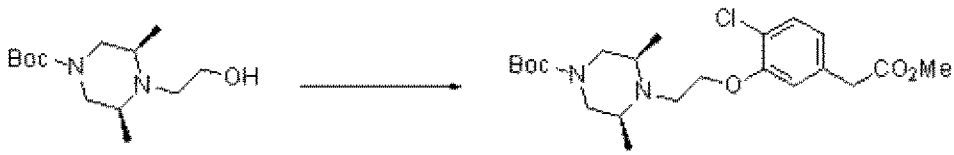
[化879]

上記反応で得た3,5-ジメチルカルボニルピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルをTHF(300mL)に溶解した後、氷冷下、水素化リチウムアルミニウム(3.31g)を加えた。0℃で1時間攪拌後、水、2N 水酸化ナトリウム水溶液を順次加えた。不溶物をろ過後、母液を減圧下の濃縮し、表記化合物(20.3g)を得た。収率90%。

参考例236

4-[2-(5-カルボニルメチル-2-クロロフェノキシ)エチル]-3,5-ジメチルピペラジン1-1カルボン酸 t-ブチルエステルの製造

[化880]



4-(2-ヒドロキシエチル)-3,5-ジメチルピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル(3.0g)、トリエチルアミン(1.76g)、メシルクロリド(1.60g)、塩化メチレン(60mL) の混合物を氷冷下1.5時間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をアセトニトリル(60mL)に溶解後、(4-クロロ-3-ヒドロキシフェニル)酢酸メチルエステル(2.33g)、炭酸セシウム(4.54g)を加え、60℃で5時間攪拌した。不溶物をろ過した後、母液を濃縮し、得られた残渣をカラムクロマトで精製し、表記化合物(3.58g)を得た。収率70%。

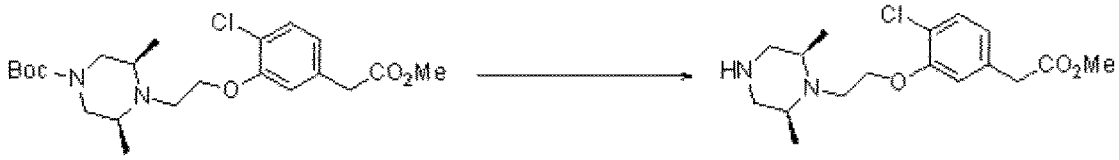
1H-NMR (DMSO-d6) δ : 1.09(6H, d, J=6.0), 1.40(9H, s), 2,40-2.50(2H, m), 2.52-2,61(2H, m), 3.08-3.12(2H, m), 3.64(3H, s), 3.71(2H, 2), 3.77(2H, m), 4.02-4.09(2H

, m), 6.87(1H, d, J=8.0), 7.13(1H, s), 7.37(1H, d, J=8.0)

参考例237

[4-クロロ-3-[2-(2,6-ジメチルピペラジン-1-イル)エトキシ]フェニル]酢酸 メチルエステルの製造

[化881]



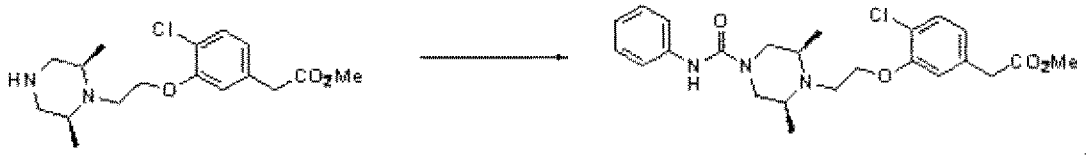
4-[2-(5-カルボニルメチル-2-クロロフェノキシ)エチル]-3,5-ジメチルピペラジン1-1カルボン酸 t-ブチルエステル(400mg)、4N塩酸-ジオキサン溶液(4mL)を室温下2時間攪拌した。反応液に水、酢酸エチルを加えた後、炭酸ナトリウムで中和した。混合物を酢酸エチルで抽出後、有機層を飽和食塩水で洗浄した。減圧下溶媒を留去し、表記化合物(291mg)を得た。収率94%。

1H-NMR (DMSO-d6) δ:1.02(3H, d, J=6.3), 2.22-2.29(2H, m), 2.50-2.54(2H, m), 2.72-2.76(2H, m), 3.03-3.07(2H, m), 4.03-4.07(2H, m), 6.87(1H, d, J=8.2), 7.13(1H, s), 7.37(1H, d, J=8.2)

[0148] 実施例582

[4-クロロ-3-[2-(2,6-ジメチル-4-フェニルカルバモイルピペラジン-1-イル)エトキシ]フェニル]酢酸 メチルエステルの製造

[化882]



[4-クロロ-3-[2-(2,6-ジメチルピペラジン-1-イル)エトキシ]フェニル]酢酸 メチルエステル(50mg)、フェニルイソシアナート(19mg)、炭酸カリウム(41mg)、塩化メチレン(2mL)の混合物を室温で3時間攪拌した。不溶物をろ過後、母液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトで精製し、表記化合物(52m)を得た。収率77%。

1H-NMR (DMSO-d6) δ: 1.15(6H, d, J=5.8), 2.11(2H, brm), 2.57(2H, brm), 2.67(2

H, brm), 3.13(2H, brm), 3.64(3H, s), 3.71(2H, s), 4.04-4.09(2H, m), 6.86-6.97(2H, m), 7.14(1H, s), 7.22-7.25(2H, m), 7.36-7.47(3H, m), 8.48(1H, s).

実施例583

[4-クロロ-3-[2-(2,6-ジメチル-4-フェニルカルバモイルピペラジン-1-イル)エトキシ]フェニル]酢酸の製造

[化883]

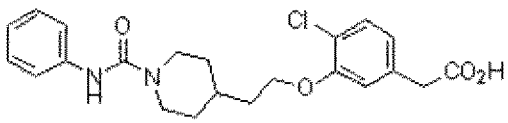
[4-クロロ-3-[2-(2,6-ジメチル-4-フェニルカルバモイルピペラジン-1-イル)エトキシ]フェニル]酢酸 メチルエステル(50mg)、2N水酸化ナトリウム(0.1mL)、テトラヒドロフラン(1mL) の混合物を室温で4時間攪拌した。2N塩酸で中和した後。酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をカラクロマトで精製して、表記化合物(18mg)を得た。収率37%。

1H-NMR (DMSO-d6) δ : 1.12 (6H, d, J = 5.8 Hz), 2.42-2.70 (4H, m), 3.06-3.16 (2H, m), 3.56 (2H, s), 3.93-4.11 (4H, m), 6.81-7.47 (6H, m), 8.46 (1H, s).

[0149] 同様の方法にて、下記化合物を得た。

実施例584

[化884]

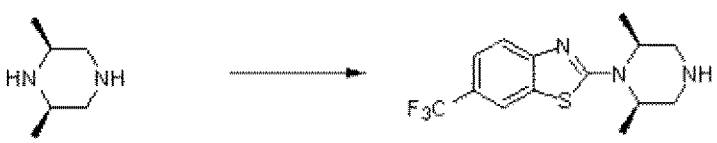


1H-NMR (DMSO-d6) δ : 1.10-1.29 (2H, m), 1.70-1.83 (4H, m), 2.73-2.87 (2H, m), 3.59 (2H, s), 4.07-4.20 (4H, m), 6.83-7.51 (6H, m), 8.46 (1H, s).

[0150] 参考例238

2-(2,6-ジメチルピペラジン-1-イル)-6-トリフルオロメチルベンゾチアゾールの製造

[化885]



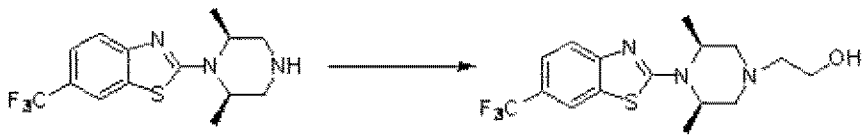
cis-2,6-ジメチルピペラジン(247mg)のテトラヒドロフラン(5mL) 溶液に、-78℃で n-BuLi(2.67 Mヘキサン溶液、1.62mL)を加えた。室温で30分攪拌後、トリメチルシリルクロリド(0.27mL)を加えた。40分間攪拌後、2-クロロ-6-トリフルオロメチルベンゾチアゾール(500mg)のテトラヒドロフラン(2mL) 溶液を加え、さらに2時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗後、炭酸ナトリウムで乾燥した。残渣をカラムクロマトで精製し、表記化合物(367mg)を得た。収率54%。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.47 (6H, d, J = 6.87 Hz), 2.13 (2H, s), 2.91-3.10 (4H, m), 4.14-4.23 (2H, m), 7.51-7.59 (2H, m), 7.85 (1H, s).

参考例239

2-[3,5-ジメチル-4-(6-トルフルオロメチルベンゾチアゾール-2-イル)ピペラジン-1-イル]エタノールの製造

[化886]



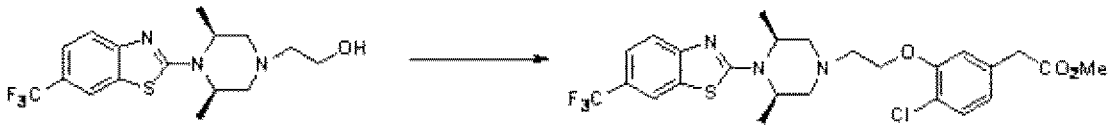
2-(2,6-ジメチルピペラジン-1-イル)-6-トリフルオロメチルベンゾチアゾール(360mg)、(2-ブロモエトキシ)-t-ブチルジメチルシラン(257uL)、炭酸カリウム(157mg)、ジメチルホルムアミド(2mL)の混合物を、60℃で20時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗後、炭酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去後、残渣をカラムクロマトで精製し、表記化合物(265mg)を得た。収率65%。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.53 (6H, d, J = 6.59 Hz), 2.54-2.57 (2H, br m), 2.67-2.70 (2H, br m), 2.80-2.90 (2H, br m), 3.74-3.77 (2H, br m), 4.29-4.32 (2H, br m), 7.52-7.61 (2H, m), 7.87 (1H, s).

[0151] 実施例585

[4-クロロ-3-[2-[3,5-ジメチル-4-(6-トリフルオロメチルベンゾチアゾール-2-イル)ピペラジン-1-イル]エトキシ]フェニル]酢酸 メチルエステルの製造

[化887]

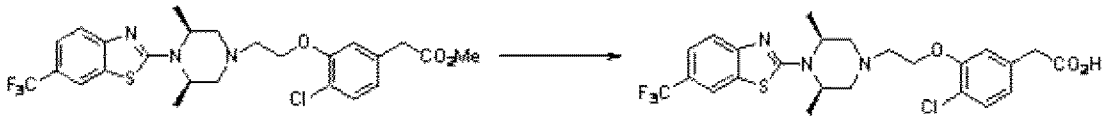


2-[3,5-ジメチル-4-(6-トルフルオロメチルベンゾチアゾール-2-イル)ピペラジン-1-イル]エタノール(138mg)の塩化メチレン(3mL)溶液に、メタンスルホニルクロリド(45μL)、トリエチルアミン(107μL)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に水を加えクロロホルムで抽出した。有機層は水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した。得られた残渣にジメチルホルムアミド(2mL)、炭酸セシウム(248mg)、(4-クロロ-3-ヒドロキシフェニル)酢酸メチルエステル(92mg)を加え、60℃で2時間攪拌した。反応液に2N塩酸を加え中和した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥した。残渣をカラムクロマトで精製し、表記化合物(178mg)を得た。収率89%。

実施例586

[4-クロロ-3-[2-[3,5-ジメチル-4-(6-トリフルオロメチルベンゾチアゾール-2-イル)ピペラジン-1-イル]エトキシ]フェニル]酢酸の製造

[化888]



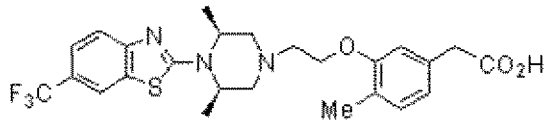
[4-クロロ-3-[2-[3,5-ジメチル-4-(6-トリフルオロメチルベンゾチアゾール-2-イル)ピペラジン-1-イル]エトキシ]フェニル]酢酸 メチルエステル(178mg)、2N水酸化ナトリウム水溶液(0.66mL)、テトラヒドロフラン(2mL)、メタノール(2mL)の混合物を室温で2時間攪拌した。2N 塩酸で中和した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をカラムクロマトで精製し、表記化合物(83mg)を得た。収率48%。

MS(ESI) m/z 528 [M+H]+

[0152] 同様の方法にて、下記化合物を得た。

実施例587

[化889]

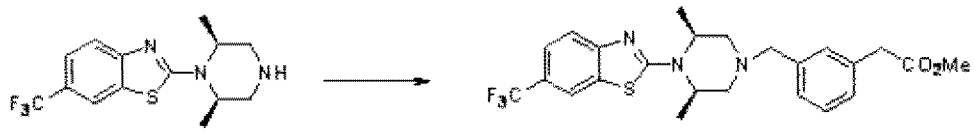


MS(ESI) m/z 508 [M+H]+

[0153] 実施例588

[3-[3,5-ジメチル-4-(6-トリフルオロメチルベンゾチアゾール-2-イル)ピペラジン-1-イルメチル]フェニル]酢酸 メチルエステルの製造

[化890]



2-(2,6-ジメチルピペラジン-1-イル)-6-トリフルオロメチルベンゾチアゾール(163mg)、(3-ブロモメチルフェニル)酢酸メチルエステル(126mg)、炭酸カリウム(75mg)、ジメチルホルムアミド(4mL)の混合物を、室温で18時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトで精製し、表記化合物(171mg)を得た。収率65%。

実施例589

[3-[3,5-ジメチル-4-(6-トリフルオロメチルベンゾチアゾール-2-イル)ピペラジン-1-イルメチル]フェニル]酢酸の製造

[化891]

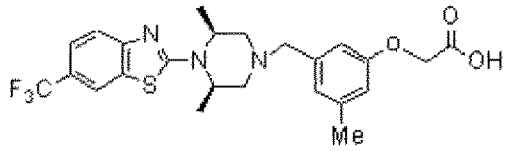
[3-[3,5-ジメチル-4-(6-トリフルオロメチルベンゾチアゾール-2-イル)ピペラジン-1-イルメチル]フェニル]酢酸 メチルエステル(171mg)、2N 水酸化ナトリウム(1mL)、メタノール(2mL)の混合物を室温で1時間攪拌した。2N 塩酸で中和した後、酢酸エチルで抽出し、減圧下溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトで精製し、表記化合物(82mg)を得た。収率52%。

MS(ESI) m/z 464 [M+H]+

[0154] 同様の方法にて、下記化合物を得た。

実施例590

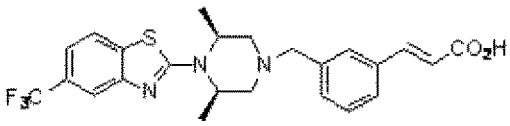
[化892]



MS(ESI) m/z 494 [M+H]+

実施例591

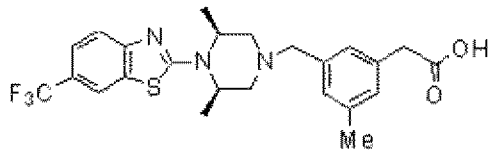
[化893]



MS(ESI) m/z 475 [M+H]+

実施例592

[化894]



MS(ESI) m/z 478 [M+H]+

[0155] 参考例240

4-メトキシカルボキシルメチレンピペリジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルの製造

[化895]

水素化ナトリウム(4.02g)をテトラヒドロフラン(300mL)の懸濁液に、0℃でホスホノ酢酸トリメチルを加えた。0℃で1時間攪拌後、1-Boc-4-ピペリドン(20g)のテトラヒドロフラン(150mL)溶液を加えた。50℃で1.5時間攪拌後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をカラムクロマトで精製し、表記化合物(27.0g)を得た。収率100%

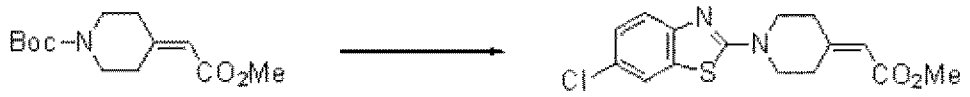
。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.47 (9H, s), 2.27-2.29 (2H, m), 2.93-2.94 (2H, m), 3.47-3.51 (4H, m), 3.70 (3H, s), 5.72 (1H, s).

参考例241

[1-(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル)ピペリジン-4-イリデン]酢酸メチルエステルの製造

[化896]



4-カルボキシルメチレンピペリジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル(8.00g)、4N塩酸/ジオキサン溶液(80mL)を室温で1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をジメチルホルムアミド(60mL)に溶解し、0℃で炭酸カリウム(8.65g)、2,6-ジクロロベンゾチアゾール(6.39g)を加えた。50℃で1時間、60℃で3時間攪拌した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトで精製し、表記化合物(9.48g)を得た。収率94%。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.47-2.49 (2H, m), 3.14-3.19 (2H, m), 3.72 (3H, s), 3.70-3.77 (4H, m), 5.81 (1H, s), 7.25 (1H, dd, J = 8.5, 2.2 Hz), 7.46 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.57 (1H, d, J = 2.2 Hz).

参考例242

[1-(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル)-4-エチルピペリジン-4-イル]酢酸メチルエステルの製造

[化897]

ヨウ化銅(1.77g)をテトラヒドロフラン(18mL)に懸濁し、-30℃でエチルマグネシウムブロミド(1.0M テトラヒドロフラン溶液、18.6mL)を加えた。-25℃で0.5時間攪拌した後、反応液を-78℃に冷却した。[1-(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル)ピペリジン-4-イリデン]酢酸メチルエステル(1.00g)のテトラヒドロフラン(10mL)溶液を滴下後、トリメチル

シリル トリフルオロメタンスルホナート(1.12mL)を加えた。-78℃で2時間攪拌後、炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。不溶物をろ過後、母液を酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで洗浄した。減圧下溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトで精製して、表記化合物(979mg)を得た。収率90%。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.93 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.67-1.75 (6H, m), 2.42 (2H, s), 3.57-3.68 (4H, m), 3.70 (3H, s), 7.26 (1H, dd, J = 8.5, 2.2 Hz), 7.47 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.58 (1H, d, J = 2.2 Hz).

参考例243

2-[1-(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル)-4-エチルピペリジン-4-イル]エタノールの製造

[化898]

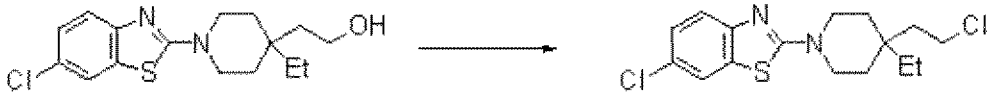
水素化リチウムアルミニウム(202mg)をテトラヒドロフラン(10mL)に懸濁し、0℃で[1-(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル)-4-エチルピペリジン-4-イル]酢酸メチルエステル(940mg)のテトラヒドロフラン(10mL)溶液を加えた。0℃で1時間攪拌後、反応液に水(0.2mL)、10%水酸化ナトリウム(0.2mL)、水(0.6mL)を順次加え、不溶物を濾取した。母液を酢酸エチルで抽出後、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトで精製し、表記化合物(790mg)を得た。収率91%。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.87 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.44 (2H, q, J = 7.5 Hz), 1.58-1.60 (4H, m), 1.68 (2H, t, J = 7.5 Hz), 1.81 (1H, br), 3.60-3.62 (4H, m), 3.71-3.74 (2H, m), 7.23 (1H, dd, J = 8.8, 2.2 Hz), 7.44 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.55 (1H, d, J = 2.2 Hz).

参考例244

6-クロロ-2-[4-(2-クロロエチル)-4-エチルピペリジン-1-イル]ベンゾチアゾールの製造の製造

[化899]



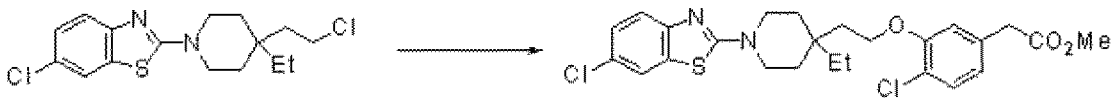
2-[1-(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル)-4-エチルピペリジン-4-イル]エタノール(764mg)、塩化チオニル(4mL)の混合物を60℃で1.5時間攪拌した。反応液に氷を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を炭酸水素ナトリウム、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をカラムクロマトで精製し、表記化合物(739mg)を得た。収率92%。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.91 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.47 (2H, q, J = 7.6 Hz), 1.60-1.63 (4H, m), 1.92-1.94 (2H, m), 3.53-3.56 (2H, m), 3.62-3.65 (4H, m), 7.26 (1H, dd, J = 8.5, 2.2 Hz), 7.47 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.58 (1H, d, J = 2.2 Hz).

[0156] 実施例593

[3-[2-[1-(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル)-4-エチルピペリジン-4-イル]エトキシ]フェニル]酢酸 メチルエステルの製造

[化900]



6-クロロ-2-[4-(2-クロロエチル)-4-エチルピペリジン-1-イル]ベンゾチアゾール(150mg)、(4-クロロ-3-ヒドロキシフェニル)酢酸 メチルエステル(176mg)、炭酸セシウム(285mg)、ジメチルホルムアミド(2mL)の混合物を75℃で24時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をカラムクロマトで精製し、表記化合物(174mg)を得た。収率79%。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.94 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.52-1.78 (8H, m), 3.59 (2H, s), 3.60-3.63 (2H, m), 3.68-3.70 (2H, m), 3.72 (3H, s), 4.09-4.18 (2H, m), 6.80-6.88 (2H, m), 6.98-6.98 (1H, m), 7.27-7.32 (1H, m), 7.48 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.57 (1H, d, J = 1.9 Hz).

実施例594

[3-[2-[1-(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル)-4-エチルピペリジン-4-イル]エトキシ]

フェニル]酢酸の製造

[化901]

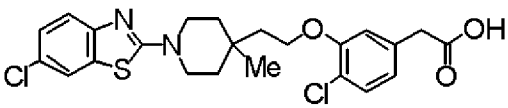
[3-[2-[1-(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル)-4-エチルピペリジン-4-イル]エトキシ]フェニル]酢酸 メチルエステル(152mg)、2N 水酸化ナトリウム水溶液(0.45mL)、テトラヒドロフラン(1mL)、メタノール(1mL)の混合物を、室温で2時間攪拌した。反応液を2N塩酸で中和後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトで精製し、表記化合物(53mg)を得た。収率36%。

MS (ESI) m/z 493 $[M+H]^+$

[0157] 同様の方法にて、下記化合物を得た。

実施例595

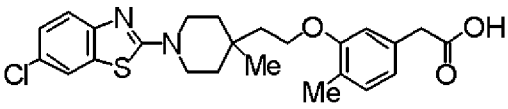
[化902]



MS (ESI) m/z 479 $[M+H]^+$

実施例596

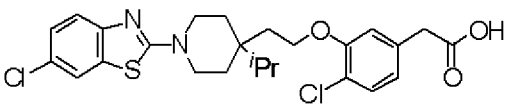
[化903]



MS (ESI) m/z 459 $[M+H]^+$

実施例597

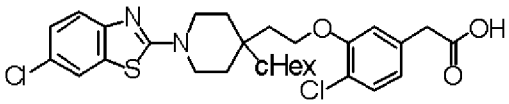
[化904]



MS (ESI) m/z 507 $[M+H]^+$

実施例598

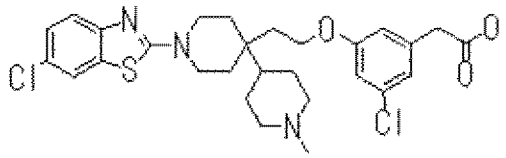
[化905]



MS (ESI) m/z 547 $[M+H]^+$

実施例599

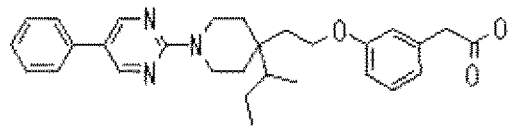
[化906]



MS (ESI) m/z 564 [M+H]+

実施例600

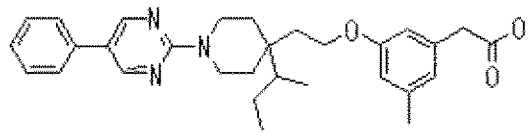
[化907]



1H-NMR (Acetone) δ : 8.65 (1H, s), 7.60-7.63 (2H, m), 7.48 (2H, t, J = 7.55 Hz), 7.36 (1H, t, J = 7.55 Hz), 7.20-7.25 (1H, m), 6.97 (1H, s), 6.84-6.87 (2H, m), 4.19-4.27 (2H, m), 4.14 (2H, t, J = 7.42 Hz), 3.65-3.72 (2H, m), 3.62 (2H, s), 2.05-2.10 (2H, m), 1.57-1.79 (7H, m), 0.96-1.00 (6H, m).

実施例601

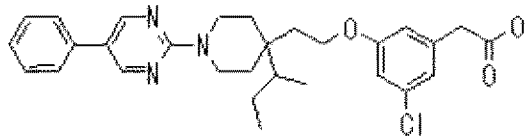
[化908]



1H-NMR (Acetone) δ : 8.65 (1H, s), 7.62-7.65 (2H, m), 7.48 (2H, t, J = 7.55 Hz), 7.36 (1H, t, J = 7.55 Hz), 6.76 (1H, s), 6.72 (2H, s), 4.19-4.27 (2H, m), 4.14 (2H, t, J = 7.42 Hz), 3.65-3.72 (2H, m), 3.62 (2H, s), 2.25(3H, s), 2.05-2.10 (2H, m), 1.57-1.79 (7H, m), 0.96-1.00 (6H, m).

実施例602

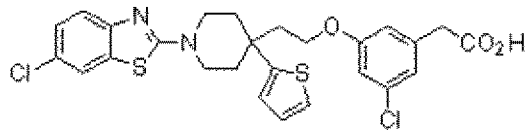
[化909]



1H-NMR (Acetone) δ : 8.65 (1H, s), 7.62-7.65 (2H, m), 7.48 (2H, t, J = 7.55 Hz), 7.36 (1H, t, J = 7.55 Hz), 6.76 (1H, s), 6.72 (2H, s), 4.19-4.27 (2H, m), 4.14 (2H, t , J = 7.42 Hz), 3.65-3.72 (2H, m), 3.62 (2H, s), 2.05-2.10 (2H, m), 1.57-1.79 (7H, m), 0.96-1.00 (6H, m).

実施例603

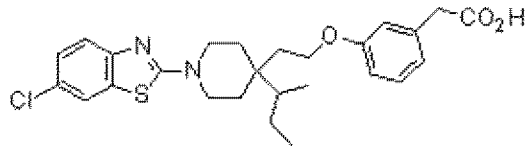
[化910]



MS(ESI) m/z 547 [M+H]+

実施例604

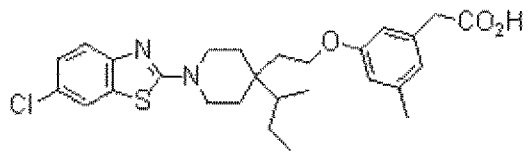
[化911]



1H-NMR (CDCl3) δ : 0.87-1.98 (15H, m), 3.44-3.78 (6H, m), 4.03 (3H, t, J = 7.1 Hz), 6.78-7.45 (7H, m), 7.54 (1H, d, J = 1.9 Hz).

実施例605

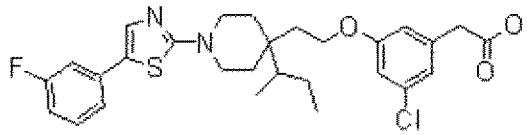
[化912]



1H-NMR (CDCl3) δ : 0.83-1.99 (15H, m), 2.30 (3H, s), 3.47-3.79 (6H, m), 4.02 (2 H, t, J = 7.1 Hz), 6.62 (2H, s), 6.69 (1H, s), 7.22-7.26 (1H, m), 7.46 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.54 (1H, d, J = 2.2 Hz).

実施例606

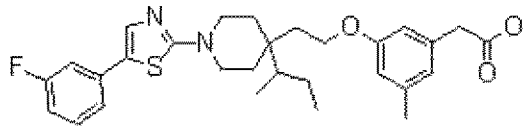
[化913]



1H-NMR (CDCl3) δ : 7.42 (1.0H, s), 7.29-7.24 (1.0H, m), 7.17 (1.0H, ddd, J = 7.97, 1.30, 1.30 Hz), 7.10 (1.0H, ddd, J = 9.89, 2.13, 2.13 Hz), 6.93-6.85 (2.0H, m), 6.80 (1.0H, dd, J = 1.92, 1.92 Hz), 6.72 (1.0H, dd, J = 1.79, 1.79 Hz), 4.03 (2.0H, dd, J = 7.14, 7.14 Hz), 3.67-3.57 (4.0H, m), 3.47-3.39 (2.0H, m), 1.93 (2.0H, dd, J = 7.14, 7.14 Hz), 1.82-1.77 (2.0H, m), 1.67-1.54 (4.0H, m), 1.50-1.42 (1.0H, m), 0.98-0.90 (6.0H, m).

実施例607

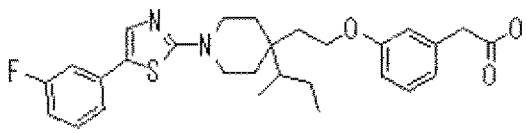
[化914]



1H-NMR (CDCl3) δ : 7.42 (1.0H, s), 7.30 (1.0H, dd, J = 5.63, 2.06 Hz), 7.17 (1.0H, d, J = 8.79 Hz), 7.12-7.07 (1.0H, m), 6.92-6.85 (1.0H, m), 6.69 (1.0H, s), 6.63 (2.0H, d, J = 4.67 Hz), 4.04 (2.0H, dd, J = 7.00, 7.00 Hz), 3.68-3.57 (4.0H, m), 3.47-3.39 (2.0H, m), 2.31 (3.0H, s), 1.95-1.54 (8.0H, m), 1.49-1.42 (1.0H, m), 0.97-0.90 (6.0H, m).

実施例608

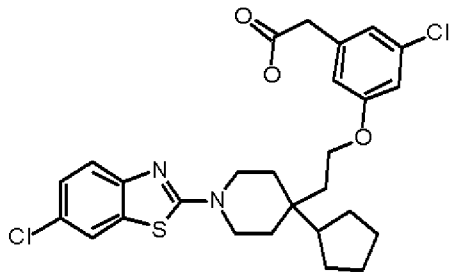
[化915]



1H-NMR (Acetone) δ : 7.60 (1.0H, d, J = 1.65 Hz), 7.42-7.33 (1.0H, m), 7.30-7.18 (3.0H, m), 6.99-6.92 (2.0H, m), 6.89-6.83 (2.0H, m), 4.15-4.09 (2.0H, m), 3.72-3.47 (6.0H, m), 1.85-1.56 (6.0H, m), 1.31-1.27 (3.0H, m), 0.99-0.92 (6.0H, m).

実施例609

[化916]

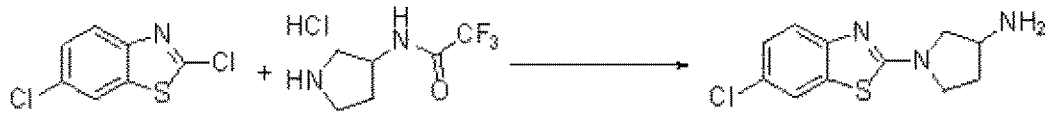


1H-NMR(DMSO-d6) δ 1.25(2H, br), 1.46-1.64(10H, m), 1.94(2H, t, J=6.9Hz), 2.12(1H, m), 3.43-3.52(2H, m), 3.56(2H, s), 3.70-3.80(2H, br), 4.02(3H, 2H, J=6.9Hz), 6.83(1H, s), 6.90(1H, s), 6.96(1H, s), 7.25-7.29(1H, m), 7.40(1H, d, J=8.7Hz), 7.89(1H, d, J=2.4Hz)

[0158] 参考例245

1-(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル)ピロリジン-3-イルアミンの製造

[化917]



2,6-ジクロロベンゾチアゾール(2.00g)、2-(トリフルオロメチルアミド)ピロリジン(2.14g)、炭酸カリウム(4.06g)、ジメチルホルムアミド(15mL)の混合物を60℃で2時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去したのち、残渣をn-ヘキサンで洗浄した。得られた精製物をテトラヒドロフラン(20mL)、メタノール(10mL)に溶解し、2N水酸化ナトリウムを加えて2.5時間攪拌した。減圧下溶媒を留去後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、表記化合物(2.49g)を得た。収率100%。

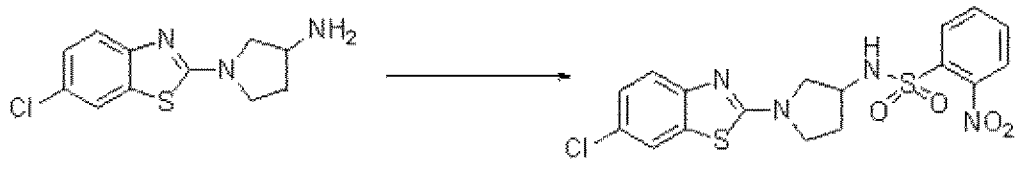
1H-NMR (DMSO-d6) δ : 1.72-1.80(2H, m), 3.45-3.63(5H, m), 7.26(1H, dd, H=2.0, 8.0), 7.41(1H, d, J=8.5), 7.88(1H, d, J=2.0)

参考例246

N-[1(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル)ピロリジン-3-イル]-2-ニトロベンゼンスルホ

ンアミドの製造

[化918]



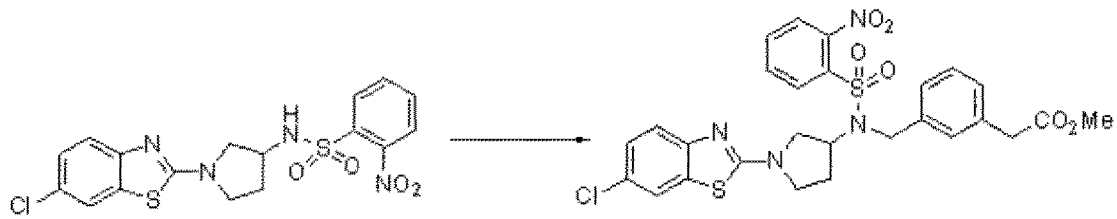
1-(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル)ピロリジン-3-イルアミン(2.49g)、2-ニトロベンゼンスルホニルクロリド(2.40g)、トリエチルアミン(3.02mL)、ジメチルホルムアミド(15mL)の混合物を60℃で3時間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトで精製し表記化合物(2.01g)を得た。収率47%。

^{1}H-NMR (DMSO-d$_6$) δ : 1.99-2.03 (1H, m), 2.19-2.23 (1H, m), 3.55-3.63 (4H, m), 4.07-4.09 (1H, m), 7.30 (1H, dd, J = 8.5, 2.2 Hz), 7.45 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.90-7.94 (3H, m), 8.01-8.10 (2H, m).

参考例247

[3-[[[1-(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル)ピロリジン-3-イル]-(2-ニトロベンゼンスルホニル)アミノ]メチル]フェニル]酢酸 メチルエステルの製造

[化919]



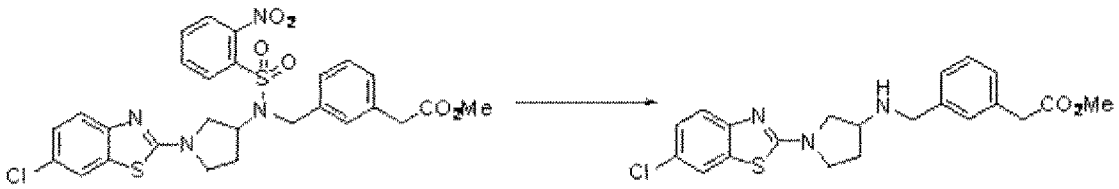
N-[1(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル)ピロリジン-3-イル]-2-ニトロベンゼンスルホンアミド(500mg)をジメチルホルムアミド(5mL)に溶解した後、水素化ナトリウム(60%、油性、50mg)を加え、室温で1時間攪拌した。(3-ブロモメチルフェニル)酢酸 メチルエステル(305mg)を加えた後、さらに16時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去下した後、残渣をカラムクロマトで精製し、表記化合物(412mg)を得た。収率60%。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.11-2.19 (1H, m), 2.34-2.37 (1H, m), 3.53-3.59 (6H, m), 3.69 (3H, s), 3.78-3.81 (1H, m), 4.53-4.63 (2H, m), 7.07-7.19 (4H, m), 7.25-7.32 (1H, m), 7.50-7.58 (3H, m), 7.65-7.67 (2H, m), 7.85 (1H, d, J = 7.7 Hz).

[0159] 実施例610

[3-[[1-(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル)ピロリジン-3-イルアミノ]メチル]フェニル]酢酸 メチルエステルの製造

[化920]



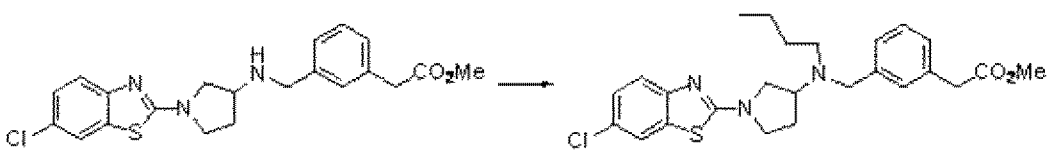
[3-[[[1-(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル)ピロリジン-3-イル]-(2-ニトロベンゼンスルホニル)アミノ]メチル]フェニル]酢酸 メチルエステル(412mg)、メルカプト酢酸(95μL)、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]-7-ウンデセン(4mL)、ジメチルホルムアミド(4mL)の混合物を室温で1時間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、カラムクロマトで精製し、表記化合物(204mg)を得た。収率71%。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.11-2.14 (1H, m), 2.27-2.32 (1H, m), 3.49-3.59 (2H, m), 3.63 (2H, s), 3.70 (3H, s), 3.74-3.82 (2H, m), 3.89 (2H, s), 7.23 (2H, dd, J = 8.5, 2.2 Hz), 7.31-7.33 (3H, m), 7.45 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.46 (1H, s), 7.54 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.02(1H, brs).

実施例611

[3-[[ブチル-[1-(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル)ピロリジン-3-イル]アミノ]メチル]フェニル]酢酸 メチルエステルの製造

[化921]



[3-[[1-(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル)ピロリジン-3-イルアミノ]メチル]フェニル]

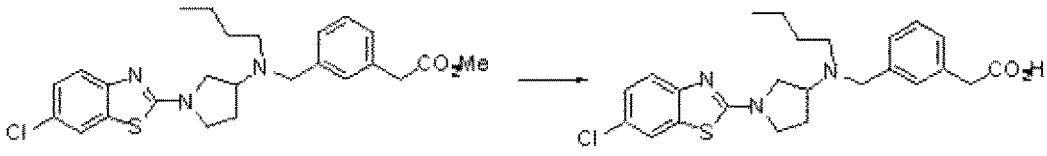
酢酸 メチルエステル(68mg)、1-ヨードブタン(37μL)、炭酸カリウム(45mg)、ジメチルホルムアミド(1mL)の混合物を80℃で3.5時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。残渣をカラムクロマトで精製し、表記化合物(28mg)を得た。収率36%。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.90 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.24-1.36 (2H, m), 1.47-1.50 (2H, m), 2.54-2.56 (2H, m), 3.51-3.71 (14H, m), 7.21-7.29 (5H, m), 7.50 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.58 (1H, d, J = 2.2 Hz).

実施例612

[3-[[ブチル-[1-(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル)ピロリジン-3-イル]アミノ]メチル]フェニル]酢酸の製造

[化922]



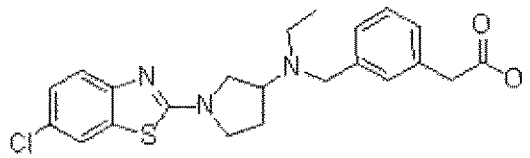
[3-[[ブチル-[1-(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル)ピロリジン-3-イル]アミノ]メチル]フェニル]酢酸 メチルエステル(28mg)、2N水酸化ナトリウム(0.15mL)、テトラヒドロフラン(1mL)、メタノール(0.5mL)の混合物を室温で1時間攪拌した。2N 塩酸で中和後、減圧下濃縮した。酢酸エチルで抽出後、有機層を水、飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥し、表記化合物(19mg)を得た。収率68%。

MS (ESI) m/z 458 [M+H]+

[0160] 同様の方法にて、下記化合物を得た。

実施例613

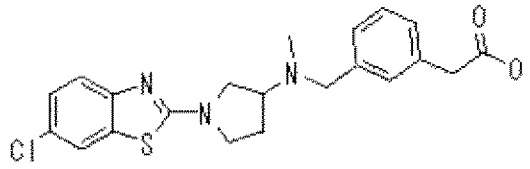
[化923]



MS (ESI) m/z 430 [M+H]+

実施例614

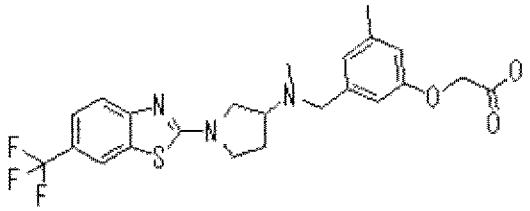
[化924]



MS (ESI) m/z 416 [M+H]+

実施例615

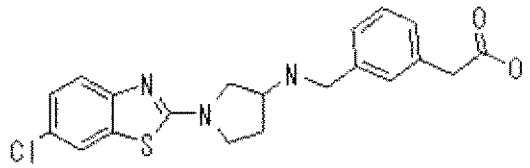
[化925]



MS (ESI) m/z 480 [M+H]+

実施例616

[化926]



MS (ESI) m/z 402 [M+H]+

[0161] 参考例248

4-Boc-1-(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル)ピペリジン-4-イルアミンの製造

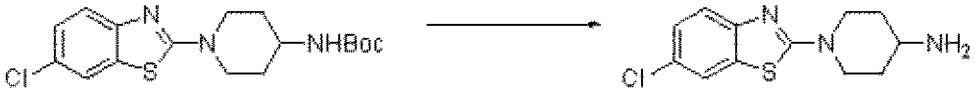
[化927]

4-Boc-アミノピペリジン(3.23g)、2,6-ジクロロベンゾチアゾール(3.29g)、炭酸カリウム(6.68g)、ジメチルホルムアミド(20mL)の混合物を60℃で16時間攪拌した。反応液に水を加えた後、晶析物を濾取した。得られた表記化合物は精製せず、そのまま次の反応に付した。

参考例249

1-(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル)ピペリジン-4-イルアミンの合成

[化928]



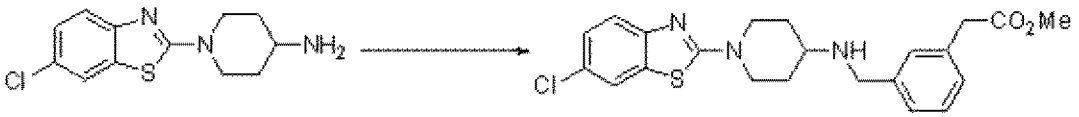
上記反応で得られた4-Boc-1-(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル)ピペリジン-4-イルアミンをクロロホルムに溶解した後、4N塩酸/ジオキサン溶液を加え、室温で16時間攪拌した。減圧下溶媒を濃縮後、水を加え、酢酸エチルで洗浄した。水層を2N水酸化ナトリウムで中和した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで洗浄後、減圧下溶媒を留去し、表記化合物(3.31g)を得た。収率77%。

^{1}H-NMR (DMSO-d$_6$) δ : 1.24-1.33 (4H, m), 3.20-3.30 (3H, m), 3.90-3.95 (2H, m), 7.27 (1H, dd, J = 8.5, 2.2 Hz), 7.40 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.88 (1H, d, J = 2.2 Hz).

[0162] 実施例617

[3-[[1-(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル)ピペリジン-4-イルアミノ]メチル]フェニル]酢酸 メチルエステルの製造

[化929]



1-(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル)ピペリジン-4-イルアミン(500mg)、(3-ブロモメチルフェニル)酢酸 メチルエステル(454mg)、炭酸カリウム(284mg)、ジメチルホルムアミド(6mL)の混合物を室温で1時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去したのち、カラムクロマトに付し、表記化合物(434mg)を得た。収率55%。

実施例618

[3-[[[1-(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル)ピペリジン-4-イル]エチルアミノ]メチル]フェニル]酢酸 メチルエステルの製造

[化930]

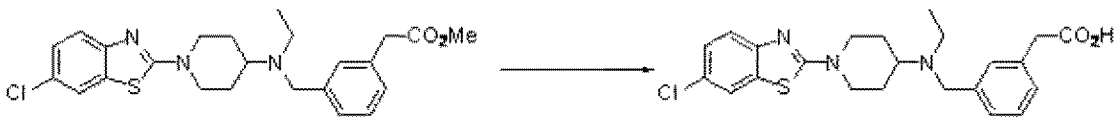
[3-[[1-(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル)ピペリジン-4-イルアミノ]メチル]フェニル]酢酸 メチルエステル(110mg)、ヨウ化メチル(800mg)、炭酸カリウム(71mg)、ジメチルホルムアミド(2mL)の混合物を80℃で5時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去した後、カラムクロマトに付し、表記化合物(65mg)を得た。収率56%。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.03-1.07 (3H, br m), 1.63-1.66 (2H, br m), 1.89-1.92 (2H, br m), 2.58-2.62 (1H, br m), 2.91(2H, s), 2.98 (2H, s), 3.09-3.13 (2H, m), 3.64-3.67 (2H, br m), 3.71 (3H, s), 4.20-4.23 (2H, br m), 7.25-7.28 (5H, m), 7.44 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.57 (1H, d, J = 10.0 Hz).

実施例619

[3-[[[1-(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル)ピペリジン-4-イル]エチルアミノ]メチル]フェニル]酢酸 の製造

[化931]



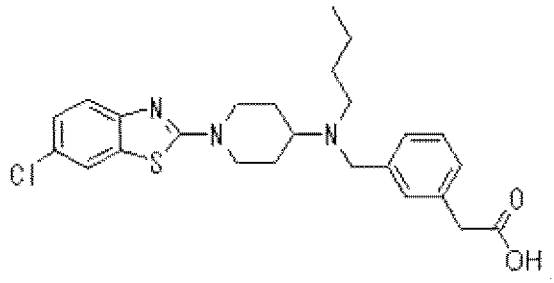
[3-[[[1-(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル)ピペリジン-4-イル]エチルアミノ]メチル]フェニル]酢酸 メチルエステル(65mg)、2N水酸化ナトリウム(0.36mL)、テトラヒドロフラン(1mL)、メタノール(1mL)の混合物を室温で1時間攪拌した。2N塩酸で中和した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、得られた残渣を酢酸エチル／n－ヘキサンの混合溶媒で洗浄し、表記化合物(19mg)を得た。収率30%。

MS (ESI) m/z 444 [M+H]+

[0163] 同様の方法にて、下記化合物を得た。

実施例620

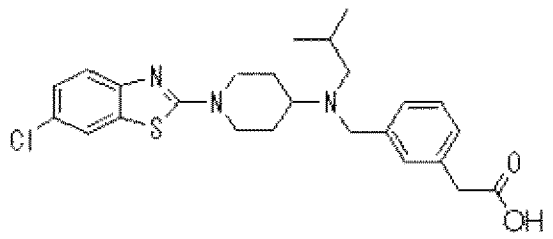
[化932]



MS (ESI) m/z 472 [M+H]+

実施例621

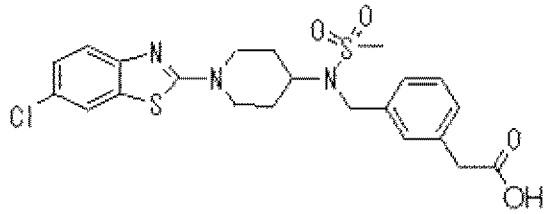
[化933]



MS (ESI) m/z 472 [M+H]+

実施例622

[化934]

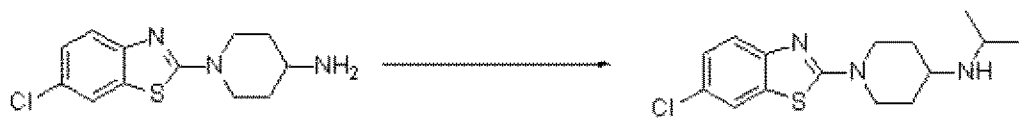


MS (ESI) m/z 494 [M+H]+

[0164] 参考例250

[1-(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル)ピペリジン-4-イル]イソプロピルアミンの製造

[化935]



1-(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル)ピペリジン-4-イルアミン(335mg)、アセトン(92ul)、酢酸(0.1mL)、メタノール(3mL)の混合物を室温下5分攪拌した。反応液にトリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム(332mg)を加え、室温下16時間攪拌した。減圧下反応液

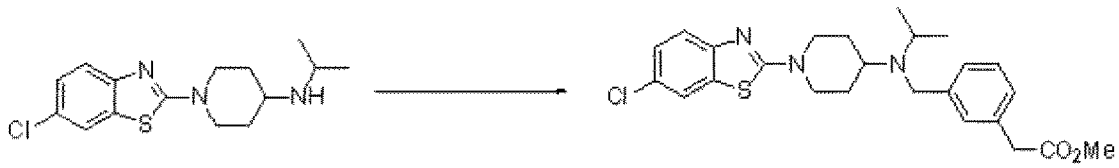
を濃縮した後、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトで精製し、表記化合物(160mg)を得た。収率41%。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.11 (6H, d, J = 6.3 Hz), 1.48-1.51 (2H, m), 2.01-2.05 (2H, m), 2.84-2.91 (1H, m), 3.00-3.08 (1H, m), 3.14-3.24 (2H, m), 4.08-4.16 (2H, m), 7.23 (1H, dd, J = 8.5, 2.2 Hz), 7.42 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.55 (1H, d, J = 2.2 Hz).

