

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5375824号
(P5375824)

(45) 発行日 平成25年12月25日(2013.12.25)

(24) 登録日 平成25年10月4日(2013.10.4)

(51) Int. Cl. F I
C O 7 D 403/12 (2006.01) C O 7 D 403/12
C O 7 D 405/06 (2006.01) C O 7 D 405/06
C O 7 D 409/06 (2006.01) C O 7 D 409/06
C O 7 D 409/14 (2006.01) C O 7 D 409/14
C O 7 D 413/06 (2006.01) C O 7 D 413/06

請求項の数 9 (全 270 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2010-511978 (P2010-511978)
 (86) (22) 出願日 平成21年5月12日(2009.5.12)
 (86) 国際出願番号 PCT/JP2009/058821
 (87) 国際公開番号 W02009/139373
 (87) 国際公開日 平成21年11月19日(2009.11.19)
 審査請求日 平成23年3月22日(2011.3.22)
 (31) 優先権主張番号 特願2008-127424 (P2008-127424)
 (32) 優先日 平成20年5月14日(2008.5.14)
 (33) 優先権主張国 日本国(JP)

(73) 特許権者 000006677
 アステラス製薬株式会社
 東京都中央区日本橋本町二丁目5番1号
 (74) 代理人 100098501
 弁理士 森田 拓
 (74) 代理人 100109357
 弁理士 矢野 恵美子
 (74) 代理人 100117846
 弁理士 鈴木 ▲頼▼子
 (74) 代理人 100137464
 弁理士 濱井 康丞
 (72) 発明者 野澤 栄典
 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号
 アステラス製薬株式会社内

最終頁に続く

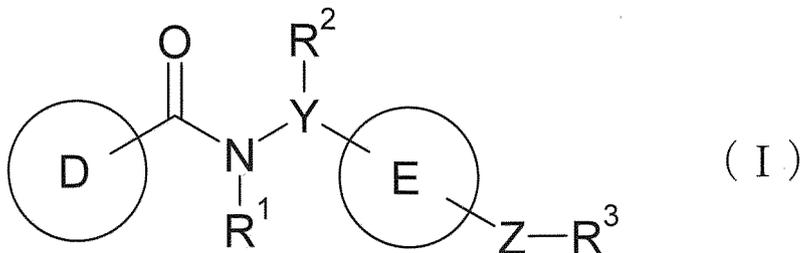
(54) 【発明の名称】 アミド化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

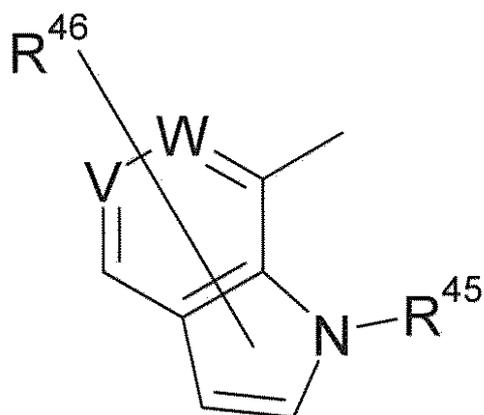
式(I)の化合物又はその塩。

【化18】



(式中、
 環Dは、式(II)の基であり、

【化19】



10

(I I)

R⁴⁵は、-X¹-B⁵であり、

R⁴⁶は、-H、ハロゲン、1つ以上のハロゲンで置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、又は-O-C₁₋₆アルキルであり、

20

VがCHであり、WがCHであり、

X¹は、メチレンであり、

B⁵はハロゲン及びC₁₋₆アルキルからなる群より選択される1つ以上の基で置換されていてもよい、単環ヘテロ環、ベンゼン環、C₅₋₈シクロアルカン及びC₅₋₈シクロアルケンからなる群より選択される1個の環と縮環し形成される、酸素、硫黄及び窒素から選択されるヘテロ原子を1~5個含有する二環式ヘテロ環を示し、

環Eは、シクロヘキサン-1,4-ジイルであり、

R¹が-Hであり、R²が-Hであり、

Yは、CHであり、

30

Zは、結合であり、

R³は、-CO₂Hである。))

【請求項2】

B⁵がフルオロ、クロロ及びメチルからなる群より選択される1つ以上の基でそれぞれ置換されていてもよい、キノリル、イソキノリル、ベンゾフリル、又はベンゾチエニルである、請求項1に記載の化合物又はその塩。

【請求項3】

B⁵がフルオロで置換されていてもよい、キノリルである、請求項2に記載の化合物又はその塩。

【請求項4】

40

請求項1に記載の化合物又はその塩のうち、

トランス-4-[(5-メチル-1-(キノリン-2-イルメチル)-1H-インドール-7-イル)カルボニル]アミノ)メチル]シクロヘキサンカルボン酸、

トランス-4-[(1-(キノリン-2-イルメチル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-7-イル)カルボニル]アミノ)メチル]シクロヘキサンカルボン酸、

トランス-4-[(5-クロロ-1-(イソキノリン-3-イルメチル)-1H-インドール-7-イル)カルボニル]アミノ)メチル]シクロヘキサンカルボン酸、

トランス-4-[(1-(イソキノリン-3-イルメチル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-7-イル)カルボニル]アミノ)メチル]シクロヘキサンカルボン酸、

トランス-4-[(1-(イソキノリン-3-イルメチル)-5-メチル-1H-インドール-7-イル)カル

50

ボニル}アミノ)メチル]シクロヘキサンカルボン酸、
トランス-4-[(5-フルオロ-1-(イソキノリン-3-イルメチル)-1H-インドール-7-イル)カル
ボニル}アミノ)メチル]シクロヘキサンカルボン酸、
トランス-4-[(6-フルオロ-1-(イソキノリン-3-イルメチル)-1H-インドール-7-イル)カル
ボニル}アミノ)メチル]シクロヘキサンカルボン酸、
トランス-4-[(1-(1-ベンゾフラン-2-イルメチル)-5-クロロ-1H-インドール-7-イル)カル
ボニル}アミノ)メチル]シクロヘキサンカルボン酸、
トランス-4-[(1-(1-ベンゾフラン-2-イルメチル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-インド
ール-7-イル)カルボニル}アミノ)メチル]シクロヘキサンカルボン酸、
 若しくは、

10

【請求項 5】

請求項 1 に記載の化合物又はその塩のうち、

トランス-4-[(1-(キノリン-2-イルメチル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-7-イル)カルボニル}アミノ)メチル]シクロヘキサンカルボン酸、又はその塩。

【請求項 6】

請求項 1 に記載の化合物又はその塩のうち、

トランス-4-[(1-(イソキノリン-3-イルメチル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-7-イル)カルボニル}アミノ)メチル]シクロヘキサンカルボン酸、又はその塩。

20

【請求項 7】

請求項 1 に記載の化合物又はその塩のうち、

トランス-4-[(5-フルオロ-1-(イソキノリン-3-イルメチル)-1H-インドール-7-イル)カルボニル}アミノ)メチル]シクロヘキサンカルボン酸、又はその塩。

【請求項 8】

請求項 1 ないし 7 に記載の化合物又はその塩、及び製薬学的に許容される賦形剤を含有する医薬組成物。

【請求項 9】

慢性腎不全、又は糖尿病性腎症の治療用医薬組成物である、請求項 8 に記載の医薬組成物

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、医薬組成物、例えば慢性腎不全、及び/又は糖尿病性腎症の治療用医薬組成物の有効成分として有用なアミド化合物に関する。

【背景技術】

【0002】

プロスタグランジンE2(以下、「PGE2」と言う。)はアラキドン酸カスケードの代謝物の一つとして知られている。PGE2は種々の活性を示し、例えば発痛増強作用、炎症促進作用、炎症抑制作用、子宮収縮作用、消化管蠕動運動促進作用、覚醒作用、胃酸分泌抑制作用、血圧降下作用、血小板凝集阻害作用、骨再吸収促進作用、血管新生作用等が挙げられる。

40

PGE2の受容体には、EP1、EP2、EP3及びEP4の4種類のサブタイプが存在し、これらは種々の組織に広く分布している。EP1受容体の活性化は細胞内Ca²⁺の増加を引き起こすと考えられている。EP3受容体は異なった2次メッセンジャー系経路を持つ受容体の一つである。EP2及びEP4受容体の活性化はアデニル酸シクラーゼの活性化を引き起こし、細胞内のcAMPレベルを増加させると考えられている。特にEP4受容体は平滑筋の弛緩、炎症反応の促進又は抑制、リンパ球分化、メサンギウム細胞の肥大又は増殖、胃腸粘膜の分泌等に関わっているとされている。

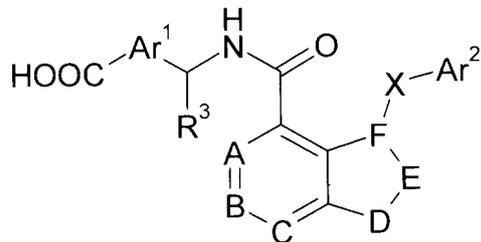
50

PGE2受容体の阻害剤、つまりPGE2アンタゴニストはPGE2受容体に対する結合活性をもつ。つまり、PGE2アンタゴニストはPGE2アンタゴニスト活性又はPGE2阻害活性を示す。従って、PGE2アンタゴニストはPGE2に起因する疾患を治療する薬剤として期待されている。中でも、EP4受容体拮抗剤はEP4に関連した疾患、たとえば腎臓病、炎症疾患、種々の疼痛等に対するヒト及び動物での治療薬として期待されている。さらに、EP4受容体選択的拮抗剤は、他のEP1、EP2及びEP3のサブタイプに基づく副作用を回避できる点から望ましい。

【0003】

EP4受容体アンタゴニストとして、下記式で示される化合物が知られている（特許文献1）。

【化1】

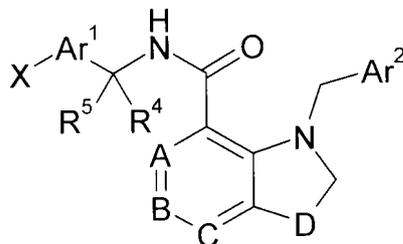


（式中の記号は、当該文献を参照のこと。）

【0004】

また、EP4受容体リガンドとして、下記式で示される化合物が知られている（特許文献2）。

【化2】

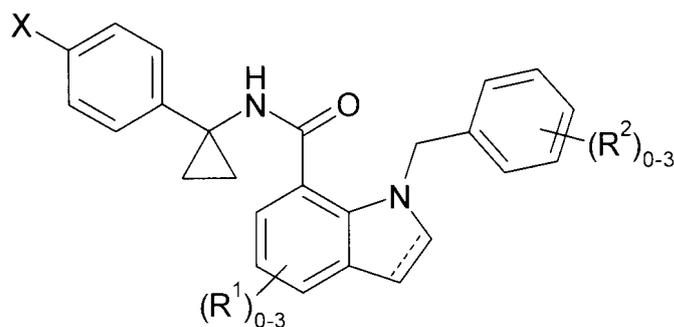


（式中の記号は、当該文献を参照のこと。）

【0005】

また、EP4受容体アンタゴニストとして、下記式で示される化合物が知られている（特許文献3）。なお、この文献は本願の優先日後に公開された文献である。

【化3】



（式中の記号は、当該文献を参照のこと。）

【0006】

また、EP4受容体アンタゴニストとして、下記式で示される化合物が知られている（特許文献4）。

10

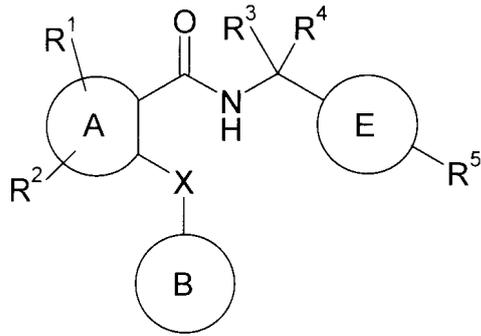
20

30

40

50

【化4】



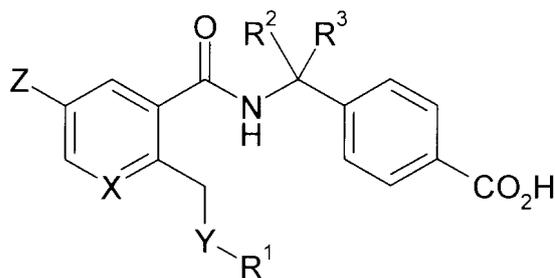
10

(式中の記号は、当該文献を参照のこと。)

【0007】

また、EP4受容体アンタゴニストとして、下記式で示される化合物が知られている(特許文献5)。

【化5】



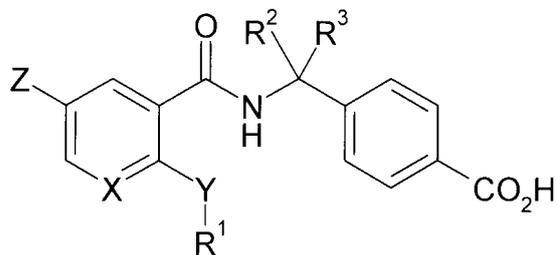
20

(式中の記号は、当該文献を参照のこと。)

【0008】

また、EP4受容体アンタゴニストとして、下記式で示される化合物が知られている(特許文献6)。

【化6】



30

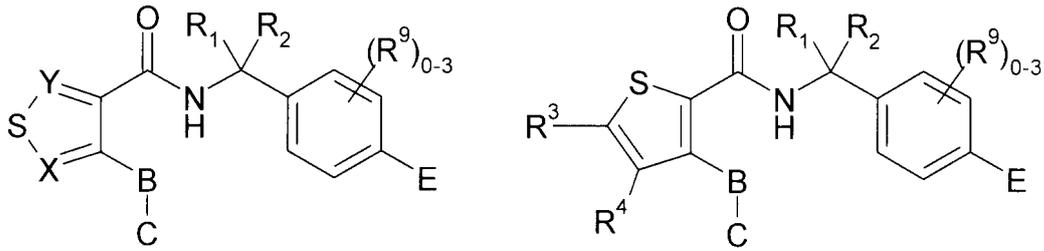
(式中の記号は、当該文献を参照のこと。)

【0009】

また、EP4受容体リガンドとして、下記式で示される化合物が知られている(特許文献7)。

40

【化 7】



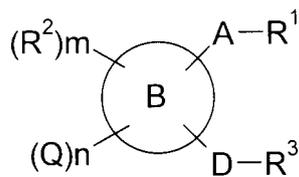
(式中の記号は、当該文献を参照のこと。)

10

【 0 0 1 0】

また、EP3及び/又はEP4受容体アンタゴニストとして、下記式で示される化合物が知られている(特許文献8)。

【化 8】



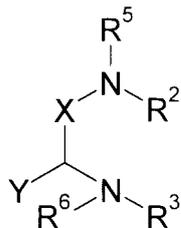
(式中の記号は、当該文献を参照のこと。)

20

【 0 0 1 1】

また、EP4受容体ブロッカーとして、下記式で示される化合物が知られている(特許文献9)。

【化 9】



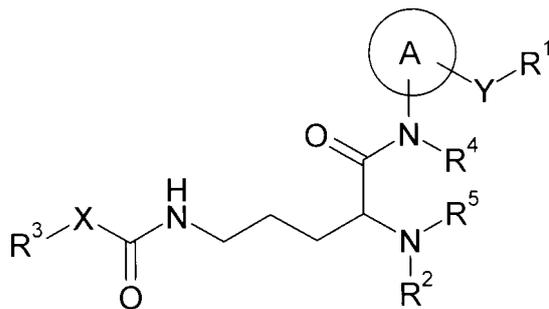
(式中の記号は、当該文献を参照のこと。)

30

【 0 0 1 2】

また、EP4受容体アンタゴニストとして、下記式で示される化合物が知られている(特許文献10)。なお、この文献は本願の優先日後に公開された文献である。

【化 1 0】



(式中の記号は、当該文献を参照のこと。)

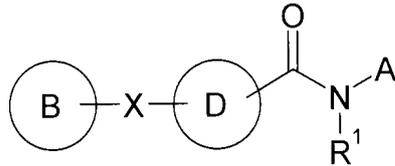
40

【 0 0 1 3】

また、EP4受容体アンタゴニストとして、下記式で示される化合物が知られている(特許文献11)。なお、この文献は本願の優先日後に公開された文献である。

50

【化 1 1】



(式中の記号は、当該文献を参照のこと。)

【先行技術文献】

【特許文献】

10

【 0 0 1 4】

【特許文献 1】国際公開第WO 2007/121578号パンフレット

【特許文献 2】国際公開第WO 2007/143825号パンフレット

【特許文献 3】国際公開第WO 2008/104055号パンフレット

【特許文献 4】国際公開第WO 2005/021508号パンフレット

【特許文献 5】国際公開第WO 2005/105732号パンフレット

【特許文献 6】国際公開第WO 2005/105733号パンフレット

【特許文献 7】国際公開第WO 2008/017164号パンフレット

【特許文献 8】国際公開第WO 03/016254号パンフレット

【特許文献 9】国際公開第WO 2005/061475号パンフレット

20

【特許文献 10】国際公開第WO 2008/123207号パンフレット

【特許文献 11】国際公開第WO 2009/005076号パンフレット

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【 0 0 1 5】

医薬組成物、例えば慢性腎不全、及び/又は糖尿病性腎症の治療用医薬組成物の有効成分として有用な化合物を提供する。

【課題を解決するための手段】

【 0 0 1 6】

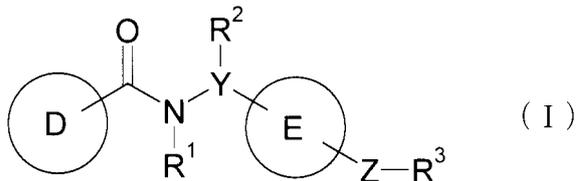
本発明者らは、EP4受容体拮抗作用を有する化合物について鋭意検討し、式 (I) の化合物が優れた有効性を示すことを知見し、本発明を完成した。

30

即ち、本発明は式 (I) の化合物又はその塩、並びに、式 (I) の化合物又はその塩、及び製薬学的に許容される賦形剤を含有する医薬組成物に関する。

【 0 0 1 7】

【化 1 2】

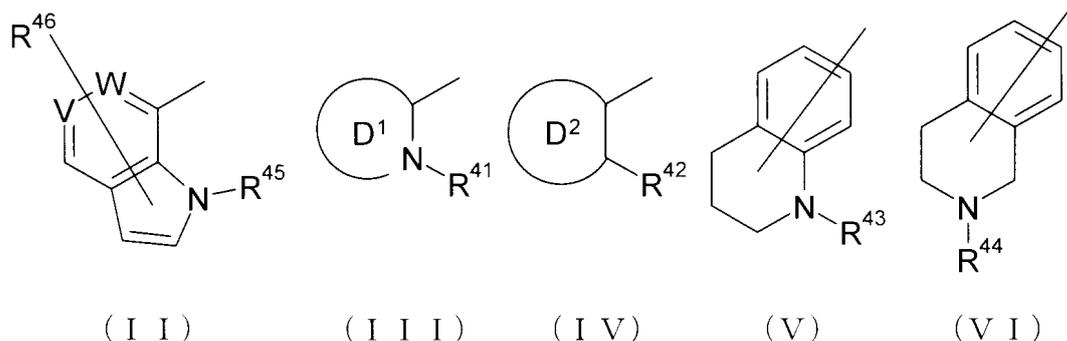


(I)

40

(式中、
環Dは、式 (I I)、式 (I I I)、式 (I V)、式 (V)、若しくは式 (V I) の基であり、

【化13】



10

環D¹は、フェニルで置換されていてもよい、単環又は二環式の含窒素ヘテロ環であり、
 環D²は、アリール、ヘテロ環、又はC₃₋₁₀シクロアルキルであり、
 R⁴¹、R⁴²、R⁴³、及びR⁴⁴は、同一又は異なって、それぞれ-X²-B⁴であり、
 R⁴⁵は、-X¹-B⁵であり、
 R⁴⁶は、-H、ハロゲン、1つ以上のハロゲンで置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、又は-
 O-C₁₋₆アルキルであり、
 V、及びWは、同一又は異なってCH、又はNであり、但し、同時にNであることはなく、
 X¹は、結合、C₁₋₆アルキレン、(C₁₋₆アルキレン)-CONH-、(C₁₋₆アルキレン)-O-、(C₁₋₆アル
 キレン)-O-(C₁₋₆アルキレン)、又はC₂₋₆アルケニレンであり、
 X²は、結合、C₁₋₆アルキレン、(C₁₋₆アルキレン)-CONH-、(C₁₋₆アルキレン)-O-、(C₁₋₆アル
 キレン)-O-(C₁₋₆アルキレン)、C₂₋₆アルケニレン、-O-、-S-、-NH-、-N(C₁₋₆アルキレ
 ン)-、-N(C₁₋₆アルキレン)-(C₁₋₆アルキレン)、又は-O-(C₁₋₆アルキレン)であり、
 B⁴は、R⁴から選択される、同一又は異なる1~5個の基でそれぞれ置換されていてもよい
 アリール、ヘテロ環、又はC₃₋₁₀シクロアルキルであり、
 R⁴は、ハロゲン、-OH、-O-(C₁₋₆アルキル)、-O-(C₁₋₆アルキレン)-O-(C₁₋₆アルキル)、置
 換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロ環、(C₁₋₆アルキレン)-アリ
 ール、(C₁₋₆アルキレン)-ヘテロ環、-O-(C₁₋₆アルキレン)-アリール、及び-O-(C₁₋₆アル
 キレン)-ヘテロ環からなる群であり、
 B⁵は、(i)ハロゲン及びC₁₋₆アルキルからなる群より選択される1つ以上の基で置換さ
 れられていてもよい二環式ヘテロ環、あるいは(ii)R⁵から選択される、同一又は異なる1
 ~5個の基でそれぞれ置換された単環式アリール、単環式ヘテロ環、又はC₃₋₁₀単環式シ
 クロアルキルを示し、
 R⁵は、ハロゲン、-OH、-O-(C₁₋₆アルキル)、-O-(C₁₋₆アルキレン)-O-(C₁₋₆アルキル)、置
 換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロ環、(C₁₋₆アルキレン)-アリ
 ール、(C₁₋₆アルキレン)-ヘテロ環、-O-(C₁₋₆アルキレン)-アリール、及び-O-(C₁₋₆アル
 キレン)-ヘテロ環からなる群であり、但し、X¹が結合、メチレン、又はエチレンであり、
 YがCHであり、R²がメチルであり、環Eがフェニレンであり、Zが結合であり、R³が-CO₂Hで
 ある場合、R⁵は、-OH、-O-(C₁₋₆アルキル)、-O-(C₁₋₆アルキレン)-O-(C₁₋₆アルキル)、置
 換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロ環、(C₁₋₆アルキレン)-アリ
 ール、(C₁₋₆アルキレン)-ヘテロ環、-O-(C₁₋₆アルキレン)-アリール、及び-O-(C₁₋₆アル
 キレン)-ヘテロ環からなる群であり、
 環Eは、フェニレン、又はC₅₋₇シクロアルカンジイルであり、
 R¹、及びR²は、同一又は異なってH、又はC₁₋₆アルキルであり、但し、R⁵が置換されてい
 てもよい二環式ヘテロ環の場合、R²は-Hであり、
 Yは、CH、又はNであり、
 Zは、結合、又はC₁₋₆アルキレンであり、
 R³は、-CO₂H、又はその生物学的等価体である。
 但し、環Dが置換されていてもよいフェニル又は置換されていてもよいピリジルであり、Y

20

30

40

50

がCHであり、かつZが結合である場合、R³は-CO₂H、テトラゾリル、及びスルホンアミド以外の基を示す。)

【0018】

なお、特に記載のない限り、本明細書中のある化学式中の記号が他の化学式においても用いられる場合、同一の記号は同一の意味を示す。

【0019】

また、本発明は、式(I)の化合物またはその塩を含有する慢性腎不全、及び/又は糖尿病性腎症の予防又は治療用医薬組成物に関する。なお、この医薬組成物は、式(I)の化合物またはその塩を含有する慢性腎不全、及び/又は糖尿病性腎症の予防又は治療剤を包含する。

10

また、本発明は慢性腎不全、及び/又は糖尿病性腎症の予防又は治療医薬組成物の製造のための式(I)の化合物またはその塩の使用、慢性腎不全、及び/又は糖尿病性腎症の予防又は治療に使用するための式(I)の化合物又はその塩、並びに、式(I)の化合物又はその塩の有効量を対象に投与することからなる慢性腎不全、及び/又は糖尿病性腎症の予防又は治療方法に関する。なお、「対象」とは、その予防又は治療を必要とするヒト又はその他の動物であり、ある態様としては、その予防又は治療を必要とするヒトである。

【発明の効果】

【0020】

式(I)の化合物又はその塩は、EP4受容体拮抗作用を有し、慢性腎不全、及び/又は糖尿病性腎症の予防及び/又は治療用医薬組成物の有効成分として使用できる。

20

【発明を実施するための形態】

【0021】

以下、本発明を詳細に説明する。

本明細書において、「アルキル」とは、直鎖状のアルキル及び分枝状のアルキルを含む。従って、C₁₋₆アルキルとは、直鎖状又は分枝状の炭素数が1~6のアルキルであり、具体的には、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル等である。ある態様としては、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピルであり、別の態様としては、メチル、エチルであり、さらに別の態様としてはメチルである。

30

【0022】

「アルキレン」とは、上記「アルキル」の任意の水素原子1個を除去してなる二価基である。従って、C₁₋₆アルキレンとは、直鎖状又は分枝状の炭素数が1~6のアルキレンであり、具体的には、例えばメチレン、エチレン、トリメチレン等であり、別の態様としてはメチレンである。

「アルケニレン」とは、上記「アルキレン」における任意の1以上の単結合が二重結合である二価基であり、従って、C₂₋₆アルケニレンとは、直鎖状又は分枝状の炭素数が2~6のアルケニレンであり、具体的には、例えばビニレン、プロベニレン、イソプロベニレン等であり、別の態様としてはビニレンである。

【0023】

「ハロゲン」は、F、Cl、Br、Iを意味する。

従って、「1つ又はそれ以上のハロゲンで置換されていてもよいC₁₋₆アルキル」とは、ハロゲンで置換されていないC₁₋₆アルキルの他、同一又は異なる1つ以上のハロゲンで置換されたC₁₋₆アルキル、具体的には、例えばトリフルオロメチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、2-フルオロエチル、3-フルオロプロピル等である。

40

【0024】

「シクロアルキル」とは、飽和炭化水素環基であり、架橋されていてもよく、また、ベンゼン環と縮合していてもよい。従って、C₃₋₁₀シクロアルキルとは、炭素数3~10の飽和炭素環であり、具体的には、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロデカニル、ノルボルニル、

50

ビスクロ[2.2.2]オクチル、アダマンチル、インダニル、1,2,3,4-テトラヒドロナフチル等である。ある態様としては、 C_{3-6} シクロアルキルであり、さらに別の態様としては、 C_{5-6} シクロアルキルである。「単環式シクロアルキル」とは、単環の飽和炭化水素環基を意味し、従って、 C_{3-10} 単環式シクロアルキルとは、具体的には、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等である。「シクロアルカンジイル」とは、上記「シクロアルキル」の任意の水素原子1個を除去してなる二価基である。従って、 C_{5-7} シクロアルカンジイルとは、具体的には、例えばシクロペンタン-1,3-ジイル、シクロヘキサン-1,3-ジイル、シクロヘキサン-1,4-ジイル、シクロヘプタン-1,3-ジイル、シクロヘプタン-1,4-ジイルであり、ある態様としては、シクロヘキサン-1,4-ジイルである。

10

【0025】

「アリール」とは、 C_{6-14} の単環乃至三環式芳香族炭化水素環基であり、その部分的に水素化された環基を包含する。具体的には、例えばフェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダニル、インデニル等である。ある態様としてはフェニル及びナフチルであり、別の態様としてはフェニルである。「単環式アリール」とは、単環の芳香族炭化水素環基を意味し、具体的には、例えばフェニルである。

【0026】

「ヘテロ環」とは、i) 酸素、硫黄及び窒素から選択されるヘテロ原子を1~4個含有する単環3~8員環を意味し、ある態様としては5~7員ヘテロ環であり、並びに、ii) 当該単環ヘテロ環が、単環ヘテロ環、ベンゼン環、 C_{5-8} シクロアルカン及び C_{5-8} シクロアルケンからなる群より選択される1又は2個の環と縮環し形成される、酸素、硫黄および窒素から選択されるヘテロ原子を1~5個含有する二乃至三環式ヘテロ環、からなる環基を意味する。環原子である硫黄又は窒素が酸化されオキシドやジオキシドを形成してもよい。

20

【0027】

「ヘテロ環」としては例えば、以下の基が挙げられる。

(1) 単環式飽和ヘテロ環基

- i) 1~4個の窒素原子を含むもの、具体的には、アゼパニル、ジアゼパニル、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、ピラゾリジニル、ピペラジニル等；
- ii) 1~3個の窒素原子、ならびに1~2個の硫黄原子及び/又は1~2個の酸素原子を含むもの、具体的には、チオモルホリニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、オキサゾリジニル、モルホリニル等；
- iii) 1~2個の硫黄原子を含むもの、具体的には、テトラヒドロチイニル等；
- iv) 1~2個の硫黄原子および1~2個の酸素原子を含むもの、具体的には、オキサチオラン等；
- v) 1~2個の酸素原子を含むもの、具体的には、オキシラニル、ジオキサニル、オキサニル、テトラヒドロピラニル、1,4-ジオキサニル等；

30

【0028】

(2) 単環式不飽和ヘテロ環基

- i) 1~4個の窒素原子を含むもの、具体的には、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ジヒドロピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアゾリル、テトラゾリル、ジヒドロトリアジニル、アゼピニル等；
- ii) 1~3個の窒素原子、ならびに1~2個の硫黄原子及び/又は1~2個の酸素原子を含むもの、具体的には、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ジヒドロチアジニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサジニル等；
- iii) 1~2個の硫黄原子を含むもの、具体的には、チエニル、チエピニル、ジヒドロジチイニル、ジヒドロジチオニル等；
- iv) 1~2個の硫黄原子および1~2個の酸素原子を含むもの、具体的には、ジヒドロオキサチイニル等；

40

50

v) 1～2個の酸素原子を含むもの、具体的には、フリル、ピラニル、オキセピニル、ジオキソリル等；

【0029】

(3) 縮合多環式飽和ヘテロ環基

i) 1～5個の窒素原子を含むもの、具体的には、キヌクリジン、7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプチル、3-アザビシクロ[3.2.2]ノナニル等；

ii) 1～4個の窒素原子、並びに1～3個の硫黄原子及び/又は1～3個の酸素原子を含むもの、具体的には、トリチアアジアインデニルジオキソロイミダゾリジニル等；

iii) 1～3個の硫黄原子及び/又は1～3個の酸素原子を含むもの、具体的には、2,6-ジオキサビシクロ[3.2.2]オクト-7-イル等；

【0030】

(4) 縮合多環式不飽和ヘテロ環基

i) 1～5個の窒素原子を含むもの、具体的には、インドリル、イソインドリル、インドリニル、インドリジニル、ベンゾイミダゾリル、キノリル、テトラヒドロキノリル、イソキノリル、テトラヒドロイソキノリル、インダゾリル、イミダゾピリジル、ベンゾトリアゾリル、テトラゾロピリダジニル、カルバゾリル、キノキサリニル、ジヒドロインダゾリル、ベンゾピリミジニル、ナフチリジニル、キナゾリニル、シンノリニル等；

ii) 1～4個の窒素原子、並びに1～3個の硫黄原子及び/又は1～3個の酸素原子を含むもの、具体的には、ベンゾチアゾリル、ジヒドロベンゾチアゾリル、ベンゾチアアジアゾリル、イミダゾチアゾリル、イミダゾチアアジアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル等；

iii) 1～3個の硫黄原子を含むもの、具体的には、ベンゾチエニル、ベンゾジチエニル等；

iv) 1～3個の硫黄原子および1～3個の酸素原子を含むもの、具体的には、ベンゾオキサチエニル、フェノキサジニル等；

v) 1～3個の酸素原子を含むもの、具体的には、ベンゾジオキソリル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、クロメニル、ベンゾジヒドロフラニル等；

【0031】

「含窒素ヘテロ環」とは、上記ヘテロ環のうち、(1)のi)及びii)、(2)のi)及びii)、(3)のi)及びii)、並びに(4)のi)及びii)、から選択される環基を意味する。ある態様として、当該環を構成する窒素原子に結合手を有する環基である。

【0032】

環^{D1}における「単環又は二環式の含窒素ヘテロ環」としては、具体的には、例えばピロール、ピロロフラン、ピロロチオフエン、インドール、ベンゾイミダゾール、インダゾール、4,5,6,7-テトラヒドロインドールが挙げられる。

環^{D2}における「ヘテロ環」とは、具体的には、例えばベンゾチオフエン、4,5,6,7-テトラヒドロベンゾチオフエン、ピリジンが挙げられる。

【0033】

B⁴における「ヘテロ環」としては、具体的には、例えばキノリル、イソキノリル、オキサゾール、チアゾール、インドールが挙げられる。

R⁴における「ヘテロ環」としては、具体的には例えば、ピリジン、チアゾール、オキサゾール、イミダゾールが挙げられる。

【0034】

B⁵における「二環式ヘテロ環」としては、具体的には、例えばキノリン、イソキノリン、ベンゾフラン、ベンゾチオフエン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、インドール、キノキサリン、ナフチリジン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾイミダゾールが挙げられる。別の態様としては、キノリン、イソキノリン、ベンゾフラン、ベンゾチオフエン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾールである。

B⁵における「単環式ヘテロ環」としては、具体的には、例えばチアゾール、オキサゾール、ピリジン、チオフエン、フラン、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、オキサジ

10

20

30

40

50

アゾール、チアジアゾール、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、ピペリジン、ピロリジン、アゼパン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロチオピラン、ピペラジンが挙げられる。別の態様としては、チアゾール、オキサゾール、ピリジン、チオフェン、ピペリジン、テトラヒドロピランである。

【 0 0 3 5 】

R⁵における「ヘテロ環」としては、具体的には、例えば、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、ピリジン、チアゾール、オキサゾール、イミダゾールが挙げられる。別の態様としては、ピペリジンである。

【 0 0 3 6 】

なお、上記の環は、環自体の命名、若しくはその環の一価基として記載されているが、必要に応じて、任意の位置の水素原子を除去してなる一価基、二価基、若しくはそれ以上の価数を有する環基となることができる。

【 0 0 3 7 】

「-CO₂H又はその生物学的等価体」とは、-CO₂H、若しくは-CO₂Hと同等の電子的又は立体的配置を有し、酸性プロトンを放出しうる、共通の生物学的性質を有する他の原子や原子団を意味する。例えば、-CO₂H、ヒドロキサム酸(-CO-NH-OH、-CO-NH-O-C₁₋₆アルキル)、スルホンアミド(-NH-SO₂-C₁₋₆アルキル)、アシルシアナミド(-CO-NH-CN)、アシルスルホンアミド(-CO-NH-SO₂-C₁₋₆アルキル)、-SO₂-NH-CO-C₁₋₆アルキル、あるいは、テトラゾリル、オキサジアゾロニル、オキサジアゾールチオニル、オキサチアジアゾリル、チアジアゾロニル、トリアゾールチオニル、ヒドロキシイソキサゾリル等が挙げられ、別の態様としては、-CO₂H、アシルスルホンアミド(-CO-NH-SO₂-C₁₋₆アルキル)又はヒドロキサム酸(-CO-NH-OH、-CO-NH-O-C₁₋₆アルキル)、テトラゾリルであり、さらに別の態様としては、-CO₂Hである。なお、-CO₂Hの生物学的等価体におけるC₁₋₆アルキルは、-OH若しくは-O-C₁₋₆アルキルで置換されていてもよい。

【 0 0 3 8 】

本明細書において、「置換されていてもよい」とは、無置換、若しくは1～5個の同一又は異なる置換基で置換されていることを意味する。なお、複数個との置換基がある場合、それらの置換基は同一であっても、互いに異なってもよい。

【 0 0 3 9 】

R⁴及びR⁵における「置換されていてもよいアリール」及び「置換されていてもよいヘテロ環」において許容される置換基としては、ハロゲン、1つ以上のハロゲンで置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、-O-(1つ以上のハロゲンで置換されていてもよいC₁₋₆アルキル)、-OHが挙げられる。

【 0 0 4 0 】

なお、式(II)におけるR⁴⁶は、当該環を構成する原子上の水素原子に代わる置換基であり、例えばV若しくはWがCHを示す場合には、当該CHの水素原子がR⁴⁶で置き換えられていてもよい。従って、「V若しくはWがCHである」とは、当該水素原子がR⁴⁶で置換されている場合、即ち、V若しくはWがC(-R⁴⁶)であってもよいことを意味する。

【 0 0 4 1 】

式(I)の化合物又はその塩のある態様を以下に示す。

【 0 0 4 2 】

(1) 環Dが式(II)の基である化合物又はその塩。

【 0 0 4 3 】

(2) R⁴⁶が-H、フルオロ、クロロ、メチル、若しくはトリフルオロメチルである化合物又はその塩。別の態様として、R⁴⁶がフルオロ、クロロ、メチル、若しくはトリフルオロメチルである化合物又はその塩。さらに別の態様として、R⁴⁶がV若しくはWが示す環構成原子上に置換している化合物又はその塩(即ち、R⁴⁶がインドールの5位若しくは6位に置換していることを意味する)。さらに別の態様として、R⁴⁶がVが示す環構成原子上に置換している化合物又はその塩(即ち、R⁴⁶がインドールの5位に置換していることを意味する)。さ

10

20

30

40

50

らに別の態様として、 R^{46} がVが示す環構成原子上に置換しているフルオロ、クロロ、メチル、若しくはトリフルオロメチルである化合物又はその塩。さらに別の態様として、 R^{46} がVが示す環構成原子上に置換しているトリフルオロメチルである化合物又はその塩。

【0044】

(3) VがCHであり、WがCHである化合物又はその塩。別の態様として、VがNであり、WがHである化合物又はその塩。さらに別の態様として、VがCHであり、WがNである化合物又はその塩。

【0045】

(4) X^1 が C_{1-6} アルキレン、若しくは $(C_{1-6}$ アルキレン)-0-である化合物又はその塩。別の態様として、 X^1 がメチレンである化合物又はその塩。さらに別の態様として、 X^1 が $-CH_2$ 10
 CH_2 -0-である化合物又はその塩。

【0046】

(5) B^5 がハロゲン及び C_{1-6} アルキルからなる群より選択される1つ以上の基で置換されていてもよい二環式ヘテロ環である化合物又はその塩。別の態様として、 B^5 がハロゲン及び C_{1-6} アルキルからなる群より選択される1つ以上の基でそれぞれ置換されていてもよいキノリル、イソキノリル、ベンゾフリル、若しくはベンゾチエニルである化合物又はその塩。さらに別の態様として、 B^5 がキノリル、イソキノリル、ベンゾフリル、若しくはベンゾチエニルである化合物又はその塩。さらに別の態様として、 B^5 がキノリルである化合物又はその塩。さらに別の態様として、 B^5 がイソキノリルである化合物又はその塩。さらに別の態様として、 B^5 がベンゾフリルである化合物又はその塩。さらに別の態様として、 B^5 20
がベンゾチエニルである化合物又はその塩。さらに別の態様として、 B^5 がキノリン-2-イルである化合物又はその塩。さらに別の態様として、 B^5 がキノリン-3-イルである化合物又はその塩。さらに別の態様として、 B^5 がキノリン-5-イルである化合物又はその塩。さらに別の態様として、 B^5 がキノリン-6-イルである化合物又はその塩。さらに別の態様として、 B^5 がキノリン-7-イルである化合物又はその塩。さらに別の態様として、 B^5 がキノリン-8-イルである化合物又はその塩。さらに別の態様として、 B^5 がイソキノリン-1-イルである化合物又はその塩。さらに別の態様として、 B^5 がイソキノリン-3-イルである化合物又はその塩。さらに別の態様として、 B^5 がイソキノリン-5-イルである化合物又はその塩。さらに別の態様として、 B^5 がイソキノリン-7-イルである化合物又はその塩。さらに別の態様として、 B^5 が R^5 から選択される基でそれぞれ置換された単環式アリール、単環式 30
ヘテロ環、若しくは C_{3-10} 単環式シクロアルキルである化合物又はその塩。さらに別の態様として、 B^5 がハロゲンで置換されたフェニルである化合物又はその塩。さらに別の態様として、 B^5 がアリールで置換された単環式ヘテロ環である化合物又はその塩。さらに別の態様として、 B^5 がフェニルで置換されたチアゾリルである化合物又はその塩。さらに別の態様として、 B^5 がフェニルで置換されたピリジルである化合物又はその塩。

【0047】

(6) 環Eが1,4-フェニレン、若しくはシクロヘキサン-1,4-ジイルである、化合物又はその塩。別の態様として、環Eが1,4-フェニレンである、化合物又はその塩。さらに別の態様として、環Eがシクロヘキサン-1,4-ジイルである、化合物又はその塩。

【0048】 40

(7) R^1 が-Hである化合物又はその塩。

【0049】

(8) R^2 が-H、若しくはメチルである化合物又はその塩。別の態様として、 R^2 が-Hである化合物又はその塩。

【0050】

(9) YがCHである化合物又はその塩。

【0051】

(10) Zが結合である化合物又はその塩。

【0052】

(11) R^3 が $-CO_2H$ である化合物又はその塩。別の態様として、 R^3 が $-CO_2H$ の生物学的等価 50

体である化合物又はその塩。

【0053】

(12) 上記(1)～(11)に記載の基のうち二以上の組み合わせである化合物又はその塩。

【0054】

本発明には、上記(12)に記載したような、上記(1)～(11)に記載の基のうち二以上の組み合わせである化合物又はその塩が包含されるが、その具体例として以下の態様も挙げられる。

【0055】

(13) 環Dが式(II)の基である化合物又はその塩。

10

【0056】

(14) VがCHであり、WがCHである(13)の化合物又はその塩。

【0057】

(15) 環Eが1,4-フェニレン、又はシクロヘキサン-1,4-ジイルであり、Zが結合であり、R³が-CO₂Hである(14)の化合物又はその塩。

【0058】

(16) R¹が-Hであり、R²が-H、又はメチルである(15)の化合物又はその塩。

【0059】

(17) YがCHであり、R²が-Hである(16)の化合物又はその塩。

【0060】

20

(18) X¹が-CH₂CH₂-O-であり、B⁵がハロゲンで置換されたフェニルである(17)の化合物又はその塩。

【0061】

(19) Eが1,4-フェニレンである(18)の化合物又はその塩。

【0062】

(20) Eがシクロヘキサン-1,4-ジイルである(18)の化合物又はその塩。

【0063】

(21) X¹がメチレンである(17)の化合物又はその塩。

【0064】

(22) Eが1,4-フェニレンである(21)の化合物又はその塩。

30

【0065】

(23) Eがシクロヘキサン-1,4-ジイルである(21)の化合物又はその塩。

【0066】

(24) B⁵がハロゲン及びC₁₋₆アルキルからなる群より選択される1つ以上の基で置換されていてもよい二環式ヘテロ環である(22)又は(23)の化合物又はその塩。

【0067】

(25) B⁵がフルオロ、クロロ及びメチルからなる群より選択される1つ以上の基でそれぞれ置換されていてもよい、キノリル、イソキノリル、ベンゾフリル、又はベンゾチエニルである(24)の化合物又はその塩。

【0068】

40

(26) B⁵がフルオロで置換されていてもよいキノリルである(25)の化合物又はその塩。別の態様として、B⁵がフルオロで置換されていてもよいキノリン-2-イルである(25)の化合物又はその塩。さらに別の態様として、B⁵がキノリン-3-イルである(25)の化合物又はその塩。さらに別の態様として、B⁵がキノリン-5-イルである(25)の化合物又はその塩。さらに別の態様として、B⁵がキノリン-6-イルである(25)の化合物又はその塩。さらに別の態様として、B⁵がキノリン-7-イルである(25)の化合物又はその塩。さらに別の態様として、B⁵がキノリン-8-イルである(25)の化合物又はその塩。

【0069】

(27) B⁵がイソキノリルである(25)の化合物又はその塩。別の態様として、B⁵がイ

50

ソキノリン-1-イルである(25)の化合物又はその塩。さらに別の態様として、B⁵がイソキノリン-3-イルである(25)の化合物又はその塩。さらに別の態様として、B⁵がイソキノリン-5-イルである(25)の化合物又はその塩。さらに別の態様として、B⁵がイソキノリン-7-イルである(25)の化合物又はその塩。

【0070】

(28) B⁵がR⁵から選択される1~5個の基で置換された単環式ヘテロ環であり、R⁵がアリールである、(22)又は(23)の化合物又はその塩。

【0071】

(29) B⁵がチアゾリルであり、R⁵がフェニルである(28)の化合物又はその塩。

【0072】

(30) B⁵がピリジルであり、R⁵がフェニルである(28)の化合物又はその塩。

【0073】

また、式(I)の化合物又はその塩に包含される具体例として、以下の化合物が挙げられる。

4-[(5-クロロ-1-(キノリン-2-イルメチル)-1H-インドール-7-イル)カルボニル]アミノメチル]安息香酸、

トランス-4-[(5-メチル-1-(キノリン-2-イルメチル)-1H-インドール-7-イル)カルボニル]アミノメチル]シクロヘキサンカルボン酸、

トランス-4-[(5-フルオロ-1-(キノリン-2-イルメチル)-1H-インドール-7-イル)カルボニル]アミノメチル]シクロヘキサンカルボン酸、

4-[(1-(キノリン-2-イルメチル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-7-イル)カルボニル]アミノメチル]安息香酸、

トランス-4-[(1-(キノリン-2-イルメチル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-7-イル)カルボニル]アミノメチル]シクロヘキサンカルボン酸、

トランス-4-[(5-クロロ-1-(イソキノリン-3-イルメチル)-1H-インドール-7-イル)カルボニル]アミノメチル]シクロヘキサンカルボン酸、

トランス-4-[(1-(イソキノリン-3-イルメチル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-7-イル)カルボニル]アミノメチル]シクロヘキサンカルボン酸、

トランス-4-[(5-クロロ-1-[(2-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)メチル]-1H-インドール-7-イル)カルボニル]アミノメチル]シクロヘキサンカルボン酸、

4-[(5-クロロ-1-[2-(4-クロロフェノキシ)エチル]-1H-インドール-7-イル)カルボニル]アミノメチル]安息香酸、

トランス-4-[(5-クロロ-1-[2-(4-クロロフェノキシ)エチル]-1H-インドール-7-イル)カルボニル]アミノメチル]シクロヘキサンカルボン酸、

4-[(1-[(2-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-7-イル)カルボニル]アミノメチル]安息香酸、

トランス-4-[(1-[(2-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-7-イル)カルボニル]アミノメチル]シクロヘキサンカルボン酸、

トランス-4-[(1-[(5-フェニルピリジン-2-イル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-7-イル)カルボニル]アミノメチル]シクロヘキサンカルボン酸、

4-[(1-[(2-(4-クロロフェノキシ)エチル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-7-イル)カルボニル]アミノメチル]安息香酸、

トランス-4-[(1-(イソキノリン-3-イルメチル)-5-メチル-1H-インドール-7-イル)カルボニル]アミノメチル]シクロヘキサンカルボン酸、

トランス-4-[(5-フルオロ-1-(イソキノリン-3-イルメチル)-1H-インドール-7-イル)カルボニル]アミノメチル]シクロヘキサンカルボン酸、

トランス-4-[(6-フルオロ-1-(イソキノリン-3-イルメチル)-1H-インドール-7-イル)カルボニル]アミノメチル]シクロヘキサンカルボン酸、

トランス-4-[(1-(1-ベンゾフラン-2-イルメチル)-5-クロロ-1H-インドール-7-イル)カルボニル]アミノメチル]シクロヘキサンカルボン酸、

10

20

30

40

50

トランス-4-[(1-(1-ベンゾフラン-2-イルメチル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-7-イル]カルボニル}アミノ)メチル]シクロヘキサンカルボン酸、
 トランス-4-[(5-クロロピリジン-2-イル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-7-イル}カルボニル}アミノ)メチル]シクロヘキサンカルボン酸、
 トランス-4-[(1-(5-クロロ-1-ベンゾフラン-2-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-7-イル]カルボニル}アミノ)メチル]シクロヘキサンカルボン酸、
 及びこれらの塩。

【0074】

また、以下の化合物も、式(I)の化合物又はその塩に包含される具体例として挙げる
 ことができる。

4-((1S)-1-[(1-[2-(4-クロロフェノキシ)エチル]-1H-インドール-7-イル]カルボニル)アミノ)エチル}安息香酸、

4-[2-((1-[2-(4-クロロフェノキシ)エチル]-1H-インドール-7-イル)カルボニル)-1-メチルヒドラジノ]安息香酸、

トランス-4-[(5-クロロ-1-(キノリン-2-イルメチル)-1H-インドール-7-イル]カルボニル}アミノ)メチル]シクロヘキサンカルボン酸、

トランス-4-[(1-(4-クロロベンジル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-7-イル]カルボニル}アミノ)メチル]シクロヘキサンカルボン酸、

トランス-4-[(1-(4-クロロベンジル)-5-メチル-1H-インドール-7-イル]カルボニル}アミノ)メチル]シクロヘキサンカルボン酸、

4-[(5-メチル-1-(キノリン-2-イルメチル)-1H-インドール-7-イル]カルボニル}アミノ)メチル}安息香酸、

4-[(1-(1-ベンゾフラン-2-イルメチル)-1H-インドール-7-イル]カルボニル}アミノ)メチル}安息香酸、

トランス-4-[(1-(1-ベンゾフラン-2-イルメチル)-1H-インドール-7-イル]カルボニル}アミノ)メチル]シクロヘキサンカルボン酸、

トランス-4-[(1-(1-ベンゾチオフェン-2-イルメチル)-1H-インドール-7-イル]カルボニル}アミノ)メチル]シクロヘキサンカルボン酸、

4-[1-メチル-2-((1-[2-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)メチル]-1H-インドール-7-イル)カルボニル)ヒドラジノ]安息香酸、

4-[(5-クロロ-1-[2-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)メチル]-1H-インドール-7-イル]カルボニル}アミノ)メチル}安息香酸、

及びこれらの塩。

【0075】

式(I)の化合物又はその塩のいくつかは、置換基の種類によって、互変異性体や幾何異性体が存在しうる。本明細書中、式(I)の化合物又はその塩が異性体の一形態のみで記載されることがあるが、本発明は、それ以外の異性体も包含し、異性体の分離されたもの、あるいはそれらの混合物も包含する。

また、式(I)の化合物又はその塩のいくつかは、不斉炭素原子や軸不斉を有する場合があり、これに基づく光学異性体が存在しうる。本発明は、式(I)の化合物又はその塩の光学異性体の分離されたもの、あるいはそれらの混合物も包含する。

【0076】

さらに、本発明は、式(I)の化合物の製薬学的に許容されるプロドラッグも包含する。製薬学的に許容されるプロドラッグとは、加溶媒分解により又は生理学的条件下で、アミノ基、水酸基、カルボキシル基等に変換されうる基を有する化合物である。プロドラッグを形成する基としては、例えばProg. Med., 5, 2157-2161(1985)や、「医薬品の開発」(廣川書店、1990年)第7巻 分子設計163-198に記載の基が挙げられる。

【0077】

また、式(I)の化合物の塩とは、式(I)の化合物の製薬学的に許容される塩であり、いくつかの式(I)の化合物は、置換基の種類によって、酸付加塩又は塩基との塩を形

10

20

30

40

50

成する場合がある。具体的には、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機塩や、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、マンデル酸、酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、ジトルオイル酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸等の有機酸との酸付加塩、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム等の無機塩基、メチルアミン、エチルアミン、エタノールアミン、リシン、オルニチン等の有機塩基との塩、アセチルロイシン等の各種アミノ酸又はアミノ酸誘導体との塩やアンモニウム塩等が挙げられる。

【0078】

さらに、本発明は、式(I)の化合物及びその塩の水和物や溶媒和物、及び結晶多形の物質も包含する。また、本発明は、種々の放射性又は非放射性同位体でラベルされた化合物も包含する。

【0079】

(製造法)

式(I)の化合物及びその塩は、その基本構造あるいは置換基の種類に基づく特徴を利用し、種々の公知の合成法を適用して製造することができる。その際、官能基の種類によっては、当該官能基を原料から中間体へ至る段階で適当な保護基(容易に当該官能基に転化可能な基)で保護しておくことが製造技術上効果的な場合がある。このような保護基としては、例えば、ウッツ(P. G. M. Wuts)及びグリーン(T. W. Greene)著、「Greene's Protective Groups in Organic Synthesis(第4版、2006年)」に記載の保護基等を挙げることができ、反応条件に応じて適宜選択して用いればよい。このような方法では、当該保護基を導入して反応を行ったあと、必要に応じて保護基を除去することにより、所望の化合物を製造することができる。

また、式(I)の化合物又はその塩のプロドラッグは、上記保護基と同様、原料から中間体へ至る段階で特定の基を導入、あるいは得られた式(I)の化合物又はその塩を用いてさらに反応を行うことで製造することができる。反応は通常のエステル化、アミド化、脱水等、当業者に公知の方法を適用することにより行うことができる。

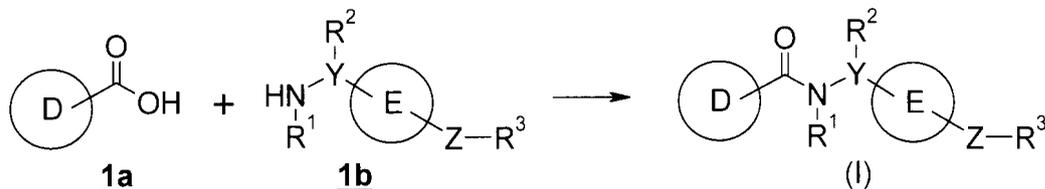
【0080】

以下、式(I)の化合物の代表的な製造法を説明する。各製法は、当該説明に付した参考文献を参照して行うこともできる。なお、式(I)の化合物の製造法は以下に示した例には限定されない。

【0081】

(第1製法)

【化14】



本製法は、化合物1aと化合物1bとを反応させ、式(I)の化合物を得る方法である。

反応は、化合物1aと化合物1bとを等量若しくは一方を過剰量用い、縮合剤の存在下、反応に不活性な溶媒中、冷却下から加熱下、好ましくは-20 ~ 60 において、通常0.1時間~5日間攪拌することによって行われる。ここに、溶媒としては特に限定はされないが、例えば、ベンゼン、トルエン若しくはキシレン等の芳香族炭化水素類、ジクロロメタン(DCM)、1,2-ジクロロエタン(DCE)若しくはクロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン(THF)、ジオキサン、ジメトキシエタン(DME)等のエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、酢酸エチル、アセトニトリル又は水、あるいはこれらの混合物が挙げられる。縮合剤としては、1-[ビス(

10

20

30

40

50

ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-1-イウム-3-オキシドヘキサフルオロホスファート(HATU)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩(EDCI・HCl)、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、1,1'-カルボニルジイミダゾール(CDI)、ジフェニルリン酸アジド、オキシ塩化リン、または縮合剤を担持したポリスチレン樹脂、例えばPS-カルボジイミド(PS-Carbodiimide)(アルゴノートテクノロジー社(Argonaut Technologies)、米国)等を用いることが好ましい場合があるが、これらに限定されるものではない。また、例えば1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBt)等の添加剤を用いることが反応に好ましい場合があり、また、例えばトリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA)若しくはN-メチルモルホリン等の有機塩基、又は炭酸カリウム、炭酸ナトリウム若しくは水酸化カリウム等の無機塩基の存在下に反応させるのが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。さらに反応終了後の過剰なアミンを除去する目的でイソシアナートを担持したポリスチレン樹脂、例えばPS-イソシアナート(PS-Isocyanate)(アルゴノートテクノロジー社、米国)等を用いることができる。さらに反応終了後の過剰なカルボン酸及び前述の添加剤等を除去する目的で四級アンモニウム塩を担持したポリスチレン樹脂、例えばMP-カルボナート(MP-Carbonate)(アルゴノートテクノロジー社、米国)等を用いることができる。

10

また、化合物1aを反応性誘導体へ導いた後に化合物1bと反応させる方法も用いることができる。ここに化合物1aの反応性誘導体としては、オキシ塩化リン、塩化チオニル等のハロゲン化剤と反応して得られる酸ハロゲン化物、クロロギ酸イソブチル等と反応して得られる混合酸無水物、HOBt等と縮合して得られる活性エステル等が挙げられる。これらの反応性誘導体と化合物1bとの反応は、ハロゲン化炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類等の反応に不活性な溶媒中、冷却下~加熱下、好ましくは、-20 ~ 60 °Cで行うことができる。

20

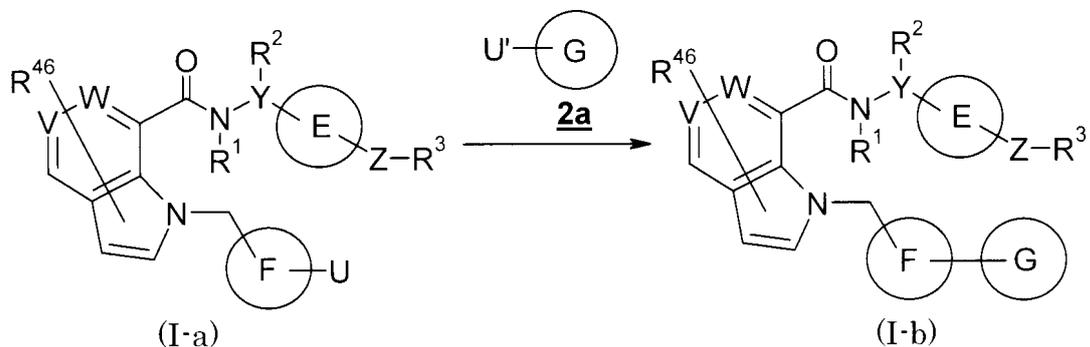
さらに、R³がカルボン酸エステルである化合物は、加水分解条件に付すことにより、R³がカルボン酸である式(1)の化合物へ導くことができる。同様に、R³が、保護基を有する置換基である式(1)の化合物を適当な脱保護条件に付すことにより、R³として当該保護基が除去された置換基を有する、式(1)の化合物へ導くこともできる。

【0082】

(第2製法)

【化15】

30



40

(式中、環Fは、単環又は二環式の、ヘテロ環あるいは単環式アリアルを示し、Uは脱離基、U'は-B(OH)₂又は-B(OL)OL'を示す。ここで、L及びL'は互いに同一又は異なって、C₁₋₆アルキル、又はLとL'が一体となってC₂₋₆アルキレンを示す。)

本発明化合物(I-b)は、化合物(I-a)と化合物2aとのカップリング反応により得ることができる。

Uで示される脱離基の例としては、ハロゲン、メタンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基などが含まれる。

この反応では、化合物(I-a)と化合物2aを等量、あるいは一方を過剰に用い、これらの混合物を、反応に不活性な溶媒中、塩基及びパラジウム触媒の存在下、室温~加熱還流

50

下で、通常0.1時間～5日間攪拌することによって行われる。本反応は不活性ガス雰囲気下で行うことが好ましい。ここで用いられる溶媒の例としては、特に限定はされないが、芳香族炭化水素類、エーテル類、ハロゲン化炭化水素類、メタノール、エタノール、2-プロパノール、ブタノール等のアルコール類、DMF、DMSO、水、及びこれらの混合溶媒が挙げられる。塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム等の無機塩基を用いることができる。パラジウム触媒としては、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、塩化パラジウム-1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン等を用いることができる。また、A. d. Meijere及びF. Diederich編、「Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions」、第1版、VCH Publishers Inc.、1997年や、日本化学会編「実験化学講座(第5版)」13巻(2005年)(丸善)を参照することができる。

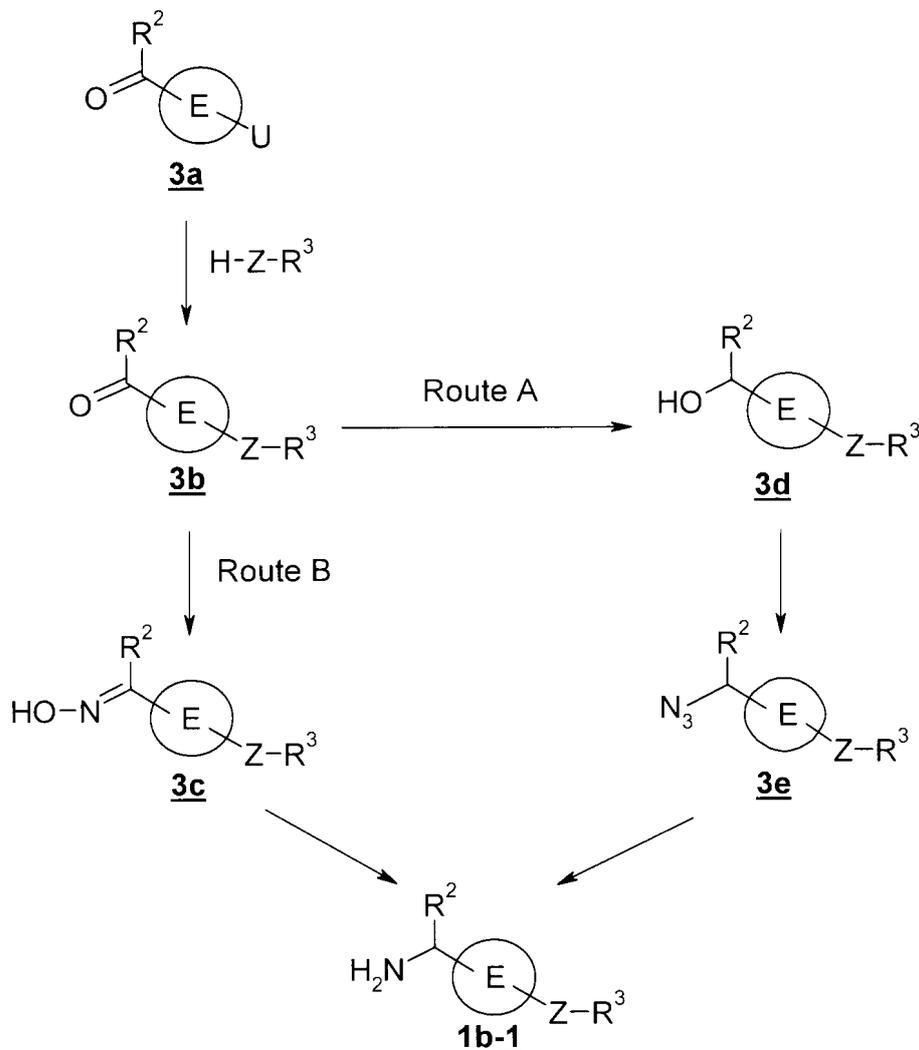
10

【0083】

(原料合成)

原料製法1

【化16】



20

30

40

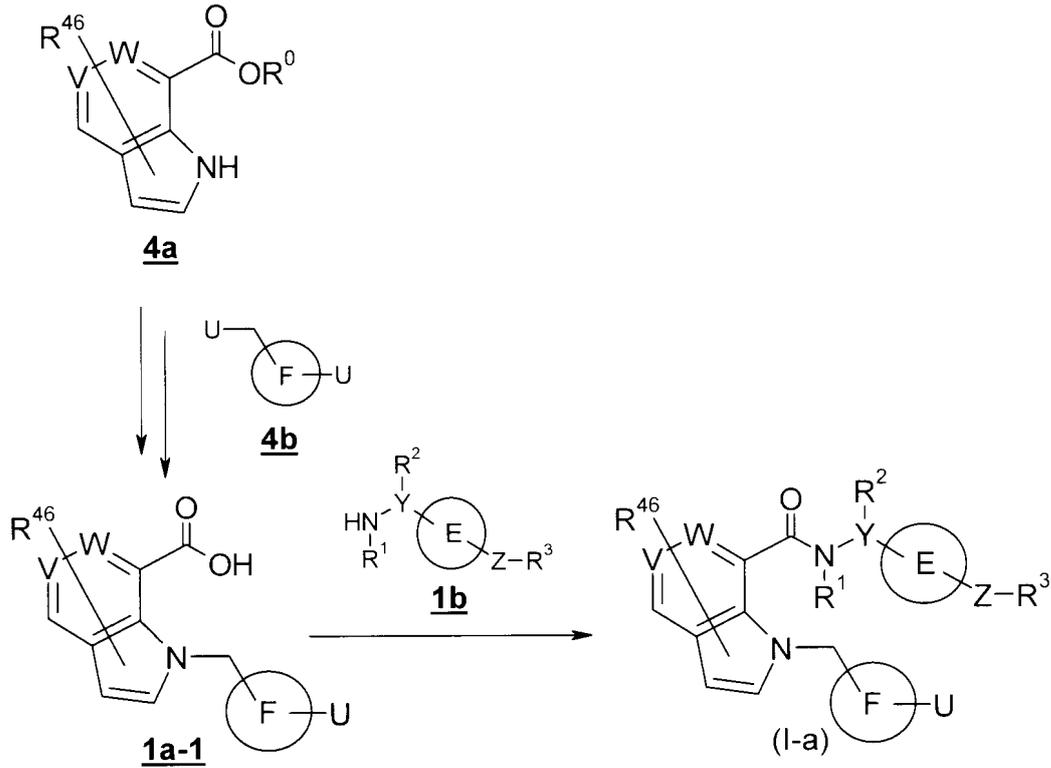
原料化合物1b-1は、その置換基の種類によって、化合物3aを原料とし上記のルートA又はルートBの何れかの方法で製造することができる。ルートAは、化合物3bの還元により化合物3dとし、アジド化及びアミノ基への還元により原料化合物1b-1を製造する方法である。一方、ルートBは、化合物3bのオキシム化に次ぐ還元により、原料化合物1b-1を製造する方法である。

【0084】

原料製法2

50

【化17】



10

20

化合物1a-1は、化合物4aと化合物4bのN-アルキル化反応及びエステル加水分解により製造することができる。化合物(I-a)は、化合物1a-1と化合物1bのアミド化反応により製造することができる。

【0085】

式(I)の化合物は、遊離化合物、その塩、水和物、溶媒和物、あるいは結晶多形の物質として単離され、精製される。式(I)の化合物の塩は、常法の造塩反応に付すことにより製造することもできる。

30

単離、精製は、抽出、分別結晶化、各種分画クロマトグラフィー等、通常の化学操作を適用して行われる。

各種の異性体は、適当な原料化合物を選択することにより製造でき、あるいは異性体間の物理化学的性質の差を利用して分離することができる。例えば、光学異性体は、ラセミ体の一般的な光学分割法(例えば、光学活性な塩基又は酸とのジアステレオマー塩に導く分別結晶化や、キラルカラム等を用いたクロマトグラフィー等)により得られ、また、適当な光学活性な原料化合物から製造することもできる。

【0086】

式(I)の化合物又はその塩の薬理活性は、以下の試験により確認した。

【0087】

40

試験例1 ラットEP4受容体親和性評価試験

細胞培養およびtransfection

コラーゲンコート(10 cm dish (Asahi Glass))を用いてHEK293細胞をD-MEM培地で培養し、confluent(90-100%密集状態)で培地を除き、リン酸緩衝食塩水(PBS)で洗浄後、N,N,N',N'-テトラキス(カルボキシメチル)エチレンジアミン(EDTA)にて剥がした。細胞数をカウントし、70% confluentとなるようにコラーゲンコート(15 cm dish)に播種した。翌日、1.2 mL/dishのOpti-MEM培地にLipofectamine 2000 (Invitrogen)を60 μ L/dishで添加し、室温で5分間静置した。pcDNA3.1-V5-His-topoのTAクローニングサイトにrat EP4(配列番号1)を挿入したプラスミドを15 μ g/dishとなるように添加した。室温で30分静置した後、dishに添加して20-24時間培養した。細胞培養はCO₂インキュベーター(37 $^{\circ}$ C、5%

50

CO₂)内で行った。

膜画分の調製

培地を吸引除去し、15 cm dishあたり10 mLの冷却PBSを加えてcell scraper (Sumitomo Bakelite)を用いて細胞を掻きとった。冷却PBSで洗浄(1,200 rpm、4、5 min)した後、dishあたり6 mLの冷却20 mM Tris-HCl (pH7.4; ナカライテスク、5 mM EDTA (ナカライテスク)を含む)に懸濁し、ポリトロンを用いてホモジナイズし、そのホモジネートを遠心(26,000 rpm、20 min、4)した。得られた沈殿を冷却20 mM Tris-HClに再懸濁させ、再びポリトロンを用いてホモジナイズし、そのホモジネートを遠心(26,000 rpm、20 min、4)した。得られた沈殿にdishあたり1 mLとなるように50 mM HEPES (pH7.5; Dojindo Laboratories)に懸濁させ、ポリトロンを用いてホモジナイズして膜画分として-80 凍結保存した。このとき一部をタンパク濃度の測定に用いた。タンパク濃度の測定はBio-Rad Protein assay kit (Bio-Rad Laboratories)を用い、添付の標準プロトコールに従ってduplicateで行った。

Binding Assay

[³H]PGE2 50 μL (最終濃度0.3 nM; Perkin Elmer)、ラットEP4発現細胞から調製した膜画分100 μL (20 μg/well)及び試験化合物50 μLを96 wellマイクロプレート (Sumitomo Bakelite)上に混和し、室温にて1時間インキュベートした後、FilterMateハーベスター (Perkin Elmer)を用いてUniFilter-96 GF/B (Perkin Elmer)上に吸引濾過し、300 μL/wellの冷却assay bufferにて3回洗浄した。 [³H]PGE2、及び膜画分の希釈はassay buffer (50 mM HEPES、10 mM MgCl₂)にて、試験化合物、及びunlabeled PGE2の希釈はDMSO、及びassay bufferにて行った。また、ヒト血清アルブミン(HSA)添加の場合は4%HSA (最終濃度1%; Sigma)を含むassay bufferで希釈した。UniFilter-96 GF/Bは予め200 μL/well冷却assay bufferにて2回洗浄して馴染ませた。濾過後のUniFilter-96 GF/Bは乾燥機にて一晚乾燥させ、MicroScint20 (Perkin Elmer) 50 μL/wellを加えた後、TopCount (Perkin Elmer)にて放射活性を測定した。非特異的結合の測定にはunlabeled PGE2 (最終濃度1 μM; Cayman)を添加した。測定はすべてduplicateで行い、特異的結合量は総結合量から非特異的結合量を差し引いて求めた。Ki値は定法に従い算出した。

いくつかの式 (I) の化合物のKi値を表 1 に示す。なお、Exは後記実施例化合物番号を示す。

【 0 0 8 8 】

【表 1】

Ex	Ki (nM)	Ex	Ki (nM)	Ex	Ki (nM)
3	0.76	143	1.0	215	2.6
4	0.82	146	1.8	216	16
6	31	159	2.1	217	3.0
23	0.35	164	6.3	218	2.9
32	12	187	0.75	219	3.3
52	1.8	188	1.2	220	16
53	1.4	206	1.2	222	2.8
57	0.85	207	1.1	223	3.5
69	1.4	208	1.8	224	2.1
96	1.7	209	1.9	225	2.1
115	1.0	210	1.3	226	2.8
124	1.4	211	1.7	227	1.7
132	2.6	212	2.4	228	2.1
137	9.1	213	2.0	229	3.9
140	0.61	214	2.2	231	1.4

【 0 0 8 9 】

試験例 2 : ヒトJurkat細胞におけるcAMP量測定によるEP4受容体拮抗作用評価試験
細胞培養

Jurkat細胞(ヒト白血病Tリンパ腫由来)を、F75フラスコを用いてRPMI1640(10% fetal bovine serum 添加)で培養した。Semiconfluentにまで増殖させた後、終濃度5 μMのindomethacinを添加しさらに18時間培養した。この細胞を15 mLスピッツ管に回収し、セルバンカー(三菱化学ヤトロン)にて 1×10^6 個/mLに調製し、アッセイに使用するまで-80にて保存した。細胞はCO₂インキュベーター(37、5%CO₂)で培養した。

HTRFアッセイ

cAMP測定はcAMP HiRangeキット(Cisbio international)を使用した。試験化合物、PGE2および細胞はアッセイバッファーにて希釈調製した。試験化合物は終濃度の3倍濃度になるように、PGE2は300 nMに、冷凍保存されたJurkat細胞は37にて解冻し 1×10^6 個/mLに調製した。384ウェルU底型黒色マイクロプレート(コーニング)に試験化合物、細胞、PGE2の順で5 μLずつ添加し、プレートシェイカーにて攪拌後、室温にて30分インキュベートした。インキュベート後、Lysisバッファーにて0.6倍に希釈したd2試薬を各wellに5 μLずつ添加し、プレートシェイカーにて攪拌した。続いてLysisバッファーにて0.6倍に希釈したユーロピウムクリプテート試薬を各wellに5 μLずつ添加しプレートシェイカーにて攪拌し、遮光下室温にて60分インキュベートした。インキュベート後、クリプテートの蛍光を620 nmにて、d2の蛍光を655 nmにて、ARV01420(PerkinElmer)を用いて測定した。標準曲線作成用に280、70、17.5、4.38、1.09、0.27、0.068 nMのcAMPを同時に測定した。測定はすべてquadrupletにて行い、100 nMのPGE2添加群からPGE2非添加群のcAMP量を差し引いた値に対する各検体のcAMP量を求め、阻害率を算出した。IC₅₀値はLogistic回帰法により算出した。

