

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2007年11月1日 (01.11.2007)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2007/123225 A1

(51) 国際特許分類:

C07D 271/06 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)
A61K 31/4245 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01) C07D 413/12 (2006.01)
A61P 3/08 (2006.01)

内 Tokyo (JP). 吉田 茂 (YOSHIDA, Shigeru) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 曾我 孝利 (SOGA, Takatoshi) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP).

(21) 国際出願番号:

PCT/JP2007/058694

(22) 国際出願日:

2007年4月23日 (23.04.2007)

(74) 代理人: 森田 拓, 外 (MORITA, Hiroshi et al.); 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社 知的財産部内 Tokyo (JP).

(25) 国際出願の言語:

日本語

(26) 国際公開の言語:

日本語

(30) 優先権データ:

特願2006-118630 2006年4月24日 (24.04.2006) JP

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

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): アステラス製薬株式会社 (ASTELLAS PHARMA INC.) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 根来 賢二 (NEGORO, Kenji) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 岩▲崎▼史良 (IWASAKI, Fumiyoshi) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 大貫 圭 (OHNUKI, Kei) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 黒崎 寿夫 (KUROSAKI, Toshio) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 米▲徳▼康博 (YONETOKU, Yasuhiro) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 朝井 範夫 (ASAI, Norio) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社

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

添付公開書類:

- 国際調査報告書
- 電子形式により別個に公開された明細書の配列表部分、請求に基づき国際事務局から入手可能

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

(54) Title: OXADIAZOLIDINEDIONE COMPOUND

(54) 発明の名称: オキサジアゾリジンジオン化合物

(57) Abstract: [PROBLEMS] To provide a compound which can be used as a pharmaceutical agent, particularly an insulin secretion enhancer or a prophylactic/therapeutic agent for a disease associated with GPR40 such as diabetes. [MEANS FOR SOLVING PROBLEMS] It is found that an oxadiazolidinedione compound having, at the 2-position of an oxadiazolidinedione ring, a substituent (e.g., a benzyl) bound to a cyclic group through a linker, or a pharmaceutically acceptable salt thereof has an excellent GPR40 agonistic activity. The oxadiazolidinedione compound shows an excellent insulin secretion enhancing effect and an excellent anti-hyperglycemic effect, and therefore is useful as an insulin secretion enhancer or a prophylactic/therapeutic agent for diabetes.

(57) 要約: 【課題】医薬、殊にインスリン分泌促進剤、糖尿病等のGPR40が関与する疾患の予防・治療剤として用いることができる化合物の提供。【解決手段】オキサジアゾリジンジオン環の2位にリンカーを介して環状基と結合しているベンジル等の置換基を有することを特徴とするオキサジアゾリジンジオン化合物またはその製薬学的に許容される塩が、優れたGPR40アゴニスト活性を有することを見出した。また、本発明のオキサジアゾリジンジオン化合物は優れたインスリン分泌促進作用、血糖低下作用を示したことから、インスリン分泌促進剤、糖尿病の予防・治療剤として有用である。

WO 2007/123225 A1

明 細 書

オキサジアゾリジンジオン化合物

技術分野

[0001] 本発明は、医薬、殊にインスリン分泌促進剤、糖尿病の予防・治療剤として有用な新規なオキサジアゾリジンジオン化合物またはその製薬学的に許容される塩に関する。

背景技術

[0002] 糖尿病は、慢性的な高血糖を主徴とする疾患であり、インスリン作用の絶対的または相対的な不足により発症する。臨床においてはその特徴からインスリン依存性糖尿病 (IDDM)とインスリン非依存性糖尿病 (NIDDM)に大別される。インスリン非依存性糖尿病 (NIDDM)において、膵 β 細胞からのインスリン分泌低下は、主要な発症原因の一つであり、特に初期のインスリン分泌障害による食後高血糖が認められる。

[0003] 最近、大規模臨床試験により、糖尿病性合併症の発症ならびに進展抑制には食後高血糖の是正が重要であることが確認された。また、食後高血糖のみの時期に動脈硬化が発症すること、食後軽度高血糖の持続が心血管疾患等の原因による死亡率を高めることが報告されている。食後高血糖はたとえ軽度であっても心血管死の独立した危険因子であることを示している。以上のような知見により、食後高血糖に対する薬物治療の必要性が認識されるようになっている。

[0004] 現在、インスリン分泌促進剤としてはスルフォニルウレア尿素 (SU) 剤が主流であるが、低血糖を起こしやすく、長期投与においては膵臓の疲弊により二次無効を引き起こすことが知られている。また、SU剤は食間の血糖コントロールには有効であるが、食後の過血糖を抑制することは困難である。

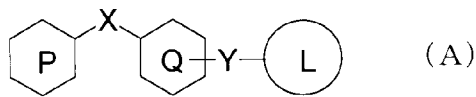
[0005] GPR40は、脂肪酸の受容体として同定された膵臓の β 細胞に高発現しているG蛋白質共役型受容体であり、脂肪酸のインスリン分泌作用に関与していることが報告されている(非特許文献1)。

従って、GPR40受容体アゴニストはインスリン分泌促進作用に基づき、食後高血糖の是正が期待されることから、インスリン依存性糖尿病 (IDDM)、インスリン非依存性

糖尿病 (NIDDM) 及びその境界型 (耐糖能・空腹時血糖値異常) 軽症糖尿病の予防・治療剤として有用である。

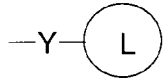
[0006] 特許文献1では、広範な化合物を含む式(A)で示される化合物がGPR40受容体調節作用を有し、インスリン分泌促進薬や糖尿病の予防・治療薬として有用であることが報告されている。しかしながら、オキサジアゾリジンジオン構造を有する化合物の具体的開示はない。

[化1]



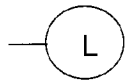
(式中、環Pは置換基を有していてもよい芳香環を、環Qは

[化2]



以外にさらに置換基を有していてもよい芳香環を、X及びYはスペーサーを、

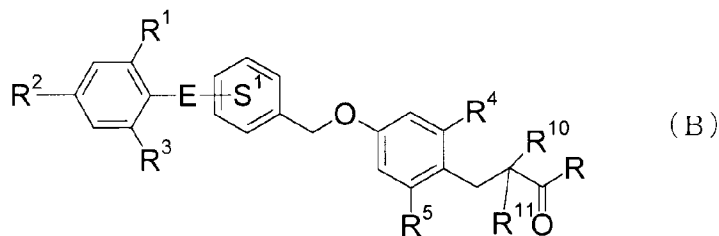
[化3]



はカチオンを放出しうる基を示す。)

[0007] 特許文献2では、式(B)で示される化合物がGPR40受容体調節作用を有し、インスリン分泌促進薬や糖尿病の予防・治療薬として有用であることが報告されている。しかしながら、オキサジアゾリジンジオン構造を有する化合物の具体的開示はない。

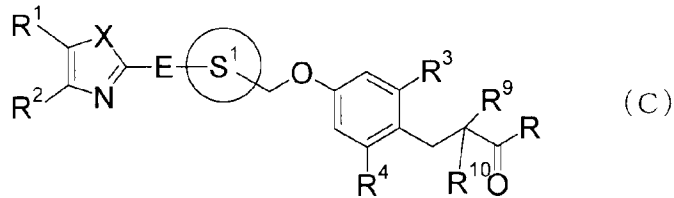
[化4]



(式中の記号は当該公報参照。)

[0008] 特許文献3では、式(C)で示される化合物がGPR40受容体調節作用を有し、インスリン分泌促進薬や糖尿病の予防・治療薬として有用であることが報告されている。しかしながら、オキサジアゾリジンジオン構造を有する化合物の具体的開示はない。

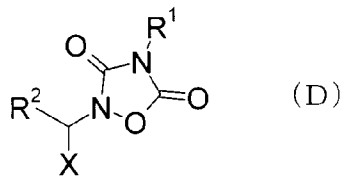
[化5]



(式中の記号は当該公報参照。)

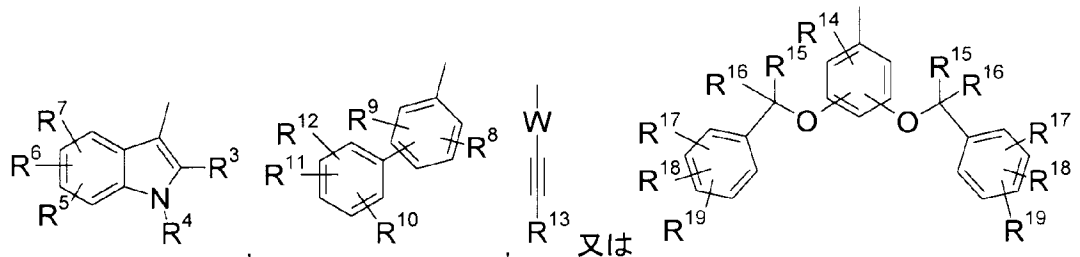
[0009] 特許文献4では、式(D)で示されるオキサジアゾリジンジオン化合物がプラスミノーゲン活性化阻害因子(PAI)-1阻害作用を有し、血栓、心房細動、心筋虚血、糖尿病等の治療に有用であることが報告されている。しかしながら、X部の構造が本発明化合物とは異なる。また、GPR40受容体への作用についての記載はない。

[化6]



(式中、Xは

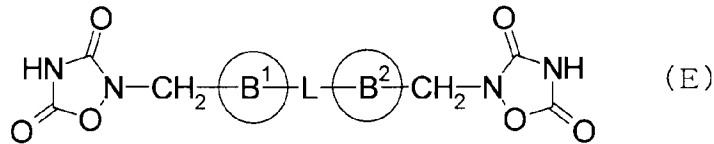
[化7]



を示す。他の記号は当該公報参照。)

[0010] 特許文献5では、式(E)で示される2つのオキサジアゾリジンジオン構造を有する化合物がインスリン感受性増強作用を有し、糖尿病の治療に有用であることが報告されている。しかしながら、GPR40受容体への作用についての記載はない。

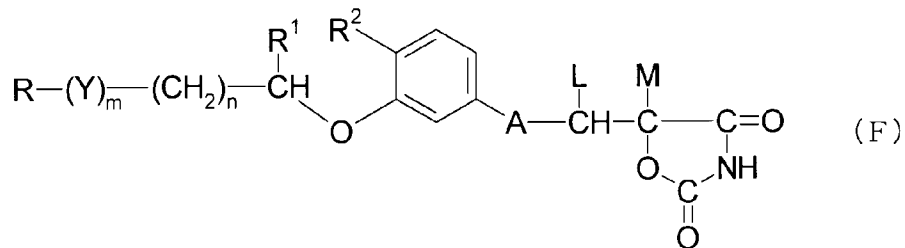
[化8]



(式中の記号は当該公報参照。)

[0011] 特許文献6では、式(F)で示されるオキサゾリジンジオン化合物が血糖低下作用および血中脂質低下作用を有し、糖尿病の治療に有用であることが報告されている。しかしながら、本発明化合物のオキサジアゾリジンジオンに相当する環がオキサゾリジンジオンである。また、GPR40受容体への作用についての記載はない。

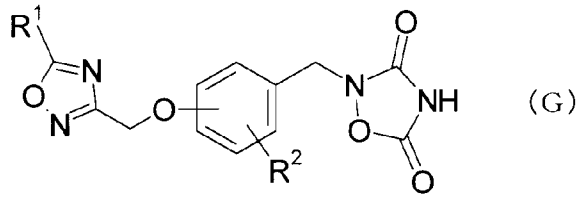
[化9]



(式中の記号は当該公報参照。)

[0012] 特許文献7では、式(G)で示されるオキサジアゾール環化合物が血糖低下作用を有し、糖尿病の治療に有用であることが報告されている。しかしながら、本発明化合物のA環に相当する環がオキサジアゾール環である。また、GPR40受容体への作用についての記載はない。

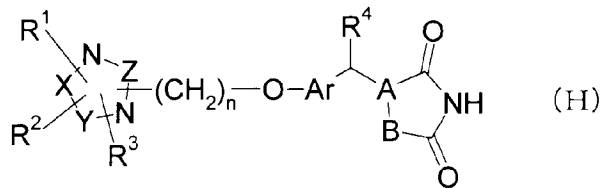
[化10]



(式中の記号は当該公報参照。)

[0013] 特許文献8では、式(H)で示される化合物が血糖低下作用を有し、糖尿病の治療に有用であることが報告されている。しかしながら、GPR40受容体への作用についての記載はない。

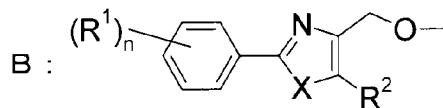
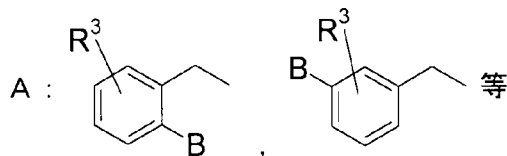
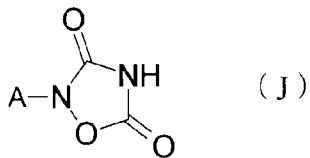
[化11]



(式中の記号は当該公報参照。)

[0014] 特許文献9では、式(J)で示されるオキサジアゾリジンジオン化合物が血糖低下作用を有し、糖尿病の治療に有用であることが報告されている。しかしながら、本発明化合物のA環に相当する環がオキサゾール又はチアゾールである。また、GPR40受容体への作用についての記載はない。

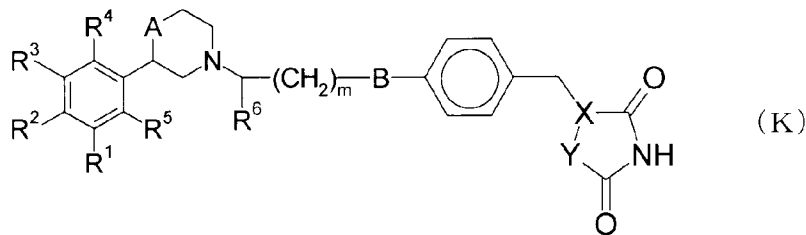
[化12]



(式中のXは酸素原子又は硫黄原子を意味する。他の記号は当該公報参照。)

[0015] 特許文献10では、式(K)で示される化合物が、高脂血症、高血糖症、肥満等に有用であることが報告されている。しかしながら、本発明化合物のA環に相当する環がモルホリン又はチオモルホリンである。また、GPR40受容体への作用についての記載はない。

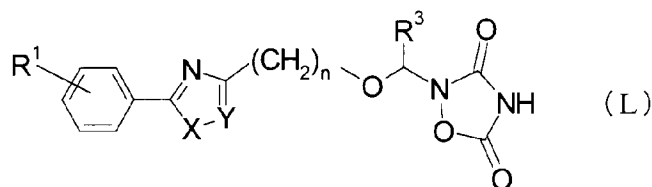
[化13]



(式中のAは酸素原子又は硫黄原子を意味する。他の記号は当該公報参照。)

[0016] 非特許文献2では、式(L)で示されるオキサジアゾリジンジオン化合物が血糖低下作用を有し、糖尿病の治療に有用であることが報告されている。しかしながら、本発明化合物のA環に相当する環が(ジ)アゾール環である。また、GPR40受容体への作用についての記載はない。

[化14]



(式中、XはO、S又はNを、YはC又はNを、nは1又は2を意味する。他の記号は当該文献参照。)

[0017] 非特許文献1:「ネイチャー(Nature)」、(英国)、2003年、422巻、p.173-176

非特許文献2:「ヨーロッパ・ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー(European Journal of Medicinal Chemistry)」、(仏国)、2001年、36巻、p.31-42

特許文献1:国際公開第2004/041266号パンフレット

特許文献2:国際公開第2005/063729号パンフレット

特許文献3:国際公開第2005/063725号パンフレット

特許文献4:国際公開第2005/030203号パンフレット

特許文献5:国際公開第94/25448号パンフレット

特許文献6:特開平2000-212174号公報

特許文献7:国際公開第95/30664号パンフレット

特許文献8:国際公開第97/41097号パンフレット

特許文献9:米国特許第5480896号公報

特許文献10:特開平7-2848号公報

発明の開示

発明が解決しようとする課題

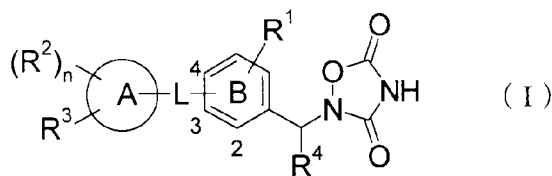
- [0018] 本発明は、インスリン分泌促進剤、糖尿病の予防・治療剤として有用なGPR40受容体アゴニスト作用を有する新規化合物を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

- [0019] 本発明者らは、GPR40受容体アゴニスト作用を有する化合物について、鋭意研究したところ、新規なオキサジアゾリジンジオン化合物またはその塩が優れたGPR40受容体アゴニスト作用を有することを見出した。さらに、これらのオキサジアゾリジンジオン化合物が優れたインスリン分泌促進作用を有し、糖負荷後の血糖上昇を強力に抑制することを見出し、本発明を完成した。

即ち、本発明は、下記式(I)で示されるオキサジアゾリジンジオン化合物又はその製薬学的に許容される塩に関する。

[化15]



(式中の記号は以下の意味を示す。)

R¹: -H、ハロゲン、-R⁰、ハロゲン低級アルキル、-OR²、-S-R⁰又は-O-ハロゲン低級アルキル。

R^0 : 低級アルキル。

R^2 : 同一又は互いに異なって、-H又は低級アルキル。

L: *-低級アルキレン-O-、*-低級アルキレン-N(R^2)-又は*-CON(R^2)-。ただし、Lにおける*はA環への結合を示す。

A環: ベンゼン、ピリジン、チオフェン、ピペリジン、ジヒドロピリジン、ピリミジン又はテトラヒドロキノリン。

B環: ベンゼン又はピリジン。

R^2 : それぞれ同一若しくは互いに異なって、-ハロゲン、- R^0 、ハロゲノ低級アルキル、-OR²、-S- R^0 、-O-ハロゲノ低級アルキル、-O-低級アルキレン-アリアル又はオキソ。

n: 0、1又は2。

R^3 : -ハロゲン、- R^0 、-ハロゲノ低級アルキル、-O- R^0 、-S- R^0 、-O-ハロゲノ低級アルキル、-X-(置換されていてもよいフェニル)又は-X-(置換されていてもよいヘテロアリアル)。

X: 単結合、O、S又はN(R^2)。

R^4 : -H又は低級アルキル。

あるいは、 R^1 と R^4 が一体となって低級アルキレンを形成していてもよい。

ただし、

2-[4-[2-(4-メチル-6-オキソ-2-プロピルピリミジン-1(6H)-イル)エトキシ]ベンジル]-1,2,4-オキサジアゾリジン-3,5-ジオン、及び、

2-[4-[2-(2-エチル-4-メチル-6-オキソピリミジン-1(6H)-イル)エトキシ]ベンジル]-1,2,4-オキサジアゾリジン-3,5-ジオン

を除く。以下同様。)

[0020] また、本願は、一般式(I)で示されるオキサジアゾリジンジオン化合物又はその塩を有効成分とする医薬、殊にGPR40アゴニストにも関する。

更に、本願は、GPR40アゴニスト、インスリン分泌促進剤、又は、糖尿病の予防及び／又は治療薬の製造のための、式(I)で示される化合物又はその製薬学的に許容される塩の使用、並びに、式(I)で示される化合物又はその製薬学的に許容される塩の有効量を患者に投与することからなる、糖尿病の予防及び／又は治療方法にも関

する。

即ち、

(1) 式(I)記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩と、製薬学的に許容される担体とからなる医薬組成物。

(2) GPR40アゴニストである(1)記載の医薬組成物。

(3) インスリン分泌促進剤である(1)記載の医薬組成物。

(4) 糖尿病予防及び／又は治療薬である(1)記載の医薬組成物。

(5) GPR40アゴニスト、インスリン分泌促進剤、又は、糖尿病の予防及び／又は治療薬の製造のための、式(I)記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩の使用

。

(6) 式(I)記載の化合物またはその塩の有効量を患者に投与することを含む、糖尿病の予防及び／又は治療方法。

発明の効果

[0021] 本発明化合物の薬理活性は、以下に示す試験方法により確認された。

試験方法1: GPR40アゴニスト活性測定

i) ヒトGPR40のクローニング

以下に示す手順に従って、ヒトgenomic DNA (Clontech社)をテンプレートとして、PCR法により、GPR40の全長配列を取得した。

配列番号1で表される塩基配列からなるオリゴヌクレオチドをフォワードプライマーとして、配列番号2で表される塩基配列からなるオリゴヌクレオチドをリバースプライマーとして用いた。なお、前記フォワードプライマー及びリバースプライマーの各々の5'末端には、XbaI認識部位を含む塩基配列が付加されている。PCRは、Taq DNAポリメラーゼ(Ex Taq DNA polymerase; タカラバイオ社)を用いて、5%ジメチルスルホキシド(DMSO)存在下で、94°C (15秒間) / 55°C (30秒間) / 72°C (1分間) からなるサイクルを30回繰り返した。その結果、約0.9kbpのDNA断片が増幅された。このDNA断片をXbaIで消化した後、プラスミドpEF-BOS-dhfr (Nucleic Acids Research, 18, 5322, 1990)のXbaI部位に挿入することにより、プラスミドpEF-BOS-dhfr-GPR40を得た。

プラスミドpEF-BOS-dhfr-GPR40におけるGPR40遺伝子の塩基配列は、DNAシーク

エンサー (ABI377 DNA Sequencer; Applied Biosystems社) を用いてジデオキシターミネーター法により決定した。GPR40遺伝子の塩基配列は、配列番号3で表される塩基配列のとおりであった。配列番号3で表される塩基配列は、903塩基のオープンリーディングフレーム (ORF) を有しており、このORFから予測されるアミノ酸配列 (300アミノ酸) は、配列番号4で表されるアミノ酸配列のとおりであった。

ii) GPR40安定発現細胞の取得

GPR40タンパク質を発現させる細胞としてCHO dhfr⁻細胞 (ジヒドロ葉酸レダクターゼ (dhfr) 遺伝子欠失のCHO細胞) を使用した。また、GPR40タンパク質を発現させるための発現プラスミドとして、前記i) で得られたプラスミドpEF-BOS-dhfr-GPR40を用いた。6ウェルプレート (旭テクノグラス社) に、CHO dhfr⁻細胞を、80-90%コンフルエントとなるように、10%牛胎児血清 (FCS) を含む α MEM培地中で播種して一晩培養後、1ウェル当たり2 μ gのプラスミドpEF-BOS-dhfr-GPR40を、トランスフェクション試薬 (Lipofectamine2000; Invitrogen社) を用いて遺伝子導入した。遺伝子導入から24時間培養した後、細胞を希釈して播種し直した。その際、10% FCSを含む α MEM培地から、10% FCSを含むが、核酸を含まない α MEM培地に変更した。20日間培養したのち、形成された細胞のコロニーを個別に回収して培養してGPR40を安定に発現するCHO細胞を取得した。この中から内在性リガンドであるオレイン酸、リノール酸に反応性の高い細胞を選択した。

iii) GPR40アゴニスト活性測定

本試験は細胞内カルシウム濃度の変動を指標とし、FLIPR (登録商標、モレキュラーデバイス社) で測定した。以下、試験方法について示す。

ヒトGPR40を発現させたCHO細胞株を384穴ブラックプレート (ベクトン・デッキンソン社) に1穴あたり 6×10^3 個で撒き、CO₂ インキュベーターで一晩培養した。

発光色素はCalcium-3 アッセイキット (モレキュラーデバイス社) を使用し、1瓶に対してHBSS-HEPESバッファー (PH7.4, 1 \times HBSS, 20mM HEPES, インビトロジェン社) 10 mlに溶解した。プロベネシド (シグマ社) 35.68mgを1M NaOH 250 μ lで溶解後、HBSS-HEPESバッファー250 μ lを加えて調整した。蛍光色素溶液はプレート1枚あたり、HBSS-HEPESバッファー16ml、蛍光色素640 μ l、32 μ lプロベネシドを混合し、調整した。

プレートの培地を除き、蛍光色素溶液を1穴あたり40 μ l分注後、室温で2時間インキュベートした。被検化合物はDMSOで溶解後、HBSS-HEPESバッファーで希釈し、10 μ lをプレートに分注により、反応を開始し、細胞内カルシウム濃度の変動をFLIPRで測定した。測定1分後の蛍光強度変化の用量反応曲線により、被検化合物のEC₅₀値を算出した。

試験結果を、表1に示す。Exは後記実施例化合物番号を示す。

[表1]

Ex	EC ₅₀ (μ M)
4	0.35
8	0.031
9	0.80
14	0.39
16	0.45
33	0.64
38	0.65
39	0.26
44	0.67
47	0.42
56	0.76
60	0.46
82	0.93
99	0.45
117	0.29
119	0.22
166	0.22
173	0.66
189	0.059
193	0.52
406	0.12

[0022] 試験方法2:MIN6細胞を用いたインスリン分泌促進作用

本試験は、マウス膵 β 細胞株であるMIN6細胞を用いて被検化合物のインスリン分泌促進作用を検討した。以下、試験方法を示す。

96穴プレートに 5×10^4 個/穴(200 μ l)になるようにMIN6細胞を撒いた。培地は10% FBS、55 μ M 2-メルカプトエタノール、100U/mlペニシリン 100 μ g/mlストレプトマイシンを含むDMEM(25mMグルコース)を用いた。2日後に培地をアスピレーターで除き、

37°Cに暖めた2.8 mMグルコースを含むKRB-HEPES(116 mM NaCl、4.7 mM KCl、1.2 mM KH_2PO_4 、1.2 mM MgSO_4 、0.25 mM CaCl_2 、25 mM NaHCO_3 、0.005% FFA Free BSA、24 mM HEPES(pH 7.4))200 μl で一度洗い、再度、同緩衝液200 μl をいれて1時間、37°Cでインキュベートした。上記緩衝液をアスピレーターで除き、再度、緩衝液で洗浄(200 μl)後、2.8mM または22.4 mM グルコースを含むKRB-HEPESに所定の濃度の被検化合物を添加したものを、各穴に100 μl ずつ加え、2時間37°Cでインキュベートした。上記サンプルを分取し、100倍希釈して、インスリン濃度をインスリンRIAキット(アマシャムRI社)を用いて定量した。活性値はコントロール(DMSO)100%に対する化合物1 μM 時の相対活性値(%)で示した。

試験結果を、表2に示す。その結果、本発明化合物は優れたインスリン分泌促進作用を有することが確認された。

[表2]

Ex	インスリン分泌促進作用 (%)
4	177
34	169
38	228
39	192
44	287

[0023] 試験方法3:正常マウス単回経口糖負荷試験

本試験は正常マウスを用いて被検化合物の糖負荷後の血糖抑制作用について検討した。以下、試験方法を示す。

1週間予備飼育した雄性ICRマウス(6週齢)を一晩絶食し、被検動物として用いた。被検化合物は0.5%メチルセルロース懸濁液とし、グルコース(2g/kg)負荷30分前に10 mg/kg経口投与した。対照群は0.5%メチルセルロース投与とした。グルコース負荷30分時の対照群に対する血糖低下率(%)を算出した。

試験結果を、表3に示す。その結果、本発明化合物は優れた血糖低下作用を有することが確認された。

[表3]

Ex	血糖低下率 (%)
14	34
39	26
44	21
47	36
56	31
60	35
117	21
119	22
166	35
173	21
189	30
193	46
406	42

[0024] 以上の各試験の結果、本発明化合物は優れたGPR40アゴニスト作用を有することから、インスリン分泌促進剤、糖尿病(インスリン依存性糖尿病 (IDDM)、インスリン非依存性糖尿病 (NIDDM)及びその境界型(耐糖能・空腹時血糖値異常)軽症糖尿病)等のGPR40が関与する疾患の予防・治療剤として有用であることは明らかである。

発明を実施するための最良の形態

[0025] 以下、本発明を詳細に説明する。

本明細書中、「アルキル」及び「アルキレン」とは、直鎖状又は分枝状の炭化水素鎖を意味する。

[0026] 「低級アルキル」は、好ましくは炭素数1~6個(以下、 C_{1-6} と略す)のアルキル基であり、より好ましくは C_{1-4} アルキル、より更に好ましくはメチル及びエチルである。

[0027] 「低級アルキニル」として好ましくは直鎖または分枝状の、 C_{2-6} アルキニルであり、具体的には、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、1-メチル-2-プロピニル、1,3-ブタジイニル、1,3-ペンタジイニル基等である。より好ましくは C_{2-4} アルキニルであり、特に好ましくは、エチニル、プロピニルである。

[0028] 「低級アルキレン」は、上記「低級アルキル」の任意の水素原子1個を除去してなる二価基(C_{1-6} アルキレン)を意味し、好ましくは C_{1-4} アルキレンであり、より好ましくはメチレン、エチレン、トリメチレン、プロピレン及びジメチルメチレンであり、より更に好ましくはメチレン及びエチレンである。

[0029] 「ハロゲン」は、F、Cl、Br及びIを示す。

「ハロゲノ低級アルキル」とは、好ましくは、1個以上のハロゲンで置換されたC₁₋₆アルキルを意味し、より好ましくはハロゲノC₁₋₃アルキルであり、更に好ましくはフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、1,1-ジフルオロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル及び3,3,3-トリフルオロプロピル、より更に好ましくは、トリフルオロメチル、1,1-ジフルオロエチル及び2,2,2-トリフルオロエチルである。

[0030] 「シクロアルキル」とは、C₃₋₁₀の飽和炭化水素環基であり、架橋を有していてもよい。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、シクロオクチル、アダマンチル基等である。好ましくはC₃₋₆シクロアルキルであり、さらに好ましくはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルである。

[0031] 「シクロアルケニル」はC₃₋₁₅シクロアルケニルであり、架橋を有していてもよく、二重結合部位でベンゼン環と縮合した環基を包含する。具体的には、シクロペンテニル、シクロペンタジエニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、1-テトラヒドロナフチル、1-インデニル、9-フルオレニル基等である。好ましくは、C₅₋₁₀シクロアルケニルであり、より好ましくは、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、1-インデニル、1-テトラヒドロナフチルである。

[0032] 「アリール」とは、C₆₋₁₄の芳香族炭化水素基であり、好ましくはフェニル、ナフチル及びテトラヒドロナフチルであり、より好ましくはフェニルである。

[0033] 「ヘテロアリール」とは、i) O、S及びNから選択されるヘテロ原子を1~4個有する単環5~6員の芳香族ヘテロ環、ii) 上記i)に示すヘテロ環が縮環した2環式ヘテロ環、但し、縮合する環は互いに同一でも異なってもよい、及びiii) 上記i)に示すヘテロ環とベンゼン環又は5~7員シクロアルカンが縮合した2環式ヘテロ環、から選択される環からなる基を意味する。当該基を構成する環としては例えば、i) ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、イミダゾール、ピロール、チオフェン、フラン、トリアジン、トリアゾール、チアゾール、チアジアゾール、オキサジアゾール、ピラゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、ii) ナフチリジン、イミダゾピリジン、ピロロピリジン、ナフチリジン、チエノピリジン、チエノピロリン、iii) キノリン、ベンゾイミダゾール

ル、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイソチアゾール、ベンゾオキサゾール、ベンゾイソオキサゾール、キノリン、イソキノリン、5,6,7,8-テトラヒドロキノリン、5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリン、キナゾリン、キノキサリン、フタラジン、インドール、イソインドール、テトラヒドロベンゾイミダゾール、クロマン、インダゾールが挙げられる。また、環のS又はNが酸化されて、オキシドを形成していてもよい。好ましくは、上記のi) 単環芳香族ヘテロ環である。

[0034] 「ヘテロ環」及び「ヘテロ環基」とは、i) O、S及びNから選択されるヘテロ原子を1～4個有する単環4～8員、好ましくは5～7員の、飽和、不飽和若しくは部分的に不飽和のヘテロ環、ii) 上記i)に示すヘテロ環が縮環した2環式ヘテロ環、但し、縮合する環は互いに同一でも異なってもよい、及びiii) 上記i)に示すヘテロ環とベンゼン環又は5～7員シクロアルカンが縮合した2環式ヘテロ環、から選択される環からなる基を意味する。当該基を構成する環としては例えば、i) アゼチジン、ピペリジン、ピロリジン、ピペラジン、アゼパン、ジアゼパン、モルホリン、チオモルホリン、ジオキサソラン、ピラゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、オキセタン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロピリジン、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、イミダゾール、ピロール、チオフェン、フラン、トリアジン、トリアゾール、チアゾール、チアジアゾール、オキサジアゾール、ピラゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、ii) キヌクリジン、ナフチリジン、イミダゾピリジン、ピロロピリミジン、ナフチリジン、チエノピリジン、チエノピロリン、iii) ジヒドロベンゾフラン、1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン、ジヒドロベンゾフラン、ベンゾジオキサソラン、インドリン、インダゾリン、キノリン、ベンゾイミダゾール、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイソチアゾール、ベンゾオキサゾール、ベンゾイソオキサゾール、キノリン、イソキノリン、5,6,7,8-テトラヒドロキノリン、5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリン、キナゾリン、キノキサリン、フタラジン、インドール、イソインドール、テトラヒドロベンゾイミダゾール、クロマン、インダゾールが挙げられる。また、環のS又はNが酸化されて、オキシドやジオキシドを形成していてもよい。好ましくは、上記のi) 単環ヘテロ環である。

[0035] 「置換されていてもよい」とは、「無置換」あるいは「同一又は異なる置換基を1～5個

有していること」を示す。「置換されている」とは、「同一又は異なる置換基を1～5個有していること」を示す。

R³における「置換されていてもよいフェニル」及び「置換されていてもよいヘテロアリール」において許容される置換基として、好ましくは、以下のG群に示す基である。

G群: ハロゲン、-CN、-R⁰、ハロゲノ低級アルキル、-OR^z、-O-ハロゲノ低級アルキル、-N(R^z)CO-R^z、-CO₂R^z、-CON(R^z)₂、-CO-ヘテロ環基、-CON(R^z)-低級アルキニル、-CON(R^z)-シクロアルキル、-CON(R^z)-シクロアルケニル、-CON(シクロアルキル)(ヘテロ環基)、-CON(R^z)-ヘテロ環基、-S-R⁰、-SO₂-R⁰、-O-S(O)₂-R⁰、-O-S(O)₂-ハロゲノ低級アルキル、低級アルキレン-OR^z、低級アルキレン-O-COR^z、低級アルキレン-N(R^z)₂、低級アルキレン-N(R^z)CO-R^z、低級アルキレン-COR^z、低級アルキレン-CO₂R^z、低級アルキレン-CON(R^z)₂、-O-低級アルキレン-OR^z、-O-低級アルキレン-O-COR^z、-O-低級アルキレン-N(R^z)₂、-O-低級アルキレン-N(R^z)CO-R^z、-O-低級アルキレン-N(R^z)CO₂R⁰、-O-低級アルキレン-CO-R^z、-O-低級アルキレン-CO₂R^z、-O-低級アルキレン-CON(R^z)₂、-O-低級アルキレン-CON(R^z)-(OR^zで置換されている低級アルキル)、-O-低級アルキレン-SR⁰、-O-低級アルキレン-シクロアルキル、-O-低級アルキレン-CON(R^z)-シクロアルキル、-O-ヘテロ環基、-O-低級アルキレン-ヘテロ環基、-O-低級アルキレン-CO-ヘテロ環基、-O-低級アルキレン-CON(R^z)-ヘテロ環基、-N(R^z)CO-低級アルキレン-OR^z、-CON(R^z)-ハロゲノ低級アルキル、-CON(R^z)-(OR^zで置換されている低級アルキル)、-CON(R^z)-低級アルキレン-CN、-CON(R^z)-低級アルキレン-O-低級アルキレン-OR^z、-CON(低級アルキレン-OR^z)₂、-CON(R^z)-低級アルキレン-O-COR^z、-CON(R^z)-低級アルキレン-N(R^z)₂、-CON(R^z)-低級アルキレン-N(R^z)CO-R^z、-CON(R^z)-低級アルキレン-COR^z、-CON(R^z)-低級アルキレン-CO₂R^z、-CON(R^z)-低級アルキレン-CON(R^z)₂、-CON(R^z)-低級アルキレン-SO₂R⁰、-CON(R^z)-低級アルキレン-シクロアルキル、-CON(R^z)-低級アルキレン-O-シクロアルキル、-CON(R^z)-低級アルキレン-アリール、-CON(R^z)-(N(R^z)₂で置換されている低級アルキレン)-アリール、-CON(R^z)-低級アルキレン-O-アリール、-CON(R^z)-低級アルキレン-N(R^z)-アリール、-CON(R^z)-低級アルキレン-CO-アリール、-CON(低級アルキレン-OR^z)-低級アルキレン-アリール、-CON(R^z)-低級アルキレン-ヘテ

ロ環基、 $-\text{CON}(\text{R}^2)-\text{低級アルキレン}-\text{O}-\text{ヘテロ環基}$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^2)-\text{低級アルキレン}-\text{N}(\text{R}^2)-\text{ヘテロ環基}$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^2)-\text{低級アルキレン}-\text{CO}-\text{ヘテロ環基}$ 、 $-\text{CON}(\text{低級アルキレン}-\text{OR}^2)-\text{低級アルキレン}-\text{ヘテロ環基}$ 、 $-\text{CON}(\text{低級アルキレン}-\text{CN})-\text{低級アルキレン}-\text{ヘテロ環基}$ 、及び、 $-\text{CON}(\text{低級アルキレン}-\text{ヘテロ環基})_2$ 。

ただし、G群において、低級アルキレンはハロゲン又は $-\text{OR}^2$ で置換されていてもよく、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール及びヘテロ環基は下記G¹群から選択される基で置換されていてもよい。

G¹群：ハロゲン、シアノ、 $-\text{R}^0$ 、ハロゲノ低級アルキル、 $-\text{OR}^2$ 、 $-\text{O}-\text{ハロゲノ低級アルキル}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 $-\text{S}-\text{R}^0$ 、 $-\text{SO}_2-\text{R}^0$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 $-\text{CO}-\text{R}^2$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^2)_2$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^2)-\text{低級アルキレン}-\text{OR}^2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^2)\text{CO}-\text{R}^2$ 、オキソ、低級アルキレン-CN、低級アルキレン- OR^2 、アリール、 $-(\text{OR}^2\text{で置換されていてもよい低級アルキレン})-\text{アリール}$ 、低級アルキレン- $\text{O}-\text{アリール}$ 、ヘテロ環基、及び、低級アルキレン-ヘテロ環基。

ただし、G¹群におけるアリール及びヘテロ環基は下記G²群より選択される基で置換されていてもよい。

G²群：ハロゲン、シアノ、 R^0 、ハロゲノ低級アルキル、 $-\text{OR}^2$ 、 $-\text{O}-\text{ハロゲノ低級アルキル}$ 、及び、オキソ。

R^3 における「置換されていてもよいフェニル」及び「置換されていてもよいヘテロアリール」において許容される置換基として、より好ましくは、以下のG³群に示す基である。

G³群：ハロゲン、 $-\text{R}^0$ 、ハロゲノ低級アルキル、 $-\text{OR}^2$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^2)_2$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^2)-\text{ヘテロ環基}$ 、 $-\text{O}-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^0$ 、 $-\text{O}-\text{低級アルキレン}-\text{OR}^2$ 、 $-\text{O}-\text{低級アルキレン}-\text{O}-\text{COR}^2$ 、 $-\text{O}-\text{低級アルキレン}-\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 $-\text{O}-\text{低級アルキレン}-\text{N}(\text{R}^2)\text{CO}-\text{R}^2$ 、 $-\text{O}-\text{低級アルキレン}-\text{CO}_2\text{R}^2$ 、 $-\text{O}-\text{低級アルキレン}-\text{CON}(\text{R}^2)_2$ 、 $-\text{O}-\text{低級アルキレン}-\text{CON}(\text{R}^2)-(\text{OR}^2\text{で置換されている低級アルキル})$ 、 $-\text{O}-\text{低級アルキレン}-\text{SR}^0$ 、 $-\text{O}-\text{低級アルキレン}-\text{シクロアルキル}$ 、 $-\text{O}-\text{低級アルキレン}-\text{CON}(\text{R}^2)-\text{シクロアルキル}$ 、 $-\text{O}-\text{低級アルキレン}-\text{ヘテロ環基}$ 及び $-\text{O}-\text{低級アルキレン}-\text{CON}(\text{R}^2)-\text{ヘテロ環基}$ 。

ただし、G³群における低級アルキレンはハロゲン又は $-\text{OR}^2$ で置換されていてもよく、シクロアルキル、及びヘテロ環基は前記G¹群から選択される基で置換されていてもよ

い。

[0036] R^3 における「置換されていてもよいフェニル」及び「置換されていてもよいヘテロアリアル」において許容される置換基として、さらに好ましくは、ハロゲン、 $-R^0$ 、 $-OR^2$ 、 $-O$ -ハロゲノ低級アルキル、 $-O$ -低級アルキレン- OR^2 、 $-O$ -低級アルキレン- $CON(R^2)_2$ 及び $-O$ -低級アルキレン-($-OR^2$ で置換されていてもよいシクロアルキル)から選択される基である。

R^3 における「置換されていてもよいフェニル」及び「置換されていてもよいヘテロアリアル」において許容される置換基として、さらに好ましくは、 $-O$ -低級アルキレン- OR^2 、 O -低級アルキレン- $CON(R^2)_2$ 又は $-O$ -低級アルキレン-($-OR^2$ で置換されていてもよいシクロアルキル)である。

[0037] 本発明の好ましい態様を以下に示す。

(a) R^1 として、好ましくは $-H$ 、 $-ハロゲン$ 又は $-R^0$ であり、より好ましくは、 $-H$ である。

(b) R^2 として、好ましくは $-ハロゲン$ 、 $-O-R^0$ 又は $-R^0$ であり、より好ましくは、 $-ハロゲン$ 又は R^0 である。

(c) n として、好ましくは0又は1である。

(d) R^3 として、好ましくは $-X$ -(置換されていてもよいフェニル)又は $-X$ -(置換されていてもよいヘテロアリアル)であり、より好ましくは、それぞれ置換されていてもよいフェニル又はピリジルであり、さらに好ましくは、置換されていてもよいフェニルであり、さらに好ましくは、前記 G^3 群より選択される基で置換されていてもよいフェニルであり、特に好ましくは、 $-O$ -低級アルキレン- OR^2 、 $-O$ -低級アルキレン- $CON(R^2)_2$ 及び $-O$ -低級アルキレン-($-OR^2$ で置換されていてもよいシクロアルキル)からなる群より選択される基で置換され、さらに R^0 、 $-ハロゲン$ 又は $-OR^0$ で置換されていてもよいフェニルである。

(e) R^4 として、好ましくは $-H$ である。

(f) A環として、好ましくはベンゼン環、ピリジン環又はチオフェン環であり、より好ましくはベンゼン環である。

(g) B環として、好ましくはベンゼン環である。

(h) Lとして、好ましくは*低級アルキレン- O -又は*低級アルキレン- NH -であり、よ

り好ましくは、 $*-CH_2-O-$ 又は $*-CH_2-NH-$ である(ただし、*はA環への結合を示す。)。
また、LのB環における置換位置としては $-CH(R^4)-(3,5-ジオキノ-1,2,4-オキサジアゾリジン-2-イル)$ に対して4位が好ましい。

別の好ましい態様としては、上記(a)～(h)に記載の各好ましい基の組合せからなる化合物が好ましい。

[0038] また、一般式(I)に示される本発明化合物の別の好ましい態様を以下に示す。

- (1) LのB環における置換位置が4位である式(I)記載の化合物。
- (2) A環がベンゼン環である(1)記載の化合物。
- (3) R^3 が、それぞれ置換されていてもよいフェニル又はピリジルである(2)の化合物。
- (4) Lが $*-CH_2-O-$ 又は $*-CH_2-NH-$ (*はA環への結合を示す。)である(3)記載の化合物。
- (5) R^4 が、 $-H$ である(4)の化合物。
- (6) R^1 が、 $-H$ 、ハロゲン又は R^0 である(5)記載の化合物。
- (7) n が0、又は、 R^2 がハロゲン若しくは R^0 である(6)記載の化合物。
- (8) R^3 が、 $-O-$ 低級アルキレン- OR^2 、 $-O-$ 低級アルキレン- $CON(R^2)_2$ 及び $-O-$ 低級アルキレン- $(-OR^2$ で置換されていてもよいシクロアルキル)からなる群より選択される基で置換され、さらに1乃至2個の低級アルキル、ハロゲン又は $-OR^0$ で置換されていてもよいフェニルである(7)の化合物。
- (9) 2-[[3'-((4-[(3,5-ジオキノ-1,2,4-オキサジアゾリジン-2-イル)メチル]フェノキシ)メチル)-2,6-ジメチルビフェニル-4-イル]オキシ]N-メチルアセトアミド、
2-(4-[[4'-(2-ヒドロキシエトキシ)-2'-メチルビフェニル-3-イル]メキシ]ベンジル)-1,2,4-オキサジアゾリジン-3,5-ジオン、
2-(4-[[4'-(3-ヒドロキシ-3-メチルブトキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メキシ]ベンジル)-1,2,4-オキサジアゾリジン-3,5-ジオン、
2-(4-[[4'-(3-ヒドロキシ-3-メチルブトキシ)-2,2'-ジメチルビフェニル-3-イル]メキシ]ベンジル)-1,2,4-オキサジアゾリジン-3,5-ジオン、
2-(4-[[4'-(3-ヒドロキシ-3-メチルブトキシ)-2,2',6'-トリメチルビフェニル-3-イル]メキシ]ベンジル)-1,2,4-オキサジアゾリジン-3,5-ジオン、

2-[4-[(4'-[[[(3R)-3-ヒドロキシブチル]オキシ]-2,2'-ジメチルビフェニル-3-イル)メトキシ]ベンジル]-1,2,4-オキサジアゾリジン-3,5-ジオン、
 2-[4-[(4'-[[[(3S)-3-ヒドロキシブチル]オキシ]-2,2'-ジメチルビフェニル-3-イル)メトキシ]ベンジル]-1,2,4-オキサジアゾリジン-3,5-ジオン、
 2-[4-[[4'-(3-ヒドロキシ-3-メチルブトキシ)-2,2'-ジメチルビフェニル-3-イル]メチル]アミノ]ベンジル]-1,2,4-オキサジアゾリジン-3,5-ジオン、
 2-[4-[[4'-(3-ヒドロキシ-3-メチルブトキシ)-2'-メトキシ-2-メチルビフェニル-3-イル]メトキシ]ベンジル]-1,2,4-オキサジアゾリジン-3,5-ジオン、
 2-[4-[(4'-[[[(3R)-3-ヒドロキシブチル]オキシ]-2,2',6'-トリメチルビフェニル-3-イル)メトキシ]ベンジル]-1,2,4-オキサジアゾリジン-3,5-ジオン、
 2-[4-[(4'-[[[(3S)-3-ヒドロキシブチル]オキシ]-2,2',6'-トリメチルビフェニル-3-イル)メトキシ]ベンジル]-1,2,4-オキサジアゾリジン-3,5-ジオン、
 2-[6-[[4'-(3-ヒドロキシ-3-メチルブトキシ)-2,2',6'-トリメチルビフェニル-3-イル]メトキシ]ピリジン-3-イル)メトキシ]-1,2,4-オキサジアゾリジン-3,5-ジオン、及び、
 2-[4-[[4'-[2-(1-ヒドロキシシクロプロピル)エトキシ]-2,2',6'-トリメチルビフェニル-3-イル]メトキシ]ベンジル]-1,2,4-オキサジアゾリジン-3,5-ジオン

からなる群より選択される式(I)記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0039] 式(I)で示される本発明化合物は、塩を形成する場合もあり、かかる塩が製薬学的に許容される塩である限りにおいて本発明化合物に包含される。具体的には、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機塩や、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸等の有機酸との酸付加塩、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム等の金属を含む無機塩基、メチルアミン、エチルアミン、エタノールアミン、リジン、オルニチン等の有機塩基との付加塩、アンモニウム塩等が挙げられる。

[0040] また、本発明化合物には、置換基の種類によっては、不斉炭素原子を含む場合があり、これに基づく光学異性体が存在しうる。本発明はこれらの光学異性体の混合物や単離されたものをすべて包含する。また、本発明化合物は互変異性体が存在する

場合があるが、本発明にはこれらの異性体の分離したもの、あるいは混合物が含まれる。また、ラベル体、即ち、本発明化合物の1つ以上の原子を放射性同位元素若しくは非放射性同位元素で置換した化合物も本発明に包含される。

[0041] さらに、本発明には本発明化合物の各種の水和物や溶媒和物及び結晶多形を有する物質も包含される。なお、当然のことながら、本発明化合物は後記実施例に記載された化合物に限定されるものではなく、式(I)で示される化合物及びその製薬学的に許容される塩のすべてを包含するものである。

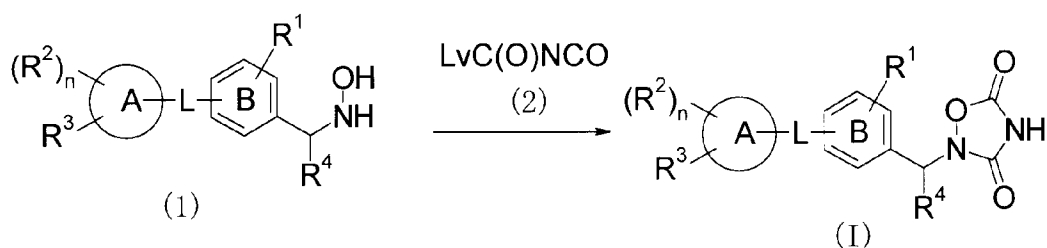
[0042] なお、本発明化合物には、生体内において代謝されて本発明化合物に変換される化合物、いわゆるプロドラッグもすべて包含される。本発明化合物のプロドラッグを形成する基としては、「プログレス・イン・メディシン (Progress in Medicine)」、ライフサイエンス・メディカ社、1985年、5巻、p.2157-2161に記載されている基や、廣川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻 分子設計163-198ページに記載されている基が挙げられる。

[0043] (製造法)

本発明化合物及びその製薬学的に許容される塩は、その基本骨格あるいは置換基の種類に基づく特徴を利用し、種々の公知の合成法を適用して製造することができる。以下に代表的な製造法を例示する。なお、官能基の種類によっては、当該官能基を原料乃至中間体の段階で適当な保護基、即ち、容易に当該官能基に転化可能な基に置き換えておくことが製造技術上効果的な場合がある。しかるのち、必要に応じて保護基を除去し、所望の化合物を得ることができる。このような官能基としては例えば水酸基やカルボキシル基、アミノ基等を挙げることができ、それらの保護基としては例えばグリーン(Greene)及びウッツ(Wuts)著、「プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)」、(米国)、第3版、ジョン・ウイレイ・アンド・サンズ(John Wiley & Sons)社、1999年に記載の保護基を挙げることができ、これらを反応条件に応じて適宜用いればよい。

[0044] 製法1:環化反応

[化16]



(式中、Lvは脱離基を意味する。以下同様。)

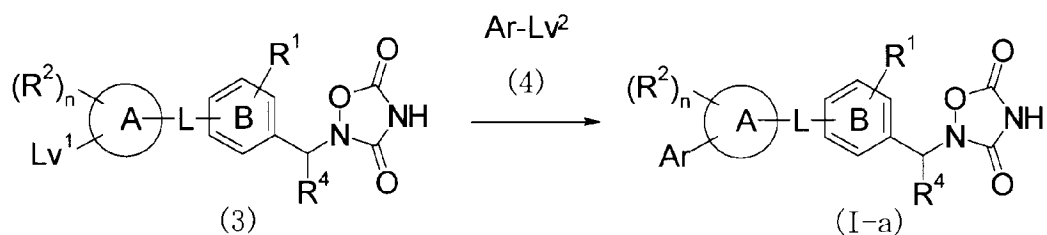
本製法は、化合物(1)と化合物(2)の環化反応により、本発明化合物(I)を製造する方法である。Lvの脱離基としては、クロロ、ブロモ等のハロゲン、メキシ、エトキシ等のアルコキシ基が好ましい。