[0165] 実施例623

[3-[[[1-(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル)ピペリジン-4-イル]イソプロピルアミノ]メチル]フェニル]酢酸 メチルエステルの製造

[化936]



[1-(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル)ピペリジン-4-イル]イソプロピルアミン(159mg)、(3-ブロモメチルフェニル)酢酸 メチルエステル(138mg)、炭酸カリウム(107mg)、ジメチルホルムアミド(2mL)の混合物を80℃で8時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトで精製し、表記化合物(90mg)を得た。収率37%。

実施例624

[3-[[[1-(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル)ピペリジン-4-イル]イソプロピルアミノ]メチル]フェニル]酢酸の製造

[化937]

[3-[[[1-(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル)ピペリジン-4-イル]イソプロピルアミノ]メチル]フェニル]酢酸 メチルエステル(90mg)、2N 水酸化ナトリウム(0.5mL)、テトラヒドロ

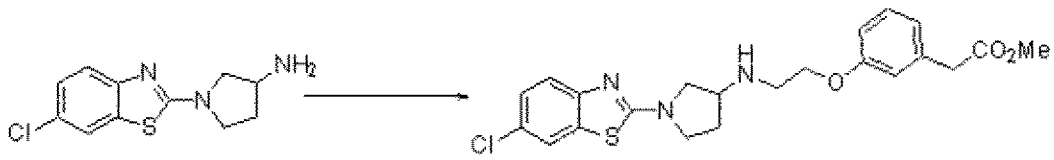
フラン(2mL)、メタノール(1mL)の混合物を室温で1時間攪拌した。2N塩酸で中和後、反応液を減圧下濃縮し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトで精製し、表記化合物(28mg)を得た。収率32%。

MS (ESI) m/z 458 [M+H]+

実施例625

[3-[2-[1-(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル)ピロリジン-3-イルアミノ]エトキシ]フェニル]酢酸 メチルエステルの製造

[化938]



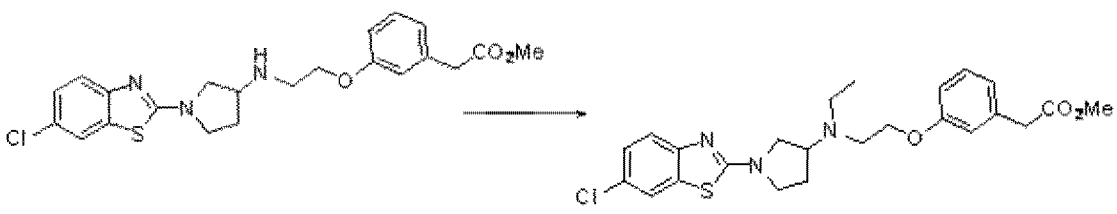
1-(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル)ピロリジン-3-イルアミン(190mg)、[3-(2-ブロモエトキシ)フェニル]酢酸 メチルエステル(205mg)、炭酸カリウム(114mg)の混合物を80℃で2時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトで精製し、表記化合物(174mg)を得た。収率52%。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.01-2.06 (1H, m), 2.31-2.36 (1H, m), 3.09 (2H, t, J = 4.9 Hz), 3.48-3.50 (1H, m), 3.62 (2H, s), 3.64-3.80 (4H, m), 3.72 (3H, s), 4.12 (2H, t, J = 4.9 Hz), 6.83-6.91 (3H, m), 7.24-7.28 (3H, m), 7.50 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.59 (1H, d, J = 1.9 Hz).

実施例626

[3-[2-[[1-(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル)ピロリジン-3-イル]エチルアミノ]エトキシ]フェニル]酢酸 メチルエステルの製造

[化939]



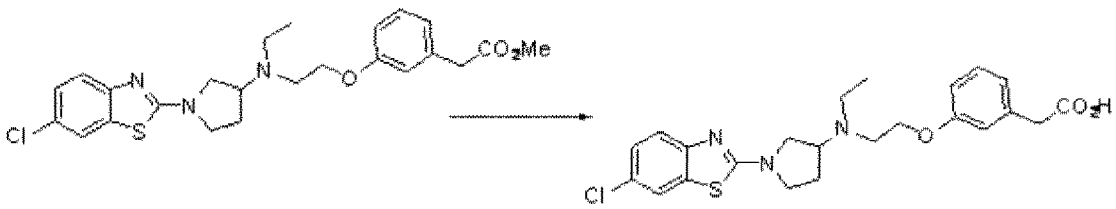
[3-[2-[1-(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル)ピロリジン-3-イルアミノ]エトキシ]フェニル]酢酸 メチルエステル(174mg)、ヨウ化エチル(68uL)、炭酸カリウム(81mg)、ジメチルホルムアミド(2mL)の混合物を80℃で6.5時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトで精製し、表記化合物(101mg)を得た。収率55%。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.14 (3H, t, J = 6.7 Hz), 2.08-2.11 (1H, m), 2.29-2.32 (1H, m), 2.79-2.81 (2H, m), 2.98-3.03 (2H, m), 3.46-3.86 (5H, m), 3.62 (2H, s), 3.71 (3H, s), 4.05-4.08 (2H, m), 6.82-6.90 (3H, m), 7.23-7.29 (2H, m), 7.50 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.59 (1H, d, J = 1.9 Hz).

実施例627

[3-[2-[[1-(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル)ピロリジン-3-イル]エチルアミノ]エトキシ]フェニル]酢酸の製造

[化940]



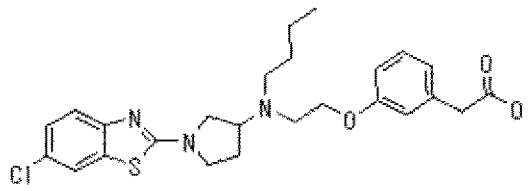
[3-[2-[[1-(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル)ピロリジン-3-イル]エチルアミノ]エトキシ]フェニル]酢酸 メチルエステル(101mg)、2N水酸化ナトリウム水溶液(0.535mL)、テトラヒドロフラン(1mL)、メタノール(0.5mL)の混合物を室温で1時間攪拌した。減圧下反応液を濃縮後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣を酢酸エチル/n-ヘキサンで洗浄し、表記化合物(13mg)を得た。収率14%。

MS (ESI) m/z 459 [M+H]+

[0166] 同様の方法にて、下記化合物を得た。

実施例628

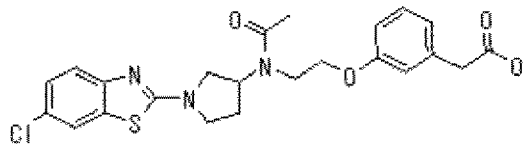
[化941]



MS (ESI) m/z 487 [M+H]+

実施例629

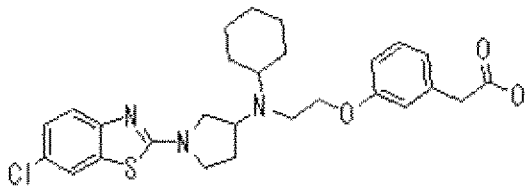
[化942]



MS (ESI) m/z 473 [M+H]+

実施例630

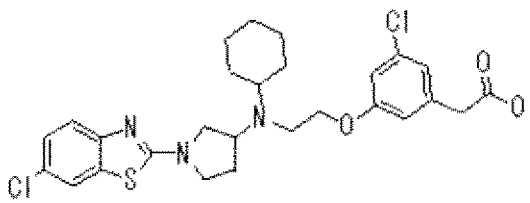
[化943]



MS (ESI) m/z 516 [M+H]+

実施例631

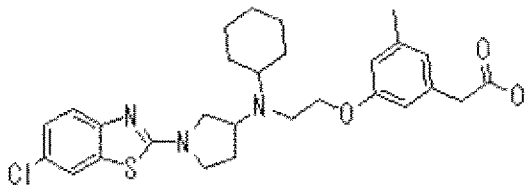
[化944]



MS (ESI) m/z 548 [M+H]+

実施例632

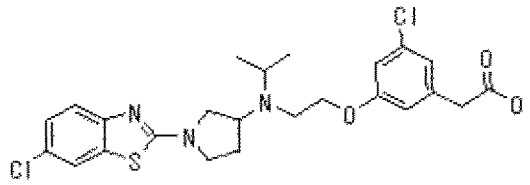
[化945]



MS (ESI) m/z 528 [M+H]+

実施例633

[化946]

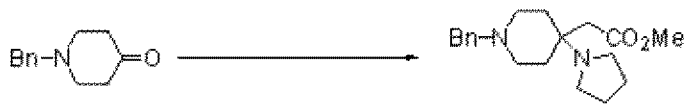


MS (ESI) m/z 508 [M+H]+

[0167] 参考例251

(1-ベンジル-4ピロリジン-1-イルピペリジン-4-イル)酢酸メチルエステルの製造

[化947]



1-ベンジル-4-ピペリドン(3mL)、ピロリジン(6.95mL)、トルエン(30mL)の混合物を1時間還流した。減圧下溶媒を留去した後、残渣に酢酸(0.96mL)を加え室温で5分攪拌した。反応液に亜鉛(1.37g)、ブロモ酢酸メチル(2.17mL)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に炭酸ナトリウム水溶液(20mL)を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をカラムクロマトで精製し、表記化合物(2.77g)を得た。収率52%。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.71-1.73 (4H, m), 1.81-1.84 (4H, m), 2.45-2.56 (10H, m), 3.55-3.58 (2H, m), 3.69 (3H, s), 7.26-7.36 (5H, m).

参考例252

2-(1-ベンジル-4-ピロリジン-1-イルピペリジン-4-イル)エタノールの製造

[化948]

水素化リチウムアルミニウム(324mg)をテトラヒドロフラン(25mL)に懸濁し、0℃で(1-ベンジル-4ピロリジン-1-イルピペリジン-4-イル)酢酸メチルエステル(2.70g)のテトラヒ

ドロフラン(25mL)溶液を加えた。0℃で1時間攪拌後、反応液に水(0.35mL)、10%水酸化ナトリウム水溶液(0.35mL)、水(1.05mL)を順次加えた。不溶物をろ過後、母液を酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、表記化合物を得た。得られた目的物はさらなる精製をせずに、そのまま次の反応に用いた。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.74-1.76 (6H, m), 1.89-1.94 (4H, m), 2.06-2.17 (2H, m), 2.80-2.83 (6H, m), 3.54 (3H, s), 3.85-3.87 (2H, m), 7.33 (5H, t, J = 3.6 Hz).

参考例253

2-[1-(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル)-4-ピロリジン-1-イルピペリジン-4-イル]エタノールの製造

[化949]

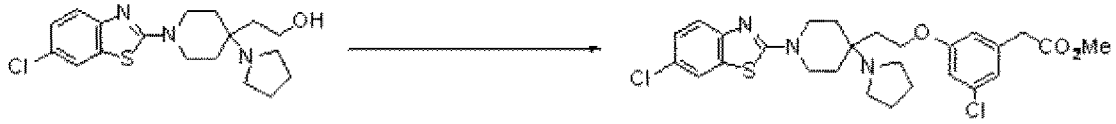
上記で得た2-(1-ベンジル-4-ピロリジン-1-イルピペリジン-4-イル)エタノールをメタノール(60mL)に溶解した後、Pd/C(600mg)を加え、水素雰囲気下19時間攪拌した。不溶物をろ過後、母液を減圧下濃縮した。得られた残渣にジメチルホルムアミド(30mL)、炭酸カリウム(1.24g)、2,6-ジクロロベンゾチアゾール(1.83g)を加え、60℃で21時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をカラムクロマトで精製し、表記化合物(2.58g)を得た。収率83%。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.83-1.86 (4H, m), 2.00-2.01 (6H, m), 2.91-2.98 (4H, m), 3.29-3.38 (2H, m), 3.92-4.05 (4H, m), 7.26 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.45 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.59 (1H, d, J = 2.2 Hz).

[0168] 実施例634

[3-クロロ-5-[2-[1-(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル)-4-ピロリジン-1-イルピペリジン-4-イル]エタノール]フェニル]酢酸メチルエステルの製造

[化950]



2-[1-(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル)-4-ピロリジン-1-イルピペリジン-4-イル]エタノール(1.60g)、トリ-n-ブチルホスフィン(1.15mL)、1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン(1.16g)、テトラヒドロフラン(25mL)の混合物を、室温で1時間攪拌した。不溶物をろ過した後、母液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトで精製し、表記化合物(874mg)を得た。収率36%。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.77-1.81 (6H, m), 1.94-2.03 (4H, m), 2.69-2.72 (4H, m), 3.53-3.77 (4H, m), 3.56 (2H, s), 3.72 (3H, s), 4.01 (2H, m), 6.75-6.84 (3H, m), 7.25 (1H, dd, J = 8.7, 2.1 Hz), 7.44 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.57 (1H, d, J = 2.2 Hz).

実施例635

[3-クロロ-5-[2-[1-(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル)-4-ピロリジン-1-イルピペリジン-4-イル]エタノール]フェニル]酢酸の製造

[化951]

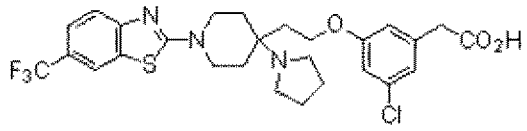
[3-クロロ-5-[2-[1-(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル)-4-ピロリジン-1-イルピペリジン-4-イル]エタノール]フェニル]酢酸メチルエステル(851mg)、2N 水酸化ナトリウム(2.33mL)、テトラヒドロフラン(5mL)、メタノール(5mL) の混合物を室塩で0.5時間攪拌した。2N 塩酸で中和した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去した後、残渣をヘキサンで洗浄し、表記化合物(725mg)を得た。収率88%。

MS (ESI) m/z 534 $[M+H]^+$

[0169] 同様の方法にて、下記化合物を得た。

実施例636

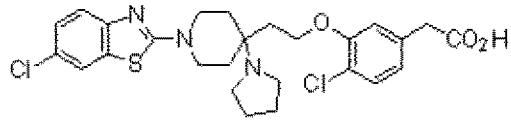
[化952]



MS (ESI) m/z 568 $[M+H]^+$

実施例637

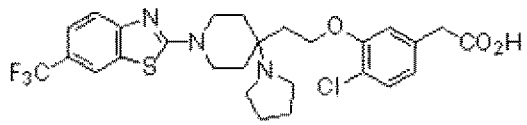
[化953]



MS (ESI) m/z 534 $[M+H]^+$

実施例638

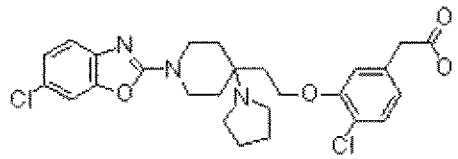
[化954]



MS (ESI) m/z 568 $[M+H]^+$

実施例639

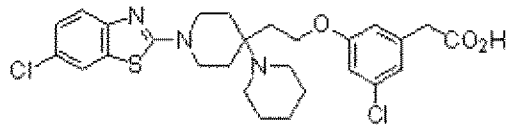
[化955]



MS(ESI) m/z 520[M+H]+

実施例640

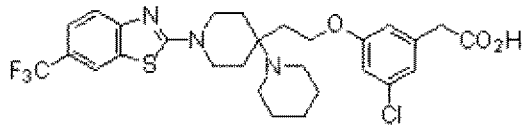
[化956]



MS (ESI) m/z 548 $[M+H]^+$

実施例641

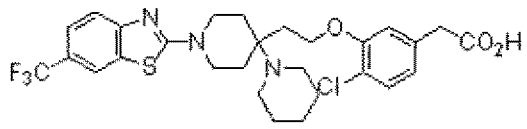
[化957]



MS (ESI) m/z 582 $[M+H]^+$

実施例642

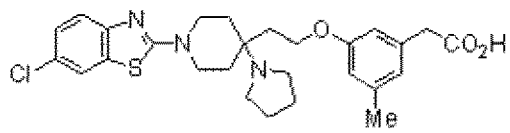
[化958]



MS (ESI) m/z 582 $[M+H]^+$

実施例643

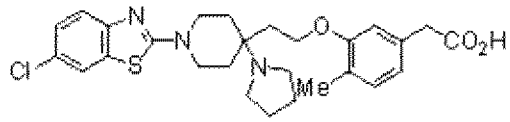
[化959]



MS (ESI) m/z 514 $[M+H]^+$

実施例644

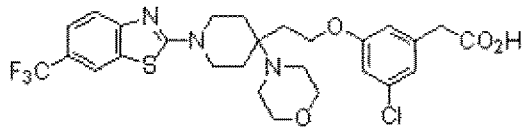
[化960]



MS (ESI) m/z 514 $[M+H]^+$

実施例645

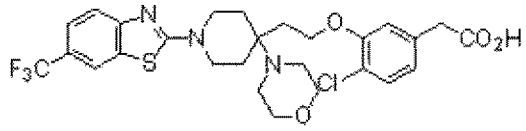
[化961]



MS (ESI) m/z 584 $[M+H]^+$

実施例646

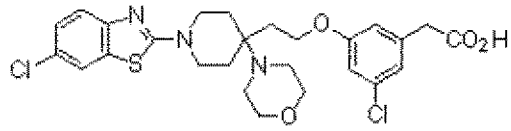
[化962]



MS (ESI) m/z 584 $[M+H]^+$

実施例647

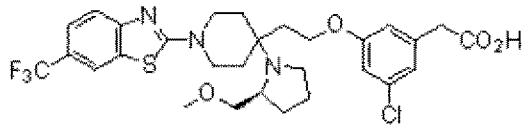
[化963]



MS (ESI) m/z 550 $[M+H]^+$

実施例648

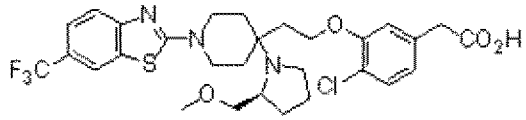
[化964]



MS (ESI) m/z 612 $[M+H]^+$

実施例649

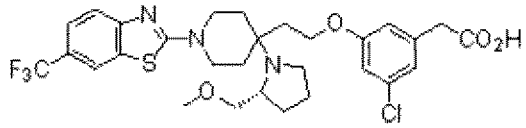
[化965]



MS (ESI) m/z 612 $[M+H]^+$

実施例650

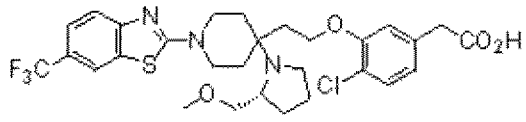
[化966]



MS (ESI) m/z 612 $[M+H]^+$

実施例651

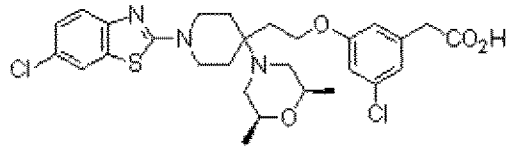
[化967]



MS (ESI) m/z 612 $[M+H]^+$

実施例652

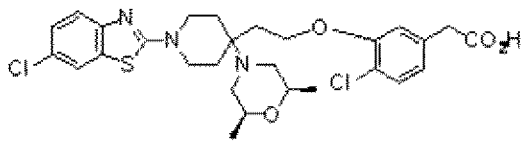
[化968]



MS (ESI) m/z 578 $[M+H]^+$

実施例653

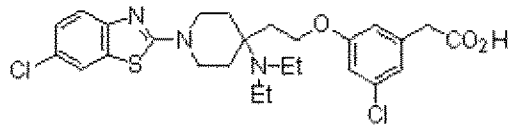
[化969]



MS (ESI) m/z 578 $[M+H]^+$

実施例654

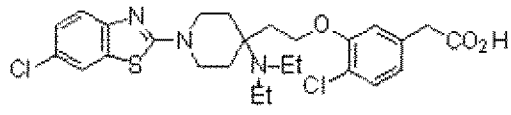
[化970]



1H-NMR (CDCl3) δ : 1.08 (6H, t, J = 7.1 Hz), 1.65-1.77 (2H, m), 1.92-2.05 (4H, m), 2.65 (4H, q, J = 7.1 Hz), 3.54-3.77 (6H, m), 4.01 (2H, t, J = 6.6 Hz), 6.70 (1H, s), 6.78 (1H, s), 6.87 (1H, s), 7.22 (1H, dd, J = 8.5, 2.2 Hz), 7.43 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.54 (1H, d, J = 2.2 Hz).

実施例655

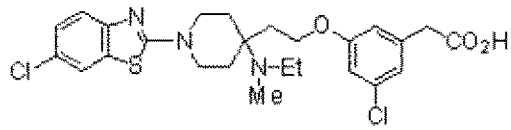
[化971]



1H-NMR (CDCl3) δ : 1.07 (6H, t, J = 7.0 Hz), 1.70-2.10 (6H, m), 2.66 (4H, q, J = 7.0 Hz), 3.56-3.79 (6H, m), 4.05-4.13 (2H, m), 6.76-6.85 (2H, m), 7.19-7.30 (2H, m), 7.42 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.53 (1H, d, J = 1.6 Hz).

実施例656

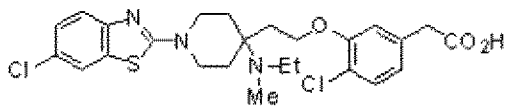
[化972]



1H-NMR (CDCl3) δ : 1.08 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.64-2.03 (6H, m), 2.26 (3H, s), 2.53 (2H, q, J = 6.9 Hz), 3.52-3.68 (6H, m), 3.96-4.03 (2H, m), 6.68-6.88 (3H, m), 7.22 (1H, dd, J = 8.5, 2.2 Hz), 7.43 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.54 (1H, d, J = 2.2 Hz).

実施例657

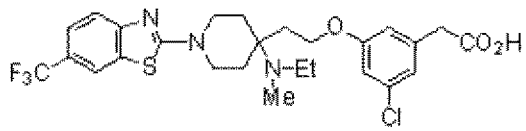
[化973]



1H-NMR (CDCl3) δ : 1.05 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.64-2.03 (6H, m), 2.23 (3H, s), 2.44-2.56 (2H, m), 3.45-3.68 (6H, m), 3.98-4.08 (2H, m), 6.68-6.85 (2H, m), 7.18-7.25 (2H, m), 7.41 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.52 (1H, d, J = 1.4 Hz).

実施例658

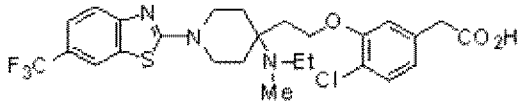
[化974]



1H-NMR (CDCl3) δ : 1.08 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.64-2.06 (6H, m), 2.26 (3H, s), 2.52 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.56 (2H, s), 3.60-3.80 (4H, m), 4.00 (2H, t, J = 6.7 Hz), 6.68-6.89 (3H, m), 7.49-7.58 (2H, m), 7.83 (1H, s).

実施例659

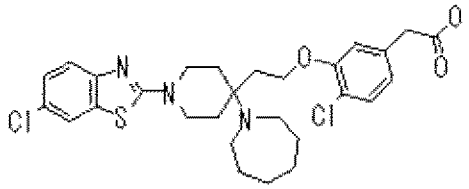
[化975]



1H-NMR (CDCl3) δ : 1.07 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.70-2.07 (6H, m), 2.25 (3H, s), 2.52 (2H, q, J = 6.9 Hz), 3.53 (2H, s), 3.59-3.76 (5H, m), 4.03-4.10 (2H, m), 6.74-6.84 (2H, m), 7.23-7.28 (1H, m), 7.47-7.57 (2H, m), 7.82 (1H, s).

実施例660

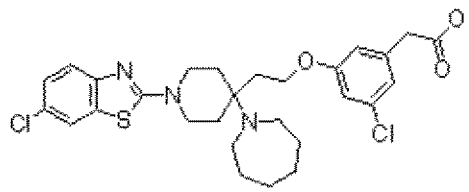
[化976]



1H-NMR (CDCl3) δ : 7.54 (1.0H, d, J = 1.92 Hz), 7.42 (1.0H, d, J = 8.79 Hz), 7.31-7.29 (1.0H, m), 7.24-7.21 (1.0H, m), 6.85-6.79 (2.0H, m), 4.09 (2.0H, dd, J = 7.14, 7.14 Hz), 3.78-3.58 (6.0H, m), 2.79-2.73 (4.0H, br m), 2.10-1.52 (14.0H, m).

実施例661

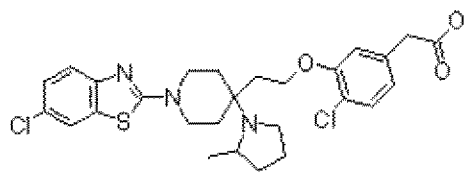
[化977]



1H-NMR (CDCl3) δ : 7.54 (1.0H, d, J = 2.20 Hz), 7.43 (1.0H, d, J = 8.24 Hz), 7.25-7.20 (1.0H, m), 6.87 (1.0H, s), 6.78 (1.0H, s), 6.70 (1.0H, s), 3.99 (2.0H, dd, J = 7.00, 7.00 Hz), 3.77-3.56 (6.0H, m), 2.76-2.72 (4.0H, m), 2.13-1.91 (10.0H, m), 1.73-1.56 (4.0H, m).

実施例662

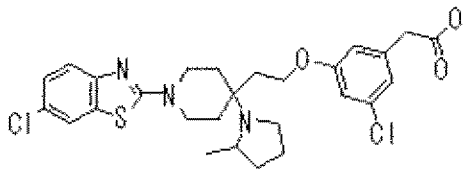
[化978]



1H-NMR (CDCl3) δ : 7.53 (1.0H, d, J = 1.92 Hz), 7.41 (1.0H, d, J = 8.79 Hz), 7.26 -7.20 (2.0H, m), 6.86 (1.0H, s), 6.76 (1.0H, d, J = 8.52 Hz), 4.17-4.10 (2.0H, m), 3 .92-3.84 (1.0H, m), 3.81-3.40 (4.0H, m), 3.33-3.24 (2.0H, m), 2.97-2.89 (1.0H, m) , 2.76-2.66 (1.0H, m), 2.19-1.61 (8.0H, m), 1.54-1.42 (2.0H, m), 1.04 (3.0H, d, J = 6.30 Hz).

実施例663

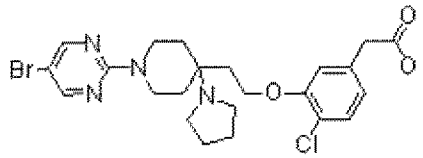
[化979]



MS(ESI) m/z 548 [M+H]+

実施例664

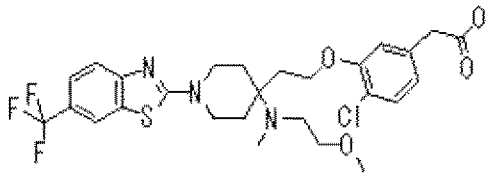
[化980]



MS(ESI) m/z 525[M+H]+

実施例665

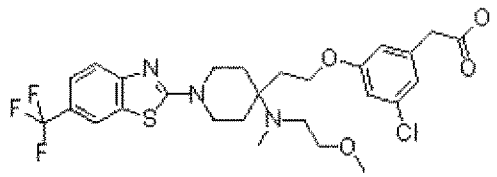
[化981]



1H-NMR (CDCl3) δ : 7.83 (1.0H, d, J = 1.24 Hz), 7.55 (1.0H, d, J = 8.51 Hz), 7.50 (1.0H, dd, J = 8.78, 1.24 Hz), 7.30 (1.0H, d, J = 8.10 Hz), 6.85 (1.0H, d, J = 1.78 Hz), 6.80 (1.0H, dd, J = 8.10, 1.78 Hz), 4.15-4.10 (2.0H, m), 3.79-3.61 (6.0H, m), 3.47 (2.0H, t, J = 6.45 Hz), 3.36 (3.0H, s), 2.71 (4.0H, t, J = 6.45 Hz), 2.07-1.98 (4.0H, m), 1.82-1.71 (2.0H, m).

実施例666

[化982]



1H-NMR (CDCl3) δ : 7.83 (1.0H, d, J = 0.89 Hz), 7.56 (1.0H, d, J = 8.85 Hz), 7.51 (1.0H, dd, J = 8.85, 0.89 Hz), 6.88-6.87 (1.0H, m), 6.79 (1.0H, dd, J = 1.92, 0.96 Hz), 6.71-6.69 (1.0H, m), 4.02 (2.0H, t, J = 6.31 Hz), 3.79-3.63 (4.0H, m), 3.57 (2.0H, s), 3.46 (2.0H, t, J = 6.24 Hz), 3.35 (3.0H, s), 2.68 (3.0H, t, J = 6.24 Hz), 2.31 (3.0H, s), 2.07-1.91 (4.0H, m), 1.77-1.64 (2.0H, m).

[0170] 参考例254

2-(4-ピロリジン-1-イルピペリジン-4-イル)エタノールの製造

[化983]

2-(1-ベンジル-4-ピロリジン-1-イルピペリジン-4-イル)エタノール(9.28g)、10%Pd/C(1.86g)、メタノール(100mL)の混合物を4気圧の水素雰囲気下3日間攪拌した。不溶物をろ過した後、母液を濃縮し、表記化合物(6.30g)を得た。収率99%。

^{1}H-NMR (DMSO-d$_6$) δ : 1.76-1.79 (6H, m), 1.88-1.91 (4H, m), 2.77-2.80 (4H, m), 3.02-3.05 (2H, br m), 3.15-3.18 (2H, br m), 3.53-3.55 (2H, br m).

参考例255

2-[1-(5-ブロモチアゾール-2-イル)-4-ピロリジン-1-イル-ピペリジン-4-イル]エタノールの製造

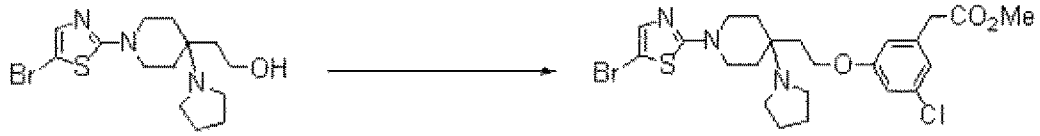
[化984]

2-(4-ピロリジン-1-イルピペリジン-4-イル)エタノール(4.11g)、2,5-ジブロモチアゾール(5.03g)、炭酸カリウム(3.43g)、ジメチルホルムアミド(75mL)の混合物を60℃で16時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで洗浄した。減圧下溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトで精製して、表記化合物(3.88g)を得た。収率52%。

実施例667

[3-[2-[1-(5-ブロモチアゾール-2-イル)-4-ピロリジン-1-イル-ピペリジン-4-イル]エトキシ]-5-クロロフェニル]酢酸メチルエステルの製造

[化985]



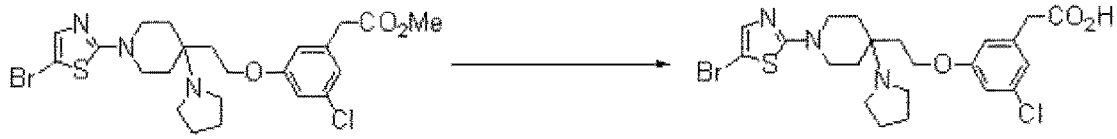
2-[1-(5-ブロモチアゾール-2-イル)-4-ピロリジン-1-イル-ピペリジン-4-イル]エタノール(1.30g)、(3-クロロ-5-ヒドロキシフェニル)酢酸(796mg)、トリ-n-ブチルホスフィン(0.99mL)、1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン(1.00g)、テトラヒドロフラン(20mL)の混合物を室温で4時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をカラムクロマトで精製し、表記化合物(1.45g)を得た。収率74%。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.71-1.85 (8H, m), 2.09-2.10 (2H, m), 2.69-2.71 (4H, br m), 3.48-3.53 (4H, m), 3.61 (2H, s), 3.71 (3H, s), 4.12-4.16 (2H, m), 6.83 (2H, dd, J = 8.0, 2.2 Hz), 7.07 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.31 (1H, d, J = 8.0 Hz).

実施例668

[3-[2-[1-(5-ブロモチアゾール-2-イル)-4-ピロリジン-1-イル-ピペリジン-4-イル]エトキシ]-5-クロロフェニル]酢酸の製造

[化986]



[3-[2-[1-(5-ブロモチアゾール-2-イル)-4-ピロリジン-1-イル-ピペリジン-4-イル]エトキシ]-5-クロロフェニル]酢酸メチルエステル(1.45g)、2N水酸化ナトリウム(3.3mL)、テトラヒドロフラン(15mL)、メタノール(15mL)の混合物を室温で3時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで洗浄した。水層を2N塩酸で中和した後、クロロホルムで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトで精製して、表記化合物(916mg)を得た。収率65%。

^{1}H-NMR (DMSO-d$_6$) δ : 1.75-1.89 (10H, m), 2.64-2.67 (4H, m), 3.33-3.36 (2H, m), 3.34 (2H, s) 3.51-3.55 (2H, m), 4.11-4.14 (2H, m), 6.85 (1H, dd, J = 7.8, 2.1 Hz), 7.10 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.19 (1H, s), 7.34 (1H, d, J = 7.8 Hz).

実施例669

[3-クロロ-5-[2-[1-[5-(3-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル]-4-ピロリジン-1-イル-ピペリジン-4-イル]エトキシ]フェニル]酢酸の製造

[化987]

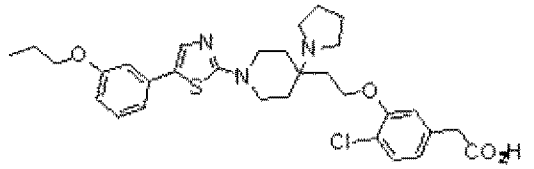
[3-[2-[1-(5-ブロモチアゾール-2-イル)-4-ピロリジン-1-イル-ピペリジン-4-イル]エトキシ]-5-クロロフェニル]酢酸(60mg)、3-フルオロフェニルボロン酸(32mg)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(13mg)、1M炭酸ナトリウム(0.55mL)、ジメチルホルムアミド(1mL)の混合物を、マイクロウェーブ反応装置を用いて、180℃で5分間反応させた。不溶物をろ過後、母液に蟻酸を加え、減圧下溶媒を留去した。残渣を高速液体クロマトグラフィーで精製し、表記化合物(14.4mg)を得た。収率24%。

1H-NMR(DMSO-d6)) δ :8.18(1H, s),7.69(1H, s), 7.39-7.26(3H, m), 7.01(1H ,m), 6.90(1H, d, J=10.8Hz), 6.82(1H, s), 4.53(2H, m), 3.58-3.54(4H, m), 2.64(2H,s), 1.94-1.69(8H,m)

[0171] 同様の方法にて、下記化合物を得た。

実施例670

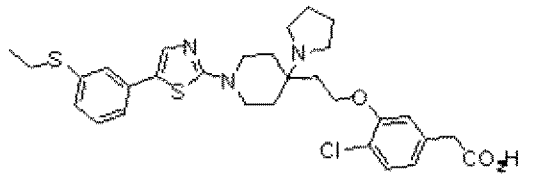
[化988]



MS(ESI) m/z 584[M+]

実施例671

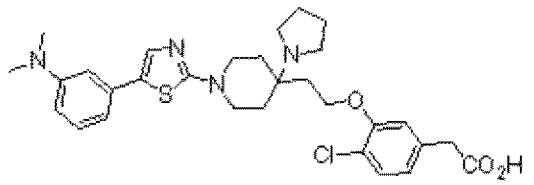
[化989]



MS(ESI) m/z 586[M+]

実施例672

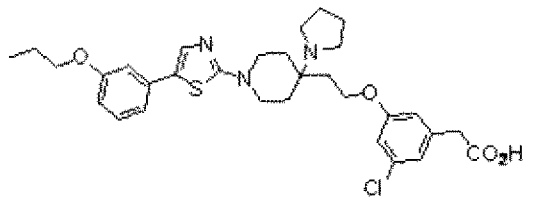
[化990]



MS(ESI) m/z 569[M+]

実施例673

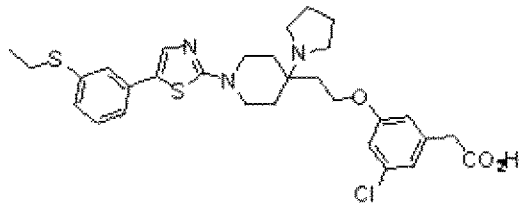
[化991]



MS(ESI) m/z 584[M+]

実施例674

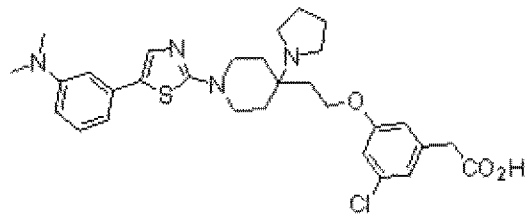
[化992]



MS(ESI) m/z 586[M+]

実施例675

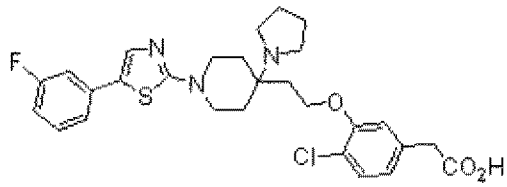
[化993]



MS(ESI) m/z 569[M+]

実施例676

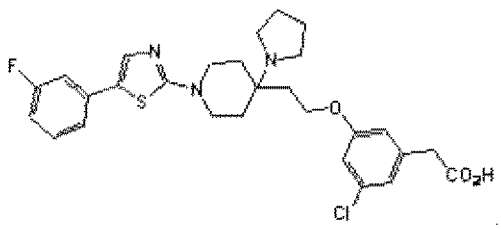
[化994]



MS(ESI) m/z 546[M+H]+

実施例677

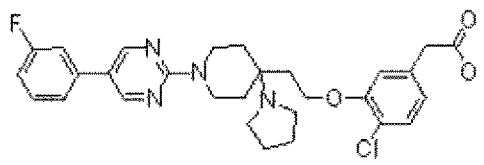
[化995]



1H-NMR(DMSO-d6)) d:8.18(1H, s),7.69(1H, s), 7.39-7.26(3H, m), 7.01(1H ,m), 6.90(1H, d, J=10.8Hz), 6.82(1H, s), 4.53(2H, m), 3.58-3.54(4H, m), 2.64(2H,s), 1.94-1.69(8H,m).

実施例678

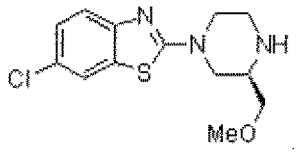
[化996]



MS(ESI) m/z 540[M+H]+

[0172] 参考例256

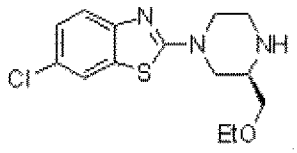
[化997]



1H-NMR(CDCl3) δ 2.93-3.18(4H, m), 3.29(1H, td, J=12.0, 3.2Hz), 3.35-3.42(1H, m), 3.39(3H, s), 3.48(1H, dd, J=9.2, 3.6Hz), 3.91(1H, d, J=12.0Hz), 3.99(1H, d, J=12.0Hz), 7.24(1H, dd, J=8.8, 2.4Hz), 7.44(1H, d, J=8.8Hz), 7.56(1H, d, J=2.4Hz).

参考例257

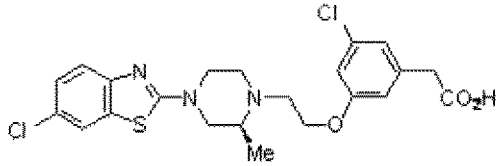
[化998]



1H-NMR(CDCl3) δ 1.22(3H, t, J=7.2Hz), 2.92-3.02(2H, m), 3.04-3.11(1H, m), 3.12-3.17(1H, m), 3.26(1H, td, J=12.0, 3.2Hz), 3.39(1H, dd, J=9.2, 7.2Hz), 3.48-3.59(3H, m), 3.91(1H, brd, J=12.0Hz), 3.98(1H, brd, J=12.0Hz), 7.24(1H, dd, J=8.8, 2.0Hz), 7.44(1H, d, J=8.8Hz), 7.56(1H, d, J=2.0Hz).

[0173] 実施例679

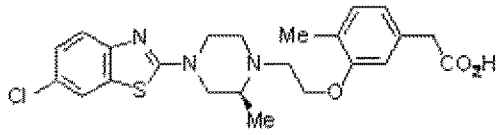
[化999]



TLC Rf 0.13 (MeOH-CHCl3, 1:10)

実施例680

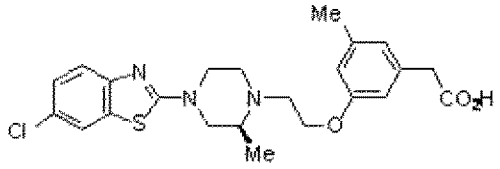
[化1000]



mp 109-112

実施例681

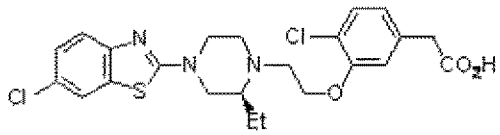
[化1001]



mp 92-98

実施例682

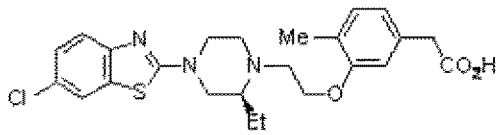
[化1002]



TLC Rf 0.15 (MeOH-CHCl3, 1:10)

実施例683

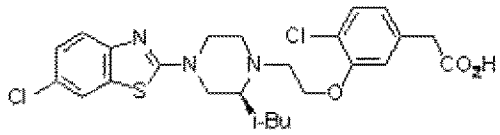
[化1003]



TLC Rf 0.23(MeOH-CHCl3, 1:10)

実施例684

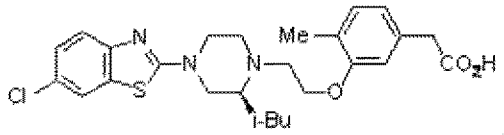
[化1004]



Rf 0.12(MeOH-CHCl3, 1:10)

実施例685

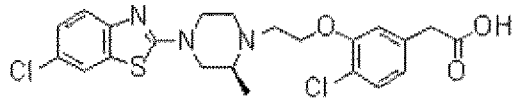
[化1005]



Rf 0.24(MeOH-CHCl3, 1:10)

実施例686

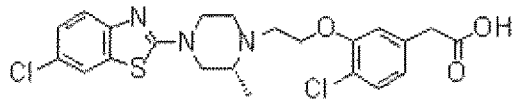
[化1006]



MS (ESI) m/z 480 [M+H]+

実施例687

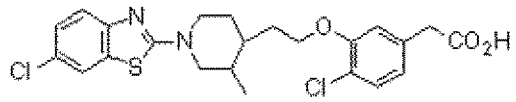
[化1007]



MS (ESI) m/z 480 [M+H]+

実施例688

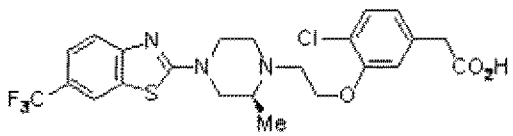
[化1008]



MS (ESI) m/z 479 [M+H]+

実施例689

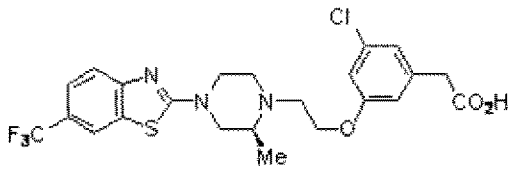
[化1009]



MS(ESI) m/z 514, 516 [M+H]+

実施例690

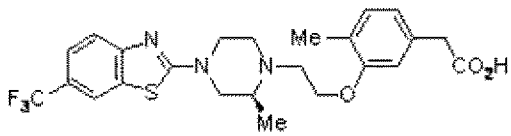
[化1010]



MS(ESI) m/z 514, 516 [M+H]+

実施例691

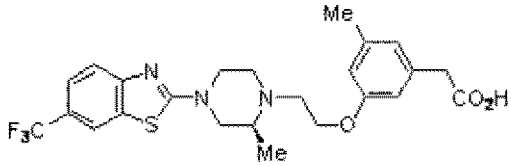
[化1011]



MS(ESI) m/z 494 [M+H]+

実施例692

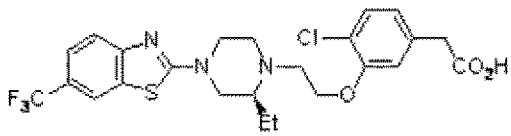
[化1012]



MS(ESI) m/z 494 [M+H]+

実施例693

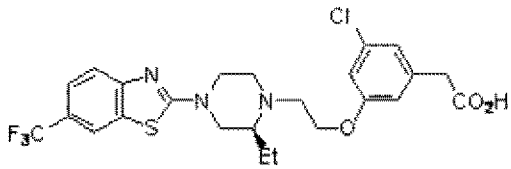
[化1013]



MS(ESI) m/z 528, 530 [M+H]+

実施例694

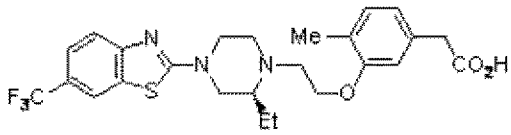
[化1014]



MS(ESI) m/z 528, 530 [M+H]+

実施例695

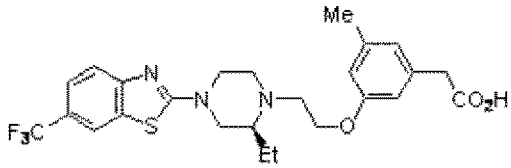
[化1015]



MS(ESI) m/z 508 [M+H]+

実施例696

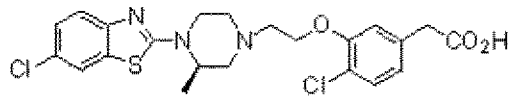
[化1016]



MS(ESI) m/z 508 [M+H]+

実施例697

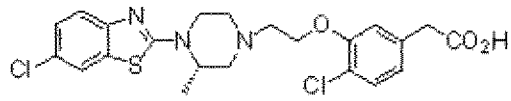
[化1017]



MS(ESI) m/z 480 [M+H]+

実施例698

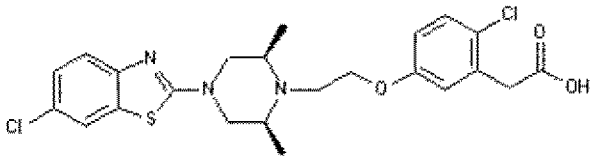
[化1018]



1H-NMR (300MHz, CDCl3):1.46 (3H, d, J=6.9 Hz), 2.53-2.60 (1H, m), 2.73-2.77 (1H, m), 3.06 (2H, s), 3.16-3.20 (1H, m), 3.27-3.31 (1H, m), 3.55-3.60 (1H, m), 3.60 (2H, s), 3.89-3.94 (1H, m), 4.29 (3H, m), 6.84 (1H, d, J=8.1 Hz), 6.87 (1H, s), 7.25 (1H, dd, J=8.7 Hz, 2.1 Hz), 7.31 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.44 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.56 (1H, d,J=2.1 Hz)

実施例699

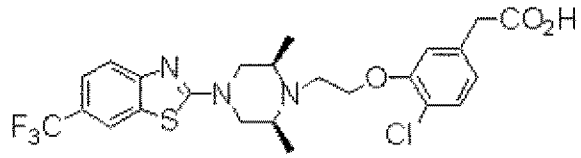
[化1019]



MS (ESI) m/z 494 [M+H]+

実施例700

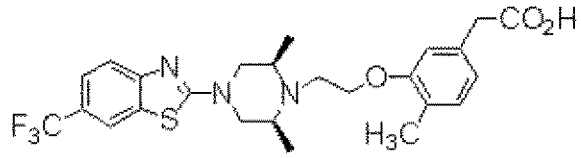
[化1020]



MS(ESI) m/z 528[M+H]+

実施例701

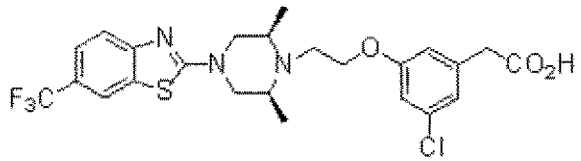
[化1021]



MS(ESI) m/z 508[M+H]+

実施例702

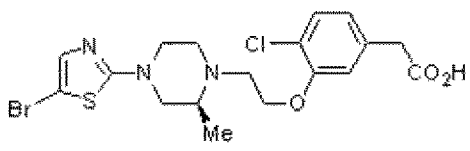
[化1022]



MS(ESI) m/z 528[M+H]+

実施例703

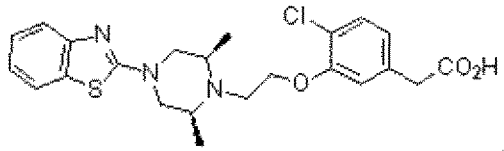
[化1023]



MS(ESI) m/z 474, 476, 478 [M+H]+

実施例704

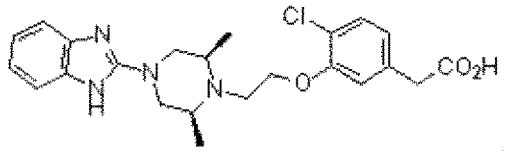
[化1024]



1H-NMR (DMSO-d6) δ : 1.18 (6H, d, J = 4.7 Hz), 2.80-2.95 (4H, m), 3.10-3.19 (2H, m), 3.55 (2H, s), 3.85 (2H, d, J = 9.9 Hz), 4.03-4.11 (2H, m), 6.83 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.02-7.11 (2H, m), 7.22-7.48 (3H, m), 7.75 (1H, d, J = 8.0 Hz).

実施例705

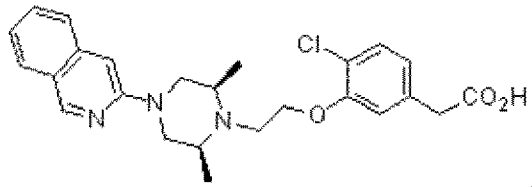
[化1025]



1H-NMR (DMSO-d6) δ : 1.16 (6H, d, J = 5.8 Hz), 2.61-2.85 (5H, m), 3.07-3.16 (3H, m), 3.55 (2H, s), 3.89-4.11 (5H, m), 6.79-7.36 (8H, m).

実施例706

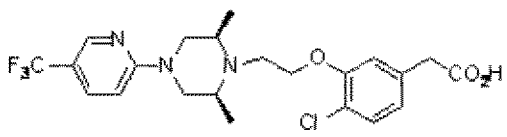
[化1026]



1H-NMR (DMSO-d6) δ : 1.22 (6H, d, J = 6.0 Hz), 2.58-2.84 (4H, m), 3.09-3.19 (2H, m), 3.52 (2H, s), 4.06-4.14 (2H, m), 4.34-4.46 (2H, m), 6.84 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.09-7.74 (7H, m), 8.03 (1H, d, J = 9.1 Hz).

実施例707

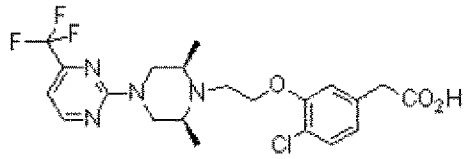
[化1027]



1H-NMR (Acetone) δ : 8.38-8.35 (1.0H, m), 7.71 (1.0H, dd, J = 9.34, 2.20 Hz), 7.31 (1.0H, dd, J = 7.97, 1.65 Hz), 7.13 (1.0H, d, J = 1.92 Hz), 6.97-6.87 (2.0H, m), 4.33 (2.0H, d, J = 12.64 Hz), 4.17 (2.0H, dd, J = 5.91, 5.91 Hz), 3.61 (2.0H, s), 3.25-3.23 (2.0H, m), 2.83-2.67 (4.0H, m), 1.24 (6.0H, d, J = 6.00 Hz).

