

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2004-143164

(P2004-143164A)

(43) 公開日 平成16年5月20日(2004.5.20)

(51) Int.Cl.⁷

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K 31/445

A 6 1 K 31/445

4 C O 5 4

A 6 1 K 31/395

A 6 1 K 31/395

4 C O 6 3

A 6 1 K 31/4355

A 6 1 K 31/4355

4 C O 6 4

A 6 1 K 31/451

A 6 1 K 31/451

4 C O 8 6

A 6 1 K 31/4525

A 6 1 K 31/4525

審査請求 未請求 請求項の数 18 O L (全 189 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-345161 (P2003-345161)

(22) 出願日 平成15年10月3日 (2003. 10. 3)

(31) 優先権主張番号 特願2002-290838 (P2002-290838)

(32) 優先日 平成14年10月3日 (2002. 10. 3)

(33) 優先権主張国 日本国 (JP)

(71) 出願人 000001856

三共株式会社

東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号

(74) 代理人 100081400

弁理士 大野 彰夫

(74) 代理人 100092716

弁理士 中田 ▲やす▼雄

(74) 代理人 100115750

弁理士 矢口 敏昭

(74) 代理人 100119622

弁理士 金原 玲子

(74) 代理人 100125025

弁理士 越後 友希

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 活性化血液凝固第X因子阻害剤

(57) 【要約】

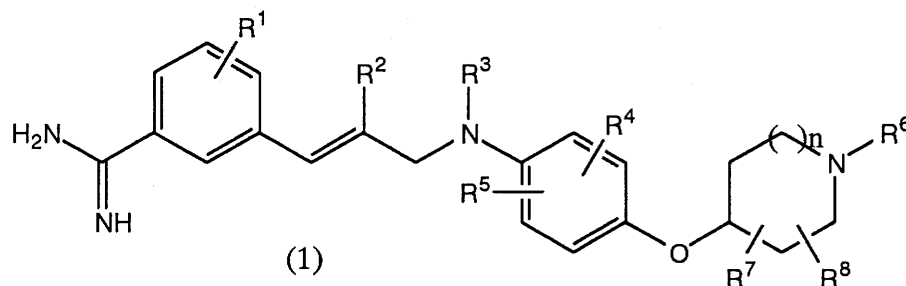
【課題】

本発明は、血液凝固性疾患の治療薬又は予防薬として有用な、ベンズアミジン誘導体又はその薬理上許容される塩を含有する活性化血液凝固第X因子阻害剤を提供する。

【解決手段】

該活性化血液凝固第X因子阻害剤は、一般式

【化1】



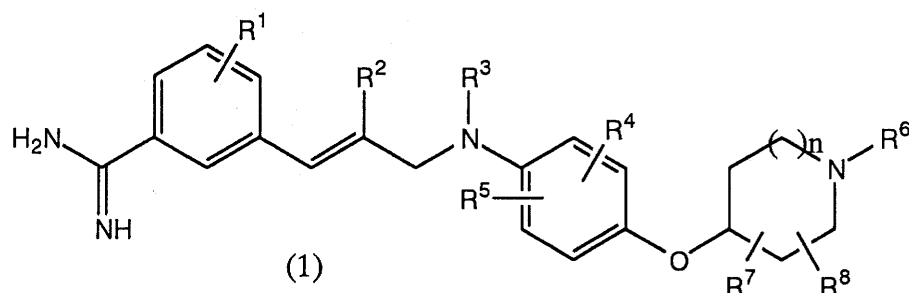
[R¹: H、ハロゲン原子、アルキル基又はOH; R²: H又はハロゲン原子; R³: H、置換可アルキル基、アラルキル基、置換可アルキルカルボニル基又は置換可アルキルスルホニル基

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 (1)

【化 1】



10

〔式中、

R¹は、水素原子、ハロゲン原子、炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基又は水酸基を示し、R²は、水素原子又はハロゲン原子を示し、

R³は、水素原子、炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基、炭素数 1 乃至 6 個の水酸基置換アルキル基、炭素数 2 乃至 7 個のカルボキシアルキル基、炭素数 3 乃至 13 個のアルコキシカルボニルアルキル基、炭素数 1 乃至 6 個のアルキルスルホニル基、炭素数 3 乃至 13 個のアルコキシカルボニルアルキルスルホニル基、炭素数 2 乃至 7 個のカルボキシアルキルスルホニル基又は炭素数 3 乃至 8 個のカルボキシアルキルカルボニル基を示し、

20

R⁴及びR⁵は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基、炭素数 1 乃至 6 個のハロゲン置換アルキル基、炭素数 1 乃至 6 個のアルコキシ基、カルボキシ基、炭素数 2 乃至 7 個のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、炭素数 2 乃至 7 個のモノアルキルカルバモイル基又は炭素数 3 乃至 13 個のジアルキルカルバモイル基を示し、

R⁶は、水素原子、炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基、炭素数 3 乃至 8 個の環状アルキル基、炭素数 7 乃至 16 個のアラルキル基、ヘテロ環で置換された炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基、炭素数 2 乃至 7 個のカルボキシアルキル基、炭素数 3 乃至 13 個のアルコキシカルボニルアルキル基、炭素数 2 乃至 7 個の脂肪族アシル基、炭素数 7 乃至 11 個の芳香族アシル基、カルバモイル基、炭素数 1 乃至 6 個のアルキルスルホニル基、炭素数 6 乃至 10 個のアリール基、ヘテロ環、ホルムイミドイル基、炭素数 3 乃至 7 個の 1-イミノアルキル基、炭素数 2 乃至 7 個の N-アルキルホルムイミドイル基又は炭素数 7 乃至 11 個のイミノアリールメチル基を示し、

30

R⁷及びR⁸は、水素原子又は炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基を示し、

あるいは、R⁶とR⁷が一緒になって、又は、R⁷とR⁸が一緒になって、炭素数 2 乃至 5 個のアルキレン基を示し、

nは、0、1又は2を示す。〕で表される化合物又はその薬理上許容し得る塩或いはそのプロドラッグを含有する、活性化血液凝固第 X 因子阻害剤。

40

【請求項 2】

R¹が、水素原子又は水酸基である、請求項 1 に記載の活性化血液凝固第 X 因子阻害剤。

【請求項 3】

R²が、水素原子である、請求項 1 又は 2 に記載の活性化血液凝固第 X 因子阻害剤。

【請求項 4】

R³は、炭素数 3 乃至 13 個のアルコキシカルボニルアルキルスルホニル基又は炭素数 2 乃至 7 個のカルボキシアルキルスルホニル基である、請求項 1 乃至 3 に記載の活性化血液凝固第 X 因子阻害剤。

【請求項 5】

R³は、エトキシカルボニルメタンスルホニル基又はカルボキシメタンスルホニル基であ

50

る、請求項 1 乃至 3 に記載の活性化血液凝固第 X 因子阻害剤。

【請求項 6】

R^4 及び R^5 が、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基、炭素数 1 乃至 6 個のハロゲン置換アルキル基又はカルバモイル基である、請求項 1 乃至 5 に記載の活性化血液凝固第 X 因子阻害剤。

【請求項 7】

R^4 及び R^5 が、同一又は異なって、水素原子、塩素原子、メチル基、トリフルオロメチル基又はカルバモイル基である、請求項 1 乃至 5 に記載の活性化血液凝固第 X 因子阻害剤。

【請求項 8】

R^6 が、炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基、炭素数 3 乃至 8 個の環状アルキル基、炭素数 7 乃至 16 個のアラルキル基、ヘテロ環で置換された炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基、炭素数 6 乃至 10 個のアリール基、ヘテロ環、ホルムイミドイル基、炭素数 3 乃至 7 個の 1-イミノアルキル基、炭素数 7 乃至 11 個のイミノアリールメチル基又は炭素数 2 乃至 7 個の N-アルキルホルムイミドイル基である、請求項 1 乃至 7 に記載の活性化血液凝固第 X 因子阻害剤。 10

【請求項 9】

R^6 が、メチル、エチル又はイソプロピル基、シクロペンチル基、ベンジル又はフェネチル基、2-ピリジルメチル、3-ピリジルメチル、4-ピリジルメチル、2-(2-ピリジル)エチル、2-(3-ピリジル)エチル又は 2-(4-ピリジル)エチル基、フェニル基、4,5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル、2,3,4,5-テトラヒドロピリジン-6-イル、4,5-ジヒドロオキサゾール-2-イル、5,6-ジヒドロ-2H-[1,4]チアジン-3-イル又は 4-ピリジル基、ホルムイミドイル基、1-イミノプロピル基、イミノフェニルメチル基又は N-エチルホルムイミドイル基である、請求項 1 乃至 7 に記載の活性化血液凝固第 X 因子阻害剤。 20

【請求項 10】

R^7 及び R^8 は、水素原子又は炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基である、請求項 1 乃至 9 に記載の活性化血液凝固第 X 因子阻害剤。

【請求項 11】

R^6 と R^7 が一緒になって、又は、 R^7 と R^8 が一緒になって、炭素数 2 乃至 5 個のアルキレン基である、請求項 1 乃至 9 に記載の活性化血液凝固第 X 因子阻害剤。 30

【請求項 12】

R^6 と R^7 が一緒になって、又は、 R^7 と R^8 が一緒になって、エチレン又はトリメチレン基である、請求項 1 乃至 9 に記載の活性化血液凝固第 X 因子阻害剤。

【請求項 13】

n が、1 である、請求項 1 乃至 12 に記載の活性化血液凝固第 X 因子阻害剤。

【請求項 14】

下記群から選択される化合物を含有する、請求項 1 に記載の活性化血液凝固第 X 因子阻害剤：

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩、 40

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-(1-ホルムイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩、

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-[1-(1-イミノプロピル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩、

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-[1-(4,5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩、 50

N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [4- [1- (4, 5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル) ピペリジン-4-イルオキシ] -3-メチルフェニル] スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩、

N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [4- [1- (4, 5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル) ピペリジン-4-イルオキシ] -3-トリフルオロメチルフェニル] スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩、

N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [3-クロロ-4- (1-イソプロピルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸 2塩酸塩、

N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [3-クロロ-4- [1- (4-ピリジル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸 2塩酸塩、 10

N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [3-クロロ-4- (1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸 2塩酸塩、

N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [3-クロロ-4- (インドリジン-7-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸 2塩酸塩、

N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [3-クロロ-4- (1-ホルムイミドイルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸 2塩酸塩、 20

N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [3-クロロ-4- [1- (1-イミノプロピル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸 2塩酸塩、

N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [3-クロロ-4- [1- (4, 5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸 2塩酸塩、

N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [4- [1- (4, 5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル) ピペリジン-4-イルオキシ] -3-メチルフェニル] スルファモイル酢酸 2塩酸塩、

N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [4- [1- (4, 5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸 2塩酸塩、 30

N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [4- (1-メチルピペリジン-4-イルオキシ) -3-トリフルオロメチルフェニル] スルファモイル酢酸 2塩酸塩、

N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [4- [1- (4, 5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル) ピペリジン-4-イルオキシ] -3-トリフルオロメチルフェニル] スルファモイル酢酸 2塩酸塩、

N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [3-カルバモイル-4- [1- (4, 5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸 2塩酸塩、 40

N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [3-クロロ-4- [1- (4, 5-ジヒドロオキサゾール-2-イル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸 2塩酸塩、

N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [4- [1- (4, 5-ジヒドロオキサゾール-2-イル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸 2塩酸塩及び

N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [3-クロロ-4- [1- (N-エチルホルムイミドイル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸 2塩酸塩。

【請求項 15】

請求項 1 乃至 14 より選択される一の請求項に記載の活性化血液凝固第 X 因子阻害剤を含有する、血液凝固性疾患の治療薬又は予防薬。

【請求項 16】

請求項 1 乃至 14 より選択される一の請求項に記載の活性化血液凝固第 X 因子阻害剤を含有する、脳梗塞の治療薬又は予防薬。

【請求項 17】

請求項 1 乃至 14 より選択される一の請求項に記載の活性化血液凝固第 X 因子阻害剤を含有する、心筋梗塞の治療薬又は予防薬。

【請求項 18】

請求項 1 乃至 14 より選択される一の請求項に記載の活性化血液凝固第 X 因子阻害剤を含有する、末梢循環障害の治療薬又は予防薬。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、血液凝固性疾患の治療薬又は予防薬として有用な、活性化血液凝固第 X 因子阻害剤に関する。

【背景技術】

【0002】

近年、人口の高齢化により、加齢に伴う循環器疾患の増加が目立っている。その中でも、脳梗塞、心筋梗塞、末梢循環障害などの血栓性疾患は、直接死因に結びつくばかりでなく、患者の予後の悪さ、生活に対する制限など個人的、社会的負担を多く強いることになる。これら血栓症に対する治療法として、抗凝固療法は今後ますます重要性が増すと考えられる。

【0003】

血液の凝固は、何らかの刺激に起因して活性化される酵素反応の多段階増幅過程を経て、最終的に活性化されたトロンビンが、可溶性血漿蛋白であるフィブリノーゲンを限定分解し、フィブリンを生成することにより生じる。フィブリンは不溶性蛋白で凝塊を形成する。この過程は血液凝固カスケードとして知られ、内因系および外因系の 2 つの経路があり、それぞれの経路は、血液凝固第 X 因子を活性化して合流する。以上のように、生成した活性化血液凝固第 X 因子は、血液凝固カスケードの重要な位置を占める酵素で、最終的には、2 価カルシウムイオン、リン脂質及び活性化血液凝固第 V 因子等と複合体をつくり、プロトロンビンをトロンビンに効率良く転換し、血液凝固反応を促進させる（例えば、非特許文献 1 参照。）。

【0004】

現在、抗凝固薬としてはワルファリンや抗トロンビン剤が知られ、使用されている。しかし、ワルファリンは経口の抗血栓薬として汎用されているが、ビタミン K 拮抗物質であり、食事や、併用薬剤との相互作用がしばしば見られるなど抗凝固能のコントロールが難しいことが知られている（例えば、非特許文献 2 参照。）。また、現在の抗トロンビン剤は、薬効に伴う副作用の出血傾向が観察されることから、新たな抗凝固薬の開発が望まれている。活性化血液凝固第 X 因子はトロンビンの生成に直接関与し、その阻害剤は抗凝固作用を示すことが知られており、新規の抗凝固剤として可能性が示唆されている（例えば、非特許文献 3 参照。）。

【0005】

ところで、芳香族アミジン誘導体又はアミジノナフチル誘導体を含有する競合拮抗型の活性化血液凝固第 X 因子阻害剤が、既に知られている（例えば、特許文献 1、2 及び 3 参照。）。また、例えば、N-〔4-〔1-アセトイミドイル-4-ピペリジルオキシ〕フェニル〕-N-〔2-（3-アミジノフェノキシ）エチル〕スルファモイル酢酸 2 トリフルオロ酢酸塩等のベンズアミジン誘導体を含有する活性化血液凝固第 X 因子阻害剤が知られている（例えば、特許文献 4 参照。）。更に、特願 2002-102486 号明細書

10

20

30

40

50

には、特異なベンズアミジン誘導体及び当該ベンズアミジン誘導体を含有する医薬が記載されている（但し、当該出願は、化合物及び当該化合物の医薬用途が特許請求の範囲に包含されており、本出願は当該化合物の特定用途の特許請求の範囲とする点に於いて、両出願は重複特許の関係には無い。）。

【特許文献 1】特開平 5-208946 号公報（欧州特許出願公開第 540051 号明細書）

【特許文献 2】国際公開第 96/16940 号パンフレット（欧州特許出願公開第 798295 号明細書）

【特許文献 3】国際公開第 00/47553 号パンフレット

【特許文献 4】国際公開第 98/31661 号パンフレット（欧州特許出願公開第 976722 号明細書） 10

【非特許文献 1】スミス、ホワイト、その他著、「プリンシプルズ・オブ・バイオケミストリー：マーマリアン・バイオケミストリー」，1983 年，第 7 版 [E. L. Smith, A. White et al 'Principles of Biochemistry: Mammalian Biochemistry 7th edition' McGraw-Hill, Inc. (1983)]

【非特許文献 2】「クリニカル・ファーマコカイネティクス」，第 30 巻，第 416 頁（1996 年）[Clin. Pharmacokinet., 30, 416 (1996)]

【非特許文献 3】「ドラッグズ」，第 49 巻，第 856 頁（1995 年）[Drugs, 49, 856 (1995)]

【発明の開示】 20

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

本発明者等は、優れた活性化血液凝固第 X 因子阻害作用の開発を目指し、種々のベンズアミジン誘導体の薬理活性について、長年に亘り、鋭意研究を行った結果、特異な構造を有するベンズアミジン誘導体が、優れた活性化血液凝固第 X 因子阻害作用を有し、トリプシン阻害作用を示さないため、それに起因する副作用が無く、血液凝固性疾患の予防薬又は治療薬（特に治療薬）として有用であることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0007】

本発明は、血液凝固性疾患の予防薬又は治療薬として有用な活性化血液凝固第 X 因子阻害剤、及び当該活性化血液凝固第 X 因子阻害剤を含有する、血液凝固性疾患の予防薬又は治療薬を提供する。 30

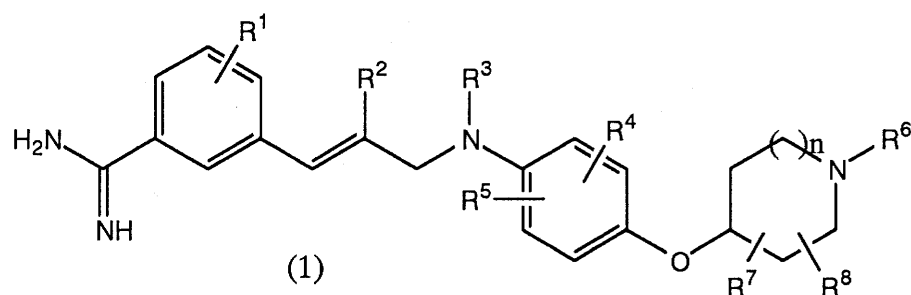
【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明の活性化血液凝固第 X 因子阻害剤は、一般式（1）

【0009】

【化 2】



40

【0010】

[上記式中、

R^1 は、水素原子、ハロゲン原子、炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基又は水酸基を示し、

R^2 は、水素原子又はハロゲン原子を示し、

50

R^3 は、水素原子、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数1乃至6個の水酸基置換アルキル基、炭素数2乃至7個のカルボキシアルキル基、炭素数3乃至13個のアルコキシカルボニルアルキル基、炭素数1乃至6個のアルキルスルホニル基、炭素数3乃至13個のアルコキシカルボニルアルキルスルホニル基、炭素数2乃至7個のカルボキシアルキルスルホニル基又は炭素数3乃至8個のカルボキシアルキルカルボニル基を示し、

R^4 及び R^5 は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数1乃至6個のハロゲン置換アルキル基、炭素数1乃至6個のアルコキシ基、カルボキシ基、炭素数2乃至7個のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、炭素数2乃至7個のモノアルキルカルバモイル基又は炭素数3乃至13個のジアルキルカルバモイル基を示し、

10

R^6 は、水素原子、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数3乃至8個の環状アルキル基、炭素数7乃至16個のアラルキル基、ヘテロ環で置換された炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数2乃至7個のカルボキシアルキル基、炭素数3乃至13個のアルコキシカルボニルアルキル基、炭素数2乃至7個の脂肪族アシル基、炭素数7乃至11個の芳香族アシル基、カルバモイル基、炭素数1乃至6個のアルキルスルホニル基、炭素数6乃至10個のアリール基、ヘテロ環、ホルムイミドイル基、炭素数3乃至7個の1-イミノアルキル基、炭素数2乃至7個のN-アルキルホルムイミドイル基又は炭素数7乃至11個のイミノアリールメチル基を示し、

R^7 及び R^8 は、水素原子又は炭素数1乃至6個のアルキル基を示し、

あるいは、 R^6 と R^7 が一緒になって、又は、 R^7 と R^8 が一緒になって、炭素数2乃至5個のアルキレン基を示し、

20

nは、0、1又は2を示す。]を有する化合物又はその薬理上許容し得る塩或いはそのプロドラッグを含有する。

【0011】

R^1 、 R^2 、 R^4 及び R^5 の「ハロゲン原子」としては、例えば、ヨウ素原子、臭素原子、塩素原子、弗素原子等が挙げられ、 R^1 については、好適には、臭素原子、塩素原子又は弗素原子であり、特に好適には、弗素原子であり、 R^2 については、好適には、臭素原子、弗素原子又は塩素原子であり、特に好適には、弗素原子であり、 R^4 及び R^5 については、弗素原子、塩素原子又は臭素原子であり、更に好適には、弗素原子又は塩素原子であり、特に好適には、塩素原子である。

30

【0012】

R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及び R^8 の「炭素数1乃至6個のアルキル基」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、イソペンチル、2-メチルブチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、4-メチルペンチル、3-メチルペンチル、2-メチルペンチル、1-メチルペンチル、3,3-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、1,1-ジメチルブチル、1,2-ジメチルブチル、1,3-ジメチルブチル、2,3-ジメチルブチル、2-エチルブチル基等が挙げられ、 R^1 については、好適には、メチル基であり、 R^3 については、好適には、メチル、エチル又はイソプロピル基であり、特に好適には、イソプロピル基であり、 R^4 及び R^5 については、好適には、メチル基であり、 R^6 については、好適には、メチル、エチル、イソプロピル又はブチル基、特に好適には、メチル、エチル又はイソプロピル基であり、 R^7 については、好適には、メチル基であり、 R^8 については、好適には、メチル基である。

40

【0013】

R^3 の「炭素数1乃至6個の水酸基置換アルキル基」のアルキル部分は、上記「炭素数1乃至6個のアルキル基」で挙げたものと同様のものが挙げられ、好適には、アルキル部分は、炭素数1乃至3個のものであり、さらに好適には、エチル基であり、好適な「炭素数1乃至6個の水酸基置換アルキル基」としては、2-ヒドロキシエチル基である。

【0014】

R^3 の「炭素数2乃至7個のカルボキシアルキル基」のアルキル部分は、上記「炭素数1

50

乃至6個のアルキル基」で挙げたものと同様のものが挙げられ、好適には、アルキル部分は、1乃至3個のものであり、さらに好適には、メチル基であり、好適な「炭素数2乃至7個のカルボキシアルキル基」としては、カルボキシメチル基である。

【0015】

R³の「炭素数3乃至13個のアルコキシカルボニルアルキル基」のアルキル部分（アルコキシ部分のアルキル部分も含む）は、上記「炭素数1乃至6個のアルキル基」で挙げたものと同様のものが挙げられ、好適には、アルキル部分は、炭素数1乃至4個のものであり、好適な「炭素数3乃至13個のアルコキシカルボニルアルキル基」としては、メトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基、プロポキシカルボニルメチル基、ブトキシカルボニルメチル基であり、更に好適には、メトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基、特に好適には、エトキシカルボニルメチル基である。

10

【0016】

R³の「炭素数2乃至7個のカルボキシアルキルスルホニル基」のアルキル部分は、上記「炭素数1乃至6個のアルキル基」で挙げたものと同様のものが挙げられ、好適には、アルキル部分は、炭素数1乃至4個のものであり、さらに好適には、メチル基であり、好適な「炭素数2乃至7個のカルボキシアルキルスルホニル基」としては、カルボキシメタンスルホニル基である。

【0017】

R³の「炭素数1乃至6個のアルキルスルホニル基」のアルキル部分は、上記「炭素数1乃至6個のアルキル基」で挙げたものと同様のものが挙げられ、好適には、アルキル部分は、炭素数1乃至4個のものであり、さらに好適には、エチル基であり、好適な「炭素数1乃至6個のアルキルスルホニル基」としては、エタンスルホニル基である。

20

【0018】

R³の「炭素数3乃至13個のアルコキシカルボニルアルキルスルホニル基」のアルキル部分（アルコキシ部分のアルキル部分も含む）は、上記「炭素数1乃至6個のアルキル基」で挙げたものと同様のものが挙げられ、好適には、アルキル部分は、炭素数1乃至4個のものであり、さらに好適には、1乃至2個のものであり、好適な「炭素数3乃至13個のアルコキシカルボニルアルキルスルホニル基」としては、エトキシカルボニルメタンスルホニル基である。

【0019】

R³の「炭素数3乃至8個のカルボキシアルキルカルボニル基」のアルキル部分は、上記「炭素数1乃至6個のアルキル基」で挙げたものと同様のものが挙げられ、好適には、アルキル部分は、炭素数1乃至4個のものであり、さらに好適には、炭素数1のものであり、好適な「炭素数3乃至8個のカルボキシアルキルカルボニル基」としては、カルボキシアセチル基である。

30

【0020】

R⁴及びR⁵の「炭素数1乃至6個のハロゲン置換アルキル基」のアルキル部分は、上記「炭素数1乃至6個のアルキル基」で挙げたものと同様のものが挙げられ、好適には、アルキル部分は、炭素数1乃至2個のものであり、好適な「炭素数1乃至6個のハロゲン置換アルキル基」としては、トリフルオロメチル基である。

40

【0021】

R⁴及びR⁵の「炭素数1乃至6個のアルコキシ基」のアルキル部分は、上記「炭素数1乃至6個のアルキル基」で挙げたものと同様のものが挙げられ、好適には、アルキル部分は、炭素数1乃至4個のものであり、さらに好適には、炭素数1個のものであり、好適な「炭素数1乃至6個のアルコキシ基」としては、メトキシ基である。

【0022】

R⁴及びR⁵の「炭素数2乃至7個のアルコキシカルボニル基」のアルキル部分は、上記「炭素数1乃至6個のアルキル基」で挙げたものと同様のものが挙げられ、好適には、アルキル部分は、炭素数1乃至2個のものであり、好適な「炭素数2乃至7個のアルコキシカルボニル基」としては、エトキシカルボニル基である。

50

【0023】

R⁴及びR⁵の「炭素数2乃至7個のモノアルキルカルバモイル基」のアルキル部分は、上記「炭素数1乃至6個のアルキル基」で挙げたものと同様のものが挙げられ、好適には、アルキル部分は、炭素数1乃至2個のものであり、好適な「炭素数2乃至7個のモノアルキルカルバモイル基」としては、N-メチルカルバモイル基である。

【0024】

R⁴及びR⁵の「炭素数3乃至13個のジアルキルカルバモイル基」のアルキル部分は、上記「炭素数1乃至6個のアルキル基」で挙げたものと同様のものが挙げられ、好適には、アルキル部分は、炭素数1乃至2個のものであり、好適な「炭素数3乃至13個のジアルキルカルバモイル基」としては、N, N-ジメチルカルバモイル基である。

10

【0025】

R⁶の「炭素数3乃至8個の環状アルキル基」としては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル基等が挙げられ、好適には、シクロペンチル基である。

【0026】

R⁶の「炭素数7乃至16個のアラルキル基」としては、例えば、ベンジル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、フェネチル基等が挙げられ、好適には、ベンジル又はフェネチル基である。

【0027】

R⁶の「ヘテロ環で置換された炭素数1乃至6個のアルキル基」のアルキル部分は、上記「炭素数1乃至6個のアルキル基」で挙げたものと同様のものが挙げられ、好適には、アルキル部分は、炭素数1乃至2個のものであり、ヘテロ環部分は、硫黄原子、酸素原子又は／及び窒素原子を1乃至3個含む5乃至7員複素環基であり、例えば、フリル、チエニル、ピロリル、アゼピニル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、ピラニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニルのような芳香族複素環基及びモルホリニル、チオモルホリニル、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、ピペラジニルのようなこれらの基に対応する、部分若しくは完全還元型の基を挙げることができ、好適には、窒素原子を少なくとも1個含み、酸素原子又は硫黄原子を含んでいてもよい5乃至7員複素環基を示し、例えば、ピロリル、アゼピニル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニルのような芳香族複素環基及びモルホリニル、チオモルホリニル、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、ピペラジニルのようなこれらの基に対応する、部分若しくは完全還元型の基（例えば、4, 5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル、2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリジン-6-イル、4, 5-ジヒドロオキサゾール-2-イル、5, 6-ジヒドロ-2H-[1, 4]チアジン-3-イル）を挙げられ、また、上記「5乃至7員複素環基」は、他の環式基と縮環していてもよく、例えば、イソベンゾフラニル、クロメニル、キサンテニル、フェノキサチイニル、インドリジニル、イソインドリル、インドリル、インダゾリル、プリニル、キノリジニル、イソキノリル、キノリル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、カルバゾリル、カルボリニル、アクリジニル、イソインドリニルのような基等が挙げられ、好適には、ピリジル基であり、好適な「ヘテロ環で置換された炭素数1乃至6個のアルキル基」としては、2-ピリジルメチル、3-ピリジルメチル又は4-ピリジルメチル基又は2-(2-ピリジル)エチル、2-(3-ピリジル)エチル又は2-(4-ピリジル)エチル基である。

20

30

40

【0028】

R⁶の「炭素数2乃至7個のカルボキシアルキル基」のアルキル部分は、上記「炭素数1

50

乃至 6 個のアルキル基」で挙げたものと同様のものが挙げられ、好適には、アルキル部分は、炭素数 1 乃至 2 個のものであり、好適な「炭素数 2 乃至 7 個のカルボキシアルキル基」としては、カルボキシメチル基である。

【0029】

R⁶の「炭素数 3 乃至 13 個のアルコキシカルボニルアルキル基」のアルキル部分は、上記「炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基」で挙げたものと同様のものが挙げられ、好適には、アルキル部分は、炭素数 1 乃至 2 個のものであり、好適な「炭素数 3 乃至 13 個のアルコキシカルボニルアルキル基」としては、メトキシカルボニルメチル基である。

【0030】

R⁶の「炭素数 2 乃至 7 個の脂肪族アシル基」としては、例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ピバロイル、バレリル、イソバレリル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル基等が挙げられ、好適には、アセチル基である。 10

【0031】

R⁶の「炭素数 7 乃至 11 個の芳香族アシル基」としては、例えば、ベンゾイル、1-ナフチルカルボニル、2-ナフチルカルボニル基等が挙げられ、好適には、ベンゾイル基である。

【0032】

R⁶の「炭素数 1 乃至 6 個のアルキルスルホニル基」のアルキル部分は、上記「炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基」で挙げたものと同様のものが挙げられ、好適には、アルキル部分は、炭素数 1 乃至 2 個のものであり、好適な「炭素数 1 乃至 6 個のアルキルスルホニル基」としては、メタンスルホニル基である。 20

【0033】

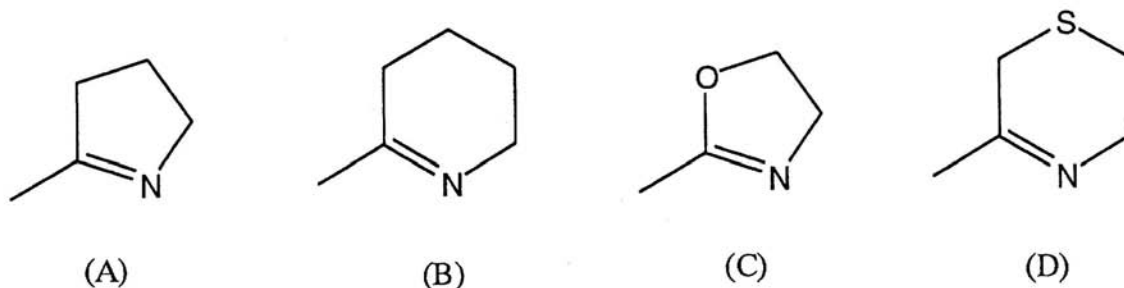
R⁶の「炭素数 6 乃至 10 個のアリール基」としては、例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、フェナンスリル基等が挙げられ、好適には、フェニル基である。

【0034】

R⁶の「ヘテロ環」としては、前述の「ヘテロ環で置換された炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基」で挙げたものと同様のものが挙げられ、好適には、下記式のもの、すなわち、4, 5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル(A)、2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリジン-6-イル(B)、4, 5-ジヒドロオキサゾール-2-イル(C)、5, 6-ジヒドロ-2H-[1, 4]チアジン-3-イル(D)又は4-ピリジル基である。 30

【0035】

【化3】



40

【0036】

R⁶の「炭素数 3 乃至 7 個の 1-イミノアルキル基」のアルキル部分は、上記「炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基」で挙げたものと同様のものが挙げられ、好適には、アルキル部分は、炭素数 3 個のものであり、好適な「炭素数 3 乃至 7 個の 1-イミノアルキル基」としては、1-イミノプロピル基である。

【0037】

R⁶の「炭素数 2 乃至 7 個の N-アルキルホルムイミドイル基」のアルキル部分は、上記「炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基」で挙げたものと同様のものが挙げられ、好適には、ア 50

ルキル部分は、炭素数 1 乃至 2 個のものであり、好適な「炭素数 2 乃至 7 個の N-アルキルホルムイミドイル基」としては、N-エチルホルムイミドイル基である。

【0038】

R⁶の「炭素数 7 乃至 11 個のイミノアリールメチル基」としては、例えば、イミノフェニルメチル、イミノナフチルメチル基等が挙げられ、好適には、イミノフェニルメチル基である。

【0039】

R⁶と R⁷が一緒になって、又は、R⁷と R⁸が一緒になって、形成される「炭素数 2 乃至 5 個のアルキレン基」としては、例えば、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン基等であり、好適には、エチレン又はトリメチレン基である。

10

【0040】

nは、好適には、1 である。

【0041】

本発明の活性化血液凝固第 X 因子阻害剤のうち、好適なものとしては、以下のものを挙げることができる。

- (1) R¹が、水素原子又は水酸基である活性化血液凝固第 X 因子阻害剤、
- (2) R²が、水素原子である活性化血液凝固第 X 因子阻害剤、
- (3) R³が、炭素数 3 乃至 13 個のアルコキシカルボニルアルキルスルホニル基又は炭素数 2 乃至 7 個のカルボキシアルキルスルホニル基である活性化血液凝固第 X 因子阻害剤

20

- 、
- (4) R³が、エトキシカルボニルメタンスルホニル基又はカルボキシメタンスルホニル基である活性化血液凝固第 X 因子阻害剤、

- (5) R⁴及び R⁵が、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基、炭素数 1 乃至 6 個のハロゲン置換アルキル基又はカルバモイル基である活性化血液凝固第 X 因子阻害剤、

- (6) R⁴及び R⁵が、同一又は異なって、水素原子、塩素原子、メチル基、トリフルオロメチル基又はカルバモイル基である活性化血液凝固第 X 因子阻害剤、

- (7) R⁶が、炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基、炭素数 3 乃至 8 個の環状アルキル基、炭素数 7 乃至 16 個のアラルキル基、ヘテロ環で置換された炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基、炭素数 6 乃至 10 個のアリール基、ヘテロ環、ホルムイミドイル基、炭素数 3 乃至 7 個の 1-イミノアルキル基、炭素数 7 乃至 11 個のイミノアリールメチル基又は炭素数 2 乃至 7 個の N-アルキルホルムイミドイル基である活性化血液凝固第 X 因子阻害剤、

30

- (8) R⁶が、メチル、エチル又はイソプロピル基、シクロペンチル基、ベンジル又はフェネチル基、2-ピリジルメチル、3-ピリジルメチル、4-ピリジルメチル、2-(2-ピリジル)エチル、2-(3-ピリジル)エチル又は 2-(4-ピリジル)エチル基、フェニル基、4,5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル、2,3,4,5-テトラヒドロピリジン-6-イル、4,5-ジヒドロオキサゾール-2-イル、5,6-ジヒドロ-2H-[1,4]チアジン-3-イル又は 4-ピリジル基、ホルムイミドイル基、1-イミノプロピル基、イミノフェニルメチル基又は N-エチルホルムイミドイル基である活性化血液凝固第 X 因子阻害剤、

40

- (9) R⁷及び R⁸が、水素原子又は炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基である活性化血液凝固第 X 因子阻害剤、

- (10) R⁶と R⁷が一緒になって、又は、R⁷と R⁸が一緒になって、炭素数 2 乃至 5 個のアルキレン基である活性化血液凝固第 X 因子阻害剤、

- (11) R⁶と R⁷が一緒になって、又は、R⁷と R⁸が一緒になって、エチレン又はトリメチレン基である活性化血液凝固第 X 因子阻害剤、

- (12) nが、1 である活性化血液凝固第 X 因子阻害剤

を挙げることができ、これらの組み合わせ、例えば、(1)、(2)、(3)、(5)、(7)、(9)及び(12)の組み合わせ、(1)、(2)、(4)、(6)、(8)、(9)及び(12)の組み合わせ等も、また、好適である。

50

【0042】

「その薬理上許容される塩」とは、本発明の活性化血液凝固第X因子阻害剤の含有成分である化合物(1)は、塩にすることができるので、その塩をいい、そのような塩としては、好適にはナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩のようなアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩のようなアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、鉄塩、亜鉛塩、銅塩、ニッケル塩、コバルト塩等の金属塩；アンモニウム塩のような無機塩、 ϵ -オクチルアミン塩、ジベンジルアミン塩、モルホリン塩、グルコサミン塩、フェニルグリシナルキルエステル塩、エチレンジアミン塩、N-メチルグルカミン塩、グアニジン塩、ジエチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン塩、クロロプロカイン塩、プロカイン塩、ジエタノールアミン塩、N-ベンジルフェネチルアミン塩、ピペラジン塩、テトラメチルアンモニウム塩、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン塩のような有機塩等のアミン塩；弗化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、沃化水素酸塩のようなハロゲン化水素酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩のような低級アルカンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩のようなアリールスルホン酸塩、酢酸、りんご酸、フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、蔞酸塩、マレイン酸、トリフルオロ酢酸塩等の有機酸塩；及び、グリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩を挙げることができる。

10

【0043】

又、本発明の活性化血液凝固第X因子阻害剤の含有成分である化合物(1)は、大気中に放置しておくことにより、水分を吸収し、吸着水が付いたり、水和物となる場合があり、そのような塩も本発明に包含される。

20

【0044】

更に、本発明の活性化血液凝固第X因子阻害剤の含有成分である化合物(1)は、他のある種の溶媒を吸収し、溶媒和物となる場合があるが、そのような塩も本発明に包含される。

【0045】

「そのプロドラッグ」とは、本発明の活性化血液凝固第X因子阻害剤の含有成分である化合物(1)は、水酸基、アミノ基、アミジノ基又はカルボキシ基を有する場合があります。その場合に、それらの基が生体内で化学的又は生物化学的に切断される基で保護されたものをいい、プロドラッグを形成する基としては、水酸基、アミノ基又はアミジノ基の場合には、化学的方法により開裂し得る「反応における保護基」、及び、「生体内で加水分解のような生物学的的方法により開裂し得る保護基」を示し、

30

斯かる「反応における保護基」としては、例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ペンタノイル、ピバロイル、バレリル、イソバレリル、オクタノイル、ノナノイル、デカノイル、3-メチルノナノイル、8-メチルノナノイル、3-エチルオクタノイル、3, 7-ジメチルオクタノイル、ウンデカノイル、ドデカノイル、トリデカノイル、テトラデカノイル、ペンタデカノイル、ヘキサデカノイル、1-メチルペンタデカノイル、14-メチルペンタデカノイル、13, 13-ジメチルテトラデカノイル、ヘプタデカノイル、15-メチルヘキサデカノイル、オクタデカノイル、1-メチルヘプタデカノイル、ノナデカノイル、アイコサノイル及びヘナイコサノイルのようなアルキルカルボニル基、スクシノイル、グルタロイル、アジポイルのようなカルボキシ化アルキルカルボニル基、クロロアセチル、ジクロロアセチル、トリクロロアセチル、トリフルオロアセチルのようなハロゲン低級アルキルカルボニル基、メトキシアセチルのような低級アルコキシ低級アルキルカルボニル基、(E)-2-メチル-2-ブテノイルのような不飽和アルキルカルボニル基等の「脂肪族アシル基」；ベンゾイル、 α -ナフトイル、 β -ナフトイルのようなアリールカルボニル基、2-ブロモベンゾイル、4-クロロベンゾイルのようなハロゲンアリールカルボニル基、2, 4, 6-トリメチルベンゾイル、4-トルオイルのような低級アルキル化アリールカルボニル基、4-アニソイルのような

40

50

低級アルコキシ化アリールカルボニル基、2-カルボキシベンゾイル、3-カルボキシベンゾイル、4-カルボキシベンゾイルのようなカルボキシ化アリールカルボニル基、4-ニトロベンゾイル、2-ニトロベンゾイルのようなニトロ化アリールカルボニル基、2-(メトキシカルボニル)ベンゾイルのような低級アルコキシカルボニル化アリールカルボニル基、4-フェニルベンゾイルのようなアリール化アリールカルボニル基等の「芳香族アシル基」；テトラヒドロピラン-2-イル、3-ブROMOTETRA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、テトラヒドロチオピラン-2-イル、4-メトキシテトラヒドロチオピラン-4-イルのような「テトラヒドロピラニル又はテトラヒドロチオピラニル基」；テトラヒドロフラン-2-イル、テトラヒドロチオフラン-2-イルのような「テトラヒドロフラニル又はテトラヒドロチオフラニル基」；トリメチルシリル、トリエチルシリル、イソプロピルジメチルシリル、*t*-ブチルジメチルシリル、メチルジイソプロピルシリル、メチルジ-*t*-ブチルシリル、トリイソプロピルシリルのようなトリ低級アルキルシリル基、ジフェニルメチルシリル、ジフェニルブチルシリル、ジフェニルイソプロピルシリル、フェニルジイソプロピルシリルのような1乃至2個のアリール基で置換されたトリ低級アルキルシリル基等の「シリル基」；メトキシメチル、1, 1-ジメチル-1-メトキシメチル、エトキシメチル、プロポキシメチル、イソプロポキシメチル、ブトキシメチル、*t*-ブトキシメチルのような低級アルコキシメチル基、2-メトキシエトキシメチルのような低級アルコキシ化低級アルコキシメチル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシメチル、ビス(2-クロロエトキシ)メチルのようなハロゲン低級アルコキシメチル等の「アルコキシメチル基」；1-エトキシエチル、1-(イソプロポキシ)エチルのような低級アルコキシ化エチル基、2, 2, 2-トリクロロエチルのようなハロゲン化エチル基等の「置換エチル基」；ベンジル、 α -ナフチルメチル、 β -ナフチルメチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、 α -ナフチルジフェニルメチル、9-アンスリルメチルのような1乃至3個のアリール基で置換された低級アルキル基、4-メチルベンジル、2, 4, 6-トリメチルベンジル、3, 4, 5-トリメチルベンジル、4-メトキシベンジル、4-メトキシフェニルジフェニルメチル、2-ニトロベンジル、4-ニトロベンジル、4-クロロベンジル、4-ブROMOベンジル、4-シアノベンジル、メチル、ピペロニルのような低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、シアノ基でアリール環が置換された1乃至3個のアリール基で置換された低級アルキル基等の「アラールキル基」；メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、*t*-ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニルのような低級アルコキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル、2-トリメチルシリルエトキシカルボニルのようなハロゲン又はトリ低級アルキルシリル基で置換された低級アルコキシカルボニル基等の「アルコキシカルボニル基」；ビニルオキシカルボニル、アリルオキシカルボニルのような「アルケニルオキシカルボニル基」；フェノキシカルボニル、4-メトキシフェノキシカルボニル、3, 4-ジメトキシフェノキシカルボニル、2-ニトロフェノキシカルボニル、4-ニトロフェノキシカルボニル、4-フルオロフェノキシカルボニルのような、1乃至2個の、低級アルコキシ、ニトロ基又はハロゲン原子でアリール環が置換されていてもよい「アリールオキシカルボニル基」；ベンジルオキシカルボニル、4-メトキシベンジルオキシカルボニル、3, 4-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、2-ニトロベンジルオキシカルボニル、4-ニトロベンジルオキシカルボニルのような、1乃至2個の低級アルコキシ又はニトロ基でアリール環が置換されていてもよい「アラールキルオキシカルボニル基」を挙げることができる、

一方、「生体内で加水分解のような生物学的方法により開裂し得る保護基」としては、例えば、エチルカルボニルオキシメチル、ピバロイルオキシメチル、ジメチルアミノアセチルオキシメチル、1-アセトキシエチルのようなアシルオキシアルキル基；1-(メトキシカルボニルオキシ)エチル、1-(エトキシカルボニルオキシ)エチル、エトキシカルボニルオキシメチル、1-(イソプロポキシカルボニルオキシ)エチル、1-(*t*-ブトキシカルボニルオキシ)エチル、1-(エトキシカルボニルオキシ)プロピル、1-(シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ)エチルのような1-(アルコキシカルボニルオキシ)

10

20

30

40

50

シ) アルキル基; フタリジル基; 4-メチルーオキシジオキシソレニルメチル、4-フェニルーオキシジオキシソレニルメチル、オキシジオキシソレニルメチルのようなオキシジオキシソレニルメチル基等の「カルボニルオキシアルキル基」; 上記「脂肪族アシル基」; 上記「芳香族アシル基」; 「コハク酸のハーフエステル塩残基」; 「燐酸エステル塩残基」; 「アミノ酸等のエステル形成残基」; カルバモイル基; 1乃至2個の低級アルキル基で置換されたカルバモイル基; 及び、ピバロイルオキシメチルオキシカルボニルのような「カルボニルオキシアルキルオキシカルボニル基」を挙げることができ、そのような誘導体か否かは、ラットやマウスのような実験動物に静脈注射により投与し、その後の動物の体液を調べ、元となる化合物又はその薬理学的に許容される塩を検出することにより決定でき、好適には、アセチル基であり、

アミノ基又はアミジノ基の場合には、特に限定はなく用いることができるが、好適には、例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ペンタノイル、ピバロイル、バレリル、イソバレリル、オクタノイル、ラウロイル、パルミトイル、ステアロイルのようなアルキルカルボニル基、クロロアセチル、ジクロロアセチル、トリクロロアセチル、トリフルオロアセチルのようなハロゲン低級アルキルカルボニル基、メトキシアセチルのような低級アルコキシ低級アルキルカルボニル基、(E)-2-メチルー2-ブテノイルのような不飽和アルキルカルボニル基等の脂肪族アシル基; ベンゾイル、 α -ナフトイル、 β -ナフトイルのようなアリールカルボニル基、2-プロモベンゾイル、4-クロロベンゾイルのようなハロゲンアリールカルボニル基、2, 4, 6-トリメチルベンゾイル、4-トルオイルのような低級アルキル化アリールカルボニル基、4-アニソイルのような低級アルコキシ化アリールカルボニル基、4-ニトロベンゾイル、2-ニトロベンゾイルのようなニトロ化アリールカルボニル基、2-(メトキシカルボニル)ベンゾイルのような低級アルコキシカルボニル化アリールカルボニル基、4-フェニルベンゾイルのようなアリール化アリールカルボニル基等の芳香族アシル基; メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、t-ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニルのような低級アルコキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル、2-トリメチルシリルエトキシカルボニルのようなハロゲン又はトリ低級アルキルシリル基で置換された低級アルコキシカルボニル基等のアルコキシカルボニル基、ビニルオキシカルボニル、アリルオキシカルボニルのようなアルケニルオキシカルボニル基又はフェノキシカルボニル、4-メトキシフェノキシカルボニル、3, 4-ジメトキシフェノキシカルボニル、2-ニトロフェノキシカルボニル、4-ニトロフェノキシカルボニル、4-フルオロフェノキシカルボニルのような、1乃至2個の、低級アルコキシ、ニトロ基又はハロゲン原子でアリール環が置換されていてもよいアリールオキシカルボニル基を挙げることができ、好適には、エトキシカルボニル基、1-(プロピオニルオキシ)エトキシカルボニル基、4-メトキシフェノキシカルボニル基又は4-フルオロフェノキシカルボニル基であり、

カルボキシル基の場合には、「生体内で加水分解のような生物学的方法により開裂し得る保護基」及び、加水素分解、加水分解、電気分解、光分解のような化学的方法により開裂し得る「反応における保護基」を示し、

斯かる「反応における保護基」としては、好適には、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、s-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、2-メチルブチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、n-ヘキシル、イソヘキシル、4-メチルペンチル、3-メチルペンチル、2-メチルペンチル、1-メチルペンチル、3, 3-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、1, 1-ジメチルブチル、1, 2-ジメチルブチル、1, 3-ジメチルブチル、2, 3-ジメチルブチル、2-エチルブチルのような「低級アルキル基」; エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-メチルー2-プロペニル、1-メチルー1-プロペニル、2-メチルー1-プロペニル、2-メチルー2-プロペニル、2-エチルー2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、1-メチルー2-ブテニル、1-メチルー1-ブテニル、3-メチルー2-ブテニル、1-エチルー2-ブテニル、3-ブテニル、1-メチルー3-ブテニル、2-メチルー3-ブテニル、1-エチルー3-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、1

10

20

30

40

50

ーメチルー2ーペンテニル、2ーメチルー2ーペンテニル、3ーペンテニル、1ーメチルー3ーペンテニル、2ーメチルー3ーペンテニル、4ーペンテニル、1ーメチルー4ーペンテニル、2ーメチルー4ーペンテニル、1ーヘキセニル、2ーヘキセニル、3ーヘキセニル、4ーヘキセニル、5ーヘキセニルのような「アルケニル基」；エチニル、2ープロピニル、1ーメチルー2ープロピニル、2ーメチルー2ープロピニル、2ーエチルー2ープロピニル、2ーブチニル、1ーメチルー2ーブチニル、2ーメチルー2ーブチニル、1ーエチルー2ーブチニル、3ーブチニル、1ーメチルー3ーブチニル、2ーメチルー3ーブチニル、1ーエチルー3ーブチニル、2ーペンチニル、1ーメチルー2ーペンチニル、2ーメチルー2ーペンチニル、3ーペンチニル、1ーメチルー3ーペンチニル、2ーメチルー3ーペンチニル、4ーペンチニル、1ーメチルー4ーペンチニル、2ーメチルー4ーペンチニル、2ーヘキシニル、3ーヘキシニル、4ーヘキシニル、5ーヘキシニルのような「アルキニル基」；トリフルオロメチル、トリクロロメチル、ジフルオロメチル、ジクロロメチル、ジブromoメチル、フルオロメチル、2, 2, 2ートリフルオロエチル、2, 2, 2ートリクロロエチル、2ーブromoエチル、2ークロロエチル、2ーフルオロエチル、2ーヨードエチル、3ークロロプロピル、4ーフルオロブチル、6ーヨードヘキシル、2, 2ージブromoエチルのような「ハロゲン低級アルキル基」；2ーヒドロキシエチル、2, 3ージヒドロキシプロピル、3ーヒドロキシプロピル、3, 4ージヒドロキシブチル、4ーヒドロキシブチルのようなヒドロキシ「低級アルキル基」；アセチルメチルのような「脂肪族アシル」ー「低級アルキル基」；ベンジル、フェネチル、3ーフェニルプロピル、 α ーナフチルメチル、 β ーナフチルメチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、6ーフェニルヘキシル、 α ーナフチルジフェニルメチル、9ーアンスリルメチルのような1乃至3個のアリール基で置換された「低級アルキル基」、4ーメチルベンジル、2, 4, 6ートリメチルベンジル、3, 4, 5ートリメチルベンジル、4ーメトキシベンジル、4ーメトキシフェニルジフェニルメチル、2ーニトロベンジル、4ーニトロベンジル、4ークロロベンジル、4ーブromoベンジル、4ーシアノベンジル、4ーシアノベンジルジフェニルメチル、ビス(2ーニトロフェニル)メチル、ピペロニル、4ーメトキシカルボニルベンジルのような低級アルキル、低級アルコキシ、ニトロ、ハロゲン、シアノ、アルコキシカルボニル基でアリール環が置換された1乃至3個のアリール基で置換された低級アルキル基等の「アラルキル基」；トリメチルシリル、トリエチルシリル、イソプロピルジメチルシリル、tertーブチルジメチルシリル、メチルジイソプロピルシリル、メチルジtertーブチルシリル、トリイソプロピルシリル、メチルジフェニルシリル、イソプロピルジフェニルシリル、ブチルジフェニルシリル、フェニルジイソプロピルシリルのような「シリル基」を挙げることができ、

10

20

30

「生体内で加水分解のような生物学的方法により開裂し得る保護基」は、人体内で加水分解等されて、フリーの酸又はその塩を生成するエステルをいい、

このような「生体内で加水分解のような生物学的方法により開裂し得る保護基」としては、具体的には、メトキシメチル、1ーエトキシエチル、1ーメチルー1ーメトキシエチル、1ー(イソプロポキシ)エチル、2ーメトキシエチル、2ーエトキシエチル、1, 1ージメチルー1ーメトキシメチル、エトキシメチル、nープロポキシメチル、イソプロポキシメチル、nーブトキシメチル、tertーブトキシメチルのような低級アルコキシ低級アルキル基、2ーメトキシエトキシメチルのような低級アルコキシ化低級アルコキシ低級アルキル基、フェノキシメチルのような「アリール」オキシ「低級アルキル基」、2, 2, 2ートリクロロエトキシメチル、ビス(2ークロロエトキシ)メチルのようなハロゲン化低級アルコキシ低級アルキル基等の「アルコキシ低級アルキル基」；メトキシカルボニルメチルのような「低級アルコキシ」カルボニル「低級アルキル基」；シアノメチル、2ーシアノエチルのようなシアノ「低級アルキル基」；メチルチオメチル、エチルチオメチルのような「低級アルキル」チオメチル基；フェニルチオメチル、ナフチルチオメチルのような「アリール」チオメチル基；2ーメタンスルホニルエチル、2ートリフルオロメタンスルホニルエチルのようなハロゲンで置換されてもよい「低級アルキル」スルホニル「低級アルキル基」；2ーベンゼンスルホニルエチル、2ートルエンスルホニルエチルのよう

40

50

な「アリアル」スルホニル「低級アルキル基」；ホルミルオキシメチル、アセトキシメチル、プロピオニルオキシメチル、ブチリルオキシメチル、ピバロイルオキシメチル、バレリルオキシメチル、イソバレリルオキシメチル、ヘキサノイルオキシメチル、1-ホルミルオキシエチル、1-アセトキシエチル、1-プロピオニルオキシエチル、1-ブチリルオキシエチル、1-ピバロイルオキシエチル、1-バレリルオキシエチル、1-イソバレリルオキシエチル、1-ヘキサノイルオキシエチル、2-ホルミルオキシエチル、2-アセトキシエチル、2-プロピオニルオキシエチル、2-ブチリルオキシエチル、2-ピバロイルオキシエチル、2-バレリルオキシエチル、2-イソバレリルオキシエチル、2-ヘキサノイルオキシエチル、1-ホルミルオキシプロピル、1-アセトキシプロピル、1-プロピオニルオキシプロピル、1-ブチリルオキシプロピル、1-ピバロイルオキシプロピル、1-バレリルオキシプロピル、1-イソバレリルオキシプロピル、1-ヘキサノイルオキシプロピル、1-アセトキシブチル、1-プロピオニルオキシブチル、1-ブチリルオキシブチル、1-ピバロイルオキシブチル、1-アセトキシペンチル、1-プロピオニルオキシペンチル、1-ブチリルオキシペンチル、1-ピバロイルオキシペンチル、1-ピバロイルオキシヘキシルのような「脂肪族アシル」オキシ「低級アルキル基」、シクロペンタノイルオキシメチル、シクロヘキサノイルオキシメチル、1-シクロペンタノイルオキシエチル、1-シクロヘキサノイルオキシエチル、1-シクロペンタノイルオキシプロピル、1-シクロヘキサノイルオキシプロピル、1-シクロペンタノイルオキシブチル、1-シクロヘキサノイルオキシブチルのような「シクロアルキル」カルボニルオキシ「低級アルキル基」、ベンゾイルオキシメチルのような「芳香族アシル」オキシ「低級アルキル基」等のアシルオキシ「低級アルキル基」；メトキシカルボニルオキシメチル、エトキシカルボニルオキシメチル、プロポキシカルボニルオキシメチル、イソプロポキシカルボニルオキシメチル、ブトキシカルボニルオキシメチル、イソブトキシカルボニルオキシメチル、ペンチルオキシカルボニルオキシメチル、ヘキシルオキシカルボニルオキシメチル、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシメチル、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ（シクロヘキシル）メチル、1-（メトキシカルボニルオキシ）エチル、1-（エトキシカルボニルオキシ）エチル、1-プロポキシカルボニルオキシエチル、1-（イソプロポキシカルボニルオキシ）エチル、1-ブトキシカルボニルオキシエチル、1-イソブトキシカルボニルオキシエチル、1-（tert-ブトキシカルボニルオキシ）エチル、1-ペンチルオキシカルボニルオキシエチル、1-ヘキシルオキシカルボニルオキシエチル、1-シクロペンチルオキシカルボニルオキシエチル、1-シクロペンチルオキシカルボニルオキシプロピル、1-シクロヘキシルオキシカルボニルオキシプロピル、1-シクロペンチルオキシカルボニルオキシブチル、1-シクロヘキシルオキシカルボニルオキシブチル、1-（シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ）エチル、1-（エトキシカルボニルオキシ）プロピル、2-メトキシカルボニルオキシエチル、2-エトキシカルボニルオキシエチル、2-プロポキシカルボニルオキシエチル、2-イソプロポキシカルボニルオキシエチル、2-ブトキシカルボニルオキシエチル、2-イソブトキシカルボニルオキシエチル、2-ペンチルオキシカルボニルオキシエチル、2-ヘキシルオキシカルボニルオキシエチル、1-メトキシカルボニルオキシプロピル、1-エトキシカルボニルオキシプロピル、1-プロポキシカルボニルオキシプロピル、1-イソプロポキシカルボニルオキシプロピル、1-ブトキシカルボニルオキシプロピル、1-イソブトキシカルボニルオキシプロピル、1-ペンチルオキシカルボニルオキシプロピル、1-ヘキシルオキシカルボニルオキシプロピル、1-メトキシカルボニルオキシブチル、1-エトキシカルボニルオキシブチル、1-プロポキシカルボニルオキシブチル、1-イソプロポキシカルボニルオキシブチル、1-ブトキシカルボニルオキシブチル、1-イソブトキシカルボニルオキシブチル、1-メトキシカルボニルオキシペンチル、1-エトキシカルボニルオキシペンチル、1-メトキシカルボニルオキシヘキシル、1-エトキシカルボニルオキシヘキシルのような（アルコキシカルボニルオキシ）アルキル基；（5-フェニル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル）メチル、〔5-（4-メチルフェニル）-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル〕メチル、〔5-（4-メトキシフェニル）-2-オキ

ソー 1, 3-ジオキソレン-4-イル]メチル、[5-(4-フルオロフェニル)-2-
 オキソー 1, 3-ジオキソレン-4-イル]メチル、[5-(4-クロロフェニル)-2-
 オキソー 1, 3-ジオキソレン-4-イル]メチル、(2-オキソー 1, 3-ジオキソ
 レン-4-イル)メチル、(5-メチル-2-オキソー 1, 3-ジオキソレン-4-イル
)メチル、(5-エチル-2-オキソー 1, 3-ジオキソレン-4-イル)メチル、(5-
 プロピル-2-オキソー 1, 3-ジオキソレン-4-イル)メチル、(5-イソプロピ
 ル-2-オキソー 1, 3-ジオキソレン-4-イル)メチル、(5-ブチル-2-オキソ
 ー 1, 3-ジオキソレン-4-イル)メチルのようなオキソジオキソレニルメチル基等の
 「カルボニルオキシアルキル基」：フタリジル、ジメチルフタリジル、ジメトキシフタリ
 ジルのような「フタリジル基」：フェニル、インダニルのような「アリール基」：上記「
 アルキル基」：カルボキシメチルのような「カルボキシアルキル基」：及び、フェニルア
 ラニンのような「アミノ酸のアミド形成残基」を挙げることができ、そのような誘導体か
 否かは、ラットやマウスのような実験動物に静脈注射により投与し、その後の動物の体液
 を調べ、元となる化合物又はその薬理学的に許容される塩を検出することにより決定で
 き、好適には、エチル基である。

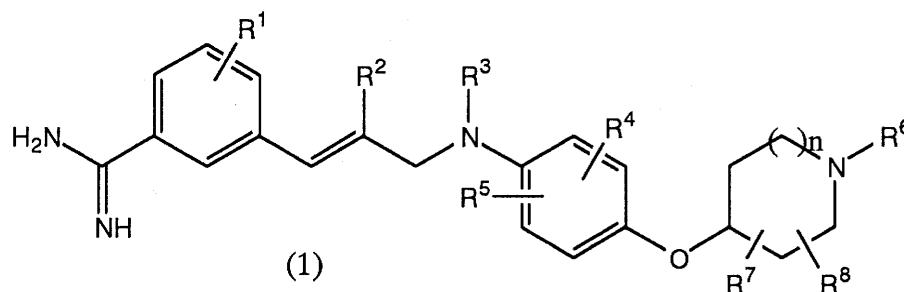
【0046】

表 1 に、本発明の活性化血液凝固第 X 因子阻害剤の含有成分である化合物 (1) を具体
 的に例示する。表 1 で使用される省略記号に於いて、Et はエチル基を示し、-MS は、-CH₂S
 O₂ 基を示し、Ph は、フェニル基を示し、Pyr は、ピリジル基を示し、Pyr_m は、ピリミジニ
 ル基を示し、cPn は、シクロペンチル基を示し、-(CH₂)₃-(5) は、R⁶ と R⁷ が一緒になってトリ
 メチレン基を形成し、かつ、それらを含む環が 5 員環となることを示し、C₃H₄N₀ は、4
 , 5-ジヒドロオキサゾール-2-イル基を示し、C₄H₆N は 4, 5-ジヒドロ-3H-ピ
 ロール-2-イル基を示し、C₃H₄NS は、4, 5-ジヒドロチアゾール-2-イル基を示し
 、C₅H₈N は 2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリジン-6-イル基を示し、C₆H₁₀N は 3, 4
 , 5, 6-テトラヒドロ-2H-アゼピン-7-イル基を示し、C₄H₆NS は 5, 6-ジヒド
 ロ-2H-[1, 4]チアジン-3-イル基を示し、C₅F₄N は、2, 3, 5, 6-テトラ
 フルオロピリジン-4-イル基を示し、H(CH₂CH₂N)C は、N-エチルホルムイミドイル基
 を示し、-(CH₂)₂- は、2 位 R⁷ と 6 位 R⁸ が一緒になってエチレン基を形成することを示し、
 C₈H₁₄N は、3, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-2H-アゾニン-9-イル基を示す。

(表 1)

【0047】

【化 4】



【0048】

No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	n
1	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃	H	H	1
2	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃ CH ₂	H	H	1
3	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃ (CH ₃)CH	H	H	1

4	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂	H	H	1	
5	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	PhCH ₂	H	H	1	
6	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	Ph(CH ₂) ₂	H	H	1	
7	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	Ph	H	H	1	
8	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃ OCOCH ₂	H	H	1	
9	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃ CO	H	H	1	
10	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	H ₂ NCO	H	H	1	
11	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃ SO ₂	H	H	1	
12	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	2-Pyr	H	H	1	
13	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	3-Pyr	H	H	1	10
14	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	4-Pyr	H	H	1	
15	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	2-Pyrm	H	H	1	
16	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	Pyr-3-CH ₂	H	H	1	
17	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	Pyr-4-CH ₂	H	H	1	
18	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	Pyr-2-(CH ₂) ₂	H	H	1	
19	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	cPn	H	H	1	
20	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃	2-CH ₃	H	1	
21	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	-(CH ₂) ₃ -(5)	-	H	1	
22	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	H(NH)C	H	H	1	
23	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃ CH ₂ (NH)C	H	H	1	20
24	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	Ph(NH)C	H	H	1	
25	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1	
26	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C ₅ H ₈ N	H	H	1	
27	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C ₆ H ₁₀ N	H	H	1	
28	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C ₄ H ₆ NS	H	H	1	
29	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃	H	H	1	
30	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃ CH ₂	H	H	1	
31	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃ (CH ₃)CH	H	H	1	
32	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂	H	H	1	
33	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	PhCH ₂	H	H	1	30
34	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	Ph(CH ₂) ₂	H	H	1	
35	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	Ph	H	H	1	
36	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃ OCOCH ₂	H	H	1	
37	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃ CO	H	H	1	
38	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	H ₂ NCO	H	H	1	
39	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃ SO ₂	H	H	1	
40	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	2-Pyr	H	H	1	
41	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	3-Pyr	H	H	1	
42	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	4-Pyr	H	H	1	
43	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	2-Pyrm	H	H	1	40
44	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	Pyr-3-CH ₂	H	H	1	
45	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	Pyr-4-CH ₂	H	H	1	
46	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	Pyr-2-(CH ₂) ₂	H	H	1	
47	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	cPn	H	H	1	
48	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃	2-CH ₃	H	1	
49	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	-(CH ₂) ₃ -(5)	-	H	1	
50	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	H(NH)C	H	H	1	
51	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃ CH ₂ (NH)C	H	H	1	
52	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	Ph(NH)C	H	H	1	
53	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1	50

54	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₅ H ₈ N	H	H	1	
55	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₆ H ₁₀ N	H	H	1	
56	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₄ H ₆ NS	H	H	1	
57	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH ₃	H	H	1	
58	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH ₃ CH ₂	H	H	1	
59	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH ₃ (CH ₃)CH	H	H	1	
60	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂	H	H	1	
61	H	H	EtOOC-MS	H	H	PhCH ₂	H	H	1	
62	H	H	EtOOC-MS	H	H	Ph(CH ₂) ₂	H	H	1	
63	H	H	EtOOC-MS	H	H	Ph	H	H	1	10
64	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH ₃ OCOCH ₂	H	H	1	
65	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH ₃ CO	H	H	1	
66	H	H	EtOOC-MS	H	H	H ₂ NCO	H	H	1	
67	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH ₃ SO ₂	H	H	1	
68	H	H	EtOOC-MS	H	H	2-Pyr	H	H	1	
69	H	H	EtOOC-MS	H	H	3-Pyr	H	H	1	
70	H	H	EtOOC-MS	H	H	4-Pyr	H	H	1	
71	H	H	EtOOC-MS	H	H	2-Pyrm	H	H	1	
72	H	H	EtOOC-MS	H	H	Pyr-3-CH ₂	H	H	1	
73	H	H	EtOOC-MS	H	H	Pyr-4-CH ₂	H	H	1	20
74	H	H	EtOOC-MS	H	H	Pyr-2-(CH ₂) ₂	H	H	1	
75	H	H	EtOOC-MS	H	H	cPn	H	H	1	
76	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH ₃	2-CH ₃	H	1	
77	H	H	EtOOC-MS	H	H	-(CH ₂) ₃ -(5)	-	H	1	
78	H	H	EtOOC-MS	H	H	H(NH)C	H	H	1	
79	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH ₃ CH ₂ (NH)C	H	H	1	
80	H	H	EtOOC-MS	H	H	Ph(NH)C	H	H	1	
81	H	H	EtOOC-MS	H	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1	
82	H	H	EtOOC-MS	H	H	C ₅ H ₈ N	H	H	1	
83	H	H	EtOOC-MS	H	H	C ₆ H ₁₀ N	H	H	1	30
84	H	H	EtOOC-MS	H	H	C ₄ H ₆ NS	H	H	1	
85	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃	H	H	1	
86	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃ CH ₂	H	H	1	
87	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃ (CH ₃)CH	H	H	1	
88	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂	H	H	1	
89	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	PhCH ₂	H	H	1	
90	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	Ph(CH ₂) ₂	H	H	1	
91	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	Ph	H	H	1	
92	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃ OCOCH ₂	H	H	1	
93	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃ CO	H	H	1	40
94	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	H ₂ NCO	H	H	1	
95	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃ SO ₂	H	H	1	
96	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	2-Pyr	H	H	1	
97	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	3-Pyr	H	H	1	
98	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	4-Pyr	H	H	1	
99	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	2-Pyrm	H	H	1	
100	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	Pyr-3-CH ₂	H	H	1	
101	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	Pyr-4-CH ₂	H	H	1	
102	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	Pyr-2-(CH ₂) ₂	H	H	1	
103	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	cPn	H	H	1	50