なお、上記「アッセイバッファー」及び「Lysisバッファー」はそれぞれ以下に示すものを使用した：

アッセイバッファー；1xHBSS(Hanks buffered salt solution, 日水製薬)、20 mM HEPES(pH 7.4, ナカライ)、0.5 mM IBMX(3-イソブチル-1-メチルキサンチン, WAKO)、0.02% CHAPS(Sigma)、0.1% Bovine serum albumin(Sigma)、2 μM インドメタシン(Sigma)

Lysisバッファー；50 mM NaPO₄、0.8 M KF、1% Triton X-100、0.2% Bovine serum albumin

評価の結果、実施例 3、実施例 5 3、実施例 5 7、及び実施例 1 2 4 の化合物は、それぞれ0.11 nM、0.094 nM、0.037 nM、及び0.15 nMのIC₅₀値を示した。

【 0 0 9 0 】

試験例 3 : cAMP量測定によるラットEP4受容体拮抗作用評価試験

rEP4 cAMP HTRFアッセイ

rat EP4を強制発現させたCHO細胞を96穴プレートに 2×10^4 個/100 μLにて蒔き、オーバーナイト培養した。培地を2 μMインドメタシン/0.1% BSA/alpha-MEMに交換し、さらに60分後1 mM IBMX/2 μMインドメタシン/0.1% BSA/alpha-MEMに交換した。10分後、被検化合物を添加し、さらに10分後、終濃度100 nMになるようにPGE2を添加した。細胞はCO₂インキュベーター(37、5% CO₂)にて培養、反応させた。30分後に培地を除き、0.2% Triton X-PBS 100 μL/wellを添加し細胞を溶解した。この細胞溶解液に含まれるcAMPをcAMP HiRangeキット(Cisbio international)にて測定した。細胞溶解液を384 well U底型黒色マイクロプレート(コーニング)に10 μLずつ分注し、d2試薬、ユーロピウムクリプテート試薬の順に各wellに5 μLずつ添加した。遮光下室温にて60分インキュベートした。インキュベート後、クリプテートの蛍光を620 nmにて、d2の蛍光を655 nmにて、ARV01420(PerkinElmer)を用いて測定した。標準曲線作成用に280、70、17.5、4.38、1.09、0.27、及び0.068 nMのcAMPを同時に測定した。100 nMのPGE2添加群からPGE2非添加群のcAMP量を差し引いた値に対する各検体のcAMP量を求め、阻害率を算出した。IC₅₀値はLogistic回帰法により算出した。

評価の結果、実施例 3、実施例 5 3、実施例 5 7、及び実施例 1 2 4 の化合物は、それ

それぞれ0.99 nM、0.90 nM、0.76 nM、及び1.1 nMのIC₅₀値を示した。

【0091】

試験例4：in vivoラットEP4受容体拮抗作用評価試験

非絶食下SDラット（雄、6週齢）に、被検化合物のPEG400：20% Tween80：1M NaHCO₃水溶液＝1：4：5の溶液を経口投与し、1時間後にONO-4819をラット背部に皮下投与した。30分後に無麻酔下でLipopolysaccharide（LPS、0.01 mg/kg）を尾静脈内投与し、60分後にエーテル麻酔下にて眼底より0.5 mLのヘパリン採血を行なった。血液サンプルは遠心操作（3000 rpm、10分）により血漿を分離後、ELISAキットにて血漿中のラットTNF- α 濃度を測定した。（Hepatology Research誌、21巻、252-260、2001年参照）。ONO-4819非処置群のTNF- α 濃度からONO-4819処置群のそれを差し引いた値を100%として、それに対する被験化合物群の阻害率を算出した。

10

いくつかの式（I）の化合物の阻害率を表2に示す。なお、Exは後記実施例化合物番号を示す。

【0092】

【表2】

Ex	阻害率 (%)	投与量 (mg/kg)	Ex	阻害率 (%)	投与量 (mg/kg)
23	51	0.01	206	72	0.01
53	45	0.01	207	83	0.03
57	113	0.03	208	35	0.01
96	57	0.01	210	67	0.03
115	60	0.03	211	43	0.01
124	105	0.03	212	52	0.01
143	70	0.03	213	75	0.01
146	88	0.01	214	62	0.01
159	68	0.03	215	71	0.01
187	58	0.03	224	71	0.003
188	88	0.01	225	77	0.003

20

30

【0093】

試験例5：ストレプトゾトシン(STZ)誘発糖尿病ラットの尿中アルブミンに対する効果検討試験

予め8週齢の雄性Wistar(Crj)ラットを尿中アルブミン排泄(UAE)に偏りのないよう群分けを行い、STZ(50 mg/kg)を静脈内投与した。STZ投与の翌日より被験化合物を連続経口投与し、定期的に代謝ケージにて24時間の採尿を実施し、UAEを測定することにより、糖尿病モデルラットにおける被験化合物の早期腎症に対する改善効果を確認することができる。

【0094】

試験例6：5/6腎臓摘出慢性腎不全(5/6Nx)ラットの腎機能に対する効果検討試験

40

8週齢の雄性Wistarラットを試験に使用した。ラットをペントバルビタール麻酔下で左腎の3分の2を切除し、その1週間後に右腎を全摘出した。5/6腎臓摘出2週間後に、代謝ケージ内での24時間採尿による尿中タンパク排泄量測定を行い、各群に差がないように群分けした。その後、6～8週間にわたり、0.5% MC懸濁させた被験化合物を5 mL/kgで経口投与した。開腹手術のみを行ったsham群、及び5/6Nx-control群には、同容量の溶媒(0.5% MC)を経口投与した。2週間おきに24時間採尿を行った。

尿中タンパク排泄量、血漿クレアチニン、血漿尿素窒素、クレアチニンクリアランスを測定することにより、被験化合物の慢性腎不全に対する改善効果を確認することができ、本試験において、有効性を示す化合物が存在することを確認した。

【0095】

50

また、式(Ⅰ)の化合物又はその塩のPGE2受容体の4種類のサブタイプ(EP1、EP2、EP3及びEP4)に対する選択性を評価した。具体的には、ラット由来の各サブタイプの受容体に対し、上記試験例3と同様の手法により、被検化合物をそれぞれ添加してcAMP量の抑制を評価した。その結果、式(Ⅰ)の化合物又はその塩はEP4受容体に対して選択的拮抗作用を有することが示された。

【0096】

上記試験の結果から、式(Ⅰ)の化合物又はその塩はEP4受容体拮抗作用を有することが確認され、EP4が関与する種々の疾患の予防又は治療用医薬組成物等の有効成分として使用できる。EP4が関与する種々の疾患としては、例えば、腎臓病(例えば急性腎炎、再発性血尿、持続性血尿、慢性腎炎、急速進行性腎炎、急性腎不全、慢性腎不全、糖尿病性腎症、パーター症候群等)、炎症性皮膚疾患(例えば日焼け、火傷、湿疹、皮膚炎等)、動脈硬化症に起因する虚血性心疾患(例えば心筋梗塞、狭心症等)、動脈硬化症に起因する脳血管障害(例えば脳卒中、ラクナ梗塞も含む脳卒中、脳血栓、脳出血、くも膜下出血、脳梗塞等)、消化性潰瘍(例えば胃潰瘍、十二指腸潰瘍等)、悪性腫瘍及びその転移(例えば結腸癌、乳癌等)等、ヒト又は動物における同種の疾患、ある態様としては、慢性腎不全、及び糖尿病性腎症等の腎臓病を挙げることができる。

また、式(Ⅰ)の化合物又はその塩は、利尿作用を有する化合物として使用できる。利尿作用を有することにより、式(Ⅰ)の化合物又はその製薬学的に許容される塩は、種々の浮腫(例として、心臓性浮腫、脳浮腫等)、悪性高血圧症などのような高血圧症、月経前緊張症、尿路結石、急性又は慢性疾患によって引き起こされるような尿乏症、高リン血症等の治療及び/又は予防する薬剤として使用できる。

【0097】

式(Ⅰ)の化合物又はその塩の1種又はそれ以上を有効成分として含有する医薬組成物は、当分野において通常用いられている賦形剤、即ち、薬剤用賦形剤や薬剤用担体等を用いて、通常使用されている方法によって調製することができる。

投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与、又は、関節内、静脈内、筋肉内等の注射剤、坐剤、点眼剤、眼軟膏、経皮用液剤、軟膏剤、経皮用貼付剤、経粘膜液剤、経粘膜貼付剤、吸入剤等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。

【0098】

経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、1種又はそれ以上の有効成分を、少なくとも1種の不活性な賦形剤と混合される。組成物は、常法に従って、不活性な添加剤、例えば滑沢剤や崩壊剤、安定化剤、溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要により糖衣又は胃溶性若しくは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。

経口投与のための液体組成物は、薬剤的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤又はエリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水又はエタノールを含む。当該液体組成物は不活性な希釈剤以外に可溶化剤、湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

【0099】

非経口投与のための注射剤は、無菌の水性又は非水性の溶液剤、懸濁剤又は乳濁剤を含有する。水性の溶剤としては、例えば注射用蒸留水又は生理食塩液が含まれる。非水溶性の溶剤としては、例えばエタノールのようなアルコール類がある。このような組成物は、さらに等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、又は溶解補助剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。また、これらは無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解又は懸濁して使用することもできる。

【0100】

外用剤としては、軟膏剤、硬膏剤、クリーム剤、ゼリー剤、パップ剤、噴霧剤、ローション剤、点眼剤、眼軟膏等を包含する。一般に用いられる軟膏基剤、ローション基剤、水

10

20

30

40

50

性又は非水性の液剤、懸濁剤、乳剤等を含有する。

【0101】

吸入剤や経鼻剤等の経粘膜剤は固体、液体又は半固体状のものが用いられ、従来公知の方法に従って製造することができる。例えば公知の賦形剤や、さらに、pH調整剤、防腐剤、界面活性剤、滑沢剤、安定剤や増粘剤等が適宜添加されていてもよい。投与は、適当な吸入又は吹送のためのデバイスを使用することができる。例えば、計量投与吸入デバイス等の公知のデバイスや噴霧器を使用して、化合物を単独で又は処方された混合物の粉末として、若しくは医薬的に許容し得る担体と組み合わせて溶液又は懸濁液として投与することができる。乾燥粉末吸入器等は、単回又は多数回の投与用のものであってもよく、乾燥粉末又は粉末含有カプセルを利用することができる。あるいは、適当な駆出剤、例えば、クロロフルオロアルカン又は二酸化炭素等の好適な気体を使用した加圧エアゾールスプレー等の形態であってもよい。

10

【0102】

通常経口投与の場合、1日の投与量は、体重当たり約0.001~100 mg/kg、ある態様としては0.1~30 mg/kg、別の態様としては0.1~10 mg/kgが適当であり、これを1回あるいは2回~4回に分けて投与する。静脈内投与される場合は、1日の投与量は、体重当たり約0.0001~10 mg/kgが適当で、1日1回~複数回に分けて投与する。また、経粘膜剤としては、体重当たり約0.001~100 mg/kgを1日1回~複数回に分けて投与する。投与量は症状、年齢、性別等を考慮して個々の場合に応じて適宜決定される。

【0103】

投与経路、剤形、投与部位、賦形剤や添加剤の種類によって異なるが、本発明の医薬組成物は、0.01~100重量%、ある態様としては0.01~50重量%の有効成分である1種又はそれ以上の式(I)の化合物またはその塩を含有する。

20

【0104】

式(I)の化合物又はその塩は、前述の式(I)の化合物又はその塩が有効性を示すと考えられる疾患の種々の治療剤又は予防剤と併用することができる。当該併用は、同時投与、あるいは別個に連続して、若しくは所望の時間間隔をおいて投与してもよい。同時投与製剤は、別個に製剤化されていても、前述の式(I)の化合物又はその塩が有効性を示すと考えられる疾患の種々の治療剤又は予防剤と式(I)の化合物又はその塩とを含む医薬組成物であってもよい。

30

【実施例】

【0105】

以下、実施例に基づき、式(I)の化合物又はその塩の製造法をさらに詳細に説明する。なお、本発明は、下記実施例に記載の化合物に限定されるものではない。また、原料化合物の製法を製造例に、公知化合物の製法を参考例にそれぞれ示す。また、式(I)の化合物またはその塩の製造法は、以下に示される具体的実施例の製造法のみ限定されるものではなく、式(I)の化合物又はその塩はこれらの製造法の組み合わせ、あるいは当業者に自明である方法によっても製造されうる。

【0106】

製造例1

5-クロロ-1H-インドール-7-カルボン酸 (500 mg)、トリフェニルホスフィン (1.01 g)、エタノール (235 mg)、およびトルエン (20 mL)の混合物に、室温下、アゾジカルボン酸ジエチル (2.2 Mトルエン溶液、1.74 mL)を滴下した。室温で2時間攪拌し、反応混合物を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル)で精製し、5-クロロ-1H-インドール-7-カルボン酸エチル (550 mg)を白色固体として得た。

40

【0107】

製造例2

5-(1-ヒドロキシエチル)チオフェン-2-カルボン酸エチル (1.01 g)、ジフェニルホスホリルアジド (1.67 g)、トルエン (10 mL)の混合物に、氷冷下、1,8-ジアザビシクロ[5.4.

50

0]ウンデカ-7-エン (905 μ L)を加え、30分間攪拌した。反応混合物を室温に昇温して15時間攪拌した。反応液を水、1M塩酸で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)で精製し、5-(1-アジドエチル)チオフェン-2-カルボン酸エチル (1.03 g)を無色油状物として得た。

【0108】

製造例3

5-(1-アジドエチル)チオフェン-2-カルボン酸エチル (1.03 g)、THF (20 mL)、及び水 (4 mL)の混合物に、トリフェニルホスフィン (2.35 g)を室温下加えた。この混合物を60にて3時間攪拌した。反応混合物を室温に放冷した後、減圧下濃縮し、トルエン共沸した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール)で精製した後、濃縮して得られた残渣に4M塩化水素/酢酸エチル溶液 (1.5 mL)を加えた。3分間攪拌した後、減圧下で再度濃縮した。これにジイソプロピルエーテルを加え、析出した白色固体を濾取し、5-(1-アミノエチル)チオフェン-2-カルボン酸エチル 塩酸塩 (979 mg)を白色固体として得た。

10

【0109】

製造例4

エチル 1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-8-カルボキシラート (1.1 g)およびDMF (9.0 mL)の混合物に、0にて、水素化ナトリウム (55%ディスパーション イン パラフィンリキッド、280 mg)を加え、室温にて、30分間攪拌した。反応混合物に、氷冷下、1-(プロモエチル)-4-クロロベンゼン (1.2 g)のDMF (2.0 mL)溶液を加え、室温にて、3日間攪拌した。反応混合物に、水素化ナトリウム (55%ディスパーション イン パラフィンリキッド、280 mg)を加え、1日攪拌した。反応混合物に、水、及び酢酸エチルを加え、分液操作を行った。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)により精製し、エチル 1-(4-クロロベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-8-カルボキシラート (510 mg)を得た

20

【0110】

製造例5

メチル 3-アミノ-2-ヒドロキシベンゾアート (700 mg)、及びTHF (21 mL)の混合物に、4-クロロフェニルイソチオシアネート (717 mg)を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物にヨウ化銅 (0.87 g)、トリエチルアミン (641 μ L)を順次加え、60で終夜攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、メタノールを加え、セライトを用いてろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣に酢酸エチル (20 mL)を加え、不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル = 2:1)にて精製した後、n-ヘキサン-酢酸エチル (10:1, 11 mL)でトリチュレーションすることにより、メチル 2-[(4-クロロフェニル)アミノ]-1,3-ベンゾオキサゾール-7-カルボキシラート (270 mg)を淡黄色固体として得た。

30

【0111】

製造例6

1H-インドール-7-カルボン酸メチル (100 mg)、DMF (1 mL)の混合物に、室温でtert-ブトキシカリウム (75 mg)を加えて5分間攪拌した。反応混合物に4-(プロモメチル)ベンゾニトリル (131 mg)を加え、室温で2時間攪拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去して、粗1-(4-シアノベンジル)-1H-インドール-7-カルボン酸メチル (211 mg)を得た。粗1-(4-シアノベンジル)-1H-インドール-7-カルボン酸メチル (211 mg)、THF (10 mL)、メタノール (5 mL)の混合物に1M水酸化ナトリウム水溶液 (2.5 mL)を加え、得られた混合液を60で終夜攪拌した。室温に放冷後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣に酢酸エチルを加え、水で抽出した。水層に1M塩酸(2.5 mL)を加え中和し、酢酸エチルで抽出した。この有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去して、粗1-(4-カルバモイルベ

40

50

ンジル)-1H-インドール-7-カルボン酸 (230 mg)を得た。粗1-(4-カルバモイルベンジル)-1H-インドール-7-カルボン酸(229 mg)、(S)-4-[1-アミノエチル]安息香酸メチル 塩酸塩 (123 mg)、およびHOBt (23 mg)、DMF (3 mL)の混合物にEDCI・HCl (150 μL)を加え、室温で3時間攪拌した。水を加え、酢酸エチル-ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去した後、得られた残渣にメタノールを加えた。析出した固体を濾取、乾燥して、(S)-4-[1-({1-(4-カルバモイルベンジル)-1H-インドール-7-イル}カルボニル}アミノ)エチル]安息香酸メチル (142 mg)を得た。

【0112】

製造例 7

10

1-(4-クロロベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-8-カルボン酸 (310 mg)、メチル 4-[(1S)-1-アミノエチル]ベンゾアート 塩酸塩 (240 mg)、EDCI・HCl (210 mg)、HOBt (160 mg)、ピリジン (0.25 mL)、及びDMF (3.00 mL)の混合物を、室温にて3日間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル)により精製し、メチル 4-[(1S)-1-({1-(4-クロロベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-8-イル}カルボニル}アミノ)エチル]ベンゾアート (129 mg)を得た。

【0113】

製造例 8

20

メチル トランス-4-アセチルシクロヘキサンカルボキシラート (0.5 g)、ピリジン (5.0 mL)の混合物に、氷冷下ヒドロキシルアミン 塩酸塩 (0.57 g)を加え、室温下24時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。残渣に酢酸エチル、10%クエン酸水溶液を加え、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせて10%クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮してメチル トランス-4-(N-ヒドロキシエタンイミドイル)シクロヘキサンカルボキシラート (0.45 g)を得た。

【0114】

製造例 9

30

メチル トランス-4-(N-ヒドロキシエタンイミドイル)シクロヘキサンカルボキシラート (0.44 g)、エタノール (8.0 mL)の混合物に、濃アンモニア水 (2.0 mL)、ラネーニッケル (2.0 mL)のエタノール懸濁液 (6.0 mL)を加え、3.4気圧の水素雰囲気下、室温にて12時間攪拌した。反応混合物をセライトろ過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣にジエチルエーテルを加え、氷冷下4M塩化水素-ジオキサン溶液 (1.0 mL)を加え、析出した固体を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄して、メチル トランス-4-(1-アミノエチル)シクロヘキサンカルボキシラート 塩酸塩 (0.42 g)を得た。

【0115】

製造例 10

40

5,6,7,8-テトラヒドロ-2H-[1]ベンゾチエノ[2,3-d][1,3]オキサジン-2,4(1H)-ジオン (1.5 g)、炭酸カリウム (1.4 g)にDMF (15 mL)を加え、氷冷下、ヨウ化メチル (1.2 mL)を加えて室温にて6時間攪拌した。ヨウ化メチル(0.61 mL)を加えて室温にて一晩攪拌した後、反応混合物に水 (15 mL)を加え、固体をろ取、水にて洗浄、減圧下乾燥して1-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-2H-[1]ベンゾチエノ[2,3-d][1,3]オキサジン-2,4(1H)-ジオン (1.3 g)を得た。

【0116】

製造例 11

1-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-2H-[1]ベンゾチエノ[2,3-d][1,3]オキサジン-2,4(1H)-ジオン (0.50 g)にエタノール (20 mL)を加え、トリエチルアミン (0.44 mL)、メチル 4-[(1S)-1-アミノエチル]ベンゾアート 塩酸塩を順次加え、18時間加熱還流した。反応混合物を室温に冷却し、10%クエン酸水溶液 (15 mL)を加えた。混合物に酢酸エチルを加え

50

、水にて洗浄、得られた有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。濾過、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル：90/10-75/25）にて精製し、メチル 4-[(1S)-1-([2-(メチルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル]カルボニル)アミノ]エチル]ベンゾアート (0.42 g)を得た。

【0117】

製造例 1 2

メチル 4-[(1S)-1-([2-(メチルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1-ベンゾチエン-3-イル]カルボニル)アミノ]エチル]ベンゾアート (0.41 g)に1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン (4.0 mL)を加え、氷冷下、炭酸カリウム (0.30 g)、1-(プロモメチル)-4-クロロベンゼン (0.34 g)を加えて50 にて一晩攪拌した。反応混合物を室温に冷却した後、水 (50 mL)を加え、酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、濾過、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル：15/1-4/1）にて精製し、メチル 4-[(1S)-1-([2-[(4-クロロベンジル)(メチル)アミノ]-4,5,6,7-テトラヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル]カルボニル)アミノ]エチル]ベンゾアート (0.15 g)を得た。

【0118】

製造例 1 3

5-プロモ-1-(4-クロロベンジル)-1H-インドール-7-カルボン酸メチル (300 mg)、トリメチルボロキシリン (100 mg)、及び炭酸カリウム (165 mg)、1,4-ジオキサリン (9 mL)の混合物に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (46 mg)を室温で加えた。この混合物を、加熱還流下、15時間攪拌した。反応混合物を室温に放冷し、水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン - 酢酸エチル）で精製し、1-(4-クロロベンジル)-5-メチル-1H-インドール-7-カルボン酸メチル (60 mg)を得た。

【0119】

製造例 1 4

(3-オキソ-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-1-イル)(トリフェニル)ホスホニウム プロミド (5.1 g)、及びテトラヒドロフラン (50 mL)の混合物に、アルゴン雰囲気下、室温にて、カリウム tert-ブトキシド (1.3 g)、及び5-クロロ-2-ニトロベンズアルデヒド (1.0 g)を加え、5分間攪拌した。反応混合物に、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル）により精製し、3-(5-クロロ-2-ニトロベンジリデン)-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン (808 mg)を得た。

【0120】

製造例 1 5

3-(5-クロロ-2-ニトロベンジリデン)-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン (808 mg)、還元鉄 (750 mg)、塩化アンモニウム (72 mg)、水 (2.5 mL)、及びエタノール (25 mL)の混合物を、80 にて、4時間攪拌した。反応混合物をセライトを用いてろ過し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル）により精製し、3-(2-アミノ-5-クロロベンジリデン)-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン (466 mg)を得た。

【0121】

製造例 1 6

1-(6-プロモピリジン-3-イル)エタノン (5.00 g)、プロパン-1,3-ジイルビス(ジフェニルホスフィン) (1.546 g)、DMF (55 mL)、メタノール (30 mL)、トリエチルアミン (10.5 mL)を混合した後、反応容器内を脱気し、アルゴンで置換した。これに酢酸パラジウム(I) (842 mg)を加えた後、反応容器内を一酸化炭素で置換し、70 で2日間攪拌した。室温に放冷した後、反応混合物をジエチルエーテル - 酢酸エチルの混合液で希釈し、水、飽和食塩水で順に洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン - 酢酸エチル）にて精製し、5-アセチルピリジン-2-カルボン酸メチル (1.16 g)を得た。

【 0 1 2 2 】

製造例 1 7

3-(2-アミノ-5-クロロベンジリデン)-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン (466 mg)のエタノール (3.5 mL)溶液に、室温にて、1M水酸化ナトリウム水溶液 (3.4 mL)を加え、45分間加熱還流した。反応混合物に、氷冷下、1M塩酸を加え酸性とし、室温にて、1時間攪拌した。生じた析出物をろ別し、ろ液をジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下濃縮し、2-(5-クロロ-1H-インドール-2-イル)安息香酸 (395 mg)を得た。

【 0 1 2 3 】

製造例 1 8

2-(5-クロロ-1H-インドール-2-イル)安息香酸 (217 mg)、DMF (4.0 mL)、及びTHF (1.0 mL)の混合物に、アルゴン雰囲気下、室温にて、水素化ナトリウム (55%ディスパージョン イン パラフィンリキッド、77 mg)を加え、5分間攪拌した。室温にて、ヨウ化メチル (0.50 mL)を加え、12時間攪拌した。反応混合物に、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下濃縮し、メチル 2-(5-クロロ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)ベンゾアート (270 mg)を得た。

【 0 1 2 4 】

製造例 1 9

メチル 4-プロピオニル安息香酸 (0.50 g)、ピリジン (5.0 mL)の混合物に、氷冷下ヒドロキシルアミン 塩酸塩 (0.54 g)を加え、室温下4時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣に酢酸エチルと10%クエン酸水溶液を加え、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせて10%クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮し、残渣にエタノール (15mL)を加えた。反応混合物にラネーニッケル (2.0 mL)のエタノール (15 mL)懸濁液、濃アンモニア水 (3.0 mL)を加え、3気圧の水素雰囲気下、室温にて14時間攪拌した。反応混合物中の不溶物をセライトで濾別し、濾液を減圧下濃縮した。残渣にジエチルエーテル (10 mL)を加え、氷冷下4M-塩化水素/ジオキサン溶液 (1.0 mL)を加えた。析出した結晶を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄して、メチル 4-(1-アミノプロピル)安息香酸 塩酸塩 (0.51 g)を得た。

【 0 1 2 5 】

製造例 2 0

5-アセチルピリジン-2-カルボン酸メチル (1.00 g)、THF (24 mL)、メタノール (12 mL)の混合物に水素化ホウ素ナトリウム (110 mg)を加え、室温で2時間攪拌した。混合物を減圧下濃縮した後、得られた残渣に飽和塩化ナトリウム水溶液を加えた。酢酸エチルで抽出した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去した後、減圧下乾燥して、5-(1-ヒドロキシエチル)ピリジン-2-カルボン酸メチル (897 mg)を得た。

【 0 1 2 6 】

製造例 2 1

5-(1-ヒドロキシエチル)ピリジン-2-カルボン酸メチル (895 mg)、ジクロロメタン (10 mL)の混合物を氷冷し、トリエチルアミン (1.72 mL)とメタンスルホニルクロリド (765 μ L)を加えた。混合物を氷冷下で3分間攪拌した後、室温にて30分間攪拌した。混合物に水を加え、クロロホルムで抽出した。この有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去して、淡黄色油状残渣 (1.457 g)を得た。この残渣を、DMF (5 mL)、アジ化ナトリウム (965 mg)と混合した後、60 で1時間攪拌した。混合物を室温に放冷した後、水を加え、酢酸エチル - ジエチルエーテルの混合液で抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順に洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル)で精製し、5-(1-アジドエチル)ピリジン-2-カルボン酸メチル (828 mg)を得た。

【 0 1 2 7 】

10

20

30

40

50

製造例 2 2

3-ヒドロキシ-4-メチル安息香酸 (3.0 g)、炭酸カリウム (10.9 g)、アセトニトリル (60 mL)の混合物に、氷冷下、ヨウ化エチル (4.8 mL)を加え、60 にて一晩攪拌した。その後、ヨウ化エチル (4.8 mL)を追加して、70 にて3日間攪拌した。さらにヨウ化エチル (4.8 mL)、炭酸カリウム (5.5 g)を加えて、一晩攪拌した。反応混合物に水 (100 mL)を加え、酢酸エチルにて抽出し、得られた有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて脱水後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン : 5/95) にて精製し、エチル 3-エトキシ-4-メチルベンゾアート (4.0 g)を得た。

【 0 1 2 8 】

10

製造例 2 3

(S)-4-(1-アセトアミドエチル)安息香酸メチル (4.40 g)、濃硫酸 (15 mL)を室温にて混合し、均一になるまで攪拌した後、氷冷した。これに、発煙硝酸 (3 mL)と濃硫酸 (2 mL)の混合液を30分間かけて、内部温度を10 以下に保ちながら滴下した。滴下終了後、混合物を室温にて5時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して、(S)-4-(1-アセトアミドエチル)-3-ニトロ安息香酸メチル (4.83 g)を得た。

【 0 1 2 9 】

製造例 2 4

水素雰囲気下、(S)-4-(1-アセトアミドエチル)-3-ニトロ安息香酸メチル (4.83 g)、酢酸エチル (30 mL)、10%パラジウム/炭素 (500 mg)の混合物を、室温で18時間攪拌した。反応後、触媒を濾去し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣に、酢酸エチルを加え、加熱還流した。これを室温に放冷した後、析出物を濾取して、(S)-3-アミノ-4-(1-アセトアミドエチル)安息香酸メチル (3.31 g)を得た。

【 0 1 3 0 】

20

製造例 2 5

エチル 3-エトキシ-4-メチルベンゾアート (2.0 g)、N-プロモスクシンイミド (1.9 g)、酢酸エチル (40 mL)の混合物に、2,2'-アゾビス(2-メチルプロピオニトリル) (15 mg)を加え、加熱還流下、14時間攪拌した。混合物を放冷し、ヘキサンを加えて析出した固体を濾別し、得られたろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン : 5/95) にて精製し、エチル 4-(プロモメチル)-3-エトキシベンゾアート (2.4 g)を得た。

【 0 1 3 1 】

30

製造例 2 6

4-クロロ-1H-ピロール-2-カルボン酸 (0.20 g)、DMF (2.0 mL)の混合物に、氷冷下カリウム tert-ブトキシド (0.31 g)を加え、室温にて15分攪拌した。反応混合物に、氷冷下1-プロモメチル-4-クロロベンゼン (0.29 g)を加え、室温下14時間攪拌した。反応混合物に室温下、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濾過した。濾液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、4-クロロ-1-(4-クロロベンジル)-1H-ピロール-2-カルボン酸 (0.06 g)を得た。

【 0 1 3 2 】

40

製造例 2 7

亜硝酸ナトリウム (193 mg)、濃硫酸 (2 mL)の混合物に、(S)-3-アミノ-4-(1-アセトアミドエチル)安息香酸メチル (600 mg)の酢酸 (6 mL)溶液を滴下し、室温で30分間攪拌した。氷冷した塩化銅(I) (550 mg)の濃塩酸 (6 mL)溶液に、上述の反応混合物を滴下した後、室温で5時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム - メタノール) で精製し、(S)-4-(1-アセ

50

トアミドエチル)-3-クロロ安息香酸メチル (465 mg)を得た。

【0133】

製造例28

4-ホルミル-3-メトキシ安息香酸メチル (3.30 g)、THF (30 mL)の混合物に、氷冷下、メチルマグネシウムブロミド (3M ジエチルエーテル溶液、3.60 mL)を滴下した。滴下後、混合物を氷冷下で1時間撹拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウム水溶液で乾燥した。溶媒を減圧下留去して、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)で精製し、4-(1-ヒドロキシエチル)-3-メトキシ安息香酸メチル (1.92 g)を得た。

10

【0134】

製造例29

1-(4-プロモフェニル)-1-シクロプロピルメタンアミン(1.08 g)、THF (10 mL)の混合物に、トリエチルアミン (1 mL)とジ-tert-ブチルジカーボナート(1.25 mL)を加え、混合物を室温にて16時間撹拌した。溶媒を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)で精製し、tert-ブチル [(4-プロモフェニル)(シクロプロピル)メチル]カルバマート (1.36 g)を得た。

【0135】

製造例30

4-(1-ヒドロキシエチル)-3-メトキシ安息香酸メチル (1.92 g)、ジフェニルホスホリルアジド (2.76 g)、トルエン (20 mL)の混合物に、室温にて1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン (1.5 mL)を加え、室温で2日間撹拌した。この混合物に、THF (10 mL)、水 (5 mL)、トリフェニルホスフィン (3.0 g)を室温にて加え、混合物を60 °Cで3時間撹拌した。混合物を室温に放冷し、減圧下、溶媒を留去した後、酢酸エチルで抽出した。この有機層に対し、1M 塩酸水溶液 (50 mL)を加え、目的物を水層に抽出した。この水層に1M水酸化ナトリウム水溶液 (60 mL)を加えた後、目的物を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去した後、得られた残渣 (748 mg)に、4M塩化水素 1,4-ジオキサン溶液 (4 mL)を加え、3分間撹拌した後、減圧下濃縮した。この残渣に酢酸エチルを加え、室温で10分間撹拌した後、析出物を濾取し、4-(1-アミノエチル)-3-メトキシ安息香酸メチル 塩酸塩 (439 mg)を得た。

20

30

【0136】

製造例31

(S)-4-(1-アセトアミドエチル)-3-クロロ安息香酸メチル (464 mg)と2M塩酸 (12 mL)の混合物を100 °Cで2日間撹拌した。室温に放冷した後、混合物を減圧下濃縮し、さらにエタノールで共沸し、乾燥して、(S)-4-(1-アミノエチル)-3-クロロ安息香酸 塩酸塩(428 mg)を得た。

【0137】

製造例32

水素化ナトリウム (0.29 g, 55%ディスパーション イン パラフィンリキッド)、DMF (10 mL)の混合物に、氷冷下、メチル 4H-フロ[3,2-b]ピロール-5-カルボキシラート (0.5 g)を加えて10分撹拌し、さらに1-(プロモメチル)-4-クロロベンゼン (0.81 g)を加えて室温にて4時間撹拌した。反応混合物に10%クエン酸水溶液 (10 mL)を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル : 5/1-3/1)にて精製し、4-(4-クロロベンジル)-4H-フロ[3,2-b]ピロール-5-カルボン酸 (0.35 g)を得た。

40

【0138】

製造例33

4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ](シクロプロピル)メチル}安息香酸メチル (793 mg)、メタノール (5 mL)、4M塩化水素/ジオキサン (5 mL)を混合し、室温で2時間撹拌し

50

た。溶媒を減圧下で留去した後、残渣に酢酸エチルを加えた。析出した固体を濾取し、減圧下乾燥して4-[アミノ(シクロプロピル)メチル]安息香酸メチル 塩酸塩 (561 mg)を得た。

【0139】

製造例34

7-プロモ-5-メトキシ-1H-インドール (1.2 g)、THF (12 mL)の混合物を、アルゴン雰囲気下、-78℃にて攪拌した。反応混合物にn-ブチルリチウム n-ヘキサン溶液 (1.65M、9.6 mL)を-50℃以下で滴下した。反応混合物を氷冷下0.5時間攪拌した。反応混合物を-78℃に冷却し、ドライアイス (10 g)を加え、徐々に室温まで昇温した。反応混合物を10%クエン酸水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。濾液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (THF/ヘキサン=20/60%)にて精製し、5-メトキシ-1H-インドール-7-カルボン酸 (0.60 g)を得た。

10

【0140】

製造例35

エチル 4-(プロモメチル)-3-エトキシベンゾアート (2.4 g)にDMF (24 mL)を加え、アジ化ナトリウム (0.54 g)を加えて室温にて一晩攪拌した。反応混合物に水 (50 mL)を加えて酢酸エチルにて抽出、得られた有機層を飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣にTHF (21 mL)、及び水 (4.0 mL)を加え、トリフェニルホスフィン (6.6 g)を加えて室温にて1時間攪拌し、さらに75℃にて1時間攪拌した。反応混合物を氷冷し、1M 塩酸水溶液を加えてpHを2とした後、ジエチルエーテルにて洗浄した。水層を、飽和重曹水にて中和し、酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下濃縮した。氷冷下、残渣に酢酸エチル (4.0 mL)、4M 塩化水素 酢酸エチル溶液 (4.0 mL)を加え、析出した固体を濾取、酢酸エチルにて洗浄後、60℃にて減圧下乾燥して、エチル 4-(アミノメチル)-3-エトキシベンゾアート 塩酸塩 (1.1 g)を得た。

20

【0141】

製造例36

アルゴン雰囲気下、氷冷したニトロソニウム テトラフルオロボラート (355 mg)とジクロロメタン(15 mL)の混合物に、(S)-3-アミノ-4-(1-アセトアミドエチル)安息香酸メチル (650 mg)を加え、反応混合物を室温で20時間攪拌した。これに1,2-ジクロロベンゼン (15 mL)を加え、ジクロロメタンを減圧下留去した後に、混合物を160℃で2時間攪拌した。室温に冷却した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム - メタノール)にて精製し、(S)-4-(1-アセトアミドエチル)-3-フルオロ安息香酸メチル (266 mg)を得た。

30

【0142】

製造例37

メチル 4-シアノ-2-メチルベンゾアート (3.0 g)、メタノール (60 mL)の混合物に、氷冷下、ジクロロコバルト 6水和物 (8.1 g)を加えて攪拌した。混合物に水素化ホウ素ナトリウム (3.9 g)をゆっくりと加え、室温にて2時間攪拌した。氷冷下、反応混合物に飽和アンモニア水 (20 mL)を加え、室温にて30分攪拌した。この溶液をセライト濾過し、メタノールにて洗浄した。ろ液を減圧下濃縮し、得られた残渣に1M 塩酸 (50 mL)を加え、ジエチルエーテルにて洗浄した。水層に飽和重曹水を加えpHを8とし、さらに1M 水酸化ナトリウム水溶液を加えpHを10とした。混合物にクロロホルムを加えて抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。4M 塩化水素 ジオキサン溶液 (10 mL)を加え、減圧下濃縮した。固体をジエチルエーテルにて洗浄後、濾取し、60℃にて減圧下乾燥し、メチル 4-(アミノメチル)-3-メチルベンゾアート 塩酸塩 (3.0 g)を得た。

40

【0143】

製造例38

50

1-(ピフェニル-4-イルメチル)-1H-インドール-7-カルボン酸 (0.20 g)、メチル 4-[(1S)-1-アミノエチル]ベンゾアート 塩酸塩、HATUにDMF (4.0 mL) を加え、氷冷下、ジイソプロピルエチルアミン (0.26 mL) を加えた後、室温にて22時間攪拌した。再び氷冷し、10%クエン酸水溶液 (4.0 mL) を加え、析出した固体を濾取、水にて洗浄、60 °Cにて減圧下乾燥して、メチル 4-[(1S)-1-({[1-(ピフェニル-4-イルメチル)-1H-インドール-7-イル]カルボニル}アミノ)エチル]ベンゾアート (0.30 g) を得た。

【0144】

製造例 39

シス-4-(プトキシカルボニル)シクロヘキサンカルボン酸 (3.3 g)、塩化チオニル (13 mL) の混合物にDMF (2滴) を加え、50 °Cにて0.5時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、トルエン共沸して残渣を得た。ヨウ化銅 (5.2 g)、THF (13 mL) の混合物をアルゴン雰囲気下、内温-40 °Cにて攪拌した。反応混合物にメチルリチウムのジエチルエーテル溶液 (1.1 M、55 mL) を内温-30~-40 °Cにて約15分かけて滴下し、同温度で1時間攪拌した。反応混合物を内温-60 °Cに冷却し、上述の残渣のTHF溶液 (10 mL) を内温-50~-60 °Cにて約5分かけて滴下した。同温度で0.5時間攪拌し、メタノール (15 mL) を滴下し、室温まで昇温した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液と酢酸エチルを加え、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせて飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=9:1) にて精製し、ブチル シス-4-アセチルシクロヘキサンカルボキシラート (2.2 g) を得た。

【0145】

製造例 40

5-メチル-1H-インドール-7-カルボン酸 (1.1 g)、炭酸カリウム (1.3 g) にDMF (22 mL) を加え、氷冷下、ヨウ化メチル (1.3 mL) を加えた。室温にて一晩攪拌した後、反応混合物に10%クエン酸水溶液を加えてpHを3とした。酢酸エチルにて抽出、得られた有機層を水にて洗浄、無水硫酸ナトリウムにて脱水後、濾過、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル : 95/5-85/15) にて精製し、メチル 5-メチル-1H-インドール-7-カルボキシラート (1.2 g) を得た。

【0146】

製造例 41

氷冷したメチル 6-ヒドロキシピリジン-2-カルボキシレート (800 mg)、DME (10.5 mL)、DMF (2.6 mL) の混合物に、水素化ナトリウム (55%オイルディスパーション、240 mg) を加え、10分間攪拌した。これに臭化リチウム (910 mg) を加えた後、混合物を室温にて15分間攪拌した後、さらに4-クロロベンジルプロミド (2.15 g) を加えた。この混合物を65 °Cにて20時間攪拌した。水を加え、酢酸エチル - ジエチルエーテルで抽出した後、有機層を水、飽和食塩水にて順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル) により精製し、1-(4-クロロベンジル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-2-カルボン酸メチル (270 mg; 実施例 41 a) と6-[(4-クロロベンジル)オキシ]ピリジン-2-カルボン酸メチル (448 mg; 実施例 41 b) をそれぞれ無色油状物として得た。

【0147】

製造例 42

5-プロモ-1H-インドール-7-カルボン酸メチル (300 mg)、1-メチル-2-ピロリジノン (6 mL)、メタンスルフィン酸ナトリウム (600 mg)、ヨウ化銅 (I) (1.10 g) の混合物を、アルゴン雰囲気下、150 °Cで17時間攪拌した。反応混合物を室温に放冷し、酢酸エチルを加えた後、不溶物を濾去した。ろ液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順に洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル) で精製し、5-(メタンスルホニル)-1H-インドール-7-カルボン酸メチル (91 mg) を得た。

【0148】

10

20

30

40

50

製造例 4 3

tert-ブチルカルバマート (5.60 g)、n-プロパノール (50 mL)の混合物に、0.5M 水酸化ナトリウム水溶液 (94 mL)、次亜塩素酸 tert-ブチル (5.32 mL)を加えて、室温で20分間攪拌した。反応混合物に、氷冷下、(DHQD)2Phal (766.5 mg)のn-プロパノール (50 mL)溶液を滴下した。さらに同温で、4-ビニル安息香酸メチルエステル (2.5 g)のn-プロパノール (80 mL)溶液を30分間かけて滴下後、オスミン酸カリウム二水和物 (253.8 mg)を加えた。反応混合物を氷冷下、1時間攪拌後、4 で終夜攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣に水 (250 mL)を加えた。水層を酢酸エチル (100 mL×3)で抽出した。有機層を合わせ、1M 塩酸水溶液 (200 mL)、及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル = 3:1)で精製することにより、4-{(1R)-1-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-ヒドロキシエチル}安息香酸メチル(850 mg)を白色固体として得た。

10

【 0 1 4 9 】

製造例 4 4

メチル 1-(4-ブromoベンジル)-1H-インドール-7-カルボキシラート (0.63 g)、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ-1,3,2-ジオキサボロラン (0.56 g) 酢酸カリウム (0.27 g)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (39 mg)、トリフェニルホスフィン (29 mg)にトルエン (6.0 mL)を加え、アルゴン雰囲気下、110 にて攪拌した。5時間攪拌した後、反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル = 20/1-10/1)にて精製し、メチル 1-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジル]-1H-インドール-7-カルボキシラート (0.45 g)を得た。

20

【 0 1 5 0 】

製造例 4 5

7-ブromoインダン-1-オール (1.06 g)、トリフェニルホスフィン (1.86 g)、4-クロロフェノール (911 mg)、トルエン (30 mL)の混合物に室温下、アゾジカルボン酸ジエチル (2.2 Mトルエン溶液、3.3 mL)を滴下した。滴下後、混合物を室温下2時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル)で精製し、7-ブromo-1-(4-クロロフェノキシ)インダン (306 mg)を得た。

【 0 1 5 1 】

製造例 4 6

7-ブromo-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン (0.16 g)、THF (6.0 mL)の混合物に、室温下、ジ-tert-ブチルジカーボナート (0.26 g)、N,N-ジメチル-4-アミノピリジン (0.010 g)を加え、室温下17時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン = 0~25%)にて精製し、tert-ブチル 7-ブromo-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-1-カルボキシラート (0.22 g)を得た。

30

【 0 1 5 2 】

製造例 4 7

7-ブromoインドール (3.3 g)及び1,3-ジメチル-3,4,5,6,-テトラヒドロ-2(1H)-ピリミドン (33 mL)混合物に、室温にて2-フェニルオキシラン (2.5 mL)及び炭酸セシウム (11 g)を加え、80 にて12時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル及び水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 4:1)にて精製し、2-(7-ブromo-1H-インドール-1-イル)-1-フェニルエタノール (5.1 g)を得た。

40

【 0 1 5 3 】

製造例 4 8

tert-ブチル 7-ブromo-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-1-カルボキシラート (0.20 g)、1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン (0.028 g)、酢酸パラジウム (0.015 g)、DMF (4.0 mL)、メタノール (6.0 mL)、トリエチルアミン (0.28 mL)の混合物を一酸化炭素雰囲気下80 にて2日間攪拌した。反応混合物を放冷し、アルゴンで置換した。反応混合物を酢

50

酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン = 30 ~ 60%）にて精製し、メチル 1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-7-カルボキシラート (0.081 g)を得た。

【 0 1 5 4 】

製造例 4 9

4-[(1S)-1-({[1-(4-クロロベンジル)-1H-インドール-7-イル]カルボニル}アミノ)エチル]安息香酸 (250 mg)、DMF (5 mL)の混合物に、1,1'-カルボニルジイミダゾール (187 mg)を室温に加え、5分間攪拌した後、3-(アミノスルフォニル)プロピルアセタート (209 mg)、1,8-ジアザピシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン (173 μ L)をこの順に加えて、3日間攪拌した。反応混合物を氷冷し、10%クエン酸水 (30 mL)を加えて30分間攪拌した。析出した固体を濾取し、冷エタノール (4 mL)で洗浄することにより、1-(4-クロロベンジル)-N-[(1S)-1-(4-{{(3-アセトキシプロピル)スルフォニル}カルバモイル}フェニル)エチル]-1H-インドール-7-カルボキサミド (210 mg)を淡黄色固体として得た。

10

【 0 1 5 5 】

製造例 5 0

メチル 1-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジル]-1H-インドール-7-カルボキシラート (0.30 g)、ピリジン-2-イル トリフルオロメタンスルホナート (0.35 g)、リン酸三カリウム (0.49 g)、パラジウム(II)クロリド (27 mg)、ピフェニル-2-イル(ジシクロヘキシル)ホスフィン (0.11 g)にジオキサン (12 mL)、水 (3.0 mL)を加え、100 $^{\circ}$ Cにて4時間攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル = 5/1-4/1）にて精製し、メチル 1-(4-ピリジン-2-イルベンジル)-1H-インドール-7-カルボキシラート (0.15 g)を得た。

20

【 0 1 5 6 】

製造例 5 1

2-(7-プロモ-1H-インドール-1-イル)-1-フェニルエタノール (0.70 g)にDMF (7.0 mL)、tert-ブチル(クロロ)ジメチルシラン (0.47 g)、イミダゾール (0.23 g)を加え、室温にて25時間攪拌した。反応混合物に10%クエン酸水溶液 (15 mL)を加え、酢酸エチルにて抽出、得られた有機層を食塩水にて洗浄した。無水硫酸ナトリウムにて乾燥、減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル = 99/1-90/10）にて精製し、7-プロモ-1-(2-{{tert-ブチル(ジメチル)シリル}オキシ}-2-フェニルエチル)-1H-インドール (0.92 g)を得た。

30

【 0 1 5 7 】

製造例 5 2

7-プロモ-1-(2-{{tert-ブチル(ジメチル)シリル}オキシ}-2-フェニルエチル)-1H-インドール (0.91 g)に脱水THF (30 mL)を加え、アルゴン置換下、-78 $^{\circ}$ Cにてn-ブチルリチウムヘキサン溶液 (1.6M, 5.2 mL)を加えた。-78 $^{\circ}$ Cから-5 $^{\circ}$ Cまで昇温し、30分攪拌した。反応混合物を再び-78 $^{\circ}$ Cに冷却し、ドライアイスを加えた後、室温まで攪拌した。混合物にジエチルエーテルを加え、1M 水酸化ナトリウム水溶液にて洗浄した。得られた水層を10%クエン酸水溶液にてpHを3とし、これを酢酸エチルにて抽出した。有機層を水、飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル = 3/1）にて精製し、1-[(E)-2-フェニルビニル]-1H-インドール-7-カルボン酸 (0.34 g)を得た。

40

【 0 1 5 8 】

製造例 5 3

1H-インドール-7-カルボン酸メチル (1.5 g)にDMF (15 mL)を加え、氷冷下、カリウムtert-ブトキシド (1.5 g)を加えて10分攪拌した。そこへ4-(プロモメチル)ピフェニル (2.8 g)を加え、室温にて19時間攪拌した。反応混合物を再び氷冷し、10%クエン酸水溶液 (20 mL)を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル = 97/3-95/5）にて精製し、メチル 1-(ピフェニル-4-イルメチル)-1H

50

-インドール-7-カルボキシラート (2.5 g)を得た。

【0159】

製造例 5 4

メチル 1-(ピフェニル-4-イルメチル)-1H-インドール-7-カルボキシラート (2.5 g)にメタノール (20 mL)、THF (20 mL)、1M 水酸化ナトリウム水溶液 (10 mL)を加え、60 にて16時間攪拌した。反応混合物に10%クエン酸水溶液 (20 mL)を加え、酢酸エチルにて抽出、食塩水にて有機層を洗浄した。無水硫酸ナトリウムにて脱水後、濾過、減圧下濃縮し、得られた残渣にジイソプロピルエーテルを加えて固化し、濾取した。この固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 99/1-97/3) にて精製し、1-(ピフェニル-4-イルメチル)-1H-インドール-7-カルボン酸 (0.99 g)を得た。

10

【0160】

製造例 5 5

(6-ピペリジン-1-イルピリジン-3-イル)メタノール (0.61 g)に塩化メチレン (6.0 mL)を加え、氷冷下、チオニルクロリド (1.0 mL)を滴下した。さらに触媒量のDMFを加えた後、室温にて2時間攪拌した。塩化メチレン (5.0 mL)、チオニルクロリド (1.0 mL)を加え、60 にて一晩攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、DMF (10 mL)を加え、氷冷下、メチル 1H-インドール-7-カルボキシラート (0.56 g)、カリウム tert-ブトキシド (1.3 g)を加えて室温にて3時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルと水を加えて抽出し、有機層を食塩水にて洗浄、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、濾過、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 95/5-70/30) にて精製し、メチル 1-[(6-ピペリジン-1-イルピリジン-3-イル)メチル]-1H-インドール-7-カルボキシラート (0.12 g)を得た。

20

【0161】

製造例 5 6

メチル 1-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジル]-1H-インドール-7-カルボキシラート (0.15 g)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウム (14 mg)、フッ化セシウム (0.17 g)、3-プロモピリジン (79 mg)にジオキサン(4.5 mL)を加え、アルゴン雰囲気下、100 にて21時間攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 2/1-1/1) にて精製し、メチル 1-(4-ピリジン-3-イルベンジル)-1H-インドール-7-カルボキシラート (0.13 g)を得た。

30

【0162】

製造例 5 7

(1-フェニルピペリジン-4-イル)メタノール (958 mg)、メチル 1H-インドール-7-カルボキシラート (590 mg)、及びトルエン (20 mL)の混合物に、室温下、(トリブチルホスホラニリデン)アセトニトリル (1.0 g)を加えた。100 にて、1日攪拌した。反応混合物を、室温になるまで冷却し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル)により精製し、メチル 1-[(1-フェニルピペリジン-4-イル)メチル]-1H-インドール-7-カルボキシラート (163 mg)を得た。

40

【0163】

製造例 5 8

4-フェニルチオフェン-2-メタノール (0.21 g)、トルエン (2.0 mL)、触媒量のピリジンを加え、氷冷下、チオニルクロリド (0.16 mL)を滴下した。室温にて3時間攪拌した後、反応混合物を減圧下濃縮し、トルエンにて共沸、60 にて減圧下乾燥して2-(クロロメチル)-4-フェニルチオフェン (0.22 g)を得た。

【0164】

製造例 5 9

メチル 4-プロモ-1-(4-クロロベンジル)-1H-ピロール-2-カルボキシラート (0.72 g)、DMF (21 mL)の混合物に、フェニルホウ酸 (0.30 g)、炭酸ナトリウム (0.58 g)、水 (3.0 mL)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0.13 g)を加え、100 にて24

50

時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル、水を加え、不溶物をセライトで濾別した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。濾液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン = 0~10%）にて精製し、メチル 1-(4-クロロベンジル)-4-フェニル-1H-ピロール-2-カルボキシラート (0.26 g)を得た。

【0165】

製造例 60

tert-ブチル 4-{[7-({(1S)-1-[4-(メトキシカルボニル)フェニル]エチル}カルバモイル)-1H-インドール-1-イル]メチル}ピペリジン-1-カルボキシラート (1.67 g)、及びTHF (20 mL)の混合物に、室温にて、4M 塩化水素 酢酸エチル溶液 (2.0 mL)を加え、1時間攪拌した。反応混合物を、60 °にて、6時間攪拌した。反応混合物を、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル、及びジエチルエーテルで洗浄し、ろ取り、減圧下乾燥し、メチル 4-[(1S)-1-({[1-(ピペリジン-4-イルメチル)-1H-インドール-7-イル]カルボニル}アミノ)エチル]ベンゾアート 塩酸塩 (1.46 g)を得た。

【0166】

製造例 61

メチル 4-[(1S)-1-({[1-(ピペリジン-4-イルメチル)-1H-インドール-7-イル]カルボニル}アミノ)エチル]ベンゾアート 塩酸塩 (150 mg)およびジクロロメタン (2.0 mL)の混合物に、室温にて、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (210 mg)およびベンズアルデヒド (70 mg)を加え、3日間攪拌した。反応混合物に、水を加えた。さらに、1M水酸化ナトリウム水溶液を加え塩基性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下濃縮し、白色固体としてメチル 4-[(1S)-1-({[1-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)メチル]-1H-インドール-7-イル}カルボニル)アミノ]エチル]ベンゾアート (121 mg)を得た。

【0167】

製造例 62

メチル 1-(1,3-ベンゾオキサゾール-2-イルメチル)-1H-インドール-7-カルボキシラート (0.22 g)、メタノール (2.0 mL)、THF (2.0 mL)、1M 水酸化ナトリウム水溶液 (1.0 mL)を加え、70 °にて14時間攪拌した。反応混合物を氷冷し、10%クエン酸水溶液 (5.0 mL)を加え、析出した固体を濾取、水、ジエチルエーテル/ヘキサン (1/1)にて洗浄し、1-{2-[(2-ヒドロキシフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-インドール-7-カルボン酸 (0.18 g)を得た。

【0168】

製造例 63

4-[(1H-ベンゾイミダゾール-2-イルカルボニル)アミノ]メチル]安息香酸メチル(230 mg)、炭酸カリウム (257 mg)、DMF (4.6 mL)の混合物に、p-クロロベンジルブロミド (191 mg)を加え、室温で2.5日間攪拌した。反応混合物に水 (30 mL)を加え、酢酸エチル (30 mL)で抽出した。有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過、濃縮して得られた残渣をメタノール (2 mL)で洗浄することにより、4-[(1-(4-クロロベンジル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルボニル}アミノ)メチル]安息香酸メチル(269 mg)を白色固体として得た。

【0169】

製造例 64

エチル 5-クロロ-1H-インドール-7-カルボキシラート (3.0 g)、酢酸 (30 mL)の混合物にナトリウムシアノボロヒドリド (2.5 g)を加えて室温にて19時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣に飽和重曹水を加えてpHを8とした。クロロホルムにて抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、濾過し、減圧下濃縮した。残渣にジエチルエーテル/ヘキサン (1/5)を加えて固体化し、濾取した。この固体に酢酸エチル (10 mL)を加え、4M 塩化水素 酢酸エチル (10 mL)を加えた後、減圧下濃縮した。残渣にジエチルエーテル/ヘキサン混合物 (1/5)を加え、固体を濾取し、減圧下乾燥して、エチル 5-クロロイン

10

20

30

40

50

ドリン-7-カルボキシラート 塩酸塩 (1.6 g)を得た。

【0170】

製造例65

エチル 1-[(5-プロモピリジン-2-イル)メチル]-5-クロロ-1H-インドール-7-カルボキシラート (0.30 g)、(9,9-ジメチル-9H-キサンテン-4,5-ジイル)ビス(ジフェニルホスフィン) (88 mg)、ナトリウムtert-ブトキシド (0.12 g)、ピペリジン (84 mg)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (70 mg)、脱水トルエン (6.0 mL)の混合物にアルゴンを10分間バブリングした後、110 にて2時間攪拌した。反応混合物をセライト濾過し、ジエチルエーテルにて洗浄した。ろ液に飽和重曹水を加えてジエチルエーテルにて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄した。無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濾過、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル = 1/1)にて精製し、エチル 5-クロロ-1-[(5-ピペリジン-1-イルピリジン-2-イル)メチル]-1H-インドール-7-カルボキシラート (0.23 g)を得た。

【0171】

製造例66

2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル (1000 mg)、5-クロロ-1H-インドール (800 mg)、炭酸カリウム (1.8 g)、及びDMSO (10 ml)の混合物を、100 にて14時間攪拌した。反応混合物を、室温になるまで冷却し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。その後、ろ液を減圧下濃縮し、2-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル (1.66 g)を得た。

【0172】

製造例67

2-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル (1.66 g)、及びエチレングリコール (18 mL)の混合物に、室温にて、1M 水酸化ナトリウム水溶液 (26 mL)を加え、180 にて、16時間攪拌した。反応混合物を、室温になるまで冷却し、1M塩酸 (26 mL)を加え中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。その後、ろ液を減圧下濃縮し、2-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)安息香酸 (1.67 g)を得た。

【0173】

製造例68

エチル 1-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イルメチル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-7-カルボキシラート (0.14 g)と酢酸エチル (10 mL)の混合物に、室温で二酸化マンガン(0.30 g)を加えた。反応液を加熱還流条件下で6.5時間攪拌した。さらに反応液に室温でトルエン (10 mL)と二酸化マンガン(0.30 g)を加え、110 で1日間、その後130 で1日間攪拌した。反応液を室温まで放冷し、セライトを用いてろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル = 75:25-30:70)にて精製し、エチル 1-(イソキノリン-7-イルメチル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-7-カルボキシラート (85 mg)を得た。

【0174】

製造例505

4-プロモ-3-クロロ-2-メチルアニリン 塩酸塩 (1.0 g)、酢酸ナトリウム (0.5 g)と酢酸 (15 mL)の混合物に、水冷下でN-ヨードスクシンイミド (1.0 g)を加えた。反応混合物を室温で3.5時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルと水を加え、炭酸カリウムでアルカリ性にした後、分液操作を行い、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル = 100:0-90:10)にて精製し、4-プロモ-3-クロロ-6-ヨード-2-メチルアニリン (1.3 g)を得た。

【0175】

製造例506

10

20

30

40

50

N-[2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド (6.2 g)と酢酸(40ml)の混合物に、水冷下で臭素(1.8ml)の酢酸溶液(10ml)を加えた。反応液を室温で終夜、その後50 で2時間攪拌した。さらに反応液に、水冷下で臭素(1.5ml)を加え、50 で1日間攪拌した。さらに反応液に、水冷下で臭素(2.0ml)を加え、50 で1日間攪拌した。さらに反応液に、水冷下で臭素(2.0ml)を加え、50 で4日間攪拌した。反応液を氷水(約200g)に注ぎ込み、酢酸エチルを加え、炭酸カリウムで中和した。分液操作を行い、有機層をチオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧留去し、N-[4-プロモ-2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド (9.0 g)を得た。

【0176】

製造例507

tert-ブチル 5-プロモ-7-(プロモメチル)-6-クロロ-1H-インドール-1-カルボン酸 (7.2 g)とアセトニトリル (50 mL)の混合物に、室温で4-メチルモルホリン-4-オキシド (2.7 g)を加えた。反応混合物を50 で7時間、その後70 で終夜攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、酢酸エチルと水を加え、分液操作を行い、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=100:0-90:10)にて精製し、tert-ブチル 5-プロモ-6-クロロ-7-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸 (2.9 g)を得た。

【0177】

製造例508

tert-ブチル 5-プロモ-6-クロロ-7-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸 (2.9 g)、リン酸二水素ナトリウム (2.0 g)、2-メチル-2-ブテン (2.6 g)、水 (10 mL)、1,4-ジオキサン (30 mL)の混合物に、氷冷下で亜塩素酸ナトリウム (1.8 g)を加えた。反応混合物を氷冷下で1時間、その後室温で5時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、酢酸エチルと水を加え、分液操作を行い、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧留去し、5-プロモ-1-(tert-ブトキシカルボニル)-6-クロロ-1H-インドール-7-カルボン酸(3.1 g)を得た。

【0178】

製造例509

5-プロモ-1-(tert-ブトキシカルボニル)-6-クロロ-1H-インドール-7-カルボン酸(0.3 g)、水 (2.0 mL)、メタノール (6.0 mL)の混合物に、室温で炭酸カリウム (0.6g)を加えた。反応混合物を70 で5.5時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、酢酸エチルと水を加え、1M 塩酸で酸性にした後、分液操作を行い、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧留去し、5-プロモ-6-クロロ-1H-インドール-7-カルボン酸 (0.22 g)を得た。

【0179】

製造例510

N-[4-プロモ-2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド (9.0 g)とエタノール (40 mL)の混合物に、室温で濃塩酸 (40 mL)を加えた。反応混合物を100 で4時間攪拌した。反応混合物を室温まで放冷し、酢酸エチルと水を加え、炭酸カリウムでアルカリ性にした後、分液操作を行い、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル90:10-60:40)にて精製し、4-プロモ-2-メチル-3-(トリフルオロメチル)アニリン (6.9 g)を得た。

【0180】

製造例511

4-アミノ-3-プロモ-5-ヨードベンゾニトリル (1.0 g)、ヨウ化銅 (60 mg)、及びトリエチルアミン (10 mL)の混合物に、アルゴン雰囲気下、ビストリフェニルホスフィンパラジウムジクロリド (0.22 g)を加え、アルゴンにて2回脱気した。氷冷下エチニルトリメチルシラン (0.47 mL)を加え、室温にて24時間攪拌した。反応混合物中の不溶物をセライトに

10

20

30

40

50

より濾別し、濾液を減圧下濃縮した。残渣に10%クエン酸水溶液、酢酸エチルを加え、不溶物を再度濾別した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。濾液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：クロロホルム=2:1）にて精製し、4-アミノ-3-ブロモ-5-[(トリメチルシリル)エチニル]ベンゾニトリル (0.81 g)を得た。

【0181】

製造例 5 1 2

4-アミノ-3-ブロモ-5-[(トリメチルシリル)エチニル]ベンゾニトリル (0.80 g)、テトラヒドロフラン (3.0 mL)の混合物に、氷冷下1M テトラブチルアンモニウムフルオリド-TFH溶液 (3.0 mL)を加え、室温にて0.5時間撹拌した。反応混合物に、氷冷下で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。濾液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム/ヘキサン=30-50%）にて精製し、4-アミノ-3-ブロモ-5-エチニルベンゾニトリル (0.57 g)を得た。

10

【0182】

製造例 5 1 3

tert-ブチル 5-ブロモ-7-メチル-6-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-1-カルボン酸 (1.2 g)、四塩化炭素 (20 mL)の混合物に、室温でN-ブロモスクシンイミド (0.70 g)、2,2'-アゾピス(2-メチルプロピオニトリル) (20 mg)を加えた。反応混合物を90 °Cで18時間撹拌した。反応混合物を室温まで放冷し、セライトろ過で不溶物を取り除いた。ろ液を減圧留去し、残渣にアセトニトリル (20 mL)を加え、氷冷下で4-メチルモルホリン-4-オキシド (0.50 g)を加えた。反応混合物を室温で24時間撹拌した。反応混合物を減圧留去し、酢酸エチルと水を加え、分液操作を行い、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=100:0-90:10）にて精製し、tert-ブチル 5-ブロモ-7-ホルミル-6-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-1-カルボン酸 (0.26 g)を得た。

20

【0183】

製造例 5 1 4

4-アミノ-3-ブロモ-5-エチニルベンゾニトリル (0.57 g)、1-メチル-2-ピロリジノン (12 mL)の混合物に、氷冷下tert-ブチルカルバマート (0.57 g)を加え、室温にて24時間撹拌した。反応混合物に、氷冷下10%クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。濾液を減圧下濃縮して7-ブロモ-1H-インドール-5-カルボニトリル (0.55 g)を得た。

30

【0184】

製造例 5 1 5

メチル トランス-4-[(5-ブロモ-6-クロロ-1-(イソキノリン-3-イルメチル)-1H-インドール-7-イル]カルボニル}アミノ)メチル]シクロヘキサンカルボン酸 (0.28 g)、ギ酸ナトリウム (0.10g)とDMSO (5.0 mL)の混合物に、室温でテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (20 mg)を加えた。反応混合物を70 °Cで2時間、その後90 °Cで3時間撹拌した。さらに反応混合物に室温で蟻酸ナトリウム (0.10g)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (40 mg)を順に加え、90 °Cで終夜撹拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え、不溶物をセライトろ過で取り除いた。ろ液の分液操作を行い、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール：クロロホルム=0:100-5:95）にて精製しメチル トランス-4-[(5-ブロモ-6-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-7-イル]カルボニル}アミノ)メチル]シクロヘキサンカルボン酸 (0.14 g)を得た。

40

【0185】

製造例 5 1 6

メチル トランス-4-[(5-ブロモ-6-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-7-イル]カ

50

ルボニル}アミノ)メチル]シクロヘキサンカルボン酸 (75 mg)、トリエチルアミン (0.1 mL)とメタノール (5.0 mL)の混合物に、氷冷下で10%パラジウム-炭素 (80 mg)を加えた。反応液を1気圧水素下、室温で1日間攪拌した。反応液の不溶物をセライトろ過で取り除き、減圧留去した。残渣に酢酸エチルと水を加え、分液操作を行い、有機層を5%クエン酸水溶液、飽和食塩水で順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 80:20-50:50)にて精製し、メチル トランス-4-[(1-[6-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-7-イル]カルボニル}アミノ)メチル]シクロヘキサンカルボン酸 (41 mg)を得た。

【0186】

上記製造例と同様にして、後記表に示す製造例化合物を、それぞれ対応する原料を使用して製造した。製造例化合物の構造を表3～表136に、製法及び物理学的データを表201～表211に示す。

【0187】

実施例1

メチル 4-[(1S)-1-([1-(4-クロロベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-8-イル]カルボニル}アミノ)エチル]ベンゾアート (129 mg)のTHF (2.0 mL)及びメタノール (1.0 mL)の溶液に、室温にて1M 水酸化ナトリウム水溶液 (1.0 mL)を加え、2日間攪拌した。反応混合物に、室温にて1M 塩酸 (1.0 mL)を加え中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)により精製した。

得られた生成物を酢酸エチル (2.0 mL)に溶解し、その溶液に4M 塩化水素 酢酸エチル溶液 (2.0 mL)を室温にて加え、1日攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルで洗浄し、ろ取し、減圧下乾燥し、4-[(1S)-1-([1-(4-クロロベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-8-イル]カルボニル}アミノ)エチル]安息香酸 塩酸塩 (97 mg)を得た。

【0188】

実施例2

1-(4-クロロベンジル)-1H-インドール-7-カルボン酸 (0.20 g)、メチル 4-(アミノメチル)-3-クロロベンゾアート 塩酸塩 (0.18 g)、HATU (0.32 g)の混合物にDMF (4.0 mL)を加え、氷冷下、ジイソピルピルエチルアミン (0.29 ml)を加えた後、室温にて14時間攪拌した。再び氷冷し、5%クエン酸水溶液 (8.0 mL)を加え、析出した固体を濾取、水、ジイソプロピルエーテルにて順次洗浄し、60 °Cにて減圧下乾燥した。得られた固体にメタノール (3.0 mL)、THF (3.0 mL)、1M 水酸化ナトリウム水溶液 (2.0 mL)を加え、60 °Cにて2時間攪拌した。反応混合物を放冷し、10%クエン酸水溶液 (5.0 mL)を加え、析出した固体を濾取、水にて洗浄、60 °Cにて減圧乾燥して、3-クロロ-4-[(1-[1-(4-クロロベンジル)-1H-インドール-7-イル]カルボニル}アミノ)メチル]安息香酸 (0.24 g)を得た。

【0189】

実施例3

メチル 4-[(1S)-1-([1-(ピフェニル-4-イルメチル)-1H-インドール-7-イル]カルボニル}アミノ)エチル]ベンゾアート (0.30 g)にメタノール (4.0 mL)、THF (4.0 mL)、1M 水酸化ナトリウム水溶液 (3.0 mL)を加え、65 °Cにて2時間攪拌し、さらに室温にて3日間攪拌した。反応混合物に10%クエン酸水溶液 (4.0 mL)を加え、析出した固体を濾取、水、ジエチルエーテル/ヘキサン(1/1)混合物にて洗浄し、60 °Cにて減圧下乾燥して4-[(1S)-1-([1-(ピフェニル-4-イルメチル)-1H-インドール-7-イル]カルボニル}アミノ)エチル]安息香酸 (0.25 g)を得た。

【0190】

実施例4

4-[(1S)-1-([1-[(6-クロロピリジン-3-イル)メチル]-1H-インドール-7-イル]カルボニル}アミノ)エチル]安息香酸 (0.15 g)、フェニルボロン酸 (84 mg)、リン酸三カリウム (0.22 g)、パラジウム(II)クロリド (9.2 mg)、ピフェニル-2-イル(ジシクロヘキシル)ホスフィン (36 mg)の混合物に、ジオキサン (6.0 mL)、水 (1.5 mL)を加え、100 °Cにて1時

10

20

30

40

50

間攪拌した。反応混合物に10%クエン酸水溶液を加え、pHを3とした。混合液をセライト濾過し、ろ液を酢酸エチルにて抽出した。有機層を食塩水にて洗浄、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/THF = 2/1-1/1）にて精製し、4-{{(1S)-1-[[{1-[(6-フェニルピリジン-3-イル)メチル]-1H-インドール-7-イル}カルボニル]アミノ]エチル}安息香酸 (66 mg)を得た。

【0191】

実施例 5

4-{{(1S)-1-[[{1-[(6-クロロピリジン-3-イル)メチル]-1H-インドール-7-イル}カルボニル]アミノ]エチル}安息香酸 (95 mg)にエタノール(2.0 mL)、ピペリジン (65 μL)を加え、室温にて一晩攪拌した。減圧濃縮した後、DMSO (1.0 mL)、ピペリジン (65 μL)、カリウム tert-ブトキシド (61 mg)を加え、80 にて2時間攪拌した。反応混合物に10%クエン酸水溶液 (10 mL)を加えて、酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、濾過し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール = 99/1-95/5）にて精製し、4-{{(1S)-1-[[{1-[(6-エトキシピリジン-3-イル)メチル]-1H-インドール-7-イル}カルボニル]アミノ]エチル}安息香酸 (9.0 mg)を得た。

【0192】

実施例 6

1-(4-クロロベンジル)-N-[(1S)-1-(4-{{(3-アセトキシプロピル)スルフォニル}カルバモイル}フェニル)エチル]-1H-インドール-7-カルボキサミド (200 mg)、THF (3 mL)、メタノール (3 mL)の混合物に、1M 水酸化ナトリウム水溶液 (1.7 mL)を加えて、室温で終夜攪拌した。反応混合物に、1M 塩酸 (1.7 mL)を加えてpHを4とし、さらに水 (20 mL)を加えて、室温で30分間攪拌した。析出した固体を濾取し、水 (4 mL)で洗浄した後、冷エタノール (3 mL)で洗浄することにより、1-(4-クロロベンジル)-N-[(1S)-1-(4-{{(3-ヒドロキシプロピル)スルフォニル}カルバモイル}フェニル)エチル]-1H-インドール-7-カルボキサミド (80 mg)を淡黄色固体として得た。

【0193】

上記実施例と同様にして、後記表に示す実施例化合物を、それぞれ対応する原料を使用して製造した。実施例化合物の構造を表 1 3 7 ~ 表 2 0 0 に、製法及び物理学的データを表 2 1 2 ~ 表 2 2 3 に示す。

【0194】

また、表 2 2 4 ~ 表 2 2 8 に、式 (I) の化合物又はその塩のその他の態様を示す。これらの化合物は、上記の製造法や実施例に記載の方法、及び当業者にとって自明である方法、又はこれらの変法を用いることにより、容易に製造することができる。

【0195】

また、後記表中、以下の略号を用いる。

Pr : 製造例番号 (製造例番号の後に「/CI」が記載されている製造例は、その製造例化合物が塩酸塩として単離されたことを示す。)、Ex : 実施例番号 (実施例番号の後に「/CI」が記載されている実施例は、その実施例化合物が塩酸塩として単離されたことを示す。)、No : 化合物番号、Structure : 構造式 (Ac : アセチル、TMS : トリメチルシリル、TBS : tert-ブチルジメチルシリル)、Syn : 製造法 (前記の実施例若しくは製造例のうち、同様にして製造された製造例番号若しくは実施例番号を示す。例えば、製造例 6 9 の化合物は製造例 3 8 の化合物と同様にして製造されたことを示す。)、Data : 物理化学的データ (NMR-C : CDCl₃中の¹H NMRにおける (ppm)、NMR-D : DMSO-d₆中の¹H NMRにおける (ppm)、FAB+ : FAB-MS (陽イオン)、FAB- : FAB-MS (陰イオン)、ESI+ : ESI-MS (陽イオン)、ESI- : ESI-MS (陰イオン)、APCI+ : APCI-MS (陽イオン)、EI : EI-MS (陽イオン)、CI+ : CI-MS (陽イオン)、APCI/ESI+ : APCI-MS (陽イオン)若しくはESI-MS (陽イオン)で測定された値、mp : 融点 (、dec : 分解))。

