(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2006 年12 月14 日 (14.12.2006)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2006/132197 A1

(51) 国際特許分類:
C07D 261/10 (2006.01)
A61K 31/407 (2006.01)
A61K 31/42 (2006.01)
A61K 31/439 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
C07D 261/14 (2006.01)
C07D 261/18 (2006.01)
C07D 413/06 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 453/00 (2006.01)
C07D 453/02 (2006.01)
C07D 471/10 (2006.01)
C07D 487/08 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2006/311257

(22) 国際出願日: 2006 年6 月6 日 (06.06.2006)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2005-166556 2005 年6 月7 日 (07.06.2005) JP
特願 2005-313998
2005 年10 月28 日 (28.10.2005) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 塩野義製薬株式会社 (SHIONOGI & CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町３丁目１番８号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 小川 知行 (OGAWA, Tomoyuki) [JP/JP]; 〒5530002 大阪府大阪市福島区鷺洲５丁目１２番４号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP). 黒瀬 規之 (KUROSE, Noriyuki) [JP/JP]; 〒5530002 大阪府大阪市福島区鷺洲５丁目１２番４号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP). 田中 悟 (TANAKA, Satoru) [JP/JP]; 〒5530002 大阪府大阪市福島区鷺洲５丁目１２番４号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP). 西 耕一 (NISHI, Koichi) [JP/JP]; 〒6600813 兵庫県尼崎市杭瀬寺島２丁目１番３号 塩野義製薬株式会社内 Hyogo (JP).

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

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

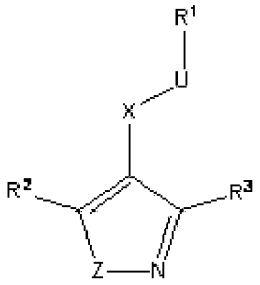
(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,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

添付公開書類:
— 国際調査報告書

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

(54) Title: HETEROCYCLIC COMPOUND HAVING TYPE I 11β HYDROXYSTEROID DEHYDROGENASE INHIBITORY ACTIVITY

(54) 発明の名称: I型11βヒドロキシステロイド脱水素酵素阻害活性を有するヘテロ環化合物



(57) Abstract: Disclosed is a compound useful as a type I 11β hydroxysteroid dehydrogenase inhibitor. A compound represented by the formula: wherein R^1 represents a cycloalkyl which may be substituted, a cycloalkenyl which may be substituted or the like; one of R^2 and R^3 represents a group represented by the formula: -C(=O)-Y-R^4 (where Y represents a group represented by the formula: -NR^9- or the like; R^4 represents a cycloalkyl which may be substituted or the like; R^9 represents a hydrogen or an alkyl which may be substituted; and W represents an alkylene which may be substituted) and the other represents a group represented by the formula: -V-R^5 (where V represents a single bond, -O- or the like; R^6 represents a hydrogen or an alkyl which may be substituted; and R^5 represents a hydrogen, an alkyl which may be substituted or the like); X represents a single bond, -S-, -SO- or the like; U represents a single bond or an alkylene which may be substituted; R^7 represents a hydrogen or an alkyl which may be substituted; Z represents -S-, -O- or -NR^8-; and R^8 represents a hydrogen, an alkyl which may be substituted), a pharmaceutically acceptable salt thereof or a solvate of the compound or salt.

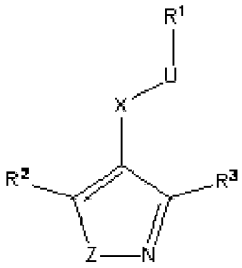
[続葉有]

WO 2006/132197 A1

(57) 要約:

I型11βヒドロキシステロイド脱水素酵素阻害剤として有用な化合物を提供する。

式:



(式中、

R^1は置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル等であり、

R^2及びR^3のいずれか一方は、式:－C(＝O)－Y－R^4(式中、Yは－NR^9－等で示される基であり、R^4は置換されていてもよいシクロアルキル等であり、R^9は水素または置換されていてもよいアルキルであり、Wは置換されていてもよいアルキレンである)で示される基であり、

他方は、式:－V－R^5(式中、Vは単結合、－O－等であり、R^6は水素または置換されていてもよいアルキルであり、R^5は水素、置換されていてもよいアルキル等である)で示される基であり、

Xは単結合、－S－、－SO－、等であり、

Uは単結合または置換されていてもよいアルキレンであり、

R^7は水素または置換されていてもよいアルキルであり、

Zは－S－、－O－または－NR^8－であり、

R^8は水素、置換されていてもよいアルキル等)で示される化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

明 細 書

I型11βヒドロキシステロイド脱水素酵素阻害活性を有するヘテロ環化合物

技術分野

[0001] 本発明はI型11βヒドロキシステロイド脱水素酵素(11βhydroxysteroid dehydrogenase type 1)(以下、11β－HSD－1とする)阻害活性を有し、医薬として有用な化合物に関する。

背景技術

[0002] 11β－HSD－1は、不活性型ステロイドである11β－デヒドロステロイドを活性型ステロイドに変換する酵素であり、生体の基礎代謝において重要な意義を有すると考えられている(非特許文献1)。また、この11β－HSD－1ノックアウトマウスでは肥満やストレスに伴う高血糖に対して抵抗性を有する(非特許文献2)。さらに、ヒトにおいても11β－HSD－1阻害薬であるカルベノキソロンを投与すると同様の現象が認められた(非特許文献3)。

これらの知見は、この酵素の選択的阻害剤はインスリン非依存性糖尿病や肥満における治療薬としての可能性を示唆するものである(非特許文献4)。

[0003] 特許文献1には、ヘテロ環誘導体が、キナーゼインヒビターとして癌、アルツハイマー、ウィルス感染症、自己免疫疾患に有用であることが記載されているが、I型11βヒドロキシステロイド脱水素酵素阻害活性については記載されていない。

特許文献2には、高血圧や炎症の治療に有用な化合物として、イソキサゾール基が記載されているが、4位には置換基を有さない構造に限定されており、本発明化合物のように置換基を有する構造は開示されていない。

特許文献3から6にはI型11βヒドロキシステロイド脱水素酵素阻害活性を有する、種々の化合物が開示されている。

特許文献3及び4には、フェニル基が中心に記載されており、本発明のイソキサゾール基については開示されていない。

特許文献5には、本発明のイソキサゾール基については開示されていない。

特許文献6には、本発明のピラゾール基が記載されているが、4位は、水素、ハロゲン、置換されてもよいアルキル(置換基はヒドロキシまたはフッ素)であり、本発明化合物のようなシクロヘキシル基については記載されていない。

[0004] 特許文献1:国際公開第WO03／013517号パンフレット

特許文献2:USP4,562,187

特許文献3:国際公開第WO04／056744号パンフレット

特許文献4:国際公開第WO04／056745号パンフレット

特許文献5:国際公開第WO04／065351号パンフレット

特許文献6:国際公開第WO05／016877号パンフレット

非特許文献1:Clin.Endocrinol 、1996年、第44巻、493ページ

非特許文献2:Proc.Nat.Acad.Sci.USA、1997年、第94巻、14924ページ

非特許文献3:J.Clin.Endocrinol.Metab. 、1995年、第80巻、3155ページ

非特許文献4:ランセット(Lancet)、1997年、第349巻、1210ページ

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0005] 本発明の目的は、優れたI型11βヒドロキシステロイド脱水素酵素阻害剤を提供することである。

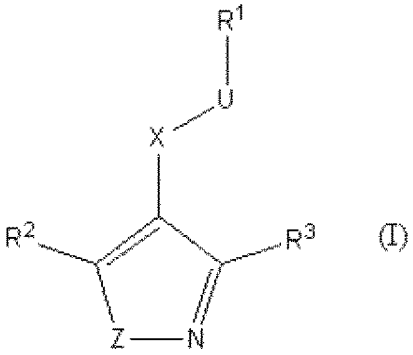
課題を解決するための手段

[0006] 本発明は、

(1)

式(I):

[化1]



(I)

(式中、

R^1は置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリールまたは置換されていてもよいヘテロサイクルであり、

R^2及びR^3のいずれか一方は、式:－C(＝O)－Y－R^4(式中、Yは－NR^9－、－C(＝O)－、－CH_2－、単結合または－NR^9－W－で示される基であり、R^4は置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリールまたは置換されていてもよいヘテロサイクルであり、R^9は水素または置換されていてもよいアルキルであり、Wは置換されていてもよいアルキレンである)で示される基であり、

他方は、式:－V－R^5(式中、Vは単結合、－O－、－C(＝O)－、－SO_2－または－NR^6－であり、R^6は水素または置換されていてもよいアルキルであり、R^5は水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、または置換されていてもよいヘテロサイクルである)で示される基、ハロゲンまたはヒドロキシであり、

Xは単結合、－S－、－SO－、－SO_2－、－O－、－C≡C－、－C(＝O)－、－NR^7－、－C(＝O)－NR^7－、－NR^7－C(＝O)－、－SO_2－NR^7－、－CH＝CH－または－NR^7－SO_2－であり、

Uは単結合または置換されていてもよいアルキレンであり、

R^7は水素または置換されていてもよいアルキルであり、

Zは－S－、－O－または－NR^8－であり、

R^8は水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリールまたは置換されていてもよいヘテロサイクルであるか、またはR^2と一緒になって置換されていてもよい環を形成していてもよい)で示される化合物、その製薬上

許容される塩またはそれらの溶媒和物、

(2)R^2が式:－C(＝O)－Y－R^4(式中、Y及びR^4は前記(1)と同義)である前記(1)記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、

(3)Yが－NR^9－(式中、R^9は前記(1)と同義)または単結合である前記(2)記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、

(4)R^9が水素である前記(3)記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、

(5)R^3が式:－V－R^5(式中、Vは単結合であり、R^5は前記(1)と同義)である前記(2)～(4)のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、

(6)R^3が式:－V－R^5(式中、Vは－O－であり、R^5は前記(1)と同義)である前記(2)～(4)のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、

(7)R^5が置換されていてもよいアルキルである前記(5)または(6)記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、

(8)R^5が、式:－CH_2－C($R^{10}R^{11}$)－C(＝O)－$NR^{12}R^{13}$(式中、R^{10}およびR^{11}はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよいアルキルまたはハロゲンであるか、または、R^{10}とR^{11}は隣接する炭素原子と一緒になって置換されていてもよい環を形成していてもよく、R^{12}およびR^{13}はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリールまたは置換されていてもよいヘテロサイクルであるか、またはR^{12}とR^{13}は隣接する窒素原子と一緒になって置換されていてもよい環を形成していてもよい)で示される基である前記(6)記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

(9)R^5がメチルである前記(5)記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、

(10)R^1が置換されていてもよいシクロアルキルまたは置換されていてもよいアリール

である前記(1)記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、

(11)R^1がシクロヘキシルまたはフェニルである前記(10)記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、

(12)Uが単結合である前記(1)記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、

(13)Xが－S－である前記(1)記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、

(14)Zが－O－である前記(1)記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、

(15)R^4が置換されていてもよいシクロアルキルである前記(1)記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、

(16)R^4が置換されていてもよいフェニルまたは置換されていてもよいアダマンチルである前記(1)記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、

(17)前記(1)～(16)のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物を含有する医薬組成物、

(18)糖尿病の治療薬及び/もしくは予防薬である前記(17)記載の医薬組成物、に関する。

また、本発明には、

(19)式(I)で示される化合物を投与することを特徴とする、糖尿病の治療および/または予防方法、

(20)糖尿病の治療薬および/または予防薬を製造するための、式(I)で示される化合物の使用も包含される。

本発明化合物の特徴としては、以下の特徴を挙げることができる。

1)2個のヘテロ原子を有する含窒素5員ヘテロ環を有すること、

2)上記5員ヘテロ環の4位に置換基(－XUR^1)を有すること、

3)R^1が置換されていてもよい環式基(置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリールまたは置換されていてもよいヘテロサイクル)であること、

4)R^2またはR^3のいずれか一方が、式:－C(＝O)－Y－R^4で示される基で置換されていること、

5)R^4が置換されていてもよい環式基(置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリールまたは置換されていてもよいヘテロサイクル)であること。

発明の効果

[0007] 本発明化合物はI型11βヒドロキシステロイド脱水素酵素阻害作用を有するので、本発明化合物を含む医薬組成物は、医薬品、特に高脂血症、糖尿病、肥満、動脈硬化、アテローム性動脈硬化、高血糖および／またはシンドロームXの治療および／または予防のための医薬として非常に有用である。また、本発明化合物は、I型11βヒドロキシステロイド脱水素酵素を選択的に阻害し、代謝安定性がよく、薬物代謝酵素の誘導も少なく、また、他の薬剤を代謝する薬物代謝酵素の阻害も小さく、経口吸収性の高い化合物であり、特に医薬として有用である。更にクリアランスが小さく、半減期が薬効を発現するために十分長い。

発明を実施するための最良の形態

[0008] 本明細書中で用いる用語を以下に説明する。各用語は単独で又は他の用語と一緒になって以下の意義を有する。

「アルキル」は、炭素数1～10個の直鎖状又は分枝状のアルキル基を意味し、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル、n-ヘキシル、イソヘキシル、n-ヘプチル、n-オクチル、n-ノニル、n-デシル等が挙げられる。好ましくは、炭素数1～6または1～4個のアルキルであり、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル、n-ヘキシル、イソヘキシルが挙げられる。

「アルキレン」は、上記「アルキル」から誘導される2価の基を意味し、炭素数1～10個の直鎖状又は分枝状のアルキレンを意味する。特に、メチレン、エチレン、プロピレン、トリメチレン、テトラメチレン、エチルエチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレンなど

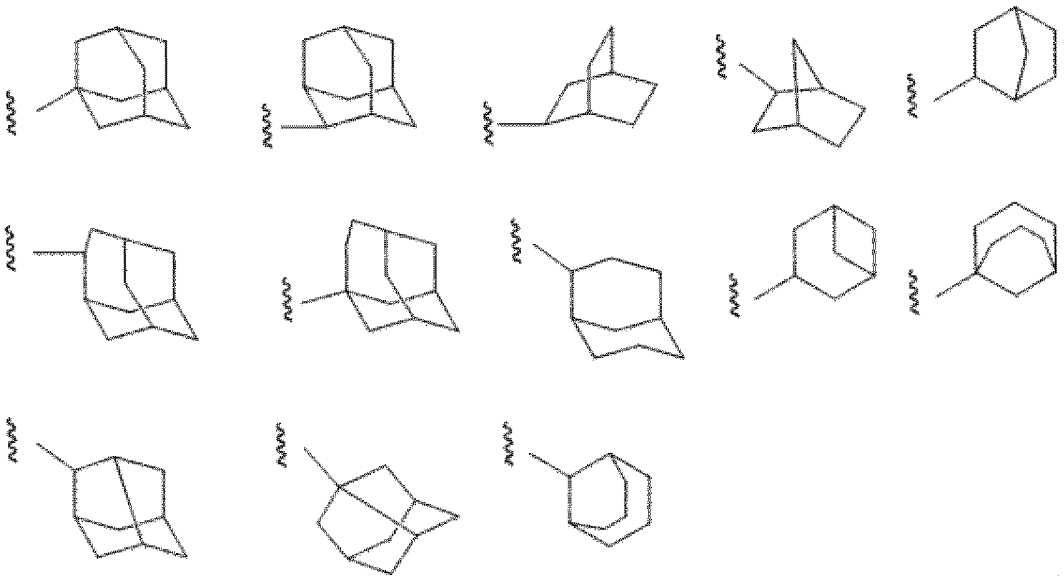
が好ましい。

「アルケニル」は、上記「アルキル」に1個又はそれ以上の二重結合を有する炭素数2～8個の直鎖状又は分枝状のアルケニルを意味し、例えば、ビニル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、1,3-ブタジエニル、3-メチル-2-ブテニル等が挙げられる。

「アルキニル」は、上記「アルキル」に1個又はそれ以上の三重結合を有する炭素数2～8個の直鎖状又は分枝状のアルキニルを意味し、例えば、エチニル等が挙げられる。

「シクロアルキル」は、炭素数3～15の環状飽和炭化水素基(橋かけ環式炭化水素基も含む)を意味し、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、シクロオクチルや、橋かけ環式炭化水素基(以下に例を示す)が挙げられる。

[化2]



「シクロアルケニル」は、炭素数3～7個の環状の不飽和脂肪族炭化水素基を意味し、例えば、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニルが挙げられ、好ましくはシクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニルである。

「アリール」は、単環芳香族炭化水素基(例:フェニル)及び多環芳香族炭化水素基

(例: 1－ナフチル、2－ナフチル、1－アントリル、2－アントリル、9－アントリル、1－フェナントリル、2－フェナントリル、3－フェナントリル、4－フェナントリル、9－フェナントリル等)を意味する。好ましくは、フェニル又はナフチル(1－ナフチル、2－ナフチル)が挙げられる。

「ヘテロアリール」は、単環芳香族複素環式基及び縮合芳香族複素環式基を意味する。

単環芳香族複素環式基は、酸素原子、硫黄原子、および／又は窒素原子を環内に1～4個含んでいてもよい5～8員の芳香環から誘導される、置換可能な任意の位置に結合手を有していてもよい基を意味する。

縮合芳香族複素環式基は、酸素原子、硫黄原子、および／又は窒素原子を環内に1～4個含んでいてもよい5～8員の芳香環が、1～4個の5～8員の芳香族炭素環もしくは他の5～8員の芳香族ヘテロ環と縮合している、置換可能な任意の位置に結合手を有していてもよい基を意味する。

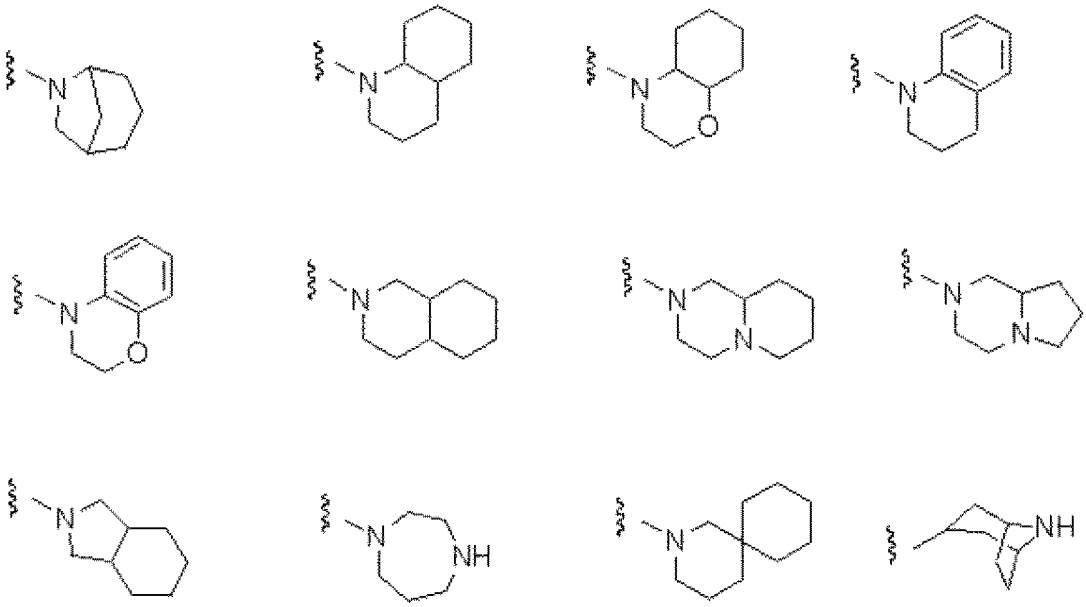
「ヘテロアリール」としては、例えば、フリル(例: 2－フリル、3－フリル)、チエニル(例: 2－チエニル、3－チエニル)、ピロリル(例: 1－ピロリル、2－ピロリル、3－ピロリル)、イミダゾリル(例: 1－イミダゾリル、2－イミダゾリル、4－イミダゾリル)、ピラゾリル(例: 1－ピラゾリル、3－ピラゾリル、4－ピラゾリル)、トリアゾリル(例: 1, 2, 4－トリアゾール－1－イル、1, 2, 4－トリアゾリール－3－イル、1, 2, 4－トリアゾール－4－イル)、テトラゾリル(例:1－テトラゾリル、2－テトラゾリル、5－テトラゾリル)、オキサゾリル(例:2－オキサゾリル、4－オキサゾリル、5－オキサゾリル)、イソキサゾリル(例:3－イソキサゾリル、4－イソキサゾリル、5－イソキサゾリル)、チアゾリル(例:2－チアゾリル、4－チアゾリル、5－チアゾリル)、チアジアゾリル、イソチアゾリル(例:3－イソチアゾリル、4－イソチアゾリル、5－イソチアゾリル)、ピリジル(例:2－ピリジル、3－ピリジル、4－ピリジル)、ピリダジニル(例:3－ピリダジニル、4－ピリダジニル)、ピリミジニル(例:2－ピリミジニル、4－ピリミジニル、5－ピリミジニル)、フラザニル(例:3－フラザニル)、ピラジニル(例:2－ピラジニル)、オキサジアゾリル(例:1, 3, 4－オキサジアゾール－2－イル)、ベンゾフリル(例:2－ベンゾ[b]フリル、3－ベンゾ[b]フリル、4－ベンゾ[b]フリル、5－ベンゾ[b]フリル、6－ベンゾ[b]フリル、7－ベン

ゾ[b]フリル)、ベンゾチエニル(例:2－ベンゾ[b]チエニル、3－ベンゾ[b]チエニル、4－ベンゾ[b]チエニル、5－ベンゾ[b]チエニル、6－ベンゾ[b]チエニル、7－ベンゾ[b]チエニル)、ベンズイミダゾリル(例:1－ベンゾイミダゾリル、2－ベンゾイミダゾリル、4－ベンゾイミダゾリル、5－ベンゾイミダゾリル)、ジベンゾフリル、ベンゾオキサゾリル、キノキサリル(例:2－キノキサリニル、5－キノキサリニル、6－キノキサリニル)、シンノリニル(例:3－シンノリニル、4－シンノリニル、5－シンノリニル、6－シンノリニル、7－シンノリニル、8－シンノリニル)、キナゾリル(例:2－キナゾリニル、4－キナゾリニル、5－キナゾリニル、6－キナゾリニル、7－キナゾリニル、8－キナゾリニル)、キノリル(例:2－キノリル、3－キノリル、4－キノリル、5－キノリル、6－キノリル、7－キノリル、8－キノリル)、フタラジニル(例:1－フタラジニル、5－フタラジニル、6－フタラジニル)、イソキノリル(例:1－イソキノリル、3－イソキノリル、4－イソキノリル、5－イソキノリル、6－イソキノリル、7－イソキノリル、8－イソキノリル)、プリル、プテリジニル(例:2－プテリジニル、4－プテリジニル、6－プテリジニル、7－プテリジニル)、カルバゾリル、フェナントリジニル、アクリジニル(例:1－アクリジニル、2－アクリジニル、3－アクリジニル、4－アクリジニル、9－アクリジニル)、インドリル(例:1－インドリル、2－インドリル、3－インドリル、4－インドリル、5－インドリル、6－インドリル、7－インドリル)、イソインドリル、ファナジニル(例:1－フェナジニル、2－フェナジニル)又はフェノチアジニル(例:1－フェノチアジニル、2－フェノチアジニル、3－フェノチアジニル、4－フェノチアジニル)等が挙げられる。

「ヘテロサイクル」は、酸素原子、硫黄原子、及び／又は窒素原子を環内に1～4個含んでいてもよく、置換可能な任意の位置に結合手を有していてもよい非芳香族複素環式基を意味する。また、そのような非芳香族複素環式基がさらに炭素数1～4のアルキレン鎖で架橋されていてもよく、シクロアルカン(5～6員が好ましい)やベンゼン環が縮合していてもよい。非芳香族であれば、飽和でも不飽和でもよい。好ましくは5～8員環である。例えば、1－ピロリニル、2－ピロリニル、3－ピロリニル、1－ピロリジニル、2－ピロリジニル、3－ピロリジニル、1－イミダゾリニル、2－イミダゾリニル、4－イミダゾリニル、1－イミダゾリジニル、2－イミダゾリジニル、4－イミダゾリジニル、1－ピラゾリニル、3－ピラゾリニル、4－ピラゾリニル、1－ピラゾリジニル、3－ピラゾリ

ジニル、4－ピラゾリジニル、ピペリジノ、2－ピペリジニル、3－ピペリジニル、4－ピペリジニル、1－ピペラジニル、2－ピペラジニル、2－モルホリニル、3－モルホリニル、モルホリノ、テトラヒドロピラニルや、以下の基が例示される。

[化3]



[0009] 「置換されていてもよいシクロアルキル」、「置換されていてもよいシクロアルケニル」、「置換されていてもよいアリール」、「置換されていてもよいヘテロアリール」、「置換されていてもよいヘテロサイクル」、「置換されていてもよいアルキル」、「置換されていてもよいアルキレン」、「置換されていてもよいアルケニル」、「置換されていてもよいアルキニル」、「R^{10}とR^{11}が隣接する炭素原子と一緒になって形成する環」、「R^{12}とR^{13}が隣接する窒素原子と一緒になって形成する環」、「置換されていてもよいアルキルチオ」における置換基としては、例えば、ヒドロキシ、カルボキシ、ハロゲン(例:F、Cl、Br、I)、ハロゲン化アルキル(例:CF_3、CH_2CF_3、CH_2CCl_3)、アルキル(例:メチル、エチル、イソプロピル、tert－ブチル)、アルケニル(例:ビニル)、アルキニル(例:エチニル)、シクロアルキル(例:シクロプロピル)、シクロアルケニル(例:シクロプロペニル)、アルコキシ(例:メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ)、アルケニルオキシ(例:ビニルオキシ、アリルオキシ)、アルコキシカルボニル(例:メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert－ブトキシカルボニル)、ニトロ、ニトロソ、置換されていてもよいアミノ(例:アルキルアミノ(例:メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ)、アシルアミノ(

例:アセチルアミノ、ベンゾイルアミノ)、アラルキルアミノ(例:ベンジルアミノ、トリチルアミノ)、ヒドロキシアミノ、アルキルオキシカルボニルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、置換されていてもよいカルバモリルアミノ、ヘテロサイクルカルボニルアミノ、アリールスルホニルアミノ)、アジド、アリール(例:フェニル)、アラルキル(例:ベンジル)、シアノ、イソシアノ、イソシアナト、チオシアナト、イソチオシアナト、メルカプト、置換されていてもよいアルキルチオ(例:メチルチオ、カルボキシメチルチオ)、アルキルスルホニル(例:メタンスルホニル、エタンスルホニル)、置換されていてもよいカルバモイル(例:アルキルカルバモイル(例:メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル)、アルキルスルホニルカルバモイル)、スルファモイル、アシル(例:ホルミル、アセチル)、ホルミルオキシ、ハロホルミル、オキザロ、チオホルミル、チオカルボキシ、ジチオカルボキシ、チオカルバモイル、スルフィノ、スルフォ、スルホアミノ、ヒドラジノ、アジド、ウレイド、アミジノ、グアニジノ、フタルイミド、オキソ、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいヘテロサイクル、アルキレン、アルキレンジオキシ(－O－CH_2－O－、－O－CH_2－CH_2－O－、－O－CH_2－CH_2－CH_2－O－等)、置換されていてもよいヘテロサイクルカルボニル等からなる群から選択される。1～4個の当該置換基で置換されていてもよい。

アルコキシ、アルキルチオのアルキル部分は、上記アルキルを意味する。

置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいカルバモイルの置換基としては、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアルキル、アシル、ヒドロキシなどがあげられる。

アシルとは、ホルミル、置換されていてもよいアルキルカルボニル、置換されていてもよいアルケニルカルボニル、置換されていてもよいアリールカルボニル、置換されていてもよいヘテロアルキルカルボニルを意味する。

アラルキルとは、上記アリールが1～3個置換した上記アルキルを意味する。

R^{12}またはR^{13}が置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロサイクルの場合、置換基としては、カルボキシ、置換されていて

もよいアルキルチオ(たとえば、カルボキシメチルチオ)、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアルキル(たとえば、カルボキシメチル、ピペリジニルメチル)、ヘテロサイクルが好ましい。

[0010] R^1は置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリールまたは置換されていてもよいヘテロサイクルであり、好ましくは置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリールであり、さらに好ましくはシクロヘキシルまたはフェニルである。

R^2及びR^3のいずれか一方は、式:－C(＝O)－Y－R^4(式中、Yは－NR^9－、－C(＝O)－、－CH_2－、単結合または－NR^9－W－で示される基であり、R^4は置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリールまたは置換されていてもよいヘテロサイクルであり、R^9は水素または置換されていてもよいアルキルであり、Wは置換されていてもよいアルキレンである)で示される基であり、好ましくは、R^2が－C(＝O)－Y－R^4である。このときYについては、好ましくは、－NR^9－(式中、R^9は水素または置換されていてもよいアルキルである)または単結合であり、さらに好ましくは、－NR^9－(式中、R^9が水素)である。R^4については、好ましくは置換されてもよいシクロアルキルであり、さらに好ましくはフェニルまたはアダマンチルである。

他方は、式:－V－R^5(式中、Vは単結合、－O－、－C(＝O)－、－SO_2－または－NR^6－であり、R^6は水素または置換されていてもよいアルキルであり、R^5は水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリールまたは置換されていてもよいヘテロサイクルである)で示される基、ハロゲンまたはヒドロキシであり、好ましくは、R^3が－V－R^5(式中、Vは単結合または－O－)である。

Vが単結合のとき、R^5は、好ましくは、置換されてもよいアルキルであり、さらに好ましくはメチルである。

Vが－O－のとき、R^5は、好ましくは、置換されてもよいアルキルである。置換されて

いてもよいアルキルには、式:－CH_2－C($R^{10}R^{11}$)－C(＝O)－$NR^{12}R^{13}$(式中、R^{10}およびR^{11}はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよいアルキルまたはハロゲンであるか、または、R^{10}とR^{11}は隣接する炭素原子と一緒になって置換されていてもよい環を形成していてもよく、R^{12}およびR^{13}はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリールまたは置換されていてもよいヘテロサイクルであるか、またはR^{12}とR^{13}は隣接する窒素原子と一緒になって置換されていてもよい環を形成していてもよい)で示される基も包含される。

Xは単結合、－S－、－SO－、－SO_2－、－O－、－C≡C－、－C(＝O)－、－NR^7－、－C(＝O)－NR^7－、－NR^7－C(＝O)－、－SO_2－NR^7－、－CH＝CH－または－NR^7－SO_2－(R^7は水素または置換されていてもよいアルキルである。)であり、好ましくは－S－である。

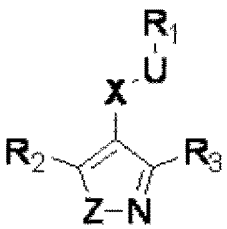
Uは単結合または置換されていてもよいアルキレンであり、好ましくは単結合である。

Zは－S－、－O－または－NR^8－(R^8は水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリールまたは置換されていてもよいヘテロサイクルであるか、またはR^2と一緒になって置換されていてもよい環を形成していてもよい。)である。好ましくは－O－である。

[0011] 本発明化合物のうち、以下の態様の化合物が好ましい。

式:

[化4]

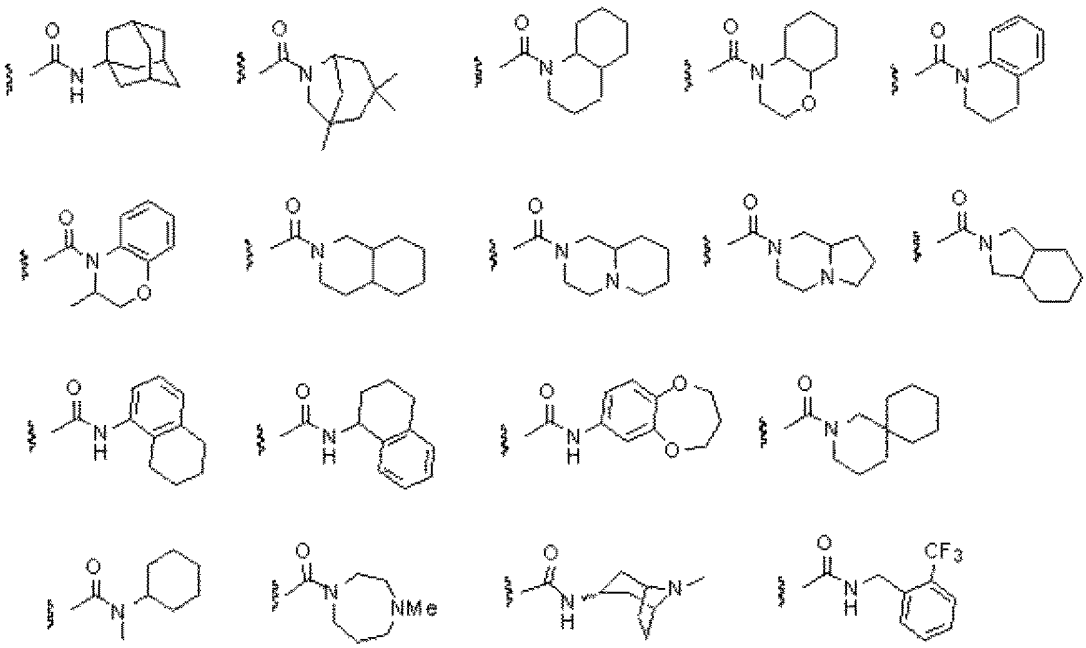


(式中、

R^1は、フェニルまたはシクロヘキシル、

R^2は、以下に示されるいずれかの基:

[化5]



R^3は、Me、－OMe、－OEt、－OBn、－OCH_2CH_2OMe、－$OCH_2CH_2NMe_2$、－OCH_2CH_2NHMe、－$OCH_2CH_2NH_2$、－NH_2、－$NHSO_2Me$または－NHCOMe、

Xは、－S－、－SO－、－SO_2－、－C≡C－または単結合、

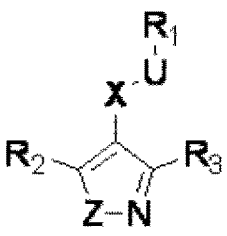
Uは単結合、

Zは－S－、－O－、－N(－Me)－、－NH－、－N(－Ph)－または－N(－CH_2CH_2OH)－。)で示される化合物。

[0012] また、本発明化合物のうち、別の態様として、以下の化合物も好ましい。

式:

[化6]



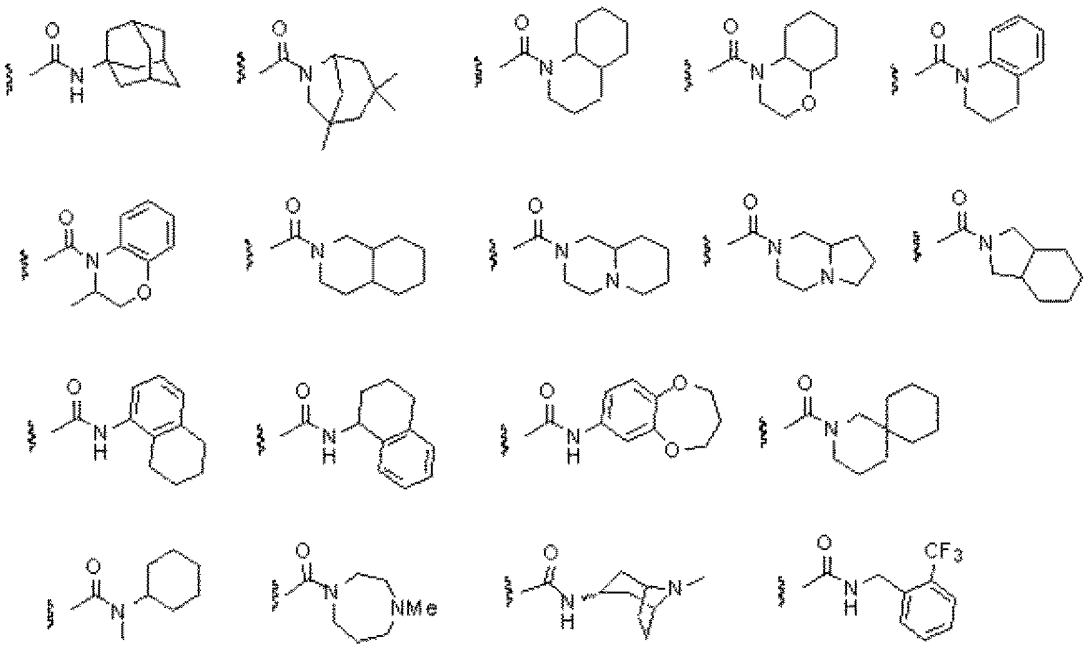
(式中、

R^1はフェニル、

R^2は、Me、－OMe、－OEt、－OBn、－OCH_2CH_2OMe、－$OCH_2CH_2NMe_2$、－OCH_2CH_2NHMeまたは－$OCH_2CH_2NH_2$、

R^3は、以下に示されるいずれかの基:

[化7]



Xは、－S－、－SO－、－SO_2－、－O－または単結合、

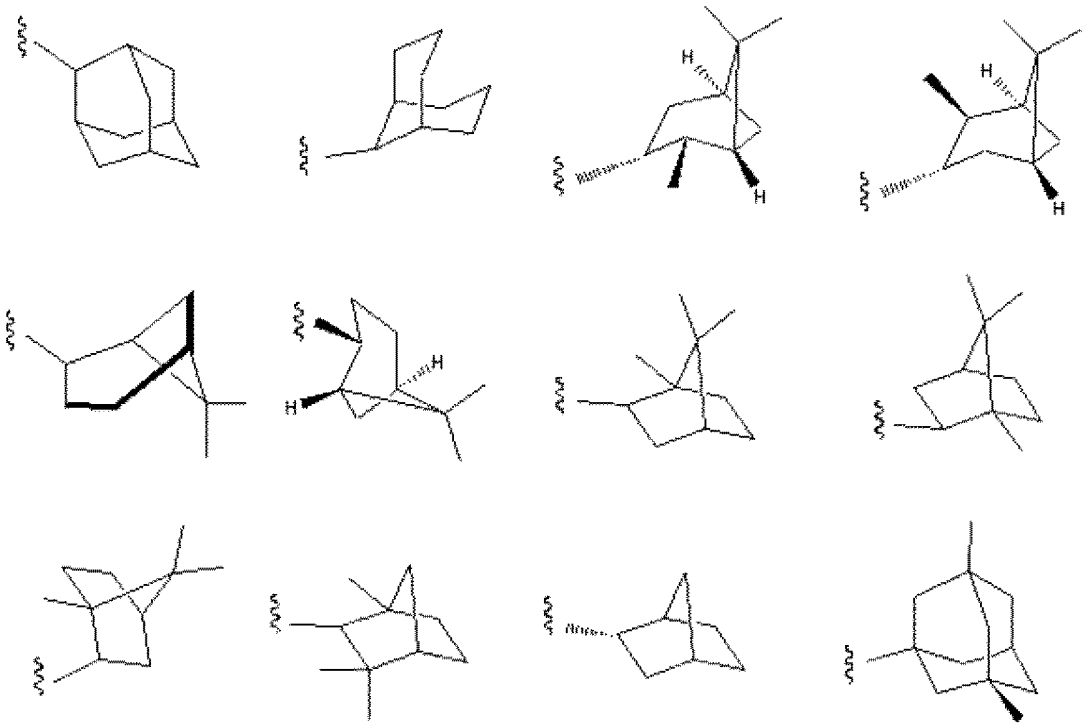
Uは単結合、

Zは－N(－Me)－、－NH－、－N(－Ph)－または－N(－CH_2CH_2OH)－。)

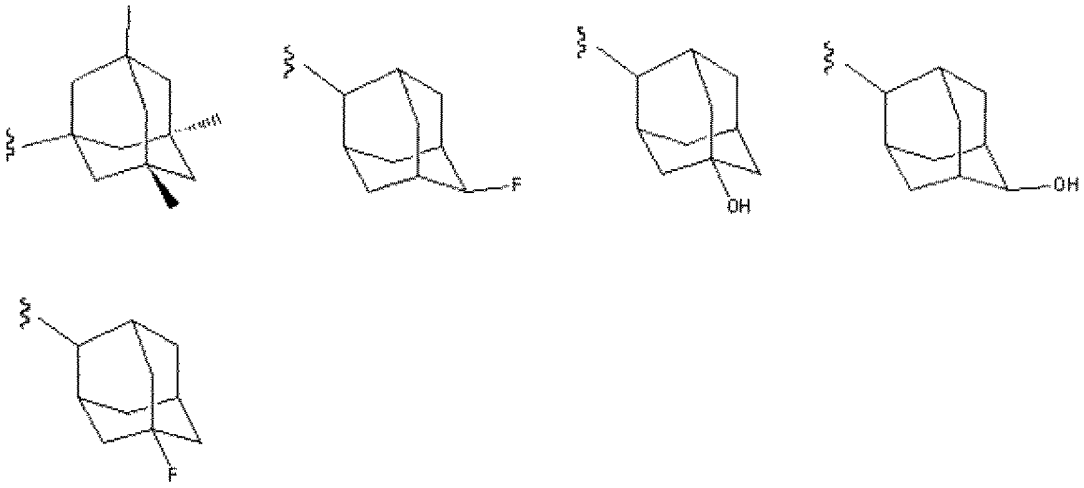
で示される化合物。

[0013] R^4の置換されていてもよいシクロアルキルとしては、例えば、以下の基が好ましい。

[化8]



[化9]



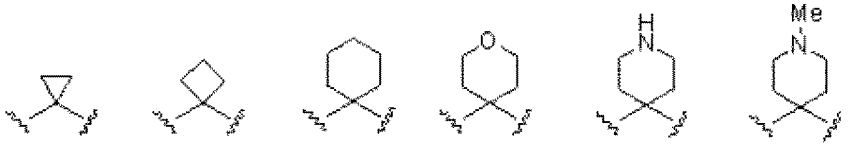
[0014] R^5の置換されていてもよいアルキルの置換基としては、A)置換されていてもよいアミノ(置換基としては、アルキル、アルキルオキシカルボニル、アルキルスルホニル、置換されていてもよいカルバモリル(置換基としては、アルキル)、ヘテロサイクルカルボニル(例えば、ピペリジノカルボニル、モルホリノカルボニル)、アリールスルホニル)、B)置換されていてもよいヘテロサイクル(例えば、4－ピペリジル、2－ピロリジニル、2－モルホリニル、ピペリジノ、3，5－ジメチルモルホリノ、ピペラジニル、N－tert－ブトキシカルボニル－3－ピペリジニル、1－ピロリジニル、テトラヒドロピラニル)、C)

アジド、D)置換されていてもよいカルバモイル(置換基としては、アルキル、アルキルスルホニル)、E)置換されていてもよいヘテロサイクルカルボニル(例えば、モルホリノカルボニル、ピペリジノカルボニル、3, 5－ジメチルモルホリノカルボニル)、F)カルボキシ、G)ヘテロアリール(例えば、ピリジル、イミダゾリル)、H)アルコキシカルボニル、I)シアノなどが好ましい。

[0015] R^{10}とR^{11}が隣接する炭素原子と一緒になって形成する環としては、3～15の飽和または不飽和の炭化水素環や、酸素原子、硫黄原子、および／または窒素原子を該炭化水素環内に1～4個含んだ飽和または不飽和のヘテロ環を意味する。非芳香環が好ましく、そのような環としては、例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロプロペン、シクロブテン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテンや、それらに酸素原子、硫黄原子、および／または窒素原子を該炭化水素環内に1～4個含んだ飽和または不飽和のヘテロ環が例示される。

たとえば、式:－C($R^{10}R^{11}$)－(式中、R^{10}とR^{11}は隣接する炭素原子と一緒になって環を形成する)としては、以下の基があげられる。

[化10]



[0016] R^{12}とR^{13}が隣接する窒素原子と一緒になって形成する環としては、3～15の飽和または不飽和の、酸素原子、硫黄原子、および／または窒素原子を環内に1～4個含んだ飽和または不飽和のヘテロ環を意味する。非芳香環が好ましく、そのような環としては、例えば、ピロール、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリンなどが例示される。該環は、さらに5～8員の環が結合していてもよい。たとえば、スピロ結合を介して結合していてもよい。

[0017] 本発明化合物の製薬上許容される塩としては、以下の塩が挙げられる。

塩基性塩として、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩;カルシウム

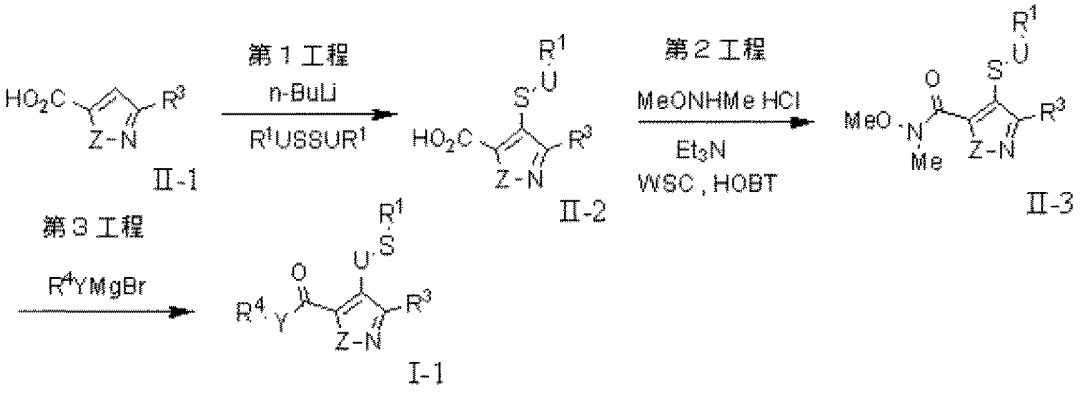
塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩;アンモニウム塩;トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、エタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、ブロカイン塩、メグルミン塩、ジエタノールアミン塩またはエチレンジアミン塩等の脂肪族アミン塩;N,N−ジベンジルエチレンジアミン、ベネタミン塩等のアラルキルアミン塩;ピリジン塩、ピコリン塩、キノリン塩、イソキノリン塩等のヘテロ環芳香族アミン塩;テトラメチルアンモニウム塩、テトラエチルアモニウム塩、ベンジルトリメチルアンモニウム塩、ベンジルトリエチルアンモニウム塩、ベンジルトリブチルアンモニウム塩、メチルトリオクチルアンモニウム塩、テトラブチルアンモニウム塩等の第4級アンモニウム塩;アルギニン塩、リジン塩等の塩基性アミノ酸塩等が挙げられる。

酸性塩としては、例えば、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、炭酸塩、炭酸水素塩、過塩素酸塩等の無機酸塩;酢酸塩、プロピオン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、フマール酸塩、酒石酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩等の有機酸塩;メタンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p−トルエンスルホン酸塩等のスルホン酸塩;アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩等の酸性アミノ酸等が挙げられる。

[0018] 溶媒和物とは、本発明化合物またはその製薬上許容される塩の溶媒和物を意味し、例えば、アルコール(例:エタノール)和物や水和物等が挙げられる。水和物としては、1水和物、2水和物等を挙げることができる。

[0019] 本発明化合物の一般的製造法を以下に例示する。各記号の意味は、上記(1)に記載の基と同意義である。また、抽出、精製などは、通常の有機化学の実験で行う処理を行えばよい。

[化11]



（上記式中の各記号の意義は、上記（1）と同意義である。）

[0020] 第1工程

式（II-1）で示される化合物に、塩基存在下で、ジスルフィド（R^1USSUR^1）を反応させて、式（II-2）で示される化合物を製造する工程である。

溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどを使用することができる。反応は、0℃以下で行うのが好ましく、例えば、－78℃で行うことができる。塩基としては、n-ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミドなどを用いることができる。

[0021] 第2工程

式（II-2）で示される化合物に、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩を反応させ、式（II-3）で示される化合物を製造する工程である。

溶媒としては、クロロホルム、塩化メチレン、ジメチルホルムアミドなどを用いることができる。塩基としては、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、N-メチルモルホリンなどを用いることができる。本工程は、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩の存在下で行うことが好ましい。反応は0℃～50℃、例えば室温で行うことができる。

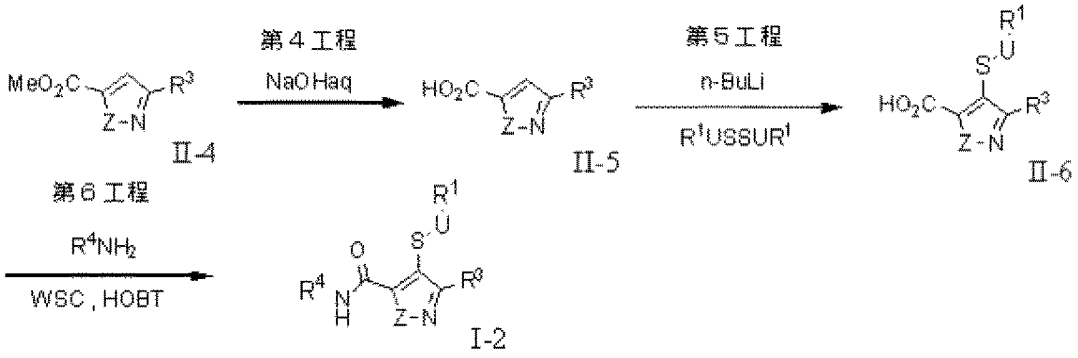
[0022] 第3工程

式（II-3）で示される化合物に、R^4YMgBr（例えば、置換フェニルマグネシウムブロミドなど）を反応させ、式を反応させ、式（I-1）で示される化合物を製造する工程である。

溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテルなどを用いることができる。反応

は、室温以下で行うのが好ましい。例えば、氷冷下で行うことができる。

[0023] [化12]



(上記式中の各記号の意義は、上記(1)と同意義である。)

[0024] 第4工程

式(II-4)で示される化合物を、塩基の存在下で加水分解し、式(II-5)で示される化合物を製造する工程である。

溶媒としては、水、含水アルコール(例えば、メタノール水溶液など)、テトラヒドロフランを用いることができる。塩基としては、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化リチウムなどを用いることができる。

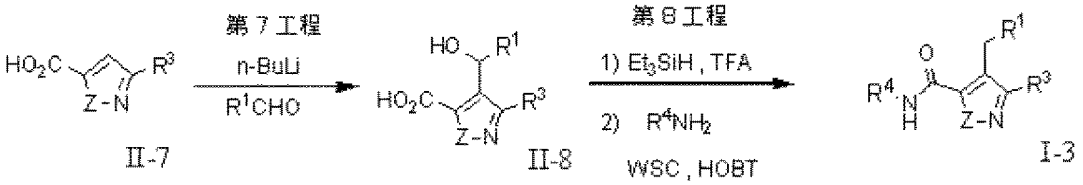
[0025] 第5工程

式(II-5)で示される化合物に、塩基の存在下、R^1USSUR^1を反応させ、式(II-6)で示される化合物を製造する工程である。溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテルなどを用いることができる。反応は、0℃以下で行うことができる、例えば、-78℃で行うことができる。塩基としては、n-ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミドなどを用いることができる。

[0026] 第6工程

式(II-6)で示される化合物に、R^4NH_2を反応させ、式(I-2)で示される化合物を製造する工程である。溶媒としては、ジメチルホルムアミド、塩化メチレンなどを用いることができる。本工程は、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩の存在下で行うことができる。反応は室温で行うことができる。

[0027] [化13]



（上記式中の各記号の意義は、上記（1）と同意義である。）

[0028] 第7工程

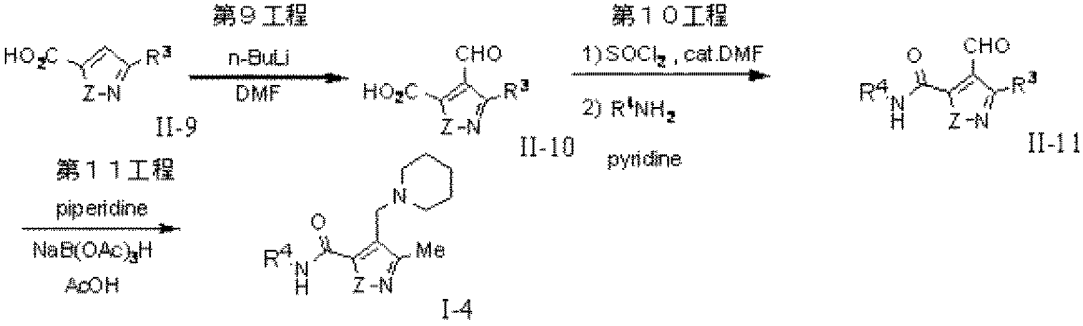
式（II-7）で示される化合物に、塩基存在下、R^1CHOを反応させ、式（II-8）で示される化合物を製造する工程である。

溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサンなどを用いることができる。反応は、0℃以下で行うのが好ましく、例えば、-78℃で行うことができる。塩基としては、n-ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミドなどを用いることができる。

[0029] 第8工程

式（II-8）で示される化合物に、トリエチルシランを反応させ、ヒドロキシ基を脱離させ、その後、R^4NH_2を反応させ、式（I-3）で示される化合物を得る工程である。脱ヒドロキシ工程に用いる溶媒としては、酢酸、トリフルオロ酢酸などを挙げることができる。なお、本脱ヒドロキシ工程は、氷冷下で行うのが好ましい。また、次の工程であるR^4NH_2を用いる工程は、室温で行うことができる。本縮合工程は、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩の存在下で行うことができる。

[0030] [化14]



（上記式中の各記号の意義は、上記（1）と同意義である。）

[0031] 第9工程

式(II-9)で示される化合物に、塩基存在下で、ジメチルホルムアミドを反応させ、式(II-10)で示される化合物を製造する工程である。

溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテルなどを用いることができる。塩基としては、n-ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミドなどを用いることができる。本工程は、0℃以下で行うのが好ましく、例えば、-78℃で行うことができる。

[0032] 第10工程

式(II-10)で示される化合物に塩化チオニルを反応させ、次にR^4NH_2を反応させ、式(II-11)で示される化合物を製造する工程である。

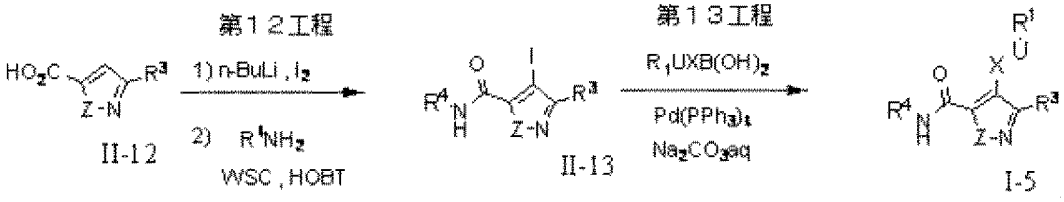
溶媒としては、トルエン、キシレン、テトラヒドロフラン、塩化メチレンなどを用いることができる。塩化チオニルを反応させる工程は、触媒量のジメチルホルムアミドの存在下で行うのが好ましい。本工程は室温以上で行うことができる。例えば、70℃で行うことができる。酸クロライドの生成後、反応液を冷却し、R^4NH_2を反応させる。塩基の存在下で行うのが好ましく、塩基としては、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリンなどを用いることができる。

[0033] 第11工程

式(II-11)で示される化合物に、ピペリジンを反応させ、シッフベース形成後、還元剤で還元し、式(I-4)で示される化合物を製造する工程である。

溶媒としては、クロロホルム、塩化メチレンなどを用いることができる。本工程は、触媒量の酸(たとえば、酢酸など)の存在下で行うのが好ましい。塩基としては、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウムなどを用いることができる。本工程は、室温で行うことができる。なお、ピペリジン以外のアミノ基を有する化合物を用いることもでき、式I-4に示される以外の本発明化合物も製造することができる。

[0034] [化15]



(上記式中の各記号の意義は、上記(1)と同意義である。)

[0035] 第12工程

式(II-12)で示される化合物に、よう素を反応させ、次にR^4NH_2を反応させ、式(II-13)で示される化合物を製造することができる。本工程は、塩基の存在下で行うことが好ましい。塩基としては、n-ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミドなどを用いることができる。溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテルなどを用いることができる。反応は、0℃以下で行うことができる。例えば、-78℃で行うことができる。

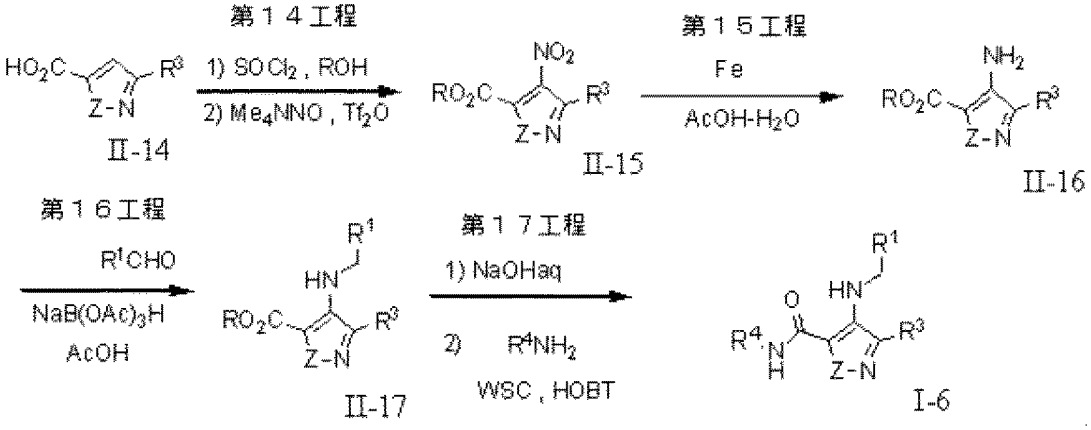
R^4NH_2を反応させる工程は、上記で既に説明した縮合条件と同様の条件で行うことができる。

[0036] 第13工程

式(II-13)で示される化合物に、鈴木反応を行い、式(I-5)で示される化合物を製造する工程である。溶媒としては、ジオキサン(含水ジオキサン)、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタンなどを用いることができる。

本工程は、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム、塩基(たとえば、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、リン酸三カリウムなど)の存在下、$R^1UXB(OH)_2$(たとえば、置換フェニルホウ酸など)を反応させて行う。室温または加熱下で行うことができる。

[0037] [化16]



(上記式中の各記号の意義は、上記(1)と同意義である。)

[0038] 第14工程

式(II-14)で示される化合物に、塩化チオニルをアルコール溶媒中で反応させ、エステル体を製造し、ついで、硝酸テトラメチルアンモニウムを無水トリフルオロメタンスルホン酸存在下で反応させ、式(II-15)で示される化合物を製造する工程である。

アルコールとしては、メタノール、エタノールなどを用いることができる。エステル体を製造する工程は、室温以上で行うことができる。たとえば、50℃で行うことができる。

ニトロ基の導入時の溶媒は、塩化メチレン、クロロホルムなどを用いることができる。反応は加熱還流下で行うことができる。

[0039] 第15工程

式(II-15)で示される化合物を、還元し、式(II-16)で示される化合物を製造する工程である。本工程は、含水酢酸中で鉄粉、亜鉛、スズを用いて行うことができる。本工程は、加熱下で行うことができる。

[0040] 第16工程

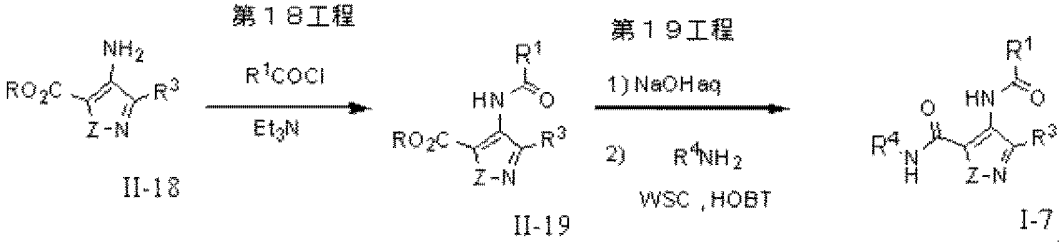
式(II-16)で示される化合物に、R^1CHOを反応させ、シッフベースを形成し、還元剤を用いて還元し、式(II-17)で示される化合物を製造する工程である。

溶媒としては、クロロホルム、塩化メチレンなどを用いることができる。触媒量の酸(たとえば、酢酸)の存在下で行うことがこのましい。還元剤としては、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウムなどを用いることができる。

[0041] 第17工程

式(II-17)で示される化合物を塩基の存在下で加水分解し、その後、R^4NH_2を縮合させる工程である。各工程の条件は、上記の方法と同様の条件で行うことができる。

[0042] [化17]



(上記式中の各記号の意義は、上記(1)と同意義である。)

[0043] 第18工程

式(II-18)で示される化合物に、塩基の存在下で、R^1COClを反応させ、式(II-19)で示される化合物を製造する工程である。

溶媒としては、トルエン、塩化メチレンなどを用いることができる。塩基としては、トリエチルアミン、ピリジン、N-メチルモルホリンなどを用いることができる。本工程は、室

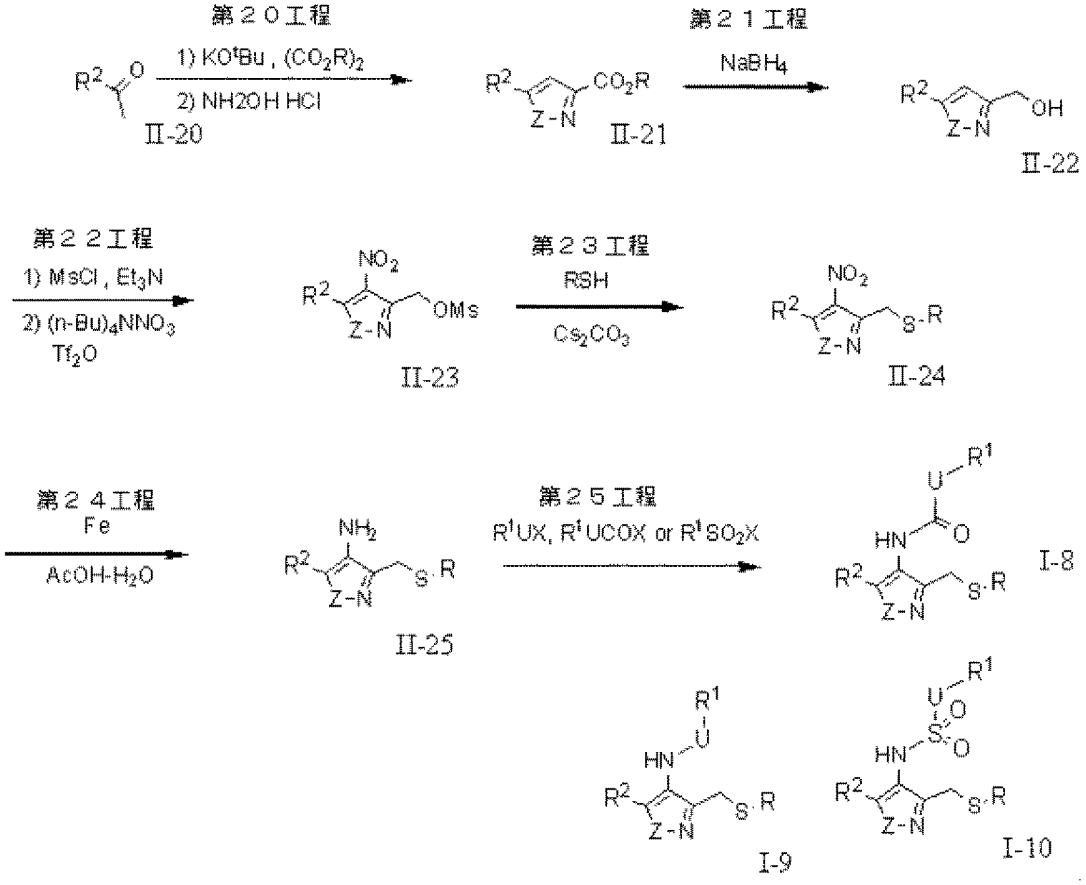
温で行うことができる。

[0044] 第19工程

式(II-19)で示される化合物を塩基存在下でエステル部分を加水分解し、R^4NH_2を反応させ、式(I-7)で示される化合物を製造する工程である。

これらの反応は、通常の加水分解の条件や縮合条件で行うことができる。

[0045] [化18]



(上記式中の各記号の意義は、上記(1)と同意義である。)

[0046] 第20工程

式(II-20)で示される化合物に、塩基の存在下でシュウ酸ジエチルを反応させ、ついで、ヒドロキシルアミン塩酸塩を反応させ、式(II-21)で示される化合物を製造する工程である。

塩基としては、t-ブトキシカリウムなどを用いることができる。本工程は、氷冷下で行うことができる。溶媒としては、テトラヒドロフランなどを用いることができる。

ヒドロキシルアミンとの反応は、室温または加熱還流下で行うことができる。

[0047] 第21工程

式(II-21)で示される化合物を還元して、式(II-22)で示される化合物を製造する工程である。

還元剤としては、水素化ホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウムなどを用いることができる。溶媒としては、エタノールとテトラヒドロフランの混合溶媒、テトラヒドロフランを用いることができる。

[0048] 第22工程

式(II-22)で示される化合物をメシル化し、ついでニトロ化し、式(II-23)で示される化合物を製造する工程である。メシル化は、室温または氷冷下で行うことができる。溶媒としては、トルエン、キシレン、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、塩化メチレンなどを用いることができる。メシル化剤としては、塩化メタンスルホン酸、などを用いることができる。

ニトロ化は、上記の方法と同様の条件で行うことができる。

[0049] 第23工程

式(II-23)で示される化合物に、RSHを反応させ、式(II-24)で示される化合物を製造する工程である。

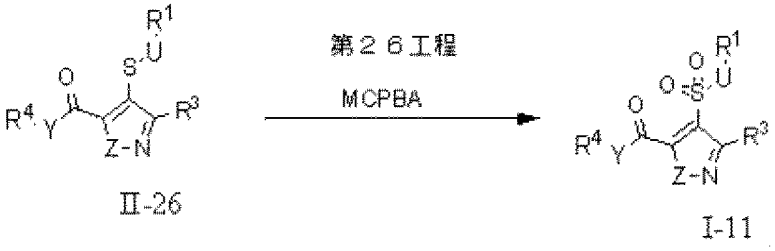
溶媒としては、アセトニトリルなどを用いることができる。本工程は、炭酸セシウムなどの存在下で行うことがこのましい。本工程は、室温で行うことができる。

