

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2006年7月6日 (06.07.2006)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2006/070878 A1

(51) 国際特許分類:

C07C 237/40 (2006.01)	C07D 207/267 (2006.01)
C07C 255/13 (2006.01)	C07D 207/34 (2006.01)
C07C 257/18 (2006.01)	C07D 209/14 (2006.01)
C07C 257/20 (2006.01)	C07D 209/42 (2006.01)
C07C 259/18 (2006.01)	C07D 211/26 (2006.01)
C07C 271/64 (2006.01)	C07D 213/30 (2006.01)
C07C 307/06 (2006.01)	C07D 213/75 (2006.01)
C07C 307/10 (2006.01)	C07D 213/81 (2006.01)
C07D 207/08 (2006.01)	C07D 213/82 (2006.01)
C07D 207/12 (2006.01)	C07D 213/84 (2006.01)

[続葉有]

(21) 国際出願番号: PCT/JP2005/024096

(22) 国際出願日: 2005年12月28日 (28.12.2005)

(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 2004-380131

2004年12月28日 (28.12.2004) JP

(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). キッセイ薬品工業株式会社 (KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒3998304 長野県松本市芳野19番48号 Nagano (JP).

(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 石原 司 (ISHIHARA, Tsukasa) [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). 三浦 理憲 (MIURA, Masanori) [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). 大根 和彦 (OHNE, Kazuhiko) [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). 宅和 知文 (TAKUWA, Tomofumi) [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). 白

神 昇平 (SHIRAKAMI, Shohei) [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). 井深 遼太郎 (IBUKA, Ryotaro) [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). 関 規夫 (SEKI, 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内 Tokyo (JP). 重永 健詞 (SHIGENAGA, Takeshi) [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). 平山 復志 (HIRAYAMA, Fukushi) [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). 平林 明仁 (HIRABAYASHI, Akihito) [JP/JP]; 〒3998304 長野県安曇野市穂高柏原4365-1 キッセイ薬品工業株式会社 中央研究所内 Nagano (JP). 甲斐 裕一郎 (KAI, Yuichiro) [JP/JP]; 〒3998304 長野県安曇野市穂高柏原4365-1 キッセイ薬品工業株式会社 中央研究所内 Nagano (JP). 小林 淳一 (KOBAYASHI, Junichi) [JP/JP]; 〒3998304 長野県安曇野市穂高柏原4365-1 キッセイ薬品工業株式会社 中央研究所内 Nagano (JP). 平澤 秀明 (HIRASAWA, Hideaki) [JP/JP]; 〒3998304 長野県安曇野市穂高柏原4365-1 キッセイ薬品工業株式会社 中央研究所内 Nagano (JP). 近藤 敦志 (KONDOU, Atsushi) [JP/JP]; 〒3998304 長野県安曇野市穂高柏原4365-1 キッセイ薬品工業株式会社 中央研究所内 Nagano (JP). 山田 健 (YAMADA, Ken) [JP/JP]; 〒3050047 茨城県つくば市千現2丁目4番地6 パストラル千現405 Ibaraki (JP).

(74) 代理人: 渡邊 一平 (WATANABE, Kazuhira); 〒1110053 東京都台東区浅草橋3丁目20番18号 第8菊星タワービル3階 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,

[続葉有]

(54) Title: CARBOXYLIC ACID DERIVATIVE OR SALT THEREOF

(54) 発明の名称: カルボン酸誘導体またはその塩

(57) Abstract: It is intended to provide a compound which has an anticoagulant effect based on the inhibition of the activated blood coagulation factor VII and, therefore, is useful as a blood coagulation inhibitor or a preventive/remedy for diseases caused by thrombus or embolus. The above-described substance is a carboxylic acid derivative characterized by having three cyclic moieties or a pharmaceutically acceptable salt thereof that has a potent activity of inhibiting the activated blood coagulation factor VII. Because of showing an excellent anticoagulant effect, the above-described carboxylic acid derivative is usable as a preventive/remedy for diseases caused by thrombus or embolus.

(57) 要約: 活性化血液凝固第VII因子の阻害に基づく抗凝固作用を有し、血液凝固抑制剤又は血栓若しくは塞栓によって引き起こされる疾病の予防・治療剤として有用な化合物を提供する。本発明に係る物質は、3つの環部を有することを特徴とするカルボン酸誘導体またはその製薬学的に許容される塩であり、強力な活性化血液凝固第VII因子阻害活性を有する。本発明のカルボン酸誘導体は、優れた抗凝固作用を示したことから血栓若しくは塞栓によって引き起こされる疾病の予防・治療剤として用いることができる。



WO 2006/070878 A1



DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

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

(51) 国際特許分類 [続葉有]:

<i>C07D 217/18</i> (2006.01)	<i>A61K 31/4015</i> (2006.01)
<i>C07D 231/12</i> (2006.01)	<i>A61K 31/4045</i> (2006.01)
<i>C07D 235/30</i> (2006.01)	<i>A61K 31/415</i> (2006.01)
<i>C07D 237/24</i> (2006.01)	<i>A61K 31/4184</i> (2006.01)
<i>C07D 239/28</i> (2006.01)	<i>A61K 31/44</i> (2006.01)
<i>C07D 241/04</i> (2006.01)	<i>A61K 31/445</i> (2006.01)
<i>C07D 241/08</i> (2006.01)	<i>A61K 31/495</i> (2006.01)
<i>C07D 241/26</i> (2006.01)	<i>A61K 31/4965</i> (2006.01)
<i>C07D 243/08</i> (2006.01)	<i>A61K 31/5375</i> (2006.01)
<i>C07D 263/32</i> (2006.01)	<i>A61K 31/4409</i> (2006.01)
<i>C07D 265/30</i> (2006.01)	<i>A61K 31/4418</i> (2006.01)
<i>C07D 271/06</i> (2006.01)	<i>A61K 31/455</i> (2006.01)
<i>C07D 271/10</i> (2006.01)	<i>A61K 31/551</i> (2006.01)
<i>C07D 295/08</i> (2006.01)	<i>A61K 31/341</i> (2006.01)
<i>C07D 295/12</i> (2006.01)	<i>A61K 31/421</i> (2006.01)
<i>C07D 295/18</i> (2006.01)	<i>A61K 31/472</i> (2006.01)
<i>C07D 307/52</i> (2006.01)	<i>A61K 31/404</i> (2006.01)
<i>C07D 333/38</i> (2006.01)	<i>A61K 31/4245</i> (2006.01)
<i>C07D 401/04</i> (2006.01)	<i>A61K 31/50</i> (2006.01)
<i>A61K 31/195</i> (2006.01)	<i>A61K 31/505</i> (2006.01)
<i>A61K 31/216</i> (2006.01)	<i>A61K 31/4439</i> (2006.01)
<i>A61K 31/27</i> (2006.01)	<i>A61K 31/381</i> (2006.01)
<i>A61K 31/277</i> (2006.01)	<i>A61P 7/02</i> (2006.01)
<i>A61K 31/337</i> (2006.01)	<i>A61P 9/10</i> (2006.01)
<i>A61K 31/40</i> (2006.01)	<i>A61P 43/00</i> (2006.01)

添付公開書類:

— 国際調査報告書

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

明 細 書

カルボン酸誘導体またはその塩

技術分野

- [0001] 本発明は、医薬、特に活性化血液凝固第VII因子阻害剤として有用な新規なカルボン酸誘導体又はその塩、及びその医薬としての利用に関する。殊に、本発明化合物は、活性化血液凝固第VII因子阻害剤として有用である。

背景技術

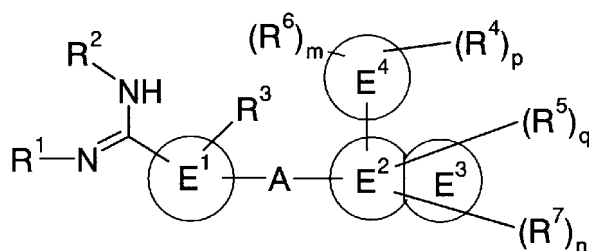
- [0002] 近年、生活習慣の欧米化、人口の高齢化などに伴い、心筋梗塞、脳血栓症、末梢動脈血栓症をはじめとする血栓塞栓性疾患は年々増加し、その治療の社会的重要性は益々高まっている。抗凝固療法は、線溶療法及び抗血小板療法とともに血栓症の治療及び予防における内科的治療法の一端を担っている(非特許文献1)。特に、血栓症の予防においては長期投与に耐えうる安全性と、确实且つ適切な抗凝固活性の発現が必須となる。ワルファリンカリウムは、唯一の経口抗凝固剤として世界中で繁用されているが、その作用機序に基づく特性から抗凝固能のコントロールが難しく(非特許文献2及び3)、臨床的には非常に使用しづらい薬剤であり、より有用で使いやすい抗凝固剤の登場が望まれている。

- [0003] 血液凝固反応は外因系経路と内因系経路からなり、トロンビンはいずれの経路によっても生成する。トロンビンは、凝固の最終段階であるフィブリノーゲンのフィブリンへの転化を司るばかりか、血小板の活性化及び凝集にも深く関与し(非特許文献4)、その阻害剤は創薬のターゲットとして長い間抗凝固剤研究の中心にあった。しかしながら出血の惹起など、安全性面で依然として問題がある(非特許文献5)。

活性化血液凝固第VII因子は外因系凝固経路の開始点に位置する酵素であり、蛋白性補因子である組織因子(TF)と結合することによりその酵素活性は著しく上昇する。組織因子は様々な血栓性疾患で発現が亢進することが知られており、外因系凝固経路の血栓性疾患への関与が示唆されている(非特許文献6)。活性化血液凝固第VII因子の選択的阻害剤は、内因系凝固を阻害しないことにより、より出血性の副作用が少ない優れた抗凝固薬となる可能性がある。

[0004] 一方、特許文献1には、下記一般式で示される新規なアミノ誘導体が、活性化血液凝固第VII因子を阻害する作用を有し、汎発性血管内凝固症候群、冠動脈血栓症等の予防又は治療剤として有用であることが記載されている。しかしながらE²環とE⁴環が直接結合している点で、リンカー(L)を介してB環とC環が結合している本発明化合物とは構造を異にする。

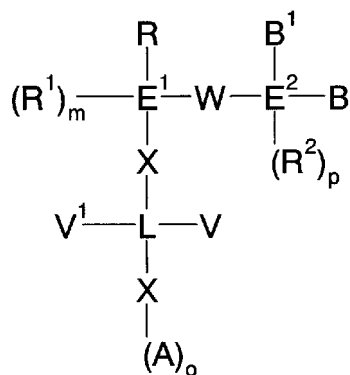
[0005] [化1]



(式中の記号については、特許文献1の公報参照。)

[0006] また、特許文献2には、活性化血液凝固第VII因子及び活性化血液凝固第X因子阻害剤として、広範な下記一般式で示される化合物が記載されている。しかしながら、実施例として記載されている化合物はXが結合であるビアリール構造を有する化合物に限られており、リンカーを有する本発明化合物については開示されていない。

[0007] [化2]

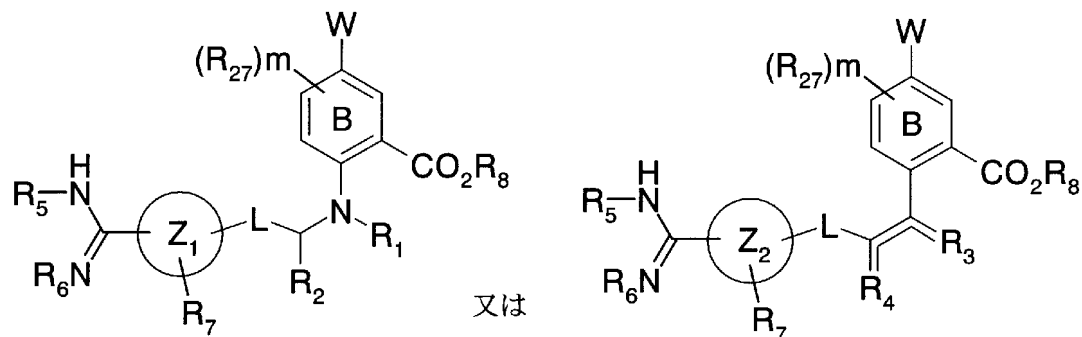


(E¹, Lは炭素環、ヘテロ環等を示す。Xは結合、無置換または置換C₁₋₄メチレン等を示す。他の式中の記号については、特許文献2の公報参照。)

[0008] 更に、特許文献3には、活性化血液凝固第VII因子、活性化血液凝固第IX因子、活性化血液凝固第X因子、活性化血液凝固第XI因子等の阻害剤として、下記一般

式で示される化合物が記載されている。しかしながら、それらの化合物は本発明化合物のB環に相当する環またはリンカーが存在しない点で本発明化合物とは構造を異にする。

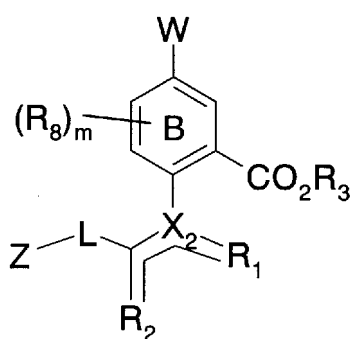
[0009] [化3]



(式中の記号については、特許文献3の公報参照。)

[0010] 更に、特許文献4にはセリンプロテアーゼ阻害剤として、下記一般式で示される化合物が記載されている。しかしながら、それらの化合物が活性化血液凝固第VII因子を選択的に阻害するとの記載はない。また、それらの化合物は本発明化合物のB環に相当する環が存在しない点またはリンカーが存在しない点で本発明化合物とは構造を異にする。

[0011] [化4]

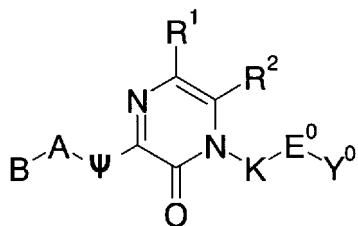


(式中の記号については、特許文献4の公報参照。)

[0012] 更に特許文献5では、活性化血液凝固第VII因子、活性化血液凝固第IX因子等の阻害剤として、広範な下記一般式で示される化合物が記載されている。しかしながら、本発明の特徴であるカルボン酸部を有する実施例化合物はZ⁰が結合であるピア

リール構造を有する化合物に限られており、リンカーを有する化合物については開示されていない。

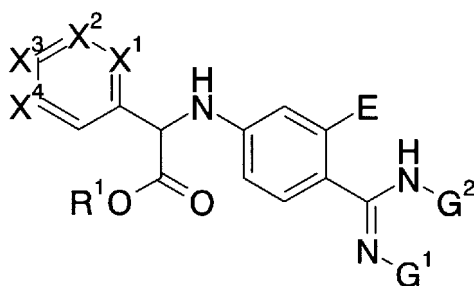
[0013] [化5]



(R²はZ⁰-Qを、Z⁰は結合等を、Qはフェニル、ヘテロ環等を示す。他の式中の記号については、特許文献5の公報参照。)

[0014] 更に特許文献6では、下記一般式で示されるフェニルグリシン誘導体が、活性化血液凝固第VII因子阻害作用を有することが記載されている。しかしながら、それらの化合物は2つの環を結合する部位がアミノ酸である点で、J部がアミノ酸ではない本発明化合物とは構造を異にする。

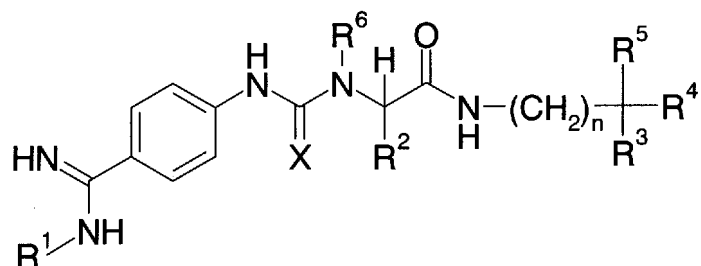
[0015] [化6]



(式中の記号については、特許文献6の公報参照。)

[0016] 更に特許文献7では、下記一般式を有する(チオ)ウレア誘導体が活性化血液凝固第VII因子阻害作用を有することが記載されている。しかしながら、本発明化合物のB環に相当する環がない点等で、本発明化合物とは構造を異にする。

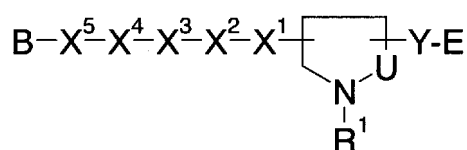
[0017] [化7]



(式中の記号については、特許文献7の公報参照。)

[0018] 更に特許文献8では、下記一般式で示される化合物が血小板凝集抑制作用を有することが記載されている。しかしながら、活性化血液凝固第VII因子阻害作用を有するとの記載はない。また、それらの化合物はピロリジン環を有するが、本発明化合物はC環にピロリジン環を含まない点で、本発明化合物とは構造を異にする。

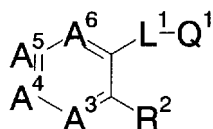
[0019] [化8]



(Uはメチレンまたはカルボニルを示す。他の式中の記号については、特許文献8の公報参照。)

[0020] 更に特許文献9では、下記一般式で示される化合物が活性化血液凝固第X因子阻害作用を有することが記載されている。しかしながら、活性化血液凝固第VII因子阻害作用を有するとの記載はない。また、それらの化合物は本発明化合物のA環に相当するQ¹上の置換基がメチル、フルオロまたはクロロに限定されており、本発明化合物のR¹に相当する置換基がない点で本発明化合物とは構造を異にする。

[0021] [化9]

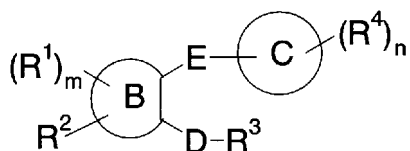


(Q¹は5位がメチル、フルオロ若しくはクロロで置換されていてもよい2-ピリジニル、6位がメチル、フルオロ若しくはクロロで置換されていてもよい3-ピリジニル、または6位が

メチル、フルオロ若しくはクロロで置換されていてもよいピリダジニルを示す。他の式中の記号については、特許文献9の公報参照。)

[0022] 更に特許文献10では、下記一般式で示される広範な化合物が活性化血液凝固第X因子阻害作用を有することが記載されている。しかしながら、活性化血液凝固第VI因子阻害作用を有するとの記載はない。

[0023] [化10]



(R⁴は水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、シアノ、ニトロ、-OR⁵、-C(O)OR⁵、-N(R⁵)R⁶、-C(O)N(R⁵)R⁶または-R⁸-N(R⁵)R⁶を、R⁸は直鎖または分枝のアルキレン、アルキリデンまたはアルキリジン鎖を示す。他の式中の記号については、特許文献10の公報参照。)

[0024] 非特許文献1:「総合臨床」、1989年、第41巻、p.2141-2145

非特許文献2:「ザ・ニュー・イングランド・ジャーナル・オブ・メディシン (The New England Journal of Medicine)」, (米国), 1991年、第324巻、第26号、p.1865-1875

非特許文献3:「ザ・ジャーナル・オブ・クリニカル・ファーマコロジー(The Journal of Clinical Pharmacology)」、(米国)、1992年、第32巻、p.196-209

非特許文献4:松尾 理編、「t-PAとpro-UK」、学際企画、1986年、血液凝固、p.5-40

非特許文献5:「ビオメディカ・ビオヒミカ・アクタ(Biomedica Biochimica Acta)」(独国)、
1985年、第44巻、p.1201-1210

非特許文献6:「スロンボシス・アンド・ヘモスタシス(Thrombosis and Haemostasis)」、(独国)、1997年、第78巻、第1号、p.759-764

特許文献1: 国際公開第99/41231号パンフレット

特許文献2: 国際公開第02/34711号パンフレット

特許文献3: 国際公開第02/37937号パンフレット

特許文献4: 国際公開第02/42273号パンフレット

特許文献5: 国際公開第01/87854号パンフレット

特許文献6:国際公開第00/35858号パンフレット

特許文献7:欧州特許出願公開第1162194号明細書

特許文献8:欧州特許公開第0528369号明細書

特許文献9:国際公開第00/39118号パンフレット

特許文献10:国際公開第99/32477号パンフレット

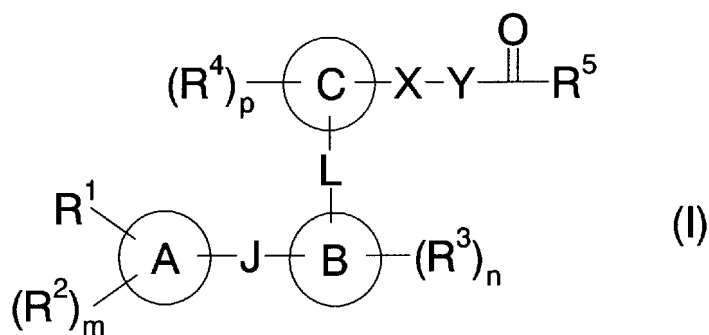
発明の開示

[0025] 上述の通り、活性化血液凝固第VII因子選択的阻害剤は、抗凝固療法において、トロンビン阻害剤よりも効率的で且つ、選択的な凝固系の阻害を期待できる。また、活性化血液凝固第VII因子選択的阻害剤は、より副作用の少ない薬剤として期待される。従って、上記の特許文献に記載された化合物とは化学構造が異なり、更に優れた効果を有する、活性化血液凝固第VII因子選択的阻害剤の創製が切望されている。

[0026] 本発明者等は、下記一般式(I)で示される誘導体又はその塩が、優れた活性化血液凝固第VII因子選択的阻害作用を有することを見出し本発明を完成した。

すなわち本発明は、式(I)で示されるカルボン酸誘導体またはその製薬学的に許容される塩に関する。

[化11]



[式中の記号は、以下の意味を示す。]

A環:アリール環またはヘテロアリール環。

B環:ベンゼン環、ナフタレン環または単環乃至2環式ヘテロアリール環。

C環:シクロアルキル環、アリール環またはヘテロ環。

m、n及びp:それぞれ独立して0乃至3の整数。ただしm、nまたはpが2以上の場合、そ

れぞれ R^2 、 R^3 または R^4 は同一または互いに異なってもよい。

R^1 : $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NOH})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}-\text{CO}-$ (置換されていてもよい低級アルキル)、または5-オキソ-2,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル。

R^2 及び R^3 :それぞれ独立して、低級アルキル、ハロゲノ低級アルキル、ハロゲン、オキソ、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OR}^0$ 、 $-\text{O}-$ ハロゲノ低級アルキル、 $-\text{NR}^0\text{R}^{00}$ 、 $-\text{SR}^0$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^0$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^0$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^0\text{R}^{00}$ 、 $-\text{NR}^0\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{00}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^0$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^0$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^0\text{R}^{00}$ 、 $-\text{NR}^0\text{C}(=\text{O})\text{R}^{00}$ 、 $-\text{NR}^0\text{C}(=\text{O})-$ ハロゲノ低級アルキル、シクロアルキル、アリールまたはヘテロ環基。ただし、 R^2 及び R^3 における低級アルキル、シクロアルキル、アリールまたはヘテロ環基は置換されていてもよい。

あるいは、それぞれ2つの R^2 または R^3 が一体となって $-\text{O}-$ 低級アルキレン $-\text{O}-$ を形成していてもよい。

R^0 及び R^{00} :それぞれ独立して、 $-\text{H}$ または低級アルキル。

R^4 :それぞれ独立して、低級アルキル、低級アルケニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロ環基、ハロゲン、オキソ、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{NR}^6\text{R}^{6a}$ 、 $-\text{SR}^6$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^6$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^6\text{R}^{6a}$ 、 $-\text{NR}^6\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{6a}$ 、 $-\text{NR}^6\text{S}(=\text{O})_2-\text{NR}^{6a}\text{R}^{6b}$ 、 $-\text{NR}^6\text{S}(=\text{O})_2-\text{NR}^{6a}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{6b}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^6$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^6\text{R}^{6a}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$ 低級アルキレン $-\text{NR}^{6a}\text{R}^{6b}$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{N}-\text{CN})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}=\text{C}(\text{NH}_2)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}=\text{C}(\text{R}^6)-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^6-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NR}^{6a}\text{R}^{6b}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^6-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{6a}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^6$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^6\text{R}^{6a}$ 、 $-\text{NR}^6\text{C}(=\text{O})\text{R}^{6a}$ 、 $-\text{NR}^6\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{6a}$ または $-\text{NR}^6\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{6a}\text{R}^{6b}$ 。ただし、 R^4 における低級アルキル、低級アルケニル、シクロアルキル、アリール及びヘテロ環基はそれぞれ置換されていてもよい。

R^6 、 R^{6a} 及び R^{6b} :それぞれ独立して、 $-\text{H}$ 、またはそれぞれ置換されていてもよい低級アルキル、低級アルケニル、シクロアルキル、アリール若しくはヘテロ環基。

R^5 : $-\text{OR}^0$ 、 $-\text{NR}^0\text{R}^{00}$ または $-\text{N}(\text{R}^0)-$ 低級アルキレン $-\text{OR}^{00}$ 。

J: $*-\text{NR}^0\text{C}(=\text{O})-$ 、 $*-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^0-$ 、 $-\text{NR}^0\text{C}(=\text{O})\text{NR}^0-$ 、 $*-\text{NR}^0-$ 低級アルキレン $-$ 、または $*-$ 低級アルキレン $-\text{NR}^0\text{C}(=\text{O})-$ 。ただし、 $*$ はA環への結合を示す。

L: $*-\text{NR}^0-$ 低級アルキレン $-$ 、 $*-\text{NR}^0-$ 低級アルケニレン $-$ 、 $-$ 低級アルキレン $-$ または $-$

低級アルケニレン-。ただし、*はB環への結合を示す。

X: 単結合、-O-、-NR⁷-、-S-、-C(=O)-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、*-低級アルキレン-O-
または*-低級アルキレン-NR⁷-。ただし、*はC環への結合を示す。

R⁷: -R⁰、-C(=O)-低級アルキルまたは-C(=O)-ハロゲノ低級アルキル。

Y: 単結合、それぞれ置換されていてもよい低級アルキレン若しくは低級アルケニレン
。

ただし、C環がヘテロ環である場合、ピロリジンを除く。以下同様。]

[0027] また、本発明は、前記式(I)で示されるカルボン酸誘導体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、殊に、活性化血液凝固第VII因子阻害、血液凝固抑制剤、又は血栓若しくは塞栓によって引き起こされる疾病、殊に、虚血性心疾患、血管形成術後の再狭窄、脳血栓症、一過性脳虚血発作、末梢動脈閉塞症、間歇性跛行、深部静脈血栓症、肺塞栓症、播種性血管内凝固症候群(DIC)、心臓弁置換術後の血栓形成、血液体外循環時における灌流血液の凝固若しくは炎症、動脈硬化症、癌の予防または治療薬である医薬組成物にも関する。

即ち、(1)一般式(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)活性化血液凝固第VII因子阻害剤である(1)記載の医薬組成物；

(3)血液凝固抑制剤である(1)記載の医薬組成物；

(4)血栓若しくは塞栓によって引き起こされる疾病の予防または治療薬である(1)記載の医薬組成物；

(5)虚血性心疾患、血管形成術後の再狭窄、脳血栓症、一過性脳虚血発作、末梢動脈閉塞症、間歇性跛行、深部静脈血栓症、肺塞栓症、播種性血管内凝固症候群(DIC)、心臓弁置換術後の血栓形成、血液体外循環時における灌流血液の凝固若しくは炎症、動脈硬化症、癌の予防または治療薬である(1)記載の医薬組成物；

(6)活性化血液凝固第VII因子阻害剤、血液凝固抑制剤の製造のための、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；

(7)血栓若しくは塞栓によって引き起こされる疾病の予防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；

(8)虚血性心疾患、血管形成術後の再狭窄、脳血栓症、一過性脳虚血発作、末梢動脈閉塞症、間歇性跛行、深部静脈血栓症、肺塞栓症、播種性血管内凝固症候群(DIC)、心臓弁置換術後の血栓形成、血液体外循環時における灌流血液の凝固若しくは炎症、動脈硬化症、癌の予防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；

(9)一般式(I)記載の化合物またはその塩の治療有効量を患者に投与することを含む、血栓若しくは塞栓によって引き起こされる疾病の予防または治療方法；

(10)一般式(I)記載の化合物またはその塩の治療有効量を患者に投与することを含む、虚血性心疾患、血管形成術後の再狭窄、脳血栓症、一過性脳虚血発作、末梢動脈閉塞症、間歇性跛行、深部静脈血栓症、肺塞栓症、播種性血管内凝固症候群(DIC)、心臓弁置換術後の血栓形成、血液体外循環時における灌流血液の凝固若しくは炎症、動脈硬化症、癌の予防または治療方法に関する。

発明を実施するための最良の形態

[0028] 本発明をさらに詳細に説明すると以下の通りである。

本明細書中、「低級」なる語は、特に断らない限り炭素数1乃至6個(以下、 C_{1-6} と表記することがある)の炭化水素鎖を意味する。「アルキル」、「アルケニル」、「アルキレン」、「アルケニレン」はそれぞれ直鎖または分枝状であってもよい。

従って、「低級アルキル」とは、 C_{1-6} のアルキルを意味する。具体的には、メチル、エチル、ノルマルプロピル、イソプロピル、ノルマルブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ノルマルペンチル、ノルマルヘキシル等が挙げられる。好ましくは C_{1-4} アルキルのメチル、エチル、ノルマルプロピル、イソプロピル、ノルマルブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルであり、より好ましくはメチル、エチル、ノルマルプロピル、イソプロピルである。

[0029] 「低級アルケニル」とは、任意の位置に1個以上の二重結合を有する C_{2-6} のアルケニルを意味する。具体的には、ビニル、1-プロペン-1-イル、アリル、イソプロペニル、3-ブテン-1-イル、1,3-ブタジエニル等が挙げられる。好ましくは C_{2-3} アルケニルのビ

ニル、1-プロペン-1-イル、アリル、イソプロペニルであり、より好ましくはビニル、アリルである。

[0030] 「低級アルキレン」とは、前記「低級アルキル」の任意の位置の水素を1個除去してなる2価基を意味する。具体的には $-(CH_2)_{1-6}-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-CH_2CH(CH_3)-$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2-$ 等が挙げられる。好ましくは C_{1-3} のアルキレンの $-(CH_2)_{1-3}-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-CH_2CH(CH_3)-$ であり、より好ましくは $-(CH_2)_{1-3}-$ である。

[0031] 「低級アルケニレン」とは、前記「低級アルケニル」の任意の位置の水素を1個除去してなる2価基を意味する。具体的には、 $-CH=CH-$ 、 $-CH=C(CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)=C(CH_3)-$ 、 $-CH=CH-CH_2-$ 、 $-CH=CH-CH=CH-$ 等が挙げられる。好ましくは C_{2-3} アルケニレンであり、より好ましくはビニレンである。

[0032] 「シクロアルキル」とは、 C_{3-10} の非芳香族の炭化水素環を意味し、架橋環やスピロ環を形成していてもよく、また部分的に不飽和結合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、シクロヘキセニル、シクロオクタンジエニル、アダマンチル及びノルボルニル等が挙げられる。好ましくは C_{3-6} のシクロアルキルであり、より好ましくはシクロブチル、シクロペンチル若しくはシクロヘキシルである。

[0033] 「ハロゲン」とは、ハロゲン原子を意味する。具体的にはフルオロ、クロロ、ブロモ、ヨードが挙げられる。好ましくはフルオロ、クロロ、ブロモであり、より好ましくはフルオロ、クロロである。

[0034] 「ハロゲノ低級アルキル」とは、前記「低級アルキル」の1個以上の任意の水素原子が、同一または互いに異なって前記「ハロゲン」で置換された基を意味する。具体的には、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル等が挙げられる。好ましくは、トリフルオロメチルである。

[0035] 「アリール」とは、単環乃至3環式の C_{6-14} の芳香族の炭化水素環を意味し、具体的には例えば、フェニル、ナフチル等が挙げられ、好ましくはフェニルである。また、 C_{5-8} のシクロアルキル環が縮環していてもよく、例えば、インダニル、テトラヒドロナフチルを形成していてもよい。

[0036] 「単環式ヘテロアリール」とは、N、O及びSからなる群から選択される1種以上のヘ

テロ原子を1乃至4個有する5乃至6員の単環式芳香族ヘテロ環を意味する。環原子であるSまたはNが酸化されオキシドやジオキシドを形成してもよい。具体的には、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル等が挙げられる。好ましくは、ピリジル、ピラジニルであり、より好ましくはピリジルである。

[0037] 「ヘテロアリール」とは、前記「単環式ヘテロアリール」、該単環式ヘテロアリール同士または該単環式ヘテロアリールがベンゼン環と縮環した「2環式ヘテロアリール」、及び、該2環式ヘテロアリールが該単環式ヘテロアリールまたはベンゼン環と縮環した3環式ヘテロアリールを意味する。環原子であるSまたはNが酸化されオキシドやジオキシドを形成してもよい。「2環式ヘテロアリール」として具体的には、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイミダゾリル、インドリル、ベンゾチアゾリル、キノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、シンノリニル等が挙げられる。好ましくはインドリル、ベンゾイミダゾリルである。また、3環式ヘテロアリールとして具体的にはカルバゾリル、フルオレニルが挙げられる。ヘテロアリールとして具体的には前記「単環式ヘテロアリール」、「2環式ヘテロアリール」及び「3環式ヘテロアリール」で記載の基が挙げられる。好ましくは、ピリジル、ピラジニル、インドリル、ベンゾイミダゾリルであり、より好ましくはピリジルである。

[0038] 「ヘテロ環」とは、N、O及びSからなる群から選択される1種以上のヘテロ原子を1乃至4個有する3乃至8員の単環式ヘテロ環、該単環式ヘテロ環同士並びに該単環式ヘテロ環がベンゼン環またはシクロアルキル環と縮環した2環式ヘテロ環、及び、該2環式ヘテロ環が該単環式ヘテロ環、ベンゼン環またはシクロアルキル環と縮環した3環式ヘテロ環を意味し、飽和、一部不飽和、及び、芳香族のヘテロ環が含まれる。また環原子であるNまたはSが酸化され、オキシドやジオキシドを形成していてもよく、架橋環やスピロ環を形成していてもよい。具体的には、前記「単環式ヘテロアリール」または「ヘテロアリール」で記載の基、ジヒドロピリジル、ジヒドロピロリル、ジヒドロオキサゾリル、ジヒドロチアゾリル、ジヒドロイミダゾリル、ピペリジル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、ピラゾリジニル、イミダゾリジニル、ピロリジニル、オキサゾリル

ジニル、チアゾリジニル、ホモピペラジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロピリミジニル、クロマニル、ジオキサニル、ホモホルホルニル、ジヒドロインドリル等が挙げられる。好ましくは、ピリジル、ピラジニル、ベンゾイミダゾリル、ピロリジル、ピペリジル、ホルホルニル、インドリル、ジヒドロインドリルであり、より好ましくは、ピリジル、ピペリジル、ホルホルニルである。

[0039] 「置換されていてもよい」とは、「置換されていない」あるいは「同一または異なる1乃至5個の置換基で置換された」ことを意味する。

[0040] 本明細書において、「置換されていてもよい」の語の許容される置換基としては、それぞれの基の置換基として、当該技術分野で通常用いられる置換基であればいずれでもよい。

R^1 における「 $-C(=NH)NH-CO_2$ -(置換されていてもよい低級アルキル)」で許容される低級アルキル上の置換基として好ましくは、 $-OC(=O)$ -低級アルキルが挙げられる。

R^2 及び R^3 における置換されていてもよい「低級アルキル」で許容される置換基として好ましくは、下記 P^1 群より選択される基が挙げられる。

P^1 群: ハロゲン、 $-OR^0$ 、 $-NR^0R^{00}$ 、 $-CO_2R^0$ 及び $-C(=O)NR^0R^{00}$ 。

R^2 及び R^3 におけるそれぞれ置換されていてもよい「シクロアルキル」、「アリール」及び「ヘテロ環基」で許容される置換基として好ましくは、下記 Q^1 群より選択される基が挙げられる。

Q^1 群: 低級アルキル、ハロゲノ低級アルキル、ハロゲン、オキソ、 $-OR^0$ 及び $-O$ -ハロゲノ低級アルキル。

R^4 、 R^6 、 R^{6a} 及び R^{6b} における置換されていてもよい「低級アルキル」及び「低級アルケニル」で許容される置換基として好ましくは、下記 P^2 群より選択される基が挙げられる。

P^2 群: ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^0$ 、 $-O$ -ハロゲノ低級アルキル、 $-OC(=O)R^0$ 、 $-OC(=O)NR^0R^{00}$ 、 $-O$ オキソ、 $-SR^0$ 、 $-S(=O)R^0$ 、 $-S(=O)_2R^0$ 、 $-S(=O)_2NR^0R^{00}$ 、 $-NR^0S(=O)_2R^{00}$ 、 $-NHS(=O)_2NR^0R^{00}$ 、 $-N$ (低級アルキル)- $S(=O)_2NR^0R^{00}$ 、 $-NR^0R^{00}$ 、 $-NH$ -低級アルキレン- NR^0R^{00} 、 $-N$ (低級アルキル)-低級アルキレン- NR^0R^{00} 、 $-C(=O)R^0$ 、 $-CO_2R^0$ 、 $-C(=O)NR^0R^{00}$ 、 $-C(=O)N(R^0)$ -ヘテロ環基、 $-C(=O)N(R^0)$ -低級アルキレン- OR^0 、 $-C(=O)NH$ -低級アルキ

レン-NR⁰R⁰⁰、-C(=O)N(低級アルキル)-低級アルキレン-NR⁰R⁰⁰、-C(=O)N(R⁰)-低級アルキレン-シクロアルキル、-C(=O)-ヘテロ環基、-N(R⁰)C(=O)R⁰⁰、シクロアルキル、アリール及びヘテロ環基。ただし、P²群におけるシクロアルキル、アリール及びヘテロ環基は、Q²群から選択される基で置換されていてもよい。

Q²群: 低級アルキル、ハロゲン低級アルキル、ハロゲン、オキソ、-OR⁰、-O-ハロゲン低級アルキル、-NR⁰R⁰⁰、-C(=O)R⁰、-CO₂R⁰、-NR⁰S(=O)₂R⁰⁰、-C(=O)NR⁰R⁰⁰、-NR⁰C(=O)R⁰⁰、低級アルキレン-NR⁰R⁰⁰、低級アルキレン-CO₂R⁰及び低級アルキレン-C(=O)NR⁰R⁰⁰。

R⁴、R⁶、R^{6a}及びR^{6b}におけるそれぞれ置換されていてもよい「シクロアルキル」、「アリール」及び「ヘテロ環基」で許容される置換基として好ましくは、上記Q²群より選択される基が挙げられる。

Yにおける置換されていてもよい「低級アルキレン」、「低級アルケニレン」、で許容される置換基として好ましくは、ハロゲン及び-OR⁰より選択される基が挙げられる。

[0041] 一般式(I)に示される本発明化合物における好ましい態様を以下に示す。

A環として好ましくはベンゼン環、ピリジン環またはベンゾイミダゾール環であり、より好ましくはベンゼン環またはピリジン環であり、さらにより好ましくはベンゼン環である。

B環として好ましくは、単環6員芳香環であり、より好ましくは、ベンゼン環またはピリジン環である。

C環として好ましくはベンゼン環、ピペリジン環、ピペラジン環またはモルホリン環であり、より好ましくはベンゼン環またはピペリジン環である。

R¹として好ましくは、-CH₂NH₂、-C(=O)NH₂、-C(=NH)NH₂、-C(=NOH)NH₂または-C(=NH)NH-CO₂-低級アルキルであり、より好ましくは-C(=NH)NH₂、-C(=NOH)NH₂または-C(=NH)NH-CO₂-低級アルキルである。

R²として好ましくはハロゲンである。

R³として好ましくは、低級アルキル、-O-低級アルキルまたはハロゲンであり、より好ましくはメチル、-O-メチル、クロロまたはフルオロである。

R⁴として好ましくは、ヘテロ環基、-O-低級アルキル、-低級アルキレン-OH、-O-

シクロアルキルまたは-O-低級アルキレン-(低級アルキルで置換されていてもよいヘテロ環)であり、より好ましくは-O-低級アルキル、-低級アルキレン-OH、または-O-低級アルキレン-(低級アルキルで置換されていてもよいヘテロ環)であり、さらにより好ましくは-O-エチル、-O-イソプロピルまたは-低級アルキレン-OHである。

R⁵として好ましくは、-OHまたは-O-低級アルキルであり、より好ましくは-OHまたは-O-エチルである。

Jとして好ましくは、*-NHC(=O)- (ただし*はA環への結合を表す)である。

Lとして好ましくは、*-NHCH₂- (ただし*はB環への結合を表す)である。

Xとして好ましくは、単結合または-O-であり、より好ましくは-O-である。

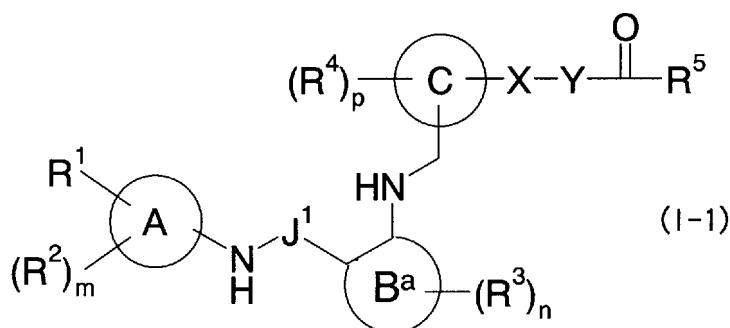
Yとして好ましくは、低級アルキレンであり、より好ましくはメチレンまたはエチレンである。

また、一般式(I)に示される本発明化合物における別の好ましい化合物を以下に示す。

(1) Jが*-NHC(=O)-または*-NH-低級アルキレン-(ただし、*はA環への結合を表す)であり、Lが*-NH-低級アルキレン-(ただし、*はB環への結合を表す)である一般式(I)記載の化合物。

[0042] (2) 下記一般式(I-1)で示される(1)記載の化合物。

[化12]

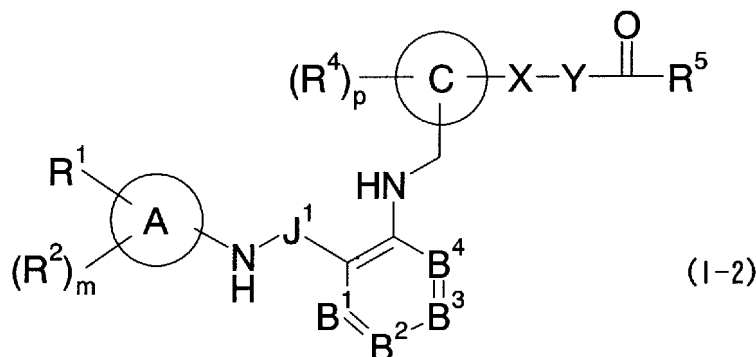


[B^a環: ベンゼン環または5乃至6員単環式ヘテロアリール環。ただし、B^a環に隣接する窒素原子及びJ¹は、B^a環を構成する隣接する2つの炭素原子にそれぞれ結合する。

J¹: -C(=O)-または-CH₂-。以下同様。]

(3) 下記一般式(I-2)で示される(2)記載の化合物。

[化13]



[B¹、B²、B³、B⁴:それぞれ独立して、CH、CR³、NまたはN(O)。ただし、B¹、B²、B³、B⁴のうち、CR³は3個以下であり、また、それぞれのCR³は同一または互いに異なっているもよい。以下同様。]

(4) J¹が-C(=O)-である(3)記載の化合物。

(5) R¹が-C(=NH)NH₂、-C(=NOH)NH₂、-C(=NH)NH-CO₂-(置換されていてもよい低級アルキル)である(4)記載の化合物。

(6) Yがハロゲンまたは-OR⁰で置換されていてもよい低級アルキレンである(5)記載の化合物。

(7) Xが単結合または-O-である(6)記載の化合物。

(8) A環がベンゼン環またはピリジン環である(6)記載の化合物。

(9) B環がベンゼン環またはピリジン環である(6)記載の化合物。

(10) C環がベンゼン環、ピペリジン環、ピペラジン環またはモルホリン環である(6)記載の化合物。

(11) {2-[(2-[(4-[アミノ(イミノ)メチル]フェニル)アミノ]カルボニル]-4-クロロフェニル)アミノ]メチル]-4-[(アミノスルホニル)アミノ]-6-イソプロポキシフェノキシ}アセチックアシッド、

エチル{2-[(2-[(4-[アミノ(ヒドロキシイミノ)メチル]フェニル)アミノ]カルボニル]-4-クロロフェニル)アミノ]メチル]-4-[(アミノスルホニル)アミノ]-6-イソプロポキシフェノキシ}アセタート、

[2-[(2-[(4-[アミノ(イミノ)メチル]フェニル)アミノ]カルボニル]-4-フルオロフェニル)アミノ]

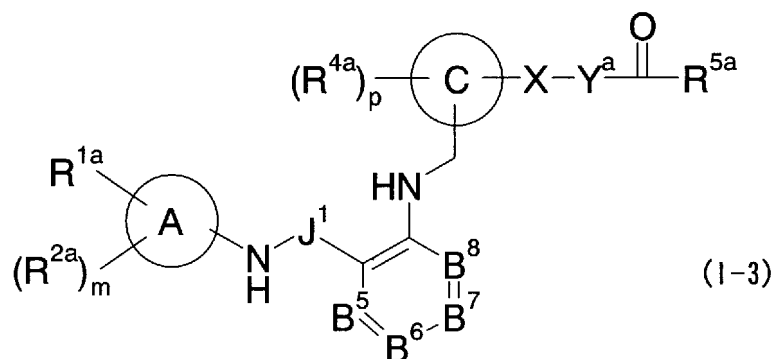
ノ)メチル]-4-(ヒドロキシメチル)-6-イソプロポキシフェノキシ]アセチック アシッド、
 {2-[(2-[(4-[アミノ(イミノ)メチル]フェニル)アミノ]カルボニル]-4-メトキシフェニル)アミ
 ノ)メチル]-4-(ヒドロキシメチル)-6-イソプロポキシフェノキシ]アセチック アシッド、
 [2-[(2-[(4-[アミノ(イミノ)メチル]フェニル)アミノ]カルボニル]-4-メチルフェニル)アミノ]
 メチル]-4-(ヒドロキシメチル)-6-イソプロポキシフェノキシ]アセチック アシッド、
 エチル [2-[(2-[(4-[(エトキシカルボニル)アミノ](イミノ)メチル]フェニル)アミノ]カルボ
 ニル]-4-フルオロフェニル)アミノ]メチル]-4-(ヒドロキシメチル)-6-イソプロポキシフェノ
 キシ]アセタート、
 エチル [2-[(2-[(4-[(エトキシカルボニル)アミノ](イミノ)メチル]フェニル)アミノ]カルボ
 ニル]-4-メトキシフェニル)アミノ]メチル]-4-(ヒドロキシメチル)-6-イソプロポキシフェノ
 キシ]アセタート、
 エチル [2-[(2-[(4-[(エトキシカルボニル)アミノ](イミノ)メチル]フェニル)アミノ]カルボ
 ニル]-4-メチルフェニル)アミノ]メチル]-4-(ヒドロキシメチル)-6-イソプロポキシフェノキ
 シ]アセタート、
 [2-[(2-[(6-[アミノ(イミノ)メチル]ピリジン-3-イル)アミノ]カルボニル]-4-メチルフェニ
 ル)アミノ]メチル]-4-(ヒドロキシメチル)-6-イソプロポキシフェノキシ]アセチック アシッ
 ド、及び
 エチル [2-[(2-[(6-[(エトキシカルボニル)アミノ](イミノ)メチル]ピリジン-3-イル)アミノ]
 カルボニル]-4-メチルフェニル)アミノ]メチル]-4-(ヒドロキシメチル)-6-イソプロポキシ
 フェノキシ]アセタート

からなる群から選択される(1)記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩。

また、一般式(I)に示される本発明化合物におけるさらに別の好ましい化合物を以下に示す。

(12)下記式(I-3)で示される式(I)記載の化合物。

[0043] [化14]



[B⁵、B⁶、B⁷及びB⁸：それぞれ独立して、CH、CR^{3a}またはN。ただし、B⁵、B⁶、B⁷及びB⁸のうち、CR^{3a}は3個以下であり、また、それぞれのCR^{3a}は同一または互いに異なっているもよい。

R^{1a}：-NH₂、-CH₂NH₂、-C(=O)NH₂、-C(=NH)NH₂、-C(=NOH)NH₂または-C(=NH)NH-CO₂-低級アルキル。

R^{2a}及びR^{3a}：それぞれ独立して、低級アルキル、ハロゲン低級アルキル、ハロゲン、オキソ、-CN、-NO₂、-OR⁰、-O-ハロゲン低級アルキル、-NR⁰R⁰⁰、-SR⁰、-S(=O)R⁰、-S(=O)₂R⁰、-S(=O)₂NR⁰R⁰⁰、-NR⁰S(=O)₂R⁰⁰、-C(=O)R⁰、-CO₂R⁰、-C(=O)NR⁰R⁰⁰、-NR⁰C(=O)R⁰⁰、シクロアルキル、アリールまたはヘテロ環基。ただし、R^{2a}及びR^{3a}におけるシクロアルキル、アリール及びヘテロ環基は、低級アルキル、ハロゲン低級アルキル、ハロゲン、オキソ、-OR⁰または-O-ハロゲン低級アルキルで置換されているもよい。

あるいは、それぞれ2つのR^{2a}またはR^{3a}が一体となって-O-低級アルキレン-O-を形成しているもよい。

R^{4a}：それぞれ独立して、低級アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロ環基、ハロゲン、オキソ、-CN、-NO₂、-OR^{6c}、-NR^{6c}R^{6d}、-SR^{6c}、-S(=O)R^{6c}、-S(=O)₂R^{6c}、-S(=O)₂NR^{6c}R^{6d}、-NR^{6c}S(=O)₂R^{6d}、-C(=O)R^{6c}、-CO₂R^{6c}、-C(=O)NR^{6c}R^{6d}、-OC(=O)R^{6c}、-OC(=O)OR^{6c}、-OC(=O)NR^{6c}R^{6d}、-NR^{6c}C(=O)R^{6d}、-NR^{6c}C(=O)OR^{6d}または-NR^{6c}C(=O)NR^{6d}R^{6e}。

ただし、R^{4a}における低級アルキルはP^a群から選択される基で置換されているもよく、シクロアルキル、アリール及びヘテロ環基はそれぞれQ^a群から選択される基で置換されているもよい。

R^{6c} 、 R^{6d} 及び R^{6e} :それぞれ独立して、 $-H$ 、低級アルキル、シクロアルキル、アリールまたはヘテロ環基。ただし、 R^{6c} 、 R^{6d} 及び R^{6e} における低級アルキルは P^a 群から選択される基で置換されていてもよく、シクロアルキル、アリール及びヘテロ環基はそれぞれ Q^a 群から選択される基で置換されていてもよい。

P^a 群:ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^0$ 、 $-O$ -ハロゲノ低級アルキル、オキソ、 $-SR^0$ 、 $-S(=O)R^0$ 、 $-S(=O)_2R^0$ 、 $-S(=O)_2NR^0R^{00}$ 、 $-NR^0S(=O)_2R^{00}$ 、 $-NR^0R^{00}$ 、 $-CO_2R^0$ 、 $-C(=O)NR^0R^{00}$ 、 $-N(R^0)C(=O)R^{00}$ 、シクロアルキル、アリールまたはヘテロ環。ただし、 P^a 群におけるシクロアルキル、アリール及びヘテロ環基は、 Q^a 群から選択される基で置換されていてもよい。