実施例708

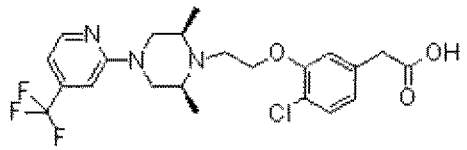
[化1028]



1H-NMR (DMSO-d6) δ : 8.66 (1.0H, d, J = 4.94 Hz), 7.31 (1.0H, d, J = 8.10 Hz), 7.08 (1.0H, s), 6.99 (1.0H, d, J = 4.94 Hz), 6.82 (1.0H, d, J = 8.10 Hz), 4.45 (2.0H, d, J = 8.24 Hz), 4.08-3.99 (3.0H, m), 3.53 (2.0H, s), 3.13 (2.0H, dd, J = 5.63, 5.63 Hz), 2.76-2.65 (4.0H, m), 1.16 (6.0H, d, J = 6.32 Hz).

実施例709

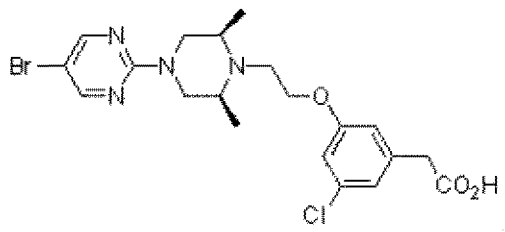
[化1029]



1H-NMR (Acetone) δ : 8.14 (1.0H, d, J = 2.54 Hz), 7.60 (1.0H, dd, J = 9.13, 2.54 Hz), 7.40 (1.0H, s), 7.34 (1.0H, d, J = 7.69 Hz), 7.25 (1.0H, dd, J = 7.69, 7.69 Hz), 7.15 (1.0H, d, J = 7.69 Hz), 6.81 (1.0H, d, J = 9.13 Hz), 4.13 (2.0H, d, J = 11.54 Hz), 3.81 (2.0H, s), 3.62 (2.0H, s), 2.76-2.62 (4.0H, m), 1.07 (6.0H, d, J = 5.77 Hz).

実施例710

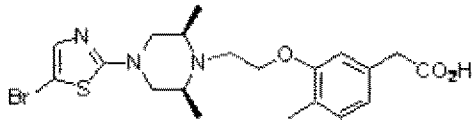
[化1030]



1H-NMR (DMSO-d6) δ : 1.14 (6H, d, J = 5.1 Hz), 2.60-2.76 (2H, m), 3.00-3.10 (2H, m), 3.55 (2H, s), 3.97-4.06 (2H, m), 4.46-4.60 (2H, m), 6.80-6.96 (3H, m), 7.30-7.67 (3H, m), 8.69 (2H, s).

実施例711

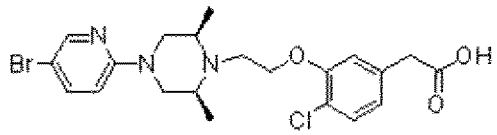
[化1031]



1H-NMR (DMSO-d6) δ : 7.18-7.18 (1.0H, m), 7.04 (1.0H, d, J = 7.28 Hz), 6.84 (1.0H, s), 6.71 (1.0H, d, J = 7.28 Hz), 3.98 (2.0H, dd, J = 5.10, 5.10 Hz), 3.64 (2.0H, d, J = 10.99 Hz), 3.48 (2.0H, s), 3.10 (2.0H, dd, J = 5.10, 5.10 Hz), 2.84-2.69 (4.0H, m), 2.11 (3.0H, s), 1.14 (6.0H, d, J = 5.77 Hz).

実施例712

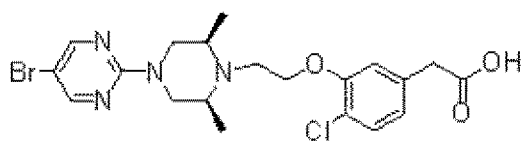
[化1032]



1H-NMR (Acetone) δ : 8.12 (1.0H, d, J = 2.68 Hz), 7.59 (1.0H, dd, J = 9.13, 2.68 Hz), 7.32 (1.0H, d, J = 8.11 Hz), 7.13 (1.0H, d, J = 1.92 Hz), 6.90 (1.0H, dd, J = 8.11, 1.92 Hz), 6.80 (1.0H, d, J = 9.13 Hz), 4.18-4.13 (4.0H, m), 3.63 (2.0H, s), 3.22 (2.0H, dd, J = 6.04, 6.04 Hz), 2.85-2.78 (2.0H, m), 2.62-2.53 (2.0H, m), 1.23 (6.0H, d, J = 6.04 Hz).

実施例713

[化1033]

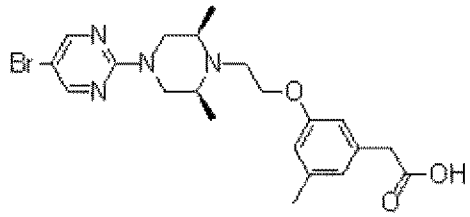


1H-NMR (Acetone) δ : 8.34 (2.0H, s), 7.30 (1.0H, d, J = 8.04 Hz), 7.13 (1.0H, d, J = 1.65 Hz), 6.90 (1.0H, dd, J = 8.04, 1.65 Hz), 4.49 (2.0H, d, J = 12.36 Hz), 4.15 (

2.0H, dd, J = 5.91, 5.91 Hz), 3.60 (2.0H, s), 3.23 (2.0H, dd, J = 6.04, 6.04 Hz), 2.82-2.60 (4.0H, m), 1.22 (6.0H, d, J = 6.04 Hz).

実施例714

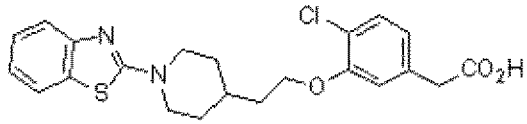
[化1034]



1H-NMR (DMSO-d6) δ : 8.44 (2.0H, s), 6.61 (3.0H, s), 4.43-4.33 (2.0H, m), 3.95 (2.0H, dd, J = 6.59, 6.59 Hz), 3.43 (2.0H, s), 3.03 (2.0H, dd, J = 6.00, 6.00 Hz), 2.63 (4.0H, d, J = 6.90 Hz), 2.23 (3.0H, s), 1.12 (6.0H, d, J = 5.22 Hz).

実施例715

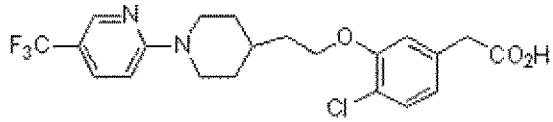
[化1035]



1H-NMR (DMSO-d6) δ : 1.23-1.41 (2H, m), 1.70-1.92 (5H, m), 3.09-3.23 (2H, m), 3.57 (2H, s), 3.98-4.15 (4H, m), 6.81-7.46 (6H, m), 7.74 (1H, d, J = 8.0 Hz).

実施例716

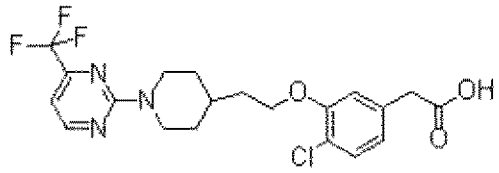
[化1036]



1H-NMR (Acetone) δ : 8.37 (1.0H, s), 7.71 (1.0H, dd, J = 9.06, 2.47 Hz), 7.33 (1.0H, d, J = 7.97 Hz), 7.12 (1.0H, d, J = 1.65 Hz), 6.93-6.89 (2.0H, m), 4.55-4.50 (2.0H, m), 4.19 (2.0H, dd, J = 6.32, 6.32 Hz), 3.62 (2.0H, s), 2.96-2.92 (3.0H, m), 1.96-1.79 (4.0H, m), 1.37-1.24 (2.0H, m).

実施例717

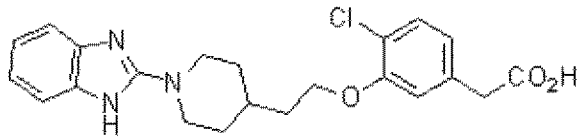
[化1037]



1H-NMR (DMSO-d6) δ : 8.65 (1.0H, d, J = 4.67 Hz), 7.33 (1.0H, d, J = 8.11 Hz), 7.08 (1.0H, s), 6.95 (1.0H, d, J = 4.67 Hz), 6.83 (1.0H, d, J = 8.11 Hz), 4.64 (2.0H, d, J = 12.42 Hz), 4.10 (2.0H, dd, J = 6.59, 6.59 Hz), 3.55 (2.0H, s), 3.40-3.25 (1.0H, m), 2.96 (2.0H, dd, J = 12.42, 12.42 Hz), 1.91-1.72 (4.0H, m), 1.24-1.15 (2.0H, m).

実施例718

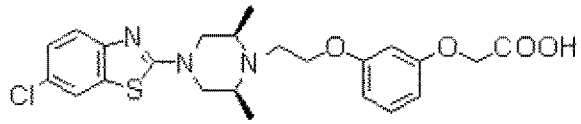
[化1038]



1H-NMR (DMSO-d6) δ : 1.13-1.36 (2H, m), 1.67-1.87 (5H, m), 2.86-3.00 (2H, m), 3.56 (2H, s), 4.05-4.16 (5H, m), 6.80-7.36 (7H, m).

実施例719

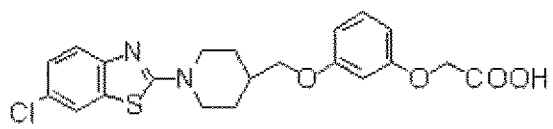
[化1039]



1H-NMR (300MHz, CDCl3):1.40 (6H, m), 3.27-3.44 (6H, m), 3.93-3.98 (2H, m), 4.14 (2H, m), 4.53 (2H, s), 6.47-6.55 (3H, m), 7.13-7.26 (2H, m), 7.43 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.55 (1H, s).

実施例720

[化1040]

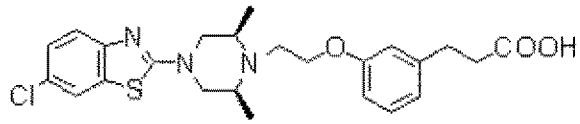


1H-NMR (300MHz, CDCl3):1.98-2.17 (5H, m), 3.21-3.29 (2H, m), 3.84 (2H, d, J=

6.0 Hz), 4.23 (2H, m), 4.65 (2H, s), 6.49-6.56 (3H, m), 7.20 (1H, t, J=8.1 Hz), 7.26-7.29 (2H, m), 7.55 (1H, d, J=2.1 Hz)

実施例721

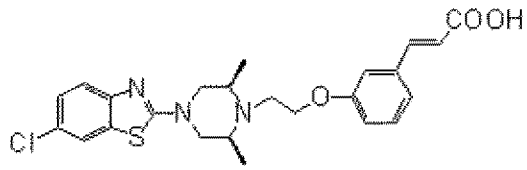
[化1041]



1H-NMR (300MHz, CDCl3):1.28 (6H, m), 2.64 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.91 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.99 (4H, m), 3.24 (2H, m), 3.87-3.91 (2H, m), 4.05 (2H, m), 6.70-6.73 (2H, m), 6.80 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.19 (1H, t, J=7.5 Hz), 7.22-7.25 (1H, m), 7.43 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.54 (1H, d, J=2.1 Hz).

実施例722

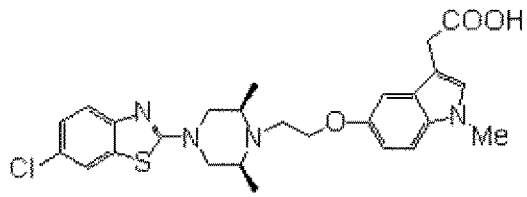
[化1042]



1H-NMR (300MHz, CDCl3):1.27 (6H, m), 2.99 (4H, m), 3.23 (2H, m), 3.89-3.93 (2H, m), 4.09 (2H, m), 6.43 (1H, d, J=15.9 Hz), 6.92 (1H, dd, J=8.1 Hz, 2.1 Hz), 7.04 (1H, s), 7.14 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.24 (1H, dd, J=8.7 Hz, 2.1 Hz), 7.31 (1H, t, J=8,1 Hz), 7.44 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.56 (1H, d, J=2.1 Hz), 7.71 (1H, d, J=15.9 Hz).

実施例723

[化1043]

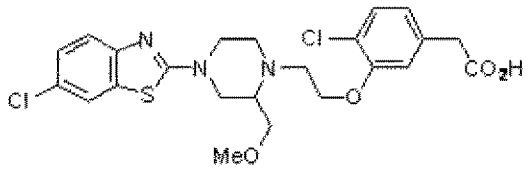


1H-NMR (300MHz, CDCl3):1.35 (6H, m), 2.53 (4H, m), 3.15 (2H, m), 3.71 (3H, s), 3.90-3.94 (2H, m), 4.14 (2H, m), 6.81 (1H, dd, J=8.7 Hz, 2.1 Hz), 7.01-7.02 (2H, m), 7.14 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.24 (1H, dd, J=8.7 Hz), 7.44 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.54 (1

H, d, J=2.1 Hz).

実施例724

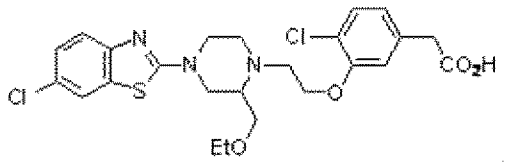
[化1044]



TLC Rf 0.13(MeOH-CHCl3, 1:10)

実施例725

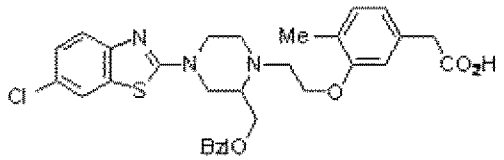
[化1045]



TLC Rf 0.20(MeOH-CHCl3, 1:10)

実施例726

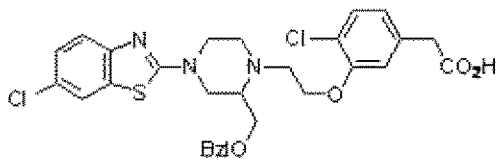
[化1046]



TLC Rf 0.30(MeOH-CHCl3, 1:10)

実施例727

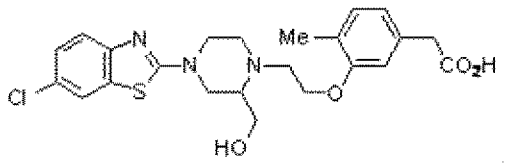
[化1047]



TLC Rf 0.31(MeOH-CHCl3, 1:10)

実施例728

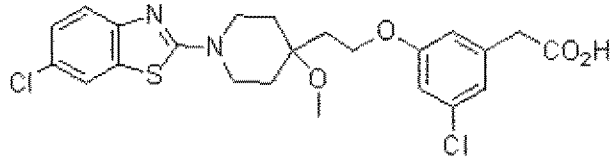
[化1048]



TLC Rf 0.23(MeOH-CHCl3, 1:5)

実施例729

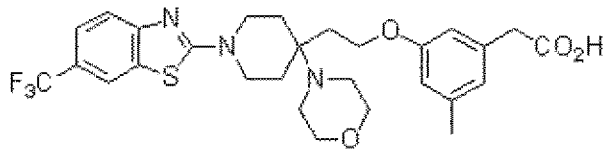
[化1049]



MS (ESI) m/z 495 [M+H]+

実施例730

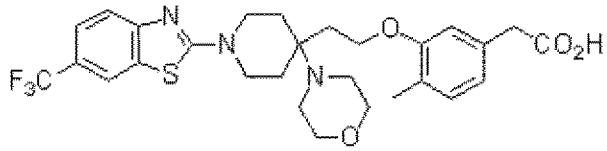
[化1050]



MS (ESI) m/z 564 [M+H]+

実施例731

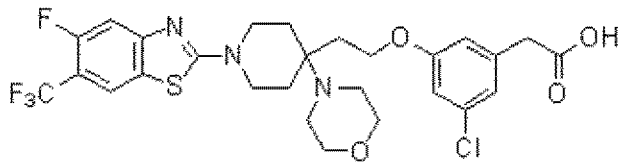
[化1051]



MS (ESI) m/z 564 [M+H]+

実施例732

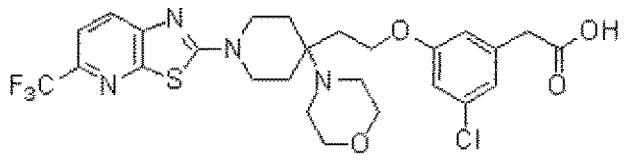
[化1052]



MS (ESI) m/z 602 [M+H]+

実施例733

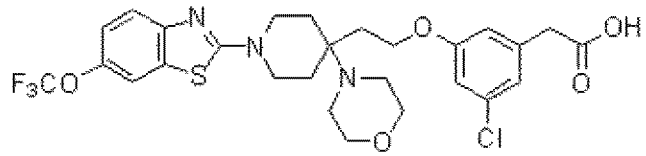
[化1053]



MS (ESI) m/z 585 [M+H]+

実施例734

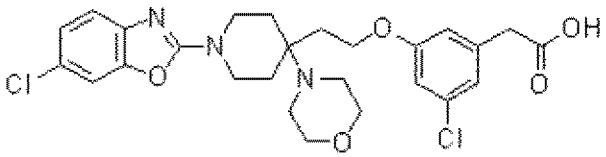
[化1054]



MS (ESI) m/z 600 [M+H]+

実施例735

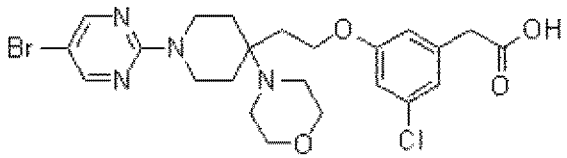
[化1055]



MS (ESI) m/z 534 [M+H]+

実施例736

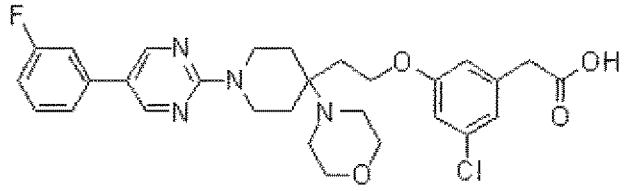
[化1056]



MS (ESI) m/z 539 [M+H]+

実施例737

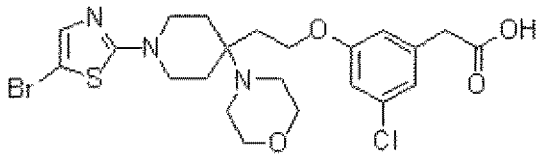
[化1057]



MS (ESI) m/z 555 [M+H]+

実施例738

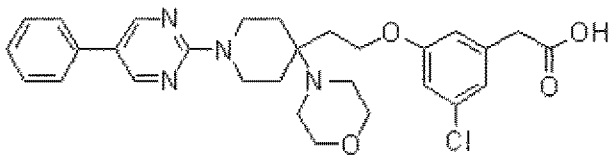
[化1058]



MS (ESI) m/z 544 [M+H]+

実施例739

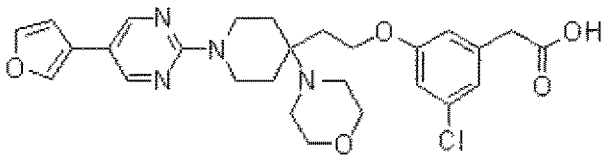
[化1059]



MS (ESI) m/z 537 [M+H]+

実施例740

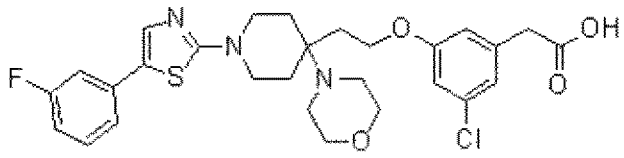
[化1060]



MS (ESI) m/z 527 [M+H]+

実施例741

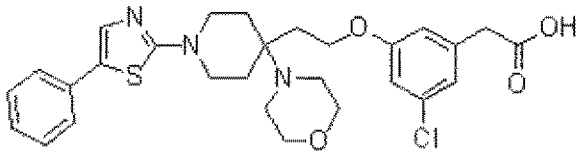
[化1061]



MS (ESI) m/z 560 [M+H]+

実施例742

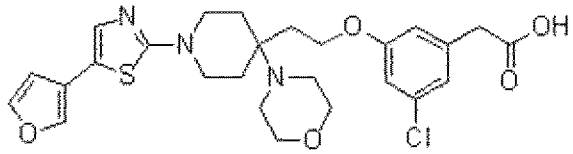
[化1062]



MS (ESI) m/z 542 [M+H]+

実施例743

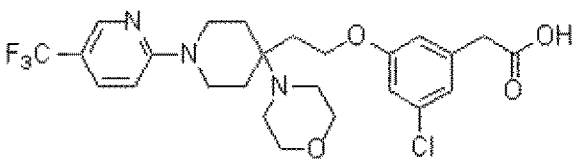
[化1063]



MS (ESI) m/z 532 [M+H]+

実施例744

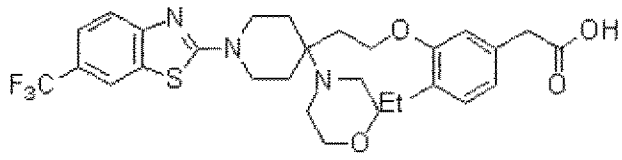
[化1064]



MS (ESI) m/z 528 [M+H]+

実施例745

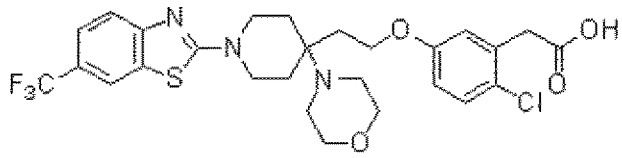
[化1065]



MS (ESI) m/z 578 [M+H]+

実施例746

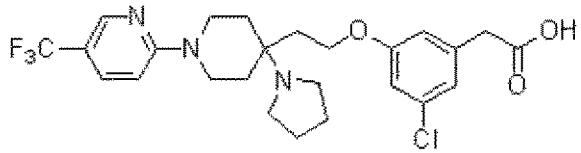
[化1066]



MS (ESI) m/z 584 [M+H]+

実施例747

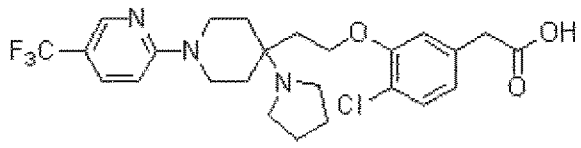
[化1067]



MS (ESI) m/z 512 [M+H]+

実施例748

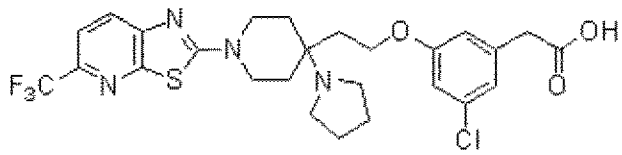
[化1068]



MS (ESI) m/z 512 [M+H]+

実施例749

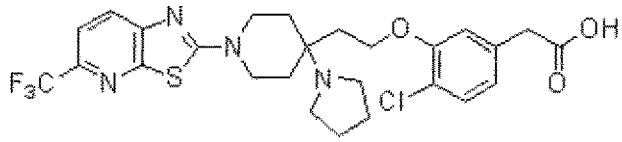
[化1069]



MS (ESI) m/z 569 [M+H]+

実施例750

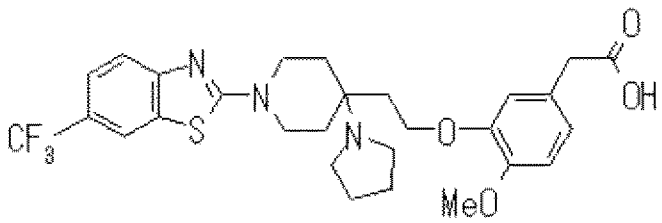
[化1070]



MS (ESI) m/z 569 [M+H]+

実施例751

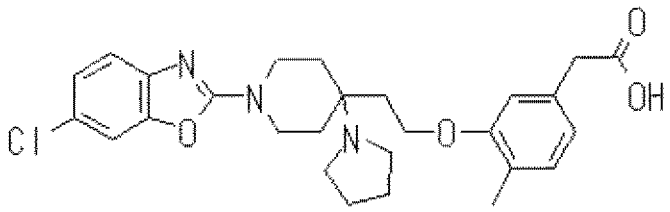
[化1071]



TLC:(SiO2) CHCl3-MeOH(10:1)Rf=0.1

実施例752

[化1072]

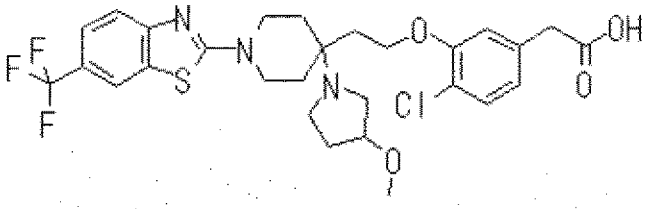


1H-NMR (DMSO-d6) δ : 7.56 (1.0H, d, J = 1.92 Hz), 7.26 (1.0H, d, J = 8.51 Hz), 7.19 (1.0H, dd, J = 8.51, 4.25 Hz), 7.04 (1.0H, d, J = 7.41 Hz), 6.86 (1.0H, s), 6.71 (1.0H, d, J = 7.41 Hz), 4.06-4.03 (2.0H, m), 3.84-3.80 (2.0H, m), 3.65-3.48 (2.0H, m), 2.68 (4.0H, br s), 2.10 (2.0H, s), 2.03-1.67 (6.0H, m), 1.06 (3.0H, d, J = 6.04

Hz).

実施例753

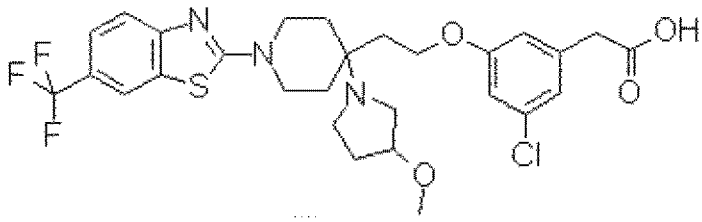
[化1073]



1H-NMR (CDCl3) δ : 7.84-7.82 (1.0H, m), 7.64-7.49 (2.0H, m), 6.93-6.76 (3.0H, m), 4.22-4.11 (1.0H, m), 3.99-3.37 (9.0H, m), 3.31 (3.0H, s), 3.09-2.95 (1.0H, m), 2.89-2.64 (3.0H, m), 2.31-1.12 (8.0H, m).

実施例754

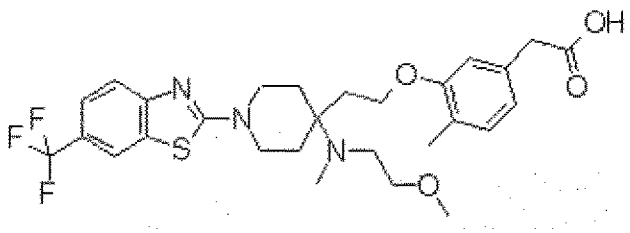
[化1074]



1H-NMR (CDCl3) δ : 7.86-7.82 (1.0H, m), 7.59-7.48 (2.0H, m), 6.89-6.85 (1.0H, m), 6.80-6.77 (1.0H, m), 6.73-6.69 (1.0H, m), 4.05 (2.0H, dd, J = 6.59, 6.59 Hz), 3.95-3.87 (1.0H, m), 3.79-3.60 (4.0H, m), 3.56 (2.0H, s), 3.31 (3.0H, s), 3.01 (1.0H, dd, J = 7.68, 5.49 Hz), 2.83-2.69 (3.0H, m), 2.07-1.68 (8.0H, m).

実施例755

[化1075]

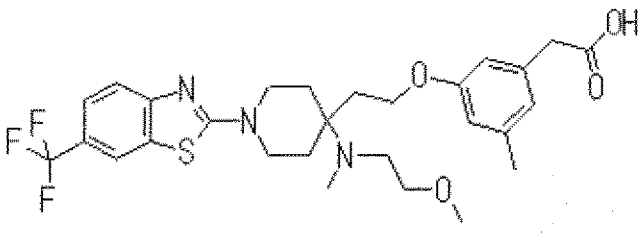


1H-NMR (CDCl3) δ : 7.83 (1.0H, s), 7.58-7.48 (2.0H, m), 7.07 (1.0H, d, J = 7.41 Hz), 6.79-6.70 (2.0H, m), 4.04 (2.0H, dd, J = 6.59, 6.59 Hz), 3.83-3.56 (6.0H, m),

3.47 (2.0H, dd, J = 6.59, 6.59 Hz), 3.36 (3.0H, s), 2.70 (2.0H, dd, J = 6.59, 6.59 Hz), 2.33 (3.0H, s), 2.17 (3.0H, s), 2.06-1.95 (4.0H, m), 1.84-1.70 (2.0H, m).

実施例756

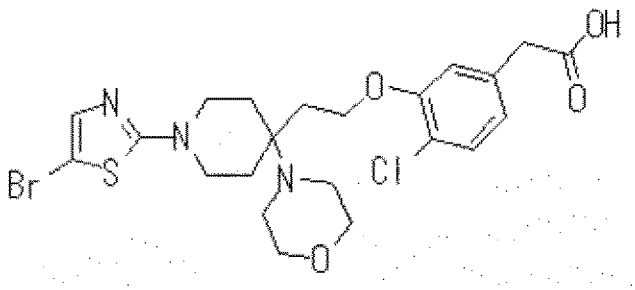
[化1076]



1H-NMR (CDCl3) δ : 7.83 (1.0H, br s), 7.57-7.48 (2.0H, m), 6.68 (1.0H, s), 6.62-6.58 (2.0H, m), 4.00 (2.0H, dd, J = 6.59, 6.59 Hz), 3.82-3.61 (4.0H, m), 3.55 (2.0H, s), 3.47 (2.0H, dd, J = 6.31, 6.31 Hz), 3.35 (3.0H, s), 2.68 (2.0H, dd, J = 6.31, 6.31 Hz), 2.31 (3.0H, s), 2.29 (3.0H, s), 2.04-1.91 (4.0H, m), 1.80-1.66 (2.0H, m).

実施例757

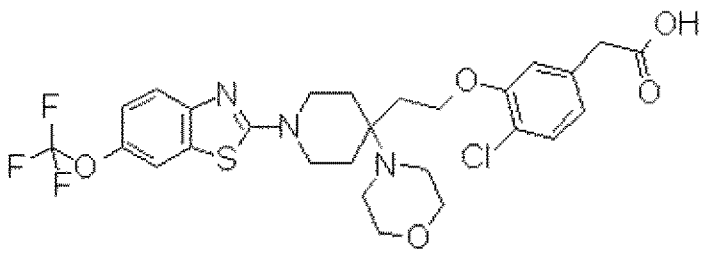
[化1077]



1H-NMR (CDCl3) δ : 7.31 (1.0H, d, J = 8.23 Hz), 7.08 (1.0H, s), 6.93-6.87 (1.0H, m), 6.83 (1.0H, dd, J = 8.23, 1.65 Hz), 4.30-4.07 (2.0H, m), 3.89-3.66 (4.0H, m), 3.65-3.55 (4.0H, m), 3.53-3.34 (4.0H, m), 2.87-2.52 (4.0H, m), 2.32-1.62 (6.0H, m).

実施例758

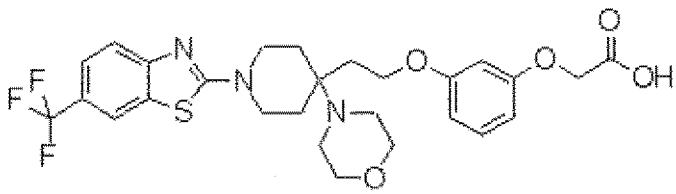
[化1078]



1H-NMR (CDCl3) δ : 7.55-7.44 (2.0H, m), 7.31 (1.0H, d, J = 8.23 Hz), 7.19-7.13 (1.0H, m), 6.93-6.80 (2.0H, m), 4.32-4.08 (2.0H, m), 3.91-3.57 (10.0H, m), 2.91-2.51 (4.0H, m), 2.33-1.61 (6.0H, m).

実施例759

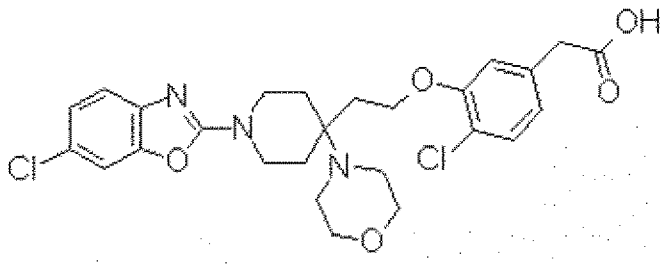
[化1079]



1H-NMR (DMSO-d6) δ : 8.22 (1.0H, s), 7.59-7.52 (2.0H, m), 7.13 (1.0H, dd, J = 8.51, 8.51 Hz), 6.54-6.49 (1.0H, m), 6.46-6.41 (3.0H, m), 4.57-4.47 (2.0H, m), 4.00 (2.0H, dd, J = 7.14, 7.14 Hz), 3.82-3.67 (2.0H, m), 3.63-3.44 (6.0H, m), 2.60-2.53 (4.0H, m), 2.01 (2.0H, d, J = 12.90 Hz), 1.90 (2.0H, dd, J = 7.14, 7.14 Hz), 1.77-1.63 (2.0H, m).

実施例760

[化1080]

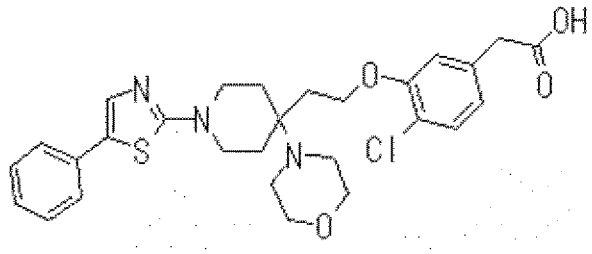


1H-NMR (DMSO-d6) δ : 7.55 (1.0H, d, J = 2.20 Hz), 7.30 (1.0H, d, J = 8.23 Hz), 7.24 (1.0H, d, J = 8.23 Hz), 7.20-7.14 (1.0H, m), 7.07 (1.0H, s), 6.82 (1.0H, d, J = 9.61 Hz), 4.12-4.00 (2.0H, m), 3.83-3.71 (2.0H, m), 3.63-3.51 (8.0H, m), 2.58-2.5

3 (4.0H, m), 2.03-1.89 (4.0H, m), 1.77-1.65 (2.0H, m).

実施例761

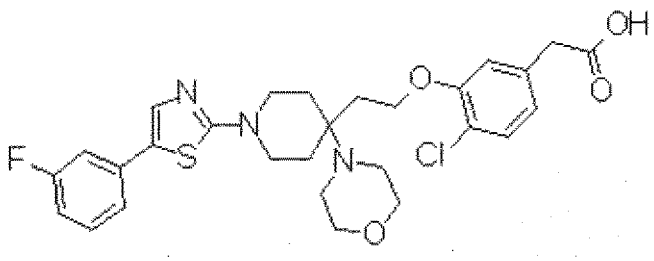
[化1081]



1H-NMR (DMSO-d6) δ : 12.36 (1.0H, br s), 7.59 (1.0H, s), 7.46 (2.0H, d, J = 7.41 Hz), 7.38-7.31 (3.0H, m), 7.20 (1.0H, dd, J = 7.41, 7.41 Hz), 7.10 (1.0H, d, J = 1.65 Hz), 6.83 (1.0H, dd, J = 7.41, 1.65 Hz), 4.11 (2.0H, dd, J = 6.59, 6.59 Hz), 3.63-3.53 (8.0H, m), 3.47-3.39 (2.0H, m), 2.60-2.53 (4.0H, m), 2.05-1.90 (4.0H, m), 1.80-1.66 (2.0H, m).

実施例762

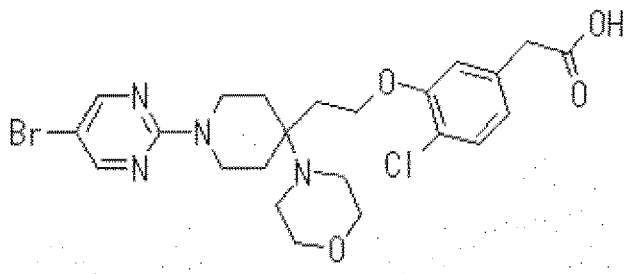
[化1082]



1H-NMR (DMSO-d6) δ : 7.70 (1.0H, s), 7.42-7.30 (3.0H, m), 7.25 (1.0H, d, J = 8.23 Hz), 7.10 (1.0H, d, J = 1.92 Hz), 7.06-6.97 (1.0H, m), 6.83 (1.0H, dd, J = 8.23, 1.92 Hz), 4.11 (2.0H, dd, J = 6.59, 6.59 Hz), 3.63-3.54 (8.0H, m), 3.47-3.40 (2.0H, m), 2.60-2.53 (4.0H, m), 2.06-1.90 (4.0H, m), 1.80-1.66 (2.0H, m).

実施例763

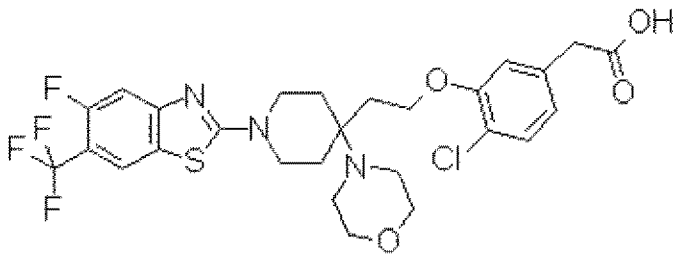
[化1083]



1H-NMR (CDCl3) δ : 8.29 (2.0H, s), 7.31 (1.0H, d, J = 8.23 Hz), 6.91 (1.0H, s), 6.85-6.82 (1.0H, m), 4.31-4.16 (2.0H, m), 4.00-3.70 (6.0H, m), 3.69-3.60 (4.0H, m), 2.98-2.69 (4.0H, m), 2.29-1.60 (6.0H, m).

実施例764

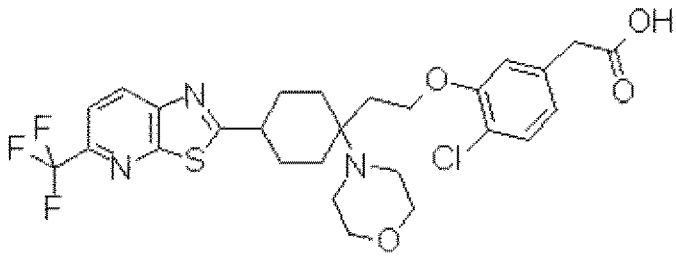
[化1084]



1H-NMR (DMSO-d6) δ : 8.23 (1.0H, d, J = 7.41 Hz), 7.44 (1.0H, d, J = 12.35 Hz), 7.31 (1.0H, d, J = 8.23 Hz), 7.08 (1.0H, d, J = 2.20 Hz), 6.82 (1.0H, dd, J = 8.23, 2.20 Hz), 4.10 (2.0H, dd, J = 7.14, 7.14 Hz), 3.65-3.50 (6.0H, m), 3.49-3.12 (4.0H, m), 2.60-2.53 (4.0H, m), 2.10-1.89 (4.0H, m), 1.82-1.68 (2.0H, m).

実施例765

[化1085]

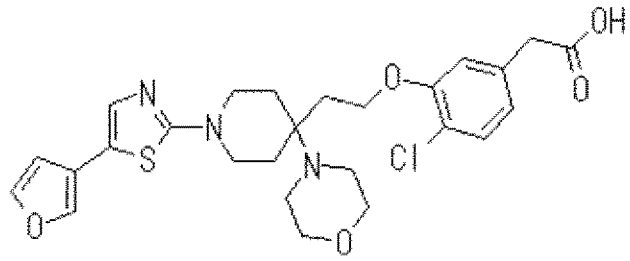


1H-NMR (DMSO-d6) δ : 7.86 (1.0H, d, J = 8.51 Hz), 7.76 (1.0H, d, J = 8.51 Hz), 7.31 (1.0H, d, J = 7.96 Hz), 7.08 (1.0H, d, J = 1.92 Hz), 6.83 (1.0H, dd, J = 7.96, 1.92 Hz), 4.10 (2.0H, dd, J = 6.86, 6.86 Hz), 3.67-3.52 (6.0H, m), 3.44-3.22 (4.0H,

m), 2.62-2.54 (4.0H, m), 2.10-1.92 (4.0H, m), 1.83-1.68 (2.0H, m).

実施例766

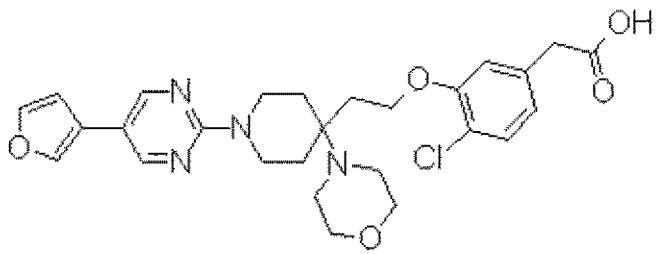
[化1086]



1H-NMR (DMSO-d6) δ : 7.83 (1.0H, s), 7.71-7.67 (1.0H, m), 7.33-7.31 (2.0H, m), 7.09 (1.0H, s), 6.83 (1.0H, d, J = 7.96 Hz), 6.78 (1.0H, s), 4.10 (2.0H, dd, J = 6.86, 6.86 Hz), 3.63-3.46 (6.0H, m), 3.45-3.24 (4.0H, m), 2.61-2.52 (4.0H, m), 2.03-1.89 (4.0H, m), 1.78-1.65 (2.0H, m), 1.04 (2.7H, d, J = 6.04 Hz).

実施例767

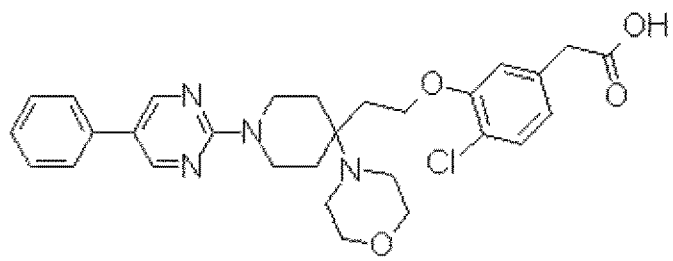
[化1087]



1H-NMR (DMSO-d6) δ : 12.37 (1.0H, br s), 8.61 (2.0H, s), 8.10 (1.0H, s), 7.75-7.72 (1.0H, m), 7.32 (1.0H, d, J = 8.23 Hz), 7.08 (1.0H, s), 6.93 (1.0H, s), 6.82 (1.0H, d, J = 8.23 Hz), 4.16-3.96 (4.0H, m), 3.64-3.47 (8.0H, m), 2.62-2.53 (4.0H, m), 2.00-1.86 (4.0H, m), 1.67-1.52 (2.0H, m).

実施例768

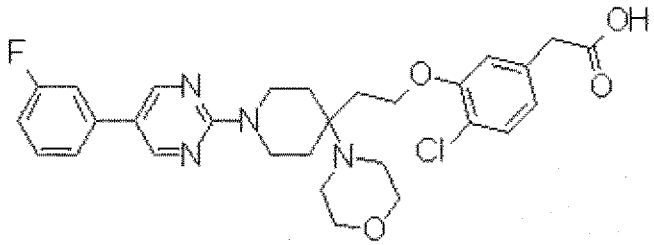
[化1088]



1H-NMR (DMSO-d6) δ : 12.40 (1.0H, br s), 8.69 (2.0H, s), 7.63 (2.0H, d, J = 7.72 Hz), 7.43 (2.0H, dd, J = 7.72, 7.72 Hz), 7.34-7.31 (2.0H, m), 7.08 (1.0H, d, J = 1.85 Hz), 6.82 (1.0H, dd, J = 8.23, 1.85 Hz), 4.20-4.06 (4.0H, m), 3.63-3.52 (8.0H, m), 2.62-2.54 (4.0H, m), 2.02-1.87 (4.0H, m), 1.68-1.54 (2.0H, m).

実施例769

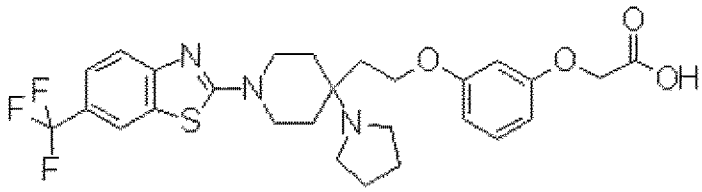
[化1089]



1H-NMR (DMSO-d6) δ : 8.73 (2.0H, s), 7.57-7.42 (3.0H, m), 7.31 (1.0H, d, J = 8.23 Hz), 7.19-7.07 (2.0H, m), 6.82 (1.0H, d, J = 8.23 Hz), 4.20-4.06 (4.0H, m), 3.63-3.51 (8.0H, m), 2.63-2.55 (4.0H, m), 2.01-1.87 (4.0H, m), 1.67-1.54 (2.0H, m).

実施例770

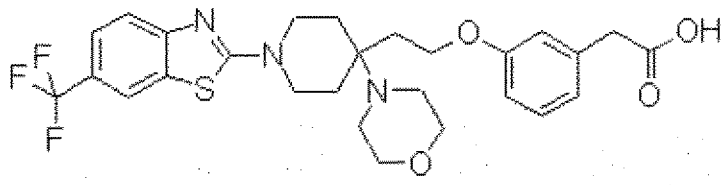
[化1090]



1H-NMR (DMSO-d6) δ : 8.21 (1.0H, s), 7.58-7.51 (2.0H, m), 7.12 (1.0H, dd, J = 8.56, 8.56 Hz), 6.54-6.40 (2.0H, m), 4.56-4.41 (1.0H, m), 4.08-3.97 (3.0H, m), 3.84-3.69 (2.0H, m), 3.59-3.46 (2.0H, m), 2.71-2.60 (4.0H, m), 2.00-1.81 (4.0H, m), 1.79-1.65 (6.0H, m).

実施例771

[化1091]



1H-NMR (CDCl3) δ : 7.85 (1.0H, s), 7.62-7.49 (2.0H, m), 7.31-7.20 (1.0H, m), 6.94-6.76 (3.0H, m), 4.14-3.95 (2.0H, m), 3.84-3.58 (8.0H, m), 2.72-2.55 (4.0H, m), 2.12-1.90 (4.0H, m), 1.88-1.69 (2.0H, m).

[0174] 参考例258

ピペリジン-4-カルボニトリル トリフルオロ酢酸塩の製造

[化1092]

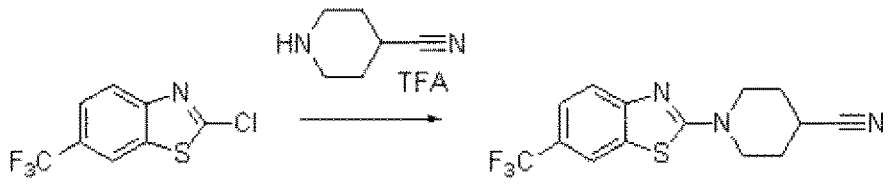
4-シアノピペリジン-1-カルボン酸t-ブチルエステル(5.35g)をトリフルオロ酢酸(20mL)に加え、室温で10分間攪拌した。減圧下トリフルオロ酢酸を留去し、無色結晶として表記化合物(5.62g)を得た。収率99%。

^{1}H-NMR (DMSO-d$_6$) δ : 1.83-1.96 (2H, m), 2.08-2.14 (2H, m), 3.00-3.08 (2H, m), 3.14-3.26 (2H, m), 3.41 (1H, br s).

[0175] 参考例259

1-(6-トリフルオロメチルベンゾチアゾール-2-イル)ピペラジン-4-カルボニトリルの製造

[化1093]



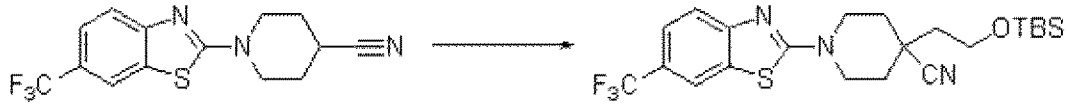
2-クロロ-6-トリフルオロベンゾチアゾール(5.84g)、ピペリジン-4-カルボニトリル トリフルオロ酢酸塩(5.62g)、炭酸カリウム(10.39g)、ジメチルスルホキシド(50mL)を60℃で6時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をイソプロピルエーテルで洗浄し、無色結晶の表記化合物(6.84g)を得た。収率89%。

^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ : 1.99-2.17 (4H, m), 2.97-3.05 (1H, m), 3.68-3.76 (2H, m), 3.87-3.95 (2H, m), 7.55-7.63 (2H, m), 7.89-7.90 (1H, m).

[0176] 参考例260

4-[2-(t-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-1-(6-トリフルオロメチルベンゾチアゾール-2-イル)ピペリジン-4-カルボニトリルの製造

[化1094]



1-(6-トリフルオロメチルベンゾチアゾール-2-イル)ピペラジン-4-カルボニトリル(1.00g)のテトラヒドロフラン(10mL)溶液に、-15℃でリチウムビス(トリメチルシリル)アミド(3.21mL)を加えた。反応液に(2-ブロモエトキシ)-t-ブチルジメチルシラン(689μL)を加え0℃で3時間攪拌した。反応液に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をカラムクロマトで精製し、表記化合物(1.23g)を得た。収率82%。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.10 (6H, s), 0.93 (9H, s), 1.71-1.81 (2H, m), 1.88 (2H, t, J = 6.0 Hz), 2.17-2.21 (2H, m), 3.49-3.59 (2H, m), 3.94 (2H, t, J = 6.0 Hz), 4.11-4.23 (2H, m), 7.55-7.62 (2H, m), 7.89-7.89 (1H, m).

