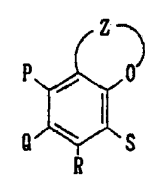


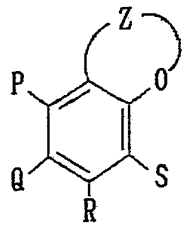


特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類 5 C07D 307/79, 263/56 A61K 31/34, 31/42</p>	<p>AI</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO 92/12144  (43) 国際公開日 1992年7月23日 (23. 07. 1992)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP91/01793 (22) 国際出願日 1991年12月27日 (27. 12. 91)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平2/415443 1990年12月28日 (28. 12. 90) JP 特願平3/29143 1991年1月31日 (31. 01. 91) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 帝人株式会社 (TEIJIN LIMITED) [JP/JP] 〒541 大阪府大阪市中央区南本町1丁目6番7号 Osaka, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 塩田辰樹 (SHIOTA, Tatsuki) [JP/JP] 〒191 東京都日野市多摩平6-19-1-101 Tokyo, (JP) 竹安 巧 (TAKEYASU, Takumi) [JP/JP] 望月 勉 (MOCHIZUKI, Tsutomu) [JP/JP] 〒191 東京都日野市多摩平3-5-18 帝人武蔵野寮 Tokyo, (JP) 片岡健一郎 (KATAOKA, Kenichiro) [JP/JP] 〒156 東京都世田谷区桜上水5-12-3-202 Tokyo, (JP) 田辺裕史 (TANABE, Hirofumi) [JP/JP] 〒191 東京都日野市多摩平3-18-4-231 Tokyo, (JP) 太田幹雄 (OTA, Mikio) [JP/JP] 〒191 東京都日野市多摩平3-18-4-113 Tokyo, (JP) 加納正敏 (KANO, Masatoshi) [JP/JP] 〒191 東京都日野市多摩平3-2-5-201 Tokyo, (JP)</p>	<p>山口久夫 (YAMAGUCHI, Hisao) [JP/JP] 〒191 東京都日野市旭が丘2-2-12 Tokyo, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 青木 朗, 外 (AOKI, Akira et al.) 〒105 東京都港区虎ノ門一丁目8番10号 静光虎ノ門ビル 青和特許法律事務所 Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AT (欧州特許), AU, BE (欧州特許), CA, CH (欧州特許), DE (欧州特許), DK (欧州特許), ES (欧州特許), FR (欧州特許), GB (欧州特許), HU, IT (欧州特許), JP, KR, NL (欧州特許), SE (欧州特許), US.</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>	
<p>(54) Title : CONDENSED BENZOXA RING COMPOUND, PRODUCTION THEREOF, AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING THE SAME</p>		
<p>(54) 発明の名称 ベンゾオキサ縮合環化合物、ならびにその製造方法およびそれを含む医薬組成物</p>		
<div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  <p>( I )</p> </div> <div style="margin-left: 200px;"> <math display="block">-NHCO-(N)_{n-1}R_1</math> <div style="text-align: center;"> <math> </math>  <math>R_2</math> </div> <p>( a )</p> </div> </div>		
<p>(57) Abstract</p> <p>A benzoxazole compound and a 2,3-dihydrobenzofuran compound, each represented by general formula (I), and a pharmaceutical composition containing a pharmaceutically acceptable salt thereof, which is used for inhibiting ATCAT and treating hyperlipemia and arteriosclerosis, wherein one member among P, Q, R and S represents a group of (a), and R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> and the rest of P to S represent various substituents.</p>		

(57) 要約

式 ( I ) :



( I )

(上式中、P, Q, RおよびSのいずれか1つは、式  
-NHCO-(N)<sub>n</sub>R<sub>1</sub> で示される基であり、R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> およ  
|  
R<sub>2</sub>

び残余 P ~ S は各種置換を表す) で示されるベンゾオキサゾール化合物および2, 3-ジヒドロベンゾフラン化合物ならびに薬学的に許容されるそれらの塩を含む医薬組成物。これらの組成物は、ATCAT阻害剤として、また高脂血症および動脈硬化症の処置に用いられる。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のハンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AT オーストリア  
AU オーストラリア  
BE バルバートス  
BE バルギー  
BF ブルキナ・ファソ  
BG ブルガリア  
BJ バナン  
BR ブラジル  
CA カナダ  
CF 中央アフリカ共和国  
CG コンゴ  
CH スイス  
CI コート・ジボアール  
CM カメルーン  
CS チェコスロバキア  
DE ドイツ  
DK デンマーク

ES スpain  
FI フィンランド  
FR フランス  
GA ガボン  
GN キニア  
GB イギリス  
GR キリシヤ  
HU ハンガリー  
IT イタリア  
JP 日本  
KP 朝鮮民主主義人民共和国  
KR 大韓民国  
LI リヒテンシュタイン  
LK スリランカ  
LU ルクセンブルク  
MC モナコ  
MG マダガスカル

ML マリ  
MN モンゴル  
MR モーリタニア  
MW マラウイ  
NL オランダ  
NO ノルウェー  
PL ホーランド  
RO ルーマニア  
RU ロシア連邦  
SD スーダン  
SE スウェーデン  
SN セネガル  
SU ソヴィエト連邦  
TD チャード  
TG トーゴ  
US 米国

## 明 細 書

ベンゾオキサ縮合環化合物、ならびにその製造方法  
およびそれを含む医薬組成物技術分野

本発明はベンゾオキサ縮合環化合物を含む医薬組成物、より具体的にはベンゾオキサゾールまたは2,3-ジヒドロベンゾフラン化合物を含有するアシル-コエンザイムA:コレステロールアシルトランスフェラーゼ(以下、「ACAT」という)の作用の阻害に有効な医薬組成物に関する。さらに、本発明は前記化合物の製造方法およびその化合物の範疇に包含される新規化合物に関する。

背景技術

動脈硬化症は種々の循環器疾患の要因として極めて重要なことは周知なことであり、動脈硬化の進展の抑制、あるいは動脈硬化の退縮を目指して、活発な研究がなされている。特に血清中や動脈壁中のコレステロールを低下させる薬剤は有用性が認められてはいるものの、その臨床効果が明確で副作用の少ない理想的な薬剤は実現されていない。

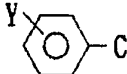
近年、動脈壁中のコレステロールエステルの蓄積が動脈硬化症の進展に重要な要因となっていることが明らかにされてきた。従って、血液中のコレステロール量を低下させることは動脈硬化症の進展抑制および退縮に有効である。

食物中のコレステロールは小腸粘膜中でエステル化された後、カイロミクロンとして血中へとりこまれる。この小腸粘膜中や動脈壁中のコレステロールエステルの生成にACATが重要な役割を演じていることが知られている。従って、小腸粘膜中のACATを阻害しエステル化を抑制することによりコレステロール吸収が妨げられ、血中コレステロール量を低下させることができると考えられる。

また、動脈壁ではコレステロールはコレステロールエステルとして蓄積される。従って、動脈壁中のACATを阻害することによりコレステロールエステルの蓄積を有効に抑制することが期待される。

以上のことから、ACAT阻害剤は小腸でのコレステロールの吸収ならびに動脈壁へのコレステロール蓄積を抑制することにより、高脂血症および動脈硬化症に対する有効な薬剤になると考えられる。

従来、かかるACAT酵素阻害剤として、たとえば尿素誘導体(J. Med. Chem., 29巻、1131頁(1986)、特開昭63-316761号公報、特開平1-93569号公報など：参照)やアミド誘導体(特公昭63-54718号公報、特開昭63-253060号公報など：参照)が報告されている。そして、これらの化合物は、いずれも芳香族核が直接またはアルキレン基を介して尿素またはアミド部分の窒素原子に結合しているものの、ベンゾオキサ縮合環、すなわち、ベンゾオキサゾールまたは2,3-ジヒドロベンゾフラン環が尿素またはアミド部分の窒素原子と直接結合した化合物は公表していない。

一方、ベンゾオキサゾールまたは2,3-ジヒドロベンゾフラン環が尿素またはアミド部分の窒素原子と直接結合した化合物のあるものは、医薬の合成中間体、殺虫剤、駆虫剤、農園芸用殺菌剤、除草剤、写真材料などに使用されることが知られているが、それらがACAT阻害活性を有するか否かは知られていない。前者としては、例えば、殺虫剤として、そのベンゼン環に結合するウレイレン基の一方の窒素原子に置換アリアルカルボニル基が結合した化合物（特開昭64-42474号公報参照）；駆虫剤として、ベンゼン環に置換または無置換フェニルアミド基（）が結合した化合物

（カナダ国特許第842258号明細書参照）；カルシウムイオノフォア *Calcitonin* で知られるカルシマイシン *Calcimycin* (A-23187) やその誘導体 (*J. Am. Chem. Soc.*, 104巻、1436頁(1982)；特開昭62-26283号公報：参照) のほか光磁気材料や熱耐性材料（有機合成化学協会誌、29巻、717頁、特公昭64-53303号公報：参照）として幾つかの誘導体が知られている。また、後者としては、例えば、除草剤として、ベンゼン環にクロルアセタミド基が結合した化合物（特開昭60-109585号公報参照）；農園芸用殺菌剤として、ベンゼン環に置換フェニルアミド基が結合した化合物（特開昭60-215680号公報参照）；顔料の原料として、ベンゼン環にアセチルアセトアミド基が結合した化合物（特公昭47-7715号公報参照）；除草剤として、ベンゼン環に置換アリアルオキシソプロピルアミド基が結合した化合物（特表

昭61-501991号明細書参照) ; 抗アレルギー剤として、2位にテトラゾール基を必須のものとして担持し、そしてベンゼン環に置換フェニルアミド基が結合した化合物(特開平2-138242号公報参照) ; 鎮痛剤として、ベンゼン環にアセトアミド基が結合した化合物(スペイン国特許第512355号明細書参照) ; 除草剤として、ベンゼン環に結合したウレイレン基の一方の窒素原子にメチルまたはシクロプロピル基が結合した化合物(カナダ国特許第117860号明細書参照) ; ハロゲン化銀カラー写真感光材料として、ベンゼン環に置換アルキルアミドまたは置換フェニルアミド基が結合した化合物(特開昭61-250642号および同61-233742号公報)が知られている。しかしながら、これら既知の化合物を初めとするベンゾオキサゾールまたは2,3-ジヒドロベンゾフラン誘導体がACAT阻害作用を示すことは従来技術文献に未載である。

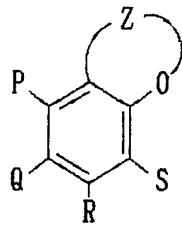
#### 発明の開示

従って、本発明はACAT阻害作用を有し、血中もしくは動脈壁中のコレステロールを低下せしめてすぐれた治療効果を示す医薬組成物、ならびにそれらの中でも著効を示す新規なベンゾオキサ縮合環を含有する誘導体、及びその製造方法の提供を目的とする。

本発明者らは、既知の抗高脂血症剤または抗動脈硬化剤より有意に優れた化合物を提供すべく、研究を重ねたところ、意外にもベンゾオキサゾールまたは2,3-ジヒドロベンゾフラン環を有する一定のアミドまたは尿素誘導体が強いAC

AT阻害活性を有するだけでなく、強い抗高脂血症または抗動脈硬化作用を有することを見出し本発明を完成した。

従って本発明によれば、前記目的が、アシルコエンザイムA：コレステロールアシルトランスフェラーゼの作用を阻害するのに有効量の下記式(I)で示されるベンゾオキサ縮合環化合物またはその薬学的に許容される塩を含んでなる医薬組成物の提供により達成される：



(I)

上式中、

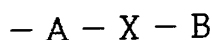
P, Q, R, Sのいずれか1つは、式  $\text{-NHCO-(N)}_n\text{R}_1$   $\begin{matrix} | \\ \text{R}_2 \end{matrix}$  である。

で示される基であり、そしてこれらの残りの3つは独立して  $\text{-R}_3$  で示される基であって、これらの基中、

$\text{R}_1$  は、(i) 無置換または1位以外で置換されたシクロアルキルもしくはシクロアルケニル基であり、そしてこれらの基が置換される場合の置換基は  $\text{C}_{1-14}$  のアルキル、アルコキシ、アシルアミノ、モノアルキルアミノ、アルキルオキシカルボニル、アシルもしくはアシルオキシ基、または  $\text{C}_{2-26}$  のジアルキルアミノ基であり；

(ii) 式  $\begin{matrix} \text{R}_9 \\ | \\ \text{-C-} \\ | \\ \text{R}_{10} \end{matrix} \text{-R}_{11}$  で示される基であって、式中、

R<sub>9</sub>、およびR<sub>10</sub>は、独立して水素原子もしくは低級アルキル基であるか、またはR<sub>9</sub>とR<sub>10</sub>は一緒になってC<sub>3-7</sub>の炭素環を形成する基であり；R<sub>11</sub>は置換もしくは無置換のC<sub>1-19</sub>のアルキル、C<sub>2-19</sub>のアルケニル、C<sub>6-10</sub>のアリール、C<sub>7-19</sub>のアリールアルキル、C<sub>1-19</sub>のアシルまたはC<sub>4-19</sub>の芳香族環を含むアシル基であり、そしてこれらの基が置換される場合の置換基はハロゲン原子、アミノ、ニトロ、シアノ、カルボキシルもしくはヒドロキシル基、またはC<sub>1-16</sub>のアルキル、アルコキシ、アシルアミノ、モノアルキルアミノ、アルキルオキシカルボニル、アシルもしくはアシルオキシ基、またはC<sub>2-26</sub>のジアルキルアミノ基であり；または式



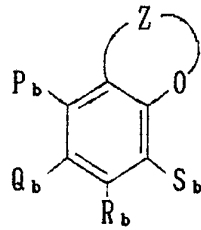
で示される基であって、式中、AはC<sub>1-12</sub>のアルキレン鎖で

あり；Xは酸素原子、硫黄原子、基 $\begin{array}{c} R_{12} \\ | \\ -N- \end{array}$ （式中、R<sub>12</sub>は水素原子、低級アルキルもしくはアシル基であるか、またはBと共に環状アミンを形成してもよいが、環状アミンを形成する際には環の構成員として酸素原子、硫黄原子、窒素原子または低級アルキルもしくはアリールアルキル基で置換された窒素原子を含んでよい）であり；そしてBは置換もしくは無置換のアルキル、アリールもしくはアリールアルキル基であり、これらの基が置換された場合の置換基はハロゲン原子、アミノ、ニトロ、シアノ、カルボキシルもしくはヒドロキシル基、またはC<sub>1-12</sub>のアルキル、アルコキシ、モノアルキルアミノ、アシルアミノ、アルキルオキシカルボニル、アシル



もしくはアシルオキシ基、または  $C_{2-20}$  のジアルキルアミノ基であるか；あるいは

(iii) 置換もしくは無置換のアリール基または式



(ここで、 $P_b$ 、 $Q_b$ 、 $R_b$  および  $S_b$  の 1

つは結合を表し、そして残りの 3 つは、独立して  $-R_3$  である) で示される基であって、アリール基が置換されている場合には置換基が、 $o$ 、 $m$  もしくは  $p$  位に存在し、そしてハロゲン原子、アミノ、ニトロ、シアノ、カルボキシルもしくはヒドロキシル基、または  $C_{1-16}$  のアルキル、アルコキシ、モノアルキルアミノ、アシルアミノ、アルキルオキシカルボニル、アシルもしくはアシルオキシ基、または  $C_{2-26}$  のジアルキルアミノ基であり；そしてこれらのアルキル部分は  $-O-$ 、

$-S-$ 、 $-\overset{O}{\parallel}C-$ 、 $-O-\overset{O}{\parallel}C-$ 、 $-\overset{O}{\parallel}C-O-$ 、 $-\overset{R_{13}}{|}N-$  (式中、 $R_{13}$  は水素原子、低級アルキル、アシルもしくはアリーラルキル基である)、アリーレンもしくはアリーレンオキシで中断されているか、または 1~3 個の炭素上の水素がアリールもしくはアリーロキシ基またはハロゲン原子もしくはシアノ基で置換されていてもよく、さらに置換基としてのアリール部分がハロゲン原子、アミノ、ニトロ、シアノ、カルボキシルもしくはヒドロキシル基、または低級アルキル、アルコキシ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アシルア

ミノ、アルキルオキシカルボニル、アシルもしくはアシルオキシ基で置換されていてもよい、  
 からなる群より選ばれる基であり；

$R_2$  は水素原子、 $C_{1-8}$  のアルキル基であり；

$R_3$  は、独立して水素原子、ハロゲン原子、アミノ、ニトロ、シアノ、カルボキシルもしくはヒドロキシル基、または  $C_{1-20}$  のアルキル、アルコキシ、アシルアミノ、モノアルキルアミノ、アルキルオキシカルボニル、アシル、アシルオキシ、または  $C_{2-26}$  のジアルキルアミノ基であり；そしてこれ

らのアルキル部分は  $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-\overset{O}{\parallel}{C}-$ 、 $-O-\overset{O}{\parallel}{C}-$ 、

$-\overset{O}{\parallel}{C}-O-$ 、 $-\overset{R_{13}}{\mid}{N}-$ （式中、 $R_{13}$  は水素原子、低級アルキル、アシルもしくはアリールアルキル基である）、アリーレンもしくはアリーレンオキシで中断されているか、または 1～3 個の炭素上の水素がアリールもしくはアリールオキシ基またはハロゲン原子もしくはシアノ基で置換されていてもよく、さらに置換基としてのアリール部分がハロゲン原子、アミノ、ニトロ、シアノ、カルボキシルもしくはヒドロキシル基、または  $C_{1-20}$  のアルキル、アルコキシ、モノアルキルアミノ、アシルアミノ、アルキルオキシカルボニル、アシルもしくはアシルオキシ基または  $C_{2-26}$  のジアルキルアミノ、で置換されていてもよく；

$Z$  は、 $O$  原子とその  $O$  原子が結合するベンゼン環の炭素原子、およびそれに隣接する炭素原子と一緒に 5 員環を

形成する式  $\text{---N}=\text{C}(\text{---})\text{R}_4$  または  $\begin{matrix} \text{R}_5 & \text{R}_6 \\ \diagdown & / \\ & \text{C} \\ / & \diagdown \\ \text{---} & \text{C} & \text{---} \\ & | \\ & \text{R}_7 \\ & | \\ & \text{R}_8 \end{matrix}$  で示される

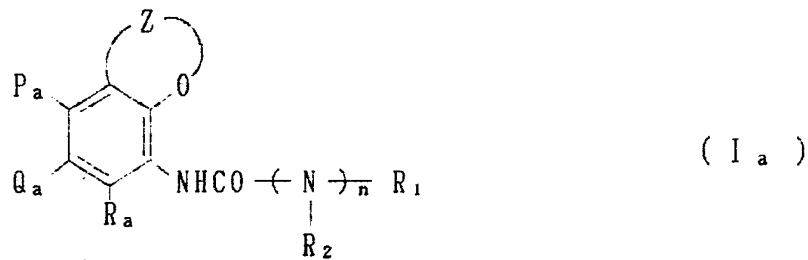
連結基であって、これらの式中

$\text{R}_4$  は、水素原子、または  $\text{C}_{1-20}$  のアルキル、アルケニルもしくはアルキニル基、または置換もしくは無置換のアリール基であり、そしてアリール基が置換されている場合の置換はハロゲン原子、アミノ、ニトロ、シアノ、カルボキシルもしくはヒドロキシル基、または  $\text{C}_{1-20}$  のアルキル、アルコキシ、モノアルキルアミノ、アシルアミノ、アルキルオキシカルボニル、アシルもしくはアシルオキシ基、または  $\text{C}_{2-26}$  のジアルキルアミノであり；

$\text{R}_5$  ,  $\text{R}_6$  ,  $\text{R}_7$  および  $\text{R}_8$  は、独立して水素原子もしくは  $\text{C}_{1-20}$  のアルキル基であるか、または  $\text{R}_5$  と  $\text{R}_6$  または  $\text{R}_7$  と  $\text{R}_8$  は、それらが結合する炭素原子と一緒になって  $\text{C}_{5-7}$  の炭素環を形成する基であり；そして

$n$  は、0 または 1 である。

また、本発明によれば、前記医薬組成物の好ましい態様を占める、下記式 (I a) で示される新規ベンゾオキサ縮合環化合物またはその薬学的に許容される塩が提供される：



上式中、 $P_a$ 、 $Q_a$  および  $R_a$  は、独立して、水素原子、ハロゲン原子、アミノ、ニトロ、シアノ、カルボキシルもしくはヒドロキシル基、または  $C_{1-20}$  のアルキル、アルコキシ、アシルアミノ、モノアルキルアミノ、アルキルオキシカルボニル、アシル、アシルオキシ、または  $C_{2-26}$  のジアルキルアミノ基であり；そしてこれらのアルキル部分は  $-O-$ 、

$$-S-$$
, 
$$-\overset{\text{O}}{\parallel}{C}-$$
, 
$$-O-\overset{\text{O}}{\parallel}{C}-$$
, 
$$-\overset{\text{O}}{\parallel}{C}-O-$$
, 
$$-\overset{\text{R}_{13}}{\text{N}}-$$
 (式中、 $R_{13}$  は水素原子、低級アルキル、アシルもしくはアリールアルキル基である)、アリーレンもしくはアリーレンオキシで中断されているか、または 1~3 個の炭素上の水素がアリールもしくはアリールオキシ基またはハロゲン原子もしくはシアノ基で置換されていてもよく、さらに置換基としてのアリール部分がハロゲン原子、アミノ、ニトロ、シアノ、カルボキシルもしくはヒドロキシル基、または  $C_{1-20}$  のアルキル、アルコキシ、モノアルキルアミノ、アシルアミノ、アルキルオキシカルボニル、アシルもしくはアシルオキシ基または  $C_{2-26}$  のジアルキルアミノ、で置換されていてもよい(ただし、 $R_a$  は前記定義のうち水素原子以外の基を表わす)；そして

$R_1$ 、 $R_2$ 、 $Z$  および  $n$  が、それぞれ前記と同じ意味を有する。

さらにまた、本発明によれば、前記 (I) で示される化合物の下記の製造方法が提供される：

(A) 下記式 (II)



(上式中、mは0～3の整数であり；そして

R<sub>3</sub> および Zは前記の意味を有する) で示されるイソシアナートと、下記式 (III)