反応は、化合物(1)と化合物(2)を等量若しくは一方を過剰量用いてジエチルエーテル、テトラヒドロフラン(THF)、ジオキサン若しくはジメトキシエタン(DME)等のエーテル類、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン若しくはクロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン若しくはキシレン等の芳香族炭化水素類等の溶媒中、冷却下、室温下乃至加熱下に行うことができる。

化合物(1)がヒドロキシアミノ基以外に水酸基を有する場合には、水酸基がカルバモイル化されることがある。カルバモイル基の除去は、当業者が脱カルバモイル化に通常用いる方法により行うことができる。例えば、メタノール、エタノール等のアルコール類または水等の溶媒中、ナトリウムメキシド、ナトリウムエトキシド、水酸化ナトリウム等の塩基を用いて、冷却下、室温下乃至加熱下に行うことができる。

[0045] 製法2:カップリング反応

[化17]



(式中、Lv¹及びLv²はいずれか一方はハロゲンまたはトリフルオロメチルスルホニルオキシ基を、他方は-B(OH)₂、-B(OR⁰⁰)₂または-SnR⁰₃を示し、Arはそれぞれ置換されて

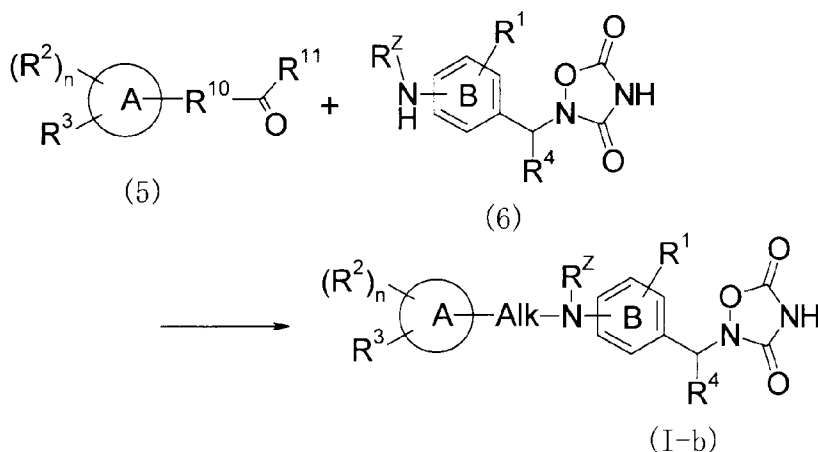
いてもよいフェニルまたはヘテロアリアルを、 R^{00} は低級アルキル、あるいは、2つの R^{00} が一体となって低級アルキレンを意味する。以下同様。)

本製法は、化合物(3)と化合物(4)のカップリング反応により、本発明化合物(I-a)を製造する方法である。

反応は、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム、酢酸パラジウム等のパラジウム錯体を触媒として用い、エーテル類、アルコール類、ハロゲン化炭化水素類、芳香族炭化水素類または水等の溶媒中、あるいはこれらの混合溶媒中、冷却下、室温下乃至加熱下、化合物(3)と化合物(4)を等量若しくは一方を過剰量用いて行うことができる。また、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、ナトリウム tert-ブトキシド等の塩基や塩化リチウム、臭化リチウム等のリチウム塩の存在下に反応させるのが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。

[0046] 製法3: 還元的アミノ化

[化18]



(式中、Alkは低級アルキレンを、 R^{10} は結合又は C_{1-5} アルキレンを、 R^{11} は-H又は C_{1-5} アルキルを意味する。ただし、 R^{10} と R^{11} の炭素数はあわせて0乃至5個である。以下同様。)

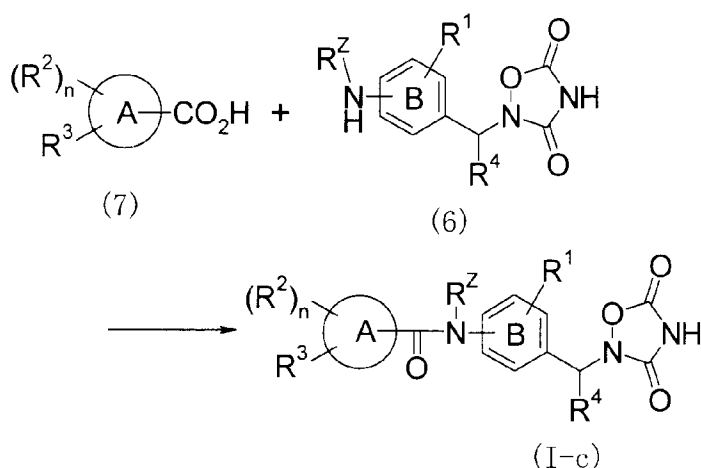
本製法は、化合物(5)と化合物(6)を還元的アミノ化することにより、本発明化合物(I-b)を製造する方法である。

反応は、化合物(5)と化合物(6)とを等量若しくは一方を過剰量用い、還元剤の存在下、反応に不活性な溶媒中、 -45°C から加熱還流下、好ましくは 0°C ～室温におい

て、通常0.1時間乃至5日間攪拌することによって行なわれる。ここに、溶媒としては、例えば、アルコール類、エーテル類、或いはこれらの混合物が挙げられる。還元剤としては、シアン化水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム等が挙げられる。モレキュラーシーブス等の脱水剤、又は酢酸、塩酸、チタニウム(IV)イソプロポキシド錯体等の酸存在下に反応を行うことが好ましい場合がある。反応によっては、中間体として反応系内に生成するイミン体を安定に単離できる場合には、当該イミン体を得た後、別途還元反応を行ってもよい。

[0047] 製法4:アミド化

[化19]



本製法は、化合物(7)と化合物(6)をアミド化することにより、本発明化合物(I-c)を製造する方法である。

カルボン酸化合物(7)のかわりにその反応性誘導体を用いることもできる。反応は、カルボン酸化合物(7)またはその反応性誘導体とアミノ化合物(6)を等量若しくは一方を過剰量用いて、芳香族炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、N,N-ジメチルアセトアミド(DMA)、1-メチルピロリジン-2-オン(NMP)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、酢酸エチル、ピリジンまたはアセトニトリル等の溶媒中、冷却下、室温下乃至加熱下で行うことができる。

カルボン酸化合物(7)を用いる場合には、縮合剤としてN,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、PS-カルボジイミド(Argonaut社、米国)、1-[3-(ジメチルアミノ)プ

ロピル]-3-エチルカルボジイミド(WSC)、1,1'-カルボニルビスイミダゾール(CDI)、N,N'-ジスクシンイミジルカルボナート、Bop試薬(Aldrich社、米国)、2-(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テトラフルオロボラート(TBTU)、2-(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ヘキサフルオロフォスフェート(HBTU)、ジフェニルリン酸アジド(DPPA)、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(DMT-MM)等を、場合によっては、更に添加剤として1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)、N-ヒドロキシスクシンイミド(HONSu)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール(HOAt)等を用いるのが好ましい。

カルボン酸化合物(7)の反応性誘導体としては、酸ハロゲン化物(酸クロリド、酸ブロミド等)、酸無水物(クロロ炭酸エチル、クロロ炭酸ベンジル、クロロ炭酸フェニル、p-トルエンスルホン酸、イソ吉草酸等との反応で得られる混合酸無水物、或いは対称酸無水物)、活性エステル(ニトロ基あるいはフッ素原子などの電子吸引基で置換していてもよいフェノール、HOBT、HONSu等を用いて調製できるエステル)、低級アルキルエステル、酸アジド等が挙げられる。これらの反応性誘導体は常法により製造することができる。

反応の種類によっては、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、ピリジン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン(DMAP)等の塩基の存在下に反応させるのが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。

[0048] 製法5:その他の製法

さらに、式(I)で示されるいくつかの化合物は以上のように得られた本発明化合物から公知のアミド化、酸化、加水分解等、当業者が通常採用する工程を任意に組み合わせることにより製造することもできる。例えば以下の反応が適応できる。

[0049] 5-1:アミド化

アミド化は製法4と同様にして行なうことができる。

[0050] 5-2:酸化

スルフィド化合物のS原子を、種々の酸化剤で酸化することにより、スルホキンド化合物若しくはスルホン化合物を製造することができる。反応は、例えば、m-クロロ過安息香酸、過酢酸、過酸化水素水、デスマーチン(Dess-Martin)試薬(1,1,1-トリアセ

トキシ-1,1-ジヒドロ-1,2-ベンゾヨードキソール-3(1H)-オン)等を酸化剤として等量乃至過剰量用いて、ハロゲン化炭化水素類、酢酸、水等の溶媒中、冷却下、室温下乃至加熱下に行うことができる。

[0051] 5-3:加水分解

エステル基を有する化合物を加水分解することにより、カルボキシル基を有する化合物を製造することができる。例えば、芳香族炭化水素類、エーテル類、ハロゲン化炭化水素類、アルコール類、DMF、DMA、NMP、DMSO、ピリジン、水等の反応に不活性な溶媒中、硫酸、塩酸、臭化水素酸等の鉱酸、ギ酸、酢酸等の有機酸等の酸存在下;又は水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム若しくはアンモニア等の塩基存在下、冷却下乃至加熱下に行うことができる。

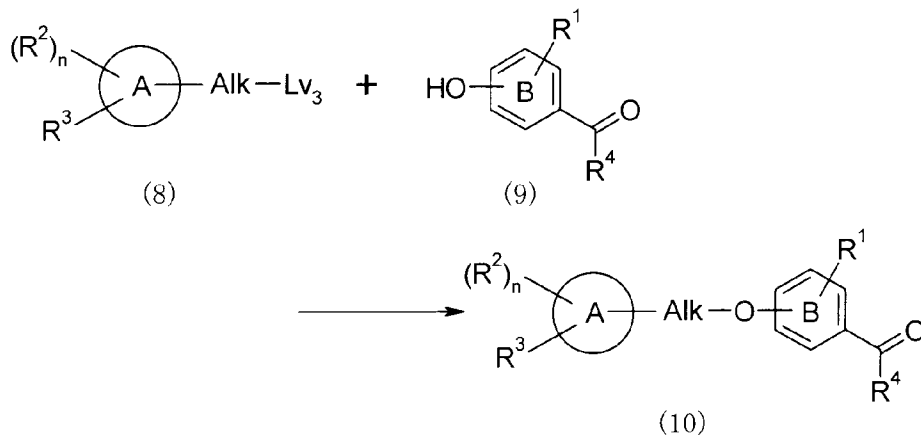
[0052] (原料化合物の製法)

本発明化合物の製造に使用する原料は、例えば、下記の方法、後述の製造例に記載の方法、公知の方法または当業者にとって自明な方法、あるいはそれらの変法を適用することによって製造することができる。

[0053] 原料合成

原料合成1:O-アルキル化

[化20]



(式中、Lv³は-OHまたはハロゲン、メタンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ等の脱離基を示す。以下同様。)

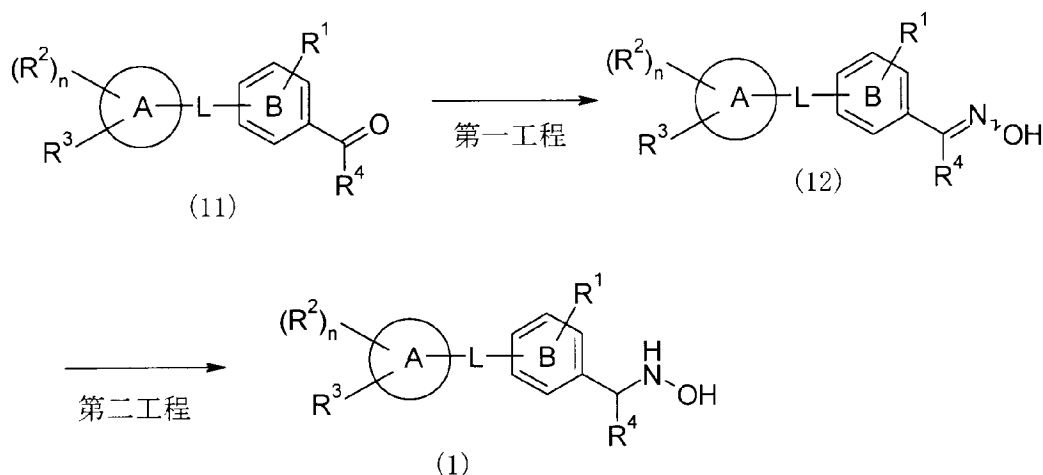
本製法は、化合物(8)を化合物(9)でO-アルキル化して、化合物(10)を得る製法である。

Lv^3 が-OHの化合物(8)を用いる場合、当業者が通常用いる光延反応の常法を用いて行うことができる。例えば、トリブチルホスフィン、トリフェニルホスフィン等のリン化合物とアゾジカルボン酸ジエチル、1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン等のアゾジカルボニル化合物より調整される活性化剤もしくはシアノメチレントリブチルホスホラン等の試薬を用いて、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、芳香族炭化水素類等の溶媒中、冷却下、室温下乃至加熱下で行うことが出来る。

Lv^3 がハロゲン、メタンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ等の脱離基である化合物(8)の場合、例えば、炭酸カリウム、炭酸セシウム、ナトリウムメトキシド、水素化ナトリウム等の塩基の存在下、化合物(8)と化合物(9)を等量若しくは一方を過剰量用いてハロゲン化炭化水素類、エーテル類、芳香族炭化水素類等、DMF等の溶媒中、冷却下、室温下乃至加熱下で行うことが出来る。

[0054] 原料合成2

[化21]



第一工程:オキシム化

本工程は、化合物(11)をオキシム化して、化合物(12)を得る工程である。

オキシム化は、当業者が通常用いるオキシム化の方法を適用することができる。例えば、化合物(11)とヒドロキシルアミンまたはその塩を等量若しくは一方を過剰量用いて、アルコール類、酢酸、ピリジン、水等の溶媒中、冷却下、室温下乃至加熱下に

行うことができる。化合物の種類によっては酢酸ナトリウム、p-トルエンスルホン酸等を加えると反応の進行に有利な場合がある。

[0055] 第二工程:還元

本工程は、化合物(12)を還元して、化合物(1)を得る工程である。

オキシムの還元反応は、当業者が通常用いるオキシムの還元の方法を適用することができる。例えば、化合物(12)とボラン-ピリジン錯体、シアン化水素化ホウ素ナトリウム等の還元剤を等量若しくは一方を過剰量用いて、エーテル類、アルコール類、芳香族炭化水素類等、酢酸等の溶媒中、冷却下、室温下乃至加熱下に行うことができる。

[0056] このようにして製造された本発明化合物は、遊離のまま、または常法による造塩処理を施し、その塩として単離・精製される。単離・精製は、抽出、濃縮、留去、結晶化、濾過、再結晶、各種クロマトグラフィー等の通常の化学操作を適用して行われる。

各種の異性体は異性体間の物理化学的性質の差を利用して常法により単離できる。たとえばラセミ混合物は、例えば酒石酸等の一般的な光学活性酸とのジアステレオマー塩に導き光学分割する方法等の一般的ラセミ分割法により、光学的に純粋な異性体に導くことができる。また、ジアステレオ混合物は、例えば分別結晶化または各種クロマトグラフィー等により分離できる。また、光学活性な化合物は適当な光学活性な原料を用いることにより製造することもできる。

[0057] 本発明化合物や、それらの製薬学的に許容される塩の1種以上を有効成分として含有する医薬組成物は、通常用いられる製剤用の担体や賦形剤、その他の添加剤を用いて、錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、カプセル剤、丸剤、液剤、注射剤、坐剤、軟膏、貼付剤等に調製され、経口的または非経口的に投与される。

本発明化合物のヒトに対する臨床投与量は適用される患者の症状、体重、年齢や性別等を考慮して適宜決定されるが、通常経口投与の場合、1日の投与量は、体重あたり約0.0001~50 mg/kg、好ましくは約0.001~10 mg/kgが適当で、さらに好ましくは0.01~1 mg/kgが適当であり、これを1回であるいは2乃至4回に分けて投与する。静脈投与される場合は、1日の投与量は体重あたり約0.0001~1 mg/kg、好ましくは約0.0001~0.1 mg/kgが適当で、1日1回乃至複数回に分けて投与する。投与量は種

々の条件で変動するので、上記投与量範囲より少ない量で十分な効果が得られる場合もある。

[0058] 本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、1種以上の活性物質が、少なくとも1種の不活性な希釈剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等と混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤、繊維素グリコール酸カルシウム等の崩壊剤、安定化剤、溶解補助剤等を含含有していてもよい。錠剤または丸剤は必要によりショ糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等の糖衣または胃溶性若しくは腸溶性のフィルムで被覆してもよい。

[0059] 経口投与のための液体組成物は、薬剂的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水、エタノール(EtOH)を含む。この組成物は不活性な希釈剤以外に湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含含有していてもよい。

非経口投与のための注射剤としては、無菌の水溶性または非水溶性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を含含有する。水溶性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば注射用蒸留水及び生理食塩水が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油等の植物油、EtOH等のアルコール類、ポリソルベート80等がある。このような組成物は、さらに防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定剤、溶解補助剤等の補助剤を含んでいてもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合または照射によって無菌化される。これらはまた無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水または無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。

[0060] 外用剤としては、軟膏剤、硬膏剤、クリーム剤、ゼリー剤、パップ剤、噴霧剤、ローション剤、点眼剤、眼軟膏等を包含する。一般に用いられる軟膏基剤、ローション基剤、水性又は非水溶性の液剤、懸濁剤、乳剤等を含含有する。例えば、軟膏又はローション基剤としては、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、白色ワセリン、サラシミ

ツロウ、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、モノステアリン酸グリセリン、ステアリアルアルコール、セチルアルコール、ラウロマクロゴール、セスキオレイン酸ソルビタン等が挙げられる。

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

実施例

[0061] 以下、実施例により本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例により何ら制限されるものではない。なお、実施例において使用される原料化合物には新規な物質も含まれており、そのような原料化合物の製造法を製造例として説明する。

なお、実施例及び表中で以下の略号を用いる。REx:製造例番号、Ex:実施例番号、No:化合物番号、Str:構造式(構造式中にHClがある場合は、その化合物が塩酸塩であることを意味する。)、Syn:製造法(数字のみの場合は同様に製造した実施例番号を、数字の前にRがある場合は同様に製造した製造例番号をそれぞれ示す。)、Dat:物理化学的データ(NMR1:DMSO-d₆中の¹H NMRにおけるδ(ppm)、NMR2:CDCl₃中の¹H NMRにおけるδ(ppm)、FAB:FAB-MS(陽イオン)、FAB-N:FAB-MS(陰イオン)、ESI:ESI-MS(陽イオン)、ESI-N:ESI-MS(陰イオン)、EI:EI-MS(陽イオン)、CI:CI-MS(陽イオン)、Me:メチル、Et:エチル、Ac:アセチル、TBS:tert-ブチルジメチルシリル、Boc:tert-ブトキシカルボニル、Ts:p-トルエンシルホニル。

[0062] 製造例1

1-(2,6-ジメチルフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸に塩化チオニル及びDMFを加え、反応混合物を60°Cにて2時間攪拌することにより、1-(2,6-ジメチルフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸クロリドを得た。

得られた1-(2,6-ジメチルフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸クロリドをDMFに溶解し、氷冷下水素化ホウ素ナトリウムを加え、0.5時間攪拌することにより、1-(2,6-ジメチルフェニル)-5-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2(1H)-オンを得た。

[0063] 製造例2

窒素雰囲気下、1-(2,6-ジメチルフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチルのTHF溶液に-78°Cにて1.0M水素化ジイソブチルアルミニウムのTHF溶液を滴下にて加えた。-78°Cで2時間攪拌後、0°Cまで昇温し、0°Cで1.5時間攪拌した。反応混合物を室温まで昇温し、室温で2時間攪拌した。反応混合物に1.0M水素化ジイソブチルアルミニウムのTHF溶液を0°Cで滴下にて加え、室温に昇温後、1時間攪拌することにより、1-(2,6-ジメチルフェニル)-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリジン-3-カルボン酸メチルを得た。窒素雰囲気下、得られた1-(2,6-ジメチルフェニル)-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリジン-3-カルボン酸メチルのTHF溶液に、氷-メタノール浴にて冷却して、水素化アルミニウムリチウムを加えた。その後反応混合物を加熱還流下2時間攪拌することにより、[1-(2,6-ジメチルフェニル)ピペリジン-3-イル]メタノールを得た。

[0064] 製造例3

4'-ヒドロキシ-2',6'-ジメチルビフェニル-3-カルボアルデヒド及びイミダゾールのDMF溶液にtert-ブチル(ジメチル)シリルクロリドを加え、室温で10時間攪拌することにより、4'-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]-2',6'-ジメチルビフェニル-3-カルボアルデヒドを得た。

[0065] 製造例4

窒素雰囲気下、(4-ブロモ-3-メトキシフェノキシ)(tert-ブチル)ジメチルシランのTHF溶液に-75°Cでn-ブチルリチウム(ヘキサン溶液)を加え、-75°Cで1時間攪拌した。反応混合物にホウ酸トリイソプロピルを加え、室温で30分間攪拌し、反応混合物を塩酸で処理することにより(4'-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]-2-メトキシフェニル)ボ

ロン酸を得た。

[0066] 製造例5

窒素雰囲気下、メチル 3-ブロモ-2-メチル安息香酸、ビス(ピナコラート)ジボロン、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド、トリフェニルホスフィン、リン酸三カリウム及びジオキサンの混合物を100°Cで3日間加熱攪拌することにより、2-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸メチルを得た。

[0067] 製造例6

窒素雰囲気下、(2,6-ジメチルフェニル)ボロン酸、3-ブロモ安息香酸エチル、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム、1M炭酸ナトリウム水溶液、トルエン及びエタノールの混合物を80°Cで加熱攪拌することにより、2',6'-ジメチルビフェニル-3-カルボン酸エチルを得た。2',6'-ジメチルビフェニル-3-カルボン酸エチル、1M水酸化ナトリウム水溶液及びエタノールの混合物を60°Cで加熱攪拌することにより、2',6'-ジメチルビフェニル-3-カルボン酸を得た。

[0068] 製造例7

窒素雰囲気下、2-ブロモ-1,3-ジメチルベンゼン、(5-ホルミル-2-メトキシフェニル)ボロン酸、1M炭酸ナトリウム水溶液、エタノール及びジメトキシエタンの混合物にテトラキストリフェニルホスフィンパラジウムを加え、80°Cにて25時間攪拌することにより、6-メトキシ-2',6'-ジメチルビフェニル-3-カルボアルデヒドを得た。

[0069] 製造例8

氷冷下4-ヒドロキシ-3,5-ジメチルベンズニトリル、ピリジン及びジクロロメタンの混合物に、トリフルオロメタンスルホン酸無水物を滴下し、室温で2時間攪拌することによりトリフルオロメタンスルホン酸 4-シアノ-2,6-ジメチルフェニルを得た。窒素雰囲気下、トリフルオロメタンスルホン酸 4-シアノ-2,6-ジメチルフェニル、(3-ホルミルフェニル)ボロン酸、酢酸パラジウム、ジシクロヘキシル(2',6'-ジメトキシビフェニル-2-イル)ホスフィン、リン酸三カリウム、トルエン及び水の混合物を室温で6時間攪拌することにより、3'-ホルミル-2,6-ジメチルビフェニル-4-カルボニトリルを得た。

[0070] 製造例9

窒素雰囲気下、2-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)

安息香酸メチル、4-ブロモ-3,5-ジメチルフェノール、酢酸パラジウム、ジシクロヘキシル(2',6'-ジメトキシビフェニル-2-イル)ホスフィン、リン酸三カリウム、トルエン及び水の混合物を60°Cで14.5時間加熱攪拌することにより、4'-ヒドロキシ-2,2',6'-トリメチルビフェニル-3-カルボン酸メチルを得た。

[0071] 製造例10

窒素雰囲気下、(4-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]-2,6-ジメチルフェニル)ボロン酸、6-ブロモピリジン-2-カルボアルデヒド、酢酸パラジウム、2'-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-N,N-ジメチルビフェニル-2-アミン、リン酸三カリウム、トルエン及び水の混合物を60°Cで20時間加熱攪拌することにより、6-(4-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]-2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-2-カルボアルデヒドを得た。

[0072] 製造例11

窒素雰囲気下、4'-クロロ-2'-メチルビフェニル-3-カルボアルデヒドのエタノール溶液に氷冷下、水素化ホウ素ナトリウムを加え、1時間攪拌することにより、(4'-クロロ-2'-メチルビフェニル-3-イル)メタノールを得た。

[0073] 製造例12

窒素雰囲気下、水素化アルミニウムリチウムのTHF懸濁液に、氷冷下4'-(メチルスルホニル)ビフェニル-3-カルボン酸メチルを加え、20分間攪拌することにより、[4'-(メチルスルホニル)ビフェニル-3-イル]メタノールを得た。

[0074] 製造例13

窒素雰囲気下、3-ブロモ-4-クロロ安息香酸メチル、(2,6-ジメチルフェニル)ボロン酸、塩化リチウム、炭酸ナトリウム、水、エタノール、ジメトキシエタン及びテトラキストリフェニルホスフィンパラジウムの混合物を90°Cにて15時間攪拌することにより、6-クロロ-2',6'-ジメチルビフェニル-3-カルボン酸メチルを得た。得られた6-クロロ-2',6'-ジメチルビフェニル-3-カルボン酸メチルのTHF溶液に氷冷下水素化アルミニウムリチウムを加え、その後室温まで昇温し、2時間攪拌することにより、(6-クロロ-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メタノールを得た。

[0075] 製造例14

窒素雰囲気下、2-ブロモ-1,3-ジメチルベンゼン、2-フルオロ-5-ホルミルフェニル

ボロン酸、1M炭酸ナトリウム水溶液、エタノール及びトルエンの混合物にテトラキストリフェニルホスフィンパラジウムを加え、80°Cにて8時間攪拌することにより、6-フルオロ-2',6'-ジメチルビフェニル-3-カルボアルデヒドを得た。得られた6-フルオロ-2',6'-ジメチルビフェニル-3-カルボアルデヒドのエタノール溶液に氷-メタノール浴にて冷却下、水素化ホウ素ナトリウムを少しずつ加え、反応混合物を同温で1時間攪拌することにより、(6-フルオロ-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メタノールを得た。

[0076] 製造例15

(4'-クロロ-2'-メチルビフェニル-3-イル)メタノールに、氷-メタノールにて冷却下塩化チオニルを加え、室温にて1時間攪拌することにより、4-クロロ-3'-(クロロメチル)-2-メチルビフェニルを得た。

[0077] 製造例16

4-クロロ-3'-(クロロメチル)-2-メチルビフェニルと4-ヒドロキシベンズアルデヒドのDMF溶液に炭酸カリウムを加え、室温で20時間攪拌することにより、4-[(4'-クロロ-2'-メチルビフェニル-3-イル)メキシ]ベンズアルデヒドを得た。

[0078] 製造例17

(4-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メタノールと4-ヒドロキシベンズアルデヒドのTHF溶液にトリブチルホスフィン及び1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジンを加え、室温で14時間攪拌することにより、4-[(4-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メキシ]ベンズアルデヒドを得た。

[0079] 製造例18

窒素雰囲気下、(2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メタノールのTHF溶液に、氷冷下水素化ナトリウムを加え、その温度で15分間攪拌した。その後、氷冷下反応混合物に6-クロロニコチノニトリルを加え、室温まで昇温し、3時間攪拌することにより、6-[(2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メキシ]ニコチノニトリルを得た。

[0080] 製造例19

窒素雰囲気下、6-[(2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メキシ]ニコチノニトリルのトルエン溶液に、-78°Cにて1.0M水素化ジイソブチルアルミニウムのトルエン溶液を滴

下にて加え、その後-78°Cにて1.5時間攪拌することにより、6-[(2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メキシ]ニコチンアルデヒドを得た。

[0081] 製造例20

窒素雰囲気下、水素化アルミニウムリチウムのTHF懸濁液に、氷-メタノール浴にて冷却下、4-[(4'-クロロ-2'-メチルビフェニル-3-イル)メキシ]-2-フルオロ安息香酸メチルのTHF溶液を滴下にて加え、その後室温にて1時間攪拌することにより、4-[(4'-クロロ-2'-メチルビフェニル-3-イル)メキシ]-2-フルオロベンジルアルコールを得た。得られた4-[(4'-クロロ-2'-メチルビフェニル-3-イル)メキシ]-2-フルオロベンジルアルコールのTHF溶液に、二酸化マンガンを加え、40°Cにて17時間攪拌することにより、4-[(4'-クロロ-2'-メチルビフェニル-3-イル)メキシ]-2-フルオロベンズアルデヒドを得た。

[0082] 製造例21

窒素雰囲気下、氷冷下4-[(2',6'-ジメチル-4'-(2-オキソプロポキシ)ビフェニル-3-イル)メキシ]ベンズアルデヒドのメタノール溶液に、水素化ホウ素ナトリウムを加え、室温で2時間攪拌し、1-[(3'-[4-(ヒドロキシメチル)フェノキシ]メチル]-2,6-ジメチルビフェニル-4-イル)オキシ]プロパン-2-オールを得た。得られた化合物にクロロホルム及び二酸化マンガンを加え、60°Cで5時間攪拌することにより、4-[(4'-(2-ヒドロキシプロポキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メキシ]ベンズアルデヒドを得た。

[0083] 製造例22

氷冷下4-[(4'-ヒドロキシ-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メキシ]ベンズアルデヒド、トリエチルアミン及び酢酸エチルの混合物に、メタンスルホニルクロリドを滴下し、0°Cで2時間攪拌することにより、メタンスルホン酸 3'-[(4-ホルミルフェノキシ)メチル]-2,6-ジメチルビフェニル-4-イルを得た。

[0084] 製造例23

4-[(4'-ヒドロキシ-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メキシ]ベンズアルデヒド、酢酸2-ブロモエチル、炭酸セシウム及びDMFの混合物を60°Cで21時間攪拌することにより、酢酸2-[(3'-[(4-ホルミルフェノキシ)メチル]-2,6-ジメチルビフェニル-4-イル)オキシ]エチルを得た。

[0085] 製造例24

窒素雰囲気下、酢酸 2-ヒドロキシエチル、水素化ナトリウム及びDMFの混合物を室温で15分間攪拌した後、1-ブロモ-4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゼンを加え、室温で1.5時間攪拌することにより、2-[4-ブロモ-3-(トリフルオロメチル)フェノキシ]エタノールを得た。

[0086] 製造例25

氷冷下、1-(3-ヒドロキシプロピル)ピロリジン-2-オン、トリエチルアミン及び酢酸エチルの混合物にメタンスルホニルクロリドを滴下し、0℃で2時間攪拌することにより無色油状物を得た。得られた油状物に、4-[(4'-ヒドロキシ-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メキシ]ベンズアルデヒド、炭酸セシウム及びDMFを加え60℃で19時間加熱攪拌することにより、4-[(2',6'-ジメチル-4'-[3-(2-オキソピロリジン-1-イル)プロポキシ]ビフェニル-3-イル)メキシ]ベンズアルデヒドを得た。

[0087] 製造例26

窒素雰囲気下、氷冷下1-[(3'-[4-(ヒドロキシメチル)フェノキシ]メチル]-2,6-ジメチルビフェニル-4-イル)オキシ]アセトンのTHF溶液に、ヨウ化メチルマグネシウムのTHF溶液を滴下し、室温で30分間攪拌することにより、1-[(3'-[4-(ヒドロキシメチル)フェノキシ]メチル]-2,6-ジメチルビフェニル-4-イル)オキシ]-2-メチルプロパン-2-オールを得た。

[0088] 製造例27

1-[(3'-[4-(ヒドロキシメチル)フェノキシ]メチル]-2,6-ジメチルビフェニル-4-イル)オキシ]-2-メチルプロパン-2-オール、二酸化マンガン及びクロロホルムの混合物を50℃で20時間加熱攪拌することにより、4-[[4'-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メキシ]ベンズアルデヒドを得た。

[0089] 製造例28

4-[[4'-(3-ヒドロキシプロポキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メキシ]ベンズアルデヒド、アセチルクロリド、トリエチルアミン及びジクロロメタンの混合物を室温で3.5時間攪拌することにより、酢酸 3-[(3'-[4-(ホルミルフェノキシ)メチル]-2,6-ジメチルビフェニル-4-イル)オキシ]プロピルを得た。

[0090] 製造例29

4-[[4'-(3-ヒドロキシ-3-メチルブトキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メトキシ]ベンズアルデヒド、無水酢酸、ピリジン、DMAP及びクロロホルムの混合物を室温で2日間攪拌することにより、酢酸 3-((3'-[(4-ホルミルフェノキシ)メチル]-2,6-ジメチルビフェニル-4-イル)オキシ)-1,1-ジメチルプロピルを得た。

[0091] 製造例30

氷冷下tert-ブチル [2-((3'-[(4-ホルミルフェノキシ)メチル]-2,6-ジメチルビフェニル-4-イル)オキシ)エチル]カルバマートの酢酸エチル溶液に、4M塩化水素酢酸エチル溶液を滴下し、0°Cで2時間攪拌して得られた化合物にジクロロメタン、アセチルクロリド及びトリエチルアミンを加えて室温で12時間攪拌することにより、N-[2-((3'-[(4-ホルミルフェノキシ)メチル]-2,6-ジメチルビフェニル-4-イル)オキシ)エチル]アセトアミドを得た。

[0092] 製造例31

氷冷下、4-[[4'-(ヒドロキシ-2,2'-ジメチルビフェニル-3-イル)メトキシ]ベンズアルデヒド、ピリジン及びジクロロメタンの混合物に、トリフルオロメタンスルホン酸無水物を滴下し、0°Cで1時間攪拌することにより、トリフルオロメタンスルホン酸 3'-[(4-ホルミルフェノキシ)メチル]-2,2'-ジメチルビフェニル-4-イルを得た。

[0093] 製造例32

4-[[4'-(クロロ-2'-メチルビフェニル-3-イル)メトキシ]ベンズアルデヒドのエタノール溶液にヒドロキシルアミン 塩酸塩及び酢酸ナトリウム水溶液を加え、室温で18時間攪拌することにより、4-[[4-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メトキシ]ベンズアルデヒド オキシムを得た。得られた4-[[4-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メトキシ]ベンズアルデヒド オキシムのメタノール-THF混合溶液にシアン化水素化ホウ素ナトリウムを加え、次いで4M塩化水素ジオキササン溶液を滴下にて加え、室温で1時間攪拌することにより、N-{4-[[4-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メトキシ]ベンジル}ヒドロキシルアミンを得た。

[0094] 製造例33

窒素雰囲気下、4-(4-ブロモ-3-メチルフェノキシ)-2-メチルブタン-2-オールをジクロロメタン溶液に-75°Cでサルファートリフルオリド ジエチルアミン錯体を滴下し、室温まで昇温することにより、1-ブロモ-4-(3-フルオロ-3-メチルブトキシ)-2-メチルベンゼンを得た。

[0095] 製造例34

窒素雰囲気下、1-ブロモ-4-(3-フルオロ-3-メチルブトキシ)-2-メチルベンゼン、2-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸メチル、酢酸パラジウム、ジシクロヘキシル(2',6'-ジメトキシビフェニル-2-イル)ホスフィン、リン酸三カリウム、トルエン及び水の混合物を80°Cで12時間攪拌することにより、4'-(3-フルオロ-3-メチルブトキシ)-2,2'-ジメチルビフェニル-3-カルボン酸メチルを得た。得られた4'-(3-フルオロ-3-メチルブトキシ)-2,2'-ジメチルビフェニル-3-カルボン酸メチルのTHF溶液に氷冷下水素化アルミニウムリチウムを加え、その後室温まで昇温し、1時間攪拌することにより、[4'-(3-フルオロ-3-メチルブトキシ)-2,2'-ジメチルビフェニル-3-イル]メタノールを得た。

製造例35

窒素雰囲気下、5-ブロモ-4-メチルピリジン-2-オール及びDMFの混合物に氷冷下、水素化ナトリウムを加え、室温で1時間攪拌した後、4-メチルベンゼンスルホン酸 3-ヒドロキシ-3-メチルブチルを加え、40°Cで14時間攪拌することにより、4-[(5-ブロモ-4-メチルピリジン-2-イル)オキシ]-2-メチルブタン-2-オール及び5-ブロモ-1-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-4-メチルピリジン-2(1H)-オンを得た。

[0096] 製造例36

窒素雰囲気下、(4-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]-2-メチルフェニル)ボロン酸、6-[(3-ブロモ-2-メチルベンジル)オキシ]ニコチンアルデヒド、酢酸パラジウム、ジシクロヘキシル(2',6'-ジメトキシビフェニル-2-イル)ホスフィン、リン酸三カリウム、トルエン及び水の混合物を60°Cで2日間加熱攪拌することにより、6-[(4'-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]-2,2'-ジメチルビフェニル-3-イル)メトキシ]ニコチンアルデヒドを得た。

[0097] 製造例37

窒素雰囲気下、tert-ブチル[3,5-ジメチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]ジメチルシラン、6-[(3-ブロモ-2-メチルベンジル)オキシ]ニコチンアルデヒド、酢酸パラジウム、ジシクロヘキシル(2',6'-ジメトキシビフェニル-2-イル)ホスフィン、リン酸三カリウム、トルエン及び水の混合物を60°Cで3日間加熱攪拌することにより、6-[(4'-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]-2,2',6'-トリメチルビフェニル-3-イル)メトキシ]ニコチンアルデヒドを得た。

[0098] 製造例38

窒素雰囲気下、シクロブタノン、クロロ酢酸エチル及びTHFの混合物に氷冷下、カリウムtert-ブトキシドを40分間かけて加え、0°Cで2時間攪拌後、室温まで昇温し、室温で1日間攪拌することにより1-オキサスピロ[2.3]ヘキサン-2-カルボン酸エチルを得た。得られた1-オキサスピロ[2.3]ヘキサン-2-カルボン酸エチルのジエチルエーテル溶液を窒素雰囲気下、水素化アルミニウムリチウムのTHF懸濁液に氷冷下にて加え、室温で7時間攪拌することにより1-(2-ヒドロキシエチル)シクロブタノールを得た。得られた1-(2-ヒドロキシエチル)シクロブタノール、4-メチルベンゼンスルホニルクロリド、トリエチルアミン及びTHFの混合物を、室温で16時間攪拌することにより、4-メチルベンゼンスルホン酸 2-(1-ヒドロキシシクロブチル)エチルを得た。

[0099] 上記製造例1~38の方法と同様にして、製造例化合物39~299をそれぞれ対応する原料を使用して製造した。表4~44に製造例化合物の構造を、表45~52に製法及び物理化学的データを示す。

[0100] 実施例1

N-[4-[(4'-クロロ-2'-メチルビフェニル-3-イル)メトキシ]ベンジル]ヒドロキシルアミン(430mg)のTHF(10ml)溶液に氷-メタノール浴にて冷却下、クロロカルボニルイソシアナート(0.10ml)を滴下にて加え、室温まで昇温し1時間攪拌した。反応混合物に1M塩酸(30ml)を加え、クロロホルムにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール)にて精製することにより、無色泡状物を得た。得られた泡状物をエタノール(5ml)に溶解し、1M水酸化ナトリウム水溶液(1.06ml)を加え、減圧下濃縮した。得られた残渣を水-イソプロパノールにて再結晶することにより、ナトリウム 2-[4-[(

4'-クロロ-2'-メチルビフェニル-3-イル)メキシ]ベンジル]-3,5-ジオキソ-1,2,4-オキサジアゾリジン-4-イド(347mg)を無色結晶として得た。

[0101] 実施例2

4-(((3'-((4-[(ヒドロキシアミノ)メチル]フェノキシ)メチル)-2,6-ジメチルビフェニル-4-イル]オキシ)メチル)テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-オール(792mg)のTHF(15ml)溶液に氷-メタノール浴にて冷却下、クロロカルボニルイソシアナート(0.14ml)を滴下にて加え、室温まで昇温し1時間攪拌した。反応混合物に1M塩酸(40ml)を加え、クロロホルムにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール)にて精製することにより、無色泡状物(777mg)を得た。得られた泡状物(116mg)のメタノール(10ml)溶液にナトリウムメキシド(50mg)を加え、室温で30分間攪拌した。その後、反応混合物にナトリウムメキシド(200mg)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を60°Cまで昇温し、2時間攪拌後、室温まで放冷した。反応混合物に1M塩酸(10ml)、水(20ml)を加え、クロロホルムにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をメタノール(5ml)-THF(10ml)に溶解し、1M水酸化ナトリウム水溶液(0.20ml)を加え、減圧下濃縮した。得られた残渣をイソプロパノール-ジエチルエーテルにて洗浄することにより、ナトリウム 2-[4-((4'-[(4-ヒドロキシ)テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)メキシ]-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メキシ]ベンジル]-3,5-ジオキソ-1,2,4-オキサジアゾリジン-4-イド(80mg)を薄黄色固体として得た。

[0102] 実施例3

4-(((3'-((4-[(ヒドロキシアミノ)メチル]フェノキシ)メチル)-2,6-ジメチルビフェニル-4-イル]オキシ)メチル)テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-オール(792mg)のTHF(15ml)溶液に氷-メタノール浴にて冷却下、クロロカルボニルイソシアナート(0.14ml)を滴下にて加え、室温まで昇温し1時間攪拌した。反応混合物に1M塩酸(40ml)を加え、クロロホルムにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール)にて精製することにより、無色泡状物(777mg)を得た。得られた泡状物(600mg)のクロロ

ホルム(20ml)溶液に氷-メタノール浴にて冷却下、*m*-クロロ過安息香酸(630mg)を加え、30分間攪拌した。反応混合物に水(20ml)を加え、クロロホルムにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール)にて精製することにより、無色泡状物(510mg)を得た。得られた泡状物(510mg)をジイソプロピルエーテル-酢酸エチル-ヘキサンにて洗浄し、減圧下乾燥することにより、微黄色固体(432mg)を得た。得られた微黄色固体(387mg)のメタノール(30ml)溶液にナトリウムメキシド(800mg)を加え、60°Cにて2時間攪拌後、室温まで放冷した。反応混合物に1M塩酸(30ml)及び水(50ml)を加え、クロロホルムにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をメタノール(5ml)-THF(15ml)に溶解し、1M水酸化ナトリウム水溶液(0.63ml)を加え、減圧下濃縮した。得られた残渣をイソプロパノール-ジエチルエーテルにて洗浄することにより、ナトリウム 2-[4-((4'-[(4-ヒドロキシ-1,1-ジオキソテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)メキシ]-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メキシ)ベンジル]-3,5-ジオキソ-1,2,4-オキサジアゾリジン-4-イド(252mg)を無色固体として得た。

[0103] 実施例4

2-[4-[(3-ブromoベンジル)オキシ]ベンジル]-1,2,4-オキサジアゾリジン-3,5-ジオン(500mg)、2,6-ジフルオロ-4-メキシフェニルボロン酸(325mg)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(80mg)、塩化リチウム(6mg)、炭酸ナトリウム水溶液(562mg/5ml)、エタノール(5ml)及び1,2-ジメキシエタン(25ml)の混合物を窒素雰囲気下90°Cにて5時間攪拌した。さらに2,6-ジフルオロ-4-メキシフェニルボロン酸(325mg)を加え、90°Cにて13時間攪拌した。さらに2,6-ジフルオロ-4-メキシフェニルボロン酸(325mg)を加え、90°Cにて2時間攪拌した。さらに2,6-ジフルオロ-4-メキシフェニルボロン酸(325mg)を加え、90°Cにて5時間攪拌後、室温まで放冷した。反応混合物に1M塩酸(50ml)を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、濾過した。濾液にシリカゲル(3g)を加え、減圧下濃縮した。得られた担持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)にて精製することにより、薄黄色泡状物(614mg)を得た。得られた泡状物(614mg)を

THF(5ml)-エタノール(5ml)に溶解し、1M水酸化ナトリウム水溶液(1.32ml)を加え、減圧下濃縮した。得られた残渣にイソプロパノール-水にて再結晶することにより、ナトリウム 2-(4-[(2',6'-ジフルオロ-4'-メトキシビフェニル-3-イル)メキシ]ベンジル)-3,5-ジオキソ-1,2,4-オキサジアゾリジン-4-イド(366mg)を無色固体として得た。

[0104] 実施例5

3'-((4-[(3,5-ジオキソ-1,2,4-オキサジアゾリジン-2-イル)メチル]フェノキシ)メチル)-4-ビフェニルカルボン酸メチル(196mg)、メタノール(5ml)及びTHF(5ml)の混合物に、1M水酸化ナトリウム水溶液(5ml)を加え、60°Cで1時間加熱攪拌した。反応混合物に1M塩酸(7ml)を加え、室温で攪拌した。析出した固体を濾取し、減圧下加熱乾燥することにより、3'-((4-[(3,5-ジオキソ-1,2,4-オキサジアゾリジン-2-イル)メチル]フェノキシ)メチル)-4-ビフェニルカルボン酸(176mg)を白色固体として得た。

[0105] 実施例6

3'-((4-[(3,5-ジオキソ-1,2,4-オキサジアゾリジン-2-イル)メチル]フェノキシ)メチル)-4-ビフェニルカルボン酸(293mg)、(2-エトキシエチル)アミン(0.11ml)、HOBt(142mg)及びDMF(10ml)の混合物にWSC 塩酸塩(163mg)を加え、室温で27時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣にクロロホルム/メタノール(4/1)を加え、水および飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール)により精製し、さらに得られた泡状物にジエチルエーテルを加えて結晶化させ、得られた結晶をメタノールにて再結晶することにより、3'-((4-[(3,5-ジオキソ-1,2,4-オキサジアゾリジン-2-イル)メチル]フェノキシ)メチル)-N-(2-エトキシエチル)-4-ビフェニルカルボキサミド(135mg)を白色結晶として得た。

[0106] 実施例7

氷冷した3'-((4-[(3,5-ジオキソ-1,2,4-オキサジアゾリジン-2-イル)メチル]フェノキシ)メチル)-4-ビフェニルカルボン酸(329mg)、2-アミノエタノール(0.14ml)、THF(20ml)及びメタノール(4ml)の混合物に、DMT-MM(653mg)を加え、室温で25時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルム/メタノール(4/1)で抽出した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール)により精製し、得られた淡黄色固体(276mg)をTHF(5ml)-

メタノール(5ml)に溶解し、1M水酸化ナトリウム水溶液(0.79ml)を加え、室温で10分間攪拌した。析出した固体を濾取し、減圧下加熱乾燥することにより、ナトリウム 2-(4-[[4'-[[2-ヒドロキシエチル)アミノ]カルボニル]ビフェニル-3-イル)メキシ]ベンジル)-3,5-ジオキソ-1,2,4-オキサジアゾリジン-4-イド(188mg)を白色固体として得た。

[0107] 実施例8

氷冷した2-(4-[[4'-((2-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ)エトキシ)ビフェニル-3-イル)メキシ]ベンジル)-1,2,4-オキサジアゾリジン-3,5-ジオン(532mg)及びTHF(10 ml)の混合物に、1.0Mテトラブチルアンモニウムフルオリド(TBAF) THF溶液(1.94ml)を滴下し、徐々に室温へ昇温した後13時間攪拌した。反応混合物をクロロホルム/メタノール(4/1)により希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール)により精製し、得られた固体を酢酸エチル-ヘキサン-ジエチルエーテルにて再結晶することにより、2-(4-[[4'-((2-ヒドロキシエトキシ)-3-ビフェニルイル)メキシ]ベンジル)-1,2,4-オキサジアゾリジン-3,5-ジオン(171mg)を白色結晶として得た。

[0108] 実施例9

4-[[3-ブromoベンジル)オキシ]ベンズアルデヒド(17.94g)のエタノール(800ml)懸濁液にヒドロキシルアミン 塩酸塩(12.85g)及び酢酸ナトリウム水溶液(19.22g/110ml)を加え、室温で18時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣に水(100ml)を加え、クロロホルムにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、溶媒を減圧下留去することにより、無色固体(19.94g)を得た。得られた無色固体(19.94g)のメタノール(350ml)-THF(350ml)溶液にシアン化水素化ホウ素ナトリウム(19.36g)を加え、その後氷冷下4M塩化水素ジオキサン溶液(160ml)を滴下にてゆっくり加え、反応混合物を室温にて2時間攪拌した。反応混合物に氷冷下1M水酸化ナトリウム水溶液(700ml)を加え、クロロホルムにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、溶媒を減圧下留去することにより、薄黄色固体(25.53g)を得た。得られた薄黄色固体(25.53g)のTHF(380ml)溶液に、氷-メタノール浴にて冷却下、クロロカルボニルイソシアナート(5.00ml)を滴下にて加え、その後室温にて2

時間攪拌した。反応混合物に1M塩酸(400ml)を加え、クロロホルムにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を酢酸エチルで洗浄後、減圧下50℃にて乾燥することにより、2-[4-[(3-ブロモベンジル)オキシ]ベンジル]-1,2,4-オキサジアゾリジン-3,5-ジオン(6.08g)を無色固体として得た。

[0109] 実施例10

2-(4-アミノベンジル)-1,2,4-オキサジアゾリジン-3,5-ジオン(500mg)、4'-クロロ-2'-メチルビフェニル-3-カルボアルデヒド(668mg)、酢酸(0.33ml)及びTHF(40ml)の混合物を室温で24時間攪拌した。反応混合物にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(767mg)を加え、室温で15分間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、減圧下溶媒を留去し、残渣にトルエンを加えて再び減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)により精製して得られた淡黄色泡状物(620mg)に、THF(5ml)、メタノール(5ml)及び1M水酸化ナトリウム水溶液(1.47ml)を加え、室温で5分間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣をODSカラムクロマトグラフィー(水-アセトニトリル)により精製し、ジエチルエーテルを加えて固体とし、固体を濾取した後減圧下加熱乾燥し、ナトリウム 2-(4-[(4'-クロロ-2'-メチルビフェニル-3-イル)メチル]アミノ)ベンジル)-3,5-ジオキソ-1,2,4-オキサジアゾリジン-4-イド(160mg)を白色固体として得た。

[0110] 実施例11

2-(4-アミノベンジル)-1,2,4-オキサジアゾリジン-3,5-ジオン(365mg)、酢酸2-[(3'-ホルミル-2,6-ジメチルビフェニル-4-イル)オキシ]エチル(660mg)、酢酸(0.3ml)、THF(20ml)及びモレキュラーシーブス4A(1g)の混合物を室温で22時間攪拌した。反応混合物にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(560mg)を加え、室温で22時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣にトルエンを加え、再び減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)により精製して得られた淡黄色泡状物(406mg)に、メタノール(1

0ml)及びナトリウムメトキシド(52mg)を加え、60°Cで2時間加熱攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣にクロロホルムを加え、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた淡黄色泡状物(373mg)に、THF(5ml)、メタノール(5ml)及び1M水酸化ナトリウム水溶液(0.81ml)を加え、室温で5分間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣をODSカラムクロマトグラフィー(水-アセトニトリル)により精製して得られた淡黄色泡状物に、ジエチルエーテルを加えて固体とし、固体を濾取した後減圧下加熱乾燥することにより、ナトリウム 2-[4-((4'-2'-ヒドロキシエトキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メチル]アミノ)ベンジル]-3,5-ジオキソ-1,2,4-オキサジアゾリジン-4-イド(226mg)を淡黄色固体として得た。