[0050] 第24工程

式(II-24)で示される化合物を還元して、式(II-25)で示される化合物を製造する工程である。反応条件は、上記のニトロ基の還元と同様の条件で行うことができる。

[0051] このようにして製造された式(II-25)で示される化合物は、フリーのアミノ基を有するため、本発明化合物を製造する際に、中間体として有用である。アミノ基を修飾することにより、各種の本発明化合物を製造することができる。アミド誘導体として、式(I-8)で示される化合物、式(I-9)で示される化合物、式(I-10)で示される化合物などを製造することができる。また、スルホンアミド体等も製造することができる。

[0052] [化19]



II-26 I-11

（上記式中の各記号の意義は、上記（1）と同意義である。）

[0053] 第26工程

式（II-26）で示される化合物を酸化し、式（I-11）で示される化合物を製造する工程である。溶媒としては、テトラヒドロフラン、塩化メチレンなどを用いることができる。酸化剤としては、メタクロロ過安息香酸などを用いることができる。反応は、室温またはそれ以上で行うことができる。たとえば、50℃で行うことができる。

[0054] 本発明化合物の各種の置換基は、(1) Alan R.Katriszly et al., Comprehensive Heterocyclic Chemistry (2) Alan R.Katriszly et al., Comprehensive Heterocyclic Chemistry II (3) RODD'S CHEMISTRY OF CARBON COMPOUNDS VOLUME IV HETEROCYCLIC COMPOUNDS等を参考にして、導入することができる。

[0055] 本発明化合物は、優れたI型11βヒドロキシステロイド脱水素酵素阻害活性を有する。従って、I型11βヒドロキシステロイド脱水素酵素が関与する疾患、特に、高脂血症、糖尿病、肥満、動脈硬化、アテローム性動脈硬化、高血糖および／またはシンドロームXなどの疾患の治療または予防に用いることができる。特に、糖尿病の治療または予防おいては、有用である。

[0056] 本発明に使用される化合物は、経口的又は非経口的に投与することができる。経口投与による場合、本発明に使用される化合物は通常の製剤、例えば、錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤等の固形剤；水剤；油性懸濁剤；又はシロップ剤若しくはエリキシル剤等の液剤のいずれかの剤形としても用いることができる。非経口投与による場合、本発明に使用される化合物は、水性又は油性懸濁注射剤、点鼻液として用いることができる。その調製に際しては、慣用の賦形剤、結合剤、滑沢剤、水性溶剤、油性溶剤、乳化剤、懸濁化剤、保存剤、安定剤等を任意に用いることができる。特に、経口剤として使用する場合が好ましい。

本発明に使用される化合物の製剤は、治療有効量の本発明に使用される化合物

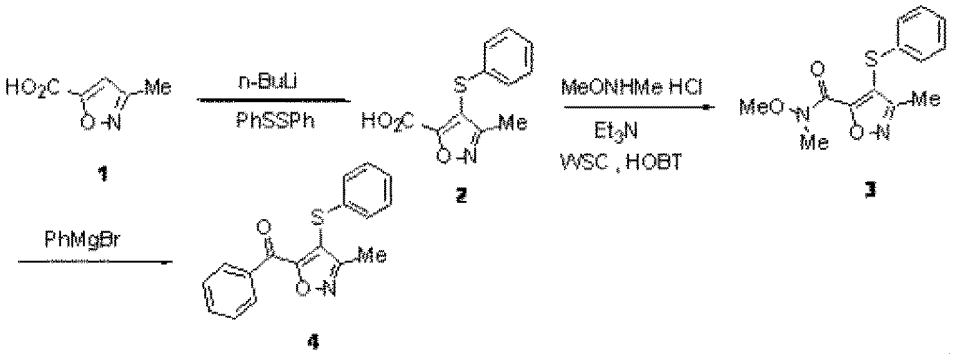
を製薬上許容される担体または希釈剤とともに組み合わせる(例:混合する)ことによって製造される。本発明に使用される化合物の製剤は、周知の、容易に入手できる成分を用いて既知の方法により製造される。

本発明に使用される化合物の投与量は、投与方法、患者の年齢、体重、状態及び疾患の種類によっても異なるが、通常、経口投与の場合、成人1日あたり約0.05mg～3000mg、好ましくは、約0.1mg～1000mgを、要すれば分割して投与すればよい。また、非経口投与の場合、成人1日あたり約0.01mg～1000mg、好ましくは、約0.05mg～500mgを投与する。また投与においては他の治療剤と併用することもできる。

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

実施例 1

[0057] [化20]



窒素雰囲気下、1(5g)のテトラヒドロフラン(100ml)溶液に-78℃でn-ブチルリチウム(31.9ml, 2.71Mヘキサン溶液)を加え、-78℃から-30℃に自然昇温させた。再び-78℃に冷却後、ジフェニルジスルフィド(10.31g) のテトラヒドロフラン(40ml)溶液を加えた。反応終了後、希塩酸を加えた後、水－ジエチルエーテルにあけ、ジエチルエーテルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で逆抽出し、逆抽出水層をジエチルエーテルで洗浄した。逆抽出水層を濃塩酸で中和し、析出物を濾取、水洗し2(6.41g)を得た。

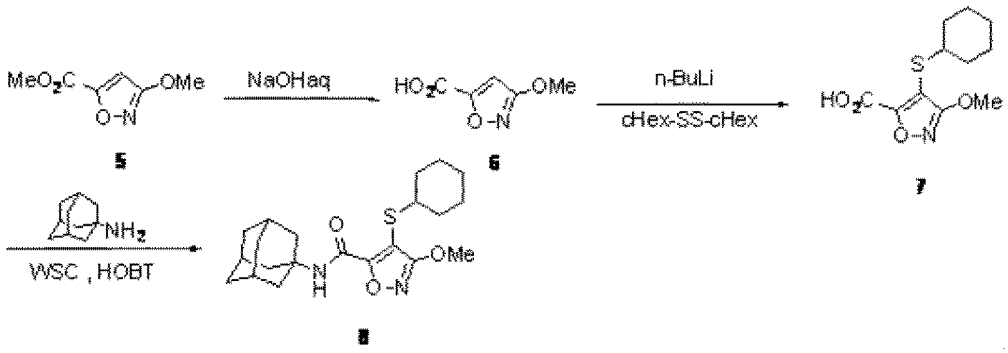
[0058] 窒素雰囲気下、2(1.5g)のクロロホルム(15ml)溶液に、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩(808mg)、トリエチルアミン(1.33ml)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(1.03g)、1

-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(1.47g)を加え、室温で攪拌した。反応終了後クロロホルムで希釈し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、2N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフイーで精製し3(1.06g)を得た。

[0059] 窒素雰囲気下、3(200mg)のテトラヒドロフラン(3ml)溶液に、フェニルマグネシウムブロミド(1.08ml, 1Mテトラヒドロフラン溶液)を氷冷下加えた。反応終了後、希塩酸を加えた後、水－酢酸エチルにあけ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフイーで精製し4 (A-9) (188mg)を得た。

実施例 2

[0060] [化21]



[0061] 5(890mg)のメタノール(20ml)溶液に、氷冷下2N水酸化ナトリウム水溶液(3.12ml)を加え攪拌した。反応終了後、2N塩酸で中和し、反応液からメタノールを減圧留去した。残渣をクロロホルムで希釈後、水－クロロホルムにあけ、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し6(643mg)を得た。

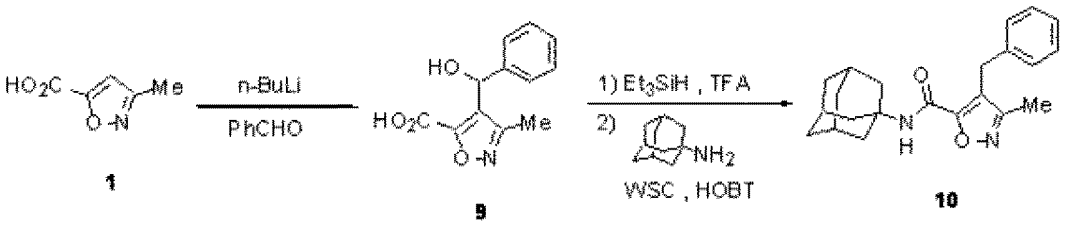
[0062] 窒素雰囲気下、6(400mg)のテトラヒドロフラン(15ml)溶液に-78℃でn-ブチルリチウム(3.89ml, 1.58Mヘキサン溶液)を加え、-78℃から-30℃に自然昇温させた。再び-78℃に冷却後、ジシクロヘキシルジスルフィド(773mg) のテトラヒドロフラン(4ml)溶液を加えた。反応終了後、希塩酸を加えた後、水－ジエチルエーテルにあけ、ジエチルエーテルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶

液で逆抽出し、逆抽出水層をジエチルエーテルで洗浄した。逆抽出水層を濃塩酸で中和し、ジエチルエーテルで抽出、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し7(309mg)を得た。

[0063] 窒素雰囲気下、7(100mg)のジメチルホルムアミド(3ml)溶液に、1-アダマンタンアミン(88.2mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(78.8mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(112mg)を加え、室温で攪拌した。反応終了後、2N塩酸－酢酸エチルにあけ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を2N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフイーで精製し8 (A-19) (65mg)を得た。

実施例 3

[0064] [化22]



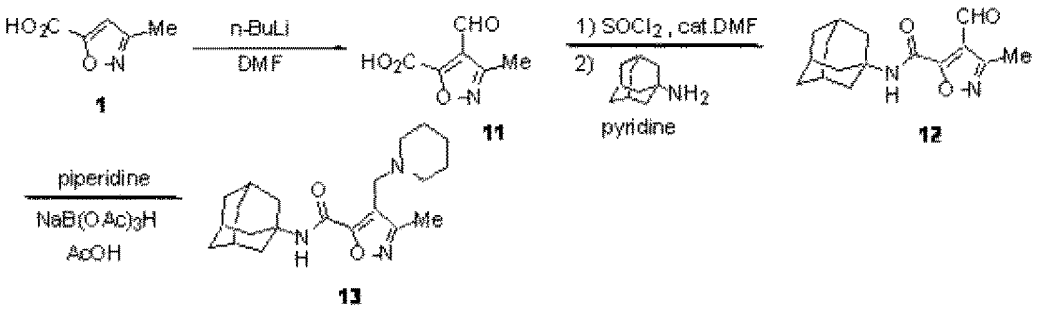
[0065] 窒素雰囲気下、1(2g)のテトラヒドロフラン(40ml)溶液に-78℃でn-ブチルリチウム(12.8ml, 2.71Mヘキサン溶液)を加え、-78℃から-30℃に自然昇温させた。再び-78℃に冷却後、ベンズアルデヒド(1.76ml) のテトラヒドロフラン(10ml)溶液を加えた。反応終了後、希塩酸を加えた後、水－ジエチルエーテルにあけ、ジエチルエーテルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で逆抽出し、逆抽出水層をジエチルエーテルで洗浄した。逆抽出水層を濃塩酸で中和し、ジエチルエーテルで抽出、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し9(2.81g)を得た。

[0066] 窒素雰囲気下、9(100mg)のトリフルオロ酢酸(2ml)溶液に、氷冷下トリエチルシラン(137μl)を加え、室温で攪拌した。反応終了後、トリフルオロ酢酸を減圧濃縮した。残渣をジメチルホルムアミド(2ml)溶液に溶解し、窒素雰囲気下、1-アダマンタンアミン(97.3mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(86.9mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(123mg)を加え、室温で攪拌した。反応終了後、2N塩酸－酢

酸エチルにあけ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を2N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフイーで精製し10 (A-22) (10mg)を得た。

実施例 4

[0067] [化23]



[0068] 窒素雰囲気下、1(3g)のテトラヒドロフラン(60ml)溶液に-78℃でn-ブチルリチウム(32.9ml, 1.58Mヘキサン溶液)を加え、-78℃から-30℃に自然昇温させた。再び-78℃に冷却後、ジメチルホルムアミド(3.66ml) のテトラヒドロフラン(10ml)溶液を加え、-78℃から0℃に自然昇温させた。反応終了後、希塩酸を加えた後、水－ジエチルエーテルにあけ、ジエチルエーテルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で逆抽出し、逆抽出水層をジエチルエーテルで洗浄した。逆抽出水層を濃塩酸で中和し、ジエチルエーテルで抽出、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し11(2.32g)を得た。

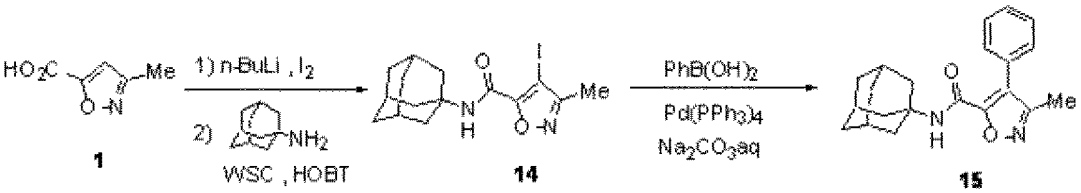
[0069] 11(500mg)のトルエン(10ml)溶液に、塩化チオニル(0.47ml)、ジメチルホルムアミド(100μl)を加え、70℃で攪拌した。トルエンを減圧濃縮後ピリジン(10ml)に溶解し、窒素雰囲気、氷冷下、1-アダマンタンアミン(97.3mg)を加え、室温で攪拌した。反応終了後、ピリジンを減圧濃縮、酢酸エチルで希釈し、2N塩酸－酢酸エチルにあけ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフイーで精製し12(341mg)を得た。

[0070] 窒素雰囲気下、12(100mg)のクロロホルム(2ml)溶液に、ピペリジン(68.7μl)、酢酸(6μl)、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(110mg)を加え、室温で攪拌した。反応終了後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、水－酢酸エチルにあけ、酢酸エ

チルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフイーで精製し13 (A-23) (95mg)を得た。

実施例 5

[0071] [化24]

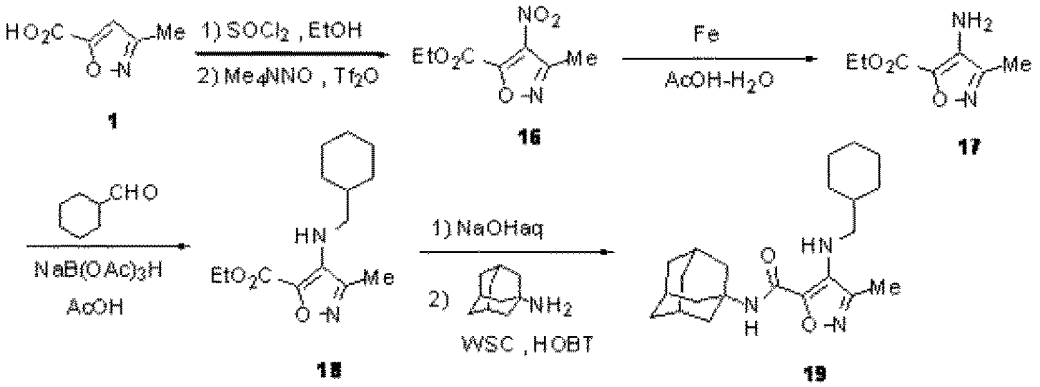


[0072] 窒素雰囲気下、1(1g)のテトラヒドロフラン(30ml)溶液に-78℃でn-ブチルリチウム(6.39ml, 2.71Mヘキサン溶液)を加え、-78℃から-30℃に自然昇温させた。再び-78℃に冷却後、ヨウ素(2.4g) のテトラヒドロフラン(20ml)溶液を加えた。反応終了後、希塩酸を加えた後、水－酢酸エチルにあけ、酢酸エチルで抽出した。抽出液をチオ硫酸ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をジメチルホルムアミド(25ml)溶液に溶解し、窒素雰囲気下、1-アダマンタンアミン(1.43g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(1.28g)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(1.81g)を加え、室温で攪拌した。反応終了後、2N塩酸－酢酸エチルにあけ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を2N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフイーで精製し14(2.47g)を得た。

[0073] 窒素雰囲気下、14(100mg)のジオキサン(1.5ml)溶液に、フェニルホウ酸(37.9mg)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(15mg)、1M炭酸ナトリウム水溶液(0.388ml)を加え、100℃で加熱攪拌した。反応終了後、室温まで冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液－酢酸エチルにあけ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフイーで精製し15 (A-24) (79mg)を得た。

実施例 6

[0074] [化25]



[0075] 窒素雰囲気下、1(5g)のエタノール(100ml)溶液に、塩化チオニル(3.44ml)を加え、50℃で加熱攪拌した。反応終了後、室温まで冷却し、溶媒を減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、炭酸ナトリウム水溶液－酢酸エチルにあけ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮しエチルエステル体(6.3g)を得た。窒素雰囲気下、硝酸テトラメチルアンモニウム(6.81g)の塩化メチレン(40ml)溶液に無水トリフルオロメタンスルホン酸(8.41ml)を加えた。次に、エチルエステル体(5.17g)の塩化メチレン(15ml)溶液を加えた後、一晩加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、水－酢酸エチルにあけ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し16(5.38g)を得た。

[0076] 窒素雰囲気下、16 (4g)の酢酸(60ml)−水(20ml)溶液に、鉄粉(5.58g)を加え、50℃で加熱攪拌した。反応終了後、室温まで冷却し、溶媒を減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、水－酢酸エチルにあけ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し17(2.03g)を得た。

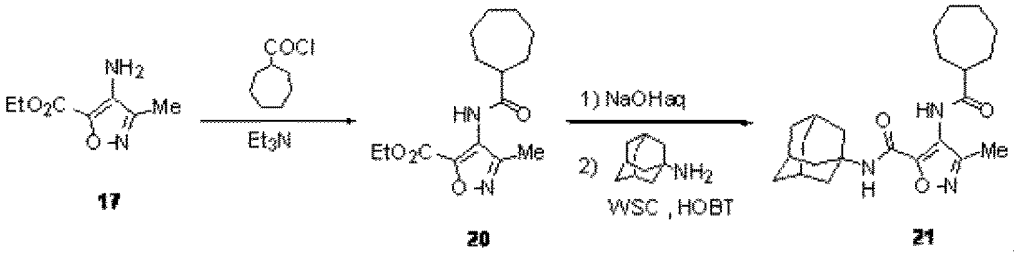
[0077] 窒素雰囲気下、17 (100mg)のクロロホルム(2ml)溶液に、シクロヘキサンカルボキシアルデヒド(107μl)、酢酸(10.1μl)、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(187mg)を加え、70℃で加熱攪拌した。反応終了後、室温まで冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、水－酢酸エチルにあけ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食

塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフイーで精製し18(88mg)を得た。

[0078] 18(80mg)のメタノール(2ml)溶液に、氷冷下2N水酸化ナトリウム水溶液(150μl)を加え、室温で攪拌した。更に、2N水酸化ナトリウム水溶液(30μl)を加え、40℃で加熱攪拌した。反応終了後、2N塩酸で中和、クロロホルムで希釈し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をジメチルホルムアミド(4ml)溶液に溶解し、窒素雰囲気下、1-アダマンタンアミン(227mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(60.9mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(86.4mg)を加え、60℃で一晩加熱攪拌した。反応液を室温まで冷却し、水－酢酸エチルにあけ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフイーで精製し19 (A-25) (59mg)を得た。

実施例 7

[0079] [化26]



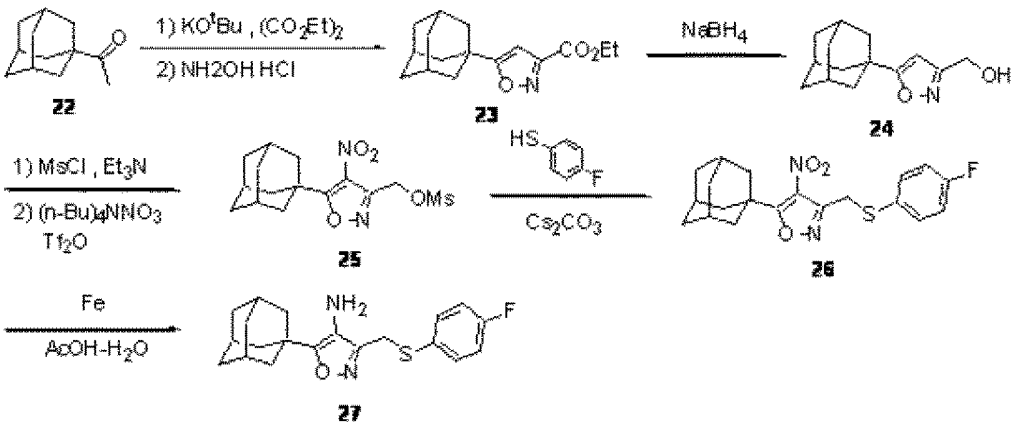
[0080] シクロヘプタンカルボン酸(194μl)のトルエン(7ml)溶液に、塩化チオニル(0.206ml)、ジメチルホルムアミド1滴を加え、70℃で攪拌した。トルエンを減圧濃縮後、塩化メチレン(3ml)に溶解し、窒素雰囲気、氷冷下、17(200mg)の塩化メチレン(2ml)溶液、トリエチルアミン(0.246ml)加え、室温で攪拌した。反応終了後、水－酢酸エチルにあけ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフイーで精製し20(290mg)を得た

[0081] 20 (100mg)のメタノール(2ml)溶液に、氷冷下2N水酸化ナトリウム水溶液(170μl)を加え、室温で攪拌した。反応終了後、2N塩酸で中和、クロロホルムで希釈し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をジメチルホルムアミド(2ml)溶液に溶解し、窒素雰囲気下、1-アダマンタンアミン(77.1mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(68.9

mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(97.7mg)を加え、室温で攪拌した。反応液終了後、2N塩酸－酢酸エチルにあけ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を2N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフイーで精製し21 (A-26) (132mg)を得た。

実施例 8

[0082] [化27]



[0083] 窒素雰囲気、氷冷下、t-ブトキシカリウム(6.92g)のテトラヒドロフラン(90ml)溶液にシュウ酸ジエチル(9.14ml)、1-アダマンチルメチルケトン(10g)のテトラヒドロフラン(30ml)溶液を加えた。反応終了後、冷1N塩酸－酢酸エチルを加えた後、水－酢酸エチルにあけ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をエタノール(150ml)溶液に溶解し、窒素雰囲気下ヒドロキシルアミン塩酸塩(8.58g)を加え、室温で攪拌した。更に、反応液を加熱還流した後、室温まで冷却し、減圧濃縮した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液－酢酸エチルを加え、水層を酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフイーで精製し23(13.4mg)を得た。

[0084] 窒素雰囲気下、23(6g)のエタノール(60ml)-テトラヒドロフラン(40ml)溶液に水素化ホウ素ナトリウム(907mg)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液に希塩酸を加えた後、溶媒を減圧留去した。残渣に水－酢酸エチルを加え、水層を酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮し24(5.05g)を得た

。

[0085] 窒素雰囲気、氷冷下、24(1g)のトルエン(20ml)溶液に、トリエチルアミン(0.657ml)、塩化メタンスルホン酸(0.332ml)を加えた。反応終了後、炭酸水素ナトリウム水溶液－酢酸エチルにあけ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。窒素雰囲気、氷冷下、硝酸テトラn-ブチルアンモニウム(1.96g)の塩化メチレン(6ml)溶液に無水トリフルオロメタンスルホン酸(1.08ml)を加えた後、室温で攪拌した。次に、残渣を塩化メチレン(2ml)に溶解し加えた。反応終了後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液－酢酸エチルにあけ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し25(1.44g)を得た。

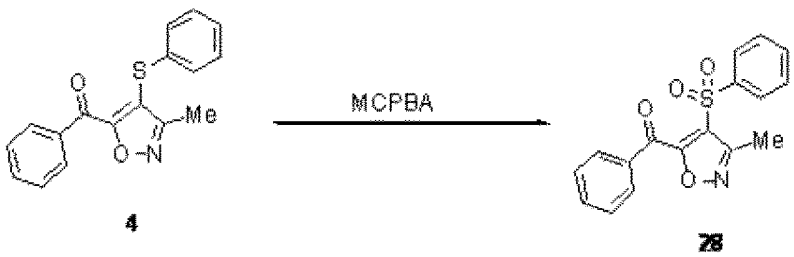
[0086] 窒素雰囲気下、25(300g)のアセトニトリル(6ml)溶液に、4-フルオロチオフェノール(98.6μl)、炭酸セシウム(329mg)を加え、室温で攪拌した。反応終了後、炭酸水素ナトリウム水溶液－酢酸エチルにあけ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し26(299mg)を得た。

窒素雰囲気下、26(150mg)の酢酸(3ml)-水(1ml)溶液に、鉄粉(108mg)を加え、50℃で加熱攪拌した。反応終了後室温まで冷却し、酢酸エチル、アンモニア水を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液－酢酸エチルにあけ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し27(44mg)を得た。

[0087] 化合物27のアミノ基を修飾することにより、各種の誘導体を合成することができる。

実施例 9

[0088] [化28]

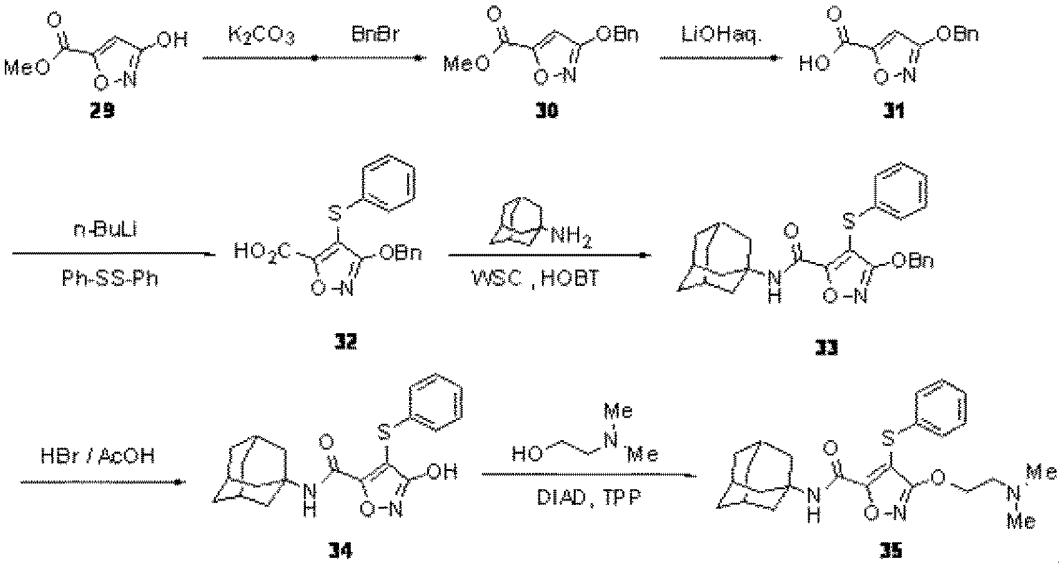


4 28

窒素雰囲気下、4(100mg)のテトラヒドロフラン(2ml)溶液にメタクロロ過安息香酸(175 mg)を加え、50℃で攪拌した。更に、メタクロロ過安息香酸(175mg)を加えた後、加熱還流した。反応液を室温に冷却後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液－酢酸エチルにあけ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフイーで精製した後、酢酸エチルージエチルエーテル－ヘキサンより再結晶化し28 (A-20) (93mg)を得た。

実施例 10

[0089] [化29]



窒素雰囲気下、29(1.0g)のアセトン(20mL)溶液に、炭酸カリウム(1.9g)を加え70℃にて1時間攪拌した後に、臭化ベンジル(1.3mL)を加え、70℃にて2時間、室温で16時間攪拌した。反応終了後、反応液を濾紙濾過、減圧濃縮した後に、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフイーで精製し30(1.3g)を得た。

30(1.3g)のテトラヒドロフラン/メタノール(1/1)(26mL)溶液に、1N水酸化リチウム水溶液(12mL)を加え、室温で4時間攪拌した。反応終了後、ジエチルエーテルで抽出し、抽出水層を2N塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をn-ヘキサンで洗浄し31(1.2g)を得た。

窒素雰囲気下、31(600mg)のテトラヒドロフラン(15mL)溶液に-78℃でn-ブチルリチウム(3.8mL, 1.58Mヘキサン溶液)を加え、-78℃から室温に自然昇温させ0.5時間攪拌した。再び-78℃に冷却後、ジフェニルジスルフィド(717mg) を加え、-78℃から0℃

に自然昇温させ1.0時間攪拌した。反応終了後、希塩酸を加えた後、1N水酸化ナトリウム水溶液を用いてPh8.0に調整し、ジエチルエーテルで抽出した。抽出水層を2N塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をn-ヘキサンで洗浄し32(781mg)を得た。

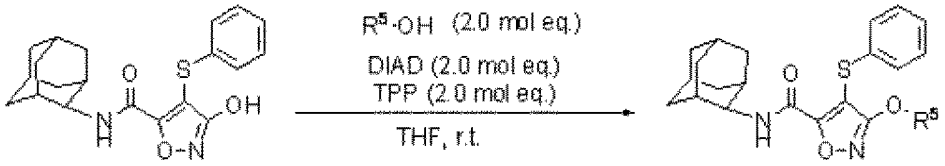
窒素雰囲気下、32(1.7g)のジメチルホルムアミド(20mL)溶液に、1-アダマンタンアミン(681mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(790mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(1.1g)を加え、室温で3日間攪拌した。反応終了後、2N塩酸－酢酸エチルにあけ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し33(1.4g)を得た。

窒素雰囲気下、33(1.4g)に、25%臭化水素/酢酸(20mL)を加え、室温で終夜攪拌した。反応終了後、反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することによって34(885mg)を得た。

窒素雰囲気下、34(215mg)のテトラヒドロフラン(2ml)溶液に、2-ジメチルアミノエタノール(52mg)のテトラヒドロフラン(2ml)溶液、トリフェニルホスフィン(152mg)、アゾジカルボン酸ジイソプロピルエステル(109μL)を加え、室温で1時間攪拌した。更に、2-ジメチルアミノエタノール(52mg)のテトラヒドロフラン(2ml)溶液、トリフェニルホスフィン(152mg)、アゾジカルボン酸ジイソプロピルエステル(109μL)を加え、室温で終夜攪拌した。反応終了後、反応液を濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液－酢酸エチルを加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し35 (B-21) (103mg)を得た。

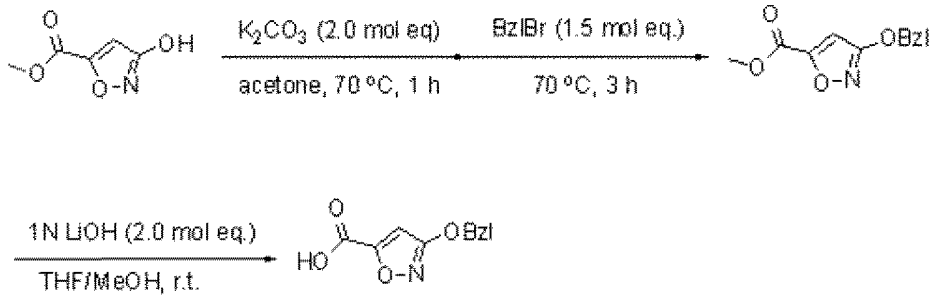
[0090] 上記と同様に、以下のスキームに従って、化合物B－20、34～36、46、48～52, 55～58、67～70、82～85、87～95、99～102、104～115、118～120、C－8、75～85, 92を合成した。

[化30]

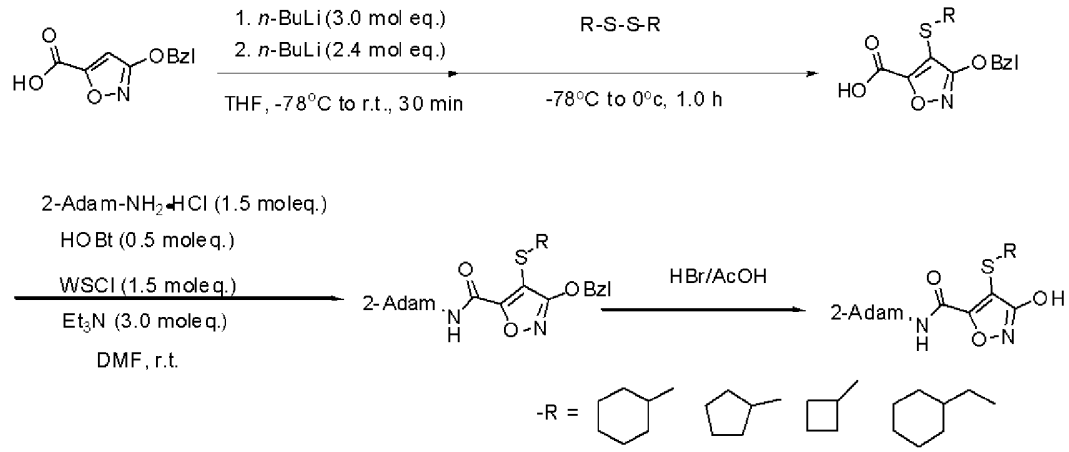


実施例 11

[0091] [化31]