【0196】

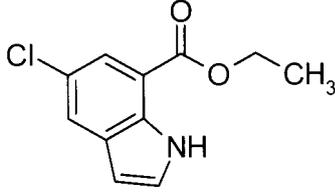
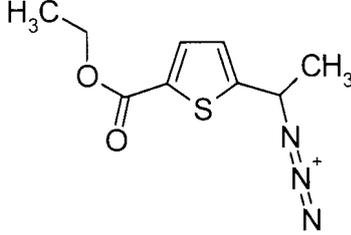
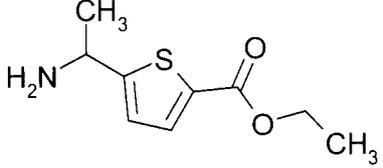
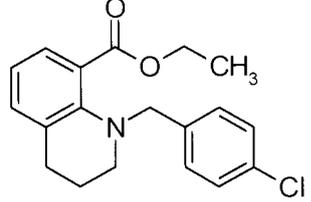
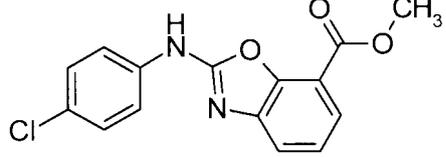
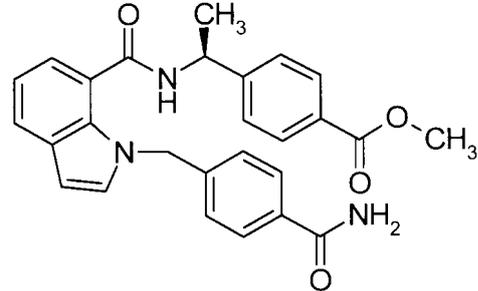
10

20

30

40

【表 3】

Pr	Structure
1	
2	
3/Cl	
4	
5	
6	

10

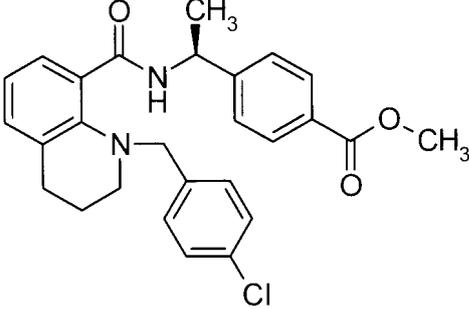
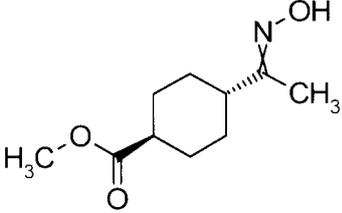
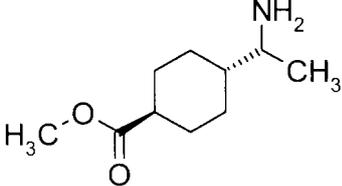
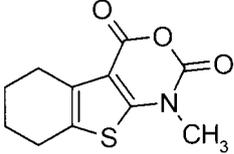
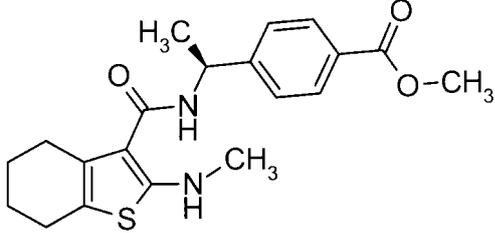
20

30

40

【 0 1 9 7 】

【表 4】

Pr	Structure
7	
8	
9/Cl	
10	
11	

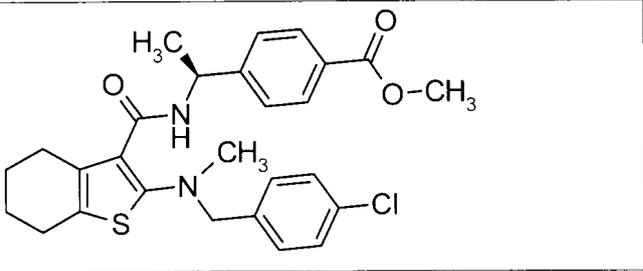
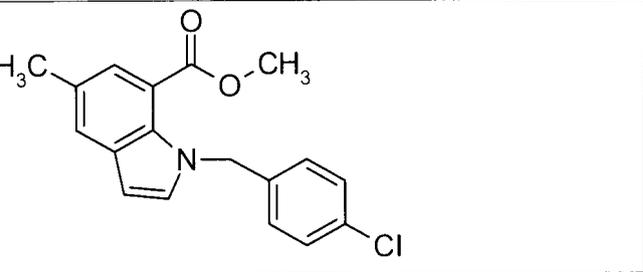
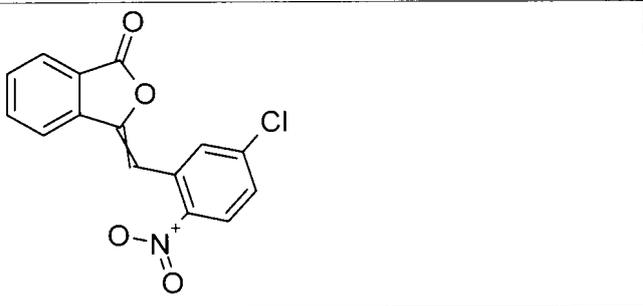
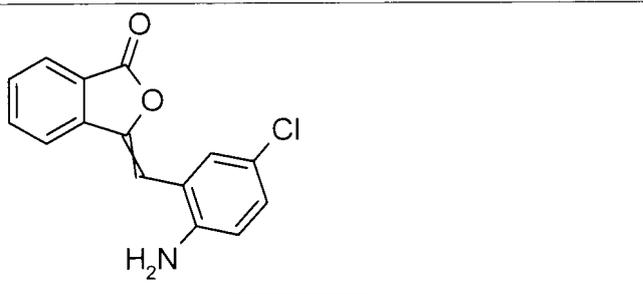
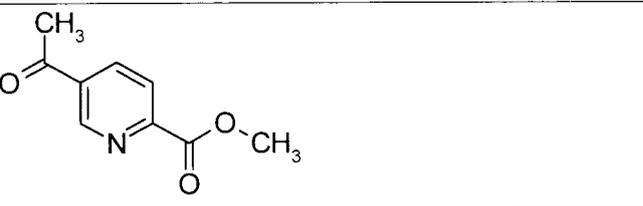
10

20

30

【 0 1 9 8 】

【表 5】

Pr	Structure
12	
13	
14	
15	
16	

10

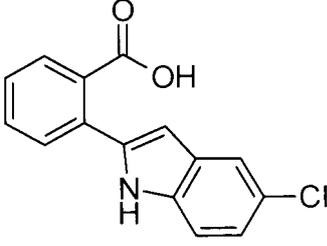
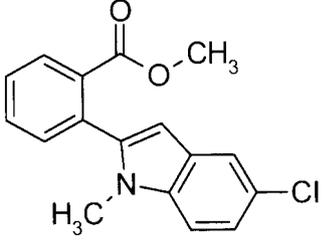
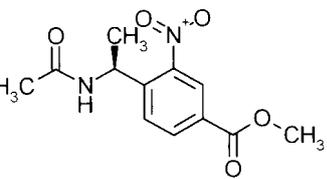
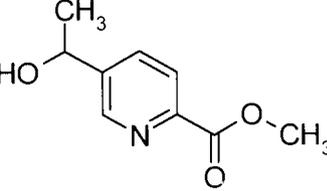
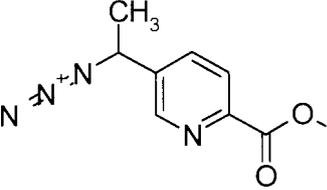
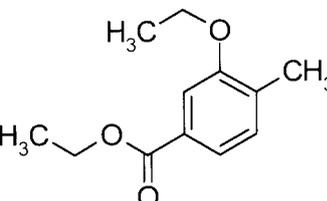
20

30

40

【 0 1 9 9 】

【表 6】

Pr	Structure
17	
18	
19/Cl	
20	
21	
22	

10

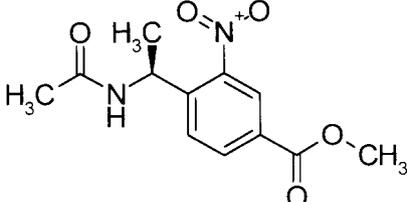
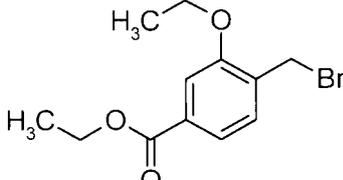
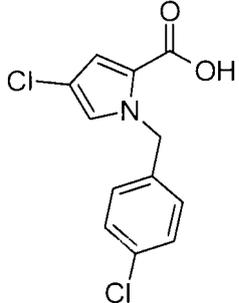
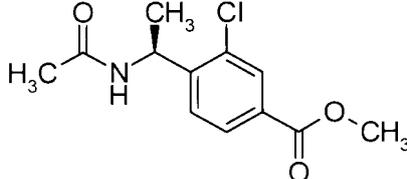
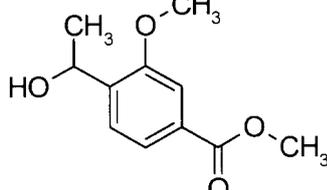
20

30

40

【 0 2 0 0 】

【表 7】

Pr	Structure
23	
24	
25	
26	
27	
28	

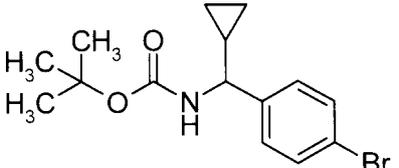
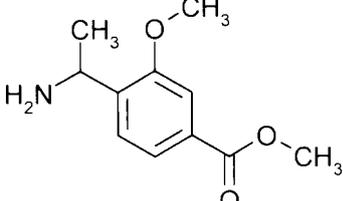
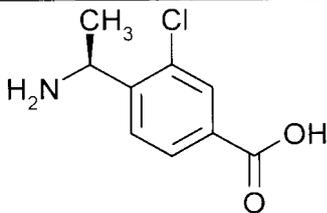
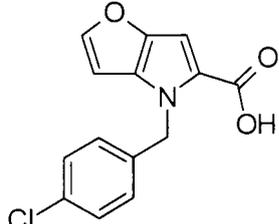
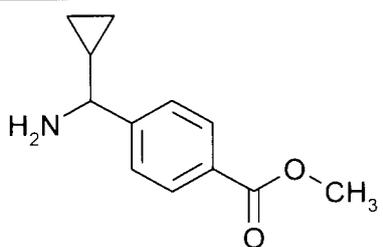
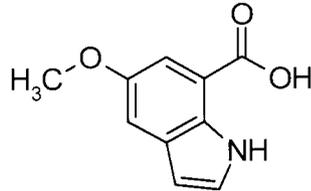
10

20

30

40

【表 8】

Pr	Structure
29	
30/Cl	
31/Cl	
32	
33/Cl	
34	

10

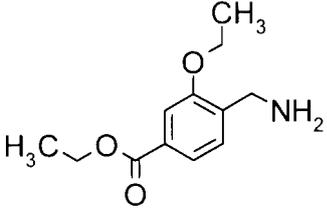
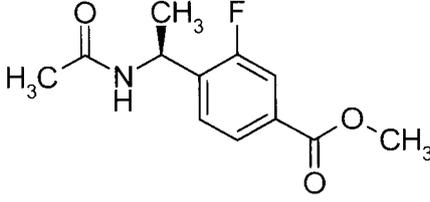
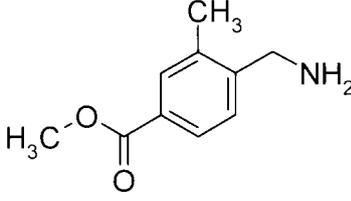
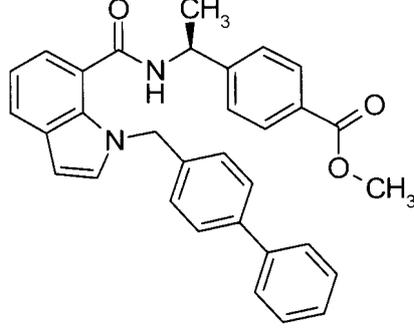
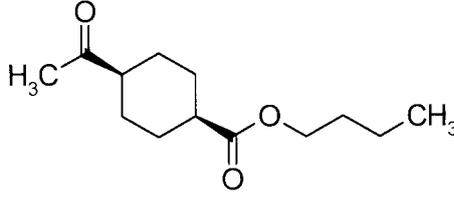
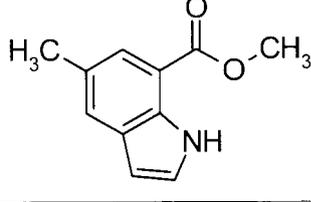
20

30

40

【 0 2 0 2 】

【表 9】

Pr	Structure
35/Cl	
36	
37/Cl	
38	
39	
40	

10

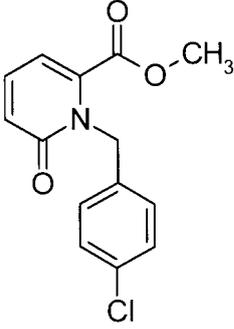
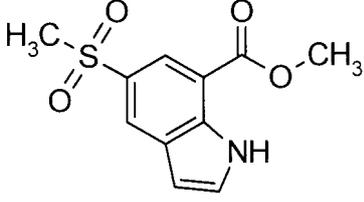
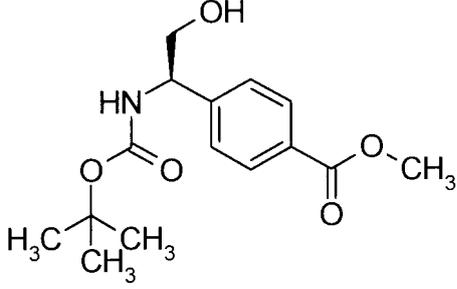
20

30

40

【 0 2 0 3 】

【表 10】

Pr	Structure
41a	 <chem>COC(=O)c1ccn(c1=O)Cc2ccc(Cl)cc2</chem>
41b	 <chem>COC(=O)c1ccn(c1=O)OCc2ccc(Cl)cc2</chem>
42	 <chem>COC(=O)c1c[nH]c2cc(S(=O)(=O)C)ccc12</chem>
43	 <chem>CC(C)(C)OC(=O)N[C@H](O)c1ccc(OC)cc1</chem>

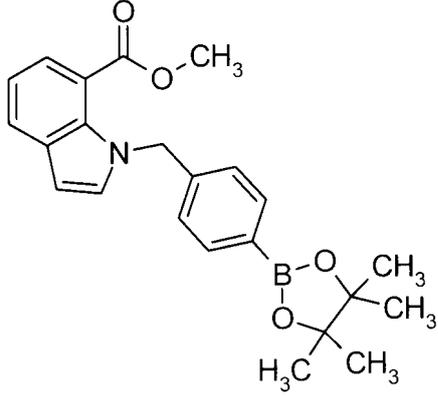
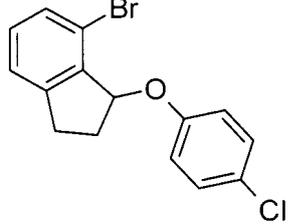
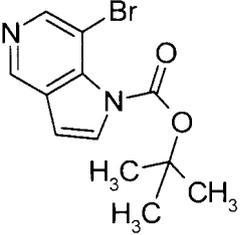
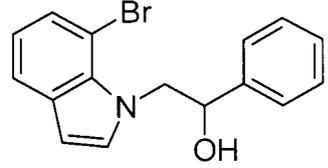
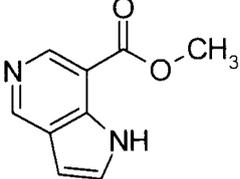
10

20

30

【 0 2 0 4 】

【表 1 1】

Pr	Structure
44	
45	
46	
47	
48	

10

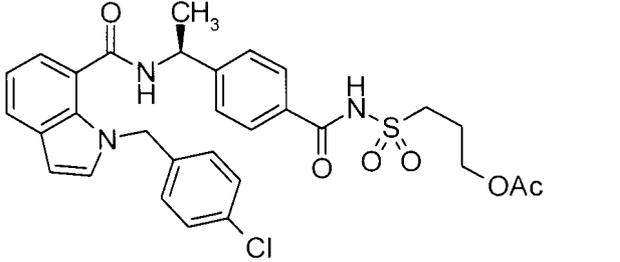
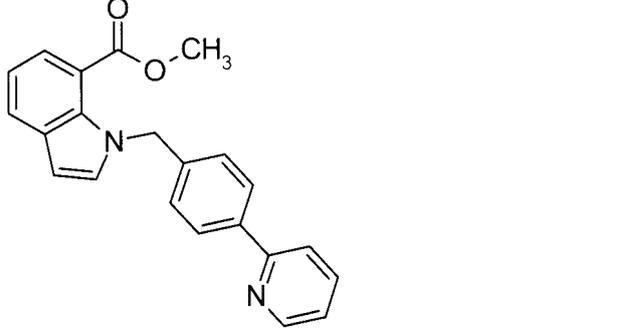
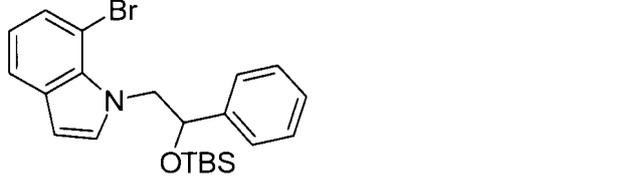
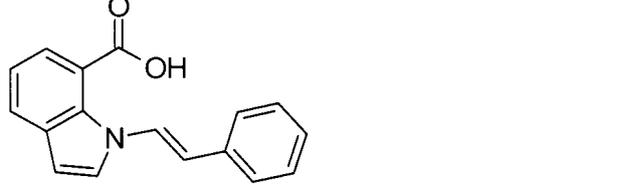
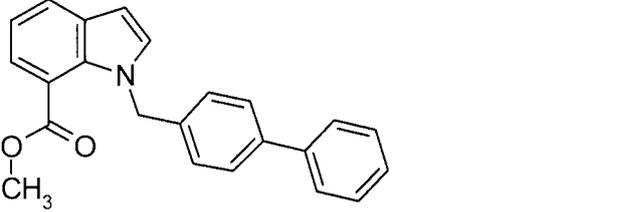
20

30

【 0 2 0 5 】

40

【表 1 2】

Pr	Structure
49	 <chem>C[C@@H](c1ccc(cc1)C(=O)NS(=O)(=O)CCOC(=O)C)n2c3ccccc3n2Cc4ccc(Cl)cc4</chem>
50	 <chem>COC(=O)n1c2ccccc2n1Cc3ccc(cc3)N4C=CC=CC4</chem>
51	 <chem>Brc1ccc2c(c1)n(Cc3ccccc3)cc2OSi(C)(C)C(C)(C)C</chem>
52	 <chem>O=C(O)n1c2ccccc2n1/C=C/c3ccccc3</chem>
53	 <chem>COC(=O)c1ccc2c(c1)n(Cc3ccc(cc3)C4=CC=CC=C4)cc2</chem>

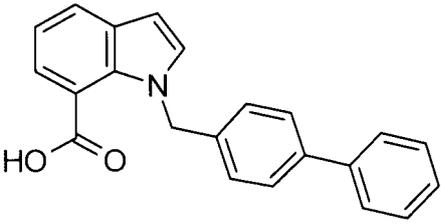
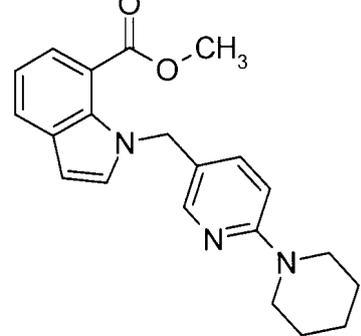
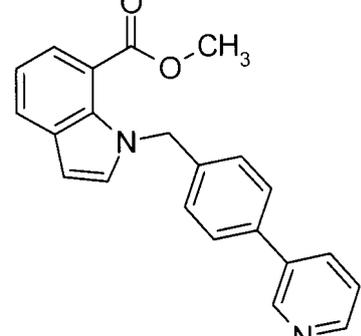
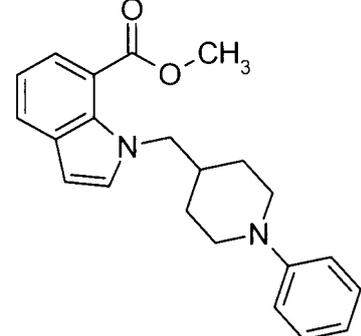
10

20

30

【 0 2 0 6 】

【表 1 3】

Pr	Structure
54	
55	
56	
57	

10

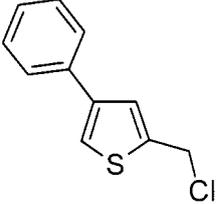
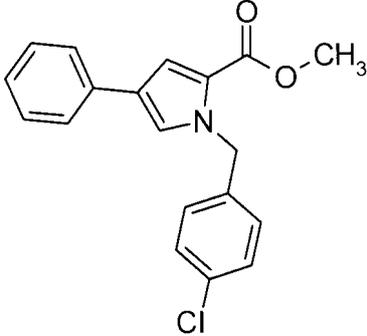
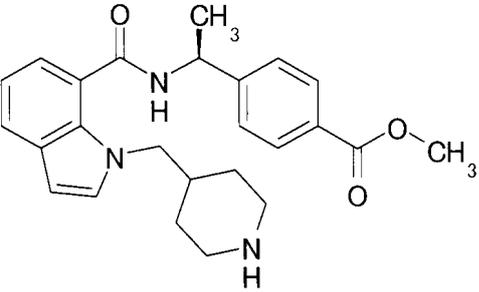
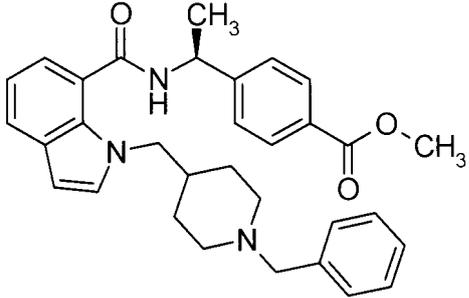
20

30

40

【 0 2 0 7 】

【表 1 4】

Pr	Structure
58	
59	
60/Cl	
61	

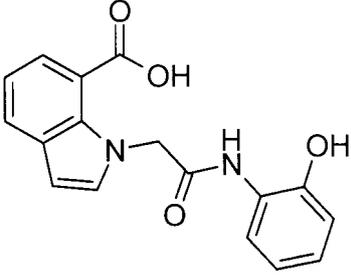
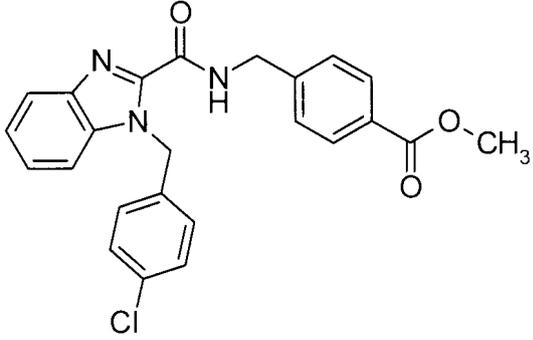
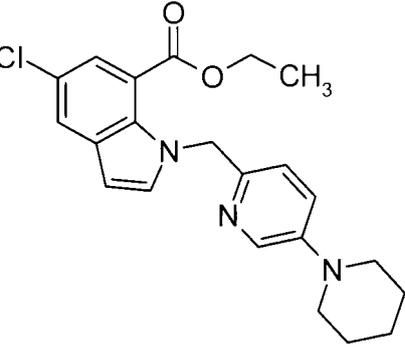
10

20

30

【 0 2 0 8 】

【表 15】

Pr	Structure
62	 <chem>O=C(O)c1ccc2c(c1)c[nH]2NC(=O)Nc3ccccc3O</chem>
63	 <chem>COC(=O)c1ccc(cc1)CN(Cc2ccc(Cl)cc2)c3nc4ccccc4n3Cc5ccccc5</chem>
64/Cl	 <chem>CCOC(=O)c1ccc2c(c1)c[nH]2Cl</chem>
65	 <chem>CCOC(=O)c1ccc2c(c1)c[nH]2CN(Cc3cc4c(nc3)N5CCCCN5)Cl</chem>

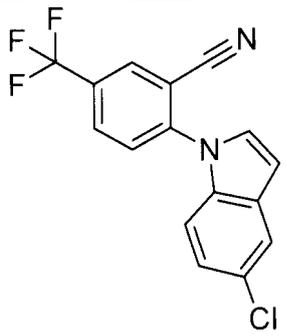
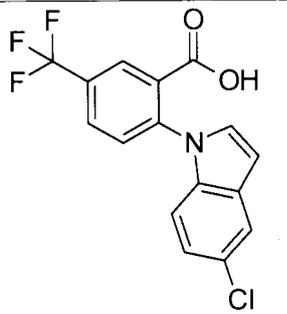
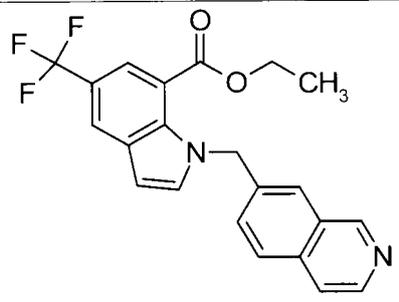
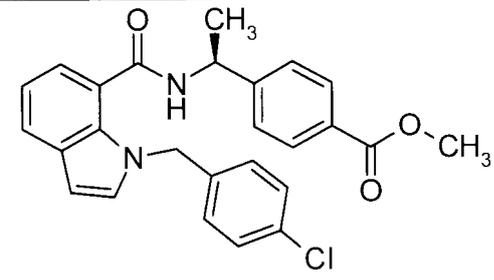
10

20

30

【 0 2 0 9 】

【表 16】

Pr	Structure
66	
67	
68	
69	

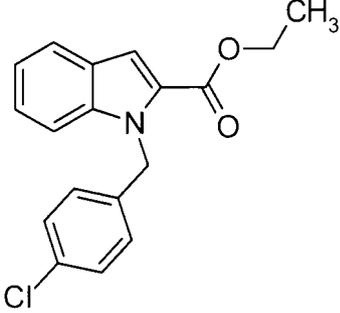
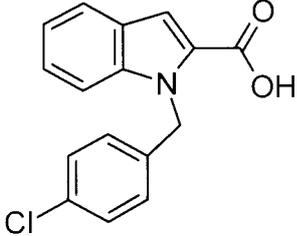
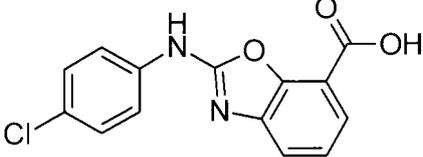
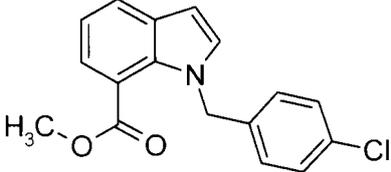
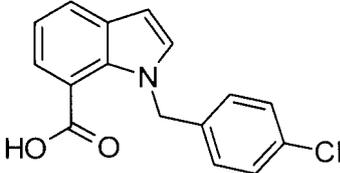
10

20

30

【 0 2 1 0 】

【表 17】

Pr	Structure
70	 <chem>CCOC(=O)c1c[nH]c2ccccc12CNc3ccc(Cl)cc3</chem>
71	 <chem>OC(=O)c1c[nH]c2ccccc12CNc3ccc(Cl)cc3</chem>
72	 <chem>OC(=O)c1c2c[nH]c3ccccc132C(=O)Nc4ccc(Cl)cc4</chem>
73	 <chem>COC(=O)c1c[nH]c2ccccc12CNc3ccc(Cl)cc3</chem>
74	 <chem>OC(=O)c1c[nH]c2ccccc12CNc3ccc(Cl)cc3</chem>

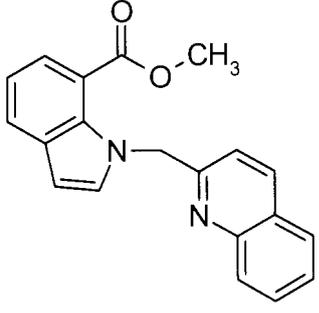
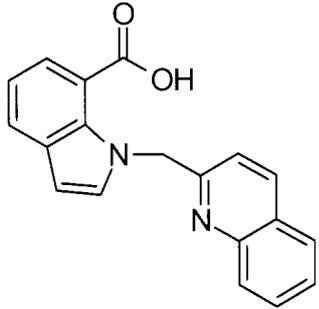
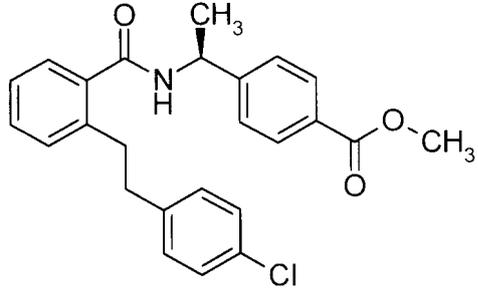
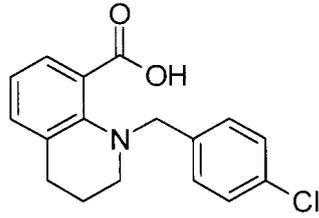
10

20

30

【 0 2 1 1 】

【表 1 8】

Pr	Structure
75	
76	
77	
78	

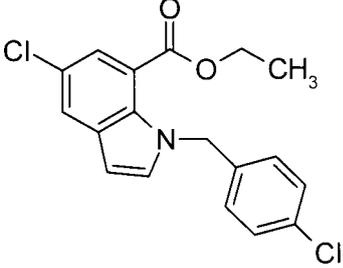
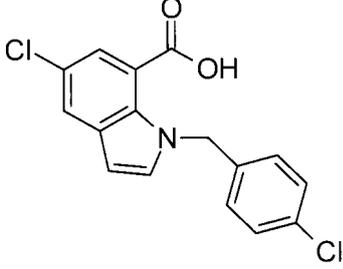
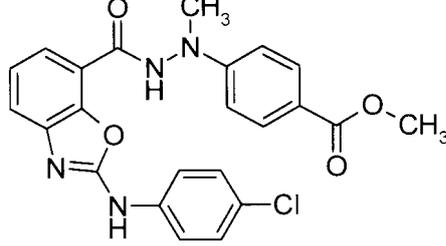
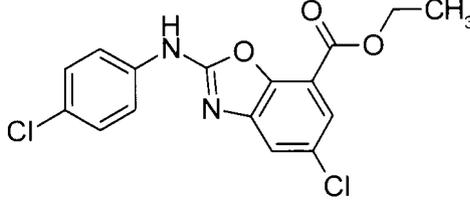
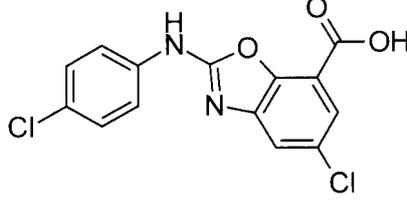
10

20

30

【 0 2 1 2 】

【表 19】

Pr	Structure
79	
80	
81	
82	
83	

10

20

30

【 0 2 1 3 】

【表 20】

Pr	Structure
84	
85	
86	
87	
88	

10

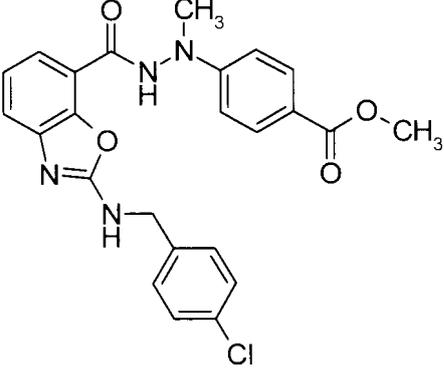
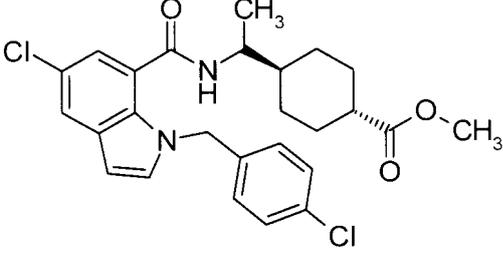
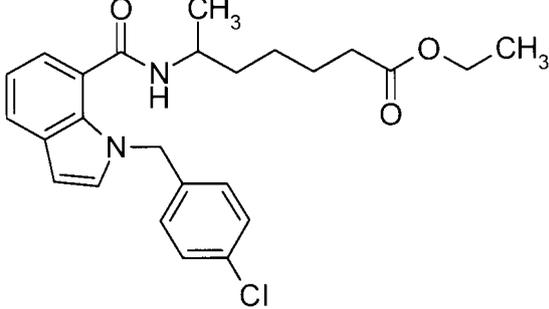
20

30

【 0 2 1 4 】

40

【表 2 1】

Pr	Structure
89	
90	
91	
92	

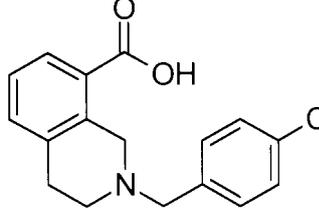
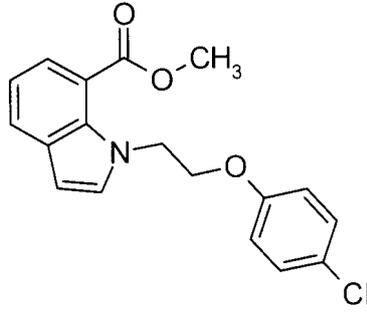
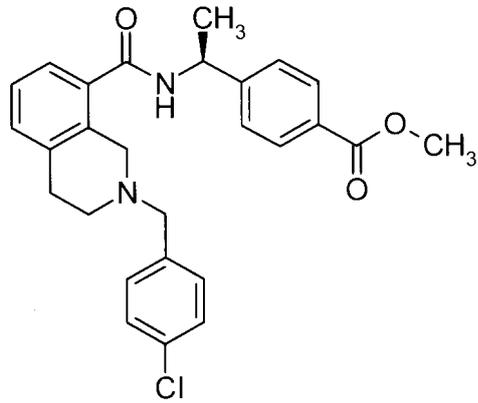
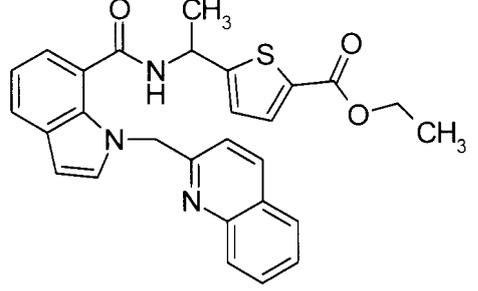
10

20

30

【 0 2 1 5 】

【表 2 2】

Pr	Structure
93	 <chem>Clc1ccc(cc1)CN2CCc3ccccc3C2=O</chem>
94	 <chem>Clc1ccc(OCCN2CCc3ccccc3C2=O)cc1</chem>
95	 <chem>COc1ccc(cc1)C[C@H](N)C(=O)N2CCc3ccccc3C2=O</chem> <chem>Clc1ccc(cc1)CN2CCc3ccccc3C2=O</chem>
96	 <chem>CCOC(=O)C[C@H](N)C(=O)N2CCc3ccccc3C2=O</chem> <chem>Clc1ccc(cc1)CN2CCc3ccccc3C2=O</chem>

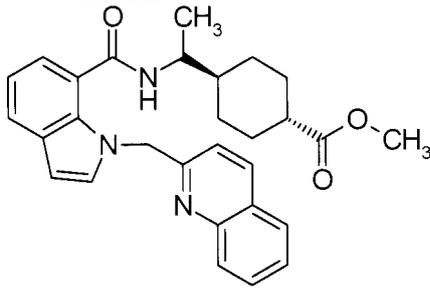
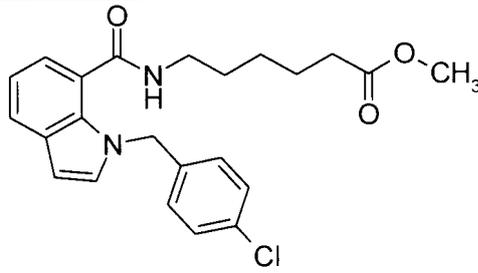
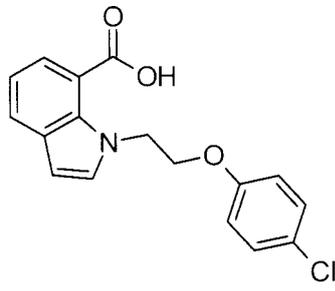
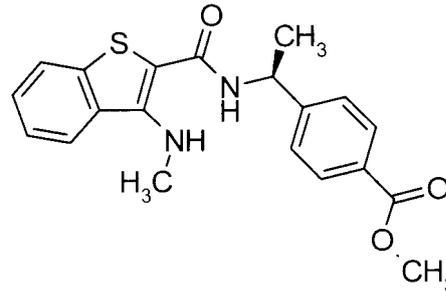
10

20

30

【 0 2 1 6 】

【表 2 3】

Pr	Structure
97	
98	
99	
100	

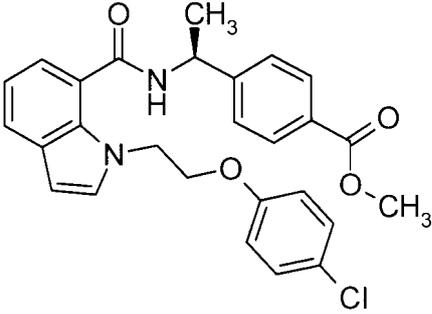
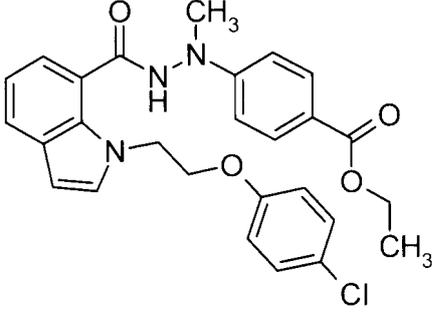
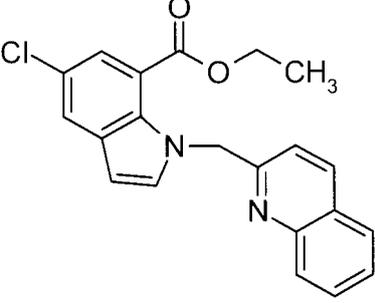
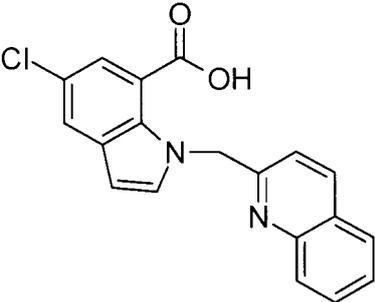
10

20

30

【 0 2 1 7 】

【表 2 4】

Pr	Structure
101	
102	
103	
104	

【 0 2 1 8 】

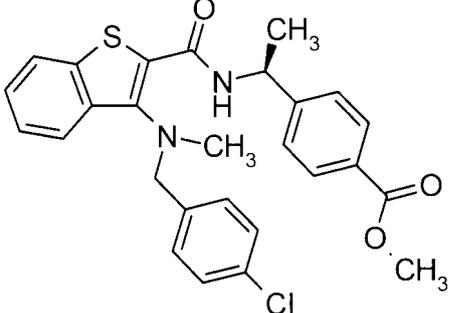
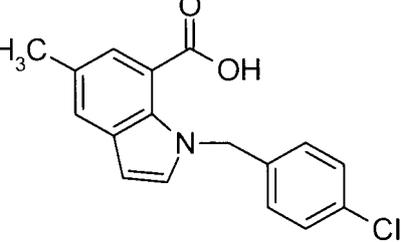
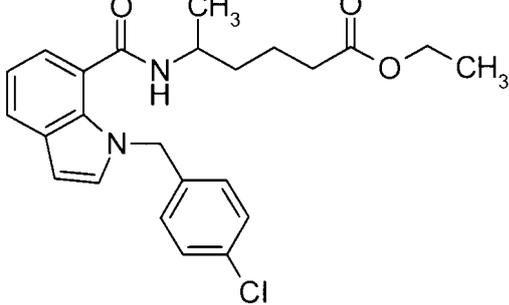
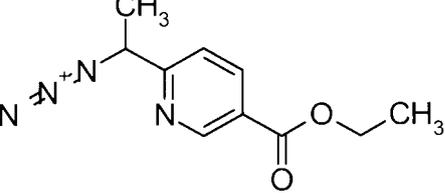
10

20

30

40

【表 2 5】

Pr	Structure
105	 <chem>CN(C)c1c2ccccc2s1C(=O)N[C@@H](C)c3ccc(OC)cc3Cc4ccc(Cl)cc4</chem>
106	 <chem>Cc1ccc(C(=O)O)c2c1n(Cc3ccc(Cl)cc3)c2</chem>
107	 <chem>CCN(C)C(=O)c1c2ccccc2n1Cc3ccc(Cl)cc3CCCCC(=O)OCC</chem>
108	 <chem>C[N+]#N[C@@H](C)c1ccn(C(=O)OCC)c1Cc2ccc(Cl)cc2</chem>

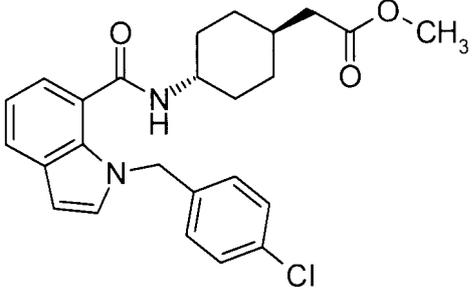
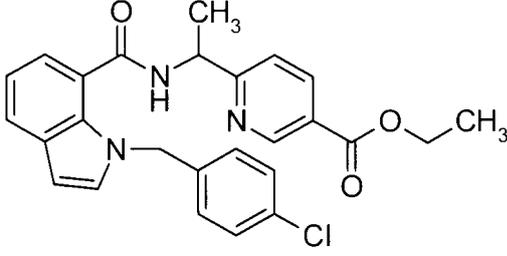
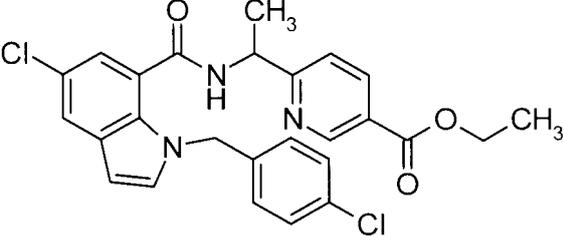
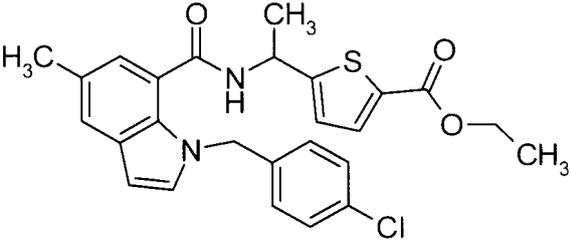
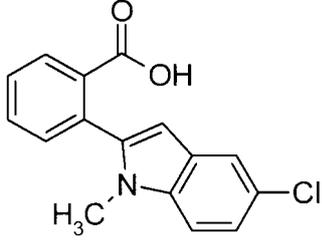
10

20

30

【 0 2 1 9 】

【表 2 6】

Pr	Structure
109	
110	
111	
112	
113	

10

20

30

40

【 0 2 2 0 】

【表 2 7】

Pr	Structure
114	
115	
116	
117	
118	

10

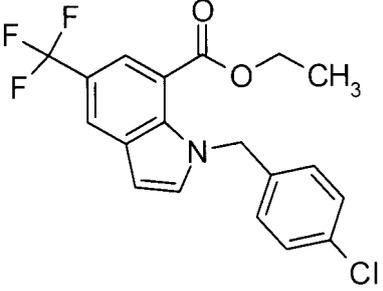
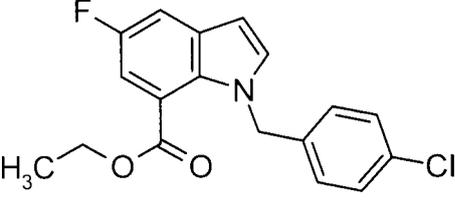
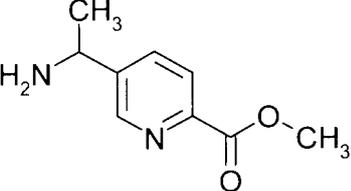
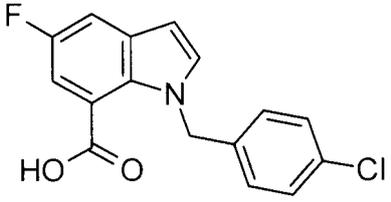
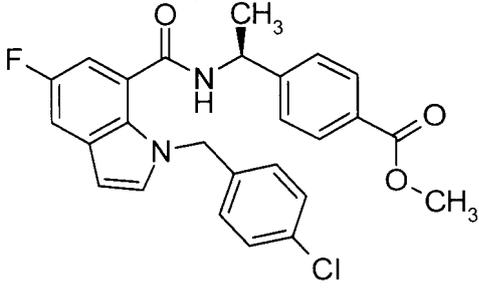
20

30

【 0 2 2 1】

40

【表 2 8】

Pr	Structure
119	
120	
121/Cl	
122	
123	

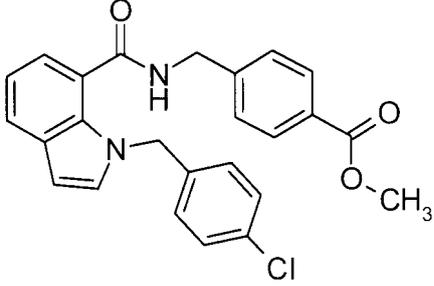
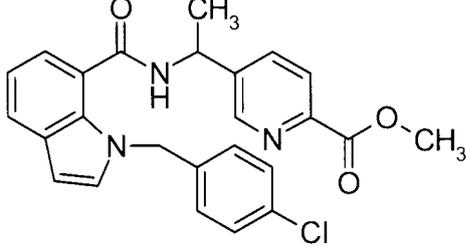
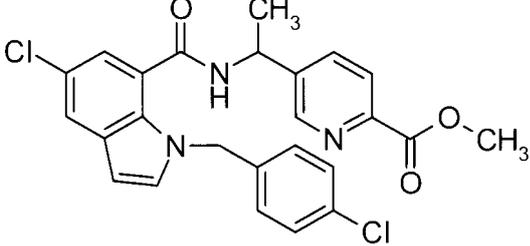
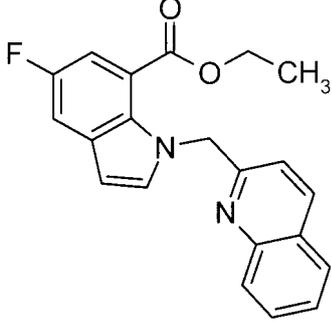
10

20

30

【 0 2 2 2 】

【表 2 9】

Pr	Structure
124	
125	
126	
127	

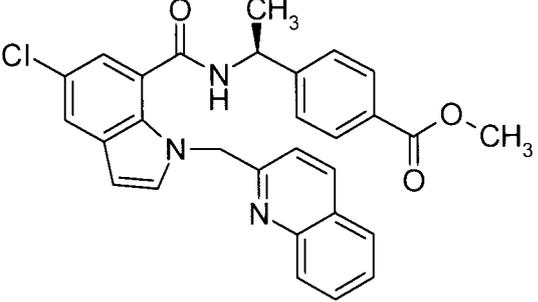
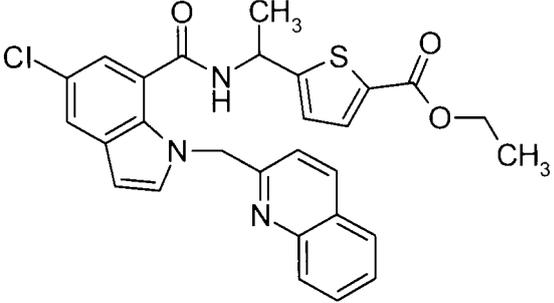
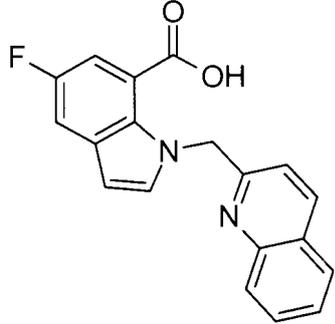
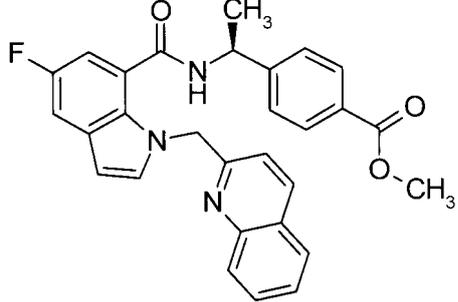
10

20

30

【 0 2 2 3 】

【表 3 0】

Pr	Structure
128	
129	
130	
131	

10

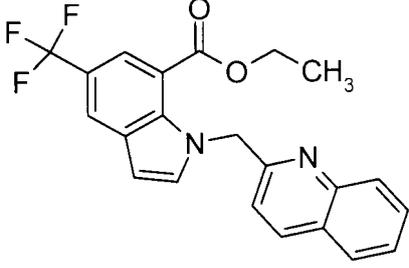
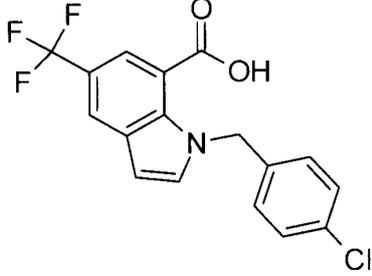
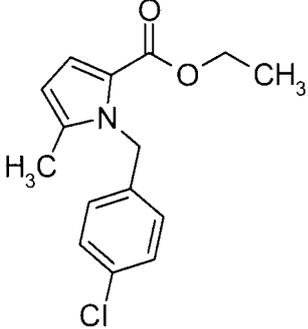
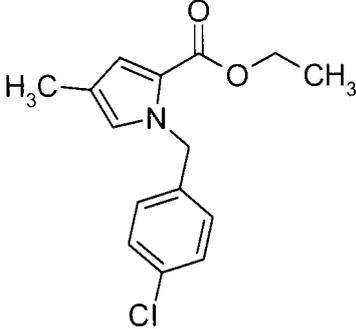
20

30

40

【 0 2 2 4 】

【表 3 1】

Pr	Structure
132	 <chem>CCOC(=O)c1c(C(F)(F)F)ccc2c1n(Cc3ccccc3n2)c3ccccc3n3</chem>
133	 <chem>OC(=O)c1c(C(F)(F)F)ccc2c1n(Cc3ccccc3n2)c4ccccc4n4</chem>
134	 <chem>CCOC(=O)c1cc(C)n(Cc2ccc(Cl)cc2)c1</chem>
135	 <chem>CCOC(=O)c1cc(C)n(Cc2ccc(Cl)cc2)c1</chem>

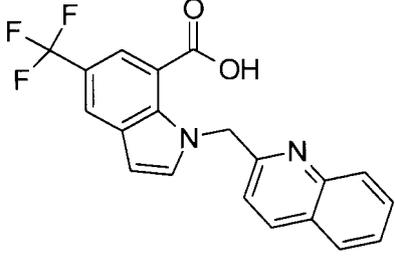
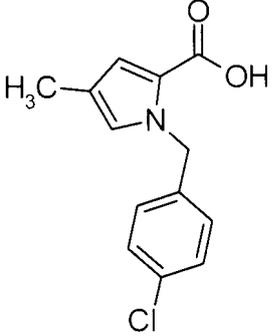
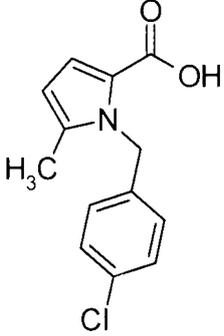
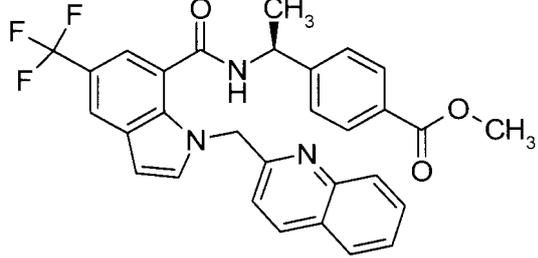
10

20

30

【 0 2 2 5 】

【表 3 2】

Pr	Structure
136	
137	
138	
139	

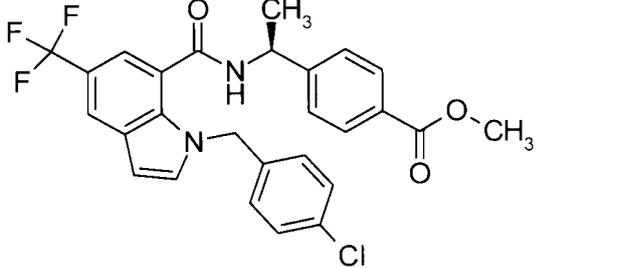
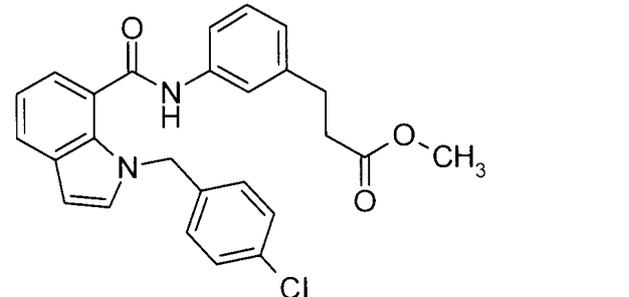
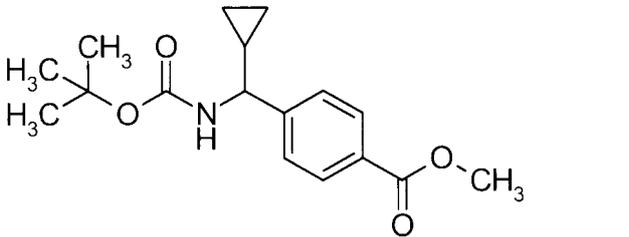
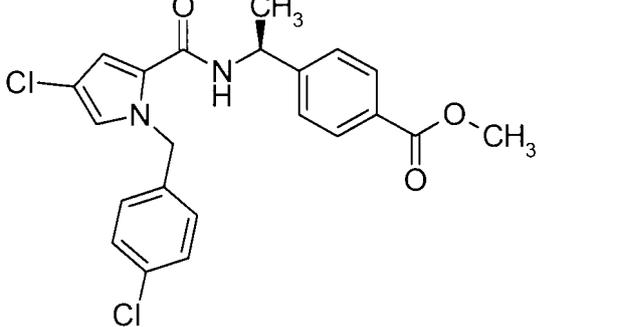
10

20

30

【 0 2 2 6 】

【表 3 3】

Pr	Structure
140	 <chem>COC(=O)C1=CC=C(C=C1)[C@H](C)NC(=O)c2c3c(nc2)C=C(C3)C(F)(F)F</chem>
141	 <chem>COC(=O)CCC1=CC=C(C=C1)NC(=O)c2c3c(nc2)C=C(C3)C(F)(F)F</chem>
142	 <chem>COC(=O)C1=CC=C(C=C1)C(C1CC1)NC(=O)C(C)C</chem>
143	 <chem>COC(=O)C1=CC=C(C=C1)[C@H](C)NC(=O)c2c(Cl)c3c(nc2)C=C(C3)C(F)(F)F</chem>

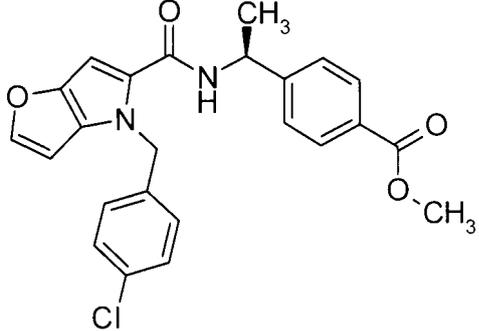
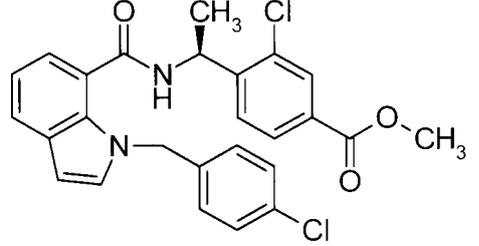
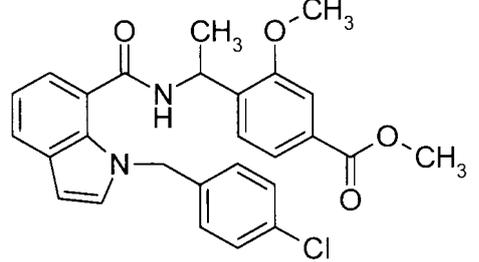
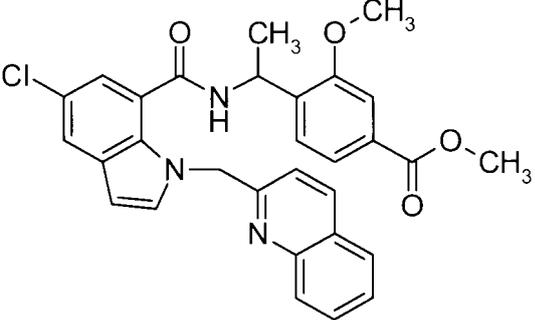
10

20

30

【 0 2 2 7 】

【表 3 4】

Pr	Structure
144	
145	
146	
147	

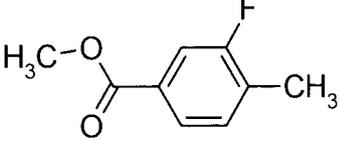
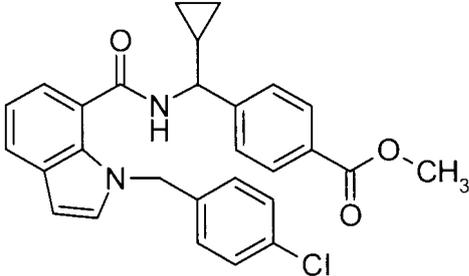
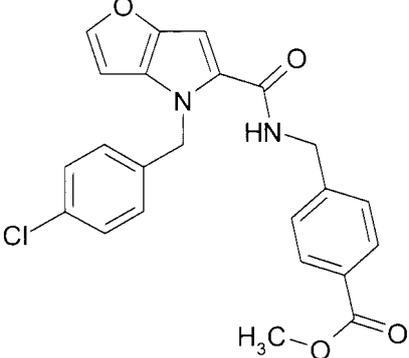
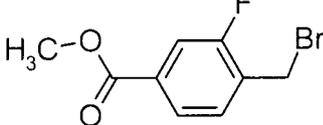
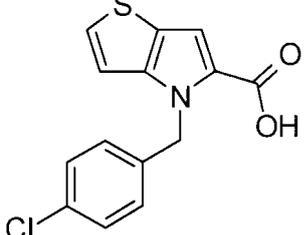
10

20

30

【 0 2 2 8 】

【表 3 5】

Pr	Structure
148	
149	
150	
151	
152	

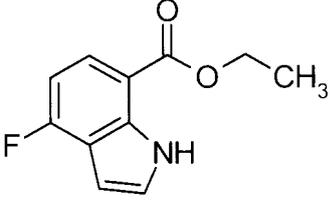
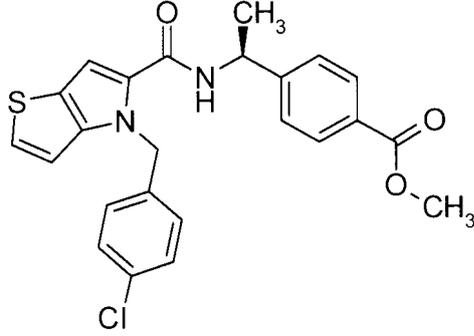
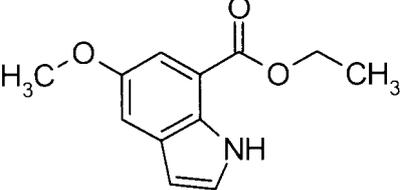
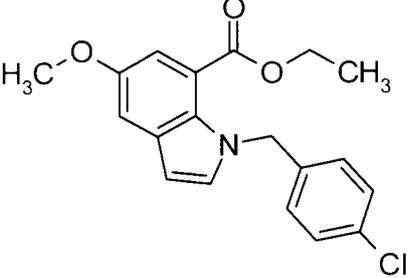
10

20

30

【 0 2 2 9 】

【表 3 6】

Pr	Structure
153	 <chem>CCOC(=O)C1=CC=C2C(=C1)N=C2F</chem>
154	 <chem>CCOC(=O)C1=CN(C1)C2=CC=C(C=C2)S3=C(C=C3)C(=O)N[C@@H](C)C4=CC=C(C=C4)C5=CC=C(C=C5)OC</chem>
155	 <chem>CCOC(=O)C1=CC=C2C(=C1)N=C2OC</chem>
156	 <chem>CCOC(=O)C1=CC=C2C(=C1)N(C2)C3=CC=C(C=C3)C4=CC=C(C=C4)OC</chem>

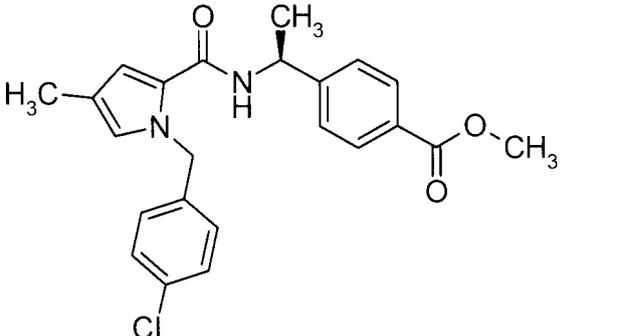
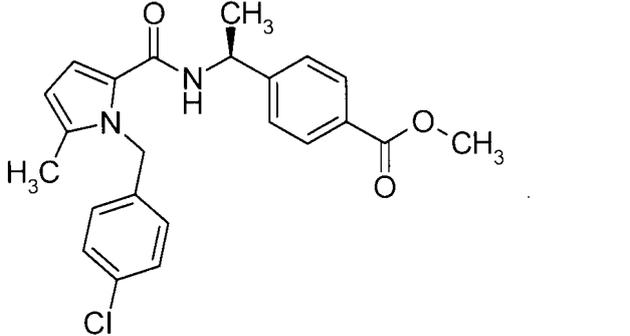
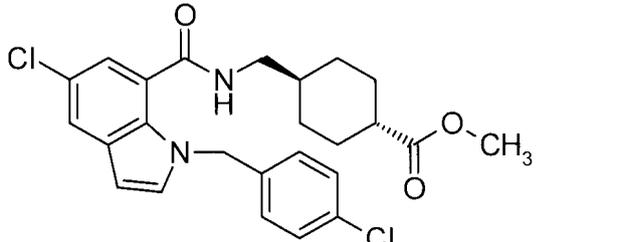
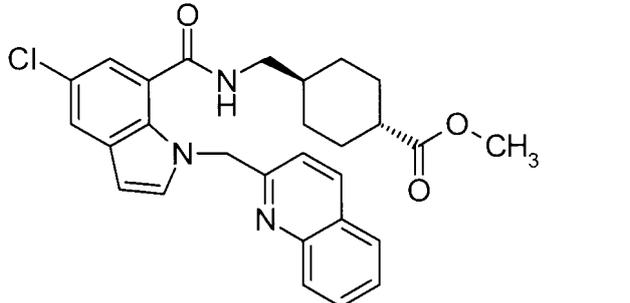
10

20

30

【 0 2 3 0 】

【表 3 7】

Pr	Structure
157	
158	
159	
160	

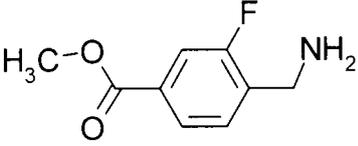
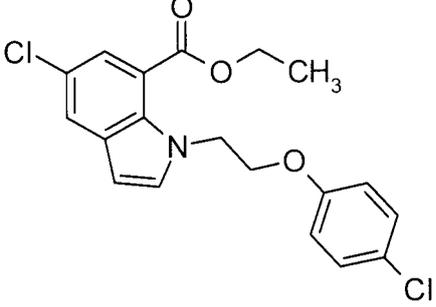
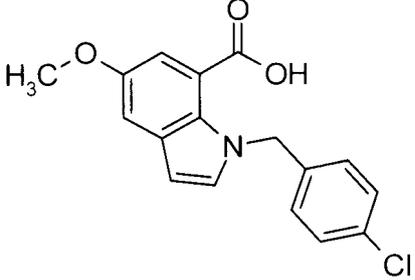
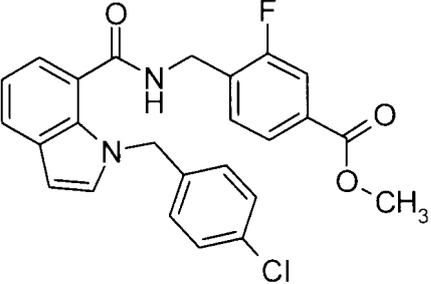
10

20

30

【 0 2 3 1 】

【表 3 8】

Pr	Structure
161/Cl	
162	
163	
164	

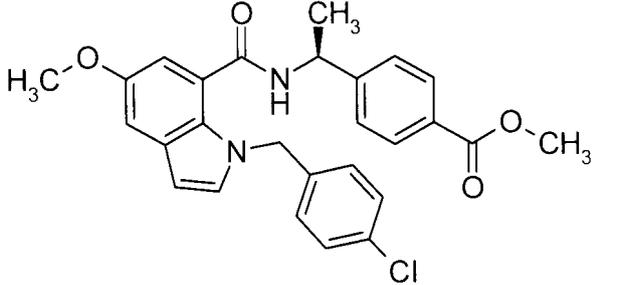
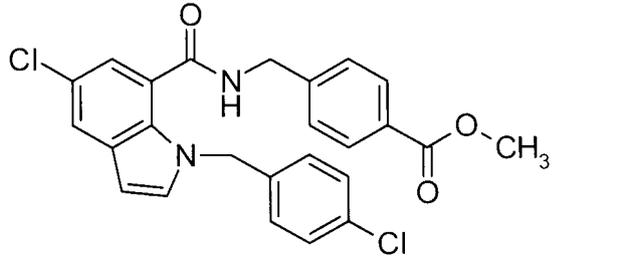
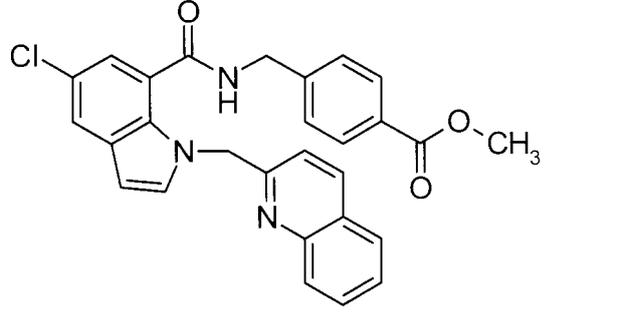
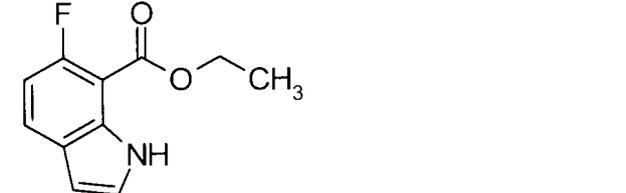
10

20

30

【 0 2 3 2 】

【表 3 9】

Pr	Structure
165	
166	
167	
168	

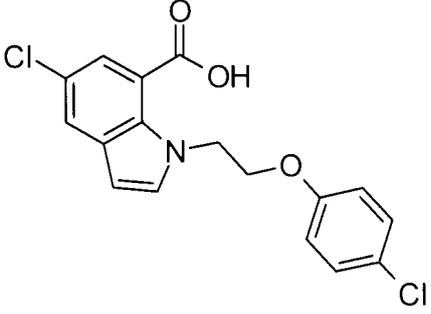
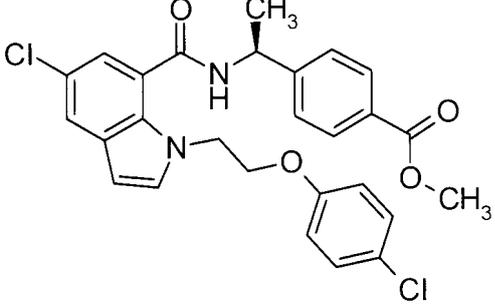
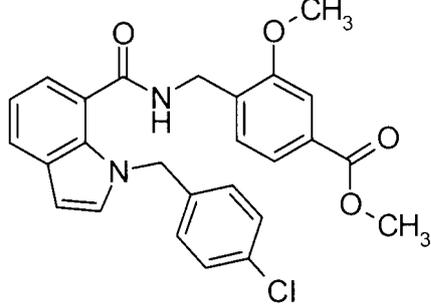
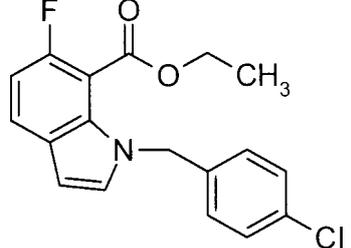
10

20

30

【 0 2 3 3 】

【表 4 0】

Pr	Structure
169	
170	
171	
172	

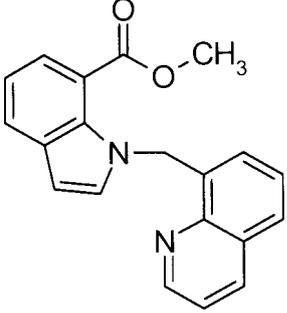
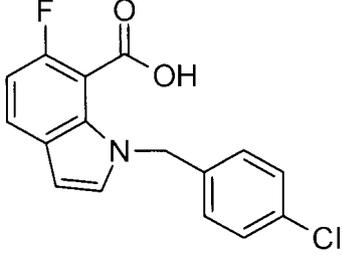
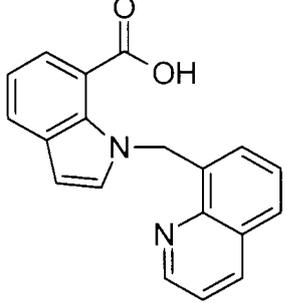
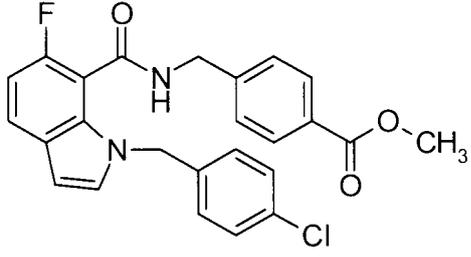
10

20

30

【 0 2 3 4 】

【表 4 1】

Pr	Structure
173	
174	
175	
176	

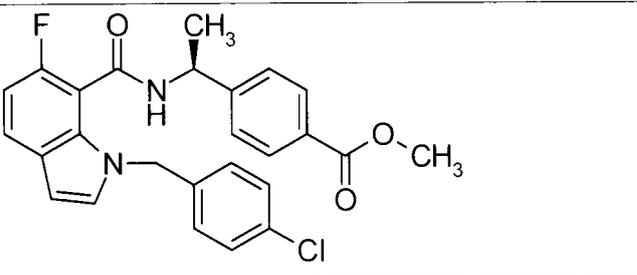
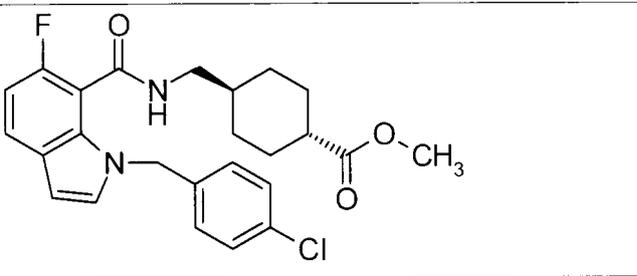
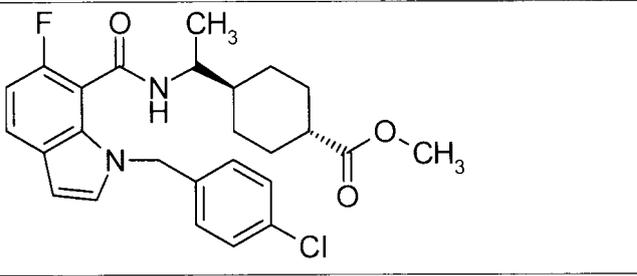
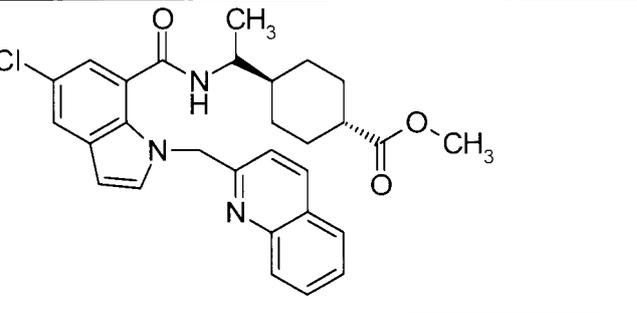
10