[0111] 実施例12

酢酸3-[(3'-ホルミル-2,2'-ジメチルビフェニル-4-イル)オキシ]-1,1-ジメチルプロピル(479mg)、2-(4-アミノベンジル)-1,2,4-オキサジアゾリジン-3,5-ジオン(340mg)及び酢酸(6ml)の混合物を室温にて20時間攪拌した。反応溶液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(573mg)を加え、室温にて2時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残渣に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)により精製し、得られた淡黄色泡状物(719mg)、THF(5ml)、メタノール(5ml)及び1M水酸化ナトリウム水溶液(4ml)の混合物を50°Cにて4時間攪拌した。反応混合物に1M塩酸を加え、pH4~5とした後、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)により精製し、得られた淡黄色油状物(448mg)、THF(3ml)及びメタノール(3ml)の混合物に1M水酸化ナトリウム水溶液(0.89ml)を加え、10分間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、得られた残渣をジエチルエーテルで洗浄し、ナトリウム 2-[4-((4'-(3-ヒドロキシ-3-メチルブトキシ)-2,2'-ジメチルビフェニル-3-イル)メチル)アミノ)ベンジル]-3,5-ジオキソ-1,2,4-オキサジアゾリジン-4-イド(398mg)を白色固体として得た。

[0112] 実施例13

酢酸 3-((3'-[(4-ホルミルフェノキシ)メチル]-2,6-ジメチルビフェニル-4-イル)オキシ

)プロピル(675mg)、ヒドロキシルアミン 塩酸塩(217mg)、酢酸ナトリウム(307mg)、エタノール(15ml)及び水(4ml)の混合物を室温で18時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣に酢酸(5ml)及びシアン化水素化ホウ素ナトリウム(196mg)を加え、室温で7時間攪拌した。反応系に飽和炭酸ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とし、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール)により精製して得られた無色油状物(256mg)に、THF(10ml)を加えて氷冷し、クロロカルボニルイソシアナート(0.05ml)を滴下し、室温で15.5時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣にクロロホルムを加え、1M塩酸および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)により精製して得られた無色油状物(242mg)に、メタノール(10ml)及びナトリウムメキシド(92mg)を加え、60℃で2時間加熱攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣に水を加え、クロロホルムで抽出し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)により精製して得られた無色油状物(152mg)に、THF(5ml)、メタノール(5ml)及び1M水酸化ナトリウム水溶液(0.33ml)を加え、室温で5分間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣をODSカラムクロマトグラフィー(水-アセトニトリル)により精製し、得られた無色油状物にジエチルエーテルを加えて固体とし、固体を濾取した後減圧下加熱乾燥し、ナトリウム 2-(4'-[4'-(3-ヒドロキシプロポキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メキシ)ベンジル)-3,5-ジオキソ-1,2,4-オキサジアゾリジン-4-イド(126mg)を白色固体として得た。

[0113] 実施例14

酢酸 2-((3'-[(4-ホルミルフェノキシ)メチル]-2-メチルビフェニル-4-イル)オキシ)エチル(935mg)、ヒドロキシルアミン 塩酸塩(480mg)、酢酸ナトリウム水溶液(760mg/3ml)及びエタノール(15ml)の混合物を、室温で1.5時間攪拌した。溶媒を減圧留去したのち残渣に水(20ml)を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を減圧留去して、無色油状物(1.07g)

を得た。得られた油状物とメタノール(10ml)及びTHF(10ml)の混合物に、氷冷下でシアン化水素化ホウ素ナトリウム(430mg)及び酢酸(1ml)を順に加え5分間攪拌した。反応液を徐々に室温まで昇温しながら4M塩化水素ジオキサン溶液を適宜(計1ml)に加え5時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20ml)を加えクロロホルムで抽出した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)で精製して、無色油状物(0.50g)を得た。得られた油状物とTHF(5ml)の混合物にクロロカルボニルイソシアナート(190mg)を加え、室温で15分間攪拌後終夜静置した。反応液に水(10ml)を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、無色泡状物(413mg)を得た。このものと1M水酸化ナトリウム水溶液(3ml)、メタノール(3ml)及びTHF(6ml)の混合物を、60°Cで3時間攪拌した。反応液に1M塩酸(3.5ml)を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)で精製して、無色油状物(331mg)を得た。得られた油状物にTHF(10ml)、メタノール(1ml)及び1M水酸化ナトリウム水溶液(0.7ml)を加え溶媒を減圧留去した。得られた残渣にジエチルエーテルを加え固体を濾取し、60°Cで減圧乾燥して、ナトリウム 2-(4-[[4'-(2-ヒドロキシエトキシ)-2'-メチルビフェニル-3-イル]メキシ]ベンジル)-3,5-ジオキソ-1,2,4-オキサジアゾリジン-4-イド(243mg)を無色固体として得た。

[0114] 実施例15

[[3'-(4-[(3,5-ジオキソ-1,2,4-オキサジアゾリジン-2-イル)メチル]フェノキシ)メチル)-2,6-ジメチルビフェニル-4-イル]オキシ]酢酸(482mg)、ジメチルアミン 塩酸塩(165mg)、WSC 塩酸塩(388mg)、トリエチルアミン(0.56ml)及びDMF(10ml)の混合物を室温で22.5時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣に1M塩酸を加え、クロロホルム/メタノール(4/1)で抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチルおよびクロロホルム-メタノール)により精製して得られた淡黄色油状物(178mg)に、メタノール(5ml)、THF(5ml)及び1M水酸化ナトリウム水溶液(0.3

6ml)を加え、室温で5分間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣をODSカラムクロマトグラフィー(水-アセトニトリル)により精製して得られた無色泡状物に、ジエチルエーテルを加えて固体とし、固体を濾取した後減圧下加熱乾燥し、ナトリウム 2-[4-((4'-[2-(ジメチルアミノ)-2-オキシエトキシ]-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メトキシ)ベンジル]-3,5-ジオキソ-1,2,4-オキサジアゾリジン-4-イド(52mg)を白色固体として得た。

[0115] 実施例16

2',6'-ジメチルビフェニル-3-カルボン酸(277mg)のTHF(10ml)溶液に二塩化オキサリル(0.15ml)を加え室温で5分間攪拌した後、DMF(1滴)を加え同温で1時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣のTHF(10ml)溶液を、2-(4-アミノベンジル-1,2,4-オキサジアゾリジン-3,5-ジオン(380mg)及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10ml)の混合物に滴下し、室温で2時間攪拌した。反応液に1M塩酸(20ml)を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。得られた残渣にメタノール(5ml)、THF(5ml)及び1M水酸化ナトリウム水溶液(1.2ml)を加え溶媒を減圧留去した。得られた残渣にTHF-ヘキサンを加え溶媒を減圧留去し50°Cで減圧乾燥して、ナトリウム 2-(4-[(2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)カルボニル]アミノ)ベンジル)-3,5-ジオキソ-1,2,4-オキサジアゾリジン-4-イド(530mg)を黄色固体として得た。

[0116] 実施例17

{[3'-((4-[(3,5-ジオキソ-1,2,4-オキサジアゾリジン-2-イル)メチル]フェノキシ)メチル)-2,6-ジメチルビフェニル-4-イル]オキシ}酢酸(500mg)、12Mエチルアミン水溶液(0.175ml)、WSC 塩酸塩(302mg)、HOAt(214mg)及びDMF(10ml)の混合物を室温で21.5時間攪拌した。反応混合物に1M塩酸、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノールおよびヘキサン-酢酸エチル)により精製して得られた無色泡状物(308mg)に、メタノール(3ml)、THF(3ml)及び1M水酸化カリウム水溶液(0.611ml)を加えて室温で10分間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣に酢酸エチルを加えて再び減圧下溶媒を留去し、析出した固体を濾取した後減圧下加熱乾燥し、カリウム 2-[4-((4'-[2-(エチルアミノ)-2-オ

キノエトキシ]-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル}メトキシ)ベンジル]-3,5-ジオキソ-1,2,4-オキサジアゾリジン-4-イド(300mg)を白色固体として得た。

[0117] 実施例18

酢酸 2,2,2-トリフルオロ-1-[(3'-[4-ホルミルフェノキシ)メチル]-2,6-ジメチルビフェニル-4-イル}オキシ)メチル]エチル(590mg)、ヒドロキシルアミン 塩酸塩(253mg)、酢酸ナトリウム(378mg)、エタノール(15ml)及び水(4ml)の混合物を室温で21時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)により精製して得られた無色油状物(310mg)に、酢酸(8ml)及びシアン化水素化ホウ素ナトリウム(127mg)を加え室温で4時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣に1M水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とし、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール)により精製して得られた無色泡状物(266mg)に、THF(10ml)を加えて氷冷し、エトキシカルボニルイソシアナート(0.065ml)を滴下し、しばらく0°Cで攪拌した後、室温で4日間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)により精製して得られた無色泡状物に、THF(5ml)及び1M水酸化ナトリウム水溶液(0.36ml)を加えて室温で6時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣に1M塩酸を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)により精製して得られた無色泡状物(164mg)に、メタノール(4ml)、THF(4ml)、1M水酸化カリウム水溶液(0.31ml)を加え、室温で10分間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣に酢酸エチルを加え、再び減圧下溶媒を留去し、残渣にジエチルエーテルを加えて室温で攪拌した。析出した固体を濾取した後減圧下加熱乾燥し、カリウム 2-(4-[2',6'-ジメチル-4'-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロポキシ)ビフェニル-3-イル]メトキシ)ベンジル)-3,5-ジオキソ-1,2,4-オ

キサジアゾリジン-4-イド(163mg)を白色固体として得た。

[0118] 実施例19

2-(4-[[4'-(2-ヒドロキシプロポキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メキシ]ベンジル)-1,2,4-オキサジアゾリジン-3,5-ジオン (240mg)、1,1,1-トリアセトキシ-1,1-ジヒドロ-1,2-ベンゾヨードキソール-3(1H)-オン(320mg)及びジクロロメタン(10ml)の混合物を室温で1.5時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノールおよびヘキサン-酢酸エチル)により精製して得られた無色泡状物(196mg)に、メタノール(3ml)、THF(3ml)及び1M水酸化ナトリウム水溶液(0.41ml)を加え室温で10分間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣をODSカラムクロマトグラフィー(水-アセトニトリル)により精製して得られた無色泡状物に、ジエチルエーテルを加えて固体とし、固体を濾取した後減圧下加熱乾燥し、ナトリウム 2-(4-[[2',6'-ジメチル-4'-(2-オキソプロポキシ)ビフェニル-3-イル]メキシ]ベンジル)-3,5-ジオキソ-1,2,4-オキサジアゾリジン-4-イド(70mg)を白色固体として得た。

[0119] 実施例20

tert-ブチル [2-((3'-[[4-ホルミルフェノキシ]メチル]-2,6-ジメチルビフェニル-4-イル)オキシ)エチル]カルバマート (505mg)、ヒドロキシルアミン 塩酸塩(221mg)、酢酸ナトリウム(331mg)、エタノール(15ml)及び水(4ml)の混合物を室温で24時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣に酢酸(10ml)及びシアン化水素化ホウ素ナトリウム(167mg)を加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物に1M水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とし、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた無色泡状物(528mg)にTHF(8ml)を加えて氷冷し、クロロカルボニルイソシアナート(0.094ml)を滴下し、室温で14.5時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウム

ムにて乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)により精製し、得られた無色泡状物に、酢酸エチル(3ml)を加えて氷冷し、4M塩化水素酢酸エチル溶液(12ml)を滴下して0°Cで2時間攪拌した。減圧下溶媒を留去して得られた淡黄色泡状物に、ジエチルエーテル-ヘキサンを加えて室温で攪拌し、固体を濾取した後減圧下加熱乾燥し、2-(4-[[4'-(2-アミノエトキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メトキシ]ベンジル)-1,2,4-オキサジアゾリジン-3,5-ジオン 塩酸塩(200mg)を淡黄色固体として得た。

[0120] 実施例21

2-((3'-[(4-ホルミルフェノキシ)メチル]-2,2'-ジメチルビフェニル-4-イル)オキシ)-2-メチルプロパン酸エチル(1.87g)、ヒドロキシルアミン 塩酸塩(378mg)、酢酸ナトリウム(515mg)、エタノール(36ml)及び水(9ml)の混合物を室温で3時間攪拌した。減圧下溶媒を留去後、残渣に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた淡黄色泡状物(1.95g)の酢酸(20ml)溶液にシアン化水素化ホウ素ナトリウム(790mg)を加え、室温で3時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び炭酸ナトリウムを加えアルカリ性とした後、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール)により精製し、得られた無色泡状物(1.17g)のTHF(15ml)溶液に氷冷下、クロロカルボニルイソシアナート(0.234ml)を加え、室温で24時間攪拌した。反応混合物に1M塩酸を加えた後、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた無色泡状物(1.43g)、THF(15ml)、メタノール(15ml)及び1M水酸化ナトリウム水溶液(15ml)の混合物を60°Cで1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣に1M塩酸を加えた後、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去して、2-[[3'-((4-[(3,5-ジオキソ-1,2,4-オキサジアゾリジン-2-イル)メチル]フェノキシ)メチル)-2,2'-ジメチルビフェニル-4-イル]オキシ]-2-メチルプロパン酸(1.29g)を無色泡状物として得た。得られた2-[[3'-((4-[(3,5-ジオキソ-1,2,4-オキサジアゾリジン-2-イル)メチル]フェノキシ)メチル)-2,2'-ジメチルビフェニル-4-イル]オキシ]-2-メチルプロパン酸(291mg)、THF(3ml)及びメ

タノール(3ml)の混合物に1M水酸化ナトリウム水溶液(1.15ml)を加え、10分間攪拌した後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をエタノール-水にて再結晶することにより、2-[[3'-((4-[(3,5-ジオキソ-1,2,4-オキサジアゾリジン-2-イル)メチル]フェノキシ)メチル)-2,2'-ジメチルビフェニル-4-イル]オキシ]-2-メチルプロパン酸 ジナトリウム(149mg)を白色結晶として得た。

[0121] 実施例22

氷冷下、tert-ブチル (3-[[3'-((4-[(3,5-ジオキソ-1,2,4-オキサジアゾリジン-2-イル)メチル]フェノキシ)メチル)-2,2'-ジメチルビフェニル-4-イル]オキシ]プロピル)カルバマート(1.95g)及び酢酸エチル(5ml)の混合物に、4M塩化水素ジオキサン溶液(15ml)を滴下し、暫く0℃で攪拌した後室温で1.5時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、析出した固体を濾取した後減圧下加熱乾燥し、2-(4-[[4'-(3-アミノプロポキシ)-2,2'-ジメチルビフェニル-3-イル]メキシ]ベンジル)-1,2,4-オキサジアゾリジン-3,5-ジオン 塩酸塩(1.53g)を白色固体として得た。

[0122] 実施例23

ナトリウム 2-(4-[[4'-[[[(4R)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル]メキシ]-2,2'-ジメチルビフェニル-3-イル]メキシ]ベンジル]-3,5-ジオキソ-1,2,4-オキサジアゾリジン-4-イド(467mg)、1M塩酸(5ml)及びTHF(5ml)の混合物を50℃で2時間攪拌した。室温まで冷却後、反応混合物に水(10ml)を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣のTHF(5ml)溶液に1M水酸化ナトリウム水溶液(0.977ml)を加え、減圧下濃縮した。得られた残渣をジエチルエーテルにて洗浄することにより、ナトリウム 2-[[4'-[[[(2S)-2,3-ジヒドロキシプロピル]オキシ]-2,2'-ジメチルビフェニル-3-イル]メキシ]ベンジル]-3,5-ジオキソ-1,2,4-オキサジアゾリジン-4-イド(392mg)を白色固体として得た。

[0123] 実施例24

2,2-ジフルオロ-2-((3'-[(4-ホルミルフェノキシ)メチル]-2,2'-ジメチルビフェニル-4-イル]オキシ)-N-メチルアセトアミド、ヒドロキシルアミン 塩酸塩(122mg)、酢酸ナトリウム(167mg)、エタノール(12ml)及び水(3ml)の混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後

、減圧下溶媒を留去し、得られた無色泡状物(594mg)のメタノール(5ml)-THF(5ml)溶液にシアン化水素化ホウ素ナトリウム(257mg)を加え、その後氷冷下4M塩化水素ジオキサン溶液(2ml)を滴下にてゆっくり加え、反応混合物を室温にて2時間攪拌した。反応混合物に氷冷下1M水酸化ナトリウム水溶液(7ml)を加え、クロロホルムにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール)により精製し、得られた無色油状物(559mg)にTHF(6ml)を加えて、氷冷し、エトキシカルボニルイソシアナート(0.152ml)を滴下し、30分間0°Cで攪拌した後、室温で1時間攪拌した。反応混合物に1M水酸化ナトリウム水溶液(3ml)を加え、室温で12時間攪拌した。反応混合物に1M塩酸(4ml)を加えた後、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール)により精製し、2-[[3'-((4-[(3,5-ジオキソ-1,2,3-オキサジアゾリジン-2-イル)メチル]フェノキシ)メチル)-2,2'-ジメチルビフェニル-4-イル]オキシ]-2,2-ジフルオロ-N-メチルアセトアミド(76mg)を無色泡状物として、また[[3'-((4-[(3,5-ジオキソ-1,2,4-オキサジアゾリジン-2-イル)メチル]フェノキシ)メチル)-2,2'-ジメチルビフェニル-4-イル]オキシ](ジフルオロ)酢酸(217mg)を無色泡状物として得た。得られた[[3'-((4-[(3,5-ジオキソ-1,2,4-オキサジアゾリジン-2-イル)メチル]フェノキシ)メチル)-2,2'-ジメチルビフェニル-4-イル]オキシ](ジフルオロ)酢酸のTHF(5ml)溶液に1M水酸化ナトリウム水溶液(0.847ml)を加え、減圧下濃縮した。得られた残渣をジエチルエーテルで洗浄することにより、ジナトリウム [[3'-((4-[(3,5-ジオキソ-1,2,4-オキサジアゾリジン-4-イド-2-イル)メチル]フェノキシ)メチル)-2,2'-ジメチルビフェニル-4-イル]オキシ](ジフルオロ)酢酸(203mg)を白色固体として得た。

[0124] 実施例25

3'-((4-[(3,5-ジオキソ-1,2,4-オキサジアゾリジン-2-イル)メチル]フェノキシ)メチル)-2-メチルビフェニル-4-カルボン酸(10.8mg)をTHF-メタノール[1ml, 4:1(v/v)]混合溶液に溶解し、その溶液をピロリジン(3.2mg)に加え、さらにDMT-MM(12mg)を加え室温にて終夜攪拌した。その後、反応液にクロロホルムを加え、1M塩酸で有機層を洗浄した。有機層を濃縮し、残渣を分取HPLC(ウォーターズ(Waters)社、商品名: Waters

SunFire™ Prep C₁₈ OBD™ (19 x 100 mm, 5 μm)にて精製し、2-(4-[[2'-メチル-4'-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ビフェニル-3-イル]メキシ]ベンジル)-1,2,4-オキサジアゾリジン-3,5-ジオン(8.2mg)を得た。

[0125] 実施例26

3'-((4-[(3,5-ジオキソ-1,2,4-オキサジアゾリジン-2-イル)メチル]フェノキシ)メチル)-2-メチルビフェニル-4-カルボン酸(10.8mg)をTHF-メタノール[1ml, 4:1(v/v)]混合溶液に溶解し、その溶液を4-(メキシメチル)ピペリジン 塩酸塩(7.5mg)に加え、さらにDMT-MM(12mg)とトリエチルアミン(20 μl)を加え室温にて終夜攪拌した。その後、反応液にクロロホルムを加え、1M塩酸で有機層を洗浄した。有機層を濃縮し、残渣を分取HPLC(ウオーターズ(Waters)社、商品名: SunFire™ Prep C₁₈ OBD™ (19 x 100 mm, 5 μm))にて精製し、2-{4-[(4'-[[4-(メキシメチル)ピペリジン-1-イル]カルボニル]-2'-メチルビフェニル-3-イル]メキシ]ベンジル}-1,2,4-オキサジアゾリジン-3,5-ジオン(9.0mg)を得た。

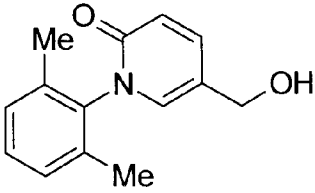
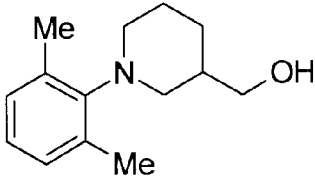
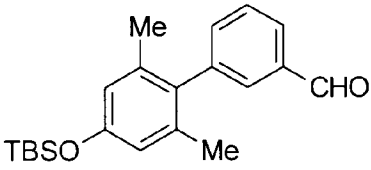
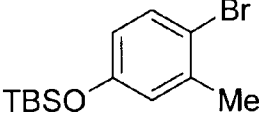
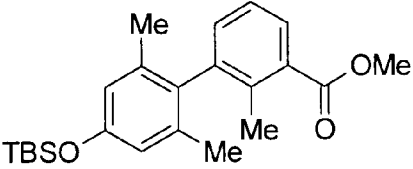
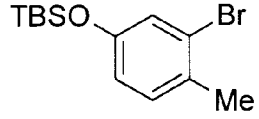
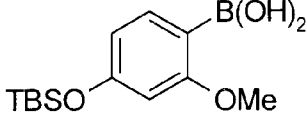
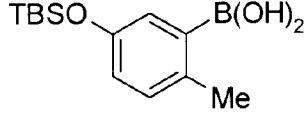
[0126] 実施例27

3'-((4-[(3,5-ジオキソ-1,2,4-オキサジアゾリジン-2-イル)メチル]フェノキシ)メチル)-2-メチルビフェニル-4-カルボン酸(10.8mg)をTHF-メタノール[1ml, 4:1(v/v)]混合溶液に溶解し、その溶液を1-エチルピペリジン-3-アミン(5.8mg)に加え、さらにDMT-MM(12mg)を加え室温にて終夜攪拌した。その後、反応液にクロロホルムを加え、水で有機層を洗浄した。有機層を濃縮し、残渣を分取HPLC(ウオーターズ(Waters)社、商品名: SunFire™ Prep C₁₈ OBD™ (19 x 100 mm, 5 μm))にて精製し、3'-((4-[(3,5-ジオキソ-1,2,4-オキサジアゾリジン-2-イル)メチル]フェノキシ)メチル)-N-(1-エチルピペリジン-3-イル)-2-メチルビフェニル-4-カルボキサミド(3.4mg)を得た。

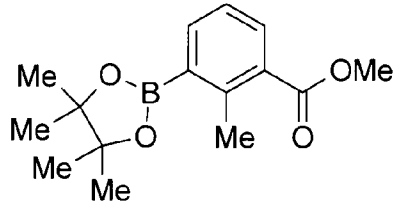
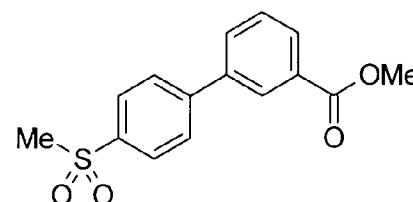
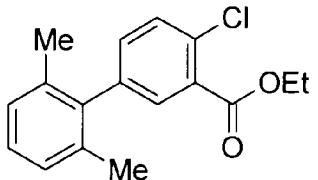
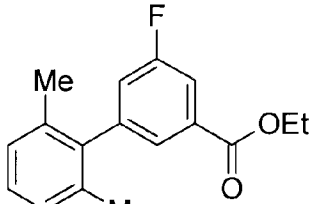
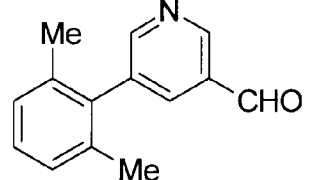
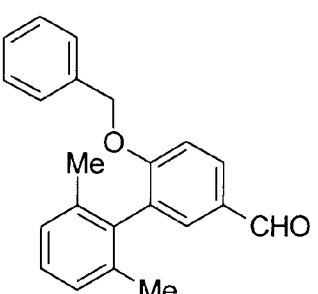
[0127] 実施例1~27の方法と同様にして、後記表に示す実施例28~407の化合物を、それぞれ対応する原料を使用して製造した。各実施例化合物の構造を表53~113に、製法及び物理化学的データを表114~135に示す。

[0128] また、表136~138に本発明の別の化合物の構造を示す。これらは、上記の製造法や実施例に記載の方法及び当業者にとって自明である方法、又はこれらの変法を用いることにより、容易に合成することができる。

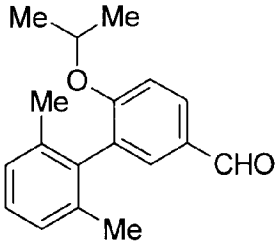
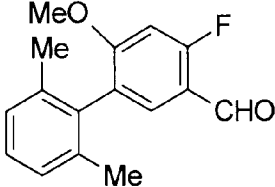
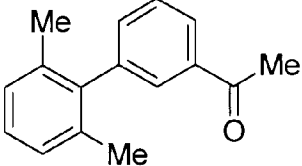
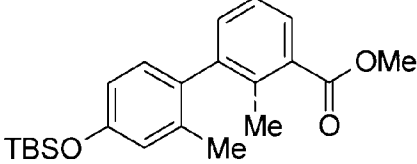
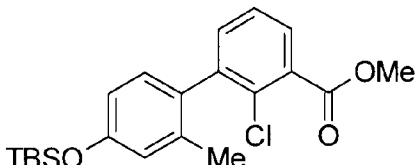
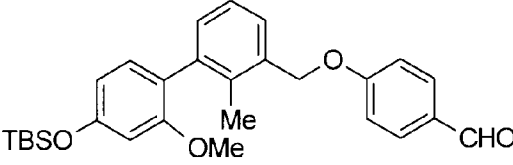
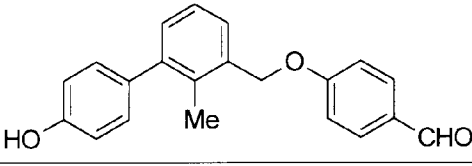
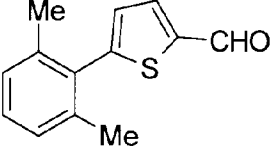
[0129] [表4]

REx	Str
1	
2	
3	
39	
40	
41	
4	
42	

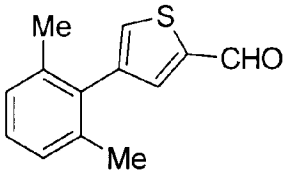
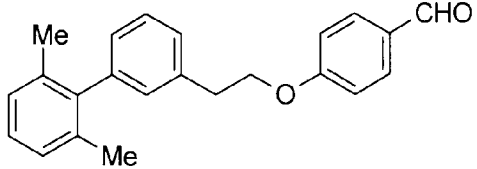
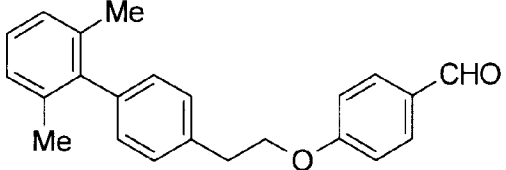
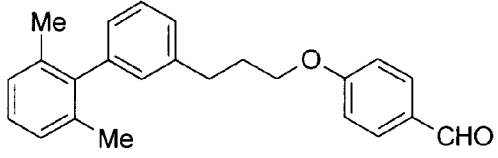
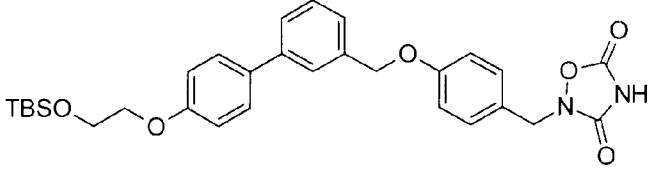
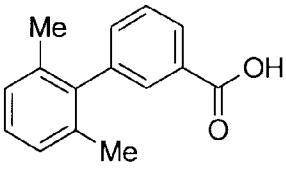
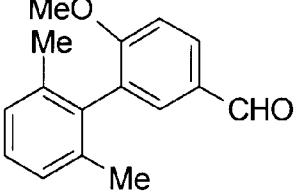
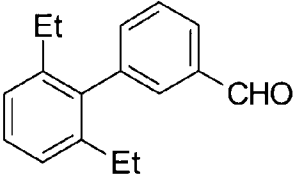
[0130] [表5]

5	
43	
44	
45	
46	
47	

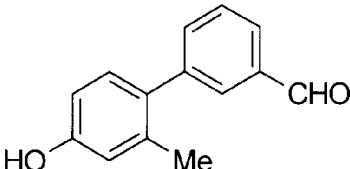
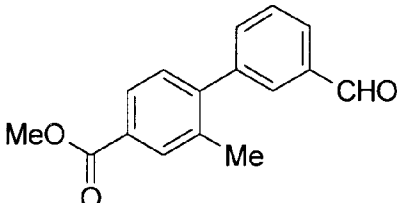
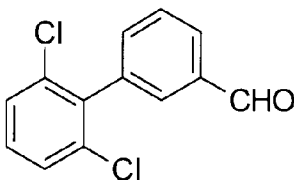
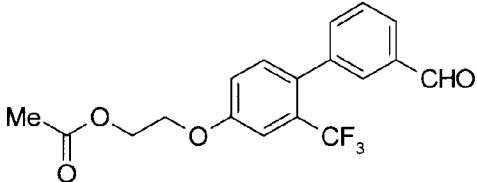
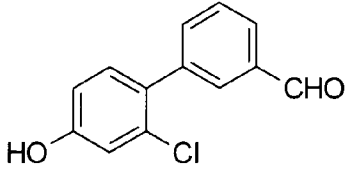
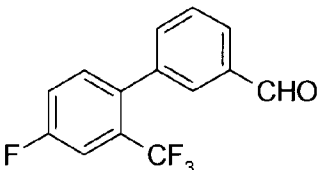
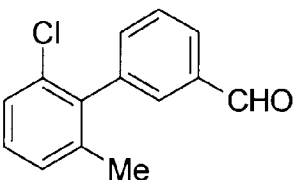
[0131] [表6]

48	
49	
50	
51	
52	
53	
54	
55	

[0132] [表7]

56	
57	
58	
59	
60	
6	
7	
61	

[0133] [表8]

62	 <chem>Oc1ccc(C)c(c1)-c2ccc(C=O)cc2</chem>
63	 <chem>COC(=O)c1ccc(C)c(c1)-c2ccc(C=O)cc2</chem>
64	 <chem>Clc1cc(Cl)ccc1-c2ccc(C=O)cc2</chem>
65	 <chem>CC(=O)OCCOc1ccc(C(F)(F)F)c(c1)-c2ccc(C=O)cc2</chem>
66	 <chem>Oc1ccc(Cl)c(c1)-c2ccc(C=O)cc2</chem>
67	 <chem>Fc1ccc(C(F)(F)F)c(c1)-c2ccc(C=O)cc2</chem>
68	 <chem>Cc1cc(Cl)ccc1-c2ccc(C=O)cc2</chem>

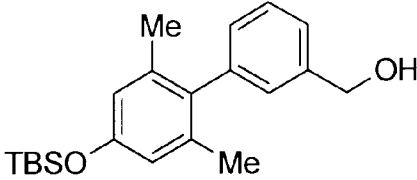
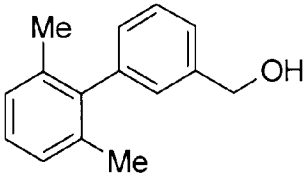
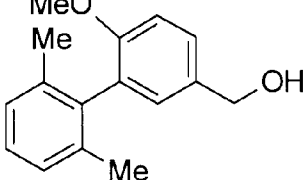
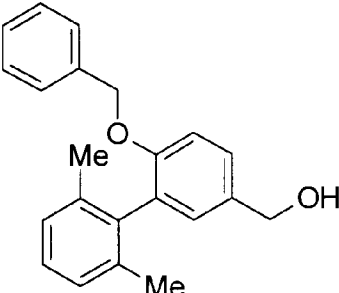
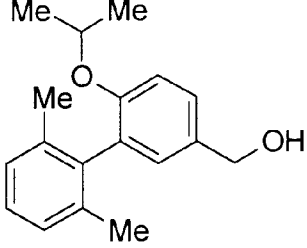
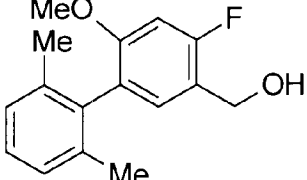
[0134] [表9]

69	
70	
71	
8	
72	
9	
73	

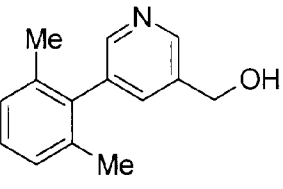
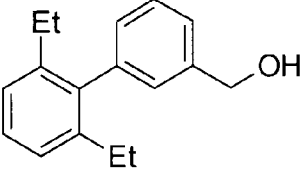
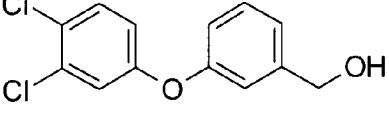
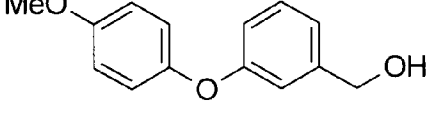
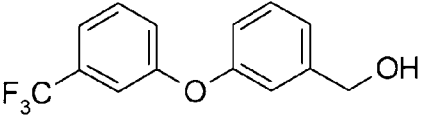
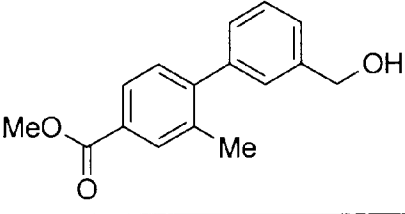
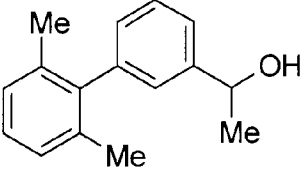
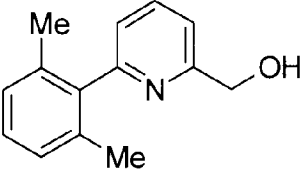
[0135] [表10]

74	
75	
76	
10	
36	
77	
37	
11	

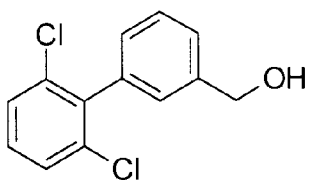
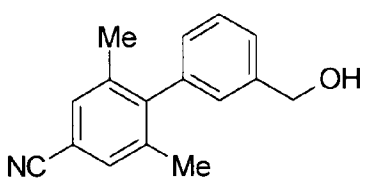
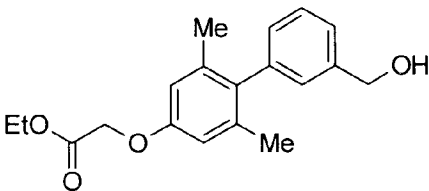
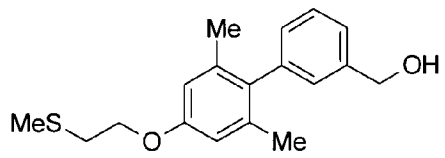
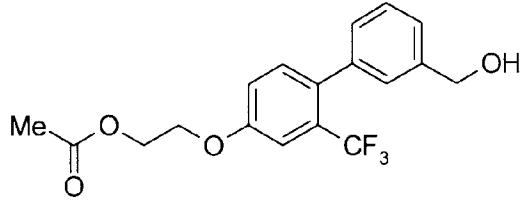
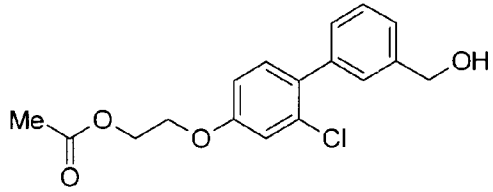
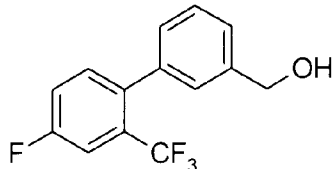
[0136] [表11]

78	 <chem>Cc1ccc(CO)cc1-c2cc(C)c(O[Si](C)(C)C(C)(C)C)c2</chem>
79	 <chem>Cc1ccc(CO)cc1-c2cc(C)c(C)c2</chem>
80	 <chem>Cc1ccc(CO)cc1-c2cc(OC)c(C)c2</chem>
81	 <chem>Cc1ccc(CO)cc1-c2cc(C)cc(OCc3ccccc3)c2</chem>
82	 <chem>Cc1ccc(CO)cc1-c2cc(C)cc(OC(C)C)c2</chem>
83	 <chem>Cc1ccc(CO)cc1-c2cc(F)c(OC)c2</chem>

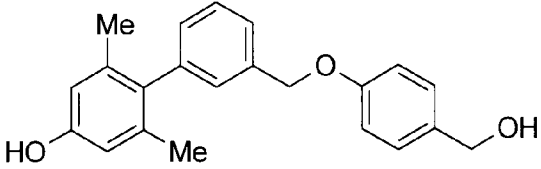
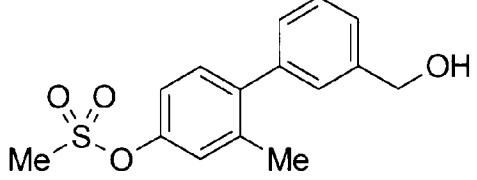
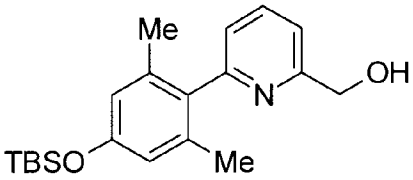
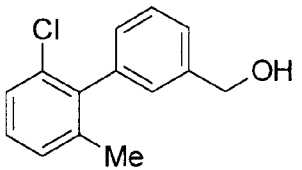
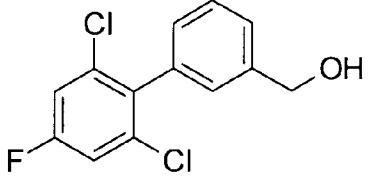
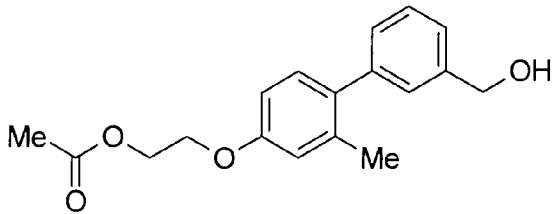
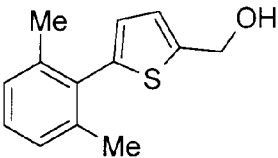
[0137] [表12]

84	
85	
86	
87	
88	
89	
90	
91	

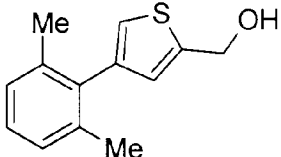
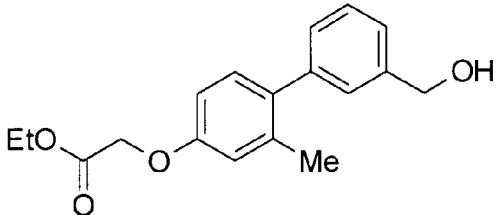
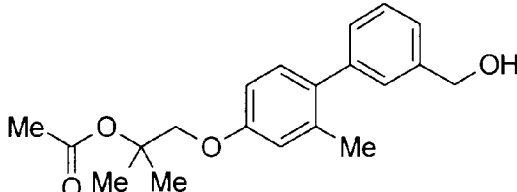
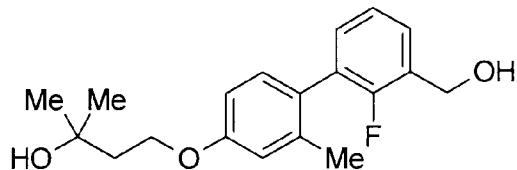
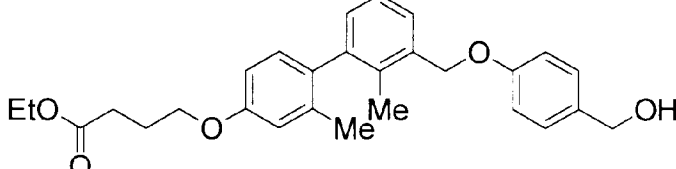
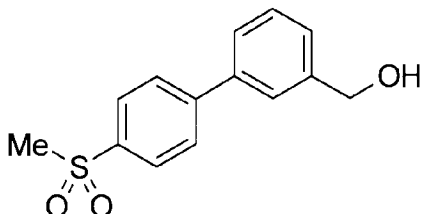
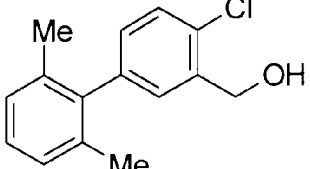
[0138] [表13]

92	
93	
94	
95	
96	
97	
98	

[0139] [表14]

99	
100	
101	
102	
103	
104	
105	

[0140] [表15]

106	
107	
108	
109	
110	
12	
111	

[0141] [表16]

112	 <chem>Cc1cc(C)cc(C)c1-c1cc(F)cc(CO)c1</chem>
113	 <chem>Cc1cc(CO)ccc1-c1cc(C)cc(C1=CC=C(C=C1)OSi(C)(C)C(C)(C)C)c1</chem>
114	 <chem>Cc1cc(CO)ccc1-c1cc(C)cc(C1=CC=C(C=C1)OSi(C)(C)C(C)(C)C)c1Cl</chem>
115	 <chem>Cc1cc(CO)ccc1-c1cc(C)c(C)c(C1=CC=C(C=C1)OSi(C)(C)C(C)(C)C)c1</chem>
116	 <chem>Cc1cc(CO)ccc1-c1cc(C)cc(C1=CC=C(C=C1)OC(C)(C)CO)c1</chem>
117	 <chem>Cc1cc(CO)ccc1-c1cc(C)cc(C1=CC=C(C=C1)OC(C)(C)CO)c1-c1ccncc1</chem>
118	 <chem>Cc1cc(CO)ccc1-c1cc(C)cc(C1=CC=C(C=C1)OC(C)(C)CO)c1-c1cc(=O)nc1</chem>
119	 <chem>Cc1cc(CO)ccc1-c1cc(C)cc(C1=CC=C(C=C1)OC(C)(C)CO)c1-c1ccncc1</chem>

[0142] [表17]

120	<chem>CC(C)OC(c1ccc(C)c(c1)CO)c2ccccc2COc3ccc(O)cc3</chem>
121	<chem>CC(F)FOC(c1ccc(C)c(c1)CO)c2ccccc2COc3ccc(O)cc3</chem>
13	<chem>Cc1ccccc1C2=CC=C(C)C=C2COc3ccc(O)cc3</chem>
122	<chem>Cc1ccccc1C2=CC=C(C)C=C2COc3ccc(O)cc3</chem>
123	<chem>Cc1ccccc1C2=CC=C(C)C=C2COc3ccccc3C</chem>
14	<chem>Cc1ccccc1C2=CC=C(C)C=C2COc3ccc(F)cc3</chem>
124	<chem>Cc1ccccc1C2=CC=C(C)C=C2COc3ccc(F)cc3</chem>
125	<chem>Cc1ccccc1C2=CC=C(C)C=C2COc3ccccc3C</chem>

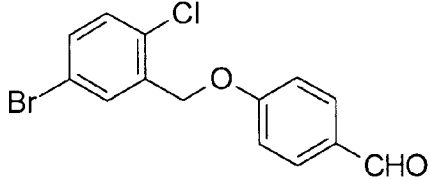
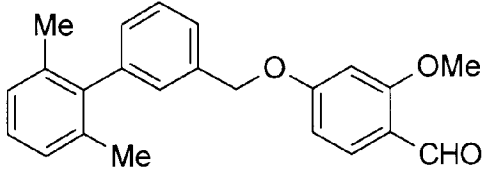
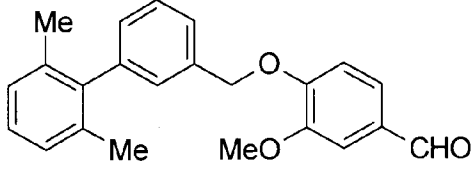
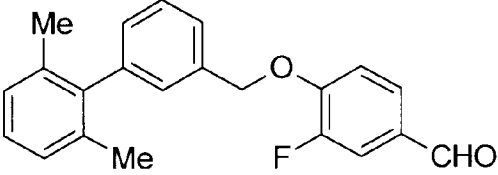
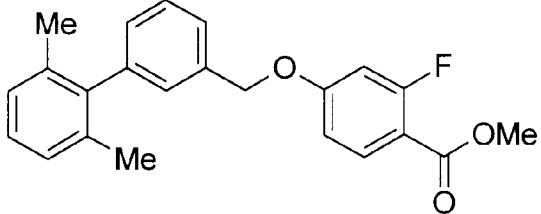
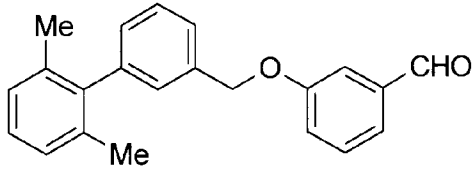
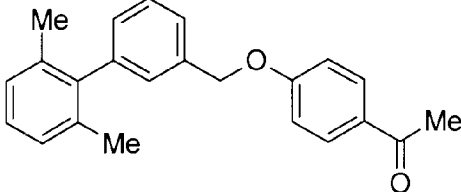
[0143] [表18]

34	
15	
16	
126	
127	
128	
129	
130	

[0144] [表19]

17	 <chem>Cc1cc(C)c(O[Si](C)(C)C)c1-c1ccc(CCOc2ccc(C=O)cc2)cc1</chem>
131	 <chem>Cc1cc(C)c(OCCSCC)c1-c1ccc(CCOc2ccc(C=O)cc2)cc1</chem>
132	 <chem>CCOCCOc1cc(C)c(C)c1-c1ccc(CCOc2ccc(C=O)cc2)cc1</chem>
133	 <chem>CO(=O)c1ccc(CCOc2ccc(C=O)cc2)cc1</chem>
134	 <chem>Cc1cc(Cl)cc1-c1ccc(CCOc2cc(C)cc(C=O)c2)cc1</chem>
135	 <chem>Cc1cc(Cl)cc1-c1ccc(CCOc2cc(F)c(C(=O)OC)cc2)cc1</chem>
136	 <chem>c1ccc(CCOc2ccc(C=O)cc2)cc1</chem>

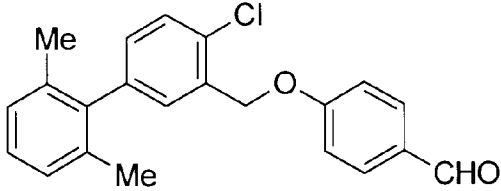
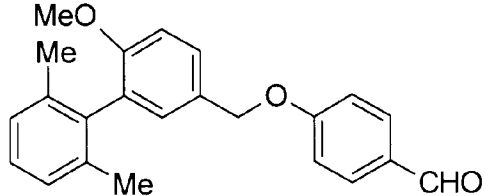
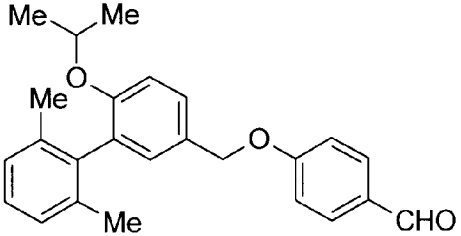
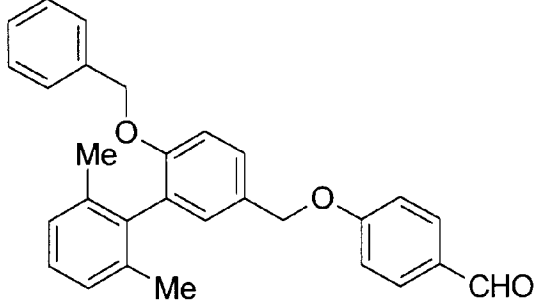
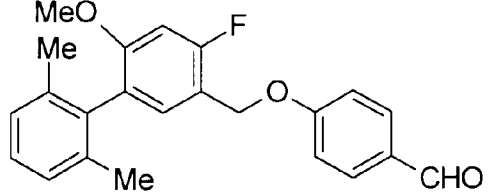
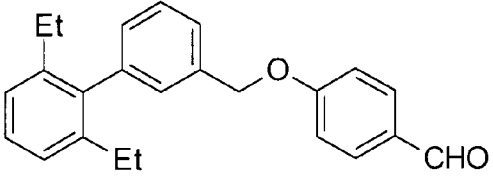
[0145] [表20]

137	
138	
139	
140	
141	
142	
143	

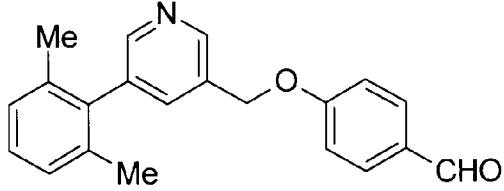
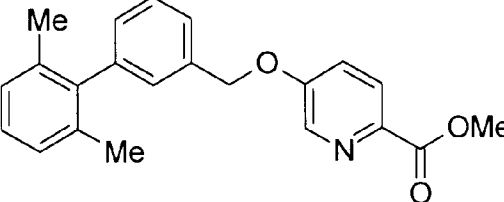
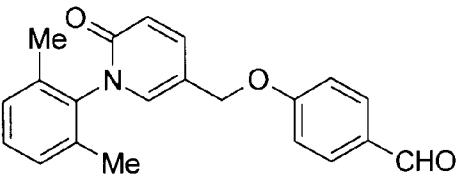
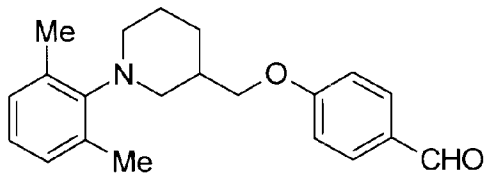
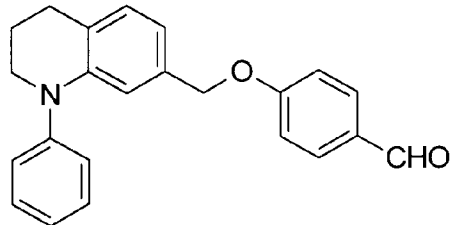
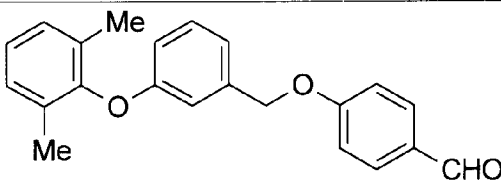
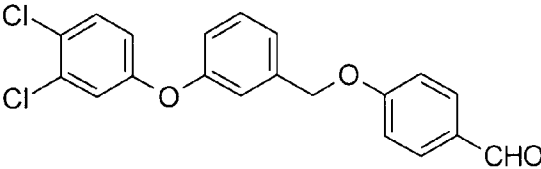
[0146] [表21]

144	<chem>Cc1ccc(C)c(c1)-c2cc(F)ccc2COc3ccc(C=O)cc3</chem>
145	<chem>Cc1ccc(C)c(c1)-c2cc(F)ccc2COc3ccc(C=O)cc3</chem>
146	<chem>Cc1ccc(C)c(c1)-c2ccc(F)cc2COc3ccc(C=O)cc3</chem>
147	<chem>Cc1ccc(C)c(c1)-c2cc(F)ccc2COc3ccc(C=O)cc3</chem>
148	<chem>Cc1ccc(C)c(c1)-c2cc(C)c(C)c2COc3ccc(C=O)cc3</chem>
149	<chem>Cc1ccc(C)c(c1)-c2cc(C)c(C)c2COc3ccc(C=O)cc3</chem>
150	<chem>Cc1ccc(C)c(c1)-c2cc(Cl)ccc2COc3ccc(C=O)cc3</chem>