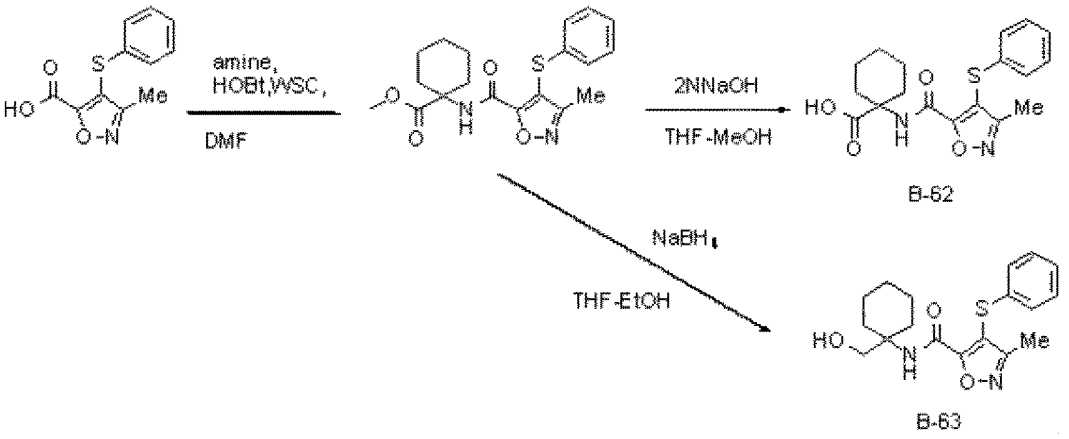
[化32]



上記に従って、化合物B－71～72、81、86、103、117、C－1～7、9～24、31～74、86～91、93～120を合成した。

実施例 12

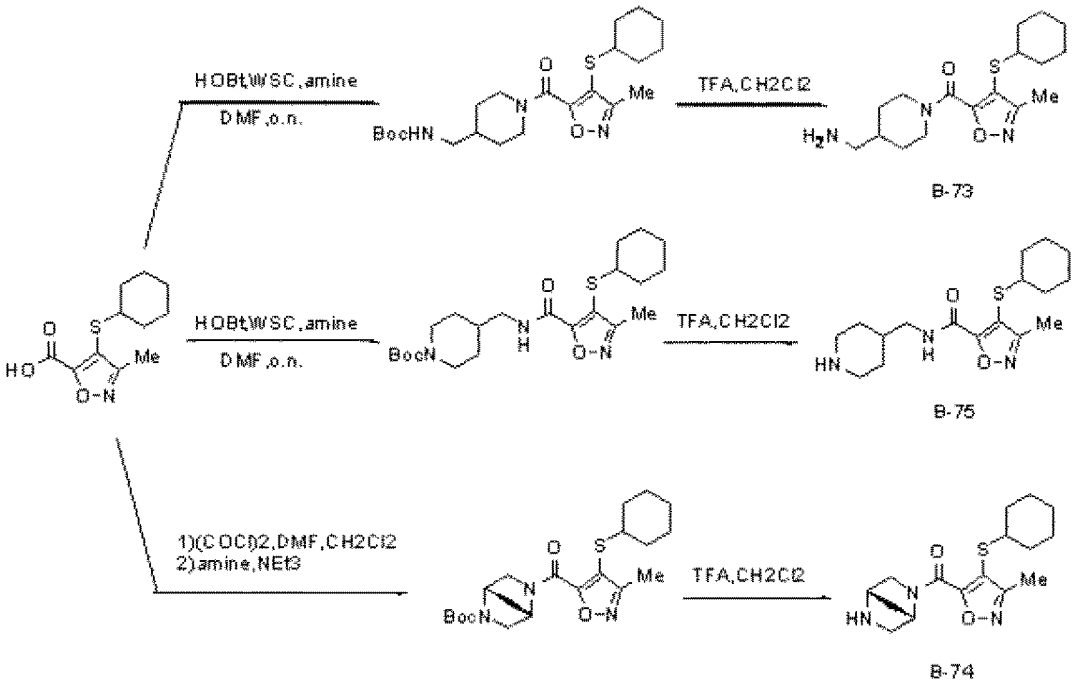
[0092] [化33]



上記のスキームに従って、化合物B-62、B-63を合成した。

実施例 13

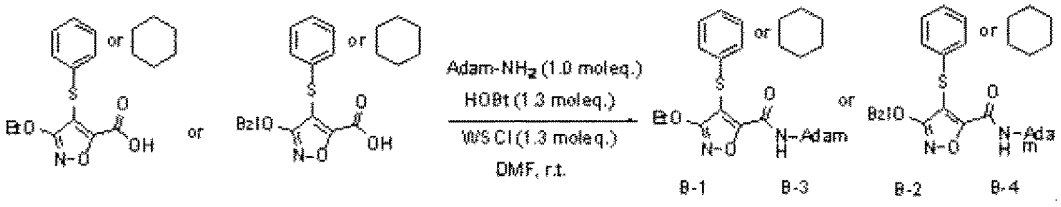
[0093] [化34]



上記のスキームに従って、化合物B-73、B-74、B-75を合成した。

実施例 14

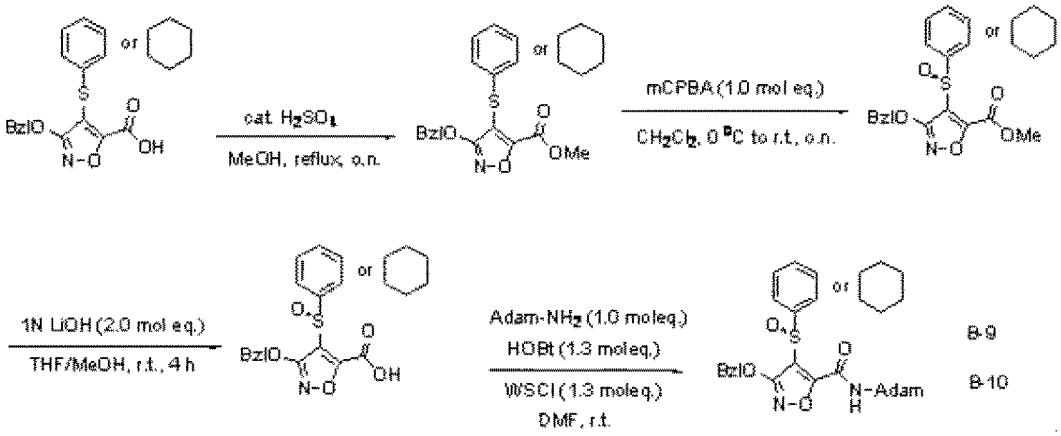
[0094] [化35]



上記のスキームに従って、化合物B-1、B-2、B-3、B-4を合成した。

実施例 15

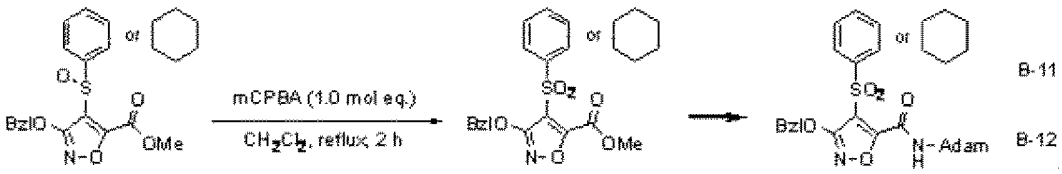
[0095] [化36]



上記のスキームに従って、化合物B-9、B-10を合成した。

実施例 16

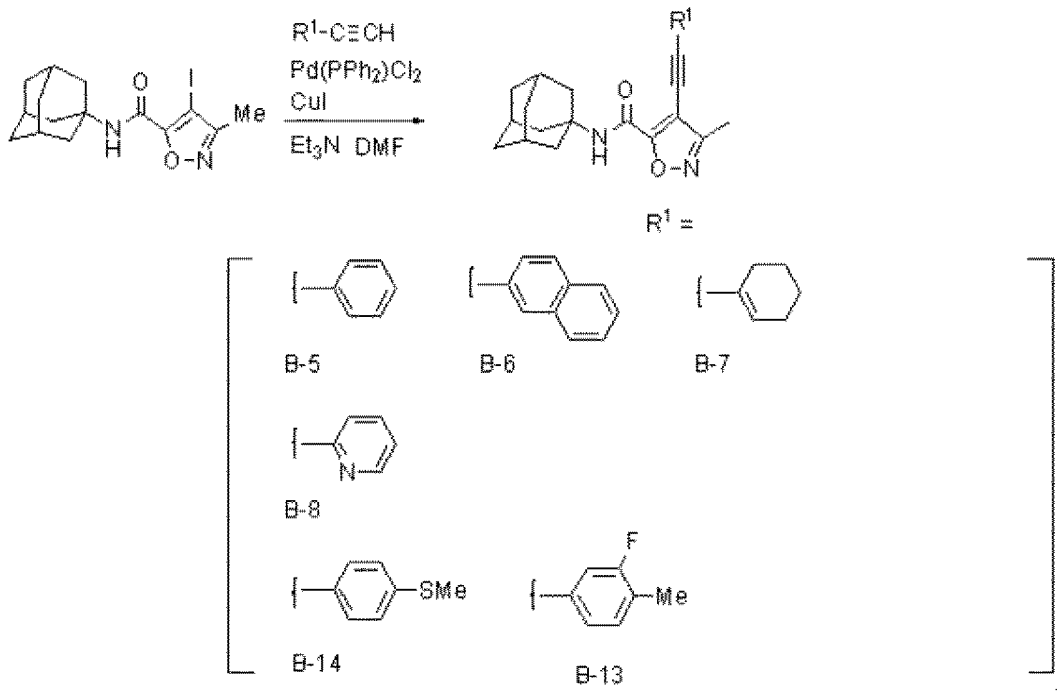
[0096] [化37]



上記のスキームに従って、化合物B-11、B-12を合成した。

実施例 17

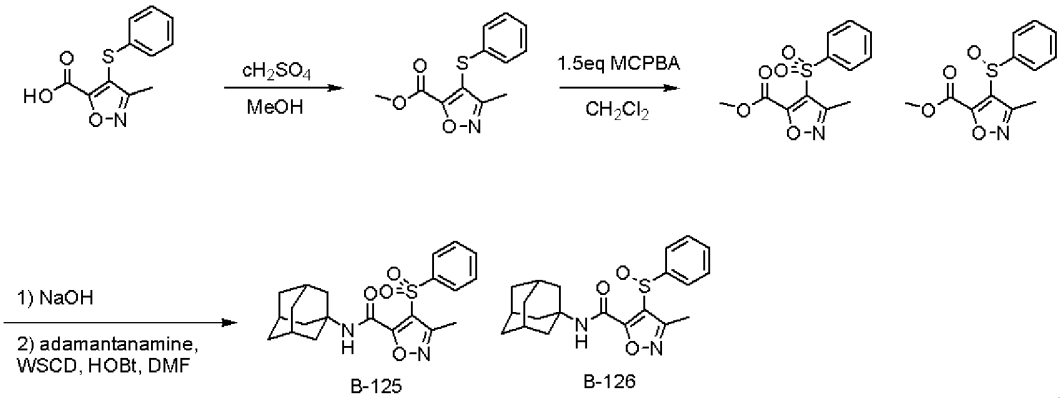
[0097] [化38]



上記のスキームに従って、化合物B-5、B-6、B-7、B-8、B-13、B-14を合成した。

実施例 18

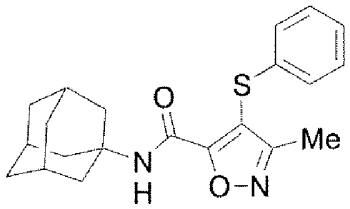
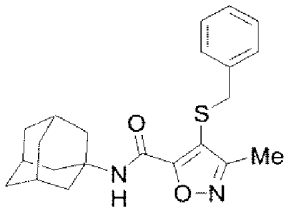
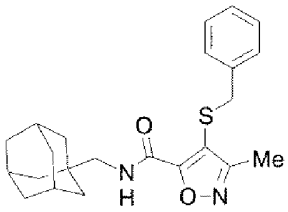
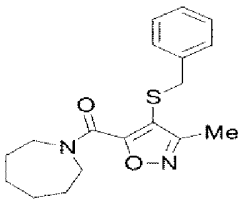
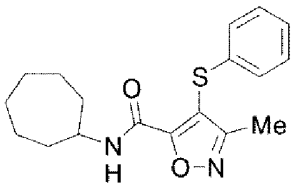
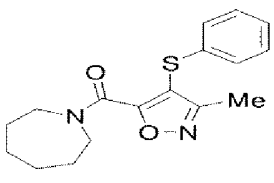
[0098] [化39]



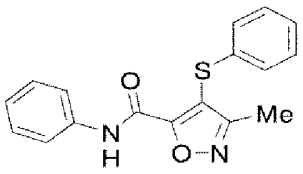
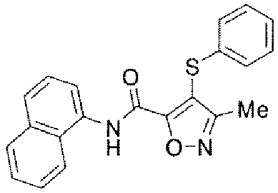
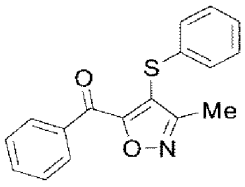
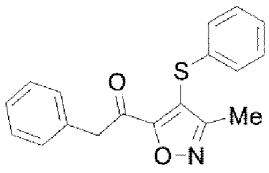
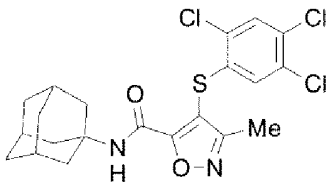
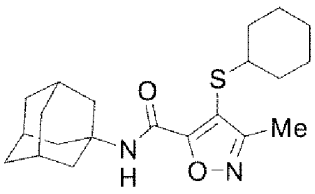
上記のスキームに従って、化合物B-125、B-126を合成した。

[0099] 上記の実施例と同様に、以下の化合物を合成した。なお、液体クロマトグラフィーマススペクトロメトリー(LC－MS)の分析は以下の条件で行った。測定にはウォーターズ製のLC－MS装置を用いた。カラムとして、Phenomenex社製の Luna5μC18(2)100A(50mm × 4. 60mmΦ)を使用し、流速 3. 0mL／min でアセトニトリル濃度(10%～100%／3分)の直線勾配をかけて溶出し測定した。

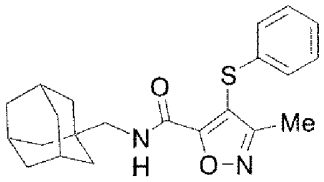
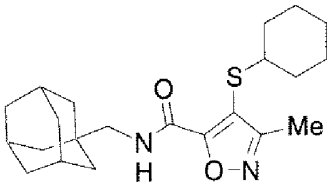
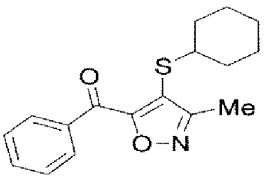
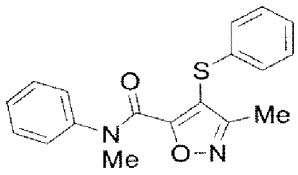
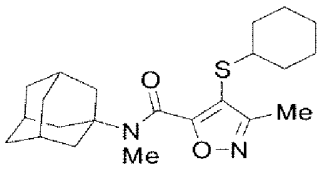
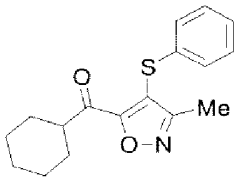
[表1]

化合物番号	構造式	300MzNMR (CDCl3 or d6-DMSO)
A-1		1.66-1.72(6H, m), 2.03-2.15(9H, m), 2.13(3H, s), 6.73-6.84(1H, br), 7.16-7.33(5H, m).
A-2		1.69-1.74(6H, m), 2.00(3H, s), 2.03-2.16(9H, m), 3.96(2H, s), 6.77-6.85(1H, br), 7.03-7.09(2H, m), 7.21-7.27(2H, m).
A-3		1.51-1.80(12H, m), 1.97-2.05(3H, m), 2.02(3H, s), 3.07(2H, d, *J*=6.3Hz), 3.97(2H, s), 7.04-7.28(6H, m).
A-4		1.55-1.90(8H, m), 1.78(3H, s), 3.25(2H, t, *J*=5.9Hz), 3.68(2H, t, *J*=5.9Hz), 3.95(2H, s), 7.11-7.28(5H, m).
A-5		1.45-1.67(10H, m), 1.88-2.02(2H, m), 2.16(3H, s), 4.09-4.23(1H, m), 7.04-7.16(1H, br), 7.16-7.33(5H, m).
A-6		1.51-1.86(8H, m), 2.17(3H, s), 3.35(2H, t, *J*=6.0Hz), 3.65(2H, t, *J*=6.0Hz), 7.15-7.30(5H, m).

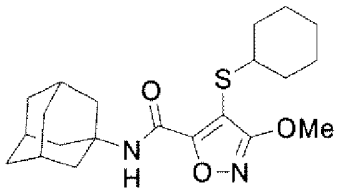
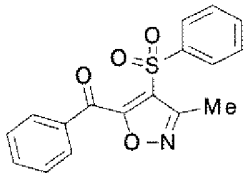
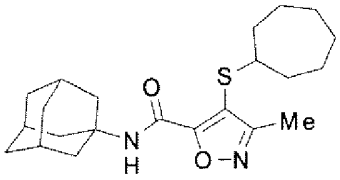
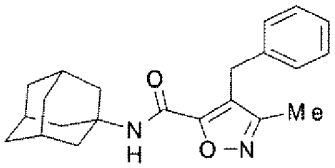
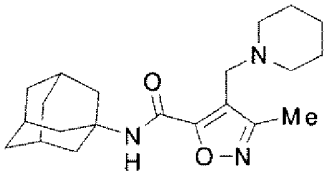
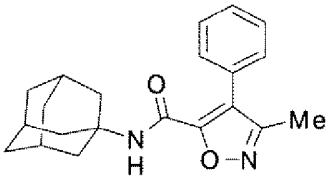
[表2]

化合物番号	構造式	300MzNMR (CDCl3 or d6-DMSO)
A-7		2.19(3H, s), 7.14-7.41(8H, m), 7.60-7.67(2H, m), 8.86-8.94(1H, br).
A-8		2.26(3H, s), 7.24-7.38(5H, m), 7.41-7.55(3H, m), 7.71-7.91(3H, m), 8.25(1H, d, *J*=7.2Hz), 9.48-9.56(1H, br).
A-9		2.11(3H, s), 7.19-7.32(5H, m), 7.48-7.56(2H, m), 7.665(1H, tt, *J*=7.4, 1.6Hz), 8.05-8.10(2H, m).
A-10		2.03(3H, s), 4.29(2H, s), 7.08-7.36(10H, m).
A-11		1.67-1.73(6H, m), 2.06-2.15(9H, m), 2.20(3H, s), 6.39-6.47(1H, br), 6.85(1H, s), 7.48(1H, s).
A-12		1.18-1.96(16H, m), 2.12(9H, br-s), 2.34(3H, s), 2.91-3.03(1H, m), 7.29-7.36(1H, br).

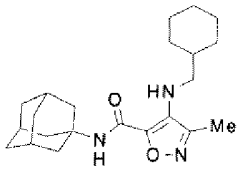
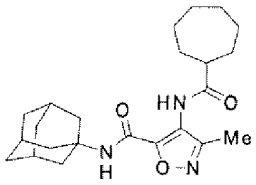
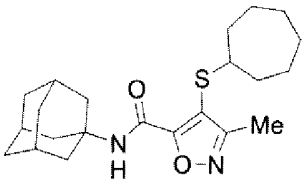
[表3]

化合物番号	構造式	300MzNMR (CDCl3 or d6-DMSO)
A-13		1.42-1.59(9H, m), 1.61-1.72(3H, m), 1.87-1.96(3H, br), 2.19(3H, s), 3.14(2H, d, J=6.3Hz), 7.12-7.35(6H, m).
A-14		1.17-1.44(5H, m), 1.54-2.06(20H, m), 2.36(3H, s), 2.96-3.09(1H, m), 3.18(2H, d, J=6.3Hz), 7.58-7.70(1H, br).
A-15		1.17-1.41(5H, m), 1.53-1.93(5H, m), 2.42(3H, s), 3.15-3.27(1H, m), 7.48-7.56(2H, m), 7.65(1H, tt, J=7.4, 1.4Hz), 8.00-8.05(2H, m).
A-16		1.95(3H, s), 3.47(3H, s), 6.86-6.95(2H, m), 7.08-7.28(8H, m).
A-17		1.18-1.39(5H, m), 1.54-1.94(11H, m), 2.11-2.30(9H, m), 2.31(3H, s), 2.81(3H, s), 2.86-2.99(1H, m).
A-18		1.12-2.00(10H, m), 2.05(3H, s), 3.20-3.32(1H, m), 7.18-7.32(5H, m).

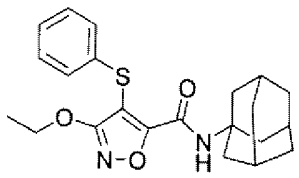
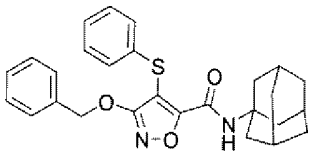
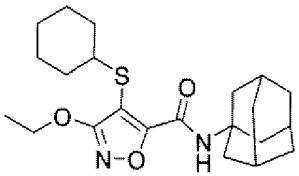
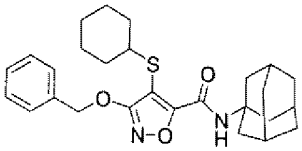
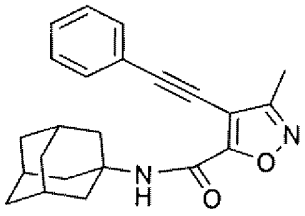
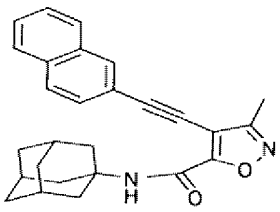
[表4]

化合物番号	構造式	300MzNMR (CDCl3 or d6-DMSO)
A-19		1.19-1.99(16H, m), 2.11(9H, br-s), 3.04-3.17(1H, m), 4.06(3H, s), 7.25-7.35(1H, br).
A-20		2.53(3H, s), 7.51-7.75(6H, m), 7.86-7.92(2H, m), 8.07-8.13(2H, m).
A-21		1.36-2.17(27H, m), 2.33(3H, s), 3.19(1H, septet, J=4.5Hz), 7.29-7.37(1H, br).
A-22		1.66-1.79(6H, m), 2.11(3H, s), 2.13(9H, br-s), 4.15(2H, s), 6.20-6.30(1H, br), 7.14-7.30(5H, m).
A-23		1.42-1.62(6H, m), 1.66-1.79(6H, m), 2.12(9H, br-s), 2.28(3H, br-s), 2.32-2.46(4H, br), 3.33(2H, br-s), 8.56-8.67(1H, br).
A-24		1.64-1.70(6H, m), 2.01-2.12(9H, m), 2.25(3H, s), 6.06-6.17(1H, br), 7.34-7.48(5H, m).

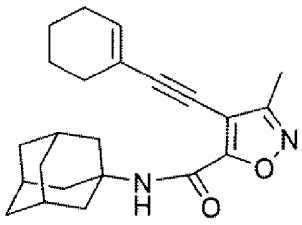
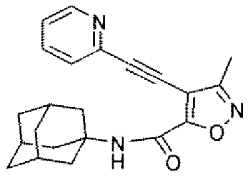
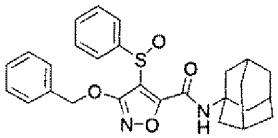
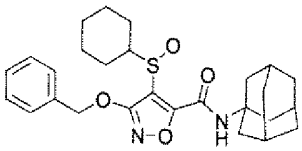
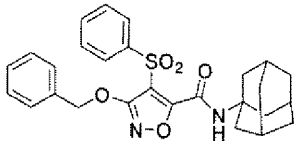
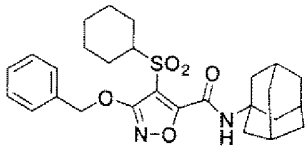
[表5]

化合物番号	構造式	300MzNMR (CDCl3 or d6-DMSO)
A-25		0.85-1.86(18H, m), 2.06-2.16(9H, m), 2.38(3H, s), 2.99(2H, d, *J*=6.9Hz), 5.81-5.91(1H, br).
A-26		1.43-2.18(27H, m), 2.41(3H, s), 2.41-2.53(1H, m), 6.05-6.13(1H, br), 8.26-8.34(1H, br).
A-27		1.36-2.17(27H, m), 2.33(3H, s), 3.19(1H, septet, J=4.5Hz), 7.29-7.37(1H, br).

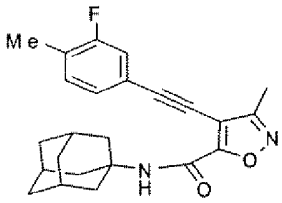
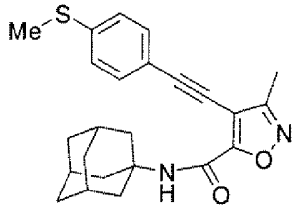
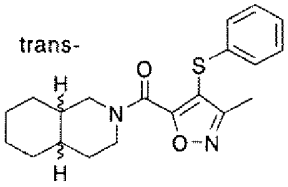
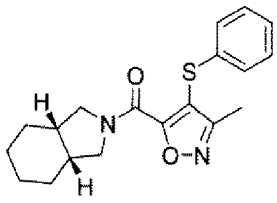
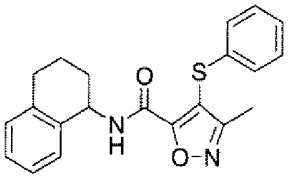
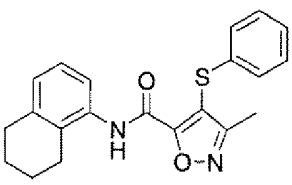
[表6]

化合物番号	構造式	NMR (CDCl3 or d6-DMSO) 、MS or m.p.
B-1		400MHz(d6-DMSO)1.22 (t, J = 6.8Hz, 3H), 1.63 (s, 6H), 1.99 (s, 6H), 2.02 (s, 3H), 4.25 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 7.22-7.35 (m, 5H), 8.17 (s, 1H)
B-2		400MHz(d6-DMSO)1.63 (s, 6H), 1.99 (s, 6H), 2.03 (s, 3H), 5.28 (s, 2H), 7.18-7.35 (m, 10H), 8.21 (s, 1H)
B-3		LC-MS 405 [M+1]+, 403[M-1]-
B-4		FABMS 467 [M+1]+
B-5		300MHz(d6-DMSO)1.65 (s, 6H), 2.05 (s, 9H), 2.37 (s, 3H), 7.45-7.48 (m, 3H), 7.55-7.58 (m, 2H), 8.04 (s, 1H)
B-6		300MHz(d6-DMSO)1.66 (s, 6H), 2.08 (s, 9H), 2.42 (s, 3H), 7.58-7.63 (m, 3H), 7.74-8.02 (m, 3H), 8.08 (s, 1H), 8.21 (s, 1H)

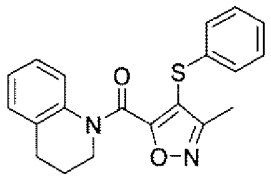
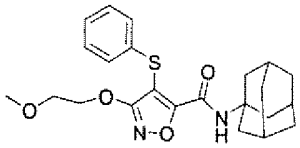
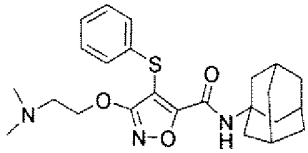
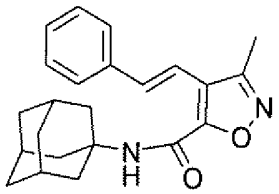
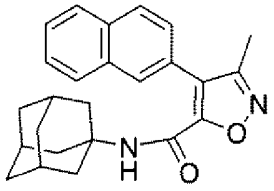
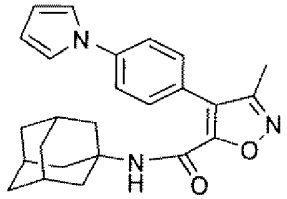
[表7]

化合物番号	構造式	NMR (CDCl3 or d6-DMSO) 、MS or m.p.
B-7		300MHz(d6-DMSO)1.50-1.64 (m, 5H), 1.65 (s, 6H), 2.03 (s, 9H), 2.10-2.20 (m, 3H), 2.27 (s, 3H), 6.26 m, 1H), 7.87 (s, 1H)
B-8		300MHz(d6-DMSO)1.65 (s, 6H), 2.06 (s, 9H), 2.38 (s, 3H), 7.44-7.49 (m, 1H), 7.66 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.89 (dt, J=2.1, 7.8Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.63 (d, J=5.4Hz, 1H)
B-9		LC-MS 477 [M+1]+
B-10		LC-MS 483 [M+1]+
B-11		LC-MS 493 [M+1]+
B-12		LC-MS 499 [M+1]+

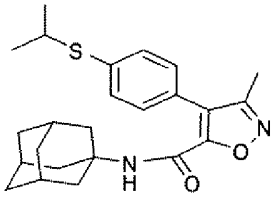
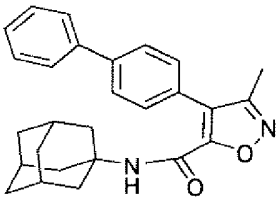
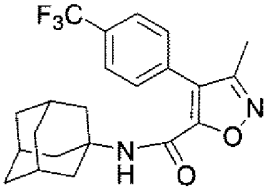
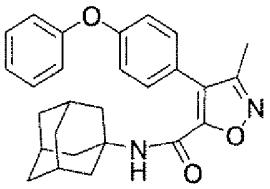
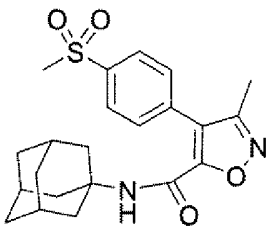
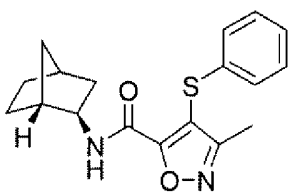
[表8]

化合物番号	構造式	NMR (CDCl3 or d6-DMSO) 、MS or m.p.
B-13		300MHz(d6-DMSO)1.65 (s, 6H), 2.05 (s, 9H), 2.28 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 7.29-7.41 (m, 5H), 8.06 (s, 1H) d6-DMSO
B-14		300MHz(d6-DMSO)1.65 (s, 6H), 2.05 (s, 9H), 2.36 (s, 3H), 7.32 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.48 (d, J=8.4Hz, 2H), 8.01 (s, 1H)
B-15		300MHz(CDCl3) 0.81-1.79 (m, 12H), 2.18 (s,1.5H), 2.20 (s, 1.5H), 2.32-2.40 (m, 0.5H), 2.63-2.76 (m, 1H), 3.00-3.09 (m, 0.5H), 3.31-3.37 (m, 0.5H), 3.53-3.59 (m, 0.5H), 4.50-4.56 (m, 0.5H), 4.67-4.74 (m, 0.5H), 7.18-7.29 (m, 5H)
B-16		300MHz(d6-DMSO) 1.20-1.60 (m, 8H), 2.12 (s, 3H), 2.22 (br, 2H), 3.20-3.31 (m, 2H), 3.42-2.47 (m, 2H), 7.21-7.37 (m, 5H)
B-17		300MHz(d6-DMSO) 1.67-1.99 (m, 4H), 2.09 (s, 3H), 2.70-2.78 (brm, 2H), 5.12-5.19 (m, 1H), 7.08-7.38 (m, 9H), 9.28 (d, J = 9.0Hz, 1H)
B-18		LC-MS 365[M+1]+

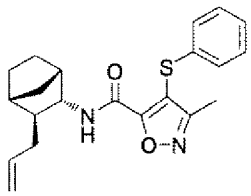
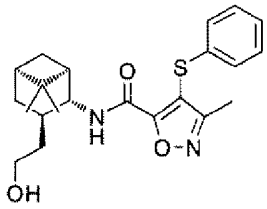
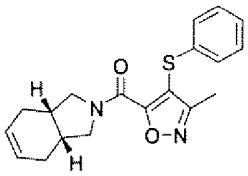
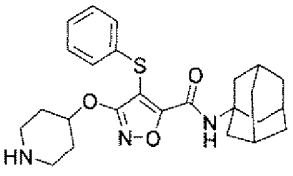
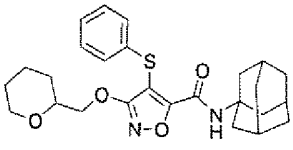
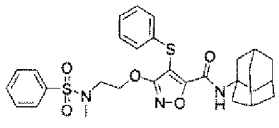
[表9]

