

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6004552号
(P6004552)

(45) 発行日 平成28年10月12日(2016.10.12)

(24) 登録日 平成28年9月16日(2016.9.16)

(51) Int.Cl.	F I
C O 7 D 471/04 (2006.01)	C O 7 D 471/04 1 1 6
C O 7 D 498/14 (2006.01)	C O 7 D 498/14 C S P
A 6 1 P 31/16 (2006.01)	A 6 1 P 31/16
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1
A 6 1 K 31/4985 (2006.01)	A 6 1 K 31/4985

請求項の数 11 (全 435 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2015-79299 (P2015-79299)	(73) 特許権者	000001926
(22) 出願日	平成27年4月8日(2015.4.8)		塩野義製薬株式会社
(62) 分割の表示	特願2011-519761 (P2011-519761) の分割		大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号
原出願日	平成22年6月14日(2010.6.14)	(74) 代理人	100108970
(65) 公開番号	特開2015-145409 (P2015-145409A)		弁理士 山内 秀晃
(43) 公開日	平成27年8月13日(2015.8.13)	(74) 代理人	100113789
審査請求日	平成27年4月8日(2015.4.8)		弁理士 杉田 健一
(31) 優先権主張番号	特願2009-142166 (P2009-142166)	(74) 代理人	100103230
(32) 優先日	平成21年6月15日(2009.6.15)		弁理士 高山 裕貢
(33) 優先権主張国	日本国(JP)	(72) 発明者	秋山 俊行
			大阪府豊中市二葉町3丁目1番1号 塩野 義製薬株式会社内
		(72) 発明者	高谷 健二
			大阪府豊中市二葉町3丁目1番1号 塩野 義製薬株式会社内

最終頁に続く

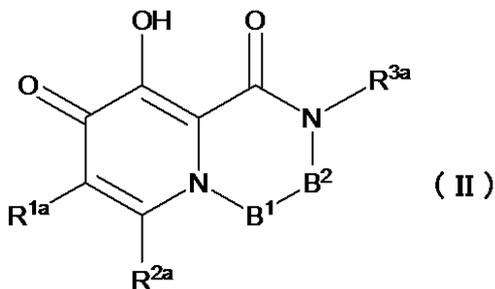
(54) 【発明の名称】 置換された多環性カルバモイルピリドン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(II)：

【化4】



(式中、

R^{1a} は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、置換基群 C で置換されていてもよい低級アルキル、置換基群 C で置換されていてもよい低級アルケニル、置換基群 C で置換されていてもよい低級アルキルオキシ、置換基群 C で置換されていてもよい低級アルキルカルボニル、置換基群 C で置換されていてもよい低級アルキルオキシカルボニル、- Z - N (R^{A1}) (R^{A2})、
- Z - N (R^{A7}) - C (= O) - R^{A8}、または

- Z - N (R ^{A 1 2}) - C (= O) - O - R ^{A 1 3} 、
 (ここで、R ^{A 1}、R ^{A 2}、R ^{A 7}、R ^{A 8}、R ^{A 1 2}、およびR ^{A 1 3}は、それぞれ独立して、水素、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキル、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルケニル、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキニル、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Cで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環低級アルキル、および置換基群Cで置換されていてもよい複素環低級アルキルからなる置換基群から選ばれ、
 R ^{A 1}およびR ^{A 2}は、隣接する原子と一緒にあって複素環を形成していてもよく、ならびに
 Zは、単結合または直鎖もしくは分枝状の低級アルキレンである)であり；

10

R ^{2 a}は、水素、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキル、または
 - Z - N (R ^{B 9}) (R ^{B 1 0})、
 (ここで、R ^{B 9}およびR ^{B 1 0}は、それぞれ独立して、水素、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキル、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルケニル、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキニル、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Cで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環低級アルキル、および置換基群Cで置換されていてもよい複素環低級アルキルからなる置換基群から選ばれ、
 R ^{B 9}およびR ^{B 1 0}は、隣接する原子と一緒にあって複素環を形成していてもよく、ならびに
 Zは、単結合または直鎖もしくは分枝状の低級アルキレンである)であり；

20

R ^{3 a}は、水素、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキル、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルケニル、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキニル、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環低級アルキル、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環オキシ低級アルキル、置換基群Cで置換されていてもよい複素環低級アルキル、
 - Z - N (R ^{C 1}) - S O ₂ - R ^{C 2}、
 - Z - N (R ^{C 3}) - C (= O) - R ^{C 4}、
 - Z - C (= O) - N (R ^{C 7}) (R ^{C 8})、または
 - Z - N (R ^{C 9}) (R ^{C 1 0})、
 (ここで、R ^{C 1}、R ^{C 3}、R ^{C 4}、R ^{C 7}、R ^{C 8}、R ^{C 9}、およびR ^{C 1 0}は、それぞれ独立して、水素、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキル、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルケニル、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキニル、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Cで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環低級アルキル、および置換基群Cで置換されていてもよい複素環低級アルキルからなる置換基群から選ばれ、
 R ^{C 2}は置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキル、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルケニル、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキニル、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Cで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環低級アルキル、および置換基群Cで置換されていてもよい複素環低級アルキルからなる置換基群から選ばれ、
 R ^{C 7}およびR ^{C 8}、ならびにR ^{C 9}およびR ^{C 1 0}は、隣接する原子と一緒にあって複素環を形成していてもよく、ならびに
 Zは、単結合または直鎖もしくは分枝状の低級アルキレンである)であり；

30

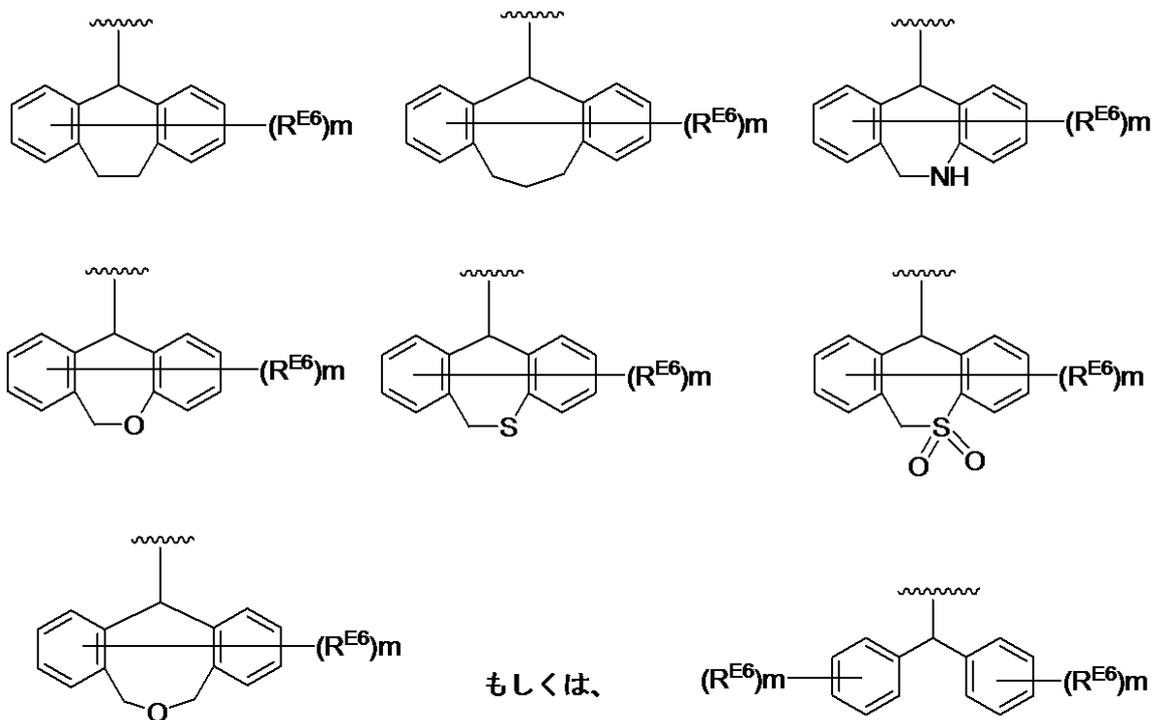
40

B ¹がC R ^{8 a} R ^{9 a}およびB ²がC R ^{1 0 a} R ^{1 1 a}であり、
R ^{9 a}が水素、およびR ^{1 1 a}が水素であり、ならびに
i) R ^{8 a}またはR ^{1 0 a}のいずれか一方が、

50

以下に示される基：

【化7】



10

20

(式中、 R^{E6} は、置換基群Cから選ばれ、

m は0または1以上の整数であり、

但し、 m 個の R^{E6} は、置換基群Cから選ばれる同一または異なってもよい基である)であり；かつ

ii) R^{8a} または R^{10a} の他方が、

水素、または置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキル

(置換基群Cは、上記と同意義である)である；

30

置換基群C：ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、ホルミル、アミノ、オキソ、ニトロ、低級アルキル、ハロゲノ低級アルキル、低級アルキルオキシ、低級アルキルチオ、ヒドロキシ低級アルキル、炭素環式基、複素環式基、オキソ置換複素環式基、炭素環低級アルキルオキシ、炭素環オキシ低級アルキル、炭素環低級アルキルオキシ低級アルキル、複素環低級アルキルオキシ、複素環オキシ低級アルキル、複素環低級アルキルオキシ低級アルキル、ハロゲノ低級アルキルオキシ、低級アルキルオキシ低級アルキル、低級アルキルオキシ低級アルキルオキシ、低級アルキルカルボニル、低級アルキルカルボニルオキシ、低級アルキルオキシカルボニル、低級アルキルアミノ、低級アルキルカルボニルアミノ、ハロゲノ低級アルキルカルボニルアミノ、低級アルキルアミノカルボニル、低級アルキルスルホニル、低級アルキルスルフィニル、および低級アルキルスルホニルアミノ)

40

【請求項2】

R^{1a} が、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキル、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルケニル、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキルオキシ、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキルカルボニル、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキルオキシカルボニル、置換基群Aで置換されていてもよい複素環式基、または

- Z - N(R^{A1})(R^{A2})

(置換基群C、 R^{A1} 、 R^{A2} 、およびZは、請求項1と同意義である)

である、請求項1に記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒

50

和物。

【請求項 3】

R^{1a} が、水素、またはカルボキシである、請求項 1 に記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

【請求項 4】

R^{2a} が、水素、または置換基群 C で置換されていてもよい低級アルキル

(置換基群 C は、請求項 1 と同意義である)

である、請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

【請求項 5】

R^{3a} が、水素、置換基群 C で置換されていてもよい低級アルキル、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 C で置換されていてもよい複素環式基、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環低級アルキル、

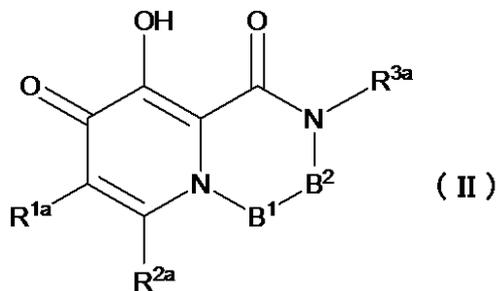
(置換基群 C は、請求項 1 と同意義である)

である、請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

【請求項 6】

式 (II) :

【化 4】



(式中、

R^{1a} は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、置換基群 C で置換されていてもよい低級アルキル、置換基群 C で置換されていてもよい低級アルケニル、置換基群 C で置換されていてもよい低級アルキルオキシ、置換基群 C で置換されていてもよい低級アルキルカルボニル、置換基群 C で置換されていてもよい低級アルキルオキシカルボニル、 $-Z-N(R^{A1})(R^{A2})$ 、

$-Z-N(R^{A7})-C(=O)-R^{A8}$ 、または

$-Z-N(R^{A12})-C(=O)-O-R^{A13}$ 、

(ここで、 R^{A1} 、 R^{A2} 、 R^{A7} 、 R^{A8} 、 R^{A12} 、および R^{A13} は、それぞれ独立して、水素、置換基群 C で置換されていてもよい低級アルキル、置換基群 C で置換されていてもよい低級アルケニル、置換基群 C で置換されていてもよい低級アルキニル、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 C で置換されていてもよい複素環式基、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環低級アルキル、および置換基群 C で置換されていてもよい複素環低級アルキルからなる置換基群から選ばれ、

R^{A1} および R^{A2} は、隣接する原子と一緒になって複素環を形成していてもよく、ならびに

Z は、単結合または直鎖もしくは分枝状の低級アルキレンである) であり；

R^{2a} は、水素、置換基群 C で置換されていてもよい低級アルキル、または

$-Z-N(R^{B9})(R^{B10})$ 、

(ここで、 R^{B9} および R^{B10} は、それぞれ独立して、水素、置換基群 C で置換されていてもよい低級アルキル、置換基群 C で置換されていてもよい低級アルケニル、置換基群

10

20

30

40

50

Cで置換されていてもよい低級アルキニル、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Cで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環低級アルキル、および置換基群Cで置換されていてもよい複素環低級アルキルからなる置換基群から選ばれ、

R^{B 9}およびR^{B 10}は、隣接する原子と一緒にあって複素環を形成していてもよく、ならびに

Zは、単結合または直鎖もしくは分枝状の低級アルキレンである)であり；

R^{3 a}は、水素、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキル、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルケニル、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキニル、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環低級アルキル、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環オキシ低級アルキル、置換基群Cで置換されていてもよい複素環低級アルキル、

- Z - N (R^{C 1}) - S O₂ - R^{C 2}、

- Z - N (R^{C 3}) - C (= O) - R^{C 4}、

- Z - C (= O) - N (R^{C 7}) (R^{C 8})、または

- Z - N (R^{C 9}) (R^{C 10})、

(ここで、R^{C 1}、R^{C 3}、R^{C 4}、R^{C 7}、R^{C 8}、R^{C 9}、およびR^{C 10}は、それぞれ独立して、水素、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキル、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルケニル、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキニル、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Cで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環低級アルキル、および置換基群Cで置換されていてもよい複素環低級アルキルからなる置換基群から選ばれ、

R^{C 2}は置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキル、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルケニル、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキニル、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Cで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環低級アルキル、および置換基群Cで置換されていてもよい複素環低級アルキルからなる置換基群から選ばれ、

R^{C 7}およびR^{C 8}、ならびにR^{C 9}およびR^{C 10}は、隣接する原子と一緒にあって複素環を形成していてもよく、ならびに

Zは、単結合または直鎖もしくは分枝状の低級アルキレンである)であり；

B¹がC R^{8 a} R^{9 a}およびB²がC R^{10 a} R^{11 a}であり、

R^{9 a}が水素、およびR^{10 a}が水素であり、

R^{3 a}およびR^{11 a}が、隣接する原子と一緒にあって置換基群Dで置換されていてもよい複素環を形成し、ならびに

R^{8 a}が、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環低級アルキル、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環オキシ低級アルキル、置換基群Cで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Cで置換されていてもよい複素環低級アルキル、置換基群Cで置換されていてもよい複素環オキシ低級アルキル、

(ここで、置換基群Cおよび置換基群Dは、

置換基群C：ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、ホルミル、アミノ、オキシ、ニトロ、低級アルキル、ハロゲノ低級アルキル、低級アルキルオキシ、低級アルキルチオ、ヒドロキシ低級アルキル、炭素環式基、複素環式基、オキシ置換複素環式基、炭素環低級アルキルオキシ、炭素環オキシ低級アルキル、炭素環低級アルキルオキシ低級アルキル、複素環低級アルキルオキシ、複素環オキシ低級アルキル、複素環低級アルキルオキシ低級アルキル、ハロゲノ低級アルキルオキシ、低級アルキルオキシ低級アルキル、低級アルキルオキシ低級アルキルオキシ、低級アルキルカルボニル、低級アルキルカルボニルオキシ、低級アルキルオキシカルボニル、低級アルキルアミノ、低級アルキルカルボニルアミノ、ハロゲノ低級アルキルカルボニルアミノ、低級アルキルアミノカルボニル、低級アルキルスルホニル、低級アルキルスルフィニル、および低級アルキルスルホニルアミノ；

10

20

30

40

50

置換基群 D：ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、ホルミル、アミノ、オキソ、ニトロ、低級アルキル、ハロゲン低級アルキル、低級アルキルオキシ、炭素環低級アルキルオキシ、複素環低級アルキルオキシ、ハロゲン低級アルキルオキシ、低級アルキルオキシ低級アルキル、低級アルキルオキシ低級アルキルオキシ、低級アルキルカルボニル、低級アルキルオキシカルボニル、低級アルキルアミノ、低級アルキルカルボニルアミノ、低級アルキルアミノカルボニル、低級アルキルスルホニル、低級アルキルスルホニルアミノ、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 C で置換されていてもよい複素環式基、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環低級アルキル、および置換基群 C で置換されていてもよい複素環低級アルキル)

10

で示される化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

【請求項 7】

R^{8a} が、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環低級アルキル、置換基群 C で置換されていてもよい複素環式基、または置換基群 C で置換されていてもよい複素環低級アルキル

(ここで、置換基群 C は、請求項 6 と同意義である)

である、請求項 6 に記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

【請求項 8】

置換基群 D が、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 C で置換されていてもよい複素環式基、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環低級アルキル、または置換基群 C で置換されていてもよい複素環低級アルキル

20

(置換基群 C は、請求項 6 と同意義である)

である、請求項 6 または 7 に記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

【請求項 9】

請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物を含有する医薬組成物。

【請求項 10】

抗インフルエンザ作用を有する、請求項 9 に記載の医薬組成物。

30

【請求項 11】

キャップ依存的エンドヌクレアーゼ阻害作用を有する、請求項 9 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、キャップ依存的エンドヌクレアーゼ阻害活性を示す置換された多環性カルバモイルピリドン誘導体、及びそれを含有する医薬組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

インフルエンザは、インフルエンザウイルスの感染に起因する急性呼吸器感染症である。日本では毎冬数百万人からのインフルエンザ様患者の報告があり、インフルエンザは高い罹患率と死亡率を伴う。乳幼児、高齢者等ハイリスク集団においては特に重要な疾患であり、高齢者では肺炎の合併率が高く、インフルエンザによる死亡の多くが高齢者で占められている。

40

【0003】

抗インフルエンザ薬としては、ウイルスの脱核過程を阻害するシンメトレル (Symmetrel; 商品名: アマンタジン (Amantadine)) やフルマジン (Flumadine; 商品名: リマンタジン (Rimantadine))、ウイルスの細胞からの出芽・放出を抑制するノイラミニダーゼ阻害剤であるオセルタミビル (Oseltamivir; 商品名: タミフル (Tamiflu)) やザナミビル (Zanamivir; 商品名: リレンザ (Relenza)) が公知である。しかし、耐性株の出

50

現や副作用の問題、また病原性や致死性の高い新型インフルエンザウイルスの世界的な大流行などが懸念されていることから、新規メカニズムの抗インフルエンザ薬の開発が要望されている。

【0004】

インフルエンザウイルス由来酵素であるキャップ依存的エンドヌクレアーゼは、ウイルス増殖に必須であり、かつ宿主が有さないウイルス特異的な酵素活性であるため、抗インフルエンザ薬のターゲットに適していると考えられている。キャップ依存的エンドヌクレアーゼは宿主mRNA前駆体を基質とし、キャップ構造を含む9～13塩基(キャップ構造の塩基は数に含めない)の断片を生成するエンドヌクレアーゼ活性である。この断片はウイルスRNAポリメラーゼのプライマーとして機能し、ウイルス蛋白質をコードするmRNAの合成に使われる。すなわちキャップ依存的エンドヌクレアーゼを阻害する物質は、ウイルスmRNAの合成を阻害することでウイルス蛋白質の合成を阻害した結果、ウイルス増殖を阻害すると考えられる。

10

【0005】

キャップ依存的エンドヌクレアーゼを阻害する物質としては、フルチミド(flutimide; 特許文献1ならびに非特許文献1および2)や4-置換2,4-ジオキソブタン酸(非特許文献3～5)等が報告されているが、未だ臨床で抗インフルエンザ薬として使用されるには到っていない。また、特許文献2～9および非特許文献6にはHIVインテグラーゼ阻害活性を有する化合物として、本発明化合物と類似の構造を有する化合物が記載されているが、キャップ依存的エンドヌクレアーゼに関する記載は無い。

20

【先行技術文献】

【特許文献】

【0006】

【特許文献1】GB第2280435号明細書

【特許文献2】国際公開第2007/049675号パンフレット

【特許文献3】国際公開第2006/088173号パンフレット

【特許文献4】国際公開第2006/066414号パンフレット

【特許文献5】国際公開第2005/092099号パンフレット

【特許文献6】国際公開第2005/087766号パンフレット

【特許文献7】国際公開第2005/016927号パンフレット

【特許文献8】国際公開第2004/024078号パンフレット

【特許文献9】国際公開第2006/116764号パンフレット

30

【非特許文献】

【0007】

【非特許文献1】Tetrahedron Lett 1995, 36(12), 2005

【非特許文献2】Tetrahedron Lett 1995, 36(12), 2009

【非特許文献3】Antimicrobial Agents And Chemotherapy, Dec. 1994, p.2827-2837

【非特許文献4】Antimicrobial Agents And Chemotherapy, May 1996, p.1304-1307

【非特許文献5】J. Med. Chem. 2003, 46, 1153-1164

【非特許文献6】Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 17(2007)5595-5599

40

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

本発明の目的は、抗ウイルス作用、特にインフルエンザウイルスの増殖抑制活性を有する化合物を提供することである。本発明はより好ましくは、キャップ依存的エンドヌクレ

50

アーゼ阻害活性を有することによって、インフルエンザウイルスの増殖を抑制する化合物及びそれを含有する医薬を提供する。

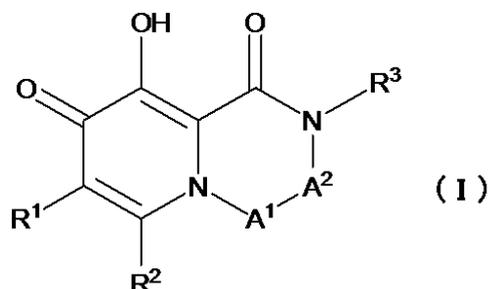
【課題を解決するための手段】

【0009】

(項目1')

式(I):

【化1】



10

【0010】

(式中、

R¹は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、ホルミル、置換基群Aで置換されていてもよい低級アルキル、置換基群Aで置換されていてもよい低級アルケニル、置換基群Aで置換されていてもよい低級アルキニル、置換基群Aで置換されていてもよい低級アルキルオキシ、置換基群Aで置換されていてもよい低級アルケニルオキシ、置換基群Aで置換されていてもよい低級アルキルカルボニル、置換基群Aで置換されていてもよい低級アルキルオキシカルボニル、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環低級アルキル、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環カルボニル、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環オキシ、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環オキシカルボニル、置換基群Aで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Aで置換されていてもよい複素環低級アルキル、置換基群Aで置換されていてもよい複素環カルボニル、置換基群Aで置換されていてもよい複素環オキシ、置換基群Aで置換されていてもよい複素環オキシカルボニル、

20

- Z - N (R^{X 1}) (R^{X 2})、

30

- Z - N (R^{X 3}) - SO₂ - (R^{X 4})、

- Z - C (= O) - N (R^{X 5}) - SO₂ - (R^{X 6})、

- Z - N (R^{X 7}) - C (= O) - R^{X 8}、

- Z - C (= O) - N (R^{X 9}) (R^{X 10})、

- Z - S - R^{X 11}、

- Z - SO₂ - R^{X 12}、

- Z - S (= O) - R^{X 13}、

- Z - N (R^{X 14}) - C (= O) - O - R^{X 15}、

- Z - N (R^{X 16}) - C (= O) - N (R^{X 17}) (R^{X 18})、

- Z - C (= O) - N (R^{X 19}) - C (= O) - N (R^{X 20}) (R^{X 21})、または

40

- Z - N (R^{X 22}) - C (= O) - C (= O) - R^{X 23}

(ここで、R^{X 1}、R^{X 2}、R^{X 3}、R^{X 5}、R^{X 7}、R^{X 8}、R^{X 9}、R^{X 10}、R^{X 11}、R^{X 14}、R^{X 15}、R^{X 16}、R^{X 17}、R^{X 18}、R^{X 19}、R^{X 20}、R^{X 21}、R^{X 22}、およびR^{X 23}は、それぞれ独立して、水素、置換基群Aで置換されていてもよい低級アルキル、置換基群Aで置換されていてもよい低級アルケニル、置換基群Aで置換されていてもよい低級アルキニル、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Aで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環低級アルキル、および置換基群Aで置換されていてもよい複素環低級アルキルからなる置換基群から選ばれ、

R^{X 4}、R^{X 6}、R^{X 12}、およびR^{X 13}は、それぞれ独立して、置換基群Aで置換さ

50

れていてもよい低級アルキル、置換基群 A で置換されていてもよい低級アルケニル、置換基群 A で置換されていてもよい低級アルキニル、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 A で置換されていてもよい複素環式基、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環低級アルキル、および置換基群 A で置換されていてもよい複素環低級アルキルからなる置換基群から選ばれ、

R^{X1} および R^{X2} 、 R^{X9} および R^{X10} 、 R^{X17} および R^{X18} 、ならびに R^{X20} および R^{X21} は、隣接する原子と一緒にあって複素環を形成していてもよく、ならびに

Z は、単結合または直鎖もしくは分枝状の低級アルキレンである) であり；

【0011】

R^2 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、ホルミル、置換基群 A で置換されていてもよい低級アルキル、置換基群 A で置換されていてもよい低級アルケニル、置換基群 A で置換されていてもよい低級アルキニル、置換基群 A で置換されていてもよい低級アルキルオキシ、置換基群 A で置換されていてもよい低級アルケニルオキシ、置換基群 A で置換されていてもよい低級アルキルカルボニル、置換基群 A で置換されていてもよい低級アルキルオキシカルボニル、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環低級アルキル、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環カルボニル、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環オキシ、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環オキシカルボニル、置換基群 A で置換されていてもよい複素環式基、置換基群 A で置換されていてもよい複素環低級アルキル、置換基群 A で置換されていてもよい複素環カルボニル、置換基群 A で置換されていてもよい複素環オキシ、置換基群 A で置換されていてもよい複素環オキシカルボニル、

- Z - N (R^{Y1}) - SO₂ - R^{Y2} 、
 - Z - N (R^{Y3}) - C (=O) - R^{Y4} 、
 - Z - N (R^{Y5}) - C (=O) - O - R^{Y6} 、
 - Z - C (=O) - N (R^{Y7}) (R^{Y8})、
 - Z - N (R^{Y9}) (R^{Y10})、または
 - Z - SO₂ - R^{Y11}

(ここで、 R^{Y1} 、 R^{Y3} 、 R^{Y4} 、 R^{Y5} 、 R^{Y6} 、 R^{Y7} 、 R^{Y8} 、 R^{Y9} 、および R^{Y10} は、それぞれ独立して、水素、置換基群 A で置換されていてもよい低級アルキル、置換基群 A で置換されていてもよい低級アルケニル、置換基群 A で置換されていてもよい低級アルキニル、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 A で置換されていてもよい複素環式基、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環低級アルキル、および置換基群 A で置換されていてもよい複素環低級アルキルからなる置換基群から選ばれ、

R^{Y2} および R^{Y11} は、それぞれ独立して、置換基群 A で置換されていてもよい低級アルキル、置換基群 A で置換されていてもよい低級アルケニル、置換基群 A で置換されていてもよい低級アルキニル、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 A で置換されていてもよい複素環式基、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環低級アルキル、および置換基群 A で置換されていてもよい複素環低級アルキルからなる置換基群から選ばれ、

R^{Y7} および R^{Y8} 、ならびに R^{Y9} および R^{Y10} は、隣接する原子と一緒にあって複素環を形成していてもよく、ならびに

Z は、単結合または直鎖もしくは分枝状の低級アルキレンである) であり；

【0012】

R^3 は、水素、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、ホルミル、置換基群 A で置換されていてもよい低級アルキル、置換基群 A で置換されていてもよい低級アルケニル、置換基群 A で置換されていてもよい低級アルキニル、置換基群 A で置換されていてもよい低級アルキルオキシ、置換基群 A で置換されていてもよい低級アルケニルオキシ、置換基群 A で置換されていてもよい低級アルキルカルボニル、置換基群 A で置換されていてもよい低級アル

10

20

30

40

50

キルオキシカルボニル、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環低級アルキル、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環オキシ低級アルキル、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環カルボニル、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環オキシ、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環オキシカルボニル、置換基群 A で置換されていてもよい複素環式基、置換基群 A で置換されていてもよい複素環低級アルキル、置換基群 A で置換されていてもよい複素環オキシ低級アルキル、置換基群 A で置換されていてもよい複素環カルボニル、置換基群 A で置換されていてもよい複素環オキシ、置換基群 A で置換されていてもよい複素環オキシカルボニル、



(ここで、 R^{Z1} 、 R^{Z3} 、 R^{Z4} 、 R^{Z5} 、 R^{Z6} 、 R^{Z7} 、 R^{Z8} 、 R^{Z9} 、 R^{Z10} 、 R^{Z12} 、および R^{Z13} は、それぞれ独立して、水素、置換基群 A で置換されていてもよい低級アルキル、置換基群 A で置換されていてもよい低級アルケニル、置換基群 A で置換されていてもよい低級アルキニル、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 A で置換されていてもよい複素環式基、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環低級アルキル、および置換基群 A で置換されていてもよい複素環低級アルキルからなる置換基群から選ばれ、

R^{Z2} および R^{Z11} は、それぞれ独立して、置換基群 A で置換されていてもよい低級アルキル、置換基群 A で置換されていてもよい低級アルケニル、置換基群 A で置換されていてもよい低級アルキニル、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 A で置換されていてもよい複素環式基、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環低級アルキル、および置換基群 A で置換されていてもよい複素環低級アルキルからなる置換基群から選ばれ、

R^{Z7} および R^{Z8} 、ならびに R^{Z9} および R^{Z10} は、隣接する原子と一緒になって複素環を形成していてもよく、ならびに

Z は、単結合または直鎖もしくは分枝状の低級アルキレンである) であり;

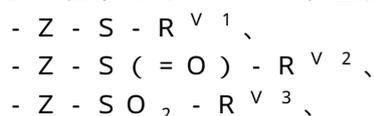
【0013】

a) A^1 および A^2 は、いずれか一方が CR^5R^6 、ならびに他方が NR^7 であるか、または

b) A^1 が CR^8R^9 、および A^2 が $CR^{10}R^{11}$ であり、

【0014】

R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、および R^{11} は、それぞれ独立して、水素、カルボキシ、シアノ、置換基群 A で置換されていてもよい低級アルキル、置換基群 A で置換されていてもよい低級アルケニル、置換基群 A で置換されていてもよい低級アルキニル、置換基群 A で置換されていてもよい低級アルキルカルボニル、置換基群 A で置換されていてもよい低級アルキルオキシカルボニル、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環低級アルキル、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環オキシ低級アルキル、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環カルボニル、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環オキシカルボニル、置換基群 A で置換されていてもよい複素環式基、置換基群 A で置換されていてもよい複素環低級アルキル、置換基群 A で置換されていてもよい複素環オキシ低級アルキル、置換基群 A で置換されていてもよい複素環カルボニル、置換基群 A で置換されていてもよい複素環オキシカルボニル、



- C(=O) - C(=O) - R^{V 4}、
 - C(=O) - N(R^{V 5})(R^{V 6})
 - Z - N(R^{V 7}) - C(=O) - O - R^{V 8}、または
 - Z - N(R^{V 9}) - C(=O) - R^{V 10}
 (ここで、R^{V 1}、R^{V 4}、R^{V 5}、R^{V 6}、R^{V 7}、R^{V 8}、R^{V 9}、およびR^{V 10}

は、それぞれ独立して、水素、置換基群Aで置換されていてもよい低級アルキル、置換基群Aで置換されていてもよい低級アルケニル、置換基群Aで置換されていてもよい低級アルキニル、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Aで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環低級アルキル、および置換基群Aで置換されていてもよい複素環低級アルキルからなる置換基群から選ばれ、

R^{V 2}およびR^{V 3}はそれぞれ独立して、置換基群Aで置換されていてもよい低級アルキル、置換基群Aで置換されていてもよい低級アルケニル、置換基群Aで置換されていてもよい低級アルキニル、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Aで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環低級アルキル、および置換基群Aで置換されていてもよい複素環低級アルキルからなる置換基群から選ばれ、

R^{V 5}およびR^{V 6}は、隣接する原子と一緒にあって複素環を形成していてもよく、ならびに

Zは、単結合または直鎖もしくは分枝状の低級アルキレンである)であり、

R⁵およびR⁶は、隣接する原子と一緒にあって炭素環を形成していてもよい；

【0015】

1) A¹がCR⁵R⁶、およびA²がNR⁷の場合、

R³とR⁷は隣接する原子と一緒にあって置換基群Bで置換されていてもよい複素環を形成していてもよく、該複素環は縮合環を形成していてもよく、

2) A¹がNR⁷、およびA²がCR⁵R⁶の場合、

R³とR⁶は隣接する原子と一緒にあって置換基群Bで置換されていてもよい複素環を形成していてもよく、該複素環は縮合環を形成していてもよく、または

3) A¹がCR⁸R⁹、およびA²がCR¹⁰R¹¹の場合、

R⁸およびR¹⁰は、隣接する原子と一緒にあって結合を形成していてもよく、R⁸およびR¹⁰は、隣接する原子と一緒にあって置換基群Bで置換されていてもよい炭素環もしくは複素環を形成していてもよく、もしくは

R³およびR¹¹は、隣接する原子と一緒にあって置換基群Bで置換されていてもよい複素環を形成していてもよく、該複素環は縮合環を形成していてもよい；

【0016】

但し、以下のc)ならびにd)である場合を除く

c) R⁵、R⁶、およびR⁷が、いずれもが水素である場合。

d) R⁸、R⁹、R¹⁰、およびR¹¹が、いずれもが水素である場合。；

【0017】

置換基群A：ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、ホルミル、アミノ、オキシ、ニトロ、低級アルキル、ハロゲノ低級アルキル、低級アルキルオキシ、低級アルキルチオ、ヒドロキシ低級アルキル、炭素環式基、複素環式基、オキシ置換複素環式基、炭素環低級アルキルオキシ、炭素環オキシ低級アルキル、炭素環低級アルキルオキシ低級アルキル、複素環低級アルキルオキシ、複素環オキシ低級アルキル、複素環低級アルキルオキシ低級アルキル、ハロゲノ低級アルキルオキシ、低級アルキルオキシ低級アルキル、低級アルキルオキシ低級アルキルオキシ、低級アルキルカルボニル、低級アルキルカルボニルオキシ、低級アルキルオキシカルボニル、低級アルキルアミノ、低級アルキルカルボニルアミノ、ハロゲノ低級アルキルカルボニルアミノ、低級アルキルアミノカルボニル、低級アルキルスルホニル、低級アルキルスルフィニル、および低級アルキルスルホニルアミノ；

【0018】

置換基群B：ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、ホルミル、アミノ、オキシ、

ニトロ、低級アルキル、ハロゲン低級アルキル、低級アルキルオキシ、炭素環低級アルキルオキシ、複素環低級アルキルオキシ、ハロゲン低級アルキルオキシ、低級アルキルオキシ低級アルキル、低級アルキルオキシ低級アルキルオキシ、低級アルキルカルボニル、低級アルキルオキシカルボニル、低級アルキルアミノ、低級アルキルカルボニルアミノ、低級アルキルアミノカルボニル、低級アルキルスルホニル、低級アルキルスルホニルアミノ、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 A で置換されていてもよい複素環式基、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環低級アルキル、および置換基群 A で置換されていてもよい複素環低級アルキル)

で示される化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を含有するキャップ依存的エンドヌクレアーゼ阻害剤。

10

【0019】

(項目 2')

R¹ は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、ホルミル、置換基群 A で置換されていてもよい低級アルキル、置換基群 A で置換されていてもよい低級アルケニル、置換基群 A で置換されていてもよい低級アルキニル、置換基群 A で置換されていてもよい低級アルキルオキシ、置換基群 A で置換されていてもよい低級アルケニルオキシ、置換基群 A で置換されていてもよい低級アルキルカルボニル、置換基群 A で置換されていてもよい低級アルキルオキシカルボニル、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環低級アルキル、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環カルボニル、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環オキシ、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環オキシカルボニル、置換基群 A で置換されていてもよい複素環式基、置換基群 A で置換されていてもよい複素環低級アルキル、置換基群 A で置換されていてもよい複素環カルボニル、置換基群 A で置換されていてもよい複素環オキシ、置換基群 A で置換されていてもよい複素環オキシカルボニル、

20

- Z - N (R^{X 1}) (R^{X 2})、- Z - N (R^{X 3}) - SO₂ - (R^{X 4})、- Z - C (=O) - N (R^{X 5}) - SO₂ - (R^{X 6})、- Z - N (R^{X 7}) - C (=O) - R^{X 8}、- Z - S - R^{X 1 1}、- Z - SO₂ - R^{X 1 2}、- Z - S (=O) - R^{X 1 3}、- Z - N (R^{X 1 4}) - C (=O) - O - R^{X 1 5}、- Z - N (R^{X 1 6}) - C (=O) - N (R^{X 1 7}) (R^{X 1 8})、または- Z - N (R^{X 2 2}) - C (=O) - C (=O) - R^{X 2 3}

(置換基群 A、R^{X 1}、R^{X 2}、R^{X 3}、R^{X 4}、R^{X 5}、R^{X 6}、R^{X 7}、R^{X 8}、R^{X 1 1}、R^{X 1 2}、R^{X 1 3}、R^{X 1 4}、R^{X 1 5}、R^{X 1 6}、R^{X 1 7}、R^{X 1 8}、R^{X 2 2}、R^{X 2 3}、および Z は、項目 1' と同意義である)

である、項目 1' に記載のキャップ依存的エンドヌクレアーゼ阻害剤。

【0020】

(項目 3')

R¹ が、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、置換基群 A で置換されていてもよい低級アルキル、置換基群 A で置換されていてもよい低級アルケニル、置換基群 A で置換されていてもよい低級アルキルオキシ、置換基群 A で置換されていてもよい低級アルキルカルボニル、置換基群 A で置換されていてもよい低級アルキルオキシカルボニル、置換基群 A で置換されていてもよい複素環式基、

- Z - N (R^{X 1}) (R^{X 2})、- Z - N (R^{X 7}) - C (=O) - R^{X 8}、または- Z - N (R^{X 1 4}) - C (=O) - O - R^{X 1 5}

(置換基群 A、R^{X 1}、R^{X 2}、R^{X 7}、R^{X 8}、R^{X 1 4}、R^{X 1 5}、および Z は、項目 1' と同意義である)

30

40

50

である、項目 1' に記載のキャップ依存的エンドヌクレアーゼ阻害剤。

【0021】

(項目 4')

R^1 が、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、置換基群 A で置換されていてもよい低級アルキル、置換基群 A で置換されていてもよい低級アルケニル、置換基群 A で置換されていてもよい低級アルキルオキシ、置換基群 A で置換されていてもよい低級アルキルカルボニル、置換基群 A で置換されていてもよい低級アルキルオキシカルボニル、置換基群 A で置換されていてもよい複素環式基、または

- Z - N (R^{X1}) (R^{X2})

(置換基群 A、 R^{X1} 、 R^{X2} 、および Z は、項目 1' と同意義である)

10

である、項目 1' に記載のキャップ依存的エンドヌクレアーゼ阻害剤。

【0022】

(項目 5')

R^1 が、水素、またはカルボキシである、項目 1' に記載のキャップ依存的エンドヌクレアーゼ阻害剤。

【0023】

(項目 6')

R^2 が、水素、置換基群 A で置換されていてもよい低級アルキル、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環低級アルキル、置換基群 A で置換されていてもよい複素環低級アルキル、または

- Z - N (R^{Y9}) (R^{Y10})

(置換基群 A、 R^{Y9} 、 R^{Y10} 、および Z は、項目 1' と同意義である)

20

である、項目 1' ~ 5' のいずれかに記載のキャップ依存的エンドヌクレアーゼ阻害剤。

【0024】

(項目 7')

R^2 が、水素、または置換基群 A で置換されていてもよい低級アルキル

(置換基群 A は、項目 1' と同意義である)

である、項目 1' ~ 5' のいずれかに記載のキャップ依存的エンドヌクレアーゼ阻害剤。

【0025】

(項目 8')

R^3 が、水素、置換基群 A で置換されていてもよい低級アルキル、置換基群 A で置換されていてもよい低級アルケニル、置換基群 A で置換されていてもよい低級アルキニル、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環低級アルキル、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環オキシ低級アルキル、置換基群 A で置換されていてもよい複素環低級アルキル、

- Z - N (R^{Z1}) - SO₂ - R^{Z2} 、

- Z - N (R^{Z3}) - C (=O) - R^{Z4} 、

- Z - N (R^{Z5}) - C (=O) - O - R^{Z6} 、

- Z - C (=O) - N (R^{Z7}) (R^{Z8})、または

- Z - N (R^{Z9}) (R^{Z10})

(置換基群 A、 R^{Z1} 、 R^{Z2} 、 R^{Z3} 、 R^{Z4} 、 R^{Z5} 、 R^{Z6} 、 R^{Z7} 、 R^{Z8} 、 R^{Z9} 、 R^{Z10} 、および Z は、項目 1' と同意義である)

40

である、項目 1' ~ 7' のいずれかに記載のキャップ依存的エンドヌクレアーゼ阻害剤。

【0026】

(項目 9')

A^1 が CR^8R^9 であり、 A^2 が $CR^{10}R^{11}$ であり、

R^9 、 R^{10} 、および R^{11} が水素、または置換基群 A で置換されていてもよい低級アルキルであり、ならびに

R^8 が、置換基群 A で置換されていてもよい低級アルキル、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環低級アルキル、置換基群 A

50

で置換されていてもよい炭素環オキシ低級アルキル、置換基群 A で置換されていてもよい複素環式基、置換基群 A で置換されていてもよい複素環低級アルキル、置換基群 A で置換されていてもよい複素環オキシ低級アルキル、

- Z - S - R^{V 1}、
- Z - S (= O) - R^{V 2}、または
- Z - SO₂ - R^{V 3}

(置換基群 A、R^{V 1}、R^{V 2}、R^{V 3}、および Z は、項目 1' と同意義である)

である、項目 1' ~ 8' のいずれかに記載のキャップ依存的エンドヌクレアーゼ阻害剤。

【0027】

(項目 10')

A¹ が CR⁸R⁹ であり、A² が CR¹⁰R¹¹ であり、R⁸、R⁹、および R¹¹ が水素、または置換基群 A で置換されていてもよい低級アルキルであり、ならびに

R¹⁰ が、置換基群 A で置換されていてもよい低級アルキル、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環低級アルキル、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環オキシ低級アルキル、置換基群 A で置換されていてもよい複素環式基、置換基群 A で置換されていてもよい複素環低級アルキル、置換基群 A で置換されていてもよい複素環オキシ低級アルキル、

- Z - S - R^{V 1}、
- Z - S (= O) - R^{V 2}、または
- Z - SO₂ - R^{V 3}

(置換基群 A、R^{V 1}、R^{V 2}、R^{V 3}、および Z は、項目 1' と同意義である)

である、項目 1' ~ 8' のいずれかに記載のキャップ依存的エンドヌクレアーゼ阻害剤。

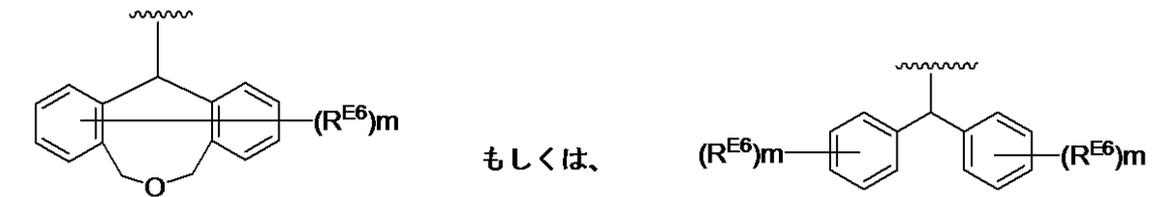
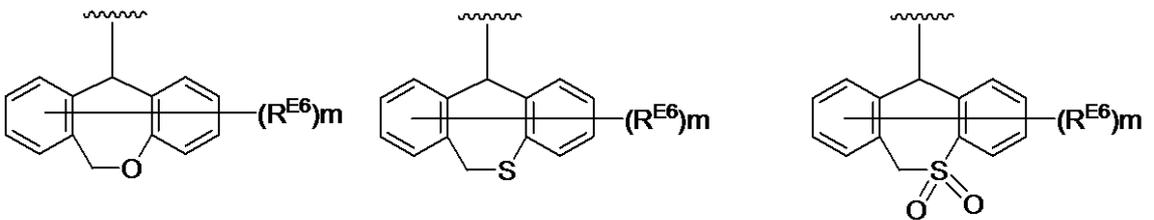
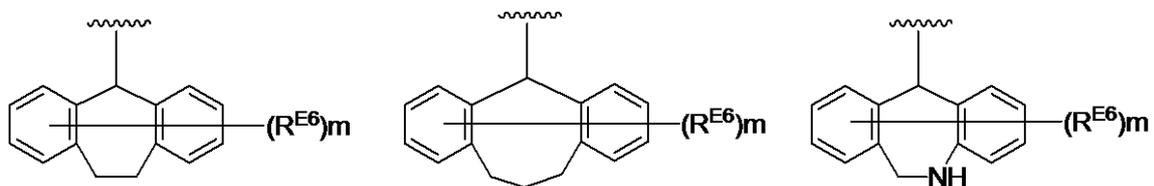
【0028】

(項目 11')

A¹ が CR⁸R⁹ であり、A² が CR¹⁰R¹¹ であり、R⁹、および R¹¹ が水素であり、

i) R⁸ または R¹⁰ のいずれか一方が、以下に示される基：

【化 2】



もしくは、

10

20

30

40

50

【0029】

(式中、 R^{E6} は、置換基群 A から選ばれ、
 m は 0 または 1 以上の整数であり、置換基群 A は項目 1' と同意義である)
 であり；かつ

ii) R^8 または R^{10} の他方が、水素、または置換基群 A で置換されていてもよい低級アルキル；

である項目 1' ~ 8' のいずれかに記載のキャップ依存的エンドヌクレアーゼ阻害剤。

【0030】

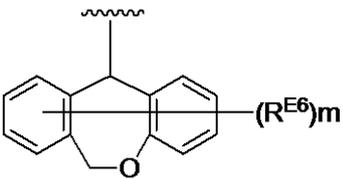
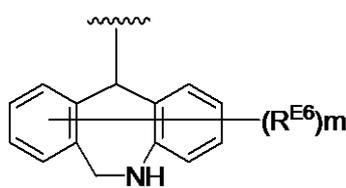
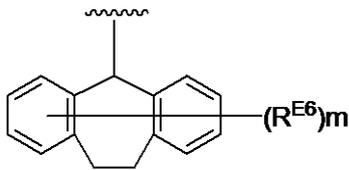
(項目 12')

A^1 が CR^8R^9 であり、 A^2 が $CR^{10}R^{11}$ であり、
 R^9 、および R^{11} が水素であり、

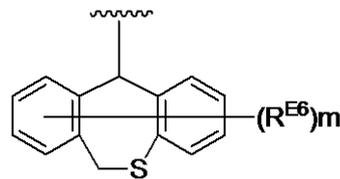
i) R^8 または R^{10} のいずれか一方が、

以下に示される基：

【化3】



もしくは、



【0031】

(式中、 R^{E6} は、置換基群 A から選ばれ、
 m は 0 または 1 以上の整数であり、置換基群 A は項目 1' と同意義である)
 であり；かつ

ii) R^8 または R^{10} の他方が、水素、または置換基群 A で置換されていてもよい低級アルキル；

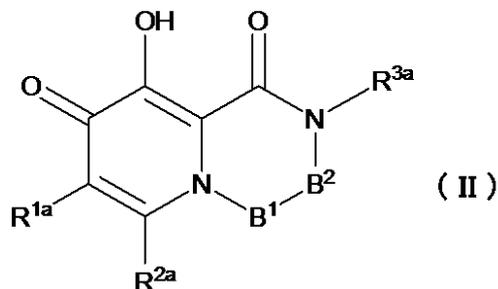
である、項目 11' に記載のキャップ依存的エンドヌクレアーゼ阻害剤。

【0032】

(項目 13')

式 (II)：

【化4】



【0033】

(式中、

R^{1a} は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、ホルミル、置換基群 C で置換されていてもよい低級アルキル、置換基群 C で置換されていてもよい低級アルケニル、置換基群 C で置換されていてもよい低級アルキニル、置換基群 C で置換されていてもよい低級アルキルオキシ、置換基群 C で置換されていてもよい低級アルケニルオキシ、置換基群 C で置換されていてもよい低級アルキルカルボニル、置換基群 C で置換されていてもよい低級アルキルオキシカルボニル、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環低級アルキル、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環オキシ、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環オキシカルボニル、置換基群 C で置換されていてもよい複素環式基、置換基群 C で置換されていてもよい複素環低級アルキル、置換基群 C で置換されていてもよい複素環オキシ、置換基群 C で置換されていてもよい複素環オキシカルボニル、

- Z - N (R^{A1}) (R^{A2})、

- Z - N (R^{A3}) - SO₂ - (R^{A4})、

- Z - C (= O) - N (R^{A5}) - SO₂ - (R^{A6})、

- Z - N (R^{A7}) - C (= O) - R^{A8} 、

- Z - S - R^{A9} 、

- Z - SO₂ - R^{A10} 、

- Z - S (= O) - R^{A11} 、

- Z - N (R^{A12}) - C (= O) - O - R^{A13} 、

- Z - N (R^{A14}) - C (= O) - N (R^{A15}) (R^{A16})、

- Z - C (= O) - N (R^{A17}) - C (= O) - N (R^{A18}) (R^{A19})、または

- Z - N (R^{A20}) - C (= O) - C (= O) - R^{A21}

(ここで、 R^{A1} 、 R^{A2} 、 R^{A3} 、 R^{A5} 、 R^{A7} 、 R^{A8} 、 R^{A9} 、 R^{A12} 、 R^{A13} 、 R^{A14} 、 R^{A15} 、 R^{A16} 、 R^{A17} 、 R^{A18} 、 R^{A19} 、 R^{A20} 、および R^{A21} は、それぞれ独立して、水素、置換基群 C で置換されていてもよい低級アルキル、置換基群 C で置換されていてもよい低級アルケニル、置換基群 C で置換されていてもよい低級アルキニル、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 C で置換されていてもよい複素環式基、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環低級アルキル、および置換基群 C で置換されていてもよい複素環低級アルキルからなる置換基群から選ばれ、

R^{A4} 、 R^{A6} 、 R^{A10} 、および R^{A11} はそれぞれ独立して、置換基群 C で置換されていてもよい低級アルキル、置換基群 C で置換されていてもよい低級アルケニル、置換基群 C で置換されていてもよい低級アルキニル、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 C で置換されていてもよい複素環式基、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環低級アルキル、および置換基群 C で置換されていてもよい複素環低級アルキルからなる置換基群から選ばれ、

R^{A1} および R^{A2} 、 R^{A15} および R^{A16} 、ならびに R^{A18} および R^{A19} は、隣接する原子と一緒になって複素環を形成していてもよく、ならびに

Z は、単結合または直鎖もしくは分枝状の低級アルキレンである) であり；

【 0 0 3 4 】

R^{2a} は、水素、ハロゲン、カルボキシ、シアノ、ホルミル、置換基群 C で置換されていてもよい低級アルキル、置換基群 C で置換されていてもよい低級アルケニル、置換基群 C で置換されていてもよい低級アルキニル、置換基群 C で置換されていてもよい低級アルキルオキシ、置換基群 C で置換されていてもよい低級アルケニルオキシ、置換基群 C で置換されていてもよい低級アルキルカルボニル、置換基群 C で置換されていてもよい低級アルキルオキシカルボニル、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環低級アルキル、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環カルボニル、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環オキシ、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環オキシカルボニル、置換基群 C で置換されていてもよい複素環式基、置換基群 C で置換されていてもよい複素環低級アルキル、置換基群 C で置換されていてもよい複

10

20

30

40

50

素環カルボニル、置換基群Cで置換されていてもよい複素環オキシ、置換基群Cで置換されていてもよい複素環オキシカルボニル、

- Z - N (R ^{B 1}) - S O ₂ - R ^{B 2}、
- Z - N (R ^{B 3}) - C (= O) - R ^{B 4}、
- Z - N (R ^{B 5}) - C (= O) - O - R ^{B 6}、
- Z - C (= O) - N (R ^{B 7}) (R ^{B 8})、
- Z - N (R ^{B 9}) (R ^{B 10})、または
- Z - S O ₂ - R ^{B 11}

(ここで、R ^{B 1}、R ^{B 3}、R ^{B 4}、R ^{B 5}、R ^{B 6}、R ^{B 7}、R ^{B 8}、R ^{B 9}、および R ^{B 10} は、それぞれ独立して、水素、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキル、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルケニル、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキニル、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Cで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環低級アルキル、および置換基群Cで置換されていてもよい複素環低級アルキルからなる置換基群から選ばれ、

R ^{B 2} および R ^{B 11} はそれぞれ独立して、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキル、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルケニル、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキニル、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Cで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環低級アルキル、および置換基群Cで置換されていてもよい複素環低級アルキルからなる置換基群から選ばれ、

R ^{B 7} および R ^{B 8}、ならびに R ^{B 9} および R ^{B 10} は、隣接する原子と一緒になって複素環を形成していてもよく、ならびに

Zは、単結合または直鎖もしくは分枝状の低級アルキレンである)であり；

【0035】

R ^{3 a} は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、ホルミル、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキル、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルケニル、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキニル、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキルオキシ、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルケニルオキシ、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキルカルボニル、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキルオキシカルボニル、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環低級アルキル、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環オキシ低級アルキル、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環カルボニル、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環オキシカルボニル、置換基群Cで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Cで置換されていてもよい複素環低級アルキル、置換基群Cで置換されていてもよい複素環オキシ低級アルキル、置換基群Cで置換されていてもよい複素環カルボニル、置換基群Cで置換されていてもよい複素環オキシカルボニル、

- Z - N (R ^{C 1}) - S O ₂ - R ^{C 2}、
- Z - N (R ^{C 3}) - C (= O) - R ^{C 4}、
- Z - N (R ^{C 5}) - C (= O) - O - R ^{C 6}、
- Z - C (= O) - N (R ^{C 7}) (R ^{C 8})、
- Z - N (R ^{C 9}) (R ^{C 10})、
- Z - S O ₂ - R ^{C 11}、または
- Z - N (R ^{C 12}) - O - C (= O) - R ^{C 13}

(ここで、R ^{C 1}、R ^{C 3}、R ^{C 4}、R ^{C 5}、R ^{C 6}、R ^{C 7}、R ^{C 8}、R ^{C 9}、R ^{C 10}、R ^{C 12} および、R ^{C 13} は、それぞれ独立して、水素、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキル、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルケニル、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキニル、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環式基

、置換基群Cで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環低級アルキル、および置換基群Cで置換されていてもよい複素環低級アルキルからなる置換基群から選ばれ、

R^{C2} 、および R^{C11} はそれぞれ独立して、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキル、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルケニル、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキニル、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Cで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環低級アルキル、および置換基群Cで置換されていてもよい複素環低級アルキルからなる置換基群から選ばれ、

R^{C7} および R^{C8} 、ならびに R^{C9} および R^{C10} は、隣接する原子と一緒になって複素環を形成していてもよく、ならびに

Zは、単結合または直鎖もしくは分枝状の低級アルキレンである)であり；

【0036】

a) B^1 および B^2 は、いずれか一方が $CR^{5a}R^{6a}$ 、ならびに他方が NR^{7a} であるか、または

b) B^1 が $CR^{8a}R^{9a}$ および B^2 が $CR^{10a}R^{11a}$ であり、

【0037】

R^{5a} 、 R^{6a} 、 R^{7a} 、 R^{8a} 、 R^{9a} 、 R^{10a} および R^{11a} は、それぞれ独立して水素、カルボキシ、シアノ、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキル、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルケニル、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキニル、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキルカルボニル、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキルオキシカルボニル、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環低級アルキル、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環オキシ低級アルキル、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環カルボニル、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環オキシカルボニル、置換基群Cで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Cで置換されていてもよい複素環低級アルキル、置換基群Cで置換されていてもよい複素環オキシ低級アルキル、置換基群Cで置換されていてもよい複素環カルボニル、置換基群Cで置換されていてもよい複素環オキシカルボニル、

- Y - S - R^{D1} 、

- Z - S (= O) - R^{D2} 、

- Z - SO₂ - R^{D3} 、

- C (= O) - C (= O) - R^{D4} 、

- C (= O) - N (R^{D5}) (R^{D6})、

- Z - C (R^{D7}) (R^{D8}) (R^{D9})、

- Z - CH₂ - R^{D10} 、

- Z - N (R^{D11}) - C (= O) - O - R^{D12} 、または

- Z - N (R^{D13}) - C (= O) - R^{D14}

(ここで、 R^{D1} 、 R^{D4} 、 R^{D5} 、 R^{D6} 、 R^{D9} 、 R^{D11} 、 R^{D12} 、 R^{D13} 、および R^{D14} はそれぞれ独立して、水素、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキル、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルケニル、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキニル、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Cで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環低級アルキル、および置換基群Cで置換されていてもよい複素環低級アルキルからなる置換基群から選ばれ、

R^{D2} 、および R^{D3} はそれぞれ独立して、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキル、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルケニル、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキニル、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Cで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環低級アルキル、および置換基群Cで置換されていてもよい複素環低級アルキルからなる置換基群から選

10

20

30

40

50

ばれ、

R^{D7} 、 R^{D8} 、および R^{D10} はそれぞれ独立して、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環式基、または置換基群Cで置換されていてもよい複素環式基であり、 R^{D5} および R^{D6} は、隣接する原子と一緒になって複素環を形成していてもよく、 Y は、直鎖もしくは分枝状の低級アルキレンであり、ならびに Z は、単結合または直鎖もしくは分枝状の低級アルキレンである)であり、 R^5 および R^6 は、隣接する原子と一緒になって炭素環を形成していてもよい；

【0038】

1) B^1 が $CR^{5a}R^{6a}$ 、および B^2 が NR^{7a} の場合、 R^{3a} と R^{7a} は隣接する原子と一緒になって置換基群Dで置換されていてもよい複素環を形成していてもよく、

2) B^1 が NR^{7a} 、および B^2 が $CR^{5a}R^{6a}$ の場合、 R^{3a} と R^{6a} は隣接する原子と一緒になって置換基群Dで置換されていてもよい複素環を形成していてもよく、または

3) B^1 が $CR^{8a}R^{9a}$ 、および B^2 が $CR^{10a}R^{11a}$ の場合、 R^{8a} および R^{10a} は、隣接する原子と一緒になって置換基群Dで置換されていてもよい炭素環もしくは複素環を形成していてもよく、もしくは R^{3a} および R^{11a} は、隣接する原子と一緒になって置換基群Dで置換されていてもよい複素環を形成していてもよく、

【0039】

ここで、

B^1 が $CR^{8a}R^{9a}$ 、および B^2 が $CR^{10a}R^{11a}$ であり、ならびに R^{9a} が水素、および R^{11a} が水素の時、

i) R^{8a} または R^{10a} のいずれか一方が、

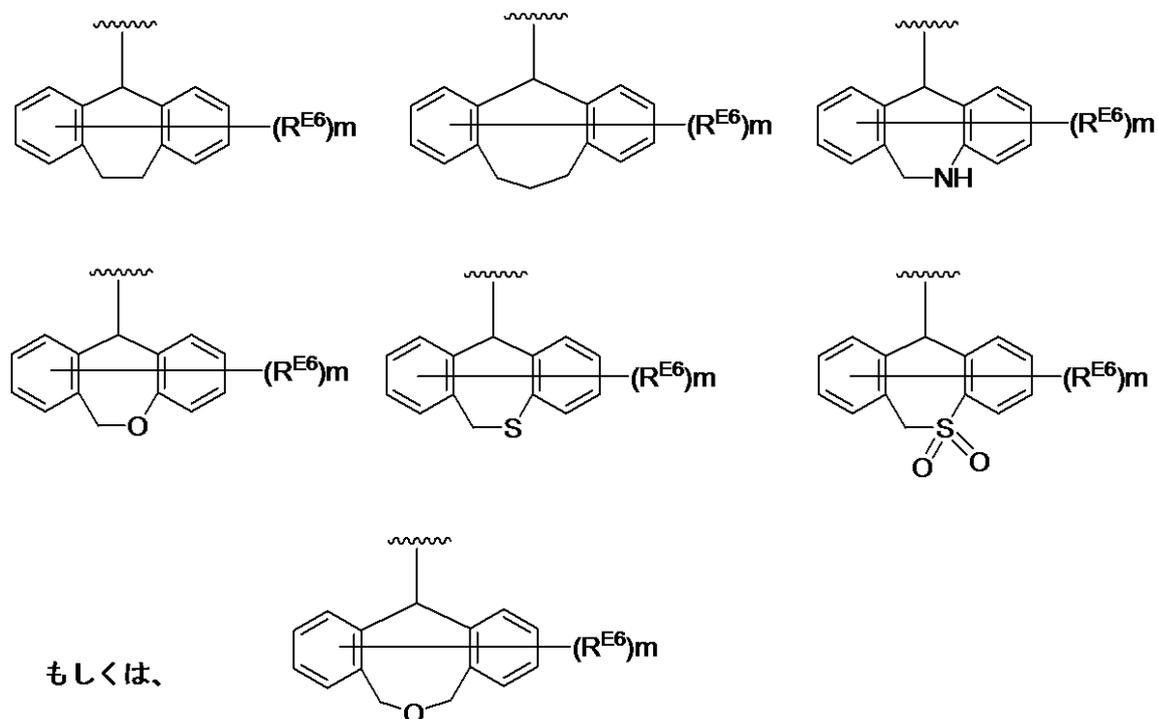
- $Z-C(R^{E1})(R^{E2})(R^{E3})$

- $Y-S-R^{E4}$ 、

- $Z-CH_2-R^{E5}$ 、または

以下に示される基：

【化5】



もしくは、

【0040】

(式中、 R^{E1} 、および R^{E2} はそれぞれ独立して、置換基群Cで置換されていてもよい

炭素環式基、および置換基群Cで置換されていてもよい複素環式基からなる置換基群から選ばれ、

R^{E3} は、水素、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキル、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルケニル、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキニル、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Cで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環低級アルキル、および置換基群Cで置換されていてもよい複素環低級アルキルからなる置換基群から選ばれ、

R^{E4} は、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環低級アルキル、および置換基群Cで置換されていてもよい複素環低級アルキルからなる置換基群から選ばれ、

R^{E5} は、置換基群Cで置換されていてもよい芳香族複素環式基であり、

R^{E6} は、置換基群Cから選ばれ、

mは0または1以上の整数であり、

但し、m個の R^{E6} は、置換基群Cから選ばれる同一または異なってもよい基であり、

Yは、直鎖もしくは分枝状の低級アルキレンであり、ならびに

Zは、単結合または直鎖もしくは分枝状の低級アルキレンである)であり；かつ

ii) R^{8a} または R^{10a} の他方が、

水素、カルボキシ、シアノ、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキル、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルケニル、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキニル、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキルカルボニル、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキルオキシカルボニル、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環低級アルキル、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環オキシ低級アルキル、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環カルボニル、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環オキシカルボニル、置換基群Cで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Cで置換されていてもよい複素環低級アルキル、置換基群Cで置換されていてもよい複素環オキシ低級アルキル、置換基群Cで置換されていてもよい複素環カルボニル、置換基群Cで置換されていてもよい複素環オキシカルボニル、

- Y - S - R^{F1} 、

- C(=O) - C(=O) - R^{F2} 、または

- C(=O) - N(R^{F3})(R^{F4})

(ここで、 R^{F1} 、 R^{F2} 、 R^{F3} 、および R^{F4} はそれぞれ独立して、水素、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキル、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルケニル、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキニル、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Cで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環低級アルキル、および置換基群Cで置換されていてもよい複素環低級アルキルからなる置換基群から選ばれ、ならびに

Yは、直鎖もしくは分枝状の低級アルキレンである)である；

【0041】

但し、以下のc)ならびにd)である場合を除く

c) R^{5a} 、 R^{6a} 、および R^{7a} が、いずれもが水素である場合。

d) R^{8a} 、 R^{9a} 、 R^{10a} 、および R^{11a} が、いずれもが水素である場合。；

【0042】

置換基群C：ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、ホルミル、アミノ、オキソ、ニトロ、低級アルキル、ハロゲノ低級アルキル、低級アルキルオキシ、低級アルキルチオ、ヒドロキシ低級アルキル、炭素環式基、複素環式基、オキソ置換複素環式基、炭素環低級アルキルオキシ、炭素環オキシ低級アルキル、炭素環低級アルキルオキシ低級アルキル、複素環低級アルキルオキシ、複素環オキシ低級アルキル、複素環低級アルキルオキシ低級アルキル、ハロゲノ低級アルキルオキシ、低級アルキルオキシ低級アルキル、低級アル

10

20

30

40

50

キルオキシ低級アルキルオキシ、低級アルキルカルボニル、低級アルキルカルボニルオキシ、低級アルキルオキシカルボニル、低級アルキルアミノ、低級アルキルカルボニルアミノ、ハロゲン低級アルキルカルボニルアミノ、低級アルキルアミノカルボニル、低級アルキルスルホニル、低級アルキルスルフィニル、および低級アルキルスルホニルアミノ；

【0043】

置換基群D：ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、ホルミル、アミノ、オキシ、ニトロ、低級アルキル、ハロゲン低級アルキル、低級アルキルオキシ、炭素環低級アルキルオキシ、複素環低級アルキルオキシ、ハロゲン低級アルキルオキシ、低級アルキルオキシ低級アルキル、低級アルキルオキシ低級アルキルオキシ、低級アルキルカルボニル、低級アルキルオキシカルボニル、低級アルキルアミノ、低級アルキルカルボニルアミノ、低級アルキルアミノカルボニル、低級アルキルスルホニル、低級アルキルスルホニルアミノ、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Cで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環低級アルキル、および置換基群Cで置換されていてもよい複素環低級アルキル)

で示される化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

【0044】

(項目14')

R^{1a} が、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、ホルミル、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキル、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルケニル、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキニル、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキルオキシ、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルケニルオキシ、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキルカルボニル、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキルオキシカルボニル、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環低級アルキル、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環カルボニル、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環オキシ、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環オキシカルボニル、置換基群Cで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Cで置換されていてもよい複素環低級アルキル、置換基群Cで置換されていてもよい複素環カルボニル、置換基群Cで置換されていてもよい複素環オキシ、置換基群Cで置換されていてもよい複素環オキシカルボニル、

- Z - N (R^{A1}) (R^{A2})、

- Z - N (R^{A3}) - SO₂ - (R^{A4})、

- Z - N (R^{A7}) - C (= O) - R^{A8} 、

- Z - S - R^{A9} 、

- Z - SO₂ - R^{A10} 、

- Z - N (R^{A12}) - C (= O) - O - R^{A13} 、または

- Z - N (R^{A20}) - C (= O) - C (= O) - R^{A21}

(置換基群C、 R^{A1} 、 R^{A2} 、 R^{A3} 、 R^{A4} 、 R^{A7} 、 R^{A8} 、 R^{A9} 、 R^{A10} 、 R^{A12} 、 R^{A13} 、 R^{A20} 、 R^{A21} 、およびZは、項目13'と同意義である)

である、項目13'に記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

【0045】

(項目15')

R^{1a} が、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキル、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルケニル、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキルオキシ、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキルカルボニル、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキルオキシカルボニル、置換基群Aで置換されていてもよい複素環式基、

- Z - N (R^{A1}) (R^{A2})、

- Z - N (R^{A7}) - C (= O) - R^{A8} 、または

- Z - N (R^{A12}) - C (= O) - O - R^{A13}

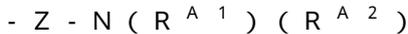
(置換基群C、 R^{A1} 、 R^{A2} 、 R^{A7} 、 R^{A8} 、 R^{A12} 、 R^{A13} 、およびZは、項目13'と同意義である)

である、項目13'に記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

【0046】

(項目16')

R^{1a} が、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキル、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルケニル、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキルオキシ、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキルカルボニル、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキルオキシカルボニル、置換基群Aで置換されていてもよい複素環式基、または



(置換基群C、 R^{A1} 、 R^{A2} 、およびZは、項目13'と同意義である)

である、項目13'に記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

【0047】

(項目17')

R^{1a} が、水素、またはカルボキシである、項目13'に記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

【0048】

(項目18')

R^{2a} が、水素、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキル、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環低級アルキル、置換基群Cで置換されていてもよい複素環低級アルキル、または



(置換基群C、 R^{B9} 、 R^{B10} 、およびZは、項目13'と同意義である)

である、項目13'~17'のいずれかに記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

【0049】

(項目19')

R^{2a} が、水素、または置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキル

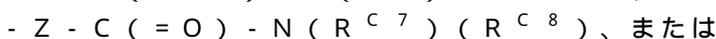
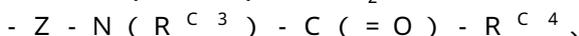
(置換基群Cは、項目13'と同意義である)

である、項目13'~17'のいずれかに記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

【0050】

(項目20')

R^{3a} が、水素、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキル、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルケニル、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキニル、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環低級アルキル、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環オキシ低級アルキル、置換基群Cで置換されていてもよい複素環低級アルキル、



(置換基群C、 R^{C1} 、 R^{C2} 、 R^{C3} 、 R^{C4} 、 R^{C5} 、 R^{C6} 、 R^{C7} 、 R^{C8} 、 R^{C9} 、 R^{C10} 、およびZは、項目13'と同意義である)

である、項目13'~19'のいずれかに記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

10

20

30

40

50

【 0 0 5 1 】

(項目 2 1 ')

R^{3 a} が、水素、置換基群 C で置換されていてもよい低級アルキル、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 C で置換されていてもよい複素環式基、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環低級アルキル、

(置換基群 C は、項目 1 3 ' と同意義である)

である、項目 1 3 ' ~ 1 9 ' のいずれかに記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

【 0 0 5 2 】

(項目 2 2 ')

B¹ が NR^{7 a} であり、および B² が CR^{5 a} R^{6 a} であり、ならびに R^{5 a}、R^{6 a} および R^{7 a} が、それぞれ独立して水素、カルボキシ、シアノ、置換基群 C で置換されていてもよい低級アルキル、置換基群 C で置換されていてもよい低級アルケニル、置換基群 C で置換されていてもよい低級アルキニル、置換基群 C で置換されていてもよい低級アルキルカルボニル、置換基群 C で置換されていてもよい低級アルキルオキシカルボニル、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環低級アルキル、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環オキシ低級アルキル、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環カルボニル、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環オキシカルボニル、置換基群 C で置換されていてもよい複素環式基、置換基群 C で置換されていてもよい複素環低級アルキル、置換基群 C で置換されていてもよい複素環オキシ低級アルキル、置換基群 C で置換されていてもよい複素環カルボニル、置換基群 C で置換されていてもよい複素環オキシカルボニル、

- Y - S - R^{D 1}、

- Z - S (= O) - R^{D 2}、

- Z - SO₂ - R^{D 3}、

- C (= O) - C (= O) - R^{D 4}、

- C (= O) - N (R^{D 5}) (R^{D 6})、

- Z - C (R^{D 7}) (R^{D 8}) (R^{D 9})

- Z - N (R^{D 1 1}) - C (= O) - O - R^{D 1 2}、または

- Z - N (R^{D 1 3}) - C (= O) - R^{D 1 4}

(置換基群 C、R^{D 1}、R^{D 2}、R^{D 3}、R^{D 4}、R^{D 5}、R^{D 6}、R^{D 7}、R^{D 8}、R^{D 9}、R^{D 1 1}、R^{D 1 2}、R^{D 1 3}、R^{D 1 4}、Y、および Z は、項目 1 3 ' と同意義である)

である、項目 1 3 ' ~ 2 1 ' のいずれかに記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

【 0 0 5 3 】

(項目 2 3 ')

B¹ が NR^{7 a} であり、および B² が CR^{5 a} R^{6 a} であり、

R^{5 a} が水素であり、

R^{6 a} が水素、または置換基群 C で置換されていてもよい低級アルキルであり、ならびに R^{7 a} が置換基群 C で置換されていてもよい低級アルキル、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環オキシ低級アルキル、置換基群 C で置換されていてもよい複素環式基、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環低級アルキル、置換基群 C で置換されていてもよい複素環低級アルキル、または

- Z - C (R^{D 7}) (R^{D 8}) (R^{D 9})

(置換基群 C、R^{D 7}、R^{D 8}、R^{D 9}、および Z は、項目 1 3 ' と同意義である)

である、項目 1 3 ' ~ 2 1 ' のいずれかに記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

【 0 0 5 4 】

(項目 2 4 ')

10

20

30

40

50

B¹がCR^{5a}R^{6a}であり、およびB²がNR^{7a}であり、
 R^{5a}が水素であり、
 R^{6a}が水素、または置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキルであり、ならびに
 R^{7a}が置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキル、置換基群Cで置換されてい
 もよい炭素環式基、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環オキシ低級アルキル、置換
 基群Cで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環低級
 アルキル、置換基群Cで置換されていてもよい複素環低級アルキル、または
 -Z-C(R^{D7})(R^{D8})(R^{D9})
 (置換基群C、R^{D7}、R^{D8}、R^{D9}、およびZは、項目13'と同意義である)
 である、項目13'~21'のいずれかに記載の化合物、もしくはその製薬上許容される
 塩またはそれらの溶媒和物。

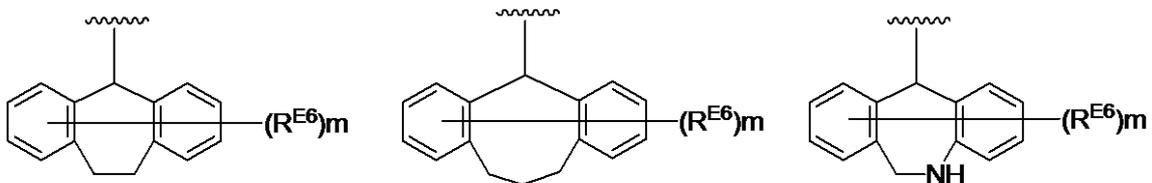
10

【0055】

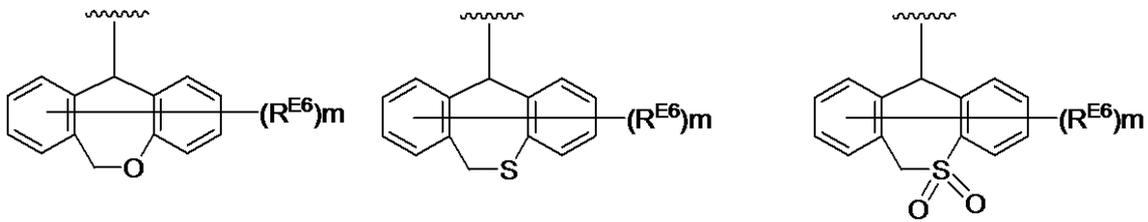
(項目25')

R^{7a}が、以下に示される基：

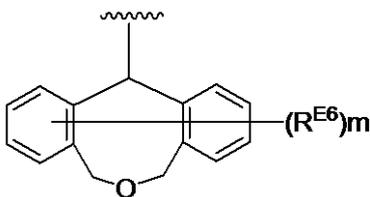
【化6】



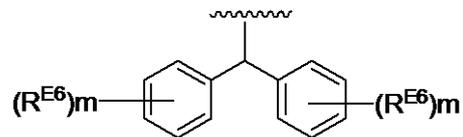
20



30



もしくは、



【0056】

(式中、R^{E6}およびmは、項目13'と同意義である)

である、項目23'または24'のいずれかに記載の化合物、もしくはその製薬上許容さ
 れる塩またはそれらの溶媒和物。

【0057】

(項目26')

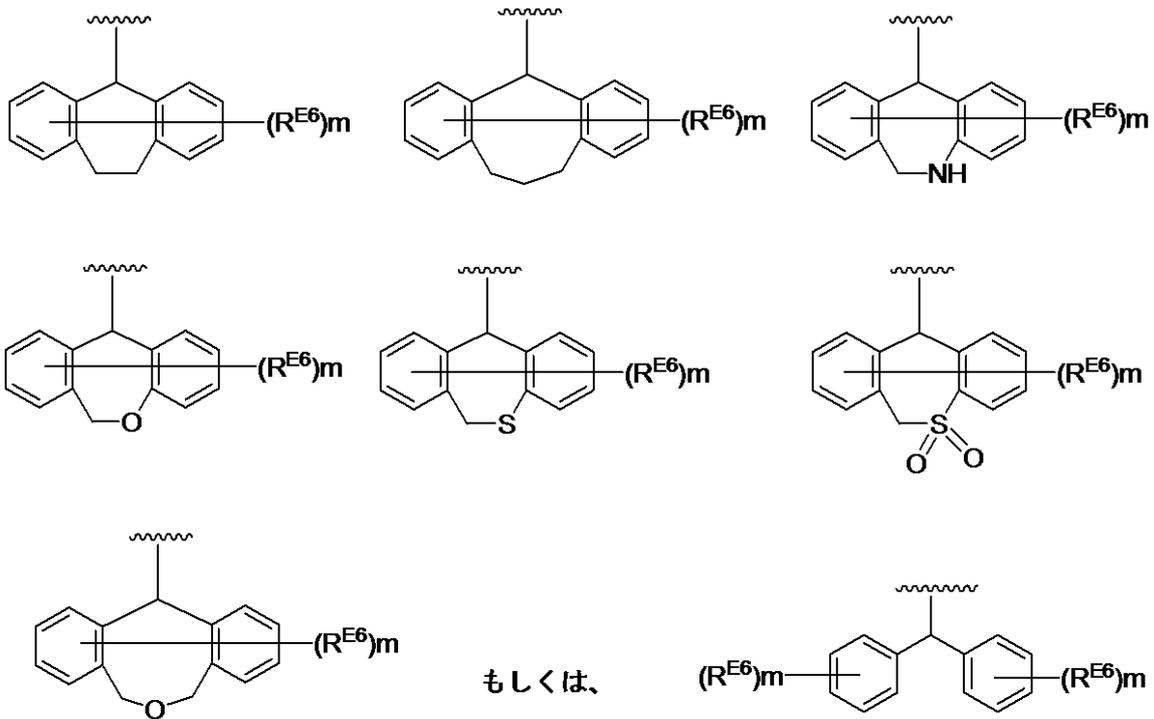
B¹がCR^{8a}R^{9a}、およびB²がCR^{10a}R^{11a}であり、

R^{9a}が水素、およびR^{11a}が水素であり、ならびに

40

i) R^{8a}またはR^{10a}のいずれか一方が、
 以下に示される基：

【化7】



10

20

【0058】

(式中、 R^{E6} 、 m は、項目13'と同意義である)
であり；かつ

ii) R^{8a} または R^{10a} の他方が、
水素、または置換基群Cで置換されているもよい低級アルキル
(置換基群Cは、項目13'と同意義である)；

である項目13' ~ 21'のいずれかに記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩
またはそれらの溶媒和物。

30

【0059】

(項目27')

B^1 が $CR^{5a}R^{6a}$ 、および B^2 が NR^{7a} であり、

R^{6a} が水素であり、

R^{3a} および R^{7a} が、隣接する原子と一緒に置換基群Dで置換されているもよい
複素環を形成し、ならびに

R^{5a} が、水素、置換基群Cで置換されているもよい低級アルキル、置換基群Cで置換さ
れているもよい炭素環式基、置換基群Cで置換されているもよい炭素環低級アルキル、置
換基群Cで置換されているもよい炭素環オキシ低級アルキル、置換基群Cで置換されてい
てもよい複素環式基、置換基群Cで置換されているもよい複素環低級アルキル、置換基群
Cで置換されているもよい複素環オキシ低級アルキル、

40

- Y - S - R^{D1} 、

- C(=O) - C(=O) - R^{D2} 、または

- C(=O) - N(R^{D3})(R^{D4})

(ここで、 R^{D1} 、 R^{D2} 、 R^{D3} 、および R^{D4} 、Y、置換基群Cならびに置換基群D
は、項目13'と同意義である)

である、項目13' ~ 19'のいずれかに記載の化合物、もしくはその製薬上許容される
塩またはそれらの溶媒和物。

【0060】

(項目28')

50

R^{5a} が、水素、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環低級アルキル、置換基群 C で置換されていてもよい複素環式基、または置換基群 C で置換されていてもよい複素環低級アルキル
(ここで、置換基群 C は、項目 13' と同意義である)
である、項目 27' に記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

【0061】

(項目 29')

B^1 が $CR^{8a}R^{9a}$ 、および B^2 が $CR^{10a}R^{11a}$ であり、
 R^{9a} が水素、および R^{10a} が水素であり、
 R^{3a} および R^{11a} が、隣接する原子と一緒に置換基群 D で置換されていてもよい複素環を形成し、ならびに

R^{8a} が、水素、置換基群 C で置換されていてもよい低級アルキル、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環低級アルキル、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環オキシ低級アルキル、置換基群 C で置換されていてもよい複素環式基、置換基群 C で置換されていてもよい複素環低級アルキル、置換基群 C で置換されていてもよい複素環オキシ低級アルキル、

- Y - S - R^{D1} 、- C(=O) - C(=O) - R^{D2} 、または- C(=O) - N(R^{D3})(R^{D4})

(ここで、 R^{D1} 、 R^{D2} 、 R^{D3} 、および R^{D4} 、Y、置換基群 C ならびに置換基群 D は、項目 13' と同意義である)

である、項目 13' ~ 19' のいずれかに記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

【0062】

(項目 30')

R^{8a} が、水素、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環低級アルキル、置換基群 C で置換されていてもよい複素環式基、または置換基群 C で置換されていてもよい複素環低級アルキル

(ここで、置換基群 C は、項目 13' と同意義である)

である、項目 29' に記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

【0063】

(項目 31')

置換基群 D が、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 C で置換されていてもよい複素環式基、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環低級アルキル、または置換基群 C で置換されていてもよい複素環低級アルキル

(置換基群 C は、項目 13' と同意義である)

である、項目 27' ~ 30' のいずれかに記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

【0064】

(項目 32')

項目 13' ~ 31' のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物を含有する医薬組成物。

【0065】

(項目 33')

抗インフルエンザ作用を有する、項目 32' に記載の医薬組成物。

【0066】

(項目 34')

インフルエンザ感染症の治療および/または予防のための、項目 13' ~ 31' のいずれ

10

20

30

40

50

かに記載の化合物。

【0067】

(項目35')

項目13'~31'のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物を投与することを特徴とする、インフルエンザ感染症の治療および/または予防方法。

【0068】

(項目36')

キャップ依存的エンドヌクレアーゼ阻害活性を有する、項目32'に記載の医薬組成物。

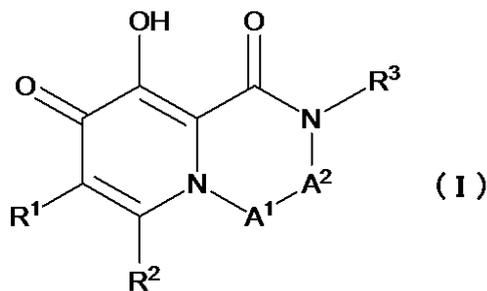
【0069】

本発明の別の態様として、以下の項目も提供する。

(項目1)

式(I):

【化8】



【0070】

(式中、

R¹は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、ホルミル、置換基群Aで置換されていてもよい低級アルキル、置換基群Aで置換されていてもよい低級アルケニル、置換基群Aで置換されていてもよい低級アルキニル、置換基群Aで置換されていてもよい低級アルキルオキシ、置換基群Aで置換されていてもよい低級アルケニルオキシ、置換基群Aで置換されていてもよい低級アルキルカルボニル、置換基群Aで置換されていてもよい低級アルキルオキシカルボニル、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環低級アルキル、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環カルボニル、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環オキシ、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環オキシカルボニル、置換基群Aで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Aで置換されていてもよい複素環低級アルキル、置換基群Aで置換されていてもよい複素環カルボニル、置換基群Aで置換されていてもよい複素環オキシカルボニル、

- Z - N (R^{X 1}) (R^{X 2})、

- Z - N (R^{X 3}) - SO₂ - (R^{X 4})、

- Z - C (=O) - N (R^{X 5}) - SO₂ - (R^{X 6})、

- Z - N (R^{X 7}) - C (=O) - R^{X 8}、

- Z - C (=O) - N (R^{X 9}) (R^{X 10})、

- Z - S - R^{X 11}、

- Z - SO₂ - R^{X 12}、

- Z - S (=O) - R^{X 13}、

- Z - N (R^{X 14}) - C (=O) - O - R^{X 15}、

- Z - N (R^{X 16}) - C (=O) - N (R^{X 17}) (R^{X 18})、

- Z - C (=O) - N (R^{X 19}) - C (=O) - N (R^{X 20}) (R^{X 21})、または

- Z - N (R^{X 22}) - C (=O) - C (=O) - R^{X 23}

(ここで、R^{X 1}、R^{X 2}、R^{X 3}、R^{X 5}、R^{X 7}、R^{X 8}、R^{X 9}、R^{X 10}、R^{X 11}、R^{X 14}、R^{X 15}、R^{X 16}、R^{X 17}、R^{X 18}、R^{X 19}、R^{X 20}、R^X

10

20

30

40

50

$R^{X 1}$ 、 $R^{X 2 2}$ 、および $R^{X 2 3}$ は、それぞれ独立して、水素、置換基群Aで置換されていてもよい低級アルキル、置換基群Aで置換されていてもよい低級アルケニル、置換基群Aで置換されていてもよい低級アルキニル、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Aで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環低級アルキル、および置換基群Aで置換されていてもよい複素環低級アルキルからなる置換基群から選ばれ、

$R^{X 4}$ 、 $R^{X 6}$ 、 $R^{X 1 2}$ 、および $R^{X 1 3}$ は、それぞれ独立して、置換基群Aで置換されていてもよい低級アルキル、置換基群Aで置換されていてもよい低級アルケニル、置換基群Aで置換されていてもよい低級アルキニル、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Aで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環低級アルキル、および置換基群Aで置換されていてもよい複素環低級アルキルからなる置換基群から選ばれ、

$R^{X 1}$ および $R^{X 2}$ 、 $R^{X 9}$ および $R^{X 1 0}$ 、 $R^{X 1 7}$ および $R^{X 1 8}$ 、ならびに $R^{X 2 0}$ および $R^{X 2 1}$ は、隣接する原子と一緒になって複素環を形成していてもよく、ならびに

Zは、単結合または直鎖もしくは分枝状の低級アルキレンである)であり；

【0071】

R^2 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、ホルミル、置換基群Aで置換されていてもよい低級アルキル、置換基群Aで置換されていてもよい低級アルケニル、置換基群Aで置換されていてもよい低級アルキニル、置換基群Aで置換されていてもよい低級アルキルオキシ、置換基群Aで置換されていてもよい低級アルケニルオキシ、置換基群Aで置換されていてもよい低級アルキルカルボニル、置換基群Aで置換されていてもよい低級アルキルオキシカルボニル、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環低級アルキル、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環カルボニル、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環オキシ、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環オキシカルボニル、置換基群Aで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Aで置換されていてもよい複素環低級アルキル、置換基群Aで置換されていてもよい複素環カルボニル、置換基群Aで置換されていてもよい複素環オキシ、置換基群Aで置換されていてもよい複素環オキシカルボニル、

- Z - N ($R^{Y 1}$) - SO₂ - $R^{Y 2}$ 、

- Z - N ($R^{Y 3}$) - C (=O) - $R^{Y 4}$ 、

- Z - N ($R^{Y 5}$) - C (=O) - O - $R^{Y 6}$ 、

- Z - C (=O) - N ($R^{Y 7}$) ($R^{Y 8}$)、

- Z - N ($R^{Y 9}$) ($R^{Y 1 0}$)、または

- Z - SO₂ - $R^{Y 1 1}$

(ここで、 $R^{Y 1}$ 、 $R^{Y 3}$ 、 $R^{Y 4}$ 、 $R^{Y 5}$ 、 $R^{Y 6}$ 、 $R^{Y 7}$ 、 $R^{Y 8}$ 、 $R^{Y 9}$ 、および $R^{Y 1 0}$ は、それぞれ独立して、水素、置換基群Aで置換されていてもよい低級アルキル、置換基群Aで置換されていてもよい低級アルケニル、置換基群Aで置換されていてもよい低級アルキニル、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Aで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環低級アルキル、および置換基群Aで置換されていてもよい複素環低級アルキルからなる置換基群から選ばれ、

$R^{Y 2}$ および $R^{Y 1 1}$ は、それぞれ独立して、置換基群Aで置換されていてもよい低級アルキル、置換基群Aで置換されていてもよい低級アルケニル、置換基群Aで置換されていてもよい低級アルキニル、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Aで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環低級アルキル、および置換基群Aで置換されていてもよい複素環低級アルキルからなる置換基群から選ばれ、

$R^{Y 7}$ および $R^{Y 8}$ 、ならびに $R^{Y 9}$ および $R^{Y 1 0}$ は、隣接する原子と一緒になって複素環を形成していてもよく、ならびに

10

20

30

40

50

Zは、単結合または直鎖もしくは分枝状の低級アルキレンである)であり；

【0072】

R³は、水素、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、ホルミル、置換基群Aで置換されていてもよい低級アルキル、置換基群Aで置換されていてもよい低級アルケニル、置換基群Aで置換されていてもよい低級アルキニル、置換基群Aで置換されていてもよい低級アルキルオキシ、置換基群Aで置換されていてもよい低級アルケニルオキシ、置換基群Aで置換されていてもよい低級アルキルカルボニル、置換基群Aで置換されていてもよい低級アルキルオキシカルボニル、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環低級アルキル、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環オキシ低級アルキル、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環カルボニル、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環オキシ、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環オキシカルボニル、置換基群Aで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Aで置換されていてもよい複素環低級アルキル、置換基群Aで置換されていてもよい複素環オキシ低級アルキル、置換基群Aで置換されていてもよい複素環カルボニル、置換基群Aで置換されていてもよい複素環オキシ、置換基群Aで置換されていてもよい複素環オキシカルボニル、

- Z - N (R^{Z 1}) - S O₂ - R^{Z 2}、
 - Z - N (R^{Z 3}) - C (= O) - R^{Z 4}、
 - Z - N (R^{Z 5}) - C (= O) - O - R^{Z 6}、
 - Z - C (= O) - N (R^{Z 7}) (R^{Z 8})、
 - Z - N (R^{Z 9}) (R^{Z 10})、

- Z - S O₂ - R^{Z 11}、または
 - Z - N (R^{Z 12}) - O - C (= O) - R^{Z 13}

(ここで、R^{Z 1}、R^{Z 3}、R^{Z 4}、R^{Z 5}、R^{Z 6}、R^{Z 7}、R^{Z 8}、R^{Z 9}、R^{Z 10}、R^{Z 12}、およびR^{Z 13}は、それぞれ独立して、水素、置換基群Aで置換されていてもよい低級アルキル、置換基群Aで置換されていてもよい低級アルケニル、置換基群Aで置換されていてもよい低級アルキニル、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Aで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環低級アルキル、および置換基群Aで置換されていてもよい複素環低級アルキルからなる置換基群から選ばれ、

R^{Z 2}およびR^{Z 11}は、それぞれ独立して、置換基群Aで置換されていてもよい低級アルキル、置換基群Aで置換されていてもよい低級アルケニル、置換基群Aで置換されていてもよい低級アルキニル、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Aで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環低級アルキル、および置換基群Aで置換されていてもよい複素環低級アルキルからなる置換基群から選ばれ、

R^{Z 7}およびR^{Z 8}ならびにR^{Z 9}およびR^{Z 10}は、隣接する原子と一緒になって複素環を形成していてもよく、ならびに

Zは、単結合または直鎖もしくは分枝状の低級アルキレンである)であり；

【0073】

a) A¹およびA²は、いずれか一方がC R⁵ R⁶および他方がN R⁷であるか、またはA¹がC R⁸ R⁹、およびA²がC R¹⁰ R¹¹であり、

b) R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、およびR¹¹は、それぞれ独立して、水素、カルボキシ、シアノ、置換基群Aで置換されていてもよい低級アルキル、置換基群Aで置換されていてもよい低級アルケニル、置換基群Aで置換されていてもよい低級アルキニル、置換基群Aで置換されていてもよい低級アルキルカルボニル、置換基群Aで置換されていてもよい低級アルキルオキシカルボニル、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環低級アルキル、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環オキシ低級アルキル、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環カルボニル、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環オキシカルボニル、置換基群Aで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Aで置換されていてもよい複素環低級アルキル、置

10

20

30

40

50

置換基群 A で置換されていてもよい複素環オキシ低級アルキル、置換基群 A で置換されていてもよい複素環カルボニル、置換基群 A で置換されていてもよい複素環オキシカルボニル

- Z - S - R^{V 1}、
- Z - S (= O) - R^{V 2}、
- Z - S O₂ - R^{V 3}、
- C (= O) - C (= O) - R^{V 4}、または
- C (= O) - N (R^{V 5}) (R^{V 6})

(ここで、R^{V 1}、R^{V 4}、R^{V 5}、および R^{V 6} は、それぞれ独立して、水素、置換基群 A で置換されていてもよい低級アルキル、置換基群 A で置換されていてもよい低級アルケニル、置換基群 A で置換されていてもよい低級アルキニル、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 A で置換されていてもよい複素環式基、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環低級アルキル、および置換基群 A で置換されていてもよい複素環低級アルキルからなる置換基群から選ばれ、

R^{V 2} および R^{V 3} はそれぞれ独立して、置換基群 A で置換されていてもよい低級アルキル、置換基群 A で置換されていてもよい低級アルケニル、置換基群 A で置換されていてもよい低級アルキニル、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 A で置換されていてもよい複素環式基、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環低級アルキル、および置換基群 A で置換されていてもよい複素環低級アルキルからなる置換基群から選ばれ、

R^{V 5} および R^{V 6} は、隣接する原子と一緒にあって複素環を形成していてもよく、ならびに

Z は、単結合または直鎖もしくは分枝状の低級アルキレンである) であり；

【 0 0 7 4 】

1) A¹ が C R⁵ R⁶、および A² が N R⁷ の場合、
R³ と R⁷ は隣接する原子と一緒にあって置換基群 B で置換されていてもよい複素環を形成していてもよく、該複素環は縮合環を形成していてもよく、

2) A¹ が N R⁷、および A² が C R⁵ R⁶ の場合、
R³ と R⁶ は隣接する原子と一緒にあって置換基群 B で置換されていてもよい複素環を形成していてもよく、該複素環は縮合環を形成していてもよく、または

3) A¹ が C R⁸ R⁹、および A² が C R¹⁰ R¹¹ の場合、
R⁸ および R¹⁰ は、隣接する原子と一緒にあって結合を形成していてもよく、R⁸ および R¹⁰ は、隣接する原子と一緒にあって置換基群 B で置換されていてもよい炭素環もしくは複素環を形成していてもよく、もしくは

R³ および R¹¹ は、隣接する原子と一緒にあって置換基群 B で置換されていてもよい複素環を形成していてもよく、該複素環は縮合環を形成していてもよい；

【 0 0 7 5 】

置換基群 A : ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、ホルミル、アミノ、オキシ、ニトロ、低級アルキル、ハロゲノ低級アルキル、低級アルキルオキシ、炭素環式基、複素環式基、炭素環低級アルキルオキシ、複素環低級アルキルオキシ、ハロゲノ低級アルキルオキシ、低級アルキルオキシ低級アルキル、低級アルキルオキシ低級アルキルオキシ、低級アルキルカルボニル、低級アルキルオキシカルボニル、低級アルキルアミノ、低級アルキルカルボニルアミノ、低級アルキルアミノカルボニル、低級アルキルスルホニル、および低級アルキルスルホニルアミノ；

【 0 0 7 6 】

置換基群 B : ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、ホルミル、アミノ、オキシ、ニトロ、低級アルキル、ハロゲノ低級アルキル、低級アルキルオキシ、炭素環式基、複素環式基、炭素環低級アルキルオキシ、複素環低級アルキルオキシ、ハロゲノ低級アルキルオキシ、低級アルキルオキシ低級アルキル、低級アルキルオキシ低級アルキルオキシ、低級アルキルカルボニル、低級アルキルオキシカルボニル、低級アルキルアミノ、低級アル

10

20

30

40

50

キルカルボニルアミノ、低級アルキルアミノカルボニル、低級アルキルスルホニル、低級アルキルスルホニルアミノ、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 A で置換されていてもよい複素環式基、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環低級アルキル、および置換基群 A で置換されていてもよい複素環低級アルキル)

で示される化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を含有するキャップ依存的エンドヌクレアーゼ阻害剤。

【0077】

(項目2)

R¹ は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、ホルミル、置換基群 A で置換されていてもよい低級アルキル、置換基群 A で置換されていてもよい低級アルケニル、置換基群 A で置換されていてもよい低級アルキニル、置換基群 A で置換されていてもよい低級アルキルオキシ、置換基群 A で置換されていてもよい低級アルケニルオキシ、置換基群 A で置換されていてもよい低級アルキルカルボニル、置換基群 A で置換されていてもよい低級アルキルオキシカルボニル、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環低級アルキル、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環カルボニル、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環オキシ、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環オキシカルボニル、置換基群 A で置換されていてもよい複素環式基、置換基群 A で置換されていてもよい複素環低級アルキル、置換基群 A で置換されていてもよい複素環カルボニル、置換基群 A で置換されていてもよい複素環オキシ、置換基群 A で置換されていてもよい複素環オキシカルボニル、

- Z - N (R^{X 1}) (R^{X 2})、

- Z - N (R^{X 3}) - SO₂ - (R^{X 4})、

- Z - C (=O) - N (R^{X 5}) - SO₂ - (R^{X 6})、

- Z - N (R^{X 7}) - C (=O) - R^{X 8}、

- Z - S - R^{X 1 1}、

- Z - SO₂ - R^{X 1 2}、

- Z - S (=O) - R^{X 1 3}、

- Z - N (R^{X 1 4}) - C (=O) - O - R^{X 1 5}、

- Z - N (R^{X 1 6}) - C (=O) - N (R^{X 1 7}) (R^{X 1 8})、または

- Z - N (R^{X 2 2}) - C (=O) - C (=O) - R^{X 2 3}

(置換基群 A、R^{X 1}、R^{X 2}、R^{X 3}、R^{X 4}、R^{X 5}、R^{X 6}、R^{X 7}、R^{X 8}、R^{X 1 1}、R^{X 1 2}、R^{X 1 3}、R^{X 1 4}、R^{X 1 5}、R^{X 1 6}、R^{X 1 7}、R^{X 1 8}、R^{X 2 2}、R^{X 2 3}、および Z は、項目1と同意義である)

である、項目1に記載のキャップ依存的エンドヌクレアーゼ阻害剤。

【0078】

(項目3)

R¹ が、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、置換基群 A で置換されていてもよい低級アルキル、置換基群 A で置換されていてもよい低級アルケニル、置換基群 A で置換されていてもよい低級アルキルオキシ、置換基群 A で置換されていてもよい低級アルキルカルボニル、置換基群 A で置換されていてもよい低級アルキルオキシカルボニル、置換基群 A で置換されていてもよい複素環式基、

- Z - N (R^{X 1}) (R^{X 2})、

- Z - N (R^{X 7}) - C (=O) - R^{X 8}、または

- Z - N (R^{X 1 4}) - C (=O) - O - R^{X 1 5}

(置換基群 A、R^{X 1}、R^{X 2}、R^{X 7}、R^{X 8}、R^{X 1 4}、R^{X 1 5}、および Z は、項目1と同意義である)

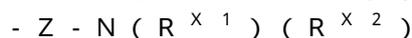
である、項目1に記載のキャップ依存的エンドヌクレアーゼ阻害剤。

【0079】

(項目4)

R¹ が、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、置換基群 A で置換されていてもよい

低級アルキル、置換基群 A で置換されていてもよい低級アルケニル、置換基群 A で置換されていてもよい低級アルキルオキシ、置換基群 A で置換されていてもよい低級アルキルカルボニル、置換基群 A で置換されていてもよい低級アルキルオキシカルボニル、置換基群 A で置換されていてもよい複素環式基、または



(置換基群 A、 R^{X1} 、 R^{X2} 、および Z は、項目 1 と同意義である)

である、項目 1 に記載のキャップ依存的エンドヌクレアーゼ阻害剤。

【0080】

(項目 5)

R^1 が、水素、またはカルボキシである、項目 1 に記載のキャップ依存的エンドヌクレアーゼ阻害剤。

【0081】

(項目 6)

R^2 が、水素、置換基群 A で置換されていてもよい低級アルキル、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環低級アルキル、置換基群 A で置換されていてもよい複素環低級アルキル、または



(置換基群 A、 R^{Y9} 、 R^{Y10} 、および Z は、項目 1 と同意義である)

である、項目 1 ~ 5 のいずれかに記載のキャップ依存的エンドヌクレアーゼ阻害剤。

【0082】

(項目 7)

R^2 が、水素、置換基群 A で置換されていてもよい低級アルキル、または置換基群 A で置換されていてもよい複素環低級アルキル

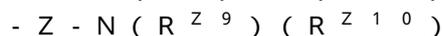
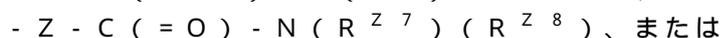
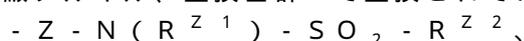
(置換基群 A は、項目 1 と同意義である)

である、項目 1 ~ 5 のいずれかに記載のキャップ依存的エンドヌクレアーゼ阻害剤。

【0083】

(項目 8)

R^3 が、水素、置換基群 A で置換されていてもよい低級アルキル、置換基群 A で置換されていてもよい低級アルケニル、置換基群 A で置換されていてもよい低級アルキニル、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環低級アルキル、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環オキシ低級アルキル、



(置換基群 A、 R^{Z1} 、 R^{Z3} 、 R^{Z4} 、 R^{Z5} 、 R^{Z6} 、 R^{Z7} 、 R^{Z8} 、 R^{Z9} 、 R^{Z10} 、および Z は、項目 1 と同意義である)

である、項目 1 ~ 7 のいずれかに記載のキャップ依存的エンドヌクレアーゼ阻害剤。

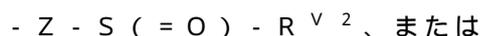
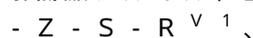
【0084】

(項目 9)

A^1 が、 NR^7 であり、

A^2 が、 CHR^6 であり、ならびに

R^6 および R^7 がそれぞれ独立して、水素、置換基群 A で置換されていてもよい低級アルキル、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環低級アルキル、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環オキシ低級アルキル、置換基群 A で置換されていてもよい複素環式基、置換基群 A で置換されていてもよい複素環低級アルキル、置換基群 A で置換されていてもよい複素環オキシ低級アルキル、



または

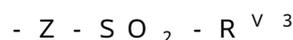
10

20

30

40

50



(置換基群 A、 $R^V{}^1$ 、 $R^V{}^2$ 、 $R^V{}^3$ 、および Z は、項目 1 と同意義である)
 である、項目 1 ~ 8 のいずれかに記載のキャップ依存的エンドヌクレアーゼ阻害剤。

【0085】

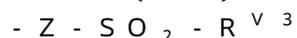
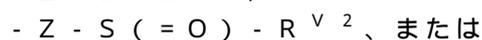
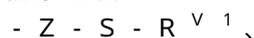
(項目 10)

A^1 が CHR^9 であり、

A^2 が CHR^{11} であり、ならびに

R^9 および R^{11} が、それぞれ独立して、水素、置換基群 A で置換されていてもよい低級アルキル、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環低級アルキル、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環オキシ低級アルキル、置換基群 A で置換されていてもよい複素環式基、置換基群 A で置換されていてもよい複素環低級アルキル、置換基群 A で置換されていてもよい複素環オキシ低級アルキル、

10



(置換基群 A、 $R^V{}^1$ 、 $R^V{}^2$ 、 $R^V{}^3$ 、および Z は、項目 1 と同意義である)

である、項目 1 ~ 8 のいずれかに記載のキャップ依存的エンドヌクレアーゼ阻害剤。

【0086】

(項目 11)

A^1 が CHR^9 であり、

20

A^2 が CHR^{11} であり、

R^3 および R^{11} が、隣接する原子と一緒に置換基群 B で置換されていてもよい複素環を形成し、ならびに

R^9 は、水素、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環低級アルキル、置換基群 A で置換されていてもよい複素環式基、または置換基群 A で置換されていてもよい複素環低級アルキル

(置換基群 A および置換基群 B は、項目 1 と同意義である)

である、項目 1 ~ 7 のいずれかに記載のキャップ依存的エンドヌクレアーゼ阻害剤。

【0087】

(項目 12)

30

A^1 が CHR^6 であり、

A^2 が NR^7 であり、

R^3 および R^7 が、隣接する原子と一緒に置換基群 B で置換されていてもよい複素環を形成し、ならびに

R^6 は、水素、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環低級アルキル、置換基群 A で置換されていてもよい複素環式基、または置換基群 A で置換されていてもよい複素環低級アルキル

(置換基群 A および置換基群 B は、項目 1 と同意義である)

である、項目 1 ~ 7 のいずれかに記載のキャップ依存的エンドヌクレアーゼ阻害剤。

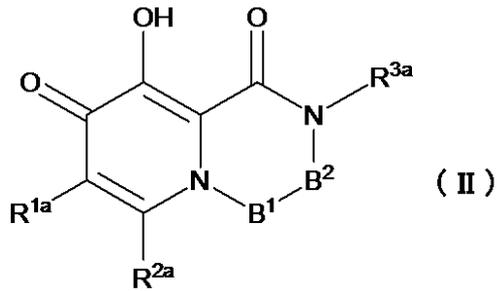
【0088】

40

(項目 13)

式 (II) :

【化9】



【0089】

(式中、

R^{1a}は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、ホルミル、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキル、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルケニル、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキニル、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキルオキシ、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルケニルオキシ、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキルカルボニル、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキルオキシカルボニル、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環低級アルキル、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環カルボニル、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環オキシ、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環オキシカルボニル、置換基群Cで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Cで置換されていてもよい複素環低級アルキル、置換基群Cで置換されていてもよい複素環カルボニル、置換基群Cで置換されていてもよい複素環オキシ、置換基群Cで置換されていてもよい複素環オキシカルボニル、

- Z - N (R^{A 1}) (R^{A 2})、- Z - N (R^{A 3}) - SO₂ - (R^{A 4})、- Z - C (= O) - N (R^{A 5}) - SO₂ - (R^{A 6})、- Z - N (R^{A 7}) - C (= O) - R^{A 8}、- Z - S - R^{A 9}、- Z - SO₂ - R^{A 10}、- Z - S (= O) - R^{A 11}、- Z - N (R^{A 12}) - C (= O) - O - R^{A 13}、- Z - N (R^{A 14}) - C (= O) - N (R^{A 15}) (R^{A 16})、- Z - C (= O) - N (R^{A 17}) - C (= O) - N (R^{A 18}) (R^{A 19})、または- Z - N (R^{A 20}) - C (= O) - C (= O) - R^{A 21}

(ここで、R^{A 1}、R^{A 2}、R^{A 3}、R^{A 5}、R^{A 7}、R^{A 8}、R^{A 9}、R^{A 12}、R^{A 13}、R^{A 14}、R^{A 15}、R^{A 16}、R^{A 17}、R^{A 18}、R^{A 19}、R^{A 20}、およびR^{A 21}は、それぞれ独立して、水素、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキル、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルケニル、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキニル、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Cで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環低級アルキル、および置換基群Cで置換されていてもよい複素環低級アルキルからなる置換基群から選ばれ、

R^{A 4}、R^{A 6}、R^{A 10}、およびR^{A 11}はそれぞれ独立して、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキル、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルケニル、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキニル、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Cで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環低級アルキル、および置換基群Cで置換されていてもよい複素環低級アルキルからなる置換基群から選ばれ、

R^{A 1}およびR^{A 2}、R^{A 15}およびR^{A 16}、ならびにR^{A 18}およびR^{A 19}は、隣接する原子と一緒になって複素環を形成していてもよく、ならびに

10

20

30

40

50

Zは、単結合または直鎖もしくは分枝状の低級アルキレンである)であり；

【0090】

R^{2a} は、水素、ハロゲン、カルボキシ、シアノ、ホルミル、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキル、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルケニル、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキニル、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキルオキシ、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルケニルオキシ、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキルカルボニル、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキルオキシカルボニル、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環低級アルキル、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環カルボニル、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環オキシ、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環オキシカルボニル、置換基群Cで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Cで置換されていてもよい複素環低級アルキル、置換基群Cで置換されていてもよい複素環カルボニル、置換基群Cで置換されていてもよい複素環オキシ、置換基群Cで置換されていてもよい複素環オキシカルボニル、

- Z - N(R^{B1}) - SO₂ - R^{B2} 、
- Z - N(R^{B3}) - C(=O) - R^{B4} 、
- Z - N(R^{B5}) - C(=O) - O - R^{B6} 、
- Z - C(=O) - N(R^{B7})(R^{B8})、
- Z - N(R^{B9})(R^{B10})、または
- Z - SO₂ - R^{B11}

(ここで、 R^{B1} 、 R^{B3} 、 R^{B4} 、 R^{B5} 、 R^{B6} 、 R^{B7} 、 R^{B8} 、 R^{B9} 、および R^{B10} は、それぞれ独立して、水素、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキル、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルケニル、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキニル、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Cで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環低級アルキル、および置換基群Cで置換されていてもよい複素環低級アルキルからなる置換基群から選ばれ、

R^{B2} および R^{B11} はそれぞれ独立して、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキル、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルケニル、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキニル、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Cで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環低級アルキル、および置換基群Cで置換されていてもよい複素環低級アルキルからなる置換基群から選ばれ、

R^{B7} および R^{B8} ならびに R^{B9} および R^{B10} は、隣接する原子と一緒になって複素環を形成していてもよく、ならびに

Zは、単結合または直鎖もしくは分枝状の低級アルキレンである)であり；

【0091】

R^{3a} は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、ホルミル、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキル、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルケニル、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキニル、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキルオキシ、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルケニルオキシ、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキルカルボニル、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキルオキシカルボニル、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環低級アルキル、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環オキシ低級アルキル、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環カルボニル、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環オキシ、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環オキシカルボニル、置換基群Cで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Cで置換されていてもよい複素環低級アルキル、置換基群Cで置換されていてもよい複素環オキシ低級アルキル、置換基群Cで置換されていてもよい複素環カルボニル、置換基群Cで置換されていてもよい複素環オキシ、置換基群Cで置換されていてもよい複素環オキシカルボ

ニル、

- Z - N (R^{C 1}) - S O₂ - R^{C 2}、
- Z - N (R^{C 3}) - C (= O) - R^{C 4}、
- Z - N (R^{C 5}) - C (= O) - O - R^{C 6}、
- Z - C (= O) - N (R^{C 7}) (R^{C 8})、
- Z - N (R^{C 9}) (R^{C 10})

- Z - S O₂ - R^{C 11}、または

- Z - N (R^{C 12}) - O - C (= O) - R^{C 13}

(ここで、R^{C 1}、R^{C 3}、R^{C 4}、R^{C 5}、R^{C 6}、R^{C 7}、R^{C 8}、R^{C 9}、R^{C 10}、R^{C 12}、およびR^{C 13}は、それぞれ独立して、水素、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキル、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルケニル、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキニル、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Cで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環低級アルキル、および置換基群Cで置換されていてもよい複素環低級アルキルからなる置換基群から選ばれ、

R^{C 2}、およびR^{C 11}はそれぞれ独立して、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキル、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルケニル、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキニル、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Cで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環低級アルキル、および置換基群Cで置換されていてもよい複素環低級アルキルからなる置換基群から

R^{C 7}およびR^{C 8}ならびにR^{C 9}およびR^{C 10}は、隣接する原子と一緒になって複素環を形成していてもよく、ならびに

Zは、単結合または直鎖もしくは分枝状の低級アルキレンである)であり；

【0092】

a) B¹およびB²は、いずれか一方がC R^{5 a} R^{6 a}、ならびに他方がN R^{7 a}であるか、または

b) B¹がC R^{8 a} R^{9 a}およびB²がC R^{10 a} R^{11 a}であり、

【0093】

R^{5 a}、R^{6 a}、R^{7 a}、R^{8 a}、R^{9 a}、R^{10 a}およびR^{11 a}は、それぞれ独立して水素、カルボキシ、シアノ、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキル、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルケニル、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキニル、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキルカルボニル、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキルオキシカルボニル、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環低級アルキル、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環オキシ低級アルキル、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環カルボニル、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環オキシカルボニル、置換基群Cで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Cで置換されていてもよい複素環低級アルキル、置換基群Cで置換されていてもよい複素環オキシ低級アルキル、置換基群Cで置換されていてもよい複素環カルボニル、置換基群Cで置換されていてもよい複素環オキシカルボニル、

- Y - S - R^{D 1}、

- Z - S (= O) - R^{D 2}、

- Z - S O₂ - R^{D 3}、

- C (= O) - C (= O) - R^{D 4}、

- C (= O) - N (R^{D 5}) (R^{D 6})、

- Z - C (R^{D 7}) (R^{D 8}) (R^{D 9})、または

- Z - C H₂ - R^{D 10}

(ここで、R^{D 1}、R^{D 4}、R^{D 5}、R^{D 6}、およびR^{D 9}はそれぞれ独立して、水素、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキル、置換基群Cで置換されていてもよい低

10

20

30

40

50

級アルケニル、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキニル、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Cで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環低級アルキル、および置換基群Cで置換されていてもよい複素環低級アルキルからなる置換基群から選ばれ、

R^{D2} 、および R^{D3} はそれぞれ独立して、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキル、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルケニル、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキニル、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Cで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環低級アルキル、および置換基群Cで置換されていてもよい複素環低級アルキルからなる置換基群から選ばれ、

R^{D7} 、 R^{D8} 、および R^{D10} はそれぞれ独立して、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環式基、または置換基群Cで置換されていてもよい複素環式基であり、

R^{D5} および R^{D6} は、隣接する原子と一緒になって複素環を形成していてもよく、

Yは、直鎖もしくは分枝状の低級アルキレンであり、ならびに

Zは、単結合または直鎖もしくは分枝状の低級アルキレンである)であり；

【0094】

1) B^1 が $CR^{5a}R^{6a}$ 、および B^2 が NR^{7a} の場合、

R^{3a} と R^{7a} は隣接する原子と一緒になって置換基群Dで置換されていてもよい複素環を形成していてもよく、

2) B^1 が NR^{7a} 、および B^2 が $CR^{5a}R^{6a}$ の場合、

R^{3a} と R^{6a} は隣接する原子と一緒になって置換基群Dで置換されていてもよい複素環を形成していてもよく、または

3) B^1 が $CR^{8a}R^{9a}$ 、 B^2 が $CR^{10a}R^{11a}$ の場合、

R^{8a} および R^{10a} は、隣接する原子と一緒になって置換基群Dで置換されていてもよい炭素環もしくは複素環を形成していてもよく、もしくは R^{3a} および R^{11a} は、隣接する原子と一緒になって置換基群Dで置換されていてもよい複素環を形成していてもよく、

【0095】

ここで、 B^1 が $CR^{8a}R^{9a}$ 、および B^2 が $CR^{10a}R^{11a}$ であり、ならびに R^{9a} が水素、および R^{11a} が水素の時、

i) R^{8a} または R^{10a} のいずれか一方が、

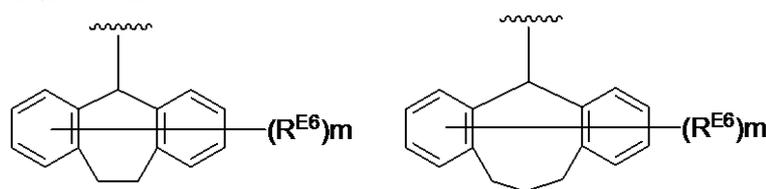
- $Z-C(R^{E1})(R^{E2})(R^{E3})$

- $Y-S-R^{E4}$ 、

- $Z-CH_2-R^{E5}$ 、または

以下に示される基：

【化10】



【0096】

(ここで、 R^{E1} 、および R^{E2} はそれぞれ独立して、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環式基、および置換基群Cで置換されていてもよい複素環式基から選ばれ、

R^{E3} は、水素、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキル、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルケニル、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキニル、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Cで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環低級アルキル、および置換基群Cで置換

10

20

30

40

50

されていてもよい複素環低級アルキルからなる置換基群から選ばれ、
 R^{E4} は、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環低級アルキル、および置換基群 C で置換されていてもよい複素環低級アルキルからなる置換基群から選ばれ、
 R^{E5} は、置換基群 C で置換されていてもよい芳香族複素環式基であり、
 R^{E6} は、置換基群 C から選ばれ、
 m は 0 または 1 以上の整数であり、
 但し、 m 個の R^{E6} は、置換基群 C から選ばれる同一または異なってもよい基であり、
 Y は、直鎖もしくは分枝状の低級アルキレンであり、ならびに
 Z は、単結合または直鎖もしくは分枝状の低級アルキレンである) であり ;

10

i i) R^{8a} または R^{10a} の他方が、
 水素、カルボキシ、シアノ、置換基群 C で置換されていてもよい低級アルキル、置換基群 C で置換されていてもよい低級アルケニル、置換基群 C で置換されていてもよい低級アルキニル、置換基群 C で置換されていてもよい低級アルキルカルボニル、置換基群 C で置換されていてもよい低級アルキルオキシカルボニル、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環低級アルキル、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環オキシ低級アルキル、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環カルボニル、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環オキシカルボニル、置換基群 C で置換されていてもよい複素環式基、置換基群 C で置換されていてもよい複素環低級アルキル、置換基群 C で置換されていてもよい複素環オキシ低級アルキル、置換基群 C で置換されていてもよい複素環カルボニル、置換基群 C で置換されていてもよい複素環オキシカルボニル、
 $-Y-S-R^{F1}$ 、
 $-C(=O)-C(=O)-R^{F2}$ 、または
 $-C(=O)-N(R^{F3})(R^{F4})$
 (ここで、 R^{F1} 、 R^{F2} 、 R^{F3} 、および R^{F4} はそれぞれ独立して、水素、置換基群 C で置換されていてもよい低級アルキル、置換基群 C で置換されていてもよい低級アルケニル、置換基群 C で置換されていてもよい低級アルキニル、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 C で置換されていてもよい複素環式基、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環低級アルキル、および置換基群 C で置換されていてもよい複素環低級アルキルからなる置換基群から選ばれ、ならびに
 Y は、直鎖もしくは分枝状の低級アルキレンである) である ;

20

30

【0097】

置換基群 C : ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、ホルミル、アミノ、オキソ、ニトロ、低級アルキル、ハロゲノ低級アルキル、低級アルキルオキシ、炭素環式基、複素環式基、炭素環低級アルキルオキシ、複素環低級アルキルオキシ、ハロゲノ低級アルキルオキシ、低級アルキルオキシ低級アルキル、低級アルキルオキシ低級アルキルオキシ、低級アルキルカルボニル、低級アルキルオキシカルボニル、低級アルキルアミノ、低級アルキルカルボニルアミノ、低級アルキルアミノカルボニル、低級アルキルスルホニル、および低級アルキルスルホニルアミノ ;

40

【0098】

置換基群 D : ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、ホルミル、アミノ、オキソ、ニトロ、低級アルキル、ハロゲノ低級アルキル、低級アルキルオキシ、炭素環式基、複素環式基、炭素環低級アルキルオキシ、複素環低級アルキルオキシ、ハロゲノ低級アルキルオキシ、低級アルキルオキシ低級アルキル、低級アルキルオキシ低級アルキルオキシ、低級アルキルカルボニル、低級アルキルオキシカルボニル、低級アルキルアミノ、低級アルキルカルボニルアミノ、低級アルキルアミノカルボニル、低級アルキルスルホニル、低級アルキルスルホニルアミノ、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 C で置換されていてもよい複素環式基、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環低級アル

50

キル、および置換基群Cで置換されていてもよい複素環低級アルキル)
で示される化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

【0099】

(項目14)

R^{1a} が、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、ホルミル、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキル、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルケニル、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキニル、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキルオキシ、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルケニルオキシ、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキルカルボニル、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキルオキシカルボニル、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環低級アルキル、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環カルボニル、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環オキシ、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環オキシカルボニル、置換基群Cで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Cで置換されていてもよい複素環低級アルキル、置換基群Cで置換されていてもよい複素環カルボニル、置換基群Cで置換されていてもよい複素環オキシ、置換基群Cで置換されていてもよい複素環オキシカルボニル、

- Z - N (R^{A1}) (R^{A2})、

- Z - N (R^{A3}) - SO₂ - (R^{A4})、

- Z - N (R^{A7}) - C (= O) - R^{A8} 、

- Z - S - R^{A9} 、

- Z - SO₂ - R^{A10} 、

- Z - N (R^{A12}) - C (= O) - O - R^{A13} 、または

- Z - N (R^{A20}) - C (= O) - C (= O) - R^{A21}

(置換基群C、 R^{A1} 、 R^{A2} 、 R^{A3} 、 R^{A4} 、 R^{A7} 、 R^{A8} 、 R^{A9} 、 R^{A10} 、 R^{A12} 、 R^{A13} 、 R^{A20} 、 R^{A21} 、およびZは、項目13と同意義である)

である、項目13に記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

【0100】

(項目15)

R^{1a} が、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキル、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルケニル、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキルオキシ、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキルカルボニル、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキルオキシカルボニル、置換基群Aで置換されていてもよい複素環式基、

- Z - N (R^{A1}) (R^{A2})、

- Z - N (R^{A7}) - C (= O) - R^{A8} 、または

- Z - N (R^{A12}) - C (= O) - O - R^{A13}

(置換基群C、 R^{A1} 、 R^{A2} 、 R^{A7} 、 R^{A8} 、 R^{A12} 、 R^{A13} 、およびZは、項目13と同意義である)

である、項目13に記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

【0101】

(項目16)

R^{1a} が、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキル、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルケニル、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキルオキシ、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキルカルボニル、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキルオキシカルボニル、置換基群Aで置換されていてもよい複素環式基、または

- Z - N (R^{A1}) (R^{A2})

(置換基群C、 R^{A1} 、 R^{A2} 、およびZは、項目13と同意義である)

である、項目 13 に記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

【0102】

(項目 17)

R^{1a} が、水素、またはカルボキシである、項目 13 に記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

【0103】

(項目 18)

R^{2a} が、水素、置換基群 C で置換されていてもよい低級アルキル、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環低級アルキル、置換基群 C で置換されていてもよい複素環低級アルキル、または



(置換基群 C、 R^{B9} 、 R^{B10} 、および Z は、項目 13 と同意義である)

である、項目 13 ~ 17 のいずれかに記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

【0104】

(項目 19)

R^{2a} が、水素、または置換基群 C で置換されていてもよい低級アルキル、置換基群 C で置換されていてもよい複素環低級アルキル

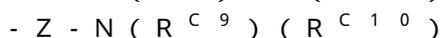
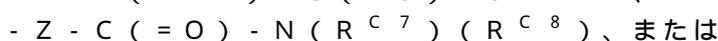
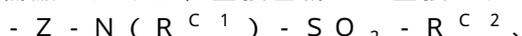
(置換基群 C は、項目 13 と同意義である)

である、項目 13 ~ 17 のいずれかに記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

【0105】

(項目 20)

R^{3a} が、水素、置換基群 C で置換されていてもよい低級アルキル、置換基群 C で置換されていてもよい低級アルケニル、置換基群 C で置換されていてもよい低級アルキニル、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環低級アルキル、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環オキシ低級アルキル、



(置換基群 C、 R^{C1} 、 R^{C2} 、 R^{C3} 、 R^{C4} 、 R^{C5} 、 R^{C6} 、 R^{C7} 、 R^{C8} 、 R^{C9} 、 R^{C10} 、および Z は、項目 13 と同意義である)

である、項目 13 ~ 19 のいずれかに記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

【0106】

(項目 21)

B^1 が NR^{7a} であり、および B^2 が $CR^{5a}R^{6a}$ であり、ならびに R^{5a} 、 R^{6a} および R^{7a} が、それぞれ独立して水素、カルボキシ、シアノ、置換基群 C で置換されていてもよい低級アルキル、置換基群 C で置換されていてもよい低級アルケニル、置換基群 C で置換されていてもよい低級アルキニル、置換基群 C で置換されていてもよい低級アルキルカルボニル、置換基群 C で置換されていてもよい低級アルキルオキシカルボニル、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環低級アルキル、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環オキシ低級アルキル、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環カルボニル、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環オキシカルボニル、置換基群 C で置換されていてもよい複素環式基、置換基群 C で置換されていてもよい複素環低級アルキル、置換基群 C で置換されていてもよい複素環オキシ低級アルキル、置換基群 C で置換されていてもよい複素環カルボニル、置換

基群Cで置換されていてもよい複素環オキシカルボニル、

- Y - S - R^{D 1}、
 - Z - S (= O) - R^{D 2}、
 - Z - S O₂ - R^{D 3}、
 - C (= O) - C (= O) - R^{D 4}、
 - C (= O) - N (R^{D 5}) (R^{D 6})、または
 - Z - C (R^{D 7}) (R^{D 8}) (R^{D 9})
- (置換基群C、R^{D 1}、R^{D 2}、R^{D 3}、R^{D 4}、R^{D 5}、R^{D 6}、R^{D 7}、R^{D 8}、R^{D 9}、Y、およびZは、項目13と同意義である)

である、項目13～20のいずれかに記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

10

【0107】

(項目22)

B¹がNR^{7 a}であり、およびB²がCR^{5 a}R^{6 a}であり、
R^{6 a}が水素であり、ならびに
R^{5 a}およびR^{7 a}が、それぞれ独立して水素、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキル、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環オキシ低級アルキル、置換基群Cで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Cで置換されていてもよい複素環オキシ低級アルキル、

- Y - S - R^{D 1}、または
 - Z - C (R^{D 7}) (R^{D 8}) (R^{D 9})
- (置換基群C、R^{D 1}、R^{D 7}、R^{D 8}、R^{D 9}、Y、およびZは、項目13と同意義である)

20

である、項目13～20のいずれかに記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

【0108】

(項目23)

B¹がNR^{7 a}であり、およびB²がCR^{5 a}R^{6 a}であり、
R^{5 a}が水素であり、R^{6 a}が水素であり、ならびに
R^{7 a}が置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキル、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環オキシ低級アルキル、置換基群Cで置換されていてもよい複素環式基、または

- Z - C (R^{D 7}) (R^{D 8}) (R^{D 9})
- (置換基群C、R^{D 7}、R^{D 8}、R^{D 9}、およびZは、項目13と同意義である)

30

である、項目13～20のいずれかに記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

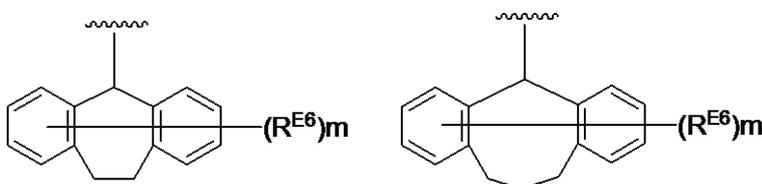
【0109】

(項目24)

B¹がNR^{7 a}であり、およびB²がCR^{5 a}R^{6 a}であり、
R^{5 a}が水素であり、R^{6 a}が水素であり、ならびに
R^{7 a}が、以下に示される基：

40

【化11】



【0110】

(式中、R^{E 6}およびmは、項目13と同意義である)

である、項目13～20のいずれかに記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩ま

50

たはそれらの溶媒和物。

【0111】

(項目25)

B^1 が $CR^{8a}R^{9a}$ 、および B^2 が $CR^{10a}R^{11a}$ であり、
 R^{9a} が水素、および R^{11a} が水素であり、ならびに

i) R^{8a} もしくは R^{10a} のいずれか一方が、

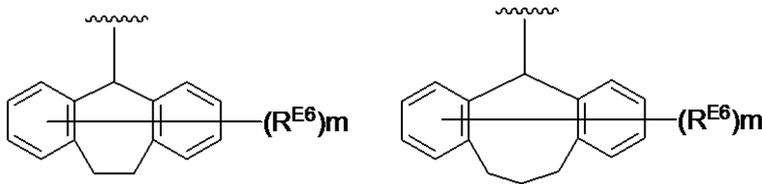
- Z - C (R^{E1}) (R^{E2}) (R^{E3})

- Y - S - R^{E4}

- Z - CH₂ - R^{E5} 、または

以下に示される基：

【化12】



【0112】

であり、ならびに

ii) R^{8a} もしくは R^{10a} の他方が、

水素、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキル、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環低級アルキル、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環オキシ低級アルキル、置換基群Cで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Cで置換されていてもよい複素環低級アルキル、置換基群Cで置換されていてもよい複素環オキシ低級アルキル、

- Z - S - R^{F1} 、

- C (= O) - C (= O) - R^{F2} 、または

- C (= O) - N (R^{F3}) (R^{F4})

(置換基群C、 R^{E1} 、 R^{E2} 、 R^{E3} 、 R^{E4} 、 R^{E5} 、 R^{F1} 、 R^{F2} 、 R^{F3} 、 R^{F4} 、 R^{E6} 、m、Z、およびYは、項目13と同意義である)

である、項目13~20のいずれかに記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

【0113】

(項目26)

B^1 が $CR^{8a}R^{9a}$ 、および B^2 が $CR^{10a}R^{11a}$ であり、

R^{9a} が水素、 R^{10a} が水素、および R^{11a} が水素であり、

R^{8a} が - Z - CH (R^{E1}) (R^{E2})

(R^{E1} 、 R^{E2} 、およびZは、項目13と同意義である)

である、項目13~20のいずれかに記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

【0114】

(項目27)

B^1 が $CR^{8a}R^{9a}$ 、および B^2 が $CR^{10a}R^{11a}$ であり、

R^{8a} が水素、 R^{9a} が水素、および R^{11a} が水素であり、ならびに

R^{10a} が - Z - CH (R^{E1}) (R^{E2})

(R^{E1} 、 R^{E2} 、およびZは、項目13と同意義である)

である、項目13~20のいずれかに記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

【0115】

10

20

30

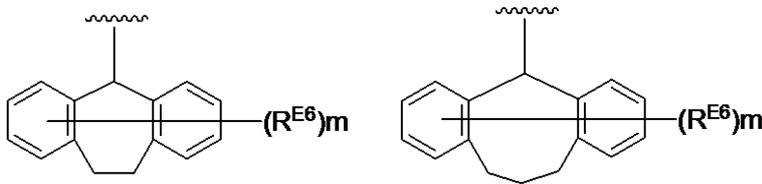
40

50

(項目28)

B^1 が $CR^{8a}R^{9a}$ 、および B^2 が $CR^{10a}R^{11a}$ であり、
 R^{9a} が水素、 R^{10a} が水素、および R^{11a} が水素であり、ならびに
 R^{8a} が、以下に示される基：

【化13】



10

【0116】

(式中、 R^{E6} および m は、項目13と同意義である)
 である、項目13~20のいずれかに記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

【0117】

(項目29)

B^1 が $CR^{8a}R^{9a}$ 、および B^2 が $CR^{10a}R^{11a}$ であり、
 R^{9a} が水素、および R^{11a} が水素であり、
 R^{8a} および R^{10a} が、隣接する原子と一緒に置換基群Dで置換されていてもよい炭素環もしくは複素環を形成している

20

(置換基群Dは、項目13と同意義である)

項目13~20のいずれかに記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

【0118】

(項目30)

B^1 が $CR^{5a}R^{6a}$ 、および B^2 が NR^{7a} であり、
 R^{6a} が水素であり、
 R^{3a} および R^{7a} が、隣接する原子と一緒に置換基群Dで置換されていてもよい複素環を形成し、ならびに

R^{5a} が、水素、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキル、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環低級アルキル、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環オキシ低級アルキル、置換基群Cで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Cで置換されていてもよい複素環低級アルキル、置換基群Cで置換されていてもよい複素環オキシ低級アルキル、

30

- Y - S - R^{D1} 、

- C(=O) - C(=O) - R^{D2} 、または

- C(=O) - N(R^{D3})(R^{D4})

(ここで、 R^{D1} 、 R^{D2} 、 R^{D3} 、および R^{D4} はそれぞれ独立して、水素、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキル、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルケニル、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキニル、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Cで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環低級アルキル、および置換基群Cで置換されていてもよい複素環低級アルキルからなる置換基群から選ばれ、

40

Yは、直鎖もしくは分枝状の低級アルキレンであり、
 置換基群Cならびに置換基群Dは、項目13と同意義である)

である、項目13~19のいずれかに記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

【0119】

(項目31)

B^1 が $CR^{5a}R^{6a}$ 、および B^2 が NR^{7a} であり、

50

R^{6a} が水素であり、
 R^{3a} および R^{7a} が、隣接する原子と一緒にあって置換基群 D で置換されていてもよい複素環を形成し、ならびに
 R^{5a} が、水素、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環低級アルキル、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環式基、または置換基群 C で置換されていてもよい複素環低級アルキル
(ここで、置換基群 C および置換基群 D は、項目 13 と同意義である)
である、項目 30 に記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

【0120】

(項目 32)

B^1 が $CR^{8a}R^{9a}$ 、および B^2 が $CR^{10a}R^{11a}$ であり、
 R^{9a} が水素、および R^{10a} が水素であり、
 R^{3a} および R^{11a} が、隣接する原子と一緒にあって置換基群 D で置換されていてもよい複素環を形成し、ならびに
 R^{8a} が、水素、置換基群 C で置換されていてもよい低級アルキル、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環低級アルキル、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環オキシ低級アルキル、置換基群 C で置換されていてもよい複素環式基、置換基群 C で置換されていてもよい複素環低級アルキル、置換基群 C で置換されていてもよい複素環オキシ低級アルキル、

- $Y-S-R^{D1}$ 、- $C(=O)-C(=O)-R^{D2}$ 、または- $C(=O)-N(R^{D3})(R^{D4})$

(ここで、 R^{D1} 、 R^{D2} 、 R^{D3} 、および R^{D4} はそれぞれ独立して、水素、置換基群 C で置換されていてもよい低級アルキル、置換基群 C で置換されていてもよい低級アルケニル、置換基群 C で置換されていてもよい低級アルキニル、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 C で置換されていてもよい複素環式基、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環低級アルキル、および置換基群 C で置換されていてもよい複素環低級アルキルからなる置換基群から選ばれ、

Y は、直鎖もしくは分枝状の低級アルキレンであり、

置換基群 C ならびに置換基群 D は、項目 13 と同意義である)

である、項目 13 ~ 19 のいずれかに記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

【0121】

(項目 33)

B^1 が $CR^{8a}R^{9a}$ 、および B^2 が $CR^{10a}R^{11a}$ であり、
 R^{9a} が水素、 R^{10a} が水素であり、
 R^{3a} および R^{11a} が、隣接する原子と一緒にあって置換基群 D で置換されていてもよい複素環を形成し、ならびに

R^{8a} が、水素、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環低級アルキル、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環式基、または置換基群 C で置換されていてもよい複素環低級アルキル

(ここで、置換基群 C および置換基群 D は、項目 13 と同意義である)

である、項目 32 に記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

【0122】

(項目 34)

置換基群 D が、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 C で置換されていてもよい複素環式基、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環低級アルキル、または置換基群 C で置換されていてもよい複素環低級アルキル

(置換基群 C は、項目 1 3 と同意義である)

である、項目 2 9 ~ 3 3 に記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

【 0 1 2 3 】

(項目 3 5)

項目 1 3 ~ 3 4 のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物を含有する医薬組成物。

【 0 1 2 4 】

(項目 3 6)

キャップ依存的エンドヌクレアーゼ阻害活性を有する、項目 3 5 に記載の医薬組成物。

【 0 1 2 5 】

(項目 3 7)

抗インフルエンザ作用を有する、項目 3 5 に記載の医薬組成物。

【 0 1 2 6 】

(項目 3 8)

上記項目 1 3 に記載の式 (I I) で示される化合物、若しくはその製薬上許容される塩、又はそれらの溶媒和物を投与することを特徴とするインフルエンザ感染症の治療方法。

【 0 1 2 7 】

(項目 3 9)

インフルエンザ感染症の治療のための医薬を製造するための、上記項目 1 3 に記載の式 (I I) で示される化合物、若しくはその製薬上許容される塩、又はそれらの溶媒和物の使用。

【 0 1 2 8 】

(項目 4 0)

インフルエンザ感染症の治療のための上記項目 1 3 記載の式 (I I) で示される化合物、若しくはその製薬上許容される塩、又はそれらの溶媒和物。

【 0 1 2 9 】

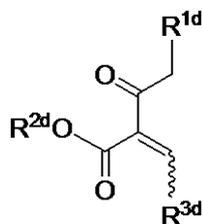
(項目 4 1)

以下の工程：

(工程 B)

式 (X 2) :

【化 1 4】



(X 2)

【 0 1 3 0 】

(式中、 R^{1d} は、水素、ハロゲン、置換基群 E で置換されていてもよい低級アルキルオキシ、置換基群 E で置換されていてもよい炭素環低級アルキルオキシ、置換基群 E で置換されていてもよい複素環低級アルキルオキシ、または $-OSi(R^{1e})_3$ であり、

R^{1e} は、それぞれ独立して、置換基群 E で置換されていてもよい低級アルキル、置換基群 E で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 E で置換されていてもよい複素環式基、置換基群 E で置換されていてもよい炭素環低級アルキルまたは置換基群 E で置換されていてもよい複素環低級アルキルであり、

R^{2d} は、水素、置換基群 E で置換されていてもよい低級アルキル、置換基群 E で置換されていてもよい炭素環低級アルキル、または置換基群 E で置換されていてもよい複素環低

10

20

30

40

50

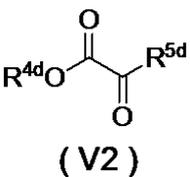
級アルキル、であり、

R^{3d} は、水素、置換基群 E で置換されていてもよい低級アルキル、 $-N(R^{3e})_2$ 、または $-OR^{3e}$ であり、

R^{3e} は、それぞれ独立して置換基群 E で置換されていてもよい低級アルキルであり、波線は、E 体および/または Z 体を表わす。

置換基群 E：ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、ホルミル、アミノ、オキソ、ニトロ、低級アルキル、ハロゲノ低級アルキル、低級アルキルオキシ、炭素環式基、複素環式基、炭素環低級アルキルオキシ、複素環低級アルキルオキシ、ハロゲノ低級アルキルオキシ、低級アルキルオキシ低級アルキル、低級アルキルオキシ低級アルキルオキシ、低級アルキルカルボニル、低級アルキルオキシカルボニル、低級アルキルアミノ、低級アルキルカルボニルアミノ、低級アルキルアミノカルボニル、低級アルキルスルホニル、および低級アルキルスルホニルアミノ；)

で表わされる化合物と、式 (V2)：



【0131】

(式中、 R^{4d} は、置換基群 E で置換されていてもよい低級アルキル、置換基群 E で置換されていてもよい炭素環低級アルキル、または置換基群 E で置換されていてもよい複素環低級アルキルであり、

R^{5d} は、水素、ハロゲン、置換基群 E で置換されていてもよい低級アルキルオキシ、 $-O-SO_2-R^{5e}$ 、 $-O-SO_2-R^{5f}$ 、または $-O-SO_2-R^{5g}$ であり、

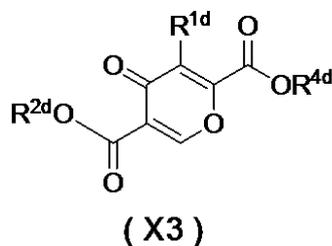
R^{5e} は、置換基群 E で置換されていてもよい低級アルキルであり、

R^{5f} は、置換基群 E で置換されていてもよい炭素環低級アルキルであり、および

R^{5g} は、置換基群 E で置換されていてもよい炭素環低級アルキルであり、ならびに置換基群 E は前記と同意義である。)

で表わされる化合物を反応させることにより、式 (X3)：

【化16】



【0132】

(式中、各記号は前記と同意義である)

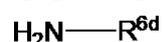
で表わされる化合物を得る工程；

ならびに、

(工程 C)

工程 B で得られた式 (X3) で表わされる化合物と、式 (V3)：

【化17】



(V3)

【0133】

(式中、 R^{6d} は、置換基群 E で置換されていてもよい低級アルキル、または置換基群 E

10

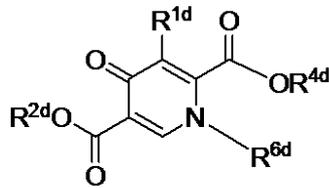
20

30

40

50

で置換されていてもよい低級アルケニルであり、
置換基群 E は前記と同意義である)
で表わされる化合物を反応させることにより、式 (X 4) :



(X4)

10

【 0 1 3 4 】

(式中、各記号は前記と同意義である)

で表される化合物を得る工程 ;

を含む、式 (X 4) で表わされる化合物またはその塩の製造方法。

【 0 1 3 5 】

(項目 4 2)

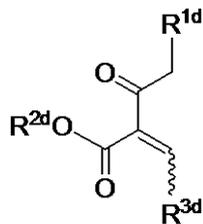
工程 B および工程 C を連続して行なうことを特徴とする、項目 4 1 に記載の製造方法。

【 0 1 3 6 】

(項目 4 3)

式 (X 2) :

【 化 1 9 】



(X2)

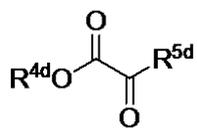
30

【 0 1 3 7 】

(式中、各記号は項目 4 1 と同意義である)

で表わされる化合物と、式 (V 2) :

【 化 2 0 】



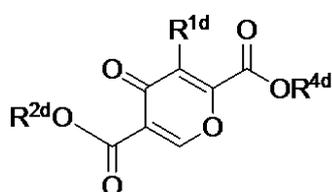
(V2)

【 0 1 3 8 】

(式中、各記号は項目 4 1 と同意義である)

で表わされる化合物を反応させることを特徴とする、式 (X 3) :

【 化 2 1 】



(X3)

50

【 0 1 3 9 】

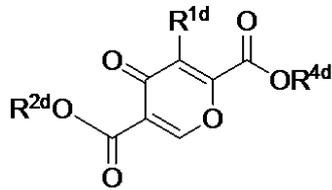
(式中、各記号は項目 4 1 と同意義である)
で表わされる化合物またはその塩の製造方法。

【 0 1 4 0 】

(項目 4 4)

式 (X 3) :

【 化 2 2 】



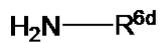
(X 3)

10

【 0 1 4 1 】

(式中、各記号は項目 4 1 と同意義である)
で表わされる化合物および、式 (V 3) :

【 化 2 3 】



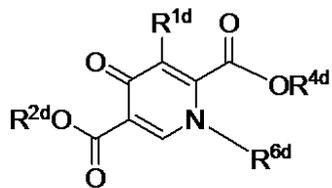
(V 3)

20

【 0 1 4 2 】

(式中、記号は項目 4 1 と同意義である)
で表わされる化合物を反応させることを特徴とする式 (X 4) :

【 化 2 4 】



(X 4)

30

【 0 1 4 3 】

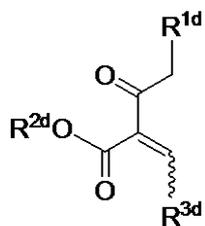
(式中、各記号は項目 4 1 と同意義である)
で表される化合物またはその塩の製造方法。

【 0 1 4 4 】

(項目 4 5)

式 (X 2) :

【 化 2 5 】



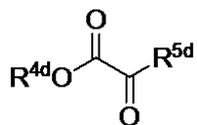
(X 2)

40

(式中、各記号は項目 4 1 と同意義である)
で表わされる化合物と、式 (V 2) :

50

【化26】



(V2)

【0145】

(式中、各記号は項目41と同意義である)

で表わされる化合物、および式：

【化27】



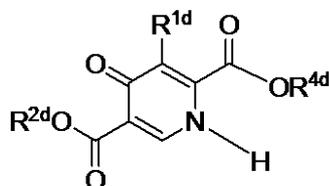
10

【0146】

(式中、 X^{d} は、ハロゲン、 CH_3COO 、または HSO_4 である)

を反応させることを特徴とする、式(X4')：

【化28】



(X4')

20

【0147】

(式中、各記号は項目41と同意義である)

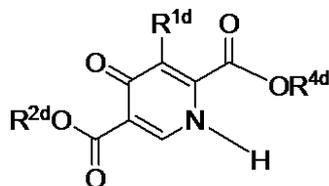
で表わされる化合物またはその塩の製造方法。

【0148】

(項目46)

項目45に記載の製造方法で得られる式(X4')：

【化29】



(X4')

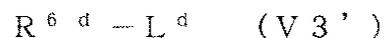
30

【0149】

(式中、各記号は前記と同意義である)

で表わされる化合物と、式(V3')：

【化30】



40

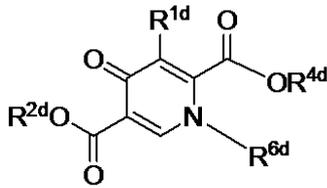
【0150】

(式中、 R^{6d} は前記と同意義であり、ならびに L^{d} はハロゲン、 $-\text{O}-\text{SO}_2-\text{CH}_3$ 、または $-\text{O}-\text{SO}_2-\text{Ph}-\text{CH}_3$ であり、

Phはフェニル基を表わす)

を反応させることを特徴とする、式(X4)：

【化 3 1】



(X4)

【 0 1 5 1 】

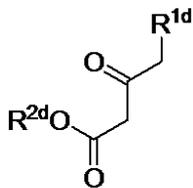
(式中、各記号は前記と同意義である)
で表される化合物またはその塩の製造方法。

10

【 0 1 5 2 】

(項目 4 7)
式 (X 2) で表わされる化合物が、式 (X 1) :

【化 3 2】

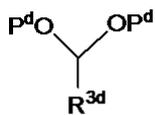


(X1)

【 0 1 5 3 】

(式中、各記号は前記と同意義である)
で表わされる化合物と、式 (V 1) :

【化 3 3】



(V1)

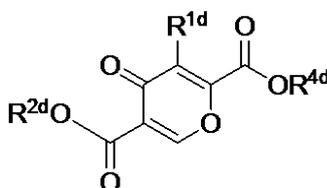
【 0 1 5 4 】

(式中、P^d は、置換基群 E で置換されていてもよい低級アルキルであり、ならびに置換基群 E は項目 4 1 と同意義である)
で表わされる化合物またはその塩とを反応させることによって得られる、項目 4 1、4 3 または項目 4 5 のいずれかに記載の製造方法。

【 0 1 5 5 】

(項目 4 8)

【化 3 4】



(X3)

【 0 1 5 6 】

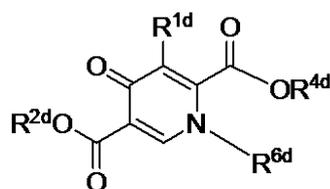
(式中、各記号は前記と同意義である)
で示される化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

【 0 1 5 7 】

50

(項目 4 9)

【化 3 5】



(X4)

【 0 1 5 8 】

(式中、各記号は前記と同意義である)

で示される化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

【発明の効果】

【 0 1 5 9 】

本発明に係る化合物は、キャップ依存的エンドヌクレアーゼに対する阻害活性を有し、インフルエンザ感染症の治療剤及び/又は予防剤として有用である。

【発明を実施するための最良の形態】

【 0 1 6 0 】

以下に本明細書において用いられる各用語の意味を説明する。各用語は、統一した意味で使用し、単独で用いられる場合も、又は他の用語と組み合わせて用いられる場合も、同一の意味で用いられる。

「置換基群 A で置換されていてもよい」とは、置換基群 A から選択される 1 または 2 以上の同一または異なる置換基で任意の位置で置換されていてもよいことを意味する。

「置換基群 B で置換されていてもよい」、「置換基群 C で置換されていてもよい」、「置換基群 D で置換されていてもよい」、および「置換基群 E で置換されていてもよい」についても上記と同様である。

【 0 1 6 1 】

「ハロゲン」とはフッ素、塩素、臭素及びヨウ素を包含する。好ましくはフッ素、塩素、臭素である。

「低級アルキル」とは、炭素数 1 ~ 15、好ましくは炭素数 1 ~ 10、より好ましくは炭素数 1 ~ 6、さらに好ましくは炭素数 1 ~ 4 の直鎖又は分枝状のアルキルを包含し、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、n-ヘプチル、イソヘプチル、n-オクチル、イソオクチル、n-ノニル及び n-デシル等が挙げられる。「低級アルキル」の好ましい態様として、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-ペンチルが挙げられる。さらに好ましい態様として、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、tert-ブチルが挙げられる。

「低級アルケニル」とは、任意の位置に 1 以上の二重結合を有する炭素数 2 ~ 15、好ましくは炭素数 2 ~ 10、より好ましくは炭素数 2 ~ 6、さらに好ましくは炭素数 2 ~ 4 の直鎖又は分枝状のアルケニルを包含する。具体的にはビニル、アリル、プロペニル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル、プレニル、ブタジエニル、ペンテニル、イソペンテニル、ペンタジエニル、ヘキセニル、イソヘキセニル、ヘキサジエニル、ヘブテニル、オクテニル、ノネニル、デセニル、ウンデセニル、ドデセニル、トリデセニル、テトラデセニル、ペンタデセニル等を包含する。「低級アルケニル」の好ましい態様として、ビニル、アリル、プロペニル、イソプロペニル、ブテニルが挙げられる。

「低級アルキニル」とは、任意の位置に 1 以上の三重結合を有する炭素数 2 ~ 10、好ましくは炭素数 2 ~ 8、さらに好ましくは炭素数 3 ~ 6 の直鎖又は分枝状のアルキニルを包含する。具体的には、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ノニニル、デシニル等を包含する。これらはさらに任意の位置に

10

20

30

40

50

二重結合を有していてもよい。「低級アルキニル」の好ましい態様として、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニルが挙げられる。

【0162】

「低級アルキルオキシ」、「低級アルキルカルボニル」、「低級アルキルオキシカルボニル」、「炭素環低級アルキル」、「複素環低級アルキル」、「炭素環オキシ低級アルキル」、「複素環オキシ低級アルキル」、「ハロゲン低級アルキル」、「炭素環低級アルキルオキシ」、「複素環低級アルキルオキシ」、「ハロゲン低級アルキルオキシ」、「低級アルキルオキシ低級アルキル」、「低級アルキルオキシ低級アルキルオキシ」、「低級アルキルカルボニル」、「低級アルキルオキシカルボニル」、「低級アルキルアミノ」、「低級アルキルカルボニルアミノ」、「低級アルキルアミノカルボニル」、「低級アルキルスルホニル」、「低級アルキルスルホニルアミノ」、「低級アルキルチオ」、「ヒドロキシ低級アルキル」、「炭素環低級アルキルオキシ低級アルキル」、「複素環低級アルキルオキシ低級アルキル」、「低級アルキルカルボニルオキシ」、「ハロゲン低級アルキルカルボニルアミノ」、および「低級アルキルスルフィニル」の低級アルキル部分も上記「低級アルキル」と同様である。

10

「低級アルケニルオキシ」の低級アルケニル部分も上記「低級アルケニル」と同様である。

「ハロゲン低級アルキル」、「ハロゲン低級アルキルオキシ」、および「ハロゲン低級アルキルカルボニルアミノ」のハロゲン部分も上記「ハロゲン」と同様である。ここでそれぞれ「低級アルキル」、「低級アルキルオキシ」、および「低級アルキルカルボニルアミノ」のアルキル基上の任意の位置が、同一または異なる1または複数個のハロゲン原子で置換されていてもよい。

20

【0163】

「炭素環式基」または「炭素環」とは、炭素数3~20、好ましくは炭素数3~16、より好ましくは炭素数4~12の炭素環式基を意味し、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリールおよび非芳香族縮合炭素環式基等を包含する。

具体的に「シクロアルキル」とは炭素数3~16、好ましくは炭素数3~12、より好ましくは炭素数4~8の炭素環式基であり、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、シクロノニルおよびシクロデシル等を包含する。

30

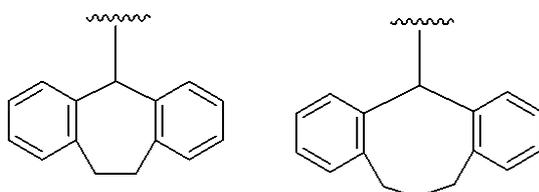
具体的に「シクロアルケニル」とは、上記シクロアルキルの環中の任意の位置に1以上の二重結合を有しているものを包含し、例えばシクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプチニル、シクロオクチニルおよびシクロヘキサジエニル等が挙げられる。

具体的に「アリール」とは、フェニル、ナフチル、アントリルおよびフェナントリル等を包含し、特にフェニルが好ましい。

具体的に「非芳香族縮合炭素環式基」とは、上記「シクロアルキル」、「シクロアルケニル」および「アリール」から選択される2個以上の環状基が縮合した基を包含し、例えばインダニル、インデニル、テトラヒドロナフチル、フルオレニル、アダマンチル、および以下に示される基

40

【化36】



【0164】

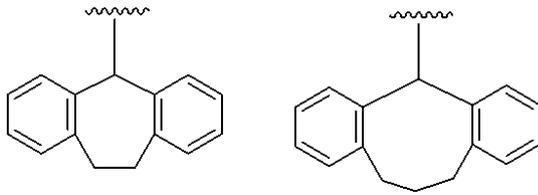
等が挙げられる。

「炭素環式基」または「炭素環」の好ましい態様としては、シクロアルキル、アリール

50

および非芳香族縮合炭素環式基が挙げられ、具体的には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、フェニル、ナフチル、および以下に示される基

【化37】



10

【0165】

等が挙げられる。

「炭素環低級アルキル」、「炭素環低級アルキルオキシ」、「炭素環オキシ低級アルキル」、「炭素環カルボニル」、「炭素環オキシ」、「炭素環オキシカルボニル」、および「炭素環低級アルキルオキシ低級アルキル」の炭素環部分も上記「炭素環式基」または「炭素環」と同様である。

【0166】

「複素環式基」または「複素環」としては、O、SおよびNから任意に選択される同一または異なるヘテロ原子を環内に1以上有するヘテロアリアル、非芳香族複素環式基、2環の縮合複素環式基、3環の縮合複素環式基等の複素環式基を包含する。

20

具体的に「ヘテロアリアル」とは、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアゾリル、トリアジニル、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、イソチアゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル等の5～6員の芳香族環式基が挙げられる。

具体的に「非芳香族複素環式基」とは、ジオキサニル、チラニル、オキシラニル、オキセタニル、オキサチオラニル、アゼチジニル、チアニル、チアゾリジニル、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリニル、モルホリノ、チオモルホリニル、チオモルホリノ、ジヒドロピリジル、テトラヒドロピリジル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロチアゾリル、テトラヒドロチアゾリル、テトラヒドロイソチアゾリル、ジヒドロオキサジニル、ヘキサヒドロアゼピニル、テトラヒドロジアゼピニル、テトラヒドロピリダジニル、ヘキサヒドロピリミジニル、ジオキサラニル等の4～8員の非芳香族複素環式基が挙げられる。

30

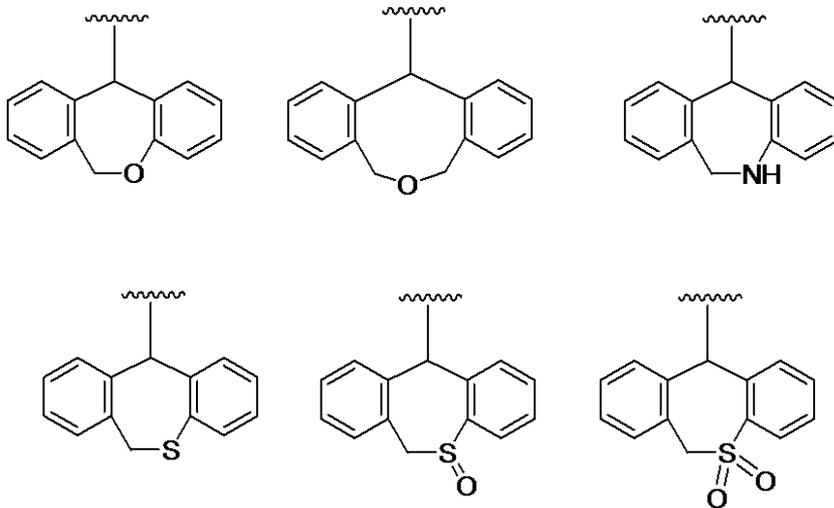
具体的に「2環の縮合複素環式基」とは、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、インドリジニル、インドリニル、イソインドリニル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、プリニル、プテリジニル、ベンゾピラニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンズオキサジアゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾフリル、イソベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンゾトリアゾリル、チエノピリジル、チエノピロリル、チエノピラゾリル、チエノピラジニル、フロピロリル、チエノチエニル、イミダゾピリジル、ピラゾロピリジル、チアゾロピリジル、ピラゾロピリミジニル、ピラゾロトリアニジル、ピリダゾロピリジル、トリアゾロピリジル、イミダゾチアゾリル、ピラジノピリダジニル、キナゾリニル、キノリル、イソキノリル、ナフチリジニル、ジヒドロチアゾロピリミジニル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル、ジヒドロベンゾフリル、ジヒドロベンズオキサジニル、ジヒドロベンズイミダゾリル、テトラヒドロベンゾチエニル、テトラヒドロベンゾフリル、ベンゾジオキサニル、ベンゾジオキソニル、クロマニル、クロメニル、オクタヒドロクロメニル、ジヒドロベンゾジオキシニル、ジヒドロベンゾオキセジニル、ジヒドロベンゾジオキセピニル、ジヒドロチエノジオキシニル等の4～8員の芳香族もしくは非芳香族複素環式基を少なくとも1つ含む環式基が挙げられる。