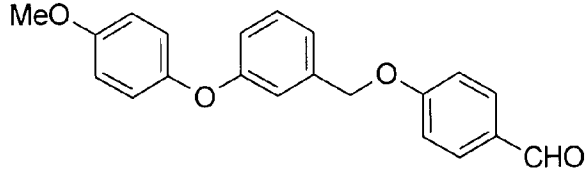
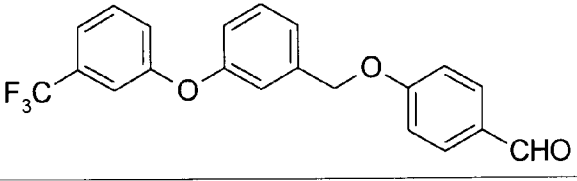
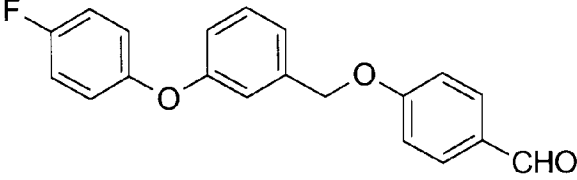
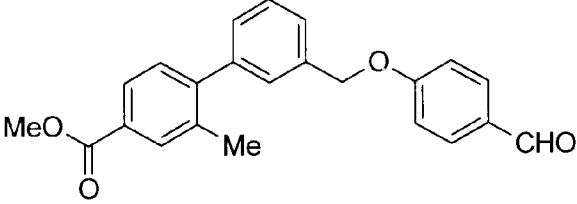
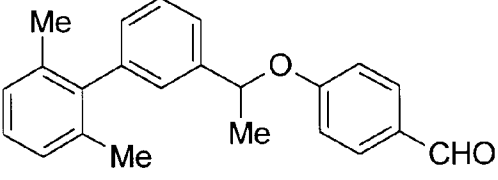
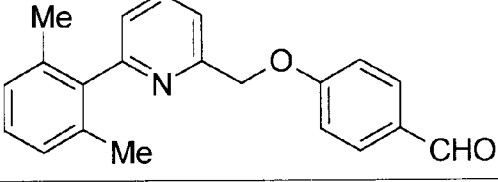
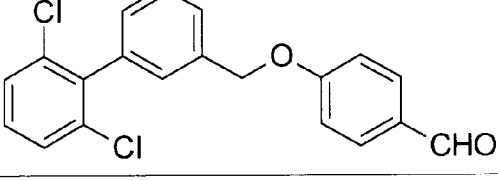
[0147] [表22]

151	 <chem>Cc1cc(C)cc(Cc2cc(Cl)ccc2COc3ccc(C=O)cc3)c1</chem>
152	 <chem>Cc1cc(C)cc(Cc2ccc(OC)cc2COc3ccc(C=O)cc3)c1</chem>
153	 <chem>CC(C)OCc1ccccc1C(C)c2cc(C)cc(Cc3ccc(Oc4ccc(C=O)cc4)cc3)c2</chem>
154	 <chem>Cc1cc(C)cc(Cc2ccc(Oc3ccccc3)cc2COc4ccc(C=O)cc4)c1</chem>
155	 <chem>Cc1cc(C)cc(Cc2cc(F)cc(OC)c2COc3ccc(C=O)cc3)c1</chem>
156	 <chem>CCc1cc(C)cc(Cc2ccccc2COc3ccc(C=O)cc3)c1</chem>

[0148] [表23]

157	
158	
159	
160	
161	
162	
163	

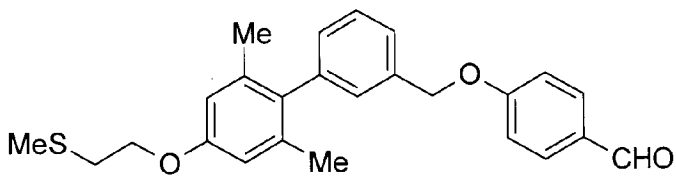
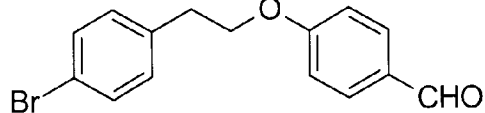
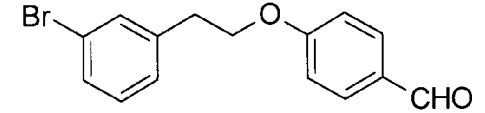
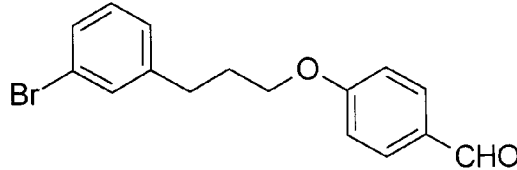
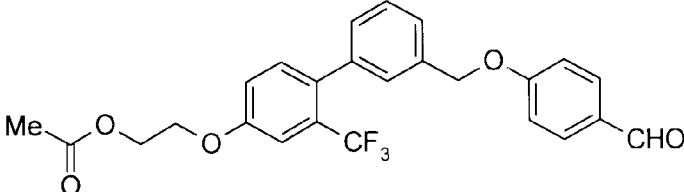
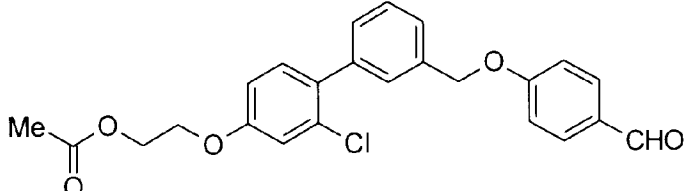
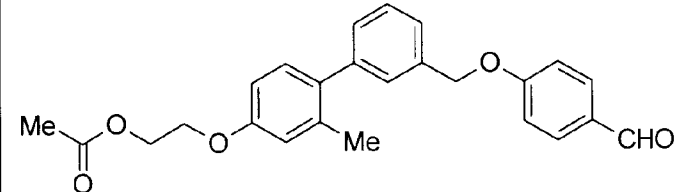
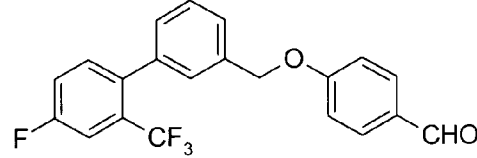
[0149] [表24]

164	
165	
166	
167	
168	
169	
170	

[0150] [表25]

171	
172	
173	
174	
175	
176	
177	

[0151] [表26]

178	
179	
180	
181	
182	
183	
184	
185	

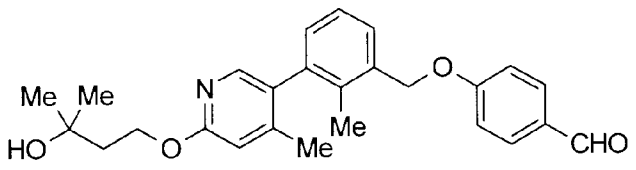
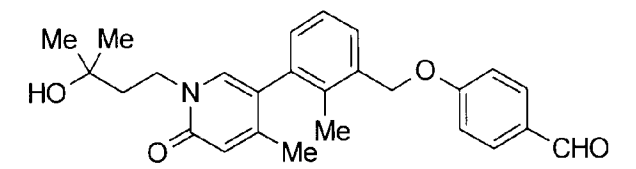
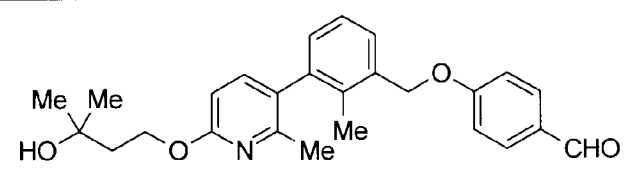
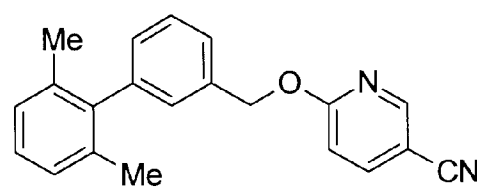
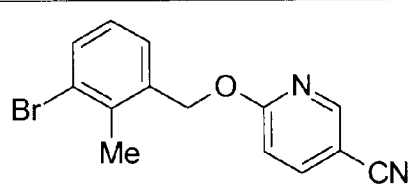
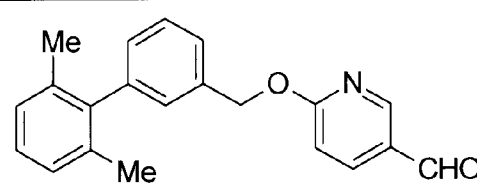
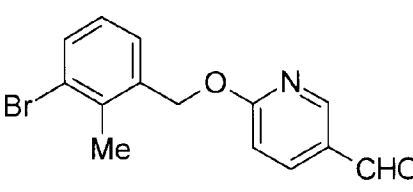
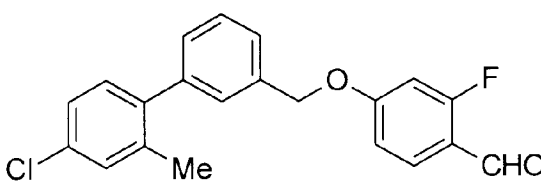
[0152] [表27]

186	
187	
188	
189	
190	
191	
192	

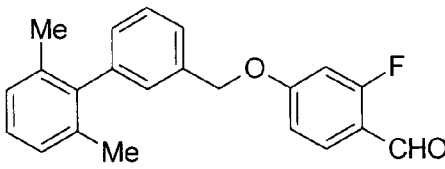
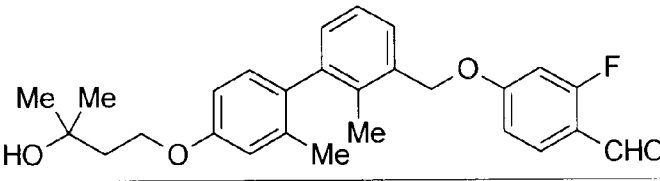
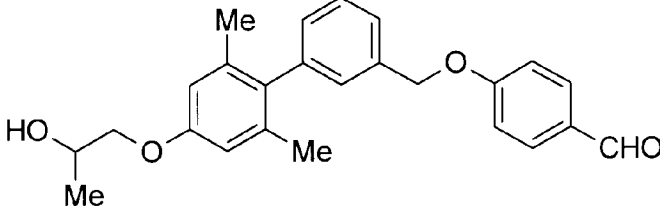
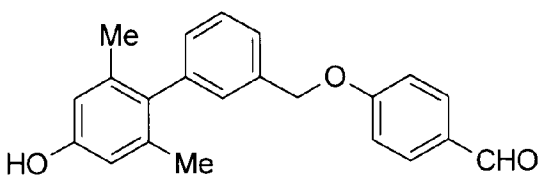
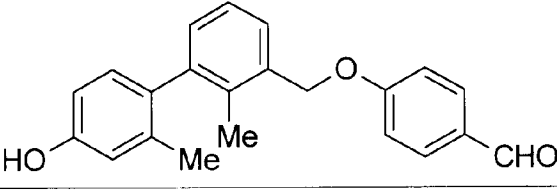
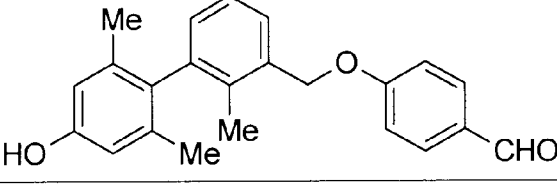
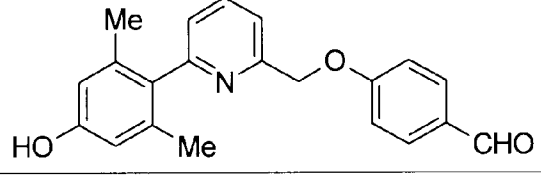
[0153] [表28]

193	
194	
195	
196	
197	
198	
199	

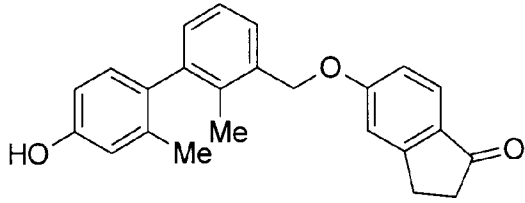
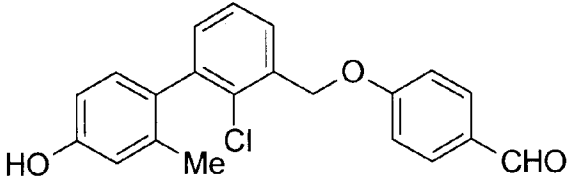
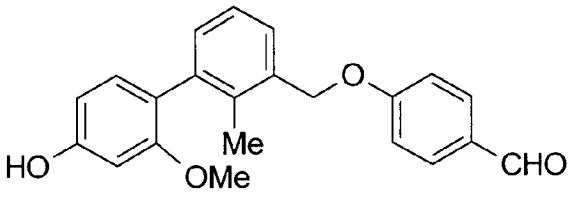
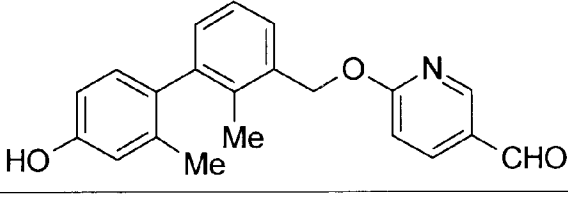
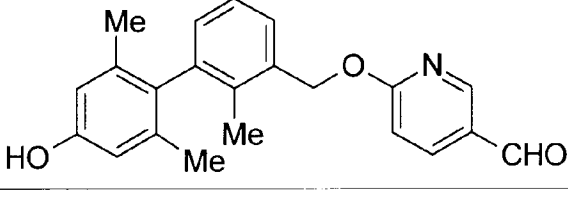
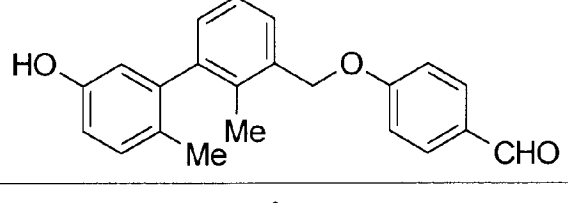
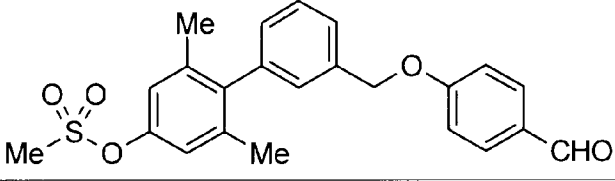
[0154] [表29]

200	
201	
202	
18	
203	
19	
204	
20	

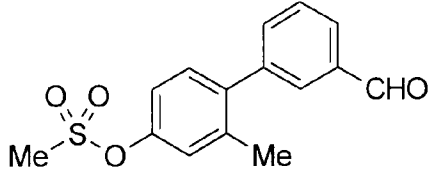
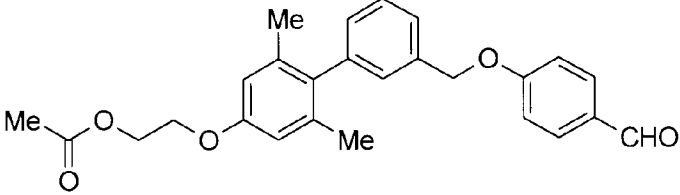
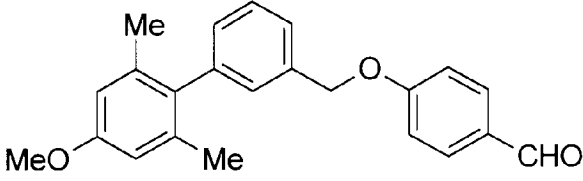
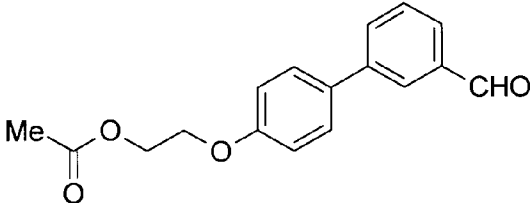
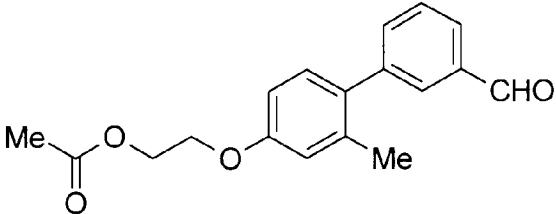
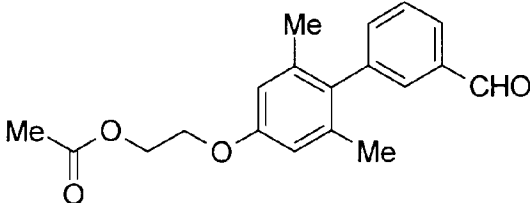
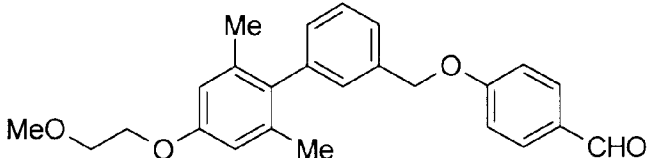
[0155] [表30]

205	
206	
21	
207	
208	
209	
210	

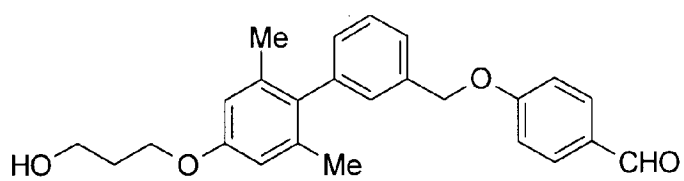
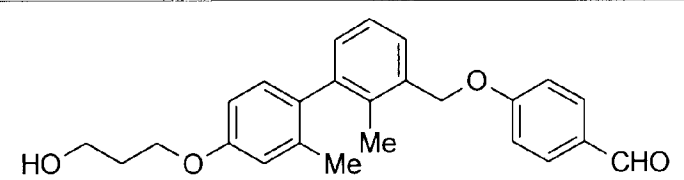
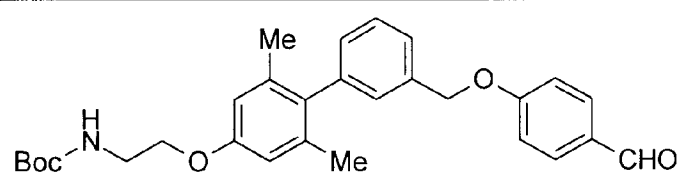
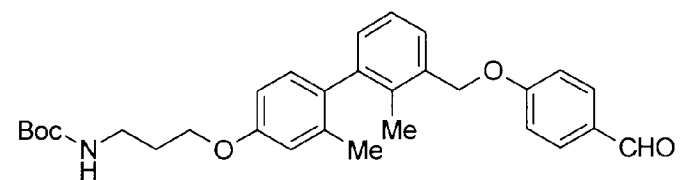
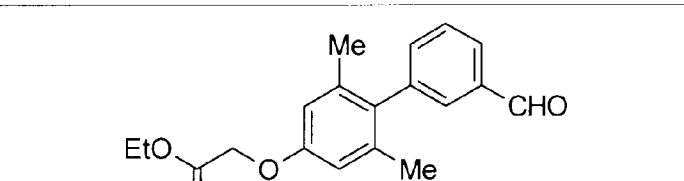
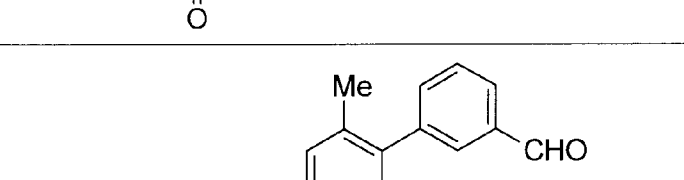
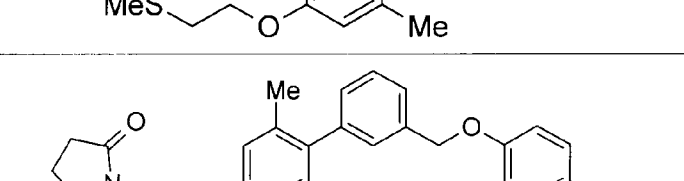
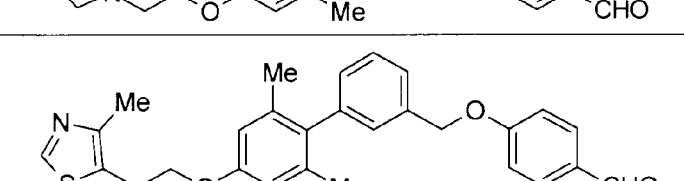
[0156] [表31]

211	
212	
213	
214	
215	
216	
22	

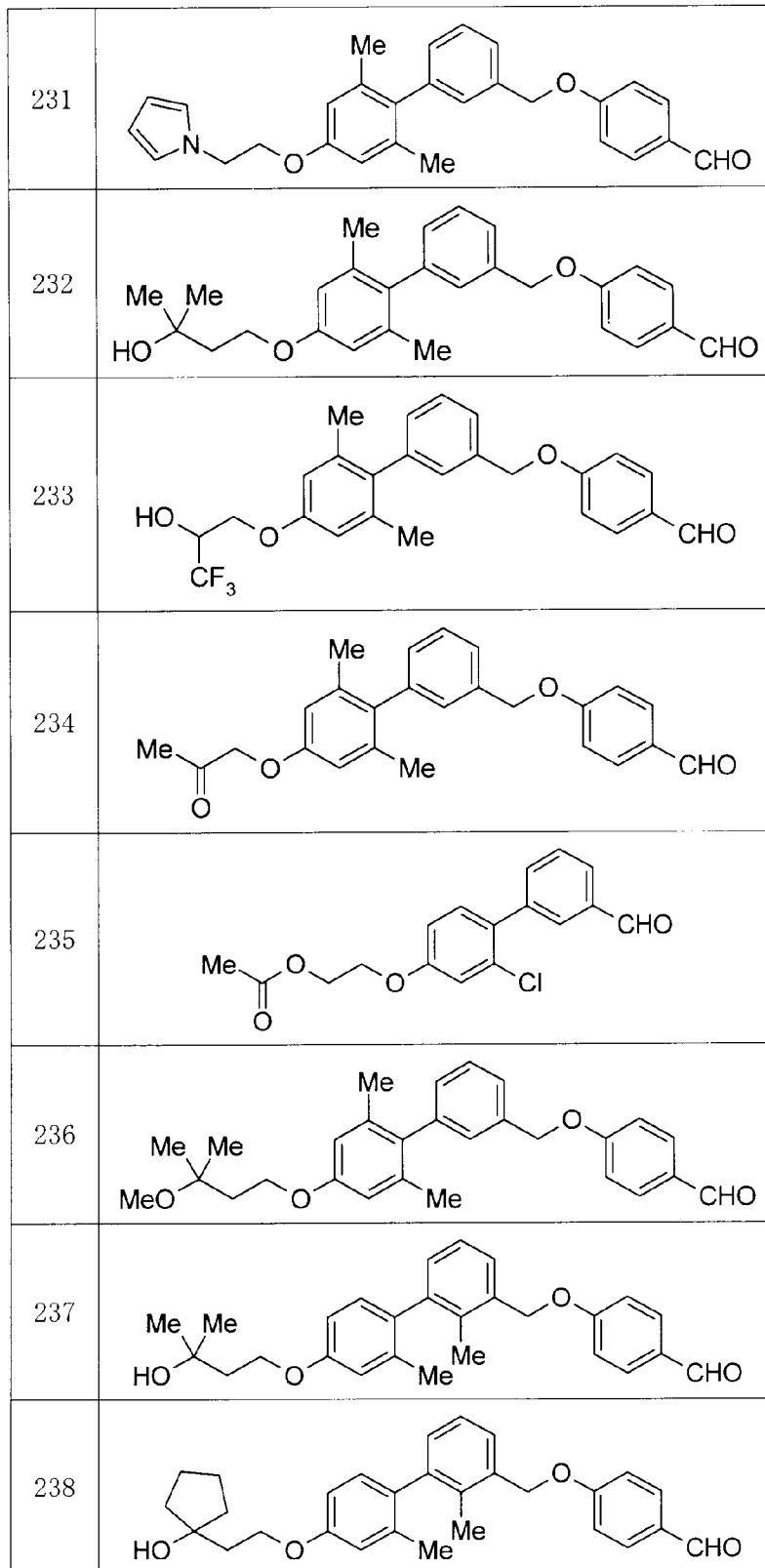
[0157] [表32]

217	
23	
218	
219	
220	
221	
222	

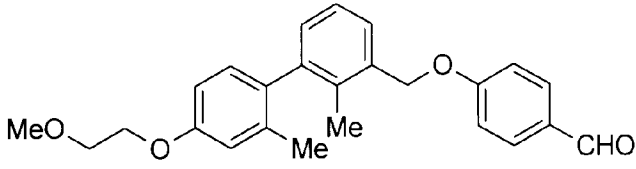
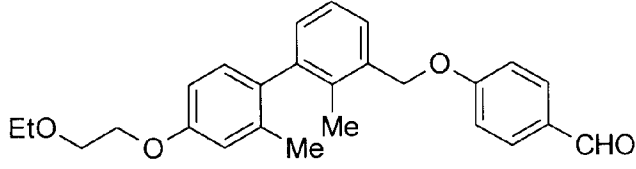
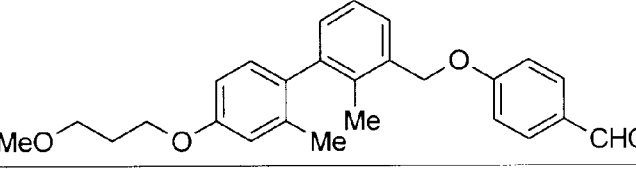
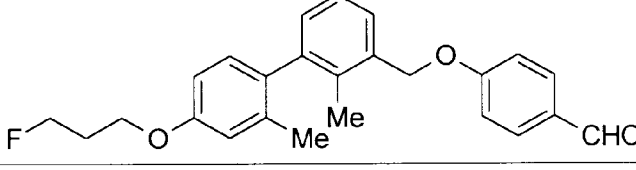
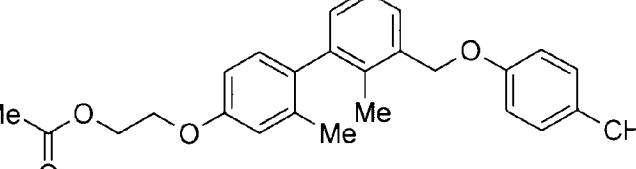
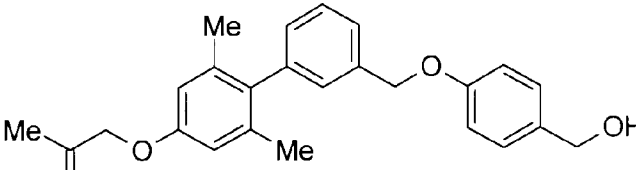
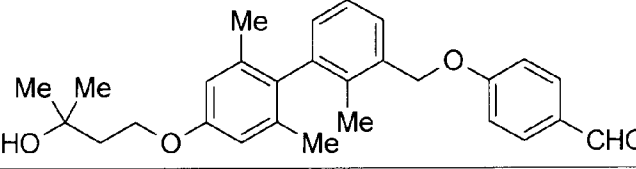
[0158] [表33]

223	
224	
225	
226	
227	
228	
229	
230	

[0159] [表34]



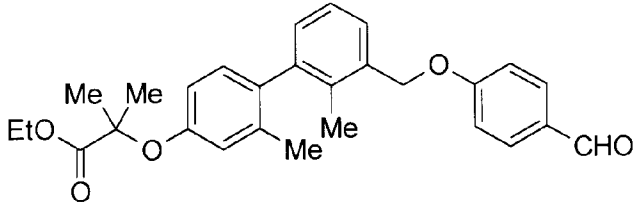
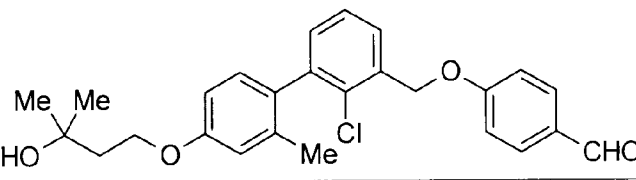
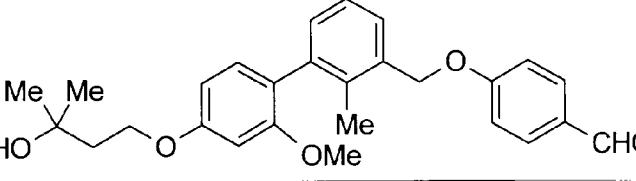
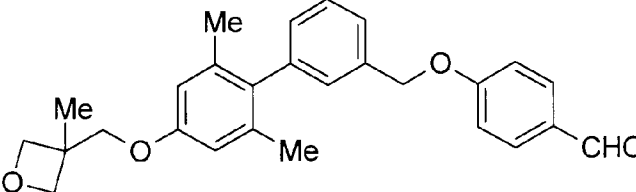
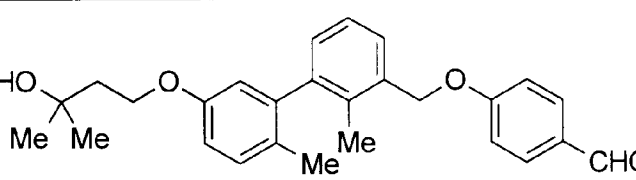
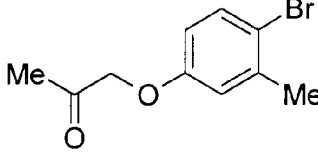
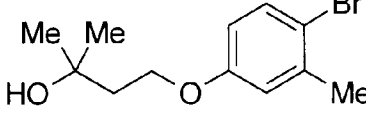
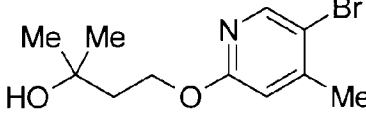
[0160] [表35]

239	
240	
241	
242	
243	
244	
245	

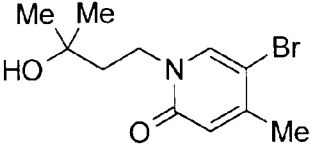
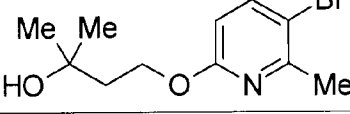
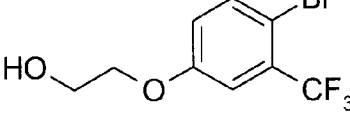
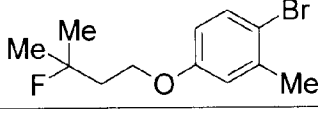
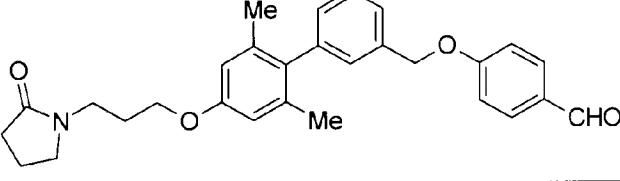
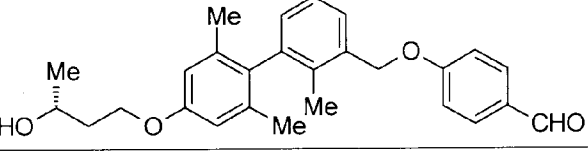
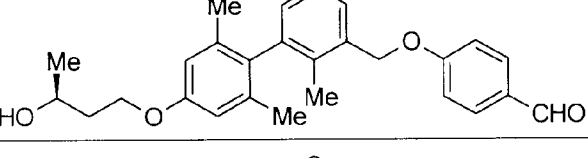
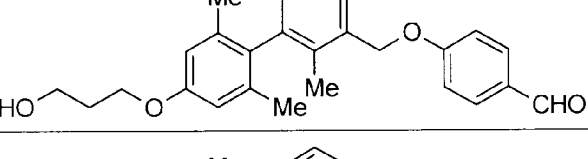
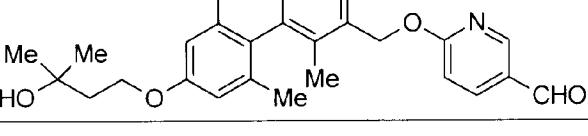
[0161] [表36]

246	
247	
248	
249	
250	
251	
252	

[0162] [表37]

253	
254	
255	
256	
257	
258	
259	
35	

[0163] [表38]

260	
261	
24	
33	
25	
262	
263	
264	
265	

[0164] [表39]

266	 <chem>CCOC(=O)OCCOc1ccc(C)c(C)c1COc2ccc(C=O)cn2</chem>
267	 <chem>CCOC1CCCCC1COc1ccc(C)c(C)c1COc2ccc(C=O)cc2</chem>
268	 <chem>CCOC1CC1COc1ccc(C)c(C)c1COc2ccc(C=O)cc2</chem>
269	 <chem>CCOC1CCC1COc1ccc(C)c(C)c1COc2ccc(C=O)cc2</chem>
270	 <chem>CCOC1CC1COc1c(C)c(C)c(C)c1COc2ccc(C=O)cc2</chem>
271	 <chem>CCOC1CCC1COc1c(C)c(C)c(C)c1COc2ccc(C=O)cc2</chem>
272	 <chem>CCOC1CC(C)(C)C1COc1c(C)c(C)c(C)c1COc2ccc(C=O)cc2</chem>
273	 <chem>CCOC1CCCC1COc1c(C)c(C)c(C)c1COc2ccc(C=O)cc2</chem>

[0165] [表40]

274	
275	
276	
277	
278	
279	
280	

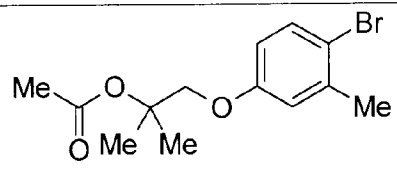
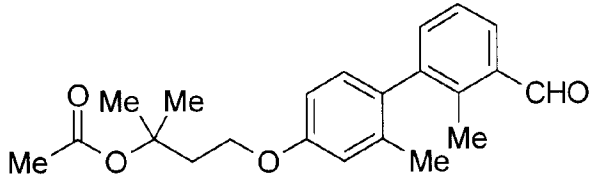
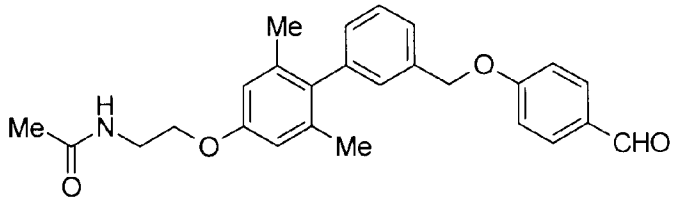
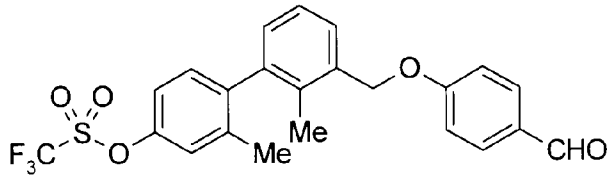
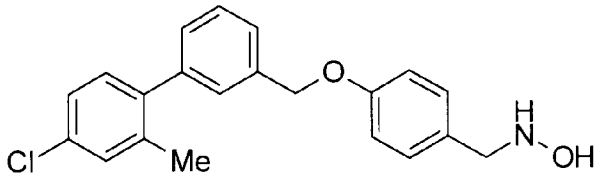
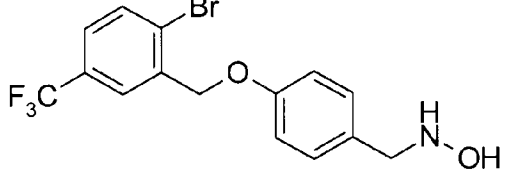
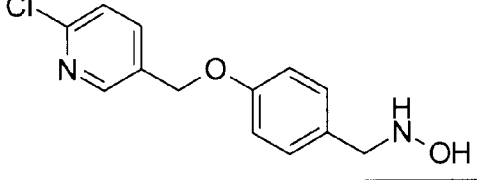
[0166] [表41]

281	
282	
283	
26	
284	
27	
285	

[0167] [表42]

286	
287	
288	
28	
29	
289	
290	
291	

[0168] [表43]

292	
293	
30	
31	
32	
294	
295	

[0169] [表44]

296	 <chem>CC1(C)C=C(C)C(OC2CCSCC2O)C1Cc3ccc(OCN)cc3</chem>
297	 <chem>CCOC1CCOC1OC2=C(C)C=C(C)C2Cc3ccc(OCN)cc3</chem>
298	 <chem>CO(=O)S1=CC=C(C=C1)Cc2ccc(OCN)cc2</chem>
299	 <chem>CC1(C)C=C(C)C(OC2CCO)C1Cc3ccc(OCN)cc3</chem>
38	 <chem>OC1(C)CC1CCOS(=O)(=O)c2ccc(C)cc2</chem>

[0170] [表45]

REx	Syn	Dat
1	R1	ESI:230
2	R2	ESI:220
3	R3	ESI:341
39	R3	EI:301, 303
40	R3	ESI:385
41	R3	EI:300
4	R4	NMR2:0.23(6H, s), 0.99(9H, s), 3.87(3H, s), 5.69(2H, s), 6.40(1H, d, J=2.1Hz), 6.50(1H, dd, J=2.1, 8.0Hz), 7.68(1H, d, J=8.0Hz)
42	R4	NMR2:0.21(6H, s), 1.01(9H, s), 2.75(3H, s), 6.93(1H, dd, J=2.7, 8.1Hz), 7.13(1H, d, J=8.1Hz), 7.68(1H, d, J=2.7Hz)
5	R5	ESI:277
43	4	ESI:291
44	4	EI:288
45	4	EI:272
46	4	EI:211
47	4	FAB:317
48	4	FAB:269
49	4	EI:258
50	4	ESI:225
51	4	ESI:371
52	4	EI:390
53	4	FAB:462(M)
54	4	ESI-N:317
55	4	FAB:217
56	4	EI:216
57	4	ESI:331
58	4	ESI:331
59	4	FAB:345
60	4	ESI-N:433(-TBS)
6	R6	ESI-N:225
7	R7	EI:240
61	R7	EI:238
62	R7	ESI-N:211
63	R7	ESI:255
64	R7	ESI:251, 253, 255
65	R7	FAB:353
66	R7	ESI-N:231
67	R7	EI:268

[0171] [表46]

68	R7	NMR1:2.05(3H, s), 7.27-7.45(4H, m), 7.56-7.61(1H, m), 7.69-7.78(2H, m), 7.94-7.98(1H, m), 10.07(1H, s)
69	R7	EI:298
70	R7	ESI:327
71	R7	EI:316
8	R8	ESI:236
72	R8	ESI:268
9	R9	ESI:271
73	R9	FAB:342(M)
74	R9	FAB:344
75	R9	CI:344
76	R9	CI:344
10	R10	ESI:342
36	R36	EI:447
77	R36	ESI:447
37	R37	ESI-N:460
11	R11	EI:232
78	R11	ESI:343
79	R11	EI:212
80	R11	EI:242
81	R11	FAB:318
82	R11	EI:270
83	R11	FAB:260
84	R11	FAB:214
85	R11	EI:240
86	R11	EI:268, 270
87	R11	EI:230
88	R11	EI:268
89	R11	FAB:257
90	R11	EI:226
91	R11	ESI:214
92	R11	EI:253, 255, 257
93	R11	ESI:238
94	R11	ESI:315
95	R11	ESI:303
96	R11	ESI:355
97	R11	EI:320, 322
98	R11	EI:270
99	R11	ESI-N:333
100	R11	ESI:293
101	R11	ESI:344

[0172] [表47]

102	R11	ESI-N:232
103	R11	ESI-N:270
104	R11	NMR1:2.06(3H, s), 2.21(3H, s), 4.18-4.23(2H, m), 4.31-4.37(2H, m), 4.51-4.56(2H, m), 5.17-5.24(1H, m), 6.78-6.94(2H, m), 7.07-7.18(2H, m), 7.22-7.30(2H, m), 7.33-7.39(1H, m)
105	R11	ESI-N:217
106	R11	ESI:219
107	R11	EI:300
108	R11	ESI-N:328
109	R11	FAB:318(M)
110	R11	NMR2:1.28(3H, t, J=7.1, 7.2Hz), 1.55-1.57(1H, m), 2.04(3H, s), 2.07(3H, s), 2.10-2.18(2H, m), 2.53-2.57(2H, m), 4.03-4.05(2H, m), 4.17(2H, q, J=7.1, 7.2Hz), 4.64-4.65(2H, m), 5.09(2H, s), 6.75-6.78(1H, m), 6.81-6.82(1H, m), 7.00-7.04(3H, m), 7.10-7.12(1H, m), 7.22-7.26(1H, m), 7.31-7.34(2H, m), 7.41-7.43(1H, m)
112	R12	FAB:263
111	R12	FAB:246
112	R12	FAB:230
113	R12	EI:342
114	R12	EI:362
115	R12	EI:356
116	R12	FAB:314(M)
117	R12	CI:316
118	R12	CI:316
119	R12	CI:316
120	R12	FAB:406(M)
121	R12	FAB:414(M)
113	R13	EI:246
122	R13	EI:226
123	R13	EI:226
114	R14	EI:230
124	R14	EI:230
125	R14	EI:230
115	R34	EI:316
116	R15	ESI:250, 252
117	R16	ESI:337
126	R16	EI:290, 292
127	R16	ESI:349
128	R16	ESI:299
129	R16	ESI:360
130	R16	ESI:248

[0173] [表48]

17	R17	ESI:447
131	R17	FAB:462
132	R17	ESI:405
133	R17	ESI:367
134	R17	FAB:351
135	R17	FAB:385
136	R17	FAB:305
137	R17	ESI:326
138	R17	ESI:347
139	R17	ESI:347
140	R17	FAB:335
141	R17	FAB:365
142	R17	FAB:317
143	R17	FAB:331
144	R17	FAB:335
145	R17	EI:334
146	R17	FAB:335
147	R17	FAB:335
148	R17	ESI-N:329
149	R17	FAB:331
150	R17	FAB:351
151	R17	FAB:351
152	R17	ESI-N:345
153	R17	ESI-N:373
154	R17	ESI-N:421
155	R17	ESI-N:363
156	R17	FAB:345
157	R17	FAB:318
158	R17	FAB:348
159	R17	ESI:334
160	R17	EI:323
161	R17	ESI-N:342
162	R17	EI:332
163	R17	EI:372, 374
164	R17	EI:334
165	R17	EI:372
166	R17	FAB:323
167	R17	ESI:361
168	R17	ESI:331
169	R17	ESI:318
170	R17	ESI:357

[0174] [表49]

171	R17	ESI:342
172	R17	FAB:447
173	R17	ESI-N:459
174	R17	ESI:447
175	R17	ESI:397
176	R17	ESI:419
177	R17	FAB:405
178	R17	ESI-N:405
179	R17	ESI:305
180	R17	ESI:305
181	R17	ESI:321
182	R17	ESI-N:457
183	R17	FAB:425
184	R17	ESI-N:403
185	R17	ESI:375
186	R17	ESI:448
187	R17	ESI-N:335
188	R17	ESI-N:374
189	R17	ESI-N:321
190	R17	EI:323
191	R17	ESI:343
192	R17	ESI-N:431
193	R17	FAB:466(M)
194	R17	FAB:473
195	R17	ESI:467
196	R17	FAB:422(M)
197	R17	EI:306, 304
198	R17	ESI-N:516
199	R17	FAB:420(M)
200	R17	ESI:420
201	R17	ESI:420
202	R17	ESI:420
18	R18	FAB:315
203	R18	EI:303, 305
19	R19	FAB:318
204	R19	ESI-N:304
20	R20	FAB:355
205	R20	FAB:335
206	R20	FAB:436(M)
21	R21	ESI:391
207	8	ESI:333

[0175] [表50]

208	8	ESI-N:331
209	8	ESI-N:345
210	8	ESI:334
211	8	FAB:359
212	8	CI:353
213	8	EI:348
214	8	ESI-N:332
215	8	ESI-N:346
216	8	EI:332
22	R22	ESI:411
217	R22	ESI:291
23	R23	ESI:419
218	R23	ESI:347
219	R23	FAB:285
220	R23	ESI:299
221	R23	ESI:313
222	R23	ESI:391
223	R23	ESI:391
224	R23	ESI-N:389
225	R23	ESI:476
226	R23	ESI-N:488
227	R23	ESI:313
228	R23	EI:300
229	R23	ESI:444
230	R23	ESI:458
231	R23	ESI:426
232	R23	ESI-N:417
233	R23	ESI:445
234	R23	ESI-N:387
235	R23	EI:318, 320
236	R23	ESI-N:431
237	R23	ESI-N:417
238	R23	ESI-N:443
239	R23	ESI-N:389
240	R23	ESI-N:403
241	R23	ESI-N:403
242	R23	ESI:392
243	R23	ESI-N:417
244	R23	ESI-N:389
245	R23	ESI-N:431
246	R23	ESI-N:431

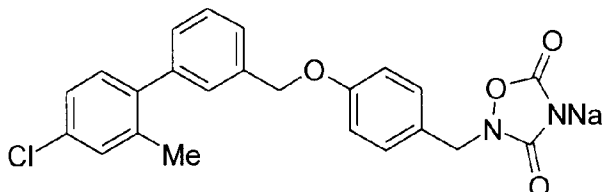
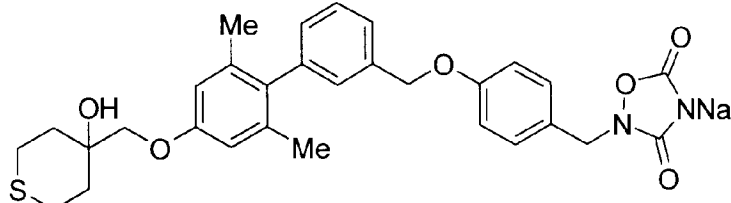
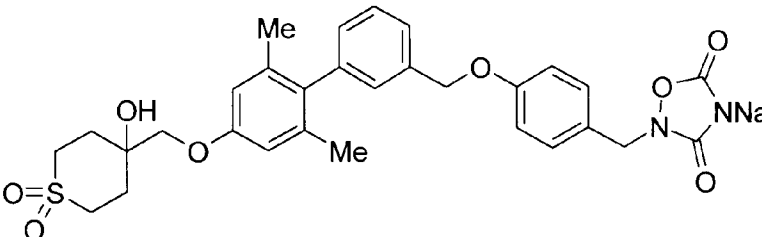
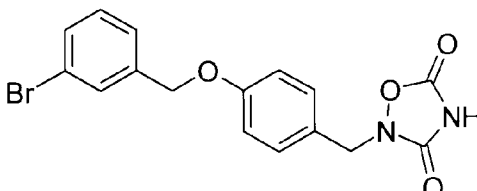
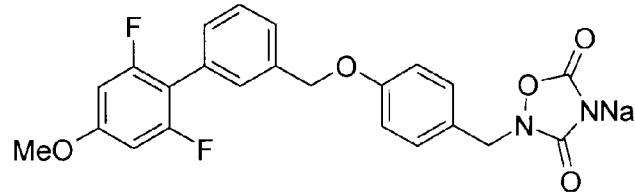
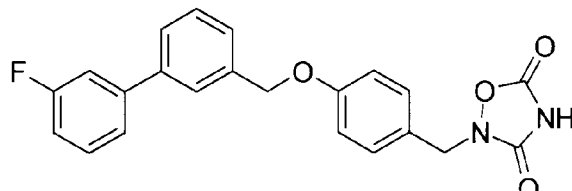
[0176] [表51]

247	R23	ESI-N:418
248	R23	ESI-N:403
249	R23	ESI-N:403
250	R23	ESI-N:403
251	R23	ESI-N:403
252	R23	FAB:445
253	R23	FAB:447
254	R23	FAB:438 (M)
255	R23	FAB:434 (M)
256	R23	ESI:417
257	R23	FAB:418 (M)
258	R23	FAB:244
259	R23	EI:272
35	R35	CI:274
260	R35	EI:273
261	R35	EI:273
24	R24	ESI:285
33	R33	EI:274
25	R25	ESI:458
262	R23	ESI-N:417
263	R23	ESI-N:417
264	R23	ESI-N:403
265	R23	ESI-N:432
266	R23	FAB:420
267	R23	ESI-N:457
268	R23	ESI-N:415
269	R23	ESI:430 (M)
270	R23	ESI:431
271	R23	FAB:444 (M)
272	R23	CI:432
273	R23	FAB:458 (M)
274	R23	FAB:472 (M)
275	R23	ESI-N:433
276	R23	ESI-N:447
277	R23	FAB:447
278	R23	FAB:447
279	R23	ESI-N:454
280	R23	ESI:447
281	R23	ESI-N:417
282	5	FAB:427
283	17	FAB:440

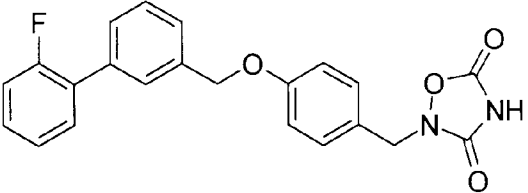
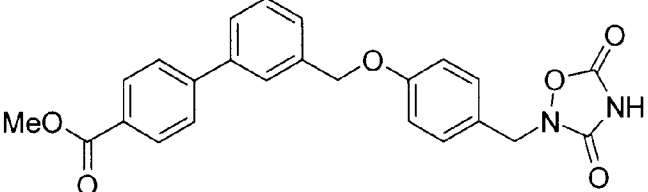
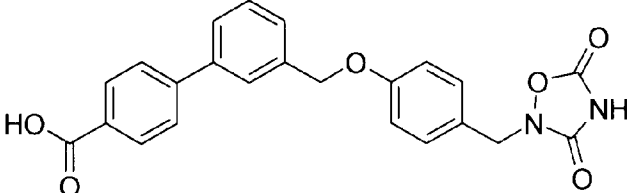
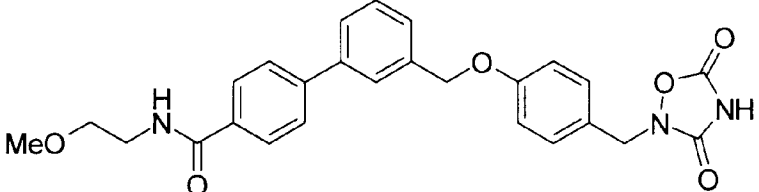
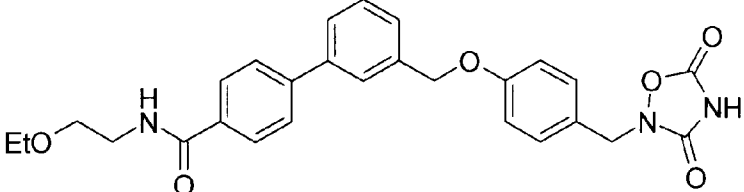
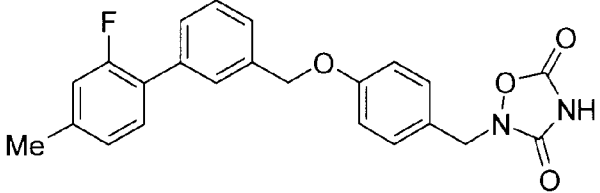
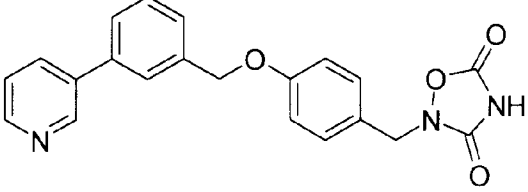
[0177] [表52]