20

30

【 0 2 3 5 】

【表 4 2】

Pr	Structure
177	
178	
179	
180	

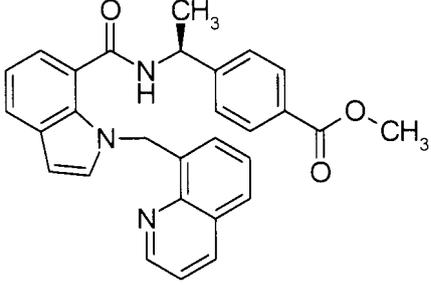
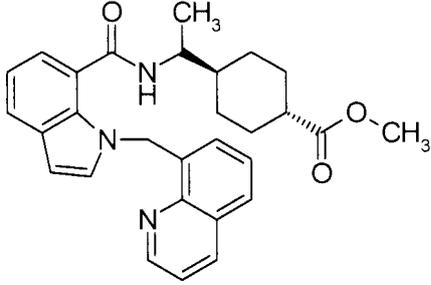
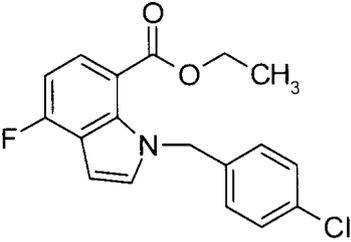
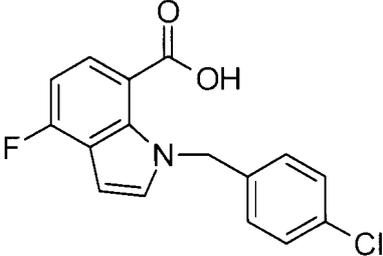
10

20

30

【 0 2 3 6 】

【表 4 3】

Pr	Structure
181	
182	
183	
184	

10

20

30

【 0 2 3 7 】

【表 4 4】

Pr	Structure
185	
186	
187/Cl	
188/Cl	
189	

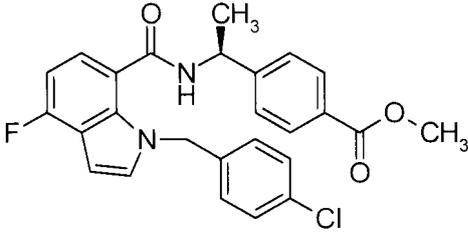
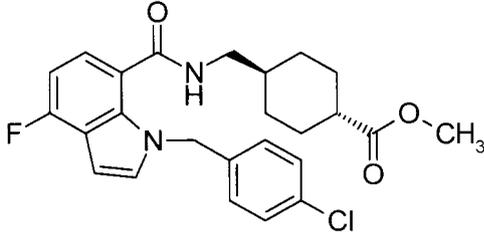
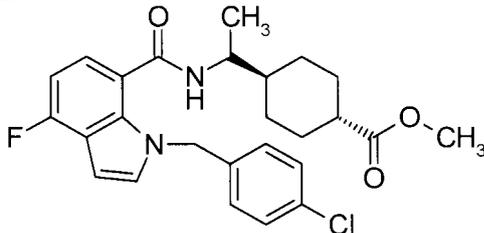
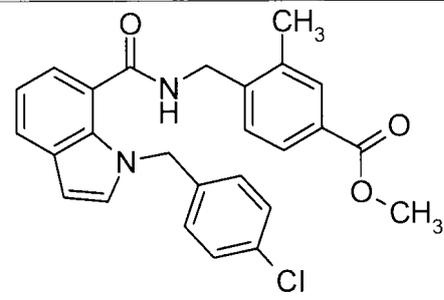
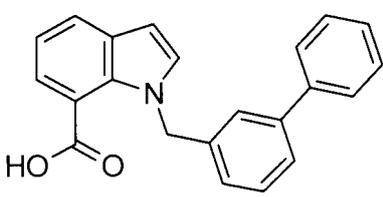
10

20

30

【 0 2 3 8 】

【表 4 5】

Pr	Structure
190	
191	
192	
193	
194	

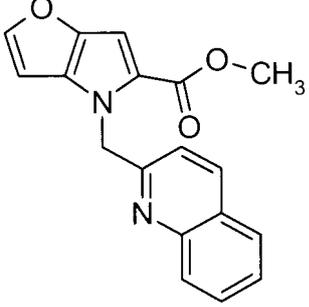
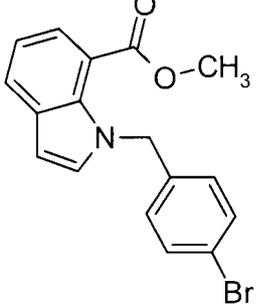
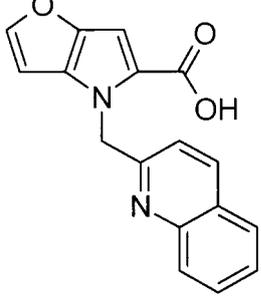
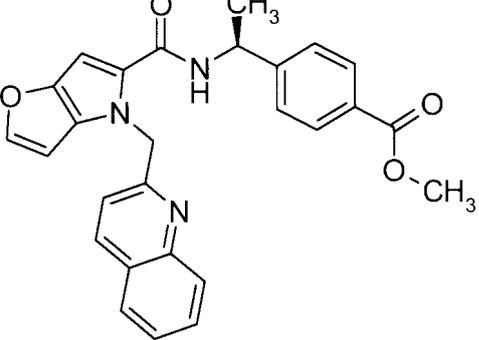
10

20

30

【 0 2 3 9 】

【表 4 6】

Pr	Structure
195	
196	
197	
198	

【 0 2 4 0 】

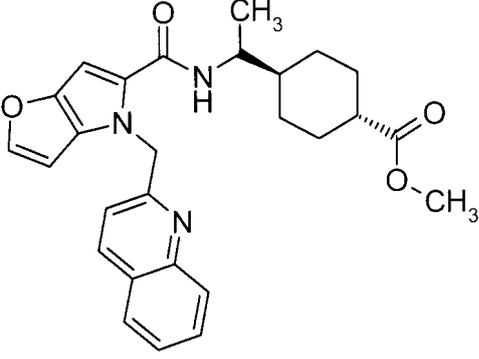
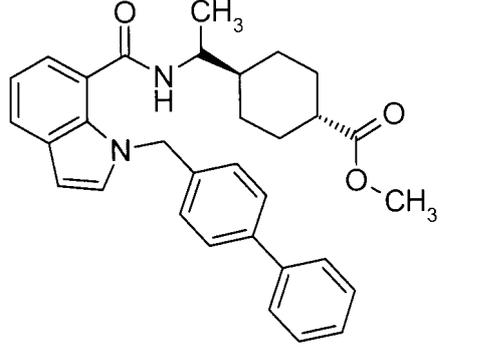
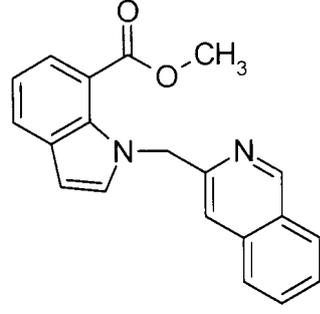
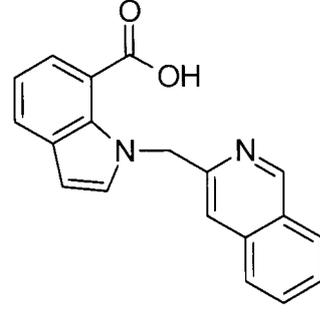
10

20

30

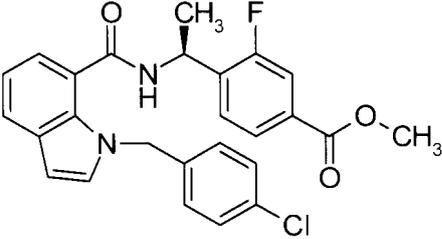
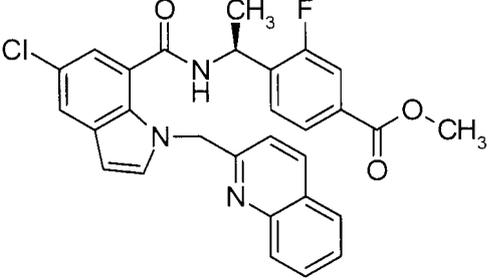
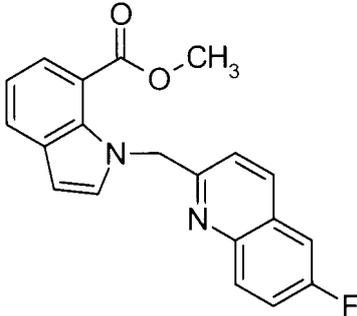
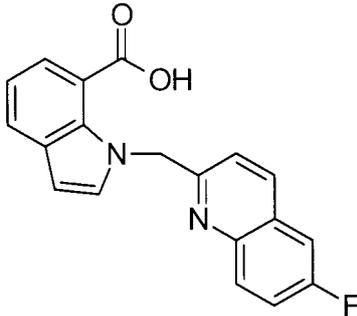
40

【表 4 7】

Pr	Structure	
199		10
200		20
201		30
202		40

【 0 2 4 1 】

【表 4 8】

Pr	Structure
203	 <chem>C[C@@H](NC(=O)c1ccc2c(c1)c[nH]2Cc3ccc(Cl)cc3)C(F)C(=O)OC</chem>
204	 <chem>C[C@@H](NC(=O)c1cc(Cl)cc2c1c[nH]2Cc3ccc4nc5ccccc5n3)C(F)C(=O)OC</chem>
205	 <chem>COC(=O)c1ccc2c(c1)c[nH]2Cc3ccc4nc5cc(F)ccc5n3</chem>
206	 <chem>OC(=O)c1ccc2c(c1)c[nH]2Cc3ccc4nc5cc(F)ccc5n3</chem>

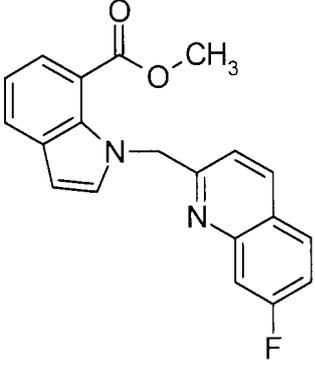
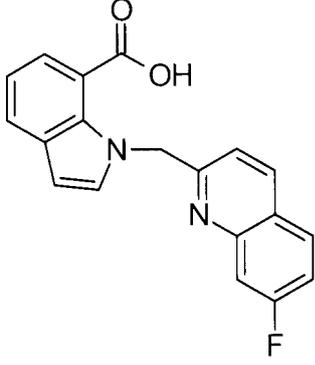
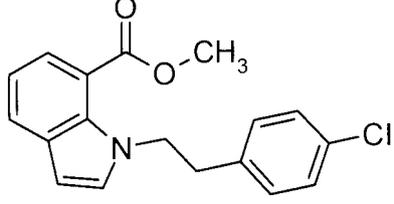
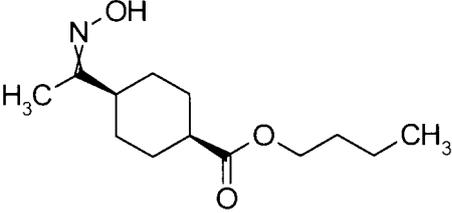
10

20

30

【 0 2 4 2 】

【表 4 9】

Pr	Structure
207	
208	
209	
210	

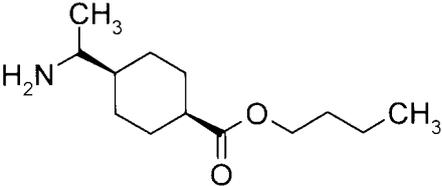
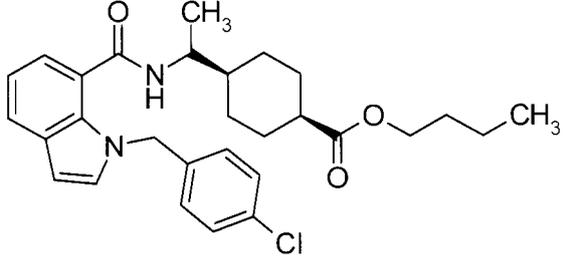
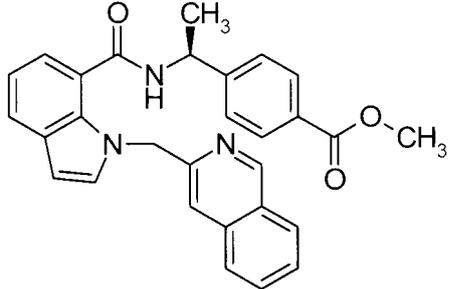
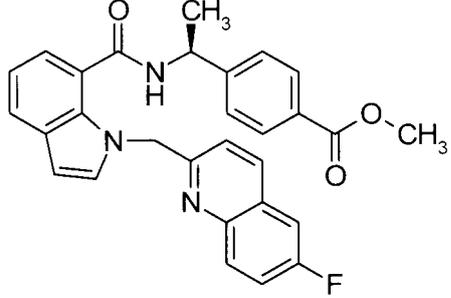
10

20

30

【 0 2 4 3 】

【表 5 0】

Pr	Structure
211/Cl	
212	
213	
214	

10

20

30

【 0 2 4 4 】

【表 5 1】

Pr	Structure
215	
216	
217	
218	

10

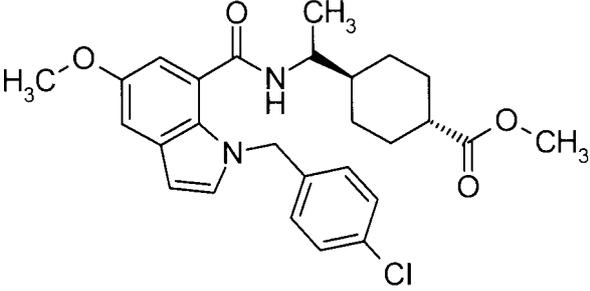
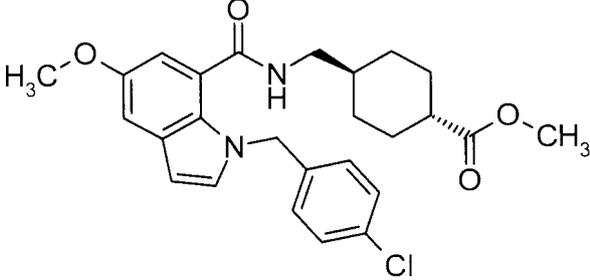
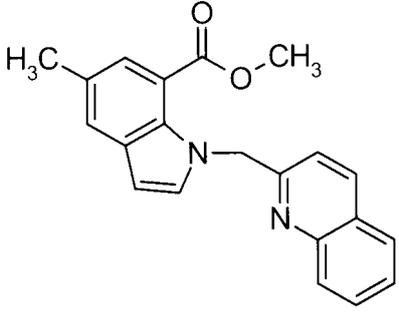
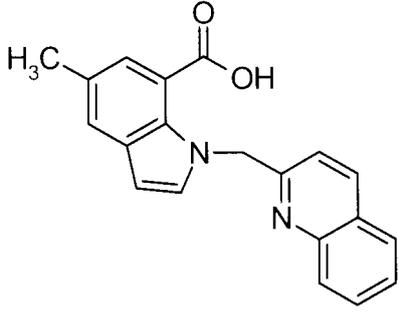
20

30

40

【 0 2 4 5 】

【表 5 2】

Pr	Structure
219	
220	
222	
223	

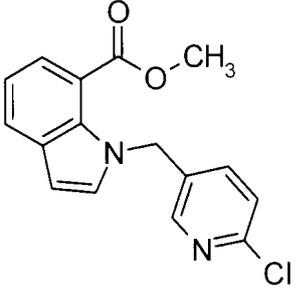
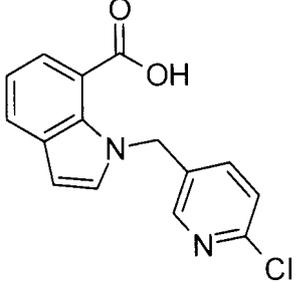
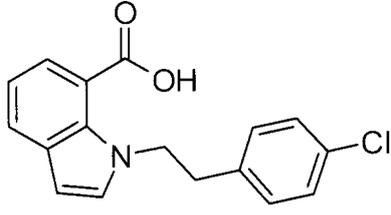
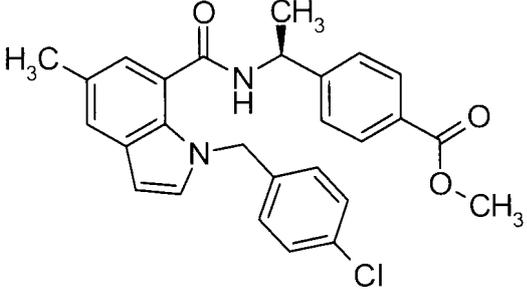
10

20

30

【 0 2 4 6 】

【表 5 3】

Pr	Structure
225	
226	
227	
228	

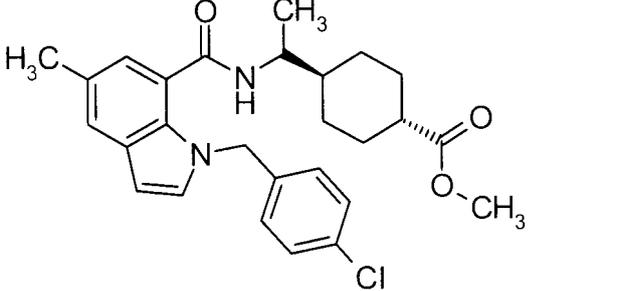
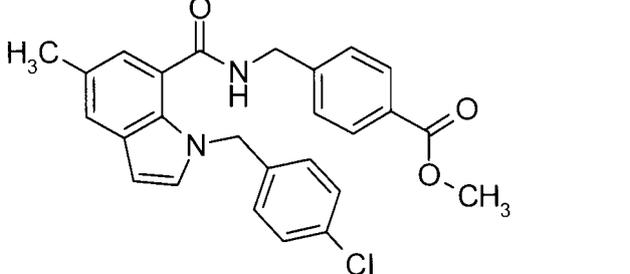
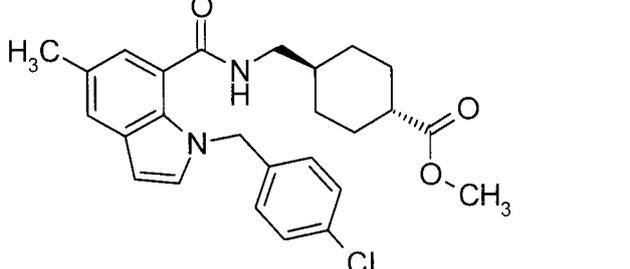
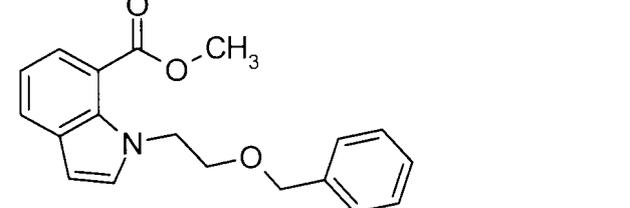
10

20

30

【 0 2 4 7 】

【表 5 4】

Pr	Structure
229	
230	
231	
232	

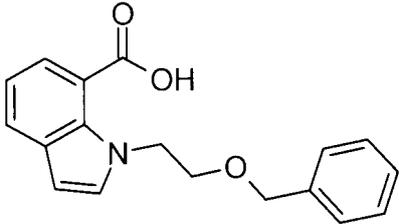
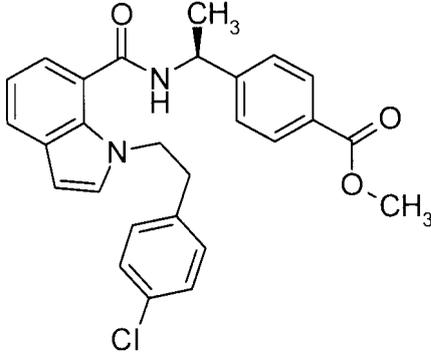
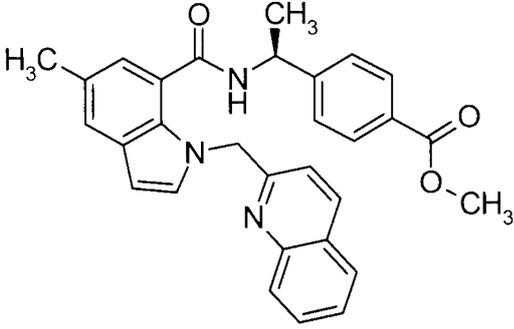
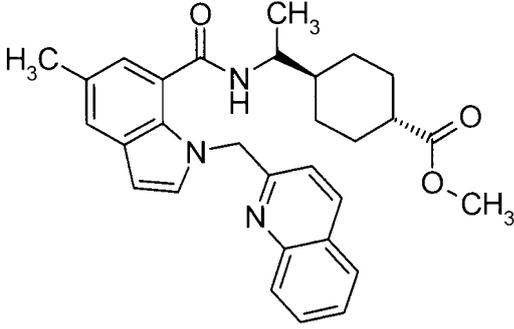
10

20

30

【 0 2 4 8 】

【表 5 5】

Pr	Structure
233	
234	
235	
236	

10

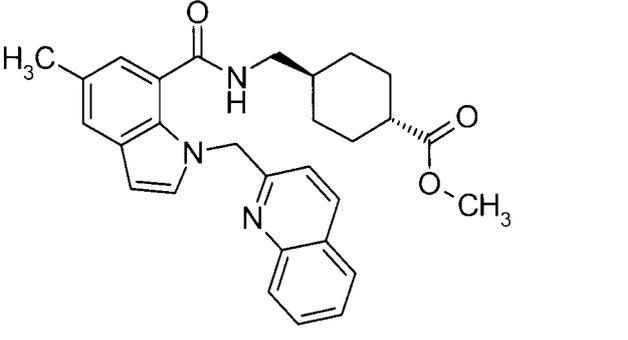
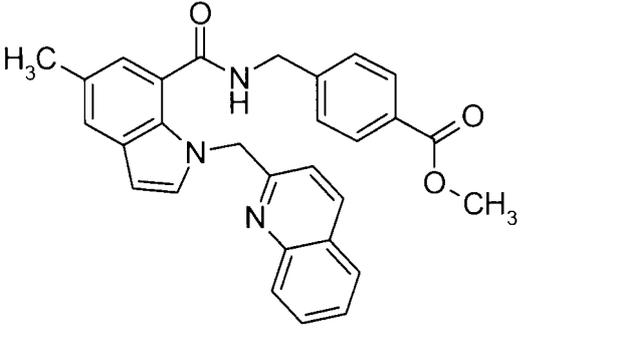
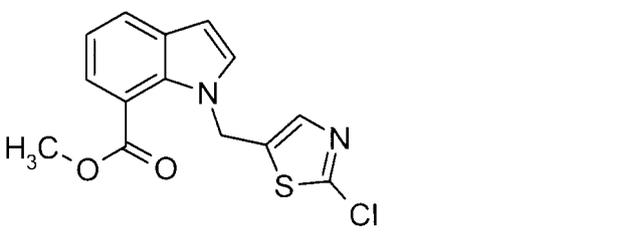
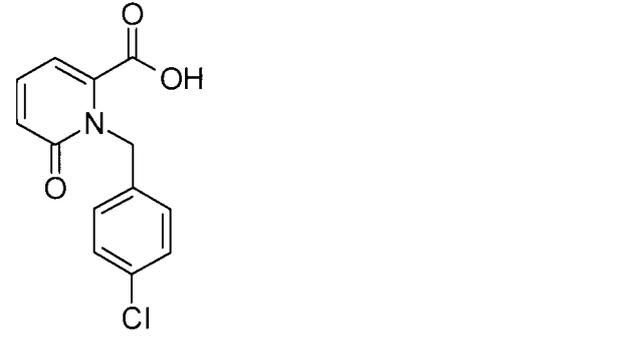
20

30

【 0 2 4 9 】

40

【表 5 6】

Pr	Structure
237	
238	
239	
240	

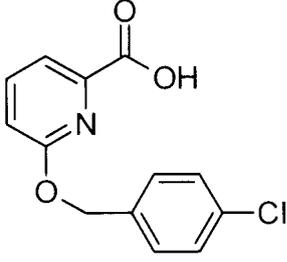
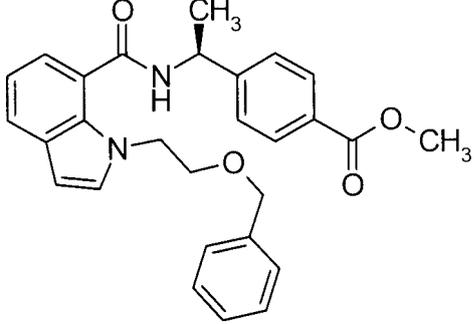
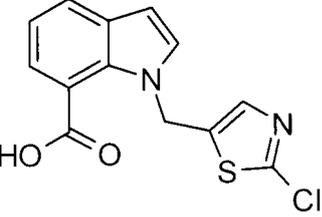
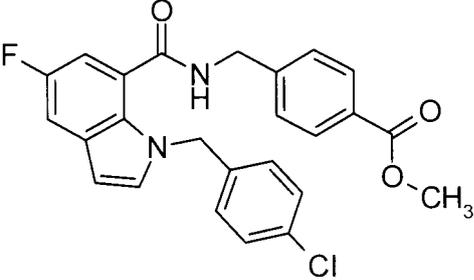
10

20

30

【 0 2 5 0 】

【表 5 7】

Pr	Structure
241	 <chem>O=C(O)c1ccncc1OCc2ccc(Cl)cc2</chem>
242	 <chem>CC[C@@H](Nc1ccc(C(=O)OC)cc1)COc2ccccc2Cn3c(F)cccc3C(=O)O</chem>
243	 <chem>OC(=O)c1c(F)cccc2[nH]c12CNc3cc(Cl)n(s3)</chem>
244	 <chem>COC(=O)c1ccc(CNc2c(F)cccc2[nH]1)cc1ccc(Cl)cc1</chem>

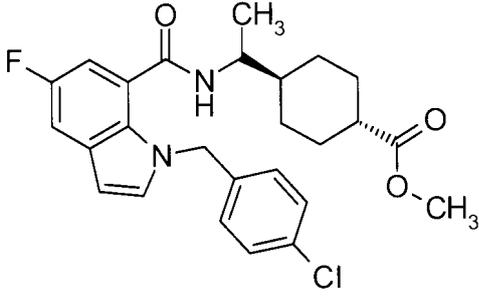
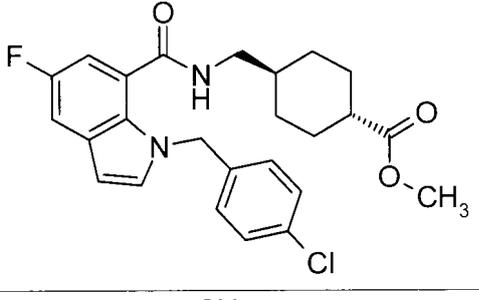
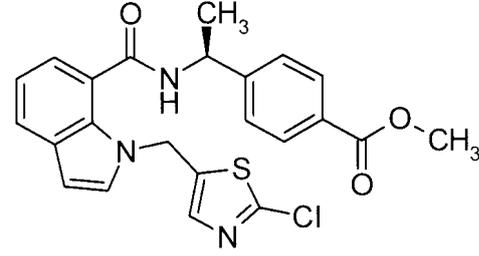
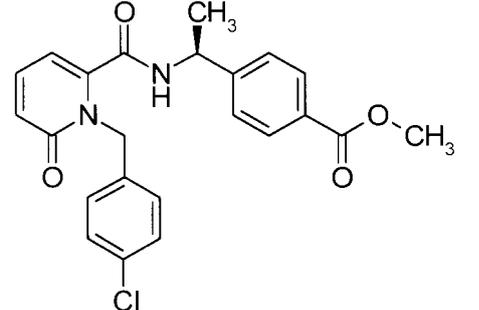
10

20

30

【 0 2 5 1 】

【表 5 8】

Pr	Structure
245	
246	
247	
248	

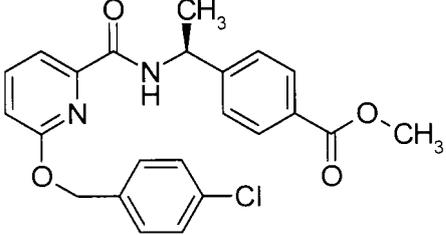
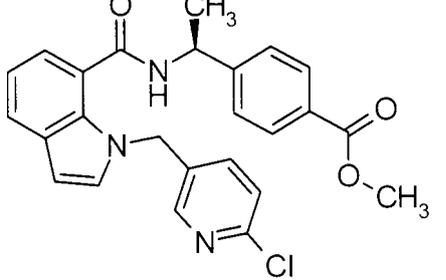
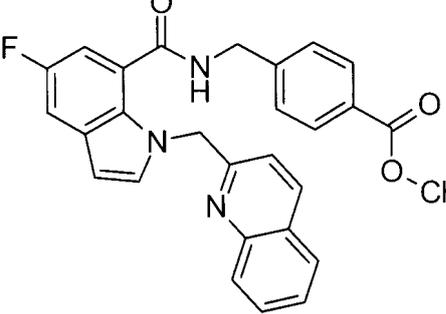
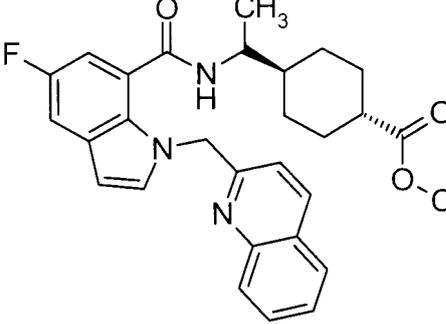
10

20

30

【 0 2 5 2 】

【表 5 9】

Pr	Structure
249	
250	
251	
252	

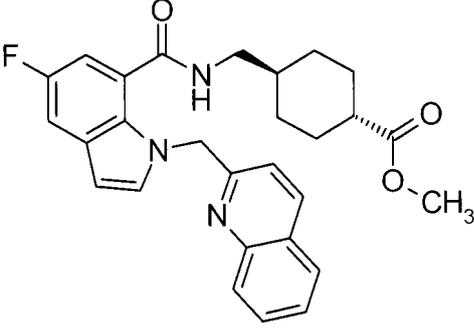
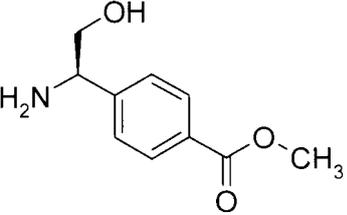
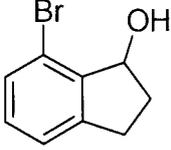
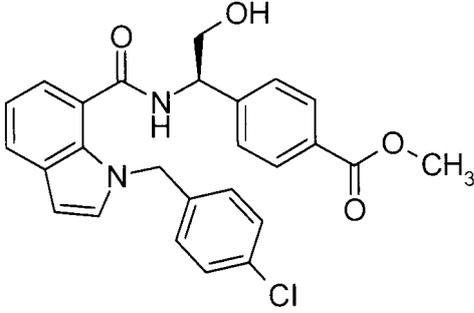
10

20

30

【 0 2 5 3 】

【表 6 0】

Pr	Structure
253	
254/Cl	
255	
256	

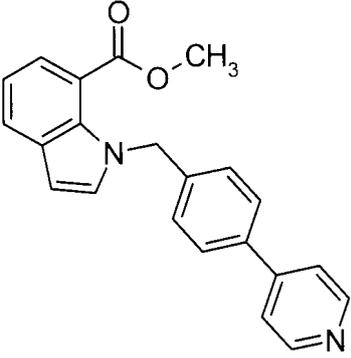
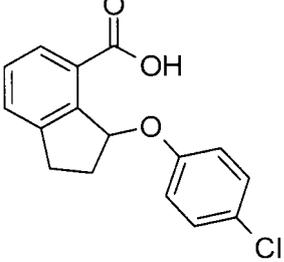
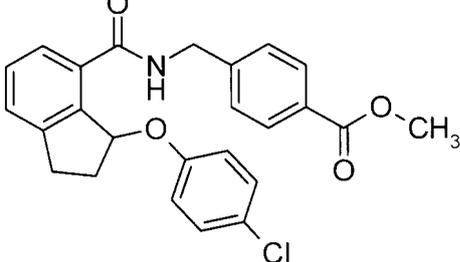
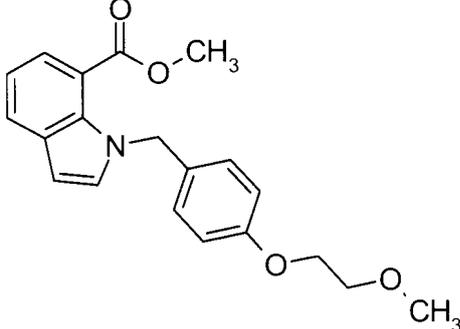
10

20

30

【 0 2 5 4 】

【表 6 1】

Pr	Structure
257	
258	
259	
260	

10

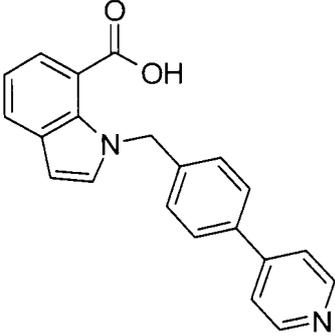
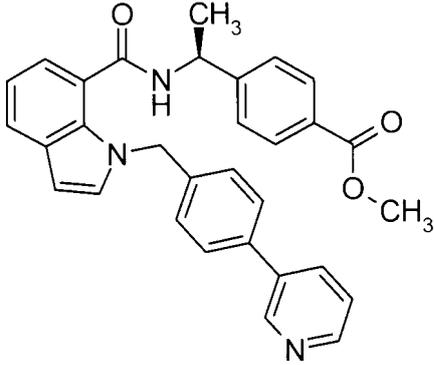
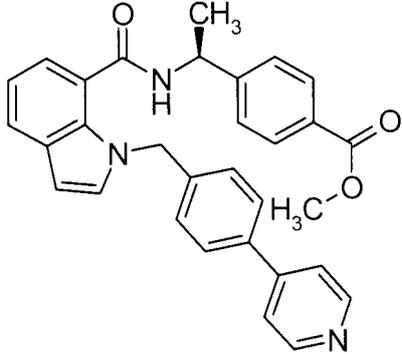
20

30

【 0 2 5 5 】

40

【表 6 2】

Pr	Structure
261	
262	
263	

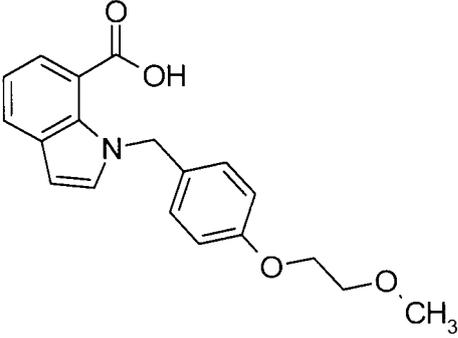
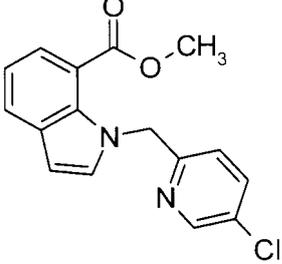
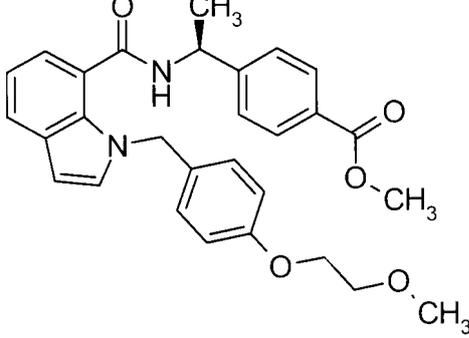
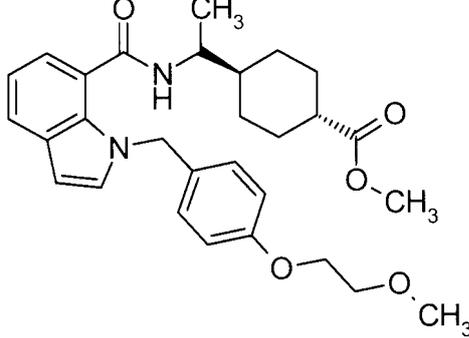
10

20

30

【 0 2 5 6 】

【表 6 3】

Pr	Structure
264	
266	
267	
268	

10

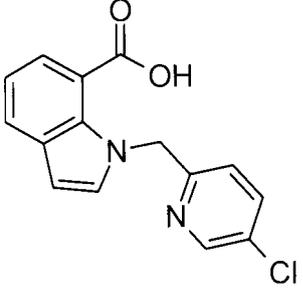
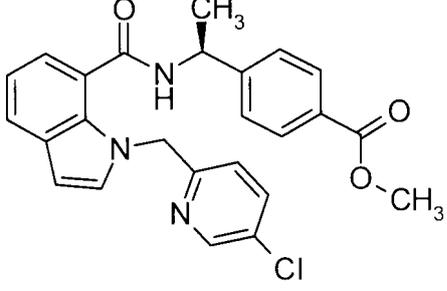
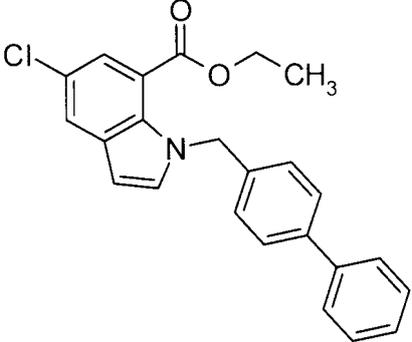
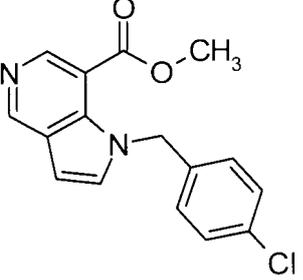
20

30

40

【 0 2 5 7 】

【表 6 4】

Pr	Structure
269	
270	
271	
272	

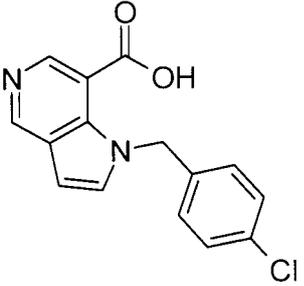
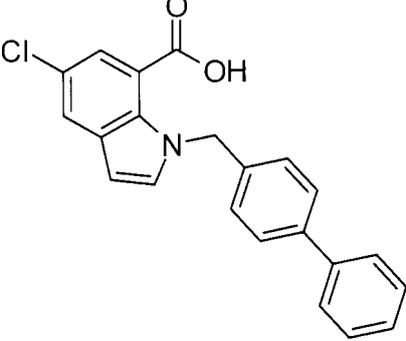
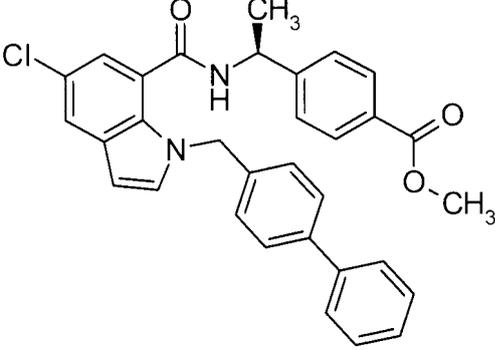
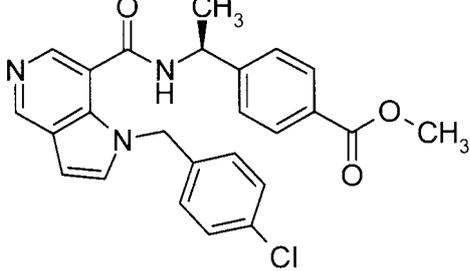
10

20

30

【 0 2 5 8 】

【表 6 5】

Pr	Structure
273	
274	
275	
276	

10

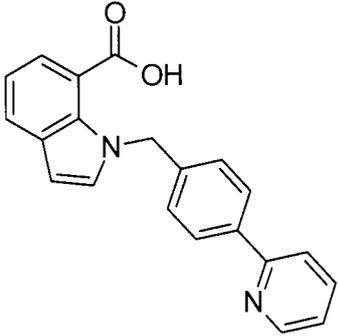
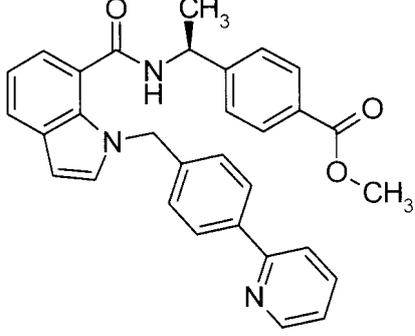
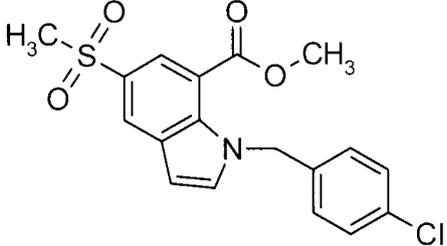
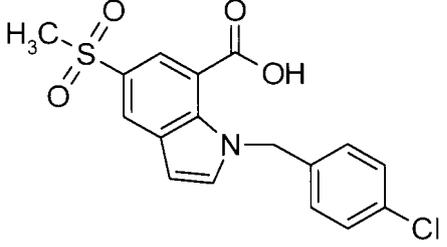
20

30

40

【 0 2 5 9 】

【表 6 6】

Pr	Structure
277	
278	
279	
280	

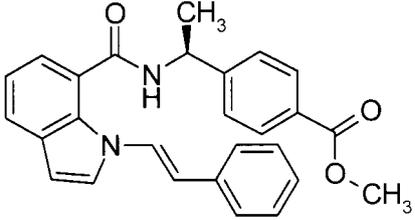
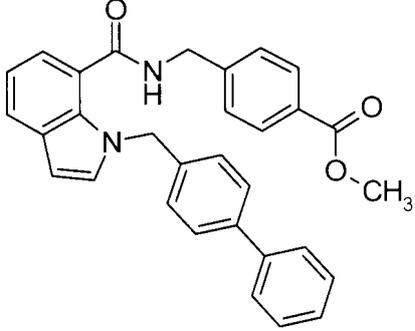
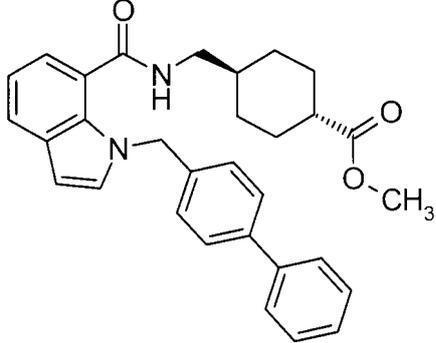
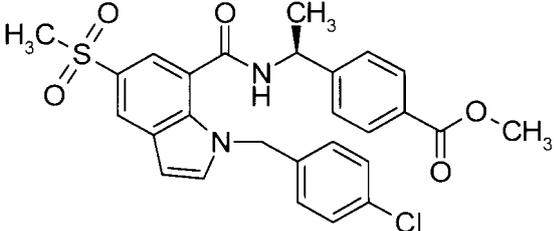
10

20

30

【 0 2 6 0 】

【表 6 7】

Pr	Structure
281	
282	
283	
284	

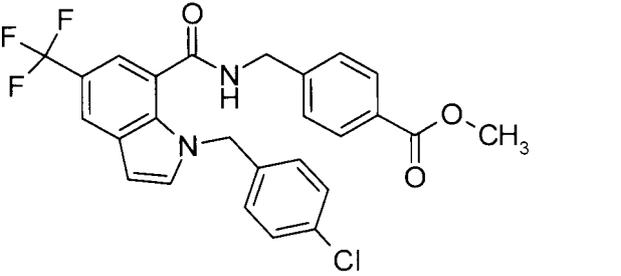
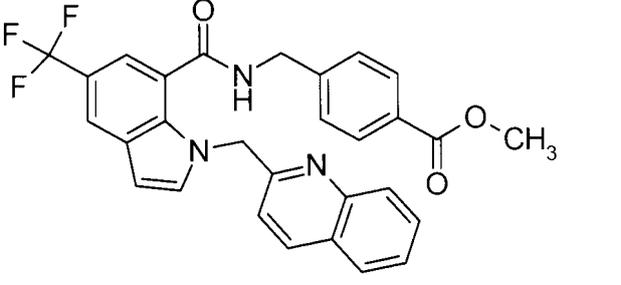
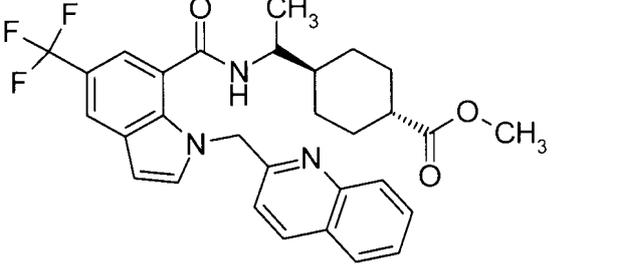
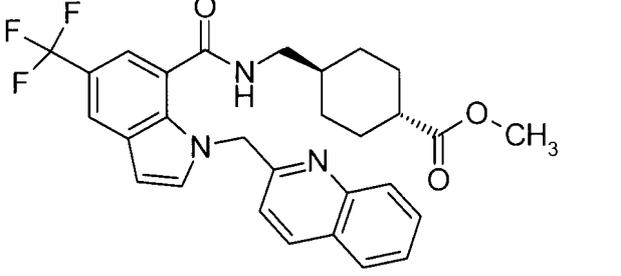
10

20

30

【 0 2 6 1 】

【表 6 8】

Pr	Structure
285	
286	
287	
288	

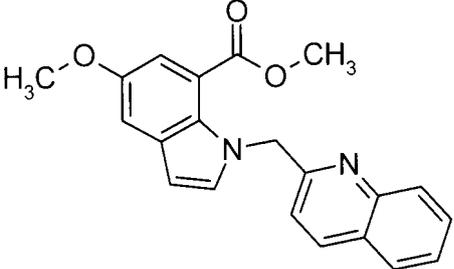
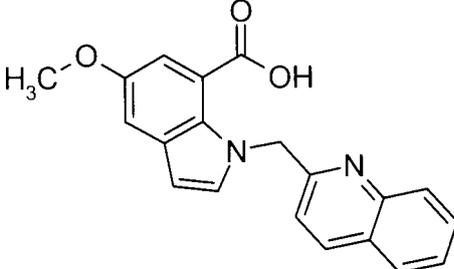
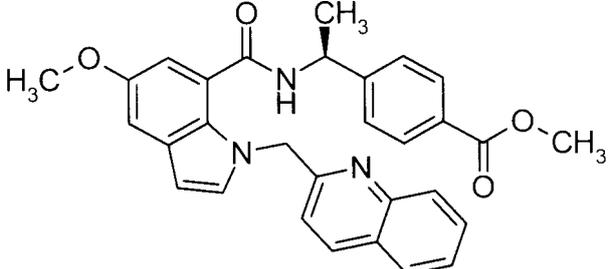
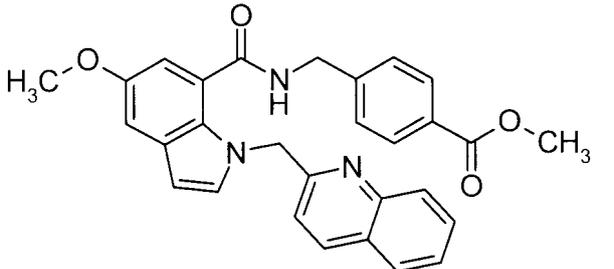
10

20

30

【 0 2 6 2 】

【表 6 9】

Pr	Structure
289	
290	
291	
292	

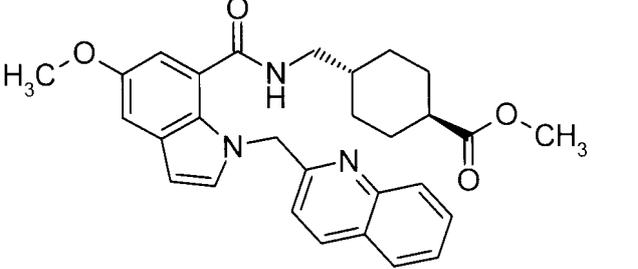
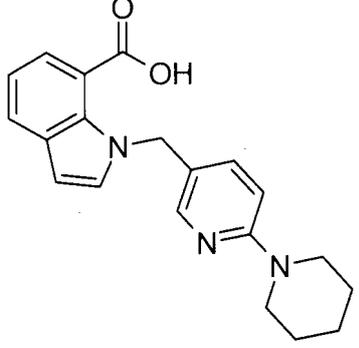
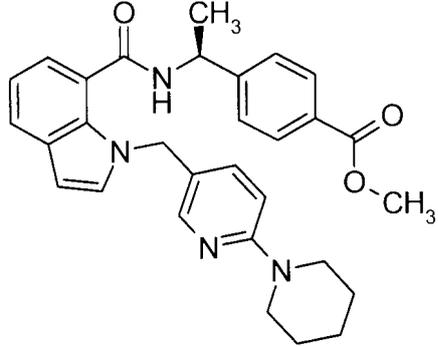
10

20

30

【 0 2 6 3 】

【表 7 0】

Pr	Structure
293	
294	
295	

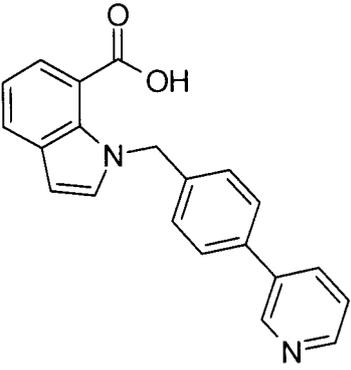
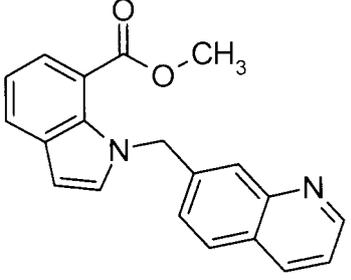
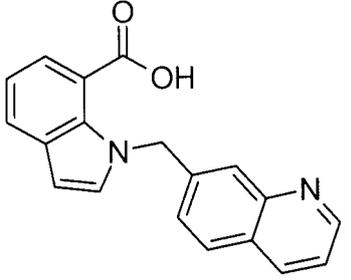
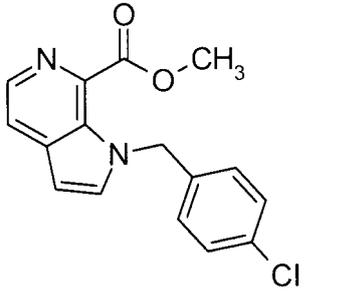
10

20

30

【 0 2 6 4 】

【表 7 1】

Pr	Structure
296	
297	
298	
299	

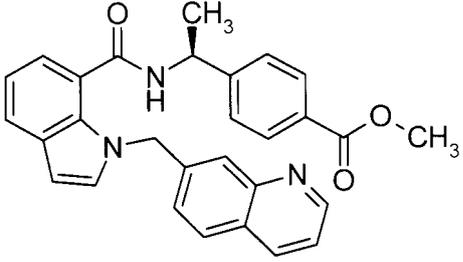
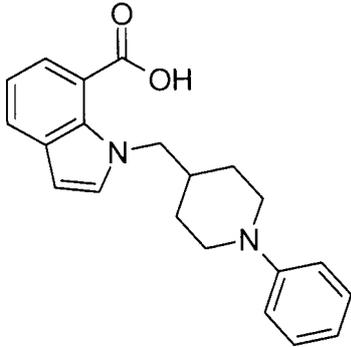
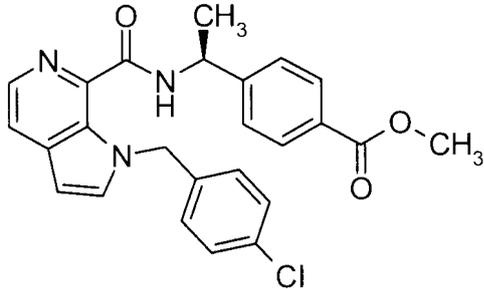
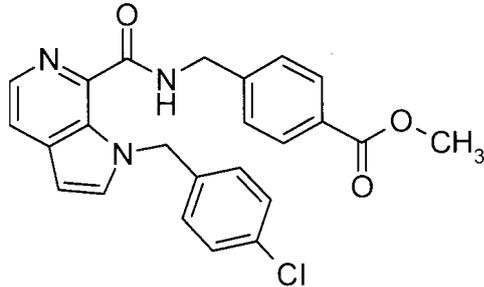
10

20

30

【 0 2 6 5 】

【表 7 2】

Pr	Structure
300	
301	
302	
303	

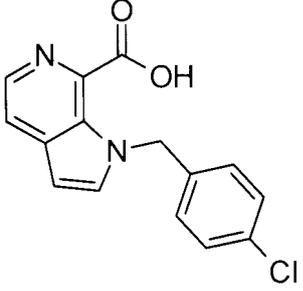
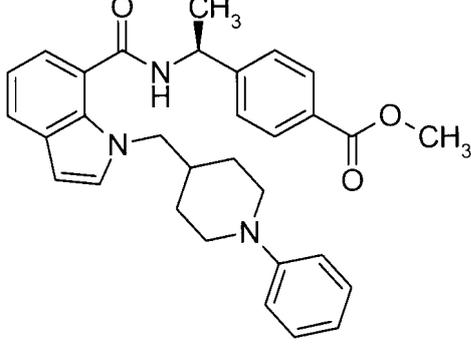
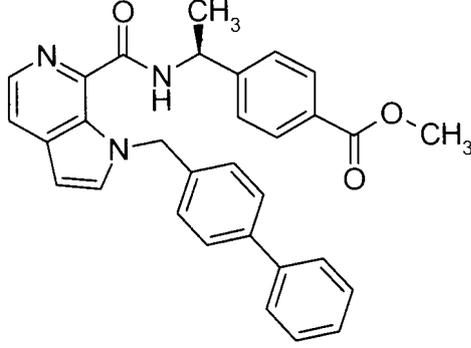
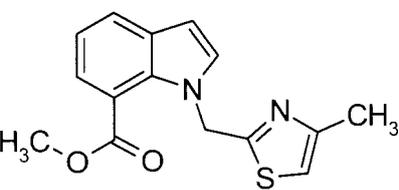
10

20

30

【 0 2 6 6 】

【表 7 3】

Pr	Structure
304	
305	
306	
307	

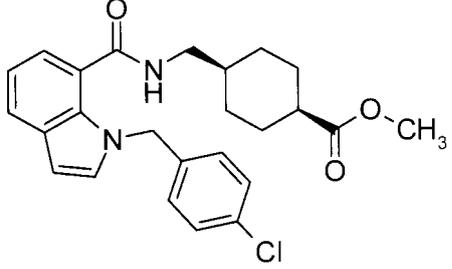
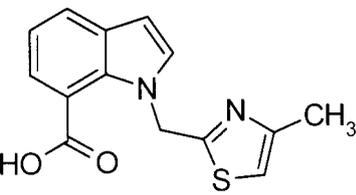
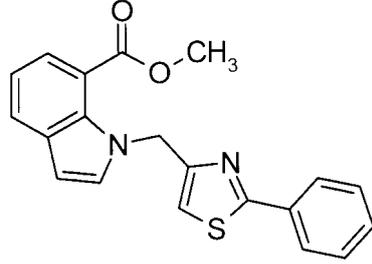
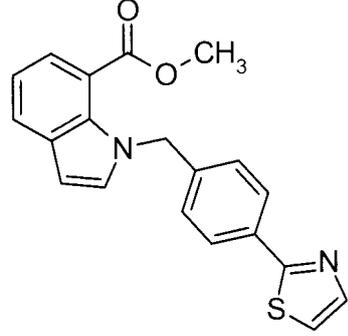
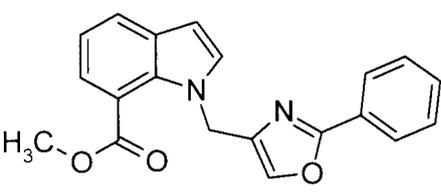
10

20

30

【 0 2 6 7 】

【表 7 4】

Pr	Structure
308	 <chem>COC(=O)C[C@H]1CCCC[C@@H]1CN(Cc2ccc(Cl)cc2)c3c[nH]c4ccccc34</chem>
309	 <chem>CC1=CN(C1Cc2c[nH]c3ccccc23)S=C</chem>
310	 <chem>COC(=O)c1c[nH]c2ccccc12CN(Cc3c[nH]c4ccccc34)S=C</chem>
311	 <chem>COC(=O)c1c[nH]c2ccccc12CN(Cc3ccc(S=C)cc3)Cc4ccccc4</chem>
312	 <chem>COC(=O)c1c[nH]c2ccccc12CN(Cc3c[nH]c4ccccc34)S=C</chem>

10

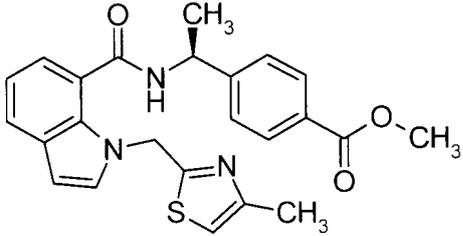
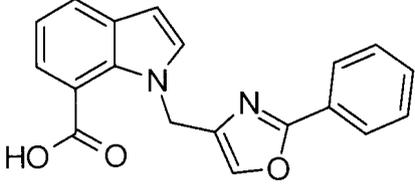
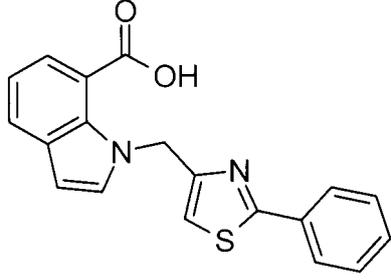
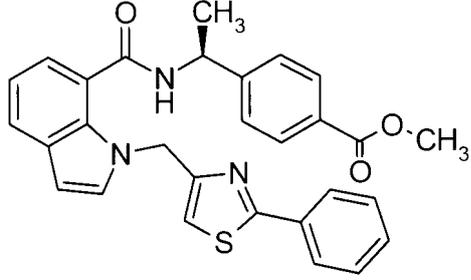
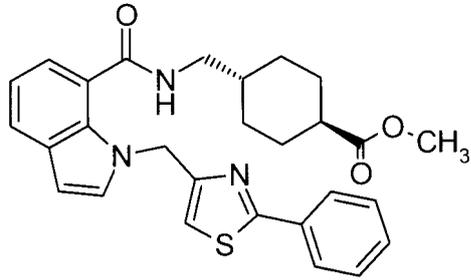
20

30

40

【 0 2 6 8 】

【表 7 5】

Pr	Structure
313	
314	
315	
316	
317	

10

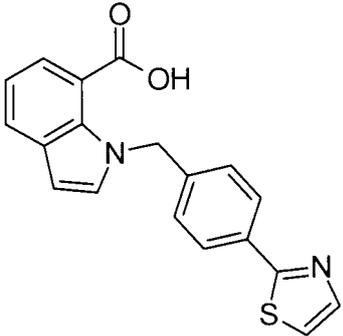
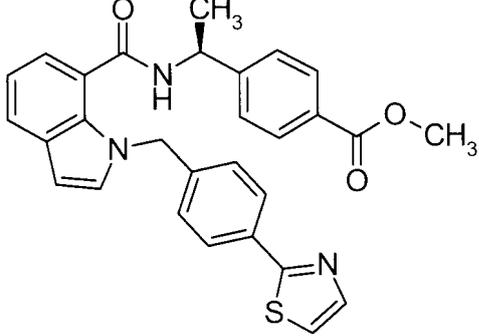
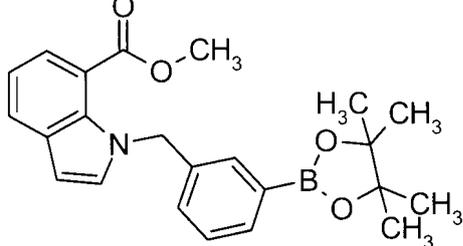
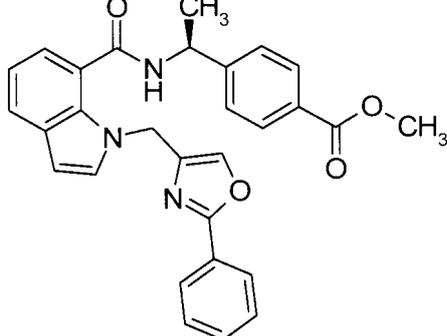
20

30

40

【 0 2 6 9 】

【表 7 6】

Pr	Structure
318	
319	
320	
321	

10

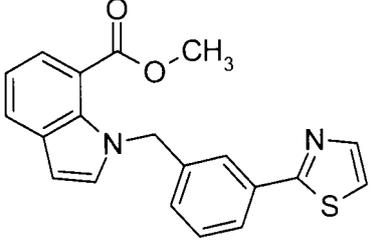
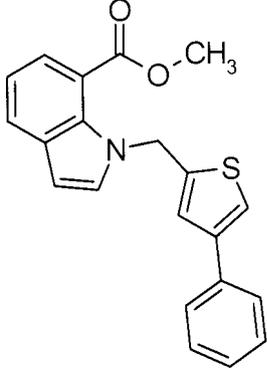
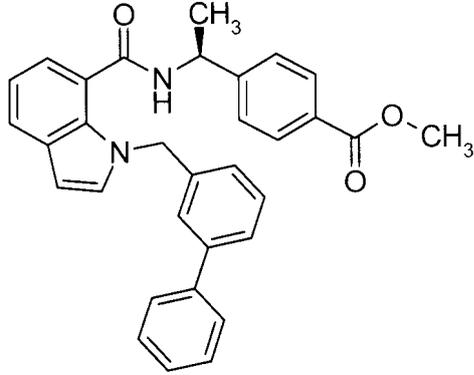
20

30

40

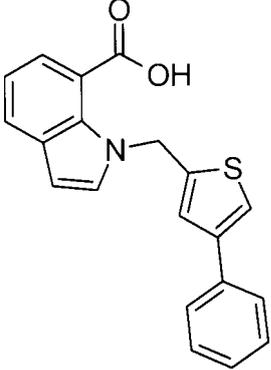
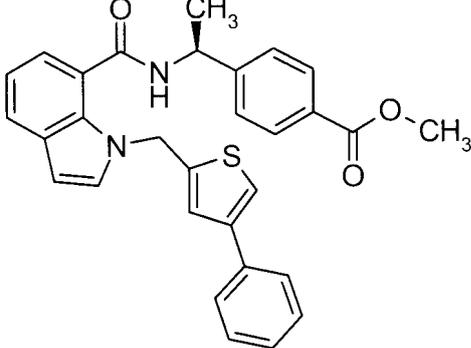
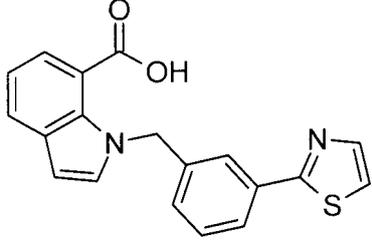
【 0 2 7 0 】

【表 7 7】

Pr	Structure	
322		10
323		20
324		30

【 0 2 7 1 】

【表 7 8】

Pr	Structure
325	
326	
327	

10

20

30

【 0 2 7 2 】

【表 7 9】

Pr	Structure
328	<p>Chemical structure 328: A benzimidazole ring system with a methyl group on the nitrogen, a benzyl group, and a 4-methoxyphenyl group.</p>
329	<p>Chemical structure 329: A benzimidazole ring system with a methyl ester group, a benzyl group, and a piperidine ring substituted with a tert-butyl ester.</p>
330	<p>Chemical structure 330: A brominated pyrazole ring system with a methyl ester group, a benzyl group, and a 4-chlorophenyl group.</p>

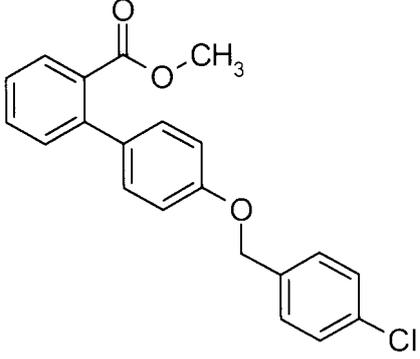
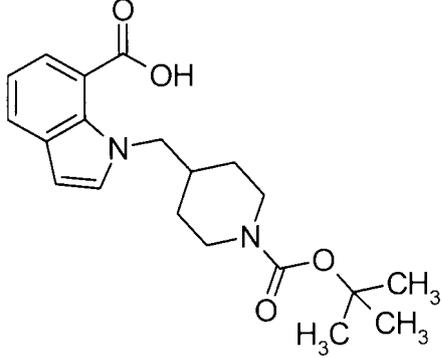
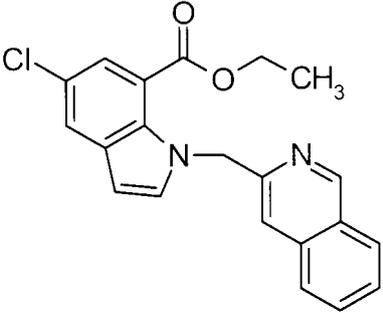
10

20

30

【 0 2 7 3 】

【表 8 0】

Pr	Structure
331	 <chem>COC(=O)c1ccccc1-c2ccc(OCC3=CC=C(Cl)C=C3)cc2</chem>
332	 <chem>CC1(C)OC(=O)N1CC2=CN3C=CC=C3C2=O</chem>
333	 <chem>CCOC(=O)c1c(Cl)ccc2c1cnc2CN3C=CN=C4C=CC=CC34</chem>

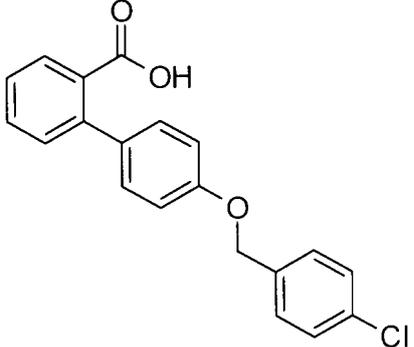
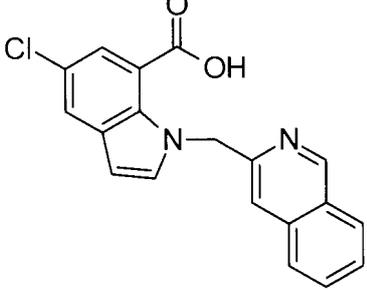
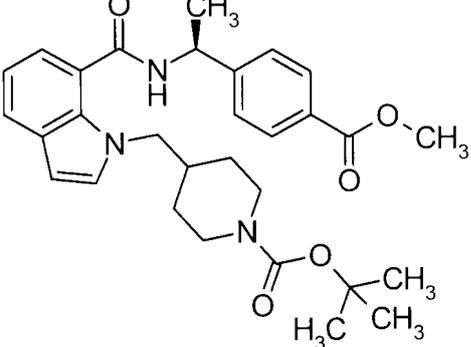
10

20

30

【 0 2 7 4 】

【表 8 1】

Pr	Structure
334	 <chem>Clc1ccc(COC2=CC=C(C(=O)O)C2)cc1</chem>
335	 <chem>Clc1ccc2c(c1)c(c[nH]2)C(=O)OCC3=CN=C4C=CC=CC34</chem>
336	 <chem>CC(C)(C)OC(=O)N1CCN(CC1Cc2c[nH]c3ccccc23)C(C)C4=CC=C(OC)C=C4</chem>

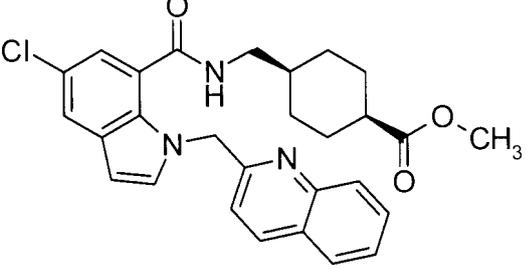
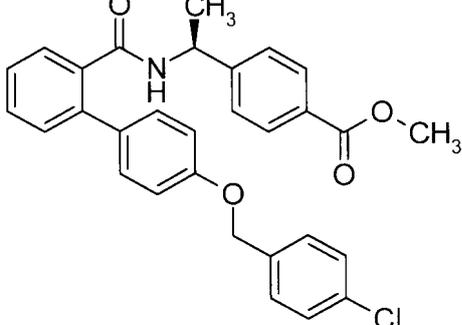
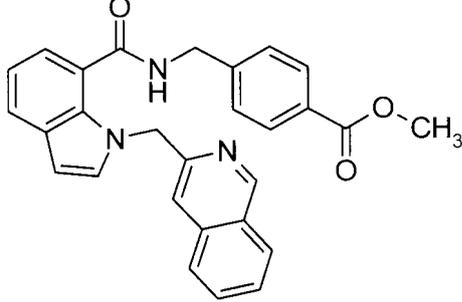
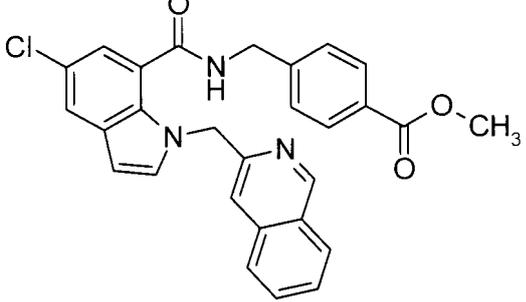
10

20

30

【 0 2 7 5 】

【表 8 2】

Pr	Structure
337	
338	
339	
340	

10

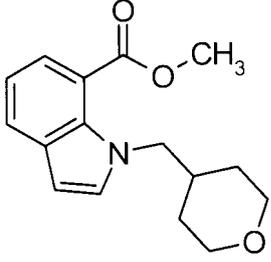
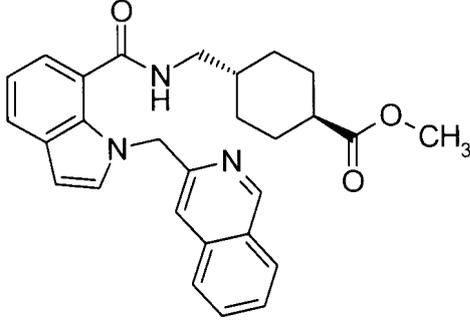
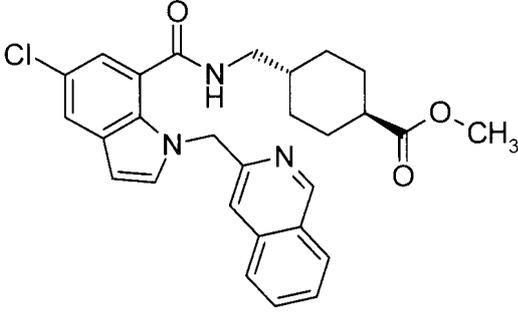
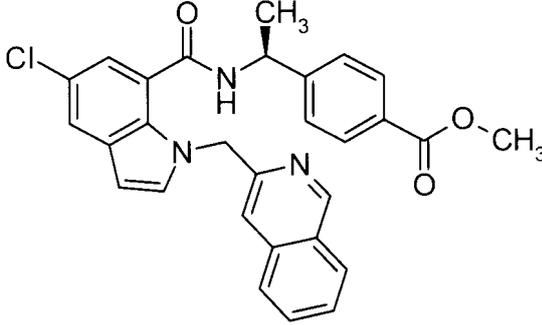
20

30

【 0 2 7 6 】

40

【表 8 3】

Pr	Structure
341	
342	
343	
344	

10

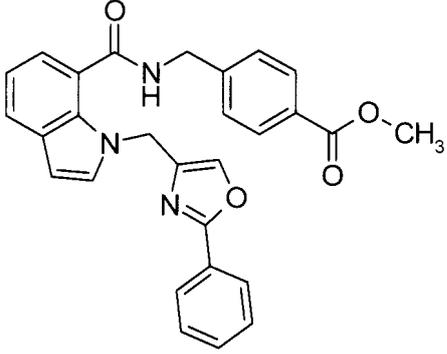
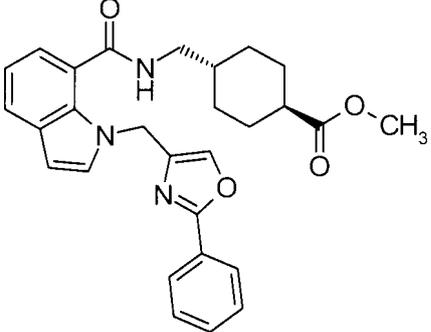
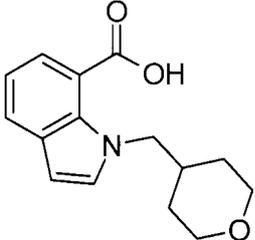
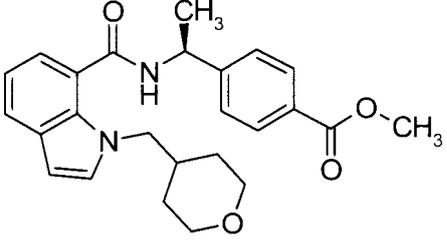
20