[0177] 参考例261

4-(2-ヒドロキシエチル)-1-(6-トリフルオロメチルベンゾチアゾール-2-イル)ピペリジン-4-カルボニトリルの製造

[化1095]

4-[2-(t-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-1-(6-トリフルオロメチルベンゾチアゾール-2-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル(510mg)にテトラブチルアンモニウムフルオリド(1Mテトラヒドロフラン溶液、1.63mL)を加え、0℃で0.5時間攪拌した。反応液にクエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトで精製して表記化合物(366mg)を得た。収率95%。

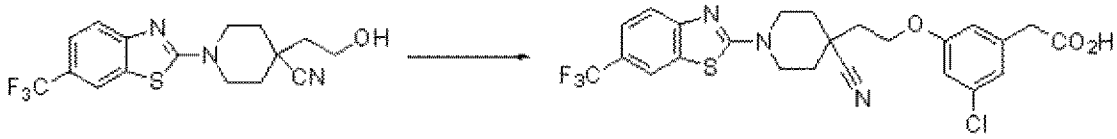
^{1}H-NMR (Acetone) δ : 1.82-1.99 (4H, m), 2.20-2.25 (2H, m), 3.44-3.54 (2H, m), 3.89 (2H, t, J = 5.9 Hz), 4.25-4.29 (2H, m), 7.62-7.63 (2H, m), 8.13-8.16 (1H, br m)

.

[0178] 実施例772

[3-クロロ-5-[2-[4-シアノ-1-(6-トリフルオロメチルベンゾチアゾール-2-イル)ピペリジン-4-イル]エトキシ]フェニル]酢酸の製造

[化1096]



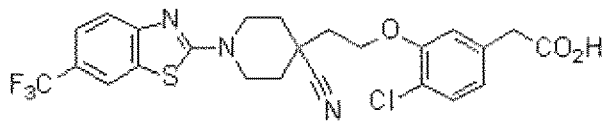
4-(2-ヒドロキシエチル)-1-(6-トリフルオロメチルベンゾチアゾール-2-イル)ピペリジン-4-カルボニトリルから、実施例585、実施例586の方法に従って合成した。

MS (ESI) m/z 524 [M+H]+

[0179] 同様の方法にて、下記化合物を得た。

実施例773

[化1097]

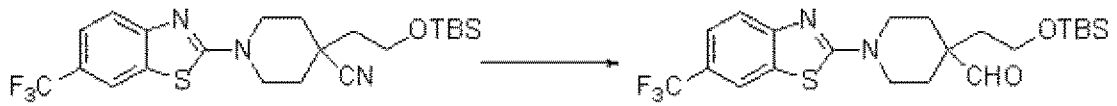


MS (ESI) m/z 524 [M+H]+

[0180] 参考例262

4-[2-(t-ブチルジメチルシラニルオキシ)エチル]-1-(6-トリフルオロメチルベンゾチアゾール-2-イル)ピペリジン-4-カルボアルデヒドの製造

[化1098]



4-[2-(t-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-1-(6-トリフルオロメチルベンゾチアゾール-2-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル(600mg)の1,2-ジメトキシエタン(12mL)溶液に、0℃でジイソブチルアルミニウムヒドリド(1.0M トルエン溶液、6.39mL)を加え、4時間攪拌した。反応液にクエン酸水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層

をクエン酸水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をカラムクロマトで精製して表記化合物(526mg)を得た。収率87%。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.05 (6H, s), 0.90 (9H, s), 1.64-1.74 (2H, m), 1.85 (2H, t, J = 5.8 Hz), 2.13-2.19 (2H, m), 3.40-3.50 (2H, m), 3.68 (2H, t, J = 5.8 Hz), 3.93-4.00 (2H, m), 7.52-7.59 (2H, m), 7.85-7.88 (1H, br m), 9.57-9.60 (1H, br m).

[0181] 参考例263

N-[4-(2-ヒドロキシエチル)-1-(6-トリフルオロメチルベンゾチアゾール-2-イル)ピペリジン-4-イル]ホルムイミド酸エチルエステルの製造

[化1099]

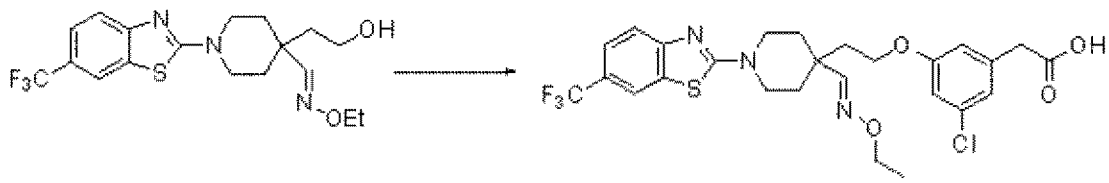
4-[2-(t-ブチルジメチルシラニルオキシ)エチル]-1-(6-トリフルオロメチルベンゾチアゾール-2-イル)ピペリジン-4-カルボアルデヒド(500mg)のテトラヒドロフラン(20mL)溶液に、エトキシアミン塩酸塩(124mg)を加え60℃で4時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残渣にテトラブチルアンモニウムフルオリド(1Mテトラヒドロフラン溶液、1.59m)を加えて0℃で0.5時間、室温で1時間、40℃で2時間攪拌した。反応液にクエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトで精製して、表記化合物(394mg)を得た。収率93%。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.28 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.68-1.77 (2H, m), 1.80 (2H, t, J = 6.7 Hz), 2.03-2.10 (2H, m), 3.47-3.56 (2H, m), 3.74-3.80 (2H, m), 3.92-3.99 (2H, m), 4.13 (2H, q, J = 7.0 Hz), 7.33-7.36 (1H, br m), 7.52-7.59 (2H, m), 7.84-7.88 (1H, br m).

[0182] 実施例774

[3-クロロ-5-[2-[4-エトキシメチレンアミノ-1-(6-トリフルオロメチルベンゾチアゾール-2-イル)ピペリジン-4-イル]エトキシ]フェニル]酢酸の製造

[化1100]



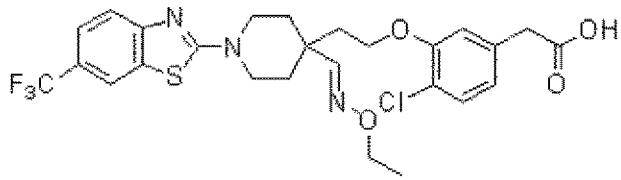
N-[4-(2-ヒドロキシエチル)-1-(6-トリフルオロメチルベンゾチアゾール-2-イル)ピペリジン-4-イル]ホルムイミド酸エチルエステルから、実施例585、実施例586の方法に従って合成した。

MS (ESI) m/z 570 [M+H]+

[0183] 同様の方法で、以下の化合物を合成した。

実施例775

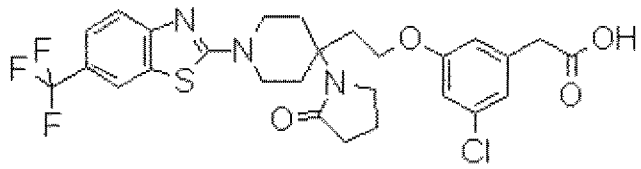
[化1101]



MS (ESI) m/z 570 [M+H]+

実施例776

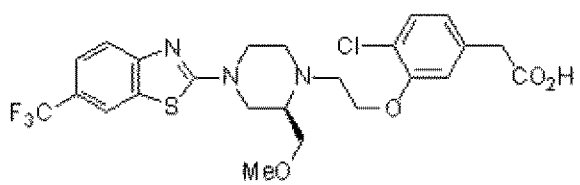
[化1102]



MS (FABMS) m/z 582 [M+H]+

実施例777

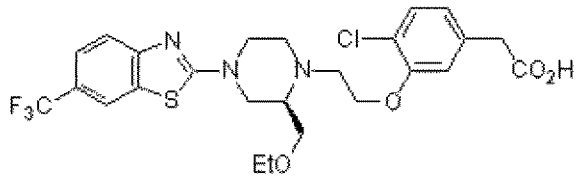
[化1103]



TLC_Rf = 0.61 (MeOH:CHCl3 = 1:15)

実施例778

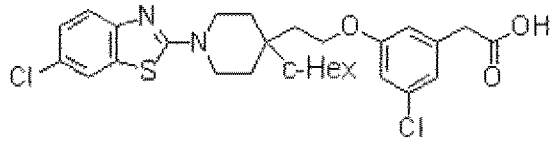
[化1104]



TLC_Rf = 0.63 (MeOH:CHCl3 = 1:15)

実施例779

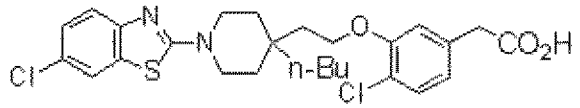
[化1105]



MS (ESI) m/z 547 $[M+H]^+$

実施例780

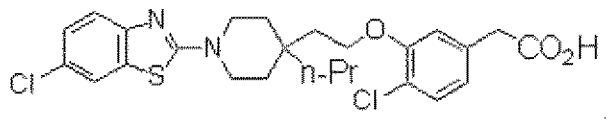
[化1106]



MS (ESI) m/z 521 $[M+H]^+$

実施例781

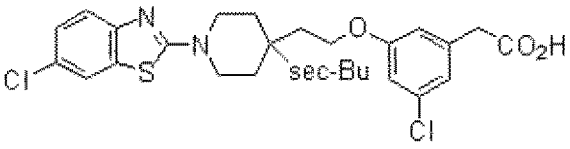
[化1107]



MS (ESI) m/z 507 $[M+H]^+$

実施例782

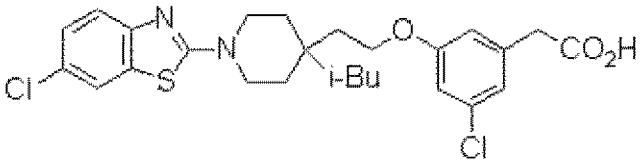
[化1108]



MS (ESI) m/z 521 $[M+H]^+$

実施例783

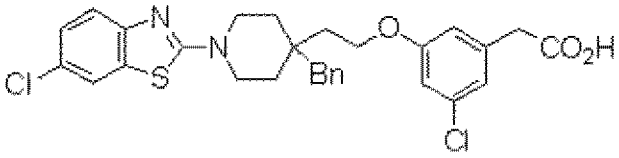
[化1109]



MS (ESI) m/z 521 $[M+H]^+$

実施例784

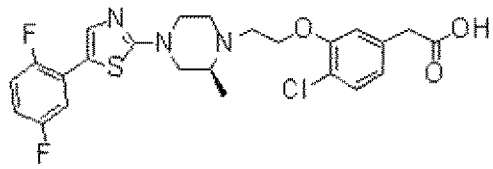
[化1110]



MS (ESI) m/z 555 $[M+H]^+$

実施例785

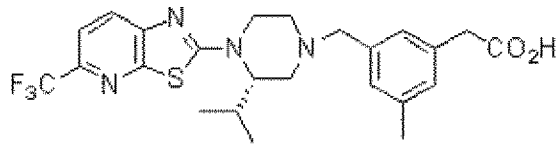
[化1111]



MS(ESI) m/z 508[M+H]+

実施例786

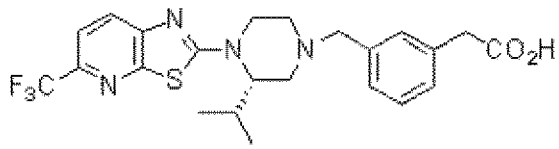
[化1112]



MS (ESI) m/z 493 [M+H]+

実施例787

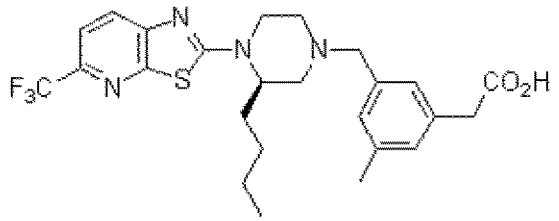
[化1113]



MS (ESI) m/z 479 [M+H]+

実施例788

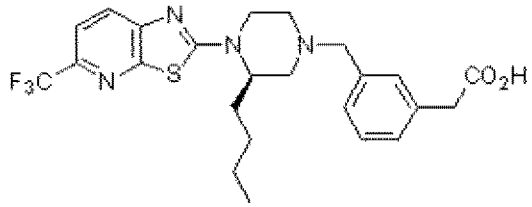
[化1114]



1H-NMR (DMSO-d6) δ : 7.88 (1.0H, d, J = 8.51 Hz), 7.78 (1.0H, d, J = 8.51 Hz), 7.05 (2.0H, d, J = 5.21 Hz), 7.00 (1.0H, s), 4.22-3.91 (1.0H, m), 3.65-3.36 (4.0H, m), 2.97 (1.0H, d, J = 11.53 Hz), 2.83 (1.0H, d, J = 11.53 Hz), 2.31 (3.0H, s), 2.21 -2.16 (3.0H, m), 2.02-1.93 (1.0H, m), 1.83-1.78 (1.0H, m), 1.38-1.16 (4.0H, m), 0. 86 (3.0H, t, J = 7.27 Hz).

実施例789

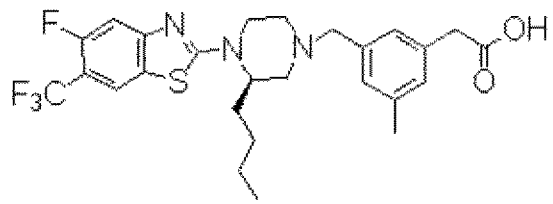
[化1115]



1H-NMR (DMSO-d6) δ : 7.88 (1.0H, d, J = 8.23 Hz), 7.78 (1.0H, d, J = 8.23 Hz), 7.34-7.18 (4.0H, m), 4.06 (1.0H, br s), 3.61-3.41 (5.0H, m), 2.96 (1.0H, d, J = 11.8 0 Hz), 2.84 (1.0H, d, J = 11.80 Hz), 2.19-2.17 (2.0H, m), 1.92-1.84 (2.0H, m), 1.3 2-1.21 (4.0H, m), 0.86 (3.0H, t, J = 7.27 Hz).

実施例790

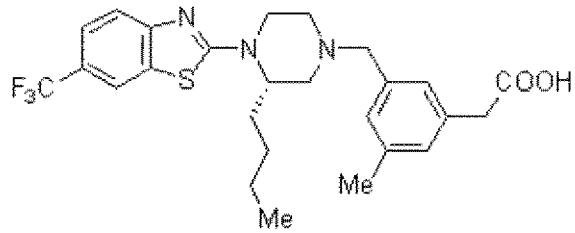
[化1116]



1H-NMR (DMSO-d6) δ : 12.32 (1.0H, br s), 8.26 (1.0H, d, J = 7.41 Hz), 7.46 (1.0 H, d, J = 12.08 Hz), 7.05 (2.0H, d, J = 5.76 Hz), 7.00 (1.0H, s), 4.07-4.04 (1.0H, m), 3.58-3.40 (5.0H, m), 2.95 (1.0H, d, J = 12.08 Hz), 2.82 (1.0H, d, J = 12.08 Hz), 2.31 (3.0H, s), 2.22-2.11 (2.0H, m), 2.02-1.92 (1.0H, m), 1.78-1.74 (1.0H, m), 1.3 0-1.22 (4.0H, m), 0.86 (3.0H, t, J = 7.27 Hz).

実施例791

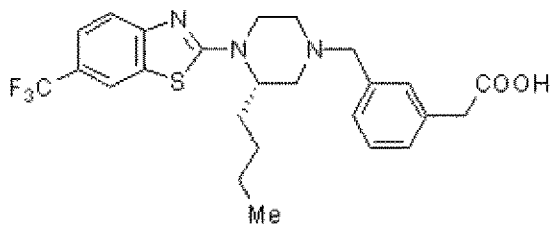
[化1117]



^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6):d 0.83 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.13-1.20 (2H, m), 1.27-1.34 (2H, m), 1.71-1.94 (2H, m), 2.09-2.19 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.78-2.94 (2H, m), 3.32-3.61 (5H, m), 3.99 (2H, m), 6.97-7.02 (3H, m), 7.50-7.57 (2H, m), 8.22 (1 H, s)

実施例792

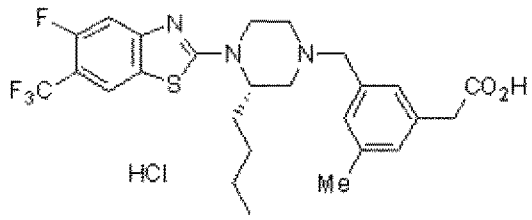
[化1118]



^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 0.83 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.13-1.20 (2H, m), 1.27 -1.36 (2H, m), 1.72-1.94 (2H, m), 2.12-2.15 (2H, m), 2.78-2.92 (2H, m), 3.37-3.61 (5H, m), 3.99 (2H, m), 7.16-7.29 (4H, m), 7.50-7.57 (2H, m), 8.21 (1H, s)

実施例793

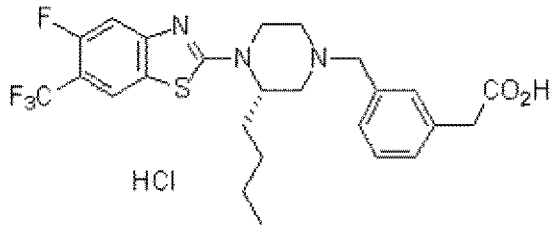
[化1119]



^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6):d 0.81 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.07-1.17 (2H, m), 1.25-1.32 (2H, m), 1.68-1.77 (2H, m), 2.09-2.18 (2H, m), 2.26 (3H, s), 2.75-2.93 (2H, m), 3.26-3.42 (3H, m), 3.48 (2H, s), 3.57 (1H, d, J=13.5 Hz), 3.97 (1H, m), 6.95-7.02 (3H, m), 7.41 (1H, d, J=12.3 Hz), 8.22 (1H, d, J=6.6 Hz), 12.24 (1H, br)

実施例794

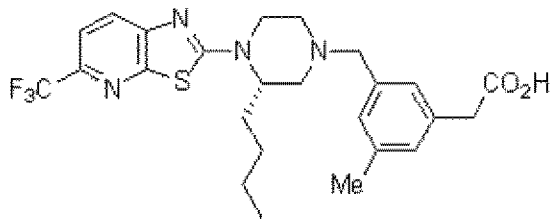
[化1120]



^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6):d 0.81 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.13-1.31 (4H, m), 1.75-1.95 (2H, m), 2.10-2.13 (2H, m), 2.76-2.90 (1H, m), 3.21-4.37 (8H, m), 7.15-7.59 (5H, m), 8.21-8.30 (1H, m), 12.34 (1H, br)

実施例795

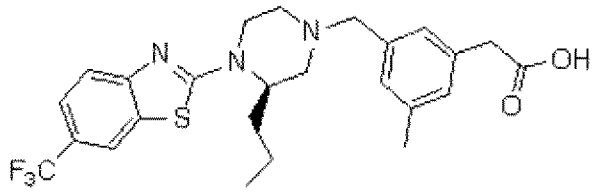
[化1121]



^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):d 0.88 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.21-1.39 (4H, m), 1.94 (2H, m), 2.27 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.91 (2H, m), 3.45 (3H, m), 3.64 (2H, s). 4.11 (2H, m), 7.06-7.11 (3H, m), 7.58 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.71 (1H, d, J=8.4 Hz)

実施例796

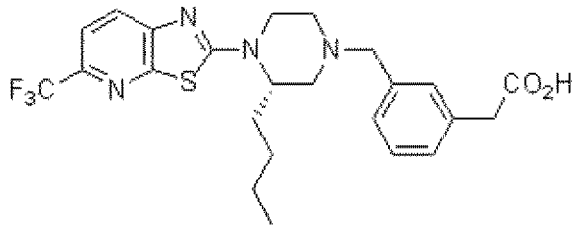
[化1122]



1H-NMR (DMSO-d6) δ : 8.24 (1H, s), 7.58-7.55 (2H, m), 7.06 (2H, s), 7.00 (1H, s), 4.09-3.95 (2H, m), 3.64-3.32 (2H, m), 3.53 (2H, s), 2.94 (1H, d, J = 11.2 Hz), 2. 82 (1H, d, J = 11.4 Hz), 2.31 (3H, s), 2.19-2.14 (2H, m), 1.98-1.89 (1H, m), 1.80-1 .71 (1H, m), 1.27-1.19 (2H, m), 0.92 (3H, t, J = 7.3 Hz).

実施例797

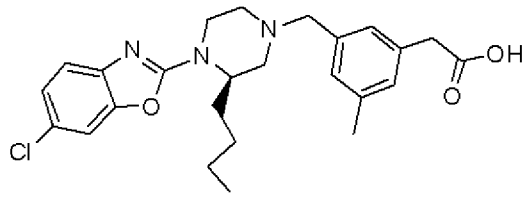
[化1123]



^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): d 0.87 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.20-1.38 (4H, m), 1.92 (2H, m), 2.27 (2H, m), 2.89 (2H, m), 3.50 (3H, m), 3.67 (2H, s). 4.11 (2H, m), 7.31 (4H, m), 7.57 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.70 (1H, d, J=8.4 Hz)

実施例798

[化1124]

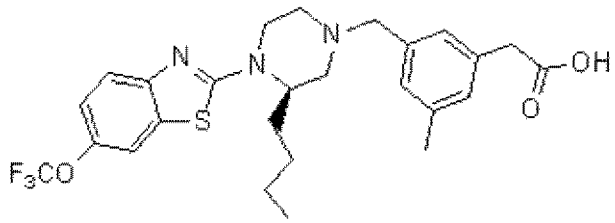


1H-NMR (DMSO-d6) δ : 7.55 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.26-7.17 (2H, m), 7.04 (1H, s), 7.02 (1H, s), 6.97 (1H, s), 4.13 (1H, s), 3.95 (1H, d, J = 12.3 Hz), 3.50 (2H, s), 3.4 8 (2H, dd, J = 58.3, 14.7 Hz), 2.90 (1H, d, J = 12.1 Hz), 2.76 (1H, d, J = 12.1 Hz), 2.28 (3H, s), 2.15-2.09 (2H, m), 1.92-1.83 (1H, m), 1.79-1.70 (1H, m), 1.31-1.26 (

2H, m), 1.16-1.10 (2H, m), 0.83 (3H, t, J = 7.3 Hz).

実施例799

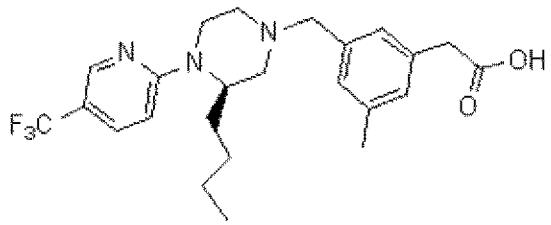
[化1125]



1H-NMR (DMSO-d6) δ : 7.88 (1H, s), 7.45 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.24 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.03 (1H, s), 7.01 (1H, s), 6.97 (1H, s), 3.99-3.90 (2H, m), 3.50 (2H, s), 3.49 (2H, dd, J = 58.4, 12.7 Hz), 2.91 (1H, d, J = 11.5 Hz), 2.79 (1H, d, J = 11.5 Hz), 2.28 (3H, s), 2.15-2.09 (2H, m), 1.97-1.91 (1H, m), 1.73-1.67 (1H, m), 1.32-1.26 (2H, m), 1.19-1.13 (2H, m), 0.84 (3H, t, J = 7.1 Hz).

実施例800

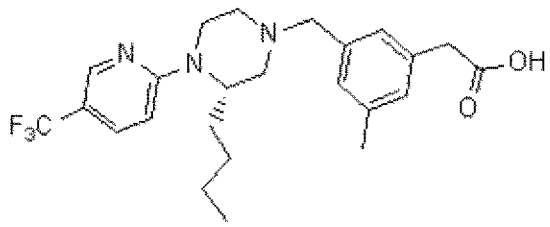
[化1126]



1H-NMR (DMSO-d6) δ : 8.40 (1H, s), 7.77 (1H, dd, J = 9.3, 2.6 Hz), 7.05 (2H, d, J = 6.2 Hz), 6.99 (1H, s), 6.88 (1H, d, J = 9.1 Hz), 4.41 (1H, s), 4.25 (1H, d, J = 10.0 Hz), 3.63-3.29 (2H, m), 3.51 (2H, s), 3.14 (1H, t, J = 11.3 Hz), 2.93 (1H, d, J = 10.2 Hz), 2.81 (1H, d, J = 11.8 Hz), 2.30 (3H, s), 2.11-1.88 (3H, m), 1.53-1.48 (1H, m), 1.32-1.23 (2H, m), 1.16-1.06 (2H, m), 0.84 (3H, t, J = 7.3 Hz).

実施例801

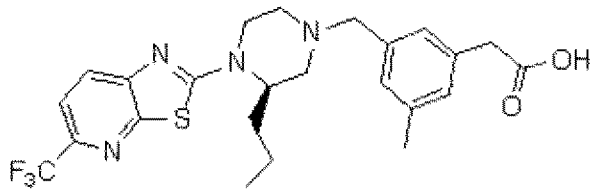
[化1127]



1H-NMR (DMSO-d6) δ : 8.37 (1H, s), 7.74 (1H, dd, J = 9.1, 2.5 Hz), 7.03 (2H, d, J = 6.6 Hz), 6.97 (1H, s), 6.85 (1H, d, J = 9.3 Hz), 4.38 (1H, s), 4.22 (1H, d, J = 11 .6 Hz), 3.50 (2H, s), 3.44 (2H, dd, J = 87.8, 13.2 Hz), 3.12 (1H, t, J = 11.3 Hz), 2.9 1 (1H, d, J = 11.0 Hz), 2.79 (1H, d, J = 11.3 Hz), 2.28 (3H, s), 1.51-1.45 (1H, m), 1.28-1.21 (2H, m), 1.13-1.06 (2H, m), 0.81 (3H, t, J = 7.3 Hz).

実施例802

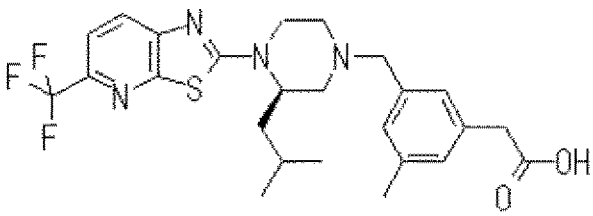
[化1128]



1H-NMR (DMSO-d6) δ : 7.87 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.78 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.05 (2 H, s), 7.00 (1H, s), 4.13-4.02 (2H, m), 3.63-3.34 (2H, m), 3.51 (2H, s), 2.96 (1H, d , J = 11.4 Hz), 2.83 (1H, d, J = 11.9 Hz), 2.31 (3H, s), 2.21-2.15 (2H, m), 1.95-1.8 7 (1H, m), 1.84-1.76 (1H, m), 1.27-1.18 (2H, m), 0.92 (3H, t, J = 7.3 Hz).

実施例803

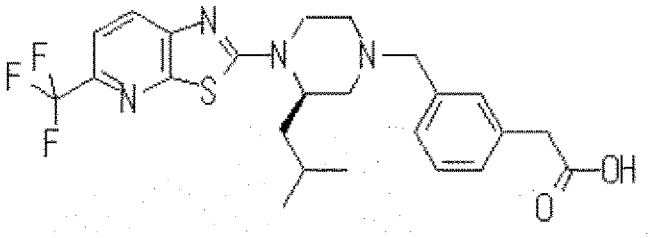
[化1129]



1H-NMR (CDCl3) δ : 7.71 (1.0H, d, J = 8.23 Hz), 7.58 (1.0H, d, J = 8.23 Hz), 7.17 -7.00 (3.0H, m), 4.22-4.01 (2.0H, m), 3.67-3.29 (5.0H, m), 3.07-2.72 (2.0H, m), 2. 38-2.19 (5.0H, m), 2.03-1.90 (1.0H, m), 1.75-1.56 (2.0H, m), 1.55-1.40 (1.0H, m), 1.02-0.88 (6.0H, m).

実施例804

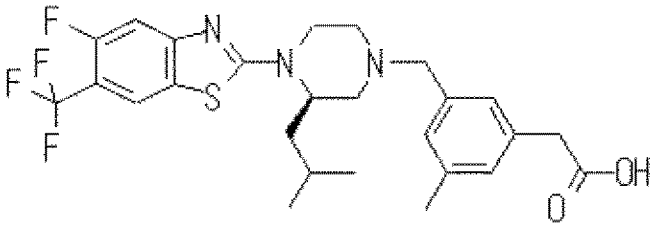
[化1130]



1H-NMR (CDCl3) δ : 7.70 (1.0H, d, J = 8.51 Hz), 7.57 (1.0H, d, J = 8.51 Hz), 7.37 -7.20 (4.0H, m), 4.22-4.03 (2.0H, m), 3.74-3.38 (5.0H, m), 3.13-2.74 (2.0H, m), 2. 43-2.18 (2.0H, m), 2.00-1.85 (1.0H, m), 1.80-1.58 (1.0H, m), 1.50-1.41 (1.0H, m), 0.98-0.89 (6.0H, m).

実施例805

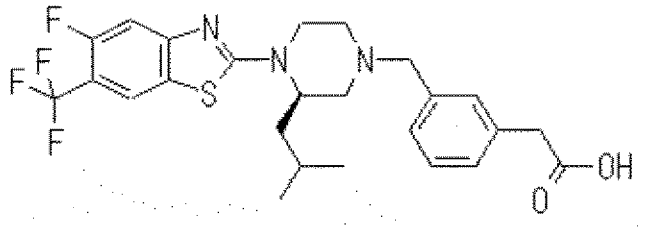
[化1131]



1H-NMR (DMSO-d6) δ : 8.25 (1.0H, d, J = 7.41 Hz), 7.42 (1.0H, d, J = 12.90 Hz), 7.05-6.95 (3.0H, m), 4.17-3.88 (2.0H, m), 3.59 (2.0H, d, J = 14.00 Hz), 3.49 (2.0 H, s), 3.45-3.19 (2.0H, m), 2.93 (1.0H, d, J = 11.53 Hz), 2.76 (1.0H, d, J = 11.53 H z), 2.28 (3.0H, s), 2.23-2.07 (2.0H, m), 1.98-1.87 (1.0H, m), 1.59-1.34 (1.6H, m), 0.93-0.87 (6.0H, m).

実施例806

[化1132]

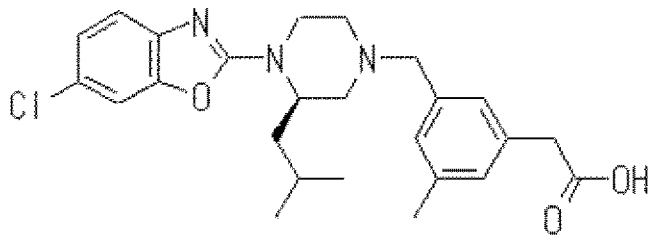


1H-NMR (DMSO-d6) δ : 8.24 (1.0H, d, J = 7.41 Hz), 7.42 (1.0H, d, J = 12.62 Hz),

7.32-7.13 (4.0H, m), 4.24-3.82 (2.0H, m), 3.63 (1.0H, d, J = 13.72 Hz), 3.56 (2.0 H, s), 3.53-3.36 (3.0H, m), 2.93 (1.0H, d, J = 11.53 Hz), 2.77 (1.0H, d, J = 11.53 H z), 2.23-2.11 (2.0H, m), 1.95-1.80 (1.0H, m), 1.64-1.50 (1.0H, m), 1.48-1.32 (1.0 H, m), 0.94-0.86 (6.0H, m).

実施例807

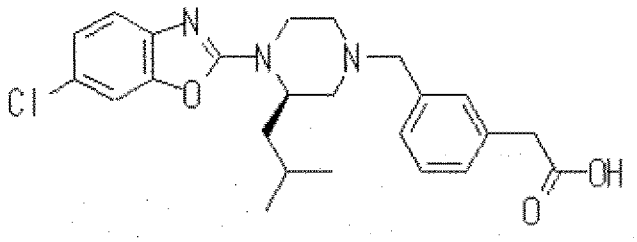
[化1133]



1H-NMR (CDCl3) δ : 7.29-7.19 (3.0H, m), 7.17-7.02 (3.0H, m), 4.43-4.25 (1.0H, m), 4.16-4.01 (1.0H, m), 3.67-3.35 (4.0H, m), 3.11-2.69 (2.0H, m), 2.41-2.16 (5.0 H, m), 1.85-1.70 (2.0H, m), 1.53-1.39 (1.0H, m), 0.98-0.86 (6.0H, m).

実施例808

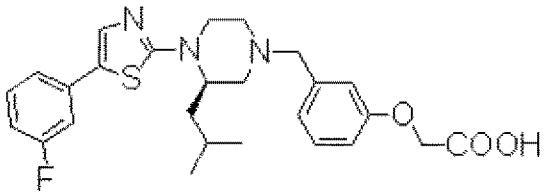
[化1134]



1H-NMR (CDCl3) δ : 7.40-7.19 (6.0H, m), 7.14 (1.0H, dd, J = 8.51, 1.92 Hz), 4.4 9-4.24 (1.0H, m), 4.22-4.01 (1.0H, m), 3.71-3.39 (4.0H, m), 2.99-2.71 (2.0H, m), 2.53-1.69 (4.0H, m), 1.55-1.39 (1.0H, m), 0.96-0.89 (6.0H, m).

実施例809

[化1135]

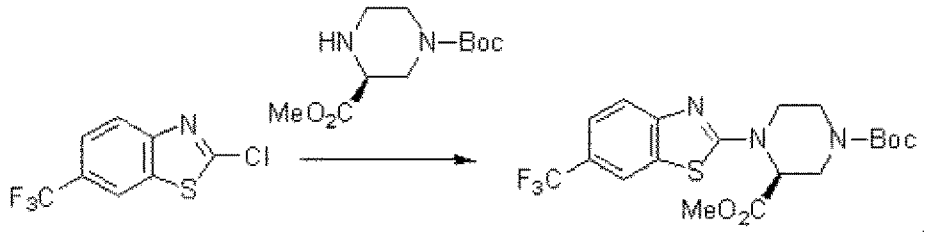


TLC_Rf = 0.55 (MeOH:CHCl3 = 1:10)

[0184] 参考例264

(S)-4-(6-トリフルオロメチルベンゾチアゾール-2-イル)ピペラジン-1,3-ジカルボン酸 1-t-ブチルエステル 3-メチルエステル

[化1136]



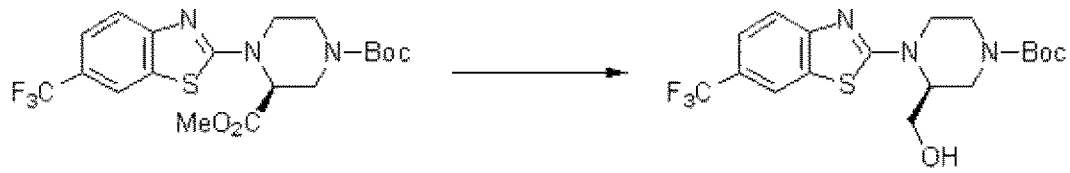
2-クロロ-6-トリフルオロメチルベンゾチアゾール(2.79g)、(S)-4-N-Boc-ピペラジンカルボン酸メチルエステル(3.10g)、炭酸カリウム(1.95g)、ジメチルホルムアミド(20mL)を55℃で16時間、90℃で7時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をカラムクロマトで精製し、表記化合物(1.40g)を得た。収率27%。

1H-NMR (CDCl3) δ : 1.47(9H, s), 2.97-3.18(1H, m), 3.20-3.38(1H, m), 3.58-3.81(2H, m), 3.76(3H, s), 4.09-4.37(1H, m), 4.61-4.77(1H, m), 5.06(1H, brs), 7.55(1H, d, J=8.4, 1.2 Hz), 7.61(1H, d, J=8.4Hz), 7.90(1H, d, J=1.2 Hz).

[0185] 参考例265

(S)-3-ヒドロキシメチル-4-(6-トリフルオロメチルベンゾチアゾール-2-イル)ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルの製造

[化1137]



(S)-4-(6-トリフルオロメチルベンゾチアゾール-2-イル)ピペラジン-1,3-ジカルボン酸 1-t-ブチルエステル 3-メチルエステル(1.18g)のテトラヒドロフラン(10mL)溶液に、水素化ホウ素リチウム(65.7mg)を加え、20時間攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネ

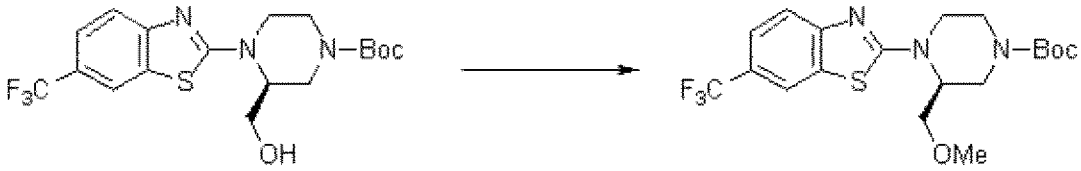
シウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をカラムクロマトで精製して、表記化合物(840mg)を得た。収率76%。

1H-NMR (CDCl3) δ : 1.50(9H, s), 3.03-3.30(2H, m), 3.35-3.55(1H, m), 3.68-4.00(3H, m), 4.00-4.43(3H, m), 7.51-7.59(2H, m), 7.87(1H, d, J=0.8 Hz).

[0186] 参考例266

(S)-3-メトキシメチル-4-(6-トリフルオロメチルベンゾチアゾール-2-イル)ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルの製造

[化1138]



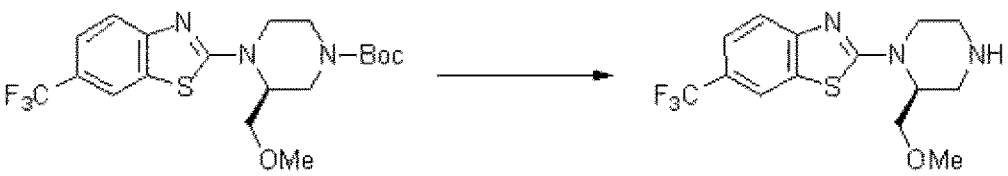
(S)-3-ヒドロキシメチル-4-(6-トリフルオロメチルベンゾチアゾール-2-イル)ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル(209mg)のジメチルホルムアミド(2mL)溶液に、ヨウ化メチル(0.5mL)、水素化ナトリウム(62.4mg)を順次加え、室温で24時間攪拌した。反応液に氷水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトで精製して表記化合物(167mg)を得た。収率77%。

1H-NMR (CDCl3) δ : 1.50(9H, s), 2.96-3.19(2H, m), 3.34-3.45(1H, m), 3.38(3H, s), 3.57(2H, d, J=6.9 Hz), 3.94-4.06(1H, m), 4.20-4.33(3H, m), 7.53(1H, dd, J=8.7, 1.5 Hz), 7.58(1H, d, J=8.7 Hz), 7.86(1H, d, J=1.5Hz).

[0187] 参考例267

2-((S)-2-メトキシメチルピペラジン-1-イル)-6-トリフルオロメチルベンゾチアゾールの製造

[化1139]



(S)-3-メトキシメチル-4-(6-トリフルオロメチルベンゾチアゾール-2-イル)ピペラジン-

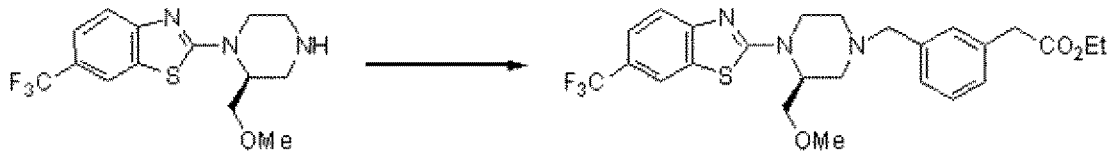
1-カルボン酸 t-ブチルエステル(167mg)の塩化メチレン(1.5mL)溶液に、トリフルオロ酢酸(0.3mL)を加え、室温で20時間攪拌した。減圧下、反応液を濃縮した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し表記化合物(123mg)を得た。収率96%。

1H-NMR (CDCl3) δ : 2.84-2.96(3H, m), 3.01(1H, dd, J=12.0, 3.9 Hz), 3.06-3.16(1H, m), 3.26(1H, d, J=12.9 Hz), 3.39(1H, s), 3.46(1H, dd, J=12.0, 3.3 Hz), 3.66(1H, dd, J=12.4, 5.1 Hz), 3.91(1H, dd, J=12.4, 7.2 Hz), 3.90-3.96(1H, m), 4.12-4.21(1H, m), 7.52(1H, dd, J=8.4, 2.1 Hz), 7.56(1H, d, J=8.4 Hz), 7.85(1H, d, J=2.1 Hz).

[0188] 参考例268

[3-[(S)-3-メトキシメチル-4-(6-トリフルオロメチルベンゾチアゾール-2-イル)ピペラジン-1-イルメチル]フェニル]酢酸エチルエステルの製造

[化1140]



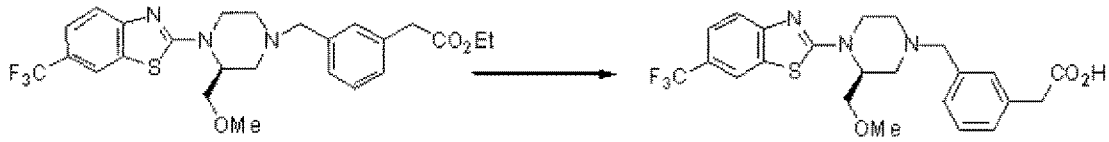
2-((S)-2-メトキシメチルピペラジン-1-イル)-6-トリフルオロメチルベンゾチアゾール(123mg)、(3-ブロモメチルフェニル)酢酸エチルエステル(104mg)、炭酸カリウム(259mg)、ジメチルホルムアミド(1.5mL)の混合物を室温で2時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をカラムクロマトで精製し、表記化合物(169mg)を得た。収率90%。

1H-NMR (CDCl3) δ : 1.26(3H, t, J=7.2 Hz), 2.20-2.32(2H, m), 2.90(1H, brd, J=10.8 Hz), 3.04(1H, d, J=11.7 Hz), 3.36(3H, s), 3.39-3.64(3H, m), 3.62(2H, s), 3.70(1H, dd, J=9.0, 6.0 Hz), 3.83(1H, t, J=9.0 Hz), 4.03(1H, brd, J=12.6 Hz), 4.16(2H, q, J=7.2 Hz), 4.13-4.24(1H, m), 7.18-7.33(4H, m), 7.51(1H, dd, J=8.4, 1.8 Hz), 7.56(1H, d, J=8.4 Hz), 7.83(1H, d, J=1.8 Hz).

[0189] 実施例810

[3-[(S)-3-メトキシメチル-4-(6-トリフルオロメチルベンゾチアゾール-2-イル)ピペラジン-1-イルメチル]フェニル]酢酸の製造

[化1141]



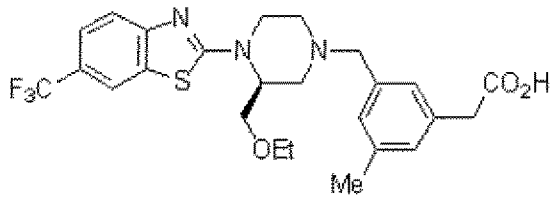
[3-[(S)-3-メトキシメチル-4-(6-トリフルオロメチルベンゾチアゾール-2-イル)ピペラジン-1-イルメチル]フェニル]酢酸エチルエステル(167mg)、2N水酸化ナトリウム水溶(0.8mL)、テトラヒドロフラン(1.2mL)、メタノール(1.2mL)の混合物を、室温で16時間攪拌した。減圧下反応液を濃縮し、残渣に2N塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、表記化合物(153mg)を得た。収率97%。

TLC_Rf = 0.40 (MeOH:CHCl3 = 1:10)

[0190] 同様の方法で、下記化合物を合成した。

実施例811

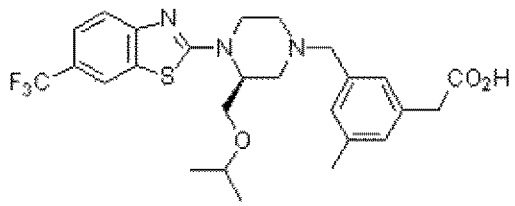
[化1142]



TLC_Rf = 0.33 (MeOH:CHCl3 = 1:10)

実施例812

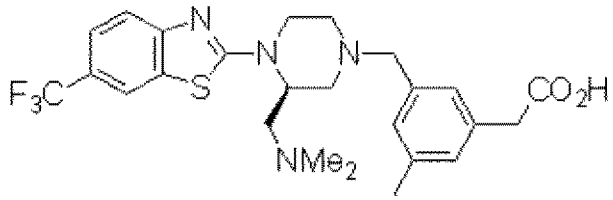
[化1143]



TLC_Rf = 0.52 (MeOH:CHCl3 = 1:15)

実施例813

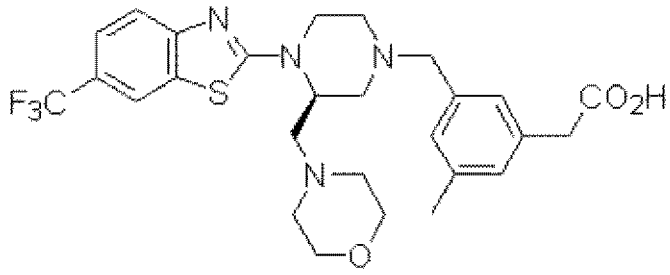
[化1144]



TLC_Rf = 0.088 (MeOH:CHCl3 = 1:5)

実施例814

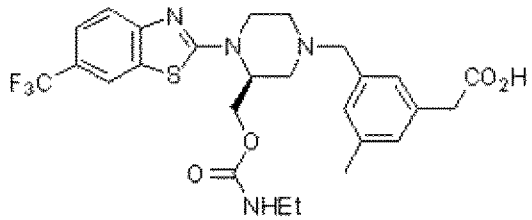
[化1145]



TLC_Rf = 0.17 (MeOH:CHCl3 = 1:15)

実施例815

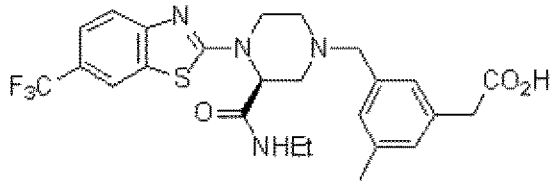
[化1146]



TLC_Rf = 0.29 (MeOH:CHCl3 = 1:15)

実施例816

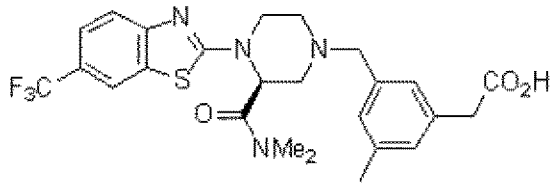
[化1147]



TLC_Rf = 0.23 (MeOH:CHCl3 = 1:15)

実施例817

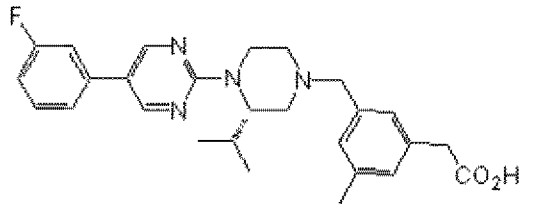
[化1148]



TLC_Rf = 0.28 (MeOH:CHCl3 = 1:15)

実施例818

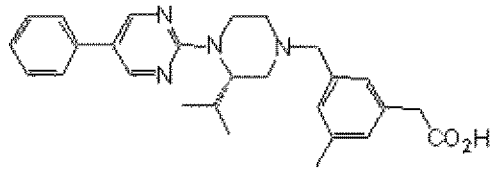
[化1149]



MS(ESI); m/z 463[M+H]+

実施例819

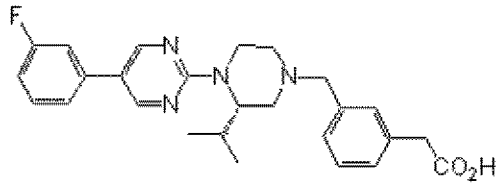
[化1150]



MS(ESI); m/z 445[M+H]+

実施例820

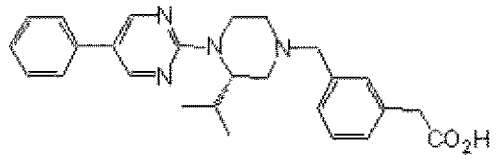
[化1151]



MS(ESI); m/z 449[M+H]+

実施例821

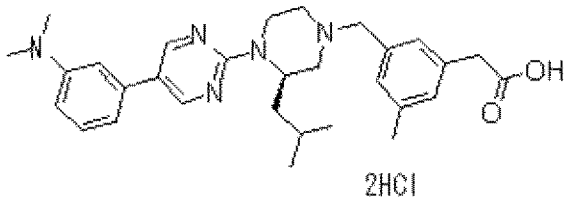
[化1152]



MS(ESI); m/z 431[M+H]+

実施例822

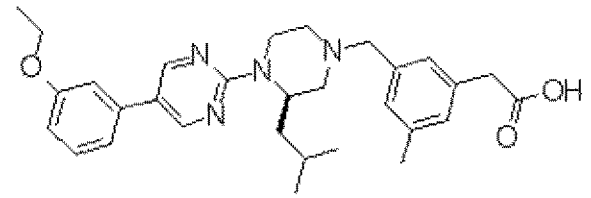
[化1153]



TLC:(SiO2)AcOEt-Hexane(3:1) Rf=0.21

実施例823

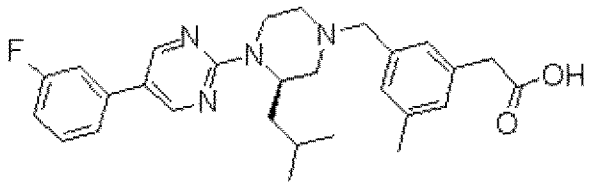
[化1154]



TLC:(SiO2)AcOEt Rf=0.46

実施例824

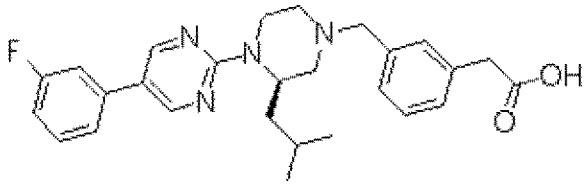
[化1155]



TLC:(SiO2)AcOEt Rf=0.45

実施例825

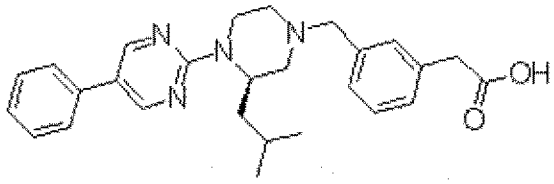
[化1156]



TLC:(SiO2)AcOEt Rf=0.67

実施例826

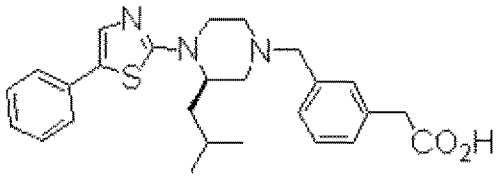
[化1157]



TLC:(SiO2)AcOEt Rf=0.60

実施例827

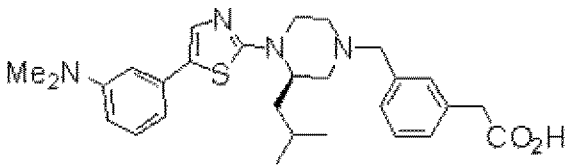
[化1158]



TLC:(SiO2)AcOEt-Hexane(1:1) Rf=0.18

実施例828

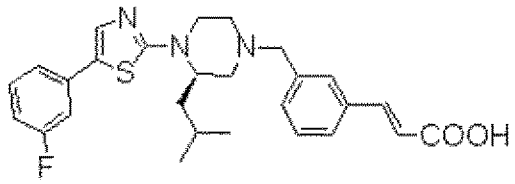
[化1159]



TLC:(SiO2)AcOEt-Hexane(1:1) Rf=0.25

実施例829

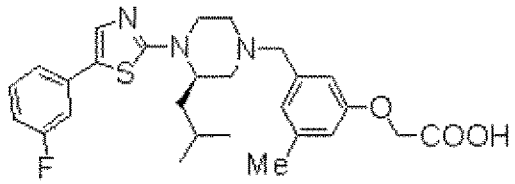
[化1160]



TLC:(SiO2)AcOEt-Hexane(1:1) Rf=0.34

実施例830

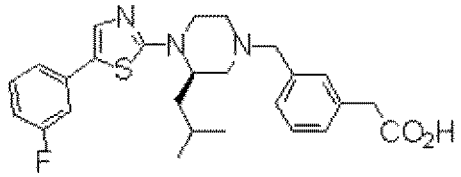
[化1161]



TLC:(SiO2)AcOEt Rf=0.29

実施例831

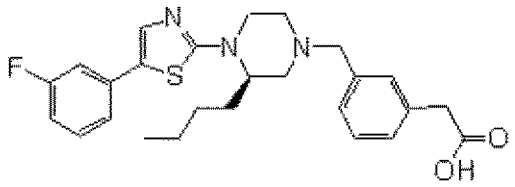
[化1162]



TLC:(SiO2)AcOEt Rf=0.25

実施例832

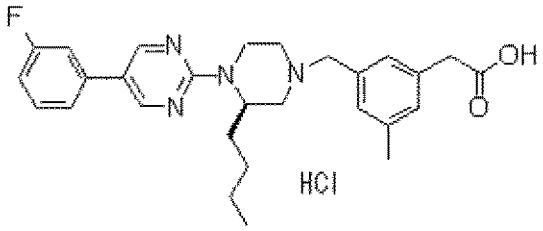
[化1163]



MS (ESI) m/z 468[M+H]+

実施例833

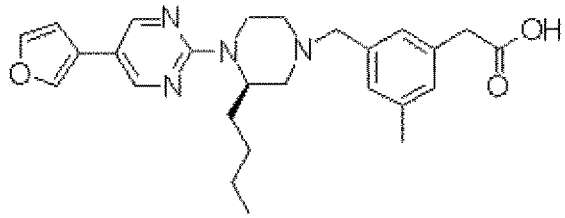
[化1164]



MS (ESI) m/z 477[M+H]+

実施例834

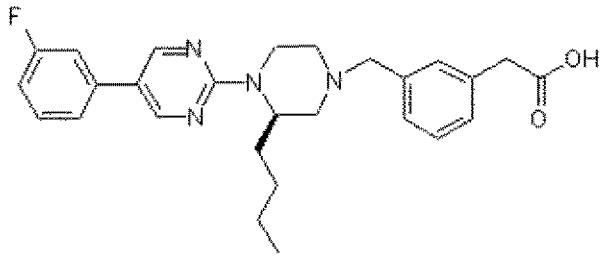
[化1165]



MS (ESI) m/z 449[M+H]+

実施例835

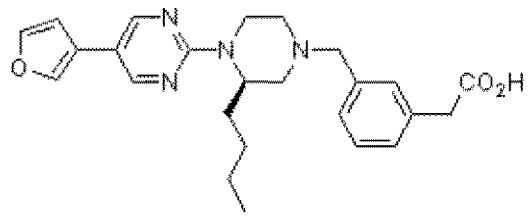
[化1166]



MS (ESI) m/z 463[M+H]+

実施例836

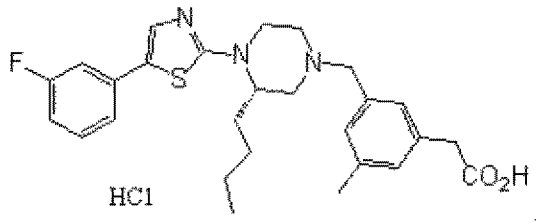
[化1167]



MS (ESI) m/z 435[M+H]+

実施例837

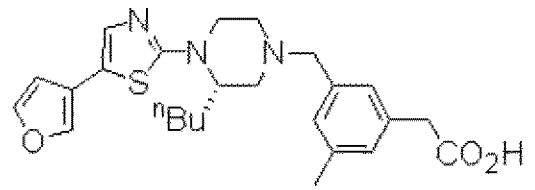
[化1168]



MS (ESI) m/z 483[M+H]+

実施例838

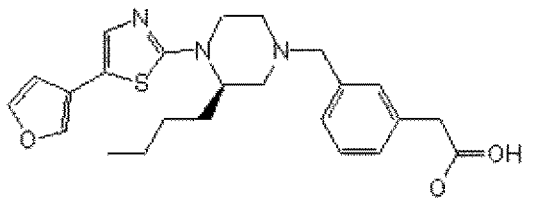
[化1169]



MS (ESI) m/z 465[M+H]+

実施例839

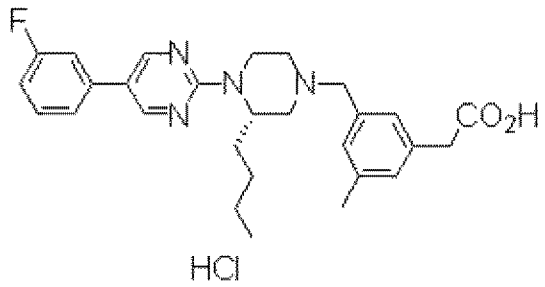
[化1170]



1H-NMR (DMSO-d6) δ : 8.17 (1.0H, s), 7.78 (1.0H, d, J = 2.01 Hz), 7.33-7.17 (4.0H, m), 6.91 (1.0H, s), 6.83 (1.0H, d, J = 2.01 Hz), 4.06-0.29 (0.0H, m), 3.67-3.32 (4.0H, m), 3.19-3.16 (1.0H, m), 2.81 (1.0H, d, J = 11.58 Hz), 2.67 (1.0H, d, J = 11.58 Hz), 2.28-2.24 (2.0H, m), 1.95-1.92 (1.0H, br m), 1.45-1.42 (1.0H, br m), 1.28-1.08 (4.0H, m), 0.83 (3.0H, t, J = 7.22 Hz).