(上式中、R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> は前記の意味を有する) で示されるアミン類を反応させ、必要により造塩反応させることを特徴とする前記式 (I) の n が 1 を表す化合物およびその薬学的に許容される塩の製造方法；

(B) 下記式 (IV)



(上式中、m, R<sub>3</sub> および Zは前記の意味を有する) で示されるアミンと、下記式 (V)



(上式中、R<sub>1</sub> は前記の意味を有する) で示されるイソシアナートを反応させ、必要により造塩反応させることを特徴とする前記式 (I) の n が 1 を表す化合物およびその薬学的に許容される塩の製造方法；ならびに

式 (IV) のアミンと下記式 (VI)



(上式中、 $R_1$  は前記の意味を有する) で示されるカルボン酸またはその反応性誘導体を反応させ、必要により造塩反応させることを特徴とする前記式 (I) の  $n$  が 0 を表す化合物および薬学的に許容される塩の製造方法。

本発明のその他の目的及び利点は以下の記述から明らかになるであろう。

#### 発明を実施するための最良の形態

本発明によれば、一部既知の化合物を含むものの、それ自体 A C A T 阻害作用を有することはもとより、A C A T の作用によって発症する疾病の処置に有効であることが知られていない化合物を前記疾病の処置に用いる医薬組成物が提供される。本発明にいう「処置」とは、式 (I) の化合物が前記疾病の治療および予防のいずれの目的で使用する場合をも包含する概念で用いている。さらに、本発明によれば、かかる処置に対して、特に有効に用いることができる新規化合物が提供される。

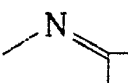
本明細書の化合物または誘導体類の説明において用いられる、「低級」の語は、特記しない限り、それが付される基、例えば、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アシルアミノ、モノもしくはジアルキルアミノ、アシルおよびアシルオキシ、アリーラルキル基のアルキル、アルケニルまたはアルキニル部分が炭素数 1 ~ 6 個の鎖状 (直鎖も

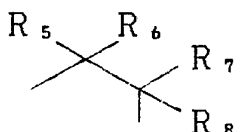
しくは分枝) および環状部分のいずれの形状もとりうる意味で使用している。従って、低級アルキル基の具体例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ネオペンチルおよびヘキシル、シクロプロピル、シクロヘキシルおよびシクロプロピルメチルなどが挙げられる。

また、さらに炭素数が多いこれらの基についても、特記しない限り、それらが鎖状(直鎖もしくは分枝)および環状のいずれの形状もとりうる意味で使用している。

また、アルキル部分が、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-\overset{O}{\parallel}{C}-$ などにより中断されているとは、そのアルキル鎖の適当な炭素-炭素結合が、炭素-O-炭素のような結合様式をとりうることを意味する。

本発明の目的に使用できる式(I)の化合物は、式中のZがベンゼン環に酸素原子とその酸素原子が結合するベンゼン環の炭素原子、およびそれに隣接する炭素原子と一緒になって5員環を形成し、それぞれベンゾオキサゾール誘導体(Z

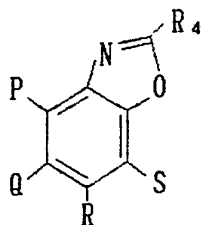
が連結基   $R_4$  で示される) と2,3-ジヒドロベ

ンゾフラン誘導体(Zが連結基   $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$  で示される)

の化合物群に大別でき、さらに各nが0のアミド誘導体およびnが1の尿素誘導体に分類することができる。

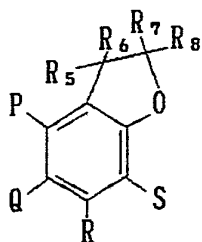
すなわち、本発明に係る第一群のベンゾオキサ縮合環化合

物類は、次式 (I-1)



(I-1)

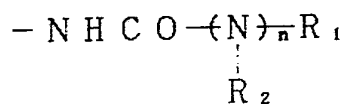
(上式中、P, Q, R, S および R<sub>4</sub> は前記と同じ意味を有する) で示されるベンゾオキサゾール誘導体であり、第二群のものは、次式 (I-2)



(I-2)

(上式中、P, Q, R, S, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> および R<sub>8</sub> は前記と同じ意味を有する) で示される 2, 3-ジヒドロベンゾフラン誘導体である。

式 (I-1) および (I-2) における Q~S の基は、本発明の目的上それぞれ同等の意義を有し、それらのいずれか 1 つは、式：



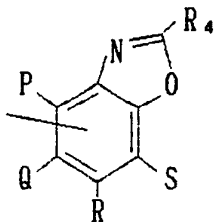
を示し、これらの残りの基は、独立して基 R<sub>3</sub> を表す。従って、前記式で示される基は、式 (I-1) および (I-2) の化合物のベンゼン環における 4 位~7 位 (P, Q, R, S) のいずれかに結合するものであってもよいが、特に 7 位 (S)

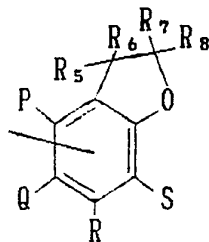


に結合する化合物が目的とする薬効上も好ましく、さらにそれらの大部分が新規化合物であることから重要な意味を有する。

式 (I-1) および (I-2) における R<sub>1</sub> は、(i) 無置換または 1 位以外で置換されたシクロアルキルもしくはシ

クロアルケニル基；式  $\begin{matrix} R_9 \\ | \\ -C- \\ | \\ R_{10} \end{matrix} R_{11}$  で示される基；あるいは置

換または無置換のアリール基または式  または



(これらの式中、結合基は前記

-NHCO-(N)<sub>n</sub>R<sub>1</sub> を置換し、その他の基は前記の意味を  $\begin{matrix} | \\ R_2 \end{matrix}$

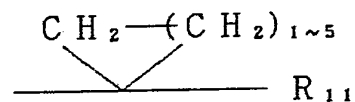
有する) で示される基である。

R<sub>1</sub> における無置換または 1 位以外で置換されたシクロアルキルもしくはシクロアルケニル基の好適な具体例としては、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、1-シクロヘキセン-1-イル、4-ヘキシルシクロヘキシルおよび 4-デシルオキシシクロヘキシルなどが挙げられる。

$R_1$  が式  $\begin{array}{c} R_9 \\ | \\ -C- \\ | \\ R_{10} \end{array} - R_{11}$  で示される場合の、 $R_9$  および  $R_{10}$  は、

独立して水素原子または低級アルキル基であるか、あるいは  $R_9$  と  $R_{10}$  は一緒になって  $C_{3-7}$  の炭素環を形成する基である。

かかる低級アルキル基としては、前記に例示したような基があげられ、 $R_9$  と  $R_{10}$  が一緒になって炭素環を形成する場合には、前記基は、例えば式



で示される。

$R_{11}$  における置換もしくは無置換の  $C_{1-19}$  のアルキルの好適な具体例としては、前記低級アルキルの例に加え、イソヘキシル、オクチル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、ペンタデシル、ヘキサデシル、ヘプタデシル、ノナデシル、イコシル、1, 1-ジメチルヘプチル、1, 1-ジメチルウンデシル、1, 1, 12, 12-テトラメチルトリデシル、1-メチルトリデシル、1-デシルシクロヘキシル、1-デシルシクロペンチル、1-ドデシルシクロプロピル、1-シクロヘキシル-1-メチルエチル、1-エチルオクチルおよび10, 10-ジメチルウンデシルなどが挙げられる。

$R_{11}$  における  $C_{2-19}$  のアルケニルとしては、ビニル、アリル、ブデニル、ヘキセニル、8-トリデセニル、8-ヘプタデセニル、9-オクタデセニル、8, 11-ヘプタデカンジ

エニル、1, 1-ジメチル-8-ノネニル、シクロヘキセニルメチル、2-シクロペンテン-1-イル、2, 4-シクロペンタジエン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イル、および2, 5-シクロヘキサジエン-1-イルなどが挙げられる。

$R_{11}$ が $C_{6-10}$ のアリール基である場合の具体例としては、フェニル、ナフチル、ピリジルおよびチエニルなどが挙げられ、従って、 $R_1$ の具体例としてはベンジル、1-フェニルシクロペンチル、1-フェニルエチルおよび1-メチル-1-(2-ピリジル)エチルなどが挙げられる。また、 $R_{11}$ が $C_{7-19}$ のアリールアルキルである場合の $R_1$ の好適な具体例としては、2-フェニルエチル、8-フェニルオクチル、1, 1-ジメチル-11-フェニルウンデシル、1-ベンジルシクロペンチル、(1-フェニルシクロペンチル)メチル、1, 1-ジメチル-4-(1-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-6-イル)ブチル、1, 1-ジメチル-7-ピリジルヘプチル、2, 2-ジフェニルエチル、1, 1-ジメチル-6-フェニルヘキシル、1, 1-ジメチル-7-フェニルヘプチル、1, 1-ジメチル-5-フェニルペンチルおよび1, 1-ジメチル-4-フェニルブチルなどが挙げられる。

$R_{11}$ が $C_{1-19}$ の鎖状アシルもしくは $C_{4-19}$ の芳香族環を含む環状炭化水素アシル基である場合の好適な具体例としては、前記アルキル、環状アルキル、鎖状アルケニル、環状アルケニル、アリールおよびアリールアルキル基の好適な基にカル

ボニル基が結合したものが挙げられる。

以上の  $R_{11}$  における各基の、鎖中の炭素上または環構成炭素上の水素 1 個以上、好ましくは 1 ~ 3 個がハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素、好ましくはフッ素および塩素）、アミノ、ニトロ、シアノ、カルボキシル、ヒドロキシル基、さらに、また、 $C_{1-16}$  のアルキル（前記）、アルコキシ（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシなどの低級アルコキシ、ペンタデカノキシ、デシロキシ、オクタデカノキシなど）、アシルアミノ（例えば、アセトアミド、プロピオニルアミド、ブチリルアミド、ヘプタノイルアミドなどの低級アシルアミド、およびラウロイルアミド、パルミトイルアミドなど）、モノ-もしくはジ-アルキルアミノ（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、デカニルアミノなど）、アルキルオキシカルボニル（例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニルなど前記アルコキシにカルボニル基が結合したもの）、アシル（ホルミル、アセチル、プロピオニル、イソバレリル、ピバロイル、ミリストイル、およびパルミトイルなど）、およびアシルオキシ（アセチルオキシ、ピバロイルオキシ、ミリストイルオキシなど）により置換されている基も  $R_{11}$  の基の例に包含される。これらにより置換された  $R_{11}$  を含む  $R_1$  の具体例としては、1, 1-ジメチル-11-クロロウンデシル、1, 1-ジメチル-7-ブromoヘプチル、9-エトキシカルボニルノニル、1, 1-ジメチル-11-ヒドロキシウンデシル、1, 1-ジメチル-10-カルボキシルデシル、

1-(4-ジメチルアミノフェニル)シクロペンチル、1-メチル-1-(4-クロロフェニル)エチル、1-メチル-1-(4-オクチルオキシフェニル)エチル、〔1-(4-クロロ)フェニルシクロペンチル〕メチル、〔1-(4-ジメチルアミノ)フェニルシクロペンチル〕メチル、1,1-ジメチル-4-(4-イソブチル)フェニルブチル、1,1-ジメチル-4-(4-ヘキシルオキシ)フェニルブチル、1,1-ジメチル-2-(4-デシルオキシ)フェニルエチル、1,1-ジメチル-2-(4-デシルアミノ)フェニルエチルおよび1,1-ジメチル-7-(4-クロロ)フェニルヘプチル基などが挙げられる。

また、 $R_{11}$ は式-A-X-B(式中、Aは $C_{1-12}$ のアルキ

レン鎖；Xは酸素原子、硫黄原子、基 $\begin{matrix} R_{12} \\ | \\ -N- \end{matrix}$ (ここで、 $R_{12}$ は水素原子、低級アルキルもしくはアシル基であるか、またはBと共に環状アミンを形成してよいが、その際の環の構成員として酸素原子、硫黄原子、窒素原子または低級アルキルもしくはアリアルアルキル基で置換された窒素原子を含んでよい)；およびBは置換もしくは無置換のアルキル、アリアルもしくはアリアルアルキル基である)で示される基を表す。Aにおけるアルキレンは、アルキル基からさらに水素原子が1個失われて生じた2価の基であり、前記具体的に示したアルキル基に対応するものが挙げられる。 $R_{12}$ における低級アルキルおよびアシル基は、例えば、前記低級アルキル基およびアシル基と同様な基である。 $R_{12}$ がBと一緒に環状

アミンを形成する場合の好適な具体例としては、1-ピロリジニル、ピペリジノ、モルホリノ、チオモルホリノ、4-メチル-1-ピペラジニルおよび4-ベンジル-1-ピペラジニルなどが挙げられる。Bにおけるアルキル基およびアリーラルキル基もまた前記のものと同じ定義を有し、その好適な具体例も同じ例が挙げられる。

$R_{11}$ が式-A-X-Bで示される基である場合も、各基が前記 $R_{11}$ の各基について言及したのと同様に置換されていてもよい。これらの置換基により置換された $R_{11}$ を含む $R_1$ の好適な具体例としては、6-イソブトキシヘキシル、6-p-クロロフェノキシヘキシル、5-p-ジメチルアミノフェノキシペンチル、5-イソヘキシルオキシ-1, 1-ジメチルペンチル、7-イソヘキシルオキシ-1, 1-ジメチルヘプチル、7-イソブトキシ-1, 1-ジメチルヘプチル、7-ネオペンチルオキシ-1, 1-ジメチルヘプチル、5-p-クロロフェノキシ-1, 1-ジメチルペンチル、6-p-クロロフェノキシ-1, 1-ジメチルヘキシル、7-p-クロロフェノキシ-1, 1-ジメチルヘプチル、1, 1-ジメチル-7-p-トリルオキシヘプチル、5-(p-tert-ブチルフェノキシペンチル、1, 1-ジメチル-6-p-ジメチルアミノフェノキシヘキシル、1, 1-ジメチル-7-p-ジメチルアミノフェノキシヘプチル、7-イソプロピルアミノ-1, 1-ジメチルヘプチル、7-ベンジルアミノ-1, 1-ジメチルヘプチル、7-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)-1, 1-ジメチルヘプチル、7-(N-p-

クロロベンジル-N-メチルアミノ)-1, 1-ジメチルヘ  
 プチル、7-(N-p-クロロフェニル-N-メチルアミノ)  
 -1, 1-ジメチルヘプチル、1, 1-ジメチル-7-ピペ  
 リジノヘプチル、1, 1-ジメチル-7-(4-メチル-1  
 -ピペラジニル)ヘプチル、7-(4-ベンジル-1-ピペ  
 ラジニル)-1, 1-ジメチルヘプチル、5-(4-ベンジ  
 ル-1-ピペラジニル)-1, 1-ジメチルペンチル、6-  
 (p-クロロフェニルチオ)-1, 1-ジメチルヘキシル、  
 1, 1-ジメチル-6-p-ニトロフェノキシヘキシル、1,  
 1-ジメチル-6-p-フルオロフェノキシヘキシル、1,  
 1-ジメチル-6-p-アミノフェノキシヘキシル、1, 1  
 -ジメチル-6-(2, 4-ジクロロ)フェノキシヘキシル、  
 1, 1-ジメチル-7-p-フルオロフェノキシヘプチル、  
 1, 1-ジメチル-6-p-ヘキシルオキシフェニルオキシ  
 ヘキシル、1, 1-ジメチル-7-モルホリノヘプチルおよ  
 び1, 1-ジメチル-6-シクロヘキシルエチルヘキシルな  
 どが挙げられる。

また、R<sub>1</sub> が置換または無置換のアリール基である場合の  
 アリール基は、前記R<sub>11</sub>で定義するものと同様な意味を有す  
 るが、アリール基が式(I-1)または(I-2)のアミド

もしくは尿素部分のカルボニル基の炭素原子または-N<sup>R<sub>2</sub></sup>-の  
 窒素原子に結合する点で異なる。置換されたアリール基は、  
 前記アミドもしくは尿素(ウレイレン)部分に対する結合位  
 置のo, mもしくはp位に適当な置換基を有する。これらの

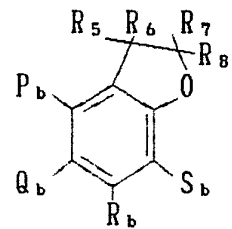
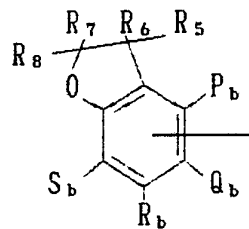
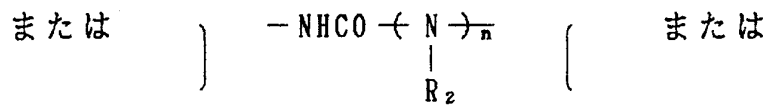
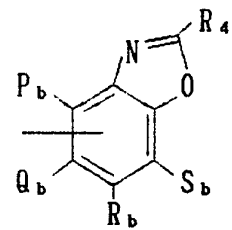
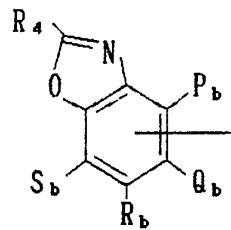
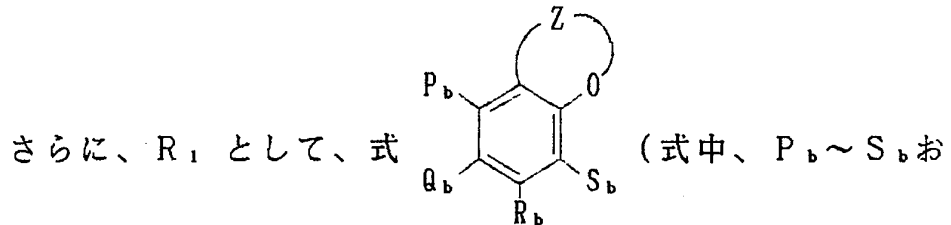
置換基もまた、前記 R<sub>11</sub> で説明した置換基と同様なものを好ましい具体例として挙げる事ができる。また、それらの置換基が、特に長鎖のアルキル部を有する場合には、アルキル

部分が  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $\begin{array}{c} O \\ || \\ -C- \end{array}$ ,  $\begin{array}{c} O \\ || \\ -O-C- \end{array}$ ,  $\begin{array}{c} O \\ || \\ -C-O- \end{array}$ ,

$\begin{array}{c} R_{13} \\ | \\ -N- \end{array}$  (式中、R<sub>13</sub> は水素原子、低級アルキル、アシルもしくはアリアルキル基である)、アリーレンもしくはアリーレンオキシで中断されていてもよい。アリーレンは、アリアル基の水素原子を1個失って生じた二価の基を意味し、具体的なものとしては、前記具体的なアリアル基の水素原子を1個失ったものが挙げられる。これらの置換基のアルキル部分およびアリアル(またはアリーレン)部分も R<sub>11</sub> で説明したような置換基1個以上、好ましくは1~3個によって置換されていてもよい。これらのうち、特に好適な具体例としては、p-フルオロフェニル、p-デシルフェニル、p-メトキシフェニル、p-イソヘキシルオキシフェニル、p-デシルオキシフェニル、p-ブチリルアミノフェニル、p-(N-ブチル-N-メチルアミノフェニル、p-バレリルオキシフェニル、m-ヘプタノイルフェニル、4-[6-(4-クロロフェニルオキシ)ヘキシルオキシ]フェニル、4-デシルアミノフェニル、4-デカンアミドフェニル、m-デシルオキシフェニル、4-[6-(4-ジメチルアミノフェニルオキシ)ヘキシルオキシ]フェニル、3-クロロ-4-デシルオキシフェニル、4-[6-(N-メチル-N-ベンジル



アミノ)ヘキシルオキシ]フェニルおよび3-ジメチルアミノ-4-デシルオキシフェニル基などが挙げられる。



従って、式 (I) の化合物は、前記各部分を中央に示したウレイレン基またはアミド基の二価の結合基と、左右の縮合

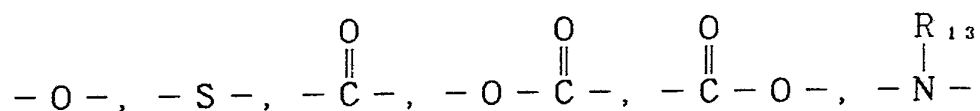
環部分の結合基を介して相互に連結した構造を有する化合物をも包含する。

$R_2$  は水素原子または  $C_{1-8}$  のアルキル基を表す。これらのアルキル基としては、前記低級アルキル基の具体例に加え、ヘプタン、オクタン、シクロヘキシルメチルおよびシクロヘキシルエチルを好適なものとして挙げる事ができる。

式 (I-1) および (I-2) における P, Q, R および S が前記式  $-NHCO-(N)_{\overline{n}}R_1$  で示される基以外の基である場合には、

$$\begin{array}{c} | \\ R_2 \end{array}$$

それらの残りの 3 個の基がそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、アミノ、ニトロ、シアノ、カルボキシルもしくはヒドロキシル基、または  $C_{1-20}$  のアルキル、アルコキシ、アシルアミノ、モノアルキルアミノ、アルキルオキシカルボニル、アシル、アシルオキシ、または  $C_{2-26}$  のジアルキルアミノ基であり；そしてこれらのアルキル部分は



(式中、 $R_{13}$  は水素原子、低級アルキル、アシルもしくはアリーールアルキル基である)、アリーレンもしくはアリーレンオキシで中断されているか、または 1~3 個の炭素上の水素がアリーールもしくはアリーールオキシ基またはハロゲン原子もしくはシアノ基で置換されていてもよく、さらに置換基としてのアリーール部分がハロゲン原子、アミノ、ニトロ、シアノ、カルボキシルもしくはヒドロキシル基、または  $C_{1-20}$  のアルキル、アルコキシ、モノアルキルアミノ、アシルアミノ、ア