30

【 0 2 7 7 】

40

【表 8 4】

Pr	Structure
345	
346	
347	
348	

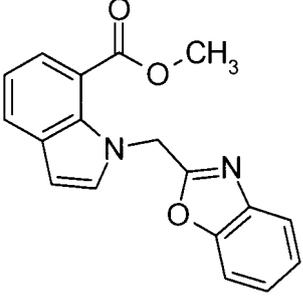
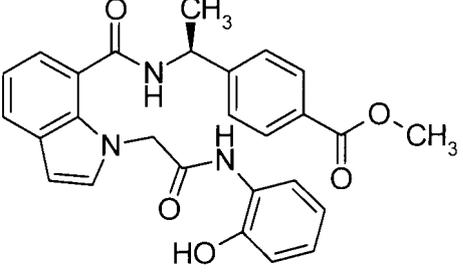
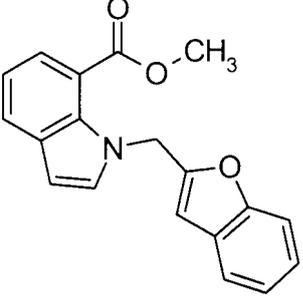
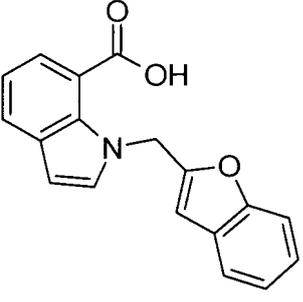
10

20

30

【 0 2 7 8 】

【表 8 5】

Pr	Structure
349	
350	
351	
352	

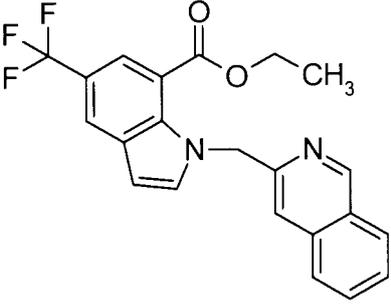
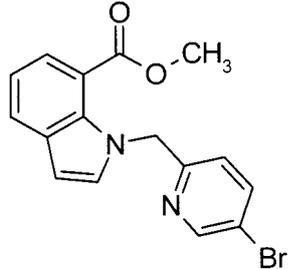
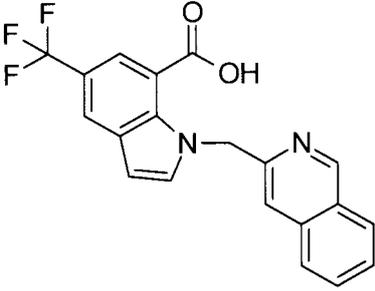
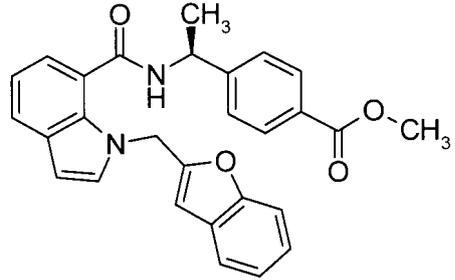
10

20

30

【 0 2 7 9 】

【表 8 6】

Pr	Structure
353	
354	
355	
356	

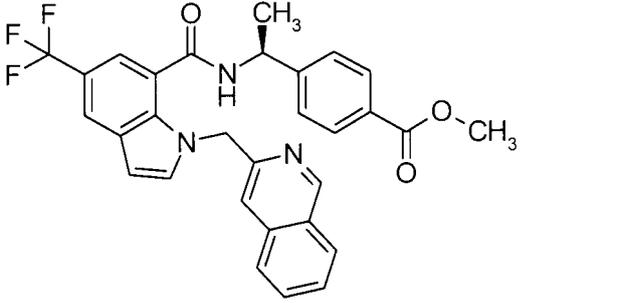
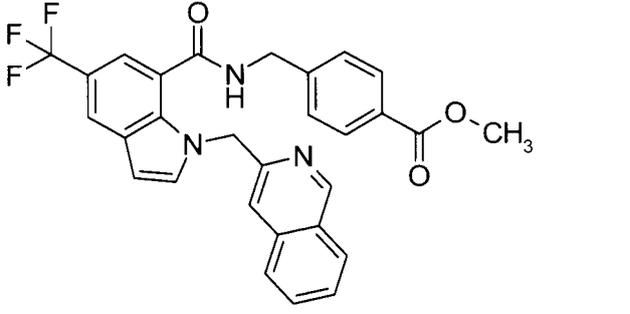
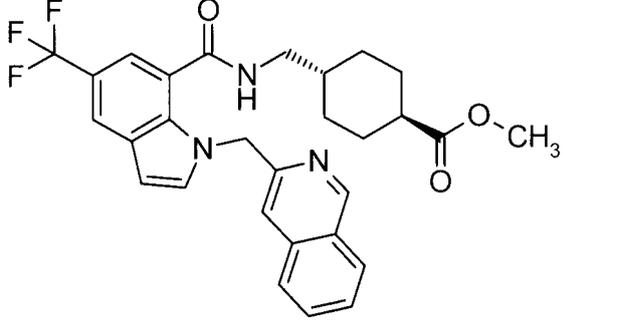
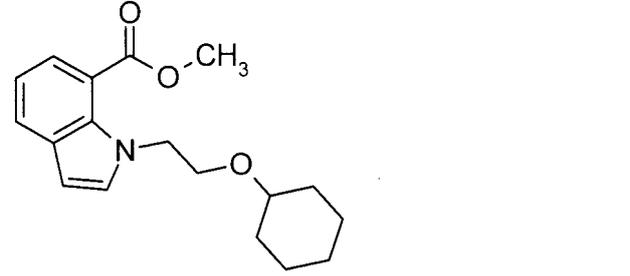
10

20

30

【 0 2 8 0 】

【表 8 7】

Pr	Structure
357	
358	
359	
360	

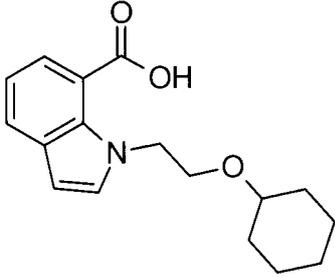
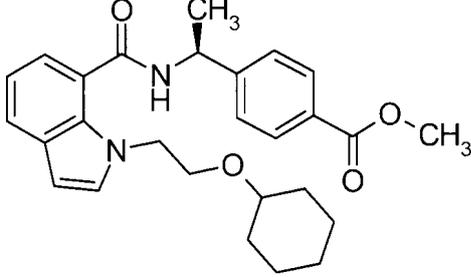
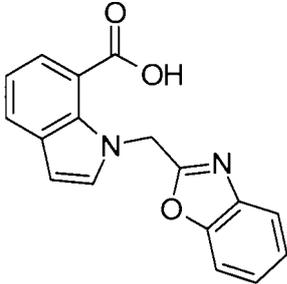
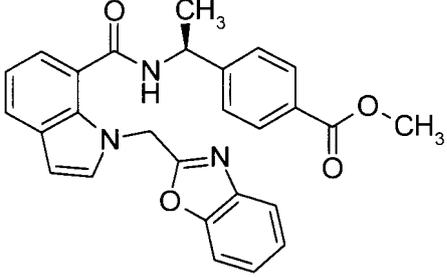
10

20

30

【 0 2 8 1 】

【表 8 8】

Pr	Structure
361	
362	
363	
364	

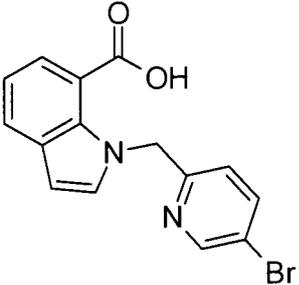
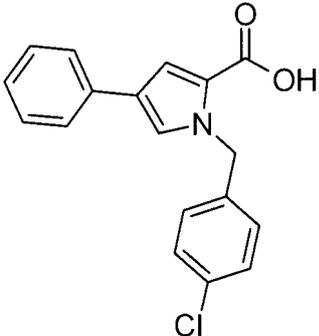
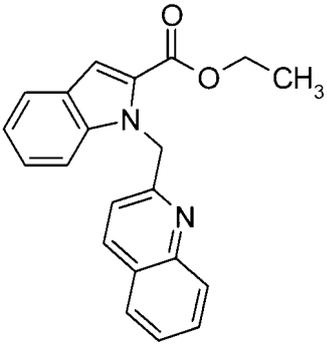
10

20

30

【 0 2 8 2 】

【表 8 9】

Pr	Structure
366	 <chem>O=C(O)c1ccc2c(c1)c[nH]2CNc3ccc(Br)cn3</chem>
367	 <chem>O=C(O)c1cc(C2=CC=CC=C2)[nH]1CNc3ccc(Cl)cc3</chem>
368	 <chem>CCOC(=O)c1cc2c(c1)c[nH]2CNc3c[nH]c4ccccc34</chem>

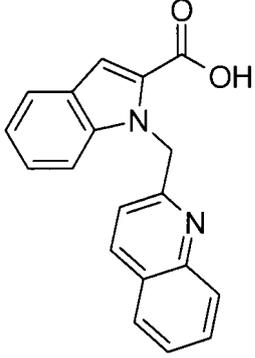
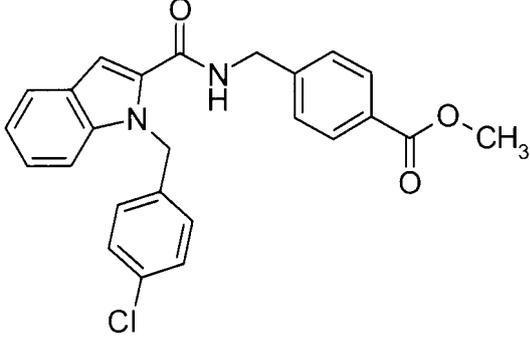
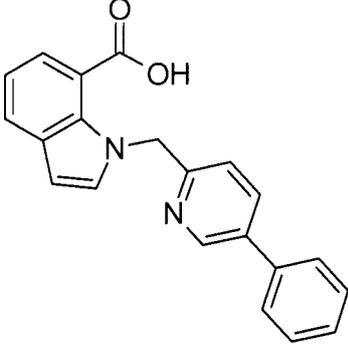
10

20

30

【 0 2 8 3 】

【表 9 0】

Pr	Structure
369	
370	
371	

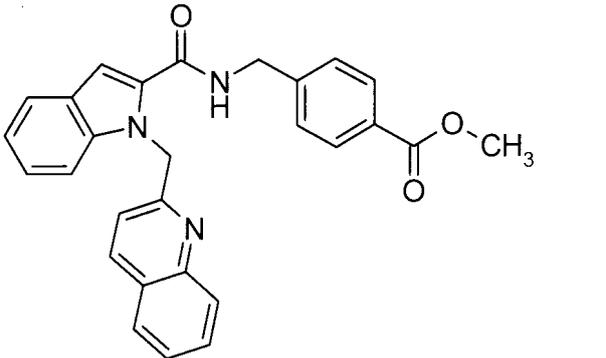
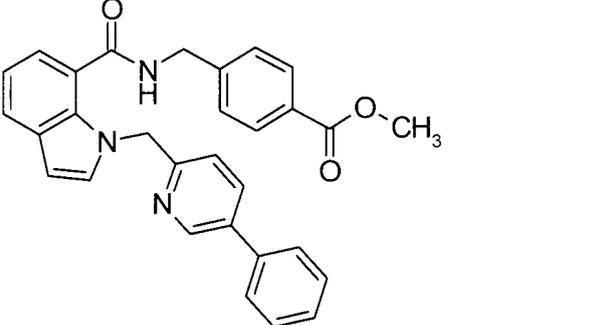
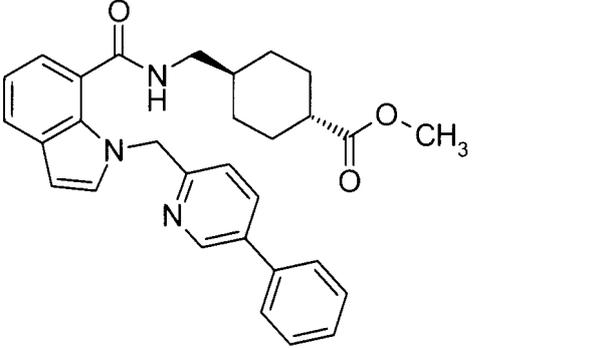
10

20

30

【 0 2 8 4 】

【表 9 1】

Pr	Structure
372	
373	
374	

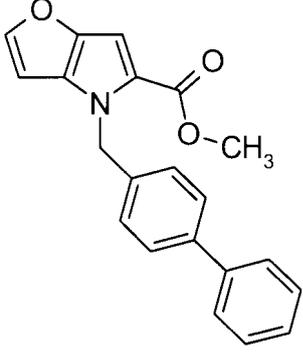
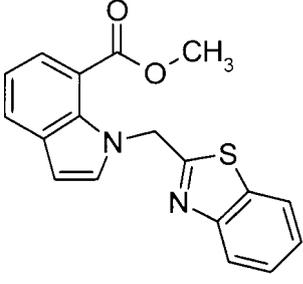
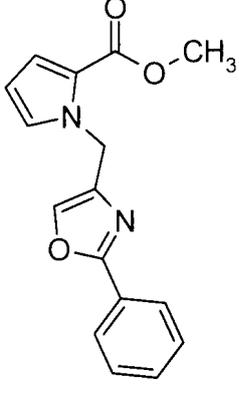
10

20

30

【 0 2 8 5 】

【表 9 2】

Pr	Structure
375	 <chem>COC(=O)c1c2c(nc3ccoc32)CN1Cc4ccc(cc4)C5=CC=CC=C5</chem>
376	 <chem>COC(=O)c1c2c(nc3ccccc32)CN1Cc4nc5ccccc45S</chem>
377	 <chem>COC(=O)c1ccncc1CN1Cc2nc3ccccc3o2</chem>

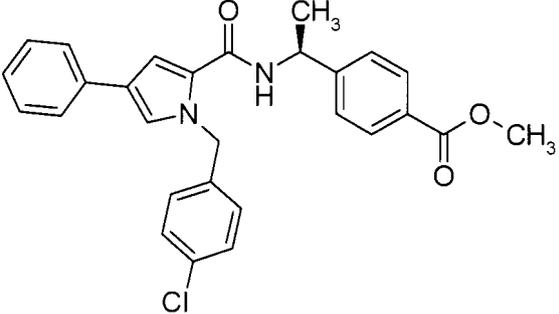
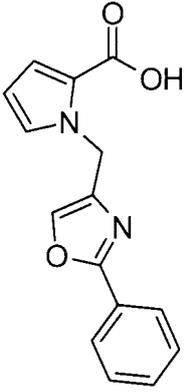
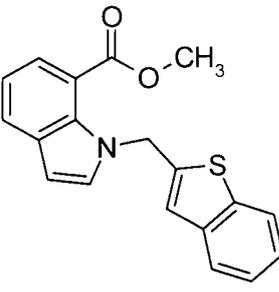
10

20

30

【 0 2 8 6 】

【表 9 3】

Pr	Structure
378	 <chem>C[C@@H](NC(=O)c1cc(Cc2ccc(Cl)cc2)nn1-c3ccccc3)c4ccc(OC)cc4</chem>
379	 <chem>O=C(O)c1ccnn1Cc2cc3nn(c2)C4=CC=CC=C4</chem>
380	 <chem>COC(=O)c1ccc(cc1)NC(=O)c2nc3ccccc3n2</chem>
381	 <chem>COC(=O)c1c2ccccc2n1Cc3sc4ccccc43</chem>

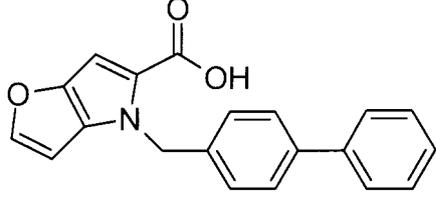
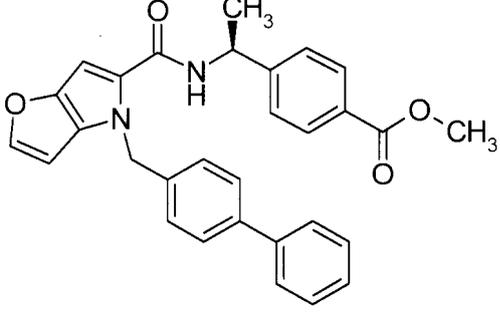
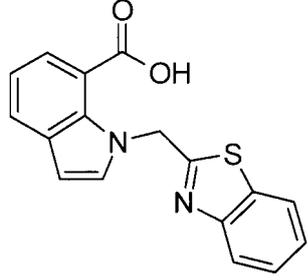
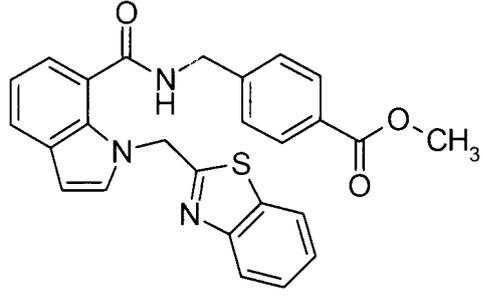
10

20

30

【 0 2 8 7 】

【表 9 4】

Pr	Structure
382	
383	
384	
385	

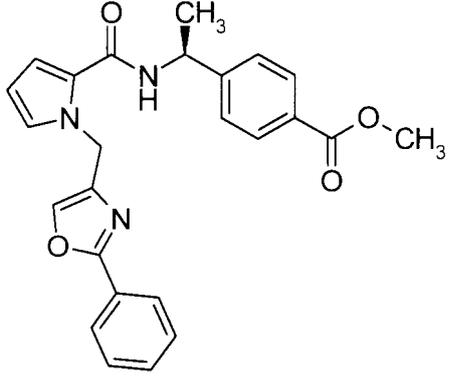
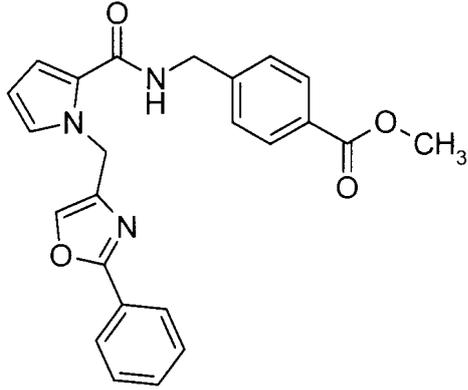
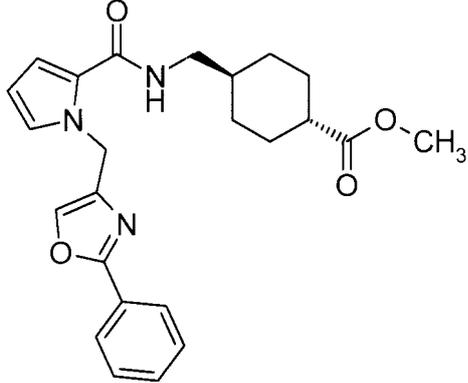
10

20

30

【 0 2 8 8 】

【表 9 5】

Pr	Structure
386	
387	
388	

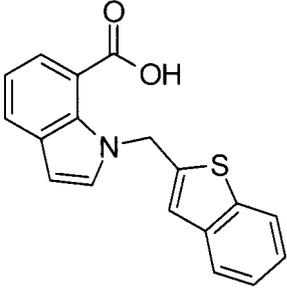
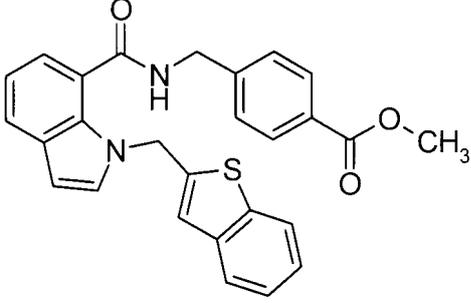
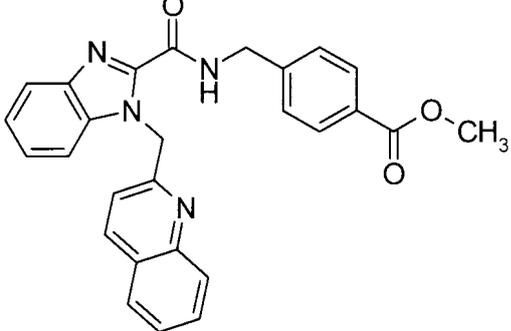
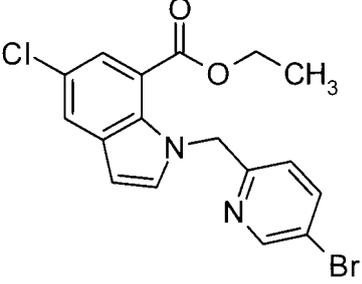
10

20

30

【 0 2 8 9 】

【表 9 6】

Pr	Structure
389	
390	
391	
392	

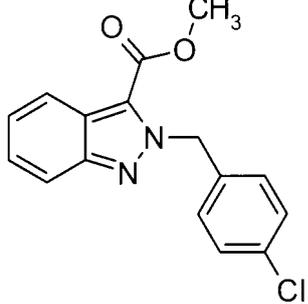
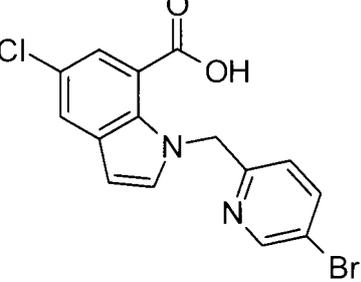
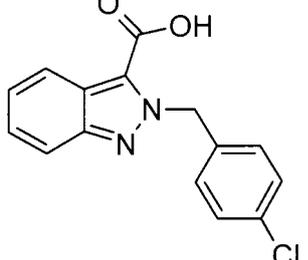
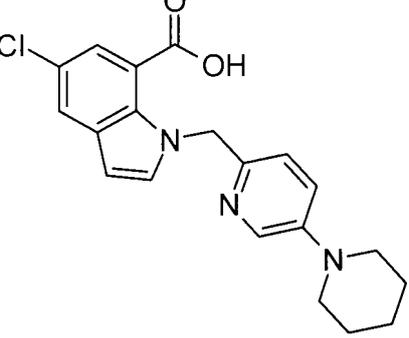
【 0 2 9 0 】

10

20

30

【表 9 7】

Pr	Structure
393	
394	
395	
396	

10

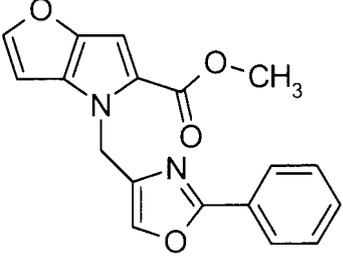
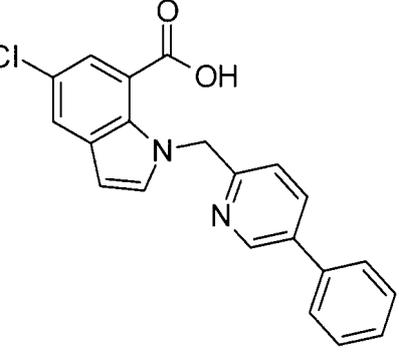
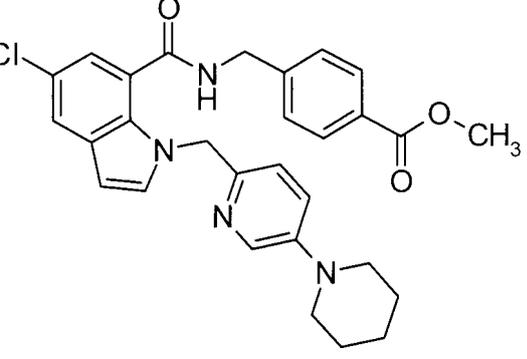
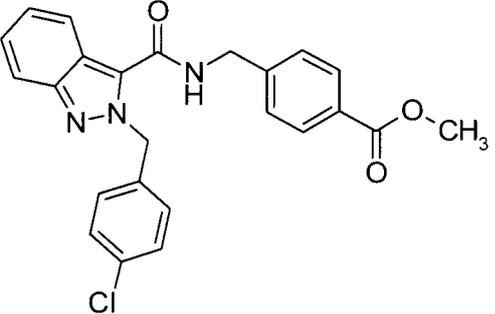
20

30

【 0 2 9 1】

40

【表 9 8】

Pr	Structure
397	
398	
399	
400	

10

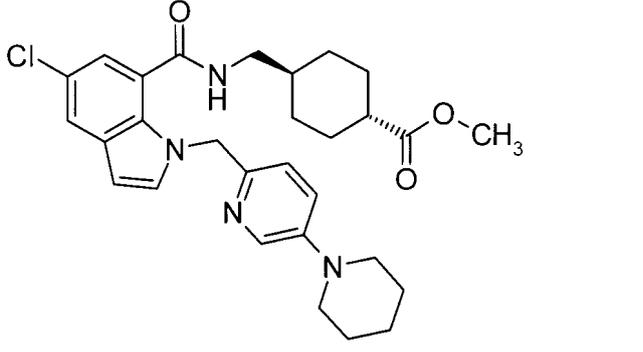
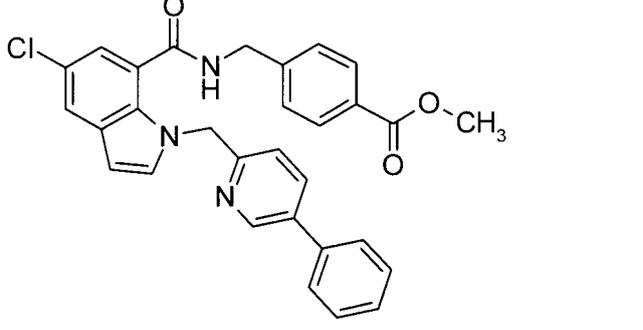
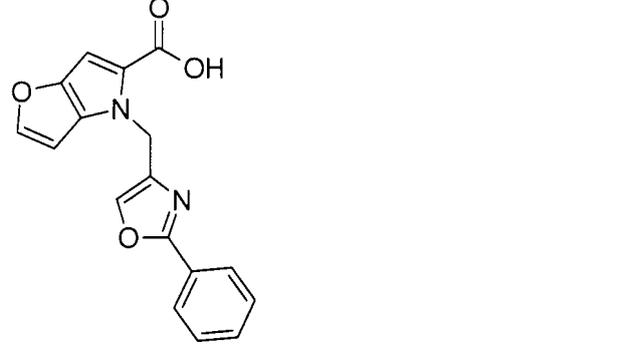
20

30

40

【 0 2 9 2 】

【表 9 9】

Pr	Structure
401	
402	
403	

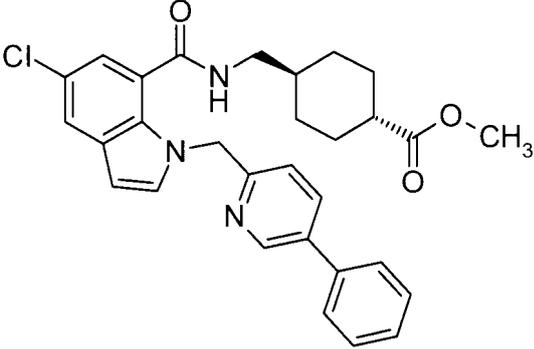
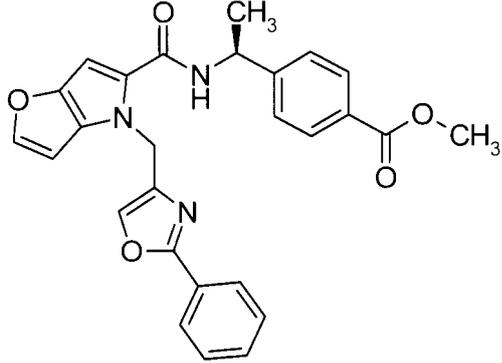
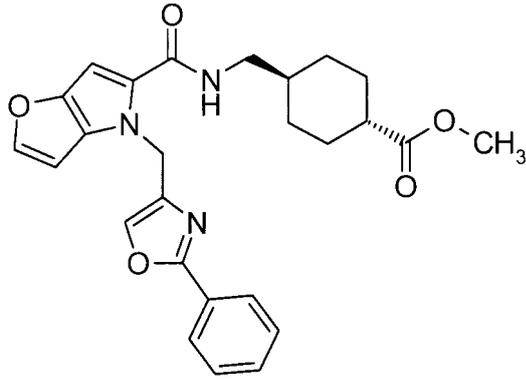
10

20

30

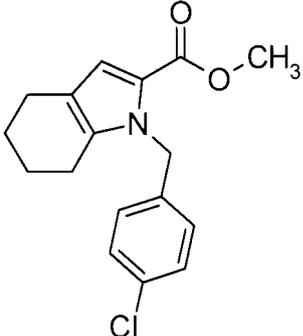
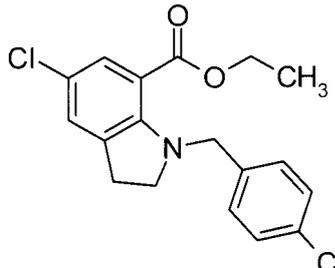
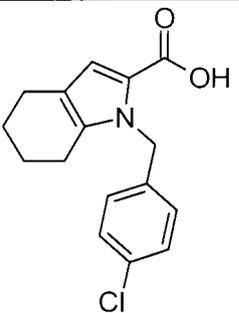
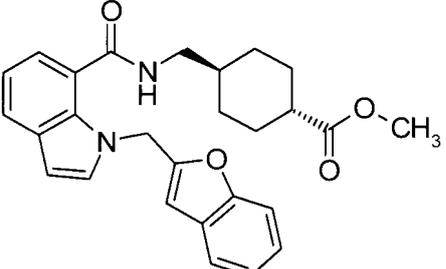
【 0 2 9 3 】

【表 100】

Pr	Structure	
404		10
405		20
406		30

【 0 2 9 4 】

【表 1 0 1】

Pr	Structure
407	
408	
409	
410	

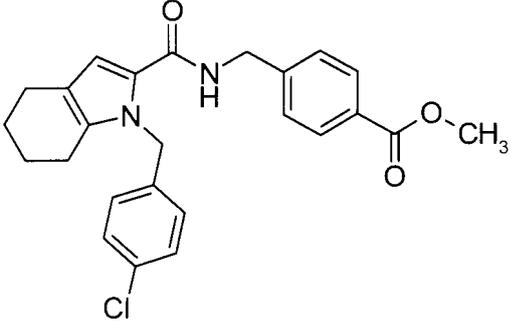
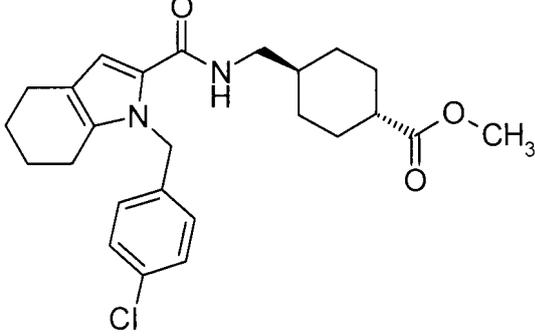
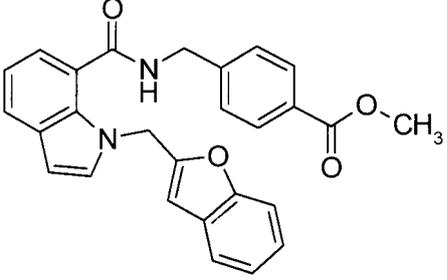
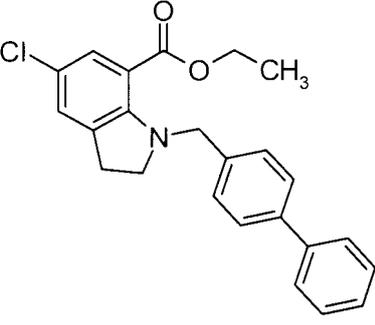
10

20

30

【 0 2 9 5】

【表 1 0 2】

Pr	Structure
411	
412	
413	
414	

【 0 2 9 6】

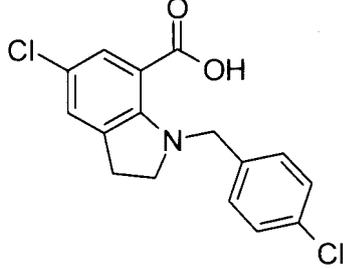
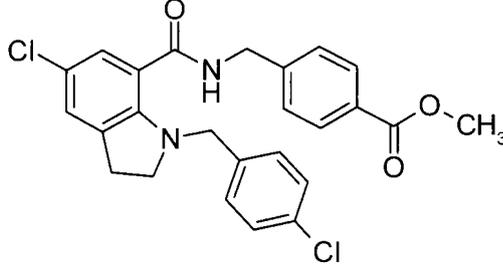
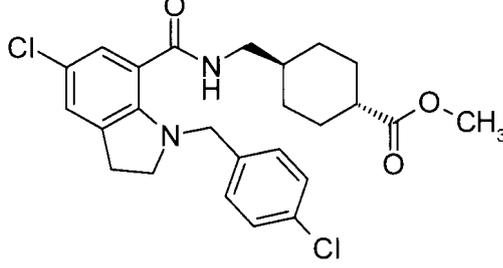
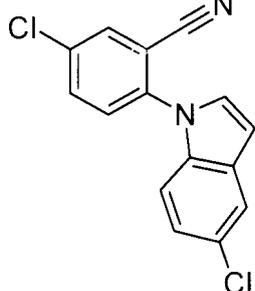
10

20

30

40

【表 1 0 3】

Pr	Structure
415	
416	
417	
418	

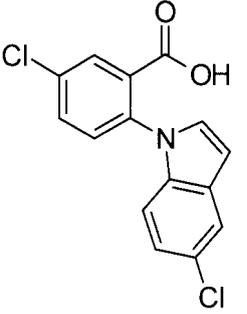
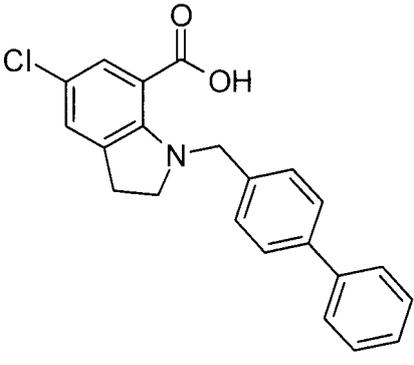
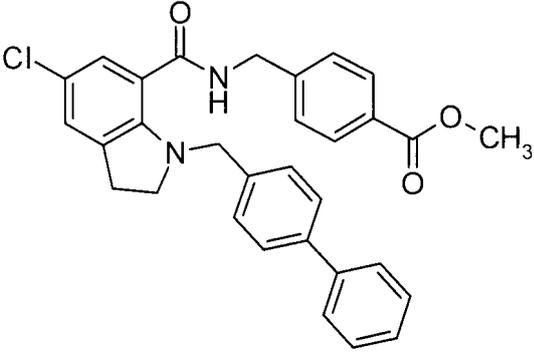
10

20

30

【 0 2 9 7】

【表 1 0 4】

Pr	Structure
419	 <chem>O=C(O)c1ccc(Cl)cc1N2C=CN2c3ccc(Cl)cc3</chem>
420	 <chem>O=C(O)c1ccc(Cl)cc1N2C=CN2Cc3ccc(cc3)-c4ccccc4</chem>
421	 <chem>COC(=O)c1ccc(Cl)cc1N2C=CN2Cc3ccc(cc3)-c4ccccc4</chem>

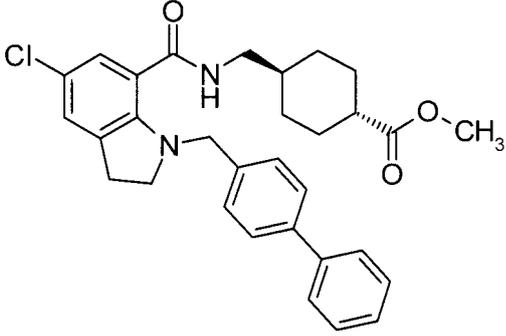
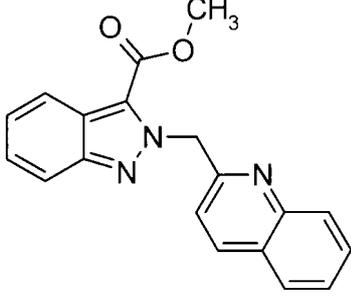
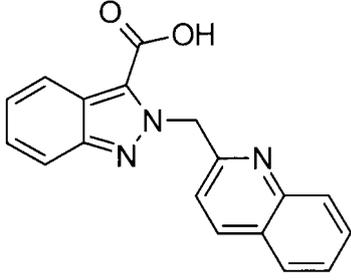
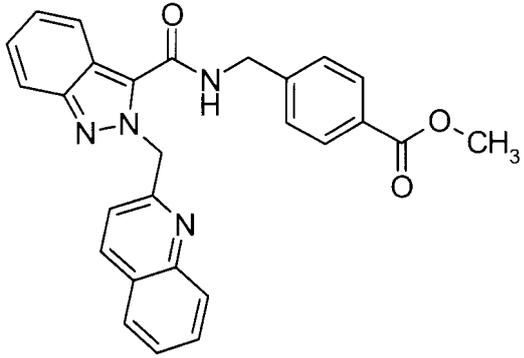
10

20

30

【 0 2 9 8】

【表 105】

Pr	Structure
422	
423	
424	
425	

10

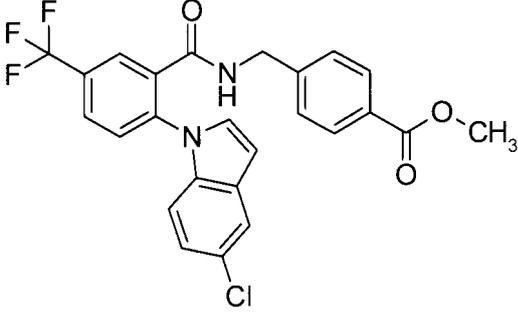
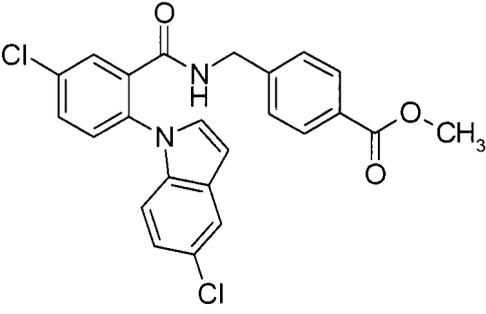
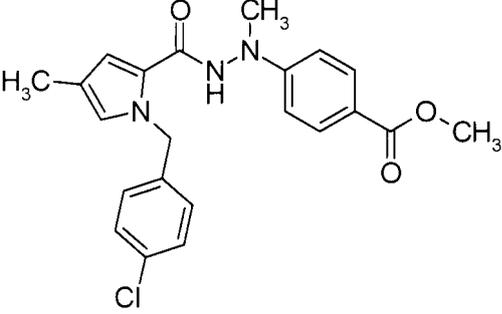
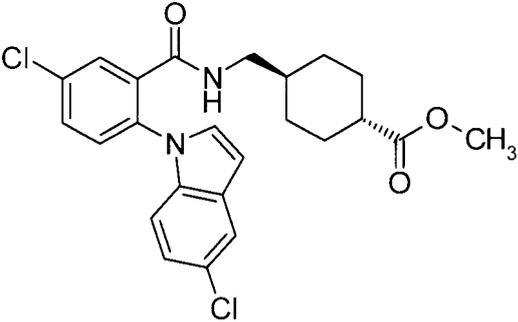
20

30

40

【 0 2 9 9 】

【表 106】

Pr	Structure
426	
427	
428	
429	

10

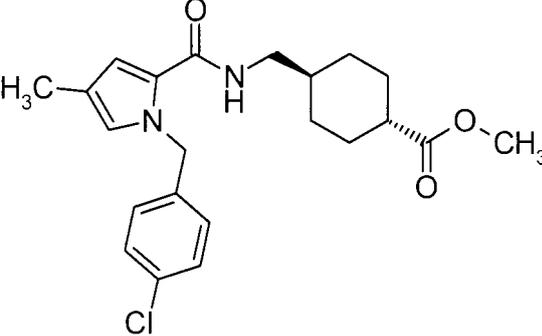
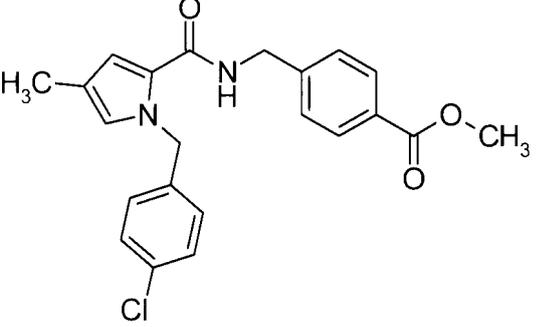
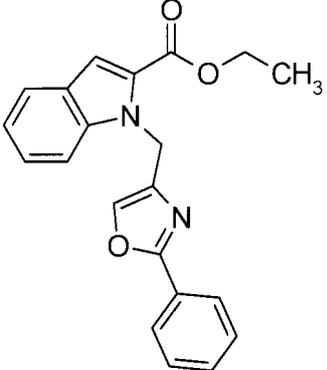
20

30

【 0 3 0 0 】

40

【表 1 0 7】

Pr	Structure
430	 <chem>Cc1cc(CCN(C1)Cc2ccc(Cl)cc2)C(=O)NCC3CCCCC3C(=O)OC</chem>
431	 <chem>Cc1cc(CCN(C1)Cc2ccc(Cl)cc2)C(=O)NCCc3ccc(C(=O)OC)cc3</chem>
432	 <chem>CCOC(=O)c1c2ccccc2n1Cc3cnc(c3)c4ccccc4</chem>

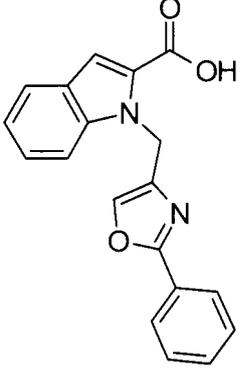
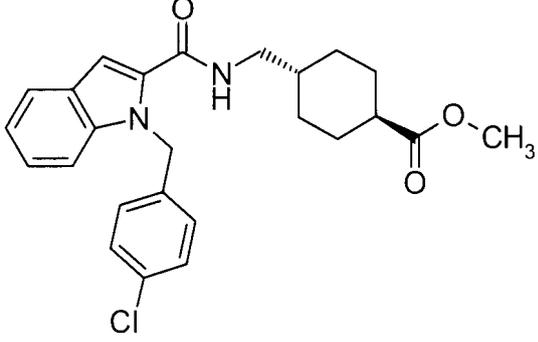
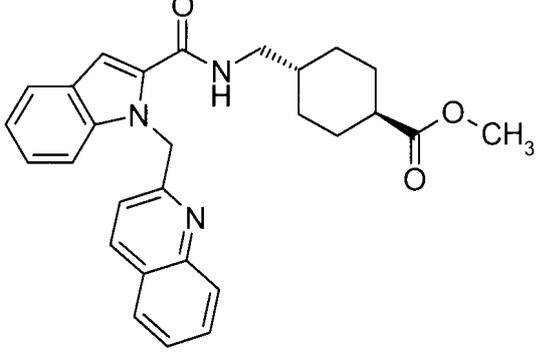
10

20

30

【 0 3 0 1】

【表 108】

Pr	Structure
433	
434	
435	

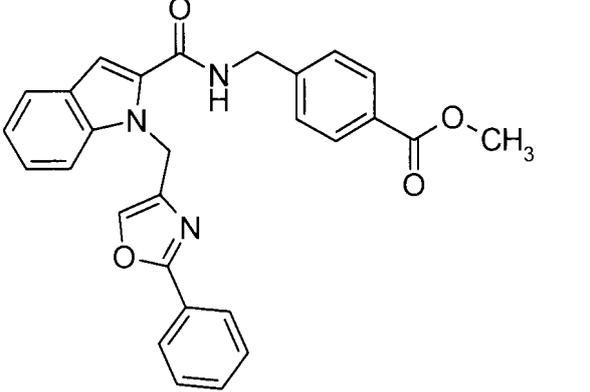
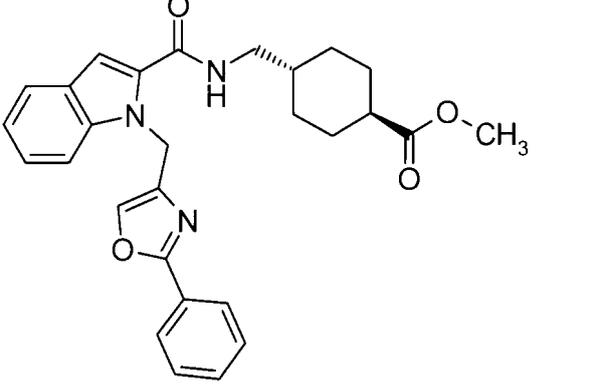
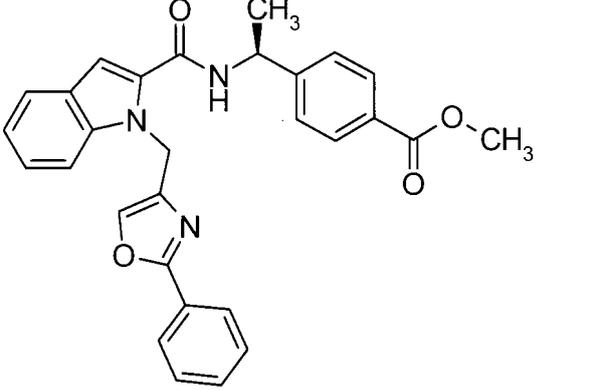
10

20

30

【0302】

【表 109】

Pr	Structure
436	 <chem>COC(=O)c1ccc(cc1)CNc2c3c(c[nH]2)c4ccccc43Cc5oc6ccccc6n5</chem>
437	 <chem>COC(=O)C1CCC(CC1)CNc2c3c(c[nH]2)c4ccccc43Cc5oc6ccccc6n5</chem>
438	 <chem>COC(=O)c1ccc(cc1)C(C)Nc2c3c(c[nH]2)c4ccccc43Cc5oc6ccccc6n5</chem>

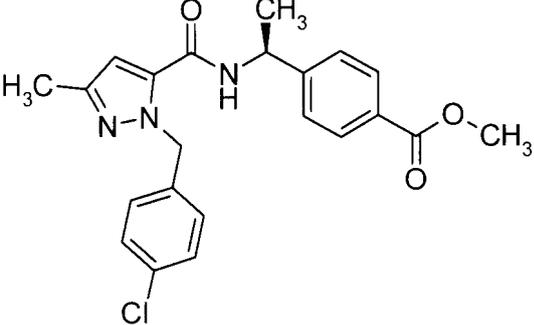
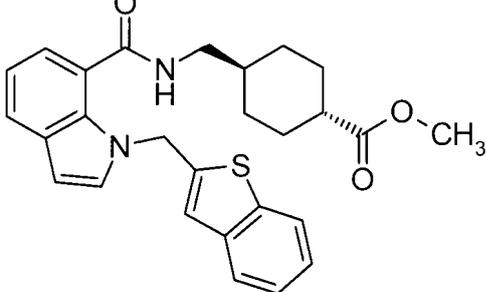
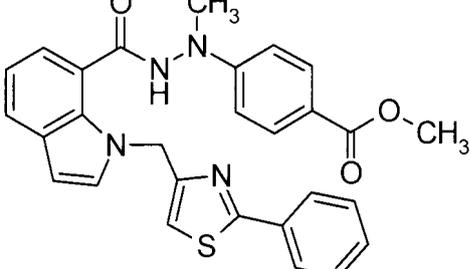
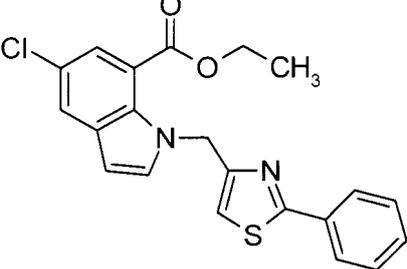
10

20

30

【 0 3 0 3 】

【表 1 1 0】

Pr	Structure
439	 <chem>Cc1cn(Cc2ccc(Cl)cc2)c(=O)N[C@H](C)c3ccc(OC)cc3</chem>
440	 <chem>COC(=O)[C@H]1CC[C@H](Cc2c3ccccc3s2)N1Cc4c[nH]c5ccccc45</chem>
441	 <chem>COC(=O)c1ccc(N(C)C)cc1Cc2nc(C3=CC=CC=C3)sc2N4C=CC=C5C=C4N5C6=CC=CC=C6</chem>
442	 <chem>CCOC(=O)c1ccc(Cl)cc1Cc2c3ccccc3n2Cc4c[nH]c5ccccc45</chem>

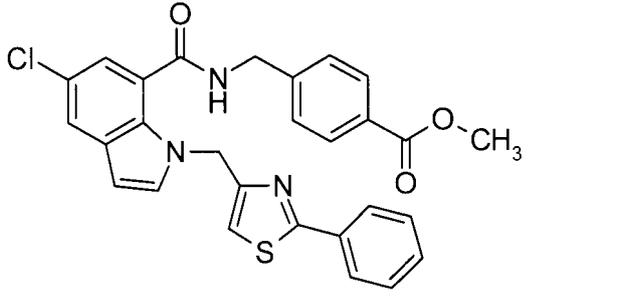
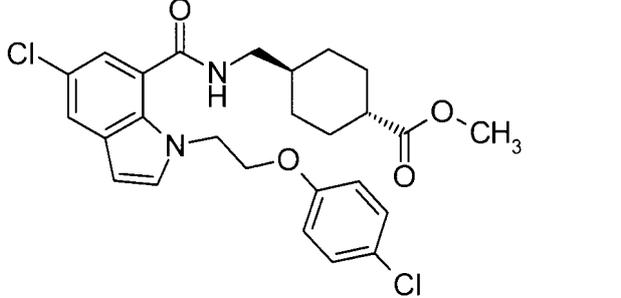
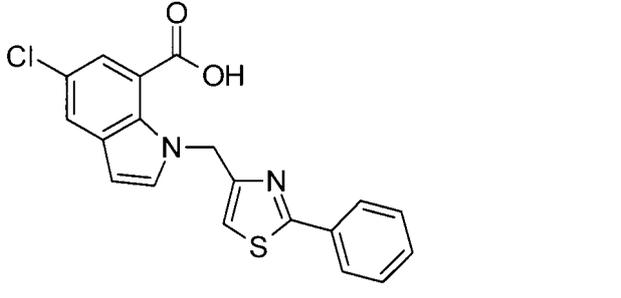
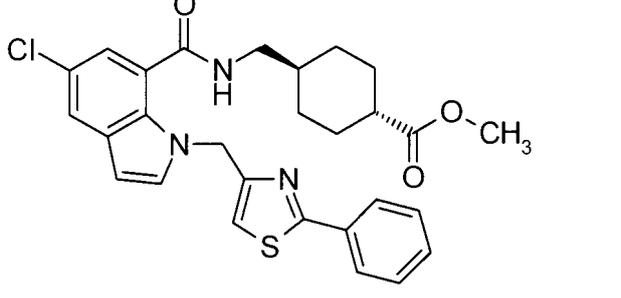
10

20

30

【 0 3 0 4】

【表 1 1 1】

Pr	Structure
443	
444	
445	
446	

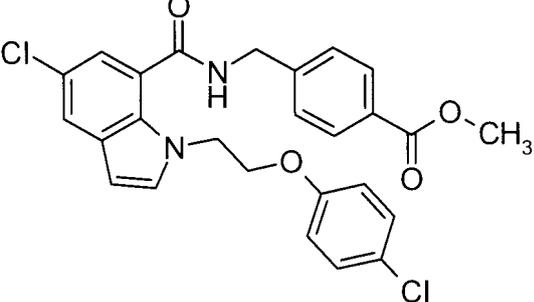
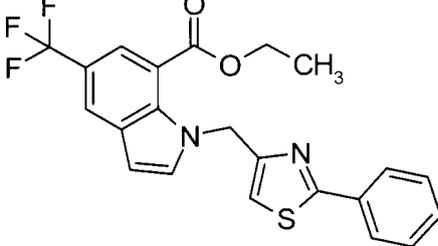
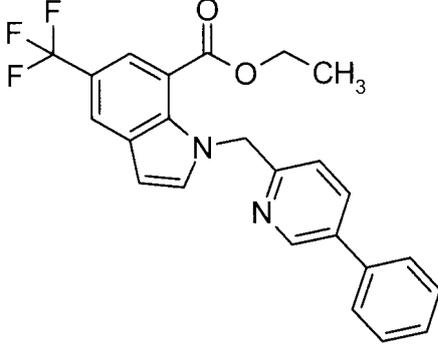
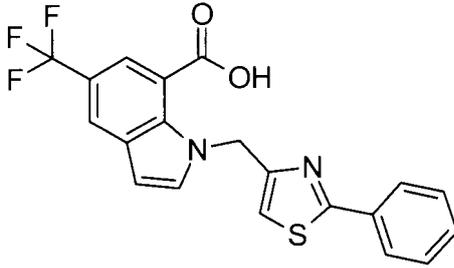
10

20

30

【 0 3 0 5 】

【表 1 1 2】

Pr	Structure
447	
448	
449	
450	

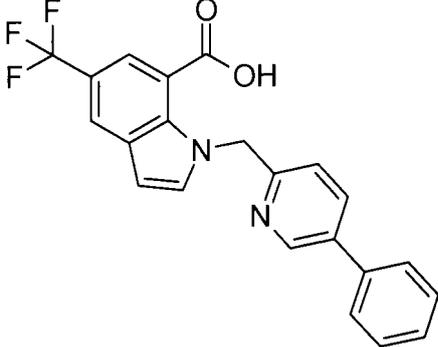
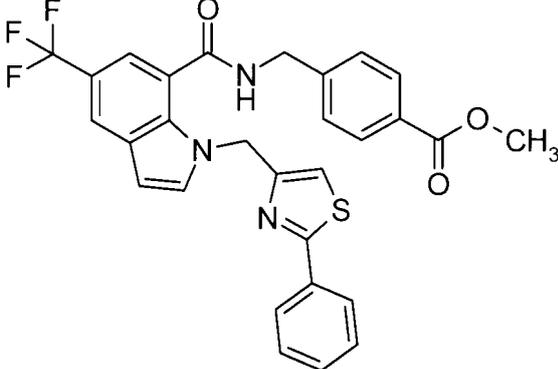
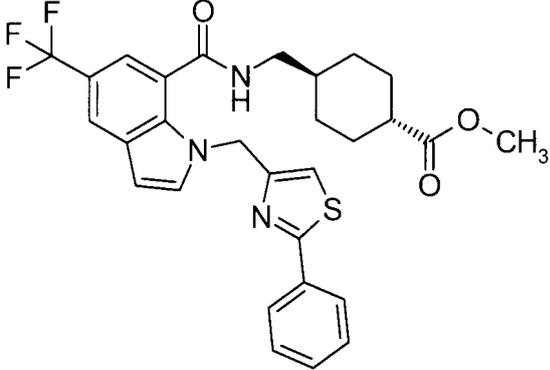
10

20

30

【 0 3 0 6 】

【表 1 1 3】

Pr	Structure
451	
452	
453	

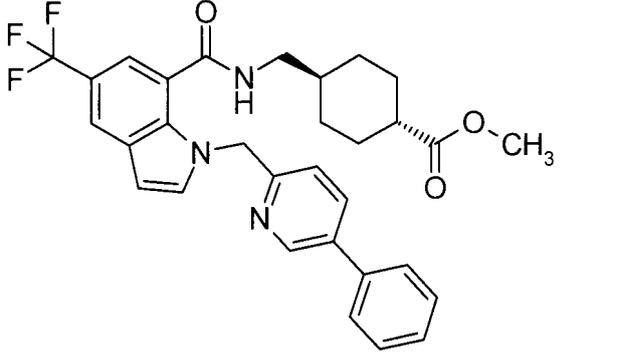
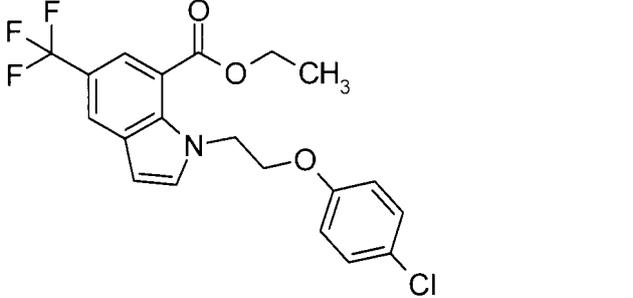
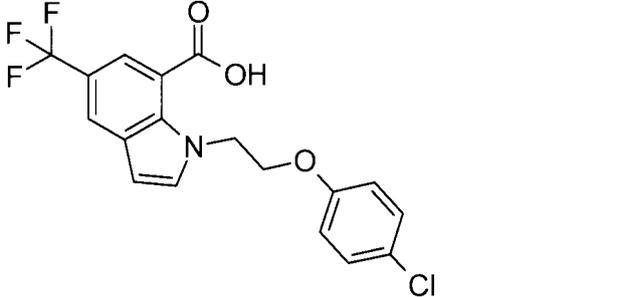
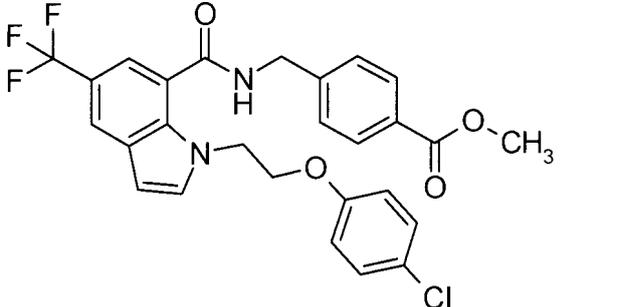
10

20

30

【 0 3 0 7 】

【表 1 1 4】

Pr	Structure
454	
455	
456	
457	

【 0 3 0 8 】

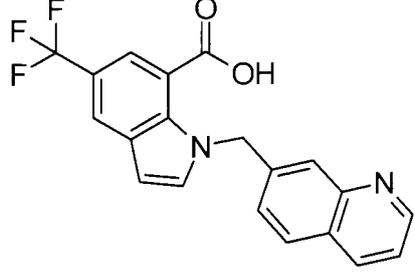
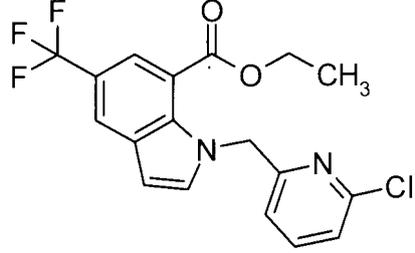
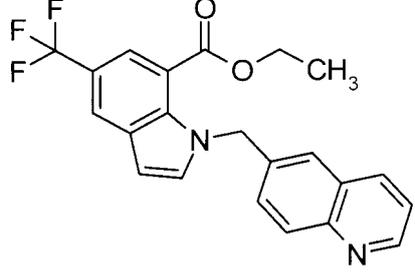
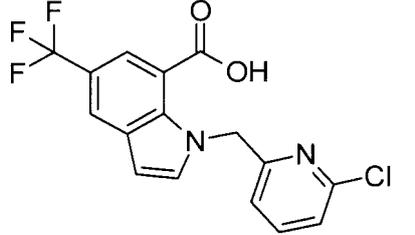
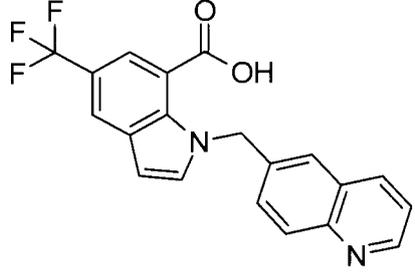
10

20

30

40

【表 1 1 5】

Pr	Structure
458	
459	
460	
461	
462	

10

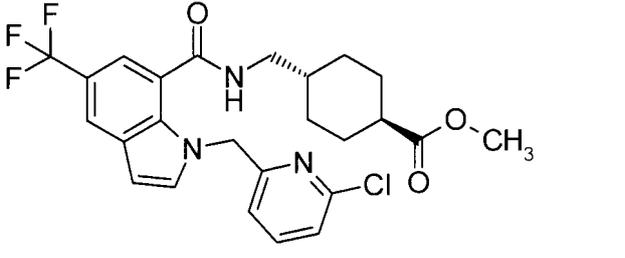
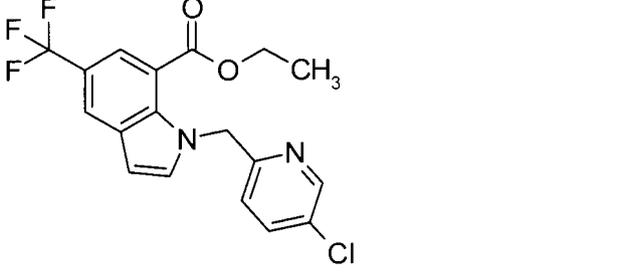
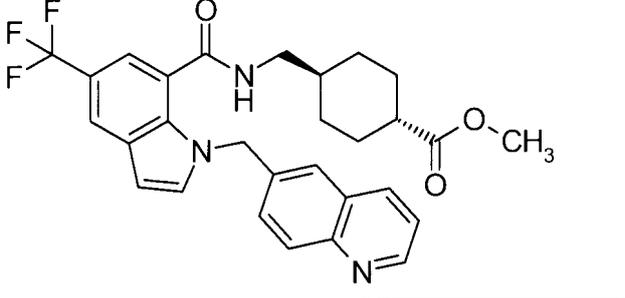
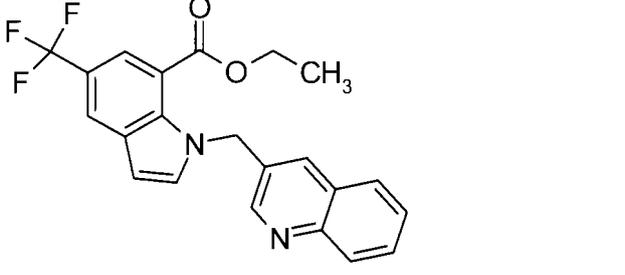
20

30

40

【 0 3 0 9 】

【表 1 1 6】

Pr	Structure
463	
464	
465	
466	

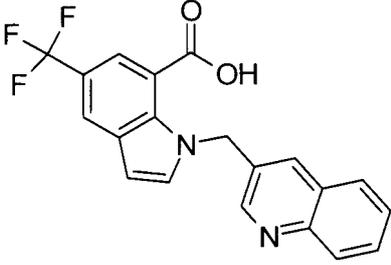
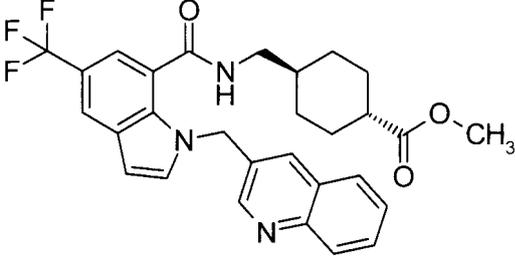
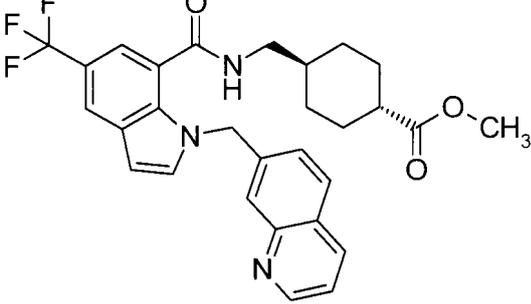
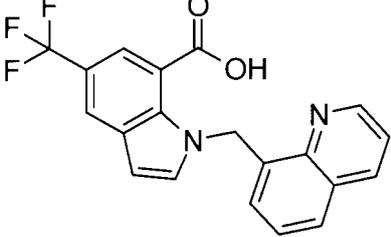
10

20

30

【 0 3 1 0 】

【表 1 1 7】

Pr	Structure
467	
468	
469	
470	

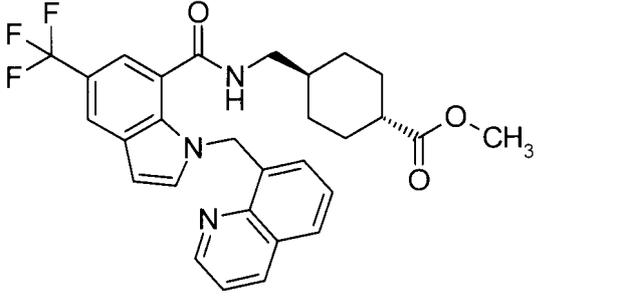
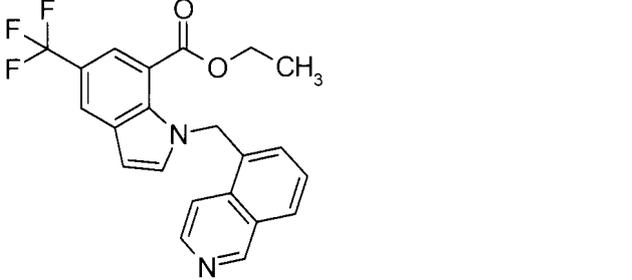
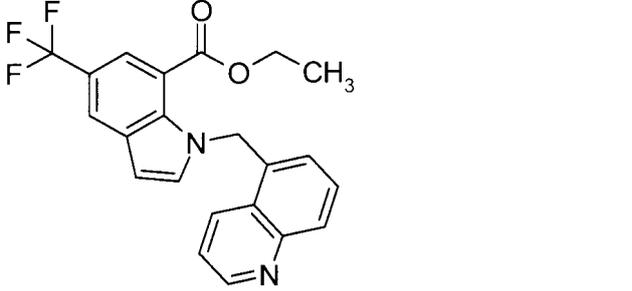
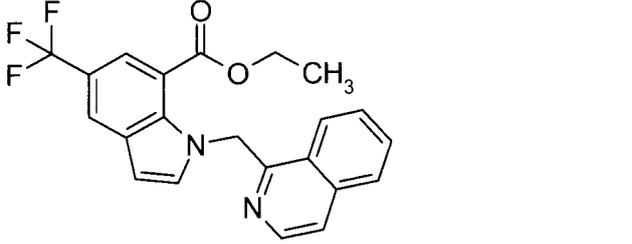
10

20

30

【 0 3 1 1 】

【表 1 1 8】

Pr	Structure
471	
472	
473	
474	

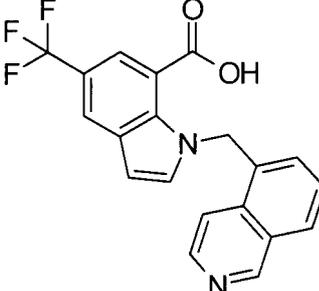
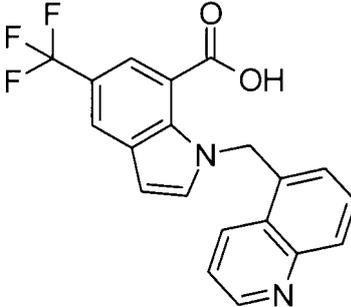
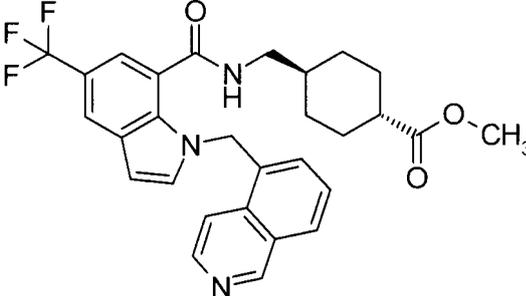
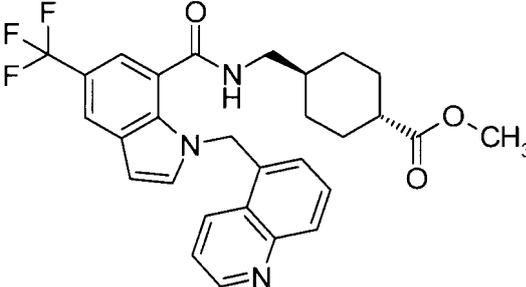
10

20

30

【 0 3 1 2 】

【表 1 1 9】

Pr	Structure
475	
476	
477	
478	

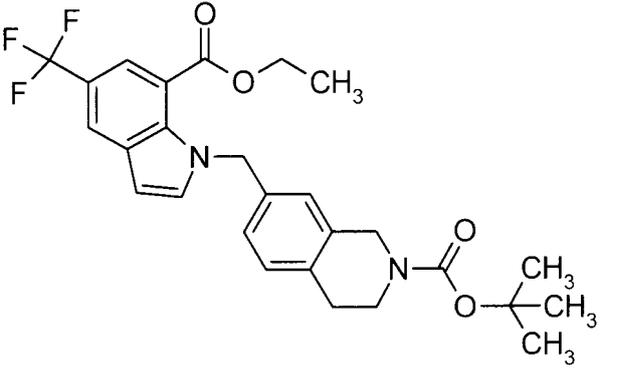
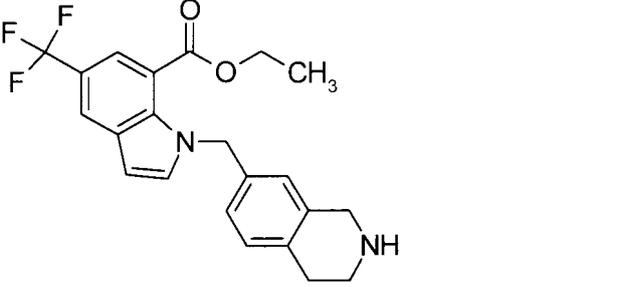
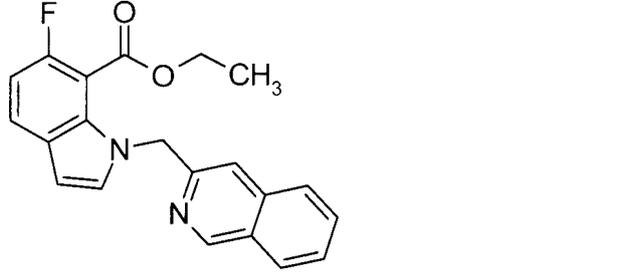
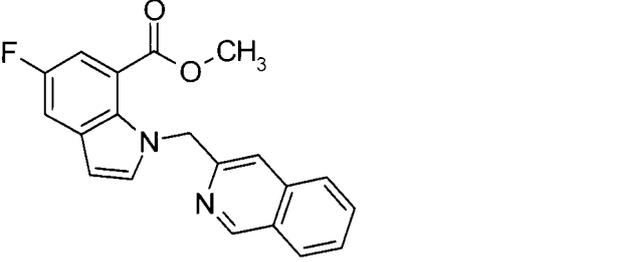
10

20

30

【 0 3 1 3 】

【表 1 2 0】

Pr	Structure
479	
480	
481	
482	

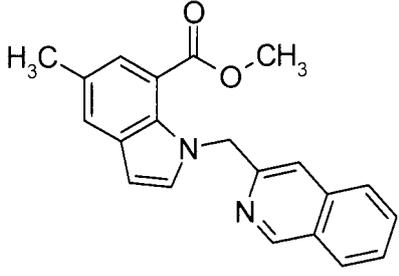
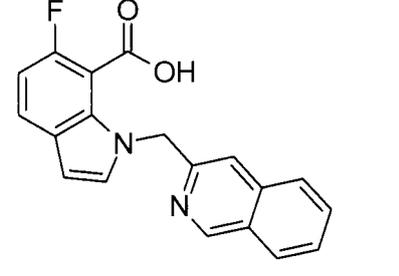
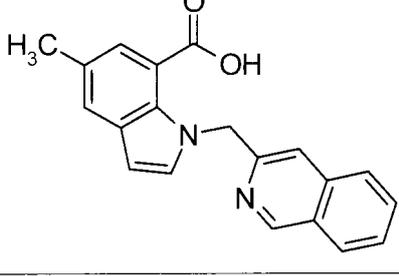
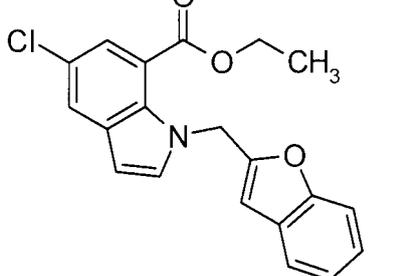
10

20

30

【 0 3 1 4 】

【表 1 2 1】

Pr	Structure
483	
484	
485	
486	

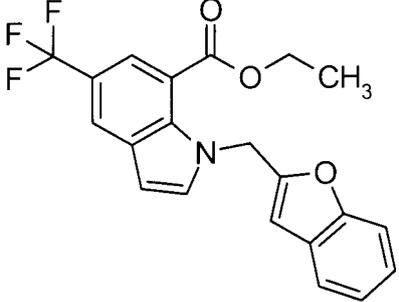
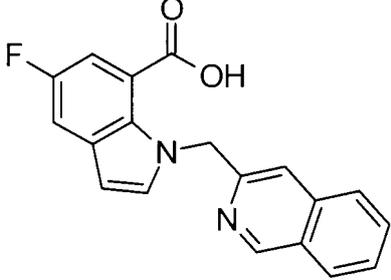
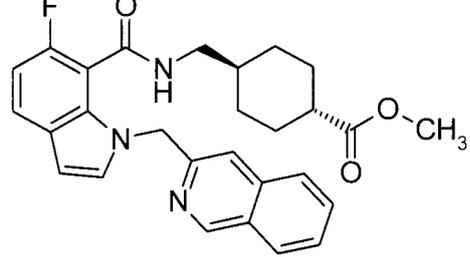
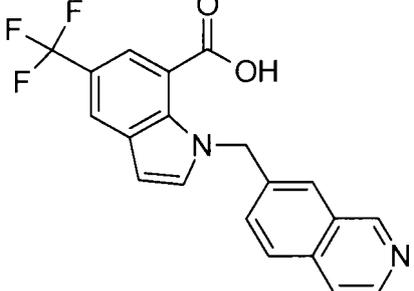
10

