

明細書

チオベンズイミダゾール誘導体

5 技術分野

本発明は、式(1)で示されるチオベンズイミダゾール誘導体に関するものであり、更に詳しくは、ヒトキマーゼ活性阻害剤として有用なチオベンズイミダゾール誘導体に関するものである。

10 背景技術

キマーゼ(chymase)はマストセル(mast cell)顆粒中に存在する中性プロテアーゼの一つであり、マストセルが関与する様々な生体反応に深く関与している。例えばマストセルからの脱顆粒促進、インターロイキン-1- β (Interleukin-1 β , IL-1 β)の活性化、マトリックス
15 クスプロテアーゼ(matrix protease)の活性化、フィブロネクチンやIV型コラーゲンの分解、トランスフォーミングファクター- β (Transforming growth factor- β , TGF- β)の遊離促進、サブスタンスP (substance P)やバソアクティブインテスティナルポリペプチド(bathoactive intestinal polypeptide, VIP)の活性化、アンジオ
20 テンシン(Angiotensin, Ang) I からAng II への変換作用、エンドセリン(Endothelin)変換作用など多様な作用が報告されている。

以上のことから、該キマーゼに対する活性阻害剤は、気管支喘息等の呼吸器疾患、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹等の炎症/アレルギー疾患；硬化性血管病変、血管内狭窄、末梢循環
25 障害、腎不全、心不全等の循環器疾患；リウマチ、変形性関節症等の骨/軟骨代謝疾患などに対する予防剤および/または治療剤として有望と考えられる。

そこで、本発明の目的は、臨床応用可能なヒトキマーゼ活性阻害剤となり得る新規化合物を提供することにある。

発明の開示

1. 下記式 (1)

$$\begin{array}{c} R^1 \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ R^2 \end{array} \begin{array}{c} \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ X \end{array} \begin{array}{c} \text{N} \\ \diagup \\ \text{S} \end{array} \begin{array}{c} \diagup \\ \text{A} \\ \diagdown \\ \text{E} \end{array} \begin{array}{c} \text{N} \\ \diagup \\ \text{G} \\ \diagdown \\ \text{J} \end{array} \begin{array}{c} \text{S} \\ \diagup \\ \text{(O)}_m \end{array}$$

【式（１）中、 R^1 及び R^2 は、同時にまたはそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、トリハロメチル基、シアノ基、水酸基、炭素数１～４のアルキル基もしくは炭素数１～４のアルコキシ基、または R^1 及び R^2 は一緒になって $-O-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-CH_2-O-$ もしくは $-CH_2-$

CH₂-CH₂- (この場合その炭素は、1つもしくは複数の炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよい。)を表す。;

Aは、単結合、置換もしくは無置換の炭素数1～6の直鎖または分岐状のアルキレン基、置換もしくは無置換の炭素数6～11のア
5 リーレン基、または置換もしくは無置換の酸素、窒素および硫黄原子を一つもしくは複数個環上に含んでもよい炭素数4～10のヘテロアリーレン基 (またここにおける置換基としては、ハロゲン原子、OH、NO₂、CN、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキル基、直鎖状もしくは分岐状の炭素数1～6のアルコキシ基 (この場
10 合置換基としては、お互い隣接する部位でアセタール結合していてもよい。)、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキルチオ基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキルスルホニル基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアシル基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアシルアミノ基、トリハロメチル基、トリハロメト
15 キシ基、フェニル基、オキシ基、または一つ以上のハロゲン原子で置換されてもよいフェノキシ基を表す。これらは環またはアルキレン基の任意の場所で一つもしくは複数個それぞれ独立に置換されていてもよい。)を表す。;

Eは、COOR³、SO₃R³、CONHR³、SO₂NHR³、テトラゾール基、5-オキソ
20 -1,2,4-オキサジアゾール基または5-オキソ-1,2,4-チアジアゾール基 (R³は、水素原子または直鎖もしくは分岐上の炭素数1～6のアルキル基を表す。)を表す。;