Q^a 群:低級アルキル、ハロゲノ低級アルキル、ハロゲン、オキソ、 $-OR^0$ 、 $-O$ -ハロゲノ低級アルキル、 $-NR^0R^{00}$ 、 $-CO_2R^0$ 、 $-NR^0S(=O)_2R^{00}$ 、 $-C(=O)NR^0R^{00}$ 、 $-NR^0C(=O)R^{00}$ 、低級アルキレン- NR^0R^{00} 、低級アルキレン- CO_2R^0 、低級アルキレン- $C(=O)NR^0R^{00}$ 。

R^{5a} : $-OH$ または $-O$ -低級アルキル。

Y^a :ハロゲンまたは $-OR^0$ で置換されていてもよい低級アルキレン。]

[0044] また、本発明の化合物には、幾何異性体、互変異性体、光学異性体などの各種の立体異性体が存在することがある。本発明はそれらの混合物や単離されたものが含まれる。

本発明化合物は、酸付加塩を形成する場合がある。また、塩基との塩を形成する場合もある。かかる塩としては、具体的には、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の鉱酸、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、マイレン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸等の有機酸、アスパラギン酸、グルタミン酸などの酸性アミノ酸との酸付加塩、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウムなど無機塩基、メチルアミン、エチルアミン、エタノールアミンなどの有機塩基、リジン、オルニチンなどの塩基性アミノ酸との塩やアンモニウム塩等が挙げられる。

更に本発明には、本発明化合物の水和物、製薬学的に許容可能な各種溶媒和物や結晶多形等も含まれる。なお、当然のことながら、本発明は後記の実施例に記載された化合物に限定されるものではなく、一般式(I)で示されるカルボン酸誘導体又はその製薬学的に許容される塩の全てを包含するものである。

また、本発明化合物には、生体内において代謝されて前記一般式(I)を有する化合物またはその塩に変換される化合物、いわゆるプロドラッグもすべて含まれる。本発明化合物のプロドラッグを形成する基としては、Prog. Med. 5:2157-2161(1985)に記載されている基や、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163~198頁に記載されている基が挙げられる。特に本発明化合物のプロドラッグとしては、水酸基及びエステル基を有するプロドラッグが生体内で代謝を受け、一般式(I)で示されるカルボン酸誘導体となるプロドラッグが考えられるが、そのようなプロドラッグも本発明に含まれるものである。

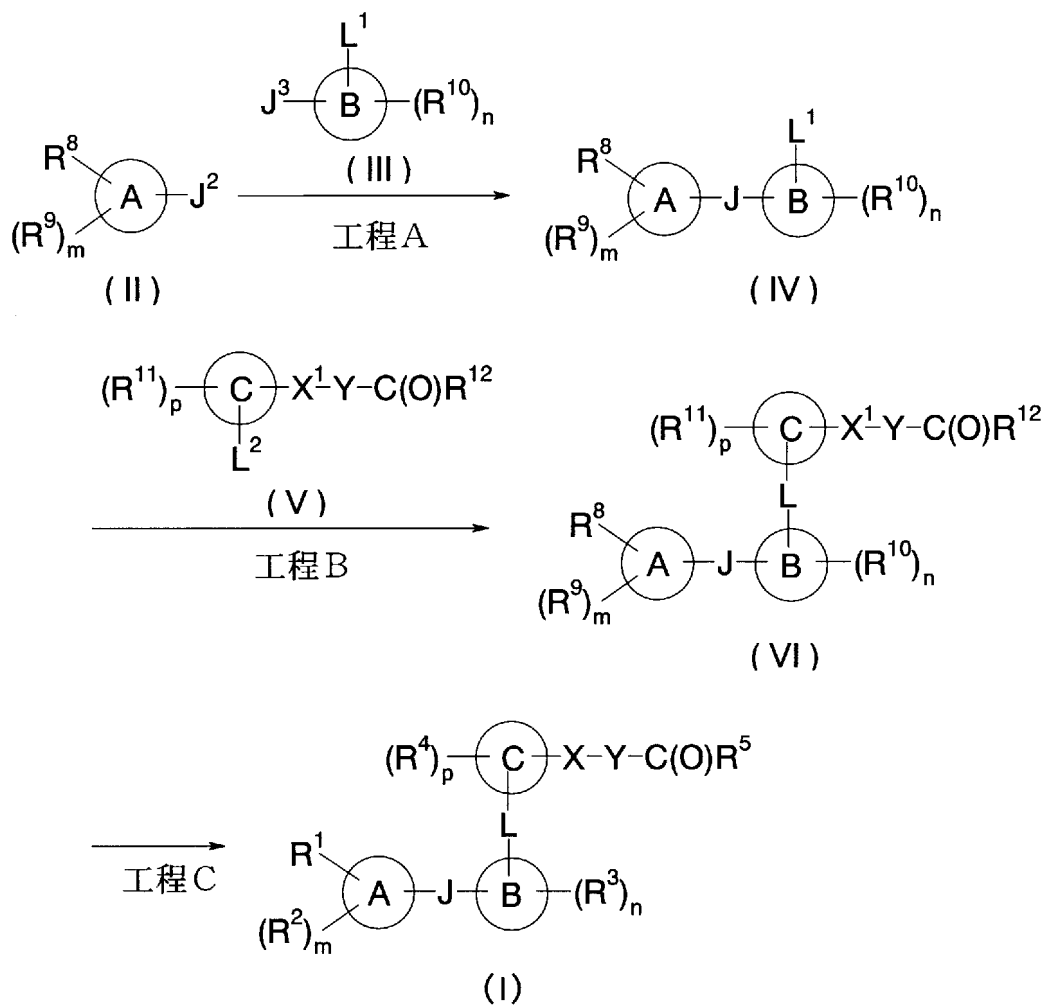
[0045] (製造法)

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)及びウツツ(Wuts)著、「Protective Groups in Organic Synthesis (third edition)」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。

[0046] (製造法)

以下に本発明化合物の代表的な製造法を説明する。

[0047] [化15]



(式中、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 及び X^1 は、必要に応じ当業者が通常採用し得る工程を経てそれぞれ R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び X へ変換可能な置換基を意味する。式中、 J^2 及び J^3 は必要に応じ当業者が通常採用し得る工程を経て結合 J へと変換可能な置換基を意味し、具体的には、メチル基、ヒドロキシメチル基、ハロゲノメチル基、ホルミル基、アルコキシメチル基、アセトキシメチル基、アミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、ニトロ基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基等が挙げられる。式中、 L^1 及び L^2 は必要に応じ当業者が通常採用し得る工程を経て結合 L へと変換可能な置換基を意味し、具体的には、メチル基、ヒドロキシメチル基、ハロゲノメチル基、ホルミル基、アルコキシメチル基、アセトキシメチル基、アミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、ニトロ基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基等が挙げられる。なお、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 及び X^1 は、各々 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び X と同一であっても良い。以下同様。)

[0048] 工程A

化合物(II)と化合物(III)の組み合わせからなる二つの化合物から、化合物(IV)を合成する工程である。本工程は、当業者が通常採用し得る工程、例えば、ハロゲン化反応、酸化反応、還元反応、加水分解反応、加水素分解反応、アミド化反応、アルキル化反応、還元的アルキル化反応等を任意に組み合わせることにより、実施することができる。本工程は一段階の反応とは限らず、多段階の反応により構成される場合もある。

[0049] A-1ハロゲン化

ハロゲン化反応は当業者が通常用いるハロゲン化反応を用いることができる。例えば日本化学会編「実験化学講座(第4版)」19巻(1992年)(丸善)等に記載の方法が適用できる。例えば、2, 2'-アゾビスイソブチロニトリルあるいは過酸化ベンゾイル存在下、ハロゲン化剤としてN-ブロモスクシンイミド等を用いることができる。反応はベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、酢酸エチル等のエステル類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン(THF)、1,4-ジオキサン等のエーテル類、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、メタノール、エタノール等のアルコール類、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)、N-メチルピロリドン(NMP)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、アセトニトリル、ピリジン、水等の反応に不活性な溶媒中、冷却下乃至加熱還流下に行うことができる。

[0050] A-2:酸化

アルコール、アルデヒド等の酸化反応は当業者が通常用いる酸化反応を用いることができる。例えば日本化学会編「実験化学講座(第4版)」23巻(1992年)(丸善)等に記載の方法が適用できる。

[0051] A-3:還元

エステル、アミド、ニトリル等の還元反応は当業者が通常用いる還元反応を採用することができる。例えば、水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ素ナトリウム等の還元剤を用いて、前述の芳香族炭化水素類、エーテル類、ハロゲン化炭化水素類、DMF、DMA、NMP、DMSO、アセトニトリル、アルコール類等の溶媒中、室温乃至加

熱還流下に行うことができる。

[0052] A-4:加水分解

エステル、アミド、ニトリル等の加水分解反応は当業者が通常用いる加水分解反応を用いることができる。例えば、前述の芳香族炭化水素類、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、冷却下乃至加熱還流下に行うことができる。

[0053] A-5:加水素分解

脱ベンジル等の加水素分解反応は当業者が通常用いる加水素分解反応を用いることができる。例えば、触媒として、パラジウム-炭素、ラネーニッケル、白金等を用い、常圧乃至加圧の水素雰囲気下、前述の芳香族炭化水素類、エステル類、エーテル類、ハロゲン化炭化水素類、DMF、DMA、NMP、酢酸エチル、アセトニトリル、酢酸等反応に不活性な溶媒中、室温乃至加熱還流下に行うことができる。また、化合物によっては酸(好ましくは、塩酸、酢酸等)の存在下に反応させることが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。

[0054] A-6:アミド化

アミド化反応は当業者が通常用いるアミド化を採用することができる。特に、酸クロリドを用いる方法、カルボニルジイミダゾール(CDI)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド-塩酸塩(WSC·HCl)、ジシクロヘキシルカルボジイミド、ジフェニルホスフォルルアジド、ジエチルホスフォルルシアニド等の縮合剤を使用する方法、クロロギ酸イソブチル、クロロギ酸エチル等を用いて混合酸無水物を經由する方法が好適である。反応は前述のハロゲン化炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類、DMF、DMA、NMP、DMSO等の反応に不活性な溶媒中、冷却下乃至加熱還流下に行われる。反応の種類によっては、塩基(好ましくは、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)ピリジン等の存在下に反応させることが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。

[0055] A-7:アルキル化

水酸基、アミノ基等のアルキル化は当業者が通常用いるアルキル化を採用することができる。例えば、無溶媒下、若しくは前述の芳香族炭化水素類、エステル類、エーテル類、ハロゲン化炭化水素類、DMF、DMA、NMP、DMSO、アセトニトリル等の反応に不活性な溶媒、あるいはアルコール類等の溶媒中、室温乃至加熱還流下に行うことができる。化合物によっては、有機塩基(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)ピリジン等が好適に用いられる)、又は金属塩塩基(炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、tert-ブトキシカリウム等が好適に用いられる)の存在下に行うことが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。

[0056] A-8:還元的アルキル化

還元的アルキル化は当業者が通常用いる還元的アルキル化を採用することができる。例えば日本化学会編「実験化学講座(第4版)」20巻(1992年)(丸善)等に記載の方法が挙げられる。通常、前述のハロゲン化炭化水素類、芳香族炭化水素類、エステル類、エーテル類、アルコール類、酢酸等の反応に不活性な溶媒中、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等の還元剤を用い冷却下、室温乃至加熱還流下に行うのが好適である。化合物によっては硫酸、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反応を行うことが有利な場合がある。また、還元的アルキル化は、例えば触媒として、パラジウム-炭素、ラネーニッケル、白金等を用い、常圧乃至加圧の水素雰囲気下、前述の芳香族炭化水素類、エステル類、エーテル類、ハロゲン化炭化水素類、DMF、DMA、NMP、アセトニトリル、酢酸等反応に不活性な溶媒中、室温乃至加熱還流下に行うことができる。化合物によっては酸(好ましくは、塩酸、酢酸等)の存在下に反応させることが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。

[0057] 工程B

化合物(IV)と化合物(V)の組み合わせからなる二つの化合物から、化合物(VI)を合成する工程である。本工程は、当業者が通常採用し得る工程、例えば、ハロゲン化反応、酸化反応、還元反応、加水分解反応、加水素分解反応、アミド化反応、ア

ルキル化反応、還元的アルキル化反応等を任意に組み合わせることにより、実施することができる。本工程は一段階の反応とは限らず、多段階の反応により構成される場合もある。

ハロゲン化、酸化、還元、加水分解、加水素分解、アミド化、アルキル化、還元的アルキル化はそれぞれ工程AのA-1～8に準じて行うことができる。

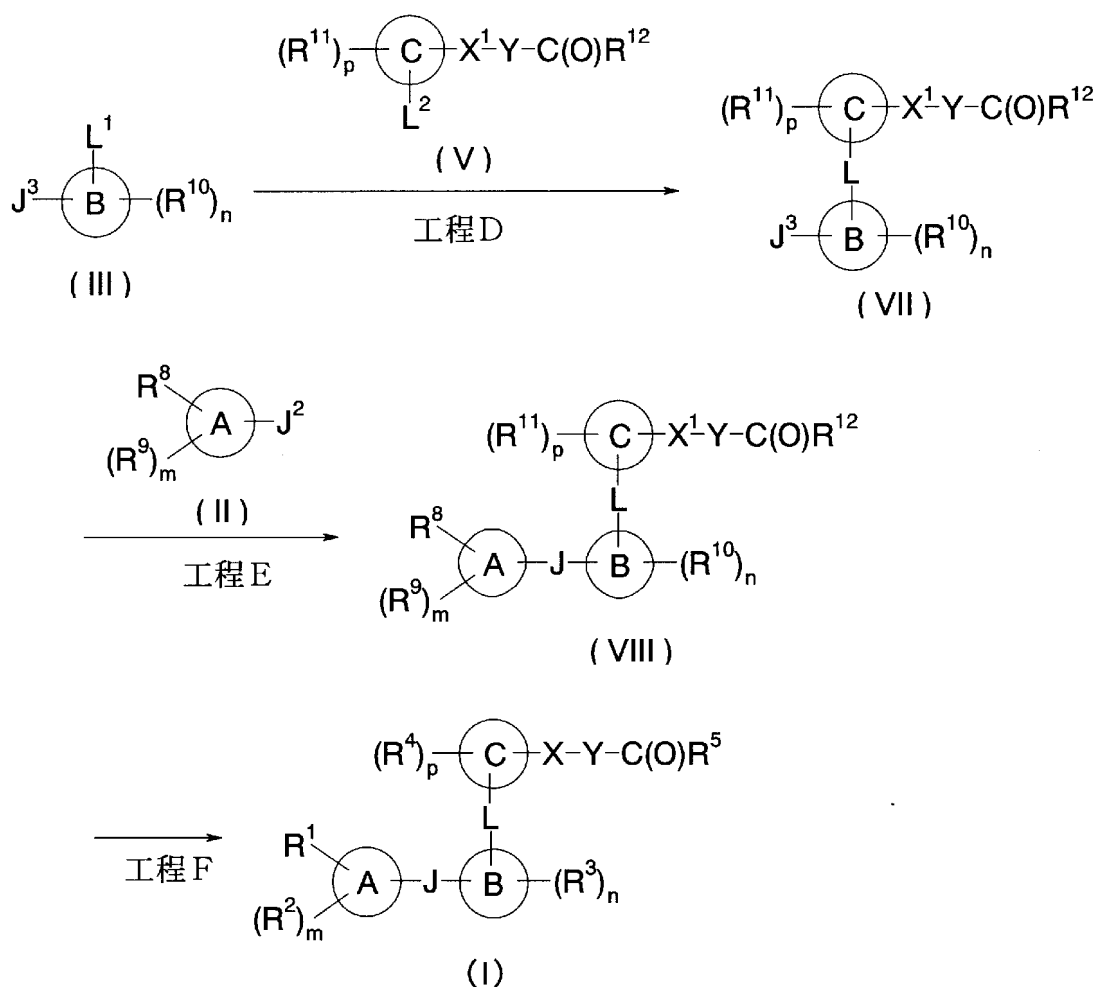
[0058] 工程C

化合物(VI)において R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 或いは X^1 がそれぞれ R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び X と異なる場合に、必要に応じて R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 或いは X^1 をそれぞれ R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び X へと変換し、本発明化合物(I)を合成する工程である。本工程は、当業者が通常採用し得る工程、例えば、ハロゲン化反応、酸化反応、還元反応、加水分解反応、加水素分解反応、アミド化反応、アルキル化反応、還元的アルキル化反応等を任意に組み合わせることにより実施することができる。本工程は一段階の反応とは限らず、多段階の反応により構成される場合もある。

ハロゲン化、酸化、還元、加水分解、加水素分解、アミド化、アルキル化、還元的アルキル化はそれぞれ工程AのA-1～8に準じて行うことができる。

[0059] また本発明化合物は、以下の代表的な製造法にて製造することもできる。

[0060] [化16]



[0061] 工程D

化合物(III)と化合物(V)の組み合わせからなる二つの化合物から、化合物(VII)を合成する工程である。本工程は、当業者が通常採用し得る工程、例えば、ハロゲン化反応、酸化反応、還元反応、加水分解反応、加水素分解反応、アミド化反応、アルキル化反応、還元的アルキル化反応等を任意に組み合わせることにより、実施することができる。本工程は一段階の反応とは限らず、多段階の反応により構成される場合もある。

ハロゲン化、酸化、還元、加水分解、加水素分解、アミド化、アルキル化、還元的アルキル化はそれぞれ工程AのA-1～8に準じて行うことができる。

[0062] 工程E

化合物(VII)と化合物(II)の組み合わせからなる二つの化合物から、化合物(VIII)を合成する工程である。本工程は、当業者が通常採用し得る工程、例えば、ハロゲン

化反応、酸化反応、還元反応、加水分解反応、加水素分解反応、アミド化反応、アルキル化反応、還元的アルキル化反応等を任意に組み合わせることにより、実施することができる。本工程は一段階の反応とは限らず、多段階の反応により構成される場合もある。

ハロゲン化、酸化、還元、加水分解、加水素分解、アミド化、アルキル化、還元的アルキル化はそれぞれ工程AのA-1～8に準じて行うことができる。

[0063] 工程F

化合物(VIII)において R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 或いは X^1 が各々 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び X と異なる場合に、必要に応じて R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 或いは X^1 を各々 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び X へと変換し、本発明化合物(I)を合成する工程である。

本工程は、当業者が通常採用し得る工程、例えば、ハロゲン化反応、酸化反応、還元反応、加水分解反応、加水素分解反応、アミド化反応、アルキル化反応、還元的アルキル化反応等を任意に組み合わせることにより実施することができる。本工程は一段階の反応とは限らず、多段階の反応により構成される場合もある。

ハロゲン化、酸化、還元、加水分解、加水素分解、アミド化、アルキル化、還元的アルキル化はそれぞれ工程AのA-1～8に準じて行うことができる。

[0064] また本発明化合物(I)を製造するにあたり、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 或いは X^1 がそれぞれ R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び X と異なる場合に、必要に応じて R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 或いは X^1 をそれぞれ R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び X へと変換する工程C或いは工程Fは、工程A、B、D或いはEの工程において実施しても良い。

[0065] 本発明化合物の製造に使用する原料は、例えば、後述の参考例に記載の方法、公知の方法若しくは当業者にとって自明の方法、またはそれらの変法を用いることにより製造することができる。

[0066] この様にして製造された本発明化合物は、公知の方法、例えば、抽出、沈澱、分画クロマトグラフィー、分別結晶化、再結晶等により単離、精製することができる。また、本発明化合物の塩は、通常の造塩反応により所望の塩に導くことができる。

また、本発明化合物が不斉炭素有する場合には光学異性体が存在する。これらの光学異性体は適切な塩と再結晶する分別結晶化やカラムクロマトグラフィー等の

常法により分割することができる。また、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ができる。

[0067] 一般式(I)で示される本発明化合物やその製薬学的に許容される塩の1種又は2種以上を有効成分として含有する医薬組成物は、通常用いられてい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、経口的又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、通常成人1日当たり経口で0.1～500mg、非経口で0.01～100mgであり、これを1回あるいは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場合もある。

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、一つ又はそれ以上の活性物質が、少なくとも一つの不活性な希釈剤、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、例えば滑沢剤、崩壊剤、安定化剤、可溶化剤又は溶解補助剤を含有してもよい。錠剤又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などの糖衣、又は胃溶性あるいは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。

[0068] 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、エチルアルコールを含む。この組成物は不活性な希釈剤以外に可溶化剤、溶解補助剤、湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有してもよい。

非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性又は非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤の希釈剤としては、例えば注射剤用蒸留水及び生理食塩水が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤の希釈剤としては、例え

ばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エチルアルコールのようなアルコール類、ポリソルベート80(局方名)等がある。このような組成物は、更に等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、可溶化剤又は溶解補助剤のような添加剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。また、これらは無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。

実施例

[0069] 以下、本発明化合物の製造例を挙げ、本発明化合物の製造方法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、本発明化合物の原料化合物には新規な化合物も含まれており、これらの化合物の製造方法を参考例として説明する。

なお、参考例、実施例中の記号は以下の意味を示す(以下同様)。

Rf: 参考例番号、Ex: 実施例番号、No: 化合物番号、Structure: 構造式、DATA: 物理学的データ。NMR (δ (ppm)): ^1H -NMRにおけるピークの δ (ppm)、sep: septet、FP: FAB-MS (Pos) (特に断らない限り $[\text{M}+\text{H}]^+$)、FN: FAB-MS (Neg) ($[\text{M}-\text{H}]^-$)、EP: ESI-MS (Pos) (特に断らない限り $[\text{M}+\text{H}]^+$)、EN: ESI-MS (Neg) ($[\text{M}-\text{H}]^-$)、AN: API-MS (Neg) ($[\text{M}-\text{H}]^-$)、GC: GC-MS ($[\text{M}]^+$)。Sal: 塩 (特に、塩との表示が無い場合は、フリー体であることを示し、また、例えばHClと記載されている場合、その化合物が塩酸塩であることを示す。)。

Me: メチル、Et: エチル、cPr: シクロプロピル、iPr: イソプロピル、nBu: ノルマルブチル、iBu: イソブチル、tBu: tert-ブチル、cBu: シクロブチル、cHex: シクロヘキシル、Ac: アセチル、Ph: フェニル、Bn: ベンジル、Boc: tert-ブトキシカルボニル、TFA: トリフルオロ酢酸、Ms: メタンスルホニル、null: 無置換、bond: 結合。Syn: 製造方法 (その数字の番号を実施例番号として有する実施例化合物と同様にして、対応する原料を用いて製造したことを示す。)。RSyn: 製造方法 (その数字の番号を参考例番号として有する参考例化合物と同様にして、対応する原料を用いて製造したことを示す。)。置換基の前の数字は、置換位置を示し、複数個ある場合は複数個の置換を意味する。例

例えば4,5,6-triOMeは4,5,6位それぞれに-OMe基を有することを示す。

[0070] 参考例1

2-ピペリジン-2-イルエタノール3.9 g、ブromo酢酸 tert-ブチル6.4 g及びアセトニトリル6.4 gの混合物に室温にて炭酸カリウム5.0 gを加え48 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水次いで飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下濃縮し、得られた残渣をクロロホルム/メタノール (40:1) を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、tert-ブチル [2-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-1-イル]アセタート6.6 gを黄色油状物として得た。EP: 244

[0071] 参考例2

ピペリジン-2-イルメタノール192 mg、アクリル酸 tert-ブチル179 mg及びメタノール1.0 mLの混合物を室温にて3 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣をn-ヘキサン/酢酸エチル(3:2) を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、tert-ブチル 3-[2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル]プロパノアート199 mgを無色油状物として得た。NMR (CDCl₃): 1.28-1.48 (11H, m), 1.50-1.73 (4H, m), 2.14-2.23 (1H, m), 2.27-2.56 (4H, m), 2.71-2.93 (1H, br), 2.94-3.01 (1H, m), 3.08-3.17 (1H, m), 3.42 (1H, dd, J = 3.8, 11.3 Hz), 3.83 (1H, dd, J = 3.8, 11.3 Hz)

[0072] 参考例3

塩化オキサリル0.125 mLの塩化メチレン (1.3 mL) 溶液に-78 °Cにてジメチルスルホキシド0.166 mLの塩化メチレン (0.33 mL) 溶液を滴加し15 分間攪拌した。この混合物にtert-ブチル 3-[2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル]プロパノアート0.12 gの塩化メチレン (0.51 mL) 溶液を-78 °Cにて滴加し15 分間攪拌した。この混合物にトリエチルアミン0.60 mLを-78°Cにて滴加し、室温にて30 分間攪拌した。反応液に水を加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下濃縮し、tert-ブチル 3-(2-ホルミルピペリジン-1-イル)プロパノアート0.135 gを赤色油状物として得た。

[0073] 参考例4

4-シアノ-2-メトキシフェノール7.21 gのトリフルオロ酢酸 (50 mL) 溶液に氷冷下ヘキ

サメチレンテトラミン13.6 gを加え、100 °Cにて2 時間攪拌した。氷冷下反応液に50% 硫酸24 mLと水160 mLを順次加えた。反応液を酢酸エチルで抽出し、抽出液を水で四回洗浄した。有機層を1規定水酸化ナトリウム水溶液にて中和し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧下濃縮した。得られた残渣をn-ヘキサン/酢酸エチル (4:1) を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、5-シアノ-3-メトキシサリチルアルデヒド1.08 gを無色固体として得た。

[0074] 参考例5

4-クロロ-2-(ヒドロキシメチル)フェノール2.3 gのメタノール (40 mL) 溶液に、炭酸ナトリウム7.6 gと一塩化ヨウ素2.3 gを室温にて加え4 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した。残渣にクロロホルムを加え、水、2 規定塩酸次いで10%チオ硫酸ナトリウム水溶液で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧下濃縮した。得られた残渣をn-ヘキサン/酢酸エチル (4:1) を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、4-クロロ-2-(ヒドロキシメチル)-6-ヨードフェノール3.9 gを無色油状物として得た(EP:285)。得られた油状物841 mgをN,N-ジメチルホルムアミド 6 mLに溶解し、ベンズアルデヒドジメチルアセタール496 mgとp-トルエンスルホン酸10 mgを室温にて加えた後、100 °Cにて1 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣をn-ヘキサン/酢酸エチル (4:1) を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、6-クロロ-8-ヨード-2-フェニル-4H-1,3-ベンゾジオキシン578 mgを無色固体として得た。EP: 372 [M]⁺

[0075] 参考例6

6-クロロ-8-ヨード-2-フェニル-4H-1,3-ベンゾジオキシン228 mg、4-メチルピペラジン-2-オン114 mg、リン酸カリウム259 mg、ヨウ化銅38 mg、1,2-cis-シクロヘキサンジアミン228 mg及び1,4-ジオキサン1 mLの混合物を還流下24 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣をクロロホルム/メタノール (30:1) を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、1-(6-クロロ-2-フェニル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-8-イル)-4-メチルピペラジン-2-オン192 mgを得た。得られた残渣をテトラヒドロフラン3 mLとメタノール1 mLに溶解し、0.5 規定塩酸3 mLを加え還流下30 分間攪拌した。反応液を飽和重曹水で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無

水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧下濃縮した。残渣をクロロホルム/メタノール (10:1) を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して1-[5-クロロ-2-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]-4-メチルピペラジン-2-オン63 mgを無色油状物として得た。FP: 271

[0076] 参考例7

3-エトキシ-2-ヒドロキシベンズアルデヒド2.5gの酢酸 (15 mL) 溶液に硝酸1.6mLを室温にて加え、2時間攪拌した。反応液に水を加え、生じた析出物を濾取した。濾物を水で洗浄した後、減圧下乾燥して3-エトキシ-2-ヒドロキシ-5-ニトロベンズアルデヒド2.3 gを得た。

[0077] 参考例8

フラスコに濃塩酸22.6 mL、塩化亜鉛2.7 gおよびパラホルムアルデヒド4.1 gを入れ、溶解するまで塩化水素を吹き込んだ。そこへ3-エトキシサリチルアルデヒド15 gのトルエン (68 mL) 溶液を加え、激しく攪拌しながら、室温にて塩化水素を2時間吹き込んだ。反応混合物にトルエン45 mLを加え、氷約150 gに注ぎ込んだ。室温下20分間攪拌後、不溶物をセライト濾去した。トルエンで洗浄後、濾液を分離した。有機層を水で2回洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去して、赤黒色固体を得た。得られた固体18.0 gの酢酸(170 mL)懸濁液に、室温にて酢酸ナトリウム29.6 gを加え、同温で1.5時間攪拌した。反応混合物に水約300mLを加え、酢酸エチル (約300mL) で抽出した。有機層を、水で2回、飽和重曹水で2回、および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、得られた残渣を酢酸エチル/n-ヘキサン (1:3) を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して、3-エトキシ-5-ホルミル-4-ヒドロキシベンジル アセタート5.90 gを黄色固体として得た。

[0078] 参考例9

37% ホルムアルデヒド水溶液 12.4 mL と50% ジメチルアミン水溶液 17.5 mL をエタノール70 mL に溶解し、2-ヒドロキシ-3-イソプロポキシベンズアルデヒド20g のエタノール (30 mL) 溶液を室温にて添加し、13 時間加熱還流した。放冷後溶媒を減圧留去した。残渣をトルエンに懸濁し、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で、5-[(ジメチルアミノ)メチル]-2-ヒドロキシ-3-イソプロポキシベンズアルデヒド23.4g を黄色固体として得た。EP: 238

[0079] 参考例10

5-[(ジメチルアミノ)メチル]-2-ヒドロキシ-3-イソプロポキシベンズアルデヒド23.17g をメタノール175 mLとアセトン115 mLの混合溶媒に溶解し、ヨードメタン 6.4 mL を加え、室温にて22 時間攪拌した。溶媒を減圧留去した。残渣をトルエンに懸濁し、減圧下濃縮した。固体性残渣を酢酸223 mLに懸濁し、酢酸ナトリウム9.6 gを加え、16時間加熱還流した。放冷後溶媒を減圧留去し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で3回、及び飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル/n-ヘキサン (1:3) を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、3-ホルミル-4-ヒドロキシ-5-イソプロポキシベンジル アセタート15.3 gを淡褐色固体として得た。

[0080] 参考例11

5-ホルミル-4-ヒドロキシ-3-メトキシベンジル アセタート7.25 gの塩化メチレン (70 mL) 溶液をメタノール-氷浴につけ、三臭化ホウ素の塩化メチレン溶液 (1.0 M) 97 mL を滴下漏斗よりゆっくり加えた。混合物を同条件下1時間攪拌した。反応混合物を氷に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去して、粗成績体を得た。得られた成績体の酢酸 (60 mL) 懸濁液に室温攪拌下、酢酸ナトリウム7.96 gを加え、同温で1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を、水で2回、および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、残渣を酢酸エチル/n-ヘキサン (1:2) を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、3,4-ジヒドロキシ-5-ホルミルベンジル アセタート5.75 gを得た。NMR (CDCl₃) : 2.10 (3H, s), 5.05 (2H, s), 5.65 (1H, br s), 7.17 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.20 (1H, d, J = 2.0 Hz), 9.89 (1H, s), 11.12 (1H, s)

[0081] 参考例12

メタノール-氷浴中、2-ヒドロキシ-3-イソプロポキシベンズアルデヒド2.0 gのN,N-ジメチルホルムアミド(22 mL) 溶液に攪拌下1-ヨードピロリジン-2,5-ジオン2.62 gを加

え、同条件下17時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を合わせ、水で3回および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、得られた残渣をn-ヘキサン/酢酸エチル (92:8) を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して、2-ヒドロキシ-5-ヨード-3-イソプロポキシベンズアルデヒド582 mgを赤色油状物として得た。

[0082] 参考例13

4-ヒドロキシ-3-イソプロポキシベンズアルデヒド31.6 gをクロロメチルメチルエーテル178 mLに溶解し、室温にて四塩化スズ100 gを添加した。室温にて4.5時間攪拌後、反応液を氷水に注いだ。析出した結晶を濾取し、1規定塩酸及び水で順次洗浄して乾燥した。得られた固体を酢酸300mLに溶解し、酢酸ナトリウム15.824 gを加え、室温にて2時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣に水と酢酸エチルを加え、不溶物をセライト濾過した。濾液を分液し、有機層を水で3回、及び飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル/n-ヘキサン (1:3) を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、5-ホルミル-2-ヒドロキシ-3-イソプロポキシベンジル アセタート13.525 gを淡黄色油状物として得た。EP: 253

[0083] 参考例14

サリチルアルデヒド 6.40 gとブromo酢酸 tert-ブチル10.2 gのN,N-ジメチルホルムアミド (52 mL) 溶液に炭酸カリウム10.8 gを室温で加え60 °Cにて22 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し得られた残渣を酢酸エチルに溶解し、水及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル/n-ヘキサン (1:6) を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製しtert-ブチル (2-ホルミルフェノキシ)アセタート4.23 gを無色固体として得た。

[0084] 参考例15

水素化アルミニウムリチウム76 mgのテトラヒドロフラン (2 mL) 懸濁液に、(3-エトキシ-5-ホルミル-4-ヒドロキシ)フェニルアセチック アシッド224 mgのテトラヒドロフラン (8 mL) 溶液を室温で加え、50°Cで6時間攪拌した。反応液を冷却後1規定塩酸60 mL

に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下溶媒を留去し粗成績体を得た。得られた粗成績体をN,N-ジメチルホルムアミド2 mLに溶解し、炭酸カリウム112mg、ブromo酢酸 tert-ブチル169 mgを加え、室温で終夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下溶媒を留去した。残渣をn-ヘキサン/酢酸エチル (85:15) を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、tert-ブチル [2-エトキシ-4-(2-ヒドロキシエチル)-6-(ヒドロキシメチル)フェノキシ]アセタート63 mgを得た。

[0085] 参考例16

tert-ブチル2-ホルミル-4-ヨード-6-イソプロポキシフェノキシアセタート796 mg、トリブチルビニルスズ781 mg、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム174 mgおよびトリブチルホスフィン58 mgのトルエン懸濁液 (8.5 mL) をアルゴン雰囲気下、70°Cで14時間攪拌した。反応混合物を放冷後、セライト濾過し、酢酸エチルで洗浄した。濾液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、残渣をn-ヘキサン/酢酸エチル (85:15) を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製後、得られた油状物を塩化メチレンを溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、tert-ブチル 2-ホルミル-6-イソプロポキシ-4-ビニルフェノキシアセタート236 mgを淡黄色油状物として得た。

[0086] 参考例17

氷冷攪拌下tert-ブチル 2-ホルミル-6-イソプロポキシ-4-ビニルフェノキシアセタート0.26 gのテトラヒドロフラン (2.6 mL) 溶液にボラン-テトラヒドロフラン錯体テトラヒドロフラン溶液 (1 M) 1.62 mLを加え、同条件下で5分、室温で1時間攪拌した。反応混合物を氷浴中で冷却し、攪拌下水2.6 mLを加えた。同条件下5分間攪拌後、2 規定水酸化ナトリウム水溶液5.2 mLおよび30 %過酸化水素水2.6 mLを順次加えた。混合物を同条件下で5分、室温で3.5時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去した。残渣をn-ヘキサン/酢酸エチル (1:4) を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、tert-ブチル 4-(2-ヒドロキシエ

チル)-2-(ヒドロキシメチル)-6-イソプロポキシフェノキシアセタート142 mgを淡黄色油状物として得た。NMR (CDCl₃): 1.36 (6H, d, J = 6.0 Hz), 1.39 (1H, t, J = 6.3 Hz), 1.48 (9H, s), 2.79 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.83 (2H, q, J = 6.3 Hz), 4.39 (1H, t, J = 7.0 Hz), 4.53 (1H, sep, J = 6.0 Hz), 4.66 (2H, d, J = 7.0 Hz), 4.68 (2H, s), 6.74 (2H, s)

[0087] 参考例18

AD-MIX-α 7.7 gのtert-ブチルアルコール (15 mL) 溶液に0℃でエチル (2-ホルミル-6-イソプロポキシ-4-ビニルフェノキシ)アセタートを滴下した。室温に昇温後、12時間攪拌した。チオ硫酸ナトリウム865 mgを加え1時間攪拌後、水15 mLを加え酢酸エチルにて抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル/n-ヘキサン (1:1) を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製してエチル {4-[(1S)-1,2-ジヒドロキシエチル]-2-ホルミル-6-イソプロポキシフェノキシ}アセタート1.25 gを無色油状物質として得た。FP: 327

[0088] 参考例19

tert-ブチル (2-エトキシ-6-ホルミル-4-ヨードフェノキシ)アセタート426 mg、2-(メチルアミノ)メタノール413 mg、ヨウ化銅209 mg、酢酸セシウム528 mg及びジメチルスルホキシド1 mLの混合物をアルゴン雰囲気下90℃にて15時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和塩化アンモニウム水そして飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧下濃縮した。残渣をクロロホルム/メタノール (97:3) を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製してtert-ブチル {2-エトキシ-6-ホルミル-4-[(2-ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ]フェノキシ}アセタート110 mgを黄色泡状物として得た。FP: 354

[0089] 参考例20

tert-ブチル (4-アセトキシメチル-2-ホルミル-6-ヒドロキシフェノキシ)アセタート0.324 g、1-tert-ブトキシ-2-プロパノール0.145 g、トリフェニルホスフィン0.288 gのテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液にジエチル アゾジカルボキシラートのトルエン溶液 (2.30 M) 0.48 mLを室温で加え、同温で1.5時間攪拌した。反応混合物をn-ヘキサン/酢酸エチル (4:1) を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、tert-ブチル [4-アセトキシメチル-2-(2-tert-ブトキシ-1-メチルエトキシ)-6-ホルミルフェノキシ]アセ

タート0.085 gを得た。NMR (CDCl₃) : 1.20 (9H, s), 1.36 (3H, d, J = 6.5 Hz), 1.49 (9H, s), 2.10 (3H, s), 3.47 (1H, dd, J = 9.5, 4.0 Hz), 3.58 (1H, dd, J = 9.5, 6.5 Hz), 4.45 – 4.55 (1H, m), 4.79 (1H, d, J = 16.0 Hz), 4.83 (1H, d, J = 16.0 Hz), 5.04 (2H, s), 7.21 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.43 (1H, d, J = 2.0 Hz), 10.65 (1H, s)

[0090] 参考例21

エチル (2-アセトキシメチル-4-ホルミル-6-イソプロポキシフェノキシ)アセタート12 g を1,2-ジクロロエタン200mLに溶解し、3-クロロ過安息香酸 12.241 g を0℃にて少しずつ添加した。室温にて3時間攪拌後、析出した固体を濾去した。濾液を飽和重曹水で2回、水及び飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル/n-ヘキサン (1:3) を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し黄色油状物11.24 gを得た。得られた黄色油状物11.24 g をエタノール300mLに溶解し、炭酸カリウム 4.384 g を添加して、室温にて5.5時間攪拌した。炭酸カリウムを濾去し、濾液を減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチルで希釈し、0.5規定塩酸、水及び飽和食塩水で順次洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮することで、エチル (2-アセトキシメチル-4-ヒドロキシ-6-イソプロポキシフェノキシ)アセタート10.563 gを淡褐色油状物として得た。EN: 325

[0091] 参考例22

エチル (2-アセトキシメチル-4-ヒドロキシ-6-イソプロポキシフェノキシ)アセタート9.563 g とピリジン 4.74 mL を1,2-ジクロロエタン (100mL) に溶解し、tert-ブチルジメチルクロロシラン 4.638 g を添加した。室温で8時間攪拌後、tert-ブチルジメチルクロロシラン 2,208 g とトリエチルアミン 8.2 mL を添加し、室温で12時間攪拌した。反応液を水、希塩酸で3回、飽和重曹水、水及び飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル/n-ヘキサン (1:10) を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し黄色油状物10.985 gを得た。得られた黄色油状物100 mg をエタノール (2mL) に溶解し、炭酸カリウム 156 mg を添加して、室温にて2時間攪拌後、13時間放置した。炭酸カリウムを濾去し、濾液を減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチルで希釈し、0.5規定塩酸、水及び飽和食塩水で順次洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残

渣を酢酸エチル/*n*-ヘキサン (1:3)、次いでクロロホルム/メタノール (20:1) を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し エチル [4-[[*tert*-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]-2-ヒドロキシメチル-6-イソプロポキシフェノキシ]アセタート 26 mg を無色油状物として得た。NMR (CDCl₃): 0.18 (6H, s), 0.97 (9H, s), 1.30 (3H, t, *J* = 7.0 Hz), 1.34 (6H, d, *J* = 7.0 Hz), 4.24 (2H, q, *J* = 7.0 Hz), 4.47 (1H, sep, *J* = 7.0 Hz), 4.63 (2H, s), 4.72 (2H, s), 6.34 (2H, d, *J* = 2.0 Hz)

[0092] 参考例23

3-ホルミル-4-ヒドロキシ-5-イソプロポキシベンジル アセタート 12.4 g とピリジン 8.0 mL のジクロロメタン (100 mL) 溶液にトリフルオロメタンスルホン酸無水物 9.1 mL を氷冷下に加え、室温で30分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧下濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル/*n*-ヘキサン (40:60) を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、3-ホルミル-5-イソプロポキシ-4-[[トリフルオロメチル]スルホニル]オキシベンジル アセタート 10.4 g を黄色油状物として得た。

[0093] 参考例24

3-ホルミル-5-イソプロポキシ-4-[[トリフルオロメチル]スルホニル]オキシベンジル アセタート 300 mg、アクリル酸 *tert*-ブチル 2.24 mL、1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン 64 mg、酢酸パラジウム 18 mg、*N,N*-ジイソプロピルエチルアミン 0.204 mL の *N,N*-ジメチルホルムアミド混液 (2 mL) を、封管中マイクロ波照射下 150 °C にて 10 分間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去し得た残渣を酢酸エチル/*n*-ヘキサン (1:5) を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、*tert*-ブチル (E)-3-(4-アセトキシメチル-2-ホルミル-6-イソプロポキシフェニル)アクリレート 188 mg を黄色油状物として得た。NMR (CDCl₃): 1.40 (6H, d, *J* = 6.0 Hz), 1.54 (9H, s), 2.14 (3H, s), 4.64 (1H, sep, *J* = 6.0 Hz), 5.12 (2H, s), 6.14 (1H, d, *J* = 16.1 Hz), 7.11 (1H, d, *J* = 1.4 Hz), 7.48 (1H, d, *J* = 1.4 Hz), 8.03 (1H, d, *J* = 16.1 Hz), 10.21 (1H, s)

[0094] 参考例25

トリフルオロメタンスルホン酸 2-ホルミル-6-イソプロポキシ-4-ニトロフェニルエステル3.65 gのトルエン (30 mL) 溶液に臭化テトラブチルアンモニウム3.95 gを加え、110 °Cで2.5時間攪拌した。臭化テトラブチルアンモニウムをさらに1.0 g加え、110 °Cで1.5時間攪拌した。溶媒を減圧留去し得た残渣を酢酸エチル/n-ヘキサン (1:10) を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、2-ブロモ-3-イソプロポキシ-5-ニトロベンズアルデヒド2.47 gを淡黄色固体として得た。NMR (CDCl₃): 1.48 (6H, d, J = 6.0 Hz), 4.76 (1H, sep, J = 6.0 Hz), 7.89 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.32 (1H, J = 1.6 Hz), 10.46 (1H, s)

[0095] 参考例26

2-ブロモ-3-イソプロポキシ-5-ニトロベンズアルデヒド2.47 g、アクリル酸 tert-ブチル1.56 mL、酢酸パラジウム96 mg、臭化テトラブチルアンモニウム276 mg、炭酸カリウム3.55 gのN,N-ジメチルホルムアミド混液 (20 mL) を60 °Cで2時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、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残渣を酢酸エチル/n-ヘキサン (1:5) を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、tert-ブチル (E)-3-(2-ホルミル-6-イソプロポキシ-4-ニトロフェニル)アクリラート2.47 gを淡黄色固体として得た。NMR (CDCl₃): 1.46 (6H, d, J = 6.0 Hz), 1.55 (9H, s), 4.76 (1H, sep, J = 6.0 Hz), 6.23 (1H, d, J = 16.1 Hz), 7.90 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.98 (1H, d, J = 16.1 Hz), 8.33 (1H, d, J = 2.3 Hz), 10.24 (1H, s)

[0096] 参考例27

tert-ブチル (E)-3-(4-アセトキシメチル-2-ホルミル-6-イソプロポキシフェニル)アクリラート234 mg、メタノール3 mLおよびテトラヒドロフラン3 mLの混合物に、氷冷下臭化ニッケル14 mgおよび水素化ホウ素ナトリウム24 mgを順次加え、室温にて30分間攪拌した。反応液を再度氷冷し、臭化ニッケル28 mgおよび水素化ホウ素ナトリウム48 mgを加え、室温にて30分間攪拌した。反応液を再度氷冷し、臭化ニッケル28 mgおよび水素化ホウ素ナトリウム48 mgをさらに加え、室温にて30分間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈後1規定塩酸に注ぎ抽出した。有機層を水および飽和食塩水で

洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去して得た残渣を酢酸エチル/n-ヘキサン (1:2) を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、tert-ブチル 3-(4-アセトキシメチル-2-ヒドロキシメチル-6-イソプロポキシフェニル)プロパノアート148 mgを無色油状物として得た。

[0097] 参考例28

tert-ブチル 3-(4-アミノ-2-ヒドロキシメチル-6-イソプロポキシフェニル)プロパノアート272 mgとtert-ブチルジメチルシリルオキシアセトアルデヒド0.167 mLのテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液に、室温でトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム373 mgを加え、2.5時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去して得た残渣を酢酸エチル/n-ヘキサン (1:10) を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、tert-ブチル 3-{4-[2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチルアミノ]-2-ヒドロキシメチル-6-イソプロポキシフェニル}プロパノアート411 mgを淡黄色油状物として得た。NMR (CDCl₃): 0.07 (6H, s), 0.91 (9H, s), 1.33 (6H, d, J = 6.0 Hz), 1.40 (9H, s), 2.52 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.58 – 2.72 (1H, br), 2.84 (1H, t, J = 7.4 Hz), 3.20 (2H, t, J = 5.4 Hz), 3.81 (2H, t, J = 5.4 Hz), 4.51 (1H, sep, J = 6.0 Hz), 4.61 (2H, s), 6.13 (1H, d, J = 2.2 Hz), 6.27 (1H, d, J = 2.2 Hz)

[0098] 参考例29

tert-ブチル 3-{4-[2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチルアミノ]-2-ヒドロキシメチル-6-イソプロポキシフェニル}プロパノアート461 mg、ジ-tert-ブチルジカーボナート646 mgのN,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 混液に、室温でN,N-ジイソプロピルエチルアミン0.515 mLを加え終夜攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去して得た残渣を酢酸エチル/n-ヘキサン (1:3) を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、tert-ブチル 3-(4-{tert-ブトキシカルボニル-[2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]アミノ}-2-ヒドロキシメチル-6-イソプロポキシフェニル)プロパノアート492 mgを淡黄色油状物として得た。NMR (CDCl₃): 0.04 (6H, s), 0.87 (9H, s), 1.34 (6H, d, J = 6.0 Hz), 1.40 (9H, s), 1.44 (9H,

br s), 2.50–2.57 (3H, m), 2.91 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.67–3.77 (4H, m), 4.52 (1H, sep, $J = 6.0$ Hz), 4.66 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 6.71 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 6.85 (1H, d, $J = 2.0$ Hz)

[0099] 参考例30

tert-ブチル 3-(4-{tert-ブトキシカルボニル-[2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]アミノ}-2-ヒドロキシメチル-6-イソプロポキシフェニル)プロパノアートを原料とし、参考例3と同様の操作を行い tert-ブチル 3-(4-{tert-ブトキシカルボニル-[2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]アミノ}-2-ホルミル-6-イソプロポキシフェニル)プロパノアートを得た。NMR (CDCl_3): 0.03 (6H, s), 0.85 (9H, s), 1.36 (6H, d, $J = 6.0$ Hz), 1.43 (9H, s), 1.44 (9H, br s), 2.43–2.49 (2H, m), 3.25–3.30 (2H, m), 3.71–3.79 (4H, m), 4.55 (1H, sep, $J = 6.0$ Hz), 7.03 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 7.34 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 10.28 (1H, s)

[0100] 参考例31

tert-ブチル 3-(4-{tert-ブトキシカルボニル-[2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]アミノ}-2-ホルミル-6-イソプロポキシフェニル)プロパノアート 80 mg を塩化水素のエタノール溶液 (15wt%) に溶解し、60°C にて 4.5 時間 攪拌した。反応液を飽和重曹水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得た残渣を酢酸エチル/n-ヘキサン (1:1) を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、エチル 3-[2-ホルミル-4-(2-ヒドロキシエチルアミノ)-6-イソプロポキシフェニル]プロパノアート 26 mg を黄色油状物として得た。NMR (CDCl_3): 1.23 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.35 (6H, d, $J = 6.0$ Hz), 2.53 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 3.24 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 3.33 (2H, t, $J = 5.2$ Hz), 3.86 (2H, t, $J = 5.2$ Hz), 4.11 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.52 (1H, sep, $J = 6.0$ Hz), 6.42 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.70 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 10.28 (1H, s)

[0101] 参考例32

3-ホルミル-5-イソプロポキシ-4-[(トリフルオロメタン)スルホニル]オキシベンジル アセタート 1.00 g、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム 0.075 g、硼弗化トリ-tert-ブチルホスホニウム 0.0379 g、N,N-ジイソプロピルエチルアミン 0.506 g、(1-tert-ブトキ

シビニルオキシ)-tert-ブチルジメチルシラン5.99 gとフッ化亜鉛0.135 gの N,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液を60 °Cで1時間攪拌した。反応液を冷却後、水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣を n-ヘキサン/酢酸エチル (5:1) を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、tert-ブチル (4-アセトキシメチル-2-ホルミル-6-イソプロポキシフェニル)アセタート 1.18 g を無色油状物として得た。NMR (CDCl₃) : 1.35 (6H, d, J = 6.0 Hz), 1.44 (9H, s), 2.12 (3H, s), 4.07 (2H, s), 4.59 (1H, sep, J = 6.0 Hz), 5.13 (2H, s), 7.12 (2H, d, J = 1.3 Hz), 7.41 (1H, d, J = 1.3 Hz), 10.12 (1H, s)

[0102] 参考例33

tert-ブチル (4-アセトキシメチル-2-ホルミル-6-イソプロポキシフェニル)アセタート 150 mgにトリフルオロ酢酸3 mLを室温にて加え、2.5時間攪拌した。トリフルオロ酢酸を減圧留去して得た残渣を酢酸エチル/n-ヘキサン (1:2) を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、黄色固体73 mgを得た。得られた黄色固体73 mgと炭酸カリウム41 mgのN,N-ジメチルホルムアミド (2 mL) 混液に室温にてヨードエタン0.04 mLを加え、1.5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、1規定塩酸に注ぎ抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、褐色油状物を得た。得られた褐色油状物のエタノール (3 mL) 溶液に室温にて炭酸カリウム69 mgを加え、1.5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、1規定塩酸に注ぎ抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し得た残渣を酢酸エチル/n-ヘキサン (1:3) を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、エチル (2-ホルミル-4-ヒドロキシメチル-6-イソプロポキシフェニル)アセタート39 mg を淡黄色油状物として得た。NMR (CDCl₃): 1.26 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.34 (6H, d, J = 6.1 Hz), 4.12-4.18 (4H, m), 4.61 (1H, sep, J = 6.1 Hz), 4.77 (2H, s), 7.19 (1H, s), 7.39 (1H, s), 10.11 (1H, s)

[0103] 参考例34

2,3-ジヒドロキシベンズアルデヒド23.17 gとブromo酢酸 tert-ブチル32.8 gのN,N-ジ

メチルホルムアミド (170 mL) 溶液に炭酸水素カリウム16.8 gを室温にて加え16 時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、水及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下濃縮した。得られた残渣を2-プロパノール/n-ヘキサンから結晶化させtert-ブチル (2-ホルミル-6-ヒドロキシフェノキシ)アセタート19.2 gを無色固体として得た。FP: 253