104	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃	2-CH ₃	H	1	
105	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	-(CH ₂) ₃ -(5)	-	H	1	
106	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	H(NH)C	H	H	1	
107	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃ CH ₂ (NH)C	H	H	1	
108	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	Ph(NH)C	H	H	1	
109	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1	
110	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₅ H ₈ N	H	H	1	
111	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₆ H ₁₀ N	H	H	1	
112	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₄ H ₆ NS	H	H	1	
113	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃	H	H	1	10
114	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃ CH ₂	H	H	1	
115	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃ (CH ₃)CH	H	H	1	
116	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂	H	H	1	
117	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	PhCH ₂	H	H	1	
118	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	Ph(CH ₂) ₂	H	H	1	
119	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	Ph	H	H	1	
120	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃ OCOCH ₂	H	H	1	
121	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃ CO	H	H	1	
122	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	H ₂ NCO	H	H	1	
123	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃ SO ₂	H	H	1	20
124	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	2-Pyr	H	H	1	
125	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	3-Pyr	H	H	1	
126	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	4-Pyr	H	H	1	
127	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	2-Pyrm	H	H	1	
128	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	Pyr-3-CH ₂	H	H	1	
129	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	Pyr-4-CH ₂	H	H	1	
130	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	Pyr-2-(CH ₂) ₂	H	H	1	
131	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	cPn	H	H	1	
132	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃	2-CH ₃	H	1	
133	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	-(CH ₂) ₃ -(5)	-	H	1	30
134	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	H(NH)C	H	H	1	
135	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃ CH ₂ (NH)C	H	H	1	
136	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	Ph(NH)C	H	H	1	
137	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1	
138	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₅ H ₈ N	H	H	1	
139	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₆ H ₁₀ N	H	H	1	
140	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₄ H ₆ NS	H	H	1	
141	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH ₃	H	H	1	
142	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH ₃ CH ₂	H	H	1	
143	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH ₃ (CH ₃)CH	H	H	1	40
144	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂	H	H	1	
145	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	PhCH ₂	H	H	1	
146	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	Ph(CH ₂) ₂	H	H	1	
147	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	Ph	H	H	1	
148	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH ₃ OCOCH ₂	H	H	1	
149	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH ₃ CO	H	H	1	
150	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	H ₂ NCO	H	H	1	
151	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH ₃ SO ₂	H	H	1	
152	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	2-Pyr	H	H	1	
153	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	3-Pyr	H	H	1	50

154	H	H	Et00C-MS	3-F	H	4-Pyr	H	H	1	
155	H	H	Et00C-MS	3-F	H	2-Pyrm	H	H	1	
156	H	H	Et00C-MS	3-F	H	Pyr-3-CH ₂	H	H	1	
157	H	H	Et00C-MS	3-F	H	Pyr-4-CH ₂	H	H	1	
158	H	H	Et00C-MS	3-F	H	Pyr-2-(CH ₂) ₂	H	H	1	
159	H	H	Et00C-MS	3-F	H	cPn	H	H	1	
160	H	H	Et00C-MS	3-F	H	CH ₃	2-CH ₃	H	1	
161	H	H	Et00C-MS	3-F	H	-(CH ₂) ₃ -(5)	-	H	1	
162	H	H	Et00C-MS	3-F	H	H(NH)C	H	H	1	
163	H	H	Et00C-MS	3-F	H	CH ₃ CH ₂ (NH)C	H	H	1	10
164	H	H	Et00C-MS	3-F	H	Ph(NH)C	H	H	1	
165	H	H	Et00C-MS	3-F	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1	
166	H	H	Et00C-MS	3-F	H	C ₅ H ₈ N	H	H	1	
167	H	H	Et00C-MS	3-F	H	C ₆ H ₁₀ N	H	H	1	
168	H	H	Et00C-MS	3-F	H	C ₄ H ₆ NS	H	H	1	
169	H	H	Et00C-MS	3-Cl	H	CH ₃	H	H	0	
170	H	H	Et00C-MS	3-Cl	H	CH ₃ CH ₂	H	H	0	
171	H	H	Et00C-MS	3-Cl	H	CH ₃ (CH ₃)CH	H	H	0	
172	H	H	Et00C-MS	3-Cl	H	CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂	H	H	0	
173	H	H	Et00C-MS	3-Cl	H	PhCH ₂	H	H	0	20
174	H	H	Et00C-MS	3-Cl	H	Ph(CH ₂) ₂	H	H	0	
175	H	H	Et00C-MS	3-Cl	H	Ph	H	H	0	
176	H	H	Et00C-MS	3-Cl	H	CH ₃ OCOCH ₂	H	H	0	
177	H	H	Et00C-MS	3-Cl	H	CH ₃ CO	H	H	0	
178	H	H	Et00C-MS	3-Cl	H	H ₂ NCO	H	H	0	
179	H	H	Et00C-MS	3-Cl	H	CH ₃ SO ₂	H	H	0	
180	H	H	Et00C-MS	3-Cl	H	2-Pyr	H	H	0	
181	H	H	Et00C-MS	3-Cl	H	3-Pyr	H	H	0	
182	H	H	Et00C-MS	3-Cl	H	4-Pyr	H	H	0	
183	H	H	Et00C-MS	3-Cl	H	2-Pyrm	H	H	0	30
184	H	H	Et00C-MS	3-Cl	H	Pyr-3-CH ₂	H	H	0	
185	H	H	Et00C-MS	3-Cl	H	Pyr-4-CH ₂	H	H	0	
186	H	H	Et00C-MS	3-Cl	H	Pyr-2-(CH ₂) ₂	H	H	0	
187	H	H	Et00C-MS	3-Cl	H	cPn	H	H	0	
188	H	H	Et00C-MS	3-Cl	H	CH ₃	2-CH ₃	H	0	
189	H	H	Et00C-MS	3-Cl	H	-(CH ₂) ₃ -(5)	-	H	0	
190	H	H	Et00C-MS	3-Cl	H	H(NH)C	H	H	0	
191	H	H	Et00C-MS	3-Cl	H	CH ₃ CH ₂ (NH)C	H	H	0	
192	H	H	Et00C-MS	3-Cl	H	Ph(NH)C	H	H	0	
193	H	H	Et00C-MS	3-Cl	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0	40
194	H	H	Et00C-MS	3-Cl	H	C ₅ H ₈ N	H	H	0	
195	H	H	Et00C-MS	3-Cl	H	C ₆ H ₁₀ N	H	H	0	
196	H	H	Et00C-MS	3-Cl	H	C ₄ H ₆ NS	H	H	0	
197	H	H	Et00C-MS	3-CH ₃	H	CH ₃	H	H	0	
198	H	H	Et00C-MS	3-CH ₃	H	CH ₃ CH ₂	H	H	0	
199	H	H	Et00C-MS	3-CH ₃	H	CH ₃ (CH ₃)CH	H	H	0	
200	H	H	Et00C-MS	3-CH ₃	H	CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂	H	H	0	
201	H	H	Et00C-MS	3-CH ₃	H	PhCH ₂	H	H	0	
202	H	H	Et00C-MS	3-CH ₃	H	Ph(CH ₂) ₂	H	H	0	
203	H	H	Et00C-MS	3-CH ₃	H	Ph	H	H	0	50

204	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃ OCOCH ₂	H	H	0	
205	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃ CO	H	H	0	
206	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	H ₂ NCO	H	H	0	
207	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃ SO ₂	H	H	0	
208	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	2-Pyr	H	H	0	
209	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	3-Pyr	H	H	0	
210	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	4-Pyr	H	H	0	
211	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	2-Pyrm	H	H	0	
212	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	Pyr-3-CH ₂	H	H	0	
213	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	Pyr-4-CH ₂	H	H	0	10
214	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	Pyr-2-(CH ₂) ₂	H	H	0	
215	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	cPn	H	H	0	
216	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃	2-CH ₃	H	0	
217	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	-(CH ₂) ₃ -(5)	-	H	0	
218	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	H(NH)C	H	H	0	
219	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃ CH ₂ (NH)C	H	H	0	
220	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	Ph(NH)C	H	H	0	
221	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0	
222	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₅ H ₈ N	H	H	0	
223	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₆ H ₁₀ N	H	H	0	20
224	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₄ H ₆ NS	H	H	0	
225	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH ₃	H	H	0	
226	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH ₃ CH ₂	H	H	0	
227	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH ₃ (CH ₃)CH	H	H	0	
228	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂	H	H	0	
229	H	H	EtOOC-MS	H	H	PhCH ₂	H	H	0	
230	H	H	EtOOC-MS	H	H	Ph(CH ₂) ₂	H	H	0	
231	H	H	EtOOC-MS	H	H	Ph	H	H	0	
232	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH ₃ OCOCH ₂	H	H	0	
233	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH ₃ CO	H	H	0	30
234	H	H	EtOOC-MS	H	H	H ₂ NCO	H	H	0	
235	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH ₃ SO ₂	H	H	0	
236	H	H	EtOOC-MS	H	H	2-Pyr	H	H	0	
237	H	H	EtOOC-MS	H	H	3-Pyr	H	H	0	
238	H	H	EtOOC-MS	H	H	4-Pyr	H	H	0	
239	H	H	EtOOC-MS	H	H	2-Pyrm	H	H	0	
240	H	H	EtOOC-MS	H	H	Pyr-3-CH ₂	H	H	0	
241	H	H	EtOOC-MS	H	H	Pyr-4-CH ₂	H	H	0	
242	H	H	EtOOC-MS	H	H	Pyr-2-(CH ₂) ₂	H	H	0	
243	H	H	EtOOC-MS	H	H	cPn	H	H	0	40
244	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH ₃	2-CH ₃	H	0	
245	H	H	EtOOC-MS	H	H	-(CH ₂) ₃ -(5)	-	H	0	
246	H	H	EtOOC-MS	H	H	H(NH)C	H	H	0	
247	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH ₃ CH ₂ (NH)C	H	H	0	
248	H	H	EtOOC-MS	H	H	Ph(NH)C	H	H	0	
249	H	H	EtOOC-MS	H	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0	
250	H	H	EtOOC-MS	H	H	C ₅ H ₈ N	H	H	0	
251	H	H	EtOOC-MS	H	H	C ₆ H ₁₀ N	H	H	0	
252	H	H	EtOOC-MS	H	H	C ₄ H ₆ NS	H	H	0	
253	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃	H	H	0	50

254	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃ CH ₂	H	H	0	
255	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃ (CH ₃)CH	H	H	0	
256	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂	H	H	0	
257	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	PhCH ₂	H	H	0	
258	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	Ph(CH ₂) ₂	H	H	0	
259	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	Ph	H	H	0	
260	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃ OCOCH ₂	H	H	0	
261	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃ CO	H	H	0	
262	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	H ₂ NCO	H	H	0	
263	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃ SO ₂	H	H	0	10
264	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	2-Pyr	H	H	0	
265	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	3-Pyr	H	H	0	
266	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	4-Pyr	H	H	0	
267	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	2-Pyrm	H	H	0	
268	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	Pyr-3-CH ₂	H	H	0	
269	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	Pyr-4-CH ₂	H	H	0	
270	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	Pyr-2-(CH ₂) ₂	H	H	0	
271	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	cPn	H	H	0	
272	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃	2-CH ₃	H	0	
273	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	-(CH ₂) ₃ -(5)	-	H	0	20
274	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	H(NH)C	H	H	0	
275	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃ CH ₂ (NH)C	H	H	0	
276	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	Ph(NH)C	H	H	0	
277	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0	
278	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₅ H ₈ N	H	H	0	
279	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₆ H ₁₀ N	H	H	0	
280	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₄ H ₆ NS	H	H	0	
281	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃	H	H	0	
282	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃ CH ₂	H	H	0	
283	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃ (CH ₃)CH	H	H	0	30
284	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂	H	H	0	
285	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	PhCH ₂	H	H	0	
286	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	Ph(CH ₂) ₂	H	H	0	
287	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	Ph	H	H	0	
288	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃ OCOCH ₂	H	H	0	
289	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃ CO	H	H	0	
290	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	H ₂ NCO	H	H	0	
291	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃ SO ₂	H	H	0	
292	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	2-Pyr	H	H	0	
293	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	3-Pyr	H	H	0	40
294	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	4-Pyr	H	H	0	
295	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	2-Pyrm	H	H	0	
296	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	Pyr-3-CH ₂	H	H	0	
297	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	Pyr-4-CH ₂	H	H	0	
298	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	Pyr-2-(CH ₂) ₂	H	H	0	
299	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	cPn	H	H	0	
300	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃	2-CH ₃	H	0	
301	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	-(CH ₂) ₃ -(5)	-	H	0	
302	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	H(NH)C	H	H	0	
303	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃ CH ₂ (NH)C	H	H	0	50

304	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	Ph(NH)C	H	H	0	
305	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0	
306	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₅ H ₈ N	H	H	0	
307	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₆ H ₁₀ N	H	H	0	
308	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₄ H ₆ NS	H	H	0	
309	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH ₃	H	H	0	
310	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH ₃ CH ₂	H	H	0	
311	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH ₃ (CH ₃) CH	H	H	0	
312	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂	H	H	0	
313	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	PhCH ₂	H	H	0	10
314	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	Ph(CH ₂) ₂	H	H	0	
315	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	Ph	H	H	0	
316	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH ₃ OCOCH ₂	H	H	0	
317	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH ₃ CO	H	H	0	
318	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	H ₂ NCO	H	H	0	
319	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH ₃ SO ₂	H	H	0	
320	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	2-Pyr	H	H	0	
321	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	3-Pyr	H	H	0	
322	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	4-Pyr	H	H	0	
323	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	2-Pyrm	H	H	0	20
324	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	Pyr-3-CH ₂	H	H	0	
325	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	Pyr-4-CH ₂	H	H	0	
326	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	Pyr-2-(CH ₂) ₂	H	H	0	
327	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	cPn	H	H	0	
328	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH ₃	2-CH ₃	H	0	
329	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	-(CH ₂) ₃ -(5)	-	H	0	
330	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	H(NH)C	H	H	0	
331	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH ₃ CH ₂ (NH)C	H	H	0	
332	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	Ph(NH)C	H	H	0	
333	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0	30
334	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C ₅ H ₈ N	H	H	0	
335	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C ₆ H ₁₀ N	H	H	0	
336	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C ₄ H ₆ NS	H	H	0	
337	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃	H	H	2	
338	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃ CH ₂	H	H	2	
339	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃ (CH ₃) CH	H	H	2	
340	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂	H	H	2	
341	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	PhCH ₂	H	H	2	
342	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	Ph(CH ₂) ₂	H	H	2	
343	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	Ph	H	H	2	40
344	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃ OCOCH ₂	H	H	2	
345	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃ CO	H	H	2	
346	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	H ₂ NCO	H	H	2	
347	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃ SO ₂	H	H	2	
348	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	2-Pyr	H	H	2	
349	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	3-Pyr	H	H	2	
350	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	4-Pyr	H	H	2	
351	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	2-Pyrm	H	H	2	
352	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	Pyr-3-CH ₂	H	H	2	
353	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	Pyr-4-CH ₂	H	H	2	50

354	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	Pyr-2-(CH ₂) ₂	H	H	2	
355	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	cPn	H	H	2	
356	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃	2-CH ₃	H	2	
357	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	-(CH ₂) ₃ -(5)	-	H	2	
358	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	H(NH)C	H	H	2	
359	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃ CH ₂ (NH)C	H	H	2	
360	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	Ph(NH)C	H	H	2	
361	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C ₄ H ₆ N	H	H	2	
362	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C ₅ H ₈ N	H	H	2	
363	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C ₆ H ₁₀ N	H	H	2	10
364	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C ₄ H ₆ NS	H	H	2	
365	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃	H	H	2	
366	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃ CH ₂	H	H	2	
367	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃ (CH ₃)CH	H	H	2	
368	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂	H	H	2	
369	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	PhCH ₂	H	H	2	
370	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	Ph(CH ₂) ₂	H	H	2	
371	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	Ph	H	H	2	
372	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃ OCOCH ₂	H	H	2	
373	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃ CO	H	H	2	20
374	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	H ₂ NCO	H	H	2	
375	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃ SO ₂	H	H	2	
376	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	2-Pyr	H	H	2	
377	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	3-Pyr	H	H	2	
378	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	4-Pyr	H	H	2	
379	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	2-Pyrm	H	H	2	
380	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	Pyr-3-CH ₂	H	H	2	
381	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	Pyr-4-CH ₂	H	H	2	
382	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	Pyr-2-(CH ₂) ₂	H	H	2	
383	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	cPn	H	H	2	30
384	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃	2-CH ₃	H	2	
385	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	-(CH ₂) ₃ -(5)	-	H	2	
386	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	H(NH)C	H	H	2	
387	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃ CH ₂ (NH)C	H	H	2	
388	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	Ph(NH)C	H	H	2	
389	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	2	
390	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₅ H ₈ N	H	H	2	
391	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₆ H ₁₀ N	H	H	2	
392	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₄ H ₆ NS	H	H	2	
393	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH ₃	H	H	2	40
394	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH ₃ CH ₂	H	H	2	
395	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH ₃ (CH ₃)CH	H	H	2	
396	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂	H	H	2	
397	H	H	EtOOC-MS	H	H	PhCH ₂	H	H	2	
398	H	H	EtOOC-MS	H	H	Ph(CH ₂) ₂	H	H	2	
399	H	H	EtOOC-MS	H	H	Ph	H	H	2	
400	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH ₃ OCOCH ₂	H	H	2	
401	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH ₃ CO	H	H	2	
402	H	H	EtOOC-MS	H	H	H ₂ NCO	H	H	2	
403	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH ₃ SO ₂	H	H	2	50

404	H	H	EtOOC-MS	H	H	2-Pyr	H	H	2	
405	H	H	EtOOC-MS	H	H	3-Pyr	H	H	2	
406	H	H	EtOOC-MS	H	H	4-Pyr	H	H	2	
407	H	H	EtOOC-MS	H	H	2-Pyrm	H	H	2	
408	H	H	EtOOC-MS	H	H	Pyr-3-CH ₂	H	H	2	
409	H	H	EtOOC-MS	H	H	Pyr-4-CH ₂	H	H	2	
410	H	H	EtOOC-MS	H	H	Pyr-2-(CH ₂) ₂	H	H	2	
411	H	H	EtOOC-MS	H	H	cPn	H	H	2	
412	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH ₃	2-CH ₃	H	2	
413	H	H	EtOOC-MS	H	H	-(CH ₂) ₃ -(5)	-	H	2	10
414	H	H	EtOOC-MS	H	H	H(NH)C	H	H	2	
415	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH ₃ CH ₂ (NH)C	H	H	2	
416	H	H	EtOOC-MS	H	H	Ph(NH)C	H	H	2	
417	H	H	EtOOC-MS	H	H	C ₄ H ₆ N	H	H	2	
418	H	H	EtOOC-MS	H	H	C ₅ H ₈ N	H	H	2	
419	H	H	EtOOC-MS	H	H	C ₆ H ₁₀ N	H	H	2	
420	H	H	EtOOC-MS	H	H	C ₄ H ₆ NS	H	H	2	
421	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃	H	H	2	
422	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃ CH ₂	H	H	2	
423	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃ (CH ₃)CH	H	H	2	20
424	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂	H	H	2	
425	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	PhCH ₂	H	H	2	
426	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	Ph(CH ₂) ₂	H	H	2	
427	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	Ph	H	H	2	
428	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃ OCOCH ₂	H	H	2	
429	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃ CO	H	H	2	
430	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	H ₂ NCO	H	H	2	
431	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃ SO ₂	H	H	2	
432	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	2-Pyr	H	H	2	
433	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	3-Pyr	H	H	2	30
434	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	4-Pyr	H	H	2	
435	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	2-Pyrm	H	H	2	
436	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	Pyr-3-CH ₂	H	H	2	
437	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	Pyr-4-CH ₂	H	H	2	
438	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	Pyr-2-(CH ₂) ₂	H	H	2	
439	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	cPn	H	H	2	
440	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃	2-CH ₃	H	2	
441	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	-(CH ₂) ₃ -(5)	-	H	2	
442	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	H(NH)C	H	H	2	
443	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃ CH ₂ (NH)C	H	H	2	40
444	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	Ph(NH)C	H	H	2	
445	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	2	
446	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₅ H ₈ N	H	H	2	
447	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₆ H ₁₀ N	H	H	2	
448	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₄ H ₆ NS	H	H	2	
449	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃	H	H	2	
450	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃ CH ₂	H	H	2	
451	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃ (CH ₃)CH	H	H	2	
452	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂	H	H	2	
453	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	PhCH ₂	H	H	2	50

454	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	Ph(CH ₂) ₂	H	H	2	
455	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	Ph	H	H	2	
456	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃ OCOCH ₂	H	H	2	
457	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃ CO	H	H	2	
458	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	H ₂ NCO	H	H	2	
459	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃ SO ₂	H	H	2	
460	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	2-Pyr	H	H	2	
461	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	3-Pyr	H	H	2	
462	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	4-Pyr	H	H	2	
463	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	2-Pyrm	H	H	2	10
464	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	Pyr-3-CH ₂	H	H	2	
465	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	Pyr-4-CH ₂	H	H	2	
466	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	Pyr-2-(CH ₂) ₂	H	H	2	
467	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	cPn	H	H	2	
468	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃	2-CH ₃	H	2	
469	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	-(CH ₂) ₃ -(5)	-	H	2	
470	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	H(NH)C	H	H	2	
471	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃ CH ₂ (NH)C	H	H	2	
472	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	Ph(NH)C	H	H	2	
473	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₄ H ₆ N	H	H	2	20
474	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₅ H ₈ N	H	H	2	
475	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₆ H ₁₀ N	H	H	2	
476	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₄ H ₆ NS	H	H	2	
477	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH ₃	H	H	2	
478	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH ₃ CH ₂	H	H	2	
479	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH ₃ (CH ₃)CH	H	H	2	
480	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂	H	H	2	
481	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	PhCH ₂	H	H	2	
482	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	Ph(CH ₂) ₂	H	H	2	
483	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	Ph	H	H	2	30
484	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH ₃ OCOCH ₂	H	H	2	
485	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH ₃ CO	H	H	2	
486	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	H ₂ NCO	H	H	2	
487	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH ₃ SO ₂	H	H	2	
488	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	2-Pyr	H	H	2	
489	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	3-Pyr	H	H	2	
490	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	4-Pyr	H	H	2	
491	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	2-Pyrm	H	H	2	
492	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	Pyr-3-CH ₂	H	H	2	
493	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	Pyr-4-CH ₂	H	H	2	40
494	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	Pyr-2-(CH ₂) ₂	H	H	2	
495	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	cPn	H	H	2	
496	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH ₃	2-CH ₃	H	2	
497	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	-(CH ₂) ₃ -(5)	-	H	2	
498	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	H(NH)C	H	H	2	
499	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH ₃ CH ₂ (NH)C	H	H	2	
500	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	Ph(NH)C	H	H	2	
501	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C ₄ H ₆ N	H	H	2	
502	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C ₅ H ₈ N	H	H	2	
503	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C ₆ H ₁₀ N	H	H	2	50

504	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C ₄ H ₆ NS	H	H	2	
505	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃	H	H	1	
506	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃ CH ₂	H	H	1	
507	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃ (CH ₃)CH	H	H	1	
508	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂	H	H	1	
509	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	PhCH ₂	H	H	1	
510	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	Ph(CH ₂) ₂	H	H	1	
511	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	Ph	H	H	1	
512	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃ OCOCH ₂	H	H	1	
513	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃ CO	H	H	1	10
514	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	H ₂ NCO	H	H	1	
515	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃ SO ₂	H	H	1	
516	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	2-Pyr	H	H	1	
517	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	3-Pyr	H	H	1	
518	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	4-Pyr	H	H	1	
519	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	2-Pyrm	H	H	1	
520	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	Pyr-3-CH ₂	H	H	1	
521	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	Pyr-4-CH ₂	H	H	1	
522	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	Pyr-2-(CH ₂) ₂	H	H	1	
523	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	cPn	H	H	1	20
524	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃	2-CH ₃	H	1	
525	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	-(CH ₂) ₃ -(5)	-	H	1	
526	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	H(NH)C	H	H	1	
527	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃ CH ₂ (NH)C	H	H	1	
528	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	Ph(NH)C	H	H	1	
529	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1	
530	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C ₅ H ₈ N	H	H	1	
531	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C ₆ H ₁₀ N	H	H	1	
532	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C ₄ H ₆ NS	H	H	1	
533	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃	H	H	1	30
534	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃ CH ₂	H	H	1	
535	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃ (CH ₃)CH	H	H	1	
536	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂	H	H	1	
537	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	PhCH ₂	H	H	1	
538	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	Ph(CH ₂) ₂	H	H	1	
539	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	Ph	H	H	1	
540	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃ OCOCH ₂	H	H	1	
541	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃ CO	H	H	1	
542	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	H ₂ NCO	H	H	1	
543	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃ SO ₂	H	H	1	40
544	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	2-Pyr	H	H	1	
545	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	3-Pyr	H	H	1	
546	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	4-Pyr	H	H	1	
547	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	2-Pyrm	H	H	1	
548	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	Pyr-3-CH ₂	H	H	1	
549	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	Pyr-4-CH ₂	H	H	1	
550	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	Pyr-2-(CH ₂) ₂	H	H	1	
551	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	cPn	H	H	1	
552	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃	2-CH ₃	H	1	
553	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	-(CH ₂) ₃ -(5)	-	H	1	50

554	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	H(NH)C	H	H	1	
555	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃ CH ₂ (NH)C	H	H	1	
556	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	Ph(NH)C	H	H	1	
557	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1	
558	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₅ H ₈ N	H	H	1	
559	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₆ H ₁₀ N	H	H	1	
560	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₄ H ₆ NS	H	H	1	
561	H	H	HOOC-MS	H	H	CH ₃	H	H	1	
562	H	H	HOOC-MS	H	H	CH ₃ CH ₂	H	H	1	
563	H	H	HOOC-MS	H	H	CH ₃ (CH ₃)CH	H	H	1	10
564	H	H	HOOC-MS	H	H	CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂	H	H	1	
565	H	H	HOOC-MS	H	H	PhCH ₂	H	H	1	
566	H	H	HOOC-MS	H	H	Ph(CH ₂) ₂	H	H	1	
567	H	H	HOOC-MS	H	H	Ph	H	H	1	
568	H	H	HOOC-MS	H	H	CH ₃ OCOCH ₂	H	H	1	
569	H	H	HOOC-MS	H	H	CH ₃ CO	H	H	1	
570	H	H	HOOC-MS	H	H	H ₂ NCO	H	H	1	
571	H	H	HOOC-MS	H	H	CH ₃ SO ₂	H	H	1	
572	H	H	HOOC-MS	H	H	2-Pyr	H	H	1	
573	H	H	HOOC-MS	H	H	3-Pyr	H	H	1	20
574	H	H	HOOC-MS	H	H	4-Pyr	H	H	1	
575	H	H	HOOC-MS	H	H	2-Pyrm	H	H	1	
576	H	H	HOOC-MS	H	H	Pyr-3-CH ₂	H	H	1	
577	H	H	HOOC-MS	H	H	Pyr-4-CH ₂	H	H	1	
578	H	H	HOOC-MS	H	H	Pyr-2-(CH ₂) ₂	H	H	1	
579	H	H	HOOC-MS	H	H	cPn	H	H	1	
580	H	H	HOOC-MS	H	H	CH ₃	2-CH ₃	H	1	
581	H	H	HOOC-MS	H	H	-(CH ₂) ₃ -(5)	-	H	1	
582	H	H	HOOC-MS	H	H	H(NH)C	H	H	1	
583	H	H	HOOC-MS	H	H	CH ₃ CH ₂ (NH)C	H	H	1	30
584	H	H	HOOC-MS	H	H	Ph(NH)C	H	H	1	
585	H	H	HOOC-MS	H	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1	
586	H	H	HOOC-MS	H	H	C ₅ H ₈ N	H	H	1	
587	H	H	HOOC-MS	H	H	C ₆ H ₁₀ N	H	H	1	
588	H	H	HOOC-MS	H	H	C ₄ H ₆ NS	H	H	1	
589	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃	H	H	1	
590	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃ CH ₂	H	H	1	
591	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃ (CH ₃)CH	H	H	1	
592	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂	H	H	1	
593	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	PhCH ₂	H	H	1	40
594	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	Ph(CH ₂) ₂	H	H	1	
595	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	Ph	H	H	1	
596	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃ OCOCH ₂	H	H	1	
597	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃ CO	H	H	1	
598	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	H ₂ NCO	H	H	1	
599	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃ SO ₂	H	H	1	
600	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	2-Pyr	H	H	1	
601	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	3-Pyr	H	H	1	
602	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	4-Pyr	H	H	1	
603	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	2-Pyrm	H	H	1	50

604	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	Pyr-3-CH ₂	H	H	1	
605	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	Pyr-4-CH ₂	H	H	1	
606	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	Pyr-2-(CH ₂) ₂	H	H	1	
607	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	cPn	H	H	1	
608	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃	2-CH ₃	H	1	
609	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	-(CH ₂) ₃ -(5)	-	H	1	
610	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	H(NH)C	H	H	1	
611	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃ CH ₂ (NH)C	H	H	1	
612	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	Ph(NH)C	H	H	1	
613	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1	10
614	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₅ H ₈ N	H	H	1	
615	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₆ H ₁₀ N	H	H	1	
616	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₄ H ₆ NS	H	H	1	
617	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃	H	H	1	
618	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃ CH ₂	H	H	1	
619	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃ (CH ₃)CH	H	H	1	
620	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂	H	H	1	
621	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	PhCH ₂	H	H	1	
622	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	Ph(CH ₂) ₂	H	H	1	
623	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	Ph	H	H	1	20
624	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃ OCOCH ₂	H	H	1	
625	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃ CO	H	H	1	
626	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	H ₂ NCO	H	H	1	
627	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃ SO ₂	H	H	1	
628	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	2-Pyr	H	H	1	
629	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	3-Pyr	H	H	1	
630	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	4-Pyr	H	H	1	
631	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	2-Pyrm	H	H	1	
632	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	Pyr-3-CH ₂	H	H	1	
633	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	Pyr-4-CH ₂	H	H	1	30
634	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	Pyr-2-(CH ₂) ₂	H	H	1	
635	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	cPn	H	H	1	
636	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃	2-CH ₃	H	1	
637	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	-(CH ₂) ₃ -(5)	-	H	1	
638	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	H(NH)C	H	H	1	
639	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃ CH ₂ (NH)C	H	H	1	
640	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	Ph(NH)C	H	H	1	
641	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1	
642	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₅ H ₈ N	H	H	1	
643	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₆ H ₁₀ N	H	H	1	40
644	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₄ H ₆ NS	H	H	1	
645	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH ₃	H	H	1	
646	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH ₃ CH ₂	H	H	1	
647	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH ₃ (CH ₃)CH	H	H	1	
648	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂	H	H	1	
649	H	H	HOOC-MS	3-F	H	PhCH ₂	H	H	1	
650	H	H	HOOC-MS	3-F	H	Ph(CH ₂) ₂	H	H	1	
651	H	H	HOOC-MS	3-F	H	Ph	H	H	1	
652	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH ₃ OCOCH ₂	H	H	1	
653	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH ₃ CO	H	H	1	50

654	H	H	HOOC-MS	3-F	H	H ₂ NCO	H	H	1	
655	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH ₃ SO ₂	H	H	1	
656	H	H	HOOC-MS	3-F	H	2-Pyr	H	H	1	
657	H	H	HOOC-MS	3-F	H	3-Pyr	H	H	1	
658	H	H	HOOC-MS	3-F	H	4-Pyr	H	H	1	
659	H	H	HOOC-MS	3-F	H	2-Pyrm	H	H	1	
660	H	H	HOOC-MS	3-F	H	Pyr-3-CH ₂	H	H	1	
661	H	H	HOOC-MS	3-F	H	Pyr-4-CH ₂	H	H	1	
662	H	H	HOOC-MS	3-F	H	Pyr-2-(CH ₂) ₂	H	H	1	
663	H	H	HOOC-MS	3-F	H	cPn	H	H	1	10
664	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH ₃	2-CH ₃	H	1	
665	H	H	HOOC-MS	3-F	H	-(CH ₂) ₃ -(5)	-	H	1	
666	H	H	HOOC-MS	3-F	H	H(NH)C	H	H	1	
667	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH ₃ CH ₂ (NH)C	H	H	1	
668	H	H	HOOC-MS	3-F	H	Ph(NH)C	H	H	1	
669	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1	
670	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C ₅ H ₈ N	H	H	1	
671	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C ₆ H ₁₀ N	H	H	1	
672	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C ₄ H ₆ NS	H	H	1	
673	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃	H	H	0	20
674	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃ CH ₂	H	H	0	
675	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃ (CH ₃)CH	H	H	0	
676	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂	H	H	0	
677	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	PhCH ₂	H	H	0	
678	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	Ph(CH ₂) ₂	H	H	0	
679	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	Ph	H	H	0	
680	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃ OCOCH ₂	H	H	0	
681	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃ CO	H	H	0	
682	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	H ₂ NCO	H	H	0	
683	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃ SO ₂	H	H	0	30
684	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	2-Pyr	H	H	0	
685	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	3-Pyr	H	H	0	
686	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	4-Pyr	H	H	0	
687	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	2-Pyrm	H	H	0	
688	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	Pyr-3-CH ₂	H	H	0	
689	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	Pyr-4-CH ₂	H	H	0	
690	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	Pyr-2-(CH ₂) ₂	H	H	0	
691	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	cPn	H	H	0	
692	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃	2-CH ₃	H	0	
693	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	-(CH ₂) ₃ -(5)	-	H	0	40
694	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	H(NH)C	H	H	0	
695	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃ CH ₂ (NH)C	H	H	0	
696	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	Ph(NH)C	H	H	0	
697	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0	
698	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C ₅ H ₈ N	H	H	0	
699	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C ₆ H ₁₀ N	H	H	0	
700	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C ₄ H ₆ NS	H	H	0	
701	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃	H	H	0	
702	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃ CH ₂	H	H	0	
703	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃ (CH ₃)CH	H	H	0	50

704	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂	H	H	0	
705	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	PhCH ₂	H	H	0	
706	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	Ph(CH ₂) ₂	H	H	0	
707	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	Ph	H	H	0	
708	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃ OCOCH ₂	H	H	0	
709	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃ CO	H	H	0	
710	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	H ₂ NCO	H	H	0	
711	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃ SO ₂	H	H	0	
712	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	2-Pyr	H	H	0	
713	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	3-Pyr	H	H	0	10
714	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	4-Pyr	H	H	0	
715	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	2-Pyrm	H	H	0	
716	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	Pyr-3-CH ₂	H	H	0	
717	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	Pyr-4-CH ₂	H	H	0	
718	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	Pyr-2-(CH ₂) ₂	H	H	0	
719	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	cPn	H	H	0	
720	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃	2-CH ₃	H	0	
721	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	-(CH ₂) ₃ -(5)	-	H	0	
722	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	H(NH)C	H	H	0	
723	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃ CH ₂ (NH)C	H	H	0	20
724	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	Ph(NH)C	H	H	0	
725	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0	
726	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₅ H ₈ N	H	H	0	
727	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₆ H ₁₀ N	H	H	0	
728	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₄ H ₆ NS	H	H	0	
729	H	H	HOOC-MS	H	H	CH ₃	H	H	0	
730	H	H	HOOC-MS	H	H	CH ₃ CH ₂	H	H	0	
731	H	H	HOOC-MS	H	H	CH ₃ (CH ₃)CH	H	H	0	
732	H	H	HOOC-MS	H	H	CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂	H	H	0	
733	H	H	HOOC-MS	H	H	PhCH ₂	H	H	0	30
734	H	H	HOOC-MS	H	H	Ph(CH ₂) ₂	H	H	0	
735	H	H	HOOC-MS	H	H	Ph	H	H	0	
736	H	H	HOOC-MS	H	H	CH ₃ OCOCH ₂	H	H	0	
737	H	H	HOOC-MS	H	H	CH ₃ CO	H	H	0	
738	H	H	HOOC-MS	H	H	H ₂ NCO	H	H	0	
739	H	H	HOOC-MS	H	H	CH ₃ SO ₂	H	H	0	
740	H	H	HOOC-MS	H	H	2-Pyr	H	H	0	
741	H	H	HOOC-MS	H	H	3-Pyr	H	H	0	
742	H	H	HOOC-MS	H	H	4-Pyr	H	H	0	
743	H	H	HOOC-MS	H	H	2-Pyrm	H	H	0	40
744	H	H	HOOC-MS	H	H	Pyr-3-CH ₂	H	H	0	
745	H	H	HOOC-MS	H	H	Pyr-4-CH ₂	H	H	0	
746	H	H	HOOC-MS	H	H	Pyr-2-(CH ₂) ₂	H	H	0	
747	H	H	HOOC-MS	H	H	cPn	H	H	0	
748	H	H	HOOC-MS	H	H	CH ₃	2-CH ₃	H	0	
750	H	H	HOOC-MS	H	H	-(CH ₂) ₃ -(5)	-	H	0	
750	H	H	HOOC-MS	H	H	H(NH)C	H	H	0	
751	H	H	HOOC-MS	H	H	CH ₃ CH ₂ (NH)C	H	H	0	
752	H	H	HOOC-MS	H	H	Ph(NH)C	H	H	0	
753	H	H	HOOC-MS	H	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0	50

754	H	H	HOOC-MS	H	H	C ₅ H ₈ N	H	H	0	
755	H	H	HOOC-MS	H	H	C ₆ H ₁₀ N	H	H	0	
756	H	H	HOOC-MS	H	H	C ₄ H ₆ NS	H	H	0	
757	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃	H	H	0	
758	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃ CH ₂	H	H	0	
759	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃ (CH ₃)CH	H	H	0	
760	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂	H	H	0	
761	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	PhCH ₂	H	H	0	
762	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	Ph(CH ₂) ₂	H	H	0	
763	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	Ph	H	H	0	10
764	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃ OCOCH ₂	H	H	0	
765	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃ CO	H	H	0	
766	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	H ₂ NCO	H	H	0	
767	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃ SO ₂	H	H	0	
768	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	2-Pyr	H	H	0	
769	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	3-Pyr	H	H	0	
770	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	4-Pyr	H	H	0	
771	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	2-Pyrm	H	H	0	
772	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	Pyr-3-CH ₂	H	H	0	
773	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	Pyr-4-CH ₂	H	H	0	20
774	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	Pyr-2-(CH ₂) ₂	H	H	0	
775	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	cPn	H	H	0	
716	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃	2-CH ₃	H	0	
777	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	-(CH ₂) ₃ -(5)	-	H	0	
778	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	H(NH)C	H	H	0	
779	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃ CH ₂ (NH)C	H	H	0	
780	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	Ph(NH)C	H	H	0	
781	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0	
782	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₅ H ₈ N	H	H	0	
783	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₆ H ₁₀ N	H	H	0	30
784	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₄ H ₆ NS	H	H	0	
785	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃	H	H	0	
786	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃ CH ₂	H	H	0	
787	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃ (CH ₃)CH	H	H	0	
788	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂	H	H	0	
789	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	PhCH ₂	H	H	0	
790	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	Ph(CH ₂) ₂	H	H	0	
791	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	Ph	H	H	0	
792	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃ OCOCH ₂	H	H	0	
793	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃ CO	H	H	0	40
794	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	H ₂ NCO	H	H	0	
795	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃ SO ₂	H	H	0	
796	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	2-Pyr	H	H	0	
797	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	3-Pyr	H	H	0	
798	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	4-Pyr	H	H	0	
799	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	2-Pyrm	H	H	0	
800	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	Pyr-3-CH ₂	H	H	0	
801	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	Pyr-4-CH ₂	H	H	0	
802	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	Pyr-2-(CH ₂) ₂	H	H	0	
803	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	cPn	H	H	0	50

804	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃	2-CH ₃	H	0	
805	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	-(CH ₂) ₃ -(5)	-	H	0	
806	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	H(NH)C	H	H	0	
807	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃ CH ₂ (NH)C	H	H	0	
808	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	Ph(NH)C	H	H	0	
809	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0	
810	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₅ H ₈ N	H	H	0	
811	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₆ H ₁₀ N	H	H	0	
812	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₄ H ₆ NS	H	H	0	
813	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH ₃	H	H	0	10
814	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH ₃ CH ₂	H	H	0	
815	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH ₃ (CH ₃)CH	H	H	0	
816	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂	H	H	0	
817	H	H	HOOC-MS	3-F	H	PhCH ₂	H	H	0	
818	H	H	HOOC-MS	3-F	H	Ph(CH ₂) ₂	H	H	0	
819	H	H	HOOC-MS	3-F	H	Ph	H	H	0	
820	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH ₃ OCOCH ₂	H	H	0	
821	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH ₃ CO	H	H	0	
822	H	H	HOOC-MS	3-F	H	H ₂ NCO	H	H	0	
823	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH ₃ SO ₂	H	H	0	20
824	H	H	HOOC-MS	3-F	H	2-Pyr	H	H	0	
825	H	H	HOOC-MS	3-F	H	3-Pyr	H	H	0	
826	H	H	HOOC-MS	3-F	H	4-Pyr	H	H	0	
827	H	H	HOOC-MS	3-F	H	2-Pyrm	H	H	0	
828	H	H	HOOC-MS	3-F	H	Pyr-3-CH ₂	H	H	0	
829	H	H	HOOC-MS	3-F	H	Pyr-4-CH ₂	H	H	0	
830	H	H	HOOC-MS	3-F	H	Pyr-2-(CH ₂) ₂	H	H	0	
831	H	H	HOOC-MS	3-F	H	cPn	H	H	0	
832	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH ₃	2-CH ₃	H	0	
833	H	H	HOOC-MS	3-F	H	-(CH ₂) ₃ -(5)	-	H	0	30
834	H	H	HOOC-MS	3-F	H	H(NH)C	H	H	0	
835	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH ₃ CH ₂ (NH)C	H	H	0	
836	H	H	HOOC-MS	3-F	H	Ph(NH)C	H	H	0	
837	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0	
838	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C ₅ H ₈ N	H	H	0	
839	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C ₆ H ₁₀ N	H	H	0	
840	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C ₄ H ₆ NS	H	H	0	
841	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃	H	H	2	
842	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃ CH ₂	H	H	2	
843	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃ (CH ₃)CH	H	H	2	40
844	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂	H	H	2	
845	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	PhCH ₂	H	H	2	
846	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	Ph(CH ₂) ₂	H	H	2	
847	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	Ph	H	H	2	
848	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃ OCOCH ₂	H	H	2	
849	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃ CO	H	H	2	
850	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	H ₂ NCO	H	H	2	
851	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃ SO ₂	H	H	2	
852	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	2-Pyr	H	H	2	
853	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	3-Pyr	H	H	2	50

854	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	4-Pyr	H	H	2	
855	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	2-Pyrm	H	H	2	
856	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	Pyr-3-CH ₂	H	H	2	
857	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	Pyr-4-CH ₂	H	H	2	
858	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	Pyr-2-(CH ₂) ₂	H	H	2	
859	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	cPn	H	H	2	
860	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃	2-CH ₃	H	2	
861	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	-(CH ₂) ₃ -(5)	-	H	2	
862	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	H(NH)C	H	H	2	
863	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃ CH ₂ (NH)C	H	H	2	10
864	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	Ph(NH)C	H	H	2	
865	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C ₄ H ₆ N	H	H	2	
866	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C ₅ H ₈ N	H	H	2	
867	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C ₆ H ₁₀ N	H	H	2	
868	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C ₄ H ₆ NS	H	H	2	
869	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃	H	H	2	
870	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃ CH ₂	H	H	2	
871	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃ (CH ₃)CH	H	H	2	
872	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂	H	H	2	
873	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	PhCH ₂	H	H	2	20
874	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	Ph(CH ₂) ₂	H	H	2	
875	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	Ph	H	H	2	
876	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃ OCOCH ₂	H	H	2	
877	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃ CO	H	H	2	
878	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	H ₂ NCO	H	H	2	
879	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃ SO ₂	H	H	2	
880	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	2-Pyr	H	H	2	
881	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	3-Pyr	H	H	2	
882	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	4-Pyr	H	H	2	
883	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	2-Pyrm	H	H	2	30
884	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	Pyr-3-CH ₂	H	H	2	
885	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	Pyr-4-CH ₂	H	H	2	
886	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	Pyr-2-(CH ₂) ₂	H	H	2	
887	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	cPn	H	H	2	
888	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃	2-CH ₃	H	2	
889	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	-(CH ₂) ₃ -(5)	-	H	2	
890	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	H(NH)C	H	H	2	
891	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃ CH ₂ (NH)C	H	H	2	
892	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	Ph(NH)C	H	H	2	
893	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	2	40
894	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₅ H ₈ N	H	H	2	
895	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₆ H ₁₀ N	H	H	2	
896	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₄ H ₆ NS	H	H	2	
897	H	H	HOOC-MS	H	H	CH ₃	H	H	2	
898	H	H	HOOC-MS	H	H	CH ₃ CH ₂	H	H	2	
899	H	H	HOOC-MS	H	H	CH ₃ (CH ₃)CH	H	H	2	
900	H	H	HOOC-MS	H	H	CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂	H	H	2	
901	H	H	HOOC-MS	H	H	PhCH ₂	H	H	2	
902	H	H	HOOC-MS	H	H	Ph(CH ₂) ₂	H	H	2	
903	H	H	HOOC-MS	H	H	Ph	H	H	2	50

904	H	H	HOOC-MS	H	H	CH ₃ OCOCH ₂	H	H	2	
905	H	H	HOOC-MS	H	H	CH ₃ CO	H	H	2	
906	H	H	HOOC-MS	H	H	H ₂ NCO	H	H	2	
907	H	H	HOOC-MS	H	H	CH ₃ SO ₂	H	H	2	
908	H	H	HOOC-MS	H	H	2-Pyr	H	H	2	
909	H	H	HOOC-MS	H	H	3-Pyr	H	H	2	
910	H	H	HOOC-MS	H	H	4-Pyr	H	H	2	
911	H	H	HOOC-MS	H	H	2-Pyrm	H	H	2	
912	H	H	HOOC-MS	H	H	Pyr-3-CH ₂	H	H	2	
913	H	H	HOOC-MS	H	H	Pyr-4-CH ₂	H	H	2	10
914	H	H	HOOC-MS	H	H	Pyr-2-(CH ₂) ₂	H	H	2	
915	H	H	HOOC-MS	H	H	cPn	H	H	2	
916	H	H	HOOC-MS	H	H	CH ₃	2-CH ₃	H	2	
917	H	H	HOOC-MS	H	H	-(CH ₂) ₃ -(5)	-	H	2	
918	H	H	HOOC-MS	H	H	H(NH)C	H	H	2	
919	H	H	HOOC-MS	H	H	CH ₃ CH ₂ (NH)C	H	H	2	
920	H	H	HOOC-MS	H	H	Ph(NH)C	H	H	2	
921	H	H	HOOC-MS	H	H	C ₄ H ₆ N	H	H	2	
922	H	H	HOOC-MS	H	H	C ₅ H ₈ N	H	H	2	
923	H	H	HOOC-MS	H	H	C ₆ H ₁₀ N	H	H	2	20
924	H	H	HOOC-MS	H	H	C ₄ H ₆ NS	H	H	2	
925	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃	H	H	2	
926	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃ CH ₂	H	H	2	
927	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃ (CH ₃)CH	H	H	2	
928	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂	H	H	2	
929	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	PhCH ₂	H	H	2	
930	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	Ph(CH ₂) ₂	H	H	2	
931	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	Ph	H	H	2	
932	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃ OCOCH ₂	H	H	2	
933	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃ CO	H	H	2	30
934	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	H ₂ NCO	H	H	2	
935	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃ SO ₂	H	H	2	
936	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	2-Pyr	H	H	2	
937	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	3-Pyr	H	H	2	
938	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	4-Pyr	H	H	2	
939	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	2-Pyrm	H	H	2	
940	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	Pyr-3-CH ₂	H	H	2	
941	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	Pyr-4-CH ₂	H	H	2	
942	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	Pyr-2-(CH ₂) ₂	H	H	2	
943	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	cPn	H	H	2	40
944	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃	2-CH ₃	H	2	
945	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	-(CH ₂) ₃ -(5)	-	H	2	
946	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	H(NH)C	H	H	2	
947	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃ CH ₂ (NH)C	H	H	2	
948	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	Ph(NH)C	H	H	2	
949	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	2	
950	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₅ H ₈ N	H	H	2	
951	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₆ H ₁₀ N	H	H	2	
952	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₄ H ₆ NS	H	H	2	
953	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃	H	H	2	50

954	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃ CH ₂	H	H	2	
955	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃ (CH ₃) CH	H	H	2	
956	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂	H	H	2	
957	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	PhCH ₂	H	H	2	
958	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	Ph(CH ₂) ₂	H	H	2	
959	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	Ph	H	H	2	
960	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃ OCOCH ₂	H	H	2	
961	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃ CO	H	H	2	
962	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	H ₂ NCO	H	H	2	
963	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃ SO ₂	H	H	2	10
964	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	2-Pyr	H	H	2	
965	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	3-Pyr	H	H	2	
966	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	4-Pyr	H	H	2	
967	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	2-Pyrm	H	H	2	
968	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	Pyr-3-CH ₂	H	H	2	
969	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	Pyr-4-CH ₂	H	H	2	
970	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	Pyr-2-(CH ₂) ₂	H	H	2	
971	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	cPn	H	H	2	
972	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃	2-CH ₃	H	2	
973	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	-(CH ₂) ₃ -(5)	-	H	2	20
974	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	H(NH)C	H	H	2	
975	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃ CH ₂ (NH)C	H	H	2	
976	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	Ph(NH)C	H	H	2	
977	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₄ H ₆ N	H	H	2	
978	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₅ H ₈ N	H	H	2	
979	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₆ H ₁₀ N	H	H	2	
980	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₄ H ₆ NS	H	H	2	
981	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH ₃	H	H	2	
982	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH ₃ CH ₂	H	H	2	
983	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH ₃ (CH ₃) CH	H	H	2	30
984	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂	H	H	2	
985	H	H	HOOC-MS	3-F	H	PhCH ₂	H	H	2	
986	H	H	HOOC-MS	3-F	H	Ph(CH ₂) ₂	H	H	2	
987	H	H	HOOC-MS	3-F	H	Ph	H	H	2	
988	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH ₃ OCOCH ₂	H	H	2	
989	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH ₃ CO	H	H	2	
990	H	H	HOOC-MS	3-F	H	H ₂ NCO	H	H	2	
991	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH ₃ SO ₂	H	H	2	
992	H	H	HOOC-MS	3-F	H	2-Pyr	H	H	2	
993	H	H	HOOC-MS	3-F	H	3-Pyr	H	H	2	40
994	H	H	HOOC-MS	3-F	H	4-Pyr	H	H	2	
995	H	H	HOOC-MS	3-F	H	2-Pyrm	H	H	2	
996	H	H	HOOC-MS	3-F	H	Pyr-3-CH ₂	H	H	2	
997	H	H	HOOC-MS	3-F	H	Pyr-4-CH ₂	H	H	2	
998	H	H	HOOC-MS	3-F	H	Pyr-2-(CH ₂) ₂	H	H	2	
999	H	H	HOOC-MS	3-F	H	cPn	H	H	2	
1000	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH ₃	2-CH ₃	H	2	
1001	H	H	HOOC-MS	3-F	H	-(CH ₂) ₃ -(5)	-	H	2	
1002	H	H	HOOC-MS	3-F	H	H(NH)C	H	H	2	
1003	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH ₃ CH ₂ (NH)C	H	H	2	50

1004	H	H	HOOC-MS	3-F	H	Ph(NH)C	H	H	2	
1005	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C ₄ H ₆ N	H	H	2	
1006	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C ₅ H ₈ N	H	H	2	
1007	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C ₆ H ₁₀ N	H	H	2	
1008	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C ₄ H ₆ NS	H	H	2	
1009	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1	
1010	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1	
1011	H	H	EtOOC-MS	H	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1	
1012	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1	
1013	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1	10
1014	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1	
1015	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	0	
1016	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	0	
1017	H	H	EtOOC-MS	H	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	0	
1018	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	0	
1019	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	0	
1020	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	0	
1021	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	2	
1022	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	2	
1023	H	H	EtOOC-MS	H	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	2	20
1024	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	2	
1025	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	2	
1026	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	2	
1027	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1	
1028	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1	
1029	H	H	HOOC-MS	H	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1	
1030	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1	
1031	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1	
1032	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1	
1033	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	0	30
1034	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	0	
1035	H	H	HOOC-MS	H	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	0	
1036	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	0	
1037	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	0	
1038	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	0	
1039	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	2	
1040	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	2	
1041	H	H	HOOC-MS	H	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	2	
1042	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	2	
1043	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	2	40
1044	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	2	
1045	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C ₅ F ₄ N	H	H	1	
1046	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₅ F ₄ N	H	H	1	
1047	H	H	EtOOC-MS	H	H	C ₅ F ₄ N	H	H	1	
1048	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₅ F ₄ N	H	H	1	
1049	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₅ F ₄ N	H	H	1	
1050	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C ₅ F ₄ N	H	H	1	
1051	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C ₅ F ₄ N	H	H	0	
1052	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₅ F ₄ N	H	H	0	
1053	H	H	EtOOC-MS	H	H	C ₅ F ₄ N	H	H	0	50

1054	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₅ F ₄ N	H	H	0	
1055	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₅ F ₄ N	H	H	0	
1056	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C ₅ F ₄ N	H	H	0	
1057	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C ₅ F ₄ N	H	H	2	
1058	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₅ F ₄ N	H	H	2	
1059	H	H	EtOOC-MS	H	H	C ₅ F ₄ N	H	H	2	
1060	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₅ F ₄ N	H	H	2	
1061	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₅ F ₄ N	H	H	2	
1062	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C ₅ F ₄ N	H	H	2	
1063	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C ₅ F ₄ N	H	H	1	10
1064	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₅ F ₄ N	H	H	1	
1065	H	H	HOOC-MS	H	H	C ₅ F ₄ N	H	H	1	
1066	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₅ F ₄ N	H	H	1	
1067	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₅ F ₄ N	H	H	1	
1068	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C ₅ F ₄ N	H	H	1	
1069	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C ₅ F ₄ N	H	H	0	
1070	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₅ F ₄ N	H	H	0	
1071	H	H	HOOC-MS	H	H	C ₅ F ₄ N	H	H	0	
1072	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₅ F ₄ N	H	H	0	
1073	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₅ F ₄ N	H	H	0	20
1074	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C ₅ F ₄ N	H	H	0	
1075	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C ₅ F ₄ N	H	H	2	
1076	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₅ F ₄ N	H	H	2	
1077	H	H	HOOC-MS	H	H	C ₅ F ₄ N	H	H	2	
1078	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₅ F ₄ N	H	H	2	
1079	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₅ F ₄ N	H	H	2	
1080	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C ₅ F ₄ N	H	H	2	
1081	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	H(CH ₃ CH ₂ N)C	H	H	1	
1082	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	H(CH ₃ CH ₂ N)C	H	H	1	
1083	H	H	EtOOC-MS	H	H	H(CH ₃ CH ₂ N)C	H	H	1	30
1084	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	H(CH ₃ CH ₂ N)C	H	H	1	
1085	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	H(CH ₃ CH ₂ N)C	H	H	1	
1086	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	H(CH ₃ CH ₂ N)C	H	H	1	
1087	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	H(CH ₃ CH ₂ N)C	H	H	0	
1088	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	H(CH ₃ CH ₂ N)C	H	H	0	
1089	H	H	EtOOC-MS	H	H	H(CH ₃ CH ₂ N)C	H	H	0	
1090	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	H(CH ₃ CH ₂ N)C	H	H	0	
1091	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	H(CH ₃ CH ₂ N)C	H	H	0	
1092	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	H(CH ₃ CH ₂ N)C	H	H	0	
1093	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	H(CH ₃ CH ₂ N)C	H	H	2	40
1094	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	H(CH ₃ CH ₂ N)C	H	H	2	
1095	H	H	EtOOC-MS	H	H	H(CH ₃ CH ₂ N)C	H	H	2	
1096	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	H(CH ₃ CH ₂ N)C	H	H	2	
1097	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	H(CH ₃ CH ₂ N)C	H	H	2	
1098	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	H(CH ₃ CH ₂ N)C	H	H	2	
1099	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	H(CH ₃ CH ₂ N)C	H	H	1	
1100	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	H(CH ₃ CH ₂ N)C	H	H	1	
1101	H	H	HOOC-MS	H	H	H(CH ₃ CH ₂ N)C	H	H	1	
1102	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	H(CH ₃ CH ₂ N)C	H	H	1	
1103	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	H(CH ₃ CH ₂ N)C	H	H	1	50

1104	H	H	HOOC-MS	3-F	H	H(CH ₃ CH ₂ N)C	H	H	1	
1105	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	H(CH ₃ CH ₂ N)C	H	H	0	
1106	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	H(CH ₃ CH ₂ N)C	H	H	0	
1107	H	H	HOOC-MS	H	H	H(CH ₃ CH ₂ N)C	H	H	0	
1108	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	H(CH ₃ CH ₂ N)C	H	H	0	
1109	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	H(CH ₃ CH ₂ N)C	H	H	0	
1110	H	H	HOOC-MS	3-F	H	H(CH ₃ CH ₂ N)C	H	H	0	
1111	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	H(CH ₃ CH ₂ N)C	H	H	2	
1112	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	H(CH ₃ CH ₂ N)C	H	H	2	
1113	H	H	HOOC-MS	H	H	H(CH ₃ CH ₂ N)C	H	H	2	10
1114	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	H(CH ₃ CH ₂ N)C	H	H	2	
1115	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	H(CH ₃ CH ₂ N)C	H	H	2	
1116	H	H	HOOC-MS	3-F	H	H(CH ₃ CH ₂ N)C	H	H	2	
1117	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	-	1	
1118	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	-	1	
1119	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	-	1	
1120	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	-	1	
1121	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	-	1	
1122	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	-	1	
1123	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	-	0	20
1124	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	-	0	
1125	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	-	0	
1126	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	-	0	
1127	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	-	0	
1128	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	-	0	
1129	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	-	2	
1130	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	-	2	
1131	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	-	2	
1132	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	-	2	
1133	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	-	2	30
1134	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	-	2	
1135	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	-	1	
1136	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	-	1	
1137	H	H	HOOC-MS	H	H	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	-	1	
1138	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	-	1	
1139	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	-	1	
1140	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	-	1	
1141	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	-	0	
1142	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	-	0	
1143	H	H	HOOC-MS	H	H	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	-	0	40
1144	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	-	0	
1145	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	-	0	
1146	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	-	0	
1147	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	-	2	
1148	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	-	2	
1149	H	H	HOOC-MS	H	H	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	-	2	
1150	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	-	2	
1151	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	-	2	
1152	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	-	2	
1153	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C ₈ H ₁₄ N	H	H	1	50

1154	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₈ H ₁₄ N	H	H	1	
1155	H	H	EtOOC-MS	H	H	C ₈ H ₁₄ N	H	H	1	
1156	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₈ H ₁₄ N	H	H	1	
1157	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₈ H ₁₄ N	H	H	1	
1158	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C ₈ H ₁₄ N	H	H	1	
1159	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C ₈ H ₁₄ N	H	H	0	
1160	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₈ H ₁₄ N	H	H	0	
1161	H	H	EtOOC-MS	H	H	C ₈ H ₁₄ N	H	H	0	
1162	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₈ H ₁₄ N	H	H	0	
1163	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₈ H ₁₄ N	H	H	0	10
1164	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C ₈ H ₁₄ N	H	H	0	
1165	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C ₈ H ₁₄ N	H	H	2	
1166	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₈ H ₁₄ N	H	H	2	
1167	H	H	EtOOC-MS	H	H	C ₈ H ₁₄ N	H	H	2	
1168	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₈ H ₁₄ N	H	H	2	
1169	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₈ H ₁₄ N	H	H	2	
1170	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C ₈ H ₁₄ N	H	H	2	
1171	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C ₈ H ₁₄ N	H	H	1	
1172	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₈ H ₁₄ N	H	H	1	
1173	H	H	HOOC-MS	H	H	C ₈ H ₁₄ N	H	H	1	20
1174	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₈ H ₁₄ N	H	H	1	
1175	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₈ H ₁₄ N	H	H	1	
1176	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C ₈ H ₁₄ N	H	H	1	
1177	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C ₈ H ₁₄ N	H	H	0	
1178	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₈ H ₁₄ N	H	H	0	
1179	H	H	HOOC-MS	H	H	C ₈ H ₁₄ N	H	H	0	
1180	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₈ H ₁₄ N	H	H	0	
1181	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₈ H ₁₄ N	H	H	0	
1182	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C ₈ H ₁₄ N	H	H	0	
1183	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C ₈ H ₁₄ N	H	H	2	30
1184	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₈ H ₁₄ N	H	H	2	
1185	H	H	HOOC-MS	H	H	C ₈ H ₁₄ N	H	H	2	
1186	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₈ H ₁₄ N	H	H	2	
1187	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₈ H ₁₄ N	H	H	2	
1188	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C ₈ H ₁₄ N	H	H	2	
1189	H	H	H ₃ CSO ₂	H	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	0	
1190	H	H	H ₃ CSO ₂	3-F	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	0	
1191	H	H	H ₃ CSO ₂	3-Cl	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	0	
1192	H	H	H ₃ CSO ₂	3-CH ₃	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	0	
1193	H	H	H ₃ CSO ₂	3-CF ₃	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	0	40
1194	H	H	H ₃ CSO ₂	3-H ₂ NCO	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	0	
1195	H	F	H ₃ CSO ₂	H	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	0	
1196	H	F	H ₃ CSO ₂	3-F	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	0	
1197	H	F	H ₃ CSO ₂	3-Cl	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	0	
1198	H	F	H ₃ CSO ₂	3-CH ₃	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	0	
1199	H	F	H ₃ CSO ₂	3-CF ₃	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	0	
1200	H	F	H ₃ CSO ₂	3-H ₂ NCO	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	0	
1201	H	H	H ₃ CSO ₂	H	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1	
1202	H	H	H ₃ CSO ₂	2-F	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1	
1203	H	H	H ₃ CSO ₂	2-Cl	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1	50

1204	H	H	H ₃ CSO ₂	2-CH ₃	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1	
1205	H	H	H ₃ CSO ₂	2-CF ₃	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1	
1206	H	H	H ₃ CSO ₂	2-H ₂ NCO	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1	
1207	H	H	H ₃ CSO ₂	3-F	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1	
1208	H	H	H ₃ CSO ₂	3-Cl	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1	
1209	H	H	H ₃ CSO ₂	3-CH ₃	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1	
1210	H	H	H ₃ CSO ₂	3-CF ₃	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1	
1211	H	H	H ₃ CSO ₂	3-H ₂ NCO	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1	
1212	H	F	H ₃ CSO ₂	H	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1	
1213	H	F	H ₃ CSO ₂	3-F	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1	10
1214	H	F	H ₃ CSO ₂	3-Cl	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1	
1215	H	F	H ₃ CSO ₂	3-CH ₃	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1	
1216	H	F	H ₃ CSO ₂	3-CF ₃	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1	
1217	H	F	H ₃ CSO ₂	3-H ₂ NCO	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1	
1218	H	H	EtSO ₂	H	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	0	
1219	H	H	EtSO ₂	3-F	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	0	
1220	H	H	EtSO ₂	3-Cl	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	0	
1221	H	H	EtSO ₂	3-CH ₃	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	0	
1222	H	H	EtSO ₂	3-CF ₃	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	0	
1223	H	H	EtSO ₂	3-H ₂ NCO	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	0	20
1224	H	F	EtSO ₂	H	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	0	
1225	H	F	EtSO ₂	3-F	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	0	
1226	H	F	EtSO ₂	3-Cl	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	0	
1227	H	F	EtSO ₂	3-CH ₃	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	0	
1228	H	F	EtSO ₂	3-CF ₃	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	0	
1229	H	F	EtSO ₂	3-H ₂ NCO	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	0	
1230	H	H	EtSO ₂	H	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1	
1231	H	H	EtSO ₂	2-F	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1	
1232	H	H	EtSO ₂	2-Cl	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1	
1233	H	H	EtSO ₂	2-CH ₃	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1	30
1234	H	H	EtSO ₂	2-CF ₃	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1	
1235	H	H	EtSO ₂	2-H ₂ NCO	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1	
1236	H	H	EtSO ₂	3-F	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1	
1237	H	H	EtSO ₂	3-Cl	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1	
1238	H	H	EtSO ₂	3-CH ₃	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1	
1239	H	H	EtSO ₂	3-CF ₃	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1	
1240	H	H	EtSO ₂	3-H ₂ NCO	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1	
1241	H	F	EtSO ₂	H	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1	
1242	H	F	EtSO ₂	3-F	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1	
1243	H	F	EtSO ₂	3-Cl	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1	40
1244	H	F	EtSO ₂	3-CH ₃	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1	
1245	H	F	EtSO ₂	3-CF ₃	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1	
1246	H	F	EtSO ₂	3-H ₂ NCO	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1	
1247	H	H	H ₃ CSO ₂	H	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0	
1248	H	H	H ₃ CSO ₂	3-F	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0	
1249	H	H	H ₃ CSO ₂	3-Cl	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0	
1250	H	H	H ₃ CSO ₂	3-CH ₃	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0	
1251	H	H	H ₃ CSO ₂	3-CF ₃	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0	
1252	H	H	H ₃ CSO ₂	3-H ₂ NCO	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0	
1253	H	F	H ₃ CSO ₂	H	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0	50