40

50

具体的に「3環の縮合複素環式基」とは、カルバゾリル、アクリジニル、キサンテニル、フェノチアジニル、フェノキサチイニル、フェノキサジニル、ジベンゾフリル、イミダゾキノリル、テトラヒドロカルバゾリル、および以下に示される基

【化38】



10

【0167】

等の4～8員の芳香族もしくは非芳香族複素環式基を少なくとも1つ含む環式基が挙げられる。

20

「複素環式基」の好ましい態様としては5～6員のヘテロアリール、または非芳香族複素環式基、3環の縮合複素環式基が挙げられる。

【0168】

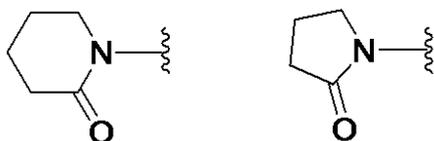
「複素環低級アルキル」、「複素環低級アルキルオキシ」、「炭素環オキシ低級アルキル」、「複素環カルボニル」、「複素環オキシ」、「複素環オキシカルボニル」、および「複素環低級アルキルオキシ低級アルキル」の複素環部分も上記「複素環式基」または「複素環」と同様である。

【0169】

「オキシ置換複素環式基」とは、以下のように、上記「複素環式基」がオキシで置換されているものを意味する。以下に示される基

30

【化39】



【0170】

が例示される。

【0171】

「直鎖もしくは分枝状の低級アルキレン」とは、2価の上記「低級アルキル」であり、例えば、メチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン、イソブチレン、ペンチレン、ヘプチレン、ジメチルメチレン、エチルメチルメチレン、1,2,-ジメチルエチレン等を含む。

40

【0172】

「低級アルキルオキシ」の例として、メトキシ、エトキシ、プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、tert-ブチルオキシ、イソブチルオキシ、sec-ブチルオキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等が挙げられる。好ましい態様としては、メトキシ、エトキシ、プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、tert-ブチルオキシが挙げられる。

「低級アルキルカルボニル」の例として、メチルカルボニル、エチルカルボニル、プロ

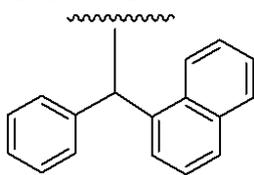
50

ピルカルボニル、イソプロピルカルボニル、*tert*-ブチルカルボニル、イソブチルカルボニル、*sec*-ブチルカルボニル、ペンチルカルボニル、イソペンチルカルボニル、ヘキシルカルボニル等が挙げられる。好ましい態様としては、メチルカルボニル、エチルカルボニル、プロピルカルボニルが挙げられる。

「低級アルキルオキシカルボニル」の例として、メチルオキシカルボニル、エチルオキシカルボニル、プロピルオキシカルボニル、イソプロピルオキシカルボニル、*tert*-ブチルオキシカルボニル、イソブチルオキシカルボニル、*sec*-ブチルオキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、イソペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル等が挙げられる。好ましい態様としては、メチルオキシカルボニル、エチルオキシカルボニル、プロピルオキシカルボニルが挙げられる。

「炭素環低級アルキル」とは、1または2以上の炭素環式基で置換されている低級アルキルを示し、「炭素環低級アルキル」の例として、ベンジル、フェネチル、フェニルプロピニル、ベンズヒドリル、トリチル、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、ナフチルメチル、以下に示される基

【化40】

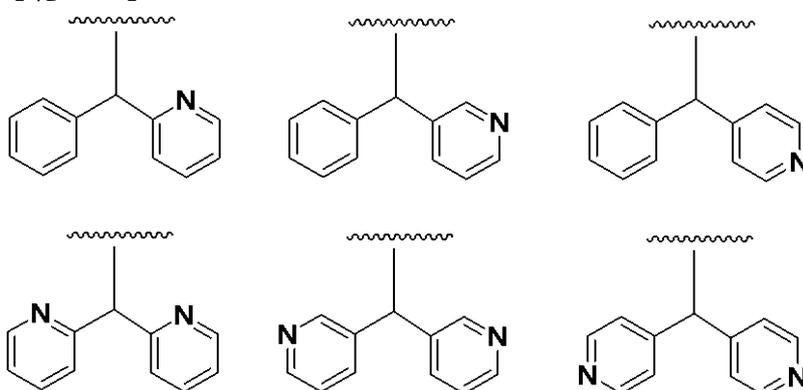


【0173】

等が挙げられる。好ましい態様としては、ベンジル、フェネチル、ベンズヒドリルが挙げられる。

「複素環低級アルキル」とは、1または2以上の複素環式基で置換されている低級アルキルを示し、アルキル部分は炭素環式基で置換されているものも含む。「複素環低級アルキル」の例として、ピリジルメチル、テトラヒドロピラニルメチル、フラニルメチル、モルホリニルエチル、イミダゾリルメチル、インドリルメチル、ベンゾチオフェニルメチル、オキサゾリルメチル、イソキサゾリルメチル、チアゾリルメチル、イソチアゾリルメチル、ピラゾリルメチル、イソピラゾリルメチル、ピロリジニルメチル、ベンズオキサゾリルメチル、ピペリジニルメチル、ピペラジニルメチル、以下に示される基

【化41】



【0174】

等が挙げられる。好ましい態様としては、ピリジルメチル、テトラヒドロピラニルメチル、フラニルメチル、モルホリニルエチルが挙げられる。

「炭素環オキシ低級アルキル」の例として、フェニルオキシメチル、フェニルオキシエチル、シクロプロピルオキシメチル、シクロプロピルオキシエチル、シクロブチルオキシメチル、シクロブチルオキシエチル、シクロヘキシルオキシメチル、シクロヘキシルオキシエチル等が挙げられる。好ましい態様としては、フェニルオキシメチル、フェニルオキシエチルが挙げられる。

「複素環オキシ低級アルキル」の例として、ピリジルオキシメチル、ピリジルオキシエチル、モルホリニルオキシメチル、モルホリニルオキシエチル、ベンズオキサゾリルオキシメチル等が挙げられる。好ましい態様としては、ピリジルオキシメチル、モルホリニルオキシメチル等が挙げられる。

「炭素環低級アルキルオキシ」とは、アルキル部分が1または2以上の炭素環式基で置換されている低級アルキルオキシを示し、「炭素環低級アルキルオキシ」の例として、フェニルメチルオキシ、フェニルエチルオキシ、シクロプロピルメチルオキシ、シクロブチルメチルオキシ、シクロペンチルメチルオキシ、シクロヘキシルメチルオキシ等が挙げられる。好ましい態様としては、フェニルメチルオキシ、シクロプロピルメチルオキシ等が挙げられる。

10

「複素環低級アルキルオキシ」とは、アルキル部分が1または2以上の複素環式基で置換されている低級アルキルオキシを示し、アルキル部分は炭素環式基で置換されているものも含む。「複素環低級アルキルオキシ」の例として、ピリジルメチルオキシ、ピリジルエチルオキシ、イミダゾリルメチルオキシ、イミダゾリルエチルオキシ、ベンズオキサゾリルメチルオキシ、ベンズオキサゾリルエチルオキシ等が挙げられる。

「低級アルキルオキシ低級アルキル」の例として、メトキシメチル、メトキシエチル、エトキシメチル、エトキシエチル、メトキシプロピル、メトキシブチル、エトキシプロピル、エトキシブチル、イソプロピルオキシメチル、tert-ブチルオキシメチル等が挙げられる。好ましい態様としては、メトキシメチル、メトキシエチル、エトキシメチル、エトキシエチルが挙げられる。

20

「低級アルキルオキシ低級アルキルオキシ」の例として、メトキシメトキシ、メトキシエトキシ、エトキシメトキシ、エトキシエトキシ、メトキシプロピルオキシ、メトキシブチルオキシ、エトキシプロピルオキシ、エトキシブチルオキシ、イソプロピルオキシメチルオキシ、tert-ブチルオキシメチルオキシ等が挙げられる。好ましい態様としては、メトキシメトキシ、メトキシエトキシ、エトキシメトキシ、エトキシエトキシが挙げられる。

「低級アルキルアミノ」の例として、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、イソプロピルアミノ、N,N-ジイソプロピルアミノ、N-メチル-N-エチルアミノ、N-イソプロピル-N-エチルアミノ等が挙げられる。好ましい態様としては、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノが挙げられる。

30

「低級アルキルカルボニルアミノ」の例として、メチルカルボニルアミノ、エチルカルボニルアミノ、プロピルカルボニルアミノ、イソプロピルカルボニルアミノ、tert-ブチルカルボニルアミノ、イソブチルカルボニルアミノ、sec-ブチルカルボニルアミノ等が挙げられる。好ましい態様としては、メチルカルボニルアミノ、エチルカルボニルアミノが挙げられる。

「低級アルキルアミノカルボニル」の例として、メチルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、エチルアミノカルボニル、ジエチルアミノカルボニル、イソプロピルアミノカルボニル、N,N-ジイソプロピルアミノカルボニル、N-メチル-N-エチルアミノカルボニル、N-イソプロピル-N-エチルアミノカルボニル等が挙げられる。好ましい態様としては、メチルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、エチルアミノカルボニル、ジエチルアミノカルボニルが挙げられる。

40

「低級アルキルスルホニル」の例として、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、tert-ブチルスルホニル、イソブチルスルホニル、sec-ブチルスルホニル等が挙げられる。好ましい態様としては、メチルスルホニル、エチルスルホニルが挙げられる。

「低級アルキルスルホニルアミノ」の例として、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ、プロピルスルホニルアミノ、イソプロピルスルホニルアミノ、tert-ブチルスルホニルアミノ、イソブチルスルホニルアミノ、sec-ブチルスルホニルアミノ等が挙げられる。好ましい態様としては、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノが挙げられる。

50

「低級アルケニルオキシ」の例として、エチレニルオキシ、1 - プロピレニルオキシ、2 - プロピレニルオキシ、1 - ブチレニルオキシ、2 - ブチレニルオキシ、3 - ブチレニルオキシ等が挙げられる。

「ハロゲン低級アルキル」の例として、モノフルオロメチル、モノフルオロエチル、モノフルオロプロピル、2, 2, 3, 3, 3 - ペンタフルオロプロピル、モノクロロメチル、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、2, 2, 2 - トリフルオロエチル、2, 2, 2 - トリクロロエチル、1, 2 - ジブromoエチル、1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル等が挙げられる。好ましい態様としては、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イルが挙げられる。

「ハロゲン低級アルキルオキシ」の例として、モノフルオロメトキシ、モノフルオロエトキシ、トリフルオロメトキシ、トリクロロメトキシ、トリフルオロエトキシ、トリクロロエトキシ等が挙げられる。好ましい態様としては、トリフルオロメトキシ、トリクロロメトキシが挙げられる。

「低級アルキルチオ」の例として、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ等が挙げられる。

「ヒドロキシ低級アルキル」の例として、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル等が挙げられる。

「炭素環低級アルキルオキシ低級アルキル」の例として、ベンジルオキシメチル、ベンジルオキシエチル、ベンズヒドリルオキシメチル等が挙げられる。

「複素環低級アルキルオキシ低級アルキル」の例として、ピリジルメチルオキシメチル、ピリジルメチルオキシエチル等が挙げられる。

「低級アルキルカルボニルオキシ」の例として、メチルカルボニルオキシ、エチルカルボニルオキシ等が挙げられる。

「ハロゲン低級アルキルカルボニルアミノ」の例として、トリフルオロメチルカルボニルアミノ、2, 2, 3, 3, 3 - ペンタフルオロプロピルカルボニルアミノ等が挙げられる。

「低級アルキルスルフィニル」の例として、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル等が挙げられる。

【0175】

「炭素環カルボニル」の例として、フェニルカルボニル、ナフチルカルボニル、シクロプロピルカルボニル、シクロブチルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル等が挙げられる。

「炭素環オキシ」の例として、フェニルオキシ、ナフチルオキシ、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ等が挙げられる。

「炭素環オキシカルボニル」の例として、フェニルオキシカルボニル、ナフチルオキシカルボニル、シクロプロピルオキシカルボニル、シクロブチルオキシカルボニル、シクロペンチルオキシカルボニル、シクロヘキシルオキシカルボニル等が挙げられる。

「複素環カルボニル」の例として、ピリジルカルボニル、ベンズオキサゾリルカルボニル、モルホリニルカルボニル、テトラヒドロピラニルカルボニル等が挙げられる。

「複素環オキシ」の例として、ピリジルオキシ、ベンズオキサゾリルオキシ、モルホリニルオキシ、テトラヒドロピラニルオキシ等が挙げられる。

「複素環オキシカルボニル」の例として、ピリジルオキシカルボニル、ベンズオキサゾリルオキシカルボニル、モルホリニルオキシカルボニル、テトラヒドロピラニルオキシカルボニル等が挙げられる。

【0176】

項目1' および項目1における、

「 $R^X 1$ および $R^X 2$ 、 $R^X 9$ および $R^X 10$ 、 $R^X 17$ および $R^X 18$ ならびに $R^X 20$ および $R^X 21$ は、隣接する原子と一緒になって複素環を形成していてもよく」、

「 $R^Y 7$ および $R^Y 8$ 、ならびに $R^Y 9$ および $R^Y 10$ は、隣接する原子と一緒になって

10

20

30

40

50

複素環を形成していてもよく、

「 R^{Z7} および R^{Z8} 、ならびに R^{Z9} および R^{Z10} は、隣接する原子と一緒になって複素環を形成していてもよく」、および

「 R^{V5} および R^{V6} は、隣接する原子と一緒になって複素環を形成していてもよく」ならびに、

および項目 13' および項目 13 における、

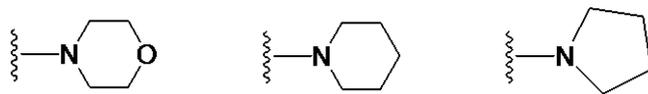
「 R^{A1} および R^{A2} 、 R^{A15} および R^{A16} 、ならびに R^{A19} および R^{A20} は、隣接する原子と一緒になって複素環を形成していてもよく」、

「 R^{B7} および R^{B8} 、ならびに R^{B9} および R^{B10} は、隣接する原子と一緒になって複素環を形成していてもよく」、

「 R^{C7} および R^{C8} 、ならびに R^{C9} および R^{C10} は、隣接する原子と一緒になって複素環を形成していてもよく」、および

「 R^{D5} および R^{D6} は、隣接する原子と一緒になって複素環を形成していてもよく」とは、N原子を有する複素環を意味し、例えば、以下に示す基

【化 4 2】



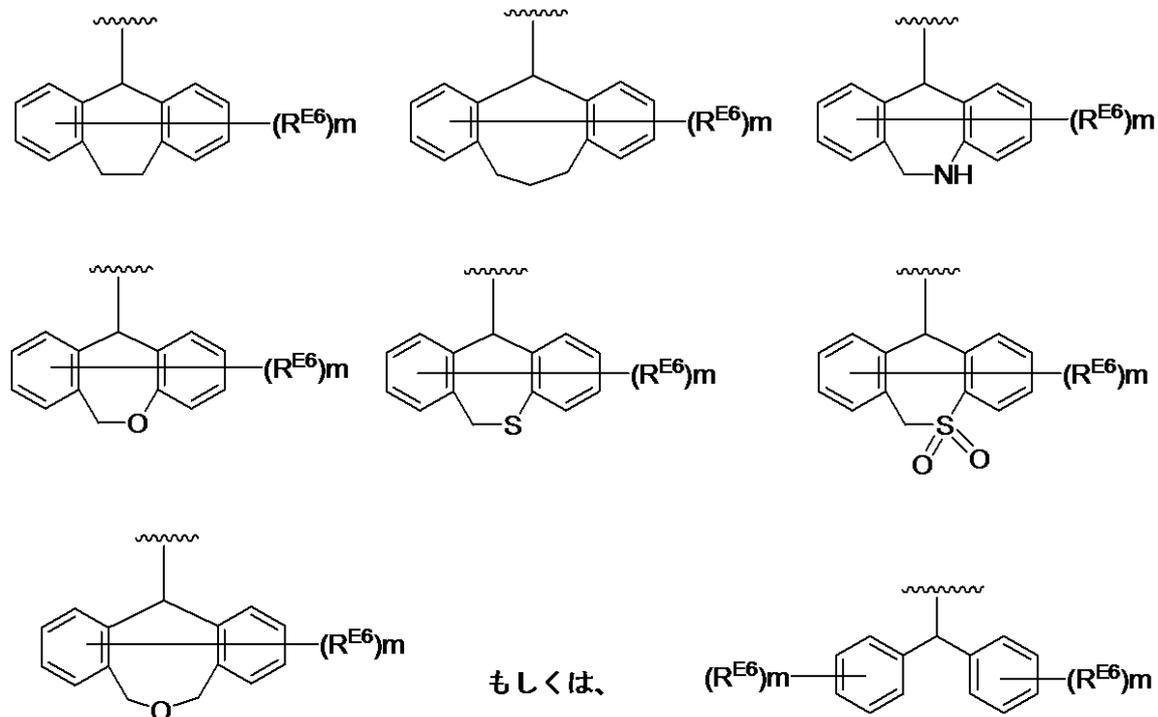
【0177】

等を包含する。

【0178】

本明細書中、以下に示される式

【化 4 3】



【0179】

における $(R^{E6})_m$ は、環上の化学的に置換基を有しうる任意の炭素原子または窒素原子上に、 m 個の同一または異なっていてもよい R^{E6} で置換されていることを意味する。

例えば、以下の式

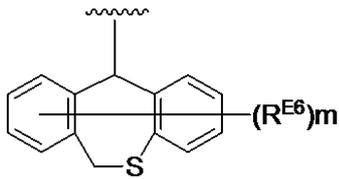
10

20

30

40

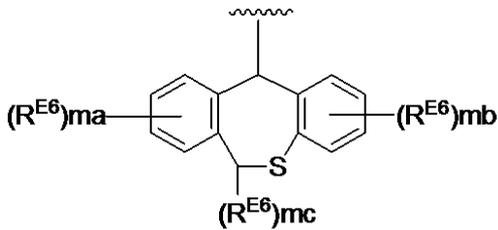
【化44】



【0180】

において、以下に示される置換基

【化45】



10

【0181】

(式中、 $ma + mb + mc = m$ であり、 R^{E6} は上記と同意義である)

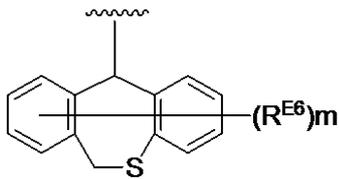
に示されるように、置換基 R^{E6} が2個のベンゼン環上および硫黄原子を含有する7員環が有するいずれの水素原子が、 R^{E6} で置き換わってもよいことを意味し、それぞれの R^{E6} は、同一でも異なっていても良い。

20

ma は0~3の整数が好ましく、 mb は0~3の整数が好ましく、および mc は0もしくは1の整数が好ましい。 ma は0もしくは1の整数がより好ましく、 mb は0もしくは1の整数がより好ましく、および mc は0がより好ましい。

例えば、以下の式

【化46】

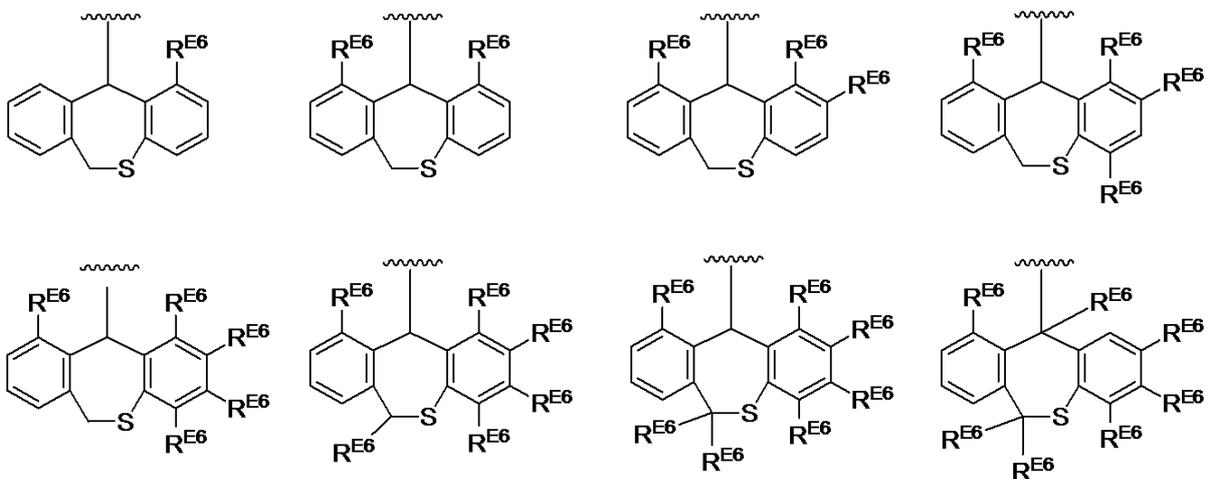


30

【0182】

において、以下に示される置換基

【化47】



40

【0183】

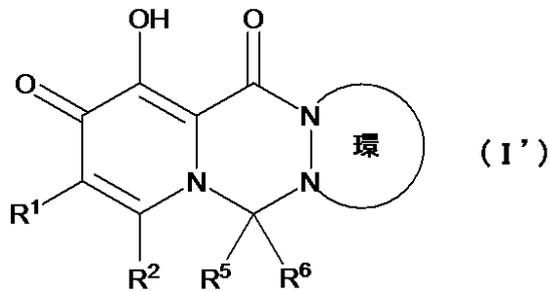
(式中、 R^{E6} 、 m は、項目13'と同意義である) 等を包含する。

50

【0184】

項目1' および項目1の式(I)における、「A¹がCR⁵R⁶、A²がNR⁷の場合、R³とR⁷は隣接する原子と一緒になって置換基群Bで置換されていてもよい複素環を形成していてもよく」とは、以下に示す式(I'):

【化48】



10

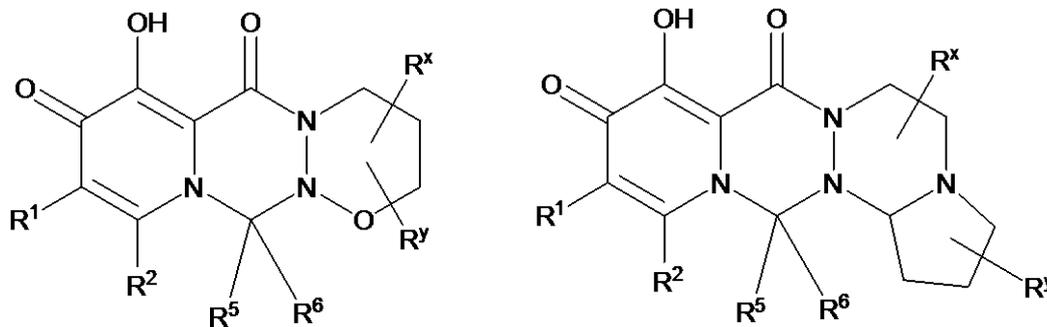
【0185】

(式中、R¹、R²、R⁵、およびR⁶は項目1' および項目1と同意義である。)を表わし、環の部分に1または2以上の置換基群Bから選択される同一または異なる置換基で任意の位置で置換されていてもよいことを示す。該複素環は、好ましくは5~7員環である。また、「該複素環は縮合環を形成していてもよく」とは、式(I')における環がさらに縮環していてもよいことを示し、置換基群Bは、上記式(I')における環または縮環している環のいずれにも結合していてもよいことを示す。

20

式(I')の例として、以下の式に示す化合物

【化49】



30

【0186】

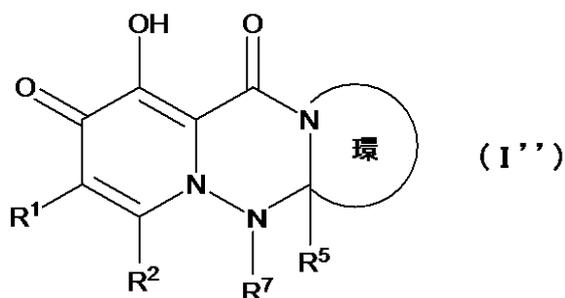
(式中、R^x、およびR^yは、置換基群Bから選択される置換基であり、R¹、R²、R⁵、R⁶は項目1' および項目1と同意義である。)等が挙げられる。

【0187】

項目1' および項目1の式(I)における、「A¹がNR⁷、A²がCR⁵R⁶の場合、R³とR⁶は隣接する原子と一緒になって置換基群Bで置換されていてもよい複素環を形成していてもよく」の「複素環を形成している場合」とは、以下に示す式(I''):

:

【化50】



40

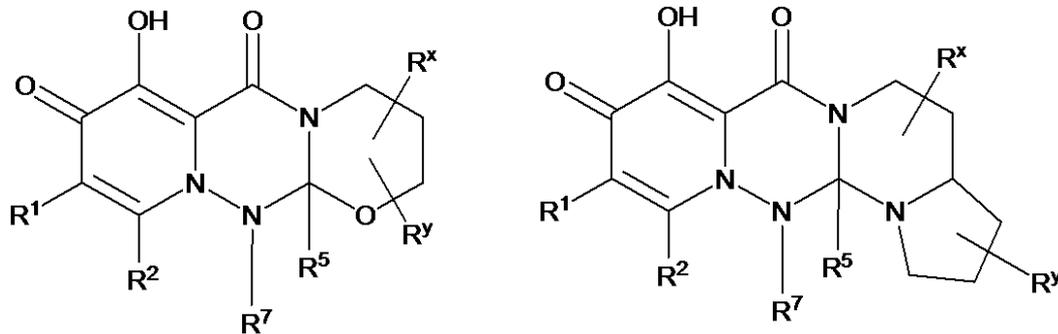
【0188】

(式中、R¹、R²、R⁵、およびR⁶は項目1' および項目1と同意義である。)を

50

表わし、環の部分 A^1 または A^2 以上の置換基群 B から選択される同一または異なる置換基で任意の位置で置換されていてもよいことを示す。該複素環は、好ましくは5～7員環である。また、「該複素環は縮合環を形成してもよく」とは、式(I')における環がさらに縮環していてもよいことを示し、1または2以上の置換基群 B は、上記式(I')における環または縮環している環のいずれにも結合していてもよいことを示す。式(I')の例として、以下の式に示す化合物

【化51】



10

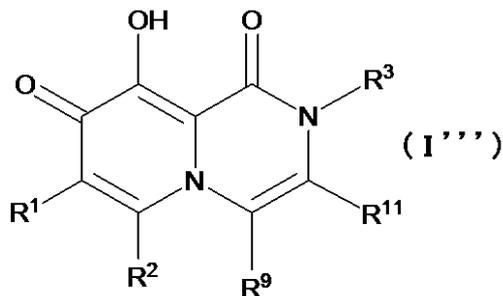
【0189】

(式中、 R^x 、および R^y は、置換基群 B から選択される置換基であり、 R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^7 は項目1' および項目1と同意義である。)等が挙げられる。

【0190】

項目1' および項目1の式(I)における、「 A^1 が C^8R^9 、 A^2 が $\text{C}^{10}\text{R}^{11}$ の場合、 R^8 および R^{10} は、隣接する原子と一緒にになって結合を形成していてもよく」の「結合を形成している場合」とは、以下に示す式(I''):

【化52】



30

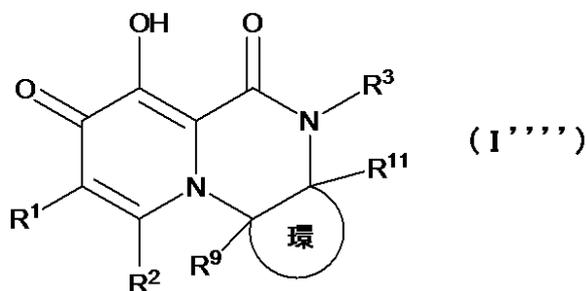
【0191】

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^9 、および R^{11} は項目1' および項目1と同意義である。)を表わす。

【0192】

また、「 R^8 および R^{10} は、隣接する原子と一緒にになって置換基群 B で置換されていてもよい炭素環もしくは複素環を形成していてもよく」の「結合を形成している場合」とは、以下に示す式(I'''):

【化53】



40

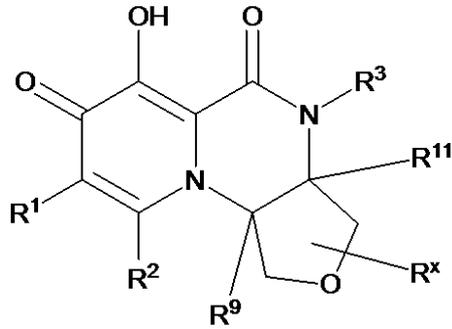
【0193】

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^9 、および R^{11} は項目1' および項目1と同意義であ

50

る。)を表わし、環の部分が1または2以上の置換基群Bから選択される同一または異なる置換基で任意の位置で置換されていてもよいことを示す。該炭素環もしくは複素環は、好ましくは5～7員環である。式(I''')の例として、以下の式に示す化合物

【化54】



10

【0194】

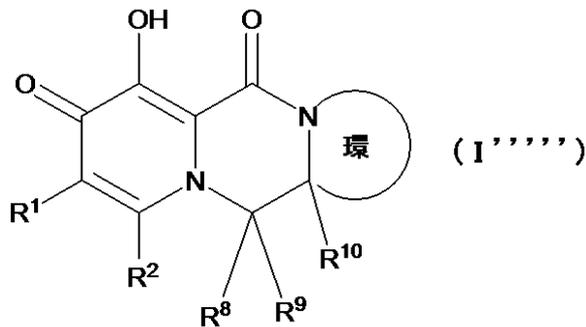
(式中、 R^x 、および R^y は、置換基群Bから選択される置換基であり、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^9 、 R^{11} は項目1'および項目1と同意義である。)等が挙げられる。

【0195】

さらに、「 R^3 および R^{11} は、隣接する原子と一緒になって置換基群Bで置換されていてもよい複素環を形成していてもよく、該複素環は縮合環を形成していてもよい」とは、以下に示す式(I'''''):

20

【化55】

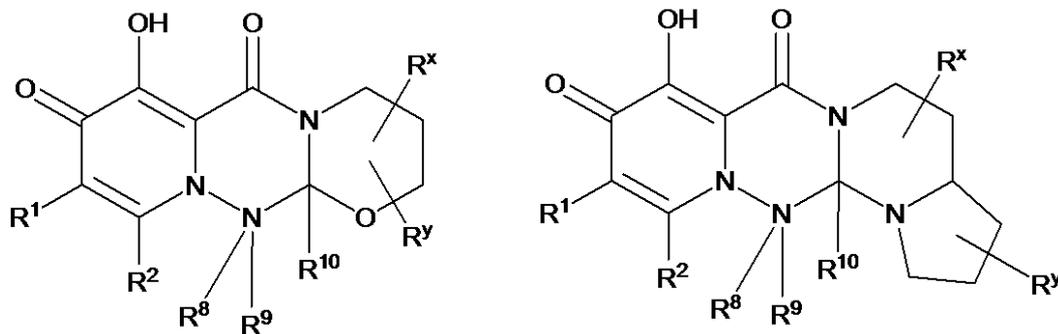


30

【0196】

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^8 、 R^9 、および R^{10} は項目1'および項目1と同意義である。)を表わし、環の部分がさらに縮合環を形成していてもよく、置換基群Bから選択される同一または異なる置換基が、上記式(I''''')における環または縮環している環のいずれにも任意の位置で結合していてもよいことを示す。該複素環は、好ましくは5～7員環である。式(I''''')の例として、以下の式に示す化合物

【化56】



40

【0197】

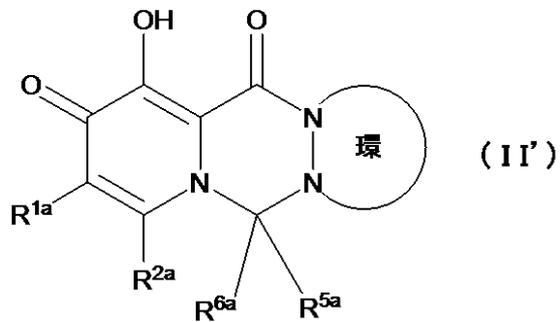
(式中、 R^x 、および R^y は、置換基群Bから選択される置換基であり、 R^1 、 R^2 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} は項目1'および項目1と同意義である。)等が挙げられる。

【0198】

50

項目13の式(II)における、
「B¹がCR^{5a}R^{6a}、およびB²がNR^{7a}の場合、R^{3a}とR^{7a}は隣接する原子と一緒になって置換基群Dで置換されていてもよい複素環を形成していてもよく」の「複素環を形成している場合」とは、以下に示す式(II'):

【化57】



10

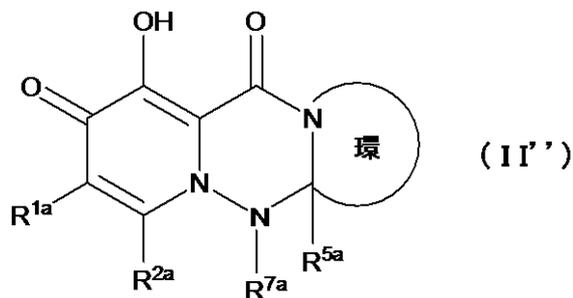
【0199】

(式中、R^{1a}、R^{2a}、R^{5a}、およびR^{6a}は項目13' および項目13と同意義である。)を表す。

「B¹がNR^{7a}、およびB²がCR^{5a}R^{6a}の場合、R^{3a}とR^{6a}は隣接する原子と一緒になって置換基群Dで置換されていてもよい複素環を形成していてもよく」の「複素環を形成している場合」とは、以下に示す式(II''):

20

【化58】



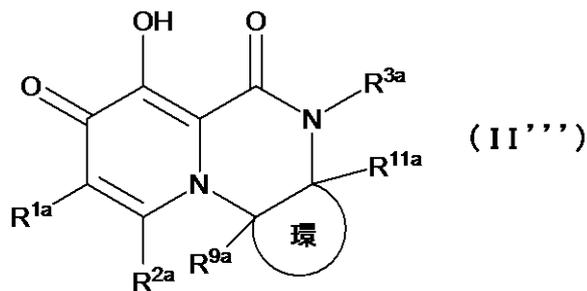
【0200】

(式中、R^{1a}、R^{2a}、R^{5a}、およびR^{7a}は項目13' および項目13と同意義である。)を表す。該複素環は、好ましくは5~7員環である。

「B¹がCR^{8a}R^{9a}、B²がCR^{10a}R^{11a}の場合、R^{3a}およびR^{10a}は、隣接する原子と一緒になって置換基群Dで置換されていてもよい炭素環もしくは複素環を形成していてもよく」の「複素環を形成している場合」とは、以下に示す式(II'''):

30

【化59】



40

【0201】

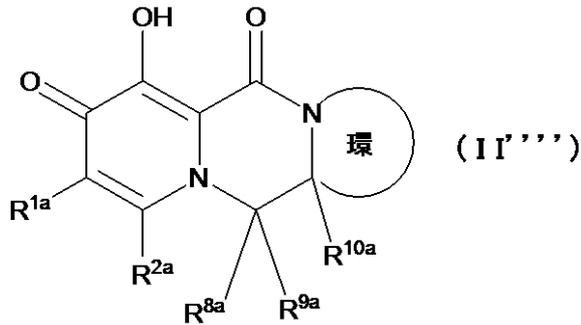
(式中、R^{1a}、R^{2a}、R^{3a}、R^{9a}、およびR^{11a}は項目13' および項目13と同意義である。)を表す。該炭素環もしくは複素環は、好ましくは5~7員環である。

「B¹がCR^{8a}R^{9a}、B²がCR^{10a}R^{11a}の場合、R^{3a}およびR^{11a}は

50

、隣接する原子と一緒に置換基群 D で置換されていてもよい複素環を形成していてもよく」の「複素環を形成している場合」とは、以下に示す式 (I I ' ' ' ') :

【化 6 0】



10

【 0 2 0 2】

(式中、 R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{8a} 、 R^{9a} 、および R^{10a} は項目 13' および項目 13 と同意義である。) を表わす。該複素環は、好ましくは 5 ~ 7 員環である。

【 0 2 0 3】

「溶媒和物」とは、例えば有機溶媒との溶媒和物、水和物等を包含する。水和物を形成する時は、任意の数の水分子と配位していてもよい。

本発明の化合物は製薬上許容される塩を包含する。例えば、アルカリ金属 (リチウム、ナトリウム又はカリウム等)、アルカリ土類金属 (マグネシウム又はカルシウム等)、アンモニウム、有機塩基及びアミノ酸との塩、又は無機酸 (塩酸、硫酸、硝酸、臭化水素酸、リン酸又はヨウ化水素酸等)、及び有機酸 (酢酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸、乳酸、酒石酸、シュウ酸、マレイン酸、フマル酸、マンデル酸、グルタル酸、リンゴ酸、安息香酸、フタル酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸又はエタンスルホン酸等) との塩が挙げられる。これらの塩は、通常行われる方法によって形成させることができる。

20

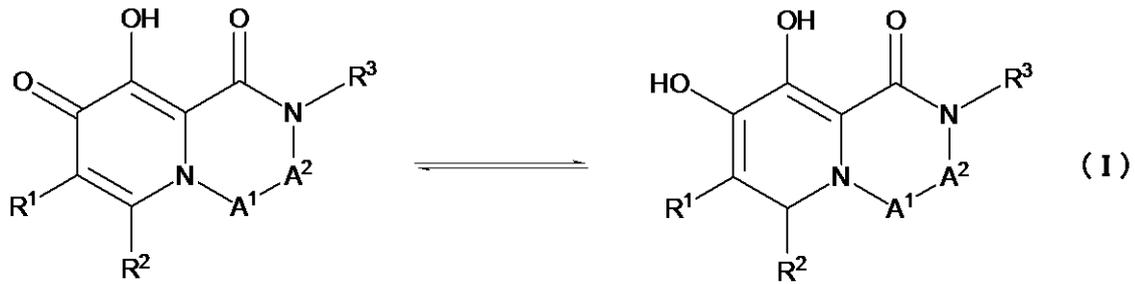
また、本発明の化合物は特定の異性体に限定するものではなく、全ての可能な異性体 (ケト-エノール異性体、イミン-エナミン異性体、ジアステレオ異性体、光学異性体及び回転異性体等) やラセミ体を含むものである。

【 0 2 0 4】

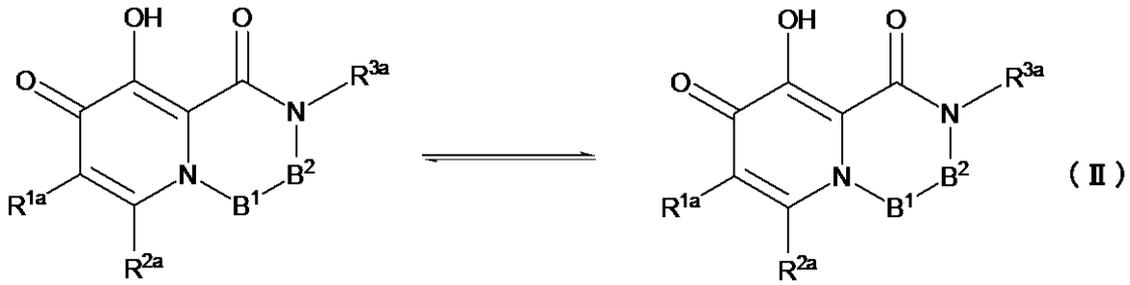
本発明における式 (I) および式 (I I) は、特定の異性体に限定するものではなく、全ての可能な異性体やラセミ体を含むものである。例えば、下記の通り、互変異性体や立体異性体を含有する。

30

【化61】

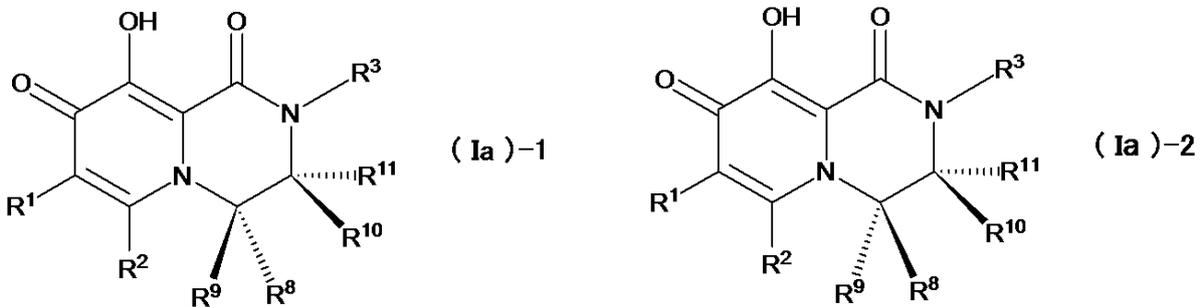


10

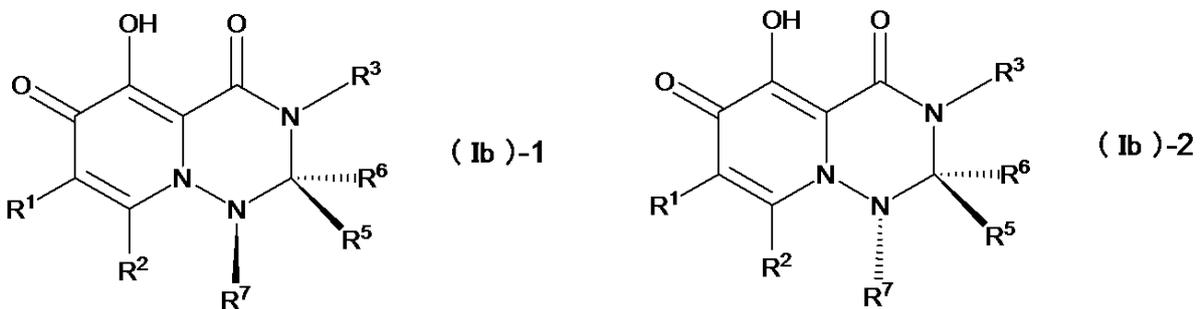


【0205】

【化62】



30



【0206】

また、本発明における式 (I) および式 (II) は、式 (I) および (II) の化合物の一つ以上の水素原子、炭素原子または他の原子は、それぞれ水素原子、炭素原子または他の原子の同位体で置換され得る。

また、式 (I) および (II) の化合物は、式 (I) および (II) の化合物のすべての放射性標識体を包含する。式 (I) および (II) の化合物のそのような「放射性標識化」、「放射性標識体」などは、それぞれが本発明に包含され、代謝薬物動態研究ならびに結合アッセイにおける研究および/または診断ツールとして有用である。

本発明の式 (I) および (II) の化合物に組み込まれ得る同位体の例としては、それぞれ ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、および ^{36}Cl のように、水素原子、炭素原子、窒素原子、酸素原子、リン原子

40

50

、硫黄原子、フッ素原子、および塩素原子が包含される。

本発明の式 (I) および (II) の化合物に組み込まれ得る同位体の特に好ましい例は、²H (即ち、重水素原子) であり、本明細書の実施例で示される方法、あるいは当該技術分野で周知の方法で調製できる。なお、本明細書の実施例では重水素原子を「D」と表記している。本発明の式 (I) および (II) の水素原子が重水素原子に変換された化合物は、未変換体に比べてバイオアベイラビリティや、代謝安定性、薬効、毒性面で優れる場合があり、医薬として有用な化合物となりうる。

【0207】

「工程Bおよび工程Cを連続して行なう」とは、工程Bの反応を行った後、工程Bで生成した生成物の単離操作やカラムクロマト精製などを行わずに、工程Cを実施することをいう。工程Bを行なう反応容器と、工程Cを行なう反応容器は同一であっても異なってもよい。

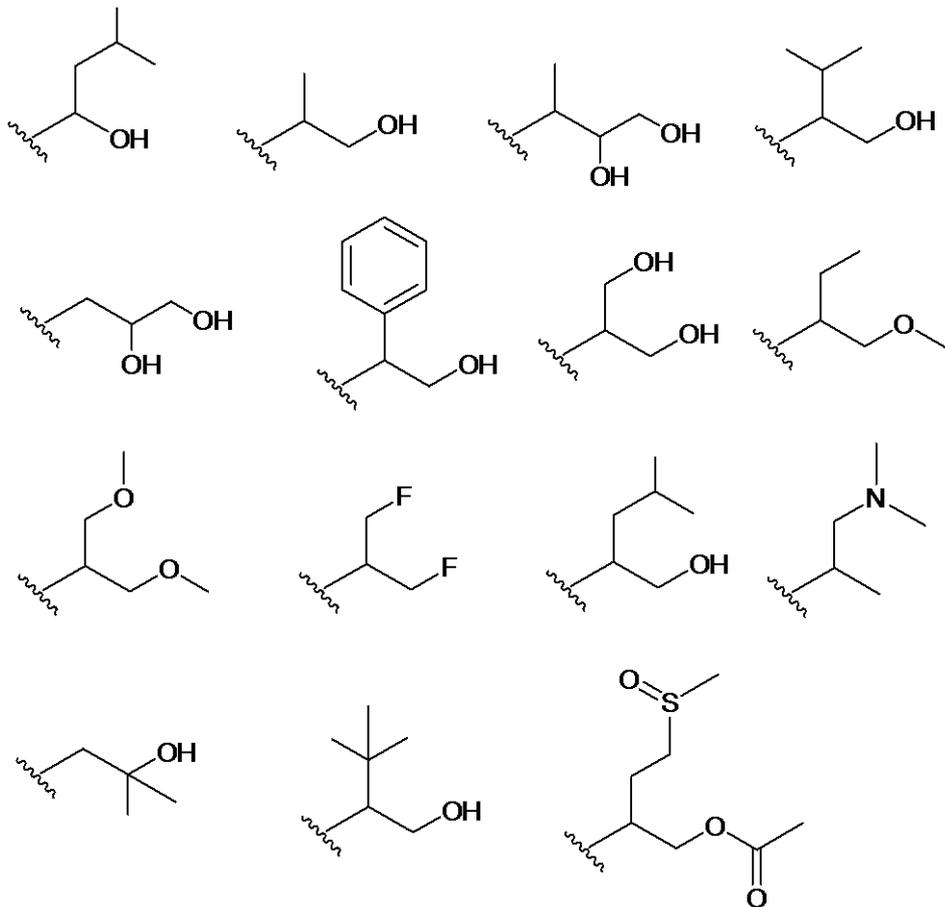
10

【0208】

「置換基群Aで置換されていてもよい低級アルキル」、および「置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキル」、の例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、sec-ブチル、ペンタン-2-イル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、カルボキシメチル、カルボキシエチル、カルボキシプロピル、エトキシカルボニルプロピル、シアノメチル、シアノエチル、フルオロメチル、フルオロエチル、フルオロプロピル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、エチルオキシカルボニルエチル、メトキシメチル、ジメトキシメチル、メトキシエチル、メトキシプロピル、エトキシエチル、1-メチル-1-メトキシメチル、プロピルオキシメチル、アミノプロピル、ジメチルアミノメチル、アミノメチル、アミノエチル、ジメチルアミノエチル、ジエチルアミノメチル、ジエチルアミノエチル、ジメチルアミノプロピル、シクロプロピルメチルオキシメチル、メチルスルホニルアミノメチル、メチルアミノカルボニルエチル、1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル、1,1-ジフルオロエチル、1,1,1-トリフルオロエチル、1,1,1-トリフルオロプロピル、トリフルオロメチルオキシエチル、トリフルオロメチルカルボニルアミノメチル、メチルスルホニルエチル、メチルカルボニルオキシエチル、ならびに以下に示される基

20

【化 6 3】



10

20

【0209】

等が挙げられる。

「置換基群 A で置換されていてもよい低級アルケニル」、および「置換基群 C で置換されていてもよい低級アルケニル」の例としては、エチレニル、3 - メチルブテン - 2 - イル、カルボキシエチレニル、ヒドロキシエチレニル、ジフルオロエチレニル、1 - プロペン - 2 - イル等が挙げられる。

30

「置換基群 A で置換されていてもよい低級アルキニル」、および「置換基群 C で置換されていてもよい低級アルキニル」の例としては、1 - プロピニル、1 - ブチニル、3, 3, 3 - トリフルオロメチルプロピニル、3 - ヒドロキシ - プロピニル等が挙げられる。

「置換基群 A で置換されていてもよい低級アルキルオキシ」、および「置換基群 C で置換されていてもよい低級アルキルオキシ」の例としては、メチルオキシ、エチルオキシ、トリフルオロメチルオキシ、トリクロロメチルオキシ、ヒドロキシメチルオキシ、ヒドロキシエチルオキシ、カルボキシメチルオキシ、カルボキシエチルオキシ等が挙げられる。

「置換基群 A で置換されていてもよい低級アルケニルオキシ」、および「置換基群 C で置換されていてもよい低級アルケニルオキシ」の例としては、3 - フルオロ 1 - プロペニルオキシ、エチレニル、カルボキシエチレニル、ヒドロキシエチレニルオキシ、ジフルオロエチレニルオキシ等が挙げられる。

40

「置換基群 A で置換されていてもよい低級アルキルカルボニル」、および「置換基群 C で置換されていてもよい低級アルキルカルボニル」の例としては、メチルカルボニル、エチルカルボニル、プロピルカルボニル、イソプロピルカルボニル、ヒドロキシメチルカルボニル、ヒドロキシエチルカルボニル、トリフルオロメチルカルボニル、2, 2, 2 - トリフルオロメチルカルボニル、カルボキシメチルカルボニル等が挙げられる。

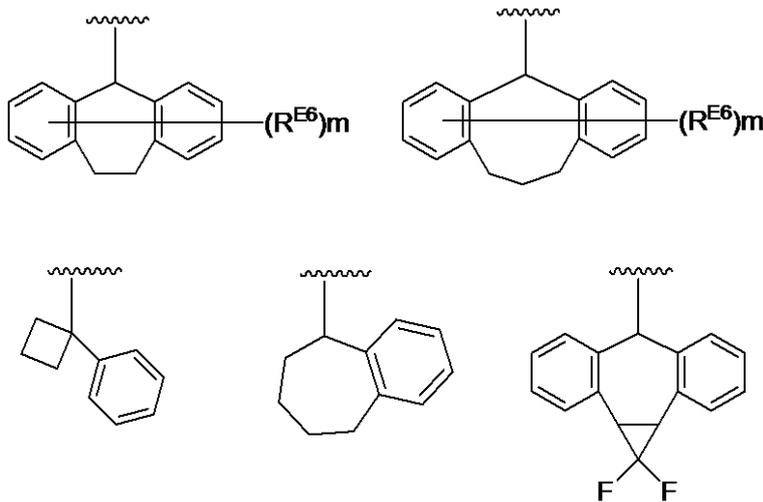
「置換基群 A で置換されていてもよい低級アルキルオキシカルボニル」、および「置換基群 C で置換されていてもよい低級アルキルオキシカルボニル」の例としては、メチルオキシカルボニル、エチルオキシカルボニル、トリフルオロメチルオキシカルボニル、トリ

50

クロロメチルオキシカルボニル、ヒドロキシメチルオキシカルボニル、ヒドロキシエチルオキシカルボニル、カルボキシメチルオキシカルボニル等が挙げられる。

「置換基群 A で置換されていてもよい炭素環式基」、および「置換基群 C で置換されていてもよい炭素環式基」の例としては、フェニル、ナフチル、アントラセニル、フェナントラセニル、アダマンチル、1 - ヒドロキシアダマンチル、2 - ヒドロキシアダマンチル、3 - メチルフェニル、4 - メチルフェニル、3 - メトキシフェニル、4 - メトキシフェニル、3 - ヒドロキシフェニル、4 - ヒドロキシフェニル、4 - クロロフェニル、4 - フルオロフェニル、2 - シアノフェニル、3 - シアノフェニル、4 - シアノフェニル、フルオロシクロプロピル、ジフルオロシクロブタニル、ジフルオロシクロヘキシル、ならびに以下に示される基

【化 6 4】



【0210】

(式中、 R^{E6} は置換基群 A または置換基群 C から選ばれる基を表わし、 m 個の R^{E6} は同一でも異なってもよい。) 等が挙げられる。

【0211】

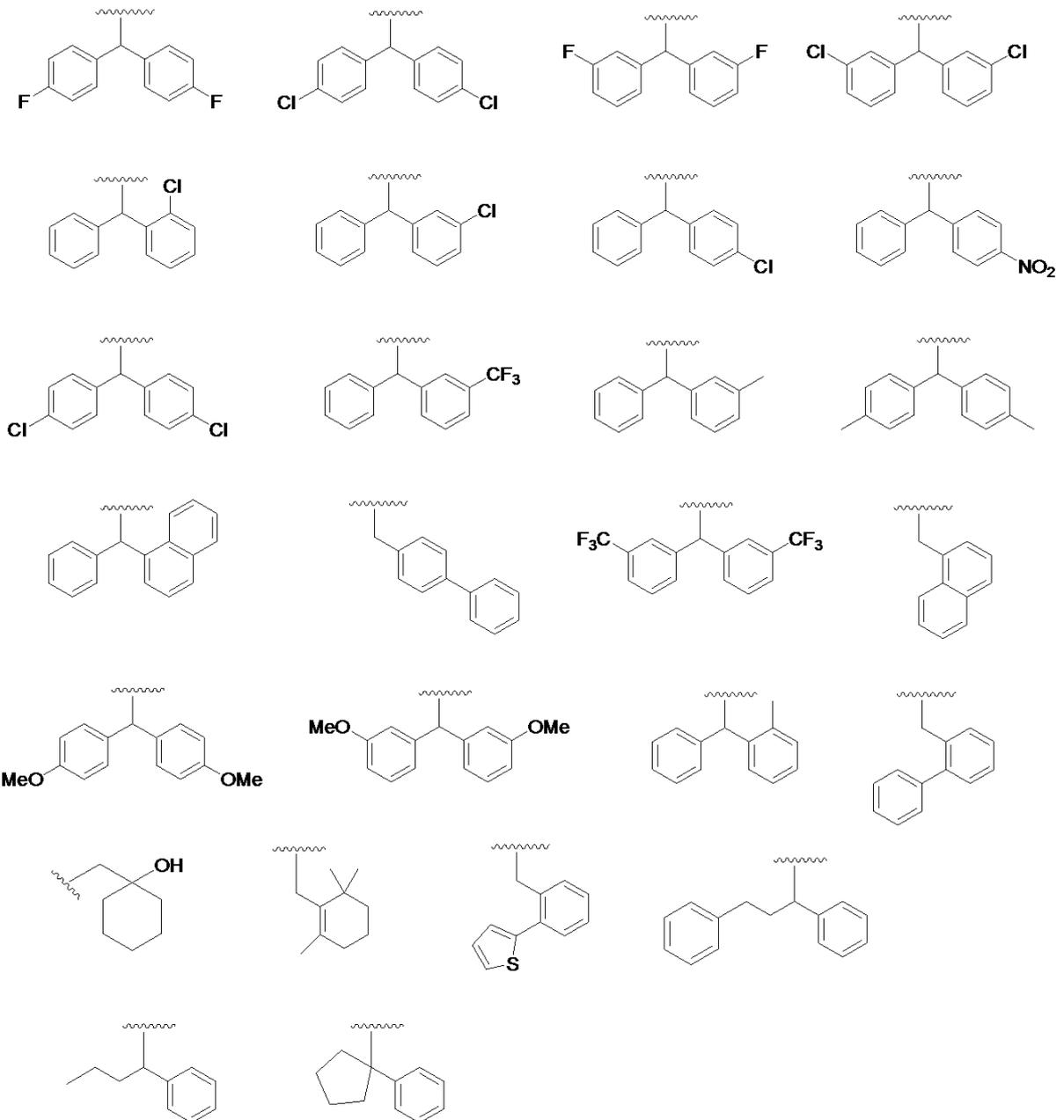
「置換基群 A で置換されていてもよい炭素環低級アルキル」、および「置換基群 C で置換されていてもよい炭素環低級アルキル」の例としては、シクロプロピルメチル、4 - ヒドロキシベンジル、シクロペンチルメチル、ベンジル、2 - アミノベンジル、2 - シアノベンジル、2 - フルオロベンジル、4 - フルオロベンジル、2 - トリフルオロメチルベンジル、1, 3, 5 - トリフルオロベンジル、3, 4, 5 - トリフルオロベンジル、4 - メトキシベンジル、2, 4 - ジフルオロベンジル、2 - フルオロ - 3 - クロロベンジル、ベンズヒドリル、4 - フェニルベンジル、フェネチル、フェニルプロピル、4 - メチルカルボニルアミノベンジル、3, 4 - ジクロロベンジル、4 - クロロ - 2 - フルオロベンジル、3, 5 - ジヒドロキシベンジル、ならびに以下に示す基

10

20

30

【化 6 5】



【 0 2 1 2 】

等が挙げられる。

【 0 2 1 3 】

「置換基群 A で置換されていてもよい炭素環オキシ低級アルキル」、および「置換基群 C で置換されていてもよい炭素環オキシ低級アルキル」の例としては、4 - ヒドロキシフェニルオキシメチル、4 - ヒドロキシフェニルオキシエチル、シクロプロピルオキシメチル、シクロペンチルオキシメチル、4 - フルオロフェニルオキシメチル、4 - フルオロフェニルオキシエチル、4 - トリフルオロメチルフェニルオキシメチル、4 - トリフルオロメチルフェニルオキシエチル、4 - メトキシフェニルオキシメチル、4 - メトキシフェニルオキシエチル等が挙げられる。

「置換基群 A で置換されていてもよい炭素環カルボニル」、および「置換基群 C で置換されていてもよい炭素環カルボニル」の例としては、フェニルカルボニル、4 - フルオロフェニルカルボニル、4 - トリフルオロメチルフェニルカルボニル、4 - メトキシフェニルカルボニル、シクロプロピルカルボニル等が挙げられる。

「置換基群 A で置換されていてもよい炭素環オキシ」、および「置換基群 C で置換されていてもよい炭素環オキシ」の例としては、フェニルオキシ、シクロプロピルオキシ、シク

10

20

30

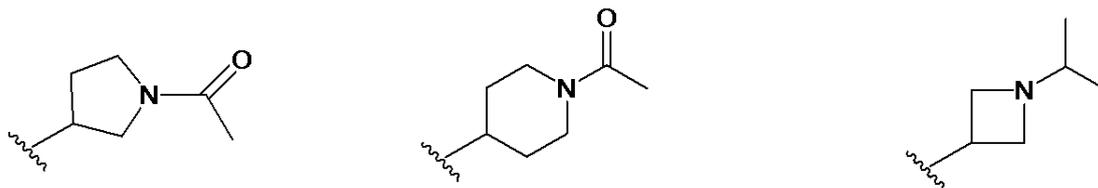
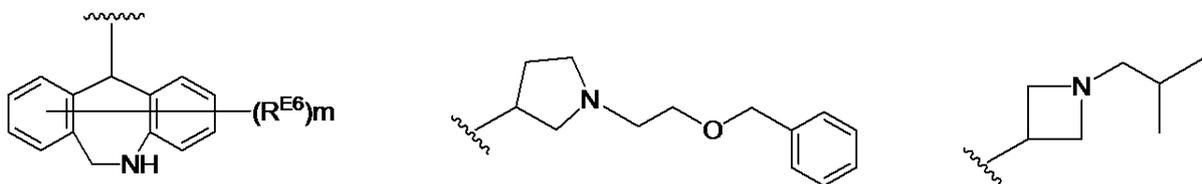
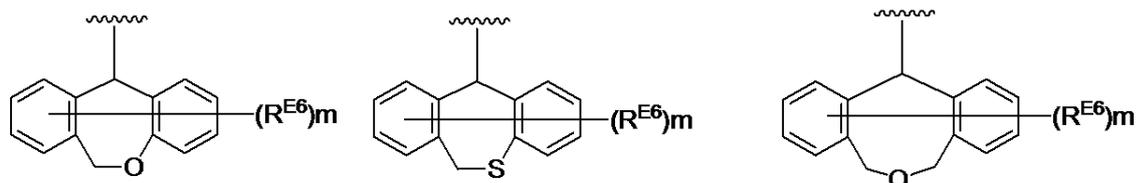
40

50

ロペンチルオキシ、4-フルオロフェニルオキシ、4-トリフルオロメチルフェニルオキシ、4-メトキシフェニルオキシ等が挙げられる。

「置換基群Aで置換されていてもよい炭素環オキシカルボニル」、および「置換基群Cで置換されていてもよい炭素環オキシカルボニル」の例としては、フェニルオキシカルボニル、シクロプロピルオキシカルボニル、シクロペンチルオキシカルボニル、4-フルオロフェニルオキシカルボニル、4-トリフルオロメチルフェニルオキシカルボニル、4-メトキシフェニルオキシカルボニル等が挙げられる。

「置換基群Aで置換されていてもよい複素環式基」、および「置換基群Cで置換されていてもよい複素環式基」の例としては、ピリミジニル、ピリジル、ベンズオキサゾリル、モルホリニル、テトラヒドロピラニル、フリル、チオフェニル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、メチルピロリジニル、イソプロピルピロリジニル、メチルスルホニルピロリジニル、ヒドロキシエチルピロリジニル、メチルピペリジニル、メチルピペラジニル、テトラヒドロフリル、ならびに以下に示す基



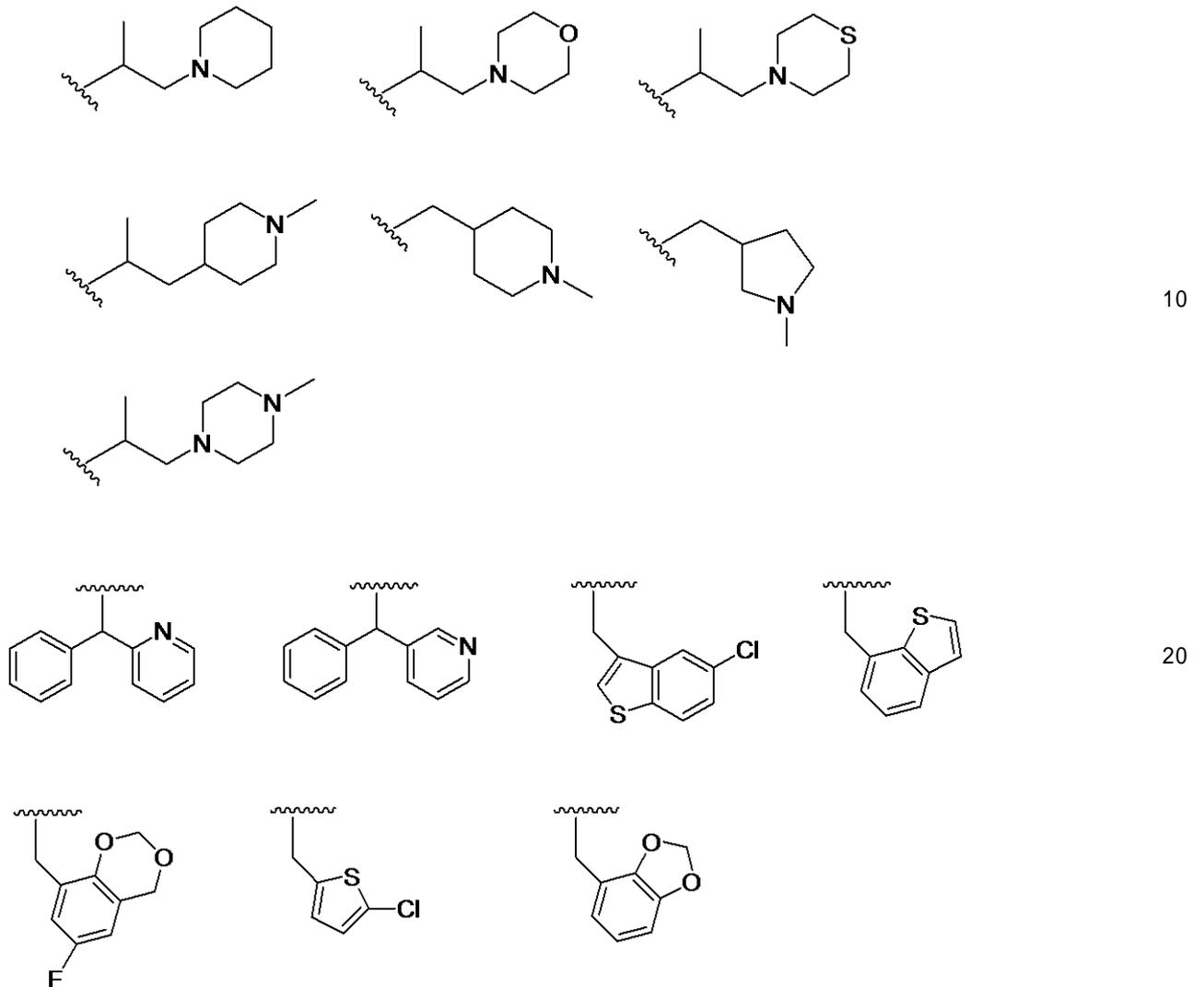
【0214】

(式中、 R^{E6} は置換基群Aまたは置換基群Cから選ばれる基を表わし、 m 個の R^{E6} は同一でも異なってもよい。)等が挙げられる。

【0215】

「置換基群Aで置換されていてもよい複素環低級アルキル」、および「置換基群Cで置換されていてもよい複素環低級アルキル」の例としては、テトラヒドロピラニルメチル、ピリジルメチル、イソキサゾリルメチル、5-メチル-イソキサゾリルメチル、3-メチル-オキサジアゾリルメチル、インドリルメチル、ベンゾチオフェニルメチル、5-クロロベンゾチオフェニルメチル、チアゾリルメチル、2-メチルチアゾリルメチル、ピラゾリルメチル、2-メチルピラゾリルメチル、ジチオフェニルメチル、テトラゾリルメチル、キナゾリルメチル、ならびに以下に示す基

【化67】



【0216】

等が挙げられる。

【0217】

「置換基群 A で置換されていてもよい複素環オキシ低級アルキル」、および「置換基群 C で置換されていてもよい複素環オキシ低級アルキル」の例としては、テトラヒドロピラニルオキシメチル、ピリジルオキシメチル、イソキサゾリルオキシメチル、5-メチル-イソキサゾリルオキシメチル、インドリルオキシメチル、ベンゾチオフェニルオキシメチル、5-クロロベンゾチオフェニルオキシメチル、チアゾリルオキシメチル、2-メチルチアゾリルオキシメチル、ピラゾリルオキシメチル、2-メチルピラゾリルオキシメチル等が挙げられる。

「置換基群 A で置換されていてもよい複素環カルボニル」、および「置換基群 C で置換されていてもよい複素環カルボニル」の例としては、テトラヒドロピラニルカルボニル、ピリジルカルボニル、イソキサゾリルカルボニル、5-メチル-イソキサゾリルカルボニル、インドリルカルボニル、ベンゾチオフェニルカルボニル、5-クロロベンゾチオフェニルカルボニル、チアゾリルカルボニル、2-メチルチアゾリルカルボニル、ピラゾリルカルボニル、2-メチルピラゾリルカルボニル等が挙げられる。

「置換基群 A で置換されていてもよい複素環オキシ」、および「置換基群 C で置換されていてもよい複素環オキシ」の例としては、テトラヒドロピラニルオキシ、ピリジルオキシ、イソキサゾリルオキシ、5-メチル-イソキサゾリルオキシ、インドリルオキシ、ベンゾチオフェニルオキシ、5-クロロベンゾチオフェニルオキシ、チアゾリルオキシ、2-メチルチアゾリルオキシ、ピラゾリルオキシ、2-メチルピラゾリルオキシ等が挙げられ

10

20

30

40

50

る。

「置換基群 A で置換されていてもよい複素環オキシカルボニル」、「置換基群 C で置換されていてもよい複素環オキシカルボニル」の例としては、テトラヒドロピラニルオキシカルボニル、ピリジルオキシカルボニル、イソキサゾリルオキシカルボニル、5 - メチル - イソキサゾリルオキシカルボニル、インドリルオキシカルボニル、ベンゾチオフェニルオキシカルボニル、5 - クロロベンゾチオフェニルオキシカルボニル、チアゾリルオキシカルボニル、2 - メチルチアゾリルオキシカルボニル、ピラゾリルオキシカルボニル、2 - メチルピラゾリルオキシカルボニル等が挙げられる。

【 0 2 1 8 】

R¹ および R^{1a} における、好ましい置換基として、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、ホルミル、置換基群 C で置換されていてもよい低級アルキル、置換基群 C で置換されていてもよい低級アルケニル、置換基群 C で置換されていてもよい低級アルキルオキシ、置換基群 C で置換されていてもよい低級アルケニルオキシ、置換基群 C で置換されていてもよい低級アルキルカルボニル、置換基群 C で置換されていてもよい低級アルキルオキシカルボニル、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環低級アルキル、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環カルボニル、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環オキシ、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環オキシカルボニル、置換基群 C で置換されていてもよい複素環式基、置換基群 C で置換されていてもよい複素環低級アルキル、置換基群 C で置換されていてもよい複素環カルボニル、置換基群 C で置換されていてもよい複素環オキシ、置換基群 C で置換されていてもよい複素環オキシカルボニル、

- Z - N (R^{A 1}) (R^{A 2})、
 - Z - N (R^{A 3}) - SO₂ - (R^{A 4})、
 - Z - C (= O) - N (R^{A 5}) - SO₂ - (R^{A 6})、
 - Z - N (R^{A 7}) - C (= O) - R^{A 8}、
 - Z - S - R^{A 9}、
 - Z - SO₂ - R^{A 10}、
 - Z - S (= O) - R^{A 11}、
 - Z - N (R^{A 12}) - C (= O) - O - R^{A 13}、
 - Z - N (R^{A 14}) - C (= O) - N (R^{A 15}) (R^{A 16})、
 - Z - C (= O) - N (R^{A 17}) - C (= O) - N (R^{A 18}) (R^{A 19})、または
 - Z - N (R^{A 20}) - C (= O) - C (= O) - R^{A 21}

(置換基群 C、R^{A 1}、R^{A 2}、R^{A 3}、R^{A 5}、R^{A 7}、R^{A 8}、R^{A 9}、R^{A 10}、R^{A 11}、R^{A 12}、R^{A 13}、R^{A 14}、R^{A 15}、R^{A 16}、R^{A 17}、R^{A 18}、R^{A 19}、R^{A 20}、R^{A 21}、および Z は、項目 1 3 ' または項目 1 3 と同意義である) が挙げられる。

【 0 2 1 9 】

R¹ および R^{1a} における、より好ましい置換基として、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、置換基群 C で置換されていてもよい低級アルキル、置換基群 C で置換されていてもよい低級アルケニル、置換基群 C で置換されていてもよい低級アルキルオキシ、置換基群 C で置換されていてもよい低級アルキルカルボニル、置換基群 C で置換されていてもよい低級アルキルオキシカルボニル、置換基群 C で置換されていてもよい複素環式基、

- Z - N (R^{A 1}) (R^{A 2})、
 - Z - N (R^{A 7}) - C (= O) - R^{A 8}、または
 - Z - N (R^{A 12}) - C (= O) - O - R^{A 13}
 (置換基群 C、R^{A 1}、R^{A 2}、R^{A 7}、R^{A 8}、R^{A 12}、R^{A 13}、および Z は、項目 1 3 と ' または項目 1 3 同意義である) が挙げられる。

【 0 2 2 0 】

10

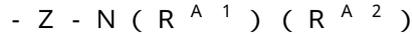
20

30

40

50

R¹ および R^{1a} における、さらに好ましい置換基として、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、置換基群 C で置換されていてもよい低級アルキル、置換基群 C で置換されていてもよい低級アルケニル、置換基群 C で置換されていてもよい低級アルキルオキシ、置換基群 C で置換されていてもよい低級アルキルカルボニル、置換基群 C で置換されていてもよい低級アルキルオキシカルボニル、置換基群 C で置換されていてもよい複素環式基、または



(置換基群 C、R^{A1}、R^{A2}、および Z は、項目 13' または項目 13 と同意義である) が挙げられる。

【0221】

R¹ および R^{1a} における、好ましい置換基の別の態様として、水素、カルボキシ、ヒドロキシメチル、メトキシ、塩素原子、臭素原子、エトキシメチル、ジメチルアミノ、ヒドロキシ、-C(=O)-NH-S(=O)₂-Me、アミノ、メチルアミノ、メチルアミノメチル、-NH-C(=O)-CF₃、ピラゾリル、-NH-C(=O)-Me、-C(=O)N-Me₂、テトラゾリル、-NH-C(=O)-Ph、-C(=O)NH-Me、-C(=O)NH-Et、-C(=O)NH-シクロプロピル、メトキシカルボニル、メチル、プロペニル、プロピル、イソプロピル、フルオロメチル

(Me はメチル基、Ph はフェニル基、Et はエチル基を表わす) 等が挙げられる。

【0222】

R¹ および R^{1a} における、より好ましい置換基の別の態様として、水素、カルボキシ、ヒドロキシメチル、メトキシ、臭素原子、エトキシメチル、ジメチルアミノ、ヒドロキシ、-C(=O)-NH-S(=O)₂-Me、アミノ、メチルアミノ、メチル、プロペニル

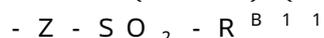
(Me はメチル基を表わす) 等が挙げられる。

【0223】

R¹ および R^{1a} における、さらに好ましい置換基の別の態様として、水素、カルボキシが挙げられる。

【0224】

R² および R^{2a} における、好ましい置換基として、水素、ハロゲン、カルボキシ、シアノ、ホルミル、置換基群 C で置換されていてもよい低級アルキル、置換基群 C で置換されていてもよい低級アルケニル、置換基群 C で置換されていてもよい低級アルキニル、置換基群 C で置換されていてもよい低級アルキルオキシ、置換基群 C で置換されていてもよい低級アルケニルオキシ、置換基群 C で置換されていてもよい低級アルキルカルボニル、置換基群 C で置換されていてもよい低級アルキルオキシカルボニル、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環低級アルキル、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環カルボニル、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環オキシ、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環オキシカルボニル、置換基群 C で置換されていてもよい複素環式基、置換基群 C で置換されていてもよい複素環低級アルキル、置換基群 C で置換されていてもよい複素環カルボニル、置換基群 C で置換されていてもよい複素環オキシ、置換基群 C で置換されていてもよい複素環オキシカルボニル、



(置換基群 C、R^{B1}、R^{B2}、R^{B3}、R^{B4}、R^{B5}、R^{B6}、R^{B7}、R^{B8}、R^{B9}、R^{B10}、R^{B11} および Z は、項目 13' または項目 13 と同意義である) が挙げられる。

【0225】

10

20

30

40

50

R^2 および R^{2a} における、より好ましい置換基として、水素、置換基群 C で置換されていてもよい低級アルキル、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環低級アルキル、置換基群 C で置換されていてもよい複素環低級アルキル、または



(置換基群 C、 R^{B9} 、 R^{B10} 、および Z は、項目 13' または項目 13 と同意義である) が挙げられる。

【0226】

R^2 および R^{2a} における、さらに好ましい置換基として、水素、または置換基群 C で置換されていてもよい低級アルキル、または置換基群 C で置換されていてもよい複素環低級アルキル

(置換基群 C は、項目 13' または項目 13 と同意義である) が挙げられる。

【0227】

R^2 および R^{2a} における、好ましい置換基の別の態様として、水素、ヒドロキシメチル、アミノ、メトキシメチル、メトキシメチルシクロプロピルメチルオキシメチル、シアノメチル、アミノメチル、プロピルオキシメチル、 $-CH_2-NH-C(=O)-Me$ 、メチルアミノメチル、イミダゾリル、ジメチルアミノメチル、ピロリジニル、フルオロメチル、 $-CH_2-NH-C(=O)H$

(Me は、メチル基を表わす) 等が挙げられる。

【0228】

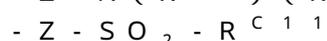
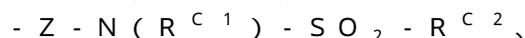
R^2 および R^{2a} における、より好ましい置換基の別の態様として、水素、ヒドロキシメチル、メトキシメチルシクロプロピルメチルオキシメチル、アミノメチル、プロピルオキシメチル等が挙げられる。

【0229】

R^2 および R^{2a} における、さらに好ましい置換基の別の態様として、水素が挙げられる。

【0230】

R^3 および R^{3a} における、好ましい置換基として、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、ホルミル、置換基群 C で置換されていてもよい低級アルキル、置換基群 C で置換されていてもよい低級アルケニル、置換基群 C で置換されていてもよい低級アルキニル、置換基群 C で置換されていてもよい低級アルキルオキシ、置換基群 C で置換されていてもよい低級アルケニルオキシ、置換基群 C で置換されていてもよい低級アルキルカルボニル、置換基群 C で置換されていてもよい低級アルキルオキシカルボニル、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環低級アルキル、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環オキシ低級アルキル、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環カルボニル、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環オキシ、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環オキシカルボニル、置換基群 C で置換されていてもよい複素環式基、置換基群 C で置換されていてもよい複素環低級アルキル、置換基群 C で置換されていてもよい複素環オキシ低級アルキル、置換基群 C で置換されていてもよい複素環カルボニル、置換基群 C で置換されていてもよい複素環オキシ、置換基群 C で置換されていてもよい複素環オキシカルボニル、



(置換基群 C、 R^{C1} 、 R^{C2} 、 R^{C3} 、 R^{C4} 、 R^{C5} 、 R^{C6} 、 R^{C7} 、 R^{C8} 、 R^{C9} 、 R^{C10} 、 R^{C11} 、および Z は、項目 13' または項目 13 と同意義である) が挙げられる。

【0231】

10

20

30

40

50

R³ および R^{3a} における、より好ましい置換基として、水素、置換基群 C で置換されていてもよい低級アルキル、置換基群 C で置換されていてもよい低級アルケニル、置換基群 C で置換されていてもよい低級アルキニル、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環低級アルキル、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環オキシ低級アルキル、

- Z - N (R^{C 1}) - S O₂ - R^{C 2}、
- Z - N (R^{C 3}) - C (= O) - R^{C 4}、
- Z - N (R^{C 5}) - C (= O) - O - R^{C 6}、
- Z - C (= O) - N (R^{C 7}) (R^{C 8})、または
- Z - N (R^{C 9}) (R^{C 10})

(置換基群 C、R^{C 1}、R^{C 2}、R^{C 3}、R^{C 4}、R^{C 5}、R^{C 6}、R^{C 7}、R^{C 8}、R^{C 9}、R^{C 10}、および Z は、項目 13 と同意義である) が挙げられる。

10

【 0 2 3 2 】

R³ および R^{3a} における、さらに好ましい置換基として、水素、置換基群 C で置換されていてもよい低級アルキル、置換基群 C で置換されていてもよい低級アルキニル、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環式基、または置換基群 C で置換されていてもよい炭素環低級アルキル

(置換基群 C は、項目 13 ' または項目 13 と同意義である) が挙げられる。

【 0 2 3 3 】

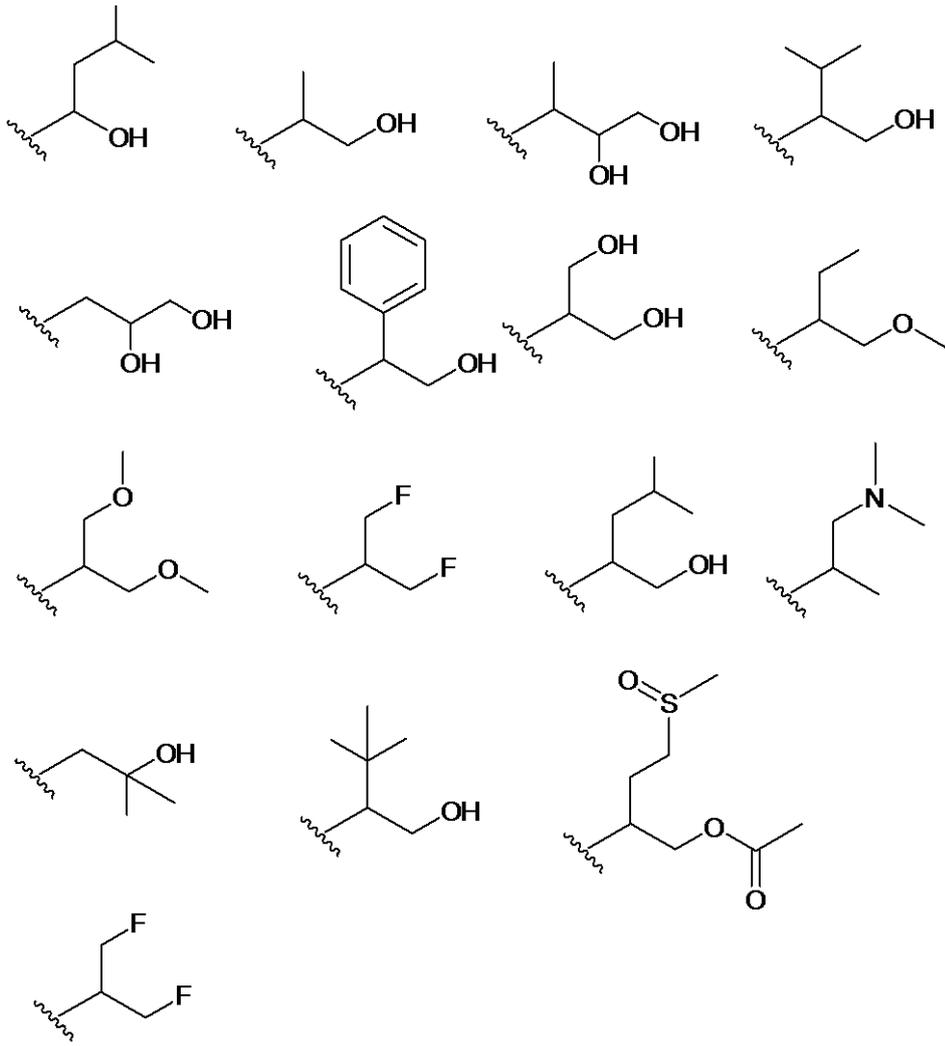
R³ および R^{3a} における、好ましい置換基の別の態様として、水素、エトキシエチル、メチル、エチル、プロピル、2, 4 - ジフルオロベンジル、メトキシエチル、シアノメチル、シアノエチル、3 - クロロ - 2 - フルオロベンジル、1 - メトキシプロピル、ピリジルメチル、イソプロピル、テトラヒドロピラニルメチル、シクロプロピルメチル、ベンジル、メチルイソキサゾリルメチル、メチルオキサジアゾリル、イソプロピルオキシエチル、ヒドロキシエチル、4 - フルオロベンジル、シクロプロピル、エトキシカルボニルエチル、- CH (Me) CH₂ OMe、カルボキシエチル、- CH₂ CH₂ C (= O) - N (Me)₂、- CH₂ CH₂ N (Me) - S (= O)₂ - Ph、- CH₂ CH₂ - N (Me) - S (= O)₂ - Me、- CH₂ CH₂ - NHC (= O) - Ph、- CH (Me) - CH₂ - OMe、- CH₂ CH₂ - NH - S (= O)₂ - Ph、- CH₂ CH₂ - NH - C (= O) - O - CH (Me)₂、- CH₂ CH₂ - C (= O) - NH - Ph、- CH₂ CH₂ - N (Me) C (= O) - Ph、- CH₂ CH₂ - NH - C (= O) - Me、- CH₂ CH₂ - NH - S (= O)₂ - Me、アミノエチル、- CH₂ CH₂ - N (Me) - C (= O) - Me、- CH₂ CH₂ - C (= O) - N (Me) - Ph、- CH₂ CH₂ - NH - C (= O) - O - t Bu、ピペリジニルカルボニルエチル、ジメチルアミノエチル、シクロプロピルメチル、メチルアミノエチル、フラニルメチル、モルホリニルカルボニルエチル、sec - ブチル、ペンタン - 2 - イル、カルボキシプロピル、エトキシカルボニルプロピル、フェニルプロピル、プロピルオキシエチル、アミノプロピル、ジメチルアミノメチル、ジメチルアミノエチル、ジエチルアミノメチル、ジエチルアミノエチル、ジメチルアミノプロピル、メチルアミノカルボニルエチル、1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル、1, 1 - ジフルオロエチル、1, 1, 1 - トリフルオロエチル、1, 1, 1 - トリフルオロプロピル、トリフルオロメチルオキシエチル、トリフルオロメチルカルボニルアミノメチル、メチルスルホニルエチル、メチルカルボニルオキシエチル、メチルカルボニルオキシプロピル、1 - フルオロプロピル、フルオロシクロプロピル、ジフルオロシクロプロピル、3, 3 - ジメチルブタン - 2 - イル、1 - フルオロエチル、1 - メトキシプロパン - 2 - イル、アミノ、チアゾリルメチル、メチルスルホニルエチル、4 - フルオロフェニルオキシエチル、ピリジル、ペンタン - 2 - イル、ブタン - 2 - イル、3 - メチルブテン - 2 - イル、ならびに以下に示す基

20

30

40

【化 6 8】

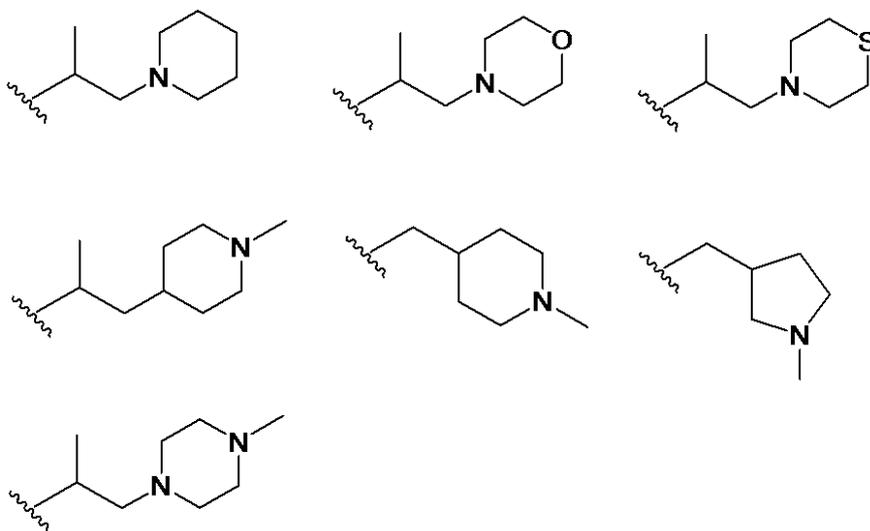


10

20

【 0 2 3 4】

【化 6 9】



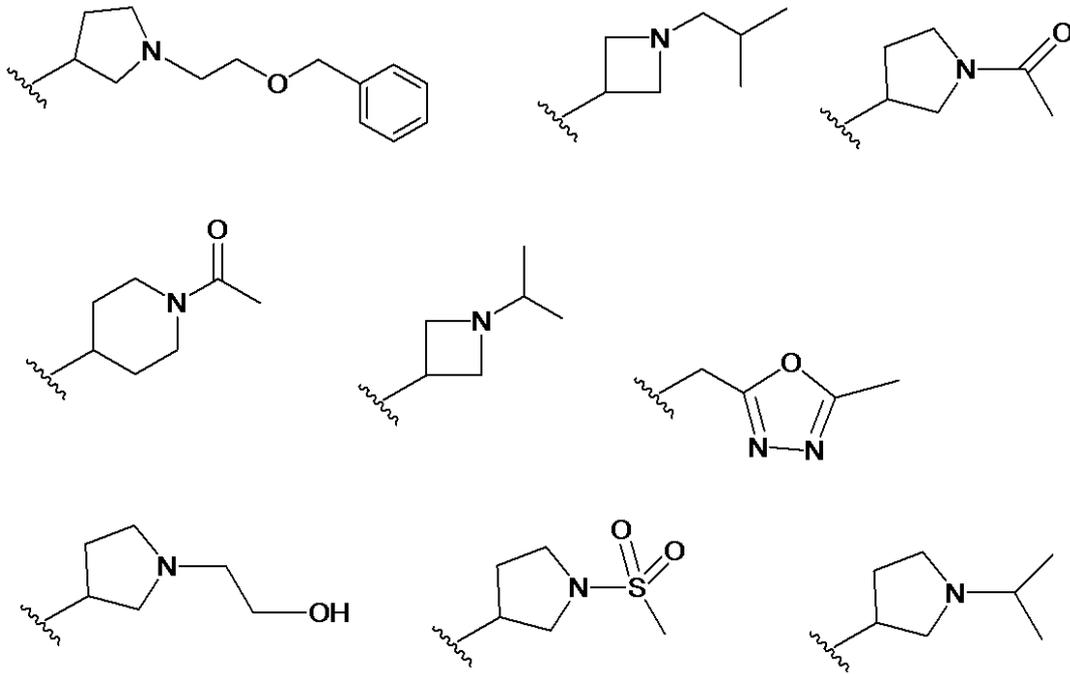
30

40

【 0 2 3 5】

および

【化70】



10

【0236】

(Meはメチル基、Phはフェニル基、およびtBuはtert-ブチル基を表わす)等が挙げられる。

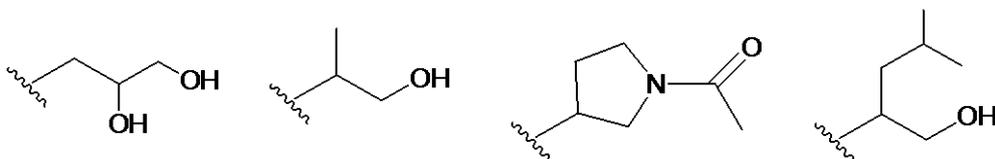
【0237】

R³およびR^{3a}における、より好ましい置換基の別の態様として、エトキシエチル、メチル、エチル、2,4-ジフルオロベンジル、メトキシエチル、シアノメチル、3-クロロ-2-フルオロベンジル、メトキシプロピル、ピリジルメチル、イソプロピル、テトラヒドロピラニルメチル、シクロプロピルメチル、ベンジル、メチルイソキサゾリルメチル、4-フルオロベンジル、シクロプロピル、エトキシカルボニルエチル、-CH(Me)CH₂OMe、カルボキシエチル、-CH₂CH₂C(=O)-N(Me)₂、-CH₂CH₂N(Me)-S(=O)₂-Ph、-CH₂CH₂-N(Me)-S(=O)₂-Me、-CH₂CH₂-NHC(=O)-Ph、-CH(Me)-CH₂-OMe、-CH₂CH₂-NH-S(=O)₂-Ph、-CH₂CH₂-NH-C(=O)-O-CH₂CH₂Me、-CH₂CH₂-C(=O)-NH-Ph、-CH₂CH₂-N(Me)C(=O)-Ph、-CH₂CH₂-NH-C(=O)-Me、-CH₂CH₂-NH-S(=O)₂-Me、アミノエチル、1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル、プロピル、メチルチオメチル、水素、フルオロシクロプロピル、トリフルオロメトキシエチル、1-フルオロプロピル、1-フルオロエチル、メチルカルボニルオキシメチル、1,1-ジフルオロメチル、ならびに以下に示す基

20

30

【化71】



40

【0238】

(Meはメチル基、およびPhはフェニル基を表わす)等が挙げられる。

【0239】

R³およびR^{3a}における、さらに好ましい置換基の別の態様として、エトキシエチル、メチル、エチル、2,4-ジフルオロベンジル、メトキシエチル、シアノメチル、3-クロロ-2-フルオロベンジル、メトキシプロピル、ピリジルメチル、イソプロピル、テ

50

ラヒドロピラニルメチル、シクロプロピルメチル、ベンジル、4-フルオロベンジル、シクロプロピル、エトキシカルボニルエチル、 $-\text{CH}(\text{Me})\text{CH}_2\text{OMe}$ 、カルボキシエチル、1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル、ヒドロキシエチル、1-フルオロエチル

(Meはメチル基を表わす)等が挙げられる。

【0240】

R^3 および R^{3a} における、最も好ましい置換基の別の態様として、1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イルが挙げられる。

【0241】

R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、および R^{11} 、ならびに R^{5a} 、 R^{6a} 、 R^{7a} 、 R^{8a} 、 R^{9a} 、 R^{10a} 、および R^{11a} における、好ましい置換基として、水素、カルボキシ、シアノ、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキル、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルケニル、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキルカルボニル、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキルオキシカルボニル、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環低級アルキル、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環オキシ低級アルキル、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環カルボニル、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環オキシカルボニル、置換基群Cで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Cで置換されていてもよい複素環低級アルキル、置換基群Cで置換されていてもよい複素環オキシ低級アルキル、置換基群Cで置換されていてもよい複素環カルボニル、置換基群Cで置換されていてもよい複素環オキシカルボニル、

- Y - S - $\text{R}^{\text{D}1}$ 、

- Z - S (=O) - $\text{R}^{\text{D}2}$ 、

- Z - SO_2 - $\text{R}^{\text{D}3}$ 、

- C (=O) - C (=O) - $\text{R}^{\text{D}4}$ 、

- C (=O) - N ($\text{R}^{\text{D}5}$) ($\text{R}^{\text{D}6}$)、

- Z - C ($\text{R}^{\text{D}7}$) ($\text{R}^{\text{D}8}$) ($\text{R}^{\text{D}9}$)、または

- Z - CH_2 - $\text{R}^{\text{D}10}$

(置換基群C、 $\text{R}^{\text{D}1}$ 、 $\text{R}^{\text{D}2}$ 、 $\text{R}^{\text{D}3}$ 、 $\text{R}^{\text{D}4}$ 、 $\text{R}^{\text{D}5}$ 、 $\text{R}^{\text{D}6}$ 、 $\text{R}^{\text{D}7}$ 、 $\text{R}^{\text{D}8}$ 、 $\text{R}^{\text{D}9}$ 、 $\text{R}^{\text{D}10}$ および Z は項目13' または項目13と同意義である)が挙げられる。

【0242】

R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、および R^{11} 、ならびに R^{5a} 、 R^{6a} 、 R^{7a} 、 R^{8a} 、 R^{9a} 、 R^{10a} 、および R^{11a} における、より好ましい置換基として、水素、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキル、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環オキシ低級アルキル、置換基群Cで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Cで置換されていてもよい複素環オキシ低級アルキル、

- Y - S - $\text{R}^{\text{D}1}$ 、または

- Z - C ($\text{R}^{\text{D}7}$) ($\text{R}^{\text{D}8}$) ($\text{R}^{\text{D}9}$)

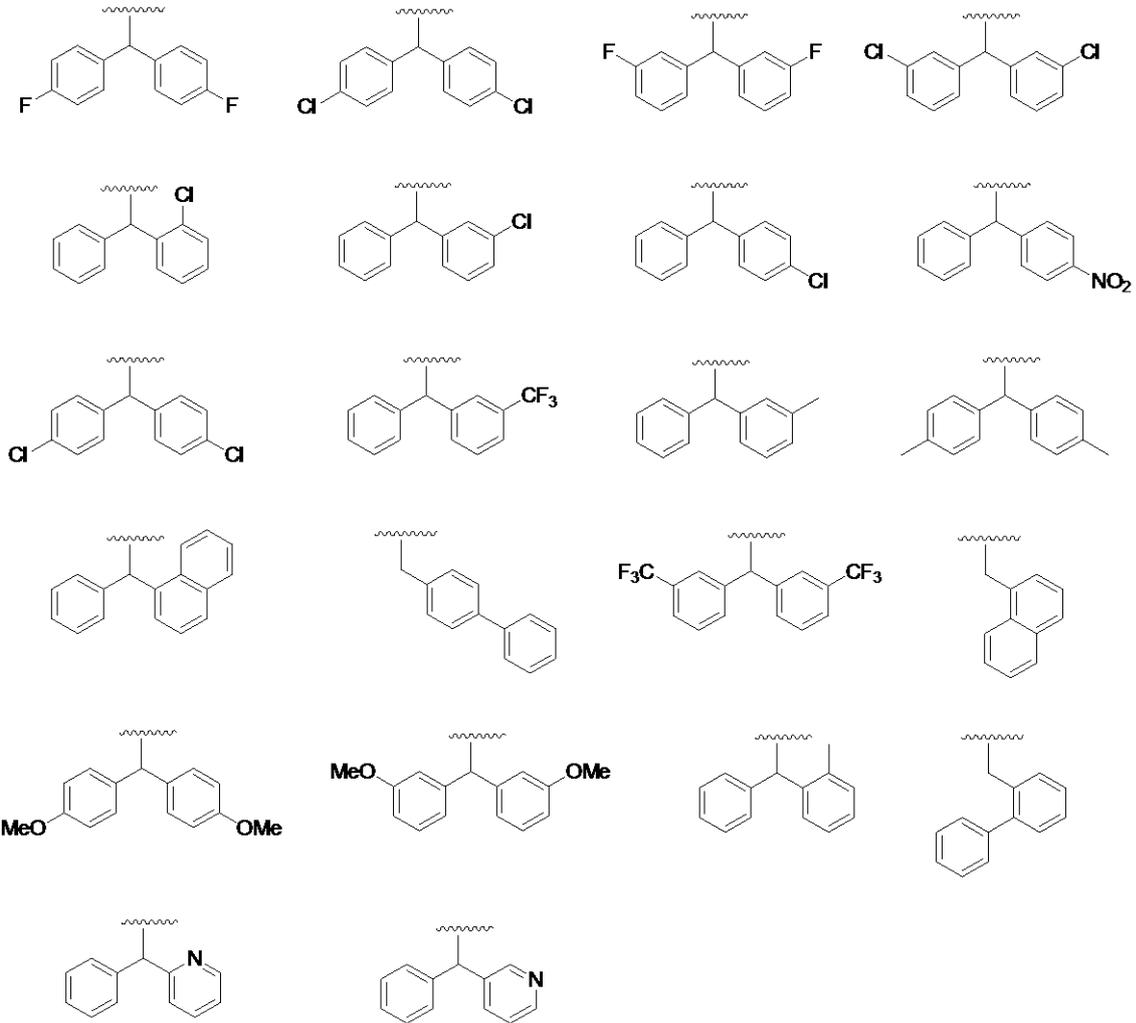
(置換基群C、 $\text{R}^{\text{D}1}$ 、 $\text{R}^{\text{D}7}$ 、 $\text{R}^{\text{D}8}$ 、 $\text{R}^{\text{D}9}$ 、Y、および Z は、項目13' または項目13と同意義である)が挙げられる。

【0243】

R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、および R^{11} 、ならびに R^{5a} 、 R^{6a} 、 R^{7a} 、 R^{8a} 、 R^{9a} 、 R^{10a} 、および R^{11a} における、好ましい置換基の別の態様として、水素、ベンズヒドリル、ベンジル、インドリルメチル、シクロヘキシルメチル、フェネチル、ベンジルチオメチル、3,5-ジメチルイソキサゾリル、5-クロロ-3-エチルベンゾチオフェニル、4-フルオロベンジル、メチルチアゾリルメチル、シクロペンチルメチル、4-メトキシベンジル、3-フルオロベンジル、ナフチルメチル、メチル、3-トリフルオロメチルベンジル、ピリジルメチル、4-メチルカルボニルアミノベン

ジル、ピリミジニル、イソブチル、フェノキシエチル、メトキシプロピル、フェニルプロピル、ならびに以下の基

【化72】



10

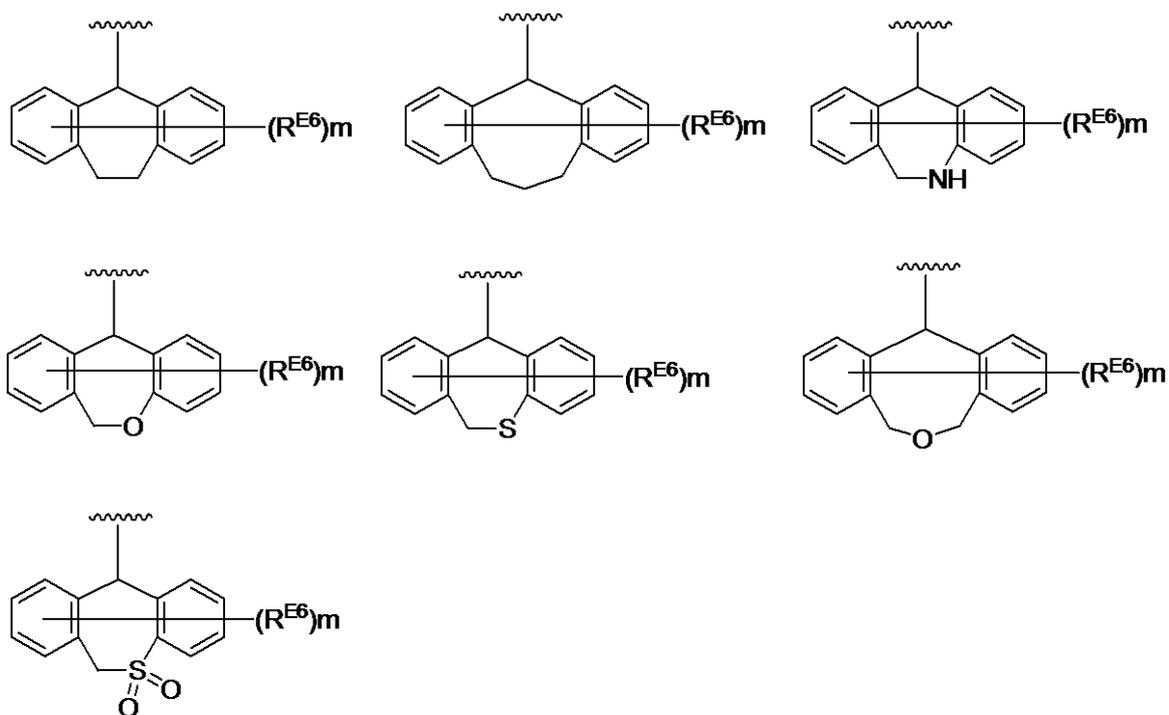
20

30

【0244】

および

【化73】



10

20

【0245】

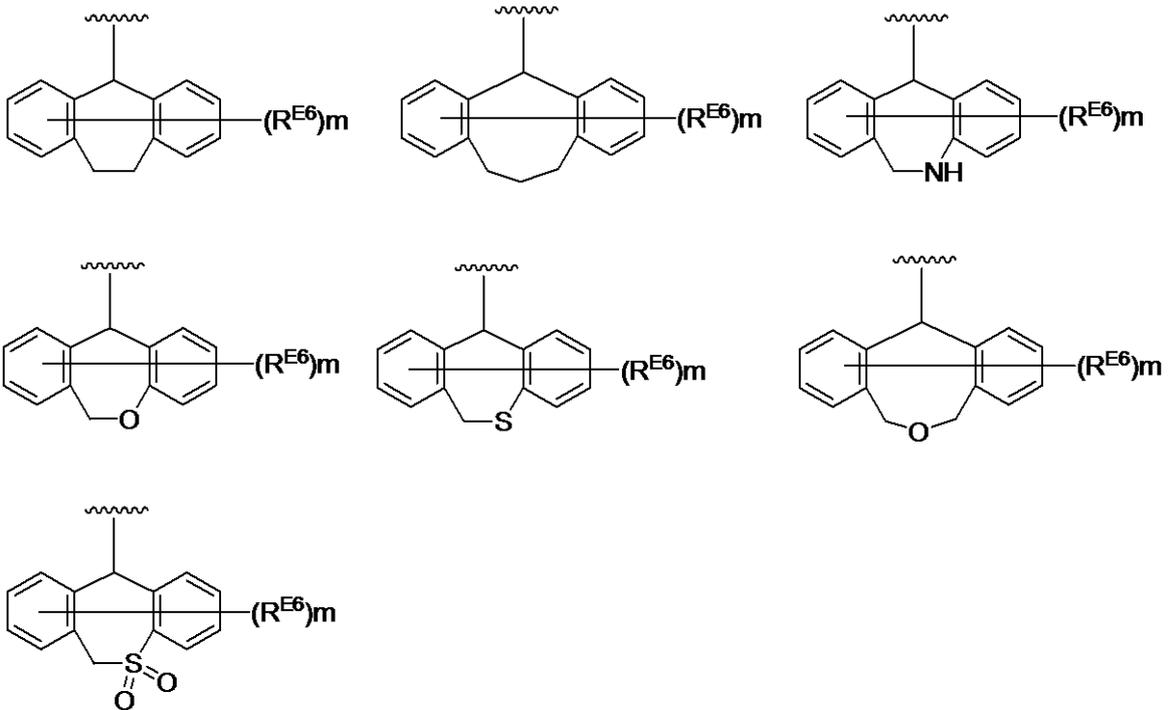
(式中、 R^{E6} は置換基群Aまたは置換基群Cから選ばれる基を表わし、およびm個の R^{E6} は同一でも異なってもよい)等が挙げられる。

【0246】

R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、および R^{11} 、ならびに R^{5a} 、 R^{6a} 、 R^{7a} 、 R^{8a} 、 R^{9a} 、 R^{10a} 、および R^{11a} における、より好ましい置換基の別の態様として、水素、ベンズヒドリル、ベンジル、インドリルメチル、シクロヘキシルメチル、フェネチル、3,5-ジメチルイソキサゾリル、5-クロロ-3-エチルベンゾチオフェニル、ピフェニルメチル、4-フルオロベンジル、メチルチアゾリルメチル、シクロペンチルメチル、4-メトキシベンジル、3-フルオロベンジル、ナフチルメチル、メチル、3-トリフルオロメチルベンジル、ピリジルメチル、4-メチルカルボニルアミノベンジル、ピリミジニル、ならびに以下の基

30

【化74】



10

20

【0247】

(式中、 R^{E6} は置換基群Aまたは置換基群Cから選ばれる基を表わし、およびm個の R^{E6} は同一でも異なってもよい)等が挙げられる。

【0248】

等が挙げられる。

【0249】

- 1) A^1 が CR^5R^6 、および A^2 が NR^7 の場合の好ましい態様として、 R^3 と R^7 が隣接する原子と一緒に置換基群Bで置換されていてもよい複素環を形成している場合が挙げられる。
- 2) A^1 が NR^7 、および A^2 が CR^5R^6 の場合の好ましい態様として、 R^3 と R^6 が隣接する原子と一緒に置換基群Bで置換されていてもよい複素環を形成している場合が挙げられる。
- 3) A^1 が CR^8R^9 、および A^2 が $CR^{10}R^{11}$ の場合の好ましい態様として、 R^8 および R^{10} が、隣接する原子と一緒に置換基群Bで置換されていてもよい炭素環もしくは複素環を形成している場合が挙げられる。
- 4) A^1 が CR^8R^9 、および A^2 が $CR^{10}R^{11}$ の場合の別の好ましい態様として、 R^3 および R^{11} が、隣接する原子と一緒に置換基群Bで置換されていてもよい複素環を形成している場合が挙げられる。

30

【0250】

- 1) B^1 が CR^5R^6 、および B^2 が NR^7 の場合の好ましい態様として、 R^3 と R^7 が隣接する原子と一緒に置換基群Dで置換されていてもよい複素環を形成している場合が挙げられる。
- 2) B^1 が NR^7 、および B^2 が CR^5R^6 の場合の好ましい態様として、 R^3 と R^6 が隣接する原子と一緒に置換基群Dで置換されていてもよい複素環を形成している場合が挙げられる。
- 3) B^1 が CR^8R^9 、および B^2 が $CR^{10}R^{11}$ の場合の好ましい態様として、 R^8 および R^{10} が、隣接する原子と一緒に置換基群Dで置換されていてもよい炭素環もしくは複素環を形成している場合が挙げられる。
- 4) B^1 が CR^8R^9 、および B^2 が $CR^{10}R^{11}$ の場合の別の好ましい態様

40

50

として、

R^{3a} および R^{11a} が、隣接する原子と一緒に置換基群 D で置換されていてもよい複素環を形成している場合が挙げられる。

【0251】

A^1 および A^2 のいずれか一方が CR^5R^6 であり、他方が NR^7 である場合、
 A^1 が NR^7 であり、 A^2 が CR^5R^6 である場合がより好ましい。

B^1 および B^2 のいずれか一方が $CR^{5a}R^{6a}$ であり、他方が NR^{7a} である場合、
 B^1 が NR^{7a} であり、 B^2 が $CR^{5a}R^{6a}$ である場合がより好ましい。

【0252】

A^1 および A^2 のいずれか一方が CR^5R^6 であり、他方が NR^7 である場合、
 R^5 または R^6 の少なくともいずれか一方が水素であるものが好ましい。より好ましい態様は、 R^5 が水素、および R^6 が水素である。この場合、 R^7 は水素原子ではない。

B^1 および B^2 のいずれか一方が $CR^{5a}R^{6a}$ であり、他方が NR^{7a} である場合、
 R^{5a} または R^{6a} の少なくともいずれか一方が水素であるものが好ましい。より好ましい態様は、 R^{5a} が水素、および R^{6a} が水素である。この場合、 R^{7a} は水素原子ではない。

【0253】

R^7 および R^{7a} の好ましい態様は、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環低級アルキル、置換基群 A で置換されていてもよい複素環式基、置換基群 A で置換されていてもよい複素環低級アルキルである。

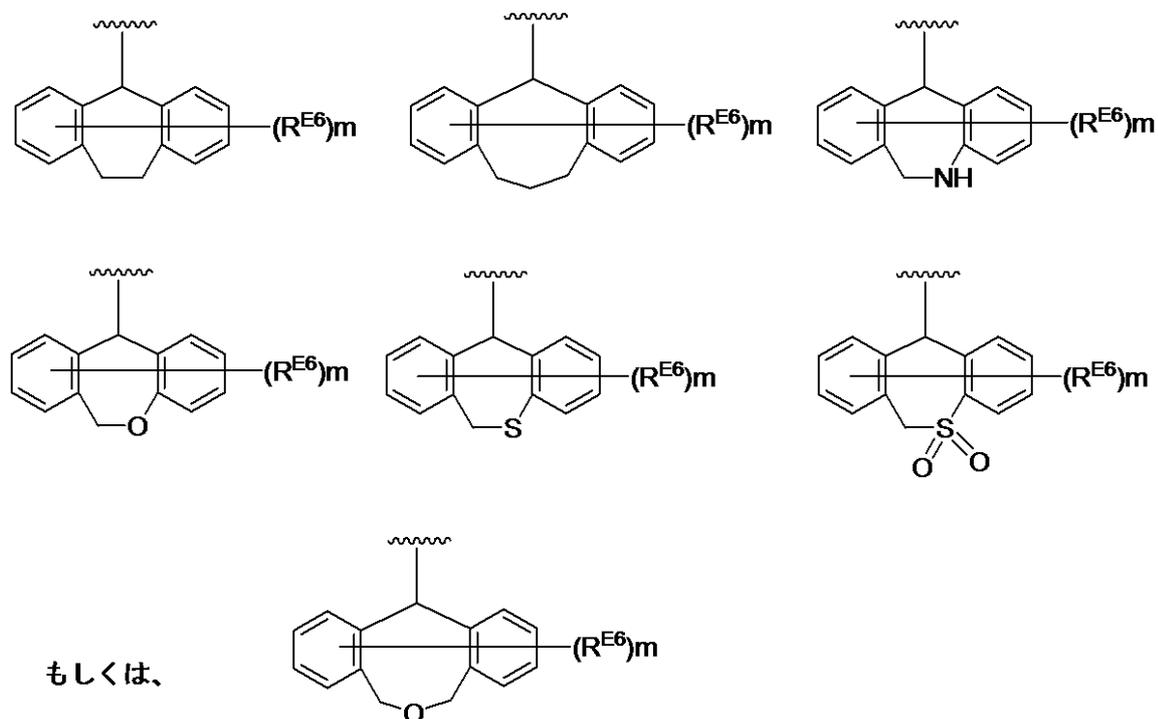
【0254】

R^7 および R^{7a} のより好ましい態様は、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、非芳香族縮合炭素環式基、ヘテロアリール、非芳香族複素環式基、2環の縮合複素環式基、3環の縮合複素環式基、1または2の炭素環式基で置換されている低級アルキル、1または2の複素環式基で置換されている低級アルキルである。

【0255】

R^7 および R^{7a} のさらに好ましい態様は、ベンジル、ベンズヒドリル、4-フルオロベンジル、p-メトキシベンジル、ならびに以下の基

【化75】



もしくは、

【0256】

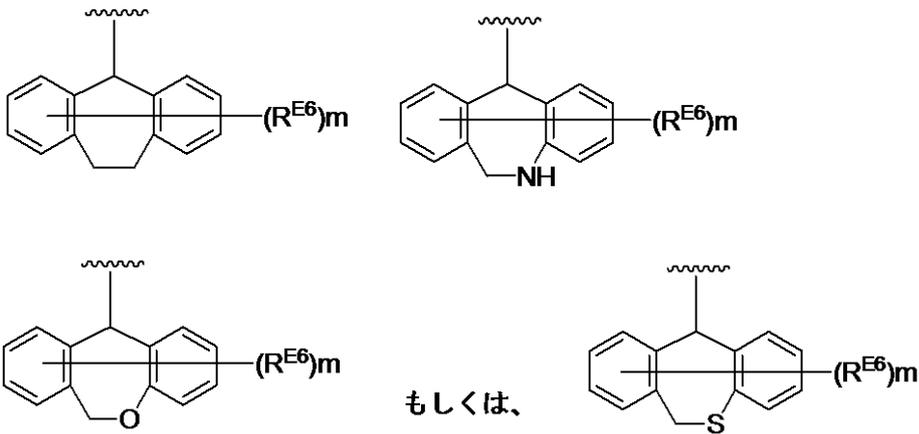
(式中、 R^{E6} 、および m は、項目 13' と同意義である)

である。

【0257】

R^7 および R^{7a} の最も好ましい態様は、以下の基

【化76】



10

【0258】

(式中、 R^{E6} 、および m は、項目 13' と同意義である)

である。

【0259】

A^1 が CR^8R^9 、および A^2 が $CR^{10}R^{11}$ である場合、 R^9 および R^{11} は水素が好ましい。 R^8 および R^{10} の好ましい態様は、いずれか一方が水素である。

R^9 および R^{11} が水素であり、かつ R^8 および R^{10} のいずれか一方が水素である場合の、 R^8 および R^{10} の他方の好ましい態様は、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環低級アルキル、置換基群 A で置換されていてもよい複素環式基、置換基群 A で置換されていてもよい複素環低級アルキルである。

B^1 が $CR^{8a}R^{9a}$ 、および B^2 が $CR^{10a}R^{11a}$ である場合、 R^{9a} および R^{11a} は水素が好ましい。 R^{8a} および R^{10a} の好ましい態様は、いずれか一方が水素である。

R^{9a} および R^{11a} が水素であり、かつ R^{8a} および R^{10a} のいずれか一方が水素である場合の、 R^{8a} および R^{10a} の他方の好ましい態様は、以下の基

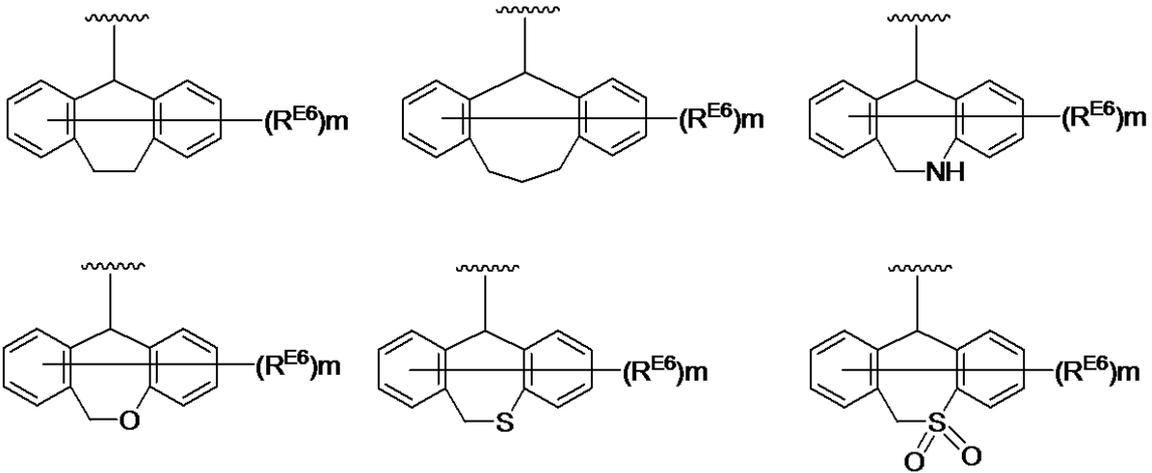
- Z - C (R^{E1}) (R^{E2}) (R^{E3})

または

20

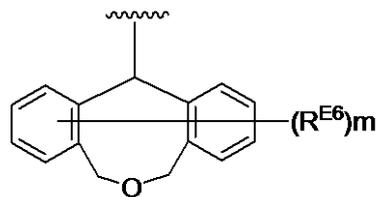
30

【化77】



10

もしくは、



20

【0260】

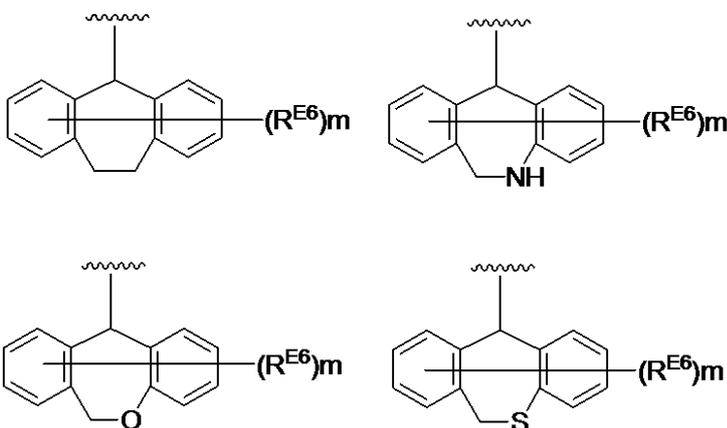
(式中、Z、 R^{E1} 、 R^{E2} 、 R^{E3} 、 R^{E6} 、およびmは、項目13または項目13' 同意義である)

である。

【0261】

R^{9a} および R^{11a} が水素であり、かつ R^{8a} および R^{10a} のいずれか一方が水素である場合の、 R^{8a} および R^{10a} の他方のさらに好ましい態様は、以下の基

【化78】



30

【0262】

(式中、 R^{E6} 、mは、項目13または項目13' 同意義である)

である。

【0263】

置換基群Bおよび置換基群Dにおける好ましい置換基として、置換基群Aまたは置換基群Cで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Aまたは置換基群Cで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Aまたは置換基群Cで置換されていてもよい炭素環低級アルキル、および置換基群Aまたは置換基群Cで置換されていてもよい複素環低級アルキルが挙げられる。

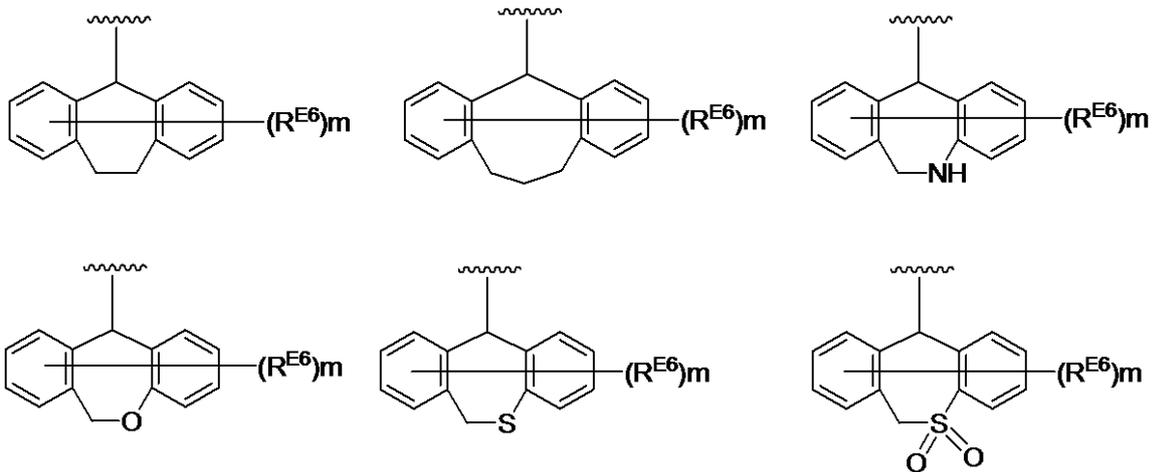
40

【0264】

50

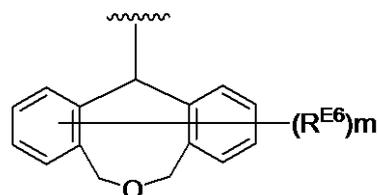
置換基群 B および置換基群 D における好ましい置換基の別の態様として、ベンジル、ベンズヒドリル、4-フルオロベンジル、p-メトキシベンジル、

【化 79】



10

もしくは、



20

【0265】

(式中、 R^{E6} は置換基群 A または置換基群 C から選ばれる基を表わし、 m 個の R^{E6} は同一でも異なってもよい) 等が挙げられる。

【0266】

R^{E6} の好ましい置換基の例として、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、ホルミル、アミノ、オキソ、ニトロ、低級アルキル、ハロゲノ低級アルキル、低級アルキルオキシ、ハロゲノ低級アルキルオキシ等が挙げられる。

R^{E6} のより好ましい置換基の例として、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、シアノ、メチル、ヒドロキシメチル、イソプロピル、メトキシ、トリフルオロメチル、オキソ、カルボキシ等が挙げられる。

30

m の好ましい態様は、0 ~ 6 の整数であり、さらに好ましくは 0 ~ 3 の整数であり、最も好ましくは 0 ~ 2 の整数である。

【0267】

R^{1d} の好ましい置換基の例として、水素、ハロゲン、置換基群 E で置換されていてもよい低級アルキルオキシ、置換基群 E で置換されていてもよい炭素環低級アルキルオキシ、 $-OSi(R^{1e})_3$ が挙げられる。

R^{1e} の例としては、それぞれ独立して、置換基群 E で置換されていてもよい低級アルキル、置換基群 E で置換されていてもよい炭素環式基が挙げられる。

40

R^{2d} の好ましい置換基の例として、置換基群 E で置換されていてもよい低級アルキルが挙げられる。

R^{3d} の好ましい置換基の例として、 $-N(R^{3e})_2$ 、または $-OR^{3e}$ が挙げられる。

R^{3e} は、それぞれ独立して置換基群 E で置換されていてもよい低級アルキルである。

R^{4d} の好ましい置換基の例として、置換基群 E で置換されていてもよい低級アルキル、置換基群 E で置換されていてもよい炭素環低級アルキルが挙げられる。

R^{5d} の好ましい置換基の例として、ハロゲン、置換基群 E で置換されていてもよい低級アルキルオキシが挙げられる。

R^{6d} の好ましい置換基の例として、置換基群 E で置換されていてもよい低級アルキル

50

、置換基群 E で置換されていてもよい低級アルケニルが挙げられる。

P^d の好ましい置換基の例として、置換基群 E で置換されていてもよい低級アルキルが挙げられる。

【0268】

R^{1d} の好ましい置換基の別の態様として、水素、塩素原子、臭素原子、メトキシ、エトキシ、tert-ブチルオキシ、トリフルオロメトキシ、ベンジルオキシ、p-メトキシベンジルオキシ、トリメチルシリルオキシ、トリエチルシリルオキシ、tert-ブチルジメチルシリルオキシ、ジイソプロピルシリルオキシ、トリフェニルシリルオキシ等が挙げられる。

R^{2d} の好ましい置換基の別の態様として、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル、p-メトキシベンジル、p-ニトロベンジルなどが挙げられる。 10

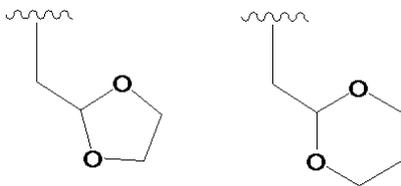
R^{3d} の好ましい置換基の別の態様として、メトキシ、エトキシ、イソプロピルオキシ、ベンジルオキシ、 $-N(Me)_2$ 、 $-N(Et)_2$ 、 $-N(^iPr)_2$ (Me は、メチル基、Et はエチル基、 iPr はイソプロピル基を表わす) 等が挙げられる。

R^{4d} の好ましい置換基の別の態様として、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル、p-メトキシベンジル、p-ニトロベンジルなどが挙げられる。

R^{5d} の好ましい置換基の別の態様として、水素、塩素原子、臭素原子、メトキシ、エトキシ、tert-ブチルオキシ、トリフルオロメトキシ、 $-O-SO_2-CH_3$ 、 $-O-SO_2-Ph-CH_3$ (Ph はフェニル基を表わす) 等が挙げられる。

R^{6d} の好ましい置換基の別の態様として、メチル、エチル、イソプロピル、アリル、 $-CH_2-CH(OMe)_2$ 、 $-CH_2-CH(OEt)_2$ 、 20

【化80】



【0269】

等が挙げられる。

P^d の好ましい置換基の別の態様として、メチル、エチル、イソプロピル等が挙げられる。 30

【0270】

本発明に係る化合物の特徴の一つは、項目 1' および項目 1 における式 (I) および / または項目 13' および項目 13 における式 (II) に示すような、2 つ以上の環が縮環した、多環性カルバモイルピリドン誘導体および / またはこれらを含む組成物が、キャップ依存的エンドヌクレアーゼに対して高い阻害活性を有する点である。

【0271】

本発明に係る化合物の別の特徴は、式 (I) における R^1 および / または式 (II) における R^{1a} に対して、下記に示すような官能基を適用することにより、キャップ依存的エンドヌクレアーゼ阻害活性を向上した点である。 40

官能基：水素、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、ホルミル、置換基群 C で置換されていてもよい低級アルキル、置換基群 C で置換されていてもよい低級アルケニル、置換基群 C で置換されていてもよい低級アルキニル、置換基群 C で置換されていてもよい低級アルキルオキシ、置換基群 C で置換されていてもよい低級アルケニルオキシ、置換基群 C で置換されていてもよい低級アルキルカルボニル、置換基群 C で置換されていてもよい低級アルキルオキシカルボニル、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環低級アルキル、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環カルボニル、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環オキシ、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環オキシカルボニル、置換基群 C で置換されていてもよい複素環式基、置換基群 C で置換されていてもよい複素環低級アルキル、置換基群 C で置換されてい 50

てもよい複素環カルボニル、置換基群Cで置換されていてもよい複素環オキシ、置換基群Cで置換されていてもよい複素環オキシカルボニル、

- Z - N (R ^{A 1}) (R ^{A 2})、
 - Z - N (R ^{A 3}) - S O ₂ - (R ^{A 4})、
 - Z - C (= O) - N (R ^{A 5}) - S O ₂ - (R ^{A 6})、
 - Z - N (R ^{A 7}) - C (= O) - R ^{A 8}、
 - Z - S - R ^{A 9}、
 - Z - S O ₂ - R ^{A 10}、
 - Z - S (= O) - R ^{A 11}、
 - Z - N (R ^{A 12}) - C (= O) - O - R ^{A 13}、
 - Z - N (R ^{A 14}) - C (= O) - N (R ^{A 15}) (R ^{A 16})、
 - Z - C (= O) - N (R ^{A 17}) - C (= O) - N (R ^{A 18}) (R ^{A 19})、または
 - Z - N (R ^{A 20}) - C (= O) - C (= O) - R ^{A 21}
- (置換基群C、R ^{A 1}、R ^{A 2}、R ^{A 3}、R ^{A 5}、R ^{A 7}、R ^{A 8}、R ^{A 9}、R ^{A 12}、R ^{A 13}、R ^{A 14}、R ^{A 15}、R ^{A 16}、R ^{A 17}、R ^{A 18}、R ^{A 19}、R ^{A 20}、およびR ^{A 21}は、項目13'または項目13と同意義である)

10

【0272】

本発明に係るより好ましい化合物の特徴は、式(I)におけるR¹および/または式(II)におけるR^{1a}に対して、下記に示すような官能基を適用することにより、キャップ依存的エンドヌクレアーゼ阻害活性を向上した点である。

20

官能基：水素、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキル、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルケニル、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキルオキシ、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキルカルボニル、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキルオキシカルボニル、置換基群Aで置換されていてもよい複素環式基、

- Z - N (R ^{A 1}) (R ^{A 2})、
 - Z - N (R ^{A 7}) - C (= O) - R ^{A 8}、または
 - Z - N (R ^{A 12}) - C (= O) - O - R ^{A 13}
- (置換基群C、R ^{A 1}、R ^{A 2}、R ^{A 7}、R ^{A 8}、R ^{A 12}、R ^{A 13}、およびZは、項目13'または項目13と同意義である)である。

30

【0273】

本発明に係るさらに好ましい化合物の特徴は、式(I)におけるR¹および/または式(II)におけるR^{1a}に対して、下記に示すような官能基を適用することにより、キャップ依存的エンドヌクレアーゼ阻害活性を向上した点である。

官能基：水素、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキル、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルケニル、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキルオキシ、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキルカルボニル、置換基群Cで置換されていてもよい低級アルキルオキシカルボニル、置換基群Aで置換されていてもよい複素環式基、または

- Z - N (R ^{A 1}) (R ^{A 2})
- (置換基群C、R ^{A 1}、R ^{A 2}、およびZは、項目13'または項目13と同意義である)である。

40

【0274】

本発明に係る特に好ましい化合物の特徴は、式(I)におけるR¹および/または式(II)におけるR^{1a}に対して、下記に示すような官能基を適用することにより、キャップ依存的エンドヌクレアーゼ阻害活性を向上した点である。

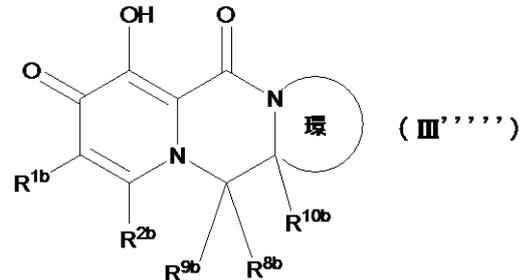
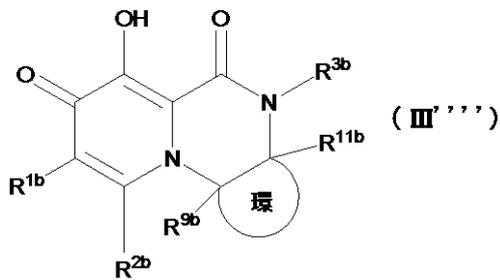
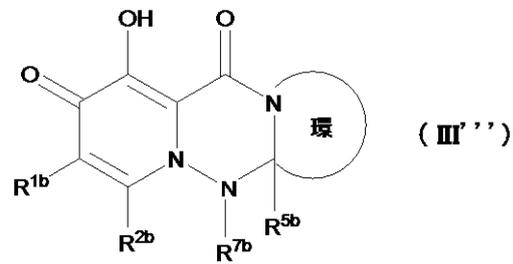
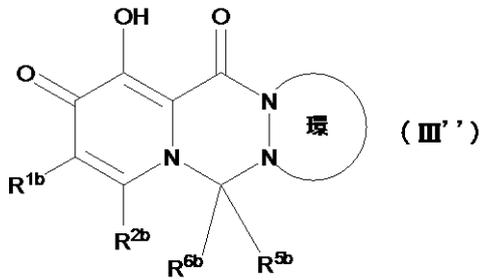
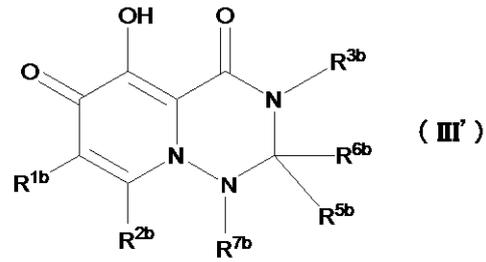
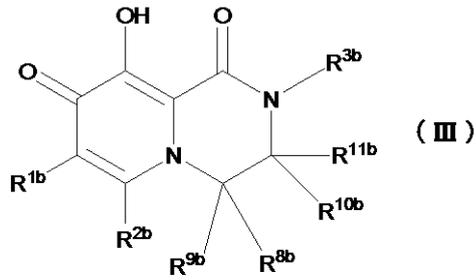
官能基：水素、またはカルボキシ

【0275】

本発明に係る化合物のその他の特徴は、式(I)におけるA¹および/もしくはA²、ならびに式(II)におけるB¹および/もしくはB²の炭素原子上または窒素原子上に

50

【化 8 1】



【 0 2 7 9 】

において、

【 0 2 8 0 】

1)

R^{1b} が、水素である化合物（以下、R^{1b} が R 1 - 1 とする）、

R^{1b} が、カルボキシである化合物（以下、R^{1b} が R 1 - 2 とする）、

R^{1b} が、ハロゲンである化合物（以下、R^{1b} が R 1 - 3 とする）、

R^{1b} が、ヒドロキシである化合物（以下、R^{1b} が R 1 - 4 とする）、

R^{1b} が、置換基群 C で置換されていてもよい低級アルキルである化合物（以下、R^{1b} が R 1 - 5 とする）、

R^{1b} が、置換基群 C で置換されていてもよい低級アルキルカルボニルである化合物（以下、R^{1b} が R 1 - 6 とする）、

R^{1b} が、置換基群 C で置換されていてもよい低級アルキルオキシカルボニルである化合物（以下、R^{1b} が R 1 - 7 とする）、

R^{1b} が、アミノである化合物（以下、R^{1b} が R 1 - 8 とする）、

【 0 2 8 1 】

2)

R^{2b} が、水素である化合物（以下、R^{1b} が R 2 - 1 とする）、

R^{2b} が、置換基群 C で置換されていてもよい低級アルキルである化合物（以下、R^{2b} が R 2 - 2 とする）、

【 0 2 8 2 】

3)

R^{3b} が、置換基群 C で置換されていてもよい低級アルキルである化合物（以下、R^{3b} が R 3 - 1 とする）、

10

20

30

40

50

が R^{3-b} とする)、
 R^{3-b} が、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環低級アルキルである化合物 (以下、
 R^{3-b} が R³⁻² とする)、
 R^{3-b} が、置換基群 C で置換されていてもよい複素環低級アルキルである化合物 (以下、
 R^{3-b} が R³⁻³ とする)、
 R^{3-b} が、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環式基である化合物 (以下、R^{3-b} が
 R³⁻⁴ とする)、
 R^{3-b} が、置換基群 C で置換されていてもよい複素環式基である化合物 (以下、R^{3-b} が
 R³⁻⁵ とする)、

【0283】

10

上記式 (I I I') において、

【0284】

1)

R^{7-b} が、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環式基であり、R^{5-b}、および R^{6-b}
 が、水素である化合物 (以下、R⁷⁻¹ とする)

R^{7-b} が、置換基群 C で置換されていてもよい複素環式基であり、R^{5-b}、および R^{6-b}
 が、水素である化合物 (以下、R⁷⁻² とする)

R^{7-b} が、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環低級アルキルであり、R^{5-b}、およ
 び R^{6-b} が、水素である化合物 (以下、R⁷⁻³ とする)、

2)

20

R^{6-b} が、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環式基であり、R^{5-b}、および R^{7-b}
 が、水素である化合物 (以下、R⁶⁻¹ とする)

R^{6-b} が、置換基群 C で置換されていてもよい複素環式基であり、R^{5-b}、および R^{7-b}
 が、水素である化合物 (以下、R⁶⁻² とする)

R^{6-b} が、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環低級アルキルであり、R^{5-b}、およ
 び R^{7-b} が、水素である化合物 (以下、R⁶⁻³ とする)、

【0285】

上記式 (I I I) において、

【0286】

R^{9-b} が、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環式基であり、R^{8-b}、R^{10-b}、お
 よび R^{11-b} が、水素である化合物 (以下、R⁹⁻¹ とする)

30

R^{9-b} が、置換基群 C で置換されていてもよい複素環式基であり、R^{8-b}、R^{10-b}、お
 よび R^{11-b} が、水素である化合物 (以下、R⁹⁻¹ とする)

R^{9-b} が、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環低級アルキルであり、R^{8-b}、R^{10-b}
 および R^{11-b} が、水素である化合物 (以下、R⁹⁻¹ とする)

【0287】

ここで置換基群 C とは、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、ホルミル、アミ
 ノ、オキソ、ニトロ、低級アルキル、ハロゲン低級アルキル、低級アルキルオキシ、炭素
 環式基、複素環式基、炭素環低級アルキルオキシ、複素環低級アルキルオキシ、ハロゲン
 低級アルキルオキシ、低級アルキルオキシ低級アルキル、低級アルキルオキシ低級アルキ
 ルオキシ、低級アルキルカルボニル、低級アルキルオキシカルボニル、低級アルキルアミ
 ノ、低級アルキルカルボニルアミノ、低級アルキルアミノカルボニル、低級アルキルスル
 ホニル、および低級アルキルスルホニルアミノからなる置換基群より選ばれる少なくとも
 1 つである。

40

【0288】

上記式 (I I I') において、R^{1-b}、R^{2-b}、R^{3-b}、ならびに (R^{5-b}、R^{6-b}、お
 よび R^{7-b}) の組み合わせが以下のものである化合物。

(R1-1, R2-1, R3-1, R7-1)、(R1-1, R2-1, R3-1, R7-2)、(R1-1, R2-1, R3-1, R7-3)、(R
 1-1, R2-1, R3-2, R7-1)、(R1-1, R2-1, R3-2, R7-2)、(R1-1, R2-1, R3-2, R7-3)、(R1-
 1, R2-1, R3-3, R7-1)、(R1-1, R2-1, R3-3, R7-2)、(R1-1, R2-1, R3-3, R7-3)、(R1-1,

50

3-4, R6-3)、(R1-8, R2-1, R3-5, R6-1)、(R1-8, R2-1, R3-5, R6-2)、(R1-8, R2-1, R3-5, R6-3)、(R1-8, R2-2, R3-1, R6-1)、(R1-8, R2-2, R3-1, R6-2)、(R1-8, R2-2, R3-1, R6-3)、(R1-8, R2-2, R3-2, R6-1)、(R1-8, R2-2, R3-2, R6-2)、(R1-8, R2-2, R3-2, R6-3)、(R1-8, R2-2, R3-3, R6-1)、(R1-8, R2-2, R3-3, R6-2)、(R1-8, R2-2, R3-3, R6-3)、(R1-8, R2-2, R3-4, R6-1)、(R1-8, R2-2, R3-4, R6-2)、(R1-8, R2-2, R3-4, R6-3)、(R1-8, R2-2, R3-5, R6-1)、(R1-8, R2-2, R3-5, R6-2)、(R1-8, R2-2, R3-5, R6-3)。

【 0 2 9 2 】

上記式 (I I I) において、 R^{1b} 、 R^{2b} 、 R^{3b} 、ならびに (R^{8b} 、 R^{9b} 、 R^{10b} 、および R^{11b}) の組み合わせが以下のものである化合物。

(R1-1, R2-1, R3-1, R9-1)、(R1-1, R2-1, R3-1, R9-2)、(R1-1, R2-1, R3-1, R9-3)、(R1-1, R2-1, R3-2, R9-1)、(R1-1, R2-1, R3-2, R9-2)、(R1-1, R2-1, R3-2, R9-3)、(R1-1, R2-1, R3-3, R9-1)、(R1-1, R2-1, R3-3, R9-2)、(R1-1, R2-1, R3-3, R9-3)、(R1-1, R2-1, R3-4, R9-1)、(R1-1, R2-1, R3-4, R9-2)、(R1-1, R2-1, R3-4, R9-3)、(R1-1, R2-1, R3-5, R9-1)、(R1-1, R2-1, R3-5, R9-2)、(R1-1, R2-1, R3-5, R9-3)、(R1-1, R2-2, R3-1, R9-1)、(R1-1, R2-2, R3-1, R9-2)、(R1-1, R2-2, R3-1, R9-3)、(R1-1, R2-2, R3-2, R9-1)、(R1-1, R2-2, R3-2, R9-2)、(R1-1, R2-2, R3-2, R9-3)、(R1-1, R2-2, R3-3, R9-1)、(R1-1, R2-2, R3-3, R9-2)、(R1-1, R2-2, R3-3, R9-3)、(R1-1, R2-2, R3-4, R9-1)、(R1-1, R2-2, R3-4, R9-2)、(R1-1, R2-2, R3-4, R9-3)、(R1-1, R2-2, R3-5, R9-1)、(R1-1, R2-2, R3-5, R9-2)、(R1-1, R2-2, R3-5, R9-3)、(R1-2, R2-1, R3-1, R9-1)、(R1-2, R2-1, R3-1, R9-2)、(R1-2, R2-1, R3-1, R9-3)、(R1-2, R2-1, R3-2, R9-1)、(R1-2, R2-1, R3-2, R9-2)、(R1-2, R2-1, R3-2, R9-3)、(R1-2, R2-1, R3-3, R9-1)、(R1-2, R2-1, R3-3, R9-2)、(R1-2, R2-1, R3-3, R9-3)、(R1-2, R2-1, R3-4, R9-1)、(R1-2, R2-1, R3-4, R9-2)、(R1-2, R2-1, R3-4, R9-3)、(R1-2, R2-1, R3-5, R9-1)、(R1-2, R2-1, R3-5, R9-2)、(R1-2, R2-1, R3-5, R9-3)、(R1-2, R2-2, R3-1, R9-1)、(R1-2, R2-2, R3-1, R9-2)、(R1-2, R2-2, R3-1, R9-3)、(R1-2, R2-2, R3-2, R9-1)、(R1-2, R2-2, R3-2, R9-2)、(R1-2, R2-2, R3-2, R9-3)、(R1-2, R2-2, R3-3, R9-1)、(R1-2, R2-2, R3-3, R9-2)、(R1-2, R2-2, R3-3, R9-3)、(R1-2, R2-2, R3-4, R9-1)、(R1-2, R2-2, R3-4, R9-2)、(R1-2, R2-2, R3-4, R9-3)、(R1-2, R2-2, R3-5, R9-1)、(R1-2, R2-2, R3-5, R9-2)、(R1-2, R2-2, R3-5, R9-3)、(R1-3, R2-1, R3-1, R9-1)、(R1-3, R2-1, R3-1, R9-2)、(R1-3, R2-1, R3-1, R9-3)、(R1-3, R2-1, R3-2, R9-1)、(R1-3, R2-1, R3-2, R9-2)、(R1-3, R2-1, R3-2, R9-3)、(R1-3, R2-1, R3-3, R9-1)、(R1-3, R2-1, R3-3, R9-2)、(R1-3, R2-1, R3-3, R9-3)、(R1-3, R2-1, R3-4, R9-1)、(R1-3, R2-1, R3-4, R9-2)、(R1-3, R2-1, R3-4, R9-3)、(R1-3, R2-1, R3-5, R9-1)、(R1-3, R2-1, R3-5, R9-2)、(R1-3, R2-1, R3-5, R9-3)、(R1-3, R2-2, R3-1, R9-1)、(R1-3, R2-2, R3-1, R9-2)、(R1-3, R2-2, R3-1, R9-3)、(R1-3, R2-2, R3-2, R9-1)、(R1-3, R2-2, R3-2, R9-2)、(R1-3, R2-2, R3-2, R9-3)、(R1-3, R2-2, R3-3, R9-1)、(R1-3, R2-2, R3-3, R9-2)、(R1-3, R2-2, R3-3, R9-3)、(R1-3, R2-2, R3-4, R9-1)、(R1-3, R2-2, R3-4, R9-2)、(R1-3, R2-2, R3-4, R9-3)、(R1-3, R2-2, R3-5, R9-1)、(R1-3, R2-2, R3-5, R9-2)、(R1-3, R2-2, R3-5, R9-3)、(R1-4, R2-1, R3-1, R9-1)、(R1-4, R2-1, R3-1, R9-2)、(R1-4, R2-1, R3-1, R9-3)、(R1-4, R2-1, R3-2, R9-1)、(R1-4, R2-1, R3-2, R9-2)、(R1-4, R2-1, R3-2, R9-3)、(R1-4, R2-1, R3-3, R9-1)、(R1-4, R2-1, R3-3, R9-2)、(R1-4, R2-1, R3-3, R9-3)、(R1-4, R2-1, R3-4, R9-1)、(R1-4, R2-1, R3-4, R9-2)、(R1-4, R2-1, R3-4, R9-3)、(R1-4, R2-1, R3-5, R9-1)、(R1-4, R2-1, R3-5, R9-2)、(R1-4, R2-1, R3-5, R9-3)、(R1-4, R2-2, R3-1, R9-1)、(R1-4, R2-2, R3-1, R9-2)、(R1-4, R2-2, R3-1, R9-3)、(R1-4, R2-2, R3-2, R9-1)、(R1-4, R2-2, R3-2, R9-2)、(R1-4, R2-2, R3-2, R9-3)、(R1-4, R2-2, R3-3, R9-1)、(R1-4, R2-2, R3-3, R9-2)、(R1-4, R2-2, R3-3, R9-3)、(R1-4, R2-2, R3-4, R9-1)、(R1-4, R2-2, R3-4, R9-2)、(R1-4, R2-2, R3-4, R9-3)、(R1-4, R2-2, R3-5, R9-1)、(R1-4, R2-2, R3-5, R9-2)、(R1-4, R2-2, R3-5, R9-3)。

【 0 2 9 3 】

(R1-5, R2-1, R3-1, R9-1)、(R1-5, R2-1, R3-1, R9-2)、(R1-5, R2-1, R3-1, R9-3)、(R

1-5, R2-1, R3-2, R9-1)、(R1-5, R2-1, R3-2, R9-2)、(R1-5, R2-1, R3-2, R9-3)、(R1-5, R2-1, R3-3, R9-1)、(R1-5, R2-1, R3-3, R9-2)、(R1-5, R2-1, R3-3, R9-3)、(R1-5, R2-1, R3-4, R9-1)、(R1-5, R2-1, R3-4, R9-2)、(R1-5, R2-1, R3-4, R9-3)、(R1-5, R2-1, R3-5, R9-1)、(R1-5, R2-1, R3-5, R9-2)、(R1-5, R2-1, R3-5, R9-3)、(R1-5, R2-2, R3-1, R9-1)、(R1-5, R2-2, R3-1, R9-2)、(R1-5, R2-2, R3-1, R9-3)、(R1-5, R2-2, R3-2, R9-1)、(R1-5, R2-2, R3-2, R9-2)、(R1-5, R2-2, R3-2, R9-3)、(R1-5, R2-2, R3-3, R9-1)、(R1-5, R2-2, R3-3, R9-2)、(R1-5, R2-2, R3-3, R9-3)、(R1-5, R2-2, R3-4, R9-1)、(R1-5, R2-2, R3-4, R9-2)、(R1-5, R2-2, R3-4, R9-3)、(R1-5, R2-2, R3-5, R9-1)、(R1-5, R2-2, R3-5, R9-2)、(R1-5, R2-2, R3-5, R9-3)、(R1-6, R2-1, R3-1, R9-1)、(R1-6, R2-1, R3-1, R9-2)、(R1-6, R2-1, R3-1, R9-3)、(R1-6, R2-1, R3-2, R9-1)、(R1-6, R2-1, R3-2, R9-2)、(R1-6, R2-1, R3-2, R9-3)、(R1-6, R2-1, R3-3, R9-1)、(R1-6, R2-1, R3-3, R9-2)、(R1-6, R2-1, R3-3, R9-3)、(R1-6, R2-1, R3-4, R9-1)、(R1-6, R2-1, R3-4, R9-2)、(R1-6, R2-1, R3-4, R9-3)、(R1-6, R2-1, R3-5, R9-1)、(R1-6, R2-1, R3-5, R9-2)、(R1-6, R2-1, R3-5, R9-3)、(R1-6, R2-2, R3-1, R9-1)、(R1-6, R2-2, R3-1, R9-2)、(R1-6, R2-2, R3-1, R9-3)、(R1-6, R2-2, R3-2, R9-1)、(R1-6, R2-2, R3-2, R9-2)、(R1-6, R2-2, R3-2, R9-3)、(R1-6, R2-2, R3-3, R9-1)、(R1-6, R2-2, R3-3, R9-2)、(R1-6, R2-2, R3-3, R9-3)、(R1-6, R2-2, R3-4, R9-1)、(R1-6, R2-2, R3-4, R9-2)、(R1-6, R2-2, R3-4, R9-3)、(R1-6, R2-2, R3-5, R9-1)、(R1-6, R2-2, R3-5, R9-2)、(R1-6, R2-2, R3-5, R9-3)、(R1-7, R2-1, R3-1, R9-1)、(R1-7, R2-1, R3-1, R9-2)、(R1-7, R2-1, R3-1, R9-3)、(R1-7, R2-1, R3-2, R9-1)、(R1-7, R2-1, R3-2, R9-2)、(R1-7, R2-1, R3-2, R9-3)、(R1-7, R2-1, R3-3, R9-1)、(R1-7, R2-1, R3-3, R9-2)、(R1-7, R2-1, R3-3, R9-3)、(R1-7, R2-1, R3-4, R9-1)、(R1-7, R2-1, R3-4, R9-2)、(R1-7, R2-1, R3-4, R9-3)、(R1-7, R2-1, R3-5, R9-1)、(R1-7, R2-1, R3-5, R9-2)、(R1-7, R2-1, R3-5, R9-3)、(R1-7, R2-2, R3-1, R9-1)、(R1-7, R2-2, R3-1, R9-2)、(R1-7, R2-2, R3-1, R9-3)、(R1-7, R2-2, R3-2, R9-1)、(R1-7, R2-2, R3-2, R9-2)、(R1-7, R2-2, R3-2, R9-3)、(R1-7, R2-2, R3-3, R9-1)、(R1-7, R2-2, R3-3, R9-2)、(R1-7, R2-2, R3-3, R9-3)、(R1-7, R2-2, R3-4, R9-1)、(R1-7, R2-2, R3-4, R9-2)、(R1-7, R2-2, R3-4, R9-3)、(R1-7, R2-2, R3-5, R9-1)、(R1-7, R2-2, R3-5, R9-2)、(R1-7, R2-2, R3-5, R9-3)、(R1-8, R2-1, R3-1, R9-1)、(R1-8, R2-1, R3-1, R9-2)、(R1-8, R2-1, R3-1, R9-3)、(R1-8, R2-1, R3-2, R9-1)、(R1-8, R2-1, R3-2, R9-2)、(R1-8, R2-1, R3-2, R9-3)、(R1-8, R2-1, R3-3, R9-1)、(R1-8, R2-1, R3-3, R9-2)、(R1-8, R2-1, R3-3, R9-3)、(R1-8, R2-1, R3-4, R9-1)、(R1-8, R2-1, R3-4, R9-2)、(R1-8, R2-1, R3-4, R9-3)、(R1-8, R2-1, R3-5, R9-1)、(R1-8, R2-1, R3-5, R9-2)、(R1-8, R2-1, R3-5, R9-3)、(R1-8, R2-2, R3-1, R9-1)、(R1-8, R2-2, R3-1, R9-2)、(R1-8, R2-2, R3-1, R9-3)、(R1-8, R2-2, R3-2, R9-1)、(R1-8, R2-2, R3-2, R9-2)、(R1-8, R2-2, R3-2, R9-3)、(R1-8, R2-2, R3-3, R9-1)、(R1-8, R2-2, R3-3, R9-2)、(R1-8, R2-2, R3-3, R9-3)、(R1-8, R2-2, R3-4, R9-1)、(R1-8, R2-2, R3-4, R9-2)、(R1-8, R2-2, R3-4, R9-3)、(R1-8, R2-2, R3-5, R9-1)、(R1-8, R2-2, R3-5, R9-2)、(R1-8, R2-2, R3-5, R9-3)。

【 0 2 9 4 】

(本発明の化合物の製造法)

本発明の化合物の一般的製造法を以下に例示する。また、抽出、精製などは、通常の有機化学の実験で行う処理を行えばよい。

本発明の化合物の合成は、当該分野において公知の手法を参酌しながら実施することができる。

【 0 2 9 5 】

原料化合物は、市販の化合物、本明細書において記載されたもの、本明細書において引用された文献に記載されたもの、およびその他の公知化合物を利用することができる。

本発明の化合物の中には、互変異性体が存在し得るものがあるが、本発明は、これらを含め、全ての可能な異性体及びそれらの混合物を包含する。

本発明の化合物の塩を取得したいとき、本発明の化合物が塩の形で得られる場合には、

10

20

30

40

50

そのまま精製すればよく、また、遊離の形で得られる場合には、適当な有機溶媒に溶解もしくは懸濁させ、酸又は塩基を加えて通常の方法により塩を形成させればよい。

また、本発明の化合物及びその製薬上許容される塩は、水あるいは各種溶媒との付加物（水和物ないし溶媒和物）の形で存在することもあるが、これら付加物も本発明に含まれる。

【0296】

一般的合成法ならびに実施例および参考例中、各略語の意味は以下の通りである。

DMF：N，N - ジメチルホルムアミド

DMA：N，N - ジメチルアセトアミド

NMP：N - メチルピロリドン

DMI：ジメチルイミダゾリジノン

THF：テトラヒドロフラン

Ms：メタンスルホニル

Ts：パラトルエンスルホニル

Boc：tert - ブトキシカルボニル

DIBALH：ジイソブチルアルミニウムヒドリド

WSCまたはEDCI：N - エチル - N' - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド

HOBt：1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール

HATU：O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N，N，N'，N' - テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスフェイト

NBS；N - ブロモスクシイミド

NCS：N - クロロスクシイミド

TEMPO：2，2，6，6 - テトラメチルピペリジン - 1 - オキシルラジカル

PDC：ピリジニウムジクロロメート

DEAD：ジエチルアゾジカルボキシレート

DIAD：ジイソプロピルアゾジカルボキシレート

DMAP：4 - ジメチルアミノピリジン

mCPBA：m - クロロ過安息香酸

DBU：1，8 - ジアザビシクロ[5.4.0] - 7 - ウンデセン

DIEA：ジイソプロピルエチルアミン

TBAF：フッ化テトラブチルアンモニウム

IBX：2 - ヨードキシ安息香酸

DMSO：シメチルスルホキシド

NaHMDS：ナトリウムヘキサメチルジシラジド

TFA：トリフルオロ酢酸

【0297】

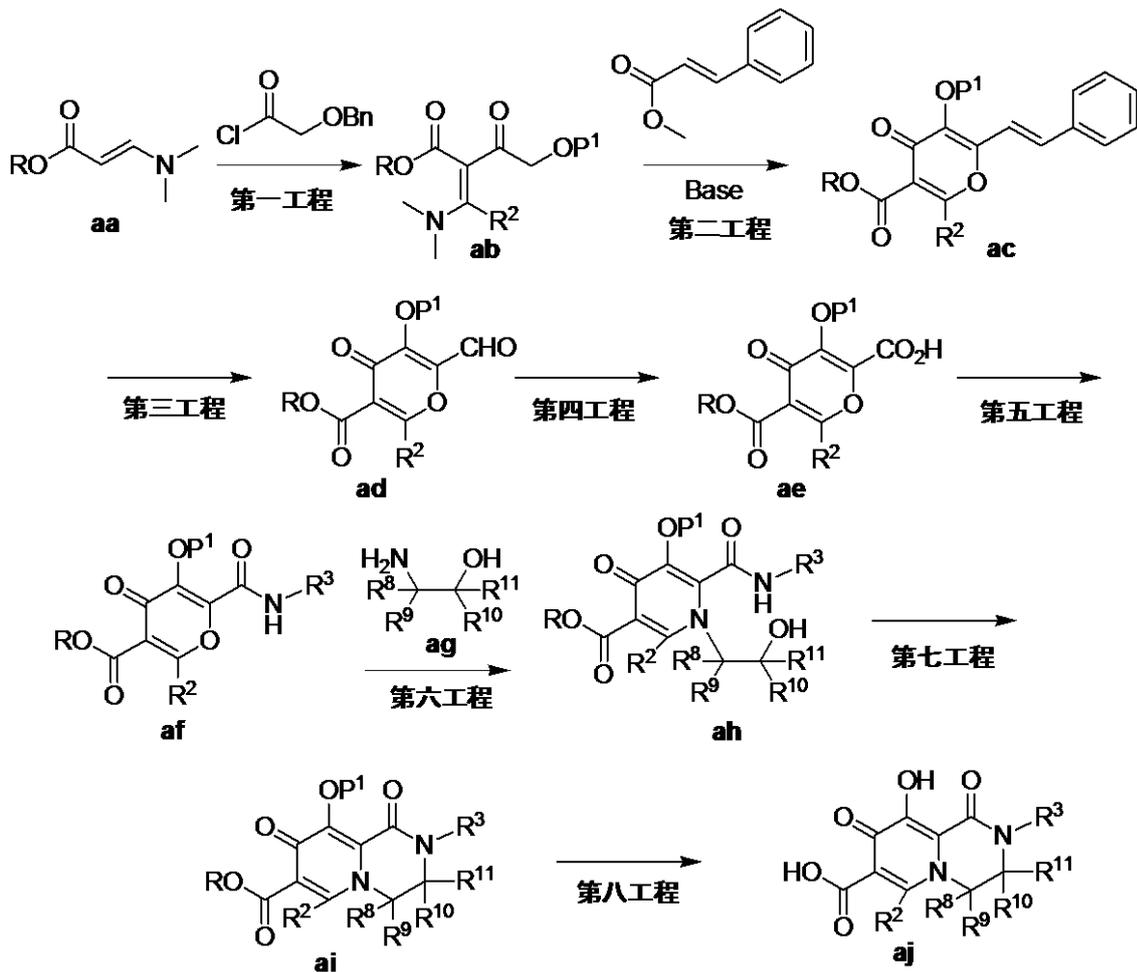
目的化合物 a j の合成（参照：実施例 1）

10

20

30

【化82】



10

20

【0298】

(式中、Rはカルボキシ保護基であり、P¹はヒドロキシル保護基であり、R²、R³、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹は、項目1'または項目1と同意義であり、RおよびP¹は Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W Green(John Wiley & Sons)等に記載の方法で保護および/または脱保護できる基であればよく、例えばRは低級アルキル等であり、P¹はアリールアルキル等である。)