[0104] 参考例35

3-エトキシサリチルアルデヒド5.23 gを1規定水酸化ナトリウム水溶液32mLに溶解し、 β -プロピオラクトン2.27 gを加熱還流下加え、1 時間攪拌した。反応液に氷冷下濃塩酸を加え酸性とした後クロロホルムで抽出した。有機層を重曹水で抽出し、水層に濃塩酸を加え酸性とした。析出物を濾取し、濾物を減圧下乾燥して3-(2-エトキシ-6-ホルミルフェノキシ)プロパノイック アシッド5.29 gを無色固体として得た。EP: 260 [M+Na]⁺

[0105] 参考例36

tert-ブチル (2-ホルミル-6-ヒドロキシフェノキシ)アセタート2.06 gを塩化メチレン40 mLに溶解し、室温にてピリジン3.3 mL次いでトリフルオロメタンスルホン酸無水物2.7 mLを加え、30 分間攪拌した。反応液に水を加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下濃縮した。得られた残渣をn-ヘキサン/酢酸エチル (9:1) を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し無色固体1.89 gを得た。得られた無色固体500 mgとフェニルボロン酸317 mgをN,N-ジメチルホルムアミド10 mLに溶解し、室温にてリン酸カリウム552 mgとテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム150 mgを加え、100 °Cにて1.5 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル及び水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をn-ヘキサン/酢酸エチル (9:1) を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、tert-ブチル [(3-ホルミルビフェニル-2-イル)オキシ]アセタートを406 mg得た。FP: 313

[0106] 参考例37

2-(ブロモメチル)ベンジル アセタート0.67 gのアセトニトリル (28 mL) 溶液に、サル

コシン tert-ブチルエステル 一塩酸塩0.50 gと炭酸カリウム0.76 gを室温にて加え12時間攪拌した。反応液を濾別し、濾液を減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチルで希釈し、水次いで飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧下濃縮し、無色油状物0.83 gを得た。得られた無色油状物0.35 gをメタノール11 mLに溶解し、1規定水酸化ナトリウム水溶液1.2 mLを氷冷下加え30分間攪拌した。1規定塩酸1.2 mLを氷冷下加え、減圧下濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧下濃縮し、得られた残渣を酢酸エチル/n-ヘキサン (1:3) を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、tert-ブチル {[2-(ヒドロキシメチル)ベンジル](メチル)アミノ}アセタート0.24 gを無色油状物として得た。FP: 266

[0107] 参考例38

2-(ブロモメチル)ベンジル アセタート3.98 gのアセトニトリル (80 mL) 溶液に、グリシン tert-ブチルエステル 一塩酸塩2.73 gと炭酸カリウム4.53 gを氷冷下加え、室温にて12時間攪拌した。反応液を濾別し、濾液を減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル/n-ヘキサン (1:3) を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し無色油状物3.94 gを得た。得られた無色油状物2.00 gを1,4-ジオキサン20 mLに溶解し、ジ-tert-ブチル ジカルボナート1.49 gを室温にて加え12時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルで希釈し、10%クエン酸水溶液次いで飽和重曹水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧下濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル/n-ヘキサン (1:4) を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し無色油状物1.03 gを得た。得られた無色油状物0.51 gをメタノール13 mLに溶解し、1規定水酸化ナトリウム水溶液1.4 mLを氷冷下加え30分間攪拌した。1規定塩酸1.4 mLを氷冷下加え、減圧下濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧下濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル/n-ヘキサン (1:3) を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、tert-ブチル {(tert-ブトキシカルボニル)[2-(ヒドロキシメチル)ベンジル]アミノ}アセタート0.36 gを無色油状物として得た。FP: 3

[0108] 参考例39

5-フルオロサリチル酸1.77 gのテトラヒドロフラン (9.0 mL) 溶液に氷冷下ボラン-テトラヒドロフラン錯体のテトラヒドロフラン溶液 (1.0 M) 22 mLを加え室温にて19 時間攪拌した。反応液に水3.0 mLと1規定塩酸3.0 mLを氷冷下にて順次加え、室温にて2 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後減圧下濃縮し、4-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)フェノール1.60 gを褐色油状物として得た。NMR (DMSO- d_6): 4.45 (2H, s), 6.70–6.75 (1H, m), 6.81–6.87 (1 H, m), 7.03–7.07 (1H, m), 9.33 (1H, br s)

[0109] 参考例40

4-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)フェノール1.42 gを原料とし、参考例14と同様の操作を行い、tert-ブチル [4-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)フェノキシ]アセタート2.37 gを無色油状物として得た。FP: 257

[0110] 参考例41

3-ニトロサリチルアルデヒド3.43 gのメタノール (100 mL) 溶液に氷冷下水素化ホウ素ナトリウム1.55 gを加え30 分間攪拌し、その後室温にて17 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮して得られた残渣を酢酸エチルで希釈し、1規定塩酸次いで飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をN,N-ジメチルホルムアミド100 mLに溶解し、イミダゾール4.15 gとtert-ブチルジメチルクロシラン9.18 gを室温にて順次加え17時間攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下濃縮した。得られた残渣をn-ヘキサン/酢酸エチル (8:1) を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。得られた黄色油状物をエタノール100 mLに溶解し、ラネーニッケルのエタノール懸濁物 (3 mL) を加え、1 気圧の水素雰囲気下室温にて17 時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧下濃縮した。得られた橙色油状物を1,2-ジクロロエタン50 mLに溶解し、酢酸1.24 gと37% ホルムアルデヒド水溶液4.30 gを室温にて加えた後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム3.30 gを室温にて加え1 時間攪拌した。反応液を10%重曹水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧下濃縮した。得られた無色油状物を1,4-ジオ

キサン45 mLに溶解し、1規定塩酸45 mLを加え室温にて2 時間攪拌した。得られた褐色油状物を原料とし、参考例14と同様の操作を行いtert-ブチル [2-(ジメチルアミノ)-6-(ヒドロキシメチル)フェノキシ]アセタート1.68 gを黄色油状物として得た。FP: 282

[0111] 参考例42

tert-ブチル [4-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)フェノキシ]アセタート2.37 gをクロロホルム50 mLに溶解し、二酸化マンガン8.09 gを加え60 °Cにて24 時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧下濃縮してtert-ブチル (4-フルオロ-2-ホルミルフェノキシ)アセタート2.02 gを無色固体として得た。

[0112] 参考例43

tert-ブチル2-ホルミル-6-イソプロポキシ-4-ビニルフェノキシアセタートを原料とし、参考例17と同様の操作、次いで参考例42と同様の操作を行いtert-ブチル [2-ホルミル-4-(2-ヒドロキシエチル)- 6-イソプロポキシフェノキシ]アセタートを得た。FP: 311

[0113] 参考例44

3-(メチルスルファニル)サリチルアルデヒド3.26 gのトルエン (150 mL) 溶液にエチレングリコール2.41 gとp-トルエンスルホン酸370 mgを加え還流下28時間攪拌した。反応液を水、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧下濃縮した。得られた残渣を原料として参考例14と同様の操作を行い、tert-ブチル [2-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-6-(メチルスルファニル)フェノキシ]アセタート2.09 gを黄色油状物として得た。EP: 349 [M+Na]⁺

[0114] 参考例45

tert-ブチル[2-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-6-(メチルスルファニル)フェノキシ]アセタート1.15 gのクロロホルム (25 mL) 溶液にオキソン (登録商標)6.48 gとアルミナ3 gを室温にて加え、還流下5 時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧下濃縮してtert-ブチル [2-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-6-(メチルスルホニル)フェノキシ]アセタート1.16 gを黄色固体として得た。EP: 381 [M+Na]⁺

[0115] 参考例46

tert-ブチル[2-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-6-(メチルスルファニル)フェノキシ]アセタート567 mgを80%酢酸水10 mLに溶解し還流下20 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、[2-ホルミル-6-(メチルスルファニル)フェノキシ]アセチック アシッド259 mgを黄色固体として得た。

[0116] 参考例47

tert-ブチル (2-ホルミル-6-ヒドロキシフェノキシ)アセタート250 mgをテトラヒドロフラン5 mLに溶解し、室温にて1-ジメチルアミノ-2-プロパノール204 mg、トリフェニルホスフィン312 mg及びジイソプロピルアゾジカルボキシラート0.23 mLを加え終夜攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣をn-ヘキサン/酢酸エチル (1:1)、その後、クロロホルム/メタノール(9:1) を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、tert-ブチル {2-[2-(ジメチルアミノ)プロポキシ]-6-ホルミルフェノキシ}アセタート80 mgを無色固体として得た。FP: 338

[0117] 参考例48

塩化ニッケル六水和物607 mgのメタノール (50 mL) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム300 mgを加え室温にて30分攪拌した溶液に、tert-ブチル (2-ホルミル-6-メトキシ-4-ニトロフェノキシ)アセタート1.59 gのメタノール (30 mL) 溶液に氷冷下水素化ホウ素ナトリウム193 mgを加え5 分間攪拌した。反応液に水素化ホウ素ナトリウム950 mgを加え、室温にて1時間攪拌した。反応液をセライト濾過後、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチルで希釈し、飽和塩化アンモニア水次いで飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮しtert-ブチル [4-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)-6-メトキシフェノキシ]アセタート1.36 gを淡黄色固体として得た。EP: 284

[0118] 参考例49

tert-ブチル [4-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)-6-メトキシフェノキシ]アセタート1.36 gのエタノール (5 mL) 溶液に1H-ベンゾトリアゾール-1-メタノール714 mgを室温にて加え2 時間攪拌した。反応液に室温にて水素化ホウ素ナトリウムを455 mg加え30 分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルで希釈し、飽和塩化アンモニウム水、飽和重曹水次いで飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水

硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮後、残渣をクロロホルム/メタノール (97:3) を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製してtert-ブチル [2-(ヒドロキシメチル)-6-メトキシ-4-(メチルアミノ)フェノキシ]アセタート1.12 gを黄色固体として得た。EP: 298

[0119] 参考例50

tert-ブチル [2-(ヒドロキシメチル)-6-メトキシ-4-(メチルアミノ)フェノキシ]アセタート450 mgの2-プロパノール (5 mL) 溶液にジ-tert-ブチルジカルボナート330 mgを室温にて加え6 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣を原料として参考例42と同様の操作を行いtert-ブチル {4-[(tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ]-2-ホルミル-6-メトキシフェノキシ}アセタート560 mgを無色固体として得た。EP: 418 [M+Na]⁺

[0120] 参考例51

tert-ブチル [2-(ヒドロキシメチル)-6-メトキシ-4-(メチルアミノ)フェノキシ]アセタート670 mgのアセトニトリル (5 mL) 溶液に、37% ホルムアルデヒド水溶液0.7 mLとトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム958 mgを室温にて加え5 分間攪拌した。反応液を10% 重曹水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧下濃縮した。得られた残渣を原料として参考例42と同様の操作を行い得られた残渣をn-ヘキサン/酢酸エチル (3:1) を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製してtert-ブチル [4-(ジメチルアミノ)-2-ホルミル-6-メトキシフェノキシ]アセタート117 mgを黄色固体として得た。EP: 310

[0121] 参考例52

tert-ブチル [4-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)-6-メトキシフェノキシ]アセタート480 mgのN,N-ジメチルホルムアミド (1 mL) 溶液に、イミダゾール230 mgとtert-ブチルジメチルクロシラン281 mgを室温にて順次加え20 分間攪拌した。反応液をジエチルエーテル-酢酸エチル (1:1) で希釈し、有機層を5% クエン酸水次いで飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下濃縮した。得られた残渣をピリジン0.5 mLに溶解し、無水酢酸0.08 mLを室温にて加え10 分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した。得られた残渣をテトラヒドロフラン3 mLに溶解し、フッ化テトラn-ブチル

アンモニウム555 mgを加え、室温にて30分間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和塩化アンモニア水次いで飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下濃縮した。得られた無色固体を原料として参考例42と同様の操作を行い、tert-ブチル [4-(アセチルアミノ)-2-ホルミル-6-メトキシフェノキシ]アセタート300 mgを黄色固体として得た。EP: 346 [M+Na]⁺

[0122] 参考例53

3-エトキシサリチルアルデヒド3.50 gのエタノール (15 mL) 溶液に、ジメチルアミンのテトラヒドロフラン溶液 (2 M) 15.8 mLと37% ホルムアルデヒド水溶液2.63 mLを室温にて加え、21 時間還流下攪拌した。ジメチルアミンのテトラヒドロフラン溶液 (2 M) 5.3 mLと37% ホルムアルデヒド水溶液0.5 mLを室温にて加え、6 時間還流下攪拌した。反応液を減圧下濃縮した。残渣にジエチルエーテルを加えて生じた析出物を濾取し、濾物を減圧下乾燥し、淡黄色固体4.72gを得た。得られた淡黄色固体3.00 gを原料とし、参考例14と同様の操作を行い、tert-ブチル {4-[(ジメチルアミノ)メチル]-2-エトキシ-6-ホルミルフェノキシ}アセタート1.12 gを淡黄色固体として得た。

[0123] 参考例54

氷冷攪拌下、tert-ブチル 2-エトキシ-6-ホルミル-4-ヒドロキシメチルフェノキシアセタート80 mgおよびトリエチルアミン0.043 mLの塩化メチレン (1.0 mL) 溶液にメタンスルホンクロリド0.024 mLを加え、同条件下1.3時間攪拌した。反応混合物に10%塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去して、無色油状物を得た。室温攪拌下、水素化ナトリウム11 mgのテトラヒドロフラン懸濁液 (0.40 mL) にジ-tert-ブチルイミノカルボキシレート62 mgを加え、同温で15分攪拌した。そこへ、先に得られた油状物のテトラヒドロフラン (0.60 mL) 溶液を加え、同温で1.5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。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、残渣をn-ヘキサン/酢酸エチル (8:2) を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、tert-ブチル 4-[(ジ-tert-ブトキシカルボニル)アミノメチル]-2-エトキシ-6-ホルミルフェノキシアセタート83 mgを無色油状物として得た。EP: 532 [M+Na]⁺

[0124] 参考例55

2-ブロモベンズアルデヒド 6.47 g、塩化テトラ n -ブチルアンモニウム2.92 g、炭酸カリウム12.1 g、酢酸パラジウム393 mg及びアクリル酸 $tert$ -ブチル22.4 gの N,N -ジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液を100 °Cにて終夜攪拌した。反応液に酢酸エチル及び水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣を n -ヘキサン/酢酸エチル (9:1) を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、無色油状物を得た。得られた無色油状物をメチレンクロライド及びエタノールの混合溶媒 (1:1, 40 mL) に溶解し、この溶液に-78 °Cにてオゾンガスを1.5 時間吹き込み攪拌した。室温にて反応液にチオ尿素355 mgを加え2 時間攪拌した後、不溶物を濾別した。濾液を減圧下濃縮し、得られた残渣を n -ヘキサン/酢酸エチル (9:1) を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、 $tert$ -ブチル 3-(2-ホルミルフェニル)プロパノート1.30 gを無色油状物として得た。NMR (DMSO- d_6): 1.34 (9H, s), 2.51(2H, t, J = 7.5 Hz), 3.23(2H, t, J = 7.5 Hz), 7.39(1H, d, J = 7.5 Hz), 7.42–7.50 (1 H, m), 7.55–7.64 (1H, m), 7.86 (1H, dd, J = 1.4, 7.5 Hz), 10.22 (1H, s)

[0125] 参考例56

3-メトキシ-2-ニトロベンズアルデヒド15.0 g、エタンジオール9.3 mL、 p -トルエンスルホン酸315 mgのベンゼン (600 mL) 溶液を脱水条件下で2日間加熱還流した。反応液を室温に冷却後、反応液に重曹水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して灰色油状物18.6 gを得た。得られた灰色油状物10.0 gをメタノール200 mLに溶解し、10%パラジウム炭素粉末1 gを加え、1 気圧の水素雰囲気下室温にて2時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧下濃縮して灰色油状物を得た。得られた灰色油状物を塩化メチレン100 mLに溶解し、氷冷下ピリジン4.3 mL及び無水トリフルオロ酢酸6.3 mLを順次加え、1 時間攪拌した。反応液に水を加えた後、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し、減圧下濃縮して赤色固体12 gを得た。得られた赤色固体2.00 gを2-ブタノン20 mLに溶解し、室温にて炭酸カリウム4.78 g及びヨウ化メチル1.95 gを加えた後、2時間加熱還流した。反応液に酢酸エチル及び水を加

え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をn-ヘキサン/酢酸エチル (4:1) を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、黄色固体1.02 g得た。得られた黄色固体970 mgをエタノール10 mLに溶解し、室温にてナトリウムエトキシド325 mgを加え、80 °Cにて終夜撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣に酢酸エチル及び水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して茶色固体668 mgを得た。得られた茶色固体300 mg、プロモ酢酸 tert-ブチル308 mg、炭酸カリウム297 mg及びテトラブチルアンモニウム硫酸水素塩24 mgを2-ブタノン及び水の混合溶媒(1:1, 10 mL) に混合し終夜加熱還流した。反応液を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をn-ヘキサン/酢酸エチル (9:1) を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、黄色油状物417 mg得た。得られた黄色油状物410 mgにテトラヒドロフラン10 mL及び1規定塩酸10 mLを加え、終夜撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、1規定水酸化ナトリウム水溶液8 mLを加えた。反応液に重曹水を加えてアルカリ性とした後、反応液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮してtert-ブチル [(2-ホルミル-6-メトキシフェニル)(メチル)アミノ]アセタート330 mgを黄色油状物として得た。FP: 280

[0126] 参考例57

2-(1,3-ジオキソラン-2-イル)アニリン1.68 gとピリジン1.61 gのジクロロエタン (50 mL) 溶液に無水トリフルオロ酢酸3.21 gを氷冷下加え40 分間撹拌した。反応液を5%重曹水、5%クエン酸水溶液次いで飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下濃縮して無色油状物2.52 gを得た。得られた無色油状物1.26 g、炭酸カリウム1.33 g、ヨウ化メチル2.05 g及び2-ブタノン50 mLの混合物を60 °Cにて6 時間撹拌した。反応液を水次いで飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下濃縮し、N-[2-(1,3-ジオキソラン-2-イル)フェニル]-2,2,2-トリフルオロ-N-メチルアセトアミド1.32 gを得た。FP: 276

[0127] 参考例58

N-[2-(1,3-ジオキソラン-2-イル)フェニル]-2,2,2-トリフルオロ-N-メチルアセトアミド 1.31 g、炭酸カリウム3.30 g、水5.0 mL及びメタノール50 mLの混合物を60 °Cにて9 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水次いで飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下濃縮し、黄色油状物0.63 gを得た。得られた黄色油状物0.62 g、50%ポリマー型グリオキシル酸エチルのトルエン溶液5.65 g及び酢酸17 mLの混合物にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム1.06 gを室温にて加え14 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水次いで飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧下濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル/n-ヘキサン (1:3) を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製しエチル [(2-ホルミルフェニル)(メチル)アミノ]アセタート0.23 gを黄色油状物として得た。FP: 222

[0128] 参考例59

4-アミノベンズアミジン 二塩酸塩37.9 gを1,4-ジオキサン180 mLに懸濁し、4 規定水酸化ナトリウム水溶液364 mLを氷冷下加え30 分間攪拌した。ジ-tert-ブチル ジカルボナート39.8 g及び4 規定水酸化ナトリウム水溶液46 mL を氷冷下順次加え7 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧下濃縮した。析出物を濾取し、2-プロパノール100 mLに懸濁させ室温にて30 分間攪拌した。析出物を濾取し、濾物を減圧下乾燥してtert-ブチル [(4-アミノフェニル)(イミノ)メチル]カルバマート38.0 gを無色固体として得た。FP: 236

[0129] 参考例60

5-クロロ-2-ニトロベンズアルデヒド394 mgとtert-ブチル[(4-アミノフェニル)(イミノ)メチル]カルバマート500 mgの酢酸 (10 mL) 溶液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム901 mgを室温にて加え2 時間攪拌した。反応液を減圧下留去した後、残渣に酢酸エチル及び水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をn-ヘキサン/酢酸エチル (4:1) を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、黄色泡状物475 mgを得た。得られた黄色泡状物をエタノール10 mLに溶解し、ラネーニツ

ケルの水懸濁物 (3 g) を加え、1 気圧の水素雰囲気下室温にて30分攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧下濃縮してtert-ブチル [{4-[(2-アミノ-5-クロロベンジル)アミノ]フェニル}(イミノ)メチル]カルバマート365 mgを得た。FP: 375

[0130] 参考例61

tert-ブチル (2-ホルミルフェノキシ)アセタート1.47 gと5-クロロアントラニル酸1.07 gの酢酸 (6.0 mL) 溶液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム2.64 gを室温に加え1.5時間攪拌した。反応液に水を加え生じた析出物を濾取し、濾物を減圧下乾燥して2-[2-(2-tert-ブトキシ-2-オキシエトキシ)ベンジル]アミノ-5-クロロ安息香酸2.23 gを黄色固体として得た。

[0131] 参考例62

4-アミノベンズアミジン 二塩酸塩49.5 gと1,4-ジオキサン240 mLの混合物に、氷冷下2 規定水酸化ナトリウム水溶液240 mLを加え10分間攪拌した。エチル クロロホルマート27.1 gを氷冷下に加え30分間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、エチル [(4-アミノフェニル)(イミノ)メチル]カルバマート19.0 gを無色固体として得た。EP: 208

[0132] 参考例63

(4-ヒドロキシ-3-ニトロフェニル)アセチック アシッド2.31 gに塩化水素のエタノール溶液 (25.1wt%) 23 mLを室温にて加え、同温度にて3 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、エチル (4-ヒドロキシ-3-ニトロフェニル)アセタート2.61 gを黄色油状物として得た。NMR (CDCl₃) : 1.27 (3H, t, J = 7.3 Hz), 3.61 (2H, s), 4.17 (2H, q, J = 7.3 Hz), 7.14 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.53 (1H, dd, J = 8.8, 2.2 Hz), 8.03 (1H, d, J = 2.2 Hz), 10.54 (1H, s)

[0133] 参考例64

氷冷攪拌下、エチル (4-ヒドロキシ-3-ニトロフェニル)アセタート2.61 g及びピリジン1.83 gの塩化メチレン (25 mL) 溶液にトリフルオロメタンスルホン酸無水物4.91 gを加え、同条件下1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水、1規定塩酸及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸

マグネシウムで乾燥後減圧下濃縮した。得られた残渣をn-ヘキサン/酢酸エチル (75:25) を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、エチル (3-ニトロ-4-[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシフェニル)アセタート4.10 gを黄色油状物として得た。NMR(CDCl₃): 1.29 (3H, t, J = 7.1 Hz), 3.74 (2H, s), 4.21 (2H, q, J = 7.1 Hz), 7.42 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.68 (1H, dd, J = 8.5, 2.3 Hz), 8.12 (1H, d, J = 2.3 Hz)

[0134] 参考例65

エチル (3-ニトロ-4-[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシフェニル)アセタート2.50 g、トリブチルビニルスズ3.33 g、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウムジクロリド490 mg及び塩化リチウム1.48 gのテトラヒドロフラン (15 mL) 溶液を室温にて14時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に酢酸エチルを加え、セライト濾過した。濾液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下濃縮した。得られた残渣をn-ヘキサン/酢酸エチル (3:1) を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、エチル (3-ニトロ-4-ビニルフェニル)アセタート1.32 gを黄色油状物として得た。NMR(CDCl₃): 1.27 (3H, t, J = 7.1 Hz), 3.68 (2H, s), 4.18 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.48 (1H, d, J = 11.0 Hz), 5.74 (1H, d, J = 17.4 Hz), 7.16 (1H, dd, J = 17.4, 11.0 Hz), 7.51 (1H, dd, J = 8.1, 1.7 Hz), 7.59 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.87 (1H, d, J = 1.7 Hz)

[0135] 参考例66

エチル (3-ニトロ-4-ビニルフェニル)アセタート20.0 mgの塩化メチレン (1 mL) 溶液に-78°Cでオゾンガスを5分間通じた。反応液に-78°Cで窒素を通じ過剰のオゾンガスを留去した後、同条件下ジメチルスルフィド31 μLを加えた。攪拌下室温まで昇温し、室温にて1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣をn-ヘキサン/酢酸エチル (6:4) を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、エチル (4-ホルミル-3-ニトロフェニル)アセタート15.8 mgを淡黄色油状物として得た。NMR(CDCl₃): 1.28 (3H, t, J = 7.1 Hz), 3.78 (2H, s), 4.20 (2H, q, J = 7.1 Hz), 7.71 (1H, dd, J = 7.9, 1.6 Hz), 7.94 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.06 (1H, d, J = 1.6 Hz), 10.42 (1H, br s)

[0136] 参考例67

エチル (4-ホルミル-3-ニトロフェニル)アセタート0.56 g、2-メチル-2-ブテン0.51 g、アセトニトリル1 mL、水2 mLおよびtert-ブチルアルコール5 mLの混合物にリン酸二水素ナトリウム0.23 g及び亜塩素酸ナトリウム0.66 gを加え、室温にて1時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下濃縮し、4-エトキシカルボニルメチル-2-ニトロ安息香酸0.63 gを無色固体として得た。NMR (DMSO-d₆) : 1.20 (3H, t, J = 7.1 Hz), 3.90 (2H, s), 4.11 (2H, q, J = 7.1 Hz), 7.69 (1H, dd, J = 7.9, 1.3 Hz), 7.83 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.91 (1H, d, J = 1.3 Hz), 13.80 (1H, br s)

[0137] 参考例68

2-[[2-(2-tert-ブトキシ-2-オキシエトキシ)ベンジル]アミノ]-5-クロロ安息香酸300 mg、tert-ブチル (4-アミノベンジル)カルバマート168 mgのN,N-ジメチルホルムアミド (6.0 mL) 溶液に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物112 mg及び1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 一塩酸塩158 mgを室温にて順次加え終夜攪拌した。反応液に酢酸エチル及び水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後減圧下濃縮した。得られた残渣をn-ヘキサン/酢酸エチル(7:3)を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製しtert-ブチル (2-[[2-[[4-[[tert-ブトキシカルボニル]アミノ]メチル]フェニル]アミノ]カルボニル]-4-クロロフェニル)アミノ]メチル]-6-エトキシフェノキシ)アセタート 320 mgを無色固体として得た。FP: 640

[0138] 参考例69

5-クロロ-2-ニトロ安息香酸15.6 g、N,N-ジメチルホルムアミド3 滴及び1,2-ジクロロエタン (150 mL) の混合物に氷冷下塩化オキサリル13.3 mLを加え、室温にて3 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮して得られた残渣をアセトニトリル150 mLに溶解し、tert-ブチル [(4-アミノフェニル)(イミノ)メチル]カルバマート18.2 gとピリジン18.3 gのアセトニトリル (150 mL) 溶液に氷冷下滴加し、室温にて18 時間攪拌した。反応液が200 mL程度になるまで減圧下溶媒を留去した後、室温にて0.5規定水酸化ナトリウム水溶液500 mLに注加し2 時間攪拌した。析出物を濾取し、濾物をメタノール100 mLに

懸濁させた。室温にて1時間攪拌した後析出物を濾取し、濾物を減圧下乾燥してtert-ブチル [[4-[(5-クロロ-2-ニトロベンゾイル)アミノ]フェニル](イミノ)メチル]カルバマート24.6 gを得た。

[0139] 参考例70

5-クロロ-N-(6-シアノピリジン-3-イル)-2-ニトロベンズアミド4.0 gのメタノール (40 mL) 懸濁液にナトリウムメトキシド71mgを室温で加えて12時間攪拌した。室温にてナトリウムメトキシド713mgを加え48時間攪拌した。室温にてナトリウムメトキシド356mgを加え12時間攪拌した。塩化アンモニウム706 mgを加え80℃に昇温し3時間攪拌した。室温に冷却後、溶媒を減圧下濃縮し1,4-ジオキサン40 mLに溶解した後、1規定水酸化ナトリウム水溶液 13.3 mL, ジ-tert-ブチルジカルボナート2.9 gを室温で加え12時間攪拌した。水50 mLを加え酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し減圧濃縮した。得られた残渣をn-ヘキサン/酢酸エチル (1:1) を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製しtert-ブチル [[5-[(5-クロロ-2-ニトロベンゾイル)アミノ]ピリジン-2-イル](イミノ)メチル]カルバマート2.2 gを淡黄色固体として得た。

[0140] 参考例71

室温攪拌下、エチル[4-(4-[[tert-ブトキシカルボニル]アミノ](イミノ)メチル]フェニルカルバモイル)-3-ニトロフェニル]アセタート0.40 gのエタノール(2 mL) 溶液に 1規定水酸化ナトリウム水溶液0.85 mLを加え15分間攪拌した。反応液に1規定塩酸 0.85 mLを加えて中和し、反応液を減圧下濃縮した。残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下濃縮し、淡黄色固体の粗生成物を得た。得られた淡黄色固体0.37 g、塩化アンモニウム 0.23 g、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールー水和物0.16 g、(3-ジメチルアミノプロピル)エチルカルボジイミド 一塩酸塩0.20 g及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン0.55 gのN,N-ジメチルホルムアミド (1.5 mL) 溶液を室温にて13時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下濃縮した。得られた残渣をメタノール/酢酸エチル (5:95) を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、tert-ブチル [[4-[[4-(2-アミノ

-2-オキソエチル)-2-ニトロベンゾイル]アミノ]フェニル)(イミノ)メチル]カルバマート0.22 gを得た。EN:442

[0141] 参考例72

5-クロロ-N-(4-シアノフェニル)-2-ニトロベンズアミド1.58 g、塩酸ヒドロキシルアミン400 mg、トリエチルアミン583 mg及びエタノール50 mLの混合物を60 °Cにて終夜攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣に酢酸エチル及び水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をクロロホルムで洗浄してN-{4-[アミノ(ヒドロキシイミノ)メチル]フェニル}-5-クロロ-2-ニトロベンズアミド1.43 gを黄色固体として得た。

[0142] 参考例73

tert-ブチル (イミノ{4-[(5-メチル-2-ニトロベンゾイル)アミノ]フェニル}メチル)カルバマート3.08 g、塩化メチレン15 mLおよびトリフルオロ酢酸15 mLの混合物を室温にて15時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、酢酸エチルを加えて得られた析出物を濾取しN-{4-[アミノ(イミノ)メチル]フェニル}-5-メチル-2-ニトロベンズアミド トリフルオロ酢酸塩2.63 gを淡黄色固体として得た。EP: 299

[0143] 参考例74

N-{4-[アミノ(イミノ)メチル]フェニル}-5-メチル-2-ニトロベンズアミド トリフルオロ酢酸塩1.23 gおよび1,4-ジオキサン30 mLの混合物に、室温にて1 規定水酸化ナトリウム水溶液3.0 mLを加え、30分間攪拌した。反応液にジエチル ジカルボナート484 mgと1 規定水酸化ナトリウム水溶液3.0 mLを室温にて加え、2時間攪拌した。反応液に炭酸カリウム484 mgおよびエチル クロロホルマート323 mgを室温にて加え、2時間攪拌した。反応液に炭酸カリウム484 mgおよびエチル クロロホルマート323 mgを室温にて加え、14時間攪拌した。反応液に炭酸カリウム484 mgおよびエチル クロロホルマート323 mgを室温にて加え、4時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をジエチルエーテルにて洗浄し、エチル (イミノ{4-[(5-メチル-2-ニトロベンゾイル)アミノ]フェニル}メチル)カルバマート970 mgを淡黄色固体として得た。EP: 371

[0144] 参考例75

N-(4-[アミノ(イミノ)メチル]フェニル)-5-メチル-2-ニトロベンズアミド トリフルオロ酢酸塩1.28 g、テトラヒドロフラン30 mLおよび水6.0 mLの混合物に室温にて炭酸カリウム2.57 gを加え、15分間攪拌した。反応液に室温にてn-ヘキシル クロロホルマート511 mgを加え2時間攪拌した。反応液に室温にて炭酸カリウム428 mgを加え2時間攪拌した。反応液に室温にて炭酸カリウム428 mgおよびn-ヘキシル クロロホルマート511 mgを加え2時間攪拌した。反応液に室温にて炭酸カリウム428 mgおよびn-ヘキシル クロロホルマート511 mgを加え14時間攪拌した。反応液に室温にて炭酸カリウム428 mgおよびn-ヘキシル クロロホルマート511 mgを加え4時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をジエチルエーテルにて洗浄し、n-ヘキシル (イミノ{4-[(5-メチル-2-ニトロベンゾイル)アミノ]フェニル}メチル)カルバマート1.25 gを無色固体として得た。

[0145] 参考例76

tert-ブチル (2-エトキシ-6-ホルミルフェノキシ)アセタート1.00 g、塩酸ヒドロキシルアミン260 mg及び2-プロパノール18 mLの混合物に酢酸カリウム368 mgの水 (3.8 mL) 溶液を室温にて加え、20 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下濃縮してtert-ブチル {2-エトキシ-6-[(ヒドロキシイミノ)メチル]フェノキシ}アセタート1.04 gを無色固体として得た。FP: 296

[0146] 参考例77

tert-ブチル[[4-[(5-クロロ-2-ニトロベンゾイル)アミノ]フェニル](イミノ)メチル]カルバマート5.00 gの1,4-ジオキサン (100 mL) 溶液にラネーニッケルの水懸濁物1.0 gを加え、1 気圧の水素雰囲気下室温にて2 日間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧下濃縮してtert-ブチル[[4-[(2-アミノ-5-クロロベンゾイル)アミノ]フェニル](イミノ)メチル]カルバマート4.43 gを得た。

[0147] 参考例78

N-(4-シアノフェニル)-5-メチル-2-ニトロベンズアミド14.3 g、塩酸ヒドロキシルアミン4.9 g、N,N-ジイソプロピルエチルアミン14 mL及びエタノール100 mLの混合物を60

℃にて終夜攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣に水を加え析出物を濾取し黄色固体12.5 gを得た。得られた黄色固体をテトラヒドロフラン50 mLとエタノール50 mLに溶解し、10%パラジウム-炭素4.23 gを加えて、1 気圧の水素雰囲気下室温にて終夜攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧濃縮し2-アミノ-N-(4-[アミノ(ヒドロキシイミノ)メチル]フェニル)-5-メチルベンズアミド11 gを淡黄色固体として得た。NMR (DMSO-d₆): 2.22 (3H, s), 5.76 (2H, brs), 6.10 (2H, brs), 6.68 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.04 (1H, dd, J = 1.5, 8.3 Hz), 7.44 (1H, J = 1.5 Hz), 7.64 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.72 (2H, d, J = 8.9 Hz), 9.45 (1H, brs), 10.05 (1H, brs)

[0148] 参考例79

tert-ブチル [(4-アミノフェニル)(イミノ)メチル]カルバマート706 mgのテトラヒドロフラン (30 mL) 溶液に0 °Cにて塩化アリルマグネシウムのテトラヒドロフラン溶液 (2 M) 3 mLを加え0.5 時間攪拌した。反応液に5-ブロモイサトイン酸無水物363 mgを室温にて加え、4 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮して得られた残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル/n-ヘキサン(2:1)を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製しtert-ブチル [[4-[(2-アミノ-5-ブロモベンゾイル)アミノ]フェニル](イミノ)メチル]カルバマート80 mgを黄色固体として得た。FP: 434

[0149] 参考例80

tert-ブチル (2-エトキシ-6-ホルミルフェノキシ)アセタートと4-クロロ-2-ニトロアニリンを原料とし、参考例61と同様の操作を行いtert-ブチル (2-[[4-クロロ-2-ニトロフェニル)アミノ]メチル]-6-エトキシフェノキシ)アセタートを得た。FP: 437

[0150] 参考例81

tert-ブチル(2-[[4-クロロ-2-ニトロフェニル)アミノ]メチル]-6-エトキシフェノキシ)アセタート0.98 gのエタノール (20 mL) 溶液にラネーニッケルのエタノール懸濁物2.0 mLを加え、1 気圧の水素雰囲気下室温にて3 時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧下濃縮した。得られた無色油状物をN,N-ジメチルホルムアミド20 mLに溶解し、4-シアノ安息香酸0.29 g、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール0.40 g及び1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 一塩酸塩0.57 gを室温にて順次加え17 時間

攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣を酢酸エチルに溶解し、水及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下濃縮した。得られた残渣をクロロホルム/メタノール (20:1) を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製しtert-ブチル {2-[(4-クロロ-2-[(4-シアノベンゾイル)アミノ]フェニル]アミノ)メチル]-6-エトキシフェノキシ}アセタート0.73 gを無色固体として得た。FP: 536

[0151] 参考例82

エチル (4-アセトキシメチル-2-ホルミル-6-イソプロポキシフェノキシ)アセタート6.76 gのエタノール(60 ml) 溶液にアルゴン雰囲気下、炭酸カリウム1.659 gを加え、1.5時間攪拌した。不溶物を濾別し減圧下濃縮後、酢酸エチルで希釈し、水を加え、分液操作を行った。有機層を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をn-ヘキサン/酢酸エチル (1:1) を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、無色固体としてエチル [2-ホルミル-4-(ヒドロキシメチル)-6-イソプロポキシフェノキシ]アセタート4.836 gを得た。FP: 297

[0152] 参考例83

2-ベンジルオキシ-3-ヒドロキシベンズアルデヒド8.92 gと炭酸セシウム16.55 gのN, N-ジメチルホルムアミド (80 mL) 懸濁液に室温にてメタンスルホン酸 2-tert-ブトキシ-1-メチルエチル10.68 gを加え、60℃にて20時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧下濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル/n-ヘキサン (30:70) を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し2-ベンジルオキシ-3-(2-tert-ブトキシ-1-メチルエトキシ)ベンズアルデヒドを10.66g得た。NM R (CDCl₃): 1.18 (9H, s), 1.39 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.45-3.50 (1H, m), 3.58-3.64 (1H, m), 4.53-4.61 (1H, m), 5.19-5.27 (2H, m), 7.10 (1H, td, J = 8.0, 0.7 Hz), 7.26 (1H, dd, J = 8.0, 1.5 Hz), 7.30-7.44 (6H, m), 10.22 (1H, d, J = 0.7 Hz)

[0153] 参考例84

2-ベンジルオキシ-3-(2-tert-ブトキシ-1-メチルエトキシ)ベンズアルデヒド10.66g、トルエン100 mLおよびジエチルエーテル30 mLの混合物に室温にてマグネシウムブ

ロミド ジエチルエーテル錯体8.84 gを加え、90℃にて6時間攪拌した後終夜で自然冷却した。反応液に室温でマグネシウムブロミド ジエチルエーテル錯体4.02 gを加え、90℃にて4時間攪拌した後、終夜で自然冷却した。反応液に0℃で1規定塩酸100 mLを加え、10分間攪拌した。反応液に飽和食塩水を加え、有機層を抽出した。有機層に1規定水酸化ナトリウム水溶液40 mLを加え水層を抽出し、再度1規定水酸化ナトリウム水溶液20 mLを加え水層を抽出した。合わせた水層に1規定塩酸70 mLを加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣を酢酸エチル/n-ヘキサン (1:1) を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し3-(2-tert-ブトキシ-1-メチルエトキシ)-2-ヒドロキシベンズアルデヒドを4.18 g得た。NMR (CDCl₃): 1.25 (9H, s), 1.37 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.46 (1H, dd, J = 9.5, 4.3 Hz), 3.61 (1H, dd, J = 9.5, 7.3 Hz), 4.17–4.25 (1H, m), 6.88 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.24 (1H, dd, J = 8.0, 1.5 Hz), 7.36 (1H, dd, J = 8.0, 1.5 Hz), 10.17 (1H, s), 10.25 (1H, br s)

[0154] 参考例85

37% ホルムアルデヒド水溶液1.82 mLと50%ジメチルアミン水溶液 2.56 mL をエタノール9 mLに溶解し、3-(2-tert-ブトキシ-1-メチルエトキシ)-2-ヒドロキシベンズアルデヒド4.10 gのエタノール (6 mL) 溶液を室温で滴加した後、14時間加熱還流した。溶媒を減圧下留去して得られた残渣にトルエンを加え、再度減圧下濃縮した。得られた化合物、メタノール30 mLおよびアセトン15 mLの混合物にヨードメタン1.06 mLを加え、室温で3日間攪拌した。溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を酢酸35 mLに懸濁させ、酢酸ナトリウム1.60 gを加えて16時間加熱還流した。室温まで自然冷却した後、溶媒を減圧下留去した。残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、得られた残渣を酢酸エチル/n-ヘキサン (8:2) を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し3-(2-アセトキシ-1-メチルエトキシ)-5-ホルミル-4-ヒドロキシベンジル アセタートを2.23 g得た。NMR (CDCl₃): 1.39 (3H, d, J = 6.3 Hz), 2.06 (3H, s), 2.10 (3H, s), 4.21–4.31 (2H, m), 4.60–4.68 (1H, m), 5.05 (2H, s), 7.24 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.27 (1H, d, J = 2.0 Hz), 9.92 (1H, s), 10.99 (1H, br s)

[0155] 参考例86

3-(2-アセトキシ-1-メチルエトキシ)-5-ホルミル-4-ヒドロキシベンジル アセタート1.6 gとピリジン0.85 mLのジクロロメタン (15 mL) 溶液にトリフルオロメタンスルホン酸無水物1.06 mLを水冷下に加え、室温で1.5時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧下濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル/n-ヘキサン (1:1) を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、3-(2-アセトキシ-1-メチルエトキシ)-5-ホルミル-4-[[[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ]ベンジル アセタートを2.03 g得た。NMR (CDCl₃): 1.44(3H, d, J = 6.3 Hz), 2.07 (3H, s), 2.15 (3H, s), 4.20-4.34 (2H, m), 4.75-4.84 (1H, m), 5.14 (2H, s), 7.36 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.51 (1H, d, J = 2.0 Hz), 10.23 (1H, s)

[0156] 参考例87

3-(2-アセトキシ-1-メチルエトキシ)-5-ホルミル-4-[[[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ]ベンジル アセタート2.03 g、アクリル酸 tert-ブチル13.1 mL、1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン379 mg、酢酸パラジウム103 mg、N,N-ジイソプロピルエチルアミン1.2 mLのN,N-ジメチルホルムアミド (12mL) 溶液を、封管中マイクロ波照射下150℃で10分間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧下濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル/n-ヘキサン (33:67) を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、tert-ブチル (E)-3-[4-アセトキシメチル-2-(2-アセトキシ-1-メチルエトキシ)-6-ホルミルフェニル]アクリラートを1.03 g得た。NMR (CDCl₃): 1.40 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.54 (9H, s), 2.07 (3H, s), 2.14 (3H, s), 4.12-4.31 (2H, m), 4.66-4.73 (1H, m), 5.13 (2H, s), 6.16 (1H, d, J = 16.1 Hz), 7.19 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.52 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.01 (1H, d, J = 16.1 Hz), 10.22 (1H, s)

[0157] 上記参考例1～87の方法と同様にして、後記表4～24に示す参考例化合物88～230をそれぞれ対応する原料を使用して製造した。表4～24に参考例化合物の構造及び物理化学的データを示す。

[0158] 実施例1

tert-ブチル {2-エトキシ-6-[(ヒドロキシイミノ)メチル]フェノキシ}アセタート500 mgのエタノール溶液(17 mL)に10%パラジウム炭素粉末50 mgを加え3 気圧の水素雰囲気下室温にて24 時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧下濃縮した。得られた無色油状物をN,N-ジメチルホルムアミド15 mLに溶解し、tert-ブチル [[4-[(5-シアノ-2-フルオロベンゾイル)アミノ]フェニル](イミノ)メチル]カルバマート0.37 gと炭酸カリウム414 mgを室温にて加え、80 °Cにて12 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチルで希釈し、水次いで飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下濃縮した後、得られた残渣をクロロホルム/メタノール (100:1)を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製しtert-ブチル {2-[(2-[(4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ](イミノ)メチル]フェニル)アミノ)カルボニル]-4-シアノフェニル}アミノ)メチル]-6-エトキシフェノキシ}アセタート0.26 gを無色固体として得た。

[0159] 実施例2

tert-ブチル [[4-[(2-アミノ-5-クロロベンゾイル)アミノ]フェニル](イミノ)メチル]カルバマートとtert-ブチル (2-ホルミル-6-ヒドロキシフェノキシ)アセタートを原料として、参考例61と同様の操作によりtert-ブチル {2-[(2-[(4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ](イミノ)メチル]フェニル)アミノ)カルボニル]-4-クロロフェニル}アミノ)メチル]-6-ヒドロキシフェノキシ}アセタートを黄色固体として得た。

[0160] 実施例3

tert-ブチル {2-[(2-[(4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ](イミノ)メチル]フェニル)アミノ)カルボニル]-4-クロロフェニル}アミノ)メチル]-6-ヒドロキシフェノキシ}アセタートを原料として参考例47と同様の操作を行い、tert-ブチル {2-[(2-[(4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ](イミノ)メチル]フェニル)アミノ)カルボニル]-4-クロロフェニル}アミノ)メチル]-6-[(1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ]フェノキシ}アセタートを黄色固体として得た。

[0161] 実施例4

tert-ブチル {2-[(2-[(4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ](イミノ)メチル]フェニル)

アミノ)カルボニル]-4-クロロフェニル}アミノ)メチル]-6-メトキシ-4-ニトロフェノキシ]アセタートを原料として参考例77と同様の操作を行いtert-ブチル {4-アミノ-2-[[[2-[[[4-[[[tert-ブトキシカルボニル)アミノ](イミノ)メチル]フェニル]アミノ)カルボニル]-4-クロロフェニル]アミノ)メチル]-6-メトキシフェノキシ]アセタートを黄色固体として得た。

[0162] 実施例5

tert-ブチル {2-[[[4-クロロ-2-[(4-シアノベンゾイル)アミノ]フェニル]アミノ)メチル]-6-エトキシフェノキシ]アセタート0.72 gのエタノール溶液(7 mL)を-78℃に冷却し塩化水素ガスを15分間通導した。反応液を室温にて18時間攪拌した後、減圧下濃縮した。得られた残渣をエタノール30 mLに溶解し、酢酸アンモニウム0.52 gを室温にて加え24時間攪拌した後、60℃にて4時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣をエタノール/水(1:2)を溶出溶媒とするODSカラムクロマトグラフィーで精製し、エチル [2-[[[2-[[[4-[アミノ(イミノ)メチル]ベンゾイル]アミノ)-4-クロロフェニル]アミノ)メチル]-6-エトキシフェノキシ]アセタート0.70 gを黄色固体として得た。

[0163] 実施例6

tert-ブチル [4-クロロ-2-(ヒドロキシメチル)-6-(4-メチル-2-オキシピペラジン-1-イル)フェノキシ]アセタート28 mgを、ジクロロエタン3 mLに溶解し、デスーマーチンパーヨージナンのジクロロメタン溶液(15%) 1 mLを室温にて加え、1時間攪拌した。減圧下濃縮し、得られた残渣にtert-ブチル [[4-[(2-アミノ-5-クロロベンゾイル)アミノ]フェニル](イミノ)メチル]カルバマート40 mg、酢酸1 mL及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム42 mgを室温にて順次加え1時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水、5%重曹水次いで飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下濃縮した。得られた残渣をメタノール/酢酸エチル/n-ヘキサン(1:4:4)を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、tert-ブチル [2-[[[2-[[[4-[[[tert-ブトキシカルボニル)アミノ](イミノ)メチル]フェニル]アミノ)カルボニル]-4-クロロフェニル]アミノ)メチル]-4-クロロ-6-(4-メチル-2-オキシピペラジン-1-イル)フェノキシ]アセタート27 mgを無色油状物として得た。

[0164] 実施例7

2-アミノ-N-[4-[アミノ(ヒドロキシイミノ)メチル]フェニル]-5-クロロベンズアミド0.65 gと

エチル (2-エトキシ-6-ホルミルフェノキシ)アセタート0.54 gの酢酸 (10 mL) 溶液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム0.90 gを室温にて加え30 分間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水、5%重曹水次いで飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル/n-ヘキサン (3:1) を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製しエチル {2-[(2-[(4-[アミノ(ヒドロキシイミノ)メチル]フェニル)アミノ]カルボニル]-4-クロロフェニル)アミノ)メチル]-6-エトキシフェノキシ}アセタート467 mg を黄色固体として得た。

[0165] 実施例8及び実施例9

tert-ブチル {2-[(2-[(6-[アミノ(ヒドロキシイミノ)メチル]ピリジン-3-イル)アミノ]カルボニル]-4-クロロフェニル)アミノ)メチル]-6-エトキシフェノキシ}アセタート57 mgの酢酸溶液 (1 mL) に10%パラジウム炭素粉末20 mgを加え4 気圧の水素雰囲気下室温にて18 時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣を0.1 %ギ酸水/アセトニトリルを溶媒とするODSカラムクロマトグラフィーにて精製し、tert-ブチル {2-[(2-[(6-[アミノ(イミノ)メチル]ピリジン-3-イル)アミノ]カルボニル]-4-クロロフェニル)アミノ)メチル]-6-エトキシフェノキシ}アセタート ギ酸塩16 mg(実施例8)とtert-ブチル {2-[(2-[(6-[アミノ(イミノ)メチル]ピリジン-3-イル)アミノ]カルボニル]フェニル)アミノ)メチル]-6-エトキシフェノキシ}アセタート ギ酸塩5 mg(実施例9)を得た。

[0166] 実施例10

2-[(2-(2-tert-ブトキシ-2-オキソエトキシ)ベンジル)アミノ]-5-クロロ安息香酸3.00 g、4-アミノベンズアミジン 二塩酸塩4.78 gのN,N-ジメチルホルムアミド溶液 (30 mL) にピリジン30 mLを加えた後、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド1.74 gを加え、室温にて終夜攪拌した。反応液を濾過し、減圧下濃縮した。得られた残渣をクロロホルム/メタノール(20:1)を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製しtert-ブチル {2-[(2-[(4-[アミノ(イミノ)メチル]フェニル)アミノ]カルボニル]-4-クロロフェニル)アミノ)メチル]フェノキシ}アセタート1.16 gを黄色泡状物として得た。

[0167] 実施例11

tert-ブチル 3-{2-[(2-[(4-[アミノ(ヒドロキシイミノ)メチル]フェニル)アミノ]カルボニル

]–4–クロロフェニル}アミノ)メチル]ピペリジン–1–イル}プロパノアート40mgに塩化水素ガスのエタノール溶液 (21 重量%, 1.0 mL) を加え、室温にて3 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣を酢酸エチル/n–ヘキサン (7:1) を溶出溶媒とするアミノプロピル化シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、エチル 3–{2–[{2–[{4–[アミノ(ヒドロキシイミノ)メチル]フェニル}アミノ)カルボニル]–4–クロロフェニル}アミノ)メチル]ピペリジン–1–イル}プロパノアート 28 mgを淡黄色油状物として得た。

[0168] 実施例12

tert–ブチル {2–[{2–[{4–[{(tert–ブトキシカルボニル)アミノ}(イミノ)メチル]フェニル}アミノ)カルボニル]–4–クロロフェニル}アミノ)メチル]フェノキシ}アセタート500 mgの塩化メチレン溶液 (10 mL) にトリフルオロ酢酸10 mLを室温で加え3 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した。得られた残渣に酢酸エチルを加え、析出物を濾取し、濾物を減圧下乾燥して{2–[{2–[{4–[アミノ(イミノ)メチル]フェニル}アミノ)カルボニル]–4–クロロフェニル}アミノ)メチル]フェノキシ}アセチック アシッド トリフルオロ酢酸塩254 mgを淡黄色固体として得た。