ルキルオキシカルボニル、アシルもしくはアシルオキシ基または  $C_{2-26}$  のジアルキルアミノ、で置換されていてもよい基を表す。

これらの各基も前記  $R_1$  について説明したものに対応して、それぞれ同様な意味および同様な具体的な基を挙げるができる。より好ましくは、P、Q、R および S のいずれか 3 個の基が前記式  $-NHCO-(N)_{\overline{n}}R_1$  で示される基以外のを

$$\begin{array}{c} | \\ R_2 \end{array}$$

表す場合の各基は、同一の基またはそれぞれに異なる基からなっているもよいが、 $R_1$  が構成原子数の多い基（炭素数 10 - 20）の場合には、これらの基は構成原子数の少ない基、例えば、水素、ハロゲン原子（特に、フッ素、塩素または臭素）、アミノ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、もしくはヒドロキシル基、低級アルキル基（特に、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル）、低級アルキルオキシ基（特に、メトキシ、エトキシ、プロポキシ）、低級アシルアミノ基（特に、アセトアミド、プロピオニルアミド）、モノもしくはジ-低級アルキルアミノ基（特に、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ）、低級アルキルオキシカルボニル基（特に、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル）、低級アシル基（特に、アセチル、プロピオニル、ブチリル）、低級アシルオキシ基（特に、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ）から構成されていることが好ましい。一方、 $R_1$  が（炭素数 6 以下の）構成原子数の少ない基である場合には、

P, Q, R, Sのうち、 $-NHCO-(N)_{\overline{n}}R_1$  で示される基  
 $\begin{array}{c} | \\ R_2 \end{array}$

以外の基のうち、少なくとも1つの基が、構成原子数の多い基であることが好ましい。構成原子数の多い基の具体例としては、デシルオキシ、デカノイルアミド、ドデシルオキシ、4-デシルオキシベンゾイルアミド、デシル、デシルアミノ、2, 2-ジメチルドデカンアミド、6-(4-クロロフェニル)ヘキシルオキシ、4-(6-フェニルオキシ)ヘキシルオキシベンゾイル、6-(N-メチル-N-4-クロロベンジル)アミノヘキシルオキシなどが挙げられる。

前述したように、式： $-NHCO-(N)_{\overline{n}}R_1$  で示される基  
 $\begin{array}{c} | \\ R_2 \end{array}$

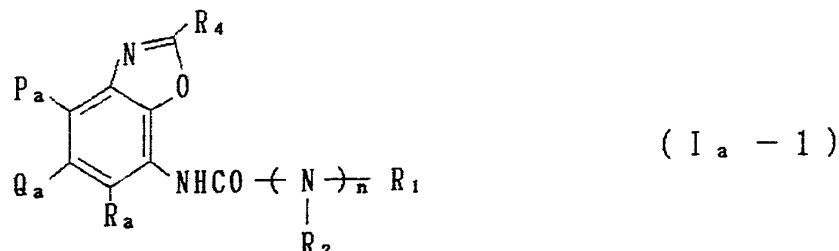
が7位(S)に結合した式(I)の化合物が薬効上最も好ましいが、この時、6位(R)が、水素原子以外の基であることが薬効上さらに好ましい。特に、7位に結合した基に含まれるR<sub>1</sub>が構成原子数の多い基である場合には、6位の置換基が、低級アルキル、低級アルコキシまたはハロゲンであることが好ましい。

式(I-1)におけるR<sub>4</sub>がC<sub>1-20</sub>のアルキル基である場合には、前記P, Q, RおよびSの定義におけるアルキル基と同様な基を具体的なものとして挙げるができる。R<sub>4</sub>がアルケニル基である場合の好適な基は、低級アルケニル基であり、例えば、ビニル、プロペニルおよびシクロヘキセニルが挙げられる。R<sub>4</sub>がアルキル基である場合の好適な基は、低級アルキニル基であり、例えば、エチルニルおよびプロピ

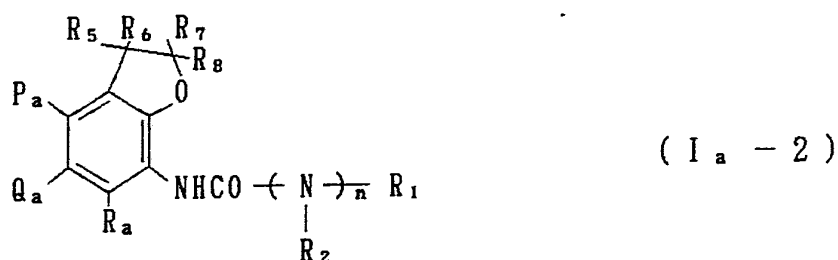
ニルが挙げられる。R<sub>4</sub>が置換もしくは無置換のアリール基である場合の置換基としては、前記R<sub>11</sub>の定義におけるアリール部位の置換基と同様なものが挙げられ、好適なものとしては、例えばハロゲン原子、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アシル、低級アルキルアミノまたは低級アルキルオキシカルボニル基などが挙げられる。R<sub>4</sub>が、かかるアリール基である場合の好適な具体例としては、フェニル、ピリジル、チエニル、4-メチルフェニル、4-クロロフェニル、4-メトキシフェニル、4-デカンオキシフェニルおよび3-ニトロフェニル、などが挙げられる。

式(I-2)におけるR<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>およびR<sub>8</sub>がC<sub>1-20</sub>のアルキル基である場合には、前記R<sub>4</sub>におけるアルキル基と同様な基を具体的なものとして挙げることができ、特に、低級アルキルが好ましく、その中でも、メチル、エチル、プロピル、i s o-プロピルが特に好ましい。これらの4つの基は、同一またはそれぞれ異なっていてよいが、好ましくはR<sub>5</sub>およびR<sub>6</sub>が水素原子であり、R<sub>7</sub>およびR<sub>8</sub>が低級アルキル基である組合わせが好ましい。また、R<sub>5</sub>とR<sub>6</sub>またはR<sub>7</sub>とR<sub>8</sub>がそれらが結合する炭素原子と一緒にあって、C<sub>5-7</sub>の炭素環を形成する場合の好適な具体例としては、前記R<sub>11</sub>におけるC<sub>5-7</sub>の炭素環のものを挙げるができる。

前記式(I<sub>a</sub>)、より具体的には下記式(I<sub>a</sub>-1)



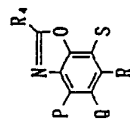
(上式中、 $P_a$ 、 $Q_a$ 、 $R_a$ 、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_4$  および  $n$  は前記と同じ意味を有するが、ただし、 $R_a$  は水素原子以外の基である) で示されるベンゾオキサゾール化合物、ならびに下記式 ( I a - 2 )




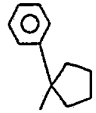


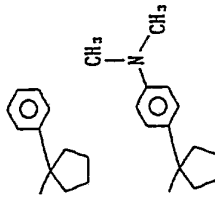

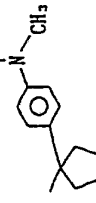


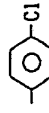


(上式中、 $P_a$ 、 $Q_a$ 、 $R_a$ 、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$  および  $n$  は前記と同じ意味を有するが、ただし、 $R_a$  は水素原子以外の基である) で示される 2, 3-ジヒドロベンゾフラン化合物は、従来文献未載の新規化合物である。また、本発明の化合物の構造式中に不斉炭素を有する場合には、そのすべての光学異性体を含む。

以上の本発明の医薬組成物に用いられる化合物および新規化合物を、より具体的に説明する目的で各基の具体的な組合わせからなる化合物例を下記に列挙する。下記の一覧表において、 $-NHC(O)-(N)_{n-1}R_1$  は、必要により略号 G を用いて

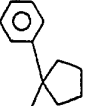
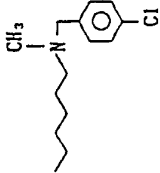
示す。


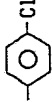














化合物番号	P~S	R4	R1	R2	n
101	P, R=CH3, theta=Cl, S=G	-(CH2)6CH3		H	1
102	R=OCH3, S=G, P, theta=H	-CH3		H	1
103	P=H, theta, R=CH3, S=G			H	1
104	P=G, theta, R=CH3, S=H			H	1

化合物番号	P~S	R <sub>4</sub>	R <sub>9</sub>	R <sub>10</sub>	R <sub>11</sub>	R <sub>2</sub>	n
105	S=G P, Q, R=H		H	H		H	1
106	S=G P, Q, R=H		H	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> CH <sub>3</sub>	H	1
107	P=H Q, R=CH <sub>3</sub> S=G		H	H		H	1
108	P=H Q, R=CH <sub>3</sub> S=G		H	H		H	1
109	P=H Q, R=CH <sub>3</sub> S=G		H	H		H	1
110	P, Q=H R=CH <sub>3</sub> S=G	-CH <sub>3</sub>	H	H			1
111	P, R=CH <sub>3</sub> Q=H S=G		-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> CH <sub>3</sub>	H	1


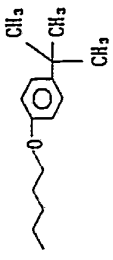




化合物番号	P~S	R <sub>4</sub>	R <sub>9</sub>	R <sub>10</sub>	R <sub>11</sub>	R <sub>2</sub>	n
112	P, Q=H R=O(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> Cl <sub>3</sub> S=G	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	1
113	P, R=CH <sub>3</sub> , Q=G S=H	-CH <sub>3</sub>	H	H		H	1
114	Q=OCH <sub>3</sub> R=G P, S=H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H		H	1

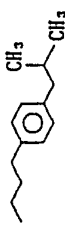


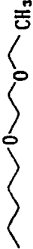
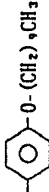
化合物番号	P~S	R <sub>4</sub>	R <sub>1</sub>	n
201	P, θ=II R=O(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub> S=G	-CH <sub>3</sub>		0
202	P=II Q, R=CH <sub>3</sub> S=G			0
203	P, R=CH <sub>3</sub> Q=O(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CH <sub>3</sub> S=G			0
204	P, R=CH <sub>3</sub> Q=G S=II	-CH <sub>3</sub>		0
205	P, R=CH <sub>3</sub> Q=OII S=G	-CH <sub>3</sub>		0






化合物番号	P~S	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub> *	R <sub>10</sub> *	R <sub>11</sub>	n
206	S-G P, Q, R=H		H	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>13</sub> CH <sub>3</sub>	0
207	S-G P, Q, R=H				-(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CH <sub>3</sub>	0
208	S-G P, Q, R=H	-CH <sub>3</sub>	H	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>13</sub> CH <sub>3</sub>	0
209	S-G P, Q, R=H	-CH <sub>3</sub>			-(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CH <sub>3</sub>	0
210	S-G P, Q, R=H		H	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>13</sub> CH <sub>3</sub>	0
211	S-G P, Q, R=H				-(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CH <sub>3</sub>	0







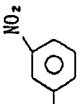
\*対応する箇所に1個の基のみを示す場合にはR<sub>4</sub>とR<sub>10</sub>が一緒になって形成する基を表す  
(以下、同じ)。

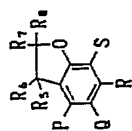
化合物番号	P~S	R <sub>4</sub>	R <sub>9</sub> *	R <sub>10</sub> *	R <sub>11</sub>	n
212	P=H Q, R=CH <sub>3</sub> S=G		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		0
213	P=H Q, R=CH <sub>3</sub> S=G				-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	0
214	P=H Q, R=CH <sub>3</sub> S=G	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	0

\*対応する箇所に1個の基のみを示す場合にはR<sub>9</sub>とR<sub>10</sub>が一緒になって形成する基を表す  
(以下、同じ)。

化合物番号	P~S	R <sub>4</sub>	R <sub>7</sub>	R <sub>10</sub>	R <sub>11</sub>	n
215	P=H Q, R=CH <sub>3</sub> S=G	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>		0
216	P=H Q, R=CH <sub>3</sub> S=G	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>		0
217	P=H Q, R=CH <sub>3</sub> S=G		-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>		0
218	P=H Q, R=CH <sub>3</sub> S=G	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	0
219	P=H Q, R=CH <sub>3</sub> S=G		-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	0
220	P=NO <sub>2</sub> Q, R=CH <sub>3</sub> S=G	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CH <sub>3</sub>	0
221	P=N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Q, R=CH <sub>3</sub> S=G	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CH <sub>3</sub>	0

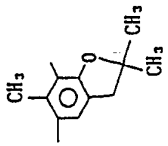
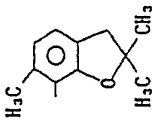
化合物番号	P~S	R <sub>4</sub>	R <sub>9</sub>	R <sub>10</sub>	R <sub>11</sub>	n
222	P, R=H R=OCl <sub>2</sub> S=G	-Cl <sub>2</sub>	-Cl <sub>2</sub>	-Cl <sub>2</sub>		0
223	P, R=CH <sub>3</sub> Q=H S=G	-Cl <sub>2</sub>	-Cl <sub>2</sub>	-Cl <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub>	0
224	P, R=CH <sub>3</sub> Q=Cl S=G	-Cl <sub>2</sub>	-Cl <sub>2</sub>	-Cl <sub>2</sub>		0
225	P, R=CH <sub>3</sub> Q=N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> S=G	-Cl <sub>2</sub>	-Cl <sub>2</sub>	-Cl <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub>	0
226	P, R=CH <sub>3</sub> Q=NH <sub>2</sub> S=G	-Cl <sub>2</sub>	-Cl <sub>2</sub>	-Cl <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub>	0
227	P, R=CH <sub>3</sub> Q=NHCOCH <sub>3</sub> S=G	-Cl <sub>2</sub>	-Cl <sub>2</sub>	-Cl <sub>2</sub>		0
228	P, R=H Q=CN S=G		-Cl <sub>2</sub>	-Cl <sub>2</sub>		0

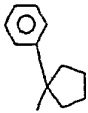
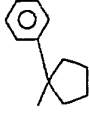
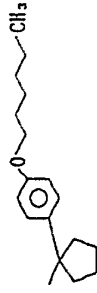
化合物番号	P~S	R <sub>4</sub>	R <sub>9</sub>	R <sub>10</sub>	R <sub>11</sub>	n
229	P=G Q,R=CH <sub>3</sub> S=H	-CH <sub>3</sub>				0
230	P,R=CH <sub>3</sub> Q=G S=H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	0
231	P,S=CH <sub>3</sub> Q=OCH <sub>3</sub> R=G		-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>		0
232	P,R=CH <sub>3</sub> Q=G S=H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	0
233	P,R=H Q=COCH <sub>3</sub> S=G		H	H		0
234	P,S=H Q=O(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub> R=G		-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	0

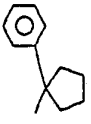
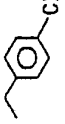

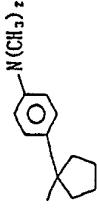




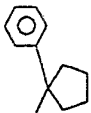
化合物番号	P~S	R <sub>5</sub> ~R <sub>8</sub>	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	n
301	P, Q=H R=O(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub> S=G	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>		H	1
302	P, R=CH <sub>3</sub> Q=NICO(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub> S=G	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>		H	1
303	P, R=CH <sub>3</sub> Q=G S=NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>		H	1
304	P=G R=H Q, S=CH <sub>3</sub>	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> , R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =H		H	1
305	P, R=CH <sub>3</sub> Q=H S=G	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>		H	1




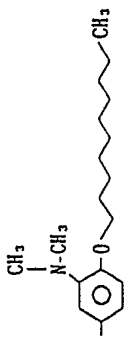









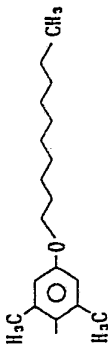
化合物番号	P~S	R <sub>5</sub> ~ R <sub>8</sub>	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	n
306	P, S=H Q=G R=CH <sub>3</sub>	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>		H	1
307	P, Q=H R=CH <sub>3</sub> S=G	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>		H	1

化合物番号	P~S	R <sub>5</sub> ~R <sub>8</sub>	R <sub>9</sub>	R <sub>10</sub>	R <sub>11</sub>	R <sub>z</sub>	n
308	P, Q=H R=CH <sub>3</sub> S=G	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>	H	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> CH <sub>3</sub>	H	1
309	P, Q=H R=CH <sub>3</sub> S=G	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>	H	H		H	1
310	P, S=H Q=G R=CH <sub>3</sub>	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>	H	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> CH <sub>3</sub>	H	1
311	P, S=H Q=G R=CH <sub>3</sub>	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>	H	H		H	1
312	P, R=CH <sub>3</sub> Q=H S=G	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>	H	H		H	1




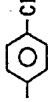


化合物番号	P~S	R <sub>5</sub> ~ R <sub>8</sub>	R <sub>9</sub>	R <sub>10</sub>	R <sub>11</sub>	R <sub>2</sub>	n
313	P, R=CH <sub>3</sub> Q=N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> S=G	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>	H	H		H	1
314	P, R=CH <sub>3</sub> Q=Cl S=G	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>	H	H			1
315	P, R=CH <sub>3</sub> Q=H S=G	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>	H	H		H	1
316	P, R=CH <sub>3</sub> Q=H S=G	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> , R <sub>8</sub> =H R <sub>7</sub> =(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CH <sub>3</sub>	H	H		H	1

化合物番号	P~S	R <sub>5</sub> ~R <sub>8</sub>	R <sub>9</sub>	R <sub>10</sub>	R <sub>11</sub>	R <sub>2</sub>	n
317	P, R=CH <sub>3</sub> Q=G S=NiCOCH <sub>3</sub>	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H		H	1
318	P=H Q, S=Cl(CH <sub>2</sub> ) <sub>z</sub> R=G	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	1
319	P, R=CH <sub>3</sub> Q=G S=N(CH <sub>2</sub> ) <sub>z</sub>	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>	H	H		H	1




化合物番号	P ~ S	R <sub>5</sub> ~ R <sub>8</sub>	R <sub>1</sub>	n
401	P, R = CH <sub>3</sub> Q = H S = G	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> = H R <sub>7</sub> = CH <sub>3</sub> R <sub>8</sub> = (CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CH <sub>3</sub>		0
402	P, R = CH <sub>3</sub> Q = H S = G	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> = H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> = CH <sub>3</sub>		0
403	P, R = CH <sub>3</sub> Q = H S = G	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> = H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> = CH <sub>3</sub>		0
404	P, R = CH <sub>3</sub> Q = H S = G	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> = H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> = CH <sub>3</sub>		0
405	P, R = CH <sub>3</sub> Q = H S = G	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> = H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> = CH <sub>3</sub>		0
406	P, R = CH <sub>3</sub> Q = H S = G	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> = H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> = CH <sub>3</sub>		0



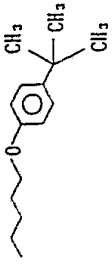


化合物番号	P~S	R <sub>5</sub> ~R <sub>8</sub>	R <sub>1</sub>	n
407	P, R=CH <sub>3</sub> Q=H S=G	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>		0
408	P, R=CH <sub>3</sub> Q=H S=G	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>		0
409	P, R=CH <sub>3</sub> Q=H S=G	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>		0
410	P, R=CH <sub>3</sub> Q=H S=G	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>		0
411	P, R=CH <sub>3</sub> Q=H S=G	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>		0
412	P, R=CH <sub>3</sub> Q=H S=G	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>		0








化合物番号	P ~ S	R <sub>5</sub> ~ R <sub>8</sub>	R <sub>i</sub>	n
413	P, R=CH <sub>3</sub> Q=H S=G	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>		0
414	P, R=CH <sub>3</sub> Q=N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> S=G	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>		0
415	P, R=CH <sub>3</sub> Q=N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> S=G	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>		0
416	P, R=CH <sub>3</sub> Q=N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> S=G	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>		0
417	P, R=CH <sub>3</sub> Q=N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> S=G	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>		0
418	P, R=CH <sub>3</sub> Q=N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> S=G	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>		0


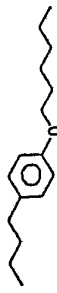





化合物番号	P~S	R <sub>5</sub> ~R <sub>8</sub>	R <sub>1</sub>	n
419	P <sub>1</sub> , R=CH <sub>3</sub> Q=NHCOCH <sub>3</sub> S=G	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>		0
420	P <sub>1</sub> , R=CH <sub>3</sub> Q=NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CH <sub>3</sub> S=G	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>		0
421	P <sub>1</sub> , R=CH <sub>3</sub> Q=NHCO(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> CH <sub>3</sub> S=G	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>		0
422	P <sub>1</sub> , R=CH <sub>3</sub> S=G Q=NHCO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CH <sub>3</sub>	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>		0
423	P <sub>1</sub> , R=CH <sub>3</sub> Q=G S=NHCOC(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>		0
424	P <sub>1</sub> , R=CH <sub>3</sub> Q=OH S=G	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>		0



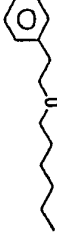


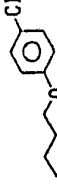
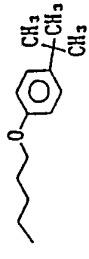


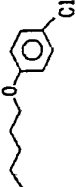
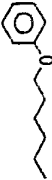

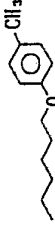
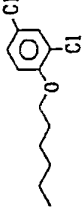

化合物番号	P ~ S	R <sub>5</sub> ~ R <sub>8</sub>	R <sub>1</sub>	n
425	P, R = CH <sub>3</sub> S = G 	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> = H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> = CH <sub>3</sub>		0
426	Q, S = CH <sub>3</sub> R = G P = H	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> = H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> = CH <sub>3</sub>		0

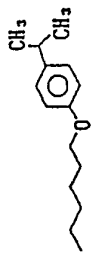
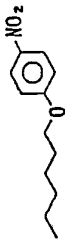
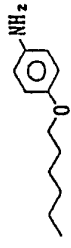
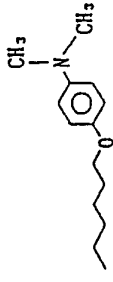



化合物番号	P~S	R <sub>5</sub> ~R <sub>8</sub>	R <sub>9</sub>	R <sub>10</sub>	R <sub>11</sub>	n
427	P, θ, R=H S=G	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>	H	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> CH <sub>3</sub>	0
428	P, θ, R=H S=G	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>			-(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CH <sub>3</sub>	0
429	P, θ=H R=CH <sub>3</sub> S=G	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>	H	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> CH <sub>3</sub>	0
430	P, θ=H R=CH <sub>3</sub> S=G	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>			-(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CH <sub>3</sub>	0
431	P, θ=H R=CH <sub>3</sub> S=G	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>		0
432	P, R=CH <sub>3</sub> θ=H S=G	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>		0
433	P, R=CH <sub>3</sub> θ=H S=G	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>		0