30

第一工程

市販または公知の方法により調製できる化合物 **aa** をジクロロメタン、トルエン、THF等の溶媒またはそれらの混合溶媒中、ピリジン、トリメチルアミン、N-メチルモルホリン、4-ジメチルアミノピリジン等の3級アミンおよびBenzyl oxy acetyl chlorideを滴下し、-20~30、好ましくは0~20にて0.1時間~24時間、好ましくは0.5時間~12時間反応させることにより、化合物 **ab** を得ることができる。

40

第二工程

化合物 **ab** にエーテル、ジクロロメタン、THF等の溶媒またはそれらの混合溶媒中、シンナモイルクロリドの存在下、リチウムヘキサメチルジシラザン、リチウムジイソプロピルアミド、ブチルリチウム、tert-ブチルリチウム等の有機金属塩基を加え、-80~0、好ましくは-80~-40にて1分間~2時間、好ましくは10分間~1時間反応させることにより、化合物 **ac** を得ることができる。

第三工程

化合物 **ac** に、エーテル、ジクロロメタン、THF、アセトニトリル等の溶媒またはそれらの混合溶媒中、触媒量の塩化ルテニウムおよび過ヨウ素酸ナトリウム、TEMPO、二酸化マンガン、ならびにPDC等の酸化剤を加え、-40~80、好ましくは0

50

～ 40 にて 0.1 時間～ 24 時間、好ましくは 0.2 時間～ 3 時間反応させることにより、化合物 a d を得ることができる。

第四工程

化合物 a d にエーテル、ジクロロメタン、THF、アセトニトリル、アセトン、水等の溶媒の存在下またはそれらの混合溶媒中、0 ～ 60 、好ましくは 10 ～ 40 にて濃硫酸および amidosululic acid の水溶液を加える。ここに亜塩素酸ナトリウム水溶液を同温度で滴下し、1 時間～ 3 時間、好ましくは 5 時間～ 1 時間反応させることにより、化合物 a e を得ることができる。

第五工程

化合物 a e に、DMF、THF、ジクロロメタン、アセトニトリル等の溶媒中、ジシクロヘキシルカルボジイミド、カルボニルジイミダゾール、ジシクロヘキシルカルボジイミド - N - ヒドロキシベンゾトリアゾール、4 - (4 , 6 - ジメトキシ - 1 , 3 , 5 , - トリアジン - 2 - イル) - 4 - メチルモルホリニウムクロリド、ヘキサフルオロリン酸 2 - (7 - アザ - 1 H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルウロニウム、WSC · HCl、HATU 等の脱水縮合剤存在下、目的とする化合物に対応する置換基を有する化合物 R³ - NH₂ を加え、- 20 ～ 60 、好ましくは - 10 ～ 40 で 0.1 時間～ 24 時間、好ましくは 1 時間～ 12 時間反応させることにより、化合物 a f を得ることができる。

10

第六工程

化合物 a f に、トルエン、キシレン、THF、ジオキサソンの溶媒の存在下またはそれらの混合溶媒中、化合物 a g を加え、加熱還流条件下で、0.1 時間～ 12 時間、好ましくは 0.2 時間～ 6 時間反応させることにより、化合物 a h を得ることができる。

20

第七工程

化合物 a h に、THF、ジオキサソ、酢酸エチル、アセトニトリル等の溶媒の存在下またはそれらの混合溶媒中、トリフェニルホスフィンおよび DEAD、DIAD 等の縮合剤を加え、0 ～ 60 、好ましくは 10 ～ 40 で 0.1 時間～ 12 時間、好ましくは 0.2 時間～ 6 時間反応させることにより、化合物 a i を得ることができる。

第八工程

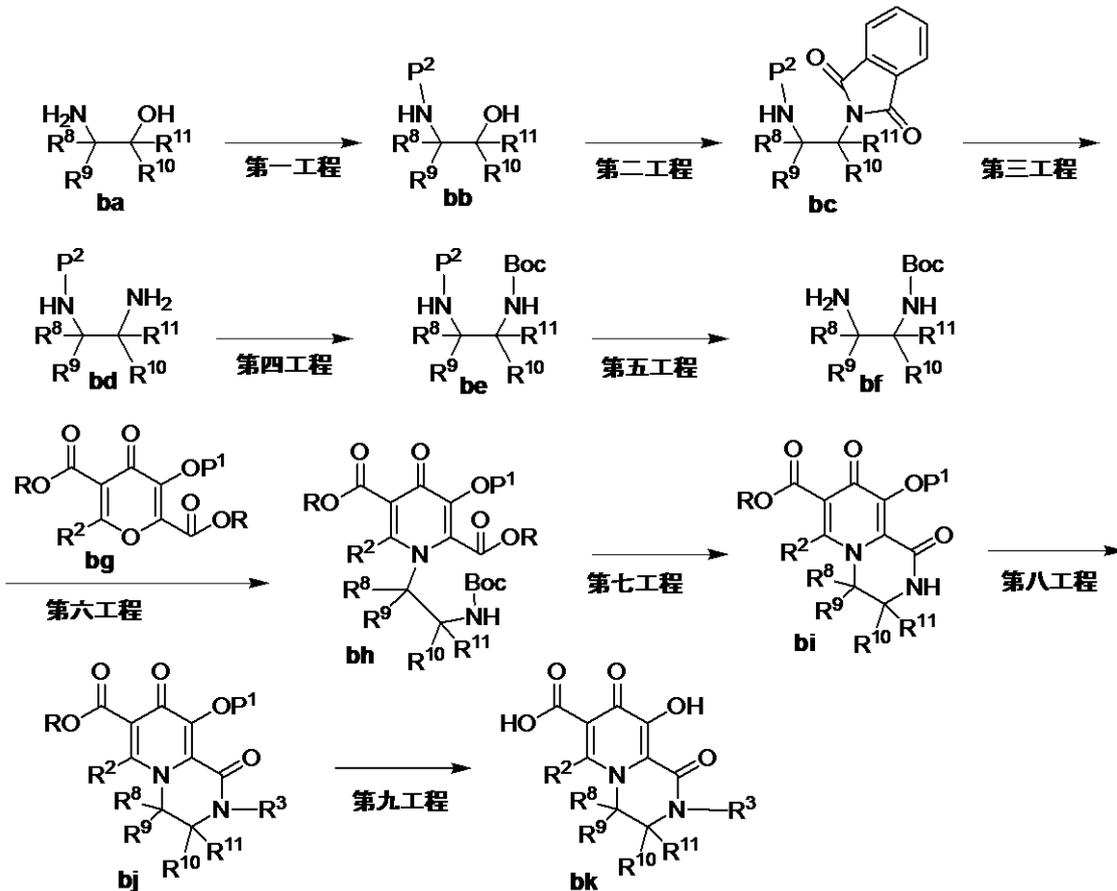
化合物 a i を、カルボキシル保護基およびヒドロキシル保護基の公知の一般的な脱保護反応に付すことにより化合物 a j を得ることができる。

30

【 0 2 9 9 】

化合物 b k の合成 (参照 : 実施例 1 2)

【化 8 3】



10

20

【 0 3 0 0】

(式中、 P^2 はアミノ保護基であり、 P^2 はProtective Groups in Organic Synthesis, Theodora W Green(John Wiley & Sons)等に記載の方法で保護および/または脱保護できる基であればよく、例えば P^2 はアリールアルキルオキシカルボニル、低級アルキルオキシカルボニル等である。その他の各記号は前記と同意義である。)

30

第一工程

化合物 **ba** に、DMF、THF、ジオキサン、アセトニトリル等の溶媒の存在下またはそれらの混合溶媒中、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム等の塩基ならびに、目的とする化合物に対応する置換基を有する化合物 $\text{P}^2\text{-L}$ (ここで、 L はハロゲン、 OMs 等の脱離基) を加え、 $-20 \sim 80$ 、好ましくは $0 \sim 50$ にて 0.1 時間 ~ 6 時間、好ましくは 0.2 時間 ~ 6 時間反応させることにより、化合物 **bb** を得ることができる。

第二工程

化合物 **bb** に、DMF、THF、ジオキサン、アセトニトリル等の溶媒の存在下またはそれらの混合溶媒中、トリフェニルホスフィンおよびフタルイミドを加え、DIAD、DEAD等の脱水縮合試薬を加えて、 $-10 \sim 60$ 、好ましくは $0 \sim 50$ にて 0.1 時間 ~ 2.4 時間、好ましくは 0.2 時間 ~ 1.2 時間反応させることにより、化合物 **bc** を得ることができる。

40

第三工程

化合物 **bc** に、メタノール、THF、ジオキサン、アセトニトリル等の溶媒の存在下またはそれらの混合溶媒中、ヒドラジン水和物またはメチルヒドラジンを加え、 $-10 \sim 80$ 、好ましくは $10 \sim 60$ にて 0.5 時間 ~ 2.4 時間、好ましくは $1 \sim 1.2$ 時間反応させることにより、化合物 **bd** を得ることができる。

第四工程

化合物 **bd** に、THF、ジオキサン、アセトニトリル等の溶媒の存在下またはそれらの

50

混合溶媒中、 Boc_2O を加え、 $-10 \sim 80$ 、好ましくは $10 \sim 60$ にて 0.5 時間 ~ 24 時間、好ましくは $1 \sim 12$ 時間反応させることにより、化合物**b e**を得ることができる。

第五工程

化合物**b e**に、アミノ保護基の公知の一般的な脱保護反応に付すことにより、化合物**b f**を得ることができる。

第六工程

化合物**b f**に、トルエン、THF、ジオキサン、アセトニトリル等の溶媒の存在下またはそれらの混合溶媒中、化合物**b g**を加え、 $20 \sim 110$ 、好ましくは $40 \sim$ 加熱還流下にて 0.5 時間 ~ 24 時間、好ましくは 1 時間 ~ 12 時間反応させることにより、化合物**b h**を得ることができる。

10

第七工程

化合物**b h**に、HCl-酢酸エチル、HCl-ジオキサン、ギ酸等を加え、 $0 \sim 40$ 、好ましくは $0 \sim 20$ にて 0.5 時間 ~ 12 時間、好ましくは 1 時間 ~ 6 時間反応させる。溶媒を減圧留去した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、攪拌することにより、化合物**b i**を得ることができる。

第八工程

化合物**b i**に、DMF、THF、DMA、NMP等の溶媒の存在下またはそれらの混合溶媒中、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸リチウム、炭酸セシウム等の塩基および化合物 $\text{R}^3\text{-L}$ (Lはハロゲン、OMs等の脱離基)を加え、 $0 \sim 60$ 、好ましくは $10 \sim 30$ にて 0.5 時間 ~ 12 時間、好ましくは 1 時間 ~ 6 時間反応させることにより、化合物**b j**を得ることができる。

20

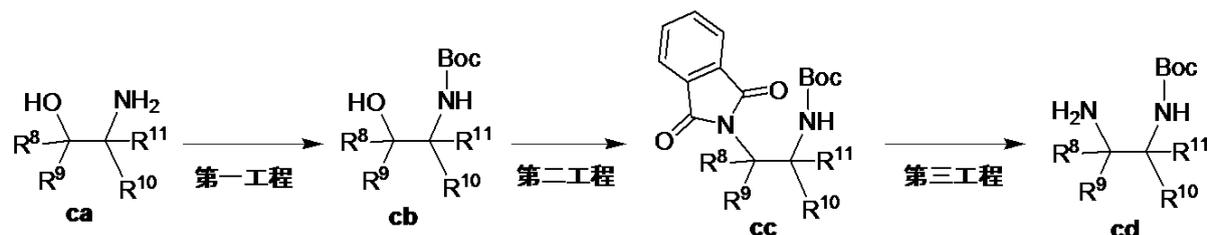
第九工程

化合物**b j**を、カルボキシル保護基およびヒドロキシル保護基の公知の一般的な脱保護反応に付すことにより化合物**b k**を得ることができる。

【0301】

化合物**c d**の合成(参照:実施例28および43)

【化84】



30

【0302】

(式中、各記号は前記と同意義である。)

第一工程

化合物**c a**に、THF、ジオキサン、アセトニトリル、水等の溶媒の存在下またはそれらの混合溶媒中、トリエチルアミン、DMAP、モルホリン等の3級アミンまたは炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等の塩基を加え、 Boc_2O を加え、 $-10 \sim 80$ 、好ましくは $10 \sim 60$ にて 0.5 時間 ~ 24 時間、好ましくは $1 \sim 12$ 時間反応させることにより、化合物**c b**を得ることができる。

40

第二工程

化合物**c b**に、DMF、THF、ジオキサン、アセトニトリル等の溶媒の存在下またはそれらの混合溶媒中、トリフェニルホスフィンおよびフタルイミドを加え、DIAD、DEAD等の脱水縮合試薬を加えて、 $-10 \sim 60$ 、好ましくは $0 \sim 50$ にて 0.1 時間 ~ 24 時間、好ましくは 0.2 時間 ~ 12 時間反応させることにより、化合物**c c**を得ることができる。

第三工程

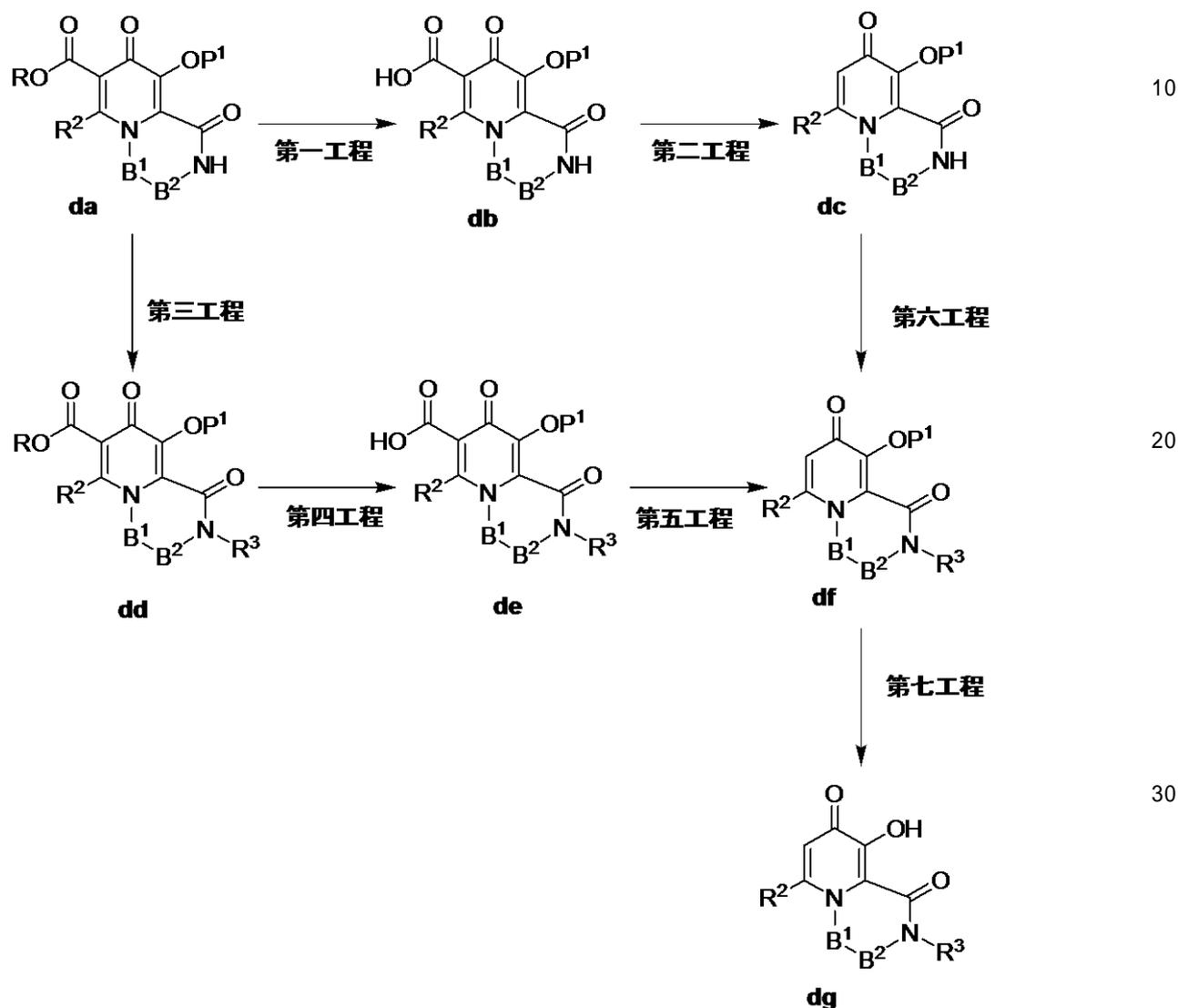
50

化合物 c c に、メタノール、THF、ジオキサン、アセトニトリル等の溶媒の存在下またはそれらの混合溶媒中、ヒドラジン水和物を加え、 $-10 \sim 80$ 、好ましくは $10 \sim 60$ にて0.5時間~24時間、好ましくは1~12時間反応させることにより、化合物 c d を得ることができる。

【0303】

化合物 d g の合成(参照:実施例36、41、および46)

【化85】



【0304】

(式中、B¹ および B² は項目 13' または項目 13 と同意義であり、その他の各記号は前記と同意義である。)

第一工程

b i の合成法と同様の方法により得られる化合物 d a を、公知の一般的なカルボキシル脱保護反応に付すことにより、化合物 d b を得ることができる。

第二工程

化合物 d b をジフェニルエーテル等の溶媒中、マイクロウェーブ照射下で、1分間~2時間反応させることにより、脱炭酸された化合物 d c を得ることができる。また、キノリン溶媒中、銅を加え、 180 で2~48時間反応させることにより、脱炭酸された化合物 d を得ることができる。

第三工程

実施例 12 に記載の方法により得られる化合物 d a に、DMF、THF、DMA、NMP等の溶媒の存在下またはそれらの混合溶媒中、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸リ

10

20

30

40

50

チウム、炭酸セシウム等の塩基および化合物 $R^3 - L$ (L はハロゲン、OMs 等の脱離基) を加え、 $0 \sim 60$ 、好ましくは $10 \sim 30$ にて 0.5 時間 ~ 12 時間、好ましくは 1 時間 ~ 6 時間反応させることにより、化合物 $b d$ を得ることができる。

第四工程

第一工程と同様の方法により、化合物 $d e$ を得ることができる。

第五工程

第二工程と同様の方法により、化合物 $d f$ を得ることができる。

第六工程

第三工程と同様の方法により、化合物 $d f$ を得ることができる。

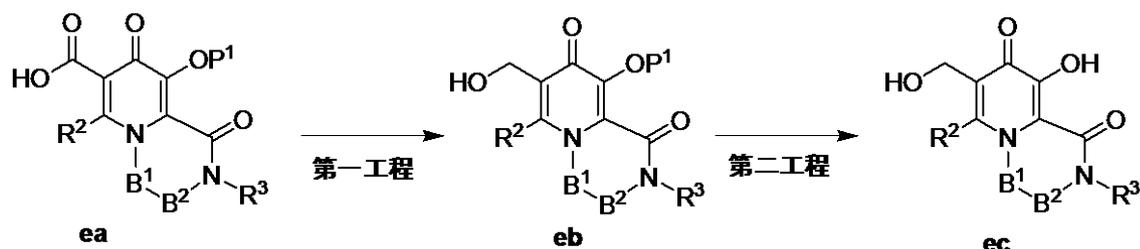
第七工程

化合物 $d f$ を公知の一般的なヒドロキシ基の脱保護反応に付すことにより、化合物 $d g$ を得ることができる。

【0305】

化合物 $e c$ の合成 (参照: 実施例 48)

【化 86】



【0306】

(式中、各記号は、前記と同意義である)

第一工程

化合物 $e a$ に、THF、ジオキサン、ジクロロメタン、トルエン等の溶媒の存在下またはそれらの混合溶媒中、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン等の塩基およびクロロギ酸エチルを加える。ここに、水素化ほう素ナトリウム等の還元力が低い還元剤を加えて、 $-20 \sim 60$ 、好ましくは $-10 \sim 20$ にて 0.2 時間 ~ 12 時間、好ましくは 0.5 時間 ~ 6 時間反応させることにより、化合物 $e b$ を得ることができる。

第二工程

化合物 $e b$ を公知の一般的なヒドロキシ基の脱保護反応に付すことにより、化合物 $e c$ を得ることができる。

【0307】

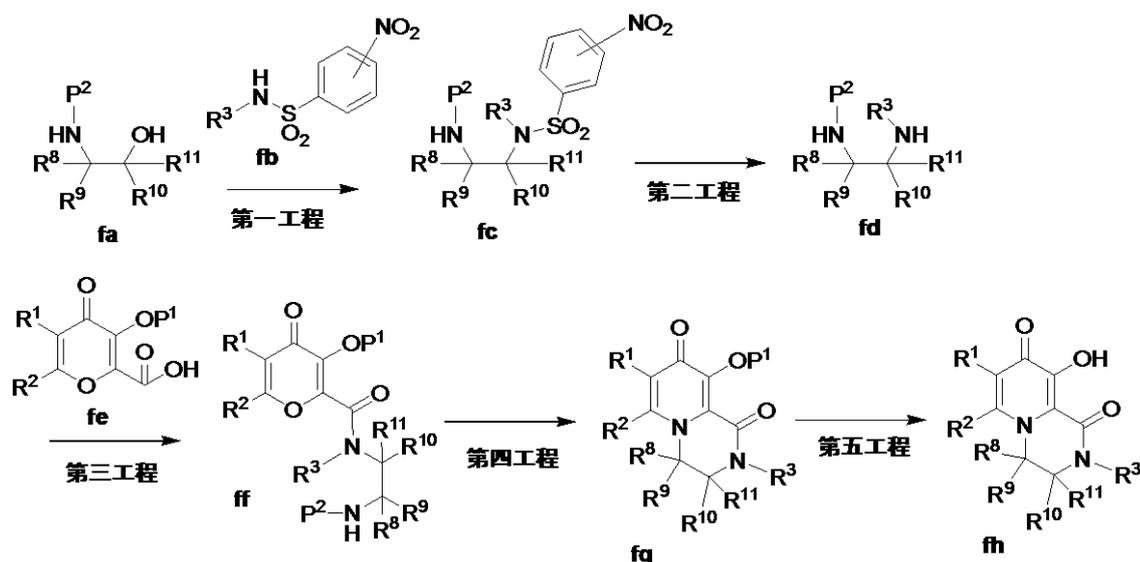
化合物 $f h$ の合成 (参照: 実施例 50)

10

20

30

【化87】



10

【0308】

(式中、各記号は前記と同意義である)

第一工程

化合物 f_a に、THF、ジクロロメタン、ジオキサン、アセトニトリル等の溶媒の存在下またはそれらの混合溶媒中、化合物 f_b およびトリフェニルホスフィンを加える。ここに、DIADを加えて、0 ~ 60、好ましくは10 ~ 30にて0.5時間~12時間、好ましくは1時間~12時間反応させることにより、化合物 f_c を得ることができる。

20

第二工程

化合物 f_c に、THF、ジオキサン、アセトニトリル等の溶媒の存在下またはそれらの混合溶媒中、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸リチウム、炭酸セシウム等の塩基および、ベンゼンチオール等のチオールを加えて、0 ~ 60、好ましくは10 ~ 30にて0.5時間~12時間、好ましくは1時間~12時間反応させることにより、化合物 f_d を得ることができる。

30

第三工程

化合物 f_d にDMF、THF、ジクロロメタン、アセトニトリル等の溶媒中、ジシクロヘキシルカルボジイミド、カルボニルジイミダゾール、ジシクロヘキシルカルボジイミド-N-ヒドロキシベンゾトリアゾール、4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムクロリド、ヘキサフルオロリン酸2-(7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウム、WSC·HCl等の脱水縮合剤存在下、目的とする化合物に対応する置換基を有する化合物 f_e を加え、0 ~ 60、好ましくは10 ~ 40で1時間~48時間、好ましくは2時間~24時間反応させることにより、化合物 f_f を得ることができる。

40

第四工程

化合物 f_f に対して、アミノ基上の P^2 基について公知の一般的な脱保護反応に付し、続いて、水、エタノール、メタノール、アセトニトリル等の溶媒中またはそれらの混合溶媒中、炭酸ナトリウム水溶液、炭酸カリウム水溶液等の塩基を加えて20 ~ 80、好ましくは20 ~ 70にて0.5時間~24時間、好ましくは1時間~6時間反応させることにより、化合物 f_d を得ることができる。

第五工程

化合物 f_g を公知の一般的なヒドロキシル基の脱保護反応に付すことにより、化合物 f_h を得ることができる。

【0309】

50

化合物 g a の合成 (参照 : 実施例 5 1)

【化 8 8】



【 0 3 1 0 】

(式中、各記号は上記と同意義である)

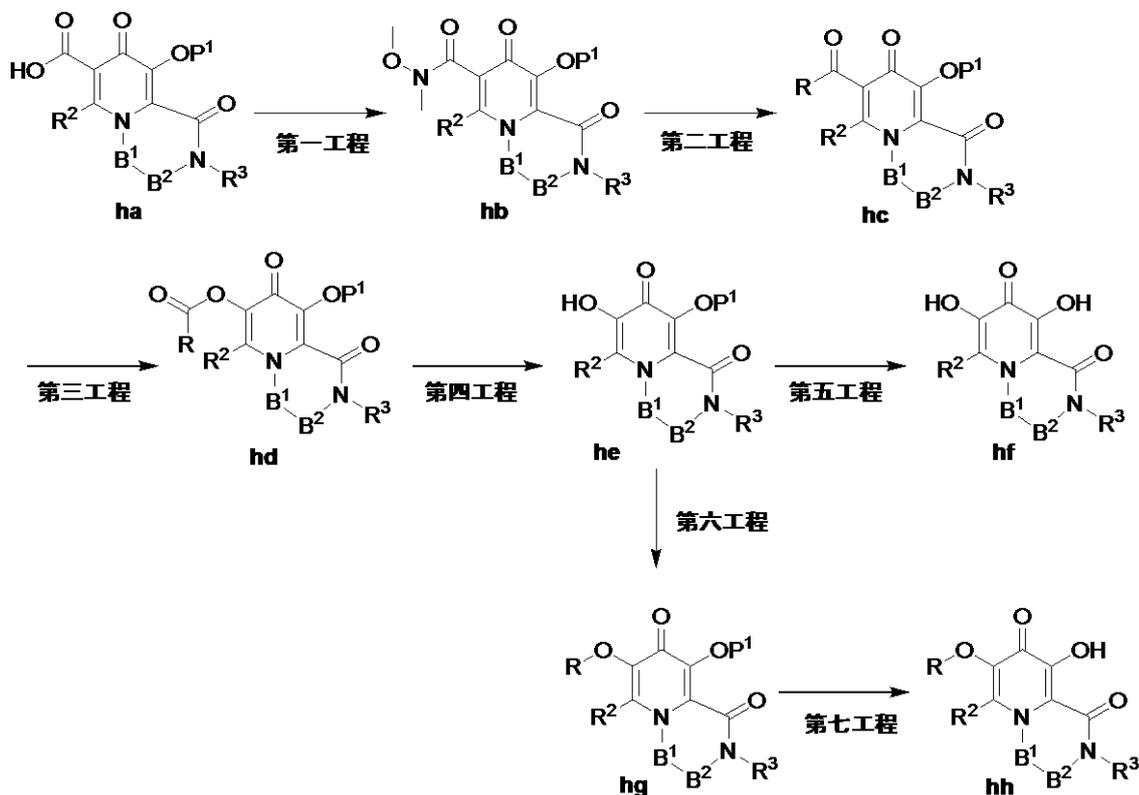
第一工程

化合物 d d を公知の一般的なヒドロキシル基の脱保護反応に付すことにより、化合物 g a を得ることができる。

【 0 3 1 1 】

化合物 h h の合成 (参照 : 実施例 5 2)

【化 8 9】



【 0 3 1 2 】

(式中、各記号は上記と同意義である)

第一工程

化合物 h a に DMF、THF、ジクロロメタン、アセトニトリル等の溶媒中、ジシクロヘキシルカルボジイミド、カルボニルジイミダゾール、ジシクロヘキシルカルボジイミド - N - ヒドロキシベンゾトリアゾール、4 - (4 , 6 - ジメトキシ - 1 , 3 , 5 , - トリアジン - 2 - イル) - 4 - メチルモルホリニウムクロリド、ヘキサフルオロリン酸 2 - (7 - アザ - 1 H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルウロニウム、WSC · HCl、HATU等の脱水縮合剤存在下、O、N - ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩を加え、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N - メチルモルホリン等の 3 級塩基を加えて、0 ~ 60、好ましくは 10 ~ 40 で 1 時間 ~ 24 時間、好ましくは 1 時間 ~ 12 時間反応させることにより、化合物 h b を得る

10

20

30

40

50

ことができる。

第二工程

化合物 h b に T H F、エーテル、ジクロロメタン、ジオキサン等の溶媒の存在下またはそれらの混合溶媒中、 $-80 \sim -40$ でグリニヤール試薬 (R - M g B r) を加え、 $-80 \sim 0$ 好ましくは $-60 \sim -20$ で 0.5 時間 ~ 24 時間、好ましくは 0.5 時間 ~ 6 時間反応させることにより、化合物 h c を得ることができる。

第三工程

化合物 h c に、クロロホルム、ジクロロメタンの溶媒の存在下、m C P B A を加え、 $-20 \sim 30$ 好ましくは $10 \sim 30$ で 0.1 時間 ~ 12 時間、好ましくは 0.5 時間 ~ 6 時間反応させることにより、化合物 h d を得ることができる。

10

第四工程

化合物 h d に、エタノール等の溶媒の存在下、水酸化ナトリウム水溶液を加え、 $0 \sim 120$ 好ましくは $30 \sim 90$ で 1 分間 ~ 10 時間、好ましくは 30 分間 ~ 120 分間反応させることにより、化合物 h e を得ることができる。

第五工程

化合物 h e を公知の一般的なヒドロキシ基の脱保護反応に付すことにより、化合物 h f を得ることができる。

第六工程

化合物 h e に、クロロホルム、ジクロロメタン、T H F、トルエン等の溶媒の存在下またはそれらの混合溶媒中、目的とする化合物に対応する化合物 R - B r 等を加え、水酸化ナトリウム、ナトリウムメチラート、n - ブチルリチウム等の金属塩基を加え、 $-20 \sim 120$ 好ましくは $0 \sim 30$ で 0.5 時間 ~ 12 時間、好ましくは 1 時間 ~ 6 時間反応させることにより、化合物 h g を得ることができる。

20

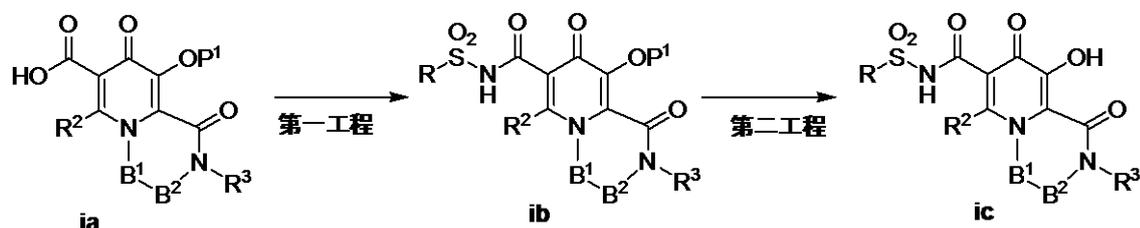
第七工程

化合物 h g を公知の一般的なヒドロキシ基の脱保護反応に付すことにより、化合物 h h を得ることができる。

【 0 3 1 3 】

化合物 i c の合成 (参照 : 実施例 5 3)

【 化 9 0 】



30

【 0 3 1 4 】

第一工程

化合物 i a に、DMF、DMA、NMP、T H F 等の溶媒の存在下またはそれらの混合溶媒中、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N - メチルモルホリン等の 3 級アミンおよび、クロロ炭酸エチル、クロロギ酸エチルなどのクロル化試薬を加え、 $0 \sim 30$ で 0.1 時間 ~ 1 時間攪拌する。ここに、目的物に対応する化合物 R - S O ₂ - N H ₂ (例 : メタンスルホニルアミド) および D M A P を加え、 $40 \sim 100$ 好ましくは $40 \sim 80$ で 0.5 時間 ~ 12 時間、好ましくは 1 時間 ~ 6 時間反応させることにより、化合物 i b を得ることができる。

40

第二工程

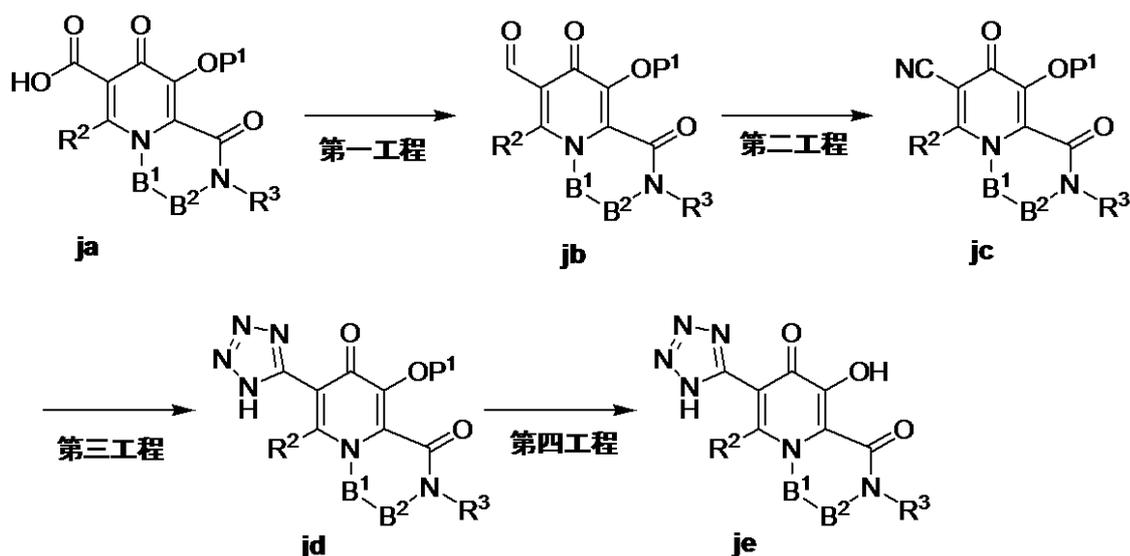
化合物 i b を公知の一般的なヒドロキシ基の脱保護反応に付すことにより、化合物 i c を得ることができる。

【 0 3 1 5 】

化合物 j e の合成 (参照 : 実施例 5 4)

50

【化91】



10

【0316】

(式中、各記号は前記と同意義である)

第一工程

化合物 ja に、THF、ジオキサン、ジクロロメタン、トルエン、DMF 等の溶媒の存在下またはそれらの混合溶媒中、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン等の3級アミンおよびクロロギ酸エチルまたはクロロ炭酸エチルを加える。ここに、水素化ほう素ナトリウム等の反応性が低い還元剤を加えて、 $-20 \sim 40$ 、好ましくは $-10 \sim 20$ にて0.2時間~12時間、好ましくは0.5時間~6時間反応させることにより、アルコール中間体を得る。この中間体をジクロロメタン、クロロホルム等に溶解し、TEMPO、二酸化マンガン、PDC等の酸化剤を加え、 $-40 \sim 30$ 、好ましくは $0 \sim 30$ にて0.1時間~24時間、好ましくは0.5時間~12時間反応させることにより、化合物 jb を得ることができる。

20

第二工程

化合物 jb に、THF、ジオキサン、ジクロロメタン等の溶媒の存在下、28%アンモニア水およびヨウ素を加え、 $0 \sim 40$ 、好ましくは $10 \sim 30$ にて0.5時間~24時間、好ましくは1時間~6時間反応させることにより、化合物 jc を得ることができる。

30

第三工程

化合物 jc に、トルエン、キシレン、THF、ジオキサン等の溶媒の存在下またはそれらの混合溶媒中、アジ化ナトリウムおよびトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン等の3級アミンを加え、 $0 \sim 60$ 、好ましくは $10 \sim 40$ にて0.5時間~24時間、好ましくは1時間~12時間反応させることにより、化合物 jd を得ることができる。

第四工程

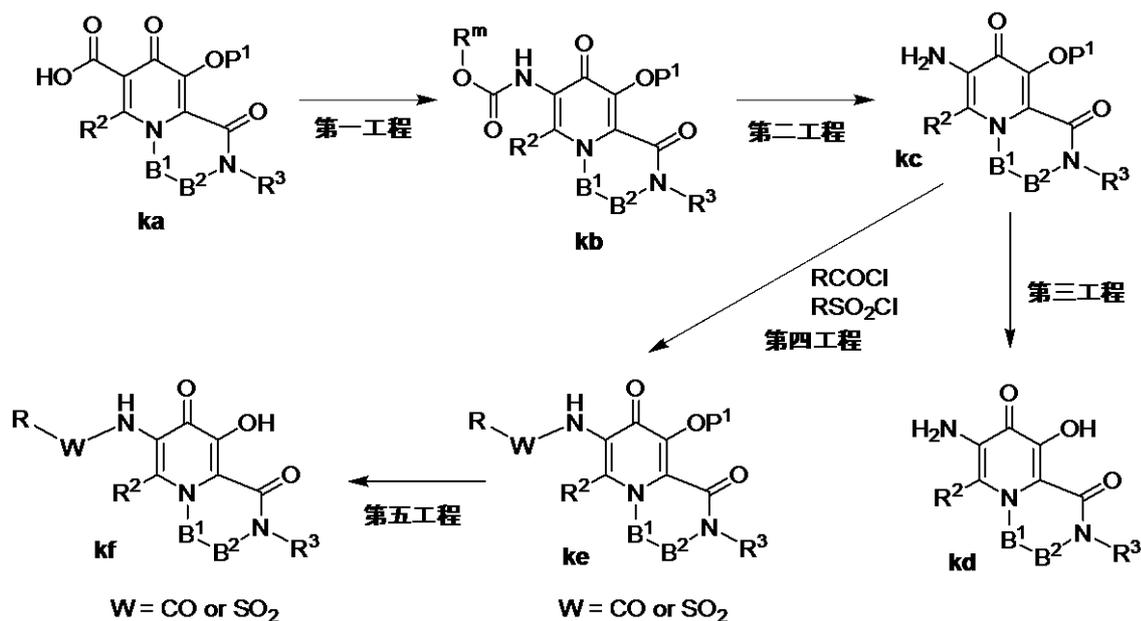
化合物 jd を公知の一般的なヒドロキシル基の脱保護反応に付すことにより、化合物 je を得ることができる。

40

【0317】

化合物 kd および kf の合成 (参照: 実施例 56 およびその誘導体)

【化92】



10

【0318】

(式中、R^mは低級アルキルであり、Rは目的化合物に対応する置換基であり、Wは - C(=O) - または - SO₂ - であり、その他の各記号は前記と同意義である)

20

第一工程

化合物kaに、THF、ジオキサン、ジクロロメタン、トルエン、DMF等の溶媒の存在下またはそれらの混合溶媒中、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン等の3級アミンおよびクロロギ酸エチルまたはクロロ炭酸エチルを加える。ここに、アジ化ナトリウムを加え、0 ~ 40℃、好ましくは10 ~ 30℃にて0.5時間 ~ 24時間、好ましくは1時間 ~ 12時間反応させる。その後、アルコール(R^m-OH)を加え、20 ~ 60℃、好ましくは20 ~ 50℃にて0.5時間 ~ 24時間、好ましくは1時間 ~ 12時間反応させることにより、化合物kbを得ることができる。

30

第二工程

化合物kbに、エタノール、メタノール、水等の溶媒中またはそれらの混合溶媒中、水酸化ナトリウム水溶液、水酸化カリウム水溶液等の塩基を加え、20 ~ 80℃、好ましくは40 ~ 60℃にて0.5時間 ~ 24時間、好ましくは1時間 ~ 12時間反応させることにより、化合物kcを得ることができる。

第三工程

化合物kcを公知の一般的なヒドロキシル基の脱保護反応に付すことにより、化合物kdを得ることができる。

第四工程

化合物kcに、THF、ジオキサン、トルエン、ジクロロメタン等の溶媒中、目的物に対応する酸クロリド(R-CO-Cl)またはスルホニルクロリド(R-SO₂-Cl)を加え、必要に応じてピリジン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン等の3級アミンを加え、-20 ~ 40℃、好ましくは0 ~ 30℃にて0.1時間 ~ 12時間、好ましくは0.2時間 ~ 6時間反応させることにより、化合物keを得ることができる。

40

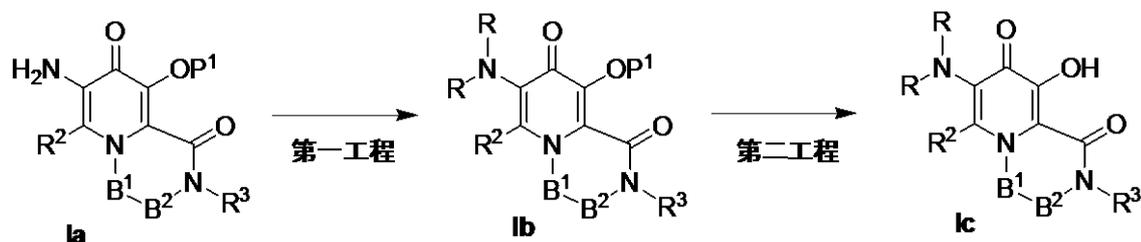
第五工程

化合物keを公知の一般的なヒドロキシル基の脱保護反応に付すことにより、化合物kfを得ることができる。

【0319】

化合物lcの合成(参照:実施例60)

【化93】



【0320】

(式中、Rは、目的化合物に対応する置換基であり、その他の各記号は前記と同意義である)

10

第一工程

化合物1aに、THF、ジクロロメタン、DMF等の溶媒中、水素化ナトリウムを加える。ここに、目的物に対応するR-L(Lはハロゲン、OMs等の脱離基)を加え、 $-20 \sim 40$ 、好ましくは $0 \sim 30$ にて0.1時間~1.2時間、好ましくは0.2時間~6時間反応させることにより、化合物1bを得ることができる。

または、化合物1aに、ギ酸溶媒中、ホルムアルデヒドを加えて、 $70 \sim 110$ にて0.5時間~2.4時間、好ましくは1時間~1.2時間反応させることにより、化合物1bを得ることができる。

第二工程

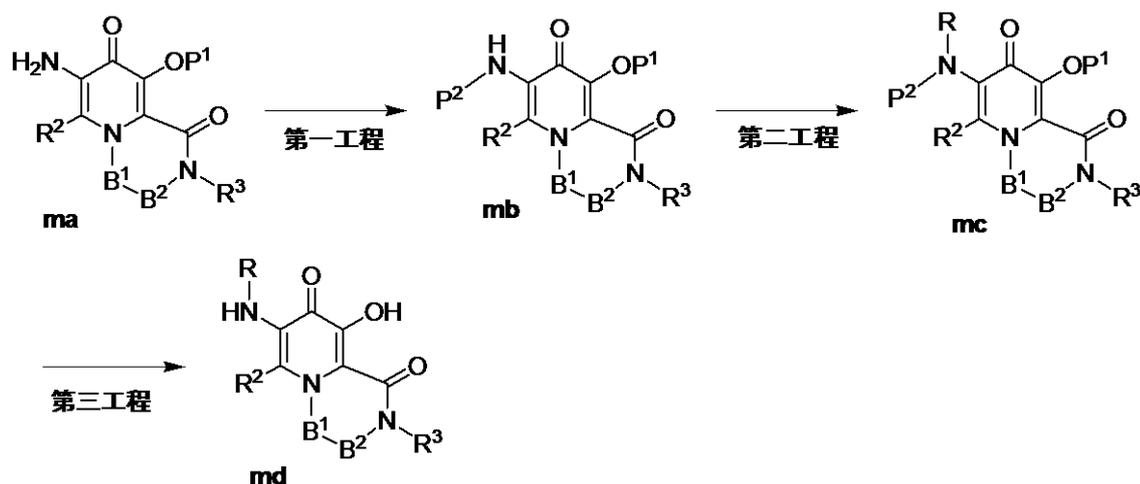
20

化合物1bを公知の一般的なヒドロキシ基の脱保護反応に付すことにより、化合物1cを得ることができる。

【0321】

化合物mdの合成(参照:実施例61)

【化94】



30

【0322】

(式中、Rは、目的化合物に対応する置換基であり、その他の各記号は前記と同意義である)

40

第一工程

化合物maに、THF、ジオキサン、アセトニトリル、水等の溶媒中またはそれらの混合溶媒中、 Boc_2O 等を加えてアミン保護反応に付すことにより、アミノ保護体mbを得ることができる。

第二工程

化合物mbに、THF、ジクロロメタン、DMF等の溶媒中、水素化ナトリウムを加える。ここに、目的物に対応するR-L(Lはハロゲン、OMs等の脱離基)を加え、 $-20 \sim 40$ 、好ましくは $0 \sim 30$ にて0.1時間~1.2時間、好ましくは0.2時間~6時間反応させることにより、化合物mcを得ることができる。

50

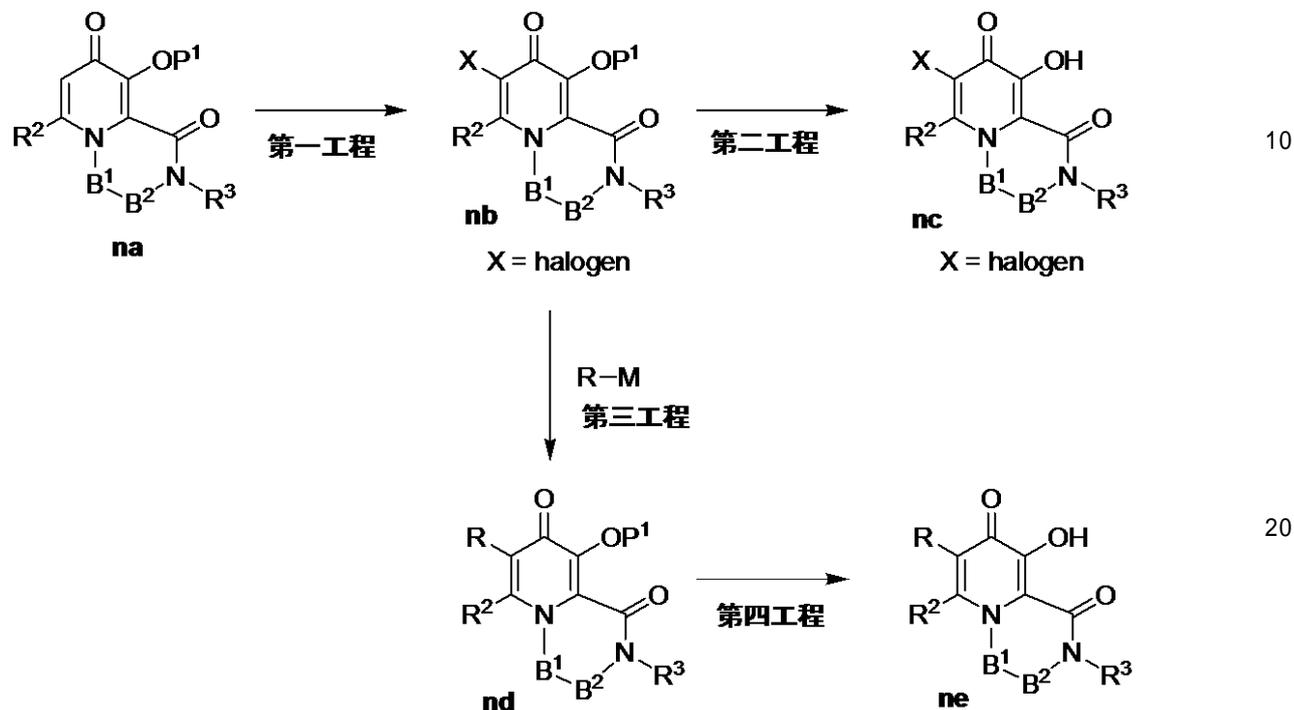
第三工程

化合物 $m c$ を公知の一般的なアミノ基およびヒドロキシル基の脱保護反応に付すことにより、化合物 $m d$ を得ることができる。

【0323】

化合物 $n c$ および化合物 $n e$ の合成 (参照: 実施例 63 および 64)

【化95】



【0324】

(式中、 X はハロゲンであり、 M は $B(O\text{-フェニル})_3$ 等のボロン酸エステルであり、その他の各記号は前記と同意義である)

第一工程

化合物 $n a$ に、ジクロロメタン、トルエン、THF、ジオキサン等の溶媒中、ハロゲン化試薬 (例えば、NBS、NCS、臭素等) を加え、過熱還流条件下で 0.1 時間 ~ 1.2 時間、好ましくは 0.2 時間 ~ 6 時間反応させることにより、化合物 $n b$ を得ることができる。

第二工程

化合物 $n b$ を公知の一般的なヒドロキシル基の脱保護反応に付すことにより、化合物 $n c$ を得ることができる。

第三工程

化合物 $n b$ に、トルエン、THF、DMF 等の溶媒中またはそれらの混合溶媒中、目的物に対応するボロン酸エステル ($R-M$) を加え、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム等の塩基を加える。ここに、窒素気流下、0 価パラジウム触媒 (例: $Pd(PPh_3)_4$) を加え、60 ~ 120、好ましくは 80 ~ 110 にて 1 時間 ~ 48 時間、好ましくは 2 時間 ~ 24 時間反応させることにより、化合物 $n d$ を得ることができる。

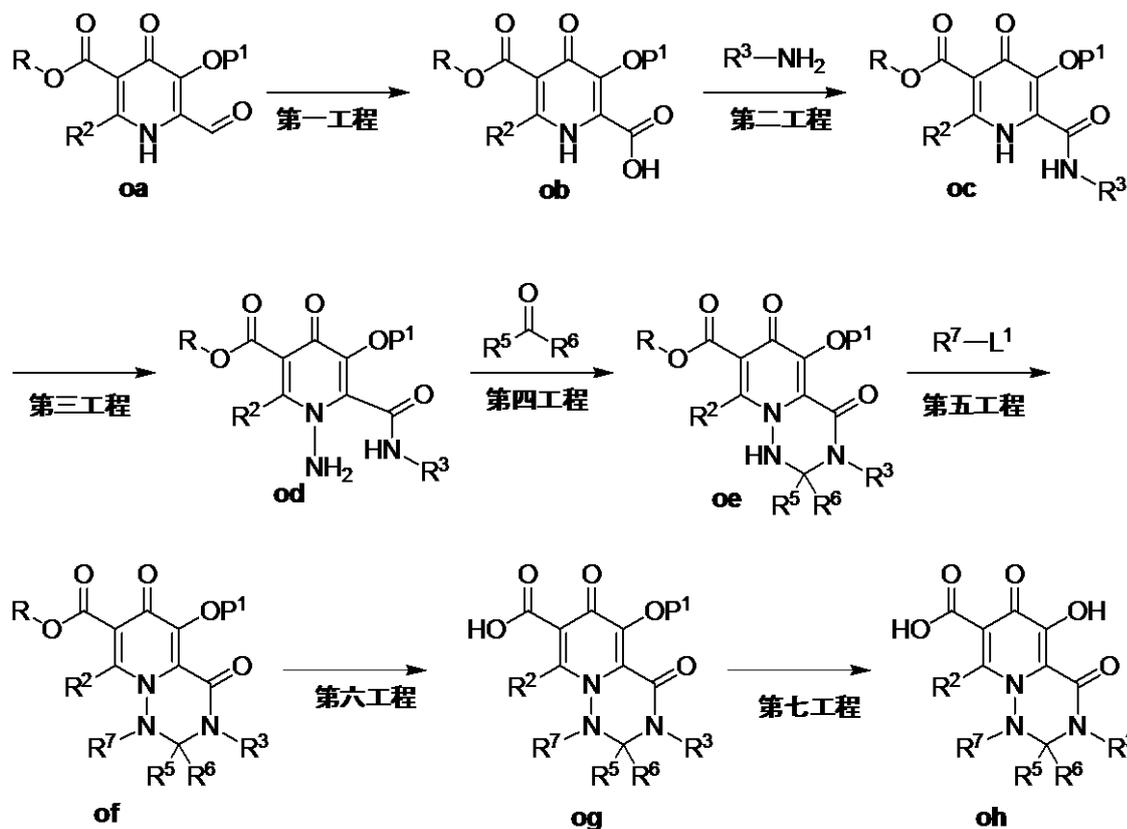
第四工程

化合物 $n d$ を公知の一般的なヒドロキシル基の脱保護反応に付すことにより、化合物 $n e$ を得ることができる。

【0325】

化合物 $o h$ の合成 (参照: 実施例 65)

【化96】



10

20

【0326】

(式中、Rは低級アルキル等のカルボキシル保護基であり、R⁷は項目1'または項目1と同意義であり、L¹はハロゲン、OMs、OTs等の脱離基であり、その他の記号は前記と同意義である)

第一工程

化合物oaに、THF、ジオキサン、ジクロロメタン、アセトニトリル等の溶媒の存在下、亜塩素酸ナトリウムおよびアミド硫酸を加え、0 ~ 40℃、好ましくは0 ~ 30℃にて0.1時間~24時間、好ましくは1時間~12時間反応させることにより、化合物obを得ることができる。

30

第二工程

化合物obに、DMF、DMA、NMP、THF等の溶媒の存在下、HATU、WSC・HCl等の縮合剤を加え、目的物に対応するアミン(R³-NH₂)および、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン等の3級アミンを加え、10 ~ 60℃、好ましくは20 ~ 40℃にて0.1時間~24時間、好ましくは1時間~12時間反応させることにより、化合物ocを得ることができる。

第三工程

化合物ocに、DMF、DMA、NMP、THF等の溶媒の存在下、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、O-(2,4-ジニトロフェニル)ヒドロキシルアミンを加え、10 ~ 60℃、好ましくは20 ~ 40℃にて0.1時間~24時間、好ましくは1時間~12時間反応させることにより、化合物odを得ることができる。

40

第四工程

化合物odに、トルエン、DMF、DMA、NMP、THF等の溶媒の存在下、R⁵-C(=O)-R⁶および酢酸を加え、60 ~ 120℃、好ましくは80 ~ 110℃にて0.1時間~24時間、好ましくは1時間~12時間反応させることにより、化合物oeを得ることができる。

第五工程

化合物oeに、DMF、DMA、NMP、THF等の溶媒の存在下、目的物に対応する

50

化合物 R^7-L^1 および、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の塩基を加え、 $0 \sim 60$ 、好ましくは $10 \sim 40$ にて 0.1 時間 ~ 24 時間、好ましくは 1 時間 ~ 12 時間反応させることにより、化合物 $o f$ を得ることができる。

第六工程

化合物 $o f$ を公知の一般的なカルボキシル基の脱保護反応に付すことにより、化合物 $o g$ を得ることができる。

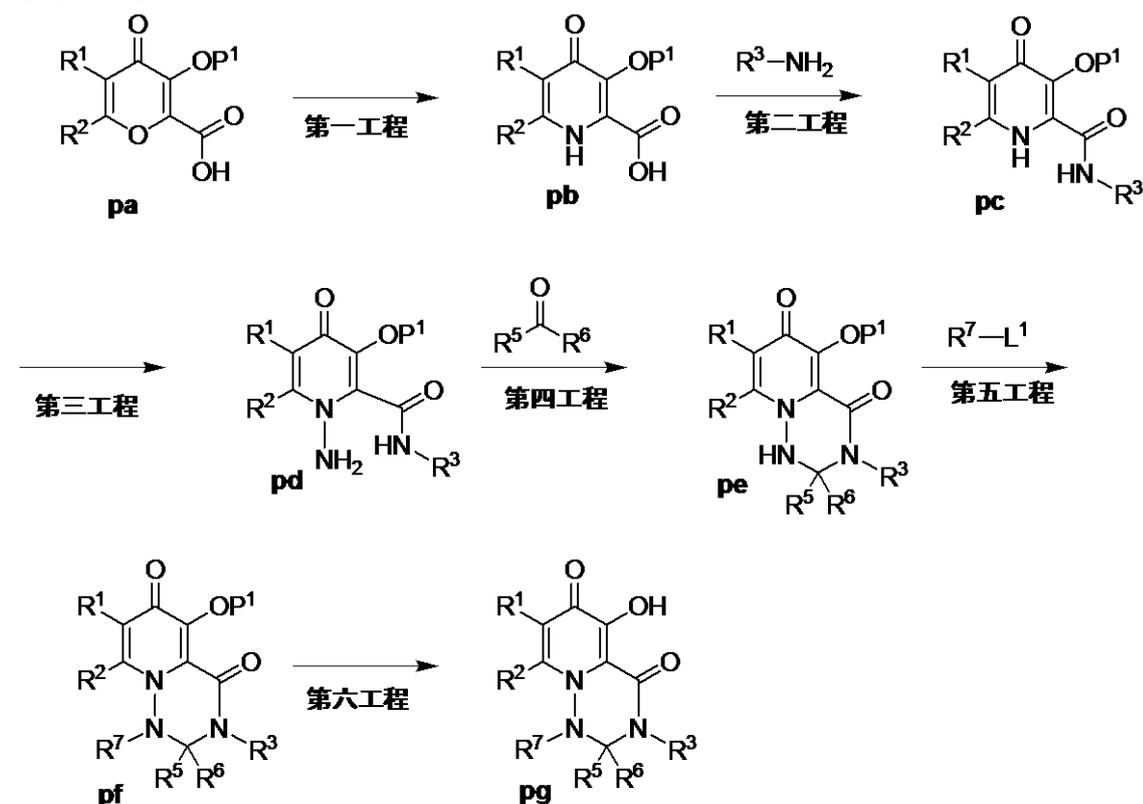
第七工程

化合物 $o g$ を公知の一般的なヒドロキシル基の脱保護反応に付すことにより、化合物 $o h$ を得ることができる。

【0327】

化合物 $p g$ の合成（参照：実施例 95）

【化97】



【0328】

（式中、各記号は前記と同意義である）

第一工程

化合物 $p a$ に、アンモニア水を加え、 $0 \sim 30$ 、好ましくは $10 \sim 30$ にて 0.5 時間 ~ 48 時間、好ましくは 1 時間 ~ 24 時間反応させることにより、化合物 $p b$ を得ることができる。

第二工程

化合物 $p b$ に、DMF、DMA、NMP、THF等の溶媒の存在下またはそれらの混合溶媒中、HATU、WSC \cdot HCl等の縮合剤を加え、目的物に対応するアミン (R^3-NH_2) および、必要に応じてトリエチルアミン、N-メチルモルホリン等の3級アミンを加え、 $10 \sim 60$ 、好ましくは $20 \sim 40$ にて 0.1 時間 ~ 24 時間、好ましくは 1 時間 ~ 12 時間反応させることにより、化合物 $p c$ を得ることができる。

第三工程

化合物 $p c$ に、DMF、DMA、NMP、THF等の溶媒の存在下、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、O-(2,4-ジニトロフェニル)ヒドロキシルアミンを加え、 $10 \sim 60$ 、好ましくは $20 \sim 40$ にて 0.1 時間 ~ 24 時間、好ましくは 1 時間 ~ 12 時間反応させることにより、化合物 $p d$ を得ることができる。

10

20

30

40

50

第四工程

化合物 p d に、トルエン、DMF、DMA、NMP、THF 等の溶媒の存在下、 $R^5 - C(=O) - R^6$ および酢酸を加え、60 ~ 120、好ましくは 80 ~ 110 にて 0.1 時間 ~ 12 時間、好ましくは 0.2 時間 ~ 6 時間反応させることにより、化合物 p e を得ることができる。

第五工程

化合物 p e に、DMF、DMA、NMP、THF 等の溶媒の存在下、目的物に対応する化合物 $R^7 - L^1$ および、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の塩基を加え、0 ~ 60、好ましくは 10 ~ 40 にて 0.1 時間 ~ 24 時間、好ましくは 1 時間 ~ 12 時間反応させることにより、化合物 p f を得ることができる。

10

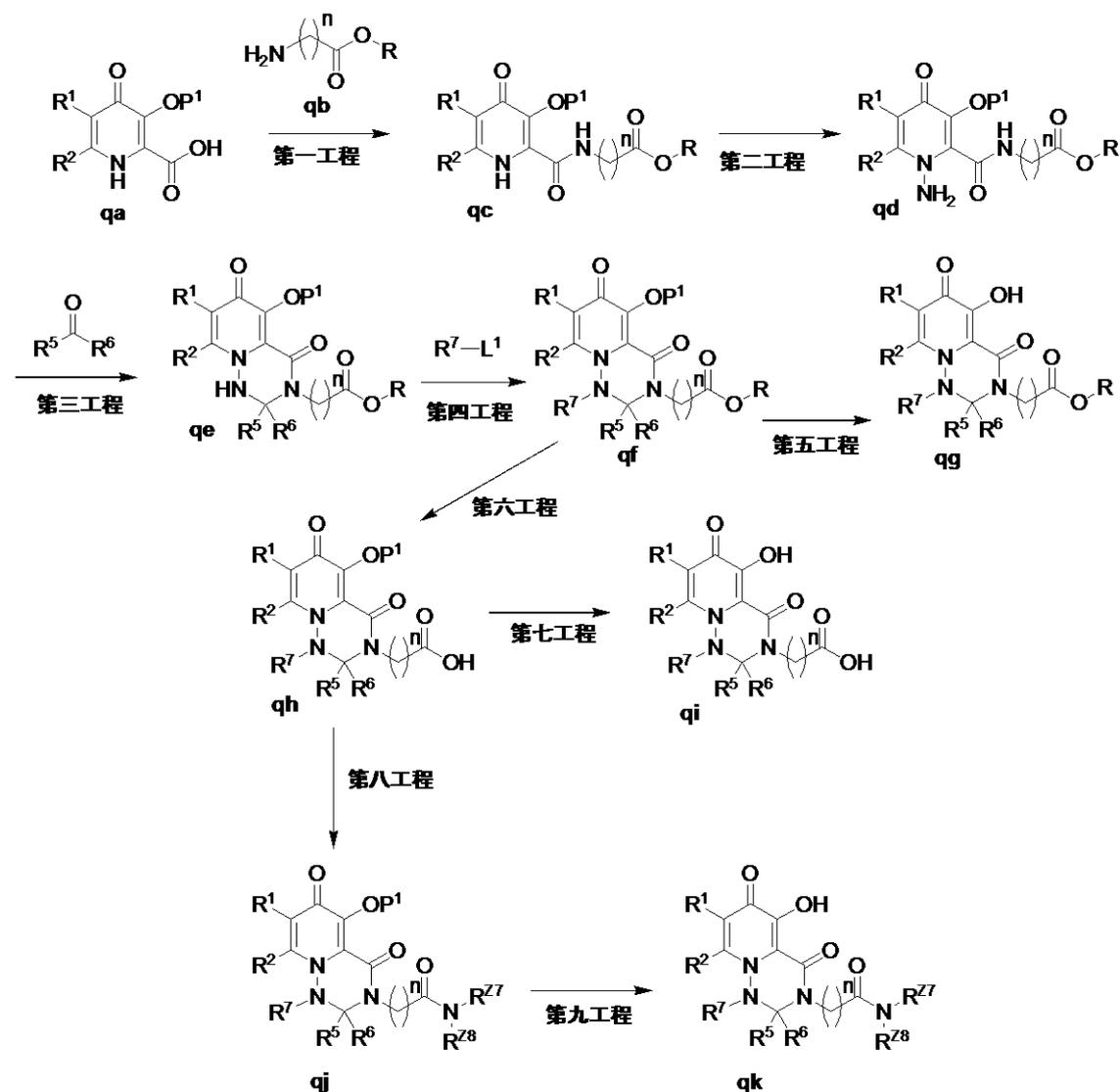
第六工程

化合物 p f を公知の一般的なヒドロキシル基の脱保護反応に付すことにより、化合物 p g を得ることができる。

【0329】

化合物 q g、化合物 q i、および化合物 q k の合成（参照：実施例 128）

【化98】



20

30

40

【0330】

(式中、R はカルボキシル保護基を表わし、n は 0 ~ 6 の整数を表わし、 R^{Z7} および R^{Z8} は項目 1' または項目 1 と同意義であり、その他の各記号は前記と同意義である)

第一工程

化合物 q a に、ピリジン、DMF、DMA、NMP、THF 等の溶媒の存在下またはそ

50

これらの混合溶媒中、HATU、WSC・HCl等の縮合剤を加え、化合物q bおよび必要に応じてトリエチルアミン、N-メチルモルホリン等の3級アミンを加え、10 ~ 60、好ましくは20 ~ 40にて0.1時間~24時間、好ましくは1時間~12時間反応させることにより、化合物q cを得ることができる。

第二工程

化合物q cに、DMF、DMA、NMP、THF等の溶媒の存在下またはそれらの混合溶媒中、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、O-(2,4-ジニトロフェニル)ヒドロキシルアミンを加え、10 ~ 60、好ましくは20 ~ 40にて0.1時間~48時間、好ましくは1時間~24時間反応させることにより、化合物q dを得ることができる。

第三工程

化合物q dに、トルエン、DMF、DMA、NMP、THF等の溶媒の存在下またはそれらの混合溶媒中、 $R^5-C(=O)-R^6$ および酢酸を加え、60 ~ 120、好ましくは80 ~ 110にて0.1時間~12時間、好ましくは0.2時間~6時間反応させることにより、化合物p eを得ることができる。

または、エタノール、イソプロピルアルコール等の溶媒中、マイクロウェーブ照射条件下で、100 ~ 200にて5分間~1時間反応させることにより、化合物q eを得ることができる。

第四工程

化合物q eに、DMF、DMA、NMP等の溶媒の存在下またはそれらの混合溶媒中、目的物に対応する化合物 R^7-L^1 および、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の塩基を加え、0 ~ 60、好ましくは10 ~ 40にて0.1時間~48時間、好ましくは1時間~24時間反応させることにより、化合物q fを得ることができる。

第五工程

化合物q fを公知の一般的なヒドロキシル基の脱保護反応に付すことにより、化合物q gを得ることができる。

第六工程

化合物q fを公知の一般的なカルボキシル基の脱保護反応に付すことにより、化合物q hを得ることができる。

第七工程

化合物q hを公知の一般的なヒドロキシル基の脱保護反応に付すことにより、化合物q iを得ることができる。

第八工程

化合物q hに、ピリジン、DMF、DMA、NMP、THF等の溶媒の存在下またはそれらの混合溶媒中、HATU、WSC・HCl等の縮合剤を加え、化合物 $HNR^Z R^Z$ 、および必要に応じてトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン等の3級アミンを加え、10 ~ 60、好ましくは20 ~ 40にて0.1時間~24時間、好ましくは1時間~12時間反応させることにより、化合物q jを得ることができる。

第九工程

化合物q jを公知の一般的なヒドロキシル基の脱保護反応に付すことにより、化合物q kを得ることができる。

【0331】

化合物q q、化合物q s、化合物q u、および化合物q wの合成(参照:実施例128)

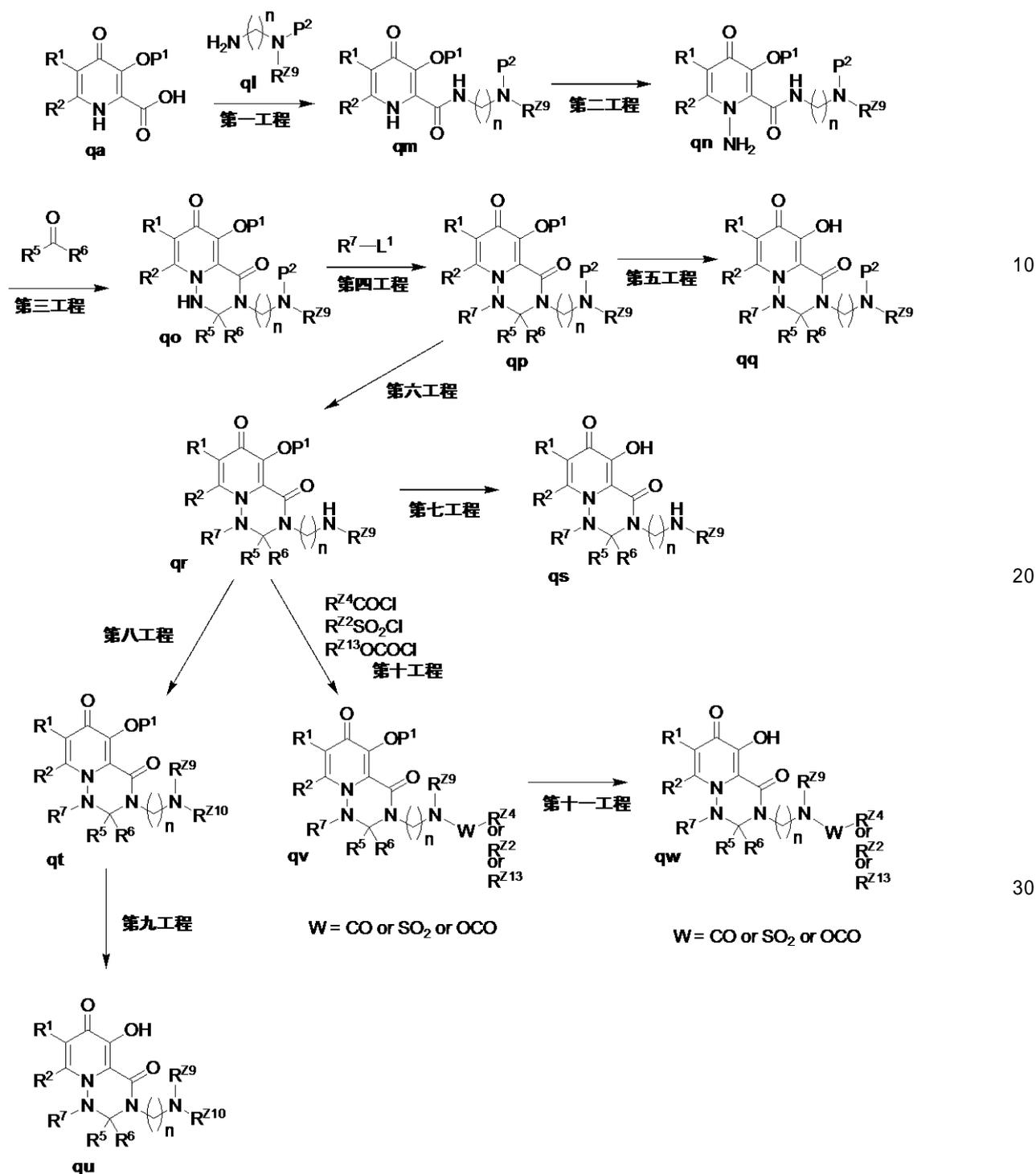
10

20

30

40

【化99】



【0332】

(式中、 R^{Z2} 、 R^{Z4} 、 R^{Z9} 、 R^{Z10} 、および R^{Z13} は、項目1'または項目1と同意義であり、その他の各記号は前記と同意義である)

第一工程

化合物qaに、ピリジン、DMF、DMA、NMP等の溶媒の存在下またはそれらの混合溶媒中、HATU、WSC・HCl等の縮合剤を加え、化合物q1および必要に応じてトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン等の3級アミンを加え、10～60、好ましくは20～40にて0.1時間～24時間、好ましくは1時間～12時間反応させることにより、化合物qmを得ることができる。

第二工程

化合物qmに、DMF、DMA、NMP、THF等の溶媒の存在下、炭酸カリウム、炭

40

50

酸ナトリウム、 $O-(2,4\text{-ジニトロフェニル})$ ヒドロキシルアミンを加え、 $10 \sim 60$ 、好ましくは $20 \sim 40$ にて 0.1 時間 ~ 48 時間、好ましくは 1 時間 ~ 24 時間反応させることにより、化合物 q_n を得ることができる。

第三工程

化合物 q_n に、トルエン、DMF、DMA、NMP、THF等の溶媒の存在下またはそれらの混合溶媒中、 $R^5-C(=O)-R^6$ および酢酸を加え、 $60 \sim 120$ 、好ましくは $80 \sim 110$ にて 0.1 時間 ~ 12 時間、好ましくは 0.2 時間 ~ 6 時間反応させることにより、化合物 p_e を得ることができる。

または、エタノール等の溶媒中、マイクロウェーブ照射条件下で、 $100 \sim 200$ にて 5 分間 ~ 1 時間反応させることにより、化合物 q_o を得ることができる。

10

第四工程

化合物 q_o に、DMF、DMA、NMP、THF等の溶媒の存在下またはそれらの混合溶媒中、目的物に対応する化合物 R^7-L^1 および、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の塩基を加え、 $0 \sim 60$ 、好ましくは $10 \sim 40$ にて 0.1 時間 ~ 48 時間、好ましくは 1 時間 ~ 24 時間反応させることにより、化合物 q_p を得ることができる。

第五工程

化合物 q_p を公知の一般的なヒドロキシル基の脱保護反応に付すことにより、化合物 q_q を得ることができる。

第六工程

化合物 q_p を公知の一般的なアミノ基の脱保護反応に付すことにより、化合物 q_r を得ることができる。

20

第七工程

化合物 q_r を公知の一般的なヒドロキシル基の脱保護反応に付すことにより、化合物 q_s を得ることができる。

第八工程

化合物 q_r に、DMF、DMA、NMP、THF等の溶媒の存在下またはそれらの混合溶媒中、目的物に対応する化合物 $R^{Z10}-L^1$ および、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の塩基を加え、 $0 \sim 60$ 、好ましくは $10 \sim 40$ にて 0.1 時間 ~ 48 時間、好ましくは 1 時間 ~ 24 時間反応させることにより、化合物 q_t を得ることができる。

30

第九工程

化合物 q_t を公知の一般的なヒドロキシル基の脱保護反応に付すことにより、化合物 q_u を得ることができる。

第十工程

化合物 q_r に、THF、ジオキサン、ジクロロメタンアセトニトリル等の溶媒の存在下、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の塩基を加える。ここに、目的物に対応する化合物($R^{Z4}COCl$ 、 $R^{Z2}SO_2Cl$ 、または $R^{Z13}OCCl$)をゆっくり加え、 $-20 \sim 60$ 、好ましくは $0 \sim 30$ にて 0.1 時間 ~ 48 時間、好ましくは 1 時間 ~ 24 時間反応させることにより、化合物 q_v を得ることができる。

40

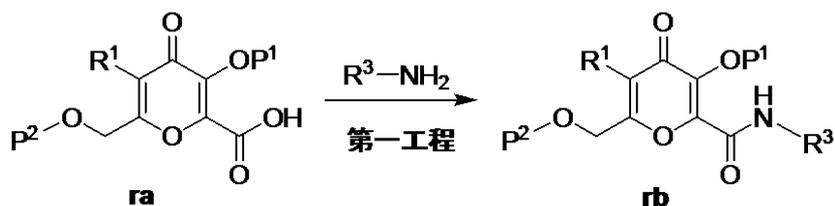
第十一工程

化合物 q_v を公知の一般的なヒドロキシル基の脱保護反応に付すことにより、化合物 q_w を得ることができる。

【0333】

化合物 rb の合成(参照:実施例155)

【化100】



【0334】

(式中、各記号は前記と同意義である)

化合物 *ra* に、DMF、THF、ジクロロメタン、アセトニトリル等の溶媒中またはそれらの混合溶媒中、ジシクロヘキシルカルボジイミド、カルボニルジイミダゾール、ジシクロヘキシルカルボジイミド - *N* - ヒドロキシベンゾトリアゾール、4 - (4, 6 - ジメトキシ - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル) - 4 - メチルモルホリニウムクロリド、ヘキサフルオロリン酸 2 - (7 - アザ - 1*H* - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルウロニウム、WSC · HCl、HATU等の脱水縮合剤存在下、目的とする化合物に対応する置換基を有する化合物 R^3NH_2 を加え、-20 ~ 60、好ましくは -10 ~ 40 で0.1時間 ~ 24時間、好ましくは1時間 ~ 12時間反応させることにより、化合物 *rb* を得ることができる。

10

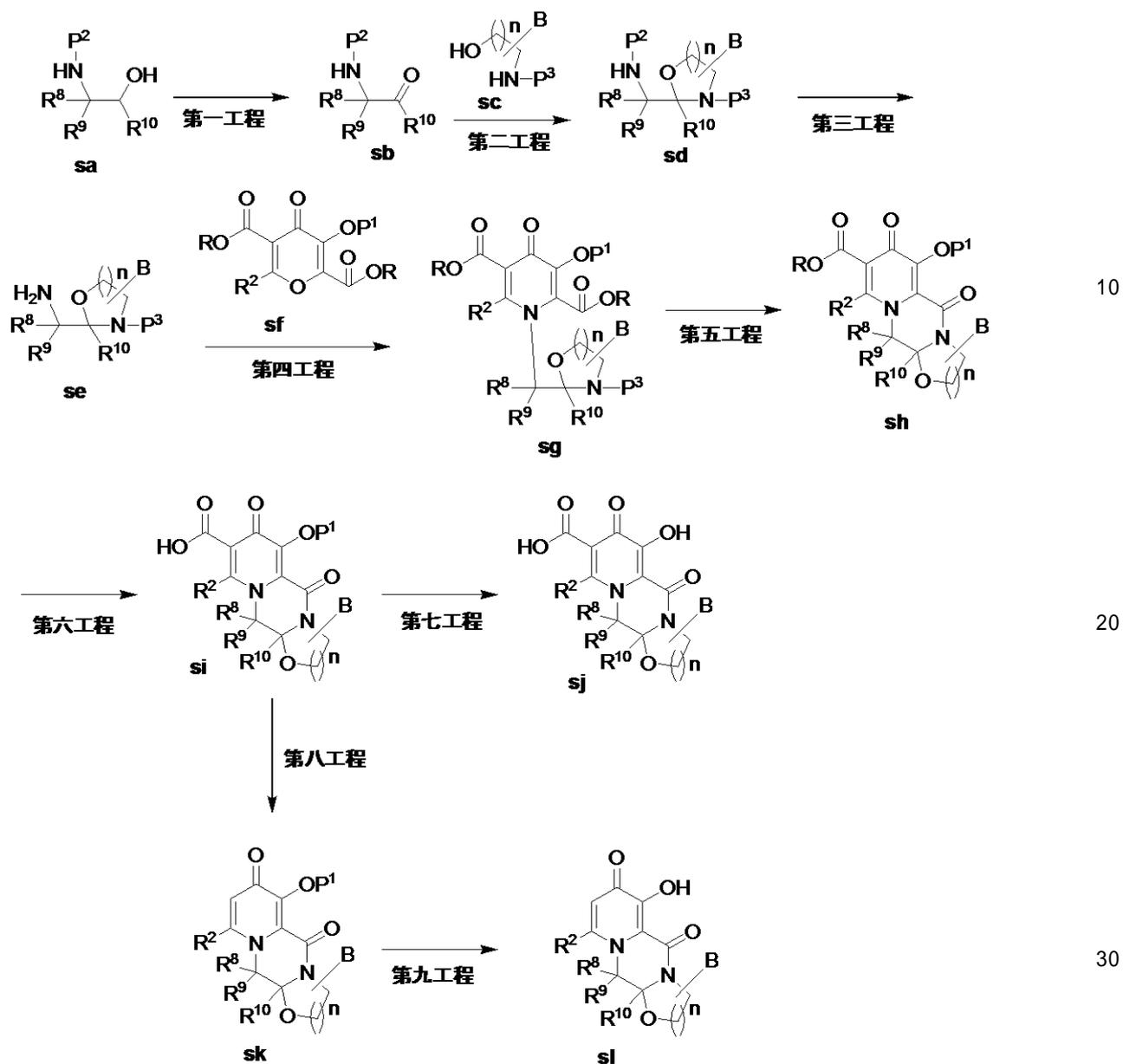
または、化合物 *ra* をTHF、ジオキサン、ジクロロメタン、DMF等の溶媒の存在下、ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1 - メチルイミダゾール等の塩基の存在下または非存在下、diphenylchlorophosphate、塩化チオニル、塩化オキザリル等のアシル化試薬を加えることにより酸クロライドを生成させ、目的とする化合物に対応する置換基を有する化合物 $\text{R}^3\text{-NH}_2$ を加え、-20 ~ 60、好ましくは -10 ~ 40 で0.1時間 ~ 24時間、好ましくは0.5時間 ~ 12時間反応させることにより、化合物 *rb* を得ることができる。

20

【0335】

化合物 *s1* の合成 (参照：実施例49)

【化 1 0 1】



【 0 3 3 6 】

(式中、 P^3 はアミノ保護基であり、はProtective Groups in Organic Synthesis, Theodor W Green(John Wiley & Sons)等に記載の方法で保護および/または脱保護できる基であればよく、例えば P^3 はアリール低級アルキルオキシカルボニル、低級アルキルカルボニル等である。Bは、項目1'または項目1と同意義であり、その他の各記号は、前記と同意義である。)

第一工程

化合物 **sa** に、ジクロロメタン、THF、ジオキサソラン、トルエン等の溶媒の存在下、Dess Martin Periodinane、二酸化マンガン、PDC等の酸化試薬を加え、 $-20 \sim 60$ 、好ましくは $0 \sim 40$ で0.1時間~24時間、好ましくは0.5時間~12時間反応させることにより、化合物 **sb** を得ることができる。

第二工程

化合物 **sb** に、トルエン、THF等の溶媒の存在下もしくは非存在下、硫酸ナトリウムおよび目的物に対応するアミノアルコール **sc** を加え、 $0 \sim 80$ 、好ましくは $20 \sim 60$ で0.1時間~24時間、好ましくは0.5時間~12時間反応させることにより、化合物 **sd** を得ることができる。

第三工程

10

20

30

40

50

化合物 s d を公知の一般的なアミノ基の脱保護反応に付すことにより、化合物 s e を得ることができる。

第四工程

化合物 s e に、トルエン、THF、ジオキサン等の溶媒の存在下、化合物 s f を加え、40 ~ 110、好ましくは60 ~ 100 で0.5時間~24時間、好ましくは1時間~12時間反応させることにより、化合物 s g を得ることができる。

第五工程

化合物 s g を公知の一般的なアミノ基の脱保護反応に付した後、トルエン、THF、ジオキサン等の溶媒の存在下、40 ~ 110、好ましくは60 ~ 100 で0.1時間~12時間、好ましくは0.2時間~6時間反応させることにより、化合物 s h を得ることができる。

10

第六工程

化合物 s h を公知の一般的なカルボキシル基の脱保護反応に付すことにより、化合物 s i を得ることができる。

第七工程

化合物 s i を公知の一般的なヒドロキシル基の脱保護反応に付すことにより、化合物 s j を得ることができる。

第八工程

化合物 s i をジフェニルエーテル等の溶媒中、マイクロウェーブ照射下で、1分間~2時間反応させることにより、脱炭酸された化合物 s k を得ることができる。

20

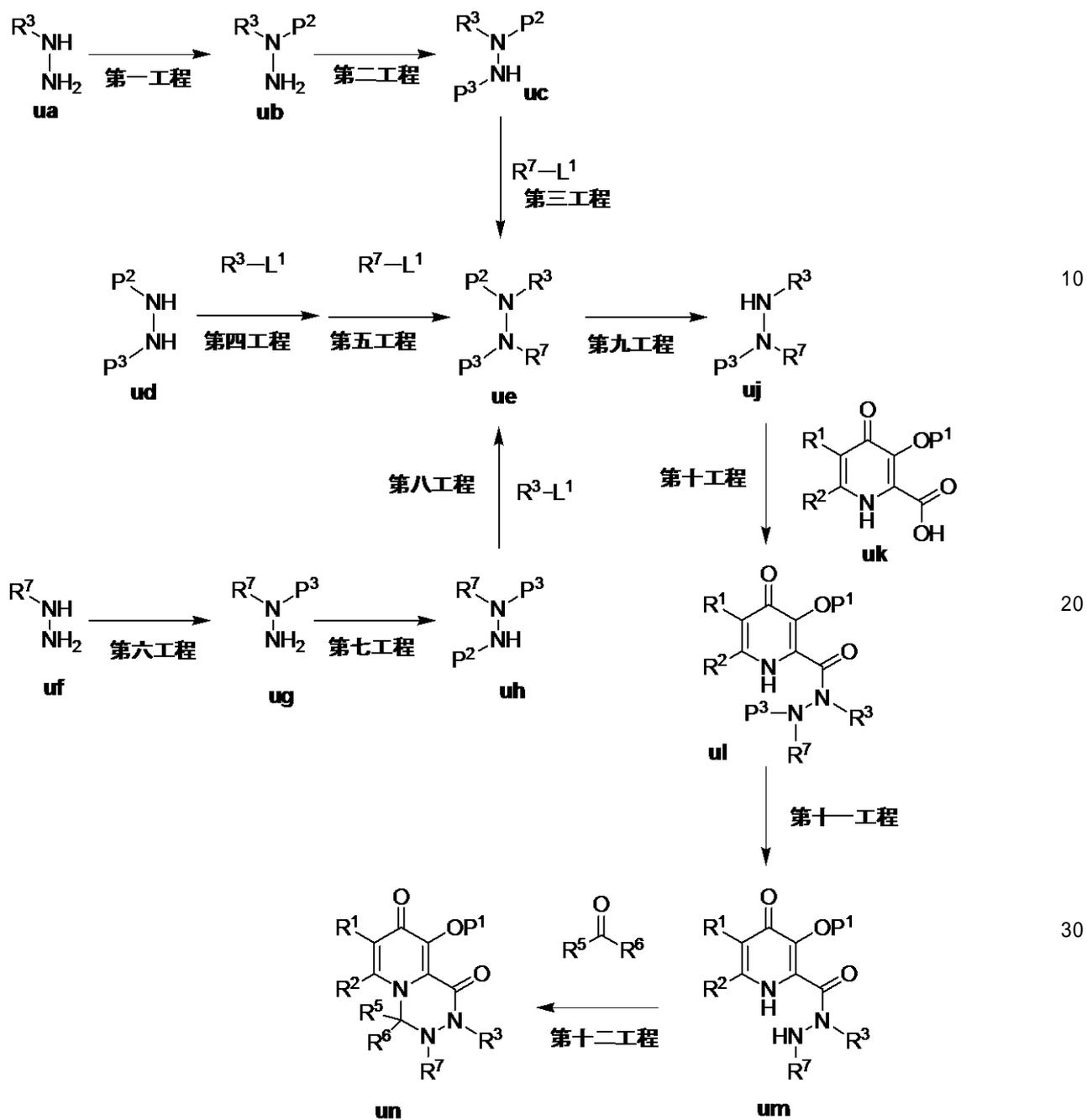
第九工程

化合物 s k を公知の一般的なヒドロキシル基の脱保護反応に付すことにより、化合物 s l を得ることができる。

【0337】

化合物 u n の合成（参照：実施例177）

【化102】



【0338】

(式中、 L^1 はハロゲン、OMs、OTs等の脱離基を表わし、その他の各記号は前記と同意義である)

第一工程

化合物 **ua** に、2級アミノ基の保護反応に付すことにより、化合物 **ub** を得ることができる。

第二工程

化合物 **ub** に、一般的なアミノ基の保護反応に付すことにより、化合物 **uc** を得ることができる。

第三工程

化合物 **uc** に、DMF、DMA、NMP等の溶媒及びNaH等の塩基の存在下、目的とする化合物に対応する化合物 R^7-L^1 を加え、0 ~ 80、好ましくは20 ~ 60で0.5時間 ~ 12時間、好ましくは1時間 ~ 6時間反応させることにより、化合物 **ue** を得ることができる。

10

20

30

40

50

第四工程、第五工程

(式中、 R^3 および R^7 は、隣接して結合していてもよく、この場合、第四工程および第五工程は同時に行なう)

化合物 $u d$ に、DMF、DMA、NMP 等の溶媒及び NaH 等の塩基の存在下、目的とする化合物に対応する化合物 $R^3 - L^1$ 、および $R^7 - L^1$ を順次反応させることで化合物 $u e$ を得ることができる。

第六工程

化合物 $u f$ に、2級アミノ基の保護反応に付すことにより、化合物 $u g$ を得ることができる。

第七工程

化合物 $u g$ に、2級アミノ基の保護反応に付すことにより、化合物 $u h$ を得ることができる。

第八工程

化合物 $u h$ に、DMF、DMA、NMP、アセトニトリル等の溶媒の存在下またはそれらの混合溶媒中、NaH 等の塩基を加え、目的とする化合物に対応する化合物 $R^3 - L^1$ を反応させることで化合物 $u e$ を得ることができる。

第九工程

化合物 $u e$ に、一般的な2級アミンの脱保護反応に付すことにより、化合物 $u j$ を得ることができる。

第十工程

化合物 $u k$ に、DMF、DMA、THF 等の溶媒の存在下、HATU、WSC・HCl 等の縮合剤を加え、目的物に対応するアミン $u j$ および、ピリジン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン等の3級アミンを加え、10 ~ 60、好ましくは20 ~ 40にて0.1時間 ~ 24時間、好ましくは1時間 ~ 12時間反応させることにより、化合物 $u l$ を得ることができる。

第十一工程

化合物 $u l$ に、一般的なアミノ基の保護反応に付すことにより、化合物 $u m$ を得ることができる。

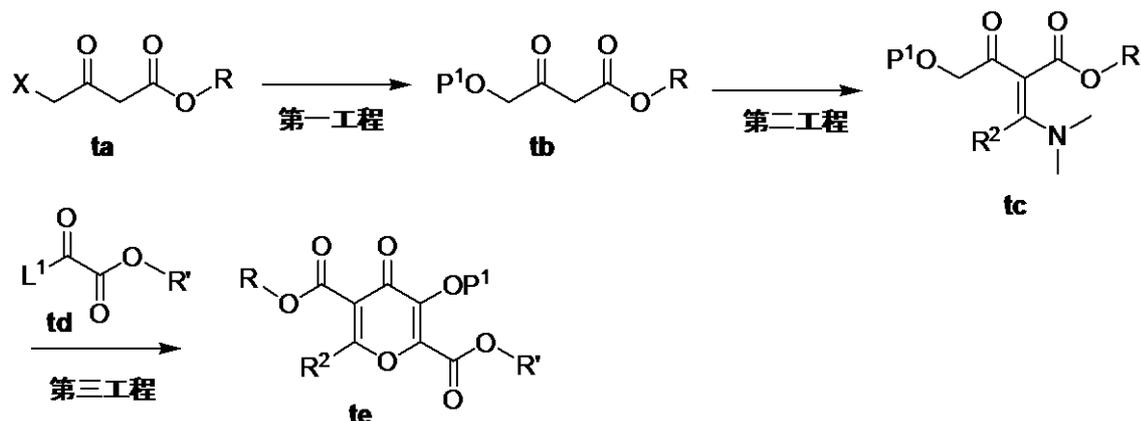
第十二工程

化合物 $u m$ に、トルエン、DMF、DMA、NMP 等の溶媒の存在下、 $R^5 - C(=O) - R^6$ 、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン等の3級アミンおよび酢酸を加え、60 ~ 120、好ましくは80 ~ 100にて0.1時間 ~ 24時間、好ましくは1時間 ~ 12時間反応させることにより、化合物 $u n$ を得ることができる。

【0339】

化合物 $t e$ の合成

【化103】



【0340】

(式中、R'は、Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W Green(John Wiley & Sons)等に記載の方法で保護および/または脱保護できる基であればよく、例えばR'は低級アルキル等である。Xはハロゲンであり、その他の各記号は、前記と同意義である。)

第一工程

Sodium tert-pentoxide、n-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウム等の有機金属塩基に、THF、エーテル、ジクロロメタン、DMI、DMF、DMA等の溶媒中、またはそれらの混合溶液中、目的物に対応するアルコール(P¹-OH)を加える。ここに化合物taの溶液を滴下し、-20 ~ 40、好ましくは0 ~ 30にて0.1時間~12時間、好ましくは0.5時間~6時間反応させることにより、化合物tbを得ることができる。

10

第二工程

化合物tbに、THF、ジオキサン、トルエン、酢酸エチル等の溶媒中またはそれらの混合溶媒中、もしくは無溶媒でN,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタールを加え、0 ~ 80、好ましくは20 ~ 40にて0.5時間~24時間、好ましくは1時間~12時間反応させることにより、化合物tcを得ることができる。

第三工程

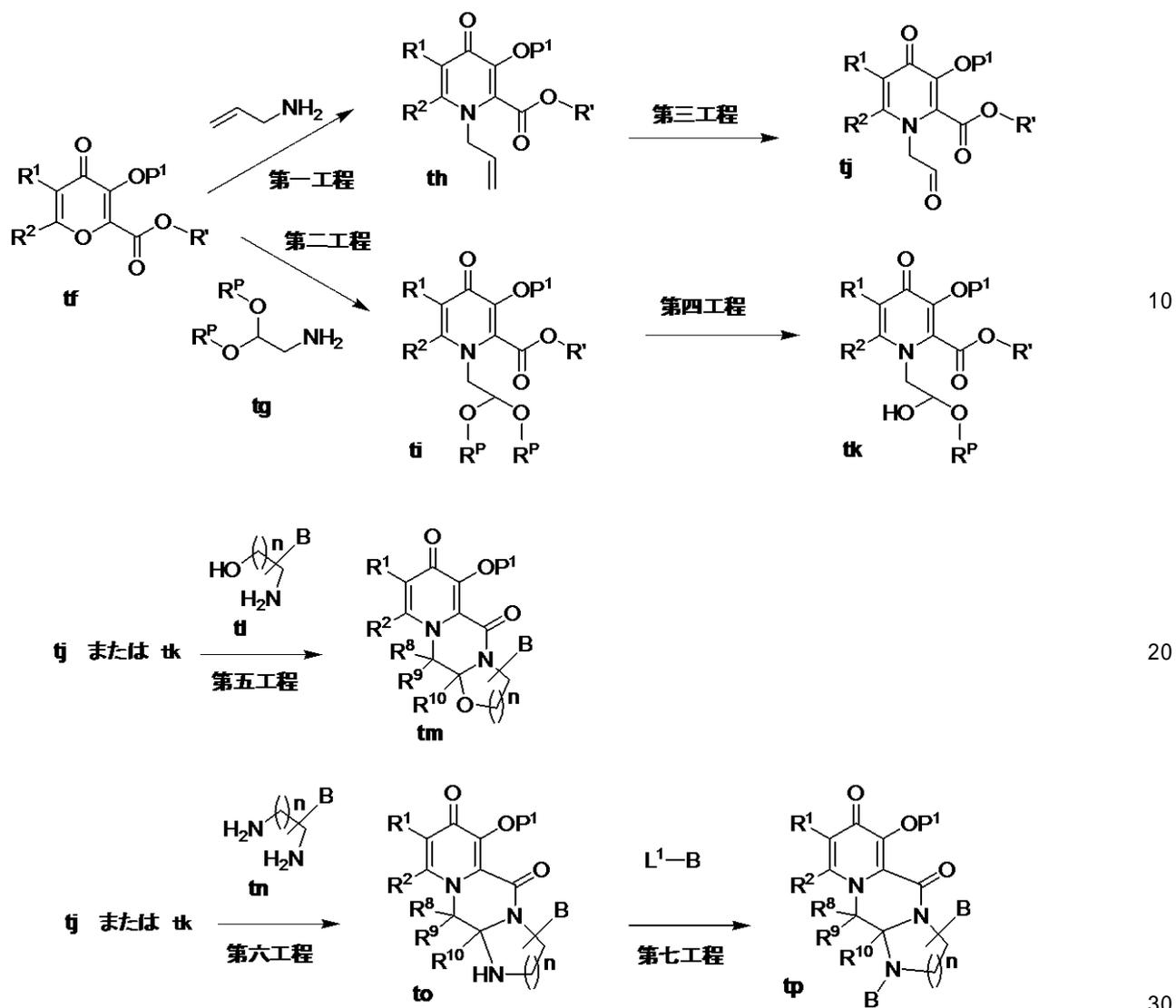
Sodium tert-pentoxide、n-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウム、Sodium methoxide、Sodium ethoxide、Sodium tert-butoxide、Potassium tert-butoxide等の有機金属塩基に、THF、エーテル、DMI、メタノール、エタノール等の溶媒中またはこれらの混合溶媒中、目的物に対応する化合物tdを加える。ここに化合物tcの溶液を滴下し、-20 ~ 60、好ましくは0 ~ 30にて0.5時間~24時間、好ましくは1時間~12時間反応させ、その後塩酸、硫酸等の酸を加え-20 ~ 60、好ましくは0 ~ 30にて0.5時間~24時間、好ましくは1時間~12時間反応させることにより、化合物teを得ることができる。

20

【0341】

化合物tmおよび化合物tpの合成(参照:実施例165、および169)

【化104】



【0342】

(式中、 R^p は、Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W Green(John Wiley & Sons)等に記載の方法で保護および/または脱保護できるアセタール保護基であればよく、例えば R^p は、低級アルキル等である。その他の各記号は、前記と同意義である。)

第一工程

化合物 te と同様の方法で合成できる化合物 tf に、エタノール、THF、ジオキサン、アセトニトリル等の溶媒の存在下またはそれらの混合溶媒中、アリルアミンを加え、 $0 \sim 80$ 、好ましくは $20 \sim 60$ にて 0.5 時間 ~ 48 時間、好ましくは 1 時間 ~ 24 時間反応させることにより、化合物 th を得ることができる。

第二工程

化合物 tf に、エタノール、THF、ジオキサン、アセトニトリル等の溶媒の存在下またはそれらの混合溶媒中、化合物 tg を加え、 $0 \sim 80$ 、好ましくは $20 \sim 60$ にて 0.5 時間 ~ 48 時間、好ましくは 1 時間 ~ 24 時間反応させることにより、化合物 ti を得ることができる。

第三工程

化合物 th に、THF、酢酸エチル、ジオキサン等の溶媒の存在下またはそれらの混合溶媒中、Potassium osmate dihydrate、過ヨウ素酸ナトリウム、および水を加え、 $0 \sim 60$ 、好ましくは $10 \sim 40$ にて 0.5 時間 ~ 24 時間、好ましくは 1 時間 ~ 12 時間反応させることにより、化合物 tj を得ることができる。

または、化合物 t h に、T H F、酢酸エチル、ジオキサソンの溶媒の存在下またはそれらの混合溶媒中、オゾン を - 1 0 ~ 2 0 にて導入し、反応終了に続いて亜鉛 - 酢酸、(E t O)₃ P、またはジメチルスルフィドを加えることにより、化合物 t j を得ることができる。

第四工程

化合物 t i に、アセトン、アセトニトリル、エタノール、水等の溶媒中もしくはそれらの混合溶媒中、ギ酸、トリフルオロ酢酸、パラトルエンスルホン酸等の酸を加え、またはギ酸溶媒中、硫酸を加え、0 ~ 9 0、好ましくは 2 0 ~ 8 0 にて 0 . 5 時間 2 4 時間、好ましくは 1 時間 ~ 1 2 時間反応させることにより、化合物 t k を得ることができる。

10

第五工程

化合物 t j または化合物 t k に、クロロホルム、ジクロロメタン、T H F 等の溶媒の存在下、化合物 t l および酢酸を加え、0 ~ 4 0、好ましくは 1 0 ~ 3 0 にて 0 . 5 時間 2 4 時間、好ましくは 1 時間 ~ 1 2 時間反応させることにより、化合物 t m を得ることができる。

第六工程

化合物 t j または化合物 t k に、クロロホルム、ジクロロメタン、T H F 等の溶媒の存在下、化合物 t n および酢酸を加え、0 ~ 4 0、好ましくは 1 0 ~ 3 0 にて 0 . 5 時間 2 4 時間、好ましくは 1 時間 ~ 1 2 時間反応させることにより、化合物 t o を得ることができる。

20

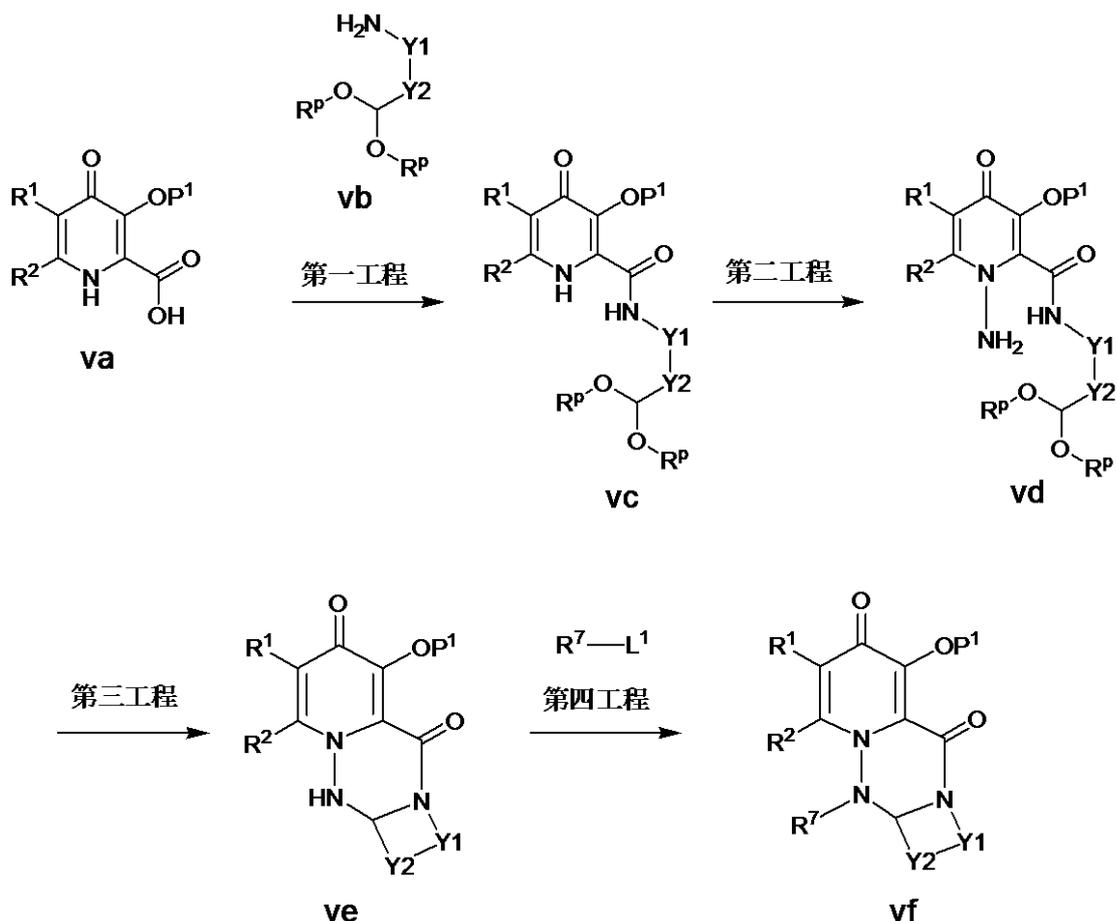
第七工程

化合物 t o に、D M F、D M A、N M P、T H F 等の溶媒の存在下またはそれらの混合溶媒中、目的とする化合物に対応する化合物 B - L¹を加え、0 ~ 8 0、好ましくは 2 0 ~ 6 0 で 0 . 5 時間 ~ 1 2 時間、好ましくは 1 時間 ~ 6 時間反応させることにより、化合物 t p を得ることができる。

【 0 3 4 3 】

化合物 v f の合成 (参照 : 実施例 5 8 3、および 5 8 4)

【化105】



10

20

【0344】

(式中、 Y^1 は、 R^3 または R^{3a} に対応する置換基であり、 Y^2 は、 R^{11} または R^{1a} に対応する置換基である。その他の各記号は、前記と同意義である。)

第一工程

化合物 **va** に、DMF、THF、ジクロロメタン、アセトニトリル等の溶媒中またはこれらの混合溶媒中、ジシクロヘキシルカルボジイミド、カルボニルジイミダゾール、ジシクロヘキシルカルボジイミド-N-ヒドロキシベンゾトリアゾール、4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムクロリド、ヘキサフルオロリン酸2-(7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウム、WSC·HCl、HATU等の脱水縮合剤存在下、目的とする化合物に対応する置換基を有する化合物 **vb** を加え、-20 ~ 60、好ましくは-10 ~ 40 で0.1時間~24時間、好ましくは1時間~12時間反応させることにより、化合物 **vc** を得ることができる。

30

または、化合物 **va** をTHF、ジオキサン、ジクロロメタン、DMF等の溶媒の存在下、ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1-メチルイミダゾール等の塩基の存在下または非存在下、diphenylchlorophosphate、塩化チオニル、塩化オキザリル等のアシル化試薬を加えることにより酸クロライドを生成させ、目的とする化合物に対応する置換基を有する化合物 **vb** を加え、-20 ~ 60、好ましくは-10 ~ 40 で0.1時間~24時間、好ましくは0.5時間~12時間反応させることにより、化合物 **vc** を得ることができる。

40

第二工程

化合物 **vc** に、DMF、DMA、NMP、THF等の溶媒の存在下、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、O-(2,4-ジニトロフェニル)ヒドロキシルアミンを加え、10 ~ 60、好ましくは20 ~ 40 にて0.1時間~48時間、好ましくは1時間~24時間反応させることにより、化合物 **vd** を得ることができる。

50

第三工程

化合物 v d のアセタール保護基の脱保護反応は、Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W Green(John Wiley & Sons)等に記載の一般的な方法で行うことができる。その後、生成したアルデヒド基を分子内反応させることで、化合物 v e を得ることができる。

例えば、化合物 v d に、DMF、トルエン、THF等の溶媒の存在下、酢酸および/またはパラトルエンスルホン酸を加え、10 ~ 80、好ましくは30 ~ 60にて0.5時間~12時間、好ましくは1時間~6時間反応させることにより、化合物 v e を得ることができる。

第四工程

化合物 v e に、DMF、DMA、NMP、THF等の溶媒の存在下またはそれらの混合溶媒中、目的物に対応する化合物 R⁷-L¹ および、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の塩基を加え、0 ~ 60、好ましくは10 ~ 40にて0.1時間~48時間、好ましくは1時間~24時間反応させることにより、化合物 v f を得ることができる。

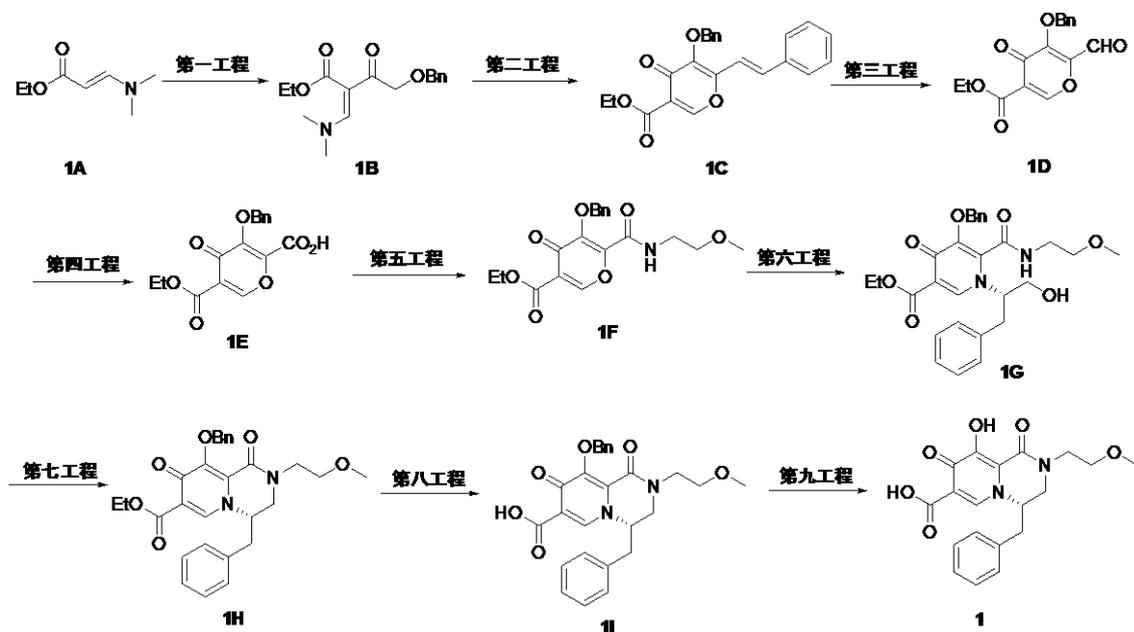
【0345】

以下に本発明の実施例および参考例、ならびに試験例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらにより限定されるものではない。

【0346】

実施例1

【化106】



【0347】

第一工程

化合物1A (12.8 g, 89.4 mmol) とピリジン(8.50 g, 107 mmol) のジクロロメタン (90 mL) 溶液を1-3 に冷却し、同温度を保ちながら benzyloxyacetyl chloride (19.8 g, 107 mmol) のジクロロメタン (90 mL) 溶液を 50分間かけて滴下した。反応液を同温度で30分間攪拌後、徐々に60分間かけて15 に上げ、氷水を加えた。ジクロロメタン層を分離し、水層をジクロロメタンで1回、抽出した。合わせた抽出液を3回水洗し、飽和食塩水で洗浄後、乾燥した。溶媒を留去し、得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、精製した。はじめに n-ヘキサンで溶出し、次いでn-ヘキサン-酢酸エチル (1:1, v/v) で溶出した。目的の画分を濃縮すると油状物として 22.2 g の化合物1Bを得た。¹H-NMR (CDCl₃) : 1.25(3H, t, J=7.2Hz), 2.90(3H, brs), 3.24(3H, brs), 4.15(2H, q, J=7.2Hz), 4.45(2H, s), 4.58(2H, s), 7.25-7.38(5H, m), 7.72(1H, s).

10

20

30

40

50

第二工程

1規定のリチウムヘキサメチルジシラザンTHF溶液(4.29 ml, 4.29 mmol)を -78 に冷却し、同温度を保ちながら化合物1B (500 mg, 1.72 mmol) とシナモイルクロリド (343.2 mg, 2.06 mmol) のTHF溶液 (4 ml) を3分間かけて滴下した。反応液を同温度で 25 分間攪拌後、2規定塩酸(10 ml)を加え、更に 10 分間室温で攪拌した。反応溶液に酢酸エチルを加え有機層を分離し、水層を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、精製した。n-ヘキサン-酢酸エチル (1:1, v/v) で溶出する画分から固体として364.3 mg(収率56%)の化合物1Cを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.40 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 4.39 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 5.27 (2H, s), 6.99 (1H, d, $J = 16.2$ Hz), 7.23 (1H, d, $J = 16.2$), 7.26-7.48 (10H, m), 8.45 (1H, s).

10

第三工程

窒素気流下、化合物1Cと塩化ルテニウム(2.76 mg, 0.0133 mmol) のMeCN (5 ml)溶液に、室温下、過ヨウ素酸ナトリウム(625.8 mg, 2.93 mmol)と96% 硫酸 (287.4 mg, 2.93 mmol) の水溶液(8 ml)を10 分間かけて滴下した。反応液を同温度で5分間攪拌後、酢酸エチルを加え有機層を分離し、水層を酢酸エチルで2回抽出した。合わせた抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、精製した。n-ヘキサン-酢酸エチル (1:1, v/v) で溶出する画分から油状物として303.2 mg (収率75%) の化合物1Dを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.39 (3H, t, $J = 6.9$ Hz), 4.40 (2H, q, $J = 6.9$ Hz), 5.54 (2H, s), 7.37 (5H, s), 8.48 (1H, s), 9.85 (1H, s).

20

第四工程

化合物1D(1.00 g, 3.31 mmol)のMeCN (15 ml) 溶液に室温下、96% 硫酸 (421.7 mg, 4.30 mmol) と amidosululic acid (642.7 mg, 6.62 mmol) の水溶液 (10 ml) を加え攪拌し、同温度を保ちながら亜塩素酸ナトリウム (388.9 mg, 4.30 mmol) の水溶液 (10 ml) 5分間かけて滴下した。反応液を同温度で5分間攪拌後、飽和食塩水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、精製した。はじめに クロロホルムで溶出し、次いでクロロホルム-MeOH (7:3, v/v) で溶出した。目的の画分を濃縮すると油状物として 748.8 mg (収率71%) の化合物 1Eを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.40 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.93 (1H, br s), 4.40 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 5.61 (2H, s), 7.38-7.44 (10 H, m), 8.52 (1H, s).

30

第五工程

化合物 1E (1.00 g, 3.14 mmol)のDMF (10 ml)溶液に室温下、WSC HCl(1.20 g, 6.28 mmol) とHOBt (551.6 mg, 4.08 mmol) を加え、同温度で90分間攪拌した。反応液を0 に冷却し、2-methoxyethanamine (236.0 mg, 3.14 mmol) のDMF (2 ml) 溶液を3分間かけて滴下した。反応液を同温度で1時間攪拌し、水を加え酢酸エチルで3回抽出した。抽出液を3回水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた油状物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、精製した。はじめにn-ヘキサン-酢酸エチル (1:1, v/v)で溶出し、次いでn-ヘキサン-酢酸エチル (1:9, v/v)で溶出した。目的の画分を濃縮すると油状物として 928.5 mg (収率79%) の化合物 1Fを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.39 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.29 (3H, s), 3.41 (2H, t, $J = 5.4$ Hz), 3.47-3.53 (2H, m), 4.39 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 5.44 (2H, s), 7.36 (3H, m), 7.44-7.47 (2H, m), 8.07 (1H, br s), 8.54 (1H, s).

40

第六工程

化合物 1F (500 mg, 1.33 mmol) と (S)-2-アミノ-3-フェニルプロパン-1-オール (604.2 mg, 4.0 mmol) のキシレン (2 ml) 溶液を120 に加熱し、30分間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却し、溶媒を留去後、得られた油状物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、精製した。はじめに クロロホルムで溶出し、次いでクロロホルム-MeOH (9:1, v/v)

50

で溶出した。目的の画分を濃縮すると油状物として 487 mg (収率 72%) の化合物 1 G を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.41 (3H, t, $J = 6.9$ Hz), 2.24-2.34 (1H, m), 2.24-3.00 (1H, m), 3.03-3.16 (1H, m), 3.05 (3H, m), 3.25-3.32 (2H, m), 4.13-4.19 (1H, m), 4.17-4.30 (1H, m), 4.36-4.47 (1H, m), 4.51-4.54 (1H, m), 4.55 (1H, d, $J = 10.5$ Hz), 5.78 (1H, t, $J = 6.9$ Hz), 7.17-7.26 (4H, m), 7.28-7.35 (5H, m), 7.49 (1H, t, $J = 5.4$ Hz), 6.32 (1H, s).

第七工程

化合物 1 G (2.86 g, 5.63 mmol) と トリフェニルホスフィン (2.21 g, 8.45 mmol) の THF (6ml) 溶液に室温下、DEAD 40 wt% トルエン溶液 (3.68 g, 8.45 mmol) を3分間かけて滴下した。反応液を同温度で30分間攪拌し、溶媒を留去後、得られた油状物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、精製した。酢酸エチル-MeOH (9:1, v/v) で溶出する画分から油状物として 1.37 g (収率 50%) の化合物 1 H を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.31 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.07 (2H, d, $J = 6.9$ Hz), 3.33 (3H, s), 3.57-3.80 (4H, m), 3.95 (1H, dd, $J = 3.0$ Hz, 6.6 Hz), 4.01-4.14 (1H, m), 4.16-4.34 (2H, m), 5.24 (1H, d, $J = 9.9$ Hz), 5.51 (1H, d, $J = 9.9$ Hz), 7.01-7.03 (2H, m), 7.21-7.37 (5H, m), 7.41-7.58 (1H, m), 7.64-7.69 (2H, m).

第八工程

化合物 1 H (1.0 g, 2.04 mmol) の EtOH (6 ml) 溶液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液 (6 ml) を加え、室温下、30分間攪拌した。反応液を2規定塩酸で中和し、析出した固体を濾取し、乾燥すると、754 mg (収率 80%) の化合物 1 I を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 3.10 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 3.33 (3H, s), 3.57-3.69 (4H, m), 3.82-3.90 (1H, m), 3.95 (1H, dd, $J = 3.3$ Hz, 13.8 Hz), 4.36 (1H, dd, $J = 6.3$ Hz, 7.5 Hz), 5.36 (1H, d, $J = 10.2$ Hz), 5.45 (1H, d, $J = 10.2$ Hz), 6.98-7.01 (2H, m), 7.28-7.39 (6H, m), 7.59 (2H, dd, $J = 1.8$ Hz, 8.1 Hz), 7.87 (1H, s).

第九工程

化合物 1 I (1.0 g, 2.16 mmol) を THF (10 ml) に溶解し、10% Pd-C (200 mg) を加え、水素気流下、接触還元反応に付した。触媒を濾過により除去し、濾液を濃縮した。得られた残渣をエーテルで洗浄し、512 mg (収率 64%) の化合物 1 を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 6.24 (2H, d, $J = 6.3$ Hz), 3.36 (3H, s), 3.60-3.86 (5H, m), 4.14 (1H, d, $J = 12.9$ Hz), 4.47 (1H, s), 7.03-7.05 (2H, m), 7.30-7.35 (3H, m), 7.88 (1H, s), 12.68 (1H, s), 14.83 (1H, s).

【 0 3 4 8 】

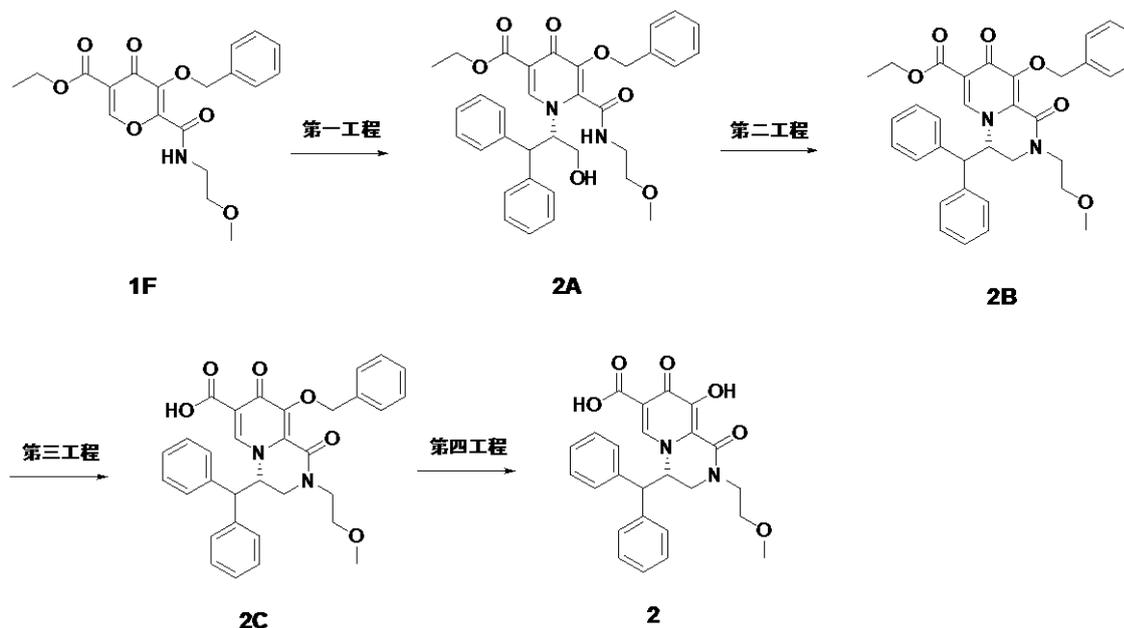
実施例2

10

20

30

【化107】



10

【0349】

第一工程

20

(S)-tert-butyl 3-hydroxy-1,1-diphenylpropan-2-ylcarbamate (5.00 g, 15.3 mmol) にトリフルオロ酢酸 (40 ml) を加え、氷冷下1時間攪拌した。トリフルオロ酢酸を留去した後、トルエンを加え、再び減圧留去することで、粗製の(S)-2-amino-3,3-diphenylpropan-1-olを得た。得られた(S)-2-amino-3,3-diphenylpropan-1-olに対し、化合物1F (5.73 g, 15.3 mmol)、トルエン (50 ml)、トリエチルアミン(6.4 ml, 45.8 mmol)を加え、90 で1時間攪拌し、室温まで冷却した後、溶媒を留去した。得られた残渣にジクロロメタンを加え、2N塩酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。有機層を分離後、硫酸マグネシウムを加えた後、セライトろ過し、ろ液を留去することで、アメ状の化合物2A (9.12 g)を得た。

MS: $m/z = 585.2 [M+H]^+$.

30

第二工程

化合物2A (8.60 g, 14.7 mmol)とトリフェニルフォスフィン (7.72 g, 29.4 mmol) をテトラヒドロフラン (90 ml)に溶解し、氷冷下、ジエチルアゾジカルボキシレート 2.2M トルエン溶液 (10.0 ml, 22.0 mmol)を滴下した。氷冷下2時間、室温下18時間攪拌した後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し精製を行い、泡状の化合物2B (3.88 g, 6.85 mmol)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 1.18 (3H, m), 3.11 (3H, s), 3.16 (1H, m), 3.28 (1H, m), 3.76 (1H, m), 3.97-4.13 (3H, m), 4.31 (1H, d, $J = 11.3\text{Hz}$), 5.08 (2H, s), 5.52 (1H, d, $J = 12.0\text{Hz}$), 7.18-7.25 (6H, m), 7.25-7.45 (6H, m), 7.55-7.66 (6H, m).

MS: $m/z = 567.7 [M+H]^+$.

40

第三工程

化合物2B (3.4 g, 6.0 mmol)にエタノール (36 ml)、水 (12 ml)、2N 水酸化ナトリウム水溶液(4.5 ml, 9.0 mmol)を加え、室温下40分攪拌した後、エタノール (10 ml)、水 (10 ml)を加え、さらに30分間攪拌した。エタノールを留去し、酢酸エチル、水を加え、激しく攪拌した後、分離した。酢酸エチル層を2N 水酸化ナトリウムで3回洗浄し、水層をひとつに合わせた。水層に酢酸エチルを加え、2N塩酸を用いて中和し、激しく攪拌後、酢酸エチル層を分離した。酢酸エチル層に硫酸マグネシウムを加え、セライトろ過し、ろ液を留去した。得られた残渣をMeOHに溶解し留去することで、化合物2C (3.0 g, 5.64 mmol)の固体を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 3.11 (3H, s), 3.16 (1H, m), 3.25 (1H, m), 3.75 (1H, m), 4

50

.11 (1H, m), 4.36 (1H, d, J = 11.6Hz), 5.18 (2H, dd, J = 15.7Hz, 10.4Hz), 5.71 (1H, d, J = 11.6Hz), 7.08-7.20 (5H, m), 7.29-7.45 (6H, m), 7.55 (2H, d, J = 6.7Hz), 7.61 (2H, d, J = 7.5Hz), 7.98 (1H, s).

MS: m/z = 539.4 [M+H]⁺.

第四工程

化合物2C (1.50 g, 2.79 mmol)にメタノール(22 ml)、10%パラジウム炭素-50% wet (150 mg)を加え、水素雰囲気下、1時間攪拌した。酢酸エチル (44 ml)を加え、セライトろ過し、ろ液を留去した。得られた残渣をメタノール(20 ml)に溶解し、水(10 ml)を加え、メタノールを留去した。析出物を濾取、乾燥し、化合物2 (1.15 g, 2.56 mmol)を得た。

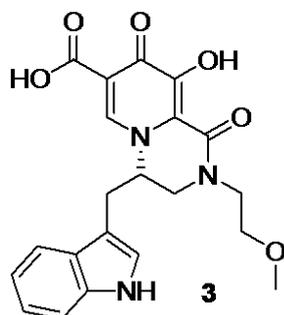
¹H-NMR (DMSO-d₆) : 3.15 (3H, s), 3.50-3.70 (5H, m), 4.19 (1H, dd, J = 13.8Hz, 3.1 Hz), 4.49 (1H, d, J = 11.6Hz), 5.78 (1H, d, J = 9.6Hz), 7.10-7.27 (6H, m), 7.34 (1H, m), 7.46 (2H, t, J = 7.5Hz), 7.63 (2H, t, J = 7.7Hz), 7.94 (1H, s), 12.94 (1H, s), 15.08 (1H, s).

MS: m/z = 449.4 [M+H]⁺.

【 0 3 5 0 】

実施例3

【 化 1 0 8 】



【 0 3 5 1 】

実施例2に従い、化合物3を同様の手法により合成した。

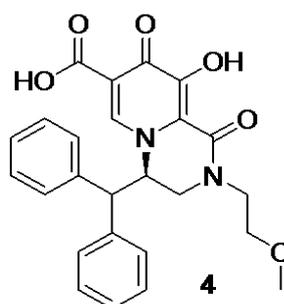
¹H-NMR (DMSO-d₆) : 3.15 (1H, m), 3.26 (3H, s), 3.52-3.70 (4H, m), 3.70-3.80 (2H, m), 4.10 (1H, d, J = 12.9Hz), 4.92 (1H, brs), 6.98 (1H, t, J = 7.4Hz), 7.03 (1H, brs), 7.08 (1H, t, 7.6Hz), 7.34 (1H, d, J = 7.8Hz), 7.47 (1H, d, J = 7.3Hz), 7.80 (1H, s), 10.94 (1H, brs), 15.38 (1H, brs).

MS: m/z = 412.4 [M+H]⁺.

【 0 3 5 2 】

実施例4

【 化 1 0 9 】



【 0 3 5 3 】

実施例2に従い、化合物4を同様の手法により合成した。

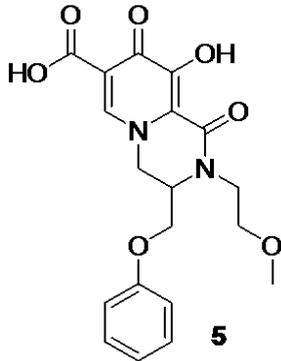
¹H-NMR (DMSO-d₆) : 3.13 (3H, s), 3.46-3.72 (5H, m), 4.16 (1H, d, J = 12.6Hz), 4.48 (1H, d, J = 10.9Hz), 5.77 (1H, d, J = 11.6Hz), 7.10-7.27 (6H, m), 7.32 (1H, m), 7.44 (2H, m), 7.61 (2H, m), 7.93 (1H, s), 15.04 (1H, s).

MS: m/z = 449.3 [M+H]⁺.

【 0 3 5 4 】

実施例5

【化 1 1 0】



10

【 0 3 5 5 】

実施例2に従い、化合物5を同様の手法により合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 3.28 (3H, s), 3.52-3.68 (4H, m), 4.06 (1H, m), 4.25 (2H, m), 4.41 (1H, brs), 4.56 (1H, d, $J = 13.6\text{Hz}$), 4.82 (1H, d, $J = 13.9\text{Hz}$), 6.74 (2H, d, $J = 7.6\text{Hz}$), 6.92 (1H, t, $J = 7.20\text{Hz}$), 7.25 (2H, t, $J = 7.8\text{Hz}$), 8.58 (1H, s), 12.48 (1H, brs), 15.55 (1H, brs).

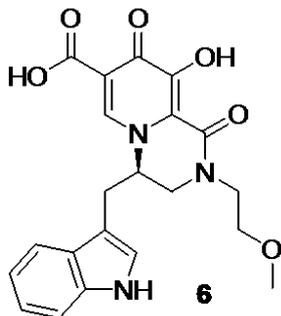
MS: $m/z = 389.4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20

【 0 3 5 6 】

実施例6

【化 1 1 1】



30

【 0 3 5 7 】

実施例2に従い、化合物6を同様の手法により合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 3.16 (1H, m), 3.26 (3H, s), 3.50-3.70 (4H, m), 3.70-3.80 (2H, m), 4.10 (1H, d, $J = 13.4\text{Hz}$), 4.92 (1H, brs), 6.98 (1H, t, $J = 7.1\text{Hz}$), 7.03 (1H, brs), 7.08 (1H, t, $J = 7.3\text{Hz}$), 7.34 (1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.48 (1H, d, $J = 7.3\text{Hz}$), 7.81 (1H, s), 12.91 (1H, s), 15.36 (1H, s).

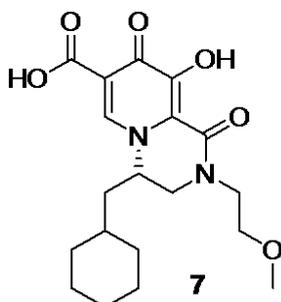
MS: $m/z = 412.4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

40

【 0 3 5 8 】

実施例7

【化 1 1 2】



50

【 0 3 5 9 】

実施例2に従い、化合物7を同様の手法により合成した。

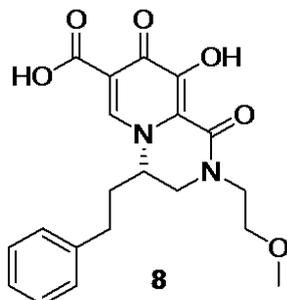
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 0.85-0.95 (2H, m), 1.05-1.25 (5H, m), 1.45-1.80 (8H, m), 3.28 (3H, s), 3.46 (1H, m), 3.58 (1H, m), 3.72 (1H, d, $J = 13.9\text{Hz}$), 3.93 (1H, m), 4.04 (1H, d, $J = 13.1\text{Hz}$), 4.88 (1H, s), 8.56 (1H, s), 12.80 (1H, s), 15.51 (1H, s).

MS: $m/z = 379.3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【 0 3 6 0 】

実施例8

【 化 1 1 3 】



【 0 3 6 1 】

実施例2に従い、化合物8を同様の手法により合成した。

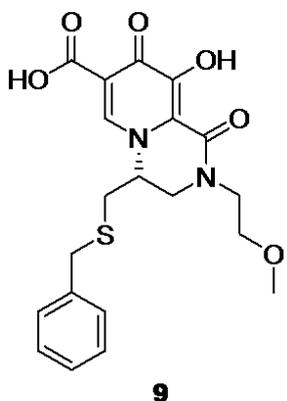
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 2.07 (2H, m), 2.55 (1H, m), 2.74 (1H, m), 3.17 (1H, s), 3.23 (3H, s), 3.48-3.65 (4H, m), 3.79 (1H, d, $J = 13.6\text{Hz}$), 3.87 (1H, m), 4.09 (1H, d, $J = 13.6\text{Hz}$), 4.80 (1H, s), 7.10-7.29 (5H, m), 8.59 (1H, s), 12.77 (1H, s), 15.49 (1H, s).

MS: $m/z = 387.3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【 0 3 6 2 】

実施例9

【 化 1 1 4 】



9

【 0 3 6 3 】

実施例2に従い、化合物9を同様の手法により合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 2.80 (1H, dd, $J = 14.5\text{Hz}$, $J_2 = 8.5\text{Hz}$), 2.93 (1H, dd, $J = 14.4\text{Hz}$, 5.6Hz), 3.21 (3H, s), 3.40-3.55 (4H, m), 3.77 (2H, s), 3.82 (1H, d, $J = 13.1\text{Hz}$), 3.88 (1H, m), 4.13 (1H, d, $J = 13.6\text{Hz}$), 4.85 (1H, s), 7.20-7.35 (5H, m), 8.61 (1H, s), 12.79 (1H, s), 15.43 (1H, s).

MS: $m/z = 419.3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【 0 3 6 4 】

実施例10

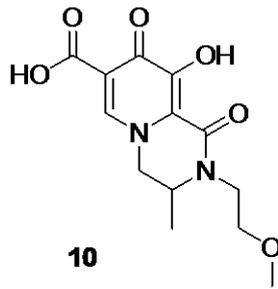
10

20

30

40

【化 1 1 5】



【 0 3 6 5】

10

実施例2に従い、化合物10を同様の手法により合成した。

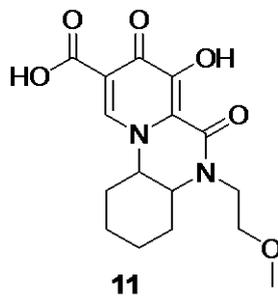
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 1.22 (3H, d, $J = 6.2\text{Hz}$), 3.29 (3H, s), 3.43 (1H, m), 3.58 (2H, m), 3.94 (1H, m), 4.12 (1H, brs), 4.41 (1H, d, $J = 13.6\text{Hz}$), 4.49 (1H, d, $J = 13.1\text{ Hz}$), 8.59 (1H, s), 12.65 (1H, s), 15.53 (1H, s).

MS: $m/z = 297.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【 0 3 6 6】

実施例11

【化 1 1 6】



20

【 0 3 6 7】

実施例2に従い、化合物11を同様の手法により合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 1.46 (4H, brs), 1.76-1.90 (2H, m), 2.22 (1H, brs), 3.27 (3H, s), 3.57 (1H, d, $J = 5.3\text{Hz}$), 4.07 (1H, m), 4.69 (1H, m), 8.47 (1H, s), 13.04 (1H, s), 15.52 (1H, s).

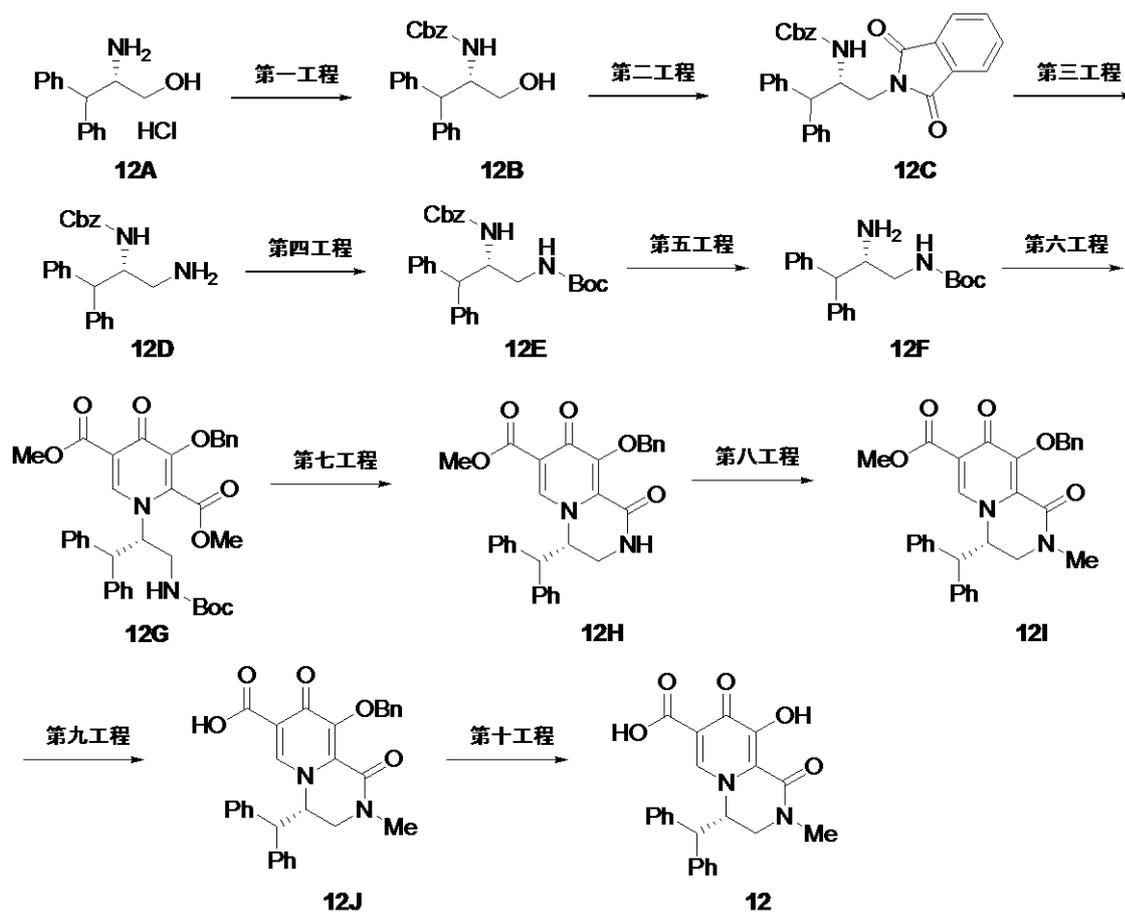
30

MS: $m/z = 337.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【 0 3 6 8】

実施例12

【化 1 1 7】



【 0 3 6 9 】

第一工程

化合物12A (1.53 g, 5.80 mmol) をTHF (6 ml) と水 (6 ml) に溶解し、炭酸カリウム (2.41 g, 17.4 mmol) を加えて攪拌しておき、0 でbenzyl chloroformate (1.09 g, 6.38 mmol) を滴下した。0 で10分攪拌した後、室温で2時間攪拌した。反応液を重曹水に

あけ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を1規定塩酸と飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、無色ガム状物質として 2.32 g の化合物12Bを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.98 (1H, brs), 3.55 (1H, m), 3.75 (1H, m), 4.20 (1H, d, $J = 10.5$ Hz), 4.58 (1H, m), 4.83 (1H, brs), 5.07 (2H, s), 7.16-7.39 (15H, m).

第二工程

化合物12B (1.94 g, 5.37 mmol) とトリフェニルホスフィン (2.11 g, 8.05 mmol) とフタルイミド (948 mg, 6.44 mmol) をTHF (20 ml) に加え、diisopropyl azodicarboxylate (2.2M in toluene, 3.66 ml, 8.05 mmol) を室温で滴下した。室温で4時間攪拌した後、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン-酢酸エチル, 1:1, v/v) で精製し、無色固体として 2.39 g の化合物12Cを得た

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 3.73 (2H, m), 4.05 (1H, d, $J = 10.1$ Hz), 4.70 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 4.77 (2H, d, $J = 7.2$ Hz) 5.02 (1H, m), 7.03-7.42 (15H, m), 7.68 (2H, dd, $J = 5.7, 2.1$ Hz), 7.78 (2H, dd, $J = 5.7, 2.1$ Hz).

第三工程

化合物12C (2.39 g, 4.87 mmol) をTHF (20 ml) とメタノール (20 ml) に加え、hydrazine hydrate (4.88 g, 97.4 mmol) を加えて50 で4時間攪拌した。白色沈殿物をろ過して除き、メタノールで洗った。ろ液を減圧留去した後、得られた粗生成物をアミノ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, v/v) で精製し、無色固体として 1.41 g の化合物12Dを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.63 (1H, dd, $J = 13.2, 5.8$ Hz), 2.86 (1H, d, $J = 9.9$ Hz), 4.07 (1H, d, $J = 10.4$ Hz), 4.53 (1H, m), 4.81 (1H, m), 5.00 (2H, d, 8.4Hz), 7.20-7.36 (10H, m).

第四工程

化合物12D (1.41 g, 3.91 mmol) をTHF (15 ml) に溶解し、室温でBoc2O (896 mg, 4.11 mmol)を加えた。1.5時間攪拌の後、溶媒を減圧濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン-酢酸エチル, 1:1, v/v) で精製し、無色固体として 1.77 g の化合物12Eを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.41 (9H, s), 3.23 (2H, brm), 3.97 (1H, d, $J = 9.8$ Hz), 4.58-4.80 (3H, m), 5.00 (2H, d, $J = 9.8$ Hz), 7.15-7.29 (10H, m).

10

第五工程

化合物12E (1.73 g, 3.76 mmol) とパラジウム 活性炭素 (10%, wet, 200 mg) をメタノール (20ml) に加え、水素雰囲気下、室温で1時間攪拌した。セライトろ過した後、溶媒を減圧濃縮して無色オイル状物質12Fを1.01 g得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.44 (9H, s), 2.82 (1H, m), 3.31 (1H, m), 3.73 (2H, d, $J = 6.9$ Hz), 4.98 (1H, s), 7.18-7.39 (10H, m).

第六工程

参考例1に示される方法で得られた、dimethyl 3-(benzyloxy)-4-oxo-4H-pyran-2,5-dicarboxylate (974 mg, 3.06 mmol) と12F (999 mg, 3.06 mmol) をトルエン (10 ml) に加え、110 で5時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、得られた粗生成物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, 98:2, v/v) で精製し、淡黄色固体として 1.51 g の化合物12Gを得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.36 (9H, s), 3.40 (1H, m), 3.53 (1H, m), 3.82 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.29 (1H, d, $J = 11.3$ Hz), 4.78 (1H, m), 4.82 (1H, m), 5.11 (1.9H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.10-7.38 (10H, m), 8.27 (1H, s).

第七工程

化合物12G (1.45 g, 2.31 mmol) に4規定 HCl (酢酸エチル溶液, 20 ml) を加え、室温で1.5時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、飽和重曹水を加えて室温で1.5時間攪拌した。クロロホルムで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、得られた粗生成物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, 95:5, v/v) で精製し、無色固体として1.01 g の化合物12Hを得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 3.40 (1H, dd, $J = 13.6, 6.6$ Hz), 3.78 (3H, s), 3.80 (1H, m), 4.37 (1H, d, $J = 11.6$ Hz), 4.59 (1H, d, $J = 11.0$ Hz), 5.43 (2H, d, $J = 10.2$ Hz), 5.93 (1H, d, $J = 5.8$ Hz), 7.03-7.21 (5H, m), 7.37 (9H, m), 7.63 (2H, m).

第八工程

化合物12H (50 mg, 0.10 mmol) をDMF (1 ml) に溶解し、炭酸セシウム (165 mg, 0.50 mmol)を加えた。室温で30分攪拌した後、ヨードメタン (0.032 ml, 0.50 mmol) を加えて室温で3.5時間攪拌した。反応液を水にあげ、酢酸エチルで抽出した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、得られた粗生成物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, 95:5, v/v) で精製し、無色固体として49 mg の化合物12Iを得た。

40

第九工程

化合物12I (49 mg, 0.096 mmol) をTHF (0.5 ml) とメタノール (0.5 ml) に溶解し、室温で2規定水酸化ナトリウム水溶液 (0.24 ml, 0.48 mmol) を加えてそのまま1.5時間攪拌した。1規定塩酸を加えてから酢酸エチルで抽出した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、無色固体として54 mg の化合物12Jを得た。

MS: $m/z = 481$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

第十工程

第九工程で得られた化合物12Jにトリフルオロ酢酸 (1 ml) を加えて、室温で1時間攪拌した。減圧濃縮した後、重曹水と2規定塩酸でpHを3に調節し、クロロホルムで抽出して硫

50

酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、クロロホルム-メタノール-エチルエーテルを加えて析出した固体を濾取し、無色固体として26 mgの化合物12を得た。

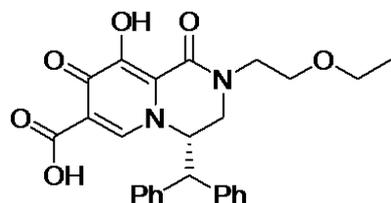
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 3.01 (3H, s), 3.26 (1H, t, $J = 14.4$ Hz), 4.23 (1H, dd, $J = 13.5, 3.8$ Hz), 4.57 (1H, d, $J = 11.6$ Hz), 5.78 (1H, d, $J = 11.3$ Hz), 7.16-7.70 (10H, m), 8.00 (1H, s), 13.00 (1H, s), 15.10 (1H, s).

MS: $m/z = 405$ [$M+H$] $^+$.

【0370】

実施例13

【化118】



13

10

【0371】

実施例12に従い、化合物13を同様の手法により合成した。

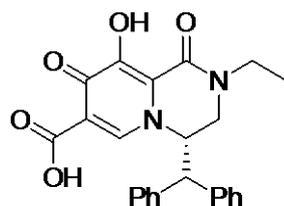
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 1.05 (3H, t, $J = 6.9$ Hz), 3.43-3.65 (3H, m), 4.22 (1H, d, $J = 10.6$ Hz), 4.55 (1H, d, $J = 11.6$ Hz), 5.81 (1H, d, $J = 10.1$ Hz), 7.15-7.68 (10H, m), 7.97 (1H, s), 12.96 (1H, s), 15.07 (1H, s).

MS: $m/z = 463$ [$M+H$] $^+$.

【0372】

実施例14

【化119】



14

30

【0373】

実施例12に従い、化合物14を同様の手法により合成した。

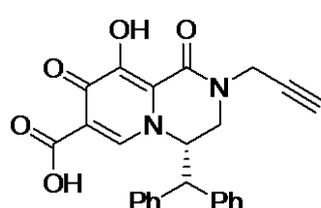
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 0.98 (3H, t, $J = 7.17$ Hz), 3.44-3.64 (3H, m), 4.15 (1H, dd, $J = 13.7, 3.5$ Hz), 4.45 (1H, d, $J = 11.6$ Hz), 5.79 (1H, d, $J = 12.2$ Hz), 7.08-7.63 (10H, m), 7.89 (1H, s), 13.01 (1H, s), 15.06 (1H, s).

MS: $m/z = 419$ [$M+H$] $^+$.

【0374】

実施例15

【化120】



15

50

【 0 3 7 5 】

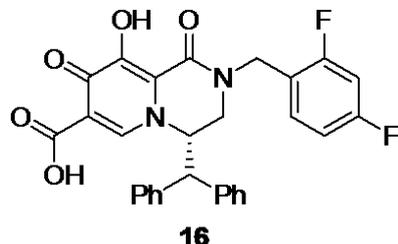
実施例 12 に従い、化合物 15 を同様の手法により合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 3.22 (1H, s), 3.47 (1H, d, $J = 13.3$ Hz), 4.17 (2H, m), 4.44 (2H, dd, $J = 16.7, 3.0$ Hz), 5.79 (1H, d, $J = 12.2$ Hz), 7.10-7.64 (10H, m), 7.98 (1H, s), 12.56 (1H, s), 15.05 (1H, brs).

【 0 3 7 6 】

実施例 16

【 化 1 2 1 】



10

【 0 3 7 7 】

実施例 12 に従い、化合物 16 を同様の手法により合成した。

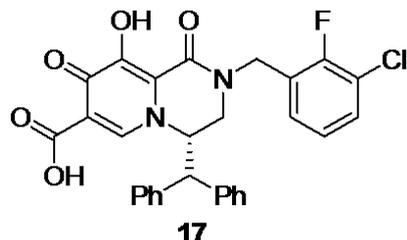
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 3.24 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 4.23 (1H, m), 4.25 (1H, d, $J = 14.7$ Hz), 4.40 (1H, d, $J = 14.8$ Hz), 4.92 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 5.79 (1H, m), 7.03-7.48 (10H, m), 7.93 (1H, s), 12.82 (1H, s), 15.06 (1H, s).

20

【 0 3 7 8 】

実施例 17

【 化 1 2 2 】



30

【 0 3 7 9 】

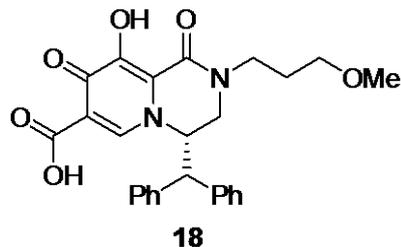
実施例 12 に従い、化合物 17 を同様の手法により合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 3.23 (1H, d, $J = 13.4$ Hz), 4.22 (1H, m), 4.25 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 4.45 (1H, d, $J = 14.9$ Hz), 4.93 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 5.77 (1H, d, $J = 11.6$ Hz), 7.09-7.56 (10H, m), 7.92 (1H, s), 12.74 (1H, s), 15.06 (1H, s).

【 0 3 8 0 】

実施例 18

【 化 1 2 3 】



40

【 0 3 8 1 】

実施例 12 に従い、化合物 18 を同様の手法により合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 1.63 (2H, m), 3.20 (3H, s), 3.44 (5H, m), 4.19 (1H, d, $J = 10.2$ Hz), 4.51 (1H, d, $J = 11.8$ Hz), 5.80 (1H, d, $J = 11.0$ Hz), 7.13-7.65 (10H, m), 7.93 (1H, s), 13.02 (1H, s).

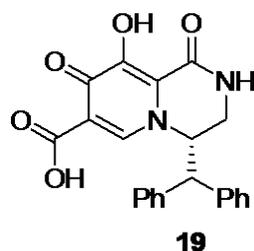
50

MS: $m/z = 463$ $[M+H]^+$.

【 0 3 8 2 】

実施例19

【 化 1 2 4 】



10

【 0 3 8 3 】

実施例 12 に従い、化合物19を同様の手法により合成した。

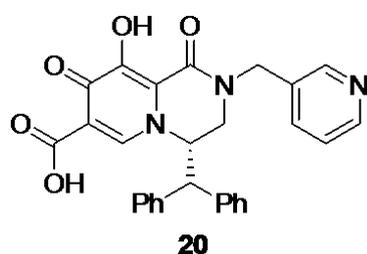
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 3.15 (1H, d, $J = 9.5$ Hz), 3.95 (1H, dd, $J = 13.5, 3.4$ Hz), 4.51 (1H, d, $J = 11.6$ Hz), 5.74 (1H, d, $J = 11.1$ Hz), 7.11-7.62 (10H, m), 7.93 (1H, s), 9.34 (1H, s), 12.97 (1H, s), 15.07 (1H, brs).

MS: $m/z = 391$ $[M+H]^+$.

【 0 3 8 4 】

実施例20

【 化 1 2 5 】



20

【 0 3 8 5 】

実施例 12 に従い、化合物20を同様の手法により合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 3.26 (1H, m), 4.24 (1H, m), 4.27 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 4.41 (1H, d, $J = 14.8$ Hz), 4.87 (1H, d, $J = 14.9$ Hz), 5.75 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.09-7.77 (12H, m), 7.93 (1H, s), 8.52 (2H, m), 12.79 (1H, s), 15.07 (1H, brs).

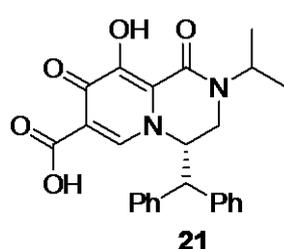
30

MS: $m/z = 482$ $[M+H]^+$.

【 0 3 8 6 】

実施例21

【 化 1 2 6 】



40

【 0 3 8 7 】

実施例 12 に従い、化合物21を同様の手法により合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 0.62 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 0.82 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 3.18 (1H, m), 3.75 (1H, d, $J = 10.2$ Hz), 4.25 (1H, d, $J = 11.8$ Hz), 4.58 (1H, m), 5.65 (1H, d, $J = 11.3$ Hz), 6.89-7.43 (10H, m), 7.67 (1H, s), 12.94 (1H, s).

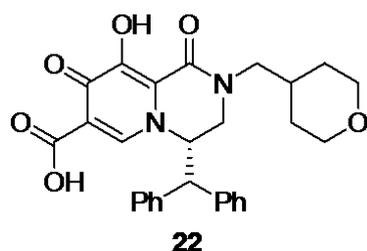
MS: $m/z = 433$ $[M+H]^+$.

【 0 3 8 8 】

50

実施例22

【化127】



【0389】

10

実施例12に従い、化合物22を同様の手法により合成した。

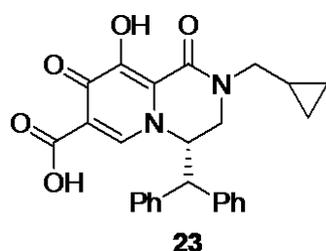
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 1.07-1.70 (5H, m), 3.04-3.34 (5H, m), 3.82 (2H, dm), 4.18 (1H, d, $J = 10.2$ Hz), 4.42 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 5.81 (1H, d, $J = 11.7$ Hz), 7.11-7.59 (10H, m), 7.86 (1H, s), 12.96 (1H, s), 15.07 (1H, brs).

MS: $m/z = 489$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0390】

実施例23

【化128】



20

【0391】

実施例12に従い、化合物23を同様の手法により合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 0.01-0.79 (5H, m), 3.05 (1H, dd, $J = 14.1, 7.5$ Hz), 3.49-3.59 (2H, m), 4.16 (1H, dd, $J = 14.0, 3.3$ Hz), 4.50 (1H, d, $J = 11.9$ Hz), 5.82 (1H, d, $J = 11.1$ Hz), 7.11-7.62 (10H, m), 7.89 (1H, s), 12.99 (1H, s), 15.07 (1H, brs).

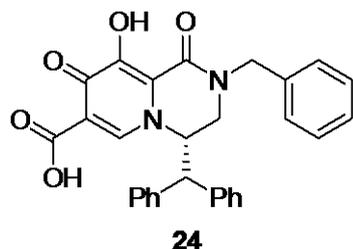
30

MS: $m/z = 445$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0392】

実施例24

【化129】



40

【0393】

実施例12に従い、化合物24を同様の手法により合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 3.23 (1H, d, $J = 13.7$ Hz), 4.16 (1H, dd, $J = 13.2, 3.3$ Hz), 4.19 (2H, d, $J = 12.0$ Hz), 4.38 (1H, d, $J = 14.6$ Hz), 4.84 (1H, d, $J = 14.6$ Hz), 5.72 (1H, d, $J = 11.4$ Hz), 7.08-7.33 (15H, m), 7.98 (1H, s), 12.88 (1H, s), 15.07 (1H, s).

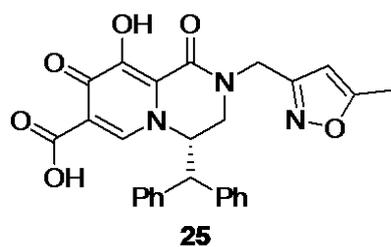
MS: $m/z = 481$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0394】

50

実施例25

【化130】



【0395】

10

実施例12に従い、化合物25を同様の手法により合成した。

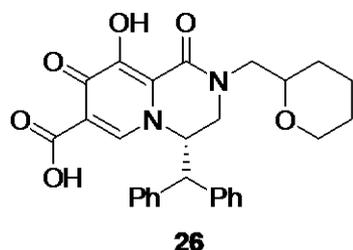
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 2.39 (3H, s), 3.37 (1H, m), 4.21 (1H, dd, $J = 14.4, 3.9$ Hz), 4.40 (1H, dd, $J = 11.7$ Hz), 4.45 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 4.81 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 5.78 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 6.30 (1H, s), 7.09-7.42 (10H, m), 7.95 (1H, s), 12.65 (1H, s), 15.07 (1H, s).

MS: $m/z = 486$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0396】

実施例26

【化131】



20

【0397】

実施例12に従い、化合物26を同様の手法により合成した。

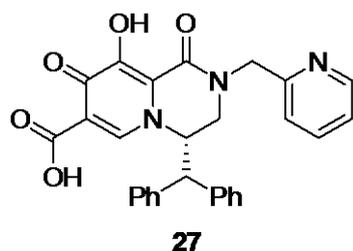
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 1.20-1.77 (6H, m), 3.11-3.61 (6H, m), 4.21 (1H, d, $J = 9.9$ Hz), 4.53 (1H, d, $J = 11.7$ Hz), 5.80 (1H, d, $J = 11.8$ Hz), 7.14-7.65 (10H, m), 7.95 (1H, s), 12.95 (1H, brs), 15.06 (1H, brs).

MS: $m/z = 489$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0398】

実施例27

【化132】



40

【0399】

実施例12に従い、化合物27を同様の手法により合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 3.36 (1H, m), 4.28 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 4.54 (1H, d, $J = 11.4$ Hz), 4.62 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 4.79 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 5.77 (1H, d, $J = 9.9$ Hz), 7.09-7.79 (13H, m), 7.98 (1H, s), 8.46 (1H, d, $J = 4.6$ Hz), 12.82 (1H, brs), 15.06 (1H, brs).

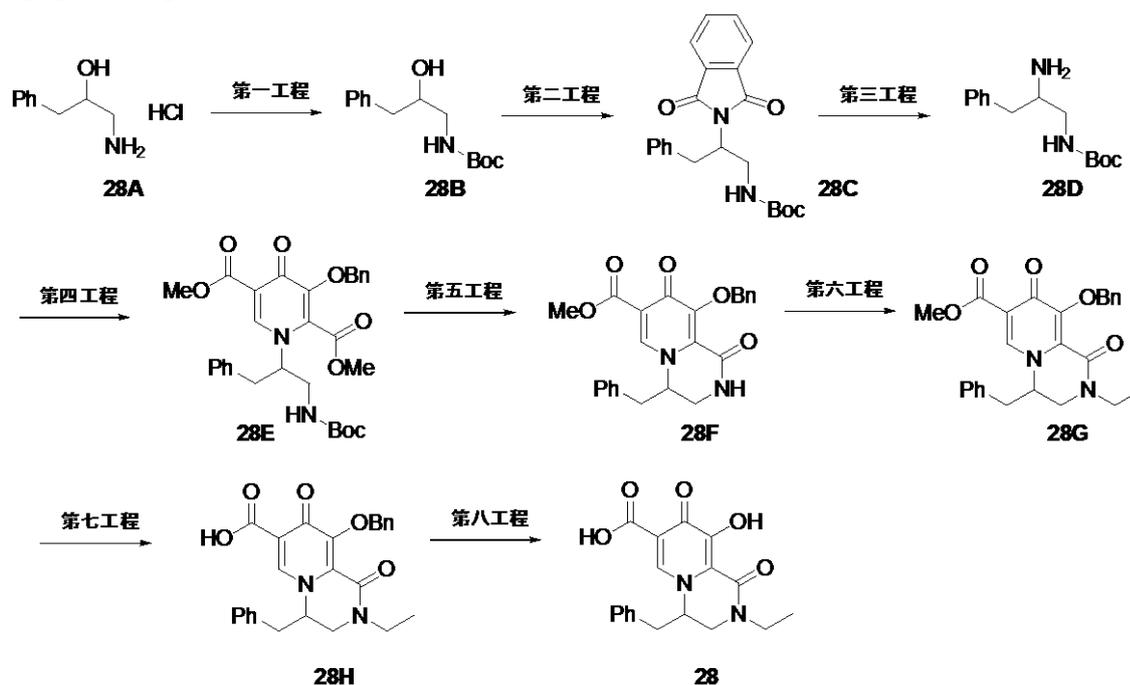
MS: $m/z = 482$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0400】

50

実施例28

【化133】



10

20

【0401】

第一工程

化合物28A (3.20 g, 17.1 mmol) をTHF (20 ml) に加え、トリエチルアミン (2.60 ml, 18.8 mmol) を加えて室温で10分攪拌した。Boc2O (4.09 g, 18.8 mmol) を室温で加えた後、そのまま2時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して無色固体として5.17 g の化合物28Bを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.52 (9H, s), 2.77 (2H, m), 3.03-3.12 (1H, m), 3.38 (1H, m), 3.90-3.98 (1H, m), 4.93 (1H, brs), 7.20-7.35 (5H, m).