20

30

【 0 3 1 5 】

【表 1 2 2】

Pr	Structure
487	
488	
489	
490	

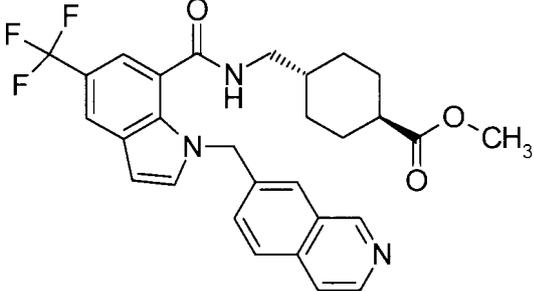
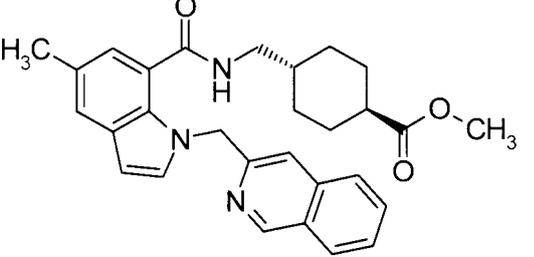
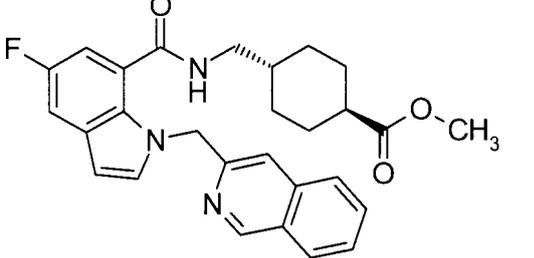
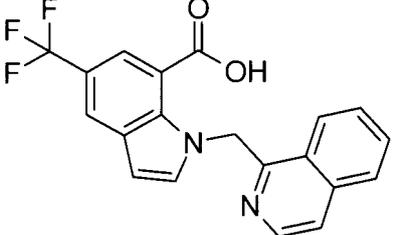
10

20

30

【 0 3 1 6 】

【表 1 2 3】

Pr	Structure
491	
492	
493	
494	

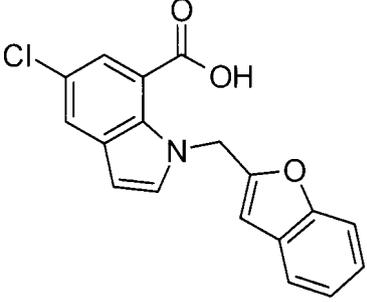
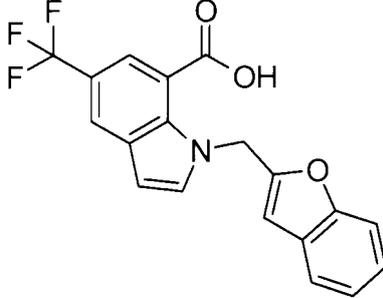
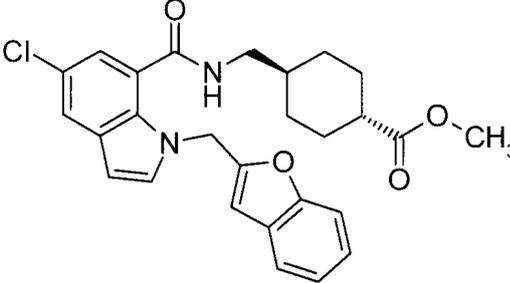
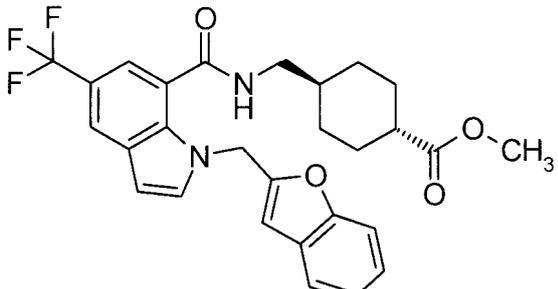
10

20

30

【 0 3 1 7 】

【表 1 2 4】

Pr	Structure
495	
496	
497	
498	

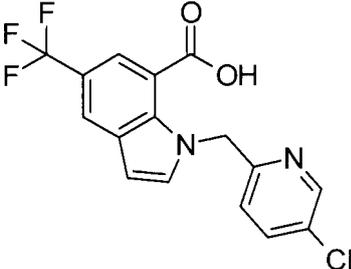
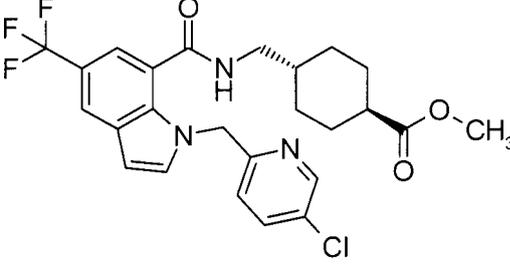
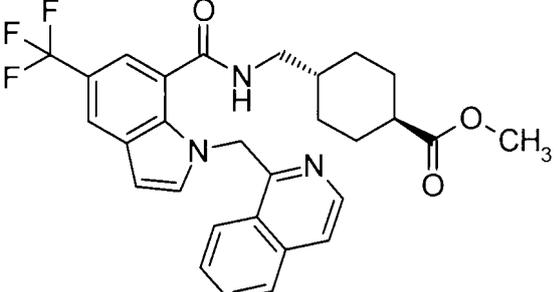
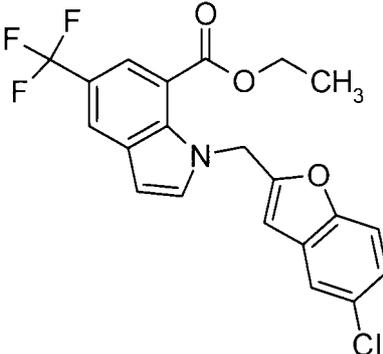
10

20

30

【 0 3 1 8 】

【表 1 2 5】

Pr	Structure
499	
500	
501	
502	

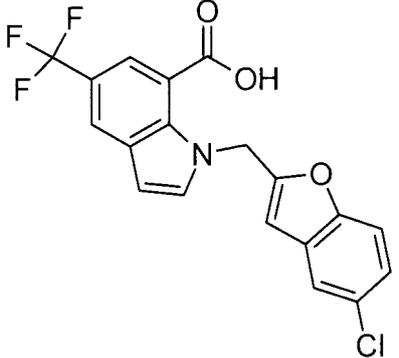
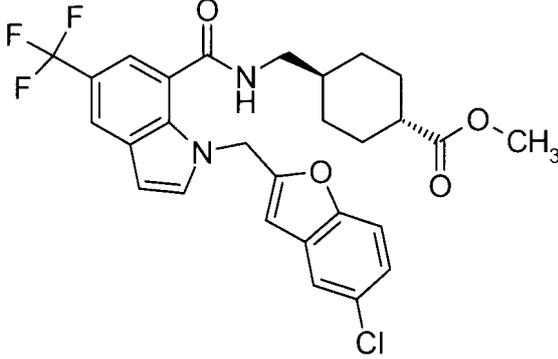
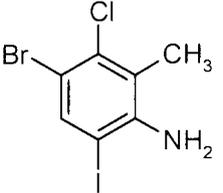
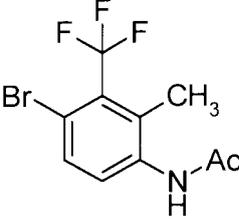
10

20

30

【 0 3 1 9 】

【表 1 2 6】

Pr	Structure
503	
504	
505	
506	

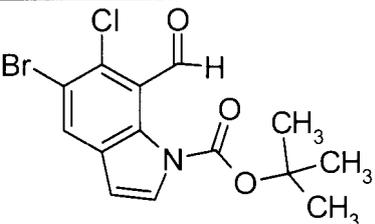
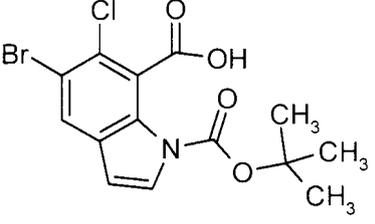
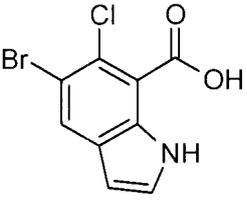
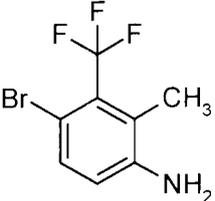
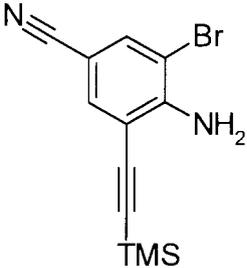
10

20

30

【 0 3 2 0 】

【表 1 2 7】

Pr	Structure
507	
508	
509	
510	
511	

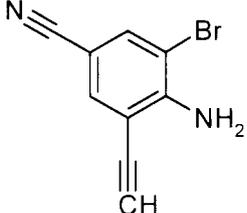
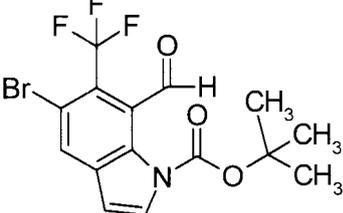
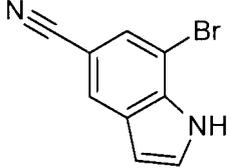
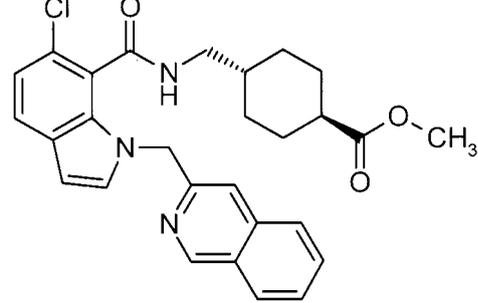
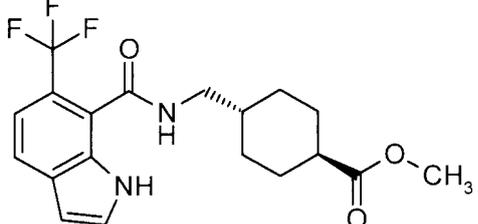
10

20

30

【 0 3 2 1 】

【表 1 2 8】

Pr	Structure
512	
513	
514	
515	
516	

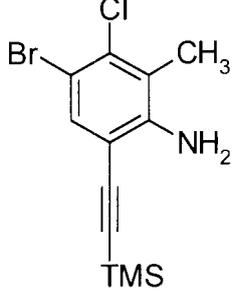
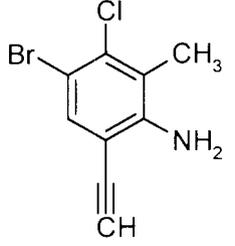
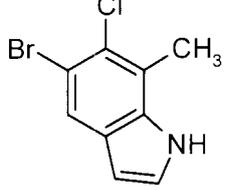
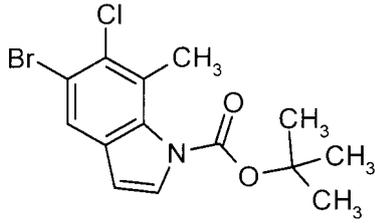
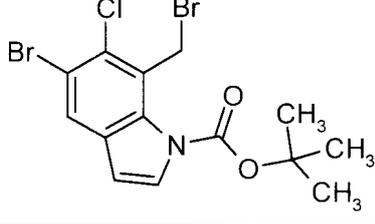
10

20

30

【 0 3 2 2 】

【表 1 2 9】

Pr	Structure
517	
518	
519	
520	
521	

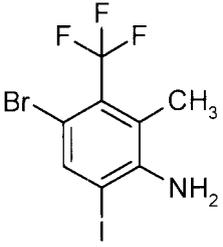
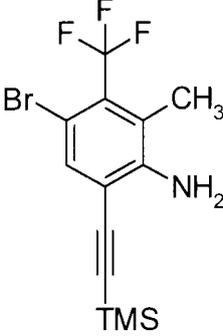
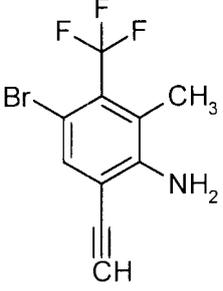
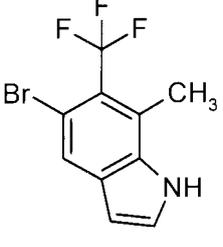
10

20

30

【 0 3 2 3 】

【表 1 3 0】

Pr	Structure
522	
523	
524	
525	

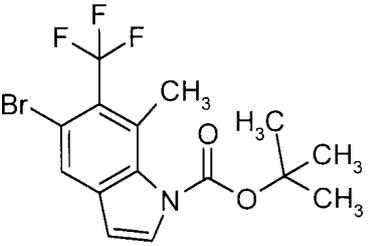
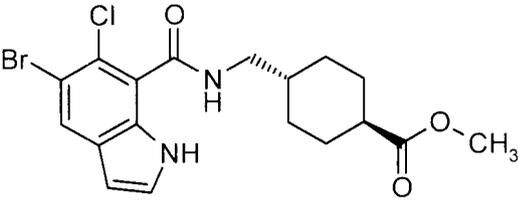
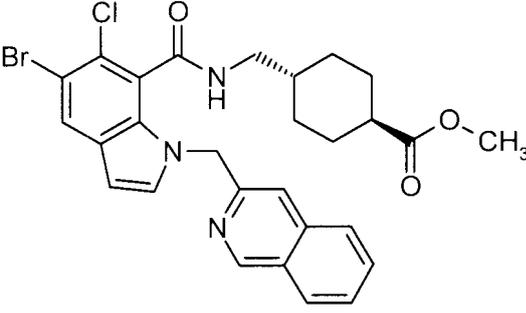
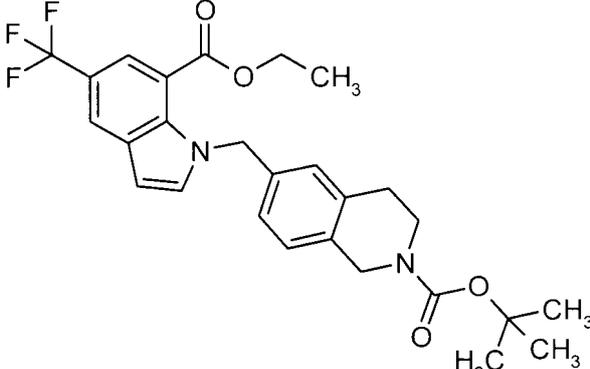
10

20

30

【 0 3 2 4】

【表 1 3 1】

Pr	Structure
526	
527	
528	
529	

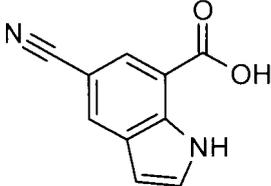
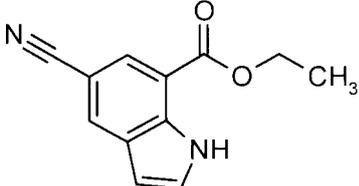
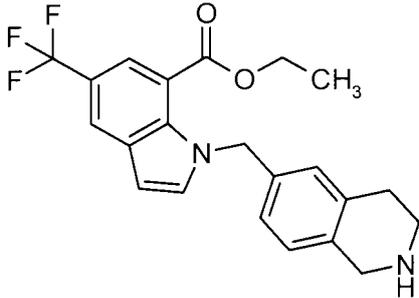
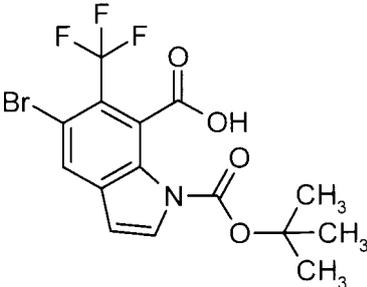
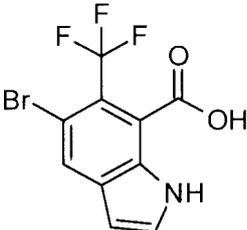
10

20

30

【 0 3 2 5 】

【表 1 3 2】

Pr	Structure
530	
531	
532	
533	
534	

10

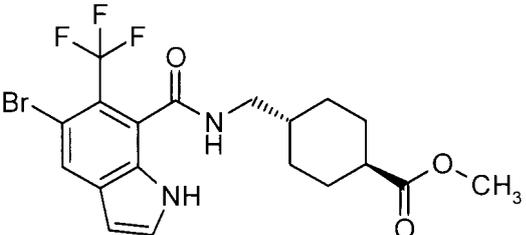
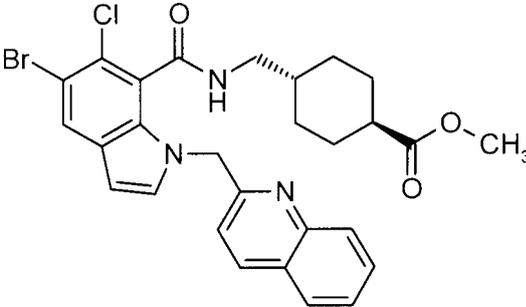
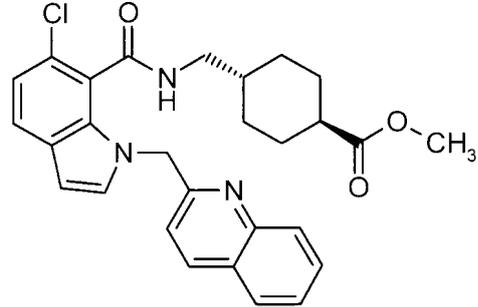
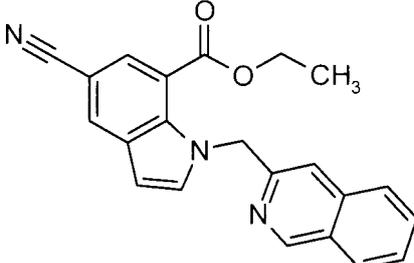
20

30

【 0 3 2 6】

40

【表 1 3 3】

Pr	Structure
535	
536	
537	
538	

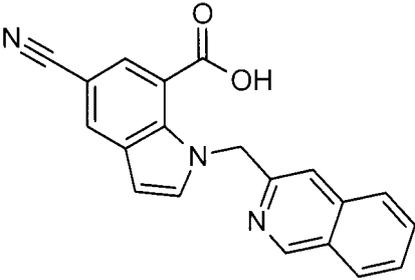
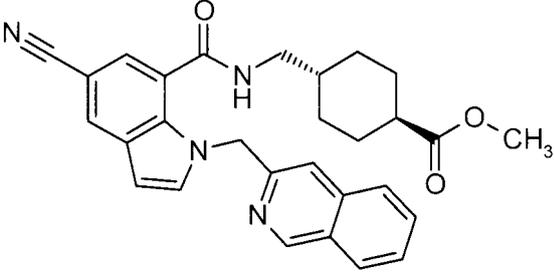
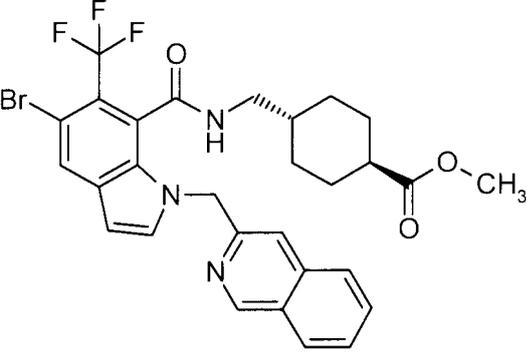
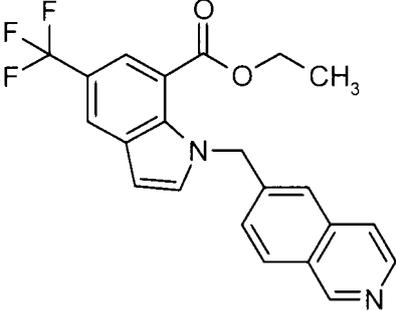
【 0 3 2 7】

10

20

30

【表 1 3 4】

Pr	Structure
539	
540	
541	
542	

10

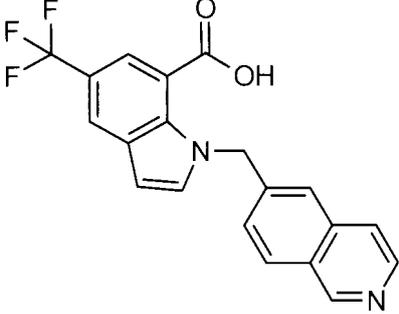
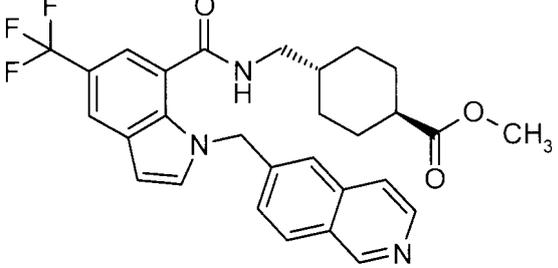
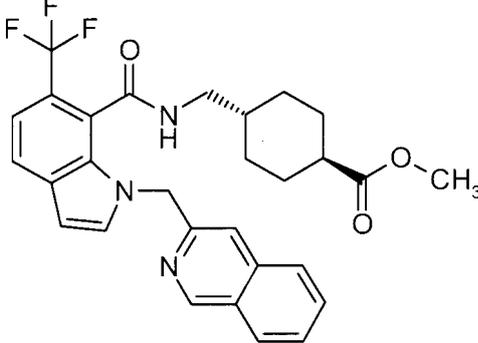
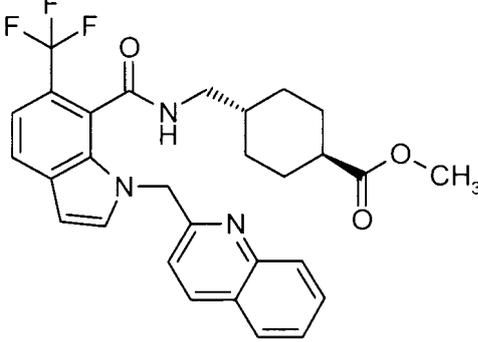
20

30

【 0 3 2 8 】

40

【表 1 3 5】

Pr	Structure
543	
544	
545	
546	

10

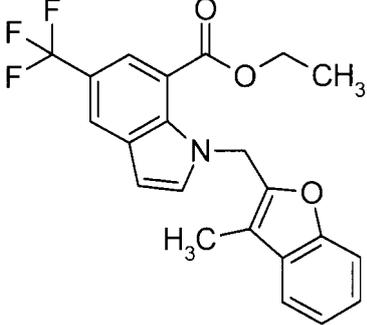
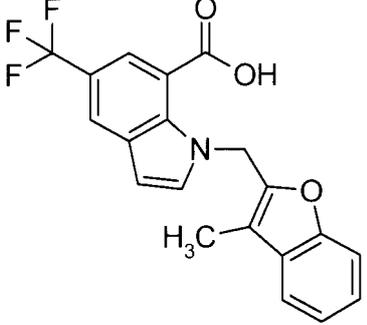
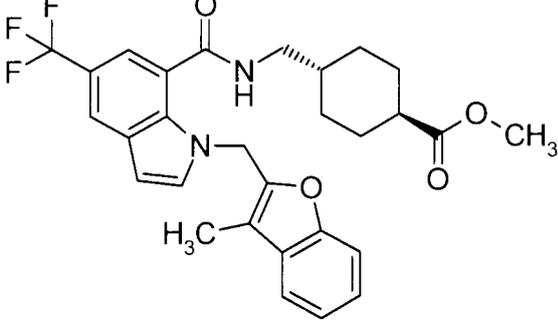
20

30

40

【 0 3 2 9】

【表 1 3 6】

Pr	Structure
547	 <chem>CCOC(=O)c1c(C(F)(F)F)ccc2c1n(Cc3c4ccccc4oc3C)c2</chem>
548	 <chem>OC(=O)c1c(C(F)(F)F)ccc2c1n(Cc3c4ccccc4oc3C)c2</chem>
549	 <chem>COC(=O)C[C@H]1CC[C@@H](CN1C2=CN(Cc3c4ccccc4oc3C)C2)C(F)(F)F</chem>

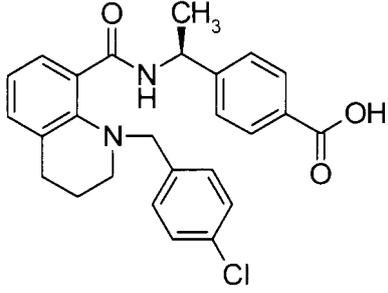
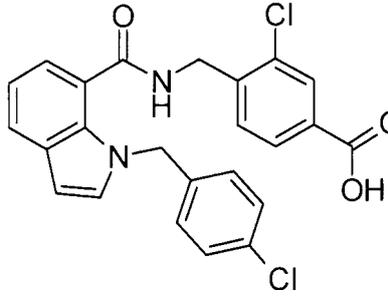
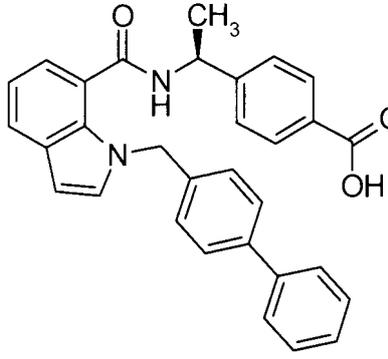
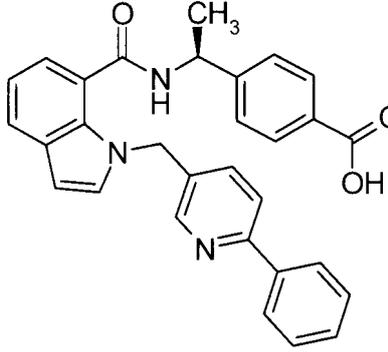
10

20

30

【 0 3 3 0 】

【表 1 3 7】

Ex	Structure
1/Cl	
2	
3	
4	

【 0 3 3 1】

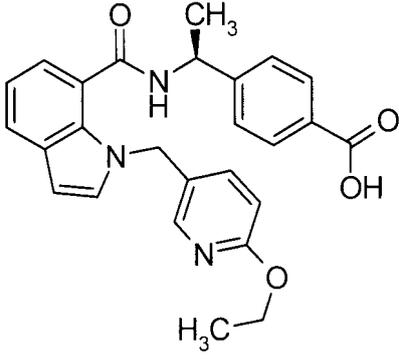
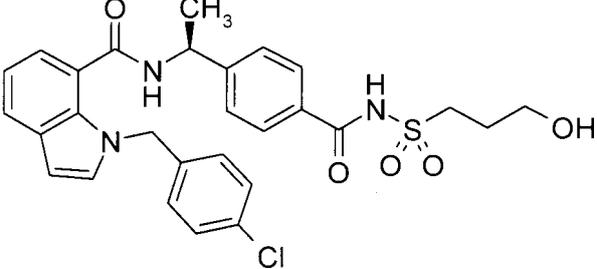
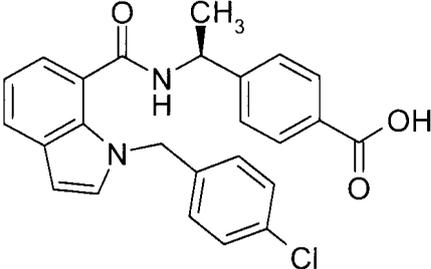
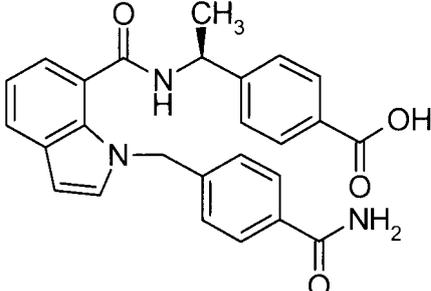
10

20

30

40

【表 1 3 8】

Ex	Structure
5	 <chem>C[C@@H](c1ccc(C(=O)O)cc1)N(=O)c2c[nH]c3ccccc23Cn4cc(OC)nc4</chem>
6	 <chem>C[C@@H](c1ccc(cc1)C(=O)NS(=O)(=O)CO)N(=O)c2c[nH]c3ccccc23Cn4ccc(Cl)cc4</chem>
7	 <chem>C[C@@H](c1ccc(C(=O)O)cc1)N(=O)c2c[nH]c3ccccc23Cn4ccc(Cl)cc4</chem>
8	 <chem>C[C@@H](c1ccc(C(=O)N)cc1)N(=O)c2c[nH]c3ccccc23Cn4ccc(C(=O)O)cc4</chem>

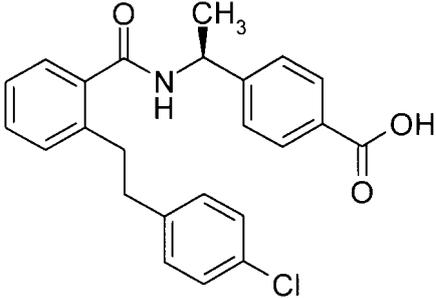
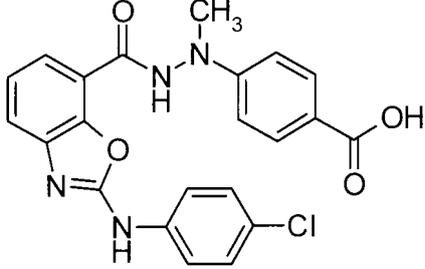
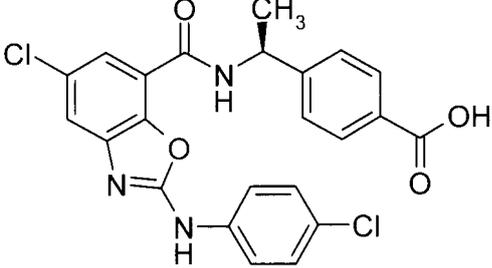
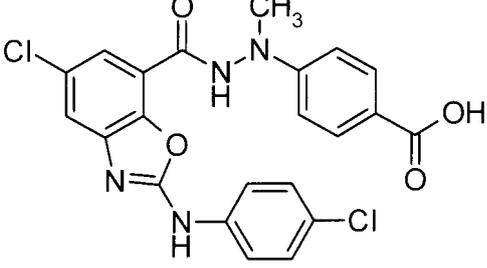
10

20

30

【 0 3 3 2】

【表 1 3 9】

Ex	Structure
9	
10	
11	
12	

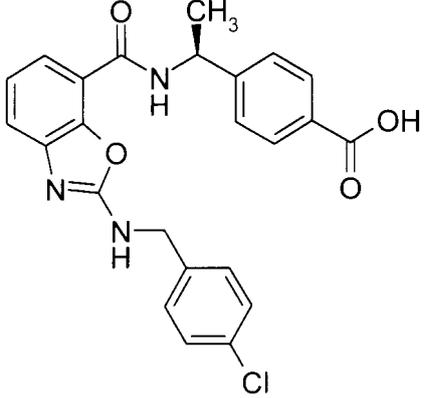
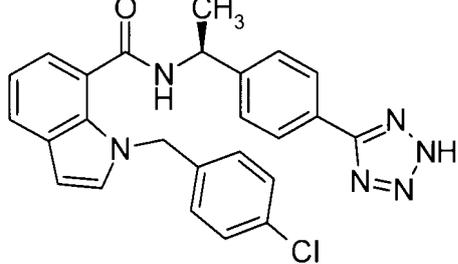
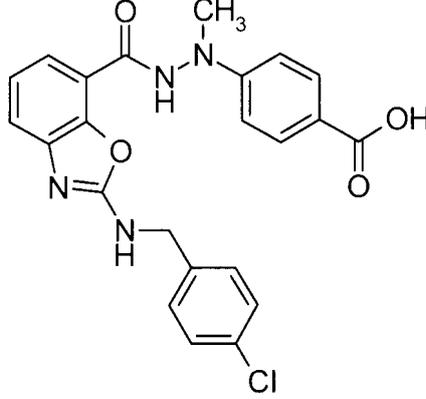
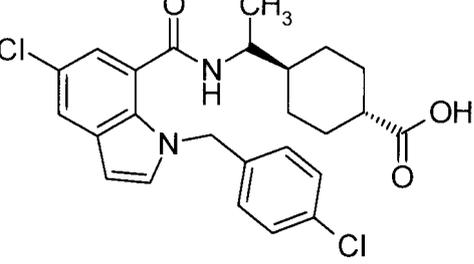
【 0 3 3 3 】

10

20

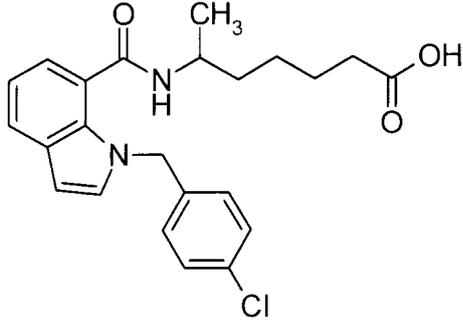
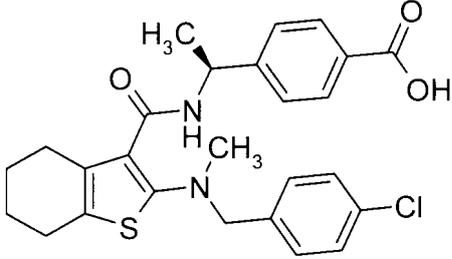
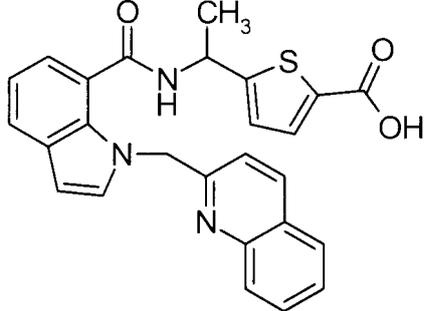
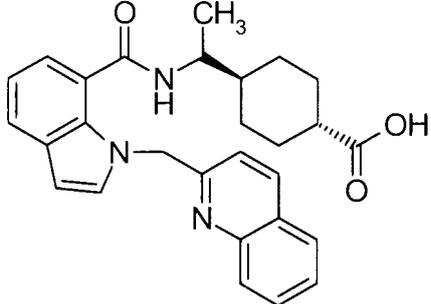
30

【表 1 4 0】

Ex	Structure	
13		10
14		20
15		30
16		40

【 0 3 3 4】

【表 1 4 1】

Ex	Structure
17	
18	
19	
20	

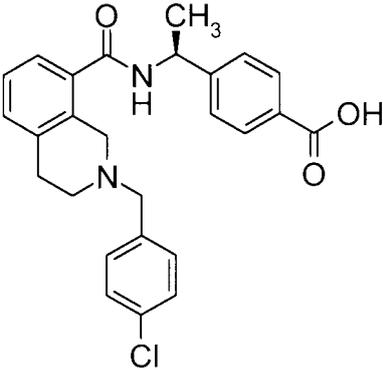
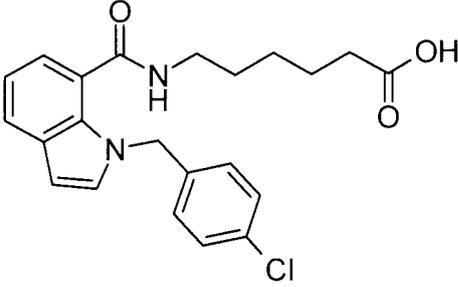
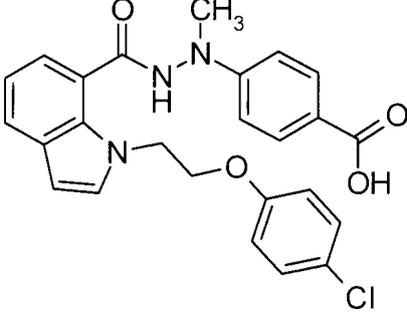
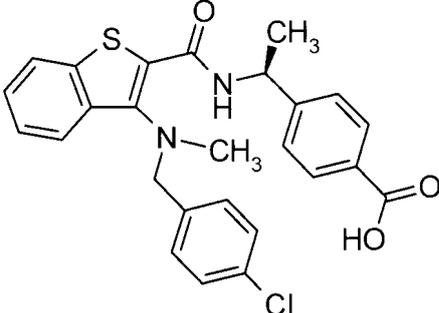
10

20

30

【 0 3 3 5 】

【表 1 4 2】

Ex	Structure
21/Cl	
22	
23	
24	

10

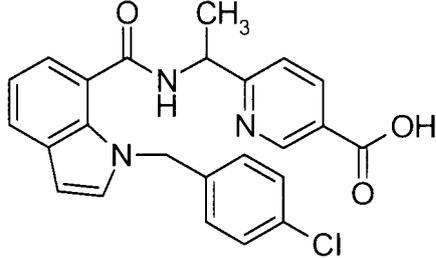
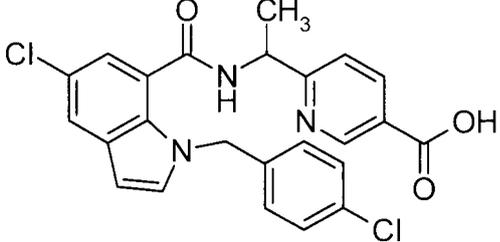
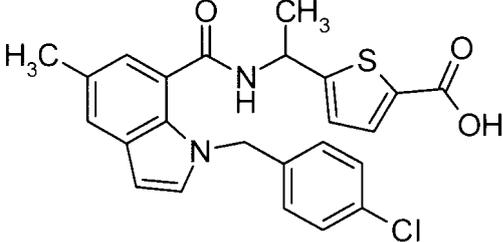
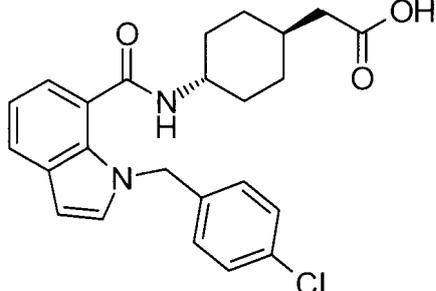
20

30

40

【 0 3 3 6 】

【表 1 4 3】

Ex	Structure
25	
26	
27	
28	

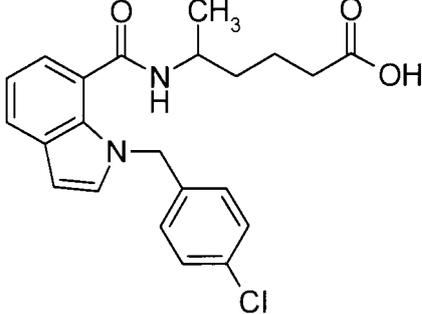
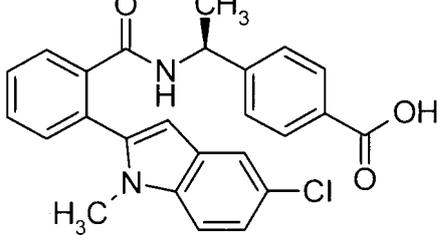
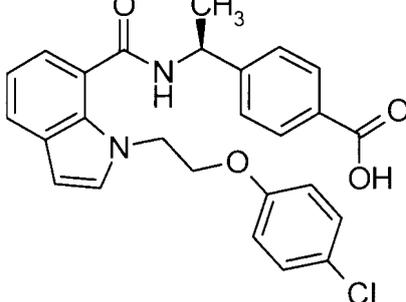
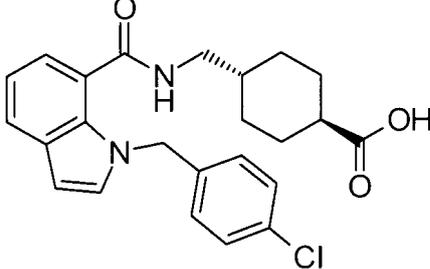
10

20

30

【 0 3 3 7 】

【表 1 4 4】

Ex	Structure
29	
30	
31	
32	

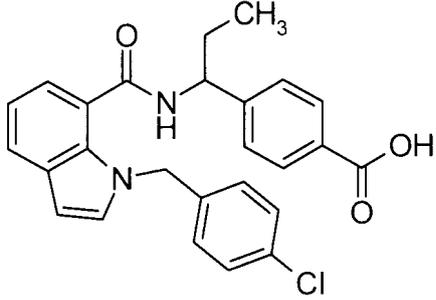
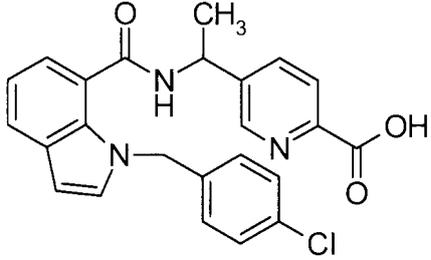
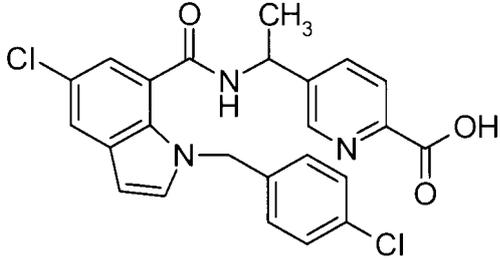
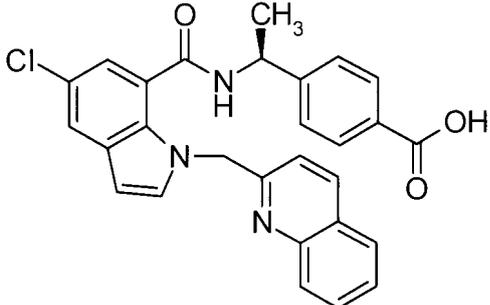
10

20

30

【 0 3 3 8 】

【表 1 4 5】

Ex	Structure
33	
34	
35	
36	

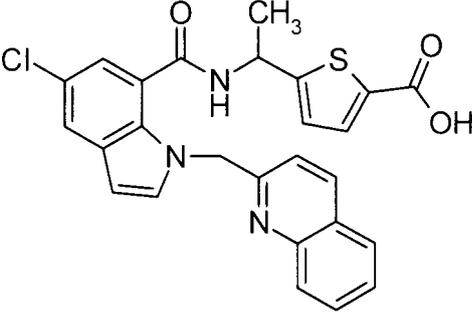
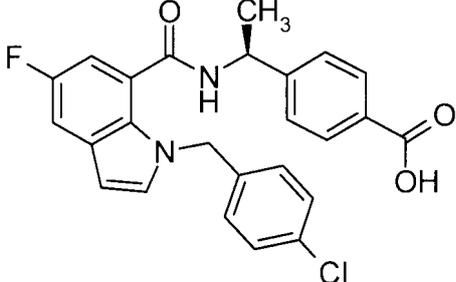
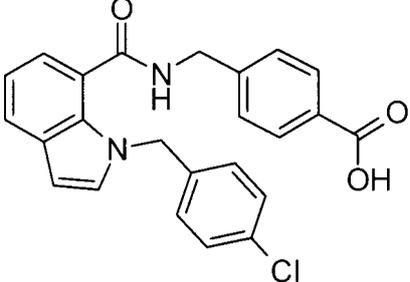
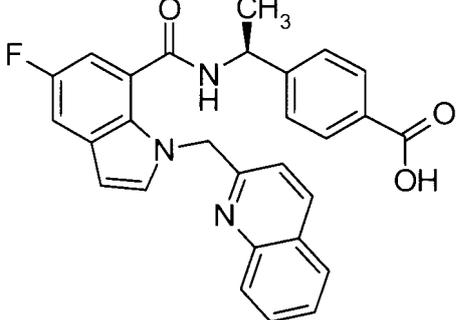
10

20

30

【 0 3 3 9 】

【表 1 4 6】

Ex	Structure
37	
38	
39	
40	

10

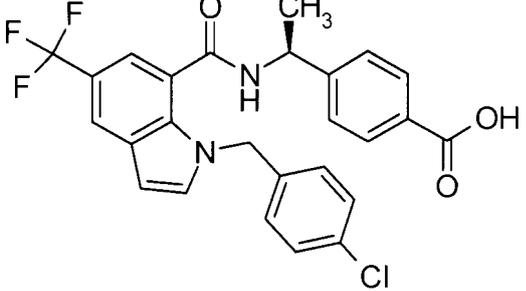
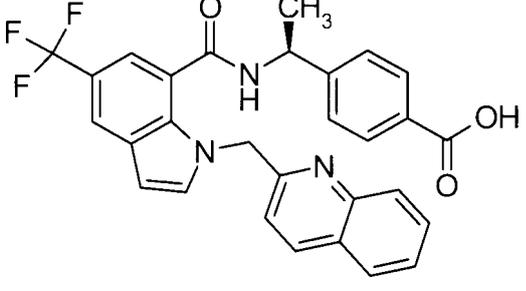
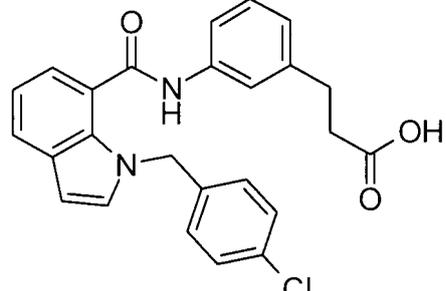
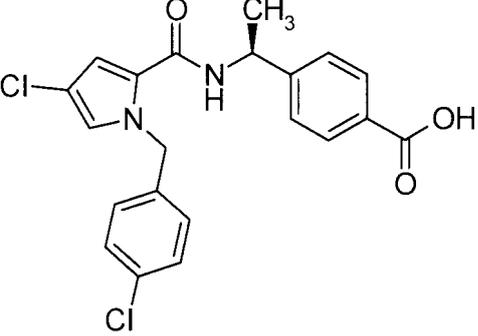
20

30

【 0 3 4 0】

40

【表 1 4 7】

Ex	Structure
41	
42	
43	
44	

【 0 3 4 1】

10

20

30

40

【表 1 4 8】

Ex	Structure
45	<chem>C[C@@H](NC(=O)c1c[nH]c2ccccc12)c3cc(Cl)cc(C(=O)O)c3ClCc4ccc(Cl)cc4</chem>
46	<chem>C[C@@H](NC(=O)c1c[nH]c2ccccc12)c3cc(Cl)cc(C(=O)O)c3OCc4ccc(Cl)cc4</chem>
47	<chem>C[C@@H](NC(=O)c1c[nH]c2cc(Cl)ccc12)c3cc(Cl)cc(C(=O)O)c3OCc4ccc(Cl)cc4</chem>
48	<chem>C[C@@H](NC(=O)c1c[nH]c2cc(Cl)ccc12)c3cc(Cl)cc(C(=O)O)c3Cc4ccc(Cl)cc4</chem>

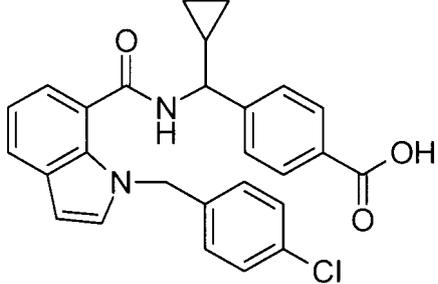
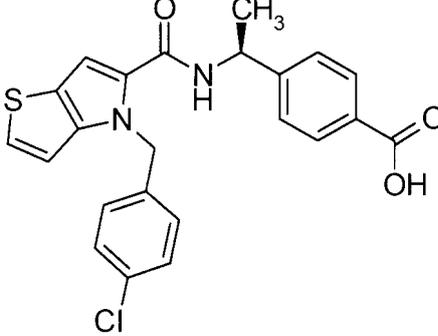
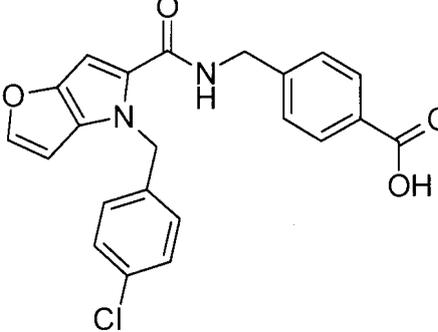
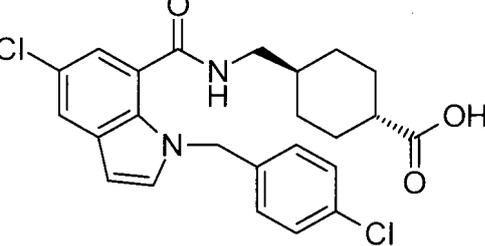
10

20

30

【 0 3 4 2 】

【表 1 4 9】

Ex	Structure
49	
50	
51	
52	

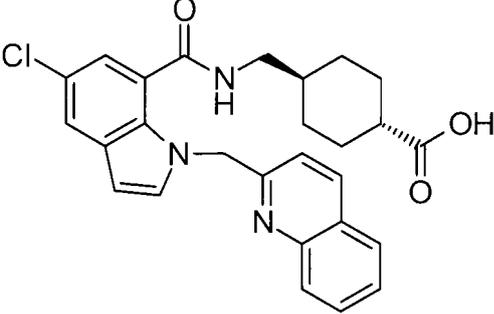
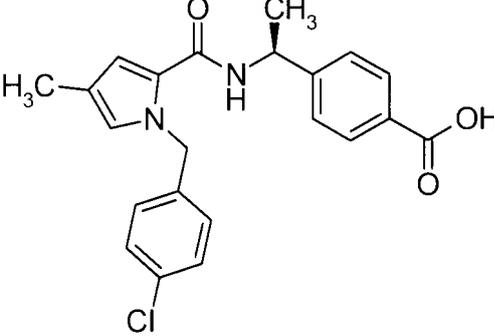
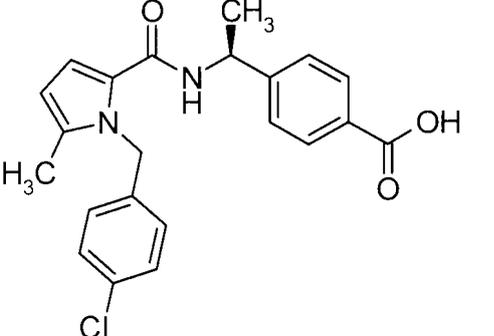
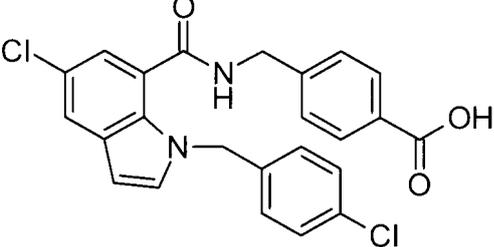
【 0 3 4 3 】

10

20

30

【表 150】

Ex	Structure
53	
54	
55	
56	

【 0 3 4 4 】

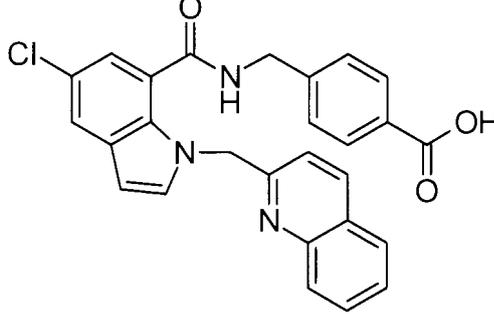
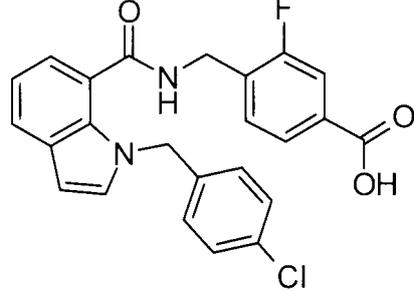
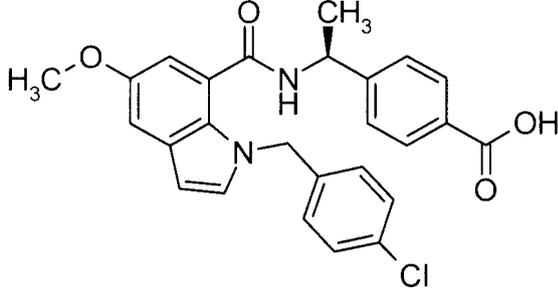
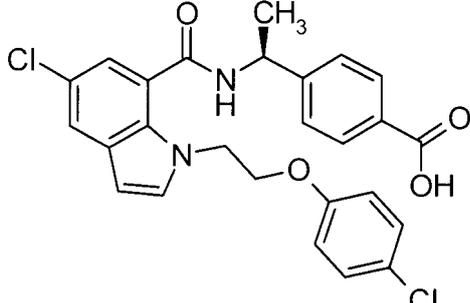
10

20

30

40

【表 1 5 1】

Ex	Structure
57	
58	
59	
60	

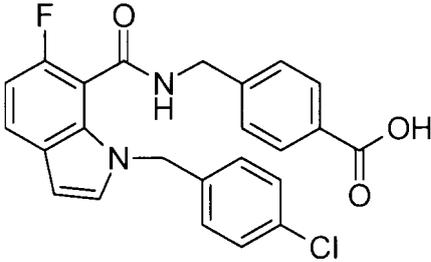
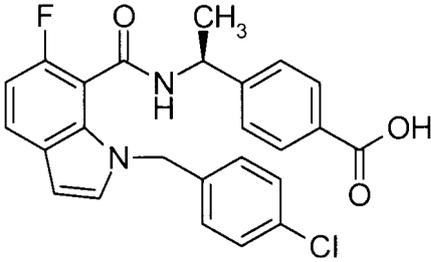
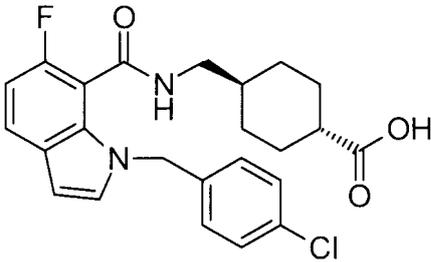
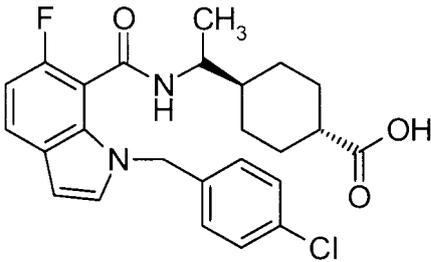
10

20

30

【 0 3 4 5 】

【表 1 5 2】

Ex	Structure
61	
62	
63	
64	

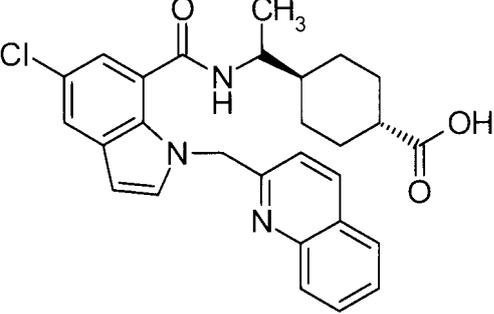
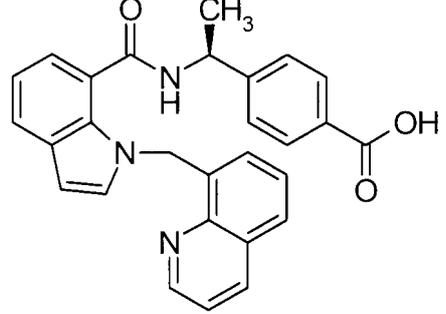
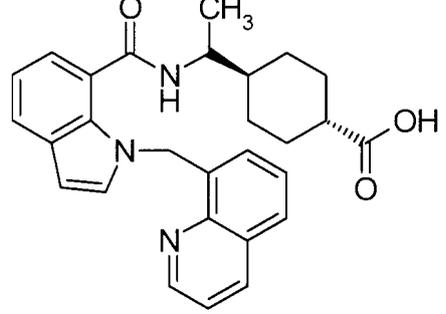
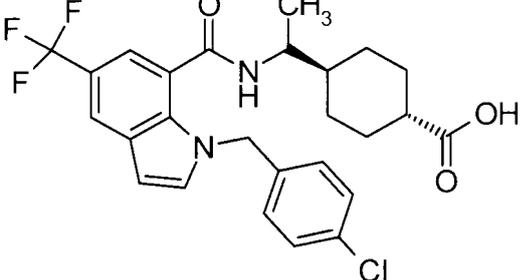
10

20

30

【 0 3 4 6 】

【表 1 5 3】

Ex	Structure
65	
66	
67	
68	

【 0 3 4 7 】

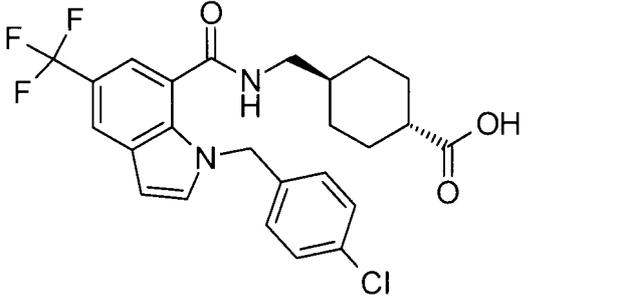
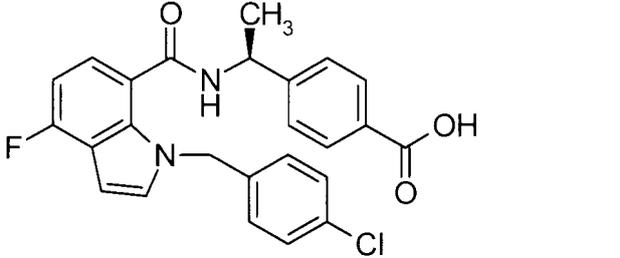
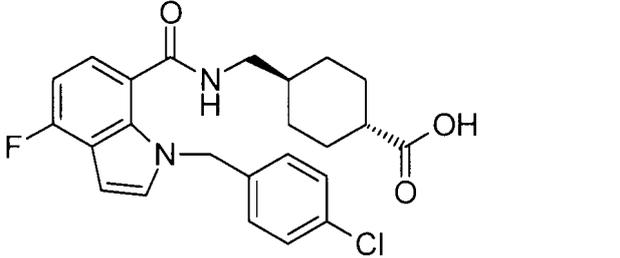
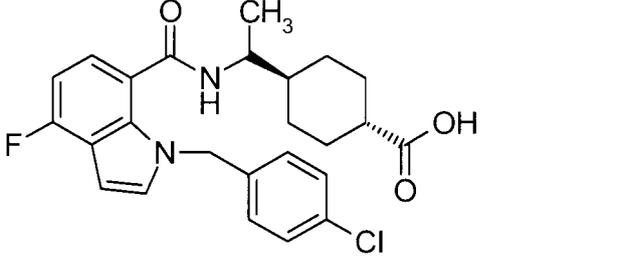
10

20

30

40

【表 1 5 4】

Ex	Structure
69	
70	
71	
72	

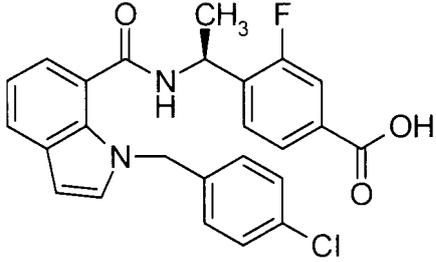
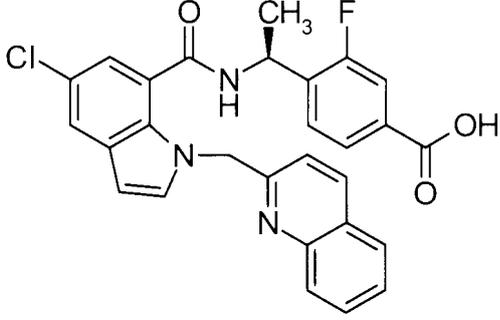
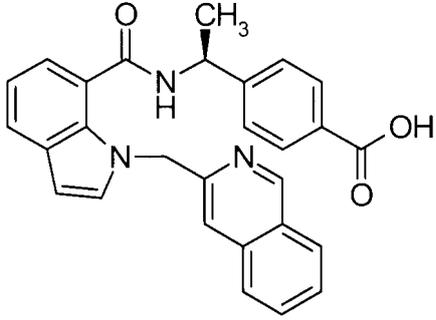
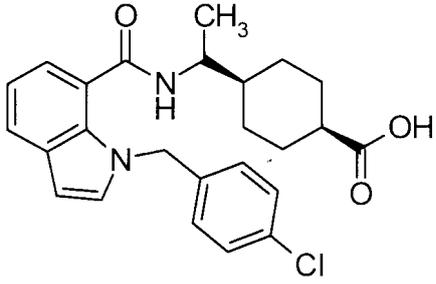
10

20

30

【 0 3 4 8 】

【表 1 5 5】

Ex	Structure
73	
74	
75	
76	

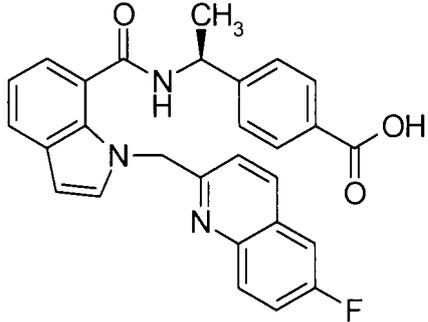
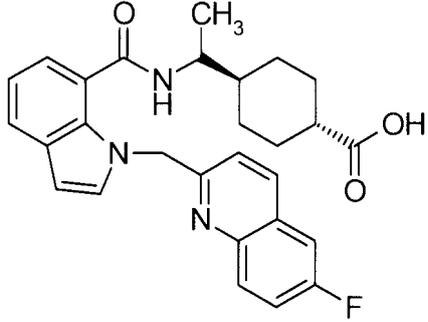
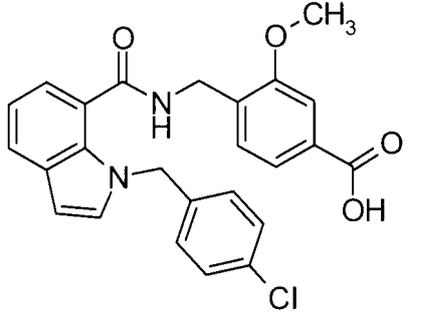
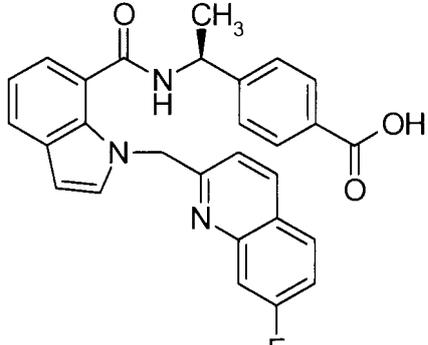
【 0 3 4 9 】

10

20

30

【表 1 5 6】

Ex	Structure
77	
78	
79	
80	

10

20

30

40

【 0 3 5 0 】

【表 1 5 7】

Ex	Structure
81	
82	
83	
84	

【 0 3 5 1 】

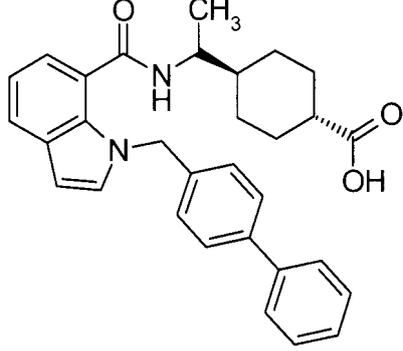
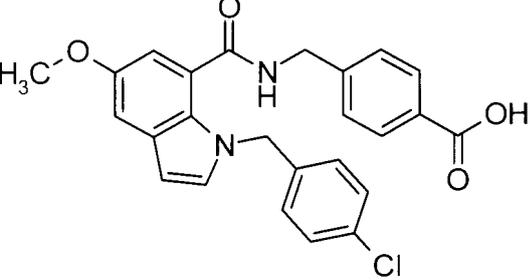
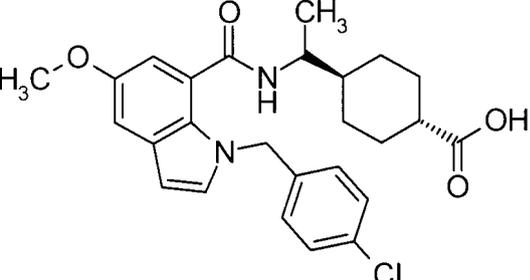
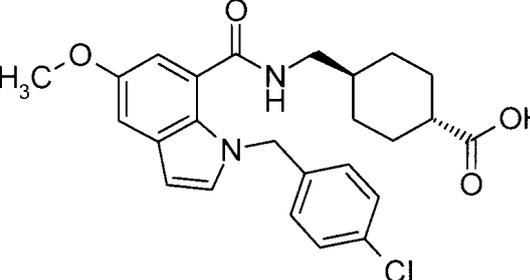
10

20

30

40

【表 1 5 8】

Ex	Structure
85	
86	
87	
88	

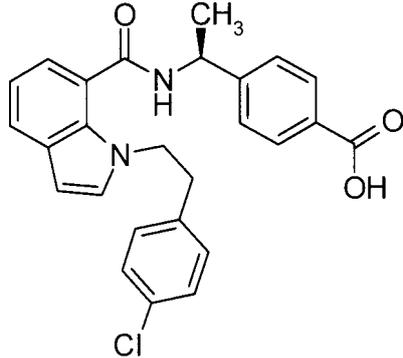
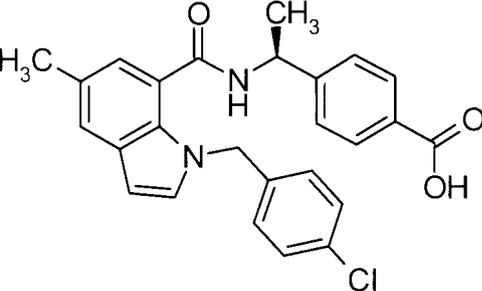
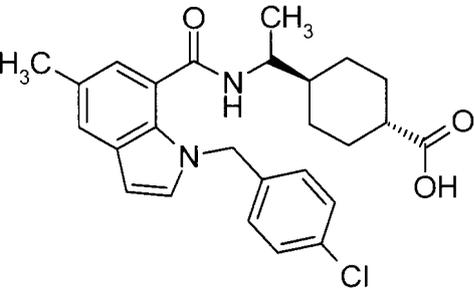
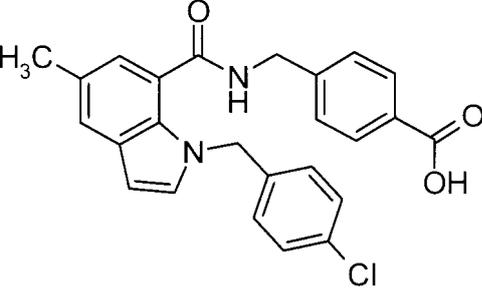
10

20

30

【 0 3 5 2 】

【表 1 5 9】

Ex	Structure
89	
90	
91	
92	

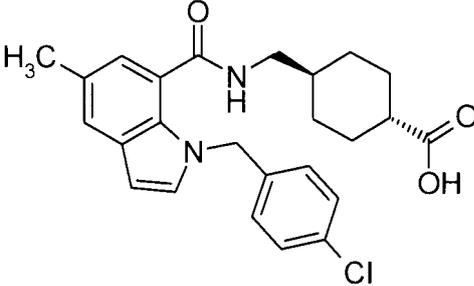
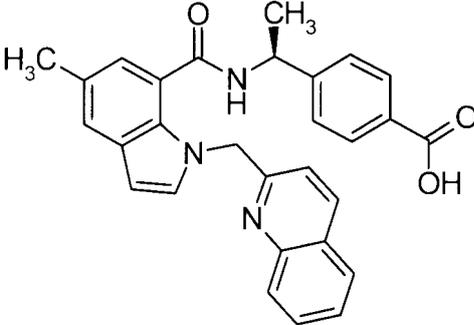
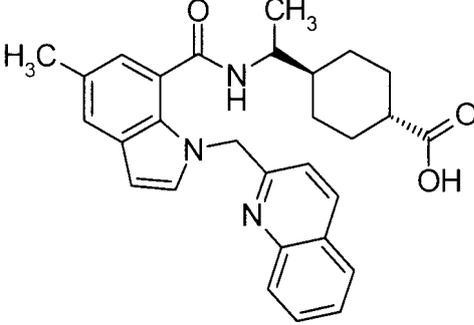
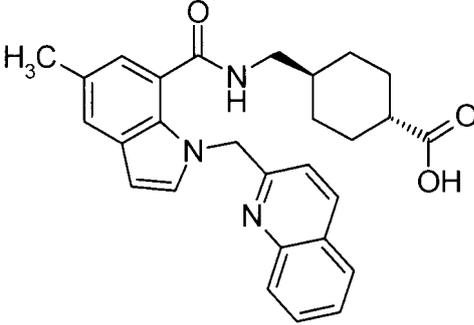
10

20

30

【 0 3 5 3 】

【表 160】

Ex	Structure
93	
94	
95	
96	

10

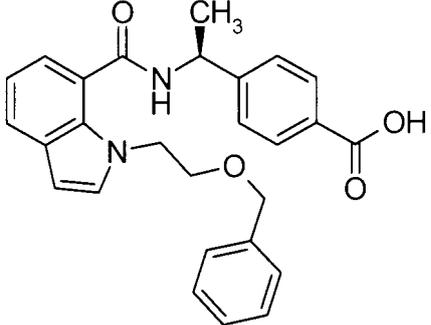
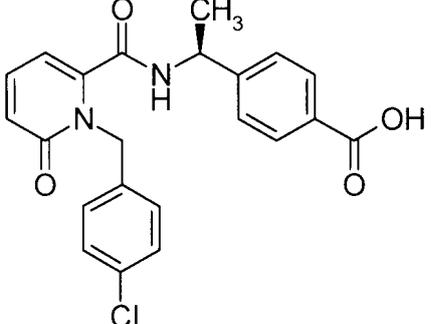
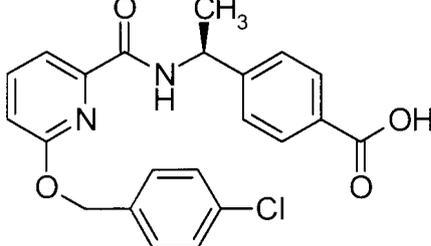
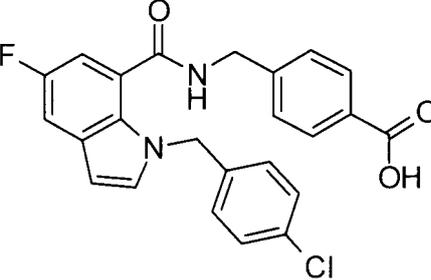
20

30

40

【 0 3 5 4 】

【表 1 6 1】

Ex	Structure
97	
98	
99	
100	

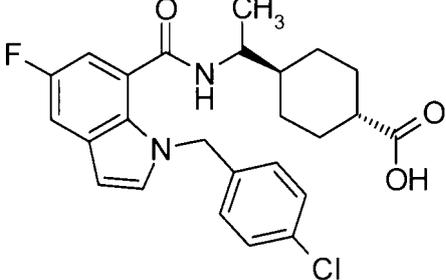
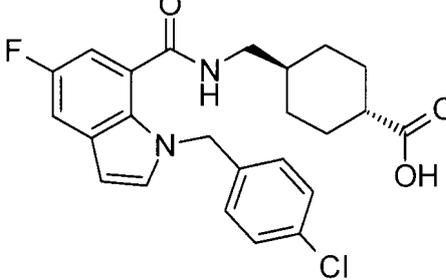
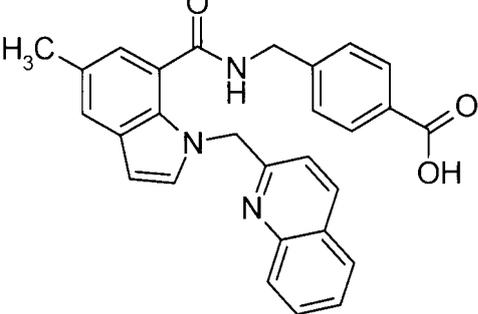
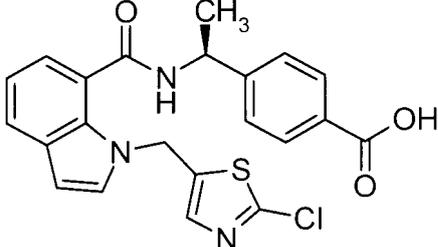
10

20

30

【 0 3 5 5 】

【表 1 6 2】

Ex	Structure
101	
102	
103	
104	

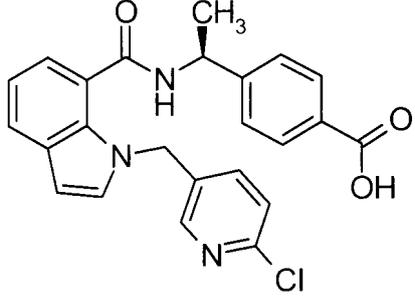
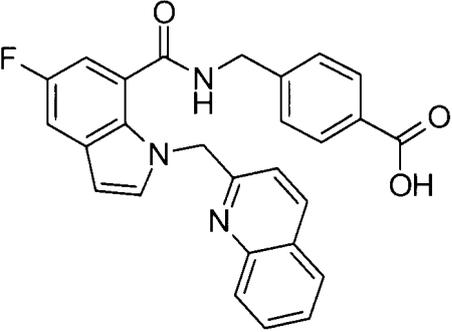
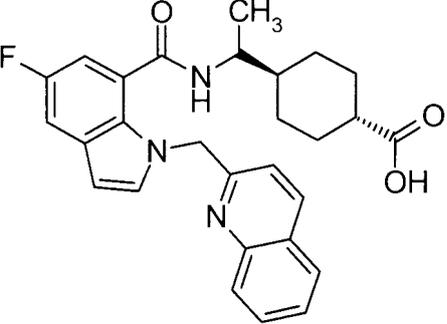
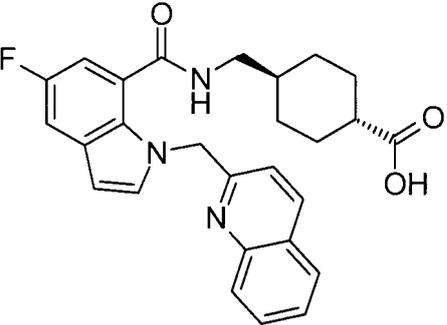
10