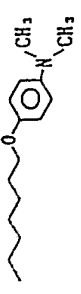



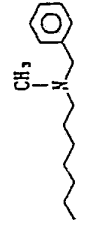
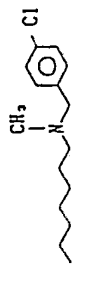

化合物番号	P~S	R <sub>5</sub> ~R <sub>8</sub>	R <sub>9</sub>	R <sub>10</sub>	R <sub>11</sub>	n
434	P, R=CH <sub>3</sub> Q=H S=G	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>		0
435	P, R=CH <sub>3</sub> Q=H S=G	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>		0
436	P, R=CH <sub>3</sub> Q=H S=G	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>		0
437	P, R=CH <sub>3</sub> Q=H S=G	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>		0
438	P, R=CH <sub>3</sub> Q=H S=G	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>		0
439	P, R=CH <sub>3</sub> Q=H S=G	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>		0
440	P, R=CH <sub>3</sub> Q=H S=G	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>		0

化合物番号	P ~ S	R <sub>5</sub> ~ R <sub>8</sub>	R <sub>7</sub>	R <sub>10</sub>	R <sub>11</sub>	n
441	P, R=CH <sub>3</sub> Q=H S=G	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>		0
442	P, R=CH <sub>3</sub> Q=H S=G	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>		0
443	P, R=CH <sub>3</sub> Q=H S=G	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>		0
444	P, R=CH <sub>3</sub> Q=H S=G	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>		0
445	P, R=CH <sub>3</sub> Q=H S=G	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>		0
446	P, R=CH <sub>3</sub> Q=H S=G	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>		0
447	P, R=CH <sub>3</sub> Q=H S=G	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>		0


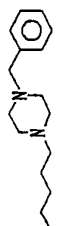
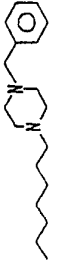


化合物番号	P ~ S	R <sub>5</sub> ~ R <sub>8</sub>	R <sub>9</sub>	R <sub>10</sub>	R <sub>11</sub>	n
448	P, R=CH <sub>3</sub> Q=H S=G	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>		0
449	P, R=CH <sub>3</sub> Q=H S=G	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>		0
450	P, R=CH <sub>3</sub> Q=H S=G	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>		0
451	P, R=CH <sub>3</sub> Q=H S=G	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>		0
452	P, R=CH <sub>3</sub> Q=H S=G	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>		0
453	P, R=CH <sub>3</sub> Q=H S=G	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>		0
454	P, R=CH <sub>3</sub> Q=H S=G	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>		0



化合物番号	P~S	R <sub>5</sub> ~R <sub>8</sub>	R <sub>9</sub>	R <sub>10</sub>	R <sub>11</sub>	n
455	P, R=CH <sub>3</sub> Q=H S=G	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>		0
456	P, R=CH <sub>3</sub> Q=H S=G	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>		0
457	P, R=CH <sub>3</sub> Q=H S=G	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>		0
458	P, R=CH <sub>3</sub> Q=H S=G	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>		0
459	P, R=CH <sub>3</sub> Q=H S=G	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>		0
460	P, R=CH <sub>3</sub> Q=H S=G	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>		0





化合物番号	P~S	R <sub>5</sub> ~ R <sub>8</sub>	R <sub>9</sub>	R <sub>10</sub>	R <sub>11</sub>	n
461	P, R=CH <sub>3</sub> Q=H S=G	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>		0
462	P, R=CH <sub>3</sub> Q=H S=G	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>		0
463	P, R=CH <sub>3</sub> Q=H S=G	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>		0
464	P, R=CH <sub>3</sub> Q=H S=G	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>		0
465	P, R=CH <sub>3</sub> Q=H S=G	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>		0
466	P, R=CH <sub>3</sub> Q=H S=G	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>		0
467	P, R=CH <sub>3</sub> Q=H S=G	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>		0

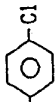
化合物番号	P~S	R <sub>5</sub> ~ R <sub>8</sub>	R <sub>9</sub>	R <sub>10</sub>	R <sub>11</sub>	n
468	P, R=CH <sub>3</sub> Q=H S=G	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>		0
469	P, R=CH <sub>3</sub> Q=H S=G	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>		0
470	P, R=CH <sub>3</sub> Q=H S=G	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>		0
471	P, R=CH <sub>3</sub> Q=H S=G	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>		0
472	P, R=CH <sub>3</sub> Q=H S=G	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>		0
473	P, R=CH <sub>3</sub> Q=H S=G	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>		0
474	P, R=CH <sub>3</sub> Q=H S=G	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>		0










化合物番号	P~S	R <sub>5</sub> ~ R <sub>6</sub>	R <sub>9</sub>	R <sub>10</sub>	R <sub>11</sub>	n
475	P, R=CH <sub>3</sub> Q=II S=G	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>		0
476	P, R=CH <sub>3</sub> Q=II S=G	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>		0
477	P, R=CH <sub>3</sub> Q=II S=G	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>		0
478	P, R=CH <sub>3</sub> Q=II S=G	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>		0
479	P, R=CH <sub>3</sub> Q=II S=G	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>	H	H		0
480	P, R=CH <sub>3</sub> Q=II S=G	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>	H	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> CH <sub>3</sub>	0



化合物番号	P~S	R <sub>5</sub> ~R <sub>8</sub>	R <sub>9</sub>	R <sub>10</sub>	R <sub>11</sub>	n
481	P, R=CH <sub>3</sub> Q=H S=G	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>			-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	0
482	P, R=CH <sub>3</sub> Q=Cl S=G	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>	H	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	0
483	P, R=CH <sub>3</sub> Q=Cl S=G	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>			-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	0
484	P, R=CH <sub>3</sub> Q=Cl S=G	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	0
485	P, R=CH <sub>3</sub> Q=NO <sub>2</sub> S=G	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	0
486	P, R=CH <sub>3</sub> Q=NH <sub>2</sub> S=G	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	0
487	P, R=CH <sub>3</sub> Q=OH S=G	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	0
488	P, R=CH <sub>3</sub> Q=NHCOCH <sub>3</sub> S=G	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	0
489	P, R=CH <sub>3</sub> Q=NHCH <sub>3</sub> S=G	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	0

化合物番号	P~S	R <sub>5</sub> ~R <sub>8</sub>	R <sub>9</sub>	R <sub>10</sub>	R <sub>11</sub>	n
490	P, R=CH <sub>3</sub> Q=N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> S=G	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CH <sub>3</sub>	0
491	P, R=CH <sub>3</sub> Q=N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> S=G	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>		0
492	P, R=CH <sub>3</sub> Q=N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> S=G	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>	H	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> CH=CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> CH <sub>3</sub>	0
493	P, R=CH <sub>3</sub> Q=N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> S=G	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>		-CH <sub>3</sub>		0
494	P, R=CH <sub>3</sub> S=G	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CH <sub>3</sub>	0
495	P, R=CH <sub>3</sub> S=G	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	0
496	P, R=CH <sub>3</sub> S=G	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	0
497	P, R=CH <sub>3</sub> S=G	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	0
498	P, R=CH <sub>3</sub> S=G	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>		0

化合物番号	P~S	R <sub>5</sub> ~R <sub>8</sub>	R <sub>9</sub>	R <sub>10</sub>	R <sub>11</sub>	n
499	P=H Q=NHCO(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> CH <sub>3</sub> R=CH <sub>3</sub> S=G	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>	H	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> CH <sub>3</sub>	0
500	P=H Q=NHCO(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> CH <sub>3</sub> R=CH <sub>3</sub> S=G	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	0
501	P=H Q=NHCOC(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub> R=CH <sub>3</sub> S=G	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	0
502	P, Q=H R=OCH <sub>3</sub> S=G	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	0
503	P, Q=H R=O(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub> S=G	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	0
504	P=CH <sub>3</sub> Q=H R=OCH <sub>3</sub> S=G	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	0
505	P, Q=H R=O(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub> S=G	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	0
506	P, Q=H R=O(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> O-  -Cl S=G	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>3</sub>	0
507	P=H Q=COCH <sub>3</sub> R=OCH <sub>3</sub> S=G	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	0

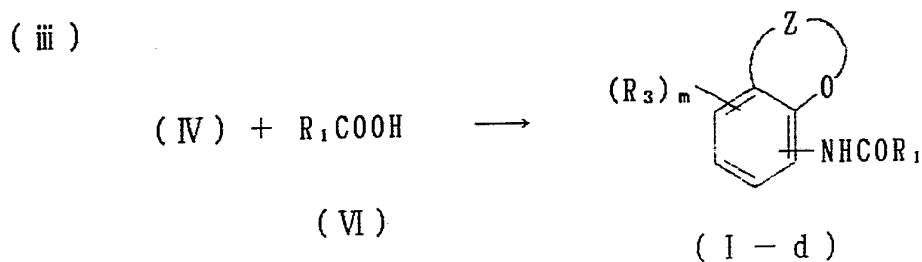
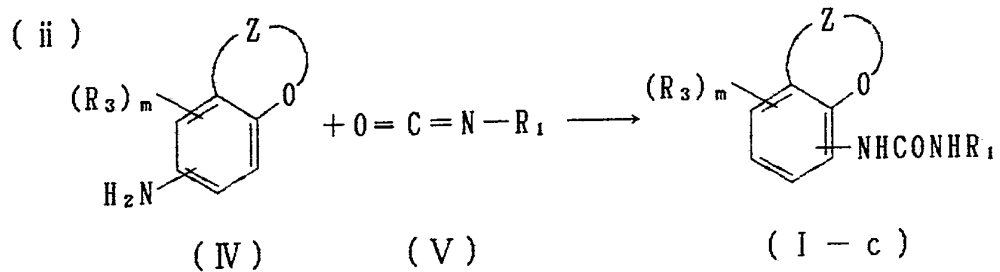
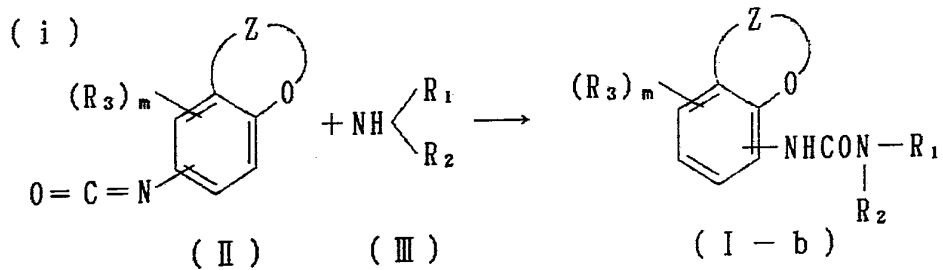
化合物番号	P ~ S	R <sub>5</sub> ~ R <sub>8</sub>	R <sub>9</sub>	R <sub>10</sub>	R <sub>11</sub>	n
508	P=H Q=COCH <sub>3</sub> R=OCH <sub>3</sub> S=G	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>		0
509	P=H Q=CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> R=OCH <sub>3</sub> S=G	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	0
510	P=H Q=COCH <sub>3</sub> S=G R=O(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	0
511	P=H Q=CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> CH <sub>3</sub> R=OCH <sub>3</sub> S=G	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	0
512	P=H Q=NO <sub>2</sub> R=OCH <sub>3</sub> S=G	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	0
513	P=H Q=N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> S=G R=O(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	0
514	P=H Q=N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> S=G R=O(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> O- 	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	0
515	P=H Q=N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> R=OCH <sub>3</sub> S=G	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	0
516	P=H Q=NHCOC(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> S=G R=O(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	0

化合物番号	P~S	R <sub>5</sub> ~R <sub>8</sub>	R <sub>9</sub>	R <sub>10</sub>	R <sub>11</sub>	n
517	P=H Q=N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> R=OCH <sub>3</sub> S=G	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>		0
518	P, R=CH <sub>3</sub> Q=OCOCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> S=G	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>		0
519	P=H Q=OCH <sub>3</sub> R=G S=CH <sub>3</sub>	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>		0
520	P=N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Q, S=CH <sub>3</sub> R=G	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	0
521	P, S=H Q=G R=CH <sub>3</sub>	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>	H	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	0
522	P, S=H Q=G R=CH <sub>3</sub>	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>			-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	0
523	P, R=CH <sub>3</sub> Q=G S=N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	0
524	P, R=CH <sub>3</sub> Q=G S=NHC(O)CH <sub>3</sub>	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	0
525	P, R=CH <sub>3</sub> S=H Q=G	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>		0

化合物番号	P ~ S	R <sub>5</sub> ~ R <sub>8</sub>	R <sub>9</sub>	R <sub>10</sub>	R <sub>11</sub>	n
526	P=G, Q=OCH <sub>3</sub> , R, S=H	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>		0
527	P=G Q, S=CH <sub>3</sub> R=H	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	0
528	Q, R=CH <sub>3</sub> S=G P=H	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =CH <sub>3</sub> R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	0
529	R=OCH <sub>3</sub> S=G P, Q=H	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> =H R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	0
530	P, R=CH <sub>3</sub> Q=N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> S=G	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> , R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	0
531	R=OCH <sub>3</sub> S=G P, Q=H	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> , R <sub>7</sub> =H R <sub>8</sub> =-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	0
532	P, R=CH <sub>3</sub> Q=Cl S=G	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> , R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> =H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>		0

前記式 (I) の化合物は、一部既知の化合物と式 (I a) で示される新規の化合物を包含し、後者も既知化合物の製造方法に準じて製造できるが、好ましくは本発明の一の態様として提案される新規製造方法により効率よく製造することができる。

例えば、式 (I) の化合物は、それぞれ次の反応スキームのいずれかに従って製造することができる。



(上記各式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、Zおよびmは前記の意味を有する。)

反応スキーム (i) および (ii) で示される反応は、それ



それぞれ対応する式(Ⅲ)または式(Ⅳ)のアミン化合物と式(Ⅱ)または式(Ⅴ)のイソシアナート化合物を無溶媒下または溶媒存在下で実施することができる。

前記式(Ⅱ)～(Ⅵ)の化合物の大部分は既知化合物であり、既知の方法で製造することができる。また、新規な化合物も既知化合物の製造方法に準じて製造することができる。例えば、式(Ⅳ)の化合物に属する化合物で2,3-ジヒドロベンゾフラニルアミンは、Chem. Abst., 66, 463196(1969)に準じて製造できる。

反応に際して使用する各反応体(出発原料)の量比は、通常、アミン化合物とイソシアナート化合物を等当量付近に設定するのがよいが、使用する反応体によって最適の量比は異なる。当業者は、簡単な小規模実験によってその最適量化を知ることができ、一般的には、アミン化合物1当量に対しイソシアナート化合物を0.2～5当量の範囲内で変えることができる。

使用する反応溶媒は、当該反応に悪影響を与えないものであればその種類を問わず使用することができるが、一般に、例えばジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、酢酸エチル等のエステル類、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒等が用いられる。

反応条件として、反応温度は、-20ないし150℃、好ましくは室温ないし100℃の範囲であり、反応時間は通常

72時間以内である。

反応終了後、通常の分離、精製操作、すなわち抽出、再結晶、クロマトグラフィーなどを行うことにより、目的とする前記式(I-b)または(I-c)で示されるベンゾオキサ縮合環化合物を単離することができる。また、それらは通常の方法により薬学的に許容される塩に変換することができる。

反応スキーム(iii)に相当する反応は、式(IV)で示されるアミン化合物と式(VI)で示されるカルボン酸の反応性誘導体との反応の実施に関する。この反応によって式(I)の化合物のうち、前述のアミド誘導体に分類できる化合物類を効率よく製造することができる。

この反応は、それ自体既知のアミノ化合物とカルボン酸またはその反応性カルボン酸誘導体との反応に準じて実施できる。本明細書でいうカルボン酸の反応性誘導体には、対応するカルボン酸の酸無水物、酸ハロゲン化物、混酸無水物をはじめとする有機合成技術分野で通常知られているカルボン酸の反応性誘導体のすべてが包含される。

従って、前記反応は、例えば対応するカルボン酸クロリドまたは酸無水物1ないし5当量とを溶媒存在下に反応させることによって実施することができる。

反応温度は、-20ないし150℃、好ましくは-10ないし100℃の範囲であり、反応時間は通常72時間以内である。

反応溶媒として、例えばジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化

水素、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒等が用いられる。この場合、塩基性アミン類、例えばトリエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン等を0.1ないし10当量加えてもよい。

反応終了後、通常分離、精製操作、すなわち抽出、再結晶、クロマトグラフィーなどを行うことにより、目的とする上記式(I-d)で表されるベンゾオキサ縮合環化合物を単離することができる。

こうして製造される式(I)の化合物または式(Ia)の化合物は、具体的に前述したように各化合物の分子中にアミノ基またはカルボキシル基を担持することができるので、場合によって、通常造塩反応によってそれらの酸付加塩またはアルカリ付加塩に転化することができる。

アミノ基を担持する式(I)の化合物について例示すれば、対応する式(I)の化合物を適当な溶媒中または無溶媒下で、無機酸または有機酸と単に混合することによって造塩反応を実施することができる。造塩反応に用いる無機酸または有機酸は、式(I)の化合物との反応によって薬学的に許容される塩類を製造できるものであればいずれも使用できる。かかる酸の特に好適なものとしては、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、炭酸等の鉱酸、クエン酸、リンゴ酸、シュウ酸、酒石酸、フマル酸、メタンサルホン酸等の有機酸などが挙げられる。

本発明によって提供される式(I)の化合物およびその薬

学的に許容される塩は、A C A T酵素阻害作用を有し、血中、肝中、動脈壁中の総コレステロールおよびL D Lを低下させる優れた薬理作用を有し、高脂血症および動脈硬化症の進展の抑制や退縮に有用である。

本発明に係るベンゾオキサ縮合環化合物およびその薬学的に許容される塩は、薬理学的に支障のない担体と配合して医薬組成物とすることができ、医薬組成物中の有効成分の含量には特に制限はないが、通常5～70重量%である。

本発明によって提供される式(I)の化合物およびその薬学的に許容される塩は、経口的に投与することができる。

経口剤の剤型として、例えば錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤などが挙げられる。

剤型の形態にするには、例えば乳糖、デンプン、結晶セルロースなどの賦形剤、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルピロリドンなどの結合剤、アルギン酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、ラウリル酸ナトリウムなどの崩壊剤を用いて通常の方法により成形することができる。散剤、顆粒剤も同様な方法によって成形することができる。カプセル剤は、散剤、顆粒剤などをゼラチンなどのカプセルに充てんすることにより成形される。非経口剤としては、例えば座剤、貼付剤等の経皮剤、注射剤などがあげられる。

本発明によって提供される式(I)の化合物およびその薬学的に許容される塩の投与量は、疾患の程度、患者の年齢、性別などによって異なるが、通常成人一人あたり1ないし500mg/日である。

### 実施例

以下、例に従って本発明を更に具体的に説明するが、本発明を以下の実施例に限定することを意図するものでないことはいうまでもない。

#### 参考例 1 2-アミノ-6-ニトロフェノールの合成

2, 6-ジニトロフェノール 5. 0 g にメタノール 1 0 0 ml を加え、容器内をアルゴン置換した。1 0 % パラジウム炭素約 1. 5 g を加え、更にアルゴン置換、続いて水素置換して一晩室温で攪拌した。

反応後パラジウム炭素をセライト濾過し、濾液を濃縮することで、標記化合物の 2-アミノ-6-ニトロフェノール 4. 1 g を得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta (\text{ppm}) :$

10.70(s, 1H, OH), 7.46(dd,  $J=2.0\text{Hz}, 8.2\text{Hz}$ , 1H, ArH), 6.94(dd,  $J=2.0\text{Hz}, 7.7\text{Hz}$ , 1H, ArH), 6.76(dd,  $J=8.2\text{Hz}, 7.7\text{Hz}$ , 1H, ArH), 3.70-4.50(br, 2H,  $\text{NH}_2$ ).

#### 参考例 2 トリメチルシリルポリホスフェート溶液の調整 (PPSE)

五酸化二リン 1 0 g に 1, 2-ジクロロベンゼン 5 0 ml を加え、室温で攪拌しながらヘキサメチルジシロキサン 2 5 ml を加えた。そしてその混合物を還流下で 1 0 分反応させて室温にまで冷却して、標記溶液を調整した。

#### 参考例 3 7-ニトロ-2-(3-ピリジル)ベンゾオキサゾールの合成

アルゴン置換を施した容器内に参考例 2 で調整したトリメ

チルシリルポリホスフェート溶液 15 ml を入れ、参考例 1 で得られた 2-アミノ-6-ニトロフェノール 1.06 g およびニコチン酸 0.62 g を加えた。混合物を還流下 3 時間反応させ、反応終了後混合物に 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 50 ml を加えた。目的物をジクロロメタン (50 ml × 3) で抽出し、有機層を水で洗浄の後乾燥した。有機溶媒を濃縮後シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製し (ヘキサン:酢酸エチル = 6:4)、標記化合物 0.49 g を得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta (\text{ppm}) :$

9.40(d,  $J=1.5\text{Hz}$ , 1H, ArH), 8.87(dd,  $J=4.8\text{Hz}$ , 1.5Hz, 1H, ArH), 8.58(ddd,  $J=1.8\text{Hz}$ , 2.2Hz, 7.9Hz, 1H, ArH), 8.34(dd,  $J=2.2\text{Hz}$ , 1.1Hz, 1H, ArH), 8.27(d,  $J=1.1\text{Hz}$ , 1H, ArH), 7.58-8.24(m, 2H, ArH).