第二工程

化合物28B (4.29 g, 17.1 mmol) とトリフェニルホスフィン (5.37 g, 20.5 mmol) とフタルイミド (2.76 g, 18.8 mmol) をTHF (60 ml) に加え、diethyl azodicarboxylate (2.2M in toluene, 11.6 ml, 25.6 mmol) を室温で滴下した。室温で1時間攪拌した後、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン-酢酸エチル, 2:1, v/v) で精製し、無色固体として 6.13 g の化合物28Cを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.30 (9H, s), 3.14 (1H, dd, $J = 13.8, 6.2$ Hz), 3.39 (2H, m), 3.87 (1H, m), 4.67 (1H, m), 4.81 (1H, brs), 7.16-7.19 (5H, m), 7.66 (2H, dd, $J = 5.3, 3.1$ Hz), 7.75 (2H, dd, $J = 5.7, 3.0$ Hz).

第三工程

化合物28C (1.00 g, 2.63 mmol) をTHF (7 ml) とメタノール (7 ml) に加え、hydrazine hydrate (2.63 g, 52.6 mmol) を加えて50 で2時間攪拌した。白色沈殿物をろ過して除き、メタノールで洗った。ろ液を減圧留去した後、得られた粗生成物をアミノ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, v/v) で精製し、無色固体として 249 mg の化合物28Dを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.44 (9H, s), 1.95 (2H, brs), 2.55-3.31 (5H, m), 5.06 (1H, brs), 7.18-7.33 (5H, m).

第四工程

dimethyl 3-(benzyloxy)-4-oxo-4H-pyran-2,5-dicarboxylate (313 mg, 0.983 mmol) と28D (246 mg, 0.983 mmol) をトルエン (3 ml) に加え、100 で2.5時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロ

30

40

50

ホルム-メタノール, 98:2, v/v) で精製し、淡黄色ガム状物質として 320 mg の化合物28Eを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.42 (9H, s), 3.07 (2H, m), 3.56 (2H, m), 3.68 (3H, s), 3.95 (3H, s), 4.26 (1H, s), 4.86 (1H, s), 5.18 (1H, d, $J = 10.8$ Hz), 5.22 (1H, d, $J = 10.8$ Hz), 7.01 (2H, m), 7.24-7.38 (8H, m), 8.22 (1H, s).

MS: $m/z = 551$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

第五工程

化合物28E (315 mg, 0.572 mmol) に4規定 HCl (酢酸エチル溶液, 5 ml) を加え、室温で30分攪拌した。溶媒を減圧留去した後、飽和重曹水を加え、クロロホルムで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、得られた粗生成物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, 95:5, v/v) で精製し、無色固体として 210 mg の化合物28Fを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 3.07-3.15 (2H, m), 3.34 (1H, dd, $J = 13.2, 6.0$ Hz), 3.74 (2H, m), 3.86 (3H, s), 4.12 (1H, m), 5.27 (1H, d, $J = 10.1$ Hz), 5.47 (1H, d, $J = 10.1$ Hz), 6.76 (1H, d, $J = 6.4$ Hz), 7.04 (2H, m), 7.32 (6H, m), 7.62 (2H, dd, $J = 7.7, 1.4$ Hz), 7.70 (1H, s).

MS: $m/z = 419$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

第六工程

化合物28F (50 mg, 0.12 mmol) をDMF (1 ml) に溶解し、炭酸セシウム (195 mg, 0.597 mmol) を加えた。室温で30分攪拌した後、ヨードエタン (0.048 ml, 0.60 mmol) を加えて室温で3.5時間攪拌した。反応液を水にあげ、酢酸エチルで抽出した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、得られた粗生成物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, 95:5, v/v) で精製し、無色固体として47 mg の化合物28Gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.22 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.00-3.15 (2H, m), 3.28 (1H, dd, $J = 13.6, 1.6$ Hz), 3.48 (1H, m), 3.75 (1H, m), 3.85 (3H, s), 3.88 (1H, dd, $J = 13.3, 3.2$ Hz), 4.15 (1H, m), 5.25 (1H, d, $J = 9.9$ Hz), 5.50 (1H, d, $J = 9.9$ Hz), 7.04 (2H, m), 7.29-7.38 (6H, m), 7.60 (1H, s), 7.68 (2H, m).

MS: $m/z = 447$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

第七工程

化合物28G (47 mg, 0.11 mmol) をTHF (0.5 ml) とメタノール (0.5 ml) に溶解し、室温で2規定水酸化ナトリウム水溶液 (0.26 ml, 0.53 mmol) を加えてそのまま1時間攪拌した。1規定塩酸を加えてから酢酸エチルで抽出した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、無色固体として40 mg の化合物28Hを得た。

MS: $m/z = 433$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

第八工程

第七工程で得られた化合物28Hにトリフルオロ酢酸 (1 ml) を加えて、室温で1時間攪拌した。減圧濃縮した後、重曹水と2規定塩酸でpHを3に調節し、クロロホルムで抽出して硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、クロロホルム-メタノール-エチルエーテルを加えて析出した固体を濾取し、無色固体として17 mg の化合物28を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 1.17 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.08 (2H, m), 3.51-3.63 (3H, m), 4.08 (1H, dd, $J = 13.6, 3.9$ Hz), 5.03 (1H, brs), 7.21 (5H, m), 8.07 (1H, s), 12.98 (1H, s), 15.07 (1H, brs).

MS: $m/z = 343$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【 0 4 0 2 】

実施例29

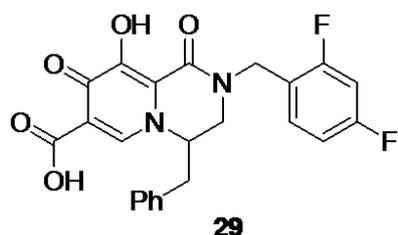
10

20

30

40

【化 1 3 4】



【 0 4 0 3】

実施例28に従い、化合物29を同様の手法により合成した。

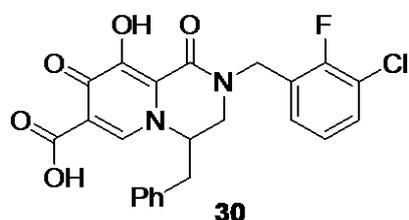
10

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 2.96 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 3.46 (1H, d, $J = 13.3$ Hz), 4.06 (1H, dd, $J = 13.6, 3.8$ Hz), 4.64 (1H, d, $J = 14.9$ Hz), 4.89 (1H, d, $J = 14.6$ Hz), 4.98 (1H, m), 6.97 (2H, m), 7.10-7.37 (5H, m), 7.57 (1H, m), 8.12 (1H, s), 12.75 (1H, s), 15.07 (1H, brs).

【 0 4 0 4】

実施例30

【化 1 3 5】



20

【 0 4 0 5】

実施例28に従い、化合物30を同様の手法により合成した。

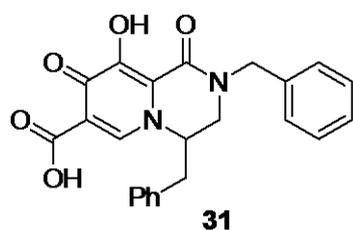
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 2.99 (2H, dd, $J = 7.5, 3.6$ Hz), 3.48 (1H, d, $J = 13.4$ Hz), 4.09 (1H, dd, $J = 13.4, 4.0$ Hz), 4.73 (1H, d, $J = 15.1$ Hz), 4.92 (1H, d, $J = 15.1$ Hz), 4.99 (1H, m), 6.97 (2H, m), 7.18-7.29 (4H, m), 7.49 (1H, m), 7.61 (1H, m), 8.15 (1H, s), 12.69 (1H, s), 15.06 (1H, brs).

30

【 0 4 0 6】

実施例31

【化 1 3 6】



【 0 4 0 7】

実施例28に従い、化合物31を同様の手法により合成した。

40

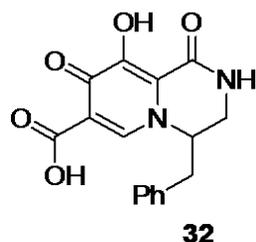
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 2.91 (2H, m), 3.45 (1H, d, $J = 13.1$ Hz), 4.02 (1H, dd, $J = 13.6, 4.0$ Hz), 4.57 (1H, d, $J = 14.6$ Hz), 4.91 (1H, d, $J = 14.6$ Hz), 4.93 (1H, m), 6.89 (2H, m), 7.18 (3H, m), 7.40 (5H, m), 8.16 (1H, s), 12.86 (1H, brs), 15.06 (1H, brs).

MS: $m/z = 405$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【 0 4 0 8】

実施例32

【化 1 3 7】



【 0 4 0 9 】

実施例28に従い、化合物32を同様の手法により合成した。

10

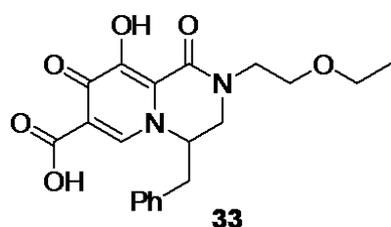
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 3.10 (2H, m), 3.39 (1H, d, $J = 13.6$ Hz), 3.84 (1H, dd, $J = 13.6, 4.0$ Hz), 4.94 (1H, m), 7.23 (5H, m), 8.19 (1H, s), 9.44 (1H, brs), 12.97 (1H, s), 15.06 (1H, brs).

MS: $m/z = 315$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【 0 4 1 0 】

実施例33

【化 1 3 8】



20

【 0 4 1 1 】

実施例28に従い、化合物33を同様の手法により合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 1.09 (3H, t, $J = 6.9$ Hz), 3.10 (2H, m), 3.42-3.50 (2H, m), 3.71 (5H, m), 4.11 (1H, dd, $J = 13.6, 3.8$ Hz), 4.99 (1H, brs), 7.11-7.29 (5H, m), 7.99 (1H, s), 12.88 (1H, s), 15.06 (1H, brs).

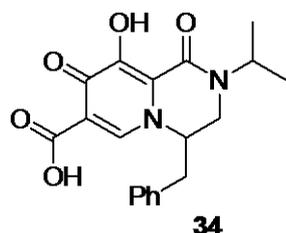
MS: $m/z = 387$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

30

【 0 4 1 2 】

実施例34

【化 1 3 9】



40

【 0 4 1 3 】

実施例28に従い、化合物34を同様の手法により合成した。

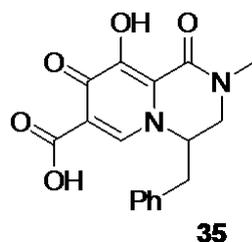
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 1.16 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.21 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.98 (1H, dd, $J = 13.6, 9.8$ Hz), 3.13 (1H, dd, $J = 13.7, 5.8$ Hz), 3.68 (1H, d, $J = 12.8$ Hz), 3.87 (1H, dd, $J = 13.6, 3.7$ Hz), 4.83 (1H, quin, $J = 6.8$ Hz), 5.07 (1H, brs), 7.19 (5H, m), 7.90 (1H, s), 13.09 (1H, s), 15.08 (1H, brs)..

MS: $m/z = 357$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【 0 4 1 4 】

実施例35

【化140】



【0415】

実施例28に従い、化合物35を同様の手法により合成した。

10

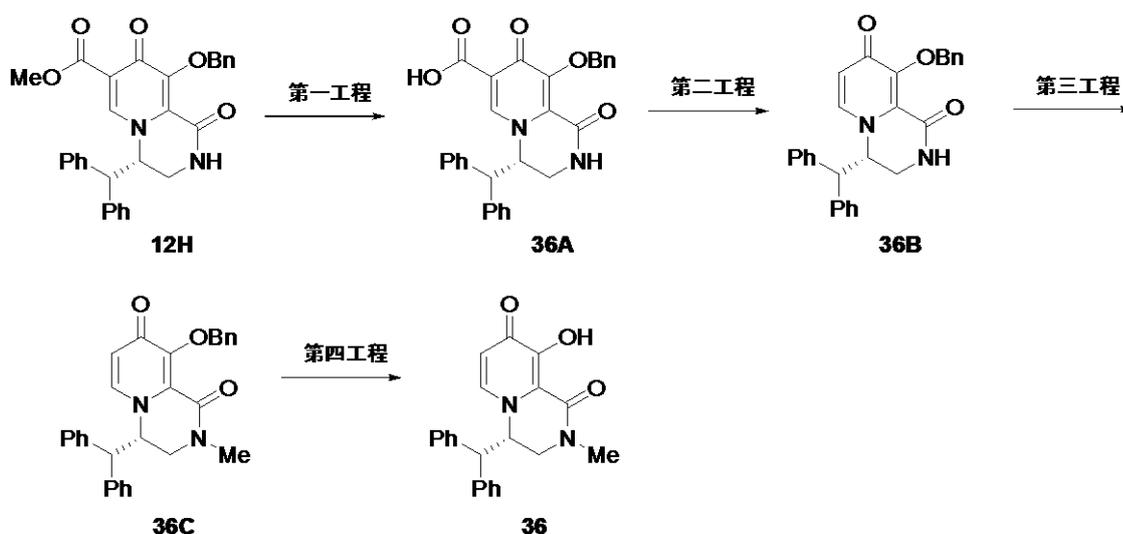
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 3.07 (3H, s), 3.14 (2H, m), 3.49 (1H, d, $J = 13.3$ Hz), 4.08 (1H, dd, $J = 13.7, 4.0$ Hz), 4.99 (1H, m), 7.13-7.31 (5H, m), 8.18 (1H, s), 12.95 (1H, s), 15.06 (1H, brs).

MS: $m/z = 329$ [$M+H$] $^+$.

【0416】

実施例36

【化141】



20

30

【0417】

第一工程

化合物12H (460 mg, 0.930 mmol) をTHF (2.5 ml) とメタノール (2.5 ml) に溶解し、室温で2規定水酸化ナトリウム水溶液 (2.33 ml, 4.65 mmol) を加えてそのまま1.5時間攪拌した。1規定塩酸を加えてから酢酸エチルで抽出した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、無色固体として405 mg の化合物36Aを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 3.45 (1H, ddd, $J = 13.8, 6.9, 1.3$ Hz), 3.80 (1H, dd, $J = 13.5, 2.1$ Hz), 4.35 (1H, d, $J = 11.6$ Hz), 4.77 (1H, d, $J = 11.3$ Hz), 5.46 (1H, d, $J = 10.5$ Hz), 5.52 (1H, d, $J = 10.5$ Hz), 6.11 (1H, d, $J = 5.8$ Hz), 6.94-6.98 (2H, m), 7.17 (3H, m), 7.31-7.46 (8H, m), 7.58 (3H, m).

40

第二工程

化合物36A (402 mg, 0.837 mmol) をジフェニルエーテル (5 ml) に加え、マイクロウェーブ照射下、245 °C で1時間攪拌した。反応液をn-ヘキサンにあげ、析出した固体を濾取した。得られた粗生成物をアミノ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, v/v) で精製し、無色固体として 164 mg の化合物36Bを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 3.36 (1H, dd, $J = 13.0, 7.0$ Hz), 3.72 (1H, d, $J = 11.1$ Hz), 4.35 (1H, d, $J = 11.4$ Hz), 4.49 (1H, d, $J = 10.2$ Hz), 5.38 (1H, d, $J = 10.5$ Hz), 5.43 (1H, d, $J = 10.4$ Hz), 5.94 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 6.29 (1H, d, $J = 6.6$ Hz), 6.38 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 6.99 (2H, m), 7.17 (3H, m), 7.36 (8H, m), 7.60 (2H, m).

50

第三工程

化合物36B (40 mg, 0.092 mmol) をDMF (1 ml) に溶解し、炭酸セシウム (179 mg, 0.55 mmol) を加えた。室温で30分攪拌した後、ヨードメタン (0.029 ml, 0.46 mmol) を加えて室温で3.5時間攪拌した。反応液を水にあげ、酢酸エチルで抽出した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、得られた粗生成物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, 95:5, v/v) で精製し、無色ガム状物質として44 mg の化合物36Cを得た。

第四工程

第三工程で得られた化合物36Cにトリフルオロ酢酸 (1 ml) を加えて、室温で1時間攪拌した。減圧濃縮した後、重曹水と2規定塩酸でpHを6に調節し、クロロホルムで抽出して硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、クロロホルム エチルエーテルを加えて析出した固体を濾取し、無色固体として24 mg の化合物36を得た。

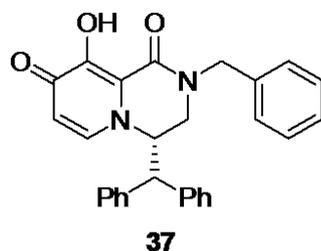
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 2.93 (3H, s), 3.17 (1H, d, $J = 13.0$ Hz), 4.13 (1H, dd, $J = 13.6, 3.4$ Hz), 4.47 (1H, d, $J = 11.4$ Hz), 5.52 (1H, dd, $J = 9.3, 3.4$ Hz), 5.99 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.18 (4H, m), 7.30 (3H, m), 7.41 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.60 (2H, d, $J = 7.2$ Hz).

MS: $m/z = 361$ [M+H] $^+$.

【0418】

実施例37

【化142】



【0419】

実施例36に従い、化合物37を同様の手法により合成した。

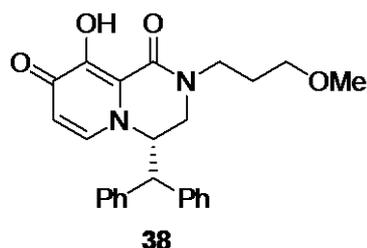
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 3.16 (2H, d, $J = 13.3$ Hz), 4.05 (1H, d, $J = 10.5$ Hz), 4.15 (1H, d, $J = 11.7$ Hz), 4.38 (1H, d, $J = 14.9$ Hz), 4.74 (1H, d, $J = 14.5$ Hz), 5.35 (1H, d, $J = 11.4$ Hz), 5.65 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 6.99 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.21 (15H, m).

MS: $m/z = 437$ [M+H] $^+$.

【0420】

実施例38

【化143】



【0421】

実施例36に従い、化合物38を同様の手法により合成した。

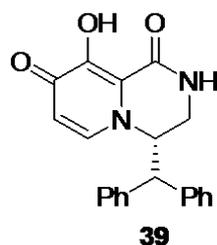
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 1.57 (2H, m), 3.17 (3H, s), 3.21-3.31 (5H, m), 4.07 (1H, dd, $J = 13.5, 3.7$ Hz), 4.36 (1H, d, $J = 11.6$ Hz), 5.42 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 5.61 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 6.89 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.13-7.31 (6H, m), 7.40 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 7.57 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 12.31 (1H, brs).

MS: $m/z = 419 [M+H]^+$.

【 0 4 2 2 】

実施例39

【 化 1 4 4 】



10

【 0 4 2 3 】

実施例36に従い、化合物39を同様の手法により合成した。

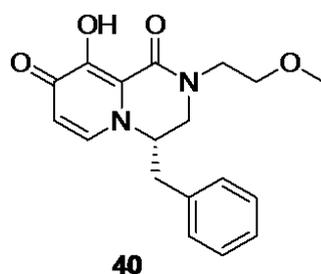
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 3.12 (1H, dd, $J = 13.6, 5.5$ Hz), 3.87 (1H, d, $J = 9.5$ Hz), 4.44 (1H, d, $J = 11.7$ Hz), 5.45 (1H, d, $J = 10.4$ Hz), 5.83 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.04 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.14-7.31 (6H, m), 7.40 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.58 (2H, d, $J = 7.5$ Hz), 9.09 (1H, d, $J = 5.2$ Hz).

MS: $m/z = 347 [M+H]^+$.

【 0 4 2 4 】

実施例40

【 化 1 4 5 】



20

【 0 4 2 5 】

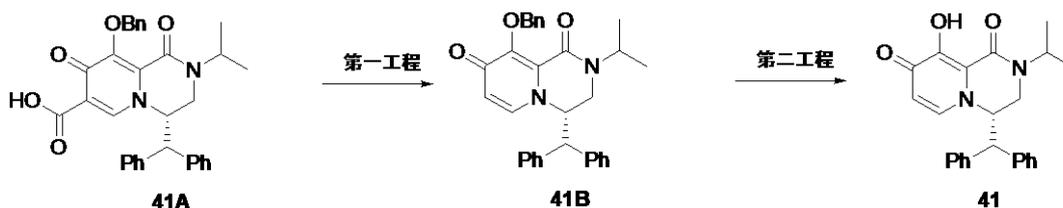
実施例36に従い、化合物40を同様の手法により合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 2.88-3.15 (2H, m), 3.27 (3H, s), 3.53-3.73 (5H, m), 3.99 (1H, dd, $J = 13.27, 3.97$ Hz), 4.56-4.60 (1H, m), 5.89 (1H, d, $J = 7.32$ Hz), 7.08-7.30 (6H, m).

【 0 4 2 6 】

実施例41

【 化 1 4 6 】



40

【 0 4 2 7 】

第一工程

実施例12に準じて合成された化合物41A (290 mg, 0.555 mmol) をジフェニルエーテル (5 ml) に加え、マイクロウェーブ照射下、245 °C で1時間攪拌した。反応液をn-ヘキサンにかけ、析出した固体を濾取した。得られた粗生成物をアミノ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, v/v) で精製し、無色固体として 86 mg の化合物41Bを得た。

50

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.76 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 0.98 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 3.43-3.52 (2H, m), 3.62 (1H, dd, $J = 13.6, 3.5$ Hz), 4.22 (1H, d, $J = 11.6$ Hz), 4.52 (1H, d, $J = 11.6$ Hz), 4.86-4.95 (1H, m), 5.37 (1H, d, $J = 10.2$ Hz), 5.45 (1H, d, $J = 10.2$ Hz), 5.90 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 6.22 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 6.89 (2H, m), 7.15 (3H, m), 7.36 (8H, m), 7.67 (2H, m).

第二工程

第一工程で得られた化合物41Bにトリフルオロ酢酸 (2 ml) を加えて、室温で1時間攪拌した。減圧濃縮した後、重曹水と2規定塩酸でpHを6に調節し、クロロホルムで抽出して硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、塩化メチレン - エチルエーテルを加えて析出した固体を濾取し、無色固体として45 mg の化合物41を得た。

10

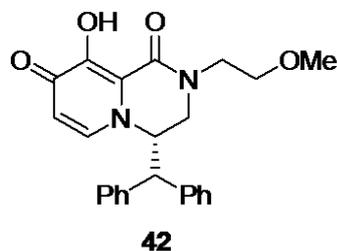
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 0.82 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.05 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 3.90 (1H, dd, $J = 13.6, 3.4$ Hz), 4.39 (1H, d, $J = 11.9$ Hz), 4.77-4.86 (1H, m), 5.50 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 5.69 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 6.92 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.15-7.48 (8H, m), 7.63 (2H, d, $J = 7.7$ Hz) 12.51 (1H, Brs).

MS: $m/z = 389$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

【 0 4 2 8 】

実施例42

【 化 1 4 7 】



20

【 0 4 2 9 】

実施例41に従い、化合物42を同様の手法により合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 3.12 (3H, s), 3.51 (5H, m), 4.05 (1H, dd, $J = 13.9, 3.5$ Hz), 4.37 (1H, d, $J = 11.4$ Hz), 5.38 (1H, d, $J = 11.6$ Hz), 5.60 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 6.90 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.22 (6H, m), 7.40 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.56 (2H, d, $J = 7.2$ Hz).

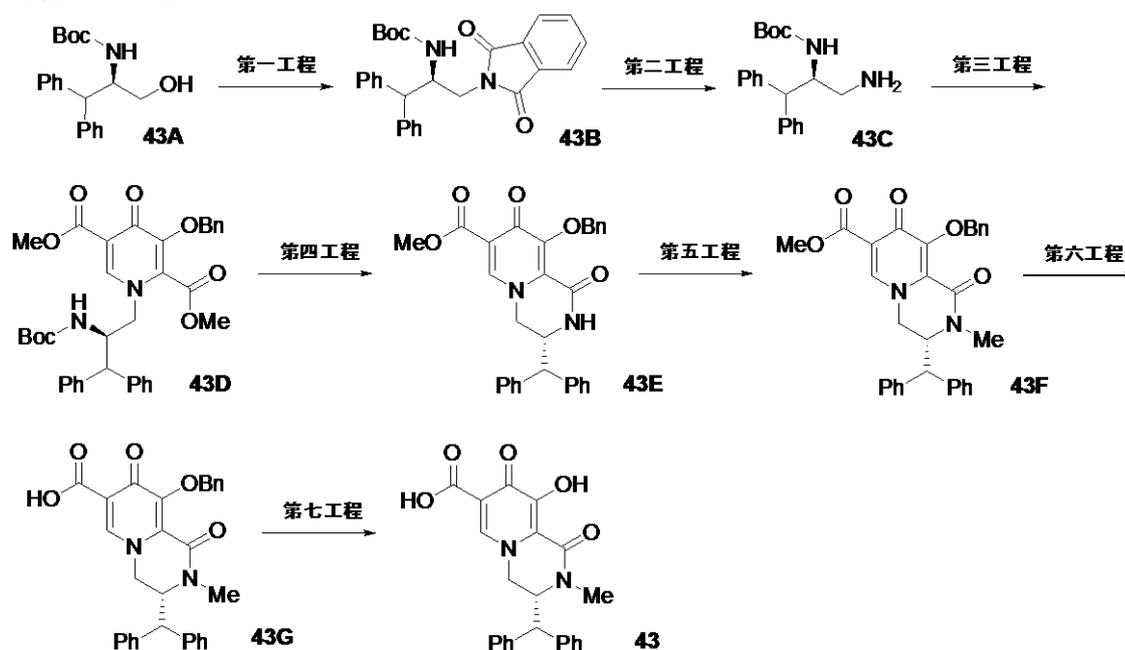
30

MS: $m/z = 405$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

【 0 4 3 0 】

実施例43

【化148】



10

【0431】

第一工程

20

化合物43A (2.00 g, 6.11 mmol) とトリフェニルホスフィン (2.40 g, 9.16 mmol) とフタルイミド (1.08 g, 7.33 mmol) をTHF (20 ml) に加え、diethyl azodicarboxylate (2.2M in toluene, 4.16 ml, 9.16 mmol) を室温で滴下した。室温で3時間攪拌した後、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン-酢酸エチル, 1:1, v/v) で精製し、無色固体として 2.39 g の化合物43Bを得た。
¹H-NMR (DMSO-d₆) : 1.00 (9H, s), 3.30 (1H, m), 3.61 (1H, dd, J = 13.4, 10.2 Hz), 4.15 (1H, d, J = 12.2 Hz), 4.75 (1H, m), 6.79 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.25 (15H, m), 7.76-7.89 (4H, m).

第二工程

化合物43B (2.06 g, 4.51 mmol) をTHF (20 ml) とメタノール (20 ml) に加え、hydrazine hydrate (4.52 g, 90.2 mmol) を加えて60 °Cで5時間攪拌した。白色沈殿物をろ過して除き、メタノールで洗った。ろ液を減圧留去した後、得られた粗生成物をアミノ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, v/v) で精製し、n-ヘキサンを加えて析出した固体を濾取し、無色固体として 1.25 g の化合物43Cを得た。

30

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.32 (9H, s), 2.55 (1H, dd, J = 13.3, 6.0 Hz), 2.80 (1H, dd, J = 13.3, 3.5 Hz), 3.99 (1H, d, J = 10.1 Hz), 4.47 (2H, m), 7.13-7.33 (10H, m).

第三工程

dimethyl 3-(benzyloxy)-4-oxo-4H-pyran-2,5-dicarboxylate (488 mg, 1.53 mmol) と43C (500 mg, 1.53 mmol) をトルエン (8 ml) に加え、110 °Cで1時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、得られた粗生成物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, 97:3 96:4 94:6, v/v) で精製し、淡黄色ガム状物質として 667 mg の化合物43Dを得た。

40

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.28 (9H, s), 3.63 (3H, s), 3.80 (1H, m), 3.87 (3H, s), 4.02 (1H, dd, J = 14.5, 10.1 Hz), 4.21 (1H, d, J = 10.4 Hz), 4.47 (2H, m), 5.20 (1H, d, J = 10.8 Hz), 5.26 (1H, d, J = 10.7 Hz), 7.30 (15H, m), 8.05 (1H, s).

MS: m/z = 627 [M+H]⁺.

第四工程

化合物43D (664 mg, 1.06 mmol) に4規定 HCl (酢酸エチル溶液, 10 ml) を加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、THFと飽和重曹水を加えて2.5時間攪拌した。クロロホルムで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、塩化メチレ

50

ン - エチルエーテルを加えて析出した固体を濾取し、無色固体として458 mg の化合物43Eを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 3.86 (3H, m), 3.92 (3H, s), 4.41-4.48 (1H, m), 5.32 (1H, d, $J = 10.8$ Hz), 5.42 (1H, d, $J = 10.1$ Hz), 5.92 (1H, s), 7.21-7.39 (13H, m), 7.59 (2H, m), 7.89 (1H, s).

MS: $m/z = 495$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

第五工程

化合物43E (50 mg, 0.10 mmol) をDMF (1 ml) に溶解し、炭酸セシウム (165 mg, 0.51 mmol) を加えた。室温で30分攪拌した後、ヨードメタン (0.025 ml, 0.40 mmol) を加えて室温で1時間攪拌した。反応液を水にあげ、酢酸エチルで抽出した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、得られた粗生成物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, 97:3 95:5, v/v) で精製し、無色固体として60 mg の化合物43Fを得た。

10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.57 (3H, s), 3.75 (2H, d, $J = 11.3$ Hz), 3.93 (3H, s), 4.20-4.29 (2H, m), 5.25 (1H, d, $J = 9.9$ Hz), 5.57 (1H, d, $J = 9.9$ Hz), 7.15-7.41 (13H, m), 7.63 (1H, s), 7.72-7.76 (2H, m).

第六工程

第五工程で得られた化合物43FをTHF (0.5 ml) とメタノール (0.5 ml) に溶解し、室温で2規定水酸化ナトリウム水溶液 (0.25 ml, 0.50 mmol) を加えてそのまま1時間攪拌した。1規定塩酸を加えてから酢酸エチルで抽出した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、無色ガム状の化合物43Gを得た。

20

第七工程

第六工程で得られた化合物43Gにトリフルオロ酢酸 (2 ml) を加えて、室温で1時間攪拌した。減圧濃縮した後、重曹水と2規定塩酸でpHを3に調節し、クロロホルムで抽出して硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、クロロホルム - エチルエーテルを加えて析出した固体を濾取し、無色固体として27 mg の化合物43を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 2.53 (3H, s), 4.26 (1H, d, $J = 10.9$ Hz), 4.35 (1H, d, $J = 13.3$ Hz), 4.58 (1H, dd, $J = 13.8, 3.5$ Hz), 5.06 (1H, d, $J = 10.9$ Hz), 7.36 (10H, m), 8.36 (1H, s), 12.58 (1H, s), 15.62 (1H, s).

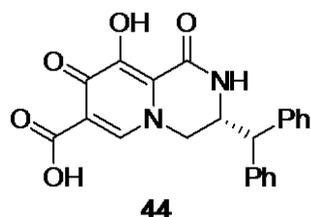
MS: $m/z = 405$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

30

【 0 4 3 2 】

実施例44

【 化 1 4 9 】



【 0 4 3 3 】

40

実施例43に従い、化合物44を同様の手法により合成した。

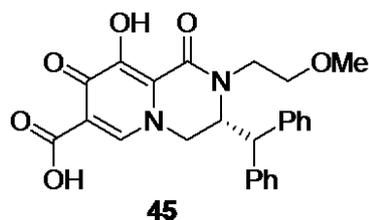
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 4.19 (2H, m), 4.42 (1H, dd, $J = 13.3, 3.8$ Hz), 4.90 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.17-7.41 (10H, m), 8.40 (1H, s), 9.66 (1H, s), 12.70 (1H, s), 15.60 (1H, s).

MS: $m/z = 391$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【 0 4 3 4 】

実施例45

【化150】



【0435】

実施例43に従い、化合物45を同様の手法により合成した。

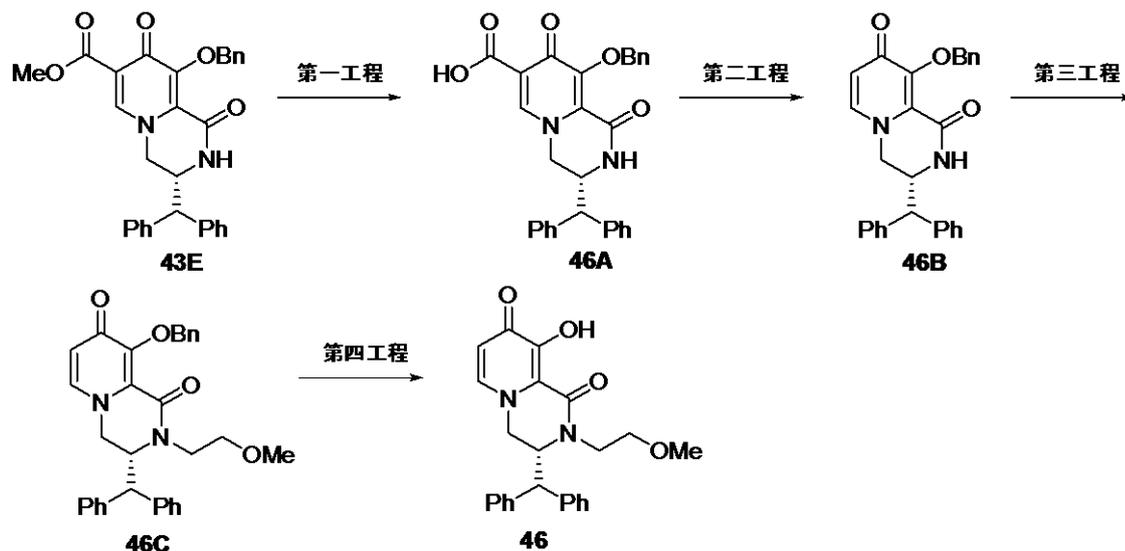
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 2.17-2.26 (1H, m), 3.22 (3H, s), 3.39 (2H, m), 3.58-3.67 (1H, m), 4.19 (1H, d, $J = 10.7$ Hz), 4.38 (2H, m), 4.95 (1H, d, $J = 10.8$ Hz), 7.20-7.44 (10H, m), 8.28 (1H, s), 12.40 (1H, s), 15.60 (1H, s).

MS: $m/z = 449$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0436】

実施例46

【化151】



【0437】

第一工程

実施例35で得られた化合物43E (289 mg, 0.584 mmol) をTHF (3 ml) とメタノール (3 ml) に溶解し、室温で2規定水酸化ナトリウム水溶液 (1.46 ml, 2.92 mmol) を加えてそのまま1.5時間攪拌した。1規定塩酸を加えてから酢酸エチルで抽出した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、無色固体として342 mg の化合物46Aを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 3.72-4.04 (3H, m), 4.46 (1H, m), 5.39 (1H, d, $J = 10.4$ Hz), 5.44 (1H, d, $J = 10.4$ Hz), 6.04 (1H, brs), 7.19-7.60 (15H, m), 8.10 (1H, s).

第二工程

化合物46A (402 mg, 0.837 mmol) をジフェニルエーテル (5 ml) に加え、マイクロウェーブ照射下、245 °C で1時間攪拌した。反応液をn-ヘキサンにあげ、析出した固体を濾取した。得られた粗生成物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, 97:3 95:5 92:8, v/v) で精製し、無色固体として 85 mg の化合物46Bを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 3.86 (3H, m), 4.45 (1H, m), 5.35 (1H, d, $J = 10.5$ Hz), 5.41 (1H, d, $J = 10.4$ Hz), 5.94 (1H, brs), 6.48 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.00 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.25-7.44 (13H, m), 7.62 (2H, m).

第三工程

化合物46B (39 mg, 0.089 mmol) をDMF (1 ml) に溶解し、炭酸セシウム (145 mg, 0.445 mmol) を加えた。室温で30分攪拌した後、1-bromo-2-methoxyethane (0.033 ml, 0.36

10

20

30

40

50

mmol) を加えて室温で3.5時間攪拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、得られた粗生成物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, 97:3 95:5 92:8, v/v) で精製し、無色ガム状物質として66 mg の化合物46Cを得た。

第四工程

第三工程で得られた化合物46Cにトリフルオロ酢酸 (1 ml) を加えて、室温で1時間攪拌した。減圧濃縮した後、重曹水と2規定塩酸でpHを6に調節し、クロロホルムで抽出して硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、塩化メチレン エチルエーテルを加えて析出した固体を濾取し、無色固体として21 mg の化合物46を得た。

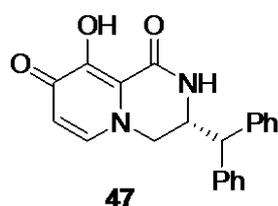
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 2.12-2.21 (1H, m), 3.20 (3H, s), 3.55-3.64 (3H, m), 3.81 (1H, d, $J = 13.0$ Hz), 3.99 (1H, d, $J = 11.0$ Hz), 4.22 (1H, dd, $J = 13.3, 3.1$ Hz), 4.86 (1H, d, $J = 11.0$ Hz), 6.11 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.18-7.45 (11H, m).

MS: $m/z = 405$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【 0 4 3 8 】

実施例47

【 化 1 5 2 】



【 0 4 3 9 】

実施例46に従い、化合物47を同様の手法により合成した。

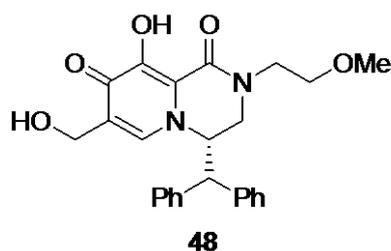
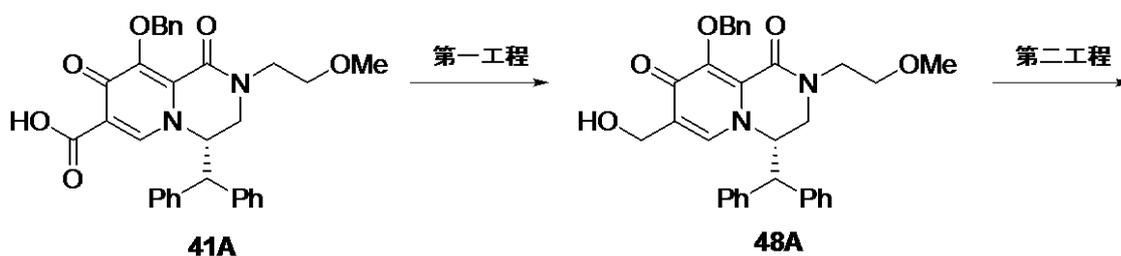
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 3.70 (1H, d, $J = 12.2$ Hz), 4.02 (1H, d, $J = 10.7$ Hz), 4.17 (1H, dd, $J = 13.2, 3.6$ Hz), 4.79 (1H, t, $J = 3.4$ Hz), 6.11 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.18-7.44 (11H, m), 9.23 (1H, d, $J = 4.3$ Hz).

MS: $m/z = 347$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【 0 4 4 0 】

実施例48

【 化 1 5 3 】



【 0 4 4 1 】

第一工程

化合物41A (400 mg, 0.743 mmol) をDMF (5 ml) に溶解し、トリエチルアミン (0.21 ml, 1.5 mmol) とethyl chloroformate (0.143 ml, 1.49 mmol) を0 で加え、そのまま20

10

20

30

40

50

分攪拌した。水素化ホウ素ナトリウム (70.2 mg, 1.86 mmol) を0 で加え、室温で30分攪拌した。さらに水素化ホウ素ナトリウム (70.2 mg, 1.86 mmol) を0 で加え、室温で2時間攪拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、得られた粗生成物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, 97:3, v/v) で精製し、化合物48Aとして無色固体 160 mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 3.19 (3H, s), 3.37-3.54 (3H, m), 3.65-3.73 (1H, m), 3.87 (1H, m), 4.06 (2H, d, $J = 13.9$ Hz), 4.31 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 4.39 (1H, d, $J = 13.8$ Hz), 4.77 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 5.36 (1H, d, $J = 10.1$ Hz), 5.41 (1H, d, $J = 10.1$ Hz), 6.65 (1H, brs), 7.00 (2H, m), 7.19 (3H, m), 7.33-7.49 (8H, m), 7.70 (2H, m).

10

第二工程

化合物48A (50 mg, 0.095 mmol) にトリフルオロ酢酸 (1 ml) を加えて、室温で1時間攪拌した。減圧濃縮した後、重曹水と2規定塩酸でpHを6に調節し、クロロホルムで抽出して硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、クロロホルム エチルエーテルを加えて析出した固体を濾取し、無色固体として3.5 mg の化合物48を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 3.12 (3H, s), 3.51 (5H, m), 3.71 (1H, d, $J = 13.7$ Hz), 4.02 (1H, d, $J = 9.9$ Hz), 4.09 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 4.36 (1H, d, $J = 11.6$ Hz), 4.73 (1H, brs), 5.45 (1H, d, $J = 12.5$ Hz), 7.00 (1H, s), 7.15 (5H, m), 7.28 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 7.40 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.59 (2H, d, $J = 7.6$ Hz).

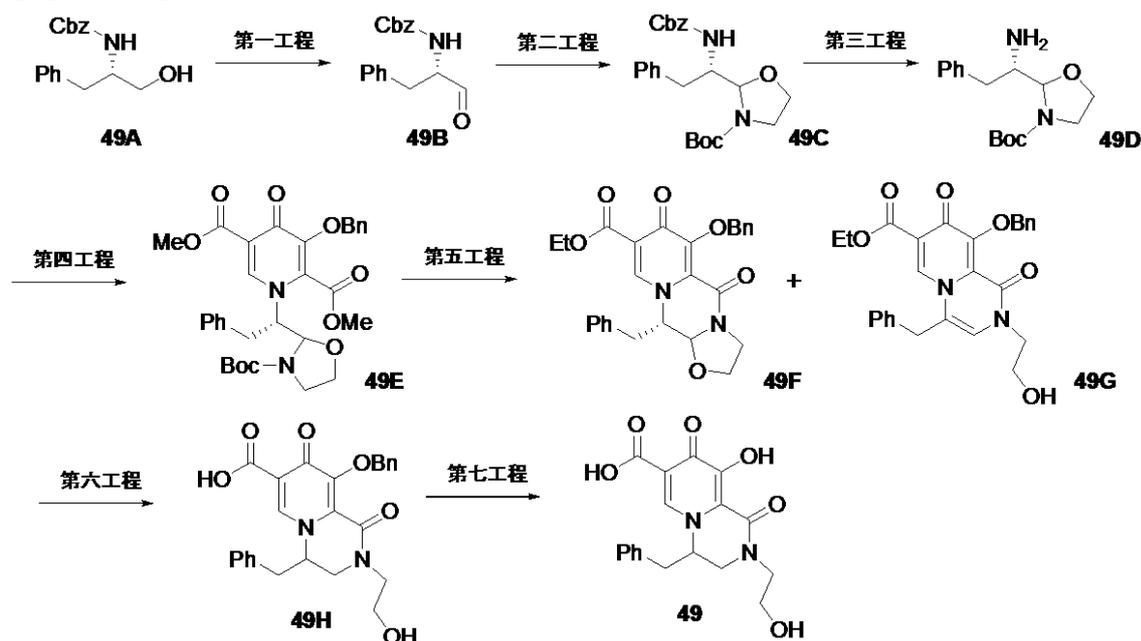
MS: $m/z = 435$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

20

【 0 4 4 2 】

実施例49

【 化 1 5 4 】



30

40

【 0 4 4 3 】

第一工程

Dess-Martin Periodinane (0.3M, 塩化メチレン溶液, 52.0 ml, 15.6 mmol) に化合物49A (2.97 g, 10.4 mmol) の塩化メチレン溶液 (20 ml) を0 で滴下した。室温で3時間攪拌の後、1規定水酸化ナトリウム水溶液にあけ、エチルエーテルで抽出した。有機層を1規定水酸化ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、白色固体として化合物49Bを2.08 g得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 3.13 (2H, d, $J = 6.6$ Hz), 4.53 (1H, q, $J = 6.7$ Hz), 5.12 (2H, s), 5.28 (1H, brs), 7.26 (10H, m), 9.64 (1H, s).

第二工程

50

化合物49B (700 mg, 2.47 mmol) と2-aminoethanol (166 mg, 2.72 mmol) と硫酸ナトリウム (1.76 g, 12.4 mmol) をトルエン (20 ml) に加え、室温で1時間攪拌した。Boc₂O (0.631 ml, 2.72 mmol) を室温に加え、そのまま18時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン-酢酸エチル, 1:1, v/v) で精製し、無色ガム状物質として49Cを893 mg得た。

第三工程

化合物49C (890 mg, 2.09 mmol) とパラジウム 活性炭素 (10%, wet, 200 mg) をエタノール (20ml) に加え、水素雰囲気下、室温で2時間攪拌した。セライトろ過した後、溶媒を減圧濃縮して無色オイル状物質49Dを656 mg得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.40 (9H, s), 2.65-2.86 (2H, m), 3.32 (2H, m), 3.80 (2H, m), 4.03-4.12 (1H, m), 4.86 (1H, brs), 7.22 (5H, m).

10

第四工程

dimethyl 3-(benzyloxy)-4-oxo-4H-pyran-2,5-dicarboxylate (610 mg, 2.09 mmol) と49D (664 mg, 2.09 mmol) をトルエン (6 ml) に加え、100 °Cで4時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン-酢酸エチル, 1:1, v/v) で精製し、淡黄色ガム状物質として 884 mg の化合物49Eを得た。

MS: m/z = 593 [M+H]⁺.

第五工程

化合物49E (860 mg, 1.45 mmol) に4規定 HCl (酢酸エチル溶液, 10 ml) を加えた。室温で30分攪拌した後、溶媒を減圧留去した。続いてトルエン (10 ml) と2-aminoethanol (0.175 ml, 2.90 mmol) を加え、80 °Cで30分攪拌した。溶媒を減圧留去した後、得られた粗生成物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 90:10, v/v) で精製し、無色ガム状物質の化合物49F 157 mgと黄色固体の化合物49G 217 mgを得た。

20

49F: ¹H-NMR (CDCl₃) : 2.48 (1H, dd, J = 14.0, 11.4 Hz), 3.22 (1H, dd, J = 14.1, 3.3 Hz), 3.69 (1H, m), 3.77 (3H, s), 3.83-3.95 (1H, m), 4.08 (1H, m), 4.29 (1H, m), 4.41 (1H, m), 5.34 (2H, m), 5.48 (1H, d, J = 10.1 Hz), 6.86 (2H, m), 7.20-7.39 (7H, m), 7.64 (2H, m)

49G: ¹H-NMR (DMSO-d₆) : 3.70 (2H, t, J = 5.3 Hz), 3.73 (3H, s), 3.86 (2H, t, J = 5.3 Hz), 4.14 (2H, s), 4.98 (1H, t, J = 5.0 Hz), 5.06 (2H, s), 6.98 (1H, s), 7.35 (8H, m), 7.62 (2H, d, J = 7.1 Hz), 8.34 (1H, d, J = 0.8 Hz).

30

第六工程

化合物49G (214 mg, 0.465 mmol) をTHF (4 ml) とエタノール (2 ml) と塩化メチレン (2 ml) に溶解し、室温で2規定水酸化ナトリウム水溶液 (1.16 ml, 2.32 mmol) を加えてそのまま2.5時間攪拌した。1規定塩酸を加えてからクロロホルムで抽出した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、黄色固体として158 mg の化合物49Hを得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 3.70 (2H, q, J = 5.2 Hz), 3.89 (2H, t, J = 5.3 Hz), 4.22 (2H, s), 4.97 (1H, t, J = 5.6 Hz), 5.12 (2H, s), 7.23-7.41 (9H, m), 7.60 (2H, m), 8.54 (1H, s).

40

第七工程

化合物49H (50.0 mg, 0.112 mmol) とパラジウム 活性炭素 (10%, wet, 12 mg) をメタノール (1 ml) とDMF (3 ml) に加え、水素雰囲気下、室温で5時間攪拌した。セライトろ過した後、溶媒を減圧濃縮し、クロロホルム-メタノール-エチルエーテルを加えて析出した固体を濾取し、無色固体として9.0 mg の化合物49を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 3.10 (2H, m), 3.51-3.69 (4H, m), 4.10 (1H, d, J = 10.7 Hz), 4.94 (2H, m), 7.11-7.26 (5H, m), 8.03 (1H, s), 12.94 (1H, brs), 15.30 (1H, brs)

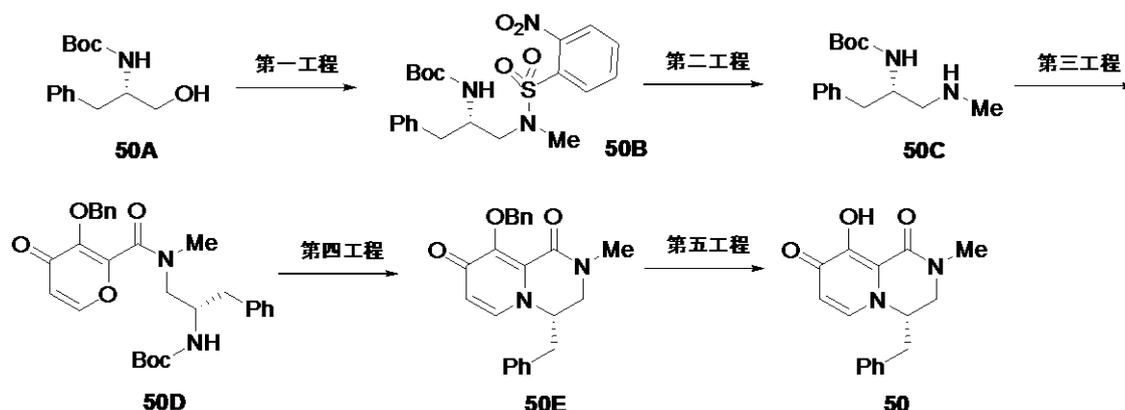
MS: m/z = 359 [M+H]⁺.

【 0 4 4 4 】

50

実施例50

【化155】



10

【0445】

第一工程

化合物50A (1.00 g, 3.98 mmol) とトリフェニルホスフィン (1.15 g, 4.48 mmol) と *N*-methyl-2-nitrobenzenesulfonamide (860 mg, 3.98 mmol) をTHF (10 ml) に加え、diethyl azodicarboxylate (2.2M in toluene, 1.99 ml, 4.38 mmol) を室温で滴下した。室温で3時間攪拌した後、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン-酢酸エチル, 1:1, v/v) で精製し、無色ガム状物質として 710 mg の化合物50Bを得た。

20

第二工程

化合物50B (458 mg, 1.02 mmol) をアセトニトリルに溶解し、炭酸カリウム (422 mg, 3.06 mmol) と benzenethiol (0.126 ml, 1.22 mmol) を加えて室温で5時間攪拌した。反応液を1規定水酸化ナトリウム水溶液にあけ、塩化メチレンで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた粗生成物をアミノカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール, 95:5, v/v) で精製し、無色オイル状物質として147 mgの化合物50Cを得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.36 (9H, s), 2.40 (3H, s), 2.51-2.89 (4H, m), 3.90 (1H, s), 4.69 (1H, s), 7.17-7.31 (5H, m).

第三工程

化合物50C (140 mg, 0.530 mmol) と3-(benzyloxy)-4-oxo-4H-pyran-2-carboxylic acid (WO2006/116764, 119mg, 0.482 mmol) をTHF (3 ml) に加え、1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (111 mg, 0.578 mmol) と1-hydroxybenzotriazole (65.1 mg, 0.482 mmol) を加えて室温で18時間攪拌した。反応液を重曹水にあけ、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた粗生成物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, 97:3, v/v) で精製し、無色固体として 219 mg の化合物50Dを得た。

30

MS: $m/z = 493$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

第四工程

化合物50D (216 mg, 0.439 mmol) に4規定 HCl (酢酸エチル溶液, 3 ml) を加えた。室温で1時間攪拌した後、溶媒を減圧留去した。続いてエタノール (4 ml) と飽和炭酸ナトリウム水溶液 (3 ml) を加え、60 °C で2時間攪拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた粗生成物をアミノカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール, 95:5, v/v) で精製し、淡黄色ガム状物質の化合物50E 108 mg を得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 3.00 (2H, m), 3.13 (3H, s), 3.18 (1H, m), 3.88 (1H, dd, $J = 13.5, 3.4$ Hz), 4.00-4.07 (1H, m), 5.26 (1H, d, $J = 10.2$ Hz), 5.46 (1H, d, $J = 10.1$ Hz), 6.25 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 6.73 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 6.99-7.02 (2H, m), 7.28-7.37 (6H, m), 7.63-7.67 (2H, m).

第五工程

50

化合物50E (105 mg, 0.280 mmol) にトリフルオロ酢酸 (2 ml) を加えて、室温で30分攪拌した。減圧濃縮した後、重曹水と2規定塩酸でpHを6に調節し、クロロホルムで抽出して硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、塩化メチレン-メタノール-エチルエーテルを加えて析出した固体を濾取し、無色固体として29 mg の化合物50を得た。

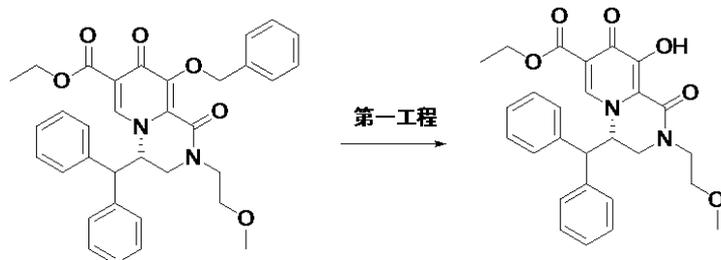
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 2.99 (3H, s), 3.26-3.47 (3H, m), 4.07 (1H, d, $J = 11.1$ Hz), 4.80 (1H, m), 6.43 (1H, d, $J = 6.9$ Hz), 7.11-7.29 (5H, m), 7.50 (1H, d, $J = 6.9$ Hz).

MS: $m/z = 285$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0446】

実施例51

【化156】



1D

51

【0447】

第一工程

化合物1D(60 mg, 0.11 mmol)をトリフルオロ酢酸(1 ml)に溶解し、室温下1時間攪拌した。反応液を留去して得られた残渣をLC/MSにより精製し、化合物51 (43 mg, 0.09 mmol)を得た。

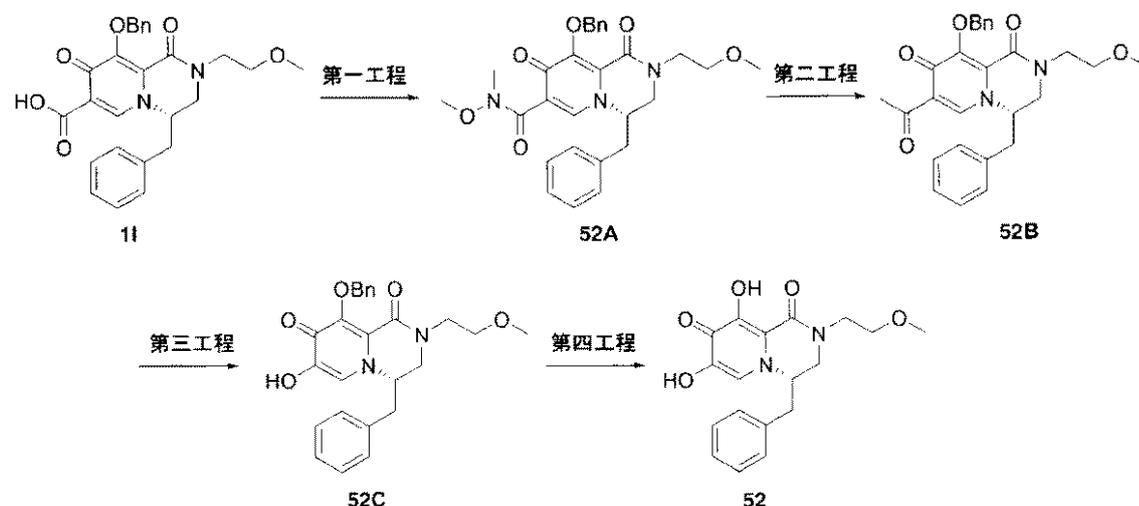
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 1.17 (3H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 3.11 (3H, s), 3.48-3.58 (2H, m), 3.95-4.12 (3H, m), 4.40 (1H, d, $J = 11.4\text{Hz}$), 5.59 (1H, d, $J = 11.4\text{Hz}$), 7.11 (1H, d, $J = 7.3\text{Hz}$), 7.17 (2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 7.26 (2H, d, $J = 7.1\text{Hz}$), 7.30 (1H, t, $J = 7.3\text{Hz}$), 7.42 (2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 7.60 (3H, m), 12.55 (1H, brs).

MS: $m/z = 477.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0448】

実施例52

【化157】



1f

52A

52B

52C

52

【0449】

第一工程

10

20

30

40

50

化合物 11 (2.0 g, 4.32 mmol) の DMF (10 ml) 溶液に、室温下、WSC HCl (1.24 g, 6.49 mmol) と HOBt (876.9 mg, 6.49 mmol) を加え、同室温で1時間攪拌した。反応液に O,N-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (842.7 mg, 8.64 mmol) と、トリエチルアミン (2.19 g, 21.6 mmol) を加え、同温度で3時間攪拌後、水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。抽出液を3回水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して得られた油状物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、精製した。はじめに n-ヘキサン-酢酸エチル (7:3, v/v) で溶出し、次いで酢酸エチルのみで溶出した。目的の画分を濃縮すると油状物として 543 mg (収率 25%) の化合物 52A を得た。

MS: $m/z = 506 [M+H]^+$.

第二工程

化合物 52A (543 mg, 1.07 mmol) の THF (5 ml) 溶液を -78 °C に冷却し、メチルマグネシウムブロミド 0.97M THF 溶液 (1.66 ml, 1.61 mmol) を加え、-20 °C まで2時間かけて昇温した。反応液に1規定塩酸を加え、酢酸エチルで3回抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して得られた油状物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、精製した。はじめに n-ヘキサン-酢酸エチル (7:3, v/v) で溶出し、次いで酢酸エチルのみで溶出した。目的の画分を濃縮すると油状物として 256.8 mg (収率 52%) の化合物 52B を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.65 (3H, s), 3.08 (2H, d, $J = 7.5$ Hz), 3.12 (3H, s), 3.53-3.68 (4H, m), 3.79-3.95 (1H, m), 3.92 (1H, dd, $J = 3.3$ Hz, 13.5 Hz), 4.10-4.16 (1H, m), 5.30 (1H, d, $J = 10.2$ Hz), 5.45 (1H, d, $J = 10.2$ Hz), 6.99-7.02 (2H, m), 7.25-7.38 (6H, m), 7.49 (1H, s), 7.63-7.66 (2H, m).

第三工程

化合物 52B (256 mg, 0.558 mmol) のジクロロメタン (4 ml) 溶液に、氷冷下、mCPBA (144.3 mg, 0.836 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで3回抽出した。抽出液を飽和重曹水で2回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して得られた油状物をエタノール (4 ml) に溶解し、2 N-水酸化ナトリウム水溶液 (1 mL) を加え、1時間還流した。溶媒を留去後、析出した固体をジイソプロピルエーテルで洗浄し、242 mg (収率 100%) の化合物 52C を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 3.09 (2H, d, $J = 6.9$ Hz), 3.32 (3H, s), 3.54 (1H, d, $J = 14.1$ Hz), 3.59-3.71 (2H, m), 3.76-3.85 (1H, m), 3.92 (1H, dd, $J = 3.6$ Hz, 13.5 Hz), 4.03 (1H, brt), 5.28 (1H, d, $J = 10.2$ Hz), 5.47 (1H, d, $J = 10.2$ Hz), 6.68 (1H, s), 7.00-7.04 (2H, m), 7.23-7.37 (6H, m), 7.64 (2H, d, $J = 6.3$ Hz).

第四工程

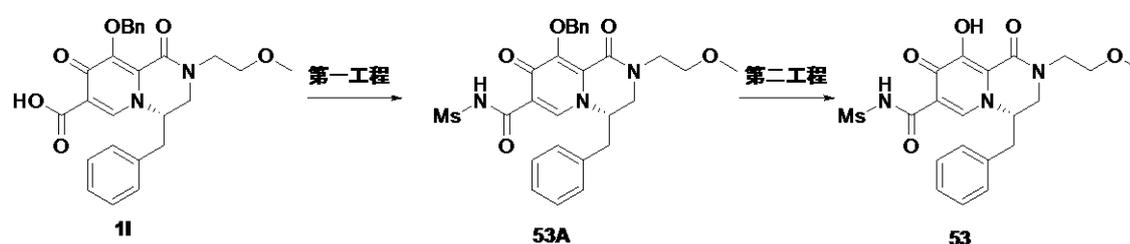
化合物 52C (242 mg, 0.558 mmol) の THF (3 ml) 溶液に 10% Pd-C (50 mg) を加え、水素気流下、接触還元反応に付した。触媒を濾過により除去し、濾液を濃縮した。得られた残渣にジイソプロピルエーテルを加えて析出した固体を濾取し、60 mg (収率 31%) の化合物 52 を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 3.05 (2H, brs), 3.36 (3H, s), 3.58 (1H, d, $J = 12$ Hz), 3.66-3.68 (2H, m), 3.74-3.75 (2H, m), 4.11-4.19 (2H, m), 6.80 (1H, brs), 6.90-7.04 (2H, m), 7.30 (3H, brs).

【 0 4 5 0 】

実施例 53

【 化 1 5 8 】



10

20

30

40

50

【 0 4 5 1 】

第一工程

化合物 11 (1.0 mg, 2.23 mmol) のDMF (10 ml) 溶液に、氷冷下、トリエチルアミン (677 mg, 6.69 mmol) とクロロ炭酸エチル (729 mg, 6.69 mmol) を加え、室温で10分間攪拌した。反応液にメタンスルホンアミド (1.06 g, 11.15 mmol) と、DMAP (272.4 mg, 2.23 mmol) を加え、80 °C で2時間加熱攪拌した。反応液に、水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。抽出液を3回水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して得られた油状物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、精製した。はじめに クロロホルムのみで溶出し、次いでクロロホルム / MeOH (9:1, v/v) で溶出した。目的の画分を濃縮すると油状物として535 mg (収率 46%) の化合物53Aを得た。

MS: $m/z = 463 [M+H]^+$.

第二工程

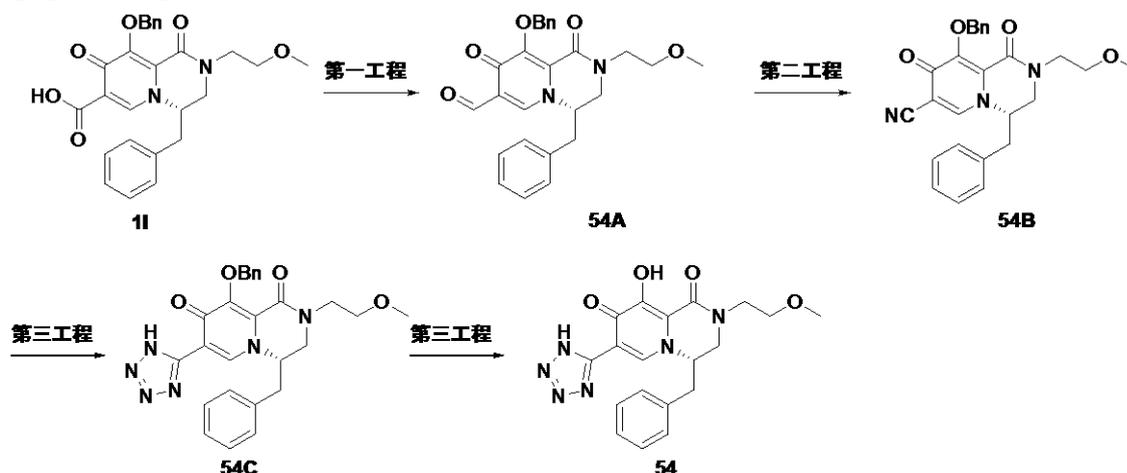
化合物53A (535 mg, 0.991 mmol) のTHF (5 ml) 溶液に10% Pd-C (218 mg) を加え、水素気流下、接触還元反応に付した。触媒を濾過により除去し、濾液を濃縮した。得られた残渣にジイソプロピルエーテルを加えて析出した固体を濾取し、235 mg (収率 53%) の化合物53を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 2.99-3.17 (2H, m), 3.27 (3H, s), 3.33 (3H, s), 3.53-3.76 (5H, m), 4.06 (1H, dd, $J = 3.6$ Hz, 13.8 Hz), 4.98 (1H, brs), 7.14 (2H, d, $J = 6.6$ Hz), 7.19-7.30 (3H, m), 8.07 (1H, s), 12.84 (1H, s), 13.24 (1H, s).

【 0 4 5 2 】

実施例54

【 化 1 5 9 】



【 0 4 5 3 】

第一工程

化合物 11 (1.0 mg, 2.23 mmol) のDMF (10 ml) 溶液に、氷冷下、トリエチルアミン (677 mg, 6.69 mmol) とクロロ炭酸エチル (729 mg, 6.69 mmol) を加え、同温度で10分間攪拌した。反応液を、氷冷した水素化ホウ素ナトリウム (441 mg, 11.7 mmol) 水 (5 ml) 溶液に滴下し、同温度で2時間攪拌した。反応液に2規定塩酸を加え反応を停止し、2規定水酸化ナトリウム水溶液で中和後、酢酸エチルで3回抽出した。抽出液を3回水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して得られた粗生成物をジクロロメタン (5 ml) に溶解させた。

上記ジクロロメタン溶液に二酸化マンガン (2.1 g, 24.15 mmol) を加え、室温で6時間攪拌した。反応液をろ過し、溶媒を留去後、得られた油状物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、精製した。酢酸エチル-MeOH (9:1, v/v) で溶出し、目的の画分を濃縮すると188 mg (収率 19%) の化合物54Aを得た。

MS: $m/z = 447 [M+H]^+$.

第二工程

10

20

30

40

50

化合物54A (188 mg, 0.422 mmol) をTHF (6 ml) に溶解し、室温下、28% アンモニア水とヨウ素 (117.7 mg, 0.464 mmol) を加え、同温度で2時間攪拌した。反応液にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで3回抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた油状物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、精製した。酢酸エチル-MeOH (9 : 1, v/v) で溶出し、目的の画分を濃縮すると54.7 mg (収率 29%) の化合物54Bを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 3.05 (2H, d, $J = 7.5$ Hz), 3.33 (3H, s), 3.56-3.79 (5H, m), 3.99 (1H, dd, $J = 3.6$ Hz, 13.8 Hz), 4.08 (1H, brt), 5.33 (1H, d, $J = 10.2$ Hz), 5.46 (1H, d, $J = 10.2$ Hz), 6.83 (1H, s), 6.93-6.97 (2H, m), 7.25-7.37 (5H, m), 7.58-7.62 (2H, m).

第三工程

化合物54B (216 mg, 0.487 mmol) のトルエン (2 ml) 溶液に、アジ化ナトリウム (95 mg, 1.46 mmol) と、トリエチルアミン (201 mg, 1.46 mmol) を加え、室温で6時間攪拌した。反応液を2規定水酸化ナトリウム水溶液で2回抽出し、抽出液を2規定塩酸で中和し、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去すると、65 mg (収率 27%) の化合物54Cを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 3.08-3.21 (2H, m), 3.33 (3H, s), 3.55-3.70 (4H, m), 3.81-3.90 (1H, m), 3.96-4.01 (1H, m), 4.51 (1H, brt), 5.31 (1H, d, $J = 10.2$ Hz), 5.42 (1H, d, $J = 10.2$ Hz), 7.03-7.05 (2H, m), 7.18-7.37 (6H, m), 7.58-7.61 (2H, m), 8.33 (1H, s).

第四工程

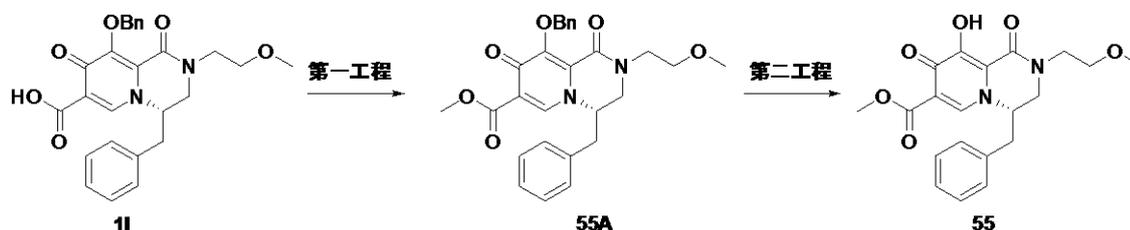
化合物54C (500 mg, 1.03 mmol) のTHF (2 ml)-MeOH (2 ml) 溶液に10% Pd-C (100 mg) を加え、水素気流下、接触還元反応に付した。触媒を濾過により除去し、濾液を濃縮した。得られた残渣をジクロロメタン (10 ml) に溶解させ、2規定水酸化ナトリウム水溶液で2回抽出した。抽出液を2規定塩酸で中和後、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去して得られた固体をジイソプロピルエーテルで洗浄し、濾取して、55 mg (収率 14%) の化合物54を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 3.01-3.19 (2H, m), 3.28 (3H, s), 3.51-3.79 (5H, m), 4.09 (1H, dd, $J = 3.9$ Hz, 13.5 Hz), 4.95 (1H, brs), 7.13-7.26 (5H, m), 8.20 (1H, s), 12.23 (1H, s).

【 0 4 5 4 】

実施例55

【 化 1 6 0 】



【 0 4 5 5 】

第一工程

化合物11 (500 mg, 1.08 mmol) のTHF (5 ml) 溶液に、室温下、トリメチルシリルジアゾメタン 2Mヘキサン溶液 (1ml, 2.0 mmol) を加え、50 に加熱攪拌した。溶媒を留去後、得られた

油状物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、精製した。n-ヘキサン-酢酸エチル (1 : 1, v/v) で溶出し、目的の画分を濃縮すると115 mg (収率 22%) の化合物55Aを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 3.06 (2H, d, $J = 7.5$ Hz), 3.31 (3H, s), 3.51-3.72 (5H, m), 3.81 (3H, s), 3.98 (1H, dd, $J = 3.6$ Hz, 13.5 Hz), 4.11 (1H, brt), 5.22 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 5.46 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 6.99-7.02 (2H, m), 7.26-7.37 (6H, m), 7.46

10

20

30

40

50

(1H, s), 7.65-7.69 (2H, m).

第二工程

化合物55A (210 mg, 0.441 mmol) をTHF (2 ml) に溶解し、10% Pd-C (85.7 mg) を加え、水素気流下、接触還元反応に付した。触媒を濾過により除去し、濾液を濃縮した。得られた残渣をジイソプロピルエーテルエーテルで洗浄し、50 mg (収率 23%) の化合物55を得た。

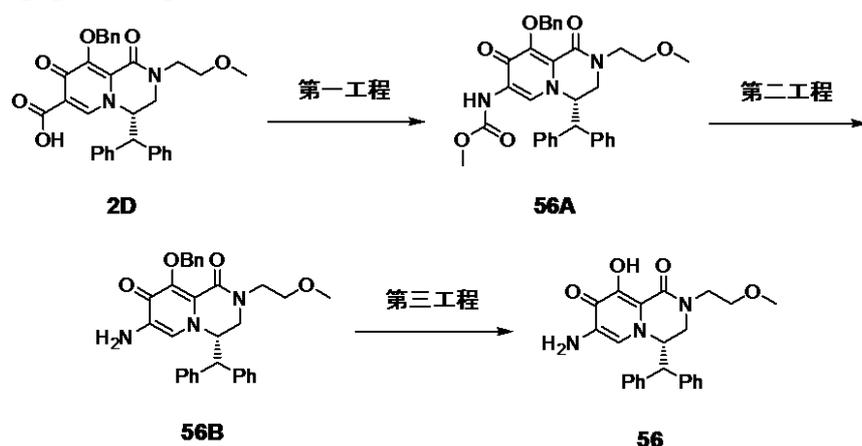
¹H-NMR (CDCl₃) : 1.55 (2H, d, J = 7.5 Hz), 3.37 (3H, s), 3.59-3.84 (5H, m), 4.23-4.32 (2H, m), 7.00 (2H, dd, J = 1.5 Hz, 6.9 Hz), 7.23-7.32 (3H, m), 7.39 (1H, s), 12.31 (1H, brs).

【 0 4 5 6 】

10

実施例56

【化 1 6 1】



20

【 0 4 5 7 】

第一工程

化合物2D (424 mg, 0.787 mmol) のDMF (5 mL) 溶液を氷冷し、トリエチルアミン (327 ul, 2.36 mmol) 続いてクロロギ酸エチル (150 ul, 1.57 mmol) を加えた。反応液を室温で10分間攪拌後、再び氷冷し、アジ化ナトリウム (154 mg, 2.36 mmol) を加え、1時間攪拌した。反応液にジクロロメタン、水および少量のメタノールを加え、ジクロロメタン層を分離し、水層をジクロロメタンで1回、抽出した。合わせた抽出液を濃縮し、得られた残渣にメタノール (8 ml) を加え、50 で3時間攪拌後、溶媒を留去した。得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、精製した。はじめに n-ヘキサン-酢酸エチル (1:1, v/v) で溶出し、次いで酢酸エチルのみで溶出した。目的の画分を濃縮すると白色固体として 160 mg の化合物56Aを得た。

30

¹H-NMR (CDCl₃) : 3.08-3.18 (4H, m), 3.35-3.49 (3H, m), 3.68 (3H, s), 3.98 (2H, dt, J = 23.1, 5.6 Hz), 4.32 (1H, d, J = 11.3 Hz), 4.59 (1H, d, J = 11.3 Hz), 5.37 (2H, dd, J = 12.0, 10.4 Hz), 6.98-7.70 (15H, m).

MS: m/z = 568.25 [M+H]⁺.

40

第二工程

化合物56A (160 mg, 0.102 mmol) を EtOH (10 mL) に溶解し、2N 水酸化ナトリウム水溶液 (14 ml) を加え、60 で2時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮後、残留物をジクロロメタン-水に分配した。ジクロロメタン層を分離し、水層をジクロロメタンで3回抽出した。溶媒を留去し、化合物56Bを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 2.97-3.06 (1H, m), 3.15 (3H, s), 3.38-3.44 (3H, m), 3.71 (2H, s), 3.93-3.99 (2H, m), 4.35 (2H, dd, J = 19.3, 11.1 Hz), 5.37 (2H, dd, J = 31.6, 10.1 Hz), 6.04 (1H, s), 6.98 (2H, dd, J = 6.4, 2.9 Hz), 7.17 (4H, t, J = 3.3 Hz), 7.28-7.69 (12H, m).

MS: m/z = 509.23 [M+H]⁺.

50

第三工程

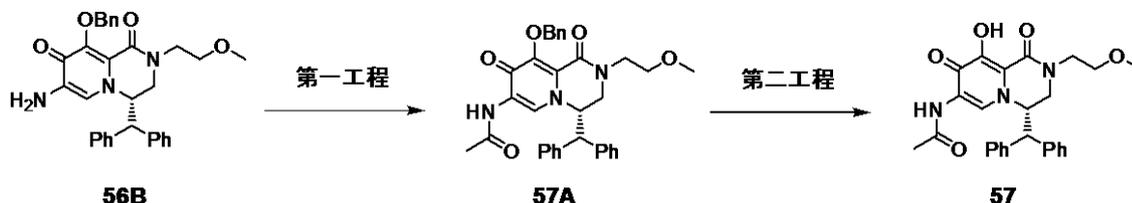
化合物56B (56 mg, 0.11 mmol) を TFA (3 mL) に溶解し、室温で1時間攪拌した。反応混合物をトルエン共沸し、得られた残渣をLCMS分取装置を用いて精製した。溶出溶媒を留去し、残渣にイソプロピルエーテルを加え、析出した固体を濾取した。イソプロピルエーテルで洗浄、乾燥することにより、7 mgの化合物56を得た。

MS: $m/z = 420.07 [M+H]^+$.

【0458】

実施例57

【化162】



10

【0459】

第一工程

化合物56B (25 mg, 0.049 mmol) の THF (1 mL) 溶液に氷冷下、トリエチルアミン (20 μ L, 0.15 mmol) 続いて無水酢酸 (7.0 μ L, 0.074 mmol) を加え、室温で15 分間攪拌した。次いで 4-fluorobenzyl amine (330 mg, 1.75 mmol) を加え、7時間攪拌した。さらに、トリエチルアミン (20 μ L, 0.15 mmol) 続いて無水酢酸 (7.0 μ L, 0.074 mmol) を加え、終夜攪拌した。反応液に水、酢酸エチル、brineを加え、酢酸エチル層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出液に硫酸ナトリウムを加え、ろ過、濃縮し、白色固体として18 mg の化合物57Aを得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.05 (3H, s), 3.09-3.14 (4H, m), 3.41-3.45 (3H, m), 3.95-4.02 (2H, m), 4.31 (1H, d, $J = 11.4$ Hz), 4.59 (1H, d, $J = 12.4$ Hz), 5.36 (2H, s), 7.00 (2H, d, $J = 4.0$ Hz), 7.11-7.16 (3H, m), 7.36 (7H, tt, $J = 14.5, 5.1$ Hz), 7.62 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 8.02 (1H, s), 8.18 (1H, s).

MS: $m/z = 552.20 [M+H]^+$.

第二工程

化合物57A (21 mg, 0.038 mmol) を TFA (3 mL) に溶解し、室温で3.5時間攪拌した。反応混合物をトルエン共沸し、得られた残渣にイソプロピルエーテルを加え、析出した固体を濾取した。イソプロピルエーテルで洗浄、乾燥することにより、10 mgの化合物57を得た。

30

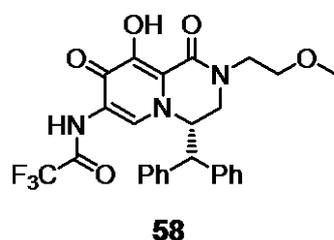
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.12 (3H, s), 3.20 (3H, s), 3.39-3.60 (4H, m), 3.76-3.86 (1H, m), 4.08 (1H, dd, $J = 13.7, 3.7$ Hz), 4.31 (1H, d, $J = 11.5$ Hz), 4.68 (1H, dd, $J = 8.5, 4.3$ Hz), 6.96-7.19 (4H, m), 7.30-7.44 (6H, m), 8.11 (1H, s).

MS: $m/z = 462.20 [M+H]^+$.

【0460】

実施例58

【化163】



40

【0461】

実施例57に従い、化合物58を同様の手法により合成した。

50

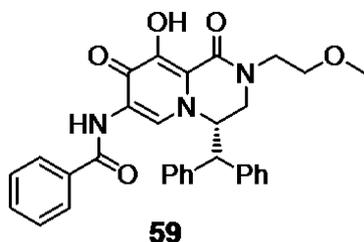
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 3.20 (3H, s), 3.41-3.54 (3H, m), 3.60-3.68 (2H, m), 3.73-3.85 (1H, m), 4.12 (1H, dt, $J = 14.0, 3.5$ Hz), 4.31 (1H, d, $J = 11.4$ Hz), 4.68 (1H, dd, $J = 11.4, 2.6$ Hz), 6.95-7.21 (5H, m), 7.39 (5H, dt, $J = 26.9, 7.6$ Hz), 7.94 (1H, s), 8.88 (1H, s).

MS: $m/z = 516.10$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【 0 4 6 2 】

実施例59

【 化 1 6 4 】



10

【 0 4 6 3 】

実施例57に従い、化合物59を同様の手法により合成した。

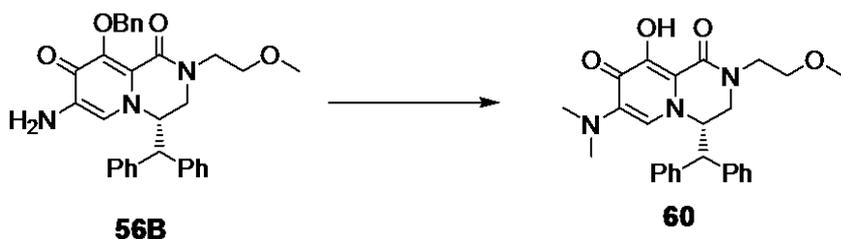
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 3.21 (3H, s), 3.43-3.63 (4H, m), 3.82 (1H, d, $J = 14.0$ Hz), 4.12 (1H, dd, $J = 8.3, 4.2$ Hz), 4.35 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 4.74 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 6.90-7.18 (5H, m), 7.34-7.60 (8H, m), 7.82 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 8.34 (1H, s), 8.89 (1H, s).

MS: $m/z = 523.21$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【 0 4 6 4 】

実施例60

【 化 1 6 5 】



30

【 0 4 6 5 】

化合物56B (30 mg, 0.059 mmol) にギ酸 (1.0 mL, 26 mmol) 続いて37% ホルムアルデヒド溶液 (0.5mL, 6.7 mmol) を加え、100 で7時間攪拌した。反応液をトルエン共沸し、DMSOを加え、不溶物をろ過した後、LCMS分取装置を用いて精製した。溶出溶媒を留去し、残渣にイソプロピルエーテルを加え、析出した固体を濾取した。イソプロピルエーテルで洗浄、乾燥することにより、3 mgの化合物60を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.37 (6H, s), 3.18 (3H, s), 3.29-3.66 (4H, m), 3.82 (1H, d, $J = 12.5$ Hz), 4.06-4.15 (1H, m), 4.31 (1H, d, $J = 11.7$ Hz), 4.54 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 5.97 (1H, s), 7.01 (2H, dd, $J = 6.4, 2.8$ Hz), 7.17 (3H, t, $J = 2.9$ Hz), 7.32-7.45 (6H, m).

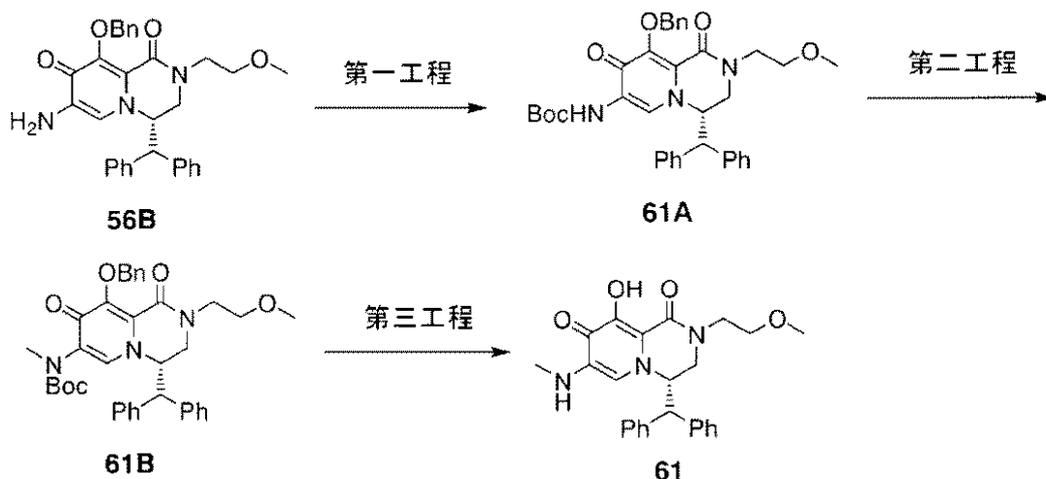
MS: $m/z = 448.15$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【 0 4 6 6 】

実施例61

40

【化166】



10

【0467】

第一工程

化合物56B (50 mg, 0.098 mmol) をTHF (1 mL) に溶解し、Boc2O (0.068 mL, 0.29 mmol) 続いて DMAP (6.0 mg, 0.049 mmol) を加え、室温で5時間攪拌した。反応液に水、酢酸エチルを加え、酢酸エチル層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出液に硫酸ナトリウムを加え、ろ過、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、精製した。目的の画分を濃縮すると、無色透明オイルとして20 mg の化合物61Aを得た。

20

MS: $m/z = 610.50 [M+H]^+$.

第二工程

化合物61A (20mg, 0.033 mmol) を DMF (1 mL) に溶解し、氷冷下、水素化ナトリウム (2.6 mg, 0.066 mmol) を加え、10分間攪拌した後、ヨウ化メチル (4.1 μ L, 0.066 mmol) を加え、室温で1.5時間攪拌した。氷水、酢酸エチル、brineを加え、酢酸エチル層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出液に硫酸ナトリウムを加え、ろ過、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、精製した。目的の画分を濃縮すると、白色固体として13 mg の化合物61Bを得た。

30

MS: $m/z = 624.25 [M+H]^+$.

第三工程

化合物61B (13 mg, 0.021 mmol) を TFA (3 mL) に溶解し、室温で3時間攪拌した。反応混合物をトルエン共沸し、得られた残渣をLCMS分取装置を用いて精製した。溶出溶媒を留去し、残渣にイソプロピルエーテル-ヘキサンを加え、析出した固体を濾取した。イソプロピルエーテルで洗浄、乾燥することにより、7.5 mgの化合物61を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.19 (3H, s), 3.26 (3H, s), 3.46-3.70 (4H, m), 4.23 (1H, d, $J = 11.0$ Hz), 4.58-4.60 (1H, br m), 5.41-5.44 (1H, br m), 6.28 (1H, br s), 6.99 (2H, br s), 7.13 (3H, br s), 7.31-7.46 (6H, m).

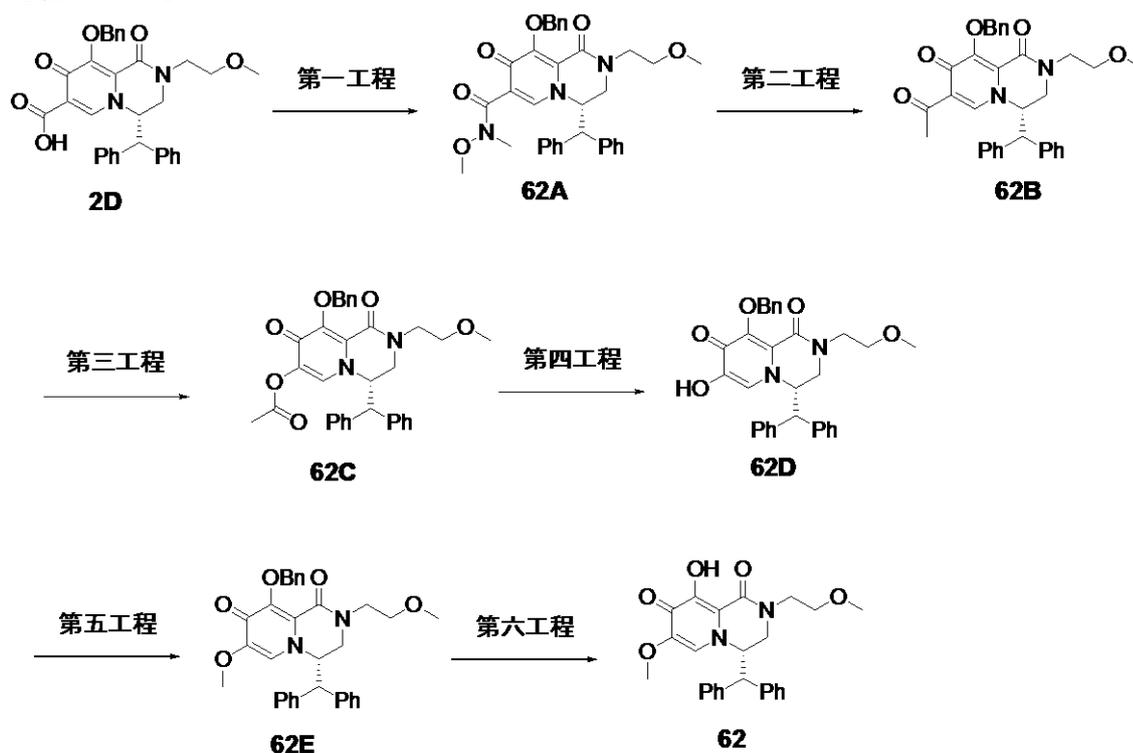
40

MS: $m/z = 434.10 [M+H]^+$.

【0468】

実施例62

【化167】



10

20

【0469】

第一工程

化合物2D (112 mg, 0.208 mmol) をDMF (2 mL) に溶解し、氷冷下、トリエチルアミン (0.144 ml, 1.04 mmol) 続いてクロロギ酸エチル (0.040 mL, 0.42 mmol) を加え、室温で10分攪拌した後、N,O-ジメチルヒドロキシアミン塩酸塩 (41 mg, 0.42 mmol) 続いてDMAP (3 mg, 0.02 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に水、酢酸エチルを加え、酢酸エチル層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出液に硫酸ナトリウムを加え、ろ過、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、精製した。目的の画分を濃縮すると、黄色オイルとして127 mgの粗精製物62Aを得た。

30

MS: $m/z = 582.20$ $[M+H]^+$.

第二工程

化合物62A (137 mg, 0.236 mmol) をTHF (8 mL) に溶解し、窒素気流下、-78 °Cでメチルマグネシウムブロミドの2M THF溶液 (0.444 ml, 0.471 mmol) を加え、-50 °Cまで昇温しながら30分攪拌した。反応液に1M 塩酸 (4 ml) を加え、0 °Cで20分攪拌した後、酢酸エチルを加え、酢酸エチル層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、有機層に硫酸ナトリウムを加え、ろ過、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、精製した。目的の画分を濃縮すると、黄色オイルとして67 mgの化合物62Bを得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.55 (3H, s), 3.01-3.14 (1H, m), 3.16 (3H, s), 3.37-3.54 (3H, m), 3.91-4.07 (2H, m), 4.28 (1H, d, $J = 11.3$ Hz), 4.50-4.60 (1H, m), 5.42 (2H, d, $J = 1.2$ Hz), 6.97-6.99 (2H, m), 7.14-7.17 (4H, m), 7.31-7.45 (8H, m), 7.65 (2H, d, $J = 6.5$ Hz).

MS: $m/z = 537.20$ $[M+H]^+$.

第三工程

化合物62B (67 mg, 0.13 mmol) をジクロロメタン (4 mL) に溶解し、窒素気流下、0 °CでmCPBA (32 mg, 0.19 mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。反応液を氷冷し、チオ硫酸ナトリウム水溶液、酢酸エチルを加え、酢酸エチル層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、有機層に硫酸ナトリウムを加え、ろ過、溶媒を留去することにより、64 mgの化合物62Cを得た。

50

MS: $m/z = 553.23$ $[M+H]^+$.

第四工程

化合物62C (64 mg, 0.12 mmol) をエタノール (8 mL) に溶解し、4時間加熱還流した。反応液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、精製した。目的の画分を濃縮すると、42 mg の化合物62Dを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.93-3.09 (1H, m), 3.16 (3H, s), 3.33-3.53 (4H, m), 3.90-4.07 (2H, m), 4.29-4.47 (2H, m), 5.41 (2H, q, $J = 10.4$ Hz), 6.34 (1H, s), 6.95-6.99 (2H, m), 7.12-7.21 (4H, m), 7.33-7.42 (8H, m), 7.64 (2H, d, $J = 6.9$ Hz).

MS: $m/z = 511.21$ $[M+H]^+$.

第五工程

化合物62D (41 mg, 0.080 mmol) をDMF (1 mL) に溶解し、氷冷下、水素化ナトリウム (6.4 mg, 0.16 mmol) を加え、10分攪拌した後、ヨウ化メチル (0.010 ml, 0.16 mmol) を加え、室温で1.5時間攪拌した。反応液に氷水、酢酸エチルを加え、酢酸エチル層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出液に硫酸ナトリウムを加え、ろ過、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、精製した。目的の画分を濃縮すると、白色固体として41 mg の化合物62Eを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.99-3.09 (1H, m), 3.16 (3H, s), 3.25 (3H, s), 3.32-3.38 (1H, m), 3.42-3.50 (2H, m), 3.94-4.03 (2H, m), 4.28 (1H, d, $J = 11.3$ Hz), 4.43 (1H, br s), 5.40 (2H, dd, $J = 28.3, 10.2$ Hz), 6.01 (1H, s), 6.90-7.19 (5H, m), 7.28-7.44 (8H, m), 7.66 (2H, d, $J = 6.4$ Hz).

MS: $m/z = 525.21$ $[M+H]^+$.

第六工程

化合物62E (40 mg, 0.076 mmol) を TFA (3 mL) に溶解し、室温で30分攪拌した。反応混合物をトルエン共沸し、得られた残渣をLCMS分取装置を用いて精製した。溶出溶媒を留去し、残渣に酢酸エチル-イソプロピルエーテル-ヘキサンを加え、析出した固体を濾取した。イソプロピルエーテルで洗浄、乾燥することにより、桃色固体として7.1 mg の化合物62を得た。

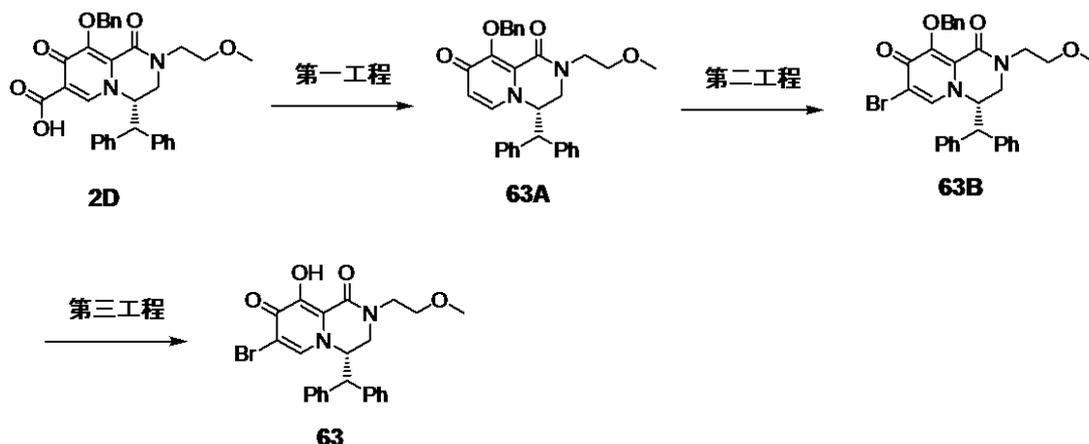
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 3.17 (3H, s), 3.22 (3H, s), 3.40-3.53 (4H, m), 3.63-3.71 (1H, m), 4.24 (1H, d, $J = 11.5$ Hz), 4.45 (1H, d, $J = 13.3$ Hz), 4.60 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 6.08 (1H, d, $J = 11.7$ Hz), 6.96-6.99 (2H, br m), 7.13-7.17 (3H, m), 7.30-7.43 (5H, m).

MS: $m/z = 435.15$ $[M+H]^+$.

【 0 4 7 0 】

実施例63

【 化 1 6 8 】



【 0 4 7 1 】

第一工程

化合物2D (164 mg, 0.304 mmol) をジフェニルエーテル (1 mL) に溶解し、マイクロウ

10

20

30

40

50

エーブ装置を用いて、245 で1時間攪拌した後、反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィに付し、精製した。目的の画分を濃縮すると、茶色固体として72 mgの化合物63Aを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.92-3.01 (1H, m), 3.16 (3H, s), 3.32-3.50 (3H, m), 3.90-4.46 (4H, m), 5.42 (2H, dd, $J = 26.1, 10.3$ Hz), 5.94 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 6.28 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 6.96-6.99 (2H, m), 7.15-7.19 (3H, m), 7.28-7.44 (8H, m), 7.62-7.65 (2H, m).

MS: $m/z = 495.21$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

第二工程

化合物63A (21 mg, 0.042 mmol) のジクロロメタン (4 mL) 溶液にNBS (11 mg, 0.062 mmol)を加え、1時間加熱還流した。反応液を放冷した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィに付し、精製した。目的の画分を濃縮すると、白色固体として26 mg の化合物63Bを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 3.01-3.09 (1H, m), 3.16 (3H, s), 3.35-3.53 (3H, m), 3.92-4.47 (4H, m), 5.41 (2H, dd, $J = 32.6, 10.0$ Hz), 6.72 (1H, s), 6.97-7.00 (2H, br m), 7.20-7.22 (3H, m), 7.30-7.46 (8H, m), 7.66-7.70 (2H, m).

MS: $m/z = 573.20$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

第三工程

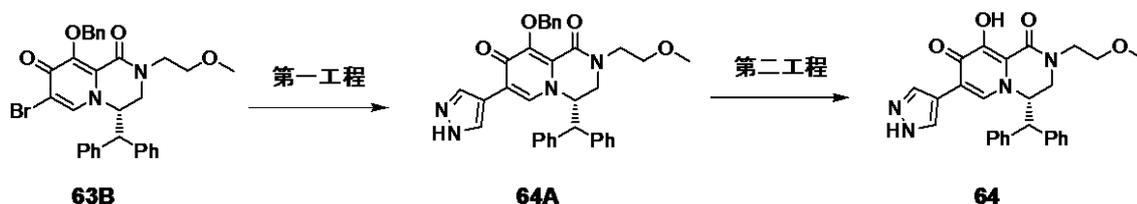
化合物63B (10 mg, 0.017 mmol) を TFA (3 mL) に溶解し、室温で50分攪拌した。反応混合物をトルエン共沸し、得られた残渣にイソプロピルエーテルを加え、析出した固体を濾取した。イソプロピルエーテルで洗浄、乾燥することにより、 橙色固体として1.4 mg の化合物63を得た。

MS: $m/z = 483.15$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【 0 4 7 2 】

実施例64

【 化 1 6 9 】



【 0 4 7 3 】

第一工程

化合物63B (20 mg, 0.035 mmol) のDMF溶液 (2 mL) に、ピラゾール-4-ボロン酸ピナコールエステル (36 mg, 0.19 mmol) 続いて炭酸カリウム (29 mg, 0.21 mmol)を加えた後、窒素雰囲気下、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (24 mg, 0.021 mmol) を加え、110 で8.5時間攪拌した。反応液を濃縮した後、酢酸エチル、メタノールを加え、不溶物を除去した。ろ液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィに付し、精製した。目的の画分を濃縮すると、白色固体として18 mgの化合物64Aを得た。

MS: $m/z = 561.30$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

第二工程

化合物64A (14 mg, 0.025 mmol) を TFA (2 mL) に溶解し、室温で30分攪拌した。反応混合物をトルエン共沸し、得られた残渣をLCMS分取装置を用いて精製した。 溶出溶媒を留去し、残渣にイソプロピルエーテルを加え、析出した固体を濾取した。イソプロピルエーテルで洗浄、乾燥することにより、 橙色固体として1.1 mgの化合物64を得た。

MS: $m/z = 471.20$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【 0 4 7 4 】

実施例65

10

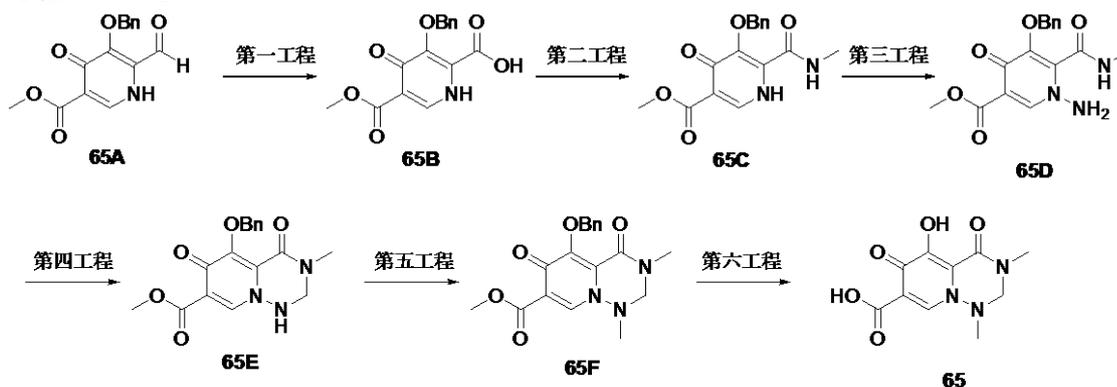
20

30

40

50

【化170】



10

【0475】

第一工程

化合物65A (WO2006/088173, 20.0 g, 69.6 mmol) のTHF (1.1 L) 溶液を水浴上で25に保ち、亜塩素酸ナトリウム (25.2 g, 278 mmol)、アミド硫酸 (27.0 g, 278 mmol) の水 (378 mL) 溶液を、30分間かけて滴下した。反応液を同温度で1時間攪拌後、減圧濃縮した。残渣に、氷水 (100 mL)、ジエチルエーテル (100 mL) を加え、析出した固体を濾過した。得られた粗精製物を、水およびジエチルエーテルで洗浄し、白色固体として 20.3 g の化合物65Bを得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 3.74 (3H, s), 5.11 (2H, s), 7.31-7.38 (3H, m), 7.48 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 8.11 (1H, s), 12.07 (1H, brs).

第二工程

化合物65B (2.0 g, 6.59 mmol) を DMF (340 mL) に溶解し、HATU (2.76 g, 7.25 mmol)、メチルアミン (2 mol/L THF溶液, 3.63 mL, 7.25 mmol)、トリエチルアミン (9.89 mmol) を加えて室温で5時間攪拌した。反応液を酢酸エチル-水に分配した。酢酸エチル層を分離し、水層を酢酸エチルで1回抽出した。合わせた抽出液を水、飽和食塩水で洗浄後、乾燥した。溶媒を留去し、白色固体として、1.66 gの化合物65Cの粗精製物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 3.38 (3H, brs), 3.75 (3H, s), 5.37 (2H, s), 7.34-7.44 (5H, m), 8.10 (1H, s), 8.38 (1H, s), 11.84 (1H, brs).

30

第三工程

化合物65C (1.2 g, 3.79 mmol) の DMF (20 mL) 溶液に、炭酸カリウム (1.04 g, 7.59 mmol)、O-(2,4-dinitrophenyl)hydroxylamine (831 mg, 4.17 mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。反応液に水を加え、析出した固体を濾取し、水で洗浄することにより、1.0 g の化合物 65Dの粗精製物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 3.74 (3H, s), 3.83 (3H, brs), 5.05 (2H, s), 6.46 (2H, brs), 7.31-7.38 (5H, m), 8.20 (1H, s), 8.52 (1H, brs).

第四工程

化合物65D (1.0 g, 3.02 mmol) の DMF (10 mL) 溶液に室温下、パラホルムアルデヒド (109 mg, 3.62 mmol)、酢酸 (0.017 mL, 0.302 mmol) を加え、105 で2時間攪拌した。反応液を0 に冷却し、炭酸セシウム (3.44 g, 10.6 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチル-水に分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄、乾燥した。溶媒を留去し、120 mg の化合物65E を得た。

40

MS: $m/z = 344$ [$M+H$] $^+$.

第五工程

化合物65E (17.0 mg, 0.05 mmol) の DMF (1 mL) 溶液に 炭酸セシウム (81.4 mg, 0.25 mmol)、メチルアミン (2 mol/L THF溶液, 0.125 mL, 0.25 mmol) を加え、室温で5時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液をLCMSで分取精製し、化合物65Fを得た。

MS: $m/z = 358$ [$M+H$] $^+$.

第六工程

50

化合物65Fの DMF (0.5 mL) 溶液に、2N水酸化ナトリウム水溶液 (0.2 mL) を加え、室温で 2時間攪拌した。反応液にイオン交換樹脂DOWEX (50W-X8) を加え、濾過し、DMFで洗浄した。濾液を濃縮後、トリフルオロ酢酸 (0.5 mL) を加え、80 で4時間攪拌した。反応液を濃縮後、水、クロロホルムを加えて有機層を分離した。有機層を濃縮後、LCMSで分取精製し、6.47 mg の化合物65を得た。

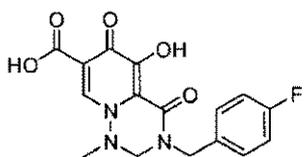
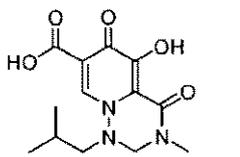
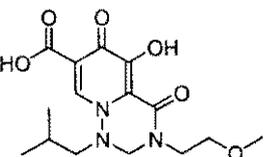
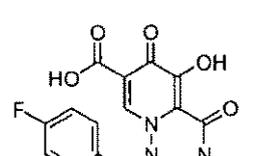
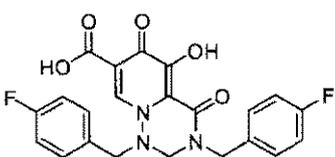
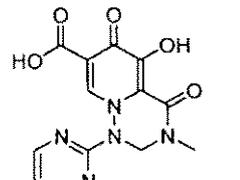
MS: $m/z = 254 [M+H]^+$.

【 0 4 7 6 】

実施例65に従い、以下の化合物を同様の手法により合成した。

【 0 4 7 7 】

【表 1】

実施例	構造	MS
実施例66		348
実施例67		296
実施例68		340
実施例69		348
実施例70		442
実施例71		318

【 0 4 7 8 】

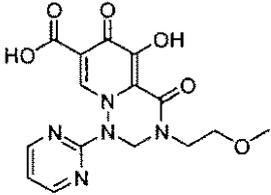
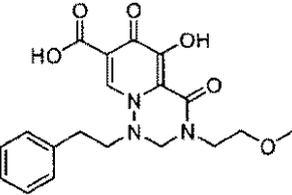
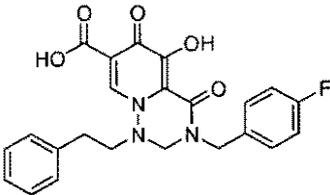
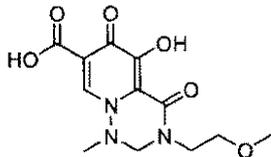
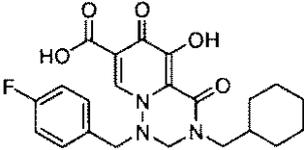
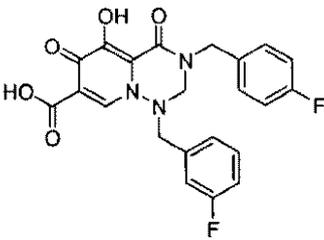
10

20

30

40

【表 2】

実施例	構造	MS
実施例72		362
実施例73		388
実施例74		438
実施例75		298
実施例76		430
実施例77		442

10

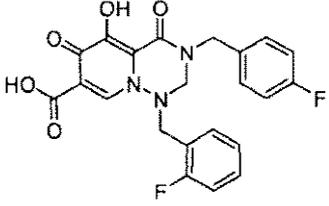
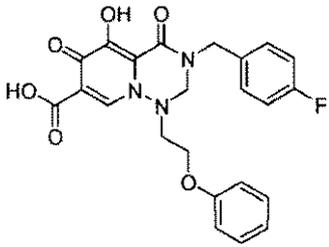
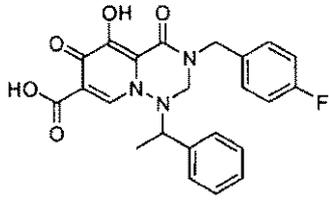
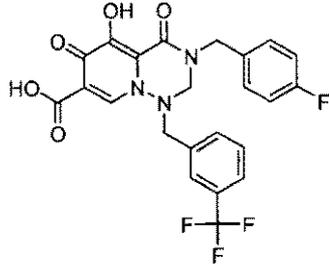
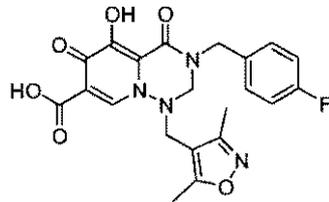
20

30

40

【 0 4 7 9 】

【表 3】

実施例	構造	MS
実施例78		442
実施例79		454
実施例80		438
実施例81		492
実施例82		443

10

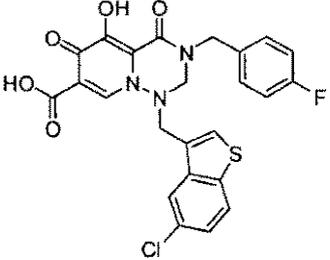
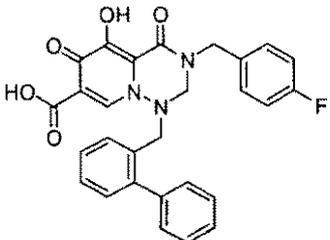
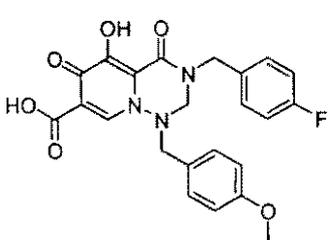
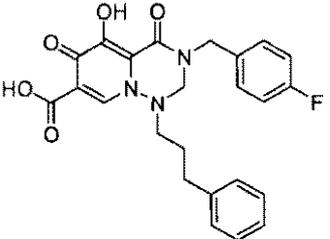
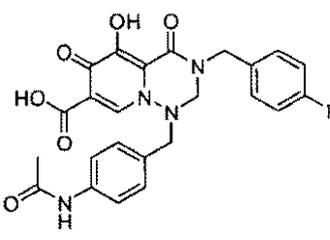
20

30

40

【 0 4 8 0 】

【表 4】

実施例	構造	MS
実施例83		513
実施例84		500
実施例85		454
実施例86		452
実施例87		480

【 0 4 8 1 】

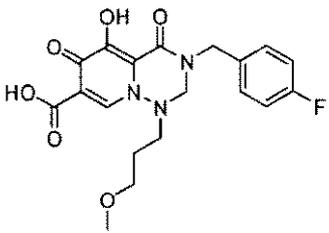
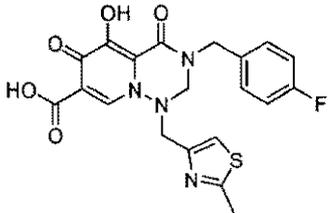
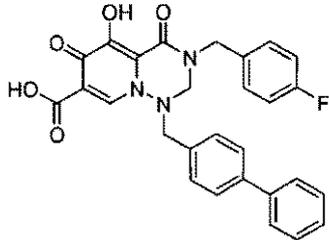
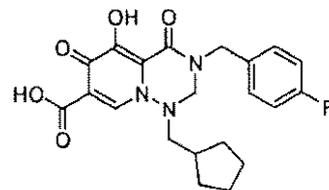
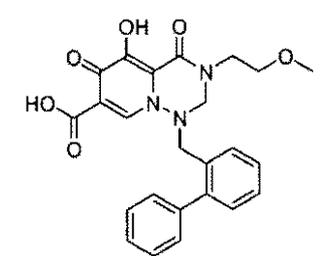
10

20

30

40

【表5】

実施例	構造	MS
実施例88		406
実施例89		445
実施例90		500
実施例91		416
実施例92		450

10

20

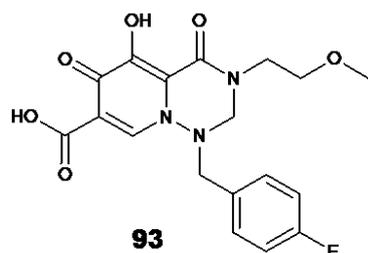
30

40

【0482】

実施例93

【化171】



【0483】

実施例65に従い、化合物93を同様の手法により合成した。

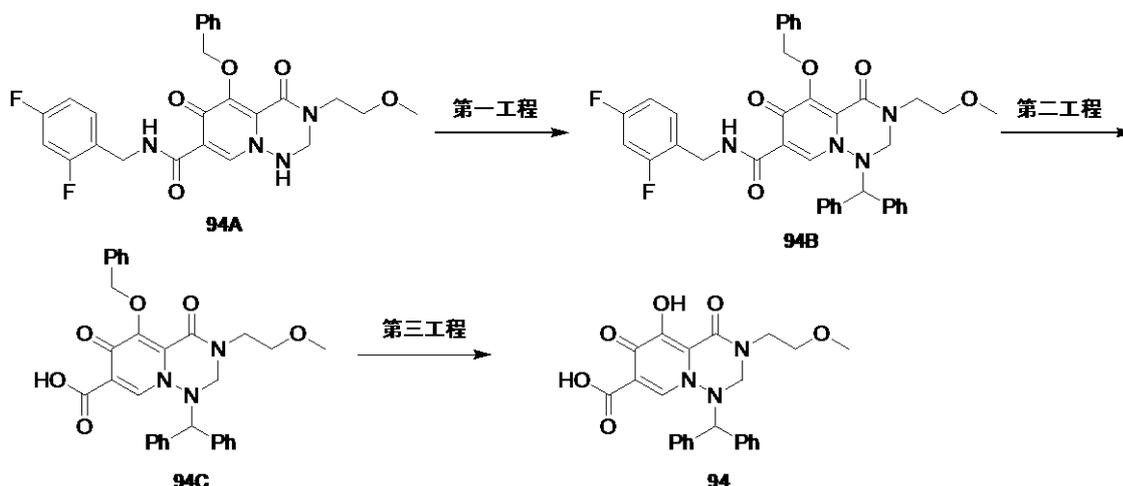
10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 3.34 (3H, s), 3.57-3.68 (2H, m), 3.73 (2H, br s), 4.18 (2H, s), 4.75 (2H, br s), 7.06-7.12 (2H, m), 7.21-7.24 (2H, m), 8.10 (1H, s), 11.96 (1H, br s), 14.52 (1H, brs).

【0484】

実施例94

【化172】



20

【0485】

第一工程

化合物94A (WO2007/049675) を用い、実施例65第五工程と同様の手法により化合物94Bを合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 3.00-3.09 (1H, m), 3.18 (3H, s), 3.44 (2H, dd, $J = 7.55, 2.82$ Hz), 4.02-4.08 (1H, m), 4.44-4.59 (3H, m), 4.86 (1H, d, $J = 13.57$ Hz), 5.25 (1H, s), 5.36 (2H, dd, $J = 14.87, 9.99$ Hz), 6.74-6.84 (2H, m), 7.09-7.60 (16H, m), 7.90 (1H, s), 10.07 (1H, t, $J = 5.87$ Hz).

第二工程

化合物94B (1.1 g, 1.655 mmol) のMeCN (20 ml) 溶液にDMAP (202 mg, 1.655 mmol) 及びBoc2O (20 ml, 86 mmol) を窒素気流下室温で加え、5時間、加熱還流した。更に、Boc2O (20 ml, 86 mmol) を加え、5時間、加熱還流した。減圧濃縮後、その残渣に、エタノール (20.00 ml) 及び水酸化ナトリウム水溶液 (40%, 25 ml) を加え、5時間、室温で攪拌した。反応混合物に酢酸エチル - 水を加え、水層を酸性とした。酢酸エチル (2 x 200 mL) で抽出後、有機層を飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで、乾燥後、溶媒を減圧留去した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 20:1) により精製し、化合物94Cを得た。(750 mg, 63%)

40

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 3.13 (3H, s), 3.25-3.34 (3H, m), 3.79 (1H, d, $J = 13.73$ Hz), 4.42 (1H, d, $J = 14.03$ Hz), 5.11-5.27 (3H, m), 5.48 (1H, s), 7.18-7.21 (5H, m), 7.33-7.49 (6H, m), 7.56-7.58 (2H, m), 7.74 (2H, d, $J = 7.32$ Hz), 8.01 (1H, s).

第三工程

50

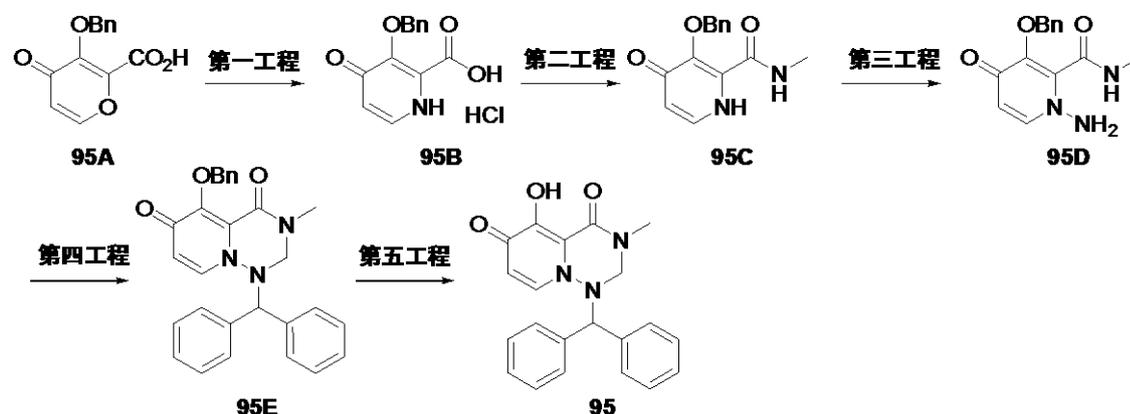
化合物94Cを用いて、実施例12第十工程と同様の手法により化合物94を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 3.13 (3H, s), 3.41-3.56 (4H, m), 4.50 (1H, d, $J = 13.57$ Hz), 5.21 (1H, d, $J = 13.42$ Hz), 5.58 (1H, s), 7.16-7.50 (8H, m), 7.72 (2H, d, $J = 7.32$ Hz), 7.93 (1H, s), 12.12 (1H, s).

【0486】

実施例95

【化173】



10

【0487】

第一工程

化合物95A (WO2006/116764, 1g, 4.06 mmol) を28% アンモニア水に溶解させ、室温下、12時間攪拌した。反応液を濃縮後、得られた残渣を2規定塩酸で中和し、析出した固体を酢酸エチルに懸濁させ、濾取、乾燥すると、1.14 g (収率 100%) の化合物95B を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 5.14 (2H, s), 7.31 (1H, d, $J = 6.6$ Hz), 7.34-7.41 (3H, m), 7.45-7.51 (2H, m), 8.17 (1H, d, $J = 6.6$ Hz).

20

第二工程

上記化合物95B (3.00 g, 10.65 mmol) のDMF (10 ml) 溶液に、室温下、WSC HCl (3.06 g, 15.98 mmol) と、HOBt (1.58 g, 11.7 mmol) を加え10分間攪拌し、メチルアミン33wt.% エタノール溶液 (1.50 g, 15.98 mmol) を滴下した。反応液を同温度で2時間攪拌後、水を加え、クロロホルムで5回抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去後、得られた油状物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、精製した。酢酸エチル-MeOH (6:4, v/v) で溶出する画分から固体として 2.62 g (収率 95%) の化合物95Cを得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.77 (3H, d, $J = 4.8$ Hz), 5.49 (2H, s), 6.57 (1H, d, $J = 6.9$ Hz), 7.25-7.43 (5H, m), 7.48 (1H, t, $J = 6.0$ Hz), 8.23 (1H, brs), 9.77 (1H, brs).

第三工程

上記化合物95C (2.62 g, 10.14 mmol) のDMF (10 ml) 溶液に室温下、炭酸カリウム (4.20 g, 30.42 mmol) を懸濁させ5分間攪拌後、O-(2,4-dinitrophenyl)hydroxylamine (3.03 g, 15.21 mmol) を加え、同温度で3時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで5回抽出し、抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去後、得られた油状物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、精製した。酢酸エチル-MeOH (6:4, v/v) で溶出する画分から固体として 1.41 g (収率 51%) の化合物95Dを得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.62 (3H, d, $J = 5.1$ Hz), 5.06 (2H, s), 5.22 (2H, s), 6.18 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.25-7.36 (5H, m), 5.89 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.57 (1H, q, $J = 5.1$ Hz).

第四工程

上記化合物95D (1.0 g, 3.66 mmol) のトルエン (10 ml) 溶液にパラホルムアルデヒド (109.9 mg, 3.66 mmol) と、酢酸 (22 mg, 0.37 mmol) を加え、100 で40分間加熱攪拌した。冷却後、溶媒を留去し、残留物を精製することなくDMF (10 ml) に溶解し、氷冷下

50

、炭酸セシウム (3.58 g, 10.98 mmol) を加え、10分間攪拌した。反応液へベンゾヒドリルプロミド (1.36 g, 5.49 mmol) を加え、室温下3時間攪拌後、水を加え酢酸エチルで3回抽出した。抽出液を3回水洗後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた油状物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、精製した。酢酸エチル-MeOH (9:1, v/v) で溶出する画分から固体として 1.26 g (収率 71%) の化合物95Eを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.91 (3H, s), 4.26 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 4.77 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 5.12 (1H, s), 5.42 (1H, $J = 13.2$ Hz), 5.45 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 5.82 (1H, $J = 7.5$ Hz), 6.71 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.10-7.23 (5H, m), 7.27-7.46 (6H, m), 7.52 (2H, d, $J = 6.9$ Hz), 7.60-7.64 (2H, m).

第五工程

上記化合物95E (100 mg, 0.221 mmol) をトリフルオロ酢酸 (2 ml) に溶解させ、室温下1時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣をジクロロメタン (2 ml) に溶解させ、飽和重曹水で中和した。得られた溶液をクエン酸水溶液で酸性にして、有機層を分離した。水層をジクロロメタンで1回抽出し、合わせた有機層を水洗後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去後、得られた固体をジイソプロピルエーテルで洗浄し、50 mg (収率63%) の化合物95を得た。

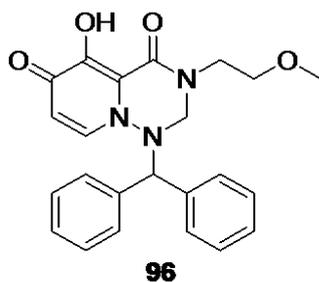
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.95 (3H, s), 4.36 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 4.95 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 5.22 (1H, s), 5.71 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.75 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.21 (5H, br s), 7.33-7.47 (4H, m), 7.55 (2H, d, $J = 6.6$ Hz).

【0488】

実施例95に従い、以下の化合物を同様の手法により合成した。

実施例96

【化174】



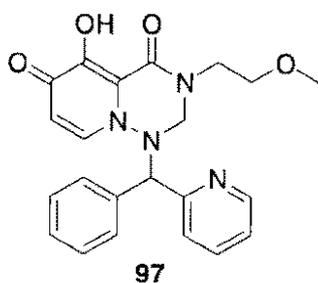
【0489】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 3.12-3.18 (1H, m), 3.21 (3H, s), 3.38-3.52 (2H, m), 3.81 (1H, ddd, $J = 3.3$ Hz, 4.2 Hz, 14.1 Hz), 4.52 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 5.00 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 5.28 (1H, s), 5.71 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.74 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.14-7.21 (5H, m), 7.32-7.46 (3H, m), 7.53 (2H, d, $J = 7.5$ Hz).

【0490】

実施例97

【化175】



【0491】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.99-3.06 (0.54H, m), 3.18-3.23 (3.9H, m), 3.42-3.54 (2.5H, m), 3.86-3.91 (0.42H, m), 4.03-4.08 (0.58H, m), 4.37 (0.58H, d, $J = 13.5$ Hz), 4.5

10

20

30

40

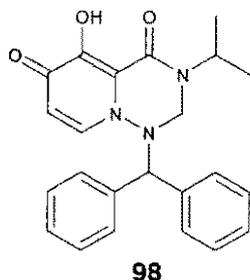
50

4 (0.42H, d, J = 13.8 Hz), 4.98 (0.58H, d, J = 13.5 Hz), 5.08 (0.42H, d, J = 13.8 Hz), 5.36 (0.58H, s), 5.43 (0.42H, s), 5.70-5.77 (1H, m), 6.77 (0.42H, d, J = 7.5 Hz), 6.94 (0.58H, d, J = 7.8 Hz), 7.08-7.53 (6H, m), 7.60-7.78 (2H, m), 8.55 (0.58H, d, J = 4.2 Hz), 8.72 (0.42H, d, J = 3.9 Hz).

【 0 4 9 2 】

実施例98

【 化 1 7 6 】



10

【 0 4 9 3 】

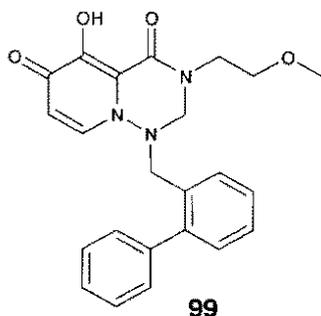
¹H-NMR (CDCl₃) : 0.930 (3H, d, J = 6.9 Hz), 1.09 (3H, d, J = 6.9 Hz), 4.58 (1H, d, J = 12.6 Hz), 4.79 (1H, d, J = 12.6 Hz), 4.83-4.90 (1H, m), 5.20 (1H, s), 5.67 (1H, d, J = 7.5 Hz), 6.66 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.07-7.09 (2H, m), 7.13-7.19 (3H, m), 7.34-7.46 (3H, m), 7.52 (1H, d, J = 7.5 Hz).

20

【 0 4 9 4 】

実施例99

【 化 1 7 7 】



30

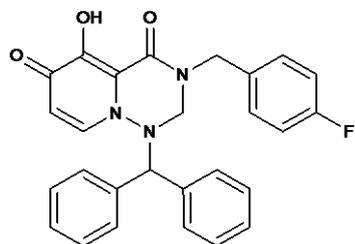
【 0 4 9 5 】

¹H-NMR (CDCl₃) : 3.30 (3H, s), 3.49 (1H, brs), 3.54-3.56 (2H, m), 3.73 (1H, brs), 4.11 (2H, brs), 4.25 (1H, brs), 4.78 (1H, brs), 6.00 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.33 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.19-7.24 (3H, m), 7.34-7.37 (2H, m), 7.38-7.48 (4H, m).

【 0 4 9 6 】

実施例100

【 化 1 7 8 】



40

【 0 4 9 7 】

¹H-NMR (CDCl₃) : 4.32 (1H, d, J = 14.7 Hz), 4.41 (1H, d, J = 12.9 Hz), 4.69 (1H, d, J = 14.7 Hz), 4.88 (1H, d, J = 12.9 Hz), 4.97 (1H, s), 5.68 (1H, d, J = 7.5 Hz), 6.70 (1H, d, J = 7.5 Hz), 6.91-6.98 (2H, m), 7.05-7.08 (2H, m), 7.12-7.20

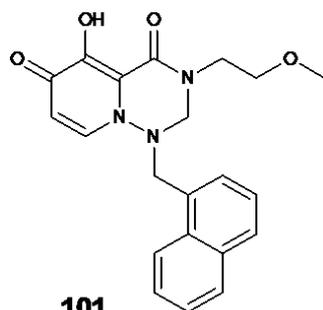
50

(7H, m), 7.30-7.32 (4H, m).

【 0 4 9 8 】

实施例101

【 化 1 7 9 】



10

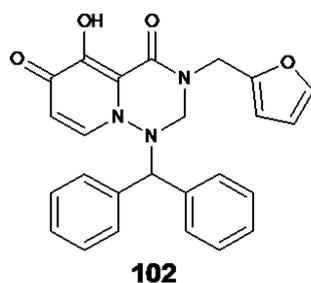
【 0 4 9 9 】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 3.35 (3H, s), 3.66-3.69 (3H, m), 3.89 (1H, brs), 4.51 (1H, br s), 4.64 (2H, br s), 5.05 (1H, brs), 5.89 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 6.58 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.11 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.26-7.40 (1H, m), 7.54-7.62 (2H, m), 7.86-7.93 (2H, m), 8.13 (1H, d, $J = 8.4$ Hz).

【 0 5 0 0 】

实施例102

【 化 1 8 0 】



20

【 0 5 0 1 】

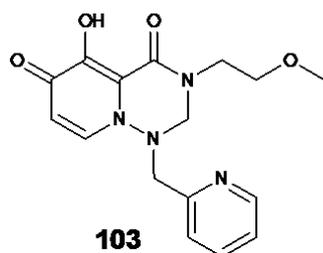
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 4.54 (1H, d, $J = 12.9$ Hz), 4.56 (2H, s), 4.94 (1H, d, $J = 12.9$ Hz), 5.14 (1H, s), 5.68 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.20 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 6.25-6.27 (1H, m), 6.72 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.10-7.37 (11H, m).

30

【 0 5 0 2 】

实施例103

【 化 1 8 1 】



40

【 0 5 0 3 】

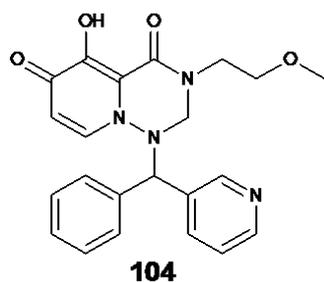
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 3.33 (3H, s), 3.63-3.66 (2H, m), 3.75 (2H, brs), 4.27 (2H, br s), 4.67 (1H, brs), 5.00 (1H, brs), 6.09 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.99 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.18 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.27-7.32 (1H, m), 7.66-7.71 (1H, m), 8.63-8.65 (1H, m).

【 0 5 0 4 】

实施例104

50

【化 1 8 2】



【 0 5 0 5】

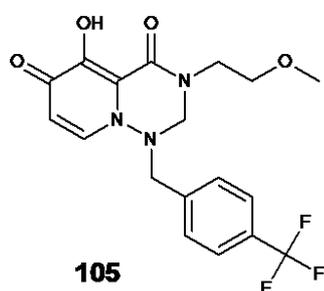
10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 3.12-3.22 (1H, m), 3.21 (3H, m), 3.38-3.55 (3H, m), 3.74-3.80 (0.55H, m), 3.87-3.94 (0.44H, m), 4.46-4.54 (1H, m), 5.00-5.07 (1H, m), 5.30-5.39 (1H, m), 5.70 (0.55H, d, $J = 7.5$ Hz), 5.77 (0.45H, d, $J = 7.5$ Hz), 6.74 (0.55 H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.81 (0.45H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.11-7.54 (7.45H, m), 7.90 (0.55 H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.459-8.783 (2H, m).

【 0 5 0 6】

実施例105

【化 1 8 3】



20

【 0 5 0 7】

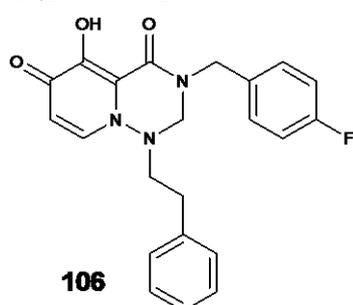
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 3.34 (3H, s), 3.65-3.70 (4H, m), 4.18 (1H, brs), 4.21 (1H, br s), 4.48 (1H, brs), 4.98 (1H, brs), 6.12 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.97 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.36 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.49 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.61-7.66 (2H, m).

30

【 0 5 0 8】

実施例106

【化 1 8 4】



40

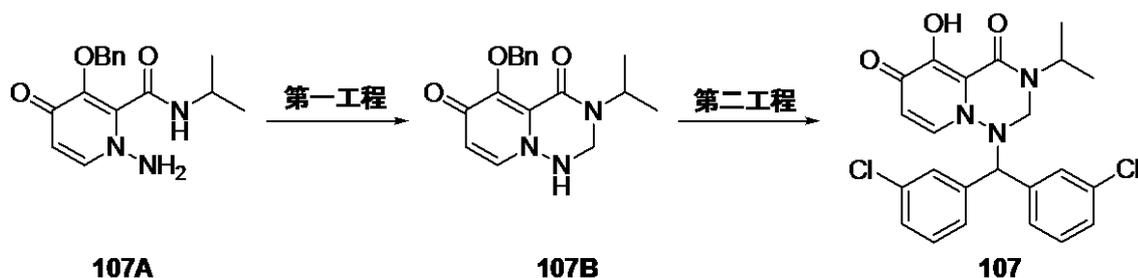
【 0 5 0 9】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.54 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.01 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 4.38 (2H, brs), 4.77 (2H, brs), 6.27 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 6.96-7.00 (2H, m), 7.04-7.09 (3 H, m), 7.19-7.33 (5H, m).

【 0 5 1 0】

実施例107

【化185】



【0511】

10

第一工程

化合物95Dの合成法に準じて合成した化合物107A(3.0 g, 9.96 mmol)のDMF(30 ml)溶液に、パラホルムアルデヒド(299 mg, 9.96 mmol)と、酢酸(1 ml)を加え、120 で4時間、加熱撹拌した。溶媒を留去後、残渣に酢酸エチル ジイソプロピルエーテルを加え析出した固体を濾取し、2.85 g(収率 91%)の化合物107Bを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.19 (6H, J = 6.6 Hz), 4.34 (2H, J = 7.5 Hz), 4.72-4.86 (1H, m), 5.30 (2H, s), 5.49 (1H, t, J = 7.5 Hz), 6.36 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.26-7.35 (4H, m), 7.37 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.55-7.58 (2H, m).

第二工程

化合物107B(100 mg, 0.319 mmol)の酢酸(2 ml)溶液に室温下、96%硫酸(0.5 ml)と、bis(3-chlorophenyl)methanol(242.3 mg, 0.957 mmol)を加え、80 で2時間撹拌した。反応液を室温まで冷却後、水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を1回水洗後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去後、残渣にジイソプロピルエーテルを加え、析出した固体を濾取し、42 mg(収率 29%)の化合物107を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.953 (3H, d, J = 3.9 Hz), 1.12 (3H, d, J = 4.2 Hz), 4.51 (1H, 13.5 Hz), 4.83 (1H, d, J = 13.5 Hz), 4.83-4.92 (1H, m), 5.18 (1H, s), 5.74 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.73 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.90 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.12 (2H, dd, J = 7.2 Hz, 8.1 Hz), 7.19-7.22 (1H, m), 7.37-7.41 (3H, m), 7.55 (1H, s).

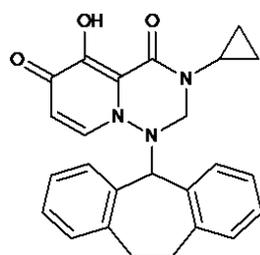
【0512】

実施例107に従い、以下の化合物を同様の手法により合成した。

30

実施例108

【化186】

**108**

40

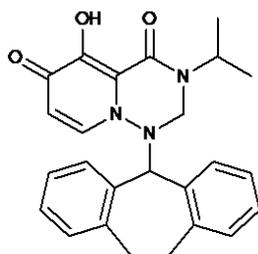
【0513】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.465-0.549 (1H, m), 0.642-0.738 (1H, m), 0.754-0.907 (2H, m), 2.71-2.79 (1H, m), 2.86 (1H, ddd, J = 4.8 Hz, 5.7 Hz, 14.7 Hz), 3.01 (2H, ddd, J = 4.2 Hz, 16.0 Hz, 16.8 Hz), 3.88 (1H, ddd, J = 4.8 Hz, 5.1 Hz, 16.8 Hz), 4.08-4.14 (1H, m), 4.16 (1H, d, J = 12.9 Hz), 4.70 (1H, d, J = 12.9 Hz), 4.96 (1H, s), 5.75 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.58 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.61 (1H, d, J = 7.5 Hz), 6.92 (1H, dd, J = 6.0 Hz, 7.5 Hz), 7.11-7.80 (6H, m).

【0514】

実施例109

【化 1 8 7】

**109**

【 0 5 1 5 】

10

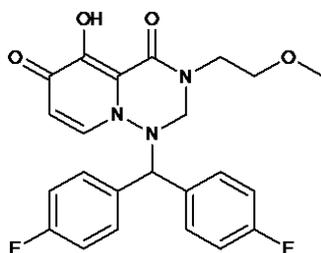
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.14 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.18 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.82 (1H, ddd, $J = 4.5$ Hz, 4.8 Hz, 14.1 Hz), 3.08 (1H, ddd, $J = 4.2$ Hz, 13.2 Hz, 17.7 Hz), 3.53 (1H, ddd, $J = 4.2$ Hz, 4.5 Hz, 17.7 Hz), 4.27 (1H, d, $J = 12.9$ Hz), 4.26-4.37 (1H, m), 4.62-4.71 (1H, m), 4.68 (1H, d, $J = 12.9$ Hz), 5.05 (1H, s), 5.71 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 6.63 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 6.90 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.08-7.63 (6H, m).

【 0 5 1 6 】

実施例110

【化 1 8 8】

20

**110**

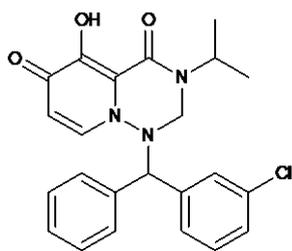
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 3.16-3.28 (1H, m), 3.22 (3H, s), 3.46-3.50 (2H, m), 3.86 (1H, ddd, $J = 3.6$ Hz, 3.6 Hz, 14.4 Hz), 4.47 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 5.01 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 5.30 (1H, s), 5.76 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 6.72 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 6.90 (2H, t, $J = 8.4$ Hz), 7.06-7.18 (4H, m), 7.51 (2H, dd, $J = 5.4$ Hz, 8.7 Hz).

30

【 0 5 1 7 】

実施例111

【化 1 8 9】

**111**

40

【 0 5 1 8 】

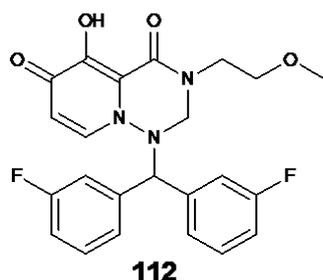
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.903 (1.3H, d, $J = 6.9$ Hz), 0.982 (1.5H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.08-1.14 (3.2H, m), 4.55 (1H, dd, $J = 13.2$ Hz, 16.5 Hz), 4.78-4.93 (2H, m), 5.20 (1H, s), 5.66 (0.58H, d, $J = 7.5$ Hz), 5.75 (0.42H, d, $J = 7.5$ Hz), 6.67 (0.55H, d, $J = 7.5$ Hz), 6.73 (0.45H, d, $J = 7.5$ Hz), 6.92 (0.45H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.04-7.59 (8.6H, m).

【 0 5 1 9 】

50

实施例112

【化190】



10

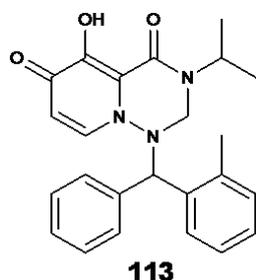
【0520】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 3.22 (3H, s), 3.24-3.32 (1H, m), 3.47-3.50 (2H, m), 3.84 (1H, ddd, $J = 3.3$ Hz, 3.9 Hz, 14.4 Hz), 4.51 (1H, d, $J = 13.5$ Hz), 5.03 (1H, d, $J = 13.5$ Hz), 5.32 (1H, s), 5.77 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.80 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.84 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.93 (2H, t, $J = 8.4$ Hz), 7.06-7.20 (2H, m), 7.25-7.29 (2H, m), 7.39-7.47 (1H, m).

【0521】

实施例113

【化191】



20

【0522】

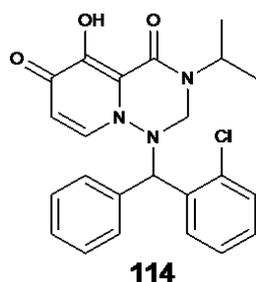
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.88 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.10 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.10 (3H, s), 4.62-4.69 (1H, m), 4.79-4.92 (2H, m), 5.32 (1H, s), 5.64 (0.74H, 7.5 Hz), 5.72 (0.26H, d, $J = 7.5$ Hz), 6.61 (0.74H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.82 (0.26H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.96-7.52 (8.26H, m), 7.48 (0.74H, d, $J = 7.5$ Hz).

30

【0523】

实施例114

【化192】



40

【0524】

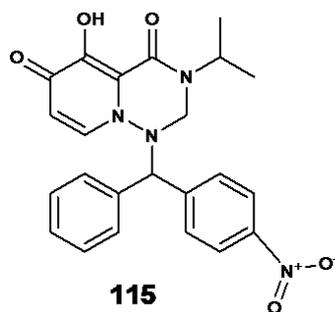
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.976 (2H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.09-1.14 (3H, m), 5.63 (0.74H, d, $J = 7.8$ Hz), 5.65 (0.74H, s), 5.73 (0.26H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.20 (0.26H, s), 6.65 (0.74H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.79 (0.26H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.05-7.24 (4.26H, m), 7.31-7.56 (4H, m), 8.02 (0.74H, d, $J = 6.3$ Hz).

【0525】

实施例115

50

【化 1 9 3】



10

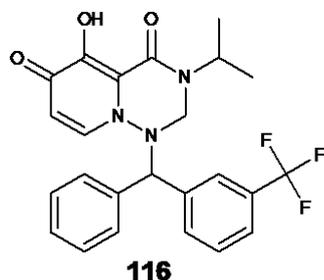
【 0 5 2 6】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.893 (1.2H, d, $J = 6.6$ Hz), 0.958 (1.8H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.09-1.13 (3H, m), 4.44 (0.56H, d, $J = 13.2$ Hz), 4.63 (0.44H, d, $J = 13.5$ Hz), 4.81-4.93 (2H, m), 5.35 (1H, m), 5.67 (0.56H, d, $J = 7.8$ Hz), 5.72 (0.44H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.67-6.73 (1H, m), 7.03 (1H, d, $J = 6.6$ Hz), 7.20-7.51 (5H, m), 7.75 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.06 (0.88H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.33 (1.1H, d, $J = 8.7$ Hz).

【 0 5 2 7】

実施例116

【化 1 9 4】



20

【 0 5 2 8】

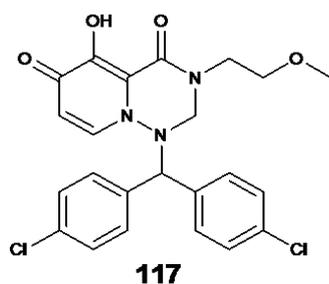
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.91-0.0.948 (3H, m), 1.10-1.14 (3H, m), 3.61-3.68 (1H, m), 4.44 (0.56H, d, $J = 12.9$ Hz), 4.59 (0.44H, d, $J = 12.9$ Hz), 4.79-4.91 (2H, m), 5.29 (1H, s), 5.67-5.69 (1H, m), 6.63-6.70 (2H, m), 6.90-7.81 (8H, m).

30

【 0 5 2 9】

実施例117

【化 1 9 5】



40

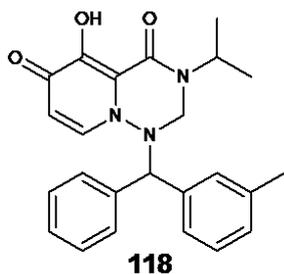
【 0 5 3 0】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 3.19-3.28 (1H, m), 3.22 (3H, s), 3.46-3.50 (2H, m), 3.85 (1H, ddd, $J = 3$ Hz, 4.2 Hz, 14.4 Hz), 4.47 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 5.01 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 5.28 (1H, s), 5.78 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.73 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.04 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.19 (2H, d, 8.4 Hz), 7.36-7.50 (4H, m).

【 0 5 3 1】

実施例118

【化 1 9 6】



【 0 5 3 2】

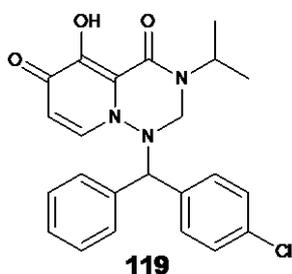
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.914-0.957 (3H, m), 1.08-1.14 (3H, m), 2.20 (1.4H, s), 2.39 (1.6H, s), 4.56 (0.48H, d, $J = 4.5$ Hz), 4.60 (0.52H, d, $J = 4.2$ Hz), 4.77-4.89 (2H, m), 5.16 (1H, s), 5.66-5.70 (1H, m), 6.65-6.69 (1H, m), 6.85-6.91 (1H, m), 6.98-7.10 (2H, m), 7.14-7.19 (2H, m), 7.30-7.39 (2H, m), 7.44 (1H, t, $J = 6.9$ Hz), 7.51 (1H, d, $J = 6.9$ Hz).

10

【 0 5 3 3】

实施例119

【化 1 9 7】



20

【 0 5 3 4】

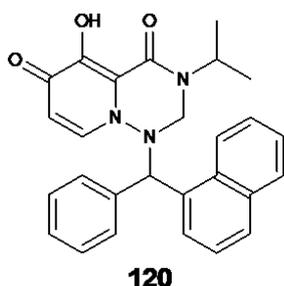
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.893-0.982 (3H, m), 1.08-1.14 (3H, m), 4.49-4.60 (1H, m), 4.78-4.90 (2H, m), 5.20 (1H, s), 5.65 (0.57H, $J = 7.5$ Hz), 5.76 (0.43H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.64-6.70 (1H, m), 7.03 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.10-7.20 (3H, m), 7.28-7.51 (4H, m).

30

【 0 5 3 5】

实施例120

【化 1 9 8】



40

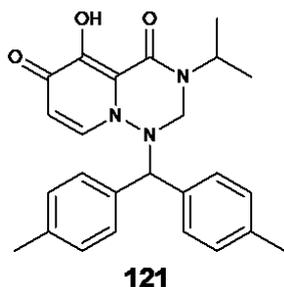
【 0 5 3 6】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.526 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.01 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 4.69 (1H, d, $J = 13.8$ Hz), 4.75-4.83 (1H, m), 4.86 (1H, d, $J = 13.8$ Hz), 5.69 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.03 (1H, s), 6.70 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.16 (5H, s), 7.40-7.48 (2H, m), 7.67 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.81-7.91 (3H, m), 8.16 (1H, d, $J = 7.2$ Hz).

【 0 5 3 7】

实施例121

【化199】



【0538】

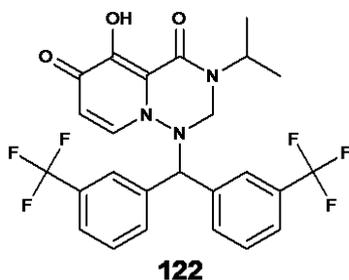
10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.947 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.09 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 2.22 (3H, s), 2.37 (3H, s), 4.58 (1H, d, $J = 12.9$ Hz), 4.76 (1H, d, $J = 12.9$ Hz), 4.78-4.88 (1H, m), 5.13 (1H, s), 5.72 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.67 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.72 (1H, s), 6.90-6.98 (4H, m), 7.22 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.38 (2H, d, $J = 7.8$ Hz).

【0539】

実施例122

【化200】



20

【0540】

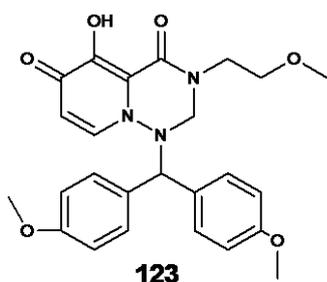
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.932 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.12 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 4.44 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 4.86 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 4.87-4.93 (1H, m), 5.38 (1H, s), 5.67 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.67 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.21-7.24 (1H, m), 7.32-7.40 (2H, m), 7.52 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.60-7.72 (2H, m), 7.77-7.79 (2H, m).

30

【0541】

実施例123

【化201】



40

【0542】

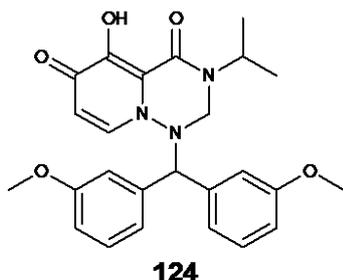
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 3.08-3.17 (1H, m), 3.23 (3H, s), 3.40-3.54 (2H, m), 3.71 (3H, s), 3.82 (3H, s), 3.95 (1H, ddd, $J = 3.3$ Hz, 3.9 Hz, 14.4 Hz), 4.48 (1H, d, $J = 13.5$ Hz), 4.96 (1H, d, $J = 13.5$ Hz), 5.16 (1H, s), 5.76 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 6.70 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.73 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 6.94 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.03 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.42 (2H, d, $J = 8.7$ Hz).

【0543】

実施例124

50

【化202】



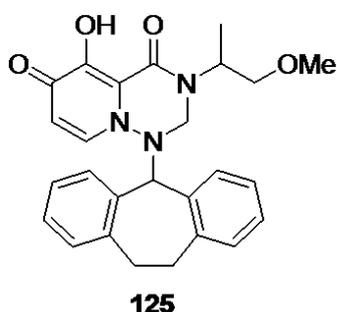
【0544】

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.966 (3H, d, J = 6.9 Hz), 1.10 (3H, d, J = 6.9 Hz), 3.67 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.60 (1H, d, J = 12.9 Hz), 4.78 (1H, d, J = 12.9 Hz), 4.80-4.90 (1H, m), 5.13 (1H, m), 5.23 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.66 (2H, d, J = 7.2 Hz), 6.72-6.87 (2H, m), 6.87-6.90 (1H, m), 7.06-7.11 (3H, m), 7.34 (1H, t, J = 8.1 Hz).

【0545】

実施例125

【化203】



【0546】

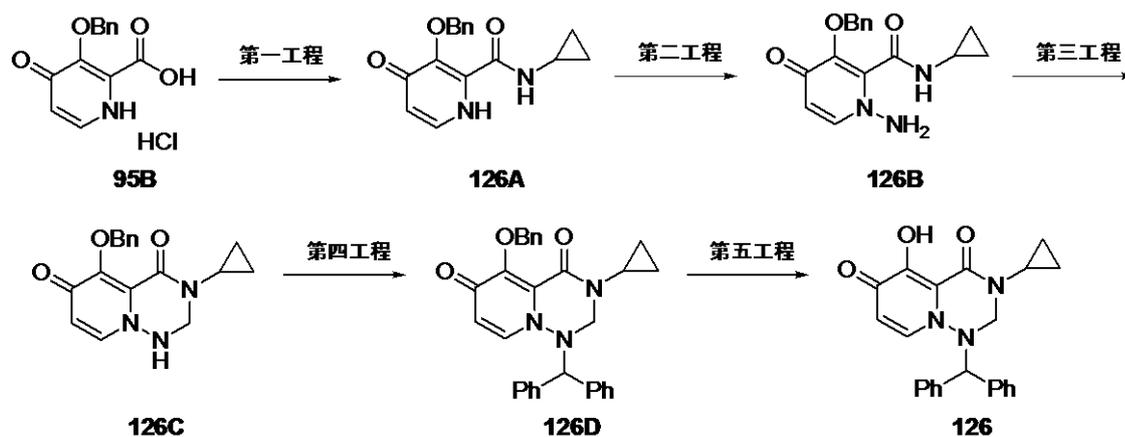
¹H-NMR (DMSO-d₆) : 1.05 (2H, d, J = 7.0 Hz), 1.15 (1H, d, J = 7.5 Hz), 2.73-3.63 (8H, m), 4.20-4.93 (4H, m), 5.25 (0.4H, s), 5.30 (0.6H, s), 5.46 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.68-7.46 (11H, m).

MS: m/z = 446 [M+H]⁺.

【0547】

実施例126

【化204】



【0548】

第一工程

化合物95B (1.00 g, 3.55 mmol) とcyclopropanamine (0.492 ml, 7.10 mmol) をピリジン (20ml) に加え、1-hydroxybenzotriazole (544 mg, 3.55 mmol) と1-(3-dimethylami

10

20

30

40

50

nopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (1.36 g, 7.10 mmol) を順に加えて室温で18時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物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, 95:5, v/v)、続いてアミノ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, v/v) で精製し、無色固体として1.19 g の化合物126Aを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.22 (1H, m), 0.70 (2H, m), 2.76-2.83 (1H, m), 5.50 (2H, s), 6.59 (1H, dd, $J = 7.0, 1.9$ Hz), 7.44 (5H, d, $J = 0.7$ Hz), 7.53 (1H, dd, $J = 6.9, 6.2$ Hz), 8.30 (1H, brs), 9.71 (1H, brs).

第二工程

化合物126A (1.19 g, 4.19 mmol) をDMF (15 ml) に溶解し、炭酸カリウム (2.90 g, 20 0.1 mmol) を加えて室温で30分攪拌した。O-(2,4-dinitrophenyl)hydroxylamine (1.67 g, 8.38 mmol) を加えて室温で18時間攪拌した。反応液にクロロホルムを加えて析出した黄色沈殿物をろ過して除去し、ろ液を減圧濃縮した。得られた粗生成物をアミノカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール, 97:3 95:5, v/v) で精製し、黄色固体として851 mg の化合物126Bを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.41-0.46 (2H, m), 0.76 (2H, m), 2.73-2.81 (1H, m), 5.19 (2H, s), 5.61 (2H, s), 6.26 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.38 (5H, s), 7.44 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.70 (1H, s).

第三工程

化合物126B (847 mg, 2.83 mmol) とparaformaldehyde (255 mg, 8.49 mmol) をエタノール (12ml) に加え、マイクロウェーブ照射下、140 で30分攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた粗生成物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, 97:3 95:5 90:10, v/v)、続いてアミノカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール, 97:3, v/v) で精製し、塩化メチレン エチルエーテルを加えて析出した固体を濾取し、無色固体として665 mg の化合物126Cを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.61-0.66 (2H, m), 0.87 (2H, m), 2.68-2.76 (1H, m), 4.32 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 5.28 (2H, s), 6.33 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 6.45 (1H, t, $J = 7.7$ Hz), 7.33 (3H, m), 7.38 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.52 (2H, m).

第四工程

化合物126C (100 mg, 0.321 mmol) をDMF (0.5 ml) に溶解し、炭酸セシウム (314 mg, 0.964 mmol) と(bromomethylene)dibenzene (119 mg, 0.482 mmol) を0 で加えて室温で2時間攪拌した。反応液を水にあげ、酢酸エチルで抽出し、有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物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, 97:3 95:5, v/v) で精製し、無色ガム状物質として124 mg の化合物126Dを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.37-0.47 (2H, m), 0.74 (2H, m), 2.63-2.68 (1H, m), 4.35 (1H, d, $J = 13.4$ Hz), 4.65 (1H, d, $J = 13.4$ Hz), 5.07 (1H, s), 5.40 (1H, d, $J = 10.7$ Hz), 5.47 (1H, d, $J = 10.5$ Hz), 5.79 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.67 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.04-7.62 (15H, m).

第五工程

第四工程で得られた化合物126Dにトリフルオロ酢酸 (2 ml) を加えて、室温で1.5時間攪拌した。減圧濃縮した後、重曹水と2規定塩酸でpHを6に調節し、クロロホルムで抽出して硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、塩化メチレン エチルエーテルを加えて析出した固体を濾取し、無色固体として52 mg の化合物126を得た。

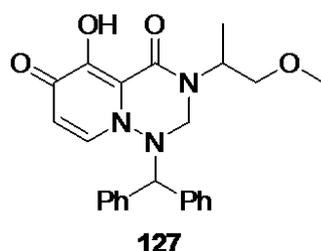
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : -0.19--0.06 (1H, m), 0.44-0.54 (1H, m), 0.82 (2H, m), 2.62-2.69 (1H, m), 4.21 (1H, d, $J = 13.3$ Hz), 5.11 (1H, d, $J = 13.1$ Hz), 5.32 (1H, s), 5.47 (1H, t, $J = 11.1$ Hz), 7.13 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.23 (3H, m), 7.28-7.47 (8H, m), 7.69 (2H, t, $J = 8.5$ Hz).

MS: $m/z = 388$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

【 0 5 4 9 】

実施例127

【化205】



【0550】

10

実施例126に従い、化合物127を同様の手法により合成した。

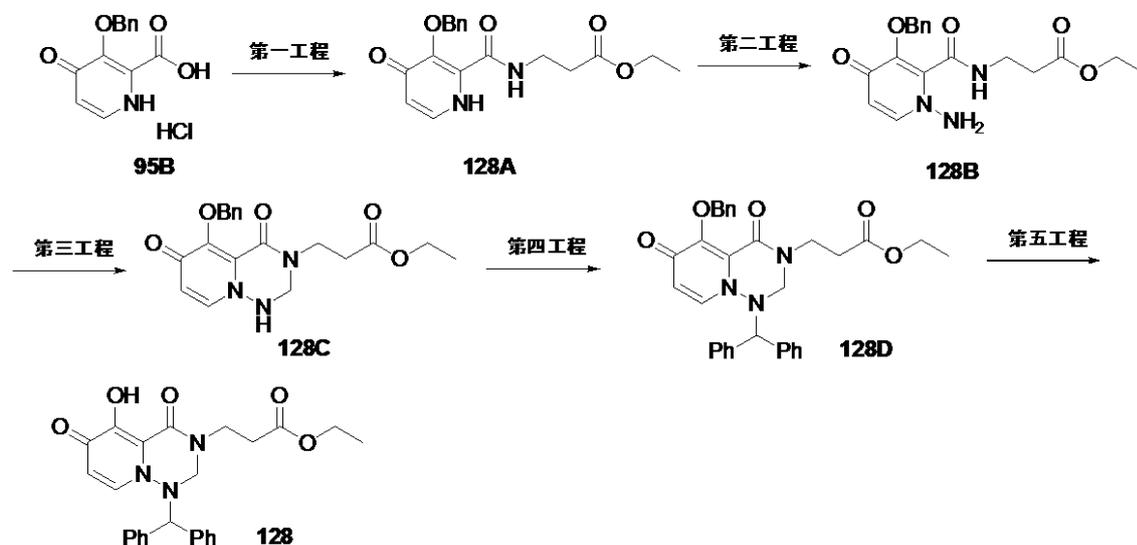
¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.86 (1.5H, d, J = 7.0 Hz), 1.04 (1.5H, d, J = 7.2 Hz), 3.08 (1.5H, s), 3.16 (1.5H, s), 4.52-5.05 (3H, m), 5.48 (2H, m), 7.31-7.47 (9H, m), 7.66 (2H, t, J = 8.4 Hz).

MS: m/z = 420 [M+H]⁺.