1254	H	F	H ₃ CSO ₂	3-F	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0	
1255	H	F	H ₃ CSO ₂	3-Cl	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0	
1256	H	F	H ₃ CSO ₂	3-CH ₃	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0	
1257	H	F	H ₃ CSO ₂	3-CF ₃	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0	
1258	H	F	H ₃ CSO ₂	3-H ₂ NCO	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0	
1259	H	H	H ₃ CSO ₂	H	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1	
1260	H	H	H ₃ CSO ₂	2-F	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1	
1261	H	H	H ₃ CSO ₂	2-Cl	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1	
1262	H	H	H ₃ CSO ₂	2-CH ₃	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1	
1263	H	H	H ₃ CSO ₂	2-CF ₃	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1	10
1264	H	H	H ₃ CSO ₂	2-H ₂ NCO	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1	
1265	H	H	H ₃ CSO ₂	3-F	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1	
1266	H	H	H ₃ CSO ₂	3-Cl	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1	
1267	H	H	H ₃ CSO ₂	3-CH ₃	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1	
1268	H	H	H ₃ CSO ₂	3-CF ₃	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1	
1269	H	H	H ₃ CSO ₂	3-H ₂ NCO	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1	
1270	H	F	H ₃ CSO ₂	H	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1	
1271	H	F	H ₃ CSO ₂	3-F	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1	
1272	H	F	H ₃ CSO ₂	3-Cl	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1	
1273	H	F	H ₃ CSO ₂	3-CH ₃	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1	20
1274	H	F	H ₃ CSO ₂	3-CF ₃	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1	
1275	H	F	H ₃ CSO ₂	3-H ₂ NCO	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1	
1276	H	H	EtSO ₂	H	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0	
1277	H	H	EtSO ₂	3-F	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0	
1278	H	H	EtSO ₂	3-Cl	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0	
1279	H	H	EtSO ₂	3-CH ₃	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0	
1280	H	H	EtSO ₂	3-CF ₃	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0	
1281	H	H	EtSO ₂	3-H ₂ NCO	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0	
1282	H	F	EtSO ₂	H	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0	
1283	H	F	EtSO ₂	3-F	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0	30
1284	H	F	EtSO ₂	3-Cl	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0	
1285	H	F	EtSO ₂	3-CH ₃	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0	
1286	H	F	EtSO ₂	3-CF ₃	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0	
1287	H	F	EtSO ₂	3-H ₂ NCO	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0	
1288	H	H	EtSO ₂	H	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1	
1289	H	H	EtSO ₂	2-F	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1	
1290	H	H	EtSO ₂	2-Cl	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1	
1291	H	H	EtSO ₂	2-CH ₃	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1	
1292	H	H	EtSO ₂	2-CF ₃	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1	
1293	H	H	EtSO ₂	2-H ₂ NCO	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1	40
1294	H	H	EtSO ₂	3-F	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1	
1295	H	H	EtSO ₂	3-Cl	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1	
1296	H	H	EtSO ₂	3-CH ₃	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1	
1297	H	H	EtSO ₂	3-CF ₃	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1	
1298	H	H	EtSO ₂	3-H ₂ NCO	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1	
1299	H	F	EtSO ₂	H	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1	
1300	H	F	EtSO ₂	3-F	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1	
1301	H	F	EtSO ₂	3-Cl	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1	
1302	H	F	EtSO ₂	3-CH ₃	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1	
1303	H	F	EtSO ₂	3-CF ₃	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1	50

1304	H	F	EtSO ₂	3-H ₂ NCO	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1	
1305	H	H	EtOOC-MS	H	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0	
1306	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0	
1307	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0	
1308	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0	
1309	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0	
1310	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0	
1311	H	F	EtOOC-MS	H	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0	
1312	H	F	EtOOC-MS	3-F	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0	
1313	H	F	EtOOC-MS	3-Cl	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0	10
1314	H	F	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0	
1315	H	F	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0	
1316	H	F	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0	
1317	H	H	EtOOC-MS	H	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1	
1318	H	H	EtOOC-MS	2-F	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1	
1319	H	H	EtOOC-MS	2-Cl	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1	
1320	H	H	EtOOC-MS	2-CH ₃	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1	
1321	H	H	EtOOC-MS	2-CF ₃	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1	
1322	H	H	EtOOC-MS	2-H ₂ NCO	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1	
1323	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1	20
1324	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1	
1325	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1	
1326	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1	
1327	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1	
1328	H	F	EtOOC-MS	H	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1	
1329	H	F	EtOOC-MS	3-F	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1	
1330	H	F	EtOOC-MS	3-Cl	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1	
1331	H	F	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1	
1332	H	F	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1	
1333	H	F	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1	30
1334	H	H	HOOC-MS	H	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0	
1335	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0	
1336	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0	
1337	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0	
1338	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0	
1339	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0	
1340	H	F	HOOC-MS	H	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0	
1341	H	F	HOOC-MS	3-F	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0	
1342	H	F	HOOC-MS	3-Cl	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0	
1343	H	F	HOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0	40
1344	H	F	HOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0	
1345	H	F	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0	
1346	H	H	HOOC-MS	H	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1	
1347	H	H	HOOC-MS	2-F	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1	
1348	H	H	HOOC-MS	2-Cl	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1	
1349	H	H	HOOC-MS	2-CH ₃	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1	
1350	H	H	HOOC-MS	2-CF ₃	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1	
1351	H	H	HOOC-MS	2-H ₂ NCO	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1	
1352	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1	
1353	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1	50

1354	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1	
1355	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1	
1356	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1	
1357	H	F	HOOC-MS	H	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1	
1358	H	F	HOOC-MS	3-F	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1	
1359	H	F	HOOC-MS	3-Cl	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1	
1360	H	F	HOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1	
1361	H	F	HOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1	
1362	H	F	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1	
1363	H	H	H ₃ CSO ₂	H	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0	10
1364	H	H	H ₃ CSO ₂	2-F	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0	
1365	H	H	H ₃ CSO ₂	2-Cl	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0	
1366	H	H	H ₃ CSO ₂	2-CH ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0	
1367	H	H	H ₃ CSO ₂	2-CF ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0	
1368	H	H	H ₃ CSO ₂	2-H ₂ NCO	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0	
1369	H	H	H ₃ CSO ₂	3-F	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0	
1370	H	H	H ₃ CSO ₂	3-Cl	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0	
1371	H	H	H ₃ CSO ₂	3-CH ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0	
1372	H	H	H ₃ CSO ₂	3-CF ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0	
1373	H	H	H ₃ CSO ₂	3-H ₂ NCO	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0	20
1374	H	H	H ₃ CSO ₂	H	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1	
1375	H	H	H ₃ CSO ₂	2-F	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1	
1376	H	H	H ₃ CSO ₂	2-Cl	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1	
1377	H	H	H ₃ CSO ₂	2-CH ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1	
1378	H	H	H ₃ CSO ₂	2-CF ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1	
1379	H	H	H ₃ CSO ₂	2-H ₂ NCO	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1	
1380	H	H	H ₃ CSO ₂	3-F	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1	
1381	H	H	H ₃ CSO ₂	3-Cl	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1	
1382	H	H	H ₃ CSO ₂	3-CH ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1	
1383	H	H	H ₃ CSO ₂	3-CF ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1	30
1384	H	H	H ₃ CSO ₂	3-H ₂ NCO	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1	
1385	H	H	EtSO ₂	H	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0	
1386	H	H	EtSO ₂	2-F	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0	
1387	H	H	EtSO ₂	2-Cl	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0	
1388	H	H	EtSO ₂	2-CH ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0	
1389	H	H	EtSO ₂	2-CF ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0	
1390	H	H	EtSO ₂	2-H ₂ NCO	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0	
1391	H	H	EtSO ₂	3-F	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0	
1392	H	H	EtSO ₂	3-Cl	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0	
1393	H	H	EtSO ₂	3-CH ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0	40
1394	H	H	EtSO ₂	3-CF ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0	
1395	H	H	EtSO ₂	3-H ₂ NCO	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0	
1396	H	H	EtSO ₂	H	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1	
1397	H	H	EtSO ₂	2-F	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1	
1398	H	H	EtSO ₂	2-Cl	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1	
1399	H	H	EtSO ₂	2-CH ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1	
1400	H	H	EtSO ₂	2-CF ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1	
1401	H	H	EtSO ₂	2-H ₂ NCO	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1	
1402	H	H	EtSO ₂	3-F	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1	
1403	H	H	EtSO ₂	3-Cl	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1	50

1404	H	H	EtSO ₂	3-CH ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1	
1405	H	H	EtSO ₂	3-CF ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1	
1406	H	H	EtSO ₂	3-H ₂ NCO	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1	
1407	H	F	H ₃ CSO ₂	H	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0	
1408	H	F	H ₃ CSO ₂	2-F	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0	
1409	H	F	H ₃ CSO ₂	2-Cl	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0	
1410	H	F	H ₃ CSO ₂	2-CH ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0	
1411	H	F	H ₃ CSO ₂	2-CF ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0	
1412	H	F	H ₃ CSO ₂	2-H ₂ NCO	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0	
1413	H	F	H ₃ CSO ₂	3-F	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0	10
1414	H	F	H ₃ CSO ₂	3-Cl	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0	
1415	H	F	H ₃ CSO ₂	3-CH ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0	
1416	H	F	H ₃ CSO ₂	3-CF ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0	
1417	H	F	H ₃ CSO ₂	3-H ₂ NCO	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0	
1418	H	F	H ₃ CSO ₂	H	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1	
1419	H	F	H ₃ CSO ₂	2-F	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1	
1420	H	F	H ₃ CSO ₂	2-Cl	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1	
1421	H	F	H ₃ CSO ₂	2-CH ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1	
1422	H	F	H ₃ CSO ₂	2-CF ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1	
1423	H	F	H ₃ CSO ₂	2-H ₂ NCO	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1	20
1424	H	F	H ₃ CSO ₂	3-F	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1	
1425	H	F	H ₃ CSO ₂	3-Cl	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1	
1426	H	F	H ₃ CSO ₂	3-CH ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1	
1427	H	F	H ₃ CSO ₂	3-CF ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1	
1428	H	F	H ₃ CSO ₂	3-H ₂ NCO	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1	
1429	H	F	EtSO ₂	H	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0	
1430	H	F	EtSO ₂	2-F	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0	
1431	H	F	EtSO ₂	2-Cl	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0	
1432	H	F	EtSO ₂	2-CH ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0	
1433	H	F	EtSO ₂	2-CF ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0	30
1434	H	F	EtSO ₂	2-H ₂ NCO	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0	
1435	H	F	EtSO ₂	3-F	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0	
1436	H	F	EtSO ₂	3-Cl	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0	
1437	H	F	EtSO ₂	3-CH ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0	
1438	H	F	EtSO ₂	3-CF ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0	
1439	H	F	EtSO ₂	3-H ₂ NCO	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0	
1440	H	F	EtSO ₂	H	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1	
1441	H	F	EtSO ₂	2-F	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1	
1442	H	F	EtSO ₂	2-Cl	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1	
1443	H	F	EtSO ₂	2-CH ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1	40
1444	H	F	EtSO ₂	2-CF ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1	
1445	H	F	EtSO ₂	2-H ₂ NCO	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1	
1446	H	F	EtSO ₂	3-F	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1	
1447	H	F	EtSO ₂	3-Cl	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1	
1448	H	F	EtSO ₂	3-CH ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1	
1449	H	F	EtSO ₂	3-CF ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1	
1450	H	F	EtSO ₂	3-H ₂ NCO	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1	
1451	H	F	EtOOC-MS	H	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0	
1452	H	F	EtOOC-MS	2-F	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0	
1453	H	F	EtOOC-MS	2-Cl	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0	50

1454	H	F	EtOOC-MS	2-CH ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0	
1455	H	F	EtOOC-MS	2-CF ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0	
1456	H	F	EtOOC-MS	2-H ₂ NCO	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0	
1457	H	F	EtOOC-MS	3-F	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0	
1458	H	F	EtOOC-MS	3-Cl	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0	
1459	H	F	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0	
1460	H	F	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0	
1461	H	F	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0	
1462	H	F	EtOOC-MS	H	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1	
1463	H	F	EtOOC-MS	2-F	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1	10
1464	H	F	EtOOC-MS	2-Cl	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1	
1465	H	F	EtOOC-MS	2-CH ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1	
1466	H	F	EtOOC-MS	2-CF ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1	
1467	H	F	EtOOC-MS	2-H ₂ NCO	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1	
1468	H	F	EtOOC-MS	3-F	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1	
1469	H	F	EtOOC-MS	3-Cl	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1	
1470	H	F	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1	
1471	H	F	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1	
1472	H	F	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1	
1473	H	F	HOOC-MS	H	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0	20
1474	H	F	HOOC-MS	2-F	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0	
1475	H	F	HOOC-MS	2-Cl	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0	
1476	H	F	HOOC-MS	2-CH ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0	
1477	H	F	HOOC-MS	2-CF ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0	
1478	H	F	HOOC-MS	2-H ₂ NCO	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0	
1479	H	F	HOOC-MS	3-F	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0	
1480	H	F	HOOC-MS	3-Cl	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0	
1481	H	F	HOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0	
1482	H	F	HOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0	
1483	H	F	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0	30
1484	H	F	HOOC-MS	H	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1	
1485	H	F	HOOC-MS	2-F	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1	
1486	H	F	HOOC-MS	2-Cl	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1	
1487	H	F	HOOC-MS	2-CH ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1	
1488	H	F	HOOC-MS	2-CF ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1	
1489	H	F	HOOC-MS	2-H ₂ NCO	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1	
1490	H	F	HOOC-MS	3-F	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1	
1491	H	F	HOOC-MS	3-Cl	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1	
1492	H	F	HOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1	
1493	H	F	HOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1	40
1494	H	F	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1	

上記表に於いて、好適な活性化血液凝固第X因子阻害剤としては、14（実施例27）、21（実施例41）、22（実施例47）、23（実施例49）、25（実施例53）、26（実施例55）、53（実施例65）、54（実施例67）、81（実施例59）、82（実施例61）、85（実施例45）、109（実施例77）、110（実施例79）、137（実施例71）、138（実施例73）、507（実施例6）、518（実施例28）、523（実施例38）、525（実施例42）、526（実施例48）、527（実施例50）、529（実施例54）、530（実施例56）、557（実施例66）、558（実施例68）、585（実施例60）、586（実施例62）、589（

実施例 46)、613 (実施例 78)、614 (実施例 80)、641 (実施例 72)、642 (実施例 74)、1027 (実施例 89)、1029 (実施例 94)、1081 (実施例 86) 又は 1099 (実施例 87) を含有するものを挙げることができ、特に好適な活性化血液凝固第 X 因子阻害剤としては、

N-[3-(3-アミノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (例示化合物番号 14、実施例 27)、N-[3-(3-アミノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-(1-ホルムイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (例示化合物番号 22、実施例 47)、N-[3-(3-アミノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-[1-(1-イミノプロピル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (例示化合物番号 23、実施例 49)、

N-[3-(3-アミノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-[1-(4,5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (例示化合物番号 25、実施例 53)、

N-[3-(3-アミノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-[1-(4,5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]-3-メチルフェニル]スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (例示化合物番号 53、実施例 65)、

N-[3-(3-アミノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-[1-(4,5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]-3-トリフルオロメチルフェニル]スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (例示化合物番号 109、実施例 77)、

N-[3-(3-アミノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-(1-イソプロピルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸 2 塩酸塩 (例示化合物番号 507、実施例 6)、

N-[3-(3-アミノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸 2 塩酸塩 (例示化合物番号 518、実施例 28)、

N-[3-(3-アミノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸 2 塩酸塩 (例示化合物番号 523、実施例 38)、

N-[3-(3-アミノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-(インドリジン-7-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸 2 塩酸塩 (例示化合物番号 525、実施例 42)、

N-[3-(3-アミノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-(1-ホルムイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸 2 塩酸塩 (例示化合物番号 526、実施例 48)、

N-[3-(3-アミノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-[1-(1-イミノプロピル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸 2 塩酸塩 (例示化合物番号 527、実施例 50)、

N-[3-(3-アミノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-[1-(4,5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸 2 塩酸塩 (例示化合物番号 529、実施例 54)、

N-[3-(3-アミノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-[1-(4,5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]-3-メチルフェニル]スルファモイル酢酸 2 塩酸塩 (例示化合物番号 557、実施例 66)

、
 N－〔3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル〕－N－〔4－〔1－（4，5－ジヒドロ－3H－ピロール－2－イル）ピペリジン－4－イルオキシ〕フェニル〕スルファモイル酢酸 2塩酸塩（例示化合物番号585、実施例60）、

N－〔3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル〕－N－〔4－（1－メチルピペリジン－4－イルオキシ）－3－トリフルオロメチルフェニル〕スルファモイル酢酸 2塩酸塩（例示化合物番号589、実施例46）、

N－〔3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル〕－N－〔4－〔1－（4，5－ジヒドロ－3H－ピロール－2－イル）ピペリジン－4－イルオキシ〕－3－トリフルオロメチルフェニル〕スルファモイル酢酸 2塩酸塩（例示化合物番号613、
 実施例78）、 10

N－〔3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル〕－N－〔3－カルバモイル－4－〔1－（4，5－ジヒドロ－3H－ピロール－2－イル）ピペリジン－4－イルオキシ〕フェニル〕スルファモイル酢酸 2塩酸塩（例示化合物番号641、実施例72）、

N－〔3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル〕－N－〔3－クロロ－4－〔1－（4，5－ジヒドロオキサゾール－2－イル）ピペリジン－4－イルオキシ〕フェニル〕スルファモイル酢酸 2塩酸塩（例示化合物番号1027、実施例89）、

N－〔3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル〕－N－〔4－〔1－（4，5－ジヒドロオキサゾール－2－イル）ピペリジン－4－イルオキシ〕フェニル〕
 スルファモイル酢酸 2塩酸塩（例示化合物番号1029、実施例94）又は 20

N－〔3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル〕－N－〔3－クロロ－4－〔1－（N－エチルホルムイミドイル）ピペリジン－4－イルオキシ〕フェニル〕スルファモイル酢酸 2塩酸塩（例示化合物番号1099、実施例87）を含有するものを挙げることができる。

【発明の効果】

【0049】

本発明の活性化血液凝固第X因子阻害剤は、優れた活性化血液凝固第X因子阻害作用を有し、毒性も弱いため、血液凝固性疾患（例えば、脳梗塞、心筋梗塞又は末梢循環障害等の血栓性疾患）の予防薬又は治療薬（特に治療薬）として有用である。 30

【発明を実施するための最良の形態】

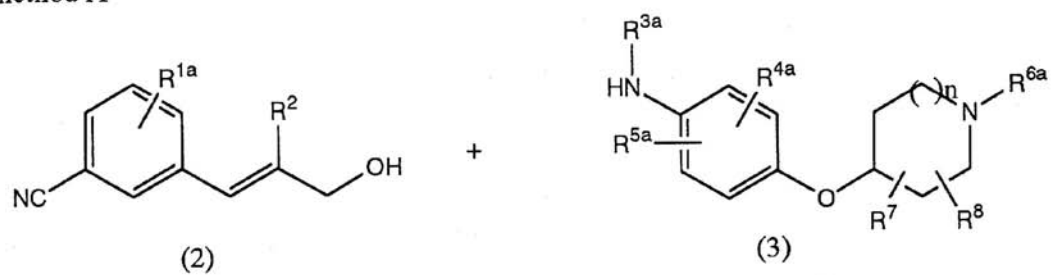
【0050】

本発明の活性化血液凝固第X因子阻害剤の含有成分である化合物（1）は、例えば、以下のような方法で製造することができる。

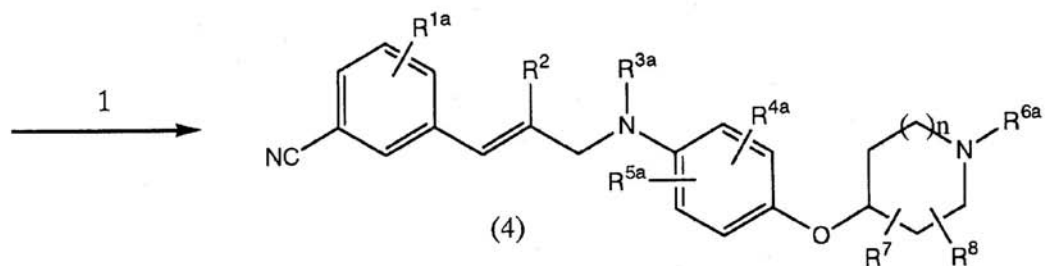
【0051】

【化 5】

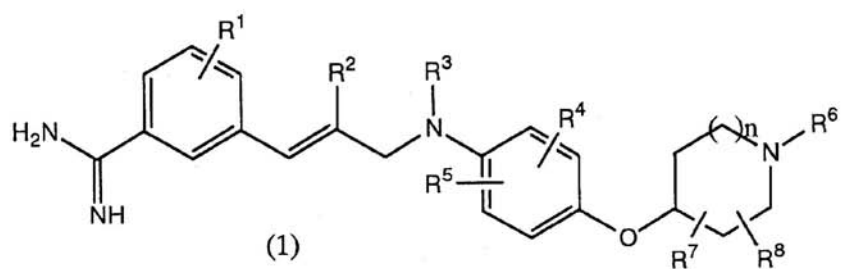
method A



10



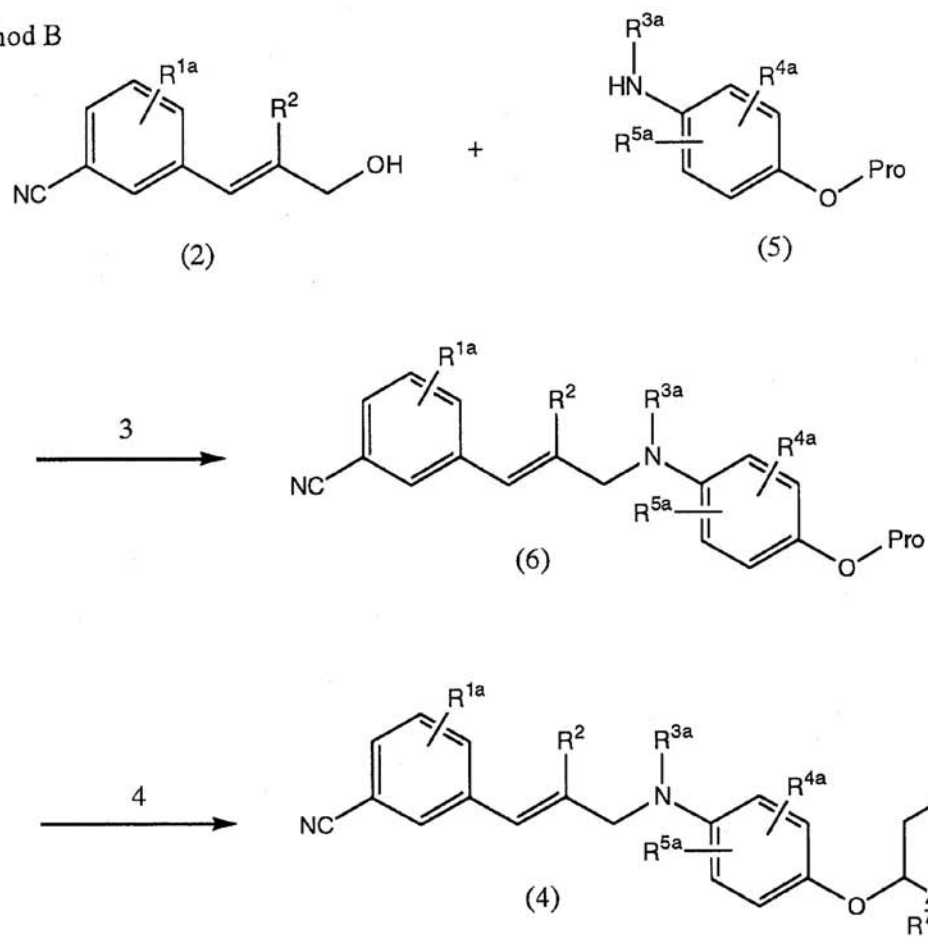
20



【 0 0 5 2 】

【化 6】

method B



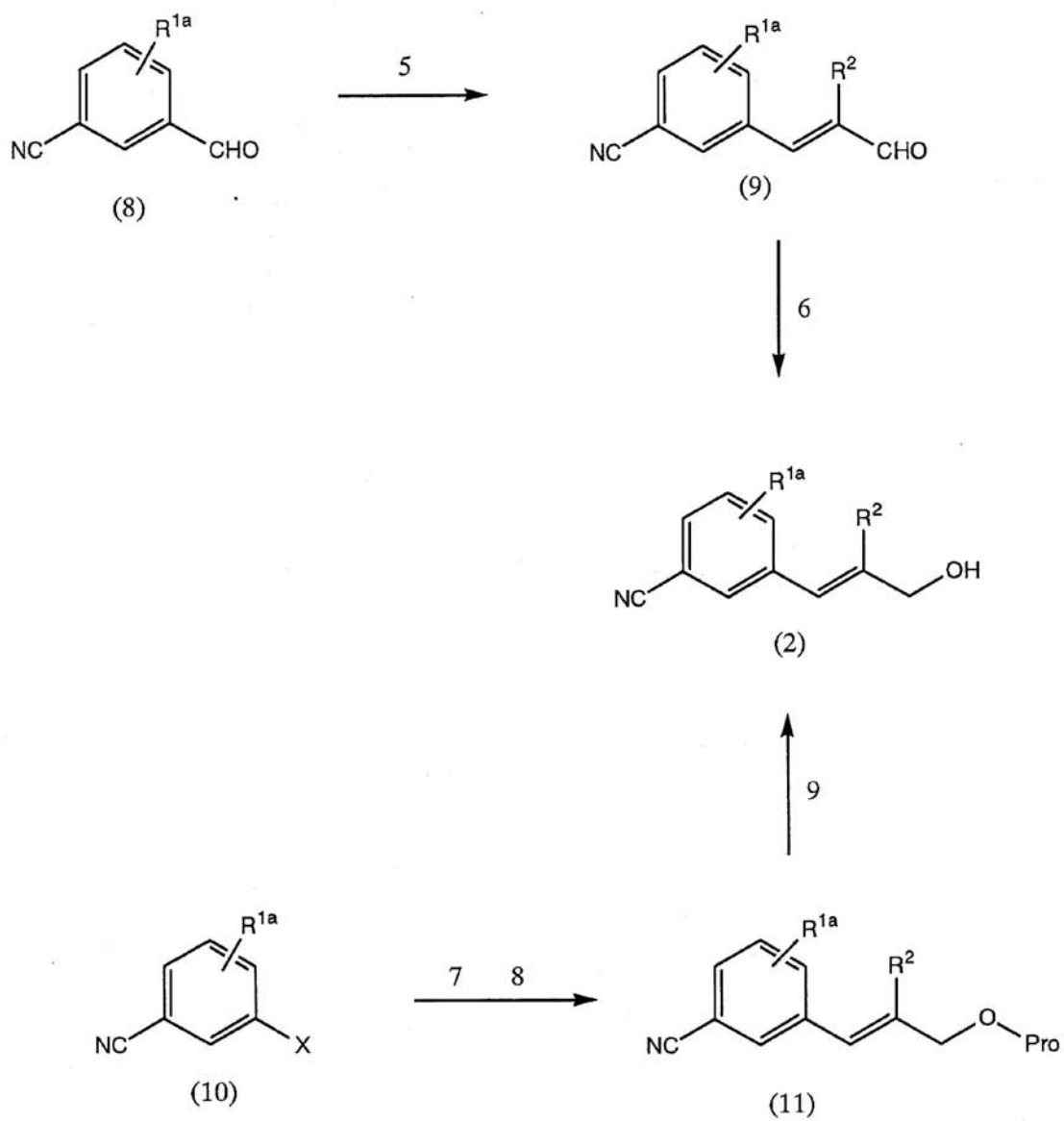
10

20

【 0 0 5 3 】

【化 7】

method C



10

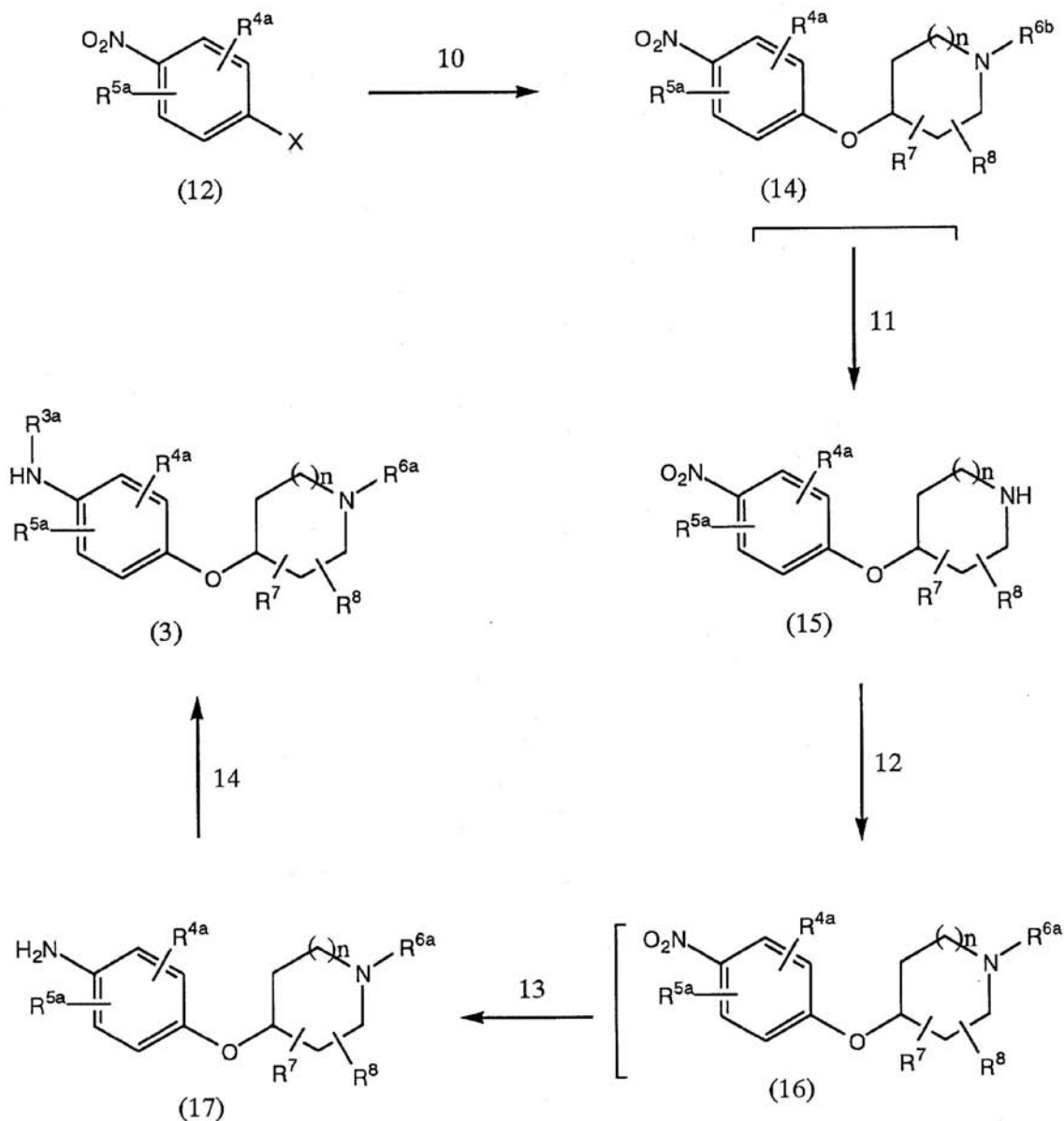
20

30

【 0 0 5 4 】

【化 8】

method D



【0055】

上記工程表中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 及び n は、前述と同意義を示し、 R^{1a} 、 R^{3a} 、 R^{4a} 、 R^{5a} 及び R^{6a} は、それぞれ、 R^1 又は R^1 上の置換基が保護された R^1 、 R^3 又は R^3 上の置換基が保護された R^3 、 R^4 又は R^4 上の置換基が保護された R^4 、 R^5 又は R^5 上の置換基が保護された R^5 、並びに、 R^6 又は R^6 上の置換基が保護された R^6 を示し、 R^{6b} は、 R^{6a} 又はアミノ基の保護基を示し、 Pro は、水酸基の保護基を示し、 X は、ハロゲン原子又は水酸基を示す。

【0056】

A法は、本発明の化合物(1)を製造する方法である。

【0057】

第1工程

本工程は、一般式(4)を有する化合物を製造する工程であり、一般式(2)を有する化合物を、不活性溶媒中、ホスフィン類及びアゾ化合物存在下、一般式(3)を有する化合物と縮合させることにより達成される。

【0058】

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えばヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；或はジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類であり得、好適には、ハロゲン化炭化水素類（ジクロロメタン）或いはエーテル類（特にジエチルエーテル又はテトラヒドロフラン）である。

【0059】

使用されるホスフィン類は、例えば、トリメチルホスフィン、トリエチルホスフィン、トリプロピルホスフィン、トリブチルホスフィン、トリペンチルホスフィン又はトリヘキシルホスフィン等のトリ C_1 - C_6 アルキルホスフィン；トリフェニルホスフィン、トリインデニルホスフィン又はトリナフチルホスフィン等のトリ C_6 - C_{10} アリールホスフィン；或はトリルジフェニルホスフィン、トリトリルホスフィン、トリメシチルホスフィン、トリブチルフェニルホスフィン又はトリ-6-エチル-2-ナフチルホスフィン等の、 C_1 - C_4 アルキルを置換基として有してもよいトリ C_6 - C_{10} アリールホスフィンであり得、好適にはトリ C_1 - C_6 アルキルホスフィン類（特にトリメチルホスフィン、トリエチルホスフィン、トリプロピルホスフィン又はトリブチルホスフィン、）又はトリ C_6 - C_{10} アリールホスフィン（特にトリフェニルホスフィン、トリインデニルホスフィン又はトリナフチルホスフィン）であり、更に好適には、トリブチルホスフィン又はトリフェニルホスフィンである。

【0060】

使用されるアゾ化合物は、例えば、アゾジカルボニルジピペリジン或いはアゾジカルボン酸ジメチル、アゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジプロピル又はアゾジカルボン酸ジブチルのようなアゾジカルボン酸ジ- C_1 - C_4 アルキルであり得、好適には、アゾジカルボニルジピペリジン、アゾジカルボン酸ジメチル又はアゾジカルボン酸ジエチルである。

【0061】

反応温度は原料化合物、試薬等によって変化するが、通常-50℃乃至100℃であり、好適には0℃乃至60℃である。

【0062】

反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって変化するが、通常5分乃至24時間であり、好適には10分乃至6時間である。

【0063】

反応終了後、本工程の目的化合物は、常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、不溶物が存在する場合にはそれをろ去し、溶媒を留去することにより、或いは、反応終了後、溶媒を留去し、得られる残渣に水を注ぎ、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加え抽出した後、抽出液を水洗し、有機層を無水硫酸マグネシウム等で乾燥させた後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

【0064】

第2工程

本工程は、一般式(1)を有する化合物を製造する工程であり、

(a) シアノ基をアミノ基へと変換させる反応、
所望により、

(b) 保護されたアミノ基の保護基を除去する反応、

(c) アミノ基に所望の置換基を導入する反応、

(d) エステルの加水分解反応、

(e) 保護された水酸基の保護基を除去する反応

10

20

30

40

50

を、適宜順序を変えて、組み合わせることにより達成される。

【0065】

必須の反応(a)である「シアノ基をアミノ基へと変換させる反応」は、一般にこの分野の技術に於て周知の方法に従い、

(1) 原料化合物を、不活性溶媒中又は溶媒不存在下(好適には不活性溶媒中)、酸存在下、アルコール類と反応させ、中間体として生じるイミノエーテル化合物をアンモノリシスさせるか、又は、

(2) 原料化合物を、不活性溶媒中、塩基存在下又は不存在下、ヒドロキシルアミンと反応させ、中間体として生じるアミドオキシム化合物を加水素分解することにより達成される。

10

【0066】

反応(a)(1)は2段階からなる反応である。先ず、第1段階は、酸の存在下、ニトリル基をアルコールと反応させ、イミノエーテル化合物を得る反応である。

【0067】

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトン又はメチルエチルケトンのようなケトン類；酢酸メチル又は酢酸エチルのようなエステル類；ニトロメタンのようなニトロ化合物類；ホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド又はN-メチル-2-ピロリジノンのようなアミド類；ジメチルスルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド類；或は上記有機溶媒の混合溶媒であり得、好適には、芳香族炭化水素類(特にベンゼン)又はハロゲン化炭化水素類(特にジクロロメタンであり、特に好適にはハロゲン化炭化水素類(特にジクロロメタン)である。

20

【0068】

また、本反応は、溶媒も兼ねて、過剰のアルコール類中(例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール、ブタノール又はイソブタノール等であり得、好適には、メタノール又はエタノールである。)で行うことができ、また、通常、支障がないかぎりアルコール中で反応が行われる。

30

【0069】

使用される酸は、例えば、塩化水素、塩酸、臭化水素酸、沃化水素酸、硝酸、過塩素酸、硫酸又は磷酸等の鉱酸；メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸又はp-トルエンスルホン酸のようなスルホン酸；或は、三弗化ホウ素、塩化アルミニウム、塩化鉄(III)、塩化亜鉛、塩化水銀(II)等のルイス酸であり得、好適には鉱酸又はルイス酸であり、特に好適には塩化水素である。

【0070】

反応温度は、原料化合物、試薬等によって異なるが、通常-10℃乃至100℃であり、好適には0℃乃至50℃である。

40

【0071】

反応時間は、原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常10分間乃至48時間であり、好適には1時間乃至15時間である。

【0072】

反応終了後、本反応の目的化合物は、常法(例えば、溶媒を留去する方法)に従って反応混合物から採取されるが、特に単離・精製することなく次の反応に用いることもできる。

【0073】

反応(a)(1)の第2段階は、第1段階で生成したイミノエーテル化合物を、加アン

50

モニア分解させる反応である。この反応は、通常、不活性溶媒中、アンモニウムイオンの存在下に行われる。

【0074】

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール、ブタノール又はイソブタノールのようなアルコール類；水；或いはアルコール類と水の混合溶媒であり得、好適には、メタノール、エタノール、水、含水メタノール又は含水エタノールであり、特に好適には、含水メタノール又は含水エタノールである。

【0075】

使用されるアンモニウムイオンのアンモニウム源としては、例えば、アンモニア水、塩化アンモニウム、炭酸アンモニウム又はそれらの混合物であり得、好適には、塩化アンモニウムである。 10

【0076】

反応に於けるpHは、中性乃至弱塩基性であり、好適には、アンモニア水及び塩酸を用いて、pH7乃至9である。

【0077】

反応温度は、原料化合物、試薬等によって異なるが、通常-10℃乃至100℃であり、好適には0℃乃至50℃である。

【0078】

反応時間は、原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常10分間乃至48時間であり、好適には1時間乃至15時間である。 20

【0079】

反応終了後、本反応の目的化合物は、常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、溶媒を留去することにより、或は、反応終了後、反応液に水を加え、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加えて目的化合物を抽出した後、抽出した有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させた後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィーにより更に精製できる。

【0080】

反応(a)(2)は2段階からなる反応である。まず、第1段階は、不活性溶媒中、所望に応じて塩基存在下、ニトリル基をヒドロキシルアミンと反応させ、アミドオキシム化合物を得る反応である。 30

【0081】

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトン又はメチルエチルケトンのようなケトン類；ニトロメタンのようなニトロ化合物類；アセトニトリル又はイソブチロニトリルのようなニトリル類；メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール、ブタノール又はイソブタノールのようなアルコール類；ホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド又はN-メチル-2-ピロリジノンのようなアミド類；ジメチルスルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド類；或いは水であり得、好適には、アルコール類（特にメタノール又はエタノール）である。 40

【0082】

使用されるヒドロキシルアミンの供給源としては、ヒドロキシルアミンの水溶液、有機溶媒の溶液又は酸との塩を挙げることができる。

【0083】

使用される塩基は、ヒドロキシルアミンの酸との塩を使用する場合に、それを中和し得るものであれば特に限定はないが（また、ヒドロキシルアミンの溶液を直接用いる場合は、必ずしも必要としない。）、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又は炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム又は炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属重炭酸塩類；酢酸ナトリウムのようなアルカリ金属酢酸塩類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム又は水酸化リチウムのようなアルカリ金属水酸化物類；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムｔ-ブトキシド又はリチウムメトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類；或いは、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N,N-ジエチルアニリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)又は1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)のような有機塩基類であり得、好適には、アルカリ金属炭酸塩類（特に炭酸ナトリウム）又はアルカリ金属アルコキシド類（特にカリウムｔ-ブトキシド）である。

10

【0084】

反応温度は、原料化合物、試薬等によって異なるが、通常0℃乃至150℃であり、好適には50℃乃至100℃である。

【0085】

反応時間は、原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常、1時間乃至24時間であり、好適には5時間乃至12時間である。

20

【0086】

反応終了後、本反応の目的化合物は常法（例えば、溶媒を留去する方法）に従って反応混合物から採取されるが、特に単離・精製することなく、次反応に用いることもできる。

【0087】

反応(a)(2)の第2段階は、第1段階で生成したアミドオキシム化合物を加水素分解する反応である。

【0088】

通常、加水素分解に先立ち、水酸基を脱離性の基で修飾するが、簡便にアセチル基が常用される。アセチル化は、通常、酢酸中、無水酢酸を用いて行われるが、必要に応じて溶媒中で行うこともできる。

30

【0089】

アセチル化に使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトン又はメチルエチルケトンのようなケトン類；ニトロメタンのようなニトロ化合物類；或いは、アセトニトリル又はイソブチロニトリルのようなニトリル類であり得、好適には、ハロゲン化炭化水素類（特にジクロロメタン）又はエーテル類（特にテトラヒドロフラン）である。

40

【0090】

アセチル化の反応温度は、原料化合物、試薬等によって異なるが、通常0℃乃至150℃であり、好適には10℃乃至50℃である。

【0091】

アセチル化の反応時間は、原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常、1時間乃至24時間であり、好適には5時間乃至12時間である。

【0092】

50

反応終了後、本反応の目的化合物は常法（例えば、反応終了後、溶媒を留去する方法）に従って反応混合物から採取されるが、特に単離・生成することなく次の反応に用いることもできる。

【0093】

アミドオキシム化合物の加水素分解（水酸基をアセチル化した場合は、脱アセトキシ化）は、通常、反応溶媒を変えず、引き続いて行われる。また、所望により、一度、溶媒を留去し、得られる残渣を再度、不活性溶媒に溶解させ行うこともできる。

【0094】

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトン又はメチルエチルケトンのようなケトン類；ニトロメタンのようなニトロ化合物類；アセトニトリル又はイソブチロニトリルのようなニトリル類；メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール、ブタノール又はイソブタノールのようなアルコール類；ホルムアミド、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド又はN-メチル-2-ピロリジノンのようなアミド類；ジメチルスルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド類；蟻酸又は酢酸のようなカルボン酸類；水；或いは、上記溶媒の混合溶媒であり得、好適には、アルコール類（特にメタノール又はエタノール）、酢酸、或いはそれらの混合溶媒である。

【0095】

加水素分解に於て使用される触媒は、通常の接触還元反応に使用されるものであれば、特に限定はないが、例えば、パラジウム黒、パラジウム-炭素、水酸化パラジウム、水酸化パラジウム-炭素、ラネーニッケル、ロジウム-酸化アルミニウム、パラジウム-硫酸バリウム、酸化白金又は白金黒であり得、好適には、パラジウム-炭素である。

【0096】

反応温度は、原料化合物、試薬等によって異なるが、通常-10℃乃至100℃であり、好適には0℃乃至80℃である。

【0097】

反応時間は、原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常、1時間乃至24時間であり、好適には5時間乃至12時間である。

【0098】

反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、触媒をろ去した後、溶媒を留去するか、或は、反応終了後、触媒をろ去した後、反応液に水を加え、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加えて目的化合物を抽出した後、抽出した有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させた後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィーにより更に精製できる。

【0099】

所望の反応（b）である「保護されたアミノ基の保護基を除去する反応」は、一般に有機合成化学の技術において周知の方法に従い、以下の様に実施される。

アミノ基の保護基が、ホルミル基、アセチル基、ベンゾイル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基、2-トリメチルシリルエトキシカルボニル基、2-プロモ-tert-ブトキシカルボニル基、2, 2-ジプロモ-tert-ブトキシカルボニル基、ビニルオキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、（1-フェニル）ベンジルオキシカルボニル基、9-アンスリルメチルオキシカルボニル基、p-メトキシベンジルオキシカルボニル基又はp-ニトロベンジルオキシカルボニル基である場合

には、不活性溶媒中又は水性溶媒中で酸で処理することにより除去することができる。尚、その際に、目的化合物を塩として得ることもできる。

【0100】

使用される酸は、例えば、塩酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸又はトリフルオロ酢酸であり得、好適には、塩酸、硫酸、臭化水素酸又はトリフルオロ酢酸である。

【0101】

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼン
10
のようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；酢酸メチル又は酢酸エチルのようなエステル類；メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール又はブタノールのようなアルコール類；ホルムアミド、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド又はヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド類；蟻酸又は酢酸のような脂肪酸類；或は水又は水と上記溶媒との混合溶媒を
20
挙げることができるが、好適には、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、アルコール類、脂肪酸類又は水と上記溶媒との混合溶媒であり、さらに好適にはハロゲン化炭化水素類（特にジクロロメタン）、エーテル類（特にテトラヒドロフラン又はジオキサン）、脂肪酸類（特に酢酸）、アルコール類（特にメタノール又はエタノール）、或は、水又は水と上記溶媒との混合溶媒である。

【0102】

反応温度は、原料化合物、溶媒又は使用される酸によって変化するが、通常-10℃乃至150℃であり、好適には0℃乃至100℃である。

【0103】

反応時間は、原料化合物、溶媒又は使用される酸によって変化するが、通常5分乃至48時間であり、好適には10分乃至15時間である。

【0104】

反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、
30
反応液中に析出した目的化合物をろ取するか、必要に応じ、適宜中和して、溶媒を留去し、乾燥させるか、又は、反応液を水に注いだり、必要に応じ適宜中和して、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加え抽出し、目的化合物を含む有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させ、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

【0105】

アミノ基の保護基がアルカノイル類、アリールカルボニル類、アルコキシカルボニル類、アルケニルオキシカルボニル類、アリールジカルボニル類、アラルキル類又はアラルキ
40
ルオキシカルボニル類である場合には、不活性溶媒中又は水性溶媒中で塩基で処理することにより除去することができる。

【0106】

使用される塩基は、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又は炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム又は炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属重炭酸塩類；水素化リチウム、水素化ナトリウム又は水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム又は水酸化リチウムのようなアルカリ金属水酸化物類；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムt-ブトキシド又はリチウムメトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類；メチルメルカプタンナトリウム又はエチルメルカプタンナトリウムのようなメルカプタンアルカリ金属類；ヒ

10

20

30

40

50

ドラジン、メチルアミン、ジメチルアミン、エチルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N,N-ジエチルアニリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)又は1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)のような有機塩基類であり得、好適には、アルカリ金属炭酸塩類(特に炭酸ナトリウム又は炭酸カリウム)、アルカリ金属水酸化物類(特に水酸化ナトリウム又は水酸化カリウム)、アルカリ金属アルコキシド類(特にナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド又はカリウム-*t*-ブトキシド)或は有機塩基類(特にヒドラジン又はメチルアミン)である。

10

【0107】

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール又はブタノールのようなアルコール類；ホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド又はヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド類；又は水と上記溶媒との混合溶媒であり得、好適には、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、アルコール類、又は水と上記溶媒との混合溶媒であり、さらに好適にはエーテル類(特にテトラヒドロフラン又はジオキサン)、アルコール類(特にメタノール、エタノール)、又は水と上記溶媒との混合溶媒である。

20

【0108】

反応温度は、原料化合物、溶媒又は使用される塩基によって変化するが、通常-10℃乃至50℃であり、好適には-5℃乃至10℃である。

30

【0109】

反応時間は、原料化合物、溶媒又は使用される塩基によって変化するが、通常5分間乃至20時間であり、好適には10分間乃至3時間である。

【0110】

反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応液中に析出した目的化合物をろ取するか、又は必要に応じて酸で中和した後溶媒を留去し、或いは、反応液に水を注ぎ、水層のpHを調整して生じた析出物をろ取するか、又は水と混和しない溶媒(例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等)を加え抽出し、目的化合物を含む有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウム等で乾燥し、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

40

【0111】

尚、アミノ基の保護基が*t*-ブトキシカルボニル基の場合には、特に不活性溶媒中で、シリル化合物又はルイス酸と処理することによっても除去することもできる。

【0112】

使用されるシリル化合物としては、例えば、トリメチルシリルクロリド、トリメチルシリルイオダイド又はトリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネートを挙げることができ、使用されるルイス酸としては、例えば塩化アルミニウム等

50

を挙げることができる。

【0113】

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム又は四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン又はジオキサンのようなエーテル類；或いは、アセトニトリルのようなニトリル類であり得、好適には、ハロゲン化炭化水素類（特にジクロロメタン又はクロロホルム）或いはニトリル類（特にアセトニトリル）である。

【0114】

反応温度は、原料化合物、試薬又は溶媒等によって変化するが、通常－20℃乃至100℃であり、好適には0℃乃至50℃である。

10

【0115】

反応時間は、原料化合物、試薬、溶媒又は反応温度等によって変化するが、通常10分乃至10時間であり、好適には30分乃至3時間である。

【0116】

反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、溶媒を留去し、反応液に水を注ぎ、水層をアルカリ性にして析出物をろ取するか、又は水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加え抽出し、目的化合物を含む有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウム等で乾燥し、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

20

【0117】

尚、アミノ基の保護基がアシルオキシカルボニル基の場合は、特に、アラルキル基等の場合の接触還元反応による除去方法と同様に除去することができる。即ちパラジウム、及びトリフェニルホスフィン又はニッケルテトラカルボニルを使用して除去することができる。

【0118】

アミノ基の保護基が、アラルキル基又は C_7-C_{11} アラルキルオキシカルボニル基である場合には、通常、不活性溶媒中で、還元剤と接触（好適には、触媒存在下に接触還元）させることにより除去する方法又は酸化剤を用いて除去する方法を挙げることができる。

30

【0119】

接触還元による保護基の除去反応の場合に於て、使用される溶媒は、本反応に関与しないものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン又はシクロヘキサンのような脂肪族炭化水素類；トルエン、ベンゼン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン又はジオキサンのようなエーテル類；酢酸エチル又は酢酸プロピルのようなエステル類；メタノール、エタノール又は2-プロパノールのようなアルコール類；蟻酸又は酢酸のような脂肪酸類；或いは、これらの有機溶媒と水との混合溶媒であり得、好適には、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類、エステル類、アルコール類、脂肪酸類又はこれらの有機溶媒と水との混合溶媒であり、更に好適には、アルコール類（特にメタノール又はエタノール）、脂肪酸類（特に蟻酸又は酢酸）或いはこれらの有機溶媒と水との混合溶媒である。

40

【0120】

使用される触媒は、通常の接触還元反応に使用されるものであれば、特に限定はないが、例えば、パラジウム-炭素、ラネーニッケル、ロジウム-酸化アルミニウム又はパラジウム-硫酸バリウムを挙げることができるが、好適には、パラジウム-炭素又はラネーニッケルである。

【0121】

50

圧力は、特に限定はないが、通常 1 乃至 10 気圧で行なわれ、好適には 1 気圧である。

【0122】

反応温度は、原料化合物、溶媒又は使用される還元剤等によって変化するが、通常 0℃乃至 100℃であり、好適には 10℃乃至 50℃である。

【0123】

反応時間は、原料化合物、溶媒、使用される還元剤又は反応温度等によって変化するが、通常 15 分乃至 24 時間であり、好適には 30 分乃至 12 時間である。

【0124】

反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、触媒をろ去した後溶媒を留去し、反応液に水を注ぎ、水層をアルカリ性にして析出物をろ取するか、又は水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加え抽出し、目的化合物を含む有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウム等で乾燥し、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

【0125】

酸化による除去において使用される溶媒は、本反応に関与しないものであれば特に限定はないが、例えば、アセトンのようなケトン類；ジクロロメタン、クロロホルム又は四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；アセトニトリルのようなニトリル類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン又はジオキサンのようなエーテル類；N，N-ジメチルホルムアミド、N，N-ジメチルアセトアミド又はヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類；或いは、これらの有機溶媒と水との混合溶媒であり得、好適には、ケトン類、ハロゲン化炭化水素類、ニトリル類、エーテル類、アミド類、スルホキシド類或いはこれらの有機溶媒と水との混合溶媒であり、更に好適には、ケトン類（特にアセトン）、ハロゲン化炭化水素類（特にジクロロメタン）、ニトリル類（特にアセトニトリル）、アミド類（特にヘキサメチルホスホロトリアミド）、スルホキシド類（特にジメチルスルホキシド）或いはこれらの有機溶媒と水との混合溶媒である。

【0126】

使用される酸化剤は、例えば、過硫酸カリウム、過硫酸ナトリウム、アンモニウムセリウムナイトレート（CAN）又は 2，3-ジクロロ-5，6-ジシアノ-p-ベンゾキノン（DDQ）であり得、好適には、CAN又はDDQである。

【0127】

反応温度は、原料化合物、溶媒又は使用される酸化剤等によって変化するが、通常 0℃乃至 150℃であり、好適には 10℃乃至 50℃である。

【0128】

反応時間は、化合物、溶媒又は使用される酸化剤等によって変化するが、通常 15 分乃至 24 時間であり、好適には 30 分乃至 12 時間である。

【0129】

反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、酸化剤をろ去した後溶媒を留去し、反応液に水を注ぎ、水層をアルカリ性にして析出物をろ取するか、又は水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加え抽出し、目的化合物を含む有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウム等で乾燥し、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

【0130】

10

20

30

40

50

所望の反応(c)である「アミノ基に所望の置換基を導入する反応」は、原料化合物を、不活性溶媒中、塩基存在下又は不存在下(好適には、塩基存在下)、試薬 R^6-Xa (Xa は、ハロゲン原子(特に弗素原子又は塩素原子)、アルコキシ基(特にメトキシ基又はエトキシ基))を反応させることにより達成される。

【0131】

反応(c)で使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトン又はメチルエチルケトンのようなケトン類；ニトロメタンのようなニトロ化合物類；アセトニトリル又はイソブチロニトリルのようなニトリル類；メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール、ブタノール又はイソブタノールのようなアルコール類；ホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド又はN-メチル-2-ピロリジノンのようなアミド類；或いは、ジメチルスルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド類であり得、好適には、アルコール類(特にエタノール)である。

10

20

【0132】

反応(c)で使用される塩基は、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又は炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム又は炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属重炭酸塩類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム又は水酸化リチウムのようなアルカリ金属水酸化物類；或いは、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N,N-ジエチルアニリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)又は1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)のような有機塩基類であり得、好適には、アルカリ金属炭酸塩類(炭酸ナトリウム又は炭酸カリウム)或いは有機塩基類(特にトリエチルアミン)である。

30

【0133】

反応温度は、原料化合物、試薬等によって異なるが、通常-10℃乃至100℃であり、好適には0℃乃至50℃である。

【0134】

反応時間は、原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常1時間乃至48時間であり、好適には5時間乃至15時間である。

【0135】

反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、溶媒を留去することにより、或は、反応終了後、反応液に水を加え、水と混和しない溶媒(例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等)を加えて目的化合物を抽出した後、抽出した有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させた後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィーにより更に精製できる。

40

【0136】

所望の反応(d)である「エステルの加水分解反応」は、一般に有機合成化学の技術において周知の方法に従い、原料化合物を、不活性溶媒中又は溶媒不存在

50

下、酸又は塩基存在下、加水分解することにより達成されるが、酸による加水分解がより好ましい。

【0137】

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール、ブタノール又はイソブタノールのようなアルコール類及び水の混合溶媒であり得、好適には含水メタノール又は含水エタノールである。

【0138】

使用される酸は、例えば、塩酸、臭化水素酸、沃化水素酸、硝酸、過塩素酸、硫酸又は燐酸等の鉱酸；メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸又はp-トルエンスルホン酸のようなスルホン酸；或は、フマル酸、コハク酸、クエン酸、酒石酸、蔞酸又はマレイン酸等のカルボン酸塩であり得、好適には鉱酸（特に塩酸）である。

10

【0139】

使用される塩基は、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又は炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム又は炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属重炭酸塩類；或は、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム又は水酸化リチウムのようなアルカリ金属水酸化物類であり得、好適には水酸化ナトリウムである。

【0140】

反応温度は、原料化合物、試薬等によって異なるが、酸を用いた反応では、通常、0℃乃至150℃（好適には50℃乃至100℃）であり、塩基を用いた反応では、通常、-10℃乃至50℃（好適には-5℃乃至10℃）である。

20

【0141】

反応時間は、原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、酸を用いた反応では、通常、通常30分間乃至48時間（好適には3時間乃至10時間）であり、塩基を用いた反応では、通常5分間乃至10時間（好適には10分間乃至3時間）である。

【0142】

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、溶媒を留去することにより、或いは、反応終了後、酸（例えば塩酸）を用いて反応液を酸性とし、析出する目的化合物をろ取するか、又は水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加えて目的化合物を抽出し、抽出した有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させた後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。尚、反応終了後、水性溶媒中、炭酸ガスを通じるか或いは炭酸ナトリウム又は炭酸カリウムを加えることにより、目的化合物の炭酸塩を得ることもできる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィーにより更に精製することができる。

30

【0143】

所望の反応(e)である「保護された水酸基の保護基を除去する反応」は、例えば、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス、第3版、T. W. グリーン・アンド・P. G. M. ワッツ、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インク [Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, T. W. Greene & P. G. M. Wuts; John Wiley & Sons, Inc.] に記載される方法に従い行うことができる。

40

【0144】

水酸基の保護基が、ホルミル基、アセチル基、ベンゾイル基、テトラヒドロピラン-2-イル基、3-プロモテトラヒドロピラン-2-イル基、4-メトキシテトラヒドロピラン-4-イル基、テトラヒドロチオピラン-2-イル基、4-

50

メトキシテトラヒドロチオピラン-4-イル基、テトラヒドロフラン-2-イル基、テトラヒドロチオフラン-2-イル基、メトキシメチル基、1, 1-ジメチル-1-メトキシメチル基、エトキシメチル基、プロポキシメチル基、イソプロポキシメチル基、ブトキシメチル基、*t*-ブトキシメチル基、2-メトキシエトキシメチル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシメチル基、ビス(2-クロロエトキシ)メチル基、1-エトキシエチル基、1-(イソプロポキシ)エチル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、*t*-ブトキシカルボニル基、2-トリメチルシリルエトキシカルボニル基、2-ブromo-*t*-ブトキシカルボニル基、2, 2-ジブromo-*t*-ブトキシカルボニル基、ビニルオキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、(1-フェニル)ベンジルオキシカルボニル基、9-アンスリルメチルオキシカルボニル基、*p*-メトキシベンジルオキシカルボニル基又は*p*-ニトロベンジルオキシカルボニル基である場合には、不活性溶媒中又は水性溶媒中で酸で処理することにより除去することができる。

10

【0145】

使用される酸は、例えば、塩酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸又はトリフルオロ酢酸のような酸であり得、好適には、塩酸、硫酸、臭化水素酸又はトリフルオロ酢酸である。

【0146】

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；酢酸メチル又は酢酸エチルのようなエステル類；メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール又はブタノールのようなアルコール類；ホルムアミド、*N*, *N*-ジメチルホルムアミド、*N*, *N*-ジメチルアセトアミド又はヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド類；蟻酸又は酢酸のような脂肪酸類；或は水又は水と上記溶媒との混合溶媒であり得、好適には、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、エステル類、アルコール類、脂肪酸類又は水と上記溶媒との混合溶媒であり、さらに好適にはハロゲン化炭化水素類（特にジクロロメタン）、エーテル類（特にテトラヒドロフラン又はジオキサン）、エステル類（特に酢酸エチル）、脂肪酸類（特に酢酸）或は水又は水と上記溶媒との混合溶媒である。

20

30

【0147】

反応温度は原料化合物、溶媒又は使用される酸によって変化するが、通常-10℃乃至150℃であり、好適には0℃乃至60℃である。

【0148】

反応時間は原料化合物、溶媒又は使用される酸によって変化するが、通常5分乃至20時間であり、好適には10分乃至12時間である。

40

【0149】

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、反応液を適宜中和し、溶媒を留去し、反応液に水を注ぎ、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加え抽出した後、目的化合物を含む有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させた後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

【0150】

50

水酸基の保護基がアルカノイル類、カルボキシ化アルカノイル類、ハロゲノアルカノイル類、アルコキシアルカノイル類、不飽和アルカノイル類、アリールカルボニル類、ハロゲノアリールカルボニル類、アルキル化アリールカルボニル類、カルボキシ化アリールカルボニル類、ニトロ化アリールカルボニル類、アルコキシカルボニル化アリールカルボニル類又はアリール化アリールカルボニル類である場合には、不活性溶媒中又は水性溶媒中で塩基で処理することにより除去することができる。

【0151】

使用される塩基は、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又は炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム又は炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属重炭酸塩類；水素化リチウム、水素化ナトリウム又は水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム又は水酸化リチウムのようなアルカリ金属水酸化物類；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム t -ブトキシド又はリチウムメトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類；メチルメルカプタンナトリウム又はエチルメルカプタンナトリウムのようなメルカプタンアルカリ金属類；ヒドラジン、メチルアミン、ジメチルアミン、エチルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、 N -メチルモルホリン、ピリジン、4-(N , N -ジメチルアミノ)ピリジン、 N , N -ジメチルアニリン、 N , N -ジエチルアニリン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノナ-5-エン、1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン(DABCO)又は1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン(DBU)のような有機塩基類であり得、好適には、アルカリ金属炭酸塩類（特に炭酸ナトリウム又は炭酸カリウム）、アルカリ金属水酸化物類（特に水酸化ナトリウム又は水酸化カリウム）、アルカリ金属アルコキシド類（特にナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド又はカリウム t -ブトキシド）或は有機塩基類（特にヒドラジン又はメチルアミン）である。

10

20

【0152】

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール又はブタノールのようなアルコール類；ホルムアミド、 N , N -ジメチルホルムアミド、 N , N -ジメチルアセトアミド又はヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド類；又は水と上記溶媒との混合溶媒であり得、好適には、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、アルコール類、又は水と上記溶媒との混合溶媒であり、さらに好適にはエーテル類（特にテトラヒドロフラン又はジオキサン）、アルコール類（特にメタノール、エタノール）、又は水と上記溶媒との混合溶媒である。

30

40

【0153】

反応温度は原料化合物、溶媒又は使用される塩基によって変化するが、通常-10℃乃至150℃であり、好適には0℃乃至50℃である。

【0154】

反応時間は原料化合物、溶媒又は使用される塩基によって変化するが、通常50分間乃至20時間であり、好適には10分間乃至5時間である。

【0155】

50

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、溶媒を留去し、反応液に水を注いだ後、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加え抽出し、目的化合物を含む有機層を水洗した後、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させ、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

【0156】

水酸基の保護基が、アラルキル基又はアラルキルオキシカルボニル基である場合には、通常、不活性溶媒中で、還元剤と接触（好適には、触媒存在下に接触還元）させることにより除去する方法又は酸化剤を用いて除去する方法が好適である。

10

【0157】

接触還元による保護基の除去反応の場合において、使用される溶媒は、本反応に関与しないものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン又はシクロヘキサンのような脂肪族炭化水素類；トルエン、ベンゼン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン又はジオキサンのようなエーテル類；酢酸エチル又は酢酸プロピルのようなエステル類；メタノール、エタノール又は2-プロパノールのようなアルコール類；蟻酸又は酢酸のような脂肪酸類；或いは、これらの有機溶媒と水との混合溶媒であり得、好適には、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類、エステル類、アルコール類、脂肪酸類又はこれらの有機溶媒と水との混合溶媒であり、更に好適には、アルコール類（特にメタノール又はエタノール）、脂肪酸類（特に蟻酸又は酢酸）、又はこれらの有機溶媒と水との混合溶媒である。

20

【0158】

使用される触媒は、通常の接触還元反応に使用されるものであれば、特に限定はないが、例えば、パラジウム-炭素、ラネーニッケル、ロジウム-酸化アルミニウム又はパラジウム-硫酸バリウムであり得、好適には、パラジウム-炭素又はラネーニッケルである。

【0159】

圧力は、特に限定はないが、通常1乃至10気圧で行なわれ、好適には1気圧である。

30

【0160】

反応温度は、原料化合物、溶媒又は使用される還元剤等によって変化するが、通常0℃乃至100℃であり、好適には10℃乃至50℃である。

【0161】

反応時間は、原料化合物、溶媒、使用される還元剤又は反応温度等によって変化するが、通常15分乃至10時間であり、好適には30分乃至3時間である。

【0162】

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、触媒をろ去した後溶媒を留去し、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加え抽出し、目的化合物を含む有機層を水洗した後、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させ、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

40

【0163】

酸化による除去において使用される溶媒は、本反応に関与しないものであれば特に限定はないが、例えば、アセトンのようなケトン類；ジクロロメタン、クロロホルム又は四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；アセトニトリルのようなニトリル類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン又はジオキサンのようなエーテル類；N，N-ジメチルホルムアミド、N，N-ジメチルアセトアミド又

50

はヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類；又はこれらの有機溶媒と水との混合溶媒であり得、好適には、ケトン類、ハロゲン化炭化水素類、ニトリル類、エーテル類、アミド類、スルホキシド類、又はこれらの有機溶媒と水との混合溶媒であり、更に好適には、ケトン類（特にアセトン）、ハロゲン化炭化水素類（特にジクロロメタン）、ニトリル類（特にアセトニトリル）、アミド類（特にヘキサメチルホスホロトリアミド）、スルホキシド類（特にジメチルスルホキシド）又はこれらの有機溶媒と水との混合溶媒である。

【0164】

使用される酸化剤は、例えば、過硫酸カリウム、過硫酸ナトリウム、アンモニウムセリウムナイトレート（CAN）又は2，3-ジクロロ-5，6-ジシアノ-p-ベンゾキノン（DDQ）であり得、好適には、CAN又はDDQである。

10

【0165】

反応温度は原料化合物、溶媒又は使用される酸化剤等によって変化するが、通常0℃乃至150℃であり、好適には10℃乃至50℃である。

【0166】

反応時間は化合物、溶媒又は使用される酸化剤等によって変化するが、通常15分乃至24時間であり、好適には30分乃至5時間である。

【0167】

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、酸化剤をろ去した後溶媒を留去し、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加え抽出し、目的化合物を含む有機層を水洗した後、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させ、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

20

【0168】

水酸基の保護基が、シリル類である場合には、通常、不活性溶媒中で、弗素アニオンを生成する化合物と反応させさせることにより除去する方法が好適である

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1，2-ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；或は、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類であり得、好適にはエーテル類（好適にはテトラヒドロフラン）である。

30

【0169】

使用される弗素アニオンを生成する化合物は、例えば、弗化テトラブチルアンモニウム、弗化水素酸、弗化水素酸-ピリジン又は弗化カリウムであり得、好適には弗化テトラブチルアンモニウムである。

40

【0170】

反応温度は原料化合物、試薬等によって異なるが、通常-50℃乃至100℃であり、好適には-10℃乃至50℃である。

【0171】

反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常5分間乃至12時間であり、好適には10分間乃至1時間である。

【0172】

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、反応液に水を加え、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン

50

、エーテル、酢酸エチル等)を加えて目的化合物を抽出した後、抽出した有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させた後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィーにより更に精製できる。