Gは、置換もしくは無置換の炭素数1～6の直鎖または分岐状のアルキレン基を表し、途中にO、S、SO₂、NR³を、一つもしくは複数
25 個含んでもよい。 (ここでR³は、上記定義に同じである。またここにおける置換基としてはハロゲン原子、OH、NO₂、CN、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキル基、直鎖状もしくは分岐状

の炭素数 1～6 のアルコキシ基（この場合置換基としてお互い隣接する部位でアセタール結合していてもよい。）、トリハロメチル基、トリハロメトキシ基、フェニル基またはオキソ基を表す。}；

m は、0～2 の整数を表す。；

- 5 J は、m が 0 かつ A が置換もしくは無置換の炭素数 1～6 の直鎖または分岐状のアルキレン基の場合、置換もしくは無置換の炭素数 1～6 の直鎖、環状または分岐状のアルキル基、置換もしくは無置換の炭素数 7～9 のアリール基、置換の炭素数 10～11 のアリール基、置換もしくは無置換の酸素あるいは窒素および硫黄原子を一つまたは複数個環上に含んでいてもよい炭素数 4～10 のヘテロアリール基を表す。

- J は、m が 0 かつ A が置換もしくは無置換の炭素数 6～11 のアリレン基、置換もしくは無置換の酸素、窒素および硫黄原子を一つまたは複数個環上に含んでいてもよい炭素数 4～10 のヘテロアリレン基の場合、置換もしくは無置換の炭素数 1～6 の直鎖、環状または分岐状のアルキル基、置換もしくは無置換の炭素数 6～11 のアリール基あるいは置換もしくは無置換の酸素、窒素および硫黄原子を一つあるいは複数個環上に含んでいてもよい炭素数 4～10 のヘテロアリール基を表す。

- 20 J は、m が 0 かつ A が単結合、または m が 1 もしくは 2 の場合、置換もしくは無置換の炭素数 1～6 の直鎖、環状または分岐状のアルキル基、置換もしくは無置換の炭素数 6～11 のアリール基あるいは置換もしくは無置換の酸素、窒素および硫黄原子を一つまたは複数個環上に含んでいてもよい炭素数 4～10 のヘテロアリール基を表す。{またここにおける置換基としては、ハロゲン原子、OH、NO₂、CN、直鎖もしくは分岐状の炭素数 1～6 のアルキル基、直鎖状もしくは分岐状の炭素数 1～6 のアルコキシ基（この場合置換基と

してお互い隣接する部位でアセタール結合していてもよい。) 、直鎖もしくは分岐状の炭素数 1 ～ 6 のアルキルチオ基、直鎖もしくは分岐状の炭素数 1 ～ 6 のアルキルスルホニル基、直鎖もしくは分岐状の炭素数 1 ～ 6 のアシル基、直鎖もしくは分岐状の炭素数 1 ～ 6 のアシルアミノ基、置換もしくは無置換のアニリド基、トリハロメチル基、トリハロメトキシ基、フェニル基、オキソ基、COOR³基、または一つ以上のハロゲン原子で置換されてもよいフェノキシ基を表す。これらは、環もしくはアルキル基の任意の場所で一つもしくは複数個それぞれ独立に置換されていてもよい。} ;

10 Xは、CHまたは窒素原子を表す。]

で表されるチオベンズイミダゾール誘導体またはその医学上許容される塩 (以下「本発明のチオベンズイミダゾール誘導体」ということがある。) 。

2. 上記式 (1) において、Aが、置換もしくは無置換の炭素数 15 1 ～ 6 の直鎖または分岐状のアルキレン基、置換もしくは無置換の炭素数 6 ～ 11 のアリーレン基、または置換もしくは無置換の酸素、窒素および硫黄原子を一つあるいは複数個環上に含んでいてもよい炭素数 4 ～ 10 のヘテロアリーレン基であるチオベンズイミダゾール誘導体またはその医学上許容される塩。