[0169] 実施例13

tert–ブチル {2–[{2–[{4–[{(tert–ブトキシカルボニル)アミノ}(イミノ)メチル]フェニル}アミノ)カルボニル]–4–クロロフェニル}アミノ)メチル]–6–ヒドロキシフェノキシ}アセタート 250 mgをテトラヒドロフラン5 mLに溶解し、室温にて2–(ジメチルアミノ)エタノール53 mg、トリフェニルホスフィン157 mg及びジイソプロピルアゾジカルボキシラート0.15mLを加え終夜攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣をn–ヘキサン/酢酸エチル (7:3)を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。得られた化合物に塩化メチレン4 mL及びトリフルオロ酢酸4 mLを室温にて加え、4時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、酢酸エチル10 mL及び塩化水素の酢酸エチル溶液 (4 N, 1 mL) を加え、生じた固体を濾別乾燥し、{2–[{2–[{4–[アミノ(イミノ)メチル]フェニル}アミノ)カルボニル]–4–クロロフェニル}アミノ)メチル]–6–[2–(ジメチルアミノ)エトキシ]フェノキシ}アセチック アシッド 塩酸塩99 mgを淡黄色固体として得た。

[0170] 実施例14

tert–ブチル {2–[{2–[{4–[{(tert–ブトキシカルボニル)アミノ}(イミノ)メチル]フェニル}

アミノ)カルボニル]-4-クロロフェニル}アミノ)メチル]-6-ヒドロキシフェノキシ]アセタート 250 mgをテトラヒドロフラン5 mLに溶解し、室温にて3-(メチルオキシetan-3-イル)メタノール61 mg、トリフェニルホスフィン157 mg及びジイソプロピルアゾジカルボキシレート0.15mLを加え終夜攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣をn-ヘキサン/酢酸エチル (7:3) を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。得られた化合物に塩化メチレン4 mL及びトリフルオロ酢酸4 mLを室温にて加え、4時間攪拌した。反応液を減圧下留去した後、酢酸エチル10 mLを加え、生じた固体を濾別乾燥し、2-[[[2-[[[4-[アミノ(イミノ)メチル]フェニル]アミノ)カルボニル]-4-クロロフェニル]アミノ)メチル]-6-[(3-メチルオキシetan-3-イル)メトキシ]フェノキシ]アセチック アシッド トリフルオロ酢酸塩66 mgを淡黄色固体として得た。

[0171] 実施例15

tert-ブチル (2-[[[2-[[[4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]フェニル)アミノ]カルボニル]-4-クロロフェニル)アミノ]メチル]-6-エトキシフェノキシ]アセタート300 mgの塩化メチレン溶液 (4 mL) にトリフルオロ酢酸 (4 mL) を室温で加え2 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル20 mLに溶解し、塩化水素の酢酸エチル溶液 (4 N, 1 mL)を室温で加え30 分間攪拌した。析出物を濾取し、濾物を減圧下乾燥して2-[[[2-[[[4-(アミノメチル)フェニル]アミノ]カルボニル]-4-クロロフェニル]アミノ]メチル]-6-エトキシフェノキシ]アセチック アシッド 塩酸塩216 mgを淡黄色固体として得た。

[0172] 実施例16

エチル [(3-[[[2-[[[2-アミノ-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)アミノ]カルボニル]-4-クロロフェニル)アミノ]メチル]ビフェニル-2-イル)オキシ]アセタート200 mgをエタノール5 mLに溶解し、室温にて1 規定水酸化ナトリウム水溶液0.71 mLを加え3 時間攪拌した。室温にて1 規定塩酸0.71 mLを加え攪拌した後、生成した沈殿を濾取し水で洗浄した。得られた無色固体を減圧下乾燥し、[(3-[[[2-[[[2-アミノ-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)アミノ]カルボニル]-4-クロロフェニル)アミノ]メチル]ビフェニル-2-イル)オキシ]アセティック アシッドを148 mg得た。

[0173] 実施例17

エチル 4-[2-[(2-[(4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ](イミノ)メチル]フェニル)アミノ]カルボニル]-4-クロロフェニル]アミノ)メチル]ピペリジン-1-イル]ブチラート185 mgの塩化メチレン (1.5 mL) 溶液にトリフルオロ酢酸1.5 mLを室温にて加え5 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した。得られた残渣をエタノール0.80 mLに溶解し、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 0.78 mLを加え9 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣を0.1%ギ酸水/アセトニトリルを溶媒とするODSカラムクロマトグラフィーにて精製し、4-[2-[(2-[(4-[アミノ(イミノ)メチル]フェニル)アミノ]カルボニル]-4-クロロフェニル]アミノ)メチル]ピペリジン-1-イル]ブチリック アシッド ギ酸塩72 mgを淡黄色油状物として得た。

[0174] 実施例18

tert-ブチル 3-[2-[(2-[(4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ](イミノ)メチル]フェニル)アミノ]カルボニル]-4-クロロフェニル]アミノ)メチル]ピペリジン-1-イル]プロパノアート43 mgの塩化メチレン溶液 (0.35 mL) にトリフルオロ酢酸 (0.35 mL) を室温にて加え4 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、0.1%ギ酸水/アセトニトリルを溶媒とするODSカラムクロマトグラフィーにて精製し、3-[2-[(2-[(4-[アミノ(イミノ)メチル]フェニル)アミノ]カルボニル]-4-クロロフェニル]アミノ)メチル]ピペリジン-1-イル]プロパノイック アシッド ギ酸塩15 mgを淡黄色固体として得た。

[0175] 実施例19

tert-ブチル (2-アセチルフェノキシ)アセタート14.0 g、(2-アミノ-5-クロロフェニル)メタノール8.82 g、酢酸30 mL及び石油エーテル90 mLの混合物に室温にてボラン-ピペリジン錯体7.0 mLを加え、室温にて2 時間攪拌した。反応液に5 規定塩酸34 mLを室温にて加え1 時間攪拌した。反応液に重曹水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル/n-ヘキサン (1:9) を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、無色油状物14.5 gを得た。得られた無色油状物500 mgをアセトン200 mLに溶解し、無水硫酸マグネシウム1.08 gと1%過マンガン酸カリウム水溶液80 mLを順次加え、80 °Cにおいて終夜攪拌した。反応液を減圧留去した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下濃

縮した。得られた残渣を酢酸エチル/n-ヘキサン (1:9) を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、無色泡状物124 mgを得た。得られた無色泡状物124 mgとtert-ブチル (4-アミノベンジル)カルバマートを原料とし、参考例68と同様の操作を行い無色泡状物73 mgを得た。得られた無色泡状物を原料とし、実施例15と同様の操作を行い[2-(1-[[2-((4-(アミノメチル)フェニル)アミノ)カルボニル]-4-クロロフェニル]アミノ)エチル)フェノキシ]アセチック アシッド 塩酸塩43 mgを無色固体として得た。

[0176] 実施例20

tert-ブチル {2-[[2-[[6-[アミノ(イミノ)メチル]ピリジン-3-イル]アミノ)カルボニル]-4-クロロフェニル]アミノ)メチル]-6-エトキシフェノキシ]アセタート ギ酸塩16 mgを塩化メチレン (0.75 mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸0.75 mLを室温にて加え終夜攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、{2-[[2-[[6-[アミノ(イミノ)メチル]ピリジン-3-イル]アミノ)カルボニル]-4-クロロフェニル]アミノ)メチル]-6-エトキシフェノキシ]アセチック アシッド トリフルオロ酢酸塩13 mgを淡黄色固体として得た。

[0177] 実施例21

tert-ブチル {2-[[2-[[4-[[tert-ブトキシカルボニル]アミノ](イミノ)メチル]フェニル]アミノ)カルボニル]-4-クロロフェニル]アミノ)メチル]-6-シアノフェノキシ]アセタート425 mg及び塩化ニッケル六水和物319 mgのエタノール (10 mL) 溶液に室温にて水素化ホウ素ナトリウム254 mgを加え、室温にて1時間攪拌した。反応液に酢酸エチル及び1 規定塩酸を加えた後、重曹水を加え、セライト濾過した。濾液を酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をクロロホルム/メタノール (20:1) を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。得られた残渣に塩化メチレン4 mL及びトリフルオロ酢酸4 mLを加え、室温にて4 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、酢酸エチル10 mLを加え、生じた固体を濾別乾燥して [2-[[2-[[4-[アミノ(イミノ)メチル]フェニル]アミノ)カルボニル]-4-クロロフェニル]アミノ)メチル]-6-(アミノメチル)フェノキシ]アセチック アシッド トリフルオロ酢酸塩68 mgを黄色固体として得た。

[0178] 実施例22

tert-ブチル {2-[2-(ベンジルオキシ)カルボニルメトキシ]-6-[(2-[(4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ](イミノ)メチル]フェニル)アミノ)カルボニル]-4-クロロフェニル}アミノ)メチル]フェノキシ]アセタート492mg、テトラヒドロフラン2 mL、エタノール2 mLおよびクロロベンゼン2 mLの混合物に10%パラジウム炭素粉末30mgを加え、水素雰囲気下2時間攪拌した。触媒をセライトを通して濾別し、濾液を濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルで粉末化し[3-[(2-[(4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ](イミノ)メチル]フェニル)アミノ)カルボニル]-4-クロロフェニル}アミノ)メチル]-2-(2-tert-ブトキシ-2-オキソエトキシ)フェノキシ]アセチック アシッド390mgを得た。

[0179] 実施例23

tert-ブチル {4-アミノ-2-[(2-[(4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ](イミノ)メチル]フェニル)アミノ)カルボニル]-4-クロロフェニル}アミノ)メチル]-6-イソプロポキシフェノキシ]アセタート100 mg、ピリジン13 μ L、ジクロロメタン1.5 mLおよびテトラヒドロフラン0.5 mLの混合物に塩化 (N-tert-ブトキシカルボニル)スルファミル35 mgを加え、室温で終夜攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧下濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル/n-ヘキサン(1:2)を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、tert-ブチル [2-[(2-[(4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ](イミノ)メチル]フェニル)アミノ)カルボニル]-4-クロロフェニル}アミノ)メチル]-4-([(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]スルホニル)アミノ)-6-イソプロポキシフェノキシ]アセタート71 mgを黄色固体として得た。

[0180] 実施例24

メチル3-[(4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ](イミノ)メチル]フェニル}アミノ)カルボニル]-4-[(2-(2-tert-ブトキシ-2-オキソエトキシ)-3-エトキシベンジル]アミノ)ベンゾアート50mg、水0.3 mLおよび1,4-ジオキサン0.7 mLの混合物に室温にて水酸化リチウム一水和物(19mg)を加え、2日間攪拌した。反応液を0.1%ギ酸水/アセトニトリルを溶出溶媒とするODSカラムクロマトグラフィーにより精製し、3-[(4-[アミノ(イミノ)メチル]フェニル)アミノ)カルボニル]-4-[(2-(カルボキシエトキシ)-3-エトキシベンジル]アミノ)安息香酸 ギ酸塩を18mg得た。

[0181] 実施例25

tert-ブチル[[4-[(2-アミノ-5-クロロベンゾイル)アミノ]フェニル](イミノ)メチル]カルバマート79mgとトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム200 mgの酢酸 (1 mL) 溶液に、tert-ブチル {2-エトキシ-6-ホルミル-4-[(2-ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ]フェノキシ}アセタート 110 mgの酢酸 (1 mL) 溶液を室温にて加えて同温度で30分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水次いで飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をクロロホルム/メタノール (99:1) を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。得られた残渣に塩化水素の1,4-ジオキサン溶液(4 M)3 mLおよび水0.030 mLを室温にて加え、同温度にて終夜攪拌した。反応液を減圧下濃縮して{2-[(2-[(4-[アミノ(イミノ)メチル]フェニル)アミノ]カルボニル]-4-クロロフェニル)アミノ]メチル]-6-エトキシ-4-[(2-ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ]フェノキシ}アセチック アシッド 塩酸塩 35 mgを黄色固体として得た。

[0182] 実施例26

tert-ブチル [[4-[(2-アミノ-5-メトキシベンゾイル)アミノ]フェニル](イミノ)メチル]カルバマート 107 mgの酢酸 (2.00 mL) 溶液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム118 mgおよびエチル (4-アセトキシメチル-2-ホルミル-6-イソプロポキシフェノキシ)アセタート99 mgの酢酸 (2.00 mL) 溶液を加え、室温にて2時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和重曹水、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧下濃縮した。得られた残渣をジクロロメタン2.0 mLに溶解し、室温にてトリフルオロ酢酸 2.00 mLを加え1時間攪拌した。減圧下濃縮し、得られた残渣を酢酸エチルおよびジエチルエーテルを用いて洗浄し黄色固体を得た。得られた化合物に室温にてアセトニトリル 3.2 mLおよび1規定水酸化ナトリウム水溶液 0.81 mLを加え4時間攪拌した。室温にて1規定水酸化ナトリウム水溶液 1.62 mLを加え、2時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、1規定塩酸2.43 mLを加えた。再度反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣を水/アセトニトリル (1:5) を溶出溶媒とするODSカラムクロマトグラフィーにて精製し、{2-[(2-[(4-[アミノ(イミノ)メチル]フェニル)アミノ]カルボニル]-4-メトキシフェニル)アミノ]メチル]-4-(ヒドロキシメチル)-6-イソプロポ

キシフェノキシ]アセチック アシッド 46 mgを黄色固体として得た。

[0183] 実施例27

tert-ブチル [[4-[(2-アミノ-5-クロロベンゾイル)アミノ]フェニル](イミノ)メチル]カルバマート295 mgとtert-ブチル [[4-(1R)-1,2-ジヒドロキシエチル]-2-エトキシ-6-ホルミルフェノキシ]アセタート258 mgの酢酸 (5 mL) 溶液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム321 mgを室温にて加え1時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水、5%重曹水次いで飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル/n-ヘキサン (3:1) を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し淡黄色泡状物を得た。得られた化合物に4規定塩酸6 mLを加え、室温にて7時間攪拌した。反応液に1規定水酸化ナトリウム水溶液24 mLを加え、生じた固体を濾別乾燥し、[2-[(2-[(4-[アミノ(イミノ)メチル]フェニル)アミノ]カルボニル]-4-クロロフェニル)アミノ]メチル]-4-(1R)-1,2-ジヒドロキシエチル)-6-エトキシフェノキシ]アセチック アシッド100 mgを黄色固体として得た。

[0184] 実施例28

エチル [[4-[(2-アミノ-5-メチルピリジン-3-カルボニル)アミノ]フェニル](イミノ)メチル]カルバマート0.138 gとトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム0.17 gの酢酸 (1.5 mL) 溶液に、エチル 3-(4-アセトキシメチル-2-ホルミル-6-イソプロポキシフェニル)プロパノアート0.14 gを加え、室温にて4 時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル/n-ヘキサン (3:1) を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。得られた化合物のエタノール (1.0 mL) 溶液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液 0.04 mLを室温にて加え、15分間攪拌した。反応液に2規定塩酸水溶液 0.04 mLを加え、反応液を減圧下濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル:n-ヘキサン (3:1) を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、エチル 3-[2-[(3-[(4-[(エトキシカルボニル)アミノ](イミノ)メチル]フェニル)アミノ]カルボニル]-5-メチルピリジン-2-イル)アミノ]メチル]-4-(ヒドロキシメチル)-6-イソプロポキシフェニル]プロパノアート28 mgを黄色固体として得た。

[0185] 実施例29

2-アミノ-N-{2-[アミノ(イミノ)メチル]ピリミジン-5-イル}-5-メチルベンズアミド 塩酸塩 100 mgの酢酸 (5 mL) 溶液にtert-ブチル 3-(4-アセトキシメチル-2-ホルミル-6-イソプロポキシフェニル)プロパノアート130 mgおよびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 207 mgを室温に加えて同温度で3時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、水を加えて析出した粗結晶を0.1%ギ酸水/アセトニトリルを溶出溶媒とするODSカラムクロマトグラフィーにて精製し粗生成物を得た。得られた粗生成物を1,4-ジオキサン5 mLに溶解し室温で塩化水素の1,4-ジオキサン溶液 (4 M) 0.03 mL を加えて4時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し1規定水酸化ナトリウム水溶液5 mLを加えた。得られた反応液を0.1%ギ酸水/アセトニトリルを溶出溶媒とするODSカラムクロマトグラフィーにて精製し3-[2-[(2-[(2-[アミノ(イミノ)メチル]ピリミジン-5-イル)アミノ)カルボニル]-4-メチルフェニル]アミノ)メチル]-4-(ヒドロキシメチル)-6-イソプロポキシフェニル]プロパノイック アシッド ギ酸塩5 mgを得た。

[0186] 実施例30

tert-ブチル [[4-[(2-アミノ-5-メチルベンゾイル)アミノ]フェニル](イミノ)メチル]カルバマート 100 mgとトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 173 mgの酢酸 (3.3 mL) 溶液にエチル (4-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]-2-ホルミル-6-イソプロポキシフェノキシ)アセタート 107 mgの酢酸(2.7 mL) 溶液を室温にて加え、同条件にて14時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣を水で希釈して酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水で2回、水及び飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル/n-ヘキサン (1:3) を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、黄色固体94 mgを得た。得られた黄色固体94 mgをテトラヒドロフラン3 mLに溶解し、フッ化n-テトラブチルアンモニウムのテトラヒドロフラン溶液 (1 M) 0.04 mLを室温にて加え、同条件にて1.5時間攪拌した。反応液を酢酸エチル/n-ヘキサン (2:3) を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、黄色油状物47 mgを得た。上記の手法にて得られた黄色油状物 104 mgの1,2-ジクロロエタン (5 mL) 溶液にトリフルオロ酢酸1.6 mLを加えた。室温にて2時間攪拌後、減圧下濃縮した。得られた残渣をアセトニトリル7 mLに

溶解し、1規定水酸化ナトリウム水溶液0.59 mLを加えた。室温にて1時間攪拌後、1規定水酸化ナトリウム水溶液1.2 mLを加えた。4時間攪拌後、1規定塩酸1.59 mLを加え、減圧下濃縮した。得られた残渣を0.1%ギ酸水/アセトニトリルを溶出溶媒とするODSカラムクロマトグラフィーにて精製し[2-[[[2-[[[4-[アミノ(イミノ)メチル]フェニル]アミノ]カルボニル]-4-メチルフェニル]アミノ)メチル]-4-ヒドロキシ-6-イソプロポキシフェノキシ]アセチック アシッド ギ酸塩21 mgを黄色固体として得た。

[0187] 実施例31

tert-ブチル [[4-[(2-アミノ-5-メチルベンゾイル)アミノ]フェニル](イミノ)メチル]カルバマート71 mgの酢酸(0.5 mL)懸濁液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム123 mgを加え、室温で5分攪拌した。ついで、tert-ブチル [4-アセトキシメチル-2-(2-tert-ブトキシ-1-メチルエトキシ)-6-ホルミル]フェノキシアセタートの酢酸 (1 mL) 溶液を加え、室温で1.5時間攪拌した。反応液を飽和重曹水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をn-ヘキサン/酢酸エチル (3:2) を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、tert-ブチル [4-アセトキシメチル-2-[[[2-[[[4-[[[tert-ブトキシカルボニル)アミノ](イミノ)メチル]フェニル]アミノ]カルボニル]-4-メチルフェニル]アミノ)メチル]-6-(2-tert-ブトキシ-1-メチルエトキシ)フェノキシ]アセタート65 mgを得た(E P:791)。得られたtert-ブチル[4-アセトキシメチル-2-[[2-(4-[[[tert-ブトキシカルボニル)アミノ](イミノ)メチル]フェニル]アミノ]カルボニル-4-メチルフェニルアミノ]メチル]-6-(2-tert-ブトキシ-1-メチルエトキシ)フェノキシ]アセタート63 mgを塩化メチレン0.5 mLに溶解し、トリフルオロ酢酸0.5 mLを加え、室温で4時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、残渣をエタノール2 mLに溶解し、0°Cで2規定水酸化ナトリウム水溶液0.4 mLを加え1時間攪拌した。同温で2規定塩酸0.4 mLを加え溶媒を減圧下留去した後、残渣を0.1%ギ酸水/アセトニトリルを溶出溶媒とするODSカラムクロマトグラフィーにより精製し、[2-[[[2-[[[4-[アミノ(イミノ)メチル]フェニル]アミノ]カルボニル]-4-メチルフェニル]アミノ)メチル]-4-(ヒドロキシメチル)-6-(2-ヒドロキシ-1-メチルエトキシ)フェノキシ]アセチック アシッド ギ酸塩29 mgを淡黄色固体として得た。

[0188] 実施例32

tert-ブチル[[4-[(2-アミノ-5-メチルベンゾイル)アミノ]フェニル](イミノ)メチル]カルバマート463 mgの酢酸 (10 mL) 溶液にエチル [2-ホルミル-4-(ヒドロキシメチル)フェノキシ]アセタート300 mgおよびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム800 mgを室温に加えて同温度で3時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、酢酸エチル及び飽和重曹水を加えて酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をn-ヘキサン/酢酸エチル (10:1) を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。得られた残渣に4規定塩酸 (10 mL) を加えて室温にて5時間攪拌した。1規定水酸化ナトリウム水溶液をpH 7.0まで加えて析出した粗結晶を0.1%ギ酸水/アセトニトリルを溶出溶媒とするODSカラムクロマトグラフィーにて精製し[2-[(2-[(4-[アミノ(イミノ)メチル]フェニル)アミノ)カルボニル]-4-メチルフェニル]アミノ)メチル]-4-(ヒドロキシメチル)フェノキシ]アセチック アシッド ギ酸塩50 mgを黄色固体として得た。

[0189] 実施例33

tert-ブチル [[4-[(2-アミノ-5-クロロベンゾイル)アミノ]フェニル](イミノ)メチル]カルバマート538 mgとtert-ブチル[(2-ホルミル-6-メトキシフェニル)(トリフルオロアセチル)アミノ]アセタート500 mgの酢酸 (10 mL) 溶液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム880 mgを室温にて加え1時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水、5%重曹水次いで飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル/n-ヘキサン (3:1) を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し無色泡状物を得た。得られた化合物を塩化メチレン4 mLに溶解し、トリフルオロ酢酸4 mLを加え、室温にて3時間攪拌した。反応液を減圧留去した後、残渣を酢酸エチル20 mLに溶解させ、塩化水素の酢酸エチル溶液 (4 M) 1 mLを加え、生じた固体を濾別乾燥した。得られた固体をエタノール5 mLに溶解し、ナトリウムエトキシド61 mgを加え終夜加熱還流した。反応液を減圧留去し、得られた残渣を水/アセトニトリルを溶出溶媒とするODSカラムクロマトグラフィーにて精製し、[(2-[(2-[(4-[アミノ(イミノ)メチル]フェニル)アミノ)カルボニル]-4-クロロフェニル]アミノ)メチル]-6-メトキシフェニル]アミノ]アセチック アシッド 18 mgを黄色固体として得た。

[0190] 実施例34

2-アミノ-N-{4-[アミノ(イミノ)メチル]フェニル}-5-メチルベンズアミド36 mg及びエチル 3-[2-ホルミル-4-(ヒドロキシメチル)-6-イソプロポキシフェニル]プロパノアート78 mgの酢酸 (10 mL) 溶液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム47 mgを室温にて加え2時間攪拌した。反応液を0.1%ギ酸水/アセトニトリルを溶出溶媒とするODSカラムクロマトグラフィーにて精製し、エチル 3-[2-[(4-[アミノ(イミノ)メチル]フェニル)アミノ)カルボニル]-4-メチルフェニル]アミノ)メチル]-4-(ヒドロキシメチル)-6-イソプロポキシフェニル]プロパノアート ギ酸塩16 mgを黄色泡状物として得た。

[0191] 実施例35

tert-ブチル[{4-[(2-アミノ-5-メチルピリジン-3-カルボニル)アミノ]フェニル}(イミノ)メチル]カルバマート0.10 gとトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム0.17 gの酢酸 (1.0 mL) 溶液にtert-ブチル 3-(4-アセトキシメチル-2-ホルミル-6-イソプロポキシフェニル)プロパノアート0.10 gを室温にて加えた。30 分間攪拌した後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム0.25 gとtert-ブチル 3-(4-アセトキシメチル-2-ホルミル-6-イソプロポキシフェニル)プロパノアート0.13 gを室温にて加えた。30 分間攪拌した後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム0.25 gとtert-ブチル 3-(4-アセトキシメチル-2-ホルミル-6-イソプロポキシフェニル)プロパノアート0.13 gを室温にて加えた。反応液に飽和重曹水を加え中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル/n-ヘキサン (3:1) を溶出溶媒とするアミノプロピル化シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。得られた化合物の塩化メチレン (1.0 mL) 溶液にトリフルオロ酢酸1.0 mLを室温にて加え1.5 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した。残渣にジエチルエーテルを加え、析出物を濾別後、減圧乾燥し、黄色固体を得た。得られた化合物のエタノール (1.0 mL)溶液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液 0.44 mLを室温にて加え、30 分間攪拌した。反応液に2規定塩酸0.44 mLを加え、反応液を減圧下濃縮した。得られた残渣に水を加え、析出物を濾別後、減圧乾燥し、3-[2-[(3-[(4-[アミノ(イミノ)メチル]フェニル)アミノ)カルボニル]-5-メチルピリジン-2-イル]アミノ)メチル]-4-(ヒドロキシメチル)-6-イソプロポキシフェニル]プロパノイック アシッド 塩酸塩11 mgを淡黄色固体とし

て得た。

[0192] 実施例36

tert-ブチル [[4-[(2-アミノ-5-メチルベンゾイル)アミノ]フェニル](イミノ)メチル]カルバマート50 mg、tert-ブチル 3-(4-{tert-ブトキシカルボニル-[2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]アミノ}-2-ホルミル-6-イソプロポキシフェニル)プロパノアート77 mgの酢酸 (3 mL) 混液に室温にてトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム58 mgを加え、1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水に注ぎ抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去し得た残渣を酢酸エチル/n-ヘキサン (3:1)を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、淡黄色油状物78 mgを得た。得られた淡黄色油状物78 mgに室温にてトリフルオロ酢酸2 mLを加え、3時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮して得た残渣をアセトニトリル2 mLに溶解し、フッ化テトラブチルアンモニウムのテトラヒドロフラン溶液 (1 M) 0.1 mLを加え、室温で10分間攪拌した。反応液を0.1 %ギ酸水/アセトニトリルを溶媒とするODSカラムクロマトグラフィーにて精製し、3-(2-[[4-[(2-アミノ(イミノ)メチル)フェニル]アミノ]カルボニル]-4-メチルフェニルアミノ)メチル-4-(2-ヒドロキシエチルアミノ)-6-イソプロポキシフェニル)プロパノイック アシッド ギ酸塩22mgを黄色固体として得た。

[0193] 実施例37

[4-(アセトキシメチル)-2-[[3-[[4-[(2-アミノ(イミノ)メチル)フェニル]アミノ]カルボニル]ピリジン-2-イル]アミノ)メチル]-6-エトキシフェノキシ]アセチック アシッド トリフルオロ酢酸塩43 mg、1規定水酸化ナトリウム水溶液0.197 mL、メタノール0.25 mLおよびテトラヒドロフラン0.20 mLの混合物を室温にて45分間攪拌した。反応混合物に1規定塩酸0.20 mLを加え、さらに水を加えた。混合物を減圧下濃縮し、残渣に塩化水素の1, 4-ジオキサン溶液 (4 M) 0.10 mLおよび水を加えた。析出物をろ取し、水および酢酸エチルで順次洗浄後、減圧下乾燥して、[2-[[3-[[4-[(2-アミノ(イミノ)メチル)フェニル]アミノ]カルボニル]ピリジン-2-イル]アミノ)メチル]-6-エトキシ-4-(ヒドロキシメチル)フェノキシ]アセチック アシッド 塩酸塩11 mgを無色固体として得た。

[0194] 実施例38

2-アミノ-N-[4-[アミノ(ヒドロキシイミノ)メチル]フェニル]-5-クロロベンズアミド133 mgの酢酸 (2 mL) 懸濁液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム277 mgを加え室温で5分攪拌した後、エチル (2-ホルミル-4-ヒドロキシメチル-6-イソプロポキシフェノキシ) アセタート129 mgを加え、同温で1.5時間攪拌した。反応液を飽和重曹水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をn-ヘキサン/酢酸エチル (1:10) を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し淡黄色固体180 mgを得た。得られた淡黄色固体180 mgを酢酸エチルに溶解し、0℃にて塩化水素の酢酸エチル溶液 (4 M) 0.135 mLを加えた。生じた固体を濾取した後、減圧乾燥してエチル [2-[(2-[(4-[アミノ(ヒドロキシイミノ)メチル]フェニル)アミノ)カルボニル]-4-クロロフェニル)アミノ)メチル]-4-(ヒドロキシメチル)-6-イソプロポキシフェノキシ]アセタート 塩酸塩153 mgを淡黄色固体として得た。

[0195] 実施例39

2-アミノ-N-[4-[アミノ(ヒドロキシイミノ)メチル]フェニル]ベンズアミド504 mgの酢酸(7 mL)懸濁液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム1.1 gを加えた。反応液にエチル (4-アセトキシメチル-2-ホルミル-6-イソプロポキシフェノキシ)アセタート600 mgを加え、室温で1.5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水を加え、有機層を抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル/n-ヘキサン(3:1) を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。得られた化合物をエタノール8 mLに溶解し、室温にて2規定水酸化ナトリウム水溶液2.3 mLを加え、2.5時間攪拌した。反応液に0℃で2規定塩酸2.3 mLを加え溶媒を減圧下濃縮した。残渣に水を加え、生じた析出物を濾取した。濾物を水、n-ヘキサンで順次洗浄した後、減圧下乾燥した。得られた化合物に室温にて塩化水素のメタノール溶液 (30wt%) 4 mLを加え、1 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣に酢酸エチルを加えた後、飽和重曹水を加え、有機層を抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をメタノール/酢酸エチル (5:95) を溶出溶媒とするアミノプロピル化シリカゲル

カラムクロマトグラフィーにより精製した。得られた化合物に0°Cで塩化水素の酢酸エチル溶液 (4 M) 1.5 mLを加え、30分間攪拌した。生じた析出物を濾取し、濾物を酢酸エチルで洗浄した後、減圧下乾燥してメチル [2-((2-((4-[アミノ(ヒドロキシイミノ)メチル]フェニル)アミノ)カルボニル]-4-メチルフェニルアミノ)メチル)-4-ヒドロキシメチル-6-イソプロポキシフェノキシ]アセタート 塩酸塩153 mgを得た。

[0196] 実施例40

2-アミノ-N-[4-[アミノ(ヒドロキシイミノ)メチル]フェニル]-5-メチルベンズアミド900 mg とトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 2.013 gの酢酸 (30 mL) 溶液にエチル (4-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]-2-ホルミル-6-イソプロポキシフェノキシ)アセタート 1.255 gの酢酸(24 mL) 溶液を室温にて加え、同条件にて6.5時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣を水で希釈して酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水で2回、水及び飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル/n-ヘキサン (2:3) を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、黄色固体1.1 gを得た。得られた黄色固体 1.1 gをテトラヒドロフラン33 mLに溶解し、フッ化テトラn-ブチルアンモニウムのテトラヒドロフラン溶液 (1 M) 0.47 mLを室温にて加え、同条件にて1.5時間攪拌した。フッ化テトラn-ブチルアンモニウムのテトラヒドロフラン溶液 (1 M) 0.235 mLを室温にて加え、同条件にて3時間攪拌した。フッ化テトラブチルアンモニウムのテトラヒドロフラン溶液 (1 M) 0.141 mLを室温にて加え、同条件にて2時間攪拌した。反応液を酢酸エチル/n-ヘキサン (2:3) を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、エチル {2-[[2-((4-[アミノ(ヒドロキシイミノ)メチル]フェニル)アミノ)カルボニル]-4-メチルフェニル]アミノ)メチル]-4-ヒドロキシ-6-イソプロポキシフェノキシ]アセタート 616 mgを黄色固体として得た。

[0197] 実施例41

2-アミノ-N-[6-[アミノ(ヒドロキシイミノ)メチル]ピリジン-3-イル]ベンズアミド300 mg、エチル (4-アセトキシメチル-2-ホルミル-6-イソプロポキシフェノキシ)アセタート374 mgの酢酸 (5 mL) 混液に室温にてトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム469 mgを加え、1.5時間攪拌した。溶媒を減圧留去し得た残渣に飽和重曹水および酢酸エチルを加

え抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去し得た残渣をエタノール15 mLに溶解し、室温にて炭酸カリウム268 mgを加え3時間攪拌した。反応液を2規定塩酸に注いだ後、飽和重曹水を加え中和した。析出物を濾取し無色固体162 mgを得た。得られた無色固体132 mgを0.1%ギ酸水/アセトニトリルを溶媒とするODSカラムクロマトグラフィーにて精製した。溶出画分を20 mL程度まで減圧濃縮した後飽和重曹水を加え、析出した固体を濾取しエチル [2-((2-[(6-[アミノ(ヒドロキシイミノ)メチル]ピリジン-3-イル)アミノ)カルボニル]フェニルアミノ)メチル)-4-ヒドロキシメチル-6-イソプロポキシフェノキシ]アセタート35 mgを無色固体として得た。

[0198] 実施例42

エチル [[4-[(2-アミノ-5-メチルベンゾイル)アミノ]フェニル](イミノ)メチル]カルバマート30 mg、tert-ブチル (4-アセトキシメチル-2-ホルミル-6-イソプロポキシフェニル)アセタート31 mgの酢酸 (2 mL) 混液に室温でトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム37 mgを加え、1.5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水に注ぎ抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去し得た残渣を酢酸エチル/n-ヘキサン (1:2) を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、淡黄色油状物26 mgを得た。得られた淡黄色油状物26 mgに室温にてトリフルオロ酢酸2 mLを加え、3.5時間攪拌した。溶媒を減圧留去し得た残渣に塩化メチレンを加え再度減圧留去し、淡黄色固体を得た。得られた淡黄色固体をエタノール5 mLに溶解し、炭酸カリウム53 mgを加え室温で1時間、40 °Cで1時間攪拌した。炭酸カリウム53 mgを加え、60 °Cで30分間攪拌した。溶媒を減圧留去し得た残渣にpH7.4のリン酸緩衝液を加え、1規定塩酸を滴加しpH6とした。得られた混合物にジメチルスルホキシドを加え析出物を溶解し、水/アセトニトリルを溶媒とするODSカラムクロマトグラフィーにて精製し、[2-[(2-[(4-[(エトキシカルボニル)アミノ](イミノ)メチル]フェニル)アミノ)カルボニル]-4-メチルフェニル]アミノ)メチル]-4-(ヒドロキシメチル)-6-イソプロポキシフェニル]アセチック アシッド9 mgを黄色固体として得た。

[0199] 実施例43

tert-ブチル [[4-[(2-アミノ-5-クロロベンゾイル)アミノ]フェニル](イミノ)メチル]カルバマート229mgの酢酸 (6 mL) 溶液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム250 mgを室温にて加えて同温度で10分間攪拌した後、メチル 4-(2-tert-ブトキシ-2-オキシエトキシ)-3-エトキシ-5-ホルミルベンゾアート200 mgを室温で加えて同温度で3時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、5%重曹水次いで飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をn-ヘキサン/酢酸エチル (2:1) を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。得られた残渣をメタノール3 mLに溶解し、1規定水酸化ナトリウム水溶液0.3 mLを氷冷下加え室温にて2時間攪拌した。1規定水酸化ナトリウム水溶液0.6 mLを室温にて加え同温度にて2時間攪拌した。1規定塩酸0.9 mLを室温にて加え減圧下濃縮した。得られた残渣と1,4-ジオキサン1 mLの混合物に、塩化水素の1,4-ジオキサン溶液 (4 M) 10 mLを室温にて加え、同温度にて4時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した。得られた残渣とメタノール10 mLおよび水10 mLの混合物に、室温にて1規定水酸化ナトリウム水溶液3 mLをくわえ、同温度にて3.5時間攪拌した。1規定塩酸を加えて反応液をpH3とし、得られた析出物を濾取した。濾物を水で洗浄後、減圧下乾燥して3-[[[2-[[[4-[アミノ(イミノ)メチル]フェニル]アミノ]カルボニル]-4-クロロフェニル]アミノ]メチル]-4-(カルボキシメトキシ)-5-エトキシ安息香酸 塩酸塩 218 mgを黄色固体として得た。

[0200] 実施例44

[2-[[[2-[[[4-[アミノ(ヒドロキシイミノ)メチル]フェニル]アミノ]カルボニル]-4-フルオロフェニル]アミノ]メチル]-4-(ヒドロキシメチル)-6-イソプロポキシフェノキシ]アセチックアシッド370 mgに、塩化水素のエタノール溶液 (27wt%) 3 mLを室温で加えて20分攪拌した。反応液を酢酸エチル10 mLで希釈し、飽和重曹水 (5 mL) を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、得られた残渣を酢酸エチル/n-ヘキサン (1:1) を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製しエチル [2-[[[2-[[[4-[アミノ(ヒドロキシイミノ)メチル]フェニル]アミノ]カルボニル]-4-フルオロフェニル]アミノ]メチル]-4-(ヒドロキシメチル)-6-イソプロポキシフェノキシ]アセトート90 mgを黄色固体として得た。

[0201] 実施例45

3-[2-[[[3-[[[4-[[[エトキシカルボニル]アミノ](イミノ)メチル]フェニル]アミノ]カルボニル]ピリジン-2-イル]アミノ)メチル]-4-(ヒドロキシメチル)-6-イソプロポキシフェニル]プロパノイック アシッド30 mgと炭酸カリウム14 mgのN,N-ジメチルホルムアミド(1.0 mL) 溶液にヨードエタン12 mgを室温にて加え14 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルを溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、エチル 3-[2-[[[3-[[[4-[[[エトキシカルボニル]アミノ](イミノ)メチル]フェニル]アミノ]カルボニル]ピリジン-2-イル]アミノ)メチル]-4-(ヒドロキシメチル)-6-イソプロポキシフェニル]プロパノアート19 mg を淡黄色固体として得た。

[0202] 実施例46

[2-[[[2-[[[6-[アミノ(ヒドロキシイミノ)メチル]ピリジン-3-イル]アミノ]カルボニル]-4-メチルフェニル]アミノ)メチル]-4-(ヒドロキシメチル)-6-イソプロポキシフェノキシ]アセチック アシッド0.20 gに塩化水素のエタノール溶液 (25wt%) 3.7 mLを加え、室温にて2 時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル/n-ヘキサン (7:1) を溶出溶媒とするアミノプロピル化シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。得られた化合物の酢酸エチル(1.0 mL) 溶液に、塩化水素の酢酸エチル溶液 (4 M) 0.07 mLを氷冷にて加え、30 分間攪拌した。析出した沈殿物を濾取し、エチル [2-[[[2-[[[6-[アミノ(ヒドロキシイミノ)メチル]ピリジン-3-イル]アミノ]カルボニル]-4-メチルフェニル]アミノ)メチル]-4-(ヒドロキシメチル)-6-イソプロポキシフェノキシ]アセタート塩酸塩0.12 gを黄色固体として得た。

[0203] 実施例47

3-[2-[[[3-[[[4-[アミノ(ヒドロキシイミノ)メチル]フェニル]アミノ]カルボニル]-5-メチルピリジン-2-イル]アミノ)メチル]-4-(ヒドロキシメチル)-6-イソプロポキシフェニル]プロパノイック アシッド 塩酸塩44 mgと炭酸カリウム11 mgのN,N-ジメチルホルムアミド(0.5 mL) 溶液にヨードエタン12 mgを室温にて加え15 時間攪拌した。反応液に炭酸カリウム6 mgとヨードエタン6mgを加え、室温にて1時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸

エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルを溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。得られた化合物の酢酸エチル (1.0 mL) 溶液に、塩化水素の酢酸エチル溶液 (4 M) 0.03 mLを氷冷にて加え、1 時間攪拌した。析出した沈殿物を濾取し、エチル 3-[2-[(3-[(4-[アミノ(ヒドロキシイミノ)メチル]フェニル)アミノ)カルボニル]-5-メチルピリジン-2-イル)アミノ)メチル]-4-(ヒドロキシメチル)-6-イソプロポキシフェニル]プロパノアート 塩酸塩0.02 gを淡黄色固体として得た。

[0204] 実施例48

エチル {4-アセトキシメチル-2-[(2-[(4-[アミノ(ヒドロキシイミノ)メチル]フェニル)アミノ)カルボニル]-4-メチルフェニル)アミノ)メチル]-6-イソプロポキシフェノキシ]アセタート 200 mgのエタノール(3.3 mL) 溶液に2-(メチルアミノ)エタノール 0.21 mLを加え、75℃で終夜攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣を0.1%ギ酸水/アセトニトリルを溶出溶媒とするODSカラムクロマトグラフィーにて精製し、N-{4-[アミノ(ヒドロキシイミノ)メチル]フェニル}-2-[(2-{2-[(2-ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ]-2-オキソエトキシ}-5-(ヒドロキシメチル)-3-イソプロポキシベンジル]アミノ)-5-メチルベンズアミド 104 mgを淡黄色固体として得た。

[0205] 実施例49

tert-ブチル 3-[2-[(2-[(4-[(エトキシカルボニル)アミノ](イミノ)メチル]フェニル)アミノ)カルボニル]-4-メチルフェニル)アミノ)メチル]-4-(ヒドロキシメチル)-6-イソプロポキシフェニル]プロパノアートの塩化メチレン (1.4 mL) 溶液にトリフルオロ酢酸1.4 mLを加え、室温にて4時間攪拌した。反応液を減圧留去した後、飽和重曹水を加え中和した。反応液を水/アセトニトリルを溶出溶媒とするODSカラムクロマトグラフィーにて精製し、3-[2-[(2-[(4-[(エトキシカルボニル)アミノ](イミノ)メチル]フェニル)アミノ)カルボニル]-4-メチルフェニル)アミノ)メチル]-4-(ヒドロキシメチル)-6-イソプロポキシフェニル]プロパノイック アシッド42 mgを黄色固体として得た。

[0206] 実施例50

tert-ブチル [4-アミノ-2-[(4-クロロ-2-[(4-[アミノ(ヒドロキシイミノ)メチル]フェニル)アミノ)カルボニル]フェニルアミノ)メチル]-6-イソプロポキシフェノキシ]アセタート201 mg

、tert-ブトキシカルボニルアミノアセチック アシッド88 mgのN,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 混液に室温にて1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 一塩酸塩97 mgを加え終夜攪拌した。反応液に飽和重曹水および酢酸エチルを加え抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去し得た残渣を酢酸エチル/n-ヘキサン (1:1) を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、淡黄色固体80 mgを得た。得られた淡黄色固体10 mgの酢酸エチル (1 mL) 溶液に室温にて塩化水素の1,4-ジオキサン溶液 (4 M) 1 mLを加え、生じた懸濁液を終夜攪拌した。析出物を濾取し、酢酸エチルで洗浄後減圧乾燥して[2-[(2-[(4-[アミノ(ヒドロキシイミノ)メチル]フェニル)アミノ)カルボニル]-4-クロロフェニル]アミノ)メチル]-4-(グリシルアミノ)-6-イソプロポキシフェノキシ]アセチック アシッド 塩酸塩6 mgを淡黄色粉末として得た。

[0207] 実施例51

tert-ブチル [[4-[(2-アミノ-5-メチルベンゾイル)アミノ]フェニル](イミノ)メチル]カルバマートとエチル 3-(4-[[N-(tert-ブトキシカルボニル)グリシル]アミノ]-2-ホルミル-6-イソプロポキシフェニル)プロパノートを原料として、実施例7と同様の操作によりエチル 3-[4-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノアセチルアミノ)-2-[(2-[(4-[アミノ(ヒドロキシイミノ)メチル]フェニル)アミノ)カルボニル]-4-メチルフェニルアミノ)メチル]-6-イソプロポキシフェニル]プロパノートを無色固体として得た (EP:705)。エチル 3-[4-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノアセチルアミノ)-2-[(2-[(4-[アミノ(ヒドロキシイミノ)メチル]フェニル)アミノ)カルボニル]-4-メチルフェニルアミノ)メチル]-6-イソプロポキシフェニル]プロパノート50 mg、水0.3 mLおよびアセトニトリル1 mLの混合物に室温にて2規定水酸化ナトリウム水溶液72 μ Lを加え4.5時間攪拌した。反応液に室温にて2規定塩酸72 μ Lを加え、溶媒を減圧下濃縮した。残渣に水を加え、生じた析出物を粉末状にした後、濾取した。濾物を水で洗浄し、減圧下乾燥した。得られた化合物の塩化メチレン (0.6 mL) 溶液にトリフルオロ酢酸0.6 mLを室温にて加え1.5 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した。残渣にジエチルエーテルを加え、生じた析出物を粉末状にした後、濾取した。濾物をジエチルエーテルで洗浄し、減圧下乾燥して3-[4-(2-アミノアセチルアミノ)-2-[(2-[(4-[アミノ(ヒドロキシイミノ)メチル]フェニル)アミノ)カル

ボニル]-4-メチルフェニルアミノ)メチル)-6-イソプロポキシフェニル]プロパノック アシッド トリフルオロ酢酸塩 48 mgを得た。

[0208] 実施例52

N-[4-[アミノ(ヒドロキシイミノ)メチル]フェニル]-2-アミノ-5-メチルベンズアミドとエチル 3-[4-(アセトキシアセチルアミノ)-2-ホルミル-6-イソプロポキシフェニル]プロパノアートを原料として、実施例7と同様の操作によりエチル 3-[4-(2-アセトキシアセチルアミノ)-2-((2-[(4-[アミノ(ヒドロキシイミノ)メチル]フェニル)アミノ)カルボニル]-4-メチルフェニルアミノ)メチル)-6-イソプロポキシフェニル]プロパノアートを得た(EP:648)。得られたエチル 3-[4-(2-アセトキシアセチルアミノ)-2-((2-[(4-[アミノ(ヒドロキシイミノ)メチル]フェニル)アミノ)カルボニル]-4-メチルフェニルアミノ)メチル)-6-イソプロポキシフェニル]プロパノアート100 mgのエタノール(1.5 mL)懸濁液にナトリウムエトキシド21 mgのエタノール(0.5 mL)溶液を加え、室温で4.5時間攪拌した。反応液にテトラヒドロフラン2 mLを加え、室温で3時間攪拌した。反応液に室温にて2規定塩酸155 μ Lを加え、溶媒を減圧下濃縮した。残渣に酢酸エチル/テトラヒドロフラン/エタノールを加えた後、飽和重曹水を加え、有機層を抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残渣にジエチルエーテルを加え、生じた析出物を粉末状にした後、濾取した。濾物をジエチルエーテルで洗浄し、減圧下乾燥してエチル 3-[4-(2-ヒドロキシアセチルアミノ)-2-((2-[(4-[アミノ(ヒドロキシイミノ)メチル]フェニル)アミノ)カルボニル]-4-メチルフェニルアミノ)メチル)-6-イソプロポキシフェニル]プロパノアート 77mgを得た。

[0209] 実施例53

N-[4-[アミノ(ヒドロキシイミノ)メチル]フェニル]-2-アミノ-5-メチルベンズアミドとtert-ブチル 3-(4-アセトキシメチル-2-ホルミル-6-イソプロポキシフェニル)プロパノアートを原料として、後述の実施例54と同様の操作により黄色固体を得た。得られた黄色固体317 mgの水 (3.2 mL) 溶液に1規定水酸化ナトリウム水溶液5.5 mLを加え、室温にて1時間攪拌した。反応液を水/アセトニトリルを溶出溶媒とするODSカラムクロマトグラフィーを用いて精製し、ナトリウム 3-[2-[(2-[(4-[アミノ(ヒドロキシイミノ)メチル]フェニル)アミノ)カルボニル]-4-メチルフェニル)アミノ)メチル]-4-(ヒドロキシメチル)-6-イ

ソプロポキシフェニル]プロパノアート176 mgを得た。

[0210] 実施例54

tert-ブチル[[4-[(2-アミノ-5-クロロベンゾイル)アミノ]フェニル](イミノ)メチル]カルバマートとtert-ブチル (2-ホルミル-6-ヒドロキシフェノキシ)アセタートを原料として、実施例7と同様の操作によりtert-ブチル {2-[(2-[(4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ](イミノ)メチル]フェニル)アミノ)カルボニル]-4-クロロフェニル}アミノ)メチル]-6-エトキシフェノキシ}アセタートを黄色固体として得た (FP: 653)。得られたtert-ブチル {2-[(2-[(4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ](イミノ)メチル]フェニル)アミノ)カルボニル]-4-クロロフェニル}アミノ)メチル]-6-エトキシフェノキシ}アセタートを原料として、実施例12と同様の操作により{2-[(2-[(4-[アミノ(イミノ)メチル]フェニル)アミノ)カルボニル]-4-クロロフェニル}アミノ)メチル]-6-エトキシフェノキシ}アセチック アシッド トリフルオロ酢酸塩を淡黄色固体として得た。

[0211] 実施例55

tert-ブチル[[4-[(2-アミノ-5-メチルベンゾイル)アミノ]フェニル](イミノ)メチル]カルバマートとtert-ブチル (2-ホルミル-6-ヒドロキシフェノキシ)アセタートを原料として、実施例7と同様の操作により黄色固体として得た。得られた黄色固体を原料として、実施例18と同様の操作により{2-[(2-[(4-[アミノ(イミノ)メチル]フェニル)アミノ)カルボニル]-4-メチルフェニル}アミノ)メチル]-6-ヒドロキシフェノキシ}アセチック アシッド ギ酸塩を淡黄色固体として得た。

[0212] 実施例56

{3-[(2-[(4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ](イミノ)メチル]フェニル)アミノ)カルボニル]-4-クロロフェニル}アミノ)メチル]-2-(2-tert-ブトキシ-2-オキシエトキシ)フェノキシ}アセチック アシッドを原料として、実施例10と同様の操作によりtert-ブチル {2-[(2-[(4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ](イミノ)メチル]フェニル)アミノ)カルボニル]-4-クロロフェニル}アミノ)メチル]-6-[2-(メチルアミノ)-2-オキシエトキシ]フェノキシ}アセタートを淡黄色油状物として得た (EP:696)。得た。得られたtert-ブチル {2-[(2-[(4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ](イミノ)メチル]フェニル)アミノ)カルボニル]-4-クロロフェニル}アミノ)メチル]-6-[2-(メチルアミノ)-2-オキシエトキシ]フェノキシ}アセタートを

原料として、実施例18と同様の操作により2-[[2-[[4-[アミノ(イミノ)メチル]フェニル]アミノ]カルボニル]-4-クロロフェニル]アミノ)メチル]-6-[2-(メチルアミノ)-2-オキシエトキシ]フェノキシ]アセチック アシッド ギ酸塩を淡黄色固体として得た。

[0213] 実施例57

tert-ブチル [[4-[(2-アミノ-5-クロロベンゾイル)アミノ]フェニル](イミノ)メチル]カルバマートを原料として、実施例7と同様の操作により黄色固体を得た。得られた黄色固体を原料として、実施例15と同様の操作により2-[[2-[[4-[アミノ(イミノ)メチル]フェニル]アミノ]カルボニル]-4-クロロフェニル]アミノ)メチル]-4-[(ジメチルアミノ)メチル]-6-エトキシフェノキシ]アセチック アシッド 塩酸塩を黄色固体として得た。

[0214] 実施例58

tert-ブチル [[4-[(2-アミノ-5-クロロベンゾイル)アミノ]フェニル](イミノ)メチル]カルバマートとエチル (4-アセトキシメチル-2-ホルミル-6-プロポキシフェノキシ)アセタートを原料として、実施例7と同様の操作によりエチル {4-アセトキシメチル-2-[[2-[[4-[[tert-ブトキシカルボニル)アミノ](イミノ)メチル]フェニル]アミノ]カルボニル]-4-メチルフェニル]アミノ)メチル]-6-プロポキシフェノキシ]アセタートを得た (EP: 691)。得られたエチル {4-アセトキシメチル-2-[[2-[[4-[[tert-ブトキシカルボニル)アミノ](イミノ)メチル]フェニル]アミノ]カルボニル]-4-メチルフェニル]アミノ)メチル]-6-プロポキシフェノキシ]アセタート90 mgとトリフルオロ酢酸1 mLの混合物を室温にて30分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮して得られた残渣をエタノール 2mLに希釈し、氷冷下1規定水酸化ナトリウム水溶液0.20 mLを加えた。室温にて1時間攪拌した後減圧下有機溶媒を溜去し、0.1%トリフルオロ酢酸水/アセトニトリルを溶出溶媒とするODSクロマトグラフィーにて精製して、2-[[2-[[4-[アミノ(イミノ)メチル]フェニル]アミノ]カルボニル]-4-メチルフェニル]アミノ)メチル]-4-(ヒドロキシメチル)-6-プロポキシフェノキシ]アセチック アシッド トリフルオロ酢酸塩83 mgを無色固体として得た。