26	R26	NMR1: 1. 18 (6H, s), 2. 30 (3H, s), 3. 68 (2H, s), 4. 63 (1H, s), 6. 73 (1H, dd, J=8. 8, 3. 0Hz), 6. 97 (1H, d, J=3. 0Hz), 7. 43 (1H, d, J=8. 7Hz)
284	R26	ESI-N: 433
27	R27	ESI-N: 403
285	R27	FAB: 313
286	R27	FAB: 404 (M)
287	R27	FAB: 413
288	R27	ESI: 433
28	R28	ESI: 433
29	R29	ESI-N: 459
289	R29	ESI: 487
290	R29	ESI-N: 431
291	R29	ESI: 327
292	R29	EI: 300
293	R29	FAB: 354 (M)
30	R30	ESI: 418
31	R31	ESI-N: 463
32	R32	FAB: 352
294	R32	ESI: 377
295	R32	FAB: 265
296	R32	ESI: 480
297	R32	FAB: 422
298	R32	FAB: 384
299	R32	FAB: 394
38	R38	ESI-N: 270 (M)

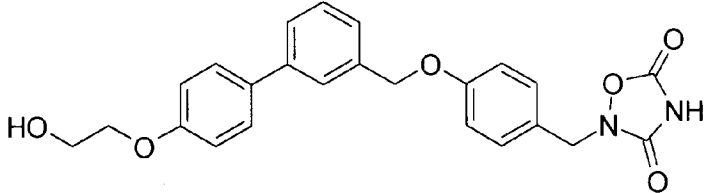
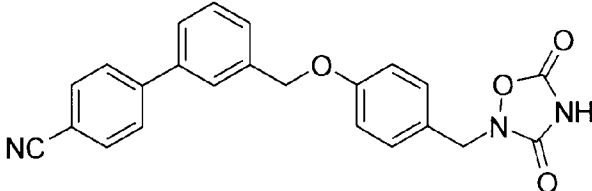
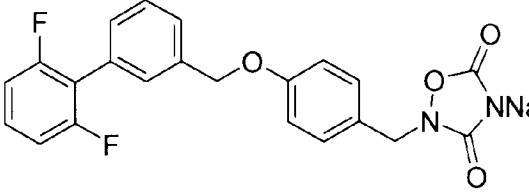
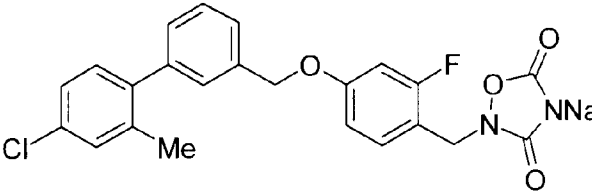
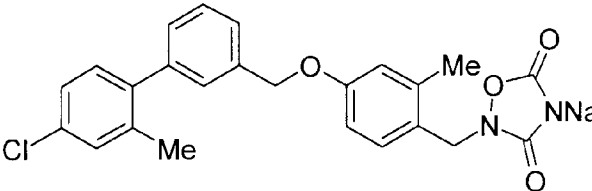
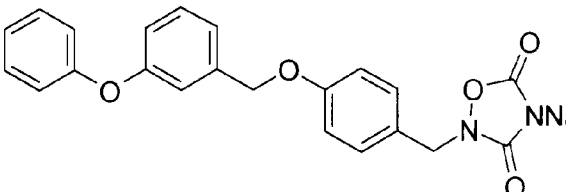
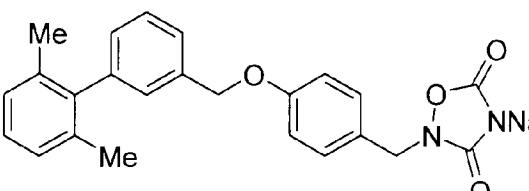
[0178] [表53]

Ex	Str
1	
2	
3	
9	
4	
28	

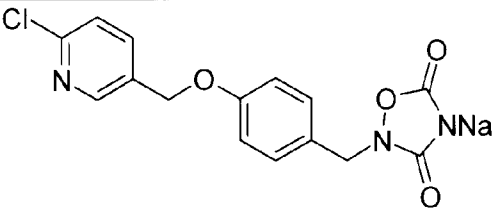
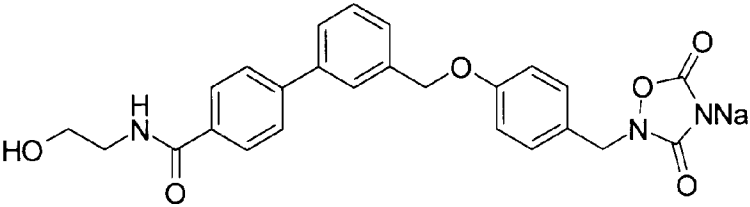
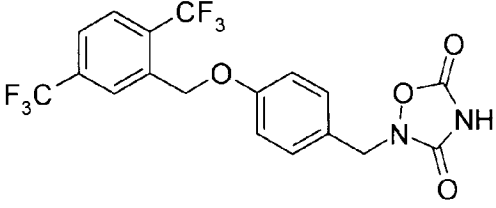
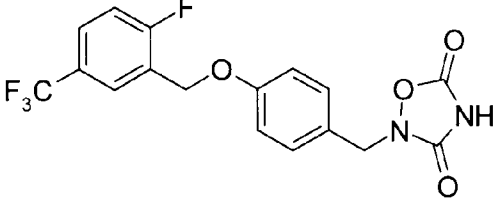
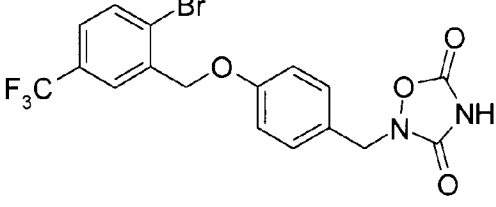
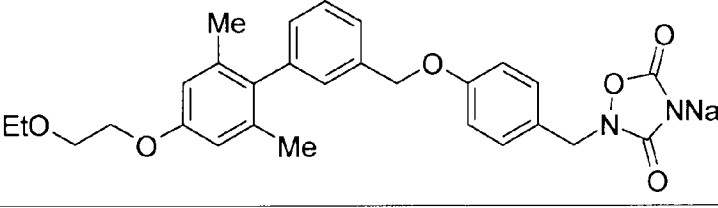
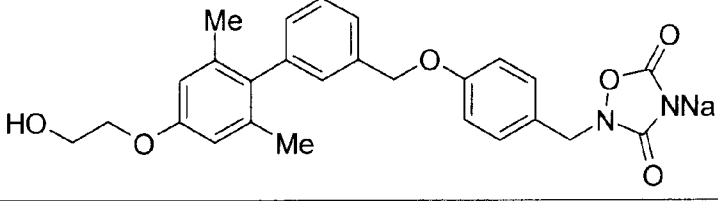
[0179] [表54]

29	
30	
5	
31	
6	
32	
33	

[0180] [表55]

8	
34	
35	
36	
37	
38	
39	

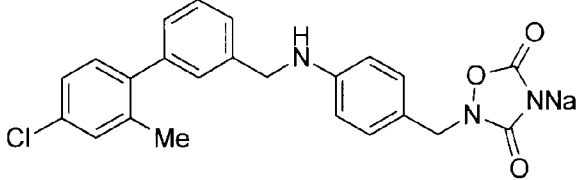
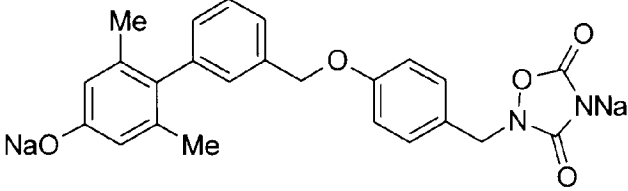
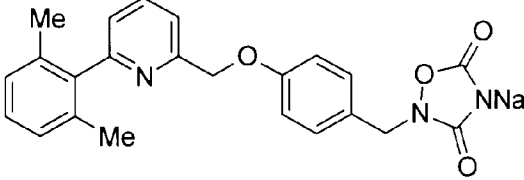
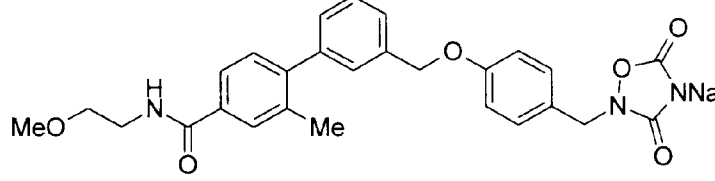
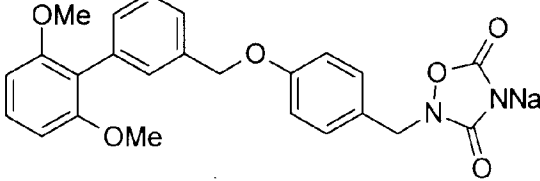
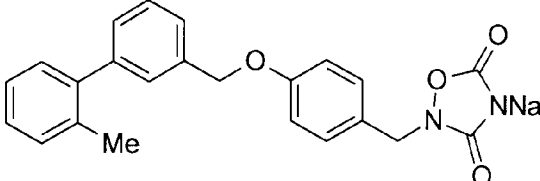
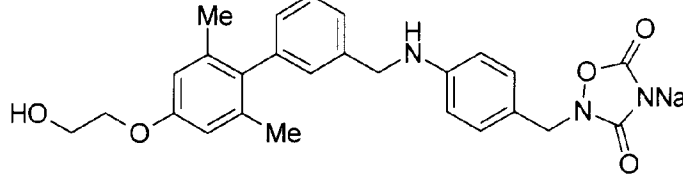
[0181] [表56]

40	
7	
41	
42	
43	
44	
45	

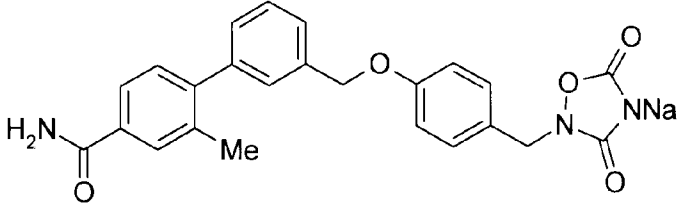
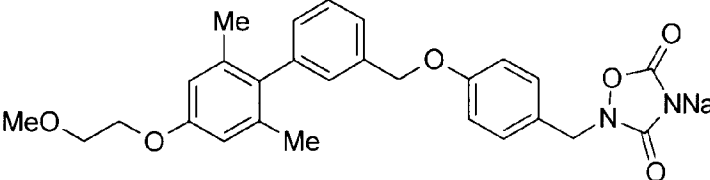
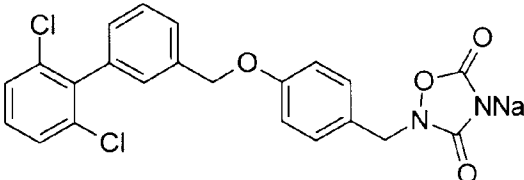
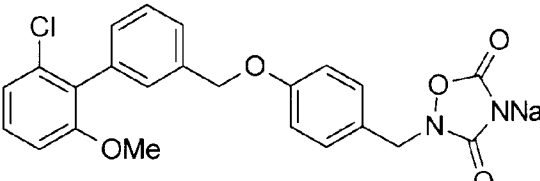
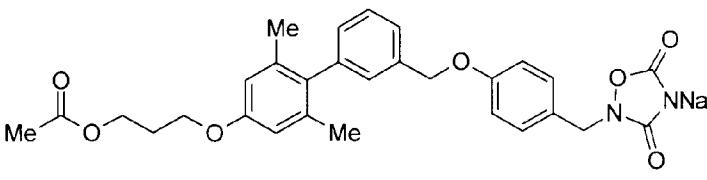
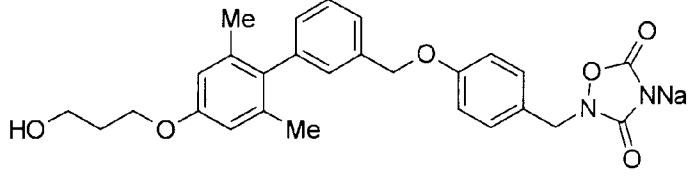
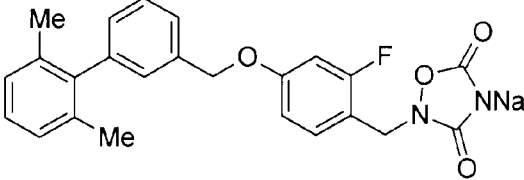
[0182] [表57]

46	 <chem>Cs1c(cc(cc1)S(=O)(=O)C)COCc2ccc(cc2)N3C(=O)ON3[Na]</chem>
47	 <chem>Cc1c(C)c(OC)cc1COCc2ccc(cc2)N3C(=O)ON3[Na]</chem>
48	 <chem>Oc1ccc(cc1)COCc2ccc(cc2)N3C(=O)ON3[Na]</chem>
49	 <chem>Cc1c(C)c(C)cc1COCc2ccc(cc2)N3C(=O)ON3[Na]</chem>
50	 <chem>Brc1cc(Cl)ccc1COCc2ccc(cc2)N3C(=O)ON3[Na]</chem>
51	 <chem>COC(=O)c1cc(C)ccc1COCc2ccc(cc2)N3C(=O)ON3[Na]</chem>
52	 <chem>[Na]OC(=O)c1cc(C)ccc1COCc2ccc(cc2)N3C(=O)ON3[Na]</chem>

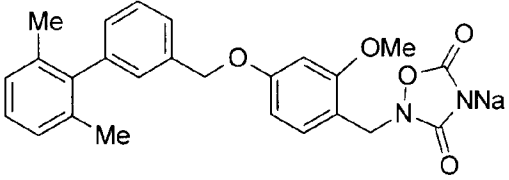
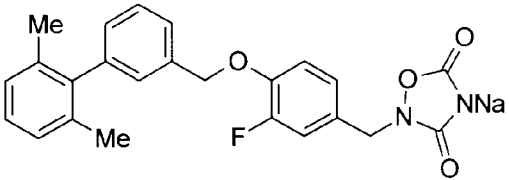
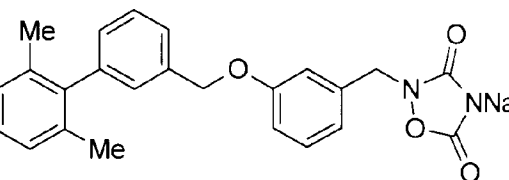
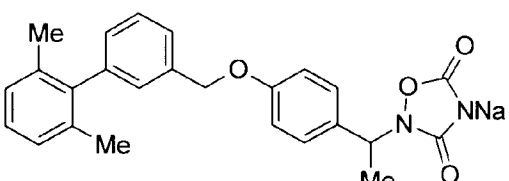
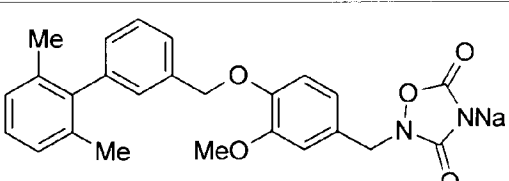
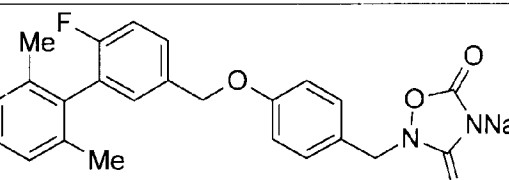
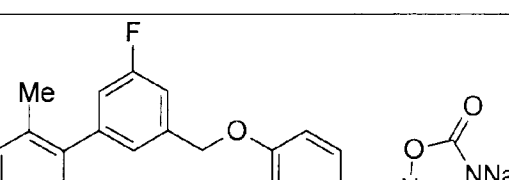
[0183] [表58]

10	
53	
54	
55	
56	
57	
11	

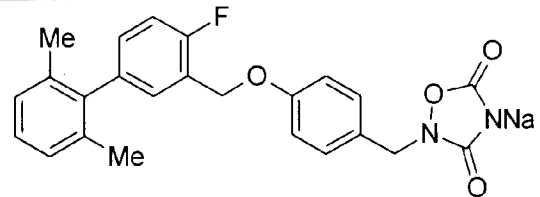
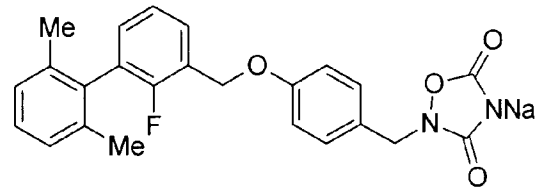
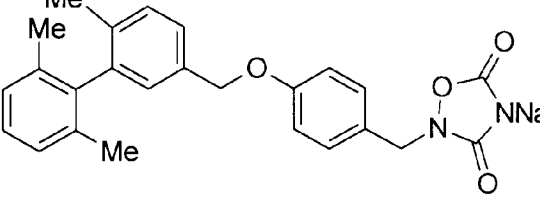
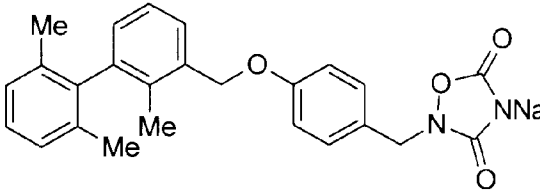
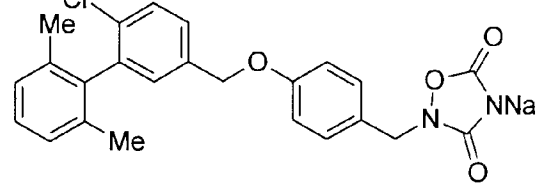
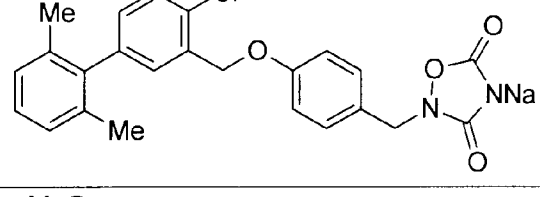
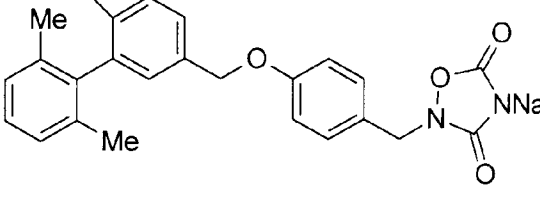
[0184] [表59]

58	
59	
60	
61	
62	
13	
63	

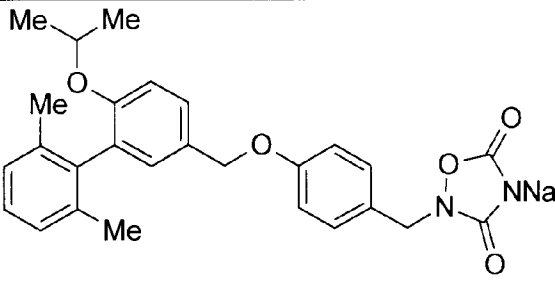
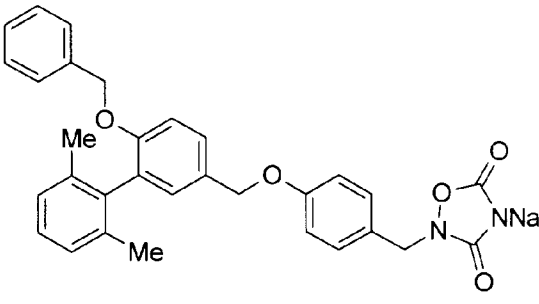
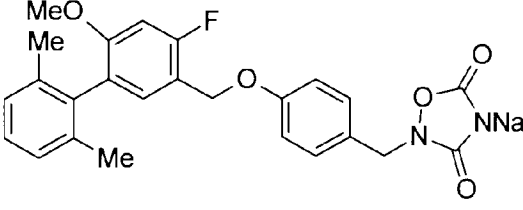
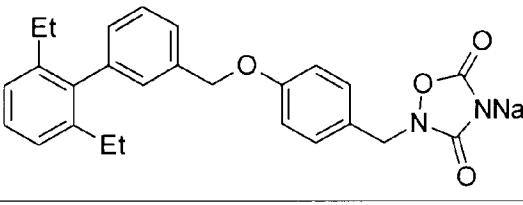
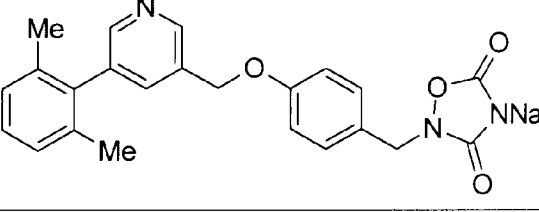
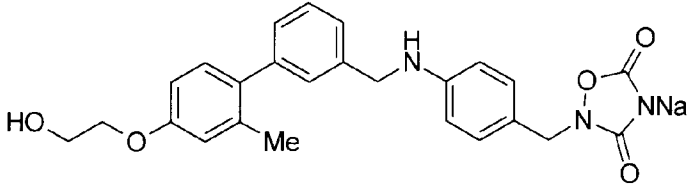
[0185] [表60]

64	
65	
66	
67	
68	
69	
70	

[0186] [表61]

71	
72	
73	
74	
75	
76	
77	

[0187] [表62]

78	
79	
80	
81	
82	
83	

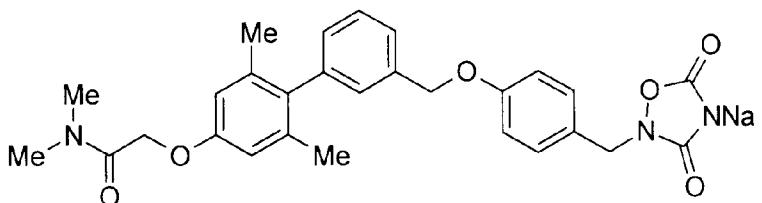
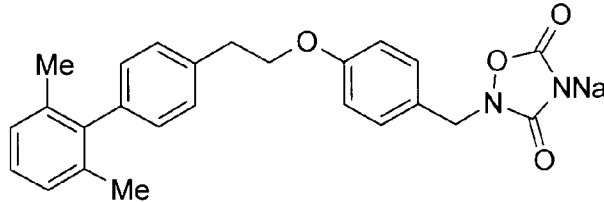
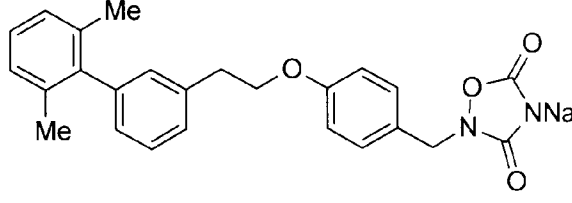
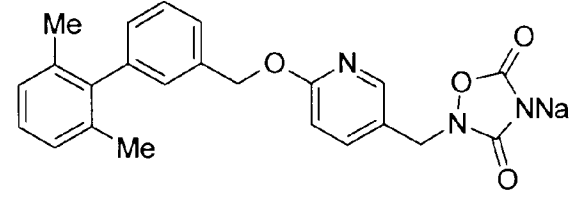
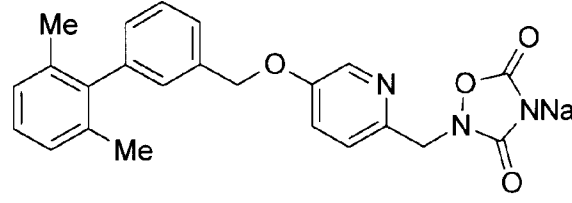
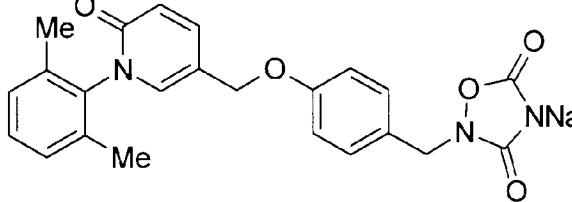
[0188] [表63]

84	
85	
86	
87	
88	
89	
90	

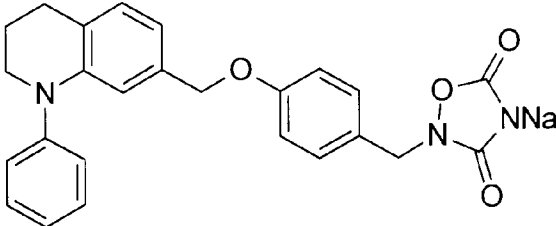
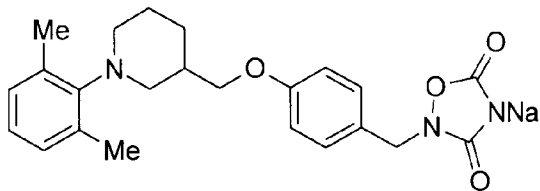
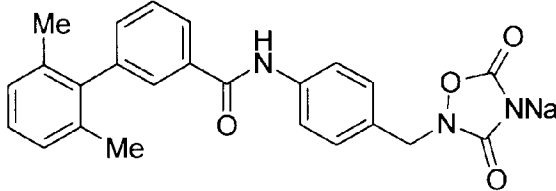
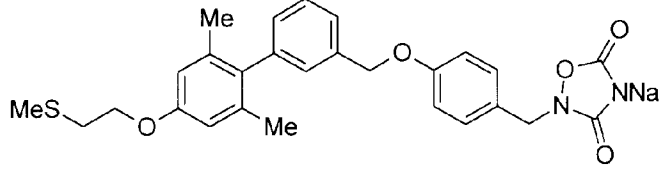
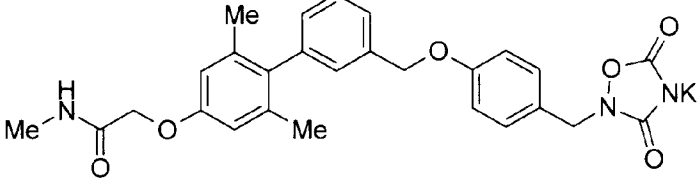
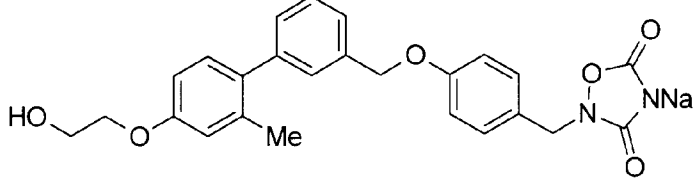
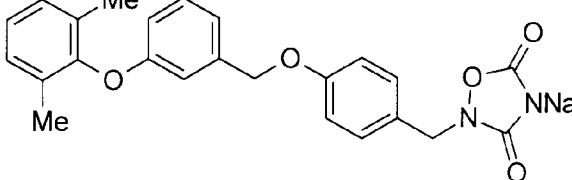
[0189] [表64]

91	
92	
20	
93	
94	
95	
96	

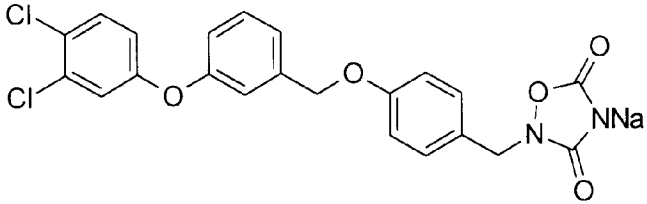
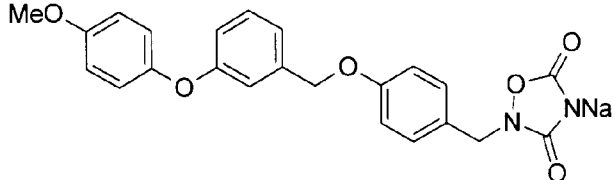
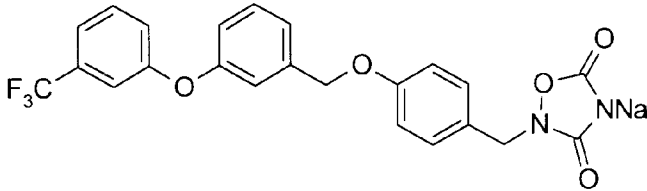
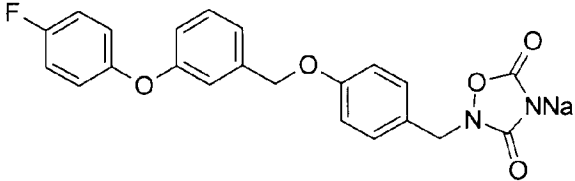
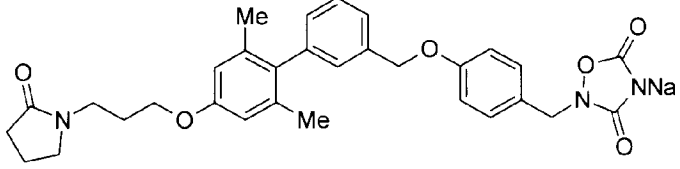
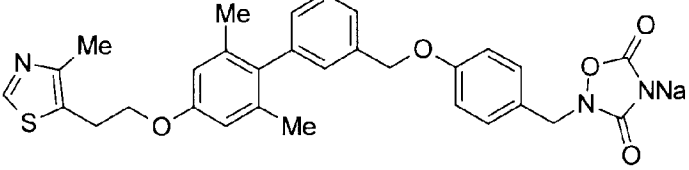
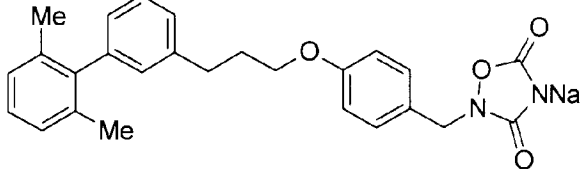
[0190] [表65]

15	
97	
98	
99	
100	
101	

[0191] [表66]

102	
103	
16	
104	
105	
14	
106	

[0192] [表67]

107	
108	
109	
110	
111	
112	
113	

[0193] [表68]

114	
115	
116	
117	
118	
119	
120	

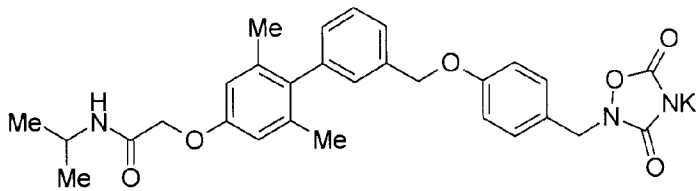
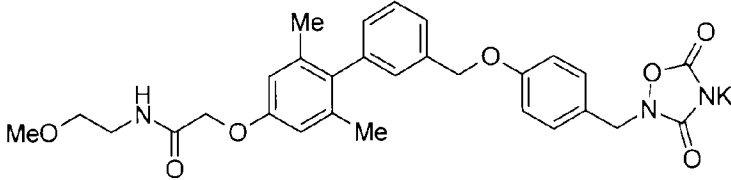
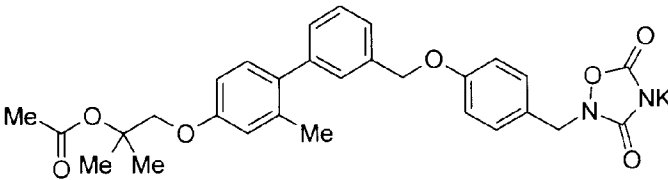
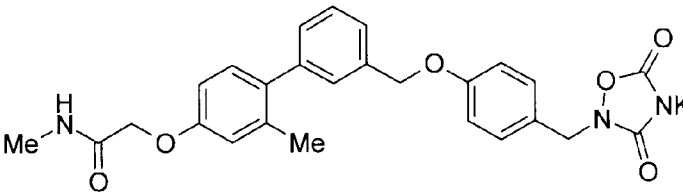
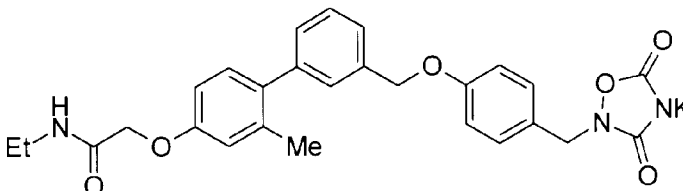
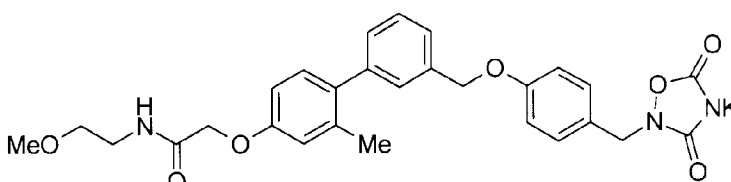
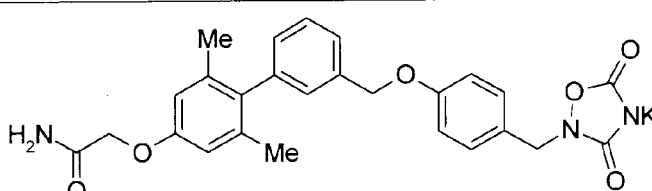
[0194] [表69]

121	
122	
123	
124	
17	
125	
126	

[0195] [表70]

127	
128	
129	
130	
131	
132	
18	

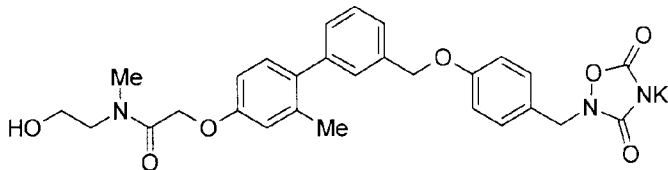
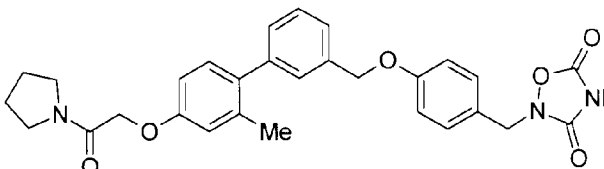
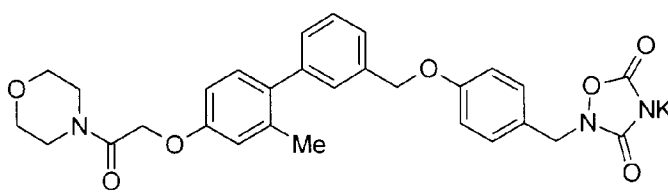
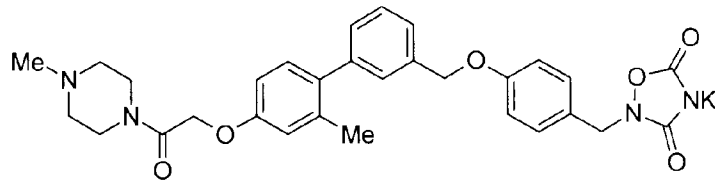
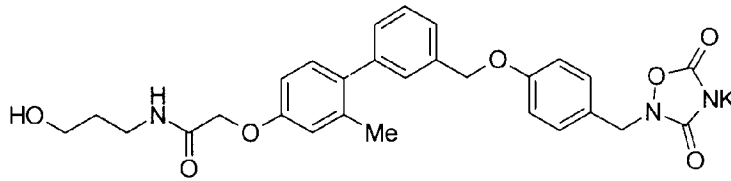
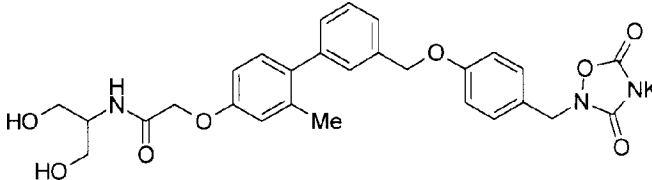
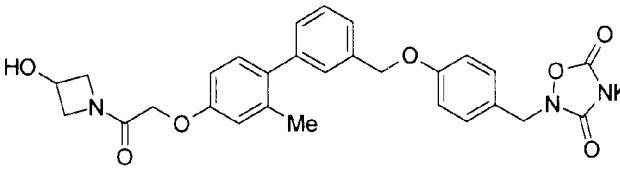
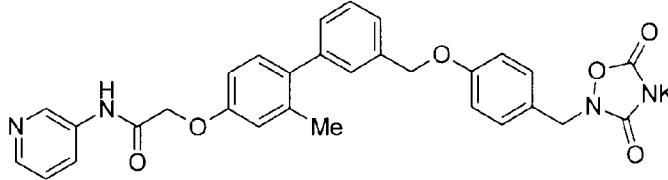
[0196] [表71]

133	
134	
135	
136	
137	
138	
139	

[0197] [表72]

140	<chem>CN1CCOCC1C(=O)CCOC2=CC=C(C)C=C2CC3=CC=CC=C3OCC4=CC=CC=C4N5C(=O)C(=O)N5C</chem>
141	<chem>CCN(C)C(=O)CCOC2=CC=C(C)C=C2CC3=CC=CC=C3OCC4=CC=CC=C4N5C(=O)C(=O)N5C</chem>
142	<chem>CC(C)N(C)C(=O)CCOC2=CC=C(C)C=C2CC3=CC=CC=C3OCC4=CC=CC=C4N5C(=O)C(=O)N5C</chem>
143	<chem>OCCCOC2=CC=C(C(F)(F)F)C=C2CC3=CC=CC=C3OCC4=CC=CC=C4N5C(=O)C(=O)N5C</chem>
144	<chem>CC(=O)OCCOC2=CC=C(Cl)C=C2CC3=CC=CC=C3OCC4=CC=CC=C4N5C(=O)C(=O)N5C</chem>
145	<chem>OCCCOC2=CC=C(Cl)C=C2CC3=CC=CC=C3OCC4=CC=CC=C4N5C(=O)C(=O)N5C</chem>
146	<chem>CCN(C)C(=O)CCOC2=CC=C(C)C=C2CC3=CC=CC=C3OCC4=CC=CC=C4N5C(=O)C(=O)N5C</chem>
147	<chem>CCN(C)C(=O)CCOC2=CC=C(C)C=C2CC3=CC=CC=C3OCC4=CC=CC=C4N5C(=O)C(=O)N5C</chem>

[0198] [表73]

148	
149	
150	
151	
152	
153	
154	
155	

[0199] [表74]

156	
157	
19	
158	
159	
160	
161	
162	

[0200] [表75]

163	
164	
165	
166	
167	
168	
169	
170	

[0201] [表76]

171	
172	
173	
174	
12	
175	
176	

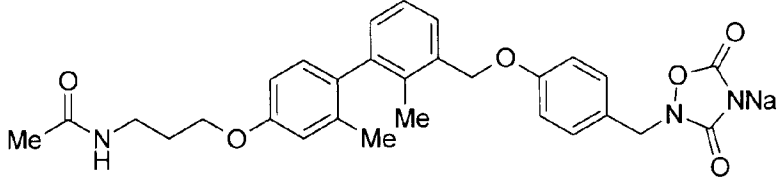
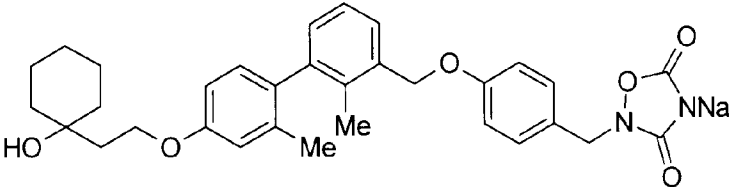
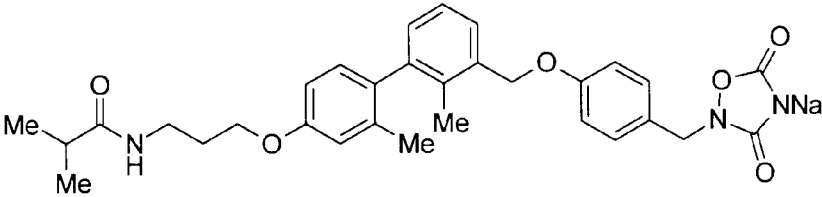
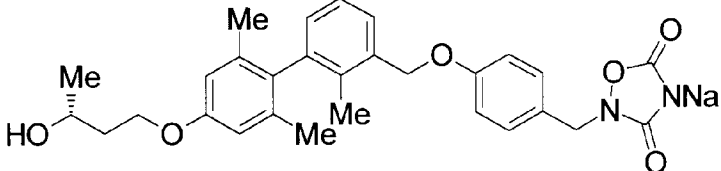
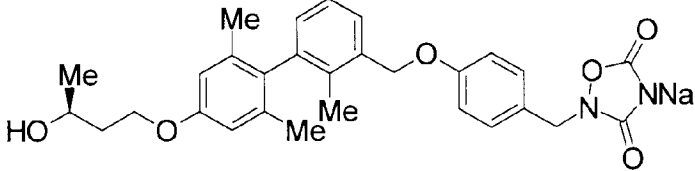
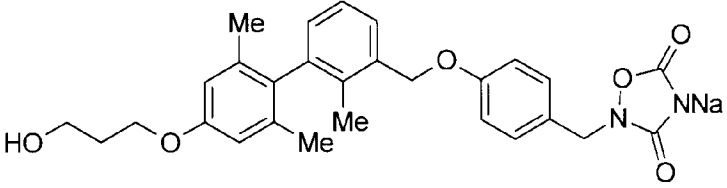
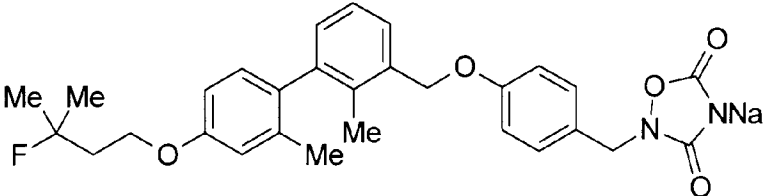
[0202] [表77]

177	
178	
179	
21	
180	
181	
182	

[0203] [表78]

183	
184	
185	
186	
187	
22	
188	

[0204] [表79]

189	
190	
191	
192	
193	
194	
195	

[0205] [表80]

196	
23	
197	
198	
199	
200	
24	

[0206] [表81]

201	
202	
203	
204	
205	
206	
207	

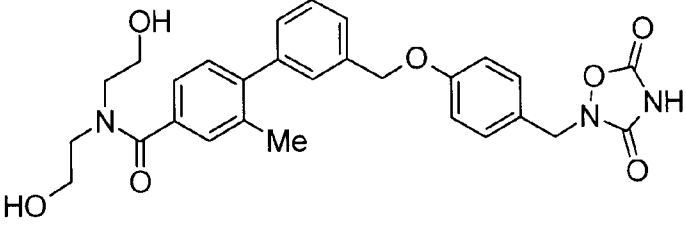
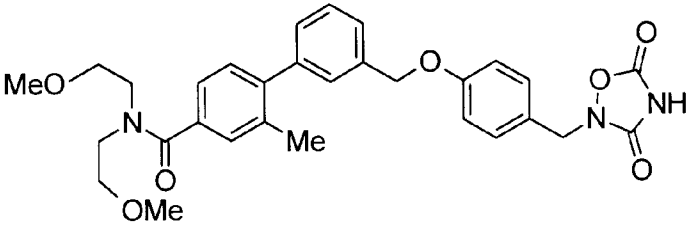
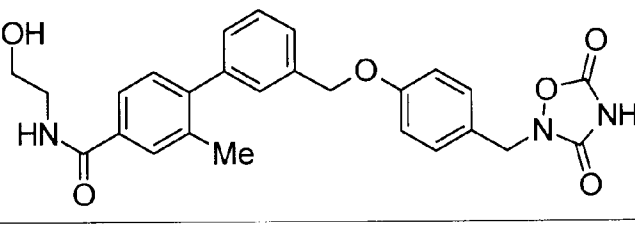
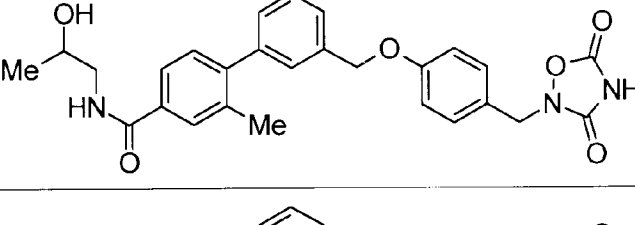
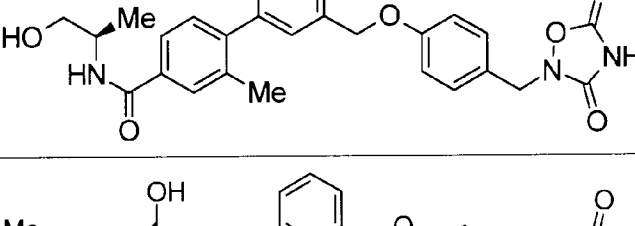
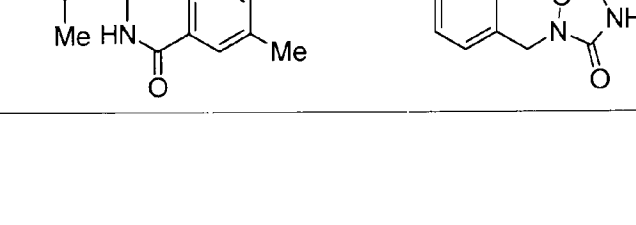
[0207] [表82]

208	
209	
210	
211	
212	
213	
214	

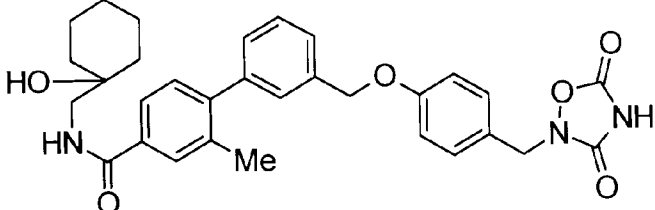
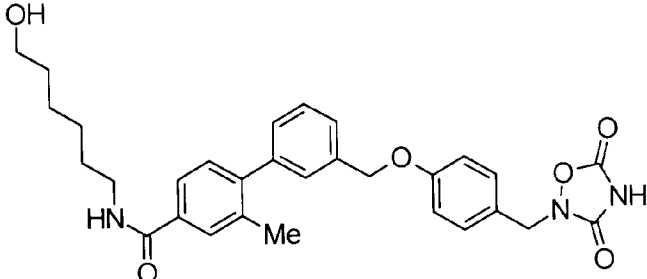
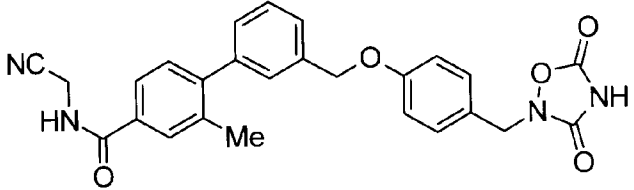
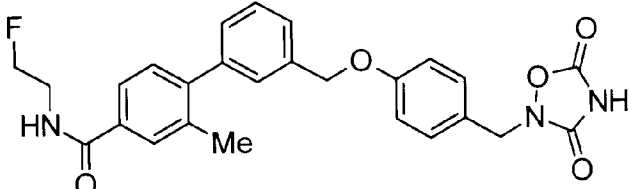
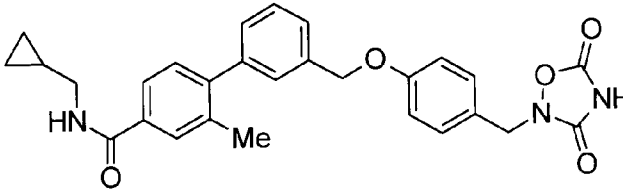
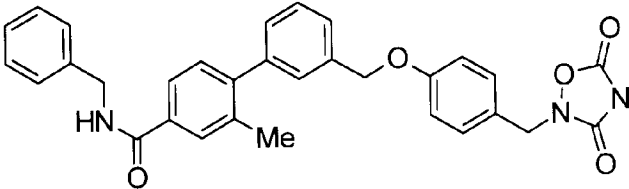
[0208] [表83]

215	
216	
217	
218	
219	
220	
221	

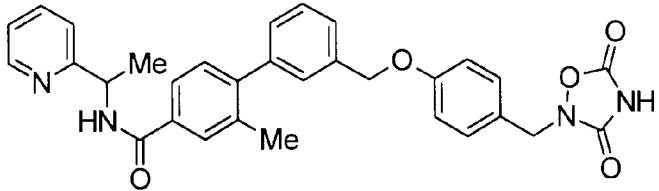
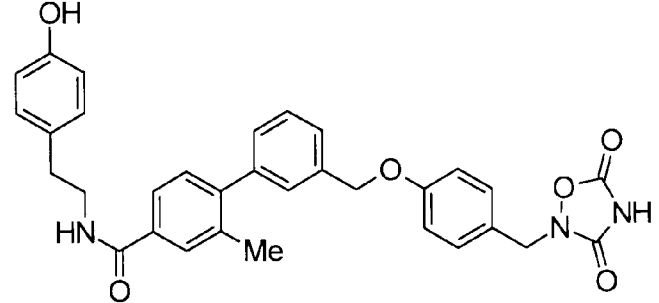
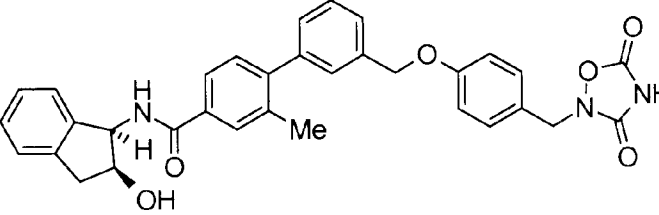
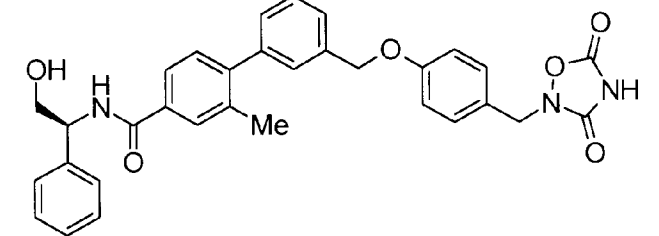
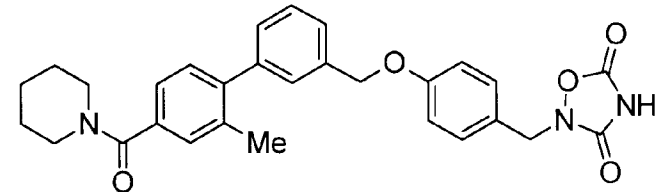
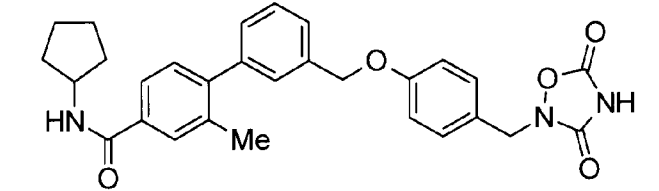
[0209] [表84]