【0173】

B法は、一般式(4)を有する化合物の製造方法である。

【0174】

第3工程

本工程は、一般式(6)を有する化合物を製造する工程であり、一般式(2)を有する化合物を、不活性溶媒中、ホスフィン類及びアゾ化合物存在下、一般式(5)を有する化合物と縮合させることにより達成される。

10

【0175】

なお、本工程は、第1工程と同様にして行うことができる。

【0176】

第4工程

本工程は、

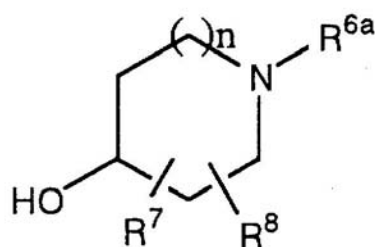
(a) 化合物(6)の水酸基の保護基を除去する工程、及び、

(b) (a)工程で得られる化合物と、一般式(7)

【0177】

【化9】

20



(7)

30

【0178】

[式中、 R^{6a} 、 R^7 、 R^8 及び n は前述と同意義を示す。]で表される化合物とを縮合して一般式(4)を有する化合物を製造する方法である。

【0179】

前者(a)は、第2工程(e)と同様に、後者(b)は、第1工程と同様にして行うことができる。

40

【0180】

C法は、一般式(2)を有する化合物を製造する方法である。

【0181】

第5工程

本工程は、一般式(9)で示される化合物を製造する工程であり、式 $(Ph)_3PCR^2CHO$ [式中、Phはフェニル基を示し、 R^2 は前述と同意義を示す。]を有する化合物を、不活性溶媒中、一般式(8)を有する化合物と反応させることにより達成される。

【0182】

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれ

50

ば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；或いは、アセトニトリル、プロピオニトリル又はブチロニトリルのようなニトリル類であり得、好適には、芳香族炭化水素類（特にベンゼン又はトルエン）である。

【0183】

10

反応温度は原料化合物、試薬等によって異なるが、通常0℃乃至150℃であり、好適には30℃乃至100℃である。

【0184】

反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常10分間乃至10時間であり、好適には30分間乃至5時間である。

【0185】

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィーにより更に精製できる。

20

【0186】

第6工程

本工程は、化合物(2)を製造する工程であり、化合物(9)を、不活性溶媒中、還元剤存在下、還元することにより達成される。

【0187】

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール、ブタノール又はイソブタノールのようなアルコール類；或いは、上記溶媒の混合溶媒であり得、還元剤が水素化アルミニウム類又はジボランの場合には、脂肪族炭化水素類（特にヘキサン又はシクロヘキサン）、芳香族炭化水素類（特にベンゼン、トルエン又はキシレン）或はエーテル類（特にジエチルエーテル、テトラヒドロフラン又はジオキサン）であり、還元剤が水素化硼素ナトリウムの場合にはアルコール類（特にメタノール又はエタノール）又はハロゲン化炭化水素類及びアルコール類の混合溶媒（特にジクロロメタン及びエタノールの混合溶媒）である。

30

40

【0188】

使用される還元剤は、水素化リチウムアルミニウム若しくは水素化ジイソブチルアルミニウム等のような水素化アルミニウム化合物、水素化硼素ナトリウム又はジボラン等であり得、好適には水素化硼素ナトリウムである。尚、還元剤として水素化硼素ナトリウムを用いる場合、塩化セリウムを触媒として用いることができる。

【0189】

反応温度は原料化合物、試薬等によって異なるが、通常-78℃乃至100℃であり、好適には0℃乃至50℃である。

50

【0190】

反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常10分間乃至12時間であり、好適には30分間乃至5時間である。

【0191】

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、溶媒を留去し、得られる残渣に水を加えた後、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加えて目的化合物を抽出した後、抽出した有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させた後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィーにより更に精製できる。

10

【0192】

第7及び8工程

本工程は、一般式(11)を有する化合物を製造する工程であり、

式 $\text{HCCCH}_2\text{O-Pro}$ （式中、Proは前述と同意義を示す。）を有する化合物を、

（第7） 不活性溶媒中又は溶媒不存在下（好適には、溶媒不存在下）、カテコールボランと反応させた後、

（第8） 得られた中間体化合物を、不活性溶媒中、パラジウム触媒及び塩基存在下、一般式(10)を有する化合物と反応させることにより達成される。

【0193】

第7工程で使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；或いは、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類であり得、好適には、脂肪族炭化水素類（特に、ヘキサン又は石油エーテル）又は芳香族炭化水素類（特にトルエン）である。

20

30

【0194】

第7工程の反応温度は原料化合物、試薬等によって異なるが、通常-10℃乃至100℃であり、好適には30℃乃至80℃である。

【0195】

第7工程の反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常10分間乃至10時間であり、好適には30分間乃至5時間である。

【0196】

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。尚、特に精製することなく第8工程に用いることもできる。

40

【0197】

第8工程で使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール、ブタノール又はイソブタノールのようなアルコール類；或は上記

50

有機溶媒の混合溶媒であり得、好適には、芳香族炭化水素類（特にトルエン）である。

【0198】

第8工程で使用されるパラジウム触媒は、例えば、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム、塩化パラジウムビス（トリフェニルホスフィン）錯体、塩化パラジウムビス（ジフェニルホスフィノフェロセン）錯体又は酢酸パラジウムビス（トリフェニルホスフィン）等のパラジウムホスフィン錯体；或いは、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウムクロロホルム錯体、ビス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム、酢酸パラジウム又はパイアリルパラジウムクロリド2量体であり得、好適には、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム、塩化パラジウムビス（トリフェニルホスフィン）錯体又は塩化パラジウムビス（ジフェニルホスフィノフェロセン）錯体であり、更に好適にはテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウムである。

10

【0199】

第8工程で使用される塩基は、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又は炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム又は炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属重炭酸塩類；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム t -ブトキシド又はリチウムメトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類；或いは、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、 N -メチルモルホリン、ピリジン、4-（ N , N -ジメチルアミノ）ピリジン、 N , N -ジメチルアニリン、 N , N -ジエチルアニリン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノナ-5-エン、1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン（DABCO）又は1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン（DBU）のような有機アミン類であり得、好適には、アルカリ金属アルコキシド類（特にナトリウムエトキシド）である。

20

【0200】

第8工程の反応温度は原料化合物、試薬等によって異なるが、通常0℃乃至150℃であり、好適には50℃乃至120℃である。

【0201】

本工程の反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常10分間乃至10時間であり、好適には30分間乃至5時間である。

30

【0202】

反応終了後、第8工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、反応液に水を加え、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加えて目的化合物を抽出した後、抽出した有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させた後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィーにより更に精製できる。

【0203】

第9工程

第9工程は、化合物（2）を製造する工程であり、化合物（11）の水酸基の保護基を除去することにより達成され、第2工程の反応（e）と同様の条件下で行うことができる。

40

【0204】

第10工程

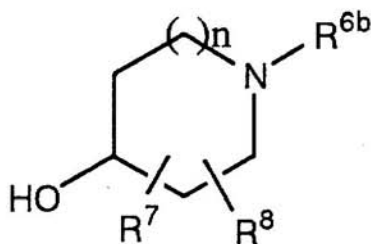
第10工程は、一般式（14）を有する化合物を製造する工程であり、一般式（12）を有する化合物に於いて、Xが脱離基を示す場合、

（a）一般式（13）で示される化合物

【0205】

50

【化 1 0】



(13)

10

【0206】

[式中、 R^{6b} 、 R^7 、 R^8 及び n は前述と同意義を示す。]

を、不活性溶媒中、塩基存在下、化合物(12)と反応させるか、

又は、化合物(12)に於いて、 X が水酸基を示す場合、

(b) 前述の一般式(13)を、不活性溶媒中で、ホスフィン類とアゾ化合物の存在下、化合物(12)と脱水縮合させることにより達成される。

【0207】

20

なお、本工程は、第1工程と同様にして行なうことができる。

【0208】

(a) 法：

本工程で使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；ニトロメタンのようなニトロ化合物類；アセトニトリル又はイソブチロニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、 N , N -ジメチルホルムアミド、 N , N -ジメチルアセトアミド又は N -メチル-2-ピロリジノンのようなアミド類；或いは、ジメチルスルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド類であり得、好適にはアミド類（特に、 N , N -ジメチルホルムアミド又は N , N -ジメチルアセトアミド）である。

30

【0209】

本工程で使用される塩基は、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又は炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム又は炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属重炭酸塩類；酢酸ナトリウムのようなアルカリ金属酢酸塩類；水素化リチウム、水素化ナトリウム又は水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム又は水酸化リチウムのようなアルカリ金属水酸化物類；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム t -ブトキシド又はリチウムメトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類；トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、 N -メチルモルホリン、ピリジン、4-(N , N -ジメチルアミノ)ピリジン、 N , N -ジメチルアニリン、 N , N -ジエチルアニリン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノナ-5-エン、1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン(DABCO)又は1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン(DBU)のような有機塩基類；メチルリチウム、エチ

40

50

ルリチウム又はブチルリチウムのようなアルキルリチウム類；或いは、リチウムジイソプロピルアミド又はリチウムジシクロヘキシルアミドのようなリチウムアルキルアミド類であり得、好適にはアルカリ金属水素化物類（特に水素化リチウム若しくは水素化ナトリウム）、金属アルコキシド類（特にナトリウムメトキシド）又はアルキルリチウム類（特にブチルリチウム）である。

【0210】

本工程の反応温度は、原料化合物、試薬等によって異なるが、通常 -10°C 乃至 100°C であり、好適には -5°C 乃至 50°C である。

【0211】

本工程の反応時間は、原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常5分間乃至24時間であり、好適には10分間乃至12時間である。

10

【0212】

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、反応液に水を加えた後、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加えて目的化合物を抽出した後、抽出した有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させた後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィーにより更に精製できる。

【0213】

第11工程

本工程は、一般式(15)を有する化合物を製造する方法であり、 R^{6b} が一般式(17)中の R^{6a} と異なる置換基である場合に行われる工程である。

20

【0214】

アミノ基の保護基の脱保護は、前述した第2工程(b)に準じて行うことができる。

【0215】

なお、本工程は、 R^{6b} が一般式(17)中の R^{6a} と同じ置換基である場合には省略される。

【0216】

第12工程

本工程は、一般式(16)を有する化合物を製造する方法であり、一般式(15)を有する化合物に、

30

(1) 不活性溶媒中、試薬 $\text{R}^6\text{-Xa}$ (Xa は、ハロゲン原子（特に塩素又は臭素原子）、アルコキシ基（特にメトキシ又はエトキシ基）を、塩基の存在下、反応させるか、

(2) 不活性溶媒中、試薬 $\text{R}^6\text{-Xa}$ (Xa は、ハロゲン原子（特に塩素又は臭素原子）、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基）を、パラジウム触媒、ホスフィン類及び塩基の存在下、反応させるか、又は、

(3) 不活性溶媒中、炭素数1乃至6個の鎖状ケトン又は、炭素数3乃至8個の環状ケトンを、酢酸及びシアン化3水素化ホウ素ナトリウム又は水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム存在下、反応させる、

40

の、いずれかの方法により行われる。

【0217】

なお、本工程は、第11工程を省略した場合は、省略される。

【0218】

反応(1)は、前述した第2工程(c)に準じて行うことができる。

【0219】

反応(2)で使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四

50

塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール、ブタノール又はイソブタノールのようなアルコール類；或は上記有機溶媒の混合溶媒であり得、好適には、芳香族炭化水素類（特にトルエン）である。

【0220】

使用されるパラジウム触媒は、例えば、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム、塩化パラジウムビス（トリフェニルホスフィン）錯体、塩化パラジウムビス（ジフェニルホスフィノフェロセン）錯体又は酢酸パラジウムビス（トリフェニルホスフィン）等のパラジウムホスフィン錯体；或いは、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム、ビス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム、酢酸パラジウム又はパイアリルパラジウムクロリド2量体であり得、好適には酢酸パラジウム又は、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウムである。

10

【0221】

使用されるホスフィン類は、例えば、トリメチルホスフィン、トリエチルホスフィン、トリプロピルホスフィン、トリブチルホスフィン、トリセブチルホスフィン、トリペンチルホスフィン又はトリヘキシルホスフィン等のトリ C_1 - C_6 アルキルホスフィン；トリフェニルホスフィン、トリインデニルホスフィン又はトリナフチルホスフィン等のトリ C_6 - C_{10} アリールホスフィン；トリルジフェニルホスフィン、トリトリルホスフィン、トリメシチルホスフィン、トリブチルフェニルホスフィン又はトリ-6-エチル-2-ナフチルホスフィン等の、 C_1 - C_4 アルキルを置換基として有してもよいトリ C_6 - C_{10} アリールホスフィン；或は2-（ジセブチルホスフィノ）ビフェニル、2-（ジシクロヘキシルホスフィノ）ビフェニル又は、2-（ジシクロヘキシルホスフィノ）-2'-（N、N-ジメチルアミノ）ビフェニル等であり得、好適にはトリセブチルホスフィン、2-（ジセブチルホスフィノ）ビフェニル、2-（ジシクロヘキシルホスフィノ）ビフェニル又は、2-（ジシクロヘキシルホスフィノ）-2'-（N、N-ジメチルアミノ）ビフェニルである。

20

30

【0222】

使用される塩基は、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又は炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム又は炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属重炭酸塩類；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウムセブトキシド、カリウムセブトキシド又はリチウムメトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類；或いは、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-（N、N-ジメチルアミノ）ピリジン、N、N-ジメチルアニリン、N、N-ジエチルアニリン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノナ-5-エン、1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン（DABCO）又は1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデク-7-エン（DBU）のような有機アミン類であり得、好適には、アルカリ金属アルコキシド類（特にナトリウムセブトキシド）である。

40

【0223】

反応温度は原料化合物、試薬等によって異なるが、通常0℃乃至150℃であり、好適には50℃乃至100℃である。

【0224】

反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常30分間乃至24時間であり、好適には1時間乃至5時間である。

50

【0225】

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィーにより更に精製できる。

【0226】

反応(3)で使用される炭素数1乃至6個の鎖状ケトンとしては、ホルムアルデヒド、アセトアルデヒド、プロパン-1-オン、プロパン-2-オン(アセトン)、ブタン-2-オン、ペンタン-2-オン、ヘキサン-2-オン等が挙げられ、好適には、アセトンであり、炭素数3乃至8個の環状ケトンとしては、シクロプロパノン、シクロブタノン、シクロペンタノン、シクロヘキサノン、シクロヘプタノン、シクロオクタノン、が挙げられ、好適にはシクロペンタノンである。

10

【0227】

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール、ブタノール又はイソブタノールのようなアルコール類；ホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド又はN-メチル-2-ピロリジノンのようなアミド類；ジメチルスルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド類；或は上記有機溶媒の混合溶媒であり得、好適には、ハロゲン化炭化水素類(特にジクロロメタン)、アルコール類(メタノール又はエタノール)或いはそれらの混合溶媒(特にジクロロメタン及びメタノールの混合溶媒)である。

20

【0228】

反応温度は原料化合物、試薬等によって異なるが、通常-10℃乃至150℃であり、好適には0℃乃至100℃である。

30

【0229】

反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常10分間乃至24時間であり、好適には1時間乃至12時間である。

【0230】

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、反応液に水を加え、水と混和しない溶媒(例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等)を加えて目的化合物を抽出した後、抽出した有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させた後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィーにより更に精製できる。

40

【0231】

また、本工程は、第11工程を省略した場合は、省略される。

【0232】

第13工程

本工程は、化合物(17)を製造する工程であり、化合物(14)又は化合物(16)を、

(1) 不活性溶媒中、1気圧乃至5気圧の水素雰囲気下(好適には1気圧)、接触還元触媒を用いて還元するか、或いは、

50

(2) 金属粉存在下、酢酸中で攪拌する等により、通常、有機化学的に既知なニトロ基のアミノ基への還元法を適用することにより達成される。

【0233】

接触還元に於て使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール、ブタノール又はイソブタノールのようなアルコール類；或いは、それらの混合溶媒であり得、好適にはアルコール類（特にメタノール）又はエーテル類及びアルコール類の混合溶媒（特にテトラヒドロフラン及びメタノール又はエタノールの混合溶媒）である。

10

【0234】

使用される接触還元触媒は、通常、接触還元反応に使用されるものであれば、特に限定はないが、例えば、パラジウム黒、パラジウム-炭素、水酸化パラジウム、水酸化パラジウム-炭素、ラネーニッケル、ロジウム-酸化アルミニウム、パラジウム-硫酸バリウム、酸化白金又は白金黒であり得、好適には、パラジウム-炭素である。

20

【0235】

反応温度は、原料化合物、試薬等によって異なるが、通常-10℃乃至100℃であり、好適には0℃乃至50℃である。

【0236】

反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常10分間乃至10時間であり、好適には30分間乃至6時間である。

【0237】

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、触媒をろ去した後、ろ液を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィーにより更に精製できる。

30

【0238】

また、金属粉を用いた還元に於て使用される溶媒は、酢酸、塩酸水、水、アルコール又は水に溶解する有機溶媒との混合物であり得、好適には酢酸である。

【0239】

使用される金属粉は、例えば、亜鉛粉、錫粉又は鉄粉であり得、好適には亜鉛粉又は錫粉である。

【0240】

反応温度は、原料化合物、試薬等によって異なるが、通常-10℃乃至100℃であり、好適には0℃乃至50℃である。

40

【0241】

反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常10分間乃至10時間であり、好適には30分間乃至3時間である。

【0242】

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、不溶物をろ去した後、ろ液を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィーにより更に精製できる。

【0243】

50

第 14 工程

本工程は、一般式 (3) を有する化合物を製造する工程であり、化合物 (17) を、不活性溶媒中、塩基存在下又は不存在下 (好適には塩基存在下)、一般式 $R^{3a}-Xa$ (式中、 R^{3a} は前述と同意義を示し、 Xa は脱離基を示す) を有する化合物と反応させることにより達成される。

【0244】

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトン又はメチルエチルケトンのようなケトン類；ニトロメタンのようなニトロ化合物類；アセトニトリル又はイソブチロニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド又はN-メチル-2-ピロリジノンのようなアミド類；或いは、ジメチルスルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド類であり得、好適には、ハロゲン化炭化水素類 (特にジクロロメタン)、エーテル類 (ジエチルエーテル若しくはテトラヒドロフラン) 又はアミド類 (特にN, N-ジメチルホルムアミド) である。

10

20

【0245】

使用される塩基は、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又は炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム又は炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属重炭酸塩類；水素化リチウム、水素化ナトリウム又は水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム又は水酸化リチウムのようなアルカリ金属水酸化物類；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムt-ブトキシド又はリチウムメトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類；メチルアミン、ジメチルアミン、エチルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジン、N, N-ジメチルアニリン、N, N-ジエチルアニリン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノナ-5-エン、1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン(DABCO)又は1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデク-7-エン(DBU)のような有機塩基類であり得、好適には、アルカリ金属炭酸塩類 (特に炭酸ナトリウム又は炭酸カリウム)、アルカリ金属重炭酸塩類 (特に炭酸水素ナトリウム又は炭酸水素カリウム) 或いはアルカリ金属水素化物類 (特に水素化リチウム又は水素化ナトリウム) である。

30

【0246】

反応温度は原料化合物、試薬等によって異なるが、通常-10℃乃至100℃であり、好適には0℃乃至50℃である。

40

【0247】

反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常10分間乃至24時間であり、好適には1時間乃至12時間である。

【0248】

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、反応液に水を加え、水と混和しない溶媒 (例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等) を加えて目的化合物を抽出した後、抽出した有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させた後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例え

50

ば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィーにより更に精製できる。

【0249】

本発明の原料化合物(5)、(7)、(8)及び(12)等は、公知であるか又は公知の方法に従って容易に製造される。{例えば、バイオオーガニック・アンド・メディシナル・ケミストリー・レターズ、第8巻、第277頁(1998年)[*Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 8, 277 (1998)]、テトラヘドロン・レターズ、第37巻、第6439頁(1996年)[*Tetrahedron Letters*, 37, 6439 (1996)]等}。

【0250】

本発明の活性化血液凝固第X因子阻害剤は、優れた活性化血液凝固第X因子阻害作用を有するのみならず、毒性も弱いため、血液凝固性疾患(例えば、脳梗塞、心筋梗塞又は末梢循環障害等の血栓性疾患)の予防薬又は治療薬(特に治療薬)として有用である。 10

【0251】

本発明の活性化血液凝固第X因子阻害剤を、上記疾患の治療薬又は予防薬として使用する場合には、それ自体あるいは適宜の薬理学的に許容される、賦形剤、希釈剤等と混合し、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤若しくはシロップ剤等による経口的又は注射剤若しくは坐剤等による非経口的に投与することができる。

【0252】

これらの製剤は、賦形剤(例えば、乳糖、白糖、葡萄糖、マンニトール、ソルビトールのような糖誘導体；トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、 α 澱粉、デキストリンのような澱粉誘導体；結晶セルロースのようなセルロース誘導体；アラビアゴム；デキストラン；プルランのような有機系賦形剤；及び、軽質無水珪酸、合成珪酸アルミニウム、珪酸カルシウム、メタ珪酸アルミン酸マグネシウムのような珪酸塩誘導体；リン酸水素カルシウムのようなリン酸塩；炭酸カルシウムのような炭酸塩；硫酸カルシウムのような硫酸塩等の無機系賦形剤を挙げることができる。)、滑沢剤(例えば、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウムのようなステアリン酸金属塩；タルク；コロイドシリカ；ビーズワックス、ゲイハルのようなワックス類；硼酸；アジピン酸；硫酸ナトリウムのような硫酸塩；グリコール；フマル酸；安息香酸ナトリウム；DLロイシン；ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウムのようなラウリル硫酸塩；無水珪酸、珪酸水和物のような珪酸類；及び、上記澱粉誘導体を挙げることができる。)、結合剤(例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、マクロゴール、及び、前記賦形剤と同様の化合物を挙げることができる。)、崩壊剤(例えば、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、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カルシウム、内部架橋カルボキシメチルセルロースナトリウムのようなセルロース誘導体；カルボキシメチルスターチ、カルボキシメチルスターチナトリウム、架橋ポリビニルピロリドンのような化学修飾されたデンプン・セルロース類を挙げることができる。)、乳化剤(例えば、ベントナイト、ビーガムのようなコロイド性粘土；水酸化マグネシウム、水酸化アルミニウムのような金属水酸化物；ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸カルシウムのような陰イオン界面活性剤；塩化ベンザルコニウムのような陽イオン界面活性剤；及び、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステルのような非イオン界面活性剤を挙げることができる。)、安定剤(メチルパラベン、プロピルパラベンのようなパラオキシ安息香酸エステル類；クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェニルエチルアルコールのようなアルコール類；塩化ベンザルコニウム；フェノール、クレゾールのようなフェノール類；チメロサル；デヒドロ酢酸；及び、ソルビン酸を挙げることができる。)、矯味矯臭剤(例えば、通常使用される、甘味料、酸味料、香料等を挙げることができる。)、希釈剤等の添加剤を用いて周知の方法で製造される。 20 30 40 50

【0253】

その使用量は症状、年齢等により異なるが、経口投与の場合には、1回当たり下限1mg（好適には、10mg）、上限1000mg（好適には、500mg）を、静脈内投与の場合には、1回当たり下限0.5mg（好適には、5mg）、上限500mg（好適には、250mg）を成人に対して、1日当たり1乃至6回症状に応じて投与することが望ましい。

【実施例】

【0254】

以下に、実施例及び製剤例を示し、本発明をさらに詳細に説明するが、本発明の範囲は、これらに限定されるものではない。

10

【0255】

尚、NMRスペクトルは、内部標準にテトラメチルシランを用い、 δ 値をppmで示し、結合定数はJ値（Hz）で示した（0.5Hz単位に近似した）。カップリング・パターンは、

d : ダブレット、

dd : ダブルダブレット、

ddd : ダブルダブルダブレット、

dt : ダブルトリプレット、

t : トリプレット、

q : カルテット、

m : マルチプレット、

s : シングレット、

20

bs : 幅広、または形の崩れたシングレット様に観測されたシグナル、

と略した。

【0256】

実施例1

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩（例示化合物番号1）

参考例7で得られたN-[3-クロロ-4-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル（938mg）をジクロロメタン（30ml）及びエタノール（15ml）の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で5時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール（20ml）に溶解し、塩化アンモニウム水溶液（189mgを水10mlに溶解）及び28%アンモニア水（0.35ml）を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液に4N塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC（YMC-Pack ODS-A；YMC、溶出溶媒：22%アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を1N塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物841mg（収率77%）を無色無定形固体として得た。

30

40

【0257】

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.90-2.08 (2H, m), 2.14-2.26 (2H, m), 2.74 (3H, m), 3.00-3.10 (2H, m), 3.32 (1H, m), 3.40-3.50 (1H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.41 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.62及び4.87 (計1H, 各m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.31 (1H, t, J=9.0), 7.41 (1H, m), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.60 (1H, m), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.89 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1737, 1675, 1352, 1156.

実施例2

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3

50

ークロロー４－（１－メチルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸 ２塩酸塩 （例示化合物番号５０５）

実施例１で得られたＮ－〔３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル〕－Ｎ－〔３－クロロー４－（１－メチルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル ２塩酸塩（４３５ｍｇ）を３Ｎ塩酸（２０ｍｌ）に溶解し、６０℃で６．５時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（ＹＭＣ-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：１３％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を１Ｎ塩酸（１．００ｍｌ）に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物２４３ｍｇ（収率５９％）を無色無定形固体として得た。

10

【０２５８】

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.94及び2.03 (計2H, 各m), 2.19 (2H, m), 2.74 (3H, m), 3.00-3.10 (2H, m), 3.30-3.50 (2H, m), 4.28 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.61及び4.87 (計1H, 各m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.31 (1H, m), 7.41 (1H, m), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.60 (1H, m), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.88 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1732, 1676, 1348, 1155.

実施例３

Ｎ－〔３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル〕－Ｎ－〔３－クロロー４－（１－エチルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル ２塩酸塩 （例示化合物番号２）

20

参考例１３で得られたＮ－〔３－クロロー４－（１－エチルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル〕－Ｎ－〔３－（３－シアノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル（１２４０ｍｇ）をジクロロメタン（３０ｍｌ）及びエタノール（１５ｍｌ）の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で７時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール（２０ｍｌ）に溶解し、塩化アンモニウム水溶液（２４３ｍｇを水１０ｍｌに溶解）及び２８％アンモニア水（０．４１ｍｌ）を加えた後、室温で一晩撹拌した。反応液に４Ｎ塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（ＹＭＣ-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：２２％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を１Ｎ塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物８０７ｍｇ（収率５６％）を無色無定形固体として得た。

30

【０２５９】

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.26 (3H, t, J=7.0), 1.92-2.08 (2H, m), 2.21 (2H, m), 2.99 (2H, m), 3.09 (2H, m), 3.36及び3.50 (計2H, 各m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.41 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.64及び4.90 (計1H, 各m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.31 (1H, m), 7.41 (1H, m), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.60 (1H, m), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.88 (1H, s);

40

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1675, 1353, 1155.

実施例４

Ｎ－〔３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル〕－Ｎ－〔３－クロロー４－（１－エチルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸 ２塩酸塩 （例示化合物番号５０６）

実施例３で得られたＮ－〔３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル〕－Ｎ－〔３－クロロー４－（１－エチルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル ２塩酸塩（４００ｍｇ）を３Ｎ塩酸（２０ｍｌ）に溶解し、６０℃で４時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、

50

減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：15%アセトニトリル／水)で精製した。得られた無定形固体を1N塩酸(1.00ml)に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物324mg(収率85%)を無色無定形固体として得た。

【0260】

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.24 (3H, t, J=7.5), 1.98 (2H, m), 2.18 (2H, m), 3.05 (2H, m), 3.00-3.50 (4H, m), 4.15 (2H, s), 4.48 (2H, d, J=6.0), 4.75 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.29 (1H, d, J=9.0), 7.43 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.62 (1H, d, J=2.5), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.88 (1H, s)

10

; IR (KBr, cm^{-1}) : 1731, 1676, 1348, 1154.

実施例5

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-(1-イソプロピルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (例示化合物番号3)

参考例17で得られたN-[3-クロロ-4-(1-イソプロピルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル(1171mg)をジクロロメタン(30ml)及びエタノール(15ml)の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で7時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール(20ml)に溶解し、塩化アンモニウム水溶液(224mgを水10mlに溶解)及び28%アンモニア水(0.42ml)を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液に4N塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：25%アセトニトリル／水)で精製した。得られた無定形固体を1N塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物904mg(収率67%)を無色無定形固体として得た。

20

【0261】

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.28 (6H, m), 2.00-2.12 (2H, m), 2.18-2.36 (2H, m), 3.07 (2H, m), 3.22-3.52 (3H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.42 (2H, m), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.66及び4.95 (計1H, 各m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.31 (1H, m), 7.41 (1H, m), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.60 (1H, m), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.88 (1H, s);

30

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1675, 1353, 1156.

実施例6

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-(1-イソプロピルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸 2塩酸塩 (例示化合物番号507)

40

実施例5で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-(1-イソプロピルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩(615mg)を3N塩酸(20ml)に溶解し、60℃で4時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：17%アセトニトリル／水)で精製した。得られた無定形固体を1N塩酸(1.00ml)に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物433mg(収率74%)を無色無定形固体として得た。

50

【0262】

^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.22 (6H, d, $J=6.5$), 1.97 (2H, m), 2.18 (2H, m), 2.90-3.40 (5H, m), 3.99 (2H, s), 4.48 (2H, d, $J=6.0$), 4.75 (1H, m), 6.44 (1H, dt, $J=16.0, 6.0$), 6.55 (1H, d, $J=16.0$), 7.27 (1H, d, $J=9.0$), 7.46 (1H, dd, $J=9.0, 2.5$), 7.54 (1H, t, $J=8.0$), 7.65 (1H, d, $J=2.5$), 7.67 (1H, d, $J=8.0$), 7.71 (1H, d, $J=8.0$), 7.87 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1677, 1344, 1151.

実施例 7

N-〔3- (3-アミジノフェニル) -2- (E)-プロペニル〕-N-〔4- (1-ブチルピペリジン-4-イルオキシ) -3-クロロフェニル〕スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (例示化合物番号4)

参考例21で得られたN-〔4- (1-ブチルピペリジン-4-イルオキシ) -3-クロロフェニル〕-N-〔3- (3-シアノフェニル) -2- (E)-プロペニル〕スルファモイル酢酸エチル (1177mg) をジクロロメタン (30ml) 及びエタノール (15ml) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で6時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (20ml) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (219mg を水10ml に溶解) 及び28%アンモニア水 (0.41ml) を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液に4N 塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 27%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を1N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物742mg (収率55%) を無色無定形固体として得た。

【0263】

^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 0.93 (3H, t, $J=7.5$), 1.23 (3H, t, $J=7.0$), 1.32 (2H, m), 1.67 (2H, m), 1.90-2.08 (2H, m), 2.15-2.28 (2H, m), 2.95-3.10 (4H, m), 3.35-3.58 (2H, m), 4.19 (2H, q, $J=7.0$), 4.41 (2H, s), 4.47 (2H, d, $J=6.0$), 4.63及び4.88 (計1H, 各m), 6.43 (1H, dt, $J=16.0, 6.0$), 6.58 (1H, d, $J=16.0$), 7.31 (1H, m), 7.41 (1H, m), 7.55 (1H, t, $J=8.0$), 7.60 (1H, m), 7.67 (1H, d, $J=8.0$), 7.73 (1H, d, $J=8.0$), 7.87 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1675, 1353, 1156.

実施例 8

N-〔3- (3-アミジノフェニル) -2- (E)-プロペニル〕-N-〔4- (1-ブチルピペリジン-4-イルオキシ) -3-クロロフェニル〕スルファモイル酢酸 2塩酸塩 (例示化合物番号508)

実施例7で得られたN-〔3- (3-アミジノフェニル) -2- (E)-プロペニル〕-N-〔4- (1-ブチルピペリジン-4-イルオキシ) -3-クロロフェニル〕スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (600mg) を3N 塩酸 (20ml) に溶解し、60℃で4.5時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 20%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を1N 塩酸 (1.00ml) に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物450mg (収率78%) を無色無定形固体として得た。

【0264】

^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 0.90 (3H, t, $J=7.5$), 1.31 (2H, m), 1.61 (2H, m), 1.92 (2H, m), 2.13 (2H, m), 2.87 (2H, m), 2.90-3.20 (4H, m), 4.03 (2H, s), 4.48 (2H, d, $J=6.0$), 4.70 (1H, m), 6.44 (1H, dt, $J=16.0, 6.0$), 6.56 (1H, d, $J=16.0$), 7.27 (1H, d, $J=9.0$), 7.45 (1H, dd, $J=9.0, 2.5$), 7.54 (1H, t, $J=8.0$), 7.64 (1H, d, $J=2.5$), 7.67 (1H, d, $J=8.0$), 7.71 (

^1H , d, $J=8.0$), 7.86 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1676, 1347, 1153.

実施例 9

N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E)-プロペニル] -N- [4- (1-ベンジルピペリジン-4-イルオキシ) -3-クロロフェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (例示化合物番号 5)

参考例 25 で得られた N- [4- (1-ベンジルピペリジン-4-イルオキシ) -3-クロロフェニル] -N- [3- (3-シアノフェニル) -2- (E)-プロペニル] スルファモイル酢酸エチル (1531 mg) をジクロロメタン (30 ml) 及びエタノール (15 ml) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で 5 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (20 ml) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (233 mg を水 10 ml に溶解) 及び 28% アンモニア水 (0.40 ml) を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液に 4 N 塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 30% アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 931 mg (収率 53%) を無色無定形固体として得た。

10

【0265】

^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.22 (3H, t, $J=7.0$), 1.94-2.05 (2H, m), 2.16-2.28 (2H, m), 3.01 (2H, m), 3.24-3.44 (2H, m), 4.18 (2H, q, $J=7.0$), 4.31 (2H, m), 4.40 (2H, s), 4.46 (2H, d, $J=6.0$), 4.59 及び 4.88 (計 1H, 各 m), 6.42 (1H, dt, $J=16.0, 6.0$), 6.57 (1H, d, $J=16.0$), 7.27 (1H, d, $J=9.0$), 7.31 (1H, d, $J=9.0$), 7.38 (1H, m), 7.43-7.51 (3H, m), 7.52-7.59 (2H, m), 7.60-7.66 (2H, m), 7.67 (1H, d, $J=8.0$), 7.72 (1H, d, $J=8.0$), 7.87 (1H, s) ;

20

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1675, 1353, 1155.

実施例 10

N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E)-プロペニル] -N- [4- (1-ベンジルピペリジン-4-イルオキシ) -3-クロロフェニル] スルファモイル酢酸 2 塩酸塩 (例示化合物番号 509)

30

実施例 9 で得られた N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E)-プロペニル] -N- [4- (1-ベンジルピペリジン-4-イルオキシ) -3-クロロフェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (731 mg) を 3 N 塩酸 (30 ml) に溶解し、60℃で 6.5 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 20% アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸 (1.00 ml) に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 547 mg (収率 87%) を無色無定形固体として得た。

40

【0266】

^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.90-2.08 (2H, m), 2.12-2.26 (2H, m), 2.92-3.02 (2H, m), 3.20-3.50 (2H, m), 4.20-4.38 (2H, m), 4.25 (2H, s), 4.46 (2H, d, $J=6.0$), 4.61 及び 4.83 (計 1H, 各 m), 6.42 (1H, dt, $J=16.0, 6.0$), 6.56 (1H, d, $J=16.0$), 7.27 (1H, d, $J=9.0$), 7.39 (1H, dd, $J=9.0, 2.5$), 7.40-7.50 (3H, m), 7.54 (1H, t, $J=8.0$), 7.55-7.65 (3H, m), 7.66 (1H, d, $J=8.0$), 7.72 (1H, d, $J=8.0$), 7.85 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1732, 1675, 1349, 1154.

実施例 11

N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E)-プロペニル] -N- [3

50

ークロロ-4-(1-フェネチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (例示化合物番号6)

参考例29で得られたN-[3-クロロ-4-(1-フェネチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル(1013mg)をジクロロメタン(30ml)及びエタノール(15ml)の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で6時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール(20ml)に溶解し、塩化アンモニウム水溶液(174mgを水10mlに溶解)及び28%アンモニア水(0.33ml)を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液に4N塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒:30%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体を1N塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物788mg(収率68%)を無色無定形固体として得た。

10

【0267】

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.96-2.12 (2H, m), 2.19-2.32 (2H, m), 3.02-3.18 (4H, m), 3.24-3.40 (2H, m), 3.49及び3.62 (計2H, 各m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.42 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.65及び4.91 (計1H, 各m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.22-7.38 (6H, m), 7.41 (1H, m), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.60 (1H, m), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.88 (1H, s);

20

IR (KBr, cm^{-1}): 1738, 1675, 1353, 1156.

実施例12

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-(1-フェネチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸 2塩酸塩 (例示化合物番号510)

実施例11で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-(1-フェネチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩(588mg)を3N塩酸(30ml)に溶解し、60℃で6.5時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒:25%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体を1N塩酸(1.00ml)に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物405mg(収率72%)を無色無定形固体として得た。

30

【0268】

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 2.02 (2H, m), 2.18-2.28 (2H, m), 3.07 (4H, m), 3.20-3.50 (4H, m), 4.26 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.84 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.22-7.39 (6H, m), 7.42 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.60 (1H, d, J=2.5), 7.67 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.87 (1H, s);

40

IR (KBr, cm^{-1}): 1732, 1675, 1349, 1154.

実施例13

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-(1-フェニルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (例示化合物番号7)

参考例33で得られたN-[3-クロロ-4-(1-フェニルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル(1440mg)をジクロロメタン(18ml)及びエタノール(18ml)の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を

50

通じた後、密栓をして室温で5時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール(30ml)に溶解し、塩化アンモニウム水溶液(233mgを水10mlに溶解)及び28%アンモニア水(0.49ml)を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 60%アセトニトリル/水)で精製することにより、無定形固体924mgを得た。この固体254mgをエタノール(6ml)に溶解し、4N 塩化水素ジオキサン溶液(0.31ml)を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物278mg(収率61%)を無色無定形固体として得た。

【0269】

10

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, $J=7.0$), 1.93-2.14 (2H, m), 2.16-2.37 (2H, m), 3.17-3.94 (4H, m), 4.19 (2H, q, $J=7.0$), 4.42 (2H, s), 4.48 (2H, d, $J=6.0$), 4.85 (1H, m), 6.45 (1H, dt, $J=16.0, 6.0$), 6.59 (1H, d, $J=16.0$), 7.21 (1H, m), 7.28-7.64 (4H, m), 7.34 (1H, d, $J=9.0$), 7.42 (1H, dd, $J=9.0, 2.5$), 7.55 (1H, t, $J=8.0$), 7.61 (1H, d, $J=2.5$), 7.69 (1H, d, $J=8.0$), 7.74 (1H, d, $J=8.0$), 7.89 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1675, 1353, 1156.

実施例 14

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-(1-フェニルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸 2塩酸塩 (例示化合物番号511)

20

実施例13で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-(1-フェニルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル(676mg)を3N 塩酸(9ml)及びジオキサン(3ml)の混合溶媒に溶解し、80℃で6時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 40%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体を1N 塩酸(10ml)に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物385mg(収率53%)を無色無定形固体として得た。

30

【0270】

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.88-2.08 (2H, m), 2.10-2.32 (2H, m), 3.04-3.91 (4H, m), 4.28 (2H, s), 4.47 (2H, d, $J=6.0$), 4.82 (1H, m), 6.44 (1H, dt, $J=16.0, 6.0$), 6.58 (1H, d, $J=16.0$), 7.11 (1H, m), 7.26-7.49 (4H, m), 7.32 (1H, d, $J=9.0$), 7.42 (1H, dd, $J=9.0, 2.5$), 7.55 (1H, t, $J=8.0$), 7.60 (1H, d, $J=2.5$), 7.68 (1H, d, $J=8.0$), 7.74 (1H, d, $J=8.0$), 7.88 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1733, 1676, 1349, 1155.

実施例 15

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-(1-メトキシカルボニルメチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (例示化合物番号8)

40

参考例37で得られたN-[3-クロロ-4-(1-メトキシカルボニルメチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル(1700mg)をジクロロメタン(30ml)及びエタノール(15ml)の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で7時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール(20ml)に溶解し、塩化アンモニウム水溶液(227mgを水10mlに溶解)及び28%アンモニア水(0.42ml)を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液に4N 塩化水素ジオキサン溶液を加え

50

た後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：35%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体を1N塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物950mg (収率48%)を無色無定形固体として得た。

【0271】

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.84-2.32 (4H, m), 2.90-3.68 (4H, m), 3.76 (3H, s), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.30 (2H, m), 4.41 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.63及び4.84 (計1H, 各m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.30 (1H, m), 7.40 (1H, m), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.59 (1H, m), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.87 (1H, s);

10

IR (KBr, cm^{-1}) : 1742, 1675, 1353, 1156.

実施例16

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-(1-カルボキシメチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロフェニル]スルファモイル酢酸 2塩酸塩 (例示化合物番号512)

実施例15で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-(1-メトキシカルボニルメチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (810mg)を3N塩酸 (30ml)に溶解し、60℃で15時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：15%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体を1N塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物581mg (収率76%)を無色無定形固体として得た。

20

【0272】

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.91-2.07 (2H, m), 2.14-2.28 (2H, m), 3.00-3.90 (4H, m), 4.16 (2H, s), 4.28 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.65及び4.84 (計1H, 各m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.32 (1H, m), 7.42 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.60 (1H, d, J=2.5), 7.72 (2H, m), 7.91 (1H, s);

30

IR (KBr, cm^{-1}) : 1737, 1676, 1348, 1155.

実施例17

N-[4-(1-アセチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロフェニル]-N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル 塩酸塩 (例示化合物番号9)

参考例39で得られたN-[4-(1-アセチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロフェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル (733mg)をジクロロメタン (30ml)及びエタノール (15ml)の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で5時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (20ml)に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (175mgを水10mlに溶解)及び28%アンモニア水 (0.22ml)を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液に4N塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：35%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体を1N塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物488mg (収率64%)を無色無定形固体として得た。

40

【0273】

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.55 (1H, m), 1.6

50

5 (1H, m), 1.84 (1H, m), 1.93 (1H, m), 2.01 (3H, s), 3.28-3.44 (2H, m), 3.56-3.72 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.41 (2H, s), 4.46 (2H, d, J=6.0), 4.75 (1H, m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.29 (1H, d, J=9.0), 7.38 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.57 (1H, d, J=2.5), 7.67 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.86 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}): 1739, 1677, 1354, 1157.

実施例 18

N-[4-(1-アセチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロフェニル]-N-[3-(3-アミノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸塩酸塩 (例示化合物番号 513)

実施例 17 で得られた N-[4-(1-アセチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロフェニル]-N-[3-(3-アミノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル塩酸塩 (352 mg) を 3 N 塩酸 (20 ml) に溶解し、60℃で6時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 25% アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸 (0.50 ml) に溶解した後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 109 mg (収率 32%) を無色無定形固体として得た。

【0274】

^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.54 (1H, m), 1.65 (1H, m), 1.83 (1H, m), 1.92 (1H, m), 2.00 (3H, s), 3.30-3.70 (4H, m), 3.83 (2H, s), 4.48 (2H, d, J=6.0), 4.71 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.53 (1H, d, J=16.0), 7.26 (1H, d, J=9.0), 7.48 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.52 (1H, t, J=8.0), 7.66 (1H, d, J=8.0), 7.68 (1H, d, J=2.5), 7.71 (1H, d, J=8.0), 7.85 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}): 1682, 1345, 1152.

実施例 19

N-[3-(3-アミノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-(1-カルバモイルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロフェニル]スルファモイル酢酸エチル塩酸塩 (例示化合物番号 10)

参考例 43 で得られた N-[4-(1-カルバモイルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロフェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル (1015 mg) をジクロロメタン (30 ml) 及びエタノール (15 ml) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で6時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (20 ml) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (194 mg を水 10 ml に溶解) 及び 28% アンモニア水 (0.36 ml) を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液に 4 N 塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 30% アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付することにより、標記化合物 737 mg (収率 66%) を無色無定形固体として得た。

【0275】

^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.46-1.58 (2H, m), 1.80-1.89 (2H, m), 3.15-3.24 (2H, m), 3.49-3.60 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.41 (2H, s), 4.46 (2H, d, J=6.0), 4.68 (1H, m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.28 (1H, d, J=9.0), 7.38 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.57 (1H, d, J=2.5), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.87 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}): 1738, 1675, 1352, 1156.

実施例 20

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-(1-カルバモイルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロフェニル]スルファモイル酢酸 塩酸塩 (例示化合物番号 514)

実施例 19 で得られた N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-(1-カルバモイルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロフェニル]スルファモイル酢酸エチル 塩酸塩 (600 mg) を 3 N 塩酸 (20 ml) に溶解し、60℃で5時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 20% アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水及びジオキサン (1 滴) に懸濁し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 466 mg (収率 81%) を無色無定形固体として得た。

10

【0276】

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1.48-1.58 (2H, m), 1.80-1.90 (2H, m), 3.14-3.24 (2H, m), 3.50-3.60 (2H, m), 4.27 (2H, s), 4.46 (2H, d, J=6.0), 4.67 (1H, m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.27 (1H, d, J=9.0), 7.38 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.57 (1H, d, J=2.5), 7.67 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.86 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}): 1676, 1348, 1155.

20

実施例 21

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-(1-メタンスルホニルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル 塩酸塩 (例示化合物番号 11)

参考例 47 で得られた N-[3-クロロ-4-(1-メタンスルホニルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル (835 mg) をジクロロメタン (30 ml) 及びエタノール (15 ml) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で6時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (20 ml) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (150 mg を水 10 ml に溶解) 及び 28% アンモニア水 (0.19 ml) を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液に 4 N 塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 40% アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 685 mg (収率 75%) を無色無定形固体として得た。

30

【0277】

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.72-1.82 (2H, m), 1.93-2.03 (2H, m), 2.89 (3H, s), 3.12-3.22 (2H, m), 3.24-3.40 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.41 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.70 (1H, m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.28 (1H, d, J=9.0), 7.39 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.58 (1H, d, J=2.5), 7.67 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.85 (1H, s);

40

IR (KBr, cm^{-1}): 1739, 1677, 1346, 1156.

実施例 22

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-(1-メタンスルホニルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸 塩酸塩 (例示化合物番号 515)

実施例 21 で得られた N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-(1-メタンスルホニルピペリジン-4-

50

イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル 塩酸塩 (502 mg) を 3 N 塩酸 (20 ml) 及びジオキサン (5 ml) の混合溶媒に溶解し、60℃で 5 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取 H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 25~50% アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 346 mg (収率 72%) を無色無定形固体として得た。

【0278】

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.72-1.82 (2H, m), 1.93-2.03 (2H, m), 2.89 (3H, s), 3.12-3.20 (2H, m), 3.23-3.40 (2H, m), 4.04 (2H, s), 4.48 (2H, d, $J=6.0$), 4.68 (1H, m), 6.44 (1H, dt, $J=16.0, 6.0$), 6.56 (1H, d, $J=16.0$), 7.26 (1H, d, $J=9.0$), 7.44 (1H, dd, $J=9.0, 2.5$), 7.54 (1H, t, $J=8.0$), 7.63 (1H, d, $J=2.5$), 7.67 (1H, d, $J=8.0$), 7.72 (1H, d, $J=8.0$), 7.86 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1679, 1344, 1155.

実施例 23

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-[1-(2-ピリジル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (例示化合物番号 12)

参考例 51 で得られた N-[3-クロロ-4-[1-(2-ピリジル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル] スルファモイル酢酸エチル (1095 mg) をジクロロメタン (30 ml) 及びエタノール (15 ml) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で 6 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (20 ml) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (197 mg を水 10 ml に溶解) 及び 28% アンモニア水 (0.37 ml) を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液に 4 N 塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取 H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 50% アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 533 mg (収率 42%) を無色無定形固体として得た。

【0279】

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, $J=7.0$), 1.72-1.84 (2H, m), 2.01-2.13 (2H, m), 3.68-3.79 (2H, m), 3.88-3.99 (2H, m), 4.20 (2H, q, $J=7.0$), 4.43 (2H, s), 4.48 (2H, d, $J=6.0$), 4.85 (1H, m), 6.45 (1H, dt, $J=16.0, 6.0$), 6.59 (1H, d, $J=16.0$), 6.92 (1H, m), 7.35 (1H, d, $J=9.0$), 7.32-7.44 (1H, m), 7.41 (1H, dd, $J=9.0, 2.5$), 7.55 (1H, t, $J=8.0$), 7.59 (1H, d, $J=2.5$), 7.70 (1H, d, $J=8.0$), 7.74 (1H, d, $J=8.0$), 7.90 (1H, s), 7.96 (1H, m), 8.02 (1H, d, $J=4.5$) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1674, 1353, 1155.

実施例 24

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-[1-(2-ピリジル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル] スルファモイル酢酸 2 塩酸塩 (例示化合物番号 516)

実施例 23 で得られた N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-[1-(2-ピリジル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (533 mg) を 3 N 塩酸 (30 ml) に溶解し、60℃で 6 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取 H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 30~50% アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を 1

N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 427mg (収率 84%) を無色無定形固体として得た。

【0280】

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.71-1.82 (2H, m), 2.01-2.12 (2H, m), 3.63-3.75 (2H, m), 3.85-3.97 (2H, m), 4.28 (2H, s), 4.47 (2H, d, $J=6.0$), 4.84 (1H, m), 6.44 (1H, dt, $J=16.0, 6.0$), 6.58 (1H, d, $J=16.0$), 6.89 (1H, m), 7.33 (1H, d, $J=9.0$), 7.30-7.40 (1H, m), 7.41 (1H, dd, $J=9.0, 2.5$), 7.55 (1H, t, $J=8.0$), 7.59 (1H, d, $J=2.5$), 7.68 (1H, d, $J=8.0$), 7.73 (1H, d, $J=8.0$), 7.88 (1H, s), 7.93 (1H, m), 8.02 (1H, $J=6.0$) ;

10

IR (KBr, cm^{-1}) : 1733, 1676, 1349, 1155.

実施例 25

N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [3-クロロ-4- [1- (3-ピリジル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (例示化合物番号13)

参考例55で得られたN- [3-クロロ-4- [1- (3-ピリジル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] -N- [3- (3-シアノフェニル) -2- (E) -プロペニル] スルファモイル酢酸エチル (490mg) をジクロロメタン (15ml) 及びエタノール (15ml) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (9ml) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (79mg を水 3ml に溶解) 及び 28% アンモニア水 (0.17ml) を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A ; YMC、溶出溶媒 : 40% アセトニトリル/水) で精製することにより、無定形固体 306mg を得た。この固体 44mg をエタノール (4ml) に溶解し、4N 塩化水素ジオキサン溶液 (0.05ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 47mg (収率 58%) を無色無定形固体として得た。

20

【0281】

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, $J=7.0$), 1.69-1.82 (2H, m), 1.96-2.08 (2H, m), 3.42 (2H, m), 3.66 (2H, m), 4.19 (2H, q, $J=7.0$), 4.43 (2H, s), 4.47 (2H, d, $J=6.0$), 4.80 (1H, m), 6.45 (1H, dt, $J=16.0, 6.0$), 6.59 (1H, d, $J=16.0$), 7.33 (1H, d, $J=9.0$), 7.41 (1H, dd, $J=9.0, 2.5$), 7.55 (1H, t, $J=8.0$), 7.59 (1H, d, $J=2.5$), 7.69 (1H, d, $J=8.0$), 7.74 (1H, d, $J=8.0$), 7.75 (1H, dd, $J=9.0, 5.0$), 7.89 (1H, s), 8.03 (1H, dd, $J=9.0, 2.5$), 8.15 (1H, d, $J=5.0$), 8.48 (1H, d, $J=2.5$) ;

30

IR (KBr, cm^{-1}) : 1737, 1675, 1352, 1155.

実施例 26

N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [3-クロロ-4- [1- (3-ピリジル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸 2塩酸塩 (例示化合物番号517)

40

実施例25で得られたN- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [3-クロロ-4- [1- (3-ピリジル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル (247mg) を 3N 塩酸 (12ml) に溶解し、60℃で4時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒 : 27% アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を 1N 塩酸 (10ml) に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 427mg (収率 84%) を無色無定形固体として得た。

50

【0282】

^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.69-1.81 (2H, m), 1.97-2.08 (2H, m), 3.42 (2H, m), 3.67 (2H, m), 4.29 (2H, s), 4.47 (2H, d, $J=6.0$), 4.80 (1H, m), 6.45 (1H, dt, $J=16.0, 6.0$), 6.58 (1H, d, $J=16.0$), 7.33 (1H, d, $J=9.0$), 7.41 (1H, dd, $J=9.0, 2.5$), 7.55 (1H, t, $J=8.0$), 7.59 (1H, d, $J=2.5$), 7.69 (1H, d, $J=8.0$), 7.74 (1H, d, $J=8.0$), 7.77 (1H, dd, $J=9.0, 5.5$), 7.89 (1H, s), 8.04 (1H, dd, $J=9.0, 2.0$), 8.15 (1H, d, $J=5.5$), 8.48 (1H, d, $J=2.0$) ;

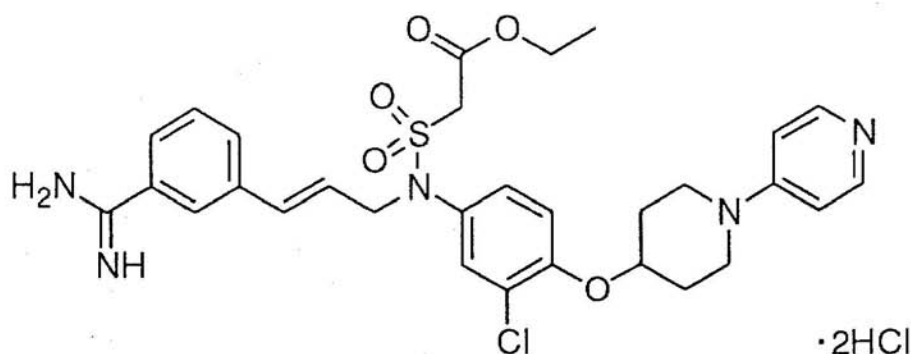
IR (KBr, cm^{-1}) : 1731, 1675, 1348, 1154.

実施例 27

N-〔3-(3-アミノフェニル)-2-(E)-プロペニル〕-N-〔3-クロロ-4-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (例示化合物番号14)

【0283】

【化11】



【0284】

参考例59で得られたN-〔3-クロロ-4-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]-N-〔3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル(637mg)をジクロロメタン(30ml)及びエタノール(15ml)の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で5.5時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール(20ml)に溶解し、塩化アンモニウム水溶液(115mgを水10mlに溶解)及び28%アンモニア水(0.21ml)を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液に4N塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 27%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体を1N塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物456mg(収率62%)を無色無定形固体として得た。

【0285】

^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, $J=7.0$), 1.72-1.82 (2H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 3.71 (2H, m), 3.86 (2H, m), 4.19 (2H, q, $J=7.0$), 4.42 (2H, s), 4.48 (2H, d, $J=6.0$), 4.87 (1H, m), 6.44 (1H, dt, $J=16.0, 6.0$), 6.59 (1H, d, $J=16.0$), 7.23 (2H, $J=7.5$), 7.34 (1H, d, $J=9.0$), 7.41 (1H, dd, $J=9.0, 2.5$), 7.55 (1H, t, $J=8.0$), 7.59 (1H, d, $J=2.5$), 7.68 (1H, d, $J=8.0$), 7.74 (1H, d, $J=8.0$), 7.88 (1H, s), 8.24 (2H, d, $J=7.5$) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1675, 1352, 1155.

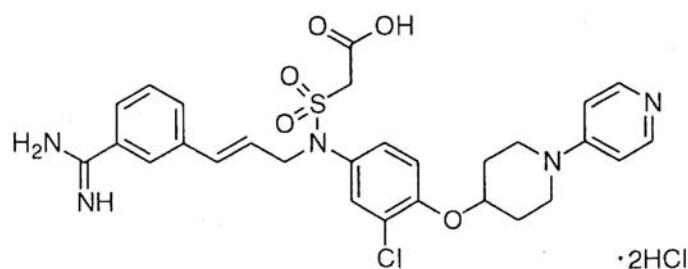
実施例 28

N-〔3-(3-アミノフェニル)-2-(E)-プロペニル〕-N-〔3

ークロロー４－〔１－（４－ピリジル）ピペリジン－４－イルオキシ〕フェニル
〕スルファモイル酢酸 ２塩酸塩 （例示化合物番号５１８）

【０２８６】

【化１２】



10

【０２８７】

実施例２７で得られたＮ－〔３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル〕－Ｎ－〔３－クロロ－４－〔１－（４－ピリジル）ピペリジン－４－イルオキシ〕フェニル〕スルファモイル酢酸エチル ２塩酸塩（３１５ｍｇ）を３Ｎ塩酸（２０ｍｌ）に溶解し、６０℃で８時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（ＹＭＣ－Pack ODS-A；ＹＭＣ、溶出溶媒：２０％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を１Ｎ塩酸（０．５０ｍｌ）に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物２８６ｍｇ（収率９５％）を無色無定形固体として得た。

20

【０２８８】

^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.70-1.80 (2H, m), 1.99-2.09 (2H, m), 3.69 (2H, m), 3.85 (2H, m), 4.26 (2H, s), 4.47 (2H, d, $J=6.0$), 4.86 (1H, m), 6.45 (1H, dt, $J=16.0, 6.0$), 6.58 (1H, d, $J=16.0$), 7.22 (2H, d, $J=7.5$), 7.33 (1H, d, $J=9.0$), 7.42 (1H, dd, $J=9.0, 2.5$), 7.55 (1H, t, $J=8.0$), 7.59 (1H, d, $J=2.5$), 7.69 (1H, d, $J=8.0$), 7.73 (1H, d, $J=8.0$), 7.89 (1H, s), 8.24 (2H, d, $J=7.5$) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1731, 1675, 1347, 1154.

30

実施例２９

Ｎ－〔３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル〕－Ｎ－〔３－クロロ－４－〔１－（２－ピリミジル）ピペリジン－４－イルオキシ〕フェニル〕スルファモイル酢酸エチル ２塩酸塩 （例示化合物番号１５）

参考例６３で得られたＮ－〔３－クロロ－４－〔１－（２－ピリミジル）ピペリジン－４－イルオキシ〕フェニル〕－Ｎ－〔３－（３－シアノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル〕スルファモイル酢酸エチル（１５９０ｍｇ）をジクロロメタン（３０ｍｌ）及びエタノール（１５ｍｌ）の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で７時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール（２０ｍｌ）に溶解し、塩化アンモニウム水溶液（２８５ｍｇを水１０ｍｌに溶解）及び２８％アンモニア水（０．５３ｍｌ）を加えた後、室温で一晩撹拌した。反応液に４Ｎ塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（ＹＭＣ－Pack ODS-A；ＹＭＣ、溶出溶媒：２７％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を１Ｎ塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物１２８０ｍｇ（収率７０％）を無色無定形固体として得た。

40

【０２８９】

^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, $J=7.0$), 1.58-1.68 (2H, m), 1.89-1.99 (2H, m), 3.68 (2H, m), 4.04 (2H, m), 4.19 (2H, q, $J=7.0$), 4.41 (2H, s), 4.47 (2H, d, $J=6.0$), 4.80 (1H, m), 6.43 (1H, dt, $J=16.0, 6.0$),

50

), 6.59 (1H, d, J=16.0), 6.63 (1H, t, J=4.5), 7.31 (1H, d, J=9.0), 7.39 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.57 (1H, d, J=2.5), 7.67 (1H, d, J=8.0), 7.74 (1H, d, J=8.0), 7.86 (1H, s), 8.36 (2H, d, J=4.5);

IR (KBr, cm^{-1}): 1740, 1676, 1348, 1151.

実施例 3 0

N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [3-クロロ-4- [1- (2-ピリミジル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸 2 塩酸塩 (例示化合物番号 5 1 9)

実施例 2 9 で得られた N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [3-クロロ-4- [1- (2-ピリミジル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (8 0 0 m g) を 3 N 塩酸 (4 0 m l) に溶解し、6 0 °C で 9 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取 H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 3 5 ~ 5 0 % アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 6 7 3 m g (収率 8 8 %) を無色無定形固体として得た。

10

【0 2 9 0】

^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.60-1.70 (2H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 3.60-3.80 (2H, m), 4.00-4.10 (2H, m), 4.28 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.81 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 6.68 (1H, t, J=5.0), 7.31 (1H, d, J=9.0), 7.40 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.58 (1H, d, J=2.5), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.89 (1H, s), 8.40 (2H, J=5.0);

20

IR (KBr, cm^{-1}): 1732, 1675, 1345, 1154.

実施例 3 1

N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [3-クロロ-4- [1- (3-ピリジルメチル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 3 塩酸塩 (例示化合物番号 1 6)

参考例 6 7 で得られた N- [3-クロロ-4- [1- (3-ピリジルメチル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] -N- [3- (3-シアノフェニル) -2- (E) -プロペニル] スルファモイル酢酸エチル (9 4 5 m g) をジクロロメタン (3 0 m l) 及びエタノール (1 5 m l) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で 6 . 5 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (2 0 m l) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (1 6 6 m g を水 1 0 m l に溶解) 及び 2 8 % アンモニア水 (0 . 3 1 m l) を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液に 4 N 塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取 H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 2 5 % アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 3 2 8 m g (収率 2 9 %) を無色無定形固体として得た。

30

40

【0 2 9 1】

^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.96-2.09 (2H, m), 2.18-2.31 (2H, m), 3.07 (2H, m), 3.33 及び 3.46 (計 2H, 各 m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.41 (2H, s), 4.42-4.52 (2H, m), 4.46 (2H, d, J=6.0), 4.62 及び 4.89 (計 1H, 各 m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.30 (1H, m), 7.40 (1H, m), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.58 (1H, s), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.75 (1H, m), 7.87 (1H, s), 8.36-8.48 (1H, m), 8.79 (1H, d, J=4.5), 8.96 (1H, m);

IR (KBr, cm^{-1}): 1736, 1674, 1350, 1154.

50

実施例 3 2

N-〔3-（3-アミジノフェニル）-2-（E）-プロペニル〕-N-〔3-クロロ-4-〔1-（3-ピリジルメチル）ピペリジン-4-イルオキシ〕フェニル〕スルファモイル酢酸 3 塩酸塩（例示化合物番号 5 2 0）

実施例 3 1 で得られた N-〔3-（3-アミジノフェニル）-2-（E）-プロペニル〕-N-〔3-クロロ-4-〔1-（3-ピリジルメチル）ピペリジン-4-イルオキシ〕フェニル〕スルファモイル酢酸エチル 3 塩酸塩（1 7 5 m g）を 3 N 塩酸（1 0 m l）に溶解し、6 0 °C で 8 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取 H P L C（YMC-Pack ODS-A；YMC、溶出溶媒：1 5 ~ 2 0 % アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 7 4 m g（収率 4 4 %）を無色無定形固体として得た。

10

【0 2 9 2】

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1.97-2.12 (2H, m), 2.17-2.34 (2H, m), 3.00-3.17 (2H, m), 3.33 及び 3.46 (計 2H, 各 m), 4.27 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.48-4.56 (2H, m), 4.62 及び 4.90 (計 1H, 各 m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.30 (1H, m), 7.36-7.45 (1H, m), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.58 (1H, s), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.8 3-7.93 (2H, m), 8.60 (1H, m), 8.86 (1H, d, J=5.0), 9.06 (1H, m) ;

20

IR (KBr, cm⁻¹) : 1731, 1675, 1347, 1155.

実施例 3 3

N-〔3-（3-アミジノフェニル）-2-（E）-プロペニル〕-N-〔3-クロロ-4-〔1-（4-ピリジルメチル）ピペリジン-4-イルオキシ〕フェニル〕スルファモイル酢酸エチル 3 塩酸塩（例示化合物番号 1 7）

参考例 7 2 で得られた N-〔3-クロロ-4-〔1-（4-ピリジルメチル）ピペリジン-4-イルオキシ〕フェニル〕-N-〔3-（3-シアノフェニル）-2-（E）-プロペニル〕スルファモイル酢酸エチル（9 7 1 m g）をジクロロメタン（3 0 m l）及びエタノール（1 5 m l）の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で 7 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール（2 0 m l）に溶解し、塩化アンモニウム水溶液（1 7 1 m g を水 1 0 m l に溶解）及び 2 8 % アンモニア水（0 . 3 2 m l）を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液に 4 N 塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取 H P L C（YMC-Pack ODS-A；YMC、溶出溶媒：1 0 ~ 3 5 % アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸水溶液に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 5 8 0 m g（収率 4 9 %）を無色無定形固体として得た。

30

【0 2 9 3】

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.98-2.16 (2H, m), 2.16-2.40 (2H, m), 3.07 (2H, m), 3.32 及び 3.44 (計 2H, 各 m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.41 (2H, s), 4.46 (2H, d, J=6.0), 4.44-4.56 (2H, m), 4.62 及び 4.90 (計 1H, 各 m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.30 (1H, m), 7.40 (1H, m), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.58 (1H, s), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.88 (1H, s), 8.00 (2H, m), 8.82 (2H, m) ;

40

IR (KBr, cm⁻¹) : 1737, 1675, 1351, 1155.

実施例 3 4

N-〔3-（3-アミジノフェニル）-2-（E）-プロペニル〕-N-〔3-クロロ-4-〔1-（4-ピリジルメチル）ピペリジン-4-イルオキシ〕フェニル〕スルファモイル酢酸 3 塩酸塩（例示化合物番号 5 2 1）

50

実施例 33 で得られた N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [3-クロロ-4- [1- (4-ピリジルメチル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 3 塩酸塩 (440 mg) を 3 N 塩酸 (10 ml) に溶解し、60 °C で 2 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 10~20% アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸水溶液に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 155 mg (収率 37%) を無色無定形固体として得た。

【0294】

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1.97-2.16 (2H, m), 2.16-2.40 (2H, m), 3.10 (2H, m), 3.32 及び 3.44 (計 2H, 各 m), 4.28 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.56 (2H, m), 4.61 及び 4.90 (計 1H, 各 m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.31 (1H, m), 7.41 (1H, m), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.59 (1H, s), 7.71 (2H, m), 7.90 (1H, s), 8.18 (2H, m), 8.91 (2H, m) ;

IR (KBr, cm⁻¹) : 1731, 1675, 1347, 1154.