化合物番号	構造式	NMR (CDCl3 or d6-DMSO) 、MS or m.p.
B-19		LC-MS 351[M+1]+
B-20		400MHz(d6-DMSO)1.63 (s, 6H), 1.99 (s, 6H), 2.03 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 3.55 (t, J = 4.4Hz, 2H), 4.34 (t, J = 4.4Hz, 2H), 7.23-7.35 (m, 5H), 8.16 (s, 1H)
B-21		400MHz(d6-DMSO)1.63 (s, 6H), 1.99 (s, 6H), 2.03 (s, 3H), 2.08 (s, 6H), 2.53 (t, J = 5.2Hz, 2H), 4.29 (t, J = 5.2Hz, 2H), 7.18-7.37 (m, 5H), 8.16 (s, 1H)
B-22		300MHz(d6-DMSO)1.65 (s, 6H), 2.00-2.07 (m, 9H), 2.50 (s, 3H), 7.15 (d, J=17.1Hz, 1H), 7.08-7.43 (m, 3H), 7.48 (d, J=17.1Hz, 1H), 7.54-7.57 (m, 2H), 8.05 (s, 1H)
B-23		300MHz(d6-DMSO)1.60 (s, 6H), 1.98-2.02 (m, 9H), 2.32 (s, 3H), 7.52-7.60 (m, 3H), 7.94-8.00 (m, 4H), 8.09 (s, 1H)
B-24		300MHz(d6-DMSO)1.62 (s, 6H), 1.99 (s, 9H), 2.29 (s, 3H), 6.29 (t, J=2.1Hz, 2H), 7.45 (t, J=2.1Hz, 2H), 7.51 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.66 (d, J=8.4Hz, 2H), 8.07 (s, 1H)

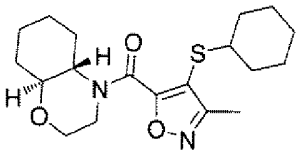
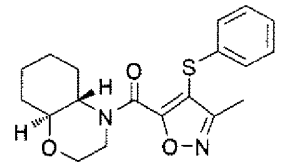
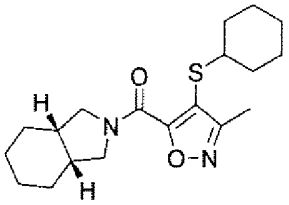
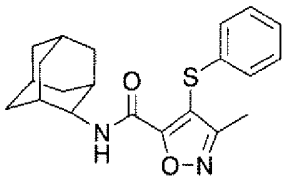
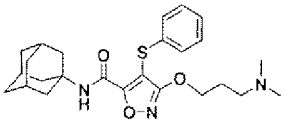
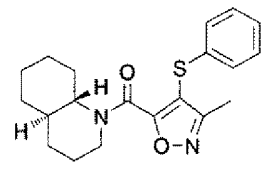
[表10]

化合物番号	構造式	NMR (CDCl3 or d6-DMSO) 、MS or m.p.
B-25		300MHz(d6-DMSO)1.28 (d, J=6.6Hz, 6H), 1.61 (s, 6H), 1.97-2.03 (m, 9H), 2.25 (s, 3H), 3.60 (m, 1H), 7.36-7.43 (m, 4H), 7.99 (s, 1H)
B-26		300MHz(d6-DMSO)1.62 (s, 6H), 2.00 (s, 9H), 2.30 (s, 3H), 7.39 (m, 1H), 7.47-7.54 (m, 4H), 7.72-7.76 (m, 4H), 8.08 (s, 1H)
B-27		300MHz(d6-DMSO)1.62 (s, 6H), 1.99 (s, 9H), 2.27 (s, 3H), 7.66 (d, J=8.1Hz, 2H), 7d6-DMSO
B-28		300MHz(d6-DMSO)1.62 (s, 6H), 1.98 (s, 9H), 2.25 (s, 3H), 7.02-7.12 8m, 4H), 7.19 (m, 1H), 7.41-7.47 (m, 4H), 7.69 (s, 1H)
B-29		300MHz(d6-DMSO)1.62 (s, 6H), 1.99 (s, 9H), 2.28 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 7.70 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.99 (d, J=8.1Hz, 2H), 8.21 (s, 1H)
B-30		300MHz (d6-DMSO) 1.05-1.18 (m, 3H), 1.39-1.65 (m, 5H), 2.06 (s, 3H), 2.12 (d, J = 2.4Hz, 1H), 2.20 (br, 1H), 3.65 (m, 1H), 7.16-7.34 (m, 5H), 8.69 (d. J = 6.6Hz, 1H)

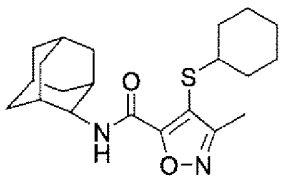
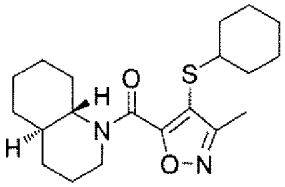
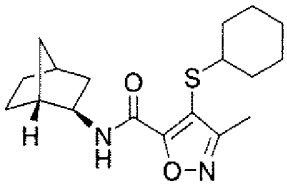
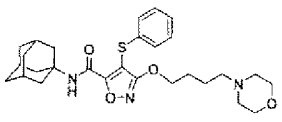
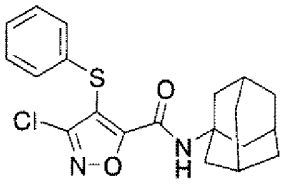
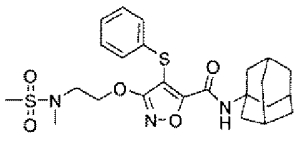
[表11]

化合物番号	構造式	NMR (CDCl3 or d6-DMSO) 、MS or m.p.
B-31		300MHz (d6-DMSO) 1.16-1.56 (m, 7H), 1.93-2.05 (m, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.34 (br, 1H), 3.64 (m, 1H), 4.88 (dd, J = 2.1, 7.8Hz, 1H), 4.99 (dd, J = 2.1, 17.1Hz, 1H), 5.61-5.75 (m, 1H), 7.18-7.36 (m, 5H), 8.80 (d, J = 7.2Hz, 1H)
B-32		300MHz (d6-DMSO) 0.82 (d, J = 9.6Hz, 1H), 1.00 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.35-1.75 (m, 3H), 1.90-2.15 (m, 5H), 2.23-2.31 (m, 1H), 3.37 (brm, 1H), 4.00 (m, 1H), 4.35 (br, 1H), 7.18-7.37 (m, 5H), 8.44 (d, J = 7.5Hz, 1H)
B-33		300MHz (d6-DMSO) 1.70-1.87 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.18-2.40 (m, 4H), 3.14-3.25 (m, 2H), 3.51-3.59 (m, 2H), 5.61 (br, 2H), 7.20-7.37 (m, 5H)
B-34		400MHz(d6-DMSO)1.36-1.45 (m, 2H), 1.63 (s, 6H), 1.83-1.90 (m, 2H), 1.99 (s, 6H), 2.03 (s, 3H), 2.50-2.55 (m, 2H), 2.73-2.76 (m, 2H), 4.65-4.70 (m, 1H), 7.25-7.35 (m, 5H), 8.14 (s, 1H)
B-35		400MHz(d6-DMSO)1.04-1.15 (m, 1H), 1.32-1.50 (m, 5H), 1.56-1.79 (m, 7H), 1.99 (s, 6H), 2.03 (s, 3H), 3.47-3.57 (m, 1H), 3.81-3.88 (m, 1H), 4.13-4.17 (m, 2H), 7.19-7.35 (m, 5H), 8.15 (s, 1H)
B-36		400MHz(d6-DMSO)1.63 (s, 6H), 1.99 (s, 6H), 2.04 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 4.34-4.36 (m, 2H), 4.74-4.81 (m, 2H), 7.22-7.34 (m, 5H), 7.61-7.76 (m, 5H), 8.17 (s, 1H)

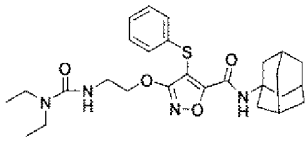
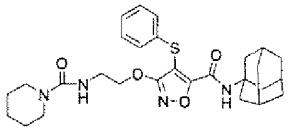
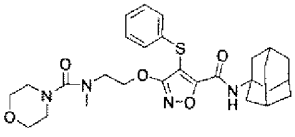
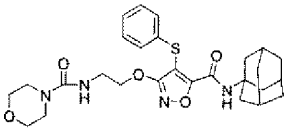
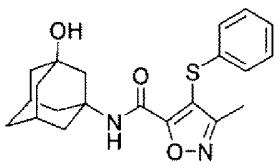
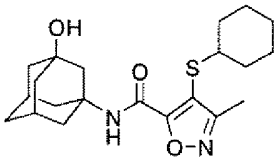
[表12]

化合物番号	構造式	NMR (CDCl3 or d6-DMSO) 、MS or m.p.
B-37		300MHz(CDCl3)1.18-1.42(m, 8H), 1.50-1.64(m, 2H), 1.68-1.94(m, 6H), 1.96-2.06(m, 1H), 2.33(s, 3H), 2.36-2.54(m, 1H), 2.94-3.05(m, 1H), 3.32-3.44(m, 1H), 3.50-3.76(m, 3H), 3.82-4.00(m, 2H)
B-38	 trans-	300MHz (CDCl3) 1.24-1.38 (m, 3H), 1.49-1.76 (m, 3H), 1.94-2.00 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.44 (br, 1H), 3.35-3.93 (m, 6H), 7.19-7.30 (m, 5H)
B-39		400MHz (d6-DMSO) 1.17-1.79 (m, 18H), 2.26 (br, 2H), 2.28 (s, 3H), 3.03 (br, 1H), 3.21-3.50 (m, 4H)
B-40		400MHz (d6-DMSO) 1.49 (d, J = 12.4Hz, 2H), 1.68-1.93 (m, 12H), 2.12 (s, 3H), 4.01 (brd, J = 6.0Hz, 1H), 7.18-7.36 (m, 5H), 8.51 (d, J = 6.8Hz, 1H)
B-41		400MHz (d6-DMSO) 1.63 (s, 6H), 1.67-1.74 (m, 2H), 1.95-2.13 (m, 17H), 4.21 (t, J = 6.0Hz, 2H), 7.22-7.35 (m, 5H), 8.15 (s, 1H)
B-42	 trans-	400MHz (d6-DMSO) 0.95-1.70 (m, 12H), 1.99 (br, 1H), 2.15 (s, 3H), 3.10-3.38 (m, 3H), 7.21-7.36 (m, 5H)

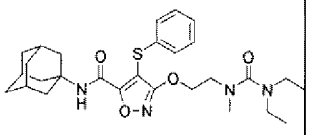
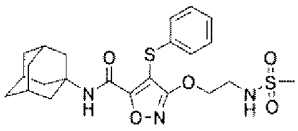
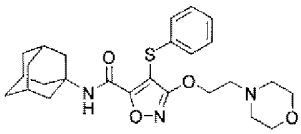
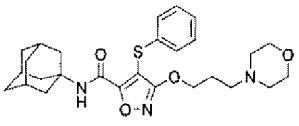
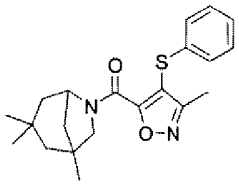
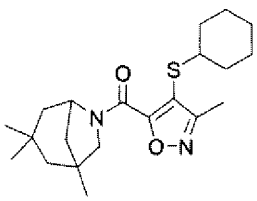
[表13]

化合物番号	構造式	NMR (CDCl3 or d6-DMSO) 、MS or m.p.
B-43		400MHz (d6-DMSO) 1.10-2.01 (m, 24H), 2.30 (s, 3H), 3.04 (br, 1H), 4.00-4.08 (m, 1H), 8.50 (d, J = 7.2Hz, 1H)
B-44		400MHz (d6-DMSO) 0.97-1.80 (m, 12H), 2.06 (br, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.95 (br, 1H), 3.15 (br, 1H), 3.32-3.36 (m, 2H)
B-45		400MHz (d6-DMSO) 1.09-1.78 (m, 18H), 2.19 (br, 1H), 2.24 (br, 1H), 2.28 (s, 3H), 3.09 (br, 1H), 3.69 (br, 1H), 8.54 (d, J = 6.4Hz, 1H)
B-46		400MHz (d6-DMSO) 1.24-1.33 (m, 2H), 1.55-1.63 (m, 8H), 1.99-2.01 (m, 9H), 2.22 (br, 4H), 3.52 (t, J = 4.4Hz, 4H), 4.21 (t, J = 6.0Hz, 2H), 7.21-7.34 (m, 5H), 8.15 (s, 1H)
B-47		400MHz(d6-DMSO)1.63 (s, 6H), 1.99 (s, 6H), 2.04 (s, 3H), 7.26-7.38 (m, 5H), 8.40 (s, 1H)
B-48		400MHz(d6-DMSO)1.63 (s, 6H), 1.99 (s, 6H), 2.04 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 3.40-3.43 (m, 2H), 4.36-4.39(m, 2H), 7.24-7.35 (m, 5H), 8.19 (s, 1H)

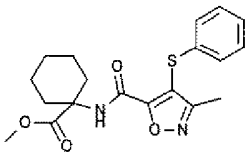
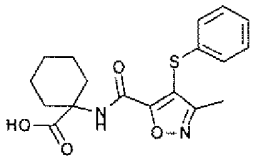
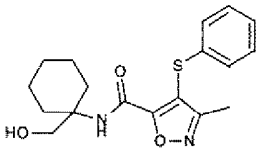
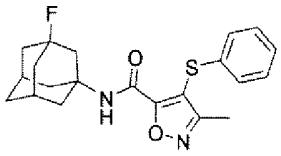
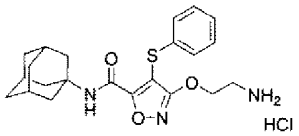
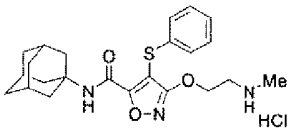
[表14]

化合物番号	構造式	NMR (CDCl3 or d6-DMSO) 、MS or m.p.
B-49		400MHz(d6-DMSO)0.96 (t, J = 6.8Hz, 6H), 1.63 (s, 6H), 1.98 (s, 6H), 2.03 (s, 3H), 3.13 (q, J = 6.8Hz, 4H), 3.28-3.31 (m, 2H), 4.21-4.24 (m, 2H), 6.24 (t, J = 5.2Hz, 1H), 7.23-7.34 (m, 5H), 8.14 (s, 1H)
B-50		400MHz(d6-DMSO)1.37-1.38 (m, 4H), 1.47-1.52 (m, 2H), 1.63 (s, 6H), 1.98 (s, 6H), 2.03 (s, 3H), 3.2 (t, J = 5.6Hz, 4H), 3.28-3.32 (m, 2H), 4.21-4.24 (m, 2H), 6.47 (t, J = 5.2Hz, 1H), 7.24-7.34 (m, 5H), 8.14 (s, 1H)
B-51		400MHz(d6-DMSO)1.63 (s, 6H), 1.99 (s, 6H), 2.03 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.95 (t, J = 4.4 Hz, 4H), 3.43 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.49 (t, J = 4.4 Hz, 4H), 4.36 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 7.20-7.34 (m, 5H), 8.17 (s, 1H)
B-52		400MHz(d6-DMSO)1.63 (s, 6H), 1.98 (s, 6H), 2.03 (s, 3H), 3.19 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.29-3.35 (m, 2H), 3.50 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.26 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 6.62 (t, J = 5.2Hz, 1H), 7.23-7.34 (m, 5H), 8.14 (s, 1H)
B-53		300MHz(CDCl3)1.56(br.s, 2H), 1.70(br.s, 4H), 1.98(br.s, 4H), 2.04(br.s, 2H), 2.14(s, 3H), 2.30(m, 2H), 6.90(br.s, 1H), 7.14-7.32(m, 5H)
B-54		LC-MS 391[M+1]+

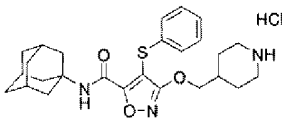
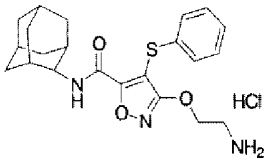
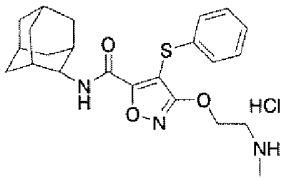
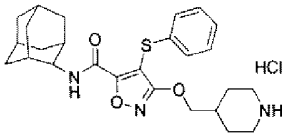
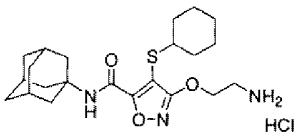
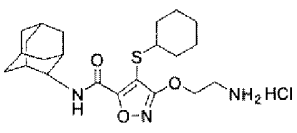
[表15]

化合物番号	構造式	NMR (CDCl3 or d6-DMSO) 、MS or m.p.
B-55		400MHz(d6-DMSO)0.95 (t, J = 6.8Hz, 6H), 1.63 (s, 6H), 1.99 (s, 6H), 2.03 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.96 (q, J = 6.8Hz, 4H), 3.38 (t, J = 5.2Hz, 2H), 4.33 (t, J = 5.2Hz, 2H), 7.20-7.34 (m, 5H), 8.18 (s, 1H)
B-56		400MHz(d6-DMSO)1.63 (s, 6H), 1.98 (s, 6H), 2.03 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 3.27-3.32 (m, 2H), 4.28 (t, J = 5.2Hz, 2H), 7.20-7.35 (m, 6H), 8.17 (s, 1H)
B-57		400MHz(d6-DMSO)1.63 (s, 6H), 2.00 (s, 6H), 2.03 (s, 3H), 2.26 (t, J = 4.4Hz, 4H), 2.57 (t, J = 5.2Hz, 2H), 3.43 (t, J = 4.4Hz, 4H), 4.31 (t, J = 5.2Hz, 2H), 7.22-7.34 (m, 5H), 8.16 (s, 1H)
B-58		400MHz(d6-DMSO)1.63 (s, 6H), 1.74 (quint, J = 6.4Hz, 2H), 2.01 (s, 6H), 2.03 (s, 3H), 2.12 (t, J = 6.4Hz, 2H), 2.17-2.24 (m, 4H), 3.52 (t, J = 4.4Hz, 4H), 4.23 (t, J = 6.4Hz, 2H), 7.23-7.35 (m, 5H), 8.14 (s, 1H)
B-59		LC-MS 371[M+1]+
B-60		LC-MS 377[M+1]+

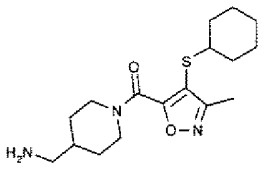
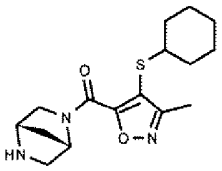
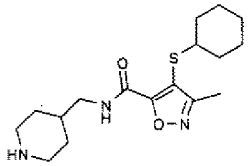
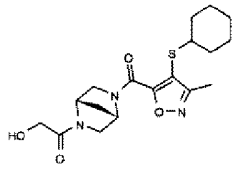
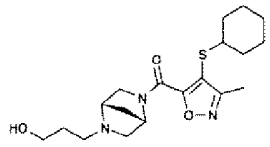
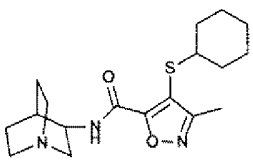
[表16]

化合物番号	構造式	NMR (CDCl3 or d6-DMSO) 、MS or m.p.
B-61		300MHz($CDCl_3$)1.26-2.11(m,10H),2.19(3H,s),3.71(3H,s),7.19-7.34(m,5H),7.52(s,1H)
B-62		300MHz(DMSO)1.22-2.06(m,10H),2.10(3H,s),7.19-7.37(m,5H),8.77(s,1H),12.5(s,1H)
B-63		300MHz($CDCl_3$)1.26-1.99(m,10H),2.18(3H,s),3.76(2H,s),7.16-7.34(m,5H)
B-64		300MHz(CDCl3)1.56(br.s, 2H), 1.85-1.91(,m, 4H), 1.98-2.03(m, 4H), 2.14(m, 3H), 2.20-2.25(m, 2H), 2.34-2.40(m, 2H), 6.91(br.s, 1H), 7.17-7.34(m, 5H)
B-65		400MHz(d6-DMSO)1.62 (s, 6H), 1.96 (s, 6H), 2.02 (s, 3H), 3.14 (s, 2H), 4.44-4.47 (m, 2H), 7.23-7.36 (m, 5H), 8.16 (s, 1H), 8.21 (s, 2H)
B-66		400MHz(d6-DMSO)1.62 (s, 6H), 1.97 (s, 6H), 2.03 (s, 3H), 2.42-2.50 (m, 3H), 3.22-3.27 (m, 2H), 4.52-4.55 (m, 2H), 7.23-7d6-DMSO/400MHz

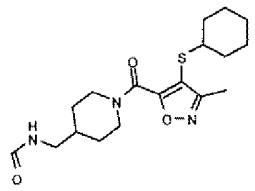
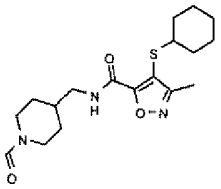
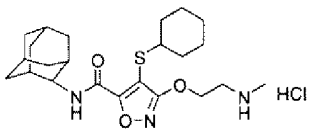
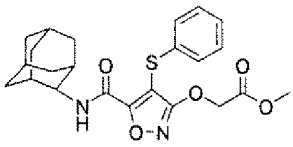
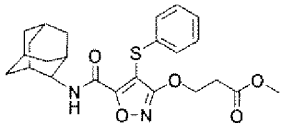
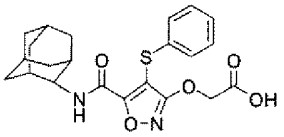
[表17]

化合物番号	構造式	NMR (CDCl3 or d6-DMSO) 、MS or m.p.
B-67		400MHz(d6-DMSO)1.28-2.03 (m, 20H), 2.70-2.84 (m, 2H), 3.16-3.25 (m, 2H), 4.08 (d, J = 6.6Hz, 2H), 7.23-7.36 (m, 5H), 8.17 (s, 1H), 8.80 (brs, 1H)
B-68		DMSO-d6 δ 1.38-2.07 (m, 14H), 3.17 (s, 2H), 3.96-4.06 (m, 1H), 4.42-4.53 (m, 2H), 7.16-7.40 (m, 5H), 8.16-8.55 (m, 3H).
B-69		DMSO-d6 δ 1.38-1.95 (m, 12H), 2.44 (s, 2H), 2.60 (s, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.94-4.02 (m, 1H), 4.53-4.58 (m, 2H), 7.16-7.39 (m, 5H), 8.51 (d, J= 7.2 Hz, 1H), 9.02 (brs, 1H).
B-70		DMSO-d6 δ 1.25-2.05 (m, 14H), 2.70-2.84 (m, 2H), 3.10-3.23 (m, 2H), 3.57 (s, 4H), 3.97-4.03 (m, 1H), 4.11 (d, J=6.4 Hz, 2H), 7.23-7.38 (m, 5H), 8.50 (d, J= 6.8 Hz, 1H), 8.70 (brs, 1H), 9.05 (brs, 1H).
B-71		300MHz(d6-DMSO)1.15-1.20 (m, 4H), 1.55 (m, 1H), 1.65 (s, 7H), 1.80-1.90 (m, 2H), 2.02 (s, 9H), 3.20-3.30 (m, 3H), 4.48-4.56 (m, 2H), 8.05 (s, 1H), 8.40 (s, 2H)
B-72		400MHz (DMSO) 1.17-1.99 (m, 24H), 3.27 (br, 3H), 4.05 (d, J = 6.4Hz, 1H), 4.52 (t, J = 5.2Hz, 2H), 8.41 (br, 3H), 8.46 (d, J = 7.6Hz, 1H)

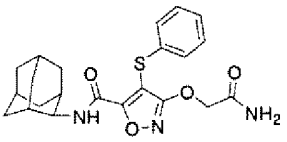
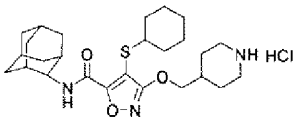
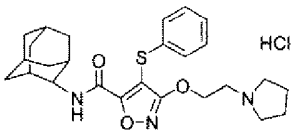
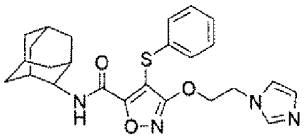
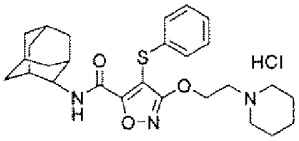
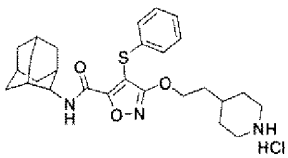
[表18]

化合物番号	構造式	NMR (CDCl3 or d6-DMSO) 、MS or m.p.
B-73		300MHz(CDCl3)1.22-1.97(m,16H)2.34(s,3H)2.77-3.13(m,4H)3.58(d,J=12.9Hz,1H)4.72(d,J=12.9Hz,1H)
B-74		300MHz(CDCl3)0.88-2.27(m,11H)2.33(s,3H)3.14-3.29(m,3H)3.53-3.82(m,3H)
B-75		300MHz(CDCl3)1.24-2.17(m,16H)2.36(s,3H)2.64-2.72(m,2H)2.99-3.06(m,1H)3.24(d,J=12Hz,2H)3.36-3.44(m,2H)7.62(s,1H)
B-76		300MHz(CDCl3)1.23-2.05(m,13H)2.32(s,3H)3.2(bs,1H)3.49-3.84(m,4H)4.02-4.09(m,2H)5.05-5.15(m,2H)
B-77		300MHz(CDCl3)1.24-1.97(m,13H)2.35(s,3H)2.79-2.94(m,4H)3.06-3.18(m,2H)3.48-3.58(m,2H)3.71-4.92(m,4H)
B-78		300MHz(CDCl3)1.21-2.07(m,16H)20.6(s,3H)2.61-2.67(m,1H)2.83-3.05(m,4H)3.41-3.49(m,1H)4.21(bs,1H)7.96(d,J=7.5Hz,1H)

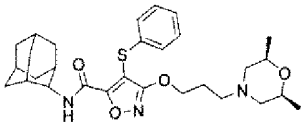
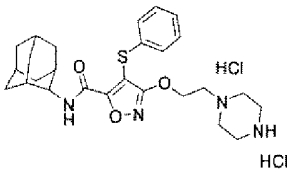
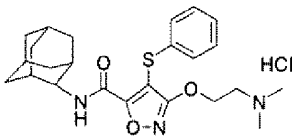
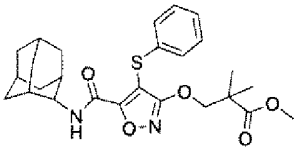
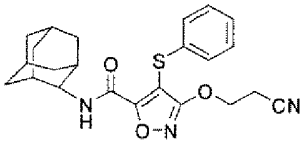
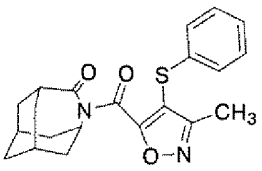
[表19]

化合物番号	構造式	NMR (CDCl3 or d6-DMSO) 、MS or m.p.
B-79		300MHz(CDCl3)1.24-1.89(m,16H)2.34(s,3H)2.77-3.28(m,4H)3.57(d,J=15.6Hz,1H)4.69(d,J=15.6Hz,1H)5.65(s,1H)8.22(s,1H)
B-80		300MHz(CDCl3)1.17-2.03(m,16H)2.35(s,3H)2.57-2.69(m,2H)2.98-3.14(m,2H)3.32-3.47(m,2H)3.36-3.44(m,2H)3.66(d,J=12.9Hz,1H)4.45(d,J=12.9Hz,1H)7.65(bs,1H)8.03(s,1H)
B-81		400MHz (DMSO) 1.16-2.00 (m, 24H), 2.63 (s, 3H), 3.20 (br, 1H), 3.48 (br, 2H), 4.05 (d, J = 6.8Hz, 1H), 4.60 (t, J = 4.8Hz, 2H), 8.46 (d, J = 7.2Hz, 1H), 9.33 (br, 2H)
B-82		300MHz(d6-DMSO)1.48-1.52 (m, 2H), 1.68-1.95 (m, 12H), 3.68 (s, 3H), 3.99-4.02 (m, 1H), 4.99 (s, 2H), 7.23-7.35 (m, 5H), 8.61 (d, J = 6.6Hz, 1H)
B-83		300MHz(d6-DMSO)1.2-1.94 (m, 14H), 2.75 (t, J = 6 Hz, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.98-4.00 (m, 1H), 4.45 (t, J = 6 Hz, 2H), 7.19-7.34 (m, 5H), 8.52 (d, J = 7.2Hz, 1H)
B-84		300MHz(d6-DMSO)1.02-1.94 (m, 14H), 3.98-4.00 (m, 1H), 4.86 (s, 2H), 7.20-7.34 (m, 5H), 8.60 (d, J = 7.2Hz, 1H), 13.28 (brs, 1H)

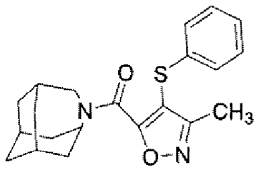
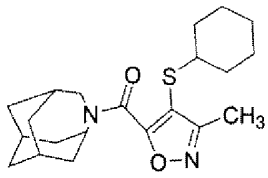
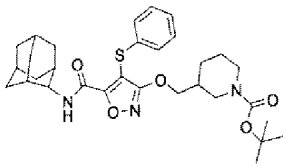
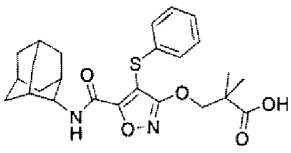
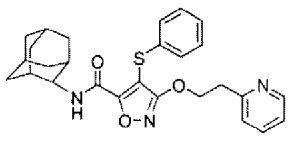
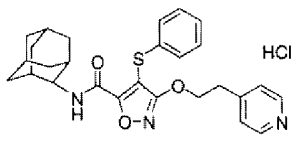
[表20]

化合物番号	構造式	NMR (CDCl3 or d6-DMSO) 、MS or m.p.
B-85		400MHz (DMSO)1.48-1.88 (m, 14H), 3.99-4.03 (m, 1H), 4.70 (s, 2H), 7.07-7.34 (m, 7H), 8.53 (d, J = 7.2Hz, 1H)
B-86		300MHz (DMSO) 1.00-2.20 (m, 29H), 2.84-2.96 (m, 2H), 3.11 (br, 1H), 3.27 (br, 2H), 4.02-4.05 (m, 1H), 4.19 (d, J = 6.6Hz, 2H), 8.43 (d, J = 7.2Hz, 1H), 8.68 (br, 1H), 8.99 (br, 1H)
B-87		300MHz(CDCl3)1.20-1.30 (m, 4H), 1.60-2.00 (m, 14H), 2.48-2.60 (m, 4H), 2.87 (t, J=5.7Hz, 2H), 4.25 (m, 1H), 4.47 (t, J=5.4Hz, 2H), 7.22-7.56 (m, 5H, 7.70 (d, J=8.1Hz, 1H)
B-88		300MHz(CDCl3)1.60-2.20 (m, 14H), 4.24 (m, 1H), 4.28 (t, J=5.1Hz, 2H), 4.54 (t, J=5.1Hz, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.22-7.33 (m, 5H), 7.51 (s, 1H), 7.70 (d, J=8.1Hz, 1H)
B-89		300MHz(d6-DMSO)1.20-1.30 (m, 2H), 1.50-1.98 (m, 18H), 2.65-2.80 (m, 2H), 3.10-3.20 (m. 2H), 3.38-3.42 (m, 2H), 4.00 (m, 1H), 4.68 (s, 2H), 7.22-7.38 (m, 2H), 7.52-7.68 (m, 3H), 8.57 (d, J=7.2Hz, 1H)
B-90		400MHz(d6-DMSO)1.09-1.91 (m, 20H), 2.62-2.67 (m, 2H), 3.13-3.16 (m, 2H), 3.98-4.02 (m, 1H), 4.26-4.29 (m, 2H), 7.23-7.36 (m, 5H), 8.50 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.61-8.86 (brs, 1H)

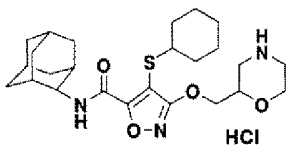
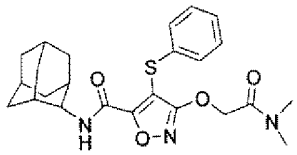
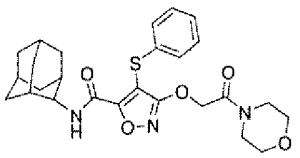
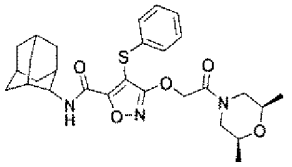
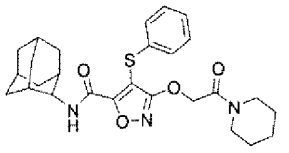
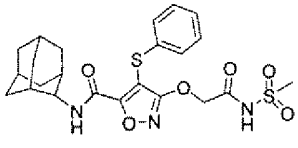
[表21]