#### 参考例 4 7-アミノ-2-(3-ピリジル)ベンゾオキサゾールの合成

参考例 3 で得られた 7-ニトロ-2-(3-ピリジル)ベンゾオキサゾール 197 mg に 10% 酢酸 4 ml を加え、室温で攪拌しながら粉末鉄 200 mg を少しずつ加えた。混合物を油浴で 100 °C に加熱し、2 時間攪拌した。反応混合物をセライト濾過し、少量の希塩酸で洗浄した。濾液を水酸化ナトリウム水溶液で中和し、生成物を酢酸エチルで抽出し有機層を乾燥した。有機溶媒を留去後、標記目的物 153 mg を得た。

$^1\text{H NMR} (\delta / \text{ppm}, d_6\text{-DMSO})$

9.37(dd,  $J=0.9\text{Hz}$ , 2.2Hz, 1H, ArH), 8.78(dd,  $J=1.8\text{Hz}$ , 4.8Hz, 1H, ArH), 8.59(ddd,  $J=1.8\text{Hz}$ , 2.2Hz, 8.1Hz, 1H,

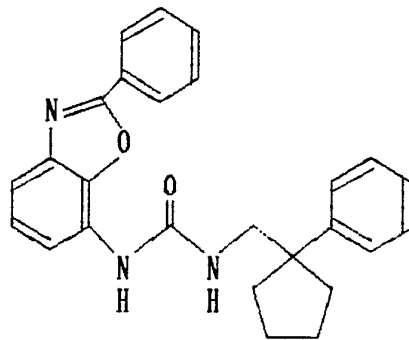
ArH), 7.63(ddd,  $J=0.9\text{Hz}$ ,  $4.8\text{Hz}$ ,  $8.1\text{Hz}$ , 1H, ArH), 6.92-7.10(m, 2H, ArH), 6.67(dd,  $J=1.8\text{Hz}$ ,  $7.3\text{Hz}$ , 1H, ArH), 5.59(s, 2H,  $\text{NH}_2$ ).

参考例 5 2-フェニルベンゾオキサゾリル-7-イソシアネートの合成

7-アミノ-2-フェニルベンゾオキサゾール 137mg を 1,2-ジクロロベンゼン 5ml に懸濁させ、還流下 10分 攪拌した。混合物を少し冷却し、トリホスゲン 129mg、トリエチルアミン 132mg を加えそのまま 20分 攪拌した。

反応後混合物をセライト濾過し、不溶物を除いた後、溶媒を留去して標記目的物 154mg を得た。

実施例 1 1-(2-フェニルベンゾオキサゾール-7-イル)-3-[(1-フェニルシクロペンチル)メチル]ウレア(105)の合成



参考例 5 で得られた 2-フェニルベンゾオキサゾリル-7-イソシアナート 77mg を酢酸エチル 3ml に溶解させ、1-フェニルシクロペンチルメチルアミン 57mg を加えて室温で一晩攪拌した。

反応後溶媒を留去し、析出した沈澱物をヘキサン-酢酸エ

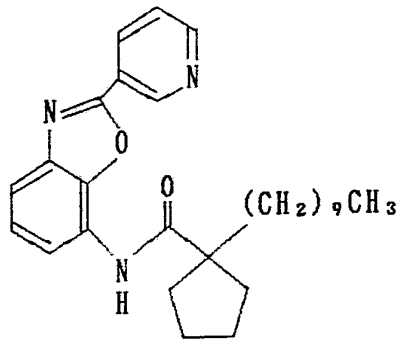
チルから再結晶することで、標記目的物 71 mg を得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta (\text{ppm}) :$

8.16-8.27(m, 2H, ArH), 7.44-7.59(m, 4H, ArH), 7.13-7.41  
(m, 9H, ArH), 6.35(s, 1H, NH), 4.49(br, 1H, NH), 3.47  
(d,  $J=5.7\text{Hz}$ , 2H,  $-\text{CH}_2-$ ), 1.70-2.10(br, 8H,  $-\text{CH}_2-$ ).

mp. 214-215°C

実施例 2 N-[2-(3-ピリジル)ベンゾオキサゾール-7-イル]-1-デシルシクロペンタンカルボキサミド  
(207) の合成



参考例 4 で得られた 7-アミノ-2-(3-ピリジル)ベンゾオキサゾール 51 mg と トリエチルアミン 0.034 ml のジクロロメタン 2.5 ml 溶液に 1-デシルシクロペンタンカルボン酸クロリド 65 mg を加え、室温で 9 時間攪拌した。

飽和硫酸水素カリウム水溶液 (10 ml) を加え、酢酸エチル (20 ml × 2) で抽出した。

抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、濃縮後、薄層クロマトグラフィー (1:1 ヘキサン/酢酸エチル) にて精製することにより目的とする標記化合物 35 mg を得た。



## 物性値

 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta (\text{ppm}) :$ 

9.45(dd,  $J=2.2\text{Hz}, 0.7\text{Hz}$ , 1H, ArH), 8.79(dd,  $J=4.8\text{Hz}, 1.8\text{Hz}$ , 1H, ArH), 8.51(ddd,  $J=7.9\text{Hz}, 2.2\text{Hz}, 1.8\text{Hz}$ , 1H, ArH), 8.08(dd,  $J=7.9\text{Hz}, 1.3\text{Hz}$ , 1H, ArH), 7.34-7.63(m, 4H, ArH, ArNH), 2.20-2.34(br-t,  $J=6.4\text{Hz}$ , 2H,  $-\text{CH}_2-$ ), 1.53-1.90(m, 8H,  $-\text{CH}_2-$ ), 1.20-1.47(m, 16H,  $-\text{CH}_2-$ ), 0.84(t,  $J=5.1\text{Hz}$ ,  $-\text{CH}_3$ ).

参考例 6 5-クロロ-2, 2, 4, 6-テトラメチル-7-ニトロ-2, 3-ジヒドロベンゾフランの合成

4-クロロ-3, 5-キシレノール 50 g を、乾燥メタノール 50 ml に溶かし、ナトリウムメトキシド (28%メタノール溶液) 73.9 g および、3-クロロ-2-メチル-1-プロペン 43.4 g を加えて攪拌しながら 28 時間加熱還流した。冷却後、溶媒を留去し、水 300 ml を加え酢酸エチル (150 ml  $\times$  3 回) で抽出した。有機層を 5 N 水酸化ナトリウム水溶液 (70 ml  $\times$  2 回)、水、飽和食塩水で洗った後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して溶媒を留去すると淡黄色油状物質が 66.6 g 得られた。このものに無水塩化マグネシウム 25 g を加えた混合物を、攪拌下、200  $^{\circ}\text{C}$  で 24 時間加熱した。冷却後、反応液に水 500 ml を加え塩化メチレン (250 ml  $\times$  3 回) で抽出した。有機層を 5 N 水酸化ナトリウム水溶液 (100 ml)、1 N 塩酸水溶液 (100 ml)、飽和食塩水で順次洗った後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して溶媒を留去すると淡緑色油状物質が 64.8 g 得ら

れた。

次に、このものを無水酢酸 300 ml に溶かし氷冷下、硝酸 (70%) 29.09 g を攪拌しながらゆっくりと加えた。そのまま 1 時間攪拌を続けると、結晶が析出してくる。さらに 2 時間室温で反応させた後、反応液を 500 ml の水にあけて酢酸エチル (300 ml × 3 回) で抽出した。有機層を水酸化ナトリウム水溶液 (2 N、200 ml × 2 回)、水、飽和食塩水で順次洗った後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して溶媒を留去すると淡茶褐色結晶が得られた。この結晶をヘキサン 350 ml に加熱して溶かし不溶物を濾過して除いた後、再結晶した。この結晶をエタノールよりさらに再結晶すると目的物 (5-クロロ-2, 2, 4, 6-テトラメチル-7-ニトロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン) が淡黄色結晶として 31.4 g 得られた。(収率 38.5%) mp. 111~112°C

参考例 7 7-アミノ-2, 2, 4, 6-テトラメチル-2, 3-ジヒドロベンゾフラン HCl 塩の合成

5-クロロ-2, 2, 4, 6-テトラメチル-7-ニトロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン 20.00 g を酢酸エチル 300 ml に溶かし、Pd-C (10%) 2.0 g を加え、室温、水素ガス 1 気圧の条件で激しく攪拌しながら水素添加する。24 時間後水素ガス約 6 L を消費した。この反応液に、トリエチルアミン 30 ml、Pd-C (10%) 4.0 g、エタノール 100 ml を加えてさらに 24 時間水素添加を続けた。TLC で反応が完結したことを確認した後、Pd-C を濾過して除き溶媒を留去した。得られた固体に 300 ml の水を加

え酢酸エチル (150 ml × 3回) で抽出した。有機層を水酸化ナトリウム水溶液 (1 N、100 ml × 2回)、水 (100 ml)、飽和食塩水 (50 ml) で順次洗った後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して溶媒を留去し、よく乾燥すると淡茶褐色結晶が得られた。この結晶をエタノール 100 ml に溶かし塩酸のエタノール溶液 (7 N) を約 40 ml 加えた後、溶媒を留去して粗塩酸塩を得た。これを塩化メチレン 50 ml に加熱して溶かし、不溶物を濾去後、加熱下に酢酸エチル 400 ml を加えて再結晶した。結晶を濾取し少量の酢酸エチルで洗って乾燥すると目的物 7-アミノ-2, 2, 4, 6-テトラメチル-2, 3-ジヒドロベンゾフラン HCl 塩が 14.47 g 得られた。収率 72%

無色板状結晶 mp. 176~178°C (昇華性)

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) :

6.45 (s, 1H), 3.47 (s, 3H), 2.91 (s, 2H), 2.57 (s, 3H),  
2.13 (s, 3H), 1.49 (s, 6H)

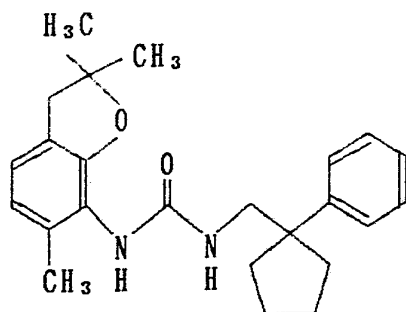
参考例 8 2, 2, 6-トリメチル-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-7-イルイソシアナートの合成

7-アミノ-2, 2, 6-トリメチル-2, 3-ジヒドロベンゾフラン 400 mg を四塩化炭素 10 ml に溶解させ、トリホスゲン 246 mg を加えた。反応液を 80°C に加熱し、攪拌しながらトリエチルアミン 229 mg をゆっくり加えた。さらに 1.5 時間加熱環流した。反応混合物をセライト濾過し、不溶物を除いた後、溶媒を留去して標記目的物 461 mg を得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta (\text{ppm}) :$

6.82 (d, 1H,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 6.59(d, 1H,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 3.02(s, 2H), 2.24(s, 3H), 1.50(s, 6H)

実施例 3 1 - [ ( 1 - フェニルシクロペンチル ) メチル - 3 - ( 2 , 2 , 6 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 7 - イル ) ウレア ( 3 0 9 ) の合成



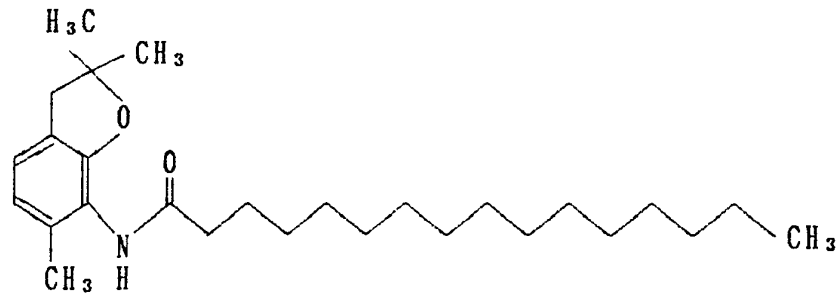
2, 2, 6 - トリメチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 7 - イルイソシアナート 70 mg の酢酸エチル 2 ml 溶液に ( 1 - フェニルシクロペンチル ) メチルアミン 60 mg を加え、室温で 15 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、酢酸エチルから再結晶することにより目的とする標記化合物 65 mg を得た。

物性値

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta (\text{ppm}) :$

7.0-7.2(m, 5H), 6.95(d, 1H,  $J=9\text{Hz}$ ), 6.65(d, 1H,  $J=9\text{Hz}$ ), 5.4(br-s, 1H), 4.3(br-s, 1H), 3.2-3.4(m, 2H), 2.93(s, 3H), 2.14(s, 3H), 1.5-2.1(m, 8H), 1.52(s, 6H)  
mp. 186-186.5°C

実施例 4 N-(2, 2, 6-トリメチル-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-7-イル)ヘキサデカンアミド(429)  
の合成



7-アミノ-2, 2, 6-トリメチル-2, 3-ジヒドロベンゾフラン100mgとトリエチルアミン63mgのジクロロメタン2ml溶液にヘキサデカンカルボン酸クロリド171mgを加え、室温で1時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液10mlを加え、酢酸エチル20mlで2回抽出した。

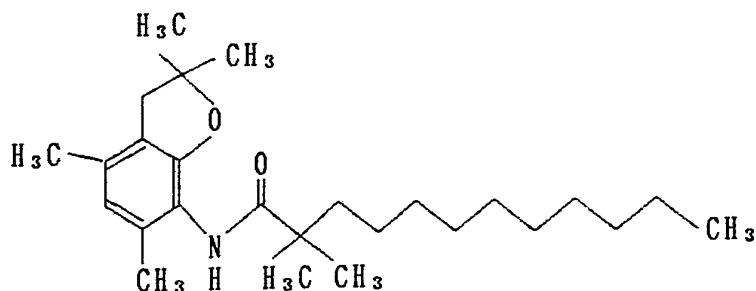
抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、濃縮後、カラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製することにより目的とする標記化合物193mgを得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta(\text{ppm}) :$

6.95(d, 1H,  $J=9\text{Hz}$ ), 6.68(d, 1H,  $J=9\text{Hz}$ ), 6.7(br-s, 1H), 2.99(s, 2H), 2.4(br-s, 2H), 2.19(s, 3H), 1.66(br-t, 2H,  $J=9\text{Hz}$ ), 1.44(s, 6H), 1.05-1.5(m, 24H), 0.89(br-t, 3H,  $J=5\text{Hz}$ )

mp. 76-76.5°C

実施例 5 N-(2, 2, 4, 6-テトラメチル-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-7-イル)-2, 2-ジメチルドデカンアミド (434) の合成



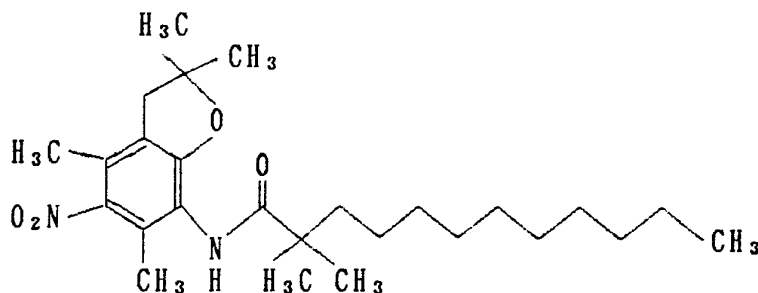
7-アミノ-2, 2, 4, 6-テトラメチル-2, 3-ジヒドロベンゾフラン塩酸塩 233 mg をジクロロメタン 3 ml に溶かし、これにトリエチルアミン 0.28 ml を加えた。この溶液に 2, 2-ジメチルドデカンカルボン酸クロリド 248 mg をゆっくり加え、室温で 15 時間攪拌した。2 N 塩酸を 15 ml 加え、ジクロロメタン層を分離、水層からさらに酢酸エチル (25 ml × 3 回) で抽出した。合わせた有機層を水、飽和食塩水の順に洗い無水硫酸マグネシウムを加えて乾燥した。溶媒を留去すると標記化合物が、413 mg 得られた。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) にて精製することにより無色結晶が、370 mg 得られた。収率 92%

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta (\text{ppm}) :$

6.79(bs, 1H), 6.50(s, 1H), 2.89(s, 2H), 2.14(s, 3H),  
2.13(s, 3H), 1.5~1.6(m, 2H), 1.43(s, 6H), 1.2~1.5(m,  
22H), 0.88(t, 3H,  $J=6.6\text{Hz}$ )

mp. 57~58.5°C

実施例 6 N-(2, 2, 4, 6-テトラメチル-5-ニトロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-7-イル)-2, 2-ジメチルドデカンアミド (485) の合成



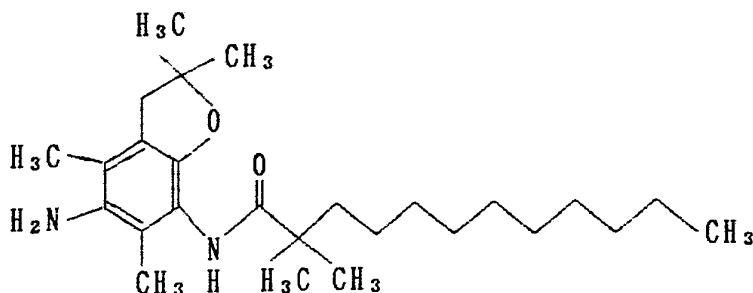
N-(2, 2, 4, 6-テトラメチル-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-7-イル)-2, 2-ジメチルドデカンアミド (434) 64 mgを0.5 mlの無水酢酸に溶かし、0℃に冷却しながら、硝酸24 mgをゆっくりと加えそのまま、0℃で1時間攪拌しながら反応させた。反応液を氷水5 mlで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液10 mlを加えて中和し、酢酸エチル(20 ml×2回)で抽出した。有機層を、水、飽和食塩水の順に洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた粗生成物72 mgを、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、標記目的物を56 mg得た。収率78%

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta(\text{ppm}) :$

6.80(br-s, 1H), 2.97(s, 2H), 2.15(s, 3H), 2.11(s, 3H), 1.5~1.6(m, 2H), 1.47(s, 6H), 1.2~1.5(m, 22H), 0.88(t, 3H,  $J=6.5\text{Hz}$ )

淡黄色結晶mp. 88~90℃(ヘキサンより再結晶)

実施例 7 N-(5-アミノ-2, 2, 4, 6-テトラメチル-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-7-イル)-2, 2-ジメチルドデカンアミド(486)の合成



N-(2, 2, 4, 6-テトラメチル-5-アミノ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-7-イル)-2, 2-ジメチルドデカンアミド(485) 2.0 gをエタノール30 mlに溶かし、Pd-C(10%) 600 mgを加え、常温で激しく攪拌しながら水素添加した。24時間後反応は終了した。Pd-Cをセライトで濾過して除き、溶媒を留去すると、標記目的物が固体として1.75 g得られた。収率94%

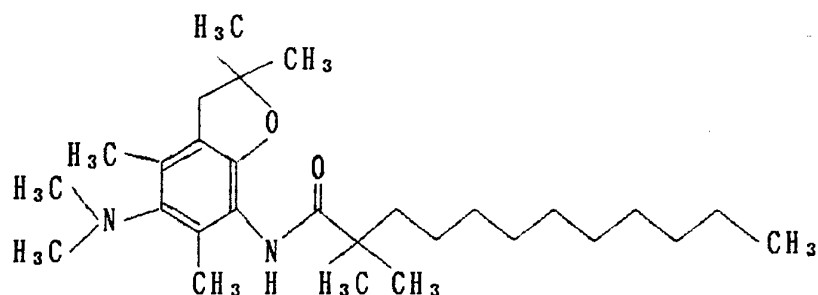
$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta(\text{ppm}) :$

6.86(br-s, 1H), 3.26(br-s, 2H), 2.92(s, 2H), 2.15(s, 3H), 2.04(s, 3H), 1.5-1.65(m, 2H), 1.40(s, 6H), 1.2-1.5(m, 22H), 0.88(t, 3H,  $J=6.5\text{Hz}$ )

mp. 125°C (ヘキサン、ジクロロメタンより再結晶)



実施例 8 N-(5-ジメチルアミノ-2, 2, 4, 6-テトラメチル-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-7-イル)-2, 2-ジメチルドデカンアミド (490) の合成



N-(5-アミノ-2, 2, 4, 6-テトラメチル-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-7-イル)-2, 2-ジメチルドデカンアミド (486) 1.75 g をエタノール 30 ml に溶かし、ホルムアルデヒド液 (37%) 4.26 g と二酸化白金 600 mg を加え、常温で水素添加した。7 時間後、セライト濾過して触媒を除き、溶媒を留去した。これに水 50 ml を加え酢酸エチル (30 ml × 3 回) で抽出し、有機層を水、食塩水で洗ったのち無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去すると茶色の油状物質が 2.25 g 得られた。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製することにより目的とする標記化合物 1.33 g を得た。

収率

71.4%

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta (\text{ppm}) :$

6.82(br-s, 1H), 2.89(s, 2H), 2.79(s, 6H), 2.10(s, 3H), 2.09(s, 3H), 1.5-1.65(m, 2H), 1.42(s, 6H), 1.2-1.5(m, 22H), 0.88(t, 3H, J=6.6Hz)

無色結晶mp. 84.5~85°C

実施例 9 N-(5-ジメチルアミノ-2, 2, 4, 6-テトラメチル-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-7-イル)-2, 2-ジメチルドデカンアミドHCl塩(490塩酸塩)

#### の合成

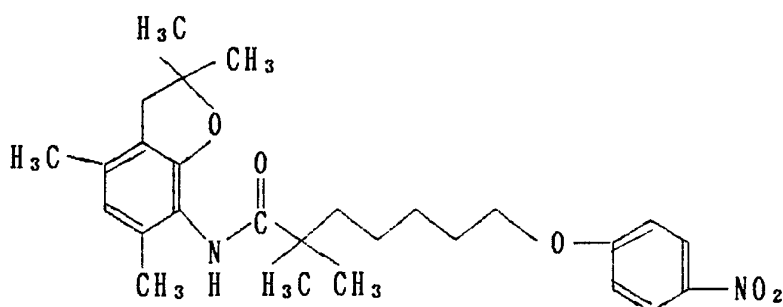
実施例 8 で得られた化合物(490)の遊離塩基 452 mg をエタノール 3 ml に溶かし、塩酸飽和エタノールを 1 ml 加えて、塩酸塩とする。溶媒を留去し、得られた結晶を、酢酸エチルから再結晶すると、目的とする標記化合物が 313 mg 得られた。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta(\text{ppm}) :$

6.85(br-s, 1H), 3.4(br-s, 6H), 2.97(s, 2H), 2.65(br-s, 3H), 2.42(br-s, 3H), 1.2 ~ 1.65(m, 30H), 0.88(t, 3H,  $J=6.5\text{Hz}$ )

無色結晶mp. 107~110°C

実施例 10 N-(2, 2, 4, 6-テトラメチル-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-7-イル) - [2, 2-ジメチル-7-(4-ニトロフェニルオキシ)]ヘプタンアミド  
(462)の合成