[0215] 実施例59

tert-ブチル [[4-[(2-アミノ-5-クロロベンゾイル)アミノ]フェニル](イミノ)メチル]カルバマートとエチル N-(2-ホルミルフェニル)-N-メチルグリシナートを原料として、実施例28と同様の操作によりN-[2-[[2-[[4-[[tert-ブトキシカルボニル)アミノ](イミノ)メチル]

フェニル}アミノ)カルボニル]-4-クロロフェニル}アミノ)メチル]フェニル}-N-メチルグリシンを得た (FP: 566)。得られたN-[2-[[[2-[[[4-[[[tert-ブトキシカルボニル)アミノ](イミノ)メチル]フェニル}アミノ)カルボニル]-4-クロロフェニル}アミノ)メチル]フェニル}-N-メチルグリシン75 mg、0.2規定塩酸1 mLおよびテトラヒドロフラン0.5 mLの混合物を50℃にて3時間攪拌した。1規定水酸化ナトリウム水溶液にて中和し減圧下濃縮して得られた残渣を0.1%ギ酸水/アセトニトリルを溶出溶媒とするODSクロマトグラフィーにて精製して、[[2-[[[2-[[[4-[アミノ(イミノ)メチル]フェニル}アミノ)カルボニル]-4-クロロフェニル}アミノ)メチル]フェニル}(メチル)アミノ]アセチック アシッド ギ酸塩12 mgを黄色固体として得た。

[0216] 実施例60

3-[[2-(2-エトキシ-2-オキソエトキシ)-5-(ヒドロキシメチル)-3-イソプロポキシベンジル]アミノ]-2-ナフトイック アシッドを原料として実施例10と同様の操作により得た黄色固体を原料として、実施例24と同様の操作により2-[[[3-[[[4-[アミノ(イミノ)メチル]フェニル}アミノ)カルボニル]-2-ナフチル}アミノ)メチル]-4-(ヒドロキシメチル)-6-イソプロポキシフェノキシ]アセチック アシッド ギ酸塩を黄色固体として得た。

[0217] 上記実施例1～60の方法と同様にして、後記表25～107に示す実施例化合物61～654をそれぞれ対応する原料を使用して製造した。表25～107に実施例化合物の構造及び物理化学的データを示す。

[0218] また、後記表108～118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記載の方法若しくは当業者にとって自明である方法、またはこれらの変法を用いることによって容易に製造することができる。

[0219] 本発明の化合物の優れた活性化血液凝固第VII因子阻害活性は、以下に示す試験方法により確認された。

[0220] 試験方法1. 合成基質法による酵素阻害測定試験

(1) 活性化血液凝固第VII因子/TF複合体阻害活性: 96穴マイクロプレートに反応緩衝液(pH 7.4) 50 μ L、化合物溶液10 μ L、2 mMの合成基質S-2288 (Chromogenix社) 20 μ L、ヒトTF(American Diagnostica社)とヒト活性化血液凝固第VII因子(登録商標NovoSeven、Novo Nordisk社) の混合液(各30 nM) 20 μ Lを加え、1時間室温で

反応させ、405 nmの吸光度変化を吸光マイクロプレートリーダー(商品名:SPECTRA max340PC384、Molecular Devices社)で測定し、 IC_{50} を算出した。

本発明の代表的化合物の活性化血液凝固第VII因子阻害活性を下記表1に示す。尚、Exは実施例番号を示す(以下同様。)

[0221] [表1]

Ex	活性化血液凝固第VII因子阻害活性 IC_{50} (μM)
16	0.36
26	0.092
157	0.016
295	0.022
304	0.0073
316	0.013
324	0.037
325	0.070
482	0.023

[0222] (2)活性化血液凝固第X因子阻害活性:96穴マイクロプレートに反応緩衝液(pH 7.4) 50 μL 、化合物溶液10 μL 、2 mMの合成基質S-2222 (Chromogenix社)20 μL 、0.02U/mLのヒト活性化血液凝固第X因子(Enzyme Research Laboratories社)20 μL を加え、1時間室温で反応させ、405 nmの吸光度変化を測定した。

実施例16の化合物は活性化血液凝固第X因子に対して、その阻害活性 IC_{50} は100 μM 以上の数値を示した。

[0223] (3)トロンビン阻害活性:96穴マイクロプレートに反応緩衝液(pH 7.4) 50 μL 、化合物溶液10 μL 、2 mMの合成基質S-2238 (Chromogenix社)20 μL 、0.2U/mLのヒトトロンビン(Sigma社)20 μL を加え、1時間室温で反応させ、405 nmの吸光度変化を測定した。

実施例16の化合物はトロンビンに対して、その阻害活性 IC_{50} は100 μM 以上の数値を示した。

[0224] 以上の結果から、本発明化合物(I)は強力な活性化血液凝固第VII因子阻害活性を有すること、また、活性化血液凝固第X因子、トロンビンに対して選択的に活性化血液凝固第VII因子を阻害することが確認できた。

[0225] 試験方法2. モルモットを用いたex vivoでの凝固時間測定試験

雄性ハートレー系モルモット(5-7週齢、日本SLC社)に対し、ジメチルアセトアミド1容、5%グルコース1容を混合した溶媒に溶解した試験化合物をジエチルエーテル麻酔下で静脈内投与し(1 mg/kg)、2分後に頸静脈より3.13%クエン酸ナトリウム1/10容にて0.5 mL採血し、3000 rpm 10分の遠心処理により血漿を分離した。この血漿を用いて以下a)の方法に従い外因系凝固時間(PT)の測定を行った。

a)外因系凝固時間(PT)

モルモット血漿50 μ Lを37°Cにて1分間加温し、ヒーモスアイエル・リコンビプラスチン100 μ Lを添加し凝固時間の測定を行った。凝固時間の測定には血液凝固自動測定装置ST4(ロシュ・ダイアグノスティクス社)を使用した。試験化合物非投与のモルモット血漿の凝固時間を対照とし、この対照を1としたときの相対値で試験化合物の活性を示した。

外因系凝固時間(PT)の測定の結果、本発明化合物は静脈内投与において外因系凝固時間の延長作用が認められた。

本発明の代表的化合物の外因系凝固時間の延長作用を下記表2に示す。

[0226] [表2]

Ex	外因系凝固時間の延長作用
26	1.53倍
295	2.47倍
304	2.34倍

[0227] 以上の結果から、本発明化合物(I)は外因系凝固時間の延長作用を示すことから、血液凝固抑制剤として有効であることが確認できた。

[0228] 本発明化合物(I)には、生体内において代謝されて活性化血液凝固第VII因子阻害活性を示す化合物も含まれる。例えば、 R^1 が $-C(=NOH)NH_2$ 、 $-C(=NH)NH-CO_2-$ (置換されていてもよい低級アルキル)若しくは5-オキソ-2,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イルであり、及び/または、 $-C(O)R^5$ がエステルまたはアミドである化合物には、生体内で R^1 が $-C(=NH)NH_2$ であり、及び/または、 $-C(O)R^5$ がカルボン酸である化合物に変換され活性化血液凝固第VII因子阻害活性を示す化合物がある。このような化合物の有用性は下記試験方法3、並びに、試験方法1及び/または試験

方法2の試験を組み合わせるによって確認することができる。

[0229] 試験方法3.

a)経口投与

ラット(雄性;Sprague-Dawley (SD-IGS)、7週齢(6週齢で購入)、日本チャールスリバー社、摂餌条件:水、餌共に自由摂取)は投与前日の夕方より絶食した。化合物は10 mg/5 mLの濃度になるように0.5%MCで懸濁させて、ゾンデを用いて胃内部へを単回経口投与した。

[0230] b)静脈内投与

化合物は1 mg/0.2 mLの濃度になるようにN,N-ジメチルアセトアミドで溶解させ、さらに同量の5%グルコース(大塚製薬工場)で希釈後、ラット(雄性;Sprague-Dawley (SD-IGS)、7週齢(6週齢で購入)、日本チャールスリバー社、摂餌条件:水、餌共に自由摂取)尾静脈より単回静脈内投与した。

[0231] c)試料採取方法

経口投与後の試料採取は、投与後15、30分、1、2、4、8時間に頸静脈よりヘパリン処理したシリンジで約200 μ L採血し、直ちに氷冷下に保存した。静脈内投与後の場合は、投与後2、10、30分、1、2、4時間に頸静脈よりヘパリン処理したシリンジで約200 μ L採血し、直ちに氷冷下に保存した。血液は10000 rpmで1分間(室温)遠心し血漿を分取した。調製した試料は測定まで約4°Cで保存した。

[0232] d)定量分析

各ポイントの血漿サンプルを25 μ Lチューブに分注し、アセトニトリルに溶解した内部標準物質溶液を100 μ Lおよびアセトニトリルを875 μ L加えた。その後、ミキサーで攪拌し、3300 rpmで20分間遠心分離後、上清5 μ LをHPLCに注入した。検量線は、測定化合物を50%アセトニトリル水溶液に溶解し、アセトニトリルで10、50、100、500、1000、5000、10000、50000 ng/mLに段階希釈した検量線溶液を用意した。続いてブランク血漿を25 μ Lチューブに分注し、先に用意した各濃度の検量線溶液を25 μ L、アセトニトリルに溶解した内部標準物質溶液100 μ Lおよびアセトニトリルを850 μ L加えた。その後、ミキサーで攪拌し、3300 rpmで20分間遠心分離後、上清5 μ LをHPLCに注入した。定量分析には、LC-MS/MSを用いた。

HPLC:HP1100(Agilent)カラム:Cadenza CD-C18, 3 μ m, 50*4.6 mm (Imtakt)

カラム温度:40℃

移動相:10 mM 酢酸アンモニウム水溶液(pH4.5);:アセトニトリル;B

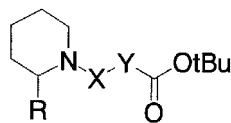
結果は、表3に示す。

[0233] [表3]

時間	移動相		流速
	A	B	
0min	90%	10%	0.4mL/min
3min	90%	10%	0.4mL/min
4min	10%	90%	0.4mL/min
7min	10%	90%	0.4mL/min
7.1min	90%	10%	0.4mL/min
12min	90%	10%	0.4mL/min

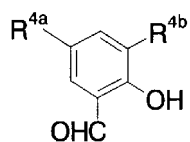
MS/MS:API-4000(MDS/Sciex)

[0234] [表4]



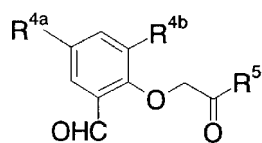
Rf	RSyn	R	-X-Y-	DATA
3	3	-CHO	-CH ₂ CH ₂ -	NMR (CDCl ₃) : 1.23-1.40 (1H, m), 1.45 (9H, s), 1.47-1.78 (5H, m), 2.02-2.13 (1H, m), 2.34-2.50 (2H, m), 2.51-2.60 (1H, m), 2.72-2.90 (2H, m), 2.97-3.07 (1H, m), 9.53 (1H, d, J = 3.6 Hz)
88	3	-CH ₂ CHO	-CH ₂ -	EP : 242

[0235] [表5]



Rf	RSyn	R^{4a}	R^{4b}	DATA
4	4	NC-	-OMe	NMR (DMSO- d_6) : 3.92 (3H, s), 7.65 (2H, s), 10.27 (1H, s), 11.31 (1H, br s)
89	4	HO ₂ CCH ₂ -	-OEt	NMR (DMSO- d_6) : 1.36 (3H, t, J = 7.0 Hz), 3.53 (2H, s), 4.08 (2H, q, J = 7.0 Hz), 7.12 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.15 (1H, d, J = 1.5 Hz), 10.02 (1H, br s), 10.23 (1H, s)
7	7	O ₂ N-	-OEt	NMR (CDCl ₃) : 1.55 (3H, t, J = 7.0 Hz), 4.24 (2H, q, J = 7.0 Hz), 7.93 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.22 (1H, d, J = 2.4 Hz), 10.00 (1H, s), 11.66 (1H, s)
90	7	O ₂ N-	-OiPr	NMR (DMSO- d_6) : 1.34 (6H, d, J = 6.0 Hz), 4.85 (1H, sep, J = 6.0 Hz), 7.95 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.10 (1H, d, J = 2.7 Hz), 10.33 (1H, s), 11.20-11.50 (1H, br)
91	7	O ₂ N-	-OiBu	EN : 238
92	7	O ₂ N-	Me	FN : 180
8	8	AcOCH ₂ -	-OEt	NMR (CDCl ₃) : 1.49 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.10 (3H, s), 4.15 (2H, q, J = 7.0 Hz), 5.06 (2H, s), 7.11 (1H, d, J = 1.7 Hz), 7.20 (1H, d, J = 1.7 Hz), 9.92 (1H, s), 11.06 (1H, br s)
93	8	AcOCH ₂ -	-OMe	NMR (CDCl ₃) : 2.11 (3H, s), 3.94 (3H, s), 5.07 (2H, s), 7.12 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.21 (1H, d, J = 1.6 Hz), 9.92 (1H, s), 11.16 (1H, s)
10	10	AcOCH ₂ -	-OiPr	EN : 251
94	10	AcOCH ₂ -		NMR (CDCl ₃) : 1.39 (3H, d, J = 6.3 Hz), 2.06 (3H, s), 2.10 (3H, s), 4.21-4.31 (2H, m), 4.60-4.68 (1H, m), 5.05 (2H, s), 7.24 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.27 (1H, d, J = 2.0 Hz), 9.92 (1H, s), 10.99 (1H, br s)
12	12	I	-OiPr	NMR (CDCl ₃) : 1.39 (6H, d, J = 6.0 Hz), 4.57 (1H, sep, J = 6.0 Hz), 7.35 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.49 (1H, d, J = 1.9 Hz), 9.84 (1H, s), 10.85 (1H, s)
95	12	Br	-OiPr	EP : 260

[0236] [表6]

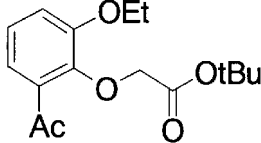
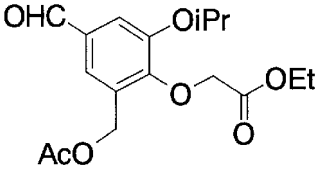


Rf	RSyn	R ^{4a}	R ^{4b}	R ⁵	DATA
14	14	H	H	-OtBu	FP : 237
96	14	O ₂ N-	-OMe	-OtBu	GC : 311
97	14	O ₂ N-	-OEt	-OtBu	NMR (CDCl ₃) : 1.45 (9H, s), 1.55 (3H, t, J = 7.0 Hz), 4.22 (2H, t, J = 7.0 Hz), 4.93 (2H, s), 7.93 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.35 (1H, d, J = 2.5 Hz), 10.61 (1H, s)
98	14	O ₂ N-	-OiPr	-OtBu	NMR (CDCl ₃) : 1.44 (9H, s), 1.46 (6H, d, J = 6.0 Hz), 4.72 (1H, sep, J = 6.0 Hz), 7.93 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.33 (1H, d, J = 2.5 Hz), 10.60 (1H, s)
99	14	O ₂ N-	-OiBu	-OtBu	EP : 354
100	14	O ₂ N-	Me	-OtBu	FN : 294
101	14	H	-OEt	-OtBu	FP : 281
102	14	H	-OEt	-OEt	FP : 253
103	14	AcOCH ₂ -	-OH	-OtBu	NMR (CDCl ₃) : 1.51 (9H, s), 2.11 (3H, s), 4.57 (2H, s), 5.07 (2H, s), 7.24 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.27 (1H, d, J = 2.0 Hz), 9.00 (1H, s), 10.11 (1H, s)
104	14	AcOCH ₂ -	-OEt	-OtBu	EP : 375 [M+Na] ⁺
105	14	AcOCH ₂ -	-OEt	-OEt	NMR (CDCl ₃) : 1.28 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.48 (3H, t, J = 6.9 Hz), 2.11 (3H, s), 4.11 (2H, q, J = 6.9 Hz), 4.22 (2H, q, J = 6.9 Hz), 4.86 (2H, s), 5.05 (2H, s), 7.11 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.43 (1H, d, J = 1.9 Hz), 10.62 (1H, br s)
106	14	AcOCH ₂ -	-OiPr	-OtBu	EP : 367
107	14	AcOCH ₂ -	-OiPr	-OEt	FP : 339
108	14	I	-OiPr	-OtBu	EP : 443 [M+Na] ⁺
109	14	Br	-OiPr	-OEt	FP : 345
110	14	NC-	-OMe	-OtBu	NMR (DMSO-d ₆) : 1.39 (9H, s), 3.92 (3H, s), 4.89 (2H, s), 7.68 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.84 (1H, d, J = 2.0 Hz), 10.45 (1H, s)

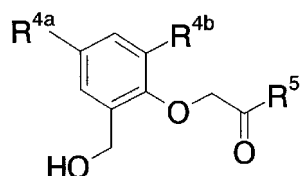
[0237] [表7]

16	16	H ₂ C=CH-	-OiPr	-OtBu	EP : 343 [M+Na] ⁺
111	16	H ₂ C=CH-	-OiPr	-OEt	FP : 293
42	42	F	H	-OtBu	GC : 254
112	42	H	-NMe ₂	-OtBu	FP : 280
113	42	HO-(CH ₂) ₂ -	-OEt	-OtBu	EP : 347 [M+Na] ⁺
114	42	HO-(CH ₂) ₂ -	-OEt	-OEt	EP : 297
115	42	tBuMe ₂ SiO-	-OiPr	-OEt	EP : 397
46	46	H	-SMe	-OH	EN : 225
116	46	H	-SO ₂ Me	-OH	EN : 257
53	53	Me ₂ NCH ₂ -	-OEt	-OtBu	EP : 338
117	53	Me ₂ NCH ₂ -	-OiPr	-OtBu	EP : 352

[0238] [表8]

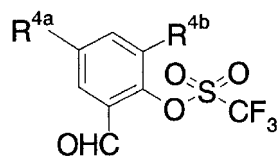
Rf	RSyn	Structure	DATA
118	14		FP : 251
119	14		NMR (CDCl ₃) : 1.29 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.37 (6H, d, J = 7.0 Hz), 2.13 (3H, s), 4.24 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.67 (1H, sep, J = 7.0 Hz), 4.84 (2H, s), 5.34 (2H, s), 7.40 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.46 (1H, d, J = 1.8 Hz), 9.88 (1H, s)

[0239] [表9]



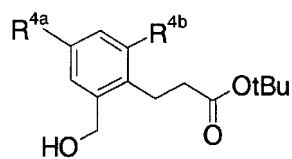
Rf	RSyn	R ^{4a}	R ^{4b}	R ⁵	DATA
120	14	Cl		-OtBu	FP : 385
15	15	HO-(CH ₂) ₂ -	-OEt	-OtBu	EP : 349
121	15	HO-(CH ₂) ₂ -	-OEt	-OEt	NMR (CDCl ₃) : 1.30 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.45 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.79 (2H, t, J = 6.5 Hz), 3.80-3.88 (2H, m), 3.97 (1H, t, J = 7.0 Hz), 4.06 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.25 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.69 (2H, d, J = 7.0 Hz), 4.80 (2H, s), 6.73 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.76 (1H, d, J = 2.0 Hz)

[0240] [表10]



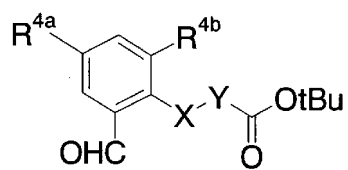
Rf	RSyn	R ^{4a}	R ^{4b}	DATA
23	23	AcOCH ₂ -	-OiPr	NMR (CDCl ₃) : 1.42 (6H, d, J = 6.0 Hz), 2.14 (3H, s), 4.71 (1H, sep, J = 6.0 Hz), 5.12 (2H, s), 7.25 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.47 (1H, d, J = 2.0 Hz), 10.23 (1H, s)
122	23	O ₂ N-	-OiPr	NMR (CDCl ₃) : 1.49 (6H, d, J = 6.1 Hz), 4.84 (1H, sep, J = 6.1 Hz), 8.07 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.35 (1H, d, J = 2.6 Hz), 10.27 (1H, s)
123	23	AcOCH ₂ -		NMR (CDCl ₃) : 1.44 (3H, d, J = 6.3 Hz), 2.07 (3H, s), 2.15 (3H, s), 4.20-4.34 (2H, m), 4.75-4.84 (1H, m), 5.14 (2H, s), 7.36 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.51 (1H, d, J = 2.0 Hz), 10.23 (1H, s)

[0241] [表11]



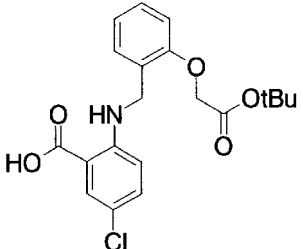
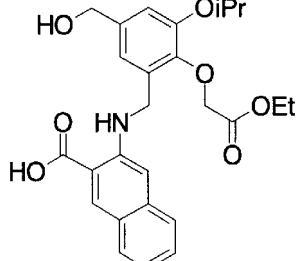
Rf	RSyn	R ^{4a}	R ^{4b}	DATA
27	27	AcOCH ₂ -	-OiPr	NMR (CDCl ₃) : 1.35 (6H, d, J = 6.1 Hz), 1.39 (9H, s), 2.10 (3H, s), 2.55 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.71 (1H, t, J = 6.0 Hz), 2.94 (2H, t, J = 7.4 Hz), 4.59 (1H, sep, J = 6.1 Hz), 4.70 (2H, d, J = 6.0 Hz), 5.05 (2H, s), 6.80 (1H, d, J = 1.4 Hz), 6.96 (1H, d, J = 1.4 Hz)
124	27	H ₂ N-	-OiPr	NMR (CDCl ₃) : 1.33 (6H, d, J = 6.0 Hz), 1.39 (9H, s), 2.48-2.55 (2H, m), 2.56-2.65 (1H, br), 2.81-2.88 (2H, m), 3.45-3.70 (2H, br), 4.44-4.53 (1H, m), 4.60 (2H, s), 6.19 (1H, s), 6.32 (1H, s)
125	27	AcOCH ₂ -		NMR (CDCl ₃) : 1.36 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.40 (9H, s), 2.07 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.50-2.64 (2H, m), 2.73 (1H, t, J = 6.0 Hz), 2.93 (2H, t, J = 7.4 Hz), 4.17-4.31 (2H, m), 4.62-4.76 (3H, m), 5.05 (2H, s), 6.83 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.00 (1H, d, J = 1.5 Hz)

[0242] [表12]

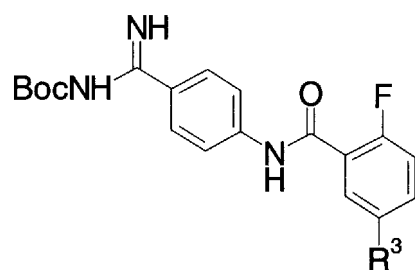


Rf	RSyn	R ^{4a}	R ^{4b}	-X-Y-	DATA
126	42	AcOCH ₂ -	-OiPr	-(CH ₂) ₂ -	NMR (CDCl ₃) : 1.37 (6H, d, J = 6.1 Hz), 1.42 (9H, s), 2.11 (3H, s), 2.44-2.50 (2H, m), 3.27-3.33 (2H, m), 4.61 (1H, sep, J = 6.1 Hz), 5.10 (2H, s), 7.06 (1H, s), 7.41 (1H, s), 10.33 (1H, s)
127	42	AcOCH ₂ -		-(CH ₂) ₂ -	NMR (CDCl ₃) : 1.39 (3H, d, J = 6.2 Hz), 1.42 (9H, s), 2.06 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.42-2.52 (2H, m), 3.24-3.37 (2H, m), 4.20-4.31 (2H, m), 4.64-4.72 (1H, m), 5.10 (2H, s), 7.11 (1H, d, J = 1.3 Hz), 7.45 (1H, d, J = 1.3 Hz), 10.34 (1H, s)
128	42	H	H		FP : 264
129	42	H	H		FP : 350

[0243] [表13]

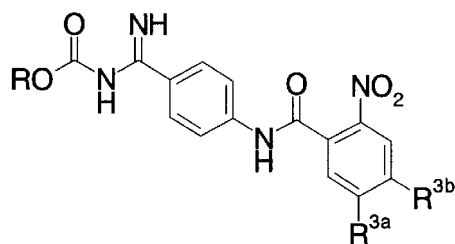
Rf	RSyn	Structure	DATA
61	61		FP : 392
130	61		NMR (DMSO-d ₆): 1.18 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.29 (6H, d, J = 5.9 Hz), 4.12 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.36 (2H, s), 4.55 (2H, s), 4.57 - 4.64 (1H, m), 4.73 (2H, s), 6.89 (1H, s), 6.92 (1H, s), 6.95 (1H, s), 7.09-7.17 (1H, m), 7.32-7.42 (1H, m), 7.55 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.79 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.50 (1H, s)

[0244] [表14]



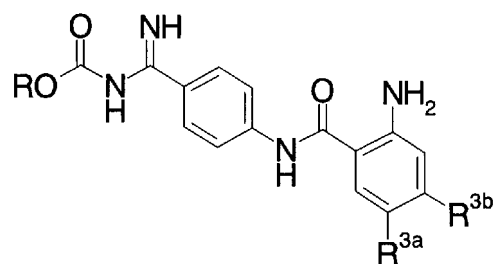
Rf	RSyn	R ³	DATA
131	69	-CN	FP : 383
132	69	-CF ₃	FP : 426

[0245] [表15]



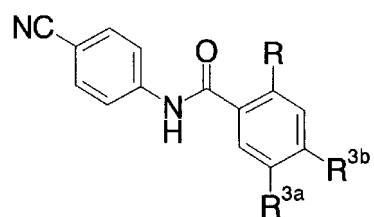
Rf	RSyn	R	R ^{3a}	R ^{3b}	DATA
69	69	tBu	Cl	H	FP : 419
133	69		F	H	FP : 403
134	69		-OMe	H	FP : 415
135	69		-OEt	H	EP : 429
136	69		H	H	FP : 385
137	69		Me	H	NMR (DMSO-d ₆) : 1.45 (9H, s), 2.48 (3H, s), 7.57 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.61 (1H, s), 7.74 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.98 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.09 (1H, d, J = 8.2 Hz), 10.87 (1H, s)
138	69		H	-CH ₂ CO ₂ Et	EP : 471
139	69		F	F	FP : 421
140	69		H	F	FN : 402
141	69		Me	F	FN : 416
142	69		H	-OMe	EP : 415
143	69	Me	Cl	H	FP : 377
144	69		Me	H	FP : 357
145	69	Et	H	H	FP : 357
146	69		Cl	H	EP : 391
147	69		-OMe	H	EP : 387
148	69		-OEt	H	EP : 401
149	69		Me	H	EP : 371
150	69		Me	F	FP : 389
151	75		F	H	EP : 375
152	69		H	-OMe	AN : 385
75	75	nHex	Me	H	EP : 427
153	75	nPr	Me	H	EP : 385
154	75	iBu	Me	H	EP : 399
155	75	nPr	Me	H	EP : 385

[0246] [表16]



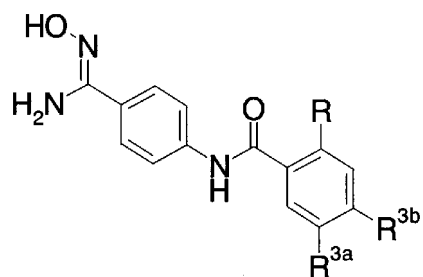
Rf	RSyn	R	R ^{3a}	R ^{3b}	DATA
77	77	tBu	Cl	H	EN : 387
156	77		F	H	FP : 373
157	77		-OMe	H	FP : 385
158	77		-OEt	H	EP : 399
159	77		H	H	FP : 355
160	77		Me	H	FP : 369
161	77		F	F	FP : 391
162	77		H	F	FP : 373
163	77		Me	F	FP : 387
164	77		H	-OMe	EP : 385
165	77		H	-CH ₂ CONH ₂	EP : 412
166	77	Me	Cl	H	FP : 347
167	77		Me	H	FP : 327
168	77	Et	H	H	FP : 327
169	77		Cl	H	EP : 361
170	77		-OMe	H	EP : 357
171	77		-OEt	H	EP : 371
172	77		F	F	FP : 363
173	77		Me	F	FP : 359
174	77		Me	H	EP : 341
175	77		F	H	EP : 345
176	77		H	-OMe	EP : 357
177	77	nPr	Me	H	EP : 355
178	77	iBu	Me	H	EP : 369
179	77	iPr	Me	H	EP : 355
180	77	nHex	Me	H	EP : 397

[0247] [表17]



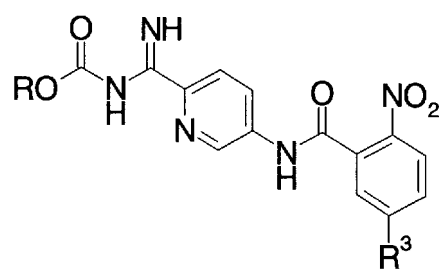
Rf	RSyn	R ^{3a}	R ^{3b}	R	DATA
181	69	Cl	H	-NO ₂	EP : 302
182	69	H	H	-NO ₂	EP : 268
183	69	F	H	-NO ₂	NMR (DMSO-d ₆) : 7.62 - 7.69 (1H, m), 7.81 - 7.86 (5H, m), 8.32 (1H, dd, J = 4.5, 9.3 Hz), 11.13 (1H, s)
184	69	Me	H	-NO ₂	FN : 280
185	69	Me	F	-NO ₂	FP : 300
186	69	F	F	-NO ₂	FP : 304
187	69	H	F	-NO ₂	EN : 284
188	69	-OMe	H	-NO ₂	EN : 296
189	77	F	F	-NH ₂	FP : 274
190	77	F	H	-NH ₂	EN : 254
191	77	H	H	-NH ₂	EN : 236
192	77	-OMe	H	-NH ₂	EN : 266

[0248] [表18]



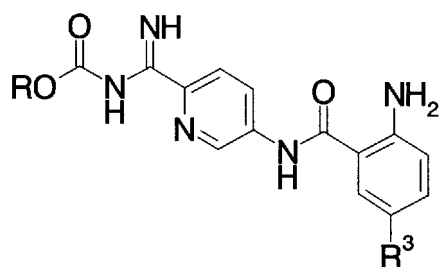
Rf	RSyn	R ^{3a}	R ^{3b}	R	DATA
72	72	Cl	H	-NO ₂	EP : 335
193	72	F	H	-NO ₂	NMR (DMSO-d ₆) : 6.27 (2H, brs), 6.79 (1H, dd, J = 4.2, 9.2 Hz), 7.11 - 7.19 (1H, m), 7.52 (1H, dd, J = 3.0, 10.0 Hz), 7.80 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.92 (2H, d, J = 8.8 Hz), 10.37 (1H, s)
194	72	Me	F	-NO ₂	EP : 333
195	72	F	F	-NH ₂	FP : 307
196	72	H	F	-NH ₂	EP : 289
197	72	H	H	-NH ₂	FP : 551
198	72	-OMe	H	-NH ₂	EP : 301
199	77	Cl	H	-NH ₂	EP : 305
200	77	F	H	-NH ₂	FP : 289
201	77	F	Me	-NH ₂	FP : 303

[0249] [表19]



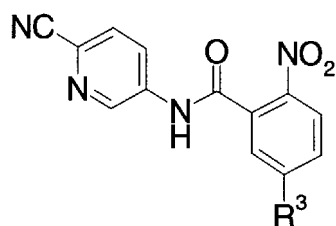
Rf	RSyn	R	R ³	DATA
70	70	tBu	Cl	EP : 420
202	70		Me	EP : 400
203	70		H	EP : 386
204	70	Et	Me	FP : 372

[0250] [表20]



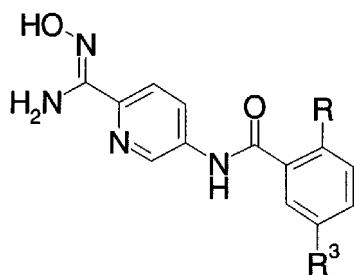
Rf	RSyn	R	R ³	DATA
205	77	tBu	Cl	NMR (DMSO-d ₆) : 1.47 (9H, s), 6.58 (2H, brs), 6.81 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.27 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 7.76 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.24 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.33 (1H, dd, J = 8.8, 2.3 Hz), 8.98 (1H, d, J = 2.3 Hz), 10.53 (1H, brs)
206	77		Me	EP : 370
207	77		H	EP : 356
208	77	Et	Me	EP : 342

[0251] [表21]



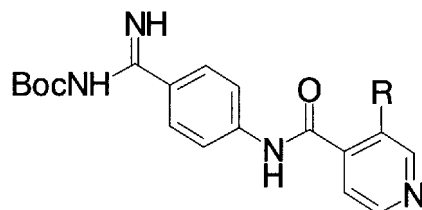
Rf	RSyn	R ³	DATA
209	69	Cl	NMR (DMSO-d ₆) : 7.91 (1H, dd, J = 9.0 Hz, 2.0 Hz), 8.03-8.10 (2H, m), 8.25 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.34 (1H, dd, J = 9.0 Hz, 2.5 Hz), 8.90 (1H, d, J = 2.5 Hz), 11.4 (1H, s)
210	69	Me	EP : 283
211	69	H	EP : 269

[0252] [表22]



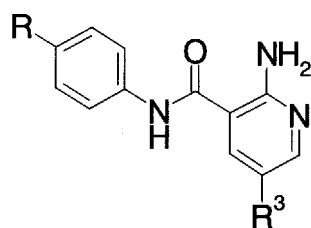
Rf	RSyn	R ³	R	DATA
212	72	Cl	-NO ₂	NMR (DMSO-d ₆) : 5.82 (2H, br s), 7.85-7.92 (2H, m), 8.04 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.11 (1H, dd, J = 8.5 Hz, 2.5 Hz), 8.22 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.80 (1H, d, J = 2.5 Hz), 9.87 (1H, s), 11.07 (1H, s)
213	72	Me	-NO ₂	EP : 316
214	72	H	-NO ₂	EP : 302
215	77	Cl	-NH ₂	EP : 306
216	77	Me	-NH ₂	EP : 286
217	77	H	-NH ₂	EP : 272

[0253] [表23]



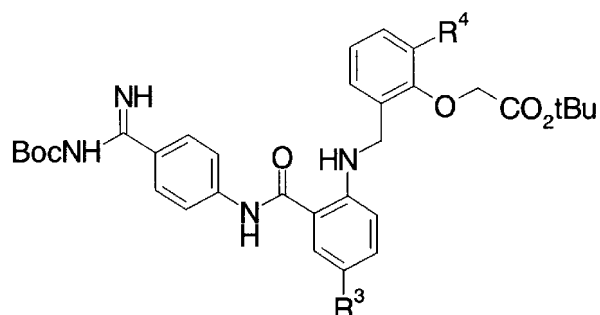
Rf	RSyn	R	DATA
218	69	-NO ₂	EP : 386
219	77	-NH ₂	NMR (DMSO-d ₆) : 1.45 (9H, s), 6.42 (2H, s), 7.53 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.81-7.85 (3H, m), 7.97 (2H, d, J = 8.9 Hz), 8.20 (1H, s), 8.70-9.40 (2H, br)

[0254] [表24]

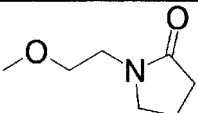
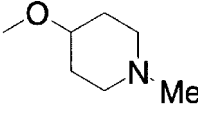
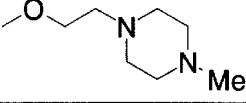
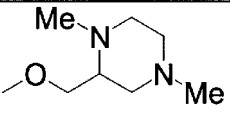


R _f	R _{Syn}	R	R ³	DATA
220	69		H	FP : 356
221	69		Cl	FP : 389 [M] ⁺
222	69		Me	FN : 368
223	69		H	EP : 328
224	69		Me	EP : 342
225	69	NC-	H	EP : 239
226	69		Me	EP : 253
227	69		Cl	EP : 273
228	72		H	EP : 272
229	72		Me	EP : 286
230	72		Cl	EP : 306

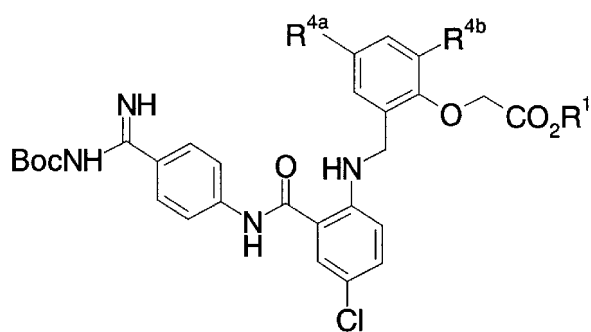
[0255] [表25]

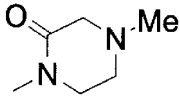
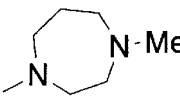


Ex	Syn	R ⁴	R ³	DATA(Sal)
1	1	-OEt	-CN	FP : 644
2	2	-OH	Cl	FP : 625
61	2	-CN	Cl	FP : 634
3	3		Cl	EP : 722
62	3		H	EP : 688
63	3		H	NMR (CDCl ₃) : 1.33 (3H, d, J = 6.1 Hz), 1.46 (9H, s), 1.56 (9H, s), 2.30 (6H, s), 2.42-2.49 (1H, m), 2.67 (1H, dd, J = 6.3, 12.9 Hz), 4.45-4.53 (1H, m), 4.59 (2H, d, J = 6.0 Hz), 4.65 (1H, d, J = 16.0 Hz), 4.69 (1H, d, J = 16.0 Hz), 6.63-6.69 (1H, m), 6.80 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.86 (1H, dd, J = 1.9, 7.8 Hz), 6.89-6.97 (2H, m), 7.27-7.31 (1H, m), 7.52 (1H, dd, J = 1.5, 8.1 Hz), 7.63-7.71 (3H, m), 7.88 (2H, d, J = 8.7 Hz), 8.13 (1H, s)
64	3		H	NMR (CDCl ₃) : 1.17 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.45 (9H, s), 1.56 (9H, s), 2.36 (6H, s), 2.99-3.08 (1H, m), 3.86 (1H, dd, J = 6.3, 9.5 Hz), 4.07 (1H, dd, J = 5.4, 9.5 Hz), 4.60 (2H, d, J = 5.9 Hz), 4.66 (2H, s), 6.63-6.69 (1H, m), 6.79 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.83 (1H, dd, J = 1.8, 7.8 Hz), 6.91-6.99 (2H, m), 7.27-7.31 (1H, m), 7.52 (1H, dd, J = 1.5, 7.8 Hz), 7.62-7.72 (3H, m), 7.88 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.12 (1H, s)
65	3		H	EP : 718
66	3		Cl	EP : 752
67	3		H	EP : 718
68	3		Cl	EP : 752

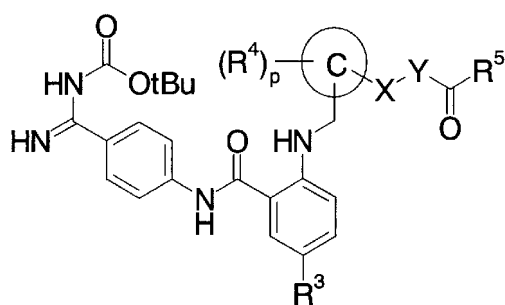
69	3		H	EP : 702
70	3		H	EP : 688
71	3		H	EP : 717
72	3		Cl	EP : 751
22	22	-OCH ₂ COOH	Cl	EP : 683

[0257] [表27]



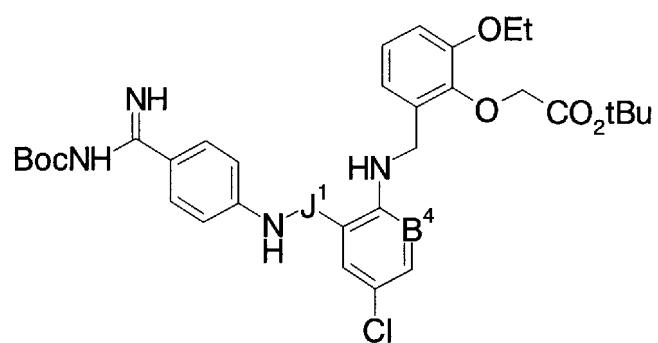
Ex	Syn	R ¹	R ^{4a}	R ^{4b}	DATA(Sal)
73	2	tBu	O ₂ N-	-OMe	EP : 684
74	2	tBu	O ₂ N-	-OiPr	EP : 712
75	2	tBu	O ₂ N-	-OiBu	EP : 726
76	2	tBu	O ₂ N-	Me	NMR (DMSO-d ₆) : 1.45 (18H, s), 3.32 (3H, s), 4.61 (2H, d, J = 5.9 Hz), 4.65 (2H, s), 6.65 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.30 (1H, dd, J = 2.5, 9.0 Hz), 7.78 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.82 - 7.99 (5H, m), 8.06 (1H, d, J = 2.7 Hz), 9.00 (1H, brs), 10.49 (1H, brs)
4	4	tBu	H ₂ N-	-OMe	EP : 654
77	4	tBu	H ₂ N-	-OiPr	EP : 682
78	4	tBu	H ₂ N-	-OiBu	EP : 696
79	4	tBu	H ₂ N-	Me	EP : 638
80	23	tBu	BocHNS(O) ₂ NH-	-OMe	EP : 833
23	23	tBu	BocHNS(O) ₂ NH-	-OiPr	EP : 861
81	23	tBu	BocHNS(O) ₂ NH-	-OiBu	EP : 875
82	23	tBu	BocHNS(O) ₂ NH-	Me	EP : 817
6	6	tBu	Cl		EP : 755
83	6	tBu	H		EP : 721

[0258] [表28]



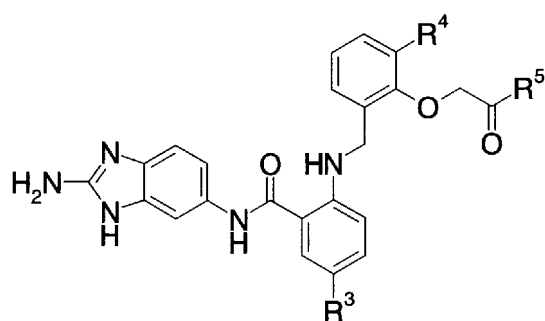
Ex	Syn	$(R^4)_p$	R ³	DATA(Sal)
84	2		Cl	EP : 614
85	2		H	EP : 580
86	2		Cl	EP : 616
87	2		Cl	EP : 628
88	2		Cl	EP : 600
89	2		H	EP : 594
90	2		Cl	EP : 628
91	2		Cl	NMR (CDCl ₃) : 1.34 (9H, s), 1.55 (9H, s), 3.05 (2H, t, J = 8.8 Hz), 3.57 (2H, t, J = 8.8 Hz), 3.88 (2H, s), 4.23 (2H, d, J = 4.6 Hz), 6.64–6.69 (2H, m), 6.96 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.02 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.10–7.15 (1H, m), 7.29 (1H, dd, J = 2.5, 9.0 Hz), 7.50 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.65 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.86 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.06 (1H, s)

[0259] [表29]



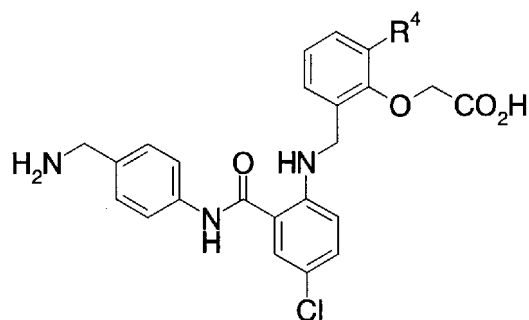
Ex	Syn	J¹	B⁴	DATA(Sal)
92	2	-CH₂-	CH	FP : 639
93	2	-CO-	N	EP : 654

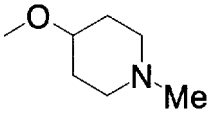
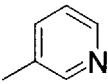
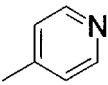
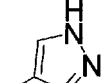
[0260] [表30]



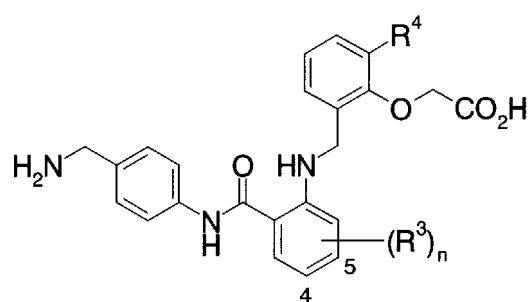
Ex	Syn	R³	R⁴	R⁵	DATA(Sal)
94	10	Cl	Ph	-OEt	EP : 570
95	12	Me	H	-OH	FP : 446 ; Sal : TFA
96	12	Cl	Me	-OH	FP : 480 ; Sal : TFA
97	12	Cl	-OMe	-OH	FP : 496 ; Sal : TFA
98	15	Br	H	-OH	FP : 510 ; Sal : HCl
16	16	Cl	Ph	-OH	EP : 542

[0261] [表31]



Ex	Syn	R^4	DATA(Sal)
15	15	-OEt	EP : 484 ; Sal : HCl
99	15	-OMe	FN : 468 ; Sal : HCl
100	15	-OiPr	FP : 498 ; Sal : HCl
101	15	-OiBu	FP : 512 ; Sal : HCl
102	15	-OnBu	FN : 510 ; Sal : HCl
103	15	-OcBu	FN : 508 ; Sal : HCl
104	15	-OBn	FP : 546 ; Sal : HCl
105	15	-O-(CH ₂) ₂ -OMe	FN : 512 ; Sal : HCl
106	15	-OCH(Me)CN	FN : 507 ; Sal : HCl
107	15	-OCH(Me)C(=O)Me	FN : 524 ; Sal : HCl
108	15		EP : 553 ; Sal : HCl
109	15	iPr	FN : 480 ; Sal : HCl
110	15	Ph	FP : 516 ; Sal : HCl
111	15		FN : 515 ; Sal : HCl
112	15		EP : 517 ; Sal : HCl
113	15		EP : 506 ; Sal : HCl
114	16	-OcHex	FP : 538

[0262] [表32]

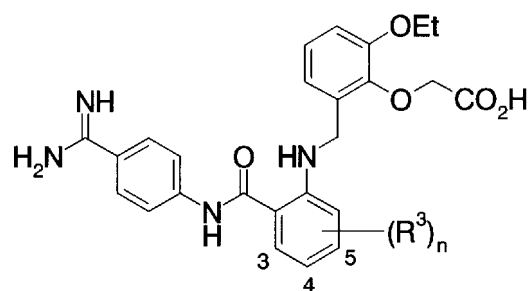


Ex	Syn	$-(R^3)_n$	R^4	DATA(Sal)
115	15	4,5-diCl	-OEt	FP : 518 ; Sal : HCl
116	15	4-NHMe	H	FP : 435 ; Sal : HCl
117	12	4-F	-OEt	FN : 466 ; Sal : TFA

[0263] [表33]

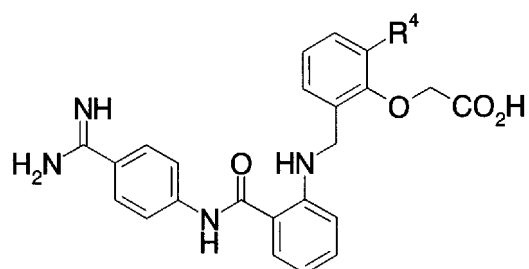
Ex	Syn	Structure	DATA(Sal)
19	19		FP : 454 Sal : HCl

[0264] [表34]



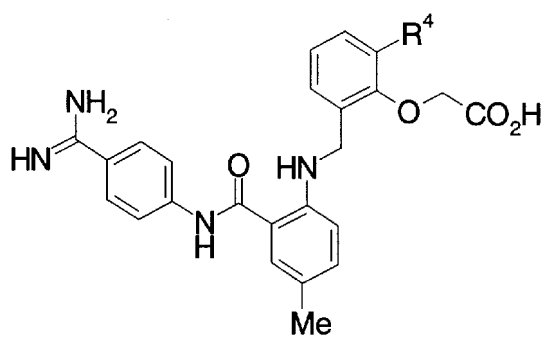
Ex	Syn	-(R ³) _n	DATA(Sal)
54	54	4-Cl	FP : 497 ; Sal : TFA
118	54	4-F	FP : 481 ; Sal : TFA
119	54	4-OMe	FP : 493 ; Sal : TFA
120	54	null	FP : 463 ; Sal : TFA
121	54	4-CN	FP : 488 ; Sal : TFA
122	54	5-CF ₃	FP : 531 ; Sal : TFA
123	54	5-Cl	FP : 497 ; Sal : TFA
124	54	4,5-diOMe	FP : 523 ; Sal : TFA
125	54	4-Br	FP : 541, 543 ; Sal : TFA
126	54	4,5,6-triOMe	FP : 553 ; Sal : TFA
127	54	3-Cl	FP : 497 ; Sal : TFA
128	54	4-CF ₃	FP : 531 ; Sal : TFA
129	54	4-Me	FP : 477 ; Sal : TFA
130	54	5-F	FP : 481 ; Sal : TFA
131	54	4,5-diF	FP : 499 ; Sal : TFA
132	54	4-CO ₂ Me	EP : 521 ; Sal : TFA
24	24	4-CO ₂ H	EP : 507 ; Sal : HCOOH
133	54	4-Et	EP : 491 ; Sal : TFA
134	54	4-(CH ₂) ₂ NH ₂	EP : 506 ; Sal : TFA
135	54	5-CH ₂ C(O)NH ₂	EP : 520 ; Sal : TFA

[0265] [表35]



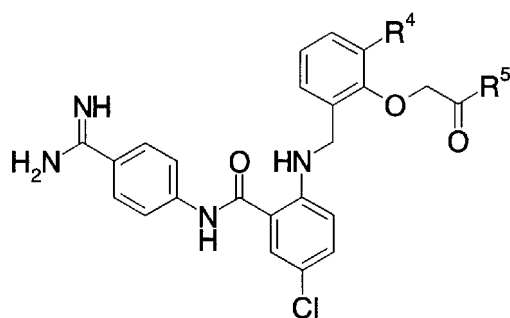
Ex	Syn	R ⁴	DATA(Sal)
136	18		EP : 520 ; Sal : HCO ₂ H
137	18		EP : 520 ; Sal : HCO ₂ H
138	18		EP : 562 ; Sal : HCO ₂ H
139	18		EP : 562 ; Sal : HCO ₂ H
140	18		EP : 546 ; Sal : HCO ₂ H
141	18		EP : 532 ; Sal : HCO ₂ H
142	18		EP : 532 ; Sal : HCO ₂ H
143	18		EP : 561 ; Sal : HCO ₂ H

[0266] [表36]



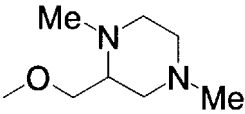
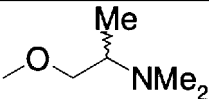
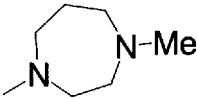
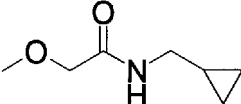
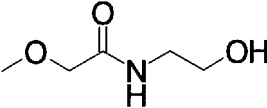
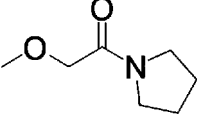
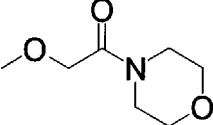
Ex	Syn	R ⁴	DATA(Sal)
55	55	-OH	EP : 449 ; Sal : HCO ₂ H
144	55	Me	EP : 447 ; Sal : HCO ₂ H
145	55	-OiBu	EP : 505 ; Sal : HCO ₂ H
146	55	-OCH ₂ CHex	EP : 545 ; Sal : HCO ₂ H
147	55	tBu	EP : 489 ; Sal : HCO ₂ H
148	55	Br	EP : 511 ; Sal : HCO ₂ H