222	
223	
224	
225	
226	
227	

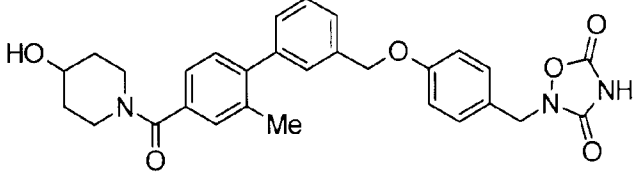
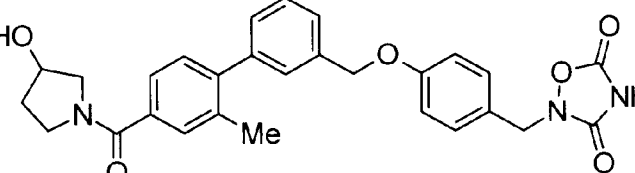
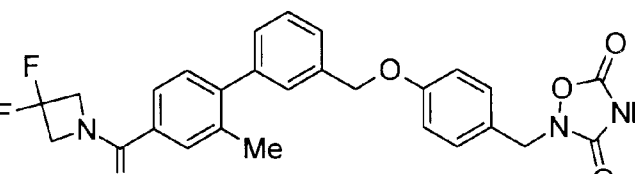
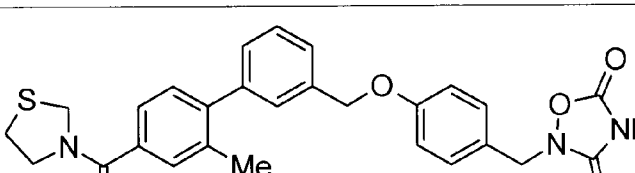
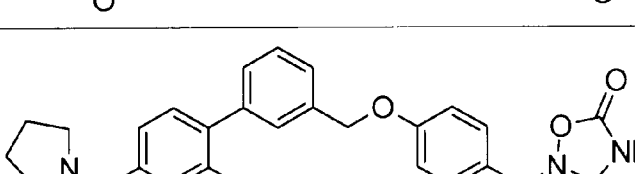
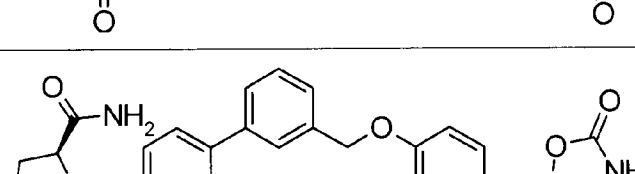
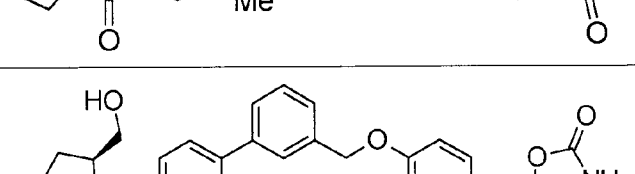
[0210] [表85]

228	
229	
230	
231	
232	
233	

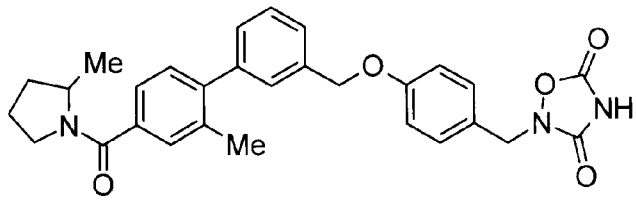
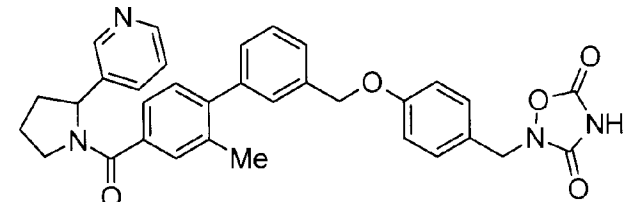
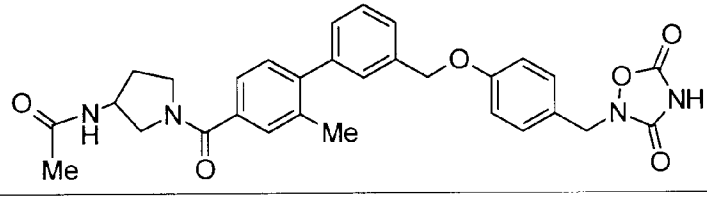
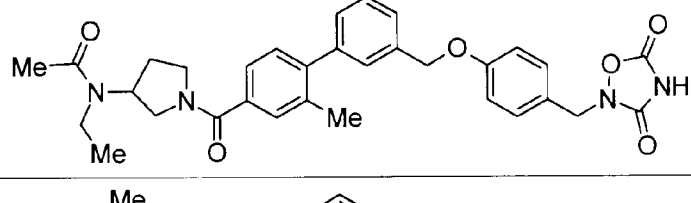
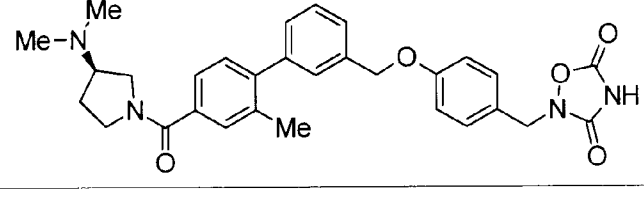
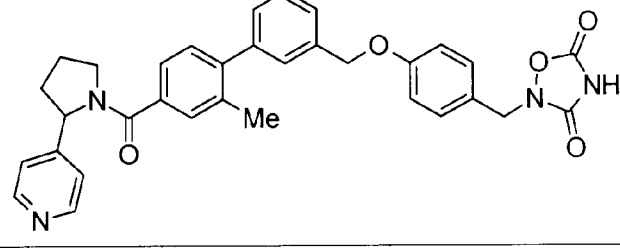
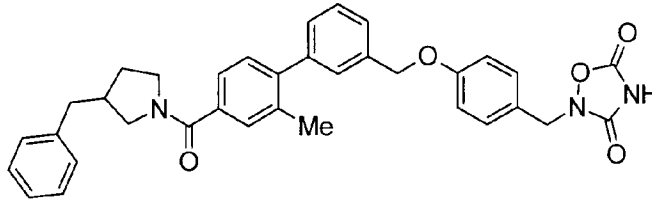
[0211] [表86]

234	
235	
236	
237	
238	
239	

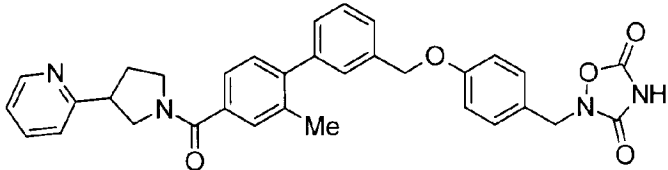
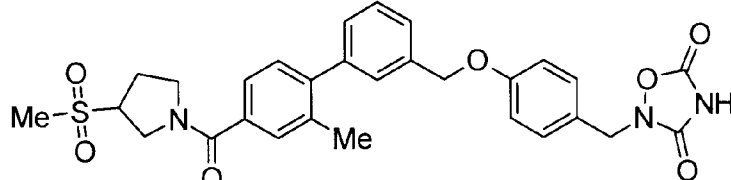
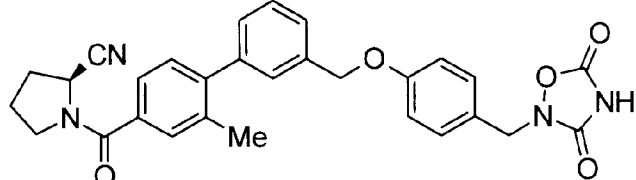
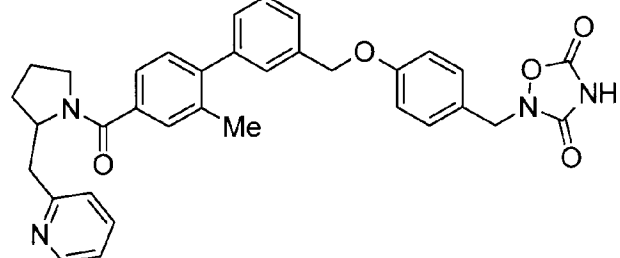
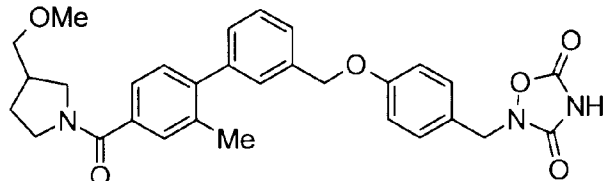
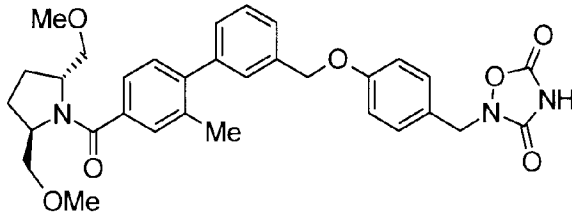
[0212] [表87]

240	
241	
242	
243	
25	
244	
245	

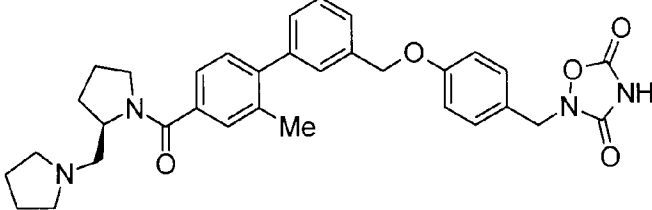
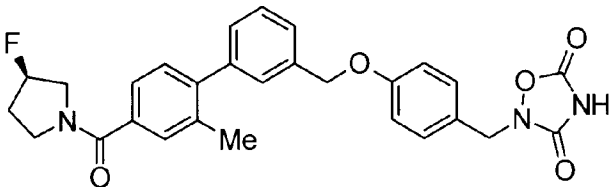
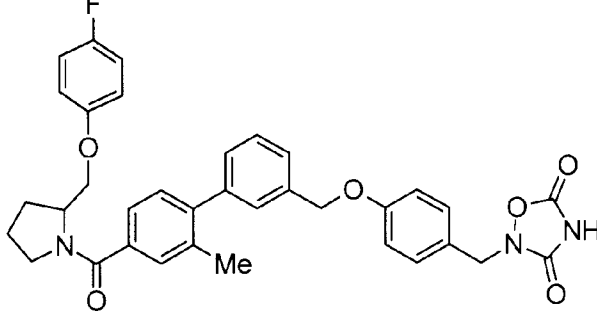
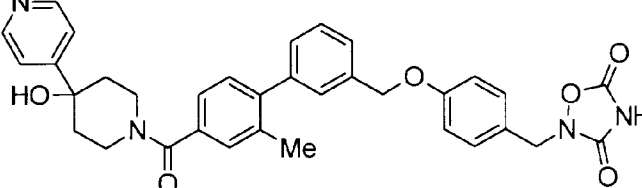
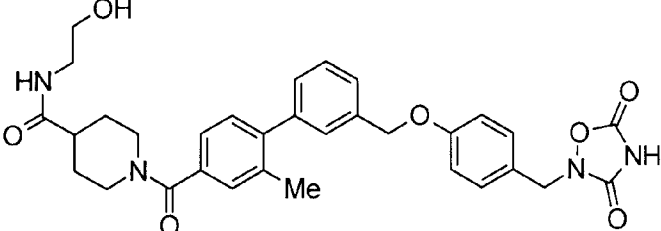
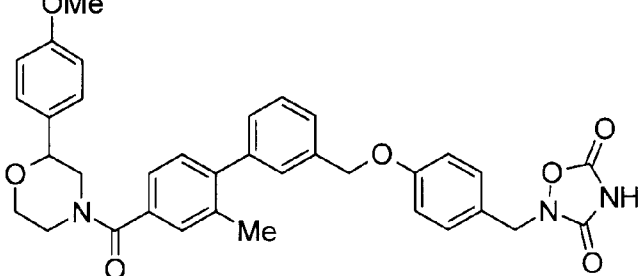
[0213] [表88]

246	
247	
248	
249	
250	
251	
252	

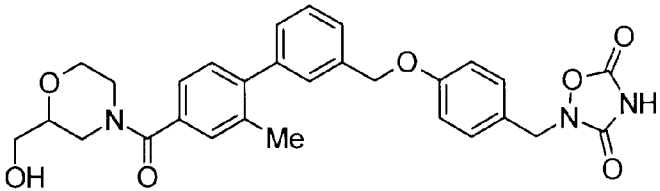
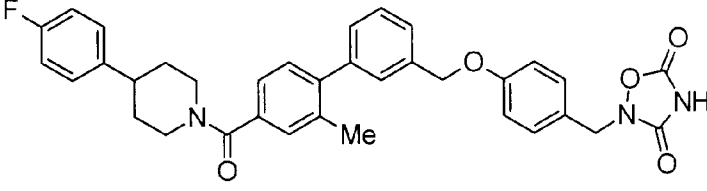
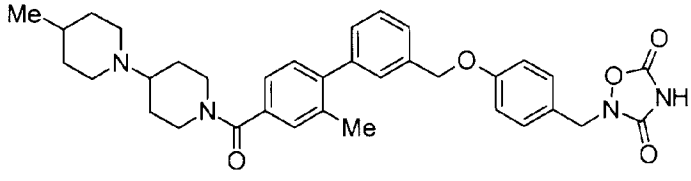
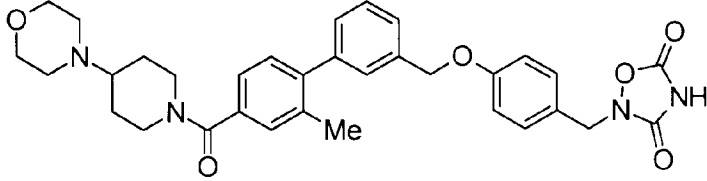
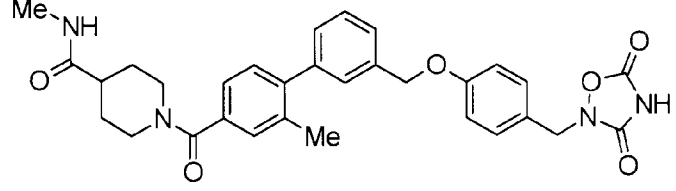
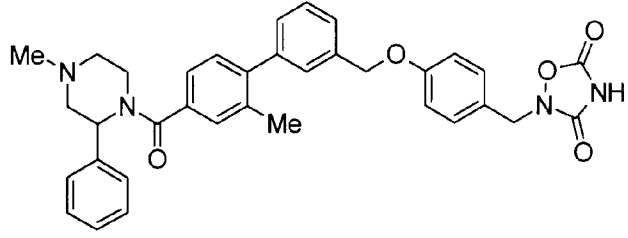
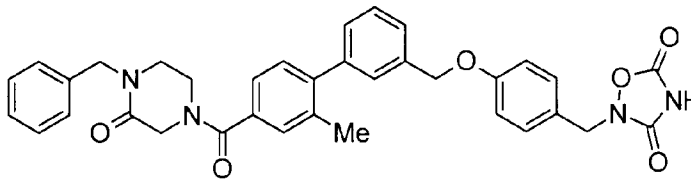
[0214] [表89]

253	
254	
255	
256	
257	
258	

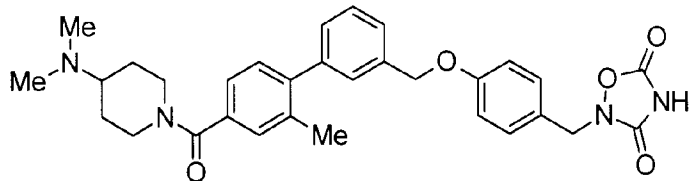
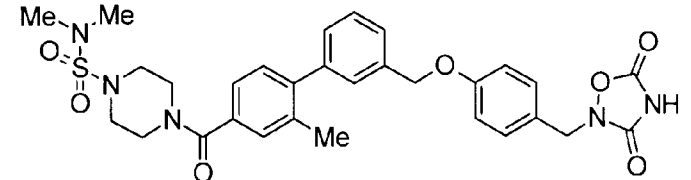
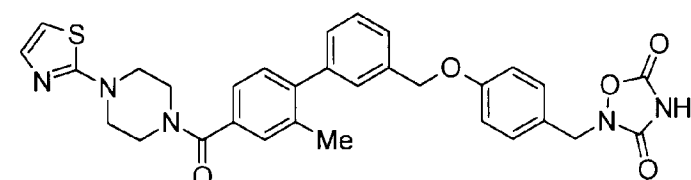
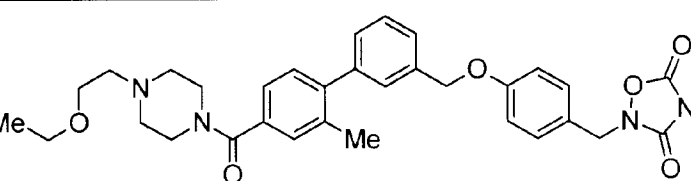
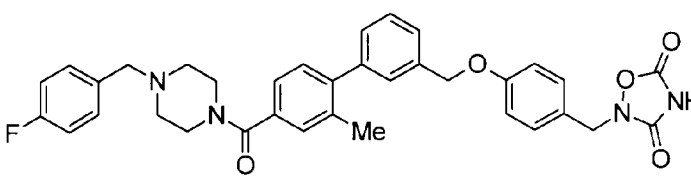
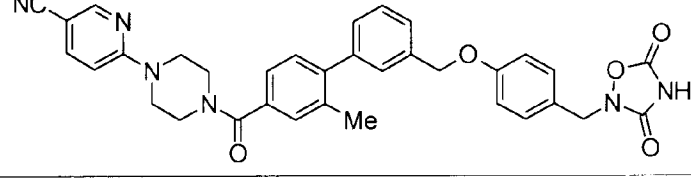
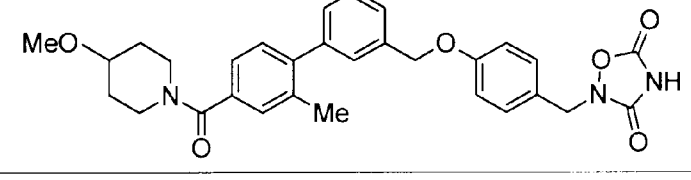
[0215] [表90]

259	
260	
261	
262	
263	
264	

[0216] [表91]

265	
266	
267	
268	
269	
270	
271	

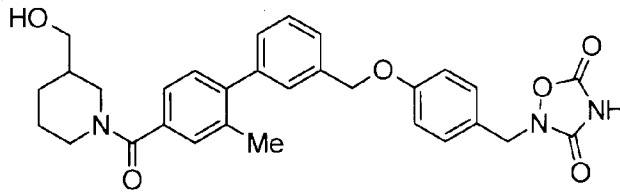
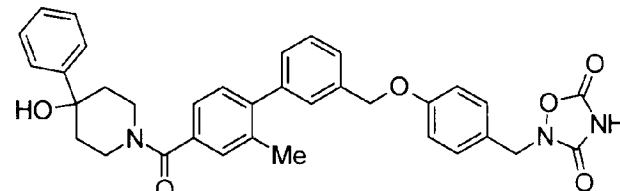
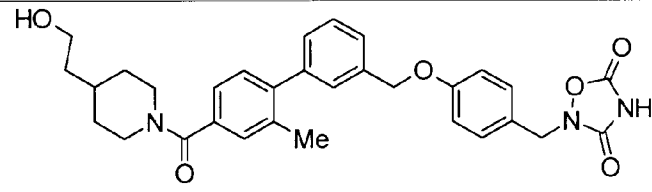
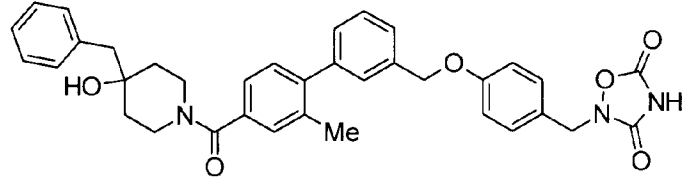
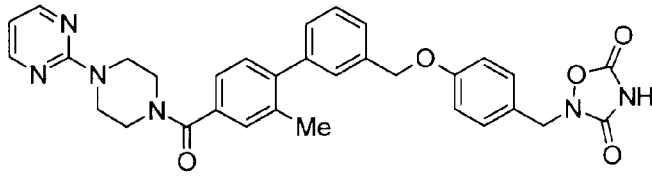
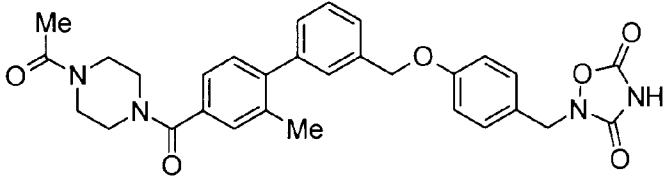
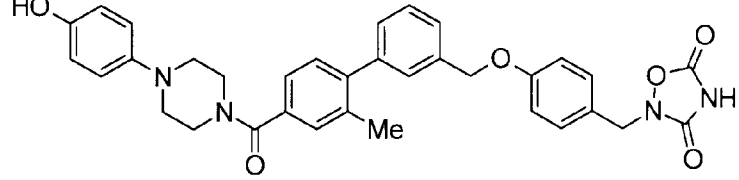
[0217] [表92]

272	
273	
274	
275	
276	
277	
278	

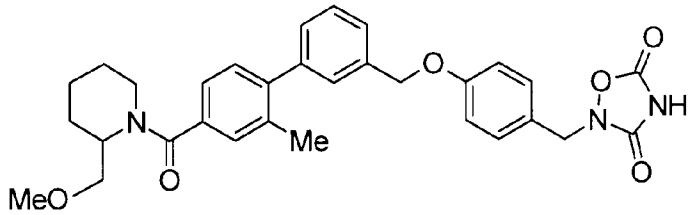
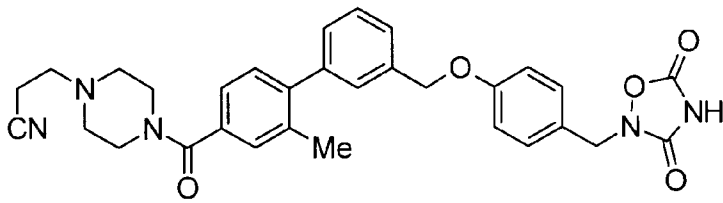
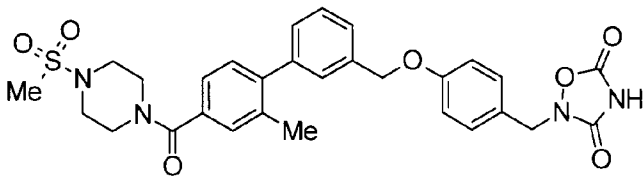
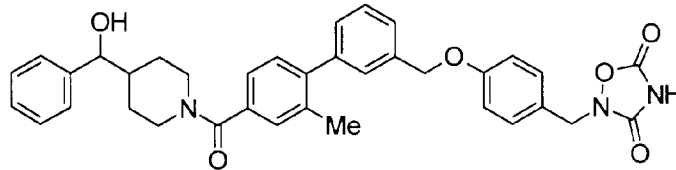
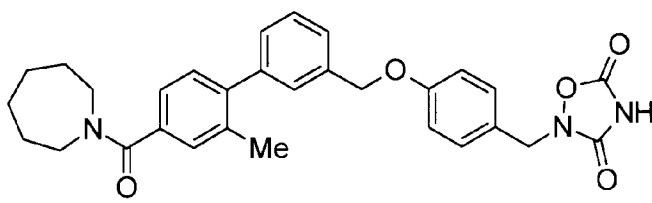
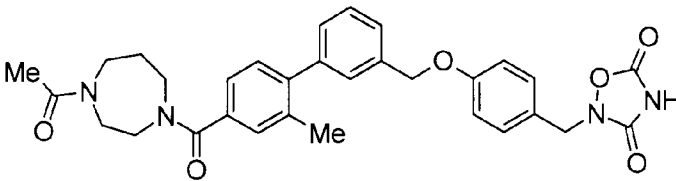
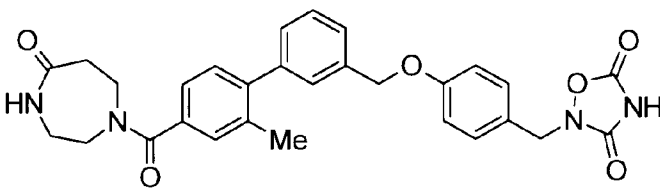
[0218] [表93]

279	
280	
26	
281	
282	
283	
284	

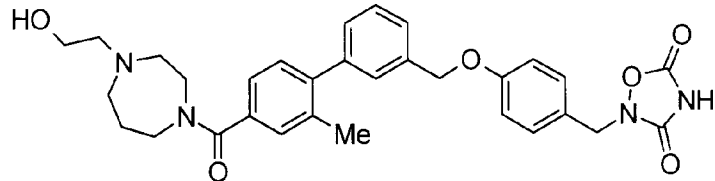
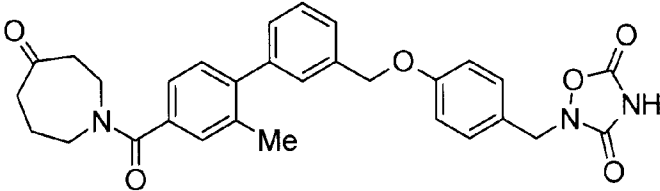
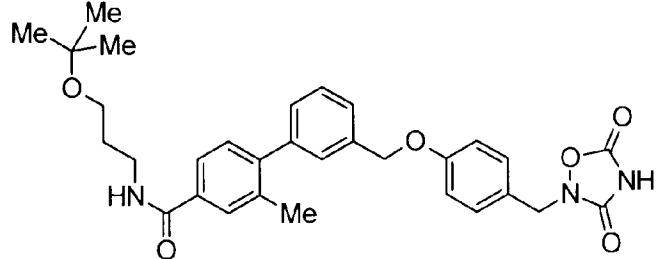
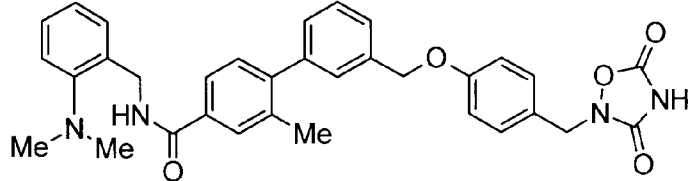
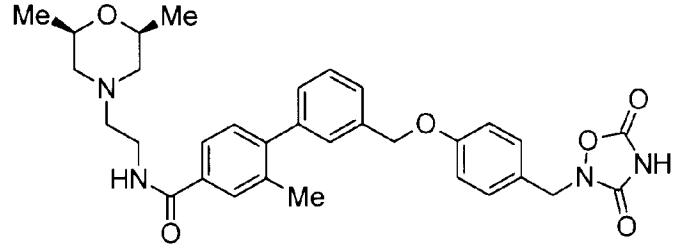
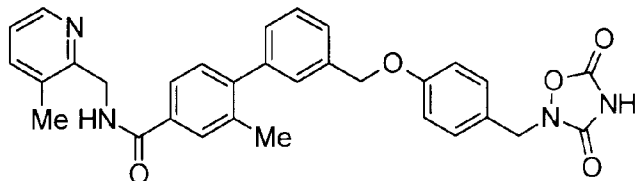
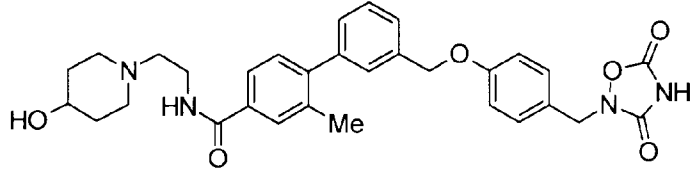
[0219] [表94]

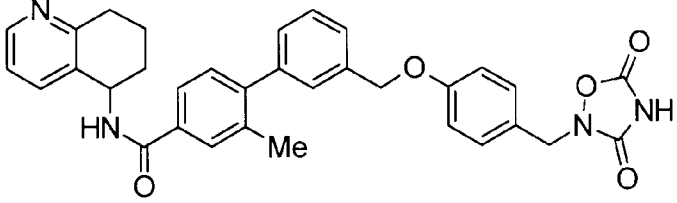
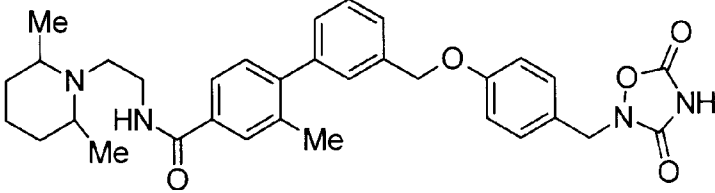
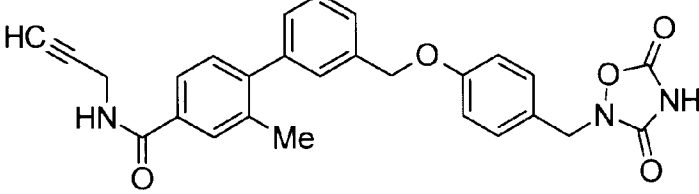
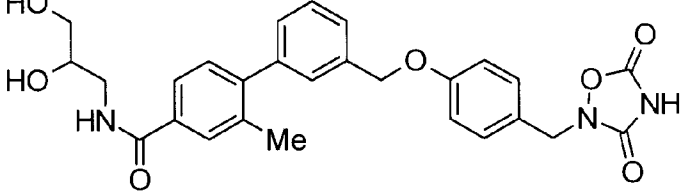
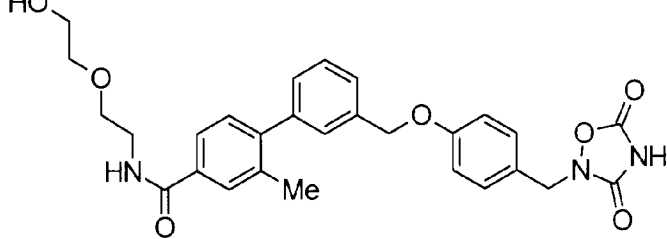
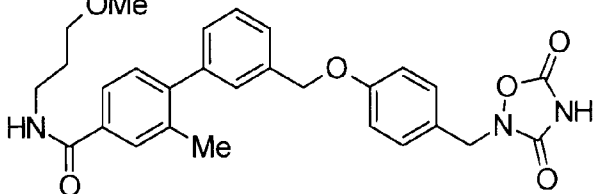
285	
286	
287	
288	
289	
290	
291	

[0220] [表95]

292	
293	
294	
295	
296	
297	
298	

[0221] [表96]

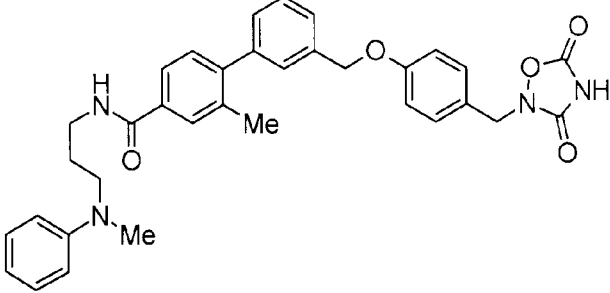
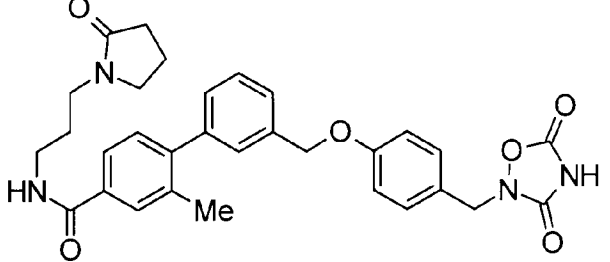
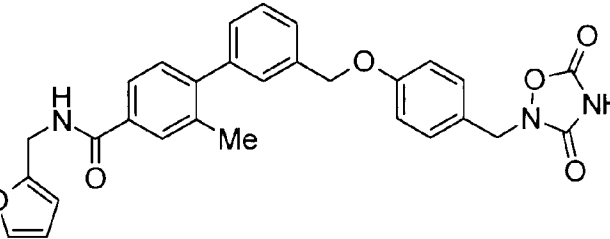
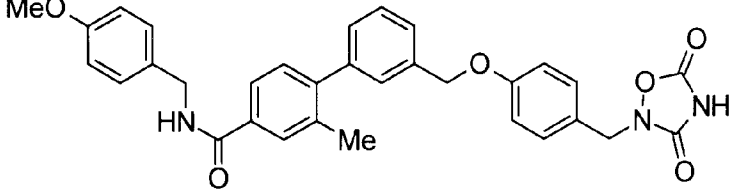
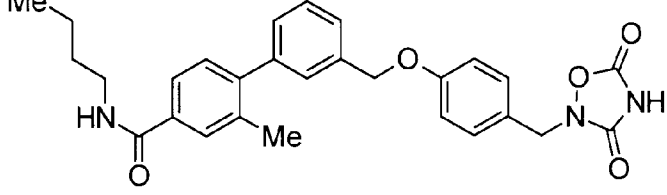
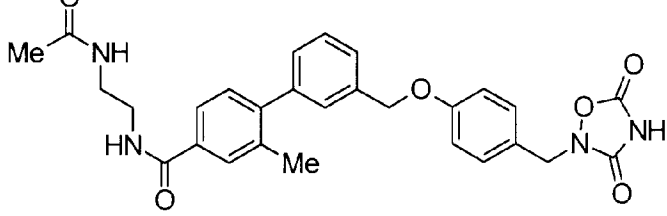
299	
300	
301	
302	
303	
304	
305	

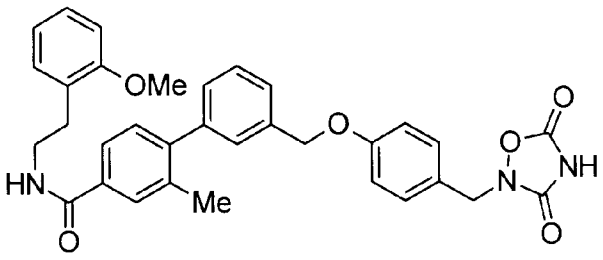
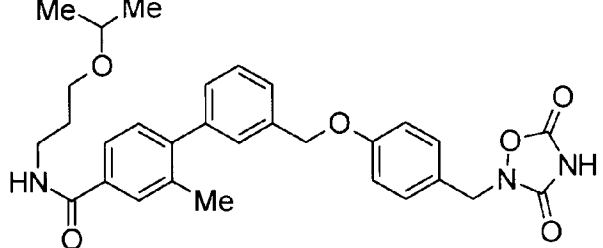
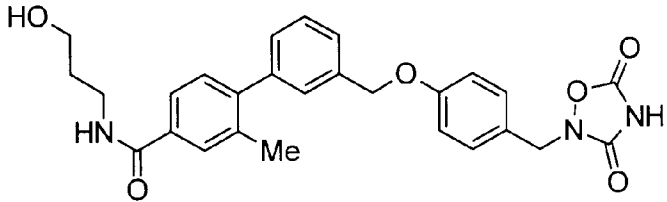
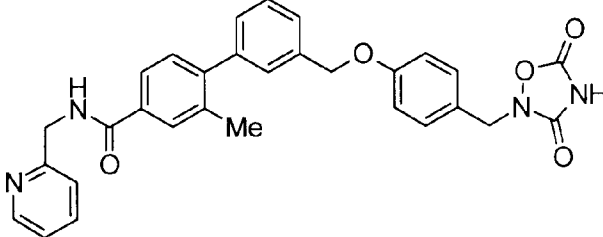
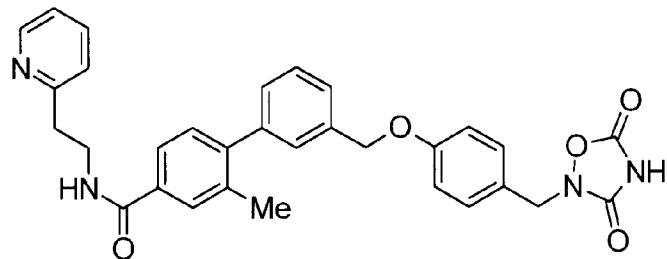
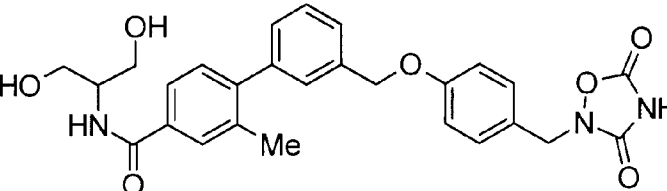
306	
307	
308	
309	
310	
311	

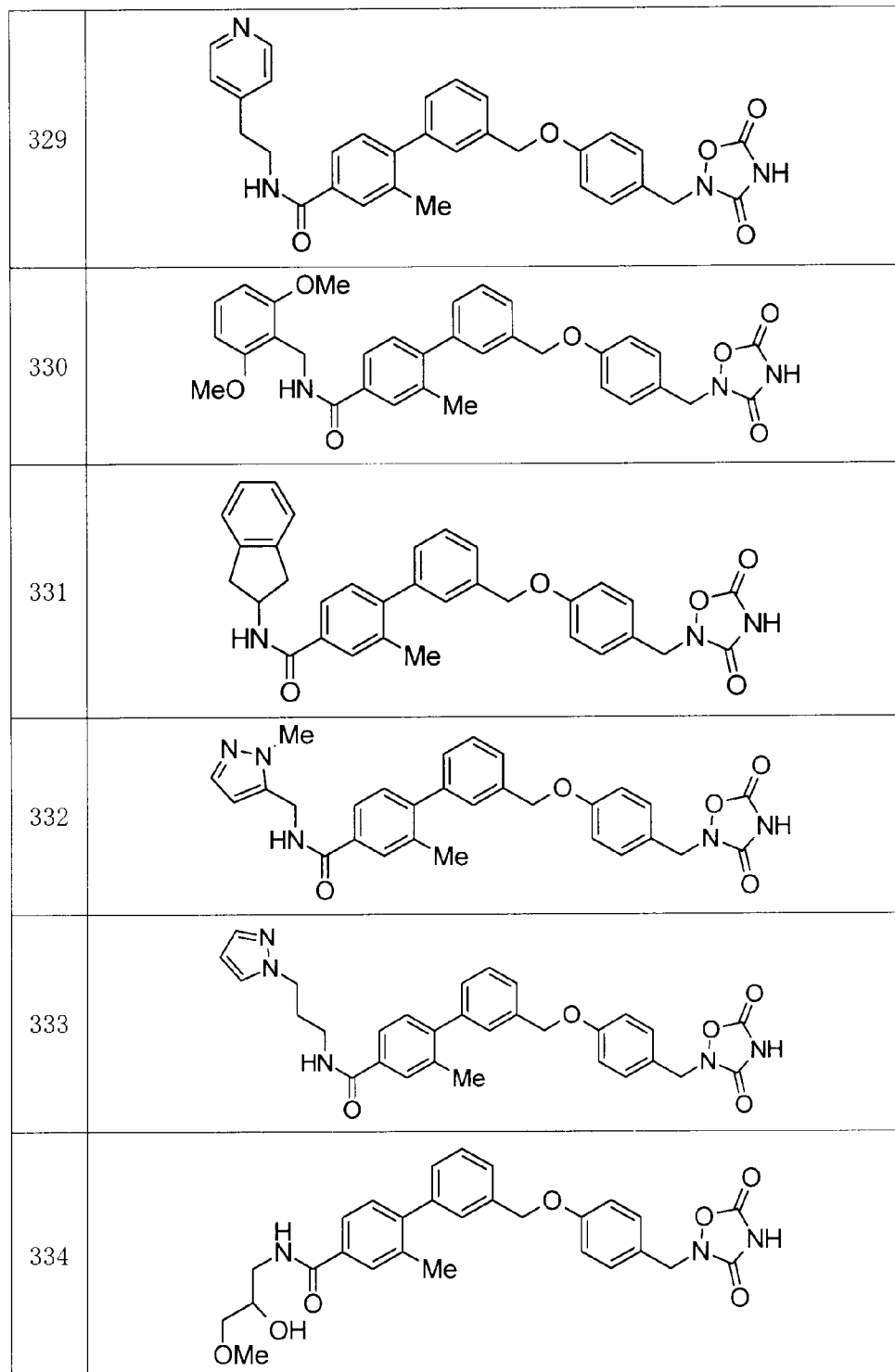
[0223] [表98]

312	
313	
314	
315	
316	
27	

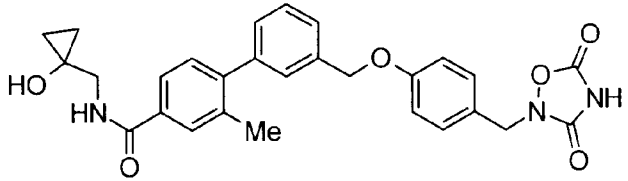
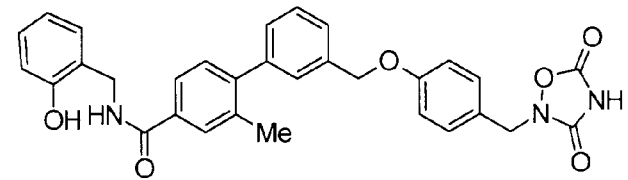
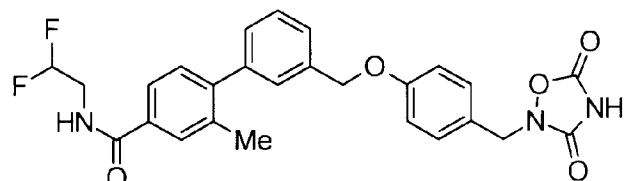
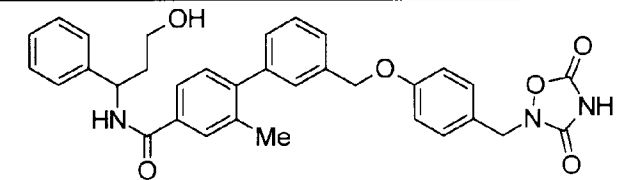
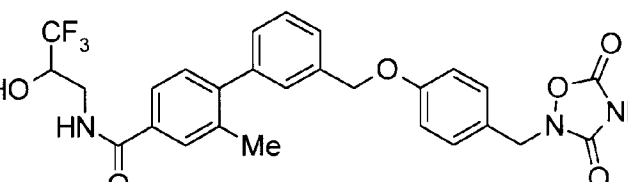
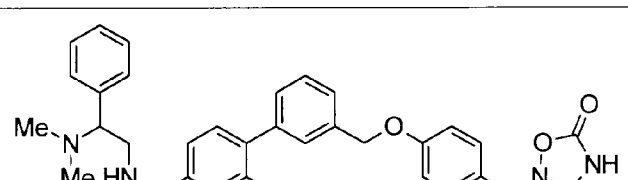
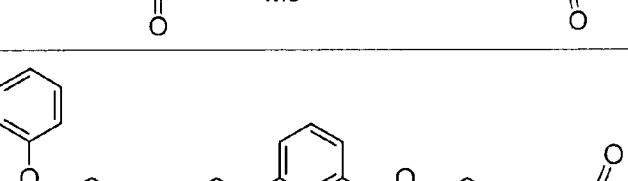
[0224] [表99]

317	
318	
319	
320	
321	
322	

323	
324	
325	
326	
327	
328	



[0227] [表102]

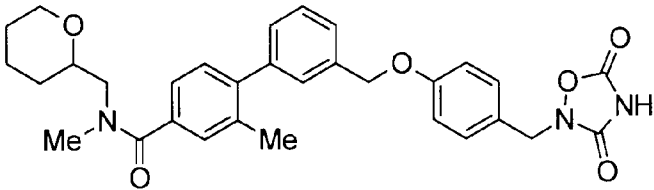
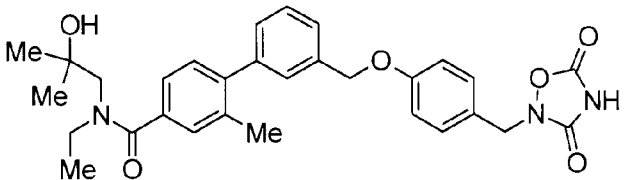
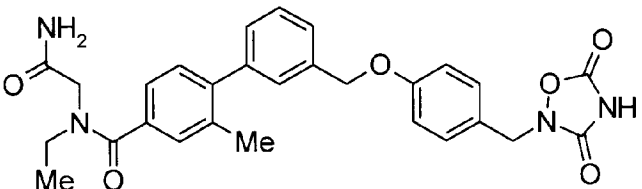
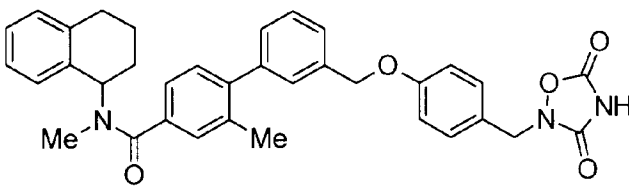
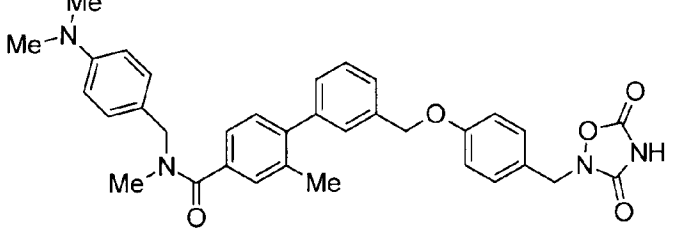
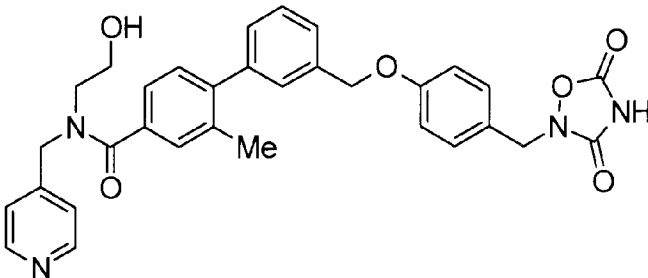
335	
336	
337	
338	
339	
340	
341	

[0228] [表103]

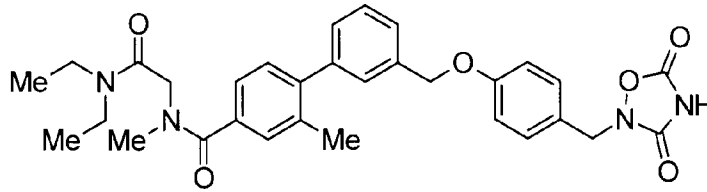
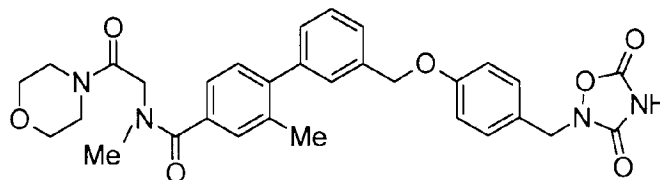
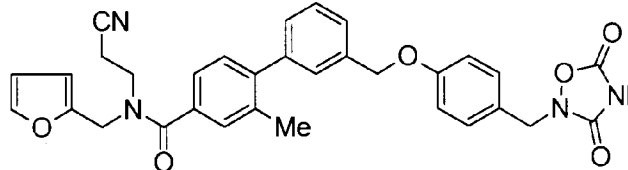
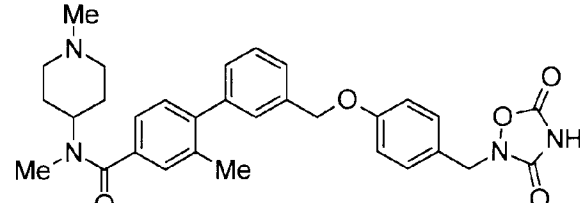
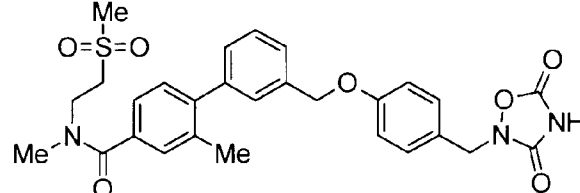
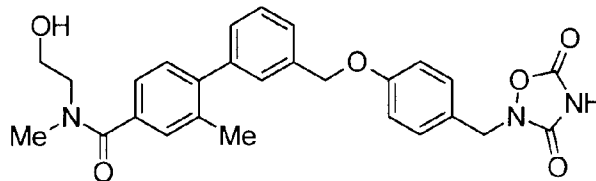
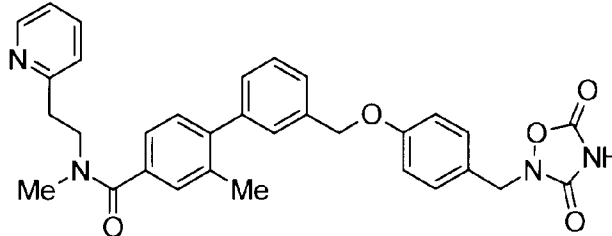
342	
343	
344	
345	
346	
347	
348	

349	<chem>CN(C)C(=O)c1ccc(Cc2ccc(OCC)cc2)cc1Cc3ccc(OCC)cc3N4C(=O)NC(=O)O4</chem>
350	<chem>CN(C)C(=O)c1ccc(Cc2ccc(OCC)cc2)cc1Cc3ccc(OCC)cc3N4C(=O)NC(=O)O4</chem>
351	<chem>CN(C)C(=O)c1ccc(Cc2ccc(OCC)cc2)cc1Cc3ccc(OCC)cc3N4C(=O)NC(=O)O4</chem>
352	<chem>CN(C)C(=O)c1ccc(Cc2ccc(OCC)cc2)cc1Cc3ccc(OCC)cc3N4C(=O)NC(=O)O4</chem>
353	<chem>CN(C)C(=O)c1ccc(Cc2ccc(OCC)cc2)cc1Cc3ccc(OCC)cc3N4C(=O)NC(=O)O4</chem>
354	<chem>CN(C)C(=O)c1ccc(Cc2ccc(OCC)cc2)cc1Cc3ccc(OCC)cc3N4C(=O)NC(=O)O4</chem>
355	<chem>CN(C)C(=O)c1ccc(Cc2ccc(OCC)cc2)cc1Cc3ccc(OCC)cc3N4C(=O)NC(=O)O4</chem>

[0230] [表105]

356	
357	
358	
359	
360	
361	

[0231] [表106]

362	
363	
364	
365	
366	
367	
368	

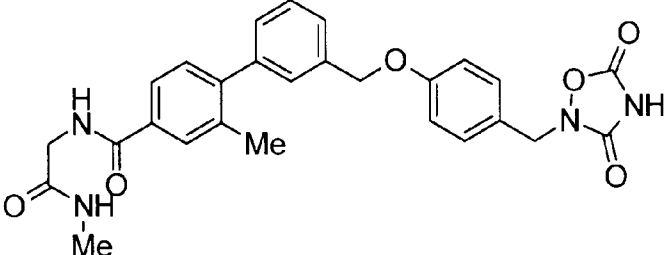
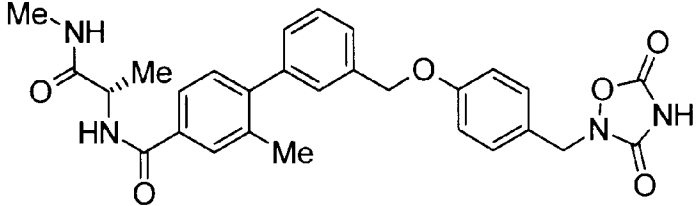
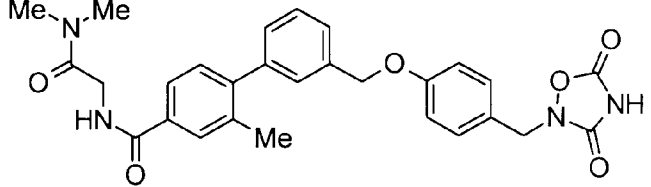
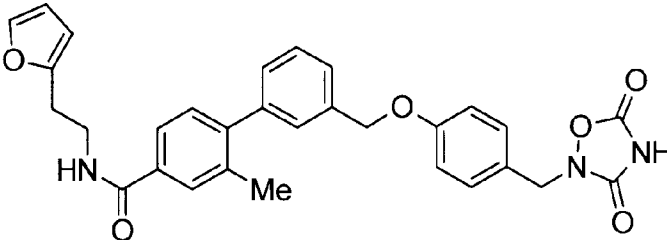
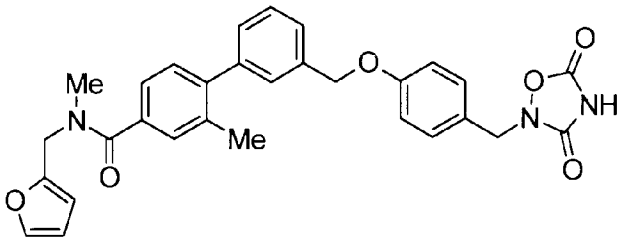
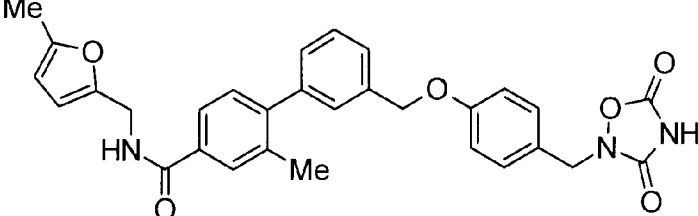
[0232] [表107]