化合物番号	構造式	NMR (CDCl3 or d6-DMSO) 、MS or m.p.
B-91		400MHz(d6-DMSO)1.01 (d, J = 2.0 Hz, 6H), 1.43-1.52 (m, 4H), 1.69-1.91 (m, 14H), 2.11 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.56 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.45-3.49 (m, 2H), 3.98-4.02 (m, 1H), 4.25 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 7.22-7.35 (m, 5H), 8.50 (d, J = 7.2 Hz, 1H)
B-92		400MHz(d6-DMSO)1.49-1.91 (m, 14H), 2.23-2.34 (m, 4H), 2.61 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.69-2.70 (m, 4H), 3.45-3.81 (brs, 3H), 4.33 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 7.22-7.35 (m, 5H), 8.51 (d, J = 7.2 Hz, 1H)
B-93		300MHz(d6-DMSO)1.45-1.58 (m, 2H), 1.65-1.95 (m, 12H), 2.60 (s,6H), 3.44 (t, J=4.6Hz, 2H), 4.01 (d, J=7.7Hz, 1H), 4.65 (t, J=4.8Hz, 2H), 7.20-7.38 (m, 5H), 8.56(d,J=7.2Hz, 1H)
B-94		300MHz(d6-DMSO)1.05 (s, 6H), 1.50-1.99 (m, 14H), 3.50 (s, 3H), 4.02-4.04 (m, 1H), 4.22 (s, 2H), 7.22-7.35 (m, 5H), 8.54 (d, J = 6.9Hz, 1H)
B-95		300MHz(CDCl3)1.58-2.00 (m, 14H), 2.78 (t, J=6.3Hz, 2H), 4.26 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.49 (t, J=6.3Hz, 2H), 7.30-7.35 (m, 5H), 7.72 (d, J=8.4Hz, 1H)
B-96		300MHz(CDCl3); 1.60-2.14 (m, 12H), 2.10 (s, 3H), 2.88 (t,J=6.3Hz,1H), 4.96 (brs,1H), 7.1-7.3(m, 5H)

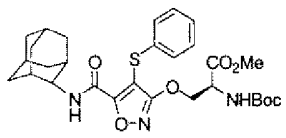
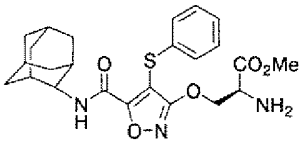
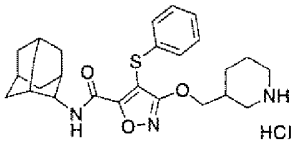
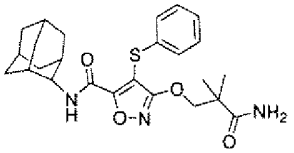
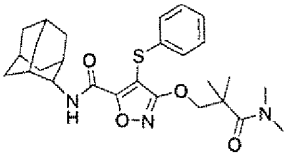
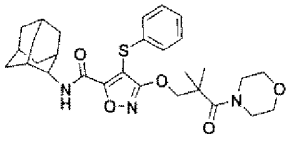
[表22]

化合物番号	構造式	NMR (CDCl3 or d6-DMSO) 、MS or m.p.
B-97		300MHz(CDCl3); 1.42-2.06 (m, 10H), 2.36 (brs, 1H), 3.43 (d,J=3.9Hz, 1H),3.73 (d,J=3.6Hz, 2H),3.90 (t,J=5.1Hz,1H), 4.98(brs,1H),7.1-7.4(m, 5H)
B-98		300MHz(CDCl3); 1.20-1.38 (m, 4H), 1.46-1.8 (m, 8H), 1.86-2.05(m,1H),2.20(brs,1H), 2.33(s,3H),2.39(brs,1H),2.96(brs,1H),3.44(d,J=3.6Hz,1H),3.75(d,J=3.6Hz,1H), 3.84(t,J=5.4Hz,1H),5.02(brs, 1H)
B-99		400MHz(d6-DMSO)0.91-1.99 (m, 29H), 2.71-2.76 (m, 1H), 3.65-3.77 (m, 2H), 4.00-4.02 (m, 1H), 4.10 (d, J=6.4Hz, 1H), 7.23-7.55 (m, 5H), 8.52 (d, J = 9.2 Hz, 1H)
B-100		400MHz(d6-DMSO)1.02 (s, 6H), 1.51-1.97 (m, 14H), 4.01-4.02 (m, 1H), 4.21 (s, 3H), 7.23-7.34 (m, 5H), 8.51 (d, J = 7.2Hz, 1H), 12.02-12.64 (brs, 1H)
B-101		300MHz(CDCl3)1.60-2.00 (m, 14H), 3.20 (t, J=6.6Hz, 2H), 4.22 (m, 1H), 4.67 (t, J=6.3Hz, 2H), 7.02-7.30 (m, 7H), 7.49 (dd, J=2.1, 7.8Hz, 1H), 7.69 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.49 (d, J=4.2Hz, 1H)
B-102		300MHz(d6-DMSO)1.44-1.58 (m, 2H), 1.68-1.95 (m, 14H), 3.28 (t, J=5.7Hz, 2H), 4.00 (d, J=7.5Hz, 1H), 4.63 (t, J=6.0Hz, 2H), 7.06-7.15 (m, 2H), 7.20-7.28 (m, 3H), 7.78 (d, J=6.3Hz, 1H), 8.52 (d, J=7.2Hz, 1H), 8.70 (d, J=6.3Hz, 2H)

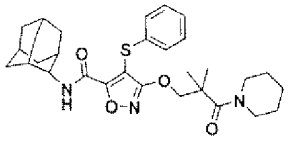
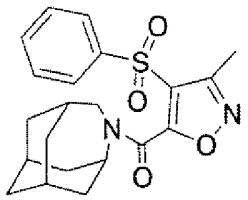
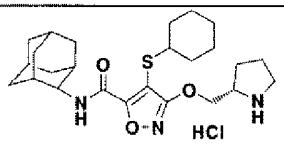
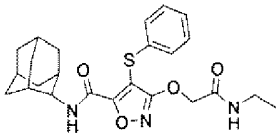
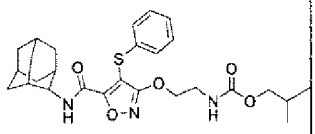
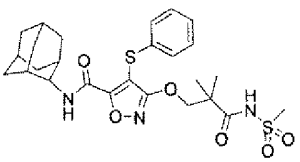
[表23]

化合物番号	構造式	NMR (CDCl3 or d6-DMSO) 、MS or m.p.
B-103		300MHz(d6-DMSO)1.15-1.21(m, 2H), 1.46-1.56(m, 2H), 1.67-1.98(m, 10H), 2.65-2.73(m, 1H), 2.81-2.90(m, 1H), 3.10-3.20(m, 2H), 3.65-3.73(m, 1H), 3.92-4.05(m, 3H), 4.27-4.38(m, 2H), 7.26-7.36(m, 5H), 8.53(d,J=6.6Hz, 1H), 9.19(br, 2H)
B-104		400MHz(d6-DMSO)1.47-1.99 (m, 14H), 2.82 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 3.98-4.04 (m, 1H), 5.06 (s, 2H), 7.22-7.33 (m, 5H), 8.55 (d, J = 7.8 Hz, 1H)
B-105		400MHz(d6-DMSO)1.16-1.99 (m, 14H), 3.32-3.41 (m, 4H), 3.51-3.55 (m, 4H), 3,96-4.00 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 7.18-7.33 (m, 5H), 8.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H)
B-106		400MHz(d6-DMSO)0.93-1.99 (m, 20H), 2.23-2.31 (m, 1H), 2.50-2.67 (m, 1H), 3.42-3.60 (m, 3H), 3,98-4.06 (m, 1H), 4.13-4.16 (m, 1H), 5.02 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 5.18 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 7.20-7.33 (m, 5H), 8.55 (d, J = 6.8 Hz, 1H)
B-107		400MHz(d6-DMSO)1.11-1.99 (m, 20H), 3.32-3.43 (m, 4H), 3.98-4.02 (m, 1H), 5.07 (s, 2H), 7.22-7.33 (m, 5H), 8.55 (d, J = 7.2 Hz, 1H)
B-108		400MHz(d6-DMSO)1.16-1.99 (m, 14H), 3.24 (s, 3H), 3.98-4.02 (m, 1H), 4.91 (s, 2H), 7.17-7.35 (m, 5H), 8.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H)

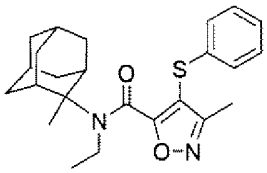
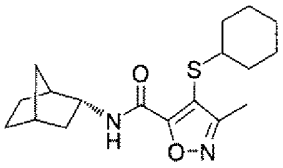
[表24]

化合物番号	構造式	NMR (CDCl3 or d6-DMSO) 、MS or m.p.
B-109		300MHz(CDCl3)1.46 (s, 9H), 1.60-2.00 (m, 14H), 3.66 (s, 3H), 4.26 (d, J=7.2Hz, 1H), 4.43 (dd, J=3.0,10.8Hz, 1H), 4.65-4.68 (m, 2H), 4.95 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.30-7.40 (m, 5H), 7.61 (d, J=7.5Hz, 1H)
B-110		300MHz(CDCl3)1.60-2.00 (m, 14H), 3.67 (s, 3H), 3.89 (s, 1H), 4.13 (d, J=7.5Hz, 1H), 4.56 (d, J=3.3Hz, 2H), 7.30 (3, 5H), 7.64 (d, J=8.4Hz, 1H)
B-111		400MHz(d6-DMSO)1.5-1.99 (m, 20H), 2.13-2.16 (m, 1H), 3.02-3.19 (m, 2H), 3.96-4.03 (m, 1H), 4.14-4.17 (m, 2H), 7.22-7.38 (m, 5H), 8.50 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.80-8.89 (brs, 1H)
B-112		400MHz(d6-DMSO)0.99 (s, 6H), 1.50-1.99 (m, 14H), 4.00-4.02 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.23-7.35 (m, 5H), 8.50 (d, J = 6.8Hz, 1H)
B-113		400MHz(d6-DMSO)1.09 (s, 6H), 1.50-1.99 (m, 14H), 2.88 (s, 6H), 4.00-4.04 (m, 1H), 4.22 (s, 2H), 7.24-7.34 (m, 5H), 8.51 (d, J = 6.8Hz, 1H)
B-114		400MHz(d6-DMSO)1.09 (s, 6H), 1.50-1.99 (m, 14H), 3.45-3.52 (m, 8H), 4.00-4.02 (m, 1H), 4.22 (s, 2H), 7.22-7.33 (m, 5H), 8.50 (d, J = 6.8Hz, 1H)

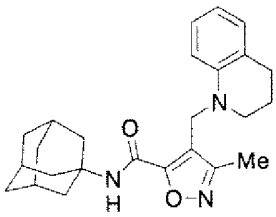
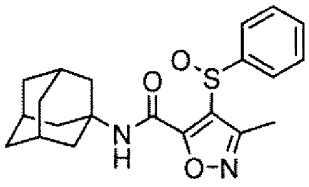
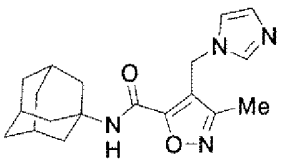
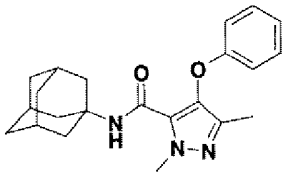
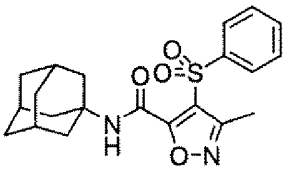
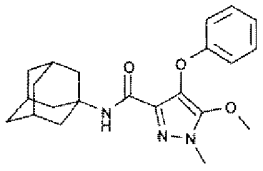
[表25]

化合物番号	構造式	NMR (CDCl3 or d6-DMSO) 、MS or m.p.
B-115		400MHz(d6-DMSO)1.08 (s, 6H), 1.24-1.99 (m, 20H), 3.42-3.50 (m, 4H), 4.00-4.02 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 7.22-7.34 (m, 5H), 8.50 (d, J = 6.4Hz, 1H)
B-116		400MHz (*d6*-DMSO); 1.42-1. 99 (m, 12H), 2. 25 (brs, 1H), 2. 33 (s, 3H), 3. 37 (d, J=3.6Hz, 1H), 3. 65 (d, J=3.6Hz, 1H), 3.75(brs, 1H), 7.69-7.72(m, 2H), 7.78-7.82 (m, 1H), 8.01-8.04(m, 2H)
B-117		300MHz(d6-DMSO)1.44-2.04(m, 14H), 2.96-3.05(m, 1H), 3.09-3.17(m, 1H), 3.82-3.94(m, 1H), 3.96-4.04(m, 1H), 4.40-4.53(m, 2H), 7.24-7.38(m, 5H), 8.54(d,J=7.2Hz, 1H), 9.19(br, 2H)
B-118		400MHz(d6-DMSO)1.01 (t, *J* = 7.2Hz, 3H), 1.48-1.99 (m, 14H), 3.04-3.13 (m, 2H), 3.98-4.00 (m, 1H), 4.70 (s, 2H), 7.21-7.34 (m, 5H), 8.53 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H)
B-119		400MHz(d6-DMSO)0.85 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.48-1.90 (m, 15H), 3.30-3.34 (m, 2H), 3.70 (d, J = 6.8Hz, 2H), 3.99-4.00 (m, 1H), 4.26 (t, J = 5.2Hz, 2H), 7.14-7.34 (m, 6H), 8.48 (d, J = 6.8Hz, 1H)
B-120		400MHz(d6-DMSO)1.06 (s, 6H), 1.50-1.95 (m, 14H), 3.12 (s, 3H), 3.98-4.04 (m, 1H), 4.32 (s, 2H), 7.23-7.35 (m, 5H), 8.51 (d, J = 7.8Hz, 1H), 11.50 (brs, 1H)

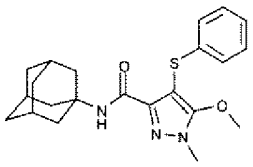
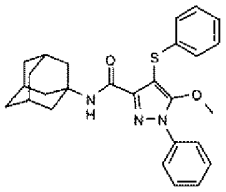
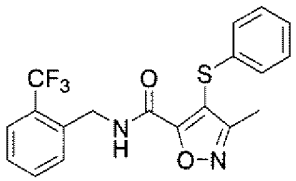
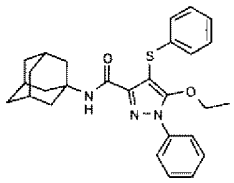
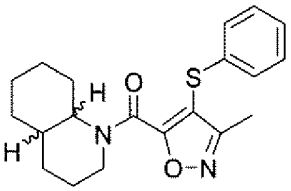
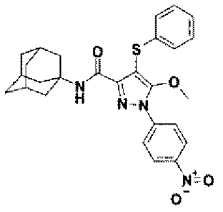
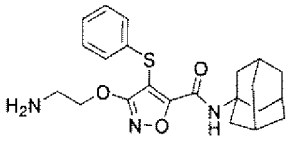
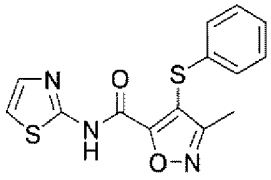
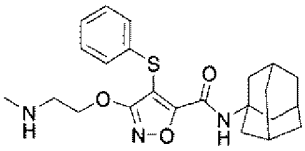
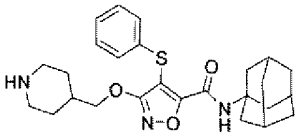
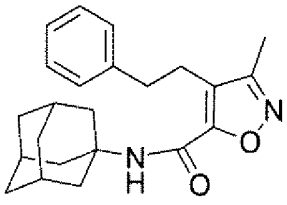
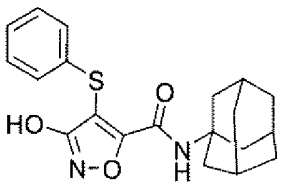
[表26]

化合物番号	構造式	NMR (CDCl3 or d6-DMSO)、MS or m.p.
B-121		400MHz (DMSO) 1.08 (t, J = 6.8Hz, 3H), 1.37 (d, J = 12.0Hz, 1H), 1.52-2.00 (m, 16H), 2.15 (s, 3H), 3.19 (br, 2H), 7.16-7.38 (m, 5H)
B-122		400MHz (DMSO) 1.03-1.11 (m, 1H), 1.22-1.97 (m, 17H), 2.18 (br, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.40 (br, 1H), 3.10 (br, 1H), 4.09 (bmr, 1H), 8.67 (d, J = 6.4Hz, 1H)

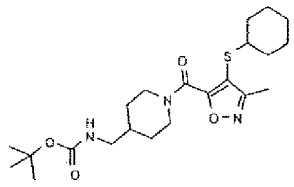
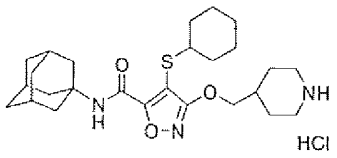
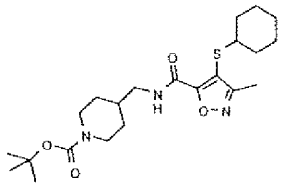
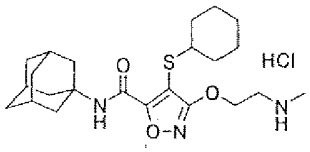
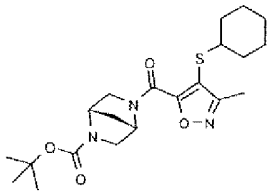
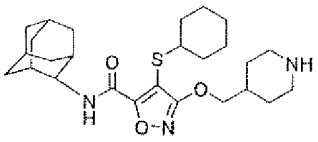
[表27]

化合物番号	構造式	化合物番号	構造式
B-123		B-126	
B-124		B-127	
B-125		B-128	

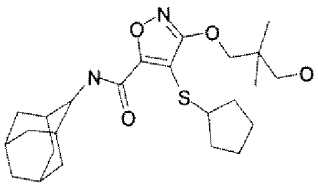
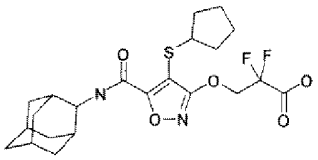
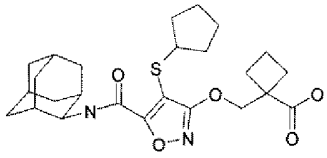
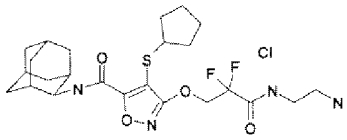
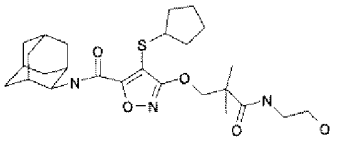
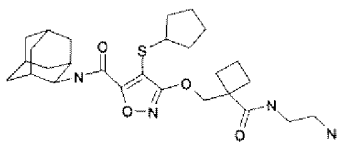
[表28]

化合物番号	構造式	化合物番号	構造式
B-129		B-135	
B-130		B-136	
B-131		B-137	
B-132		B-138	
B-133		B-139	
B-134		B-140	

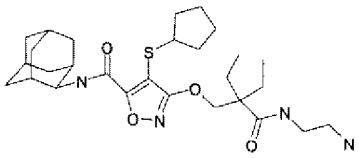
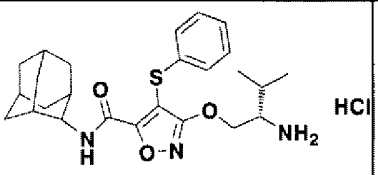
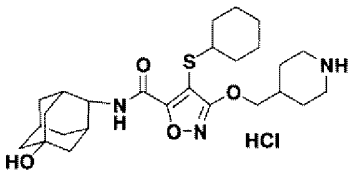
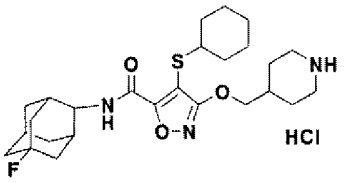
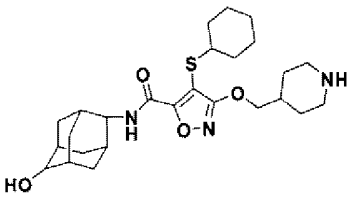
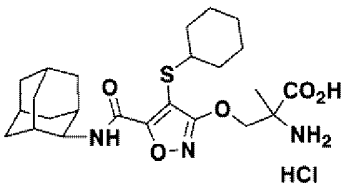
[表29]

化合物番号	構造式	化合物番号	構造式
B-141		B-145	
B-142		B-146	
B-143			
B-144			

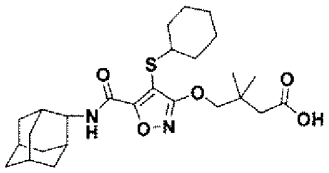
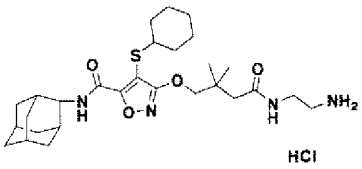
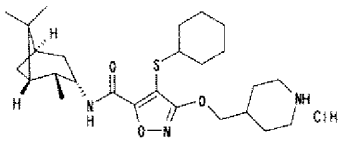
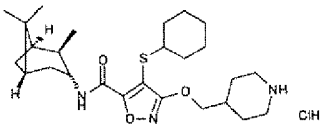
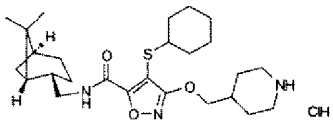
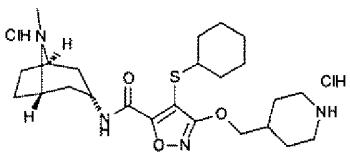
[表30]

化合物番号	構造式	NMR(CDCl3 or d6-DMSO)
C-1		(CDCl3); 1.03 (s, 6H), 1.59-2.01(m, 22H), 3.47 (s, 2H), 3.60 (m, 1H), 4.20 (s,2H), 4.30 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 8.10 (d, J = 8.1 Hz, 1H)
C-2		(DMSO-d6); 1.44-2.04 (m,22H), 3.79(m, 1H), 4.03(m, 1H), 4.88 (t, J = 13.8Hz, 2H), 8.47 (d, J = 7.5Hz, 1H)
C-3		(DMSO-d6); 1.44-2.04 (m,22H), 3.81(m, 1H), 4.03(m, 1H), 4.33 (s, 2H), 8.44 (d, J = 6.9Hz, 1H)
C-4		(DMSO-d6); 1.44-2.04 (m,22H), 2.73-2.95 (m, 2H), 3.40-4.05 (m, 2H), 4.03(d, J = 6.9Hz, 1H), 4.89 (t, J = 13.8Hz, 2H), 8.11 (br s, 2H), 8.46 (d, J = 7.2Hz, 1H), 9.26(m, 1H)
C-5		(DMSO-d6); 1.20 (m, 6H), 1.39-1.99(m, 26H), 3.09-3.16 (m, 2H), 3.36-3.56 (m, 2H), 3.55(m, 1H), 4.03 (d, 1H, J = 9.0Hz), 4.64 (t, J = 5.4Hz, 1H), 7.65(m, 1H), 8.40 (d, J = 7.2 Hz, 1H)
C-6		(DMSO-d6); 1.35-1.98 (m, 22H), 2.52-2.57 (m, 2H), 3.03-3.09 (m, 2H), 3.50-3.57 (m, 1H), 4.03 (d, J = 9.0Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 7.73(m, 1H), 8.40 (d, J = 7.2 Hz, 1H)

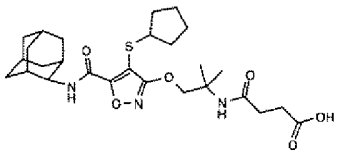
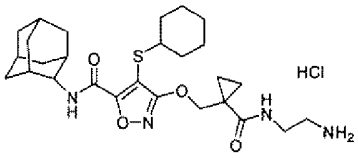
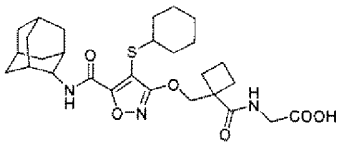
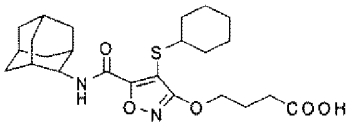
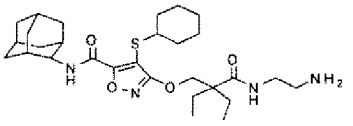
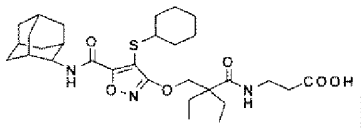
[表31]

化合物番号	構造式	NMR(CDCl3 or d6-DMSO)
C-7		(DMSO-d6); 0.73-0.79 (m, 6H), 1.39-1.99(m, 26H), 2.52-2.57 (m, 2H), 3.06-3.09 (m, 2H), 3.53 (m, 1H), 4.03 (d, 1H, J = 9.0Hz), 4.33 (s, 2H), 7.73(m, 1H), 8.43 (d, J = 7.2 Hz, 1H)
C-8		(DMSO-d6);0.79(d,J=6.9Hz,3H), 0.88(d,J=6.9Hz,3H), 1.47-1.56(m,2H), 1.67-1.95(m,12H), 3.19-3.26(m,1H), 3.98-4.03(m,1H), 4.34-4.49(m,2H), 7.25-7.36(m,5H), 8.15-8.37(br,2H), 8.54(d,J=7.2Hz,1H)
C-9		(DMSO-d6); 1.15-2.20(m,28H), 2.86-2.95(m,2H), 3.04-3.16(m,1H), 3.22-3.35(m,2H), 3.92-3.98(m,1H), 4.19(d,J=6.3Hz,2H), 4.50(br.s,1H), 8.39(d,J=7.2Hz,1H)
C-10		(DMSO-d6); 1.14-2.25(m,28H), 2.84-2.96(m,2H), 3.04-3.16(m,1H), 3.25-3.32(m,2H), 3.98-4.05(m,1H), 4.18(d,J=6.3Hz,2H), 8.44(d,H=7.2Hz,1H)
C-11		(DMSO-d6); 1.11-2.21(m,27H), 2.40-2.47(m,2H), 2.90-2.98(m,2H), 3.06-3.20(m,1H), 3.62-3.68(m,1H), 3.93-4.00(m,1H), 4.11(d,J=6.0Hz,2H), 4.64-4.68(br,1H), 8.43(d,J=7.2Hz,1H)
C-12		(DMSO-d6);1.14-2.02(m,27H), 3.12-3.24(m,1H), 4.01-4.08(m,1H), 4.59(s,2H), 8.47(d,J=7.2Hz,1H)

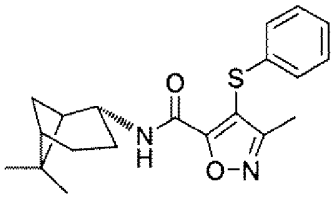
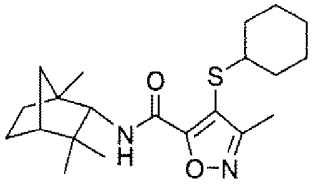
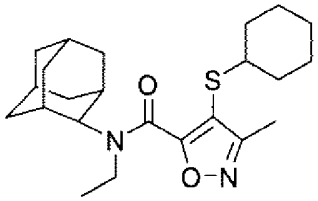
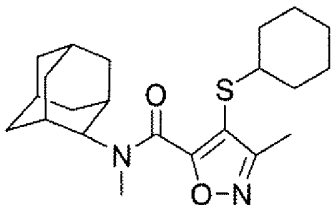
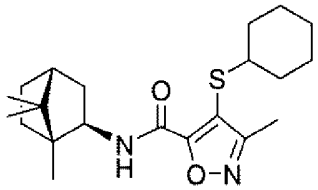
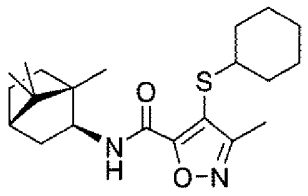
[表32]

化合物番号	構造式	NMR(CDCl3 or d6-DMSO)
C-13		(CDCl3); 1.15-2.05(m,24H), 1.18(s,6H), 2.47(s,2H), 3.09-3.17(m,1H), 4.18(s,1H), 4.25-4.32(m,1H), 8.16(d,J=8.1Hz,1H)
C-14		(DMSO-d6);1.06(s,6H), 1.18-2.03(m,24H), 2.19(s,2H), 2.83(t,J=6.3Hz,2H), 3.08-3.20(m,1H), 3.25-3.32(m,2H), 4.01-4.07(m,1H), 4.15(s,2H), 7.82-7.94(br,2H), 8.19(t,J=5.4Hz,1H), 8.42(d,J=7.8Hz,1H)
C-15		(DMSO-d6); 1.03(s,3H),1.04(d,J=7.2Hz,3H),1.22(s,3H),1.11-2.43(m,25H),2.88-2.96(m,2H)3.20(m,1H),3.28(bs,1H),4.18(d,J=6.6Hz,2H)4.22-4.31(m,1H),8.70(bs,1H),8.79(d,J=8.4Hz,1H),8.99(bs,1H)
C-16		(DMSO-d6); 1.03(s,3H),1.04(d,J=7.2Hz,3H),1.22(s,3H),1.13-2.43(m,25H),2.80-3.00(m,2H)3.20(m,1H),3.29(bs,1H),4.18(d,J=6.3Hz,2H)4.22-4.31(m,1H),8.56(bs,1H),8.79(d,J=8.4Hz,1H),8.86(bs,1H)
C-17		(DMSO-d6); 1.04(s,3H),1.17(s,3H),1.19-2.36(m,25H),2.82-3.00(m,2H)3.19-3.39(m,4H),4.18(d,J=6.3Hz,2H),8.58(bs,1H),8.72(t,J=6.0Hz,1H),8.90(bs,1H)
C-18		(CDCl3); 1.74(s,3H),1.19-3.96(m,30H)4.24(bs,2H),4.53(m,1H),8.05(d,J=8.7Hz,1H),9.54(bs,1H)9.81(bs,1H),12.15(bs,1H)

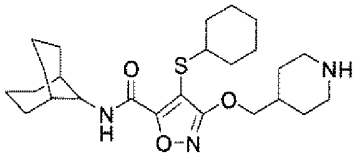
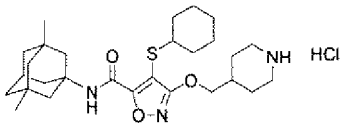
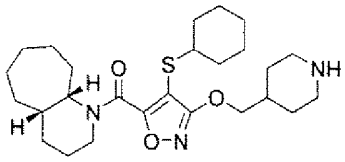
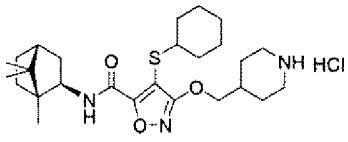
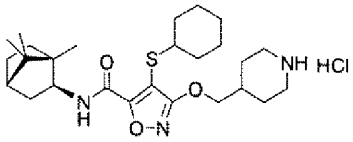
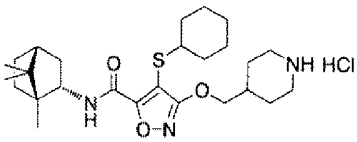
[表33]

化合物番号	構造式	NMR(CDCl3 or d6-DMSO)
C-19		(CDCl3); 1.27(s,6H),1.26-2.02(m,20H).2.49(m,2H)2.67(m,2H),3.56-3.59(m,1H)4.44(s,2H),4.27(d,J=6.0Hz,1H),5.98(s,1H),8.09(d,J=9.0Hz,1H),
C-20		(DMSO-d6) 0.93-0.96 (m,2H), 1.23-1.97 (m,26H), 2.84 (s,2H), 3.12 (m,1H), 3.35 (d, J = 4.5 Hz,2H), 4.04 (d, J = 7.5 Hz,1H), 4.45 (s,2H), 8.00 (t, J = 5.4 Hz,1H), 8.11 (br,3H), 8.40 (d, J=7.5 Hz,1H)
C-21		(CDCl3) 1.19-1.35 (m,4H), 1.62-2.10 (m,24H), 2.52 (m,2H), 3.09 (m,1H), 4.10 (d, J = 4.5 Hz,2H), 4.27 (d, J = 8.1 Hz,1H), 4.60 (s,2H), 6.60 (m,1H), 8.18 (d, J = 8.1 Hz,1H)
C-22		(CDCl3) 1.19-2.02 (m,24H), 2.14-2.23 (m,2H), 2.57 (t, J = 7.5 Hz,2H), 2.09-3.16 (m,1H), 4.28 (d, J = 8.1 Hz,1H), 4.41 (t, J= 6.0 Hz,2H), 8.13 (d, J = 8.1Hz,1H)
C-23		(CDCl3) 0.87-0.92 (m,6H), 1.26-1.36 (m,6H), 1.63-2.01 (m,22H), 2.89 (m,2H), 3.10 (m,1H), 3.38 (m,2H), 4.26 (m,1H), 4.45 (s,2H), 8.09 (d, J = 8.4 Hz,1H)
C-24		(CDCl3) 0.88 (t, J = 7.2 Hz,6H), 1.19-2.01 (m,28H), 2.61 (t, J = 4.8 Hz,2H), 3.08 (m,1H), 3.56 (m,2H), 4.27 (d, J = 7.8 Hz,1H), 4.42 (s,2H), 6.66 (m,1H), 8.16 (d, J = 7.8 Hz,1H)