[0267] [表37]

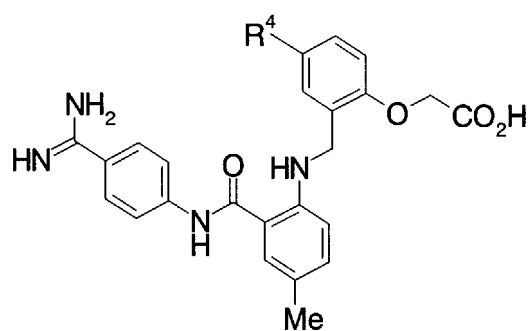


Ex	Syn	R ⁴	R ⁵	DATA(Sal)
10	10	H	-OtBu	FP : 509
12	12	H	-OH	FP : 453 ; Sal : TFA
149	54	-CN	-OH	EP : 478 ; Sal : TFA
150	54	iPr	-OH	EP : 495 ; Sal : TFA
151	54	-SMe	-OH	FP : 499 ; Sal : TFA
152	54	-S(O) ₂ Me	-OH	FP : 531 ; Sal : TFA
153	54	-OiPr	-OH	FP : 511 ; Sal : TFA
13	13	-O-(CH ₂) ₂ -NMe ₂	-OH	EP : 540 ; Sal : HCl
154	13	-OCH(Me)CH ₂ OH	-OH	EP : 527 ; Sal : HCl
14	14		-OH	FP : 553 ; Sal : TFA
155	15	-NMe ₂	-OH	FP : 496 ; Sal : HCl
156	10	Ph	-OEt	FP : 557
157	16	Ph	-OH	EP : 529 ; Sal : HCl
158	13		-OH	EP : 580 ; Sal : HCl
159	13	-OCH ₂ CH(Me)NMe ₂	-OH	EP : 554 ; Sal : HCl
160	13		-OH	FP : 552 ; Sal : HCl
161	13		-OH	EP : 552 ; Sal : HCl
162	18		-OH	EP : 566 ; Sal : HCOOH
163	18		-OH	EP : 596 ; Sal : HCOOH
164	18		-OH	EP : 596 ; Sal : HCOOH

[0268] [表38]

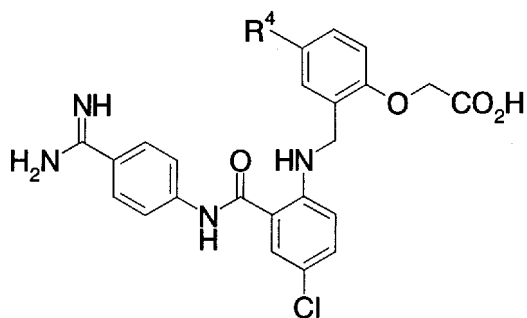
165	18		-OH	EP : 595 ; Sal : HCOOH
21	21	-CH ₂ NH ₂	-OH	FP : 482 ; Sal : TFA
166	55	-OH	-OH	EP : 469 ; Sal : HCO ₂ H
167	55	F	-OH	EP : 471 ; Sal : HCO ₂ H
168	55	Me	-OH	EP : 467 ; Sal : HCO ₂ H
169	55	-OCH ₂ cHex	-OH	EP : 565 ; Sal : HCO ₂ H
170	55	-OCH ₂ COOH	-OH	EP : 527 ; Sal : HCO ₂ H
171	55	-OnBu	-OH	EP : 525 ; Sal : HCO ₂ H
172	55	Br	-OH	EP : 531 ; Sal : HCO ₂ H
173	15	-OC(O)NHEt	-OH	FP : 540 ; Sal : HCl
174	15		-OH	EP : 554 ; Sal : HCl
175	54		-OH	EP : 565 ; Sal : TFA
176	54	-OMe	-OH	FP : 483 ; Sal : TFA
177	54	-OCH ₂ cPr	-OH	FP : 523 ; Sal : TFA
178	54	-NHC(O)NH ₂	-OH	EP : 511 ; Sal : TFA
56	56	-OCH ₂ C(O)NHMe	-OH	EP : 540 ; Sal : HCOOH
179	56	-OCH ₂ C(O)NHEt	-OH	EP : 554 ; Sal : HCOOH
180	56	-OCH ₂ C(O)NH <i>i</i> Pr	-OH	EP : 568 ; Sal : HCOOH
181	56		-OH	EP : 580 ; Sal : HCOOH
182	56		-OH	EP : 570 ; Sal : HCOOH
183	56		-OH	EP : 580 ; Sal : HCOOH
184	56		-OH	EP : 596 ; Sal : HCOOH
185	55	Cl	-OH	EP : 487 ; Sal : HCOOH

[0269] [表39]



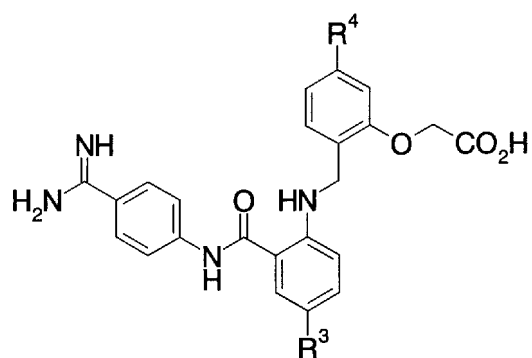
Ex	Syn	R ⁴	DATA(Sal)
186	55	Br	EP : 511 ; Sal : HCO ₂ H
187	55	F	EP : 451 ; Sal : HCO ₂ H
188	55	Me	EP : 447 ; Sal : HCO ₂ H
189	55	Cl	EP : 467 ; Sal : HCO ₂ H
190	55	-NO ₂	EP : 478 ; Sal : HCO ₂ H
191	55	-CN	EP : 458 ; Sal : HCO ₂ H
192	55	-CF ₃	EP : 501 ; Sal : HCO ₂ H

[0270] [表40]



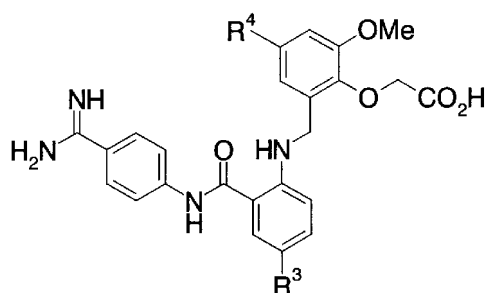
Ex	Syn	R ⁴	DATA(Sal)
193	54	NC-	EP : 478 ; Sal : TFA
194	55	F	EP : 471 ; Sal : HCO ₂ H
195	55	MeO-	EP : 483 ; Sal : HCO ₂ H
196	55	Br	EP : 531 ; Sal : HCO ₂ H
197	55	Cl	EP : 487 ; Sal : HCO ₂ H
198	55	O ₂ N-	EP : 498 ; Sal : HCO ₂ H
199	55	F ₃ CO-	EP : 537 ; Sal : HCO ₂ H
200	55	H ₂ N-	EP : 468 ; Sal : HCO ₂ H
201	55	F ₃ C-	EP : 521 ; Sal : HCO ₂ H
202	54	Ms-	FP : 531 ; Sal : TFA
203	25	HOCH ₂ -	FP : 483 ; Sal : HCl
204	55	HO-(CH ₂) ₂ -N(Me)-	EP : 526 ; Sal : HCOOH

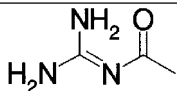
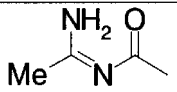
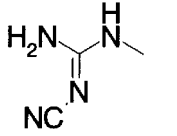
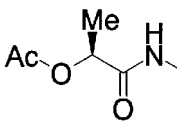
[0271] [表41]

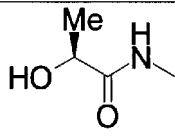


Ex	Syn	R ³	R ⁴	DATA(Sal)
205	55	Cl	Cl	EP : 487 ; Sal : HCO ₂ H
206	55	Cl	F	EP : 471 ; Sal : HCO ₂ H
207	55	Me	Me	EP : 447 ; Sal : HCO ₂ H
208	55	Me	F	EP : 451 ; Sal : HCO ₂ H

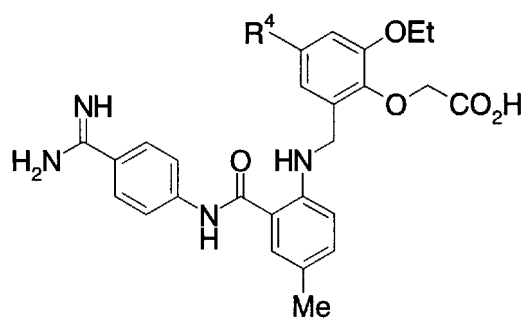
[0272] [表42]



Ex	Syn	R ³	R ⁴	DATA(Sal)
209	54	Cl	O ₂ N-	FP : 528 ; Sal : TFA
210	54	Cl	H ₂ N-	FP : 498 ; Sal : TFA
211	54	Cl	AcNH-	EP : 540 ; Sal : TFA
212	54	Cl	NC-	EP : 488 ; Sal : TFA
213	15	Cl	MeNH-	FP : 512 ; Sal : HCl
214	15	Cl	Me ₂ N-	FP : 526 ; Sal : HCl
215	54	Cl	Ac	FP : 525 ; Sal : TFA
216	15	Cl	MeCH(OH)-	FP : 527 ; Sal : HCl
217	54	Cl	H ₂ NS(O) ₂ -	FP : 562 ; Sal : TFA
218	12	Cl		FP : 568 ; Sal : TFA
219	12	Cl		FP : 568 ; Sal : TFA
220	26	Cl		EP : 565
221	12	Cl	MsNH-	EP : 576 ; Sal : TFA
222	12	Cl	MeOCH ₂ C(O)NH-	NMR (DMSO-d ₆) : 3.77 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.52 (2H, br s), 4.61 (2H, s), 6.71 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.15 (1H, s), 7.31 (1H, dd, J = 9.0, 2.0 Hz), 7.41 (1H, s), 7.78-8.00 (6H, m), 8.75 (2H, s), 9.19 (2H, s), 9.63 (1H, s), 10.54 (1H, s) ; Sal : TFA
223	12	Cl	AcOCH ₂ C(O)NH-	EP : 598 ; Sal : TFA
224	12	Cl		NMR (DMSO-d ₆) 1.35 (3H, d, J = 7.0 Hz), 2.04 (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.53 (2H, d, J = 5.0 Hz), 4.61 (2H, s), 4.96 (1H, q, J = 7.0 Hz), 6.71 (1H, d, J = 9.0 Hz), 6.98 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.32 (1H, dd, J = 9.0, 2.5 Hz), 7.42 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.80-8.00 (6H, m), 8.75 (2H, s), 9.19 (2H, s), 9.98 (1H, s), 10.54 (1H, s) ; Sal : TFA

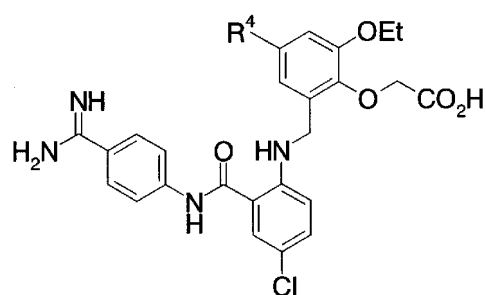
225	12	Cl	H ₂ NS(O) ₂ NH-	EP : 577 ; Sal : TFA
226	16	Cl	HOCH ₂ C(O)NH-	EP : 556
227	16	Cl		EP : 570
228	56	Me	Br	EP : 541 ; Sal : HCO ₂ H
229	54	Me	NC-	EP : 488 ; Sal : TFA

[0274] [表44]



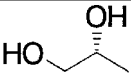
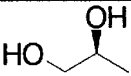
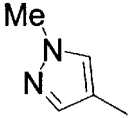
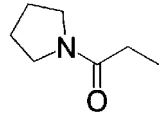
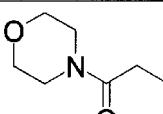
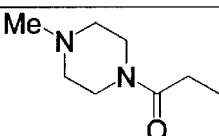
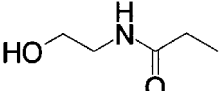
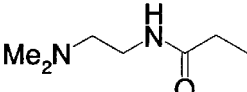
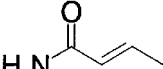
Ex	Syn	R ⁴	DATA(Sal)
230	26	HOCH ₂ -	EP : 507
231	27	HOCH ₂ CH(OH)-	FP : 537
232	55	H ₂ NC(O)CH ₂ -	EP : 534 ; Sal : HCOOH
233	55	HO ₂ CCH ₂ -	EP : 535 ; Sal : HCOOH
234	12	H ₂ NS(O) ₂ NH-	EP : 571 ; Sal : TFA
235	12	MeNHS(O) ₂ NH-	EP : 585 ; Sal : TFA

[0275] [表45]

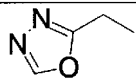


Ex	Syn	R ⁴	DATA(Sal)
236	54		EP : 609 ; Sal : TFA
57	57	Me ₂ NCH ₂ -	EP : 554 ; Sal : HCl
237	57		EP : 596 ; Sal : HCl
238	54	iPrN(Me)CH ₂ -	EP : 582 ; Sal : TFA
239	57		FP : 623 ; Sal : HCl
240	57		EP : 580 ; Sal : HCl
241	57	Me ₂ N-(CH ₂) ₂ -N(Me)-CH ₂ -	EP : 611 ; Sal : HCl
242	27	HOCH ₂ CH(OH)-	EP : 557
25	25	HO-(CH ₂) ₂ -N(Me)-	EP : 570 ; Sal : HCl
243	25		EP : 596 ; Sal : HCl
244	25	Me ₂ N-(CH ₂) ₂ -N(Me)-	EP : 597 ; Sal : HCl
245	25		EP : 595 ; Sal : HCl
246	25		EP : 582 ; Sal : HCl
247	25		FP : 582 ; Sal : HCl
248	25		FP : 563 ; Sal : HCl
43	43	HO ₂ C-	FP : 541 ; Sal : HCl
249	26	HO-	EP : 513
250	57	MeO ₂ C-	FP : 555 ; Sal : HCl
251	54	CH ₂ =CH-	FP : 523 ; Sal : TFA

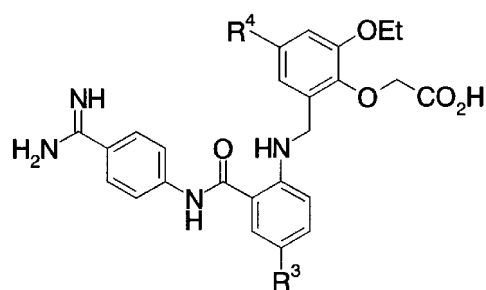
[0276] [表46]

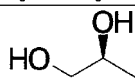
27	27		FP : 557
252	27		FP : 557
253	12	EtNHC(O)NH-	FP : 583 ; Sal : TFA
254	12	Me ₂ NS(O) ₂ NH-	FP : 619 ; Sal : TFA
255	15	H ₂ NC(O)N(Me)-	FP : 569 ; Sal : HCl
256	54	AcOCH ₂ -	EP : 569 ; Sal : TFA
257	55	HOCH ₂ -	EP : 527 ; Sal : HCOOH
258	54		EP : 563 ; Sal : TFA
259	55	iBuNHCH ₂ -	EP : 582 ; Sal : HCOOH
260	28	HO ₂ CCH ₂ -	EP : 555
261	55	H ₂ NOCCH ₂ -	EP : 554 ; Sal : HCOOH
262	15	HO-(CH ₂) ₂ -	EP : 541 ; Sal : HCl
263	55		EP : 608 ; Sal : HCOOH
264	55		EP : 624 ; Sal : HCOOH
265	55		EP : 637 ; Sal : HCOOH
266	55		EP : 598 ; Sal : HCOOH
267	55		EP : 625 ; Sal : HCOOH
268	54	MeNHC(O)CH ₂ -	EP : 568 ; Sal : TFA
269	54	Me ₂ NC(O)CH ₂ -	EP : 582 ; Sal : TFA
270	54	iPrNHC(O)CH ₂ -	EP : 596 ; Sal : TFA
271	54		EP : 566 ; Sal : TFA
272	12	H ₂ NC(O)-(CH ₂) ₂ -	EP : 568 ; Sal : TFA
273	54	H ₂ NCH ₂ -	EP : 526 ; Sal : TFA
274	51	AcNHCH ₂ -	EP : 568 ; Sal : TFA

[0277] [表47]

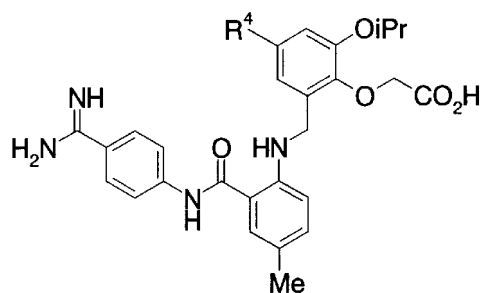
275	12	$\text{H}_2\text{NS}(\text{O})_2\text{NH}-$	EP : 591 ; NMR : (DMSO- d_6) ; 1.36 (3H, t, J = 7.0 Hz), 4.02 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.48 (2H, d, J = 5.9 Hz), 4.59 (2H, s), 6.64 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.76 (1H, d, J = 9.0 Hz), 6.83 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.98 (2H, s), 7.33 (1H, dd, J = 9.0, 2.5 Hz), 7.79-7.85 (3H, m), 7.85 (1H, t, J = 5.9 Hz), 7.93 (2H, d, J = 8.9 Hz), 8.88 (2H, br s), 9.20 (2H, br s), 9.24 (1H, s), 10.53 (1H, s), 12.78 (1H, br s) ; Sal : TFA
276	12	$\text{MeNHS}(\text{O})_2\text{NH}-$	EP : 605 ; Sal : TFA
277	12	$\text{MsNH}-$	EP : 590 ; Sal : TFA
278	55	$\text{MeNHC}(\text{O})-$	EP : 554 ; Sal : HCOOH
279	55	$\text{H}_2\text{NC}(\text{O})-$	EP : 540 ; Sal : HCOOH
280	55	$\text{H}_2\text{NS}(\text{O})_2\text{NHC}(\text{O})-$	EP : 619 ; Sal : HCOOH
281	12	$\text{H}_2\text{NC}(\text{O})\text{NH}-$	EP : 555 ; Sal : TFA
282	54	$\text{H}_2\text{NS}(\text{O})_2\text{N}(\text{Me})-$	EP : 605 ; Sal : TFA
283	54	$\text{H}_2\text{NC}(\text{O})\text{OCH}_2-$	EP : 570 ; Sal : TFA
284	55	$\text{H}_2\text{NS}(\text{O})_2\text{NHCH}_2-$	EP : 605 ; Sal : HCOOH
285	54		EP : 579 ; Sal : TFA

[0278] [表48]



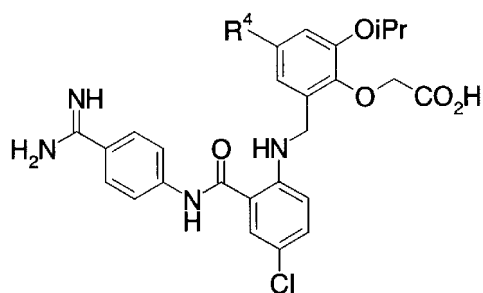
Ex	Syn	R ³	R ⁴	DATA(Sal)
286	38	$-\text{N}(\text{Me})\text{C}(\text{O})\text{CF}_3$	$\text{H}_2\text{NS}(\text{O})_2\text{NH}-$	FP : 682 ; Sal : HCl
287	37	$-\text{NHMe}$	$\text{H}_2\text{NS}(\text{O})_2\text{NH}-$	EP : 586 ; Sal : HCl
288	37	$-\text{NHMe}$		FP : 552 ; Sal : HCl

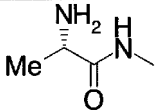
[0279] [表49]



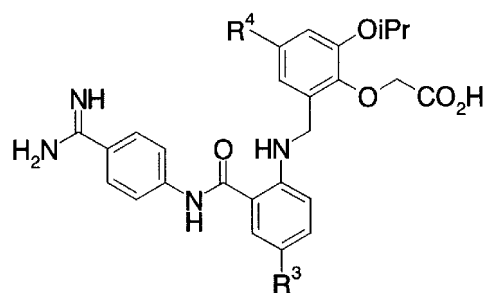
Ex	Syn	R ⁴	DATA(Sal)
289	29		FP : 551 ; Sal : HCOOH
290	29		FP : 551 ; Sal : HCOOH
30	30	HO-	FP : 507 ; Sal : HCOOH
291	31		FP : 558 ; Sal : HCOOH
292	31	MeS(O) ₂ NHCO-	FP : 612 ; Sal : HCOOH
293	12	H ₂ NS(O) ₂ NH-	EP : 585 ; NMR : (DMSO-d ₆) : 1.29 (6H, d, J = 6.0 Hz), 2.24 (3H, s), 4.43 (2H, br s), 4.49 - 4.56 (1H, m), 4.58 (2H, s), 6.65 (1H, d, J = 2.5 Hz), 6.68 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.83 (1H, d, J = 2.5 Hz), 6.98 (2H, br s), 7.15 (1H, dd, J = 8.6, 1.1 Hz), 7.56 (1H, d, J = 1.1 Hz), 7.47-7.68 (1H, br), 7.81 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.94 (2H, d, J = 8.7 Hz), 8.79 (2H, br s), 9.19 (2H, br s), 9.20 (1H, s), 10.42 (1H, s), 12.76 (1H, br s) ; Sal : TFA
294	54	AcOCH ₂ -	EP : 563 ; Sal : TFA
295	26	HOCH ₂ -	EP : 521 ; NMR (DMSO-d ₆) : 1.28 (6H, d, J = 6.0 Hz), 2.23 (3H, s), 4.34 (2H, d, J = 2.8 Hz), 4.43-4.62 (5H, m), 5.02-5.11 (1H, m), 6.71 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.79 (1H, d, J = 1.6 Hz), 6.87 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 8.5, 1.9 Hz), 7.45-7.69 (2H, m), 7.78 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.93 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.88-9.16 (2H, br), 9.35-10.60 (2H, m)
296	26	HO(CH ₂) ₂ -	EP : 535 ; NMR (DMSO-d ₆) : 1.27 (6H, d, J = 6.0 Hz), 2.23 (3H, s), 2.58 (2H, t, J = 7.3 Hz), 3.47-3.54 (2H, m), 4.42-4.63 (6H, m), 6.67 (1H, d, J = 1.6 Hz), 6.71 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.78 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 8.5, 1.9 Hz), 7.48-7.58 (2H, m), 7.79 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.93 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.85-10.00 (3H, m), 10.40-10.50 (1H, br)
297	54	H ₂ NC(O)-	EP : 534 ; Sal : TFA

[0280] [表50]



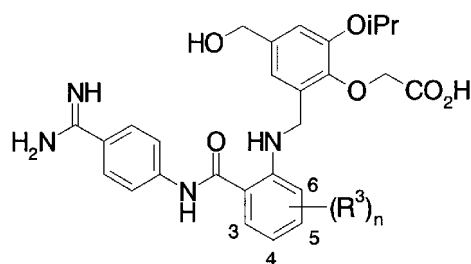
Ex	Syn	R ⁴	DATA(Sal)
298	12	H ₂ NS(O) ₂ NH-	FP : 623 ; Sal : TFA
299	12	H ₂ NCH ₂ C(O)NH-	FP : 583 ; Sal : TFA
300	12	MeNHCH ₂ C(O)NH-	FP : 597 ; Sal : TFA
301	12		FP : 597 ; Sal : TFA
302	12	H ₂ N-(CH ₂) ₂ -C(O)NH-	FP : 597 ; Sal : TFA
303	55	Me ₂ NCH ₂ -	EP : 568 ; Sal : HCO ₂ H
304	12	H ₂ NS(O) ₂ NH-	EP : 605 ; NMR : (DMSO-d ₆) ; 1.29 (6H, d, J = 6.0 Hz), 4.48 (2H, d, J = 5.0 Hz), 4.50 - 4.56 (1H, m), 4.58 (2H, s), 6.63 (1H, d, J = 2.5 Hz), 6.77 (1H, d, J = 9.0 Hz), 6.83 (1H, d, J = 2.5 Hz), 6.98 (2H, br s), 7.34 (1H, dd, J = 9.0, 2.5 Hz), 7.78-7.88 (4H, m), 7.93 (2H, d, J = 8.9 Hz), 8.91 (2H, br s), 9.19 (2H, br s), 9.21 (1H, s), 10.54 (1H, s), 12.79 (1H, br s) ; Sal : TFA
305	54	AcOCH ₂ -	EP : 583 ; Sal : TFA
306	15	HOCH ₂ -	EP : 541 ; Sal : HCl
307	15	HO(CH ₂) ₂ -	EP : 555 ; Sal : HCl
308	54	H ₂ NC(O)-	EP : 554 ; Sal : TFA
309	55	Me ₂ N-(CH ₂) ₂ -NHC(O)-	EP : 625 ; Sal : HCOOH

[0281] [表51]



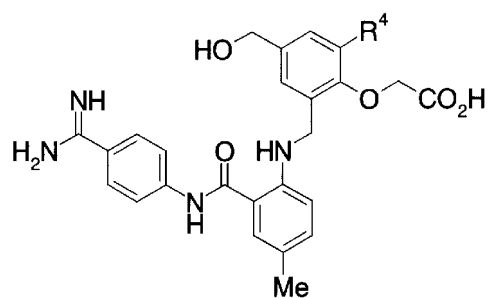
Ex	Syn	R ³	R ⁴	DATA(Sal)
310	12	H		FP : 571 ; Sal : TFA
311	12	F	H ₂ NS(O) ₂ NH-	FP : 589 ; NMR (DMSO-d ₆) : 1.29 (6H, d, J = 6.0 Hz), 3.36 - 3.41 (1H, m), 4.47 (2H, s), 4.55 (2H, s), 6.65 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.76 (1H, dd, J = 4.8, 10.0 Hz), 6.83 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.96 (2H, s), 7.19 - 7.25 (1H, m), 7.63 - 7.70 (2H, m), 7.82 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.93 (2H, d, J = 8.8 Hz), 9.14 (2H, s), 9.18 (1H, s), 9.29 (2H, brs), 10.47 (1H, brs), 12.83 (1H, brs) ; Sal : TFA
312	12	-OMe		FP : 601 ; Sal : TFA
313	12	-OMe	H ₂ NCH ₂ C(O)NH-	FP : 579 ; Sal : TFA
314	54	F	H ₂ NC(O)-	EP : 538 ; Sal : TFA

[0282] [表52]



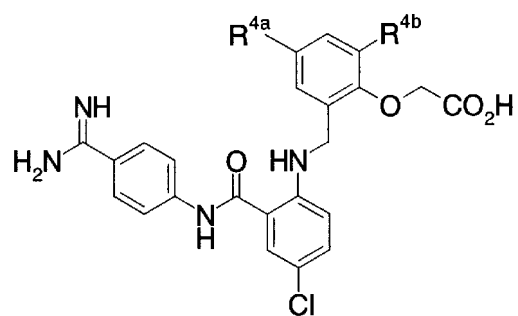
Ex	Syn	-(R ³) _n	DATA(Sal)
315	26	null	FP: 507; NMR (DMSO-d ₆): 1.28 (6H, d, J = 6.4 Hz), 4.30 (2H, s), 4.36 (2H, d, J = 5.2 Hz), 4.54 - 4.57 (3H, m), 5.05 (1H, t, J = 5.2 Hz), 6.59 (1H, t, J = 6.8 Hz), 6.86 - 6.88 (4H, m), 7.28 (1H, t, J = 6.8 Hz), 7.61 (1H, d, J = 6.8 Hz), 7.67 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.90 (2H, d, J = 9.2 Hz), 8.60 (1H, brs)
316	26	4-F	FP: 525; NMR (DMSO-d ₆): 1.28 (6H, d, J = 6.4 Hz), 4.30 (2H, s), 4.36 (2H, d, J = 5.2 Hz), 4.54 - 4.57 (3H, m), 5.05 (1H, t, J = 5.2 Hz), 6.85 (3H, brs), 7.14 - 7.20 (1H, m), 7.48 - 7.55 (1H, m), 7.68 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.89 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.64 (1H, brs)
317	26	4,5-diF	FP : 543
318	26	5-F	FP : 525
319	26	4-Me-5-F	FP: 539; NMR (DMSO-d ₆): 1.29 (6H, d, J = 5.9 Hz), 2.13 (3H, s), 4.37 (4H, brs), 4.51 - 4.60 (3H, m), 5.02-5.11 (1H, br), 6.59 (1H, d, J = 13.4 Hz), 6.83 (1H, s), 6.86 (1H, s), 7.61 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.71 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.88 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.91-8.04 (1H, br), 8.61-8.85 (1H, br), 10.30-10.43 (1H, br), 11.00-11.26 (1H, br)
320	26	5-Me	FP: 521
321	34	4-OMe-5-F	EP: 555 ;Sal: HCOOH
322	31	4,5-diMe	FP: 535 ;Sal: HCOOH
323	26	4,6-diF	FP: 543
26	26	4-OMe	FP : 537; NMR (DMSO-d ₆): 1.28 (6H, d, J = 5.9 Hz), 3.72 (3H, s), 4.34 (2H, s), 4.36 (2H, s), 4.44 - 4.64 (3H, m), 4.82-5.23 (1H, br), 6.74-6.82 (2H, m), 6.84 (1H, s), 6.99 (1H, dd, J = 2.8, 9.1 Hz), 7.25 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.27-7.48 (1H, br), 7.76 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.91 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.57-9.00 (1H, br), 10.37-10.65 (1H, br), 11.03-11.54 (1H, br)
324	26	4-OEt	EP : 551;NMR (DMSO-d ₆): 1.24-1.34 (9H, m), 3.99 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.34 (2H, s), 4.45 (2H, br s), 4.55-4.66 (3H, m), 6.71 (1H, d, J = 9.1 Hz), 6.79 (1H, d, J = 1.1 Hz), 6.89 (1H, d, J = 1.1 Hz), 7.01 (1H, dd, J = 9.1, 2.7 Hz), 7.31 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.82 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.94 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.85 (2H, br s), 9.20 (2H, br s), 10.47 (1H, s); Sal: TFA
325	26	5-OMe	FP : 537; NMR (DMSO-d ₆): 1.28 (6H, d, J = 5.9 Hz), 3.75 (3H, s), 4.34 (2H, s), 4.37 (2H, d, J = 4.9 Hz), 4.54 (1H, sep, J = 5.9 Hz), 4.57 (2H, s), 5.08 (1H, t, J = 4.9 Hz), 6.18 (1H, dd, J = 8.8, 2.1 Hz), 6.34 (1H, d, J = 2.1 Hz), 6.86 (1H, s), 6.87 (1H, s), 7.69 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.71 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.89 (2H, d, J = 9.1 Hz), 10.19 (1H, s)
326	26	5-CH ₂ CONH ₂	EP: 564

[0283] [表53]



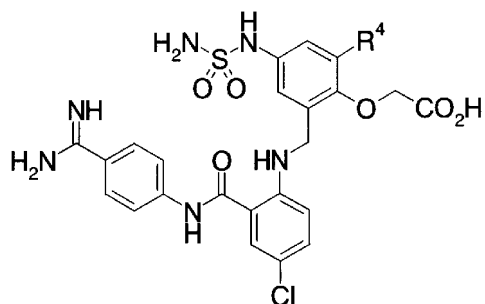
Ex	Syn	R^4	DATA(Sal)
32	32	H	FP : 463 ; Sal : HCOOH
327	31	-NMe ₂	EP : 506 ; Sal : HCOOH
58	58	-OnPr	EP : 521 ; Sal : TFA
328	31	-OiBu	FP : 535 ; Sal : HCOOH
31	31	-OCH(Me)CH ₂ OH	EP : 537 ; NMR(DMSO-d ₆) : 1.23 (3H, d, J = 6.0 Hz), 2.22 (3H, s), 3.45-3.57 (2H, m), 4.30-4.45 (5H, m), 4.50 (2H, s), 5.00-5.10 (1H, m), 6.73 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.81 (1H, s), 6.88 (1H, s), 7.12 (1H, dd, J = 8.5 Hz, 2.5 Hz), 7.48 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.54-7.68 (1H, m), 7.75 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.91 (2H, d, J = 9.0 Hz), 8.80-9.00 (1H, br), 10.35-10.90 (2H, br) ; Sal : HCOOH

[0284] [表54]



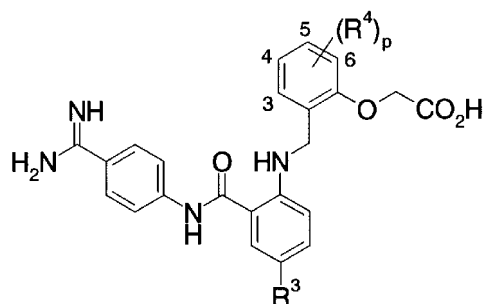
Ex	Syn	R ^{4a}	R ^{4b}	DATA(Sal)
329	54	Cl		EP : 599 ; Sal : TFA
330	25	F	$-\text{CH}_2\text{OH}$	EP : 599 ; Sal : HCl
331	55	Br	$-\text{OMe}$	EP : 561 ; Sal : HCO_2H
332	55	Cl	Cl	EP : 521 ; Sal : HCO_2H
333	55	Cl	Br	EP : 565 ; Sal : HCO_2H
334	25	Cl		EP : 585 ; Sal : HCl
335	54	F		EP : 569 ; Sal : TFA
336	54	F		EP : 555 ; Sal : TFA
337	54	F		EP : 597 ; Sal : TFA
338	25	F	$-\text{CH}(\text{OH}) \text{iPr}$	FP : 543 ; Sal : HCl

[0285] [表55]



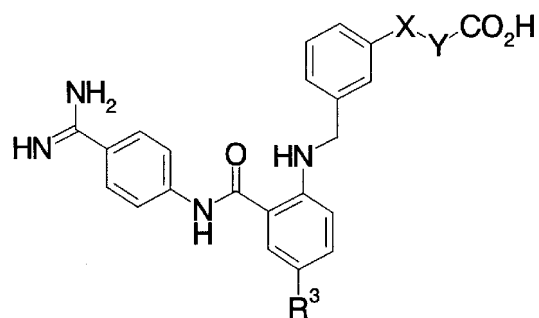
Ex	Syn	R ⁴	DATA(Sal)
339	12	Me	EP : 561 ; NMR (DMSO-d ₆) : 2.23 (3H, s), 4.41-4.43 (4H, m), 6.73 (1H, d, J = 9.4 Hz), 6.91 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.98 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.35 (1H, dd, J = 9.4, 2.4 Hz), 7.82 (2H, d, J = 2.4 Hz), 7.83 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.93 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.91 (2H, s), 9.20 (2H, s), 9.26 (1H, s), 10.54 (1H, s), 12.89 (1H, s) ; Sal : TFA
340	12	-OnPr	EP : 605 ; Sal : TFA
341	12	-OiBu	EP : 619 ; NMR (DMSO-d ₆) : 1.01 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.00-2.12 (1H, m), 3.74 (2H, d, J = 6.6 Hz), 4.49 (2H, d, J = 5.7 Hz), 4.61 (2H, s), 6.62 (1H, d, J = 1.9 Hz), 6.75 (1H, d, J = 9.5 Hz), 6.83 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.01 (2H, s), 7.34 (1H, dd, J = 9.5, 1.9 Hz), 7.77-7.84 (3H, m), 7.86 (1H, t, J = 5.7 Hz), 7.93 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.82 (2H, s), 9.20 (2H, s), 9.25 (1H, s), 10.55 (1H, s), 12.70-13.00 (1H, br) ; Sal : TFA

[0286] [表56]



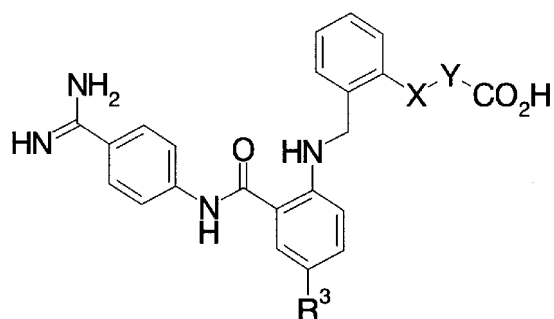
Ex	Syn	R ³	-(R ⁴) _p	DATA(Sal)
342	55	Cl	5-OMe-6-Br	EP : 561 ; Sal : HCO ₂ H
343	55	Me	5-OMe-6-Br	EP : 541 ; Sal : HCO ₂ H
344	55	Me	3-Br-6-OMe	EP : 541 ; Sal : HCO ₂ H
345	55	Cl	3-Br-6-OMe	EP : 561 ; Sal : HCO ₂ H

[0287] [表57]



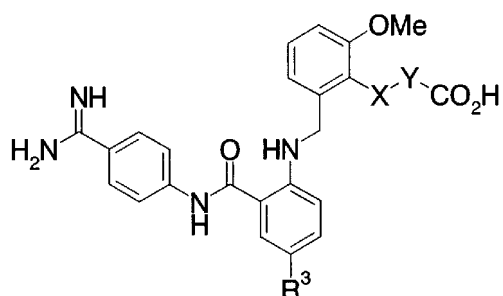
Ex	Syn	R ³	-X-Y-	DATA(Sal)
346	55	Cl	-OCH ₂ -	EP : 453 ; Sal : HCO ₂ H
347	55	Me	-OCH ₂ -	EP : 433 ; Sal : HCO ₂ H
348	55	Cl	-OCH(Me)-	EP : 467 ; Sal : HCO ₂ H
349	55	Cl	-OCH(Me)-	EP : 447 ; Sal : HCO ₂ H
350	55	Cl	-OCH(Me)CH ₂ -	EP : 481 ; Sal : HCO ₂ H

[0288] [表58]



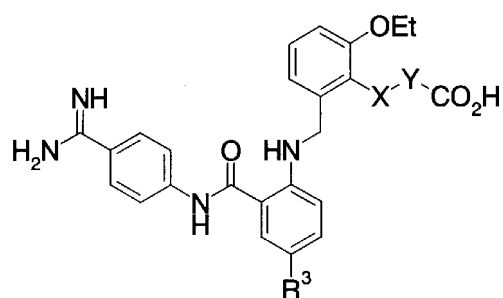
Ex	Syn	R ³	-X-Y-	DATA(Sal)
351	54	Cl	-O-(CH ₂) ₂ -	FP : 467 ; Sal : TFA
352	54	Cl	-SCH ₂ -	EP : 469 ; Sal : TFA
353	54	Cl	-(CH ₂) ₂ -	FP : 451 ; Sal : TFA
59	59	Cl	-N(Me)-CH ₂ -	EP : 466 ; Sal : HCO ₂ H
354	54	Cl	bond	FP : 423 ; Sal : TFA
355	55	Cl	-OCH(Me)-	EP : 467 ; Sal : HCO ₂ H
356	55	Me	-OCH(Me)-	EP : 447 ; Sal : HCO ₂ H
357	55	Me	-SCH ₂ -	EP : 449 ; Sal : HCO ₂ H
358	55	Me	-CH ₂ CH ₂ -	EP : 431 ; Sal : HCO ₂ H
359	55	Cl	-CH ₂ N(Me)CH ₂ -	EP : 480 ; Sal : HCO ₂ H
360	55	Cl	-CH ₂ NHCH ₂ -	EP : 466 ; Sal : HCO ₂ H
361	55	Me	-CH ₂ N(Me)CH ₂ -	EP : 460 ; Sal : HCO ₂ H
362	55	Me	-CH ₂ NHCH ₂ -	EP : 446 ; Sal : HCO ₂ H

[0289] [表59]



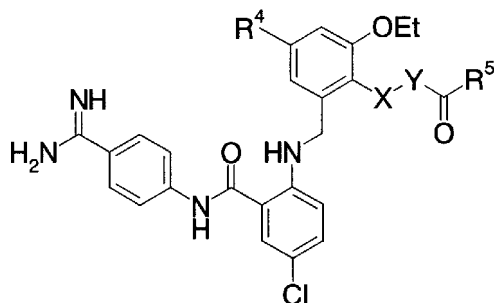
Ex	Syn	R ³	-X-Y-	DATA(Sal)
363	57	Cl	-N(Me)-CH ₂ -	FP : 496 ; Sal : HCl
364	57	Cl		EP : 578 ; Sal : HCl
365	54	Cl	-(CH ₂) ₂ -	FP : 481 ; Sal : TFA
33	33	Cl	-NHCH ₂ -	EP : 482
366	54	Cl	-CH ₂ -	FP : 467 ; Sal : TFA
367	15	Cl	-CH(OH)-CH(OH)-	FP : 513 ; Sal : HCl
368	55	Cl	-OCH ₂ -	EP : 483 ; Sal : HCO ₂ H
369	55	Me	-OCH ₂ -	EP : 463 ; Sal : HCO ₂ H

[0290] [表60]



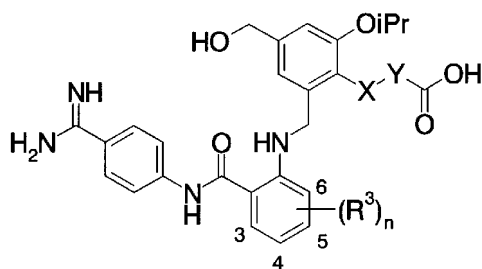
Ex	Syn	R ³	-X-Y-	DATA(Sal)
370	54	Cl	-O-(CH ₂) ₂ -	FP : 511 ; Sal : TFA
371	26	Cl	-OCF ₂ -	FP : 533
372	55	Cl	-OCH(Me)-	EP : 511 ; Sal : HCO ₂ H
373	55	Me	-OCH(Me)-	EP : 491 ; Sal : HCO ₂ H
374	55	Cl	-OCH(Me)CH ₂ -	EP : 525 ; Sal : HCO ₂ H
375	55	Cl	-OCH(iPr)-	EP : 539 ; Sal : HCO ₂ H
376	55	Cl	-OCH(nBu)-	EP : 553 ; Sal : HCO ₂ H
377	55	Me	-OCH(Me)CH ₂ -	EP : 505 ; Sal : HCO ₂ H
378	55	Me	-OCH(iPr)-	EP : 519 ; Sal : HCO ₂ H
379	55	Me	-OCH(nBu)-	EP : 533 ; Sal : HCO ₂ H

[0291] [表61]



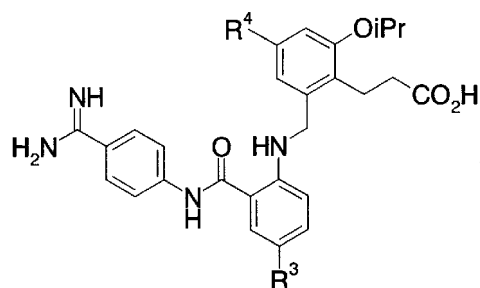
Ex	Syn	R ⁴	-X-Y-C(O)R ⁵	DATA(Sal)
380	31	HO ₂ CCH ₂ -	-OCH ₂ CONH ₂	EP : 554 ; Sal : HCO ₂ H
381	54	H ₂ NS(O) ₂ NH-	 CO ₂ H	EP : 587 ; Sal : TFA
382	12	H ₂ NS(O) ₂ NH-	-(CH ₂) ₂ -CO ₂ H	EP : 589 ; Sal : TFA

[0292] [表62]



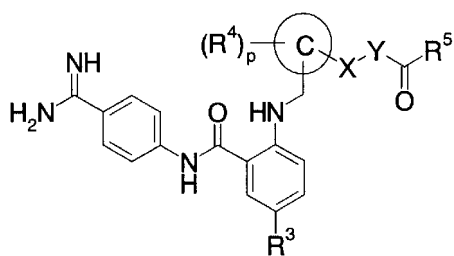
Ex	Syn	-(R ³) _n	-X-Y-	DATA(Sal)
383	31	4-Me	-(CH ₂) ₂ -	FP : 519 ; NMR (DMSO-d ₆) : 1.28 (6H, d, J = 6.0 Hz), 2.25 (3H, s), 2.28 - 2.37 (2H, m), 2.73 - 2.83 (2H, m), 4.34 (2H, s), 4.39 (2H, s), 4.53 - 4.63 (1H, m), 6.68 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.82 (1H, s), 6.86 (1H, s), 7.18 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.57 (1H, s), 7.78 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.89 (2H, d, J = 8.8 Hz) ; Sal : HCO ₂ H
384	26	null	-(CH ₂) ₂ -	FP : 505
385	31	4-F	-(CH ₂) ₂ -	EP : 523 ; Sal : HCO ₂ H
386	24	4-OMe	-(CH ₂) ₂ -	FP : 535 ; Sal : HCO ₂ H
34	34	4-Me	-(CH ₂) ₂ -	EP : 547 ; Sal : HCO ₂ H
387	31	4,5-diMe	-(CH ₂) ₂ -	FP : 533 ; Sal : HCO ₂ H
388	31	4-Cl	-(CH ₂) ₂ -	EP : 539 ; Sal : HCO ₂ H
389	34	4-Me	-O-(CH ₂) ₂ -	FP : 535 ; Sal : HCO ₂ H
390	31	4-Me	-O-(CH ₂) ₃ -	FP : 549 ; Sal : HCO ₂ H
391	26	4-Me	-O-(CHMe)-	FP : 535
392	25	4-Me	-CH ₂ -	FP : 505 ; Sal : HCl
393	35	4-F	-CH ₂ -	EP : 509 ; Sal : HCl
394	35	4-Cl	-CH ₂ -	EP : 525 ; Sal : HCl
395	35	null	-CH ₂ -	EP : 491 ; Sal : HCl

[0293] [表63]

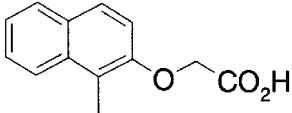
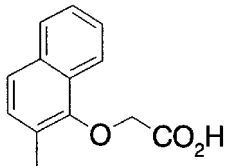
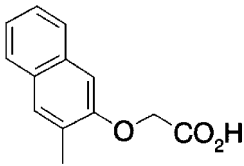
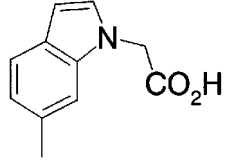
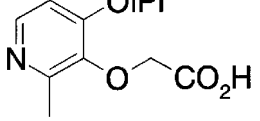
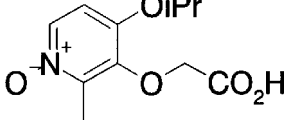
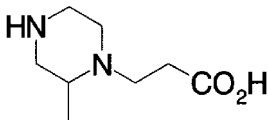
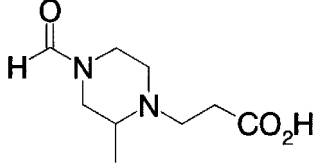
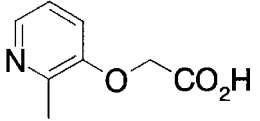
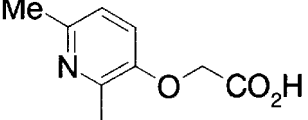


Ex	Syn	R ³	R ⁴	DATA(Sal)
396	12	Me	H ₂ NCH ₂ C(O)NH-	EP : 561 ; Sal : TFA
397	35		HOCH ₂ C(O)NH-	EP : 562 ; Sal : HCl
398	56		H ₂ NC(O)-	EP : 532 ; Sal : HCOOH
36	36		HO-(CH ₂) ₂ -NH-	EP : 548 ; NMR (DMSO-d ₆) : 1.26 (6H, d, J = 6.0 Hz), 2.25 (3H, s), 2.29-2.34 (2H, m), 2.63-2.69 (2H, m), 3.01 (2H, t, J = 6.0Hz), 3.13-3.19 (1H, m), 3.49 (2H, t, J = 6.0 Hz), 4.20 (2H, br s), 4.50 (1H, sep, J = 6.0 Hz), 5.24-5.36 (1H, br), 6.13 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.17 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.70 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.19 (1H, dd, J = 8.5, 1.7 Hz), 7.32-7.39 (1H, br), 7.56-7.58 (1H, m), 7.79 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.90 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.37 (1H, s), 8.65-9.20 (2H, br), 10.41 (1H, br s), 10.55-11.00 (2H, br) ; Sal : HCOOH
399	54	F	H ₂ NCH ₂ C(O)NH-	EP : 565 ; Sal : TFA
400	26		HOCH ₂ C(O)NH-	EP : 566
401	24	Cl	HOCH ₂ C(O)NH-	EP : 582 ; Sal : HCOOH
402	12		H ₂ NCH ₂ C(O)NH-	EP : 581 ; Sal : TFA
403	49	Me	HOCH ₂ CH(OH)CH ₂ NH-	EP : 578

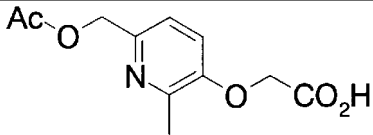
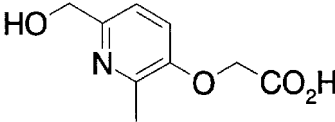
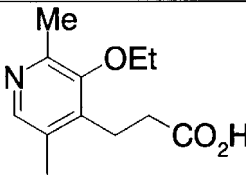
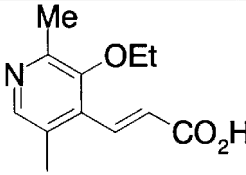
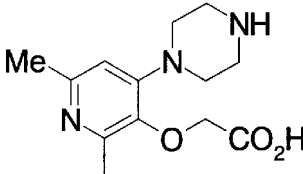
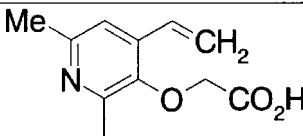
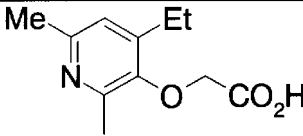
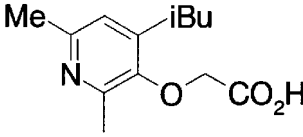
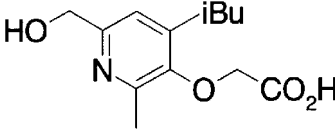
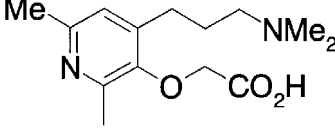
[0294] [表64]



Ex	Syn	R ³		DATA(Sal)
404	12	Cl		FP : 473 Sal : TFA
405	16	Cl		EP : 476
406	16	Cl		EP : 476
17	17	Cl		EP : 472 Sal : HCO ₂ H
18	18	Cl		EP : 458 Sal : HCO ₂ H
407	18	H		EP : 424 Sal : HCO ₂ H
408	18	Cl		EP : 460 Sal : HCO ₂ H
409	18	Cl		EP : 472 Sal : HCO ₂ H
410	18	Cl		EP : 478 Sal : HCO ₂ H

411	55	Cl		EP : 503 Sal : HCO ₂ H
412	55	Me		EP : 483 Sal : HCO ₂ H
413	55	Cl		EP : 503 Sal : HCO ₂ H
414	55	Me		EP : 483 Sal : HCO ₂ H
415	55	Me		EP : 483 Sal : HCO ₂ H
416	55	Me		EP : 456 Sal : HCO ₂ H
417	54	Cl		EP : 512 Sal : TFA
418	54	Me		FP : 492 Sal : TFA
419	26	Me		FP : 508
420	12	Cl		FP : 459
421	12	Cl		EP : 487
422	54	Cl		EP : 454 Sal : TFA
423	54	Cl		FP : 468 Sal : TFA