369	<chem>CN1C(=O)N(C1)Cc2ccc(Oc3ccc(Cc4ccc(C)cc4)cc3)cc2C(=O)N(C)Cc5ccccc5</chem>
370	<chem>CN1C(=O)N(C1)Cc2ccc(Oc3ccc(Cc4ccc(C)cc4)cc3)cc2C(=O)N(C)Cc5ccncc5</chem>
371	<chem>CN1C(=O)N(C1)Cc2ccc(Oc3ccc(Cc4ccc(C)cc4)cc3)cc2C(=O)N(C)Cc5ccncc5C#N</chem>
372	<chem>CN(C)C(=O)N(C)Cc1ccc(Oc2ccc(Cc3ccc(C)cc3)cc2)cc1C(=O)N(C)Cc4ccncc4C#N</chem>
373	<chem>CN1C(=O)N(C1)Cc2ccc(Oc3ccc(Cc4ccc(C)cc4)cc3)cc2C(=O)N(C)Cc5ccncc5CO</chem>
374	<chem>CN1C(=O)N(C1)Cc2ccc(Oc3ccc(Cc4ccc(C)cc4)cc3)cc2C(=O)N(C)Cc5ccncc5C(Cl)C</chem>
375	<chem>CN1C(=O)N(C1)Cc2ccc(Oc3ccc(Cc4ccc(C)cc4)cc3)cc2C(=O)N(C)Cc5ccncc5CO</chem>

[0233] [表108]

376	<chem>NC(=O)CN(C(=O)c1ccc(Cc2ccc(Oc3ccc(CCN(C)=O)C=O)cc3)cc2)cc1C</chem>
377	<chem>CC(C)CNC(=O)c1ccc(Cc2ccc(Oc3ccc(CCN(C)=O)C=O)cc3)cc2)cc1C</chem>
378	<chem>CC(N)CNC(=O)c1ccc(Cc2ccc(Oc3ccc(CCN(C)=O)C=O)cc3)cc2)cc1C</chem>
379	<chem>CC(O)CNC(=O)c1ccc(Cc2ccc(Oc3ccc(CCN(C)=O)C=O)cc3)cc2)cc1C</chem>
380	<chem>CC(C)C(C)CNC(=O)c1ccc(Cc2ccc(Oc3ccc(CCN(C)=O)C=O)cc3)cc2)cc1C</chem>
381	<chem>CN(C)CNC(=O)c1ccc(Cc2ccc(Oc3ccc(CCN(C)=O)C=O)cc3)cc2)cc1C</chem>

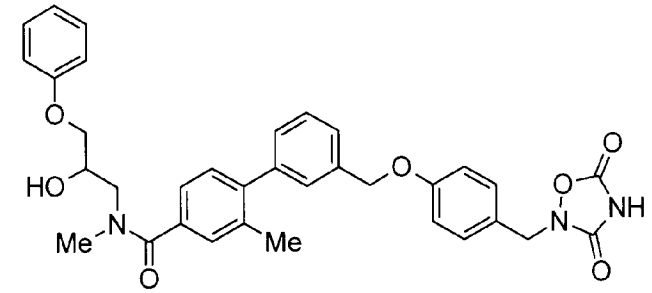
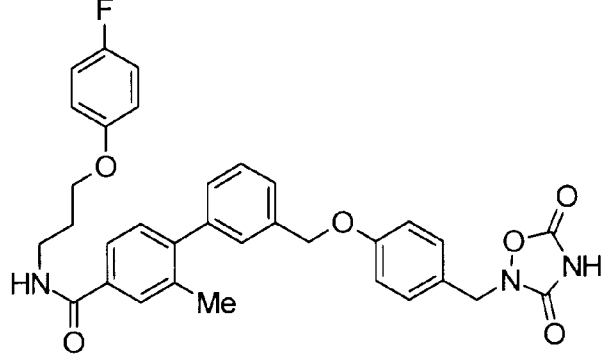
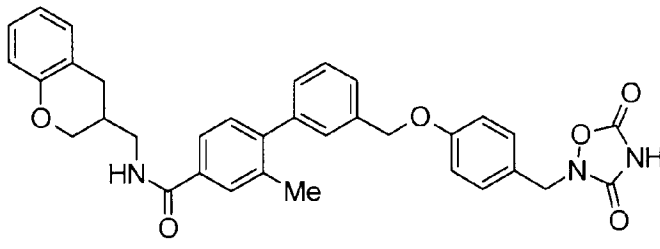
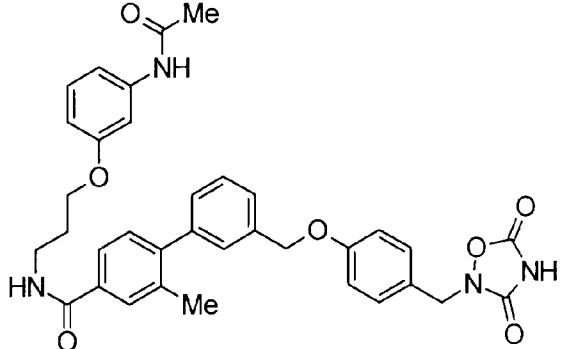
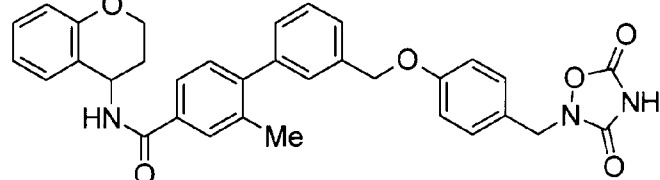
[0234] [表109]

382	
383	
384	
385	
386	
387	

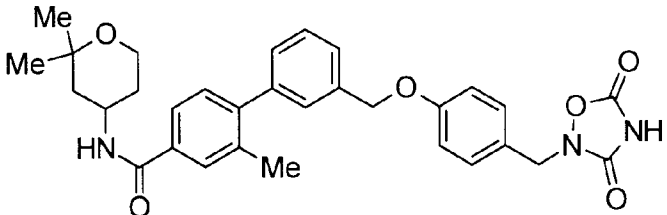
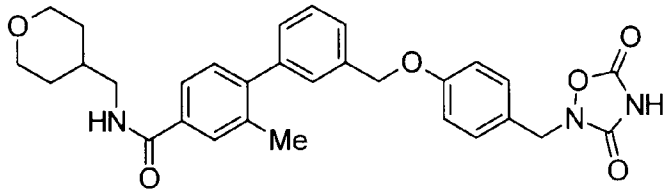
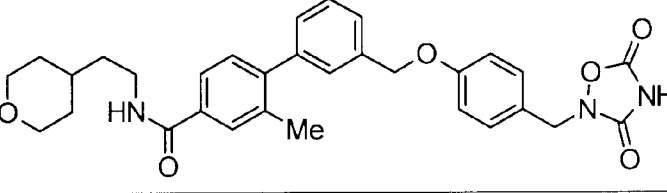
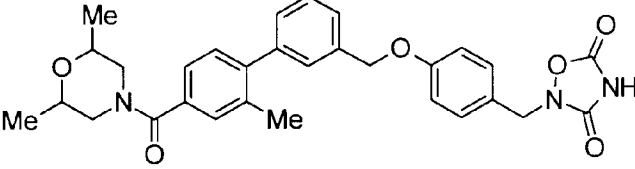
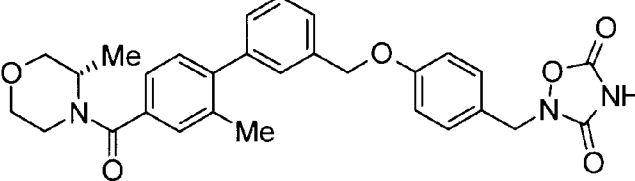
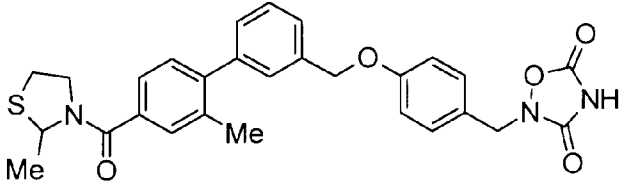
[0235] [表110]

388	
389	
390	
391	
392	

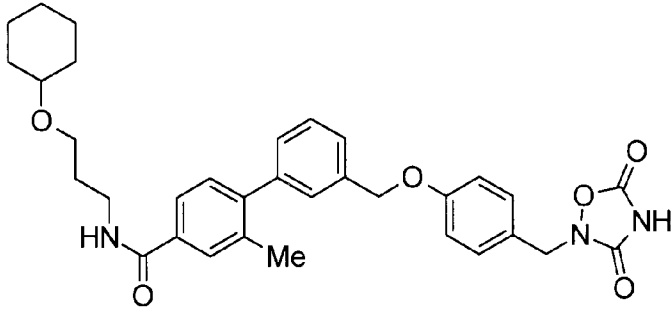
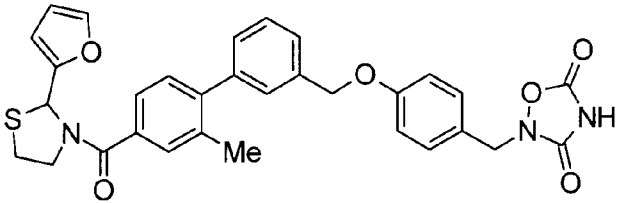
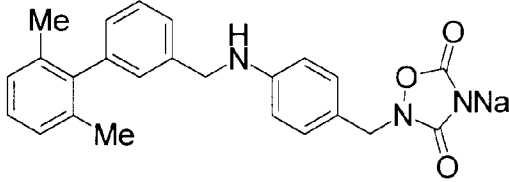
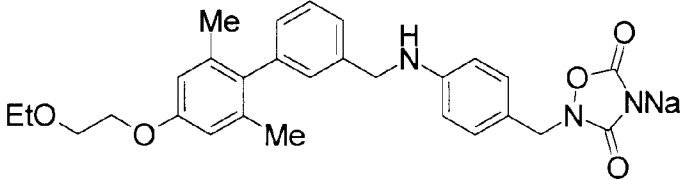
[0236] [表111]

393	
394	
395	
396	
397	

[0237] [表112]

398	
399	
400	
401	
402	
403	

[0238] [表113]

404	
405	
406	
407	

[0239] [表114]

Ex	Syn	Dat
1	1	NMR1: 2.21 (3H, s), 4.33 (2H, s), 5.14 (2H, s), 6.96 (2H, d), 7.15-7.25 (3H, m), 7.25-7.35 (2H, m), 7.36-7.43 (2H, m), 7.43-7.51 (2H, m); FAB-N: 421
2	2	FAB-N: 547
3	3	NMR1: 1.92 (6H, s), 1.96-2.09 (2H, m), 2.09-2.24 (2H, m), 2.93-3.10 (2H, m), 3.18-3.40 (2H, m), 3.85 (2H, s), 4.31 (2H, s), 5.13 (2H, s), 5.15-5.40 (1H, br), 6.72 (2H, s), 6.94 (2H, d), 7.05 (1H, d), 7.11-7.25 (3H, m), 7.35-7.52 (2H, m); FAB: 581
9	9	NMR1: 4.71 (2H, s), 5.12 (2H, s), 7.03 (2H, d), 7.28 (2H, d), 7.36 (1H, dd), 7.46 (1H, d), 7.53 (1H, d), 7.66 (1H, s), 12.00-12.80 (1H, br); FAB-N: 375, 377
4	4	NMR1: 3.83 (3H, s), 4.32 (2H, s), 5.13 (2H, s), 6.87 (2H, d), 6.96 (2H, d), 7.20 (2H, d), 7.29-7.41 (1H, m), 7.41-7.58 (3H, m); FAB-N: 439
28	4	ESI-N: 391
29	4	ESI-N: 391
30	4	ESI-N: 431
5	5	NMR1: 4.71 (2H, s), 5.20 (2H, s), 7.05-7.07 (2H, m), 7.23-7.28 (2H, m), 7.49-7.55 (2H, m), 7.69-7.72 (1H, m), 7.80-7.81 (3H, m), 8.03-8.04 (2H, m), 12.42 (1H, bs), 12.99 (1H, s); FAB-N: 417
31	6	FAB: 476
6	6	NMR1: 1.10-1.14 (3H, m), 3.41-3.53 (6H, m), 4.44 (2H, s), 5.18 (2H, s), 7.00 (2H, d, J=8.4Hz), 7.23 (2H, d, J=8.8Hz), 7.47-7.53 (2H, m), 7.69-7.70 (1H, m), 7.78 (2H, d, J=8.8Hz), 7.81 (1H, s), 7.95 (2H, d, J=8.4Hz), 8.58-8.61 (1H, m); FAB: 490
32	4	NMR1: 2.36 (3H, s), 4.34 (2H, s), 5.14 (2H, s), 6.96-6.98 (2H, m), 7.11-7.48 (8H, m), 7.59 (1H, s); ESI-N: 405
33	4	ESI: 376; ESI-N: 374
8	8	NMR1: 3.73 (2H, t, J=4.8Hz, 5.2Hz), 4.03 (2H, t, J=4.8Hz), 4.72 (2H, s), 4.89 (1H, bs), 5.17 (2H, s), 7.01-7.07 (4H, m), 7.26-7.28 (2H, m), 7.37-7.47 (2H, m), 7.57-7.62 (3H, m), 7.69 (1H, s), 12.41 (1H, bs); ESI-N: 433
34	4	ESI-N: 398
35	4	NMR1: 4.32 (2H, s), 5.14 (2H, s), 6.97 (2H, d), 7.12-7.29 (4H, m), 7.36-7.59 (5H, m); FAB-N: 409
36	9	NMR1: 2.21 (3H, s), 4.36 (2H, s), 5.17 (2H, s), 6.78-6.94 (2H, m), 7.18-7.36 (4H, m), 7.37-7.43 (2H, m), 7.43-7.53 (2H, m); ESI-N: 439
37	9	ESI-N: 435

[0240] [表115]

38	9	NMR1: 4.31 (2H, s), 5.08 (2H, s), 6.86-6.97 (3H, m), 7.02 (2H, d), 7.06-7.11 (1H, m), 7.11-7.27 (4H, m), 7.34-7.46 (3H, m); ESI-N: 389
39	4	NMR1: 1.95 (6H, s), 4.31 (2H, s), 5.14 (2H, s), 6.94-6.96 (2H, m), 7.08-7.20 (7H, m), 7.42-7.49 (2H, m); ESI-N: 401
40	1	ESI: 334
7	7	NMR1: 3.30-3.41 (2H, m), 3.51-3.55 (2H, m), 4.33 (2H, s), 4.74-4.77 (1H, m), 5.17 (2H, s), 6.98 (2H, d, J=8.8Hz), 7.21 (2H, d, J=8.8Hz), 7.47-7.53 (2H, m), 7.68-7.70 (1H, m), 7.78 (2H, d, J=8.8Hz), 7.81 (1H, s), 7.95 (2H, d, J=8.4Hz), 8.49-8.51 (1H, m); ESI: 462
41	9	ESI-N: 433
42	9	NMR1: 4.73 (2H, s), 5.23 (2H, s), 7.08 (2H, d, J=8.8Hz), 7.29 (2H, d, J=8.4Hz), 7.50-7.55 (1H, m), 7.84-7.85 (1H, m), 7.98-7.99 (1H, m), 12.42 (1H, bs); ESI-N: 383
43	1	ESI-N: 444
44	1	NMR1: 1.14 (3H, t, J=6.8Hz, 7.6Hz), 1.92 (6H, s), 3.51 (2H, q, J=6.8Hz, 7.2Hz), 3.69 (2H, t, J=4.4Hz, 4.8Hz), 4.08 (2H, t, J=4.4Hz, 4.8Hz), 4.33 (2H, s), 5.13 (2H, s), 6.70 (2H, s), 6.93-6.96 (2H, m), 7.05-7.07 (1H, m), 7.17-7.20 (3H, m), 7.40-7.47 (2H, m); ESI: 491
45	2	NMR1: 1.92 (6H, s), 3.69-3.75 (2H, m), 3.97-4.00 (2H, m), 4.32 (2H, s), 4.84-4.87 (1H, m), 5.13 (2H, s), 6.66 (2H, s), 6.94-6.96 (2H, m), 7.05-7.07 (1H, m), 7.17-7.20 (3H, m), 7.40-7.47 (2H, m); FAB: 463
46	1	NMR1: 3.26 (3H, s), 4.33 (2H, s), 5.18 (2H, s), 6.98 (2H, d, J=8.8Hz), 7.21 (2H, d, J=8.8Hz), 7.53-7.57 (2H, m), 7.71-7.73 (1H, m), 7.84 (1H, s), 7.95-8.02 (4H, m); ESI-N: 451
47	9	NMR1: 1.93 (6H, s), 3.75 (3H, s), 4.32 (2H, s), 5.13 (2H, s), 6.69 (2H, s), 6.94-6.96 (2H, m), 7.05-7.07 (1H, m), 7.17-7.20 (3H, m), 7.40-7.47 (2H, m); FAB-N: 431
48	4	FAB-N: 403
49	4	NMR1: 1.88 (6H, s), 2.24 (3H, s), 4.31 (2H, s), 5.11 (2H, s), 6.87-6.95 (4H, m), 7.01-7.05 (1H, m), 7.12-7.19 (3H, m), 7.37-7.46 (2H, m); ESI-N: 415
50	9	NMR1: 4.30 (2H, s), 5.10 (2H, s), 6.96 (2H, d), 7.21 (2H, d), 7.44-7.46 (1H, m), 7.56-7.60 (1H, m), 7.77-7.78 (1H, m); FAB-N: 411
51	1	ESI-N: 445
52	5	FAB-N: 431
10	10	NMR1: 2.17 (3H, s), 4.19 (2H, s), 4.29-4.31 (2H, m), 6.20-6.23 (1H, m), 6.50-6.52 (2H, m), 6.94-6.96 (2H, m), 7.16-7.20 (2H, m), 7.28-7.31 (2H, m), 7.35-7.41 (3H, m) ESI: 422, 424

53	2	NMR1: 1.76 (6H, s), 4.33 (2H, s), 5.09 (2H, s), 6.00 (2H, s), 6.95 (2H, d, J=8.7Hz), 7.00-7.02 (1H, m), 7.13 (1H, s), 7.19 (2H, d, J=8.7Hz), 7.26-7.28 (1H, m), 7.32-7.36 (1H, m) FAB-N: 417
54	1	NMR1: 1.97 (6H, s), 4.32 (2H, s), 5.20 (2H, s), 6.95-6.97 (2H, m), 7.11-7.13 (2H, m), 7.19-7.21 (2H, m), 7.22-7.26 (2H, m), 7.48-7.50 (1H, m), 7.89-7.93 (1H, m) FAB: 404
55	7	FAB: 490
56	4	NMR1: 3.64 (6H, s), 4.34 (2H, s), 5.08 (2H, s), 6.72-6.74 (2H, m), 6.96 (2H, d, J=8.5Hz), 7.14-7.16 (1H, m), 7.20 (2H, d, J=8.5Hz), 7.26-7.39 (4H, m) FAB-N: 433
57	4	NMR1: 2.21 (3H, s), 4.33 (2H, s), 5.15 (2H, s), 6.96 (2H, d, J=8.6Hz), 7.20 (2H, d, J=8.6Hz), 7.26-7.30 (5H, m), 7.40-7.48 (3H, m) FAB-N: 387
11	11	NMR1: 1.89 (6H, s), 3.68-3.72 (2H, m), 3.95-3.98 (2H, m), 4.20 (2H, s), 4.28-4.30 (2H, m), 4.84 (1H, bs), 6.18-6.21 (1H, m), 6.50 (2H, d, J=8.5Hz), 6.66 (2H, s), 6.94 (2H, d, J=8.5Hz), 6.93-6.95 (1H, m), 7.06 (1H, s), 7.29-7.31 (1H, m), 7.34-7.38 (1H, m) ESI: 462
58	7	FAB-N: 430
59	1	NMR1: 1.92 (6H, s), 3.32 (3H, s), 3.65 (2H, t, J=4.5, 4.7Hz), 4.09 (2H, t, J=4.5, 4.7Hz), 4.32 (2H, s), 5.13 (2H, s), 6.70 (2H, s), 6.93-6.95 (2H, m), 7.05-7.07 (1H, m), 7.17-7.20 (3H, m), 7.40-7.47 (2H, m) ESI-N: 475
60	1	NMR1: 4.33 (2H, s), 5.14 (2H, s), 6.97 (2H, d, J=8.6Hz), 7.20 (2H, d, J=8.6Hz), 7.22-7.24 (1H, m), 7.35 (1H, s), 7.42-7.46 (1H, m), 7.51-7.52 (2H, m), 7.58-7.60 (2H, m) FAB-N: 441
61	4	FAB-N: 437
62	1	FAB-N: 475 (-COMe)
13	13	NMR1: 1.82-1.89 (2H, m), 1.92 (6H, s), 3.53-3.58 (2H, m), 4.01-4.04 (2H, m), 4.32 (2H, s), 4.53-4.55 (1H, m), 5.13 (2H, s), 6.68 (2H, s), 6.94 (2H, d, J=8.8Hz), 7.05-7.07 (1H, m), 7.16-7.19 (1H, m), 7.17 (2H, d, J=8.8Hz), 7.39-7.46 (2H, m) FAB-N: 475
63	1	NMR1: 1.95 (6H, s), 4.35 (2H, s), 5.17 (2H, s), 6.75-6.93 (2H, m), 7.04-7.32 (6H, m), 7.38-7.54 (2H, m) FAB-N: 419
64	1	FAB-N: 431

[0242] [表117]

65	1	NMR1: 1.94 (6H, s), 4.33 (2H, s), 5.22 (2H, s), 6.94-7.30 (8H, m), 7.38-7.58 (2H, m) FAB-N: 419
66	1	FAB-N: 401
67	1	FAB-N: 415
68	1	FAB-N: 431
69	1	FAB-N: 419
70	1	FAB-N: 419
71	1	FAB-N: 419
72	1	FAB-N: 419
73	1	NMR1: 1.86 (6H, s), 1.90 (3H, s), 4.32 (2H, s), 5.08 (2H, s), 6.93 (2H, d, J=8.5Hz), 7.04 (1H, s), 7.09-7.24 (5H, m), 7.32-7.36 (2H, m) FAB-N: 415
74	1	NMR1: 1.88 (6H, s), 1.92 (3H, s), 4.34 (2H, s), 5.12 (2H, s), 6.90-7.05 (3H, m), 7.08-7.20 (3H, m), 7.22 (2H, d, J=8.6Hz), 7.29 (1H, t, J=7.3Hz), 7.45 (1H, d, J=7.3Hz) FAB-N: 415
75	1	FAB-N: 435
76	1	FAB-N: 435
77	1	FAB-N: 431
78	1	FAB-N: 459
79	1	FAB-N: 507
80	1	FAB-N: 449
81	1	FAB-N: 429
82	1	FAB: 404
83	11	NMR1: 2.16 (3H, s), 3.69-3.73 (2H, m), 3.98-4.00 (2H, m), 4.20 (2H, s), 4.28-4.30 (2H, m), 4.85-4.88 (1H, m), 6.18-6.21 (1H, m), 6.52 (2H, d, J=8.4Hz), 6.80-6.85 (2H, m), 6.95 (2H, d, J=8.4Hz), 7.07-7.10 (1H, m), 7.13-7.15 (1H, m), 7.27-7.37 (3H, m) ESI-N: 446
84	7	NMR1: 2.26 (3H, s), 2.79-2.80 (3H, m), 4.33 (2H, s), 5.15 (2H, s), 6.96 (2H, d, J=8.6Hz), 7.20 (2H, d, J=8.6Hz), 7.28-7.32 (2H, m), 7.43-7.48 (3H, m), 7.70-7.72 (1H, m), 7.77 (1H, s), 8.44-8.45 (1H, m) ESI-N: 444
85	7	ESI: 488
86	7	ESI: 503
87	7	NMR1: 2.24 (3H, s), 2.98 (6H, s), 4.32 (2H, s), 5.15 (2H, s), 6.95-6.97 (2H, m), 7.19-7.21 (2H, m), 7.24-7.33 (4H, m), 7.43-7.50 (3H, m) FAB: 460

[0243] [表118]

88	1	FAB-N:415
89	11	ESI:434
90	10	ESI-N:414
91	10	ESI:403
92	1	ESI-N:426
20	20	FAB:462
93	5	ESI-N:475
94	1	NMR1:2.01(3H, s), 4.33(2H, s), 5.14(2H, s), 6.92-7.00(2H, m), 7.10-7.34(6H, m), 7.35-7.42(1H, m), 7.44-7.54(2H, m) FAB-N:421
95	1	NMR1:4.32(2H, s), 5.14(2H, s), 6.92-7.00(2H, m), 7.16-7.26(4H, m), 7.32-7.36(1H, s), 7.48-7.57(3H, m) FAB-N:459
96	1	NMR1:1.84(3H, s), 1.92(6H, s), 3.38-3.42(2H, m), 3.96-3.99(2H, m), 4.32(2H, s), 5.13(2H, s), 6.70(2H, s), 6.94(2H, d, J=8.5Hz), 7.05-7.06(1H, m), 7.16-7.20(1H, m), 7.19(2H, d, J=8.5Hz), 7.40-7.47(2H, m), 8.08-8.10(1H, m) FAB:504
15	15	NMR1:1.91(6H, s), 2.86(3H, s), 3.01(3H, s), 4.31(2H, s), 4.77(2H, s), 5.13(2H, s), 6.68(2H, s), 6.93-6.95(2H, m), 7.05-7.07(1H, m), 7.17-7.20(3H, m), 7.40-7.47(2H, m) FAB:504
97	1	FAB-N:415
98	1	FAB-N:415
99	1	ESI-N:402
100	1	FAB:420 (M+NH ₃)
101	1	NMR1:1.96(6H, s), 4.33(2H, s), 4.86(2H, s), 6.57(1H, d, J=9.3Hz), 6.94(2H, d, J=8.5Hz), 7.13-7.35(5H, m), 7.55-7.73(2H, m) FAB:420
102	1	NMR1:1.85-2.02(2H, m), 2.77(2H, t, J=6.4Hz), 3.50-3.62(2H, m), 4.31(2H, s), 4.85(2H, s), 6.64-6.75(2H, m), 6.81(2H, d, J=8.5Hz), 7.01(1H, d, J=7.6Hz), 7.08(1H, t, J=7.3Hz), 7.12-7.23(4H, m), 7.28-7.40(2H, m) ESI:430
103	1	ESI:410
16	16	NMR1:2.00(6H, s), 4.36(2H, s), 7.12-7.23(3H, m), 7.25(2H, d, J=8.4Hz), 7.34-7.44(1H, m), 7.58-7.66(1H, m), 7.71(2H, d, J=8.4Hz), 7.78-7.84(1H, m), 7.89-8.06(1H, m), 10.20(1H, s) ESI:416

[0244] [表119]

104	1	NMR1: 1.92 (6H, s), 2.17 (3H, s), 2.84 (2H, t, J=6.5, 6.6Hz), 4.15 (2H, t, J=6.5, 6.6Hz), 4.32 (2H, s), 5.13 (2H, s), 6.71 (2H, s), 6.94 (2H, d, J=8.6Hz), 7.05-7.07 (1H, m), 7.17-7.20 (1H, m), 7.19 (2H, d, J=8.6Hz), 7.40-7.47 (2H, m) FAB-N: 491
105	7	NMR1: 1.94 (6H, s), 2.66-2.67 (3H, m), 4.32 (2H, s), 4.45 (2H, s), 5.13 (2H, s), 6.73 (2H, s), 6.93-6.95 (2H, m), 7.05-7.07 (1H, m), 7.17-7.20 (3H, m), 7.40-7.47 (2H, m), 7.99-8.07 (1H, m) ESI-N: 488
14	14	NMR1: 2.20 (3H, s), 3.73 (2H, q, J=5.2Hz), 4.01 (2H, t, J=5.0Hz), 4.34 (2H, s), 4.89 (1H, t, J=5.6Hz), 5.13 (2H, s), 6.81-6.89 (2H, m), 6.96 (2H, d, J=8.8Hz), 7.12 (1H, d, J=8.4Hz), 7.21 (2H, d, J=8.7Hz), 7.24-7.28 (1H, m), 7.35-7.46 (3H, m) FAB-N: 447
106	1	NMR1: 2.04 (6H, s), 4.34 (2H, s), 5.04 (2H, s), 6.65 (1H, dd, J=2.2, 8.2Hz), 6.82 (1H, s), 6.89 (2H, d, J=8.7Hz), 7.02-7.13 (2H, m), 7.13-7.24 (4H, m), 7.30 (1H, t, J=7.9Hz) FAB-N: 417
107	1	FAB-N: 457, 459
108	1	FAB-N: 419
109	1	FAB-N: 457
110	1	FAB-N: 407
111	1	NMR1: 1.87-1.97 (4H, m), 1.92 (6H, s), 2.19-2.24 (2H, m), 3.32-3.39 (4H, m), 3.94-3.97 (2H, m), 4.33 (2H, s), 5.13 (2H, s), 6.68 (2H, s), 6.95 (2H, d, J=8.7Hz), 7.05-7.07 (1H, m), 7.17-7.20 (1H, m), 7.19 (2H, d, J=8.7Hz), 7.40-7.47 (2H, m) FAB: 544
112	1	ESI: 544
113	1	FAB-N: 429
114	1	NMR1: 2.10 (6H, s), 4.33 (2H, s), 5.27 (2H, s), 6.80 (1H, d, J=3.4Hz), 6.96-7.01 (2H, m), 7.11-7.15 (2H, m), 7.17-7.25 (4H, m) FAB-N: 407
115	1	FAB-N: 407
116	7	ESI: 566
117	7	NMR1: 1.53-1.66 (2H, m), 1.73-1.81 (2H, m), 2.26 (3H, m), 3.32-3.45 (2H, m), 3.85-3.92 (2H, m), 3.96-4.06 (1H, m), 4.32 (2H, s), 5.16 (2H, s), 6.96 (2H, d, J=8.6Hz), 7.20 (2H, d, J=8.7Hz), 7.26-7.34 (2H, m), 7.40-7.43 (1H, m), 7.45-7.50 (2H, m), 7.70-7.75 (1H, m), 7.76-7.80 (1H, m), 8.28-8.34 (1H, m) FAB: 516
118	1	ESI-N: 528

[0245] [表120]

119	1	NMR1: 1.98 (6H, s), 3.41 (3H, s), 4.32 (2H, s), 5.15 (2H, s), 6.94-6.96 (2H, m), 7.10-7.13 (3H, m), 7.18-7.22 (3H, m), 7.45-7.51 (2H, m) ESI-N: 495
120	1	ESI: 512
121	1	ESI-N: 545
122	13	NMR1: 1.17 (6H, s), 1.84 (2H, t, J=7.0, 7.2Hz), 1.92 (6H, s), 4.07 (2H, t, J=7.0, 7.2Hz), 4.32 (2H, s), 4.37 (1H, s), 5.13 (2H, s), 6.68 (2H, s), 6.93-6.96 (2H, m), 7.05-7.07 (1H, m), 7.17-7.20 (3H, m), 7.40-7.46 (2H, m) FAB-N: 503
123	5	NMR1: 2.18 (3H, s), 4.69 (2H, s), 4.72 (2H, s), 5.16 (2H, s), 6.80 (1H, dd, J=2.5, 8.4Hz), 6.86 (1H, d, J=2.5Hz), 7.04 (2H, d, J=8.6Hz), 7.12 (1H, d, J=8.4Hz), 7.20-7.32 (3H, m), 7.34-7.49 (3H, m), 11.80-13.50 (2H, m) ESI-N: 461
124	21	ESI-N: 475
17	17	NMR1: 1.04-1.07 (3H, m), 1.93 (6H, s), 3.14-3.21 (2H, m), 4.32 (2H, s), 4.44 (2H, s), 5.13 (2H, s), 6.73 (2H, s), 6.94 (2H, d, J=8.7Hz), 7.05-7.07 (1H, m), 7.17-7.20 (1H, m), 7.19 (2H, d, J=8.7Hz), 7.40-7.47 (2H, m), 8.09-8.11 (1H, m) ESI-N: 502
125	17	FAB-N: 514
126	13	ESI-N: 475
127	1	NMR1: 1.86-2.00 (1H, m), 1.95 (6H, s), 2.13-2.24 (1H, m), 2.64-2.77 (1H, m), 2.81-2.93 (1H, m), 5.13 (2H, s), 5.17-5.25 (1H, m), 6.77-6.82 (1H, m), 6.84-6.88 (1H, m), 7.03-7.21 (6H, m), 7.39-7.50 (2H, m) FAB-N: 427
128	17	ESI: 530
129	17	NMR1: 1.92 (6H, s), 3.42-3.54 (4H, m), 3.54-3.67 (4H, m), 4.32 (2H, s), 4.79 (2H, s), 5.13 (2H, s), 6.70 (2H, bs), 6.91-6.97 (2H, m), 7.03-7.09 (1H, m), 7.15-7.21 (3H, m), 7.38-7.48 (2H, m) FAB: 546
130	7	FAB: 546
131	17	ESI: 520
132	17	ESI: 534
18	18	NMR1: 1.93 (6H, s), 4.05-4.09 (1H, m), 4.16-4.19 (1H, m), 4.31 (2H, s), 4.36-4.40 (1H, m), 5.13 (2H, s), 6.71 (1H, bs), 6.74 (2H, s), 6.94 (2H, d, J=8.6Hz), 7.05-7.07 (1H, m), 7.17-7.20 (1H, m), 7.18 (2H, d, J=8.6Hz), 7.40-7.47 (2H, m) ESI-N: 529

133	17	ESI-N:516
134	17	ESI-N:532
135	1	ESI-N:517
136	17	NMR1: 2.20 (3H, s), 2.66-2.67 (3H, s), 4.32 (2H, s), 4.48 (2H, s), 5.13 (2H, s), 6.84-6.86 (1H, m), 6.90-6.91 (1H, m), 6.96 (2H, d, J=8.7Hz), 7.13-7.15 (1H, m), 7.20 (2H, d, J=8.7Hz), 7.24-7.26 (1H, m), 7.36 (1H, s), 7.40-7.45 (2H, m), 8.02-8.04 (1H, m) ESI:476
137	17	NMR1: 1.04-1.07 (3H, m), 2.20 (3H, s), 3.14-3.20 (2H, m), 4.32 (2H, s), 4.46 (2H, s), 5.13 (2H, s), 6.84-6.86 (1H, m), 6.91-6.92 (1H, m), 6.96 (2H, d, J=8.7Hz), 7.13-7.15 (1H, m), 7.20 (2H, d, J=8.7Hz), 7.25-7.26 (1H, m), 7.36-7.45 (3H, m), 8.09-8.11 (1H, m) ESI:490
138	17	FAB-N:518
139	17	ESI-N:474
140	17	ESI-N:544
141	17	FAB-N:516
142	17	NMR1: 1.05 (6H, s), 2.19 (3H, s), 3.12 (2H, d, J=6.0Hz), 4.33 (2H, s), 4.55-4.56 (3H, m), 5.13 (2H, s), 6.84-6.87 (1H, m), 6.90-6.91 (1H, m), 6.96 (2H, d, J=8.6Hz), 7.13-7.15 (1H, m), 7.20 (2H, d, J=8.6Hz), 7.24-7.26 (1H, m), 7.36 (1H, m), 7.40-7.45 (2H, m), 7.77 (1H, t, J=6.0Hz) FAB-N:532
143	13	NMR1: 3.73-3.77 (2H, m), 4.11-4.13 (2H, m), 4.32 (2H, s), 4.91-4.94 (1H, m), 5.12 (2H, s), 6.95 (2H, d, J=8.5Hz), 7.20 (2H, d, J=8.5Hz), 7.23-7.25 (1H, m), 7.28-7.36 (4H, m), 7.42-7.49 (2H, m) FAB-N:501
144	1	FAB-N:509
145	13	NMR1: 3.71-3.73 (2H, m), 4.05-4.07 (2H, m), 4.32 (2H, s), 4.90-4.92 (1H, m), 5.14 (2H, s), 6.95-6.97 (2H, m), 7.00-7.01 (1H, m), 7.13-7.14 (1H, m), 7.19-7.21 (2H, m), 7.32-7.35 (2H, m), 7.45-7.46 (3H, m) ESI-N:467
146	7	NMR1: 1.01-1.20 (3H, m), 2.16-2.32 (3H, m), 3.32-3.46 (2H, m), 3.75-4.08 (2H, m), 4.32 (2H, s), 5.15 (2H, s), 6.96 (2H, d, J=8.7Hz), 7.04-7.51 (9H, m) FAB:517
147	17	NMR1: 2.16 (3H, s), 2.86 (3H, s), 3.01 (3H, s), 4.32 (2H, s), 4.81 (2H, s), 5.13 (2H, s), 6.80 (1H, dd, J=8.4, 2.6Hz), 6.86 (1H, d, J=2.6Hz), 6.93-6.98 (2H, m), 7.11 (1H, d, J=8.4Hz), 7.17-7.22 (2H, m), 7.23-7.27 (1H, m), 7.36 (1H, bs), 7.38-7.46 (2H, m) ESI:490

148	17	ESI:520
149	17	ESI:516
150	17	ESI:532
151	17	ESI:545
152	17	ESI:520
153	17	ESI-N:534
154	17	ESI:518
155	17	ESI-N:537
156	14	NMR1: 1. 21 (6H, s), 2. 20 (3H, s), 3. 73 (2H, s), 4. 32 (2H, s), 4. 62 (2H, s), 5. 13 (2H, s), 6. 82 (1H, dd, J=8. 4, 2. 6Hz), 6. 87 (1H, d, J=2. 5Hz), 6. 93-6. 98 (2H, m), 7. 12 (1H, d, J=8. 4Hz), 7. 17-7. 22 (2H, m), 7. 23-7. 27 (1H, m), 7. 36 (1H, bs), 7. 38-7. 46 (2H, m) FAB-N:475
157	17	NMR1: 1. 12 (6H, s), 2. 27 (3H, s), 3. 27 (2H, d, J=6. 1Hz), 4. 33 (2H, s), 4. 61 (1H, bs), 5. 16 (2H, s), 6. 96-6. 98 (2H, m), 7. 19-7. 21 (2H, m), 7. 29-7. 33 (2H, m), 7. 43 (1H, s), 7. 47-7. 51 (2H, m), 7. 74-7. 76 (1H, m), 7. 81 (1H, s), 8. 27 (1H, t, J=6. 1Hz) ESI:504
19	19	FAB-N:473
158	18	NMR1: 1. 37 (3H, s), 1. 93 (6H, s), 4. 05 (2H, s), 4. 30-4. 32 (4H, m), 4. 49-4. 50 (2H, m), 5. 13 (2H, s), 6. 75 (2H, s), 6. 93-6. 96 (2H, m), 7. 05-7. 07 (1H, m), 7. 17-7. 20 (3H, m), 7. 40-7. 47 (2H, m) FAB-N:501
159	1	ESI-N:459
160	1	NMR1: 1. 18 (6H, s), 1. 90-1. 93 (2H, m), 1. 92 (6H, s), 3. 12 (3H, s), 4. 00-4. 04 (2H, m), 4. 32 (2H, s), 5. 13 (2H, s), 6. 68 (2H, s), 6. 94 (2H, d, J=8. 6Hz), 7. 05-7. 07 (1H, m), 7. 17-7. 20 (1H, m), 7. 19 (2H, d, J=8. 6Hz), 7. 39-7. 46 (2H, m) FAB-N:517
161	1	ESI-N:531
162	13	NMR1: 1. 18 (6H, s), 1. 85 (2H, t, J=7. 1, 7. 2Hz), 2. 20 (3H, s), 4. 10 (2H, t, J=7. 1, 7. 2Hz), 4. 33 (2H, s), 4. 40 (1H, s), 5. 13 (2H, s), 6. 81-6. 86 (2H, m), 6. 96 (2H, d, J=8. 6Hz), 7. 11-7. 13 (1H, m), 7. 20 (2H, d, J=8. 6Hz), 7. 24-7. 26 (1H, m), 7. 36-7. 45 (3H, m) FAB-N:489
163	18	NMR1: 1. 18 (6H, s), 1. 86 (2H, t, J=7. 1, 7. 2Hz), 1. 97 (3H, s), 2. 00 (3H, s), 4. 10 (2H, t, J=7. 1, 7. 2Hz), 4. 35 (2H, s), 4. 39 (1H, s), 5. 11 (2H, s), 6. 79-6. 81 (1H, m), 6. 86-6. 87 (1H, m), 6. 96-7. 06 (4H, m), 7. 21-7. 25 (3H, m), 7. 41-7. 43 (1H, m) ESI-N:503

[0248] [表123]

164	14	NMR1: 1. 97 (3H, s), 2. 00 (3H, s), 3. 71-3. 75 (2H, m), 4. 00-4. 03 (2H, m), 4. 34 (2H, s), 4. 85-4. 88 (1H, m), 5. 11 (2H, s), 6. 80-6. 82 (1H, m), 6. 87-6. 88 (1H, m), 6. 97-7. 05 (4H, m), 7. 21-7. 26 (3H, m), 7. 42-7. 43 (1H, m) ESI-N: 461
165	18	NMR1: 1. 21 (6H, s), 1. 92 (6H, s), 3. 70 (2H, s), 4. 32 (2H, s), 4. 60 (1H, bs), 5. 13 (2H, s), 6. 69 (2H, s), 6. 94 (2H, d, J=8. 5Hz), 7. 05-7. 06 (1H, m), 7. 16-7. 20 (1H, m), 7. 19 (2H, d, J=8. 5Hz), 7. 39-7. 47 (2H, m) ESI-N: 489
166	18	NMR1: 1. 18 (6H, s), 1. 83-1. 87 (2H, m), 1. 85 (6H, s), 1. 92 (3H, s), 4. 06-4. 10 (2H, m), 4. 34 (2H, s), 4. 37 (1H, s), 5. 11 (2H, s), 6. 71 (2H, s), 6. 95-7. 00 (3H, m), 7. 21-7. 28 (3H, m), 7. 41-7. 43 (1H, m) FAB-N: 517
167	14	NMR1: 1. 85 (6H, s), 1. 92 (3H, s), 3. 71-3. 73 (2H, m), 3. 98-4. 00 (2H, m), 4. 34 (2H, s), 4. 85 (1H, bs), 5. 11 (2H, s), 6. 72 (2H, s), 6. 95-7. 00 (3H, m), 7. 21-7. 28 (3H, m), 7. 41-7. 43 (1H, m) FAB-N: 475
168	18	NMR1: 2. 24 (3H, s), 3. 42 (3H, s), 4. 33 (2H, s), 5. 15 (2H, s), 6. 96 (2H, d, J=8. 7Hz), 7. 20 (2H, d, J=8. 7Hz), 7. 24-7. 33 (4H, m), 7. 42-7. 50 (3H, m) ESI-N: 481
169	18	NMR1: 1. 18 (6H, s), 1. 83-1. 87 (2H, m), 1. 96 (6H, s), 4. 07-4. 11 (2H, m), 4. 32 (2H, s), 4. 38 (1H, s), 5. 19 (2H, s), 6. 69 (2H, s), 6. 95-6. 97 (2H, m), 7. 18-7. 22 (3H, m), 7. 44-7. 46 (1H, m), 7. 86-7. 90 (1H, m) FAB: 506
170	18	NMR1: 1. 18 (6H, s), 1. 85-1. 89 (2H, m), 2. 20 (3H, s), 4. 11-4. 15 (2H, m), 4. 34 (2H, s), 4. 39 (1H, s), 5. 11 (2H, s), 6. 98-7. 00 (4H, m), 7. 16-7. 26 (6H, m), 7. 41-7. 42 (1H, m) FAB-N: 489
171	14	NMR1: 2. 20 (3H, s), 3. 72-3. 76 (2H, m), 4. 02-4. 05 (2H, m), 4. 34 (2H, s), 4. 88-4. 91 (1H, m), 5. 11 (2H, s), 6. 98-7. 02 (4H, m), 7. 15-7. 26 (6H, m), 7. 41-7. 42 (1H, m) FAB-N: 447
172	18	NMR1: 1. 13-1. 14 (3H, m), 1. 72-1. 83 (2H, m), 1. 96 (3H, s), 2. 00 (3H, s), 3. 80-3. 85 (1H, m), 4. 01-4. 10 (2H, m), 4. 34 (2H, s), 4. 57-4. 58 (1H, m), 5. 10 (2H, s), 6. 79-6. 81 (1H, m), 6. 86-6. 87 (1H, m), 6. 96-7. 05 (4H, m), 7. 21-7. 25 (3H, m), 7. 42-7. 43 (1H, m) FAB-N: 489

[0249] [表124]

173	18	NMR1: 1.13-1.14 (3H, m), 1.71-1.82 (2H, m), 1.96 (3H, s), 2.00 (3H, s), 3.80-3.86 (1H, m), 4.01-4.10 (2H, m), 4.34 (2H, s), 4.56-4.57 (1H, m), 5.10 (2H, s), 6.78-6.81 (1H, m), 6.86-6.87 (1H, m), 6.96-7.05 (4H, m), 7.21-7.25 (3H, m), 7.41-7.43 (1H, m) ESI-N: 489
174	18	NMR1: 1.18 (6H, s), 1.86 (2H, t, J=7.1Hz), 2.11 (3H, s), 4.11 (2H, t, J=7.1Hz), 4.33 (2H, s), 4.39 (1H, s), 5.16 (2H, s), 6.83 (1H, dd, J=2.5, 8.4Hz), 6.89 (1H, d, J=2.5Hz), 6.98 (2H, d, J=8.7Hz), 7.12 (1H, d, J=8.4Hz), 7.21 (2H, d, J=8.7Hz), 7.24-7.31 (2H, m), 7.50-7.59 (1H, m) ESI-N: 507
12	12	NMR1: 1.18 (6H, s), 1.86 (2H, t, J=7.2Hz), 1.97 (3H, s), 1.99 (3H, s), 4.10 (2H, t, J=7.2Hz), 4.17-4.26 (4H, m), 4.39 (1H, s), 6.01 (1H, t, J=5.6Hz), 6.54 (2H, d, J=8.4Hz), 6.79 (1H, dd, J=2.6, 8.3Hz), 6.86 (1H, d, J=2.6Hz), 6.91-7.01 (4H, m), 7.16 (1H, t, J=7.5Hz), 7.28 (1H, d, J=7.5Hz) ESI-N: 502
175	18	NMR1: 1.18 (6H, s), 1.86 (2H, t, J=7.1Hz), 1.96 (3H, s), 2.00 (3H, s), 4.10 (2H, t, J=7.1Hz), 4.33-4.41 (3H, m), 5.13 (2H, s), 6.80 (1H, dd, J=2.4, 8.3Hz), 6.84-6.89 (2H, m), 6.93 (1H, dd, J=2.4, 12.1Hz), 6.97 (1H, d, J=8.3Hz), 7.06 (1H, d, J=7.8Hz), 7.24 (1H, t, J=7.6Hz), 7.29 (1H, t, J=8.7Hz), 7.42 (1H, d, J=7.6Hz) ESI-N: 521
176	18	NMR1: 1.18 (6H, s), 1.86 (2H, t, J=7.1Hz), 2.03 (3H, s), 4.11 (2H, t, J=7.1Hz), 4.34 (2H, s), 4.40 (1H, s), 5.19 (2H, s), 6.82 (1H, dd, J=2.5, 8.4Hz), 6.88 (1H, d, J=2.5Hz), 6.99 (2H, d, J=8.7Hz), 7.03 (1H, d, J=8.4Hz), 7.20-7.28 (3H, m), 7.42 (1H, t, J=7.6Hz), 7.60 (1H, dd, J=1.4, 7.8Hz) ESI-N: 523
177	18	NMR1: 1.19 (6H, s), 1.87 (2H, t, J=7.2Hz), 2.03 (3H, s), 3.70 (3H, s), 4.13 (2H, t, J=7.2Hz), 4.33 (2H, s), 4.38 (1H, s), 5.08 (2H, s), 6.58 (1H, dd, J=2.2, 8.2Hz), 6.62 (1H, d, J=2.2Hz), 6.95-7.01 (3H, m), 7.06 (1H, dd, J=1.2, 7.6Hz), 7.19 (1H, t, J=7.4Hz), 7.22 (2H, d, J=8.7Hz), 7.38 (1H, dd, J=1.2, 7.8Hz) ESI-N: 519
178	18	NMR1: 1.24 (6H, s), 1.96 (3H, s), 2.00 (3H, s), 3.41 (2H, d, J=5.7Hz), 4.34 (2H, s), 4.89 (1H, t, J=5.7Hz), 5.11 (2H, s), 6.89 (1H, dd, J=2.3, 8.1Hz), 6.92-7.02 (4H, m), 7.07 (1H, d, J=7.5Hz), 7.18-7.28 (3H, m), 7.43 (1H, d, J=7.5Hz) ESI-N: 489

[0250] [表125]

179	17	NMR1: 1.44 (6H, s), 1.95 (3H, s), 1.99 (3H, s), 2.65 (3H, d, J=4.6 Hz), 4.34 (2H, s), 5.10 (2H, s), 6.73 (1H, d, J=2.4, 8.3 Hz), 6.84 (1H, d, J=2.4 Hz), 6.93-7.02 (3H, m), 7.05 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.18-7.27 (3H, m), 7.43 (1H, d, J=7.4 Hz), 8.05 (1H, q, J=4.6 Hz) ESI-N: 516
21	21	NMR1: 1.41 (6H, s), 1.90 (3H, s), 2.00 (3H, s), 4.33 (2H, s), 5.10 (2H, s), 6.70 (1H, dd, J=2.4, 8.3 Hz), 6.74 (1H, d, J=2.4 Hz), 6.82 (1H, d, J=8.3 Hz), 6.99 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.03 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.18-7.25 (3H, m), 7.40 (1H, d, J=7.6 Hz) ESI-N: 503
180	18	NMR1: 1.84-1.91 (2H, m), 1.96 (3H, s), 2.00 (3H, s), 3.55-3.60 (2H, m), 4.04-4.07 (2H, m), 4.34 (2H, s), 4.55-4.57 (1H, m), 5.10 (2H, s), 6.79-6.81 (1H, m), 6.87-6.88 (1H, m), 6.96-7.00 (3H, m), 7.03-7.05 (1H, m), 7.21-7.23 (3H, m), 7.41-7.43 (1H, m) ESI-N: 475
181	9	NMR1: 1.97 (3H, s), 2.00 (3H, s), 2.06-2.19 (2H, m), 4.10 (2H, t, J=6.3 Hz), 4.33 (2H, s), 4.57-4.71 (2H, m), 5.11 (2H, s), 6.80-6.84 (1H, m), 6.89-6.91 (1H, m), 6.96-7.01 (3H, m), 7.02-7.06 (1H, m), 7.19-7.27 (3H, m), 7.41-7.45 (1H, m) ESI-N: 477
182	9	NMR1: 1.96 (3H, s), 2.00 (3H, s), 3.33 (3H, s), 3.67 (2H, t, J=4.4 Hz), 4.12 (2H, t, J=4.4 Hz), 4.34 (2H, s), 5.11 (2H, s), 6.76-6.84 (1H, m), 6.87-6.91 (1H, m), 6.95-7.07 (4H, m), 7.16-7.29 (3H, m), 7.38-7.46 (1H, m); FAB-N: 475
183	9	NMR1: 1.14 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.96 (3H, s), 2.00 (3H, s), 3.52 (2H, q, J=7.2 Hz), 3.71 (2H, t, J=4.8 Hz), 4.11 (2H, t, J=4.8 Hz), 4.33 (2H, s), 5.27 (2H, s), 6.76-6.84 (1H, m), 6.86-6.92 (1H, m), 6.95-7.08 (4H, m), 7.15-7.29 (3H, m), 7.38-7.47 (1H, m); FAB-N: 489
184	9	NMR1: 1.91-2.03 (8H, m), 3.26 (3H, s), 3.49 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.04 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.24 (2H, s), 5.11 (2H, s), 6.78-6.83 (1H, m), 6.86-6.89 (1H, m), 6.94-7.07 (4H, m), 7.19-7.28 (3H, m), 7.40-7.46 (1H, m); FAB-N: 489