【0551】

実施例128

【化206】



20

30

【0552】

第一工程

化合物95B (2.40 g, 8.52 mmol) と ethyl 3-aminopropanoate hydrochloride (2.62 g, 17.0 mmol) をピリジン (30 ml) に加え、1-hydroxybenzotriazole (1.31 g, 8.52 mmol) と 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (3.27 g, 17.0 mmol) を順に加えて室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をアミノカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール, 95:5, v/v) で精製し、無色固体として1.90 g の化合物128Aを得た。

40

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.29 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.48 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.58 (2H, q, J = 6.3 Hz), 4.17 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.59 (2H, s), 6.57 (1H, dd, J = 7.1, 1.6 Hz), 7.37-7.52 (6H, m), 8.73 (1H, brs), 9.72 (1H, brs).

第二工程

化合物128A (2.58 g, 7.49 mmol) をDMF (30 ml) に溶解し、炭酸カリウム (5.18 g, 37.5 mmol) を加えて室温で30分攪拌した。O-(2,4-dinitrophenyl)hydroxylamine (2.98 g, 15.0 mmol) を加えて室温で20時間攪拌した。反応液にクロロホルムを加えて析出した黄色沈殿物をろ過して除去し、ろ液を減圧濃縮した。得られた粗生成物をアミノカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール, 97:3 95:5, v/v) 、続いてシリカゲルカラ

50

ムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール, 95:5 92:8, v/v) で精製し、黄色固体として1.67 g の化合物128Bを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.26 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.42 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.43 (2H, q, $J = 6.4$ Hz), 4.12 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 5.13 (2H, s), 5.53 (2H, s), 6.21 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.33 (5H, s), 7.39 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.85 (1H, t, $J = 5.6$ Hz).

第三工程

化合物128B (1.66 g, 4.62 mmol) とparaformaldehyde (416 mg, 13.9 mmol) をエタノール (20 ml) に加え、マイクロウェーブ照射下、140 で30分攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた粗生成物をアミノ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, v/v) で精製し、無色固体として1.57 g の化合物128Cを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.27 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.70 (2H, t, $J = 5.7$ Hz), 3.57 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 4.13 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.50 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 5.27 (2H, s), 5.87 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 6.32 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.31 (4H, m), 7.54 (2H, m).

第四工程

化合物128C (1.00 g, 2.69 mmol)をDMF (10 ml) に溶解し、炭酸セシウム (2.63 g, 8.08 mmol) と(bromomethylene)dibenzene (998 mg, 4.04 mmol) を0 で加えて室温で18時間攪拌した。反応液を水にあげ、酢酸エチルで抽出し、有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物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, 98:2, v/v) で精製し、無色ガム状物質として500 mg の化合物128Dを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.25 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 2.46 (1H, m), 2.70-2.80 (1H, m), 2.87-2.96 (1H, m), 4.11 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 4.12 (1H, m), 4.48 (1H, d, $J = 13.7$ Hz), 4.85 (1H, d, $J = 13.7$ Hz), 5.10 (1H, s), 5.47 (2H, s), 5.83 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.73 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.37 (15H, m).

第五工程

化合物128D (40 mg, 0.074 mmol) にトリフルオロ酢酸 (1 ml) を加えて、室温で1時間攪拌した。減圧濃縮した後、重曹水と2規定塩酸でpHを6に調節し、クロロホルムで抽出して硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、塩化メチレン エチルエーテルを加えて析出した固体を濾取し、無色固体として20 mg の化合物128を得た。

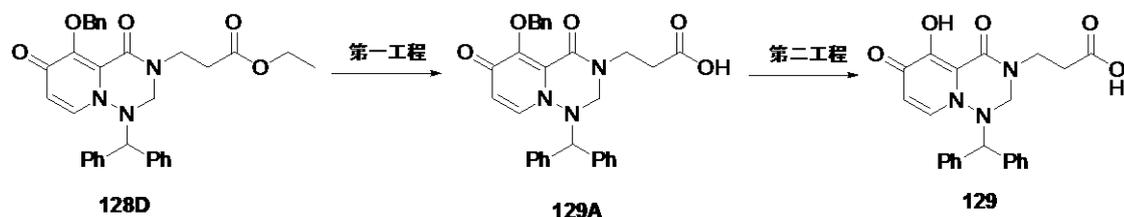
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 1.16 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.45-2.58 (3H, m), 3.70 (1H, m), 4.02 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.39 (1H, d, $J = 13.4$ Hz), 5.09 (1H, d, $J = 13.3$ Hz), 5.48 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 5.51 (1H, s), 7.19-7.38 (7H, m), 7.45 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 7.69 (2H, d, $J = 7.2$ Hz).

MS: $m/z = 448$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【 0 5 5 3 】

実施例129

【 化 2 0 7 】



【 0 5 5 4 】

第一工程

化合物128D (426 mg, 0.792 mmol) をエタノール (3 ml) とTHF (3 ml) に溶解し、2規定水酸化ナトリウム水溶液 (1.19 ml, 2.38 mmol) を加えて室温で1.5時間攪拌した。反応液に2規定塩酸を加えてクロロホルムで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた

粗生成物を塩化メチレン エチルエーテルを加えて析出した固体を濾取し、無色固体として359 mg の化合物129Aを得た。

第二工程

化合物129A (40 mg, 0.079 mmol) にトリフルオロ酢酸 (1 ml) を加えて、室温で1時間攪拌した。減圧濃縮した後、重曹水と2規定塩酸でpHを3に調節し、クロロホルムで抽出して硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、クロロホルム メタノール エチルエーテルを加えて析出した固体を濾取し、無色固体として25 mg の化合物129を得た。

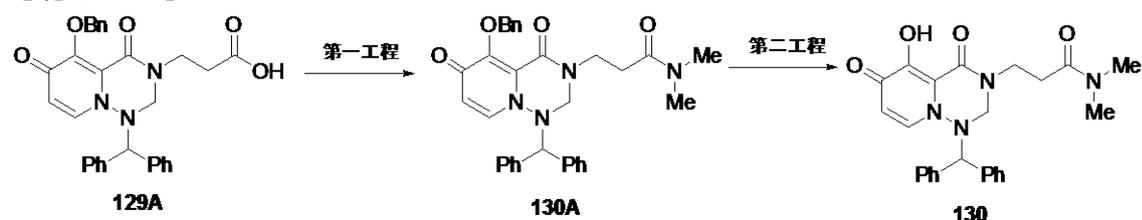
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 2.31-2.41 (1H, m), 2.57 (1H, m), 3.63-3.72 (1H, m), 4.37 (1H, d, $J = 13.3$ Hz), 5.09 (1H, d, $J = 13.3$ Hz), 5.47 (1H, s), 5.50 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.28 (7H, m), 7.44 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.69 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 12.40 (1H, brs).

MS: $m/z = 420$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【 0 5 5 5 】

実施例130

【 化 2 0 8 】



【 0 5 5 6 】

第一工程

化合物129A (50 mg, 0.098 mmol) をDMF (1 ml) に加え、1-hydroxybenzotriazole (14 mg, 0.098 mmol)、dimethylamine hydrochloride (24 mg, 0.29 mmol)、トリエチルアミン (0.048 ml, 0.34 mmol)、1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (28 mg, 0.15 mmol) を加えて室温で1.5時間攪拌した。反応液を水にあげ、酢酸エチルで抽出し、重曹水で洗い、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、無色ガム状物質として130Aを得た。

第二工程

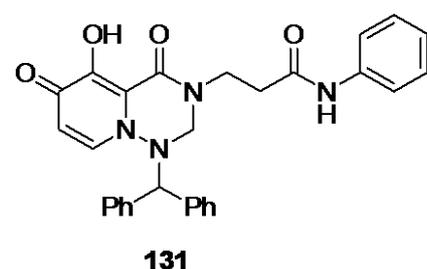
第一工程で得られた化合物130Aにトリフルオロ酢酸 (1 ml) を加えて、室温で2時間攪拌した。減圧濃縮した後、重曹水と塩化アンモニウム水溶液でpHを6に調節し、クロロホルムで抽出して硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、クロロホルム - エチルエーテルを加えて析出した固体を濾取し、無色固体として25 mg の化合物130を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 2.33-2.43 (1H, m), 2.66 (1H, m), 2.78 (3H, s), 2.89 (3H, s), 3.56 (2H, m), 4.45 (1H, d, $J = 13.6$ Hz), 5.05 (1H, d, $J = 13.6$ Hz), 5.47 (s, 1H), 5.49 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.27 (7H, m), 7.44 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 7.69 (2H, d, $J = 7.3$ Hz).

【 0 5 5 7 】

実施例131

【 化 2 0 9 】



【 0 5 5 8 】

実施例130に従い、化合物131を同様の手法により合成した。

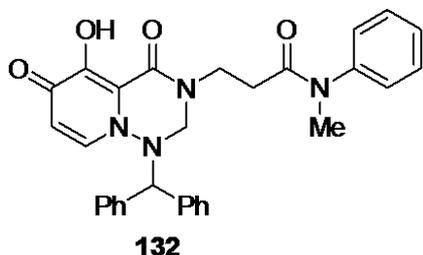
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 2.60-2.77 (3H, m), 3.94 (1H, m), 4.42 (1H, d, $J = 13.4$ Hz), 5.15 (1H, d, $J = 13.4$ Hz), 5.49 (1H, s), 5.55 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.07 (1H, t, $J = 7.3$ Hz), 7.12-7.49 (13H, m), 7.73 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 10.01 (1H, s).

MS: $m/z = 495$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【 0 5 5 9 】

実施例132

【 化 2 1 0 】



10

【 0 5 6 0 】

実施例130に従い、化合物132を同様の手法により合成した。

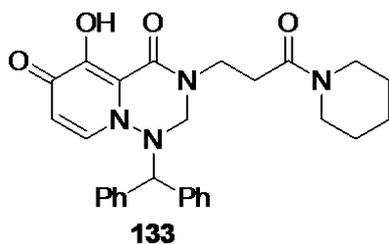
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 3.14 (3H, s), 3.65 (4H, m), 4.34 (1H, d, $J = 13.6$ Hz), 5.06 (1H, d, $J = 13.6$ Hz), 5.42 (1H, s), 5.53 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.42-7.58 (16H, m).

MS: $m/z = 509$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【 0 5 6 1 】

実施例133

【 化 2 1 1 】



30

【 0 5 6 2 】

実施例130に従い、化合物133を同様の手法により合成した。

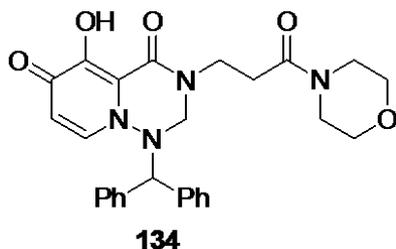
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 1.08-1.55 (8H, m), 2.33 (1H, m), 2.68 (1H, m), 4.45 (1H, d, $J = 13.6$ Hz), 5.05 (1H, d, $J = 13.6$ Hz), 5.50 (2H, brs), 7.46-7.68 (11H, m).

MS: $m/z = 487$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【 0 5 6 3 】

実施例134

【 化 2 1 2 】



40

【 0 5 6 4 】

実施例130に従い、化合物134を同様の手法により合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 2.34-2.40 (1H, m), 2.61-2.77 (1H, m), 3.51-3.69 (10H, m), 4.44 (1H, d, $J = 13.4$ Hz), 5.03-5.11 (1H, d, $J = 13.4$ Hz), 5.51 (2H, s), 7.18-7.5

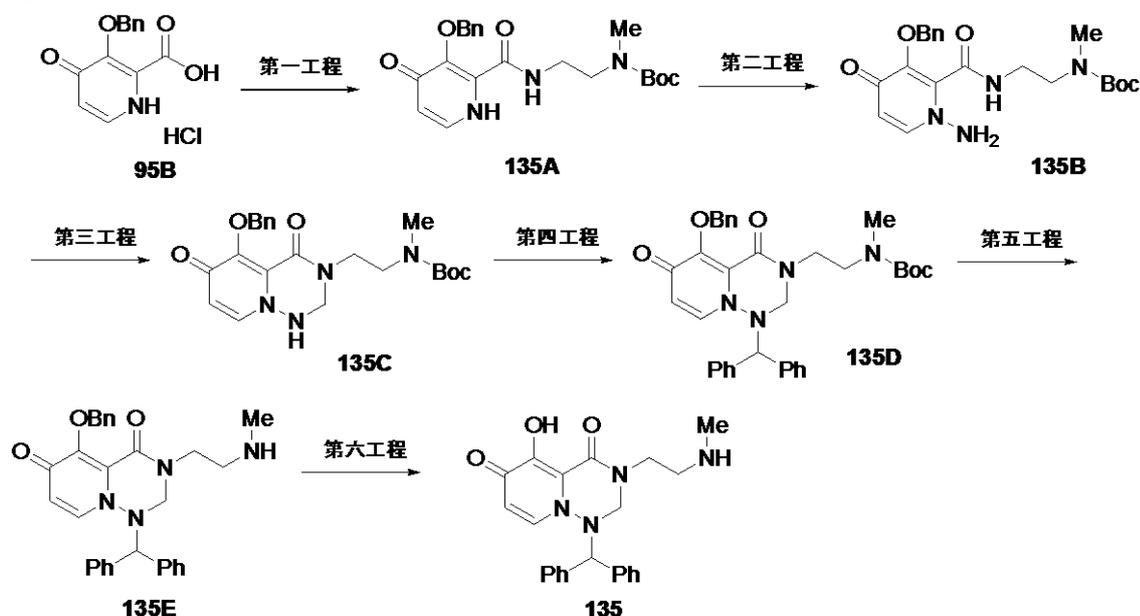
50

2 (9H, m), 7.69-7.75 (2H, m).

【 0 5 6 5 】

実施例135

【 化 2 1 3 】



10

20

【 0 5 6 6 】

第一工程

化合物95B (1.50 g, 5.32 mmol) と tert-butyl 2-aminoethyl(methyl)carbamate (1.86 g, 10.7 mmol) をピリジン (20 ml) に加え、1-hydroxybenzotriazole (815 mg, 5.32 mmol) と 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (2.04 g, 10.7 mmol) を順に加えて室温で2時間攪拌した。反応液を1規定塩酸にあげ、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をアミノカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール, 95:5, v/v) で精製し、続いて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, 95:5, v/v) で精製し、無色ガム状物質として1.63 g の化合物135Aを得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.44 (9H, s), 2.82 (3H, s), 3.28 (4H, m), 5.59 (2H, s), 6.57 (1H, d, $J = 6.0$ Hz), 7.46 (6H, m), 8.46 (1H, m), 9.68 (1H, brs).

第二工程

化合物135A (1.05 g, 2.62 mmol) をDMF (15 ml) に溶解し、炭酸カリウム (1.81 g, 3.1 mmol) を加えて室温で30分攪拌した。O-(2,4-dinitrophenyl)hydroxylamine (1.04 g, 5.23 mmol) を加えて室温で18時間攪拌した。反応液にクロロホルムを加えて析出した黄色沈殿物をろ過して除去し、ろ液を減圧濃縮した。得られた粗生成物をアミノカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール, 97:3 95:5, v/v) で精製し、淡黄色固体として887 mg の化合物135Bを得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.44 (9H, s), 2.84 (3H, s), 3.38 (4H, m), 5.33 (2H, s), 5.68 (1H, brs), 5.80 (1H, brs), 6.35 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.74 (1H, brs), 7.39 (5H, brm), 7.52 (1H, t, $J = 9.5$ Hz).

第三工程

化合物135B (880 mg, 2.11 mmol) と paraformaldehyde (190 mg, 6.34 mmol) をエタノール (18 ml) に加え、マイクロウェーブ照射下、140 で30分攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた粗生成物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, 97:3 95:5 90:10, v/v)、続いてアミノカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール, 97:3, v/v) で精製し、無色固体として721 mg の化合物135Cを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.29 (9H, s), 2.95 (3H, s), 4.38 (2H, brs), 5.33 (2H, brs), 6.36 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.85 (1H, t, $J = 7.4$ Hz), 7.33 (4H, m), 7.55 (2H, m).

50

MS: $m/z = 429 [M+H]^+$.

第四工程

化合物135C (720 mg, 1.68 mmol)をDMF (3.5 ml) に溶解し、炭酸セシウム (1.64 g, 5.04 mmol) と(bromomethylene)dibenzene (623 mg, 2.52 mmol) を0 で加えて室温で18時間攪拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出し、有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物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, 97:3 95:5, v/v) で精製し、732 mg の化合物135Dを得た。

第五工程

化合物135D (727 mg, 1.22 mmol) に4規定 HCl (酢酸エチル溶液, 10 ml) を加えた。室温で1時間攪拌した後、溶媒を減圧留去した。飽和重曹水を加えてクロロホルムで抽出した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物を塩化メチレン-エチルエーテルを加えて析出した固体を濾取し、無色固体として575 mg の化合物135Eを得た。

第六工程

化合物135E (50 mg, 0.10 mmol) にトリフルオロ酢酸 (2 ml) を加えて、室温で1.5時間攪拌した。減圧濃縮した後、重曹水と塩化アンモニウム水溶液でpHを6に調節し、クロロホルムで抽出して硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、塩化メチレン-エチルエーテルを加えて析出した固体を濾取し、無色固体として15 mg の化合物135を得た。

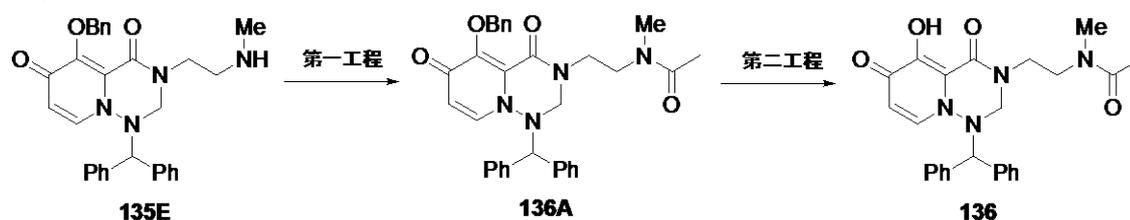
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 2.40 (3H, s), 2.80 (1H, s), 3.12 (3H, m), 3.87 (1H, m), 4.37 (1H, d, $J = 13.6$ Hz), 5.10 (1H, d, $J = 13.4$ Hz), 5.52 (1H, s), 5.53 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 7.15-7.70 (11H, m).

MS: $m/z = 405 [M+H]^+$.

【 0 5 6 7 】

実施例136

【化 2 1 4 】



【 0 5 6 8 】

第一工程

化合物135E (50 mg, 0.10 mmol) を塩化メチレン (1 ml) に溶解し、トリエチルアミン (0.042 ml, 0.30 mmol) とacetyl chloride (0.011 ml, 0.15 mmol) を加えて室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物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, 97:3 95:5, v/v) 、続いてアミノカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール, 97:3, v/v) で精製し、無色固体として72 mg の化合物136Aを得た。

第二工程

第一工程で得られた化合物136Aにトリフルオロ酢酸 (2 ml) を加えて、室温で1.5時間攪拌した。減圧濃縮した後、重曹水と塩化アンモニウム水溶液でpHを6に調節し、クロロホルムで抽出して硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、塩化メチレン-エチルエーテルを加えて析出した固体を濾取し、無色固体として23 mg の化合物136を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 1.89 (2H, s), 1.92 (1H, s), 2.73 (1H, s), 2.95 (2H, s), 3.00-3.06 (1H, m), 3.43 (2H, m), 3.80 (1H, m), 4.34 (0.7H, d, $J = 13.3$ Hz), 4.45 (0.3H, d, $J = 13.1$ Hz), 5.11 (1H, m), 5.49 (2H, m), 7.20-7.73 (11H, m).

10

20

30

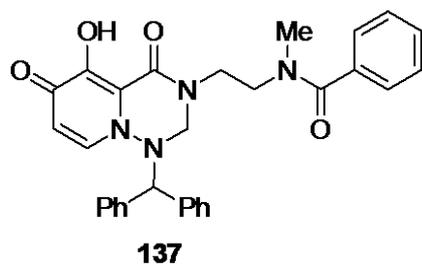
40

50

【 0 5 6 9 】

実施例137

【 化 2 1 5 】



10

【 0 5 7 0 】

実施例136に従い、化合物137を同様の手法により合成した。

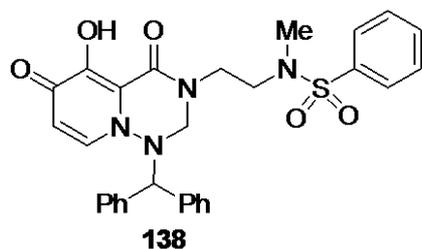
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 2.95 (3H, s), 3.13-4.07 (4H, m), 4.46 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 5.16 (1H, d, $J = 13.0$ Hz), 5.51 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 5.62 (1H, s), 7.17-7.78 (16H, m).

MS: $m/z = 509$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【 0 5 7 1 】

実施例138

【 化 2 1 6 】



20

実施例136に従い、化合物138を同様の手法により合成した。

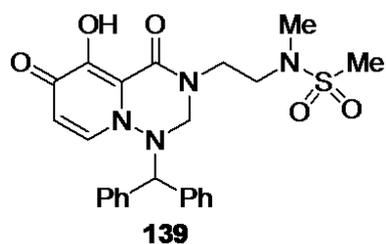
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 2.62 (3H, s), 3.03-3.22 (4H, m), 3.72 (2H, d, $J = 13.3$ Hz), 4.39 (1H, d, $J = 13.3$ Hz), 5.08 (1H, d, $J = 13.3$ Hz), 5.53 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 5.55 (1H, s), 7.19-7.79 (16H, m).

MS: $m/z = 545$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【 0 5 7 2 】

実施例139

【 化 2 1 7 】



40

【 0 5 7 3 】

実施例136に従い、化合物139を同様の手法により合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 2.72 (3H, s), 2.88 (3H, s), 3.12-3.24 (3H, m), 3.75-3.80 (1H, m), 4.37 (1H, d, $J = 13.0$ Hz), 5.10 (1H, d, $J = 13.4$ Hz), 5.51 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 5.54 (1H, s), 7.19-7.46 (19H, m), 7.72 (2H, d, $J = 7.0$ Hz).

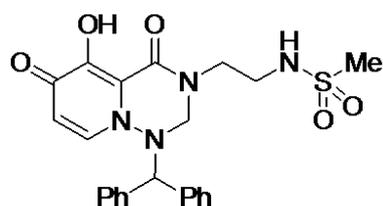
MS: $m/z = 483$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【 0 5 7 4 】

50

実施例140

【化218】

**140**

【0575】

10

実施例136に従い、化合物140を同様の手法により合成した。

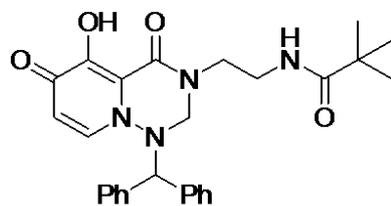
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 2.88 (3H, s), 2.98-3.12 (3H, m), 3.77 (1H, m), 4.31 (1H, d, $J = 13.3$ Hz), 5.13 (1H, d, $J = 13.3$ Hz), 5.51 (1H, s), 5.52 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.13-7.46 (9H, m), 7.71 (2H, d, $J = 7.2$ Hz).

MS: $m/z = 469$ [M+H] $^+$.

【0576】

実施例141

【化219】

**141**

20

【0577】

実施例136に従い、化合物141を同様の手法により合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 1.07 (9H, s), 2.84 (1H, m), 3.19 (2H, d, $J = 3.9$ Hz), 3.96 (1H, d, m), 4.28 (1H, d, $J = 13.1$ Hz), 5.21 (1H, d, $J = 13.1$ Hz), 5.52 (1H, s), 5.56 (1H, t, $J = 4.2$ Hz), 7.25-7.59 (10H, m), 7.75 (2H, d, $J = 7.7$ Hz).

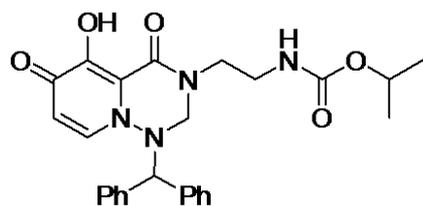
MS: $m/z = 475$ [M+H] $^+$.

30

【0578】

実施例142

【化220】

**142**

40

【0579】

実施例136に従い、化合物142を同様の手法により合成した。

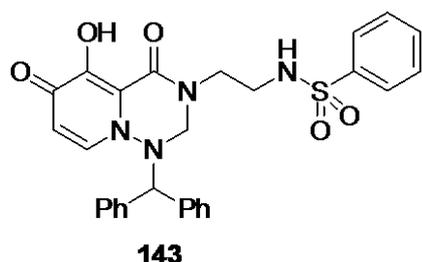
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 1.10 (6H, m), 2.98 (3H, m), 3.78 (1H, m), 4.27 (1H, d, $J = 13.6$ Hz), 4.68 (1H, m), 5.11 (1H, d, $J = 12.8$ Hz), 5.51 (2H, m), 7.07-7.46 (10H, m), 7.70 (2H, d, $J = 7.2$ Hz).

MS: $m/z = 477$ [M+H] $^+$.

【0580】

実施例143

【化221】



【0581】

10

実施例136に従い、化合物143を同様の手法により合成した。

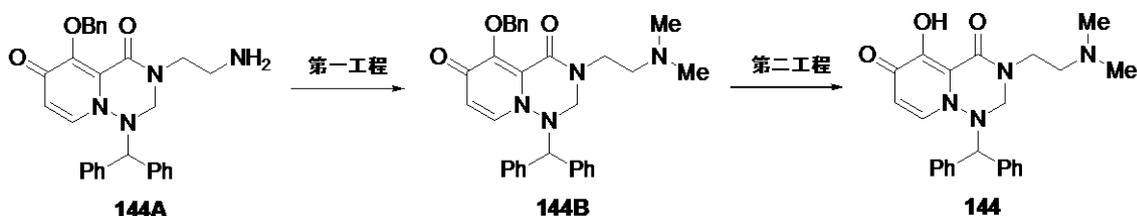
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 2.89 (3H, m), 3.62 (1H, m), 4.17 (1H, d, $J = 13.1$ Hz), 4.99 (1H, d, $J = 13.1$ Hz), 5.45 (1H, s), 5.51 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.18-7.77 (17H, m).

MS: $m/z = 531$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0582】

実施例144

【化222】



20

【0583】

第一工程

実施例135第一～第五工程に準じて合成した化合物144Aにギ酸とホルマリンを加えて、80度で1.5時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、飽和重曹水を加え、クロロホルムで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、得られた粗生成物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, 95:5 92:8, v/v）で精製し、26 mg の化合物144Bを得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.06 (6H, s), 2.18-2.26 (1H, m), 2.36-2.45 (1H, m), 2.89-2.98 (1H, m), 3.91 (1H, dt, $J = 14.1, 5.9$ Hz), 4.43 (1H, d, $J = 13.6$ Hz), 4.82 (1H, d, $J = 13.4$ Hz), 5.20 (1H, s), 5.41 (1H, d, $J = 10.8$ Hz), 5.46 (1H, d, $J = 10.7$ Hz), 5.80 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.69 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.05-7.64 (15H, m).

第二工程

第一工程で得られた化合物144Bにトリフルオロ酢酸 (1 ml) を加えて、室温で1時間攪拌した。減圧濃縮した後、重曹水と塩化アンモニウム水溶液でpHを6に調節し、クロロホルムで抽出して硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、塩化メチレン-エチルエーテルを加えて析出した固体を濾取し、無色固体として13 mg の化合物144を得た。

40

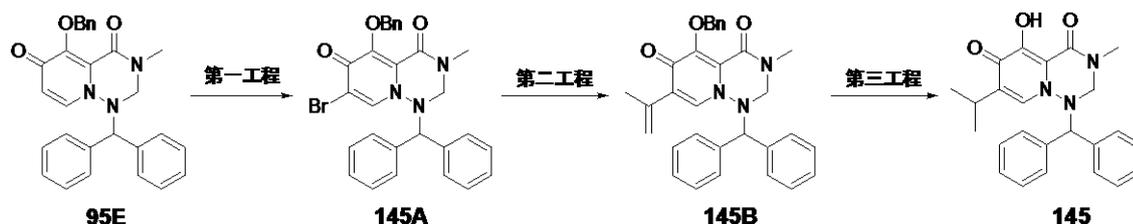
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 2.17 (6H, s), 2.38-2.46 (3H, m), 3.59 (1H, m), 4.41 (1H, d, $J = 13.1$ Hz), 5.09 (1H, d, $J = 13.3$ Hz), 5.50 (1H, d, $J = 6.4$ Hz), 5.51 (1H, s), 7.19-7.47 (9H, m), 7.66 (2H, d, $J = 7.3$ Hz).

MS: $m/z = 419$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0584】

実施例145

【化223】



【0585】

第一工程

化合物95E (300 mg, 0.664 mmol) のジクロロメタン (5 ml) 溶液に、氷冷下、NBS (10 30 mg, 0.731 mmol) を加え、室温まで昇温後、1時間還流した。溶媒を留去後、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、精製した。はじめに n-ヘキサン-酢酸エチル (1:1, v/v) で溶出し、次いで酢酸エチルで溶出した。目的の画分を濃縮し固体として 326.7 mg (収率93%) の化合物145Aを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.93 (3H, s), 4.27 (1H, d, $J = 13.5$ Hz), 4.82 (1H, d, $J = 13.5$ Hz), 5.13 (1H, s), 5.41 (2H, s), 5.41-7.12 (2H, m), 7.15 (1H, s), 7.17-7.28 (3 H, m), 7.31-7.47 (6H, m), 7.52 (2H, d, $J = 6.6$ Hz), 7.63-7.67 (2H, m).

第二工程

化合物145A (100 mg, 0.189 mmol) のDMF (3 ml) 溶液に炭酸カリウム (78.4 mg, 0.56 7 mmol) 水 (0.5 ml) 溶液と、4,4,5,5-tetramethyl-2-(prop-1-en-2-yl)-1,3,2-dioxab 20 rolane (47.6 mg, 0.284 mmol) と、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (21.8 mg, 0.0189 mmol) を加え、80 で4時間加熱撹拌した。反応液を室温まで冷却後、水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。抽出液を3回水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥後、得られた油状物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、精製した。酢酸エチルのみで溶出させ、目的の画分を濃縮すると油状物として 42.0 mg (収率45%) の化合物145Bを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.73 (3H, s), 2.92 (3H, s), 4.29 (1H, d, $J = 13.5$ Hz), 4.83 (1H, d, $J = 13.5$ Hz), 4.96-4.97 (1H, m), 5.15 (1H, s), 5.21-5.21 (1H, m), 5.37 (1 H, d, $J = 10.8$ Hz), 5.40 (1H, d, $J = 10.8$ Hz), 6.82 (1H, s), 7.15-7.21 (5H, m), 7.27-7.47 (6H, m), 7.54 (2H, d, $J = 6.9$ Hz), 7.64-7.69 (2H, m).

第三工程

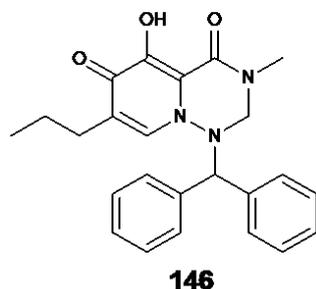
化合物145B (40 mg, 0.081 mmol) のTHF (2 ml) 溶液に10% Pd-C (8 mg) を加え、水素 30 気流下、接触還元反応に付した。触媒を濾過により除去し、濾液を濃縮した。得られた残渣をエーテルで洗浄し、6.8 mg (収率 21%) の化合物145を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.629 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 0.900 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.87-3.00 (1H, m), 2.94 (3H, s), 4.37 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 4.93 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 5.21 (1H, s), 6.69 (1H, s), 7.21 (5H, s), 7.35-7.47 (3H, m), 7.57 (2H, d, $J = 7.5$ Hz).

【0586】

実施例146

【化224】



【0587】

実施例145に従い、化合物146を同様の手法により合成した。

10

20

30

40

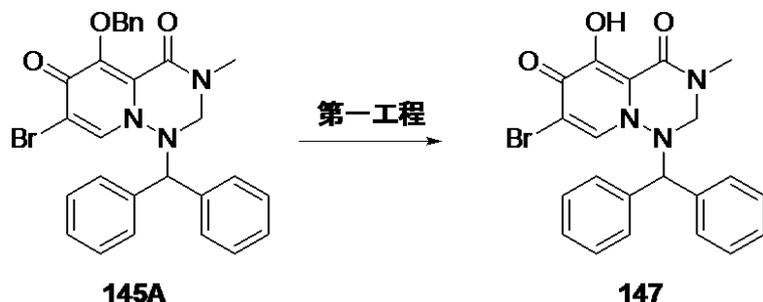
50

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.738 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.05-1.18 (2H, m), 2.01-2.18 (2H, m), 2.94 (3H, s), 4.35 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 4.95 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 5.22 (1H, s), 6.71 (1H, s), 7.20 (5H, s), 7.35-7.47 (3H, m), 7.55 (2H, d, $J = 6.9$ Hz).

【0588】

実施例147

【化225】



10

【0589】

第一工程

化合物145A (60 mg, 0.113 mg) をトリフルオロ酢酸 (2 ml) に溶解させ、室温下1時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣をジクロロメタン(2 ml) に溶解させ、飽和重曹水で中和した。得られた溶液をクエン酸水溶液で酸性にして、有機層を分離した。水層をジクロロメタンで1回抽出し、合わせた有機層を水洗後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去後、得られた固体をジイソプロピルエーテルで洗浄し、30 mg (収率60%) の化合物147を得た。

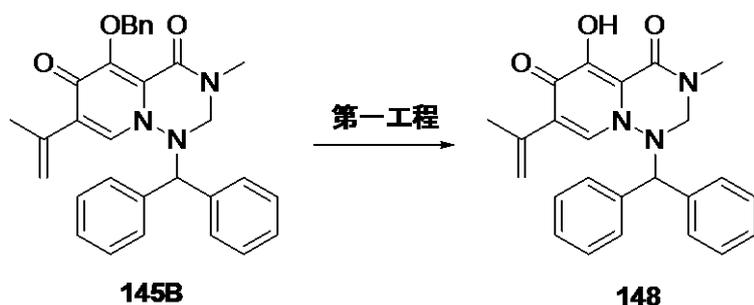
20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.97 (3H, s), 4.36 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 5.01 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 5.21 (1H, s), 7.14 (1H, s), 7.17-7.25 (5H, m), 7.36-7.48 (3H, m), 7.54 (2H, d, $J = 7.2$ Hz).

【0590】

実施例148

【化226】



30

【0591】

化合物145B (41 mg, 0.083 mg) をトリフルオロ酢酸 (2 ml) に溶解させ、室温下1時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣をジクロロメタン(2 ml) に溶解させ、飽和重曹水で中和した。得られた溶液をクエン酸水溶液で酸性にして、有機層を分離した。水層をジクロロメタンで1回抽出し、合わせた有機層を水洗後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去後、得られた固体をジイソプロピルエーテルで洗浄し、12 mg (収率36%) の化合物148を得た。

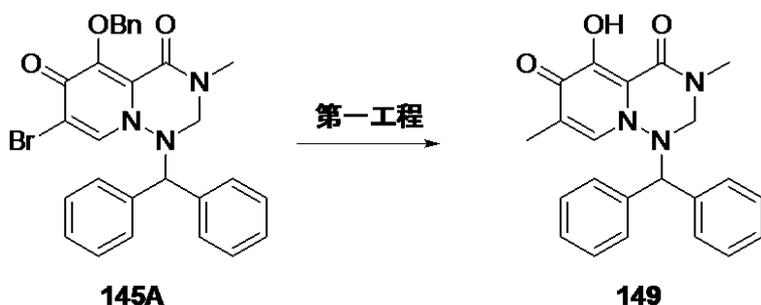
40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.70 (3H, s), 2.95 (3H, s), 4.36 (1H, d, $J = 12.9$ Hz), 4.95 (1H, d, $J = 12.9$ Hz), 4.96-4.98 (1H, m), 5.23 (1H, s), 5.32-5.33 (1H, m), 6.86 (1H, s), 7.21 (5H, s), 7.35-7.48 (3H, m), 7.56 (2H, d, $J = 7.2$ Hz).

【0592】

実施例149

【化227】



【0593】

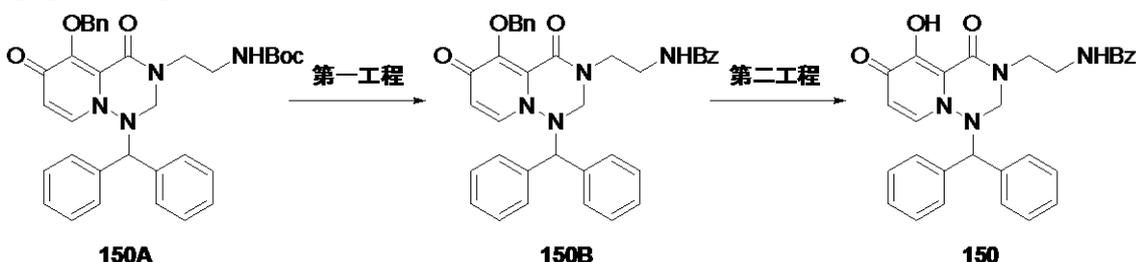
化合物145A (100 mg, 0.189 mmol) のTHF (2 ml) 溶液に室温下、2規定メチル亜鉛クロリド THF溶液 (0.377 ml, 0.754 mmol) とテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (10.9 mg, 0.0945 mmol) を加え、60 °C で4時間加熱撹拌した。反応液を室温まで冷却後、水を加え、クロロホルムで3回抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた油状物をMSトリガー逆層カラムで精製すると、9.6 mg (収率 14%) の化合物149を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.63 (3H, s), 2.95 (3H, s), 4.34 (1H, d, $J = 12.9$ Hz), 4.68 (1H, d, $J = 12.9$ Hz), 5.21 (1H, s), 6.70 (1H, s), 7.18 (5H, s), 7.37-7.47 (3H, m), 7.54 (2H, d, $J = 6.9$ Hz).

【0594】

実施例150

【化228】



【0595】

第一工程

実施例135第一～第四工程に準じて合成した化合物150A (465 mg, 0.801 mmol) を4規定塩酸ジオキサン溶液 (5 ml) に溶解させ、室温下、2時間撹拌した。反応液を飽和重曹水溶液で中和し、ジクロロメタンで3回抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた油状物のうち100 mg をジクロロメタン (2 ml) に溶解させた。上記ジクロロメタン溶液に、氷冷下、トリエチルアミン (63.2 mg, 0.624 mmol) とベンゾイルクロリド (31.9 mg, 0.312 mmol) を加え、室温で1時間撹拌した。反応液に水を加え、ジクロロメタンで3回抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣をジエチルエーテルで洗浄すると、68 mg (収率 56%) の化合物150Bを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 3.05-3.12 (1H, m), 3.38-3.45 (1H, m), 3.64-3.70 (1H, m), 3.93-3.99 (1H, m), 4.22 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 5.04 (1H, s), 5.07 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 5.22 (1H, d, $J = 10.2$ Hz), 5.31 (1H, d, $J = 10.2$ Hz), 5.70 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.55 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.98 (2H, d, $J = 6.6$ Hz), 7.08-7.19 (4H, m), 7.29-7.46 (5H, m), 7.49-7.53 (2H, m), 7.87 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 8.06 (1H, brs).

第二工程

化合物150B (30 mg, 0.051 mmol) をトリフルオロ酢酸 (2 ml) に溶解させ、室温下1時間撹拌した。溶媒を留去し、残渣をジクロロメタン (2 ml) に溶解させ、飽和重曹水で中和した。得られた溶液をクエン酸水溶液で酸性にして、有機層を分離した。水層をジクロロメタンで1回抽出し、合わせた有機層を水洗後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去後、得られた固体をジイソプロピルエーテルで洗浄し、15 mg (収率59%) の化合物150を

10

20

30

40

50

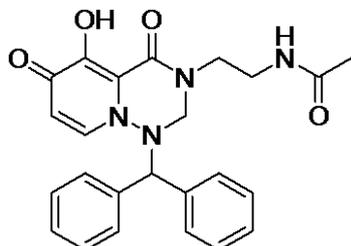
得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.91-2.98 (1H, m), 3.54-3.66 (1H, m), 3.76-3.84 (1H, m), 4.13-4.18 (1H, m), 4.28 (1H, d, $J = 12.9$ Hz), 5.11 (1H, s), 5.43 (1H, d, $J = 12.9$ Hz), 5.45 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 6.68 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.10-7.18 (4H, m), 7.35-7.47 (8H, m), 7.89 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 8.41 (1H, s).

【0596】

実施例151

【化229】



151

10

【0597】

実施例150に従い、化合物151を同様の手法により合成した。

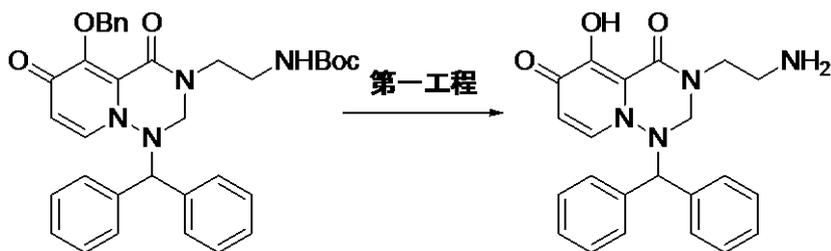
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.02 (3H, s), 2.69 (1H, br t, $J = 10.8$ Hz), 3.40-3.49 (1H, m), 3.06-3.74 (1H, m), 4.12-4.22 (1H, m), 4.20 (1H, d, $J = 12.9$ Hz), 5.08 (1H, s), 5.47 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 5.50 (1H, d, $J = 12.9$ Hz), 6.67 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.12-7.21 (5H, m), 7.28-7.46 (5H, m), 8.31 (1H, brs).

20

【0598】

実施例152

【化230】



150A

152

30

【0599】

第一工程

化合物150A (50 mg, 0.801 mmol) を4規定塩酸ジオキサン溶液 (5 ml) に溶解させ、室温下、2時間攪拌した。反応液を飽和重曹水溶液で中和し、ジクロロメタンで3回抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた油状物のうち50 mg をメタノール (2 ml) に溶解させた。上記メタノール溶液に10% Pd-C (10 mg) を加え、水素気流下、接触還元反応に付した。触媒を濾過により除去し、濾液を濃縮した。得られた残渣にジイソプロピルエーテルを加えて析出した固体を濾取し、10 mg (収率 25%) の化合物152を得た。

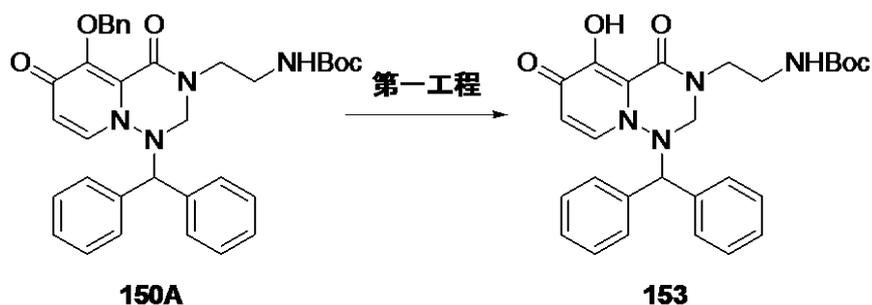
40

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 2.74-2.78 (2H, m), 3.00-3.07 (1H, m), 3.78-3.85 (1H, m), 4.34 (1H, d, $J = 13.5$ Hz), 5.13 (1H, d, $J = 13.5$ Hz), 5.48-5.54 (1H, m), 5.10 (1H, s), 7.20-7.47 (9H, m), 7.63-7.71 (2H, m).

【0600】

実施例153

【化231】



【0601】

第一工程

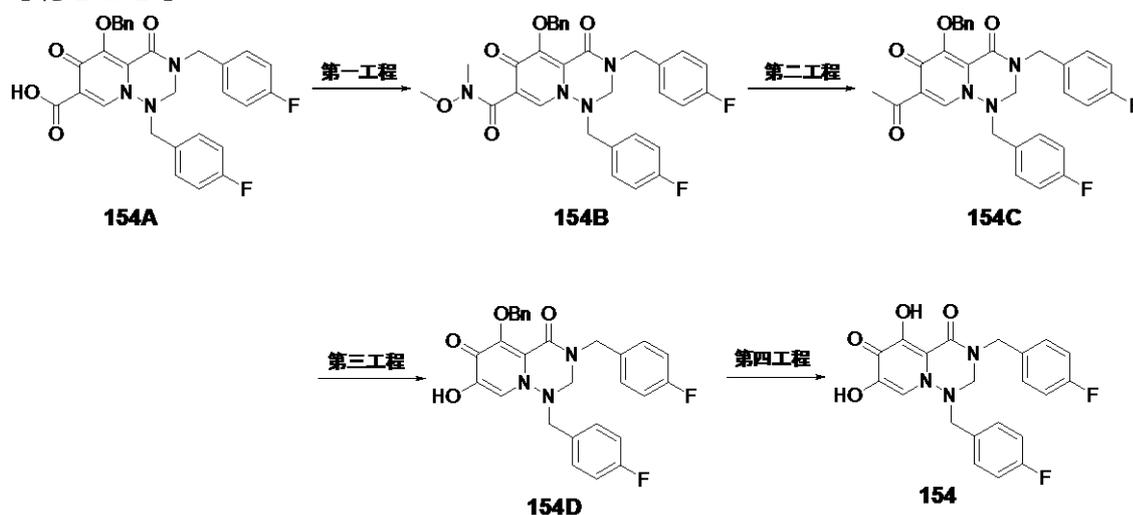
化合物150A (30 mg, 0.052 mmol) のTHF (3 ml) 溶液に10% Pd-C (10 mg) を加え、水素気流下、接触還元反応に付した。触媒を濾過により除去し、濾液を濃縮した。得られた残渣にジイソプロピルエーテルを加えて析出した固体を濾取し、20 mg (収率 79%) の化合物153を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.34 (9H, s), 2.84-2.91 (1H, m), 3.18-3.25 (2H, m), 4.03-4.11 (1H, m), 4.35 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 5.20 (1H, s), 5.24 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 5.49 (1H, brs), 5.70 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.73 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.16-7.20 (5H, m), 7.32-7.46 (3H, m), 7.53 (2H, d, $J = 7.2$ Hz).

【0602】

実施例154

【化232】



【0603】

第一工程

実施例65の合成法に準じて合成した化合物154A (539 mg, 1.01 mmol) のDMF (10 ml) 溶液に、氷冷下、トリエチルアミン (615.7 mg, 6.08 mmol) とクロロ炭酸エチル (328.8 mg, 3.03 mmol) を加え、室温で10分間攪拌した。反応液にO,N-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (295.0 mg, 3.03 mmol) と、DMAP (12.3 mg, 0.101 mmol) を加え、同温度で2時間攪拌後、水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。抽出液を3回水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して得られた油状物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、精製した。はじめに n-ヘキサン-酢酸エチル (7:3, v/v) で溶出し、次いで酢酸エチルのみで溶出した。目的の画分を濃縮すると油状物として445.4 mg (収率 76%) の化合物154Bを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 3.09 (3H, s), 3.52 (3H, s), 3.94 (2H, s), 4.40 (1H, brs), 4.64 (2H, s), 4.96 (1H, brs), 5.15 (2H, s), 7.06-7.15 (4H, m), 7.21 (2H, t, $J = 8.7$ Hz), 7.28-7.38 (3H, m), 7.43 (2H, dd, $J = 5.7$ Hz, 8.4 Hz), 7.52-7.54 (2H, m),

10

20

30

40

50

7.66 (1H, s).

第二工程

化合物154B (250 mg, 0.435 mmol) のTHF (5 ml) 溶液を -78 に冷却し、メチルマグネシウムプロミド 0.97M THF溶液 (0.673 ml, 0.653 mmol) を加え、-20 まで2時間かけて昇温した。反応液に1規定塩酸を加え、酢酸エチルで3回抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して得られた油状物をシリカゲルクロマトグラフィーに付き、精製した。はじめに クロロホルムのみで溶出し、次いでクロロホルム-メタノール (7:3, v/v) で溶出した。目的の画分を濃縮すると油状物として117.0 mg (収率 51%) の化合物154Cを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.68 (3H, s), 3.80 (2H, brs), 4.29 (2H, brs), 4.71 (2H, brs), 5.45 (2H, brs), 6.83 (2H, m), 6.92-6.98 (2H, m), 7.03-7.10 (2H, m), 7.28-7.39 (5H, m), 7.90 (1H, s).

10

第三工程

化合物154C (117 mg, 0.221 mmol) のジクロロメタン (2 ml) 溶液に、氷冷下、mC P B A (52.7 mg, 0.332 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで3回抽出した。抽出液を飽和重曹水で2回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して得られた油状物をエタノール (2 ml) に溶解し、1時間還流した。溶媒を留去後、析出した固体をジイソプロピルエーテルで洗浄し、54 mg (収率 49%) の化合物154Dを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 3.74 (1H, brs), 3.85 (1H, brs), 4.20 (2H, brs), 4.61 (1H, brs), 4.93 (1H, brs), 5.41 (2H, brs), 6.79-6.86 (2H, m), 6.91-6.96 (2H, m), 7.02-7.09 (2H, m), 7.15-7.16 (1H, m), 7.26-7.34 (5H, m), 7.56-7.65 (2H, m).

20

第四工程

化合物154D (54 mg, 0.107 mmol) のTHF (3 ml) 溶液に10% Pd-C (20 mg) を加え、水素気流下、接触還元反応に付した。触媒を濾過により除去し、濾液を濃縮した。得られた残渣にジイソプロピルエーテルを加えて析出した固体を濾取し、21 mg (収率 47%) の化合物154を得た。

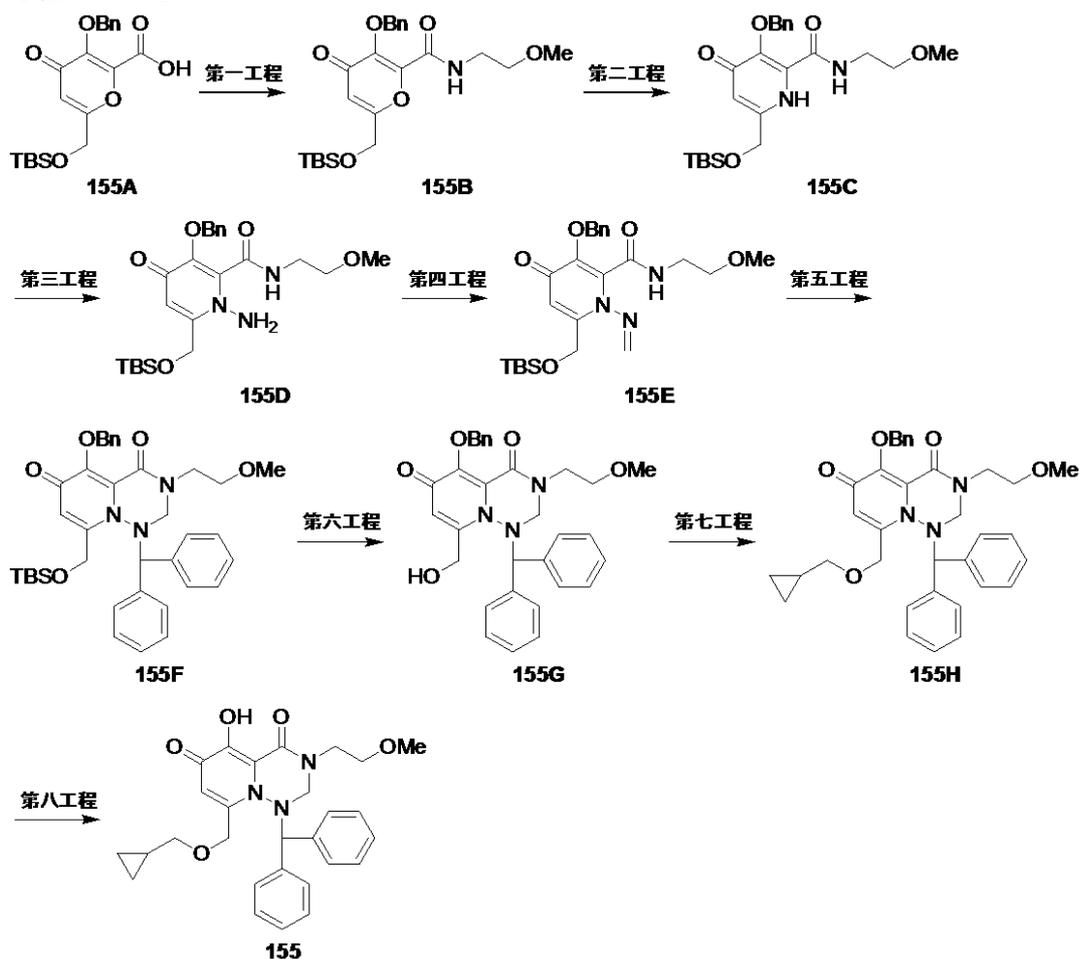
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 3.90 (2H, brs), 3.95 (2H, s), 4.66 (2H, brs), 7.07-7.12 (4H, m), 7.22 (2H, t, $J = 8.7$ Hz), 7.29 (1H, s), 7.43-7.47 (2H, m).

【 0 6 0 4 】

30

実施例155

【化 2 3 3】



10

20

【 0 6 0 5】

第一工程

化合物155A (WO2006/066414, 15.0 g, 38.4 mmol) のトルエン (150 mL) 溶液に氷冷下、N,N-diisopropylethylamine (16.1 mL, 92.0 mmol)、1-methylimidazole (3.70 mL, 46.4 mmol) および2-methoxyethylamine (4.05 mL, 46.4 mmol) を順次加えた後、さらにdiphenyl chlorophosphate (9.60 mL, 46.1 mmol) を10分間かけて滴下した。反応液を氷冷下、20分間攪拌した後、アセトニトリル (50 mL) を加え、さらに2時間攪拌した。反応液に氷冷下、酢酸水溶液 (10%, 100 mL) を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水 (100 mL)、飽和重曹水 (150 mL) および飽和食塩水 (100 mL) で順次洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / n-ヘキサン = 25% - 50%) で精製し、化合物155B (7.86 g, 46%) を無色油状物として得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.10 (6H, s), 0.93 (9H, s), 3.29 (3H, s), 3.39 (2H, m), 3.47 (2H, m), 4.56 (2H, d, $J = 1.2$ Hz), 5.41 (2H, s), 6.60 (1H, s), 7.35 - 7.42 (5H, m), 8.11 (1H, brt).

40

第二工程

化合物155B (7.70 g, 17.2 mmol) のエタノール (80 mL) 溶液に室温でアンモニア水 (40 mL) を加え、18時間攪拌した。溶媒を減圧下留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / n-ヘキサン = 75% - 100%) で精製し、化合物155C (7.15 g, 93%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.14 (6H, s), 0.97 (9H, s), 3.28 (3H, s), 3.38 (2H, m), 3.49 (2H, m), 4.64 (2H, s), 5.53 (2H, s), 6.31 (1H, s), 7.34 - 7.49 (5H, m), 8.61 (1H, brs), 9.94 (1H, brs).

第三工程

50

化合物155C (7.15 g, 16.0 mmol) および炭酸カリウム (6.64 g, 48.0 mmol) のDMF (125 mL) 溶液に室温で、O-(2,4-dinitrophenyl)hydroxylamine (7.97 g, 40.0 mmol) を加え、2日間攪拌した。反応液に氷冷下、水 (250 mL) を加えた後、酢酸エチル (300 mL x 2) で抽出した。抽出液を水 (300 mL)、飽和重曹水 (300 mL x 2) および飽和食塩水 (150 mL) で順次洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた残さ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% 10%) で精製し、化合物155D (6.47 g, 88 %) を薄黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.11 (6H, s), 0.94 (9H, s), 3.26 (3H, s), 3.35 (4H, m), 4.66 (2H, s), 5.16 (2H, s), 5.24 (2H, s), 6.43 (1H, s), 7.31 - 7.40 (5H, m), 7.59 (1H, brs).

10

第四工程

化合物155D (6.47 g, 14.0 mmol) および酢酸 (0.080 mL, 1.4 mmol) のトルエン (100 mL) 溶液に室温でparaformaldehyde (0.422 g, 14.1 mmol) を加え、80 °Cで2時間攪拌した。溶媒を減圧下留去して得られた化合物155Eの粗生成物を精製することなく、次の工程に利用した。

第五工程

第四工程で得た化合物155Eの粗生成物のDMF (100 mL) 溶液に氷冷下、炭酸セシウム (2.7 g, 69.8 mmol) を加え1時間攪拌した。氷冷下、bromodiphenylmethane (5.20 g, 21.0 mmol) を加え、室温で19時間攪拌した。反応液に氷冷下、水 (200 mL) を加えた後、酢酸エチル (200 mL x 3) で抽出した。抽出液を水 (200 mL x 2) および飽和食塩水 (100 mL) で順次洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた化合物155Fの粗生成物を精製することなく、次の工程に利用した。

20

MS: $m/z = 640$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

第六工程

第五工程で得た化合物155Fの粗生成物のメタノール (100 mL) 溶液に室温で、塩化水素 (4 N酢酸エチル溶液, 40 mL) を加え、2.5時間攪拌した。反応液に氷冷下、水酸化ナトリウム水溶液 (2 N, 75 mL) を加え中和 ($\text{pH} = 6$) した後、クロロホルム (200 mL x 3) で抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して得られた残さ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 = 5% 40%) で精製し、化合物155G (5.18 g, 3工程70 %) をオレンジ色油状物として得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 3.16 (3H, s), 3.18 - 3.43 (3H, m), 3.60 - 3.74 (2H, m), 4.06 (1H, d, $J = 13.5$ Hz), 4.19 (1H, brs), 4.58 (1H, d, $J = 14.7$ Hz), 5.00 (1H, d, $J = 13.5$ Hz), 5.24 (1H, s), 5.27 (2H, s), 5.96 (1H, s), 6.78 (2H, m), 6.98 - 7.10 (3H, m), 7.30 - 7.42 (8H, m), 7.72 (2H, m).

第七工程

化合物155G (100 mg, 0.190 mmol)、(bromomethyl)cyclopropane (0.110 mL, 1.12 mmol) およびヨウ化ナトリウム (5.0 mg, 0.033 mmol) のTHF (2 mL) 溶液に室温で、カリウム tert-ブトキシド (78.0 mg, 0.695 mmol) を加え、室温で22時間攪拌した後、マイクロウェーブ照射下、100 °Cで10分間攪拌した。反応液に水および塩酸 (2 N) を加え ($\text{pH} = 1$)、クロロホルムで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた化合物155Hの粗生成物を精製することなく、次の工程に利用した。

40

MS: $m/z = 580$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

第八工程

第七工程で得た化合物155Hの粗生成物のDMF (2 mL) 溶液に室温で、lithium chloride (35.0 mg, 0.826 mmol) を加え、マイクロウェーブ照射下、150 °Cで15分間攪拌した。反応液をpreparative LCMSで精製し、化合物155 (4.3 mg, 2工程5 %) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.16 (2H, m), 0.52 (2H, m), 0.98 (1H, m), 3.08 (3H, m), 3.20 (3H, s), 3.46 (2H, m), 3.68 (1H, dd, $J = 0.6, 14.1$ Hz), 3.90 (1H, m), 4.52 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 4.58 (1H, d, $J = 14.1$ Hz), 4.93 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 5.38 (1H,

50

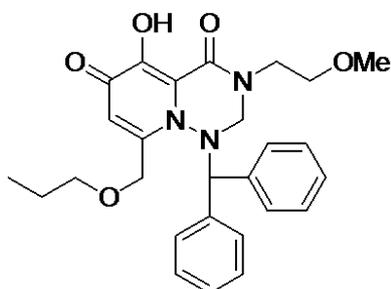
s), 6.01 (1H, s), 6.98 (2H, m), 7.11 - 7.48 (8H, m).

MS: $m/z = 490 [M+H]^+$.

【 0 6 0 6 】

実施例156

【化 2 3 4】



156

【 0 6 0 7 】

実施例155に従い、化合物156を同様の手法により合成した。

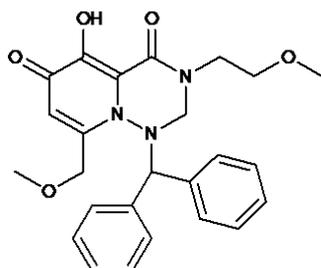
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.88 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.51 (2H, m), 3.15-3.23 (6H, m), 3.46 (2H, m), 3.69 (1H, dd, $J = 0.6, 14.1$ Hz), 3.88 (1H, m), 4.54 (2H, d, $J = 14.1$ Hz), 4.58 (1H, d, $J = 14.1$ Hz), 4.93 (1H, d, $J = 13.5$ Hz), 5.39 (1H, s), 6.12 (1H, s), 6.97 (2H, m), 7.12 - 7.47 (8H, m).

MS: $m/z = 478 [M+H]^+$.

【 0 6 0 8 】

実施例157

【化 2 3 5】



157

【 0 6 0 9 】

実施例155に従い、化合物157を同様の手法により合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 3.13-3.22 (1H, m), 3.18 (3H, s), 3.20 (3H, s), 3.41-3.51 (2H, m), 3.60 (1H, d, $J = 13.8$ Hz), 3.89 (1H, ddd, $J = 3.3$ Hz, 4.2 Hz, 14.4 Hz), 4.52 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 4.53 (1H, d, $J = 13.8$ Hz), 4.92 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 5.38 (1H, s), 5.98 (1H, s), 6.98 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.11-7.22 (3H, m), 7.36-7.48 (5H, m).

【 0 6 1 0 】

実施例158

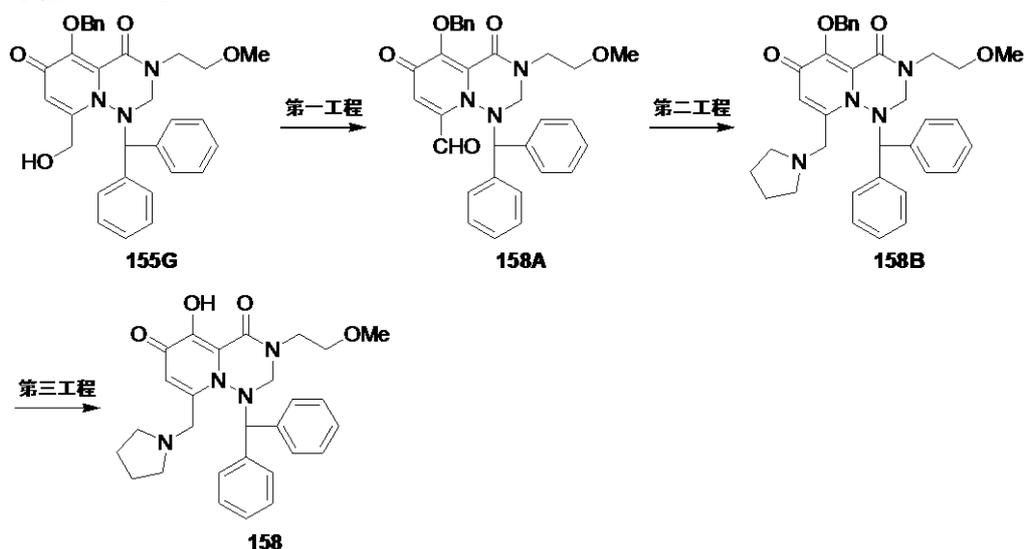
10

20

30

40

【化236】



10

【0611】

第一工程

化合物155G (960 mg, 1.83 mmol) のTHF (100 mL) 溶液に室温で、manganese dioxide (2.06 g, 92.0 mmol) を加え、2日間攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / n-ヘキサン = 60% / 100%) で精製し、化合物158A (554 mg, 58 %) を薄黄色 foam として得た。

20

¹H-NMR (CDCl₃) : 2.96 (1H, m), 3.18 (3H, s), 3.44 (2H, m), 4.18 (1H, m), 4.56 (1H, d, J = 13.8 Hz), 4.98 (1H, d, J = 13.8 Hz), 5.28 (1H, s), 5.54 (1H, d, J = 10.5 Hz), 5.64 (1H, d, J = 10.5 Hz), 6.35 (1H, s), 6.85 (2H, m), 7.03 (2H, m), 7.18 (1H, m), 7.26 - 7.48 (8H, m), 7.64 (2H, m), 10.10 (1H, s).

第二工程

化合物158A (83.0 mg, 0.159 mmol)、pyrrolidine (0.0400 mL, 0.484 mmol) および酢酸 (0.100 mL) の塩化メチレン (4 mL) 溶液に室温で、sodium triacetoxyborohydride (136 mg, 0.642 mmol) を加え、28時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた化合物158Bの粗生成物を精製することなく、次の工程に利用した。

30

MS: m/z = 579 [M+H]⁺.

第三工程

第二工程で得た化合物158Bの粗生成物のDMF (2 mL) 溶液に室温で、lithium chloride (39.2 mg, 0.925 mmol) を加え、マイクロウェーブ照射下、150 °C で15分間攪拌した。反応液を減圧下留去して得られた残さをpreparative LCMSで精製し、化合物158 (8.8 mg, 2工程11 %) を黄色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.84 (4H, m), 2.70-2.85 (5H, m), 3.19 (3H, s), 3.20 - 3.47 (3H, m), 3.80 (1H, m), 4.25 (1H, d, J = 14.7 Hz), 4.57 (1H, d, J = 13.5 Hz), 5.07 (1H, d, J = 13.5 Hz), 5.39 (1H, s), 6.06 (1H, s), 6.97 (2H, m), 7.12 - 7.54 (8H, m), 8.29 (1H, s).

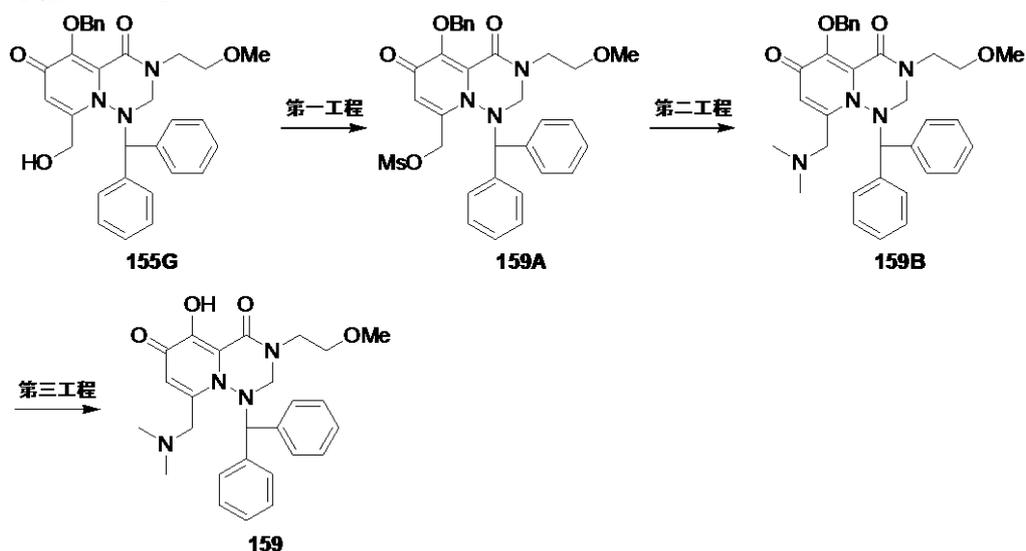
40

MS: m/z = 489 [M+H]⁺.

【0612】

実施例159

【化237】



10

【0613】

第一工程

化合物155G (950 mg, 1.81 mmol) およびN,N-diisopropylethylamine (0.380 mL, 2.18 mmol) の塩化メチレン (20 mL) 溶液に氷冷下、methanesulfonyl chloride (0.148 mL, 1.90 mmol) を滴下し、90分間攪拌した。反応液に水 (20 mL) を加え、クロロホルム (50 mL) で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた化合物159Aの粗生成物 (1.06 g) を精製することなく、次の工程に利用した。

20

MS: $m/z = 604 [M+H]^+$.

第二工程

第一工程で得た化合物159Aの粗生成物 (161 mg) に室温で、dimethylamine (2 M THF溶液、2.00 mL, 4.00 mmol) を加え、3日間攪拌した。反応液に飽和食塩水 (2 mL) を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた化合物159Bの粗生成物を精製することなく、次の工程に利用した。

MS: $m/z = 553 [M+H]^+$.

30

第三工程

第二工程で得た化合物159Bの粗生成物のDMF (2 mL) 溶液に室温で、lithium chloride (56.0 mg, 1.32 mmol) を加え、マイクロウェーブ照射下、150 °Cで30分間攪拌した。反応液を減圧下留去して得られた残さをpreparative LCMSで精製し、化合物159 (33.6 mg, 3工程27%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.37 (6H, s), 2.69 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 3.19 (3H, s), 3.30 - 3.46 (3H, m), 3.76 (1H, m), 4.00 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 4.60 (1H, d, $J = 13.5$ Hz), 5.20 (1H, d, $J = 13.5$ Hz), 5.40 (1H, s), 6.01 (1H, s), 6.97 (2H, m), 7.11 - 7.42 (8H, m).

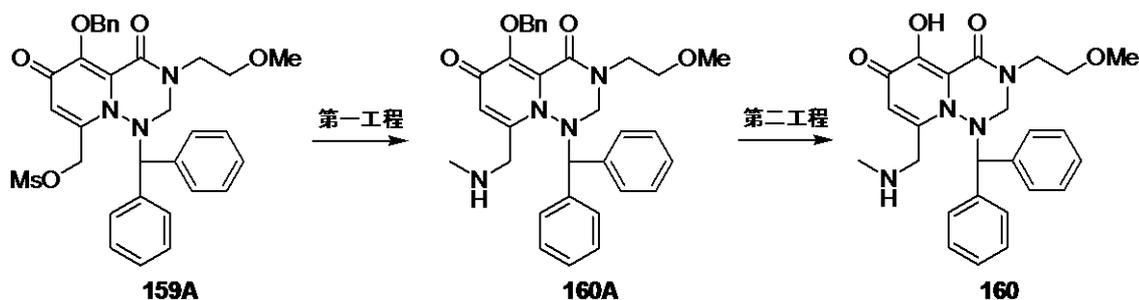
MS: $m/z = 463 [M+H]^+$.

40

【0614】

実施例160

【化238】



【0615】

10

第一工程

化合物159Aの粗生成物 (95.8 mg) に室温で、methylamine (2 M THF溶液、2.00 mL, 4.00 mmol) を加え、3日間攪拌した。反応液をろ過し、溶媒を減圧下留去して得られた化合物160Aの粗生成物を精製することなく、次の工程に利用した。

MS: $m/z = 539$ $[M+H]^+$.

第二工程

化合物160Aの粗生成物およびヨウ化ナトリウム (100 mg, 0.667 mmol) のアセトニトリル (3 mL) 懸濁液に室温で、chlorotrimethylsilane (0.0850 mL, 0.665 mmol) を加え、5時間攪拌した。反応液に水 (1 mL) を加え、溶媒を減圧下留去して得られた残さを preparative LCMS で精製し、化合物160 (59.8 mg, 3工程84%) を白色固体として得た。

20

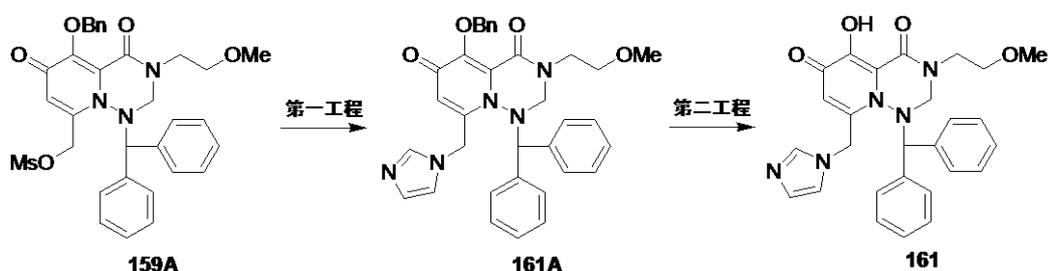
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.75 (3H, s), 3.08 (1H, d, $J = 13.5$ Hz), 3.24 (3H, s), 3.30 - 3.40 (3H, m), 3.75 (1H, m), 4.32 (1H, d, $J = 13.8$ Hz), 4.66 (1H, d, $J = 13.8$ Hz), 5.33 (1H, s), 5.58 (1H, d, $J = 13.5$ Hz), 6.40 (1H, s), 6.98 (2H, m), 7.12 - 7.25 (3H, m), 7.40 - 7.51 (2H, m), 7.60 (2H, m).

MS: $m/z = 449$ $[M+H]^+$.

【0616】

実施例161

【化239】



30

【0617】

第一工程

化合物159Aの粗生成物 (156 mg), imidazole (19.5 mg, 0.286 mmol) および炭酸カリウム (37.7 mg, 0.273 mmol) のDMF (2 mL) 懸濁液を室温で4時間攪拌した後、水素化ナトリウム (60%, 11.7 mg, 0.293 mmol) を加え、3日間攪拌した。反応液に酢酸水溶液 (10%) を加え、クロロホルムで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた化合物161Aの粗生成物を精製することなく、次の工程に利用した。

40

MS: $m/z = 576$ $[M+H]^+$.

第二工程

化合物161Aの粗生成物に室温で、trifluoroacetic acid (1 mL) を加え、18時間攪拌した後、60 °C で3時間攪拌した。反応液を減圧下留去して得られた残さを preparative LCMS で精製し、化合物161 (19.8 mg, 3工程16%) を薄橙色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 3.17 - 3.25 (1H, m), 3.21 (3H, s), 3.38 - 3.47 (2H, m), 3.82 (1H, m), 4.40 (1H, d, $J = 16.5$ Hz), 4.54 (1H, d, $J = 13.5$ Hz), 5.02 (1H, d, $J =$

50

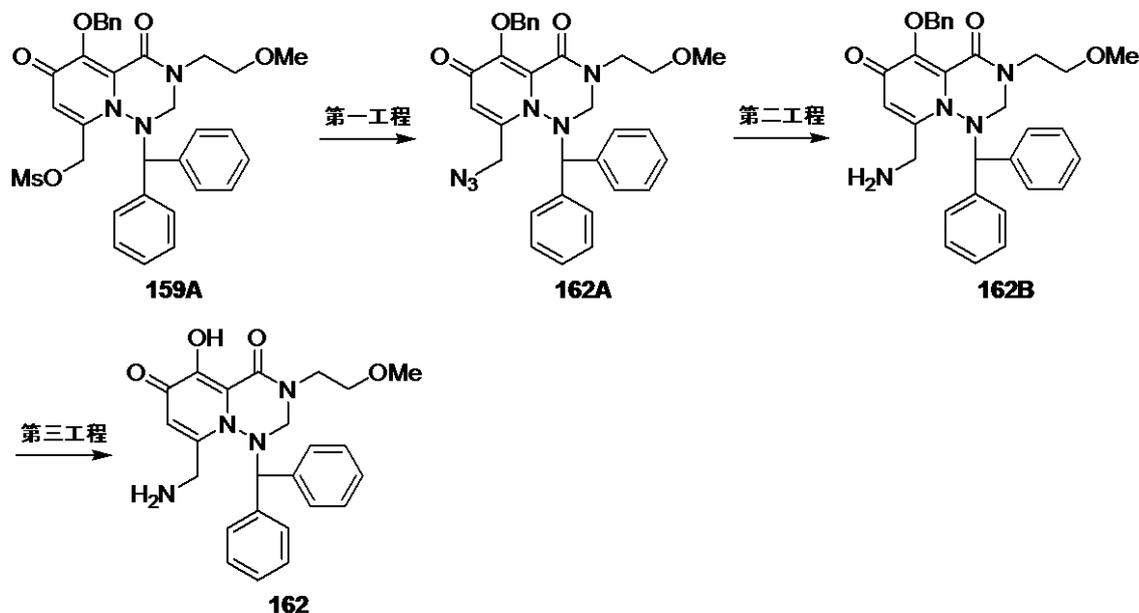
13.5 Hz), 5.09 (1H, s), 5.32 (1H, d, J = 16.5 Hz), 5.40 (1H, s), 6.65 (1H, brs), 7.03 (2H, m), 7.15 - 7.49 (8H, m), 8.08 (1H, brs).

MS: m/z = 486 [M+H]⁺.

【 0 6 1 8 】

実施例162

【 化 2 4 0 】



10

20

【 0 6 1 9 】

第一工程

化合物159Aの粗生成物 (192 mg) のDMF (2 mL) 溶液に室温で、ナトリウムアジド (24.2 mg, 0.372 mmol) を加え、60 °C で2時間攪拌した。反応液を減圧下留去して得られた化合物162Aの粗生成物を精製することなく、次の工程に利用した。

MS: m/z = 551 [M+H]⁺.

第二工程

化合物162Aの粗生成物のTHF (4 mL) 溶液に室温で、水 (0.200 mL) およびtriphenylphosphine (83.0 mg, 0.316 mmol) を順次加え、60 °C で1時間攪拌した。反応液を減圧下留去して得られた残さをpreparative LCMSで精製し、化合物162B (110 mg, 3工程66%) を無色油状物として得た。

30

MS: m/z = 525 [M+H]⁺.

第三工程

化合物162B (50.0 mg, 0.0950 mmol) およびヨウ化ナトリウム (56.2 mg, 0.375 mmol) のアセトニトリル (1 mL) 懸濁液に室温で、chlorotrimethylsilane (0.0490 mL, 0.381 mmol) を加え、6時間攪拌した。反応液に水 (0.5 mL) を加え、溶媒を減圧下留去して得られた残さをpreparative LCMSで精製し、化合物162 (25.9 mg, 63%) を薄橙色固体として得た。

40

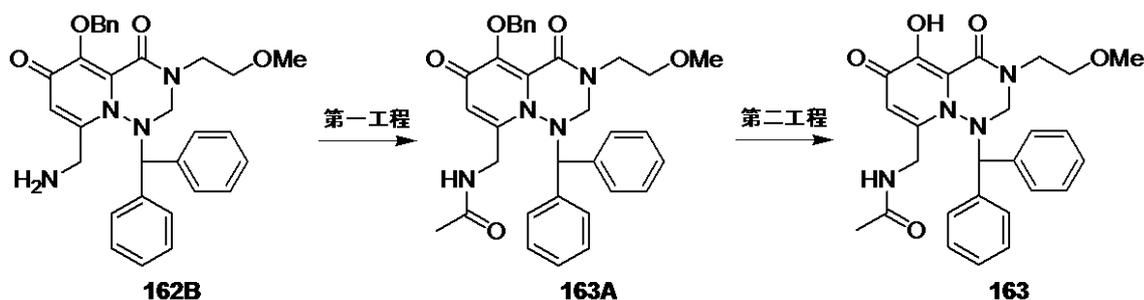
¹H-NMR (CDCl₃) : 3.12 (1H, d, J = 14.7 Hz), 3.27 (3H, s), 3.35 - 3.48 (3H, m), 3.81 (1H, m), 4.65 (1H, d, J = 13.5 Hz), 5.31 (1H, s), 5.59 (1H, d, J = 13.5 Hz), 6.40 (1H, s), 6.98 (2H, m), 7.19 (3H, m), 7.40 (1H, m), 7.50 (2H, m), 7.62 (2H, m), 8.11 (1H, s).

MS: m/z = 435 [M+H]⁺.

【 0 6 2 0 】

実施例163

【化241】



【0621】

10

第一工程

化合物162B (50.0 mg, 0.0950 mmol) およびN,N-diisopropylethylamine (0.0366 mL, 0.210 mmol) のアセトニトリル (3 mL) 溶液に室温で、acetic anhydride (0.0100 mL, 0.106 mmol) を加え、6時間攪拌した。反応液を減圧下留去して得られた化合物163Aの粗生成物を精製することなく、次の工程に利用した。

MS: $m/z = 567$ $[M+H]^+$.

第二工程

化合物163Aの粗生成物およびヨウ化ナトリウム (59.2 mg, 0.395 mmol) のアセトニトリル (5 mL) 懸濁液に室温で、chlorotrimethylsilane (0.0487 mL, 0.381 mmol) を加え、16時間攪拌した。反応液に水 (0.5 mL) を加え、溶媒を減圧下留去して得られた残さを preparative LCMSで精製し、化合物163 (28.1 mg, 2工程62%) を薄橙色 foamとして得た。

20

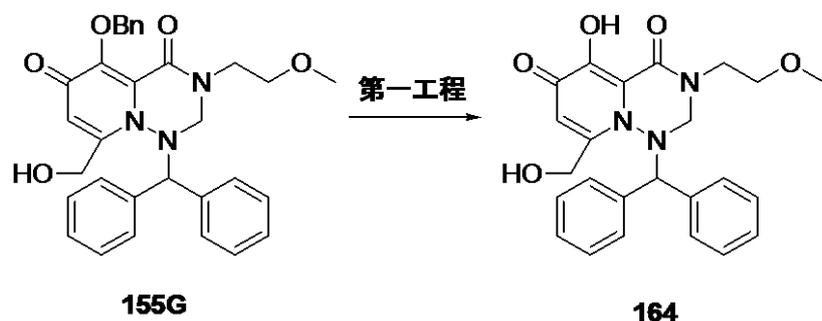
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.07 (3H, s), 3.24 (3H, s), 3.27 - 3.52 (4H, m), 3.67 (1H, m), 4.54 (1H, d, $J = 13.5$ Hz), 4.78 (1H, dd, $J = 6.5, 14.9$ Hz), 5.17 (1H, d, $J = 13.5$ Hz), 5.28 (1H, s), 5.61 (1H, s), 7.01 (2H, m), 7.01 - 7.58 (9H, m).

MS: $m/z = 477$ $[M+H]^+$.

【0622】

実施例164

【化242】



30

【0623】

第一工程

化合物155G (43.3 mg, 0.221 mmol) をトリフルオロ酢酸 (2 ml) に溶解させ、室温下1時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣をジクロロメタン (2 ml) に溶解させ、飽和重曹水で中和した。得られた溶液をクエン酸水溶液で酸性にして、有機層を分離した。水層をジクロロメタンで1回抽出し、合わせた有機層を水洗後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去後、得られた固体をジイソプロピルエーテルで洗浄し、22 mg (収率61%) の化合物164を得た。

40

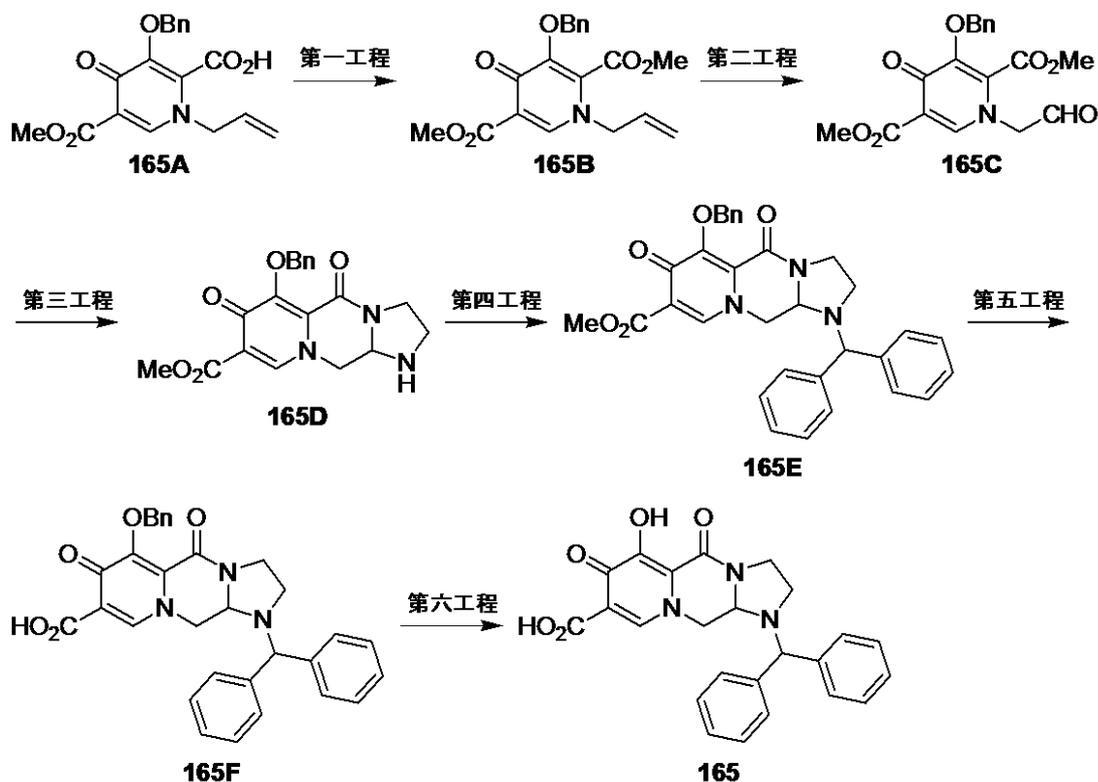
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.13 (6H, d, $J = 6.0$ Hz), 3.18-3.77 (7H, m), 3.26 (3H, s), 4.49 (1H, d, $J = 12.3$ Hz), 4.76 (1H, d, $J = 12.3$ Hz), 5.27 (2H, brs), 5.89 (1H, s), 6.90 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 6.98-7.14 (3H, m), 7.315-7.50 (5H, m).

【0624】

実施例165

50

【化243】



【0625】

第一工程

化合物165A (WO2006/088173, 37.0 g, 108 mmol) のDMF (370 mL) 溶液に室温で、炭酸カリウム (17.9 g, 129 mmol) およびヨウ化メチル (8.03 mL, 129 mmol) を順次加えた後、1.5時間攪拌した。反応液を塩化アンモニウム (20.8 g, 390 mmol) の水 (1110 mL) 溶液に氷冷下加え、析出した固体を濾取し、水洗することにより粗生成物 (33 g) を得た。また水層を食塩で塩析した後、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた残さから粗生成物 (9 g) を得た。粗生成物を合わせてシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / n-ヘキサン = 50% 100%) で精製し、化合物165B (36.5 g, 95 %) を白色固体として得た。

第二工程

化合物165B (36.5 g, 102 mmol) の1,4-ジオキサン (548 mL) 溶液に室温で、potassium osmate dihydrate (1.13 g, 3.06 mmol), 過ヨウ素酸ナトリウム (87.3 g, 408 mmol) および水 (365 mmol) を順次加えた後、6時間攪拌した。反応液を塩化メチレンで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / n-ヘキサン = 50% 100%) で精製し、化合物165C (3.0 g, 90 %) を褐色 foam として得た。

第三工程

化合物165C (1.38 g, 3.66 mmol) のトルエン (25 mL) 懸濁液に室温で、ethylenediamine (0.247 mL, 3.66 mmol) および酢酸 (0.0210 mL, 0.366 mmol) を順次加えた後、1時間攪拌し、さらに50 °Cで17時間攪拌した。析出した固体を濾取した後、エーテルで洗浄し、化合物165D (1.11 g, 100 %) を薄黄色固体として得た。

¹HNMR (DMSO-d₆) : 3.05 (2H, m), 3.26 (1H, m), 3.63 (2H, m), 3.75 (3H, s), 3.87 (1H, m), 4.52 (1H, dd, J = 3.3, 12.6 Hz), 4.69 (1H, m), 4.99 (1H, d, J = 10.4 Hz), 5.15 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.35 (3H, m), 7.54 (2H, m), 8.41 (1H, s).

第四工程

化合物165D (2.77 g, 7.50 mmol), 炭酸カリウム (2.23 g, 16.1 mmol) およびヨウ化ナトリウム (102 mg, 0.680 mmol) のアセトニトリル (30 mL) 懸濁液に室温で、bromodi

30

40

50

phenylmethane (2.26 g, 9.14 mmol) を加え、90 °C で7時間攪拌した。反応液を塩酸 (2 N, 10 mL) と氷 (20 g) にあけ、クロロホルム (100 mL x 2) で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた残さ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 = 0% / 5%) で精製し、化合物165E (2.72 g, 68 %) を薄黄色固体として得た。

第五工程

化合物165E (2.72 g, 5.08 mmol) のエタノール (30 mL) 溶液に室温で、水酸化ナトリウム水溶液 (2 N, 10 mL) を加え、3日間攪拌した。反応液に室温で、塩酸 (1 N, 20 mL) を加え (pH = 1)、クロロホルム (100 mL x 2) で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた残さ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 = 0% / 10%) で精製し、化合物165F (1.77 g, 67 %) を薄黄色固体として得た。

10

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) : 2.63 (1H, m), 3.16 (1H, m), 3.49 (1H, m), 3.73 (1H, m), 4.12 (2H, m), 4.56 (1H, m), 5.04 (1H, s), 5.09 (1H, d, J = 10.7 Hz), 5.19 (1H, d, J = 10.7 Hz), 7.28 - 7.53 (15H, m), 8.32 (1H, s), 8.39 (1H, s).

第六工程

化合物165F (1.77 g, 3.39 mmol) および塩化リチウム (0.515 g, 12.2 mmol) のN,N'-dimethylimidazolidinone (20 mL) 溶液を90 °C で1時間攪拌した。反応液に室温で、水 (10 mL)、塩酸 (2 N, 10 mL) および水 (10 mL) を順次加えた。析出した固体を濾取し、エーテルで洗浄した後、DMF - 水を加えて析出した固体を濾取し、化合物165 (599 mg, 41 %) を白色固体として得た。

20

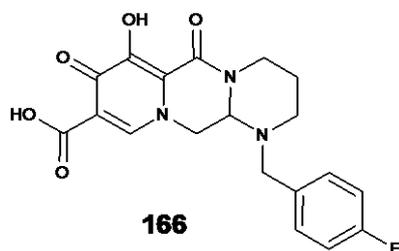
$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) : 2.60 (1H, m), 3.20 (1H, m), 3.64 (2H, m), 4.00 (2H, m), 4.55 (1H, m), 5.01 (1H, s), 7.28 - 7.47 (10H, m), 8.16 (1H, s), 11.97 (1H, brs).

MS: m/z = 432 [M+H] $^+$.

【 0 6 2 6 】

実施例166

【 化 2 4 4 】



30

【 0 6 2 7 】

実施例165に従い、以下の化合物166を同様の手法により合成した。

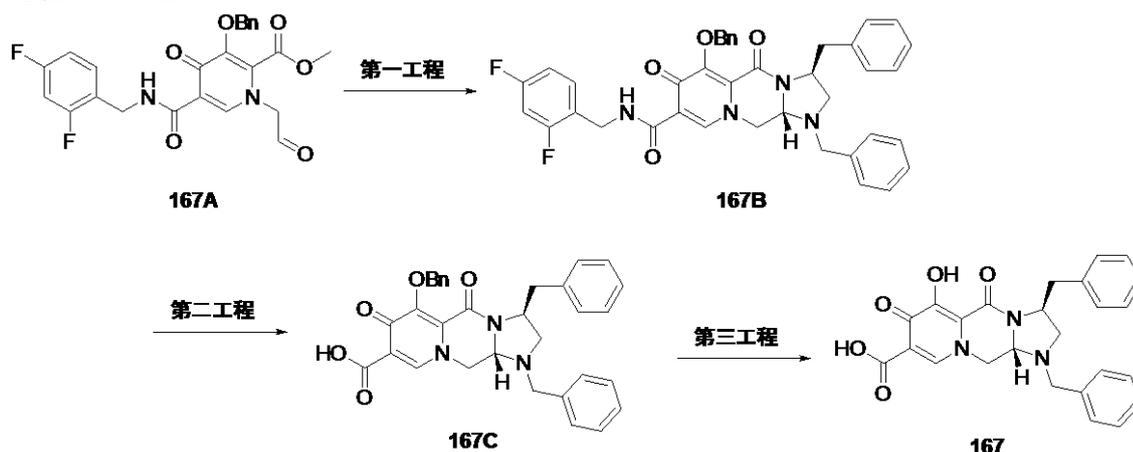
$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) : 1.54 (1H, d, J = 12.6 Hz), 1.66-1.78 (1H, m), 2.60 (1H, t, J = 9.9 Hz), 2.83 (1H, d, J = 11.7 Hz), 3.01 (1H, t, J = 11.7 Hz), 3.34-3.38 (1H, m), 3.94 (1H, d, J = 13.8 Hz), 4.44-4.59 (3H, m), 4.82 (1H, d, J = 14.7 Hz), 7.06 (2H, t, J = 8.7 Hz), 7.18-7.23 (2H, m), 8.27 (1H, s), 12.84 (1H, brs).

40

【 0 6 2 8 】

実施例167

【化245】



10

【0629】

第一工程

化合物167A (WO2006/11674, 3.58 g, 7.61 mmol)のキシレン (30 ml)溶液に、(S)-N1-ベンジル-3-フェニルプロパン-1,2-ジアミン (Journal of the American Chemical Society; English; 127; 30; 2005; 10504, 1.83 g, 7.61 mmol) と酢酸 (0.5 ml) を加え、2時間還流した。室温まで冷却後、溶媒を留去し、得られた油状物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し精製した。はじめにn-ヘキサン-酢酸エチル (9:1, v/v)で溶出し、次いで

20

n-ヘキサン-酢酸エチル (1:1, v/v)で溶出した。目的の画分を濃縮すると油状物として 349 mg (収率7%) の化合物167Bを得た。
¹HNMR (CDCl₃) : 2.54 (1H, t, J = 9.6 Hz), 2.77 (1H, dd, J = 9.0 Hz, 13.2 Hz), 3.31 (1H, dd, J = 6.9 Hz, 9.6 Hz), 3.43-3.78 (5H, m), 4.04-4.15 (1H, m), 4.42-4.48 (1H, m), 4.62 (2H, d, J = 6.0 Hz), 5.29 (1H, d, J = 10.5 Hz), 5.43 (1H, d, J = 10.5 Hz), 6.77-6.85 (2H, m), 7.19-7.39 (14H, m), 7.60 (2H, d, J = 6.3 Hz), 8.05 (1H, s).

第二工程

化合物167B (968 mg, 1.47 mmol) のMeCN (10 ml) 溶液にBoc2O (3 ml) とDMAP (180 mg, 1.47 mmol)を加え、5時間加熱還流させた。反応液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液を加えて反応を停止し、2規定塩酸を用いて中和した後に、酢酸エチルで3回抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去し、得られた油状物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し精製した。はじめにn-ヘキサン-酢酸エチル (6:4, v/v)で溶出し、次いで酢酸エチルのみで溶出した。目的の画分を濃縮し固体として349 mg (収率 45%) の167Cを得た。

30

¹HNMR (CDCl₃) : 2.54 (1H, t = 9.0 Hz), 2.76 (1H, dd, J = 9.3 Hz, 16.5 Hz), 3.31 (1H, dd, J = 6.9 Hz, 9.6 Hz), 3.45 (1H, dd, J = 3.3 Hz, 12.6 Hz), 3.51-3.78 (4H, m), 4.04-4.13 (1H, m), 4.42-4.52 (1H, m), 4.61 (2H, d, J = 6.0 Hz), 2.79 (1H, d, J = 10.2 Hz), 5.29 (1H, d, J = 10.2 Hz), 5.43 (1H, d, J = 10.2 Hz), 6.76-7.39 (11H, m), 7.60 (2H, d, J = 6.6 Hz), 8.05 (1H, s), 10.42 (1H, t, J = 5.7 Hz).

40

第三工程

上記化合物167C (150 mg, 0.280 mmol) をトリフルオロ酢酸 (2 ml) に溶解させ、室温下1時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣をジクロロメタン(2 ml) に溶解させ、飽和重曹水で中和した。得られた溶液をクエン酸水溶液で酸性にして、有機層を分離した。水層をジクロロメタンで1回抽出し、合わせた有機層を水洗後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去後、得られた固体をジイソプロピルエーテルで洗浄し、71 mg (収率57%) の化合物167を得た。

¹HNMR (CDCl₃) : 2.65 (1H, dd, J = 8.4 Hz, 9.6 Hz), 2.97 (1H, dd, J = 9 Hz, 13.5 Hz), 3.43 (1H, dd, J = 7.2 Hz, 9.6 Hz), 3.55 (1H, dd, J = 3.0 Hz, 13.2 Hz), 3.61-3.80 (4H, m), 4.15 (1H, dd, J = 4.2 Hz, 9.9 Hz), 4.51-4.60 (1H, m), 7.15-7.18

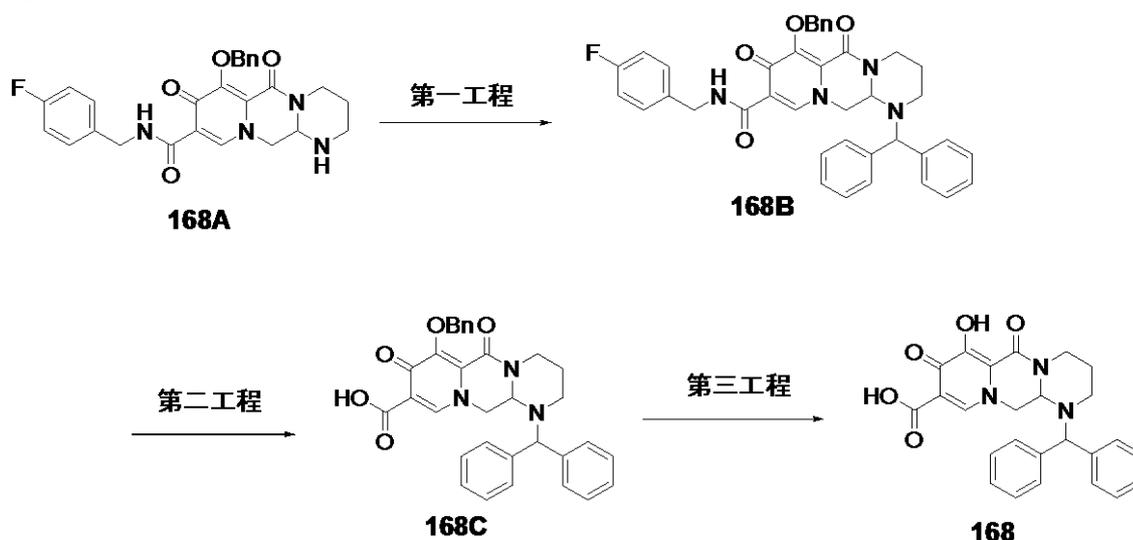
50

(2H, m), 7.28-7.38 (8H, m), 8.02 (1H, s), 12.04 (1H, s).

【 0 6 3 0 】

実施例168

【 化 2 4 6 】



10

【 0 6 3 1 】

20

第一工程

化合物168A (WO2006/116764, 400 mg, 0.840 mmol) のDMF (3 mL) 溶液に炭酸セシウム (821 mg, 2.52 mmol) 続いてプロモメチレンジベンゼン (311 mg, 1.26 mmol) を加え、100 °C で5時間撹拌した。反応液に2N 塩酸水溶液、水、酢酸エチルを加え、酢酸エチル層を分離し、水層を酢酸エチルで1回、抽出した。合わせた抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、brineで洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した後、ろ過、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に付し、精製した。目的の画分を濃縮すると黄色オイルとして 100 mg の化合物168Bを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.79-1.84 (2H, m), 2.67-2.77 (1H, m), 2.84-3.05 (2H, m), 4.03 (1H, dd, J = 13.0, 4.2 Hz), 4.28 (1H, dd, J = 13.6, 6.5 Hz), 4.49 (1H, dd, J = 6.4, 3.8 Hz), 4.57 (2H, d, J = 5.7 Hz), 4.78 (1H, dd, J = 13.4, 5.7 Hz), 4.93 (1H, s), 5.27 (2H, s), 7.00 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.15-7.37 (14H, m), 7.57-7.63 (2H, m), 7.76 (1H, s), 10.44 (1H, t, J = 5.9 Hz).

30

MS: m/z = 643.20 [M+H]⁺.

第二工程

化合物168B (100 mg, 0.156 mmol) をアセトニトリル (3 mL) に溶解し、Boc2O (4.0 mL, 17.3 mmol) 続いてDMAP (84 mg, 0.69 mmol) を加え、80 °C で6時間撹拌した。反応液を放冷し、2N 水酸化ナトリウム水溶液 (8 mL) 続いてエタノール (3 mL) を加え、60 °C で2時間撹拌した。反応液に2N 塩酸水溶液、酢酸エチルを加え、酢酸エチル層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した。溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、精製した。酢酸エチル-メタノールで溶出し、目的の画分を濃縮すると84 mg の化合物168Cを得た。

40

MS: m/z = 536.25 [M+H]⁺.

第三工程

化合物168C (80 mg, 0.15 mmol) のDMI (2 mL) 溶液に塩化リチウム (19 mg, 0.45 mmol) を加え、90 °C で2時間撹拌した。反応混合物に水、2N 塩酸水溶液を加え、析出した固体を濾取し、得られた固体をLCMS分取装置を用いて精製した。溶出溶媒を留去し、残渣にイソプロピルエーテルを加え、析出した固体を濾取した。イソプロピルエーテルで洗浄、乾燥することにより、12 mgの化合物168を得た。

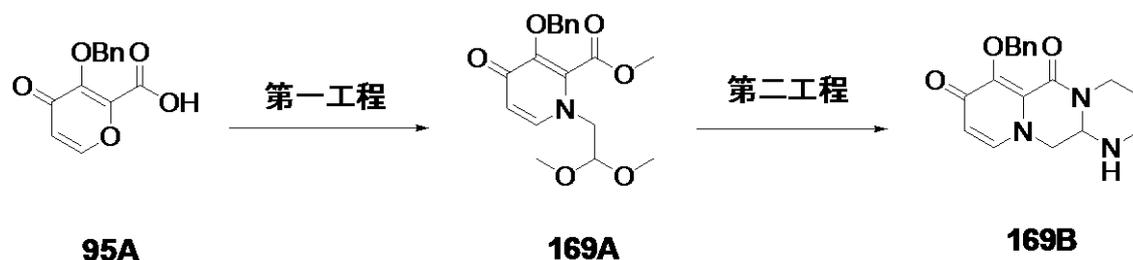
MS: m/z = 446.05 [M+H]⁺.

50

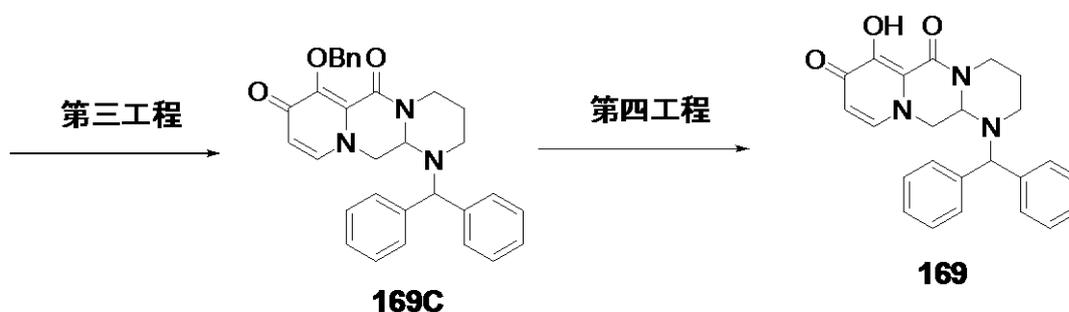
【 0 6 3 2 】

実施例169

【 化 2 4 7 】



10



20

【 0 6 3 3 】

第一工程

化合物95A (WO2006/116764, 500 mg, 2.03 mmol) のエタノール (5 mL) 溶液に2, 2-ジメトキシエタンアミン (0.49 ml, 4.47 mmol) を加え、80 で3時間攪拌した。反応液を放冷した後、室温で酢酸 (0.27 ml, 4.69 mmol) を加え、減圧下で濃縮した。得られた残渣をDMF (5 mL) に溶解し、窒素雰囲気下、DBU (0.66 mL, 4.4 mmol) 続いてヨウ化メチル (1.02 mL, 16.2 mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、酢酸エチルを加え、酢酸エチル層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出液に硫酸ナトリウムを加え、ろ過、濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、精製した。クロロホルム-メタノール(9:1)で溶出し、目的の画分を濃縮すると茶色オイルとして258 mg の化合物169Aを得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 3.37 (6H, s), 3.80 (3H, s), 3.87 (2H, d, $J = 4.8$ Hz), 4.46 (1H, t, $J = 4.8$ Hz), 5.30 (2H, s), 6.75 (1H, d, $J = 6.0$ Hz), 7.30-7.41 (6H, m).

第二工程

化合物169A (1.00 g, 2.88 mmol) にギ酸 (31 mL) 続いて水 (5 mL) を加え、70 で6.5時間攪拌した。反応混合物に水、酢酸エチルを加え、酢酸エチル層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した後、硫酸ナトリウムを加え、ろ過、濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、精製した。酢酸エチル-メタノールで溶出し、目的の画分を濃縮すると無色透明油状物としてアルデヒド水和物およびメチルアセタールの混合物を得た。得られた油状物をジクロロメタン (5 mL) に溶解し、1,3-ジアミノプロパン二塩酸塩 (354 mg, 2.41 mmol) 続いて酢酸 (0.069 ml, 1.2 mmol) を加え、室温で6時間攪拌した。反応液をジクロロメタンで希釈し、不溶物をろ過した後、減圧下で濃縮し、化合物169Bの粗精製物を得た。

40

MS: $m/z = 326.20$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

第三工程

化合物169B (391 mg, 1.20 mmol) のアセトニトリル (4 mL) 溶液に炭酸カリウム (498 mg, 3.61 mmol) 続いてプロモメチレンジベンゼン (890 mg, 3.61 mmol) を加えた。反応液を90 で2時間攪拌後、反応液に水、酢酸エチル、brineを加え、酢酸エチル層を分離し、水層を酢酸エチルで1回、抽出した。合わせた抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥させ

50

た後、ろ過、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に付し、精製した。酢酸エチル-メタノールで溶出し、目的の画分を濃縮すると橙色固体として 106 mg の化合物169Cを得た。

MS: $m/z = 492.15$ $[M+H]^+$.

第四工程

化合物169C (105 mg, 0.214 mmol) の DMI (2 mL) 溶液に塩化リチウム (27.2 mg, 0.641 mmol) を加え、90 °C で3時間攪拌した。さらに塩化リチウム (27.2 mg, 0.641 mmol) を加え、90 °C で1時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣をLCMS分取装置を用いて精製した。溶出溶媒を留去し、残渣にジエチルエーテルを加え、析出した固体を濾取した。ジエチルエーテルで洗浄、乾燥することにより、27 mgの化合物169を得た。

10

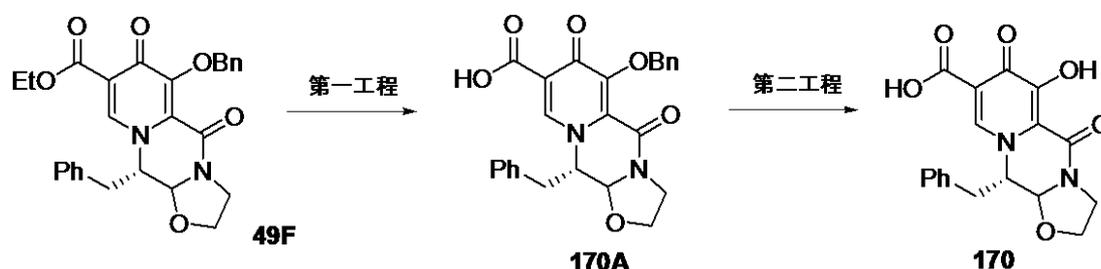
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 1.63 (1H, dd, $J = 13.4, 2.8$ Hz), 1.84 (1H, br s), 2.55-2.64 (1H, m), 2.90-3.10 (2H, m), 4.30 (1H, dd, $J = 14.5, 4.0$ Hz), 4.52 (4H, dd, $J = 14.5, 3.8$ Hz), 4.63-4.75 (4H, m), 5.16 (1H, s), 6.16 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 6.78 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.16-7.32 (10H, m).

MS: $m/z = 402.10$ $[M+H]^+$.

【 0 6 3 4 】

実施例170

【 化 2 4 8 】



20

【 0 6 3 5 】

第一工程

化合物49F (87 mg, 0.19 mmol) をエタノール (1 ml) とTHF (1 ml) に溶解し、2規定水酸化ナトリウム水溶液 (0.47 ml, 0.95 mmol) を加えて室温で1.5時間攪拌した。反応液に2規定塩酸を加えて酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた粗生成物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, 95:5 90:10, v/v) で精製し、60 mg の化合物170Aを得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.48 (1H, dd, $J = 13.8, 11.8$ Hz), 3.27 (1H, dd, $J = 14.2, 3.4$ Hz), 3.73-3.80 (1H, m), 3.92 (1H, m), 4.16 (1H, m), 4.45 (2H, m), 5.34 (1H, d, $J = 3.5$ Hz), 5.47 (1H, d, $J = 10.4$ Hz), 5.52 (1H, d, $J = 10.7$ Hz), 6.73 (2H, d, $J = 6.9$ Hz), 7.18-7.42 (7H, m), 7.60 (2H, d, $J = 6.9$ Hz), 14.63 (1H, s).

第二工程

化合物170A (57 mg, 0.13 mmol) にトリフルオロ酢酸 (1 ml) を加えて、室温で1時間攪拌した。減圧濃縮した後、重曹水と2規定塩酸でpHを3に調節し、クロロホルムで抽出して硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、クロロホルム-エチルエーテルを加えて析出した固体を濾取し、無色固体として19 mg の化合物170を得た。

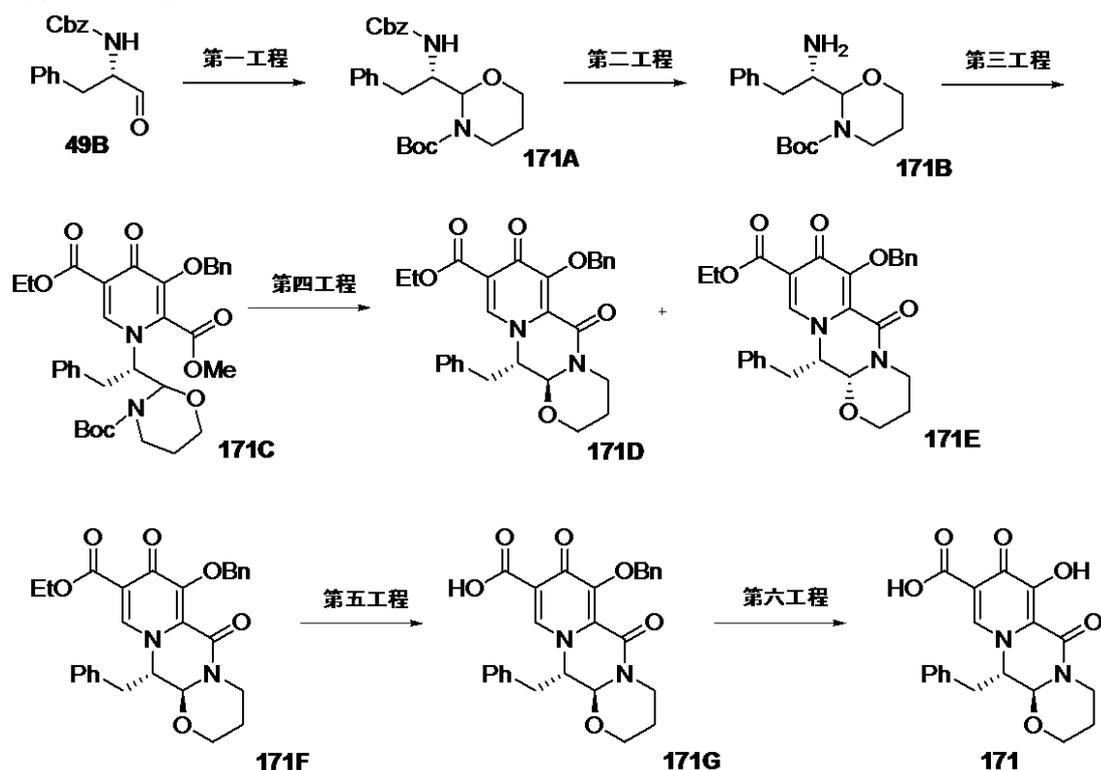
40

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 2.74 (1H, t, $J = 12.1$ Hz), 3.10-3.22 (1H, m), 3.76 (2H, m), 4.12 (1H, q, $J = 8.0$ Hz), 4.44 (1H, m), 5.35 (1H, m), 5.49 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 7.05 (5H, m), 7.77 (1H, s), 12.05 (1H, brs).

【 0 6 3 6 】

実施例171

【化249】



10

20

【0637】

第一工程

化合物49B (950 mg, 3.35 mmol) と3-aminopropan-1-ol (277 mg, 3.69 mmol) と硫酸ナトリウム(1.91 g, 13.4 mmol)をトルエン (25 ml) に加え、室温で1時間攪拌した。Boc20 (0.856 ml, 3.69 mmol) を室温に加え、そのまま18時間攪拌した。さらにBoc20 (0.400 ml, 1.72 mmol) を室温に加え、そのまま60時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン-酢酸エチル, 1:1, v/v) で精製し、無色ガム状物質として171Aを1.02 g得た。

第二工程

化合物171A (1.01 g, 2.29 mmol) とパラジウム 活性炭素 (10%, wet, 200 mg) をエタノール (20ml) に加え、水素雰囲気下、室温で1.5時間攪拌した。セライトろ過した後、溶媒を減圧濃縮して無色オイル状物質171Bを755 mg得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.42 (5H, s), 1.49 (4H, s), 1.56-1.92 (2H, m), 2.49 (0.4H, dd, $J = 13.6, 9.8$ Hz), 2.62 (0.6H, dd, $J = 13.6, 8.5$ Hz), 2.81 (0.4H, dd, $J = 13.5, 3.6$ Hz), 3.16 (1.6H, m), 3.60-4.14 (4H, m), 5.13 (0.6H, d, $J = 8.8$ Hz), 5.19 (0.4H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.22-7.37 (5H, m).

第三工程

dimethyl 3-(benzyloxy)-4-oxo-4H-pyran-2,5-dicarboxylate (660 mg, 1.99 mmol) と171B (609 mg, 1.99 mmol) をトルエン (8 ml) に加え、100 で1.5時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、得られた粗生成物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, v/v) で精製し、淡黄色ガム状物質として 1.02 g の化合物171Cを得た。

第四工程

化合物171C (991 mg, 1.60 mmol) に4規定 HCl (酢酸エチル溶液, 12 ml) を加えた。室温で1時間攪拌した後、溶媒を減圧留去した。続いてトルエン (12 ml) と3-aminopropan-1-ol (0.244 ml, 3.19 mmol) を加え、80 で10分攪拌した。溶媒を減圧留去した後、得られた粗生成物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 90:10, v/v) で精製し、黄色ガム状物質の化合物171D 341 mgと無色固体の化合物171E 338 mgを得た。

30

40

50

171D: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.29 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.51 (1H, d, $J = 13.7$ Hz), 1.97 (1H, m), 2.91 (1H, dd, $J = 13.8, 9.8$ Hz), 2.99-3.10 (2H, m), 3.90 (1H, td, $J = 12.1, 2.5$ Hz), 4.12 (2H, m), 4.25 (2H, m), 4.83 (2H, m), 5.33 (1H, d, $J = 10.1$ Hz), 5.51 (1H, d, $J = 10.1$ Hz), 6.88 (2H, m), 7.23-7.40 (7H, m), 7.68 (2H, m)

171E: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.19 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.82-1.99 (2H, m), 2.73 (1H, dd, $J = 14.0, 11.3$ Hz), 3.13 (1H, m), 3.35 (1H, dd, $J = 14.0, 3.4$ Hz), 3.63 (1H, m), 3.90-4.26 (4H, m), 4.43 (1H, d, $J = 13.6$ Hz), 5.27 (1H, t, $J = 3.5$ Hz), 5.31 (2H, s), 6.78 (2H, dd, $J = 6.3, 3.2$ Hz), 7.01 (1H, d, $J = 7.0$ Hz), 7.18 (3H, t, $J = 3.1$ Hz), 7.28-7.39 (3H, m), 7.67 (2H, m).

第五工程

化合物171D (329 mg, 0.673 mmol) をエタノール (2 ml) とTHF (4 ml) に溶解し、2規定水酸化ナトリウム水溶液 (1.69 ml, 3.38 mmol) を加えて室温で1時間攪拌した。反応液に2規定塩酸を加えて酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮することにより、無色固体として215 mg の化合物171Fを得た。

MS: $m/z = 461$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

第六工程

化合物171F (50 mg, 0.11 mmol) にトリフルオロ酢酸 (2 ml) を加えて、室温で1時間攪拌した。減圧濃縮した後、重曹水と2規定塩酸でpHを6に調節し、クロロホルムで抽出して硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、クロロホルム/メタノール/エチルエーテルを加えて析出した固体を濾取し、無色固体として24 mg の化合物171を得た。

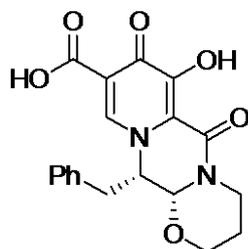
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 1.63 (1H, d, $J = 12.6$ Hz), 1.83 (1H, m), 2.96-3.29 (3H, m), 4.05 (2H, m), 4.55 (1H, dd, $J = 13.2, 4.4$ Hz), 5.08 (1H, dd, $J = 9.2, 5.4$ Hz), 5.30 (1H, s), 7.19 (5H, m), 8.09 (1H, s), 12.84 (1H, brs).

MS: $m/z = 371$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

【 0 6 3 8 】

実施例172

【 化 2 5 0 】



172

【 0 6 3 9 】

実施例171に従い、化合物171Eを用いて化合物172を同様の手法により合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 1.91 (2H, m), 2.94 (1H, dd, $J = 14.0, 10.8$ Hz), 3.11-3.21 (3H, m), 3.71 (1H, m), 4.19 (1H, m), 4.29-4.35 (1H, m), 5.08-5.14 (1H, m), 5.47 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 6.92-7.22 (5H, m), 7.71 (1H, s), 12.80 (1H, brs), 15.06 (1H, brs).

MS: $m/z = 371$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

【 0 6 4 0 】

実施例173

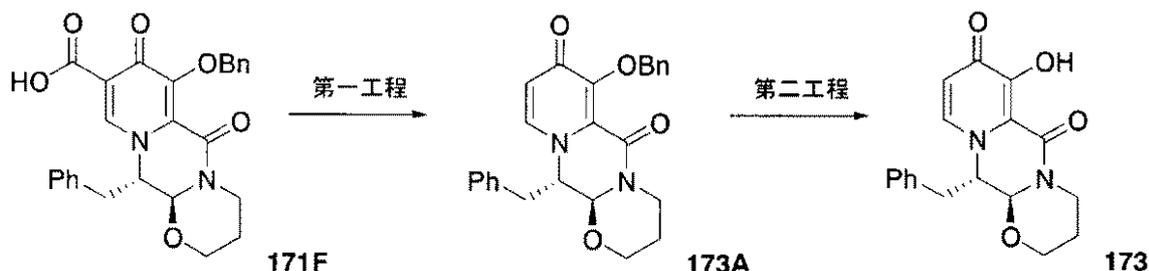
10

20

30

40

【化251】



10

【0641】

第一工程

化合物171F (159 mg, 0.345 mmol) をジフェニルエーテル (2.5 ml) に加え、マイクロウェーブ照射下、245 °C で1時間攪拌した。反応液をn-ヘキサンにあげ、析出した固体を濾取した。得られた粗生成物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, 95:5 90:10, v/v) で精製し、化合物173Aを得た。

第二工程

第一工程で得られた化合物173Aにトリフルオロ酢酸 (1 ml) を加えて、室温で1時間攪拌した。減圧濃縮した後、重曹水と2規定塩酸でpHを6に調節し、クロロホルムで抽出して硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、塩化メチレン-エチルエーテルを加えて析出した固体を濾取し、無色固体として10 mg の化合物173を得た。

20

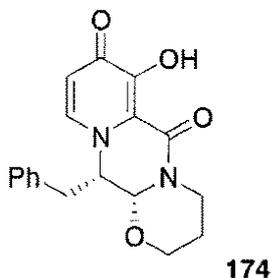
¹H-NMR (DMSO-d₆) : 1.55-1.86 (2H, m), 2.84-3.26 (3H, m), 3.92-4.09 (2H, m), 4.55 (2H, m), 5.15 (1H, s), 5.89 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.17 (6H, m), 12.11 (1H, brs)

MS: m/z = 327 [M+H]⁺.

【0642】

実施例174

【化252】



30

【0643】

実施例173に従い、化合物174を同様の手法により合成した。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 1.86 (2H, m), 2.87 (1H, t, J = 12.3 Hz), 3.18 (2H, m), 3.68 (1H, t, J = 10.4 Hz), 4.16 (1H, d, J = 10.1 Hz), 4.29 (1H, d, J = 12.4 Hz), 4.71 (1H, d, J = 9.2 Hz), 5.37 (1H, d, J = 3.5 Hz), 5.75 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.00 (6H, m), 12.51 (1H, brs).

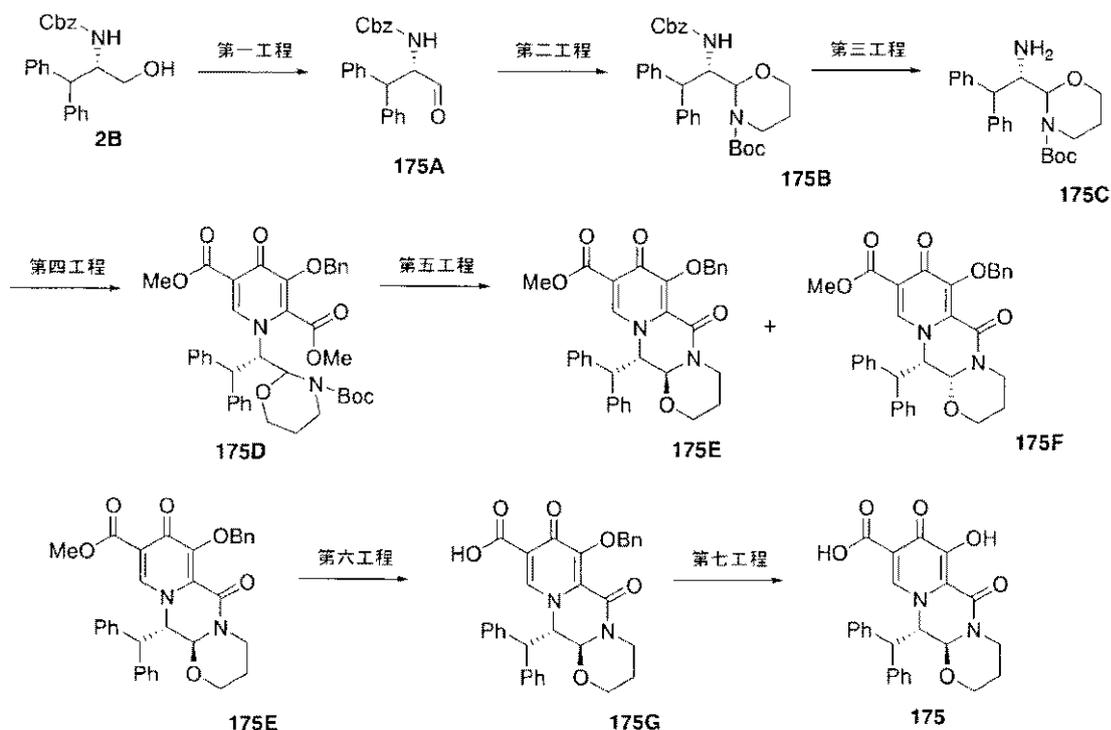
40

MS: m/z = 327 [M+H]⁺.

【0644】

実施例175

【化253】



【0645】

第一工程

Dess-Martin Periodinane (0.3M, 塩化メチレン溶液, 25.0 ml, 7.50 mmol) に化合物2B (1.98 g, 5.48 mmol) の塩化メチレン溶液 (10 ml) を0 で滴下した。室温で3時間攪拌の後、1規定水酸化ナトリウム水溶液にあげ、エチルエーテルで抽出した。有機層を1規定水酸化ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン-酢酸エチル, 2:1, v/v) で精製し、白色固体として化合物175Aを1.73 g得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 4.55 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 5.09 (2H, s), 5.14 (2H, m), 7.22-7.35 (15H, m), 9.62 (1H, s).

第二工程

化合物175A (1.30 g, 4.59 mmol) と3-aminopropan-1-ol (379 mg, 5.05 mmol) と硫酸ナトリウム (3.26 g, 22.4 mmol) をトルエン (40 ml) に加え、室温で1時間攪拌した。Boc₂O (1.17 ml, 5.05 mmol) を室温に加え、そのまま18時間攪拌した。Boc₂O (1.17 ml, 5.05 mmol) と硫酸ナトリウム (3.26 g, 22.4 mmol) を加え、60時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン-酢酸エチル, 1:1, v/v) で精製し、無色固体として175Bを635 mg得た。

第三工程

化合物175B (632 mg, 1.22 mmol) とパラジウム 活性炭素 (10%, wet, 100 mg) をエタノール (10ml) とTHF (5 ml) に加え、水素雰囲気下、室温で3時間攪拌した。セライトろ過した後、溶媒を減圧濃縮して無色オイル状物質175Cを502 mg得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.45 (9H, s), 1.77 (2H, m), 3.18-3.27 (1H, m), 3.43-3.51 (1H, m), 4.04 (4H, m), 4.92 (1H, d, $J = 4.7$ Hz), 7.28 (10H, m).

第四工程

dimethyl 3-(benzyloxy)-4-oxo-4H-pyran-2,5-dicarboxylate (390 mg, 1.22 mmol) と175C (468 mg, 1.22 mmol) をトルエン (5 ml) に加え、100 で2時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン-酢酸エチル, 1:1, v/v) で精製し、淡黄色ガム状物質として 391 mg の化合物175Dを

30

40

50

得た。

第五工程

化合物175D (388 mg, 0.568 mmol) に4規定 HCl (酢酸エチル溶液, 4 ml) を加えた。室温で1時間攪拌した後、溶媒を減圧留去した。続いてトルエン (4 ml) と3-aminopropan-1-ol (0.0870 ml, 1.14 mmol) を加え、80 で5時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、得られた粗生成物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, 98:2, v/v) で精製し、黄色ガム状物質の化合物175E 57 mgと茶色ガム状物質の化合物175F 44 mgを得た。

175E: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.91-2.00 (2H, m), 2.87 (1H, m), 3.78 (3H, s), 3.87 -4.15 (3H, m), 4.61 (1H, d, $J = 12.1$ Hz), 4.78 (2H, m), 5.33 (1H, d, $J = 10.2$ Hz), 5.63 (1H, d, $J = 10.2$ Hz), 6.95 (2H, m), 7.13-7.53 (12H, m), 7.76 (2H, m)

175F: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.83-1.97 (2H, m), 3.12-3.22 (1H, m), 3.50 (1H, m), 3.85 (3H, s), 3.90 (1H, m), 4.34-4.40 (1H, m), 4.74 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 4.84-4.89 (1H, m), 5.09 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 5.15 (1H, d, $J = 9.9$ Hz), 5.26 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 7.08-7.50 (13H, m), 7.65-7.77 (3H, m).

第六工程

化合物175E (57 mg, 0.10 mmol) をTHF (0.5 ml) とエタノール (0.5 ml) に溶解し、室温で2規定水酸化ナトリウム水溶液 (0.25 ml, 0.50 mmol) を加えてそのまま1時間攪拌した。1規定塩酸を加えてからクロロホルムで抽出した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物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, 98:2, v/v) で精製し、化合物175Gを得た。

第七工程

第六工程で得られた化合物175Gにトリフルオロ酢酸 (1 ml) を加えて、室温で1時間攪拌した。減圧濃縮した後、重曹水と2規定塩酸でpHを3に調節し、クロロホルムで抽出して硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、クロロホルム-メタノール-エチルエーテルを加えて析出した固体を濾取し、無色固体として11 mg の化合物175を得た。

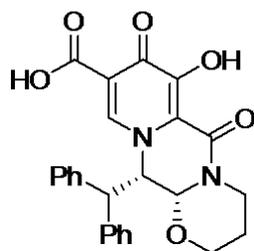
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 1.50 (1H, d, $J = 13.1$ Hz), 1.79 (1H, m), 3.17 (1H, m), 3.86 (1H, t, $J = 11.0$ Hz), 4.03 (1H, dd, $J = 10.8, 4.1$ Hz), 4.46 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 4.53 (1H, dd, $J = 12.7, 4.2$ Hz), 4.84 (1H, s), 5.85 (1H, d, $J = 11.7$ Hz), 7.22 (7H, m), 7.44 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.65 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 8.14 (1H, s), 12.75 (1H, s), 15.33 (1H, brs).

MS: $m/z = 447$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

【0646】

実施例176

【化254】



176

【0647】

実施例175に従い、化合物175Fを用いて化合物176を同様の手法により合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 1.75 (2H, m), 3.17 (2H, m), 3.43 (1H, m), 3.60 (1H, d, $J = 10.7$ Hz), 4.31 (1H, d, $J = 12.7$ Hz), 4.73 (1H, d, $J = 9.8$ Hz), 5.52 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 5.87 (1H, dd, $J = 9.9, 3.4$ Hz), 7.10 (7H, m), 7.29 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.58 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 8.37 (1H, s), 12.65 (1H, brs).

10

20

30

40

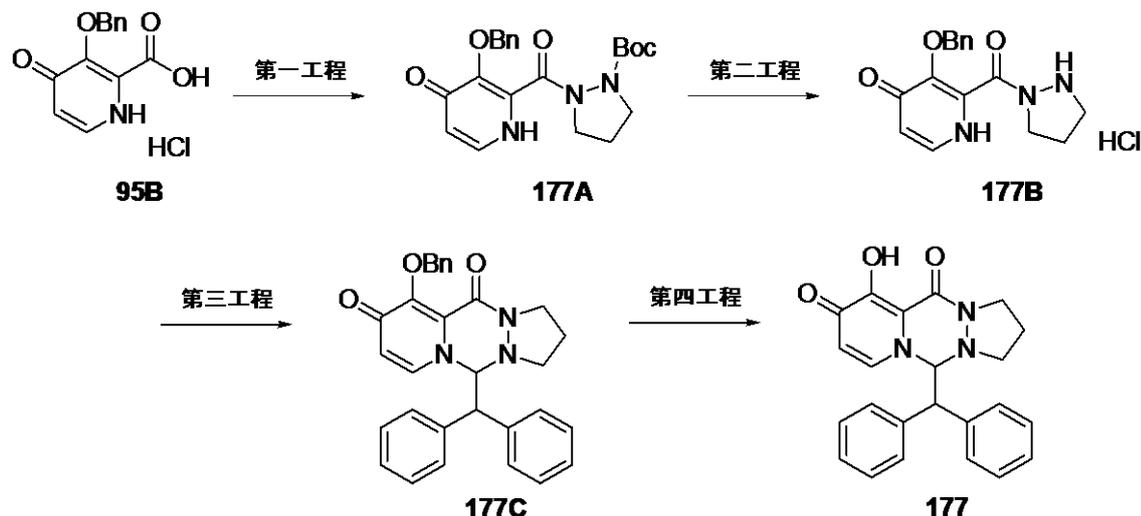
50

MS: $m/z = 447 [M+H]^+$.

【 0 6 4 8 】

実施例177

【 化 2 5 5 】



10

【 0 6 4 9 】

第一工程

20

文献 (Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry (1972-1999), 1975, p.1712) の方法に従い合成した *tert*-butyl pyrrolidine-1-carboxylate (275 mg, 1.60 mmol) と化合物95B (409 mg, 1.45 mmol) をピリジン (5 ml) に溶解し、室温でHATU (607 mg, 1.60 mmol) を加えてそのまま18時間攪拌した。反応液を1規定塩酸にあげ、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物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, 97:3 95:5, v/v) で精製し、黄色固体として529 mgの化合物177Aを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.35 (9H, s), 1.88-2.10 (2H, m), 3.04 (1H, s), 3.31 (1H, s), 3.86 (2H, m), 4.96 (1H, d, $J = 9.3$ Hz), 5.45 (1H, d, $J = 11.0$ Hz), 6.56 (1H, d, $J = 6.7$ Hz), 7.29-7.43 (6H, m).

30

第二工程

化合物177A (525 mg, 1.31 mmol) に4規定 HCl (ジオキサン溶液, 6 ml) を加えた。室温で1.5時間攪拌した後、溶媒を減圧留去し、無色固体の化合物177B 413 mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 1.95-2.05 (2H, m), 2.78 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.41-3.54 (2H, m), 5.11 (2H, s), 7.38 (5H, m), 7.46 (1H, d, $J = 6.6$ Hz), 8.36 (1H, d, $J = 6.7$ Hz).

第三工程

化合物177B (100 mg, 0.298 mmol) をエタノール (2 ml) に加え、2,2-diphenylacetaldehyde (58 mg, 0.30 mmol) とトリエチルアミン (0.083 ml, 0.596 mmol) と酢酸 (0.051 ml, 0.89 mmol) を加えて80 で3時間攪拌した。反応液を水にあげ、クロロホルムで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。媒を減圧留去し、得られた粗生成物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, 97:3 95:5 93:7 90:10, v/v) で精製し、黄色ガム状物質として106 mgの化合物177Cを得た。

40

MS: $m/z = 478 [M+H]^+$.

第四工程

第三工程で得られた化合物177Cにトリフルオロ酢酸 (2 ml) を加えて、室温で1時間攪拌した。減圧濃縮した後、重曹水と2規定塩酸でpHを6に調節し、クロロホルムで抽出して硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、塩化メチレン-エチルエーテルを加えて析出した固体を濾取し、無色固体として7 mgの化合物177を得た。

50

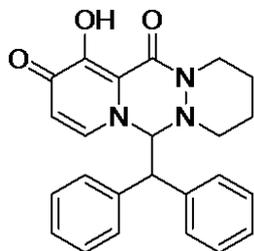
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 1.95 (2H, m), 2.76 (1H, m), 2.96-3.17 (2H, m), 4.04 (1H, m), 4.68 (1H, d, $J = 10.4$ Hz), 5.66 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 6.56 (1H, d, $J = 10.5$ Hz), 7.03 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.17 (6H, m), 7.34 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 7.55 (2H, d, $J = 7.5$ Hz).

MS: $m/z = 388$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【 0 6 5 0 】

実施例178

【 化 2 5 6 】



178

10

【 0 6 5 1 】

実施例177に従い、化合物178を同様の手法により合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 1.55 (4H, m), 2.35-7.49 (1H, m), 2.39 (1H, t, $J = 12.6$ Hz), 2.77 (1H, t, $J = 10.0$ Hz), 3.09 (1H, d, $J = 11.4$ Hz), 4.34 (1H, d, $J = 12.8$ Hz), 4.55 (1H, d, $J = 10.8$ Hz), 5.71 (1H, d, $J = 7.0$ Hz), 6.17 (1H, d, $J = 10.8$ Hz), 6.82 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.13-7.40 (8H, m), 7.48 (2H, d, $J = 7.3$ Hz).

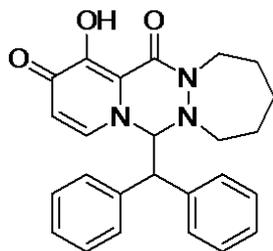
20

MS: $m/z = 402$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【 0 6 5 2 】

実施例179

【 化 2 5 7 】



179

30

【 0 6 5 3 】

実施例177に従い、化合物179を同様の手法により合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 1.31 (6H, m), 2.68 (2H, m), 3.21 (1H, m), 4.04 (1H, m), 4.40 (1H, d, $J = 10.8$ Hz), 5.77 (1H, t, $J = 5.2$ Hz), 6.26 (1H, d, $J = 10.8$ Hz), 6.78 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.27 (8H, m), 7.53 (2H, d, $J = 7.2$ Hz).

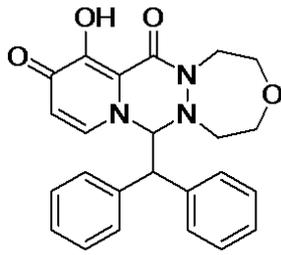
MS: $m/z = 416$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

40

【 0 6 5 4 】

実施例180

【化 2 5 8】

**180**

【 0 6 5 5】

10

実施例177に従い、化合物180を同様の手法により合成した。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 2.78-3.74 (7H, m), 4.17 (1H, m), 4.49 (1H, d, J = 10.8 Hz), 5.79 (1H, d, J = 7.2 Hz), 6.32 (1H, d, J = 10.8 Hz), 6.79 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.28 (8H, m), 7.55 (2H, d, J = 7.6 Hz).

MS: m/z = 418 [M+H]⁺.

【 0 6 5 6】

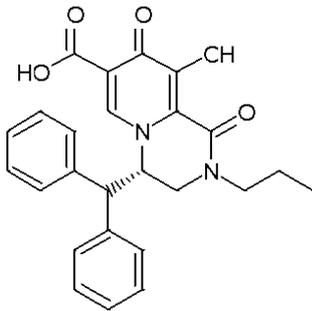
市販もしくは文献既知のアミン及び市販もしくは文献既知のハライドを用いて実施例12の方法に準じて、実施例181~187を合成した。

【 0 6 5 7】

実施例181

20

【化 2 5 9】



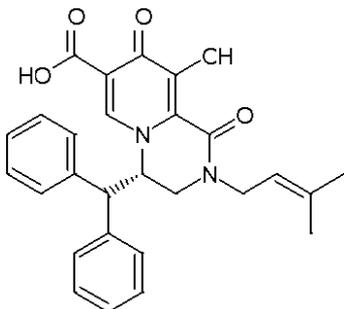
30

MS: m/z = 433 [M+H]⁺.

【 0 6 5 8】

実施例182

【化 2 6 0】



40

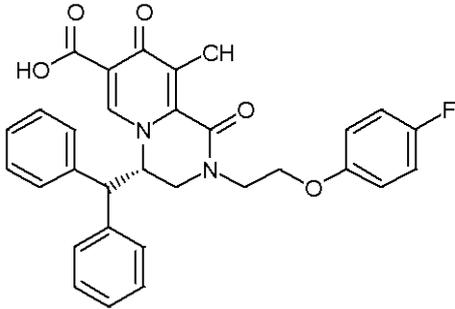
MS: m/z = 459 [M+H]⁺.

50

【 0 6 5 9 】

实施例183

【化 2 6 1 】



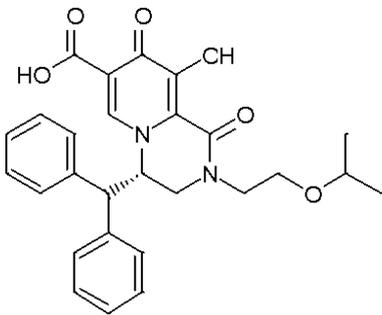
10

MS: $m/z = 529$ $[M+H]^+$.

【 0 6 6 0 】

实施例184

【化 2 6 2 】



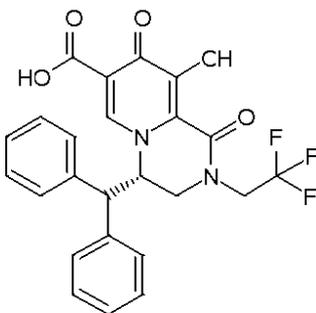
20

MS: $m/z = 477$ $[M+H]^+$.

【 0 6 6 1 】

实施例185

【化 2 6 3 】



40

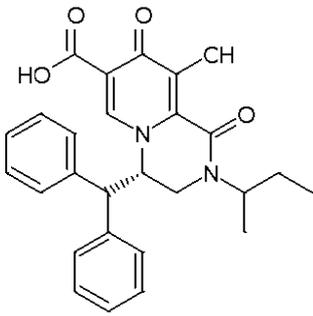
MS: $m/z = 473$ $[M+H]^+$.

【 0 6 6 2 】

实施例186

50

【化 2 6 4】



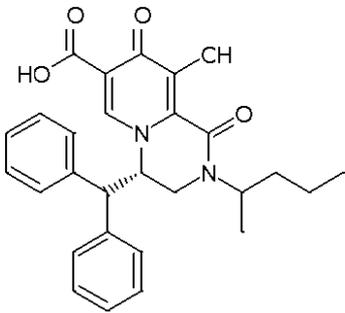
10

MS: $m/z = 447 [M+H]^+$.

【 0 6 6 3】

実施例187

【化 2 6 5】



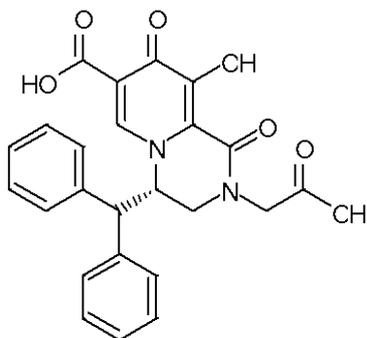
20

MS: $m/z = 461 [M+H]^+$

【 0 6 6 4】

実施例188

【化 2 6 6】



40

実施例12及び実施例129に従い、化合物188を同様の手法により合成した。

MS: $m/z = 449 [M+H]^+$.

【 0 6 6 5】

市販もしくは文献既知のアミン及び市販もしくは文献既知のハライドを用いて実施例95

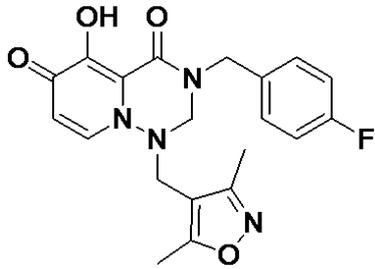
50

の方法に準じて、実施例189～229を合成した。

【0666】

実施例189

【化267】



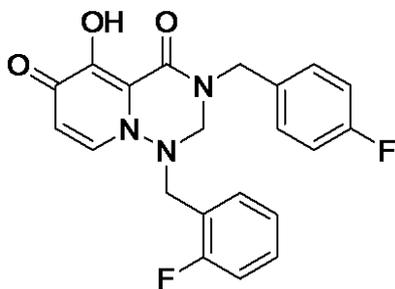
10

MS: $m/z = 399$ $[M+H]^+$

【0667】

実施例190

【化268】



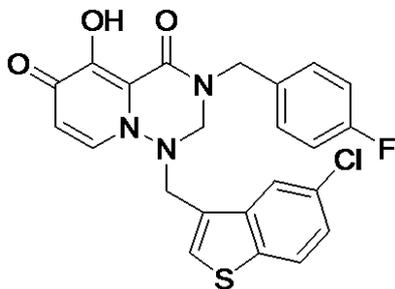
20

MS: $m/z = 488$ $[M+H]^+$

【0668】

実施例191

【化269】



30

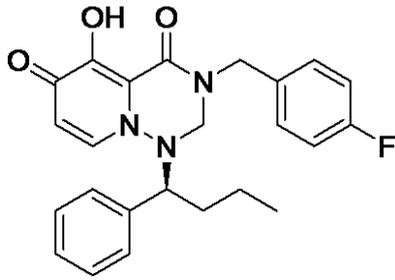
MS: $m/z = 470$ $[M+H]^+$

【0669】

実施例192

40

【化 2 7 0】



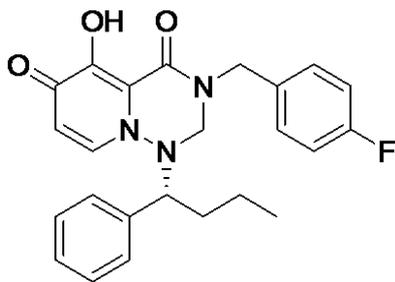
10

MS: $m/z = 422$ $[M+H]^+$.

【0 6 7 0】

実施例193

【化 2 7 1】



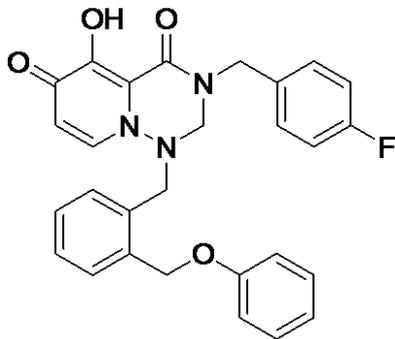
20

MS: $m/z = 422$ $[M+H]^+$

【0 6 7 1】

実施例194

【化 2 7 2】



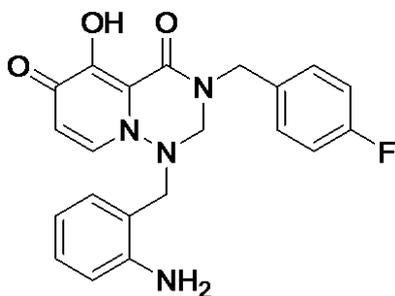
30

MS: $m/z = 486$ $[M+H]^+$

【0 6 7 2】

実施例195

【化 2 7 3】



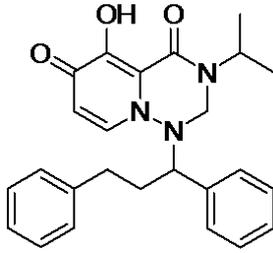
50

MS: $m/z = 365$ $[M+H]^+$

【 0 6 7 3 】

实施例196

【化 2 7 4 】



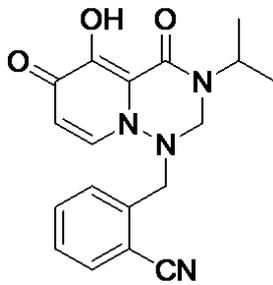
10

MS: $m/z = 418$ $[M+H]^+$

【 0 6 7 4 】

实施例197

【化 2 7 5 】



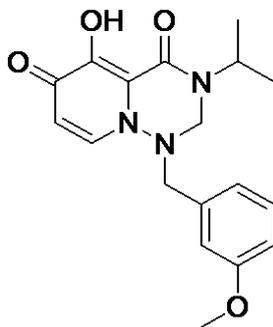
20

MS: $m/z = 339$ $[M+H]^+$

【 0 6 7 5 】

实施例198

【化 2 7 6 】



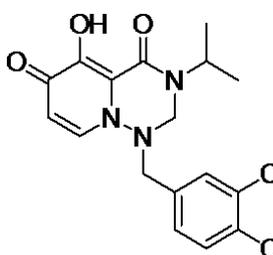
30

MS: $m/z = 344$ $[M+H]^+$

【 0 6 7 6 】

实施例199

【化 2 7 7 】



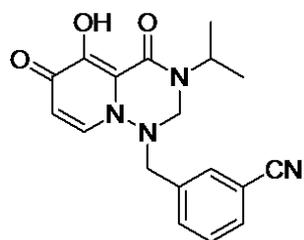
50

MS: $m/z = 383 [M+H]^+$

【 0 6 7 7 】

实施例200

【化 2 7 8 】



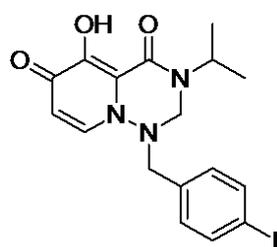
10

MS: $m/z = 339 [M+H]^+$

【 0 6 7 8 】

实施例201

【化 2 7 9 】



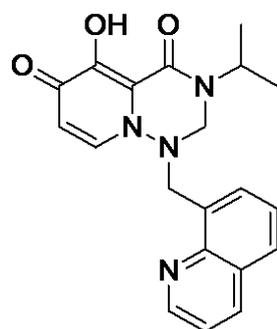
20

MS: $m/z = 440 [M+H]^+$

【 0 6 7 9 】

实施例202

【化 2 8 0 】



30

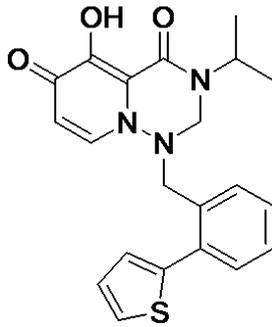
MS: $m/z = 365 [M+H]^+$

【 0 6 8 0 】

实施例203

40

【化 2 8 1】



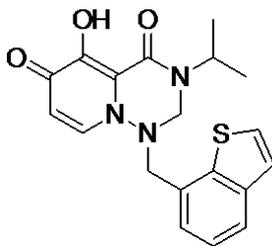
10

MS: $m/z = 396$ $[M+H]^+$

【 0 6 8 1】

実施例204

【化 2 8 2】



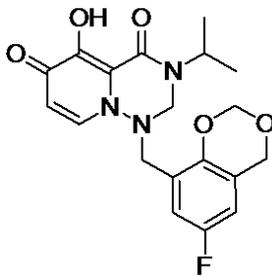
20

MS: $m/z = 370$ $[M+H]^+$

【 0 6 8 2】

実施例205

【化 2 8 3】



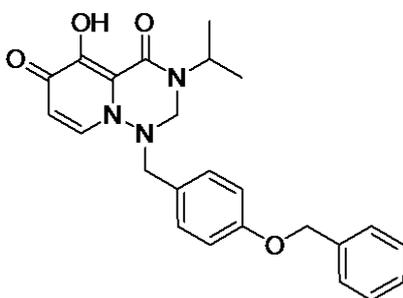
30

MS: $m/z = 390$ $[M+H]^+$

【 0 6 8 3】

実施例206

【化 2 8 4】



40

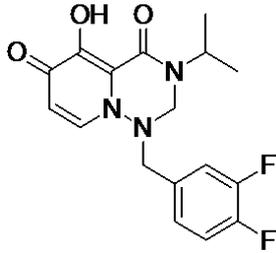
MS: $m/z = 420$ $[M+H]^+$

50

【 0 6 8 4 】

实施例207

【化 2 8 5】



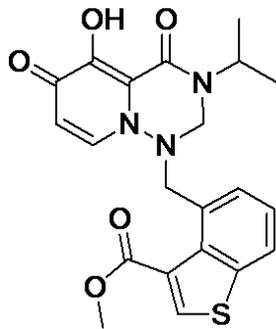
10

MS: $m/z = 350$ $[M+H]^+$

【 0 6 8 5 】

实施例208

【化 2 8 6】



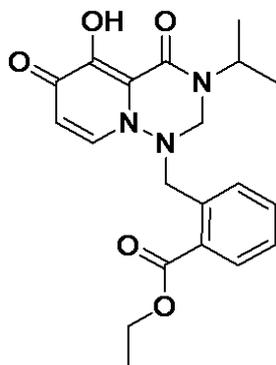
20

MS: $m/z = 428$ $[M+H]^+$

【 0 6 8 6 】

实施例209

【化 2 8 7】



30

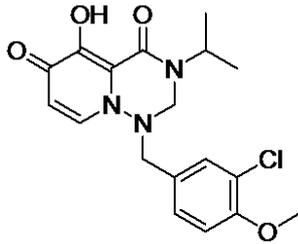
MS: $m/z = 386$ $[M+H]^+$

【 0 6 8 7 】

实施例210

40

【化 2 8 8】

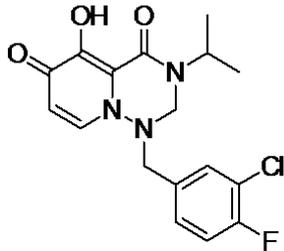
MS: $m/z = 378$ $[M+H]^+$

10

【0 6 8 8】

实施例211

【化 2 8 9】

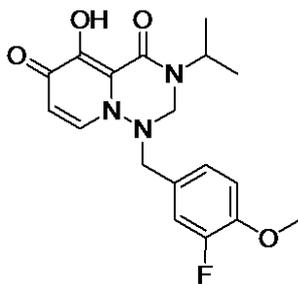
MS: $m/z = 366$ $[M+H]^+$

20

【0 6 8 9】

实施例212

【化 2 9 0】

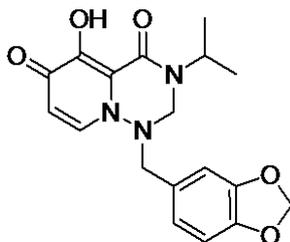
MS: $m/z = 362$ $[M+H]^+$

30

【0 6 9 0】

实施例213

【化 2 9 1】

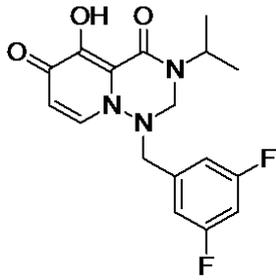
MS: $m/z = 358$ $[M+H]^+$

40

【0 6 9 1】

实施例214

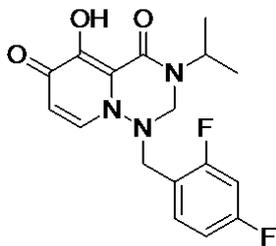
【化 2 9 2】

MS: $m/z = 350$ $[M+H]^+$

【 0 6 9 2】

实施例215

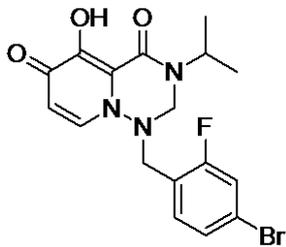
【化 2 9 3】

MS: $m/z = 350$ $[M+H]^+$

【 0 6 9 3】

实施例216

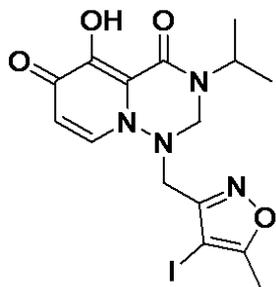
【化 2 9 4】

MS: $m/z = 411$ $[M+H]^+$

【 0 6 9 4】

实施例217

【化 2 9 5】

MS: $m/z = 445$ $[M+H]^+$

【 0 6 9 5】

实施例218

10

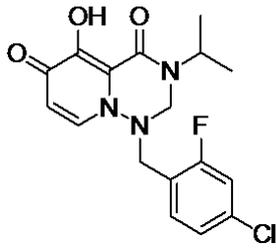
20

30

40

50

【化 2 9 6】

MS: $m/z = 366$ $[M+H]^+$

10

【 0 6 9 6】

实施例219

【化 2 9 7】

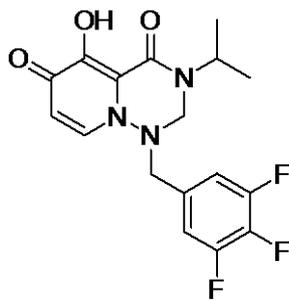
MS: $m/z = 354$ $[M+H]^+$

20

【 0 6 9 7】

实施例220

【化 2 9 8】

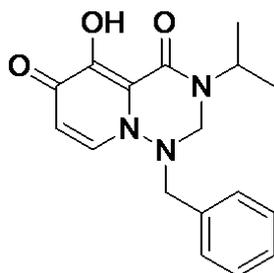
MS: $m/z = 368$ $[M+H]^+$

30

【 0 6 9 8】

实施例221

【化 2 9 9】

MS: $m/z = 314$ $[M+H]^+$

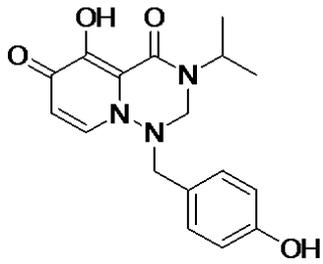
40

【 0 6 9 9】

实施例222

50

【化300】

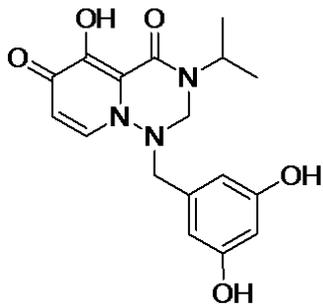
MS: $m/z = 330$ $[M+H]^+$

10

【0700】

实施例223

【化301】

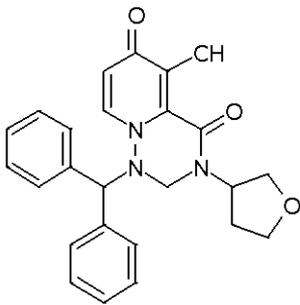
MS: $m/z = 346$ $[M+H]^+$

20

【0701】

实施例224

【化302】



30

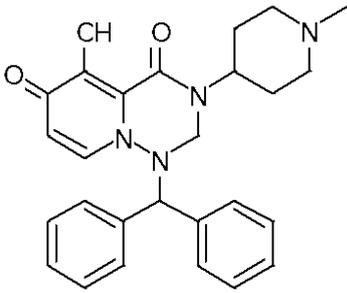
MS: $m/z = 418$ $[M+H]^+$.

【0702】

40

实施例225

【化 3 0 3】



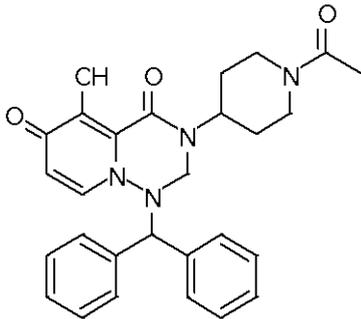
10

MS: $m/z = 445 [M+H]^+$.

【 0 7 0 3】

実施例226

【化 3 0 4】



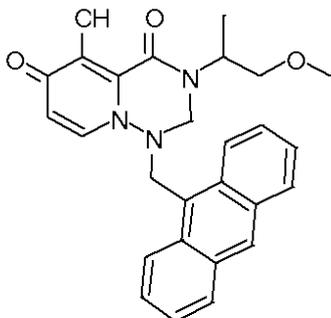
20

MS: $m/z = 473 [M+H]^+$.

【 0 7 0 4】

実施例227

【化 3 0 5】



40

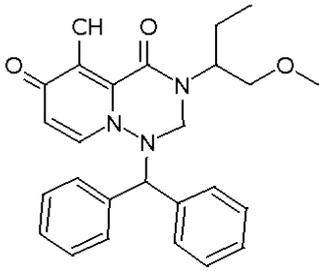
MS: $m/z = 444 [M+H]^+$.

【 0 7 0 5】

実施例228

50

【化306】



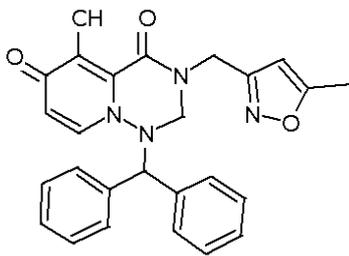
10

MS: $m/z = 434$ $[M+H]^+$.