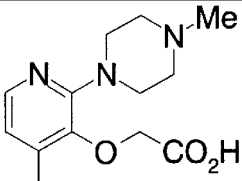
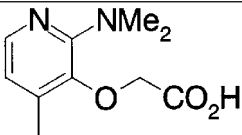
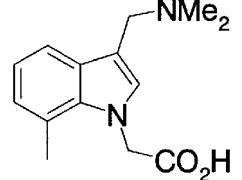
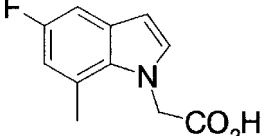
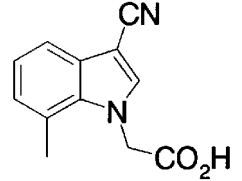
[0296] [表66]

424	54	Cl		EP : 526 Sal : TFA
425	16	Cl		FP : 484
426	25	Cl		FP : 510 Sal : HCl
427	25	Cl		EP : 508 Sal : HCl
428	54	Cl		EP : 552 Sal : TFA
429	32	Cl		FP : 494 Sal : HCOOH
430	32	Cl		FP : 496 Sal : HCOOH
431	32	Cl		FP : 524 Sal : HCOOH
432	32	Cl		FP : 540 Sal : HCOOH
433	32	Cl		FP : 553 Sal : HCOOH

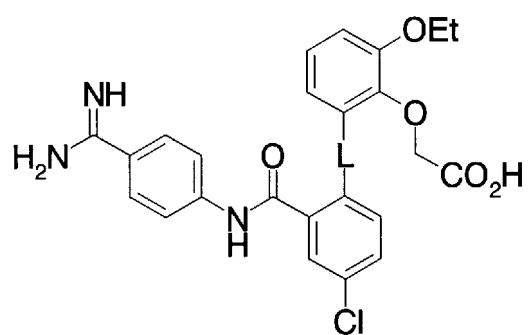
[0297] [表67]

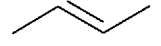
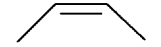
434	12	Cl		EP : 538 Sal : TFA
435	18	H		EP : 438 Sal : HCOOH
436	18	Cl		EP : 472 Sal : HCOOH
437	18	Cl		EP : 452 Sal : HCOOH
438	18	Cl		EP : 506 Sal : HCOOH
439	18	Cl		NMR(CD ₃ OD) : 4.57 (2H, s), 4.71 (2H, s), 6.66 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.26 (1H, dd, J = 8.5, 2.0 Hz), 7.32 (1H, d, J = 5.0 Hz), 7.71 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.80 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.98 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.01 (1H, d, J = 5.0 Hz) ; Sal : TFA
440	18	Cl		EP : 539 Sal : HCOOH
441	18	Cl		EP : 534 Sal : HCOOH

[0298] [表68]

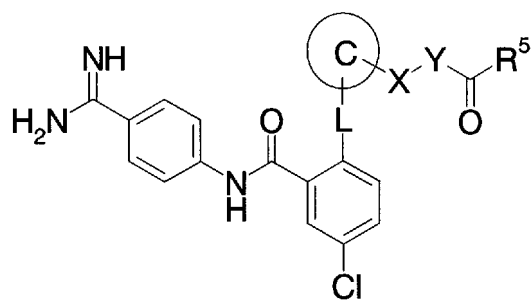
442	18	Cl		EP : 552 Sal : HCOOH
443	18	Cl		EP : 497 Sal : HCOOH
444	24	Cl		EP : 533 Sal : HCOOH
445	12	Cl		EP : 494 Sal : TFA
446	12	Cl		EP : 515 Sal : TFA

[0299] [表69]



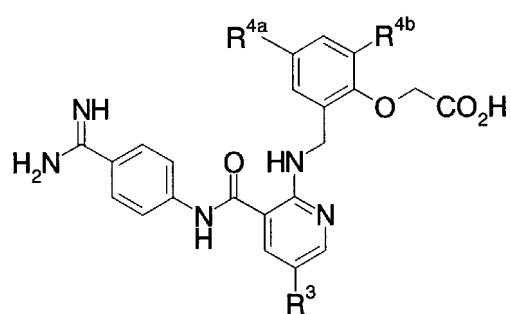
Ex	Syn	L	DATA(Sal)
447	17	$-(CH_2)_2-$	EP : 496 ; Sal : HCOOH
448	16		EP : 494
449	17		EP : 494 ; Sal : HCOOH

[0300] [表70]



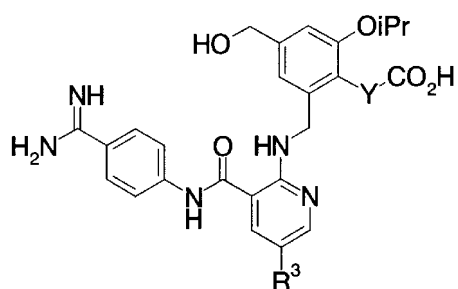
Ex	Syn		DATA(Sal)
450	12		EP : 472 Sal : TFA
451	12		EP : 458 Sal : TFA
452	12		EP : 458 Sal : HCOOH
453	12		EP : 458 Sal : HCOOH
454	18		EP : 467 Sal : HCO2H

[0301] [表71]



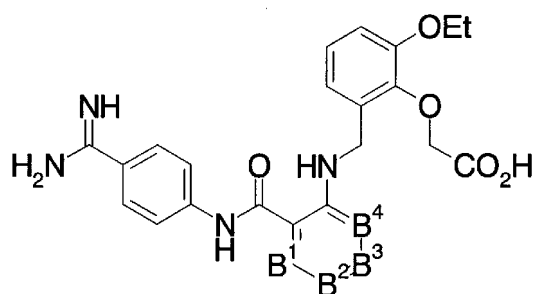
Ex	Syn	R ³	R ^{4a}	R ^{4b}	DATA(Sal)
455	54	H	H	-OEt	FP : 464 ; Sal : TFA
456	54	Cl	H	-OEt	FP : 498 ; Sal : TFA
457	27	H	HOCH ₂ CH(OH)-	-OEt	EP : 524
458	54	H	AcOCH ₂ -	-OEt	EP : 536 ; Sal : TFA
37	37	H	HOCH ₂ -	-OEt	EP : 494 ; Sal : HCl
459	55	H	HO ₂ CCH ₂ -	-OEt	EP : 522 ; Sal : HCOOH
460	55	H	H ₂ NC(O)CH ₂ -	-OEt	EP : 521 ; Sal : HCOOH
461	35	H	HOCH ₂ -	-OiPr	EP : 508 ; Sal : HCl
462	26	Cl	HOCH ₂ -	-OiPr	EP : 542
463	31	Me	HOCH ₂ -	-OiPr	EP : 522 ; Sal : HCOOH

[0302] [表72]



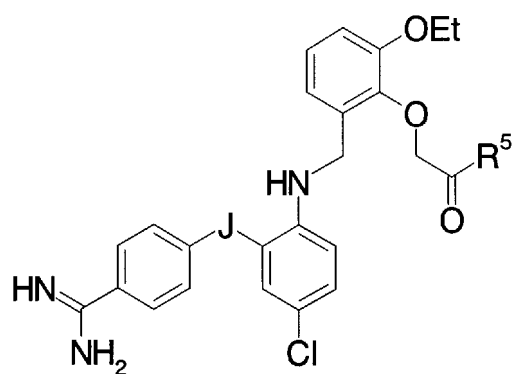
Ex	Syn	R ³	Y	DATA(Sal)
464	35	Me	-CH ₂ -	EP : 506 ; Sal : HCl
465	35	H	-CH ₂ -	EP : 492 ; Sal : HCl
466	26	Cl	-CH ₂ -	EP : 526
35	35	Me	-(CH ₂) ₂ -	EP : 520 ; NMR (DMSO-d ₆) : 1.28 (6H, d, J = 5.9 Hz), 2.23 (3H, s), 2.34-2.42 (2H, m), 2.75-2.85 (2H, m), 4.40 (2H, s), 4.55-4.65 (3H, m), 6.83 (1H, s), 6.87 (1H, s), 7.88 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.93 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.99-8.21 (3H, m), 8.98 (2H, s), 9.26 (2H, s), 10.68 (1H, br s), 11.95 (1H, br s) ; Sal : HCl
467	35	H	-(CH ₂) ₂ -	EP : 506 ; NMR (DMSO-d ₆) : 1.28 (6H, d, J = 6.0 Hz), 2.39 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.82 (2H, t, J = 7.5 Hz), 4.40 (2H, s), 4.55-4.70 (3H, m), 6.71 (1H, dd, J = 7.5, 4.5 Hz), 6.84 (1H, s), 6.86 (1H, s), 7.81 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.91 (2H, d, J = 9.0 Hz), 8.10-8.20 (2H, m), 8.26 (1H, d, J = 4.5 Hz), 8.79 (2H, s), 9.20 (2H, s), 10.56 (1H, s), 11.80-12.10 (1H, br) ; Sal : HCl
468	26	Cl	-(CH ₂) ₂ -	EP : 540

[0303] [表73]



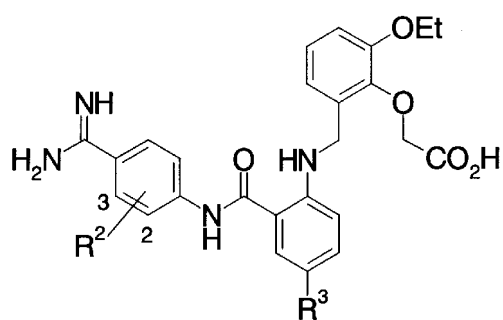
Ex	Syn	B ¹	B ²	B ³	B ⁴	DATA(Sal)
469	54	N	CH	CH	N	FP : 465 ; Sal : TFA
470	54	N	C(OMe)	CH	CH	FP : 493 ; Sal : TFA
471	55	CH	CH	N	CH	EP : 464 ; Sal : HCO ₂ H

[0304] [表74]



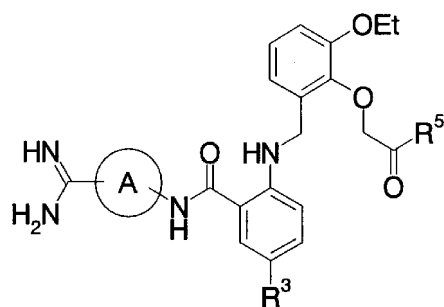
Ex	Syn	*-J-	R ⁵	DATA(Sal)
5	5	-C(O)NH-	-OEt	FP : 525
472	54	-CH ₂ NHC(O)-	-OH	EP : 511 Sal : TFA
473	49	-NHCH ₂ -	-OH	FP : 483
474	16	-C(O)NH-	-OH	FP : 497
475	16	-NHC(O)NH-	-OH	EP : 512

[0305] [表75]



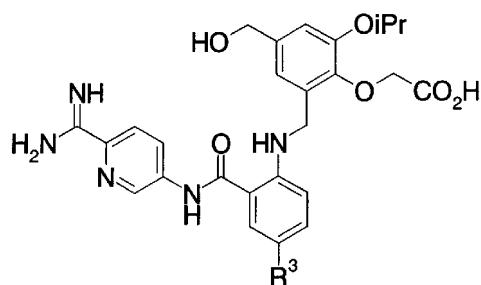
Ex	Syn	R ²	R ³	DATA(Sal)
476	54	2-Me	H	EP : 477 ; Sal : TFA
477	16	3-OH	Cl	FP : 513
478	55	3-F	Cl	EP : 515 ; Sal : HCO ₂ H

[0306] [表76]



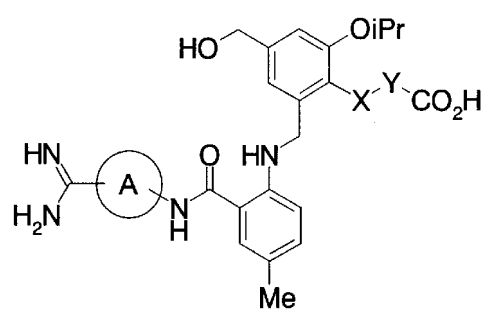
Ex	Syn		R ³	R ⁵	DATA(Sal)
8	8		Cl	-OtBu	EP : 554
20	20		Cl	-OH	EP : 498 ; Sal : TFA
9	9		H	-OtBu	EP : 520
479	20		H	-OH	EP : 464 ; Sal : TFA

[0307] [表77]



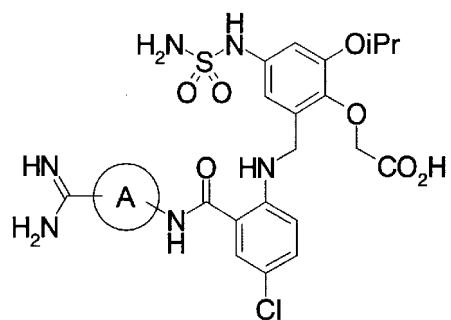
Ex	Syn	R ³	DATA(Sal)
480	26	Cl	FP : 542
481	26	H	EP : 508
482	26	Me	EP : 522 ; NMR (CD ₃ CO ₂ D) : 1.21 (6H, d, J = 6.0 Hz), 2.14 (3H, s), 4.40-4.51 (5H, m), 4.71 (2H, s), 6.76 (1H, d, J = 1.5 Hz), 6.80 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.86 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.10 (1H, dd, J = 8.5, 1.5 Hz), 7.45 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.18 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.41 (1H, dd, J = 8.5, 2.5 Hz), 8.95 (1H, d, J = 2.5 Hz)

[0308] [表78]



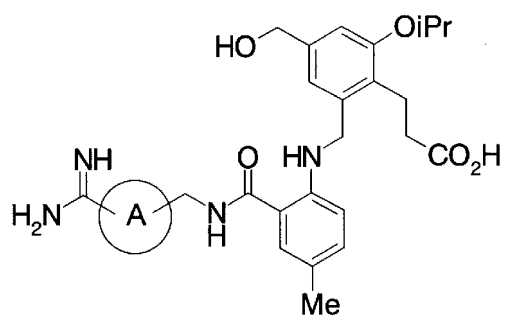
Ex	Syn		$-X-Y-$	DATA(Sal)
483	26		$-OCH_2-$	FP : 523
29	29		$-(CH_2)_2-$	FP : 521 ; Sal : $HCOOH$
484	31		$-(CH_2)_2-$	FP : 520 ; Sal : $HCOOH$

[0309] [表79]



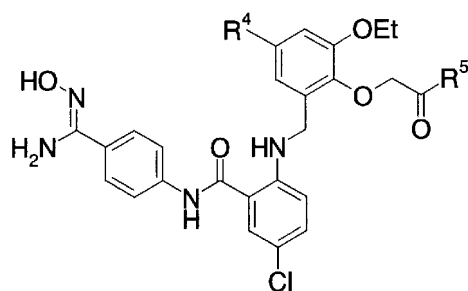
Ex	Syn		DATA(Sal)
485	12		FP : 611 ; Sal : TFA
486	12		FP : 606 ; NMR(DMSO) 1.29 (6H, d, J = 6.4 Hz), 4.49 (2H, d, J = 5.8 Hz), 4.49- 4.56 (1H, m), 4.60 (2H, s), 6.64 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.79 (1H, d, J = 9.0 Hz), 6.84 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.98 (2H, s), 7.36 (1H, dd, J = 9.0, 2.4 Hz), 7.87 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.89 (1H, t, J = 5.8 Hz), 8.27 (1H, d, J = 8.4Hz), 8.45 (1H, dd, J = 8.4, 2.4 Hz), 9.08 (1H, d, J = 2.4 Hz), 9.21 (1H, s), 9.25 (2H, brs), 9.43 (2H, brs), 10.78 (1H, brs), 12.80 (1H, brs) ; Sal : TFA

[0310] [表80]



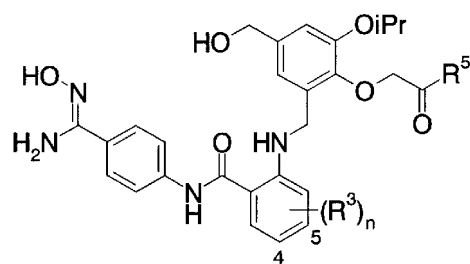
Ex	Syn		DATA(Sal)
487	34		FP : 536 ; Sal : HCOOH
488	34		FP : 536 ; Sal : HCOOH
489	24		FP : 533 ; Sal : HCOOH

[0311] [表81]



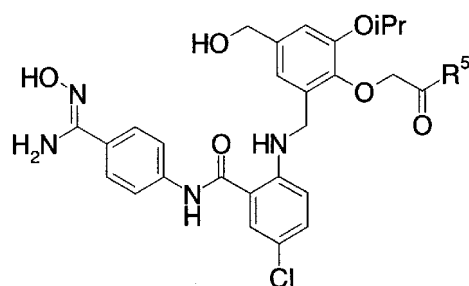
Ex	Syn	R ⁴	R ⁵	DATA(Sal)
7	7	H	-OEt	FP : 541
490	16		-OH	EP : 513
491	7	HOCH ₂ CH(OH)-	-OEt	FP : 601
492	16		-OH	FP : 573
493	7	H ₂ NC(O)CH ₂ -	-OEt	EP : 598
494	16		-OH	EP : 570
495	44	HOCH ₂ -	-OEt	EP : 571
496	28		-OH	EP : 543
497	7	HO-(CH ₂) ₂ -	-OEt	NMR (DMSO-d ₆) : 1.16 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.33 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.60 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.52 (2H, t, J = 7.0 Hz), 4.02 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.11 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.44 (2H, d, J = 5.0 Hz), 4.59 (1H, t, J = 5.0 Hz), 4.68 (2H, s), 5.77 (2H, br s), 6.70 (1H, s), 6.74 (1H, d, J = 9.0 Hz), 6.81 (1H, s), 7.31 (1H, dd, J = 9.0, 3.0 Hz), 7.60-7.78 (6H, m), 9.56 (1H, s), 10.29 (1H, s)
498	16		-OH	EP : 557
499	49	MeNHS(O) ₂ NH-	-OEt	EP : 649
500	16		-OH	EP : 621
501	44	H ₂ NC(O)NH-	-OEt	EP : 599
502	16		-OH	EP : 571

[0312] [表82]



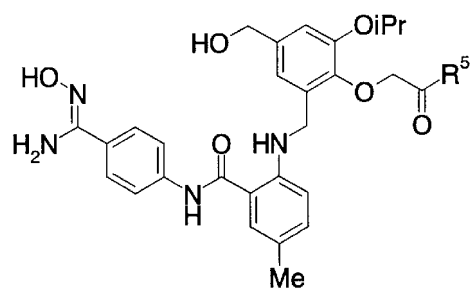
Ex	Syn	$-(R^3)_n$	R^5	DATA(Sal)
503	44	null	-OEt	FP : 551 ; NMR(DMSO- d_6) 1.18 (3H, t, J = 6.8 Hz), 1.28 (6H, d, J = 5.6 Hz), 4.12 (2H, q, J = 6.8 Hz), 4.36 (2H, s), 4.47 (2H, d, J = 5.2 Hz), 4.57-4.64 (1H, m), 4.70 (2H, s), 5.11 (1H, brs), 6.64 (1H, t, J = 8.1 Hz), 6.75 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.83 (1H, s), 6.91 (1H, s), 7.30 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.66-7.82 (6H, m), 10.29 (1H, brs)
504	28		-OH	EP : 523
44	44	4-F	-OEt	FP : 569 ; NMR(DMSO- d_6) 1.17 (3H, t, J = 6.8 Hz), 1.28 (6H, d, J = 6.0 Hz), 4.12 (2H, q, J = 6.8 Hz), 4.36 (2H, d, J = 5.2 Hz), 4.44 (2H, d, J = 5.6 Hz), 4.55-4.62 (1H, m), 4.69 (2H, s), 5.09 (1H, t, J = 5.2 Hz), 5.76 (2H, brs), 6.73 (1H, dd, J = 8.8, 4.8 Hz), 6.82 (1H, s), 6.90 (1H, s), 7.19 (1H, td, J = 8.8, 3.2 Hz), 7.57-7.71 (6H, m), 9.55 (1H, s), 10.20 (1H, s)
505	28		-OH	EP : 541
506	45	4-Me-5-F	-OEt	FP : 583
507	28		-OH	FP : 555
508	45	4,5-diF	-OEt	FP : 587
509	28		-OH	FP : 559
510	45	5-F	-OEt	FP : 569
511	28		-OH	FP : 541
512	2	4-OMe	-OEt	EP : 581 ; NMR (DMSO- d_6) : 1.18 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.28 (6H, d, J = 5.9 Hz), 3.74 (3H, s), 4.12 (2H, q, J = 6.9 Hz), 4.36 (2H, d, J = 5.6 Hz), 4.41 (2H, d, J = 5.9 Hz), 4.55 - 4.62 (1H, m), 4.68 (2H, s), 5.08 (1H, t, J = 5.9 Hz), 5.77 (2H, brs), 6.70 (1H, d, J = 9.0 Hz), 6.82 (1H, s), 6.89 (1H, s), 6.98 (1H, dd, J = 2.9, 9.0 Hz), 7.22 - 7.28 (2H, m), 7.64 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.69 (2H, d, J = 8.8 Hz), 9.54 (1H, s), 10.18 (1H, s)
513	16		-OH	EP : 553

[0313] [表83]



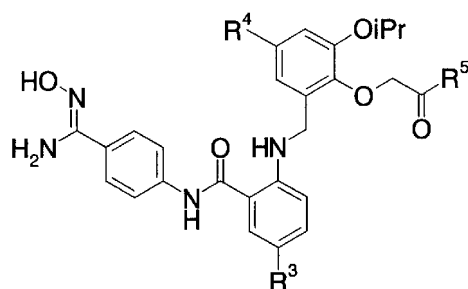
Ex	Syn	R ⁵	DATA(Sal)
514	16	-OH	EP : 557
515	44	-OMe	NMR (CDCl ₃) : 1.27 (6H, d, J = 6.1 Hz), 3.70 (3H, s), 4.32-4.53 (5H, m), 4.69 (2H, s), 5.01 (2H, br s), 6.61 (1H, d, J = 9.0 Hz), 6.75 (1H, s), 6.77 (1H, s), 7.10 (1H, dd, J = 2.0, 9.0 Hz), 7.32-7.52 (6H, m), 8.57 (1H, s)
38	38	-OEt	EP : 585 ; Sal : HCl
516	44	-OnPr	NMR (CDCl ₃) : 0.89 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.26 (6H, d, J = 6.0 Hz), 1.56-1.67 (2H, m), 4.07 (2H, t, J = 6.8 Hz), 4.33-4.51 (5H, m), 4.70 (2H, s), 5.06 (2H, br s), 6.66 (1H, d, J = 9.1 Hz), 6.74 (1H, s), 6.75 (1H, s), 7.08 (1H, dd, J = 9.1, 2.1 Hz), 7.28-7.36 (4H, m), 7.39-7.50 (2H, m), 8.68 (1H, s)
517	44	-OnBu	NMR (CDCl ₃) : 0.89 (3H, t, J = 7.3Hz), 1.26-1.39 (8H, m), 1.54-1.63 (2H, m), 4.12 (2H, t, J = 6.7 Hz), 4.36-4.54 (5H, m), 4.70 (2H, s), 5.11 (2H, br s), 6.62 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.76 (1H, s), 6.78 (1H, s), 7.10 (1H, dd, J = 8.8, 2.0 Hz), 7.32-7.39 (4H, m), 7.42-7.51 (2H, m), 8.63 (1H, s)
518	44	-OiPr	NMR (CDCl ₃) : 1.21 (6H, d, J = 6.2 Hz), 1.27 (6H, d, J = 6.0 Hz), 4.32-4.51 (5H, m), 4.66 (2H, s), 5.00-5.20 (2H, m), 6.61 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.75 (1H, s), 6.76 (1H, s), 7.06-7.10 (1H, m), 7.28-7.49 (5H, m), 8.68 (1H, s)

[0314] [表84]



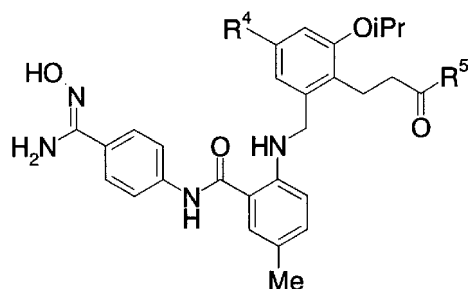
Ex	Syn	R ⁵	DATA(Sal)
519	28	-OH	EP : 537
520	39	-OEt	EP : 565 ; NMR (DMSO-d ₆) : 1.18 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.28 (6H, d, J = 6.0 Hz), 2.23 (3H, s), 4.12 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.35 (2H, s), 4.44 (2H, d, J = 4.2 Hz), 4.54-4.63 (1H, m), 4.69 (2H, s), 5.01 (1H, br s), 6.68 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.80 (1H, s), 6.90 (1H, s), 7.14 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.47-7.61 (2H, m), 7.69 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.79-8.00 (2H, m), 10.38 (1H, s), 12.44-12.87 (1H, br) ; Sal : HCl
39	39	-OMe	EP : 551 ; Sal : HCl
521	39	-OiPr	EP : 579 ; Sal : HCl
522	48	-NMe ₂	FP : 564
523	48	-NH ₂	FP : 536
48	48	-N(Me)-(CH ₂) ₂ -OH	FP : 594
524	48	-NHMe	FP : 550
525	48	-NH-(CH ₂) ₂ -OH	EP : 581

[0315] [表85]



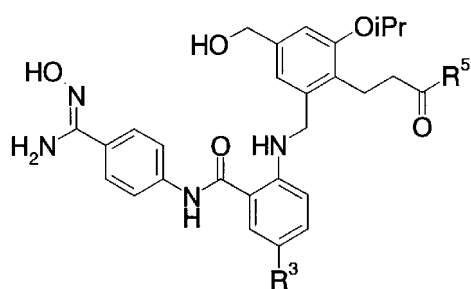
Ex	Syn	R ³	R ⁴	R ⁵	DATA(Sal)
526	7	Me		-OEt	FP : 595
527	16			-OH	FP : 567
528	7			-OEt	FP : 595
529	16			-OH	FP : 567
40	40		HO-	-OEt	FP : 551
530	16			-OH	FP : 523
531	46		H ₂ NOC-	-OEt	EP : 578 ; Sal : HCl
532	54			-OH	EP : 550 ; Sal : TFA
533	7	Cl	O ₂ N-	-OEt	EP : 600
534	4	Cl	H ₂ N-	-OEt	EP : 570
535	23	Cl	BocHNS(O) ₂ NH-	-OEt	EP : 749
536	49	Cl	H ₂ NS(O) ₂ NH-	-OEt	EP : 649 ; NMR : (DMSO-d ₆) ; 1.17 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.28 (6H, d, J = 6.0 Hz), 4.11 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.42 (2H, d, J = 5.9 Hz), 4.53 (1H, sep, J = 6.0 Hz), 4.65 (2H, s), 5.72-5.83 (2H, br), 6.64 (1H, d, J = 2.5 Hz), 6.74 (1H, d, J = 9.1 Hz), 6.84 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.02 (2H, s), 7.32 (1H, dd, J = 9.1, 2.4 Hz), 7.64 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.69 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.77 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.81 (1H, t, J = 5.9 Hz), 9.28 (1H, s), 9.56 (1H, s), 10.27 (1H, s)
537	16			-OH	EP : 621
538	25			-OEt	EP : 627 ; Sal : HCl
50	50		H ₂ NCH ₂ C(O)NH-	-OH	NMR (DMSO-d ₆) : 1.32 (6H, d, J = 6.0 Hz), 3.94-4.00 (2H, m), 4.51-4.60 (3H, m), 4.73 (2H, s), 6.66 (1H, d, J = 9.1 Hz), 6.75 (1H, br s), 6.92 (1H, br s), 7.06 (2H, br s), 7.29 (1H, dd, J = 9.1, 2.4 Hz), 7.72 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.81-7.85 (3H, m), 8.36 (3H, br s), 10.41 (1H, s) ; Sal : HCl
539	46		H ₂ NOC-	-OEt	EP : 598 ; Sal : HCl
540	54			-OH	EP : 570 ; Sal : TFA

[0317] [表87]



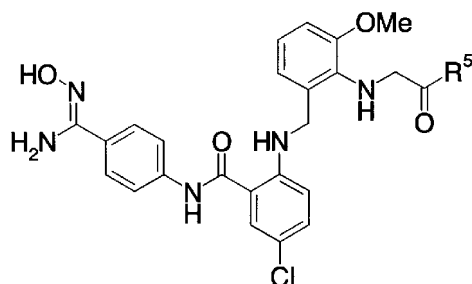
Ex	Syn	R ⁴	R ⁵	DATA(Sal)
543	54	H ₂ NCH ₂ C(O)NH-	-OEt	EP : 605 ; Sal : TFA
51	51		-OH	EP : 577 ; Sal : TFA
52	52	HOCH ₂ C(O)NH-	-OEt	EP : 606
544	28		-OH	EP : 578
545	31	HO-(CH ₂) ₂ -NH-	-OH	EP : 564 ; Sal : HCOOH
546	7		-OEt	EP : 592 ; NMR (DMSO-d ₆) : 1.09 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.26 (6H, d, J = 6.0 Hz), 2.25 (3H, s), 2.38-2.43 (2H, m), 2.66-2.71 (2H, m), 2.99-3.05 (2H, m), 3.46-3.52 (2H, m), 3.97 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.17 (2H, d, J = 4.8 Hz), 4.50 (1H, sep, J = 6.0 Hz), 4.57-4.63 (1H, br), 5.30-5.35 (1H, m), 5.70-5.74 (2H, br), 6.14 (1H, d, J = 2.1 Hz), 6.18 (1H, d, J = 2.1 Hz), 6.67 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.16 (1H, dd, J = 8.6, 1.8 Hz), 7.34 (1H, t, J = 4.8 Hz), 7.53-7.55 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.61 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.68 (2H, d, J = 8.8 Hz), 9.51 (1H, s), 10.10 (1H, s)
547	45		-OEt	FP : 563 ; NMR (DMSO-d ₆) : 1.10 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.28 (6H, d, J = 6.1 Hz), 2.25 (3H, s), 2.47 (2H, t, J = 7.9 Hz), 2.82 (2H, t, J = 7.9 Hz), 3.98 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.30 (2H, d, J = 4.9 Hz), 4.40 (2H, d, J = 5.8 Hz), 4.55 - 4.66 (1H, m), 5.09 (1H, t, J = 5.8 Hz), 5.74 (2H, s), 6.67 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.84 (1H, s), 6.88 (1H, s), 7.16 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.32-7.39 (1H, t, J = 4.9 Hz), 7.54 (1H, s), 7.61 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.67 (2H, d, J = 8.9 Hz), 9.52 (1H, s), 10.13 (1H, s)
53	53		-ONa	FP : 535

[0318] [表88]



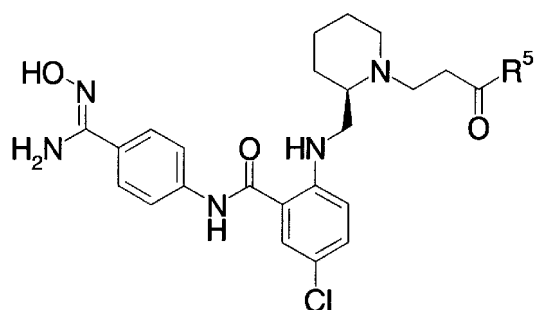
Ex	Syn	R ³	R ⁵	DATA(Sal)
548	7	-OMe	-OEt	FP : 579
549	16		-OH	EP : 551
550	45	F	-OEt	EP : 567
551	53		-ONa	EP : 539

[0319] [表89]



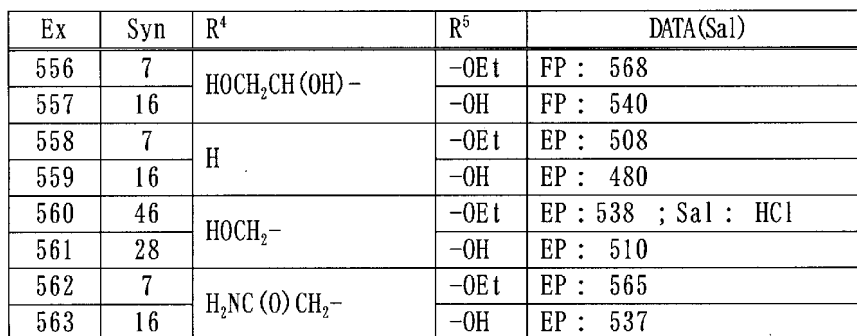
Ex	Syn	R ⁵	DATA(Sal)
552	45	-OEt	EP : 526
553	52	-OH	EP : 498

[0320] [表90]



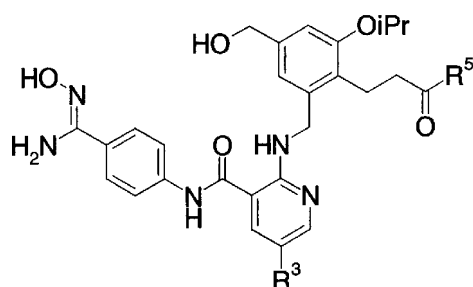
Ex	Syn	R ⁵	DATA(Sal)
554	7	-OtBu	EP : 530
555	16	-OH	EP : 474
11	11	-OEt	EP : 502

[0321] [表91]

NC(=O)c1ccc(cc1)NC(=O)c2cc(R3)cnc2Cn3cc(O)c(OiPr)c(OC(=O)R5)c3

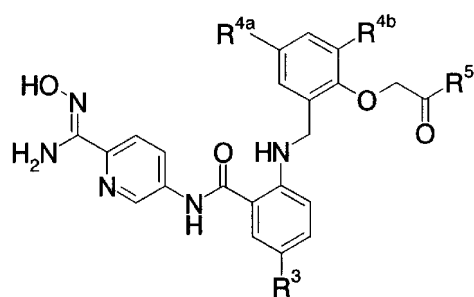
Ex	Syn	R ³	R ⁵	DATA(Sal)
564	45	Me	-OEt	NMR (DMSO-d ₆) : 1.18 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.27 (6H, d, J = 6.0 Hz), 2.20 (3H, s), 4.12 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.35 (2H, d, J = 5.8 Hz), 4.58 (1H, sep, J = 6.0 Hz), 4.63-4.73 (4H, m), 5.09 (1H, t, J = 5.8 Hz), 5.76 (2H, s) 6.81 (1H, s), 6.88 (1H, s), 7.64 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.68 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.94 (1H, br s), 8.00-8.10 (2H, m), 9.55 (1H, br s), 10.24 (1H, br s)
565	52	Cl	-OH	EP : 538
566	44		-OEt	EP : 586
567	28		-OH	EP : 558
568	44	H	-OEt	NMR (DMSO-d ₆) : 1.18 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.28 (6H, d, J = 6.0 Hz), 4.12 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.37 (2H, s), 4.56-4.63 (1H, m), 4.69 (2H, s), 4.73 (2H, br s), 6.72-6.78 (1H, m), 6.84 (1H, s), 6.92 (1H, s), 7.72 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.92 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.22-8.24 (2H, m), 10.65 (1H, br s), 11.10 (1H, br s)
569	28		-OH	EP : 524

[0323] [表93]



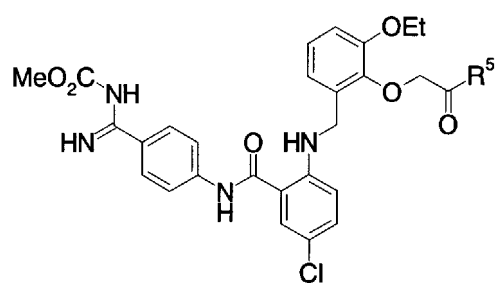
Ex	Syn	R ³	R ⁵	DATA(Sal)
47	47	Me	-OEt	EP : 564 ; NMR (DMSO-d ₆) : 1.11 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.28 (6H, d, J = 6.0 Hz), 2.24 (3H, s), 2.42-2.47 (2H, m), 2.78-2.86 (2H, m), 3.99 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.40 (2H, s), 4.56-4.66 (3H, m), 6.84 (1H, s), 6.88 (1H, s), 7.71 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.90 (2H, d, J = 8.9 Hz), 8.00-8.20 (3H, m), 8.60-9.60 (2H, br), 10.62 (1H, br s), 11.08 (1H, br s) ; Sal : HCl
570	35		-OH	EP : 536 ; Sal : HCl
571	45	H	-OEt	EP : 550 ; NMR (CDCl ₃) : 1.20 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.34 (6H, d, J = 6.0 Hz), 2.53 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.97 (2H, t, J = 7.5 Hz), 4.07 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.55-4.61 (1H, m), 4.61 (2H, s), 4.72 (2H, d, J = 5.5 Hz), 4.82 (2H, br s), 6.59 (1H, d, J = 7.5, 4.5 Hz), 6.83 (1H, s), 6.90 (1H, s), 7.55 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.61 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.73 (1H, dd, J = 7.5, 2.5 Hz), 7.79 (1H, s), 8.00 (1H, t, J = 5.5 Hz), 8.31 (1H, d, J = 4.5, 2.5 Hz)
572	26		-OH	EP : 522
573	45		-OEt	EP : 584
574	35	Cl	-OH	EP : 556 ; Sal : HCl

[0324] [表94]



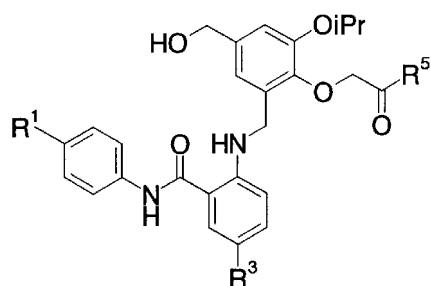
Ex	Syn	R ^{4a}	R ^{4b}	R ³	R ⁵	DATA(Sal)
575	7	H	-OEt	Cl	-OtBu	EP : 570
576	39	HOCH ₂ -	-OiPr	Cl	-OEt	EP : 586 ; Sal : HCl
577	28				-OH	EP : 558
46	46			Me	-OEt	EP : 566 ; Sal : HCl
578	28				-OH	EP : 538
41	41			H	-OEt	EP : 552
579	24				-OH	EP : 524 ; Sal : HCOOH

[0325] [表95]



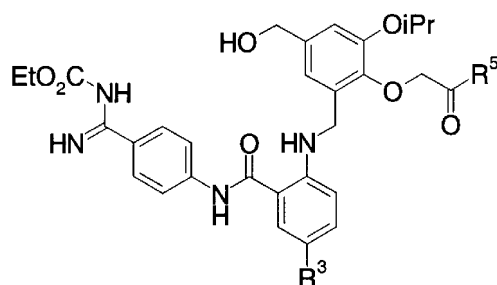
Ex	Syn	R ⁵	DATA(Sal)
580	7	-OEt	FP : 583
581	16	-OH	FP : 555

[0326] [表96]



Ex	Syn	R ¹	R ³	R ⁵	DATA(Sal)
582	45		Cl	-OEt	EP : 627
583	28			-OH	EP : 599
584	45		Me	-OEt	FP : 607 ; NMR (DMSO-d ₆) : 1.18 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.28 (6H, d, J = 6.1 Hz), 2.23 (3H, s), 3.62 (3H, s), 4.12 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.36 (2H, d, J = 5.7 Hz), 4.44 (2H, d, J = 5.9 Hz), 4.54 - 4.63 (1H, m), 4.69 (2H, s), 5.09 (1H, t, J = 5.7 Hz), 6.67 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.81 (1H, s), 6.90 (1H, s), 7.13 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.49 - 7.58 (2H, m), 7.82 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.99 (2H, d, J = 8.9 Hz), 8.80-9.35 (2H, br), 10.30 (1H, s)
585	28			-OH	FP : 579
586	7			-OEt	FP : 635
587	16		Me	-OH	FP : 607
588	7		Me	-OEt	FP : 635
589	16			-OH	FP : 607
590	7		Me	-OEt	FP : 649
591	16			-OH	FP : 621
592	7		Me	-OEt	FP : 677
593	16			-OH	FP : 649
594	44		Me	-OEt	EP : 591
595	28			-OH	EP : 563

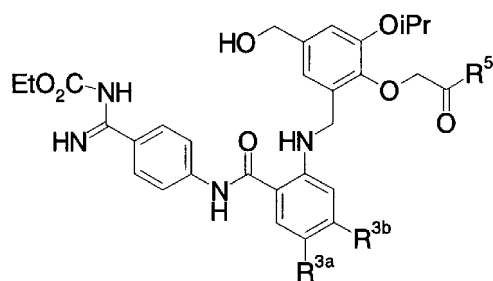
[0327] [表97]



Ex	Syn	R ³	R ⁵	DATA(Sal)
596	45	Me	-OMe	FP : 607
597	7		-OEt	EP : 621 ; NMR (DMSO-d ₆) : 1.18 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.23 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.28 (6H, d, J = 5.9 Hz), 2.23 (3H, s), 4.07 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.12 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.36 (2H, d, J = 5.7 Hz), 4.45 (2H, d, J = 5.9 Hz), 4.55 - 4.62 (1H, m), 4.69 (2H, s), 5.09 (1H, t, J = 5.7 Hz), 6.67 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.82 (1H, s), 6.90 (1H, s), 7.13 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.51 - 7.58 (2H, m), 7.82 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.99 (2H, d, J = 8.8 Hz), 9.07 (2H, brs), 10.30 (1H, s)
598	45		-OnPr	FP : 635
599	45		-OiPr	FP : 635
600	16		-OH	FP : 593
601	7	F	-OEt	FP : 625 ; NMR (DMSO-d ₆) : 1.17 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.23 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.28 (6H, d, J = 6.1 Hz), 3.99 - 4.17 (4H, m), 4.36 (2H, d, J = 5.7 Hz), 4.46 (2H, d, J = 5.9 Hz), 4.54 - 4.65 (1H, m), 4.70 (2H, s), 5.11 (1H, t, J = 5.7 Hz), 6.74 (1H, dd, J = 4.7, 9.3 Hz), 6.82 (1H, d, J = 1.4 Hz), 6.91 (1H, d, J = 1.4 Hz), 7.21 (1H, dt, J = 2.9, 9.3 Hz), 7.56-7.66 (2H, m), 7.82 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.99 (2H, d, J = 8.8 Hz), 10.35 (1H, s)
602	16		-OH	FP : 597
603	7	H	-OEt	FP : 607 ; NMR (DMSO-d ₆) : 1.18 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.23 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.28 (6H, d, J = 6.0 Hz), 3.99 - 4.16 (4H, m), 4.36 (2H, d, J = 5.8 Hz), 4.47 (2H, d, J = 5.8 Hz), 4.55-4.63 (1H, m), 4.70 (2H, s), 5.09 (1H, t, J = 5.8 Hz), 6.64 (1H, t, J = 7.8 Hz), 6.75 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.83 (1H, d, J = 1.5 Hz), 6.91 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.30 (1H, dt, J = 1.4, 7.8 Hz), 7.71 (1H, dd, J = 1.4, 7.8 Hz), 7.77 (1H, t, J = 5.8 Hz), 7.82 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.98 (2H, d, J = 8.9 Hz), 10.32 (1H, s)
604	16		-OH	FP : 579
605	7		-OEt	FP : 641
606	16	Cl	-OH	EP : 613 ; Sal : HCl

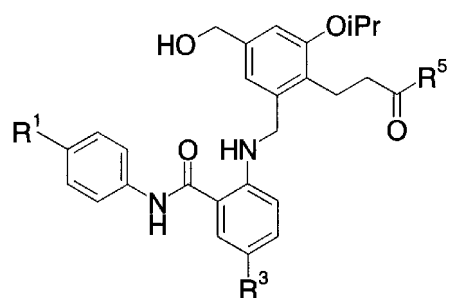
607	7	-OMe	-OEt	FP : 637 NMR(DMSO-d ₆) : 1.18 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.23 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.28 (6H, d, J = 6.0 Hz), 3.74 (3H, s), 4.02 - 4.15 (4H, m), 4.36 (2H, d, J = 5.7 Hz), 4.42 (2H, d, J = 5.8 Hz), 4.55 - 4.62 (1H, m), 4.68 (2H, s), 5.09 (1H, t, J = 5.7 Hz), 6.71 (1H, d, J = 9.2 Hz), 6.82 (1H, s), 6.89 (1H, s), 6.99 (1H, dd, J = 2.9, 9.2 Hz), 7.24 - 7.30 (2H, m), 7.82 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.99 (2H, d, J = 8.9 Hz), 10.34 (1H, s)
608	16		-OH	EP : 609 ; Sal : HCOOH

[0329] [表99]



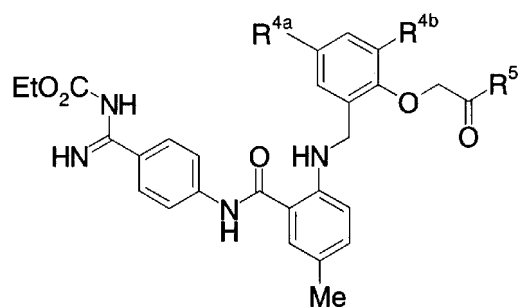
Ex	Syn	R ^{3a}	R ^{3b}	R ⁵	DATA(Sal)
609	7	F	F	-OEt	FP : 643
610	16			-OH	FP : 615
611	7	Me		-OEt	FP : 639
612	16			-OH	FP : 611
613	38	H	-OMe	-OEt	FP : 637 ; Sal : HCl
614	16			-OH	EP : 609
615	7	-OEt	H	-OEt	EP : 651 ; NMR(DMSO-d ₆) : 1.18 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.22 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.28 (6H, d, J = 6.0 Hz), 1.31 (3H, t, J = 7.1 Hz), 3.99 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.06 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.12 (2H, d, J = 7.1 Hz), 4.35 (2H, d, J = 5.7 Hz), 4.42 (2H, d, J = 5.9 Hz), 4.58 (1H, sep, J = 6.0 Hz), 4.68 (2H, s), 5.11 (1H, t, J = 5.7 Hz), 6.69 (1H, d, J = 9.1 Hz), 6.81 (1H, d, J = 1.5 Hz), 6.90 (1H, d, J = 1.5 Hz), 6.99 (1H, dd, J = 9.1, 2.8 Hz), 7.27-7.35 (2H, m), 7.82 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.99 (2H, d, J = 8.9 Hz), 8.50-9.80 (2H, br), 10.33 (1H, s)
616	16			-OH	EP : 623

[0330] [表100]



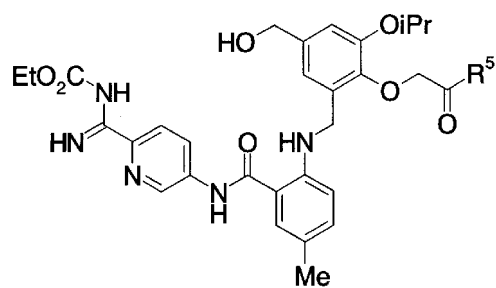
Ex	Syn	R ¹	R ³	R ⁵	DATA(Sal)
617	7		Me	-OEt	FP : 619
49	49			-OH	FP : 591
618	7		F	-OEt	EP : 623
619	49			-OH	EP : 595
620	38		Cl	-OEt	FP : 639 Sal : HCl
621	24			-OH	FP : 611 Sal : HCOOH
622	38		-OMe	-OEt	FP : 635
623	24			-OH	FP : 607 Sal : HCOOH
624	7		Me	-OEt	FP : 605
625	49			-OH	EP : 577
626	7		Me	-OEt	FP : 665
627	7		Me	-OEt	EP : 677
628	7			-OH	FP : 649

[0331] [表101]



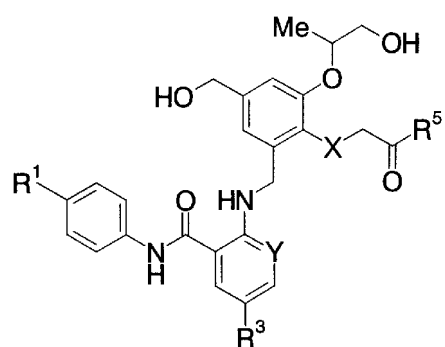
Ex	Syn	R ^{4a}	R ^{4b}	R ⁵	DATA(Sal)
629	38	HOCH ₂ CH ₂ -	-OiPr	-OEt	FP : 635 ; Sal : HCl
630	16			-OH	FP : 607
631	7	HOCH ₂ -	-OiBu	-OEt	FP : 635
632	16			-OH	FP : 607

[0332] [表102]



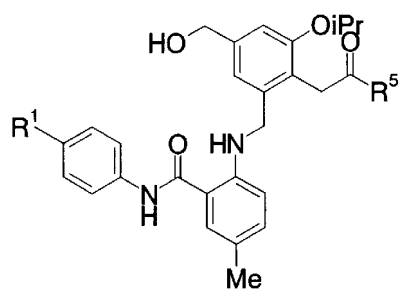
Ex	Syn	R ⁵	DATA(Sal)
633	7	-OEt	FP : 622 ; NMR (DMSO-d ₆) : 1.17 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.24 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.28 (6H, d, J = 6.0 Hz), 2.24 (3H, s), 4.09 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.11 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.35 (2H, d, J = 5.8 Hz), 4.45 (2H, d, J = 5.9 Hz), 4.54-4.62 (1H, m), 4.69 (2H, s), 5.09 (1H, t, J = 5.8 Hz), 6.68 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.81 (1H, d, J = 1.2 Hz), 6.90 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.16 (1H, dd, J = 1.6, 8.5 Hz), 7.55-7.73 (2H, m), 8.25 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.34 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 8.99 (1H, d, J = 2.4 Hz), 10.53 (1H, s)
634	16	-OH	FP : 594

[0333] [表103]



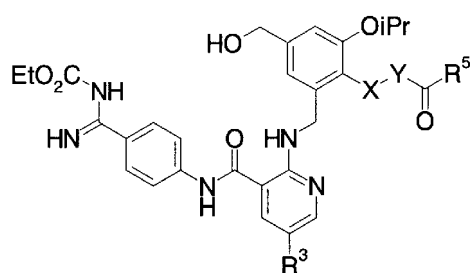
Ex	Syn	R ¹	-X-	Y	R ³	R ⁵	DATA(Sal)
635	31		-CH ₂ -	CH	Me	-OH	EP : 535 Sal : HCOOH
636	31			N	H	-OH	EP : 522 Sal : HCOOH
637	45		-O-	CH	Me	-OEt	EP : 637
638	26					-OH	EP : 609
639	45		-CH ₂ -	CH	Me	-OEt	EP : 635
640	35					-OH	EP : 607 Sal : HCl
641	45		-O-	CH	Me	-OEt	EP : 581
642	28					-OH	EP : 553
643	45		-CH ₂ -	CH	Me	-OEt	EP : 579
644	35					-OH	EP : 551 Sal : HCl

[0334] [表104]



Ex	Syn	R ¹	R ⁵	DATA(Sal)
645	7		-OEt	NMR (CDCl ₃) : 1.20 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.31 (6H, d, J = 6.1 Hz), 1.36 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.26 (3H, s), 3.70 (2H, s), 4.08 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.22 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.30 (2H, d, J = 5.2 Hz), 4.53-4.60 (3H, m), 6.63 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.85 (1H, s), 6.91 (1H, s), 7.14 (1H, dd, J = 8.5, 1.5 Hz), 7.31 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.62 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.86 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.16 (1H, br s)
42	42		-OH	EP : 577
646	7		-OEt	NMR (DMSO-d ₆) : 1.20-1.26 (9H, m), 2.23 (3H, s), 3.26 (2H, s), 4.06 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.30 (2H, br s), 4.33 (2H, d, J = 5.8 Hz), 4.42 (1H, sep, J = 6.1 Hz), 5.00 (1H, t, J = 5.8 Hz), 6.66 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.73-6.76 (2H, m), 7.08 (1H, dd, J = 8.6, 1.5 Hz), 7.51 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.83 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.98 (2H, d, J = 8.7 Hz)
647	26		-OH	EP : 521

[0335] [表105]