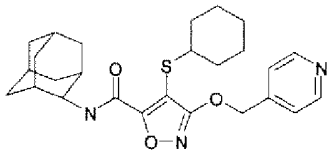
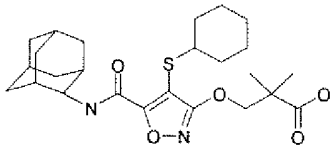
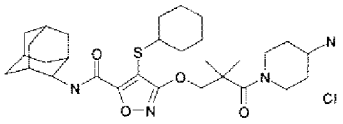
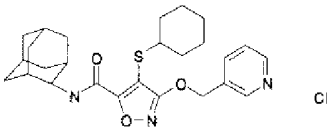
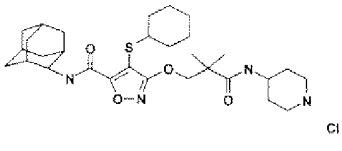
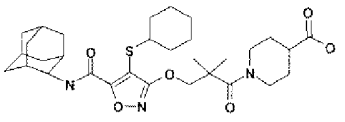
[表34]

化合物番号	構造式	NMR(CDCl3 or d6-DMSO)
C-25		(DMSO-d6); 0.97-1.02 (m, 4H), 1.12 (s, 3H), 1.68-1.80 (m, 2H), 1.87-1.93 (m, 2H), 2.09 (s, 4H), 2.18-2.31 (m, 2H), 4.30-4.35 (brm, 1H), 7.19-7.36 (m, 5H), 8.49 (d, J = 6.0Hz, 1H)
C-26		(DMSO-d6); 0.81 (s, 3H), 1.03-1.85 (m, 23H), 2.31 (s, 3H), 3.03 (brs, 1H), 3.68 (d, J = 9.2Hz, 1H), 8.11 (d, J = 9.6Hz,1H)
C-27		(DMSO-d6); 1.07-2.01 (m, 26H), 2.29 (brs 4H), 2.95 (brs, 1H), 3.40 (brs, 2H), 4.02 (brs, 1H)
C-28		(CDCl3); 1.21-2.09 (m, 23H), 2.28 (brs, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.92-3.00 (m, 1H), 3.10 (brs, 2H), 4.38 (brs, 1H)
C-29		(DMSO-d6); 0.82 (s, 3H), 0.86 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 1.10-1.26 (m, 7H), 1.50-1.60 (m, 2H), 1.63-1.82 (m, 8H), 2.29 (s, 3H), 3.05 (brs, 1H), 3.91-3.97 (m, 1H), 8.04 (d, J = 8.0Hz, 1H)
C-30		(DMSO-d6); 0.82 (s, 3H), 0.86 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 1.10-1.26 (m, 7H), 1.50-1.60 (m, 2H), 1.63-1.82 (m, 8H), 2.29 (s, 3H), 3.05 (brs, 1H), 3.91-3.97 (m, 1H), 8.04 (d, J = 8.0Hz, 1H)

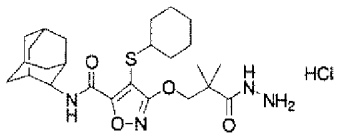
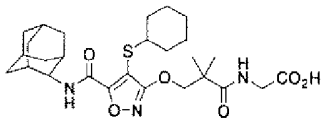
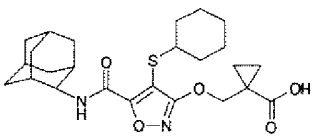
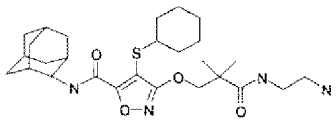
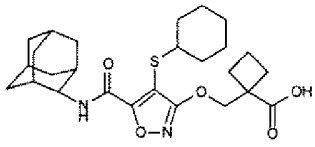
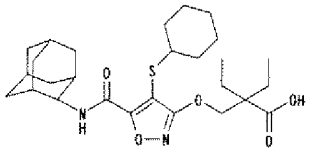
[表35]

化合物番号	構造式	NMR(CDCl3 or d6-DMSO)
C-31		(DMSO-d6); 1.09-1.89 (m, 29H), 2.43-2.50 (m, 2H), 2.94 (d, J = 8.4Hz, 2H), 3.13 (brm, 1H), 3.86 (d, J = 6.4Hz, 1H), 4.12 (d, J = 6.4Hz, 2H), 8.35 (d, J = 6.8Hz, 1H)
C-32		(DMSO-d6); 0.84 (s, 6H), 1.14-2.12 (m, 28H), 2.12 (brs, 2H), 2.86-2.93 (m ,2H), 3.11 (brs, 1H), 3.27-3.32 (m, 2H), 4.16 (d, J = 6.4Hz, 2H), 8.03 (s, 1H), 8.76 (brs, 1H), 9.06 (brs, 1H)
C-33		(DMSO-d6); 1.10-2.00 (m, 30H), 2.43-2.50 (m, 2H), 2.68 (t, J = 12.0Hz, 0.5H), 2.95 (d, J = 12.0Hz, 2H), 3.00-3.03 (m, 1H), 3.22 (d, J = 14.0Hz, 0.5H), 3.34-3.57 (m, 0.5H), 4.08-4.14 (m, 2.5H), 4.29 (d, J = 14.0Hz, 0.5H), 4.53-4.58 (m, 0.5H)
C-34		(DMSO-d6); 0.81 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 1.17-1.39 (m, 8H), 1.48-1.88 (m, 14H), 2.15 (brs, 1H), 2.86-2.91 (m, 2H), 3.13 (brs, 1H), 3.89-3.94 (d. J = 6.4Hz, 2H), 7.98 (d, J = 8.4Hz, 1H), 8.95 (brs, 1H), 9.21 (brs, 1H)
C-35		(DMSO-d6); 0.81 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 1.17-1.39 (m, 8H), 1.48-1.88 (m, 14H), 2.15 (brs, 1H), 2.86-2.91 (m, 2H), 3.13 (brs, 1H), 3.89-3.94 (d. J = 6.4Hz, 2H), 7.98 (d, J = 8.4Hz, 1H), 8.95 (brs, 1H), 9.21 (brs, 1H)
C-36		(DMSO-d6); 0.78 (s, 3H), 0.86 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 1.10-1.89 (m, 20H), 2.12-2.21 (brm, 2H), 2.86-2.93 (brm, 2H), 3.12 (brm, 1H), 3.27-3.32 (m, 2H), 4.18 (d, J = 6.4Hz, 2H), 4.25 (brs, 1H), 8.52 (d, J = 8.8Hz, 1H), 8.84 (brs, 1H), 9.13 (brs, 1H)

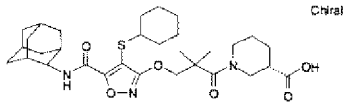
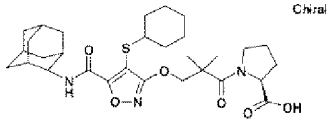
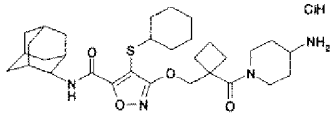
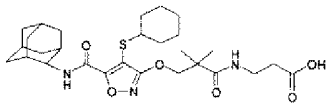
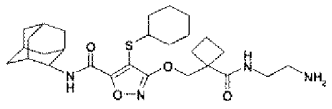
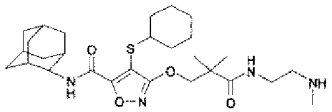
[表36]

化合物番号	構造式	NMR(CDCl3 or d6-DMSO)
C-37		(DMSO-d6); 1.11-1.34 (m, 5H), 1.50-2.00 (m, 19H), 3.14 (brs, 1H), 4.03 (brs, 1H), 5.44 (s, 2H), 7.45 (d, J = 5.2Hz, 2H), 8.45 (d, J = 6.8Hz, 1H), 8.62 (d, J = 4.8Hz, 2H)
C-38		(DMSO-d6); 1.23 (brs, 11H), 1.50-1.99 (m, 19H), 3.12 (brs, 1H), 4.04 (brs, 1H), 4.28 (s, 2H), 8.39 (d, J = 6.8Hz, 1H), 12.50 (s, 1H)
C-39		(DMSO-d6); 1.15-1.99 (m, 34H), 2.89 (t, J = 12.4Hz, 2H), 3.11 (brs, 1H), 3.34 (brs, 1H), 4.03 (brs, 1H), 4.30 (s, 4H), 8.23 (brs, 3H), 8.40 (d, J = 7.6Hz, 1H)
C-40		(DMSO-d6); 1.18-1.26 (m, 5H), 1.49-2.00 (m, 19H), 3.11 (brs, 1H), 4.03 (brs, 1H), 5.57 (s, 2H), 8.01 (dd, J = 5.6, 7.8Hz, 1H), 8.45 (d, J = 6.8Hz, 1H), 8.52 (d, J = 7.8Hz, 1H), 8.88 (d, J = 5.2Hz, 1H), 8.99 (s, 1H)
C-41		(DMSO-d6); 1.21-1.27 (m, 11H), 1.51-1.99 (m, 23H), 2.89-2.96 (brm, 2H), 3.10 (brs, 1H), 3.25 (d, J = 12.4Hz, 2H), 3.85 (brs, 1H), 4.03 (brs, 1H), 4.30 (s, 2H), 7.72 (d, J = 7.6Hz, 1H), 8.39 (d, J = 7.2Hz, 1H), 8.88 (brs, 2H)
C-42		(DMSO-d6); 1.15-1.99 (m, 34H), 2.95 (t, J = 11.7Hz, 2H), 3.10 (brs, 1H), 4.03 (d, J = 7.2Hz, 1H), 4.16 (d, J = 13.8Hz, 2H), 4.30 (s, 2H), 8.40 (d, J = 7.2Hz, 1H)

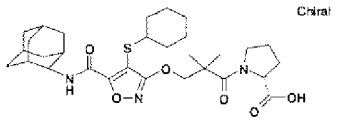
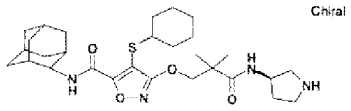
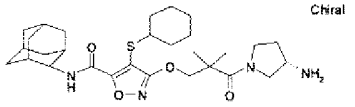
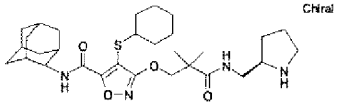
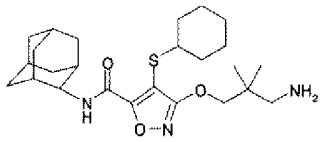
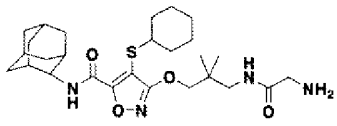
[表37]

化合物番号	構造式	NMR(CDCl3 or d6-DMSO)
C-43		(DMSO-d6); 1.20-1.30 (m, 11H), 1.52-2.00 (m, 19H), 3.10 (brs, 1H), 4.03 (d, J = 6.9Hz, 1H), 4.35 (s, 2H), 8.41 (d, J = 7.2Hz, 1H), 10.10 (brs, 3H), 11.00 (s, 1H)
C-44		(DMSO-d6); 1.24 (brs, 11H), 1.46-1.99 (m, 19H), 3.10 (brs, 1H), 3.73 (d, J =5.2Hz, 2H), 4.03 (brs, 1H), 4.28 (s, 2H), 8.03 (t, J = 5.2Hz, 1H), 8.38 (d, J = 7.2Hz, 1H), 12.51 (brs, 1H)
C-45		(DMSO-d6); 1.07-1.10 (m, 2H), 1.14-1.31 (m, 5H), 1.50-1.99 (m, 21H), 3.14 (brs, 1H), 4.04 (d, J = 6.0Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 8.39 (d, J = 7.2Hz, 1H), 12.48 (s, 1H)
C-46		(DMSO-d6); 1.11-1.27 (m, 11H), 1.50-1.99 (m, 19H), 2.56 (t, J = 6.4Hz, 2H), 3.04-3.09 (m, 3H), 4.03 (brs, 1H), 4.27 (s, 2H), 7.63 (brs, 1H), 8.39 (d, J = 7.2Hz, 1H)
C-47		(DMSO-d6); 1.08-1.28 (m, 5H), 1.50-2.09 (m, 23H), 2.37-2.43 (m, 2H), 3.10 (brs, 1H), 4.04 (d, J = 6.8Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 8.38 (s, J = 7.2Hz, 1H), 12.55 (s, 1H)
C-48		(DMSO-d6); 0.82 (t, J = 7.2Hz, 6H), 1.11-1.27 (m, 5H), 1.51-2.00 (m, 23H), 3.08 (brs, 1H), 4.04 (d, J = 7.2Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 8.40 (d, J = 7.2Hz, 1H), 12.66 (s,1H)

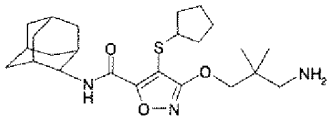
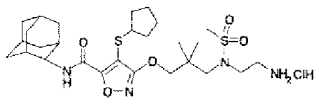
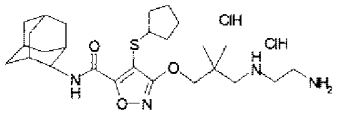
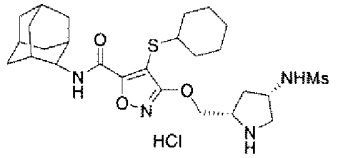
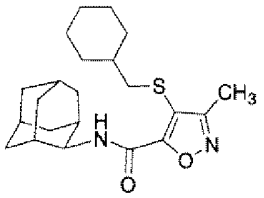
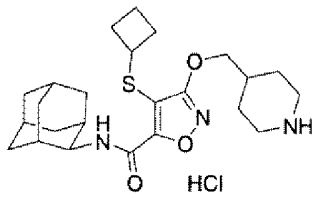
[表38]

化合物番号	構造式	NMR(CDCl3 or d6-DMSO)
C-49		(DMSO-d6); 1.16-199 (m, 34H), 2.27-2.33 (m, 1H), 2.83-2.89 (m, 2H), 3.12 (brs, 1H), 4.02-4.05 (brm, 1H), 4.16 (d, J = 12.8Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.37 (d, J = 12.8Hz, 1H), 8.38 (d, J = 7.2Hz, 1H), 12.39 (s, 1H)
C-50		(DMSO-d6); 1.16-2.04 (m, 34H), 3.11 (brs, 1H), 3.67 (brs, 1H), 3.74 (brs, 1H), 4.02-4.04 (m, 1H), 4.27 (d, J = 8.8Hz, 2H), 4.36 (d, J = 10.0Hz, 1H), 8.40 (d, J = 7.8Hz, 1H), 12.25 (s, 1H)
C-51		(DMSO-d6); 1.21-2.06 (m, 32H), 2.14 (brs, 2H), 2.42-2.47 (m ,2H), 2.62 (brs, 1H), 3.13 (brs, 2H), 3.24 (brs, 1H), 3.70 (brs, 1H), 4.03 (brs, 1H), 4.34 (brs, 1H), 4.50 (brs, 1H), 8.25 (brs, 3H), 8.42 (d, J = 7.2Hz, 1H)
C-52		(DMSO-d6); 1.19-1.27 (m, 11H), 1.50-1.99 (m, 19H), 2.39 (t, J = 7.2Hz, 2H), 3.10 (brs, 1H), 3.25-3.30 (m, 2H), 4.03 (brs, 1H), 4.25 (s, 2H), 7.77 (t, J = 5.6Hz, 1H), 8.39 (d, J = 7.2Hz, 1H), 12.17 (s, 1H)
C-53		(DMSO-d6); 1.11-2.03 (m, 28H), 2.33-2.40 (m, 2H), 2.58 (t, J = 6.4Hz, 2H), 3.07-3.12 (m, 3H), 4.03 (brs, 1H), 4.51 (s, 2H), 7.73 (t, J = 5.6Hz, 1H), 8.40 (d, J = 7.2Hz, 1H)
C-54		(DMSO-d6); 1.20-1.30 (m, 11H), 1.44-1.99 (19H), 2.25 (s, 3H), 2.50 (m, 2H), 3.05-3.14 (m, 3H), 4.03 (s, 1H), 4.26 (s, 2H), 7.62 (brs, 1H), 8.39 (d, J = 7.2Hz, 1H)

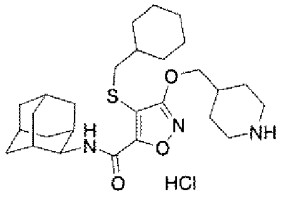
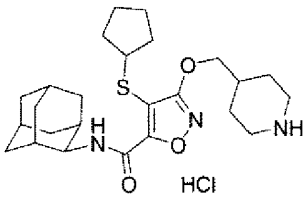
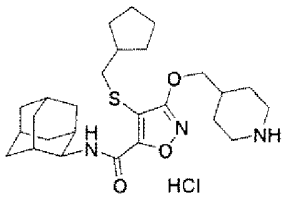
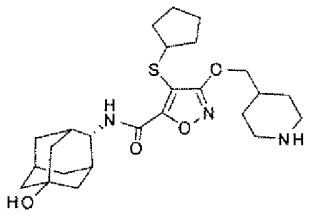
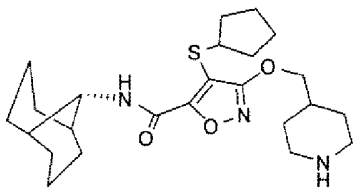
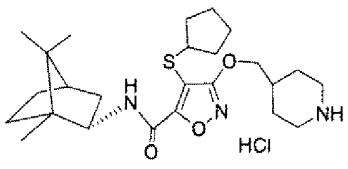
[表39]

化合物番号	構造式	NMR(CDCl3 or d6-DMSO)
C-55		(DMSO-d6); 1.16-2.04 (m, 34H), 3.11 (brs, 1H), 3.67 (brs, 1H), 3.74 (brs, 1H), 4.02-4.04 (m, 1H), 4.27 (d, J = 8.8Hz, 2H), 4.36 (d, J = 10.0Hz, 1H), 8.40 (d, J = 7.8Hz, 1H), 12.25 (s, 1H)
C-56		(DMSO-d6); 1.19-1.99 (m, 32H), 2.53-2.57 (m, 1H), 2.65-2.72 (m, 1H), 2.85-2.93 (m, 1H), 3.11 (s, 1H), 4.03 (brs, 1H), 4.13 (brs, 1H), 4.28 (s, 2H), 7.57 (d, J = 6.4Hz, 1H), 8.38 (d, J = 6.8Hz, 1H)
C-57		(DMSO-d6); 1.20-2.00 (m, 32H), 3.10 (brs, 1H), 3.28-3.70 (brm, 5H), 4.03-4.05 (brm, 1H), 4.32 (s, 2H), 8.40 (d, J = 7.2Hz, 1H)
C-58		(DMSO-d6); 1.20-1.99 (m, 34H), 2.68-2.82 (m, 2H), 2.99-3.12 (m, 3H), 4.03 (brs, 1H), 4.27 (s, 2H), 7.65 (t, J = 5.6Hz, 1H), 8.38 (d, J = 7.2Hz, 1H)
C-59		(DMSO-d6); 0.96 (s, 6H), 1.21-1.99 (m, 24H), 2.49 (s, 2H), 3.13 (brs, 1H), 4.05 (s, 3H), 8.38 (d, J = 7.2Hz, 1H)
C-60		(DMSO-d6); 0.96 (s, 6H), 1.19-1.99 (m, 24H), 3.10-3.20 (brm, 5H), 4.00 (s, 2H), 4.04 (s, 1H), 7.82 (brs, 1H), 8.41 (d, J = 7.2Hz, 1H)

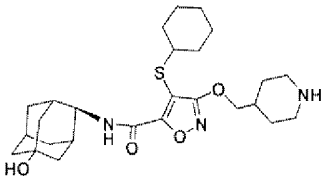
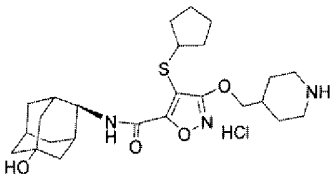
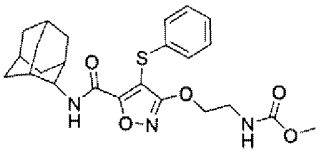
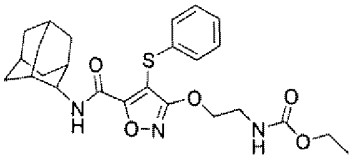
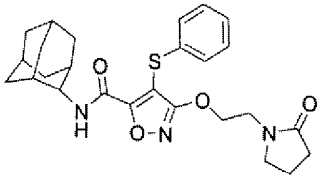
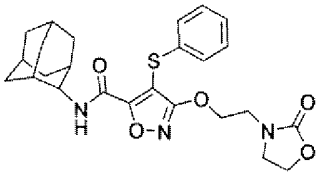
[表40]

化合物番号	構造式	NMR(CDCl3 or d6-DMSO)
C-61		(DMSO-d6); 0.92 (s, 6H), 1.45-1.99 (m, 22H), 2.49 (s, 2H), 3.55-3.61 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 8.39 (d, J = 7.2Hz, 1H)
C-62		(DMSO-d6); 1.05 (s, 6H), 1.45-1.99 (m, 22H), 3.00 (s, 3H), 3.08 (brs, 2H), 3.17 (s, 2H), 3.44 (t, J = 7.6Hz, 2H), 3.60-3.65 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 8.14 (brs, 3H), 8.41 d, J = 6.8Hz, 1H)
C-63		(DMSO-d6); 1.18 (s, 6H), 1.47-1.99 (m, 22H), 3.01 (brs, 2H), 3.26 (brs, 2H), 3.30 (brs, 2H), 3.60 (t, J = 6.0Hz, 1H), 4.04 (brs, 1H), 4.20 (s, 2H), 8.43 (d, J = 7.2Hz, 1H), 8.50 (brs, 3H), 9.32 (brs, 2H)
C-64		(DMSO-d6) 1.08-2.03 (m,26H), 3.01 (s,3H), 3.08-3.52 (m,2H), 3.97-4.13 (m,3H), 4.48-4.66 (m,2H), 7.50-7.71 (m,4H), 8.46 (d, J = 7.2 Hz,1H)
C-65		(DMSO-d6); 0.93 (m, 2H), 1.11 (m, 3H), 1.30 (m, 1H), 1.5-2.1 (m, 20H), 2.31(s, 3H), 2.67(d, J = 5.1Hz, 2H), 4.03 (m, 1H), 8.49 (d, J = 5.1Hz, 1H)
C-66		(DMSO-d6); 1.50(m, 1H), 1.97(m, 1H), 1.47-2.04 (m, 18H), 2.13(brs, 2H), 2.22(m, 2H), 2.90 (m, 2H), 3.28(d, J = 10.2Hz, 2H), 4.03 (brs, 1H), 4.19(d, J = 4.2Hz, 2H), 8.40 (m, 1H), 8.84(m, 1H), 9.14 (m, 1H)

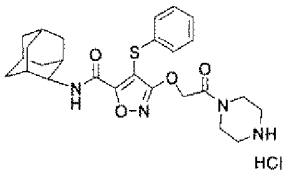
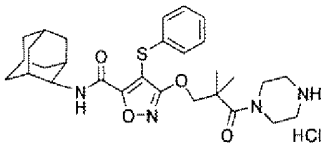
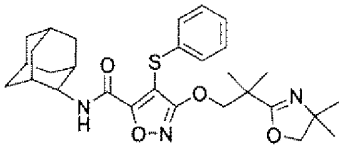
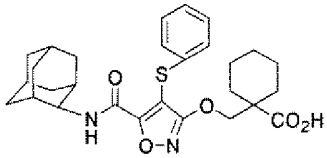
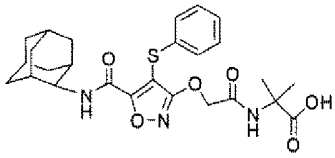
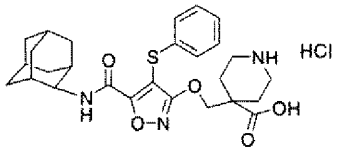
[表41]

化合物番号	構造式	NMR(CDCl3 or d6-DMSO)
C-67		(DMSO-d6); 0.92(m, 2H), 1.22(m, 3H), 1.31(m, 1H), 1.42-2.04 (m, 18H), 2.14(brs, 1H), 2.72(d, J = 5.4Hz, 2H), 2.90 (m, 2H), 3.29(d, J = 8.7Hz, 2H), 4.02 (brs, 1H), 4.19(d, J = 4.5Hz, 2H), 8.38 (d, J = 5.1Hz, 1H), 8.73(m, 1H), 9.05 (m, 1H)
C-68		(DMSO-d6); 0.92 (m, 2H), 1.12(m, 3H), 1.32 (m, 1H), 1.5-2.04 (m, 23H), 2.15(brs, 1H), 2.72(d, J = 5.1Hz, 2H), 2.90(m,2H), 4.02 (brs, 1H), 4.19(d, J = 4.8Hz, 2H), 8.39(d, J = 5.4Hz, 1H), 8.74 (brs, 1H), 9.03 (brs, 1H)
C-69		(DMSO-d6); 1.41-2.04 (m, 23H), 2.16(brs, 1H), 2.90(m, 2H), 3.28(d, J = 8.7Hz, 2H), 3.58 (m, 1H), 4.03 (brs, 1H), 4.19(d, J = 4.5Hz, 2H), 8.41(d, J = 5.7Hz, 1H), 8.83 (brs, 1H), 9.11 (brs, 1H)
C-70		(DMSO-d6); 1.17(m, 2H), 1.35-2.1 (m, 18H), 2.46(t, J = 7.5Hz, 2H), 2.95(d, J = 8.7Hz, 2H), 3.56(m, 1H), 3.94 (brs, 1H), 4.11(d, J = 4.8Hz, 2H), 4.47(brs, 1H), 8.36(d, J = 5.1Hz, 1H)
C-71		(DMSO-d6); 1.4-1.9(m, 32H), 2.11(brs, 1H), 2.86(brt, J = 8.4Hz, 2H), 3.2-3.4(m, 8H), 3.75(m, 1H), 3.86(m, 1H), 4.19 (d, J = 4.5Hz, 2H), 8.36(d, J = 5.1Hz, 1H)
C-72		(DMSO-d6); 0.79(m, 1H), 0.81(s, 3H), 0.84(s, 3H), 0.96(s, 3H), 1.90(m, 2H),1.4-1.95(m, 14H), 2.15(brs, 1H), 2.89(m, 2H), 3.30(d, J = 10Hz, 2H), 3.91(m, 1H), 4.18 (d, J = 4.5Hz, 2H), 7.97(d, J = 6.0Hz, 1H), 8.82(brs, 1H), 9.09(brs, 1H)

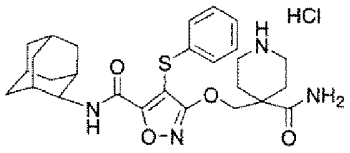
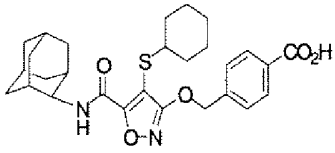
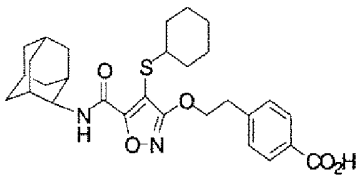
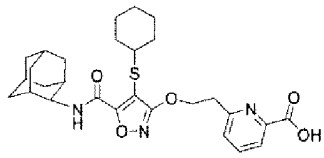
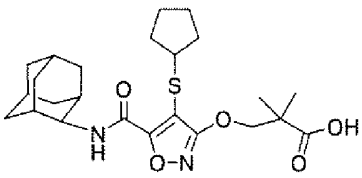
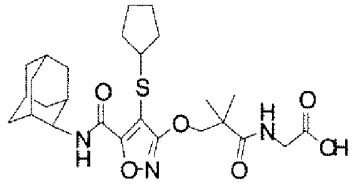
[表42]

化合物番号	構造式	NMR(CDCl3 or d6-DMSO)
C-73		(DMSO-d6); 1.16(m, 2H), 1.4-2.05 (m, 11H), 2.12(brs, 2H), 2.47(t, J = 9.0Hz, 2H), 2.95(d, J = 9.0Hz, 2H), 3.56(m, 1H), 3.87(m, 1H), 4.11(d, J = 4.8Hz, 2H), 4.45(brs, 1H), 8.37(d, J = 5.1Hz, 1H)
C-74		(DMSO-d6); 1.07-2.3(m, 25H), 2.87(brs, 2H), 3.10(brs, 2H), 3.85(m, 1H), 4.15(m, 2H), 4.46(brs, 1H), 8.35(brs, 1H), 8.94(m, 1H), 9.19(m, 1H)
C-75		(DMSO-d6); 1.48-1.89 (m, 14H), 3.02-3.13 (m, 1H), 3.51 (s. 3H), 4.00-4.04 (m, 1H), 4.21-4.30 (m, 2H), 4.62-4.78 (m, 1H), 7.20-7.35 (m, 6H), 8.49 (d, J = 7.2Hz, 1H)
C-76		(DMSO-d6); 1.11-1.16 (m, 3H_), 1.48-1.89 (m, 14H), 3.93-4.06 (m, 4H), 4.24-4.27 (m. 2H), 4.77-4.82 (m, 1H), 7.14-7.34 (m, 6H), 8.49 (d, J = 6.4Hz, 1H)
C-77		(DMSO-d6); 1.48-2.12 (m, 18H), 3.10 (t, J = 7.2Hz, 2H), 3.46-3.50 (m, 2H), 3.97-4.02 (m, 2H), 4.32-4.37 (m. 2H), 7.21-7.35 (m, 5H), 8.52 (d, J = 6.0Hz, 1H)
C-78		(DMSO-d6); 1.24-2.01 (m, 14H), 3.16-3.41 (m, 2H), 3.44-3.50 (m, 3H), 3.93-4.08 (m, 2H), 4.25-4.38 (m. 2H), 7.23-7.32 (m, 5H), 8.48-8.53 (m, 1H)

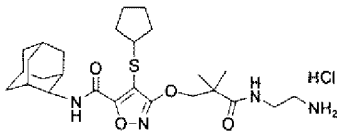
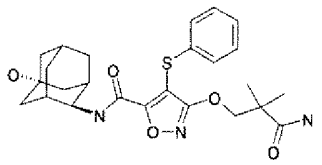
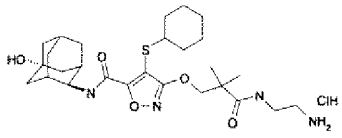
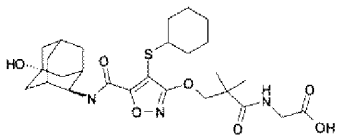
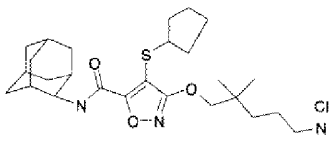
[表43]

化合物番号	構造式	NMR(CDCl3 or d6-DMSO)
C-79		(DMSO-d6); 1.48-1.89 (m, 14H), 3.05-3.10 (m, 4H), 3.59-3.65 (m, 4H), 3.97-3.98 (m. 1H), 5.16 (s, 2H), 7.21-7.34 (m, 5H), 8.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 9.10-9.22 (m, 1H)
C-80		(DMSO-d6); 1.10 (s, 6H), 1.50-1.97 (m, 14H), 2.98-3.05 (m, 4H), 3.69-3.74 (m, 4H), 4.00-4.02 (m. 1H), 4.23 (s, 2H), 7.25-7.34 (m, 5H), 8.52 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 9.27-9.32 (m, 1H)
C-81		(DMSO-d6); 1.04 (s, 6_H), 1.08 (s, 6H), 1.50-1.99 (m, 14H), 3.77 (s, 2H), 4.00-4.06 (m, 1H), 4.18 (s. 2H), 7.23-7.32 (m, 5H), 8.46-8.50 (m, 1H)
C-82		(DMSO-d6); 1.15-1.92 (m, 24H), 3.98-4.02 (m, 1H), 4.23 (s. 2H), 7.25-7.32 (m, 5H), 8.51 (d, J = 6.4 HZ, 1H)
C-83		(DMSO-d6); 1.35 (s, 6_H), 1.48-1.99 (m, 14H), 3.92-4.00 (m, 1H), 4.72 (s. 2H), 7.21-7.33 (m, 5H), 8.14 (s, 1_H), 8.53-8.55 (m, 1H), 12.34 (brs, 1H)
C-84		(DMSO-d6); 0.79-2.00 (m, 20H), 2.80-2.86 (m, 1H), 3.06-3.14 (m, 1H), 4.01-4.33 (m, 3H), 7.25-7.46 (m, 5H), 8.52-8.60 (m, 1H), 9.40-9.52 (m, 1H)

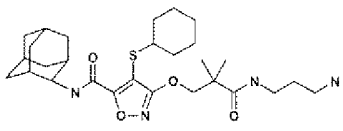
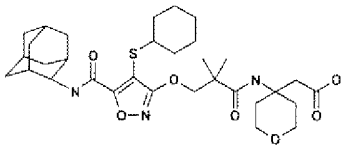
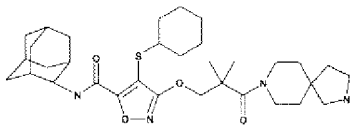
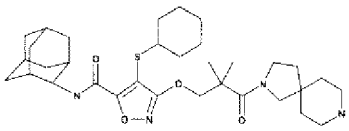
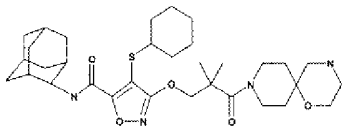
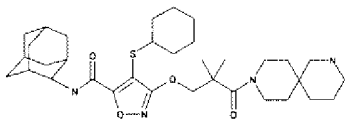
[表44]