【0706】

実施例229

【化307】



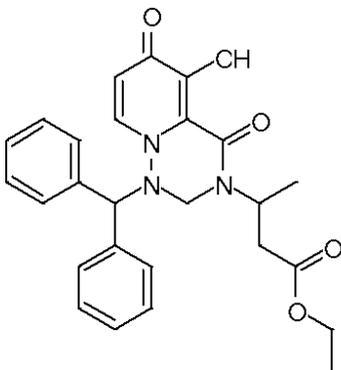
20

MS: $m/z = 443$ $[M+H]^+$.

【0707】

実施例230

【化308】



40

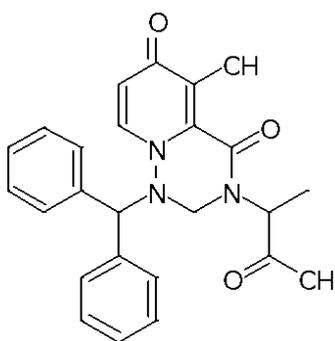
実施例128に従い、化合物230を同様の手法により合成した。

MS: $m/z = 461$ $[M+H]^+$.

【0708】

実施例231

【化 3 0 9】



10

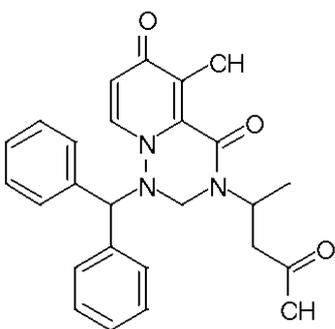
実施例129に従い、化合物231を同様の手法により合成した。

MS: $m/z = 420$ $[M+H]^+$.

【 0 7 0 9】

実施例232

【化 3 1 0】



20

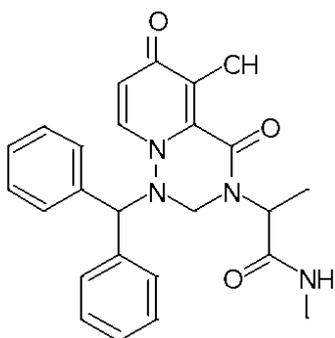
実施例129に従い、化合物232を同様の手法により合成した。

MS: $m/z = 434$ $[M+H]^+$.

【 0 7 1 0】

実施例233

【化 3 1 1】



40

50

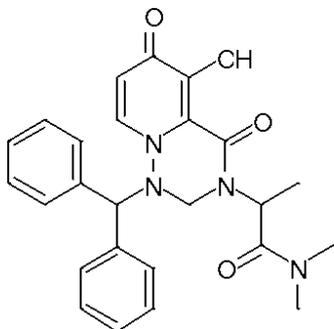
実施例130に従い、化合物233を同様の手法により合成した。

MS: $m/z = 433$ $[M+H]^+$.

【 0 7 1 1 】

実施例234

【 化 3 1 2 】



10

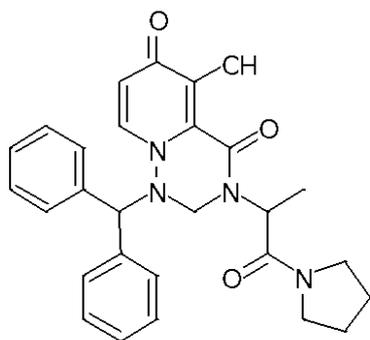
実施例130に従い、化合物234を同様の手法により合成した。

MS: $m/z = 447$ $[M+H]^+$.

【 0 7 1 2 】

実施例235

【 化 3 1 3 】



30

実施例130に従い、化合物235を同様の手法により合成した。

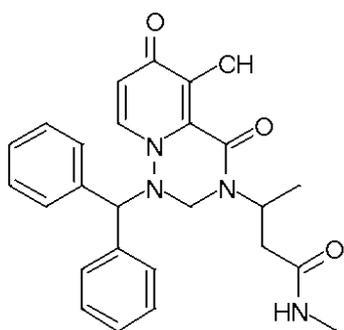
MS: $m/z = 473$ $[M+H]^+$.

【 0 7 1 3 】

実施例236

40

【化 3 1 4】



10

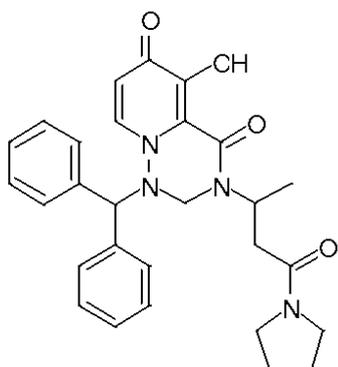
実施例130に従い、化合物236を同様の手法により合成した。

MS: $m/z = 447 [M+H]^+$.

【 0 7 1 4】

実施例237

【化 3 1 5】



20

実施例130に従い、化合物237を同様の手法により合成した。

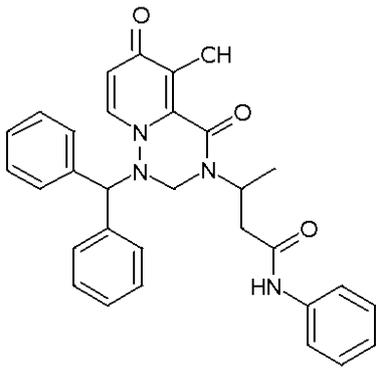
MS: $m/z = 487 [M+H]^+$.

【 0 7 1 5】

実施例238

30

【化 3 1 6】



10

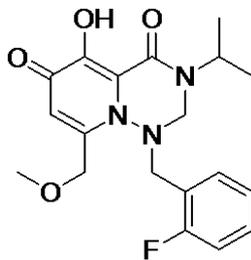
実施例130に従い、化合物238を同様の手法により合成した。

MS: $m/z = 509 [M+H]^+$.

【 0 7 1 6 】

実施例239

【化 3 1 7】



20

MS: $m/z = 376 [M+H]^+$

実施例157に従い、化合物239を同様の手法により合成した。

30

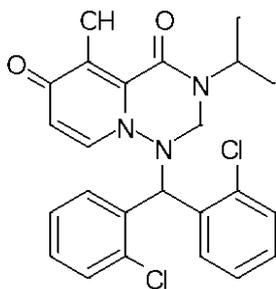
【 0 7 1 7 】

市販もしくは文献既知のアミン及び市販もしくは文献既知のアルコールを用いて実施例107の方法に準じて、実施例240～245を合成した。

【 0 7 1 8 】

実施例240

【化 3 1 8】



40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.05 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.04-1.14 (4H, m), 4.49 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 4.83 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 4.91-4.99 (1H, m), 5.73 (1H, d, $J = 7.8$ Hz)

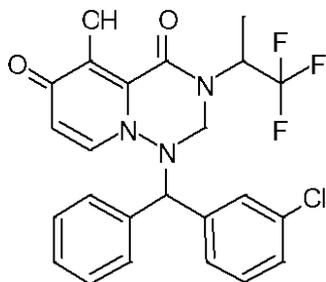
50

), 6.50 (1H, s), 6.70 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.12-7.30 (4H, m), 7.33-7.43 (2H, m), 7.46-7.54 (1H, m), 8.06 (1H, d, J = 7.5 Hz).

【0719】

実施例241

【化319】



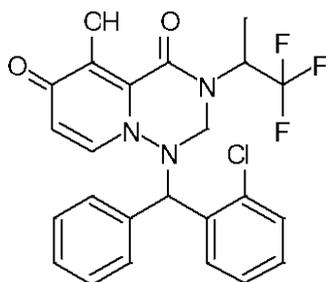
10

MS: m/z = 478 [M+H]⁺

【0720】

実施例242

【化320】



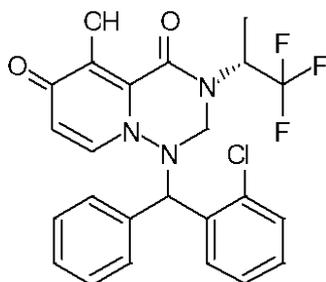
30

MS: m/z = 478 [M+H]⁺

【0721】

実施例243

【化321】



40

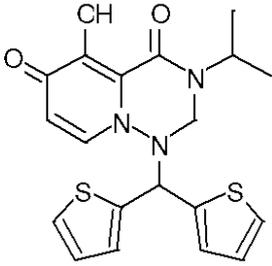
MS: m/z = 478 [M+H]⁺

50

【 0 7 2 2 】

実施例244

【化 3 2 2 】



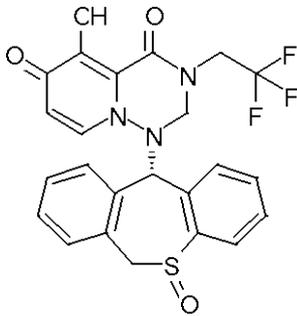
10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.14 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 4.59 (1H, d, $J = 12.6$ Hz), 4.77 (1H, d, $J = 12.6$ Hz), 4.81-4.91 (1H, m), 5.82 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 5.82 (1H, s), 6.71 (1H, brs), 6.78 (1H, brs), 6.87 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.05 (1H, brs), 7.16 (1H, brs), 7.25 (1H, brs), 7.41 (1H, brs).

【 0 7 2 3 】

実施例245

【化 3 2 3 】



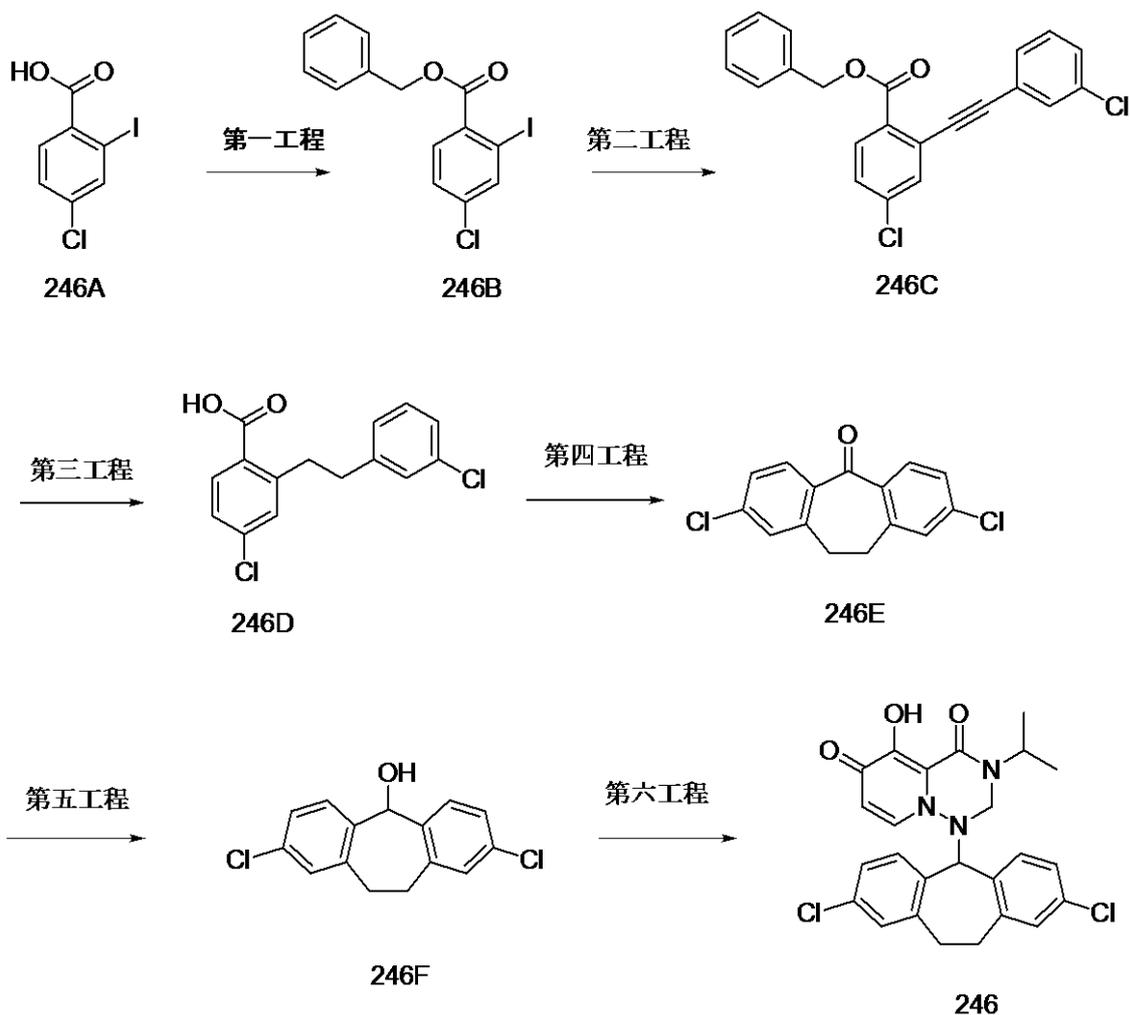
30

MS: $m/z = 490$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【 0 7 2 4 】

実施例246

【化 3 2 4】



10

20

第一工程

化合物246A(5.30 g, 18.76 mmol)と炭酸カリウム(5.19 g, 27.53 mmol)のジメチルホルムアミド(20 ml)溶液にベンジルプロミド(3.21 g, 18.76 mmol)を加え、室温下1時間撹拌した。反応液に酢酸エチル(80 ml)を加え、不溶物をろ去後、1規定塩酸を加えた。有機層を分離し、水槽を酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を1回水洗し、さらに重曹水、飽和食塩水で1回ずつ洗浄した。得られた溶液を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去すると油状物として6.98 gの化合物246Bを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 5.36 (2H, s), 7.35-7.47 (6H, m), 7.78 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.01 (1H, d, $J = 2.1$ Hz).

第二工程

化合物246B(3 g, 8.05 mmol)と1-chloro-3-ethynylbenzene(1.32 g, 9.66 mmol)とトリエチルアミン(4.07 g, 40.25 mmol)のジメチルホルムアミド(15 ml)溶液に、窒素雰囲気下、塩化銅(76.6 mg, 0.403 mmol)とdichlorobis(triphenylphosphine)palladium(282.5 mg, 0.403 mmol)を加え、室温で5時間撹拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた抽出液を3回水洗後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、精製した。はじめにヘキサンで溶出し、次いでヘキサン-酢酸エチル(7:3, v/v)で溶出した。目的の画分を濃縮すると油状物として3.10 gの化合物246Cを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 5.39 (2H, s), 7.21-7.46 (9H, m), 7.62 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 7.98 (1H, d, $J = 8.4$ Hz).

第三工程

30

40

50

化合物246C(3.10 g, 8.05 mmol)のメタノール(30 ml)溶液に10%パラジウムカーボン(620 mg, 20 wt%)を加え、室温下、1気圧水素雰囲気下で撹拌した。反応液をセライトろ過し、溶媒を留去して得られた粗生成物に酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルを加え、析出した残渣をろ過し、固体として618 mgの化合物246Dを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.90 (2H, dd, $J = 7.8$ Hz, 10.8 Hz), 3.29 (2H, dd, $J = 7.5$ Hz, 10.5 Hz), 7.06-7.09 (1H, m), 7.18-7.25 (4H, m), 7.31 (1H, dd, $J = 2.1$ Hz, 8.7 Hz), 8.05 (1H, d, $J = 8.4$ Hz).

第四工程

化合物246D(2.20 g, 7.45 mmol)にポリリン酸(20 g)を加え、200 で1時間撹拌した。室温まで放冷後、水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた抽出液を飽和重曹水で1回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、精製した。はじめにヘキサンで溶出し、次いでヘキサン-酢酸エチル(7:3, v/v)で溶出した。目的の画分を濃縮すると油状物として1.05 gの化合物246Eを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 3.17 (4H, s), 7.24 (2H, d, $J = 2.1$ Hz), 7.32 (2H, dd, $J = 2.1$ Hz, 8.4 Hz), 8.00 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

第五工程

水素化ほう素ナトリウム(409 mg, 10.82 mmol)のメタノール(10 ml)懸濁液を1-3 に冷却し、同温度を保ちながら化合物246E(1.0 g, 3.61 mmol)を加えた。反応液を同温度で30分間撹拌後、水を加えた。析出した固体をろ取すると、968 mgの化合物246Fを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.25 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 3.05-3.16 (2H, m), 3.27-3.38 (2H, m), 5.95 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 7.14-7.17 (4H, m), 7.39 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

第六工程

実施例107に従い、化合物246を同様の手法により合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.14 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.20 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.79 (1H, ddd, $J = 4.5$ Hz, 4.5 Hz, 14.4 Hz), 2.99-3.11 (1H, m), 3.50 (1H, ddd, $J = 4.8$ Hz, 4.8 Hz, 17.7 Hz), 4.21-4.33 (1H, m), 4.23 (1H, d, $J = 12.9$ Hz), 4.62-4.74 (2H, m), 5.04 (1H, s), 5.84 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.57 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 6.65-6.72 (2H, m), 6.89-6.92 (1H, m), 7.11-7.30 (4H, m).

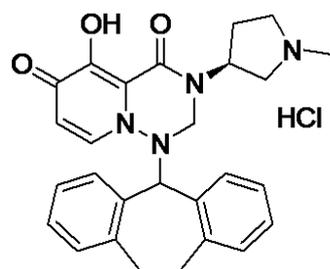
【0725】

市販もしくは文献既知のアミン及び市販もしくは文献既知の246A-Fに相当する中間体を用いて実施例246の方法に準じて、化合物247~284を合成した。

【0726】

実施例247

【化325】

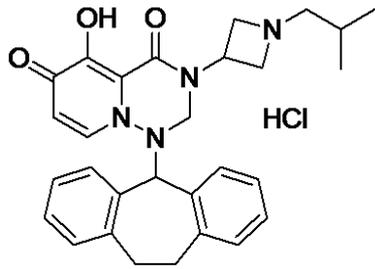


MS: $m/z = 457$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

【0727】

実施例248

【化 3 2 6】



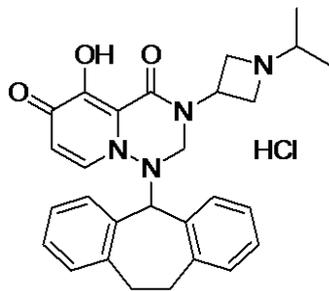
10

MS: $m/z = 485$ $[M+H]^+$.

【 0 7 2 8】

実施例249

【化 3 2 7】



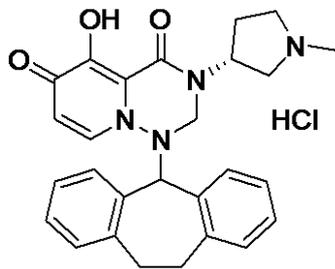
20

MS: $m/z = 471$ $[M+H]^+$.

【 0 7 2 9】

実施例250

【化 3 2 8】



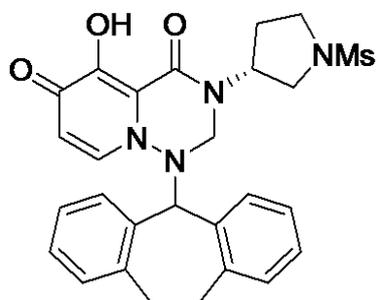
30

MS: $m/z = 457$ $[M+H]^+$.

【 0 7 3 0】

実施例251

【化 3 2 9】



40

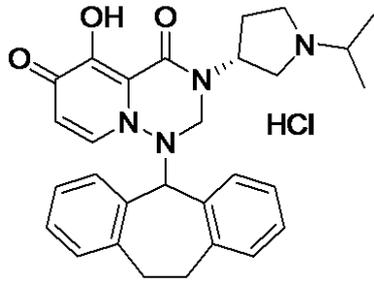
MS: $m/z = 521$ $[M+H]^+$.

50

【 0 7 3 1 】

实施例252

【化 3 3 0】



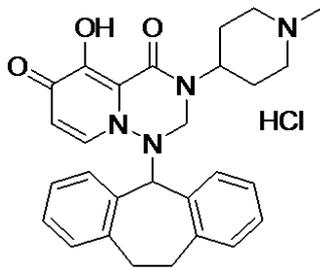
10

MS: $m/z = 485 [M+H]^+$.

【 0 7 3 2 】

实施例253

【化 3 3 1】



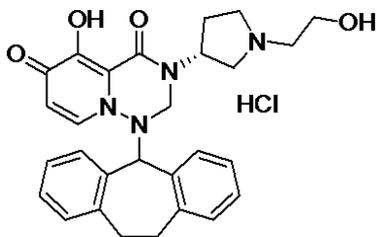
20

MS: $m/z = 471 [M+H]^+$.

【 0 7 3 3 】

实施例254

【化 3 3 2】



30

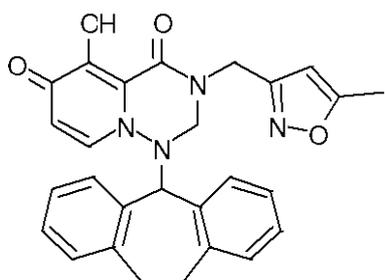
MS: $m/z = 487 [M+H]^+$.

【 0 7 3 4 】

实施例255

40

【化 3 3 3】



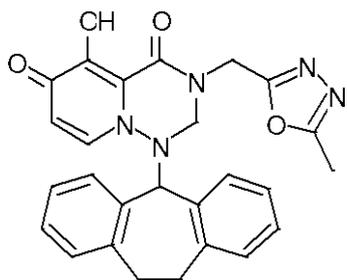
10

MS: $m/z = 469$ [M+H]⁺.

【 0 7 3 5】

実施例256

【化 3 3 4】



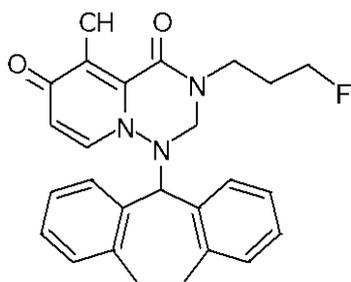
20

MS: $m/z = 470$ [M+H]⁺.

【 0 7 3 6】

実施例257

【化 3 3 5】



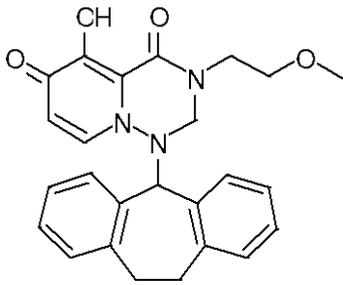
40

MS: $m/z = 434$ [M+H]⁺.

【 0 7 3 7】

実施例258

【化 3 3 6】



10

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 2.88 (3H, m), 3.43 (2H, m), 3.69 (1H, dt, $J = 16.9, 5.1$ Hz), 4.01 (1H, d, $J = 13.4$ Hz), 4.07-4.17 (2H, m), 4.97 (1H, d, $J = 13.4$ Hz), 5.24 (1H, s), 5.50 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.73 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 6.85-6.94 (2H, m), 7.14-7.41 (6H, m), 11.73 (1H, s).

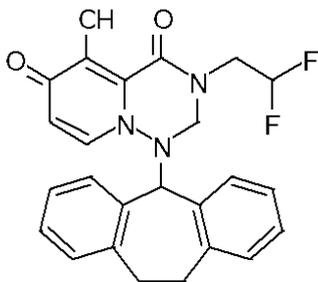
MS: $m/z = 432$ [M+H] $^+$.

【 0 7 3 8】

実施例259

20

【化 3 3 7】



30

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 2.80 (1H, td, $J = 9.6, 4.5$ Hz), 2.86-2.99 (1H, m), 3.00-3.18 (1H, m), 3.67 (1H, dt, $J = 17.1, 5.0$ Hz), 4.03-4.19 (2H, m), 4.32-4.52 (1H, m), 5.05 (1H, d, $J = 13.3$ Hz), 5.26 (1H, s), 5.53 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.17 (1H, t, $J = 55.0, 3.5$ Hz), 6.72 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 6.87-6.94 (2H, m), 7.12-7.27 (3H, m), 7.30-7.43 (3H, m).

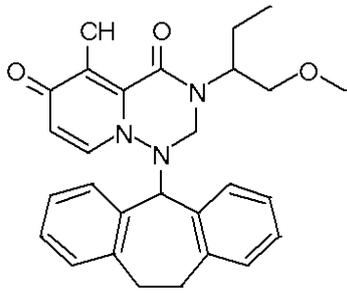
MS: $m/z = 438$ [M+H] $^+$.

【 0 7 3 9】

実施例260

40

【化 3 3 8】



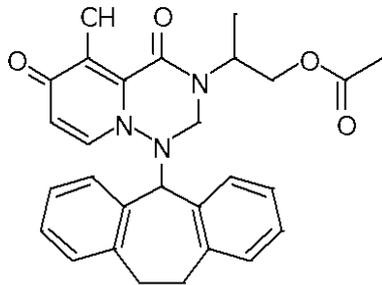
10

MS: $m/z = 460$ $[M+H]^+$.

【 0 7 4 0 】

実施例261

【化 3 3 9】



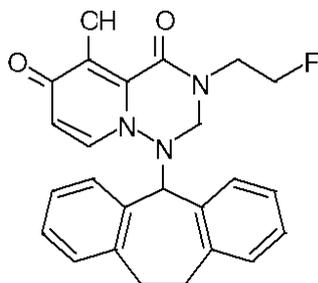
20

MS: $m/z = 474$ $[M+H]^+$.

【 0 7 4 1 】

実施例262

【化 3 4 0】



40

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 2.80 (1H, dt, $J = 14.2, 5.1$ Hz), 2.86-2.99 (1H, m), 3.00-3.18 (1H, m), 3.68 (1H, dt, $J = 16.9, 5.3$ Hz), 4.05 (1H, d, $J = 13.3$ Hz), 4.07-4.32 (2H, m), 4.37-4.52 (1H, m), 4.53-4.67 (1H, m), 5.02 (1H, d, $J = 13.0$ Hz), 5.26 (1H, s), 5.50 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.73 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.85-6.94 (2H, m), 7.12-7.27 (3H, m), 7.30-7.43 (3H, m).

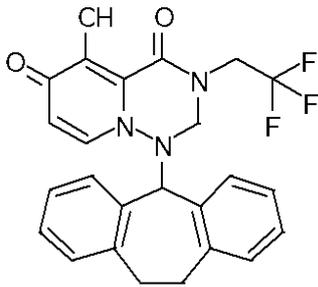
50

MS: $m/z = 420 [M+H]^+$.

【 0 7 4 2 】

実施例263

【化 3 4 1 】



10

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 2.76-3.00 (2H, m), 3.46-3.73 (2H, m), 4.06-4.22 (2H, m), 4.77-4.91 (1H, m), 5.15 (1H, d, $J = 12.9$ Hz), 5.24 (1H, s), 5.56 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 6.72 (1H, d, $J = 7.1$ Hz), 6.88-6.95 (1H, m), 6.96 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.09-7.41 (7H, m).

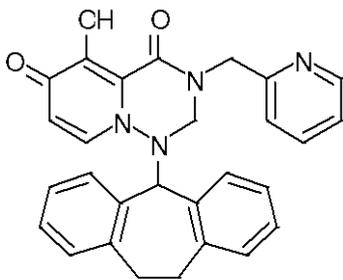
20

MS: $m/z = 456 [M+H]^+$

【 0 7 4 3 】

実施例264

【化 3 4 2 】



30

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 2.74-2.99 (2H, m), 3.62-3.73 (1H, m), 4.01-4.20 (3H, m), 5.12 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 5.15 (1H, d, $J = 15.7$ Hz), 5.34 (1H, s), 5.52 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 6.78 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.89-6.96 (2H, m), 7.10-7.23 (5H, m), 7.27-7.35 (3H, m), 7.43 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.79 (1H, td, $J = 7.6, 1.8$ Hz), 8.45-8.50 (1H, m).

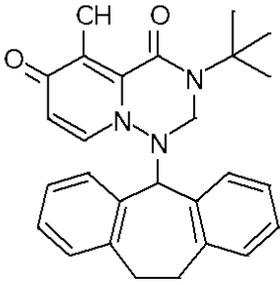
40

MS: $m/z = 465 [M+H]^+$.

【 0 7 4 4 】

実施例265

【化 3 4 3】



10

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 1.32 (9H, s), 2.76-2.86 (1H, m), 2.87-3.01 (1H, m), 3.59-3.70 (1H, m), 4.12-4.25 (1H, m), 4.29 (1H, d, $J = 13.5$ Hz), 4.90 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 5.20 (1H, s), 5.49 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 6.75 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.81 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 6.91 (1H, t, $J = 6.6$ Hz), 7.12-7.21 (2H, m), 7.22-7.30 (1H, m), 7.33-7.38 (2H, m), 7.46 (1H, d, $J = 7.4$ Hz).

MS: $m/z = 430$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【 0 7 4 5 】

20

実施例266

【化 3 4 4】



30

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 1.05 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.80 (1H, dt, $J = 14.4, 5.1$ Hz), 2.85-2.99 (2H, m), 3.68 (1H, dt, $J = 16.8, 5.0$ Hz), 3.74-3.87 (1H, m), 4.02 (1H, d, $J = 13.3$ Hz), 4.06-4.19 (1H, m), 4.98 (1H, d, $J = 13.1$ Hz), 5.22 (1H, s), 5.48 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.73 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 6.83-6.94 (2H, m), 7.12-7.40 (6H, m).

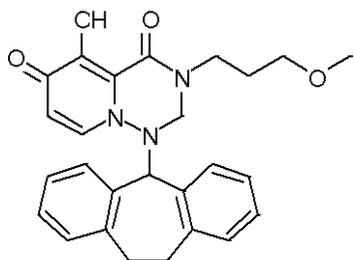
MS: $m/z = 402$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

40

【 0 7 4 6 】

実施例267

【化 3 4 5】



10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.74-1.86 (2H, m), 2.71-2.82 (1H, m), 2.83-2.93 (1H, m), 2.98-3.11 (1H, m), 3.25 (3H, s), 3.39 (2H, t, $J = 5.4$ Hz), 3.62-3.74 (1H, m), 4.02-4.14 (2H, m), 4.16-4.28 (1H, m), 4.82 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 5.03 (1H, s), 5.76 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 6.58 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 6.64 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 6.89-6.97 (1H, m), 7.12-7.39 (6H, m).

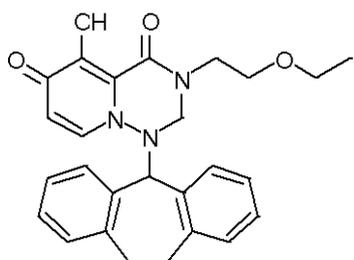
MS: $m/z = 446$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【 0 7 4 7 】

実施例268

20

【化 3 4 6】



30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.09 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.65-2.77 (1H, m), 2.83-2.94 (1H, m), 2.97-3.10 (1H, m), 3.40 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 3.45-3.52 (1H, m), 3.55-3.64 (1H, m), 3.65-3.76 (1H, m), 4.00-4.15 (2H, m), 4.36-4.45 (1H, m), 4.90 (1H, d, $J = 13.5$ Hz), 5.02 (1H, s), 5.79 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 6.59 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 6.63 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 6.90-6.97 (1H, m), 7.13-7.39 (6H, m).

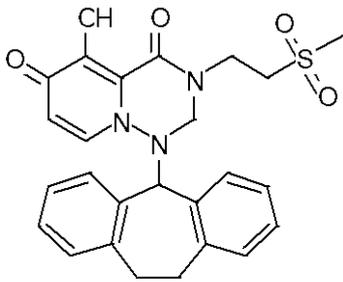
MS: $m/z = 446$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【 0 7 4 8 】

実施例269

40

【化 3 4 7】



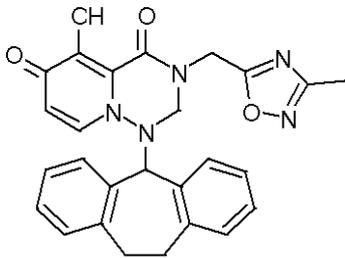
10

MS: $m/z = 480 [M+H]^+$.

【 0 7 4 9 】

実施例270

【化 3 4 8】



20

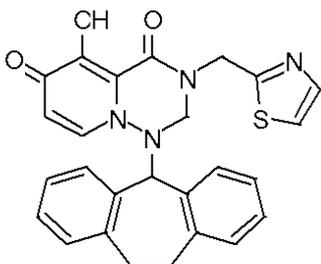
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 2.33 (3H, s), 2.85 (2H, m), 3.68 (1H, m), 4.16 (1H, m), 4.29 (1H, d, $J = 13.3$ Hz), 4.45 (1H, d, $J = 17.1$ Hz), 5.12 (1H, d, $J = 13.1$ Hz), 5.26 (1H, d, $J = 17.4$ Hz), 5.36 (1H, s), 5.55 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.74 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.89-7.38 (8H, m).

MS: $m/z = 470 [M+H]^+$.

【 0 7 5 0 】

実施例271

【化 3 4 9】



40

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 2.87 (2H, m), 3.61-3.69 (1H, m), 4.15 (1H, m), 4.18 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 4.51 (1H, d, $J = 15.9$ Hz), 5.08 (1H, d, $J = 13.1$ Hz), 5.21 (1H, s), 5.22 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 5.52 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.72 (1H, d, $J = 7.5$ Hz)

50

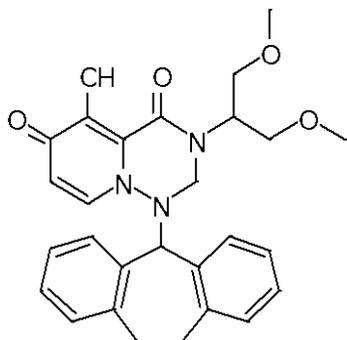
), 6.89-7.32 (8H, m), 7.76 (2H, s).

MS: $m/z = 471$ [M+H]⁺.

【 0 7 5 1 】

実施例272

【化 3 5 0 】



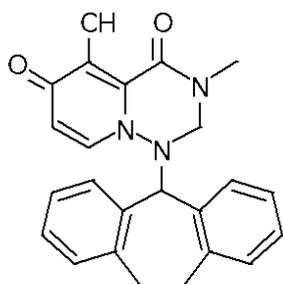
10

MS: $m/z = 476$ [M+H]⁺

【 0 7 5 2 】

実施例273

【化 3 5 1 】



30

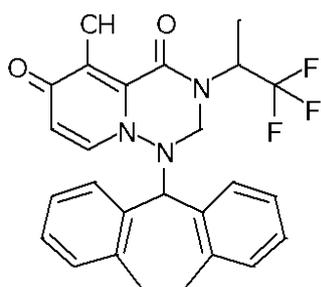
¹H-NMR (CDCl₃) : 2.84-2.93 (1H, m), 2.98 (3H, s), 2.98-3.09 (1H, m), 3.66-3.75 (1H, m), 3.99-4.15 (1H, m), 4.06 (1H, d, J = 12.9 Hz), 4.80 (1H, d, J = 13.2 Hz), 5.03 (1H, s), 5.74 (1H, d, J = 7.5 Hz), 6.56 (1H, d, J = 7.5 Hz), 6.63 (1H, d, J = 6.6 Hz), 6.90-6.96 (1H, m), 7.14-7.37 (6H, m).

【 0 7 5 3 】

実施例274

40

【化 3 5 2】



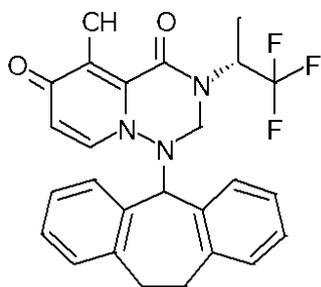
10

MS: $m/z = 470$ $[M+H]^+$.

【 0 7 5 4 】

実施例275

【化 3 5 3】



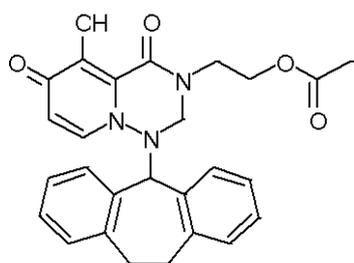
20

MS: $m/z = 470$ $[M+H]^+$

【 0 7 5 5 】

実施例276

【化 3 5 4】



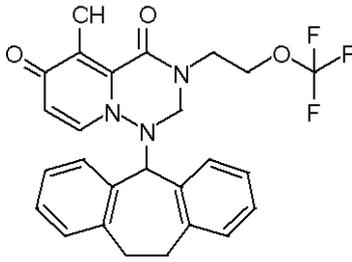
40

MS: $m/z = 460$ $[M+H]^+$

【 0 7 5 6 】

実施例277

【化 3 5 5】



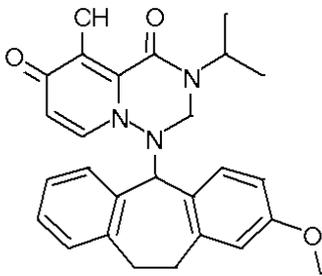
10

MS: $m/z = 486$ $[M+H]^+$.

【 0 7 5 7 】

実施例278

【化 3 5 6】



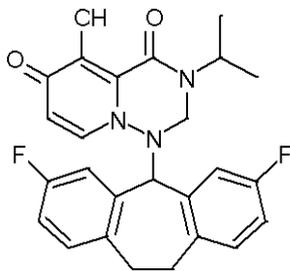
20

MS: $m/z = 446$ $[M+H]^+$.

【 0 7 5 8 】

実施例279

【化 3 5 7】



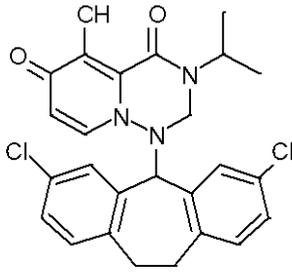
40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.08-1.21 (6H, m), 2.84 (1H, ddd, $J = 4.8$ Hz, 4.8 Hz, 14.4 Hz), 2.97-3.08 (1H, m), 3.54 (1H, ddd, $J = 4.8$ Hz, 6.6 Hz, 17.1 Hz), 4.09-4.26 (1H, m), 4.24 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 4.64-4.74 (m, 1H), 4.70 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 4.94 (1H, s), 5.81 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.42 (1H, dd, $J = 2.7$ Hz, 9.0 Hz), 6.67 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.89-7.12 (4H, m), 7.19-7.36 (1H, m).

【 0 7 5 9 】

実施例280

【化 3 5 8】



10

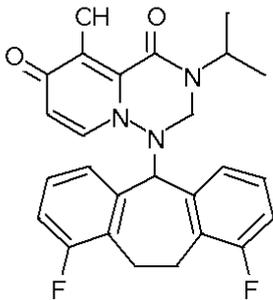
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.15 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.20 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.84 (1H, ddd, $J = 4.8$ Hz, 5.1 Hz, 14.4 Hz), 2.96-3.07 (1H, m), 3.55 (1H, ddd, $J = 4.8$ Hz, 5.1 Hz, 17.4 Hz), 4.11-4.23 (1H, m), 4.21 (1H, d, $J = 12.9$ Hz), 4.65-4.74 (1H, m), 4.70 (1H, d, $J = 12.9$ Hz), 4.95 (1H, s), 5.78 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.63 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.69 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 7.06 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.18 (1H, dd, $J = 2.1$ Hz, 8.4 Hz), 7.23-7.26 (2H, m), 7.24 (1H, dd, $J = 2.1$ Hz, 8.1 Hz).

【 0 7 6 0】

実施例281

20

【化 3 5 9】



30

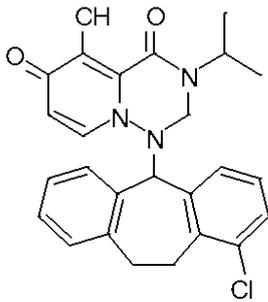
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.13 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.20 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.90-3.32 (1H, m), 3.36 (1H, ddd, $J = 4.5$ Hz, 4.5 Hz, 9.6 Hz), 3.42-3.51 (1H, m), 3.95-4.02 (1H, m), 4.28 (1H, d, $J = 12.9$ Hz), 4.64-4.75 (1H, m), 1.89 (1H, d, $J = 12.9$ Hz), 5.15 (1H, s), 5.80 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 6.46-6.49 (1H, m), 6.70 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.88-7.00 (2H, m), 7.03-7.06 (1H, m), 7.11-7.22 (2H, m).

【 0 7 6 1】

実施例282

40

【化 3 6 0】



10

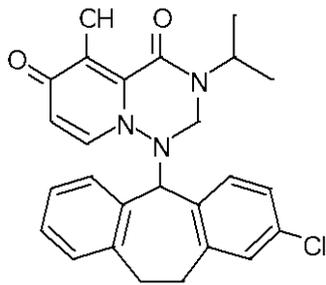
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.09-1.19 (6H, m), 2.80-3.10 (2H, m), 3.40-3.60 (1H, m), 4.16-4.41 (2H, m), 4.61-4.47 (2H, m), 5.06-5.10 (1H, m), 5.71 (0.45 H, d, $J = 7.5$ Hz), 5.74 (0.55H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.60-6.72 (2H, m), 6.86-6.94 (1H, m), 7.10-7.46 (6H, m).

【 0 7 6 2】

実施例283

【化 3 6 1】

20



30

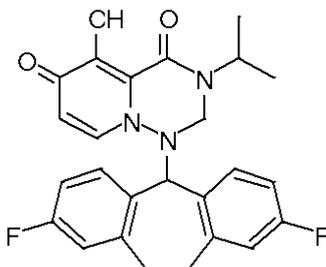
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.10-1.21 (6H, m), 2.75-2.86 (1H, m), 2.99-3.14 (1H, m), 4.23-4.37 (2H, m), 4.59-4.74 (2H, m), 5.04 (1H, s), 5.67-5.80 (1H, m), 6.58-6.67 (2H, m), 6.88-7.08 (1H, m), 7.11-7.38 (5H, m).

【 0 7 6 3】

実施例284

【化 3 6 2】

40



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.15 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.20 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.80 (1H,

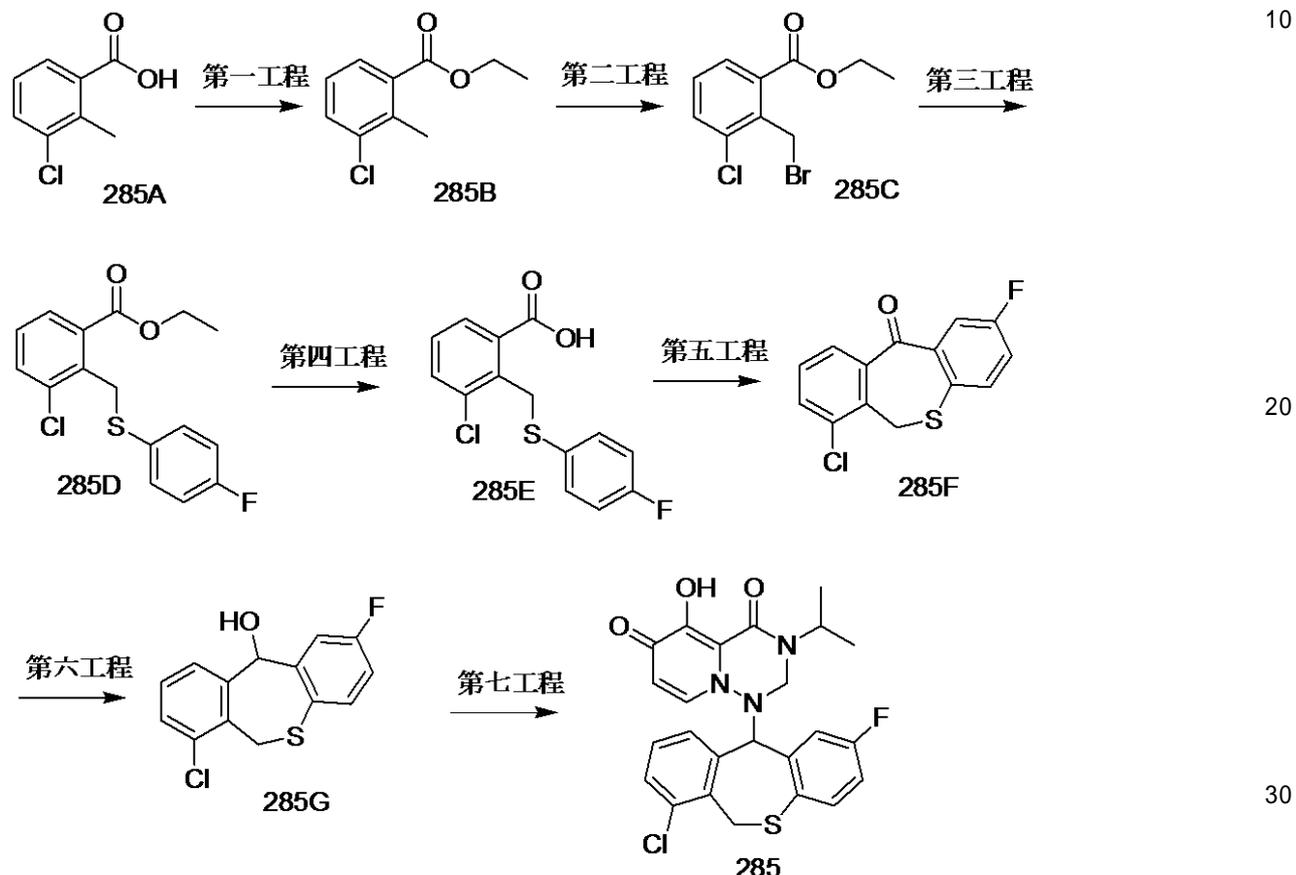
50

ddd, $J = 4.5$ Hz, 4.5 Hz, 9.9 Hz), 3.07 (1H, t, $J = 3.9$ Hz, 13.2 Hz, 13.2 Hz), 3.50 (1H, ddd, $J = 4.2$ Hz, 4.2 Hz, 18.0 Hz), 4.24 (1H, 6.9 Hz), 4.34 (1H, ddd, $J = 4.2$ Hz, 13.5 Hz, 13.5 Hz), 4.63-4.74 (2H, m), 5.06 (1H, s), 5.81 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.57-6.64 (2H, m), 6.65 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 6.82 (1H, d, $J = 9.3$ Hz), 6.90 (1H, ddd, $J = 2.7$ Hz, 8.4 Hz, 8.4 Hz), 7.02 (1H, dd, $J = 2.7$ Hz, 9.0 Hz), 7.19-7.26 (2H, m).

【 0 7 6 4 】

実施例285

【化363】



第一工程

化合物285A (5.00 g, 29.3 mmol) をジメチルホルムアミド (150 ml) に溶解し、炭酸カリウム (14.2 mmol) とヨードエタン (7.11 ml, 88.0mmol) を加えて室温で2時間攪拌した。反応液にヘキサンを加え、水と飽和食塩水で洗った。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去することによって無色オイル状物質285Bを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.40 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.60 (3H, s), 4.37 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 7.17 (1H, td, $J = 7.9, 0.6$ Hz), 7.49 (1H, ddd, $J = 8.0, 1.4, 0.4$ Hz), 7.68 (1H, ddd, $J = 7.8, 1.4, 0.3$ Hz).

第二工程

第一工程で得られた285B (5.63 g, 28.3 mmol) を四塩化炭素 (150 ml) に溶解し、N-ブromスクシンイミド (5.55 g, 31.2 mmol) を加えて100 で18時間攪拌した。反応液を室温まで冷ました後、水と飽和食塩水で洗った。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して8.08 gの橙色オイル状物質285Cを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.43 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 4.42 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 5.10 (2H, s), 7.31 (1H, t, $J = 8.6$ Hz), 7.57 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.84 (1H, d, $J = 8.1$ Hz).

第三工程

10

20

30

40

50

第二工程で得られた285C (2.17 g, 7.8 mmol) をアセトン (25 ml) に溶解し、4-fluorobenzenethiol (1.00 g, 7.80 mmol) と炭酸カリウム (1.62 g, 11.7 mmol) を加えて80

で18時間攪拌した。室温まで冷ました後、反応液を水にあげ、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗い、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン-酢酸エチル (4:1, v/v) で溶出することにより精製し、2.20 gの無色オイル状物質285Dを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.35 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 4.25 (2H, d, $J = 7.5$ Hz), 4.65 (2H, s), 6.91 (2H, t, $J = 8.8$ Hz), 7.19-7.31 (3H, m), 7.48 (1H, dd, $J = 8.2, 1.4$ Hz), 7.70 (1H, dd, $J = 7.6, 1.5$ Hz).

第四工程

第三工程で得られた285D (2.20 g, 6.77 mmol) をエタノール (20 ml) に溶解し、2規定水酸化ナトリウム水溶液 (16.9 ml, 33.8 mmol) を加えて室温で3時間攪拌した。反応液に水を加え、希塩酸で酸性にし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた化合物にn-ヘキサンを加え析出した残渣をろ過し、1.81 gの白色固体285Eを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 4.74 (2H, s), 6.95 (2H, t, $J = 8.8$ Hz), 7.34 (3H, m), 7.59 (1H, dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz), 7.92 (1H, dd, $J = 7.9, 1.3$ Hz).

第五工程

第四工程で得られた285E (1.81 g, 6.10 mmol) にポリリン酸 (10.0 g) を加えて120

で5時間攪拌した。室温まで冷ました後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧濃縮することによって得られた化合物にn-ヘキサン-酢酸エチルを加え、析出した残渣をろ過し、1.18 gの白色固体285Fを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 4.28 (2H, s), 7.18 (1H, ddd, $J = 9.3, 6.6, 2.3$ Hz), 7.33 (2H, m), 7.46 (1H, dd, $J = 7.7, 1.5$ Hz), 7.59 (1H, dd, $J = 7.9, 1.3$ Hz), 7.91 (1H, d, $J = 10.1, 2.9$ Hz).

第六工程

化合物285F (1.17 g, 4.20 mmol) にメタノール (15 ml) を加え、0 で水素化ホウ素ナトリウム (191 mg, 5.04 mmol) を加えて室温で2時間攪拌した。反応液を水にあげ、ジクロロメタンで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥して溶媒を留去した。得られた化合物にn-ヘキサン-ジクロロメタンを加え、析出した残渣をろ過し、945 mgの白色固体285G

を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.58 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 4.46 (1H, d, $J = 14.3$ Hz), 4.58 (1H, d, $J = 14.6$ Hz), 6.33 (1H, d, $J = 3.7$ Hz), 6.82 (1H, td, $J = 8.3, 2.9$ Hz), 7.07 (1H, dd, $J = 8.5, 5.4$ Hz), 7.20 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.33 (2H, m), 7.44 (1H, d, $J = 6.9$ Hz).

第七工程

実施例107と同様の手法により化合物285を合成した。

MS: $m/z = 486$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$

【 0 7 6 5 】

市販もしくは文献既知のアミン及び市販もしくは文献既知の285A~285Gに相当する中間体を用いて実施例285の方法に準じて、化合物286~359を合成した。

【 0 7 6 6 】

実施例286

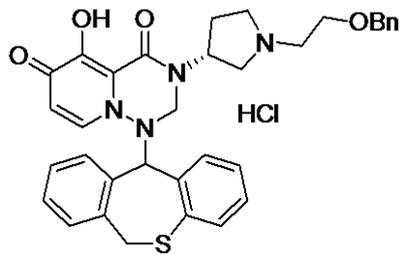
10

20

30

40

【化364】

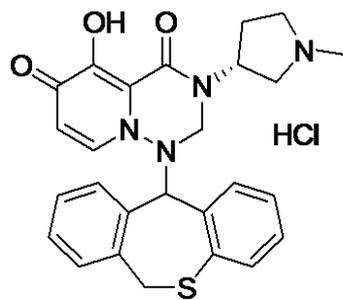
MS: $m/z = 595$ $[M+H]^+$.

10

【0767】

実施例287

【化365】



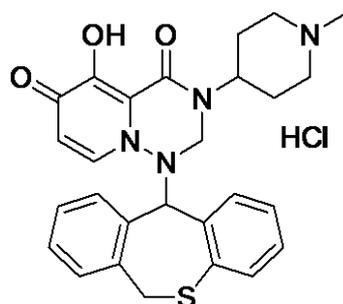
20

MS: $m/z = 475$ $[M+H]^+$.

【0768】

実施例288

【化366】



30

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 1.57 (1H, brs), 1.84-1.99 (2H, m), 2.68 (3H, d, $J = 4.6$ Hz), 3.08-3.17 (2H, m), 3.39 (3H, brs), 3.89 (1H, d, $J = 13.4$ Hz), 4.16 (1H, d, $J = 13.3$ Hz), 4.54 (1H, brs), 5.10 (1H, d, $J = 12.7$ Hz), 5.50 (1H, s), 5.63 (1H, d, $J = 13.4$ Hz), 5.73 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.82-7.94 (9H, m).

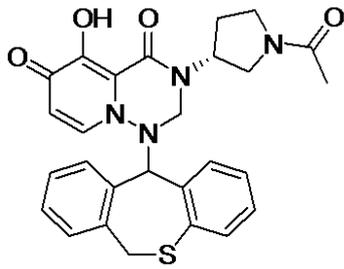
MS: $m/z = 489$ $[M+H]^+$.

40

【0769】

実施例289

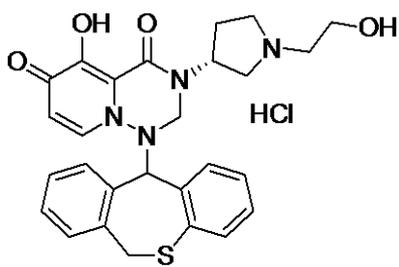
【化 3 6 7】

MS: $m/z = 503$ $[M+H]^+$.

【 0 7 7 0】

実施例290

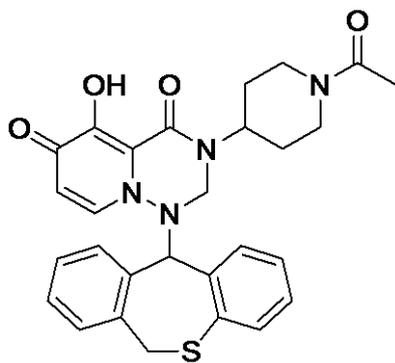
【化 3 6 8】

MS: $m/z = 505$ $[M+H]^+$.

【 0 7 7 1】

実施例291

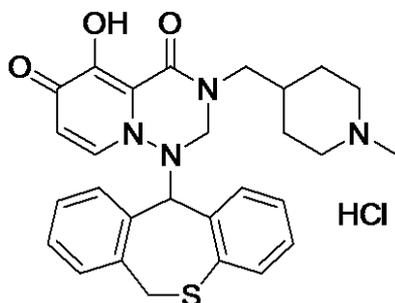
【化 3 6 9】

MS: $m/z = 517$ $[M+H]^+$.

【 0 7 7 2】

実施例292

【化 3 7 0】



10

20

30

40

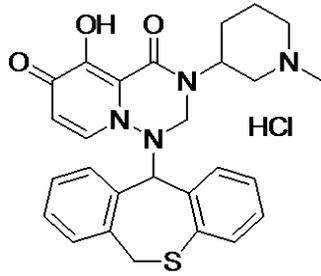
50

MS: $m/z = 503 [M+H]^+$.

【 0 7 7 3 】

実施例293

【化 3 7 1 】



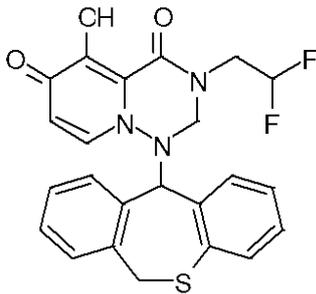
10

MS: $m/z = 489 [M+H]^+$.

【 0 7 7 4 】

実施例294

【化 3 7 2 】



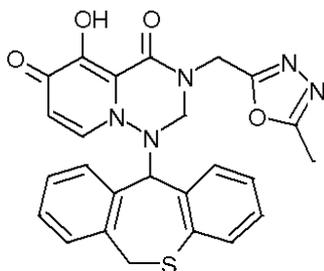
20

MS: $m/z = 456 [M+H]^+$.

【 0 7 7 5 】

実施例295

【化 3 7 3 】



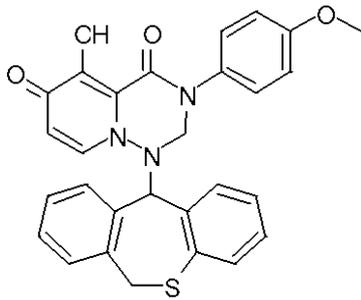
40

MS: $m/z = 488 [M+H]^+$.

【 0 7 7 6 】

実施例296

【化 3 7 4】



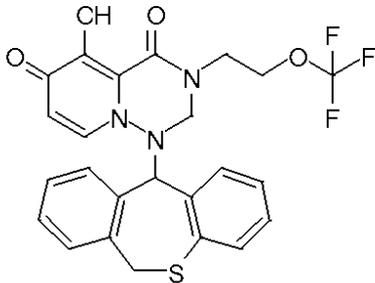
10

MS: $m/z = 498$ [M+H]⁺

【 0 7 7 7】

実施例297

【化 3 7 5】



20

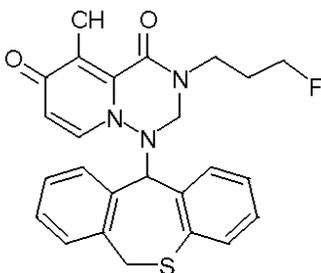
¹H-NMR (DMSO-d₆) : 3.21 (1H, m), 3.85 (1H, d, J = 13.4 Hz), 4.08-4.18 (3H, m),
4.28 (1H, d, J = 13.4 Hz), 5.10 (1H, d, J = 13.7 Hz), 5.45 (1H, s), 5.57-5.64 (30
2H, m), 6.82-7.50 (10H, m).

MS: $m/z = 504$ [M+H]⁺.

【 0 7 7 8】

実施例298

【化 3 7 6】



40

実施例107に従い、化合物298を同様の手法により合成した。

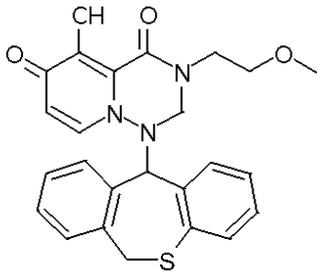
MS: $m/z = 452$ [M+H]⁺.

【 0 7 7 9】

実施例299

50

【化 3 7 7】



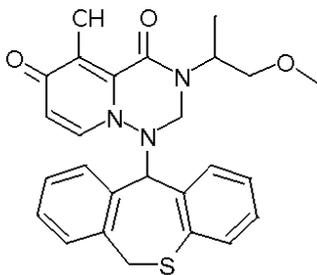
10

MS: $m/z = 450$ $[M+H]^+$.

【 0 7 8 0】

実施例300

【化 3 7 8】



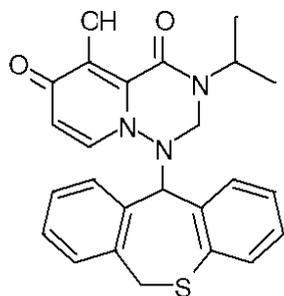
20

MS: $m/z = 464$ $[M+H]^+$.

【 0 7 8 1】

実施例301

【化 3 7 9】



40

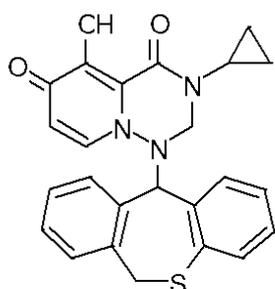
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 1.00(3H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.06 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 3.88 (1H, d, $J = 13.4$ Hz), 4.32 (1H, d, $J = 13.3$ Hz), 4.67 (1H, m), 4.97 (1H, d, $J = 13.4$ Hz), 5.43 (1H, s), 5.59 (2H, m), 6.84-7.45 (9H, m), 11.90 (1H, brs).

MS: $m/z = 434$ $[M+H]^+$.

【 0 7 8 2】

実施例302

【化 3 8 0】



10

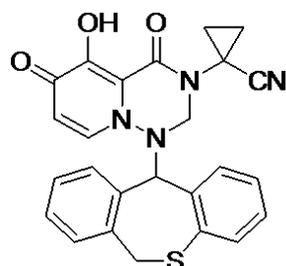
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 0.11 (1H, m), 0.54-0.92 (3H, m), 2.71 (1H, m), 3.85 (1H, d, $J = 13.7$ Hz), 4.06 (1H, d, $J = 13.1$ Hz), 5.06 (1H, d, $J = 13.1$ Hz), 5.35 (1H, s), 5.57 (2H, m), 7.15 (9H, m), 11.66 (1H, brs).

MS: $m/z = 432$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

【 0 7 8 3】

実施例303

【化 3 8 1】



20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.14 (1H, m), 1.54 (2H, m), 1.67 (1H, m), 3.60 (1H, d, $J = 13.5$ Hz), 4.39 (1H, d, $J = 12.6$ Hz), 5.02 (1H, s), 5.07 (1H, d, $J = 12.6$ Hz), 5.60 (1H, d, $J = 13.5$ Hz), 5.77 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 6.69 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.07 - 7.13 (3H, m), 7.25 - 7.44 (4H, m).

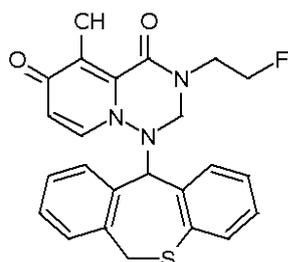
30

MS: $m/z = 457.10$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

【 0 7 8 4】

実施例304

【化 3 8 2】



40

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 3.33-3.42 (1H, m), 3.84 (1H, d, $J = 13.1$ Hz), 3.90-4.10 (1H, m), 4.24 (1H, d, $J = 13.4$ Hz), 4.35-4.66 (2H, m), 5.13 (1H, d, $J = 13.4$ Hz), 5

50

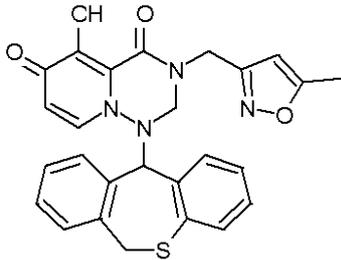
.43 (1H, s), 5.54-5.64 (2H, m), 6.80-6.95 (2H, m), 7.04-7.50 (8H, m).

MS: $m/z = 438 [M+H]^+$.

【 0 7 8 5 】

実施例305

【化 3 8 3 】



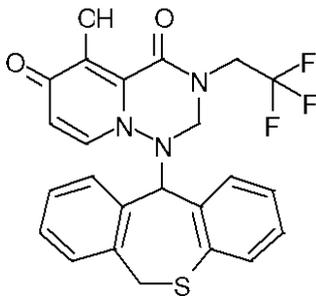
10

MS: $m/z = 487 [M+H]^+$.

【 0 7 8 6 】

実施例306

【化 3 8 4 】



20

30

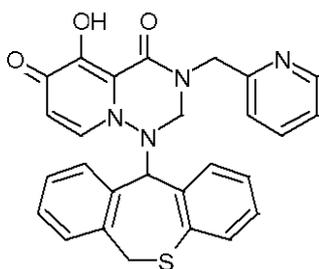
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 3.69-3.82 (1H, m), 3.89 (1H, d, $J = 13.6$ Hz), 4.40 (1H, d, $J = 12.9$ Hz), 4.60-4.77 (1H, m), 5.27 (1H, d, $J = 13.3$ Hz), 5.43 (1H, s), 5.60 (1H, d, $J = 13.6$ Hz), 5.70 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 6.84-6.95 (1H, m), 7.08-7.55 (9H, m).

MS: $m/z = 474 [M+H]^+$.

【 0 7 8 7 】

実施例307

【化 3 8 5 】



40

50

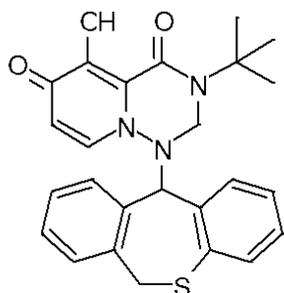
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 3.81 (1H, d, $J = 13.5$ Hz), 4.29 (1H, d, $J = 13.5$ Hz), 4.33 (1H, d, $J = 16.2$ Hz), 4.96 (1H, d, $J = 16.2$ Hz), 5.23 (1H, d, $J = 13.5$ Hz), 5.49 (1H, s), 5.59 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 5.64 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 6.82-6.97 (2H, m), 7.05-7.41 (10H, m), 7.80 (1H, td, $J = 7.6, 1.7$ Hz), 8.47 (1H, d, $J = 4.9$ Hz).

MS: $m/z = 483$ [M+H] $^+$.

【 0 7 8 8 】

実施例308

【化 3 8 6 】



10

20

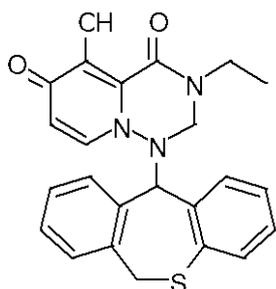
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 1.28 (9H, s), 3.86 (1H, d, $J = 13.6$ Hz), 4.42 (1H, d, $J = 13.3$ Hz), 4.99 (1H, d, $J = 13.4$ Hz), 5.32 (1H, s), 5.53 (1H, d, $J = 13.3$ Hz), 5.60 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.81-7.63 (10H, m).

MS: $m/z = 448$ [M+H] $^+$.

【 0 7 8 9 】

実施例309

【化 3 8 7 】



30

40

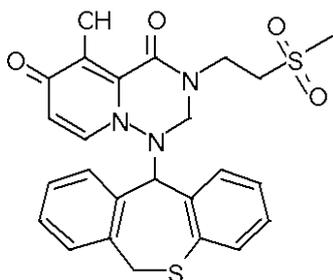
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 1.03 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 3.12-3.26 (1H, m), 3.43-3.58 (1H, m), 3.85 (1H, d, $J = 13.6$ Hz), 4.21 (1H, d, $J = 13.4$ Hz), 5.07 (1H, d, $J = 13.4$ Hz), 5.40 (1H, s), 5.57 (1H, d, $J = 13.1$ Hz), 5.59 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 6.80-6.88 (1H, m), 6.91 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.03-7.55 (8H, m).

MS: $m/z = 420$ [M+H] $^+$.

【 0 7 9 0 】

実施例310

【化 3 8 8】



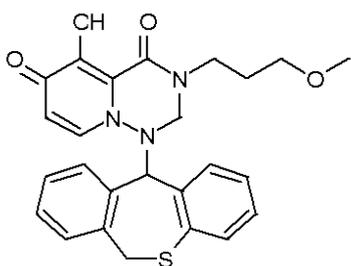
10

MS: $m/z = 498$ $[M+H]^+$.

【 0 7 9 1】

実施例311

【化 3 8 9】



20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.73-1.85 (2H, m), 2.96-3.07 (1H, m), 3.27 (3H, s), 3.42 (2H, t, $J = 5.6$ Hz), 3.56 (1H, d, $J = 13.5$ Hz), 3.93-4.04 (1H, m), 4.25 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 4.95 (1H, d, $J = 12.9$ Hz), 5.13 (1H, s), 5.65 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 5.82 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 6.69 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 6.78-6.86 (1H, m), 7.03-7.15 (3H, m), 7.17-7.47 (5H, m).

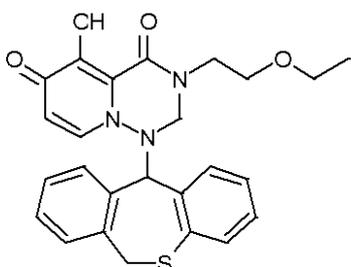
30

MS: $m/z = 464$ $[M+H]^+$.

【 0 7 9 2】

実施例312

【化 3 9 0】



40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.10 (3H, t, $J = 6.9$ Hz), 2.79-2.91 (1H, m), 3.41 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 3.46-3.69 (3H, m), 4.30 (1H, d, $J = 13.5$ Hz), 5.01 (1H, d, $J = 13.5$ Hz), 5.12 (1H, s), 5.65 (1H, d, $J = 13.5$ Hz), 5.83 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 6.68 (1H,

50

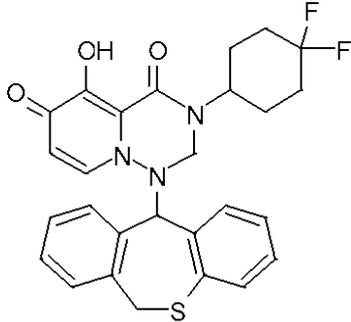
d, $J = 7.7$ Hz), 6.77-6.86 (1H, m), 7.03-7.12 (3H, m), 7.16-7.46 (5H, m).

MS: $m/z = 464$ [M+H]⁺.

【 0 7 9 3 】

実施例313

【化 3 9 1 】



10

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.30-1.47 (1H, m), 1.49-1.67 (1H, m), 1.73-2.02 (4H, m), 2.09-2.23 (2H, m), 3.60 (1H, d, $J = 13.5$ Hz), 4.39 (1H, d, $J = 12.9$ Hz), 4.45-4.64 (1H, m), 4.93 (1H, d, $J = 12.6$ Hz), 5.10 (1H, s), 5.65 (1H, d, $J = 13.5$ Hz), 5.87 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 6.67 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.76-6.85 (1H, m), 7.08 (2H, d, $J = 3.8$ Hz), 7.16 (2H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.23-7.31 (1H, m), 7.34-7.48 (2H, m).

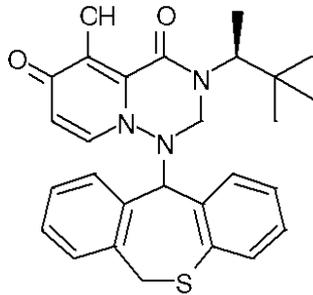
20

MS: $m/z = 510$ [M+H]⁺.

【 0 7 9 4 】

実施例314

【化 3 9 2 】



30

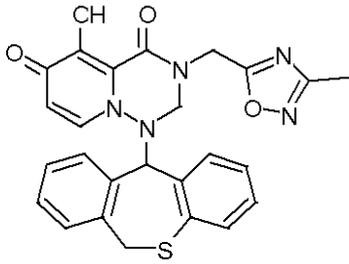
MS: $m/z = 476$ [M+H]⁺.

【 0 7 9 5 】

実施例315

40

【化 3 9 3】



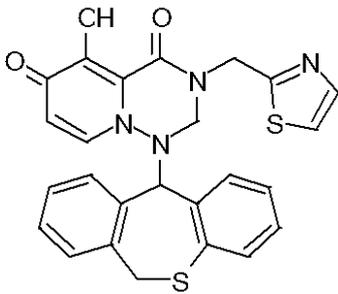
10

MS: $m/z = 488$ $[M+H]^+$.

【 0 7 9 6】

実施例316

【化 3 9 4】



20

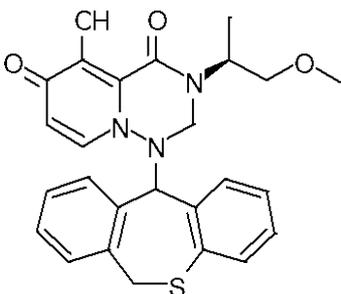
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 3.83 (1H, d, $J = 13.4$ Hz), 4.34 (1H, d, $J = 13.1$ Hz), 4.67 (1H, d, $J = 15.9$ Hz), 5.05 (1H, d, $J = 15.9$ Hz), 5.20 (1H, d, $J = 13.4$ Hz), 5.33 (1H, s), 5.60 (1H, d, $J = 13.8$ Hz), 5.64 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.87 (3H, m), 7.05-7.19 (4H, m), 7.35-7.44 (2H, m), 7.74 (1H, d, 3.3 Hz), 7.77 (1H, d, 3.3 Hz).

30

【 0 7 9 7】

実施例317

【化 3 9 5】



40

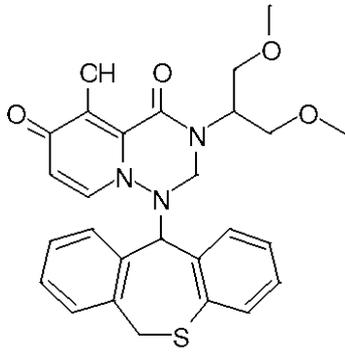
MS: $m/z = 464$ $[M+H]^+$

【 0 7 9 8】

実施例318

50

【化 3 9 6】



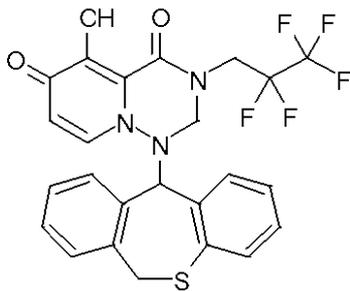
10

MS: $m/z = 494$ $[M+H]^+$

【 0 7 9 9 】

実施例319

【化 3 9 7】



20

30

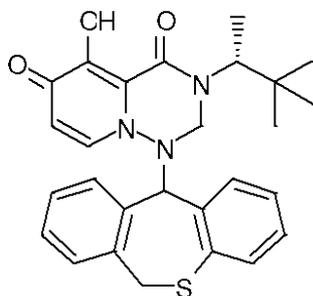
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 3.18-3.35 (1H, m), 3.60 (1H, d, $J = 13.7$ Hz), 4.37 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 4.75-4.95 (1H, m), 5.07-5.15 (2H, m), 5.60 (1H, d, $J = 13.7$ Hz), 5.85 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 6.68 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 6.79-6.88 (1H, m), 7.09-7.14 (3 H, m), 7.16 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.29-7.36 (1H, m), 7.36-7.41 (1H, m), 7.42-7.50 (1H, m).

MS: $m/z = 524$ $[M+H]^+$.

【 0 8 0 0 】

実施例320

【化 3 9 8】



40

50

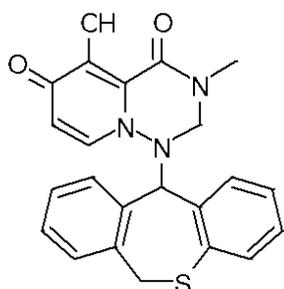
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.89 (9H, s), 0.97 (3H, d, $J = 7.1$ Hz), 3.61 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 4.43 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 4.84-4.92 (2H, m), 5.11 (1H, s), 5.70 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 5.83 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 6.72 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 6.79-6.85 (1H, m), 7.03-7.09 (2H, m), 7.16-7.24 (3H, m), 7.29-7.44 (2H, m).

MS: $m/z = 476$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【 0 8 0 1 】

実施例321

【化 3 9 9 】



10

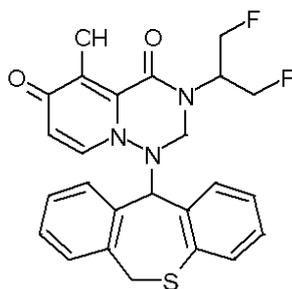
20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.87 (0.75 H, s), 3.01 (2.25H, s), 3.55 (1.5H, d, $J = 10.2$ Hz), 3.62 (0.5H, 13.5 Hz), 4.17 (0.5H, d, $J = 13.2$ Hz), 4.22 (1.5 Hz, $J = 12.9$ Hz), 4.97 (1H, d, $J = 12.9$ Hz), 5.02 (0.25H, s), 5.11 (0.75H, s), 5.63 (0.75H, d, $J = 13.5$ Hz), 5.77-5.83 (1.25H, m), 6.64-6.68 (1H, m), 6.76-6.85 (1H, m), 7.01 (1 H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.05-7.13 (2H, m), 7.17-7.45 (3H, m).

【 0 8 0 2 】

実施例322

【化 4 0 0 】



30

40

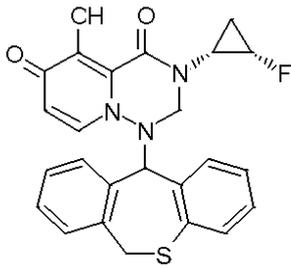
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 3.63 (1H, d, $J = 13.4$ Hz), 4.51-4.59 (2H, m), 4.68-4.98 (4H, m), 5.13 (1H, d, $J = 12.9$ Hz), 5.28 (1H, s), 5.71 (1H, d, $J = 13.3$ Hz), 5.85 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 6.77 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 6.82-6.89 (1H, m), 7.12 (2H, d, $J = 3.5$ Hz), 7.24 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.33 (2H, d, $J = 4.4$ Hz), 7.39 (1H, d, $J = 7.1$ Hz), 7.42-7.50 (1H, m).

MS: $m/z = 470$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【 0 8 0 3 】

実施例323

【化 4 0 1】



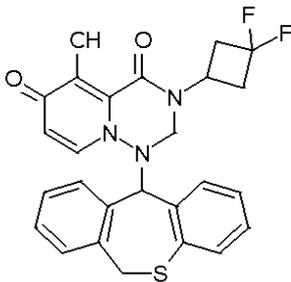
10

MS: $m/z = 450$ [M+H]⁺

【 0 8 0 4】

実施例324

【化 4 0 2】



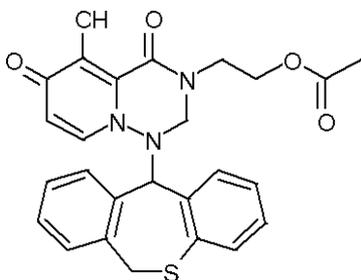
20

MS: $m/z = 482$ [M+H]⁺

【 0 8 0 5】

実施例325

【化 4 0 3】



40

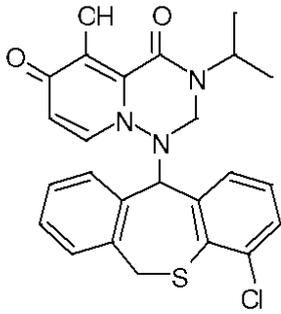
¹H-NMR (DMSO-d₆) : 1.93 (3H, s), 3.13 (1H, m), 3.86 (1H, d, J = 13.6 Hz), 4.06 (3H, m), 4.26 (1H, d, J = 13.3 Hz), 5.14 (1H, d, J = 13.6 Hz), 5.44 (1H, s), 5.60 (2H, m), 6.82-7.49 (10H, m).

MS: $m/z = 478$ [M+H]⁺.

【 0 8 0 6】

実施例326

【化404】



10

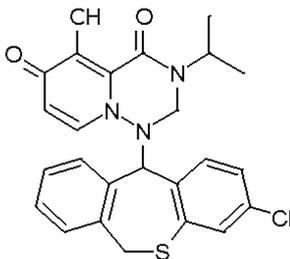
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.07 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.10 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 3.70 (1H, d, $J = 13.5$ Hz), 4.37 (1H, d, $J = 12.9$ Hz), 4.75-4.85 (2H, m), 5.18 (1H, s), 5.76 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 5.82 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.67 (1H, dd, $J = 1.2$ Hz, 7.8 Hz), 6.77 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.07 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.18-7.30 (3H, m), 7.35-7.46 (2H, m).

【0807】

実施例327

20

【化405】



30

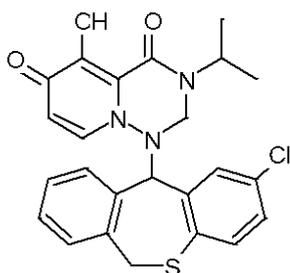
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.06 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.15 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 3.60 (1H, d, $J = 13.5$ Hz), 4.36 (1H, d, $J = 12.9$ Hz), 4.75-4.83 (2H, m), 5.10 (1H, s), 5.67 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 5.86 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 6.65 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 6.78 (1H, dd, $J = 1.8$ Hz, 8.1 Hz), 7.08-7.18 (2H, m), 7.13 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.24-7.30 (1H, m), 7.33-7.36 (1H, m), 7.39-7.45 (1H, m).

【0808】

実施例328

【化406】

40



50

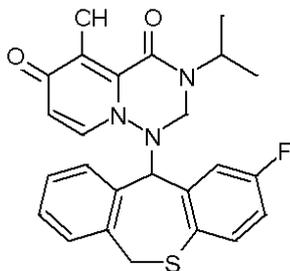
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.98 (0.4H, d, $J = 7.2$ Hz), 1.07 (2.6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.15 (2.6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.27 (0.4H, d, $J = 0.6$ Hz), 3.62 (0.9H, d, $J = 13.2$ Hz), 3.73 (0.1H, d, $J = 13.8$ Hz), 4.36 (1H, d, $J = 12.9$ Hz), 4.77-4.88 (1H, m), 4.83 (1H, d, $J = 12.9$ Hz), 5.07 (1H, s), 5.62 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 5.77 (0.1H, d, $J = 7.5$ Hz), 5.85 (0.9H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.69-6.83 (1H, m), 6.98-7.07 (2H, m), 7.18 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.25-7.35 (2H, m), 7.40-7.45 (1H, m).

【 0 8 0 9 】

実施例329

【化 4 0 7 】

10



20

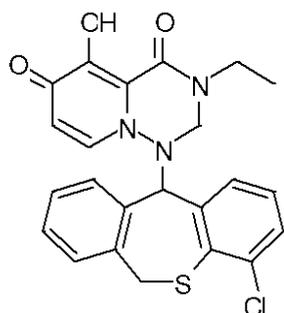
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.07 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.15 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 3.63 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 4.37 (1H, d, $J = 12.9$ Hz), 4.77-4.8 (1H, m), 4.82 (1H, d, $J = 12.6$ Hz), 5.06 (1H, s), 5.60 (1H, d, $J = 12.9$ Hz), 5.85 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.53 (1H, dd, $J = 3.0$ Hz, 9.0 Hz), 6.80-6.86 (1H, m), 7.03 (1H, dd, $J = 4.2$ Hz, 9.0 Hz), 7.16-7.30 (3H, m), 7.35 (1H, d, $J = 6.3$ Hz), 7.40-7.45 (1H, m).

【 0 8 1 0 】

実施例330

【化 4 0 8 】

30



40

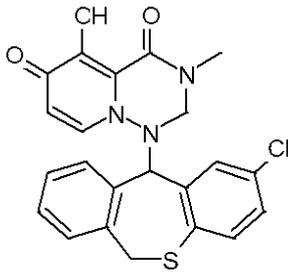
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 1.02 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.07-3.22 (1H, m), 3.44-3.59 (1H, m), 4.00 (1H, d, $J = 13.4$ Hz), 4.21 (1H, d, $J = 13.4$ Hz), 5.06 (1H, d, $J = 13.3$ Hz), 5.47-5.76 (3H, m), 6.84-6.92 (1H, m), 6.92-6.99 (1H, m), 7.04 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.10-7.52 (6H, m).

MS: $m/z = 454$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【 0 8 1 1 】

実施例331

【化409】



10

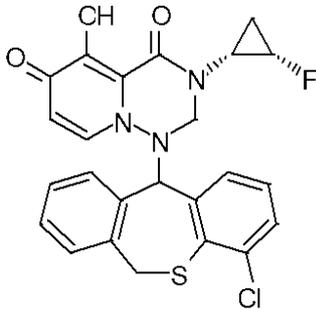
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.96 (0.79H, s), 3.00 (2.2H, s), 3.59 (0.75H, d, $J = 13.2$ Hz), 3.62 (0.25H, d, $J = 13.8$ Hz), 4.15 (0.25H, d, $J = 13.2$ Hz), 4.21 (0.75H, d, $J = 12.9$ Hz), 4.95-5.01 (2H, m), 5.07 (1H, s), 5.56 (1H, d, $J = 13.5$ Hz), 5.75-5.79 (1H, m), 5.88 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.63 (0.36H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.73 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 6.83 (0.39H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.01-7.46 (7.25H, m).

【0812】

実施例332

【化410】

20



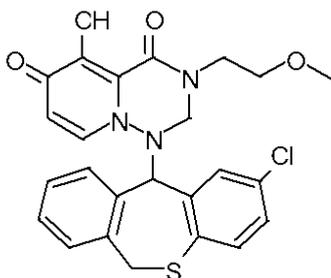
30

MS: $m/z = 484$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0813】

実施例333

【化411】



40

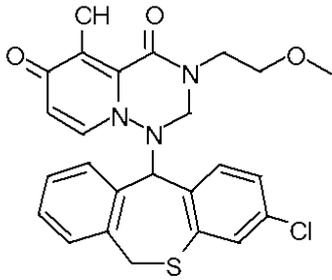
MS: $m/z = 484$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0814】

実施例334

50

【化 4 1 2】



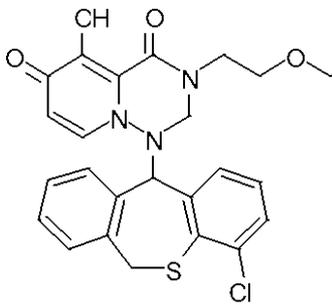
10

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 3.01-3.10 (1H, m), 3.16 (3H, s), 3.40 (2H, m), 3.89 (2H, d, $J = 13.4$ Hz), 4.19 (1H, d, $J = 13.4$ Hz), 5.06 (1H, d, $J = 13.6$ Hz), 5.49 (1H, s), 5.58 (1H, d, $J = 13.4$ Hz), 5.70 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.89-7.48 (8H, m), 11.36 (1H, s).

【 0 8 1 5】

実施例335

【化 4 1 3】



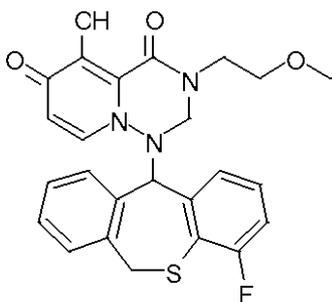
20

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 3.00-3.09 (1H, m), 3.15 (3H, s), 3.39 (2H, m), 3.94 (1H, m), 4.00 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 4.20 (1H, d, $J = 13.4$ Hz), 5.06 (1H, d, $J = 13.4$ Hz), 5.54 (1H, s), 5.65 (2H, m), 6.86-7.50 (8H, m), 11.54 (1H, brs).

【 0 8 1 6】

実施例336

【化 4 1 4】



40

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 3.01-3.09 (1H, m), 3.15 (3H, s), 3.40 (2H, m), 3.87-3.94 (1 50

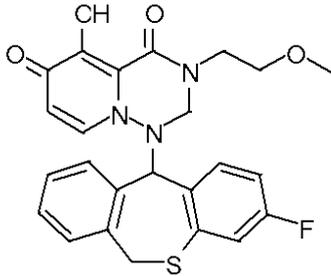
H, m), 3.98 (1H, d, J = 13.6 Hz), 4.20 (1H, d, J = 13.6 Hz), 5.06 (1H, d, J = 13.4 Hz), 5.54 (1H, s), 5.62 (1H, d, J = 13.6 Hz), 5.67 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.78-7.50 (8H, m).

MS: m/z = 468 [M+H]⁺

【 0 8 1 7 】

実施例337

【化 4 1 5 】



10

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 3.07 (1H, m), 3.16 (3H, s), 3.41 (2H, s), 3.89 (1H, d, J = 13.7 Hz), 3.91 (1H, m), 4.19 (1H, d, J = 13.6 Hz), 5.06 (1H, d, J = 13.6 Hz), 5.48 (1H, s), 5.61 (1H, d, J = 13.3 Hz), 5.69 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.70-7.48 (9H, m).

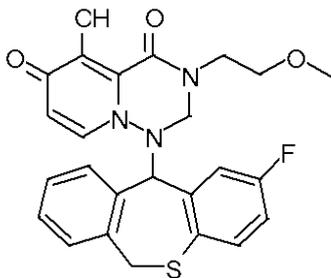
20

MS: m/z = 468 [M+H]⁺

【 0 8 1 8 】

実施例338

【化 4 1 6 】



30

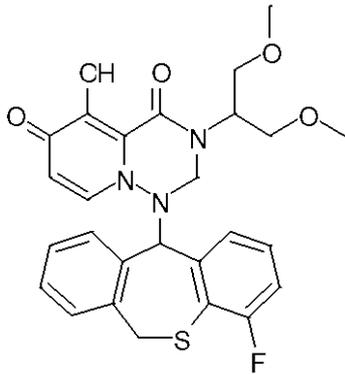
MS: m/z = 468 [M+H]⁺

【 0 8 1 9 】

実施例339

40

【化 4 1 7】



10

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 3.14 (3H, s), 3.18 (s, 3H), 3.50 (4H, m), 4.00 (1H, d, $J = 13.1$ Hz), 4.49 (1H, d, $J = 13.3$ Hz), 4.77 (1H, m), 4.95 (1H, d, $J = 13.3$ Hz), 5.56 (1H, s), 5.68 (2H, m), 7.14 (8H, m).

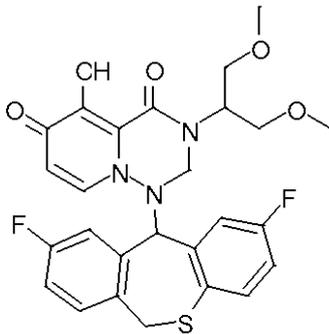
MS: $m/z = 512$ [M+H] $^+$

【 0 8 2 0 】

20

実施例340

【化 4 1 8】



30

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 3.12 (3H, s), 3.20 (3H, s), 3.51 (4H, m), 3.96 (1H, d, $J = 13.3$ Hz), 4.53 (1H, d, $J = 13.4$ Hz), 4.75 (1H, m), 4.97 (1H, d, $J = 13.1$ Hz), 5.50 (1H, d, $J = 13.3$ Hz), 5.54 (1H, s), 5.67 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.87-7.54 (8H, m).

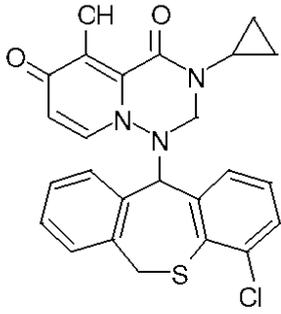
MS: $m/z = 530$ [M+H] $^+$

【 0 8 2 1 】

40

実施例341

【化 4 1 9】



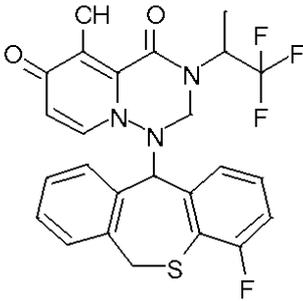
10

MS: $m/z = 466$ [M+H]⁺

【 0 8 2 2 】

実施例342

【化 4 2 0】



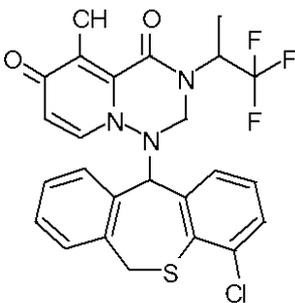
20

MS: $m/z = 506$ [M+H]⁺

【 0 8 2 3 】

実施例343

【化 4 2 1】



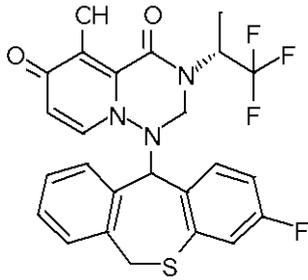
40

MS: $m/z = 522$ [M+H]⁺

【 0 8 2 4 】

実施例344

【化 4 2 2】



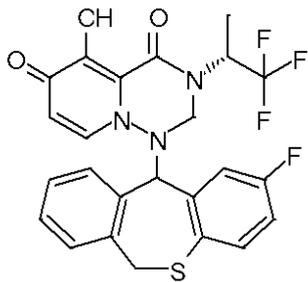
10

MS: $m/z = 506$ [M+H]⁺

【 0 8 2 5】

実施例345

【化 4 2 3】



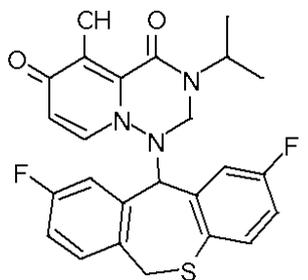
20

MS: $m/z = 506$ [M+H]⁺

【 0 8 2 6】

実施例346

【化 4 2 4】



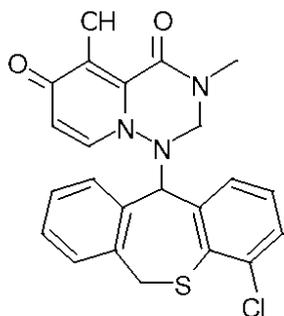
40

MS: $m/z = 470$ [M+H]⁺

【 0 8 2 7】

実施例347

【化 4 2 5】



10

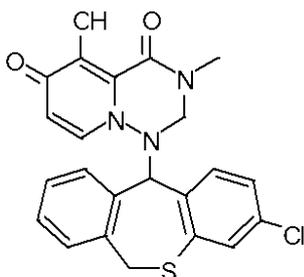
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.88 (0.60H, s), 2.99 (2.40H, s), 3.67 (0.80H, d, $J = 13.8$ Hz), 3.73 (0.20H, d, $J = 14.1$ Hz), 4.16 (0.20H, d, $J = 11.1$ Hz), 4.20 (0.80H, d, $J = 12.9$ Hz), 4.97 (0.80H, d, $J = 12.9$ Hz), 4.99 (0.20H, d, $J = 15$ Hz), 5.10 (0.20H, s), 5.18 (0.80H, s), 5.69 (0.80H, d, $J = 13.5$ Hz), 5.79 (0.20H, d, $J = 7.8$ Hz), 5.85 (0.80H, d, $J = 7.5$ Hz), 5.88 (0.20H, $J = 13.5$ Hz), 6.62-6.66 (1H, m), 6.75-6.85 (1H, m), 6.98 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.03-7.16 (0.5H, m), 7.19 (1H, d, $J = 6.9$ Hz), 7.24-7.39 (2.5H, m), 7.43-7.48 (1H, m).

20

【 0 8 2 8 】

実施例348

【化 4 2 6】



30

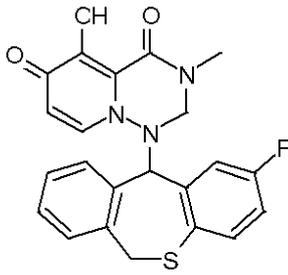
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.91 (0.75H, s), 2.99 (2.25H, s), 3.57 (0.75H, d, $J = 13.8$ Hz), 3.63 (0.25H, d, 13.8 Hz), 4.17 (0.25H, d, $J = 12.9$ Hz), 4.10 (0.75H, d, $J = 12.9$ Hz), 4.99 (0.75H, d, $J = 12.9$ Hz), 5.00 (0.25H, s), 5.01 (0.25H, d, $J = 12.3$ Hz), 5.10 (0.75H, s), 5.61 (0.75H, d, $J = 13.5$ Hz), 5.78 (0.25H, $J = 7.5$ Hz), 5.80 (0.25H, $J = 15$ Hz), 5.89 (0.75H, d, $J = 7.5$ Hz), 6.60 (0.75H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.64 (0.25H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.78 (1H, dd, $J = 2.1$ Hz, 8.1 Hz), 7.03 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.04-7.21 (2H, m), 7.26-7.36 (2H, m), 7.41-7.47 (1H, m).

40

【 0 8 2 9 】

実施例349

【化 4 2 7】



10

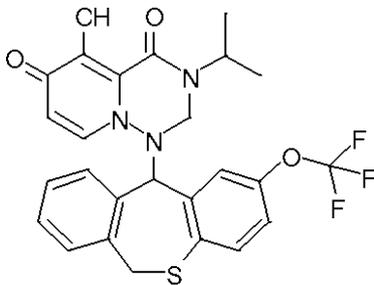
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.94 (0.66H, s), 3.00 (2.34H, s), 3.60 (0.78H, d, $J = 13.5$ Hz), 3.65 (0.22H, d, $J = 3.8$ Hz), 4.22 (1H, d, $J = 12.9$ Hz), 4.94-5.00 (1H, m), 5.06 (1H, s), 5.54 (0.78H, d, $J = 13.2$ Hz), 5.71 (0.22H, d, $J = 13.8$ Hz), 5.78 (0.22H, d, $J = 7.5$ Hz), 5.88 (0.78H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.49 (1H, dd, $J = 3.0$ Hz, 9.0 Hz), 6.66 (0.22H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.82-6.88 (1H, m), 6.97-7.13 (2H, m), 7.16-7.21 (1H, m), 7.29-7.36 (2H, m), 7.41-7.46 (1H, m).

【 0 8 3 0 】

実施例350

20

【化 4 2 8】



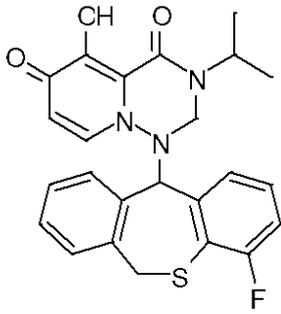
30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.08 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.16 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 3.63 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 4.37 (1H, d, $J = 12.6$ Hz), 4.78-4.87 (1H, m), 5.10 (1H, s), 5.67 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 5.82 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.65 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 6.96-6.99 (1H, m), 7.08-7.12 (2H, m), 7.17 (1H, d, $J = 13.5$ Hz), 7.25-7.32 (1H, m), 7.35-7.37 (1H, m), 7.42-7.47 (1H, m).

【 0 8 3 1 】

実施例351

【化 4 2 9】



10

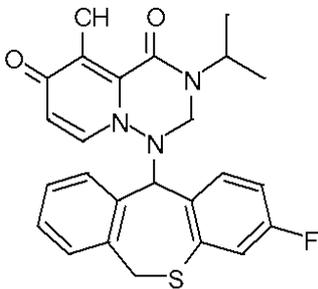
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.08 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.16 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 3.68 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 4.37 (1H, d, $J = 12.9$ Hz), 4.76-4.84 (2H, m), 5.18 (1H, s), 5.72 (1H, d, $J = 13.5$ Hz), 5.81 (1H, dd, $J = 0.9$ Hz, 7.5 Hz), 6.56 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 6.76-6.83 (1H, m), 6.90 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 7.07-7.11 (1H, m), 7.19 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.25-7.30 (1H, m), 7.35-7.45 (2H, m).

【 0 8 3 2】

実施例352

20

【化 4 3 0】



30

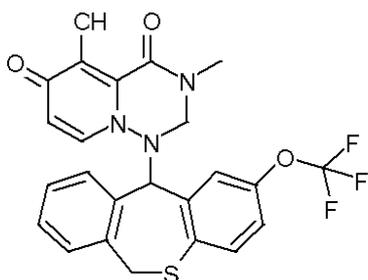
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.07 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.15 (3H, d, $J = 7.1$ Hz), 3.59 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 4.36 (1H, d, $J = 9.9$ Hz), 4.75-4.85 (2H, m), 5.11 (1H, s), 5.70 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 5.84 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.48-6.55 (1H, m), 6.71 (1H, d, $J = 5.4$ Hz, 8.4 Hz), 6.80 (1H, dd, $J = 2.4$ Hz, 9.3 Hz), 7.11 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.18 (1H, dd, $J = 0.9$ Hz, 7.5 Hz), 7.25-7.30 (1H, m), 7.32-7.36 (1H, m), 7.39-7.45 (1H, m).

【 0 8 3 3】

40

実施例353

【化 4 3 1】



10

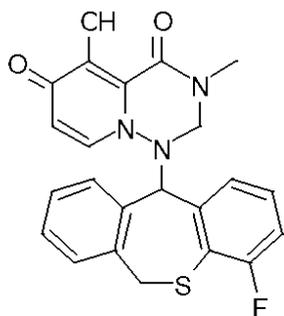
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.92 (0.66H, s), 3.01 (2.34H, s), 3.59 (0.78H, d, $J = 13.5$ Hz), 3.67 (0.22H, d, $J = 13.8$ Hz), 4.18 (0.22H, d, $J = 13.2$ Hz), 4.21 (0.78H, d, $J = 12.9$ Hz), 5.03 (1H, $J = 12.9$ Hz), 5.05 (0.22H, s), 5.10 (0.78H, s), 5.62 (0.78H, d, $J = 13.5$ Hz), 5.76-5.82 (0.44H, m), 5.87 (0.78H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.62 (0.78H, brs), 6.68 (0.22H, d, $J = 8.1$ Hz), 6.85 (0.22H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.98-7.04 (1.56H, m), 7.11-7.39 (3H, m), 7.44-7.49 (1H, m).

【 0 8 3 4】

実施例354

20

【化 4 3 2】



30

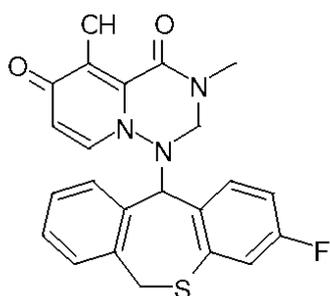
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.89 (0.48H, s), 3.00 (2.52H, s), 3.64 (0.84H, d, $J = 13.5$ Hz), 3.71 (0.16H, d, $J = 13.8$ Hz), 4.21 (1H, d, $J = 12.9$ Hz), 4.94 (0.84H, d, $J = 12.9$ Hz), 4.98 (0.16H, d, $J = 12.9$ Hz), 5.10 (0.16H, s), 5.19 (0.84H, s), 5.65 (0.84H, d, $J = 7.5$ Hz), 5.77-5.85 (1.32H, m), 6.52 (0.84H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.64 (0.16H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.77-6.84 (1H, m), 6.89-6.95 (1H, m), 6.99 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.07-7.25 (1H, m), 7.29-7.38 (2H, m), 7.42-7.47 (1H, m).

【 0 8 3 5】

実施例355

40

【化 4 3 3】



10

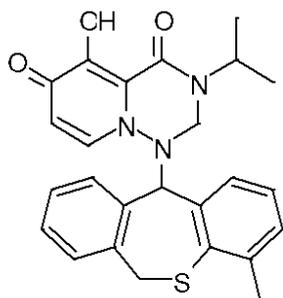
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.91 (0.48H, s), 3.00 (2.52H, s), 3.56 (d, $J = 13.8$ Hz), 3.62 (0.16H, d, $J = 13.8$ Hz), 4.18 (0.16H, d, $J = 12.9$ Hz), 4.20 (0.84H, d, $J = 12.9$ Hz), 4.96 (0.84H, d, $J = 12.9$ Hz), 4.98 (0.16H, d, $J = 13.8$ Hz), 5.03 (0.16H, s), 5.12 (0.84H, s), 5.64 (0.84H, d, $J = 13.5$ Hz), 5.78-5.87 (0.32H, m), 5.89 (0.84H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.50-6.56 (0.84H, m), 6.63-6.69 (1.16H, m), 6.84 (1H, dd, $J = 2.4$ Hz, 9.3 Hz), 6.94-6.97 (0.16H, m), 7.02 (0.84H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.13-7.23 (1H, m), 7.33-7.38 (2H, m), 7.42-7.47 (1H, m).

20

【 0 8 3 6】

実施例356

【化 4 3 4】



30

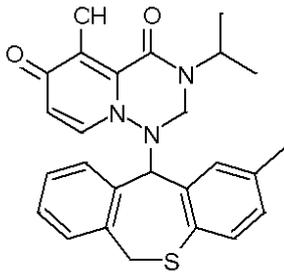
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.08 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.15 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.24 (3H, s), 3.68 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 4.38 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 4.76-4.85 (1H, m), 4.80 (1H, d, $J = 12.6$ Hz), 5.14 (1H, s), 5.72 (1H, d, $J = 12.9$ Hz), 5.76 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.59 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 6.72 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 6.99 (1H, d, $J = 6.9$ Hz), 7.07 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.17-7.27 (2H, m), 7.33-7.42 (2H, m).

40

【 0 8 3 7】

実施例357

【化 4 3 5】



10

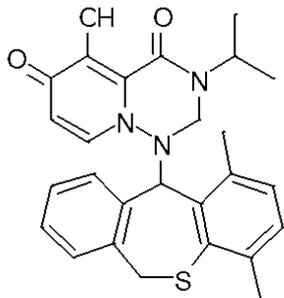
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.10 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.16 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 3.58 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 4.37 (1H, d, $J = 12.9$ Hz), 4.76-4.87 (1H, m), 4.85 (1H, d, $J = 12.6$ Hz), 5.06 (1H, s), 5.65 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 5.79 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 6.54 (1H, s), 6.89 (1H, dd, $J = 1.5$ Hz, 8.4 Hz), 6.95 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.14-7.19 (1H, m), 7.22-7.28 (1H, m), 7.33-7.43 (2H, m).

【 0 8 3 8 】

実施例358

【化 4 3 6】

20



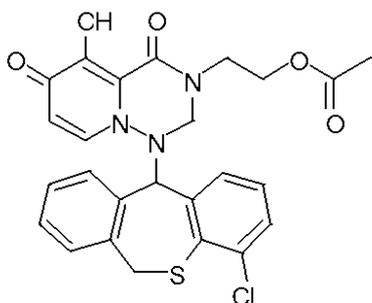
30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.07 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.16 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.20 (3H, s), 2.23 (3H, s), 3.77 (1H, d, $J = 12.6$ Hz), 4.47 (1H, d, $J = 12.9$ Hz), 4.78-4.86 (1H, m), 4.88 (1H, 12.9 Hz), 5.49 (1H, d, $J = 12.9$ Hz), 5.83 (1H, d, $J = 11.1$ Hz), 5.85 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.64 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.86 (1H, $J = 7.8$ Hz), 7.16-7.40 (5H, m).

【 0 8 3 9 】

実施例359

【化437】



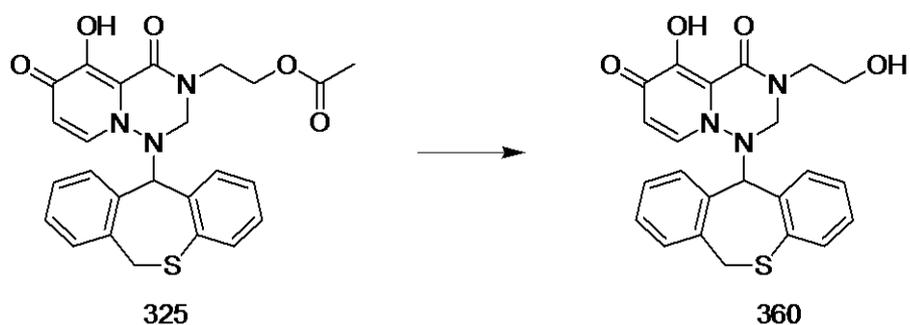
10

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 1.94 (3H, s), 3.07 (1H, m), 3.98-4.12 (4H, m), 4.25 (2H, d, $J = 13.4$ Hz), 5.13 (2H, d, $J = 13.3$ Hz), 5.56 (1H, s), 5.66 (1H, d, $J = 13.5$ Hz), 5.68 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 6.87-7.51 (8H, m).

【0840】

実施例360

【化438】



20

化合物325 (46.0 mg, 0.0960 mmol) をメタノール (0.5 ml) とテトラヒドロフラン (0.5 ml) に溶解し、2規定水酸化ナトリウム水溶液 (0.241 ml, 0.482 mmol) を加えて30分攪拌した。反応液に希塩酸を加えて酸性にし、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、反応液を減圧濃縮した。得られた化合物360にn-ヘキサン-ジエチルエーテルを加え、析出した残渣をろ過し、33 mgの白色固体を得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 2.85-2.94 (1H, m), 3.52 (2H, m), 3.89 (1H, d, $J = 13.4$ Hz), 3.98 (1H, td, $J = 9.1, 4.5$ Hz), 4.24 (1H, d, $J = 13.6$ Hz), 4.84 (1H, brs), 5.16 (1H, d, $J = 13.6$ Hz), 5.48 (1H, s), 5.65 (2H, m), 6.86-7.55 (9H, m).

MS: $m/z = 436$ [M+H] $^+$

【0841】

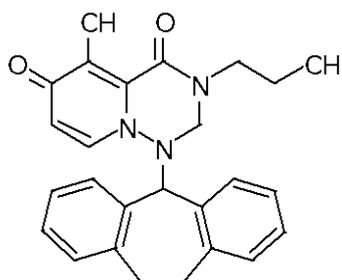
実施例107、246、285に準じて合成したエステル体を実施例320の方法に準じて、化合物361~382を合成した。

40

【0842】

実施例361

【化 4 3 9】



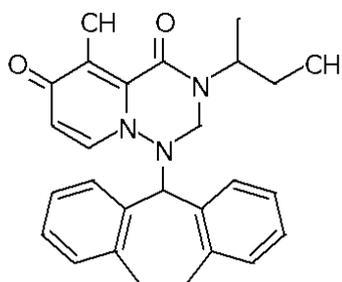
10

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 2.82 (3H, m), 3.49 (1H, brs), 3.71 (1H, dt, $J = 16.7, 5.0$ Hz), 4.03 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 4.08-4.15 (2H, m), 4.79 (1H, brs), 5.01 (1H, d, $J = 13.4$ Hz), 5.25 (1H, s), 5.51 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.72-7.41 (9H, m).

【 0 8 4 3】

実施例362

【化 4 4 0】



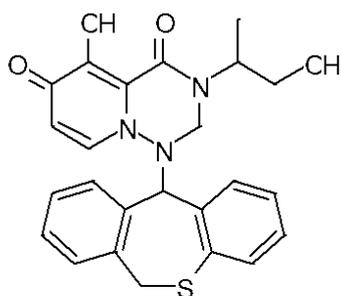
20

MS: $m/z = 432$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【 0 8 4 4】

実施例363

【化 4 4 1】



40

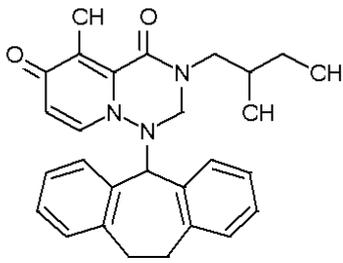
MS: $m/z = 450$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【 0 8 4 5】

実施例364

50

【化 4 4 2】



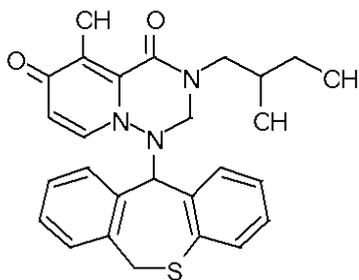
10

MS: $m/z = 448$ $[M+H]^+$.

【 0 8 4 6】

実施例365

【化 4 4 3】



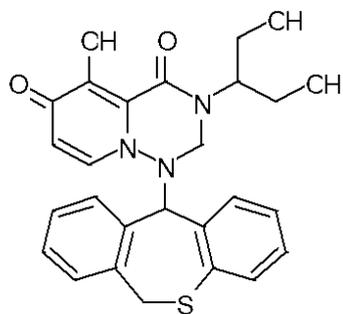
20

MS: $m/z = 466$ $[M+H]^+$.

【 0 8 4 7】

実施例366

【化 4 4 4】



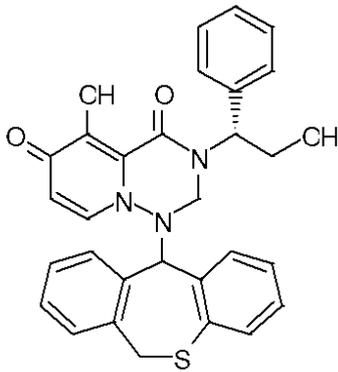
40

MS: $m/z = 466$ $[M+H]^+$.

【 0 8 4 8】

実施例367

【化 4 4 5】



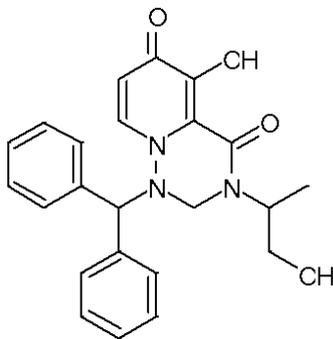
10

MS: $m/z = 512$ $[M+H]^+$.

【 0 8 4 9 】

実施例368

【化 4 4 6】



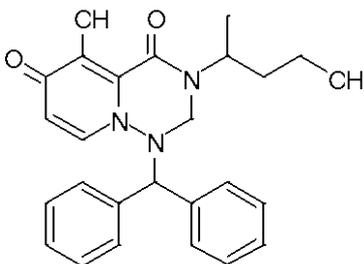
20

MS: $m/z = 406$ $[M+H]^+$.

【 0 8 5 0 】

実施例369

【化 4 4 7】



40

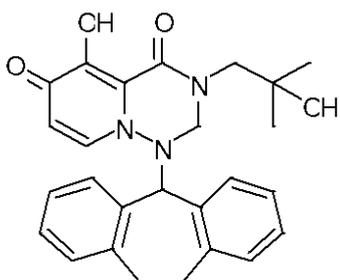
MS: $m/z = 420$ $[M+H]^+$.

【 0 8 5 1 】

実施例370

50

【化 4 4 8】



10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.23 (3H, s), 1.24 (3H, s), 2.43 (1H, d, $J = 13.7$ Hz), 2.81-2.91 (1H, m), 2.96-3.10 (1H, m), 3.61-3.72 (1H, m), 4.02-4.14 (1H, m), 4.15 (1H, d, $J = 13.7$ Hz), 4.42 (1H, d, $J = 14.0$ Hz), 4.95 (1H, s), 5.15 (1H, d, $J = 13.5$ Hz), 5.74 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 6.54-6.61 (2H, m), 6.86-6.94 (1H, m), 7.11-7.39 (8H, m).

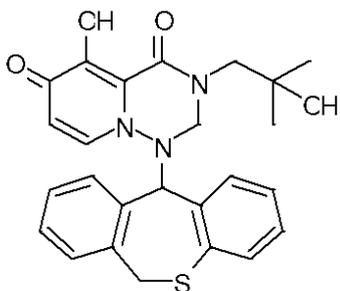
MS: $m/z = 446$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【 0 8 5 2】

20

実施例371

【化 4 4 9】



30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.24 (3H, s), 1.26 (3H, s), 2.52 (1H, d, $J = 14.0$ Hz), 3.56 (1H, d, $J = 13.7$ Hz), 4.34 (1H, d, $J = 13.5$ Hz), 4.36 (1H, d, $J = 13.5$ Hz), 5.04 (1H, s), 5.23 (1H, d, $J = 13.7$ Hz), 5.63 (1H, d, $J = 13.5$ Hz), 5.84 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 6.65 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 6.76-6.84 (1H, m), 7.03-7.18 (5H, m), 7.27-7.47 (4H, m).

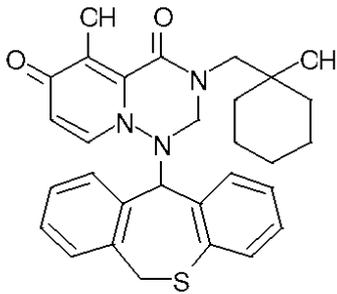
MS: $m/z = 464$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

40

【 0 8 5 3】

実施例372

【化 4 5 0】



10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.21-1.68 (10H, m), 2.47 (1H, d, $J = 13.7$ Hz), 3.55 (1H, d, $J = 13.5$ Hz), 4.34 (1H, d, $J = 13.6$ Hz), 4.35 (1H, d, $J = 13.6$ Hz), 5.03 (1H, s), 5.25 (1H, d, $J = 13.5$ Hz), 5.63 (1H, d, $J = 13.5$ Hz), 5.79 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 6.64 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 6.76-6.84 (1H, m), 7.03 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.06-7.10 (2H, m), 7.15 (1H, d, $J = 7.1$ Hz), 7.28-7.37 (2H, m), 7.37-7.46 (1H, m).

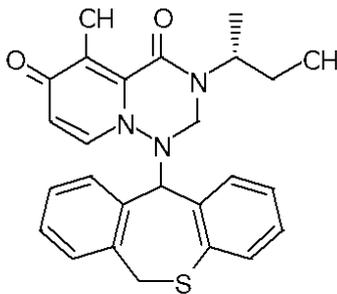
MS: $m/z = 504$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【 0 8 5 4 】

20

実施例373

【化 4 5 1】



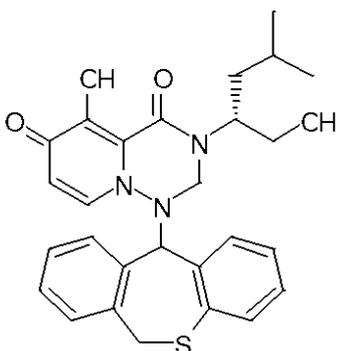
30

MS: $m/z = 450$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【 0 8 5 5 】

実施例374

【化 4 5 2】



40

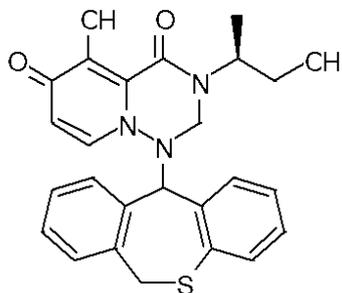
50

MS: $m/z = 492 [M+H]^+$.

【 0 8 5 6 】

実施例375

【化 4 5 3 】



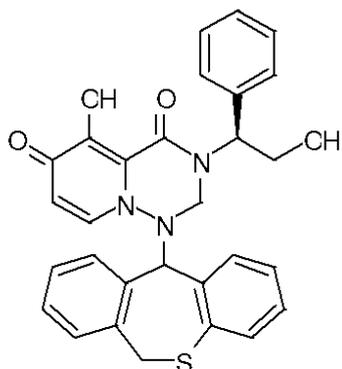
10

MS: $m/z = 445 [M+H]^+$.

【 0 8 5 7 】

実施例376

【化 4 5 4 】



20

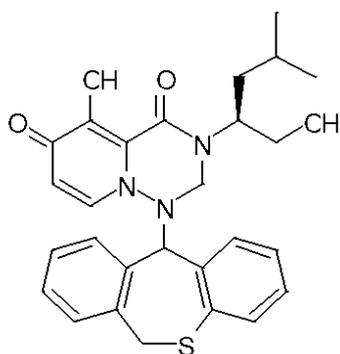
30

MS: $m/z = 512 [M+H]^+$.

【 0 8 5 8 】

実施例377

【化 4 5 5】



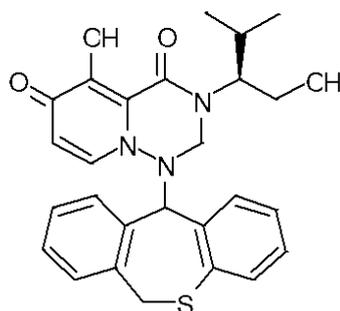
10

MS: $m/z = 492$ $[M+H]^+$.

【 0 8 5 9 】

実施例378

【化 4 5 6】



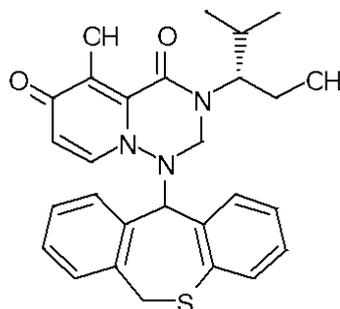
20

MS: $m/z = 478$ $[M+H]^+$

【 0 8 6 0 】

実施例379

【化 4 5 7】



30

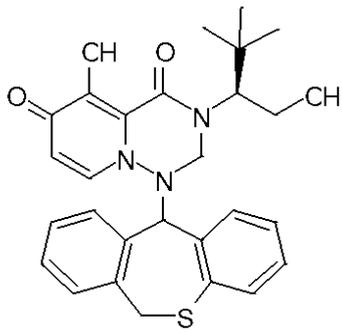
40

MS: $m/z = 478$ $[M+H]^+$

【 0 8 6 1 】

実施例380

【化 4 5 8】



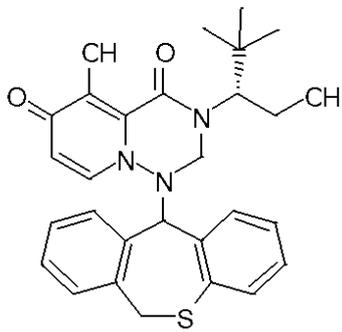
10

MS: $m/z = 492 [M+H]^+$

【 0 8 6 2 】

実施例381

【化 4 5 9】



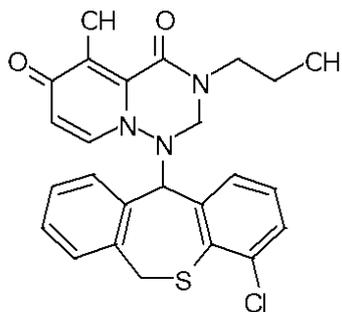
20

MS: $m/z = 492 [M+H]^+$

【 0 8 6 3 】

実施例382

【化 4 6 0】

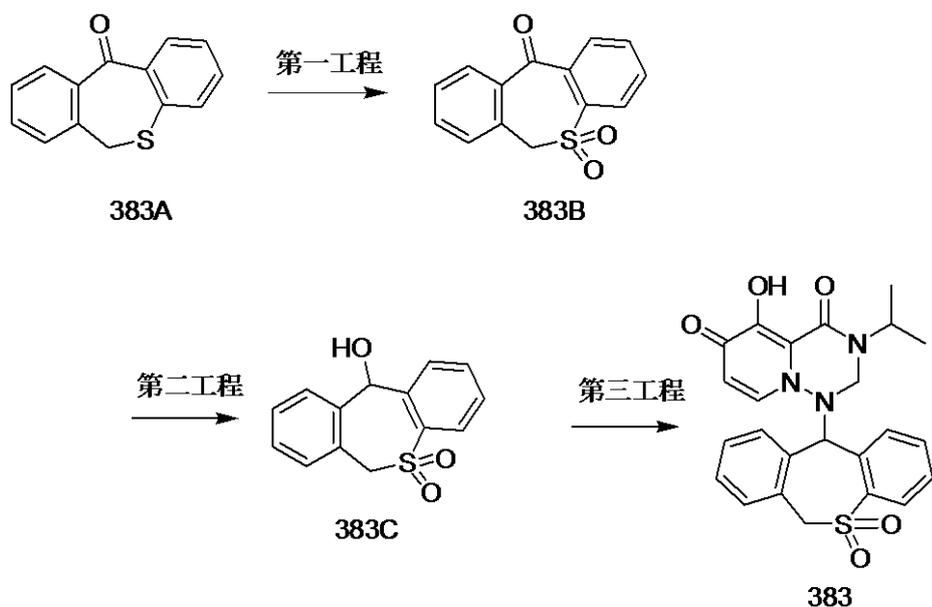


40

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 2.76-2.85 (1H, m), 3.58 (2H, m), 3.92 (1H, m), 3.98 (1H, d, $J = 13.5$ Hz), 4.18 (1H, d, $J = 13.6$ Hz), 4.80 (1H, brs), 5.10 (1H, t, $J = 8.8$ Hz), 5.50-5.68 (3H, m), 6.87-7.52 (8H, m).

50

【 0 8 6 4 】
 実施例383
 【 化 4 6 1 】



10

20

第一工程

化合物383A (1.00 g, 4.42 mmol) をジクロロメタン (50 ml) に溶解し、0 でmCPBA (2.67 g, 15.5 mmol) を加えて室温で4時間攪拌した。反応液に亜硫酸ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液で洗い、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた化合物にn-ヘキサン - ジクロロメタンを加え、析出した残渣をろ過し、1.06 gの白色固体383Bを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 4.81 (2H, s), 7.29-8.12 (6H, m).

第二工程

化合物383B (1.05 g, 4.07 mmol) にメタノール (11 ml) を加え、0 で水素化ホウ素ナトリウム (185 mg, 4.88 mmol) を加えて室温で30分攪拌した。反応液を水にあげ、ジクロロメタンで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥して溶媒を留去した。得られた化合物にn-ヘキサン - ジクロロメタンを加え、析出した残渣をろ過し、1.01 gの白色固体383Cを得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.84 (1H, d, $J = 3.7$ Hz), 4.76 (1H, d, $J = 14.6$ Hz), 5.25 (1H, d, $J = 14.6$ Hz), 6.23 (1H, d, $J = 3.7$ Hz), 7.28-7.96 (8H, m).

第三工程

実施例107に従い、化合物383を同様の手法により合成した。

MS: $m/z = 466$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

【 0 8 6 5 】

市販もしくは文献既知の383A-Cに相当する中間体を用いて実施例383の方法に準じて、化合物384 ~ 389を合成した。

40

【 0 8 6 6 】

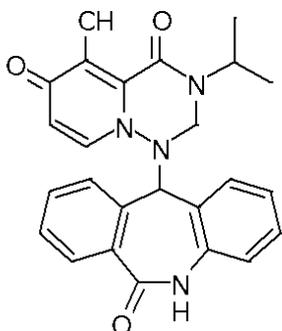
実施例384

= 12.3 Hz), 4.39 (1H, d, J = 12.9 Hz), 4.56-4.65 (1H, m), 4.85 (1H, d, J = 12.9 Hz), 4.93 (1H, m), 5.77 (1H, d, J = 7.5 Hz), 6.77-6.81 (1H, m), 6.79 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.00-7.05 (1H, m), 7.21-7.29 (2H, m), 7.32-7.42 (3H, m).

【 0 8 6 9 】

実施例387

【化 4 6 5 】



10

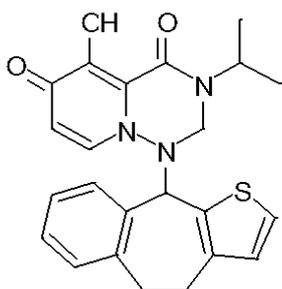
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.06-1.17 (6H, m), 4.02-4.17 (1H, m), 4.61-4.78 (2H, m), 5.16 (1H, d, J = 5.1 Hz), 5.72 (1H, t, J = 8.1 Hz), 6.54 (0.5H, d, J = 7.8 Hz), 6.84 (0.5H, d, J = 7.8 Hz), 6.91-7.08 (2H, m), 7.16-7.47 (4H, m), 7.56-7.59 (1H, m), 8.00 (0.5H, J = 6.3 Hz), 8.09-8.12 (0.5H, m), 8.51 (0.5H, s), 8.68 (0.5H, s).

20

【 0 8 7 0 】

実施例388

【化 4 6 6 】



30

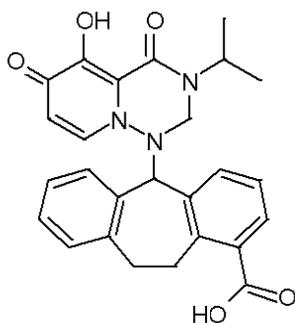
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.19 (3H, d, J = 6.9 Hz), 1.25 (3H, d, J = 6.9 Hz), 2.76-2.91 (2H, m), 3.23-3.31 (1H, m), 4.17-4.33 (2H, m), 4.54-4.84 (2H, m), 5.18 (1H, s), 5.87 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.70 (1H, d, J = 5.1 Hz), 6.86 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.04 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.19-7.25 (2H, m), 7.32-7.38 (2H, m).

40

【 0 8 7 1 】

実施例389

【化467】



10

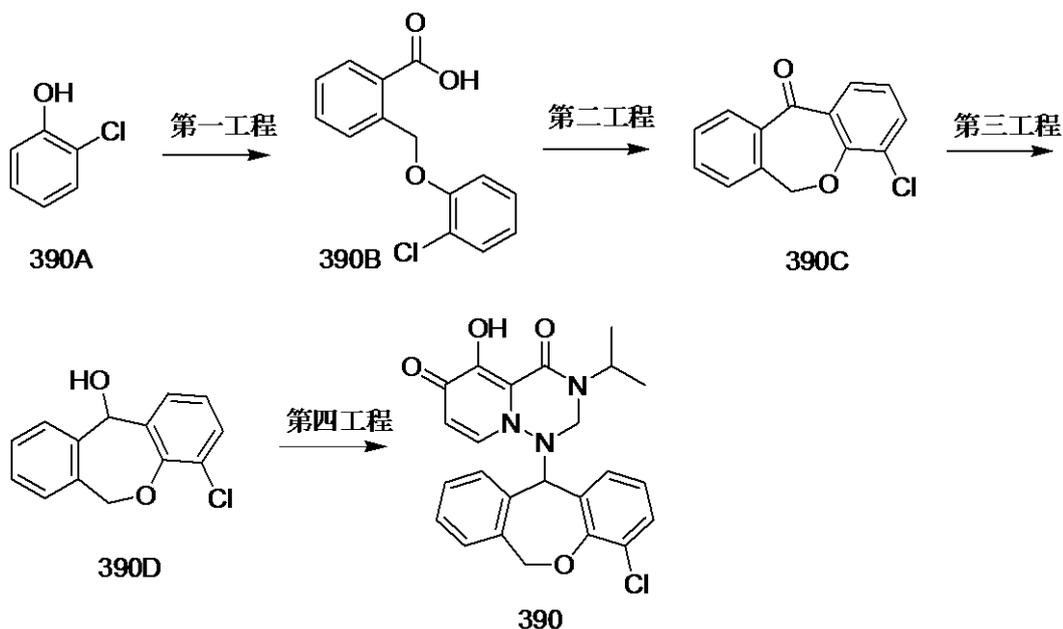
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 1.04-1.20 (6H, m), 2.83-3.02 (1H, m), 3.46-3.57 (1H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 4.13-4.26 (1H, m), 4.32-4.50 (1H, m), 4.56-4.62 (1H, m), 4.89 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 5.36 (1H, s), 5.44-5.50 (1H, m), 6.73 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.86 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 6.95-6.98 (1H, m), 7.09-6.54 (5H, m).

【0872】

実施例390

【化468】

20



30

第一工程

化合物390A (14.8 g, 115 mmol) をメタノール (200 ml) に加え、室温でナトリウムメトキシド (28%メタノール溶液, 22.2 g, 115 mmol) を加えて室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、17.3 gの白色固体を得た。そのうちの5.61 gにphthalide (5.00 g, 37.3 mmol) を加えて200 で1時間攪拌した。反応液を水にあげ、塩酸で酸性にし、生じた白色沈殿をろ取した。クロロホルムに溶解し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた化合物にn-ヘキサン-クロロホルム-ジイソプロピルエーテルを加え、析出した残渣をろ過し、2.44 gの薄茶色固体390Bを得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 5.61 (2H, s), 6.92 (1H, td, $J = 7.6, 1.4$ Hz), 7.01 (1H, dd, $J = 8.3, 1.3$ Hz), 7.21 (1H, ddd, $J = 8.7, 7.0, 1.2$ Hz), 7.32-7.54 (2H, m), 7.66 (1H, td, $J = 7.6, 1.4$ Hz), 7.92-7.99 (1H, m), 8.17 (1H, dd, $J = 7.9, 1.3$ Hz).

第二工程

50

化合物390B (2.44 g, 9.29 mmol) をジクロロメタン (30 ml) に溶解し、trifluoroacetic anhydride (1.44 ml, 10.2 mmol) とboron trifluoride etherate (0.235 ml, 1.86 mmol) を加えて室温で3時間攪拌した。反応液を水にあけ、ジクロロメタンで抽出し、有機層を1規定塩酸と飽和食塩水で洗い、溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン-酢酸エチル (4:1, v/v) で溶出することにより精製し、1.76 gの淡黄色固体390Cを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 5.36 (2H, s), 7.11 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.43-7.66 (4H, m), 7.93 (1H, d, $J = 6.5$ Hz), 8.19 (1H, dd, $J = 8.1, 1.8$ Hz).

第三工程

化合物390C (1.76 g, 7.19 mmol) にメタノール (20 ml) を加え、0 で水素化ホウ素ナトリウム (327 mg, 8.63 mmol) を加えて室温で30分攪拌した。反応液を水にあけ、ジクロロメタンで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥して溶媒を留去した。得られた化合物にn-ヘキサン-ジクロロメタンを加え、析出した残渣をろ過し、1.44 gの白色固体390Dを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.75 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 5.18 (1H, d, $J = 13.6$ Hz), 5.69 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 5.89 (1H, d, $J = 13.6$ Hz), 6.93 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.19-7.43 (6H, m).

第四工程

実施例107と同様の手法により化合物390を合成した。

MS: $m/z = 452$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$

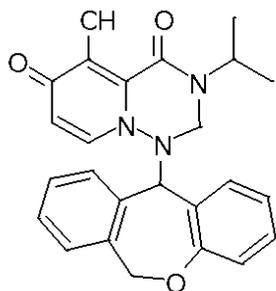
【0873】

市販もしくは文献既知のアミン及び市販もしくは文献既知の390A~Dに相当する中間体を用いて実施例390の方法に準じて、化合物391~412を合成した。

【0874】

実施例391

【化469】

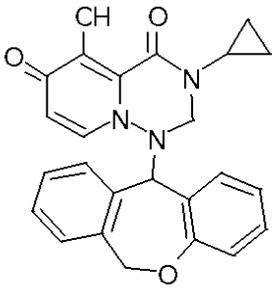


MS: $m/z = 418$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

【0875】

実施例392

【化 4 7 0】



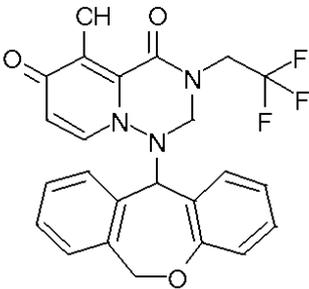
10

MS: $m/z = 416$ $[M+H]^+$.

【 0 8 7 6 】

実施例393

【化 4 7 1】



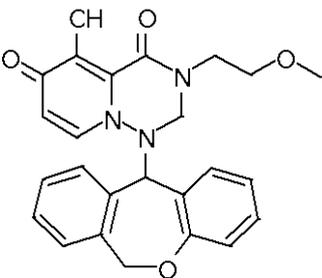
20

MS: $m/z = 458$ $[M+H]^+$.

【 0 8 7 7 】

実施例394

【化 4 7 2】



40

MS: $m/z = 434$ $[M+H]^+$.

【 0 8 7 8 】

実施例395

【化 4 7 3】



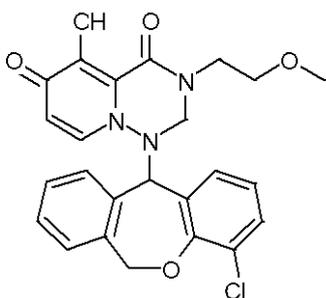
10

MS: $m/z = 390$ $[M+H]^+$.

【 0 8 7 9 】

実施例396

【化 4 7 4】



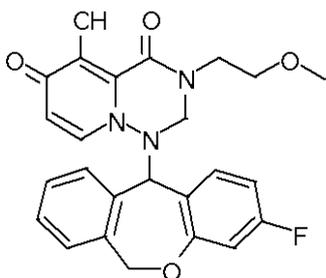
20

MS: $m/z = 468$ $[M+H]^+$

【 0 8 8 0 】

実施例397

【化 4 7 5】



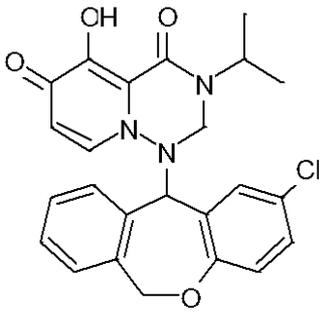
40

MS: $m/z = 452$ $[M+H]^+$

【 0 8 8 1 】

実施例398

【化 4 7 6】



10

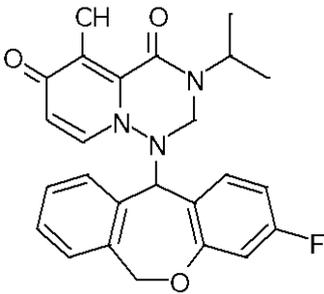
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.12-1.32 (6H, m), 4.25 (0.52H, d, $J = 12.9$ Hz), 4.41 (0.48H, d, $J = 13.2$ Hz), 4.58-4.79 (2H, m), 4.92-5.03 (2H, m), 5.73 (0.48H, d, $J = 7.8$ Hz), 5.89 (0.52H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.12 (0.48H, d, $J = 12$ Hz), 6.46-6.58 (1.52H, m), 6.74-6.78 (1H, m), 6.98 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.10-7.14 (1H, m), 7.20-7.50 (4H, m).

【 0 8 8 2】

実施例399

20

【化 4 7 7】



30

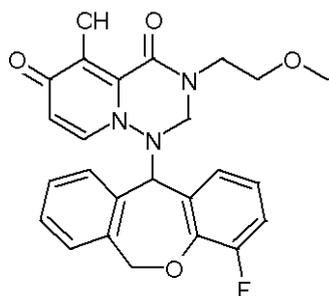
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.12-1.31 (6H, m), 4.25 (0.75H, d, $J = 12.9$ Hz), 4.43 (0.25H, d, $J = 12.9$ Hz), 4.53-4.60 (0.50H, m), 4.67-4.78 (1.5H, m), 4.90-5.05 (2H, m), 5.70 (0.25H, d, $J = 7.8$ Hz), 5.86 (0.75H, d, $J = 7.5$ Hz), 6.18 (0.25H, d, $J = 13.5$ Hz), 6.36-6.42 (0.75H, m), 6.49-6.56 (2H, m), 6.69-6.80 (1H, m), 6.94 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.10-7.19 (0.25H, m), 7.21-7.50 (3.75H, m).

【 0 8 8 3】

実施例400

40

【化 4 7 8】



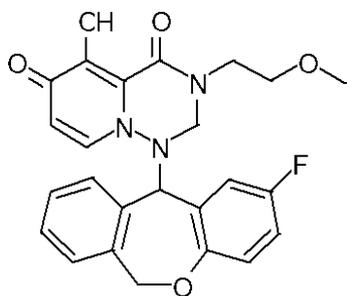
10

MS: $m/z = 452$ [M+H]⁺

【 0 8 8 4】

実施例401

【化 4 7 9】



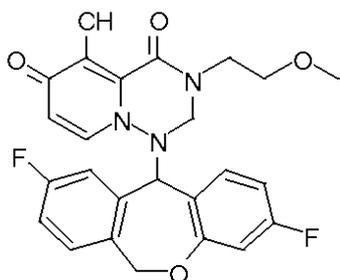
20

MS: $m/z = 452$ [M+H]⁺

【 0 8 8 5】

実施例402

【化 4 8 0】



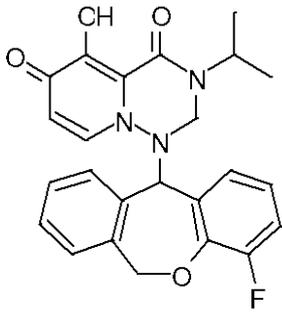
40

MS: $m/z = 470$ [M+H]⁺

【 0 8 8 6】

実施例403

【化 4 8 1】



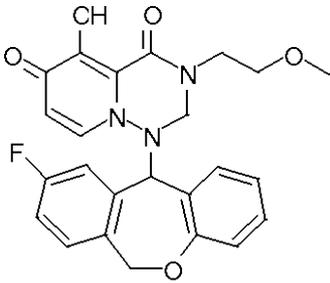
10

MS: $m/z = 436$ [M+H]⁺

【 0 8 8 7】

実施例404

【化 4 8 2】



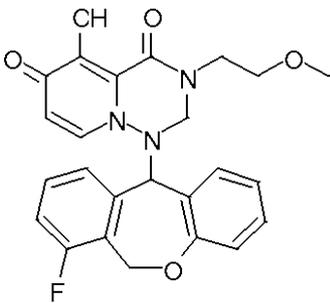
20

MS: $m/z = 452$ [M+H]⁺

【 0 8 8 8】

実施例405

【化 4 8 3】



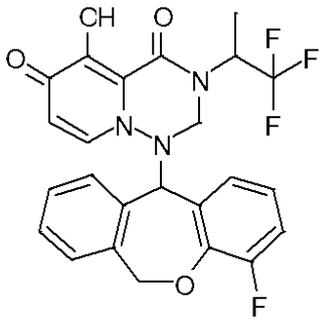
40

MS: $m/z = 452$ [M+H]⁺

【 0 8 8 9】

実施例406

【化 4 8 4】



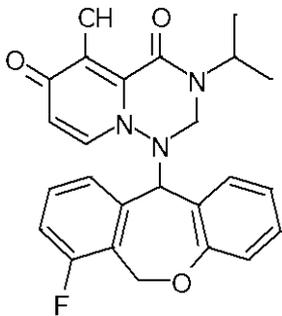
10

MS: $m/z = 490$ [M+H]⁺

【 0 8 9 0 】

実施例407

【化 4 8 5】



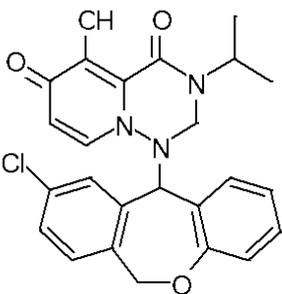
20

MS: $m/z = 436$ [M+H]⁺

【 0 8 9 1 】

実施例408

【化 4 8 6】



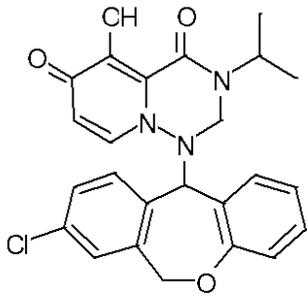
40

MS: $m/z = 452$ [M+H]⁺

【 0 8 9 2 】

実施例409

【化 4 8 7】



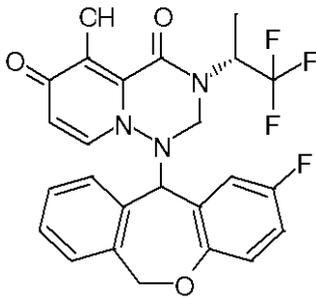
10

MS: $m/z = 452$ [M+H]⁺

【 0 8 9 3 】

実施例410

【化 4 8 8】



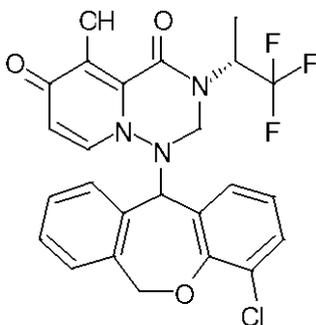
20

MS: $m/z = 490$ [M+H]⁺

【 0 8 9 4 】

実施例411

【化 4 8 9】



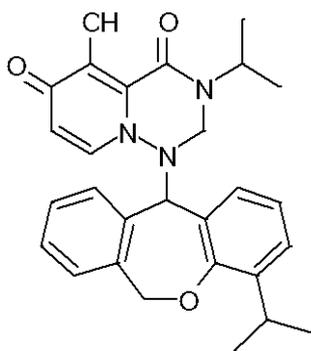
40

MS: $m/z = 506$ [M+H]⁺

【 0 8 9 5 】

実施例412

【化490】



10

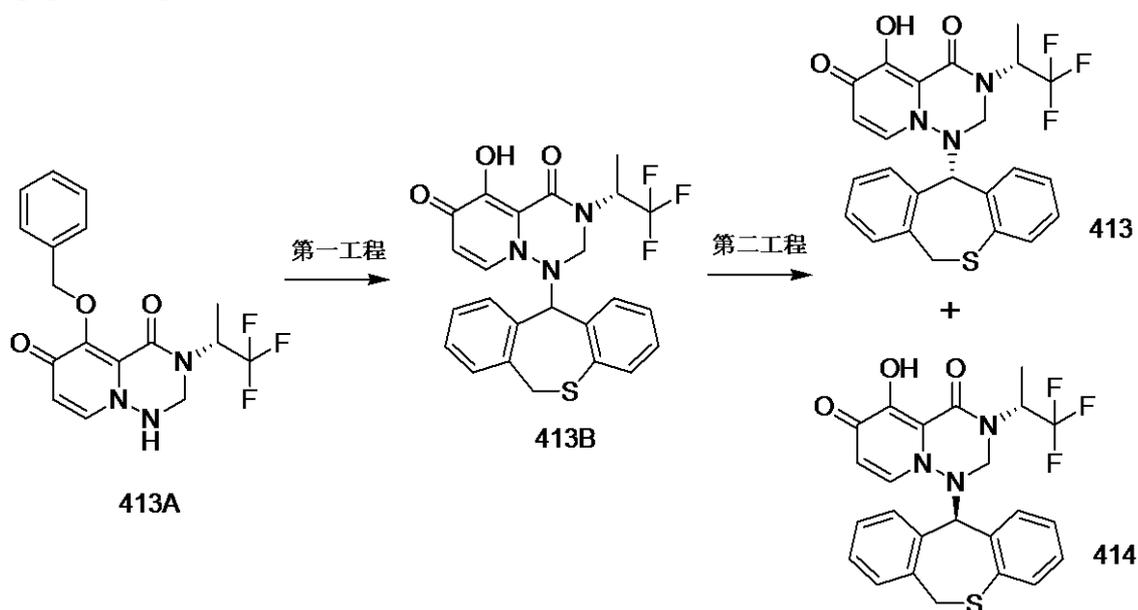
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.13-1.31 (12H, m), 3.28-3.37 (0.50H, m), 3.44-3.53 (0.50H, m), 4.29-4.36 (1H, m), 4.65-4.76 (2H, m), 4.98-5.05 (2H, m), 6.37 (0.5H, d, $J = 12.9$ Hz), 6.45 (0.5H, d, $J = 7.5$ Hz), 6.67 (0.5H, t, $J = 7.8$ Hz), 6.81 (0.5H, 7.8 Hz), 6.98-7.08 (2H, m), 7.14 (0.5H, m, d, $J = 7.8$ Hz), 7.22-7.45 (2.5H, m).

【0896】

20

実施例413、実施例414

【化491】



30

第一工程

40

実施例95と同様の手法で得た化合物413A (200 mg, 0.544 mmol) と6,11-dihydrodibenz o[b,e]thiepin-11-ol (124 mg 0.554 mmol) を酢酸 (8 ml) に溶解し、水冷下で濃硫酸 (2 ml) を滴下した。室温で30分攪拌した後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して413Bの粗生成物を得た。

第二工程

第一工程で得られた413Bをジクロロメタン (2 ml) に溶解し、無水酢酸 (0.154 ml, 1.63 mmol) とトリエチルアミン (0.226 ml, 1.63 mmol) と4-(dimethylamino)pyridine (cat.) を加え、室温で30分攪拌した。溶媒を留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (97:3, v/v) で溶出することにより精製し、ジアステレオマーを分割した。それぞれメタノール (1 ml) とテトラヒドロ

50

フラン (1 ml) に溶解し、2規定水酸化ナトリウム水溶液 (0.198 ml, 0.397 mmol) を加えて室温で30分攪拌した。反応液を水にあけ、塩酸で酸性にし、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた化合物に酢酸エチル-ジエチルエーテルを加え、分別析出した残渣をろ過し、それぞれ化合物413 (22 mg) と化合物414 (20 mg) 得た。

【0897】

実施例413

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 1.20 (3H, d, $J = 7.4$ Hz), 3.92 (1H, d, $J = 13.6$ Hz), 4.45 (1H, d, $J = 13.4$ Hz), 5.12 (1H, d, $J = 12.8$ Hz), 5.60 (4H, m), 6.87-7.60 (9H, m).

MS: $m/z = 488$ [M+H] $^+$

10

【0898】

実施例414

MS: $m/z = 488$ [M+H] $^+$

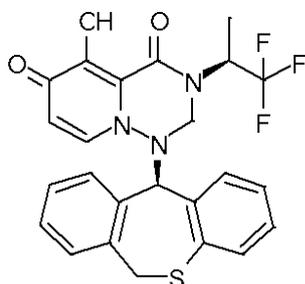
【0899】

実施例413に従い、同様の手法を用いて化合物414~475を合成した。

【0900】

実施例415

【化492】



20

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 1.16 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 3.88 (1H, d, $J = 13.3$ Hz), 4.41 (1H, d, $J = 13.3$ Hz), 5.07 (1H, d, $J = 13.0$ Hz), 5.42-5.52 (1H, m), 5.62 (3H, m), 6.82-7.56 (9H, m).

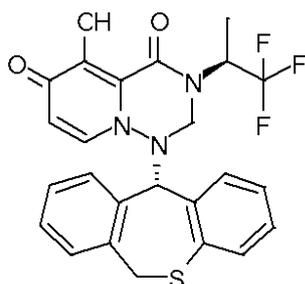
MS: $m/z = 488$ [M+H] $^+$

30

【0901】

実施例416

【化493】



40

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 1.35 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 3.88 (1H, d, $J = 13.3$ Hz), 4.44 (1H, d, $J = 12.7$ Hz), 5.15 (1H, d, $J = 12.5$ Hz), 5.16 (1H, m), 5.29 (1H, s), 5.57 (1H, d, $J = 13.4$ Hz), 5.64 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.81-7.45 (9H, m).

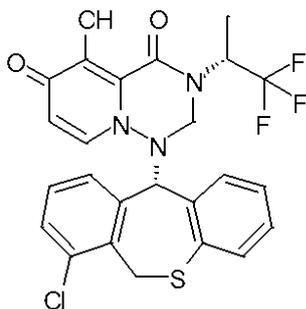
50

MS: $m/z = 488 [M+H]^+$

【 0 9 0 2 】

実施例417

【化 4 9 4 】



10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.22 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 4.32 (1H, d, $J = 13.9$ Hz), 4.49 (1H, d, $J = 13.1$ Hz), 4.90 (1H, d, $J = 13.3$ Hz), 5.15 (1H, s), 5.47-5.65 (2H, m), 5.83 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 6.69 (1H, d, $J = 6.5$ Hz), 6.80-6.87 (1H, m), 7.07-7.24 (5H, m), 7.54 (1H, d, $J = 7.9$ Hz).

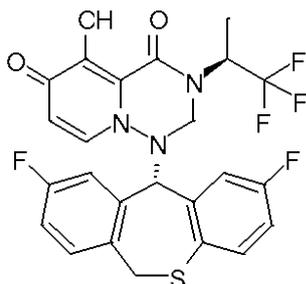
20

MS: $m/z = 522 [M+H]^+$.

【 0 9 0 3 】

実施例418

【化 4 9 5 】



30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.48 (3H, d, $J = 7.1$ Hz), 3.63 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 4.49 (1H, d, $J = 12.6$ Hz), 5.03 (1H, s), 5.28-5.45 (2H, m), 5.53 (1H, d, $J = 13.5$ Hz), 5.73 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 6.50 (1H, dd, $J = 8.7, 2.6$ Hz), 6.79-6.86 (1H, m), 6.90 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.02 (1H, dd, $J = 8.8, 5.2$ Hz), 7.10 (1H, ddd, $J = 8.1, 2.5, 1.2$ Hz), 7.25 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.30 (1H, dd, $J = 8.5, 5.5$ Hz).

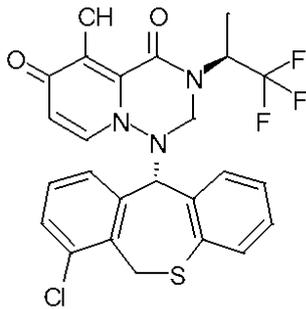
40

MS: $m/z = 524 [M+H]^+$.

【 0 9 0 4 】

実施例419

【化 4 9 6】



10

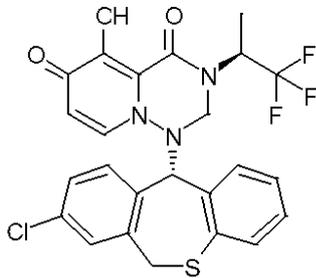
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.50 (3H, d, $J = 7.1$ Hz), 4.28 (1H, d, $J = 13.7$ Hz), 4.50 (1H, d, $J = 12.4$ Hz), 5.17 (1H, s), 5.26-5.44 (2H, m), 5.60-5.69 (2H, m), 6.65 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 6.73-6.80 (1H, m), 7.01-7.21 (5H, m), 7.48 (1H, d, $J = 8.0$ Hz).
MS: $m/z = 522$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【 0 9 0 5】

実施例420

【化 4 9 7】

20



30

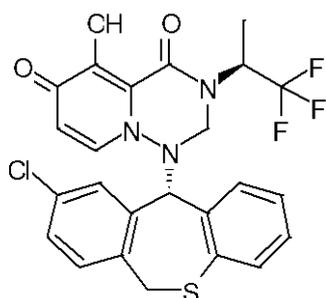
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.49 (3H, d, $J = 7.4$ Hz), 3.51 (1H, d, $J = 13.5$ Hz), 4.48 (1H, d, $J = 12.6$ Hz), 5.12 (1H, s), 5.28-5.44 (2H, m), 5.60-5.70 (2H, m), 6.65 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 6.73-6.80 (1H, m), 7.00-7.06 (2H, m), 7.10 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.14 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.23 (1H, dd, $J = 8.2, 2.2$ Hz), 7.31 (1H, d, $J = 1.9$ Hz).

MS: $m/z = 522$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【 0 9 0 6】

実施例421

【化 4 9 8】



10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.53 (3H, d, $J = 7.4$ Hz), 3.59 (1H, d, $J = 13.4$ Hz), 4.51 (1H, d, $J = 12.6$ Hz), 5.12 (1H, s), 5.30-5.48 (2H, m), 5.62-5.70 (2H, m), 6.71 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 6.80-6.83 (1H, m), 7.07-7.11 (2H, m), 7.18 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.22 (1H, s), 7.28 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.39 (1H, d, $J = 8.1$ Hz).

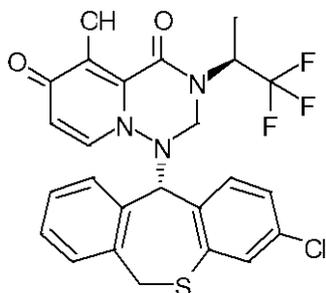
MS: $m/z = 522$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【 0 9 0 7】

実施例422

20

【化 4 9 9】



30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.49 (3H, d, $J = 7.4$ Hz), 3.59 (1H, d, $J = 13.5$ Hz), 4.48 (1H, d, $J = 12.4$ Hz), 5.12 (1H, s), 5.29-5.39 (2H, m), 5.66 (1H, d, $J = 13.5$ Hz), 5.73 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 6.61 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.73 (1H, dd, $J = 8.2, 2.2$ Hz), 7.04 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.12-7.20 (2H, m), 7.23-7.27 (1H, m), 7.31 (1H, d, $J = 6.3$ Hz), 7.36-7.44 (1H, m).

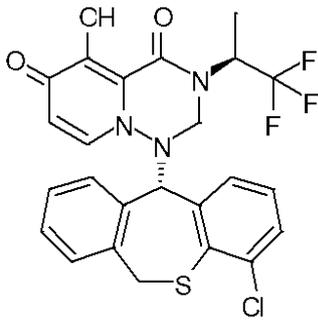
MS: $m/z = 522$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【 0 9 0 8】

実施例423

40

【化500】



10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.47 (3H, d, $J = 7.1$ Hz), 3.69 (1H, d, $J = 13.5$ Hz), 4.49 (1H, d, $J = 12.6$ Hz), 5.21 (1H, s), 5.27 (1H, d, $J = 12.6$ Hz), 5.30-5.40 (1H, m), 5.70 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 5.75 (1H, d, $J = 13.5$ Hz), 6.65 (1H, dd, $J = 7.8, 1.5$ Hz), 6.73 (1H, t, $J = 7.7$ Hz), 7.13 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.15-7.22 (2H, m), 7.25-7.29 (1H, m), 7.32 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.37-7.45 (1H, m).

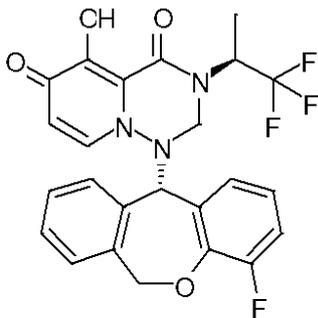
MS: $m/z = 522$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0909】

20

実施例424

【化501】



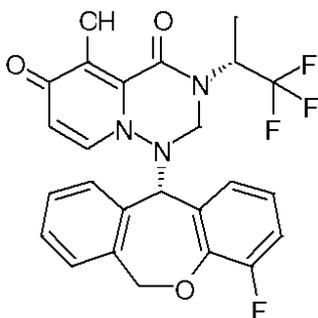
30

MS: $m/z = 490$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0910】

実施例425

【化502】



40

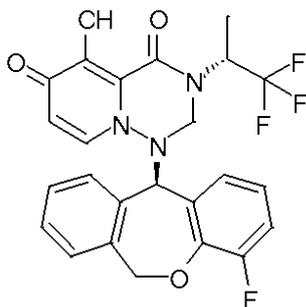
50

MS: $m/z = 490$ $[M+H]^+$.

【 0 9 1 1 】

実施例426

【化 5 0 3 】



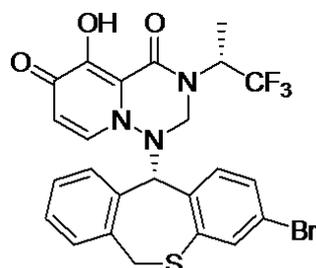
10

MS: $m/z = 490$ $[M+H]^+$.

【 0 9 1 2 】

実施例427

【化 5 0 4 】



20

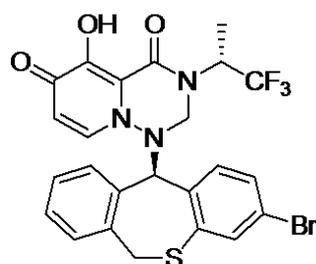
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 1.14 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 3.64 (1H, d, $J = 13.5$ Hz), 4.48 (1H, d, $J = 12.8$ Hz), 4.88 (1H, d, $J = 12.8$ Hz), 5.08 (1H, s), 5.51 (1H, m), 5.60 (1H, d, $J = 13.5$ Hz), 5.93 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 6.58 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 6.95 (1H, dd, $J = 2.0, 8.1$ Hz), 7.18 (2H, m), 7.29 (1H, m), 7.37 - 7.45 (2H, m).

30

【 0 9 1 3 】

実施例428

【化 5 0 5 】



40

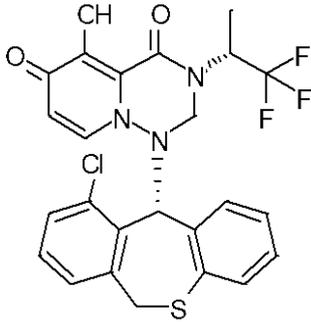
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 1.41 (3H, d, $J = 7.5$ Hz), 3.61 (1H, d, $J = 13.4$ Hz), 4.55 (1H, d, $J = 12.5$ Hz), 5.06 (1H, d, $J = 12.5$ Hz), 5.16 (1H, s), 5.34 (1H, m), 5.63 (1H, d, $J = 13.4$ Hz), 5.87 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 6.61 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 6.93 (1H, dd, $J = 1.8, 8.1$ Hz), 7.16 - 7.41 (5H, m).