[0251] [表126]

185	18	NMR1: 1.18 (6H, s), 1.86 (2H, t, J=7.1Hz), 1.90-2.1 (1H, m), 1.97 (3H, s), 1.99 (3H, s), 2.16-2.28 (1H, m), 2.69-2.80 (1H, m), 2.85-2.97 (1H, m), 4.10 (2H, t, J=7.1Hz), 4.38 (1H, s), 5.09 (2H, s), 5.23 (1H, dd, J=5.8, 8.3Hz), 6.80 (1H, dd, J=2.5, 8.4Hz), 6.84 (1H, dd, J=2.2, 8.4Hz), 6.87 (1H, d, J=2.5Hz), 6.92 (1H, d, J=2.2Hz), 6.97 (1H, d, J=8.4Hz), 7.04 (1H, d, J=7.6Hz), 7.09 (1H, d, J=8.4Hz), 7.24 (1H, t, J=7.6Hz), 7.42 (1H, d, J=7.6Hz) ESI-N:529
186	9	NMR1: 1.99 (3H, s), 2.05 (3H, s), 4.34 (2H, s), 5.13 (2H, s), 6.98-7.01 (2H, m), 7.08-7.11 (1H, m), 7.21-7.23 (2H, m), 7.27-7.31 (2H, m), 7.35-7.38 (1H, m), 7.48-7.50 (2H, m) ESI-N:549
187	9	ESI-N:574
22	22	NMR1: 1.97 (3H, s), 2.00 (3H, s), 2.02-2.10 (2H, m), 2.95-3.00 (2H, m), 4.08-4.11 (2H, m), 4.73 (2H, s), 5.13 (2H, s), 6.81-6.84 (1H, m), 6.89-6.90 (1H, m), 6.98-7.00 (1H, m), 7.03-7.06 (1H, m), 7.07 (2H, d, J=8.6Hz), 7.22-7.26 (1H, m), 7.29 (2H, d, J=8.6Hz), 7.42-7.44 (1H, m), 8.00-8.10 (3H, m), 12.48 (1H, bs) ESI:476
188	18	NMR1: 1.48-1.77 (8H, m), 1.92-1.95 (5H, m), 2.00 (3H, s), 4.14 (2H, t, J=6.8Hz), 4.23 (1H, s), 4.34 (2H, s), 5.11 (2H, s), 6.77-6.82 (1H, m), 6.85-6.88 (1H, m), 6.95-7.02 (3H, m), 7.03-7.07 (1H, m), 7.19-7.27 (3H, m), 7.40-7.45 (1H, m) FAB-N:529
189	17	NMR1: 1.81 (3H, s), 1.82-1.89 (2H, m), 1.97 (3H, s), 2.00 (3H, s), 3.17-3.23 (2H, m), 3.99-4.02 (2H, m), 4.34 (2H, s), 5.10 (2H, s), 6.78-6.81 (1H, m), 6.87-6.88 (1H, m), 6.97-7.00 (3H, m), 7.03-7.05 (1H, m), 7.20-7.26 (3H, m), 7.41-7.43 (1H, m), 7.92-7.95 (1H, m) ESI-N:516
190	18	FAB-N:543
191	17	FAB-N:544
192	18	NMR1: 1.12-1.14 (3H, m), 1.71-1.80 (2H, m), 1.85 (6H, s), 1.92 (3H, s), 3.79-3.87 (1H, m), 3.99-4.09 (2H, m), 4.33 (2H, s), 4.54-4.56 (1H, m), 5.11 (2H, s), 6.70 (2H, s), 6.94-6.96 (1H, m), 6.99 (2H, d, J=8.6Hz), 7.21 (2H, d, J=8.6Hz), 7.24-7.28 (1H, m), 7.41-7.43 (1H, m) FAB-N:503

[0252] [表127]

193	18	NMR1: 1.12-1.14 (3H, m), 1.71-1.80 (2H, m), 1.85 (6H, s), 1.92 (3H, s), 3.79-3.87 (1H, m), 3.98-4.09 (2H, m), 4.33 (2H, s), 4.54-4.56 (1H, m), 5.11 (2H, s), 6.71 (2H, s), 6.94-6.96 (1H, m), 6.99 (2H, d, J=8.5Hz), 7.21 (2H, d, J=8.5Hz), 7.24-7.28 (1H, m), 7.41-7.43 (1H, m) FAB-N: 503
194	18	NMR1: 1.85 (6H, s), 1.83-1.90 (2H, m), 1.92 (3H, s), 3.55-3.59 (2H, m), 4.02-4.05 (2H, m), 4.33 (2H, s), 4.54-4.56 (1H, m), 5.11 (2H, s), 6.71 (2H, s), 6.94-6.96 (1H, m), 6.99 (2H, d, J=8.5Hz), 7.21 (2H, d, J=8.5Hz), 7.24-7.28 (1H, m), 7.41-7.43 (1H, m) FAB-N: 489
195	18	FAB-N: 505
196	18	NMR1: 1.32 (3H, s), 1.38 (3H, s), 1.97 (3H, s), 2.00 (3H, s), 3.78 (1H, dd, J=6.3, 8.3Hz), 3.98-4.07 (2H, m), 4.11 (1H, dd, J=6.8, 8.3Hz), 4.34 (2H, s), 4.38-4.47 (1H, m), 5.11 (2H, s), 6.83 (1H, dd, J=2.5, 8.3Hz), 6.91 (1H, d, J=2.5Hz), 6.95-7.07 (4H, m), 7.18-7.27 (3H, m), 7.40-7.46 (1H, m) FAB-N: 531
23	23	NMR1: 1.97 (3H, s), 2.00 (3H, s), 3.41-3.51 (2H, m), 3.76-3.84 (1H, m), 3.89 (1H, dd, J=6.0, 9.8Hz), 4.02 (1H, dd, J=4.3, 9.8Hz), 4.34 (2H, s), 4.62-4.76 (1H, m), 4.89-5.03 (1H, m), 5.11 (2H, s), 6.81 (1H, dd, J=2.5, 8.2Hz), 6.88 (1H, d, J=2.5Hz), 6.98 (1H, d, J=8.2Hz), 6.99 (2H, d, J=8.6Hz), 7.05 (1H, d, J=7.5Hz), 7.22 (2H, d, J=8.6Hz), 7.24 (1H, t, J=7.5Hz), 7.42 (1H, d, J=7.5Hz) ESI-N: 491
197	18	NMR1: 1.32 (3H, s), 1.38 (3H, s), 1.97 (3H, s), 2.00 (3H, s), 3.78 (1H, dd, J=6.3, 8.4Hz), 3.98-4.07 (2H, m), 4.11 (1H, dd, J=6.8, 8.3Hz), 4.34 (2H, s), 4.38-4.46 (1H, m), 5.11 (2H, s), 6.83 (1H, dd, J=2.5, 8.3Hz), 6.91 (1H, d, J=2.5Hz), 6.95-7.02 (3H, m), 7.04 (1H, dd, J=1.0, 7.5Hz), 7.22 (2H, d, J=8.6Hz), 7.24 (1H, t, J=7.5Hz), 7.43 (1H, d, J=7.5Hz) FAB-N: 531

[0253] [表128]

198	23	NMR1: 1.97 (3H, s), 2.00 (3H, s), 3.42-3.50 (2H, m), 3.76-3.85 (1H, m), 3.89 (1H, dd, J=6.0, 9.8Hz), 4.02 (1H, dd, 4.2, 9.8Hz), 4.33 (2H, s), 4.66 (1H, t, J=5.7Hz), 4.94 (1H, d, J=5.1Hz), 5.11 (2H, s), 6.81 (1H, dd, J=2.5, 8.2Hz), 6.88 (1H, d, J=2.5Hz), 6.98 (1H, d, J=8.2Hz), 6.99 (2H, d, J=8.4Hz), 7.05 (1H, d, J=7.6Hz), 7.22 (2H, d, J=8.4Hz), 7.24 (1H, t, J=7.6Hz), 7.43 (1H, d, J=7.6Hz) ESI-N: 491
199	18	NMR1: 2.00 (3H, s), 2.01 (3H, s), 3.86 (2H, t, J=10.1Hz), 4.33 (2H, s), 5.12 (2H, s), 5.91 (1H, bs), 7.00 (2H, d, J=8.7Hz), 7.05-7.17 (4H, m), 7.22 (2H, d, J=8.7Hz), 7.27 (1H, t, J=7.6Hz), 7.46 (1H, d, J=7.6Hz) ESI-N: 497
200	24	NMR1: 1.99 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.74 (3H, d, J=4.7Hz), 4.72 (2H, s), 5.15 (2H, s), 7.04-7.18 (5H, m), 7.20-7.32 (4H, m), 7.47 (1H, d, J=7.3Hz), 9.06 (1H, q, J=4.7Hz), 12.42 (1H, bs) ESI-N: 524
24	24	ESI-N: 511
201	18	NMR1: 1.17 (6H, s), 1.85 (2H, t, J=7.3Hz), 1.97 (3H, s), 2.02 (3H, s), 4.33 (2H, s), 4.37 (1H, s), 4.37 (2H, t, J=7.3Hz), 5.12 (2H, s), 6.75 (1H, s), 7.00 (2H, d, J=8.7Hz), 7.10 (1H, dd, J=1.1, 7.6Hz), 7.22 (2H, d, J=8.7Hz), 7.28 (1H, t, J=7.6Hz), 7.48 (1H, dd, J=1.1, 7.6Hz), 7.84 (1H, s) ESI: 506
202	18	ESI: 506
203	18	NMR1: 0.44-0.49 (2H, m), 0.55-0.62 (2H, m), 1.93 (2H, t, J=7.0Hz), 1.97 (3H, s), 2.00 (3H, s), 3.17 (1H, s), 4.18 (2H, t, J=7.0Hz), 4.33 (2H, s), 5.10 (2H, s), 6.77-6.83 (1H, m), 6.85-6.89 (1H, m), 6.95-7.08 (4H, m), 7.18-7.28 (3H, m), 7.40-7.45 (1H, m). ESI-N: 501
204	18	NMR1: 1.46-1.71 (2H, m), 1.92-2.11 (12H, m), 4.10 (2H, t, J=7.2Hz), 4.33 (2H, s), 5.02 (1H, s), 5.11 (2H, s), 6.76-6.82 (1H, m), 6.85-6.88 (1H, m), 6.94-7.07 (4H, m), 7.18-7.27 (3H, m), 7.40-7.45 (1H, m) FAB-N: 515

[0254] [表129]

205	18	NMR1: 1.45-1.58 (1H, m), 1.59-1.71 (1H, m), 1.85 (6H, s), 1.92 (3H, s), 1.94-2.11 (6H, m), 4.08 (2H, t, J=7.0Hz), 4.34 (2H, s), 5.02 (1H, s), 5.11 (2H, s), 6.70 (2H, s), 6.92-7.02 (3H, m), 7.18-7.31 (3H, m), 7.39-7.49 (1H, m) FAB-N: 529
206	18	NMR1: 1.18 (6H, s), 1.82-1.87 (2H, m), 1.85 (6H, s), 1.92 (3H, s), 4.06-4.10 (2H, m), 4.36 (2H, s), 4.37 (1H, s), 5.37 (2H, s), 6.70 (2H, s), 6.84-6.87 (1H, m), 6.94-6.96 (1H, m), 7.23-7.27 (1H, m), 7.40-7.42 (1H, m), 7.62-7.64 (1H, m), 8.07-8.08 (1H, m) ESI: 520
207	14	NMR1: 1.97 (3H, s), 2.00 (3H, s), 3.70-3.75 (2H, m), 3.99-4.04 (2H, m), 4.36 (2H, s), 4.84-4.87 (1H, m), 5.37 (2H, s), 6.79-6.88 (3H, m), 6.96-6.99 (1H, m), 7.02-7.04 (1H, m), 7.20-7.24 (1H, m), 7.40-7.42 (1H, m), 7.61-7.64 (1H, m), 8.07-8.08 (1H, m) ESI: 464
208	9	ESI: 504 (-Boc)
209	22	ESI: 504
210	17	ESI: 546
211	18	NMR1: 0.44-0.49 (2H, m), 0.56-0.60 (2H, m), 1.85 (6H, s), 1.90-1.96 (5H, m), 4.16 (2H, t, J=6.4Hz), 4.33 (2H, s), 5.11 (2H, s), 5.21 (1H, s), 6.71 (2H, s), 6.93-7.02 (3H, m), 7.19-7.29 (3H, m), 7.39-7.45 (1H, m) FAB-N: 515
212	18	NMR1: 1.12 (6H, s), 1.46-1.54 (2H, m), 1.72-1.83 (2H, m), 1.96 (3H, s), 2.00 (3H, s), 3.96-3.99 (2H, m), 4.21 (1H, s), 4.33 (2H, s), 5.11 (2H, s), 6.77-6.82 (1H, m), 6.85-6.88 (1H, m), 6.95-7.07 (4H, m), 7.19-7.27 (3H, m), 7.40-7.44 (1H, m) FAB-N: 517
213	17	NMR1: 1.97 (3H, s), 2.00 (3H, s), 2.67-2.68 (3H, m), 4.33 (2H, s), 4.48 (2H, s), 5.11 (2H, s), 6.81-6.86 (1H, m), 6.91-6.94 (1H, m), 6.97-7.06 (4H, m), 7.19-7.27 (3H, m), 7.41-7.45 (1H, m), 8.03-8.09 (1H, m) ESI-N: 488

[0255] [表130]

214	18	NMR1: 1.18 (6H, s), 1.86 (2H, t, J=7.3Hz), 2.02 (3H, s), 2.12 (3H, s), 4.33 (2H, s), 4.37 (1H, s), 4.38 (2H, t, J=7.3Hz), 5.12 (2H, s), 6.66 (1H, d, J=8.3Hz), 6.99 (2H, d, J=8.6Hz), 7.10 (1H, d, J=7.6Hz), 7.22 (2H, d, J=8.6Hz), 7.27 (1H, t, J=7.6Hz), 7.40 (1H, d, J=8.3Hz), 7.46 (1H, d, J=7.6Hz) FAB-N:504
215	18	NMR1: 1.15 (6H, s), 1.82 (2H, t, J=7.2Hz), 1.90 (3H, s), 2.01 (3H, s), 4.04 (2H, t, J=7.2Hz), 4.34 (2H, s), 4.35 (1H, s), 5.11 (2H, s), 6.62 (1H, d, J=2.7Hz), 6.84 (1H, dd, J=2.7, 8.4Hz), 7.00 (2H, d, J=8.7Hz), 7.07 (1H, dd, J=1.1, 7.5Hz), 7.19 (1H, d, J=8.4Hz), 7.22 (2H, d, J=8.7Hz), 7.26 (1H, t, J=7.5Hz), 7.44 (1H, dd, J=1.1, 7.5Hz) ESI-N:503
216	18	NMR1: 1.14 (3H, s), 1.16 (3H, s), 1.28 (3H, d, J=6.0Hz), 1.63 (1H, dd, J=3.6, 14.3Hz), 1.87 (1H, dd, J=7.2, 14.3Hz), 1.96 (3H, s), 2.00 (3H, s), 4.32 (1H, s), 4.34 (2H, s), 4.68 (1H, ddd, J=3.6, 6.0, 7.2Hz), 5.10 (2H, s), 6.76-6.87 (2H, m), 6.94-7.02 (3H, m), 7.03-7.08 (1H, m), 7.18-7.27 (3H, m), 7.39-7.45 (1H, m) ESI-N:517
217	18	NMR1: 1.48-1.76 (8H, m), 1.85 (6H, s), 1.90-2.00 (5H, m), 3.30-3.34 (1H, s), 4.12 (2H, t, J=6.9Hz), 4.34 (2H, s), 5.11 (2H, s), 6.70 (2H, s), 6.93-7.02 (3H, m), 7.18-7.31 (3H, m), 7.40-7.46 (1H, m) ESI-N:543
218	18	NMR1: 1.19-1.66 (10H, m), 1.83 (2H, t, J=7.1Hz), 1.85 (6H, s), 1.92 (3H, s), 4.10 (2H, t, J=7.1Hz), 4.15 (1H, s), 4.33 (2H, s), 5.11 (2H, s), 6.70 (2H, s), 6.93-7.02 (3H, m), 7.19-7.29 (3H, m), 7.40-7.44 (1H, m) ESI-N:557
219	18	NMR1: 1.10 (3H, s), 1.16 (3H, s), 1.98 (3H, s), 2.00 (3H, s), 3.53-3.59 (1H, m), 3.79-3.86 (1H, m), 4.22-4.28 (1H, m), 4.33 (2H, s), 4.42 (1H, s), 4.97-5.04 (1H, m), 5.11 (2H, s), 6.79-6.85 (1H, m), 6.87-6.91 (1H, m), 6.95-7.02 (3H, m), 7.03-7.08 (1H, m), 7.19-7.27 (3H, m), 7.40-7.46 (1H, m) ESI-N:519
220	18	NMR1: 1.09 (3H, s), 1.15 (3H, s), 1.85 (6H, s), 1.92 (3H, s), 3.52-3.58 (1H, m), 3.77-3.83 (1H, m), 4.20-4.26 (1H, m), 4.33 (2H, s), 4.39-4.43 (1H, m), 4.94-5.01 (1H, m), 5.11 (2H, s), 6.72 (2H, s), 6.93-7.02 (3H, m), 7.19-7.31 (3H, m), 7.40-7.47 (1H, m) ESI-N:533

221	25	ESI : 526 (M+Na)
222	25	ESI : 520
223	25	ESI : 548
224	25	ESI : 476
225	25	ESI : 512 (M+Na)
226	25	ESI : 512 (M+Na)
227	25	ESI : 532
228	26	ESI : 566 (M+Na)
229	25	ESI : 532
230	26	ESI : 493 (M+Na)
231	26	ESI : 500 (M+Na)
232	25	ESI : 508 (M+Na)
233	25	ESI : 522
234	27	ESI : 537
235	25	ESI : 574 (M+Na)
236	25	ESI : 564
237	25	ESI : 552
238	25	ESI : 500
239	25	ESI : 500
240	25	ESI : 516
241	25	ESI : 502
242	26	ESI : 508
243	25	ESI : 504
25	25	ESI : 486
244	25	ESI : 529
245	25	ESI : 516
246	25	ESI : 500
247	27	ESI : 563
248	25	ESI : 543
249	25	ESI : 571
250	27	ESI : 529
251	27	ESI : 563
252	25	ESI : 576
253	27	ESI : 563
254	25	ESI : 564
255	25	ESI : 511
256	27	ESI : 577
257	25	ESI : 530
258	25	ESI : 574
259	27	ESI : 569
260	26	ESI : 504

[0257] [表132]

261	25	ESI : 610
262	27	ESI : 593
263	25	ESI : 587
264	25	ESI : 608
265	25	ESI : 532
266	25	ESI : 594
267	27	ESI : 597
268	27	ESI : 585
269	25	ESI : 557
270	27	ESI : 591
271	25	ESI : 605
272	27	ESI : 543
273	25	ESI : 608
274	27	ESI : 584
275	27	ESI : 573
276	27	ESI : 609
277	27	ESI : 603
278	26	ESI : 530
279	25	ESI : 518
280	26	ESI : 544
26	26	ESI : 544
281	25	ESI : 529
282	25	ESI : 502
283	25	ESI : 530
284	25	ESI : 543
285	25	ESI : 530
286	25	ESI : 592
287	25	ESI : 544
288	25	ESI : 606
289	27	ESI : 579
290	25	ESI : 543
291	27	ESI : 593
292	25	ESI : 544
293	25	ESI : 554
294	25	ESI : 579
295	25	ESI : 606
296	25	ESI : 514
297	25	ESI : 557
298	25	ESI : 529
299	27	ESI : 559
300	26	ESI : 528

[0258] [表133]

301	26	ESI : 546
302	27	ESI : 565
303	27	ESI : 573
304	27	ESI : 537
305	27	ESI : 559
306	27	ESI : 563
307	27	ESI : 571
308	25	ESI : 470
309	25	ESI : 506
310	25	ESI : 520
311	25	ESI : 504
312	27	ESI : 571
313	25	ESI : 560
314	27	ESI : 553
315	27	ESI : 567
316	27	ESI : 538
27	27	ESI : 543
317	27	ESI : 579
318	25	ESI : 557
319	25	ESI : 512
320	25	ESI : 552
321	25	ESI : 488
322	25	ESI : 517
323	25	ESI : 566
324	25	ESI : 532
325	25	ESI : 490
326	27	ESI : 523
327	27	ESI : 537
328	26	ESI : 506
329	27	ESI : 537
330	25	ESI : 582
331	25	ESI : 548
332	27	ESI : 526
333	27	ESI : 540
334	26	ESI : 520
335	25	ESI : 502
336	25	ESI : 538
337	25	ESI : 496
338	25	ESI : 566
339	25	ESI : 544
340	27	ESI : 579

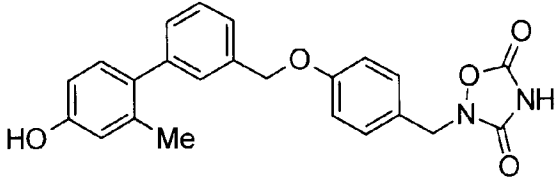
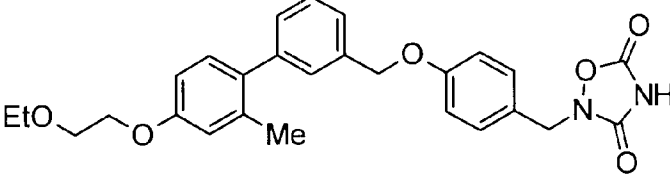
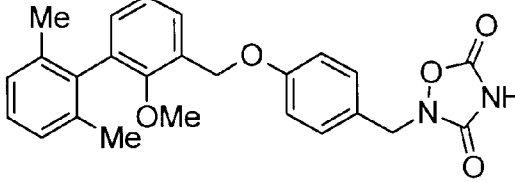
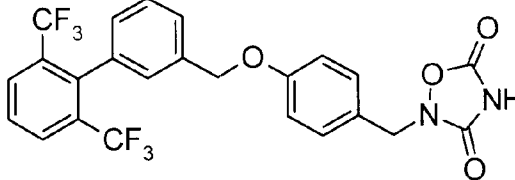
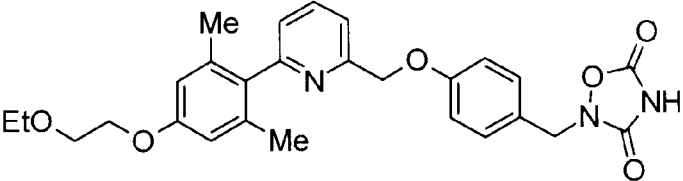
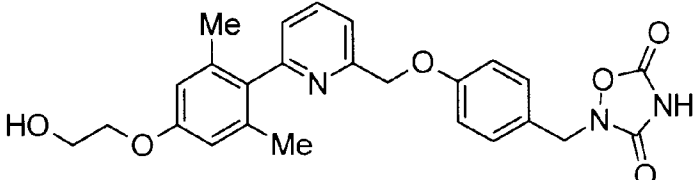
[0259] [表134]

341	25	ESI : 566
342	25	ESI : 516
343	25	ESI : 539
344	27	ESI : 527
345	27	ESI : 557
346	25	ESI : 546
347	25	ESI : 532
348	25	ESI : 546
349	25	ESI : 566
350	26	ESI : 544
351	27	ESI : 569
352	27	ESI : 554
353	25	ESI : 544
354	27	ESI : 554
355	25	ESI : 528
356	26	ESI : 544
357	26	ESI : 532
358	26	ESI : 517
359	25	ESI : 576
360	27	ESI : 579
361	27	ESI : 567
362	25	ESI : 559
363	25	ESI : 573
364	25	ESI : 565
365	27	ESI : 543
366	25	ESI : 552
367	25	ESI : 490
368	27	ESI : 551
369	25	ESI : 536
370	27	ESI : 551
371	27	ESI : 576
372	25	ESI : 485
373	25	ESI : 520
374	27	ESI : 574
375	27	ESI : 567
376	26	ESI : 511 (M+Na)
377	26	ESI : 567 (M+Na)
378	26	ESI : 525 (M+Na)
379	26	ESI : 555 (M+Na)
380	26	ESI : 567 (M+Na)
381	25	ESI : 553 (M+Na)

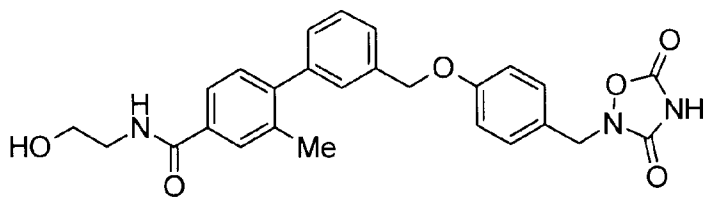
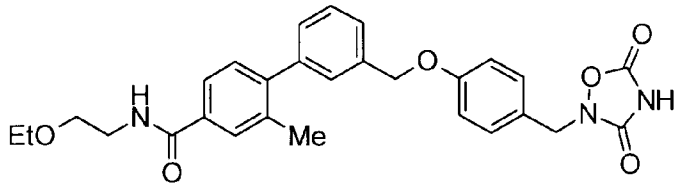
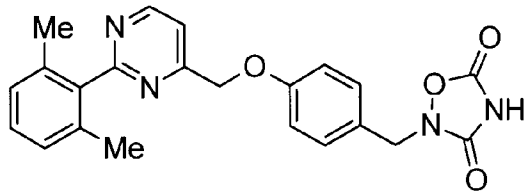
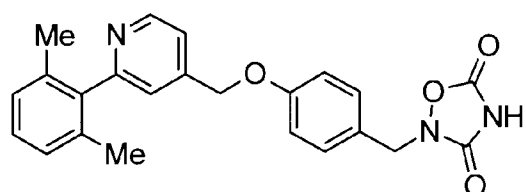
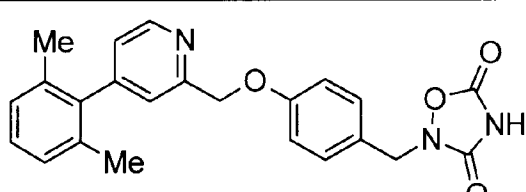
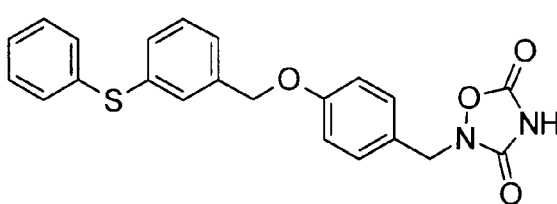
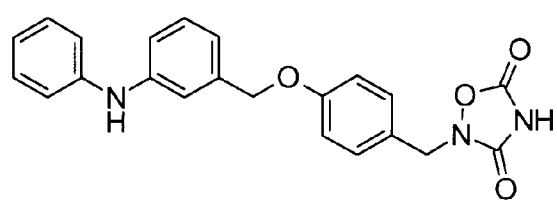
[0260] [表135]

382	26	ESI : 525 (M+Na)
383	26	ESI : 539 (M+Na)
384	25	ESI : 539 (M+Na)
385	25	ESI : 548 (M+Na)
386	25	ESI : 548 (M+Na)
387	25	ESI : 548 (M+Na)
388	25	ESI : 548 (M+Na)
389	25	ESI : 632 (M+Na)
390	25	ESI : 556 (M+Na)
391	25	ESI : 602 (M+Na)
392	26	ESI : 582
393	25	ESI : 596
394	25	ESI : 606 (M+Na)
395	26	ESI : 600 (M+Na)
396	25	ESI : 645 (M+Na)
397	25	ESI : 586 (M+Na)
398	25	ESI : 566 (M+Na)
399	26	ESI : 552 (M+Na)
400	25	ESI : 566 (M+Na)
401	25	ESI : 552 (M+Na)
402	25	ESI : 538 (M+Na)
403	25	ESI : 540 (M+Na)
404	25	ESI : 594 (M+Na)
405	25	ESI : 592 (M+Na)
406	10	NMR1 : 1. 91 (6H, s), 4. 20 (2H, s), 4. 29-4. 35 (2H, m), 6. 19-6. 22 (1 H, m), 6. 50 (2H, d, J=8. 4Hz), 6. 94 (2H, d, J=8. 4Hz), 6. 96-6. 98 (1 H, m), 7. 06-7. 15 (4H, m), 7. 32-7. 40 (2H, m) ESI-N: 400
407	10	NMR1 : 1. 14 (3H, t, J=7. 0Hz), 1. 89 (6H, s), 3. 50 (2H, q, J=7. 0Hz), 3. 67-3. 69 (2H, m), 4. 05-4. 08 (2H, m), 4. 19 (2H, s), 4. 28-4. 30 (2 H, m), 6. 18-6. 21 (1H, m), 6. 50 (2H, d, J=8. 5Hz), 6. 67 (2H, s), 6. 9 4 (2H, d, J=8. 5Hz), 6. 93-6. 95 (1H, m), 7. 06 (1H, s), 7. 29-7. 38 (2 H, m) ESI : 490

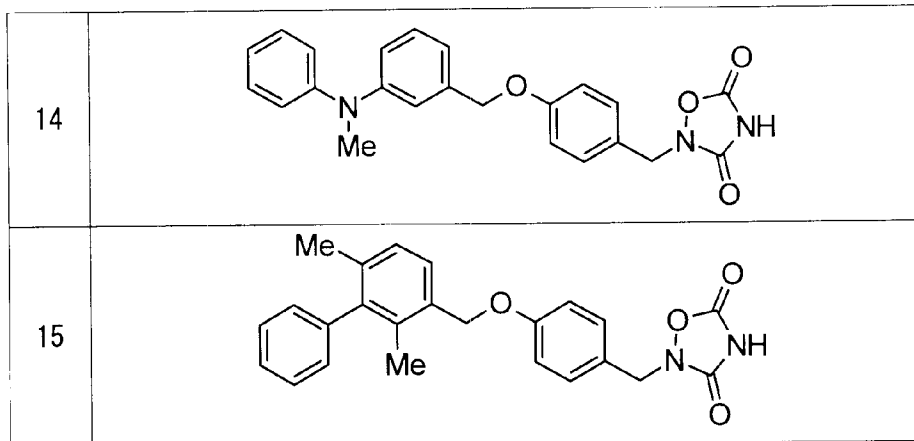
[0261] [表136]

No	Str
1	
2	
3	
4	
5	
6	

[0262] [表137]

7	
8	
9	
10	
11	
12	
13	

[0263] [表138]



産業上の利用可能性

[0264] 本発明化合物は、優れたGPR40アゴニスト作用を有することから、インスリン分泌促進剤、糖尿病(インスリン依存性糖尿病 (IDDM)、インスリン非依存性糖尿病 (NIDDM) 及びその境界型(耐糖能・空腹時血糖値異常)軽症糖尿病)等のGPR40が関与する疾患の予防・治療剤として有用である。

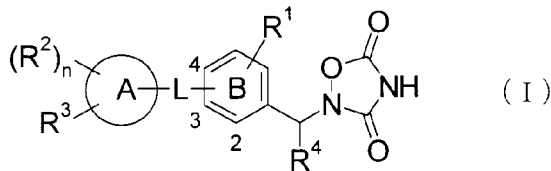
配列表フリーテキスト

[0265] 以下の配列表の数字見出し<223>には、「Artificial Sequence」の説明を記載する。具体的には、配列表の配列番号1の配列で表される塩基配列は、人工的に合成したプライマーの塩基配列である。また、配列表の配列番号2の配列で表される塩基配列は、人工的に合成したプライマーの塩基配列である。

請求の範囲

- [1] 下記式(I)で示されるオキサジアゾリジンジオン化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[化22]



(式中の記号は以下の意味を示す。)

R^1 : -H、ハロゲン、 $-R^0$ 、ハロゲノ低級アルキル、 $-OR^z$ 、 $-S-R^0$ 又は $-O$ -ハロゲノ低級アルキル。

R^0 : 低級アルキル。

R^z : 同一又は互いに異なって、 $-H$ 又は低級アルキル。

L: $*$ -低級アルキレン- O -、 $*$ -低級アルキレン- $N(R^z)$ -又は $*$ - $CON(R^z)$ -。ただし、Lにおける $*$ はA環への結合を示す。

A環: ベンゼン、ピリジン、チオフェン、ピペリジン、ジヒドロピリジン、ピリミジン又はテトラヒドロキノリン。

B環: ベンゼン又はピリジン。

R^2 : それぞれ同一若しくは互いに異なって、 $-H$ 、ハロゲン、 $-R^0$ 、ハロゲノ低級アルキル、 $-OR^z$ 、 $-S-R^0$ 、 $-O$ -ハロゲノ低級アルキル、 $-O$ -低級アルキレン-アリアル又はオキソ。

n: 0、1又は2。

R^3 : $-H$ 、ハロゲン、 $-R^0$ 、 $-H$ 、ハロゲノ低級アルキル、 $-O-R^0$ 、 $-S-R^0$ 、 $-O$ -ハロゲノ低級アルキル、 $-X$ - (置換されていてもよいフェニル)又は $-X$ - (置換されていてもよいヘテロアリアル)。

X: 単結合、 O 、 S 又は $N(R^z)$ 。

R^4 : $-H$ 又は低級アルキル。

あるいは、 R^1 と R^4 が一体となって低級アルキレンを形成していてもよい。

ただし、

2-[4-[2-(4-メチル-6-オキソ-2-プロピルピリミジン-1(6H)-イル)エトキシ]ベンジル]-1,2,4-オキサジアゾリジン-3,5-ジオン、及び、
2-[4-[2-(2-エチル-4-メチル-6-オキソピリミジン-1(6H)-イル)エトキシ]ベンジル]-1,2,4-オキサジアゾリジン-3,5-ジオン
を除く。)

- [2] LのB環における置換位置が4位である請求の範囲1記載の化合物。
- [3] A環がベンゼン環である請求の範囲2記載の化合物。
- [4] R³が、それぞれ置換されていてもよいフェニル又はピリジルである請求の範囲3の化合物。
- [5] Lが* $\text{-CH}_2\text{-O-}$ 又は* $\text{-CH}_2\text{-NH-}$ (*はA環への結合を示す。)である請求の範囲4記載の化合物。
- [6] R⁴が、-Hである請求の範囲5の化合物。
- [7] R¹が、-H、ハロゲン又はR⁰である請求の範囲6記載の化合物。
- [8] nが0、又は、R²がハロゲン若しくはR⁰である請求の範囲7記載の化合物。
- [9] R³が、-O-低級アルキレン-OR²、-O-低級アルキレン-CON(R²)₂及び-O-低級アルキレン-(OR²で置換されていてもよいシクロアルキル)からなる群より選択される基で置換され、さらに1乃至2個の低級アルキル、ハロゲン又は-OR⁰で置換されていてもよいフェニルである請求の範囲8の化合物。
- [10] 2-[[3'-((4-[(3,5-ジオキソ-1,2,4-オキサジアゾリジン-2-イル)メチル]フェノキシ)メチル)-2,6-ジメチルビフェニル-4-イル]オキシ]-N-メチルアセトアミド、
2-(4-[[4'-(2-ヒドロキシエトキシ)-2'-メチルビフェニル-3-イル]メトキシ]ベンジル)-1,2,4-オキサジアゾリジン-3,5-ジオン、
2-(4-[[4'-(3-ヒドロキシ-3-メチルブトキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メトキシ]ベンジル)-1,2,4-オキサジアゾリジン-3,5-ジオン、
2-(4-[[4'-(3-ヒドロキシ-3-メチルブトキシ)-2,2'-ジメチルビフェニル-3-イル]メトキシ]ベンジル)-1,2,4-オキサジアゾリジン-3,5-ジオン、
2-(4-[[4'-(3-ヒドロキシ-3-メチルブトキシ)-2,2',6'-トリメチルビフェニル-3-イル]メトキシ]ベンジル)-1,2,4-オキサジアゾリジン-3,5-ジオン、

2-[4-[(4'-[[[(3R)-3-ヒドロキシブチル]オキシ]-2,2'-ジメチルビフェニル-3-イル)メトキシ]ベンジル]-1,2,4-オキサジアゾリジン-3,5-ジオン、
 2-[4-[(4'-[[[(3S)-3-ヒドロキシブチル]オキシ]-2,2'-ジメチルビフェニル-3-イル)メトキシ]ベンジル]-1,2,4-オキサジアゾリジン-3,5-ジオン、
 2-[4-[[4'-(3-ヒドロキシ-3-メチルブトキシ)-2,2'-ジメチルビフェニル-3-イル]メチル]アミノ]ベンジル]-1,2,4-オキサジアゾリジン-3,5-ジオン、
 2-[4-[[4'-(3-ヒドロキシ-3-メチルブトキシ)-2'-メトキシ-2-メチルビフェニル-3-イル]メトキシ]ベンジル]-1,2,4-オキサジアゾリジン-3,5-ジオン、
 2-[4-[(4'-[[[(3R)-3-ヒドロキシブチル]オキシ]-2,2',6'-トリメチルビフェニル-3-イル)メトキシ]ベンジル]-1,2,4-オキサジアゾリジン-3,5-ジオン、
 2-[4-[(4'-[[[(3S)-3-ヒドロキシブチル]オキシ]-2,2',6'-トリメチルビフェニル-3-イル)メトキシ]ベンジル]-1,2,4-オキサジアゾリジン-3,5-ジオン、
 2-[6-[[4'-(3-ヒドロキシ-3-メチルブトキシ)-2,2',6'-トリメチルビフェニル-3-イル]メトキシ]ピリジン-3-イル)メトキシ]-1,2,4-オキサジアゾリジン-3,5-ジオン、及び、
 2-[4-[[4'-[2-(1-ヒドロキシシクロプロピル)エトキシ]-2,2',6'-トリメチルビフェニル-3-イル]メトキシ]ベンジル]-1,2,4-オキサジアゾリジン-3,5-ジオン

からなる群より選択される請求の範囲1記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

- [11] 請求の範囲1記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩と、製薬学的に許容される担体とからなる医薬組成物。
- [12] GPR40アゴニストである請求の範囲11記載の医薬組成物。
- [13] インスリン分泌促進剤である請求の範囲11記載の医薬組成物。
- [14] 糖尿病予防及び／又は治療薬である請求の範囲11記載の医薬組成物。
- [15] GPR40アゴニスト、インスリン分泌促進剤、又は、糖尿病の予防及び／または治療薬の製造のための、請求の範囲1記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩の使用。
- [16] 請求の範囲1記載の化合物またはその塩の有効量を患者に投与することを含む、糖尿病の予防及び／又は治療方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/058694

<p>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D271/06(2006.01) i, A61K31/4245(2006.01) i, A61K31/4439(2006.01) i, A61P3/08(2006.01) i, A61P3/10(2006.01) i, A61P43/00(2006.01) i, C07D413/12 (2006.01) i According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC</p>											
<p>B. FIELDS SEARCHED</p> <p>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D271/06, A61K31/4245, A61K31/4439, A61P3/08, A61P3/10, A61P43/00, C07D413/12</p> <p>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2007 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2007 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2007</p> <p>Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN), EMBASE (STN), WPIDS (STN)</p>											
<p>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</p> <table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width:15%;">Category*</th> <th style="width:65%;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="width:20%;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td align="center">X</td> <td> JP 2005-15461 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 20 January, 2005 (20.01.05), Full text; particularly, Claims; page 64, Par. No. [0081]; pages 65 to 78, Par. Nos. [0083] to [0104]; examples & EP 1559422 A1 & WO 2004/041266 A1 & CA 2505322 A </td> <td align="center">1-9, 11-15</td> </tr> <tr> <td align="center">X</td> <td> WO 2005/030203 A1 (WYETH), 07 April, 2005 (07.04.05), Full text; particularly, page 33, Par. No. [0098]; pages 67 to 69, table 1; Claims & US 7141592 B2 & EP 1680107 A1 & CA 2538671 A & JP 2007-506759 A & CN 1882337 A </td> <td align="center">1-9, 11, 14, 15</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	JP 2005-15461 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 20 January, 2005 (20.01.05), Full text; particularly, Claims; page 64, Par. No. [0081]; pages 65 to 78, Par. Nos. [0083] to [0104]; examples & EP 1559422 A1 & WO 2004/041266 A1 & CA 2505322 A	1-9, 11-15	X	WO 2005/030203 A1 (WYETH), 07 April, 2005 (07.04.05), Full text; particularly, page 33, Par. No. [0098]; pages 67 to 69, table 1; Claims & US 7141592 B2 & EP 1680107 A1 & CA 2538671 A & JP 2007-506759 A & CN 1882337 A	1-9, 11, 14, 15
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.									
X	JP 2005-15461 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 20 January, 2005 (20.01.05), Full text; particularly, Claims; page 64, Par. No. [0081]; pages 65 to 78, Par. Nos. [0083] to [0104]; examples & EP 1559422 A1 & WO 2004/041266 A1 & CA 2505322 A	1-9, 11-15									
X	WO 2005/030203 A1 (WYETH), 07 April, 2005 (07.04.05), Full text; particularly, page 33, Par. No. [0098]; pages 67 to 69, table 1; Claims & US 7141592 B2 & EP 1680107 A1 & CA 2538671 A & JP 2007-506759 A & CN 1882337 A	1-9, 11, 14, 15									
<p><input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.</p>											
<p>* Special categories of cited documents:</p> <table style="width:100%;"> <tr> <td style="width:50%;"> "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed </td> <td style="width:50%;"> "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family </td> </tr> </table>			"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family							
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family										
Date of the actual completion of the international search 06 June, 2007 (06.06.07)		Date of mailing of the international search report 19 June, 2007 (19.06.07)									
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer									
Facsimile No.		Telephone No.									

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/058694

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2002-503255 A (Astra AB.), 29 January, 2002 (29.01.02), Full text; particularly, Claims; page 10, lines 5 to 17; page 25, line 17 to page 26, line 16 & US 6288096 B1 & EP 991632 A1 & WO 1998/057941 A1 & SE 9702305 A & ZA 9804795 A & AU 732105 B & NZ 501428 A & CA 2293449 A	1-9, 11, 14, 15
X	WO 1994/25448 A1 (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), 10 November, 1994 (10.11.94), Full text; particularly, page 21, lines 2 to 8; page 22, line 3 to page 23, line 17; Claims & US 5643931 A1 & EP 696585 A1 & JP 2820535 B & AU 6582394 A & CN 1122133 A & HU 73431 A & CA 2160989 A & TW 401418 B	1-4, 11, 14, 15
A	BRIGHT, S.W. et al., Monoclonal Antibodies as Surrogate Receptors in A High Throughput Screen for Compounds That Enhance Insulin Sensitivity, Life Sciences, 1997, Vol.61/No.23, p.2305-2315	1-15
A	MALAMAS, M.S. et al., Antihyperglycemic activity of new 1,2,4-oxadiazolidine-3,5-diones, European Journal of Medicinal Chemistry, January 2001, Vol.36/No.1, p.31-42	1-15
A	JP 2002-515874 A (Dr. Reddy's Research Foundation), 28 May, 2002 (28.05.02), Full text; particularly, Claims; pages 101 to 102; example 25 & US 6310069 B1 & EP 958296 A1 & WO 1997/041097 A2 & NO 986055 A & BR 9711098 A & IL 127296 A & PL 342608 A & HU 301101 A & HK 1026204 A & CA 2258949 A & CZ 9803850 A & CN 1275982 A & AU 744518 B & ZA 9705866 A	1-15
A	JP 8-59638 A (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), 05 March, 1996 (05.03.96), Full text; particularly, Claims; examples (Family: none)	1-15
A	JP 7-2848 A (Sankyo Co., Ltd.), 06 January, 1995 (06.01.95), Full text; particularly, Claims; examples (Family: none)	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/058694

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	MADHAVAN, G.R. et al., Synthesis and Biological Activity of Novel Pyrimidinone Containing Thiazolidinedione Derivatives, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2002, Vol.10/No.8, p.2671-2680	1-15
A	JP 10-502907 A (American Home Products Corp.), 17 March, 1998 (17.03.98), Full text; particularly, Claims & US 5420146 A1 & EP 759912 A1 & WO 1995/030664 A1 & AU 2247795 A & NZ 283991 A & CN 1151736 A & HU 76059 A & ZA 9503603 A & CA 2190017 A	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/058694

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

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

1. Claims Nos.: 16
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 16 involves embodiments concerning methods for treatment of the human body by therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT (continued to extra sheet)
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest
the

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee..
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/058694

Continuation of Box No.II-1 of continuation of first sheet (2)

and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

<p>A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int.Cl. C07D271/06(2006.01)i, A61K31/4245(2006.01)i, A61K31/4439(2006.01)i, A61P3/08(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D413/12(2006.01)i</p>											
<p>B. 調査を行った分野</p> <p>調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int.Cl. C07D271/06, A61K31/4245, A61K31/4439, A61P3/08, A61P3/10, A61P43/00, C07D413/12</p>											
<p>最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの</p> <p>日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2007年 日本国実用新案登録公報 1996-2007年 日本国登録実用新案公報 1994-2007年</p>											
<p>国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)</p> <p>CAplus(STN), CAOLD(STN), REGISTRY(STN), MEDLINE(STN), BIOSIS(STN), EMBASE(STN), WPIDS(STN)</p>											
<p>C. 関連すると認められる文献</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の カテゴリー*</th> <th>引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示</th> <th>関連する 請求の範囲の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>JP 2005-15461 A (武田薬品工業株式会社) 2005.01.20, 全文、特に、 【特許請求の範囲】、第 64 頁【0081】、第 65-78 頁【0083】 - 【0104】、 実施例 & EP 1559422 A1 & WO 2004/041266 A1 & CA 2505322 A</td> <td>1-9, 11-15</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>WO 2005/030203 A1 (WYETH) 2005.04.07, 全文、特に、第 33 頁[0098]、 第 67-69 頁 Table 1、Claims & US 7141592 B2 & EP 1680107 A1 & CA 2538671 A & JP 2007-506759 A & CN 1882337 A</td> <td>1-9, 11, 14, 15</td> </tr> </tbody> </table>			引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号	X	JP 2005-15461 A (武田薬品工業株式会社) 2005.01.20, 全文、特に、 【特許請求の範囲】、第 64 頁【0081】、第 65-78 頁【0083】 - 【0104】、 実施例 & EP 1559422 A1 & WO 2004/041266 A1 & CA 2505322 A	1-9, 11-15	X	WO 2005/030203 A1 (WYETH) 2005.04.07, 全文、特に、第 33 頁[0098]、 第 67-69 頁 Table 1、Claims & US 7141592 B2 & EP 1680107 A1 & CA 2538671 A & JP 2007-506759 A & CN 1882337 A	1-9, 11, 14, 15
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号									
X	JP 2005-15461 A (武田薬品工業株式会社) 2005.01.20, 全文、特に、 【特許請求の範囲】、第 64 頁【0081】、第 65-78 頁【0083】 - 【0104】、 実施例 & EP 1559422 A1 & WO 2004/041266 A1 & CA 2505322 A	1-9, 11-15									
X	WO 2005/030203 A1 (WYETH) 2005.04.07, 全文、特に、第 33 頁[0098]、 第 67-69 頁 Table 1、Claims & US 7141592 B2 & EP 1680107 A1 & CA 2538671 A & JP 2007-506759 A & CN 1882337 A	1-9, 11, 14, 15									
<p><input checked="" type="checkbox"/> C 欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。</p>											
<p>* 引用文献のカテゴリー</p> <p>「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の 1 以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」同一パテントファミリー文献</p>											
<p>国際調査を完了した日</p> <p>06.06.2007</p>		<p>国際調査報告の発送日</p> <p>19.06.2007</p>									
<p>国際調査機関の名称及びあて先</p> <p>日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号</p>		<p>特許庁審査官 (権限のある職員)</p> <p>当麻 博文</p> <p>電話番号 03-3581-1101 内線 3452</p> <table border="1"> <tr> <td>4C</td> <td>3543</td> </tr> </table>	4C	3543							
4C	3543										

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 2002-503255 A (アストラ・アクチエボラージュ) 2002.01.29, 全文、特に、【特許請求の範囲】、第10頁第5-17行、第25頁第17行-第26頁第16行 & US 6288096 B1 & EP 991632 A1 & WO 1998/057941 A1 & SE 9702305 A & ZA 9804795 A & AU 732105 B & NZ 501428 A & CA 2293449 A	1-9, 11, 14, 15
X	WO 1994/25448 A1 (山之内製薬株式会社) 1994.11.10, 全文、特に、第21頁第2-8行、第22頁第3行-第23頁第17行、請求の範囲 & US 5643931 A1 & EP 696585 A1 & JP 2820535 B & AU 6582394 A & CN 1122133 A & HU 73431 A & CA 2160989 A & TW 401418 B	1-4, 11, 14, 15
A	BRIGHT, S.W. et al., Monoclonal Antibodies as Surrogate Receptors in A High Throughput Screen for Compounds That Enhance Insulin Sensitivity, Life Sciences, 1997, Vol.61/No.23, p.2305-2315	1-15
A	MALAMAS, M.S. et al., Antihyperglycemic activity of new 1,2,4-oxadiazolidine-3,5-diones, European Journal of Medicinal Chemistry, January 2001, Vol.36/No.1, p.31-42	1-15
A	JP 2002-515874 A (ドクター・レディーズ・リサーチ・ファウンデーション) 2002.05.28, 全文、特に、請求の範囲、第101-102頁例25 & US 6310069 B1 & EP 958296 A1 & WO 1997/041097 A2 & NO 986055 A & BR 9711098 A & IL 127296 A & PL 342608 A & HU 301101 A & HK 1026204 A & CA 2258949 A & CZ 9803850 A & CN 1275982 A & AU 744518 B & ZA 9705866 A	1-15
A	JP 8-59638 A (山之内製薬株式会社) 1996.03.05, 全文、特に、【特許請求の範囲】、実施例 (ファミリーなし)	1-15
A	JP 7-2848 A (三共株式会社) 1995.01.06, 全文、特に、【特許請求の範囲】、実施例 (ファミリーなし)	1-15
A	MADHAVAN, G.R. et al., Synthesis and Biological Activity of Novel Pyrimidinone Containing Thiazolidinedione Derivatives, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2002, Vol.10/No.8, p.2671-2680	1-15

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 10-502907 A (アメリカン・ホーム・プロダクツ・コーポレイション) 1998.03.17, 全文、特に、【特許請求の範囲】 & US 5420146 A1 & EP 759912 A1 & WO 1995/030664 A1 & AU 2247795 A & NZ 283991 A & CN 1151736 A & HU 76059 A & ZA 9503603 A & CA 2190017 A	1-15

第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

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

1. 請求の範囲 16 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、請求の範囲16は、治療による人体の処置方法に係る態様を含むものであって、PCT17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

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

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- 追加調査手数料の納付を伴う異議申立てがなかった。