実施例840

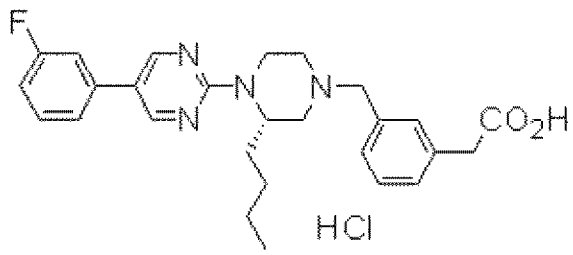
[化1171]



^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 0.84 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.12-1.34 (4H, m), 1.83-1.93 (2H, m), 2.34 (3H, s), 2.99-3.14 (2H, m), 3.14-3.57 (5H, m), 4.21-4.35 (2H, m), 4.81-4.86 (1H, m), 5.05-5.06 (1H, m), 7.15-7.63 (7H, m), 8.82 (2H, s), 10.52 (2H, br), 12.41 (1H, br)

実施例841

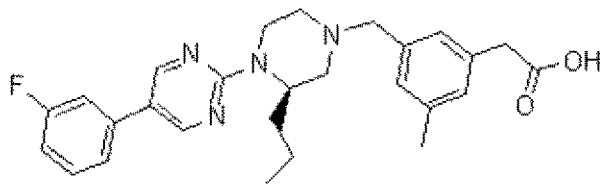
[化1172]



^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 0.83 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.12-1.32 (4H, m), 1.82-1.95 (2H, m), 3.00-3.15 (2H, m), 3.24-3.39 (3H, m), 3.62 (2H, s), 4.25-4.40 (2H, m), 4.81-4.86 (1H, m), 5.05 (1H, m), 7.18 (1H, m), 7.39-7.60 (7H, m), 8.82 (2H, s), 10.62 (2H, br), 12.45 (1H, br)

実施例842

[化1173]

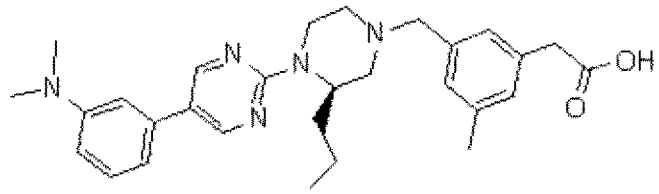


1H-NMR (DMSO-d6) δ : 8.72 (2H, s), 7.52-7.48 (3H, m), 7.14-7.11 (1H, m), 7.03 (2H, s), 6.96 (1H, s), 4.73 (1H, s), 4.56 (1H, d, J = 12.3 Hz), 3.56-3.31 (2H, m), 3.51 (2H, s), 3.19-3.15 (1H, m), 2.90 (1H, d, J = 9.9 Hz), 2.79 (1H, d, J = 11.0 Hz),

2.29 (3H, s), 2.03 (2H, s), 1.86-1.83 (1H, m), 1.65-1.62 (1H, m), 1.18-1.15 (2H, m), 0.88 (3H, t, J = 7.1 Hz).

実施例843

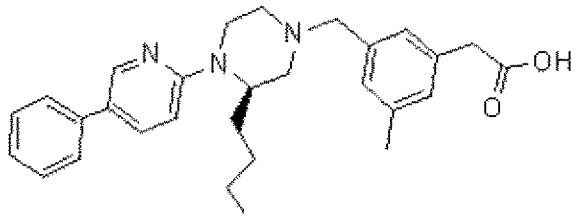
[化1174]



1H-NMR (DMSO-d6) δ : 8.65 (2H, s), 7.23 (1H, t, J = 8.2 Hz), 7.03 (2H, s), 6.96 (1H, s), 6.88 (1H, s), 6.87 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.69 (1H, d, J = 9.3 Hz), 4.72 (1H, s) , 4.54 (1H, d, J = 10.0 Hz), 3.59-3.32 (2H, m), 3.51 (2H, s), 3.15 (1H, t, J = 10.0 H z), 2.94 (6H, s), 2.91-2.88 (1H, m), 2.77 (1H, t, J = 11.0 Hz), 2.29 (3H, s), 2.05-1. 97 (2H, m), 1.89-1.81 (1H, m), 1.65-1.58 (1H, m), 1.18-1.14 (2H, m), 0.88 (3H, t, J = 7.3 Hz).

実施例844

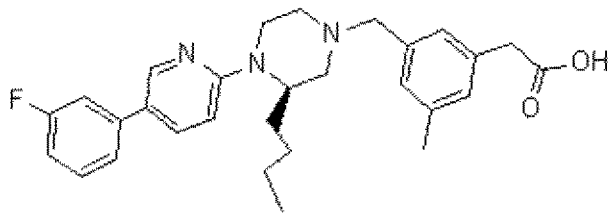
[化1175]



1H-NMR (DMSO-d6) δ : 8.42 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.82 (1H, dd, J = 8.9, 2.6 Hz), 7 .62 (1H, d, J = 1.4 Hz), 7.59 (1H, s), 7.42 (2H, t, J = 7.5 Hz), 7.29 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.04 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.97 (1H, s), 6.81 (1H, d, J = 9.1 Hz), 4.31 (1H, s), 4 .14 (1H, d, J = 10.9 Hz), 3.62-3.33 (2H, m), 3.50 (2H, s), 3.14-3.06 (1H, m), 2.91 (1H, d, J = 10.0 Hz), 2.80 (1H, d, J = 10.0 Hz), 2.29 (3H, s), 2.09 (1H, t, J = 10.0 H z), 2.01-1.92 (2H, m), 1.47-1.38 (1H, m), 1.29-1.23 (2H, m), 1.15-1.07 (2H, m), 0. 82 (3H, t, J = 7.1 Hz).

実施例845

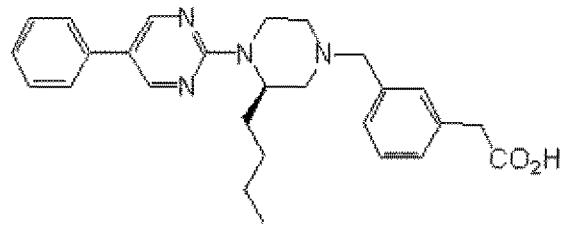
[化1176]



1H-NMR (DMSO-d6) δ : 8.47 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.87 (1H, dd, J = 8.9, 2.7 Hz), 7.46 (3H, t, J = 8.8 Hz), 7.05 (1H, s), 7.02 (1H, s), 6.97 (1H, s), 6.81 (1H, d, J = 9.1 Hz), 4.32 (1H, s), 4.16 (1H, d, J = 12.6 Hz), 3.63-3.28 (2H, m), 3.50 (2H, s), 3.10 (1H, t, J = 12.6 Hz), 2.92 (1H, d, J = 9.9 Hz), 2.80 (1H, d, J = 10.9 Hz), 2.29 (3H, s), 2.09 (1H, t, J = 9.4 Hz), 1.98-1.91 (2H, m), 1.44-1.39 (1H, m), 1.31-1.22 (2H, m), 1.15-1.06 (2H, m), 0.82 (3H, t, J = 7.2 Hz).

実施例846

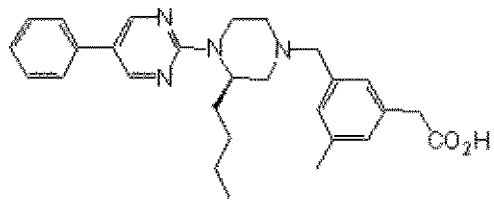
[化1177]



MS(ESI); m/z 445[M+H]+

実施例847

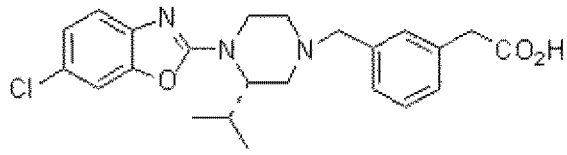
[化1178]



MS(ESI) m/z 459 [M+H]+

実施例848

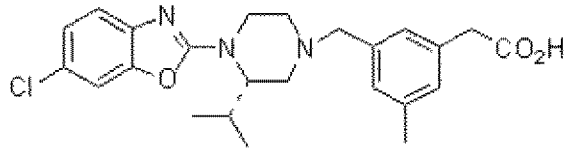
[化1179]



MS(ESI) m/z 426[M-H]-

実施例849

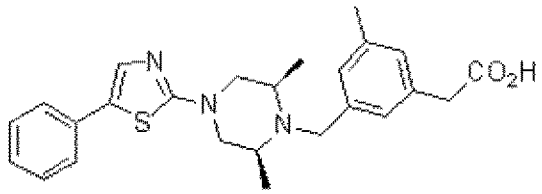
[化1180]



MS(ESI) m/z 440[M-H]-

実施例850

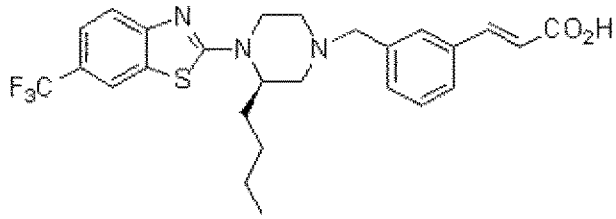
[化1181]



1H-NMR (DMSO-d6) δ : 1.03 (6H, d, J = 6.0 Hz), 2.27 (3H, s), 2.63-2.80 (2H, m), 2.85-2.97 (2H, m), 3.49 (2H, s), 3.69-3.78 (4H, m), 6.86-7.61 (9H, m).

実施例851

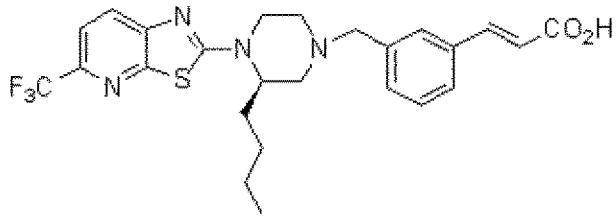
[化1182]



TLC R_f 0.64(hexane:AcOEt=1:1)

実施例852

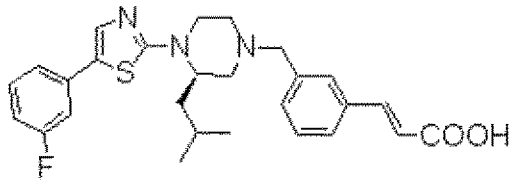
[化1183]



TLC R_f 0.70(hexane:AcOEt=1:1)

実施例853

[化1184]

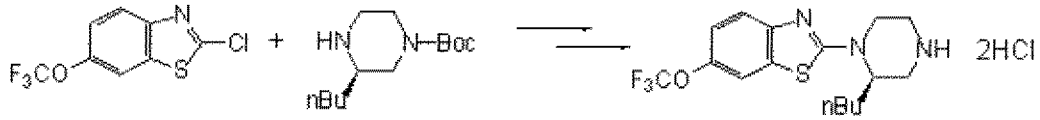


TLC:(SiO2)AcOEt-Hexane(1:1) Rf=0.34

[0191] 参考例269

2-((R)-2-ブチルピペラジン-1-イル)-6-トリフルオロメトキシベンゾチアゾール2塩酸塩の製造

[化1185]



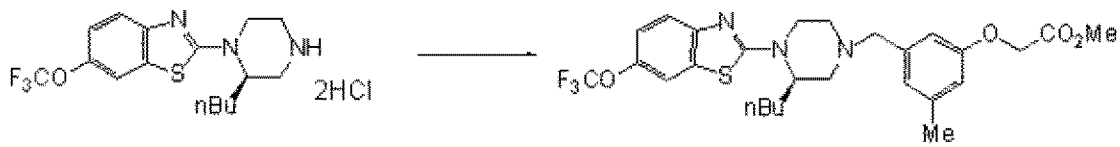
2-クロロ-6-トリフルオロメチルベンゾチアゾールとピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルを出発原料として、参考例84、155と同様の方法で合成した。

^{1}H-NMR (DMSO-d$_6$) δ : 0.90 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.31-1.37 (4H, m), 1.85-1.95 (2H, m), 3.03-3.18 (1H, m), 3.25-3.39 (3H, m), 3.42-3.55(1H, m), 4.13-4.33 (2H, m), 7.31 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 7.54 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.99 (1H, d, J = 1.8 Hz), 9.14 (1H, br s), 9.57 (1H, br s).

[0192] 参考例270

[3-[(R)-3-ブチル-4-(6-トリフルオロメトキシベンゾチアゾール-2-イル)-ピペラジン-1-イルメチル]-5-メチルフェノキシ]酢酸メチルエステルの製造

[化1186]



2-((R)-2-ブチルピペラジン-1-イル)-6-トリフルオロメトキシベンゾチアゾール2塩酸塩(170mg)、(3-クロロメチル-5-メチルフェノキシ)酢酸メチルエステル(108mg)、炭酸カ

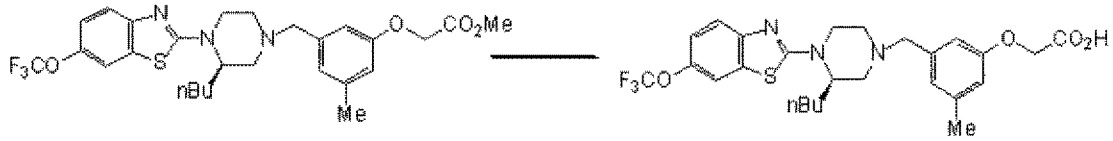
リウム(270mg)、ヨウ化カリウム(65mg)、ジメチルホルムアミド(4mL)の混合物を室温で24時間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトで精製して、表記化合物(203mg)を得た。収率94%。

TLC Rf 0.62 (AcOEt/n-hexane = 1/5).

[0193] 実施例854

[3-[(R)-3-ブチル-4-(6-トリフルオロメトキシベンゾチアゾール-2-イル)-ピペラジン-1-イルメチル]-5-メチルフェノキシ]酢酸の製造

[化1187]



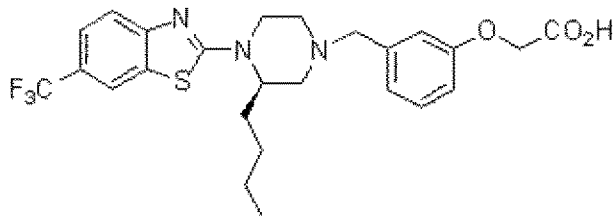
[3-[(R)-3-ブチル-4-(6-トリフルオロメトキシベンゾチアゾール-2-イル)-ピペラジン-1-イルメチル]-5-メチルフェノキシ]酢酸メチルエステル(203mg)、2N水酸化ナトリウム(0.46mL)、テトラヒドロフラン(2mL)、メタノール(2mL)の混合物を室温で16時間攪拌した。反応液に水、クロロホルムを加え、2N塩酸で中和した。反応液をクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、表記化合物(182mg)を得た。収率91%。

1H-NMR (DMSO-d6) δ : 7.90 (1.0H, d, J = 1.65 Hz), 7.48 (1.0H, d, J = 8.78 Hz), 7.25 (1.0H, dd, J = 8.78, 1.65 Hz), 6.74 (1.0H, s), 6.67 (1.0H, s), 6.61 (1.0H, s), 4.48 (2.0H, s), 4.06-3.80 (1.0H, m), 3.72-3.20 (3.0H, m), 2.90 (1.0H, d, J = 12.62 Hz), 2.81

[0194] 同様の方法で、以下の化合物を合成した。

実施例855

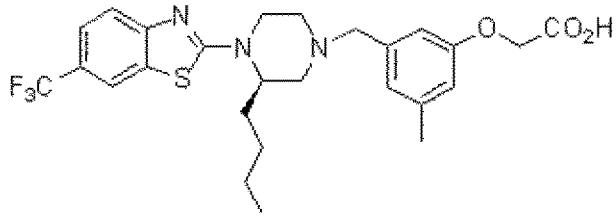
[化1188]



MS(ESI) m/z 508 [M+H]+

実施例856

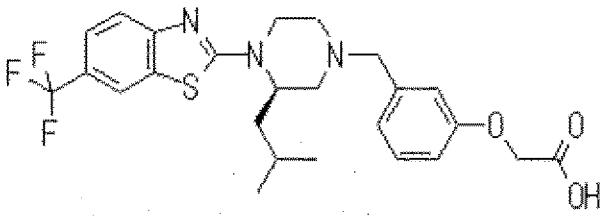
[化1189]



1H-NMR (DMSO-d6) δ : 8.23 (1.0H, s), 7.58-7.54 (2.0H, m), 6.74 (1.0H, s), 6.68 (1.0H, s), 6.62 (1.0H, s), 4.48 (2.0H, s), 4.11-3.87 (1.0H, m), 3.58-3.33 (3.0H, m), 2.94 (1.0H, d, J = 12.42 Hz), 2.83 (1.0H, d, J = 12.42 Hz), 2.27 (3.0H, s), 2.16-2.12 (2.0H, m), 2.01-1.92 (1.0H, m), 1.80-1.76 (1.0H, m), 1.34-1.21 (4.0H, m), 0.86 (3.0H, t, J = 7.22 Hz).

実施例857

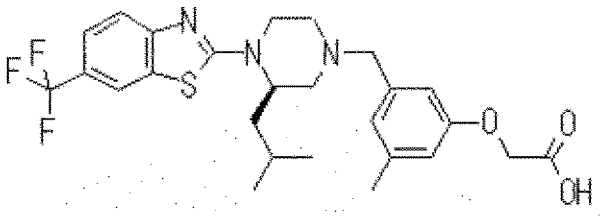
[化1190]



1H-NMR (DMSO-d6) δ : 8.22 (1.0H, s), 7.59-7.49 (2.0H, m), 7.24 (1.0H, dd, J = 7.72, 7.72 Hz), 6.95-6.87 (2.0H, m), 6.82-6.76 (1.0H, m), 4.60 (2.0H, s), 4.20-3.89 (2.0H, m), 3.57 (1.0H, d, J = 13.76 Hz), 3.47-3.22 (2.0H, m), 2.96-2.70 (2.0H, m), 2.24-2.08 (2.0H, m), 1.93-1.79 (1.5H, br m), 1.70-1.56 (1.2H, br m), 1.52-1.37 (1.4H, br m), 0.92 (6.0H, d, J = 6.55 Hz).

実施例858

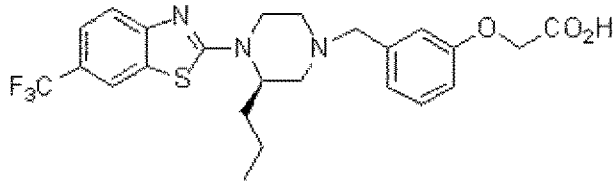
[化1191]



1H-NMR (DMSO-d6) δ : 8.22 (1.0H, s), 7.59-7.49 (2.0H, m), 6.75 (1.0H, s), 6.68 (1.0H, s), 6.64-6.61 (1.0H, m), 4.61 (2.0H, s), 4.18-3.89 (2.0H, m), 3.55 (1.0H, d, J = 13.26 Hz), 3.51-3.17 (2.0H, m), 2.90 (1.0H, d, J = 9.90 Hz), 2.83-2.71 (1.0H, m), 2.26 (3.0H, s), 2.22-2.09 (2.3H, m), 1.96-1.84 (1.0H, m), 1.65-1.52 (1.0H, m), 1.52-1.39 (1.0H, m), 0.98-0.88 (6.0H, m).

実施例859

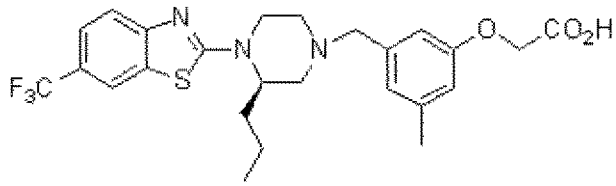
[化1192]



MS(ESI) m/z 492 [M-H]-

実施例860

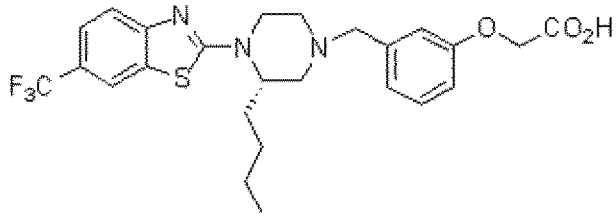
[化1193]



MS(ESI) m/z 506 [M-H]-

実施例861

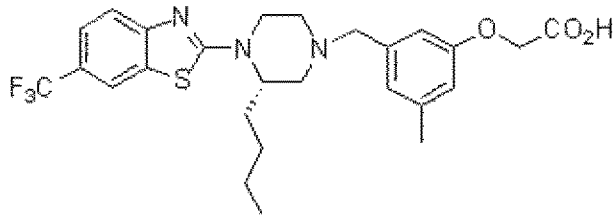
[化1194]



1H-NMR (300MHz, DMSO-d6) δ 0.85 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.16-1.36 (4H, m), 1.79-1.95 (2H, m), 2.15-2.19 (2H, m), 2.81-2.92 (2H, m), 3.34-3.60 (3H, m), 4.03 (2H, m), 4.66 (2H, s), 6.82 (1H, dd, J=7.8 Hz, 1.8Hz), 6.91 (1H, s), 6.94 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.26 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.51-7.58 (2H, m), 8.22 (1H, s), 13.00 (1H, br s)

実施例862

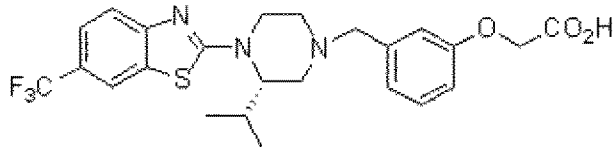
[化1195]



1H-NMR (300MHz, DMSO-d6) δ 0.84 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.15-1.36 (4H, m), 1.73-1.97 (2H, m), 2.11-2.16 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.79-2.92 (2H, m), 3.33-3.57 (3H, m), 4.02 (2H, m), 4.62 (2H, s), 6.63 (1H, s), 6.69 (1H, s), 6.76 (1H, s), 7.51-7.58 (2H, m), 8.22 (1H, s), 12.98 (1H, br s)

実施例863

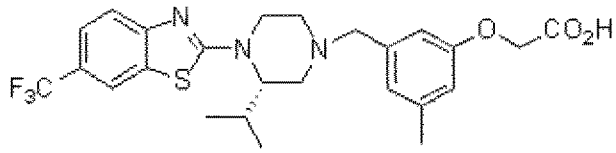
[化1196]



MS(ESI) 492[M-H]-

実施例864

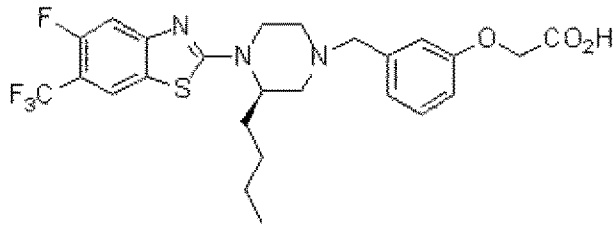
[化1197]



MS(ESI) 506[M-H]-

実施例865

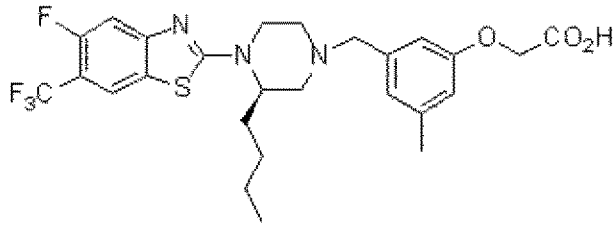
[化1198]



1H-NMR (300MHz, DMSO-d6) δ 0.84 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.15-1.35 (4H, m), 1.77-1.95 (2H, m), 2.10-2.18 (2H, m), 2.80-2.92(2H, m), 3.25-3.59 (3H, m), 4.01 (2H, m), 4.61 (2H, s), 6.80 (1H, d, J=7.8 Hz), 6.89 (1H, s), 6.92 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.25 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.43 (1H, d, J=12.3 Hz), 8.23 (1H, d, J=7.5 Hz)

実施例866

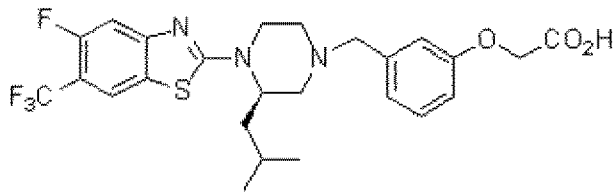
[化1199]



1H-NMR (300MHz, DMSO-d6) δ 0.84 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.15-1.35 (4H, m), 1.74-1.99 (2H, m), 2.11-2.14 (2H, m), 2.26 (3H, s), 2.79-2.92 (2H, m), 3.33-3.57 (3H, m), 3.99 (2H, m), 4.61 (2H, s), 6.63 (1H, s), 6.69 (1H, s), 6.75 (1H, s), 7.43 (1H, d, J=12.3 Hz), 8.23 (1H, d, J=7.5 Hz)

実施例867

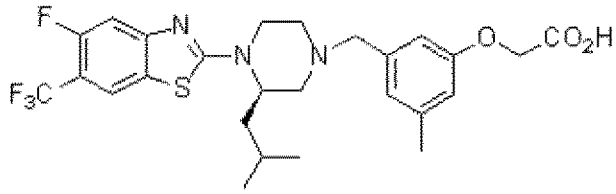
[化1200]



1H-NMR (DMSO-d6) δ : 8.24 (1.0H, d, J = 7.72 Hz), 7.42 (1.0H, d, J = 12.59 Hz), 7.24 (1.0H, dd, J = 7.72, 7.72 Hz), 6.95-6.86 (2.0H, m), 6.82-6.75 (1.0H, m), 4.55 (2.0H, s), 4.11-3.86 (2.0H, m), 3.60-3.20 (3.0H, m), 2.90 (1.0H, d, J = 12.25 Hz), 2.77 (1.0H, d, J = 12.25 Hz), 2.25-2.06 (2.0H, m), 1.92-1.76 (1.0H, m), 1.70-1.54 (1.0H, m), 1.53-1.35 (1.0H, m), 0.95-0.88 (6.0H, m).

実施例868

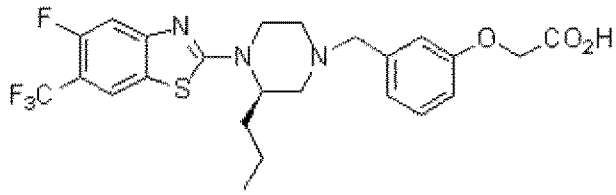
[化1201]



1H-NMR (DMSO-d6) δ : 8.24 (1.0H, d, J = 7.39 Hz), 7.42 (1.0H, d, J = 12.59 Hz), 6.75 (1.0H, s), 6.68 (1.0H, s), 6.62 (1.0H, s), 4.61 (2.0H, s), 4.19-3.89 (2.0H, m), 3.59-3.21 (3.0H, m), 2.90 (1.0H, d, J = 10.74 Hz), 2.83-2.71 (1.0H, m), 2.26 (3.0H, s), 2.21-2.08 (2.0H, m), 1.96-1.83 (1.0H, m), 1.65-1.52 (1.0H, m), 1.51-1.36 (1.0H, m), 0.95-0.88 (6.0H, m).

実施例869

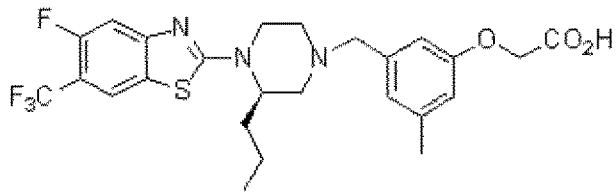
[化1202]



1H-NMR (DMSO-d6) δ : 8.23 (1.0H, d, J = 7.39 Hz), 7.43 (1.0H, d, J = 12.42 Hz), 7.25 (1.0H, dd, J = 7.72, 7.72 Hz), 6.96-6.88 (2.0H, m), 6.80 (1.0H, dd, J = 8.31, 2.27 Hz), 4.64 (2.0H, s), 4.15-3.89 (2.0H, m), 3.60-3.22 (3.0H, m), 2.89 (1.0H, d, J = 11.92 Hz), 2.82 (2.0H, d, J = 11.92 Hz), 2.23-2.07 (2.0H, m), 1.90-1.76 (2.0H, m), 1.31-1.14 (2.0H, m), 0.90 (3.0H, t, J = 7.30 Hz).

実施例870

[化1203]

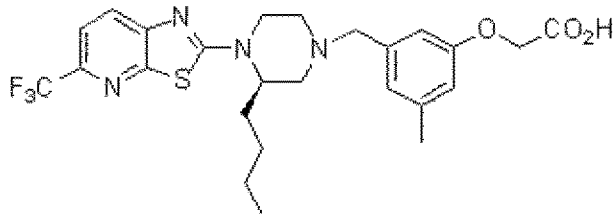


1H-NMR (DMSO-d6) δ : 8.23 (1.0H, d, J = 7.22 Hz), 7.43 (1.0H, d, J = 12.42 Hz), 6.75 (1.0H, s), 6.69 (1.0H, s), 6.63 (1.0H, s), 4.62 (2.0H, s), 4.17-3.86 (2.0H, m), 3.57-3.22 (3.0H, m), 2.89 (1.0H, d, J = 11.58 Hz), 2.81 (1.0H, d, J = 11.58 Hz), 2.2

6 (3.0H, s), 2.19-2.07 (2.0H, m), 1.97-1.71 (2.0H, m), 1.31-1.15 (2.0H, m), 0.90 (3.0H, t, J = 7.30 Hz).

実施例871

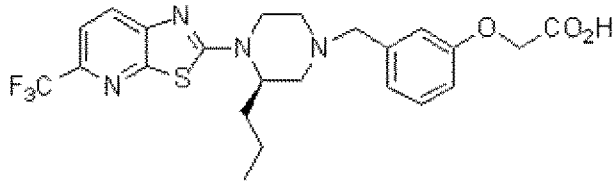
[化1204]



1H-NMR (DMSO-d6) δ : 7.87 (1.0H, d, J = 8.73 Hz), 7.77 (1.0H, d, J = 8.39 Hz), 6.71 (1.0H, s), 6.64 (1.0H, s), 6.57 (1.0H, s), 4.28 (2.0H, s), 3.53-3.39 (6.0H, m), 3.00-2.71 (2.0H, m), 2.30-2.26 (3.0H, m), 2.18-2.15 (2.0H, m), 1.36-1.17 (4.0H, m), 0.87 (3.0H, t, J = 7.13 Hz).

実施例872

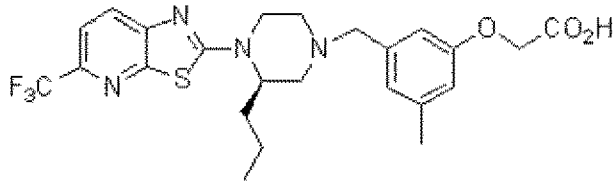
[化1205]



MS(ESI) 493[M-H]-

実施例873

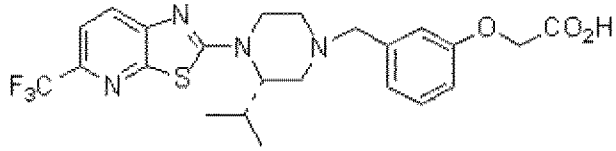
[化1206]



MS(ESI) 507[M-H]-

実施例874

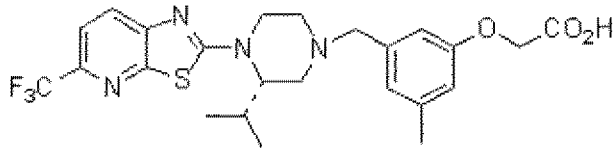
[化1207]



MS(ESI) m/z 493[M-H]-

実施例875

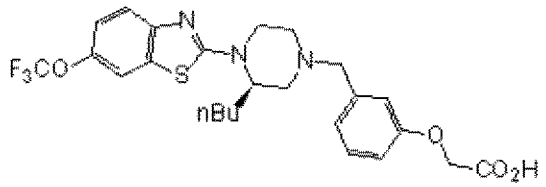
[化1208]



MS(ESI) m/z 507[M-H]-

実施例876

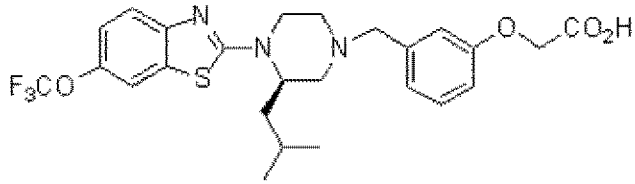
[化1209]



MS(ESI) m/z 524 [M+H]+

実施例877

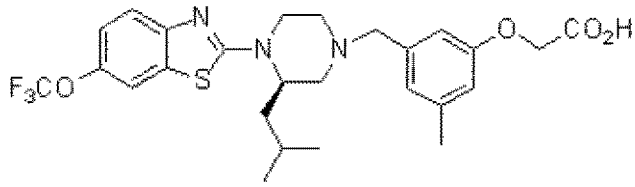
[化1210]



1H-NMR (DMSO-d6) δ : 7.89 (1.0H, d, J = 2.18 Hz), 7.45 (1.0H, d, J = 8.73 Hz), 7.29-7.20 (2.0H, m), 6.95-6.88 (2.0H, m), 6.80 (1.0H, dd, J = 8.73, 2.18 Hz), 4.64 (2.0H, s), 4.11-4.01 (1.0H, m), 3.97-3.85 (1.0H, m), 3.56 (1.0H, d, J = 13.76 Hz), 3.44-3.29 (2.0H, m), 2.88 (1.0H, d, J = 10.74 Hz), 2.78 (1.0H, d, J = 10.74 Hz), 2.22-2.06 (2.0H, m), 1.90-1.76 (1.0H, m), 1.67-1.54 (1.0H, m), 1.50-1.37 (1.0H, m), 0.91 (6.0H, d, J = 6.55 Hz).

実施例878

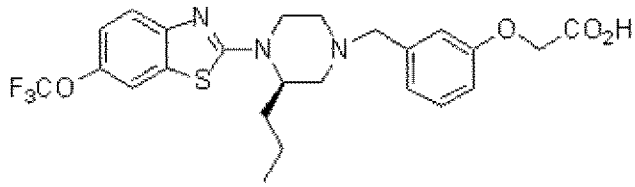
[化1211]



1H-NMR (DMSO-d6) δ : 7.89 (1.0H, d, J = 2.18 Hz), 7.45 (1.0H, d, J = 8.73 Hz), 7.23 (1.0H, dd, J = 8.73, 2.18 Hz), 6.75 (1.0H, s), 6.68 (1.0H, s), 6.62 (1.0H, s), 4.61 (2.0H, s), 4.09-4.00 (1.0H, m), 3.96-3.86 (1.0H, m), 3.55 (2.0H, d, J = 13.26 Hz), 3.50-3.14 (1.0H, m), 2.89 (1.0H, d, J = 11.92 Hz), 2.77 (1.0H, d, J = 11.92 Hz), 2.26 (3.0H, s), 2.21-2.08 (2.0H, m), 1.96-1.83 (1.0H, m), 1.62-1.36 (2.0H, m), 0.94-0.88 (6.0H, m).

実施例879

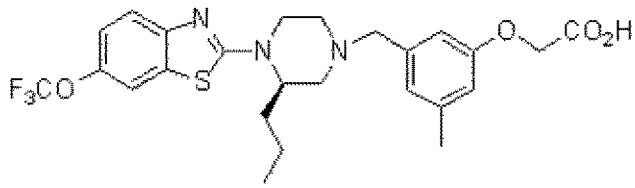
[化1212]



1H-NMR (300MHz, DMSO-d6) δ 0.90 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.14-1.28 (2H, m), 1.72-1.90 (2H, m), 2.12-2.18 (2H, m), 2.79-2.89 (2H, m), 3.33-3.58 (3H, m), 3.89-4.00 (2H, m), 4.66 (2H, s), 6.80 (1H, dd, J=8.1 Hz, 1.8 Hz), 6.90-6.94 (2H, m), 7.22-7.28 (2H, m), 7.45 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.88 (1H, s), 12.98 (1H, br s)

実施例880

[化1213]

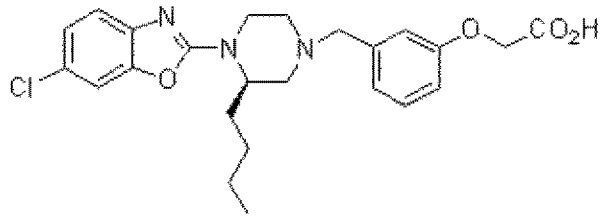


1H-NMR (300MHz, DMSO-d6) δ 0.88 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.21 (2H, m), 1.71-1.91 (2H, m), 2.10-2.13 (2H, m), 2.24 (3H, s), 2.76-2.88 (2H, m), 3.30-3.53 (3H, m), 3.8

7-3.98 (2H, m), 4.60 (2H, s), 6.61 (1H, s), 6.67 (1H, s), 6.73 (1H, s), 7.21 (1H, d, J =8.7 Hz), 7.43 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.85 (1H, s), 13.02 (1H, br s)

実施例881

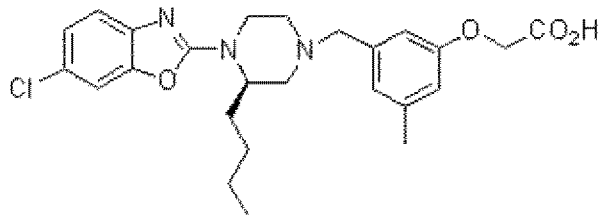
[化1214]



1H-NMR (DMSO-d6) δ : 7.54 (1H, s), 7.28-7.15 (2H, m), 6.74 (1H, s), 6.94-6.89 (2H, m), 6.80 (1H, d, J = 7.8Hz), 4.64 (2H, s), 4.13 (1H, s), 3.95 (1H, m), 3.57-3.32 (3H, m), 2.90-2.76 (2H, m), 2.19-2.11 (2H, m), 1.85-1.80 (2.0H, m), 1.28 (2H, q, J = 7.2Hz), 1.13 (2H, q, J = 7.5 Hz), 0.83 (3H, t, J = 7.2Hz).

実施例882

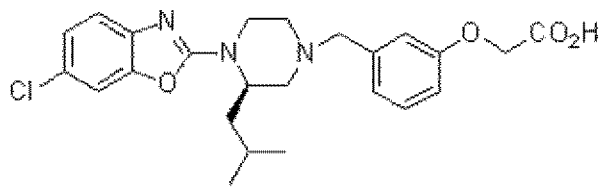
[化1215]



1H-NMR (DMSO-d6) δ : 7.54 (1H, d, J = 1.85 Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.74 (1H, s), 6.68 (1H, s), 6.62 (1H, s), 4.62 (2H, s), 4.14-3.92 (2H, m), 3.52 (1H, d, J = 13.8 Hz), 2.90-2.75 2H, m), 2.26 (3H, s), 2.15-2.11 (2H, m), 1.80 (2.0H, m), 1.26 (2H, t, J = 7.2Hz), 0.85 (7.0H, t, J = 5.96 Hz).

実施例883

[化1216]

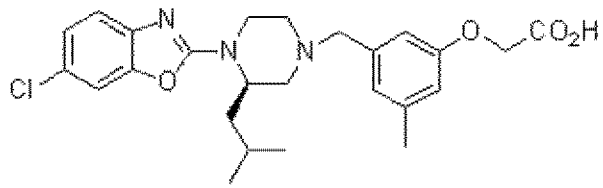


1H-NMR (DMSO-d6) δ : 7.54 (1.0H, d, J = 2.18 Hz), 7.28-7.21 (2.0H, m), 7.17 (1.

0H, dd, J = 8.23, 2.18 Hz), 6.94-6.87 (2.0H, m), 6.79 (1.0H, dd, J = 8.23, 2.18 Hz), 4.63 (2.0H, s), 4.29-4.21 (1.0H, m), 3.94 (1.0H, d, J = 13.93 Hz), 3.54 (1.0H, d, J = 13.93 Hz), 3.45-3.24 (2.0H, m), 2.86 (1.0H, d, J = 10.74 Hz), 2.75 (1.3H, d, J = 10.74 Hz), 2.30-2.05 (2.0H, m), 1.81-1.62 (2.0H, m), 1.47-1.35 (1.0H, m), 0.93-0.86 (6.0H, m).

実施例884

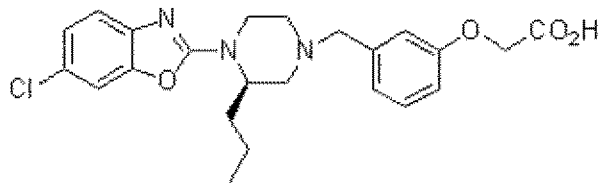
[化1217]



1H-NMR (DMSO-d6) δ : 7.54 (1.0H, d, J = 1.85 Hz), 7.24 (1.0H, d, J = 8.56 Hz), 7.17 (1.0H, dd, J = 8.56, 1.85 Hz), 6.74 (1.0H, s), 6.68 (1.0H, s), 6.62 (1.0H, s), 4.62 (2.0H, s), 4.29-4.20 (1.0H, m), 3.94 (1.0H, d, J = 12.25 Hz), 3.52 (1.0H, d, J = 13.76 Hz), 3.45-3.36 (2.0H, m), 2.87 (1.0H, d, J = 10.58 Hz), 2.74 (1.0H, d, J = 10.58 Hz), 2.26 (3.0H, s), 2.20-2.05 (2.0H, m), 1.80-1.62 (2.0H, m), 1.49-1.34 (1.0H, m), 0.90 (7.0H, t, J = 5.96 Hz).

実施例885

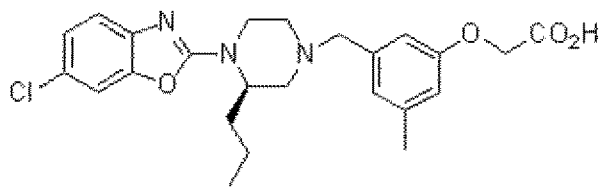
[化1218]



MS(ESI) m/z 442 [M-H]-

実施例886

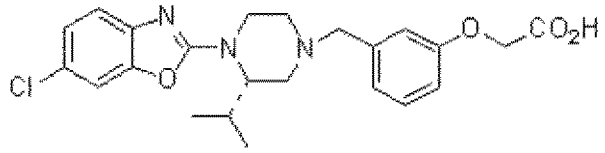
[化1219]



MS(ESI) m/z 456[M-H]-

実施例887

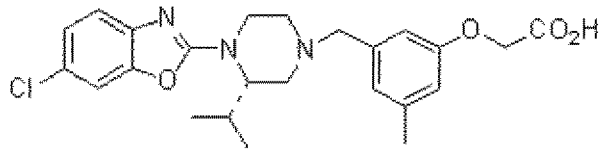
[化1220]



MS(ESI) m/z 442[M-H]-

実施例888

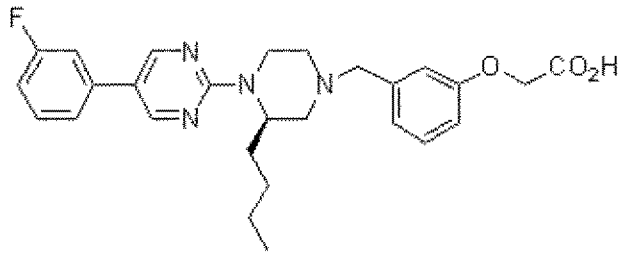
[化1221]



MS(ESI) m/z 456[M-H]-

実施例889

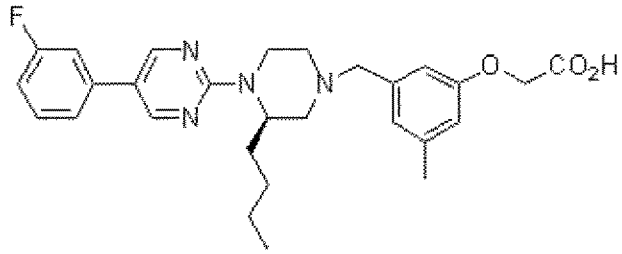
[化1222]



1H-NMR (DMSO-d6) δ : 8.74(2H, s), 7.55-7.45 (3H, m), 7.24(1H, t, J = 8.1 Hz), 7.14(1H, m), 6.95-6.90 (2H, m), 6.80 (1H, dd, J = 8.1, 2.4 Hz), 4.74 (1H, s), 4.64(2H, s), 4.55 (1H, m), 3.57-3.53 (2H, m),3.15 (1H, m), 2.89-2.79 (2H, m), 2.06-2.01 (2H, m), 1.84 (1H, m), 1.68 (1H, m), 127 (2H, q, J = 7.2 Hz), 117 (2H, q, J = 7.2 Hz), 0.82 (3H, t, J = 7.1 Hz).