【 0 9 1 4 】

50

実施例429

【化506】



10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.15 (3H, d, $J = 7.4$ Hz), 3.64 (1H, d, $J = 13.5$ Hz), 4.44 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 4.87 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 5.44-5.57 (1H, m), 5.68 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 5.83 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 5.94 (1H, s), 6.78-6.91 (2H, m), 7.08-7.18 (3H, m), 7.28-7.38 (3H, m).

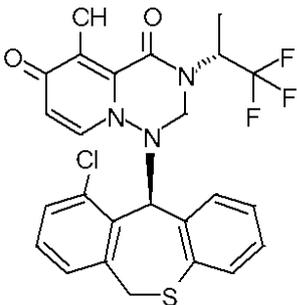
MS: $m/z = 522$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20

【0915】

実施例430

【化507】



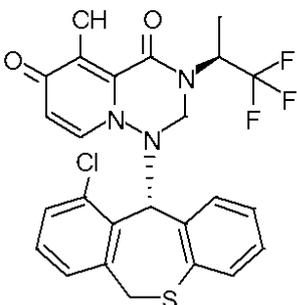
30

MS: $m/z = 522$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0916】

実施例431

【化508】



40

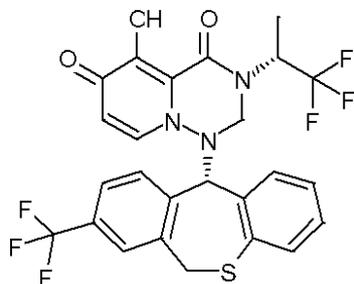
50

MS: $m/z = 522 [M+H]^+$.

【 0 9 1 7 】

実施例432

【化 5 0 9 】



10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.21 (3H, d, $J = 7.4$ Hz), 3.70 (1H, d, $J = 13.5$ Hz), 4.43 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 4.93 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 5.21 (1H, s), 5.46-5.60 (1H, m), 5.70 (1H, d, $J = 13.5$ Hz), 5.84 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 6.73 (1H, d, $J = 7.1$ Hz), 6.82-6.89 (1H, m), 7.08-7.17 (2H, m), 7.22 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.35 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.55 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.67 (1H, s).

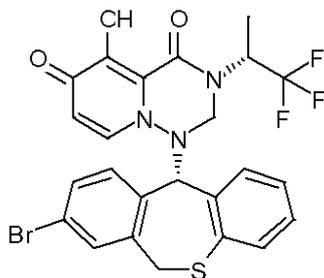
20

MS: $m/z = 071 [M+H]^+$.

【 0 9 1 8 】

実施例433

【化 5 1 0 】



30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.22 (3H, d, $J = 7.1$ Hz), 3.56 (1H, d, $J = 13.5$ Hz), 4.48 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 4.90 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 5.09 (1H, s), 5.46-5.60 (1H, m), 5.62 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 5.82 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 6.69 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 6.84 (1H, dt, $J = 10.0, 3.5$ Hz), 7.04-7.14 (3H, m), 7.17 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.42 (1H, dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz), 7.55 (1H, d, $J = 1.9$ Hz).

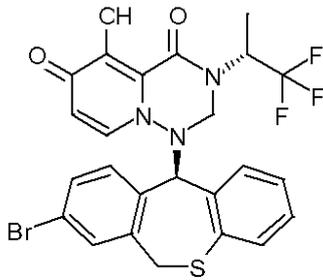
40

MS: $m/z = 433 [M+H]^+$.

【 0 9 1 9 】

実施例434

【化 5 1 1】



10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.44 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 3.54 (1H, d, $J = 13.4$ Hz), 4.54 (1H, d, $J = 12.5$ Hz), 5.10 (1H, d, $J = 12.5$ Hz), 5.16 (1H, s), 5.31-5.45 (1H, m), 5.65 (1H, d, $J = 13.3$ Hz), 5.73 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.71 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.77-6.84 (1H, m), 7.03-7.11 (3H, m), 7.22 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.40 (1H, dd, $J = 8.2, 2.0$ Hz), 7.48 (1H, d, $J = 2.0$ Hz).

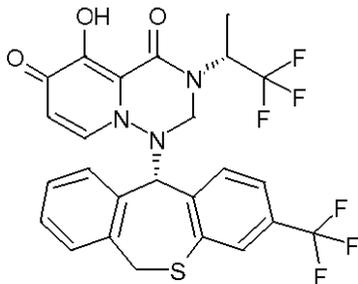
MS: $m/z = 433$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【 0 9 2 0 】

実施例435

20

【化 5 1 2】



30

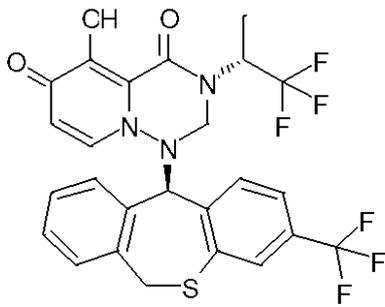
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.14 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 3.70 (1H, d, $J = 13.4$ Hz), 4.51 (1H, d, $J = 13.1$ Hz), 4.90 (1H, d, $J = 12.8$ Hz), 5.19 (1H, s), 5.44-5.58 (1H, m), 5.62 (1H, d, $J = 13.3$ Hz), 5.87 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.86 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.07 (1H, dd, $J = 8.2, 1.4$ Hz), 7.15-7.22 (2H, m), 7.27-7.51 (4H, m).

MS: $m/z = 433$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【 0 9 2 1 】

実施例436

【化 5 1 3】



10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.48 (3H, d, $J = 7.4$ Hz), 3.71 (1H, d, $J = 13.3$ Hz), 4.60 (1H, d, $J = 12.6$ Hz), 5.21 (1H, d, $J = 12.6$ Hz), 5.29 (1H, s), 5.32-5.46 (1H, m), 5.70 (1H, d, $J = 13.3$ Hz), 5.80 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 6.91 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.08 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.20-7.29 (2H, m), 7.33-7.51 (4H, m).

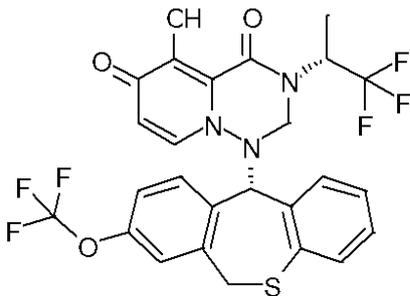
MS: $m/z = 433$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【 0 9 2 2 】

実施例437

20

【化 5 1 4】



30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.21 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 3.60 (1H, d, $J = 13.6$ Hz), 4.46 (1H, d, $J = 13.1$ Hz), 4.90 (1H, d, $J = 12.8$ Hz), 5.15 (1H, s), 5.47-5.59 (1H, m), 5.68 (1H, d, $J = 13.4$ Hz), 5.83 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.70 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 6.80-6.88 (1H, m), 7.07-7.26 (6H, m).

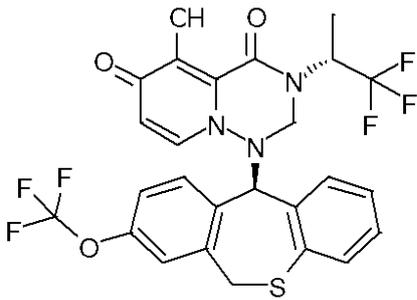
MS: $m/z = 433$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【 0 9 2 3 】

実施例438

40

【化 5 1 5】



10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.42 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 3.57 (1H, d, $J = 13.3$ Hz), 4.55 (1H, d, $J = 12.5$ Hz), 5.05 (1H, d, $J = 12.5$ Hz), 5.23 (1H, s), 5.32-5.47 (1H, m), 5.70 (1H, d, $J = 13.4$ Hz), 5.77 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.74 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.79-6.87 (1H, m), 7.04-7.26 (6H, m).

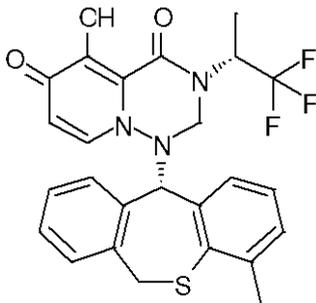
MS: $m/z = 433$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【 0 9 2 4】

実施例439

20

【化 5 1 6】



30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.20 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 2.29 (3H, s), 3.76 (1H, d, $J = 13.3$ Hz), 4.54 (1H, d, $J = 13.1$ Hz), 4.92 (1H, d, $J = 13.1$ Hz), 5.18 (1H, s), 5.50-5.62 (1H, m), 5.71 (1H, d, $J = 13.4$ Hz), 5.84 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 6.63 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 6.78 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.06 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.17 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.23 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.28-7.34 (1H, m), 7.39-7.51 (2H, m).

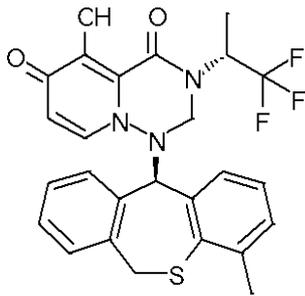
MS: $m/z = 433$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【 0 9 2 5】

実施例440

40

【化 5 1 7】



10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.45 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 2.27 (3H, s), 3.74 (1H, d, $J = 13.3$ Hz), 4.61 (1H, d, $J = 12.4$ Hz), 5.07 (1H, d, $J = 12.4$ Hz), 5.27 (1H, s), 5.31-5.44 (1H, m), 5.75 (1H, d, $J = 13.3$ Hz), 5.80 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 6.67 (1H, d, $J = 7.1$ Hz), 6.77 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.04 (1H, d, $J = 7.1$ Hz), 7.21-7.47 (5H, m).

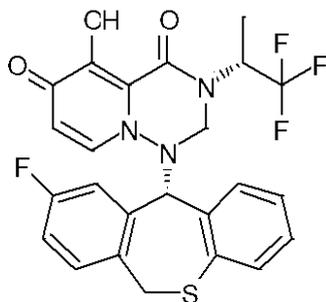
MS: $m/z = 433$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【 0 9 2 6 】

20

実施例441

【化 5 1 8】



30

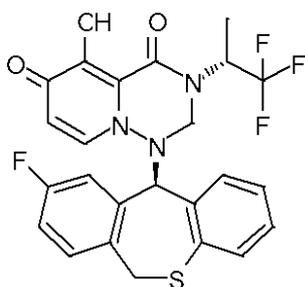
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 1.22 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 3.94 (1H, d, $J = 13.3$ Hz), 4.45 (1H, d, $J = 13.4$ Hz), 5.08 (1H, d, $J = 12.8$ Hz), 5.56 (4H, dm), 6.84-7.54 (8H, m).

【 0 9 2 7 】

実施例442

【化 5 1 9】

40



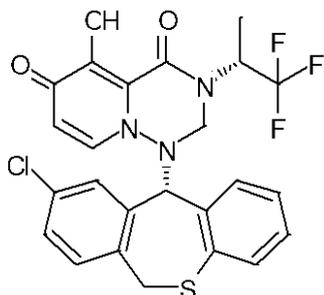
50

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 1.37 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 3.98 (1H, d, $J = 13.4$ Hz), 4.48 (1H, d, $J = 13.1$ Hz), 5.21 (1H, d, $J = 12.9$ Hz), 5.22 (1H, m), 5.38 (1H, s), 5.52 (1H, d, $J = 13.4$ Hz), 5.67 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.87-7.57 (8H, m).

【 0 9 2 8 】

実施例443

【化 5 2 0 】



10

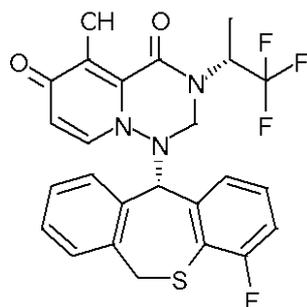
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 1.19 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 3.92 (1H, d, $J = 13.4$ Hz), 4.43 (1H, d, $J = 13.1$ Hz), 5.05 (1H, d, $J = 13.0$ Hz), 5.54 (4H, m), 7.29 (8H, m). 20

MS: $m/z = 522$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

【 0 9 2 9 】

実施例444

【化 5 2 1 】



30

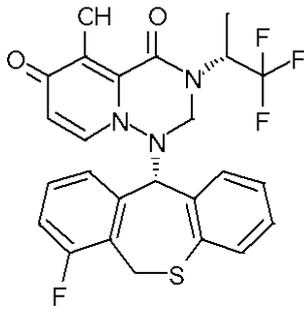
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 1.13 (3H, d, $J = 7.0$ Hz), 4.00 (1H, d, $J = 14.2$ Hz), 4.40 (1H, d, $J = 13.3$ Hz), 5.05 (1H, d, $J = 13.3$ Hz), 5.44 (1H, m), 5.62-5.71 (3H, m), 6.82-7.56 (8H, m). 40

MS: $m/z = 506$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

【 0 9 3 0 】

実施例445

【化 5 2 2】



10

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 1.23 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 4.14 (1H, d, $J = 13.8$ Hz), 4.60 (1H, d, $J = 13.6$ Hz), 5.10 (1H, d, $J = 13.3$ Hz), 5.48 (1H, d, $J = 15.6$ Hz) 5.49 (1H, m), 5.69 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 5.70 (1H, s), 6.89-7.47 (8H, m).

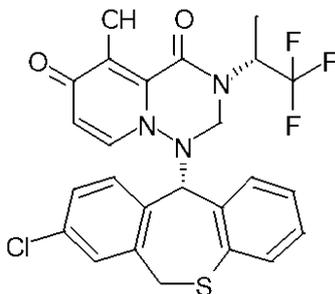
MS: $m/z = 506$ [M+H] $^+$

【 0 9 3 1】

実施例446

【化 5 2 3】

20



30

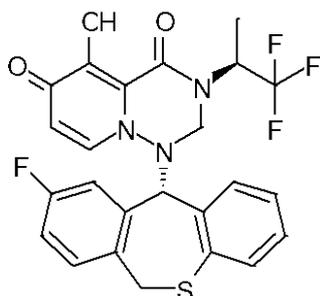
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 1.22 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 3.93 (1H, d, $J = 13.1$ Hz), 4.49 (1H, d, $J = 13.4$ Hz), 5.05 (1H, d, $J = 13.7$ Hz), 5.57 (4H, m), 6.87-7.61 (8H, m).

MS: $m/z = 522$ [M+H] $^+$

【 0 9 3 2】

実施例447

【化 5 2 4】



40

50

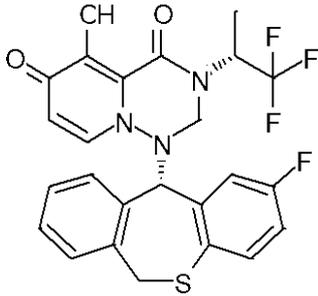
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 1.41 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 3.98 (1H, d, $J = 13.3$ Hz), 4.48 (1H, d, $J = 12.9$ Hz), 5.21 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 5.22 (1H, m), 5.39 (1H, s), 5.52 (1H, d, $J = 13.6$ Hz), 5.67 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.88-7.57 (8H, m).

MS: $m/z = 506$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

【 0 9 3 3 】

実施例448

【化 5 2 5 】



10

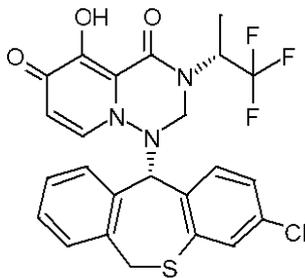
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 1.19 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 3.94 (1H, d, $J = 13.3$ Hz), 4.44 (1H, d, $J = 13.3$ Hz), 5.12 (1H, d, $J = 13.1$ Hz), 5.46-5.68 (3H, m), 5.76 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.27 (8H, m).

MS: $m/z = 506$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

【 0 9 3 4 】

実施例449

【化 5 2 6 】



30

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 1.14 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 3.93 (1H, d, $J = 13.3$ Hz), 4.40 (1H, d, $J = 13.1$ Hz), 5.07 (1H, d, $J = 13.0$ Hz), 5.46 (1H, m), 5.62 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 5.64 (1H, s), 5.75 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.94-7.55 (8H, m).

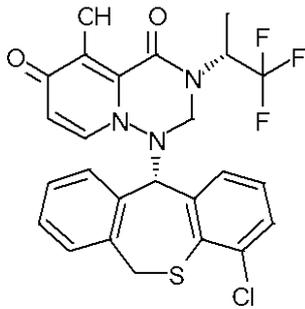
MS: $m/z = 522$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

【 0 9 3 5 】

実施例450

40

【化 5 2 7】



10

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 1.14 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 4.03 (1H, d, $J = 13.3$ Hz), 4.41 (1H, d, $J = 13.3$ Hz), 5.06 (1H, d, $J = 13.0$ Hz), 5.46 (1H, m), 5.69 (3H, m), 6.88 - 7.57 (8H, m).

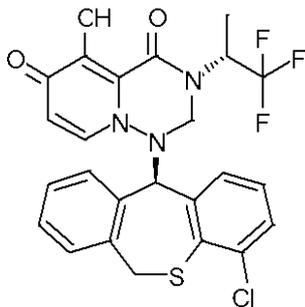
MS: $m/z = 522$ [M+H] $^+$

【 0 9 3 6 】

実施例451

【化 5 2 8】

20



30

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 1.35 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 4.03 (1H, d, $J = 13.3$ Hz), 4.43 (1H, d, $J = 13.0$ Hz), 5.14 (1H, t, $J = 12.6$ Hz), 5.15 (1H, m), 5.42 (1H, s), 5.63 (1H, d, $J = 13.5$ Hz), 5.65 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.88-7.44 (8H, m).

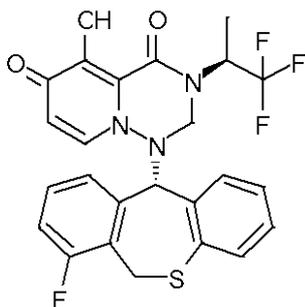
MS: $m/z = 522$ [M+H] $^+$

【 0 9 3 7 】

実施例452

【化 5 2 9】

40



50

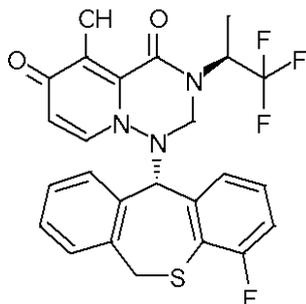
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 1.42 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 4.14 (1H, d, $J = 13.9$ Hz), 4.57 (1H, d, $J = 13.1$ Hz), 5.14 (1H, d, $J = 13.0$ Hz), 5.15 (1H, m), 5.30 (1H, d, $J = 13.0$ Hz), 5.40 (1H, s), 5.68 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 6.89-7.38 (8H, m).

MS: $m/z = 506$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

【 0 9 3 8 】

実施例453

【化 5 3 0 】



10

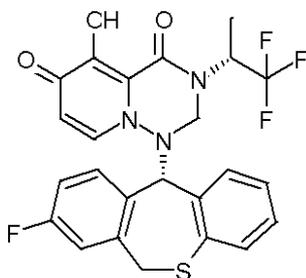
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 1.40 (3H, d, $J = 7.4$ Hz), 4.05 (1H, d, $J = 13.4$ Hz), 4.47 (1H, d, $J = 13.1$ Hz), 5.18 (1H, m), 5.19 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 5.46 (1H, s), 5.65 (1H, d, $J = 13.4$ Hz), 5.74 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.89-7.52 (8H, m).

MS: $m/z = 506$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

【 0 9 3 9 】

実施例454

【化 5 3 1 】



30

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 1.20 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 3.89 (1H, d, $J = 13.4$ Hz), 4.46 (1H, d, $J = 13.4$ Hz), 5.05 (1H, d, $J = 13.4$ Hz), 5.44-5.66 (4H, m), 6.83-7.63 (8H, m).

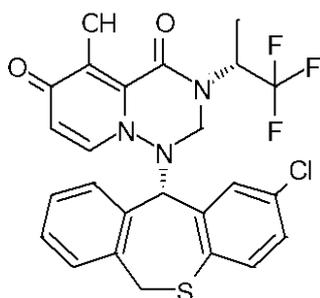
MS: $m/z = 506$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

【 0 9 4 0 】

実施例455

40

【化 5 3 2】



10

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 1.16 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 3.92 (1H, d, $J = 13.3$ Hz), 4.39 (1H, d, $J = 13.1$ Hz), 5.07 (1H, d, $J = 13.3$ Hz), 5.47 (1H, m), 5.60 (1H, d, $J = 13.3$ Hz), 5.68 (1H, s), 5.72 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.07-7.54 (8H, m).

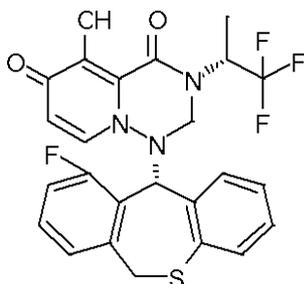
MS: $m/z = 522$ [M+H] $^+$

【 0 9 4 1】

実施例456

【化 5 3 3】

20



30

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 1.13 (5H, d, $J = 6.3$ Hz), 4.00 (1H, d, $J = 13.4$ Hz), 4.52 (1H, d, $J = 13.6$ Hz), 5.09 (1H, d, $J = 13.3$ Hz), 5.49-5.69 (4H, m), 6.84-7.51 (8H, m).

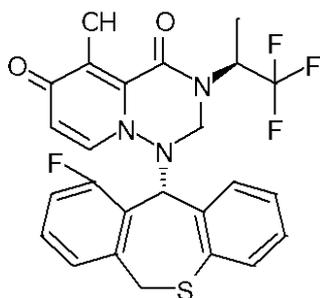
MS: $m/z = 506$ [M+H] $^+$

【 0 9 4 2】

実施例457

【化 5 3 4】

40



50

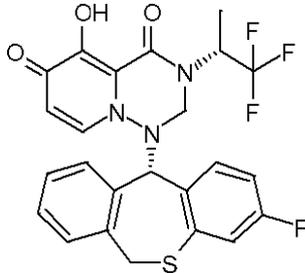
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 1.40 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 4.02 (1H, d, $J = 13.1$ Hz), 4.53 (1H, d, $J = 13.3$ Hz), 5.20 (1H, d, $J = 12.9$ Hz), 5.26 (1H, m), 5.67 (3H, m), 7.18 (8H, m).

MS: $m/z = 506$ [M+H] $^+$

【 0 9 4 3 】

実施例458

【化 5 3 5 】



10

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 1.15 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 3.91 (1H, d, $J = 13.4$ Hz), 4.39 (1H, d, $J = 13.3$ Hz), 5.06 (1H, d, $J = 13.3$ Hz), 5.45 (1H, m), 5.62 (1H, s), 5.63 (1H, t, $J = 13.5$ Hz), 5.74 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.71-7.55 (8H, m).

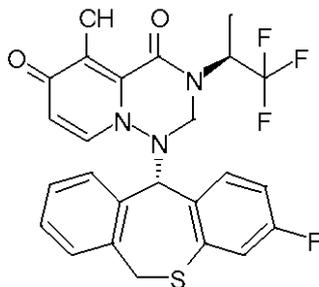
20

MS: $m/z = 506$ [M+H] $^+$

【 0 9 4 4 】

実施例459

【化 5 3 6 】



30

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 1.39 (3H, d, $J = 7.4$ Hz), 3.95 (1H, d, $J = 13.4$ Hz), 4.46 (1H, d, $J = 12.9$ Hz), 5.19 (1H, d, $J = 13.1$ Hz), 5.20 (1H, m), 5.41 (1H, s), 5.62 (1H, d, $J = 13.4$ Hz), 5.76 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 6.72-7.50 (8H, m).

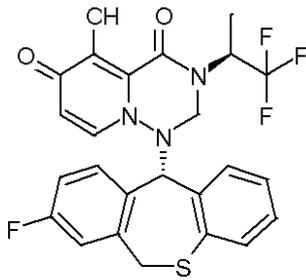
40

MS: $m/z = 506$ [M+H] $^+$

【 0 9 4 5 】

実施例460

【化 5 3 7】



10

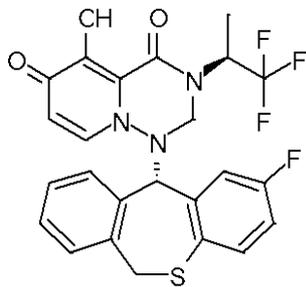
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 1.42 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 3.94 (1H, d, $J = 13.3$ Hz), 4.50 (1H, d, $J = 13.1$ Hz), 5.17 (1H, d, $J = 12.4$ Hz), 5.18 (1H, m), 5.39 (1H, s), 5.60-5.69 (2H, m), 6.87-7.42 (8H, m).

MS: $m/z = 506$ [M+H] $^+$

【 0 9 4 6 】

実施例461

【化 5 3 8】



20

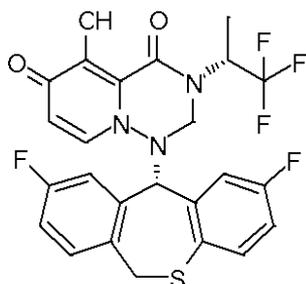
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 1.35 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 3.91 (1H, d, $J = 13.0$ Hz), 4.43 (1H, d, $J = 13.1$ Hz), 5.15 (1H, d, $J = 12.8$ Hz), 5.16 (1H, m), 5.41 (1H, s), 5.47 (1H, d, $J = 13.0$ Hz), 5.69 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.00-7.45 (8H, m).

MS: $m/z = 506$ [M+H] $^+$

【 0 9 4 7 】

実施例462

【化 5 3 9】



40

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 1.21 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 3.97 (1H, d, $J = 13.3$ Hz), 4.46 (1H, d, $J = 13.1$ Hz), 5.09 (1H, d, $J = 13.6$ Hz), 5.50 (1H, m), 5.51 (1H, d, $J = 1$

50

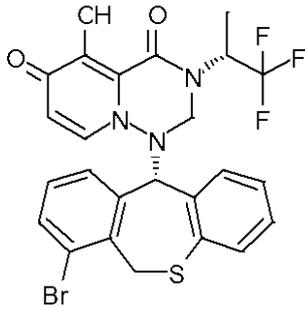
2.8 Hz), 5.65 (1H, s), 5.72 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.85-7.55 (7H, m).

MS: m/z = 524 [M+H]⁺

【0948】

実施例463

【化540】



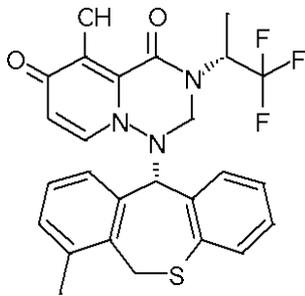
10

MS: m/z = 568 [M+H]⁺

【0949】

実施例464

【化541】



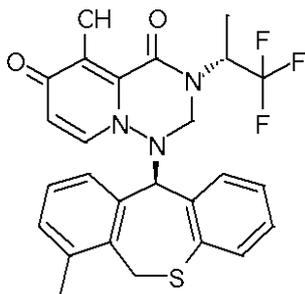
30

MS: m/z = 502 [M+H]⁺

【0950】

実施例465

【化542】



40

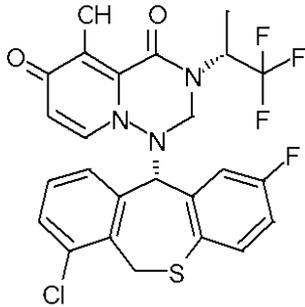
MS: m/z = 502 [M+H]⁺

50

【 0 9 5 1 】

実施例466

【化 5 4 3 】



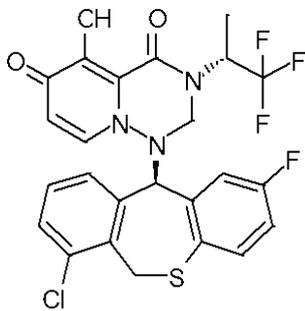
10

MS: $m/z = 540$ [M+H]⁺

【 0 9 5 2 】

実施例467

【化 5 4 4 】



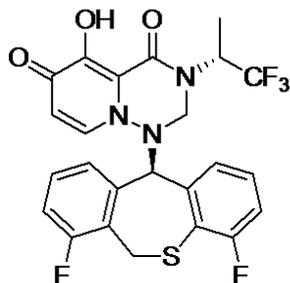
20

MS: $m/z = 540$ [M+H]⁺

【 0 9 5 3 】

実施例468

【化 5 4 5 】



40

¹HNMR (CDCl₃) : 1.13 (3H, d, J = 5.8 Hz), 4.20 (1H, d, J = 13.6 Hz), 4.58 (1H, d, J = 12.7 Hz), 4.99 (1H, d, J = 12.7 Hz), 5.29-5.42 (3H, m), 5.84 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.60 (1H, m), 6.79-7.01 (3H, m), 7.19-7.28 (4H, m).

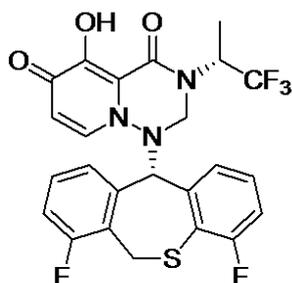
MS: $m/z = 524$ [M+H]⁺.

【 0 9 5 4 】

実施例469

50

【化 5 4 6】



10

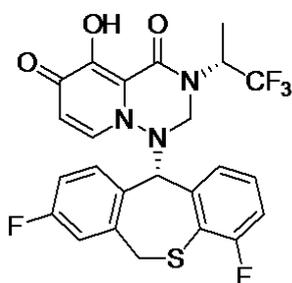
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 1.19 (3H, d, $J = 7.6$ Hz), 4.21 (1H, d, $J = 13.9$ Hz), 4.48 (1H, d, $J = 13.3$ Hz), 4.89 (1H, d, $J = 13.3$ Hz), 5.22 (1H, s), 5.37 (1H, dd, $J = 2.1$, 13.9 Hz), 5.52 (1H, m), 5.86 (1H, d, $J = 7.6$), 6.55 (1H, m), 6.83 (1H, m), 6.96 (1H, m), 7.14 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.19-7.30 (4H, m).

MS: $m/z = 524$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【 0 9 5 5】

実施例470

【化 5 4 7】



20

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 1.19 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 3.65 (1H, d, $J = 13.5$ Hz), 4.47 (1H, d, $J = 13.0$ Hz), 4.87 (1H, d, $J = 13.0$ Hz), 5.18 (1H, s), 5.50 (1H, m), 5.69 (1H, d, $J = 13.5$ Hz), 5.85 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.53 (1H, m), 6.83 (1H, m), 6.91-7.01 (2H, m), 7.11 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.10-7.20 (3H, m).

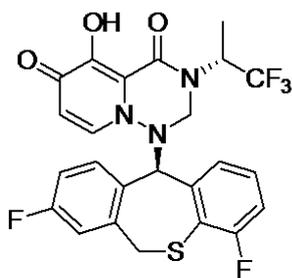
30

MS: $m/z = 524$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【 0 9 5 6】

実施例471

【化 5 4 8】



40

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 1.13 (3H, d, $J = 6.1$ Hz), 3.63 (1H, d, $J = 13.5$ Hz), 4.56 (1H, d, $J = 12.5$ Hz), 5.02 (1H, d, $J = 12.5$ Hz), 5.26 (1H, s), 5.38 (1H, m), 5.71 (1H, d, $J = 13.5$ Hz), 5.81 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.57 (1H, m), 6.81 (1H, m), 6.91 (1H, m), 6.99 (1H, dd, $J = 2.6$, 8.2 Hz), 7.05 (1H, dd, $J = 2.6$, 8.7 Hz), 7.17 (2H, m), 7.19 (1H, d, $J = 7.6$ Hz).

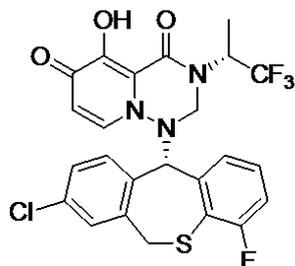
MS: $m/z = 524$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

50

【 0 9 5 7 】

実施例472

【化 5 4 9 】



10

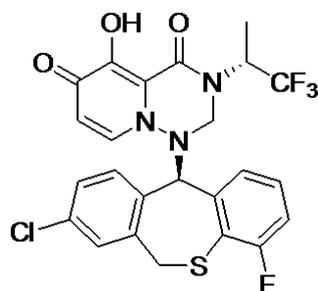
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 1.21 (3H, d, $J = 7.4$ Hz), 3.66 (1H, d, $J = 13.5$ Hz), 4.47 (1H, d, $J = 13.3$ Hz), 4.88 (1H, d, $J = 13.3$ Hz), 5.17 (1H, s), 5.52 (1H, m), 5.66 (1H, d, $J = 13.5$ Hz), 5.85 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 6.54 (1H, m), 6.83 (1H, m), 6.95 (1H, m), 7.11-7.14 (2H, m), 7.23-7.29 (2H, m), 7.41 (1H, d, $J = 2.0$ Hz).

MS: $m/z = 540$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【 0 9 5 8 】

実施例473

【化 5 5 0 】



20

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 1.13 (3H, d, $J = 6.2$ Hz), 3.63 (1H, d, $J = 13.5$ Hz), 4.55 (1H, d, $J = 12.6$ Hz), 5.04 (1H, d, $J = 12.6$ Hz), 5.25 (1H, s), 5.38 (1H, m), 5.69 (1H, d, $J = 13.5$ Hz), 5.80 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 6.58 (1H, m), 6.82 (1H, m), 6.92 (1H, m), 7.13 (1H, m), 7.19 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.24-7.29 (2H, m), 7.34 (1H, d, $J = 2.2$ Hz).

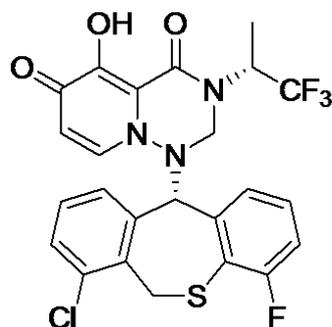
30

MS: $m/z = 540$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【 0 9 5 9 】

実施例474

【化 5 5 1 】



40

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 1.19 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 4.40 (1H, d, $J = 13.9$ Hz), 4.59 (1H, d, $J = 13.0$ Hz), 5.02 (1H, d, $J = 13.0$ Hz), 5.31 (1H, s), 5.39 (1H, m), 5.66 (1

50

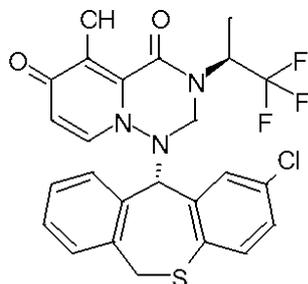
H, d, $J = 13.9$ Hz), 5.84 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.58 (1H, m), 6.82 (1H, m), 6.92 (1H, m), 7.10 (1H, m), 7.19 (1H, dd, $J = 3.7, 7.9$ Hz), 7.20-7.26 (2H, m), 7.51 (1H, m).

MS: $m/z = 540$ [M+H]⁺.

【0960】

実施例475

【化552】



10

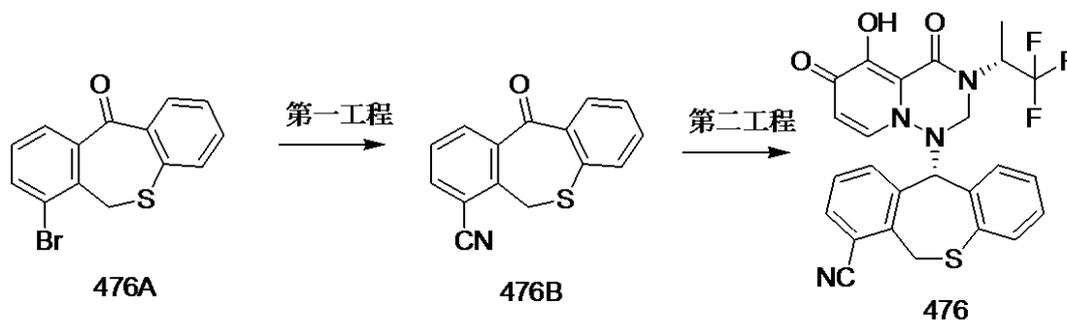
MS: $m/z = 522$ [M+H]⁺.

【0961】

20

実施例476

【化553】



30

第一工程

実施例と同様の手法で合成した476A (3.00 g, 9.83 mmol) をジメチルホルムアミド (30 ml) に溶解し、シアン化銅(I) (2.64 g, 29.5 mmol) を加えて150 で7時間攪拌した。反応液を室温まで冷まし、セライトろ過した。ろ液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水で洗った。溶媒を減圧留去することによって得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、*n*-ヘキサン - 酢酸エチル (1:1, v/v) で溶出することにより精製した。得られた化合物に*n*-ヘキサンを加え、析出した残渣をろ過し、1.81 gの白色固体476Bを得た。

40

¹H-NMR (CDCl₃) : 4.29 (2H, s), 7.28-7.48 (4H, m), 7.78 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 8.20 (1H, dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz).

第二工程

実施例107と同様の手法により化合物476を合成した。

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) : 1.16 (3H, d, $J = 7.0$ Hz), 4.01 (1H, d, $J = 14.0$ Hz), 4.65 (1H, d, $J = 13.7$ Hz), 5.04 (1H, d, $J = 13.3$ Hz), 5.45 (1H, t, $J = 8.1$ Hz), 5.66 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 5.74 (1H, s), 5.84 (1H, d, $J = 14.0$ Hz), 6.87-7.93 (7H, m).

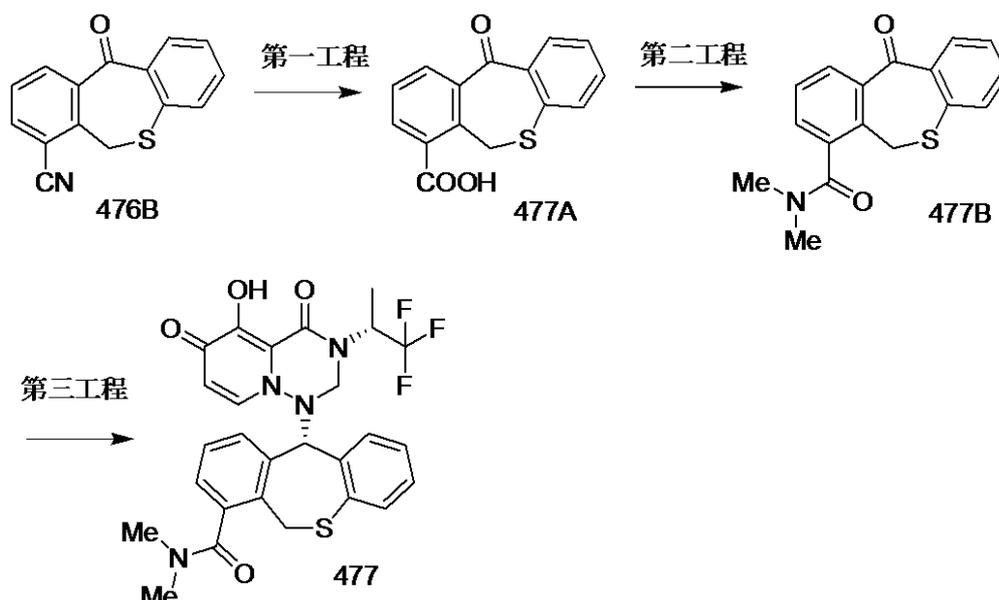
MS: $m/z = 513$ [M+H]⁺

【0962】

実施例477

50

【化554】



10

第一工程

化合物476B (859 mg, 3.42 mmol) に濃硫酸 (13 ml) を加えて室温で18時間、60 で2時間攪拌した。反応液を水に加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮することにより、387 mgの淡黄色固体を得た。得られた化合物にメタノール (10 ml) を加え、10規定水酸化ナトリウム水溶液 (6 ml) を加えて90 で5時間攪拌した。反応液を室温まで冷まし、水を加えてジクロロメタンで洗った。水層に希塩酸を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、296 mgの黄色固体477Aを得た。

20

第二工程

第一工程で得られた化合物477A (179 mg, 0.662 mmol) をジクロロメタン (4 ml) に溶解し、ジメチルアミン塩酸塩 (108 mg, 1.32 mmol) とEDCI (190 mg, 0.993 mmol) と1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (89.0 mg, 0.662 mmol) とトリエチルアミン (0.3 ml) を加えて室温で2時間攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液で洗って硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン-酢酸エチル (1:1, v/v) で溶出することにより精製し、170 mgの無色ガム状物質477Bを得た。

30

¹H-NMR (CDCl₃) : 2.99 (3H, s), 3.23 (3H, s), 4.08 (2H, s), 7.28-7.44 (5H, m), 7.58 (1H, t, J = 4.4 Hz), 8.22 (1H, dd, J = 8.1, 1.5 Hz).

第三工程

実施例107と同様の手法により化合物477を合成した。

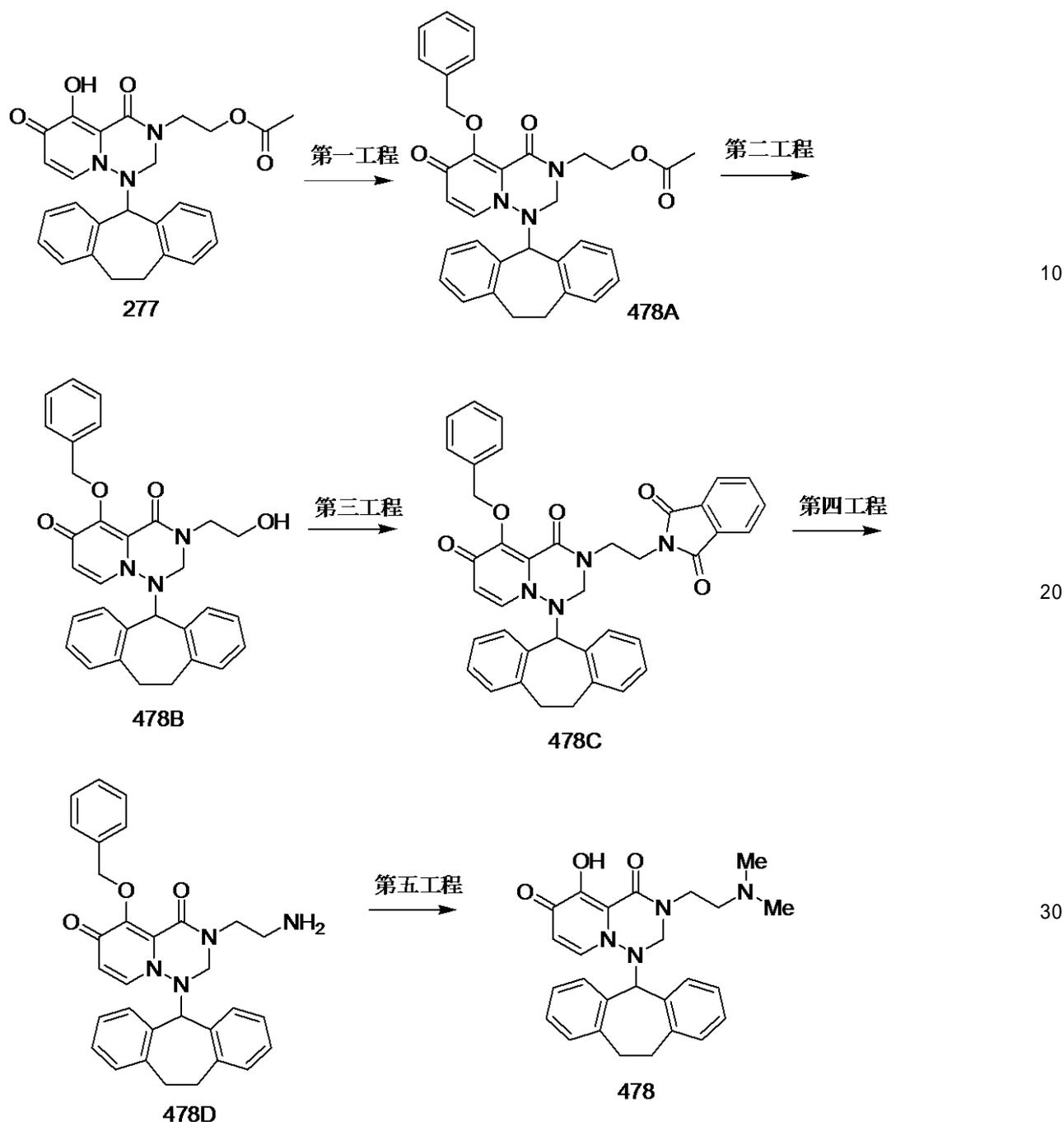
MS: m/z = 559 [M+H]⁺

【0963】

実施例478

40

【化 5 5 5】



第一工程

化合物277 (971 mg, 2.11 mmol) をジメチルホルムアミド (10 ml) に溶解し、炭酸セシウム (2.75 g, 8.45 mmol) とベンジルブロミド (0.753 ml, 6.34 mmol) を加えて室温で4時間攪拌した。反応液を水にあげ、酢酸エチルで抽出し、有機層を水で洗って硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた化合物にジクロロメタン - ジエチルエーテルを加え、析出した残渣をろ過し、740 mgの白色固体478Aを得た。

第二工程

478A (740 mg, 1.35 mmol) をテトラヒドロフラン (7 ml) とメタノール (7 ml) に溶解し、2規定水酸化ナトリウム水溶液 (3.37 ml, 6.73 mmol) を加えて室温で30分攪拌した。反応液に希塩酸を加えて酸性にし、クロロホルムで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮することにより618 mgの白色固体478Bを得た。

MS: $m/z = 508 [M+H]^+$

40

50

第三工程

478B (505 mg, 0.995 mmol) をテトラヒドロフラン (10 ml) に溶解し、triphenylphosphine (391 mg, 1.49 mmol) とphthalimide (220 mg, 1.49 mmol) とazodicarboxylic acid diisopropyl ester (0.290 ml, 1.49 mmol) を加えて室温で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (97:3, v/v) で溶出することにより精製した。得られた化合物にジクロロメタン - ジエチルエーテルを加え、析出した残渣をろ過し、578 mgの白色固体478Cを得た。

MS: $m/z = 637 [M+H]^+$

第四工程

478C (667 mg, 1.05 mmol) にエタノール (10 ml) を加え、hydrazine hydrate (0.254 ml, 5.24 mmol) を加えて90 で2時間攪拌した。反応液を室温まで冷まし、クロロホルムを加えて不溶物をろ過して除去し、ろ液を減圧濃縮した。得られた粗生成物をアミノカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (97:3, v/v) で溶出することにより精製した。得られた化合物にジクロロメタン - ジエチルエーテルを加え、析出した残渣をろ過し、462 mgの白色固体478Dを得た。

MS: $m/z = 507 [M+H]^+$

第五工程

478D (100 mg, 0.197 mmol) にギ酸 (1.0 ml) とホルマリン水溶液 (1.0 ml) を加えて80 で1時間攪拌した。反応液に1規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた粗生成物をアミノカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (97:3, v/v) で溶出することにより精製し、56 mgの無色オイル状物質を得た。この化合物を酢酸 (2.0 ml) に溶解し、濃硫酸 (0.5 ml) を滴下して加え、室温で30分攪拌した。反応液を炭酸水素ナトリウム水溶液にあげ、クロロホルムで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物にジクロロメタン - 酢酸エチル - ジエチルエーテルを加え、析出した残渣をろ過し、12 mgの白色固体478を得た。

MS: $m/z = 445 [M+H]^+$

【 0 9 6 4 】

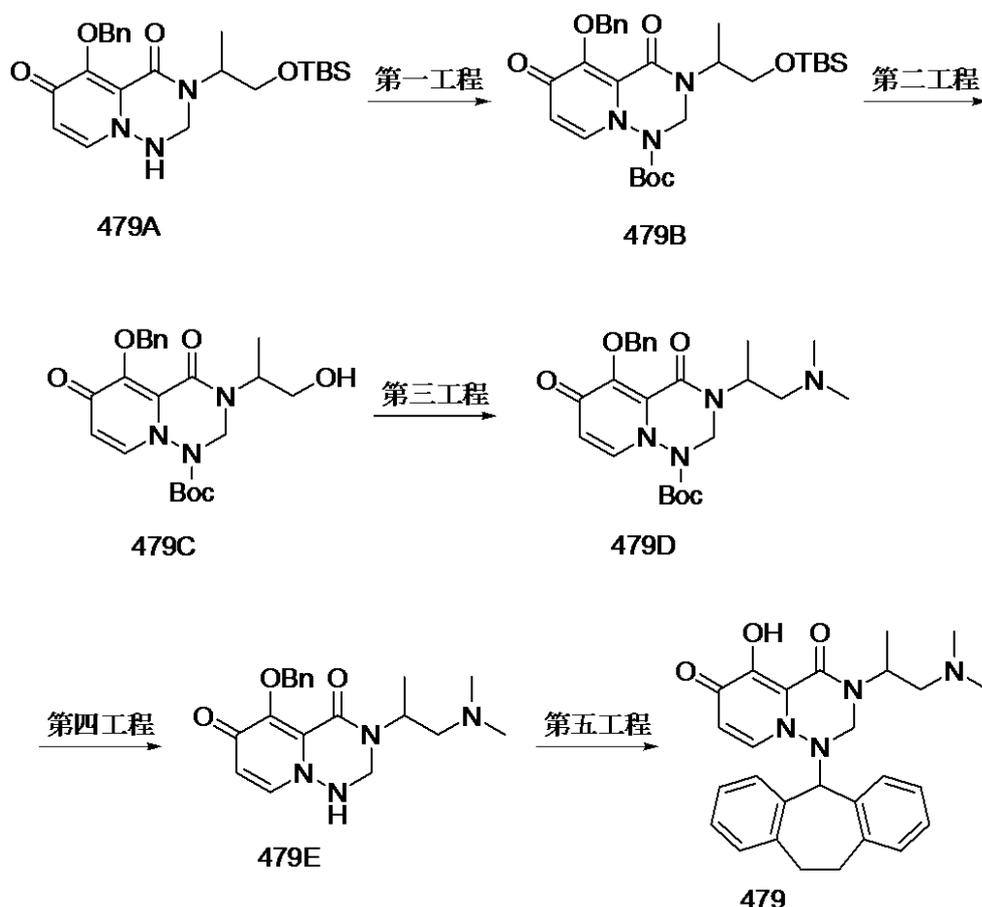
実施例479

10

20

30

【化556】



10

20

第一工程

実施例95に準じて合成した化合物479A (5.25 g, 11.8 mmol)、DIPEA (6.20 mL, 35.5 mmol) およびBoc2O (5.17 g, 23.7 mmol) のジクロロメタン (50 mL) 溶液にDMAP (434 mg, 3.55 mmol) を加え、室温で4時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮後、残留物を酢酸エチルに溶解した。順次、0.5規定塩酸水溶液、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去し、得られた油状物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、精製した。はじめにクロロホルムで溶出し、次いでクロロホルム-メタノール (97:3, v/v) で溶出した。目的の画分を濃縮すると油状物として5.22 gの化合物479Bを得た。

MS: $m/z = 544$ [M+H]⁺.

第二工程

氷冷下、化合物479B (29.7 g, 102 mmol) と酢酸 (29.7 g, 102 mmol) の THF (340 mL) 溶液にTBAF (1 M THF溶液、23.6 g, 310 mmol) を加え、室温で16時間攪拌した。反応液に酢酸エチルおよび水を加え、酢酸エチル層を分離し、水で洗浄後、硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去し、得られた油状物にジクロロメタン-エーテルを加えることで固化させ、2.76 gの化合物479Cを得た。

MS: $m/z = 430$ [M+H]⁺.

第三工程

化合物479C (500 mg, 1.16 mmol) の酢酸エチル (20 mL) 懸濁液にIBX (652 mg, 2.33 mmol) を加え、3時間加熱、攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈後、不溶物を濾去し、得られた濾液を順次、1規定水酸化ナトリウム水溶液、水で洗浄後、硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去し、得られた油状物をTHF (5 mL) を溶解させた後、氷冷下ジメチルアミン (2 M THF溶液、0.873 mL, 1.75 mmol) とNaBH(OAc)₃ (370 mg, 1.75 mmol) を加え、室温下1.5時間攪拌した。氷冷下、反応液に2規定塩酸水溶液を加えた後、炭酸水素ナトリウム水溶液にて塩基性にした。クロロホルムで抽出し、硫酸ナトリウムにて乾燥した。

50

溶媒を留去し、得られた油状物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、精製した。はじめに クロロホルムで溶出し、次いでクロロホルム-メタノール (93:7, v/v) で溶出した。目的の画分を濃縮するとアモルファスとして 437 mg の化合物479Dを得た。

MS: $m/z = 457 [M+H]^+$.

第四工程

化合物479D(430 mg, 0.942 mmol) を酢酸 (10 mL) に溶解し、1時間加熱、攪拌した。溶媒を留去し、得られた油状物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、精製した。はじめに クロロホルムで溶出し、次いでクロロホルム-メタノール (95:5, v/v) で溶出した。目的の画分を濃縮すると油状物として 330 mg の化合物479Eを得た。

MS: $m/z = 357 [M+H]^+$.

10

第五工程

化合物479E (50 mg, 0.140 mmol) とジベンゾスベロール (29.5 mg, 0.140 mmol) の酢酸 (2 mL) 溶液に硫酸 (0.5 mL) を滴下し、30分間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加えた後、水層を分離し、炭酸水素ナトリウム水溶液にて中和した。酢酸エチル層を用いて抽出し、水で洗浄後、硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去し、得られた油状物にエーテルを加えることで固化させ、17.0 mg の化合物479を得た。

MS: $m/z = 354 [M+H]^+$.

【 0 9 6 5 】

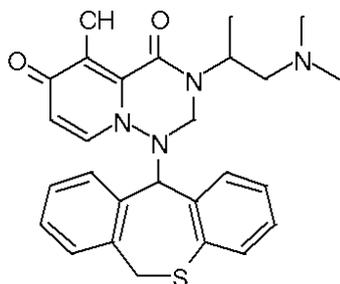
実施例478もしくは実施例479に従い、同様の手法を用いて実施例480～490を合成した。

【 0 9 6 6 】

20

実施例480

【 化 5 5 7 】



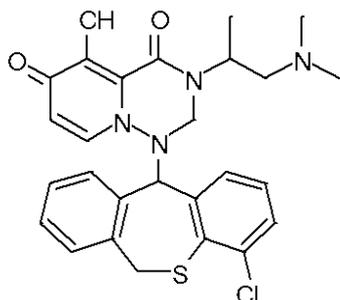
30

MS: $m/z = 477 [M+H]^+$.

【 0 9 6 7 】

実施例481

【 化 5 5 8 】



40

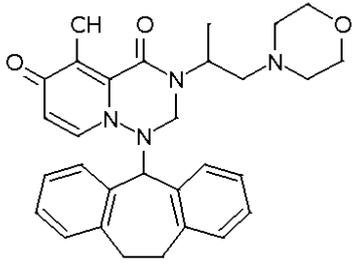
MS: $m/z = 512 [M+H]^+$.

50

【 0 9 6 8 】

实施例482

【化 5 5 9 】



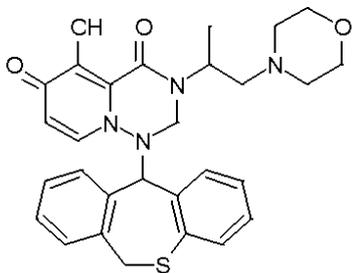
10

MS: $m/z = 501$ $[M+H]^+$.

【 0 9 6 9 】

实施例483

【化 5 6 0 】



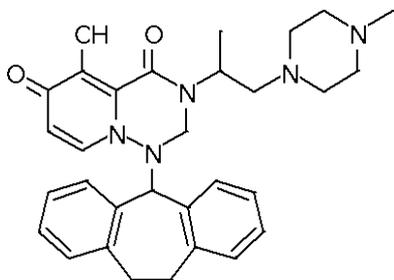
20

MS: $m/z = 519$ $[M+H]^+$.

【 0 9 7 0 】

实施例484

【化 5 6 1 】



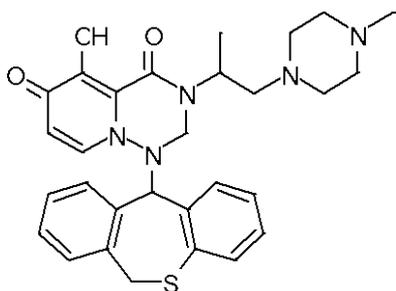
40

MS: $m/z = 514$ $[M+H]^+$.

【 0 9 7 1 】

实施例485

【化 5 6 2】



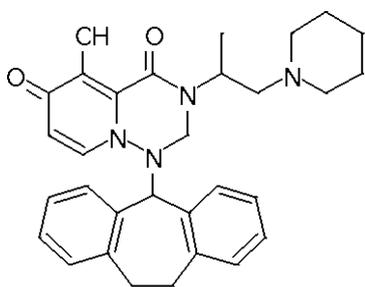
10

MS: $m/z = 532$ $[M+H]^+$

【 0 9 7 2 】

実施例486

【化 5 6 3】



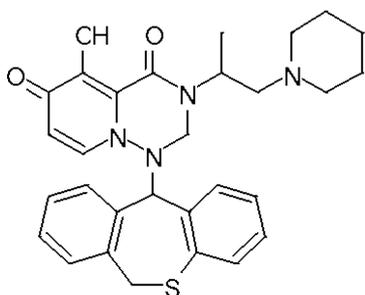
20

MS: $m/z = 499$ $[M+H]^+$.

【 0 9 7 3 】

実施例487

【化 5 6 4】



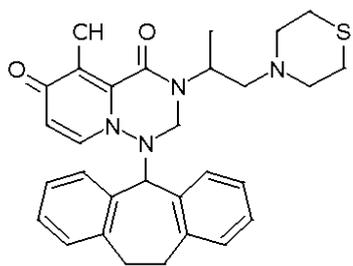
40

MS: $m/z = 517$ $[M+H]^+$.

【 0 9 7 4 】

実施例488

【化 5 6 5】



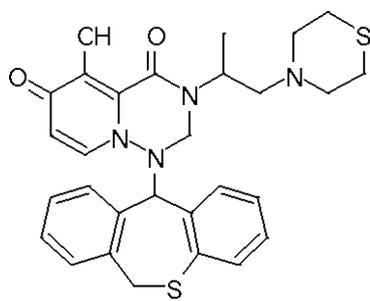
10

MS: m/z = 517 [M+H]⁺.

【 0 9 7 5】

実施例489

【化 5 6 6】



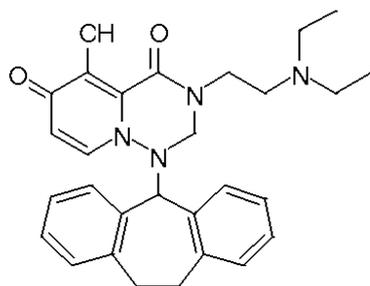
20

MS: m/z = 535 [M+H]⁺.

【 0 9 7 6】

実施例490

【化 5 6 7】



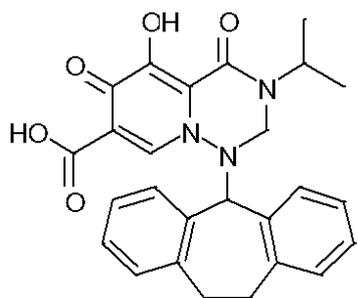
40

MS: m/z = 473 [M+H]⁺

【 0 9 7 7】

実施例491

【化568】



10

実施例65及び実施例107に従い、化合物491を同様の手法により合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 1.10 (3H, d, $J = 4.0$ Hz), 1.12 (3H, d, $J = 4.6$ Hz), 2.82-3.06 (2H, m), 3.56 (1H, d, $J = 17.8$ Hz), 4.26 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 4.31 (1H, m), 4.51-4.60 (1H, m), 4.97 (1H, d, $J = 13.1$ Hz), 5.39 (1H, s), 6.74-7.52 (8H, m).

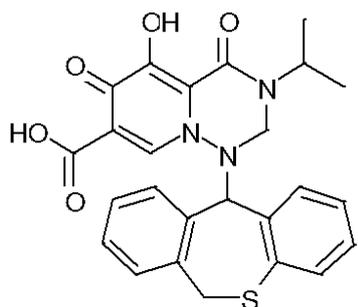
MS: $m/z = 460$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$

【0978】

実施例492

20

【化569】



30

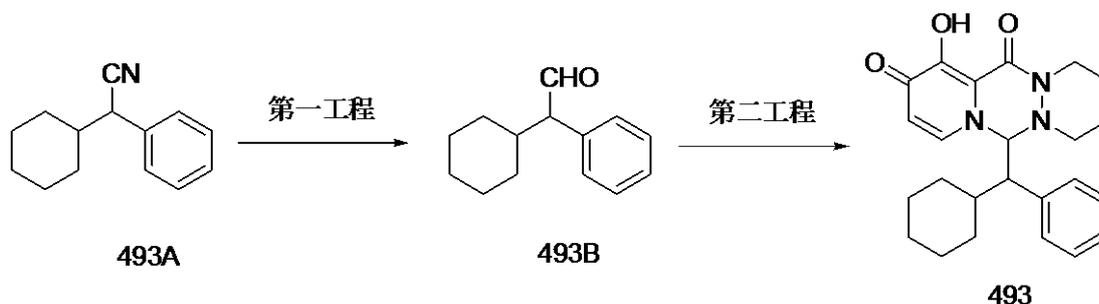
実施例65及び実施例107に従い、化合物492を同様の手法により合成した。

MS: $m/z = 478$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$

【0979】

実施例493

【化570】



40

第一工程

化合物493A (258mg, 1.30 mmol) のジクロロメタン (5 mL) 溶液を -50 に冷却し、同温度を保ちながら DIBAL-H のトルエン溶液 (1M, 1.96mL) を5分間かけて滴下した。反応液

50

を同温度で1時間攪拌後、室温に昇温し2.5時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、室温で1時間攪拌し、不溶物を濾過により除去した。ジクロロメタン層を分離し、水層をジクロロメタンで1回、抽出した。合わせた抽出液を3回水洗し、飽和食塩水で洗浄後、乾燥した。溶媒を留去し、得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン-酢酸エチルで溶出した。目的の画分を濃縮すると油状物として 148mg の化合物493Bを得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 1.03-1.44 (5H, m), 1.63-1.83 (5H, m), 2.05-2.13 (1H, m), 3.25 (1H, dd, $J = 9.5$ Hz, 3.4 Hz), 7.16-7.19 (2H, ms), 7.27-7.38 (3H, m), 9.69 (1H, d, $J = 3.5$ Hz).

第二工程

実施例177に従い、化合物493を同様の手法により合成した。

MS: $m/z = 410$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

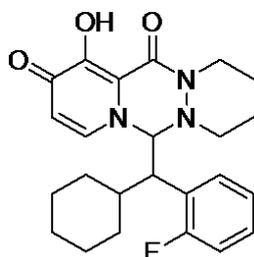
【0980】

市販もしくは文献既知のアルデヒド及び市販もしくは文献既知のヒドラジンを用いて実施例493に従い、化合物494~505を合成した。

【0981】

実施例494

【化571】

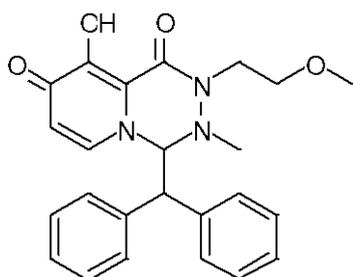


MS: $m/z = 428$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0982】

実施例495

【化572】



MS: $m/z = 420$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0983】

実施例496

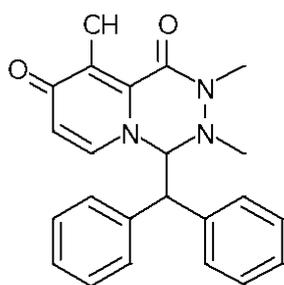
10

20

30

40

【化 5 7 3】



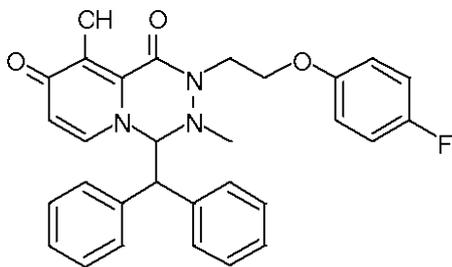
10

MS: $m/z = 376$ [M+H]⁺.

【 0 9 8 4 】

实施例497

【化 5 7 4】



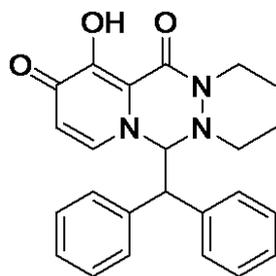
20

MS: $m/z = 500$ [M+H]⁺.

【 0 9 8 5 】

实施例498

【化 5 7 5】



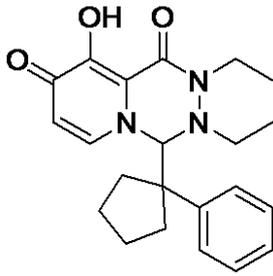
40

MS: $m/z = 404$ [M+H]⁺.

【 0 9 8 6 】

实施例499

【化 5 7 6】



10

MS: $m/z = 382$ $[M+H]^+$.

【0 9 8 7】

実施例500

【化 5 7 7】



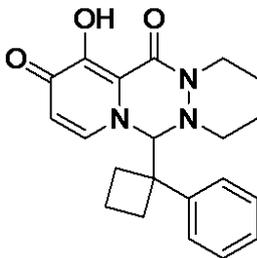
20

MS: $m/z = 382$ $[M+H]^+$.

【0 9 8 8】

実施例501

【化 5 7 8】



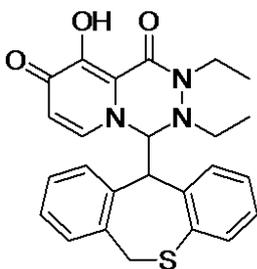
30

MS: $m/z = 368$ $[M+H]^+$.

【0 9 8 9】

実施例502

【化 5 7 9】



40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.94 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.26 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 2.87-2.94 (2H, m), 3.10-3.22 (1H, m), 3.79-3.89 (1H, m), 3.98 (1H, d, $J = 16.9$ Hz), 4.17 (1H, d, $J = 16.8$ Hz), 4.28 (1H, d, $J = 9.8$ Hz), 6.04 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 6.54 (

50

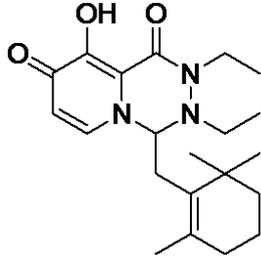
2H, t, $J = 8.1$ Hz), 6.73 (1H, d, $J = 9.8$ Hz), 6.95-7.33 (6H, m), 7.66 (1H, dd, $J = 5.3, 3.6$ Hz).

MS: $m/z = 448$ $[M+H]^+$.

【 0 9 9 0 】

实施例503

【化 5 8 0】



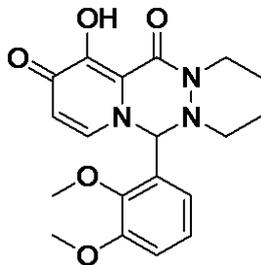
10

MS: $m/z = 374$ $[M+H]^+$.

【 0 9 9 1 】

实施例504

【化 5 8 1】



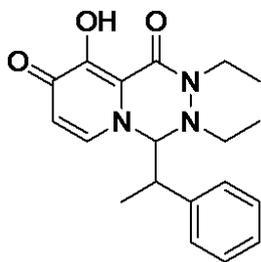
20

MS: $m/z = 374$ $[M+H]^+$.

【 0 9 9 2 】

实施例505

【化 5 8 2】



30

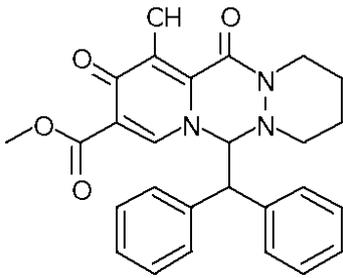
MS: $m/z = 342$ $[M+H]^+$.

【 0 9 9 3 】

实施例506

40

【化583】



10

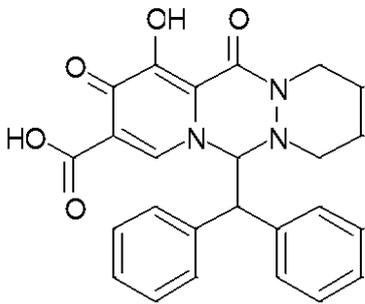
化合物65Bを用いて実施例177に従い、化合物506を同様の手法により合成した。

MS: $m/z = 470 [M+H]^+$.

【0994】

実施例507

【化584】



20

化合物506を用いて実施例65に従い、化合物507を同様の手法により合成した。

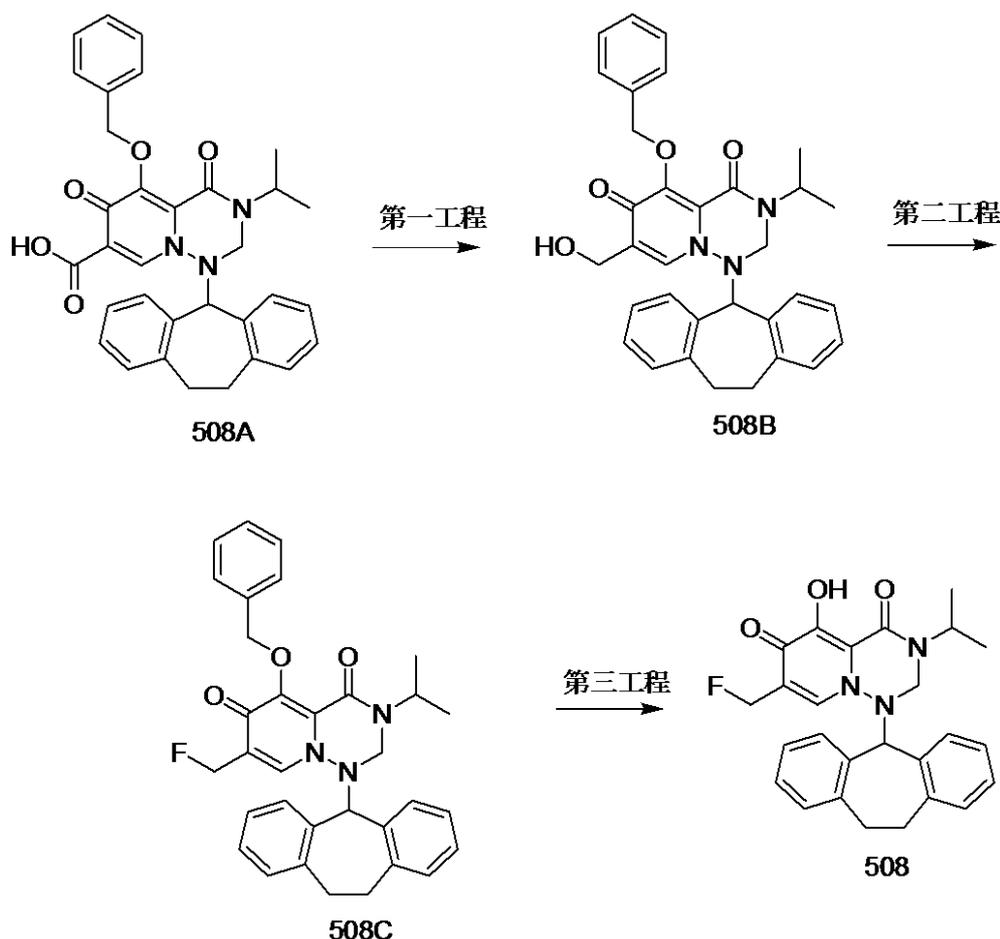
MS: $m/z = 446 [M+H]^+$.

【0995】

実施例508

30

【化585】



10

20

第一工程

実施例491の合成中間体である508A (261 mg, 0.475 mmol) をジメチルホルムアミド (3 ml) に溶解し、0 でトリエチルアミン (0.132 ml, 0.950 mmol) とクロロギ酸エチル (0.0910 ml, 0.950 mmol) を加えて室温で20分攪拌した。水素化ホウ素ナトリウム (71.9 mg, 1.90 mmol) の水溶液 (0.5 ml) を0 で加え、そのまま30分攪拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (97:3, v/v) で溶出することにより精製した。ジエチルエーテルを加え、析出した残渣をろ過し、107 mgの白色固体508Bを得た。

30

MS: $m/z = 536 [M+H]^+$

第二工程

第一工程で得られた508B (100 mg, 0.187 mmol) をジクロロメタン (1 ml) に溶解し、0 でDAST (33.1 mg, 0.205 mmol) を加えてそのまま30分攪拌した。反応液を水にあけ、クロロホルムで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (97:3, v/v) で溶出することにより精製し、28 mgの淡黄色ガム状物質508Cを得た。

40

MS: $m/z = 538 [M+H]^+$

第三工程

第二工程で得られた508Cに酢酸 (2 ml) と濃硫酸 (0.5 ml) を加え、室温で20分攪拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。ジエチルエーテルを加え、析出した残渣をろ過し、4.5 mgの白色固体508を得た。

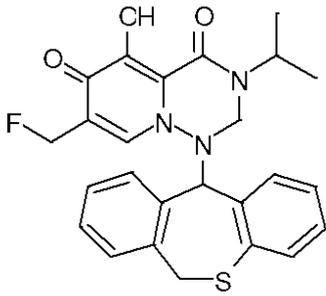
MS: $m/z = 448 [M+H]^+$

【0996】

50

実施例509

【化 5 8 6】



10

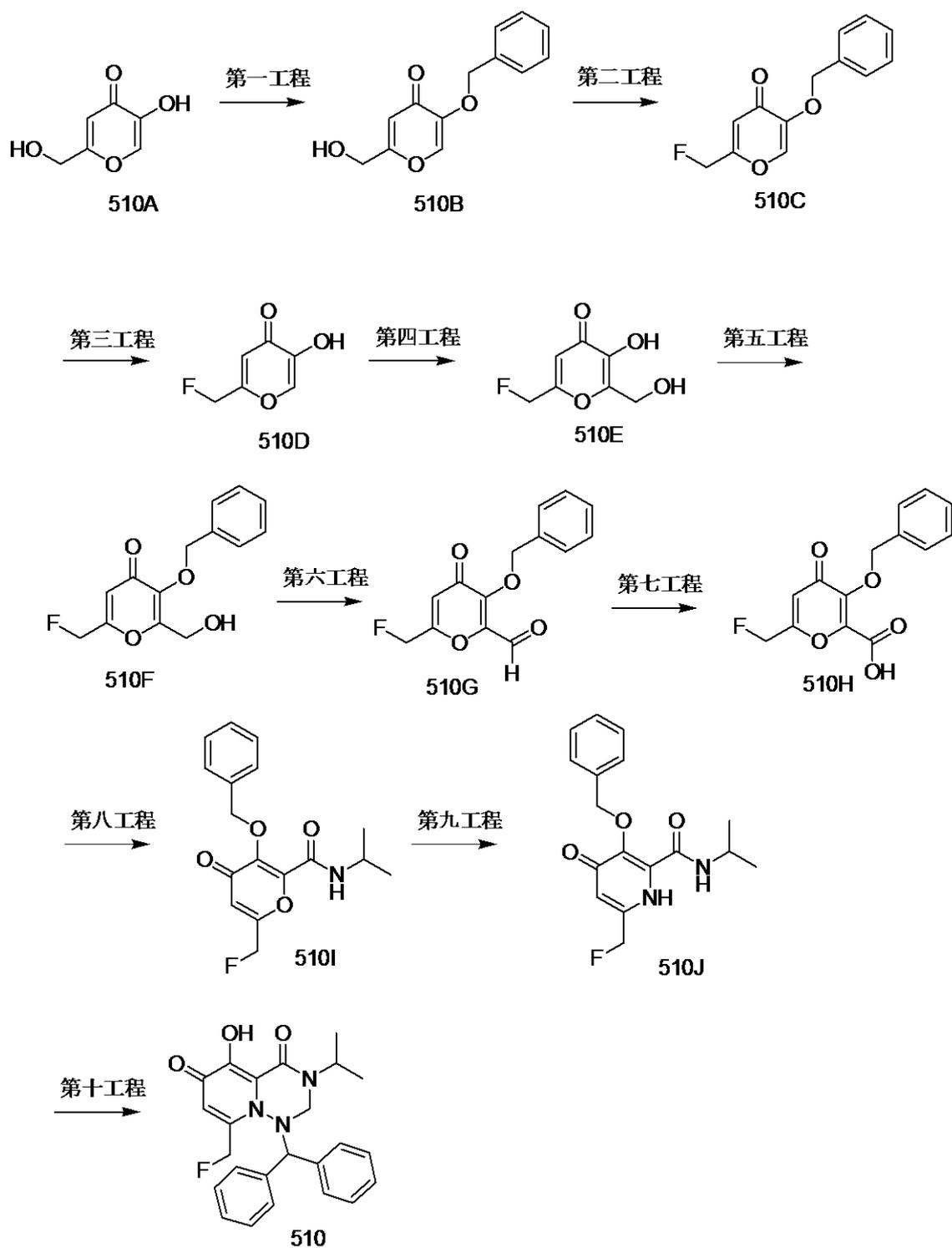
実施例508に従い、化合物509を同様の手法により合成した。

MS: $m/z = 466$ [M+H]⁺

【 0 9 9 7 】

実施例510

【化 5 8 7】



第一工程

化合物510A (36.8 g, 259 mmol) をジメチルホルムアミド (380 ml) に溶解し、炭酸カリウム (39.3 g, 285 mmol) とベンジルブロミド (30.7 ml, 259 mmol) を加えて80 °Cで8時間攪拌した。室温に冷まし、不溶物をろ過して除去し、溶媒を減圧留去した。水を加え析出した残渣をろ過し、減圧下で乾燥し、46.21 gの薄茶色固体510Bを得た。

第二工程

第一工程で得られた化合物510B (4.79 g, 20.6 mmol) にジクロロメタン (70 ml) を加え、トリエチルアミン (4.29 ml, 30.9 mmol) とメタンスルホニルクロリド (1.93 ml, 24.8 mmol) を0 °Cで加え、そのまま30分攪拌した。反応液を飽和食塩水にあけ、ジクロロ

50

メタンで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥して溶媒を減圧留去した。得られた化合物にn-ヘキサン-ジクロロメタンを加え、析出した残渣をろ過し、6.56 gの白色固体を得た。この化合物をアセトニトリル (40 ml) に溶解し、テトラブチルアンモニウムフルオリド (75%水溶液, 21.6 g, 61.9 mmol) を加えて室温で18時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、酢酸エチルを加え、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗った。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧留去して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン-酢酸エチル (1:1, v/v) で溶出することにより精製し、2.51 gの白色固体510Cを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 4.96 (3H, s), 5.30 (3H, d, $J = 46.4$ Hz), 6.56 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.39 (5H, m), 8.30 (1H, s).

10

第三工程

第二工程で得られた510C (2.40 g, 10.3 mmol) をジクロロメタン (40 ml) に溶解し、三臭化ホウ素 (1M ジクロロメタン溶液, 10.3 ml, 10.3 mmol) を0 で滴下して加え、そのまま30分攪拌した。メタノールを加え、溶媒を減圧留去し、酢酸エチルを加えて飽和食塩水で洗った。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、得られた固体をジエチルエーテルで洗って940 mgの510Dを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 5.20 (2H, d, $J = 46.3$ Hz), 6.40 (1H, s), 6.62 (1H, s), 7.91 (1H, s).

第四工程

第三工程で得られた510D (940 mg, 6.52 mmol) をメタノール (8 ml) に溶解し、0 で2規定水酸化ナトリウム水溶液 (3.26 ml, 6.52 mmol) と37%ホルムアルデヒド水溶液 (1.46 ml, 19.6 mmol) を加えて室温で20時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、溶媒を減圧留去した。塩酸を加えてクロロホルムで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた化合物にn-ヘキサン-ジクロロメタン-酢酸エチルを加え、析出した残渣をろ過し、858 mgの淡黄色固体510Eを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 4.73 (2H, s), 5.19 (2H, d, $J = 46.1$ Hz), 6.55 (1H, s).

第五工程

第四工程で得られた510E (855 mg, 4.91 mmol) をジメチルホルムアミド (10 ml) に溶解し、炭酸カリウム (746 mg, 5.40 mmol) とベンジルブロミド (0.583 ml, 4.91 mmol) を加えて80 で5時間攪拌した。不溶物をろ過して除去し、ろ液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (97:3, v/v) で溶出することにより精製し、887 mgの淡橙色固体510Fを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.39 (1H, t, $J = 7.1$ Hz), 4.31 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 5.12 (2H, dd, $J = 46.3, 0.7$ Hz), 5.23 (2H, s), 6.50 (1H, s), 7.33-7.43 (5H, m).

第六工程

第五工程で得られた510F (887 mg, 3.36 mmol) をクロロホルムに溶解し、二酸化マンガン (2.00 g, 23.0 mmol) を加えて80 で2時間攪拌した。室温に冷ました後、セライトろ過して溶媒を減圧留去し、812 mgの白色固体510Gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 5.18 (2H, dd, $J = 45.8, 0.8$ Hz), 5.52 (2H, s), 6.60 (1H, d, $J = 0.8$ Hz), 7.32-7.38 (5H, m), 9.86 (1H, s).

40

第七工程

第六工程で得られた510G (884 mg, 3.37 mmol) にアセトニトリルと水を加え、リン酸二水素一ナトリウム (809 mg, 6.74 mmol) と次亜塩素酸ナトリウム (1.01 g, 11.1 mmol) を加えて室温で1時間攪拌した。反応液を濃縮し、塩酸でpH=3に調整し、クロロホルムで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することにより404 mgの白色固体510Hを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 5.17 (2H, s), 5.38 (2H, d, $J = 46.2$ Hz), 6.73 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 7.34-7.51 (5H, m).

第八工程

第七工程で得られた510H (402 mg, 1.45 mmol) をジメチルホルムアミドに溶解し、N1-(

50

(ethylimino)methylene)-N3,N3-dimethylpropane-1,3-diamine hydrochloride (554 mg, 2.89 mmol) と1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (195 mg, 1.45 mmol) を加えて室温で5分攪拌した。Propan-2-amine (0.149 ml, 1.73 mmol) を加えた後、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液で洗って硫酸ナトリウムで乾燥した。反応液を減圧留去して得られた化合物にn-ヘキサンを加え、析出した残渣をろ過し、3.56 gの白色固体510Iを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.98 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 4.05 (1H, m), 5.24 (2H, dd, $J = 45.9, 0.9$ Hz), 5.41 (2H, s), 6.59 (1H, q, $J = 0.9$ Hz), 7.40 (5H, m), 7.56 (1H, brs)

第九工程

第八工程で得られた510I (392 mg, 1.23 mmol) をエタノール (6 ml) に溶解し、アンモニア水 (4 ml) を加えて室温で15時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (97:3, v/v) で溶出することにより精製し、333 mgの白色固体510Jを得た。

MS: $m/z = 319$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$

第十工程

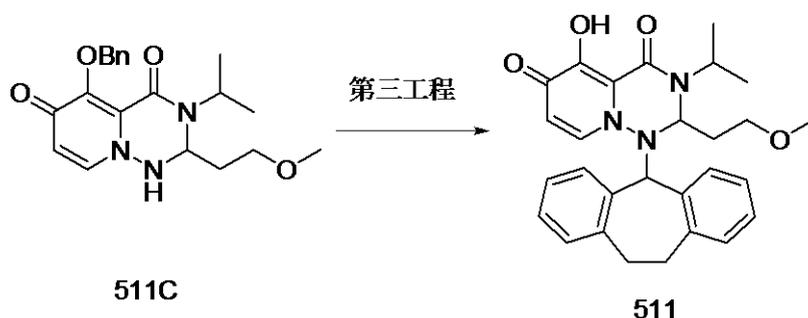
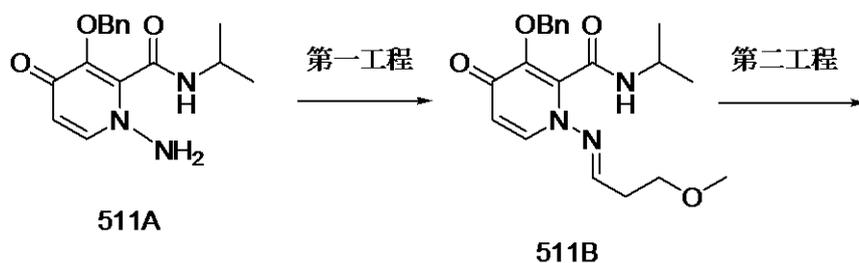
実施例95と同様の手法により化合物510を合成した。

MS: $m/z = 422$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$

【0998】

実施例511

【化588】



第一工程

化合物511A (200 mg, 0.664 mmol) と1,1,3-trimethoxypropane (178.2 mg, 1.33 mmol) のジクロロメタン (90 mL) 溶液を1-3 に冷却し、同温度を保ちながら三ふっ化ほう素ジエチルエーテル錯体 (113 mg, 0.797 mmol) を滴下した。反応液を同温度で30分間攪拌後、飽和重曹水を加えた。ジクロロメタン層を分離し、水層をジクロロメタンで3回、抽出した。合わせた抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、精製した。はじめに酢酸エチルで溶出し、次いで酢酸エチル-メタノール (3:2, v/v) で溶出した。目的の画分を濃縮すると油状物として 179.2 mg の化合物511Bを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.14 (6H, d, $J = 6.3$ Hz), 2.71 (2H, dd, $J = 6.0$ Hz), 3.34 (3H

10

20

30

40

50

, s), 3.64 (2H, t, J = 6.0 Hz), 4.06-4.17 (1H, m), 5.23 (2H, s), 6.34 (1H, brs), 6.37 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.26-7.43 (6H, m), 7.90 (1H, t, J = 5.4 Hz).

第二工程

化合物511B (179.2 mg, 0.482 mmol)のジメチルホルムアミド(3 ml)溶液を1-3 に冷却し、同温度を保ちながら炭酸セシウム(786 mg, 2.41 mmol)を加え、同温度で15分間撹拌した。反応液を水で希釈し、クロロホルムで3回抽出した。合わせた抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去すると固体として130 mgの化合物511Cを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.22 (3H, d, J = 6.9 Hz), 1.28 (3H, d, J = 6.9 Hz), 1.59 (2H, brs), 3.22-3.41 (2H, m), 3.12 (3H, s), 4.57-4.70 (2H, m), 5.19 (1H, d, J = 10.5 Hz), 5.38 (1H, brs), 5.54 (1H, d, J = 10.5 Hz), 6.34 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.26-7.32 (4H, m), 7.49-7.52 (2H, m).

10

第三工程

化合物511C(130 mg, 0.350 mmol)とdibenzosuberol(368 mg, 1.75 mmol)の酢酸(2 ml)溶液に室温下、硫酸(0.4 ml)を滴下し、同温度で30分間撹拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで3回抽出した。抽出液を1回水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して得られた固体をジイソプロピルエーテルで洗浄すると固体として65 mgの化合物511を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.27 (3H, d, J = 6.9 Hz), 1.49 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.64-1.74 (1H, m), 1.88-1.99 (1H, m), 2.83 (1H, d, J = 4.5 Hz, 4.5 Hz, 9.3 Hz), 3.06 (1H, ddd, J = 5.6 Hz, 13.2 Hz, 13.2 Hz), 3.19 (3H, s), 3.30-3.44 (1H, m), 3.50-3.57 (1H, m), 3.78-3.92 (1H, m), 4.28 (1H, ddd, J = 4.2 Hz, 13.5 Hz, 13.5 Hz), 4.53 (1H, dd, J = 3.3 Hz, 10.8 Hz), 4.96 (1H, s), 5.73 (1H, d, J = 7.5 Hz), 6.61 (1H, d, J = 7.5 Hz), 6.65 (1H, d, J = 7.5 Hz), 6.89-6.93 (1H, m), 7.08-7.36 (6H, m).

20

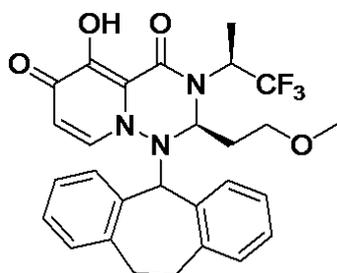
【 0 9 9 9 】

市販もしくは文献既知のアミン及び市販もしくは文献既知のアセタールを用いて実施例511に従い、化合物512~515を合成した。

【 1 0 0 0 】

実施例512

【化 5 8 9】



30

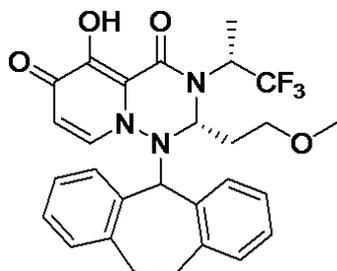
MS: $m/z = 528$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

【 1 0 0 1 】

40

実施例513

【化 5 9 0】



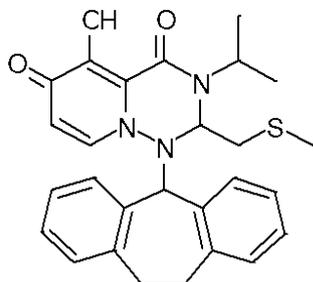
50

MS: $m/z = 528 [M+H]^+$

【 1 0 0 2 】

実施例514

【化 5 9 1 】



10

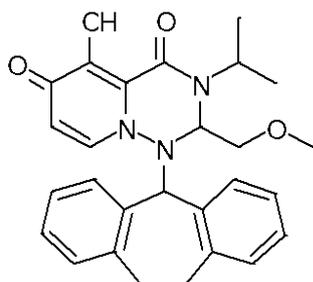
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.27 (1H, 3H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.48 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.95 (3H, s), 2.63-2.68 (2H, m), 2.84 (1H, ddd, $J = 4.8$ Hz, 9.3 Hz, 9.3 Hz), 3.05 (1H, ddd, $J = 4.2$ Hz, 13.2 Hz, 13.2 Hz), 3.60 (1H, ddd, $J = 4.8$ Hz, 4.8 Hz, 17.4 Hz), 3.87-3.98 (1H, m), 4.42 (1H, dd, $J = 6.6$ Hz, 8.1 Hz), 4.59 (1H, ddd, $J = 4.2$ Hz, 13.5 Hz, 13.5 Hz), 4.93 (1H, s), 5.77 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.64 (1H, d, $J = 6.9$ Hz), 6.69 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.91 (1H, t, $J = 6.0$ Hz), 7.09-7.38 (6H, m).

20

【 1 0 0 3 】

実施例515

【化 5 9 2 】



30

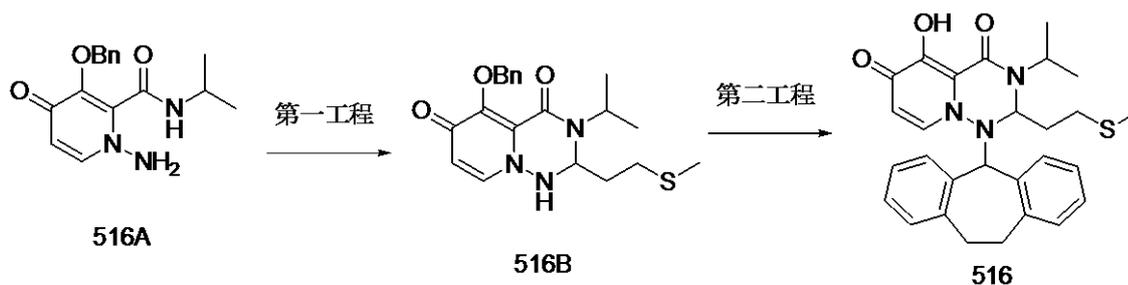
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.20 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.44 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.80 (1H, ddd, $J = 4.5$ Hz, 4.5 Hz, 9.3 Hz), 3.07 (1H, ddd, $J = 4.5$ Hz, 13.5 Hz, 13.5 Hz), 3.25 (3H, s), 3.22-3.43 (2H, m), 3.55 (1H, ddd, $J = 4.2$ Hz, 4.2 Hz, 8.7 Hz), 3.85-3.94 (1H, m), 4.36 (1H, dd, $J = 5.1$ Hz, 14.1 Hz), 4.42-4.48 (1H, m), 4.92 (1H, s), 5.78 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 6.59 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.64 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 6.91 (1H, t, $J = 6.9$ Hz), 7.09-7.36 (6H, m).

40

【 1 0 0 4 】

実施例516

【化593】



10

第一工程

化合物516A (100 mg, 0.332 mmol) と3-(methylthio)propanal (52 mg, 0.498 mmol) のトルエン(3 ml) 溶液に酢酸 (30 mg, 0.500 mmol) を加え、30分間還流した。室温に冷却後、溶媒を留去して得られる粗生成物をジメチルホルムアミド(3 ml) に溶解させた。上記溶液を1-3 に冷却し、同温度を保ちながら炭酸セシウム (541 mg, 1.66 mmol) を加え、同温度で30分間撹拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた抽出液を3回水洗後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、精製した。はじめに 酢酸エチルで溶出し、次いで酢酸エチル-メタノール (7:3, v/v) で溶出した。目的の画分を濃縮すると油状物として 84.7 mg の化合物516Bを得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.21 (3H, J = 6.9 Hz), 1.28 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1.31-1.56 (2H, m), 2.05 (3H, s), 2.46 (2H, dd, J = 5.4 Hz, 7.8 Hz), 4.57-4.71 (2H, m), 5.18 (1H, d, J = 10.5 Hz), 5.51 (1H, d, J = 10.5 Hz), 5.66 (1H, brs), 6.33 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.19-7.35 (4H, m), 7.46-7.49 (2H, m).

第二工程

実施例511と同様の手法により、化合物516を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.29 (3H, d, J = 6.9 Hz), 1.49 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.82-1.89 (2H, m), 1.99 (3H, s), 2.41-2.58 (2H, m), 2.86 (1H, ddd, J = 4.5 Hz, 4.5 Hz, 14.1 Hz), 2.99-3.11 (1H, m), 3.53 (1H, ddd, J = 4.5 Hz, 4.5 Hz, 17.7 Hz), 4.87-3.96 (1H, m), 4.21 (1H, ddd, J = 3.9 Hz, 12.9 Hz, 12.9 Hz), 4.53 (1H, dd, J = 5.1 Hz, 8.7 Hz), 4.96 (1H, s), 5.74 (1H, d, J = 7.5 Hz), 6.62 (1H, d, J = 7.5 Hz), 6.64 (1H, d, J = 9.0 Hz), 6.89-6.94 (1H, m), 7.07-7.37 (6H, m).

30

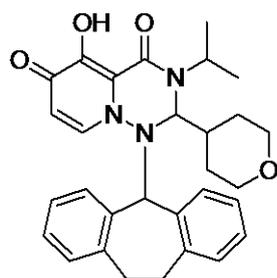
【1005】

市販もしくは文献既知のアミン及び市販もしくは文献既知のアルデヒドを用いて実施例516に従い、化合物517~526を合成した。

【1006】

実施例517

【化594】



40

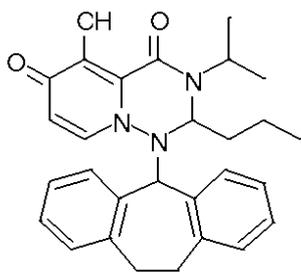
MS: $m/z = 500$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

【1007】

実施例518

50

【化 5 9 5】



10

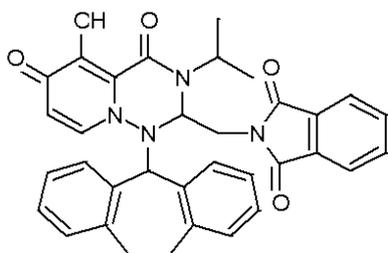
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.78 (3H, t, $J = 6.9$ Hz), 1.19-1.30 (1H, m), 1.29 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.43-1.62 (3H, m), 1.50 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.84 (1H, ddd, $J = 4.5$ Hz, 4.5 Hz, 14.1 Hz), 3.00-3.11 (1H, ddd, $J = 3.9$ Hz, 12.9 Hz, 12.9 Hz), 3.52 (1H, ddd, $J = 4.5$ Hz, 4.5 Hz, 17.4 Hz), 3.79-3.88 (1H, m), 4.23-4.35 (2H, m), 4.96 (1H, s), 5.74 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.61 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 6.65 (1H, dd, $J = 1.2$ Hz, 7.8 Hz), 6.91 (1H, ddd, $J = 1.5$ Hz, 7.5 Hz, 7.5 Hz), 7.08-7.37 (6H, m).

【 1 0 0 8 】

実施例519

20

【化 5 9 6】



30

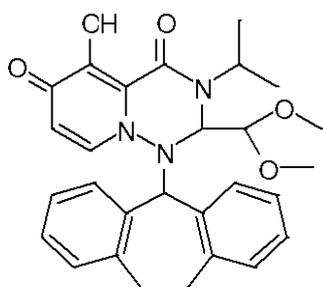
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.44 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.54 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.88 (1H, ddd, $J = 3.9$ Hz, 3.9 Hz, 14.4 Hz), 2.72 (1H, ddd, $J = 3.6$ Hz, 14.1 Hz, 14.1 Hz), 3.15 (1H, ddd, $J = 4.2$ Hz, 4.2 Hz, 16.5 Hz), 3.54 (1H, dd, $J = 3.0$ Hz, 14.4 Hz), 3.66 (1H, ddd, $J = 3.9$ Hz, 13.8 Hz, 13.8 Hz), 4.03 (1H, dd, $J = 10.5$ Hz, 14.1 Hz), 4.27-4.26 (1H, m), 4.64 (1H, dd, $J = 2.7$ Hz, 10.5 Hz), 4.92 (1H, s), 5.80 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.62-6.70 (2H, m), 6.69 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.89 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 6.96 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.09-7.25 (4H, m), 7.77-7.89 (4H, m).

【 1 0 0 9 】

実施例520

40

【化 5 9 7】



10

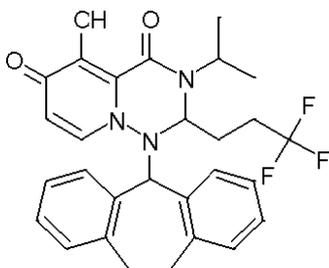
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.30 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.54 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.83 (1H, ddd, $J = 4.8$ Hz, 4.8 Hz, 14.1 Hz), 3.03-3.14 (1H, m), 3.21 (3H, s), 3.30 (3H, s), 3.53 (1H, ddd, $J = 4.5$ Hz, 4.5 Hz, 17.7 Hz), 3.61-3.70 (1H, m), 4.18 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 4.26 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 4.45 (1H, ddd, $J = 4.5$ Hz, 13.8 Hz, 13.8 Hz), 4.92 (1H, s), 5.72 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.63 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.65 (1H, d, $J = 6.6$ Hz), 6.91 (1H, t, $J = 6.0$ Hz), 7.08-7.36 (6H, m).

【 1 0 1 0 】

20

实施例521

【化 5 9 8】



30

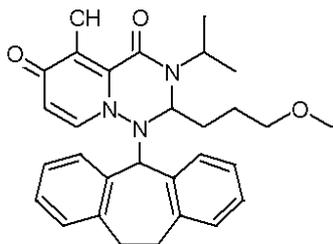
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.30 (2.52H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.36 (0.48H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.42 (0.48H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.50 (2.52H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.74-1.98 (1H, m), 2.00-2.12 (1H, m), 2.16-2.35 (1H, m), 2.89 (1H, ddd, $J = 5.1$ Hz, 5.1 Hz, 13.5 Hz), 3.06 (1H, ddd, $J = 3.9$ Hz, 12.9 Hz, 12.9 Hz), 3.52 (1H, d, $J = 4.2$ Hz, 4.2 Hz, 17.4 Hz), 3.86-3.96 (1H, m), 4.15 (1H, ddd, $J = 3.9$ Hz, 13.5 Hz, 13.5 Hz), 4.32 (1H, dd, $J = 3.9$ Hz, 10.8 Hz), 4.48-4.64 (1H, m), 4.97 (0.84H, s), 5.30 (0.16H, s), 5.73 (0.84H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.20 (0.16H, d, $J = 7.5$ Hz), 6.45 (0.16H, brs), 6.61 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 6.64 (0.84H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.92 (1H, t, $J = 6.3$ Hz), 7.10 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.15-7.39 (3H, m).

40

【 1 0 1 1 】

实施例522

【化 5 9 9】



10

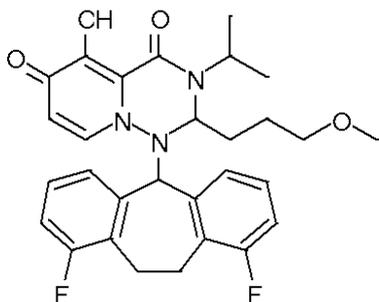
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.28 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.49 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.54-1.79 (4H, m), 2.84 (1H, ddd, $J = 4.8$ Hz, 4.8 Hz, 14.1 Hz), 3.05 (1H, ddd, $J = 4.2$ Hz, 13.5 Hz, 13.5 Hz), 3.17 (3H, s), 3.17-3.21 (2H, m), 3.52 (1H, ddd, $J = 4.2$ Hz, 4.2 Hz, 17.7 Hz), 3.83-3.92 (1H, m), 4.22-4.32 (2H, m), 4.96 (1H, s), 5.73 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 6.62 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.65 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 6.92 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 7.07-7.37 (6H, m).

【 1 0 1 2】

実施例523

【化 6 0 0】

20



30

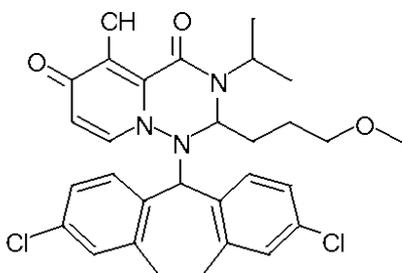
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.19-1.28 (1H, m), 1.28 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.40-1.82 (4H, m), 1.48 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.89-3.00 (1H, m), 3.17 (3H, s), 3.20-3.27 (2H, m), 3.31-3.40 (1H, m), 3.44-3.53 (1H, m), 3.86-3.98 (2H, m), 4.38 (1H, dd, $J = 3.6$ Hz, 10.5 Hz), 5.05 (1H, s), 5.84 (1H, d, 7.5 Hz), 6.48-6.50 (1H, m), 6.66-6.69 (1H, m), 6.89-7.00 (2H, m), 7.05 (1H, d, 7.2 Hz), 7.11-7.24 (2H, m).

【 1 0 1 3】

実施例524

【化 6 0 1】

40



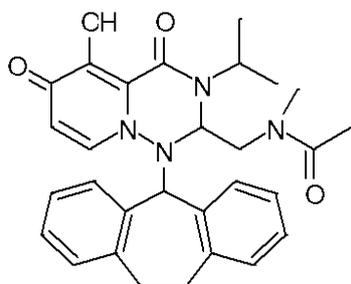
50

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.29 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.42-1.83 (4H, m), 1.48 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.80 (1H, ddd, $J = 4.5$ Hz, 4.5 Hz, 14.4 Hz), 2.94-3.11 (1H, m), 3.18 (3H, s), 3.21-3.26 (2H, m), 3.49 (1H, ddd, $J = 4.2$ Hz, 4.2 Hz, 18.0 Hz), 3.82-3.91 (1H, m), 4.20-4.33 (2H, m), 5.83 (1H, s), 5.84 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.58-6.72 (2H, m), 6.91-6.94 (1H, m), 7.11-7.30 (4H, m).

【 1 0 1 4 】

実施例525

【化 6 0 2 】



10

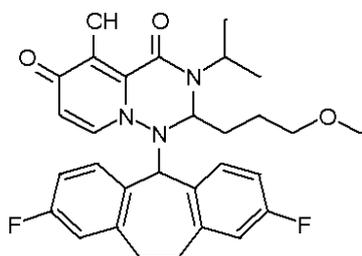
20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.29 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.47 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.10 (3H, s), 2.78 (1H, ddd, $J = 4.2$ Hz, 4.2 Hz, 13.8 Hz), 2.97 (3H, s), 3.01-3.13 (2H, m), 3.47 (1H, ddd, $J = 4.2$ Hz, 4.2 Hz, 17.7 Hz), 3.65 (1H, dd, $J = 3.3$ Hz, 14.1 Hz), 3.99-4.23 (2H, m), 4.70 (1H, dd, $J = 3.3$ Hz, 10.2 Hz), 4.95 (1H, s), 5.78 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.61 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.65 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 6.93 (1H, t, $J = 6.6$ Hz), 7.09 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.15-7.27 (4H, m), 7.30-7.37 (1H, m).

【 1 0 1 5 】

実施例526

【化 6 0 3 】



30

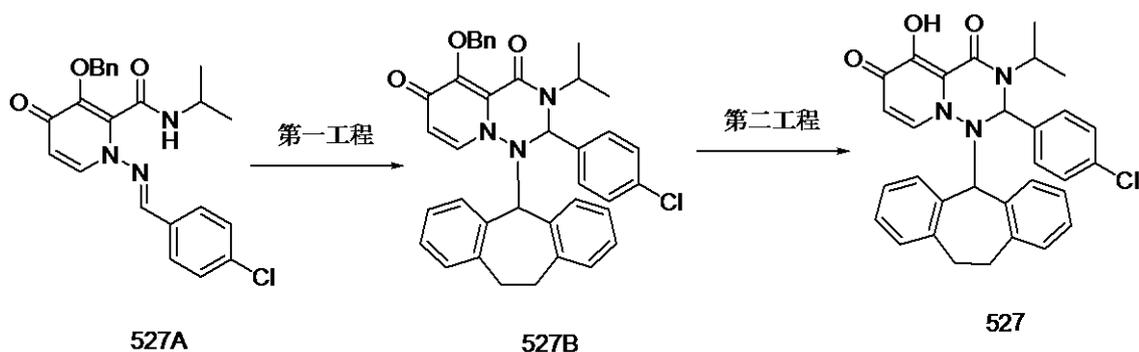
40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.57-1.34 (1H, m), 1.29 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.41-1.52 (1H, m), 1.48 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.59-1.81 (2H, m), 2.80 (1H, ddd, 4.5 Hz, 4.5 Hz, 14.4 Hz), 3.04 (1H, ddd, $J = 4.2$ Hz, 13.2 Hz, 13.2 Hz), 3.14-3.26 (2H, m), 3.18 (3H, s), 3.49 (1H, ddd, $J = 4.8$ Hz, 4.8 Hz, 17.7 Hz), 3.84-3.93 (1H, m), 4.23-4.34 (2H, m), 4.96 (1H, s), 5.81 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 6.60-6.79 (3H, m), 6.81 (1H, d, $J = 9.3$ Hz), 6.92 (1H, ddd, $J = 2.7$ Hz, 8.4 Hz, 8.4 Hz), 7.19-7.24 (1H, m).

【 1 0 1 6 】

実施例527

【化604】



10

第一工程

化合物527Aの合成法に準じて合成した化合物527A(36 mg, 0.09 mmol)のDMF (0.2 mL) 溶液1-3 に冷却し、5-chlorodibenzosuberone (97 mg, 0.43 mmol) と炭酸セシウム (138 mg, 0.43 mmol) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチル-水に分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄、乾燥した。溶媒を留去し、得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノールで溶出した。目的の画分を濃縮すると油状物として 19 mg の化合物 527Bを得た。

MS: $m/z = 616$ $[M+H]^+$.

20

第二工程

化合物527B (19 mg, 0.03 mmol) を MeOH (0.6 mL) に溶解し、10% Pd-C (3 mg) を加え、水素気流下、接触還元反応に付した。触媒を濾過により除去し、濾液を濃縮した。得られた油状物をジオールシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノールで溶出した。目的の画分を濃縮すると油状物として 7 mg の化合物 527を得た。

MS: $m/z = 526$ $[M+H]^+$.

【1017】

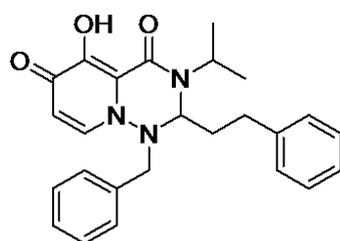
市販もしくは文献既知のハライド及び市販もしくは文献既知のアルデヒドを用いて実施例527の方法に準じて、化合物528～531を合成した。

【1018】

30

実施例528

【化605】



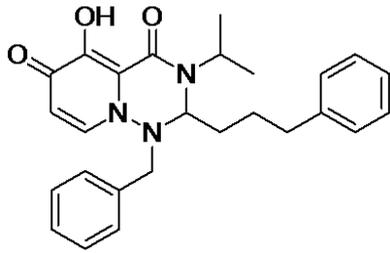
MS: $m/z = 418$ $[M+H]^+$

【1019】

実施例529

40

【化606】

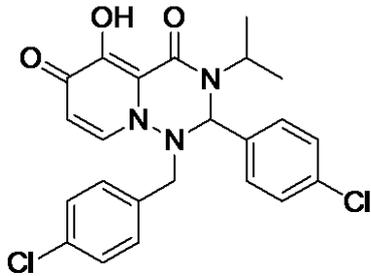


MS: m/z = 432 [M+H]⁺

【1020】

实施例530

【化607】

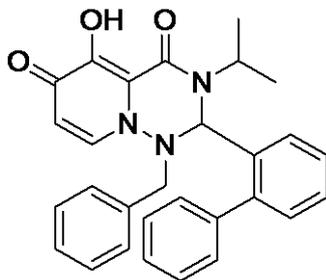


MS: m/z = 459 [M+H]⁺

【1021】

实施例531

【化608】

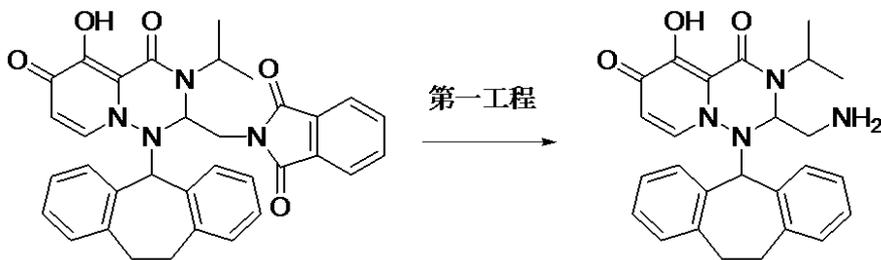


MS: m/z = 466 [M+H]⁺

【1022】

实施例532

【化609】



519

532

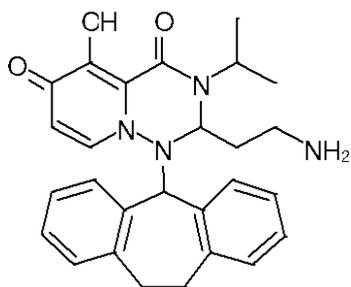
化合物519 (440 mg, 0.766 mmol) のメタノール(5 ml) 溶液に、ヒドラジン水和物 (383 mg, 7.66 mmol) を加え、1時間還流した。室温まで冷却後、析出した不溶物をろ去した。溶媒を留去後、酢酸エチルに懸濁させ不溶物をろ去し、溶媒を留去した。得られた粗生成物を、クロロホルムに懸濁させ不溶物をろ去した。溶媒を留去し得られた粗生成物を、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで洗浄すると、固体として190 mg の化合物532を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.24 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.46 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.73-2.90 (3H, m), 3.08 (1H, ddd, $J = 4.2$ Hz, 12.9 Hz, 12.9 Hz), 3.54 (1H, ddd, $J = 4.5$ Hz, 4.5 Hz, 17.7 Hz), 3.85-3.94 (1H, m), 4.19 (1H, dd, $J = 7.2$ Hz, 11.1 Hz), 4.35 (1H, ddd, $J = 4.5$ Hz, 13.8 Hz, 13.8 Hz), 4.97 (1H, s), 5.74 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 6.60 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.65 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 6.92 (1H, t, $J = 6.3$ Hz), 7.09-7.45 (6H, m).

【 1 0 2 3 】

実施例533

【 化 6 1 0 】



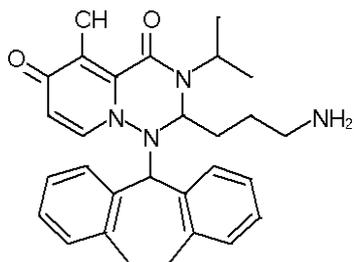
実施例532と同様の手法により化合物533を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 1.22 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.40 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.45-1.58 (1H, m), 1.62-1.75 (1H, m), 2.61-2.69 (1H, m), 2.71-2.84 (1H, m), 2.88-2.95 (1H, m), 3.16-3.34 (1H, m), 3.60-3.64 (1H, m), 3.92-4.00 (1H, m), 4.24-4.33 (1H, m), 4.42-4.46 (1H, dd, $J = 3.3$ Hz, 10.8 Hz), 5.10 (1H, s), 5.47 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 6.70 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 6.88 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.02 (1H, d, $J = 10.8$ Hz), 7.09-7.16 (2H, m), 7.19-7.25 (1H, m), 7.33 (2H, d, 4.2 Hz), 7.42 (1H, d, $J = 7.5$ Hz).

【 1 0 2 4 】

実施例534

【 化 6 1 1 】



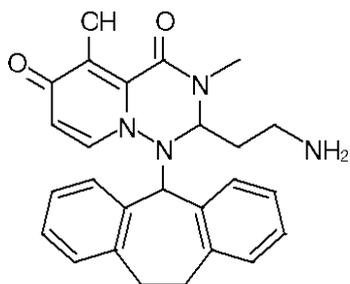
実施例532と同様の手法により化合物534を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) : 1.25 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.44 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.32-1.58 (2H, m), 1.77-1.79 (2H, m), 2.64-2.73 (1H, m), 2.79-3.00 (2H, m), 3.88-3.97 (2H, m), 4.19-4.28 (2H, m), 5.15 (1H, s), 5.67 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 5.73 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 6.90 (1H, t, $J = 6.6$ Hz), 7.03 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.13-7.32 (3H, m), 7.36 (2H, d, $J = 4.2$ Hz), 7.44 (1H, $J = 7.2$ Hz), 7.75 (1H, brs).

【 1 0 2 5 】

実施例535

【化 6 1 2 】



10

20

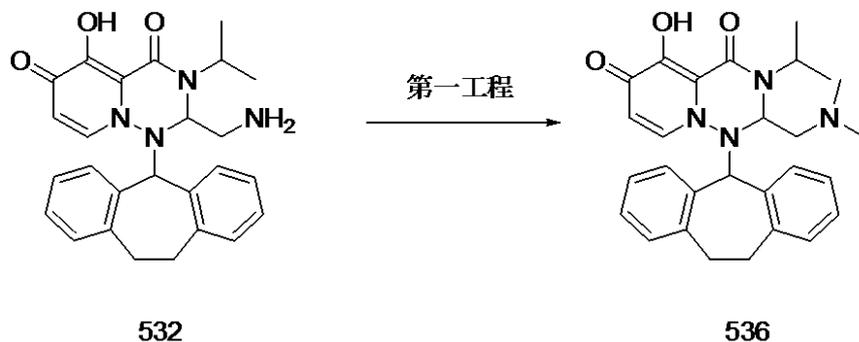
実施例532と同様の手法により化合物535を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) : 1.40-1.52 (1H, m), 1.61-1.72 (1H, m), 2.40-2.49 (1H, m), 2.58-2.62 (1H, m), 2.78-2.86 (1H, m), 2.89-2.95 (1H, m), 2.95 (3H, m), 3.66-3.74 (1H, m), 4.01-4.13 (1H, m), 4.28-4.32 (1H, m), 5.14 (1H, m), 5.51 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.72 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 6.91-6.94 (2H, m), 7.14-7.40 (6H, m).

【 1 0 2 6 】

実施例536

【化 6 1 3 】



30

第一工程

化合物532 (30 mg, 0.0675 mmol)と38% ホルマリン水溶液(53.5 mg, 0.675 mmol)のジクロロメタン(1 ml)溶液を1-3 に冷却し、同温度を保ちながらトリアセトキシヒドロほう酸ナトリウム(42.9 mg, 0.293 mmol)と酢酸(10 mg, 0.166 mmol)を加えた。反応液を同温度で30分間攪拌後、飽和重曹水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた抽出液を1回水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた粗生成物を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで洗浄すると固体として20 mg の化合物536を得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.22 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.44 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.06 (6H, s), 2.29 (1H, dd, $J = 4.5$ Hz, 13.2 Hz), 4.23 (1H, dd, $J = 8.4$ Hz, 13.2 Hz), 2.78 (1H, ddd, $J = 4.5$ Hz, 4.5 Hz, 14.1 Hz), 3.06 (1H, $J = 4.2$ Hz, 13.5 Hz, 13.5 Hz), 3.55 (1H, ddd, $J = 4.2$ Hz, 4.2 Hz, 17.7 Hz), 3.83-3.92 (1H, m), 4.34 (1H, dd, $J = 4.5$ Hz, 8.4 Hz), 4.54 (1H, ddd, $J = 4.5$ Hz, 13.8 Hz, 13.8 Hz), 4.91 (1H, s),

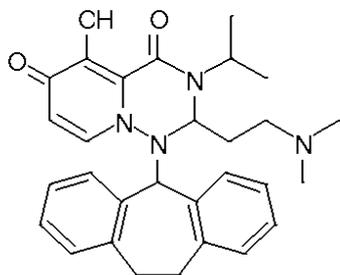
50

5.74 (1H, d, J = 7.5 Hz), 6.63 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.64 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.88-6.93 (1H, m), 7.08-7.45 (6H, m).

【 1 0 2 7 】

実施例537

【化 6 1 4 】



10

実施例536と同様の手法により化合物537を合成した。

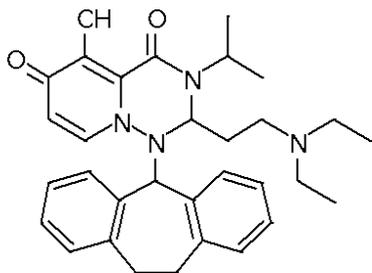
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 1.25 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.40 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.46-1.57 (1H, m), 1.68-1.79 (1H, m), 1.98 (6H, s), 2.04-2.11 (1H, m), 2.27-2.41 (1H, m), 2.72-2.94 (2H, m), 3.55-3.64 (1H, m), 3.91-4.00 (1H, m), 4.29-4.44 (2H, m), 5.10 (1H, s), 5.48 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.71 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.86-6.90 (1H, m), 7.05-7.24 (4H, m), 7.33 (2H, d, J = 4.2 Hz), 7.40 (1H, d, J = 7.5 Hz).

20

【 1 0 2 8 】

実施例538

【化 6 1 5 】



30

実施例536と同様の手法により化合物538を合成した。

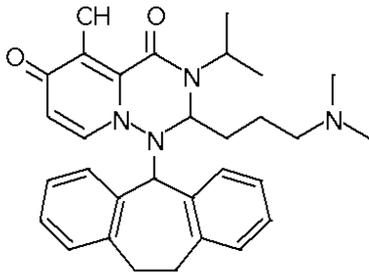
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 0.75 (6H, t, J = 6.6 Hz), 1.28 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.41 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.45-1.56 (1H, m), 1.67-1.78 (1H, m), 2.22-2.49 (4H, m), 2.74-2.97 (2H, m), 3.94-4.03 (1H, m), 4.29-4.41 (2H, m), 5.11 (1H, s), 5.48 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.71 (1H, d, J = 6.9 Hz), 6.87 (1H, t, J = 7.2 Hz), 7.06-7.25 (4H, m), 7.33 (2H, d, J = 7.2 Hz), 7.35 (1H, m).

40

【 1 0 2 9 】

実施例539

【化 6 1 6】



10

実施例536と同様の手法により化合物539を合成した。

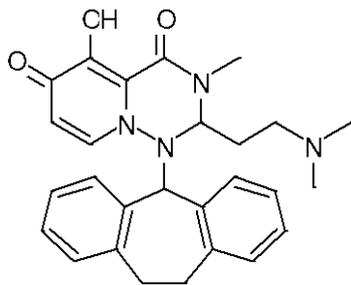
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 1.25 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.44 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.42-1.51 (2H, m), 1.75-1.91 (2H, m), 2.62-2.67 (1H, m), 2.65 (6H, s), 2.74-2.97 (3H, m), 3.57-3.63 (1H, m), 3.91-3.26 (4H, m), 5.16 (1H, s), 5.73 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 6.71 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 6.89 (1H, t, $J = 6.9$ Hz), 7.12-7.28 (4H, m), 7.33-7.45 (3H, m).

【 1 0 3 0】

実施例540

20

【化 6 1 7】



30

実施例536と同様の手法により化合物540を合成した。

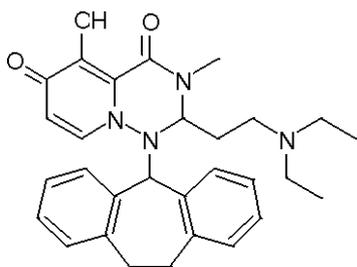
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.58-1.78 (2H, m), 2.06 (6H, s), 2.15-2.35 (2H, m), 2.84-2.93 (1H, m), 2.96-3.11 (1H, m), 3.00 (3H, s), 3.65-3.74 (1H, m), 3.99-4.14 (1H, m), 4.28-4.33 (1H, m), 4.94 (1H, s), 5.78 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 6.56 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.66 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 6.95 (t, $J = 7.2$ Hz), 7.13-7.38 (6H, m).

【 1 0 3 1】

実施例541

40

【化 6 1 8】



10

実施例536と同様の手法により化合物541を合成した。

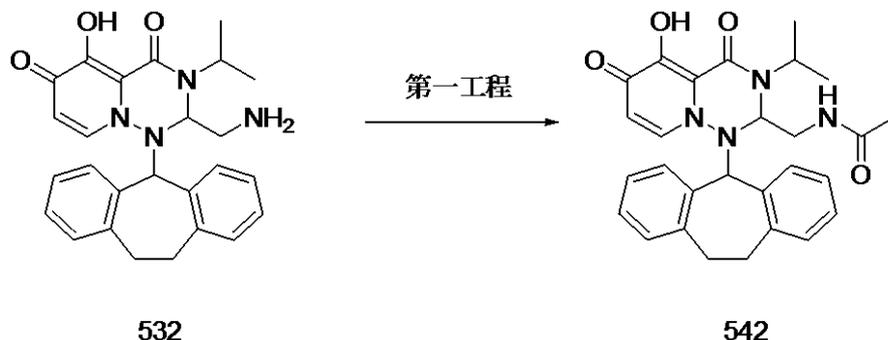
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.846 (6H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.49-1.75 (2H, m), 2.30-2.41 (5H, m), 2.43-2.53 (1H, m), 2.85-2.93 (1H, m), 2.98-3.08 (1H, m), 3.01 (3H, s), 3.63-3.74 (1H, m), 3.97-4.07 (1H, m), 4.30 (1H, dd, $J = 5.1$ Hz, 8.1 Hz), 4.95 (1H, s), 5.77 (1H, d, $J = 6.0$ Hz), 6.56 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.65 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.95 (1H, t, $J = 6.3$ Hz), 7.13-7.38 (6H, m).

【 1 0 3 2】

実施例542

20

【化 6 1 9】



532

542

30

第一工程

化合物 532 (30mg, 0.0675 mmol) とトリエチルアミン (20.5 mg, 0.202 mmol) のジクロロメタン (1 ml) 溶液を1-3 に冷却し、同温度を保ちながら無水酢酸 (10.3 mg, 0.101 mmol) を加えた。反応液を同温度で30分間攪拌後、水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた抽出液を1回水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた粗生成物を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで洗浄すると固体として15 mg の化合物542を得た。

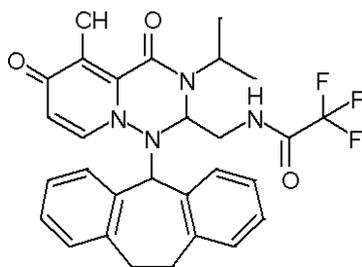
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.30 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.47 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.00 (3H, s), 2.78-2.94 (2H, m), 3.04 (1H, ddd, $J = 4.2$ Hz, 13.5 Hz, 13.5 Hz), 3.48-3.60 (1H, m), 3.98-3.07 (1H, m), 4.36 (1H, ddd, $J = 4.2$ Hz, 13.5 Hz, 13.5 Hz), 4.64 (1H, dd, $J = 3.9$ Hz, 9.3 Hz), 4.87 (1H, s), 5.43 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 6.57 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 6.68 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 6.85 (1H, t, $J = 6.0$ Hz), 7.09-7.36 (6H, m), 7.41 (1H, brs).

40

【 1 0 3 3】

実施例543

【化 6 2 0】



10

実施例542と同様の手法により化合物543を合成した。

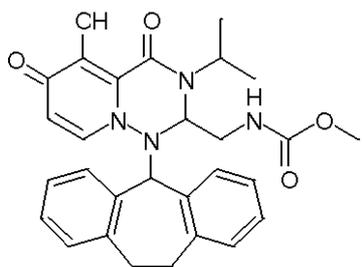
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.32 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.50 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.79 (1H, ddd, $J = 4.2$ Hz, 4.2 Hz, 14.4 Hz), 3.01 (1H, ddd, $J = 3.9$ Hz, 13.5 Hz, 13.5 Hz), 3.18-3.28 (1H, m), 3.46-3.59 (2H, m), 4.04-4.18 (1H, m), 4.27 (1H, ddd, $J = 3.9$ Hz, 13.5 Hz, 13.5 Hz), 4.69 (1H, dd, $J = 3.3$ Hz, 9.9 Hz), 4.87 (0.9H, s), 5.17 (0.1H, s), 5.37 (0.9H, d, $J = 7.8$ Hz), 4.50 (0.1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.32 (0.1H, t, $J = 7.8$ Hz), 6.54 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 6.78 (0.9H, d, $J = 7.5$ Hz), 6.84 (1H, t, $J = 6.6$ Hz), 6.91 (0.1H, d, $J = 6.0$ Hz), 7.06-7.51 (6H, m), 9.29 (1H, brs).

20

【 1 0 3 4】

実施例544

【化 6 2 1】



30

実施例542と同様の手法により化合物544を合成した。

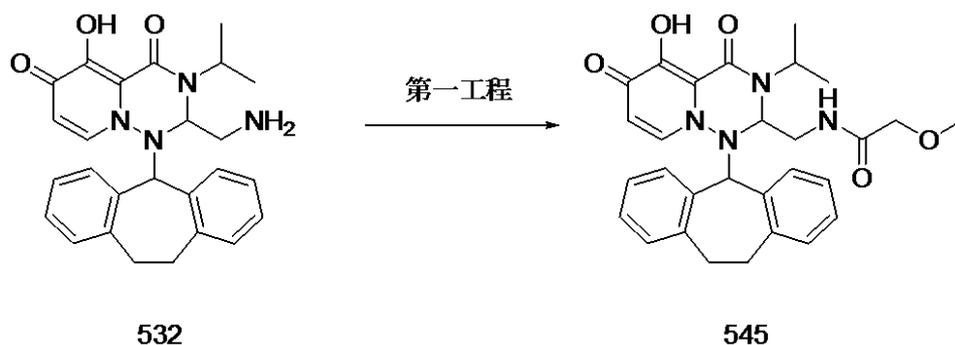
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.29 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.46 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 2.78 (1H, ddd, $J = 4.5$ Hz, 4.5 Hz, 15.9 Hz), 2.94-3.10 (2H, m), 3.19-3.54 (2H, m), 3.64 (3H, s), 3.96-3.11 (1H, m), 4.28 (1H, ddd, $J = 4.2$ Hz, 13.5 Hz, 13.5 Hz), 4.57 (1H, dd, $J = 3.3$ Hz, 9.9 Hz), 4.91 (1H, s), 5.57 (1H, brs), 5.70 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 6.60 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 6.66 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.89 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 7.08-7.47 (6H, m).

40

【 1 0 3 5】

実施例545

【化622】



10

第一工程

化合物 532 (30mg, 0.0675 mmol) とピリジン (16 mg, 0.203 mmol) のジクロロメタン (1 ml) 溶液を 1-3 に冷却し、同温度を保ちながら 2-methoxyacetyl chloride (11 mg, 0.101 mmol) を加えた。反応液を同温度で 30 分間攪拌後、水を加え、酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた抽出液を 1 回水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた粗生成物を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで洗浄すると固体として 22 mg の化合物 545 を得た。

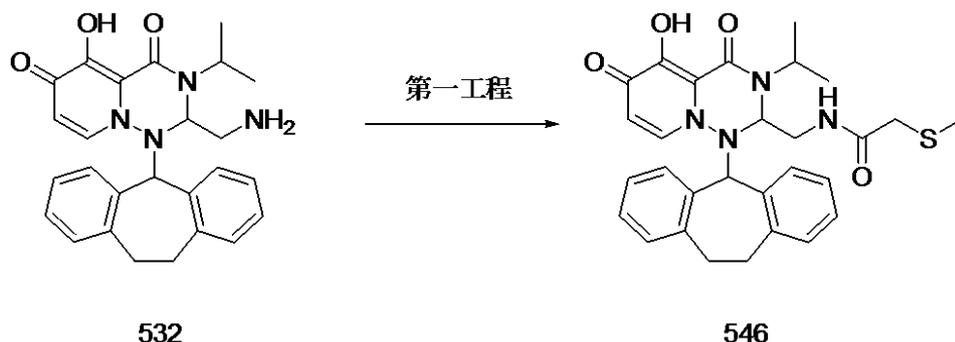
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.31 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.49 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.77 (1H, ddd, $J = 4.8$ Hz, 4.8 Hz, 14.1 Hz), 2.99-3.11 (2H, m), 3.47 (3H, s), 3.47-3.55 (1H, m), 3.64-3.72 (1H, m), 3.77-3.88 (2H, m), 4.02-4.11 (1H, m), 4.23 (1H, ddd, $J = 4.2$ Hz, 13.8 Hz, 13.8 Hz), 4.47 (1H, dd, $J = 3.3$ Hz, 9.9 Hz), 4.94 (1H, s), 5.75 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.64 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.67 (1H, 7.8 Hz), 6.80 (1H, brt), 6.91 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.08-7.23 (5H, m), 7.29-7.36 (1H, m).

20

【1036】

実施例546

【化623】



30

第一工程

2-(methylthio)acetic acid (15.7 mg, 0.148 mmol) のジメチルホルムアミド (1 ml) 溶液に、室温下 EDCI (28.5 mg, 0.148 mmol) と 1-hydroxy benzotriazole (11.4 mg, 0.0742 mmol) を加え、同温度で 5 分間攪拌後、化合物 532 を加えた。反応液を室温下 1 時間攪拌し、メタノール (3 ml) で希釈した。溶液を 1-3 に冷却し、2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (1 ml) を加え同温度で 30 分間攪拌後、2 規定塩酸 (1 ml) で中和した。反応液を酢酸エチルで 3 回抽出し、合わせた抽出液を 1 回水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた粗生成物を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで洗浄すると固体として 15 mg の化合物 546 を得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.32 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.50 (3H, $J = 6.6$ Hz), 2.11 (3, s), 2.79 (1H, ddd, $J = 4.2$ Hz, 4.2 Hz, 14.1 Hz), 2.99-3.16 (4H, m), 3.50 (1H, ddd, $J = 4.5$ Hz, 4.5 Hz, 12.9 Hz), 3.68 (1H, d, $J = 10.2$ Hz), 3.97-4.11 (1H, m), 4.26 (1H, ddd, $J = 4.5$ Hz, 13.8 Hz, 13.8 Hz), 4.94 (3H, s), 5.69 (1H, d, $J = 7.5$ Hz),

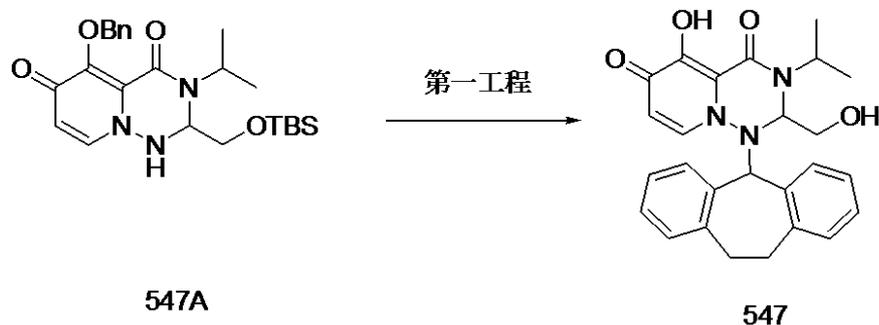
50

6.63 (1H, d, J = 7.5 Hz), 6.70 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.90 (1H, t, J = 6.0 Hz), 7.09 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.20-7.25 (3H, m), 7.29-7.36 (1H, m), 7.36-7.49 (1H, m)

【 1 0 3 7 】

実施例547

【化 6 2 4 】



10

第一工程

実施例516と同様の手法で合成した化合物547A(367 mg, 0.812 mmol)とdibenzosuberol(205 mg, 0.974 mmol)の酢酸(3 ml)溶液に室温下、硫酸(0.6 ml)を滴下し、同温度で30分間攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで3回抽出した。抽出液を1回水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた粗生成物をメタノール(3 ml)に溶解させ、室温下、2規定水酸化ナトリウム水溶液(1 ml)を加え30分間攪拌した。反応液を2規定塩酸水溶液(1 ml)で中和し、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた粗生成物を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで洗浄すると、固体として75 mgの化合物547を得た。

20

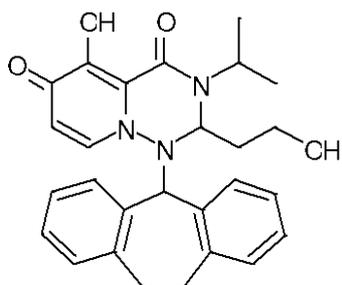
¹H-NMR (CDCl₃) : 1.22 (3H, d, J = 6.9 Hz), 1.45 (3H, d, J = 6.3 Hz), 2.80 (1H, ddd, J = 4.5 Hz, 4.5 Hz, 14.1 Hz), 2.99-3.11 (1H, m), 3.53 (1H, ddd, J = 3.9 Hz, 3.9 Hz, 17.7 Hz), 3.64 (1H, dd, J = 6.9 Hz, 12.3 Hz), 3.82 (1H, dd, J = 3.3 Hz, 12.3 Hz), 3.86-3.97 (1H, m), 4.34-4.44 (2H, m), 4.88 (1H, s), 5.35 (1H, d, J = 7.5 Hz), 6.52-6.58 (2H, m), 6.82 (1H, dt, J = 1.8 Hz, 7.2 Hz), 7.06-7.35 (6H, m).

30

【 1 0 3 8 】

実施例548

【化 6 2 5 】



40

実施例547と同様の手法により化合物548を合成した。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.29 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.50 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.70-1.81 (1H, m), 1.88-2.00 (1H, m), 2.85 (1H, ddd, J = 4.5 Hz, 4.5 Hz, 14.1 Hz), 2.99-3.11 (1H, m), 3.48-3.57 (1H, m), 3.68-3.73 (2H, m), 3.83-3.92 (1H, m), 4.30 (1H,

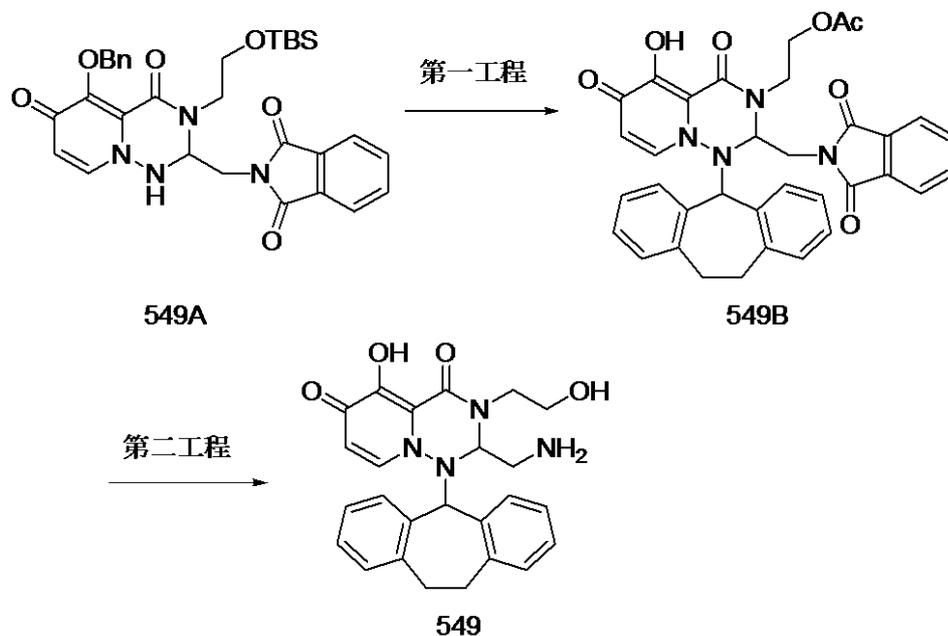
50

ddd, $J = 4.2$ Hz, 13.8 Hz, 13.8 Hz), 4.54 (1H, dd, $J = 3.6$ Hz, 11.1 Hz), 4.67 (1H, s), 5.69 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.62 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 6.64 (1H, d, $J = 5.7$ Hz), 6.90 (1H, t, $J = 6.9$ Hz), 7.07-7.36 (6H, m).

【1039】

実施例549

【化626】



10

20

第一工程

実施例516と同様の手法で合成した化合物549A (997 mg, 1.69 mmol)とdibenzosuberol (1.07 g, 5.08 mmol)の酢酸(3 ml)溶液に室温下、硫酸(0.6 ml)を滴下し、同温度で30分間攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで3回抽出した。抽出液を1回水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた粗生成物を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで洗浄すると513 mgの化合物549Bを得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.09 (3H, s), 2.71 (1H, ddd, $J = 3.6$ Hz, 13.5 Hz, 13.5 Hz), 3.18-3.27 (1H, m), 3.42-3.56 (2H, m), 3.80 (1H, dd, $J = 2.7$ Hz, 14.1 Hz), 4.03 (1H, dd, $J = 10.2$ Hz, 14.1 Hz), 4.15 (1H, ddd, $J = 4.2$ Hz, 4.2 Hz, 9.3 Hz), 4.32-4.40 (1H, m), 4.49-4.53 (2H, m), 4.94 (1H, s), 5/83 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.63 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 6.69 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.76 (1H, d, $J = 6.6$ Hz), 6.91 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.00 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.12-7.17 (2H, m), 7.20-7.32 (2H, m), 7.82-7.89 (4H, m).

第二工程

化合物549B(513 mg, 0.829 mmol)のメタノール(5 ml)溶液にヒドラジン水和物(124.5 mg, 2.49 mmol)を加え、2時間還流した。室温に冷却後、反応液に2規定塩酸(30 ml)と酢酸エチル(30 ml)を加えた。分液後、有機層を2規定塩酸で2回抽出した。合わせた水層を重曹水で中和後、クロロホルム-メタノールで3回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた粗生成物を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで洗浄すると135 mgの化合物549を得た。

40

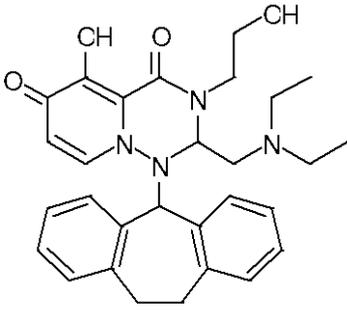
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 2.40-2.50 (1H, m), 2.72-2.80 (1H, m), 2.83-2.98 (2H, m), 3.03-3.66 (4H, m), 3.79-3.87 (1H, m), 4.11 (1H, 4.2 Hz), 4.32-4.44 (1H, m), 5.12 (1H, s), 5.51 (1H, 7.5 Hz), 6.69 (d, $J = 7.5$ Hz), 6.84-6.90 (1H, m), 7.07-7.24 (4H, m), 7.30-7.34 (2H, m), 7.39-7.42 (1H, m).

【1040】

実施例550

50

【化 6 2 7】



10

化合物549から実施例536に従い、同様の手法により化合物550を合成した。

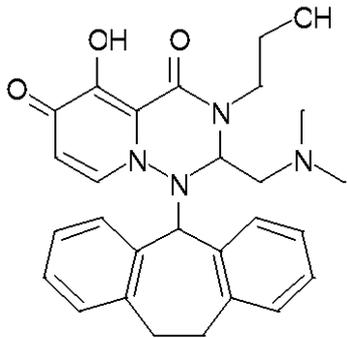
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 0.77 (6H, t, 6.9 Hz), 1.99-2.36 (3H, m), 2.38-2.56 (1H, m), 2.64 (1H, dd, $J = 3.9$ Hz, 14.1 Hz), 2.75 (1H, ddd, $J = 4.5$ Hz, 4.5 Hz, 14.4 Hz), 2.89-3.00 (1H, m), 3.09-3.68 (4H, m), 3.74-3.82 (1H, m), 4.09 (1H, brs), 4.17 (1H, dd, $J = 3.6$ Hz, 8.4 Hz), 5.03 (1H, brs), 5.17 (1H, s), 5.53 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 6.73 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 6.84 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.91 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 7.12-7.26 (4H, m), 7.31-7.44 (4H, m), 7.45 (1H, d, $J = 7.2$ Hz).

20

【 1 0 4 1】

実施例551

【化 6 2 8】



30

化合物549から実施例536に従い、同様の手法により化合物551を合成した。

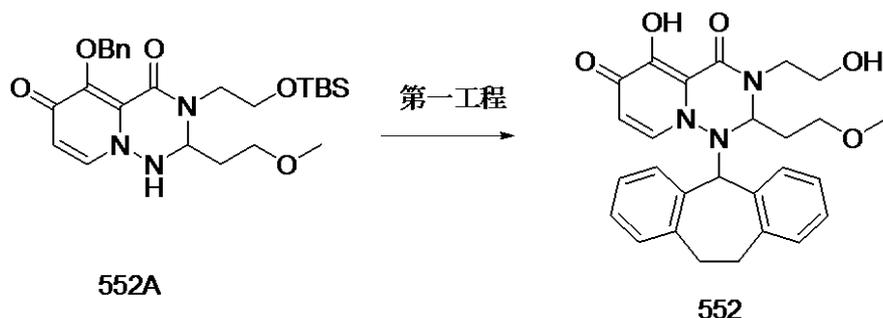
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 1.99 (6H, s), 2.27 (1H, brs), 2.51-2.27 (3H, m), 3.56-3.70 (4H, m), 4.03 (2H, brs), 4.36 (1H, brs), 4.94 (2H, brs), 5.29 (1H, brs), 6.54-6.83 (3H, m), 7.11-7.33 (6H, m).

40

【 1 0 4 2】

実施例552

【化629】



10

第一工程

実施例516と同様の手法で合成した化合物552A (137 mg, 0.367 mmol)とdibenzosuberol (386 mg, 1.83 mmol)の酢酸(2 ml)溶液に室温下、硫酸(0.4 ml)を滴下し、同温度で30分間攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで3回抽出した。抽出液を1回水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた粗生成物をメタノール(5 ml)に溶解させ、室温下、2規定水酸化ナトリウム水溶液(2 ml)を加え30分間攪拌した。反応液を2規定塩酸水溶液(2 ml)で中和し、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた粗生成物を酢酸エチルで洗浄し、62 mgの化合物552を得た。

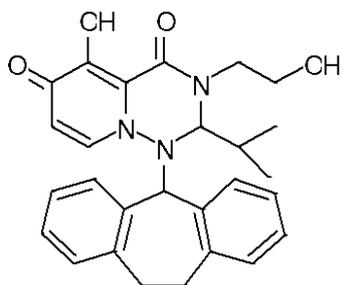
20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.71-1.82 (1H, m), 2.09-2.21 (1H, m), 2.82-2.90 (1H, m), 3.06 (1H, ddd, $J = 4.2$ Hz, 13.2 Hz, 13.2 Hz), 3.19 (3H, s), 3.22-3.43 (3H, m), 3.60 (1H, ddd, $J = 10.5$ Hz, 10.5 Hz, 17.4 Hz), 3.79-3.96 (3H, m), 4.12-4.21 (1H, m), 4.46 (1H, dd, $J = 3.3$ Hz, 10.2 Hz), 4.98 (1H, s), 5.89 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 6.62 (1H, d, $J = 6.9$ Hz), 6.64 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 6.88-6.93 (1H, m), 7.11-7.37 (6H, m).

【1043】

実施例553

【化630】



30

実施例552と同様の手法により化合物553を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.80 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 0.94 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.94-2.00 (1H, m), 2.82-2.90 (1H, m), 3.00-3.11 (1H, m), 5.31-3.59 (2H, m), 3.64-3.74 (1H, m), 3.94-4.04 (3H, m), 4.25-4.36 (1H, m), 5.04 (1H, s), 5.87 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 6.65 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.12 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 6.92 (1H, t, $J = 8.1$ Hz), 7.10 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.15-7.38 (5H, m).

【1044】

実施例554

40

【化631】



10

第一工程

実施例516と同様の手法で合成した化合物554A (100 mg, 0.177 mmol)とdibenzosuberol (186 mg, 0.885 mmol)の酢酸(2 ml)溶液に室温下、硫酸(0.4 ml)を滴下し、同温度で30分間攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで3回抽出した。抽出液を1回水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた粗生成物をメタノール(5 ml)に溶解させ、室温下、2規定水酸化ナトリウム水溶液(2 ml)を加え30分間攪拌した。反応液をクエン酸水溶液で中和し、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた抽出液を重曹水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた粗生成物を酢酸エチルで洗浄し、24 mgの化合物554を得た。

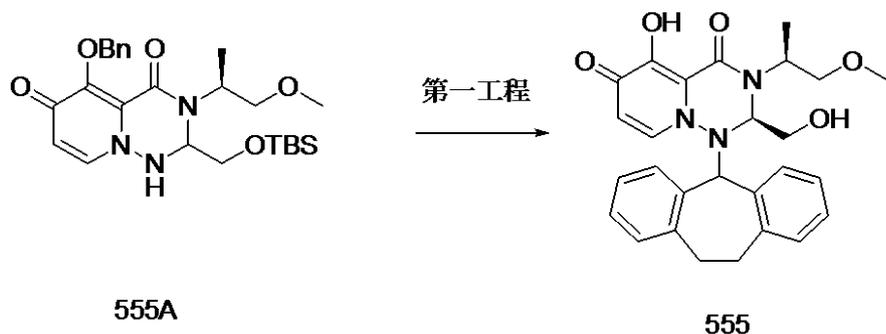
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.81-2.91 (2H, m), 2.98-3.09 (1H, m), 3.60-3.75 (2H, m), 3.91-4.04 (2H, m), 4.08-4.17 (2H, m), 4.22-4.33 (2H, m), 4.80 (1H, s), 5.69 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.48 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 6.59 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 6.80-6.85 (1H, m), 7.13-7.35 (6H, m).

20

【1045】

実施例555

【化632】



30

実施例516に従い合成した化合物555A (380 mg, 1.11 mmol)とdibenzosuberol(1.16 g, 5.52 mmol)の酢酸(4 ml)溶液に室温下、硫酸(0.8 ml)を滴下し、同温度で30分間攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで3回抽出した。抽出液を1回水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた粗生成物をメタノール(5 ml)に溶解させ、室温下、2規定水酸化ナトリウム水溶液(2 ml)を加え30分間攪拌した。反応液をクエン酸水溶液で中和し、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた粗生成物に酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルを加え、析出した残渣をろ過し、22 mgの化合物555を得た。

40

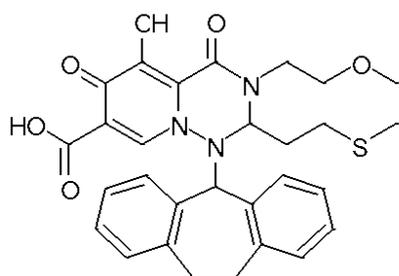
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.62 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.81 (1H, ddd, $J = 4.2$ Hz, 4.2 Hz, 14.4 Hz), 3.09 (1H, ddd, $J = 4.5$ Hz, 13.8 Hz, 13.8 Hz), 3.37 (3H, s), 3.37-3.53 (2H, m), 3.70 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 4.23-4.30 (2H, m), 4.33-4.44 (1H, m), 4.94 (1H, s), 5.70 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.59 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 6.64 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.88-6.92 (1H, m), 7.08-7.37 (6H, m).

【1046】

50

実施例556

【化633】



10

実施例65及び実施例516と同様の手法により化合物556を合成した。

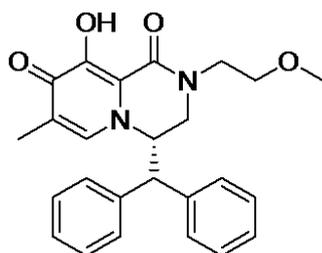
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.66-1.78 (2H, m), 1.97 (3H, s), 2.19-2.31 (1H, m), 2.35-2.44 (1H, m), 2.49-2.57 (1H, m), 2.85-2.93 (1H, m), 3.06 (1H, $J = 3.9$ Hz, 12.9 Hz, 12.9 Hz), 3.27-3.39 (2H, m), 3.34 (3H, s), 3.58-3.73 (3H, m), 3.96-4.04 (1H, m), 4.08-4.18 (1H, m), 4.60 (1H, dd, $J = 3.0$ Hz, 11.1 Hz), 4.96 (1H, s), 6.52 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 6.87-6.92 (1H, m), 7.18-7.28 (4H, m), 7.31-7.40 (2H, m), 7.65 (1H, s), 12.04 (1H, s), 14.33 (1H, s).

20

【1047】

実施例557

【化634】



30

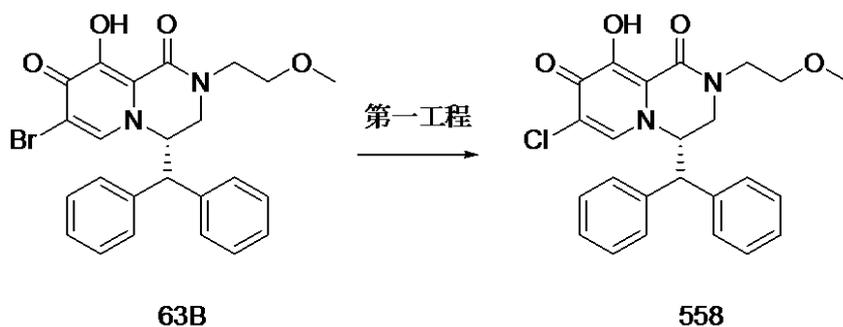
実施例149と同様の手法により化合物557を合成した。

MS: $m/z = 419$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【1048】

実施例558

【化635】



40

化合物63B (68.8 mg, 0.120 mmol) のDMSO (2 mL) 溶液に塩化銅 (39.2 mg, 0.396 mmol) を加え、110度で2時間、さらに120度で1時間攪拌した。その後、塩化銅 (50.0 mg, 0.505 mmol) を加え、200度で1時間攪拌した。反応液をLCMS分取装置を用いて精製し、溶出溶媒を留去し、濃縮残渣にジエチルエーテルを加え、析出した白色固体をろ取した。ジエ

50

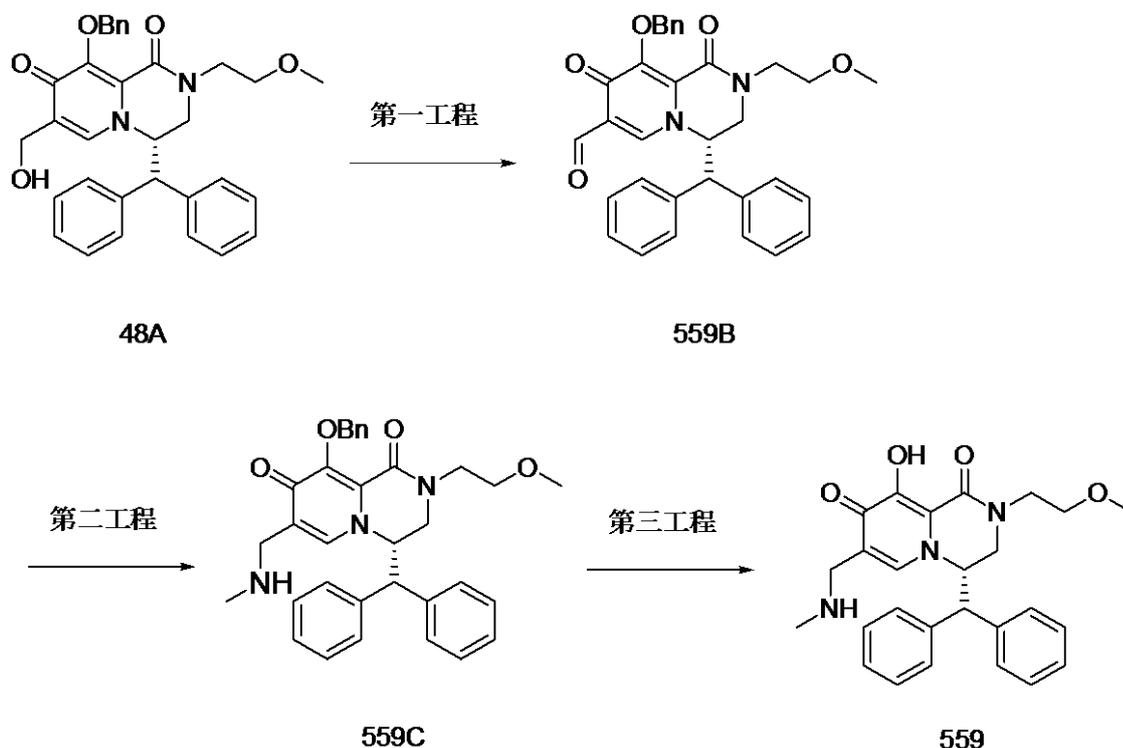
チルエーテルで洗浄、乾燥することにより、20.9 mgの化合物558を得た。

MS: $m/z = 439$ $[M+H]^+$.

【1049】

実施例559

【化636】



10

20

第一工程

化合物48A (43 mg, 0.083 mmol) をジクロロメタン (6.0 mL) に溶解し、二酸化マンガン (120 mg, 1.38 mmol) を加えて室温で3時間攪拌した。反応液をセライトでろ過した後、ろ液を濃縮し、薄黄色固体として22.3 mgの化合物559Bを得た。

30

¹HNMR (CDCl₃) : 3.17 (3H, s), 3.41-3.55 (4H, m), 3.95-4.07 (2H, m), 4.28 (1H, d, J = 16.1 Hz), 4.53 (1H, d, J = 11.8 Hz), 5.49 (2H, d, J = 2.0 Hz), 6.97-7.66 (16H, m), 10.07 (1H, s).

第二工程

化合物559B (22 mg, 0.043 mmol) をTHF (6.0 mL) に溶解し、40% methanamine メタノール溶液 (6.5 ul, 0.064 mmol) および酢酸 (3.7 ul, 0.064 mmol) を加えて室温で5分間攪拌した。反応液を氷冷し、NaBH(OAc)₃ (14 mg, 0.064 mmol) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に水、クロロホルムを加え、クロロホルム層を分離した。水層をクロロホルムで抽出し、合わせた抽出液に硫酸ナトリウムを加え、乾燥した。溶媒を留去すると、薄黄色固体として24 mgの化合物559Cを得た。

40

MS: $m/z = 538$ $[M+H]^+$.

第三工程

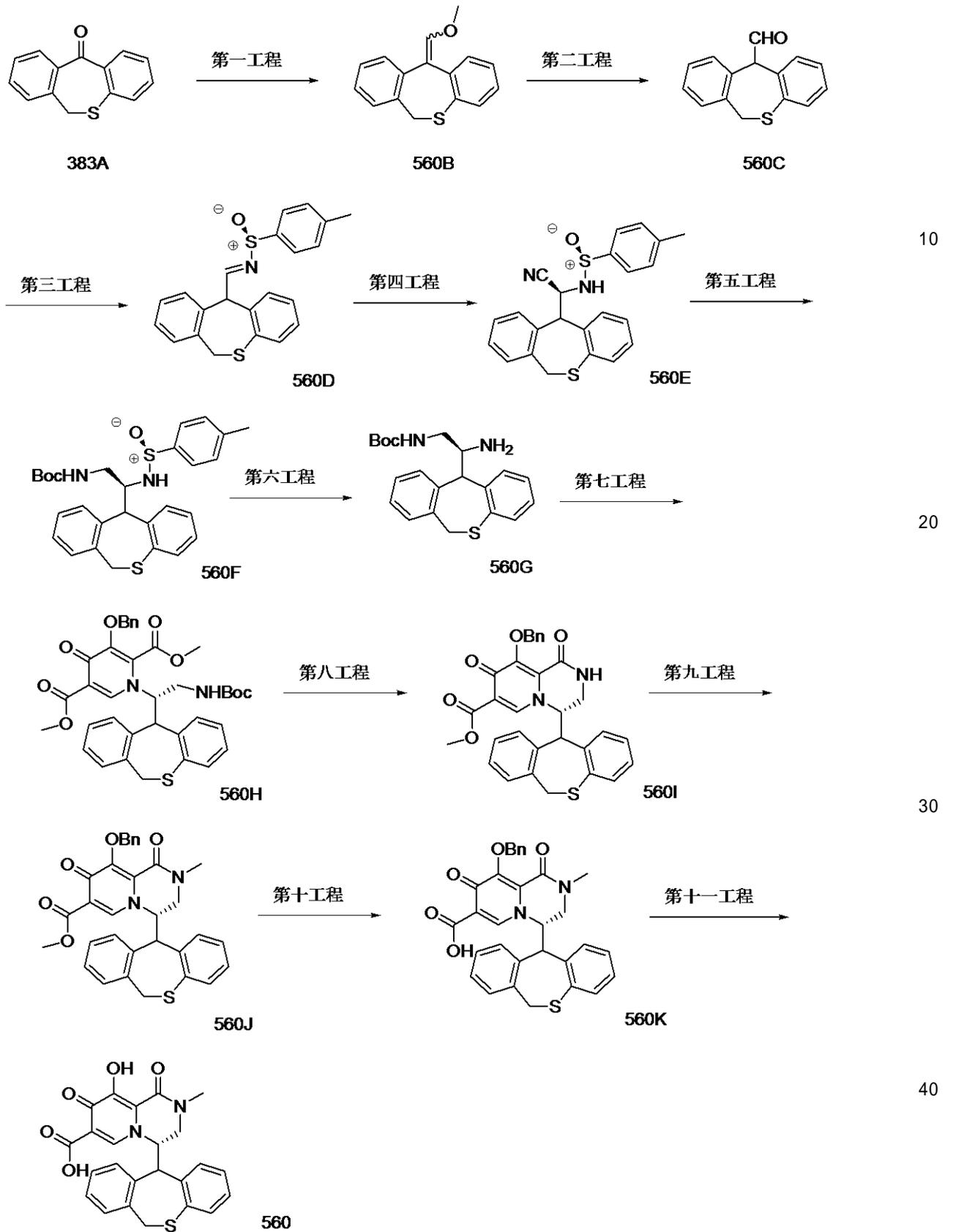
実施例1と同様の手法により化合物559を合成した。

MS: $m/z = 448$ $[M+H]^+$.