実施例 5 の方法に準拠した方法で得られた N-(2, 2, 4, 6-テトラメチル-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-7-イル) - (2, 2-ジメチル-7-ブロモ)ヘプタンアミド 410 mg を p-ニトロフェノール 139 mg、炭酸カリウム 138 mg とともに 10 ml のアセトニトリルに溶解し、2.5 時間加熱還流した。溶媒を留去した後、30 ml の 5 N 水酸化ナトリウム水溶液を加え、100 ml の酢酸エチルで抽出した。有機層を 5 N 水酸化ナトリウム、1 N 塩酸、水、飽和食塩水の順に洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去して得られた 484 mg の油状物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、標記目的物を 354 mg 得た。  
 淡黄色結晶

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta (\text{ppm}) :$

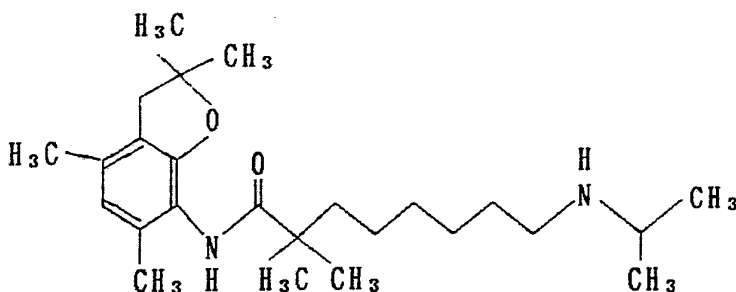
8.17(d, 2H,  $J=9.3\text{Hz}$ ), 6.91(d, 2H,  $J=9.3\text{Hz}$ ), 6.8(br-s, 1H), 6.49(br-s, 1H), 4.04(t, 2H,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 2.88(s, 2H),

2.13(s, 6H), 1.25~2.0(m, 20H)

mp. 93-94°C

実施例 11 N-(2, 2, 4, 6-テトラメチル-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-7-イル)-2, 2-ジメチル-8-(N-イソプロピル)アミノオクタンアミド(469)

の合成



N-(2, 2, 4, 6-テトラメチル-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-7-イル)-2, 2-ジメチル-8-プロモオクタンアミド 203 mg、炭酸カリウム 150 mg をイソプロピルアミン 7 ml に加え、14 時間還流下反応させた。

反応後過剰のイソプロピルアミンを減圧下留去し、残渣に酢酸エチルおよび 2 N 塩酸を加え、分液した。水層に 2 N 水酸化ナトリウム水溶液を加え、液を塩基性とし、遊離した化合物を酢酸エチルにより抽出した。

有機溶媒を減圧下留去することにより、標記化合物 54 mg を得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta (\text{ppm}) :$

6.79(br, 1H), 6.48(s, 1H), 3.19(br, 1H), 2.88(s, 2H),  
2.61(t,  $J=7.0\text{Hz}$ , 2H), 2.13(s, 6H), 1.42(s, 6H), 1.27  
(s, 6H), 1.28-1.65(m, 10H), 1.10(d,  $J=6.2\text{Hz}$ , 6H)

### 塩酸塩の調整

標記化合物 54 mg に塩酸/エーテルを、もはや沈澱物が生じなくなるまで加えた。沈澱物をろ取し、酢酸エチルから再結晶することで、標記化合物の塩酸塩を 30 mg 得た。

物性値 mp. 129-130°C

### 実施例 12 ~ 86

本発明の化合物を実施例 1 ~ 実施例 11 の方法に準じ、それぞれの対応する出発原料および反応剤を使用し合成した。物性値を表 1 に示す。表 1 の化合物番号は前述の好適な具体例として列挙されている化合物に付されている番号を表す。

表 1

実施例	化合物番号	<sup>1</sup> H NMRデータ (CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm)	収率 (%)	融点 (°C)	合成法
実施例12	106	8.16-8.28(m, 2H), 7.30-7.74(m, 6H), 6.55(s, 1H), 4.86(br-s, 1H), 3.31(m, 2H), 1.16-1.73(m, 20H), 0.87 (t, 3H, J=5.3Hz)	68	130-132	実施例 1 に準拠
実施例13	107	8.18-8.29(m, 2H), 7.49-7.56(m, 4H), 6.88-7.02(m, 5H) 5.86(br-s, 1H), 4.03(br-t, 1H, J=5.7Hz), 3.33(d, 2H, J=5.7Hz), 2.34(s, 3H), 2.15(s, 3H), 1.55-1.94(m, 8H)	55	248.9- 249.3	実施例 1 に準拠
実施例14	206	9.43(br, 1H), 8.76(br-d, 1H, J=4.0Hz), 8.52(ddd, 1H, J=8.1Hz, 2.0Hz, 2.0Hz), 8.11(br-d, 1H, J=7.7Hz) 7.71 (br-s, 1H), 7.23-7.58(m, 3H), 2.44(br-t, 2H, J=7.4 Hz), 1.26-1.60(m, 26H), 0.88(br-t, 3H J=5.1Hz)	93	139	実施例 2 に準拠
実施例15	208	7.82(br, 1H), 7.44(dd, 1H, J=8.1Hz, 1.5Hz), 7.33(dd, 1H, J=8.1Hz, 1.5Hz), 6.80(dd, 1H, J=8.1Hz, 8.1Hz), 2.44(t, 2H, J=7.9Hz), 1.26-1.80(m, 26H), 0.88(br, 3H)	5	—	実施例 2 に準拠

表 1 (つづき)

実施例	化合物番号	<sup>1</sup> H NMRデータ (CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm)	収率 (%)	融点 (°C)	合成法
実施例16	209	6.94-7.94(m, 4H), 2.02-2.16(m, 5H), 1.55-1.82(m, 8H), 1.25-1.37(m, 16H), 0.87(br-t, 3H, J=5.5Hz)	72	48-51	実施例2 に準拠
実施例17	210	8.19-8.28(m, 3H), 7.23-7.58(m, 5H), 2.51(t, 2H, J= 7.0Hz), 1.17-1.82(m, 26H), 0.88(br, 3H)	54	137-139	実施例2 に準拠
実施例18	211	8.02-8.28(m, 3H), 7.31-7.72(m, 6H), 2.28(br-t, 2H, J=6.8Hz), 1.66-1.85(m, 8H), 1.16-1.49(m, 18H), 0.84 (br-t, 3H, J=5.5Hz)	51	99	実施例2 に準拠
実施例19	212	8.07-8.18(m, 2H), 7.22-7.45(m, 5H), 7.25(d, 2H, J= 8.8Hz), 6.77(d, 2H, J=8.8Hz), 3.97(br, 2H), 2.37(s, 3H), 2.18(s, 3H), 1.53-1.86(m, 6H), 1.41(s, 6H), 1.28 (s, 9H)	62	油状物質	実施例2 に準拠
実施例20	213	8.09-8.20(m, 2H), 7.45-7.51(m, 4H), 7.17(s, 1H), 2.38(s, 3H), 2.21(s, 3H), 1.14-1.87(m, 26H), 0.87 (br, 3H)	18	油状物質	実施例2 に準拠

表 1 (つづき)

	化合物 番号	<sup>1</sup> H NMR データ (CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm)	収率 (%)	融点 (°C)	合成法
実施例21	306	7.21(s, 2H), 6.57(s, 2H), 5.85(br-s, 2H), 2.97(s, 4H), 2.16(s, 6H), 1.45(s, 12H)	50	228-229	実施例 3 に準拠
実施例22	307	6.92(d, 2H, J=7.5Hz), 6.67(d, 2H, J=7.5Hz), 5.9(br-s, 2H), 2.99(s, 4H), 2.30(s, 6H), 1.47(s, 12H)	43	151-159	実施例 3 に準拠
実施例23	308	6.94(d, 1H, J=8Hz), 6.69(d, 1H, J=8Hz), 5.65(br-s, 1H), 4.7(br-s, 1H), 3.1-3.35(m, 2H), 3.01(s, 2H), 2.25(s, 3H), 1.46(s, 6H), 1.1-1.6(m, 20H), 0.88(br-t, 3H, J=7Hz)	55	67-68	実施例 3 に準拠
実施例24	310	6.99(s, 1H), 6.60(s, 1H), 5.64(s, 1H), 4.4(br-s, 1H), 3.2(m, 2H), 2.97(s, 2H), 2.21(s, 3H), 1.1-1.7(m, 26H), 0.88(br-t, 3H, J= 7Hz)	76	85-86	実施例 3 に準拠
実施例25	311	7.0-7.3(m, 5H), 6.78(s, 1H), 6.53(s, 1H), 5.55(br-s, 1H), 4.1(br-s, 1H), 3.2-3.4(m, 2H), 2.89(s, 2H), 2.10(s, 3H), 1.5-2.1(m, 8H), 1.46(s, 6H)	83	192-193	実施例 3 に準拠



表 1 (つづき)

	化合物 番号	<sup>1</sup> H NMRデータ (CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm)	収率 (%)	融点 (°C)	合成法
実施例26	405	7.86(br-d, 2H, J=6.5Hz), 6.94(br-d, 2H, J=6.5Hz) 7.25(br-s, 1H), 6.56(s, 1H), 4.00(m, 2H), 2.91(s, 2H), 2.22(s, 3H), 2.16(s, 3H), 1.8(m, 2H), 1.3-1.6 (m, 18H), 0.89(t, 3H, J=6.7Hz)	59	85-88	実施例5 に準拠
実施例27	406	7.85(d, 2H, J=8Hz), 7.22(br-s, 1H), 6.93(d, 2H, J=8 Hz), 6.55(s, 1H), 4.00(t, 2H, J=6.5Hz), 2.90(s, 2H), 2.21(s, 3H), 2.16(s, 3H), 1.1-1.9(m, 22H), 0.88(t, 3H, J=7Hz)	99	97-98	実施例5 に準拠
実施例28	407	7.85(d, 2H, J=7Hz), 7.24(br-s, 1H), 6.93(d, 2H, J=7 Hz), 6.55(s, 1H), 4.00(t, 2H, J=6.5Hz), 2.90(s, 2H), 2.22(s, 3H), 2.16(s, 3H), 1.2-1.9(m, 24H), 0.88(t, 3H, J=7Hz)	99	57-60	実施例5 に準拠

表 1 (つづき)

	化合物 番号	<sup>1</sup> H NMRデータ (CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm)	収率 (%)	融点 (°C)	合成法
実施例29	409	7.85(br-d, 2H, J=8.3Hz), 7.26(s, 1H), 6.93(br-d, 2H, J=8.3Hz), 6.56(s, 1H), 4.01(t, 2H, J=7.4Hz), 3.42(t, 2H, J=6.5Hz), 3.37(t, 2H, J=6.8Hz), 2.91(s, 2H), 2.22(s, 3H), 2.16(s, 3H), 1.82(m, 2H), 1.4-1.7(m, 16H)	98	69-71	実施例5 に準拠
実施例30	410	7.85(br-d, 2H, J=8.8Hz), 7.20(br-s, 1H), 6.94(br-d, 2H, J=8.8Hz), 6.56(s, 1H), 4.01(t, 2H, J=6.4Hz), 3.41(t, 2H, J=6.4Hz), 3.17(d, 2H, J=6.8Hz), 2.92(s, 2H), 2.22(s, 3H), 2.16(s, 3H), 1.83(m, 3H), 1.4-1.7(m, 14H), 0.91(d, 6H, J=6.8Hz)	54	91-97	実施例5 に準拠
実施例31	411	7.86(br-d, 2H, J=8Hz), 7.22(d, 2H, J=9Hz), 7.2(br-s, 1H), 6.93(br-d, 2H, J=8Hz), 6.81(d, 2H, J=9Hz), 6.56(s, 1H), 4.03(t, 2H, J=6.5Hz), 3.94(t, 2H, J=6.5Hz), 2.92(s, 2H), 2.21(s, 3H), 2.16(s, 3H), 1.83(m, 4H), 1.4-1.7(m, 14H)	86	135-136	実施例5 に準拠

表 1 (つづき)

	化合物 番号	<sup>1</sup> H NMRデータ (CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm)	収率 (%)	融点 (°C)	合成法
実施例32	412	6.84(s, 6H), 6.58(s, 2H), 6.57(s, 1H), 3.94(t, 2H, J=6.6Hz), 2.93(s, 2H), 2.45(s, 6H), 2.34(s, 3H), 2.16(s, 3H), 1.77(m, 2H), 1.2-1.6(m, 20H), 0.88(t, 3H, J=7.1Hz)	47	油状物質	実施例5 に準拠
実施例33	413	7.76(br-d, 2H, J=8.7Hz), 7.19(br, 1H), 6.60(d, 2H, J=8.7Hz), 6.54(s, 1H), 3.16(t, 2H, J=7.2Hz), 2.91(s, 2H), 2.21(s, 3H), 2.16(s, 3H), 1.43(s, 6H), 1.24-1.47(m, 16H), 0.89(t, 3H, J=7.2Hz)	24	—	実施例5 に準拠
実施例34	427	8.0(br-s, 1H), 6.75-7.3(m, 3H), 3.04(s, 2H), 2.2-2.5(m, 2H), 1.15-1.9(m, 26H), 1.48(s, 6H), 0.88(br-t, 3H, J=7Hz)	90	90-92	実施例4 に準拠
実施例35	428	8.0-8.15(m, 1H), 7.4(br, 1H), 6.7-6.9(m, 2H), 3.04(s, 2H), 2.0-2.3(m, 2H), 1.0-1.9(m, 30H), 0.87(br-t, 3H, J=7Hz)	91	油状物質	実施例4 に準拠

表 1 (つづき)

実施例	化合物番号	<sup>1</sup> H NMRデータ (CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm)	収率 (%)	融点 (°C)	合成法
実施例36	430	6.89(d, 1H, J=8Hz), 6.80(br-s, 1H), 6.65(d, 1H, J=8Hz), 2.97(s, 2H), 2.18(s, 3H), 2.0-2.35(m, 2H), 1.05-1.8(m, 30H), 0.87(br-t, 3H, J=7Hz)	98	97-107	実施例4 に準拠
実施例37	431	7.27(d, 2H, J=9.0Hz), 6.55-6.98(m, 5H), 3.95(t, 2H, J=6.3Hz), 2.97(s, 2H), 2.17(s, 3H), 1.45-1.9(m, 6H), 1.41(s, 6H), 1.1-1.4(m, 15H)	95	101-103	実施例4 に準拠
実施例38	432	6.78(br-s, 1H), 6.49(s, 1H), 3.40(t, 2H, J=6.9Hz), 2.88(s, 2H), 2.13(s, 6H), 1.1-2.0(m, 10H), 1.43(s, 6H), 1.29(s, 6H)	73	80-81	実施例5 に準拠
実施例39	433	6.77(br, 1H), 6.49(s, 1H), 2.88(s, 2H), 2.13(s, 6H), 1.0-1.7(m, 26H), 0.88(br-t, 3H, J=6Hz)	93	81-82	実施例5 に準拠
実施例40	435	6.78(br-s, 1H), 6.49(s, 1H), 2.89(s, 2H), 2.13(s, 6H), 1.0-1.7(m, 34H), 0.85(br-t, 3H, J=7Hz)	68	36-38	実施例5 に準拠

表 1 (つづき)

実施例	化合物番号	<sup>1</sup> H NMRデータ (CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm)	収率 (%)	融点 (°C)	合成法
実施例41	437	7.19(br, 5H), 6.77(br, 1H), 6.49(s, 1H), 2.89(s, 2H) 2.62(t, 2H, J=7.3Hz), 2.12(s, 6H), 1.43(s, 6H), 1.28 (s, 6H), 1.28-1.72(m, 6H)	29	73-73.8	実施例5 に準拠
実施例42	438	7.1-7.3(m, 5H), 6.78(br-s, 1H), 6.49(s, 1H), 2.88 (s, 2H), 2.60(t, 2H, J=8Hz), 2.13(s, 6H), 1.2-1.9 (m, 8H), 1.41(s, 6H), 1.27(s, 6H)	78	69-71	実施例5 に準拠
実施例43	439	7.1-7.4(m, 5H), 6.75(br-s, 1H), 6.48(s, 1H), 2.87 (s, 2H), 2.59(t, 2H, J=6.5Hz), 2.13(s, 6H), 1.0-1.8 (m, 10H), 1.40(s, 6H), 1.27(s, 6H)	85	51-52	実施例5 に準拠
実施例44	440	7.09(d, 2H, J=7.9Hz), 7.06(d, 2H, J=7.9Hz), 6.76 (br-s, 1H), 6.49(s, 1H), 2.87(s, 2H), 2.59(t, 2H, J= 7.5Hz), 2.54(t, 2H, J=7.5Hz), 2.13(s, 6H), 1.5-1.8 (m, 6H), 1.38(s, 6H), 1.28(s, 6H), 0.93(t, 3H, J= 7.2Hz)	96	88-91	実施例5 に準拠

表 1 (つづき)

実施例	化合物番号	<sup>1</sup> H NMRデータ (CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm)	収率 (%)	融点 (°C)	合成法
実施例45	441	6.9-7.2(m, 4H), 6.75(br-s, 1H), 6.49(s, 1H), 2.87(s, 2H), 2.2-2.7(m, 4H), 2.13(s, 6H), 1.4-1.95(m, 5H), 1.38(s, 6H), 1.28(s, 6H), 0.89(d, 6H, J=6.5Hz)	82	98-100	実施例5に準拠
実施例46	442	7.08(d, 2H, J=8.6Hz), 6.80(d, 2H, J=8.6Hz), 6.77(br, 1H), 6.50(s, 1H), 3.91(t, 2H, J=6.6Hz), 2.88(s, 2H), 2.57(t, 2H, J=6.6Hz), 2.13(s, 6H), 1.2-1.8(m, 24H), 0.90(t, 3H, J=6.9Hz)	85	油状物質	実施例5に準拠
実施例47	443	6.8(br-s, 1H), 6.49(s, 1H), 3.25-3.55(m, 4H), 2.89(s, 2H), 2.13(s, 6H), 1.0-1.8(m, 23H), 0.87(d, 6H, J=6.2Hz)	81	油状物質	実施例5に準拠
実施例48	444	6.77(br-s, 1H), 6.49(s, 1H), 3.37(t, 4H, J=6.4Hz), 2.88(s, 2H), 2.13(s, 6H), 1.0-1.8(m, 37H), 0.88(d, 6H, J=6.1Hz)	61	油状物質	実施例5に準拠

表 1 (つづき)

実施例	化合物 番号	<sup>1</sup> H NMRデータ (CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm)	収率 (%)	融点 (°C)	合成法
実施例49	445	6.8(br-s, 1H), 6.49(s, 1H), 3.38(t, 2H, J=6.5Hz), 3.15(d, 2H, J=6.5Hz), 2.88(s, 2H), 2.13(s, 6H), 1.1-1.9(m, 23H), 0.89(d, 6H, J=6.5Hz)	66	45-47	実施例5 に準拠
実施例50	446	6.77(br-s, 1H), 6.49(s, 1H), 3.38(t, 2H, J=6.2Hz), 3.03(s, 2H), 2.89(s, 2H), 2.13(s, 6H), 1.1-1.75 (m, 22H), 0.89(s, 9H)	42	油状物質	実施例5 に準拠
実施例51	447	6.78(br, 1H), 6.49(s, 1H), 3.39(t, 2H, J=6.3Hz), 3.15(d, 2H, J=6.8Hz), 2.88(s, 2H), 2.13(s, 6H), 1.0- 2.1(m, 21H), 0.88(d, 6H, J=6.6Hz)	46	油状物質	実施例5 に準拠
実施例52	448	6.8(br, 1H), 6.49(s, 1H), 3.3-3.6(m, 2H), 2.89(s, 2H), 2.13(s, 6H), 1.1-1.95(m, 33H)	30	油状物質	実施例5 に準拠
実施例53	449	7.2-7.4(m, 5H), 6.80(br-s, 1H), 6.49(s, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.47(t, 2H, J=6.5Hz), 2.88(s, 2H), 2.13(s, 6H), 1.2-1.8(m, 6H), 1.41(s, 6H), 1.28(s, 6H)	54	78-79	実施例5 に準拠

表 1 (つづき)

	化合物 番号	<sup>1</sup> H NMRデータ (CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm)	収率 (%)	融点 (°C)	合成法
実施例54	450	7.23(s, 5H), 6.8(br-s, 1H), 6.49(s, 1H), 3.61(t, 2H, J=7Hz), 3.42(t, 2H, J=7Hz), 2.7-3.0(m, 4H), 2.13(s, 6H), 1.2-1.8(m, 20H)	31	油状物質	実施例5 に準拠
実施例55	451	6.78(br, 1H), 6.49(s, 1H), 3.3-3.8(m, 3H), 3.55(s, 4H), 2.88(s, 2H), 2.13(s, 6H), 1.0-1.8(m, 26H)	49	油状物質	実施例5 に準拠
実施例56	452	6.8(br, 1H), 6.49(s, 1H), 3.39(t, 2H, J=6Hz), 3.31(s, 3H), 2.89(s, 2H), 2.13(s, 6H), 1.2-1.9(m, 22H)	—	油状物質	実施例5 に準拠
実施例57	453	7.20(d, 2H, J=9Hz), 6.85(br-s, 1H), 6.78(d, 2H, J=9Hz), 6.50(s, 1H), 3.93(t, 2H, J=6Hz), 2.89(s, 2H), 2.14(s, 6H), 1.5-1.9(m, 4H), 1.41(s, 6H), 1.33(s, 6H)	75	116.5 -117	実施例5 に準拠
実施例58	454	7.27(d, 2H, J=9Hz), 6.80(d, 2H, J=9Hz), 6.49(s, 1H), 3.94(t, 2H, J=6Hz), 2.88(s, 2H), 2.13(s, 6H), 1.4-1.9(m, 6H), 1.41(s, 6H), 1.29(s, 15H)	85	110-111	実施例5 に準拠



表 1 (つづき)