20 3. 上記式 (1) において、Aが、置換もしくは無置換の酸素、窒素および硫黄原子を一つあるいは複数個環上に含んでいてもよい炭素数 4 ～ 10 のヘテロアリーレン基であるチオベンズイミダゾール誘導体またはその医学上許容される塩。

4. 上記式 (1) において、mが1であるチオベンズイミダゾール 25 誘導体またはその医学上許容される塩。

5. 上記式 (1) において、mが2であるチオベンズイミダゾール誘導体またはその医学上許容される塩。

6. 上記式(1)において、mが0、Aが置換もしくは無置換の炭素数1～6の直鎖または分岐上のアルキレン基、かつJが置換もしくは無置換の炭素数7～9のアリール基、置換された炭素数10～11のアリール基、または置換もしくは無置換の酸素、窒素および硫黄原子を一つあるいは複数個環上に含んでいてもよい炭素数4～10のヘテロアリール基であるチオベンズイミダゾール誘導体またはその医学上許容される塩。

7. 上記式(1)において、mが0、Aが置換もしくは無置換の炭素数6～11のアリーレン基、または置換もしくは無置換の酸素、窒素および硫黄原子を一つあるいは複数個環上に含んでいてもよい炭素数4～10のヘテロアリーレン基、かつJが置換もしくは無置換の炭素数6～11のアリール基または置換もしくは無置換の酸素、窒素および硫黄原子を一つあるいは複数個環上に含んでいてもよい炭素数4～10のヘテロアリール基であるチオベンズイミダゾール誘導体またはその医学上許容される塩。

8. 上記式(1)において、Gが、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CO}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CONH}-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{SO}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}-$ または $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}-$ であるチオベンズイミダゾール誘導体またはその医学上許容される塩。

9. 上記式(1)において、 R^1 及び R^2 が、同時に水素原子、ハロゲン原子、炭素数1～4のアルキル基もしくは炭素数1～4のアルコキシ基であるか、または R^1 及び R^2 がそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、トリハロメチル基、シアノ基もしくは水酸基であるチオベンズイミダゾール誘導体またはその医学上許容される塩。

10. 上記式(1)において、Eが COOH またはテトラゾール基であるチオベンズイミダゾール誘導体またはその医学上許容される塩。

1 1. 上記式 (1) において、XがCHであるチオベンズイミダゾール誘導体またはその医学上許容される塩。

1 2. ヒトキマーゼ阻害作用を有することを特徴とするチオベンズイミダゾール誘導体またはその医学上許容される塩。

5 1 3. 少なくとも1種のチオベンズイミダゾール誘導体またはその医学上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。

1 4. 該医薬組成物が、疾患の予防剤および/または治療剤である医薬組成物。

10 1 5. 該疾患が、炎症疾患、アレルギー疾患、呼吸器疾患、循環器疾患または骨・軟骨代謝疾患である予防剤および/または治療剤。

発明を実施するための最良の形態

以下、本発明について詳細に説明する。

15 本発明の式 (1) の化合物の置換基に対する上記の定義は、以下の通りである。

R¹ 及び R² は、同時にまたはそれぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、トリハロメチル基、シアノ基、水酸基、炭素数 1 ~ 4 のアルキル基、炭素数 1 ~ 4 のアルコキシ基、または R¹ 及び R² は一緒
20 になって -O-CH₂-O-、-O-CH₂-CH₂-O- もしくは -CH₂-CH₂-CH₂- を表す。

この場合その炭素は、1 つもしくは複数の炭素数 1 ~ 4 のアルキル基で置換されてよい。炭素数 1 ~ 4 のアルキル基として、具体的にはメチル基、エチル基、(n, i-) プロピル基、(n, i, s, t-) ブチル基を挙げることができ、好ましくはメチル基を挙げることができる。好
25 ましくは R¹ 及び R² が同時に水素原子、ハロゲン原子、炭素数 1 ~ 4 のアルキル基もしくは炭素数 1 ~ 4 のアルコキシ基であるか、または R¹ 及び R² はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、トリハ