【1050】

実施例560

【化 6 3 7】



第一工程

(methoxymethyl)triphenylphosphonium chloride (6.73 g, 19.0 mmol) のジオキサン (20 mL) 混合液を0 に冷却し、同温度を保ちながら 1.06 M NaHMDS トルエン溶液 (18.0 ml, 19.0 mmol) を滴下した。反応液を室温で30分間攪拌後、化合物383Aを加え、1時間

半還流した。反応液を室温に戻し、水、酢酸エチルを加えた。酢酸エチル層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出液に硫酸ナトリウムを加え、乾燥した。溶媒を留去し、得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン-酢酸エチル (95:5, v/v) で溶出し、精製した。目的の画分を濃縮すると油状物として 2.22 g の化合物560Bを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 3.68 (3H, s), 3.73 (3H, s), 4.20 (4H, brs), 6.17 (1H, s), 6.39 (1H, s), 6.96-7.07 (6H, m), 7.18-7.32 (9H, m), 7.32-7.46 (1H, m).

第二工程

化合物560B (1.98 g, 7.78 mmol) をジクロロメタン (30 mL) に溶解し、70% perchloric acid 水溶液 (8.0 ml, 93 mmol) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液に飽和炭酸ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタン層を分離した。水層をジクロロメタンで抽出し、合わせた抽出液に硫酸マグネシウムを加え、乾燥した。溶媒を留去し、得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン-酢酸エチル (90:10, v/v) で溶出し、精製した。目的の画分を濃縮すると油状物として 1.80 g の化合物560Cを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 3.93 (1H, d, $J = 16.1$ Hz), 4.06 (1H, d, $J = 16.1$ Hz), 4.53 (1H, s), 7.11-7.50 (8H, m), 9.89 (1H, s).

MS: $m/z = 241$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

第三工程

化合物560C (2.87 g, 11.9 mmol) のジクロロメタン (30 mL) 溶液に室温下、tetraisopropoxytitanium (17.5 mL, 59.7 mmol)、(S)-4-methylbenzenesulfonamide (2.27 g, 14.3 mmol) を加え、3 時間半還流した。反応液を氷冷し、氷水 (30 ml) を加え、同温度のまま1時間攪拌した後、析出した固体をセライトを用いてろ過した。得られたろ液をジクロロメタンで抽出し、合わせた抽出液に硫酸マグネシウムを加え、乾燥した。溶媒を留去し、得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン-酢酸エチル (70:30, v/v) で溶出し、精製した。目的の画分を濃縮すると黄色固体として 3.16 g の化合物560Dを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.39 (6H, s), 3.60 (1H, d, $J = 15.2$ Hz), 3.68 (1H, d, $J = 14.9$ Hz), 3.97 (1H, d, $J = 15.0$ Hz), 4.07 (1H, d, $J = 15.0$ Hz), 4.90 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 4.92 (1H, d, $J = 2.9$ Hz), 7.08-7.26 (20H, m), 7.46-7.51 (4H, m), 8.62 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 8.65 (1H, d, $J = 2.7$ Hz).

MS: $m/z = 378$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

第四工程

1M cyanodiethylaluminum トルエン溶液 (16.7 mL, 16.7 mmol) の THF (30 mL) 懸濁液を0度に冷却し、2-propanol (1.29 mL, 16.7 mmol) を加えた後、同温度に保ったまま、1時間攪拌した。その後、反応液を -60度に冷却し、化合物560D (3.16 g, 8.37 mmol) の THF (12 mL) 溶液を滴下し、同温度に保ったまま15 分攪拌した後、室温まで昇温させ、終夜攪拌した。反応液を氷冷し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、室温で1時間半攪拌した後、析出した固体をセライトを用いてろ過し、ジクロロメタンで洗浄した。ろ液のジクロロメタン層を分離し、水層をジクロロメタンで抽出した後、合わせた抽出液に硫酸ナトリウムを加え、乾燥した。溶媒を留去し、得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (97:3, v/v) で溶出し、精製した。目的の画分を濃縮すると白色固体として 1.88 g の化合物560Eを得た。

MS: $m/z = 427$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$.

第五工程

化合物560E (235 mg, 0.581 mmol) のメタノール (4 mL) 溶液を0度に冷却し、cobalt (II) chloride hexahydrate (55.3 mg, 0.232 mmol) を加え、室温で30分攪拌した。その後、反応液を氷冷し、水素化ホウ素ナトリウム (88 mg, 2.3 mmol) の DMF (4 mL) 溶液を滴下し、そのままの温度で5分間攪拌した後、室温で1時間攪拌した。次いで、 Boc_2O (0.674 mL, 2.90 mmol) を加え、30分攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、合わせた抽出液に硫酸ナトリウムを加え、乾燥した。溶媒を留去し、得られた油状物を

シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (98:2, v/v) で溶出した。目的の画分を濃縮すると、化合物560Fの粗生成物 (211 mg) を得た。

MS: $m/z = 509 [M+Na]^+$.

第六工程

化合物560Fの粗生成物 (211 mg) のメタノール (6 mL) 溶液に TFA (0.128 mL, 1.66 mmol) を加え、2.5 時間室温で撹拌した。反応液にトリエチルアミン (0.230 mL, 1.66 mmol) を加え、溶媒を留去し、得られた化合物560Gの粗生成物を精製することなく次の反応に用いた。

MS: $m/z = 371 [M+H]^+$.

第七工程

化合物560Gの粗生成物のトルエン (4 mL) 溶液に dimethyl 3-(benzyloxy)-4-oxo-4H-pyran-2,5-dicarboxylate (132 mg, 0.416 mmol) を加え、1時間半還流した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (100:0 90:10, v/v) で溶出した。目的の画分を濃縮すると、化合物560Hの粗生成物 (287 mg) を得た。

MS: $m/z = 671 [M+H]^+$.

第八工程

第七工程で得られた化合物560Hの粗生成物に4N 塩酸 酢酸エチル溶液 (3 mL) を加え、室温で30分間撹拌した。溶媒を留去し、得られた濃縮残渣にTHF (2 mL) および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2 mL) を加え、室温で45分間撹拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出し、合わせた抽出液に硫酸ナトリウムを加え、乾燥した。溶媒を留去し、得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (100:0 94:6, v/v) で溶出した。目的の画分を濃縮すると、黄色固体として、27mg の化合物560Iを得た。

MS: $m/z = 539 [M+H]^+$.

第九工程

化合物560I (27 mg, 0.050 mmol) を DMF (2 mL) に溶解し、炭酸セシウム (82 mg, 0.25 mmol) および ヨウ化メチル (0.010 mL, 0.16 mmol) を加え、室温で1時間半撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、合わせた抽出液に硫酸ナトリウムを加え、乾燥した。溶媒を留去し、得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (100:0 94:6, v/v) で溶出した。目的の画分を濃縮すると、化合物560Jの粗生成物を得た。

MS: $m/z = 553 [M+H]^+$.

第十工程

第九工程で得られた化合物560Jの粗生成物のEtOH (2 mL) 溶液に 2N NaOH (1 mL) を加え、室温で40分間撹拌した。反応液に2N HCl水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、合わせた抽出液に硫酸ナトリウムを加え、乾燥した。溶媒を留去すると、白色オイルとして、17 mg の化合物560Kを得た。

MS: $m/z = 539 [M+H]^+$.

第十一工程

化合物560K (17 mg, 0.032 mmol) に TFA (2.0 mL) を加え、35分間室温で撹拌した。反応液をトルエン共沸し、得られた濃縮残渣にイソプロピルエーテルを加え、析出した固体をろ取、洗浄したところ、桃色固体として、7.1 mgの化合物560を得た。

MS: $m/z = 449 [M+H]^+$.

【 1 0 5 1 】

実施例561

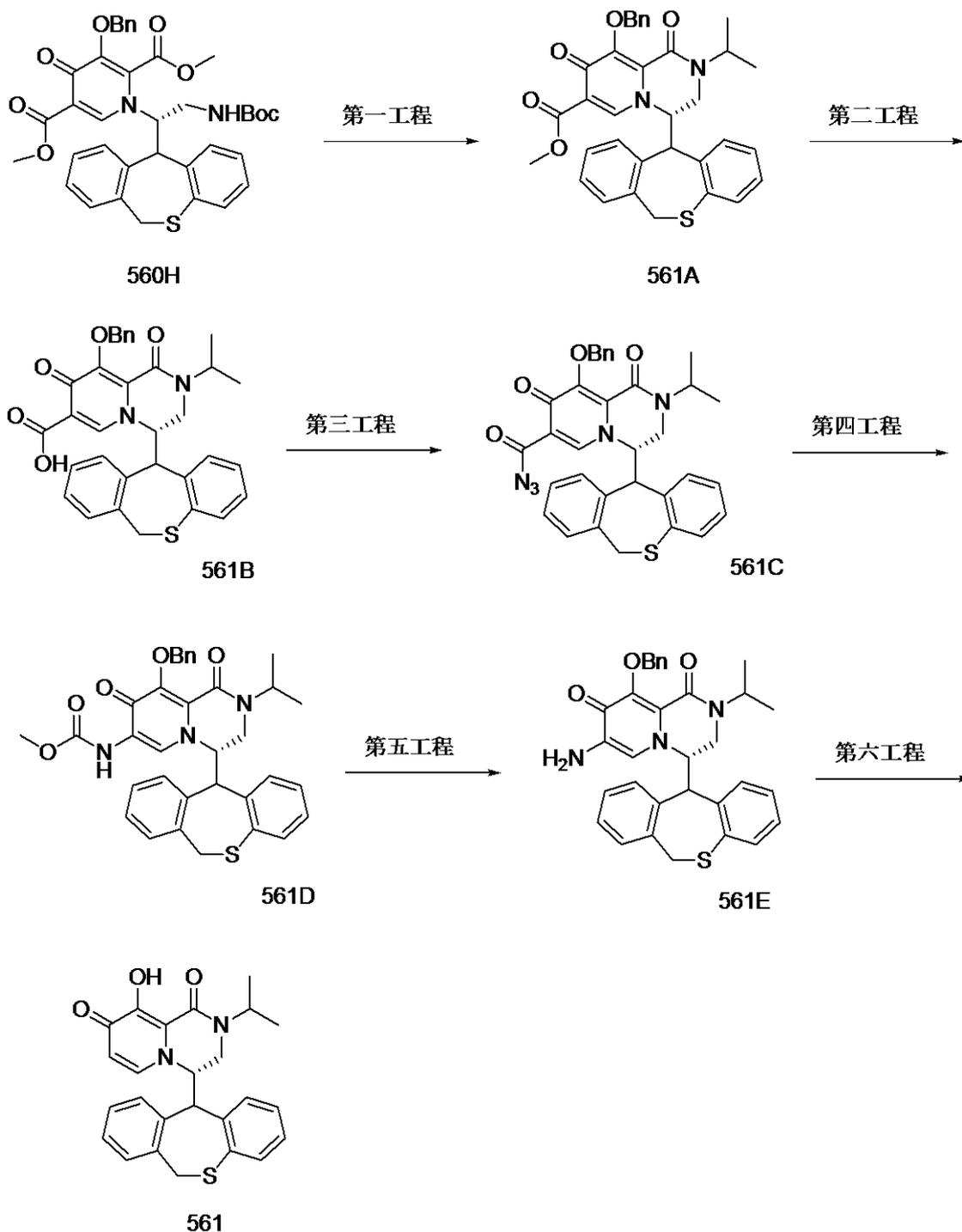
10

20

30

40

【化 6 3 8】



10

20

30

40

第一工程

化合物560Hの粗生成物 (433mg) に4N 塩酸 酢酸エチル溶液 (3 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を留去し、得られた残渣のTHF (2 mL) 溶液にアセトン (2 mL) を加え、室温で20分間攪拌した後、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (70 mg, 0.32 mmol) を加え、室温で1時間半攪拌した。その後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (3 mL) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出し、合わせた抽出液に硫酸ナトリウムを加え、乾燥した。溶媒を留去し、得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィに付し、クロロホルム-メタノール (100:0 94:6, v/v) で溶出した。目的の画分を濃縮すると、化合物561Aの粗生成物 (79 mg) を得た。

MS: $m/z = 581$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

50

第二工程

化合物561Aの粗生成物 (79 mg) のEtOH (4 mL) 溶液に 2N NaOH (2 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に2N HCl水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、合わせた抽出液に硫酸ナトリウムを加え、乾燥した。溶媒を留去し、得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (100:0 94:6, v/v) で溶出した。目的の画分を濃縮すると、化合物561B (53 mg) を得た。

MS: $m/z = 567 [M+H]^+$.

第三工程

化合物 561B (53 mg, 0.093 mmol) の DMF (2 mL) 溶液を0度に冷却し、トリエチルアミン(0.039 mL, 0.28 mmol) およびクロロギ酸エチル (0.018 mL, 0.187 mmol) を加えた後、室温で10分間攪拌した。その後、反応液を 0度に冷却し、アジ化ナトリウム (18 mg, 0.28 mmol) を加え、同温度に保ったまま50分攪拌した。反応液に水を加え、ジクロロメタンで抽出した後、合わせた抽出液を濃縮し、化合物561Cの粗生成物を得た。

MS: $m/z = 592 [M+H]^+$.

第四工程

化合物561Cの粗生成物 (55 mg) をメタノール (2 mL) に溶解し、50 で1時間攪拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (100:0 94:6, v/v) で溶出した。目的の画分を濃縮すると、化合物561Dの粗生成物 (43 mg) を得た。

MS: $m/z = 596 [M+H]^+$.

第五工程

化合物561Dの粗生成物 (43 mg) のEtOH (2 mL) 溶液に 2N NaOH (4 mL) を加え、60度で1時間攪拌した。溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した後、合わせた抽出液に硫酸ナトリウムを加え、乾燥した。溶媒を留去し、得られた油状物をアミノカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (100:0 80:20, v/v) で溶出した。目的の画分を濃縮すると、薄黄色固体として、16 mgの化合物561E を得た。

MS: $m/z = 538 [M+H]^+$.

第六工程

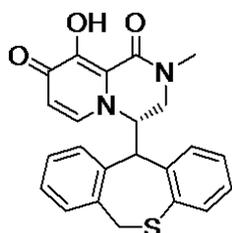
化合物 561E (16 mg, 0.029 mmol) を EtOH (1 mL) および48% tetrafluoroboric acid水溶液(1 mL) に溶解し、反応液を0度に冷却し、亜硝酸ナトリウム (15 mg, 0.22 mmol) を加えた後、同温度に保ったまま1時間半、さらに室温で2時間半攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した後、合わせた抽出液に硫酸ナトリウムを加え、乾燥した。溶媒を留去し、得られた濃縮残渣に酢酸エチルおよびイソプロピルエーテルを加え、析出した固体をろ取、洗浄したところ、白色固体として、5 mgの化合物561を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.96 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.17 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 3.37 (1H, d, $J = 13.3$ Hz), 3.88 (1H, dd, $J = 13.4, 4.3$ Hz), 3.99 (1H, d, $J = 14.9$ Hz), 4.08 (1H, d, $J = 11.3$ Hz), 4.52 (1H, d, $J = 14.9$ Hz), 4.81-4.90 (1H, m), 5.67 (1H, dd, $J = 11.3, 3.1$ Hz), 5.94 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 6.59 (1H, d, $J = 6.4$ Hz), 6.72 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 6.86 (1H, t, $J = 7.1$ Hz), 7.09 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.16-7.31 (5H, m).

【 1 0 5 2 】

実施例562

【化 6 3 9】



10

20

30

40

50

実施例561と同様の手法により化合物562を合成した。

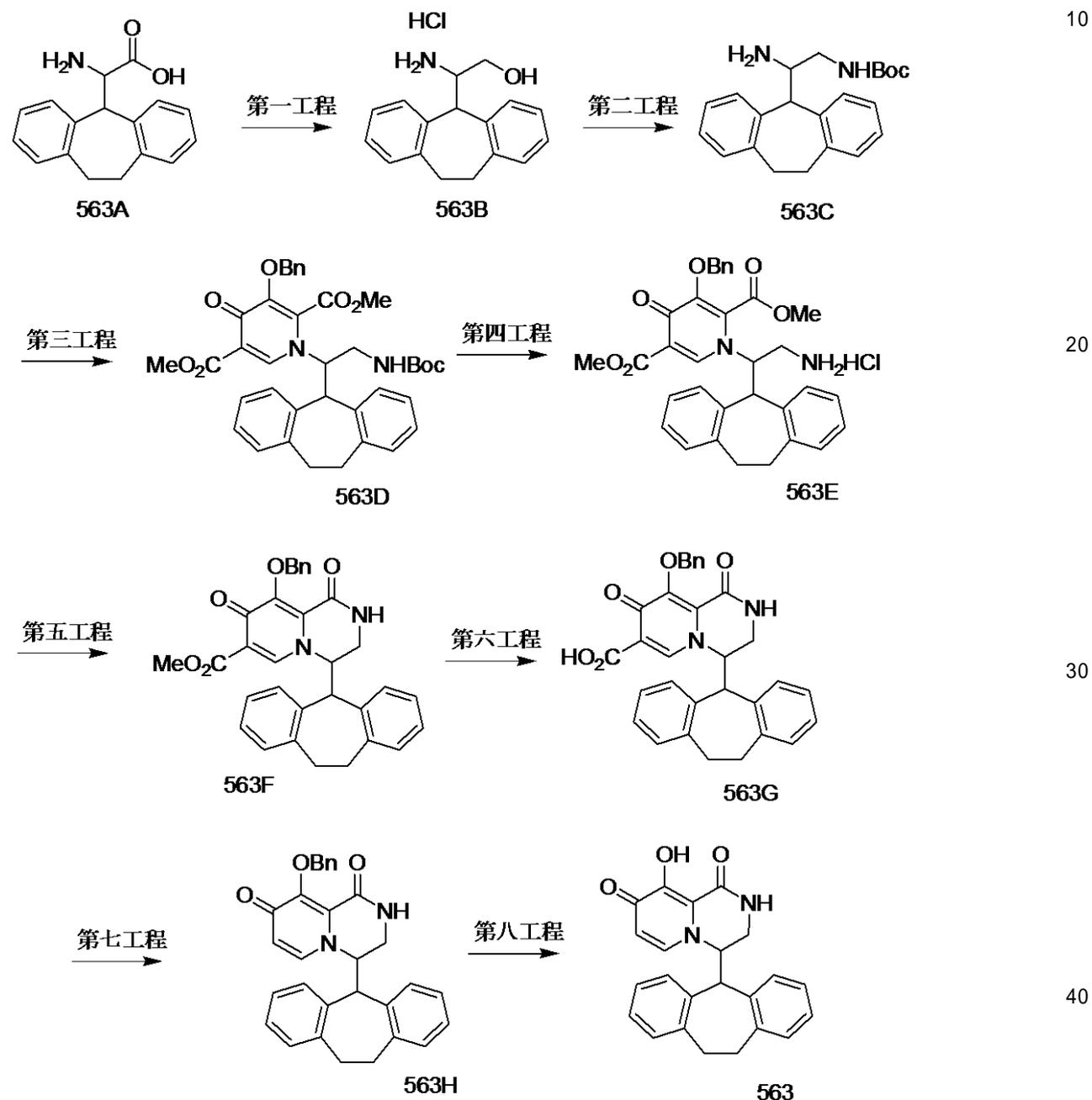
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 3.07 (3H, s), 3.21 (1H, d, $J = 12.3$ Hz), 4.00-4.31 (4H, m), 5.78 (1H, d, $J = 10.5$ Hz), 5.94 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 6.54 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 6.69 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 6.98 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.14-7.41 (6H, m).

MS: $m/z = 405$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【 1 0 5 3 】

実施例563

【 化 6 4 0 】



第一工程

化合物563A (Tetrahedron Letters, 34, 953-956, 1993, 41.1 g, 154 mmol) をTHF (300 mL) に溶解し、1 M BH_3 -THF (770 mL) を室温でゆっくりと加え、18時間攪拌した。3規定塩酸水溶液(513 mL)をゆっくりと加え1時間還流し、精製することなく次の工程に進んだ。

LC-MS: $m/z = 254$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

第二工程

化合物563Bを含む溶液を用いて、実施例12に準じて化合物563Cを合成した。

LC-MS: $m/z = 353$ [M+H]⁺.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.40 (9H, s), 2.65-2.72 (1H, m), 2.86-2.92 (3H, m), 3.47-3.56 (3H, m), 3.56-3.69 (1H, m), 6.63 (1H, s), 7.11-7.26 (8H, m).

第三工程

化合物563C(2.16 g, 6.79 mmol) およびdimethyl 3-(benzyloxy)-4-oxo-4H-pyran- 2, 5-dicarboxylate (2.38 g, 6.75 mmol) のトルエン (30 mL) 溶液を100 で4時間攪拌した。反応液を減圧下留去して得られる化合物563Dの粗生成物を精製することなく次の反応に用いた。

MS: $m/z = 653.05$ [M+H]⁺.

第四工程

化合物563D の粗生成物の酢酸エチル (20 mL) 溶液に、室温で塩化水素 (4 N酢酸エチル溶液, 20 mL) を加え、30分間攪拌した。反応液を減圧下留去して得られる化合物563Eの粗生成物を精製することなく次の反応に用いた。

MS: $m/z = 553.05$ [M+H]⁺.

第五工程

化合物563E の粗生成物のテトラヒドロフラン (40 mL) 溶液に、室温で飽和重曹水 (5 mL) を加え、16時間攪拌した。反応液に水 (50 mL) を加え、クロロホルムで3回抽出した。抽出液を合わせて硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られる残さにジエチルエーテルおよびクロロホルムを加えて粉末化させ、化合物563F (2.90 g, 70.2 %) を白色固体として得た。

MS: $m/z = 521.05$ [M+H]⁺.

第六工程

化合物563F (523 mg, 1.01 mmol) のメタノール (7.5 mL) 懸濁液に、室温で水酸化ナトリウム水溶液 (2 M, 1.5 mL) を加え、3時間攪拌した。反応液に室温で塩酸 (2N, 1.5 mL) および水 (3 mL) を加えた後、0 で15分間攪拌した。析出した固体をろ取した後、水およびジエチルエーテルで洗浄し、化合物563G (418 mg, 82.0 %) を白色固体として得た。

MS: $m/z = 507.00$ [M+H]⁺.

第七工程

化合物563G (107 mg, 0.211 mmol) のジフェニルエーテル (5 mL) 懸濁液をマイクロウェーブ照射下、240 で1時間攪拌した。反応液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 % 5 %) で精製し、化合物563H (64.4 mg, 65.9 %) を白色固体として得た。

MS: $m/z = 463.05$ [M+H]⁺.

第八工程

化合物563H (64.4 mg, 0.139 mmol) のメタノール (30 mL) 溶液を、10%Pd-C CatCart (H-cube, Full-H₂ mode, 25) に3時間通じて水素化を行った。反応液を減圧下留去して得られる残さに酢酸エチルおよびメタノールを加えて粉末化させ、化合物563 (31.1 mg, 60.0 %) を灰白色固体として得た。

¹HNMR (DMSO-d₆) : 2.50 - 3.03 (3H, m), 3.50 - 3.72 (3H, m), 4.29 (1H, d, J = 1.4 Hz), 5.12 (1H, m), 5.69 (1H, d, J = 7.2 Hz), 6.50 (1H, d, J = 7.7Hz), 6.75 (1H, d, J = 7.7 Hz), 6.84 (1H, m), 7.14 - 7.30 (6H, m), 9.16 (1H, d, J = 4.8 Hz).

MS: $m/z = 372.90$ [M+H]⁺.

【 1 0 5 4 】

実施例564

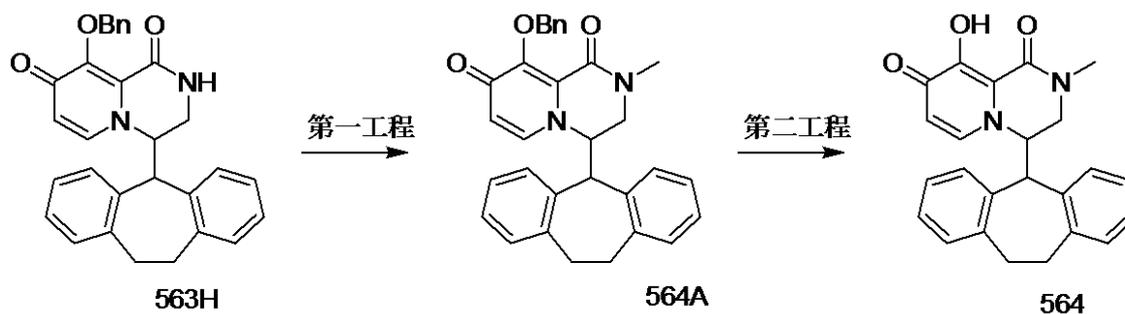
10

20

30

40

【化641】



10

第一工程

化合物563H (64.2 mg, 0.139 mmol) および炭酸セシウム (220 mg, 0.675 mmol) のジメチルホルムアミド (2 mL) 懸濁液に、室温でヨウ化メチル (0.0430 mL, 0.688 mmol) を加え、3時間攪拌した。反応液に室温で水 (10 mL) を加え、酢酸エチル (30 mL) で抽出した。有機層を水 (10 mL) および飽和食塩水 (10 mL) で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られる残さ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 = 2.5 % 10 %) で精製し、化合物564A (56.0 mg, 85.0 %) を無色ガム状物として得た。

MS: $m/z = 477.00 [M+H]^+$.

20

第二工程

化合物564A (56.0 mg, 0.118 mmol) のメタノール (10 mL) , 酢酸エチル (5 mL) , テトラヒドロフラン (5 mL) 溶液を、10%Pd-C CatCart (H-cube, Full-H₂ mode, 25) に75分間通じて水素化を行った。反応液を減圧下留去して得られる残さに酢酸エチルおよびメタノールを加えて粉末化させ、化合物564 (22.0 mg, 48.4 %) を灰白色固体として得た。

¹HNMR (DMSO-d₆) : 2.86 - 2.98 (6H, m), 3.51 - 3.58 (2H, m), 3.94 (1H, m), 4.30 (1H, d, J = 11.1 Hz), 5.19 (1H, d, J = 10.2 Hz), 5.79 (1H, d, J = 6.9 Hz), 6.49 (1H, d, J = 7.4 Hz), 6.74 (1H, d, J = 7.4 Hz), 6.85 (1H, m), 7.14 (2H, m), 7.25 (4H, m), 12.50 (1H, brs).

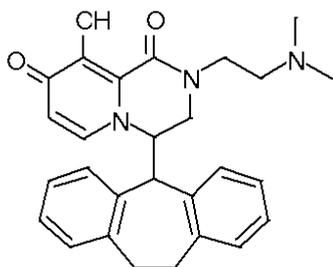
30

MS: $m/z = 387.05 [M+H]^+$.

【1055】

実施例565

【化642】



40

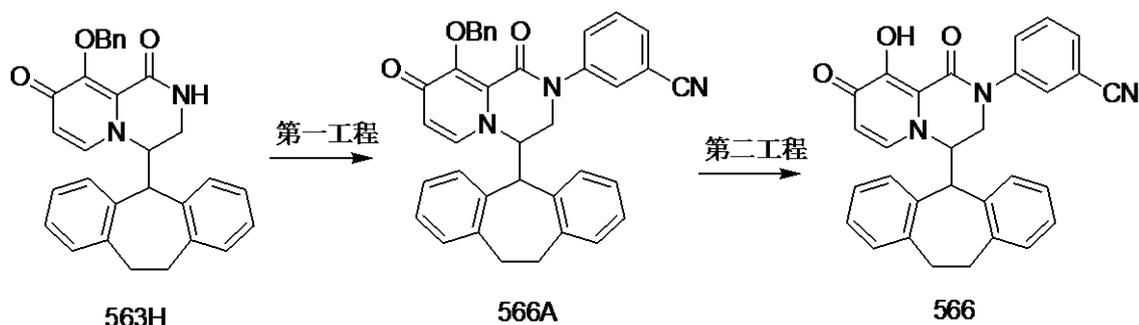
実施例564と同様の手法により化合物565を合成した。

MS: $m/z = 443.95 [M+H]^+$.

【1056】

実施例566

【化643】



10

第一工程

化合物563H (75.4 mg, 0.163 mmol) , 3-ヨードベンゾニトリル (124 mg, 0.541 mmol) , ヨウ化銅 (I) (33.2 mg, 0.174 mmol) , 炭酸カリウム (74.7 mg, 0.540 mmol) およびN,N'-ジメチルエチレンジアミン (0.0200 ml, 0.186 mmol) のジメチルホルムアミド (2 mL) 懸濁液をマイクロウェーブ照射下, 140 で2時間攪拌した。反応液に室温で水 (10 mL) および塩酸 (2 M, 2 mL) を加え, 酢酸エチルで抽出した。抽出液をセライトでろ過し, ろ液を水 (10 mL x 2) および飽和食塩水 (10 mL) で洗浄した後, 硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られる化合物566Aの粗生成物を精製することなく次の反応に用いた。

20

MS: $m/z = 564.05 [M+H]^+$.

第二工程

第一工程で得られた化合物566Aの粗生成物の塩化メチレン (10 mL) 溶液に, 室温でトリフルオロ酢酸 (2 mL) を加え, 1時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮して得られる残さをpreparative LCMSにて精製し, 化合物566 (30.3 mg, 39.3 %) を黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) : 2.81 - 2.94 (2H, m), 3.38 - 3.58 (2H, m), 4.54 (1H, d, $J = 0.5$ Hz), 4.64 (1H, d, $J = 10.5$ Hz), 5.35 (1H, d, $J = 10.5$ Hz), 5.76 (1H, m), 6.66 - 6.71 (3H, m), 6.90 (1H, m), 7.06 - 7.15 (6H, m), 7.76 (2H, m), 7.90 (2H, m).

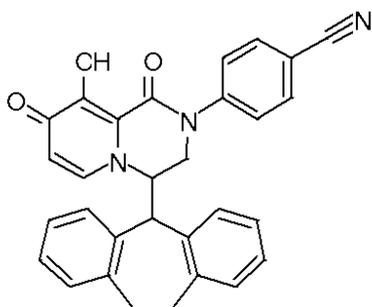
MS: $m/z = 473.90 [M+H]^+$.

30

【1057】

実施例567

【化644】



40

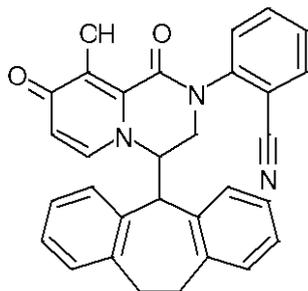
実施例566と同様の手法により化合物567を合成した。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) : 2.80 - 3.00 (2H, m), 3.40 - 3.70 (2H, m), 4.52 (1H, m), 4.64 (1H, m), 5.38 (1H, m), 5.76 (1H, m), 6.60 - 7.20 (10H, m), 7.60 - 7.90 (3H, m), 8.11 (1H, m).

MS: $m/z = 474.00 [M+H]^+$.

50

【 1 0 5 8 】
実施例568
【化 6 4 5 】



10

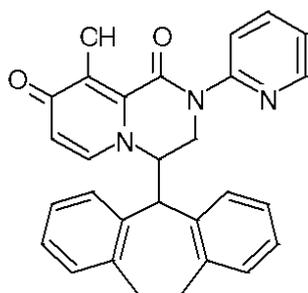
実施例566と同様の手法により化合物568を合成した。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) : 2.87 - 2.96 (2H, m), 3.34 - 3.73 (2H, m), 4.64 (2H, m), 5.33 (1H, m), 5.71 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 6.61 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.87 - 6.95 (3H, m), 7.00 - 7.27 (6H, m), 7.62 (2H, m), 7.86 (1H, m), 8.07 (1H, m).

MS: $m/z = 474.00$ [M+H] $^+$.

20

【 1 0 5 9 】
実施例569
【化 6 4 6 】



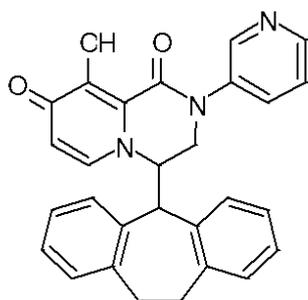
30

実施例566と同様の手法により化合物569を合成した。

MS: $m/z = 449.95$ [M+H] $^+$.

【 1 0 6 0 】
実施例570

【化 6 4 7】



10

実施例566と同様の手法により化合物570を合成した。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) : 2.83 - 2.97 (3H, m), 3.16 - 3.62 (2H, m), 3.56 (1H, m), 3.66 (1H, d, $J = 11.1$ Hz), 5.35 (1H, d, $J = 11.1$ Hz), 5.73 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 6.68 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 6.92 (1H, m), 7.06 - 7.21 (5H, m), 7.49 (1H, m), 7.97 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.14 (1H, s), 8.50 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 8.81 (1H, d, $J = 2.1$ Hz).

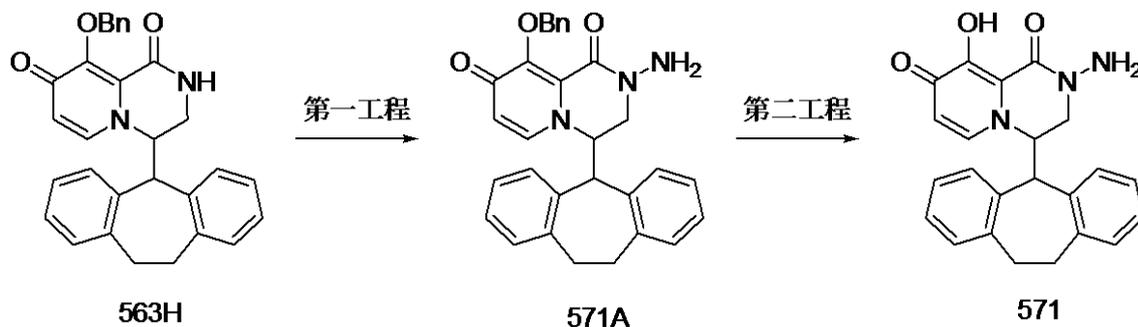
MS: $m/z = 449.95$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20

【 1 0 6 1】

実施例571

【化 6 4 8】



30

第一工程

化合物563H (50.0 mg, 0.108 mmol) のDMF (1 mL) 溶液に炭酸セシウム (176 mg, 0.540 mmol) を加え、室温下、10分間攪拌した。反応液にO-(2,4-dinitrophenyl)hydroxylamine (64.6 mg, 0.324 mmol) を加え、室温下、9時間攪拌した。反応液にクロロホルムを加え、水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、精製した。はじめにクロロホルムで溶出し、次いでクロロホルム-メタノール (98:2, v/v) で溶出した。目的の画分を濃縮するとアモルファスとして 28.3 mg の化合物571Aを得た。

40

MS: $m/z = 478$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

第二工程

化合物571A (27.0 g, 0.057 mmol) を THF-メタノール (1 mL, 1:1, v/v) 溶液に溶解し、10%パラジウム炭素 (15.0 mg) を加えて室温水素雰囲気下で2時間攪拌した。クロロホルムで希釈した後、セライト濾過にて不溶物を除去した。濾液を減圧下に濃縮後、残留物をジクロロメタン-エーテルにて固化することにより12.0 mg の化合物571を得た。

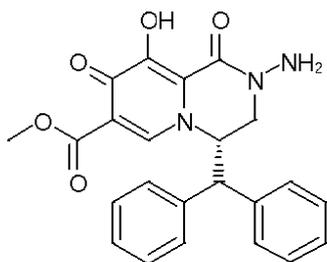
MS: $m/z = 388$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【 1 0 6 2】

実施例572

50

【化649】



10

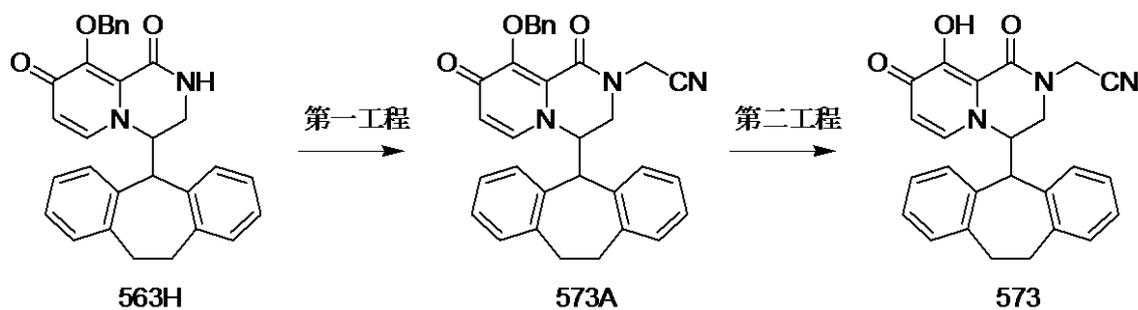
化合物12Hを用いて実施例571に従い、化合物572を同様の手法により合成した。

MS: $m/z = 420 [M+H]^+$.

【1063】

実施例573

【化650】



20

第一工程

化合物563H (83.2 mg, 0.160 mmol) のジメチルホルムアミド (1.5 mL) 溶液に氷冷下、水素化ナトリウム (60%, 13.2 mg, 0.330 mmol) を加え、30分間攪拌した後、プロモアセトニトリル (0.0190 mL, 0.270 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に塩化アンモニア水溶液 (10%, 3 mL) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水 (10 mL) および飽和食塩水 (10 mL) で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下除去して得られる化合物573Aの粗生成物を精製することなく次の反応に用いた。

30

MS: $m/z = 502.00 [M+H]^+$.

第二工程

第一工程で得られた化合物573Aの粗生成物およびヨウ化ナトリウム (111 mg, 0.741 mmol) のアセトニトリル (4 mL) 懸濁液に、室温でクロロトリメチルシラン (0.0920 mL, 0.720 mmol) を加え、24時間攪拌した。反応液に亜硫酸水素ナトリウム水溶液 (10%, 10 mL) を加えた後、クロロホルムで抽出した。抽出液を合わせて硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で濃縮して得られる残さをpreparative LCMSにて精製し、化合物573 (2.0 mg, 29.7%) を灰白色固体として得た。

40

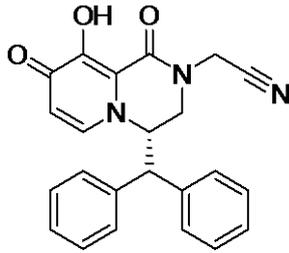
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 2.86 - 2.95 (2H, m), 3.45 - 3.63 (2H, m), 4.01 (1H, m), 4.30 (1H, d, $J = 10.8$ Hz), 4.35 (1H, d, $J = 17.4$ Hz), 4.74 (1H, d, $J = 17.4$ Hz), 5.20 (1H, m), 5.66 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 6.52 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.73 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 6.83 (1H, m), 7.11 - 7.28 (6H, m).

MS: $m/z = 502.00 [M+H]^+$.

【1064】

実施例574

【化 6 5 1】



実施例573と同様の手法により化合物574を合成した。

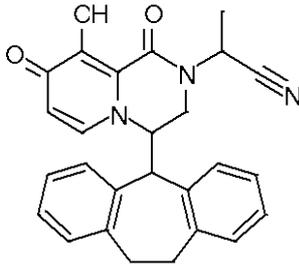
10

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 4.16 (1H, dd, $J = 13.26, 3.53$ Hz), 4.36 (1H, d, $J = 11.58$ Hz), 4.52 (2H, dd, $J = 20.73, 17.54$ Hz), 5.44 (1H, d, $J = 11.41$ Hz), 5.65 (1H, d, $J = 7.39$ Hz), 6.99 (1H, d, $J = 7.55$ Hz), 7.11-7.32 (6H, m), 7.36-7.45 (2H, m), 7.58 (2H, d, $J = 7.39$ Hz).

【 1 0 6 5】

実施例575

【化 6 5 2】



20

実施例573と同様の手法により化合物575を合成した。

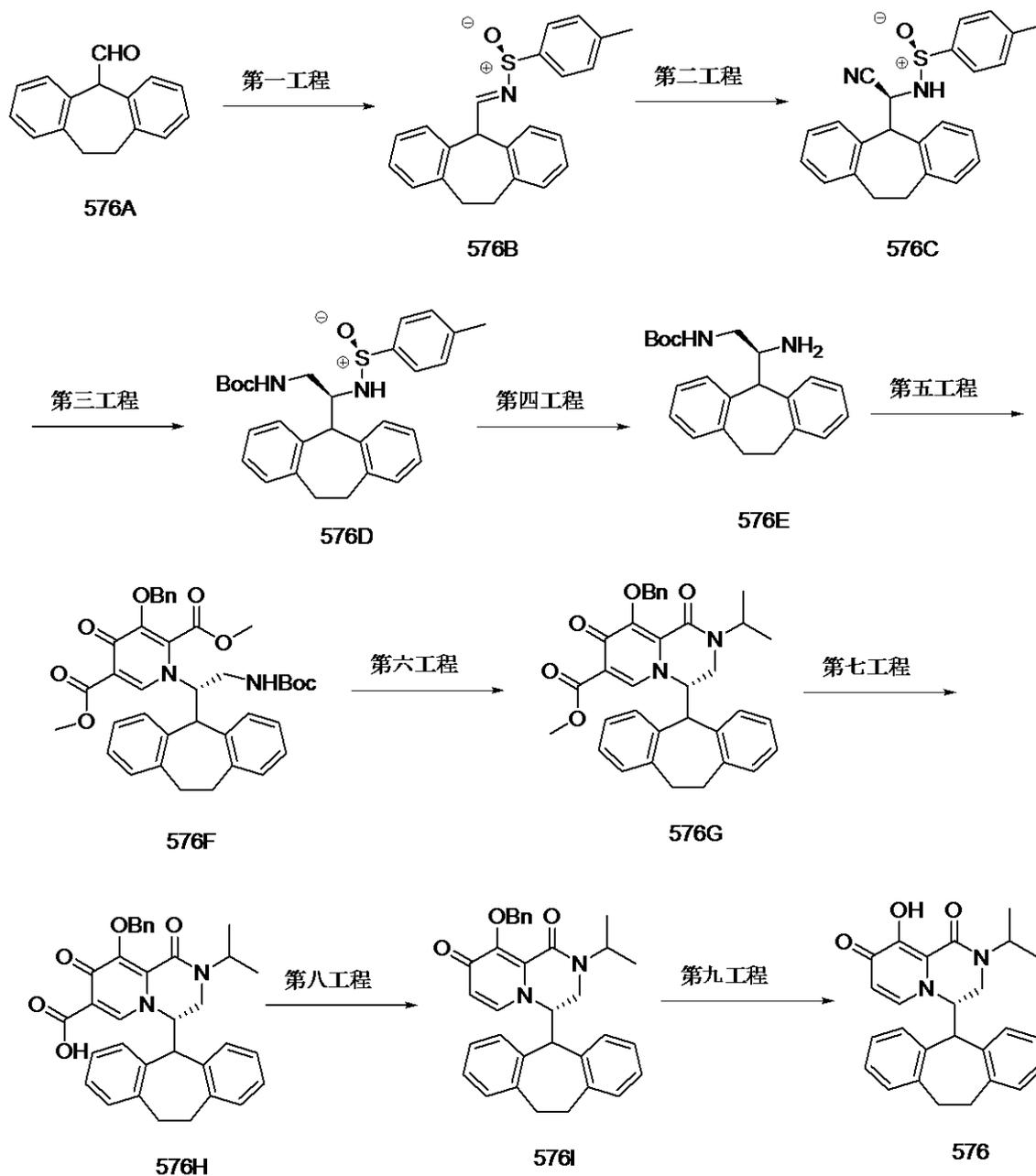
MS: $m/z = 425.95$ [M+H] $^+$.

30

【 1 0 6 6】

実施例576

【化 6 5 3】



第一工程

化合物576A (Bioorg. Med. Chem., 2003, 11, 197-206) (2.26 g, 10.2 mmol) のジクロロメタン (30 mL) 溶液に室温下、tetraisopropoxytitanium (10.0 mL, 33.1 mmol)、(S)-4-methylbenzenesulfonamide (1.29 g, 8.13 mmol) を加え、2 時間還流した。反応液を氷冷し、氷水 (40 ml) を加え、同温度のまま1時間攪拌した後、析出した固体をセライトを用いてろ過した。得られたる液をジクロロメタンで抽出し、合わせた抽出液に硫酸マグネシウムを加え、乾燥した。溶媒を留去し、得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン-酢酸エチル (100:0 70:30, v/v) で溶出し、精製した。目的の画分を濃縮すると黄色固体として 1.35 g の化合物576Bを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.32 (3H, s), 2.72-2.85 (2H, m), 3.03-3.16 (2H, m), 4.89 (1H, d, $J = 3.5$ Hz), 7.09-7.25 (10H, m), 7.39-7.42 (2H, m), 8.49 (1H, d, $J = 3.6$ Hz). MS: $m/z = 360$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

第二工程

1M cyanodiethylaluminum トルエン溶液 (7.51 mL, 7.51 mmol) の THF (20 mL) 溶液

を0度に冷却し、2-propanol (0.579 mL, 7.51 mmol) を加えた後、同温度に保ったまま、1時間攪拌した。その後、反応液を -60度に冷却し、化合物576BのTHF (14 mL) 溶液を滴下し、同温度に保ったまま15分攪拌した後、室温まで昇温させ、終夜攪拌した。反応液を氷冷し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、室温で1時間半攪拌した後、析出した固体をセライトを用いてろ過し、ジクロロメタンで洗浄した。ろ液のジクロロメタン層を分離し、水層をジクロロメタンで抽出した後、合わせた抽出液に硫酸ナトリウムを加え、乾燥した。溶媒を留去し、得られた油状物に酢酸エチルおよびヘキサンを加え、析出した固体をろ取、洗浄したところ、白色固体として 976 mg の化合物576Cを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.38 (3H, s), 2.92-3.055 (2H, m), 3.41-3.52 (2H, m), 4.25 (1H, d, $J = 10.8$ Hz), 4.28 (1H, d, $J = 5.6$ Hz), 4.94 (1H, dd, $J = 10.6, 5.7$ Hz), 7.14-7.41 (12H, m).

10

第三工程

化合物576 C(500 mg, 1.29 mmol) のメタノール (8 mL) 懸濁液を0度に冷却し、cobalt(II) chloride hexahydrate (123 mg, 0.517 mmol) を加え、室温で30分攪拌した。反応液にクロロホルム (5 mL) を加えた後、氷冷し、水素化ホウ素ナトリウム (196 mg, 5.17 mmol) の DMF (4 mL) 溶液を滴下し、そのままの温度で5分間攪拌した後、室温で2時間攪拌した。次いで、 Boc_2O (1.0 mL, 4.3 mmol) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、合わせた抽出液に硫酸ナトリウムを加え、乾燥した。溶媒を留去し、得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (100:0 98:2, v/v) で溶出した。目的の画分を濃縮すると、化合物576D

20

の粗生成物 (200 mg) を得た。

MS: $m/z = 491$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$.

第四工程

第三工程で得られた化合物576Dの粗生成物 (200 mg) のメタノール (6 mL) 溶液に TFA (0.188 mL, 2.45 mmol) を加え、2.5 時間室温で攪拌した。反応液にトリエチルアミン (0.399 mL, 2.45 mmol) を加え、溶媒を留去し、得られた化合物576Eの粗生成物を精製することなく次の反応に用いた。

MS: $m/z = 353$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

第五工程

第四工程で得られた化合物576Eの粗生成物のトルエン (4 mL) 溶液に dimethyl 3-(benzyloxy)-4-oxo-4H-pyran-2,5-dicarboxylate (130 mg, 0.409 mmol) を加え、2時間還流した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (100:0 90:10, v/v) で溶出した。目的の画分を濃縮すると、化合物576Fの粗生成物 (268 mg) を得た。

30

MS: $m/z = 653$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

第六工程

第五工程で得られた化合物576Fの粗生成物 (263 mg) に4N 塩酸 酢酸エチル溶液 (3 mL) を加え、室温で1時間半攪拌した。溶媒を留去し、得られた濃縮残渣のTHF (4 mL) 溶液にアセトン (1 mL) を加え、室温で25分間攪拌した後、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (180 mg, 0.807 mmol) を加え、室温で1時間15分攪拌した。その後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (7 mL) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出し、合わせた抽出液に硫酸ナトリウムを加え、乾燥した。溶媒を留去し、得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (100:0 94:6, v/v) で溶出した。目的の画分を濃縮すると、化合物576Gの粗生成物 (160 mg) を得た。

40

MS: $m/z = 563$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

第七工程

第六工程で得られた化合物576Gの粗生成物 (160 mg) のEtOH (4 mL) 溶液に 2N NaOH (2 mL) を加え、室温で3時間攪拌した。反応液に2N HCl水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、合わせた抽出液に硫酸ナトリウムを加え、乾燥した。溶媒を留去し、得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (100:0 94:6

50

, v/v) で溶出した。目的の画分を濃縮すると、黄色固体として、78 mgの化合物576Hを得た。

MS: $m/z = 549 [M+H]^+$.

第八工程

化合物576H (78 mg, 0.14 mmol) にジフェニルエーテル (3 mL) を加え、マイクロウェーブ照射下、245度で1時間攪拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (100:0 90:10, v/v) で溶出した。目的の画分を濃縮すると、褐色オイルとして、43 mgの化合物576Iを得た。

MS: $m/z = 505 [M+H]^+$.

第九工程

化合物576I (42 mg, 0.083 mmol) に TFA (1.0 mL) を加え、35分間室温で攪拌した。反応液をトルエン共沸し、得られた濃縮残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出液に硫酸ナトリウムを加え、乾燥した。溶媒を留去し、得られた油状物に酢酸エチルおよびイソプロピルエーテルを加え、析出した固体をろ取、洗浄したところ、薄茶色固体として、14 mgの化合物576を得た。

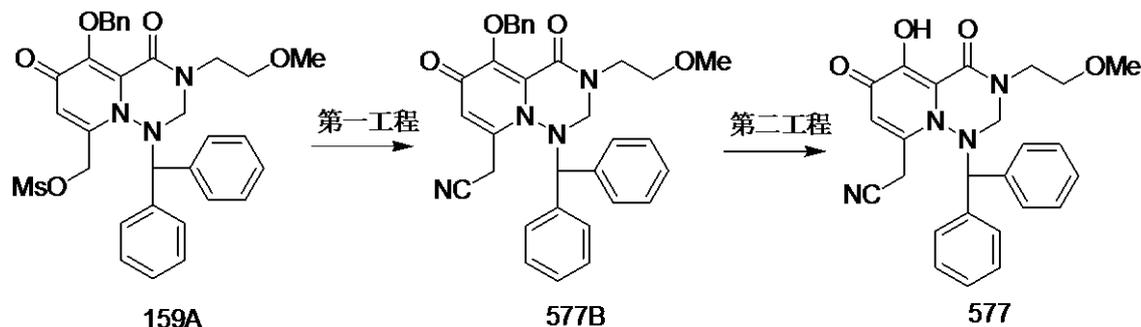
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.13 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.20 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 2.95-3.13 (2H, m), 3.28 (1H, d, $J = 13.1$ Hz), 3.37-3.59 (2H, m), 3.75 (1H, d, $J = 10.3$ Hz), 4.10 (1H, d, $J = 10.8$ Hz), 4.80-4.87 (2H, m), 5.91 (1H, d, $J = 5.8$ Hz), 6.41 (2H, t, $J = 6.5$ Hz), 6.85 (1H, t, $J = 6.4$ Hz), 7.05-7.35 (6H, m).

MS: $m/z = 415 [M+H]^+$.

【 1 0 6 7 】

実施例577

【 化 6 5 4 】



第一工程

化合物159Aの粗生成物 (140 mg) のジメチルホルムアミド (3 mL) 溶液に、室温でシアン化カリウム (21.0 mg, 0.323 mmol) を加え、80 °C で30分間、100 °C で30分間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮して得られる残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/n-ヘキサン = 80 % / 100 %) で精製し、化合物577B (41.5 mg, 33.5 %) を薄オレンジ色泡状物として得た。

MS: $m/z = 535.25 [M+H]^+$.

第二工程

化合物577B (41.5 mg, 0.078 mmol) およびヨウ化ナトリウム (45.5 mg, 0.304 mmol) のアセトニトリル (4 mL) 溶液に、室温でクロロトリメチルシラン (0.0400 mL, 0.313 mmol) を加え、2時間攪拌した。反応液に水 (1 mL) を加えた後、反応液を減圧下で濃縮して得られる残さをpreparative LCMSにて精製した。得られた残さにジエチルエーテルを加えて粉末化し、化合物577 (20.7 mg, 60.0 %) を灰白色固体として得た。

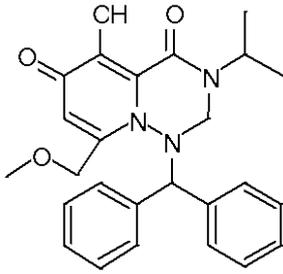
$^1\text{HNMR}$ (DMSO-d_6) : 3.10 (3H, s), 3.51 (2H, m), 3.70 (1H, d, $J = 18.9$ Hz), 4.03 (1H, d, $J = 18.9$ Hz), 4.46 (1H, d, $J = 13.4$ Hz), 5.04 (1H, d, $J = 13.4$ Hz), 5.56 (1H, s), 5.69 (1H, s), 7.09 - 7.21 (5H, m), 7.39 - 7.63 (3H, m), 7.64 (2H, m).

MS: $m/z = 445.20 [M+H]^+$.

【 1 0 6 8 】

実施例578

【化 6 5 5 】



10

実施例157と同様の手法により化合物578を合成した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 0.97 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.19 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 3.29 (3H, s), 3.97 (1H, d, $J = 16.1$ Hz), 4.56 (1H, d, $J = 13.7$ Hz), 4.82 (1H, m), 4.96 (1H, d, $J = 16.1$ Hz), 5.34 (1H, s), 5.97 (1H, d, $J = 13.7$ Hz), 6.78 (2H, m), 7.12 (2H, m), 7.44 - 7.51 (6H, m).

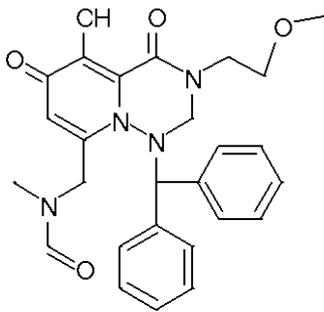
MS: $m/z = 434.10$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

20

【 1 0 6 9 】

実施例579

【化 6 5 6 】



30

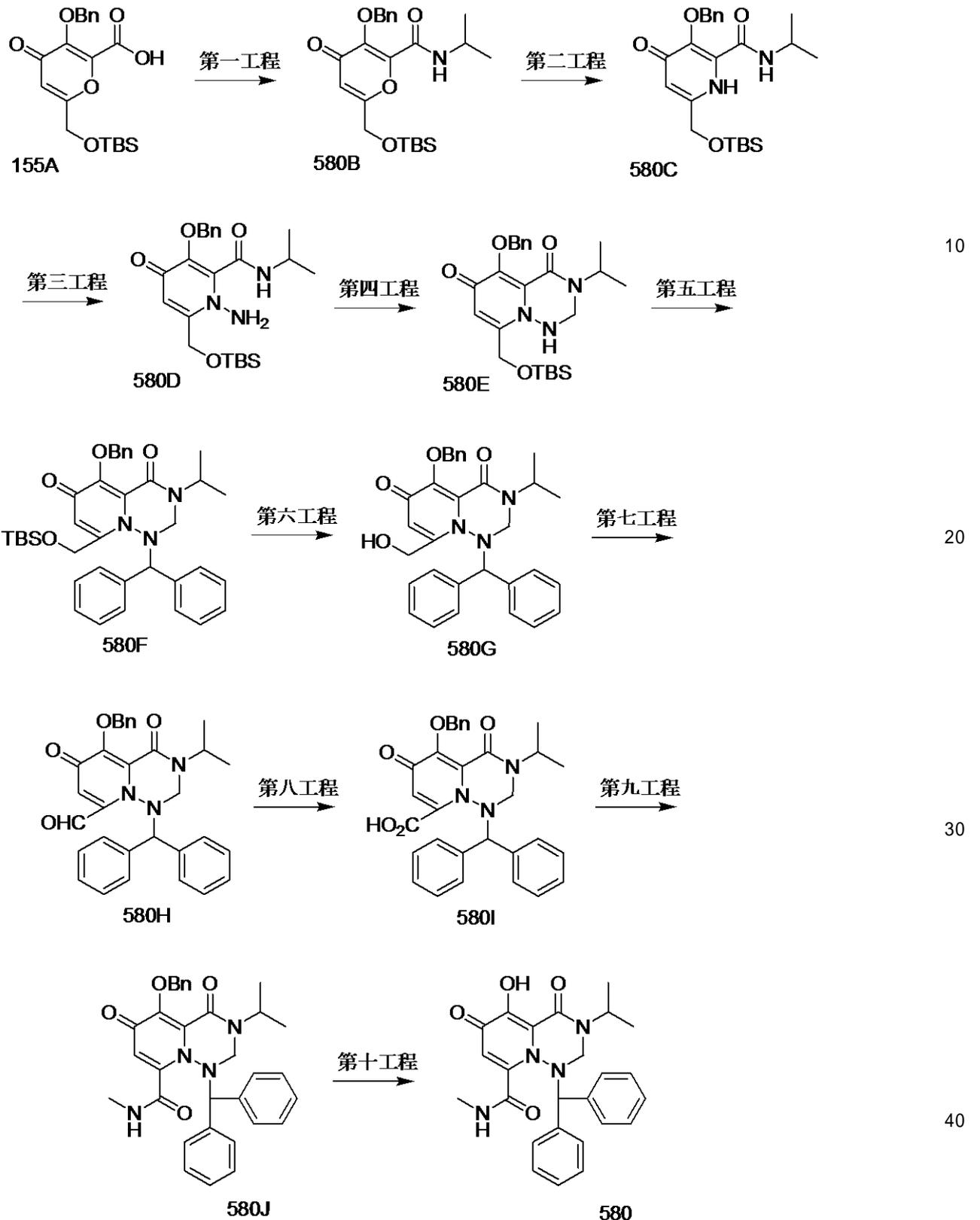
実施例163と同様の手法により化合物579を合成した。

MS: $m/z = 477.25$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

【 1 0 7 0 】

実施例580

【化 6 5 7】



第一工程

化合物155A (10.5 g, 26.9 mmol) , ジイソプロピルエチルアミン (11.0 mL, 63.0 mmol) , 1-メチルイミダゾール (2.60 mL, 32.6 mmol) およびイソプロピルアミン (2.80 mL, 32.7 mmol) のトルエン (100 mL) およびアセトニトリル (20 mL) 溶液に, 氷冷下, ジフェニルリン酸クロリド (6.80 mL, 32.7 mmol) を5分間かけて滴下し, 氷冷下, 90分間

10

20

30

40

50

、室温で90分間攪拌した。反応液に氷冷下、tert-ブチルジメチルシリルクロリド (4.05 g, 26.9 mmol) およびトリエチルアミン (4.10 mL, 29.6 mmol) を加え、室温で80分間攪拌した後、室温で4-ジメチルアミノピリジン (164 mg, 1.35 mmol) および塩化メチレン (100 mL) を加え、15.5時間攪拌した。反応液に室温でtert-ブチルジメチルシリルクロリド (2.04 g, 26.9 mmol) を加え、24時間攪拌した。反応液に室温で10%酢酸水溶液 (100 mL) を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を合わせて飽和重曹水 (100 mL) で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で濃縮して得られる残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/n-ヘキサン = 15% 40%) で精製し、化合物580B (6.96 g, 59.9%) を薄黄色油状物として得た。

MS: $m/z = 432.25$ [M+H]⁺.

10

第二工程

化合物580B (6.96 g, 16.1 mmol) のエタノール (50 mL) 溶液に、室温でアンモニア水 (35 mL) を加え、4日間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮して得られる残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/n-ヘキサン = 75% 100%, メタノール/クロロホルム = 0% 15%) で精製し、化合物580C (4.50 g, 64.8%) を薄オレンジ色ガム状物として得た。

MS: $m/z = 431.25$ [M+H]⁺.

第三工程

化合物580C (4.50 g, 10.5 mmol) および炭酸カリウム (7.27 g, 52.6 mmol) のジメチルホルムアミド (90 mL) 溶液に室温で、0-(2,4-ジニトロフェニル)ヒドロキシルアミン (6.29 g, 31.6 mmol) を加え、2日間攪拌した。反応液に室温でクロロホルム (180 mL) を加え、析出した不溶物をろ去し、ろ液を減圧下で濃縮して得られる残さ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% 10%) で精製し、化合物580D (5.28 g, quant) を黄色固体として得た。

20

MS: $m/z = 446.25$ [M+H]⁺.

第四工程

化合物580D (1.29 g, 2.89 mmol) のエタノール (15 mL) 溶液に、室温でパラホルムアルデヒド (261 mg, 8.68 mmol) を加え、マイクロウェーブ照射下、140℃で3時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮して得られる残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/n-ヘキサン = 50% 100%) で精製し、化合物580E (2.47 g, 93.0%) を薄オレンジ色固体として得た。

30

MS: $m/z = 458.20$ [M+H]⁺.

第五工程

化合物580E (2.47 g, 5.40 mmol) のDMF (25 mL) 溶液に氷冷下、炭酸セシウム (5.28 g, 16.2 mmol) およびプロモジフェニルメタン (4.02 g, 16.3 mmol) を加え、室温で2日間攪拌した。反応液に氷冷下、水 (50 mL) を加えた後、酢酸エチル (150 mL x 2) で抽出した。抽出液を合わせて水 (50 mL x 2) および飽和食塩水 (50 mL) で順次洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で濃縮して得られる残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/n-ヘキサン = 50% 100%, メタノール/クロロホルム = 10% 20%) で精製し、化合物580F (1.60 g, 47.5%) を黄色泡状物として得た。

40

MS: $m/z = 624.30$ [M+H]⁺.

第六工程

化合物580F (1.60 g, 2.56 mmol) のメタノール (40 mL) 溶液に、室温で塩化水素 (4 N酢酸エチル溶液, 20 mL) を加え、2時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮して得られる残さに、室温で飽和重曹水 (20 mL) を加えた後、クロロホルムで3回抽出した。抽出液を合わせて硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、化合物580G (920 mg, 70.4%) を白色泡状物として得た。

MS: $m/z = 510.25$ [M+H]⁺.

第七工程

50

化合物580G (816 mg, 1.60 mmol) のTHF (80 mL) 溶液に、室温で二酸化マンガン (2.39 g, 27.5 mmol) を加え、19時間攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下留去して得られる化合物580Hの粗生成物 (785 mg) を精製することなく次の反応に用いた。

MS: $m/z = 508.20$ [M+H]⁺.

第八工程

第七工程で得られた化合物580Hの粗生成物 (635 mg, 1.25 mmol) およびアミド硫酸 (425 mg, 4.38 mmol) のメタノール (30 mL) および水 (10 mL) 溶液に氷冷下、亜塩素酸ナトリウム (396 mg, 4.38 mmol) の水 (4 mL) 溶液を10分間かけて滴下し、室温で30分間攪拌した後、5%亜硫酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) を加えた。メタノールを減圧下留去して得られた残さを酢酸エチルで2回抽出した、抽出液を合わせて飽和食塩水 (10 mL) で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ液を減圧下留去して得られる化合物580Iの粗生成物を精製することなく次の反応に用いた。

MS: $m/z = 524.25$ [M+H]⁺.

第九工程

第八工程で得られた化合物580Iの粗生成物 (164 mg, 0.313 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (0.131 mL, 0.751 mmol)、1-メチルイミダゾール (0.0300 mL, 0.376 mmol) およびメチルアミン (2.0 Mテトラヒドロフラン溶液, 0.188 mL, 0.376 mmol) の塩化メチレン (20 mL) 溶液に、室温でジフェニルリン酸クロリド (0.0780 mL, 0.375 mmol) を加え、3.5時間攪拌した後、メチルアミン塩酸塩 (25.0 mg, 0.370 mmol) を加え、6日間攪拌した。反応液を減圧下留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/n-ヘキサン = 75% : 100%) で精製し、化合物580J (45.7 mg, 27.2%) を白色泡状物として得た。

MS: $m/z = 537.30$ [M+H]⁺.

第十工程

化合物580J (45.7 mg, 0.0850 mmol) およびヨウ化ナトリウム (103 mg, 0.687 mmol) のアセトニトリル (4 mL) 溶液に、室温でクロロトリメチルシラン (0.0870 mL, 0.681 mmol) を加え、20時間攪拌した。反応液に5%亜硫酸水素ナトリウム水溶液 (4 mL) を加え、クロロホルムで2回抽出した。抽出液を合わせて硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で濃縮して得られる残さをpreparative LCMSにて精製した。得られた残さにジエチルエーテルおよびn-ヘキサンを加えて粉末化し、化合物580 (17.1 mg, 45.0%) を白色固体として得た。

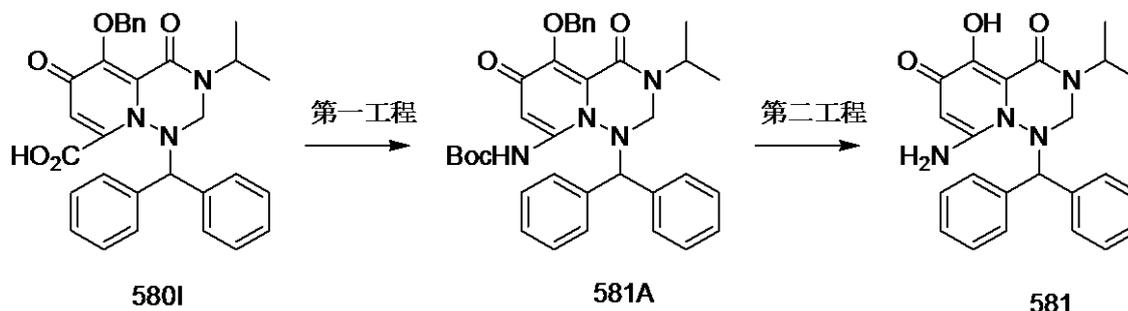
¹HNMR (CDCl₃) : 0.93 (3H, d, J = 6.9 Hz), 1.11 (3H, d, J = 6.9 Hz), 2.83 (3H, d, J = 4.8 Hz), 4.53 (1H, d, J = 13.4 Hz), 4.85 (1H, m), 4.97 (1H, d, J = 13.4 Hz), 5.07 (1H, brd), 5.25 (1H, s), 5.86 (1H, s), 6.97 (2H, m), 7.15 - 7.24 (2H, m), 7.38 - 7.46 (6H, m).

MS: $m/z = 447.20$ [M+H]⁺.

【 1 0 7 1 】

実施例581

【 化 6 5 8 】



化合物580I (398 mg, 0.760 mmol) のtert-ブタノール (4 mL) 溶液に、室温でトリエチルアミン (0.158 mL, 1.14 mmol) およびジフェニルリン酸アジド (0.196 mL, 0.912 mmol) を加え、20時間加熱還流した。反応液に室温で水 (20 mL) を加え、クロロホルムで3回抽出した。抽出液を合わせて硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られる残さ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 %) で精製し、化合物581A (167 mg, 36.9 %) を灰白色固体として得た。

MS: $m/z = 595.10 [M+H]^+$.

第二工程

化合物581A (167 mg, 0.281 mmol) の塩化メチレン (2 mL) 溶液に、室温でトリフルオロ酢酸 (2 mL) を加え、1.5時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮して得られる残さをpreparative LCMSにて精製した。得られた残さに酢酸エチル、ジエチルエーテルおよびメタノールを加えて粉末化し、化合物581 (29.4 mg, 25.9 %) を白色固体として得た。

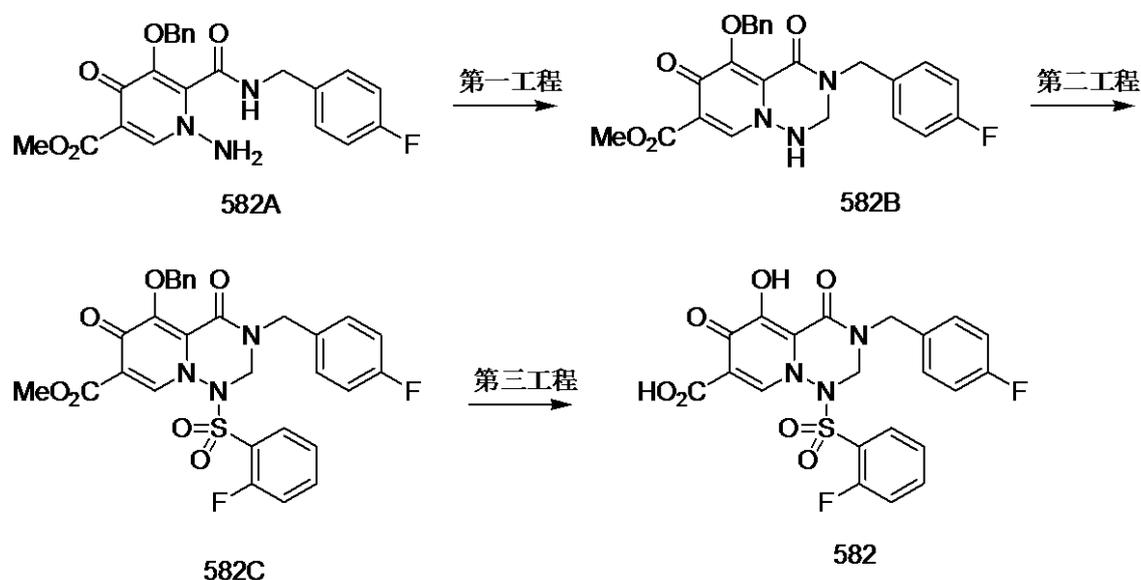
$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) : 0.81 (3H, d, $J = 6.5$ Hz), 0.98 (3H, d, $J = 6.5$ Hz), 4.35 (1H, d, $J = 12.6$ Hz), 4.63 (1H, m), 4.68 (1H, d, $J = 12.6$ Hz), 4.80 (1H, s), 5.28 (1H, s), 6.34 (2H, s), 7.10 - 7.43 (8H, m), 7.81 - 7.83 (2H, m).

MS: $m/z = 404.95 [M+H]^+$.

【 1 0 7 2 】

実施例582

【化 6 5 9 】



第一工程

実施例65の合成法に準じて合成した化合物582A (200 mg, 0.470 mmol) のエタノール (4 mL) 溶液に、室温でパラホルムアルデヒド (14.8 mg, 0.493 mmol) を加え、マイクロウェーブ照射下、140 で45分間攪拌した。反応液を減圧下留去して得られる残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/n-ヘキサン = 90 % 100 %) で精製し、化合物582B (173 mg, 84.0 %) を白色固体として得た。

MS: $m/z = 438.15 [M+H]^+$.

第二工程

化合物582B (173 mg, 0.396 mmol) , 4-ジメチルアミノピリジン (5.6 mg, 0.046 mmol) およびトリエチルアミン (0.164 mL, 1.18 mmol) の塩化メチレン (4 mL) 溶液に室温で2-フルオロベンゼンスルホニルクロリド (0.0790 mL, 0.597 mmol) を加え、3日間攪拌した。反応液を減圧下留去して得られる残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/n-ヘキサン = 60 % 80 %) で精製し、化合物582C (199 mg, 84.0 %) を白色固体として得た。

MS: $m/z = 596.15 [M+H]^+$.

第三工程

化合物582C (162 mg, 0.272 mmol) の酢酸 (2 mL) 溶液に, 室温で48 %臭化水素水 (2 mL) を加え, マイクロウェーブ照射下, 100 °C で20分間攪拌した. 溶媒を減圧下留去して得られる残さにジエチルエーテルおよびメタノールを加えて粉末化させ, 化合物582 (160 mg, quant) を黄色固体として得た.

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) : 4.34 (1H, d, $J = 14.7$ Hz), 4.59 (1H, d, $J = 14.7$ Hz), 5.50 (1H, d, $J = 14.3$ Hz), 5.81 (1H, d, $J = 14.3$ Hz), 7.15 - 7.21 (2H, m), 7.35 - 7.40 (2H, m), 7.45 - 7.61 (2H, m), 7.78 (1H, m), 7.93 (1H, m), 8.42 (1H, s).

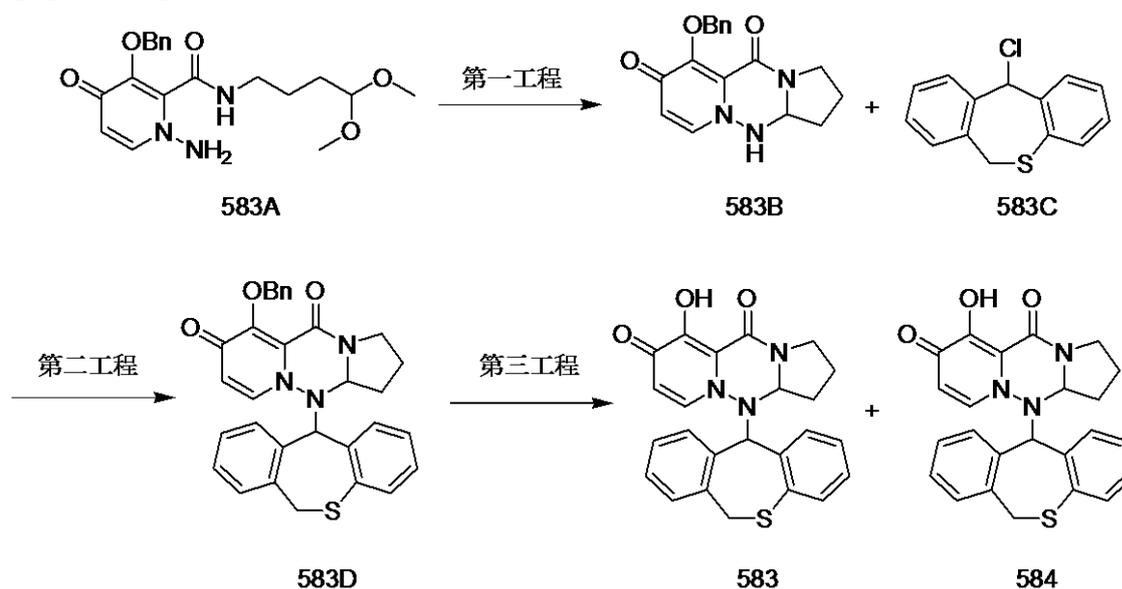
MS: $m/z = 492.10$ [M+H] $^+$.

【 1 0 7 3 】

10

実施例583、実施例584

【化 6 6 0】



20

第一工程

30

実施例95に準じて合成した化合物583A (3.0g, .99 mmol)をトルエン(300 mL)と酢酸 (30.0 mL) に加えて溶かしTsOH H₂O (0.1 g, 0.526 mmol)を室温で加えた。反応混合物を加熱還流下3時間攪拌した。減圧濃縮後、残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHCl₃/MeOH 50:1) により精製し、化合物583Bを得た (1.8 g, 72.4 %)

MS: $m/z = 312$ [M+H] $^+$.

第二工程

化合物583B (233 mg, 0.748 mmol) と化合物403C (197 mg, 0.8 mmol) をTHF (7.5 mL) に懸濁させ、室温でNaHMDS (1.123 mL, 1.123 mmol, 1M-THF溶液) を窒素気流下加えた。3時間室温で攪拌後、水を加え、酢酸エチル(2 x 30 mL)で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHCl₃/MeOH 20:1) により精製し、化合物583Dを得た (90 mg, 23.1 %)。

40

MS: $m/z = 522$ [M+H] $^+$.

第三工程

化合物583D (90 mg, 0.173 mmol)をMeOH (3 mL)とTHF (3.00 mL)の混合溶媒に溶かし、10 %パラジウム-炭素(90 mg, 0.846 mmol)を加えた。水素 (2 atm) 気流下で24時間攪拌し、不要物をろ過した。残渣をHPLC (MeCN-H₂O) を用いて精製し、ジアステレオマーを分割した。

第一分画 (化合物583)

(15 mg, 20.1 %)

50

MS: $m/z = 432$ [M+H]⁺.

第二分画 (化合物584)

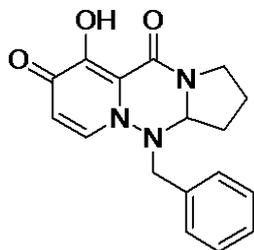
(45 mg, 60.4 %)

MS: $m/z = 432$ [M+H]⁺.

【 1 0 7 4 】

実施例585

【 化 6 6 1 】



10

実施例403と同様の手法により化合物585を合成した。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 1.87-2.28 (4H, m), 3.40-3.80 (3H, m), 4.32 (1H, d, J = 12.9 Hz), 5.34 (1H, t, J = 7.32 Hz), 5.65 (1H, d, J = 7.63 Hz), 6.90 (1H, d, J = 7.78 Hz), 7.10-7.35 (5H, m).

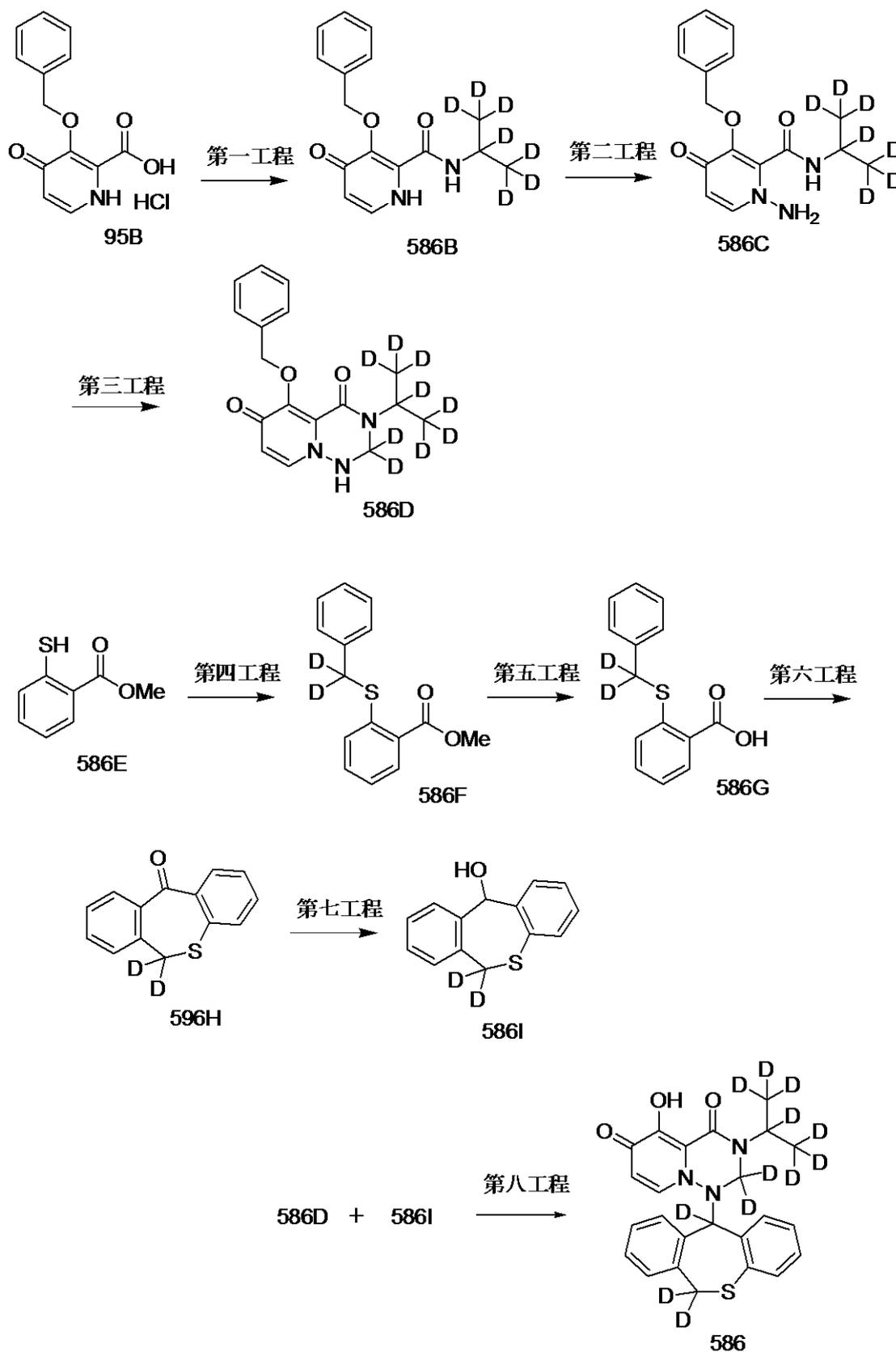
MS: $m/z = 312$ [M+H]⁺.

20

【 1 0 7 5 】

実施例586

【化 6 6 2】



10

20

30

40

第一工程

化合物95B (2.29 g, 8.12 mmol) をピリジン (10 ml) に溶解し、iso-propyl-D₇-amine hydrochloride (1.00 g, 9.75 mmol) と1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (1.10 g, 8.12 mmol) とN1-((ethylimino)methylene)-N3,N3-dimethylpropane-1,3-diamine hydrochlor

50

ide (3.11 g, 16.2 mmol)を加えて室温で20時間攪拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することによって得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム - メタノール (97:3, v/v) で溶出することにより精製した。得られた化合物にジエチルエーテルを加え、析出した残渣をろ過し、1.36 gの白色固体586Bを得た。

第二工程

第一工程で得られた586B (1.36 g, 4.64 mmol) をジメチルホルムアミド (20 ml) に溶解し、炭酸カリウム (3.20 g, 23.2 mmol) を加えて室温で50分攪拌した。O-(2,4-dinitrophenyl)hydroxylamine (1.85 g, 9.27 mmol) を加えて室温で18時間攪拌した。反応液にクロロホルムを加え、生じた沈殿物をろ過して除去し、ろ液を減圧濃縮した。得られた粗生成物をアミノカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム - メタノール (97:3, v/v) で溶出することにより精製し、835 mgの無色固体586Cを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 5.28 (2H, s), 5.63 (2H, s), 6.32 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.10 (1H, brs), 7.42 (6H, m).

第三工程

第二工程で得られた586C (581 mg, 1.88 mmol) とパラホルムアルデヒド- D_2 (181 mg, 5.65 mmol) をエタノール (12 ml) に加え、マイクロウエーブ照射下140 で30分攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた粗生成物をアミノカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム - メタノール (97:3, v/v) で溶出することにより精製した。得られた化合物にジエチルエーテルを加え、析出した残渣をろ過し、140 mgの白色固体586Dを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 4.39 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 5.36 (2H, s), 5.42 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 6.37 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.48 (6H, m).

第四工程

化合物586E (972 mg, 5.78 mmol) をテトラヒドロフラン (10 ml) に溶解し、0 で水素化ナトリウム (60%, 231 mg, 5.78 mmol) とベンジルブロミド- D_2 (1.00 g, 5.78 mmol) を加えて60 で30分攪拌した。反応液を希塩酸に加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液であらった。溶媒を減圧留去することにより、1.48 gの白色固体586Fを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 3.95 (3H, s), 7.17-7.48 (8H, m), 8.00 (1H, dd, $J = 7.8, 1.3$ Hz).

第五工程

第四工程で得られた586F (1.50 g, 5.76 mmol) をメタノール (20 ml) とテトラヒドロフラン (20 ml) に溶解し、2規定水酸化ナトリウム水溶液 (14.4 ml, 28.8 mmol) を加えて室温で3時間攪拌した。反応液に希塩酸を加えて酸性にし、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗って硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することによって得られた化合物にn - ヘキサン - 酢酸エチルを加え、析出した残渣をろ過し、1.17 gの白色固体586Gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.18-7.48 (8H, m), 8.11 (1H, dd, $J = 7.9, 1.6$ Hz).

第六工程

第五工程で得られた586G (1.15 g, 4.67 mmol) にトルエン (10 ml) を加え、ジメチルホルムアミド (0.100 ml, 1.29 mmol) と塩化チオニル (0.410 ml, 5.60 mmol) を加えて、130 で1.5時間攪拌した。室温に冷ました後、反応液を減圧濃縮した。得られた化合物にn - ヘキサンを加え、析出した残渣をろ過し、1.16 gの白色固体を得た。塩化アルミニウム (718 mg, 5.38 mmol) にジクロロメタン (10 ml) とニトロメタン (0.5 ml) を加え、先ほど得られた化合物500 mgのジクロロメタン溶液 (5 ml) を0 で加え、室温で5時間攪拌した。反応液を水酸化ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレンで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n - ヘキサン - 酢酸エチル (4:1, v/v) で溶出することにより精製した。得られた化合物にn - ヘキサンを加え、析出した残渣をろ過し、155 mgの淡黄色固体586Hを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.21-7.39 (6H, m), 7.46 (1H, td, $J = 7.5, 1.4$ Hz), 7.59 (1H, dd, $J = 7.5, 1.4$ Hz), 8.21 (1H, dd, $J = 8.0, 1.0$ Hz).

第七工程

第六工程で得られた586H (150 mg, 0.657 mmol) をテトラヒドロフラン (3 ml) に溶解し、0 で水素化リチウムアルミニウム- D_4 (13.8 mg, 0.329 mmol) を加えて室温で2時間攪拌した。反応液に希塩酸を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥して溶媒を減圧留去した。得られた化合物をn - ヘキサン - ジクロロメタンを加え、析出した残渣をろ過し、114 mgの白色固体586Iを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.17 (6H, m), 7.40-7.52 (2H, m).

第八工程

化合物586D (76.0 mg, 0.236 mmol) と586I (54.5 mg, 0.236 mmol) を酢酸 (3.2 ml) に溶解し、水冷下で濃硫酸 (0.8 ml) を滴下した。室温で30分攪拌した後、水にあけて酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得られた粗生成物に酢酸エチル - ジエチルエーテルを加え、析出した残渣をろ過し、32 mgの白色固体586を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 5.57 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 6.82-7.44 (9H, m).

MS: $m/z = 446$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$

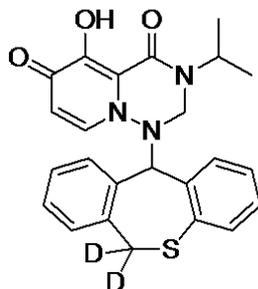
【 1 0 7 6 】

市販の重水素試薬を用いて実施例586に従い、化合物587 ~ 591を合成した。

【 1 0 7 7 】

実施例587

【 化 6 6 3 】

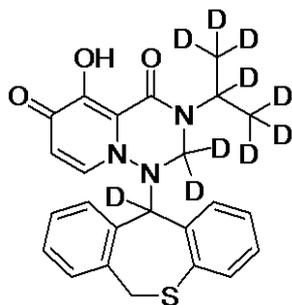


MS: $m/z = 436$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$

【 1 0 7 8 】

実施例588

【 化 6 6 4 】



$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 3.87 (1H, d, $J = 13.4$ Hz), 5.58 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 5.60 (1H, d, $J = 12.6$ Hz), 6.81-7.48 (9H, m).

【 1 0 7 9 】

実施例589

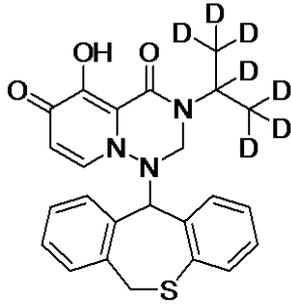
10

20

30

40

【化665】



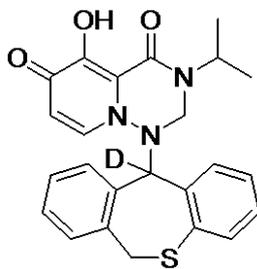
10

MS: $m/z = 441$ $[M+H]^+$

【1080】

実施例590

【化666】



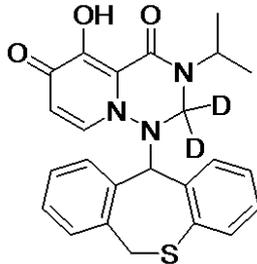
20

MS: $m/z = 435$ $[M+H]^+$

【1081】

実施例591

【化667】



30

MS: $m/z = 436$ $[M+H]^+$

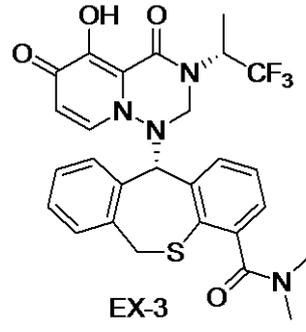
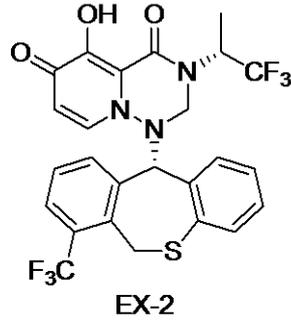
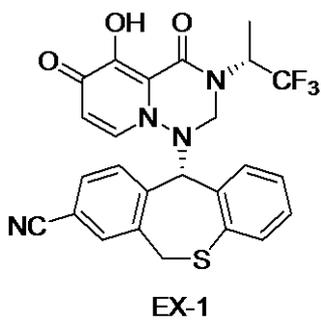
【1082】

以下に示される、EX-1~EX-29も、上記実施例と同様に合成可能であり、本発明の好ましい実施態様である。

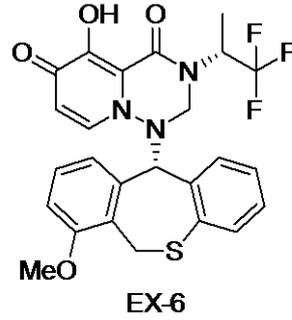
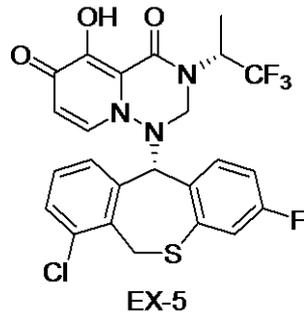
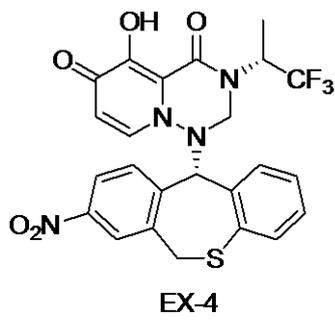
40

【1083】

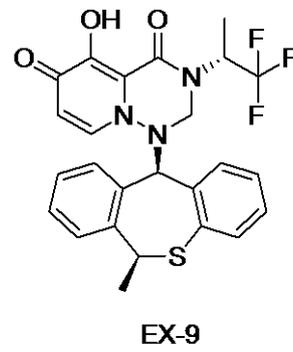
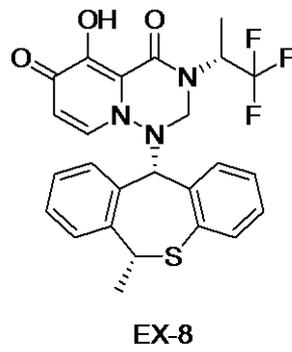
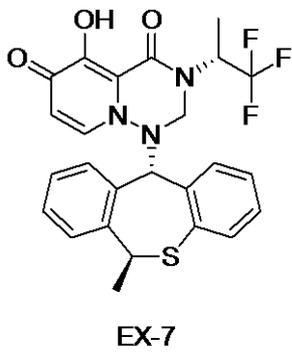
【化 6 6 8】



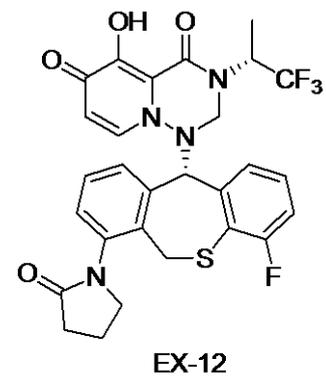
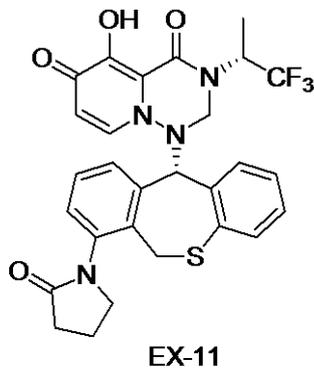
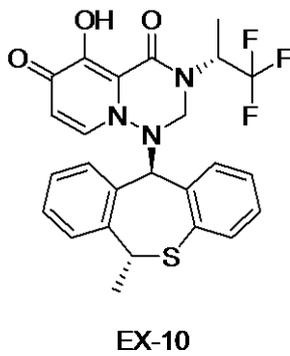
10



20



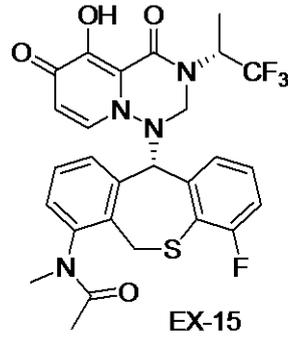
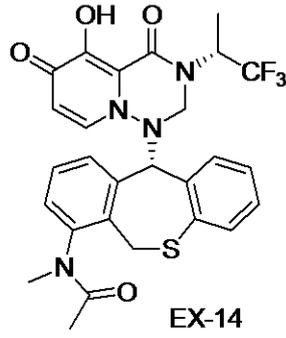
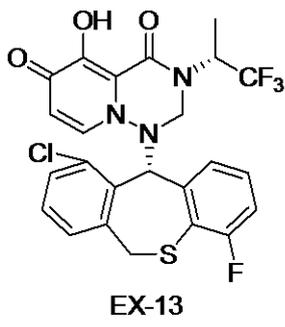
30



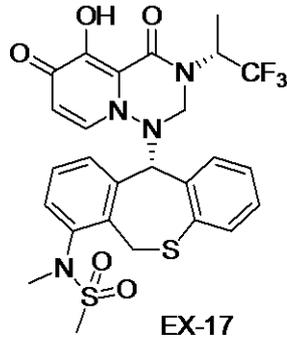
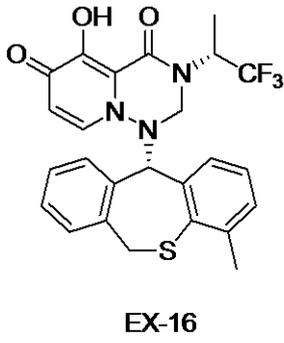
40

【 1 0 8 4 】

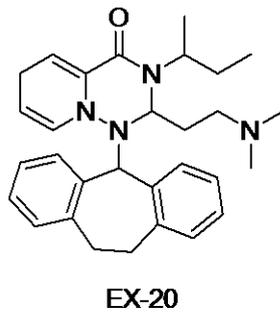
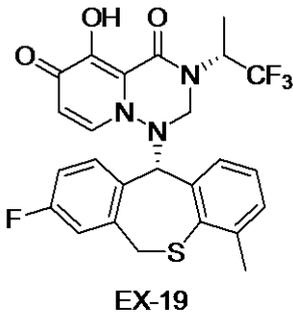
【化 6 6 9】



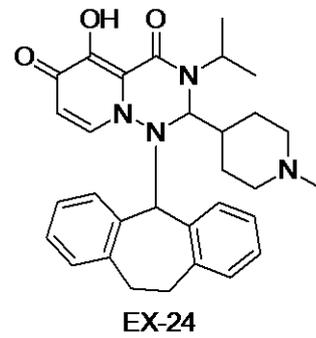
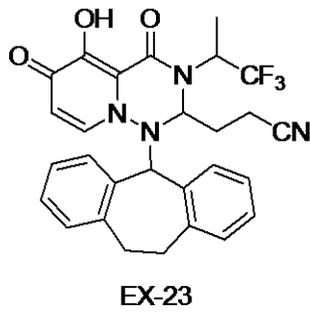
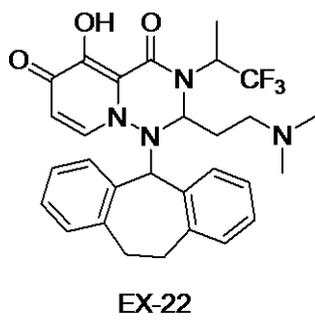
10



20



30



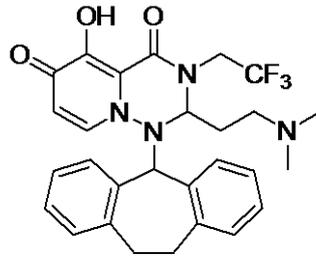
40

【 1 0 8 5 】

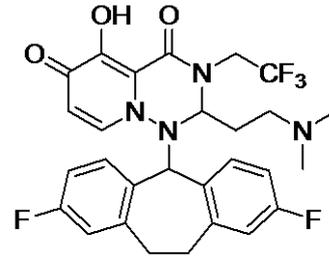
【化670】



EX-25

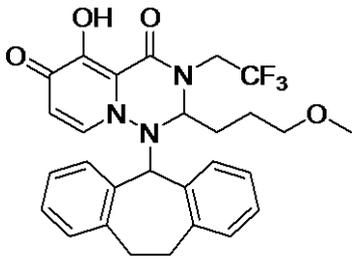


EX-26

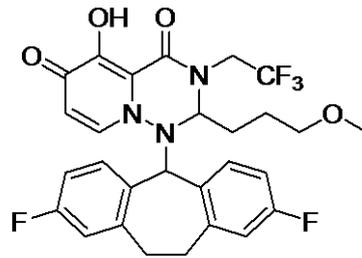


EX-27

10



EX-28



EX-29

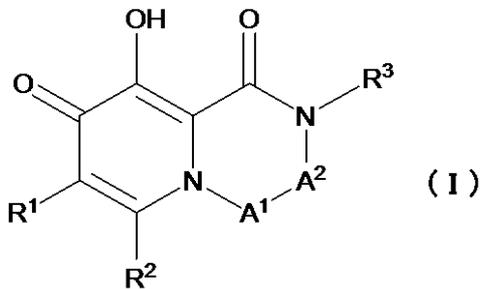
20

【1086】

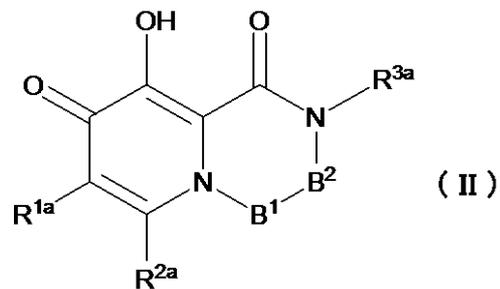
さらに、以下に示される置換基の組合せも、上記実施例と同様に合成可能であり、本発明の好ましい実施態様である。

以下の式(I)または(II)：

【化671】



(I)



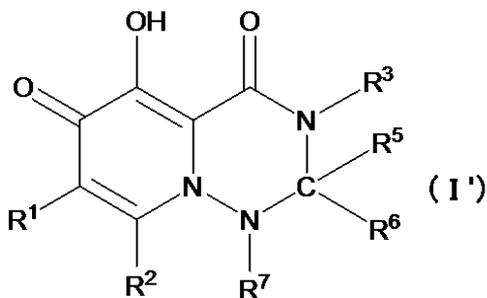
(II)

30

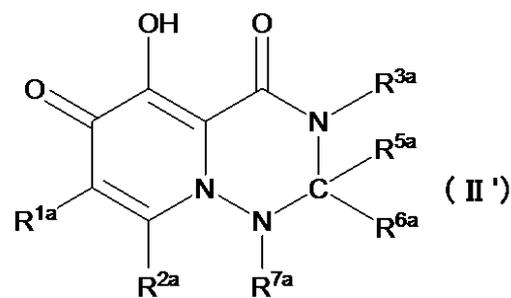
において、

以下の式(I')または(II')：

【化672】



(I')



(II')

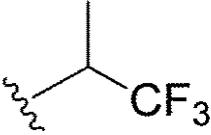
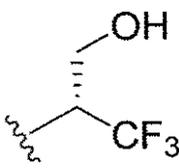
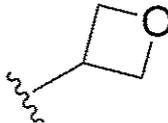
40

のR³またはR^{3a}、ならびにR⁷またはR^{7a}の組合せが、それぞれ以下の表6~10ならびに表11から選択される化合物。

【1087】

50

【表 6】

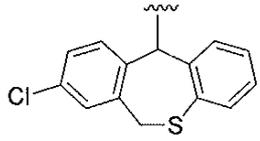
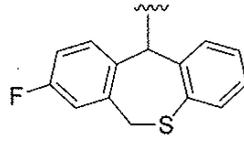
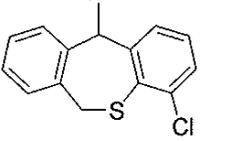
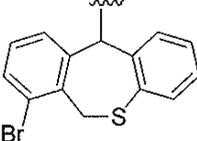
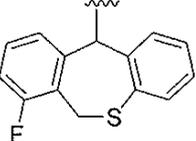
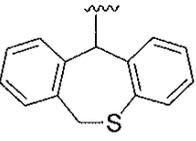
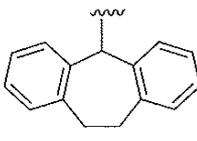
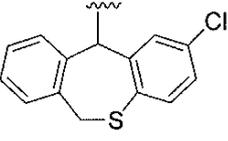
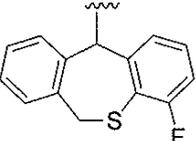
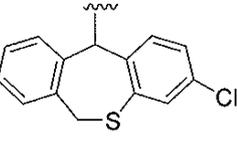
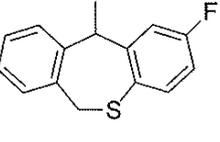
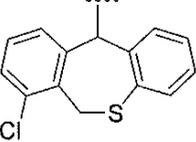
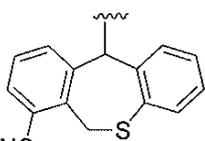
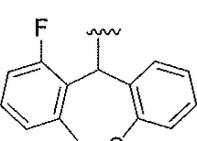
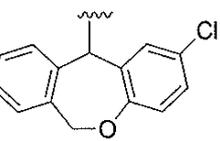
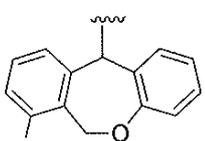
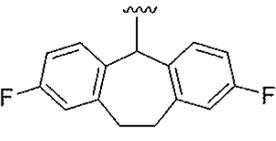
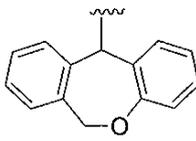
	R ³ または R ^{3a}
R3-1	
R3-2	
R3-3	

10

20

【 1 0 9 1 】

【表 7】

	R ⁷ または R ^{7a}		R ⁷ または R ^{7a}		R ⁷ または R ^{7a}
R7-1		R7-7		R7-13	
R7-2		R7-8		R7-14	
R7-3		R7-9		R7-15	
R7-4		R7-10		R7-16	
R7-5		R7-11		R7-17	
R7-6		R7-12		R7-18	

10

20

30

【 1 0 9 2 】

【表 8】

	R^7 または R^{7a}		R^7 または R^{7a}		R^7 または R^{7a}
R7-19		R7-25		R7-31	
R7-20		R7-26		R7-32	
R7-21		R7-27		R7-33	
R7-22		R7-28		R7-34	
R7-23		R7-29		R7-35	
R7-24		R7-30		R7-36	

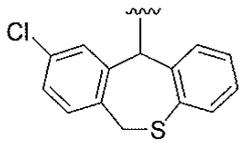
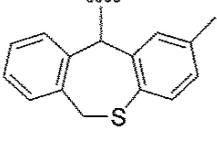
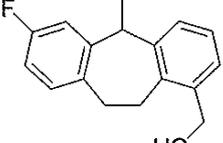
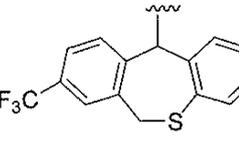
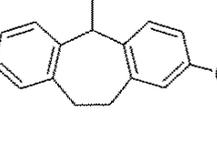
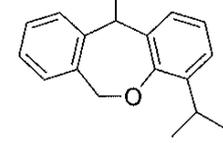
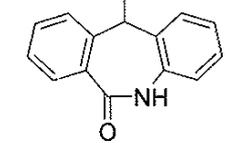
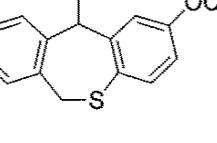
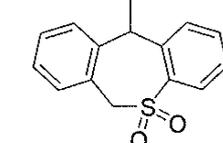
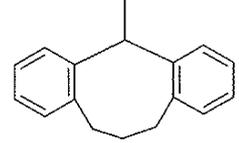
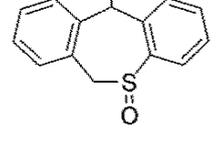
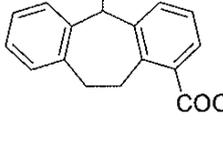
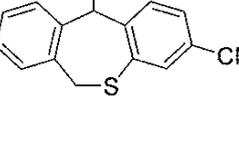
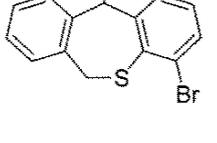
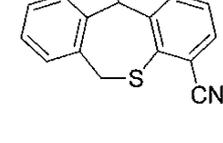
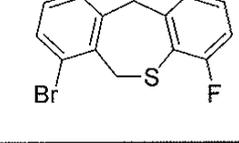
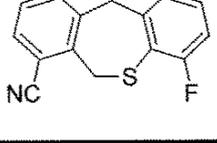
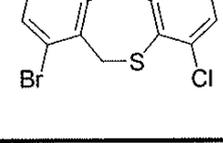
10

20

30

【 1 0 9 3 】

【表 9】

	R ⁷ または R ^{7a}		R ⁷ または R ^{7a}		R ⁷ または R ^{7a}
R7-37		R7-43		R7-49	
R7-38		R7-44		R7-50	
R7-39		R7-45		R7-51	
R7-40		R7-46		R7-52	
R7-41		R7-47		R7-53	
R7-42		R7-48		R7-54	

10

20

30

【 1 0 9 4 】

【表 10】

	R ⁷ または R ^{7a}		R ⁷ または R ^{7a}		R ⁷ または R ^{7a}
R7-55		R7-61		R7-67	
R7-56		R7-62		R7-68	
R7-57		R7-63		R7-69	
R7-58		R7-64		R7-70	
R7-59		R7-65		R7-71	
R7-60		R7-66		R7-72	

【 1 0 9 5 】

10

20

30

【表 1 1】

	R ⁷ または R ^{7a}		R ⁷ または R ^{7a}		R ⁷ または R ^{7a}
R7-73		R7-75		R7-77	
R7-74		R7-76			

10

【 1 0 9 6 】

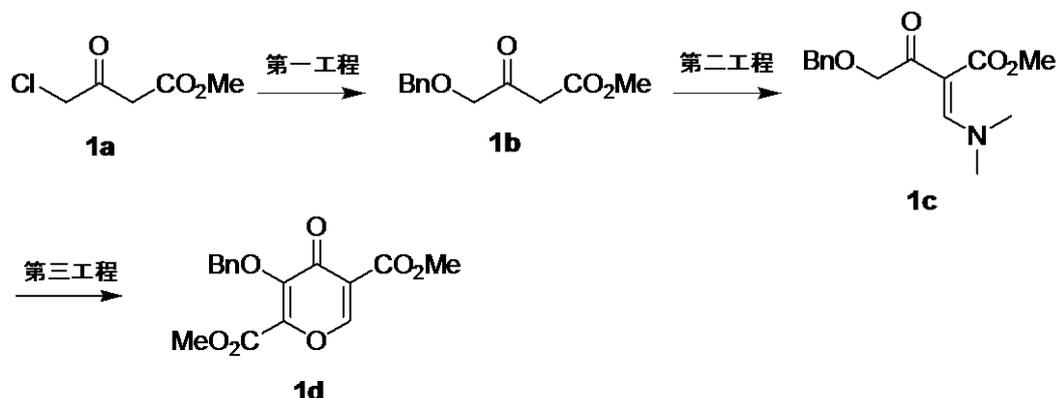
以下、参考例として、本願を実施するために有用な中間体の合成法を示す。

【 1 0 9 7 】

参考例 1

20

【化 6 7 3】



30

【 1 0 9 8 】

第一工程

Sodium tert-pentoxide (2.55 g, 23.2 mmol) の THF (4 ml) 懸濁液にベンジルアルコール (1.00 g, 9.25 mmol) の THF (3 ml) 溶液を窒素雰囲気下室温で加え、40 で 2 時間撹拌した。この反応液を氷浴で冷却し、化合物 1a (1.53 g, 10.2 mmol) の THF (3 ml) 溶液を 0-10 で滴下した。反応液を室温で 2 時間撹拌後、2N 塩酸 (15 ml) を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた抽出液を水、飽和重曹水、水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン-酢酸エチル 4:1, v/v) で精製し、化合物 1b 1.89 g (収率 92%) を油状物として得た。

40

¹H-NMR (CDCl₃) : 3.56 (2H, s), 3.71 (3H, s), 4.14 (2H, s), 4.59 (2H, s), 7.27-7.42 (5H, m).

第二工程

化合物 1b (1.80 g, 8.1 mmol) を 1,4-ジオキサン (18 mL) に溶解し、N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (1.45 g, 12.2 mmol) を加えて室温で 6 時間撹拌した。反応液を減圧下に濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン-酢酸エチル 1:4, v/v) で精製し、化合物 1c 1.77 g (収率 79%) を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 2.90 (3H, br), 3.25 (3H, br), 3.69 (3H, s), 4.45 (2H, s), 4.5

50

9 (2H, s), 7.24-7.40 (5H, m), 7.73 (s, 1H).

第三工程

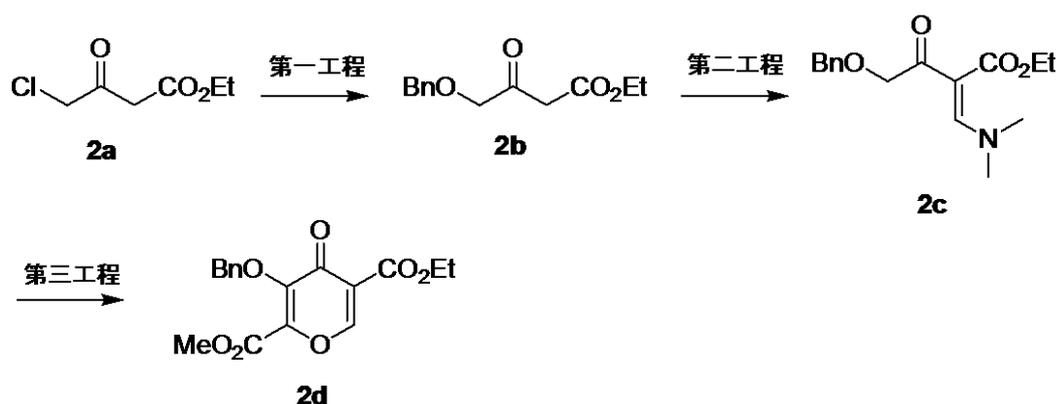
3 頸フラスコに窒素雰囲気下 Sodium tert-butoxide (2.55 g, 23.2 mmol)、シュウ酸ジメチル (639 mg, 5.41 mmol)、DMI (3 ml) を加え、これに化合物1c (0.50 g, 1.80 mmol) の DMI (2 ml) 溶液を 25-30 で滴下した。室温で7時間攪拌した後、2N塩酸 (10 ml) を加え、室温で15時間攪拌した。酢酸エチルで2回抽出し、合わせた抽出液を水、飽和重曹水、水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン-酢酸エチル 2:1 から 1:1, v/v) で精製し、化合物1d 488 mg (収率85%) を白色固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 3.89 (3H, s), 3.93 (3H, s), 5.34 (2H, s), 7.32-7.40 (3H, m), 7.45-7.49 (2H, m), 8.50 (1H, s).

【1099】

参考例2

【化674】



【1100】

第一工程

Sodium tert-pentoxide (1.67 g, 15.2 mmol) の DMI (4 ml) 懸濁液にベンジルアルコール (0.66 g, 6.1 mmol) の DMI (3 ml) 溶液を窒素雰囲気下室温で加え、40 で2時間攪拌した。この反応液を氷浴で冷却し、化合物2a (1.10 g, 6.68 mmol) の DMI (3 ml) 溶液を 0-10 で滴下した。反応液を 0-5 で2時間、室温で3時間攪拌後、2N塩酸 (15 ml) を加え、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた抽出液を水、飽和重曹水、水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン-酢酸エチル 4:1, v/v) で精製し、化合物2b 1.29 g (収率90%) を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.25 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.54 (2H, s), 4.14 (2H, s), 4.17 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.59 (2H, s), 7.28-7.40 (5H, m).

第二工程

化合物2b (9.73 g, 41.2 mmol) をトルエン (45 mL) に溶解し、N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (7.36 g, 61.8 mmol) を加えて室温で5時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン-酢酸エチル 1:1 から 3:7, v/v) で精製し、化合物2c 7.90 g (収率66%) を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.25 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.95 (3H, br), 3.22 (3H, br), 4.15 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.45 (2H, s), 4.59 (2H, s), 7.22-7.40 (5H, m), 7.73 (1H, s).

第三工程

3 頸フラスコに窒素雰囲気下 Sodium tert-butoxide (495 mg, 5.15 mmol)、DMI (2 ml) を加え、これにシュウ酸ジメチル (608 mg, 5.15 mmol)、化合物2c (0.50 g, 1.72 mmol) の DMI (3 ml) 溶液を 25-30 で滴下した。室温で4時間攪拌した後、2N塩酸 (

10

20

30

40

50

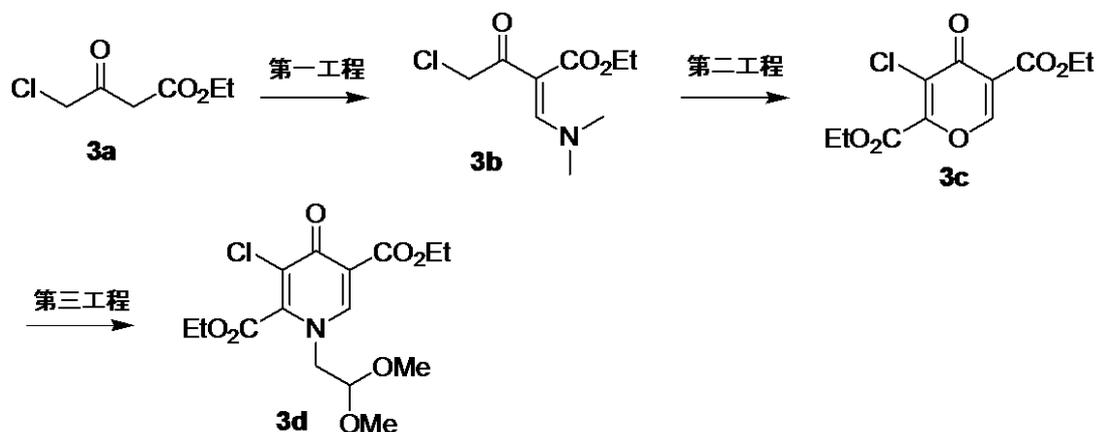
10 ml) を加え、室温で15時間攪拌した。トルエンで2回抽出し、合わせた抽出液を水、飽和重曹水、水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン-酢酸エチル 2:1, v/v) で精製し、化合物2d 420 mg (収率74%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.39 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.88 (3H, s), 4.39 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 5.34 (2H, s), 7.30-7.41 (3H, m), 7.45-7.50 (2H, m), 8.48 (1H, s).

【1101】

参考例3

【化675】



【1102】

第一工程

化合物3a (5.0 g, 30.4 mmol) にN,N-dimethylformamide dimethyl acetal (4.9 ml, 36.5 mmol) を0 にて冷却下滴下した。0 で1時間攪拌したのち、反応液に酢酸エチル100mlを加え、0.5N塩酸水(50 ml)で洗浄した。水層を分液し酢酸エチル(50ml)で抽出した。有機層を合わせ、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄後、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 (n-ヘキサン-酢酸エチル 1:1 (v/v) 酢酸エチル) で精製し、化合物3b 4.49 g (収率67%) を油状物として得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.32 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.90 (3H, br s), 3.29 (3H, br s), 4.23 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.54 (2H, s), 7.81 (1H, s).

第二工程

リチウムヘキサメチルジシラジド (1.0M トルエン溶液, 49 ml, 49.0 mmol) をTHF (44 ml) で希釈し、これに-78 にて冷却下、化合物3b (4.49 g, 20.4 mmol) のTHF (10 ml) 溶液を滴下したのち、ethyl oxalyl chloride (3.35 g, 24.5 mmol) のTHF (10 ml) 溶液を滴下した。-78 で2時間攪拌後、0 まで昇温した。反応液に2N塩酸を加えて20分間攪拌後、酢酸エチルで抽出し (200 ml x 2)、有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄したのち、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 (n-ヘキサン-酢酸エチル 7:3 5:5 0:10 (v/v)) で精製し、化合物3c 1.77 g (収率31%) を白色固体として得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.36-1.46 (6H, m), 4.35-4.52 (8H, m), 8.53 (1H, s).

第三工程

化合物3c (300 mg, 1.09 mmol) のエタノール (6 ml) 溶液に aminoacetaldehyde dimethyl acetal (0.13 ml, 1.20 mmol) を0 で加え、0 にて1時間30分、室温にて18時間、次いで60 にて4時間攪拌した。反応液を減圧下溶媒留去したのち、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン-酢酸エチル 5:5 0:10 (v/v)) で精製し、化合物3d 252 mg (収率64%) を油状物として得た。

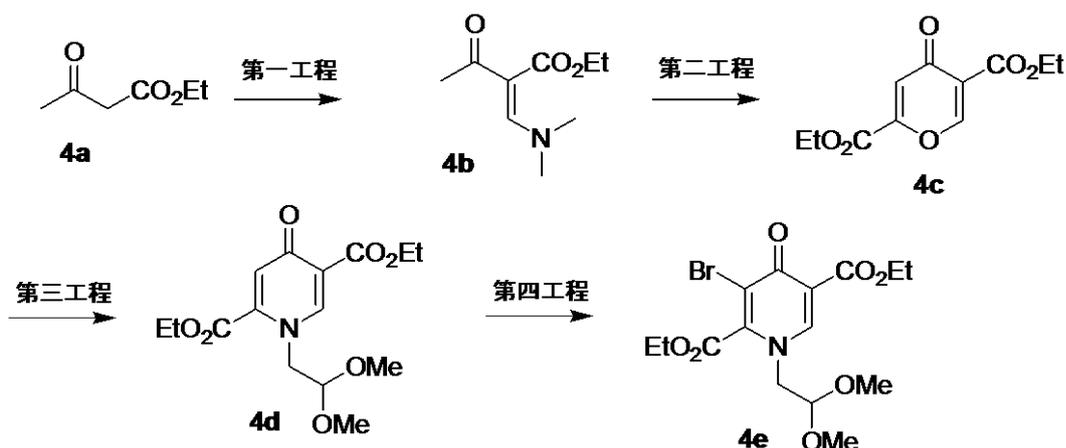
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.36-1.47 (6H, m), 3.42 (6H, s), 3.90 (2H, d, $J = 5.2$ Hz), 4.37 (3H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.50 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 8.16 (1H, s).

50

【 1 1 0 3 】

参考例 4

【 化 6 7 6 】



10

【 1 1 0 4 】

第一工程

化合物4a (10.0 g, 76.8 mmol) にN,N-dimethylformamide dimethyl acetal (12.2 ml, 92.2 mmol) を0 にて冷却下滴下した。0 で1時間30分、次いで室温で2時間30分攪拌したのち、反応液に酢酸エチル100mlを加え、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン-酢酸エチル 5:5 0:10 (v/v)) で精製し、化合物4b 12.45 g (収率88%) を油状物として得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.32 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.33 (3H, s), 3.04 (6H, br s), 4.23 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 7.68 (1H, s).

第二工程

リチウムヘキサメチルジシラジド (1.0M トルエン溶液, 24 ml, 24.0 mmol) をTHF (20 ml) で希釈し、これに-78 にて冷却下、化合物4b (1.85 g, 10.0 mmol) のTHF (5 ml) 溶液を滴下したのち、ethyl oxalyl chloride (1.34 ml, 12.0 mmol) のTHF (5 ml) 溶液を滴下した。-78 で2時間攪拌後、反応液に2N-塩酸を加えて室温にて20分間攪拌した。酢酸エチルで抽出し有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄したのち、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 (n-ヘキサン-酢酸エチル 75:25 455:5 (v/v)) で精製し、化合物4c 1.03 g (収率43%) を褐色油状物として得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.38 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.42 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 4.33-4.47 (4H, m), 7.19 (1H, s), 8.54 (1H, s).

第三工程

化合物4c (680 mg, 2.83 mmol) のエタノール (6.8 ml) 溶液に aminoacetaldehyde dimethyl acetal (0.34 ml, 3.11 mmol) を0 で加え、室温にて16時間静置した。反応液を減圧下溶媒留去したのち、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン-酢酸エチル 90:10 (v/v)) で精製し、化合物4d 875 mg (収率94%) を油状物として得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.38 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.39 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.40 (6H, s), 4.33 (2H, d, $J = 4.7$ Hz), 4.37 (4H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.49 (1H, t, $J = 4.7$ Hz), 7.06 (1H, s), 8.17 (1H, s).

第四工程

化合物4d (2.68 g, 8.18 mmol) のDMF (10 ml) 溶液に N-bromosuccinimide (1.46 g, 8.18 mmol) を加え、室温にて48時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加えたのち酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去したのち、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン-酢酸エチル 90:10 (v/v)) で精製し、化合物4e 2.83 g (収率85%) を油状物として得

50

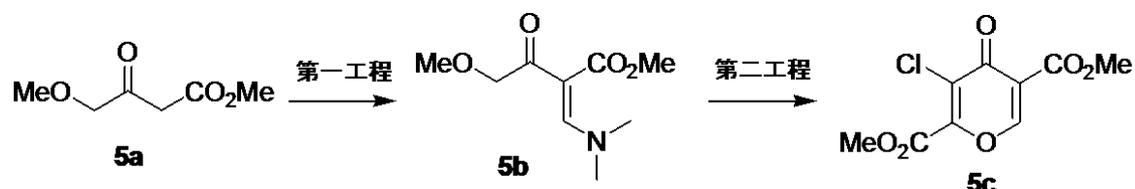
た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.38 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.46 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.42 (6H, s), 3.88 (3H, d, $J = 5.0$ Hz), 4.37 (3H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.51 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.54 (2H, t, $J = 5.2$ Hz), 8.17 (1H, s).

【 1 1 0 5 】

参考例 5

【 化 6 7 7 】



【 1 1 0 6 】

第一工程

化合物5a (598 mg, 4.09 mmol) と N,N-dimethylformamide dimethyl acetal (488 mg, 4.09 mmol) をトルエン (1 ml) に溶解し、室温で11時間攪拌した。反応液を減圧下溶媒留去し、得られた残渣 (化合物5bを含む) は精製することなく、第二工程に使用した。

第二工程

Sodium tert-butoxide (400 mg, 4.16 mmol) をDMI (5 ml) に懸濁させ、これに第一工程で得られた粗生成物のDMI (5 ml) 溶液を加えたのち、dimethyl oxalate (983 mg, 8.32 mmol) のTHF (10 ml) 溶液を滴下し、室温で45分攪拌した。反応液を2N 塩酸-メタノール (20 ml) にあけ、0 で20分攪拌した。水を加えたのち酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去したのち、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物3C 222 mg (収率: 5aから22%) を得た。

20

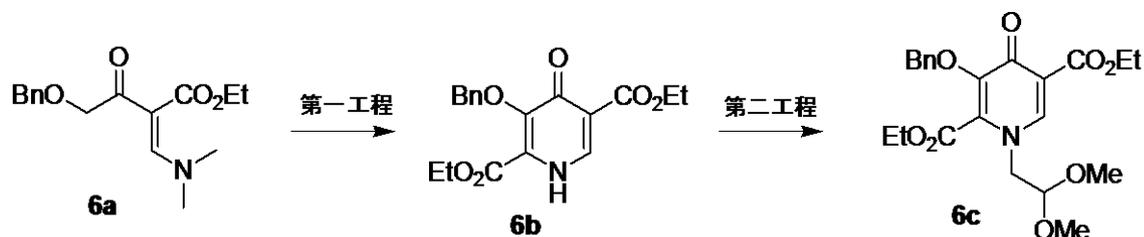
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 3.91 (3H, s), 3.97 (3H, s), 4.05 (3H, s), 8.50 (1H, s).

【 1 1 0 7 】

参考例 6

【 化 6 7 8 】

30



【 1 1 0 8 】

第一工程

リチウムヘキサメチルジシラジド (1.0M トルエン溶液, 12 ml, 12.0 mmol) をTHF (11 ml) で希釈し、これに-78 にて冷却下、化合物6a (1.46 g, 5.0 mmol) のTHF (2 ml) 溶液を滴下したのち、ethyl oxalyl chloride (0.67 ml, 6.0 mmol) のTHF (2 ml) 溶液を滴下した。-78 で2時間攪拌後、反応液に酢酸アンモニウム (500 mg) と酢酸 (10 ml) を加え、65 にて1時間30分攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和重曹水で順次洗浄後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 (n-ヘキサン-酢酸エチル 55:45 45:55 (v/v)) で精製し、化合物6b 505.1 mg を黄色固体として得た。これをイソプロピルエーテル-ヘキサン (1:2) で洗い、減圧下乾燥することで、化合物6b 416.8 mg (収率24%) を黄色結晶として得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.35 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.46 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 4.40 (2H,

50

q, J = 7.2 Hz), 4.50 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.20 (2H, s), 7.33-7.41 (3H, m), 7.49-7.52 (2H, m), 8.76 (1H, s), 11.61 (1H, br s).

第二工程

化合物6b (51.8 mg, 0.15 mmol) のDMF (1 ml) 溶液に炭酸セシウム (73.3 mg, 0.23 mmol) とbromoacetaldehyde dimethyl acetal (38.0 mg, 0.23 mmol) を加え、室温で終夜攪拌した。炭酸セシウム (73.3 mg, 0.23 mmol) およびbromoacetaldehyde dimethyl acetal (38.0 mg, 0.23 mmol) を追加し、さらに100 にて20分間攪拌した。反応液に水を加えたのち酢酸エチルにて抽出し、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄後、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 (n-ヘキサン-酢酸エチル 50:50 30:70 (v/v)) で精製し、化合物6c 35.3 mg (収率54%) を無色油状物として得た。

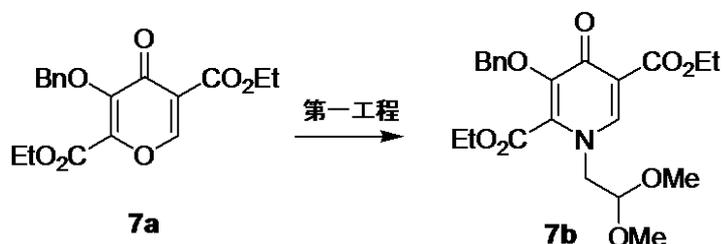
10

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.26 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.40 (3H, t, J = 7.1 Hz), 3.39 (6H, s), 3.91 (2H, d, J = 5.0 Hz), 4.29 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.40 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.50 (1H, t, J = 5.0 Hz), 5.30 (2H, s), 7.31-7.37 (3H, m), 7.43-7.46 (2H, m), 8.12 (1H, s).

【 1 1 0 9 】

参考例 7

【 化 6 7 9 】



20

【 1 1 1 0 】

第一工程

化合物7a (900 mg, 2.60 mmol) のエタノール (5 ml) 溶液に aminoacetaldehyde dimethyl acetal (7.80 mmol) を加え、室温にて22時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (5 ml) と水 (5 ml) を加え、酢酸エチル (5ml) で抽出した。有機層を水 (10ml) で洗浄後溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン-酢酸エチル 2:1) で精製し、化合物7b 0.37g (収率33%) を無色油状物として得た。

30

¹H-NMR (CDCl₃) : 7.90 (1H, s), 7.45-7.43 (5H, m), 5.30 (2H, s), 4.51 (1H, t, J = 5.1 Hz), 4.40 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.30 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.91 (2H, d, J = 5.1 Hz), 3.46 (6H, s), 1.40 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.26 (3H, t, J = 7.1 Hz).

【 1 1 1 1 】

本発明に係る化合物は、インフルエンザウイルスにより誘発される症状及び/又は疾患に有用である。例えば、発熱、悪寒、頭痛、筋肉痛、全身倦怠感などを伴う風邪様症状や、咽頭痛、鼻汁、鼻閉、咳、痰などの気道炎症状、腹痛、嘔吐、下痢といった胃腸症状、さらに、急性脳症、肺炎などの二次感染を伴う合併症の治療及び/又は予防、症状改善に有効である。

40

本発明に係る化合物は、キャップ構造依存的エンドヌクレアーゼに対する阻害活性が高い、ウイルス特異的な酵素であるため選択性が高いなどの効果を有するため、副作用が軽減された医薬品となりうる。さらに、本発明に係る化合物は、代謝安定性が高い、溶解度が高い、経口吸収性が高い、良好なバイオアベイラビリティを示す、良好なクリアランスを示す、肺移行性が高い、半減期が長い、非タンパク結合率が高い、hERGチャネル阻害が低い、CYP阻害が低い、CPE (Cytotoxic Effect、細胞変性効果) 抑制効果が認められる、及び/又は光毒性試験、Ames試験及び遺伝毒性試験で陰性を示す等の利点も有することから、優れた医薬品となりうる。

【 1 1 1 2 】

50

本発明に係る化合物は、経口的又は非経口的に投与することができる。経口投与による場合、本発明化合物は通常の製剤、例えば、錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤等の固形剤；水剤；油性懸濁剤；又はシロップ剤もしくはエリキシル剤等の液剤のいずれかの剤形としても用いることができる。非経口投与による場合、本発明に係る化合物は、水性又は油性懸濁注射剤、点鼻液として用いることができる。その調製に際しては、慣用の賦形剤、結合剤、滑沢剤、水性溶剤、油性溶剤、乳化剤、懸濁化剤、保存剤、安定剤等を任意に用いることができる。本発明の医薬組成物は、治療有効量の本発明化合物を製薬上許容される担体又は希釈剤とともに組み合わせる（例えば混合する）ことによって製造される。

本発明に係る化合物の投与量は、投与方法、患者の年齢、体重、状態及び疾患の種類によっても異なるが、通常、経口投与の場合、成人1日あたり約0.05mg～3000mg、好ましくは、約0.1mg～1000mgを、要すれば分割して投与すればよい。また、非経口投与の場合、成人1日あたり約0.01mg～1000mg、好ましくは、約0.05mg～500mgを投与する。

【1113】

試験例1：キャップ依存的エンドヌクレアーゼ（CEN）阻害活性の測定

1) 基質の調製

5'末端のGを2リン酸化修飾、且つ2'位の水酸基をメトキシル化修飾し、5'末端から6番目のUをCy3標識、3'末端をBHQ2標識した30merRNA（5'-pp-[m2'-O]GAA UAU（-Cy3）GCA UCA CUA GUA AGC UUU GCU CUA-BHQ2-3'；日本バイオサービス社製）を購入し、EPIC ENTRE社製のスクリプトキャップ（ScriptCap）システムを使ってcap構造を付加した（産物はm7G [5']-ppp-[5'] [m2'-O]GAA UAU（-Cy3）GCA UCA CUA GUA AGC UUU GCU CUA（-BHQ2）-3'）。これを変性ポリアクリルアミドゲル電気泳動法にて分離・精製し、基質として使用した。

2) 酵素の調製

RNPは定法に従いウイルス粒子から調製した（参考文献：VIROLOGY(1976) 73, p327-338 OLGA M. ROCHOVANSKY）。具体的にはA/WSN/33ウイルス 1×10^3 PFU/mL、200 μ Lを10日齢発育鶏卵に接種し、37℃で2日間培養後、鶏卵のしょう尿液を回収した。20%スクロースを用いた超遠心分離によりウイルス粒子を精製し、TritonX-100とリソレシチンを用いてウイルス粒子を可溶化後、30-70%グリセロール密度勾配を用いた超遠心分離によりRNP画分（50～70%グリセロール画分）を採取し、酵素液（約1nMのPB1・PB2・PA複合体を含む）として使用した。

3) 酵素反応

ポリプロピレン製の384穴プレートに酵素反応液（組成：53 mM Tris-塩酸塩（pH7.8）、1mM $MgCl_2$ 、1.25 mM ジチオスレイトール、80mM NaCl、12.5%グリセロール、酵素液0.15 μ L）を2.5 μ L分注した。次にジメチルスルホキシド（DMSO）で段階的に希釈した被検化合物溶液0.5 μ L、ポジティブコントロール（PC）及びネガティブコントロール（NC）には、DMSO 0.5 μ Lを加え、よく混合した。次に基質溶液（1.4nM基質RNA、0.05%Tween20）2 μ Lを加えて反応を開始し、室温で60分間インキュベートした後、反応液1 μ Lを10 μ LのHi-Di Formamide溶液（サイジングマーカーとしてGeneScan 120 Liz Size Standardを含む：アプライドバイオシステム（ABI）社製。）に加え、反応を停止した。NCは反応開始前にEDTA（4.5mM）を加えることで予め反応を停止させた（表記濃度は全て終濃度である）。

3) 阻害率（ IC_{50} 値）の測定

反応停止させた溶液を85℃で5分間加熱し、氷上で2分間急冷後、ABI PRIZM 3730ジェネティックアナライザで分析した。解析ソフトABI Genemapperによりキャップ依存的エンドヌクレアーゼ産物のピークを定量し、PC、NCの蛍光強度をそれぞれ0%阻害、100%阻害として被検化合物のCEN反応阻害率（%）を求めた後、カーブフィッティングソフトウェア（XLfit2.0：Model 205（IDBS社製）など）を使って IC_{50} 値を求めた。被検物質の IC_{50} 値を表12～21に示す。

【1114】

試験例 2 : CYP 阻害試験

市販のプールドヒト肝ミクロソームを用いて、ヒト主要CYP5分子種(CYP1A2、2C9、2C19、2D6、3A4)の典型的基質代謝反応として7-エトキシレゾルフィンのO-脱エチル化(CYP1A2)、トルブタミドのメチル-水酸化(CYP2C9)、メフェニトインの4'-水酸化(CYP2C19)、デキストロメトルファン(O脱メチル化(CYP2D6)、テルフェナジンの水酸化(CYP3A4)を指標とし、それぞれの代謝物生成量が被検化合物によって阻害される程度を評価した。

反応条件は以下のとおり：基質、0.5 $\mu\text{mol/L}$ エトキシレゾルフィン(CYP1A2)、100 $\mu\text{mol/L}$ トルブタミド(CYP2C9)、50 $\mu\text{mol/L}$ S-メフェニトイン(CYP2C19)、5 $\mu\text{mol/L}$ デキストロメトルファン(CYP2D6)、1 $\mu\text{mol/L}$ テルフェナジン(CYP3A4)；反応時間、15分；反応温度、37 $^{\circ}\text{C}$ ；酵素、プールドヒト肝ミクロソーム 0.2mg タンパク質/mL；被検薬物濃度、1、5、10、20 $\mu\text{mol/L}$ (4点)。

96穴プレートに反応溶液として、50mM HEPES 緩衝液中に各5種の基質、ヒト肝ミクロソーム、被検薬物を上記組成で加え、補酵素であるNADPHを添加して、指標とする代謝反応を開始し、37 $^{\circ}\text{C}$ 、15分間反応した後、メタノール/アセトニトリル=1/1 (v/v) 溶液を添加することで反応を停止した。3000rpm、15分間の遠心操作後、遠心上清中のレゾルフィン(CYP1A2代謝物)を蛍光マルチラベルカウンタで、トルブタミド水酸化体 (CYP2C9代謝物)、メフェニトイン4'-水酸化体(CYP2C19代謝物)、デキストロメトルファン(CYP2D6代謝物)、テルフェナジンアルコール体(CYP3A4代謝物)をLC/MS/MSで定量した。

薬物を溶解した溶媒であるDMSOのみを反応系に添加したものをコントロール(100%)とし、被検薬物溶液を加えたそれぞれの濃度での残存活性(%)を算出し、濃度と抑制率を用いて、ロジスティックモデルによる逆推定によりIC₅₀を算出した。

【1115】

試験例 3 : 溶解性試験

化合物の溶解度は、1%DMSO添加条件下で決定した。DMSOにて10mM化合物溶液を調製し、化合物溶液6 μL をpH 6.8 人工腸液(0.2 mol/L リン酸二水素カリウム試液 250 mL に 0.2 mol/L NaOH 試液 118 mL、水を加えて 1000 mL とした) 594 μL に添加した。25で16時間静置させた後、混液を吸引濾過した。濾液をメタノール/水= 1/1にて2倍希釈し、絶対検量線法によりHPLCまたはLC/MS/MSを用いて液中濃度を測定した。

【1116】

試験例 4 : 代謝安定性試験

ヒト肝ミクロソーム0.5mg タンパク質/mLを含む0.2 mLの緩衝液(50mmol/L tris-HCl pH7.4、150mmol/L 塩化カリウム、10 mmol/L 塩化マグネシウム)中で、1 mmol/L NADPH存在下で37 $^{\circ}\text{C}$ 、0分あるいは30分間反応させた(酸化反応)。反応後、メタノール/アセトニトリル=1/1 (v/v) 溶液の100 μL に反応液50 μL を添加、混合し、3000rpmで15分間遠心した。その遠心上清中の試験化合物をLC/MS/MSにて定量し、反応後の試験化合物の残存量を0分反応時の化合物量を100%として計算した。なお、加水分解反応はNADPH非存在下で、グルクロン酸抱合反応はNADPHに換えて5mM UDP-グルクロン酸の存在下で反応を行い、以後同じ操作を実施した。

【1117】

試験例 5 : hERG 試験

心電図QT間隔延長のリスク評価を目的として、human ether-a-go-go related gene (hERG) チャンネルを発現させたHEK293細胞を用いて、心室再分極過程に重要な役割を果たす遅延整流K⁺電流 (I_{Kr}) への作用を検討した。

全自動パッチクランプシステム (PatchXpress 7000A, Axon Instruments Inc.) を用い、ホールセルパッチクランプ法により、細胞を-80 mVの膜電位に保持した後、+50 mVの脱分極刺激を2秒間、さらに-50 mVの再分極刺激を2秒間与えた際に誘発されるI_{Kr}を記録した。発生する電流が安定した後、被検物質を目的の濃度で溶解させた細胞外液 (NaCl: 137 mmol/L、KCl: 4 mmol/L、CaCl₂·2H₂O: 1.8 mmol/L、MgCl₂·6H₂O: 1 mmol/L、グルコース: 10 mmol/L、HEPES (4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazine ethanesulfonic acid、4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジンエタンスルホン酸): 10 mmol/L、pH

= 7.4) を室温条件下で、10分間細胞に適用させた。得られた I_{Kr} から、解析ソフト (DataXpress ver. 1、Molecular Devices Corporation) を使用して、保持膜電位における電流値を基準に最大テール電流の絶対値を計測した。さらに、被検物質適用前の最大テール電流に対する阻害率を算出し、媒体適用群 (0.1 % ジメチルスルホキシド溶液) と比較して、被検物質の I_{Kr} への影響を評価した。

【 1 1 1 8 】

試験例 6 : C P E 抑制効果確認試験

【 1 1 1 9 】

< 材料 >

・ 2% FCS E-MEM (MEM(Minimum Essential Medium) (Invitrogen) にカナマイシン及びFCS を添加して調整) 10

・ 0.5% BSA E-MEM (MEM(Minimum Essential Medium) (Invitrogen) にカナマイシン及びBSAを添加して調整)

・ HBSS(hanks' Balanced Salt Solution)

・ MDBK細胞

2% FCS E-MEMにて適当細胞数 (3×10^5 /mL) に調整した。

・ MDCK細胞

HBSSにて2回洗った後、0.5% BSA E-MEMにて適当細胞数 (5×10^5 /mL) に調整した。

・ Trypsin溶液

Trypsin from porcine pancreas (SIGMA) をPBS(-)にて溶解し、0.45umのフィルターにて フィルトレーションした。 20

・ EnVision (PerkinElmer)

・ WST-8 Kit (キシダ化学)

・ 10% SDS溶液

【 1 1 2 0 】

< 操作手順 >

・ 被験試料の希釈、分注

培養液として、MDBK細胞使用時には2% FCS E-MEMを使用し、MDCK細胞使用時には0.5% BSA E-MEMを用いた。以下、ウイルス・細胞・被験試料の希釈に対し、同様の培養液を使用した。 30

予め被験試料を培養液で適度な濃度に希釈し、96 wellプレートに2~5倍段階希釈系列を作製した(50 μ L/well)。抗Flu活性測定用、細胞毒性測定用の2枚作製した。各薬剤について3重測定を実施した。

MDCK細胞使用時には、抗Flu活性測定用にはのみ、細胞にTrypsinを最終濃度3ug/mLとなるように添加した。

・ インフルエンザウイルスの希釈、分注

予め、インフルエンザウイルスを培養液で適度な濃度に希釈し、被験試料が入った96 wellプレートに50 μ L/wellずつ分注した。細胞毒性測定用のプレートには、培養液を50 μ L/wellずつ分注した。

・ 細胞の希釈、分注 40

適当細胞数に調整した細胞を、被験試料が入った96 wellプレートに100 μ L/wellずつ分注した。

プレートミキサーで混和し、CO2インキュベーターで培養した。抗Flu活性測定用、細胞毒性測定用共に、3日間培養した。

・ WST-8の分注

3日間培養した96 wellプレートを肉眼、顕微鏡下で観察し、細胞の形態・結晶の有無等を確認した。プレートから細胞を吸わないように上清を除いた。

WST-8 Kitを、培養液にて10倍希釈し、このWST-8溶液を各wellに100 μ Lずつ分注した。プレートミキサーにて混和の後、CO2インキュベーターで1~3時間培養した。

抗Flu活性測定用プレートについては、培養後、各wellに10% SDS溶液を10uLずつ分注し、 50

ウイルスを不活化した。

・吸光度の測定

混和した96wellプレートを、EnVisionで450 nm/620 nmの2波長で吸光度を測定した。

【 1 1 2 1 】

< 各測定項目値の算出 >

次の様な計算式に基づきMicrosoft Excelまたは同等の計算処理能力を有するプログラムを使用し算出した。

・50% インフルエンザ感染細胞死阻害濃度 (EC50)算出

$$EC50 = 10^Z$$

$$Z = (50\% - \text{High } \%) / (\text{High } \% - \text{Low } \%) \times \{ \log(\text{High conc.}) - \log(\text{Low conc.}) \} + \log(\text{High conc.}) \quad 10$$

被検物質のEC₅₀値を表 1 2 ~ 2 1 に示す。

【 1 1 2 2 】

【表 1 2】

実施例番号	CEN IC ₅₀ (μM)	CPE EC ₅₀ (μM)
2	0.048	0.293
14	0.043	0.313
16	0.065	0.632
26	0.108	0.547
37	0.101	0.318
43	0.078	1.410
48	0.087	10.90
56	0.358	3.860
62	0.110	1.680
63	0.170	2.000
94	0.096	1.470
99	0.341	2.000
108	0.037	0.019
128	0.063	0.416
138	0.166	0.100
139	0.189	0.741
143	0.224	0.333
150	0.193	0.553
175	0.132	0.102
178	0.061	0.075

【 1 1 2 3 】

20

30

40

【表 1 3】

実施例番号	CEN IC ₅₀ (μ M)	CPE EC ₅₀ (μ M)
181	0.049	0.349
182	0.099	0.562
183	0.074	2.370
184	0.055	0.403
185	0.132	1.920
186	0.085	0.159
187	0.085	0.282
190	0.143	2.640
191	0.238	2.820
199	0.236	2.720
204	0.299	2.360
224	0.276	0.119
225	0.283	0.663
228	0.243	0.141
230	0.282	0.525
233	0.228	2.240
238	0.101	0.440
240	0.037	0.048
241	0.197	0.063
242	0.114	0.059
243	0.076	0.020
244	0.249	0.108
246	0.082	0.026
247	0.282	2.260
248	0.103	0.489
249	0.151	1.890
250	0.113	0.476
251	0.058	0.157
252	0.107	0.454
253	0.235	0.280
254	0.135	0.564
255	0.052	0.319
256	0.038	0.400

10

20

30

40

【 1 1 2 4 】

【表 1 4】

実施例番号	CEN IC ₅₀ (μ M)	CPE EC ₅₀ (μ M)
257	0.041	0.055
258	0.042	0.028
259	0.066	0.026
260	0.091	0.065
261	0.058	0.047
262	0.032	0.038
263	0.085	0.075
264	0.064	0.128
265	0.172	0.036
266	0.043	0.085
267	0.029	0.063
268	0.018	0.074
269	0.073	0.417
270	0.058	0.129
271	0.073	0.102
272	0.082	0.030
273	0.016	0.084
274	0.038	0.016
274	0.157	0.056
276	0.053	0.089
277	0.039	0.071
278	0.205	0.074
279	0.056	0.119
280	0.068	0.145
281	0.026	0.018
282	0.036	0.029
283	0.028	0.021
284	0.042	0.019
285	0.044	0.017
286	0.161	0.121
287	0.154	0.268
288	0.299	0.085
289	0.031	0.419

10

20

30

40

【 1 1 2 5 】

【表 1 5】

実施例番号	CEN IC ₅₀ (μ M)	CPE EC ₅₀ (μ M)
290	0.067	0.492
292	0.155	2.230
293	0.290	0.437
294	0.035	0.018
295	0.052	0.334
296	0.130	0.397
297	0.045	0.033
298	0.044	0.012
299	0.050	0.015
300	0.058	0.021
301	0.062	0.017
302	0.035	0.014
304	0.018	0.015
305	0.059	0.103
306	0.076	0.021
307	0.052	0.095
308	0.072	0.019
309	0.040	0.013
310	0.108	0.522
311	0.040	0.026
312	0.019	0.029
313	0.189	0.050
314	0.149	0.026
315	0.057	0.115
316	0.069	0.083
317	0.048	0.017
318	0.130	0.015
320	0.045	0.011
321	0.019	0.019
322	0.113	0.028
323	0.077	0.019
324	0.107	0.035
325	0.032	0.025

10

20

30

40

【 1 1 2 6 】

【表 1 6】

実施例番号	CEN IC ₅₀ (μ M)	CPE EC ₅₀ (μ M)
326	0.043	0.005
327	0.092	0.024
328	0.029	0.168
329	0.058	0.023
330	0.026	0.019
331	0.045	0.335
332	0.048	0.020
333	0.021	0.425
334	0.075	0.032
335	0.019	0.016
336	0.051	0.070
337	0.058	0.028
338	0.074	0.085
339	0.183	0.040
340	0.101	0.027
341	0.016	0.027
342	0.099	0.026
343	0.122	0.018
344	0.050	0.009
345	0.097	0.008
346	0.028	0.018
347	0.014	0.017
348	0.054	0.080
349	0.053	0.075
351	0.091	0.019
352	0.067	0.020
354	0.025	0.083
355	0.040	0.075
356	0.066	0.020
357	0.138	0.386
358	0.051	0.069
359	0.037	0.080
360	0.042	0.087

10

20

30

40

【 1 1 2 7 】

【表 17】

実施例番号	CEN IC ₅₀ (μ M)	CPE EC ₅₀ (μ M)
361	0.039	0.145
362	0.084	0.067
363	0.058	0.067
364	0.112	0.515
365	0.041	2.250
366	0.090	0.838
368	0.140	0.470
369	0.294	0.434
370	0.113	0.061
371	0.161	0.074
372	0.164	0.146
373	0.065	0.050
374	0.137	0.154
375	0.037	0.073
376	0.063	0.092
377	0.024	0.022
378	0.047	0.022
380	0.123	0.018
381	0.200	0.034
382	0.032	0.094
384	0.153	0.293
386	0.075	0.096
387	0.300	1.150
388	0.133	0.063
390	0.095	0.029
391	0.264	0.071
392	0.153	0.025
394	0.087	0.064
395	0.043	0.089
396	0.056	0.060
397	0.055	0.077
398	0.034	0.118
399	0.105	0.061

10

20

30

40

【 1 1 2 8 】

【表 1 8】

実施例番号	CEN IC ₅₀ (μ M)	CPE EC ₅₀ (μ M)
400	0.067	0.079
401	0.089	0.133
402	0.085	0.081
403	0.090	0.070
404	0.084	0.063
405	0.074	0.051
406	0.119	0.022
407	0.035	0.017
408	0.135	0.061
409	0.093	0.029
410	0.265	0.014
411	0.046	0.014
412	0.292	0.203
413	0.050	0.005
414	1.890	0.131
415	0.285	0.022
416	0.112	0.019
417	0.030	0.003
418	0.121	0.072
419	0.124	0.019
420	0.058	0.021
423	0.280	0.019
425	0.183	0.047
429	0.016	0.004
430	0.168	0.029
431	0.097	0.011
432	0.155	0.062
433	0.014	0.017
441	0.044	0.005
443	0.166	0.004
444	0.066	0.003
445	0.013	0.004
446	0.007	0.011

10

20

30

40

【 1 1 2 9 】

【表 19】

実施例番号	CEN IC ₅₀ (μ M)	CPE EC ₅₀ (μ M)
447	0.096	0.018
448	0.039	0.008
449	0.062	0.021
450	0.023	0.014
452	0.177	0.016
453	0.186	0.049
454	0.012	0.004
455	0.025	0.071
456	0.032	0.004
457	0.242	0.014
458	0.048	0.014
459	0.287	0.048
460	0.085	0.009
461	0.255	0.074
462	0.069	0.011
463	0.012	0.005
464	0.024	0.014
469	0.016	0.004
470	0.008	0.003
475	0.164	0.441
476	0.031	0.014
478	0.088	0.129
479	0.117	0.064
480	0.151	0.084
481	0.114	0.086
482	0.103	0.031
483	0.101	0.027
485	0.221	0.424
486	0.140	0.072
487	0.091	0.026
488	0.151	0.027
489	0.133	0.014
490	0.212	0.468

10

20

30

40

【表 2 0】

実施例番号	CEN IC ₅₀ (μ M)	CPE EC ₅₀ (μ M)
491	0.069	0.099
492	0.121	0.160
493	0.112	0.101
495	0.277	0.310
496	0.170	0.177
497	0.215	0.511
498	0.161	0.351
502	0.042	0.142
506	0.247	1.620
507	0.063	0.197
508	0.036	0.056
509	0.015	0.014
511	0.175	0.015
514	0.049	0.018
515	0.197	0.019
516	0.039	0.017
518	0.049	0.024
520	0.212	0.017
521	0.191	0.015
522	0.039	0.014
523	0.035	0.014
524	0.057	0.026
525	0.141	0.090
526	0.044	0.019
527	0.127	0.088
532	0.098	0.075
533	0.065	0.391
534	0.165	1.200
536	0.071	0.027
537	0.152	0.022
538	0.196	0.030
544	0.168	0.051
546	0.202	0.124

10

20

30

40

【 1 1 3 1 】

【表 2 1】

実施例番号	CEN IC ₅₀ (μ M)	CPE EC ₅₀ (μ M)
547	0.032	0.027
548	0.086	0.038
549	0.076	2.100
550	0.042	0.042
551	0.041	0.107
552	0.230	0.085
553	0.028	0.030
554	0.065	0.465
555	0.023	0.012
556	0.023	0.412
557	0.281	2.470
558	0.114	0.541
560	0.027	0.173
561	0.073	0.008
562	0.022	0.062
563	0.049	0.464
564	0.088	0.136
565	0.154	0.726
568	0.264	2.810
569	0.138	1.010
570	0.081	2.050
571	0.065	0.320
573	0.055	0.158
574	0.165	0.442
575	0.058	0.087
576	0.063	0.027
577	0.233	0.337
581	0.083	0.480

10

20

30

40

【 1 1 3 2】

試験例 7 : インフルエンザウイルス感染マウス致死抑制試験

【 1 1 3 3】

< マウス >

BALB/cAnNCrICrIj (雌, 5週齢; 日本チャールス・リバー株式会社) を購入し、6~7週齢のマウスを
試験に使用した。

< ウイルス溶液の調整 >

A/Victoria/3/75またはB/Maryland/1/59 (ATCC) をマウス肺内で継代し、マウス馴化ウイルスを作成した。凍結保存したマウス馴化ウイルス溶液をすみやかに融解し、用いる感染価 (A/Victoria/3/75の場合: 750 TCID₅₀/mouse, B/Maryland/1/59の場合: 100 TCID₅₀/m

50

ouse)になるようにDPBSで希釈した。

<感染>

ケタミン・キシラジン混合液の麻酔下にて、調整したウイルス溶液100ulを経鼻接種し、マウス肺内へ直接感染させた。

<被験試料の調整>

被験試料を5%DMAA/20%HP-β-D水溶液で適当な濃度に溶解した。

<感染マウスへの被験試料の投与>

ウイルス感染直後のマウスに適当に希釈された被験試料を200ul静脈内単回投与した。

<薬効評価>

ウイルス感染後14日間飼育し、50%致死抑制に必要な一日あたりの投与量ED₅₀(mg/kg/day) 10
、最高投与量における致死抑制率(%survival)、あるいは最高投与量においてコントロールに比して50%生存する日数(50%延命日数(days))を算出した。

<安楽死>

実験終了後のマウスは二酸化炭素やハロタン過剰投与で安楽死させた。

【1134】

本発明化合物は、上記の試験で、インフルエンザウイルス感染マウスの致死抑制効果を示した。したがって、本発明化合物は、インフルエンザ感染症の治療および/または予防に有効である。

【1135】

製剤例1 20

以下の成分を含有する顆粒剤を製造する。

成分	式(I)で表わされる化合物	10mg
	乳糖	700mg
	コーンスターチ	274mg
	HPC-L	16mg
		1000mg

式(I)で表わされる化合物と乳糖を60メッシュのふるいに通す。コーンスターチを120メッシュのふるいに通す。これらをV型混合機にて混合する。混合末にHPC-L(低粘度ヒドロキシプロピルセルロース)水溶液を添加し、練合、造粒(押し出し造粒 孔径0.5~1mm)、乾燥工程する。得られた乾燥顆粒を振動ふるい(12/60メッシュ)で櫛過し顆粒剤を得る。 30

【1136】

製剤例2

以下の成分を含有するカプセル充填用顆粒剤を製造する。

成分	式(I)で表わされる化合物	15mg
	乳糖	90mg
	コーンスターチ	42mg
	HPC-L	3mg
		150mg

式(I)で表わされる化合物、乳糖を60メッシュのふるいに通す。コーンスターチを120メッシュのふるいに通す。これらを混合し、混合末にHPC-L溶液を添加して練合、造粒、乾燥する。得られた乾燥顆粒を整粒後、その150mgを4号硬ゼラチンカプセルに充填する。 40

【1137】

製剤例3

以下の成分を含有する錠剤を製造する。

成分	式(I)で表わされる化合物	10mg
	乳糖	90mg
	微結晶セルロース	30mg
	CMC-Na	15mg
	ステアリン酸マグネシウム	5mg

50

150mg

式(I)で表わされる化合物、乳糖、微結晶セルロース、CMC-Na(カルボキシメチルセルロース ナトリウム塩)を60メッシュのふるいに通し、混合する。混合末にステアリン酸マグネシウム混合し、製錠用混合末を得る。本混合末を直打し、150mgの錠剤を得る。

【1138】

製剤例4

以下の成分を加温混合後、滅菌して注射剤とした。

成分	式(I)で示される化合物	3 mg
	非イオン界面活性剤	15 mg
	注射用精製水	1 ml

10

【産業上の利用可能性】

【1139】

本発明に係る化合物は、キャップ依存的エンドヌクレアーゼ(CEN)阻害活性を有する。本発明に係る化合物は、インフルエンザウイルスに感染することより誘発される症状及び/又は疾患の治療及び/又は予防剤として有用な医薬となり得る。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 K 31/5365 (2006.01) A 6 1 K 31/5365

- (72)発明者 河井 真
大阪府豊中市二葉町3丁目1番1号 塩野義製薬株式会社内
- (72)発明者 埴田 善之
大阪府豊中市二葉町3丁目1番1号 塩野義製薬株式会社内
- (72)発明者 三神山 美那子
大阪府豊中市二葉町3丁目1番1号 塩野義製薬株式会社内
- (72)発明者 森元 健次
大阪府豊中市二葉町3丁目1番1号 塩野義製薬株式会社内
- (72)発明者 高橋 知佳
大阪府豊中市二葉町3丁目1番1号 塩野義製薬株式会社内
- (72)発明者 富田 健嗣
大阪府豊中市二葉町3丁目1番1号 塩野義製薬株式会社内
- (72)発明者 三神山 秀勲
大阪府豊中市二葉町3丁目1番1号 塩野義製薬株式会社内
- (72)発明者 鈴木 尚之
大阪府豊中市二葉町3丁目1番1号 塩野義製薬株式会社内

審査官 水島 英一郎

(56)参考文献 国際公開第2005/016927(WO, A1)
特表2007-528379(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C 0 7 D
A 6 1 K
C A p l u s (S T N)
R E G I S T R Y (S T N)