20

30

【 0 3 5 6 】

【表 1 6 3】

Ex	Structure
105	
106	
107	
108	

【 0 3 5 7 】

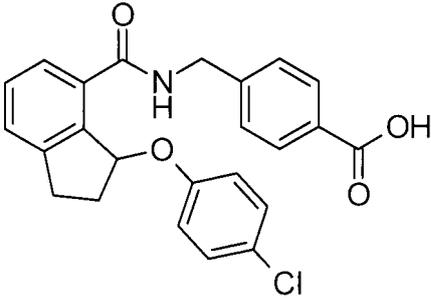
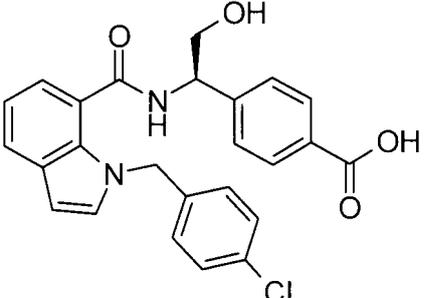
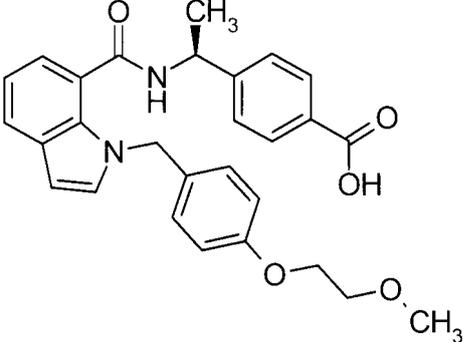
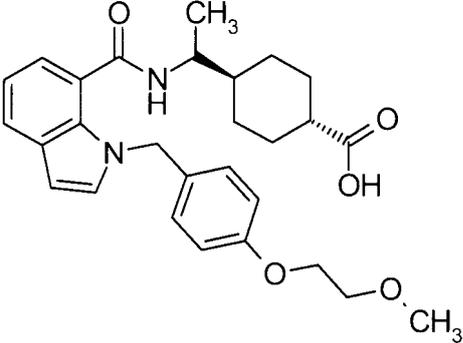
10

20

30

40

【表 164】

Ex	Structure
109	
110	
112	
113	

【 0 3 5 8 】

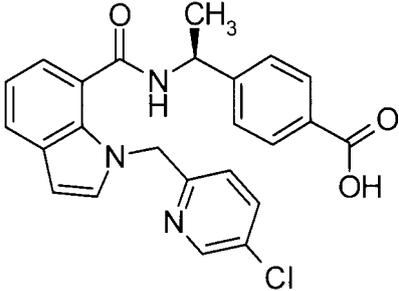
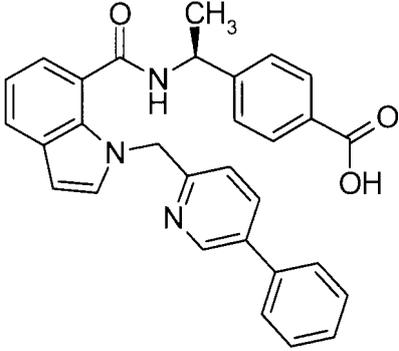
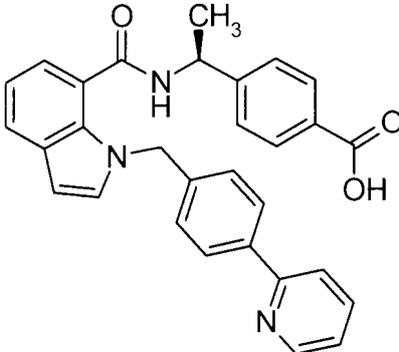
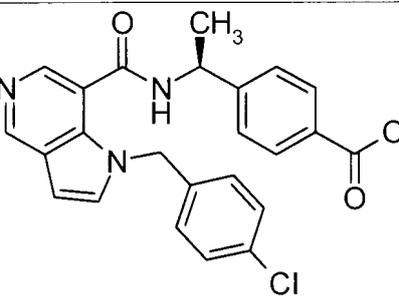
10

20

30

40

【表 165】

Ex	Structure
114	
115	
116	
117	

10

20

30

40

【 0 3 5 9 】

【表 1 6 6】

Ex	Structure
118	
119	
120	
121	

10

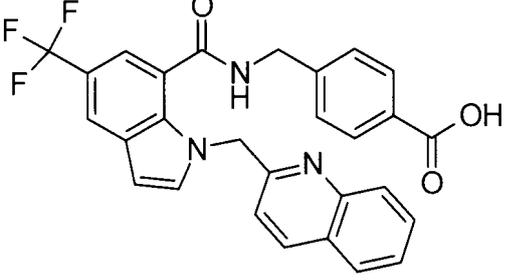
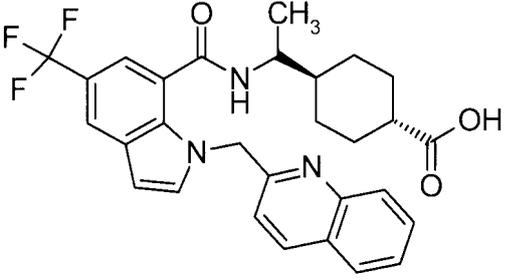
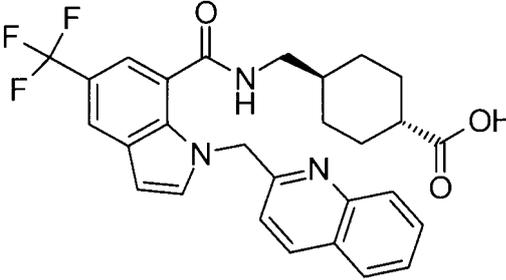
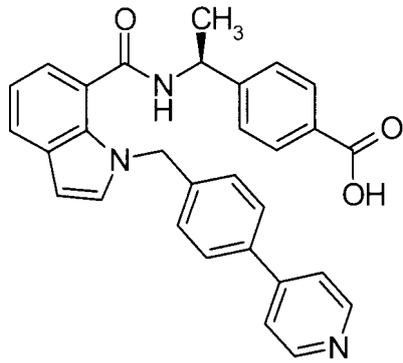
20

30

40

【 0 3 6 0】

【表 167】

Ex	Structure
122	
123	
124	
125	

10

20

30

【0361】

【表 1 6 8】

Ex	Structure
126	
127	
128	
129	

10

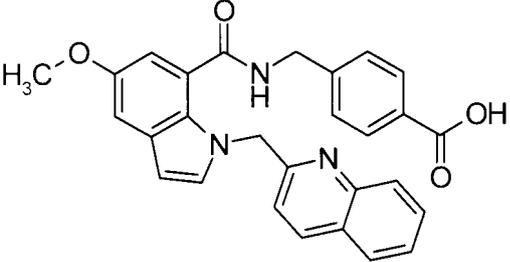
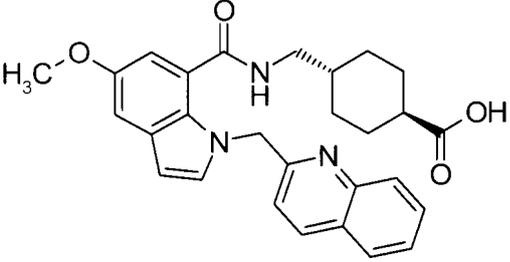
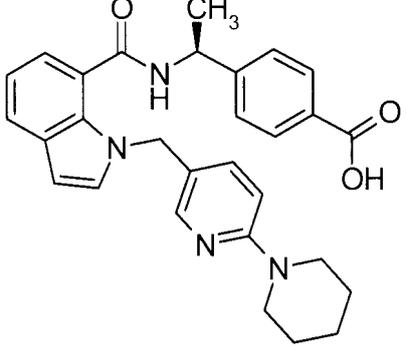
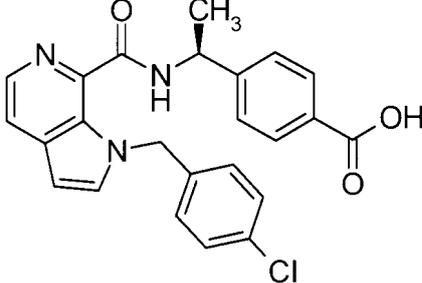
20

30

【 0 3 6 2】

40

【表 169】

Ex	Structure
130	
131	
132	
133	

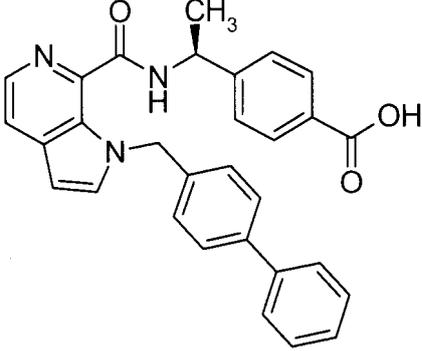
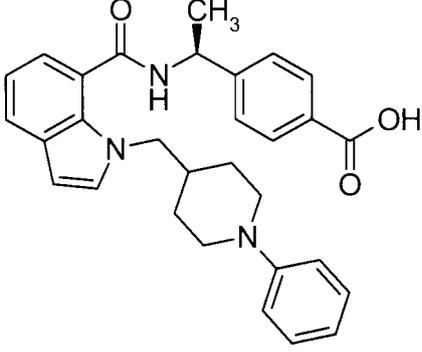
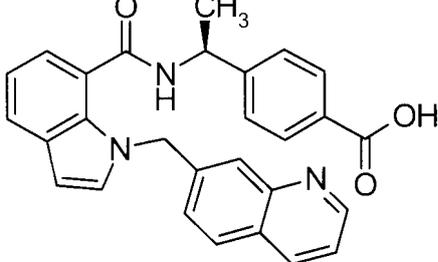
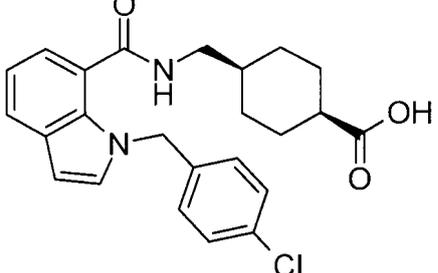
【 0 3 6 3 】

10

20

30

【表 170】

Ex	Structure
134	
135	
136	
137	

10

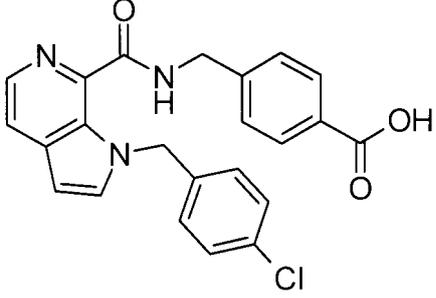
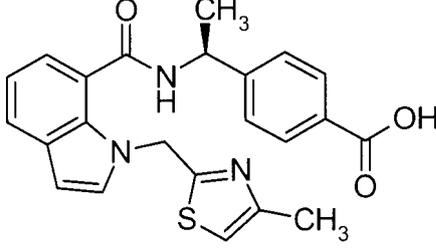
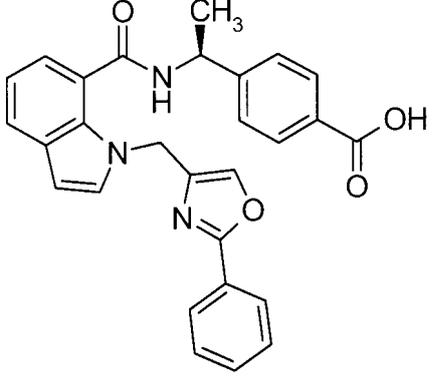
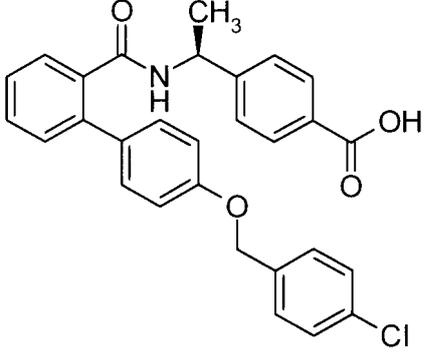
20

30

40

【 0 3 6 4 】

【表 171】

Ex	Structure
138	
139	
140	
141	

【 0 3 6 5 】

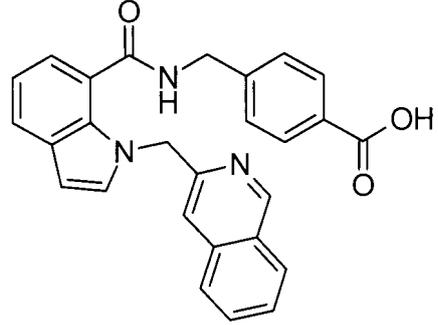
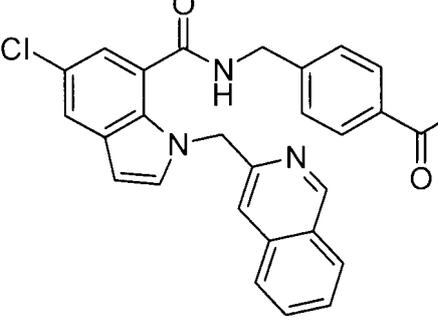
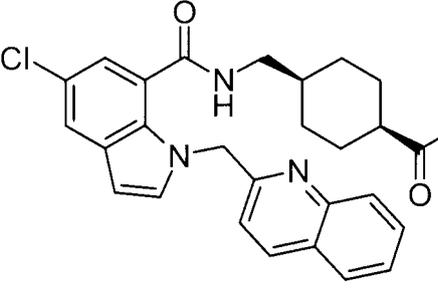
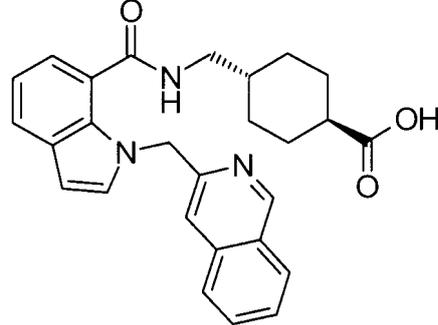
10

20

30

40

【表 172】

Ex	Structure
142	
143	
144	
145	

10

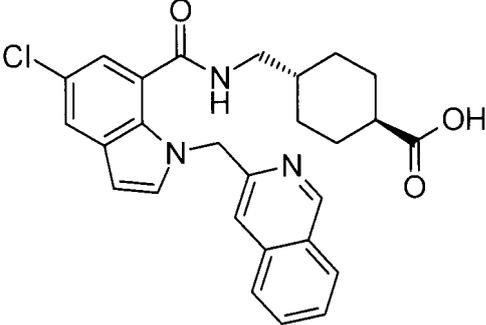
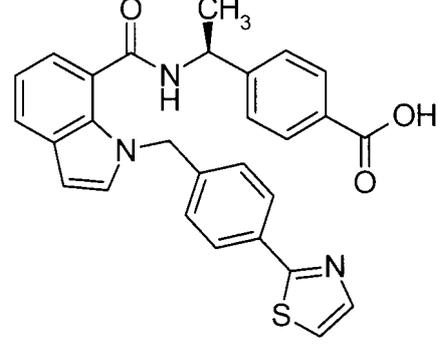
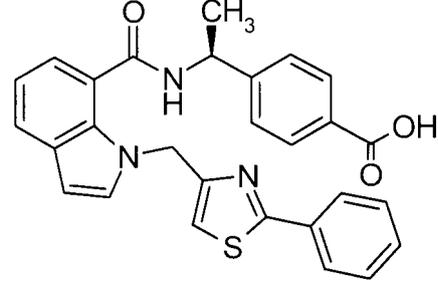
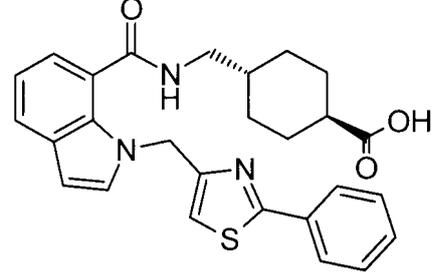
20

30

40

【 0 3 6 6 】

【表 173】

Ex	Structure
146	
147	
148	
149	

【 0 3 6 7 】

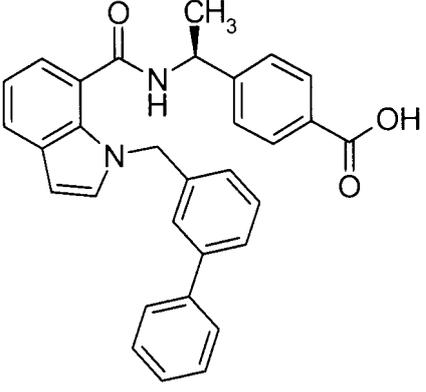
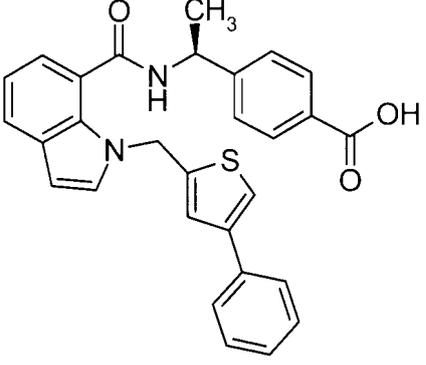
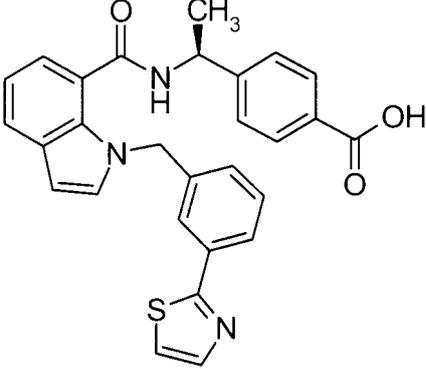
10

20

30

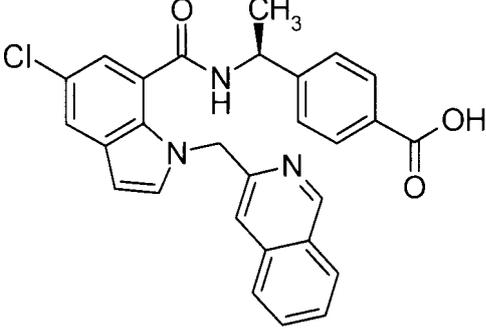
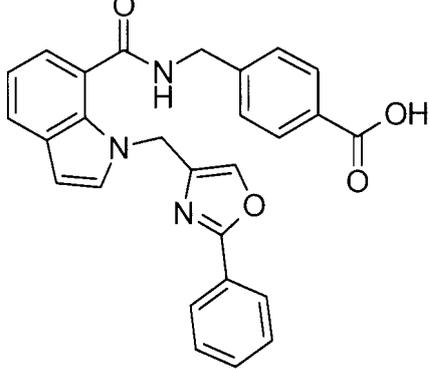
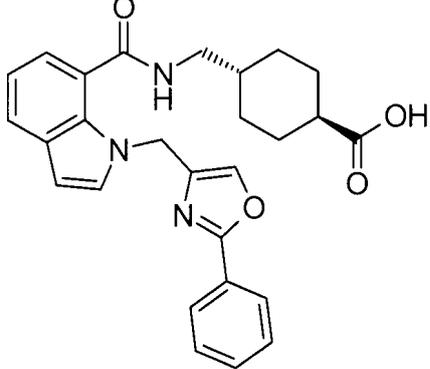
40

【表 174】

Ex	Structure	
150		10
151		20
152		30

【 0 3 6 8 】

【表 175】

Ex	Structure
153	
154	
155	

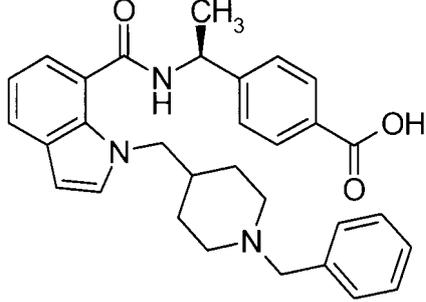
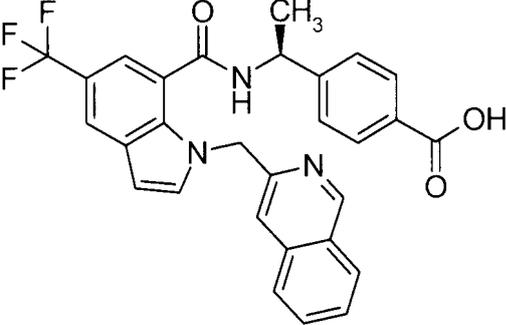
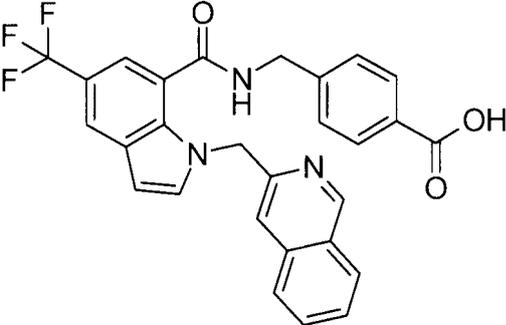
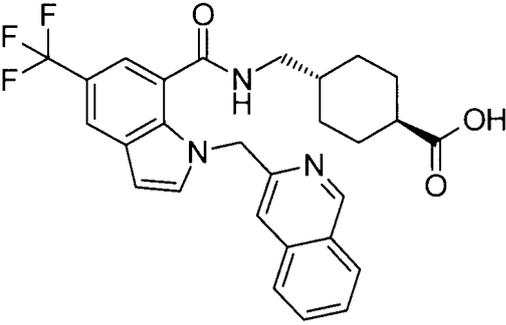
10

20

30

【 0 3 6 9 】

【表 176】

Ex	Structure
156	
157	
158	
159	

10

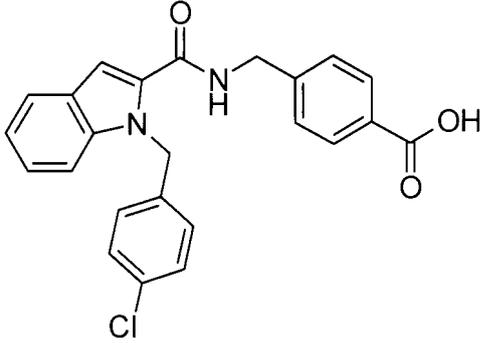
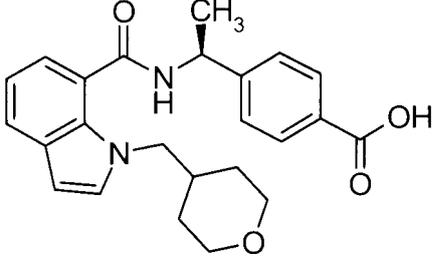
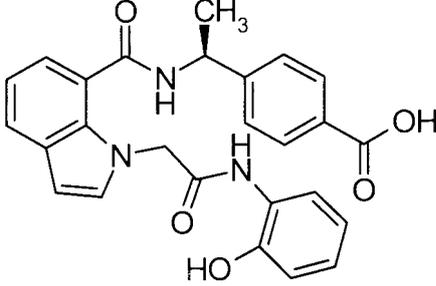
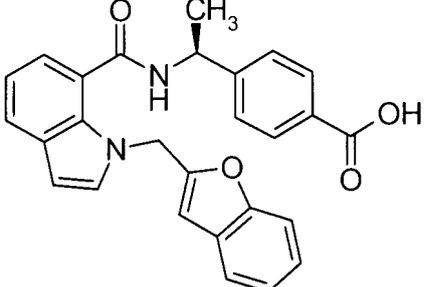
20

30

40

【 0 3 7 0 】

【表 177】

Ex	Structure
160	
161	
162	
163	

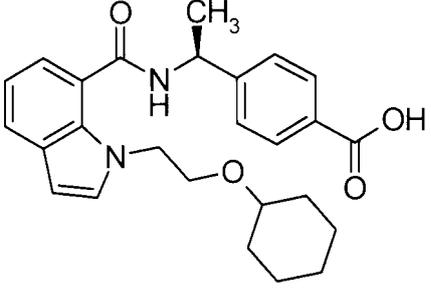
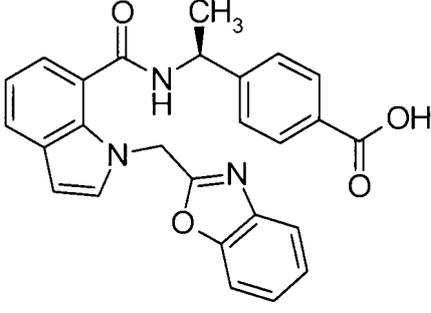
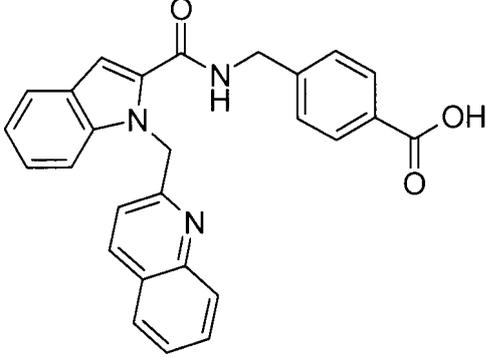
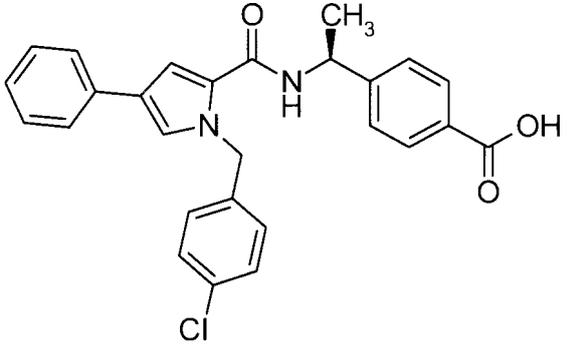
10

20

30

【0371】

【表 178】

Ex	Structure
164	
165	
166	
167	

10

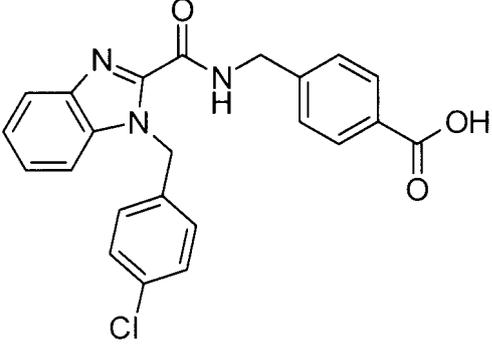
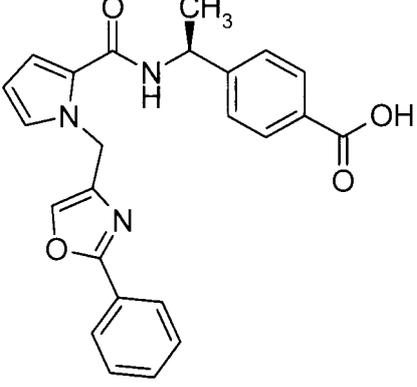
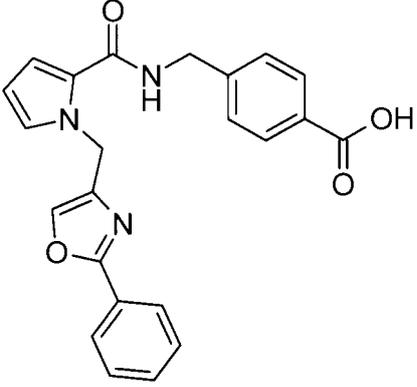
20

30

40

【 0 3 7 2 】

【表 179】

Ex	Structure
168	 <chem>O=C(O)c1ccc(cc1)CNc2nc3ccccc3n2Cc4ccc(Cl)cc4</chem>
169	 <chem>C[C@@H](c1ccc(cc1)C(=O)O)Nc2c3ccccc3n2Cc4c5ccccc5n4</chem>
170	 <chem>O=C(O)c1ccc(cc1)CNc2c3ccccc3n2Cc4c5ccccc5n4</chem>

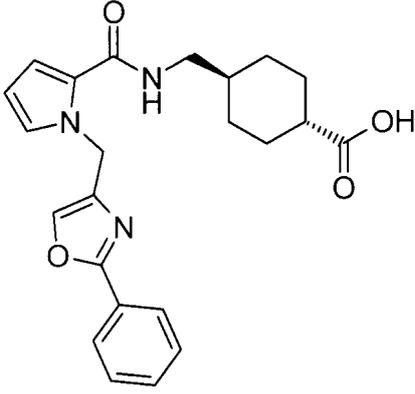
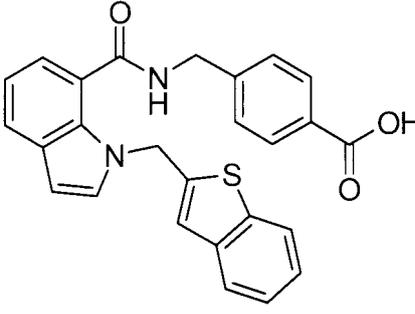
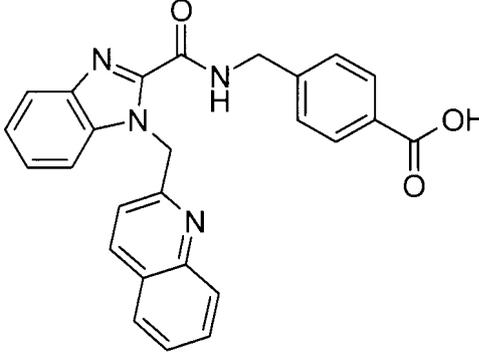
10

20

30

【 0 3 7 3 】

【表 180】

Ex	Structure
171	 <chem>O=C(O)[C@H]1CCCC[C@@H]1CN(Cc2cc[nH]2)C(=O)Nc3cc[nH]3Cc4oc5ccccc5n4</chem>
172	 <chem>O=C(O)c1ccc(cc1)CN(Cc2c3cc[nH]3c4ccccc24)C(=O)Nc5c6cc[nH]6c7ccccc57</chem>
173	 <chem>O=C(O)c1ccc(cc1)CN(Cc2c3cc[nH]3c4ccccc24)C(=O)Nc5c6cc[nH]6c7ccccc57</chem>

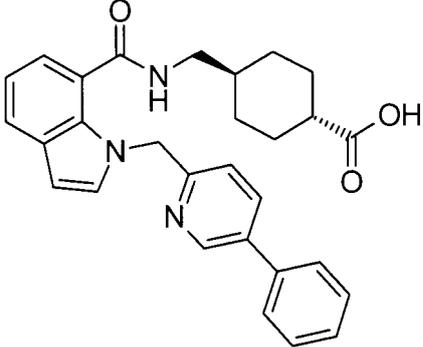
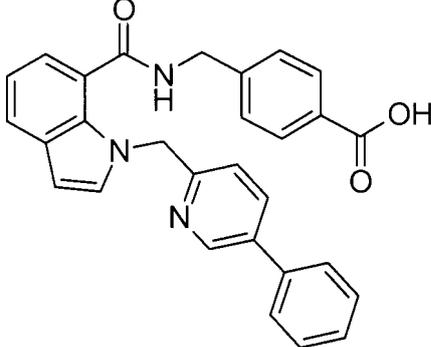
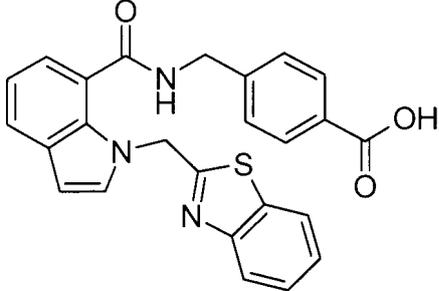
10

20

30

【 0 3 7 4 】

【表 1 8 1】

Ex	Structure
174	
175	
176	

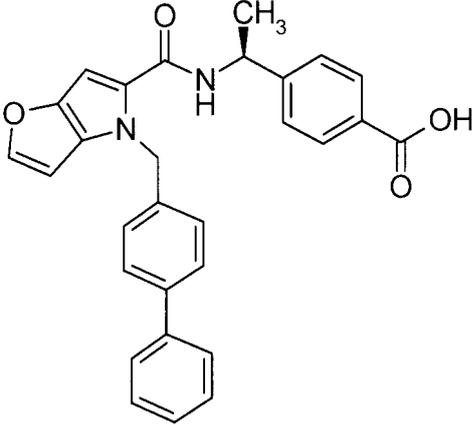
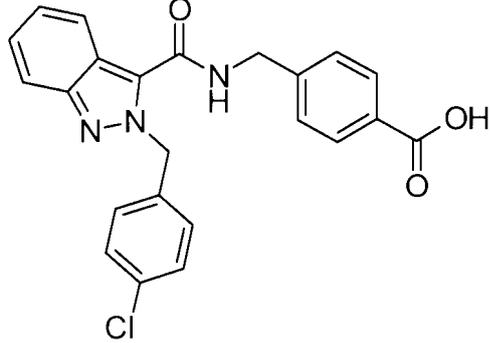
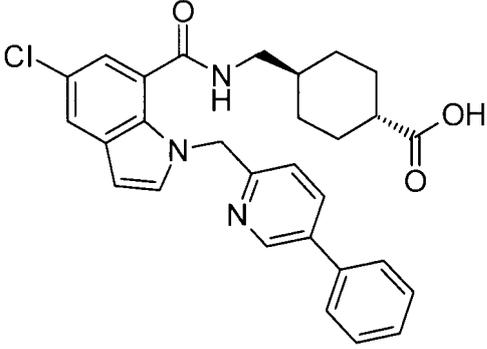
10

20

30

【 0 3 7 5 】

【表 1 8 2】

Ex	Structure
177	
178	
179	

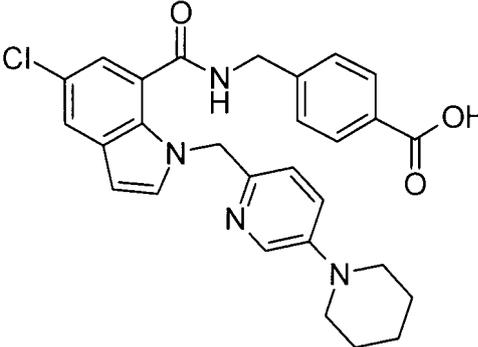
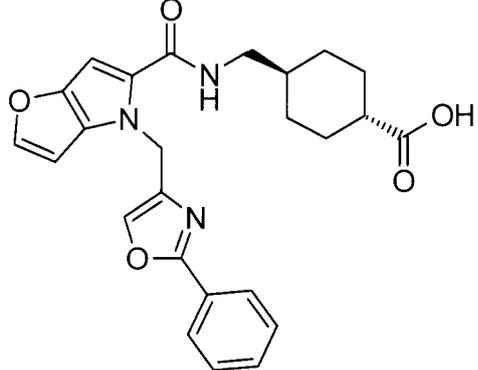
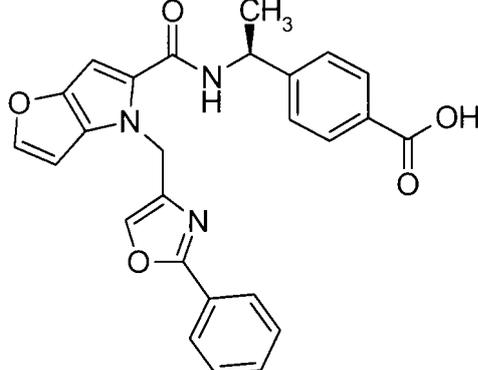
10

20

30

【 0 3 7 6 】

【表 183】

Ex	Structure
180	
181	
182	

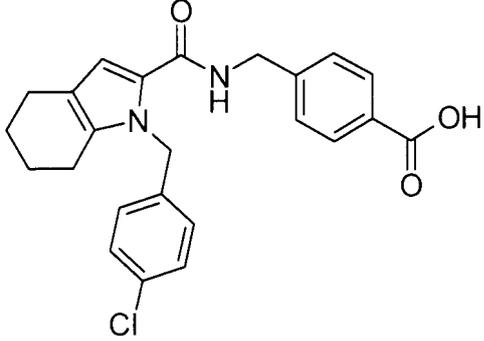
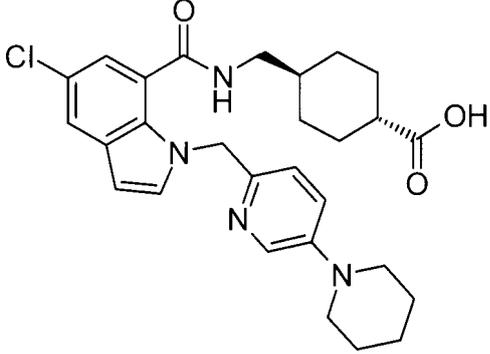
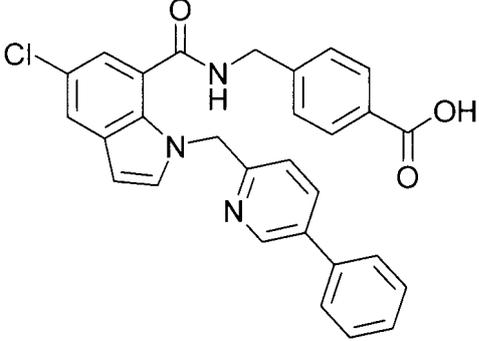
10

20

30

【0377】

【表 1 8 4】

Ex	Structure
183	
184	
185/Cl	

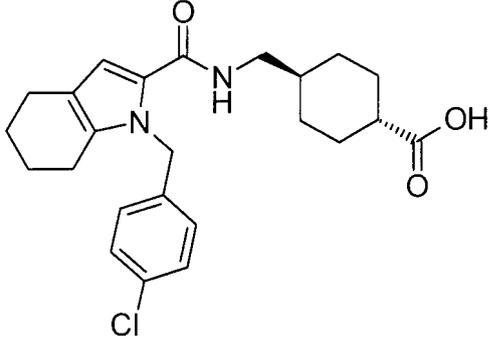
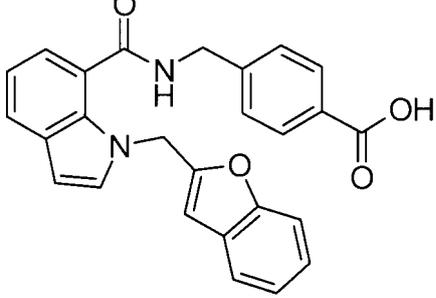
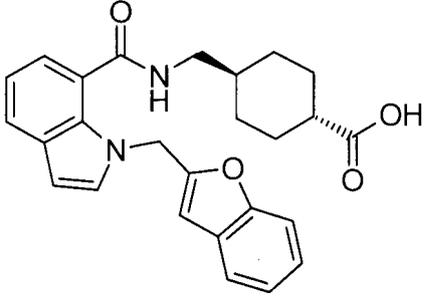
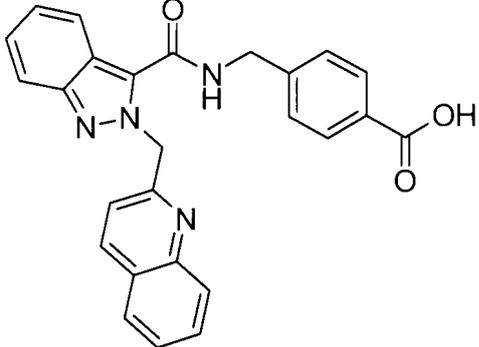
10

20

30

【 0 3 7 8 】

【表 185】

Ex	Structure
186	
187	
188	
189	

10

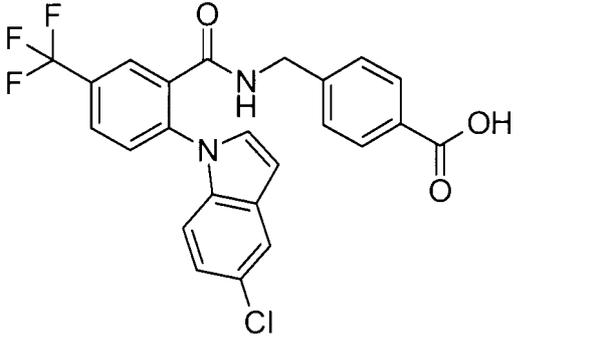
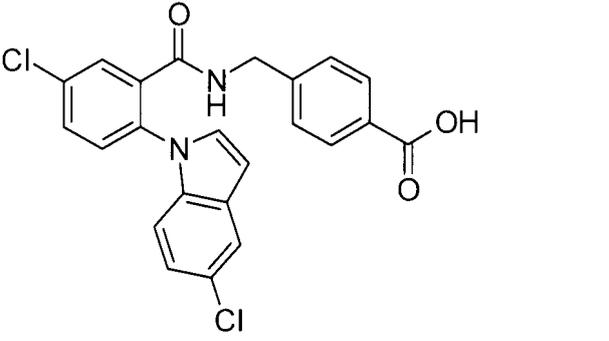
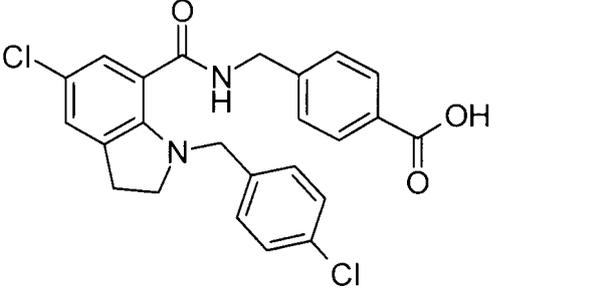
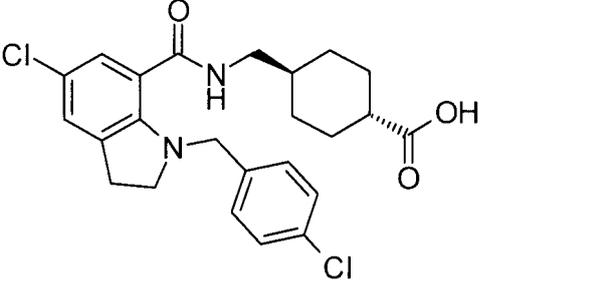
20

30

40

【0379】

【表 186】

Ex	Structure
190	
191	
192	
193	

【0380】

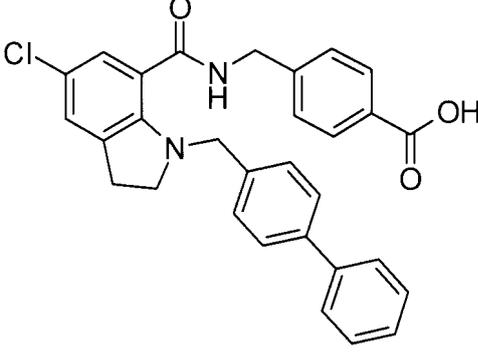
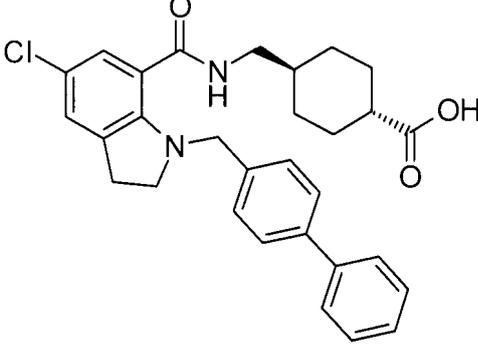
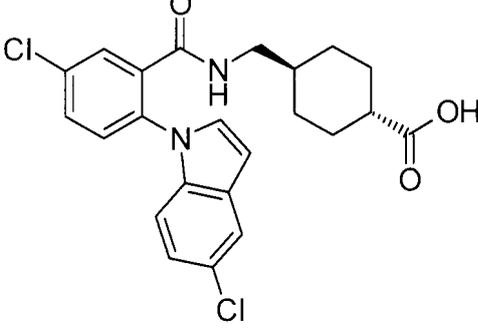
10

20

30

40

【表 1 8 7】

Ex	Structure
194	
195	
196	

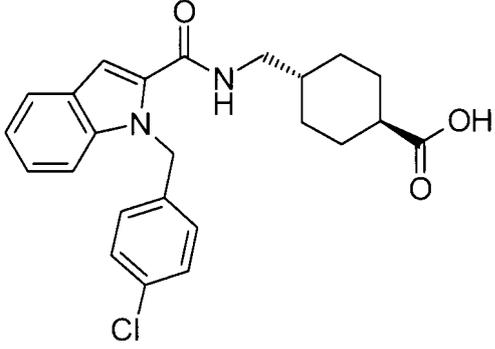
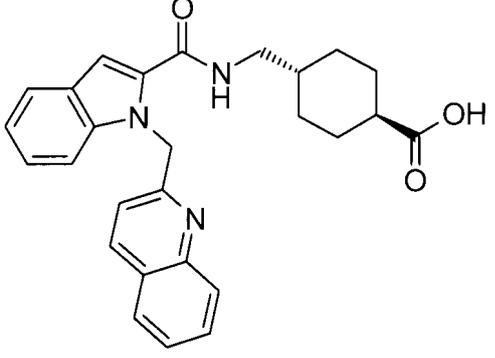
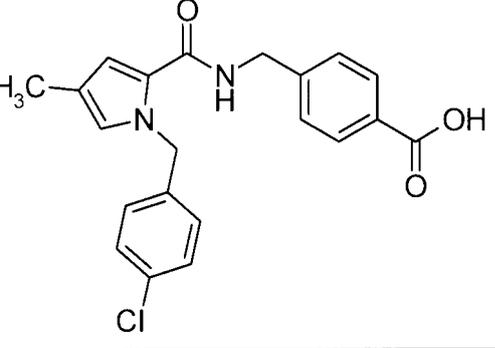
10

20

30

【 0 3 8 1】

【表 1 8 8】

Ex	Structure
197	 <chem>O=C(O)[C@H]1CCCC[C@@H]1CN(C2=CN3C=CC=C3N2Cc4ccc(Cl)cc4)C(=O)c5c[nH]c6ccccc56</chem>
198	 <chem>O=C(O)[C@H]1CCCC[C@@H]1CN(C2=CN3C=CC=C3N2Cc4ccc(Cl)cc4)C(=O)c5c[nH]c6ccccc56Cc7c[nH]c8ccccc78</chem>
199	 <chem>O=C(O)[C@H]1CCCC[C@@H]1CN(C2=CN3C=CC=C3N2Cc4ccc(Cl)cc4)C(=O)c5c[nH]c6ccccc56Cc7c[nH]c8ccccc78C</chem>

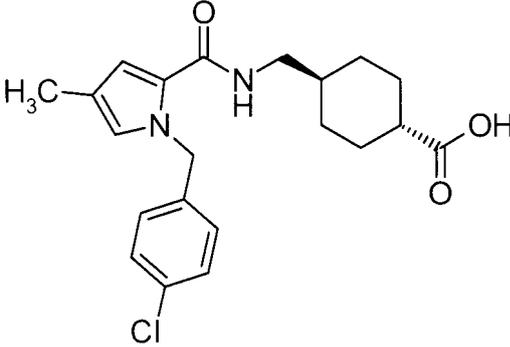
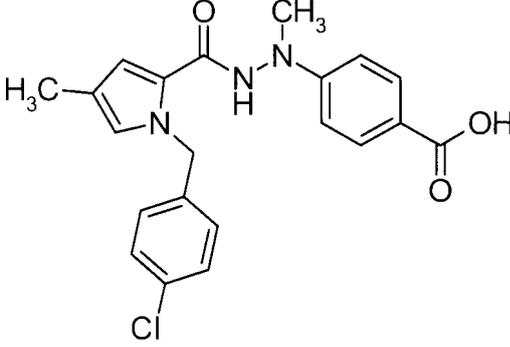
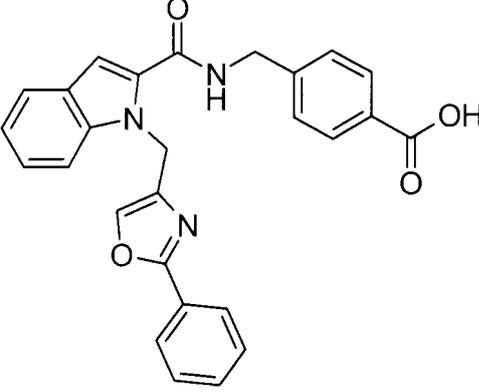
10

20

30

【 0 3 8 2 】

【表 189】

Ex	Structure
200	 <chem>Cc1cc(CCN(C1)Cc2ccc(Cl)cc2)C(=O)NCC3CCCCC3C(=O)O</chem>
201	 <chem>Cc1cc(CCN(C1)Cc2ccc(Cl)cc2)C(=O)NCC3=CC=C(C=C3)C(=O)O</chem>
202	 <chem>c1ccc(cc1)N2C=CC(=N2)CN(C2=CC=C(C=C2)C3=CC=CC=C3O3)C(=O)NCC4=CC=C(C=C4)C(=O)O</chem>

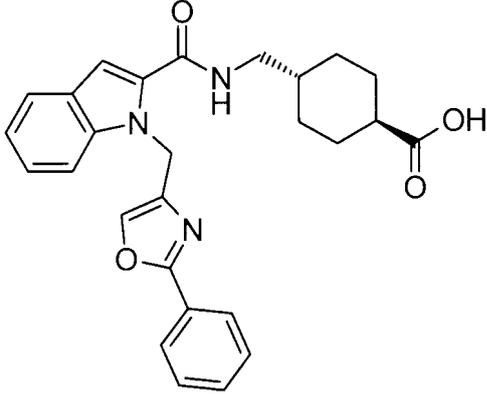
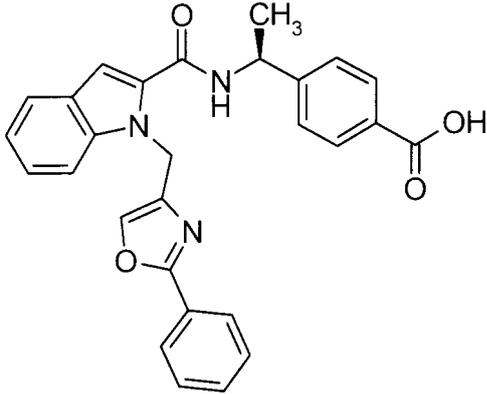
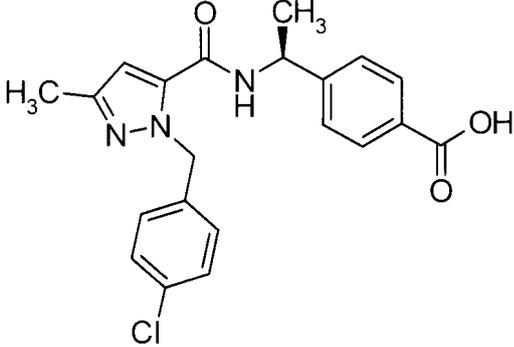
10

20

30

【 0 3 8 3 】

【表 190】

Ex	Structure
203	
204	
205	

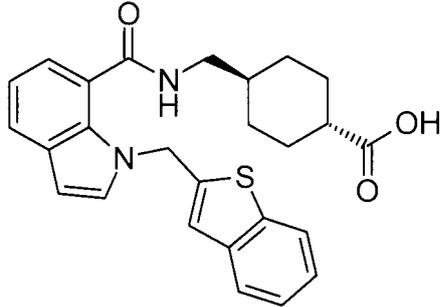
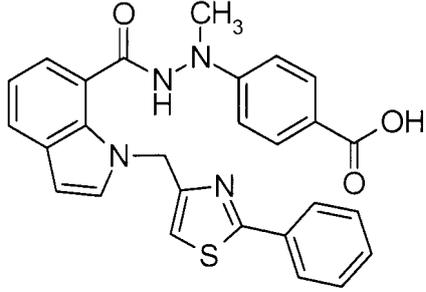
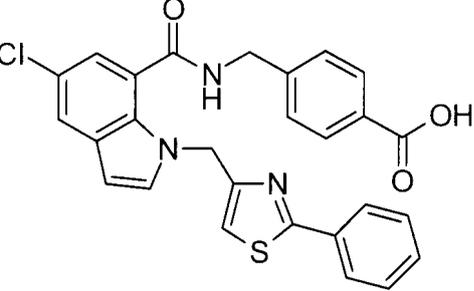
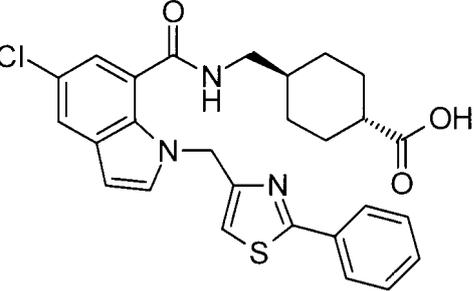
10

20

30

【 0 3 8 4 】

【表 191】

Ex	Structure
206	
207	
208	
209	

10

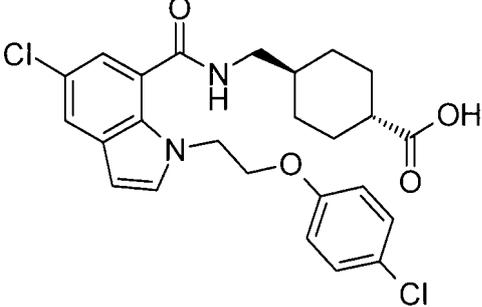
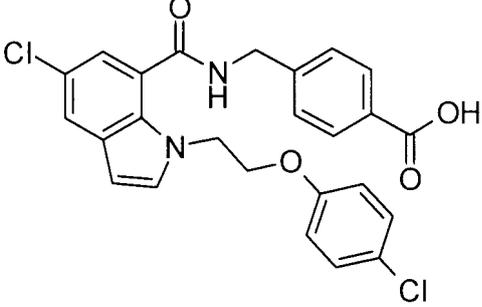
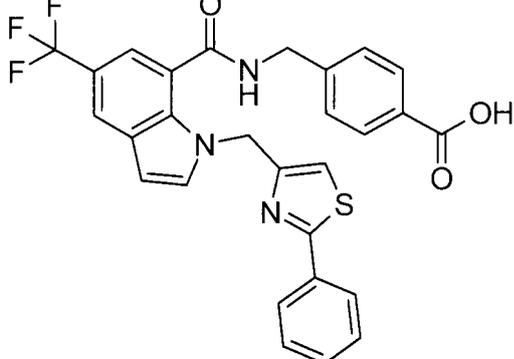
20

30

【0385】

40

【表 1 9 2】

Ex	Structure
210	
211	
212	

10

20

30

【 0 3 8 6】

【表 193】

Ex	Structure
213	
214	
215	
216	

10

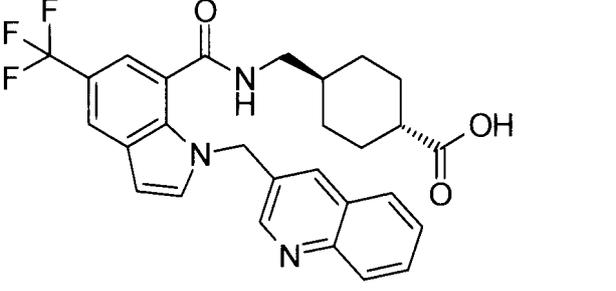
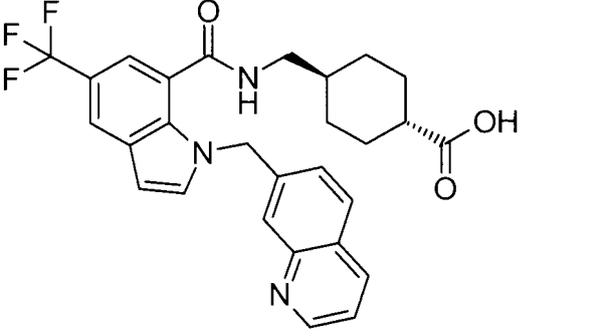
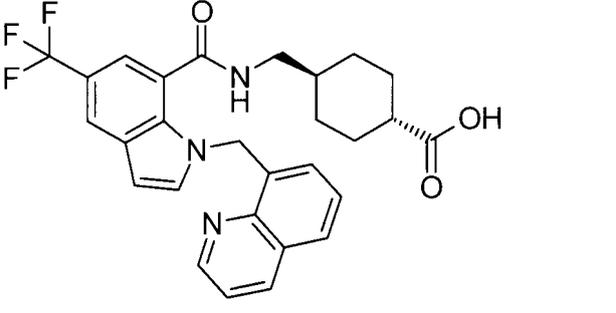
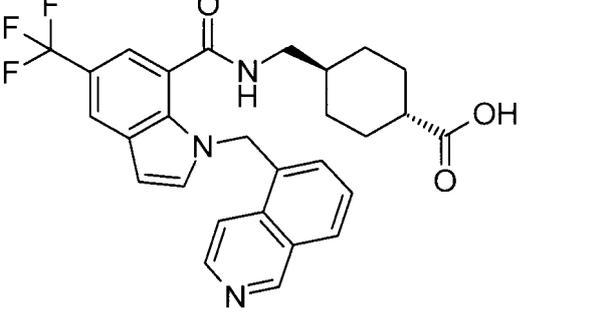
20

30

40

【 0 3 8 7 】

【表 194】

Ex	Structure
217	
218	
219	
220	

【 0 3 8 8 】

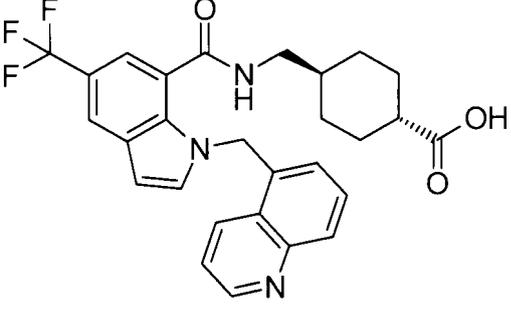
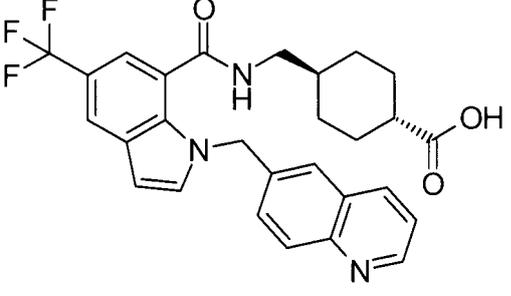
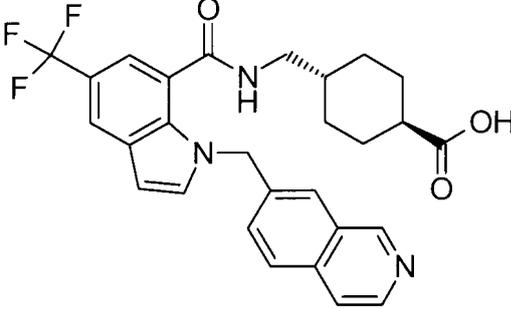
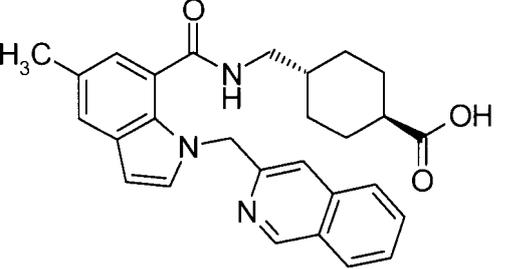
10

20

30

40

【表 195】

Ex	Structure
221	
222	
223	
224	

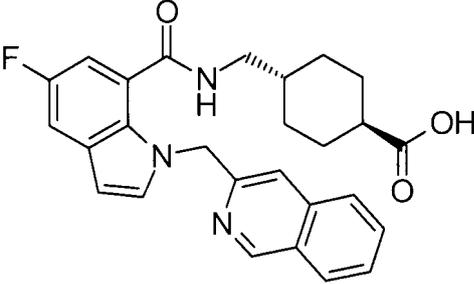
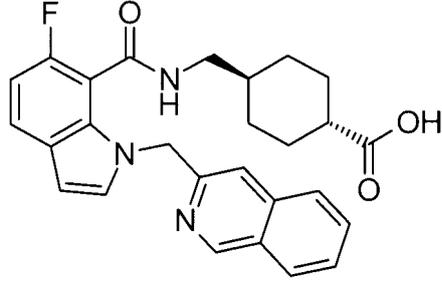
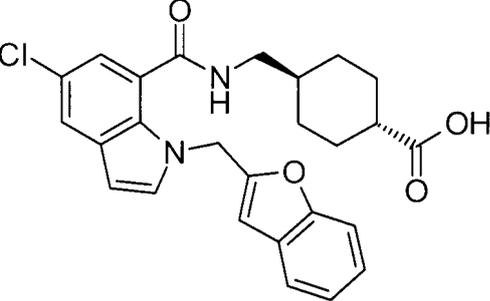
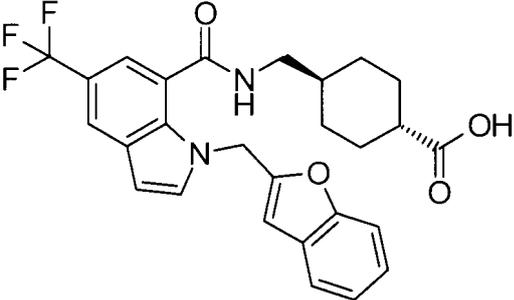
10

20

30

【0389】

【表 196】

Ex	Structure
225	
226	
227	
228	

10

20

30

【0390】

【表 197】

Ex	Structure
229	
230	
231	
232	

10

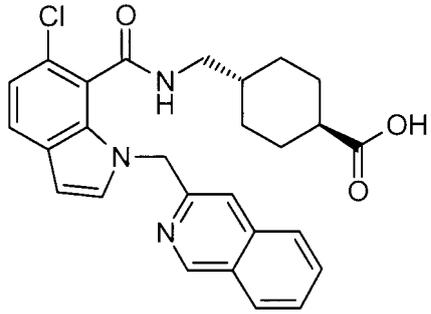
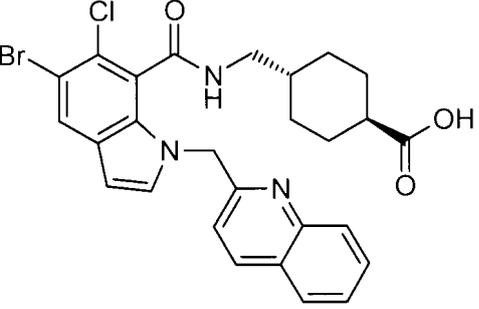
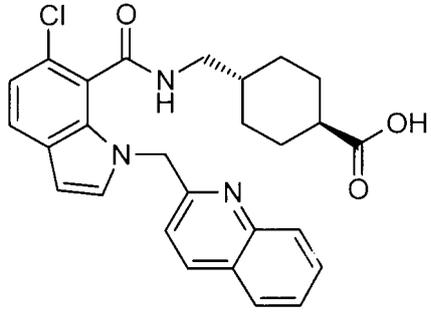
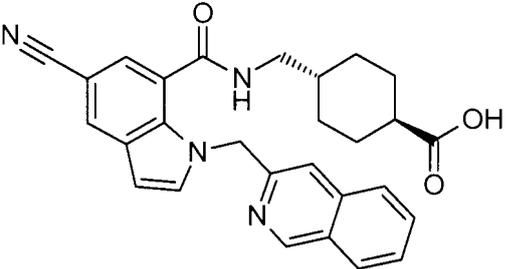
20

30

40

【 0 3 9 1 】

【表 198】

Ex	Structure
233	
234	
235	
236	

【 0 3 9 2 】

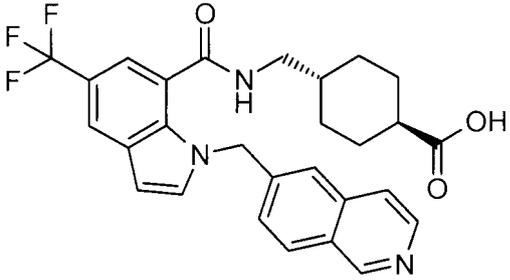
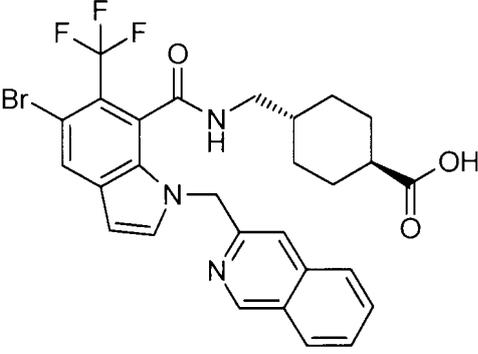
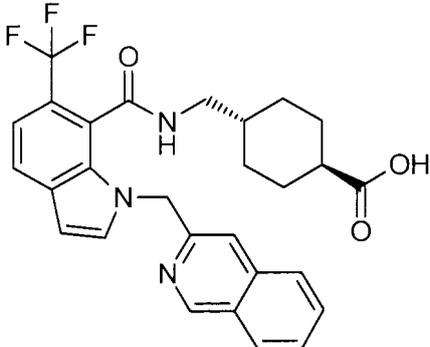
10

20

30

40

【表 199】

Ex	Structure
237	
238	
239	

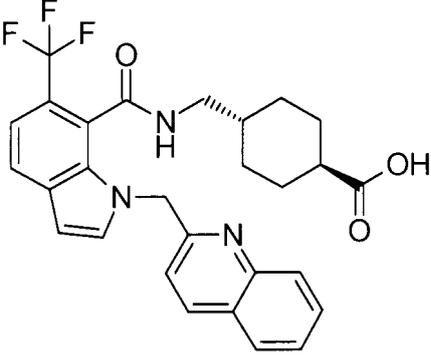
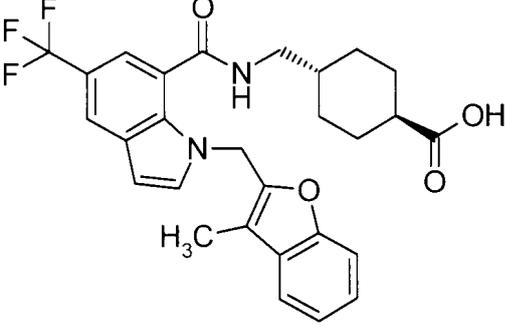
10

20

30

【 0 3 9 3 】

【表 2 0 0】

Ex	Structure
240	
241	

10

20

【 0 3 9 4】

【表 2 0 1】

Pr	Syn	Data	Pr	Syn	Data
1	Pr 1	ESI+: 224	43	Pr 43	ESI+: 296
2	Pr 2	CI+: 226	44	Pr 44	ESI+: 392
3/Cl	Pr 3	FAB+: 200	46	Pr 46	ESI+: 297
4	Pr 4	ESI+: 330	47	Pr 47	EI: 315,317
5	Pr 5	ESI+: 303	48	Pr 48	ESI+: 177
6	Pr 6	ESI+: 456	49	Pr 49	ESI+: 596
7	Pr 7	ESI+: 463	50	Pr 50	ESI+: 343
9/Cl	Pr 9	ESI+: 186	51	Pr 51	EI: 431
10	Pr 10	FAB+: 238	52	Pr 52	ESI-: 262
11	Pr 11	ESI+: 373	53	Pr 53	EI: 341
12	Pr 12	ESI+: 497	54	Pr 54	ESI-: 326
13	Pr 13	ESI+: 314	55	Pr 55	ESI+: 350
14	Pr 14	ESI+: 302	56	Pr 56	ESI+: 343
15	Pr 15	ESI+: 272	57	Pr 57	ESI+: 349
16	Pr 16	ESI+: 180	60/Cl	Pr 60	ESI+: 420
17	Pr 17	ESI+: 272	61	Pr 61	ESI+: 510
19/Cl	Pr 19	ESI+: 194	62	Pr 62	ESI-: 309
20	Pr 20	ESI+: 182	63	Pr 63	ESI+: 434
21	Pr 21	ESI+: 207	64/Cl	Pr 64	ESI+: 226
23	Pr 23	ESI+: 267	65	Pr 65	ESI+: 398
24	Pr 24	ESI+: 237	66	Pr 66	EI: 320
25	Pr 25	ESI+: 289	67	Pr 67	ESI-: 338
27	Pr 27	ESI+: 256	68	Pr 68	ESI+: 399
30/Cl	Pr 30	ESI+: 210	69	Pr 38	ESI+: 447
31/Cl	Pr 31	ESI-: 198	71	Pr 54	ESI+: 286
32	Pr 32	ESI+: 276	72	Pr 54	ESI+: 289
34	Pr 34	ESI-: 190	73	Pr 53	ESI+: 300
35/Cl	Pr 35	ESI+: 224	74	Pr 54	ESI+: 286
36	Pr 36	ESI+: 240	75	Pr 53	ESI+: 317
37/Cl	Pr 37	FAB+: 180	76	Pr 54	ESI+: 303
38	Pr 38	ESI+: 489	77	Pr 7	ESI+: 422
39	Pr 39	ESI+: 227	78	Pr 54	ESI+: 302
40	Pr 40	ESI+: 190	79	Pr 53	ESI+: 348
41a	Pr 41a	ESI+: 278	80	Pr 54	ESI+: 320
41b	Pr 41b	ESI+: 278	81	Pr 38	ESI+: 451
42	Pr 42	ESI+: 254	82	Pr 5	ESI+: 351

10

20

30

40

【 0 3 9 5 】

【表 2 0 2】

Pr	Syn	Data	Pr	Syn	Data
83	Pr 54	ESI+: 323	121/Cl	Pr 3	ESI+: 181
84	Pr 7	ESI+: 484	122	Pr 54	FAB+: 302
85	Pr 38	ESI+: 485	123	Pr 38	ESI+: 465
86	Pr 5	ESI+: 317	124	Pr 38	FAB+: 433
87	Pr 54	ESI+: 303	125	Pr 7	ESI+: 448
88	Pr 38	ESI+: 464	126	Pr 7	ESI+: 482
89	Pr 38	ESI+: 465	127	Pr 53	FAB+: 349
90	Pr 38	ESI+: 487	128	Pr 7	ESI+: 498
91	Pr 7	ESI+: 441	129	Pr 7	ESI+: 518
92	Pr 4	ESI+: 316	130	Pr 54	FAB+: 321
93	Pr 54	FAB+: 302	131	Pr 38	FAB+: 482
94	Pr 38	ESI+: 330	132	Pr 53	FAB+: 399
95	Pr 7	ESI+: 463	134	Pr 53	ESI+: 278
96	Pr 7	ESI+: 484	135	Pr 53	ESI+: 278
97	Pr 7	ESI+: 470	136	Pr 54	FAB+: 371
98	Pr 7	ESI+: 413	137	Pr 54	ESI-: 248
99	Pr 54	ESI+: 316	138	Pr 54	ESI+: 250
100	Pr 11	ESI+: 369	139	Pr 7	ESI+: 532
101	Pr 38	ESI+: 477	140	Pr 7	ESI+: 515
102	Pr 38	ESI+: 492	141	Pr 7	ESI+: 447
103	Pr 53	ESI+: 365	143	Pr 38	ESI+: 431
104	Pr 54	ESI+: 337	144	Pr 38	ESI+: 437
105	Pr 12	ESI+: 493	145	Pr 7	ESI+: 481
106	Pr 54	ESI+: 300	146	Pr 7	ESI+: 477
107	Pr 7	FAB+: 427	147	Pr 7	ESI+: 528
108	Pr 21	ESI+: 221	148	Pr 40	EI: 168
109	Pr 38	ESI+: 439	149	Pr 7	ESI+: 473
110	Pr 7	ESI+: 462	150	Pr 38	ESI+: 423
111	Pr 7	ESI+: 496	151	Pr 25	EI: 245
112	Pr 7	ESI+: 481	152	Pr 54	ESI+: 292
114	Pr 7	FAB+: 447	153	Pr 40	ESI+: 208
115	Pr 38	ESI+: 439	154	Pr 38	FAB+: 453
116	Pr 1	EI: 257	155	Pr 1	ESI+: 220
117	Pr 1	EI: 207	156	Pr 40	ESI+: 344
118	Pr 38	ESI+: 461	157	Pr 38	ESI+: 411
120	Pr 53	EI: 331	158	Pr 38	ESI+: 411

10

20

30

40

【 0 3 9 6 】

【表 2 0 3】

Pr	Syn	Data	Pr	Syn	Data
159	Pr 7	ESI+: 473	195	Pr 53	ESI+: 307
160	Pr 7	ESI-: 488	196	Pr 53	ESI+: 344
161/CI	Pr 35	FAB+: 184	197	Pr 54	ESI+: 293
162	Pr 53	CI+: 378	198	Pr 38	ESI+: 454
163	Pr 54	ESI-: 314	199	Pr 38	ESI+: 460
164	Pr 38	ESI+: 451	200	Pr 38	ESI+: 495
165	Pr 38	ESI+: 477	201	Pr 53	ESI+: 317
166	Pr 7	ESI+: 467	202	Pr 54	ESI+: 303
167	Pr 7	ESI+: 484	203	Pr 7	ESI+: 465
168	Pr 40	ESI+: 208	204	Pr 7	ESI-: 514
169	Pr 54	EI: 349	205	Pr 53	ESI+: 335
170	Pr 38	ESI+: 511	206	Pr 54	ESI+: 321
171	Pr 38	ESI+: 463	207	Pr 53	ESI+: 335
172	Pr 53	ESI+: 332	208	Pr 54	ESI+: 321
173	Pr 53	ACPI+: 317	209	Pr 53	EI: 313
174	Pr 54	ESI+: 304	210	Pr 8	ESI+: 242
175	Pr 54	ESI+: 303	211/CI	Pr 3	ESI+: 228
176	Pr 7	ESI+: 451	212	Pr 38	ESI+: 495
177	Pr 7	ESI+: 465	213	Pr 7	ESI+: 464
178	Pr 7	ESI+: 457	214	Pr 7	APCI+: 482
179	Pr 7	ESI+: 471	215	Pr 7	APCI+: 488
180	Pr 7	ESI+: 504	216	Pr 7	APCI+: 482
181	Pr 7	ESI+: 464	217	Pr 38	ESI+: 463
182	Pr 7	ESI+: 470	218	Pr 7	APCI+: 488
183	Pr 53	ESI+: 332	219	Pr 38	ESI+: 483
184	Pr 54	ESI+: 304	220	Pr 38	ESI+: 469
185	Pr 7	FAB+: 521	222	Pr 53	ESI+: 331
186	Pr 7	FAB+: 507	223	Pr 54	ESI+: 317
187/CI	Pr 31	ESI+: 184	225	Pr 53	ESI+: 301
188/CI	Pr 27	ESI+: 198	226	Pr 54	ESI+: 287
189	Pr 53	EI: 341	227	Pr 54	FAB-: 298
190	Pr 7	ESI+: 465	228	Pr 38	ESI+: 461
191	Pr 7	ESI+: 457	229	Pr 38	ESI+: 467
192	Pr 7	ESI+: 471	230	Pr 38	ESI+: 447
193	Pr 38	FAB+: 447	231	Pr 38	ESI+: 453
194	Pr 54	ESI+: 328	232	Pr 53	ESI+: 310