実施例 35

N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [3-クロロ-4- [1- [2- (2-ピリジル) エチル] ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 3 塩酸塩 (例示化合物番号 18)

参考例 77 で得られた N- [3-クロロ-4- [1- [2- (2-ピリジル) エチル] ピペリジン-4-イルオキシ] -N- [3- (3-シアノフェニル) -2- (E) -プロペニル] スルファモイル酢酸エチル (1727 mg) をジクロロメタン (30 ml) 及びエタノール (15 ml) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で 6.5 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (20 ml) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (296 mg を水 10 ml に溶解) 及び 28% アンモニア水 (0.72 ml) を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液に 4 N 塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 25~30% アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 944 mg (収率 45%) を無色無定形固体として得た。

【0295】

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 2.00-2.12 (2H, m), 2.21-2.33 (2H, m), 3.10-3.70 (4H, m), 3.48-3.60 (4H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.42 (2H, s), 4.48 (2H, d, J=6.0), 4.82 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.33 (1H, d, J=9.0), 7.42 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.60 (1H, d, J=2.5), 7.67-7.75 (1H, m), 7.70 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.80 (1H, m), 7.90 (1H, s), 8.26 (1H, m), 8.73 (1H, d, J=5.0) ;

IR (KBr, cm⁻¹) : 1736, 1674, 1350, 1154.

実施例 36

N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [3-クロロ-4- [1- [2- (2-ピリジル) エチル] ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸 3 塩酸塩 (例示化合物番号 522)

実施例 35 で得られた N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [3-クロロ-4- [1- [2- (2-ピリジル) エチル] ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 3 塩酸塩 (400 mg) を 3 N 塩酸 (20 ml) に溶解し、60 °C で 4.5 時間攪拌した

10

20

30

40

50

。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：17%アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を1N塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物201mg（収率52%）を無色無定形固体として得た。

【0296】

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 2.00-2.12 (2H, m), 2.20-2.32 (2H, m), 3.20-3.60 (4H, m), 3.39-3.48 (2H, m), 3.50-3.59 (2H, m), 4.28 (2H, s), 4.47 (2H, d, $J=6.0$), 4.81 (1H, m), 6.45 (1H, dt, $J=16.0, 6.0$), 6.58 (1H, d, $J=16.0$), 7.32 (1H, d, $J=9.0$), 7.42 (1H, dd, $J=9.0, 2.5$), 7.50-7.58 (1H, m), 7.55 (1H, t, $J=8.0$), 7.58-7.66 (1H, m), 7.60 (1H, d, $J=2.5$), 7.69 (1H, d, $J=8.0$), 7.73 (1H, d, $J=8.0$), 7.89 (1H, s), 8.07 (1H, m), 8.65 (1H, d, $J=4.5$);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1730, 1675, 1347, 1154.

実施例37

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩（例示化合物番号19）

参考例81で得られたN-[3-クロロ-4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル（1.30g）をジクロロメタン（30ml）及びエタノール（15ml）の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で6時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール（20ml）に溶解し、塩化アンモニウム水溶液（0.24gを水10mlに溶解）及び28%アンモニア水（0.45ml）を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液に4N塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：25%アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を1N塩酸に溶解し、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物1.20g（収率80%）を無色無定形固体として得た。

【0297】

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, $J=7.0$), 1.47-1.60 (2H, m), 1.64-1.76 (2H, m), 1.76-1.90 (2H, m), 1.94-2.12 (4H, m), 2.16-2.36 (2H, m), 3.02 (2H, m), 3.32-3.55 (3H, m), 4.19 (2H, q, $J=7.0$), 4.42 (2H, s), 4.48 (2H, d, $J=6.0$), 4.68及び4.92（計1H, 各m）, 6.45 (1H, dt, $J=16.0, 6.0$), 6.58 (1H, d, $J=16.0$), 7.32 (1H, m), 7.42 (1H, m), 7.55 (1H, t, $J=8.0$), 7.60 (1H, m), 7.68-7.76 (2H, m), 7.92 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1739, 1674, 1354, 1156.

実施例38

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸 2塩酸塩（例示化合物番号523）

実施例37で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩（790mg）を3N塩酸（20ml）に溶解し、60℃で4.5時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：20%アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を1N塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物522mg（収率69%）を無色無定形固体として得た

。

【0298】

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.48-1.63 (2H, m), 1.63-1.76 (2H, m), 1.76-1.88 (2H, m), 1.93-2.10 (4H, m), 2.15-2.35 (2H, m), 2.91-3.13 (2H, m), 3.20-3.59 (3H, m), 4.26 (2H, s), 4.47 (2H, d, $J=6.0$), 4.66及び4.91 (計1H, 各m), 6.45 (1H, dt, $J=16.0, 6.0$), 6.58 (1H, d, $J=16.0$), 7.31 (1H, d, $J=9.0$), 7.42 (1H, dd, $J=9.0, 2.5$), 7.55 (1H, t, $J=8.0$), 7.61 (1H, d, $J=2.5$), 7.69 (1H, d, $J=8.0$), 7.73 (1H, d, $J=8.0$), 7.90 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1732, 1676, 1348, 1155.

実施例39

N-〔3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル〕-N-〔3-クロロ-4-(1,2-ジメチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル〕スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (例示化合物番号20)

参考例89で得られたN-〔3-クロロ-4-(1,2-ジメチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル〕-N-〔3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル〕スルファモイル酢酸エチル (1100mg) をジクロロメタン (20ml) 及びエタノール (20ml) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で4時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (25ml) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (240mg を水5mlに溶解) 及び28%アンモニア水 (0.54ml) を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 25%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をエタノール (5ml) に溶解し、4N 塩化水素ジオキサン溶液 (0.40ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物420mg (収率33%) を無色無定形固体として得た。

【0299】

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, $J=7.0$), 1.33 (3H, d, $J=6.5$), 1.70-1.85 (1H, m), 1.85-2.00 (1H, m), 2.20-2.35 (2H, m), 2.75 (3H, s), 3.05-3.15 (1H, m), 3.25-3.35 (1H, m), 3.45-3.55 (1H, m), 4.19 (2H, q, $J=7.0$), 4.41 (2H, s), 4.47 (2H, d, $J=6.0$), 4.65 (1H, m), 6.43 (1H, dt, $J=16.0, 6.0$), 6.58 (1H, d, $J=16.0$), 7.33 (1H, d, $J=9.0$), 7.40 (1H, dd, $J=9.0, 2.5$), 7.55 (1H, t, $J=8.0$), 7.59 (1H, d, $J=2.5$), 7.68 (1H, d, $J=8.0$), 7.73 (1H, d, $J=8.0$), 7.87 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1675.

実施例40

N-〔3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル〕-N-〔3-クロロ-4-(1,2-ジメチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル〕スルファモイル酢酸 2塩酸塩 (例示化合物番号524)

実施例39で得られたN-〔3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル〕-N-〔3-クロロ-4-(1,2-ジメチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル〕スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (260mg) を3N 塩酸 (20ml) に溶解し、60℃で4時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 15%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を1N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物220mg (収率89%) を無色無定形固体として得た。

【0300】

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.33 (3H, d, $J=6.5$), 1.70-1.80 (1H, m), 1.85-1.95 (1H, m), 2.20-2.35 (2H, m), 2.76 (3H, s), 3.05-3.15 (1H, m), 3.20-3.35 (1H, m), 3.45-3.60 (1H, m), 4.28 (2H, s), 4.47 (2H, d, $J=6.0$)

, 4.64 (1H, m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.33 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.59 (1H, d, J=2.5), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.86 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}): 1733, 1676.

実施例 4 1

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-(インドリジン-7-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (例示化合物番号 2 1)

参考例 9 5 で得られた N-[3-クロロ-4-(インドリジン-7-イルオキシ)フェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル (600 mg) をジクロロメタン (20 ml) 及びエタノール (20 ml) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で 3 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (25 ml) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (130 mg を水 5 ml に溶解) 及び 28% アンモニア水 (0.29 ml) を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 20% アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をエタノール (5 ml) に溶解し、4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (0.20 ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 140 mg (収率 20%) を黄色無定形固体として得た。

【0301】

^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.60-2.35 (8H, m), 3.00-3.10 (2H, m), 3.25-3.35 (1H, m), 3.45-3.55 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.41 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.98 (1H, m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.30-7.35 (1H, m), 7.40-7.45 (1H, m), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.55-7.65 (1H, m), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.87 (1H, s);

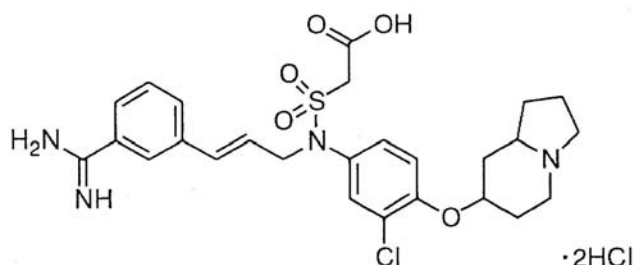
IR (KBr, cm^{-1}): 1738, 1675.

実施例 4 2

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-(インドリジン-7-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸 2 塩酸塩 (例示化合物番号 5 2 5)

【0302】

【化 1 3】



【0303】

実施例 4 1 で得られた N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-(インドリジン-7-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (130 mg) を 3 N 塩酸 (15 ml) に溶解し、60℃で 3 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 15% アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 110 mg (収率 88%) を無色無

定形固体として得た。

【0304】

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.60-2.35 (8H, m), 2.95-3.10 (2H, m), 3.15-3.50 (3H, m), 4.28 (2H, s), 4.47 (2H, d, $J=6.0$), 4.99 (1H, m), 6.44 (1H, dt, $J=16.0, 6.0$), 6.58 (1H, d, $J=16.0$), 7.30-7.35 (1H, m), 7.40-7.45 (1H, m), 7.55 (1H, t, $J=8.0$), 7.55-7.65 (1H, m), 7.69 (1H, d, $J=8.0$), 7.73 (1H, d, $J=8.0$), 7.89 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1734, 1675.

実施例 4 3

N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E)-プロペニル] -N- [4- (1-メチルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (例示化合物番号 5 7)

参考例 9 9 で得られた N- [3- (3-シアノフェニル) -2- (E)-プロペニル] -N- [4- (1-メチルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル (570 mg) をジクロロメタン (20 ml) 及びエタノール (20 ml) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で 4 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (20 ml) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (140 mg を水 5 ml に溶解) 及び 28% アンモニア水 (0.31 ml) を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒 : 17.5% アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をエタノール (10 ml) に溶解し、4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (0.22 ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 150 mg (収率 22%) を淡黄色無定形固体として得た。

【0305】

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, $J=7.0$), 1.85-2.05 (2H, m), 2.05-2.25 (2H, m), 2.73 (3H, s), 3.00-3.15 (2H, m), 3.20-3.30 (1H, m), 3.40-3.50 (1H, m), 4.20 (2H, q, $J=7.0$), 4.34 (2H, s), 4.44 (2H, d, $J=6.0$), 4.50-4.60 及び 4.70-4.80 (計 1H, 各 m), 6.43 (1H, dt, $J=16.0, 6.0$), 6.55 (1H, d, $J=16.0$), 7.00-7.10 (2H, m), 7.35-7.45 (2H, m), 7.54 (1H, t, $J=8.0$), 7.68 (1H, d, $J=8.0$), 7.71 (1H, d, $J=8.0$), 7.88 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1674.

実施例 4 4

N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E)-プロペニル] -N- [4- (1-メチルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸 2 塩酸塩 (例示化合物番号 5 6 1)

実施例 4 3 で得られた N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E)-プロペニル] -N- [4- (1-メチルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (250 mg) を 3 N 塩酸 (30 ml) に溶解し、60°C で 3 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒 : 10% アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 160 mg (収率 58%) を無色無定形固体として得た。

【0306】

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.80-1.95 (1H, m), 1.95-2.05 (1H, m), 2.05-2.25 (2H, m), 2.70-2.80 (3H, m), 3.00-3.15 (2H, m), 3.20-3.30 (1H, m), 3.40-3.50 (1H, m), 4.20 (2H, s), 4.45 (2H, d, $J=6.0$), 4.53 及び 4.74 (計 1H, 各 m), 6.44 (1H, dt, $J=16.0, 6.0$), 6.55 (1H, d, $J=16.0$), 7.02 (1H, d, $J=9.0$), 7.05 (1H, d, $J=9.0$), 7.39 (1H, d, $J=9.0$), 7.41 (1H, d, $J=9.0$)

, 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.71 (1H, d, J=8.0), 7.87 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) 1733, 1676.

実施例 4 5

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-トリフルオロメチルフェニル]スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (例示化合物番号 8 5)

参考例 1 0 4 で得られた N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-トリフルオロメチルフェニル]スルファモイル酢酸エチル (1 2 9 8 m g) をジクロロメタン (3 0 m l) 及びエタノール (1 5 m l) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で 6 . 5 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (2 0 m l) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (2 4 6 m g を水 1 0 m l に溶解) 及び 2 8 % アンモニア水 (0 . 3 2 m l) を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液に 4 N 塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取 H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 2 5 % アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 1 1 1 5 m g (収率 7 4 %) を無色無定形固体として得た。

10

【0 3 0 7】

^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.91 及び 2.06 (計 2 H, 各 m), 2.17-2.27 (2H, m), 2.73 (3H, m), 2.87 及び 3.50 (計 2H, 各 m), 3.37 及び 3.44 (計 2H, 各 m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.45 (2H, m), 4.50 (2H, d, J=6.0), 4.74 及び 5.00 (計 1H, 各 m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.39 及び 7.45 (計 1H, 各 d, J=10.0), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.65-7.74 (4H, m), 7.89 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1739, 1676, 1353, 1155.

実施例 4 6

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-トリフルオロメチルフェニル]スルファモイル酢酸 2 塩酸塩 (例示化合物番号 5 8 9)

実施例 4 5 で得られた N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-トリフルオロメチルフェニル]スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (8 0 3 m g) を 3 N 塩酸 (2 0 m l) に溶解し、6 0 °C で 8 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取 H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 1 7 % アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 6 0 7 m g (収率 7 9 %) を無色無定形固体として得た。

20

30

40

【0 3 0 8】

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ ppm : 1.93 及び 2.17 (計 2H, 各 m), 2.28 及び 2.39 (計 2H, 各 m), 2.90 (3H, m), 3.10-3.25 (2H, m), 3.47 及び 3.60 (計 2H, 各 m), 4 . 12 (2H, s), 4.55 (2H, d, J=6.5), 5.00 (1H, m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.30 及び 7.36 (計 1H, 各 m), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.65 (1H, d, J=8.0) 7.71 (1H, d, J=8.0) 7.72-7.80 (2H, m), 7.80 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1733, 1676, 1350, 1154.

実施例 4 7

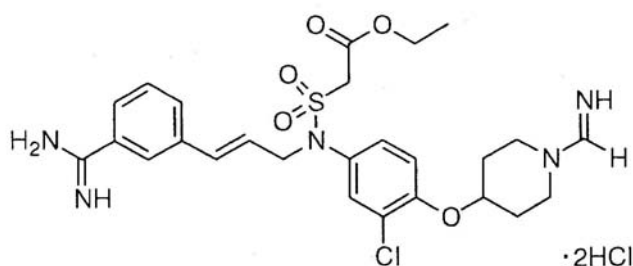
N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3

50

ークロロー４－（１－ホルムイミドイルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル
] スルファモイル酢酸エチル ２塩酸塩 （例示化合物番号２２）

【０３０９】

【化１４】



10

【０３１０】

（ａ） Ｎ－〔３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル〕－
 Ｎ－〔３－クロロ－４－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル〕スルファモ
 イル酢酸エチル ２塩酸塩

参考例 70 で得られた Ｎ－〔４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－
 ４－イルオキシ）－３－クロロフェニル〕－Ｎ－〔３－（３－シアノフェニル）
 －２－（Ｅ）－プロペニル〕スルファモイル酢酸エチル（１２００ｍｇ）をジク
 ロロメタン（３０ｍｌ）及びエタノール（２０ｍｌ）の混合溶媒に溶解し、氷冷
 下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で６時間撹拌した。反応液を減圧下濃
 縮した後、残渣をエタノール（２０ｍｌ）に溶解し、塩化アンモニウム水溶液（
 ２０８ｍｇを水１０ｍｌに溶解）及び２８％アンモニア水（０．４０ｍｌ）を加
 えた後、室温で一晩撹拌した。反応液に４Ｎ塩化水素ジオキサン溶液を加えた
 後、減圧下濃縮し、残渣を分取 ＨＰＬＣ（ＹＭＣ-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：２
 ０％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体をメタノール（２０
 ｍｌ）に溶解し、４Ｎ塩化水素ジオキサン溶液（０．５０ｍｌ）を加えた後、
 減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化
 合物 662 mg（収率 56％）を淡黄色無定形固体として得た。

20

30

【０３１１】

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.88 (2H, m), 2.1
 0 (2H, m), 3.08 (2H, m), 3.17 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.41 (2H, s)
 , 4.47 (2H, d, J=6.5), 4.78 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.57 (1
 H, d, J=16.0), 7.30 (1H, d, J=9.5), 7.41 (1H, dd, J=9.5, 2.5), 7.55 (1H,
 t, J=8.0), 7.59 (1H, d, J=2.5), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0
), 7.88 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1737, 1675.

（ｂ） Ｎ－〔３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル〕－
 Ｎ－〔３－クロロ－４－（１－ホルムイミドイルピペリジン－４－イルオキシ）
 フェニル〕スルファモイル酢酸エチル ２塩酸塩

40

実施例 47（ａ）で得られた Ｎ－〔３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）
 ）－プロペニル〕－Ｎ－〔３－クロロ－４－（ピペリジン－４－イルオキシ）フ
 ェニル〕スルファモイル酢酸エチル ２塩酸塩（０．７９ｇ）をエタノール（２
 ５ｍｌ）に溶解し、室温でエチルホルムイミデート塩酸塩（０．２９ｇ）及びト
 リエチルアミン（０．７２ｍｌ）を加えた後、同温で１６時間放置した。反応液
 に４Ｎ塩化水素ジオキサン溶液（１０ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮し、残渣
 を分取 ＨＰＬＣ（ＹＭＣ-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：２０％アセトニトリル／水
 ）で精製した。得られた無定形固体をエタノール（１０ｍｌ）に溶解し、４Ｎ
 塩化水素ジオキサン溶液（２ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを

50

水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 0.50 g (収率 61%) を無色無定形固体として得た。

【0312】

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1.23 (3H, t, $J=7.0$), 1.73-1.87 (2H, m), 1.99-2.10 (2H, m), 3.57-3.68 (2H, m), 3.71-3.78 (2H, m), 4.19 (2H, q, $J=7.0$), 4.42 (2H, s), 4.47 (2H, d, $J=6.0$), 4.81-4.86 (1H, m), 6.45 (1H, d, $J=16.0$, 6.0), 6.58 (1H, d, $J=16.0$), 7.33 (1H, d, $J=9.0$), 7.41 (1H, dd, $J=9.0$, 2.5), 7.55 (1H, t, $J=8.0$), 7.60 (1H, d, $J=2.5$), 7.69-7.75 (2H, m), 7.90 (1H, s), 7.99 (1H, dd, $J=15.0$, 7.0);

IR (KBr, cm^{-1}): 1737, 1702, 1675, 1351, 1155.

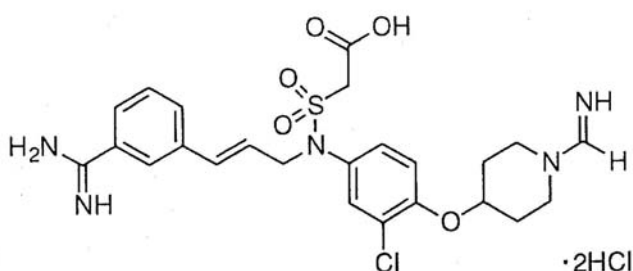
10

実施例 48

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-(1-ホルムイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸 2塩酸塩 (例示化合物番号 526)

【0313】

【化15】



20

【0314】

実施例 47 (b) で得られた N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-(1-ホルムイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (0.35 g) を 3N 塩酸 (15 ml) に溶解し、60℃で 4.5 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 15% アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を 1N 塩酸 (3 ml) に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 0.17 g (収率 52%) を無色無定形固体として得た。

30

【0315】

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1.73-1.87 (2H, m), 1.98-2.11 (2H, m), 3.57-3.79 (4H, m), 4.28 (2H, s), 4.47 (2H, d, $J=6.0$), 4.79-4.86 (1H, m), 6.44 (1H, dt, $J=16.0$, 6.0), 6.58 (1H, d, $J=16.0$), 7.32 (1H, d, $J=9.0$), 7.42 (1H, dd, $J=9.0$, 2.5), 7.55 (1H, t, $J=8.0$), 7.59 (1H, d, $J=2.5$), 7.70 (1H, d, $J=8.0$), 7.73 (1H, d, $J=8.0$), 7.89 (1H, s), 7.99 (1H, dd, $J=15.0$, 7.0);

40

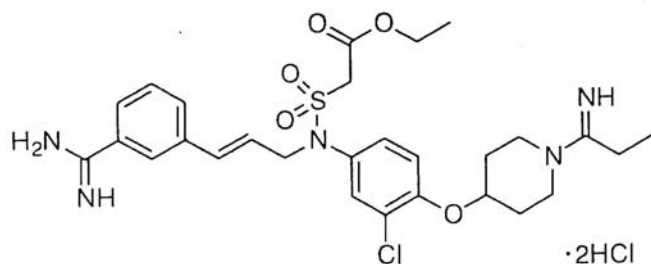
IR (KBr, cm^{-1}): 1731, 1703, 1675, 1347, 1154.

実施例 49

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-[1-(1-イミノプロピル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (例示化合物番号 23)

【0316】

【化 1 6】



10

【0 3 1 7】

実施例 4 7 (a) で得られた N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [3-クロロ-4- (ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (0.77 g) をエタノール (25 ml) に溶解し、室温で、ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサイエティ、第 9 8 巻、第 5 6 7 頁 (1976 年) [J. Amer. Chem. Soc., 98, 567 (1976)] に記載の方法に従いプロピオニトリルより合成されたエチルプロピオンイミデート 塩酸塩 (0.54 g) 及びトリエチルアミン (0.88 ml) を加えた後、同温で 22 時間放置した。反応の進行が遅いため、エチルプロピオンイミデート 塩酸塩 (0.18 g) 及びトリエチルアミン (0.35 ml) を加え、室温でさらに 4.5 時間攪拌した。反応液に 4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (10 ml) を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 25% アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をエタノール (10 ml) に溶解し、4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (2 ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 0.57 g (収率 67%) を無色無定形固体として得た。

20

【0 3 1 8】

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1.15 (3H, t, J=7.5), 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.74-1.83 (2H, m), 2.01-2.10 (2H, m), 2.61 (2H, q, J=7.5), 3.58-3.77 (4H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.42 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=5.5), 4.80-4.89 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=15.5, 5.5), 6.58 (1H, d, J=15.5), 7.33 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.59 (1H, d, J=2.5), 7.69-7.74 (2H, m), 7.90 (1H, s);

30

IR (KBr, cm^{-1}): 1738, 1671, 1619, 1352, 1157.

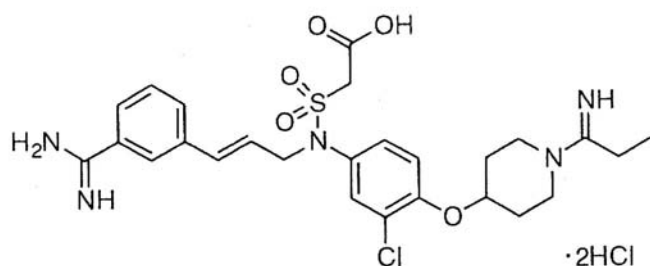
実施例 5 0

N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [3-クロロ-4- [1- (1-イミノプロピル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸 2 塩酸塩 (例示化合物番号 5 2 7)

【0 3 1 9】

【化 1 7】

40



【0 3 2 0】

50

実施例 49 で得られた N- [3- (3-アミノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [3-クロロ-4- [1- (1-イミノプロピル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (0.42 g) を 3 N 塩酸 (15 ml) に溶解し、60 °C で 6.5 時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：18 % アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸 (3 ml) に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 0.37 g (収率 93 %) を無色無定形固体として得た。

【0321】

10

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.15 (3H, t, J=7.5), 1.71-1.87 (2H, m), 2.00-2.12 (2H, m), 2.63 (2H, q, J=7.5), 3.59-3.81 (4H, m), 4.30 (2H, s), 4.48 (2H, d, J=5.5), 4.81-4.88 (1H, m), 6.46 (1H, dt, J=16.0, 5.5), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.34 (1H, d, J=9.0), 7.43 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.60 (1H, d, J=2.5), 7.70-7.76 (2H, m), 7.94 (1H, s); IR (KBr, cm^{-1}) : 1734, 1671, 1620, 1349, 1156.

実施例 51

N- [3- (3-アミノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [4- (1-イミノフェニルメチルピペリジン-4-イルオキシ) -3-クロロフェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (例示化合物番号 24)

20

実施例 47 (a) で得られた N- [3- (3-アミノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [3-クロロ-4- (ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (0.69 g) をエタノール (20 ml) に溶解し、室温で、エチルベンズイミデート 塩酸塩 (0.63 g) 及びトリエチルアミン (0.94 ml) を加え、60 °C で 2.5 時間撹拌した後、室温で 16.5 時間放置した。さらに 60 °C で 11.5 時間撹拌した後、室温で 60.5 時間放置した。反応液に 4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (5 ml) を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：25 % アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をエタノール (5 ml) に溶解し、4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (2 ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 0.36 g (収率 45 %) を無色無定形固体として得た。

30

【0322】

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.73-1.81 (1H, m), 1.90-2.03 (2H, m), 2.17-2.24 (1H, m), 3.30-3.51 (2H, m), 3.78-3.86 (1H, m), 3.89-3.95 (1H, m), 4.18 (2H, q, J=7.0), 4.41 (2H, s), 4.47 (1H, d, J=6.0), 4.83-4.88 (1H, m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.33 (1H, d, J=9.0), 7.40 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.53-7.73 (9H, m), 7.88 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1671, 1605, 1353, 1156.

40

実施例 52

N- [3- (3-アミノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [4- [1-イミノフェニルメチルピペリジン-4-イルオキシ] -3-クロロフェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (例示化合物番号 528)

実施例 51 で得られた N- [3- (3-アミノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [4- (1-イミノフェニルメチルピペリジン-4-イルオキシ) -3-クロロフェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (0.25 g) を 3 N 塩酸 (12 ml) に溶解し、60 °C で 3 時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：20 % アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N

50

塩酸（3 m l）に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 0.21 g（収率 89 %）を無色無定形固体として得た。

【0323】

^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.70-1.78 (1H, m), 1.88-2.02 (2H, m), 2.14-2.22 (1H, m), 3.28-3.50 (2H, m), 3.83-3.90 (1H, m), 3.91-4.01 (1H, m), 4.27 (2H, s), 4.45 (2H, d, $J=5.0$), 4.82-4.89 (1H, m), 6.44 (1H, dt, $J=16.0, 5.0$), 6.56 (1H, d, $J=16.0$), 7.32 (1H, d, $J=9.0$), 7.40 (1H, dd, $J=9.0, 2.5$), 7.51-7.71 (9H, m), 7.90 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1733, 1673, 1605, 1349, 1155.

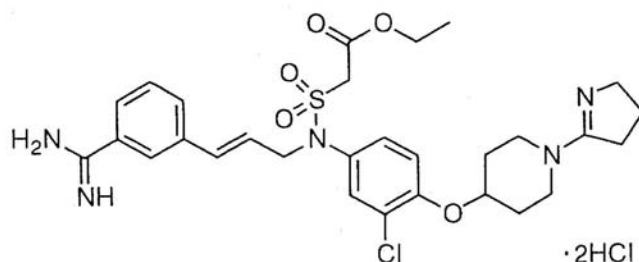
10

実施例 53

N-[3-(3-アミノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-[1-(4,5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩（例示化合物番号 25）

【0324】

【化18】



20

【0325】

実施例 47 (a) で得られた N-[3-(3-アミノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (0.75 g) をエタノール (25 m l) に溶解し、室温で、オーガニック・プレパレーション・アンド・プロシージャーズ・インターナショナル、第 24 巻、第 147 頁 (1992 年) [Org. Prep. Proced. Int., 24, 147 (1992)] に記載の方法に従い 2-ピロリジノンより合成された 5-メトキシ-3,4-ジヒドロ-2H-ピロール (0.25 g) 及びトリエチルアミン (0.69 m l) を加え、同温で 10 時間攪拌した後、84 時間放置した。反応液に 4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (10 m l) を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 25 % アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をエタノール (10 m l) に溶解し、4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (2 m l) を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 0.52 g (収率 62 %) を無色無定形固体として得た。

30

40

【0326】

^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, $J=7.0$), 1.75-1.86 (2H, m), 2.02-2.14 (4H, m), 2.97 (2H, t, $J=8.0$), 3.50-3.91 (6H, m), 4.19 (2H, q, $J=7.0$), 4.42 (2H, s), 4.47 (2H, d, $J=6.0$), 4.81-4.87 (1H, m), 6.45 (1H, dt, $J=16.0, 6.0$), 6.58 (1H, d, $J=16.0$), 7.34 (1H, d, $J=9.0$), 7.41 (1H, dd, $J=9.0, 2.5$), 7.55 (1H, t, $J=8.0$), 7.59 (1H, d, $J=2.5$), 7.70-7.74 (2H, m), 7.91 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1672, 1352, 1156.

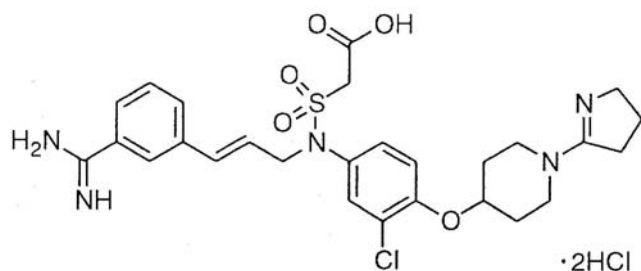
実施例 54

50

N-〔3-（3-アミジノフェニル）-2-（E）-プロペニル〕-N-〔3-クロロ-4-〔1-（4,5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル）ピペリジン-4-イルオキシ〕フェニル〕スルファモイル酢酸 2塩酸塩（例示化合物番号529）

【0327】

【化19】



10

【0328】

実施例53で得られたN-〔3-（3-アミジノフェニル）-2-（E）-プロペニル〕-N-〔3-クロロ-4-〔1-（4,5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル）ピペリジン-4-イルオキシ〕フェニル〕スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩（0.36g）を3N塩酸（15ml）に溶解し、60℃で6時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：15～18%アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を1N塩酸（3ml）に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物0.32g（収率90%）を無色無定形固体として得た。

20

【0329】

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.73-1.88 (2H, m), 2.00-2.14 (4H, m), 2.97 (2H, t, $J=8.0$), 3.50-3.88 (6H, m), 4.30 (2H, s), 4.47 (2H, d, $J=5.5$), 4.81-4.88 (1H, m), 6.46 (1H, dt, $J=16.0, 5.5$), 6.58 (1H, d, $J=16.0$), 7.34 (1H, d, $J=9.0$), 7.42 (1H, dd, $J=9.0, 2.5$), 7.55 (1H, t, $J=8.0$), 7.59 (1H, d, $J=2.5$), 7.71-7.76 (2H, m), 7.93 (1H, s);

30

IR (KBr, cm^{-1}) : 1734, 1672, 1350, 1155.

実施例55

N-〔3-（3-アミジノフェニル）-2-（E）-プロペニル〕-N-〔3-クロロ-4-〔1-（2,3,4,5-テトラヒドロピリジン-6-イル）ピペリジン-4-イルオキシ〕フェニル〕スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩（例示化合物番号26）

実施例47(a)で得られたN-〔3-（3-アミジノフェニル）-2-（E）-プロペニル〕-N-〔3-クロロ-4-（ピペリジン-4-イルオキシ）フェニル〕スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩（0.81g）をエタノール（20ml）に溶解し、室温で、オーガニック・プレパレーション・アンド・プロシージャーズ・インターナショナル、第24巻、第147頁（1992年）[Org. Prep. Proced. Int., 24, 147 (1992)]に記載の方法に従いピペリジン-2-オンより合成された6-エトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロピリジン（0.33g）及びトリエチルアミン（0.74ml）を加え、35℃で3.5時間攪拌した後、室温で11時間放置し、さらに45℃で24時間攪拌した。反応液に4N塩化水素ジオキサン溶液（5ml）を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：23%アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体をエタノール（5ml）に溶解し、4N塩化水素ジオキサン溶液（1ml）を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物0.21g（収率23%）を

40

50

無色無定形固体として得た。

【0330】

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.22 (3H, t, $J=7.0$), 1.65-1.80 (6H, m), 2.00-2.09 (2H, m), 2.66-2.72 (2H, m), 3.30-3.36 (2H, m), 3.49-3.75 (4H, m), 4.19 (2H, q, $J=7.0$), 4.42 (2H, s), 4.47 (2H, d, $J=5.5$), 4.81-4.87 (1H, m), 6.44 (1H, dt, $J=16.0, 5.5$), 6.58 (1H, d, $J=16.0$), 7.33 (1H, d, $J=9.0$), 7.41 (1H, dd, $J=9.0, 2.5$), 7.53-7.59 (2H, m), 7.69-7.74 (2H, m), 7.90 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1674, 1637, 1354, 1155.

実施例 56

N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [3-クロロ-4- [1- (2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリジン-6-イル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸 2塩酸塩 (例示化合物番号530)

実施例55で得られたN- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [3-クロロ-4- [1- (2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリジン-6-イル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (0.28g) を3N塩酸 (12ml) に溶解し、60℃で5時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 18%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を1N塩酸 (3ml) に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物0.19g (収率71%) を無色無定形固体として得た。

【0331】

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.64-1.81 (6H, m), 1.99-2.08 (2H, m), 2.67-2.72 (2H, m), 3.30-3.37 (2H, m), 3.55-3.78 (4H, m), 4.28 (2H, s), 4.47 (2H, d, $J=6.0$), 4.80-4.87 (1H, m), 6.44 (1H, dt, $J=16.0, 6.0$), 6.58 (1H, d, $J=16.0$), 7.32 (1H, d, $J=9.0$), 7.41 (1H, dd, $J=9.0, 2.5$), 7.53-7.59 (2H, m), 7.67-7.74 (2H, m), 7.88 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1734, 1675, 1637, 1352, 1156.

実施例 57

N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [3-クロロ-4- [1- (3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-アゼピン-7-イル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (例示化合物番号27)

実施例47(a)で得られたN- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [3-クロロ-4- (ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (0.75g) をエタノール (25ml) に溶解し、室温で、7-メトキシ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-アゼピン (0.39g) 及びトリエチルアミン (0.85ml) を加え、同温で7時間攪拌した後、15時間放置した。反応の進行が遅いため、7-メトキシ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-アゼピン (0.22g) 及びトリエチルアミン (0.51ml) を加え、45℃で12時間攪拌した後、室温で11時間放置し、さらに45℃で10時間攪拌した。反応液に4N塩化水素ジオキサン溶液 (5ml) を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 25%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をエタノール (5ml) に溶解し、4N塩化水素ジオキサン溶液 (2ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物0.30g (収率35%) を無色無定形固体として得た。

10

20

30

40

50

【0332】

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.21 (3H, t, $J=7.0$), 1.52-1.63 (4H, m), 1.68-1.81 (4H, m), 2.04-2.10 (2H, m), 2.84-2.88 (2H, m), 3.36-3.42 (2H, m), 3.62-3.91 (4H, m), 4.18 (2H, q, $J=7.0$), 4.41 (2H, s), 4.46 (2H, d, $J=6.0$), 4.81-4.87 (1H, m), 6.44 (1H, dt, $J=16.0, 6.0$), 6.57 (1H, d, $J=16.0$), 7.32 (1H, d, $J=9.0$), 7.40 (1H, dd, $J=9.0, 2.5$), 7.52-7.59 (2H, m), 7.66-7.74 (2H, m), 7.88 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1674, 1628, 1353, 1156.

実施例 58

N-〔3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル〕-N-〔3-クロロ-4-[1-(3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-アゼピン-7-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸 2塩酸塩 (例示化合物番号 531)

実施例 57 で得られた N-〔3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル〕-N-〔3-クロロ-4-[1-(3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-アゼピン-7-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (0.24 g) を 3 N 塩酸 (10 ml) に溶解し、60℃で6時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：18%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸 (3 ml) に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 0.18 g (収率 76%) を無色無定形固体として得た。

【0333】

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.52-1.62 (4H, m), 1.67-1.82 (4H, m), 2.00-2.09 (2H, m), 2.84-2.88 (2H, m), 3.43-3.49 (2H, m), 3.63-3.91 (4H, m), 4.27 (2H, s), 4.46 (2H, d, $J=5.5$), 4.80-4.86 (1H, m), 6.44 (1H, dt, $J=16.0, 5.5$), 6.57 (1H, d, $J=16.0$), 7.32 (1H, d, $J=9.0$), 7.40 (1H, dd, $J=9.0, 2.5$), 7.51-7.61 (2H, m), 7.68-7.75 (2H, m), 7.89 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1734, 1675, 1628, 1351, 1156.

実施例 59

N-〔3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル〕-N-〔4-[1-(4, 5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (例示化合物番号 81)

(a) N-〔3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル〕-N-〔4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩

参考例 108 で得られた N-〔4-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル〕-N-〔3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル (1.46 g) をジクロロメタン (50 ml) 及びエタノール (25 ml) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を1時間通じた後、密栓をして室温で8時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (40 ml) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (0.30 g を水 15 ml に溶解) 及び 28% アンモニア水 (0.58 ml) を加えた後、室温で12時間放置した。反応液に 4 N 塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：15%アセトニトリル/水) で精製することにより、標記化合物 0.98 g (収率 68%) を淡黄色無定形固体として得た。

【0334】

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, $J=7.0$), 1.83 (2H, m), 2.1

0 (2H, m), 3.05 (2H, m), 3.19 (2H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.34 (2H, s), 4.45 (2H, d, J=6.0), 4.66 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.55 (1H, d, J=16.0), 7.04 (2H, d, J=8.5), 7.39 (2H, d, J=8.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.89 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}): 1737, 1675.

(b) N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-[1-(4,5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩

実施例59(a)で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (0.52 g) をエタノール (5 ml) に溶解し、室温で、オーガニック・プレパレーション・アンド・プロシージャーズ・インターナショナル、第24巻、第147頁 (1992年) [Org. Prep. Proced. Int., 24, 147 (1992)]に記載の方法に従い2-ピロリジノンより合成された5-メトキシ-3,4-ジヒドロ-2H-ピロール (0.26 g) 及びトリエチルアミン (0.60 ml) を加え、同温で29時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 25% アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をエタノール (40 ml) に溶解し、4N 塩化水素ジオキサン溶液 (0.75 ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 0.43 g (収率77%) を無色無定形固体として得た。

【0335】

^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.68-1.80 (2H, m), 2.00-2.14 (4H, m), 2.96 (2H, t, J=8.0), 3.46-3.87 (6H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.34 (2H, s), 4.45 (2H, d, J=6.0), 4.67-4.73 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.55 (1H, d, J=16.0), 7.04 (2H, d, J=9.0), 7.39 (2H, d, J=9.0), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.68-7.73 (2H, m), 7.88 (1H, s);

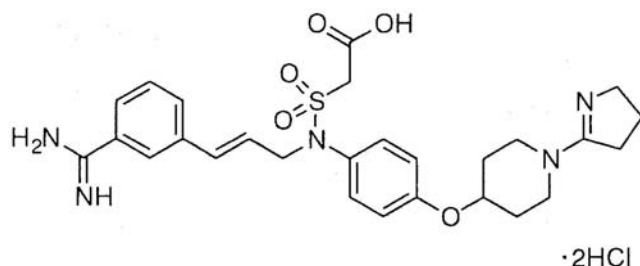
IR (KBr, cm^{-1}): 1738, 1671, 1349, 1157.

実施例60

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-[1-(4,5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸 2塩酸塩 (例示化合物番号585)

【0336】

【化20】



【0337】

実施例59(b)で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-[1-(4,5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (0.38 g) を3N 塩酸 (10 ml) に溶解し、60℃で4時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 15% アセトニトリル/水) で精製した。得ら

れた無定形固体を1 N 塩酸 (3 ml) に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。
これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 0.21 g (収率 59%) を無色無定形固体として得た。

【0338】

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.68-1.80 (2H, m), 2.00-2.13 (4H, m), 2.96 (2H, t, $J=8.0$), 3.46-3.72 (5H, m), 3.83-3.92 (1H, m), 4.20 (2H, s), 4.45 (2H, d, $J=5.5$), 4.67-4.73 (1H, m), 6.45 (1H, dt, $J=16.0, 5.5$), 6.54 (1H, d, $J=16.0$), 7.04 (2H, d, $J=9.0$), 7.39 (2H, d, $J=9.0$), 7.54 (1H, t, $J=8.0$), 7.71 (2H, d, $J=8.0$), 7.90 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1733, 1672, 1347, 1155.

10

実施例 61

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-[1-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリジン-6-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

(例示化合物 82)

実施例 59 (a) で得られた N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (0.50 g) をエタノール (5 ml) に溶解し、室温で、オーガニック・プレパレーション・アンド・プロセス・インターナショナル、第 24 巻、第 147 頁 (1992 年) [Org. Prep. Proced. Int., 24, 147 (1992)] に記載の方法に従いピペリジン-2-オンより合成された 6-エトキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリジン (0.31 g) 及びトリエチルアミン (0.60 ml) を加え、同温で 4 日間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 25% アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をエタノール (25 ml) に溶解し、4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (2 ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 0.27 g (収率 47%) を無色無定形固体として得た。

20

【0339】

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, $J=7.0$), 1.65-1.78 (6H, m), 1.99-2.07 (2H, m), 2.68-2.72 (2H, m), 3.29-3.36 (2H, m), 3.44-3.55 (2H, m), 3.70-3.90 (2H, m), 4.20 (2H, q, $J=7.0$), 4.34 (2H, s), 4.44 (2H, d, $J=5.5$), 4.68-4.74 (1H, m), 6.44 (1H, dt, $J=16.0, 5.5$), 6.55 (1H, d, $J=16.0$), 7.03 (2H, d, $J=9.0$), 7.39 (2H, d, $J=9.0$), 7.55 (1H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 7.68-7.73 (2H, m), 7.88 (1H, s);

30

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1674, 1637, 1351, 1157.

実施例 62

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-[1-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリジン-6-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸 2 塩酸塩

40

(例示化合物番号 586)

実施例 61 で得られた N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-[1-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリジン-6-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (0.76 g) を 3 N 塩酸 (15 ml) に溶解し、60 °C で 6 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 20% アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸 (5 ml) に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 0.60 g (収率 83%) を無色無定形固体として得た。

50

【0340】

^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.65-1.78 (6H, m), 2.00-2.07 (2H, m), 2.68-2.71 (2H, m), 3.30-3.55 (4H, m), 3.70-3.87 (2H, m), 4.21 (2H, s), 4.45 (2H, d, $J=5.5$), 4.67-4.73 (1H, m), 6.45 (1H, dt, $J=16.0, 6.0$), 6.55 (1H, d, $J=16.0$), 7.03 (2H, d, $J=9.0$), 7.39 (2H, d, $J=9.0$), 7.54 (1H, t, $J=8.0$), 7.67-7.73 (2H, m), 7.87 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1734, 1674, 1637, 1348, 1156.

実施例 6 3

N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E)-プロペニル] -N- [4- [1- (3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-アゼピン-7-イル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (例示化合物番号 8 3)

実施例 5 9 (a) で得られた N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E)-プロペニル] -N- [4- (ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (0.51 g) をエタノール (5 ml) に溶解し、室温で、7-メトキシ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-アゼピン (0.34 g) 及びトリエチルアミン (0.60 ml) を加え、同温で 18 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒 : 25% アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をエタノール (5 ml) に溶解し、4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (1 ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 0.14 g (収率 24%) を無色無定形固体として得た。

【0341】

^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, $J=7.0$), 1.46-1.76 (8H, m), 2.01-2.10 (2H, m), 2.86-2.89 (2H, m), 3.45-3.50 (2H, m), 3.57-3.70 (2H, m), 3.85-3.97 (2H, m), 4.20 (2H, q, $J=7.0$), 4.34 (2H, s), 4.45 (2H, d, $J=6.0$), 4.70-4.76 (1H, m), 6.45 (1H, dt, $J=16.0, 6.0$), 6.55 (1H, d, $J=16.0$), 7.39 (2H, d, $J=9.0$), 7.54 (2H, d, $J=9.0$), 7.54 (1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 7.69-7.73 (2H, m), 7.90 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1737, 1674, 1629, 1351, 1158.

実施例 6 4

N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E)-プロペニル] -N- [4- [1- (3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-アゼピン-7-イル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸 2塩酸塩 (例示化合物番号 5 8 7)

実施例 6 3 で得られた N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E)-プロペニル] -N- [4- [1- (3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-アゼピン-7-イル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (0.96 g) を 3 N 塩酸 (25 ml) に溶解し、60 °C で 6 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒 : 20% アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸 (5 ml) に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 0.54 g (収率 59%) を無色無定形固体として得た。

【0342】

^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.53-1.64 (4H, m), 1.68-1.77 (4H, m), 2.02-2.10 (2H, m), 2.86-2.88 (2H, m), 3.45-3.50 (2H, m), 3.56-3.70 (2H, m), 3.78-3.97 (2H, m), 4.21 (2H, s), 4.45 (2H, d, $J=6.0$), 4.69-4.75 (1H, m), 6.45 (1H, dt, $J=16.0, 6.0$), 6.55 (1H, d, $J=16.0$), 7.04 (2H, d, $J=9.0$), 7.40 (2H, d, $J=9.0$), 7.54 (1H, t, $J=7.5$), 7.69-7.72 (2H, m), 7.90 (1

H, s) ;

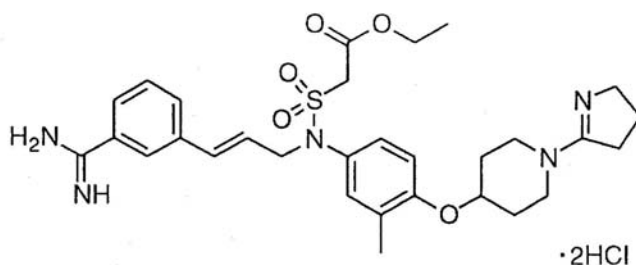
IR (KBr, cm^{-1}) : 1733, 1677, 1629, 1344, 1154.

実施例 6 5

N- [3- (3-アミノフェニル) -2- (E)-プロペニル] -N- [4- [1- (4, 5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル) ピペリジン-4-イルオキシ] -3-メチルフェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (例示化合物番号 5 3)

【0 3 4 3】

【化 2 1】



10

【0 3 4 4】

(a) N- [3- (3-アミノフェニル) -2- (E)-プロペニル] -N- [3-メチル-4- (ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

20

参考例 1 1 2 で得られた N- [4- (1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ) -3-メチルフェニル] -N- [3- (3-シアノフェニル) -2- (E)-プロペニル] スルファモイル酢酸エチル (1.90 g) をジクロロメタン (40 ml) 及びエタノール (40 ml) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で 5 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (45 ml) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (0.34 g を水 15 ml に溶解) 及び 28% アンモニア水 (0.64 ml) を加えた後、室温で 13 時間放置した。反応液に 4 N 塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒 : 20% アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をメタノール (20 ml) に溶解し、4 N 塩化水素酢酸エチル溶液 (1 ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 1.36 g (収率 73%) を無色無定形固体として得た。

30

【0 3 4 5】

^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, $J=7.0$), 1.87 (2H, m), 2.10 (2H, m), 2.17 (3H, s), 3.07 (2H, m), 3.17 (2H, m), 4.20 (2H, q, $J=7.0$), 4.33 (2H, s), 4.44 (2H, d, $J=6.0$), 4.65 (1H, m), 6.44 (1H, dt, $J=16.0, 6.0$), 6.56 (1H, d, $J=16.0$), 7.05 (1H, d, $J=9.0$), 7.24 (1H, dd, $J=9.0, 2.5$), 7.29 (1H, d, $J=2.5$), 7.54 (1H, t, $J=8.0$), 7.71 (2H, m), 7.90 (1H, s) ;

40

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1675.

(b) N- [3- (3-アミノフェニル) -2- (E)-プロペニル] -N- [4- [1- (4, 5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル) ピペリジン-4-イルオキシ] -3-メチルフェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

実施例 6 5 (a) で得られた N- [3- (3-アミノフェニル) -2- (E)-プロペニル] -N- [3-メチル-4- (ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル (700 mg) をエタノール (15 ml) に

50

溶解し、室温で、オーガニック・プレパレーション・アンド・プロシージャーズ・インターナショナル、第24巻、第147頁(1992年)[Org. Prep. Proc. ed. Int., 24, 147 (1992)]に記載の方法に従い2-ピロリジノンより合成された5-メトキシ-3,4-ジヒドロ-2H-ピロール(405mg)及びトリエチルアミン(0.57ml)を加え、同温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 22%アセトニトリル/水)で精製することにより、無定形固体565mgを得た。この固体151mgをエタノール(4ml)に溶解し、4N塩化水素ジオキサン溶液(2ml)を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物157mg(収率66%)を無色無定形固体として得た。

10

【0346】

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, $J=7.0$), 1.72-1.85 (2H, m), 1.98-2.14 (4H, m), 2.16 (3H, s), 2.96 (2H, t, $J=8.0$), 3.46-3.81 (6H, m), 4.20 (2H, q, $J=7.0$), 4.33 (2H, s), 4.44 (2H, d, $J=6.0$), 4.73 (1H, m), 6.44 (1H, dt, $J=16.0, 6.0$), 6.57 (1H, d, $J=16.0$), 7.07 (1H, d, $J=9.0$), 7.24 (1H, dd, $J=9.0, 2.5$), 7.29 (1H, d, $J=2.5$), 7.55 (1H, t, $J=8.0$), 7.69 (1H, d, $J=8.0$), 7.72 (1H, d, $J=8.0$), 7.89 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1671, 1350, 1157.

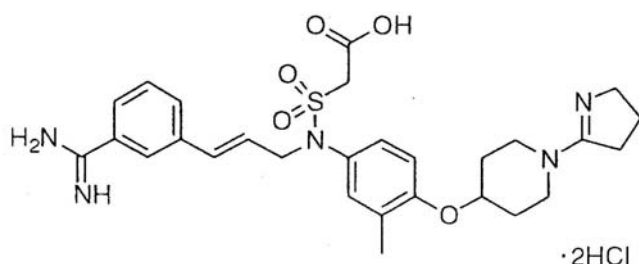
実施例66

20

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-[1-(4,5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]-3-メチルフェニル]スルファモイル酢酸 2塩酸塩 (例示化合物番号557)

【0347】

【化22】



30

【0348】

実施例65(b)で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-[1-(4,5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]-3-メチルフェニル]スルファモイル酢酸エチル(409mg)を4N塩酸(12ml)に溶解し、70℃で2時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 17%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体を1N塩酸(10ml)に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物266mg(収率60%)を無色無定形固体として得た。

40

【0349】

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.72-1.86 (2H, m), 1.97-2.14 (4H, m), 2.16 (3H, s), 2.96 (2H, m), 3.47-3.80 (5H, m), 3.72-3.82 (1H, m), 4.19 (2H, s), 4.44 (2H, d, $J=6.0$), 4.72 (1H, m), 6.44 (1H, dt, $J=16.0, 6.0$), 6.56 (1H, d, $J=16.0$), 7.06 (1H, d, $J=8.5$), 7.25 (1H, dd, $J=8.5, 2.5$), 7.2

50

9 (1H, d, J=2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.89 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}): 1733, 1672, 1347, 1155.

実施例 6 7

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-メチル-4-[1-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリジン-6-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (例示化合物番号 5 4)

実施例 6 5 (a) で得られた N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-メチル-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル (730 mg) をエタノール (15 ml) に溶解し、室温で、オーガニック・プレパレーション・アンド・プロシージャーズ・インターナショナル、第 2 4 巻、第 1 4 7 頁 (1992 年) [Org. Prep. Proc. ed. Int., 24, 147 (1992)] に記載の方法に従いピペリジン-2-オンより合成された 6-エトキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリジン (482 mg) 及びトリエチルアミン (0.59 ml) を加え、同温で 2 日間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 28% アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をエタノール (6 ml) に溶解し、4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (0.39 ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 331 mg (収率 36%) を無色無定形固体として得た。

10

20

【0350】

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.64-1.70 (6H, m), 1.96-2.08 (2H, m), 2.16 (3H, s), 2.70 (2H, t, J=6.0), 3.25-3.37 (2H, m), 3.46-3.83 (4H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.33 (2H, s), 4.44 (2H, d, J=6.0), 4.73 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.06 (1H, d, J=9.0), 7.24 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.29 (1H, d, J=2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.70 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.90 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}): 1738, 1674, 1637, 1351, 1157.

実施例 6 8

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-メチル-4-[1-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリジン-6-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸 2 塩酸塩 (例示化合物番号 5 5 8)

実施例 6 7 で得られた N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-メチル-4-[1-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリジン-6-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (265 mg) を 3 N 塩酸 (10 ml) に溶解し、60 °C で 5 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 20% アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸 (8 ml) に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 236 g (収率 93%) を無色無定形固体として得た。

30

40

【0351】

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1.64-1.82 (6H, m), 1.96-2.08 (2H, m), 2.16 (3H, s), 2.70 (2H, m), 3.33 (2H, m), 3.46-3.83 (4H, m), 4.21 (2H, s), 4.44 (2H, d, J=6.0), 4.73 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.56 (1H, d, J=16.0), 7.05 (1H, d, J=8.5), 7.25 (1H, dd, J=8.5, 2.5), 7.29 (1H, d, J=2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.89 (1H, s);

50

IR (KBr, cm^{-1}) : 1733, 1676, 1637, 1347, 1156.

実施例 6 9

N- [3- (3-アミノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [3-メチル-4- [1- (3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-アゼピン-7-イル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (例示化合物番号 5 5)

実施例 6 5 (a) で得られた N- [3- (3-アミノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [3-メチル-4- (ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル (640 mg) をエタノール (12 ml) に溶解し、室温で、7-メトキシ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-アゼピン (348 mg) 及びトリエチルアミン (0.26 ml) を加え、同温で 2.5 日間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 20% アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をエタノール (5 ml) に溶解し、4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (0.42 ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 336 mg (収率 40%) を無色無定形固体として得た。

10

【0352】

^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, $J=7.0$), 1.52-1.64 (4H, m), 1.68-1.82 (4H, m), 1.98-2.09 (2H, m), 2.17 (3H, s), 2.87 (2H, m), 3.48 (2H, m), 3.65-3.75 (2H, m), 3.77-3.88 (2H, m), 4.19 (2H, q, $J=7.0$), 4.33 (2H, s), 4.44 (2H, d, $J=6.0$), 4.74 (1H, m), 6.44 (1H, dt, $J=16.0, 6.0$), 6.57 (1H, d, $J=16.0$), 7.06 (1H, d, $J=8.5$), 7.25 (1H, dd, $J=8.5, 2.5$), 7.28 (1H, d, $J=2.5$), 7.55 (1H, t, $J=8.0$), 7.69 (1H, d, $J=8.0$), 7.72 (1H, d, $J=8.0$), 7.89 (1H, s);

20

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1675, 1628, 1351, 1157.

実施例 7 0

N- [3- (3-アミノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [3-メチル-4- [1- (3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-アゼピン-7-イル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸 2塩酸塩 (例示化合物番号 5 5 9)

30

実施例 6 9 で得られた N- [3- (3-アミノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [3-メチル-4- [1- (3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-アゼピン-7-イル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (335 mg) を 3 N 塩酸 (10 ml) に溶解し、60 °C で 5 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 20% アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸 (10 ml) に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 258 mg (収率 80%) を無色無定形固体として得た。

40

【0353】

^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.53-1.65 (4H, m), 1.68-1.84 (4H, m), 1.98-2.10 (2H, m), 2.16 (3H, s), 2.88 (2H, m), 3.44-3.53 (2H, m), 3.62-3.93 (4H, m), 4.19 (2H, s), 4.40 (2H, d, $J=6.0$), 4.74 (1H, m), 6.44 (1H, dt, $J=16.0, 6.0$), 6.56 (1H, d, $J=16.0$), 7.05 (1H, d, $J=9.0$), 7.26 (1H, d, $J=9.0, 2.5$), 7.29 (1H, d, $J=2.5$), 7.55 (1H, t, $J=8.0$), 7.69 (1H, d, $J=8.0$), 7.72 (1H, d, $J=8.0$), 7.89 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1732, 1676, 1628, 1348, 1156.

実施例 7 1

N- [3- (3-アミノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [3

50

ーカルバモイルー４－〔１－（４，５－ジヒドロ－３Ｈ－ピロールー２－イル）
 ピペリジンー４－イルオキシ〕フェニル〕スルファモイル酢酸エチル ２塩酸塩
 （例示化合物番号１３７）

（ａ） Ｎ－〔３－（３－アミジノフェニル）ー２－（Ｅ）－プロペニル〕ー
 Ｎ－〔３－カルバモイルー４－（ピペリジンー４－イルオキシ）フェニル〕スル
 ファモイル酢酸エチル ２塩酸塩

参考例１１９で得られたＮ－〔４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン
 ー４－イルオキシ）ー３－カルバモイルフェニル〕ーＮ－〔３－（３－シアノフ
 ェニル）ー２－（Ｅ）－プロペニル〕スルファモイル酢酸エチル（２．４０ｇ）
 をジクロロメタン（２０ｍｌ）及びエタノール（２０ｍｌ）の混合溶媒に溶解し
 、氷冷下、塩化水素を２．５時間通じた後、密栓をして室温で６時間攪拌した。
 反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール（２０ｍｌ）に溶解し、塩化アン
 モニウム水溶液（０．５０ｇを水５ｍｌに溶解）及び２８％アンモニア水（１．
 １０ｍｌ）を加えた後、室温で１３時間放置した。反応液を減圧下濃縮した後、
 残渣を分取ＨＰＬＣ（ＹＭＣ-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：１５％アセトニトリル
 ／水）で精製した。得られた無定形固体をエタノール（２０ｍｌ）に溶解し、４
 Ｎ 塩化水素酢酸エチル溶液（０．９０ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮乾固させ
 ることにより、標記化合物０．６０ｇ（収率２５％）を無色無定形固体として得
 た。

10

【０３５４】

20

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.85-2.00 (2H, m)
 , 2.05-2.20 (2H, m), 3.00-3.10 (2H, m), 3.15-3.25 (2H, m), 4.20 (2H, q,
 J=7.0), 4.38 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.80 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J
 =16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.24 (1H, m), 7.50 (1H, m), 7.54 (1H,
 m), 7.65-7.75 (3H, m), 7.90 (1H, m) ;

IR (KBr, cm⁻¹) : 1736, 1671, 1658.

（ｂ） Ｎ－〔３－（３－アミジノフェニル）ー２－（Ｅ）－プロペニル〕ー
 Ｎ－〔３－カルバモイルー４－〔１－（４，５－ジヒドロ－３Ｈ－ピロールー２
 ーイル）ピペリジンー４－イルオキシ〕フェニル〕スルファモイル酢酸エチル
 ２塩酸塩

30

実施例７１（ａ）で得られたＮ－〔３－（３－アミジノフェニル）ー２－（Ｅ
 ）－プロペニル〕ーＮ－〔３－カルバモイルー４－（ピペリジンー４－イルオキ
 シ）フェニル〕スルファモイル酢酸エチル（５００ｍｇ）をエタノール（１５ｍ
 ｌ）に溶解し、室温で、オーガニック・プレパレーション・アンド・プロシー
 ジャーズ・インターナショナル、第２４巻、第１４７頁（１９９２年）[Org. Prep
 . Proced. Int., 24, 147 (1992)]に記載の方法に従い２－ピロリジノンより合
 成された５－メトキシ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピロール（３４０ｍｇ）及び
 トリエチルアミン（０．７７ｍｌ）を加え、同温で一晩攪拌した。反応液を減圧
 下濃縮した後、残渣を分取ＨＰＬＣ（ＹＭＣ-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：１５％
 アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体をエタノール（５ｍｌ）
 に溶解し、４Ｎ 塩化水素ジオキサン溶液（０．５０ｍｌ）を加えた後、減圧下
 濃縮乾固させることにより、標記化合物４２０ｍｇ（収率６７％）を無色無定形
 固体として得た。

40

【０３５５】

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.80-1.95 (2H, m)
 , 2.00-2.15 (4H, m), 2.96 (2H, m), 3.45-3.55 (1H, m), 3.55-3.65 (1H, m),
 3.61 (2H, m), 3.65-3.75 (1H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0)
 , 4.37 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.86 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0,
 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.28 (1H, d, J=9.0), 7.51 (1H, dd, J=9.0, 2
 .5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.77

50

(1H, d, J=2.5), 7.87 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1737, 1670.

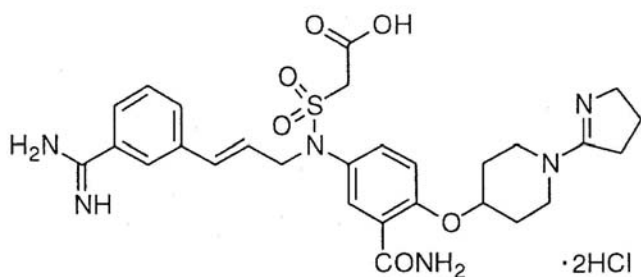
実施例 7 2

N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E)-プロペニル] -N- [3-カルバモイル-4- [1- (4, 5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸 2 塩酸塩

(例示化合物番号 6 4 1)

【0 3 5 6】

【化 2 3】



10

【0 3 5 7】

実施例 7 1 (b) で得られた N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E)-プロペニル] -N- [3-カルバモイル-4- [1- (4, 5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (380 mg) を 3 N 塩酸 (12 ml) に溶解し、60℃で3時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 13% アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸 (1.2 ml) 及び水 (5 ml) に溶解した後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 240 mg (収率 65%) を無色無定形固体として得た。

20

【0 3 5 8】

^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.80-1.95 (2H, m), 2.00-2.15 (4H, m), 2.96 (2H, m), 3.45-3.55 (1H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 3.61 (2H, m), 3.65-3.75 (1H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 4.24 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.85 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.28 (1H, d, J=9.0), 7.52 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.67 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.77 (1H, d, J=2.5), 7.86 (1H, s) ;

30

IR (KBr, cm^{-1}) : 1731, 1670.

実施例 7 3

N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E)-プロペニル] -N- [3-カルバモイル-4- [1- (2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリジン-6-イル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (例示化合物番号 1 3 8)

40

実施例 7 1 (a) で得られた N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E)-プロペニル] -N- [3-カルバモイル-4- (ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル (500 mg) をエタノール (15 ml) に溶解し、室温で、オーガニック・プレパレーション・アンド・プロセス・インターナショナル、第 24 巻、第 147 頁 (1992 年) [Org. Prep. Proced. Int., 24, 147 (1992)] に記載の方法に従いピペリジン-2-オンより合成された 6-エトキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリジン (360 mg) 及びトリエチルアミン (0.77 ml) を加え、同温で一晩撹拌した。反応の進行が遅いため、6-エトキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリジン (630 mg) 及びトリエチルアミン (0.77 ml) を加え、同温で1日間撹拌し

50

た後、6-エトキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリジン (320 mg) 及びトリエチルアミン (0.35 ml) を加え、さらに同温で1日間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 15%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をエタノール (6 ml) に溶解し、4N 塩化水素ジオキサン溶液 (0.25 ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物200 mg (収率31%) を無色無定形固体として得た。

【0359】

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.24 (3H, t, $J=7.0$), 1.65-1.90 (6H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 2.70 (2H, m), 3.34 (2H, m), 3.40-3.60 (2H, m), 3.70-3.85 (2H, m), 4.21 (2H, q, $J=7.0$), 4.37 (2H, s), 4.48 (2H, d, $J=6.0$), 4.87 (1H, m), 6.44 (1H, dt, $J=16.0, 6.0$), 6.59 (1H, d, $J=16.0$), 7.28 (1H, d, $J=9.0$), 7.52 (1H, dd, $J=9.0, 3.0$), 7.56 (1H, t, $J=8.0$), 7.68 (1H, d, $J=8.0$), 7.73 (1H, d, $J=8.0$), 7.78 (1H, d, $J=3.0$), 7.86 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1737, 1673.

実施例74

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-カルバモイル-4-[1-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリジン-6-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸 2塩酸塩 (例示化合物番号642)

実施例73で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-カルバモイル-4-[1-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリジン-6-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (200 mg) を3N 塩酸 (20 ml) に溶解し、60℃で3時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 13%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を1N 塩酸 (0.9 ml) に溶解した後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物137 g (収率71%) を無色無定形固体として得た。

【0360】

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.65-1.90 (6H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 2.69 (2H, m), 3.34 (2H, m), 3.40-3.60 (2H, m), 3.70-3.85 (2H, m), 4.24 (2H, s), 4.47 (2H, d, $J=6.0$), 4.86 (1H, m), 6.44 (1H, dt, $J=16.0, 6.0$), 6.57 (1H, d, $J=16.0$), 7.27 (1H, d, $J=9.0$), 7.52 (1H, dd, $J=9.0, 3.0$), 7.55 (1H, t, $J=8.0$), 7.67 (1H, d, $J=8.0$), 7.72 (1H, d, $J=8.0$), 7.77 (1H, d, $J=3.0$), 7.86 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1731, 1674.

実施例75

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-カルバモイル-4-[1-(3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-アゼピン-7-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (例示化合物番号139)

実施例71(a)で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-カルバモイル-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル (400 mg) をエタノール (10 ml) に溶解し、室温で、7-メトキシ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-アゼピン (280 mg) 及びトリエチルアミン (0.31 ml) を加え、同温で一晩攪拌した。反応の進行が遅いため、7-メトキシ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-アゼピン (280 mg) 及びトリエチルアミン (0.31 ml) を加え、さらに40℃で12時間攪拌した後、室温で一晩放置した。反応液を減

圧下濃縮した後、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：20%アセトニトリル／水)で精製した。得られた無定形固体をエタノール (5 ml) に溶解し、4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (0.20 ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 140 mg (収率 26%) を無色無定形固体として得た。

【0361】

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.24 (3H, t, $J=7.0$), 1.50-1.65 (4H, m), 1.70-1.75 (2H, m), 1.80-1.90 (2H, m), 2.05-2.15 (2H, m), 2.85-2.90 (2H, m), 3.45-3.50 (2H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 3.65-3.75 (1H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.20 (2H, q, $J=7.0$), 4.37 (2H, s), 4.47 (2H, d, $J=6.0$), 4.86 (1H, m), 6.44 (1H, dt, $J=16.0, 6.0$), 6.58 (1H, d, $J=16.0$), 7.28 (1H, d, $J=9.0$), 7.51 (1H, dd, $J=9.0, 2.5$), 7.55 (1H, t, $J=8.0$), 7.67 (1H, d, $J=8.0$), 7.72 (1H, d, $J=8.0$), 7.78 (1H, d, $J=2.5$), 7.86 (1H, s) ;

10

IR (KBr, cm^{-1}) : 1737, 1672.