化合物番号	構造式	NMR(CDCl3 or d6-DMSO)
C-85		(DMSO-d6); 0.82-2.06 (m, 20H), 2.82-2.90 (m, 1H), 3.10-3.17 (m, 1H), 4.00-4.05 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 7.25-7.36 (m, 5H), 7.51(brs, 1H), 8.48-8.68 (m, 2H)
C-86		(DMSO-d6); 1.18-1.30 (m, 5H), 1.50-1.99 (m, 19H), 3.06-3.14 (m, 1H), 4.02-4.05 (m, 1H), 5.45 (s. 2H), 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.98 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.44 (d, J = 6.8 HZ, 1H), 12.97 (brs, 1H)
C-87		(DMSO-d6); 1.03-1.08 (m, 5H), 1.43-1.99 (m, 19H), 2.78-2.82 (m, 1H), 3.18 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.00-4.04 (m, 1H), 4.57 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.89 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.37 (d, J = 7.6 HZ, 1H), 12.88 (brs, 1H)
C-88		(DMSO-d6); 0.96-1.10 (m, 5H), 1.41-1.98 (m, 19H), 2.75-2.82 (m, 1H), 3.33 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.00-4.04 (m, 1H), 4.74 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 7.61-7.63 (m, 1H), 7.90-7.95 (m, 2H), 8.37 (d, J = 7.6 HZ, 1H)
C-89		(DMSO-d6); 1.23 (s, 6H), 1.38-1.99 (m, 22H), 3.54-3.59 (m, 1H), 4.02-4.04 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 8.40 (d, J = 6.8 HZ, 1H), 12.55 (brs, 1H)
C-90		(DMSO-d6); 1.24 (s, 6H), 1.42-1.98 (m, 22H), 3.52-3.59 (m, 1H), 3.71-3.72 (m, 2H), 4.02-4.04 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 8.00-8.06 (m, 1H), 8.37-8.39 (m, 1H), 12.41 (brs, 1H)

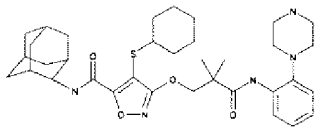
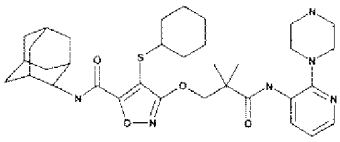
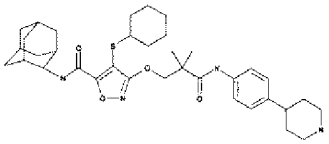
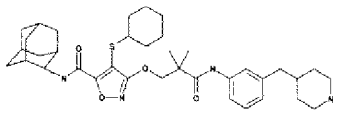
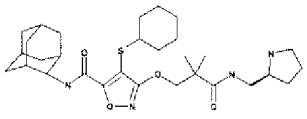
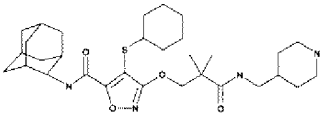
[表45]

化合物番号	構造式	NMR(CDCl3 or d6-DMSO)
C-91		(DMSO-d6); 1.23 (s, 6H), 1.44-1.98 (m, 22H), 2.73-2.76 (m, 2H), 3.52-3.58 (m, 2H), 4.02-4.04 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 7.92-7.95 (m, 1H), 8.39 (d, J = 6.8 Hz, 1H)
C-92		(DMSO-d6); 0.99 (s, 6H), 1.33-2.06 (m, 13H), 3.90-3.94 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 4.45 (brs, 1H), 6.91 (brs, 1H), 7.11 (brs, 1H), 7.26-7.33 (m, 5H), 8.47 (d, J = 6.0 Hz, 1H)
C-93		(DMSO-d6); 1.22-2.06 (m, 29H), 2.70-2.76 (m, 2H), 3.02-3.10 (m, 1H), 3.20-3.40 (m, 2H), 3.90-3.98 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.47 (brs, 1H), 7.78-7.84 (m, 1H), 8.30-8.38 (m, 1H)
C-94		(DMSO-d6); 1.22-2.06 (m, 29H), 3.06-3.14 (m, 1H), 3.20-3.40 (m, 2H), 3.70-3.74 (m, 2H), 3.90-3.98 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 8.00-8.06 (m, 1H), 8.30-8.38 (m, 1H)
C-95		(DMSO-d6); 0.89 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.44-2.83 (m, 33H), 3.98-4.06 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 7.96-8.00 (m, 2H), 8.34-8.39 (m, 1H)

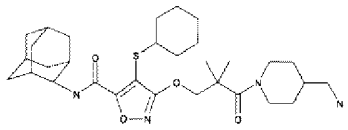
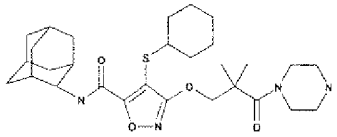
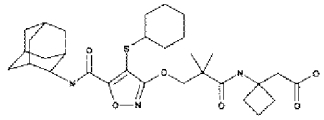
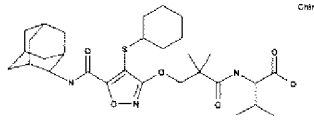
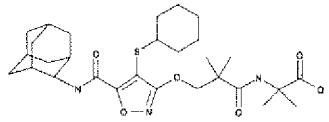
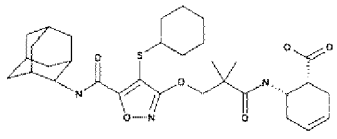
[表46]

化合物番号	構造式	LC-MS
C-96		Rt=1.53min m/z 532.4(MH+)
C-97		Rt=2.66min m/z 617.8(MH+)
C-98		Rt=1.66min m/z 599.8(MH+)
C-99		Rt=1.62min m/z 598.4(MH+)
C-100		Rt=1.68min m/z 614.4(MH+)
C-101		Rt=1.7min m/z 613.1(MH+)

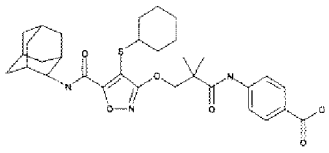
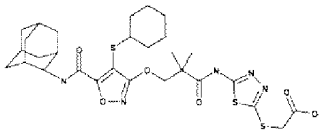
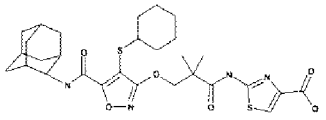
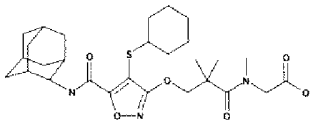
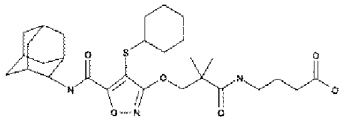
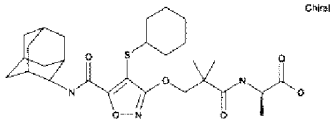
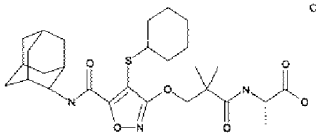
[表47]

化合物番号	構造式	LC-MS
C-102		Rt=1.71min m/z 635.2(MH+)
C-103		Rt=1.64min m/z 636.2(MH+)
C-104		Rt=1.71min m/z 634.2(MH+)
C-105		Rt=1.78min m/z 648.3(MH+)
C-106		Rt=1.61min m/z 558.4(MH+)
C-107		Rt=1.57min m/z 572.4(MH+)

[表48]

化合物番号	構造式	LC-MS
C-108		Rt=1.65min m/z 572.4(MH+)
C-109		Rt=1.6min m/z 544.5(MH+)
C-110		Rt=2.85min m/z 588.1(MH+)
C-111		Rt=2.85min m/z 575.4(MH+)
C-112		Rt=2.77min m/z 562.1(MH+)
C-113		Rt=2.84min m/z 600.7(MH+)

[表49]

化合物番号	構造式	LC-MS
C-114		Rt=2.73min m/z 596.6(MH+)
C-115		Rt=2.73min m/z 650(MH+)
C-116		Rt=2.71min m/z 603(MH+)
C-117		Rt=2.75min m/z 548.6(MH+)
C-118		Rt=2.56min m/z 562.6(MH+)
C-119		Rt=2.68min m/z 548.5(MH+)
C-120		Rt=2.66min m/z 548.1(MH+)

[0100] 試験例1

11β-HSD1阻害剤の評価法(ヒト11β-HSD1 に対する化合物の評価)

基質にはコルチゾン(5μM)を用い、50 mM リン酸ナトリウム緩衝液(pH 7.6)、ウシ

血清アルブミン(1mg/ml)、NADPH (0.42mg/ml)、グルコース－6－リン酸 (1.26 mg/ml)、グルコース－6－リン酸デヒドリゲナーゼ、阻害剤、基質、酵素で構成される反応溶液中で反応を行なった(全量で10μl)。37℃、2時間反応後、XL-665標識コルチゾール溶液 (5μl)、Cryptate標識抗コルチゾール抗体溶液 (5μl) 添加し、室温で2時間反応後、蛍光強度(HTRF法)を測定した。実験ごとに濃度既知のコルチゾールで作成した標準曲線からコルチゾール濃度を算出した。

阻害剤を含まない時に生成されたコルチゾールまたはコルチコステロン濃度をコントロール値とし、阻害剤の各濃度でのコントロール値に対する阻害率をプロットした阻害曲線から阻害剤の11β-HSD1 に対する50%阻害濃度(IC50値)を算出した。

試験例2

11β-HSD1阻害剤の評価法(マウス 11β-HSD1に対する化合物の評価)

基質には11－デヒドロコルチコステロン(10μM)を用い、50 mM リン酸ナトリウム緩衝液(pH 7.6)、ウシ血清アルブミン(1 mg/ml)、NADPH (0.42 mg/ml)、グルコース－6－リン酸 (1.26 mg/ml)、グルコース－6－リン酸デヒドリゲナーゼ、阻害剤、基質、酵素で構成される反応溶液中で反応を行なった(全量で10μl)。37℃、2時間反応後、XL-665標識コルチコステロン溶液 (5μl)、Cryptate標識抗コルチコステロン抗体溶液 (5 μl) 添加し、室温で2時間反応後、蛍光強度を測定した(HTRF法)。実験ごとに濃度既知のコルチコステロンで作成した標準曲線からコルチコステロン濃度を算出した。

阻害剤を含まない時に生成されたコルチゾールまたはコルチコステロン濃度をコントロール値とし、阻害剤の各濃度でのコントロール値に対する阻害率をプロットした阻害曲線から阻害剤の11β-HSD1 に対する50%阻害濃度(IC50値)を算出した。

[0101] 試験例1及び2の結果を以下の表に示す。

[表50]

化合物番号	ヒト IC50値 (μM)	マウス IC50値 (μM)
A-1	0.084	21
A-12	0.080	6.0
A-15	0.016	11.6
A-20	0.093	5.9
A-21	0.015	21

[0102] 試験例3

糖尿病に対する11β-HSD1 阻害剤の経口吸収性の検討実験材料と方法

(1)使用動物 6週齢の雄性C57BL／6J Jclマウスを日本クレアより購入し、1週間の予備飼育の後、7週齢で実験に使用した。

(2)飼育条件 マウスは、飼育環境として温度は23±2℃、湿度は55±10%に設定され、照明は8:00～20:00点灯、20:00～8:00消灯のサイクルに設定されている。予備飼育中、実験期間中は固形飼料(CE－2、日本クレア)および滅菌水道水を自由摂取させた。

(3)個体およびケージの識別 マウスの尾に油性インクで個体番号を記し識別を行った。ケージには試験責任者名、入荷日、系統、性別、供給元を記したラベルを付け、予備飼育中は20匹／ケージで飼育した。実験開始後は3匹／ケージで飼育した。

(4)投与量、群分けの設定 経口投与、静脈内投与の投与量により、以下のように群を設定した。

経口投与 20mg／kg(n＝3)

静脈内投与 5mg／kg(n＝3)

(5)投与液の調製 調製法は以下に示した。経口投与媒体として、0.5%メチルセルロース(1500cP)を用い懸濁液を調整した。静脈内投与媒体として、N, N-ジメチルアセトアミド／ポリエチレングリコール400(＝1／2)を用い、可溶化溶液を調整した。

(6)投与方法 経口投与は、10mL／kgの割合で経口ゾンデにより強制的に胃内に投与した。静脈内投与は、2．5mL／kgの割合でガラスシリンジにより尾静脈から投与した。

(7)評価項目 採血は心臓からの時点採血とし、血漿中薬物濃度をHPLCまたはLC/MS/MSを用いて測定した。

(8)統計解析 血漿中濃度推移について、非線型最小プログラムWinNonlin(登録商標)を用いて血漿中濃度-時間曲線下面積(AUC)を算出し、経口投与群と静脈内投与群のAUCからバイオアベイラビリティを算出した。

製剤例

以下に示す製剤例1～8は例示にすぎないものであり、発明の範囲を何ら限定することを意図するものではない。「活性成分」なる用語は、本発明化合物、その互変異性体、それらのプロドラッグ、それらの製薬的に許容される塩、又はそれらの水和物を意味する。

[0103] (製剤例1)

硬質ゼラチンカプセルは次の成分を用いて製造する:

	用量 (mg／カプセル)
活性成分	250
デンプン(乾燥)	200
ステアリン酸マグネシウム	10
合計	460mg

[0104] (製剤例2)

錠剤は下記の成分を用いて製造する:

	用量 (mg／錠剤)
活性成分	250
セルロース(微結晶)	400
二酸化ケイ素(ヒューム)	10
ステアリン酸	5
合計	665mg

成分を混合し、圧縮して各重量665mgの錠剤にする。

[0105] (製剤例3)

以下の成分を含有するエアロゾル溶液を製造する:

	重量
活性成分	0. 25
エタノール	25. 75
プロペラント22(クロロジフルオロメタン)	74. 00
合計	100. 00

活性成分とエタノールを混合し、この混合物をプロペラント22の一部に加え、−30℃に冷却し、充填装置に移す。ついで必要量をステンレススチール容器へ供給し、残りのプロペラントで希釈する。バブルユニットを容器に取り付ける。

[0106] (製剤例4)

活性成分60mgを含む錠剤は次のように製造する:

活性成分	60mg
デンプン	45mg
微結晶性セルロース	35mg
ポリビニルピロリドン(水中10%溶液)	4mg
ナトリウムカルボキシメチルデンプン	4. 5mg
ステアリン酸マグネシウム	0. 5mg
滑石	1mg
合計	150mg

活性成分、デンプン、およびセルロースはNo. 45メッシュU. S. のふるいにかけて、十分に混合する。ポリビニルピロリドンを含む水溶液を得られた粉末と混合し、ついで混合物をNo. 14メッシュU. S. ふるいに通す。このようにして得た顆粒を50℃で乾燥してNo. 18メッシュU. S. ふるいに通す。あらかじめNo. 60メッシュU. S. ふるいに通したナトリウムカルボキシメチルデンプン、ステアリン酸マグネシウム、および滑石をこの顆粒に加え、混合した後、打錠機で圧縮して各重量150mgの錠剤を得る。

[0107] (製剤例5)

活性成分80mgを含むカプセル剤は次のように製造する:

活性成分	80mg
デンプン	59mg
微結晶性セルロース	59mg
ステアリン酸マグネシウム	2mg
合計	200mg

活性成分、デンプン、セルロース、およびステアリン酸マグネシウムを混合し、No. 45メッシュU. S. のふるいに通して硬質ゼラチンカプセルに200mgずつ充填する。

[0108] (製剤例6)

活性成分225mgを含む坐剤は次のように製造する:

活性成分	225mg
飽和脂肪酸グリセリド	2000mg
合計	2225mg

活性成分をNo. 60メッシュU. S. のふるいに通し、あらかじめ必要最小限に加熱して融解させた飽和脂肪酸グリセリドに懸濁する。ついでこの混合物を、みかけ2gの型に入れて冷却する。

[0109] (製剤例7)

活性成分50mgを含む懸濁剤は次のように製造する:

活性成分	50mg
ナトリウムカルボキシメチルセルロース	50mg
シロップ	1. 25ml
安息香酸溶液	0. 10ml
香料	q. v.
色素	q. v.
精製水を加え合計	5ml

活性成分をNo. 45メッシュU. S. のふるいにかけ、ナトリウムカルボキシメチルセルロースおよびシロップと混合して滑らかなペーストにする。安息香酸溶液および香料を水の一部で希釈して加え、攪拌する。ついで水を十分量加えて必要な体積にする。

[0110] (製剤例8)

静脈用製剤は次のように製造する:

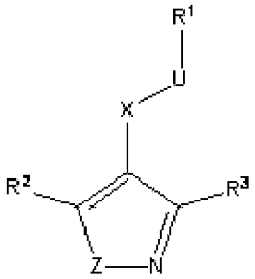
活性成分	100mg
飽和脂肪酸グリセリド	1000ml

上記成分の溶液は通常、1分間に1mlの速度で患者に静脈内投与される。

請求の範囲

[1] 式:

[化1]



(式中、

R^1は置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリールまたは置換されていてもよいヘテロサイクルであり、

R^2及びR^3のいずれか一方は、式:－C(＝O)－Y－R^4(式中、Yは－NR^9－、－C(＝O)－、－CH_2－、単結合または－NR^9－W－で示される基であり、R^4は置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリールまたは置換されていてもよいヘテロサイクルであり、R^9は水素または置換されていてもよいアルキルであり、Wは置換されていてもよいアルキレンである)で示される基であり、

他方は、式:－V－R^5(式中、Vは単結合、－O－、－C(＝O)－、－SO_2－または－NR^6－であり、R^6は水素または置換されていてもよいアルキルであり、R^5は水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、または置換されていてもよいヘテロサイクルである)で示される基、ハロゲンまたはヒドロキシであり、

Xは単結合、－S－、－SO－、－SO_2－、－O－、－C≡C－、－C(＝O)－、－NR^7－、－C(＝O)－NR^7－、－NR^7－C(＝O)－、－SO_2－NR^7－、－CH＝CH－または－NR^7－SO_2－であり、

Uは単結合または置換されていてもよいアルキレンであり、

R^7は水素または置換されていてもよいアルキルであり、

Zは－S－、－O－または－NR^8－であり、

R^8は水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリールまたは置換されていてもよいヘテロサイクルであるか、またはR^2と一緒になって置換されていてもよい環を形成していてもよい）で示される化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[2] R^2が式：－C（＝O）－Y－R^4（式中、Y及びR^4は請求項1と同義）である請求項1記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[3] Yが－NR^9－（式中、R^9は請求項1と同義）または単結合である請求項2記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[4] R^9が水素である請求項3記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[5] R^3が式：－V－R^5（式中、Vは単結合であり、R^5は請求項1と同義）である請求項2～4のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[6] R^3が式：－V－R^5（式中、Vは－O－であり、R^5は請求項1と同義）である請求項2～4のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[7] R^5が置換されていてもよいアルキルである請求項5または6記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[8] R^5が式：－CH_2－C（$R^{10}R^{11}$）－C（＝O）－$NR^{12}R^{13}$（式中、R^{10}およびR^{11}はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよいアルキルまたはハロゲンであるか、または、R^{10}とR^{11}は隣接する炭素原子と一緒になって置換されていてもよい環を形成していてもよく、R^{12}およびR^{13}はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、または置換さ

れていてもよいヘテロサイクルであるか、またはR^{12}とR^{13}は隣接する窒素原子と一緒になって置換されていてもよい環を形成していてもよい）で示される基である請求項6記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[9] R^5がメチルである請求項5記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[10] R^1が置換されていてもよいシクロアルキルまたは置換されていてもよいアリールである請求項1記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[11] R^1がシクロヘキシルまたはフェニルである請求項10記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[12] Uが単結合である請求項1記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[13] Xが－S－である請求項1記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[14] Zが－O－である請求項1記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[15] R^4が置換されていてもよいシクロアルキルである請求項1記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[16] R^4が置換されていてもよいフェニルまたは置換されていてもよいアダマンチルである請求項1記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[17] 請求項1～16のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物を含有する医薬組成物。

[18] 糖尿病の治療薬及び/もしくは予防薬である請求項17記載の医薬組成物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2006/311257

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
C07D261/10(2006.01)i, *A61K31/407*(2006.01)i, *A61K31/42*(2006.01)i, *A61K31/439*(2006.01)i, *A61K31/4439*(2006.01)i, *A61K31/454*(2006.01)i, *A61K31/55*(2006.01)i, *A61P3/04*(2006.01)i, *A61P3/06*(2006.01)i, *A61P3/10*(2006.01)i,

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D261/10, A61K31/407, A61K31/42, A61K31/439, A61K31/4439, A61K31/454, A61K31/55, A61P3/04, A61P3/06, A61P3/10, A61P9/10, A61P43/00, C07D261/14, C07D261/18, C07D413/06, C07D413/12, C07D417/12, C07D453/00, C07D453/02,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2006
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2006 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2006

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	AβMANN, L. et al., "3-Methyl-4,6-diphenylfuro[3,4-d]isoxazol-Ein neues heterocyclisches system", Chemische Berichte, 1991, Vol.124, No.11, pages 2481 to 2488, particularly, compound 5	1-2,5-14, 16-18
A	JP 2002-069061 A (Canon Inc.), 08 March, 2002 (08.03.02), Particularly, intermediates 8, 10 (Family: none)	1-2,5-14, 16-18
A	JP 6-340641 A (Syntex (U.S.A.) Inc.), 13 December, 1994 (13.12.94), & EP 440503 A1 & US 5001124 A1	1-2,5-14, 16-18

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
28 August, 2006 (28.08.06)	05 September, 2006 (05.09.06)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2006/311257

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2005-509675 A (Biovitrum AB.), 14 April, 2005 (14.04.05), & WO 2003/043999 A1 & US 2003/0130318 A1	1-2,5-14, 16-18
A	WO 2004/058741 A1 (Merck & Co., Inc.), 15 July, 2004 (15.07.04), & JP 2006-513266 A & US 2004/0133011 A1	1-2,5-14, 16-18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2006/311257

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

A61P9/10(2006.01)i, *A61P43/00*(2006.01)i, *C07D261/14*(2006.01)i, *C07D261/18*(2006.01)i, *C07D413/06*(2006.01)i, *C07D413/12*(2006.01)i, *C07D417/12*(2006.01)i, *C07D453/00*(2006.01)i, *C07D453/02*(2006.01)i, *C07D471/10*(2006.01)i, *C07D487/08*(2006.01)i

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

Continuation of B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

C07D471/10, C07D487/08

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2006/311257

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

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

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

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
See extra sheet.

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

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
A compound represented by the formula 1 wherein Z is O, R^2 is -CO- (an aryl which may be substituted), -X-U-R^1 is -S-U-R^1 and a pharmaceutical comprising the compound.

Remark on Protest

the

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee..

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Continuation of Box No.III of continuation of first sheet(2)

The compounds claimed in the Markush style appear to share a common chemical structure "a compound represented by the formula (1) wherein the 1,2-diazole, 1,2-oxazole or 1,2-thiazole ring has a various substituents attached thereto. Among the compounds having such structure, however, the 1,2-oxazole compounds are known, as disclosed in JP 2002-69061 A (intermediates 8, 10), Chemische Berichte, 1991, Vol.124, No.11, p.2481-2488 (compound 5) or the like. Therefore, the chemical structure cannot be regarded as an important chemical structural factor. Thus, the 5-membered heterocyclic ring containing a heteroatom represented by Z and a N atom in the formula (1) cannot be regarded as a special technical feature.

Considering how many number of cases can be assumed where the heterocyclic ring can be regarded as a special technical feature, there are two cases, i.e., a case where the heterocyclic ring is 1,2-diazole ring and a case where the heterocyclic ring is 1,2-thiazole ring.

Now, it is examined whether or not the group R^2 can be regarded as a special technical feature when the heterocyclic ring is 1,2-oxazole.

Since the compound wherein R^2 is -CO-ph is known as disclosed in the prior art documents mentioned above, the group R^2 cannot be regarded as a special technical feature when the compound is a 1,2-oxazole compound.

Thus, when the compound is a 1,2-oxazole compound, R^2 can be regarded as a special technical feature only in the following 9 cases: R^2 = -V-R^5, -CO-NR^9-R^4, -CO-CO-R^4, -CO-CH_2-R^4, -CO-NR^9-W-R^4, -CO-cycloalkyl, -CO-cycloalkenyl, -CO-heteroaryl and -CO-heterocycle.

Next, it is examined whether or not the group -X-U-R^1 can be regarded as a special technical feature when the heterocyclic ring is 1,2-oxazole and R^2 is -CO-aryl.

Since the compound of the formula (1) wherein -X-U-R^1 is -CO-ph is known as disclosed in the prior art documents mentioned above, the group -X-U-R^1 cannot be regarded as a special technical feature when the compound is a 1,2-oxazole compound.

Thus, when the compound is a 1,2-oxazole compound, the group -X-U-R^1 can be regarded as a special technical feature only in the following 18 cases: -X-U-R^1 = -U-R^1, -S-U-R^1, -SO-U-R^1, -SO_2-U-R^1, -O-U-R^1, -C≡C-U-R^1, -NR^7-U-R^1, -CO-NR^7-U-R^1, -NR^7-CO-U-R^1, -SO_2-NR^7-U-R^1, -CH=CH-U-R^1, -NR^7-SO_2-U-R^1, -CO-cycloalkyl, -CO-cycloalkenyl, -CO-heteroaryl, -CO-heterocycle, -CO-aryl and -CO-alkylene-R^1.

Consequently, the number of inventions which do not comply with the requirement of unity of invention included in the present international application is 29 (=2+9+18).

The "special technical feature" of the main group of inventions resides in a compound represented by the formula 1 wherein Z is O, R^2 is -CO-(an aryl which may be substituted) and -X-U-R^1 is -S-U-R^1 and a pharmaceutical comprising the compound.

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２００６／３１１２５７

第Ⅱ欄　請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第１ページの２の続き）

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

１．☐ 請求の範囲＿＿＿＿＿＿＿＿ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、

２．☐ 請求の範囲＿＿＿＿＿＿＿＿ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

３．☐ 請求の範囲＿＿＿＿＿＿＿＿ は、従属請求の範囲であってＰＣＴ規則6.4(a)の第２文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄　発明の単一性が欠如しているときの意見（第１ページの３の続き）

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

特別ページ参照。

１．☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。

２．☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。

３．☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。

４．☑ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

式１において、ＺがＯであり、R^2が－ＣＯ－（置換されていてもよいアリール）であり、－Ｘ－Ｕ－R^1が－Ｓ－Ｕ－R^1である化合物、及び係る化合物を含有する医薬。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。

☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。

☐ 追加調査手数料の納付を伴う異議申立てがなかった。

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２００６／３１１２５７

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　特別ページ参照

Ｂ．　調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　C07D261/10, A61K31/407, A61K31/42, A61K31/439, A61K31/4439, A61K31/454, A61K31/55, A61P3/04, A61P3/06, A61P3/10, A61P9/10, A61P43/00, C07D261/14, C07D261/18, C07D413/06, C07D413/12, C07D417/12, C07D453/00, C07D453/02, C07D471/10, C07D487/08

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報	１９７１－２００６年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２００６年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２００６年

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

CAOLD(STN), CAplus(STN), REGISTRY(STN)

Ｃ．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求の範囲の番号
A	AßMANN, L. et al., “3-Methyl-4,6-diphenylfuro[3,4-d]isoxazol-Ein neues heterocyclisches system”, Chemische Berichte, 1991, Vol.124, No.11, p.2481-2488, 特に化合物５	１－２，５－１４，１６－１８
A	JP 2002-069061 A（キヤノン株式会社）2002.03.08, 特に中間体８，１０　（ファミリーなし）	１－２，５－１４，１６－１８

☑　Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。

☐　パテントファミリーに関する別紙を参照。

＊　引用文献のカテゴリー
「Ａ」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「Ｅ」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「Ｌ」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「Ｏ」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「Ｐ」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
「Ｔ」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「Ｘ」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Ｙ」特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「＆」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 ２８．０８．２００６	国際調査報告の発送日 ０５．０９．２００６
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ） 郵便番号１００－８９１５ 東京都千代田区霞が関三丁目４番３号	特許庁審査官（権限のある職員）　４Ｐ　３２３０ 井上　明子 電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４９２

Ｃ（続き）．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求の範囲の番号
Ａ	JP 6-340641 A（シンテックス（ユー・エス・エイ）インコーポレイテッド）1994.12.13　＆　EP 440503 A1　＆　US 5001124 A1	１－２，５－１４，１６－１８
Ａ	JP 2005－509675 A（ビオヴィトルム・アクチボラゲット）2005.04.14　＆　WO 2003/043999 A1　＆　US 2003/0130318 A1	１－２，５－１４，１６－１８
Ａ	WO 2004/058741 A1（メルク　エンド　カムパニー　インコーポレーテッド）2004.07.15　＆　JP 2006-513266 A　＆　US 2004/0133011 A1	１－２，５－１４，１６－１８

発明の属する分野の分類
C07D261/10(2006.01)i, A61K31/407(2006.01)i, A61K31/42(2006.01)i,
A61K31/439(2006.01)i, A61K31/4439(2006.01)i, A61K31/454(2006.01)i,
A61K31/55(2006.01)i, A61P3/04(2006.01)i, A61P3/06(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i,
A61P9/10(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D261/14(2006.01)i, C07D261/18(2006.01)i,
C07D413/06(2006.01)i, C07D413/12(2006.01)i, C07D417/12(2006.01)i,
C07D453/00(2006.01)i, C07D453/02(2006.01)i, C07D471/10(2006.01)i,
C07D487/08(2006.01)i

請求の範囲にマーカッシュ形式で記載された化合物群は、式（１）で表される、１，２－ジアゾール、１，２－オキサゾール、あるいは１，２－チアゾール環に種々の置換基が結合した化合物という共通の化学構造を有するものと認められるところ、係る構造を有する化合物のうち、１，２－オキサゾール化合物は、JP 2002-69061 A（中間体８，１０）あるいはChemische Berichte, 1991, Vol.124, No.11, p.2481-2488（化合物５）等に記載されているように公知のものであるから、その化学構造が重要な化学構造要素であるとすることはできない。したがって、式（１）の化学構造において、Ｚで示されるヘテロ原子及びN原子を含有するヘテロ５員環が特別な技術的特徴とすることはできない。
そして、上記ヘテロ環が特別な技術的特徴と認められる場合が何通りあるかについて検討すると、１，２－ジアゾールあるいは１，２－チアゾール環である場合の２通りである。

次に、上記ヘテロ環が１，２－オキサゾールである場合に、R^2が特別な技術的特徴として認められるか否か検討する。
R^2が－ＣＯ－ｐｈであるものは、先行技術として、上記文献に記載されているように公知のものであるから、１，２－オキサゾール化合物である場合において、R^2が特別な技術的特徴であるとすることはできない。
してみると、１，２－オキサゾール化合物である場合において、R^2が特別な技術的特徴であると認められる場合は、R^2が－Ｖ－R^5、－ＣＯ－NR^9－R^4、－ＣＯ－ＣＯ－R^4、－ＣＯ－CH_2－R^4、－ＣＯ－NR^9－Ｗ－R^4、－ＣＯ－シクロアルキル、－ＣＯ－シクロアルケニル、－ＣＯ－ヘテロアリール、－ＣＯ－ヘテロサイクルである場合の９通りである。

さらに、上記ヘテロ環が１，２－オキサゾールであり、R^2が－ＣＯ－アリールである場合に、－Ｘ－Ｕ－R^1が特別な技術的特徴として認められるか否か検討する。
－Ｘ－Ｕ－R^1が－ＣＯ－ｐｈであるものは、先行技術として、上記文献に記載されているように公知のものであるから、１，２－オキサゾール化合物である場合において、－Ｘ－Ｕ－R^1が特別な技術的特徴であるとすることはできない。
してみると、１，２－オキサゾール化合物である場合において、－Ｘ－Ｕ－R^1が特別な技術的特徴であると認められる場合は、－Ｘ－Ｕ－R^1が－Ｕ－R^1、－Ｓ－Ｕ－R^1、－ＳＯ－Ｕ－R^1、－SO_2－Ｕ－R^1、－Ｏ－Ｕ－R^1、－Ｃ≡Ｃ－Ｕ－R^1、－NR^7－Ｕ－R^1、－ＣＯ－NR^7－Ｕ－R^1、－NR^7－ＣＯ－Ｕ－R^1、－SO_2－NR^7－Ｕ－R^1、－ＣＨ＝ＣＨ－Ｕ－R^1、－NR^7－SO_2－Ｕ－R^1、－ＣＯ－シクロアルキル、－ＣＯ－シクロアルケニル、－ＣＯ－ヘテロアリール、－ＣＯ－ヘテロサイクル、－ＣＯ－アリール、－ＣＯ－アルキレン－R^1である場合の１８通りである。

したがって、この国際出願に含まれる発明の単一性の要件を満たさない発明の数は、２＋９＋１８＝２９である。

そして、主発明の「特別な技術的特徴」は、式１において、ＺがＯであり、R^2が－ＣＯ－（置換されていてもよいアリール）であり、－Ｘ－Ｕ－R^1が－Ｓ－Ｕ－R^1である化合物、及び係る化合物を含有する医薬である。