実施例890

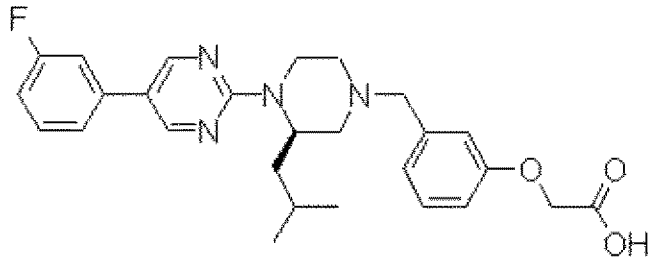
[化1223]



1H-NMR (DMSO-d6) δ : 8.74(2H, s), 7.55-7.45 (3H, m), 7.24(1H, t, J = 8.1 Hz), 6.75 (1H, s), 6.68 (1H, s), 6.62 (1H, s), 4.74 (1H, s), 4.64(2H, s), 4.55 (1H, m), 3.57-3.53 (2H, m),3.15 (1H, m), 2.89-2.79 (2H, m), 2.25(3H, s), 2.06-2.01 (2H, m), 1.84 (1H, m), 1.68 (1H, m), 127 (2H, q, J = 7.2 Hz), 117 (2H, q, J = 7.2 Hz), 0.82 (3H, t, J = 7.1 Hz).

実施例891

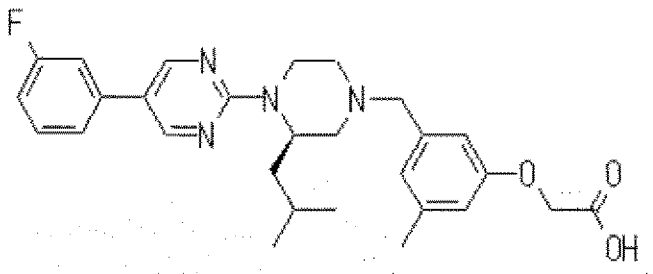
[化1224]



1H-NMR (DMSO-d6) δ : 8.73 (2.0H, s), 7.57-7.42 (3.0H, m), 7.25 (1.0H, dd, J = 7.89, 7.89 Hz), 7.18-7.09 (1.0H, m), 6.96-6.87 (2.0H, m), 6.80 (1.0H, dd, J = 7.89, 2.52 Hz), 4.92-4.83 (1.0H, m), 4.66-4.52 (3.0H, m), 3.53 (1.0H, d, J = 13.60 Hz), 3.48-3.07 (2.0H, m), 2.86 (1.0H, d, J = 11.25 Hz), 2.77 (1.0H, d, J = 11.25 Hz), 2.11-1.94 (2.0H, m), 1.74-1.61 (2.0H, m), 1.46-1.34 (1.0H, m), 0.93-0.86 (6.0H, m).

実施例892

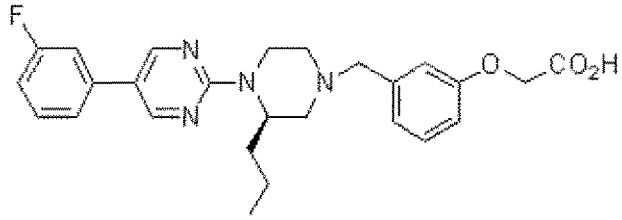
[化1225]



1H-NMR (DMSO-d6) δ : 8.73 (2.0H, s), 7.58-7.42 (3.0H, m), 7.18-7.09 (1.0H, m), 6.76 (1.0H, s), 6.69 (1.0H, s), 6.62 (1.0H, s), 4.91-4.81 (1.0H, m), 4.64-4.52 (3.0 H, m), 3.51 (1.0H, d, J = 13.60 Hz), 3.47-3.09 (2.0H, m), 2.92-2.82 (1.0H, m), 2.8 0-2.71 (1.0H, m), 2.26 (3.0H, s), 2.08-1.95 (2.0H, m), 1.81-1.69 (1.0H, m), 1.66-1 .53 (1.0H, m), 1.49-1.35 (1.0H, m), 0.93-0.86 (6.0H, m).

実施例893

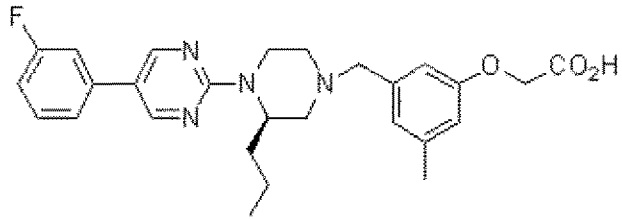
[化1226]



1H-NMR (DMSO-d6) δ : 8.74(2H, s), 7.55-7.45 (3H, m), 7.25(1H, t, J = 8.0 Hz), 7 .14(1H, m), 6.94-6.90 (2H, m), 6.79 (1H, dd, J = 8.1, 2.4 Hz), 4.78 (1H, s), 4.64(2 H, s), 4.59 (1H, m), 3.57-3.10 (3H, m), 2.89-2.79 (2H, m), 2.08-2.04 (2H, m), 1.77 (2H, m), 1.17 (2H, q, J = 7.2 Hz), 0.87 (3H, t, J = 7.1 Hz).

実施例894

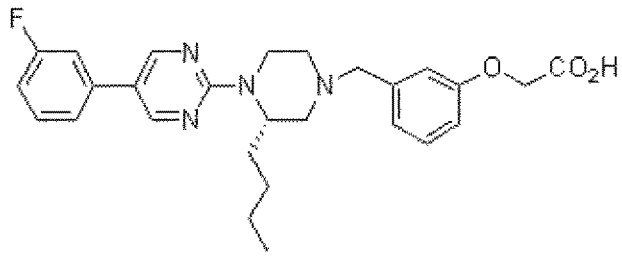
[化1227]



1H-NMR (DMSO-d6) δ : 8.74(2H, s), 7.55-7.45 (3H, m), 7.25(1H, t, J = 8.0 Hz), 6 .75 (1H, s), 6.68 (1H, s), 6.62 (1H, s), , 4.78 (1H, s), 4.64(2H, s), 4.59 (1H, m), 3.5 7-3.10 (3H, m), 2.89-2.79 (2H, m), 2.26 (3H, s), 2.08-2.04 (2H, m), 1.77 (2H, m), 1.17 (2H, q, J = 7.2 Hz), 0.87 (3H, t, J = 7.1 Hz).

実施例895

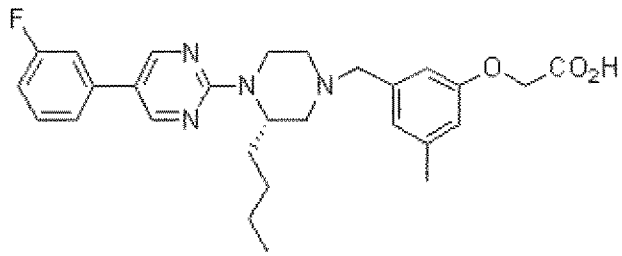
[化1228]



1H-NMR (300MHz, DMSO-d6) δ 0.83 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.13-1.33 (4H, m), 1.62-1.91 (2H, m), 1.98-2.04 (2H, m), 2.79-2.90 (2H, m), 3.12-3.56 (3H, m), 4.52-4.57 (3H, m), 4.74 (1H, m), 6.77 (1H, d, J=7.8 Hz), 6.88 (1H, s), 6.91 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.11-7.16 (1H, m), 7.23 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.43-7.55 (3H, m), 8.73 (2H, s)

実施例896

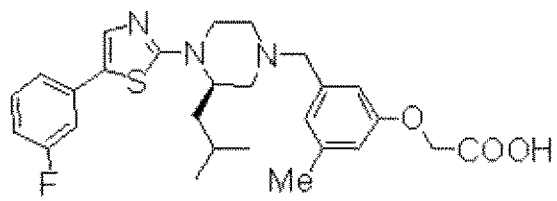
[化1229]



1H-NMR (300MHz, DMSO-d6) δ 0.83 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.06-1.33 (4H, m), 1.61-1.91 (2H, m), 1.98-2.05 (2H, m), 2.26 (3H, s), 2.78-2.90 (2H, m), 3.11-3.55 (3H, m), 4.55 (1H, d, =12.3 Hz), 4.61 (2H, s), 4.72 (1H, m), 6.62 (1H, s), 6.69 (1H, s), 6.76 (1H, s), 7.14 (1H, m), 7.45-7.55 (3H, m), 8.73 (2H, s), 12.94 (1H, br s)

実施例897

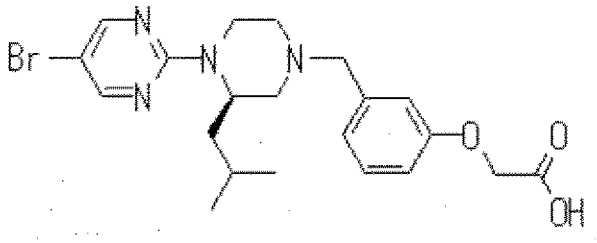
[化1230]



TLC:(SiO2)AcOEt Rf=0.29

実施例898

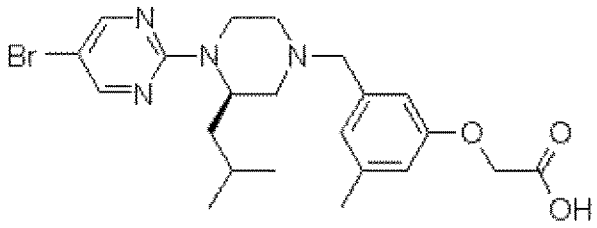
[化1231]



1H-NMR (DMSO-d6) δ : 8.42 (2.0H, s), 7.24 (1.0H, dd, J = 7.72, 7.72 Hz), 6.94-6.86 (2.0H, m), 6.79 (1.0H, dd, J = 8.56, 1.85 Hz), 4.76-4.67 (1.0H, m), 4.64 (2.0H, s), 4.40 (1.0H, d, J = 12.93 Hz), 3.51 (1.0H, d, J = 13.60 Hz), 3.42-3.21 (1.0H, m), 3.18-3.05 (1.0H, m), 2.83 (1.0H, d, J = 11.25 Hz), 2.74 (1.0H, d, J = 11.25 Hz), 2.09-1.90 (2.0H, m), 1.72-1.52 (2.0H, m), 1.41-1.30 (1.0H, m), 0.89-0.83 (6.0H, m).

実施例899

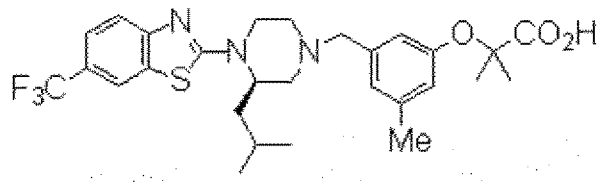
[化1232]



1H-NMR (DMSO-d6) δ : 8.42 (2.0H, s), 6.74 (1.0H, s), 6.67 (1.0H, s), 6.61 (1.0H, s), 4.76-4.66 (1.0H, br m), 4.60 (2.0H, s), 4.40 (1.0H, d, J = 13.26 Hz), 3.49 (1.0H, d, J = 13.93 Hz), 3.45-3.20 (1.0H, m), 3.18-3.05 (1.0H, m), 2.83 (1.0H, d, J = 12.09 Hz), 2.77-2.69 (1.0H, m), 2.25 (3.0H, s), 2.04-1.96 (2.0H, m), 1.77-1.65 (1.0H, m), 1.60-1.47 (1.0H, m), 1.44-1.28 (1.0H, m), 0.90-0.83 (6.0H, m).

実施例900

[化1233]

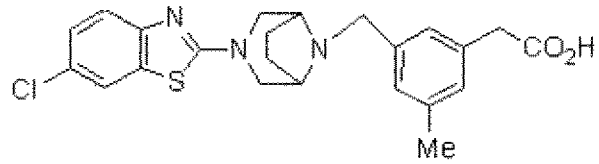


1H-NMR (DMSO-d6) δ : 8.22 (1H, s), 7.59-7.53 (2H, m), 6.75 (1H, s), 6.68 (1H, s), 6.54(1H, s), 4.21-3.89 (2H, m), 3.55-3.30 (3H, m), 2.92-2.75 (2H, m), 2.24 (3H,

s), 2.18-2.02 (2H, m), 1.83 (1H, m), 1.65-1.38 (2H, m), 1.51(6H, s), 0.93-0.91 (6 H, m).

実施例901

[化1234]



MS(ESI) m/z 442 [M+H]+

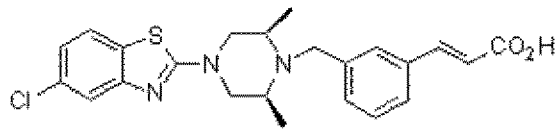
実施例902

[化1235]

MS(ESI) m/z 462 [M+H]+

実施例903

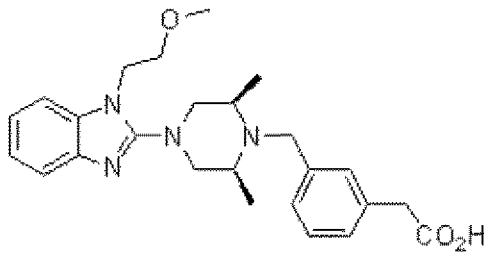
[化1236]



MS(ESI) m/z 442 [M+H]+

実施例904

[化1237]

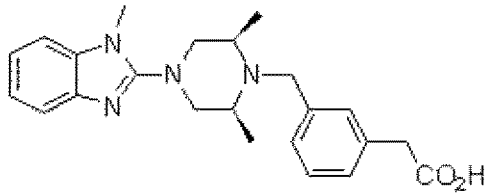


1H-NMR (DMSO-d6) δ : 1.01 (6H, d, J = 5.5 Hz), 2.70-2.87 (4H, m), 3.22 (3H, s), 3.47 (2H, d, J = 10.2 Hz), 3.55 (2H, s), 3.71-3.83 (4H, m), 4.15-4.24 (2H, m), 7.0

4-7.45 (8H, m).

実施例905

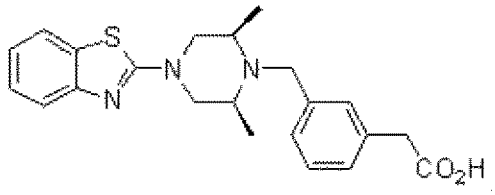
[化1238]



1H-NMR (DMSO-d6) δ : 1.03 (6H, d, J = 5.2 Hz), 2.70-2.88 (4H, m), 3.45 (2H, d, J = 11.0 Hz), 3.55 (2H, s), 3.60 (3H, s), 3.81 (2H, s), 7.04-7.42 (8H, m).

実施例906

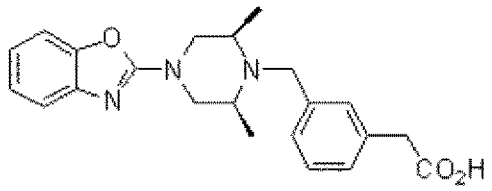
[化1239]



1H-NMR (DMSO-d6) δ : 1.04 (6H, d, J = 6.0 Hz), 2.66-2.79 (2H, m), 3.01 (2H, t, J = 11.7 Hz), 3.54 (3H, s), 3.76-3.88 (4H, m), 7.02-7.31 (6H, m), 7.44 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.75 (1H, d, J = 7.7 Hz).

実施例907

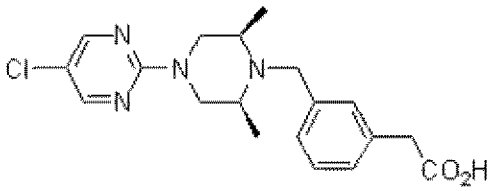
[化1240]



1H-NMR (DMSO-d6) δ : 1.04 (6H, d, J = 6.0 Hz), 2.63-2.76 (2H, m), 2.93-3.04 (2H, m), 3.53 (2H, s), 3.78 (2H, s), 3.90-3.98 (2H, m), 6.98-7.41 (8H, m).

実施例908

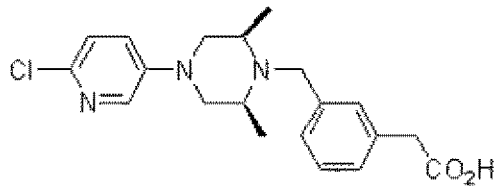
[化1241]



1H-NMR (DMSO-d6) δ : 1.01 (6H, d, J = 6.0 Hz), 2.50-2.58 (2H, m), 2.80 (2H, dd , J = 12.6, 10.4 Hz), 3.52 (2H, s), 3.75 (2H, s), 4.34 (2H, dd, J = 12.6, 1.6 Hz), 7.0 5-7.27 (4H, m), 8.44 (2H, s).

実施例909

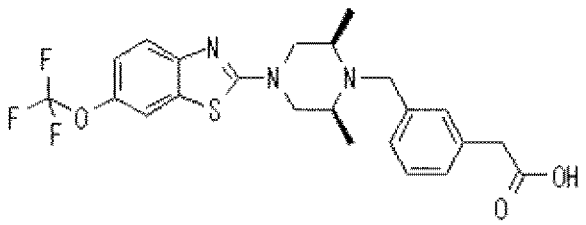
[化1242]



1H-NMR (DMSO-d6) δ : 1.02 (6H, d, J = 6.0 Hz), 2.47-2.55 (2H, m), 2.61-2.74 (2 H, m), 3.52 (2H, s), 3.60-3.67 (2H, m), 3.76 (2H, s), 7.07-7.45 (6H, m), 8.07 (1H, d, J = 3.3 Hz).

実施例910

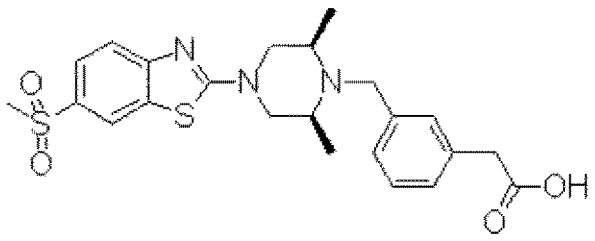
[化1243]



1H-NMR (Acetone) δ : 7.76 (1.0H, s), 7.50 (1.0H, d, J = 9.06 Hz), 7.41 (1.0H, s), 7.35 (1.0H, d, J = 7.42 Hz), 7.30-7.22 (2.0H, m), 7.16 (1.0H, d, J = 7.42 Hz), 3.94 (2.0H, dd, J = 12.71, 2.33 Hz), 3.86 (2.0H, s), 3.62 (2.0H, s), 3.10 (2.0H, dd, J = 1 2.71, 10.16 Hz), 2.87-2.77 (2.0H, m), 1.12 (6.0H, d, J = 6.00 Hz).

実施例911

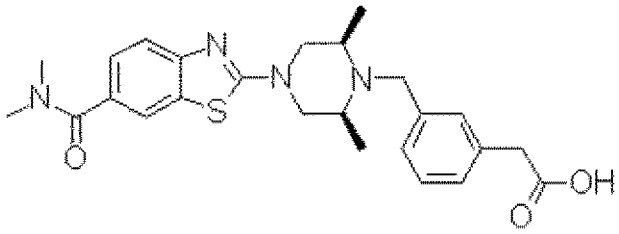
[化1244]



1H-NMR (Acetone) δ : 8.27 (1.0H, d, J = 1.80 Hz), 7.82 (1.0H, dd, J = 8.46, 1.80 Hz), 7.58 (1.0H, d, J = 8.46 Hz), 7.41 (1.0H, s), 7.35 (1.0H, d, J = 7.42 Hz), 7.27 (1.0H, dd, J = 7.42, 7.42 Hz), 7.17 (1.0H, d, J = 7.42 Hz), 4.00 (2.0H, d, J = 12.64 Hz), 3.87 (2.0H, s), 3.63 (2.0H, s), 3.21-3.07 (5.0H, m), 2.89-2.78 (2.0H, m), 1.13 (6.0H, d, J = 6.32 Hz).

実施例912

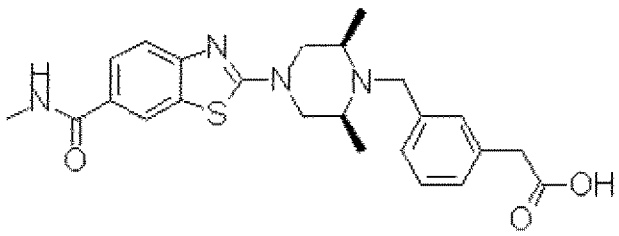
[化1245]



1H-NMR (Acetone) δ : 7.81 (1.0H, s), 7.47-7.33 (4.0H, m), 7.26 (1.0H, dd, J = 7.5 4, 7.54 Hz), 7.16 (1.0H, d, J = 7.54 Hz), 3.96 (2.0H, d, J = 12.91 Hz), 3.86 (2.0H, s), 3.62 (2.0H, s), 3.15-3.01 (8.0H, m), 2.92-2.78 (2.0H, m), 1.12 (6.0H, d, J = 6.04 Hz).

実施例913

[化1246]

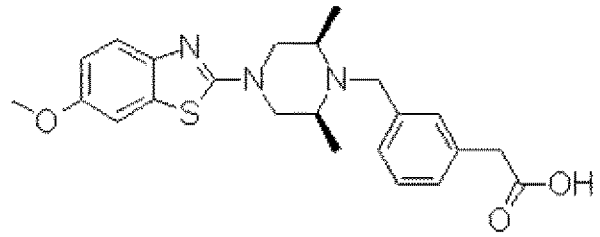


1H-NMR (Acetone) δ : 8.23 (1.0H, s), 7.82 (1.0H, d, J = 8.52 Hz), 7.64 (1.0H, br s), 7.48-7.23 (4.0H, m), 7.16 (1.0H, d, J = 7.14 Hz), 3.96 (2.0H, d, J = 12.64 Hz), 3.

86 (2.0H, s), 3.62 (2.0H, s), 3.11 (2.0H, dd, J = 11.40, 11.40 Hz), 2.93-2.76 (5.0H, m), 1.12 (6.0H, d, J = 6.32 Hz).

実施例914

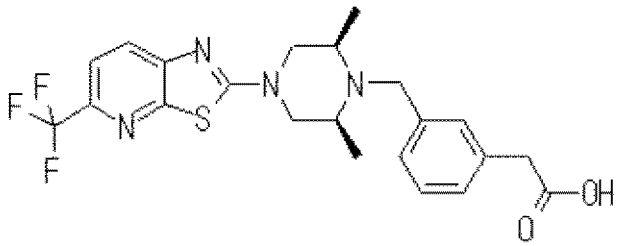
[化1247]



1H-NMR (Acetone) δ : 7.42-7.31 (4.0H, m), 7.26 (1.0H, dd, J = 7.42, 7.42 Hz), 7.16 (1.0H, d, J = 7.42 Hz), 6.90 (1.0H, dd, J = 8.79, 2.75 Hz), 3.90-3.84 (4.0H, m), 3.80 (3.0H, s), 3.60 (2.0H, s), 3.01 (2.0H, dd, J = 12.77, 10.30 Hz), 2.83-2.72 (2.0H, m), 1.11 (6.0H, d, J = 6.00 Hz).

実施例915

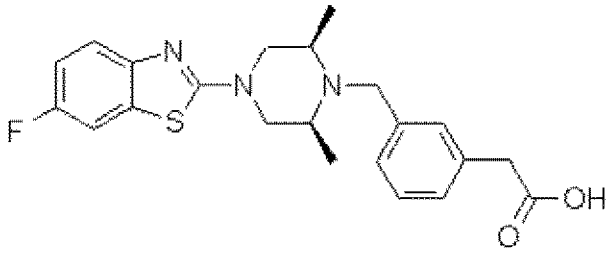
[化1248]



1H-NMR (Acetone) δ : 7.83 (1.0H, d, J = 8.24 Hz), 7.73 (1.0H, d, J = 8.24 Hz), 7.42 (1.0H, s), 7.36 (1.0H, d, J = 7.55 Hz), 7.27 (1.0H, dd, J = 7.55, 7.55 Hz), 7.17 (1.0H, d, J = 7.55 Hz), 4.05 (2.0H, d, J = 13.05 Hz), 3.88 (2.0H, s), 3.63 (2.0H, s), 3.21 (2.0H, dd, J = 13.05, 10.30 Hz), 1.14 (6.0H, d, J = 6.32 Hz).

実施例916

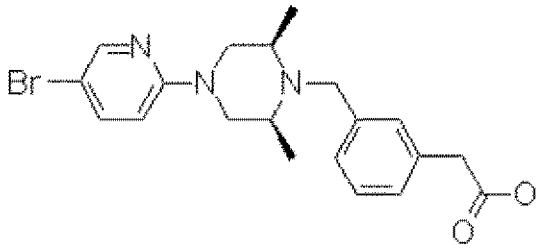
[化1249]



1H-NMR (DMSO-d6) δ : 7.70 (1.0H, dd, J = 8.52, 2.75 Hz), 7.43 (1.0H, dd, J = 9.06, 4.94 Hz), 7.28-7.20 (3.0H, m), 7.16-7.05 (2.0H, m), 3.83-3.78 (4.0H, m), 3.52 (2.0H, s), 3.01 (2.0H, dd, J = 11.54, 11.54 Hz), 2.77-2.69 (2.0H, m), 1.04 (6.0H, d, J = 6.04 Hz).

実施例917

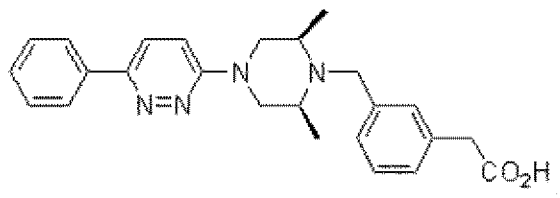
[化1250]



1H-NMR (Acetone) δ : 8.30 (1.0H, d, J = 5.22 Hz), 7.31 (1.0H, d, J = 7.97 Hz), 7.13 (1.0H, d, J = 1.92 Hz), 7.05 (1.0H, s), 6.89 (1.0H, dd, J = 7.97, 1.92 Hz), 6.80 (1.0H, d, J = 5.22 Hz), 4.32 (2.0H, d, J = 13.73 Hz), 4.16 (2.0H, dd, J = 6.04, 6.04 Hz), 3.23 (2.0H, dd, J = 6.04, 6.04 Hz), 2.89-2.79 (2.0H, m), 2.70-2.61 (2.0H, m), 1.25 (6.0H, d, J = 6.04 Hz).

実施例918

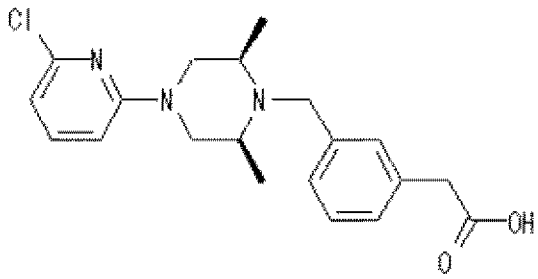
[化1251]



1H-NMR (DMSO-d6) δ : 1.05 (7H, d, J = 6.0 Hz), 2.58-2.87 (4H, m), 3.54 (2H, s), 3.77 (2H, s), 4.23-4.34 (2H, m), 7.05-7.53 (8H, m), 7.90-8.06 (3H, m).

実施例919

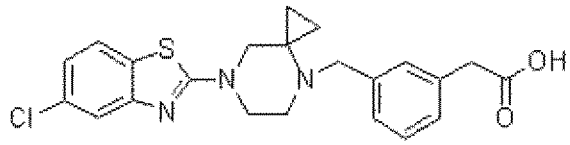
[化1252]



1H-NMR (Acetone) δ : 7.50 (1.0H, dd, J = 7.97, 7.97 Hz), 7.40 (1.0H, s), 7.34 (1.0H, d, J = 7.42 Hz), 7.25 (1.0H, dd, J = 7.42, 7.42 Hz), 7.15 (1.0H, d, J = 7.42 Hz), 6.75 (1.0H, d, J = 7.97 Hz), 6.59 (1.0H, d, J = 7.97 Hz), 4.13 (2.0H, d, J = 11.54 Hz), 3.82 (2.0H, s), 3.61 (2.0H, s), 2.80-2.62 (4.0H, m), 1.08 (6.0H, d, J = 5.77 Hz).

実施例920

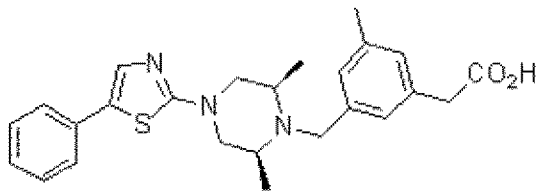
[化1253]



MS(ESI) m/z 428 [M+H]+

実施例921

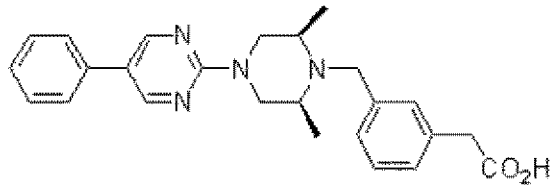
[化1254]



1H-NMR (DMSO-d6) δ : 1.03 (6H, d, J = 6.0 Hz), 2.27 (3H, s), 2.63-2.80 (2H, m), 2.85-2.97 (2H, m), 3.49 (2H, s), 3.69-3.78 (4H, m), 6.86-7.61 (9H, m).

実施例922

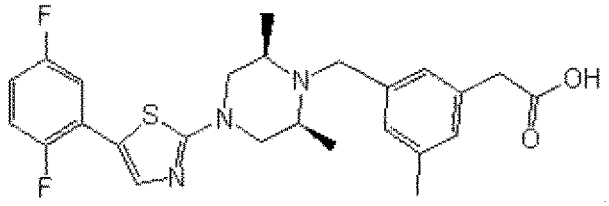
[化1255]



1H-NMR (DMSO-d6) δ : 1.04 (6H, d, J = 6.0 Hz), 2.52-2.62 (2H, m), 2.84 (2H, dd , J = 12.9, 10.4 Hz), 3.54 (2H, s), 3.77 (2H, s), 4.44-4.52 (2H, m), 7.07-7.64 (9H, m), 8.69 (2H, s).

実施例923

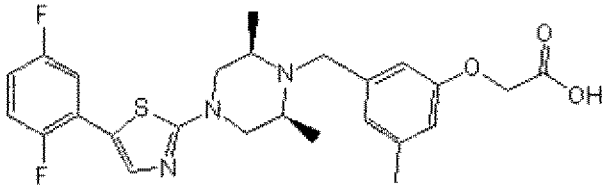
[化1256]



1H-NMR(DMSO-d6)) δ :7.77(1H, s),7.59-7.53(1H, m), 7.37-7.29(1H, m), 7.14-7.06(3H ,m), 6.89(1H, s), 3.78-3.73(4H, m), 3.49(2H, s), 2.94(2H, t, J=12.6Hz), 2.74-2.68(2H, m), 2.27(3H, s), 1.03(6H, d, J=6.3Hz).

実施例924

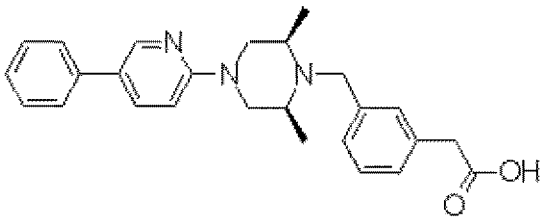
[化1257]



1H-NMR(DMSO-d6)) δ :7.77(1H, s),7.59-7.53(1H, m), 7.37-7.29(1H, m), 7.14-7.06(3H ,m),6.76(2H, s), 6.54(1H, s),4.60(2H, s), 3.79-3.70(4H, m), 2.93(2H, t, J=10.5Hz), 2.70(2H,brs), 2.25(3H, s), 1.02(6H, d, J=6.0Hz).

実施例925

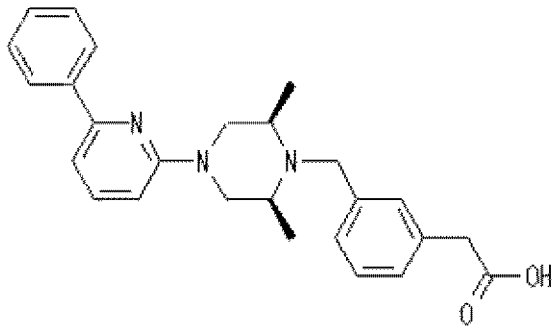
[化1258]



1H-NMR (Acetone) δ : 8.43 (1.0H, d, J = 2.54 Hz), 7.81 (1.0H, dd, J = 9.00, 2.54 Hz), 7.61-7.58 (2.0H, m), 7.45-7.24 (6.0H, m), 7.16 (1.0H, d, J = 7.69 Hz), 6.91 (1.0H, d, J = 9.00 Hz), 4.25 (2.0H, d, J = 11.81 Hz), 3.84 (2.0H, s), 3.63 (2.0H, s), 2.90-2.63 (4.0H, m), 1.10 (6.0H, d, J = 5.22 Hz).

実施例926

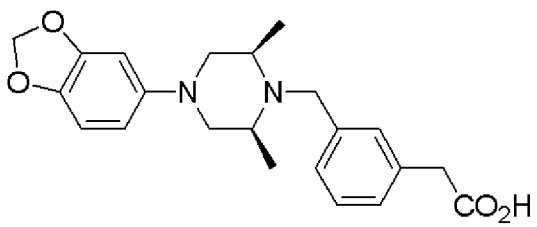
[化1259]



1H-NMR (Acetone) δ : 8.09-8.07 (2.0H, m), 7.60 (1.0H, dd, J = 7.76, 7.76 Hz), 7.48-7.34 (5.0H, m), 7.26 (1.0H, dd, J = 7.76, 7.76 Hz), 7.20-7.13 (2.0H, m), 6.79 (1.0H, d, J = 8.79 Hz), 4.32 (2.0H, d, J = 11.81 Hz), 3.83 (2.0H, s), 3.62 (2.0H, s), 2.93-2.67 (4.0H, m), 1.10 (2.0H, d, J = 5.70 Hz).

実施例927

[化1260]

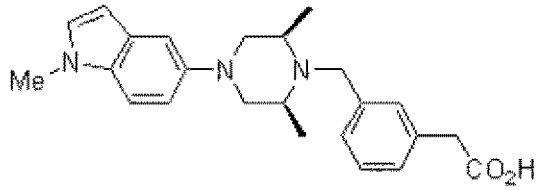


1H-NMR (DMSO-d6) δ : 1.00 (6H, d, J = 6.0 Hz), 2.35 (3H, t, J = 10.7 Hz), 2.61-2.73 (2H, m), 3.53 (2H, s), 3.75 (2H, s), 5.90 (2H, s), 6.32 (1H, dd, J = 8.5, 1.6 Hz)

, 6.65-6.78 (2H, m), 7.05-7.28 (4H, m).

実施例928

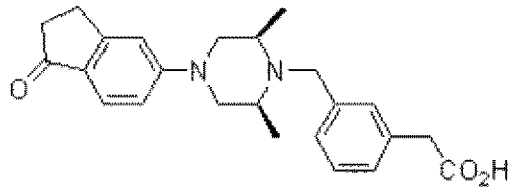
[化1261]



1H-NMR (DMSO-d6) δ : 1.03 (7H, d, J = 6.0 Hz), 2.35-2.46 (2H, m), 2.68-2.81 (2H, m), 3.55 (2H, s), 3.72 (3H, s), 3.79 (2H, s), 6.27 (1H, d, J = 2.2 Hz), 6.90-7.31 (8H, m).

実施例929

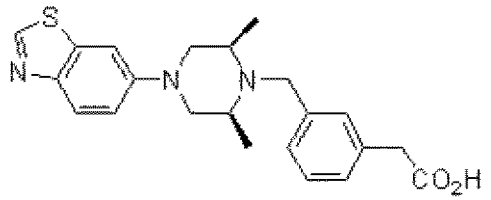
[化1262]



1H-NMR (DMSO-d6) δ : 1.03 (6H, d, J = 5.2 Hz), 2.61-2.76 (4H, m), 2.92-3.00 (2H, m), 3.53 (2H, s), 3.75 (2H, s), 3.83 (2H, d, J = 10.7 Hz), 6.93-7.28 (6H, m), 7.42 (1H, d, J = 8.5 Hz).

実施例930

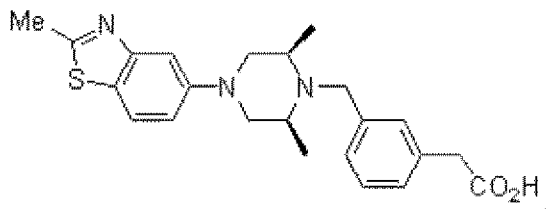
[化1263]



1H-NMR (DMSO-d6) δ : 1.04 (6H, d, J = 6.0 Hz), 2.50-2.58 (2H, m), 2.66-2.78 (2H, m), 3.54 (2H, s), 3.66 (2H, d, J = 11.5 Hz), 3.78 (2H, s), 7.06-7.31 (5H, m), 7.59 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.87 (1H, d, J = 9.1 Hz), 9.07 (1H, s).

実施例931

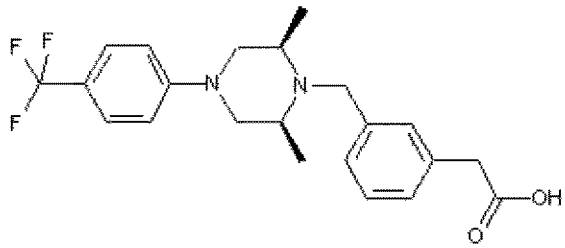
[化1264]



1H-NMR (DMSO-d6) δ : 1.04 (6H, d, J = 6.0 Hz), 2.45-2.75 (7H, m), 3.54 (2H, s), 3.61 (2H, d, J = 10.7 Hz), 3.78 (2H, s), 7.06-7.39 (6H, m), 7.78 (1H, d, J = 8.8 Hz).

実施例932

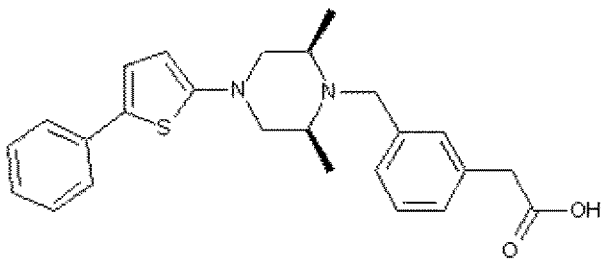
[化1265]



1H-NMR (Acetone) δ : 7.49 (2.0H, d, J = 8.66 Hz), 7.40 (1.0H, s), 7.35 (1.0H, d, J = 7.42 Hz), 7.26 (1.0H, dd, J = 7.42, 7.42 Hz), 7.16 (1.0H, d, J = 7.42 Hz), 7.08 (2 .0H, d, J = 8.66 Hz), 3.83 (2.0H, s), 3.75 (2.0H, d, J = 10.71 Hz), 3.62 (2.0H, s), 2. 84-2.66 (4.0H, m), 1.09 (6.0H, d, J = 5.77 Hz).

実施例933

[化1266]

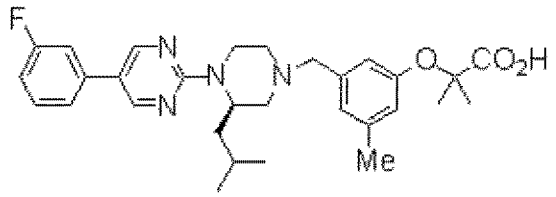


1H-NMR (Acetone) δ : 7.53-7.49 (2.0H, m), 7.41 (1.0H, s), 7.37-7.32 (3.0H, m), 7 .29 (1.0H, d, J = 4.39 Hz), 7.25 (1.0H, d, J = 7.42 Hz), 7.20-7.13 (3.0H, m), 6.17 (1.0H, d, J = 3.85 Hz), 3.85 (2.0H, s), 3.63 (2.0H, s), 3.43 (2.0H, d, J = 9.61 Hz), 2.

86-2.83 (2.0H, m), 2.70-2.66 (2.0H, m), 1.09 (6.0H, d, J = 6.32 Hz).

実施例934

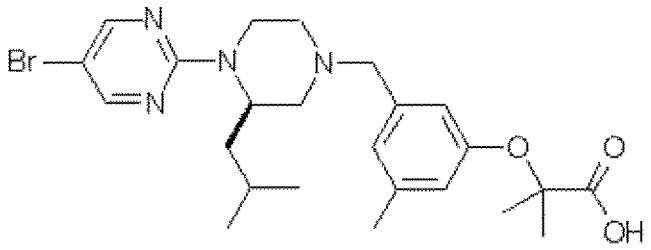
[化1267]



1H-NMR (DMSO-d6) δ : 8.72(2H, s), 7.59-7.40 (2H, m), 7.13(1H, t, J = 8.1Hz), 6.75 (1H, s), 6.66 (1H, s), 6.54(1H, s), 4.86(1H, br-s), 4.56(1H, d, J = 12.9Hz), 3.48-3.13 (3H, m), 2.86-2.72 (2H, m), 2.23 (3H, s), 2.10-1.90 (2H, m), 1.39 (1H, m), 0.91-0.87 (6H, m).

実施例935

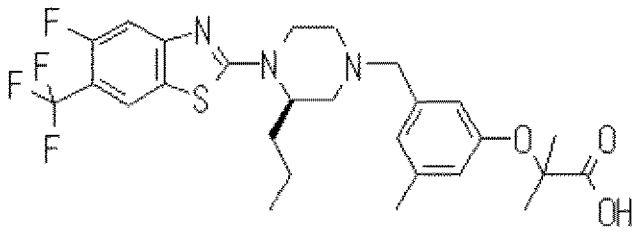
[化1268]



1H-NMR (DMSO-d6) δ : 8.72(2H, s), 6.75 (1H, s), 6.66 (1H, s), 6.54(1H, s), 4.86(1H, br-s), 4.56(1H, d, J = 12.9Hz), 3.48-3.13 (3H, m), 2.86-2.72 (2H, m), 2.23 (3H, s), 2.10-1.90 (2H, m), 1.39 (1H, m), 0.91-0.87 (6H, m).

実施例936

[化1269]

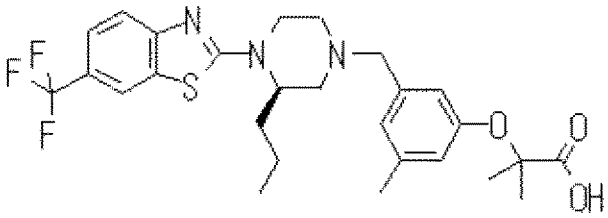


1H-NMR (DMSO-d6) δ : 8.23 (1.0H, d, J = 7.22 Hz), 7.42 (1.0H, d, J = 12.42 Hz), 6.73 (1.0H, s), 6.65 (1.0H, s), 6.54 (1.0H, s), 4.15-3.86 (2.0H, m), 3.53-3.20 (3.0

H, m), 2.92-2.75 (2.0H, m), 2.24 (3.0H, s), 2.20-2.05 (2.0H, m), 1.92-1.70 (2.0H, m), 1.52-1.48 (6.0H, m), 1.30-1.14 (2.0H, m), 0.90 (3.0H, t, J = 7.30 Hz).