実施例 76

N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E)-プロペニル] -N- [3-カルバモイル-4- [1- (3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-アゼピン-7-イル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸 2塩酸塩 (例示化合物番号 643)

20

実施例 75 で得られた N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E)-プロペニル] -N- [3-カルバモイル-4- [1- (3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-アゼピン-7-イル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (130 mg) を 3 N 塩酸 (10 ml) に溶解し、60℃で2時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：12%アセトニトリル／水)で精製した。得られた無定形固体を1 N 塩酸 (0.25 ml) 及び水 (5 ml) に溶解した後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 50 mg (収率 40%) を無色無定形固体として得た。

【0362】

30

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.55-1.65 (4H, m), 1.70-1.75 (2H, m), 1.80-1.90 (2H, m), 2.05-2.15 (2H, m), 2.85-2.90 (2H, m), 3.45-3.50 (2H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 3.65-3.75 (1H, m), 3.80-3.90 (1H, m), 3.90-4.00 (1H, m), 4.24 (2H, s), 4.47 (2H, d, $J=6.0$), 4.86 (1H, m), 6.45 (1H, dt, $J=16.0, 6.0$), 6.57 (1H, d, $J=16.0$), 7.27 (1H, d, $J=9.0$), 7.51 (1H, dd, $J=9.0, 2.5$), 7.54 (1H, t, $J=8.0$), 7.68 (1H, d, $J=8.0$), 7.72 (1H, d, $J=8.0$), 7.77 (1H, d, $J=2.5$), 7.88 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1732, 1674.

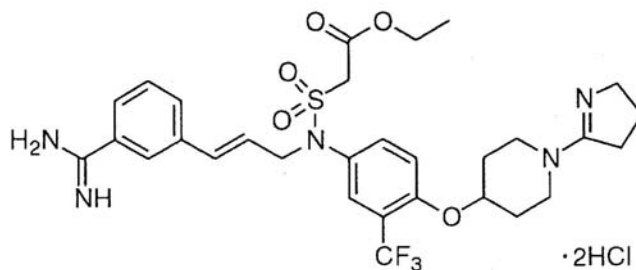
実施例 77

N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E)-プロペニル] -N- [4- [1- (4, 5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル) ピペリジン-4-イルオキシ] -3-トリフルオロメチルフェニル] スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (例示化合物番号 109)

40

【0363】

【化 2 4】



10

【0364】

(a) N-〔3-〔3-アミジノフェニル〕-2-(E)-プロペニル〕-N-〔4-(ピペリジン-4-イルオキシ)-3-トリフルオロメチルフェニル〕スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩

参考例122で得られたN-〔4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-トリフルオロメチルフェニル〕-N-〔3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル〕スルファモイル酢酸エチル(2.06g)をジクロロメタン(50ml)及びエタノール(25ml)の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で6時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール(45ml)に溶解し、塩化アンモニウム水溶液(0.34gを水15mlに溶解)及び28%アンモニア水(0.63ml)を加えた後、室温で12時間放置した。反応液に4N塩化水素ジオキサン溶液(2.5ml)を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 25%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体をメタノール(20ml)に溶解し、4N塩化水素ジオキサン溶液(0.5ml)を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物1.21g(収率60%)を無色無定形固体として得た。

20

【0365】

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1.22 (3H, t, $J=7.0$), 1.87 (2H, m), 2.08 (2H, m), 3.11 (2H, m), 3.33 (2H, m), 4.18 (2H, q, $J=7.0$), 4.44 (2H, s), 4.50 (2H, d, $J=6.5$), 4.89 (1H, m), 6.44 (1H, dt, $J=16.0, 6.5$), 6.57 (1H, d, $J=16.0$), 7.39 (1H, d, $J=9.0$), 7.55 (1H, t, $J=8.0$), 7.66-7.73 (4H, m), 7.85 (1H, s);

30

IR (KBr, cm^{-1}): 1738, 1676.

(b) N-〔3-〔3-アミジノフェニル〕-2-(E)-プロペニル〕-N-〔4-〔1-(4,5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル)ピペリジン-4-イルオキシ〕-3-トリフルオロメチルフェニル〕スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩

実施例77(a)で得られたN-〔3-〔3-アミジノフェニル〕-2-(E)-プロペニル〕-N-〔4-(ピペリジン-4-イルオキシ)-3-トリフルオロメチルフェニル〕スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩(800mg)をエタノール(20ml)に溶解し、室温で、オーガニック・プレパレーション・アンド・プロシージャーズ・インターナショナル、第24巻、第147頁(1992年)[*Org. Prep. Proced. Int.*, 24, 147 (1992)]に記載の方法に従い2-ピロリジノンより合成された5-メトキシ-3,4-ジヒドロ-2H-ピロール(370mg)及びトリエチルアミン(0.87ml)を加え、同温で一晩攪拌した。反応の進行が遅いため、5-メトキシ-3,4-ジヒドロ-2H-ピロール(120mg)及びトリエチルアミン(0.26ml)を加え、さらに室温で4時間攪拌した。反応液に4N塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 26%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無色無定形固体をメタノール(20ml)に溶解し、4N塩化水素ジオキサン溶液(0.5ml)を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物1.21g(収率60%)を無色無定形固体として得た。

40

50

リル／水）で精製した。得られた無定形固体を1 N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物622mg（収率70%）を無色無定形固体として得た。

【0366】

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.82 (2H, m), 2.00-2.15 (4H, m), 2.97 (2H, t, J=8.0), 3.53-3.64 (4H, m), 3.72 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.45 (2H, s), 4.50 (2H, d, J=6.0), 4.96 (1H, m), 6.46 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.44 (1H, d, J=10.0), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.67-7.75 (4H, m), 7.90 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1739, 1672, 1353, 1144.

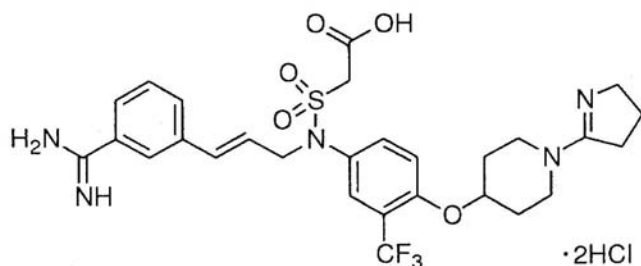
10

実施例78

N-[3-(3-アミノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-[1-(4,5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]-3-トリフルオロメチルフェニル]スルファモイル酢酸 2塩酸塩
(例示化合物番号613)

【0367】

【化25】



20

【0368】

実施例77(b)で得られたN-[3-(3-アミノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-[1-(4,5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]-3-トリフルオロメチルフェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩(471mg)を3 N 塩酸(20ml)に溶解し、60℃で5.5時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒:20%アセトニトリル／水)で精製した。得られた無定形固体を1 N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物404mg（収率89%）を無色無定形固体として得た。

30

【0369】

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.82 (2H, m), 2.00-2.15 (4H, m), 2.96 (2H, t, J=8.0), 3.49-3.64 (4H, m), 3.70 (2H, m), 4.19 (2H, s), 4.50 (2H, d, J=6.0), 4.95 (1H, m), 6.46 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.43 (1H, d, J=9.5), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.66-7.77 (4H, m), 7.89 (1H, s) ;

40

IR (KBr, cm^{-1}) : 1739, 1672, 1353, 1144.

実施例79

N-[3-(3-アミノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-[1-(2,3,4,5-テトラヒドロピリジン-6-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]-3-トリフルオロメチルフェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (例示化合物番号110)

実施例77(a)で得られたN-[3-(3-アミノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-(ピペリジン-4-イルオキシ)-3-トリフル

50

オロメチルフェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (900 mg) をエタノール (20 ml) に溶解し、室温で、オーガニック・プレパレーション・アンド・プロシージャーズ・インターナショナル、第24巻、第147頁 (1992年) [Org. Prep. Proced. Int., 24, 147 (1992)] に記載の方法に従いピペリジン-2-オンより合成された6-メトキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリジン (480 mg) 及びトリエチルアミン (0.98 ml) を加え、同温で一晩攪拌した。反応の進行が遅いため、6-エトキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリジン (480 mg) 及びトリエチルアミン (0.98 ml) を加え、室温で1日間攪拌した後、さらに40℃で1日間攪拌した。反応液に4N 塩化水素ジオキサン溶液 (2.5 ml) を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 25% アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を1N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 429 mg (収率 42%) を無色無定形固体として得た。

10

【0370】

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.64-1.85 (6H, m), 1.99-2.10 (2H, m), 2.70 (2H, m), 3.27-3.39 (2H, m), 3.53-3.73 (4H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.45 (2H, s), 4.50 (2H, d, J=6.0), 4.95 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.43 (1H, d, J=10.0), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.65-7.75 (4H, m), 7.88 (1H, s);

20

IR (KBr, cm^{-1}) : 1739, 1675, 1355, 1141.

実施例 80

N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [4- [1- (2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリジン-6-イル) ピペリジン-4-イルオキシ] -3-トリフルオロメチルフェニル] スルファモイル酢酸 2 塩酸塩 (例示化合物番号 614)

実施例 79 で得られた N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [4- [1- (2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリジン-6-イル) ピペリジン-4-イルオキシ] -3-トリフルオロメチルフェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (291 mg) を 3N 塩酸 (20 ml) に溶解し、60℃で5.5時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 22% アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を1N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 240 mg (収率 86%) を無色無定形固体として得た。

30

【0371】

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.63-1.85 (6H, m), 2.03 (2H, m), 2.70 (2H, m), 3.20-3.48 (2H, m), 3.52-3.76 (4H, m), 4.12 (2H, s), 4.50 (2H, d, J=6.0), 4.94 (1H, m), 6.46 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.56 (1H, d, J=16.0), 7.42 (1H, d, J=9.0), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.71 (1H, d, J=8.0), 7.73-7.78 (2H, m), 7.89 (1H, s);

40

IR (KBr, cm^{-1}) : 1732, 1675, 1352, 1143.

実施例 81

N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [4- [1- (3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-アゼピン-7-イル) ピペリジン-4-イルオキシ] -3-トリフルオロメチルフェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (例示化合物番号 111)

実施例 77 (a) で得られた N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [4- (ピペリジン-4-イルオキシ) -3-トリフルオロメチルフェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (900 mg) をエ

50

タノール (20 ml) に溶解し、室温で、7-メトキシ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-アゼピン (540 mg) 及びトリエチルアミン (0.98 ml) を加え、同温で一晩攪拌した。反応の進行が遅いため、7-メトキシ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-アゼピン (540 mg) 及びトリエチルアミン (0.98 ml) を加え、さらに室温で5時間攪拌した後、40℃で1日間攪拌した。反応液に4N 塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 30% アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を1N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 340 mg (収率 33%) を無色無定形固体として得た。

10

【0372】

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.52-1.67 (4H, m), 1.67-1.85 (4H, m), 2.06 (2H, m), 2.87 (2H, m), 3.48 (2H, m), 3.67-3.83 (4H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.46 (2H, s), 4.50 (2H, d, J=6.0), 4.97 (1H, m), 6.46 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.44 (1H, d, J=9.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.67-7.75 (4H, m), 7.90 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1739, 1675, 1354, 1142.

実施例 8 2

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-[1-(3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-アゼピン-7-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]-3-トリフルオロメチルフェニル]スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (例示化合物番号 615)

20

実施例 8 1 で得られた N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-[1-(3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-アゼピン-7-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]-3-トリフルオロメチルフェニル]スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (307 mg) を 3N 塩酸 (20 ml) に溶解し、60℃で6.5時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 23% アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を1N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 218 mg (収率 74%) を無色無定形固体として得た。

30

【0373】

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.46-1.67 (4H, m), 1.67-1.87 (4H, m), 2.07 (2H, m), 2.87 (2H, m), 3.42-3.52 (2H, m), 3.64-3.85 (4H, m), 4.27 (2H, s), 4.50 (2H, d, J=6.0), 4.96 (1H, m), 6.46 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.43 (1H, d, J=10.0), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.66-7.76 (4H, m), 7.89 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1733, 1676, 1351, 1144.

実施例 8 3

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-[1-(5, 6-ジヒドロ-2H-[1, 4]チアジン-3-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (例示化合物番号 28)

40

実施例 4 7 (a) で得られた N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (0.25 g) をエタノール (10 ml) に溶解し、室温で、インディアン・ジャーナル・オブ・ケミストリー、第10巻、第323頁 (1972年) [*Indian J. Chem.*, 10, 323 (1972)] に記載の方法に従い 3-チオモルホリンより合成された 5-エトキシ-3, 6-ジヒドロ-2H-[1, 4]チアジン (0.24 g) 及びトリエチルアミン (0.2

50

3 ml) を加え、同温で 4 時間攪拌した後、45℃で 3 時間攪拌し、室温で 11 時間放置した。さらに 45℃で 12 時間攪拌した後、室温で 11 時間放置した。反応液に 4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (2 ml) を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 20% アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をエタノール (4 ml) に溶解し、4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (1 ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 0.07 g (収率 24%) を無色無定形固体として得た。

【0374】

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.73-1.82 (2H, m), 2.02-2.10 (2H, m), 2.91-2.96 (2H, m), 3.59-3.91 (8H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.42 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.81-4.88 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=15.5, 6.0), 6.58 (1H, d, J=15.5), 7.33 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, d, J=9.0, 2.5), 7.51-7.60 (2H, m), 7.64-7.75 (2H, m), 7.87 (1H, s);

IR (KBr, cm⁻¹) : 1737, 1674, 1633, 1350, 1155.

実施例 84

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-[1-(2,3,5,6-テトラフルオロピリジン-4-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (例示化合物番号 1045)

実施例 47 (a) で得られた N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (930 mg) をエタノール (20 ml) に溶解し、室温で、2, 3, 5, 6-テトラフルオロピリジン (0.16 ml) 及びトリエチルアミン (0.64 ml) を加え、同温で 5 時間攪拌した。反応液に 4 N 塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 55% アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 893 mg (収率 81%) を無色無定形固体として得た。

【0375】

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.73-1.84 (2H, m), 2.01-2.12 (2H, m), 3.38-3.48 (2H, m), 3.59-3.69 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.42 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.80 (1H, m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.59 (1H, d, J=16.0), 7.31 (1H, d, J=9.0), 7.40 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.59 (1H, d, J=2.5), 7.66 (1H, d, J=8.0), 7.74 (1H, d, J=8.0), 7.86 (1H, s);

IR (KBr, cm⁻¹) : 1739, 1677, 1351, 1147.

実施例 85

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-[1-(2,3,5,6-テトラフルオロピリジン-4-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸 2 塩酸塩 (例示化合物番号 1063)

実施例 84 で得られた N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-[1-(2,3,5,6-テトラフルオロピリジン-4-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (356 mg) を 3 N 塩酸 (20 ml) 及び 4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (20 ml) の混合溶媒に溶解し、60℃で 8.5 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 40% アセトニトリル/水〜アセトニトリルのみ) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固さ

10

20

30

40

50

せた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 322mg (収率 94%) を無色無定形固体として得た。

【0376】

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1.72-1.84 (2H, m), 2.00-2.12 (2H, m), 3.38-3.48 (2H, m), 3.59-3.69 (2H, m), 4.21 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.79 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.31 (1H, d, J=9.0), 7.42 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.60 (1H, d, J=2.5), 7.66 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.86 (1H, s);

IR (KBr, cm⁻¹) : 1678, 1346, 1147.

実施例 86

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-[1-(N-エチルホルムイミドイル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩

(例示化合物番号 1081)

実施例 47 (a) で得られた N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (0.38g) をエタノール (20ml) に溶解し、室温で、アンゲバンテ・ケミイ、第 75 巻、第 790 頁 (1963 年) [Angew. Chem., 75, 790 (1963)] に記載の方法に従い N-エチルホルムアミドより合成されたメチル N-エチルホルムイミデート (0.09g) 及びトリエチルアミン (0.30ml) を加えた後、同温で 46 時間攪拌した。反応液に 4N 塩化水素ジオキサン溶液 (2ml) を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 20% アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をエタノール (5ml) に溶解し、4N 塩化水素ジオキサン溶液 (1ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 0.14g (収率 35%) を無色無定形固体として得た。

【0377】

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1.16-1.27 (6H, m), 1.72-1.88 (2H, m), 1.99-2.10 (2H, m), 3.40-3.48 (2H, m), 3.51-3.73 (4H, m), 4.19 (2H, q, J=7.5), 4.42 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=5.5), 4.79-4.85 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 5.5), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.32 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.52-7.59 (2H, m), 7.65-7.75 (2H, m), 7.87 (1H, s), 8.11 (1H, d, J=13.5);

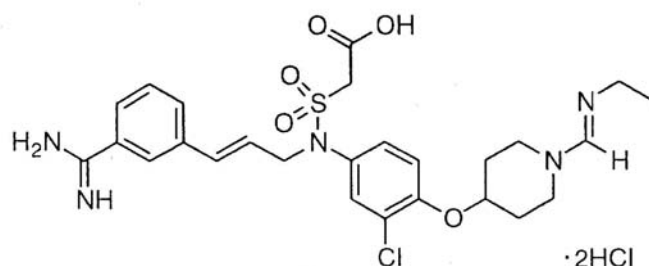
IR (KBr, cm⁻¹) : 1738, 1697, 1675, 1350, 1156.

実施例 87

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-[1-(N-エチルホルムイミドイル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸 2塩酸塩 (例示化合物番号 1099)

【0378】

【化 26】



【0379】

10

20

30

40

50

実施例 86 で得られた N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [3-クロロ-4- [1- (N-エチルホルムイミドイル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (0.38 g) を 3 N 塩酸 (14 ml) に溶解し、60 °C で 6 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：18 % アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸 (2 ml) に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 0.25 g (収率 67 %) を無色無定形固体として得た。

【0380】

10

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.19 (3H, t, J=7.0), 1.72-1.88 (2H, m), 1.98-2.09 (2H, m), 3.51-3.79 (6H, m), 4.28 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.80-4.87 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.32 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, dd, J=9.0, 2.0), 7.52-7.60 (2H, m), 7.68-7.75 (2H, m), 7.89 (1H, s), 8.13 (1H, d, J=13.5) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1731, 1698, 1677, 1347, 1155.

実施例 88

N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [3-クロロ-4- [1- (4, 5-ジヒドロオキサゾール-2-イル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩
(例示化合物番号 1009)

20

実施例 47 (a) で得られた N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [3-クロロ-4- (ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (0.75 g) をエタノール (25 ml) に溶解し、室温で、ヨーロピアン・ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー、第 10 巻、第 2645 頁 (1999 年) [*Eur. J. Org. Chem.*, 10, 2645 (1999)] に記載の方法に従い 2-オキサゾリドンより合成された 2-エトキシ-4, 5-ジヒドロオキサゾール (0.28 g) 及びトリエチルアミン (0.68 ml) を加え、同温で 22 時間攪拌した。反応液に 4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (5 ml) を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：23 % アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をエタノール (10 ml) に溶解し、4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (2 ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 0.56 g (収率 67 %) を無色無定形固体として得た。

30

【0381】

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.75-1.86 (2H, m), 1.98-2.10 (2H, m), 3.51-3.78 (4H, m), 3.85 (2H, t, J=8.5), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.42 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.76-4.85 (3H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.32 (1H, d, J=9.0), 7.40 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.52-7.60 (2H, m), 7.69 (1H, d, J=7.5), 7.73 (1H, d, J=7.5), 7.87 (1H, s) ;

40

MS (FAB, M^+ -2HCl) : 604.

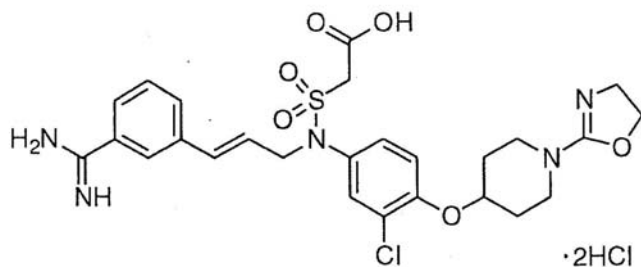
実施例 89

N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [3-クロロ-4- [1- (4, 5-ジヒドロオキサゾール-2-イル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸 2 塩酸塩

(例示化合物番号 1027)

【0382】

【化 2 7】



10

【0383】

実施例 88 で得られた N-〔3-（3-アミジノフェニル）-2-（E）-プロペニル〕-N-〔3-クロロ-4-〔1-（4, 5-ジヒドロオキサゾール-2-イル）ピペリジン-4-イルオキシ〕フェニル〕スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩（0.29 g）を 3 N 塩酸（12 ml）に溶解し、60℃で 10 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：17% アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸（2 ml）に溶解した後、これを減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 0.23 g（収率 82%）を無色無定形固体として得た。

20

【0384】

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.76-1.87 (2H, m), 1.98-2.10 (2H, m), 3.51-3.78 (4H, m), 3.85 (2H, t, J=8.5), 4.28 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=5.5), 4.77-4.84 (3H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 5.5), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.31 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.52-7.61 (2H, m), 7.68 (1H, d, J=7.5), 7.73 (1H, d, J=7.5), 7.88 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1733, 1685, 1349, 1155.

実施例 90

N-〔3-（3-アミジノフェニル）-2-（E）-プロペニル〕-N-〔3-クロロ-4-（トロパン-3-イルオキシ）フェニル〕スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩（例示化合物番号 1117）

30

参考例 126 で得られた N-〔3-クロロ-4-（トロパン-3-イルオキシ）フェニル〕-N-〔3-（3-シアノフェニル）-2-（E）-プロペニル〕スルファモイル酢酸エチル（1.30 g）をジクロロメタン（25 ml）及びエタノール（35 ml）の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で 3.5 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール（25 ml）に溶解し、塩化アンモニウム水溶液（0.40 g を水 5 ml に溶解）及び 28% アンモニア水（0.90 ml）を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取 HPLC（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：22% アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体をエタノール（15 ml）に溶解し、4 N 塩化水素ジオキサン溶液（1.40 ml）を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 1.07 g（収率 70%）を無色無定形固体として得た。

40

【0385】

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 2.05-2.30 (8H, m), 2.66 (3H, s), 3.94 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.40 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.84 (1H, m), 6.43 (1H, dt, J=6.0, 16.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.35-7.45 (2H, m), 7.50-7.60 (2H, m), 7.69 (1H, m), 7.73 (1H, m), 7.88 (1H, m);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1737, 1675.

50

実施例 9 1

N-〔3-（3-アミジノフェニル）-2-（E）-プロペニル〕-N-〔3-クロロ-4-（トロパン-3-イルオキシ）フェニル〕スルファモイル酢酸 2 塩酸塩（例示化合物番号 1 1 3 5）

実施例 9 0 で得られた N-〔3-（3-アミジノフェニル）-2-（E）-プロペニル〕-N-〔3-クロロ-4-（トロパン-3-イルオキシ）フェニル〕スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩（7 0 0 m g）を 3 N 塩酸（2 0 m l）に溶解し、6 0 °C で 4 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取 H P L C（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：1 5 % アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸（3 . 3 m l）及び水（1 0 m l）に溶解した後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 5 8 0 m g（収率 8 6 %）を無色無定形固体として得た。

10

【0 3 8 6】

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 2.05-2.30 (8H, m), 2.66 (3H, s), 3.93 (2H, m), 4.27 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.83 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=6.0, 16.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.35-7.45 (2H, m), 7.50-7.60 (2H, m), 7.68 (1H, m), 7.73 (1H, m), 7.87 (1H, m);

IR (KBr, cm⁻¹) : 1732, 1675.

実施例 9 2

N-〔3-（3-アミジノフェニル）-2-（E）-プロペニル〕-N-〔3-クロロ-4-〔1-（3, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-2 H-アゾニン-9-イル）ピペリジン-4-イルオキシ〕フェニル〕スルファモイル酢酸 2 塩酸塩（例示化合物番号 1 1 7 1）

20

実施例 4 7（a）で得られた N-〔3-（3-アミジノフェニル）-2-（E）-プロペニル〕-N-〔3-クロロ-4-（ピペリジン-4-イルオキシ）フェニル〕スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩（0 . 7 8 g）をエタノール（2 0 m l）に溶解し、室温で、オーガニック・プレパレーション・アンド・プロシージャーズ・インターナショナル、第 2 4 巻、第 1 4 7 頁（1 9 9 2 年）[*Org. Prep. Proced. Int.*, 24, 147 (1992)]に記載の方法に従いアゾナン-2-オンより合成された 9-メトキシ-3, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-2 H-アゾニン（0 . 8 0 g）及びトリエチルアミン（0 . 7 1 m l）を加えた後、同温で 1 8 時間攪拌した。反応の進行が遅いため、9-メトキシ-3, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-2 H-アゾニン（0 . 2 9 g）及びトリエチルアミン（0 . 5 3 m l）を加え、さらに 7 2 時間攪拌した。反応液に 4 N 塩化水素ジオキサン溶液（5 m l）を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取 H P L C（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：3 0 % アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体をエタノール（5 m l）に溶解し、4 N 塩化水素ジオキサン溶液（2 m l）を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、N-〔3-（3-アミジノフェニル）-2-（E）-プロペニル〕-N-〔3-クロロ-4-〔1-（3, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-2 H-アゾニン-9-イル）ピペリジン-4-イルオキシ〕フェニル〕スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩及び不純物の混合物 0 . 2 8 g を無色無定形固体として得た。

30

40

【0 3 8 7】

次いで、この混合物を 3 N 塩酸（1 0 m l）に溶解し、5 0 °C で 6 時間攪拌した後、室温で 6 1 時間放置し、5 0 °C でさらに 7 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取 H P L C（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：2 3 % アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸（2 m l）に溶解した後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 0 . 0 9 g（収率 5 8 %）を無色無定形固体として得た。

50

【0388】

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.38-1.81 (12H, m), 2.00-2.09 (2H, m), 2.78-2.85 (2H, m), 3.48-3.57 (2H, m), 3.59-3.72 (2H, m), 3.73-3.86 (2H, m), 4.27 (2H, s), 4.46 (2H, d, $J=5.5$), 4.80-4.88 (1H, m), 6.44 (1H, dt, $J=16.0, 5.5$), 6.57 (1H, d, $J=16.0$), 7.31 (1H, d, $J=9.0$), 7.40 (1H, dd, $J=9.0, 2.5$), 7.51-7.60 (2H, m), 7.64-7.75 (2H, m), 7.87 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1733, 1675, 1627, 1352, 1156.

実施例 9 3

N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E)-プロペニル] -N- [4- [1- (4, 5-ジヒドロオキサゾール-2-イル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

10

(例示化合物番号 1011)

実施例 5 9 (a) で得られた N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E)-プロペニル] -N- [4- (ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (533 mg) をエタノール (10 ml) に溶解し、室温で、ヨーロピアン・ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー、第 10 巻、第 2645 頁 (1999 年) [Eur. J. Org. Chem., 10, 2645 (1999)] に記載の方法に従い 2-オキサゾリドンより合成された 2-エトキシ-4, 5-ジヒドロオキサゾール (235 mg) 及びトリエチルアミン (0.43 ml) を加え、同温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 22% アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をエタノール (5 ml) に溶解し、4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (0.36 ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 278 mg (収率 47%) を無色無定形固体として得た。

20

【0389】

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, $J=7.0$), 1.66-1.80 (2H, m), 1.94-2.10 (2H, m), 3.62-3.82 (4H, m), 3.85 (2H, t, $J=8.5$), 4.20 (2H, q, $J=7.0$), 4.34 (2H, s), 4.44 (2H, d, $J=6.0$), 4.68 (1H, m), 4.79 (2H, t, $J=8.5$), 6.44 (1H, dt, $J=16.0, 6.0$), 6.56 (1H, d, $J=16.0$), 7.04 (2H, d, $J=9.0$), 7.39 (2H, d, $J=9.0$), 7.54 (1H, t, $J=8.0$), 7.70 (2H, m), 7.88 (1H, s) ;

30

MS (FAB, $M+2\text{HCl}$) : 570.

実施例 9 4

N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E)-プロペニル] -N- [4- [1- (4, 5-ジヒドロオキサゾール-2-イル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸 2 塩酸塩 (例示化合物番号 1029)

実施例 9 3 で得られた N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E)-プロペニル] -N- [4- [1- (4, 5-ジヒドロオキサゾール-2-イル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (272 mg) を 3 N 塩酸 (10 ml) に溶解し、60°C で 5 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 15% アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸 (4 ml) に溶解した後、これを減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 209 mg (収率 80%) を無色無定形固体として得た。

40

【0390】

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.65-1.81 (2H, m), 1.97-2.10 (2H, m), 3.43-3.62 (4H, m), 3.85 (2H, t, $J=8.5$), 4.21 (2H, s), 4.44 (2H, d, $J=6.0$), 4.68 (1H, m), 4.79 (2H, t, $J=8.5$), 6.44 (1H, dt, $J=16.0, 6.0$), 6.55 (1H, d, $J=16.0$), 7.03 (2H, d, $J=9.0$), 7.39 (2H, d, $J=9.0$), 7.54 (1H, t, $J=8.0$), 7.70 (2H, m), 7.88 (1H, s) ;

50

IR (KBr, cm^{-1}) : 1687, 1346, 1156.

実施例 97

N- [3- (3-アミノフェニル) -2-フルオロ-2- (Z) -プロペニル] -N- [4- [1- (4, 5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

(例示化合物番号 1462)

(a) N- [3- (3-アミノフェニル) -2-フルオロ-2- (Z) -プロペニル] -N- [4- (ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例 131 で得られた N- [4- (1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] -N- [3- (3-シアノフェニル) -2-フルオロ-2- (Z) -プロペニル] スルファモイル酢酸エチル (1.41 g) をジクロロメタン (25 ml) 及びエタノール (25 ml) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で 10 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (30 ml) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (0.25 g を水 10 ml に溶解) 及び 28% アンモニア水 (0.47 ml) を加えた後、室温で 8 時間放置した。反応液に 4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (1 ml) を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 20% アセトニトリル/水) で精製することにより、標記化合物 1.00 g (収率 75%) を無色無定形固体として得た。

10

20

【0391】

^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.24 (3H, t, $J=7.0$), 1.81 (2H, m), 2.08 (2H, m), 3.06 (2H, m), 3.22 (2H, m), 4.20 (2H, q, $J=7.0$), 4.36 (2H, s), 4.56 (2H, d, $J=16.5$), 4.65 (1H, m), 5.94 (1H, d, $J=39.0$), 7.05 (2H, d, $J=9.5$), 7.40 (2H, d, $J=9.5$), 7.56 (1H, d, $J=8.0$), 7.74 (2H, m), 7.81 (1H, s).

(b) N- [3- (3-アミノフェニル) -2-フルオロ-2- (Z) -プロペニル] -N- [4- [1- (4, 5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

30

実施例 97 (a) で得られた N- [3- (3-アミノフェニル) -2-フルオロ-2- (Z) -プロペニル] -N- [4- (ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル (1.27 g) をエタノール (50 ml) に溶解し、室温でオーガニック・プレパレーション・アンド・プロシージャーズ・インターナショナル、第 24 巻、第 147 頁 (1992 年) [Org. Prep. Proc. ed. Int., 24, 147 (1992)] に記載の方法に従い 2-ピロリジノンより合成された 5-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-ピロール (0.73 g) 及びトリエチルアミン (2.10 ml) を加え、同温で 4 時間攪拌した後、5-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-ピロール (0.73 g) 及びトリエチルアミン (2.10 ml) を加え、さらに一晩放置した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 20% アセトニトリル/水) で精製し、得られた無定形固体をエタノール (5 ml) に溶解し、4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (0.80 ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 0.60 g (収率 37%) を無色無定形固体として得た。

40

【0392】

^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.24 (3H, t, $J=7.0$), 1.68-1.82 (2H, m), 2.02-2.13 (4H, m), 2.97 (2H, t, $J=8.0$), 3.47-3.53 (1H, m), 3.58-3.73 (4H, m), 3.85-3.92 (1H, m), 4.21 (2H, q, $J=7.0$), 4.37 (2H, s), 4.60 (2H, d, $J=16.0$), 4.71 (1H, m), 5.95 (1H, d, $J=39.0$), 7.07 (2H, d, $J=9.0$), 7.41 (2H, d, $J=9.0$), 7.59 (1H, t, $J=8.0$), 7.70 (1H, d, $J=8.0$), 7.76 (1H, d,

50

$J=8.0$), 7.82 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1672, 1354, 1161.

実施例 9 8

N-〔3- (3-アミジノフェニル) -2-フルオロ-2- (Z)-プロペニル〕-N-〔4-〔1- (4, 5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル) ピペリジン-4-イルオキシ〕フェニル〕スルファモイル酢酸 2 塩酸塩

(例示化合物番号 1 4 8 4)

実施例 9 7 (b) で得られた N-〔3- (3-アミジノフェニル) -2-フルオロ-2- (Z)-プロペニル〕-N-〔4-〔1- (4, 5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル) ピペリジン-4-イルオキシ〕フェニル〕スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (0.47 g) を 3 N 塩酸 (20 ml) に溶解し、70 °C で 2.5 時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 15% アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸 (2.5 ml) に溶解し、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 0.39 g (収率 86%) を無色無定形固体として得た。

10

【0 3 9 3】

^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.68-1.81 (2H, m), 2.02-2.14 (4H, m), 2.96 (2H, t, $J=8.0$), 3.44-3.74 (6H, m), 4.23 (2H, s), 4.59 (2H, d, $J=16.0$), 4.71 (1H, m), 5.95 (1H, d, $J=39.0$), 7.06 (2H, d, $J=9.0$), 7.42 (2H, d, $J=9.0$), 7.59 (1H, t, $J=8.0$), 7.68 (1H, d, $J=8.0$), 7.76 (1H, d, $J=8.0$), 7.81 (1H, s);

20

IR (KBr, cm^{-1}) : 1672, 1352, 1158.

実施例 9 9

N-〔3- (3-アミジノフェニル) -2-フルオロ-2- (Z)-プロペニル〕-N-〔3-カルバモイル-4-〔1- (4, 5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル) ピペリジン-4-イルオキシ〕フェニル〕スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (例示化合物番号 1 4 7 2)

(a) N-〔3- (3-アミジノフェニル) -2-フルオロ-2- (Z)-プロペニル〕-N-〔3-カルバモイル-4- (ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル〕スルファモイル酢酸エチル

30

参考例 1 3 2 で得られた N-〔4- (1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ) -3-カルバモイルフェニル〕-N-〔3- (3-シアノフェニル) -2-フルオロ-2- (Z)-プロペニル〕スルファモイル酢酸エチル (4.30 g) をジクロロメタン (35 ml) 及びエタノール (35 ml) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で 3 時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (30 ml) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (0.80 g を水 5 ml に溶解) 及び 28% アンモニア水 (1.80 ml) を加えた後、室温で一晩放置した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 15% アセトニトリル/水) で精製することにより標記化合物 2.20 g (収率 58%) を無色無定形固体として得た。

40

【0 3 9 4】

^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.24 (3H, t, $J=7.0$), 1.88-1.96 (2H, m), 2.09-2.17 (2H, m), 3.02-3.09 (2H, m), 3.17-3.24 (2H, m), 4.21 (2H, q, $J=7.0$), 4.40 (2H, s), 4.62 (2H, d, $J=16.0$), 4.81 (1H, m), 5.98 (1H, d, $J=38.0$), 7.26 (1H, d, $J=9.0$), 7.51 (1H, dd, $J=9.0, 3.0$), 7.57-7.71 (2H, m), 7.73-7.78 (2H, m), 7.81 (1H, s).

(b) N-〔3- (3-アミジノフェニル) -2-フルオロ-2- (Z)-プロペニル〕-N-〔3-カルバモイル-4-〔1- (4, 5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル) ピペリジン-4-イルオキシ〕フェニル〕スルファモイ

50

ル酢酸エチル 2 塩酸塩

実施例 99 (a) で得られた N- [3- (3-アミジノフェニル) -2-フルオロ-2- (Z)-プロペニル] -N- [3-カルバモイル-4- (ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル (1.20 g) をエタノール (40 ml) に溶解し、室温でオーガニック・プレパレーション・アンド・プロシージャーズ・インターナショナル、第 24 巻、第 147 頁 (1992 年) [Org. Prep. Proced. Int., 24, 147 (1992)] に記載の方法に従い 2-ピロリジノンより合成された 5-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-ピロール (0.64 g) 及びトリエチルアミン (1.80 ml) を加え、同温で 1 時間攪拌した後、一晩放置した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 15% アセトニトリル/水) で精製し、得られた無定形固体をエタノール (5 ml) に溶解し、4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (1.60 ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 0.40 g (収率 26%) を無色無定形固体として得た。

10

【0395】

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1.24 (3H, t, J=7.0), 1.81-1.92 (2H, m), 2.02-2.14 (4H, m), 2.96 (2H, t, J=8.0), 3.48-3.88 (6H, m), 4.21 (2H, q, J=7.0), 4.40 (2H, s), 4.62 (2H, d, J=16.0), 4.87 (1H, m), 5.98 (1H, d, J=39.0), 7.30 (1H, d, J=9.0), 7.49-7.63 (2H, m), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.74-7.82 (3H, m);

20

IR (KBr, cm⁻¹) : 1669, 1354, 1156.

実施例 100

N- [3- (3-アミジノフェニル) -2-フルオロ-2- (Z)-プロペニル] -N- [3-カルバモイル-4- [1- (4, 5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸 2 塩酸塩 (例示化合物番号 1494)

実施例 99 (b) で得られた N- [3- (3-アミジノフェニル) -2-フルオロ-2- (Z)-プロペニル] -N- [3-カルバモイル-4- [1- (4, 5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル (0.27 g) を 3 N 塩酸 (20 ml) に溶解し、70 °C で 2.5 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 10% アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸 (1.2 ml) に溶解し、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 0.20 g (収率 77%) を無色無定形固体として得た。

30

【0396】

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1.82-1.93 (2H, m), 2.02-2.15 (4H, m), 2.96 (2H, t, J=8.0), 3.48-3.73 (5H, m), 3.78-3.88 (1H, m), 4.27 (2H, s), 4.62 (2H, d, J=16.0), 4.87 (1H, m), 5.98 (1H, d, J=39.0), 7.30 (1H, d, J=9.0), 7.49-7.71 (3H, m), 7.73-7.83 (3H, m);

40

IR (KBr, cm⁻¹) : 1670, 1352, 1156.

実施例 101

N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E)-プロペニル] -N- [3-カルバモイル-4- [1- (4, 5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] メタンスルホンアミド 2 塩酸塩

(例示化合物番号 1384)

(a) N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E)-プロペニル] -N- [3-カルバモイル-4- (ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] メタンスルホンアミド 2 塩酸塩

参考例 134 で得られた N- [4- (1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン

50

－４－イルオキシ）－３－カルバモイルフェニル］－Ｎ－〔３－（３－シアノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル〕メタンスルホンアミド（１．０１ｇ）をジクロロメタン（７．５ｍｌ）及びエタノール（７．５ｍｌ）の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で４時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール（１５ｍｌ）に溶解し、塩化アンモニウム水溶液（０．２４ｇを水３ｍｌに溶解）及び２８％アンモニア水（０．４３ｍｌ）を加えた後、室温で一晩放置した。反応液を減圧下濃縮し、残渣にエタノール（１０ｍｌ）及び４Ｎ塩化水素ジオキサン溶液（２ｍｌ）を加えた後、再び減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（ＹＭＣ-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：１０％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体をエタノール（１０ｍｌ）に溶解し、４Ｎ塩化水素ジオキサン溶液（２ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物０．９５ｇ（収率９８％）を淡黄色無定形固体として得た。

10

【０３９７】

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1.87-1.97 (2H, m), 2.08-2.18 (2H, m), 3.06 (3H, s), 3.14-3.25 (2H, m), 3.65-3.74 (2H, m), 4.45 (2H, d, J=6.0), 4.80 (1H, m), 6.46 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.59 (1H, d, J=16.0), 7.23 (1H, d, J=9.0), 7.48-7.59 (2H, m), 7.68-7.75 (3H, m), 7.90 (1H, s);

(b) N-〔3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル〕-N-〔3-カルバモイル-4-[1-(4,5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル〕メタンスルホンアミド 2塩酸塩

20

実施例１０１（a）で得られたN-〔3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル〕-N-〔3-カルバモイル-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル〕メタンスルホンアミド 2塩酸塩（０．９５ｇ）をエタノール（１５ｍｌ）に溶解し、室温で、オーガニック・プレパレーション・アンド・プロシージャーズ・インターナショナル、第２４巻、第１４７頁（１９９２年）[*Org. Prep. Proced. Int.*, 24, 147 (1992)]に記載の方法に従い２-ピロリジノンより合成された５-メトキシ-３,４-ジヒドロ-２H-ピロール（０．５２ｇ）及びトリエチルアミン（１．２０ｍｌ）を加え、同温で一晩放置した後、５-メトキシ-３,４-ジヒドロ-２H-ピロール（０．１７ｇ）及びトリエチルアミン（０．２４ｍｌ）を加え、さらに６時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣にエタノール（１０ｍｌ）及び４Ｎ塩化水素ジオキサン溶液（４ｍｌ）を加えた後、再び減圧下濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（ＹＭＣ-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：１０％アセトニトリル／水）で精製し、得られた無定形固体を１Ｎ塩酸（５ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物０．６７ｇ（収率６３％）を無色無定形固体として得た。

30

【０３９８】

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1.79-1.92 (2H, m), 2.02-2.14 (4H, m), 2.99 (2H, t, J=8.0), 3.37 (3H, s), 3.41-3.58 (4H, m), 3.82-3.90 (2H, m), 4.46 (2H, d, J=6.0), 4.86 (1H, m), 6.47 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.59 (1H, d, J=16.0), 7.26 (1H, d, J=9.0), 7.49-7.58 (2H, m), 7.67-7.77 (3H, m), 7.91 (1H, s);

40

IR (KBr, cm⁻¹) : 1669, 1334, 1151.

実施例１０２

N-〔3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル〕-N-〔3-カルバモイル-4-[1-(4,5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル〕エタンスルホンアミド 2塩酸塩

（例示化合物番号１４０６）

50

(a) N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-カルバモイル-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]エタンスルホンアミド 2塩酸塩

参考例 135 で得られた N-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-カルバモイルフェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]エタンスルホンアミド (1.08 g) をジクロロメタン (8 ml) 及びエタノール (8 ml) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で 4 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (16 ml) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (0.26 g を水 3 ml に溶解) 及び 28% アンモニア水 (0.46 ml) を加えた後、室温で一晩放置した。反応液を減圧下濃縮し、残渣にエタノール (10 ml) 及び 4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (2 ml) を加えた後、再び減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 10% アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をエタノール (10 ml) に溶解し、4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (2 ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 0.68 g (収率 64%) を淡黄色無定形固体として得た。

10

【0399】

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1.26 (3H, t, J=7.5), 1.86-1.94 (2H, m), 2.07-2.14 (2H, m), 3.01-3.09 (2H, m), 3.13-3.23 (4H, m), 4.45 (2H, d, J=6.0), 4.77 (1H, m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.55 (1H, d, J=16.0), 7.20 (1H, d, J=9.0), 7.46-7.75 (5H, m), 7.87 (1H, s).

20

(b) N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-カルバモイル-4-[1-(4,5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]エタンスルホンアミド 2塩酸塩

実施例 102 (a) で得られた N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-カルバモイル-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]エタンスルホンアミド 2塩酸塩 (0.68 g) をエタノール (15 ml) に溶解し、室温で、オーガニック・プレパレーション・アンド・プロシージャーズ・インターナショナル、第 24 巻、第 147 頁 (1992 年) [Org. Prep. Proced. Int., 24, 147 (1992)] に記載の方法に従い 2-ピロリジノンより合成された 5-メトキシ-3,4-ジヒドロ-2H-ピロール (0.36 g) 及びトリエチルアミン (0.85 ml) を加え、同温で一晩放置した後、5-メトキシ-3,4-ジヒドロ-2H-ピロール (0.19 g) 及びトリエチルアミン (0.34 ml) を加え、さらに 5 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣にエタノール (10 ml) 及び 4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (4 ml) を加えた後、再び減圧下濃縮した。残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 10% アセトニトリル/水) で精製し、得られた無定形固体を 1 N 塩酸 (8 ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 0.56 g (収率 73%) を淡茶色無定形固体として得た。

30

40

【0400】

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1.27 (3H, t, J=7.5), 1.79-1.91 (2H, m), 2.02-2.14 (4H, m), 2.97 (2H, t, J=7.0), 3.21 (2H, q, J=7.5), 3.47-3.73 (5H, m), 3.90 (1H, m), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.86 (1H, m), 6.46 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.26 (1H, d, J=9.0), 7.49-7.58 (2H, m), 7.69-7.76 (3H, m), 7.92 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}): 1671, 1331, 1146.

実施例 103

50

N-〔3-（3-アミジノフェニル）-2-（E）-プロペニル〕-N-〔3-カルバモイル-4-〔1-（4, 5-ジヒドロオキサゾール-2-イル）ピペリジン-4-イルオキシ〕フェニル〕メタンスルホンアミド 2塩酸塩

（例示化合物番号1211）

実施例101（a）で得られたN-〔3-（3-アミジノフェニル）-2-（E）-プロペニル〕-N-〔3-カルバモイル-4-（ピペリジン-4-イルオキシ）フェニル〕メタンスルホンアミド（0.32g）をメタノール（15ml）に溶解し、室温で、ヨーロピアン・ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー、第10巻、第2645頁（1999年）[*Eur. J. Org. Chem.*, 10, 2645 (1999)]に記載の方法に従い2-オキサゾリドンより合成された2-エトキシ-4, 5-ジヒドロオキサゾール（0.21g）及びトリエチルアミン（0.56ml）を加え、同温で2時間攪拌した後、一晩放置した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：12%アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を1N塩酸（2.0ml）に溶解した後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物0.11g（収率26%）を無色無定形固体として得た。

10

【0401】

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1.78-1.92 (2H, m), 1.98-2.11 (2H, m), 3.06 (3H, s), 3.47-3.88 (6H, m), 4.45 (2H, d, J=5.5), 4.76-4.85 (3H, m), 6.47 (1H, dt, J=16.0, 5.5), 6.59 (1H, d, J=16.0), 7.25 (1H, d, J=9.0), 7.49-7.58 (2H, m), 7.67-7.76 (3H, m), 7.91 (1H, s);

20

IR (KBr, cm⁻¹) : 1686, 1334, 1151.

実施例104

N-〔3-（3-アミジノフェニル）-2-（E）-プロペニル〕-N-〔3-カルバモイル-4-〔1-（4, 5-ジヒドロチアゾール-2-イル）ピペリジン-4-イルオキシ〕フェニル〕メタンスルホンアミド 2塩酸塩

（例示化合物番号1269）

実施例101（a）で得られたN-〔3-（3-アミジノフェニル）-2-（E）-プロペニル〕-N-〔3-カルバモイル-4-（ピペリジン-4-イルオキシ）フェニル〕メタンスルホンアミド（0.32g）をテトラヒドロフラン（3ml）、1, 4-ジオキサン（3ml）及び水（3ml）の混合溶媒に溶解し、氷冷下、2-クロロイソチオシアネート（0.05ml）及びトリエチルアミン（0.07ml）を加え、室温で1.5時間攪拌した後、一晩放置した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：12%アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を1N塩酸（1.2ml）に溶解した後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物0.15g（収率59%）を無色無定形固体として得た。

30

【0402】

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1.82-1.93 (2H, m), 2.02-2.12 (2H, m), 3.06 (3H, s), 3.52-3.63 (3H, m), 3.68-3.82 (2H, m), 3.91-4.02 (3H, m), 4.45 (2H, d, J=6.0), 4.85 (1H, m), 6.47 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.59 (1H, d, J=16.0), 7.25 (1H, d, J=9.0), 7.49-7.58 (2H, m), 7.68-7.76 (3H, m), 7.91 (1H, s);

40

IR (KBr, cm⁻¹) : 1673, 1632, 1333, 1151.

実施例105

N-〔3-クロロ-4-（1-メチルピペリジン-4-イルオキシ）フェニル〕-N-〔3-〔3-（エトキシカルボニルアミノ）（イミノ）メチルフェニル〕-2-（E）-プロペニル〕スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩

4-ニトロフェノール（1.00g）をジクロロメタン（20ml）に溶解し、氷冷下、クロロギ酸エチル（0.70ml）及びピリジン（0.70ml）を

50

滴下した後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水、飽和硫酸水素カリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去することで得られた白色固体をヘキサンで濾取することにより、4-ニトロフェニル炭酸エチル 1.44 g (収率 95%) を白色固体として得た。

【0403】

実施例 1 で得られた N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-[1-メチルピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (0.42 g) を水 (5 ml) に溶解し、4-ニトロフェニル炭酸エチルのジクロロメタン溶液 (0.14 g をジクロロメタン 5 ml に溶解) 及び炭酸水素ナトリウム (0.11 g) を加えた後、室温で 3 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/エタノール = 1/1) で精製した。得られた無定形固体をエタノール (5 ml) に溶解し、1 N 塩酸 (1.4 ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 0.36 g (収率 78%) を無色無定形固体として得た。

【0404】

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.33 (3H, t, J=7.0), 1.90-2.07 (2H, m), 2.15-2.25 (2H, m), 2.74 (3H, m), 3.00-3.10 (2H, m), 3.33 (1H, m), 3.40-3.50 (1H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.35 (2H, q, J=7.0), 4.42 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.62 及び 4.87 (計 1H, 各 m), 6.42 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.59 (1H, d, J=16.0), 7.31 (1H, m), 7.40 (1H, m), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.59 (1H, m), 7.66 (1H, d, J=8.0), 7.75 (1H, d, J=8.0), 7.86 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1742, 1674, 1354, 1157.

実施例 106

N-[3-クロロ-4-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-N-[3-[3-(イミノ)(4-メトキシフェノキシカルボニルアミノ)メチルフェニル]-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

4-メトキシフェノール (1.00 g) をジクロロメタン (20 ml) に溶解し、氷冷下、クロロギ酸 4-メトキシフェニル (1.25 ml) 及びピリジン (0.72 ml) を滴下した後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮乾固させることにより、二炭酸ビス(4-メトキシフェニル) 2.37 g (収率定量的) を白色固体として得た。

【0405】

実施例 1 で得られた N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-[1-メチルピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (0.50 g) を水 (10 ml) に溶解し、二炭酸ビス(4-メトキシフェニル)のジクロロメタン溶液 (0.22 g をジクロロメタン 10 ml に溶解) 及び炭酸水素ナトリウム (0.14 g) を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液に水及び炭酸水素ナトリウムを加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/エタノール = 5/2

）で精製した。得られた無定形固体をエタノール（5 ml）に溶解し、1 N 塩酸（1.6 ml）を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 0.42 g（収率 67%）を無色無定形固体として得た。

【0406】

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.83-1.93 (1H, m), 2.00-2.18 (2H, m), 2.20-2.27 (1H, m), 2.76 (3H, m), 3.00-3.10 (2H, m), 3.30-3.50 (2H, m), 3.77 (3H, s), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.42 (2H, s), 4.48 (2H, d, J=6.0), 4.60及び4.85 (計1H, 各m), 6.39 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.59 (1H, d, J=16.0), 6.99 (2H, d, J=9.0), 7.17 (2H, d, J=9.0), 7.31 (1H, m), 7.41 (1H, m), 7.51 (1H, t, J=7.5), 7.60 (1H, m), 7.69 (1H, d, J=7.5), 7.80 (1H, d, J=7.5), 7.97 (1H, s);

10

IR (KBr, cm^{-1}) : 1740, 1671, 1354, 1161.

実施例 107

N-[3-[3-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)(イミノ)メチルフェニル]-2-(*E*)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル

実施例1で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(*E*)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-[1-メチルピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (0.43 g) を水 (10 ml) に溶解し、二炭酸ジ(*t*-ブチル)のジクロロメタン溶液 (0.15 gをジクロロメタン10 mlに溶解) 及び炭酸水素ナトリウム (0.12 g) を加えた後、室温で5時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/エタノール=5/1) で精製することにより、標記化合物 0.36 g (収率 81%) を無色無定形固体として得た。

20

【0407】

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.35 (3H, t, J=7.0), 1.54 (9H, s), 1.87-1.96 (2H, m), 1.97-2.06 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.39 (2H, m), 2.68 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.41 (1H, m), 4.44 (2H, d, J=6.5), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.42 (1H, d, J=16.0), 6.91 (1H, d, J=9.0), 7.29 (1H, m), 7.34 (1H, t, J=8.0), 7.45 (1H, d, J=8.0), 7.52 (1H, d, J=2.5), 7.66 (1H, d, J=8.0), 7.78 (1H, s);

30

IR (KBr, cm^{-1}) : 1740, 1655, 1365, 1163.

実施例 108

N-[3-クロロ-4-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-N-[3-[3-(4-フルオロフェノキシカルボニルアミノ)(イミノ)メチルフェニル]-2-(*E*)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル

40

4-フルオロフェノール (2.00 g) をジクロロメタン (40 ml) に溶解し、氷冷下、クロロギ酸4-フルオロフェニルのジクロロメタン溶液 (2.35 mlをジクロロメタン5 mlに溶解) 及びピリジン (1.59 ml) を滴下した後、室温で1.5時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣に飽和食塩水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去することで得られた白色固体をヘキサンで濾取することにより、二炭酸ビス(4-フルオロフェニル) 4.25 g (収率 95%) を白色固体として得た。

【0408】

実施例1で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(*E*)-プロ

50

ペニル] -N- [3-クロロ-4-[1-メチルピペリジン-4-イルオキシ]フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (0.50 g) を水 (10 ml) に溶解し、二炭酸ビス (4-フルオロフェニル) のジクロロメタン溶液 (0.20 g をジクロロメタン 10 ml に溶解) 及び炭酸水素ナトリウム (0.20 g) を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/エタノール = 1/1) で精製することにより、標記化合物 0.47 g (収率 85%) を無色無定形固体として得た。

10

【0409】

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.36 (3H, t, $J=7.0$), 1.86-1.95 (2H, m), 1.95-2.04 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.35 (2H, m), 2.66 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, $J=7.0$), 4.40 (1H, m), 4.46 (2H, d, $J=6.5$), 6.26 (1H, dt, $J=16.0, 6.5$), 6.47 (1H, d, $J=16.0$), 6.91 (1H, d, $J=9.0$), 7.08 (2H, m), 7.17 (2H, m), 7.31 (1H, dd, $J=9.0, 2.5$), 7.42 (1H, t, $J=8.0$), 7.53 (1H, d, $J=2.5$), 7.54 (1H, d, $J=8.0$), 7.75 (1H, d, $J=8.0$), 7.86 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1739, 1668, 1355, 1162.

実施例 109

N- [3-カルバモイル-4-[1-(4, 5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル] -N- [3-[3-(エトキシカルボニルアミノ) (イミノ)メチルフェニル] -2-(E)-プロペニル] メタンスルホンアミド 2 塩酸塩

20

実施例 101 (b) で得られた N- [3-(3-アミジノフェニル) -2-(E)-プロペニル] -N- [3-カルバモイル-4-[1-(4, 5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル] メタンスルホンアミド 2 塩酸塩 (0.23 g) をジクロロメタン (4.5 ml) 及び N, N-ジメチルホルムアミド (1.5 ml) の混合溶媒に溶解し、実施例 105 で得られた 4-ニトロフェニル炭酸エチル (0.10 g) 及びトリエチルアミン (0.16 ml) を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/メタノール = 50/0 ~ 47/3) で精製した。得られた油状物質をエタノール (2 ml) に溶解し、4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (0.5 ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。得られた無定形固体をジクロロメタンを加えた後、1 N 塩酸で抽出し、水層を減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 0.20 g (収率 84%) を無色無定形固体として得た。

30

【0410】

^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.33 (3H, t, $J=7.0$), 1.80-1.92 (2H, m), 2.02-2.14 (4H, m), 2.96 (2H, t, $J=7.5$), 3.06 (3H, s), 3.47-3.73 (4H, m), 3.83-3.91 (2H, m), 4.35 (2H, q, $J=7.0$), 4.46 (2H, d, $J=6.0$), 4.87 (1H, m), 6.45 (1H, dt, $J=16.0, 6.0$), 6.60 (1H, d, $J=16.0$), 7.28 (1H, d, $J=9.0$), 7.49-7.69 (3H, m), 7.73-7.78 (2H, m), 7.88 (1H, s);

40

IR (KBr, cm^{-1}) : 1754, 1667, 1334, 1151.

実施例 110

N- [3-カルバモイル-4-[1-(4, 5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル] -N- [3-[3-(イミノ) (ピバロイルアミノ)メチルフェニル] -2-(E)-プロペニル] メタンスルホンアミド

実施例 101 (b) で得られた N- [3-(3-アミジノフェニル) -2-(E)-

50

E) -プロペニル] -N- [3-カルバモイル-4- [1- (4, 5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] メタン
スルホンアミド 2 塩酸塩 (0. 20 g) をジクロロメタン (2. 5 ml) 及び
アセトニトリル (2. 5 ml) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、ピバリン酸 4-ニ
トロフェニル (0. 09 g) 及びトリエチルアミン (0. 23 ml) を加えた後
、室温で4時間攪拌した。反応液にジクロロメタンを加えた後、1 N 水酸化ナ
トリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムを用
いて乾燥した。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 (溶出溶媒: ジクロロメタン/メタノール=50/0~47/3) で精製
することにより、標記化合物 0. 17 g (収率 86%) を無色無定形固体として
得た。

10

【0411】

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.28 (9H, s), 1.78-1.88 (2H, m), 1.96-2.
05 (2H, m), 2.07-2.14 (2H, m), 2.51 (2H, t, $J=8.0$), 2.96 (3H, s), 3.22-3.
.31 (2H, m), 3.67-3.76 (4H, m), 4.44 (2H, d, $J=6.5$), 4.67 (1H, m), 6.23
(1H, dt, $J=16.0$, 6.5), 6.52 (1H, d, $J=16.0$), 7.01 (1H, d, $J=9.0$), 7.38 (1H, t, $J=8.0$), 7.45 (1H, d, $J=8.0$), 7.52 (1H, dd, $J=9.0$, 2.5), 7.82-7.88
(2H, m), 8.19 (1H, d, $J=2.5$);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1670, 1339, 1153.

実施例 111

20

N- [3- [3- (ベンゾイルアミノ) (イミノ) メチルフェニル] -2- (E)
-プロペニル] -N- [3-カルバモイル-4- [1- (4, 5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] メタン
スルホンアミド

実施例 101 (b) で得られた N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E)
-プロペニル] -N- [3-カルバモイル-4- [1- (4, 5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] メタン
スルホンアミド 2 塩酸塩 (0. 30 g) をジクロロメタン (4 ml) 及びアセ
トニトリル (4 ml) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、安息香酸 4-ニトロフェニ
ル (0. 15 g) 及びトリエチルアミン (0. 28 ml) を加えた後、室温で一
晩攪拌した。反応液にジクロロメタンを加え希釈した後、0. 5 N 水酸化ナト
リウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムを用いて乾
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
(溶出溶媒: ジクロロメタン/メタノール=50/0~47/3) で精製した。
これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 0. 24 g (収率 7
5%) を淡黄色無定形固体として得た。

30

【0412】

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.77-1.87 (2H, m), 1.94-2.12 (4H, m), 2.
50 (2H, t, $J=8.0$), 2.97 (3H, s), 3.20-3.28 (2H, m), 3.65-3.74 (4H, m), 4.
.45 (2H, d, $J=6.5$), 4.66 (1H, m), 6.27 (1H, dt, $J=15.5$, 6.5), 6.56 (1H,
d, $J=15.5$), 7.01 (1H, d, $J=9.0$), 7.42-7.56 (6H, m), 7.94-8.02 (2H, m), 8
.20 (1H, d, $J=2.5$), 8.36 (2H, d, $J=7.5$);

40

IR (KBr, cm^{-1}) : 1670, 1339, 1153.

実施例 112

N- [3- [3- (アセチルアミノ) (イミノ) メチルフェニル] -2- (E)
-プロペニル] -N- [3-カルバモイル-4- [1- (4, 5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] メタン
スルホンアミド

実施例 101 (b) で得られた N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E)
-プロペニル] -N- [3-カルバモイル-4- [1- (4, 5-ジヒドロ

50

－3 H－ピロール－2－イル）ピペリジン－4－イルオキシ] フェニル] メタン
スルホンアミド 2 塩酸塩（0.29 g）をジクロロメタン（3 ml）及びアセ
トニトリル（3 ml）の混合溶媒に溶解し、氷冷下、酢酸4－ニトロフェニル（
0.09 g）及びトリエチルアミン（0.26 ml）を加えた後、室温で4時間
攪拌した。反応液にジクロロメタンを加え希釈した後、0.5 N 水酸化ナトリ
ウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥
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（
溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝50／0～47／3）で精製した。これ
を水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物0.16 g（収率
58%）を淡黄色無定形固体として得た。

10

【0413】

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.78-1.88 (2H, m), 1.97-2.15 (4H, m), 2.
30 (3H, s), 2.52 (2H, t, $J=8.0$), 2.96 (3H, s), 3.22-3.31 (2H, m), 3.66-3.
.77 (4H, m), 4.44 (2H, d, $J=6.5$), 4.68 (1H, m), 6.26 (1H, dt, $J=15.5$, 6.
5), 6.50 (1H, d, $J=15.5$), 7.01 (1H, d, $J=9.0$), 7.37-7.53 (3H, m), 7.72-7.
.78 (2H, m), 8.18 (1H, d, $J=3.0$);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1668, 1338, 1152.

実施例 113

N－[3－カルバモイル－4－[1－(4, 5－ジヒドロ－3 H－ピロール－
2－イル）ピペリジン－4－イルオキシ] フェニル]－N－[3－[3－(イミ
ノ) (4－メトキシフェノキシカルボニルアミノ) メチルフェニル]－2－(E)
－プロペニル] メタンスルホンアミド

20

4－ニトロフェノール（1.00 g）をジクロロメタン（30 ml）に溶解し
、氷冷下、クロロギ酸4－メトキシフェニル（1.10 ml）及びピリジン（0
.64 ml）を滴下した後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、
残渣に酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム
で乾燥した後、減圧下溶媒を留去することで得られた白色固体をヘキサンで濾取
することにより、炭酸（4－メトキシフェニル）（4－ニトロフェニル）1.7
2 g（収率83%）を白色固体として得た。

【0414】

30

実施例 101 (b) で得られた N－[3－(3－アミジノフェニル)－2－(E)
－プロペニル]－N－[3－カルバモイル－4－[1－(4, 5－ジヒドロ
－3 H－ピロール－2－イル）ピペリジン－4－イルオキシ] フェニル] メタン
スルホンアミド 2 塩酸塩（0.29 g）をジクロロメタン（3.5 ml）及び
アセトニトリル（3.5 ml）の混合溶媒に溶解し、炭酸（4－メトキシフェニ
ル）（4－ニトロフェニル）（0.15 g）及びトリエチルアミン（0.27 m
l）を加えた後、室温で1.5時間攪拌した。反応液にジクロロメタンを加え希
釈した後、0.5 N 水酸化ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、有機層
を無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。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（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝2
0／0～19／1）で精製した。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことによ
り、標記化合物0.23 g（収率69%）を無色無定形固体として得た。

40

【0415】

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.77-1.88 (2H, m), 1.94-2.13 (4H, m), 2.
51 (2H, t, $J=8.0$), 2.97 (3H, s), 3.21-3.31 (2H, m), 3.64-3.84 (7H, m), 4
.43 (2H, d, $J=6.5$), 4.68 (1H, m), 6.27 (1H, dt, $J=15.5$, 6.5), 6.51 (1H,
d, $J=15.5$), 6.91 (2H, d, $J=8.5$), 7.01 (1H, d, $J=9.0$), 7.13 (2H, d, $J=8.5$
) , 7.40 (1H, t, $J=7.5$), 7.47-7.54 (2H, m), 7.80-7.90 (2H, m), 8.18 (1H,
d, $J=2.5$);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1668, 1338, 1152.

50

参考例 1

3-シアノ桂皮アルデヒド

3-シアノベンズアルデヒド (4.5 g) をトルエン (200 ml) に溶解し、トリフェニルホスホラニリデンアセトアルデヒド (13.6 g) を加えた後、70℃で4時間攪拌した。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 (溶出溶媒: ジクロロメタン) で精製した後、さらにトルエン及びヘキサンから再結晶化させることにより、標記化合物 3.09 g (収率 57%) を淡黄色針状結晶として得た。

【0416】

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 6.76 (1H, dd, $J=16.0, 7.5$), 7.46 (1H, d, $J=16.0$), 7.58 (1H, t, $J=8.0$), 7.73 (1H, d, $J=8.0$), 7.80 (1H, d, $J=8.0$), 7.84 (1H, s), 9.75 (1H, d, $J=7.5$).

10

参考例 2

3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペン-1-オール

参考例 1 で得られた 3-シアノ桂皮アルデヒド (3.00 g) をジクロロメタン (30 ml) 及びエタノール (70 ml) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム (1.32 g) 及び塩化セリウム (2.49 g) を加えた後、同温で 1.5 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、ジクロロメタンで 3 回抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。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 (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 3/2) で精製することにより、標記化合物 3.27 g (収率定量的) を淡黄色油状物質として得た。

20

【0417】

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 4.37 (2H, m), 6.43 (1H, dt, $J=16.0, 5.0$), 6.62 (1H, d, $J=16.0$), 7.43 (1H, t, $J=8.0$), 7.52 (1H, d, $J=8.0$), 7.60 (1H, d, $J=8.0$), 7.65 (1H, s).

参考例 3

4-(1-*t*-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロニトロベンゼン

1-*t*-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシピペリジン (3.32 g)、2-クロロ-4-ニトロフェノール (2.36 g) 及びトリフェニルホスフィン (5.11 g) をジクロロメタン (60 ml) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (3.10 ml) を滴下した後、室温で 18 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 5/2) で精製することにより、標記化合物 3.90 g (収率 76%) を淡黄色固体として得た。

30

【0418】

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.48 (9H, s), 1.84-1.98 (4H, m) 3.54 (2H, m), 3.62 (2H, m), 4.73 (1H, m), 7.00 (1H, d, $J=9.0$), 8.14 (1H, dd, $J=9.0, 3.0$), 8.31 (1H, d, $J=3.0$).

40

参考例 4

3-クロロ-4-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)ニトロベンゼン

参考例 3 で得られた 4-(1-*t*-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロニトロベンゼン (1.50 g) を 90%ギ酸 (4.00 g) に懸濁し、37%ホルマリン (2.50 g) を加え、100℃で2時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、炭酸カリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去することにより、標記化合物 1.12 g (収率 98%) を黄色固体として得た。

50

【0419】

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.90-2.10 (4H, m), 2.33 (3H, s), 2.35-2.45 (2H, m), 2.60-2.70 (2H, m), 4.58 (1H, m), 6.98 (1H, d, $J=9.0$), 8.13 (1H, dd, $J=9.0, 3.0$), 8.30 (1H, d, $J=3.0$).