	化合物 番号	<sup>1</sup> H NMR データ (CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm)	収率 (%)	融点 (°C)	合成法
実施例59	455	7.20(d, 2H, J=9Hz), 6.85(br-s, 1H), 6.79(d, 2H, J=9Hz), 6.50(s, 1H), 3.92(t, 2H, J=6Hz), 2.88(s, 2H), 2.16(s, 3H), 2.13(s, 3H), 1.1-1.9(m, 6H), 1.41(s, 6H), 1.31(s, 6H)	87	91-92	実施例5 に準拠
実施例60	456	7.1-7.3(m, 2H), 6.7-7.0(m, 4H), 6.49(s, 1H), 3.95, (t, 2H, J=6Hz), 2.88(s, 2H), 2.13(s, 6H), 1.3-1.95 (m, 8H), 1.42(s, 6H), 1.29(s, 6H)	71	108	実施例5 に準拠
実施例61	457	7.20(d, 2H, J=9Hz), 6.79(d, 2H, J=9Hz), 6.7(br-s, 1H), 6.49(s, 1H), 3.91(t, 2H, J=6Hz), 2.88(s, 2H), 2.13(s, 6H), 1.2-1.95(m, 8H), 1.42(s, 6H), 1.29 (s, 6H)	83	90-91	実施例5 に準拠
実施例62	458	7.06(d, 2H, J=8.5Hz), 6.76(d, 2H, J=8.5Hz), 6.8(br-s, 1H), 6.49(s, 1H), 3.92(t, 2H, J=6.5Hz), 2.88 (s, 2H), 2.27(s, 3H), 2.13(s, 6H), 1.2-1.95(m, 8H), 1.42(s, 6H), 1.29(s, 6H)	87	102-104	実施例5 に準拠

表 1 (つづき)

実施例	化合物番号	<sup>1</sup> H NMRデータ (CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm)	収率 (%)	融点 (°C)	合成法
実施例63	459	7.05-7.4(m, 2H), 6.7-6.9(m, 2H), 6.49(s, 1H), 3.98(t, 2H, J=6Hz), 2.88(s, 2H), 2.13(s, 6H), 1.2-1.95(m, 8H), 1.42(s, 6H), 1.30(s, 6H)	82	88-89	実施例10に準拠
実施例64	460	6.5-7.05(m, 4H), 6.49(s, 1H), 3.92(t, 2H, J=6Hz), 2.88(s, 2H), 2.24(s, 3H), 2.17(s, 3H), 2.13(s, 6H), 1.1-1.95(m, 8H), 1.42(s, 6H), 1.29(s, 6H)	77	100-102	実施例10に準拠
実施例65	461	7.12(d, 2H, J=9Hz), 6.85(br-s, 1H), 6.80(d, 2H, J=9Hz), 6.49(s, 1H), 3.92(t, 2H, J=6Hz), 2.89(s, 2H), 2.13(s, 6H), 1.0-2.0(m, 27H)	43	118-120	実施例10に準拠
実施例66	463	6.5-6.9(m, 5H), 6.49(s, 1H), 3.87(t, 2H, J=6Hz), 2.88(s, 2H), 2.13(s, 6H), 1.2-2.0(m, 8H), 1.42(s, 6H), 1.29(s, 6H)	91	100-105	実施例7に準拠

表 1 (つづき)

実施例	化合物 番号	<sup>1</sup> H NMRデータ (CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm)	収率 (%)	融点 (°C)	合成法
実施例67	464	6.7-6.95(m, 5H), 6.49(s, 1H), 3.89(t, 2H, J=6Hz), 2.88(s, 2H), 2.85(s, 6H), 2.13(s, 6H), 1.2-1.9(m, 8H), 1.42(s, 6H), 1.28(s, 6H)	60	108- 108.5	実施例8 に準拠
実施例68	465	7.19(d, 2H, J=6.9Hz), 6.8(br-s, 1H), 6.79(d, 2H, J=6.9Hz), 6.49(s, 1H), 3.90(t, 2H, J=6.5Hz), 2.88 (s, 2H), 2.13(s, 6H), 1.3-1.9(m, 10H), 1.42(s, 6H), 1.29(s, 6H)	85	79-80	実施例5 に準拠
実施例69	466	7.16(d, 2H, J=8Hz), 6.85(br-s, 1H), 6.77(d, 2H, J=8Hz), 6.49(s, 1H), 3.91(t, 2H, J=6Hz), 2.88(s, 1H), 2.27(s, 3H), 2.13(s, 6H), 1.2-1.9(m, 10H), 1.42(s, 6H), 1.28(s, 6H)	38	79-80	実施例5 に準拠
実施例70	467	6.7-7.1(m, 5H), 6.49(s, 1H), 3.89(t, 2H, J=6Hz), 2.88(s, 2H), 2.13(s, 6H), 1.2-1.9(m, 10H), 1.42(s, 6H), 1.28(s, 6H)	55	71-72	実施例10 に準拠

表 1 (つづき)

実施例	化合物番号	<sup>1</sup> H NMRデータ (CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm)	収率 (%)	融点 (°C)	合成法
実施例71	468	6.6-6.9(m, 5H), 6.49(s, 1H), 3.89(t, 2H, J=6Hz), 2.88(s, 2H), 2.85(s, 6H), 2.13(s, 6H), 1.2-1.9(m, 10H), 1.43(s, 6H), 1.28(s, 6H)	64	油状物質	実施例8 に準拠
実施例72	470	(Free体) 6.79(br, 1H), 6.48(s, 1H), 3.44(br, 1H), 2.88(s, 2H), 2.60(t, 2H, J=6.8Hz), 2.12(s, 6H), 1.43(s, 6H), 1.27(s, 6H), 1.27-1.69(m, 10H), 1.17(s, 9H)	36 (HCl塩)	146-149 (HCl塩)	実施例11 に準拠
実施例73	471	(Free体) 7.25(br-s, 4H), 6.78(s, 1H), 6.48(s, 1H), 3.73(s, 2H), 2.88(s, 2H), 2.58(t, 2H, J=7.0Hz), 2.12(s, 6H), 1.42(s, 6H), 1.27(s, 6H), 1.27-1.64(m, 10H)	10 (HCl塩)	191-193 (HCl塩)	実施例11 に準拠
実施例74	472	(Free体) 7.28(br, 5H), 6.79(br, 1H), 6.48(s, 1H), 3.50(s, 2H), 2.87(s, 2H), 2.38(t, 2H, J=6.2Hz), 2.19(s, 3H), 2.12(s, 6H), 1.41(s, 6H), 1.27(s, 6H), 1.27-1.65(m-10H)	79 (HCl塩)	70-77	実施例11 に準拠

表 1 (つづき)

実施例	化合物 番号	<sup>1</sup> H NMRデータ (CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm)	収率 (%)	融点 (°C)	合成法
実施例75	473	7.27(d, 2H, J=8.8Hz), 7.17(d, 2H, J=8.8Hz), 6.78 (br, 1H), 6.48(s, 1H), 4.41(s, 2H), 4.10(t, 2H, J= 6.6Hz), 2.88(s, 2H), 2.83(s, 3H), 2.13(s, 6H), 1.41 (s, 6H), 1.28(s, 6H), 1.27-1.72(m, 10H)	28	油状物質	実施例11 に準拠
実施例76	474	(Free体) 6.86(br, 1H), 6.48(s, 1H), 2.88(s, 2H), 2.32-2.56(m, 6H), 2.12(s, 6H), 1.43(s, 6H), 1.27(s, 6H), 1.27-1.65(m, 16H)	26 (HCl塩)	177-180 (HCl塩)	実施例5 に準拠
実施例77	475	(Free体) 6.80(br, 1H), 6.48(s, 1H), 2.88(s, 2H), 2.47(br, 10H), 2.28(s, 3H), 2.13(s, 6H), 1.43(s, 6H), 1.27(s, 6H), 1.27-1.60(m, 10H)	28 (HCl塩)	175-178 (HCl塩)	実施例5 に準拠
実施例78	476	7.28(br, 5H), 6.88(br, 1H), 6.49(s, 1H), 3.47(s, 2H), 2.89(s, 2H), 2.27-2.49(m, 10H), 2.13(s, 6H), 1.42(s, 6H), 1.28(s, 6H), 1.28-1.69(m, 6H)	22	100-101	実施例5 に準拠

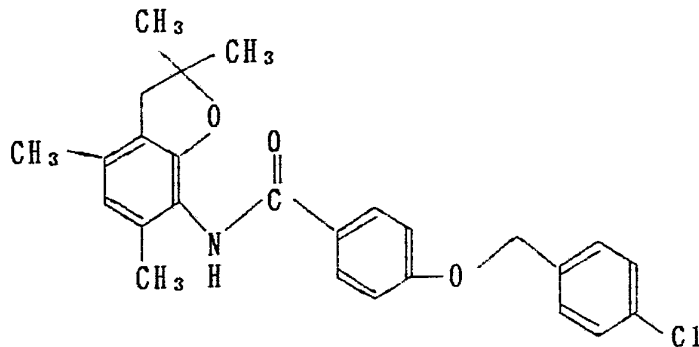
表 1 (つづき)

	化合物 番号	<sup>1</sup> H NMRデータ (CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm)	収率 (%)	融点 (°C)	合成法
実施例79	477	7.28(br, 5H), 6.76(br, 1H), 6.48(s, 1H), 3.49(s, 2H), 2.87(s, 2H), 2.22-2.46(m, 10H), 2.12(s, 6H), 1.42(s, 6H), 1.26(s, 6H), 1.26-1.56(m, 10H)	55	油状物質	実施例5 に準拠
実施例80	478	7.86(br-d, 2H, J=8.5Hz), 7.26(br-s, 1H), 6.94(br-d, 2H, J=8.5Hz), 6.56(s, 1H), 4.01(t, 2H, J=6.6Hz), 2.91(s, 2H), 2.22(s, 3H), 2.16(s, 3H), 1.83(m, 2H), 1.2-1.6(m, 26H), 0.89(t, 3H, J=7.5Hz)	81	97	実施例5 に準拠
実施例81	480	6.6(br-s, 1H), 6.51(s, 1H), 2.90(s, 3H), 2.1-2.5(m, 2H), 2.16(s, 6H), 1.5-1.8(m, 2H), 1.45(s, 6H), 1.1-1.5(m, 24H), 0.88(br-t, 3H, J=7Hz)	89	84-85.5	実施例5 に準拠
実施例82	481	6.73(br-s, 1H), 6.49(s, 1H), 2.89(s, 2H), 2.0-2.45(m, 2H), 2.13(s, 6H), 1.1-1.85(m, 30H), 0.87(br-t, 3H, J=7Hz)	73	65-66	実施例5 に準拠

表 1 (つづき)

	化合物 番号	<sup>1</sup> H NMRデータ (CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm)	収率 (%)	融点 (°C)	合成法
実施例83	482	6.5(br-s, 1H), 2.96(s, 2H), 2.1-2.5(m, 2H), 2.22(s, 6H), 1.55-1.9(m, 2H), 1.50(s, 3H), 1.45(s, 3H), 1.05-1.4(m, 24H), 0.87(br-t, 3H, J=7Hz)	65	114-115	実施例4 に準拠
実施例84	483	6.78(br, 1H), 2.95(s, 2H), 2.0-2.35(m, 2H), 2.20(s, 6H), 1.1-1.8(m, 30H), 0.88(br-t, 3H, J=7Hz)	87	69-70	実施例4 に準拠
実施例85	521	7.36(s, 1H), 6.77(br, 1H), 6.55(s, 1H), 2.97(s, 2H), 2.0-2.5(m, 2H), 2.17(s, 2H), 2.5-2.8(m, 2H), 1.45(s, 6H), 1.05-1.55(m, 24H), 0.88(br-t, 3H, J=7Hz)	86	85-87	実施例4 に準拠
実施例86	522	7.42(s, 1H), 6.94(br-s, 1H), 6.54(s, 1H), 2.96(s, 2H), 2.0-2.5(m, 5H), 1.1-1.9(m, 30H), 0.87(br-t, 3H, J=7Hz)	70	66	実施例4 に準拠

実施例 87 N-(2, 2, 4, 6-テトラメチル-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-7-イル)-4-(4-クロロベンジルオキシ)ベンゾイルアミド(408)の合成



N-(2, 2, 4, 6-テトラメチルジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-イル)-4-ヒドロキシベンゾイルアミド 62 mg をアセトニトリル 2 ml に溶解させ、そこに 4-クロロベンジルクロリド 38 mg および炭酸カリウム 41 mg を加え、混合物を 10 時間還流下反応させた。

反応後炭酸カリウムを除去し、溶媒を濃縮後、分取用薄層クロマトグラフ(ヘキサン:酢酸エチル=4:6)により精製し、標記化合物 72 mg を得た。

物性値

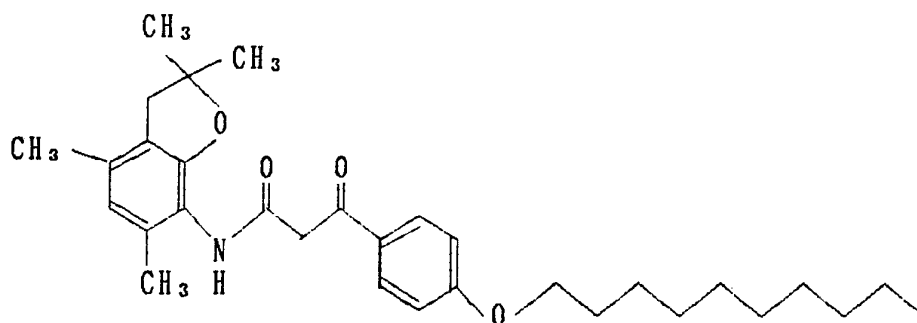
$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta(\text{ppm}) :$

7.89(br, 2H), 7.37(s, 4H), 7.25(br, 1H), 7.01(br-d, J=8.7Hz, 2H), 6.56(s, 1H), 2.92(s, 2H), 2.21(s, 3H), 2.16(s, 3H), 1.44(s, 6H)

mp. 148-150°C



実施例 88 N-(2, 2, 4, 6-テトラメチル-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-7-イル)-3-(4-デシルオキシフェニル)-3-オキソプロパンアミド (479) の合成



ジイソプロピルアミン 304  $\mu$ L の乾燥テトラヒドロフラン 5 ml 溶液に 1.6 M n-ブチルリチウムヘキサノール溶液 1.36 ml を  $-78^{\circ}\text{C}$  で少しずつ添加し、その温度で 30 分間攪拌した。続いて 4-デシルオキシアセトフェノン 500 mg の乾燥テトラヒドロフラン 5 ml 溶液を  $0^{\circ}\text{C}$  下で加え、その温度で 15 分間、室温で 1 時間攪拌した。

別に 2, 2, 4, 6-テトラメチル-7-アミノジヒドロ-1-ベンゾフラン 412 mg より参考例に従って得られた、2, 2, 4, 6-テトラメチル-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-7-イルイソシアナートの乾燥テトラヒドロフラン 5 ml 溶液に、先の溶液を室温下で加えた。

混合物を 15 時間反応させた。反応混合物に硫酸水素カリウム水溶液を加え、酢酸エチルにより抽出した。

有機溶媒濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 6:4) により精製し、さらにへ

キサンより再結晶を行なうことで、標記化合物 440 mgを得た。

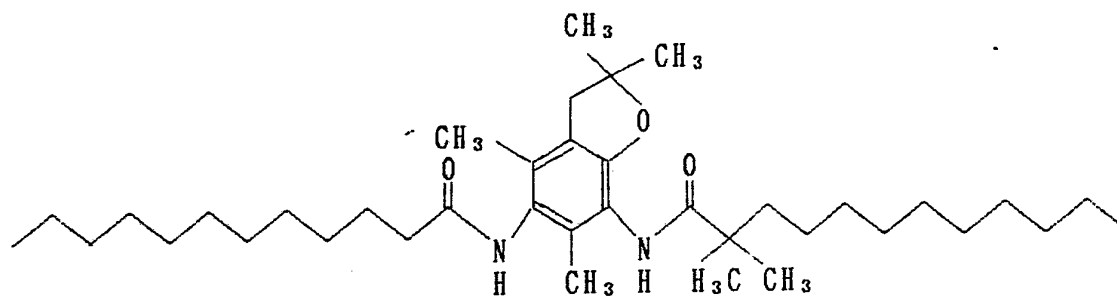
物性値

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta (\text{ppm}) :$

8.31(br, 1H), 8.02(d,  $J=8.9\text{Hz}$ , 2H), 6.95(d,  $J=8.9\text{Hz}$ , 2H), 6.50(s, 1H), 4.09(s, 2H), 4.03(t,  $J=6.6\text{Hz}$ , 2H), 2.89(s, 2H), 2.13(s, 3H), 2.11(s, 3H), 1.81(tt,  $J=6.6\text{Hz}$ ,  $J=6.9\text{Hz}$ , 2H), 1.28-1.55(m, 14H), 0.88(t,  $J=6.6\text{Hz}$ , 3H)

mp. 118.5-119°C

実施例 89 N-(5-ドデカンアミド-2, 2, 4, 6-テトラメチル-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-7-イル)-2, 2-ジメチルドデカンアミド(535)の合成



N-(5-アミノ-2, 2, 4, 6-テトラメチル-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-7-イル)-2, 2-ジメチルドデカンアミド(486) 42 mgを、ジクロロメタン 2.0 mlに溶かし、トリエチルアミン 13 mgを加えた。さらに、n-ドデカノイルクロリド 22 mgを加え、室温で5時間攪拌下反応させた。反応液を、水 20 mlにあけ、酢酸エチル(10 ml×3回)で抽出した。有機層を、水、飽和食塩水の順で洗

い、無水硫酸マグネシウムで脱水後、溶媒を留去した。得られた結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記目的物を40mg得た。収率67.6%

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta (\text{ppm}) :$

6.86(br-s, 1H), 6.70(br-s, 1H), 2.92(s, 2H), 2.39(t, 2H,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 2.02(s, 3H), 2.00(s, 3H), 1.56(br-t, 4H,  $J=6\text{Hz}$ ), 1.1-1.5(m, 32H), 0.88(t, 6H,  $J=7.6\text{Hz}$ )

実施例90 ACAT酵素阻害活性の測定(ウサギ小腸粘膜ミクロゾームのACAT酵素阻害活性の測定)

家兎小腸粘膜ミクロゾームの調製およびACAT酵素活性の測定はSaloneとFieldの方法〔参考文献; Biochemica et Biophysica, 712巻、557頁(1982)〕を若干改良して行った。

30mM EDTA、50mM KCl、0.1Mショ糖を含む40mMリン酸緩衝液、pH7.4(緩衝液A)を用いて家兎小腸粘膜をホモジナイズし、10,000×g、4℃で30分間遠心して上清を得た。上清をさらに105,000×g、4℃で1時間遠心して沈澱を得た。沈澱を緩衝液Aに再懸濁してミクロゾーム画分とした。

43μM牛血清アルブミン、0.5mg/mlミクロゾーム画分を含む緩衝液Aに各濃度の検体化合物のジメチルスルホキシド溶液を1%v/vで加え、37℃で5分間加温した。

ついで〔 $1-^{14}\text{C}$ 〕オレオイルCoA(3.7kB)を含む、43μMオレオイルCoAを加え、37℃で10分間加温した後、10mg/mlコレステリルオレエイトを含むクロロホル

ム／メタノール（2／1）を添加して反応を停止した。

0.111kBの〔<sup>3</sup>H〕コレステリルオレエイトと1N塩酸を加えて攪拌後、クロロホルム層に抽出されるコレステリルオレエイトを薄層クロマトグラフィーを用いて分離しその放射活性を測定してACAT活性とした。結果を表2に示す。

表 2

被 験 化 合 物	A C A T 阻 害 活 性 I C <sub>50</sub> ( M )
実施例 2 記載の化合物	$8.3 \times 10^{-7}$
実施例 3 記載の化合物	$3.4 \times 10^{-7}$
実施例 4 記載の化合物	$2.4 \times 10^{-8}$
実施例 5 記載の化合物	$4.2 \times 10^{-8}$
実施例 6 記載の化合物	$1.9 \times 10^{-8}$
実施例 8 記載の化合物	$2.0 \times 10^{-8}$
実施例 10 記載の化合物	$2.3 \times 10^{-7}$
実施例 13 記載の化合物	$4.0 \times 10^{-7}$
実施例 18 記載の化合物	$5.0 \times 10^{-7}$
実施例 23 記載の化合物	$2.2 \times 10^{-7}$
実施例 27 記載の化合物	$3.0 \times 10^{-8}$
実施例 28 記載の化合物	$9.0 \times 10^{-8}$
実施例 33 記載の化合物	$1.1 \times 10^{-7}$
実施例 34 記載の化合物	$8.9 \times 10^{-7}$
実施例 35 記載の化合物	$5.0 \times 10^{-7}$
実施例 36 記載の化合物	$2.4 \times 10^{-7}$
実施例 37 記載の化合物	$3.4 \times 10^{-7}$
実施例 38 記載の化合物	$1.8 \times 10^{-7}$
実施例 39 記載の化合物	$7.2 \times 10^{-8}$
実施例 40 記載の化合物	$3.3 \times 10^{-8}$
実施例 41 記載の化合物	$2.1 \times 10^{-7}$
実施例 42 記載の化合物	$1.2 \times 10^{-7}$

表 2 ( 続き )

被 験 化 合 物	A C A T 阻 害 活 性 I C <sub>50</sub> ( M )
実施例43記載の化合物	$8.1 \times 10^{-8}$
実施例44記載の化合物	$6.6 \times 10^{-8}$
実施例45記載の化合物	$2.8 \times 10^{-8}$
実施例46記載の化合物	$3.4 \times 10^{-8}$
実施例47記載の化合物	$1.9 \times 10^{-7}$
実施例48記載の化合物	$5.7 \times 10^{-8}$
実施例49記載の化合物	$5.9 \times 10^{-8}$
実施例50記載の化合物	$4.5 \times 10^{-8}$
実施例51記載の化合物	$8.2 \times 10^{-8}$
実施例52記載の化合物	$4.2 \times 10^{-8}$
実施例53記載の化合物	$4.0 \times 10^{-7}$
実施例54記載の化合物	$1.0 \times 10^{-7}$
実施例55記載の化合物	$1.7 \times 10^{-7}$
実施例56記載の化合物	$3.3 \times 10^{-7}$
実施例57記載の化合物	$2.6 \times 10^{-7}$
実施例58記載の化合物	$1.7 \times 10^{-7}$
実施例59記載の化合物	$3.3 \times 10^{-7}$
実施例60記載の化合物	$8.6 \times 10^{-8}$
実施例61記載の化合物	$1.5 \times 10^{-7}$
実施例62記載の化合物	$6.4 \times 10^{-8}$
実施例63記載の化合物	$2.2 \times 10^{-7}$
実施例64記載の化合物	$9.1 \times 10^{-7}$