実施例937

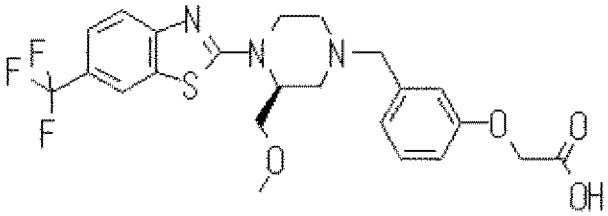
[化1270]



MS(ESI) 534[M-H]-

実施例938

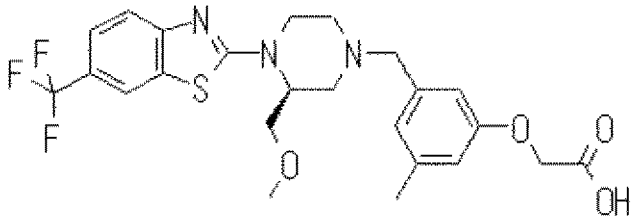
[化1271]



MS(ESI) 494[M-H]-

実施例939

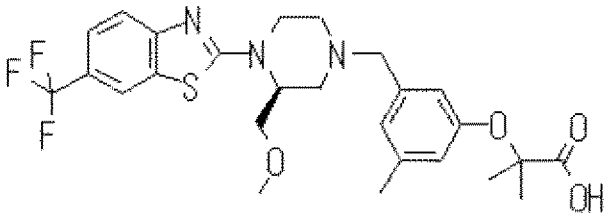
[化1272]



MS(ESI) 508[M-H]-

実施例940

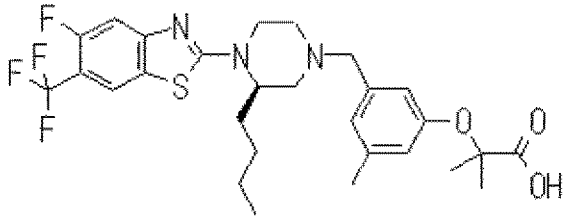
[化1273]



MS(ESI) 536[M-H]-

実施例941

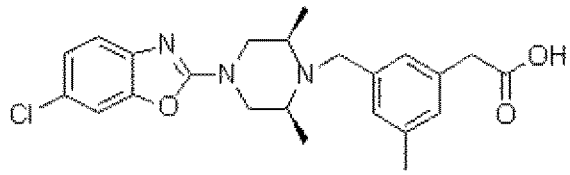
[化1274]



1H-NMR (300MHz, DMSO-d6) δ 0.85 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.13-1.35 (4H, m), 1.50 (6H, s), 1.75-1.94 (2H, m), 2.12-2.17 (2H, m), 2.24 (3H, s), 2.78-2.90 (2H, m), 3.33-3.53 (3H, m), 4.02 (2H, m), 6.54 (1H, s), 6.65 (1H, s), 6.74 (1H, s), 7.43 (1H, d, J=12.0 Hz), 8.23 (1H, d, J=7.2 Hz), 12.97 (1H, br s)

実施例942

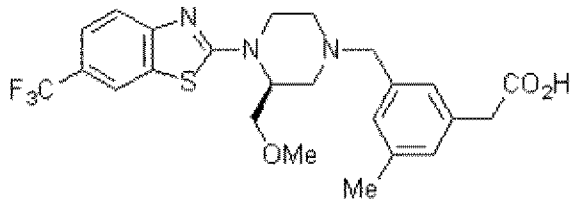
[化1275]



MS(ESI) m/z 428[M+H]+

実施例943

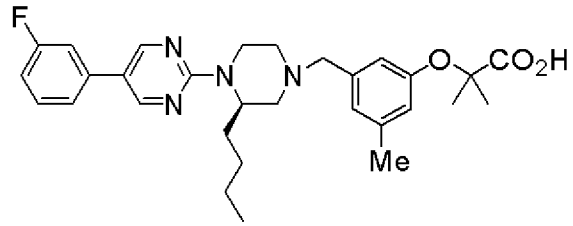
[化1276]



TLC_Rf = 0.55 (MeOH:CHCl3 = 1:10)

実施例944

[化1277]

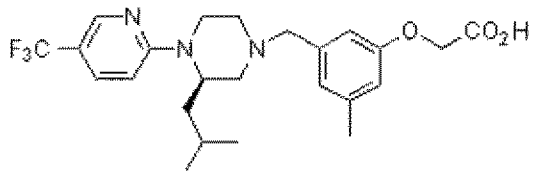


1H-NMR (300MHz, DMSO-d6) d 0.83 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.06-1.33 (4H, m), 1.51 (6H, s), 1.61-1.91 (2H, m), 1.98-2.05 (2H, m), 2.26 (3H, s), 2.78-2.90 (2H, m), 3.11-3.55 (3H, m), 4.55 (1H, d, =12.3 Hz), 4.72 (1H, m), 6.54 (1H, s), 6.66 (1H, s), 6.75 (1H, s), 7.14 (1H, m), 7.45-7.55 (3H, m), 8.72 (2H, s)

[0195] 同様にして合成される以下の化合物も本発明に含まれる。

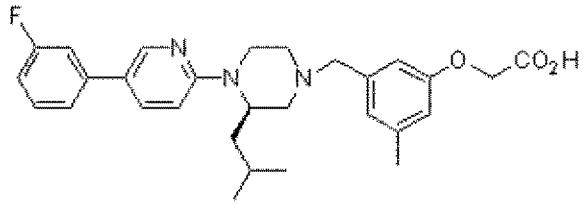
化合物I－1

[化1278]



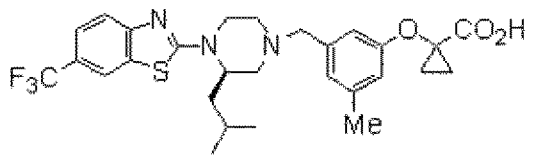
化合物I－2

[化1279]



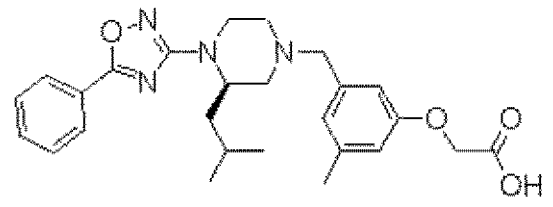
化合物I－3

[化1280]



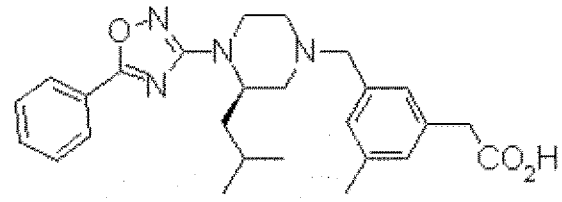
化合物I－4

[化1281]



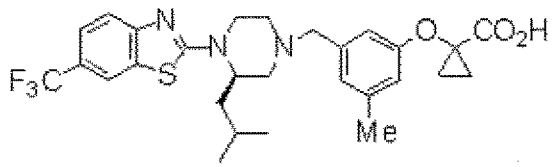
化合物I－5

[化1282]



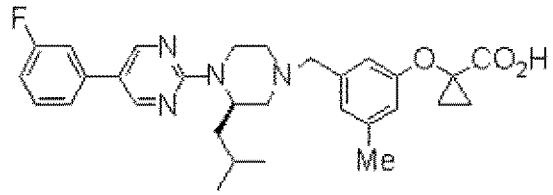
化合物I－6

[化1283]



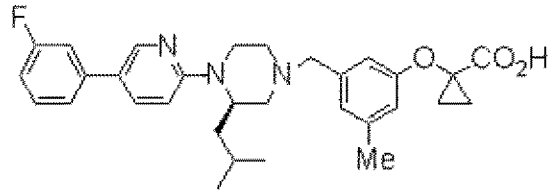
化合物I－7

[化1284]



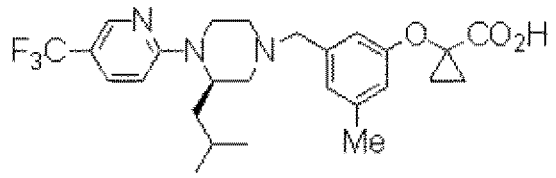
化合物I－8

[化1285]



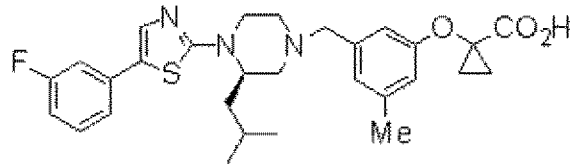
化合物I－9

[化1286]



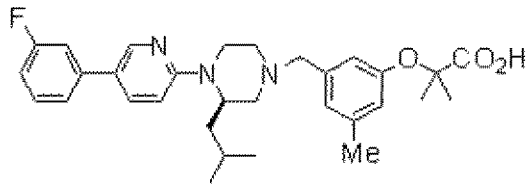
化合物I－10

[化1287]



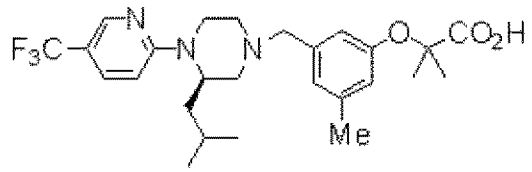
化合物I－11

[化1288]



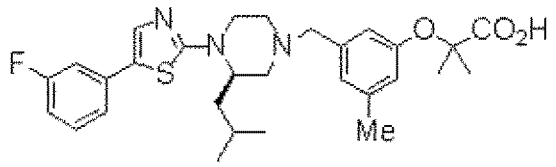
化合物I－12

[化1289]



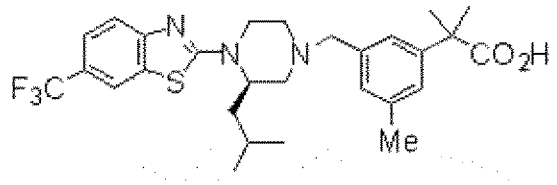
化合物I－13

[化1290]



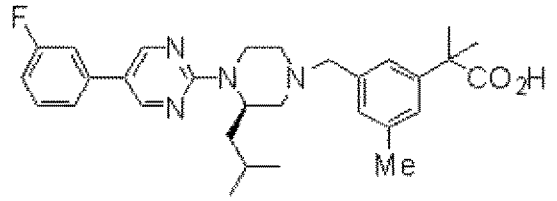
化合物I－14

[化1291]



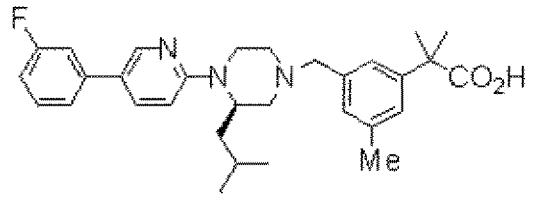
化合物I－15

[化1292]



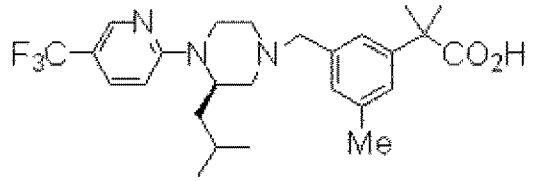
化合物I－16

[化1293]



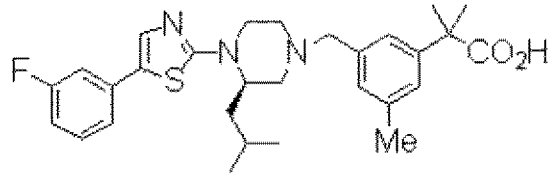
化合物I－17

[化1294]



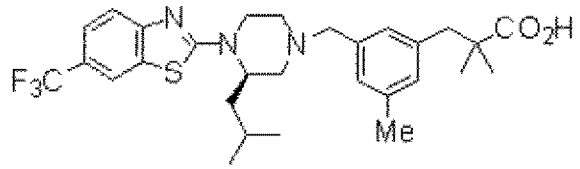
化合物I－18

[化1295]



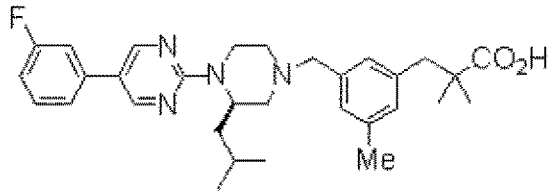
化合物I－19

[化1296]



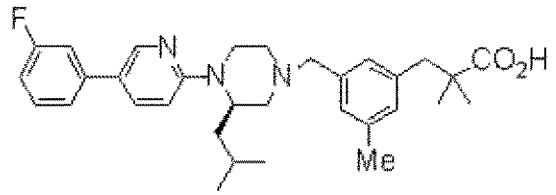
化合物I－20

[化1297]



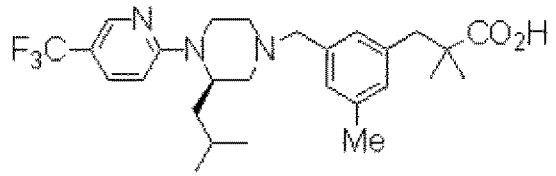
化合物I－21

[化1298]



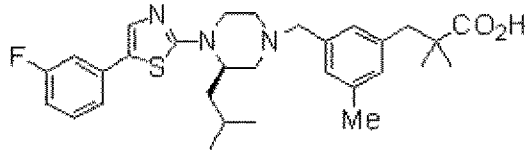
化合物I－22

[化1299]



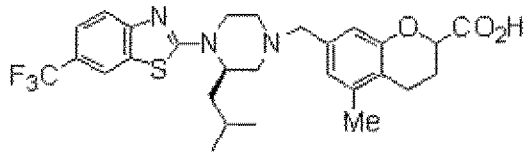
化合物I－23

[化1300]



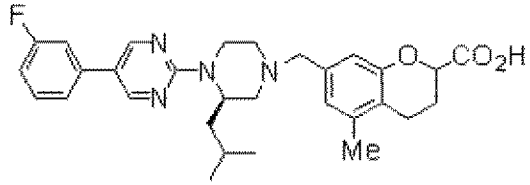
化合物I－24

[化1301]



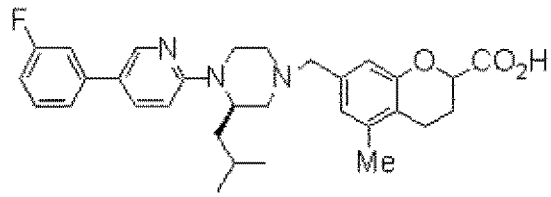
化合物I－25

[化1302]



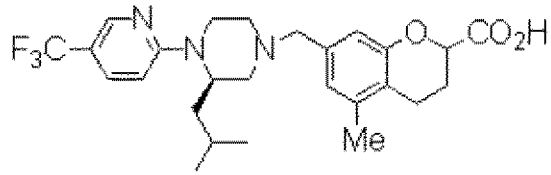
化合物I－26

[化1303]



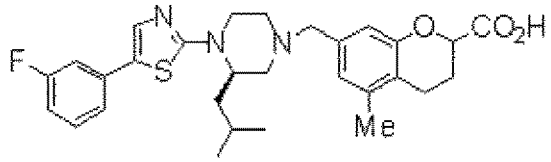
化合物I－27

[化1304]



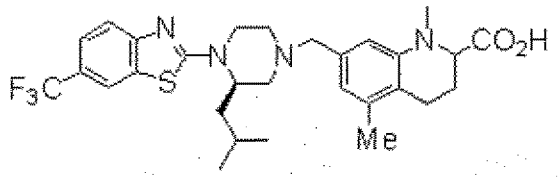
化合物I－28

[化1305]



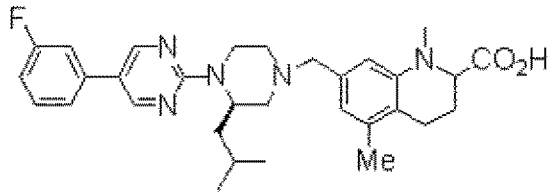
化合物I－29

[化1306]



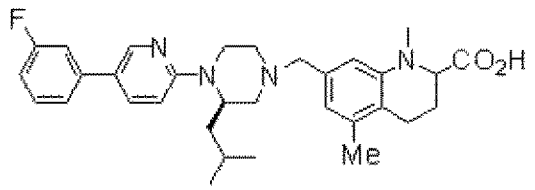
化合物I－30

[化1307]



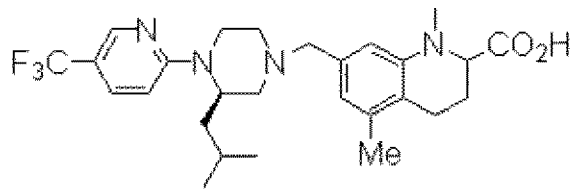
化合物I－31

[化1308]



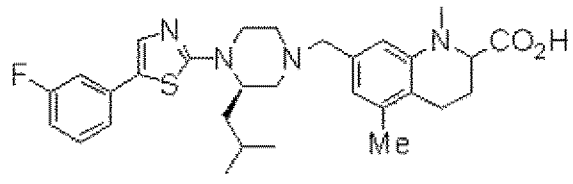
化合物I－32

[化1309]



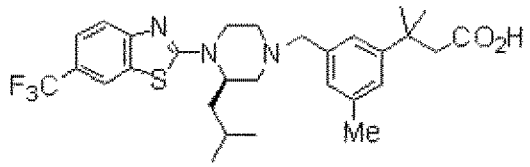
化合物I－33

[化1310]



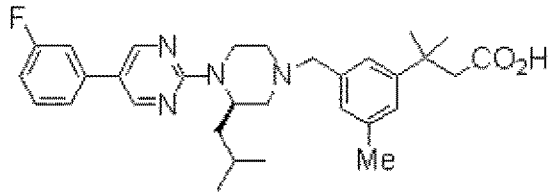
化合物I－34

[化1311]



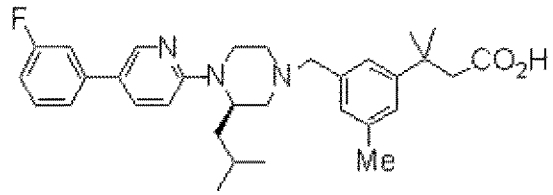
化合物I－35

[化1312]



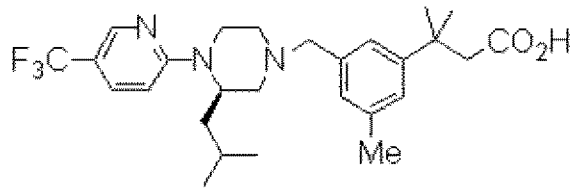
化合物I－36

[化1313]



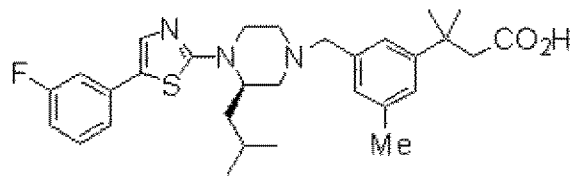
化合物I－37

[化1314]



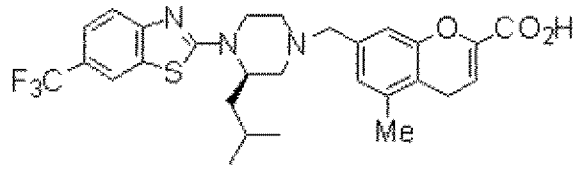
化合物I－38

[化1315]



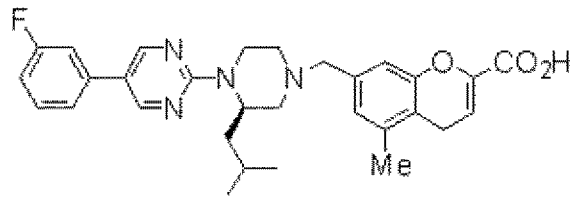
化合物I－39

[化1316]



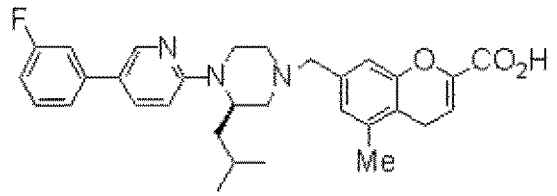
化合物I－40

[化1317]



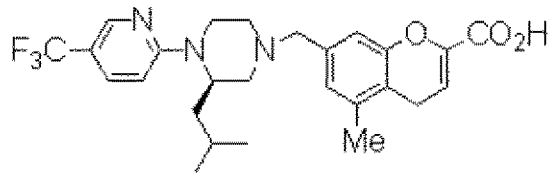
化合物I－41

[化1318]



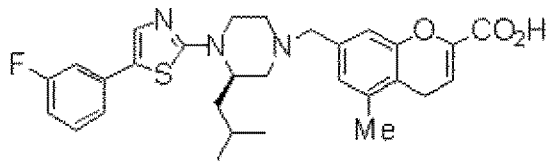
化合物I－42

[化1319]



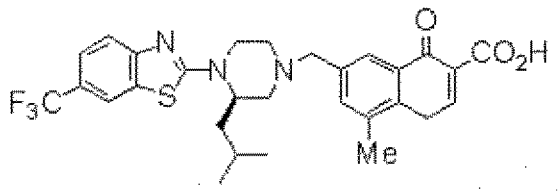
化合物I－43

[化1320]



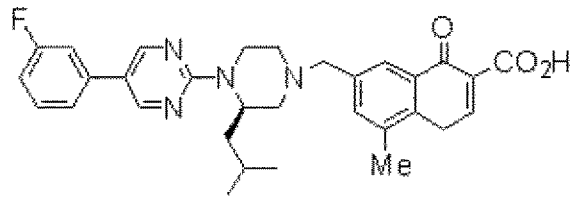
化合物I－44

[化1321]



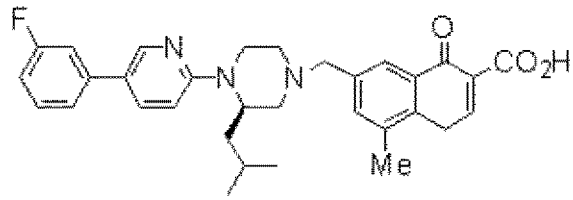
化合物I－45

[化1322]



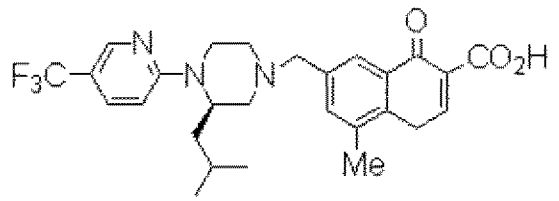
化合物I－46

[化1323]



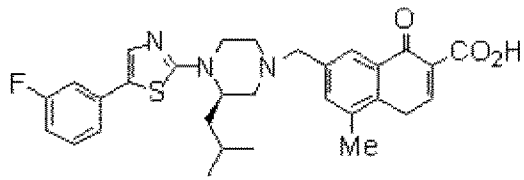
化合物I－47

[化1324]



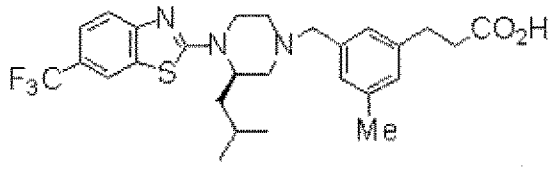
化合物I－48

[化1325]



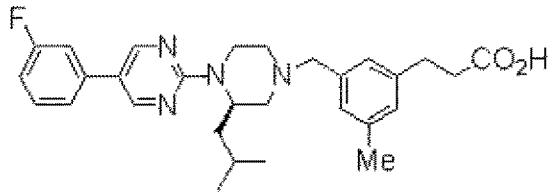
化合物I－49

[化1326]



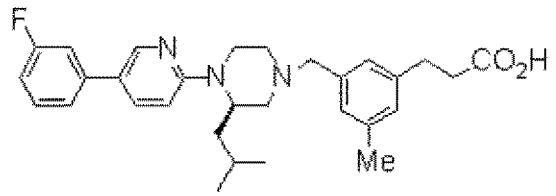
化合物I－50

[化1327]



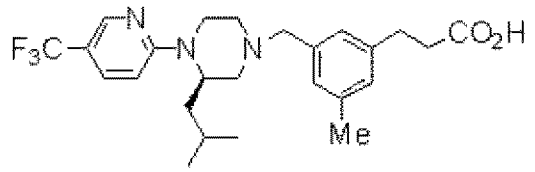
化合物I－51

[化1328]



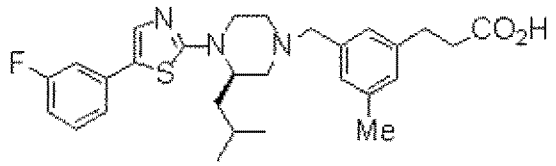
化合物I－52

[化1329]



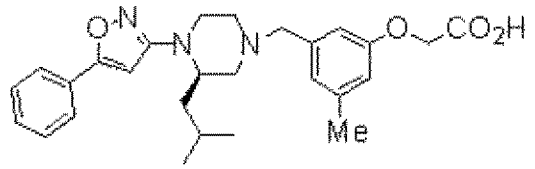
化合物I－53

[化1330]



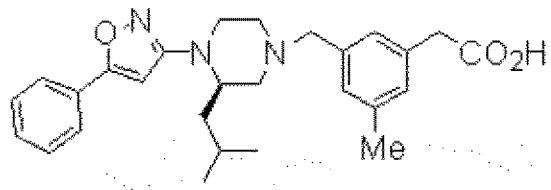
化合物I－54

[化1331]



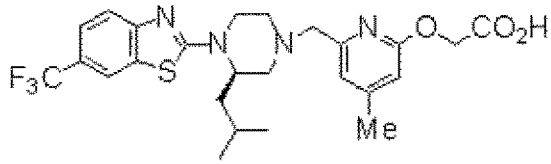
化合物I－55

[化1332]



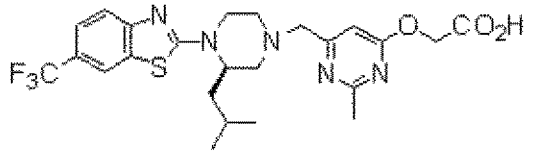
化合物I－56

[化1333]



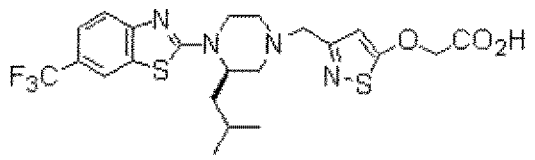
化合物I－57

[化1334]



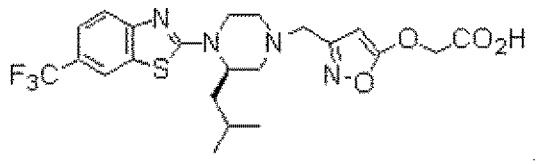
化合物I－58

[化1335]



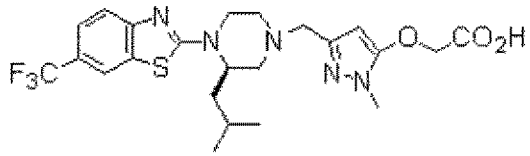
化合物I－59

[化1336]



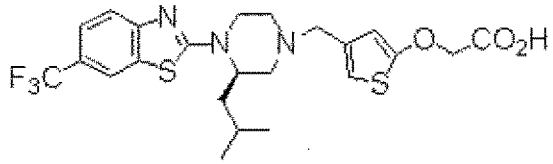
化合物I－60

[化1337]



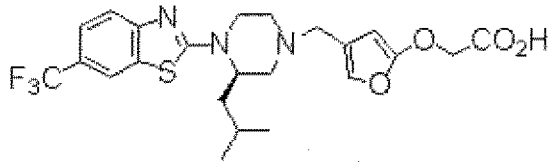
化合物I－61

[化1338]



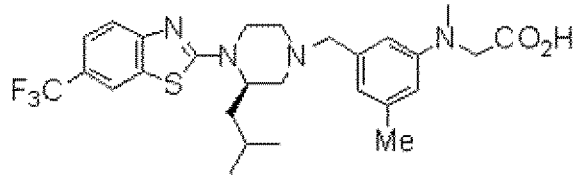
化合物I－62

[化1339]



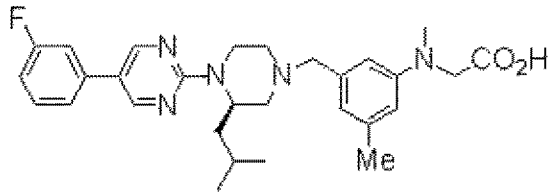
化合物I－63

[化1340]



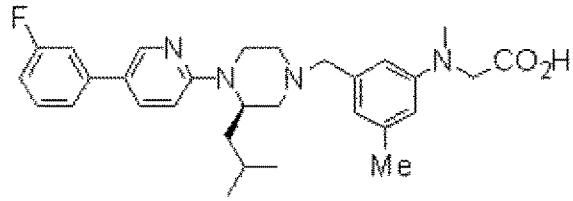
化合物I－64

[化1341]



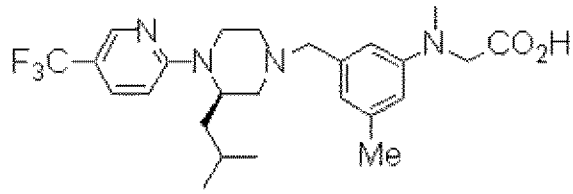
化合物I－65

[化1342]



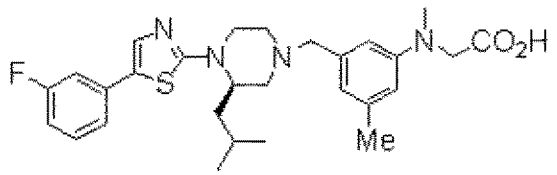
化合物I－66

[化1343]



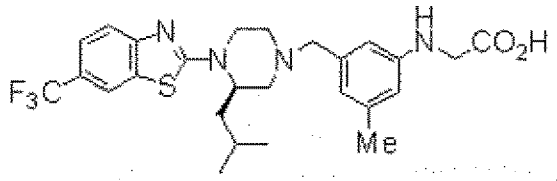
化合物I－67

[化1344]



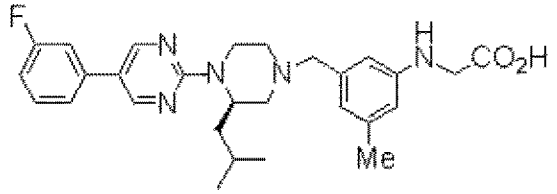
化合物I－68

[化1345]



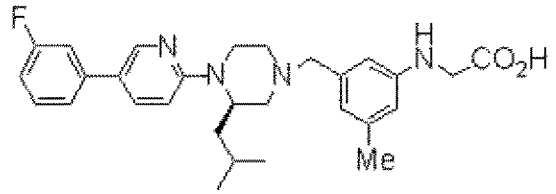
化合物I－69

[化1346]



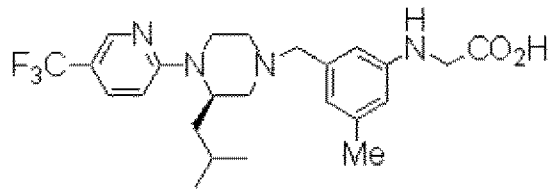
化合物I－70

[化1347]



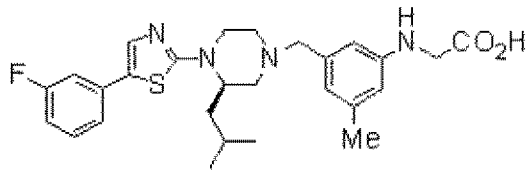
化合物I－71

[化1348]



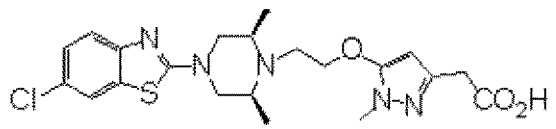
化合物I－72

[化1349]



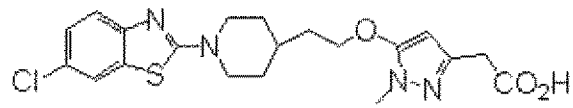
化合物I－73

[化1350]



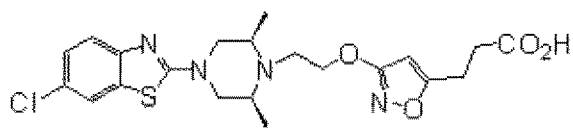
化合物I－74

[化1351]



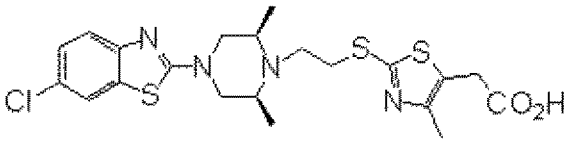
化合物I－75

[化1352]



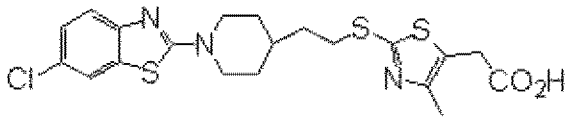
化合物I－76

[化1353]



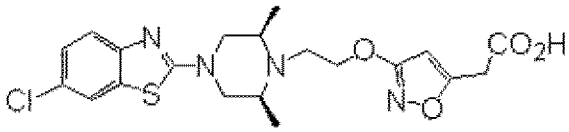
化合物I－77

[化1354]



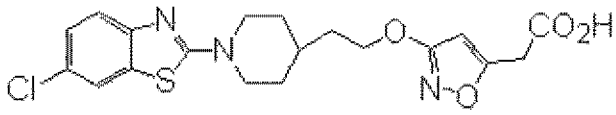
化合物I－78

[化1355]



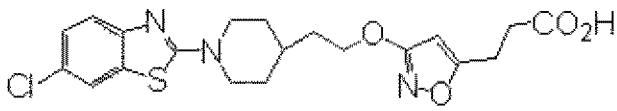
化合物I－79

[化1356]

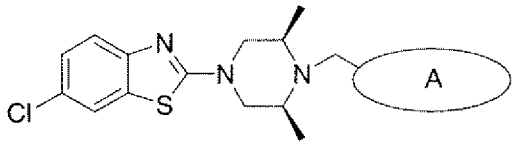


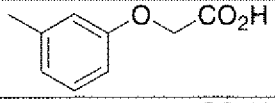
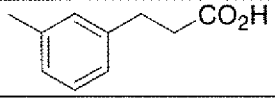
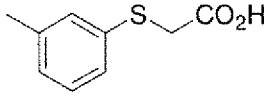
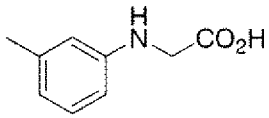
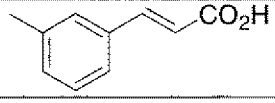
化合物I－80

[化1357]

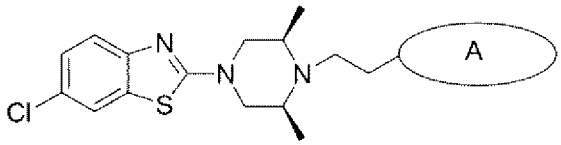


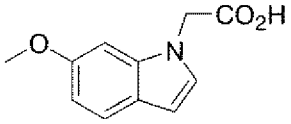
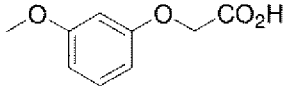
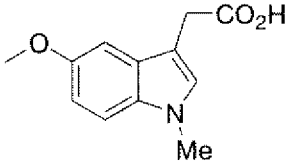
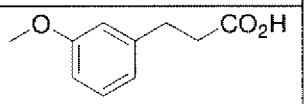
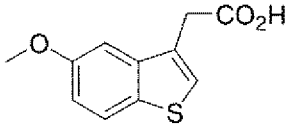
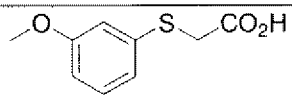
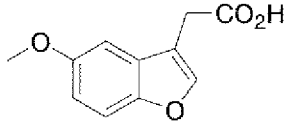
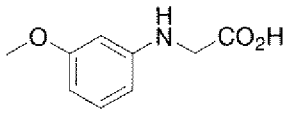
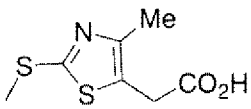
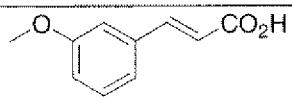
[表1]



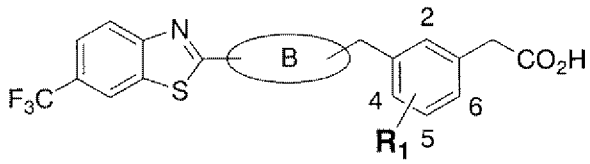
No.	A
X-1	
X-2	
X-3	
X-4	
X-5	

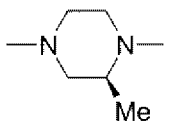
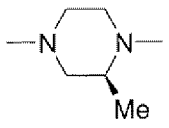
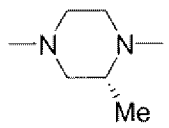
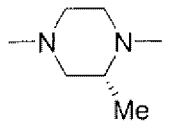
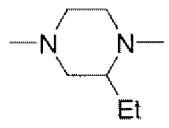
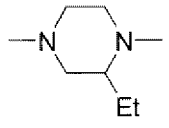
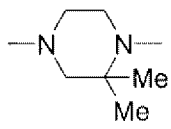
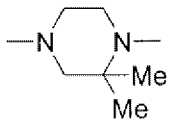
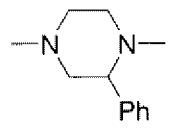
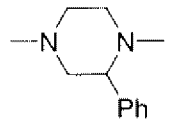
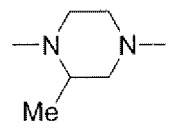
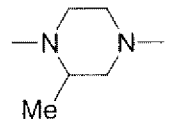
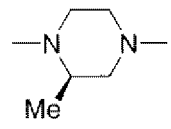
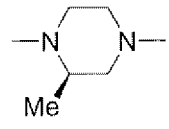
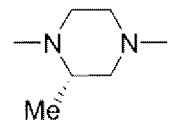
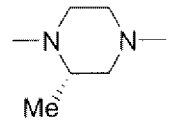
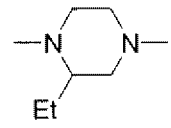
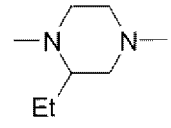
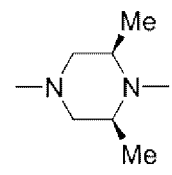
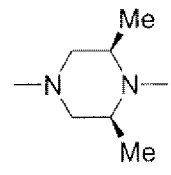
[表2]



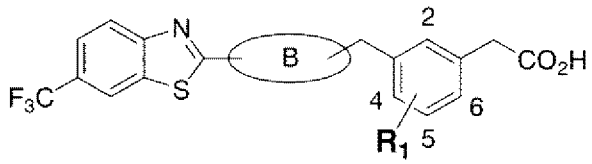
No.	A	No.	A
X-6		X-11	
X-7		X-12	
X-8		X-13	
X-9		X-14	
X-10		X-15	

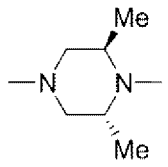
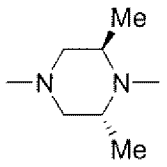
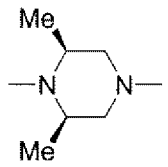
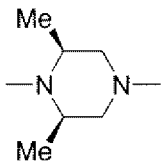
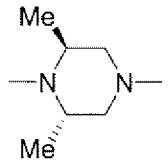
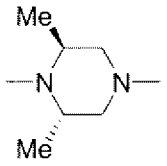
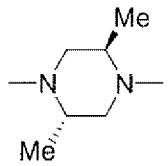
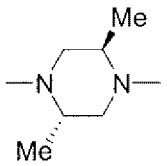
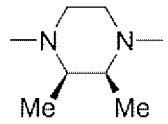
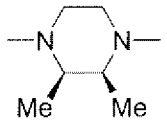
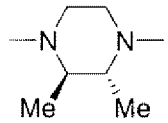
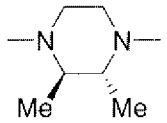
[表3]



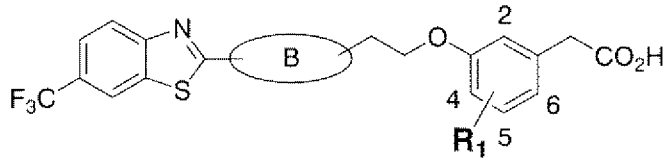
No.	R1	B	No.	R1	B
Y-1	H		Y-18	5-Me	
Y-2	H		Y-19	5-Me	
Y-3	H		Y-20	5-Me	
Y-4	H		Y-21	5-Me	
Y-5	H		Y-22	5-Me	
Y-6	H		Y-23	5-Me	
Y-7	H		Y-24	5-Me	
Y-8	H		Y-25	5-Me	
Y-9	H		Y-26	5-Me	
Y-10	H		Y-27	5-Me	

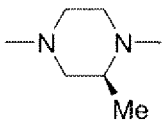
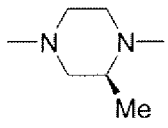
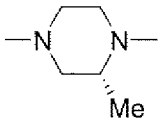
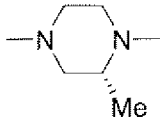
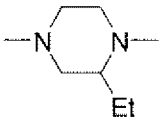
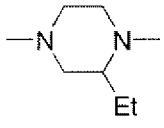
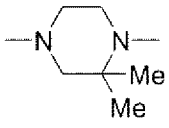
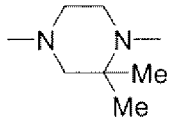
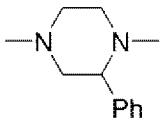
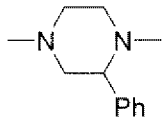
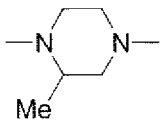
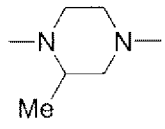
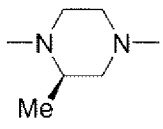
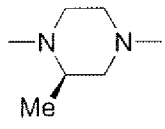
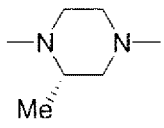
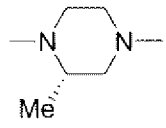
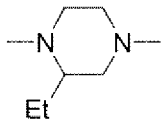
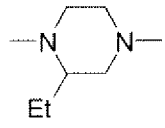
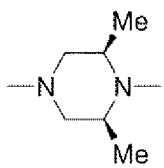
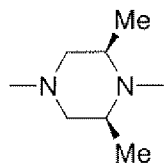
[表4]



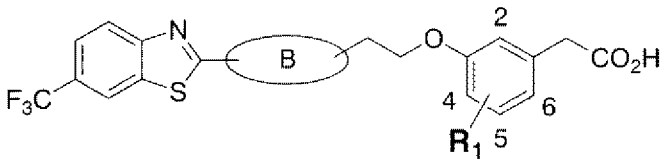
No.	R1	B	No.	R1	B
Y-11	H		Y-28	5-Me	
Y-12	H		Y-29	5-Me	
Y-13	H		Y-30	5-Me	
Y-14	H		Y-31	5-Me	
Y-15	H		Y-32	5-Me	
Y-16	H		Y-33	5-Me	
Y-17	H		Y-34	5-Me	

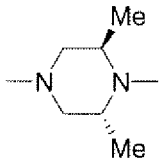
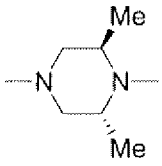
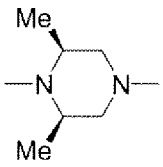
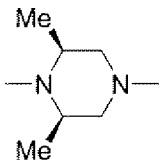
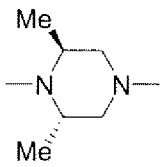
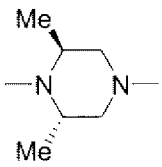
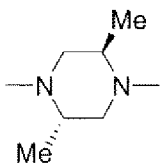
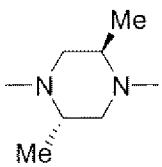
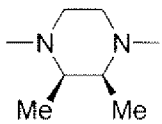
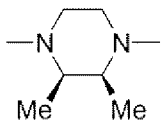
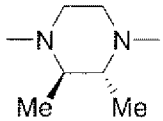
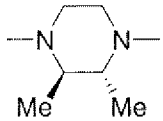
[表5]



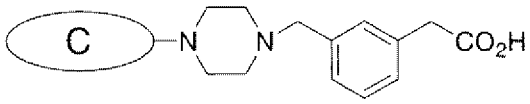
No.	R1	B	No.	R1	B
Y-35	H		Y-52	4-Cl	
Y-36	H		Y-53	4-Cl	
Y-37	H		Y-54	4-Cl	
Y-38	H		Y-55	4-Cl	
Y-39	H		Y-56	4-Cl	
Y-40	H		Y-57	4-Cl	
Y-41	H		Y-58	4-Cl	
Y-42	H		Y-59	4-Cl	
Y-43	H		Y-60	4-Cl	
Y-44	H		Y-61	4-Cl	

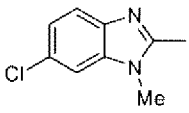
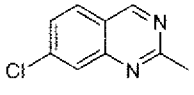
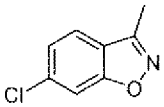
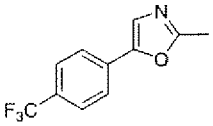
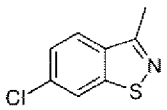
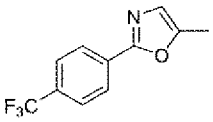
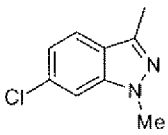
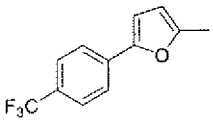
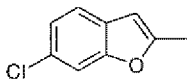
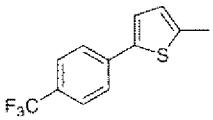
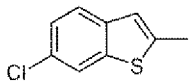
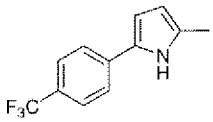
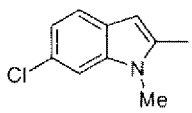
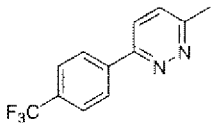
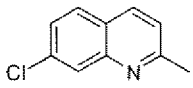
[表6]



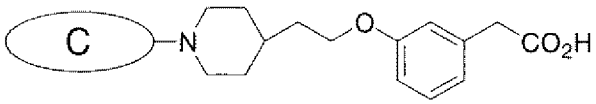
No.	R1	B	No.	R1	B
Y-45	H		Y-62	4-Cl	
Y-46	H		Y-63	4-Cl	
Y-47	H		Y-64	4-Cl	
Y-48	H		Y-65	4-Cl	
Y-49	H		Y-66	4-Cl	
Y-50	H		Y-67	4-Cl	
Y-51	H		Y-68	4-Cl	

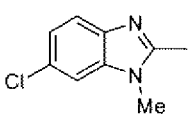
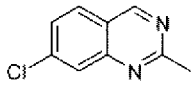
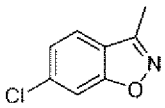
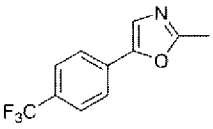
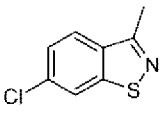
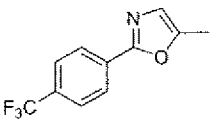
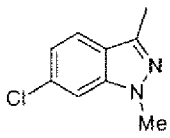
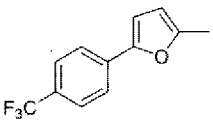
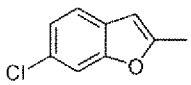
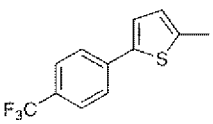
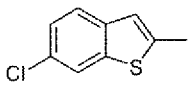
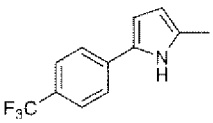
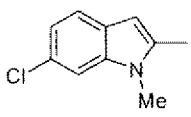
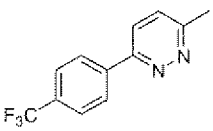
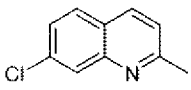
[表7]



No.	C	No.	C
Z-1		Z-9	
Z-2		Z-10	
Z-3		Z-11	
Z-4		Z-12	
Z-5		Z-13	
Z-6		Z-14	
Z-7		Z-15	
Z-8			

[表8]



No.	C	No.	C
Z-16		Z-24	
Z-17		Z-25	
Z-18		Z-26	
Z-19		Z-27	
Z-20		Z-28	
Z-21		Z-29	
Z-22		Z-30	
Z-23			

[0196] 試験例1 PPARδおよびαに対する転写活性化試験

PPAR遺伝子転写活性化アッセイはキメラ転写因子による核内レセプターの活性検出系を用いた。すなわち酵母の転写因子であるGAL4のDNA結合ドメインとレセプターのリガンド結合ドメインとの融合蛋白質を発現するプラスミドおよびレポータープラスミドの2つのプラスミドをCHO細胞へ一過性にトランスフェクションし、レポータープラスミドにコードされているGAL4の認識配列を含むプロモーターの活性を指標

にすることによりレセプターの活性化度を検出するものである。

[0197] プラスミド:ヒトPPARδ(hPPARδ)およびα(hPPARα)のリガンド結合領域(δ:aa 139～C末端;α:aa 167～C末端)はHuman Universal Quick-Clone cDNA(CLONTECH社)を用いてPCR増幅により得た。増幅されたcDNAはそれぞれpCR2.1-TOPOベクター(Invitrogen社)にサブクローニングした後、シークエンスを行い塩基配列を確認した。得られた各々のcDNAフラグメントをさらにpBINDベクター(Promega社)にサブクローニングすることにより、酵母転写因子GAL4のDNA結合ドメインとの融合蛋白質を発現するプラスミドを構築した。レポータープラスミドはpG51ucベクター(Promega社)を使用した。

[0198] 細胞培養およびトランスフェクション:CHO細胞を10%FBS-αMEM中で培養した。96ウェルプレート(Costar社)を用いて、トリプシン処理にて剥離したCHO細胞を1ウェル当たり20000個、および上記の手順にて得られた2つのプラスミドを1ウェル当たりそれぞれ25ngを製造者のインストラクションに従いFuGene試薬(Roche社)を用いてトランスフェクションした。

[0199] 転写活性化能の測定:上記手順にてトランスフェクションしたCHO細胞をDMSOに溶解した試験化合物があらかじめ0.5μlスポットされた各ウェルに100μlずつ分注した。細胞と試験化合物は共に24時間CO_2インキュベーター内にて培養した後、ルシフェラーゼ発光基質ピッカジーンLT2.0(東洋インキ社)を1ウェル当たり100μl添加することによってルシフェラーゼ活性を測定した。測定はLUMINOUS CT-9000D(DIA-IATRON社)を用いた。

[0200] PPARδについては、得られた発光量から飽和発光量の1/2量を示す試験化合物の濃度をエクセルにて計算し、試験化合物のPPARδ活性化作用におけるEC_{50}値を算出した。結果を表9に示す。

[0201] [表9]

実施例番号	EC_{50} (μM)		
	hPPARδ	hPPARα	hPPARγ
474	0.0045	0.35	0.20
503	0.91	1.5	>10
519	0.02	0.54	0.8
562	0.029	>10	1.9
590	0.026	>10	>10
597	0.0075	0.27	0.69
612	0.049	0.57	2.2
630	0.023	2.6	4.2
652	0.28	>10	>10
679	0.013	0.96	0.58
699	0.041	1.00	0.76
707	0.019	2.50	3.30
854	0.0044	>10	>10

[0202] 試験例2 CYP2C9酵素阻害試験

CYP2C9酵素阻害試験は、ヒト肝ミクロソームを用いて、CYP2C9の典型的な反応であるトルブタミド4位水酸化活性を指標にして行った。

反応条件は以下のとおり:基質、5μM トルブタミド(^{14}C標識化合物);反応時間、30分;反応温度、37℃;蛋白濃度、0.25mg/mL(ヒト肝ミクロソーム、15pol、Lot.210296、米国XenoTech社)。

HEPES Buffer(pH7.4)中に蛋白(ヒト肝ミクロソーム)、薬物溶液、基質を上記の組成で加え、反応の補酵素であるNADPHを添加して反応を開始した。所定の時間反応後、2N 塩酸溶液を加え除蛋白することによって反応を停止した。クロロホルムで残存する基質薬物および生成する代謝物を抽出し、溶媒を留去したものをメタノールで再溶解した。これをTLCにスポットして、クロロホルム:メタノール:酢酸=90:10:1で展開し、イメージングプレートに約14~20時間コンタクトさせた後、BAS2000で解析した。代謝物であるトルブタミド4位水酸化体の生成活性について、薬物を溶解した溶媒を反応系に添加したものをコントロール(100%)とし、被検薬物溶液を加えたものの残存活性(%)を算出し、本発明化合物のCYP2C9酵素に対する阻害が小さいことを確認した。

[0203] 試験例3

代謝安定性について

肝ミクロソームによる代謝安定性評価:トリス塩酸バッファー(pH7.4)中にNADPH(終濃度1mM, 酸化的代謝の場合)、肝ミクロソーム(終濃度0.5 mg protein/ml)および各化合物(終濃度2μM)を添加し、37℃で0および30分間反応させた。グルクロン酸抱合の場合は、NADPHに代えてUDPGA(終濃度5mM)を添加した。反応液の倍量のアセトニトリル/メタノール=1/1(v/v)を添加し反応を停止した後、その遠心上清中の化合物をHPLCで測定した。0および30分の値の比較から代謝反応による消失量を算出し、本発明化合物の代謝安定性を確認した。

[0204] 試験例4

溶解性について

本発明化合物と測定溶媒(JP-2液、20mMタウロコール酸Na含有JP-2液)を37℃で3時間攪拌後、0.45μmのフィルターで濾過し、濾液の濃度をHPLC法により測定し、本発明化合物の溶解性を確認した。

[0205] 試験例5

毒性について

ラットに本発明化合物 (30～300mg/kg/day)を投与する。投与後のラットの死亡数、状態、摂餌量、体重を確認し、病理組織学的検査等を行う。

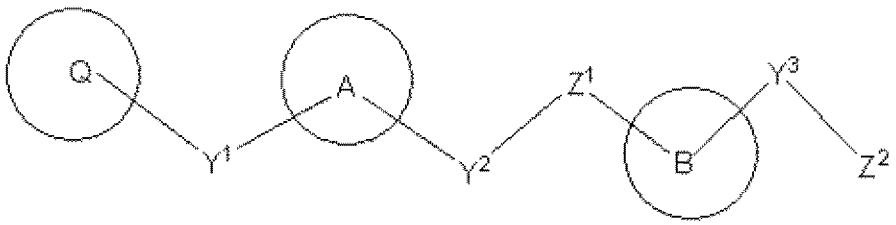
また、血液学的検査として、投与数日後に採血、血液処理後にPT、APTTおよびFbgを検査する。外因系血液凝固因子(F-II, F-V, F-VII, F-X)および内因系血液凝固因子(F-VIII, F-IX, F-XI, F-XII)の活性を測定する。外因系血液凝固因子および内因系血液凝固因子は、ラットの血漿にそれぞれ測定対象の因子欠乏血漿(デイドベーリングマールブルグ社)を添加してプレインキュベーション後、PT測定法(外因系)およびAPTT測定法(内因系)により凝固時間を測定する。対照群ラットの血漿を混合し、この血漿をオーレンベロナール緩衝液で順次倍希釈したものを標準物質として検量線を作成し、因子欠乏血漿を用いた凝固時間法により測定した凝固時間と検量線から活性パーセントを算出し、無処置ラットの血漿に対する活性パーセントにより各凝固因子活性を評価する。

以上によって、本発明化合物の毒性を確認することができる。

請求の範囲

[1] 式(I):

[化1]



(I)

環Qは置換されていてもよい単環アリール、置換されていてもよい単環ヘテロアリール、置換されていてもよい縮合アリールまたは置換されていてもよい縮合ヘテロアリール(但し、環Qは非置換11H-ジベンズ[b, e]-アゼピン-6-イルではない)であり、

Y^1は単結合、$-NR^6-$または$-NR^6-CO-$(ここでR^6は水素または置換されていてもよい低級アルキルである)であり、

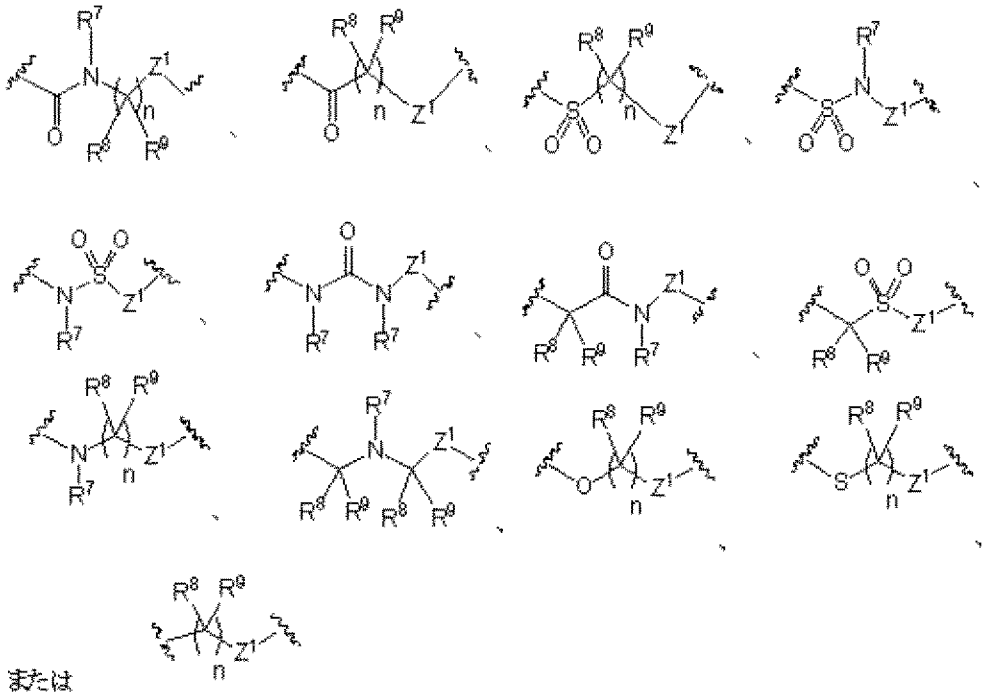
但し、環Qが非置換単環アリールの場合、Y^1は$-NR^6-CO-$であり、

環Qが単環アリールかつY^1が単結合の場合、環Qはハロゲン化アルキルで置換されたフェニルであり、

環Aは置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環ジイル(但し、Y^1が単結合の場合、環Qは環Aを構成する窒素原子と結合する)であり、