参考例 5

3-クロロ-4-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)アニリン

参考例 4 で得られた 3-クロロ-4-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)ニトロベンゼン (8.48 g) を酢酸 (200 ml) に溶解し、室温ですず粉末 (18.59 g) を加え、同温で一晩攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣を炭酸カリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで 5 回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、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 (溶出溶媒: ジクロロメタン/メタノール = 3/1) で精製することにより、標記化合物 6.95 g (収率 92%) を赤褐色固体として得た。

10

【0420】

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.82-2.02 (4H, m), 2.20-2.30 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.68-2.78 (2H, m), 4.12 (1H, m), 6.51 (1H, dd, $J=8.5, 3.0$), 6.72 (1H, d, $J=3.0$), 6.81 (1H, d, $J=8.5$).

参考例 6

N-[3-クロロ-4-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル

20

参考例 5 で得られた 3-クロロ-4-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)アニリン (6.95 g) をジクロロメタン (150 ml) に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル (3.88 ml) 及びピリジン (4.67 ml) を滴下した後、室温で 5 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで 3 回抽出した後、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/メタノール = 4/1 ~ 1/1) で精製することにより、標記化合物 9.12 g (収率 81%) を褐色無定形固体として得た。

30

【0421】

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.34 (3H, t, $J=7.0$), 1.90-2.00 (2H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 2.37 (3H, s), 2.40-2.50 (2H, m), 2.70-2.80 (2H, m), 3.92 (2H, s), 4.30 (2H, q, $J=7.0$), 4.41 (1H, m), 6.93 (1H, d, $J=9.0$), 7.21 (1H, dd, $J=9.0, 2.5$), 7.40 (1H, d, $J=2.5$).

参考例 7

N-[3-クロロ-4-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル

参考例 2 で得られた 3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペン-1-オール (3.30 g)、参考例 6 で得られた N-[3-クロロ-4-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル (7.37 g) 及びトリフェニルホスフィン (5.93 g) をジクロロメタン (200 ml) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (3.49 ml) を滴下した後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: メタノール/酢酸エチル = 1/3 ~ 2/1) で精製することにより、標記化合物 7.29 g (収率 73%) を橙色無定形固体として得た。

40

【0422】

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.36 (3H, t, $J=7.0$), 1.85-1.95 (2H, m), 1.95-2.05 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.30-2.40 (2H, m), 2.60-2.70 (2H, m), 3

50

.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.40 (1H, m), 4.46 (2H, d, J=6.5), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.92 (1H, d, J=9.0), 7.31 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.40 (1H, t, J=8.0), 7.46-7.58 (4H, m).

参考例 8

3-クロロ-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)ニトロベンゼン

参考例 3 で得られた 4-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロニトロベンゼン (7.91 g) をジオキサン (80 ml) に溶解し、室温で 4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (70 ml) を加えた後、同温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を水に溶解し、炭酸水素ナトリウムを加えて中和した後、析出した結晶をろ取することにより、標記化合物 8.06 g (収率定量的) を淡黄色針状結晶として得た。

10

【0423】

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1.50-1.60 (2H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 2.57-2.68 (2H, m), 2.90-3.00 (2H, m), 3.96 (1H, m), 7.45 (1H, d, J=9.0), 8.18 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.31 (1H, d, J=3.0).

参考例 9

4-(1-アセチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロニトロベンゼン

参考例 8 で得られた 3-クロロ-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)ニトロベンゼン (1.00 g) をピリジン (20 ml) に溶解し、氷冷下、無水酢酸 (0.55 ml) を滴下した後、室温で 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、抽出液を炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去することにより、標記化合物 1.05 g (収率 90%) を淡黄色固体として得た。

20

【0424】

¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.88-2.03 (4H, m), 2.14 (3H, s), 3.50-3.63 (2H, m), 3.71 (1H, m), 3.94 (1H, m), 4.81 (1H, m), 7.01 (1H, d, J=9.0), 8.15 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 8.32 (1H, d, J=2.5).

参考例 10

4-(1-アセチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロアニリン

参考例 9 で得られた 4-(1-アセチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロニトロベンゼン (1.05 g) を酢酸 (30 ml) に溶解し、室温ですず粉末 (2.09 g) を加え、同温で 10 時間攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣を炭酸カリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで 5 回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、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 (溶出溶媒: 酢酸エチル/メタノール = 15/1) で精製することにより、標記化合物 0.82 g (収率 86%) を橙色油状物質として得た。

30

【0425】

¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.78-1.94 (4H, m), 2.11 (3H, s), 3.33-3.43 (1H, m), 3.60-3.70 (1H, m), 3.70-3.82 (2H, m), 4.35 (1H, m), 6.53 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.74 (1H, d, J=3.0), 6.81 (1H, d, J=8.5).

40

参考例 11

3-クロロ-4-(1-エチルピペリジン-4-イルオキシ)アニリン

窒素雰囲気下、水素化リチウムアルミニウム (230 mg) をテトラヒドロフラン (5 ml) に懸濁し、氷冷下、参考例 10 で得られた 4-(1-アセチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロアニリンのテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液を滴下した後、3.5 時間加熱還流した後、水素化リチウムアルミニウム (115 mg) を加え、さらに 2 時間加熱還流した。反応液を冷却した後、硫酸ナトリウム・10 水和物を加え、さらに室温で一晩攪拌した。不溶物をろ去

50

した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール＝3／1～1／2）で精製することにより、標記化合物 448 mg（収率 58%）を褐色油状物質として得た。

【0426】

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.11 (3H, t, $J=7.0$), 1.82-1.93 (2H, m), 1.93-2.04 (2H, m), 2.29 (2H, m), 2.45 (2H, q, $J=7.0$), 2.78 (2H, m), 4.15 (1H, m), 6.51 (1H, dd, $J=8.5, 3.0$), 6.73 (1H, d, $J=3.0$), 6.81 (1H, d, $J=8.5$).

参考例 12

N-[3-クロロ-4-(1-エチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル

10

参考例 11 で得られた 3-クロロ-4-(1-エチルピペリジン-4-イルオキシ)アニリン (853 mg) をジクロロメタン (20 ml) に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル (0.45 ml) 及びピリジン (0.54 ml) を滴下した後、室温で 4 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝3／1～1／1）で精製することにより、標記化合物 1113 mg（収率 82%）を黄褐色無定形固体として得た。

【0427】

20

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.15 (3H, t, $J=7.0$), 1.34 (3H, t, $J=7.0$), 1.87-2.00 (2H, m), 2.00-2.13 (2H, m), 2.40-2.60 (4H, m), 2.70-2.83 (2H, m), 3.92 (2H, s), 4.30 (2H, q, $J=7.0$), 4.43 (1H, m), 6.93 (1H, d, $J=9.0$), 7.21 (1H, dd, $J=9.0, 2.5$), 7.40 (1H, d, $J=2.5$).

参考例 13

N-[3-クロロ-4-(1-エチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル

参考例 2 で得られた 3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペン-1-オール (0.48 g)、参考例 12 で得られた N-[3-クロロ-4-(1-エチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル (1.11 g) 及びトリフェニルホスフィン (0.87 g) をジクロロメタン (20 ml) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (0.51 ml) を滴下した後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：メタノール／酢酸エチル＝1／3～1／1）で精製することにより、標記化合物 1.24 g（収率 83%）を橙色無定形固体として得た。

30

【0428】

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.12 (3H, t, $J=7.0$), 1.36 (3H, t, $J=7.0$), 1.86-1.98 (2H, m), 1.98-2.10 (2H, m), 2.35-2.50 (2H, m), 2.48 (2H, q, $J=7.0$), 2.73 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, $J=7.0$), 4.43 (1H, m), 4.46 (2H, d, $J=6.5$), 6.22 (1H, dt, $J=16.0, 6.5$), 6.41 (1H, d, $J=16.0$), 6.93 (1H, d, $J=9.0$), 7.31 (1H, dd, $J=9.0, 2.5$), 7.40 (1H, t, $J=7.5$), 7.48-7.58 (4H, m).

40

参考例 14

3-クロロ-4-(1-イソプロピルピペリジン-4-イルオキシ)ニトロベンゼン

参考例 8 で得られた 3-クロロ-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)ニトロベンゼン (1.50 g) をアセトン (20 ml) に懸濁し、氷冷下、酢酸 (0.33 ml) 及びシアノ水素化ほう素ナトリウム (0.18 g) を加えた後、室温

50

で 4.5 時間攪拌した後、シアノ水素化ほう素ナトリウム (0.18 g) を加え、3 時間攪拌した後、酢酸 (0.33 ml) 及びシアノ水素化ほう素ナトリウム (0.18 g) を加えた後、さらに室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を炭酸カリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去することにより、標記化合物 1.36 g (収率 78%) を黄色固体として得た。

【0429】

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.09 (6H, d, $J=6.5$), 1.90-2.00 (2H, m), 2.00-2.15 (2H, m), 2.45-2.60 (2H, m), 2.75-2.90 (3H, m), 4.59 (1H, m), 6.98 (1H, d, $J=9.0$), 8.13 (1H, dd, $J=9.0, 3.0$), 8.30 (1H, d, $J=3.0$).

10

参考例 15

3-クロロ-4-(1-イソプロピルピペリジン-4-イルオキシ)アニリン
参考例 14 で得られた 3-クロロ-4-(1-イソプロピルピペリジン-4-イルオキシ)ニトロベンゼン (1.36 g) を酢酸 (30 ml) に溶解し、室温ですず粉末 (2.70 g) を加え、同温で一晩攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣を炭酸カリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで 3 回抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/メタノール = 5/1 ~ 1/1) で精製することにより、標記化合物 0.99 g (収率 81%) を褐色油状物質として得た。

20

【0430】

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.15 (6H, d, $J=6.5$), 1.80-2.20 (4H, m), 2.66 (2H, m), 2.97 (2H, m), 3.03 (1H, m), 4.27 (1H, m), 6.52 (1H, dd, $J=8.5, 3.0$), 6.73 (1H, d, $J=3.0$), 6.80 (1H, d, $J=8.5$).

参考例 16

N-[3-クロロ-4-(1-イソプロピルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル

参考例 15 で得られた 3-クロロ-4-(1-イソプロピルピペリジン-4-イルオキシ)アニリン (985 mg) をジクロロメタン (20 ml) に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル (0.49 ml) 及びピリジン (0.59 ml) を滴下した後、室温で 4 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、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 (溶出溶媒: ジクロロメタン/メタノール = 10/1 ~ 3/1) で精製することにより、標記化合物 1094 mg (収率 71%) を橙色無定形固体として得た。

30

【0431】

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.10 (6H, d, $J=6.5$), 1.33 (3H, t, $J=7.0$), 1.84-1.98 (2H, m), 1.98-2.12 (2H, m), 2.50 (2H, m), 2.76-2.90 (3H, m), 3.92 (2H, s), 4.29 (2H, q, $J=7.0$), 4.39 (1H, m), 6.93 (1H, d, $J=9.0$), 7.20 (1H, dd, $J=9.0, 2.5$), 7.39 (1H, d, $J=2.5$).

40

参考例 17

N-[3-クロロ-4-(1-イソプロピルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル

参考例 2 で得られた 3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペン-1-オール (0.46 g)、参考例 16 で得られた N-[3-クロロ-4-(1-イソプロピルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル (1.09 g) 及びトリフェニルホスフィン (0.82 g) をジクロロメタン (30 ml) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (0.48 ml) を滴下した後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲ

50

ルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：メタノール／酢酸エチル＝１／２～１／１）で精製することにより、標記化合物 １．１７ｇ（収率８０％）を黄色油状物質として得た。

【０４３２】

¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.08 (6H, d, J=6.5), 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.84-1.95 (2H, m), 1.95-2.09 (2H, m), 2.47 (2H, m), 2.72-2.88 (3H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.41 (1H, m), 4.46 (2H, d, J=6.5), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.92 (1H, d, J=9.0), 7.31 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.40 (1H, t, J=8.0), 7.48-7.58 (4H, m).

参考例 18

４－（１－ブチルピペリジン－４－イルオキシ）－３－クロロニトロベンゼン
参考例 8 で得られた ３－クロロ－４－（ピペリジン－４－イルオキシ）ニトロベンゼン（１．５０ｇ）及びブチルアルデヒド（１．０４ｍｌ）をジクロロメタン（３０ｍｌ）に溶解し、氷冷下、酢酸（０．３３ｍｌ）及びシアノ水素化ほう素ナトリウム（０．１８ｇ）を加えた後、室温で３時間攪拌した後、シアノ水素化ほう素ナトリウム（０．１８ｇ）を加えた後、さらに室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチルで希釈した後、水、炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：メタノール／ジクロロメタン＝１／２０）で精製することにより、標記化合物 ０．８８ｇ（収率４８％）を黄色油状物質として得た。

【０４３３】

¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm : 0.94 (3H, t, J=7.5), 1.35 (2H, m), 1.53 (2H, m), 1.92-2.04 (2H, m), 2.04-2.15 (2H, m), 2.44 (2H, m), 2.53 (2H, m), 2.75 (2H, m), 4.62 (1H, m), 6.99 (1H, d, J=9.0), 8.13 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 8.30 (1H, d, J=2.5).

参考例 19

４－（１－ブチルピペリジン－４－イルオキシ）－３－クロロアニリン
参考例 18 で得られた ４－（１－ブチルピペリジン－４－イルオキシ）－３－クロロニトロベンゼン（１．４８ｇ）を酢酸（３０ｍｌ）に溶解し、室温ですず粉末（２．８１ｇ）を加え、同温で一晩攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで２回抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝５／１～３／１）で精製することにより、標記化合物 １．０９ｇ（収率８２％）を褐色油状物質として得た。

【０４３４】

¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm : 0.93 (3H, t, J=7.5), 1.34 (2H, m), 1.60 (2H, m), 1.92-2.02 (2H, m), 2.08-2.18 (2H, m), 2.62 (2H, m), 2.79 (2H, m), 2.94 (2H, m), 4.31 (1H, m), 6.52 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.73 (1H, d, J=3.0), 6.79 (1H, d, J=8.5).

参考例 20

N－〔４－（１－ブチルピペリジン－４－イルオキシ）－３－クロロフェニル〕スルファモイル酢酸エチル

参考例 19 で得られた ４－（１－ブチルピペリジン－４－イルオキシ）－３－クロロアニリン（１．０９ｇ）をジクロロメタン（２０ｍｌ）に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル（０．５２ｍｌ）及びピリジン（０．６２ｍｌ）を滴下した後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、酢酸エチルで希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラ

10

20

30

40

50

フィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝20／1～9／1）で精製することにより、標記化合物 1.41 g（収率 84%）を褐色無定形固体として得た。

【0435】

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 0.93 (3H, t, $J=7.5$), 1.34 (3H, t, $J=7.0$), 1.28-1.38 (2H, m), 1.54 (2H, m), 1.86-1.99 (2H, m), 2.02-2.15 (2H, m), 2.40-2.60 (4H, m), 2.79 (2H, m), 3.92 (2H, s), 4.30 (2H, q, $J=7.0$), 4.41 (1H, m), 6.93 (1H, d, $J=9.0$), 7.21 (1H, dd, $J=9.0, 2.5$), 7.40 (1H, d, $J=2.5$).

参考例 2 1

N-[4-(1-ブチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロフェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル

参考例 2 で得られた 3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペン-1-オール (0.57 g)、参考例 20 で得られた N-[4-(1-ブチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロフェニル]スルファモイル酢酸エチル (1.41 g) 及びトリフェニルホスフィン (1.02 g) をジクロロメタン (30 ml) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (0.60 ml) を滴下した後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：メタノール／酢酸エチル＝1／20～1／10）で精製することにより、標記化合物 1.17 g（収率 63%）を黄褐色油状物質として得た。

【0436】

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 0.93 (3H, t, $J=7.5$), 1.36 (3H, t, $J=7.0$), 1.28-1.40 (2H, m), 1.48-1.60 (2H, m), 1.85-2.00 (2H, m), 2.00-2.15 (2H, m), 2.38-2.58 (4H, m), 2.77 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, $J=7.0$), 4.38-4.52 (1H, m), 4.46 (2H, d, $J=6.5$), 6.22 (1H, dt, $J=16.0, 6.5$), 6.41 (1H, d, $J=16.0$), 6.93 (1H, d, $J=9.0$), 7.31 (1H, dd, $J=9.0, 2.5$), 7.40 (1H, t, $J=8.0$), 7.48-7.58 (4H, m).

参考例 2 2

4-(1-ベンジルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロニトロベンゼン

参考例 8 で得られた 3-クロロ-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)ニトロベンゼン (1.00 g) を N, N-ジメチルホルムアミド (20 ml) に溶解し、氷冷下、ベンジルブロマミド (0.56 ml) 及び炭酸カリウム (0.81 g) を加えた後、室温で 5 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝2／5～酢酸エチルのみ）で精製することにより、標記化合物 1.02 g（収率 75%）を黄色油状物質として得た。

【0437】

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.88-1.98 (2H, m), 1.98-2.08 (2H, m), 2.42 (2H, m), 2.72 (2H, m), 3.55 (2H, s), 4.58 (1H, m), 6.97 (1H, d, $J=9.0$), 7.23-7.37 (5H, m), 8.12 (1H, dd, $J=9.0, 2.5$), 8.30 (1H, d, $J=2.5$).

参考例 2 3

4-(1-ベンジルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロアニリン

参考例 2 2 で得られた 4-(1-ベンジルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロニトロベンゼン (1.02 g) を酢酸 (40 ml) に溶解し、室温でわず粉末 (1.75 g) を加え、同温で一晩攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで

10

20

30

40

50

2回抽出した。抽出液を炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル／メタノール＝10／1）で精製することにより、標記化合物0.78g（収率84%）を褐色油状物質として得た。

【0438】

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.80-1.90 (2H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 2.26 (2H, m), 2.76 (2H, m), 3.52 (2H, s), 4.12 (1H, m), 6.50 (1H, dd, $J=8.5, 3.0$), 6.72 (1H, d, $J=3.0$), 6.80 (1H, d, $J=8.5$), 7.25 (1H, m), 7.28-7.36 (4H, m).

10

参考例24

N-[4-(1-ベンジルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロフェニル]スルファモイル酢酸エチル

参考例23で得られた4-(1-ベンジルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロアニリン(780mg)をジクロロメタン(20ml)に溶解し、氷冷下、クロロスルホン酢酸エチル(0.35ml)及びピリジン(0.40ml)を滴下した後、室温で2.5時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、酢酸エチルで希釈した後、炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル／メタノール＝25／2）で精製することにより、標記化合物1018mg（収率89%）を黄褐色無定形固体として得た。

20

【0439】

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.33 (3H, t, $J=7.0$), 1.84-1.93 (2H, m), 1.93-2.02 (2H, m), 2.36 (2H, m), 2.73 (2H, m), 3.54 (2H, s), 3.91 (2H, s), 4.29 (2H, q, $J=7.0$), 4.37 (1H, m), 6.92 (1H, d, $J=9.0$), 7.19 (1H, dd, $J=9.0, 2.5$), 7.27 (1H, m), 7.29-7.37 (4H, m), 7.38 (1H, d, $J=2.5$).

参考例25

N-[4-(1-ベンジルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロフェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル

30

参考例2で得られた3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペン-1-オール(0.36g)、参考例24で得られたN-[4-(1-ベンジルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロフェニル]スルファモイル酢酸エチル(1.02g)及びトリフェニルホスフィン(0.69g)をジクロロメタン(20ml)に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル(0.40ml)を滴下した後、室温で2時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル）で精製することにより、標記化合物1.53g（収率定量的）を黄褐色油状物質として得た。

【0440】

40

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.35 (3H, t, $J=7.0$), 1.84-1.93 (2H, m), 1.93-2.02 (2H, m), 2.36 (2H, m), 2.71 (2H, m), 3.53 (2H, s), 3.98 (2H, s), 4.30 (2H, q, $J=7.0$), 4.40 (1H, m), 4.46 (2H, d, $J=6.5$), 6.22 (1H, dt, $J=16.0, 6.5$), 6.41 (1H, d, $J=16.0$), 6.91 (1H, d, $J=9.0$), 7.23-7.37 (6H, m), 7.40 (1H, t, $J=8.0$), 7.44-7.58 (4H, m).

参考例26

3-クロロ-4-(1-フェネチルピペリジン-4-イルオキシ)ニトロベンゼン

参考例8で得られた3-クロロ-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)ニトロベンゼン(957mg)をN,N-ジメチルホルムアミド(20ml)に溶解し

50

、氷冷下、フェネチルブロミド（0.61 ml）及び炭酸カリウム（770 mg）を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝1／5～酢酸エチルのみ）で精製することにより、標記化合物936 mg（収率70%）を淡黄色固体として得た。

【0441】

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.93-2.03 (2H, m), 2.03-2.13 (2H, m), 2.46-2.59 (2H, m), 2.61-2.71 (2H, m), 2.73-2.88 (4H, m), 4.61 (1H, m), 6.99 (1H, d, $J=9.0$), 7.17-7.24 (3H, m), 7.24-7.34 (2H, m), 8.13 (1H, dd, $J=9.0, 3.0$), 8.31 (1H, d, $J=3.0$).

10

参考例 27

3-クロロ-4-(1-フェネチルピペリジン-4-イルオキシ)アニリン

参考例 26 で得られた 3-クロロ-4-(1-フェネチルピペリジン-4-イルオキシ)ニトロベンゼン（936 mg）を酢酸（40 ml）に溶解し、室温ですず粉末（1540 mg）を加え、同温で一晩攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで2回抽出した。抽出液を炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル／メタノール＝10／1）で精製することにより、標記化合物720 mg（収率84%）を淡黄色固体として得た。

20

【0442】

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.83-1.95 (2H, m), 1.95-2.06 (2H, m), 2.37 (2H, m), 2.58-2.67 (2H, m), 2.77-2.91 (4H, m), 4.16 (1H, m), 6.52 (1H, dd, $J=8.5, 3.0$), 6.73 (1H, d, $J=3.0$), 6.82 (1H, d, $J=8.5$), 7.17-7.24 (3H, m), 7.24-7.32 (2H, m).

参考例 28

N-[3-クロロ-4-(1-フェネチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル

30

参考例 27 で得られた 3-クロロ-4-(1-フェネチルピペリジン-4-イルオキシ)アニリン（720 mg）をジクロロメタン（20 ml）に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル（0.31 ml）及びピリジン（0.35 ml）を滴下した後、室温で3時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、酢酸エチルで希釈した後、炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル／メタノール＝25／2）で精製することにより、標記化合物936 mg（収率89%）を黄色無定形固体として得た。

40

【0443】

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.34 (3H, t, $J=7.0$), 1.88-1.98 (2H, m), 1.98-2.08 (2H, m), 2.48 (2H, m), 2.60-2.70 (2H, m), 2.76-2.89 (4H, m), 3.92 (2H, s), 4.30 (2H, q, $J=7.0$), 4.41 (1H, m), 6.93 (1H, d, $J=9.0$), 7.18-7.24 (4H, m), 7.24-7.33 (2H, m), 7.39 (1H, d, $J=2.5$).

参考例 29

N-[3-クロロ-4-(1-フェネチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル

参考例 2 で得られた 3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペン-1-オール（325 mg）、参考例 28 で得られた N-[3-クロロ-4-(1-

50

フェネチルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル (936 mg) 及びトリフェニルホスフィン (610 mg) をジクロロメタン (20 ml) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (0.36 ml) を滴下した後、室温で4時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル/ジクロロメタン=1/2 ~ 酢酸エチルのみ) で精製することにより、標記化合物 1013 mg (収率84%) を淡黄色無定形固体として得た。

【0444】

¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.87-1.98 (2H, m), 1.98-2.09 (2H, m), 2.47 (2H, m), 2.60-2.68 (2H, m), 2.76-2.87 (4H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.43 (1H, m), 4.46 (2H, d, J=6.5), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.93 (1H, d, J=9.0), 7.17-7.23 (3H, m), 7.23-7.34 (3H, m), 7.40 (1H, t, J=8.0), 7.48-7.58 (4H, m)

10

参考例 30

3-クロロ-4-(1-フェニルピペリジン-4-イルオキシ) ニトロベンゼン

参考例8で得られた3-クロロ-4-(ピペリジン-4-イルオキシ) ニトロベンゼン (2.68 g)、ブロモベンゼン (1.97 g)、2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ) ビフェニル (0.62 g)、トリス(ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0.95 g)、及びtert-ブトキシナトリウム (1.20 g) をトルエン (30 ml) に懸濁した後、80℃で2時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、不溶物をろ去し、減圧下溶媒を留去した。残渣を酢酸エチルで希釈した後、炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、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 (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=4/1) で精製することにより、標記化合物 1.86 g (収率54%) を黄色固体として得た。

20

【0445】

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.00-2.10 (2H, m), 2.11-2.21 (2H, m), 3.24 (2H, m), 3.48 (2H, m), 4.73 (1H, m), 6.88 (1H, t, J=7.5), 6.95-7.00 (2H, m), 7.03 (1H, d, J=9.0), 7.25-7.32 (2H, m), 8.15 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.31 (1H, d, J=3.0).

30

参考例 31

3-クロロ-4-(1-フェニルピペリジン-4-イルオキシ) アニリン

参考例30で得られた3-クロロ-4-(1-フェニルピペリジン-4-イルオキシ) ニトロベンゼン (1.86 g) を酢酸 (35 ml) に溶解し、室温でわず粉末 (3.32 g) を加え、同温で1時間攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチルで希釈した後、炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去することにより、標記化合物 1.69 g (収率定量的) を淡黄色固体として得た。

40

【0446】

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.90-2.01 (2H, m), 2.03-2.12 (2H, m), 3.07 (2H, m), 3.55 (2H, m), 4.27 (1H, m), 6.53 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.74 (1H, d, J=3.0), 6.81-6.87 (1H, m), 6.84 (1H, d, J=8.5), 6.96 (2H, d, J=8.0) 7.23-7.29 (2H, m).

参考例 32

N-[3-クロロ-4-(1-フェニルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例31で得られた3-クロロ-4-(1-フェニルピペリジン-4-イル

50

オキシ) アニリン (1.69 g) をジクロロメタン (25 ml) に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル (1.15 g) のジクロロメタン (5 ml) 溶液及びピリジン (0.50 ml) を滴下した後、室温で2時間攪拌した。反応液に飽和塩化ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、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た後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン = 2/3) で精製することにより、標記化合物 2.23 g (収率 88%) を無色油状物質として得た。

【0447】

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.34 (3H, t, $J=7.0$), 1.95-2.05 (2H, m), 2.06-2.15 (2H, m), 3.17 (2H, m), 3.50 (2H, m), 3.92 (2H, s), 4.30 (2H, q, $J=7.0$), 4.52 (1H, m), 6.86 (1H, t, $J=7.5$), 6.94-7.00 (2H, m), 6.97 (1H, d, $J=9.0$), 7.23 (1H, dd, $J=9.0$, 2.5), 7.25-7.30 (2H, m), 7.40 (1H, d, $J=2.5$).

10

参考例 3 3

N-[3-クロロ-4-(1-フェニルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル

参考例 2 で得られた 3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペン-1-オール (0.41 g)、参考例 3 2 で得られた N-[3-クロロ-4-(1-フェニルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル (1.16 g) 及びトリフェニルホスフィン (0.87 g) をジクロロメタン (25 ml) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (0.52 ml) を滴下した後、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル/ジクロロメタン = 1/12) で精製することにより、標記化合物 1.45 g (収率 95%) を無色無定形固体として得た。

20

【0448】

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.36 (3H, t, $J=7.0$), 1.95-2.05 (2H, m), 2.06-2.16 (2H, m), 3.18 (2H, m), 3.49 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, $J=7.0$), 4.47 (2H, d, $J=6.0$), 4.55 (1H, m), 6.23 (1H, dt, $J=16.0$, 6.0), 6.42 (1H, d, $J=16.0$), 6.86 (1H, t, $J=7.5$), 6.93-6.99 (2H, m), 6.97 (1H, d, $J=9.0$), 7.24-7.30 (2H, m), 7.33 (1H, dd, $J=9.0$, 2.5), 7.41 (1H, t, $J=7.5$), 7.49-7.58 (4H, m).

30

参考例 3 4

3-クロロ-4-(1-メトキシカルボニルメチルピペリジン-4-イルオキシ)ニトロベンゼン

参考例 8 で得られた 3-クロロ-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)ニトロベンゼン (1.00 g) を N,N-ジメチルホルムアミド (20 ml) に溶解し、氷冷下、プロモ酢酸メチル (0.43 ml) 及び炭酸カリウム (0.81 g) を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル) で精製することにより、標記化合物 1.16 g (収率 90%) を黄色油状物質として得た。

40

【0449】

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.93-2.04 (2H, m), 2.04-2.15 (2H, m), 2.59-2.69 (2H, m), 2.73-2.83 (2H, m), 3.29 (2H, s), 3.74 (3H, s), 4.62 (1H, m), 6.98 (1H, d, $J=9.0$), 8.13 (1H, dd, $J=9.0$, 2.5), 8.31 (1H, d, $J=2.5$).

50

参考例 3 5

3-クロロ-4-(1-メトキシカルボニルメチルピペリジン-4-イルオキシ)アニリン

参考例 3 4 で得られた 3-クロロ-4-(1-メトキシカルボニルメチルピペリジン-4-イルオキシ)ニトロベンゼン (1.16 g) を酢酸 (30 ml) に溶解し、室温ですず粉末 (2.09 g) を加え、同温で一晩攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチルで希釈した後、炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、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 (溶出溶媒: 酢酸エチル/メタノール = 25/1) で精製することにより、標記化合物 0.79 g (収率 75%) を黄色油状物質として得た。

10

【0450】

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.87-1.95 (2H, m), 1.95-2.03 (2H, m), 2.43-2.53 (2H, m), 2.77-2.86 (2H, m), 3.25 (2H, s), 3.73 (3H, s), 4.17 (1H, m), 6.51 (1H, dd, $J=8.5, 3.0$), 6.73 (1H, d, $J=3.0$), 6.80 (1H, d, $J=8.5$).

参考例 3 6

N-[3-クロロ-4-(1-メトキシカルボニルメチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル

参考例 3 5 で得られた 3-クロロ-4-(1-メトキシカルボニルメチルピペリジン-4-イルオキシ)アニリン (0.79 g) をジクロロメタン (20 ml) に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル (0.37 ml) 及びピリジン (0.43 ml) を滴下した後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、酢酸エチルで希釈した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル) で精製することにより、標記化合物 1.06 g (収率 89%) を黄色油状物質として得た。

20

【0451】

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.34 (3H, t, $J=7.0$), 1.90-1.99 (2H, m), 1.99-2.08 (2H, m), 2.53-2.62 (2H, m), 2.75-2.84 (2H, m), 3.27 (2H, s), 3.74 (3H, s), 3.91 (2H, s), 4.30 (2H, q, $J=7.0$), 4.41 (1H, m), 6.92 (1H, d, $J=9.0$), 7.20 (1H, dd, $J=9.0, 2.5$), 7.39 (1H, d, $J=2.5$).

30

参考例 3 7

N-[3-クロロ-4-(1-メトキシカルボニルメチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル

参考例 2 で得られた 3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペン-1-オール (0.39 g)、参考例 3 6 で得られた N-[3-クロロ-4-(1-メトキシカルボニルメチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル (1.06 g) 及びトリフェニルホスフィン (0.74 g) をジクロロメタン (30 ml) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (0.44 ml) を滴下した後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル) で精製することにより、標記化合物 1.70 g (収率定量的) を黄色油状物質として得た。

40

【0452】

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.36 (3H, t, $J=7.0$), 1.90-1.99 (2H, m), 1.99-2.08 (2H, m), 2.54-2.63 (2H, m), 2.75-2.84 (2H, m), 3.27 (2H, s), 3.73 (3H, s), 3.98 (2H, s), 4.31 (2H, q, $J=7.0$), 4.45 (1H, m), 4.46 (2H, d, $J=6.5$), 6.22 (1H, dt, $J=16.0, 6.5$), 6.41 (1H, d, $J=16.0$), 6.92 (1H, d, $J=9.0$), 7.31 (1H, dd, $J=9.0, 2.5$), 7.40 (1H, t, $J=8.0$), 7.44-7.58 (4H,

50

m).

参考例 38

N-〔4-（1-アセチルピペリジン-4-イルオキシ）-3-クロロフェニル〕スルファモイル酢酸エチル

参考例 10 で得られた 4-（1-アセチルピペリジン-4-イルオキシ）-3-クロロアニリン（650 mg）をジクロロメタン（20 ml）に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル（0.33 ml）及びピリジン（0.39 ml）を滴下した後、室温で 3.5 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、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（溶出溶媒：酢酸エチルのみ～酢酸エチル／メタノール＝10／1）で精製することにより、標記化合物 773 mg（収率 76%）を橙色油状物質として得た。

10

【0453】

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.34 (3H, t, J=7.0), 1.82-1.98 (4H, m), 2.13 (3H, s), 3.47 (1H, m), 3.63 (1H, m), 3.72 (1H, m), 3.84 (1H, m), 3.92 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.60 (1H, m), 6.94 (1H, d, J=9.0), 7.23 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.41 (1H, d, J=2.5).

参考例 39

N-〔4-（1-アセチルピペリジン-4-イルオキシ）-3-クロロフェニル〕-N-〔3-（3-シアノフェニル）-2-（E）-プロペニル〕スルファモイル酢酸エチル

20

参考例 2 で得られた 3-（3-シアノフェニル）-2-（E）-プロペン-1-オール（323 mg）、参考例 38 で得られた N-〔4-（1-アセチルピペリジン-4-イルオキシ）-3-クロロフェニル〕スルファモイル酢酸エチル（773 mg）及びトリフェニルホスフィン（581 mg）をジクロロメタン（20 ml）に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル（0.34 ml）を滴下した後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチルのみ～酢酸エチル／メタノール＝9／1）で精製することにより、標記化合物 733 mg（収率 71%）を淡黄色無定形固体として得た。

30

【0454】

¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.82-1.98 (4H, m), 2.12 (3H, s), 3.48 (1H, m), 3.61 (1H, m), 3.70 (1H, m), 3.85 (1H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.47 (2H, d, J=6.5), 4.63 (1H, m), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.42 (1H, d, J=16.0), 6.94 (1H, d, J=9.0), 7.34 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.41 (1H, t, J=8.0), 7.48-7.58 (4H, m).

参考例 40

4-（1-カルバモイルピペリジン-4-イルオキシ）-3-クロロニトロベンゼン

40

参考例 8 で得られた 3-クロロ-4-（ピペリジン-4-イルオキシ）ニトロベンゼン（500 mg）を N, N-ジメチルアセトアミド（10 ml）に溶解し、氷冷下、シアン酸カリウム（790 mg）を加え、室温で一晩攪拌した後、シアン酸カリウム（790 mg）を加え、40℃で一晩攪拌した後、4N塩化水素ジオキサン溶液（1.0 ml）を加え、さらに室温で 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄した後、減圧下溶媒を留去することにより、標記化合物 523 mg（収率 88%）を淡黄色固体として得た。

【0455】

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.53-1.67 (2H, m), 1.86-2.00 (2H, m), 3.

50

18-3.31 (2H, m), 3.51-3.64 (2H, m), 4.92 (1H, m), 7.49 (1H, d, J=9.0), 8.20 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 8.33 (1H, d, J=2.5).

参考例 4 1

4- (1-カルバモイルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロアニリン

参考例 4 0 で得られた 4- (1-カルバモイルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロニトロベンゼン (1.25 g) を酢酸 (30 ml) に溶解し、室温ですず粉末 (2.47 g) を加え、同温で一晩攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチルで希釈した後、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/メタノール=20/1) で精製することにより、標記化合物 0.91 g (収率 81%) を淡橙色無定形固体として得た。

10

【0456】

¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.80-1.96 (4H, m), 3.30-3.40 (2H, m), 3.62-3.72 (2H, m), 4.33 (1H, m), 6.52 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.74 (1H, d, J=3.0), 6.81 (1H, d, J=8.5).

参考例 4 2

N- [4- (1-カルバモイルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロフェニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例 4 1 で得られた 4- (1-カルバモイルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロアニリン (907 mg) をジクロロメタン (20 ml) に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル (0.45 ml) 及びジイソプロピルエチルアミン (0.88 ml) を滴下した後、室温で一晩攪拌した後、クロロスルホニル酢酸エチル (0.05 ml) を加え、さらに室温で 2 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/メタノール=30/1~20/1) で精製することにより、標記化合物 809 mg (収率 57%) を淡黄色無定形固体として得た。

20

【0457】

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.34 (3H, t, J=7.0), 1.83-1.99 (4H, m), 3.47 (2H, m), 3.61 (2H, m), 3.92 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.58 (1H, m), 6.94 (1H, d, J=9.0), 7.23 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.41 (1H, d, J=2.5).

30

参考例 4 3

N- [4- (1-カルバモイルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロフェニル]-N- [3- (3-シアノフェニル)-2- (E)-プロペニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例 2 で得られた 3- (3-シアノフェニル)-2- (E)-プロペン-1-オール (322 mg)、参考例 4 2 で得られた N- [4- (1-カルバモイルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロフェニル] スルファモイル酢酸エチル (809 mg) 及びトリフェニルホスフィン (610 mg) をジクロロメタン (20 ml) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (0.36 ml) を滴下した後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル/メタノール=10/1) で精製することにより、標記化合物 1015 mg (収率 94%) を淡黄色無定形固体として得た。

40

【0458】

¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.84-1.99 (4H, m), 3.48 (2H, m), 3.59 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.47 (2H

50

, d, J=6.5), 4.62 (1H, m), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.94 (1H, d, J=9.0), 7.33 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.41 (1H, t, J=8.0), 7.49-7.57 (4H, m).

参考例 4 4

3-クロロ-4-(1-メタンスルホニルピペリジン-4-イルオキシ)ニトロベンゼン

参考例 8 で得られた 3-クロロ-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)ニトロベンゼン (1.00 g) をジクロロメタン (20 ml) に懸濁し、氷冷下、メタンスルホニルクロリド (0.33 ml) 及びトリエチルアミン (1.09 ml) を加えた後、室温で 2 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン = 1/1) で精製することにより、標記化合物 0.96 g (収率 73%) を無色無定形固体として得た。

10

【0459】

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.06-2.14 (4H, m), 2.84 (3H, s), 3.29 (2H, m), 3.55 (2H, m), 4.82 (1H, m), 7.00 (1H, d, J=9.0), 8.16 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 8.33 (1H, d, J=2.5).

参考例 4 5

3-クロロ-4-(1-メタンスルホニルピペリジン-4-イルオキシ)アニリン

20

参考例 4 4 で得られた 3-クロロ-4-(1-メタンスルホニルピペリジン-4-イルオキシ)ニトロベンゼン (955 mg) を酢酸 (30 ml) に溶解し、室温ですず粉末 (1690 mg) を加え、同温で一晩攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチルで希釈した後、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン = 5/3) で精製することにより、標記化合物 737 mg (収率 85%) を黄色無定形固体として得た。

【0460】

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.92-2.08 (4H, m), 2.81 (3H, s), 3.33-3.45 (4H, m), 4.38 (1H, m), 6.54 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.74 (1H, d, J=3.0), 6.80 (1H, d, J=8.5).

30

参考例 4 6

N-[3-クロロ-4-(1-メタンスルホニルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル

参考例 4 5 で得られた 3-クロロ-4-(1-メタンスルホニルピペリジン-4-イルオキシ)アニリン (737 mg) をジクロロメタン (20 ml) に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル (0.33 ml) 及びピリジン (0.39 ml) を滴下した後、室温で 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン = 3/2) で精製することにより、標記化合物 805 mg (収率 73%) を桃色無定形固体として得た。

40

【0461】

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.26 (3H, t, J=7.0), 1.96-2.10 (4H, m), 2.82 (3H, s), 3.31 (2H, m), 3.47 (2H, m), 3.92 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.62 (1H, m), 6.93 (1H, d, J=9.0), 7.23 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.42 (1H, d, J=2.5).

50

参考例 47

N-〔4-（1-カルバモイルピペリジン-4-イルオキシ）-3-クロロフェニル〕-N-〔3-（3-シアノフェニル）-2-（E）-プロペニル〕スルファモイル酢酸エチル

参考例 2 で得られた 3-（3-シアノフェニル）-2-（E）-プロペン-1-オール（296 mg）、参考例 46 で得られた N-〔3-クロロ-4-（1-メタンスルホニルピペリジン-4-イルオキシ）フェニル〕スルファモイル酢酸エチル（805 mg）及びトリフェニルホスフィン（560 mg）をジクロロメタン（20 ml）に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル（0.33 ml）を滴下した後、室温で 5 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／酢酸エチル＝20／1～10／1）で精製することにより、標記化合物 835 mg（収率 79%）を無色無定形固体として得た。

10

【0462】

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.36 (3H, t, $J=7.0$), 1.96-2.09 (4H, m), 2.82 (3H, s), 3.30 (2H, m), 3.48 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, $J=7.0$), 4.47 (2H, d, $J=6.5$), 4.65 (1H, m), 6.22 (1H, dt, $J=16.0, 6.5$), 6.42 (1H, d, $J=16.0$), 6.94 (1H, d, $J=9.0$), 7.35 (1H, dd, $J=9.0, 2.5$), 7.41 (1H, t, $J=7.5$), 7.50-7.55 (2H, m), 7.56 (1H, s), 7.56 (1H, d, $J=2.5$).

参考例 48

20

3-クロロ-4-〔1-（2-ピリジル）ピペリジン-4-イルオキシ〕ニトロベンゼン

参考例 8 で得られた 3-クロロ-4-（ピペリジン-4-イルオキシ）ニトロベンゼン（3.00 g）をピリジン（30 ml）に懸濁し、室温で 2-ブロモピリジン（1.25 ml）を加えた後、150℃で 16 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル／ヘキサン＝1／2）で精製することにより、標記化合物 0.80 g（収率 20%）を黄色固体として得た。

30

【0463】

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.93-2.06 (2H, m), 2.06-2.17 (2H, m), 3.60-3.72 (2H, m), 3.79-3.90 (2H, m), 4.79 (1H, m), 6.64 (1H, dd, $J=7.0, 5.0$), 6.71 (1H, d, $J=8.5$), 7.04 (1H, d, $J=9.0$), 7.50 (1H, m), 8.16 (1H, d, $J=9.0, 3.0$), 8.20 (1H, dd, $J=5.0, 2.0$), 8.32 (1H, d, $J=3.0$).

参考例 49

3-クロロ-4-〔1-（2-ピリジル）ピペリジン-4-イルオキシ〕アニリン

参考例 48 で得られた 3-クロロ-4-〔1-（2-ピリジル）ピペリジン-4-イルオキシ〕ニトロベンゼン（796 mg）を酢酸（40 ml）に溶解し、室温ですず粉末（1420 mg）を加え、同温で一晩攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチルで希釈した後、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル／ヘキサン＝1／1）で精製することにより、標記化合物 680 mg（収率 94%）を淡赤紫色油状物質として得た。

40

【0464】

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.83-1.95 (2H, m), 1.97-2.07 (2H, m), 3.41 (2H, m), 3.95 (2H, m), 4.34 (1H, m), 6.53 (1H, dd, $J=8.5, 3.0$), 6.59 (1H, dd, $J=7.0, 5.5$), 6.69 (1H, d, $J=8.5$), 6.74 (1H, d, $J=3.0$), 6.85 (1H, d, $J=8.5$), 7.47 (1H, m), 8.19 (1H, m).

50

参考例 50

N-〔3-クロロ-4-〔1-(2-ピリジル)ピペリジン-4-イルオキシ〕フェニル〕スルファモイル酢酸エチル

参考例 49 で得られた 3-クロロ-4-〔1-(2-ピリジル)ピペリジン-4-イルオキシ〕アニリン (680 mg) をジクロロメタン (20 ml) に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル (0.32 ml) 及びピリジン (0.36 ml) を滴下した後、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：酢酸エチル／ヘキサン=1／1) で精製することにより、標記化合物 858 mg (収率 85%) を淡黄色無定形固体として得た。

10

【0465】

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.34 (3H, t, $J=7.0$), 1.88-1.98 (2H, m), 1.98-2.08 (2H, m), 3.56 (2H, m), 3.86 (2H, m), 3.92 (2H, s), 4.30 (2H, q, $J=7.0$), 4.58 (1H, m), 6.61 (1H, m), 6.70 (1H, d, $J=8.5$), 6.97 (1H, d, $J=9.0$), 7.23 (1H, dd, $J=9.0$, 2.5), 7.40 (1H, d, $J=2.5$), 7.48 (1H, m), 8.19 (1H, m).

参考例 51

N-〔3-クロロ-4-〔1-(2-ピリジル)ピペリジン-4-イルオキシ〕フェニル〕-N-〔3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル〕スルファモイル酢酸エチル

20

参考例 2 で得られた 3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペン-1-オール (316 mg)、参考例 50 で得られた N-〔3-クロロ-4-〔1-(2-ピリジル)ピペリジン-4-イルオキシ〕フェニル〕スルファモイル酢酸エチル (858 mg) 及びトリフェニルホスフィン (590 mg) をジクロロメタン (20 ml) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (0.35 ml) を滴下した後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：ジクロロメタン／酢酸エチル=10／1) で精製することにより、標記化合物 1100 mg (収率 98%) を無色無定形固体として得た。

30

【0466】

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.36 (3H, t, $J=7.0$), 1.88-1.98 (2H, m), 1.98-2.08 (2H, m), 3.57 (2H, m), 3.84 (2H, m), 4.00 (2H, s), 4.31 (2H, q, $J=7.0$), 4.47 (2H, d, $J=6.5$), 4.61 (1H, m), 6.23 (1H, dt, $J=16.0$, 6.5), 6.42 (1H, d, $J=16.0$), 6.61 (1H, dd, $J=7.0$, 5.0), 6.69 (1H, d, $J=8.5$), 6.97 (1H, d, $J=9.0$), 7.33 (1H, dd, $J=9.0$, 2.5), 7.41 (1H, t, $J=8.0$), 7.48 (1H, m), 7.50-7.58 (4H, m), 8.19 (1H, m).

参考例 52

3-クロロ-4-〔1-(3-ピリジル)ピペリジン-4-イルオキシ〕ニトロベンゼン

40

参考例 8 で得られた 3-クロロ-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)ニトロベンゼン (2.72 g)、3-ブromoピリジン (2.01 g)、2-(ジ-*t*-ブチルホスフィノ)ピフェニル (0.32 g)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (0.49 g)、及び *t*-ブトキシナトリウム (1.22 g) をトルエン (30 ml) に懸濁した後、70℃で2時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、不溶物をろ去し、減圧下溶媒を留去した。残渣を酢酸エチルで希釈した後、炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、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 (溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール=9／1) で精製する

50

ことにより、標記化合物 1. 56 g (収率 44%) を黄色固体として得た。

【0467】

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.03-2.22 (4H, m), 3.31 (2H, m), 3.49 (2H, m), 4.77 (1H, m), 7.03 (1H, d, $J=9.0$), 7.18 (1H, dd, $J=8.5, 4.5$), 7.24 (1H, m), 8.12 (1H, dd, $J=4.5, 1.5$), 8.16 (1H, dd, $J=9.0, 3.0$), 8.32 (1H, d, $J=3.0$), 8.36 (1H, d, $J=3.0$).

参考例 53

3-クロロ-4-[1-(3-ピリジル)ピペリジン-4-イルオキシ]アニリン

参考例 52 で得られた 3-クロロ-4-[1-(3-ピリジル)ピペリジン-4-イルオキシ]ニトロベンゼン (1.54 g) を酢酸 (30 ml) に溶解し、室温ですず粉末 (2.74 g) を加え、同温で 1 時間攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチルで希釈した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、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た後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/メタノール = 9/1) で精製することにより、標記化合物 1.39 g (収率 99%) を黄色油状物質として得た。

10

【0468】

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.92-2.11 (4H, m), 3.14 (2H, m), 3.56 (2H, m), 4.31 (1H, m), 6.53 (1H, dd, $J=9.0, 2.0$), 6.74 (1H, d, $J=2.0$), 6.84 (1H, d, $J=9.0$), 7.16 (1H, dd, $J=8.5, 4.5$), 7.21 (1H, m), 8.08 (1H, d, $J=4.5$), 8.34 (1H, d, $J=2.5$).

20

参考例 54

N-[3-クロロ-4-[1-(3-ピリジル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル

参考例 53 で得られた 3-クロロ-4-[1-(3-ピリジル)ピペリジン-4-イルオキシ]アニリン (1.38 g) をジクロロメタン (20 ml) に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル (0.93 g) のジクロロメタン (5 ml) 溶液及びピリジン (0.37 ml) を滴下した後、室温で 2 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/メタノール = 9/1) で精製することにより、標記化合物 1.61 g (収率 78%) を淡茶色無定形固体として得た。

30

【0469】

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.33 (3H, t, $J=7.0$), 1.97-2.15 (4H, m), 3.24 (2H, m), 3.51 (2H, m), 3.93 (2H, s), 4.29 (2H, q, $J=7.0$), 4.56 (1H, m), 6.97 (1H, d, $J=9.0$), 7.18 (1H, dd, $J=8.5, 4.0$), 7.21-7.28 (2H, m), 7.42 (1H, d, $J=2.5$), 8.10 (1H, d, $J=4.0$), 8.35 (1H, s).

参考例 55

N-[3-クロロ-4-[1-(3-ピリジル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル

40

参考例 2 で得られた 3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペン-1-オール (294 mg)、参考例 54 で得られた N-[3-クロロ-4-[1-(3-ピリジル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル (840 mg) 及びトリフェニルホスフィン (630 mg) をジクロロメタン (20 ml) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (0.38 ml) を滴下した後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/メタノール = 9/7/3) で精製することにより、標記化合物 2060 mg (収率定量的) を黄色無定形固体として得た。

50

【0470】

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.36 (3H, t, $J=7.0$), 1.97-2.16 (4H, m), 3.25 (2H, m), 3.49 (2H, m), 4.00 (2H, s), 4.31 (2H, q, $J=7.0$), 4.47 (2H, d, $J=6.5$), 4.60 (1H, m), 6.23 (1H, dt, $J=16.0, 6.5$), 6.42 (1H, d, $J=16.0$), 6.97 (1H, d, $J=9.0$), 7.34 (1H, dd, $J=9.0, 2.5$), 7.41 (1H, t, $J=8.0$), 7.44-7.71 (6H, m), 8.10 (1H, m), 8.35 (1H, m).

参考例 56

3-クロロ-4-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルオキシ]ニトロベンゼン

参考例 8 で得られた 3-クロロ-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)ニトロベンゼン (3.00 g) を N, N-ジメチルホルムアミド (30 ml) に溶解し、室温で 4-ブロモピリジン (2.50 g) 及び N-メチルモルホリン (5.14 ml) を加えた後、150℃で7時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/メタノール = 30/1 ~ 10/1) で精製することにより、標記化合物 1.27 g (収率 33%) を濃黄色無定形固体として得た。

10

【0471】

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.98-2.14 (4H, m), 3.46-3.55 (2H, m), 3.58-3.67 (2H, m), 4.83 (1H, m), 6.72 (2H, d, $J=6.5$), 7.03 (1H, d, $J=9.0$), 8.16 (1H, dd, $J=9.0, 3.0$), 8.28 (2H, d, $J=6.5$), 8.32 (1H, d, $J=3.0$).

20

参考例 57

3-クロロ-4-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルオキシ]アニリン

参考例 56 で得られた 3-クロロ-4-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルオキシ]ニトロベンゼン (1.26 g) を酢酸 (50 ml) に溶解し、室温ですず粉末 (2.24 g) を加え、同温で一晩攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣を炭酸カリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、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 (溶出溶媒: ジクロロメタン/メタノール = 10/1 ~ 1/1) で精製することにより、標記化合物 0.85 g (収率 74%) を淡黄色固体として得た。

30

【0472】

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.85-2.05 (4H, m), 3.30-3.38 (2H, m), 3.65-3.73 (2H, m), 4.37 (1H, m), 6.54 (1H, dd, $J=8.5, 3.0$), 6.69 (2H, dd, $J=5.0, 1.5$), 6.74 (1H, d, $J=3.0$), 6.83 (1H, d, $J=8.5$), 8.25 (2H, dd, $J=5.0, 1.5$).

参考例 58

N-[3-クロロ-4-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル

40

参考例 57 で得られた 3-クロロ-4-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルオキシ]アニリン (854 mg) をジクロロメタン (20 ml) に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル (0.40 ml) 及びピリジン (0.45 ml) を滴下した後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を炭酸カリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで2回抽出し、抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、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 (溶出溶媒: ジクロロメタン/メタノール = 5/1 ~ 2/1) で精製することにより、標記化合物 888 mg (収率 70%) を黄色無定形固体として得た。

50

【0473】

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.33 (3H, t, $J=7.0$), 1.94-2.07 (4H, m), 3.47 (2H, m), 3.65 (2H, m), 3.93 (2H, s), 4.29 (2H, q, $J=7.0$), 4.63 (1H, m), 6.72 (2H, dd, $J=5.0, 1.5$), 6.96 (1H, d, $J=9.0$), 7.25 (1H, dd, $J=9.0, 2.5$), 7.43 (1H, d, $J=2.5$), 8.26 (2H, dd, $J=5.0, 1.5$).

参考例 59

N-[3-クロロ-4-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペン-1-イル]スルファモイル酢酸エチル

参考例 2 で得られた 3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペン-1-オール (327 mg)、参考例 58 で得られた N-[3-クロロ-4-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル (887 mg) 及びトリフェニルホスフィン (620 mg) をジクロロメタン (20 ml) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (0.36 ml) を滴下した後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/メタノール = 20/1 ~ 10/1) で精製することにより、標記化合物 637 mg (収率 55%) を無色無定形固体として得た。

10

【0474】

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.36 (3H, t, $J=7.0$), 1.97-2.07 (4H, m), 3.45 (2H, m), 3.62 (2H, m), 4.00 (2H, s), 4.31 (2H, q, $J=7.0$), 4.47 (2H, d, $J=6.0$), 4.65 (1H, m), 6.22 (1H, dt, $J=16.0, 6.0$), 6.42 (1H, d, $J=16.0$), 6.70 (2H, d, $J=6.5$), 6.96 (1H, d, $J=9.0$), 7.34 (1H, dd, $J=9.0, 2.5$), 7.41 (1H, t, $J=7.5$), 7.53 (2H, m), 7.56 (1H, s), 7.56 (1H, d, $J=2.5$), 8.27 (2H, d, $J=6.5$).

20

参考例 60

3-クロロ-4-[1-(2-ピリミジル)ピペリジン-4-イルオキシ]ニトロベンゼン

参考例 8 で得られた 3-クロロ-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)ニトロベンゼン (2.50 g) をエタノール (30 ml) に溶解し、室温で 2-クロロピリミジン (1.12 g) を加えた後、30℃で 8 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、析出した結晶をろ取することにより、標記化合物及び 2-クロロピリミジンの混合物を得た。これにジクロロメタンを加え、不溶物をろ去した後、ろ液を減圧下濃縮することにより、標記化合物 1.29 g (収率 39%) を淡黄色固体として得た。

30

【0475】

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.90-2.00 (2H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 3.92-4.00 (2H, m), 4.00-4.08 (2H, m), 4.82 (1H, m), 6.51 (1H, t, $J=5.0$), 7.04 (1H, d, $J=9.0$), 8.16 (1H, dd, $J=9.0, 3.0$), 8.32 (1H, d, $J=3.0$), 8.33 (2H, d, $J=5.0$).

40

参考例 61

3-クロロ-4-[1-(2-ピリミジル)ピペリジン-4-イルオキシ]アニリン

参考例 60 で得られた 3-クロロ-4-[1-(2-ピリミジル)ピペリジン-4-イルオキシ]ニトロベンゼン (1.29 g) を酢酸 (40 ml) に溶解し、室温ですず粉末 (2.28 g) を加え、同温で一晩攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで 3 回抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン = 2/1) で精製する

50

ことにより、標記化合物 1. 01 g (収率 86%) を褐色油状物質として得た。

【0476】

¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.80-1.90 (2H, m), 1.92-2.02 (2H, m), 3.67 (2H, m), 4.20 (2H, m), 4.37 (1H, m), 6.46 (1H, t, J=4.5), 6.53 (1H, d, J=8.5, 3.0), 6.74 (1H, d, J=3.0), 6.85 (1H, d, J=8.5), 8.30 (2H, d, J=4.5).

参考例 62

N-〔3-クロロ-4-〔1-(2-ピリミジル)ピペリジン-4-イルオキシ〕フェニル〕スルファモイル酢酸エチル

参考例 61 で得られた 3-クロロ-4-〔1-(2-ピリミジル)ピペリジン-4-イルオキシ〕アニリン (1.01 g) をジクロロメタン (30 ml) に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル (0.47 ml) 及びピリジン (0.53 ml) を滴下した後、室温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 2/1 ~ 1/1) で精製することにより、標記化合物 1.29 g (収率 85%) を淡褐色無定形固体として得た。

10

【0477】

¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.34 (3H, t, J=7.0), 1.85-1.95 (2H, m), 1.95-2.05 (2H, m), 3.85 (2H, m), 3.93 (2H, s), 4.09 (2H, m), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.61 (1H, m), 6.48 (1H, t, J=4.5), 6.98 (1H, d, J=9.0), 7.23 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.41 (1H, d, J=2.5), 8.32 (2H, d, J=4.5).

20

参考例 63

N-〔3-クロロ-4-〔1-(2-ピリミジル)ピペリジン-4-イルオキシ〕フェニル〕-N-〔3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル〕スルファモイル酢酸エチル

参考例 2 で得られた 3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペン-1-オール (0.47 g)、参考例 62 で得られた N-〔3-クロロ-4-〔1-(2-ピリミジル)ピペリジン-4-イルオキシ〕フェニル〕スルファモイル酢酸エチル (1.29 g) 及びトリフェニルホスフィン (0.89 g) をジクロロメタン (30 ml) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (0.52 ml) を滴下した後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/酢酸エチル = 9/1) で精製することにより、標記化合物 1.59 g (収率 94%) を無色無定形固体として得た。

30

【0478】

¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.85-1.95 (2H, m), 1.95-2.05 (2H, m), 3.87 (2H, m), 4.00 (2H, s), 4.06 (2H, m), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.47 (2H, d, J=6.5), 4.64 (1H, m), 6.23 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.43 (1H, d, J=16.0), 6.48 (1H, t, J=4.5), 6.98 (1H, d, J=9.0), 7.34 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.41 (1H, t, J=8.0), 7.50-7.55 (2H, m), 7.55 (1H, d, J=2.5), 7.57 (1H, s), 8.31 (2H, d, J=4.5).

40

参考例 64

3-クロロ-4-〔1-(3-ピリジルメチル)ピペリジン-4-イルオキシ〕ニトロベンゼン

参考例 8 で得られた 3-クロロ-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)ニトロベンゼン (1.00 g) を N, N-ジメチルホルムアミド (20 ml) に溶解し、室温で 3-(プロモメチル)ピリジン 臭化水素酸塩 (1.08 g) 及び炭酸カリウム (1.08 g) を加えた後、同温で 2 時間攪拌した。反応液を酢酸エチ

50

ルで希釈した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝25／1）で精製することにより、標記化合物0.98g（収率72%）を黄色油状物質として得た。

【0479】

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.88-1.98 (2H, m), 1.98-2.08 (2H, m), 2.39-2.49 (2H, m), 2.65-2.75 (2H, m), 3.56 (2H, s), 4.60 (1H, m), 6.97 (1H, d, $J=9.0$), 7.27 (1H, dd, $J=8.0, 5.0$), 7.68 (1H, d, $J=8.0$), 8.12 (1H, d, $J=9.0, 3.0$), 8.30 (1H, d, $J=3.0$), 8.52 (1H, dd, $J=5.0, 1.5$), 8.56 (1H, d, $J=1.5$).

10

参考例 6 5

3-クロロ-4-[1-(3-ピリジルメチル)ピペリジン-4-イルオキシ]アニリン

参考例 6 4 で得られた 3-クロロ-4-[1-(3-ピリジルメチル)ピペリジン-4-イルオキシ]ニトロベンゼン (980 mg) を酢酸 (50 ml) に溶解し、室温ですず粉末 (1670 mg) を加え、同温で一晩攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで 3 回抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝10／1～5／1）で精製することにより、標記化合物 874 mg（収率 98%）を淡黄色油状物質として得た。

20

【0480】

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.80-1.90 (2H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 2.32 (2H, m), 2.76 (2H, m), 3.55 (2H, s), 4.16 (1H, m), 6.51 (1H, dd, $J=8.5, 3.0$), 6.72 (1H, d, $J=3.0$), 6.80 (1H, d, $J=8.5$), 7.27 (1H, m), 7.70 (1H, d, $J=7.5$), 8.51 (1H, d, $J=6.5$), 8.55 (1H, s).

参考例 6 6

N-[3-クロロ-4-[1-(3-ピリジルメチル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル

30

参考例 6 5 で得られた 3-クロロ-4-[1-(3-ピリジルメチル)ピペリジン-4-イルオキシ]アニリン (874 mg) をジクロロメタン (20 ml) に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル (0.39 ml) 及びピリジン (0.44 ml) を滴下した後、室温で 3 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝20／1～10／1）で精製することにより、標記化合物 770 mg（収率 60%）を黄色無定形固体として得た。

40

【0481】

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.33 (3H, t, $J=7.0$), 1.84-1.93 (2H, m), 1.93-2.02 (2H, m), 2.38 (2H, m), 2.72 (2H, m), 3.55 (2H, s), 3.91 (2H, s), 4.29 (2H, q, $J=7.0$), 4.39 (1H, m), 6.92 (1H, d, $J=9.0$), 7.20 (1H, dd, $J=9.0, 2.5$), 7.27 (1H, m), 7.39 (1H, d, $J=2.5$), 7.69 (1H, d, $J=7.5$), 8.51 (1H, d, $J=3.5$), 8.56 (1H, s).

参考例 6 7

N-[3-クロロ-4-[1-(3-ピリジルメチル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル

50

参考例 2 で得られた 3- (3-シアノフェニル) -2- (E) -プロペン-1-オール (275 mg)、参考例 66 で得られた N- [3-クロロ-4- [1- (3-ピリジルメチル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル (770 mg) 及びトリフェニルホスフィン (520 mg) をジクロロメタン (20 ml) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (0.30 ml) を滴下した後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：酢酸エチル/メタノール=10/1~5/1) で精製することにより、標記化合物 949 mg (収率 95%) を淡黄色無定形固体として得た。

【0482】

¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.84-1.93 (2H, m), 1.93-2.02 (2H, m), 2.38 (2H, m), 2.70 (2H, m), 3.54 (2H, s), 3.98 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.42 (1H, m), 4.46 (2H, d, J=6.5), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.92 (1H, d, J=9.0), 7.26 (1H, dd, J=7.5, 5.0), 7.30 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.40 (1H, t, J=7.5), 7.48-7.54 (3H, m), 7.55 (1H, s), 7.68 (1H, d, J=7.5), 8.51 (1H, dd, J=5.0, 1.5), 8.55 (1H, d, J=1.5).

参考例 68

4- (1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ) -3-クロロアニリン

参考例 3 で得られた 4- (1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ) -3-クロロニトロベンゼン (2.40 g) を酢酸 (50 ml) に溶解し、室温で亜鉛粉末 (5.60 g) を 4 回に分けて加え、同温で 2 時間攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：ヘキサン/酢酸エチル=1/1) で精製することにより、標記化合物 1.99 g (収率 87%) を橙色油状物質として得た。

【0483】

¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.47 (9H, s), 1.77 (2H, m), 1.87 (2H, m), 3.31 (2H, m), 3.72 (2H, m), 4.26 (1H, m), 6.52 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 6.73 (1H, d, J=3.0), 6.80 (1H, d, J=9.0).

参考例 69

N- [4- (1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ) -3-クロロフェニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例 68 で得られた 4- (1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ) -3-クロロアニリン (1.50 g) をジクロロメタン (20 ml) に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル (0.74 ml) 及びピリジン (0.56 ml) を滴下した後、室温で 5 時間攪拌した。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 (溶出溶媒：ヘキサン/酢酸エチル=3/2) で精製することにより、標記化合物 1.19 g (収率 54%) を淡赤色油状物質として得た。

【0484】

¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.34 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.79-1.92 (4H, m), 3.46 (2H, m), 3.64 (2H, m), 3.92 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.52 (1H, m), 6.94 (1H, d, J=9.0), 7.22 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.40 (1H, d, J=2.5).

参考例 70

N- [4- (1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ) -3-クロロフェニル] -N- [3- (3-シアノフェニル) -2- (E) -プロペニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例 2 で得られた 3- (3-シアノフェニル) -2- (E) -プロペン-1

10

20

30

40

50

ーオール (0.40 g)、参考例 69 で得られた N- [4- (1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロフェニル] スルファモイル酢酸エチル (1.19 g) 及びトリフェニルホスフィン (0.79 g) をジクロロメタン (20 ml) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (0.50 ml) を滴下した後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/酢酸エチル = 10/1) で精製することにより、標記化合物 1.20 g (収率 78%) を淡赤色無定形固体として得た。

【0485】

¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.79-1.92 (4H, m), 3.47 (2H, m), 3.62 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.47 (2H, d, J=6.5), 4.55 (1H, m), 6.23 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.94 (1H, d, J=9.0), 7.32 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 7.41 (1H, t, J=7.5), 7.50-7.58 (4H, m).

10

参考例 71

N- [4- (ピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロフェニル] -N- [3- (3-シアノフェニル)-2- (E)-プロペニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例 70 で得られた N- [4- (1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロフェニル] -N- [3- (3-シアノフェニル)-2- (E)-プロペニル] スルファモイル酢酸エチル (1.25 g) をエタノール (15 ml) に溶解し、室温で 4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (15 ml) を加えた後、同温で 4 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去することにより、標記化合物 1.10 g (収率定量的) を淡黄色油状物質として得た。

20

【0486】

¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.76-1.88 (2H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 2.85 (2H, m), 3.20 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.46 (2H, d, J=6.5), 4.50 (1H, m), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.93 (1H, d, J=9.0), 7.32 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.40 (1H, t, J=8.0), 7.49-7.59 (4H, m).