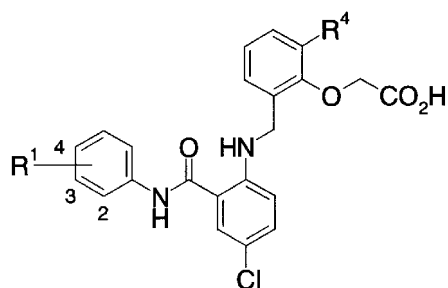


Ex	Syn	R ³	-X-Y-C(O)R ⁵	DATA(Sal)
648	45	H	-OCH ₂ CO ₂ Et	EP : 608
649	28		-OCH ₂ CO ₂ H	EP : 580
45	45	H	-(CH ₂) ₂ -CO ₂ Et	EP : 606 ; NMR (DMSO-d ₆) : 1.10 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.22 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.28 (6H, t, J = 6.1 Hz), 2.42-2.48 (2H, m), 2.80-2.87 (2H, m), 3.98 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.06 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.41 (2H, d, J = 5.8 Hz), 4.56-4.66 (3H, m), 5.09 (1H, t, J = 5.8 Hz), 6.70 (1H, dd, J = 7.7, 4.7 Hz), 6.86 (1H, s), 6.87 (1H, s), 7.79 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.98 (2H, d, J = 8.9 Hz), 8.13-8.19 (2H, m), 8.25 (1H, dd, J = 4.7, 1.6 Hz), 8.80-9.30 (2H, br), 10.41 (1H, br s)
650	28	Me	-(CH ₂) ₂ -CO ₂ H	EP : 578
28	28		-(CH ₂) ₂ -CO ₂ Et	EP : 620 ; NMR (DMSO-d ₆) : 1.10 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.22 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.27 (6H, d, J = 6.0 Hz), 2.22 (3H, s), 2.40-2.47 (2H, m), 2.75-2.95 (2H, m), 3.98 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.06 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.40 (2H, d, J = 5.8 Hz), 4.55-4.65 (3H, m), 5.11 (1H, t, J = 5.8 Hz), 6.85 (1H, s), 6.86 (1H, s), 7.79 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.90-8.05 (4H, m), 8.10 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.75-9.35 (2H, m), 10.40 (1H, br s)
651	28		-(CH ₂) ₂ -CO ₂ H	EP : 592

[0336] [表106]

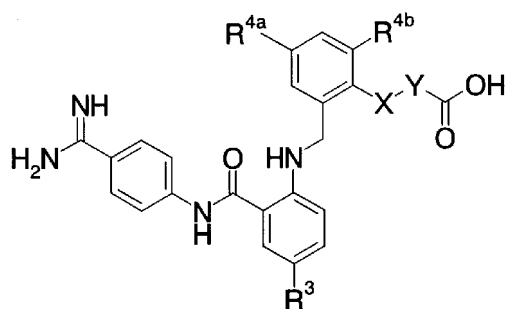
Ex	Syn	Structure	DATA(Sal)
60	60		EP : 557 ; Sal : HCOOH

[0337] [表107]



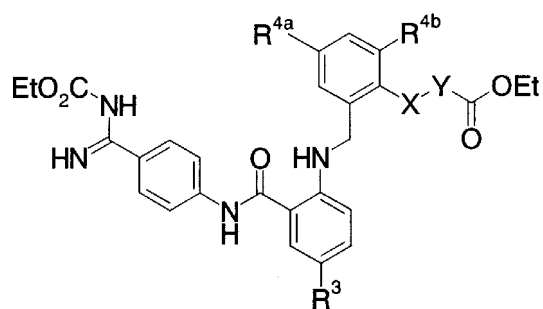
Ex	Syn	R ¹	R ⁴	DATA(Sal)
652	54	3-C(=NH)-NH ₂	-OEt	FP : 497 ; Sal : TFA
653	54	2-C(=NH)-NH ₂	-OEt	FP : 497 ; Sal : TFA
654	16	3-CONH ₂	Ph	EP : 530

[0338] [表108]



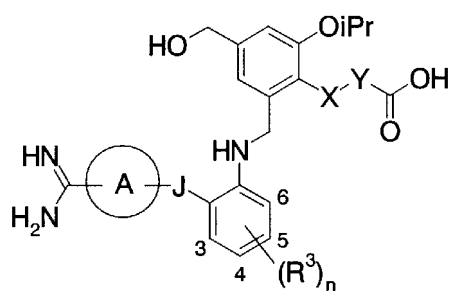
No	R ³	R ^{4a}	R ^{4b}	-X-Y-
1	-OMe	MeS(O) ₂ NHC(O)-	-OiPr	-OCH ₂ -
2	-OMe	HO-(CH ₂) ₂ -NHC(O)-	-OiPr	-OCH ₂ -
3	Me	HO-(CH ₂) ₂ -NHC(O)-	-OiPr	-OCH ₂ -
4	Me	Me ₂ N-(CH ₂) ₂ -NHC(O)-	-OiPr	-OCH ₂ -
5	-OMe	Me ₂ N-(CH ₂) ₂ -NHC(O)-	-OiPr	-OCH ₂ -
6	-OMe	HOCH ₂ CH(OH)-	-OEt	-OCH ₂ -
7	-OMe	HOCH ₂ -	-OiPr	-(CH ₂) ₂ -
8	-OMe	HOCH ₂ -	-OiPr	-CH ₂
9	-OMe	HO-(CH ₂) ₂ -	-OiPr	-OCH ₂ -
10	-OMe	HOCH ₂ -	-OCH(Me)CH ₂ OH	-OCH ₂ -
11	-OMe	H ₂ NOC-	-OiPr	-OCH ₂ -
12	-OMe	HOCH ₂ -	-OCHF ₂	-OCH ₂ -
13	Me	HOCH ₂ -	-OCHF ₂	-(CH ₂) ₂ -
14	-OMe	HOCH ₂ -	-OCF ₃	-OCH ₂ -
15	Me	HOCH ₂ -	-OCF ₃	-(CH ₂) ₂ -
16	Me	H ₂ NCH ₂ -	-OiPr	-OCH ₂ -
17	-OMe	H ₂ NOC-CH ₂ -	-OiPr	-OCH ₂ -
18	Me	HOCH ₂ -	-OCH ₂ CH(OH)Me	-OCH ₂ -

[0339] [表109]



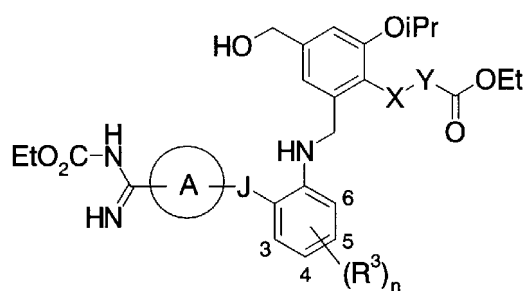
No	R ³	R ^{4a}	R ^{4b}	-X-Y-
19	-OMe	MeS (O) ₂ NHC (O) -	-OiPr	-OCH ₂ -
20	-OMe	HO-(CH ₂) ₂ -NHC (O) -	-OiPr	-OCH ₂ -
21	Me	HO-(CH ₂) ₂ -NHC (O) -	-OiPr	-OCH ₂ -
22	Me	Me ₂ N-(CH ₂) ₂ -NHC (O) -	-OiPr	-OCH ₂ -
23	-OMe	Me ₂ N-(CH ₂) ₂ -NHC (O) -	-OiPr	-OCH ₂ -
24	-OMe	HOCH ₂ CH (OH) -	-OEt	-OCH ₂ -
25	-OMe	HOCH ₂ -	-OiPr	-(CH ₂) ₂ -
26	-OMe	HOCH ₂ -	-OiPr	-CH ₂
27	-OMe	HO-(CH ₂) ₂ -	-OiPr	-OCH ₂ -
28	-OMe	HOCH ₂ -	-OCH (Me) CH ₂ OH	-OCH ₂ -
29	-OMe	H ₂ NOC-	-OiPr	-OCH ₂ -
30	-OMe	HOCH ₂ -	-OCHF ₂	-OCH ₂ -
31	Me	HOCH ₂ -	-OCHF ₂	-(CH ₂) ₂ -
32	-OMe	HOCH ₂ -	-OCF ₃	-OCH ₂ -
33	Me	HOCH ₂ -	-OCF ₃	-(CH ₂) ₂ -
34	Me	H ₂ NCH ₂ -	-OiPr	-OCH ₂ -
35	-OMe	H ₂ NOC-CH ₂ -	-OiPr	-OCH ₂ -
36	Me	HOCH ₂ -	-OCH ₂ CH (OH) Me	-OCH ₂ -

[0340] [表110]

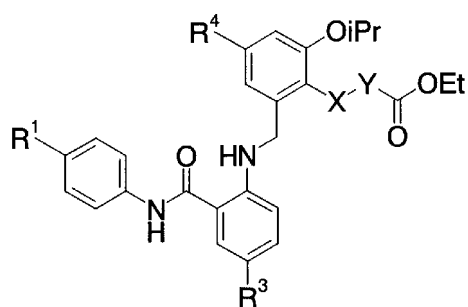


No		$-(R^3)_n$	$-X-Y-$
37		4-Me-5-OMe	$-OCH_2-$
38		4-F-5-OMe	$-OCH_2-$
39		4-CN-5-OMe	$-OCH_2-$
40		4-SMe	$-OCH_2-$
41		4-S(O)Me	$-OCH_2-$
42		4-S(O) ₂ Me	$-OCH_2-$
43		4-CN	$-OCH_2-$
44		3,4-diOMe	$-OCH_2-$
45		4-CN	$-(CH_2)_2-$
46		4,5-diOMe	$-OCH_2-$
47		4-Br	$-OCH_2-$
48		4-OH	$-OCH_2-$
49		4-OCHF ₂	$-OCH_2-$
50		4-OCF ₃	$-OCH_2-$
51		4-OiBu	$-OCH_2-$
52		4-OiPr	$-OCH_2-$
53		4-OcPr	$-OCH_2-$
54		4-Me	$-CH_2C(O)-$
55		4-OMe	$-OCH_2-$
56		4-OMe	$-(CH_2)_2-$
57		4-Me	$-OCH_2-$
58		4-Me	$-(CH_2)_2-$

[0341] [表111]

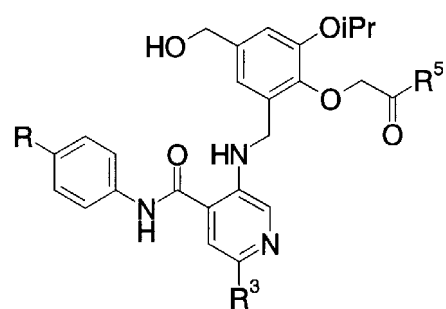


No		$-(R^3)_n$	$-X-Y-$
59		4-Me-5-OMe	$-OCH_2-$
60		4-F-5-OMe	$-OCH_2-$
61		4-CN-5-OMe	$-OCH_2-$
62		4-SMe	$-OCH_2-$
63		4-S(O)Me	$-OCH_2-$
64		4-S(O) ₂ Me	$-OCH_2-$
65		4-CN	$-OCH_2-$
66		3,4-diOMe	$-OCH_2-$
67		4-CN	$-(CH_2)_2-$
68		4,5-diOMe	$-OCH_2-$
69		4-Br	$-OCH_2-$
70		4-OH	$-OCH_2-$
71		4-OCHF ₂	$-OCH_2-$
72		4-OCF ₃	$-OCH_2-$
73		4-OiBu	$-OCH_2-$
74		4-OiPr	$-OCH_2-$
75		4-OcPr	$-OCH_2-$
76		4-Me	$-CH_2C(O)-$
77		4-OMe	$-OCH_2-$
78		4-OMe	$-(CH_2)_2-$
79		4-Me	$-OCH_2-$
80		4-Me	$-(CH_2)_2-$



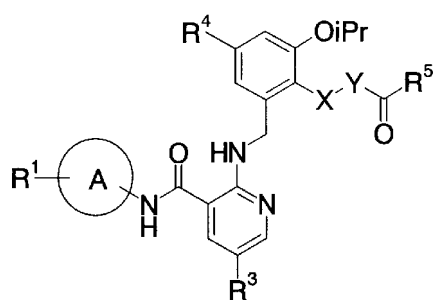
No	R¹	R³	R⁴	-X-Y-
81		Me	MeS(O)₂NHC(O)-	-OCH₂-
82		Me		-(CH₂)₂-
83		-OMe		-OCH₂-
84		Me	HO-	-OCH₂-

[0343] [表113]



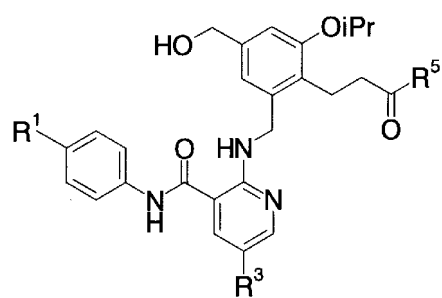
No	R ³	R ⁵	R
85	-OMe	-OH	
86	-OEt	-OH	
87	F	-OH	
88	-OH	-OH	
89	-OMe	-OEt	
90	-OEt	-OEt	
91	F	-OEt	
92	-OH	-OEt	
93	-OMe	-OEt	
94	-OEt	-OEt	
95	F	-OEt	
96	-OH	-OEt	

[0344] [表114]



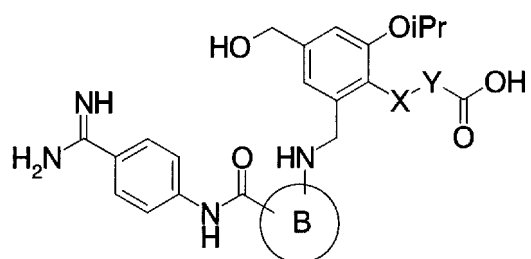
No	R^1 — $\bigcirc$ A —	R^3	R^4	R^5	—X—Y—
97		H	HOCH ₂ —	—OH	—OCH ₂ —
98		H	HOCH ₂ —	—OH	—(CH ₂) ₂ —
99		Me	HOCH ₂ —	—OH	—OCH ₂ —
100		Me	HOCH ₂ —	—OH	—(CH ₂) ₂ —
101		—OMe	HOCH ₂ —	—OH	—OCH ₂ —
102		H	HOCH ₂ CH(OH)—	—OH	—(CH ₂) ₂ —
103		H	HOCH ₂ —	—OEt	—OCH ₂ —
104		H	HOCH ₂ —	—OEt	—(CH ₂) ₂ —
105		Me	HOCH ₂ —	—OEt	—OCH ₂ —
106		Me	HOCH ₂ —	—OEt	—(CH ₂) ₂ —
107		—OMe	HOCH ₂ —	—OEt	—OCH ₂ —
108		H	HOCH ₂ CH(OH)—	—OH	—(CH ₂) ₂ —

[0345] [表115]



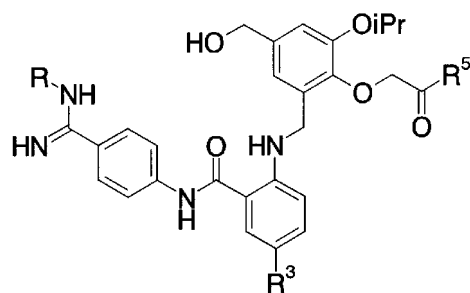
No	R¹	R³	R⁵
109		Me	-OH
110		H	-OEt
111		Me	-OEt
112		H	-OEt
113		Me	-OEt

[0346] [表116]



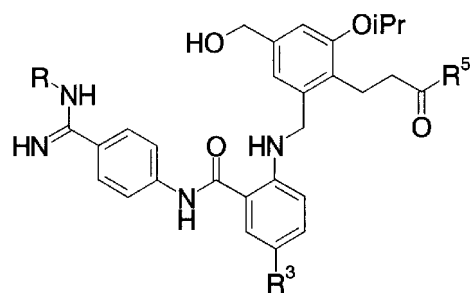
No		-X-Y-
114		-OCH ₂ -
115		-(CH ₂) ₂ -
116		-OCH ₂ -
117		-OCH ₂ -
118		-OCH ₂ -

[0347] [表117]



No	R	R ³	R ⁵
119	iPrO ₂ C-	-OMe	-OEt
120	iBuO ₂ C-	-OMe	-OEt
121	nPrO ₂ C-	-OMe	-OEt
122	nBuO ₂ C-	-OMe	-OEt
123	nBuO ₂ C-	Me	-OEt
124	EtO ₂ C-	-OMe	-OMe
125	EtO ₂ C-	-OMe	-OiPr
126	EtO ₂ C-	-OMe	-OnPr
127	EtO ₂ C-	-OMe	-OiBu
128	EtO ₂ C-	-OMe	-OnBu
129	EtO ₂ C-	Me	-OiBu
130	EtO ₂ C-	Me	-OnBu
131	EtO ₂ C-	F	-OMe
132	EtO ₂ C-	F	-OiPr
133	EtO ₂ C-	F	-OnPr
134	EtO ₂ C-	F	-OiBu
135	EtO ₂ C-	F	-OnBu
136	EtO ₂ C-	F	-OMe
137	EtO ₂ C-	F	-OiPr
138	EtO ₂ C-	F	-OnPr
139	EtO ₂ C-	F	-OiBu
140	EtO ₂ C-	F	-OnBu

[0348] [表118]



No	R	R ³	R ⁵
141	iPrO ₂ C-	-OMe	-OEt
142	iBuO ₂ C-	-OMe	-OEt
143	nPrO ₂ C-	-OMe	-OEt
144	nBuO ₂ C-	-OMe	-OEt
145	iPrO ₂ C-	Me	-OEt
146	iBuO ₂ C-	Me	-OEt
147	nPrO ₂ C-	Me	-OEt
148	nBuO ₂ C-	Me	-OEt
149	EtO ₂ C-	-OMe	-OMe
150	EtO ₂ C-	-OMe	-OiPr
151	EtO ₂ C-	-OMe	-OnPr
152	EtO ₂ C-	-OMe	-OiBu
153	EtO ₂ C-	-OMe	-OnBu
154	EtO ₂ C-	Me	-OMe
155	EtO ₂ C-	Me	-OiPr
156	EtO ₂ C-	Me	-OnPr
157	EtO ₂ C-	Me	-OiBu
158	EtO ₂ C-	Me	-OnBu
159	EtO ₂ C-	F	-OMe
160	EtO ₂ C-	F	-OiPr
161	EtO ₂ C-	F	-OnPr
162	EtO ₂ C-	F	-OiBu
163	EtO ₂ C-	F	-OnBu
164	EtO ₂ C-	F	-OMe
165	EtO ₂ C-	F	-OiPr
166	EtO ₂ C-	F	-OnPr
167	EtO ₂ C-	F	-OiBu
168	EtO ₂ C-	F	-OnBu

産業上の利用可能性

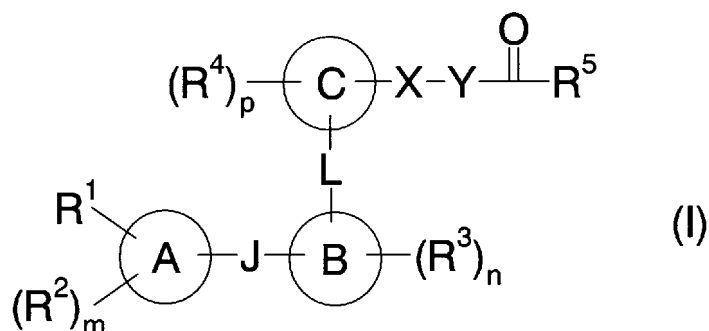
[0349] 本発明化合物は、活性化血液凝固第VII因子を選択的に阻害し、強力な抗凝固作用を有する。従って、血液凝固抑制剤又は血栓若しくは塞栓によって引き起こされる疾病の予防・治療剤として有用である。

適応する上記疾病として脳梗塞、脳血栓、脳塞栓、一過性脳虚血発作(TIA)、くも膜下出血(血管れん縮)等の脳血管障害における疾病、急性及び慢性心筋梗塞、不安定狭心症、冠動脈血栓溶解等の虚血性心疾患における疾病、肺梗塞、肺塞栓等の肺血管障害における疾病、更に末梢動脈閉塞症、深部静脈血栓症、播種性血管内凝固症候群(DIC:disseminated intravascular coagulation)、汎発性血管内凝固症候群、冠動脈バイパス術、経皮的冠動脈形成術(PTCA:Percutaneous transluminal coronary angioplasty)等の血管形成術後における再閉塞及び再狭窄、冠動脈内血栓溶解療法(PTCR:Percutaneous transluminal coronary recanalization)後における再閉塞及び再狭窄、心臓弁置換術後の血栓形成、血液体外循環時における灌流血液の凝固若しくは炎症、等の各種血管障害における疾病、間歇性跛行、動脈硬化症、癌が挙げられる。

請求の範囲

[1] 式(I)で示されるカルボン酸誘導体またはその製薬学的に許容される塩。

[化1]



[式中の記号は、以下の意味を示す。]

A環：アリール環またはヘテロアリール環。

B環：ベンゼン環、ナフタレン環または単環乃至2環式ヘテロアリール環。

C環：シクロアルキル環、アリール環またはヘテロ環。

m、n及びp：それぞれ独立して0乃至3の整数。ただしm、nまたはpが2以上の場合、それぞれR²、R³またはR⁴は同一または互いに異なってもよい。

R¹：-NH₂、-CH₂NH₂、-C(=O)NH₂、-C(=NH)NH₂、-C(=NOH)NH₂、-C(=NH)NH-CO₂-（置換されていてもよい低級アルキル）、または5-オキソ-2,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル。

R²及びR³：それぞれ独立して、低級アルキル、ハロゲン低級アルキル、ハロゲン、オキソ、-CN、-NO₂、-OR⁰、-O-ハロゲン低級アルキル、-NR⁰R⁰⁰、-SR⁰、-S(=O)R⁰、-S(=O)₂R⁰、-S(=O)₂NR⁰R⁰⁰、-NR⁰S(=O)₂R⁰⁰、-C(=O)R⁰、-CO₂R⁰、-C(=O)NR⁰R⁰⁰、-NR⁰C(=O)R⁰⁰、-NR⁰C(=O)-ハロゲン低級アルキル、シクロアルキル、アリールまたはヘテロ環基。ただし、R²及びR³における低級アルキル、シクロアルキル、アリールまたはヘテロ環基は置換されていてもよい。

あるいは、それぞれ2つのR²またはR³が一体となって-O-低級アルキレン-O-を形成していてもよい。

R⁰及びR⁰⁰：それぞれ独立して、-Hまたは低級アルキル。

R⁴：それぞれ独立して、低級アルキル、低級アルケニル、シクロアルキル、アリール、

ヘテロ環基、ハロゲン、オキソ、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{NR}^6\text{R}^{6a}$ 、 $-\text{SR}^6$ 、 $-\text{S(=O)}\text{R}^6$ 、 $-\text{S(=O)}\text{R}^6$ 、 $-\text{S(=O)}\text{NR}^6\text{R}^{6a}$ 、 $-\text{NR}^6\text{S(=O)}\text{R}^{6a}$ 、 $-\text{NR}^6\text{S(=O)}\text{NR}^{6a}\text{R}^{6b}$ 、 $-\text{NR}^6\text{S(=O)}\text{NR}^{6a}\text{C(=O)OR}^{6b}$ 、 $-\text{C(=O)}\text{R}^6$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^6$ 、 $-\text{C(=O)NR}^6\text{R}^{6a}$ 、 $-\text{C(=O)N(R}^6\text{)-低級アルキレン-NR}^{6a}\text{R}^{6b}$ 、 $-\text{NH-C(=N-CN)NH}_2$ 、 $-\text{C(=O)-N=C(NH}_2\text{)}_2$ 、 $-\text{C(=O)-N=C(R}^6\text{)-NH}_2$ 、 $-\text{C(=O)NR}^6\text{-S(=O)}_2\text{-NR}^{6a}\text{R}^{6b}$ 、 $-\text{C(=O)NR}^6\text{-S(=O)}_2\text{R}^{6a}$ 、 $-\text{OC(=O)R}^6$ 、 $-\text{OC(=O)OR}^6$ 、 $-\text{OC(=O)NR}^6\text{R}^{6a}$ 、 $-\text{NR}^6\text{C(=O)R}^{6a}$ 、 $-\text{NR}^6\text{C(=O)OR}^{6a}$ または $-\text{NR}^6\text{C(=O)NR}^{6a}\text{R}^{6b}$ 。ただし、 R^4 における低級アルキル、低級アルケニル、シクロアルキル、アリール及びヘテロ環基はそれぞれ置換されていてもよい。

R^6 、 R^{6a} 及び R^{6b} :それぞれ独立して、 $-\text{H}$ 、またはそれぞれ置換されていてもよい低級アルキル、低級アルケニル、シクロアルキル、アリール若しくはヘテロ環基。

R^5 : $-\text{OR}^0$ 、 $-\text{NR}^0\text{R}^{00}$ または $-\text{N(R}^0\text{)-低級アルキレン-OR}^{00}$ 。

J : $*-\text{NR}^0\text{C(=O)-}$ 、 $*-\text{C(=O)NR}^0-$ 、 $-\text{NR}^0\text{C(=O)NR}^0-$ 、 $*-\text{NR}^0\text{-低級アルキレン-}$ 、または $*-\text{低級アルキレン-NR}^0\text{C(=O)-}$ 。ただし、 $*$ はA環への結合を示す。

L : $*-\text{NR}^0\text{-低級アルキレン-}$ 、 $*-\text{NR}^0\text{-低級アルケニレン-}$ 、 $-\text{低級アルキレン-}$ または $-\text{低級アルケニレン-}$ 。ただし、 $*$ はB環への結合を示す。

X :単結合、 $-\text{O-}$ 、 $-\text{NR}^7-$ 、 $-\text{S-}$ 、 $-\text{C(=O)-}$ 、 $-\text{S(=O)-}$ 、 $-\text{S(=O)}_2-$ 、 $*-\text{低級アルキレン-O-}$ または $*-\text{低級アルキレン-NR}^7-$ 。ただし、 $*$ はC環への結合を示す。

R^7 : $-\text{R}^0$ 、 $-\text{C(=O)-低級アルキル}$ または $-\text{C(=O)-ハロゲン低級アルキル}$ 。

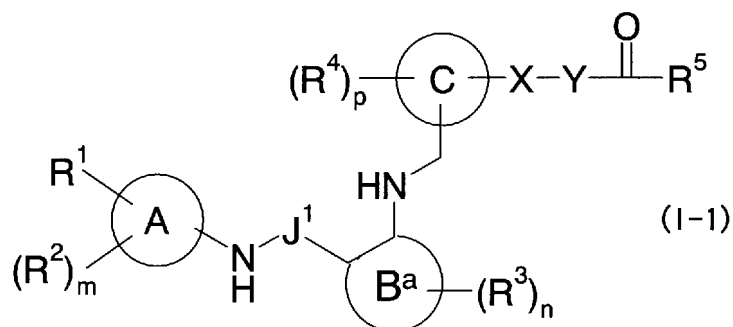
Y :単結合、それぞれ置換されていてもよい低級アルキレン若しくは低級アルケニレン。

ただし、C環がヘテロ環である場合、ピロリジンを除く。]

- [2] J が $*-\text{NHC(=O)-}$ または $*-\text{NH-低級アルキレン-}$ (ただし、 $*$ はA環への結合を表す)であり、 L が $*-\text{NH-低級アルキレン-}$ (ただし、 $*$ はB環への結合を表す)である請求の範囲1記載の化合物。

- [3] 下記一般式(I-1)で示される請求の範囲2記載の化合物。

[化2]



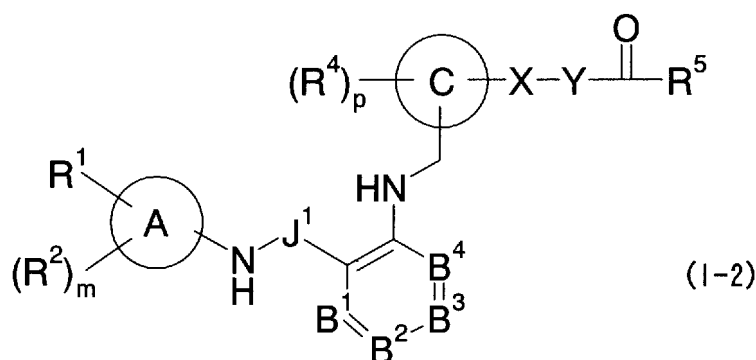
[式中のA環、C環、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 m 、 n 、 p 、X及びYは請求の範囲1記載の意味を示す。他の記号は以下の意味を示す。

B^a 環：ベンゼン環または5乃至6員単環式ヘテロアリール環。ただし、 B^a 環に隣接する窒素原子及び J^1 は、 B^a 環を構成する隣接する2つの炭素原子にそれぞれ結合する。

J^1 ：-C(=O)-または-CH₂-。

[4] 下記一般式(I-2)で示される請求の範囲3記載の化合物。

[化3]



[式中のA環、C環、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 m 、 p 、X及びYは請求の範囲1記載の意味を示し、 J^1 は請求の範囲3記載の意味を示す。

B^1 、 B^2 、 B^3 、 B^4 ：それぞれ独立して、CH、CR³、NまたはN(O)。ただし、 B^1 、 B^2 、 B^3 、 B^4 のうち、CR³は3個以下であり、また、それぞれのCR³は同一または互いに異なっているもよい。]

[5] J^1 が-C(=O)-である請求の範囲4記載の化合物。

[6] R^1 が-C(=NH)NH₂、-C(=NOH)NH₂、-C(=NH)NH-CO₂-(置換されていてもよい低級アルキル)である請求の範囲5記載の化合物。

- [7] Yがハロゲンまたは-OR⁰で置換されていてもよい低級アルキレンである請求の範囲6記載の化合物。
- [8] Xが単結合または-O-である請求の範囲7記載の化合物。
- [9] A環がベンゼン環またはピリジン環である請求の範囲7記載の化合物。
- [10] B環がベンゼン環またはピリジン環である請求の範囲7記載の化合物。
- [11] C環がベンゼン環、ピペリジン環、ピペラジン環またはモルホリン環である請求の範囲7記載の化合物。
- [12] {2-[(2-[(4-[アミノ(イミノ)メチル]フェニル)アミノ]カルボニル]-4-クロロフェニル)アミノ]メチル]-4-[(アミノスルホニル)アミノ]-6-イソプロポキシフェノキシ}アセチック アシッド、
、
エチル{2-[(2-[(4-[アミノ(ヒドロキシイミノ)メチル]フェニル)アミノ]カルボニル]-4-クロロフェニル)アミノ]メチル]-4-[(アミノスルホニル)アミノ]-6-イソプロポキシフェノキシ}アセタート、
[2-[(2-[(4-[アミノ(イミノ)メチル]フェニル)アミノ]カルボニル]-4-フルオロフェニル)アミノ]メチル]-4-(ヒドロキシメチル)-6-イソプロポキシフェノキシ}アセチック アシッド、
{2-[(2-[(4-[アミノ(イミノ)メチル]フェニル)アミノ]カルボニル]-4-メトキシフェニル)アミノ]メチル]-4-(ヒドロキシメチル)-6-イソプロポキシフェノキシ}アセチック アシッド、
[2-[(2-[(4-[アミノ(イミノ)メチル]フェニル)アミノ]カルボニル]-4-メチルフェニル)アミノ]メチル]-4-(ヒドロキシメチル)-6-イソプロポキシフェノキシ}アセチック アシッド、
エチル [2-[(2-[(4-[(エトキシカルボニル)アミノ](イミノ)メチル]フェニル)アミノ]カルボニル]-4-フルオロフェニル)アミノ]メチル]-4-(ヒドロキシメチル)-6-イソプロポキシフェノキシ}アセタート、
エチル [2-[(2-[(4-[(エトキシカルボニル)アミノ](イミノ)メチル]フェニル)アミノ]カルボニル]-4-メトキシフェニル)アミノ]メチル]-4-(ヒドロキシメチル)-6-イソプロポキシフェノキシ}アセタート、
エチル [2-[(2-[(4-[(エトキシカルボニル)アミノ](イミノ)メチル]フェニル)アミノ]カルボニル]-4-メチルフェニル)アミノ]メチル]-4-(ヒドロキシメチル)-6-イソプロポキシフェノキシ}アセタート、

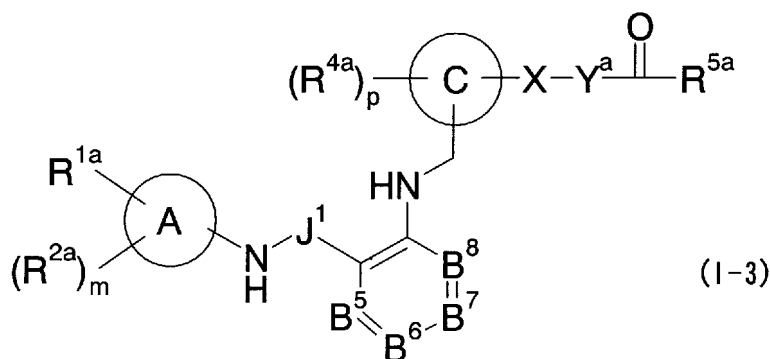
[2-[[[2-[[[6-[アミノ(イミノ)メチル]ピリジン-3-イル]アミノ]カルボニル]-4-メチルフェニル]アミノ)メチル]-4-(ヒドロキシメチル)-6-イソプロポキシフェノキシ]アセチック アシッド、及び

エチル [2-[[[2-[[[6-[[[エトキシカルボニル]アミノ](イミノ)メチル]ピリジン-3-イル]アミノ]カルボニル]-4-メチルフェニル]アミノ]メチル]-4-(ヒドロキシメチル)-6-イソプロポキシフェノキシ]アセタート

からなる群から選択される請求の範囲1記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩。

[13] 下記式(I-3)で示される請求項1記載の化合物。

[化4]



[式中のA環、C環、m、p、X及びYは請求の範囲1記載の意味を示し、J¹は請求の範囲3記載の意味を示す。

B⁵、B⁶、B⁷及びB⁸:それぞれ独立して、CH、CR^{3a}またはN。ただし、B⁵、B⁶、B⁷及びB⁸のうち、CR^{3a}は3個以下であり、また、それぞれのCR^{3a}は同一または互いに異なっているもよい。

R^{1a}: -NH₂、-CH₂NH₂、-C(=O)NH₂、-C(=NH)NH₂、-C(=NOH)NH₂または-C(=NH)NH-CO₂-低級アルキル。

R^{2a}及びR^{3a}:それぞれ独立して、低級アルキル、ハロゲン低級アルキル、ハロゲン、オキソ、-CN、-NO₂、-OR⁰、-O-ハロゲン低級アルキル、-NR⁰R⁰⁰、-SR⁰、-S(=O)R⁰、-S(=O)R⁰、-S(=O)NR⁰R⁰⁰、-NR⁰S(=O)R⁰⁰、-C(=O)R⁰、-CO₂R⁰、-C(=O)NR⁰R⁰⁰、-NR⁰C(=O)R⁰⁰、シクロアルキル、アリールまたはヘテロ環基。ただし、R^{2a}及びR^{3a}におけるシクロアルキル、アリール及びヘテロ環基は、低級アルキル、ハロゲン低級アルキル、ハロ

ゲン、オキソ、 $-OR^0$ または $-O$ -ハロゲン低級アルキルで置換されていてもよい。

あるいは、それぞれ2つの R^{2a} または R^{3a} が一体となって $-O$ -低級アルキレン $-O$ -を形成していてもよい。

R^{4a} :それぞれ独立して、低級アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロ環基、ハロゲン、オキソ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^{6c}$ 、 $-NR^{6c}R^{6d}$ 、 $-SR^{6c}$ 、 $-S(=O)R^{6c}$ 、 $-S(=O)_2R^{6c}$ 、 $-S(=O)_2NR^{6c}R^{6d}$ 、 $-NR^{6c}S(=O)_2R^{6d}$ 、 $-C(=O)R^{6c}$ 、 $-CO_2R^{6c}$ 、 $-C(=O)NR^{6c}R^{6d}$ 、 $-OC(=O)R^{6c}$ 、 $-OC(=O)OR^{6c}$ 、 $-OC(=O)NR^{6c}R^{6d}$ 、 $-NR^{6c}C(=O)R^{6d}$ 、 $-NR^{6c}C(=O)OR^{6d}$ または $-NR^{6c}C(=O)NR^{6d}R^{6e}$ 。

ただし、 R^{4a} における低級アルキルは P^a 群から選択される基で置換されていてもよく、シクロアルキル、アリール及びヘテロ環基はそれぞれ Q^a 群から選択される基で置換されていてもよい。

R^{6c} 、 R^{6d} 及び R^{6e} :それぞれ独立して、 $-H$ 、低級アルキル、シクロアルキル、アリールまたはヘテロ環基。ただし、 R^{6c} 、 R^{6d} 及び R^{6e} における低級アルキルは P^a 群から選択される基で置換されていてもよく、シクロアルキル、アリール及びヘテロ環基はそれぞれ Q^a 群から選択される基で置換されていてもよい。

P^a 群:ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^0$ 、 $-O$ -ハロゲン低級アルキル、オキソ、 $-SR^0$ 、 $-S(=O)R^0$ 、 $-S(=O)_2R^0$ 、 $-S(=O)_2NR^0R^{00}$ 、 $-NR^0S(=O)_2R^{00}$ 、 $-NR^0R^{00}$ 、 $-CO_2R^0$ 、 $-C(=O)NR^0R^{00}$ 、 $-N(R^0)C(=O)R^{00}$ 、シクロアルキル、アリールまたはヘテロ環。ただし、 P^a 群におけるシクロアルキル、アリール及びヘテロ環基は、 Q^a 群から選択される基で置換されていてもよい。

Q^a 群:低級アルキル、ハロゲン低級アルキル、ハロゲン、オキソ、 $-OR^0$ 、 $-O$ -ハロゲン低級アルキル、 $-NR^0R^{00}$ 、 $-CO_2R^0$ 、 $-NR^0S(=O)_2R^{00}$ 、 $-C(=O)NR^0R^{00}$ 、 $-NR^0C(=O)R^{00}$ 、低級アルキレン $-NR^0R^{00}$ 、低級アルキレン $-CO_2R^0$ 、低級アルキレン $-C(=O)NR^0R^{00}$ 。

R^{5a} : $-OH$ または $-O$ -低級アルキル。

Y^a :ハロゲンまたは $-OR^0$ で置換されていてもよい低級アルキレン。]

- [14] 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。
- [15] 活性化血液凝固第VII因子阻害剤である請求の範囲14記載の医薬組成物。
- [16] 血液凝固抑制剤である請求の範囲14記載の医薬組成物。

- [17] 血栓若しくは塞栓によって引き起こされる疾病の予防または治療薬である請求の範囲14記載の医薬組成物。
- [18] 虚血性心疾患、血管形成術後の再狭窄、脳血栓症、一過性脳虚血発作、末梢動脈閉塞症、間歇性跛行、深部静脈血栓症、肺塞栓症、播種性血管内凝固症候群(DIC)、心臓弁置換術後の血栓形成、血液体外循環時における灌流血液の凝固若しくは炎症、動脈硬化症、癌の予防または治療薬である請求の範囲14記載の医薬組成物。
- [19] 活性化血液凝固第VII因子阻害剤、血液凝固抑制剤の製造のための、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。
- [20] 血栓若しくは塞栓によって引き起こされる疾病の予防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。
- [21] 虚血性心疾患、血管形成術後の再狭窄、脳血栓症、一過性脳虚血発作、末梢動脈閉塞症、間歇性跛行、深部静脈血栓症、肺塞栓症、播種性血管内凝固症候群(DIC)、心臓弁置換術後の血栓形成、血液体外循環時における灌流血液の凝固若しくは炎症、動脈硬化症、癌の予防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。
- [22] 請求の範囲1記載の化合物またはその塩の治療有効量を患者に投与することを含む、血栓若しくは塞栓によって引き起こされる疾病の予防または治療方法。
- [23] 請求の範囲1記載の化合物またはその塩の治療有効量を患者に投与することを含む、虚血性心疾患、血管形成術後の再狭窄、脳血栓症、一過性脳虚血発作、末梢動脈閉塞症、間歇性跛行、深部静脈血栓症、肺塞栓症、播種性血管内凝固症候群(DIC)、心臓弁置換術後の血栓形成、血液体外循環時における灌流血液の凝固若しくは炎症、動脈硬化症、癌の予防または治療方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/024096

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07C237/40 (2006.01), **C07C255/13** (2006.01), **C07C257/18** (2006.01), **C07C257/20** (2006.01), **C07C259/18** (2006.01), **C07C271/64** (2006.01), **C07C307/06** (2006.01), **C07C307/10** (2006.01), **C07D207/08** (2006.01), **C07D207/12** (2006.01),
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07C237/40, C07C255/13, C07C257/18, C07C257/20, C07C259/18, C07C271/64, C07C307/06, C07C307/10, C07D207/08, C07D207/12, C07D207/267, C07D207/34, C07D209/14, C07D209/42, C07D211/26, C07D213/30, C07D213/75, C07D213/81,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2006
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2006 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2006

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

CA (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2004-315395 A (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), 11 November, 2004 (11.11.04) (Family: none)	1-21
A	JP 2002-533454 A (Eli Lilly and Co.), 08 October, 2002 (08.10.02) & WO 2000/039118 A1 & EP 1140903 A1 & US 6635657 B1	1-21
A	JP 2004-522689 A (Eli Lilly and Co.), 29 July, 2004 (29.07.04) & WO 2000/039111 A1 & EP 1140881 A1 & US 6610704 B1	1-21

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
25 January, 2006 (25.01.06)

Date of mailing of the international search report
21 February, 2006 (21.02.06)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/024096

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2001-523256 A (Eli Lilly and Co.), 20 November, 2001 (20.11.01) & WO 98/48800 A1 & EP 1019047 A1 & US 6541499 B1	1-21
A	JP 2004-323504 A (Japan Tobacco Inc.), 18 November, 2004 (18.11.04) & WO 2004/020393 A1 & EP 1533292 A1	1-21
A	JP 8-188563 A (Eisai Co., Ltd.), 23 July, 1996 (23.07.96) & WO 95/18097 A1 & EP 686625 A1 & US 5716993 A	1-21
A	JP 2003-520853 A (NOVARTIS AG), 08 July, 2003 (08.07.03) & WO 2001/055114 A1 & EP 1259487 A1	1-21
A	JP 2004-528379 A (SCHERING AG), 16 September, 2004 (16.09.04) & WO 2002/090352 A2 & EP 1392680 A2	1-21
A	WO 2003/040101 A1 (NOVARTIS AG), 15 May, 2003 (15.05.03) & EP 1446381 A1 & JP 2005-508382 A	1-21
A	WO 2004/013102 A1 (SCHERING AG) 12 February, 2004 (12.02.04) & EP 1594841 A1 & JP 2005-538112 A	1-21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/024096

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

C07D207/267(2006.01), C07D207/34(2006.01), C07D209/14(2006.01),
C07D209/42(2006.01), C07D211/26(2006.01), C07D213/30(2006.01),
C07D213/75(2006.01), C07D213/81(2006.01), C07D213/82(2006.01),
C07D213/84(2006.01), C07D217/18(2006.01), C07D231/12(2006.01),
C07D235/30(2006.01), C07D237/24(2006.01), C07D239/28(2006.01),
C07D241/04(2006.01), C07D241/08(2006.01), C07D241/26(2006.01),
C07D243/08(2006.01), C07D263/32(2006.01), C07D265/30(2006.01),
C07D271/06(2006.01), C07D271/10(2006.01), C07D295/08(2006.01),
C07D295/12(2006.01), C07D295/18(2006.01), C07D307/52(2006.01),
C07D333/38(2006.01), C07D401/04(2006.01), A61K31/195(2006.01),
A61K31/216(2006.01), A61K31/27(2006.01), A61K31/277(2006.01),
A61K31/337(2006.01), A61K31/40(2006.01), A61K31/4015(2006.01),
A61K31/4045(2006.01), A61K31/415(2006.01), A61K31/4184(2006.01),
A61K31/44(2006.01), A61K31/445(2006.01), A61K31/495(2006.01),
A61K31/4965(2006.01), A61K31/5375(2006.01), A61K31/4409(2006.01),
A61K31/4418(2006.01), A61K31/455(2006.01), A61K31/551(2006.01),
A61K31/341(2006.01), A61K31/421(2006.01), A61K31/472(2006.01),
A61K31/404(2006.01), A61K31/4245(2006.01), A61K31/50(2006.01),
A61K31/505(2006.01), A61K31/4439(2006.01), A61K31/381(2006.01),
A61P7/02(2006.01), A61P9/10(2006.01), A61P43/00(2006.01)

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

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

C07D213/82, C07D213/84, C07D217/18, C07D231/12, C07D235/30,
C07D237/24, C07D239/28, C07D241/04, C07D241/08, C07D241/26,
C07D243/08, C07D263/32, C07D265/30, C07D271/06, C07D271/10,
C07D295/08, C07D295/12, C07D295/18, C07D307/52, C07D333/38,
C07D401/04, A61K31/195, A61K31/216, A61K31/27, A61K31/277,
A61K31/337, A61K31/341, A61K31/381, A61K31/40, A61K31/4015,
A61K31/404, A61K31/4045, A61K31/415, A61K31/4184, A61K31/421,
A61K31/4245, A61K31/44, A61K31/4409, A61K31/4418, A61K31/4439,
A61K31/445, A61K31/455, A61K31/472, A61K31/495, A61K31/4965,
A61K31/50, A61K31/505, A61K31/5375, A61K31/551, A61P7/02,
A61P9/10, A61P43/00

Minimum documentation searched (classification system followed by
classification symbols)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/024096

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.: 22, 23
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 22 and 23 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.
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/JP2005/024096

<Subject of search>

The compounds as set forth in the inventions according to claims 1, 2 and 14 to 21 involve a great number of compounds.

However, only small part of the claimed compounds are disclosed in the meaning within PCT Article 5 and, therefore, these claims are not sufficiently supported in the meaning within PCT Article 6.

Such being the case, the search was performed exclusively on compounds containing the part that is disclosed in the description and supported thereby, i.e., those having the cycle B substituted by linking groups J and L substituted at the ortho-position.

Claims 3 to 13 were completely searched.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. C07C237/40 (2006.01), C07C255/13 (2006.01), C07C257/18 (2006.01), C07C257/20 (2006.01), C07C259/18 (2006.01), C07C271/64 (2006.01), C07C307/06 (2006.01), C07C307/10 (2006.01), C07D207/08 (2006.01), C07D207/12 (2006.01), C07D207/267 (2006.01), C07D207/34 (2006.01), C07D209/14 (2006.01),

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. C07C 237/40, C07C 255/13, C07C 257/18, C07C 257/20, C07C 259/18, C07C 271/64, C07C 307/06, C07C 307/10, C07D 207/08, C07D 207/12, C07D 207/267, C07D 207/34, C07D 209/14, C07D 209/42, C07D 211/26, C07D 213/30, C07D 213/75, C07D 213/81, C07D 213/82, C07D 213/84, C07D 217/18, C07D 231/12, C07D 235/30, C07D 237/24,

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

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

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

CA (STN)
REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 2004-315395 A (山之内製薬株式会社) 2004. 11. 11 (ファミリーなし)	1-21
A	JP 2002-533454 A (イーライ・リリー・アンド・カンパニー) 2002. 10. 08 & WO 2000/039118 A1 & EP 1140903 A1 & US 6635657 B1	1-21
A	JP 2004-522689 A (イーライ・リリー・アンド・カンパニー) 2004. 07. 29 & WO 2000/039111 A1 & EP 1140881 A1 & US 6610704 B1	1-21

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

25. 01. 2006

国際調査報告の発送日

21. 02. 2006

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (I S A / 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

特許庁審査官 (権限のある職員)

井上 千弥子

電話番号 03-3581-1101 内線 3443

4 H

9356

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 2001-523256 A (イーライ・リリー・アンド・カンパニー) 2001. 11. 20 & WO 98/48800 A1 & EP 1019047 A1 & US 6541499 B1	1-21
A	JP 2004-323504 A (日本たばこ産業株式会社) 2004. 11. 18 & WO 2004/020393 A1 & EP 1533292 A1	1-21
A	JP 8-188563 A (エーザイ株式会社) 1996. 07. 23 & WO 95/18097 A1 & EP 686625 A1 & US 5716993 A	1-21
A	JP 2003-520853 A (ノバルティス アクチエンゲゼルシャフト) 2003. 07. 08 & WO 2001/055114 A1 & EP 1259487 A1	1-21
A	JP 2004-528379 A (シェーリング アクチエンゲゼルシャフト) 2004. 09. 16 & WO 2002/090352 A2 & EP 1392680 A2	1-21
A	WO 2003/040101 A1 (NOVARTIS AG) 2003. 05. 15 & EP 1446381 A1 & JP 2005-508382 A	1-21
A	WO 2004/013102 A1 (SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT) 2004. 02. 12 & EP 1594841 A1 & JP 2005-538112 A	1-21

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 2 2、2 3 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 2 2、2 3 は、治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT第17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、国際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。

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

☐ 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。

<調査の対象について>

請求の範囲 1、2、14-21 に係る発明における化合物群は、非常に多数の化合物を包含している。

しかしながら、PCT 第 5 条の意味において開示されているのは、クレームされた化合物のごくわずかな部分にすぎず、PCT 第 6 条の意味で十分に裏付けられていない。

よって、調査は、明細書に開示され、裏付けられている部分を含む、B 環に連結基 J と L がオルト位で置換している化合物群についてのみ行った。

また、請求の範囲 3-13 については、完全な調査を行った。

A. 発明の属する分野の分類の続き

Int. Cl. C07D209/42 (2006.01), C07D211/26 (2006.01), C07D213/30 (2006.01), C07D213/75 (2006.01), C07D213/81 (2006.01), C07D213/82 (2006.01), C07D213/84 (2006.01), C07D217/18 (2006.01), C07D231/12 (2006.01), C07D235/30 (2006.01), C07D237/24 (2006.01), C07D239/28 (2006.01), C07D241/04 (2006.01), C07D241/08 (2006.01), C07D241/26 (2006.01), C07D243/08 (2006.01), C07D263/32 (2006.01), C07D265/30 (2006.01), C07D271/06 (2006.01), C07D271/10 (2006.01), C07D295/08 (2006.01), C07D295/12 (2006.01), C07D295/18 (2006.01), C07D307/52 (2006.01), C07D333/38 (2006.01), C07D401/04 (2006.01), A61K31/195 (2006.01), A61K31/216 (2006.01), A61K31/27 (2006.01), A61K31/277 (2006.01), A61K31/337 (2006.01), A61K31/40 (2006.01), A61K31/4015 (2006.01), A61K31/4045 (2006.01), A61K31/415 (2006.01), A61K31/4184 (2006.01), A61K31/44 (2006.01), A61K31/445 (2006.01), A61K31/495 (2006.01), A61K31/4965 (2006.01), A61K31/5375 (2006.01), A61K31/4409 (2006.01), A61K31/4418 (2006.01), A61K31/455 (2006.01), A61K31/551 (2006.01), A61K31/341 (2006.01), A61K31/421 (2006.01), A61K31/472 (2006.01), A61K31/404 (2006.01), A61K31/4245 (2006.01), A61K31/50 (2006.01), A61K31/505 (2006.01), A61K31/4439 (2006.01), A61K31/381 (2006.01), A61P7/02 (2006.01), A61P9/10 (2006.01), A61P43/00 (2006.01)

B. 調査を行った分野の続き

Int. Cl. C07D 239/28, C07D 241/04, C07D 241/08, C07D 241/26, C07D 243/08, C07D 263/32, C07D 265/30, C07D 271/06, C07D 271/10, C07D 295/08, C07D 295/12, C07D 295/18, C07D 307/52, C07D 333/38, C07D 401/04, A61K 31/195, A61K 31/216, A61K 31/27, A61K 31/277, A61K 31/337, A61K 31/341, A61K 31/381, A61K 31/40, A61K 31/4015, A61K 31/404, A61K 31/4045, A61K 31/415, A61K 31/4184, A61K 31/421, A61K 31/4245, A61K 31/44, A61K 31/4409, A61K 31/4418, A61K 31/4439, A61K 31/445, A61K 31/455, A61K 31/472, A61K 31/495, A61K 31/4965, A61K 31/50, A61K 31/505, A61K 31/5375, A61K 31/551, A61P 7/02, A61P 9/10, A61P 43/00