10

20

30

40

【 0 3 9 7】

【表 2 0 4】

Pr	Syn	Data	Pr	Syn	Data
233	Pr 54	ESI+: 296	276	Pr 38	ESI+: 448
234	Pr 38	ESI+: 461	277	Pr 54	ESI+: 329
235	Pr 38	ESI+: 478	278	Pr 38	ESI+: 490
236	Pr 38	ESI+: 484	279	Pr 53	ESI+: 378
237	Pr 38	ESI+: 470	280	Pr 54	ESI+: 364
238	Pr 38	ESI+: 464	281	Pr 38	ESI+: 425
239	Pr 53	ESI+: 307	282	Pr 38	ESI+: 475
240	Pr 41a	ESI-: 262	283	Pr 38	ESI+: 481
241	Pr 41b	ESI-: 262	284	Pr 7	ESI+: 525
242	Pr 38	ESI+: 457	285	Pr 7	FAB+: 501
243	Pr 54	ESI+: 293	286	Pr 7	ESI+: 518
244	Pr 38	ESI+: 451	287	Pr 7	ESI+: 538
245	Pr 38	ESI+: 471	288	Pr 7	APCI/ESI+: 524
246	Pr 38	ESI+: 457	289	Pr 53	ESI+: 347
247	Pr 7	ESI+: 454	290	Pr 54	ESI+: 333
248	Pr 7	ESI+: 425	291	Pr 38	ESI+: 494
249	Pr 7	ESI+: 425	292	Pr 38	ESI+: 480
250	Pr 38	ESI+: 448	293	Pr 38	ESI+: 486
251	Pr 38	ESI+: 468	294	Pr 54	ESI+: 336
252	Pr 38	ESI+: 488	295	Pr 38	ESI+: 497
253	Pr 38	ESI+: 474	296	Pr 54	ESI+: 329
254/Cl	Pr 43	ESI+: 196	297	Pr 53	ESI+: 317
256	Pr 7	ESI+: 463	298	Pr 54	ESI+: 303
257	Pr 56	ESI+: 343	299	Pr 53	ESI+: 301
261	Pr 54	ESI+: 329	300	Pr 38	ESI+: 464
262	Pr 38	ESI+: 490	301	Pr 54	ESI+: 335
263	Pr 38	ESI+: 490	302	Pr 38	ESI+: 448
266	Pr 53	EI: 300	303	Pr 38	ESI+: 434
268	Pr 7	ESI+: 493	304	Pr 54	ESI+: 287
269	Pr 54	ESI+: 287	305	Pr 7	ESI+: 496
270	Pr 38	ESI+: 448	306	Pr 38	ESI+: 490
271	Pr 53	EI: 389	307	Pr 53	ESI+: 287
272	Pr 53	ESI+: 301	308	Pr 7	FAB+: 439
273	Pr 54	ESI+: 287	309	Pr 54	ESI+: 273
274	Pr 54	ESI-: 360	310	Pr 53	EI: 348
275	Pr 38	ESI+: 523	311	Pr 56	ESI+: 349

10

20

30

40

【 0 3 9 8】

【表 2 0 5】

Pr	Syn	Data	Pr	Syn	Data
312	Pr 53	ESI+: 333	351	Pr 53	EI: 305
313	Pr 7	ESI+: 434	352	Pr 54	ESI+: 292
314	Pr 54	ESI+: 319	353	Pr 53	ESI+: 399
315	Pr 54	ESI+: 335	354	Pr 53	ESI+: 345
316	Pr 38	ESI+: 496	355	Pr 54	ESI+: 371
317	Pr 38	ESI+: 488	356	Pr 38	ESI+: 453
318	Pr 54	ESI+: 335	357	Pr 7	ESI+: 532
319	Pr 38	ESI+: 496	358	Pr 7	ESI+: 518
320	Pr 44	ESI+: 392	359	Pr 7	ESI+: 524
321	Pr 7	ESI+: 480	360	Pr 53	EI: 301
322	Pr 50	EI: 348	361	Pr 54	ESI+: 288
323	Pr 53	EI: 347	362	Pr 38	ESI+: 449
324	Pr 38	ESI+: 489	363	Pr 54	ESI+: 293
325	Pr 54	ESI+: 334	364	Pr 38	ESI+: 454
326	Pr 38	ESI+: 495	366	Pr 54	ESI+: 331
327	Pr 54	ESI+: 335	368	Pr 53	ESI+: 331
328	Pr 38	ESI+: 496	369	Pr 54	ESI+: 303
331	Pr 4	EI: 352	370	Pr 7	ESI+: 433
333	Pr 53	ESI+: 365	371	Ex 4	ESI+: 329
334	Pr 54	ESI+: 339	372	Pr 7	ESI+: 450
335	Pr 54	ESI+: 337	373	Pr 38	ESI+: 476
336	Pr 7	ESI+: 520	374	Pr 38	ESI+: 482
337	Pr 7	FAB+: 490	375	Pr 53	ESI+: 332
338	Pr 7	FAB+: 500	376	Pr 53	ESI+: 323
339	Pr 7	EI: 450	377	Pr 53	ESI+: 283
340	Pr 7	ESI+: 484	378	Pr 38	ESI+: 473
341	Pr 53	ESI+: 274	379	Pr 54	ESI+: 269
342	Pr 7	ESI+: 456	380	Pr 7	ESI+: 310
343	Pr 7	ESI+: 490	381	Pr 53	EI: 321
344	Pr 7	ESI+: 498	382	Pr 54	ESI+: 318
345	Pr 7	ESI+: 466	383	Pr 38	ESI+: 479
346	Pr 7	ESI+: 472	384	Pr 54	ESI+: 309
347	Pr 54	EI: 259	385	Pr 38	ESI+: 456
348	Pr 38	FAB+: 421	386	Pr 38	ESI+: 430
349	Pr 53	ESI+: 307	387	Pr 38	ESI+: 416
350	Pr 38	ESI+: 472	388	Pr 38	ESI+: 422

10

20

30

40

【 0 3 9 9 】

【表 2 0 6】

Pr	Syn	Data	Pr	Syn	Data
389	Pr 54	FAB-: 306	426	Pr 7	FAB+: 487
390	Pr 38	ESI+: 455	427	Pr 7	FAB+: 453
391	Pr 63	ESI+: 451	428	Pr 38	ESI+: 412
392	Pr 53	EI: 392	429	Pr 7	ESI+: 459
393	Pr 53	ESI+: 301	430	Pr 38	ESI+: 403
395	Pr 54	ESI+: 287	431	Pr 38	ESI+: 397
396	Pr 54	ESI+: 370	432	Pr 53	ESI+: 347
397	Pr 53	ESI+: 323	433	Pr 54	ESI+: 319
398	Ex 4	ESI+: 363	434	Pr 7	ESI+: 439
399	Pr 38	ESI+: 517	435	Pr 7	ESI+: 456
400	Pr 7	ESI+: 434	436	Pr 7	ESI+: 466
401	Pr 38	ESI+: 523	437	Pr 7	ESI+: 472
402	Pr 38	ESI+: 510	438	Pr 7	ESI+: 480
403	Pr 54	ESI+: 309	439	Pr 7	ESI+: 412
404	Pr 38	ESI+: 516	440	Pr 38	ESI+: 461
405	Pr 38	ESI+: 470	441	Pr 38	ESI+: 497
406	Pr 38	ESI+: 462	442	Pr 53	ESI+: 397
407	Pr 53	ESI+: 304	443	Pr 38	ESI+: 516
408	Pr 53	EI: 349	444	Pr 38	FAB+: 503
409	Pr 54	ESI+: 290	445	Pr 54	ESI+: 369
410	Pr 38	FAB+: 445	446	Pr 38	ESI+: 522
411	Pr 7	ESI+: 437	447	Pr 38	FAB+: 497
412	Pr 7	ESI+: 443	448	Pr 53	APCI/ESI+: 431
413	Pr 38	FAB+: 439	449	Pr 53	APCI/ESI+: 425
414	Pr 53	EI: 391	450	Pr 54	APCI/ESI+: 403
415	Pr 54	ESI+: 322	451	Pr 54	APCI/ESI+: 397
416	Pr 38	ESI+: 469	452	Pr 38	APCI/ESI+: 550
417	Pr 38	ESI+: 475	453	Pr 38	APCI/ESI+: 556
418	Pr 66	EI: 286	454	Pr 38	APCI/ESI+: 550
419	Pr 67	ESI-: 304	455	Pr 53	APCI/ESI+: 412
420	Pr 54	FAB-: 362	456	Pr 54	APCI/ESI+: 384
421	Pr 38	ESI+: 511	457	Pr 7	APCI/ESI+: 531
422	Pr 38	ESI+: 517	458	Pr 32	ESI+: 371
423	Pr 53	ESI+: 318	459	Pr 53	ESI+: 383
424	Pr 54	ESI+: 304	460	Pr 53	ESI+: 399
425	Pr 7	ESI+: 451	461	Pr 54	ESI+: 355

10

20

30

40

【 0 4 0 0】

【表 2 0 7】

Pr	Syn	Data	Pr	Syn	Data
462	Pr 54	ESI+: 371	499	Pr 54	ESI+: 355
463	Pr 7	ESI+: 508	500	Pr 7	ESI+: 508
464	Pr 53	ESI+: 383	501	Pr 7	ESI+: 524
465	Pr 7	ESI+: 524	502	Pr 53	ESI+: 422
466	Pr 53	APCI/ESI+: 399	503	Pr 54	FAB-: 392
467	Pr 54	APCI/ESI+: 371	504	Pr 7	ESI+: 547
468	Pr 7	APCI/ESI+: 524	505	Pr 505	EI: 345
469	Pr 7	ESI+: 524	506	Pr 506	ESI+: 298
470	Pr 32	ESI+: 371	507	Pr 507	FAB+: 358
471	Pr 7	ESI+: 524	508	Pr 508	FAB-: 372
472	Pr 53	ESI+: 399	509	Pr 509	FAB-: 272
473	Pr 53	ESI+: 399	510	Pr 510	EI: 253
474	Pr 53	ESI+: 399	511	Pr 511	APCI/ESI+: 293
475	Pr 54	ESI+: 371	512	Pr 512	APCI/ESI+: 221
476	Pr 54	ESI+: 371	513	Pr 513	FAB+: 392
477	Pr 7	ESI+: 524	514	Pr 514	APCI/ESI+: 223
478	Pr 7	ESI+: 524	515	Pr 515	ESI+: 490
479	Pr 53	ESI+: 503	516	Pr 516	ESI+: 383
480	Pr 33	ESI+: 403	517	Pr 511	EI: 315
481	Pr 53	APCI/ESI+: 349	518	Pr 512	ESI+: 244
482	Pr 53	ESI+: 335	519	Pr 514	EI: 243
483	Pr 53	ESI+: 331	520	Pr 46	FAB+: 343
484	Pr 54	APCI/ESI+: 321	521	Pr 25	FAB+: 421
485	Pr 54	ESI+: 317	522	Pr 505	EI: 379
486	Pr 53	APCI/ESI+: 354	523	Pr 511	EI: 349
487	Pr 53	APCI/ESI+: 388	524	Pr 512	EI: 277
488	Pr 54	ESI+: 321	525	Pr 514	EI: 277
489	Pr 38	APCI/ESI+: 474	526	Pr 46	FAB+: 377
490	Pr 54	ESI+: 371	527	Pr 7	ESI+: 427
491	Pr 7	ESI+: 524	528	Pr 53	ESI+: 568
492	Pr 7	ESI+: 470	529	Pr 53	FAB-: 501
493	Pr 7	ESI+: 474	530	Pr 34	APCI/ESI-: 185
494	Pr 54	ESI+: 371	531	Pr 1	APCI/ESI+: 215
495	Pr 54	APCI/ESI+: 326	532	Pr 33	APCI/ESI+: 403
496	Pr 54	APCI/ESI-: 358	533	Pr 508	FAB+: 408
497	Pr 7	APCI/ESI+: 479	534	Pr 509	EI: 307
498	Pr 7	APCI/ESI+: 513	536	Pr 53	ESI+: 568

10

20

30

40

【 0 4 0 1 】

【表 2 0 8】

Pr	Syn	Data	Pr	Syn	Data
537	Pr 515	ESI+: 490	544	Pr 7	APCI/ESI+: 524
538	Pr 53	APCI/ESI+: 356	545	Pr 53	ESI+: 524
539	Pr 54	APCI/ESI+: 328	546	Pr 53	ESI+: 524
540	Pr 7	APCI/ESI+: 481	547	Pr 53	ESI-: 400
541	Pr 53	ESI+: 602	548	Pr 54	ESI-: 372
542	Pr 68	APCI/ESI+: 399	549	Pr 7	ESI+: 527
543	Pr 54	APCI/ESI+: 371			

【 0 4 0 2】

【表 209】

Pr	Syn	Data
8	Pr 8	NMR-C: 8.42-8.31 (1H, brs), 3.68 (3H, s), 2.33-2.23 (1H, m), 2.19-2.02 (3H, m), 1.97-1.89 (2H, m), 1.86 (3H, s), 1.58-1.25 (4H, m)
18	Pr 18	NMR-D: 7.97-7.93 (1H, m), 7.76-7.70 (1H, m), 7.67-7.62 (1H, m), 7.59 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.55-7.52 (1H, m), 7.51 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.18 (1H, dd, J = 2.1, 8.7 Hz), 6.37 (1H, s), 3.60 (3H, s), 3.47 (3H, s)
22	Pr 22	NMR-C: 7.55 (1H, dd, J = 7.7, 1.5 Hz), 7.47 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.26 (1H, s), 7.17 (1H, d, J = 7.7 Hz), 4.36 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.10 (2H, q, J = 7.1 Hz), 2.27 (3H, s), 1.44 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.39 (3H, t, J = 7.1 Hz)
26	Pr 26	NMR-C: 7.30 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.06 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.02 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.85 (1H, d, J = 2.0 Hz), 5.45 (2H, s)
28	Pr 28	NMR-C: 7.68-7.64 (1H, ddd, J = 1.5, 1.5, 7.8 Hz), 7.55-7.52 (1H, t, J = 1.5 Hz), 7.44 (1H, d, J = 7.8 Hz), 5.19-5.08 (1H, m), 3.92 (3H, s), 3.92 (3H, s), 2.53 (1H, brs), 1.52-1.47 (3H, m)
29	Pr 29	NMR-C: 7.49-7.41 (2H, m), 7.25-7.15 (2H, m), 4.98 (1H, brs), 4.02 (1H, brs), 1.41 (9H, s), 1.10-0.97 (1H, m), 0.64-0.50 (2H, m), 0.46-0.28 (2H, m)
33/Cl	Pr 33	NMR-D: 8.80 (2H, brs), 8.05-7.97 (2H, m), 7.76-7.66 (2H, m), 3.87 (3H, s), 3.74-3.64 (1H, m), 1.37-1.23 (1H, m), 0.74-0.58 (2H, m), 0.56-0.35 (2H, m)
45	Pr 45	NMR-C: 7.45-6.88 (7H, m), 5.75-5.5 (1H, m), 3.36-3.21 (1H, m), 3.05-2.94 (1H, m), 2.45-2.23 (2H, m)
58	Pr 58	NMR-D: 7.90 (1H, d, J = 1.7 Hz), 7.71-7.62 (3H, m), 7.46-7.37 (2H, m), 7.34-7.26 (1H, m), 5.06 (2H, s)
59	Pr 59	NMR-C: 7.56-7.47 (2H, m), 7.40-7.25 (5H, m), 7.25-7.16 (2H, m), 7.13-7.06 (2H, m), 5.55 (2H, s), 3.80 (3H, m)
70	Pr 53	NMR-C: 7.71 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.39 (1H, s), 7.31 (2H, d, J = 4.3 Hz), 7.26-7.11 (3H, m), 6.98 (2H, d, J = 8.0 Hz), 5.80 (2H, s), 4.32 (2H, q, J = 7.1 Hz), 1.36 (3H, t, J = 7.1 Hz)
113	Pr 54	NMR-D: 7.94 (1H, dd, J = 1, 8 Hz), 7.68 (1H, dt, J = 1, 8 Hz), 7.64-7.57 (2H, m), 7.52-7.57 (2H, m), 7.16 (1H, dd, J = 2, 9 Hz), 6.38 (1H, s), 3.48 (3H, s)
119	Pr 53	NMR-D: 8.27 (1H, s), 7.85 (1H, d, J = 3.2 Hz), 7.64 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.31 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.89 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.78 (2H, d, J = 8.8 Hz), 5.65 (2H, s), 4.19 (2H, q, J = 7.0 Hz), 1.15 (3H, t, J = 7.0 Hz)
133	Pr 54	NMR-D: 13.42 (1H, brs), 8.27-8.19 (1H, m), 7.82 (1H, d, J = 3.4 Hz), 7.77-7.67 (1H, m), 7.31 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.91-6.82 (3H, m), 5.74 (2H, s)

10

20

30

40

【 0 4 0 3 】

【表 2 1 0】

Pr	Syn	Data
142	Pr 16	NMR-C: 8.04-7.97 (2H, m), 7.45-7.35 (2H, m), 5.12 (1H, brs), 4.10 (1H, brs), 3.91 (3H, s), 1.41 (9H, s), 1.13-1.00 (1H, m), 0.66-0.50 (2H, m), 0.49-0.32 (2H, m)
255	Pr 20	NMR-C: 7.37-7.31 (1H, m), 7.22-7.08 (2H, m), 5.33 (1H, dd, J = 2.8, 7.0 Hz), 3.28-3.15 (1H, m), 2.94-2.82 (1H, m), 2.47-2.21 (2H, m), 2.17-2.06 (1H, m)
258	Pr 34	NMR-C: 7.98-7.94 (1H, m), 7.58-7.54 (1H, m), 7.47-7.42 (1H, m), 7.26-7.21 (2H, m), 6.92-6.86 (2H, m), 6.26 (1H, dd, J = 1.8, 5.7 Hz), 3.28-3.16 (1H, m), 3.01-2.90 (1H, m), 2.42-2.26 (2H, m)
259	Pr 7	NMR-C: 7.84-7.73 (3H, m), 7.50-7.41 (2H, m), 7.24-7.08 (5H, m), 6.67-6.59 (2H, m), 5.81-5.75 (1H, m), 4.67 (1H, dd, J = 6.5, 14.5 Hz), 4.32 (1H, dd, J = 4.6, 14.5 Hz), 3.94 (3H, s), 3.23-3.11 (1H, m), 2.98-2.87 (1H, m), 2.32-2.20 (2H, m)
260	Pr 53	NMR-D: 7.81 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.62 (1H, d, J = 3.4 Hz), 7.40 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.07 (1H, t, J = 7.2 Hz), 6.81-6.71 (4H, m), 6.65 (1H, d, J = 3.4 Hz), 5.49 (2H, s), 4.01-3.96 (2H, m), 3.75 (3H, s), 3.62-3.57 (2H, m), 3.39-3.25 (3H, m)
264	Pr 54	NMR-D: 7.77 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.57 (1H, d, J = 2.9 Hz), 7.47 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.06 (1H, t, J = 7.6 Hz), 6.84 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.77 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.62 (1H, d, J = 2.9 Hz), 5.91 (2H, s), 4.01-3.96 (2H, m), 3.61-3.56 (2H, m), 3.26 (3H, s)
267	Pr 7	NMR-D: 8.91 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.90 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.68 (1H, d, J = 6.9 Hz), 7.51 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.47 (1H, d, J = 3.2 Hz), 7.20 (1H, d, J = 6.9 Hz), 7.06 (1H, d, J = 6.9 Hz), 6.78 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.69 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.57 (1H, d, J = 3.2 Hz), 5.43-5.31 (2H, m), 5.21-5.11 (1H, m), 4.01-3.94 (2H, m), 3.85 (3H, s), 3.63-3.57 (2H, m), 3.27 (3H, s), 1.34 (3H, d, J = 6.8 Hz)
329	Pr 53	NMR-D: 7.74-7.78 (1H, m), 7.54-7.48 (1H, m), 7.43 (1H, d, J = 2.9 Hz), 7.10 (1H, t, J = 7.6 Hz), 6.57 (1H, d, J = 2.9 Hz), 4.23 (2H, d, J = 7.4 Hz), 3.96-3.79 (5H, m), 2.63-2.41 (2H, m), 1.72-1.57 (1H, m), 1.37 (9H, s), 1.23-1.14 (2H, m), 1.06-0.92 (2H, m)
330	Pr 53	NMR-C: 7.32-7.25 (2H, m), 7.10-7.04 (2H, m), 6.98-6.96 (1H, m), 6.87-6.83 (1H, m), 5.47 (2H, s), 3.77 (3H, s)
332	Pr 54	NMR-D: 7.78-7.73 (1H, m), 7.55-7.49 (1H, m), 7.41 (1H, d, J = 3.2 Hz), 7.07 (1H, t, J = 7.8 Hz), 6.54 (1H, d, J = 3.2 Hz), 4.32 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.96-3.77 (2H, m), 2.64-2.38 (2H, m), 1.82-1.67 (1H, m), 1.37 (9H, s), 1.27-1.14 (2H, m), 1.08-0.93 (2H, m)

10

20

30

40

【 0 4 0 4】

【表 2 1 1】

Pr	Syn	Data
367	Pr 54	NMR-D: 12.4-12.3 (1H, brs), 7.77 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.59 (2H, d, J = 7.7 Hz), 7.42-7.31 (5H, m), 7.27 (1H, d, J = 1.7 Hz), 7.21-7.13 (2H, m), 5.57 (2H, s)
394	Pr 54	NMR-D: 13.3-13.1 (1H, brs), 8.55 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.92 (1H, dd, J = 8.4, 2.4 Hz), 7.87 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.66 (1H, d, J = 3.3 Hz), 7.43 (1H, d, J = 2.3 Hz), 6.66 (1H, d, J = 3.3 Hz), 6.60 (1H, d, J = 8.4 Hz), 5.77 (2H, s)
535	Pr 7	NMR-C: 9.22-9.00 (1H, brs), 7.99 (1H, s), 7.39-7.34 (1H, m), 6.56-6.50 (1H, m), 5.96-5.85 (1H, m), 3.84 (3H, s), 3.40-3.29 (2H, m), 2.31-2.18 (1H, m), 2.08-1.95 (2H, m), 1.92-1.79 (2H, m), 1.67-1.53 (1H, m), 1.52-1.35 (2H, m), 1.11-0.94 (2H, m)

10

【 0 4 0 5 】

【表 2 1 2】

Ex	Syn	Data	Ex	Syn	Data
1/CI	Ex 1	ESI+: 449	42	Ex 3	ESI+: 518
2	Ex 2	FAB-: 451	43	Ex 3	ESI+: 433
3	Ex 3	FAB-: 473	44	Ex 3	ESI+: 417
4	Ex 4	ESI+: 476	45	Ex 3	ESI+: 467
5	Ex 5	ESI+: 444	46	Ex 3	ESI+: 463
6	Ex 6	FAB+: 554	47	Ex 3	ESI+: 514
7	Ex 3	ESI+: 433	48	Ex 3	FAB-: 421
8	Ex 3	ESI+: 442	49	Ex 3	ESI+: 459
9	Ex 3	ESI+: 408	50	Ex 3	ESI+: 439
10	Ex 3	ESI+: 437	51	Ex 3	FAB+: 409
11	Ex 3	ESI-: 468	52	Ex 3	ESI+: 459
12	Ex 3	ESI+: 471	53	Ex 3	ACPI+: 476
13	Ex 3	ESI+: 450	54	Ex 3	ESI+: 397
14	Pr 38	ESI+: 457	55	Ex 3	ESI+: 397
15	Ex 3	FAB+: 451	56	Ex 3	ESI+: 453
16	Ex 3	ESI+: 473	57	Ex 3	ESI+: 470
17	Ex 3	ESI+: 413	58	Ex 3	ESI+: 437
18	Ex 3	ESI+: 483	59	Ex 3	ESI+: 463
19	Ex 3	ESI+: 456	60	Ex 3	FAB+: 497
20	Ex 3	ESI+: 456	61	Ex 3	ESI+: 437
21/CI	Ex 3	ESI+: 449	62	Ex 3	ESI+: 451
22	Ex 3	FAB+: 399	63	Ex 3	ESI+: 443
23	Ex 3	ESI+: 464	64	Ex 3	ESI+: 457
24	Ex 3	ESI+: 479	65	Ex 3	ESI+: 490
25	Ex 3	ESI+: 434	66	Ex 3	ESI+: 450
26	Ex 3	ESI+: 468	67	Ex 3	ESI-: 454
27	Ex 3	ESI+: 453	68	Ex 3	FAB+: 507
28	Ex 3	ESI+: 425	69	Ex 3	FAB+: 493
29	Ex 3	FAB+: 399	70	Ex 3	ESI+: 451
30	Ex 3	FAB+: 433	71	Ex 3	ESI+: 443
31	Ex 3	ESI+: 463	72	Ex 3	ESI+: 457
32	Ex 3	ESI+: 425	73	Ex 3	ESI+: 451
33	Ex 3	ESI+: 447	74	Ex 3	ESI+: 502
34	Ex 3	ESI+: 434	75	Ex 3	ESI+: 450
35	Ex 3	ESI+: 468	76	Ex 3	ESI+: 439
36	Ex 3	ESI+: 484	77	Ex 3	APCI+: 468
37	Ex 3	ESI+: 490	78	Ex 3	APCI+: 474
38	Ex 3	FAB+: 451	79	Ex 3	FAB+: 449
39	Ex 3	FAB+: 419	80	Ex 3	APCI+: 468
40	Ex 3	FAB+: 468	81	Ex 3	APCI+: 474
41	Ex 3	ESI+: 501	82	Ex 3	FAB+: 433

10

20

30

40

【 0 4 0 6 】

【表 2 1 3】

Ex	Syn	Data	Ex	Syn	Data
83	Ex 3	FAB+: 440	125	Ex 3	ESI+: 476
84	Ex 3	FAB+: 446	126	Ex 3	ESI+: 411
85	Ex 3	FAB+: 481	127	Ex 3	ESI+: 467
86	Ex 3	ESI+: 449	128	Ex 3	FAB+: 461
87	Ex 3	ESI+: 469	129	Ex 3	ESI+: 480
88	Ex 3	ESI+: 455	130	Ex 3	ESI+: 466
89	Ex 3	ESI+: 447	131	Ex 3	ESI+: 472
90	Ex 3	ESI+: 447	132	Ex 3	ESI+: 483
91	Ex 3	ESI+: 453	133	Ex 3	ESI+: 434
92	Ex 3	ESI+: 433	134	Ex 3	ESI+: 476
93	Ex 3	ESI+: 439	135	Ex 3	ESI+: 482
94	Ex 3	ESI+: 464	136	Ex 3	ESI+: 450
95	Ex 3	ESI+: 470	137	Ex 3	FAB+: 425
96	Ex 3	ESI+: 456	138	Ex 3	FAB+: 420
97	Ex 3	ESI+: 443	139	Ex 3	ESI+: 420
98	Ex 3	ESI+: 411	140	Ex 3	ESI+: 466
99	Ex 3	ESI+: 411	141	Ex 3	ESI+: 486
100	Ex 3	ESI-: 435	142	Ex 3	ESI+: 436
101	Ex 3	ESI+: 457	143	Ex 3	ESI+: 470
102	Ex 3	ESI+: 443	144	Ex 3	FAB+: 476
103	Ex 3	ESI+: 450	145	Ex 3	FAB+: 442
104	Ex 3	ESI+: 440	146	Ex 3	FAB+: 476
105	Ex 3	FAB+: 434	147	Ex 3	ESI+: 482
106	Ex 3	ESI+: 454	148	Ex 3	ESI+: 482
107	Ex 3	ESI+: 474	149	Ex 3	ESI+: 474
108	Ex 3	ESI+: 460	150	Ex 3	ESI+: 475
109	Ex 3	ESI+: 422	151	Ex 3	ESI+: 481
110	Ex 3	ESI+: 449	152	Ex 3	ESI+: 482
112	Ex 3	ESI+: 473	153	Ex 3	FAB+: 484
113	Ex 3	ESI+: 479	154	Ex 3	FAB+: 452
114	Ex 3	ESI+: 434	155	Ex 3	FAB+: 458
115	Ex 4	ESI+: 476	156	Ex 3	ESI+: 496
116	Ex 3	ESI+: 476	157	Ex 3	ESI+: 518
117	Ex 3	ESI+: 434	158	Ex 3	ESI+: 504
118	Ex 3	ESI+: 511	159	Ex 3	ESI+: 510
119	Ex 3	ESI+: 476	160	Ex 3	FAB+: 419
120	Ex 3	ESI+: 509	161	Ex 3	ESI+: 407
121	Ex 3	FAB+: 487	162	Ex 3	ESI+: 458
122	Ex 3	FAB+: 504	163	Ex 3	ESI+: 439
123	Ex 3	FAB+: 524	164	Ex 3	ESI+: 435
124	Ex 3	FAB+: 510	165	Ex 3	ESI+: 440

10

20

30

40

【 0 4 0 7 】

【表 2 1 4】

Ex	Syn	Data	Ex	Syn	Data
166	Ex 3	ESI+: 436	204	Ex 3	FAB+: 466
167	Ex 3	ESI+: 459	205	Ex 3	FAB+: 398
168	Ex 3	ESI+: 420	206	Ex 3	ESI+: 447
169	Ex 3	ESI+: 416	207	Ex 3	ESI+: 483
170	Ex 3	ESI+: 402	208	Ex 3	ESI+: 502
171	Ex 3	ESI+: 408	209	Ex 3	ESI+: 508
172	Ex 3	ESI+: 441	210	Ex 3	ESI+: 489
173	Ex 3	ESI+: 437	211	Ex 3	ESI+: 483
174	Ex 3	ESI+: 468	212	Ex 3	ESI+: 536
175	Ex 3	ESI+: 462	213	Ex 3	ESI+: 542
176	Ex 3	ESI+: 442	214	Ex 3	APCI/ESI+: 536
177	Ex 3	ESI+: 465	215	Ex 3	APCI/ESI+: 517
178	Ex 3	ESI+: 420	216	Ex 3	ESI+: 494
179	Ex 3	ESI+: 502	217	Ex 3	APCI/ESI+: 510
180	Ex 3	ESI+: 503	218	Ex 3	ESI+: 510
181	Ex 3	ESI+: 448	219	Ex 3	ESI+: 510
182	Ex 3	ESI+: 456	220	Ex 3	ESI+: 510
183	Ex 3	ESI+: 423	221	Ex 3	ESI+: 510
184	Ex 3	ESI+: 509	222	Ex 3	ESI+: 510
185/Cl	Ex 1	ESI+: 496	223	Ex 3	ESI+: 510
186	Ex 3	ESI+: 429	224	Ex 3	ESI+: 456
187	Ex 3	ESI+: 425	225	Ex 3	ESI+: 460
188	Ex 3	ESI+: 431	226	Ex 3	APCI/ESI+: 460
189	Ex 3	ESI+: 437	227	Ex 3	APCI/ESI+: 465
190	Ex 3	FAB+: 473	228	Ex 3	APCI/ESI+: 499
191	Ex 3	FAB+: 439	229	Ex 3	ESI+: 494
192	Ex 3	ESI+: 455	230	Ex 3	ESI+: 510
193	Ex 3	ESI+: 461	231	Ex 3	ESI+: 533
194	Ex 3	ESI+: 497	232	Ex 3	ESI+: 554
195	Ex 3	ESI+: 503	233	Ex 3	ESI+: 476
196	Ex 3	ESI+: 445	234	Ex 3	ESI+: 554
197	Ex 3	ESI+: 425	235	Ex 3	ESI+: 476
198	Ex 3	ESI+: 442	236	Ex 3	APCI/ESI+: 467
199	Ex 3	ESI+: 383	237	Ex 3	APCI/ESI+: 510
200	Ex 3	ESI+: 389	238	Ex 3	ESI+: 588
201	Ex 3	ESI+: 398	239	Ex 3	ESI+: 510
202	Ex 3	ESI+: 452	240	Ex 3	ESI+: 510
203	Ex 3	ESI+: 458	241	Ex 3	ESI+: 513

10

20

30

【 0 4 0 8 】

【表 2 1 5】

Ex	Syn	Data
3	Ex 3	NMR-D: 12.9-12.8 (1H, brs), 8.88 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.88 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.73-7.68 (1H, m), 7.59-7.52 (3H, m), 7.49 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.45-7.38 (4H, m), 7.36-7.29 (1H, m), 7.24-7.19 (1H, m), 7.08 (1H, dd, J = 7.4, 7.4 Hz), 6.91 (2H, d, J = 8.2 Hz), 6.63 (1H, d, J = 3.1 Hz), 5.60-5.48 (2H, m), 5.20-5.10 (1H, m), 1.28 (3H, d, J = 7.1 Hz)
4	Ex 4	NMR-D: 8.91 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.17 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.02-7.95 (2H, m), 7.87 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.75-7.67 (2H, m), 7.62 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.50-7.36 (5H, m), 7.27-7.18 (2H, m), 7.10 (1H, dd, J = 7.6, 7.6 Hz), 6.65 (1H, d, J = 3.3 Hz), 5.67-5.49 (2H, m), 5.18-5.07 (1H, m), 1.27 (3H, d, J = 7.0 Hz)
6	Ex 6	NMR-D: 12.06-11.94 (1H, brs), 8.83 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.88 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.70 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.53 (1H, d, J = 3.2 Hz), 7.47 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.23-7.15 (3H, m), 7.12-7.05 (1H, m), 6.78 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.62 (1H, d, J = 3.2 Hz), 5.52 (1H, d, J = 18.0 Hz), 5.46 (1H, d, J = 18.0 Hz), 5.11-5.00 (1H, m), 4.75-4.62 (1H, br), 3.62-3.41 (4H, m), 1.90-1.78 (2H, m), 1.25 (3H, d, J = 7.1 Hz)
23	Ex 3	NMR-D: 12.4-12.3 (1H, brs), 10.9 (1H, s), 7.80 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.76-7.73 (1H, m), 7.52-7.46 (2H, m), 7.29-7.24 (2H, m), 7.15 (1H, dd, J = 7.4, 7.4 Hz), 6.98 (2H, d, J = 8.9 Hz), 6.92-6.87 (2H, m), 6.60 (1H, d, J = 3.2 Hz), 4.68 (2H, t, J = 5.2 Hz), 4.21 (2H, t, J = 5.2 Hz), 3.31 (3H, s)
53	Ex 3	NMR-D: 12.0-11.8 (1H, brs), 8.31-8.25 (1H, m), 8.19 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.92-7.85 (2H, m), 7.78 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.73-7.67 (1H, m), 7.65 (1H, d, J = 3.3 Hz), 7.56-7.49 (1H, m), 7.10 (1H, d, J = 2.1 Hz), 6.69-6.62 (2H, m), 5.84 (2H, s), 2.78 (2H, t, J = 6.2 Hz), 1.96-1.84 (1H, m), 1.67-1.56 (2H, m), 1.48-1.35 (2H, m), 1.14-0.87 (3H, m), 0.72-0.57 (2H, m)
54	Ex 3	NMR-D: 12.9-12.7 (1H, brs), 8.32 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.87 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.39 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.29 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.05 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.83 (1H, s), 6.79 (1H, s), 5.47-5.36 (2H, m), 5.11-5.01 (2H, m), 2.01 (3H, s), 1.41 (2H, d, J = 7.0 Hz)
57	Ex 3	NMR-D: 12.9-12.7 (1H, brs), 8.98-8.90 (1H, m), 8.18 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.93-7.86 (2H, m), 7.81 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.75-7.62 (4H, m), 7.59-7.53 (1H, m), 7.20 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.13 (2H, d, J = 8.2 Hz), 6.72 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.67 (1H, d, J = 3.2 Hz), 5.83 (2H, s), 4.25 (2H, d, J = 5.7 Hz) mp: 243-244 (dec)

10

20

30

【 0 4 0 9 】

40

【表 2 1 6】

Ex	Syn	Data
96	Ex 3	NMR-D: 11.9-11.8 (1H, brs), 8.17-8.10 (2H, m), 7.91 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.87 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.73-7.67 (1H, m), 7.55-7.45 (3H, m), 6.97-6.93 (1H, m), 6.58-6.50 (2H, m), 5.81 (2H, s), 2.84-2.76 (2H, m), 2.39 (3H, s), 1.95-1.84 (1H, m), 1.65-1.54 (2H, m), 1.47-1.38 (2H, m), 1.19-0.87 (3H, m), 0.73-0.56 (2H, m) mp: 244-245 (dec)
115	Ex 4	NMR-D: 13.1-12.6 (1H, brs), 8.84 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.72 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.86-7.78 (3H, m), 7.76-7.70 (1H, m), 7.63 (2H, d, J = 7.4 Hz), 7.54-7.35 (6H, m), 7.24-7.18 (1H, m), 7.13-7.06 (1H, m), 6.64 (1H, d, J = 3.1 Hz), 6.57 (1H, d, J = 8.2 Hz), 5.72-5.58 (2H, m), 5.12-5.01 (1H, m), 1.21 (3H, d, J = 7.1 Hz)
124	Ex 3	NMR-D: 12.0-11.8 (1H, brs), 8.41-8.34 (1H, m), 8.21 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.13 (1H, s), 7.92-7.83 (2H, m), 7.76 (1H, d, J = 3.2 Hz), 7.73-7.76 (1H, m), 7.56-7.49 (1H, m), 7.37-7.31 (1H, m), 6.85 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.73 (1H, d, J = 8.5 Hz), 5.91 (2H, s), 2.88-2.76 (2H, m), 1.96-1.82 (1H, m), 1.67-1.53 (2H, m), 1.48-1.34 (2H, m), 1.16-1.02 (1H, m), 1.02-0.85 (2H, m), 0.74-0.57 (2H, m) mp: 242 (dec)
132	Ex 3	NMR-D: 12.9-12.7 (1H, brs), 8.97 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.90 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.73-7.65 (2H, m), 7.54-7.48 (3H, m), 7.24-7.18 (1H, m), 7.09-6.98 (2H, m), 6.57 (1H, d, J = 3.1 Hz), 6.56-6.49 (1H, m), 5.39-5.14 (3H, m), 3.46-3.36 (4H, m), 1.59-1.43 (6H, m), 1.39 (3H, d, J = 7.0 Hz)
137	Ex 3	NMR-D: 12.1-11.9 (1H, brs), 8.31-8.22 (1H, m), 7.71-7.64 (1H, m), 7.52 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.27 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.16-7.09 (1H, m), 7.05 (1H, t, J = 7.5 Hz), 6.86 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.61 (1H, d, J = 3.1 Hz), 5.56 (2H, s), 3.06-2.94 (2H, m), 2.44-2.37 (1H, m), 1.90-1.76 (2H, m), 1.57-1.33 (5H, m), 1.21-1.06 (2H, m)
140	Ex 3	NMR-D: 12.85-12.75 (1H, br), 9.03 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.91-7.83 (3H, m), 7.68 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.53 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.51-7.43 (6H, m), 7.26 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.11-7.05 (1H, m), 6.57 (1H, d, J = 3.4 Hz), 5.46 (1H, d, J = 15.7 Hz), 5.39 (1H, d, J = 15.7 Hz), 5.27-5.17 (1H, m), 1.38 (3H, d, J = 7.0 Hz)
143	Ex 3	NMR-D: 12.85-12.77 (1H, brs), 9.17 (1H, s), 8.99-8.93 (1H, m), 8.06 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.79 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.77-7.59 (6H, m), 7.21-7.16 (3H, m), 7.05 (1H, s), 6.65 (1H, d, J = 3.3 Hz), 5.79 (2H, s), 4.36-4.30 (2H, m)

10

20

30

40

【 0 4 1 0 】

【表 2 1 7】

Ex	Syn	Data
146	Ex 3	NMR-D: 11.92 (1H, s), 9.20 (1H, s), 8.36-8.27 (1H, m), 8.05 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.77 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.75-7.66 (2H, m), 7.65 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.63-7.56 (1H, m), 7.08 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.96 (1H, s), 6.64 (1H, d, J = 3.1 Hz), 5.80 (2H, s), 2.90-2.82 (2H, m), 2.00-1.90 (1H, m), 1.71-1.62 (2H, m), 1.50-1.41 (2H, m), 1.20-0.94 (3H, m), 0.76-0.62 (2H, m) mp: 221
149	Ex 3	NMR-D: 11.9 (1H, s), 8.38-8.31 (1H, m), 7.89-7.82 (2H, m), 7.68 (1H, dd, J = 7.7, 1.2 Hz), 7.53 (1H, d, J = 3.0 Hz), 7.49-7.41 (3H, m), 7.19-7.15 (1H, m), 7.09-7.03 (1H, m), 6.81 (1H, s), 6.60 (1H, d, J = 3.0 Hz), 5.71 (2H, s), 3.05-2.97 (2H, m), 2.06-1.95 (1H, m), 1.82-1.62 (4H, m), 1.42-1.06 (3H, m), 0.92-0.77 (2H, m)
155	Ex 3	NMR-D: 11.98-11.88 (1H, brs), 8.48-8.41 (1H, m), 7.92-7.84 (2H, m), 7.66 (1H, dd, J = 1.0, 7.9 Hz), 7.63 (1H, s), 7.52-7.44 (4H, m), 7.18 (1H, dd, J = 1.0, 7.9 Hz), 7.08-7.02 (1H, m), 6.57 (1H, d, J = 3.4 Hz), 5.52 (2H, s), 3.13-3.05 (2H, m), 2.11-2.00 (1H, m), 1.85-1.70 (4H, m), 1.51-1.38 (1H, m), 1.25-1.10 (2H, m), 0.98-0.84 (2H, m).
159	Ex 3	NMR-D: 11.97-11.90 (1H, brs), 9.20 (1H, s), 8.45-8.39 (1H, m), 8.14-8.11 (1H, brs), 8.05 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.78-7.57 (4H, m), 7.33 (1H, s), 7.03 (1H, s), 6.83 (1H, d, J = 3.2 Hz), 5.87 (2H, s), 2.93-2.86 (2H, m), 2.00-1.89 (1H, m), 1.70-1.62 (2H, m), 1.50-1.42 (2H, m), 1.20-0.92 (3H, m), 0.77-0.66 (2H, m) mp: 260
164	Ex 3	NMR-D: 12.9-12.8 (1H, brs), 9.14 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.93 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.66-7.61 (1H, m), 7.57 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.28 (1H, d, J = 3.3 Hz), 7.21-7.15 (1H, m), 7.09-7.01 (1H, m), 6.47 (1H, d, J = 3.3 Hz), 5.28-5.15 (1H, m), 4.29-4.06 (2H, m), 3.29-3.13 (2H, m), 2.96-2.84 (1H, m), 1.61-0.94 (13H, m)
169	Ex 3	NMR-D: 12.9-12.7 (1H, brs), 8.47 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.93-7.85 (5H, m), 7.74 (1H, s), 7.54-7.49 (2H, m), 7.47 (1H, s), 7.45 (1H, s), 7.10-7.06 (1H, m), 6.95-6.90 (1H, m), 6.10-6.06 (1H, m), 5.47 (2H, s), 5.18-5.09 (1H, m), 1.45 (3H, d, J = 7.1 Hz)
174	Ex 3	NMR-D: 11.9 (1H, s), 8.74 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.29-8.22 (1H, m), 7.89 (1H, dd, J = 8.1, 2.4 Hz), 7.73-7.59 (3H, m), 7.52 (1H, d, J = 3.3 Hz), 7.49-7.34 (3H, m), 7.17-7.02 (2H, m), 6.63 (1H, d, J = 3.3 Hz), 6.56 (1H, d, J = 8.1 Hz), 5.72 (2H, s), 2.96-2.87 (2H, m), 2.09-1.97 (1H, m), 1.81-1.52 (4H, m), 1.37-1.04 (3H, m), 0.90-0.73 (2H, m)

10

20

30

40

【 0 4 1 1】

【表 2 1 8】

Ex	Syn	Data
182	Ex 3	NMR-D: 12.9-12.8 (1H, brs), 8.51 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.93-7.83 (5H, m), 7.70 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.56-7.42 (5H, m), 6.99 (1H, s), 6.72-6.69 (1H, m), 5.59 (2H, s), 5.24-5.09 (1H, m), 1.48 (3H, d, J = 7.1 Hz)
187	Ex 3	NMR-D: 12.9-12.8 (1H, brs), 9.15-9.08 (1H, m), 7.82 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.74-7.69 (1H, m), 7.57 (1H, d, J = 3.3 Hz), 7.48-7.39 (4H, m), 7.34-7.30 (1H, m), 7.24-7.06 (3H, m), 6.62 (1H, d, J = 3.3 Hz), 6.22 (1H, s), 5.76 (2H, s), 4.54 (2H, d, J = 6.0 Hz)
188	Ex 3	NMR-D: 12.0-11.9 (1H, brs), 8.50-8.41 (1H, m), 7.72-7.66 (1H, m), 7.56 (1H, d, J = 3.4 Hz), 7.51-7.46 (1H, m), 7.42 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.24-7.03 (4H, m), 6.61 (1H, d, J = 3.0 Hz), 6.35 (1H, s), 5.78 (2H, s), 3.13-3.06 (2H, m), 2.12-2.01 (1H, m), 1.85-1.68 (4H, m), 1.50-1.36 (1H, m), 1.25-1.09 (2H, m), 0.99-0.84 (2H, m)
201	Ex 3	NMR-D: 12.3 (1H, s), 10.3 (1H, s), 7.74 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.35 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.09 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.98 (1H, s), 6.77 (1H, s), 6.68 (2H, d, J = 8.8 Hz), 5.43 (2H, s), 3.17 (3H, s), 2.04 (3H, s)
202	Ex 3	NMR-D: 12.94-12.78 (1H, brs), 9.28-9.18 (1H, m), 7.94-7.87 (3H, m), 7.86-7.80 (2H, m), 7.73 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.66 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.53-7.43 (5H, m), 7.32-7.25 (1H, m), 7.19 (1H, s), 7.14-7.09 (1H, m), 5.81 (2H, s), 4.58 (2H, d, J = 6.0 Hz).
204	Ex 3	NMR-D: 12.93-12.76 (1H, brs), 9.05 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.90 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.86-7.78 (3H, m), 7.71 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.66 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.55 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.51-7.44 (3H, m), 7.31-7.25 (1H, m), 7.23 (1H, s), 7.14-7.08 (1H, m), 5.75 (1H, d, J = 15.7 Hz), 5.71 (1H, d, J = 15.7 Hz), 5.29-5.19 (1H, m), 1.52 (3H, d, J = 7.0 Hz).
206	Ex 3	NMR-D: 12.0-11.9 (1H, brs), 8.40 (1H, t, J = 5.6 Hz), 7.77 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.68 (2H, dd, J = 6.9, 6.9 Hz), 7.58 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.33-7.15 (3H, m), 7.08-7.01 (1H, m), 6.95 (1H, s), 6.63 (1H, d, J = 3.1 Hz), 5.89 (2H, s), 3.14-3.03 (2H, m), 2.13-1.99 (1H, m), 1.86-1.64 (4H, m), 1.49-1.33 (1H, m), 1.25-0.82 (4H, m)
207	Ex 3	NMR-D: 12.3-12.2 (1H, brs), 10.8 (1H, s), 7.93-7.87 (2H, m), 7.83-7.80 (1H, m), 7.69 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.56 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.54-7.50 (1H, m), 7.49-7.44 (3H, m), 7.22-7.16 (1H, m), 6.83 (2H, d, J = 8.9 Hz), 6.79 (1H, s), 6.67 (1H, d, J = 3.3 Hz), 5.75 (2H, s), 3.08 (3H, s)

10

20

30

【 0 4 1 2 】

40

【表 2 1 9】

Ex	Syn	Data	
208	Ex 3	NMR-D: 12.9-12.7 (1H, brs), 9.16 (1H, t, J = 5.9 Hz), 7.90-7.79 (4H, m), 7.78 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.64 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.49-7.42 (3H, m), 7.37 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.26 (1H, d, J = 2.2 Hz), 6.89 (1H, s), 6.61 (1H, d, J = 3.4 Hz), 5.67 (2H, s), 4.46 (2H, d, J = 5.9 Hz)	
209	Ex 3	NMR-D: 12.0-11.8 (1H, brs), 8.48 (1H, t, J = 5.6 Hz), 7.91-7.80 (2H, m), 7.75 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.63 (1H, d, J = 3.2 Hz), 7.50-7.40 (3H, m), 7.14 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.84 (1H, s), 6.61 (1H, d, J = 3.2 Hz), 5.70 (2H, s), 3.04-2.94 (2H, m), 2.08-1.90 (1H, m), 1.82-1.57 (4H, m), 1.41-1.03 (3H, m), 0.90-0.73 (2H, m) mp: 237	10
210	Ex 3	NMR-D: 12.1-11.9 (1H, brs), 8.77 (1H, t, J = 5.6 Hz), 7.71 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.51 (1H, d, J = 3.3 Hz), 7.30-7.22 (2H, m), 7.14 (1H, d, J = 2.1 Hz), 6.89-6.81 (2H, m), 6.53 (1H, d, J = 3.3 Hz), 4.62 (2H, t, J = 5.3 Hz), 4.15 (2H, t, J = 5.3 Hz), 3.14-3.06 (2H, m), 2.19-2.04 (1H, m), 1.95-1.73 (4H, m), 1.60-1.43 (1H, m), 1.34-1.14 (2H, m), 1.04-0.88 (2H, m)	
211	Ex 3	NMR-D: 13.0-12.8 (1H, brs), 9.37 (1H, t, J = 6.0 Hz), 7.93 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.73 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.56-7.46 (3H, m), 7.27-7.19 (3H, m), 6.73-6.65 (2H, m), 6.53 (1H, d, J = 3.1 Hz), 4.61-4.50 (4H, m), 3.91 (2H, t, J = 5.1 Hz)	20
212	Ex 3	NMR-D: 9.26 (1H, t, J = 5.9 Hz), 8.13 (1H, s), 7.87-7.79 (4H, m), 7.75 (1H, d, J = 3.3 Hz), 7.54-7.50 (1H, m), 7.48-7.42 (3H, m), 7.38 (2H, d, J = 8.2 Hz), 6.93 (1H, s), 6.81 (1H, d, J = 3.2 Hz), 5.73 (2H, s), 4.50 (2H, d, J = 5.8 Hz) mp: 248	
213	Ex 3	NMR-D: 12.0-11.7 (1H, brs), 8.57 (1H, t, J = 5.5 Hz), 8.10 (1H, s), 7.90-7.82 (2H, m), 7.74 (1H, d, J = 3.3 Hz), 7.49-7.42 (3H, m), 7.40 (1H, s), 6.89 (1H, s), 6.81 (1H, d, J = 3.1 Hz), 5.76 (2H, s), 3.03 (2H, t, J = 6.2 Hz), 2.05-1.93 (1H, m), 1.82-1.71 (2H, m), 1.71-1.60 (2H, m), 1.43-1.29 (1H, m), 1.20-1.04 (2H, m), 0.91-0.77 (2H, m) mp: 241	30
214	Ex 3	NMR-D: 12.07-11.83 (1H, brs), 8.72 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.46 (1H, t, J = 5.5 Hz), 8.12 (1H, s), 7.97-7.90 (1H, m), 7.72 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.63 (2H, d, J = 7.2 Hz), 7.50-7.42 (2H, m), 7.42-7.33 (2H, m), 6.82 (1H, d, J = 3.1 Hz), 6.72 (1H, d, J = 8.2 Hz), 5.77 (2H, s), 2.98-2.89 (2H, m), 2.07-1.96 (1H, m), 1.79-1.69 (2H, m), 1.63-1.51 (2H, m), 1.36-1.22 (1H, m), 1.17-1.04 (2H, m), 0.88-0.73 (2H, m) mp: 235 (dec)	40

【 0 4 1 3 】

【表 2 2 0】

Ex	Syn	Data
215	Ex 3	NMR-D: 9.42 (1H, t, J = 6.0 Hz), 8.07 (1H, s), 7.92 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.60 (1H, d, J = 3.2 Hz), 7.54-7.45 (3H, m), 7.21 (2H, d, J = 9.0 Hz), 6.72 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.69 (2H, d, J = 9.0 Hz), 4.66-4.50 (4H, m), 3.92 (2H, t, J = 5.0 Hz) mp: 208-210
216	Ex 3	NMR-D: 12.2-11.7 (1H, brs), 8.51-8.40 (1H, m), 8.13 (1H, s), 7.75-7.64 (2H, m), 7.37 (1H, s), 7.34 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.83 (1H, d, J = 3.1 Hz), 6.45 (1H, d, J = 7.8 Hz), 5.71 (2H, s), 3.02-2.85 (2H, m), 2.14-1.98 (1H, m), 1.91-1.78 (2H, m), 1.67-1.51 (2H, m), 1.36-1.10 (3H, m), 0.92-0.73 (2H, m)
217	Ex 3	NMR-D: 12.1-11.7 (1H, brs), 8.53 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.43 (1H, t, J = 5.3 Hz), 8.14 (1H, s), 7.95 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.85 (1H, d, J = 3.2 Hz), 7.81 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.73-7.65 (2H, m), 7.57-7.51 (1H, m), 7.35 (1H, s), 6.87 (1H, d, J = 3.2 Hz), 5.86 (2H, s), 2.92 (2H, t, J = 6.0 Hz), 2.04-1.92 (1H, m), 1.79-1.64 (2H, m), 1.58-1.44 (2H, m), 1.26-0.98 (3H, m), 0.82-0.66 (2H, m)
218	Ex 3	NMR-D: 12.3-11.5 (1H, brs), 8.91-8.80 (1H, m), 8.45-8.34 (2H, m), 8.15 (1H, s), 7.92 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.81 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.58-7.48 (1H, m), 7.36 (1H, s), 7.30 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.24 (1H, s), 6.88 (1H, d, J = 3.1 Hz), 5.89 (2H, s), 2.95-2.81 (2H, m), 2.00-1.87 (1H, m), 1.72-1.60 (2H, m), 1.51-1.38 (2H, m), 1.16-0.92 (3H, m), 0.77-0.60 (2H, m)
219	Ex 3	NMR-D: 12.4-11.4 (1H, brs), 9.04-8.97 (1H, m), 8.46-8.31 (2H, m), 8.14 (1H, s), 7.83 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.70 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.60 (1H, dd, J = 4.2, 8.3 Hz), 7.42-7.28 (2H, m), 6.85 (1H, d, J = 3.1 Hz), 6.36 (1H, d, J = 7.0 Hz), 6.27 (2H, s), 2.70-2.59 (2H, m), 1.88-1.76 (1H, m), 1.63-1.47 (2H, m), 1.33-1.21 (2H, m), 0.98-0.76 (3H, m), 0.58-0.42 (2H, m)
220	Ex 3	NMR-D: 9.64 (1H, s), 8.72 (1H, d, J = 6.4 Hz), 8.39-8.27 (2H, m), 8.25-8.14 (2H, m), 7.70 (1H, d, J = 3.2 Hz), 7.65-7.57 (1H, m), 7.39-7.35 (1H, m), 6.90 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.60 (1H, d, J = 7.1 Hz), 6.21 (2H, s), 2.57-2.50 (2H, m), 1.90-1.79 (1H, m), 1.65-1.54 (2H, m), 1.31-1.18 (2H, m), 0.96-0.78 (3H, m), 0.56-0.40 (2H, m)
221	Ex 3	NMR-D: 9.07 (1H, d, J = 3.5 Hz), 8.82 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.37-8.29 (1H, m), 8.18 (1H, s), 7.98 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.85-7.78 (1H, m), 7.69 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.65-7.58 (1H, m), 7.39-7.36 (1H, m), 6.89 (1H, d, J = 3.1 Hz), 6.32 (1H, d, J = 7.1 Hz), 6.23 (2H, s), 2.55-2.50 (2H, m), 1.92-1.74 (1H, m), 1.65-1.51 (2H, m), 1.27-1.15 (2H, m), 0.95-0.75 (3H, m), 0.56-0.36 (2H, m)

10

20

30

40

【 0 4 1 4 】

【表 2 2 1】

Ex	Syn	Data	
222	Ex 3	NMR-D: 12.6-11.2 (1H, brs), 8.93-8.85 (1H, m), 8.42-8.35 (1H, m), 8.32 (1H, d, J = 9.5 Hz), 8.14 (1H, s), 7.93 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.80 (1H, d, J = 3.2 Hz), 7.55 (1H, dd, J = 4.3, 8.3 Hz), 7.43 (1H, s), 7.39-7.30 (2H, m), 6.86 (1H, d, J = 3.2 Hz), 5.85 (2H, s), 2.95-2.81 (2H, m), 2.01-1.91 (1H, m), 1.76-1.64 (2H, m), 1.56-1.42 (2H, m), 1.21-1.09 (1H, m), 1.09-0.95 (2H, m), 0.81-0.66 (2H, m)	10
223	Ex 3	NMR-D: 12.0-11.7 (1H, brs), 9.13 (1H, s), 8.44 (1H, d, J = 5.7 Hz), 8.41-8.34 (1H, m), 8.16-8.11 (1H, m), 7.86 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.81 (1H, d, J = 3.2 Hz), 7.75 (1H, d, J = 5.7 Hz), 7.49 (1H, s), 7.39-7.31 (2H, m), 6.86 (1H, d, J = 3.2 Hz), 5.84 (2H, s), 2.94-2.84 (2H, m), 2.02-1.90 (1H, m), 1.75-1.63 (2H, m), 1.55-1.44 (2H, m), 1.21-0.95 (3H, m), 0.80-0.65 (2H, m)	20
224	Ex 3	NMR-D: 12.0-11.8 (1H, brs), 9.20 (1H, s), 8.20-8.11 (1H, m), 8.04 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.69-7.65 (2H, m), 7.61-7.56 (1H, m), 7.51-7.45 (2H, m), 6.96-6.93 (1H, m), 6.88 (1H, s), 6.54 (1H, d, J = 3.1 Hz), 5.78 (2H, s), 2.92-2.82 (2H, m), 2.38 (3H, s), 1.98-1.88 (1H, m), 1.73-1.60 (2H, m), 1.53-1.40 (2H, m), 1.20-1.08 (1H, m), 1.08-0.93 (2H, m), 0.80-0.60 (2H, m) mp: 251-252 (dec)	30
225	Ex 3	NMR-D: 12.2-11.5 (1H, brs), 9.22 (1H, s), 8.30-8.21 (1H, m), 8.06 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.76-7.56 (4H, m), 7.50 (1H, dd, J = 2.6, 9.3 Hz), 6.97 (1H, s), 6.94 (1H, dd, J = 2.6, 9.3 Hz), 6.64 (1H, d, J = 3.1 Hz), 5.80 (2H, s), 2.91-2.81 (2H, m), 2.02-1.89 (1H, m), 1.74-1.60 (2H, m), 1.55-1.40 (2H, m), 1.20-0.94 (3H, m), 0.79-0.61 (2H, m) mp: 233	40
226	Ex 3	NMR-D: 12.1-11.7 (1H, brs), 9.25 (1H, s), 8.45-8.37 (1H, m), 8.08 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.77-7.58 (4H, m), 7.51 (1H, d, J = 3.2 Hz), 7.03 (1H, s), 6.95 (1H, dd, J = 8.7, 10 Hz), 6.64 (1H, d, J = 3.2 Hz), 5.66 (2H, s), 2.86-2.77 (2H, m), 2.02-1.90 (1H, m), 1.74-1.63 (2H, m), 1.57-1.46 (2H, m), 1.19-0.95 (3H, m), 0.80-0.64 (2H, m) mp: 197	
227	Ex 3	NMR-D: 8.59 (1H, t, J = 5.6 Hz), 7.75 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.64 (1H, d, J = 3.2 Hz), 7.52-7.46 (1H, m), 7.45-7.39 (1H, m), 7.25-7.12 (3H, m), 6.61 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.39-6.34 (1H, m), 5.77 (2H, s), 3.13-3.03 (2H, m), 2.08-1.96 (1H, m), 1.84-1.65 (4H, m), 1.48-1.33 (1H, m), 1.22-1.11 (2H, m), 0.96-0.81 (2H, m) mp: 228-230	

【 0 4 1 5 】

【表 2 2 2】

Ex	Syn	Data
228	Ex 3	NMR-D: 12.1-11.8 (1H, brs), 8.70 (1H, t, J = 5.5 Hz), 8.14-8.09 (1H, m), 7.76 (1H, d, J = 3.3 Hz), 7.53-7.47 (1H, m), 7.46-7.39 (2H, m), 7.26-7.13 (2H, m), 6.81 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.42-6.37 (1H, m), 5.84 (2H, s), 3.16-3.06 (2H, m), 2.10-1.99 (1H, m), 1.83-1.64 (4H, m), 1.48-1.33 (1H, m), 1.22-1.07 (2H, m), 0.98-0.83 (2H, m) mp: 209
229	Ex 3	NMR-D: 12.2-11.7 (1H, brs), 8.49-8.36 (2H, m), 8.14-8.07 (1H, m), 7.79 (1H, dd, J = 2.5, 8.4 Hz), 7.69 (1H, d, J = 3.2 Hz), 7.37-7.33 (1H, m), 6.81 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.65 (1H, d, J = 8.5 Hz), 5.73 (2H, s), 2.97-2.83 (2H, m), 2.13-2.00 (1H, m), 1.89-1.78 (2H, m), 1.64-1.51 (2H, m), 1.34-1.10 (3H, m), 0.91-0.73 (2H, m) mp: 224-226 (dec)
230	Ex 3	NMR-D: 12.3-11.4 (1H, brs), 8.32-8.28 (1H, m), 8.27-8.22 (1H, m), 8.13-8.06 (2H, m), 8.00-7.93 (1H, m), 7.84-7.72 (2H, m), 7.66 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.62 (1H, d, J = 3.2 Hz), 7.34-7.29 (1H, m), 6.78 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.38 (2H, s), 2.49-2.41 (2H, m), 1.88-1.73 (1H, m), 1.60-1.48 (2H, m), 1.27-1.13 (2H, m), 0.92-0.71 (3H, m), 0.51-0.34 (2H, m)
231	Ex 3	NMR-D: 8.71-8.60 (1H, m), 8.14-8.10 (1H, m), 7.75 (1H, d, J = 3.3 Hz), 7.58 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.48 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.45-7.42 (1H, m), 7.24 (1H, dd, J = 2.2, 8.8 Hz), 6.82 (1H, d, J = 3.3 Hz), 6.35-6.32 (1H, m), 5.85 (2H, s), 3.11-3.00 (2H, m), 2.06-1.94 (1H, m), 1.84-1.59 (4H, m), 1.44-1.29 (1H, m), 1.19-1.03 (2H, m), 0.95-0.77 (2H, m) mp: 211-213
232	Ex 3	NMR-D: 12.0-11.8 (1H, brs), 9.26 (1H, s), 8.51-8.40 (1H, m), 8.13-8.05 (2H, m), 7.79-7.55 (4H, m), 6.97 (1H, s), 6.67 (1H, d, J = 3.2 Hz), 5.71-5.51 (2H, m), 3.13-2.95 (1H, m), 2.47-2.35 (1H, m), 2.03-1.80 (1H, m), 1.75-1.36 (4H, m), 1.13-0.90 (3H, m), 0.82-0.58 (2H, m)
233	Ex 3	NMR-D: 12.2-11.7 (1H, brs), 9.31 (1H, s), 8.53-8.41 (1H, m), 8.14 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.83-7.52 (5H, m), 7.17 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.05 (1H, s), 6.72 (1H, d, J = 3.2 Hz), 5.78-5.56 (2H, brs), 3.21-2.76 (2H, brs), 2.08-1.95 (1H, m), 1.87-1.47 (4H, m), 1.21-1.00 (3H, m), 0.89-0.68 (2H, m)

10

20

30

【 0 4 1 6 】

【表 2 2 3】

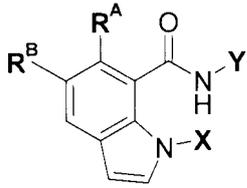
Ex	Syn	Data
234	Ex 3	NMR-D: 12.0-11.8 (1H, brs), 8.48-8.40 (1H, m), 8.23 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.09 (1H, s), 7.97-7.90 (2H, m), 7.78-7.70 (1H, m), 7.62 (1H, d, J = 3.2 Hz), 7.59-7.52 (1H, m), 6.71 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.68 (1H, d, J = 3.2 Hz), 5.66 (2H, s), 3.08-2.89 (1H, brs), 2.48-2.34 (1H, brs), 2.01-1.88 (1H, m), 1.79-1.30 (4H, m), 1.13-0.91 (3H, m), 0.84-0.56 (2H, brs)
235	Ex 3	NMR-D: 12.1-11.7 (1H, brs), 8.43-8.35 (1H, m), 8.23 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.00-7.88 (2H, m), 7.79-7.49 (4H, m), 7.14 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.73 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.69 (1H, d, J = 3.2 Hz), 5.67 (2H, s), 3.14-2.34 (2H, brs), 2.04-1.88 (1H, m), 1.80-1.40 (4H, m), 1.18-0.95 (3H, m), 0.83-0.60 (2H, m)
236	Ex 3	NMR-D: 12.5-11.8 (1H, brs), 9.18 (1H, s), 8.38-8.32 (1H, m), 8.25 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.05 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.77 (1H, d, J = 3.2 Hz), 7.75 (1H, s), 7.73-7.67 (1H, m), 7.64-7.58 (1H, m), 7.43 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.08 (1H, s), 6.81 (1H, d, J = 3.2 Hz), 5.86 (2H, s), 2.94-2.82 (2H, m), 2.01-1.90 (1H, m), 1.74-1.61 (2H, m), 1.55-1.43 (2H, m), 1.21-0.94 (3H, m), 0.80-0.62 (2H, m)
237	Ex 3	NMR-D: 11.95-11.84 (1H, brs), 9.22 (1H, s), 8.42 (1H, d, J = 5.7 Hz), 8.40-8.34 (1H, m), 8.16-8.12 (1H, m), 8.00 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.80 (1H, d, J = 3.2 Hz), 7.64 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.37-7.33 (1H, m), 7.29 (1H, s), 7.26-7.23 (1H, m), 6.88 (1H, d, J = 3.2 Hz), 5.86 (2H, s), 2.95-2.82 (2H, m), 2.01-1.88 (1H, m), 1.72-1.61 (2H, m), 1.52-1.41 (2H, m), 1.21-0.94 (3H, m), 0.78-0.63 (2H, m)

10

20

【 0 4 1 7 】

【表 2 2 4】



No	R ^A	R ^B	X	Y
1	H	CH ₃		
2	H	CH ₃		
3	H	CH ₃		
4	H	CH ₃		
5	H	CH ₃		
6	H	CH ₃		
7	H	CH ₃		
8	H	CH ₃		

10

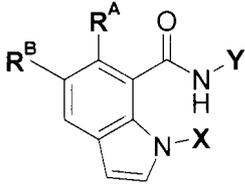
20

30

40

【 0 4 1 8 】

【表 2 2 5】



No	R ^A	R ^B	X	Y
9	H	F		
10	H	F		
11	H	F		
12	H	F		
13	H	F		
14	H	F		
15	H	F		
16	H	F		

10

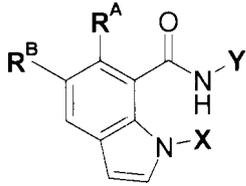
20

30

40

【 0 4 1 9 】

【表 2 2 6】



No	R ^A	R ^B	X	Y
17	H	CN		
18	H	CN		
19	H	CN		
20	H	CN		
21	H	CN		
22	H	CN		
23	H	CN		
24	H	CN		

10

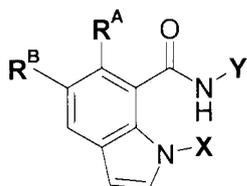
20

30

【 0 4 2 0 】

40

【表 2 2 7】



No	R ^A	R ^B	X	Y
25	H	CN		
26	H	CN		
27	H	CN		
28	F	H		
29	F	H		
30	F	H		
31	F	H		
32	F	H		

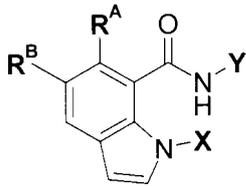
10

20

30

【 0 4 2 1 】

【表 2 2 8】



No	R ^A	R ^B	X	Y
33	F	H		
34	F	H		
35	F	H		
36	F	H		
37	F	H		
38	F	H		
39	CF ₃	Br		

10

20

30

【産業上の利用可能性】

【0 4 2 2】

式 (I) の化合物又はその塩は、EP4受容体拮抗作用を有し、慢性腎不全、及び / 又は糖尿病性腎症の予防及び / 又は治療用医薬組成物の有効成分として使用できる。

【配列表フリーテキスト】

【0 4 2 3】

以下の配列表数字見出し < 4 0 0 > には、ラットEP4の塩基配列 (配列番号 1) を記載する。

40

【配列表】

0005375824000001.app

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

<i>C 0 7 D 417/06</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>C 0 7 D 417/06</i>	
<i>C 0 7 D 417/10</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>C 0 7 D 417/10</i>	
<i>C 0 7 D 471/04</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>C 0 7 D 471/04</i>	
<i>C 0 7 D 491/04</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>C 0 7 D 491/04</i>	
<i>C 0 7 D 491/048</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>C 0 7 D 491/048</i>	
<i>C 0 7 D 495/04</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>C 0 7 D 495/04</i>	1 0 3
<i>A 6 1 P 1/04</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 P 1/04</i>	
<i>A 6 1 P 7/10</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 P 7/10</i>	
<i>A 6 1 P 9/10</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 P 9/10</i>	1 0 1
<i>A 6 1 P 9/12</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 P 9/10</i>	
<i>A 6 1 P 13/02</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 P 9/12</i>	
<i>A 6 1 P 13/04</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 P 13/02</i>	
<i>A 6 1 P 13/12</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 P 13/04</i>	
<i>A 6 1 P 17/02</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 P 13/12</i>	
<i>A 6 1 P 29/00</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 P 17/02</i>	
<i>A 6 1 P 35/00</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 P 29/00</i>	
<i>A 6 1 P 35/04</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 P 35/00</i>	
<i>A 6 1 P 43/00</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 P 35/04</i>	
<i>A 6 1 K 31/404</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 P 43/00</i>	1 1 1
<i>A 6 1 K 31/407</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 K 31/404</i>	
<i>A 6 1 K 31/415</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 K 31/407</i>	
<i>A 6 1 K 31/416</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 K 31/415</i>	
<i>A 6 1 K 31/4184</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 K 31/416</i>	
<i>A 6 1 K 31/422</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 K 31/4184</i>	
<i>A 6 1 K 31/423</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 K 31/422</i>	
<i>A 6 1 K 31/427</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 K 31/423</i>	
<i>A 6 1 K 31/428</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 K 31/427</i>	
<i>A 6 1 K 31/437</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 K 31/428</i>	
<i>A 6 1 K 31/44</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 K 31/437</i>	
<i>A 6 1 K 31/4412</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 K 31/44</i>	
<i>A 6 1 K 31/4439</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 K 31/4412</i>	
<i>A 6 1 K 31/454</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 K 31/4439</i>	
<i>A 6 1 K 31/4545</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 K 31/454</i>	
<i>A 6 1 K 31/47</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 K 31/4545</i>	
<i>A 6 1 K 31/4709</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 K 31/47</i>	
<i>A 6 1 K 31/4725</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 K 31/4709</i>	
		<i>A 6 1 K 31/4725</i>	

- (72)発明者 井深 遼太郎
東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内
- (72)発明者 生貝 和弘
東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内
- (72)発明者 松浦 圭介
東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内
- (72)発明者 善光 龍哉
東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内
- (72)発明者 瀬尾 竜志

- 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内
(72)発明者 四月朔日 晋
東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内
(72)発明者 影山 路人
東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内

審査官 前田 憲彦

- (56)参考文献 国際公開第2007/121578(WO, A1)
国際公開第2007/143825(WO, A1)
国際公開第2009/005076(WO, A1)
国際公開第2008/017164(WO, A1)
特表2007-536366(JP, A)
特表2007-536367(JP, A)
特表2007-508364(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 403/00
A61K 31/00
C07D 405/00
C07D 409/00
C07D 413/00
C07D 417/00
C07D 471/00
C07D 491/00
C07D 495/00
CAplus/REGISTRY(STN)