式:$-Y^2Z^1-$は

[化2]



または

で示される基(但し、－Y^2Z^1－は－SO_2－ではなく、環Qが非置換ベンゾチアゾール-2-イルまたはベンゾオキサゾール-2-イルの場合、－Y^2Z^1－が－CH_2－CH_2－O－または－O－でない)であり、

R^7は各々独立して水素、置換されていてもよい低級アルキルまたは置換されていてもよいシクロアルキルであり、

R^8およびR^9は各々独立して水素または置換されていてもよい低級アルキルであり、

nは0～3の整数であり、

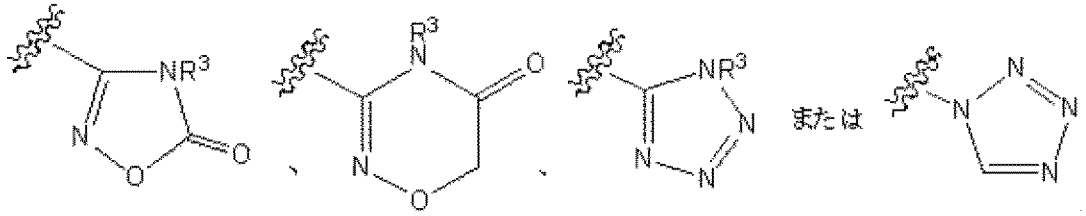
Z^1は単結合、－O－、－S－または－NR^9－(ここでR^9は水素、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいアシル、置換されていてもよい低級アルキルスルホニルまたは置換されていてもよいアリールスルホニルである)であり、

環Bは置換されていてもよい芳香族炭素環ジイルまたは置換されていてもよい芳香族ヘテロ環ジイルであり、

Y^3は単結合、置換されていてもよく、－O－が介在していてもよい低級アルキレン、－O－が介在していてもよいシクロアルキレンまたは置換されていてもよい低級アルケニレンであり、

Z^2は$COOR^3$、$C(=NR^3)NR^{14}OR^{15}$、CONHCN、

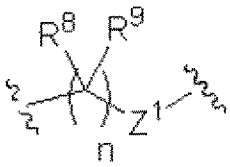
[化3]



(ここでR^3、R^{14}およびR^{15}は各々独立して水素、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルケニル、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールである)である、

(但し、式:$-Y^2Z^1-$が

[化4]

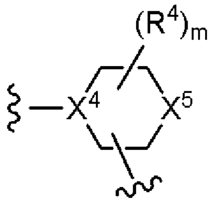
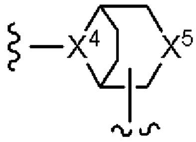
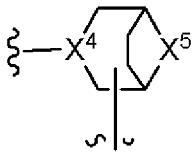
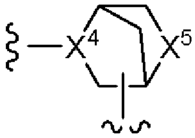
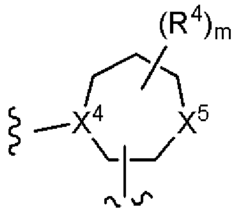
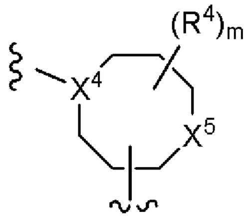
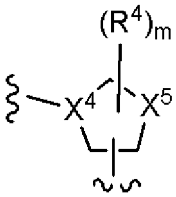
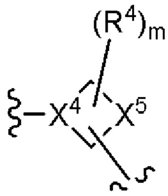
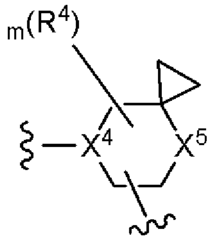
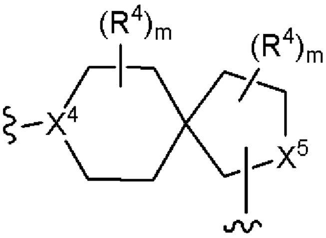


で示される基であり、nが0であり、Z^1が単結合の場合は除く)

で示される化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[2] 環Aが

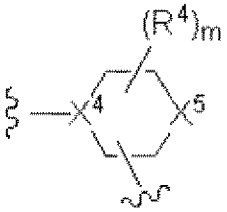
[化5]


、

、

、

、

、

、

、

、

、または


[ここでX^4はNまたはCR^5(ここでR^5は水素または置換されていてもよい低級アルキルである)であり、X^5はO、S、NR^{16}または$CR^{17}R^{18}$(ここでR^{16}～R^{18}はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよい低級アルキル、シアノ、置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環式基、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよい低級アルコキシ、アリール低級アルキルまたは置換されていてもよいシクロアルキルである)である。但し、X^4がCR^5かつX^5が$CR^{17}R^{18}$の場合は除く。R^4は各々独立して、ハロゲン、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルケニル、置換されていてもよい低級アルキニル、置換されていてもよい低級アルコキシまたは置換されていてもよいアリールであり、mは0～2の整数である。X^4からの結合手はY^1と結合し、他方の結合手はY^2と結合する。X^5がNR^{16}または$CR^{17}R^{18}$の場合、該他方の結合手はX^5と結合していてもよい。]で示される基である、請求項1記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[3] 環Aが

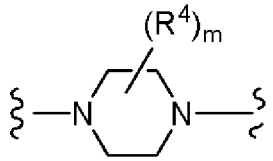
[化6]



[ここでX^4はNまたはCR^5(ここでR^5は水素または置換されていてもよい低級アルキルである)であり、X^5はNR^{16}または$CR^{17}R^{18}$(ここでR^{16}～R^{18}はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよい低級アルキル、シアノ、置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環式基、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよい低級アルコキシ、アリール低級アルキルまたは置換されていてもよいシクロアルキルである)である。R^4は各々独立して、ハロゲン、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルケニル、置換されていてもよい低級アルキニル、置換されていてもよい低級アルコキシまたは置換されていてもよいアリールであり、mは0～2の整数である。X^4からの結合手はY^1と結合し、他方の結合手はY^2と結合する。該他方の結合手はX^5と結合していてもよい。]で示される基である、請求項1記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[4] 環Aが

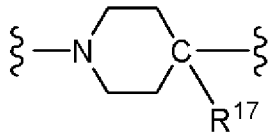
[化7]



(R^4は各々独立して、ハロゲン、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルケニル、置換されていてもよい低級アルキニルまたは置換されていてもよい低級アルコキシであり、mは1または2の整数である。)で示される基である、請求項1記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[5] 環Aが

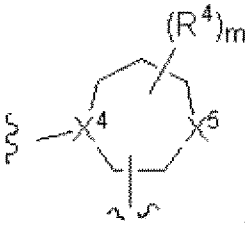
[化8]



(R^{17}は置換されていてもよい低級アルキル、シアノ、置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環式基、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよい低級アルコキシ、アリール低級アルキルまたは置換されていてもよいシクロアルキルである。Nからの結合手はY^1と結合し、Cからの結合手はY^2と結合する。)で示される基である、請求項1記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[6] 環Aが

[化9]



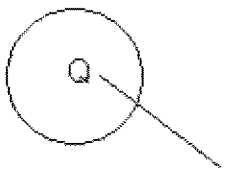
[ここでX^4はNまたはCR^5(ここでR^5は水素または置換されていてもよい低級アルキルである)であり、X^5はNR^{16}または$CR^{17}R^{18}$(ここでR^{16}～R^{18}はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよい低級アルキル、シアノ、置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環式基、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよい低級アルコキシ、アリール低級アルキルまたは置換されていてもよいシクロアルキルである)である。但し、X^4がCR^5かつX^5が$CR^{17}R^{18}$の場合は除く。R^4は各々独立して、ハロゲン、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルケニル、置換されていてもよい低級アルキニル、置換されていてもよい低級アルコキシまたは置換されていてもよいアリールであり、mは0～2の整数である。X^4からの結合手はY^1と結合し、他方の結合手はY^2と結合する。該他方の結合手はX^5と結合していてもよい。]で示される基である、請求項1記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[7] 環Qが置換された縮合ヘテロアリールである、請求項1または2記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[8] 環Qが置換されたベンゾフリル、置換されたベンゾチエニル、置換されたベンゾピロリル、置換されたベンゾオキサゾリル、置換されたベンゾイソキサゾリル、置換されたベンゾチアゾリル、置換されたベンゾイソチアゾリル、置換されたベンゾイミダゾリルまたは置換されたベンゾピラゾリルである、請求項1または2記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[9] 式:

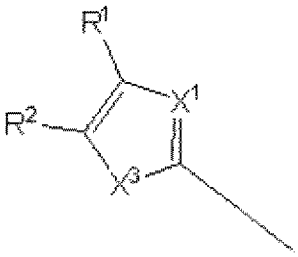
[化10]



が

式:

[化11]



[式中、

R^1は水素、ハロゲン、ヒドロキシ、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルケニル、置換されていてもよい低級アルキニル、置換されていてもよい低級アルコキシまたは置換されていてもよいアリールであり、

R^2はハロゲン、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいアリールチオまたは置換されていてもよいヘテロアリールであり、または

R^1およびR^2は、隣接する炭素原子、X^1およびX^3を構成原子に含む5員環と一緒になって置換された縮合ヘテロアリールを形成してもよく、

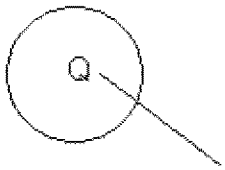
X^1はNまたはCR^{10}、

X^3はNR^{11}、OまたはS、

(ここでR^{10}およびR^{11}は各々独立して水素または置換されていてもよい低級アルキルである)である]で示される基である、請求項1または2記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[10] 式:

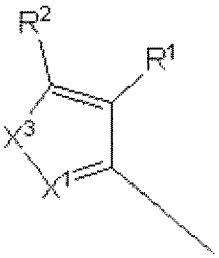
[化12]



が

式:

[化13]



[式中、

R^1は水素、ハロゲン、ヒドロキシ、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルケニル、置換されていてもよい低級アルキニルまたは置換されていてもよい低級アルコキシであり、

R^2はハロゲン、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいアリールチオまたは置換されていてもよいヘテロアリールであり、または

R^1およびR^2は、隣接する炭素原子、X^1およびX^3を構成原子に含む5員環と一緒になって置換された縮合ヘテロアリールを形成してもよく、

X^1はNまたはCR^{12}、

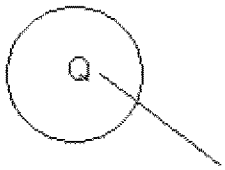
X^3はNR^{13}、OまたはS、

(ここでR^{12}およびR^{13}は各々独立して水素または置換されていてもよい低級アルキルである)である]で示される基である、請求項1または2記載の化合物、その製薬上許

容される塩またはそれらの溶媒和物。

[11] 式:

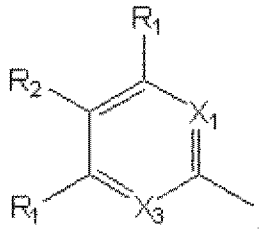
[化14]



が

式:

[化15]



[式中、

R^1はそれぞれ独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシ、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルケニル、置換されていてもよい低級アルキニルまたは置換されていてもよい低級アルコキシであり、

R^2はハロゲン、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいアリールチオまたは置換されていてもよいヘテロアリールであり、

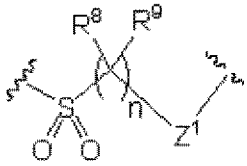
X^1はNまたはCR^{19}、

X^3はNまたはCR^{20}

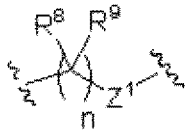
(ここでR^{19}およびR^{20}は各々独立して水素または置換されていてもよい低級アルキルである。但し、X^1またはX^3のいずれか一方はNである。)である]で示される基である、請求項1または2記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[12] 式: $-Y^2Z^1-$が

[化16]



または



で示される基であり、

R^8およびR^9が各々独立して水素または低級アルキルであり、

nが0～2の整数であり、

Z^1が単結合、－O－または－S－である、請求項1または2記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

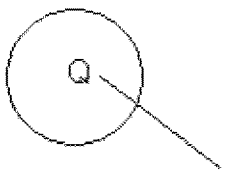
[13] 環Bが置換されていてもよいフェニレン、置換されていてもよいインドールジイル、置換されていてもよいベンゾフランジイル、置換されていてもよいベンゾチオフェンジイル、置換されていてもよいフランジイルまたは置換されていてもよいチオフェンジイルである、請求項1または2記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[14] Y^3が単結合、置換されていてもよい低級アルキレン、－O－置換されていてもよい低級アルキレンまたは置換されていてもよい低級アルケニレンである、請求項1または2記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[15] Z^2が$COOR^3$（ここでR^3は水素または置換されていてもよい低級アルキルである）である、請求項1または2記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[16] 式:

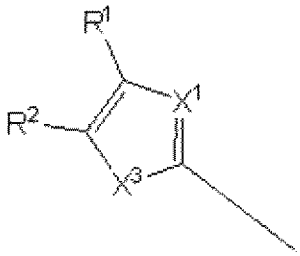
[化17]



が

式:

[化18]



[式中、

R^1は水素であり、

R^2は置換されていてもよいアリールであり、または

R^1およびR^2は隣接する炭素原子、X^1およびX^3を構成原子に含む5員環と一緒になって置換された縮合ヘテロアリールを形成してもよく、

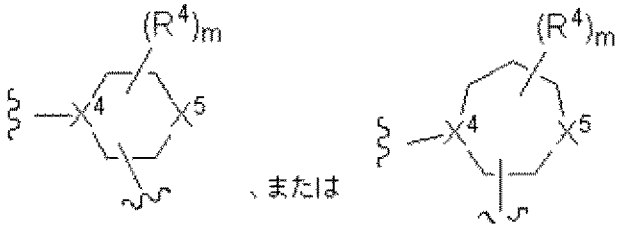
X^1はNまたはCR^{10}(ここでR^{10}は水素である)であり、

X^3はOまたはSである]で示される基であり、

Y^1が単結合であり、

環Aが

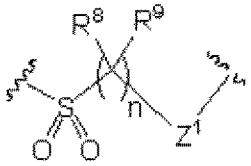
[化19]



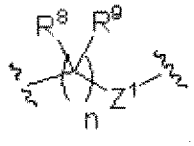
[ここでX^4はNであり、X^5はNR^{16}または$CR^{17}R^{18}$(ここでR^{16}～R^{18}はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよい低級アルキル、シアノ、置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環式基、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよい低級アルコキシ、アリール低級アルキルまたは置換されていてもよいシクロアルキルである)である。R^4は各々独立して、ハロゲン、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルケニル、置換されていてもよい低級アルキニル、置換されていてもよい低級アルコキシまたは置換されていてもよいアリールであり、mは0～2の整数である。X^4からの結合手はY^1と結合し、他方の結合手はY^2と結合する。該他方の結合手はX^5と結合していてもよい。]で示される基であり、

式:－Y^2Z^1－が

[化20]



または



で示される基であり、

R^8およびR^9が各々独立して水素または低級アルキルであり、

nが0～2の整数であり、

Z^1が単結合、－O－または－S－であり、

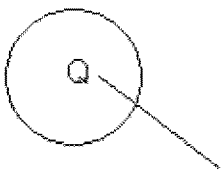
環Bが置換されていてもよいフェニレン(置換基としては、ハロゲン、低級アルキルまたは低級アルコキシ)、置換されていてもよいフランジイル(置換基としては、ハロゲン、低級アルキルまたは低級アルコキシ)または置換されていてもよいチオフェンジイル(置換基としては、ハロゲン、低級アルキルまたは低級アルコキシ)であり、

Y^3が単結合、置換されていてもよい低級アルキレン(置換基としては、ハロゲンまたは低級アルキレン)、－O－置換されていてもよい低級アルキレン(置換基としては、低級アルキレンまたはハロゲン)、置換されていてもよい低級アルケニレン(置換基としては、低級アルキレンまたはハロゲン)であり、

Z^2が$COOR^3$(ここでR^3は水素または低級アルキルである)である、請求項1記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[17] 式:

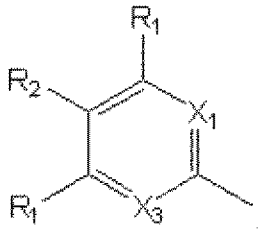
[化21]



が

式:

[化22]



(式中、

R^1はそれぞれ独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシ、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルケニル、置換されていてもよい低級アルキニルまたは置換されていてもよい低級アルコキシであり、

R^2は置換されていてもよいアルキルまたは置換されていてもよいアリールであり

X^1はNまたはCR^{19}、

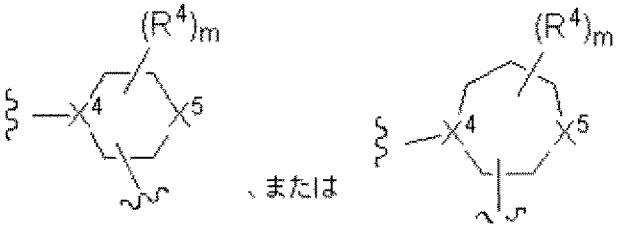
X^3はNまたはCR^{20}

(ここでR^{19}およびR^{20}は各々独立して水素または置換されていてもよい低級アルキルである。但し、X^1またはX^3のいずれか一方はNである。)である]で示される基であり、

Y^1が単結合であり、

環Aが

[化23]

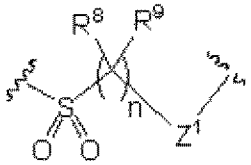


[ここでX^4はNであり、X^5はNR^{16}または$CR^{17}R^{18}$(ここでR^{16}～R^{18}はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよい低級アルキル、シアノ、置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環式基、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよい低級アルコキシ、アリール低級アルキルまたは置換されていてもよいシクロアルキルである)である。R^4は各々独立して、ハロゲン、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルケニル、置換されていてもよい低級アルキニル、置換されていてもよい低級アルコキシまたは置換されていてもよいアリールであり、mは0～2の整数である。X^4からの結合手はY^1と結合し、他方の結

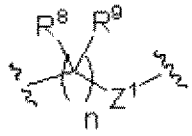
合手はY^2と結合する。該他方の結合手はX^5と結合していてもよい。]で示される基であり、

式:$-Y^2Z^1-$が

[化24]



または



で示される基であり、

R^8およびR^9が各々独立して水素または低級アルキルであり、

nが0～2の整数であり、

Z^1が単結合、－O－または－S－であり、

環Bが置換されていてもよいフェニレン(置換基としては、ハロゲン、低級アルキルまたは低級アルコキシ)、置換されていてもよいフランジイル(置換基としては、ハロゲン、低級アルキルまたは低級アルコキシ)または置換されていてもよいチオフェンジイル(置換基としては、ハロゲン、低級アルキルまたは低級アルコキシ)であり、

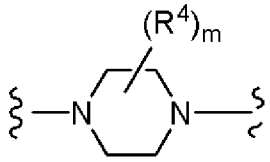
Y^3が単結合、置換されていてもよい低級アルキレン(置換基としては、ハロゲンまたは低級アルキレン)、－O－置換されていてもよい低級アルキレン(置換基としては、低級アルキレンまたはハロゲン)、置換されていてもよい低級アルケニレン(置換基としては、低級アルキレンまたはハロゲン)であり、

Z^2が$COOR^3$(ここでR^3は水素または低級アルキルである)である、請求項1記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[18] Y^1が単結合であり、

環Aが

[化25]

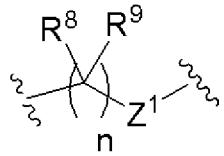


(R^4は各々独立して、ハロゲン、置換されていてもよい低級アルキル、置換されてい

てもよい低級アルケニル、置換されていてもよい低級アルキニルまたは置換されていてもよい低級アルコキシであり、mは1または2の整数である。)で示される基であり、

式:－Y^2Z^1－が

[化26]



で示される基であり、

R^8およびR^9が各々独立して水素または低級アルキルであり、

nが1～2の整数であり、

Z^1が単結合または－O－であり、

環Bが置換されていてもよいフェニレンであり、

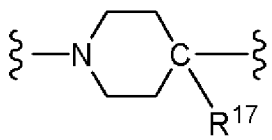
Y^3が置換されていてもよい低級アルキレン(置換基としては、ハロゲンまたは低級アルキレン)または－O－置換されていてもよい低級アルキレン(置換基としては、低級アルキレンまたはハロゲン)であり、

Z^2が$COOR^3$(ここでR^3は水素または低級アルキルである)である、請求項1記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[19] Y^1が単結合であり、

環Aが

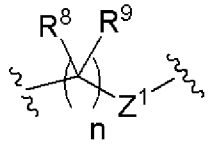
[化27]



(R^{17}は置換されていてもよい低級アルキル、シアノ、置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環式基、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよい低級アルコキシ、アリール低級アルキルまたは置換されていてもよいシクロアルキルである。Nからの結合手はY^1と結合し、Cからの結合手はY^2と結合する。)で示される基であり、

式:－Y^2Z^1－が

[化28]



で示される基であり、

R^8およびR^9が各々独立して水素または低級アルキルであり、

nが2であり、

Z^1が－O－であり、

環Bが置換されていてもよいフェニレンであり、

Y^3が置換されていてもよい低級アルキレン(置換基としては、ハロゲンまたは低級アルキレン)または－O－置換されていてもよい低級アルキレン(置換基としては、低級アルキレンまたはハロゲン)であり、

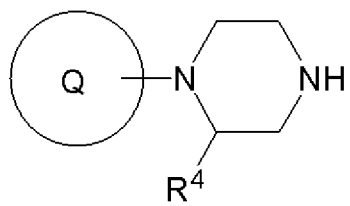
Z^2が$COOR^3$(ここでR^3は水素または低級アルキルである)である、請求項1記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[20] 請求項1～20のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を有効成分とする医薬組成物。

[21] 請求項1～20のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を有効成分とするペルオキシソーム増殖活性化受容体が関連する疾患の予防および／または治療のために用いる医薬組成物。

[22] 式:

[化29]



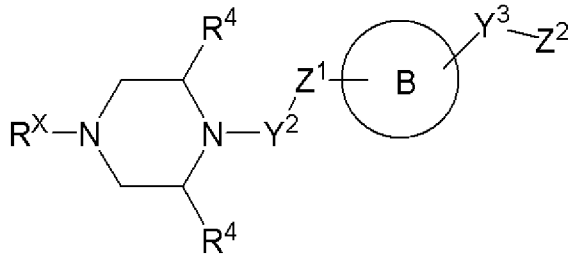
(式中、環Qは請求項1と同意義であり、

R^4はハロゲン、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルケニル、置換されていてもよい低級アルキニルまたは置換されていてもよい低級アル

コキシである。)で示される化合物、その塩、それらの溶媒和物。

[23] 式:

[化30]

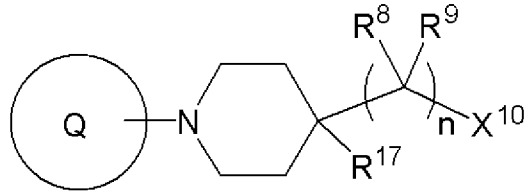


(式中、Y^2、Z^1、環B、Y^3、Z^2は請求項1と同意義であり、

R^4は各々独立して、ハロゲン、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルケニル、置換されていてもよい低級アルキニル、置換されていてもよい低級アルコキシまたは置換されていてもよいアリールであり、R^Xは水素またはアミノ保護基である)で示される化合物、その塩、それらの溶媒和物。

[24] 式:

[化31]



(式中、環Qは請求項1と同意義であり、

R^{17}は置換されていてもよい低級アルキル、シアノ、置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環式基、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよい低級アルコキシ、アリール低級アルキルまたは置換されていてもよいシクロアルキルであり、

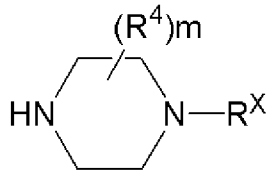
R^8およびR^9が各々独立して水素または低級アルキルであり、

nが1から3の整数であり、

X^{10}がハロゲンまたはヒドロキシである。)で示される化合物、その塩、それらの溶媒和物。

[25] 式:

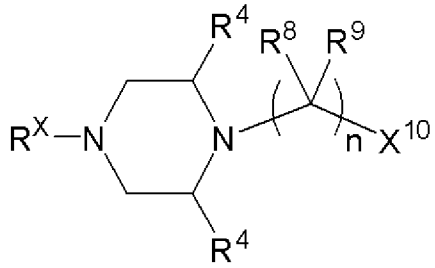
[化32]



(式中、R^4はそれぞれ独立して、ハロゲン、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルケニル、置換されていてもよい低級アルキニルまたは置換されていてもよい低級アルコキシであり、mは1または2であり、R^Xは水素またはアミノ保護基である)で示される化合物、その塩、それらの溶媒和物。

[26] 式:

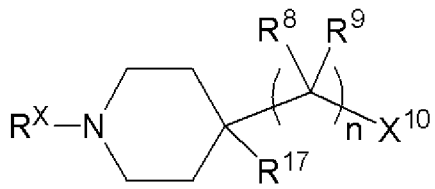
[化33]



(式中、R^4は各々独立して、ハロゲン、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルケニル、置換されていてもよい低級アルキニルまたは置換されていてもよい低級アルコキシであり、R^8およびR^9が各々独立して水素または低級アルキルであり、nが1から3の整数であり、R^Xは水素またはアミノ保護基であり、X^{10}はヒドロキシまたはハロゲンである)で示される化合物、その塩、それらの溶媒和物。

[27] 式:

[化34]



(式中、R^{17}は置換されていてもよい低級アルキル、シアノ、置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環式基、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよい低級アルコキシ、アリール低級アルキルまたは置換され

ていてもよいシクロアルキルであり、

R^8およびR^9が各々独立して水素または低級アルキルであり、

nが1から3の整数であり、

X^{10}がハロゲンまたはヒドロキシであり、R^Xは水素またはアミノ保護基である。）で示される化合物、その塩、それらの溶媒和物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2006/316564

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
C07D277/82(2006.01)i, *A61K31/4439*(2006.01)i, *A61K31/445*(2006.01)i, *A61K31/454*(2006.01)i, *A61K31/496*(2006.01)i, *A61K31/498*(2006.01)i, *A61K31/551*(2006.01)i, *A61P3/04*(2006.01)i, *A61P3/06*(2006.01)i,
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D277/82, A61K31/4439, A61K31/445, A61K31/454, A61K31/496, A61K31/498, A61K31/551, A61P3/04, A61P3/06, A61P3/10, A61P9/10, A61P43/00, C07D211/22, C07D211/58, C07D241/04, C07D241/44, C07D401/04, C07D403/04, C07D413/14,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2006
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2006 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2006

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 9-208570 A (SENJU PHARM CO., LTD.), 12 August, 1997 (12.08.97), Full text; particularly, Claim 6; example 4 & US 5789409 A	1-3,12-15, 20,21
X	JP 2002-521477 A (MERCK PATENT GMBH), 16 July, 2002 (16.07.02), Full text; particularly, tables, compounds 10, 12, 13, 19 & WO 2000/006558 A1	1-3,7,8, 12-15,20,21
X	JP 3-47174 A (JANSSEN PHARM NV), 28 February, 1991 (28.02.91), Full text; particularly, table 1, compound 23 & EP 398425 B1	1-3,7,8, 12-15,20

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
22 November, 2006 (22.11.06)	05 December, 2006 (05.12.06)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2006/316564

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2004/092117 A1 (KALYPSYS INC.), 28 October, 2004 (28.10.04), Claims; examples (Family: none)	1-3,12-15, 20,21
X	WO 2004/000789 A1 (LILLY & CO ELI), 31 December, 2003 (31.12.03), Full text; particularly, Claim 23; preparation example 3 & JP 2005-529975 A	1-3,12-15, 20,21
X	JP 2003-64055 A (LES LAB SERVIER), 05 March, 2003 (05.03.03), Full text & EP 1275644 A1	1-3,7,8, 12-15,20
X	JP 8-506354 A (PFIZER INC.), 09 July, 1996 (09.07.96), Full text & WO 1995/000510 A1	1-3,12-15,20
P,X	WO 2006/024517 A1 (GLAXO GROUP LTD.), 09 March, 2006 (09.03.06), (Family: none)	1-3,7,8,12, 14,15,20
X	LOPEZ-RODRIGUEZ, Maria L. et al., Benzimidazole derivatives. Part 5: Design and synthesis of new benzimidazole-arylpiperazine derivatives acting as mixed 5-HT1A/5-HT3 ligands, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2004, 12(19), 5181-5191 compounds 18,22	1-3,7,8,12, 14,15,20
X	LOPEZ-RODRIGUEZ, Maria L. et al., Design and synthesis of new benzimidazole-arylpiperazine derivatives acting as mixed 5-HT1A/5-HT3 ligands, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2003, 13(19), 3177-3180 table 1, compound 1	1-3,12,14, 15,20
X	URBAN, Frank J. et al., A novel synthesis of the antipsychotic agent ziprasidone, Synthetic Communications, 1996, 26(8), 1629-1638 scheme 1	1-3,12-15,20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2006/316564

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

A61P3/10(2006.01)i, *A61P9/10*(2006.01)i, *A61P43/00*(2006.01)i,
C07D211/22(2006.01)i, *C07D211/58*(2006.01)i, *C07D241/04*(2006.01)i,
C07D241/44(2006.01)i, *C07D401/04*(2006.01)i, *C07D403/04*(2006.01)i,
C07D413/14(2006.01)i, *C07D417/04*(2006.01)i, *C07D417/12*(2006.01)i,
C07D417/14(2006.01)i

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

Continuation of B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

C07D417/04, C07D417/12, C07D417/14

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2006/316564

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

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

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

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
See extra sheet.

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.:
Inventions relating to a compound wherein the ring A is an unsubstituted piperazine and the ring A is the ring (i) in claim 8 and inventions relating to use of the compound for medical purposes (1-3, 7, 8, 12-15, 20 and a part of 21)

Remark on Protest

the

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee..

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Continuation of Box No.III of continuation of first sheet(2)

A group of inventions relating to chemical compounds can be considered to comply with the requirement of unity of invention when the inventions shear a common novel chemical structure that makes a contribution over the prior art. The common matter between the inventions relating to the compounds of claims 1-19 and the inventions relating to pharmaceutical compositions of claims 20-21 is the compound of formula (1). However, since the applicant excludes a part of the known compounds from the compounds satisfying the general formula (1), it is considered that there is no novel chemical structure that is common among the compounds included in the scope of the formula (1) and makes a contribution over the prior art. Further, the compounds other than the excluded known compounds still include other known compounds, as stated below. Thus, there is no common, novel chemical structure that makes a contribution over the prior art among the compounds included in the scope of the formula (1) of the present invention, and therefore the present invention does not comply with the requirement of unity of invention.

In the present invention, the compounds for use for the same medical purposes as that of the compounds useful for the treatment of PPAR-related diseases, which is an object of the present invention, are excluded from the claimed compounds, as stated below. Thus, it is obvious that the inventions of such compounds do not comply with the requirement of unity of invention.

In claims and working examples of JP 9-208570A (D1), a compound having a piperazine as the ring A, a pyridine or phenyl ring as the ring Q, a single bond as the linking group Y, a lower alkylene as recited in claim 12 as the linking group Y2Z1 and a phenyl group as the ring B is disclosed as a hypoglycemic agent/an anti-obesity agent which can be used for the treatment of PPAR-related diseases, as in the present invention. In this document, claim 6 claims a compound having a piperazine as the ring A, a pyridine ring as the ring Q, a methylene group as the linking group Y2Z1, a single bond as the linking group Y1 and a phenyl group as the ring B (this compound is not excluded from the present invention). In claims and tables (e.g., compounds 13 and 19) of JP 2002-521477A (D2), a compound having a piperazine as the ring A, a heteroaryl or phenyl ring as the ring Q, a single bond as the linking group Y1, a linking group as recited in claim 12 as the linking group Y2Z1 and a phenyl group as the ring B is is disclosed as a compound useful as an anti-inflammatory/anti-allergic agent which can be used for the treatment of PPAR-related diseases, as in the present invention. In this document, compounds included within the scope of the present invention are also disclosed as compounds 10, 12 and 13. In claims and Table 1 and others of JP 3-47174A (D3), a compound having a piperazine, piperidine or the like as the ring A, a heteroaryl as the ring Q, a single bond as the linking group Y, an alkyleneoxy as the linking group Y2Z1 and a phenyl group as the ring B, which is included within the scope of the present invention, is disclosed. In claims and Table 2 and others of WO 2004/092117A1 (D4), a compound having a piperazine or the like as the ring A, a phenyl or a heteroaryl as the ring Q and a phenyl group as the ring B is disclosed which has a PPAR-agonistic effect, is found to be useful as a therapeutic agent for a PPAR-related disease, and is the same as the compound of the present invention except that the linking group Y2Z1 is SO2, as in the present invention.

(continued to next sheet)

Next, the number of inventions will be examined. Since a compound of the formula (1) wherein the ring A is a piperazine or pyrrolidine is already known, the inventions of the following cases are different from one another: (1) a case where the ring A is a unsubstituted piperazine; (2) a case where the ring A is one represented by the chemical formula 7 of claim 4; (3) a case where the ring A is one represented by the chemical formula 8 of claim 5; (4) a case where the ring A is one represented by the chemical formula 9 of claim 6 where both X4 and X5 are substituted nitrogenated groups; (5) a case where the ring A is one represented by the chemical formula 9 of claim 6 where both X4 and X5 are unsubstituted nitrogenated groups; (6) a case where the ring A is one represented by the chemical formula 9 of claim 6 where only one of X4 and X5 is a nitrogenated group; (7) a case where the ring A is one included within the chemical formula 5 other than those in cases (1) to (6) above.

Further, a compound of the present invention wherein the ring A is (1) or (5) above and the ring Q is a pyridine ring, a thiazole ring or the like is also known. Thus, a matter that a compound of formula (1) has the chemical structure of (1) or (5) above cannot be regarded as a common special technical feature. With respect to the case (1) above, the common chemical structure is different in the following five cases: (i) the ring Q is a substituted benzofuryl, a substituted benzothienyl, a substituted benzopyrrolyl, a substituted benzoxazolyl, a substituted benzothiazolyl, a substituted benzoisothiazolyl, a substituted benzimidazolyl or a substituted benzopyrazolyl; (ii) the ring Q is one represented by the chemical formula 11 of claim 9; (iii) the ring Q is one represented by the chemical formula 13 of claim 10; (iv) the ring Q is one represented by the chemical formula 15 of claim 11; and (v) the ring Q is an aryl group.

As stated above, among the compounds of the formula (1), there is found no common characteristic chemical structure that makes a contribution over the prior art, and there is found no technical relationship in the meaning within PCT Rule 13 among the compounds mentioned above. Regarding the compounds having specific combinations of the rings A and Q, the inventions relating to the compound of the present invention are divided into at least the groups relating to the 15 groups of compounds having different characteristics in chemical structure, and the inventions relating to pharmaceuticals include 15 inventions respectively relating to the 15 groups of compounds mentioned above.

With respect to the inventions relating to intermediate compounds, it is required that the intermediate compounds shear a common basic chemical structure or main structural moiety. However, at least the compounds of claims 15-27 appear to be different from the end products in main chemical structure. In addition, the compound of claim 25 include in its scope a known compound such as 2,6-dimethylpiperazine, and the compounds of claims 26-27 shear no common special technical feature. Thus, the present application includes additional three different inventions in its scope. Further, intermediate compounds relating to other structural moiety of the compounds satisfying the unity of the inventions do not comply with the requirement of unity of invention. Thus, the invention of the compound of claim 22 and the invention of the compound of claim 23 are different from each other. Thus, the present application includes additional one invention in its scope.

(continued to next sheet)

In conclusion, claims 1-27 include at least the following 19 inventions that do not comply with the requirement of unity of invention.

1st invention: inventions relating to a compound having an unsubstituted piperazine as the ring A and a ring (i) as recited in Example 1 and claim 8 and use of the compound for medical purposes (parts of claims 1-3, 7, 8, 12-15 and 20-21); 2nd invention: inventions where the ring A is (1) and the ring Q is (ii) (parts of claims 1-4, 7, 9, 12-16, 18 and 20-21); and 3rd to 19th inventions: inventions having a combination of (1) and any one of (iii)-(v) (3rd to 5th inventions), inventions having any one of the rings (2) to (4) (6th to 8th inventions), inventions having a combination of (5) and any one of (i)-(v) (9th to 13th inventions), inventions having any one of the rings (6)-(7) (14th to 15th inventions), claims 23 (16th invention), claim 25 (17th invention), claim 26 (18th invention) and claim 27 (19th invention) (the inventions of claims 22 and 24 and the inventions relating to the end compounds of these inventions are considered to satisfy the requirement of unity of invention, respectively).

<Subject of search>

The inventions of claims 1-3, 7, 8, 12-15, 20 and 21 relate to a wide variety of compounds, use thereof and the like. However, those which are supported by the description in the meaning within PCT Article 6 and disclosed in the description in the meaning within PCT Article 5 are limited to an extremely small part of the claimed compounds.

In particular, with respect to Y1, when the ring Q is a phenyl group, only a compound having an amide bond as Y1 is specifically described. When the ring Q is not a phenyl group, only a bond is specifically described as Y1. With respect to a substituent Z2, only a specific production example for production of a compound having COOR3 as Z2 is described.

It is considered that the conditions for production of a compound may vary depending on the types of the substituent or linking group, and a fact that the compounds each having a modified substituent have similar activities is not a common knowledge.

Thus, in the preparation of the search report relating to the 1st invention, search was made mainly on a compound wherein Y1 is a bond and the substituent Z2 is COOR3R, which is supported by the description and included within the scope of the compound disclosed in the description.

<Documents adducted>

In this search, there are found many documents that deny the novelty, besides the documents cited above. However, documents included within reasonable bounds are cited in this search report.

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２００６／３１６５６４

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　特別ページ参照

Ｂ．　調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　C07D277/82, A61K31/4439, A61K31/445, A61K31/454, A61K31/496, A61K31/498, A61K31/551, A61P3/04, A61P3/06, A61P3/10, A61P9/10, A61P43/00, C07D211/22, C07D211/58, C07D241/04, C07D241/44, C07D401/04, C07D403/04, C07D413/14, C07D417/04, C07D417/12, C07D417/14

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報	１９７１－２００６年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２００６年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２００６年

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

CAplus(STN), REGISTRY(STN)

Ｃ．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	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	JP 9-208570 A (SENJU PHARM CO LTD) 1997.08.12 & US 5789409 A 全文　特に請求項６、実施例４	1-3,12-15,20,21
X	JP 2002-521477 A (MERCK PATENT GMBH) 2002.07.16 & WO 2000/006558 A1 全文　特に表の化合物１０，１２，１３，１９	1-3,7,8,12-15,20,21
X	JP 3-47174 A (JANSSEN PHARM NV) 1991.02.28 & EP 398425 B1 全文　特に表１の化合物２３等の化合物	1-3,7,8,12-15,20

☑ 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 ２２．１１．２００６	国際調査報告の発送日 ０５．１２．２００６
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ） 郵便番号１００－８９１５ 東京都千代田区霞が関三丁目４番３号	特許庁審査官（権限のある職員）　４Ｐ　９０４８ 渕野　留香 電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４９２

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
Y	WO 2004/092117　A1 (KALYPSYS INC)2004.10.28　(ファミリーなし) 特許請求の範囲および実施例	1-3,12-15,20,21
X	WO 2004/000789　A1 (LILLY & CO ELI)2003.12.31 & JP 2005-529975 A 全文　特に　請求項２３、製造例３	1-3,12-15,20,21
X	JP 2003-64055　A　(LES LAB SERVIER)2003.03.05 & EP 1275644 A1 全文	1-3,7,8,12-15,20
X	JP 8-506354　A (PFIZER INC) 1996.07.09 & WO 1995/000510　A1 全文	1-3,12-15,20
PX	WO 2006/024517　A1 (GLAXO GROUP LTD)2006.03.09　(ファミリーなし)	1-3,7,8,12,14,15,20
X	LOPEZ-RODRIGUEZ, Maria L. et al., Benzimidazole derivatives. Part 5: Design and synthesis of new benzimidazole-arylpiperazine derivatives acting as mixed 5-HT1A/5-HT3 ligands, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2004, 12(19), 5181-5191　化合物 18,22	1-3,7,8,12,14,15,20
X	LOPEZ-RODRIGUEZ, Maria L. et al., Design and synthesis of new benzimidazole-arylpiperazine derivatives acting as mixed 5-HT1A/5-HT3 ligands, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2003, 13(19), 3177-3180　表１、化合物１	1-3,12,14,15,20
X	URBAN, Frank J. et al., A novel synthesis of the antipsychotic agent ziprasidone, Synthetic Communications, 1996, 26(8), 1629-1638　スキーム１	1-3,12-15,20

発明の属する分野の分類
C07D277/82(2006.01)i, A61K31/4439(2006.01)i, A61K31/445(2006.01)i,
A61K31/454(2006.01)i, A61K31/496(2006.01)i, A61K31/498(2006.01)i,
A61K31/551(2006.01)i, A61P3/04(2006.01)i, A61P3/06(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i,
A61P9/10(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D211/22(2006.01)i, C07D211/58(2006.01)i,
C07D241/04(2006.01)i, C07D241/44(2006.01)i, C07D401/04(2006.01)i,
C07D403/04(2006.01)i, C07D413/14(2006.01)i, C07D417/04(2006.01)i,
C07D417/12(2006.01)i, C07D417/14(2006.01)i

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２００６／３１６５６４

第Ⅱ欄　請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第１ページの２の続き）

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

１．☐ 請求の範囲＿＿＿＿＿＿＿＿ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、

２．☐ 請求の範囲＿＿＿＿＿＿＿＿ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

３．☐ 請求の範囲＿＿＿＿＿＿＿＿ は、従属請求の範囲であってＰＣＴ規則6.4(a)の第２文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄　発明の単一性が欠如しているときの意見（第１ページの３の続き）

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

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

４．☑ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

環Ａが非置換ピペラジンである場合で、環Ｑが請求項８に記載されている環（ｉ）である化合物およびその医薬用途の発明（請求項１－３，７，８，１２－１５，２０，２１の一部）

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。

☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。

☑ 追加調査手数料の納付を伴う異議申立てがなかった。

第 III 欄の続き

化合物の発明間に単一性があるというためには、先行技術に対し貢献する新規な化学構造が共通している必要があると解されるところ、請求の範囲１－１９に係る化合物及び請求の範囲２０－２１の医薬組成物の発明の共通の事項は式（１）の化合物であるが、出願人は、式（１）の一般式を満足する化合物群から、一部の公知化合物を除いているように、式（１）に含まれる化合物群環に共通して先行技術に貢献する新規な化学構造は存在しないと解されるし、一部の公知化合物が除かれたあとの本発明の化合物群には、後述の通り、別の公知化合物が包含されている点でも、本発明の式（１）に含まれる化合物群間に共通する、先行技術に貢献する新規な化学構造は存在しないから、本発明は、単一性の要件を満足しない。

また、本発明においては、本発明の目的であるＰＰＡＲ関連の疾患の治療に有用な化合物群と同じ医薬用途の化合物を後述の通り除いてクレームしており、このような化合物群の発明が単一性の要件を満足しないことも明らかである。

すなわち、JP9-208570A（D1）の特許請求の範囲及び実施例には、本発明と同様、ＰＰＡＲ関連疾患治療用途である抗血糖薬・抗肥満薬として有用な化合物として、環Ａがピペラジン、環Ｑがピリジン環或いはフェニル環、連結基Ｙが単結合、連結基Ｙ２Ｚ１が請求項１２に記載の低級アルキレン、環Ｂがフェニル基である化合物が記載され、請求項６には、環Ａがピペラジン、環Ｑがピリジン環、連結基Ｙ２Ｚ１がメチレン基、連結基Ｙ１が単結合、環Ｂがフェニル基である化合物（これは、本発明から除かれていない）が記載されており、また、JP2002-521477A（D2）の特許請求の範囲及び表の化合物１３，１９等には、本発明と同様、ＰＰＡＲ関連疾患治療用途である抗炎症・抗アレルギー薬として有用な化合物として、環Ａがピペラジン、Ｑがヘテロアリール環或いはフェニル環、連結基Ｙ１が単結合、連結基Ｙ２Ｚ１が請求項１２に記載の連結基、環Ｂがフェニル基である化合物が記載され、特に化合物１０，１２，１３として本発明に含まれる化合物も記載されている。また、JP3-47174A（D3）の特許請求の範囲及び表１等には、環Ａがピペラジンあるいはピペリジン等、Ｑが各種ヘテロアリール、連結基Ｙが単結合、連結基Ｙ２Ｚ１がアルキレンオキシ、環Ｂがフェニル基である本発明に含まれる化合物が記載され、WO2004/092117A1（D4）の特許請求の範囲及び表２等には、本発明と同様ＰＰＡＲアゴニスト作用を有し、ＰＰＡＲ関連疾患剤として有用と解され、連結基Ｙ２Ｚ１が SO2 である点を除いて本発明と一致する、環Ａがピペラジン等、Ｑがフェニル，各種ヘテロアリール、環Ｂがフェニル基である化合物が記載されている。

次に、発明の数を検討すると、式（１）の環 A がピペラジン、ピロリジンの化合物がすでに知られているのであるから、（１）環Ａが非置換ピペラジンである場合、（２）請求項４に記載の化学式７の場合、（３）請求項５に記載の化学式８である場合、（４）請求項６の化学式９のＸ４，Ｘ５がともに窒素含有基で置換がある場合、（５）請求項６の化学式９のＸ４，Ｘ５がともに窒素含有基で非置換である場合、（６）請求項６の化学式９のＸ４，Ｘ５の一方のみが窒素含有基である場合、（７）上記（１）～（６）以外で化学式５に包含される化合物の場合は、それぞれに異なる発明である。

また、環Ａが上記（１）（５）であって、環Ｑがピリジン環やチアゾール環等である本発明の化合物も公知であるから、単に（１）あるいは（５）の化学構造を有する式１の化合物である点を、共通する特別な技術的特徴とすることはできず、（１）の場合については、少なくとも、（ｉ）環Ｑが、請求項８の置換ベンゾフリル、置換ベンゾチエニル、置換ベンゾピロリル、置換ベンゾオキサゾリル、置換ベンゾイソキサゾリル、置換ベンゾチアゾリル、置換ベンゾイソチアゾリル、置換ベンゾイミダゾリルまたは置換ベンゾピラゾリルである場合、（ｉｉ）請求項９に記載の化学式１１である場合、(iii) 請求項１０の化学式１３の化合物である場合、(iv) 請求項１１の化学式１５である場合、(v) Ｑがアリール基である場合、の５つの場合では、それぞれに共通する化学構造が異なる。

（続きあり）

上述の通り、式（１）の化合物群には、先行技術に対しての貢献を明示する共通する特徴的な化学構造は存在せず、上記で指摘した化合物群間にＰＣＴ規則１３の意味における技術的な関連を見いだすことはできず、環Ａおよび環Ｑが特定の環である組み合わせに関し、本発明の化合物の発明は、少なくとも化学構造の特徴が異なる少なくとも上記の１５の化合物群に分けられ、医薬発明はそれぞれの化合物群についての１５の発明に包含されると解される。

また、中間体化合物の発明に関しては、基本的な化学構造か主要な構造部分が同一である必要があるが、少なくとも請求項２５－２７の化合物は、最終目的物と主要な化学構造が一致しているとはいえないし、請求項２５の化合物には、例えば２，６ジメチルピペラジンのような周知の化合物が包含され、２６－２７に記載の化合物群には、共通する特別な技術的特徴はないから、本出願は、それぞれに異なるさらに３の発明を包含している。さらに、単一性を満足する化合物群の別の構造部分に係る中間体間には発明の単一性はないから、請求項２２と請求項２３の化合物は別発明であり、本出願には、さらに１つの発明が包含されている。

したがって、請求の範囲１－２７には、単一性の要件を満たしていない少なくとも１９の発明が包含されている。

なお、第１発明は、環Ａが非置換ピペラジンである場合で、環Ｑが実施例１に記載され、請求項８に記載されている環（ｉ）である化合物およびその医薬用途の発明（請求項１－３，７，８，１２－１５，２０－２１の一部）とし、第２発明は、環Ａが（１）で、環Ｑが(ii)である場合の発明（請求項１－４，７，９，１２－１６，１８，２０－２１の一部）とし、第３発明以降は、同様に、(１）と(iii)～（ｖ）のそれぞれの組み合わせを有するもの（第３～５発明)、(２）～（４）の環を有するもの（第６～８発明)、(５）と(i)～（ｖ）のそれぞれの組み合わせを有するもの（第９～１３発明)、(６）～（７）の環を有するもの（第１４～１５発明)、請求項２３（第１６発明）、請求項２５（第１７発明)、請求項２６（第１８発明）請求項２７（第１９発明）とする。(なお、請求項２２，２４は、それぞれの最終化合物の発明と単一性があるとみなした。)

＜調査範囲について＞

・請求の範囲１－３，７，８，１２－１５，２０，２１に関連して、これらの請求項は広範囲な化合物群を包含する化合物自体或いはその用途等に関する発明であるが、ＰＣＴ６条の意味において明細書に裏付けられまた、ＰＣＴ５条の意味において開示されているのは、クレームされた化合物のごく僅かな部分に過ぎないものと認められる。

特に、Y1 に関し、環 Q がフェニル基である場合に、アミド結合である化合物が具体的に記載されているのみで、Q がそれ以外の場合には、Y1 が結合手の例しか具体的には記載されていないし、置換基 Z2 についても、COOR3 である場合についての具体的な製造例しか記載されていない。

そして、置換基や連結基の種類が異なれば、製造条件も異なってくると解されるし、これらの置換基が変更された化合物が、同等の活性を有するとの技術常識があるとも認められない。

したがって、第１発明に関するこの調査報告の作成に当たっては、明細書に裏付けられまた、開示されている化合物群の範囲である、Y1 が結合手で置換基 Z2 が COOR3Ｒである化合物を中心にした調査を行った。

＜提示文献について＞

本調査においては、上記文献以外にも、新規性を否定する文献を多数発見しているが、この調査報告においては、合理的な範囲で提示した。