表 2 (続き)

被 験 化 合 物	A C A T 阻 害 活 性 I C <sub>50</sub> (M)
実施例65記載の化合物	$8.6 \times 10^{-8}$
実施例66記載の化合物	$4.6 \times 10^{-7}$
実施例67記載の化合物	$1.9 \times 10^{-7}$
実施例68記載の化合物	$7.6 \times 10^{-8}$
実施例69記載の化合物	$5.0 \times 10^{-8}$
実施例70記載の化合物	$1.1 \times 10^{-7}$
実施例71記載の化合物	$1.3 \times 10^{-7}$
実施例73記載の化合物 (HCl塩)	$3.4 \times 10^{-7}$
実施例74記載の化合物 (HCl塩)	$3.3 \times 10^{-7}$
実施例75記載の化合物	$1.2 \times 10^{-7}$
実施例78記載の化合物	$3.3 \times 10^{-7}$
実施例79記載の化合物	$3.5 \times 10^{-7}$
実施例80記載の化合物	$4.0 \times 10^{-8}$
実施例81記載の化合物	$2.6 \times 10^{-7}$
実施例82記載の化合物	$1.7 \times 10^{-7}$
実施例83記載の化合物	$7.2 \times 10^{-8}$
実施例84記載の化合物	$2.9 \times 10^{-7}$
実施例88記載の化合物	$1.1 \times 10^{-7}$
特開昭63-253060号公報の実施例9の化合物	$1.4 \times 10^{-7}$

なお、被験化合物のLD<sub>50</sub>はいずれも2g以上/kg(マウス)であった。

### 実施例 9 1 血清コレステロール変化率の測定

体重 200 g の雄性ウイスター系ラットを正常な餌（CE-2、日本クレア社製）を自由に摂取させ 7 日間予備飼育した。

その後、コレステロールおよび脂肪を富化した餌（2%コレステロール、1%コール酸、20%カゼイン、45%グラニュー糖、12%ココナッツ油、4%KCフロック、1%混合ビタミン、7%混合ミネラル及び8%乾燥魚粉末、日本クレア社製）を自由に摂取させて 3 日間飼育した。このコレステロール負荷期間中体重 kg あたり 0.1~10 mg の経口投与量で本発明の被験化合物を上記の試験動物に 1 日 1 回、3 日間投与した。対象動物には賦形剤のみを投与した。

最後の投与の 8 時間後に試験動物を絶食させ、絶食 16 時間後にそれらの試験動物を屠殺した。血清コレステロール値を各動物について測定した。

結果を対照と比較して血清コレステロール変化率（%）として表 3 に示す。

血清コレステロール変化率（%）

$$= \{ (A - B) / B \} \times 100$$

（式中、A：被験化合物投与群血清総コレステロール量、  
B：対照群血清総コレステロール量）



表 3

被 験 化 合 物	経口投与量 (mg/kg)	血清コレステロール変化率 (%)
実施例5記載の化合物	1	-61
実施例8記載の化合物	1	-71
実施例20記載の化合物	10	-46
実施例29記載の化合物	1	-23
実施例36記載の化合物	10	-52
実施例42記載の化合物	1	-44
実施例45記載の化合物	1	-58
実施例49記載の化合物	1	-50
実施例50記載の化合物	10	-54
実施例53記載の化合物	10	-50
実施例58記載の化合物	10	-27
実施例59記載の化合物	1	-43
実施例61記載の化合物	1	-64
実施例62記載の化合物	1	-18
実施例68記載の化合物	1	-75
実施例71記載の化合物	1	-49
実施例78記載の化合物	10	-43
実施例94記載の化合物	3	-55

### 実施例92 錠剤の製造

実施例5の化合物を30mg含有する錠剤を下記処方により製造した。

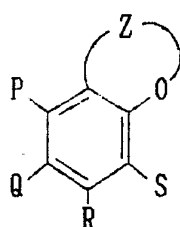
実施例 5 の化合物	30 mg
ラクトース	87 mg
デンプン	30 mg
ステアリン酸マグネシウム	3 mg

#### 産業上の利用可能性

本発明によれば、ベンゾオキサゾール化合物および 2, 3-ジヒドロベンゾフラン化合物を含有する A C A T 阻害剤、ならびに高脂血症および動脈硬化症を処置するための医薬組成物が提供される。さらに、それらの医薬組成物として、特に有効に用いることの新規ベンゾオキサゾールおよび 2, 3-ジヒドロベンゾフラン化合物が提供される。

## 請求の範囲

1. アシルコエンザイムA：コレステロールアシルトランスフェラーゼの作用を阻害するのに有効量の下記式(I)で示されるベンゾオキサ縮合環化合物またはその薬学的に許容される塩を含んでなる医薬組成物：



(I)

上式中、

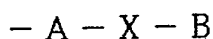
P, Q, R, Sのいずれか1つは、式  $\text{-NHCO-(N)}_n\text{R}_1$   $\begin{matrix} | \\ \text{R}_2 \end{matrix}$  で示される基であり、そしてこれらの残りの3つは独立して  $\text{-R}_3$  で示される基であって、これらの基中、

$\text{R}_1$  は、(i) 無置換または1位以外で置換されたシクロアルキルもしくはシクロアルケニル基であり、そしてこれらの基が置換される場合の置換基は  $\text{C}_{1-14}$  のアルキル、アルコキシ、アシルアミノ、モノアルキルアミノ、アルキルオキシカルボニル、アシルもしくはアシルオキシ基、または  $\text{C}_{2-26}$  のジアルキルアミノ基であり；

(ii) 式  $\begin{matrix} \text{R}_9 \\ | \\ \text{-C-} \\ | \\ \text{R}_{10} \end{matrix} \text{-R}_{11}$  で示される基であって、式中、

$\text{R}_9$ 、および  $\text{R}_{10}$  は、独立して水素原子もしくは低級アルキ

ル基であるか、または  $R_9$  と  $R_{10}$  は一緒になって  $C_{3-7}$  の炭素環を形成する形であり；  $R_{11}$  は置換もしくは無置換の  $C_{1-19}$  のアルキル、 $C_{2-19}$  のアルケニル、 $C_{6-10}$  のアリール、 $C_{7-19}$  のアリールアルキル、 $C_{1-19}$  のアシルまたは  $C_{4-19}$  の芳香族環を含むアシル基であり、そしてこれらの基が置換される場合の置換基はハロゲン原子、アミノ、ニトロ、シアノ、カルボキシルもしくはヒドロキシル基、または  $C_{1-16}$  のアルキル、アルコキシ、アシルアミノ、モノアルキルアミノ、アルキルオキシカルボニル、アシルもしくはアシルオキシ基、または  $C_{2-26}$  のジアルキルアミノ基であり；または式

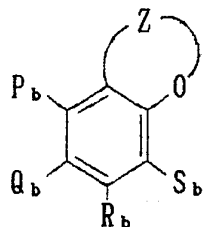


で示される基であって、式中、Aは  $C_{1-12}$  のアルキレン鎖で

あり；Xは酸素原子、硫黄原子、基  $\overset{R_{12}}{\underset{|}{N}}$ （式中、 $R_{12}$  は水素原子、低級アルキルもしくはアシル基であるか、またはBと共に環状アミンを形成してもよいが、環状アミンを形成する際には環の構成員として酸素原子、硫黄原子、窒素原子または低級アルキルもしくはアリールアルキル基で置換された窒素原子を含んでよい）であり；そしてBは置換もしくは無置換のアルキル、アリールもしくはアリールアルキル基であり、これらの基が置換された場合の置換基はハロゲン原子、アミノ、ニトロ、シアノ、カルボキシルもしくはヒドロキシル基、または  $C_{1-12}$  のアルキル、アルコキシ、モノアルキルアミノ、アシルアミノ、アルキルオキシカルボニル、アシルもしくはアシルオキシ基、または  $C_{2-20}$  のジアルキルアミノ

基であるか；あるいは

(iii) 置換もしくは無置換のアリール基または式



(ここで、P<sub>b</sub>、Q<sub>b</sub>、R<sub>b</sub> および S<sub>b</sub> の 1

つは結合を表し、そして残りの 3 つは、独立して -R<sub>3</sub> である) で示される基であって、アリール基が置換されている場合には置換基が、o、m もしくは p 位に存在し、そしてハロゲン原子、アミノ、ニトロ、シアノ、カルボキシルもしくはヒドロキシル基、または C<sub>1-16</sub> のアルキル、アルコキシ、モノアルキルアミノ、アシルアミノ、アルキルオキシカルボニル、アシルもしくはアシルオキシ基、または C<sub>2-26</sub> のジアルキルアミノ基であり；そしてこれらのアルキル部分は -O-

-S-,  $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}- \end{array}$ ,  $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{O}-\text{C}- \end{array}$ ,  $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{O}- \end{array}$ ,  $\begin{array}{c} \text{R}_{13} \\ | \\ -\text{N}- \end{array}$  (式中、R<sub>13</sub> は水素原子、低級アルキル、アシルもしくはアリールアルキル基である)、アリーレンもしくはアリーレンオキシで中断されているか、または 1 ~ 3 個の炭素上の水素がアリールもしくはアリールオキシ基またはハロゲン原子もしくはシアノ基で置換されていてもよく、さらに置換基としてのアリール部分がハロゲン原子、アミノ、ニトロ、シアノ、カルボキシルもしくはヒドロキシル基、または低級アルキル、アルコキシ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アシルアミノ、アルキルオキシカルボニル、アシルもしくはアシルオ

キシ基で置換されていてもよい、

からなる群より選ばれる基であり；

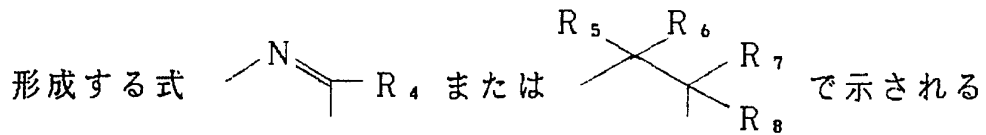
$R_2$  は水素原子または  $C_{1-8}$  のアルキル基であり；

$R_3$  は、独立して水素原子、ハロゲン原子、アミノ、ニトロ、シアノ、カルボキシルもしくはヒドロキシル基、または  $C_{1-20}$  のアルキル、アルコキシ、アシルアミノ、モノアルキルアミノ、アルキルオキシカルボニル、アシル、アシルオキシ、または  $C_{2-26}$  のジアルキルアミノ基であり；そしてこれ

らのアルキル部分は  $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-\overset{O}{\parallel}{C}-$ 、 $-O-\overset{O}{\parallel}{C}-$ 、

$-\overset{O}{\parallel}{C}-O-$ 、 $-\overset{R_{13}}{\mid}{N}-$ （式中、 $R_{13}$  は水素原子、低級アルキル、アシルもしくはアリールアルキル基である）、アリーレンもしくはアリーレンオキシで中断されているか、または 1～3 個の炭素上の水素がアリールもしくはアリールオキシ基またはハロゲン原子もしくはシアノ基で置換されていてもよく、さらに置換基としてのアリール部分がハロゲン原子、アミノ、ニトロ、シアノ、カルボキシルもしくはヒドロキシル基、または  $C_{1-20}$  のアルキル、アルコキシ、モノアルキルアミノ、アシルアミノ、アルキルオキシカルボニル、アシルもしくはアシルオキシ基または  $C_{2-26}$  のジアルキルアミノ、で置換されていてもよく；

Z は、O 原子とその O 原子が結合するベンゼン環の炭素原子、およびそれに隣接する炭素原子と一緒にあって 5 員環を



連結基であって、これらの式中

$\text{R}_4$  は、水素原子、または  $\text{C}_{1-20}$  のアルキル、アルケニルもしくはアルキニル基、または置換もしくは無置換のアリール基であり、そしてアリール基が置換されている場合の置換はハロゲン原子、アミノ、ニトロ、シアノ、カルボキシルもしくはヒドロキシル基、または  $\text{C}_{1-20}$  のアルキル、アルコキシ、モノアルキルアミノ、アシルアミノ、アルキルオキシカルボニル、アシルもしくはアシルオキシ基、または  $\text{C}_{2-26}$  のジアルキルアミノであり；

$\text{R}_5$  ,  $\text{R}_6$  ,  $\text{R}_7$  および  $\text{R}_8$  は、独立して水素原子もしくは  $\text{C}_{1-20}$  のアルキル基であるか、または  $\text{R}_5$  と  $\text{R}_6$  または  $\text{R}_7$  と  $\text{R}_8$  は、それらが結合する炭素原子と一緒になって  $\text{C}_{5-7}$  の炭素環を形成する基であり；そして

$n$  は、0 または 1 である。

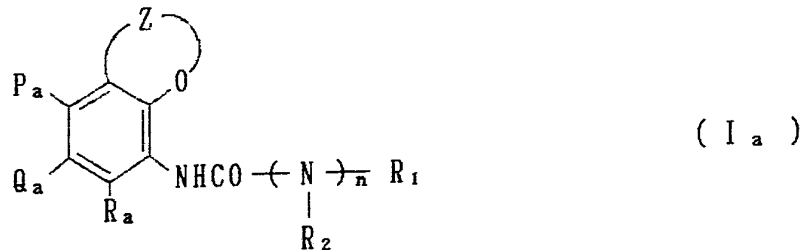
2.  $\text{S}$  が、式  $\text{---NHCO}-(\text{N})_n\text{R}_1$  である請求の範囲第 1



項記載の医薬組成物。

3. 疾病が高脂血症または動脈硬化症である請求の範囲第 1 項記載の医薬組成物。

4. 下記式 (I<sub>a</sub>) で示されるベンゾオキサ縮合環化合物またはその薬学的に許容される塩：



上式中、 $P_a$ 、 $Q_a$  および  $R_a$  は、独立して、水素原子、ハロゲン原子、アミノ、ニトロ、シアノ、カルボキシルもしくはヒドロキシル基、または  $C_{1-20}$  のアルキル、アルコキシ、アシルアミノ、モノアルキルアミノ、アルキルオキシカルボニル、アシル、アシルオキシ、または  $C_{2-26}$  のジアルキルアミノ基であり；そしてこれらのアルキル部分は  $-O-$ 、

$-S-$ 、 $-\overset{O}{\parallel}{C}-$ 、 $-O-\overset{O}{\parallel}{C}-$ 、 $-\overset{O}{\parallel}{C}-O-$ 、 $-\overset{R_{13}}{\mid}{N}-$  (式中、 $R_{13}$  は水素原子、低級アルキル、アシルもしくはアリーラルキル基である)、アリーレンもしくはアリーレンオキシで中断されているか、または 1~3 個の炭素上の水素がアリールもしくはアリールオキシ基またはハロゲン原子もしくはシアノ基で置換されていてもよく、さらに置換基としてのアリール部分がハロゲン原子、アミノ、ニトロ、シアノ、カルボキシルもしくはヒドロキシル基、または  $C_{1-20}$  のアルキル、アルコキシ、モノアルキルアミノ、アシルアミノ、アルキルオキシカルボニル、アシルもしくはアシルオキシ基または  $C_{2-26}$  のジアルキルアミノ、で置換されていてもよい；そして

$R_1$ 、 $R_2$ 、 $Z$  および  $n$  が、それぞれ前記と同じ意味を有

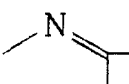


する。

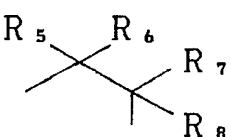
5.  $n$  が 1 である請求の範囲第 4 項記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

6.  $R_2$  が水素原子である請求の範囲第 5 項記載の化合物または薬学的に許容される塩。

7.  $n$  が 0 である請求の範囲第 4 項記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

8.  $Z$  が式   $R_4$  (式中、 $R_4$  は前記の意味を有

する) で示される請求の範囲第 7 項記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

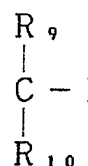
9.  $Z$  が式  (式中、 $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  およ

び  $R_8$  は前記の意味を有する) で示される請求の範囲第 7 項記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

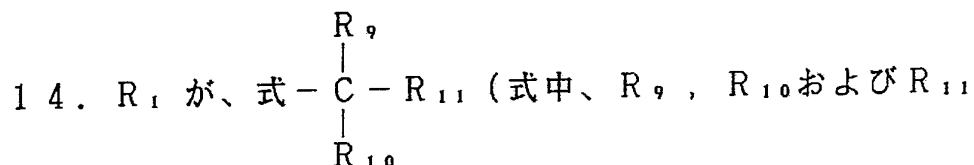
10.  $R_a$  が、水素原子以外の基を表す請求項 8 記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

11.  $R_a$  が、水素原子以外の基を表す請求項 9 記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

12.  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  および  $R_8$  が、独立して水素原子またはメチル基である請求項 11 記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

13.  $R_1$  が、式  (式中、 $R_9$ ,  $R_{10}$  および  $R_{11}$

は前記の意味を有する)で示される請求の範囲第10項記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。



は前記の意味を有する)で示される請求項11記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

15. 下記式(II)



(上式中、 $m$ は0~3の整数であり；そして $n$ が2または3の場合には各 $R_3$ は独立して前記の意味を有し、そして $Z$ は前記の意味を有する)で示されるイソシアナートと、下記式(III)



(上式中、 $R_1$  および  $R_2$  は前記の意味を有する)で示されるアミン類を反応させ、必要により造塩反応させることを特徴とする前記式(I)の $n$ が1を表す化合物およびその薬学的に許容される塩の製造方法。

## 16. 下記式 (IV)

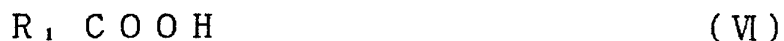


(上式中、 $m$ ,  $R_3$  および  $Z$  は前記の意味を有する) で示されるアミンと、下記式 (V)



(上式中、 $R_1$  は前記の意味を有する) で示されるイソシアナートを反応させ、必要により造塩反応させることを特徴とする前記式 (I) の  $n$  が 1 を表す化合物およびその薬学的に許容される塩の製造方法。

## 17. 式 (IV) のアミンと下記式 (VI)



(上式中、 $R_1$  は前記の意味を有する) で示されるカルボン酸またはその反応性誘導体を反応させ、必要により造塩反応させることを特徴とする前記式 (I) の  $n$  が 0 を表す化合物および薬学的に許容される塩の製造方法。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/JP91/01793

<b>I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> (if several classification symbols apply, indicate all) <sup>6</sup>				
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC				
Int. Cl. <sup>5</sup> C07D307/79, C07D263/56, A61K31/34, A61K31/42				
<b>II. FIELDS SEARCHED</b>				
Minimum Documentation Searched <sup>7</sup>				
Classification System	Classification Symbols			
IPC	C07D307/79, 307/80, 307/81, C07D263/56, A61K31/34, A61K31/42			
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched <sup>8</sup>				
<b>III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <sup>9</sup></b>				
Category <sup>*</sup>	Citation of Document, <sup>11</sup> with indication, where appropriate, of the relevant passages <sup>12</sup>	Relevant to Claim No. <sup>13</sup>		
A	JP, A, 61-171462 (Sumitomo Chemical Co., Ltd.), August 2, 1986 (02. 08. 86), Claim & GB, A1, 2169283	1-17		
A	JP, A, 61-280460 (Sumitomo Chemical Co., Ltd.), December 11, 1986 (11. 12. 86), Claim (Family: none)	1-17		
A	JP, A, 57-18670 (CIBA-Geigy AG), January 30, 1982 (30. 01. 82), Claim (Family: none)	1-17		
<p><sup>*</sup> Special categories of cited documents: <sup>10</sup></p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; border: none;"> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </td> <td style="width: 50%; border: none;"> <p>"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</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"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</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p> </td> </tr> </table>			<p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>"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</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"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</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p>
<p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>"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</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"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</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p>			
<b>IV. CERTIFICATION</b>				
Date of the Actual Completion of the International Search		Date of Mailing of this International Search Report		
January 17, 1992 (17. 01. 92)		February 4, 1992 (04. 02. 92)		
International Searching Authority		Signature of Authorized Officer		
Japanese Patent Office				

国際調査報告

国際出願番号PCT/JP 91/01793

I. 発明の属する分野の分類		
国際特許分類 (IPC) <b>Int. Cl<sup>5</sup></b> <b>C07D307/79, C07D263/56, A61K31/34</b> <b>A61K31/42</b>		
II. 国際調査を行った分野		
調査を行った最小限資料		
分類体系	分類記号	
<b>IPC</b>	<b>C07D307/79, 307/80, 307/81,</b> <b>C07D263/56, A61K31/34, A61K31/42</b>	
最小限資料以外の資料で調査を行ったもの		
III. 関連する技術に関する文献		
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	請求の範囲の番号
<b>A</b>	<b>JP, A, 61-171462 (住友化学工業株式会社),</b> <b>2. 8月, 1986 (02. 08. 86),</b> <b>特許請求の範囲 &amp; GB, A1, 2169283</b>	<b>1—17</b>
<b>A</b>	<b>JP, A, 61-280460 (住友化学工業株式会社),</b> <b>11. 12月, 1986 (11. 12. 86),</b> <b>特許請求の範囲, (ファミリーなし)</b>	<b>1—17</b>
<b>A</b>	<b>JP, A, 57-18670 (チバーガイギー・アクチエンゲゼル</b> <b>シャフト),</b> <b>30. 1月, 1982 (30. 01. 82),</b> <b>特許請求の範囲, (ファミリーなし)</b>	<b>1—17</b>
<p>※引用文献のカテゴリー</p> <p>「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」先行文献ではあるが、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</p> <p>「T」国際出願日又は優先日の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                  「&amp;」同一パテントファミリーの文献</p>		
IV. 認 証		
国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日	
<b>17. 01. 92</b>	<b>04.02.92</b>	
国際調査機関	権限のある職員	<b>4 C 7 7 2 9</b>
<b>日本国特許庁 (ISA/JP)</b>	<b>特許庁審査官</b>	<b>宮坂初男</b> ㊦