30

参考例 72

N- [3-クロロ-4- [1- (4-ピリジルメチル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] -N- [3- (3-シアノフェニル)-2- (E)-プロペニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例 71 で得られた N- [4- (ピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロフェニル] -N- [3- (3-シアノフェニル)-2- (E)-プロペニル] スルファモイル酢酸エチル (1.10 g) を N, N-ジメチルホルムアミド (30 ml) に溶解し、室温で 4- (ブロモメチル) ピリジン 臭化水素酸塩 (0.59 g) 及び炭酸カリウム (0.59 g) を加えた後、同温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル/メタノール = 10/1) で精製することにより、標記化合物 0.97 g (収率 75%) を淡黄色無定形固体として得た。

40

【0487】

¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.86-1.95 (2H, m), 1.95-2.04 (2H, m), 2.38 (2H, m), 2.70 (2H, m), 3.53 (2H, s), 3.98 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.43 (1H, m), 4.46 (2H, d, J=6.5), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.92 (1H, d, J=9.0), 7.28 (2H, d, J=6.0), 7.31 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.40 (1H, t, J=8.0), 7.49-7.54 (2H, m), 7.53 (1H, d, J=2.5), 7.55 (1H, s), 8.5

50

4 (2H, d, J=6.0).

参考例 7 3

2- (2-ブロモエチル) ピリジン

2-ピリジンエタノール (1.00 ml) をテトラヒドロフラン (20 ml) に溶解し、室温で、トリフェニルホスフィン (3.51 g) 及び四臭化炭素 (4.44 g) を加えた後、同温で一晩攪拌した。反応液にエーテルを加えて不溶物をろ去した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 1/3) で精製することにより、標記化合物 1.30 g (収率 78%) を黄色油状物質として得た。

10

【0488】

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 3.34 (2H, t, J=7.0), 3.78 (2H, t, J=7.0), 7.15-7.23 (2H, m), 7.64 (1H, m), 8.57 (1H, m).

参考例 7 4

3-クロロ-4- [1- [2- (2-ピリジル) エチル] ピペリジン-4-イルオキシ] ニトロベンゼン

参考例 8 で得られた 3-クロロ-4- (ピペリジン-4-イルオキシ) ニトロベンゼン (1.50 g) を N, N-ジメチルホルムアミド (30 ml) に溶解し、室温で、参考例 7 3 で得られた 2- (2-ブロモエチル) ピリジン (1.30 g) 及び炭酸カリウム (1.21 g) を加えた後、同温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/メタノール = 10/1 ~ 5/1) で精製することにより、標記化合物 1.57 g (収率 74%) を黄色固体として得た。

20

【0489】

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.89-2.00 (2H, m), 2.00-2.11 (2H, m), 2.52 (2H, m), 2.75-2.85 (2H, m), 2.83 (2H, m), 3.01 (2H, m), 4.59 (1H, m), 6.99 (1H, d, J=9.0), 7.13 (1H, dd, J=7.5, 5.0), 7.20 (1H, d, J=8.0), 7.61 (1H, m), 8.13 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.30 (1H, d, J=3.0), 8.53 (1H, d, J=5.0).

参考例 7 5

3-クロロ-4- [1- [2- (2-ピリジル) エチル] ピペリジン-4-イルオキシ] アニリン

参考例 7 4 で得られた 3-クロロ-4- [1- [2- (2-ピリジル) エチル] ピペリジン-4-イルオキシ] ニトロベンゼン (1.57 g) を酢酸 (50 ml) に溶解し、室温ですず粉末 (2.58 g) を加え、同温で一晩攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで 5 回抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/メタノール = 5/1 ~ 1/1) で精製することにより、標記化合物 1.26 g (収率 87%) を淡黄色無定形固体として得た。

30

40

【0490】

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.82-1.94 (2H, m), 1.94-2.06 (2H, m), 2.40 (2H, m), 2.81 (2H, m), 2.89 (2H, m), 3.02 (2H, m), 4.15 (1H, m), 6.51 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.73 (1H, d, J=3.0), 6.81 (1H, d, J=8.5), 7.12 (1H, dd, J=7.5, 5.0), 7.20 (1H, d, J=8.0), 7.60 (1H, m), 8.52 (1H, d, J=5.0).

参考例 7 6

N- [3-クロロ-4- [1- [2- (2-ピリジル) エチル] ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル

50

参考例 75 で得られた 3-クロロ-4-[1-[2-(2-ピリジル)エチル]ピペリジン-4-イルオキシ]アニリン (1.26 g) をジクロロメタン (30 ml) に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル (0.54 ml) 及びピリジン (0.61 ml) を滴下した後、室温で 2 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで 3 回抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/メタノール = 10/1 ~ 5/1) で精製することにより、標記化合物 1.50 g (収率 82%) を淡黄色無定形固体として得た。

【0491】

10

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.33 (3H, t, $J=7.0$), 1.86-1.97 (2H, m), 1.97-2.08 (2H, m), 2.50 (2H, m), 2.77-2.92 (4H, m), 3.03 (2H, m), 3.92 (2H, s), 4.29 (2H, q, $J=7.0$), 4.40 (1H, m), 6.93 (1H, d, $J=9.0$), 7.13 (1H, m), 7.21 (1H, dd, $J=9.0, 2.5$), 7.17-7.24 (1H, m), 7.40 (1H, d, $J=2.5$), 7.61 (1H, m), 8.53 (1H, d, $J=5.0$).

参考例 77

N-[3-クロロ-4-[1-[2-(2-ピリジル)エチル]ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル

参考例 2 で得られた 3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペン-1-オール (0.52 g)、参考例 76 で得られた N-[3-クロロ-4-[1-[2-(2-ピリジル)エチル]ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル (1.50 g) 及びトリフェニルホスフィン (0.98 g) をジクロロメタン (40 ml) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (0.57 ml) を滴下した後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/メタノール = 30/1 ~ 10/1) で精製することにより、標記化合物 1.73 g (収率 89%) を淡黄色無定形固体として得た。

20

【0492】

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.36 (3H, t, $J=7.0$), 1.86-1.98 (2H, m), 1.98-2.10 (2H, m), 2.51 (2H, m), 2.78-2.92 (4H, m), 3.03 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, $J=7.0$), 4.43 (1H, m), 4.46 (2H, d, $J=6.5$), 6.22 (1H, dt, $J=16.0, 6.5$), 6.41 (1H, d, $J=16.0$), 6.93 (1H, d, $J=9.0$), 7.12 (1H, m), 7.20 (1H, d, $J=8.0$), 7.31 (1H, dd, $J=9.0, 2.5$), 7.40 (1H, t, $J=8.0$), 7.49-7.55 (3H, m), 7.56 (1H, s), 7.60 (1H, m), 8.53 (1H, d, $J=4.5$).

30

参考例 78

3-クロロ-4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)ニトロベンゼン

参考例 8 で得られた 3-クロロ-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)ニトロベンゼン (4.00 g) を N,N-ジメチルホルムアミド (70 ml) に溶解し、室温で、シクロペンチルブロミド (1.96 ml) 及び炭酸カリウム (3.23 g) を加えた後、100℃で 7 時間攪拌した。反応の進行が遅いため、シクロペンチルブロミド (0.70 ml) を加えた後、さらに 100℃で 2 時間、120℃で 5 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/メタノール = 30/1 ~ 10/1) で精製することにより、標記化合物 2.35 g (収率 46%) を褐色油状物質として得た。

40

【0493】

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.37-1.48 (2H, m), 1.50-1.61 (2H, m), 1.

50

65-1.76 (2H, m), 1.85-2.00 (4H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 2.50 (2H, m), 2.57 (1H, m), 2.75 (2H, m), 4.59 (1H, m), 6.98 (1H, d, J=9.0), 8.13 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.30 (1H, d, J=3.0).

参考例 7 9

3-クロロ-4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)アニリン

参考例 7 8 で得られた 3-クロロ-4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)ニトロベンゼン (2.35 g) を酢酸 (50 ml) に溶解し、室温ですず粉末 (4.29 g) を加え、同温で一晩攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで 5 回抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/メタノール = 5/1 ~ 1/1) で精製することにより、標記化合物 1.97 g (収率 92%) を淡褐色無定形固体として得た。

10

【0494】

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.48-1.61 (2H, m), 1.61-1.78 (4H, m), 1.86-2.02 (4H, m), 2.06-2.19 (2H, m), 2.76 (2H, m), 2.85 (1H, m), 2.94 (2H, m), 4.29 (1H, m), 6.52 (1H, dd, J=8.5, 2.5), 6.73 (1H, d, J=2.5), 6.79 (1H, d, J=8.5).

20

参考例 8 0

N-[3-クロロ-4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル

参考例 7 9 で得られた 3-クロロ-4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)アニリン (1.97 g) をジクロロメタン (40 ml) に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル (0.94 ml) 及びピリジン (1.08 ml) を滴下した後、室温で 3 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/メタノール = 25/1 ~ 10/1) で精製することにより、標記化合物 1.09 g (収率 37%) を淡褐色無定形固体として得た。

30

【0495】

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.33 (3H, t, J=7.0), 1.38-1.62 (4H, m), 1.62-1.77 (2H, m), 1.80-1.96 (4H, m), 1.96-2.09 (2H, m), 2.47 (2H, m), 2.59 (1H, m), 2.79 (2H, m), 3.92 (2H, s), 4.29 (2H, q, J=7.0), 4.39 (1H, m), 6.92 (1H, d, J=9.0), 7.20 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.39 (1H, d, J=2.5).

参考例 8 1

N-[3-クロロ-4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル

40

参考例 2 で得られた 3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペン-1-オール (0.39 g)、参考例 8 0 で得られた N-[3-クロロ-4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル (1.09 g) 及びトリフェニルホスフィン (0.77 g) をジクロロメタン (30 ml) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (0.45 ml) を滴下した後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル/メタノール = 10/1 ~ 5/1) で精製することにより、標記化合物 1.30 g (収率 91%) を黄褐色無定形固体として得た。

50

【0496】

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.36 (3H, t, $J=7.0$), 1.40-1.61 (4H, m), 1.64-1.80 (2H, m), 1.83-1.99 (4H, m), 1.99-2.14 (2H, m), 2.40-2.68 (3H, m), 2.68-2.87 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, $J=7.0$), 4.46 (1H, m), 4.46 (2H, d, $J=6.5$), 6.22 (1H, dt, $J=16.0, 6.5$), 6.41 (1H, d, $J=16.0$), 6.92 (1H, d, $J=9.0$), 7.31 (1H, dd, $J=9.0, 2.5$), 7.40 (1H, t, $J=8.0$), 7.48-7.55 (3H, m), 7.56 (1H, s).

参考例 8 2

1-*t*-ブトキシカルボニル-2-メチル-4-ピペリドン エチレン ケター
ル

4-ピペリドン エチレン ケター (9.6 g) をアセトン (100 ml) に溶解し、氷冷下、ジ-*t*-ブチルジカーボネート (16.0 g) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエーテルで希釈し、水及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去することにより、1-*t*-ブトキシカルボニル-4-ピペリドン エチレン ケター (17.4 g) を淡黄色固体として得た。

10

【0497】

次いで、これをエーテル (200 ml) に溶解し、 -78°C で、N, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン (13.0 ml) 及び 1N *s*-ブチルリチウム (シクロヘキサン及びヘキサン混合溶液) (88.0 ml) を滴下した後、 -30°C で30分間攪拌した。反応液を再び -78°C まで冷却した後、ヨウ化メチルを加え、室温で3時間攪拌した。反応液に水を注いだ後、エーテルで抽出し、抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 9/1) で精製することにより、標記化合物 6.0 g (収率 34%) を無色油状物質として得た。

20

【0498】

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.23 (3H, d, $J=7.0$), 1.46 (9H, s), 1.55-1.70 (4H, m), 1.85-1.90 (1H, m), 3.05-3.15 (1H, m), 3.90-4.05 (4H, m), 4.47 (1H, m).

30

参考例 8 3

1-*t*-ブトキシカルボニル-2-メチル-4-ピペリドン

参考例 8 2 で得られた 1-*t*-ブトキシカルボニル-2-メチル-4-ピペリドン エチレン ケター (6.00 g) をアセトン (150 ml) に溶解し、氷冷下、*p*-トルエンスルホン酸 1水和物 (4.40 g) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去することにより、標記化合物 2.40 g (収率 48%) を黄色油状物質として得た。

40

【0499】

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.18 (3H, d, $J=7.0$), 1.49 (9H, s), 2.20-2.30 (1H, m), 2.30-2.40 (1H, m), 2.45-2.55 (1H, m), 2.65-2.70 (1H, m), 3.25-3.35 (1H, m), 3.90-4.05 (1H, m), 4.20-4.30 (1H, m).

参考例 8 4

1-*t*-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシ-2-メチルピペリジン

窒素雰囲気下、水素化リチウムアルミニウム (1.30 g) をテトラヒドロフラン (50 ml) に懸濁し、氷冷下、参考例 8 3 で得られた 1-*t*-ブトキシカルボニル-2-メチル-4-ピペリドン (2.40 g) を滴下した後、室温で1時間攪拌した。反応液に硫酸ナトリウム・10水和物を加え、さらに室温で1時間攪拌した。不溶物をろ去した後、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカ

50

ラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝１／１）で精製することにより、標記化合物の低極性化合物 ０．９５ｇ（収率３９％）及び高極性化合物 １．０２ｇ（収率４２％）をそれぞれ黄色油状物質として得た。

【０５００】

高極性化合物の¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.14 (3H, d, J=7.0), 1.30-1.40 (1H, m), 1.45-1.55 (1H, m), 1.46 (9H, s), 1.80-1.85 (1H, m), 1.90-1.95 (1H, m), 2.85-2.95 (1H, m), 3.90-4.00 (1H, m), 4.00-4.10 (1H, m), 4.45-4.55 (1H, m).

低極性化合物の¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.33 (3H, d, J=7.0), 1.46 (9H, s), 1.60-1.75 (3H, m), 1.80-1.90 (1H, m), 3.20-3.30 (1H, m), 3.80-3.85 (1H, m), 4.15-4.20 (1H, m), 4.25-4.35 (1H, m).

10

参考例 ８５

４－（１－ｔ－ブトキシカルボニル－２－メチルピペリジン－４－イルオキシ）－３－クロロニトロベンゼン

参考例 ８４で得られた １－ｔ－ブトキシカルボニル－４－ヒドロキシ－２－メチルピペリジンの高極性化合物（１．０２ｇ）、２－クロロ－４－ニトロフェノール（０．８３ｇ）及びトリフェニルホスフィン（１．６２ｇ）をジクロロメタン（６０ｍｌ）に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル（０．９７ｍｌ）を滴下した後、室温で８時間攪拌した。反応の進行が遅いため、トリフェニルホスフィン（１．６２ｇ）及びアゾジカルボン酸ジエチル（０．９７ｍｌ）を加え、さらに室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝４／１）で精製することにより、標記化合物 １．１５ｇ（収率７６％）を黄色油状物質として得た。

20

【０５０１】

¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.35 (3H, d, J=7.0), 1.48 (9H, s), 1.75-1.85 (1H, m), 1.95-2.05 (3H, m), 3.25-3.35 (1H, m), 3.90-4.00 (1H, m), 4.35-4.45 (1H, m), 4.87 (1H, m), 6.97 (1H, d, J=9.0), 8.15 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 8.32 (1H, d, J=2.5).

参考例 ８６

30

３－クロロ－４－（１，２－ジメチルピペリジン－４－イルオキシ）ニトロベンゼン

参考例 ８５で得られた ４－（１－ｔ－ブトキシカルボニル－２－メチルピペリジン－４－イルオキシ）－３－クロロニトロベンゼン（１．１５ｇ）を ９０％ギ酸（３．１０ｇ）に懸濁し、３７％ホルマリン（２．５０ｇ）を加え、１００℃で２時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、炭酸カリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝９／１）で精製することにより、標記化合物 ０．８０ｇ（収率９０％）を黄色油状物質として得た。

40

【０５０２】

¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.18 (3H, d, J=6.0), 1.64 (1H, m), 1.85-1.95 (1H, m), 2.05-2.25 (4H, m), 2.32 (3H, s), 3.00 (1H, m), 4.39 (1H, m), 6.99 (1H, d, J=9.0), 8.12 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 8.30 (1H, d, J=2.5).

参考例 ８７

３－クロロ－４－（１，２－ジメチルピペリジン－４－イルオキシ）アニリン

参考例 ８６で得られた ３－クロロ－４－（１，２－ジメチルピペリジン－４－イルオキシ）ニトロベンゼン（８００ｍｇ）を酢酸（２０ｍｌ）に溶解し、室温ですず粉末（１７００ｍｇ）を加え、同温で４時間攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣に飽和炭酸カリウム水溶液を加えた後、酢酸エチ

50

ルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去することにより、標記化合物 690 mg (収率 96%) を赤褐色油状物質として得た。

【0503】

¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.13 (3H, d, J=6.0), 1.52 (1H, m), 1.75-1.85 (1H, m), 1.90-2.15 (4H, m), 2.27 (3H, s), 2.93 (1H, m), 3.95 (1H, m), 6.50 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.72 (1H, d, J=3.0), 6.83 (1H, d, J=8.5).

参考例 88

N-[3-クロロ-4-(1,2-ジメチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル

参考例 87 で得られた 3-クロロ-4-(1,2-ジメチルピペリジン-4-イルオキシ)アニリン (690 mg) をジクロロメタン (20 ml) に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル (0.40 ml) 及びピリジン (0.25 ml) を滴下した後、室温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/メタノール = 9/1 ~ 3/1) で精製することにより、標記化合物 800 mg (収率 73%) を黄色無定形固体として得た。

【0504】

¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.18 (3H, t, J=7.0), 1.26 (3H, m), 1.55-1.70 (1H, m), 1.75-1.90 (1H, m), 2.15-2.30 (2H, m), 2.55-2.75 (3H, m), 2.80-3.30 (3H, m), 4.11 (2H, q, J=7.0), 4.20 (2H, s), 4.45-4.55 (1H, m), 7.17 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.27 (1H, d, J=9.0), 7.29 (1H, d, J=2.5).

参考例 89

N-[3-クロロ-4-(1,2-ジメチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル

参考例 2 で得られた 3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペン-1-オール (320 mg)、参考例 88 で得られた N-[3-クロロ-4-(1,2-ジメチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル (800 mg) 及びトリフェニルホスフィン (680 mg) をジクロロメタン (20 ml) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (0.40 ml) を滴下した後、室温で 4 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/酢酸エチル = 4/1 ~ ジクロロメタン/メタノール = 9/1) で精製することにより、標記化合物 1100 mg (収率定量的) を黄色無定形固体として得た。

【0505】

¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.14 (3H, d, J=6.0), 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.50-1.65 (1H, m), 1.75-1.90 (1H, m), 1.95-2.20 (4H, m), 2.29 (3H, s), 2.95 (1H, m), 3.98 (2H, s), 4.21 (1H, m), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.46 (2H, d, J=6.5), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.94 (1H, m), 7.31 (1H, m), 7.40 (1H, m), 7.45-7.50 (1H, m), 7.50-7.60 (2H, m), 7.65-7.70 (1H, m).

参考例 90

インドリジン-7-オール

窒素雰囲気下、水素化リチウムアルミニウム (2.30 g) をテトラヒドロフラン (50 ml) に懸濁し、氷冷下、ヘテロサイクルズ、第 43 巻、第 1391 頁 (1996 年) [Heterocycles, 43, 1391 (1996)] に記載の方法に従い 4,4-ジエトキシブチルアミン及びジエチル 1,3-アセトンジカルボキシレートより合成されたインドリジン-7-オン (2.80 g) を滴下した後、同温で 1 時間攪拌した。反応液に硫酸ナトリウム・10 水和物を加え、さらに室温で 1

10

20

30

40

50

時間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール＝４／１）で精製することにより、標記化合物 １．７０ｇ（収率５９％）を黄色油状物質として得た。

【０５０６】

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.24 (1H, m), 1.40-1.50 (1H, m), 1.55-1.80 (2H, m), 1.80-2.00 (4H, m), 2.00-2.15 (3H, m), 3.00-3.15 (2H, m), 3.65 (1H, m).

参考例 9 1

３－クロロ－４－メトキシメトキシアニリン

２－クロロ－４－ニトロフェノール（５．２ｇ）を N, N－ジメチルホルムアムド（５０ｍｌ）に溶解し、氷冷下、メトキシメトキシクロリド（２．７ｍｌ）及びトリエチルアミン（５．０ｍｌ）を滴下した後、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、抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去することにより、３－クロロ－４－メトキシメトキシニトロベンゼン（８．１ｇ）を黄色油状物質として得た。

10

【０５０７】

次いで、これをアセトン（１００ｍｌ）及び水（１００ｍｌ）の混合溶媒に溶解し、室温で、亜鉛粉末（９．８ｇ）及び塩化アンモニウム（８．０ｇ）を加えた後、６０℃で４０分間攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去することにより、標記化合物 ５．４ｇ（収率９６％）を黄色油状物質として得た。

20

【０５０８】

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 3.53 (3H, s), 5.11 (2H, s), 6.52 (1H, dd, $J=8.5, 3.0$), 6.73 (1H, d, $J=3.0$), 6.98 (1H, d, $J=8.5$).

参考例 9 2

N－（３－クロロ－４－メトキシメトキシフェニル）スルファモイル酢酸エチル

参考例 9 1 で得られた ３－クロロ－４－メトキシメトキシアニリン（５．４ｇ）をジクロロメタン（５０ｍｌ）に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル（４．７ｍｌ）及びピリジン（２．９ｍｌ）を滴下した後、室温で３０分間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝１９／１）で精製することにより、標記化合物 ８．０ｇ（収率８２％）を赤褐色油状物質として得た。

30

【０５０９】

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.34 (3H, t, $J=7.0$), 3.52 (3H, s), 3.92 (2H, s), 4.30 (2H, q, $J=7.0$), 5.24 (2H, s), 7.15-7.25 (2H, m), 7.41 (1H, m).

40

参考例 9 3

N－〔３－クロロ－４－メトキシメトキシフェニル〕－N－〔３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペニル〕スルファモイル酢酸エチル

参考例 2 で得られた ３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペン－１－オール（１．６ｇ）、参考例 9 2 で得られた N－（３－クロロ－４－メトキシメトキシフェニル）スルファモイル酢酸エチル（３．４ｇ）及びトリフェニルホスフィン（３．２ｇ）をジクロロメタン（５０ｍｌ）に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル（１．９ｍｌ）を滴下した後、室温で４０分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶

50

媒：ジクロロメタン／酢酸エチル＝１９／１）で精製することにより、標記化合物 ３． ９ g（収率 ８１％）を黄色油状物質として得た。

【０５１０】

¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 3.51 (3H, s), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.47 (2H, d, J=6.5), 5.25 (2H, s), 6.22 (1H, dt, J=15.5, 6.5), 6.42 (1H, d, J=15.5), 7.20 (1H, m), 7.34 (1H, m), 7.41 (1H, m), 7.50-7.60 (4H, m).

参考例 ９ ４

N－[３－クロロ－４－ヒドロキシフェニル]－N－[３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペニル] スルファモイル酢酸エチル

10

参考例 ９ ３ で得られた N－[３－クロロ－４－メトキシメトキシフェニル]－N－[３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペニル] スルファモイル酢酸エチル（３． ９ g）を酢酸エチル（５０ m l）及びジオキサン（５０ m l）の混合溶媒に溶解し、氷冷下、４ N 塩化水素ジオキサン溶液（２５ m l）を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去することにより、標記化合物 ３． ６ g（収率定量的）を黄色油状物質として得た。

【０５１１】

¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 3.98 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.46 (2H, d, J=6.5), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.40 (1H, d, J=16.0), 7.03 (1H, m), 7.32 (1H, m), 7.41 (1H, m), 7.50-7.60 (4H, m).

20

参考例 ９ ５

N－[３－クロロ－４－（インドリジン－７－イルオキシ）フェニル]－N－[３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例 ９ ４ で得られた N－[３－クロロ－４－ヒドロキシフェニル]－N－[３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペニル] スルファモイル酢酸エチル（２． ０ g）、参考例 ９ ０ で得られたインドリジン－７－オール（１． ７ g）及びトリフェニルホスフィン（３． ２ g）をジクロロメタン（６０ m l）に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル（１． ９ m l）を滴下した後、室温で６時間攪拌した。反応の進行が遅いため、トリフェニルホスフィン（３． ２ g）及びアゾジカルボン酸ジエチル（１． ９ m l）を加えた後、さらに同温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル／メタノール＝２／１）で精製することにより、標記化合物 ０． ６ g を橙色油状物質の不純物混入物として得た。

30

【０５１２】

参考例 ９ ６

N－（４－メトキシメトキシフェニル）スルファモイル酢酸エチル

40

４－メトキシメトキシアニリン（２０． ９ g）をジクロロメタン（４００ m l）に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル（１８． ０ m l）及びピリジン（３３ m l）を滴下し、室温で一晩攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝３／２）で精製することにより、標記化合物 ２ ８． ０ g（収率 ６ ７％）を褐色油状物質として得た。

【０５１３】

¹H NMR (270MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.33 (3H, t, J=7.0), 3.48 (3H, s), 3.90 (2H, s), 4.29 (2H, q, J=7.0), 5.16 (2H, s), 7.03 (2H, d, J=9.0), 7.28 (2

50

H, d, J=9.0).

参考例 9 7

N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-(4-メトキシメトキシフェニル)スルファモイル酢酸エチル

参考例 2 で得られた 3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペン-1-オール (0.53 g)、参考例 9 6 で得られた N-(4-メトキシメトキシフェニル)スルファモイル酢酸エチル (1.00 g) 及びトリフェニルホスフィン (1.12 g) をジクロロメタン (30 ml) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (0.66 ml) を滴下した後、室温で 3.5 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=3/2) で精製することにより、標記化合物 1.38 g (収率 94%) を黄色油状物質として得た。

10

【0514】

¹H NMR (270MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.37 (3H, t, J=7.0), 3.48 (3H, s), 3.99 (2H, s), 4.32 (2H, q, J=7.0), 4.49 (2H, d, J=6.0), 5.18 (2H, s), 6.25 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.42 (1H, d, J=16.0), 7.06 (2H, d, J=9.0), 7.40 (1H, t, J=7.0), 7.41 (2H, d, J=9.0), 7.52 (1H, d, J=7.0), 7.54 (1H, d, J=7.0), 7.56 (1H, s).

参考例 9 8

N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-(4-ヒドロキシフェニル)スルファモイル酢酸エチル

20

参考例 9 7 で得られた N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-(4-メトキシメトキシフェニル)スルファモイル酢酸エチル (10.7 g) を酢酸エチル (120 ml) に溶解し、氷冷下、4 N 塩化水素酢酸エチル溶液 (80 ml) を加えた後、室温で 4 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、酢酸エチルで希釈した後、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=1/1) で精製することにより、標記化合物 9.1 g (収率 95%) を黄色油状物質として得た。

【0515】

¹H NMR (270MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.35 (3H, t, J=7.0), 3.98 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.46 (2H, d, J=6.0), 6.23 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.39 (1H, d, J=16.0), 6.84 (2H, d, J=9.0), 7.34 (2H, d, J=9.0), 7.39 (1H, t, J=7.5), 7.50 (2H, m), 7.54 (1H, s).

30

参考例 9 9

N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル

参考例 9 8 で得られた N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-(4-ヒドロキシフェニル)スルファモイル酢酸エチル (700 mg)、4-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン (410 mg) 及びトリフェニルホスフィン (920 mg) をジクロロメタン (20 ml) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (0.55 ml) を滴下した後、室温で一晩攪拌した。反応の進行が遅いため、4-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン (410 mg)、トリフェニルホスフィン (920 mg) 及びアゾジカルボン酸ジエチル (0.55 ml) を加えた後、さらに同温で 4 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル/メタノール=2/1~1/1) で精製することにより、標記化合物 690 mg (収率 79%) を黄色油状物質として得た。

40

【0516】

50

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.35 (3H, t, $J=7.0$), 1.70-1.90 (2H, m), 1.95-2.05 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.65-2.75 (2H, m), 2.85-2.95 (2H, m), 3.98 (2H, s), 4.25-4.35 (1H, m), 4.30 (2H, q, $J=7.0$), 4.47 (2H, d, $J=6.5$), 6.23 (1H, dt, $J=16.0$, 6.5), 6.40 (1H, d, $J=16.0$), 6.90 (2H, d, $J=9.0$), 7.35-7.45 (1H, m), 7.38 (2H, d, $J=9.0$), 7.45-7.55 (3H, m).

参考例 100

4- (1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ) -3-トリフルオロメチルニトロベンゼン

1-tert-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシピペリジン (1.45 g)、ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー、第63巻、第4199頁 (1998年) [J. Org. Chem., 63, 4199 (1998)]に記載の方法に従い3-トリフルオロメチルニトロベンゼンより合成された2-トリフルオロメチル-4-ニトロフェノール (1.38 g) 及びトリフェニルホスフィン (2.27 g) をジクロロメタン (65 ml) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (1.4 ml) を滴下した後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン) で精製することにより、標記化合物 2.28 g (収率 88%) を淡黄色油状物質として得た。

10

【0517】

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.49 (9H, s), 1.88-1.99 (4H, m), 3.51 (2H, m), 3.64 (2H, m), 4.83 (1H, m), 7.09 (1H, d, $J=9.0$), 8.41 (1H, dd, $J=9.0$, 3.0), 8.53 (1H, d, $J=3.0$).

20

参考例 101

4- (1-メチルピペリジン-4-イルオキシ) -3-トリフルオロメチルニトロベンゼン

参考例 100 で得られた 4- (1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ) -3-トリフルオロメチルニトロベンゼン (2.45 g) を 90% ギ酸 (8.80 g) に懸濁し、37% ホルマリン (5.50 g) を加え、100°C で 6 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/メタノール = 10/1) で精製することにより、標記化合物 1.82 g (収率 95%) を黄色油状物質として得た。

30

【0518】

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.94-2.02 (2H, m), 2.02-2.10 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.40-2.53 (2H, m), 2.53-2.65 (2H, m), 4.68 (1H, m), 7.07 (1H, d, $J=9.0$), 8.39 (1H, dd, $J=9.0$, 3.0), 8.51 (1H, d, $J=3.0$).

参考例 102

4- (1-メチルピペリジン-4-イルオキシ) -3-トリフルオロメチルアニリン

参考例 101 で得られた 4- (1-メチルピペリジン-4-イルオキシ) -3-トリフルオロメチルニトロベンゼン (1.82 g) をエタノール (30 ml) に溶解し、パラジウム-炭素触媒 (0.18 g) を加えた後、水素雰囲気下、室温で 4.5 時間攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/メタノール = 10/1 ~ 1/1) で精製することにより、標記化合物 1.55 g (収率 95%) を淡褐色固体として得た。

40

【0519】

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.85-2.00 (4H, m), 2.29 (3H, s), 2.25-2.40 (2H, m), 2.55-2.70 (2H, m), 4.31 (1H, m), 6.78 (1H, dd, $J=8.5$, 3.0),

50

6.83 (1H, d, J=8.5), 6.91 (1H, d, J=3.0).

参考例 103

N-〔4- (1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-トリフルオロメチルフェニル〕スルファモイル酢酸エチル

参考例 102 で得られた 4- (1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-トリフルオロメチルアニリン (1.55 g) をジクロロメタン (30 ml) に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル (0.76 ml) 及びピリジン (0.91 ml) を滴下した後、室温で 1 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで 3 回抽出した後、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/メタノール=10/1~5/1) で精製することにより、標記化合物 2.39 g (収率定量的) を淡褐色無定形固体として得た。

10

【0520】

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.34 (3H, t, J=7.0), 2.00-2.15 (2H, m), 2.35-2.50 (2H, m), 2.62 (3H, s), 2.80-3.15 (4H, m), 3.92 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.72 (1H, m), 6.98 (1H, d, J=9.0), 7.55 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.62 (1H, d, J=2.5).

参考例 104

N-〔3- (3-シアノフェニル)-2- (E)-プロペニル〕-N-〔4- (1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-トリフルオロメチルフェニル〕スルファモイル酢酸エチル

20

参考例 2 で得られた 3- (3-シアノフェニル)-2- (E)-プロペン-1-オール (500 mg)、参考例 103 で得られた N-〔4- (1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-トリフルオロメチルフェニル〕スルファモイル酢酸エチル (1333 mg) 及びトリフェニルホスフィン (990 mg) をジクロロメタン (30 ml) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (0.58 ml) を滴下した後、室温で 4 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/メタノール=15/1) で精製することにより、標記化合物 755 mg (収率 43%) を淡黄色無定形固体として得た。

30

【0521】

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.35 (3H, t, J=7.0), 1.90-2.10 (4H, m), 2.33 (3H, m), 2.40-2.50 (2H, m), 2.55-2.65 (2H, m), 3.98 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.47 (2H, d, J=6.5), 4.53 (1H, m), 6.23 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.98 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, t, J=7.5), 7.50-7.60 (4H, m), 7.71 (1H, d, J=2.5).

参考例 105

4- (1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ) ニトロベンゼン

40

1-t-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシピペリジン (50.1 g) を N, N-ジメチルアセトアミド (550 ml) に溶解し、氷冷下、水素化ナトリウム (10.5 g) を加え、同温で 30 分間攪拌した後、4-フルオロニトロベンゼン (42.2 g) の N, N-ジメチルアセトアミド (100 ml) 溶液を滴下し、さらに室温で一晩攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=13/7) で精製することにより、標記化合物 75.1 g (収率 93%) を淡黄色固体として得た。

【0522】

50

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.43 (9H, s), 1.76 (2H, m), 1.91 (2H, m), 3.34 (2H, m), 3.65 (2H, m), 4.56 (1H, m), 6.91 (2H, d, $J=9.0$), 8.15 (2H, d, $J=9.0$).

参考例 106

4-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)アニリン

参考例 105 で得られた 4-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)ニトロベンゼン (11.9 g) をメタノール (100 ml) に溶解し、パラジウム-炭素触媒 (1.9 g) を加えた後、水素雰囲気下、室温で 4 時間攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 1/1) で精製することにより、標記化合物 10.7 g (収率 99%) を淡赤色固体として得た。

10

【0523】

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.46 (9H, s), 1.71 (2H, m), 1.87 (2H, m), 3.27 (2H, m), 3.71 (2H, m), 4.26 (1H, m), 6.63 (2H, d, $J=8.5$), 6.76 (2H, d, $J=8.5$).

参考例 107

N-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル

参考例 106 で得られた 4-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)アニリン (4.39 g) をジクロロメタン (30 ml) に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル (2.4 ml) 及びピリジン (2.4 ml) を滴下した後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 3/2) で精製することにより、標記化合物 4.96 g (収率 75%) を淡赤色油状物質として得た。

20

【0524】

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.33 (3H, t, $J=7.0$), 1.47 (9H, s), 1.75 (2H, m), 1.90 (2H, m), 3.34 (2H, m), 3.69 (2H, m), 3.89 (2H, s), 4.29 (2H, q, $J=7.0$), 4.44 (1H, m), 6.89 (2H, d, $J=8.5$), 7.27 (2H, d, $J=8.5$).

参考例 108

N-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル

参考例 2 で得られた 3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペン-1-オール (0.80 g)、参考例 107 で得られた N-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル (2.21 g) 及びトリフェニルホスフィン (1.70 g) をジクロロメタン (40 ml) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (1.0 ml) を滴下した後、同温で 2 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/酢酸エチル = 10/1) で精製することにより、標記化合物 2.15 g (収率 74%) を無色油状物質として得た。

30

40

【0525】

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.35 (3H, t, $J=7.0$), 1.47 (9H, s), 1.75 (2H, m), 1.90 (2H, m), 3.34 (2H, m), 3.68 (2H, m), 3.98 (2H, s), 4.30 (2H, q, $J=7.0$), 4.45 (1H, m), 4.47 (2H, d, $J=6.0$), 6.24 (1H, dt, $J=15.5$, 6.0), 6.40 (1H, d, $J=15.5$), 6.90 (2H, d, $J=8.5$), 7.39 (3H, m), 7.51 (2H, m), 7.55 (1H, s).

参考例 109

4-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-メチ

50

ルニトロベンゼン

1-tert-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシピペリジン (3.62 g)、2-メチル-4-ニトロフェノール (2.55 g) 及びトリフェニルホスフィン (5.25 g) をジクロロメタン (100 ml) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (3.2 ml) を滴下した後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン) で精製することにより、標記化合物 4.07 g を淡黄色油状物質の不純物混入物として得た。

【0526】

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.48 (9H, s), 1.84 (2H, m), 1.95 (2H, m), 2.29 (3H, s), 3.49 (2H, m), 3.62 (2H, m), 4.66 (1H, m), 6.86 (1H, d, $J=8.5$), 8.07 (2H, m).

10

参考例 110

4-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-メチルアニリン

参考例 109 で得られた 4-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-メチルニトロベンゼン (4.07 g) をメタノール (40 ml) に溶解し、パラジウム-炭素触媒 (0.41 g) を加えた後、水素雰囲気下、室温で 4 時間攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 3/2) で精製することにより、標記化合物 2.73 g (収率参考例 109 より 2 工程で 53%) を淡赤色油状物質として得た。

20

【0527】

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.47 (9H, s), 1.74 (2H, m), 1.87 (2H, m), 2.17 (3H, s), 3.30 (2H, m), 3.68 (2H, m), 4.25 (1H, m), 6.47 (1H, dd, $J=8.5, 2.5$), 6.53 (1H, d, $J=2.5$), 6.68 (1H, d, $J=8.5$).

参考例 111

N-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-メチルフェニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例 110 で得られた 4-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-メチルアニリン (1.63 g) をジクロロメタン (30 ml) に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル (0.86 ml) 及びピリジン (0.81 ml) を滴下した後、室温で 5 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 3/2) で精製することにより、標記化合物 1.84 g (収率 76%) を淡褐色無定形固体として得た。

30

【0528】

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.34 (3H, t, $J=7.0$), 1.47 (9H, s), 1.78 (2H, m), 1.89 (2H, m), 2.22 (3H, s), 3.43 (2H, m), 3.62 (2H, m), 3.90 (2H, s), 4.29 (2H, q, $J=7.0$), 4.48 (1H, m), 6.79 (1H, d, $J=8.0$), 7.12 (2H, m).

40

参考例 112

N-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-メチルフェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例 2 で得られた 3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペン-1-オール (0.64 g)、参考例 111 で得られた N-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-メチルフェニル] スルファモイル酢酸エチル (1.84 g) 及びトリフェニルホスフィン (1.26 g) をジクロロメタン (40 ml) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (0.

50

76 ml) を滴下した後、同温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／酢酸エチル＝12／1）で精製することにより、標記化合物1.90 g（収率79%）を無色無定形固体として得た。

【0529】

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.36 (3H, t, $J=7.0$), 1.47 (9H, s), 1.78 (2H, m), 1.89 (2H, m), 2.21 (3H, s), 3.44 (2H, m), 3.60 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, $J=7.0$), 4.46 (2H, d, $J=6.5$), 4.50 (1H, m), 6.24 (1H, dt, $J=16.0, 6.5$), 6.41 (1H, d, $J=16.0$), 6.80 (1H, d, $J=8.0$), 7.24 (2H, m), 7.40 (1H, t, $J=8.0$), 7.50 (1H, d, $J=7.5$), 7.52 (1H, d, $J=8.0$), 7.56 (1H, s).

10

参考例 113

5-ニトロサリチル酸エチル

5-ニトロサリチル酸（10.8 g）をエタノール（100 ml）に溶解し、室温で濃硫酸（92.0 g）を加えた後、7.5時間加熱還流させた。反応液を室温まで冷却し、水酸化ナトリウム水溶液を加え中和した後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水、0.5 N 塩酸及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去することにより、標記化合物10.7 g（収率85%）を淡黄色固体として得た。

【0530】

20

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.47 (3H, t, $J=7.0$), 4.49 (2H, q, $J=7.0$), 7.09 (1H, d, $J=9.0$), 8.33 (1H, dd, $J=9.0, 3.0$), 8.79 (1H, d, $J=3.0$).

参考例 114

4-（1-*t*-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ）-3-エトキシカルボニルニトロベンゼン

1-*t*-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシピペリジン（10.2 g）、参考例113で得られた5-ニトロサリチル酸エチル（10.7 g）及びトリフェニルホスフィン（17.3 g）をジクロロメタン（200 ml）に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル（10.4 ml）を滴下した後、室温で4時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝3／1）で精製し、得られた黄色固体にヘキサンを加えてろ取することにより、標記化合物12.3 g（収率61%）を白色固体として得た。

30

【0531】

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.40 (3H, t, $J=7.0$), 1.47 (9H, s), 1.91 (4H, m), 3.58 (4H, m), 4.39 (2H, q, $J=7.0$), 4.79 (1H, m), 7.04 (1H, d, $J=9.0$), 8.32 (1H, dd, $J=9.0, 3.0$), 8.69 (1H, d, $J=3.0$).

参考例 115

4-（1-*t*-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ）-3-カルボキシニトロベンゼン

40

参考例114で得られた4-（1-*t*-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ）-3-エトキシカルボニルニトロベンゼン（1.0 g）をエタノール（10 ml）に溶解し、室温で、水酸化カリウム水溶液（0.2 gを水0.5 mlに溶解）を加えた後、2時間加熱還流させた。反応液を室温まで冷却し、1 N 塩酸を加え中和した後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去することにより、標記化合物0.9 g（収率96%）を淡黄色固体として得た。

【0532】

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.48 (9H, s), 1.85-1.95 (2H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 3.45-3.55 (2H, m), 3.65-3.75 (2H, m), 4.87 (1H, m), 7.13 (1H

50

, d, J=9.0), 8.39 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.93 (1H, d, J=3.0).

参考例 116

4-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-カルバモイルニトロベンゼン

参考例 115 で得られた 4-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-カルボキシニトロベンゼン (0.9 g) をジクロロメタン (20 ml) に溶解し、氷冷下、クロロギ酸イソブチル (0.3 ml) 及びトリエチルアミン (0.4 ml) を加え、同温で 1 時間攪拌した後、28% アンモニア水 (0.2 ml) を加え、さらに室温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/メタノール=19/1) で精製することにより、標記化合物 0.9 g (収率 98%) を淡黄色無定形固体として得た。

10

【0533】

¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.48 (9H, s), 1.80-1.90 (2H, m), 2.05-2.20 (2H, m), 3.30-3.40 (2H, m), 3.75-3.90 (2H, m), 4.81 (1H, m), 7.11 (1H, d, J=9.0), 8.33 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 9.09 (1H, d, J=3.0).

参考例 117

4-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-カルバモイルアニリン

参考例 116 で得られた 4-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-カルバモイルニトロベンゼン (5.7 g) をメタノール (80 ml) に溶解し、パラジウム-炭素触媒 (0.6 g) を加え、水素雰囲気下、室温で 2.5 時間攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/メタノール=19/1) で精製することにより、標記化合物 4.8 g (収率 91%) を淡黄色無定形固体として得た。

20

【0534】

¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.47 (9H, s), 1.65-1.80 (2H, m), 1.95-2.05 (2H, m), 3.19 (2H, m), 3.75-3.85 (2H, m), 4.44 (1H, m), 6.78 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 6.84 (1H, d, J=9.0), 7.50 (1H, d, J=3.0).

30

参考例 118

N-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-カルバモイルフェニル]スルファモイル酢酸エチル

参考例 117 で得られた 4-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-カルバモイルアニリン (4.8 g) をジクロロメタン (80 ml) に溶解し、氷冷下、クロロスルホンル酢酸エチル (2.5 ml) 及びピリジン (2.3 ml) を滴下した後、室温で 6 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/メタノール=19/1) で精製し、得られた橙色固体にエーテルを加えてろ取することにより、標記化合物 3.7 g (収率 53%) を淡黄色固体として得た。

40

【0535】

¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.32 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.70-1.85 (2H, m), 2.00-2.15 (2H, m), 3.27 (2H, m), 3.75-3.85 (2H, m), 3.94 (2H, s), 4.28 (2H, q, J=7.0), 4.65 (1H, m), 7.02 (1H, d, J=9.0), 7.59 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.12 (1H, d, J=3.0).

参考例 119

N-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-カルバモイルフェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル

50

参考例 2 で得られた 3- (3-シアノフェニル) -2- (E) -プロペン-1-オール (0.7 g)、参考例 118 で得られた N- [4- (1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ) -3-カルバモイルフェニル] スルファモイル酢酸エチル (2.0 g) 及びトリフェニルホスフィン (1.5 g) をジクロロメタン (30 ml) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (0.9 ml) を滴下した後、室温で 8 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 1/2) で精製することにより、標記化合物 2.5 g (収率 94%) を黄色無定形固体として得た。

【0536】

¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.75-1.85 (2H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 3.27 (2H, m), 3.75-3.85 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.53 (2H, d, J=7.0), 4.66 (1H, m), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 7.0), 6.42 (1H, d, J=16.0), 7.01 (1H, m), 7.39 (1H, m), 7.45-7.60 (2H, m), 7.65-7.75 (2H, m), 8.32 (1H, m).

参考例 120

4- (1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ) -3-トリフルオロメチルアニリン

参考例 100 で得られた 4- (1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ) -3-トリフルオロメチルニトロベンゼン (2.28 g) をメタノール (50 ml) に溶解し、パラジウム-炭素触媒 (0.20 g) を加えた後、水素雰囲気下、室温で 5 時間攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 3/2) で精製することにより、標記化合物 1.69 g (収率 80%) を淡赤色油状物質として得た。

【0537】

¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.47 (9H, s), 1.76-1.88 (4H, m), 3.43 (2H, m), 3.59 (2H, m), 4.46 (1H, m), 6.78 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 6.83 (1H, d, J=9.0), 6.91 (1H, d, J=3.0).

参考例 121

N- [4- (1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ) -3-トリフルオロメチルフェニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例 120 で得られた 4- (1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ) -3-トリフルオロメチルアニリン (1.69 g) をジクロロメタン (20 ml) に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル (0.76 ml) 及びピリジン (0.49 ml) を滴下した後、室温で 3 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 3/2) で精製することにより、標記化合物 1.74 g (収率 73%) を淡赤色油状物質として得た。

【0538】

¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.34 (3H, t, J=7.0), 1.48 (9H, s), 1.83-1.94 (4H, m), 3.48-3.60 (4H, m), 3.91 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.65 (1H, m), 6.99 (1H, d, J=9.0), 7.52 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.56 (1H, d, J=2.5).

参考例 122

N- [4- (1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ) -3-トリフルオロメチルフェニル] -N- [3- (3-シアノフェニル) -2- (E) -プロペニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例 2 で得られた 3- (3-シアノフェニル) -2- (E) -プロペン-1-オール (0.57 g)、参考例 121 で得られた N- [4- (1-tert-ブトキ

10

20

30

40

50

シカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-トリフルオロメチルフェニル] スルファモイル酢酸エチル (1.74 g) 及びトリフェニルホスフィン (1.07 g) をジクロロメタン (27 ml) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (0.65 ml) を滴下した後、室温で3時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/酢酸エチル=12/1) で精製することにより、標記化合物 2.06 g (収率93%) を無色無定形固体として得た。

【0539】

¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.35 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.82-1.92 (4H, m), 3.46-3.62 (4H, m), 3.98 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.48 (2H, d, J=6.5), 4.66 (1H, m), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.98 (1H, d, J=7.5), 7.41 (1H, dd, J=8.0, 7.5), 7.52 (2H, m), 7.57 (1H, s), 7.58 (1H, dd, J=9.0, 2.0), 7.72 (1H, d, J=2.0).

10

参考例 123

3-クロロ-4-(トロパン-3-イルオキシ)ニトロベンゼン

3-トロパノール (6.7 g)、2-クロロ-4-ニトロフェノール (8.2 g) 及びトリフェニルホスフィン (16.1 g) をジクロロメタン (200 ml) 及びテトラヒドロフラン (50 ml) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (9.7 ml) を滴下した後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/メタノール=19/1) で精製することにより、標記化合物 8.5 g (収率60%) を淡黄色無定形固体として得た。

20

【0540】

¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.65-1.75 (2H, m), 2.00-2.10 (4H, m), 2.15-2.25 (2H, m), 2.46 (3H, s), 3.35-3.45 (2H, m), 4.68 (1H, m), 6.98 (1H, d, J=9.0), 8.11 (1H, dd, J=3.0, 9.0), 8.28 (1H, d, J=3.0).

参考例 124

3-クロロ-4-(トロパン-3-イルオキシ)アニリン

参考例 123 で得られた 3-クロロ-4-(トロパン-3-イルオキシ)ニトロベンゼン (8.5 g) を酢酸 (500 ml) に溶解し、室温ですず粉末 (17.0 g) を加え、同温で一晩攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を炭酸カリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/メタノール=3/1) で精製することにより、標記化合物 2.5 g (収率32%) を無色固体として得た。

30

【0541】

¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.50-1.60 (2H, m), 1.85-1.95 (4H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 2.38 (3H, s), 3.20-3.30 (2H, m), 4.23 (1H, m), 6.49 (1H, dd, J=3.0, 8.5), 6.71 (1H, d, J=3.0), 6.81 (1H, d, J=8.5).

40

参考例 125

N-[3-クロロ-4-(トロパン-3-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル

参考例 124 で得られた 3-クロロ-4-(トロパン-3-イルオキシ)アニリン (2.5 g) をジクロロメタン (50 ml) に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル (1.5 ml) 及びピリジン (0.9 ml) を滴下した後、室温で3.5時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/メタノール=4/1) で精製することにより、標記化合物 3.5 g (収率89%) を淡茶色無定形固体として得た。

50

【0542】

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.32 (3H, t, $J=7.0$), 1.95-2.05 (2H, m), 2.20-2.25 (2H, m), 2.30-2.75 (4H, m), 2.84 (3H, s), 3.89 (2H, m), 3.98 (2H, s), 4.28 (2H, q, $J=7.0$), 4.49 (1H, m), 6.95 (1H, d, $J=8.5$), 7.25 (1H, dd, $J=2.5, 8.5$), 7.45 (1H, d, $J=2.5$).

参考例 126

N-[3-クロロ-4-(トロパン-3-イルオキシ)フェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル

参考例 2 で得られた 3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペン-1-オール (1.4 g)、参考例 125 で得られた N-[3-クロロ-4-(トロパン-3-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル (3.5 g) 及びトリフェニルホスフィン (2.9 g) をジクロロメタン (50 ml) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (1.8 ml) を滴下した後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/メタノール = 19/1 ~ 9/1) で精製することにより、標記化合物 1.3 g (収率 27%) を黄色無定形固体として得た。

10

【0543】

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.36 (3H, t, $J=7.0$), 1.55-1.65 (2H, m), 1.90-2.00 (4H, m), 2.05-2.15 (2H, m), 2.37 (3H, s), 3.27 (2H, m), 3.98 (2H, s), 4.31 (2H, q, $J=7.0$), 4.46 (2H, d, $J=6.5$), 4.50 (1H, m), 6.21 (1H, dt, $J=6.5, 16.0$), 6.41 (1H, d, $J=16.0$), 6.94 (1H, m), 7.29 (1H, m), 7.40 (1H, m), 7.50-7.60 (4H, m).

20

参考例 130

3-(3-シアノフェニル)-2-フルオロ-2-(Z)-プロペン-1-オール

ジャーナル・オブ・オーガノメタリック・ケミストリー, 第 332 巻, 第 1 頁 (1987) [*J. Organomet. Chem.*, 332, 1 (1987)] に記載の方法に従い合成された 2-ジエチルホスホノ-2-フルオロ酢酸 (4.35 g) をテトラヒドロフラン (90 ml) に溶解し、 -78°C で 1.6 N ブチルリチウムヘキサン溶液 (28 ml) を滴下し、同温で 1 時間攪拌した後、3-シアノベンズアルデヒド (2.66 g) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液を 10 分間かけて滴下し、さらに同温で 3 時間攪拌した。反応液を 0°C に昇温した後、水を加えて水層を分離し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で 2 回抽出した。全ての水層を合わせた後、濃塩酸で溶液の pH を 4 に調整し、*t*-ブチルメチルエーテルで 5 回抽出した後、抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去することにより、中間体化合物 (3.47 g) を白色固体として得た。

30

【0544】

次いで、得られた中間体化合物 (1.15 g) 及びトリエチルアミン (0.92 ml) をジクロロメタン (10 ml) に溶解し、氷冷下、クロロ炭酸エチル (0.63 ml) を加えた後、室温で 15 分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣に酢酸エチルを加え不溶物をろ去した。ろ液を減圧下濃縮した後、残渣をテトラヒドロフラン (10 ml) に溶解し、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム水溶液 (0.45 g を水 5 ml に溶解) を加えた後、室温で 18 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、*t*-ブチルメチルエーテルで 3 回抽出し、抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、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た後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 3/2) で精製することにより、標記化合物 0.33 g (収率 31%) を無色固体として得た。

40

【0545】

50

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 4.32 (2H, dd, $J=12.5$, 5.5), 5.82 (1H, d, $J=37.5$), 7.45 (1H, t, $J=8.0$), 7.53 (1H, d, $J=8.0$), 7.70 (1H, d, $J=8.0$), 7.81 (1H, s).

参考例 1 3 1

N-〔4-(1-*t*-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル〕-N-〔3-(3-シアノフェニル)-2-フルオロ-2-(Z)-プロベニル〕スルファモイル酢酸エチル

参考例 1 3 0 で得られた 3-(3-シアノフェニル)-2-フルオロ-2-(Z)-プロベン-1-オール (0.45 g)、参考例 1 0 7 で得られた N-〔4-(1-*t*-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル〕スルファモイル酢酸エチル (1.12 g) 及びトリフェニルホスフィン (0.80 g) をジクロロメタン (20 ml) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (0.48 ml) を滴下した後、同温で 2 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/酢酸エチル = 15/1) で精製することにより、標記化合物 1.40 g (収率 92%) を無色油状物質として得た。

10

【0 5 4 6】

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.35 (3H, t, $J=7.0$), 1.47 (9H, s), 1.74 (2H, m), 1.90 (2H, m), 3.34 (2H, m), 3.68 (2H, m), 4.00 (2H, s), 4.30 (2H, q, $J=7.0$), 4.46 (1H, m), 4.54 (2H, d, $J=15.0$), 5.62 (1H, d, $J=36.5$), 6.92 (2H, d, $J=9.5$), 7.42 (3H, m), 7.51 (1H, d, $J=7.0$), 7.63 (1H, d, $J=8.0$), 7.71 (1H, s).

20

参考例 1 3 2

N-〔4-(1-*t*-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-カルバモイルフェニル〕-N-〔3-(3-シアノフェニル)-2-フルオロ-2-(Z)-プロベニル〕スルファモイル酢酸エチル

参考例 1 3 0 で得られた 3-(3-シアノフェニル)-2-フルオロ-2-(Z)-プロベン-1-オール (0.80 g)、参考例 1 1 8 で得られた N-〔4-(1-*t*-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-カルバモイルフェニル〕スルファモイル酢酸エチル (2.20 g) 及びトリフェニルホスフィン (1.50 g) をジクロロメタン (50 ml) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (0.86 ml) を滴下した後、室温で 2.5 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 1/4 ~ 1/2) で精製することにより、標記化合物 3.40 g (収量定量的) を淡黄色無定形固体として得た。

30

【0 5 4 7】

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.36 (3H, t, $J=7.0$), 1.47 (9H, s), 1.75-1.84 (2H, m), 2.02-2.10 (2H, m), 3.23-3.30 (2H, m), 3.76-3.84 (2H, m), 4.01 (2H, s), 4.31 (2H, q, $J=7.0$), 4.57-4.70 (3H, m), 5.65 (1H, d, $J=36.5$), 7.03 (1H, d, $J=9.0$), 7.38-7.74 (5H, m), 8.35 (1H, d, $J=3.0$).

40

参考例 1 3 3

3-〔3-〔N-〔4-(1-*t*-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-カルバモイルフェニル〕アミノ〕-1-(E)-プロベニル〕ベンゾニトリル

参考例 1 で得られた 3-シアノ桂皮アルデヒド (0.64 g)、参考例 1 1 7 で得られた 4-(1-*t*-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-カルバモイルアニリン (1.36 g) 及び粉末モレキュラーシーブス 5 A (5.06 g) をトルエン (30 ml) に懸濁し、2.5 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却した後、セライトを用いてろ過し、ろ液を減圧下濃縮することによりイミン体を得た。

50

【0548】

次いで、得られたイミン体をエタノール（30 ml）に懸濁し、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム（0.31 g）及び塩化セリウム（0.32 g）を加え、室温で一晩攪拌した後、水素化ホウ素ナトリウム（0.16 g）を加え、さらに室温で30分間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した後、抽出液を水で洗浄し、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た後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝7／3～0／10）で精製することにより、標記化合物1.77 g（収率92%）を無色油状物質として得た。

【0549】

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.47 (9H, s), 1.68-1.79 (2H, m), 1.98-2.17 (2H, m), 3.14-3.22 (2H, m), 3.78-3.88 (2H, m), 3.99 (2H, d, $J=5.5$), 4.45 (1H, m), 6.38 (1H, dt, $J=16.0, 5.5$), 6.60 (1H, d, $J=16.0$), 6.75 (1H, dd, $J=9.0, 3.0$), 6.89 (1H, d, $J=9.0$), 7.41 (1H, t, $J=8.0$), 7.49-7.53 (2H, m), 7.58 (1H, d, $J=8.0$), 7.63 (1H, s).

参考例134

N-[4-(1-*t*-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-カルバモイルフェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]メタンスルホンアミド

参考例133で得られた3-[3-[N-[4-(1-*t*-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-カルバモイルフェニル]アミノ]-1-(E)-プロペニル]ベンゾニトリル（0.85 g）をジクロロメタン（15 ml）に溶解し、氷冷下、メタンスルホンクロリド（0.17 ml）及びピリジン（0.29 ml）を滴下した後、室温で一晩攪拌した。反応液にメタノール（3 ml）を加えた後、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（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝10／0～9／1）で精製することにより、標記化合物1.01 g（収量定量的）を無色油状物として得た。

【0550】

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.48 (9H, s), 1.74-1.85 (2H, m), 2.03-2.12 (2H, m), 2.96 (3H, s), 3.23-3.32 (2H, m), 3.75-3.85 (2H, m), 4.46 (2H, d, $J=6.5$), 4.68 (1H, m), 6.24 (1H, dt, $J=16.0, 6.5$), 6.48 (1H, d, $J=16.0$), 7.02 (1H, d, $J=9.0$), 7.41 (1H, t, $J=7.5$), 7.49-7.57 (4H, m), 8.18 (1H, d, $J=3.0$).

参考例135

N-[4-(1-*t*-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-カルバモイルフェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]エタンスルホンアミド

参考例133で得られた3-[3-[N-[4-(1-*t*-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-カルバモイルフェニル]アミノ]-1-(E)-プロペニル]ベンゾニトリル（0.92 g）をジクロロメタン（15 ml）に溶解し、氷冷下、エタンスルホンクロリド（0.22 ml）及びピリジン（0.31 ml）を滴下した後、室温で一晩攪拌した後、氷冷下、エタンスルホンクロリド（0.04 ml）及びピリジン（0.16 ml）を滴下した後、室温でさらに5時間攪拌した。反応液にメタノール（3 ml）を加えた後、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（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝10／0～9／1）で精製することにより、標記化合物1.08 g（90%）を黄色油状物質として得た。

【0551】

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.42 (3H, t, $J=7.5$), 1.47 (9H, s), 1.72-1.82 (2H, m), 2.03-2.10 (2H, m), 3.08 (2H, q, $J=7.5$), 3.22-3.31 (2H, m),

10

20

30

40

50

3.74-3.83 (2H, m), 4.48 (2H, d, J = 6.5), 4.66 (1H, m), 6.24 (1H, dt, J = 16.0, 6.5), 6.44 (1H, d, J = 16.0), 7.00 (1H, d, J = 9.0), 7.39 (1H, t, J = 7.5), 7.48-7.55 (4H, m), 8.16 (1H, d, J = 3.0).

試験例 1

抗ファクターXa活性の測定

抗ファクターXa活性の測定は、Haraらの方法 [トロンボシス・アンド・ヘモスタシス, 第71巻, 第314頁 (1994年) [*Thromb. Haemost.*, 71, 314 (1994)]] を一部改変して行った。0.9%塩化ナトリウム、0.4 mMの発色基質S-2222 (第一化学薬品) および被検化合物を含む50 mMのTris塩酸緩衝液 (pH 8.4) を混和し、0.25 unit/mlのヒトファクターXa (コスモバイオ) を添加することにより反応を開始した。コントロール群においては、被験化合物の代わりに蒸留水を緩衝液に加えた。反応溶液 (総容量0.1 ml) は、室温で5分間インキュベーションした。405 nmの吸光度を96ウェルマイクロプレートリーダー (モデル550、バイオラッド) で持続的に測定し、5分間の吸光度の増加をファクターXa活性の指標として算出した。被験化合物の抗ファクターXa活性を評価するために、被験化合物がファクターXa活性を50%阻害する濃度 (IC₅₀ 値) を求めた。

10

【0552】

その結果、本発明の前記一般式 (1) を有するベンズアミジン誘導体が、優れた活性化血液凝固第X因子阻害作用を有することがわかった。IC₅₀ が15 nM以下の化合物を、表2に示す。尚、表中、化合物Aは、WO 98/31661 (EP 976722) に記載の、N-[4-[1-アセトイミドイル-4-ピペリジルオキシ]フェニル]-N-[2-(3-アミジノフェノキシ)エチル]スルファモイル酢酸の2塩酸塩を示す。

20

(表2)

実施例化合物 番号	ファクターXa阻害活性 [IC ₅₀ (nM)]
--------------	--

実施例 4	10
実施例 10	15
実施例 12	13
実施例 27	7.9
実施例 28	6.4
実施例 36	13
実施例 38	12
実施例 42	11
実施例 45	7.9
実施例 46	11
実施例 47	6.1
実施例 48	5.8
実施例 49	6.8
実施例 50	6.3
実施例 51	6.9
実施例 52	7.8
実施例 53	6.8
実施例 54	7
実施例 56	10
実施例 60	14
実施例 65	12

30

40

50

実施例 6 6	8 . 3
実施例 6 7	1 5
実施例 6 8	1 5
実施例 7 2	9 . 8
実施例 7 7	1 2
実施例 7 8	1 1
実施例 7 9	1 5
実施例 8 0	1 1
実施例 8 3	1 3
実施例 8 6	1 5
実施例 8 7	1 3
実施例 8 9	1 1

化合物 A 1 3 0

試験例 2

抗トリプシン活性の測定

抗トリプシン活性の測定は、Taniuchiらの方法 [トロンボシス・アンド・ヘモスタシス, 第 7 9 巻, 第 5 4 3 頁 (1 9 9 8 年) [*Thromb. Haemost.*, 79, 543 (1998)]] を一部改変して行った。0 . 9 % 塩化ナトリウムを含む 5 0 mM T r i s 塩酸緩衝液 8 5 μ l (p H 8 . 4)、5 μ l の発色基質 S - 2 2 2 2 (終濃度 0 . 4 mM、第一化学薬品)、および被検化合物 5 μ l を混和し、5 μ l のウシ・トリプシン (終濃度 0 . 2 5 μ g-protein/ml、シグマ) を添加することにより反応を開始した。コントロール群においては、被検化合物の代わりに蒸留水を緩衝液に添加した。反応溶液 (総容量 0 . 1 ml) は室温でインキュベーションした。4 0 5 nm の吸光度を 9 6 ウェルマイクロプレートリーダー (モデル 5 5 0、バイオラッド) にて連続測定して、5 分間の吸光度の増加をトリプシン活性の指標として算出した。被検化合物の抗トリプシン活性を評価するために、被検化合物がトリプシン活性を 5 0 % 抑制するに要する濃度 (I C₅₀ 値) を求めた。結果を表 3 に示す。

(表 3)

実施例化合物 番号	抗トリプシン活性 [IC ₅₀ (nM)]
--------------	-------------------------------------

実施例 2 7	5 4 0
実施例 2 8	6 5 0
実施例 4 2	7 3 0 0
実施例 4 7	7 9 0
実施例 4 8	1 2 0 0
実施例 4 9	8 6 0
実施例 5 0	1 2 0 0
実施例 5 3	2 1 0 0
実施例 5 4	2 2 0 0
実施例 6 0	3 1 0 0
実施例 6 5	2 3 0 0
実施例 6 6	5 6 0 0
実施例 7 2	4 4 0 0
実施例 7 7	3 7 0 0
実施例 7 8	5 3 0 0

実施例 8 7	3 5 0 0
実施例 8 9	2 0 0 0

製剤例 1

ハードカプセル剤

50 mgの粉末状の実施例 27 の化合物、128.7 mgのラクトース、70 mgのセルロース及び1.3 mgのステアリン酸マグネシウムを混合し、60メッシュのふるいを通した後、この粉末を250 mgの3号ゼラチンカプセルに入れ、カプセル剤とする。

【0553】

10

製剤例 2

錠剤

50 mgの粉末状の実施例 27 の化合物、124 mgのラクトース、25 mgのセルロース及び1 mgのステアリン酸マグネシウムを混合し、打錠機により打錠して、1錠200 mgの錠剤とする。この錠剤は必要に応じて糖衣を施すことができる。

【0554】

製剤例 3

注射剤

1.5重量%の実施例 27 の化合物を、10容量%のプロピレングリコール中で攪拌し、次いで、注射用水で一定容量に調整した後、滅菌して注射剤とする。

20

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/4535	A 6 1 K 31/4535	
A 6 1 K 31/454	A 6 1 K 31/454	
A 6 1 K 31/4545	A 6 1 K 31/4545	
A 6 1 K 31/46	A 6 1 K 31/46	
A 6 1 K 31/506	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 K 31/541	A 6 1 K 31/541	
A 6 1 K 31/55	A 6 1 K 31/55	
A 6 1 P 7/02	A 6 1 P 7/02	
A 6 1 P 9/10	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 D 401/06	C 0 7 D 401/06	
C 0 7 D 451/06	C 0 7 D 451/06	
// C 0 7 D 211/46	C 0 7 D 211/46	
C 0 7 D 211/72	C 0 7 D 211/72	
C 0 7 D 211/96	C 0 7 D 211/96	
C 0 7 D 401/04	C 0 7 D 401/04	
C 0 7 D 413/04	C 0 7 D 413/04	
C 0 7 D 417/04	C 0 7 D 417/04	

(72)発明者 藤本 光一

東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内

(72)発明者 田中 直樹

東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内

(72)発明者 島田 郁子

東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内

(72)発明者 浅井 史敏

東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内

Fターム(参考) 4C054 AA02 CC02 DD01 EE01 FF25

4C063 AA01 BB02 CC10 CC12 CC19 CC20 CC29 CC52 CC62 CC64

DD04 DD10 EE01

4C064 AA01 AA26 CC01 DD01 FF03 GG03

4C086 AA01 AA02 BC21 BC42 BC69 BC88 CB15 GA07 GA08 GA09

GA10 MA01 MA04 NA06 ZA54

【要約の続き】

等；R⁴及びR⁵：H、ハロゲン原子、置換可アルキル基、カルバモイル基等；R⁶：ヘテロ環等；R⁷及びR⁸：H、アルキル基等；n：0、1又は2」を有するベンズアミジン誘導体を含有する。

【選択図】

なし。