ロメチル基、シアノ基、水酸基、炭素数1～4のアルキル基もしくは炭素数1～4のアルコキシ基である。ここでハロゲン原子としては、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子等を挙げることができ、好ましくは塩素原子、フッ素原子を挙げることができる。炭素数1
5 ～4のアルキル基としては、メチル基、エチル基、(n,i-)プロピル基、(n,i,t-)ブチル基を挙げることができ、好ましくはメチル基を挙げることができる。炭素数1～4のアルコキシ基としては、メトキシ基、エトキシ基、(n,i-)プロピルオキシ基、(n,i,s,t-)ブチルオキシ基等を挙げることができ、好ましくはメトキシ基を挙げるこ
10 とができる。

Aは、単結合、置換もしくは無置換の炭素数1～6の直鎖または分岐状のアルキレン基、置換もしくは無置換の炭素数6～11のア
リーレン基、または置換もしくは無置換の酸素、窒素および硫黄原子を一つあるいは複数個環上に含んでもよい炭素数4～10の
15 ヘテロアリーレン基を表す。好ましくは置換もしくは無置換の炭素数1～6の直鎖または分岐状のアルキレン基、置換もしくは無置換の炭素数6～11のアリーレン基、置換もしくは無置換の酸素、窒素および硫黄原子を一つあるいは複数個環上に含んでもよい炭素数4～10のヘテロアリーレン基を挙げることができる。置換もしくは
20 は無置換の炭素数1～6の直鎖または分岐状のアルキレン基としてはメチレン基、エチレン基、(n,i-)プロピレン基、(n,i,t-)ブチレン基を挙げることができ、好ましくはエチレン基を挙げることができる。置換もしくは無置換の炭素数6～11のアリーレン基としてはフェニレン基、インデニレン基、ナフチレン基等を挙げることが
25 でき、好ましくはフェニレン基を挙げることができる。置換もしくは無置換の酸素、窒素および硫黄原子を一つあるいは複数個環上に含んでもよい炭素数4～10のヘテロアリーレン基としてはピ

リジレン基、フラニレン基、チオフェニレン基、イミダゾレン基、
チアゾレン基、ピリミジレン基、オキサゾレン基、イソオキサゾレ
ン基、ベンゾフニレン基、ベンズイミダゾレン基、キノリレン基、
インドレン基、ベンゾチアゾレン基等を挙げることができ、好まし
5 くはピリジレン基、フラニレン基、チオフェニレン基を挙げること
ができる。

また、ここにおける置換基としては、ハロゲン原子、OH、NO₂、
CN、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキル基、直鎖状もし
くは分岐状の炭素数1～6のアルコキシ基（この場合置換基として
10 お互い隣接する部位でアセタール結合していてもよい。）、直鎖も
しくは分岐状の炭素数1～6のアルキルチオ基、直鎖もしくは分岐
状の炭素数1～6のアルキルスルホニル基、直鎖もしくは分岐状の
炭素数1～6のアシル基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のア
シルアミノ基、トリハロメチル基、トリハロメトキシ基、フェニル
15 基、または一つ以上のハロゲン原子で置換されていてもよいフェノ
キシ基が挙げらる。これらは環またはアルキレン基の任意の場所で
一つあるいは複数個それぞれ独立に置換してもよい。具体的には、
例えばOH、クロロ基、ブロモ基、ニトロ基、メトキシ基、シアノ基、
メチレンジオキシ基、トリフルオロメチル基、メチル基、エチル基、
20 (n, i-)プロピル基、(n, i, t-)ブチル基等である。

Eとしては、COOR³、SO₃R³、CONHR³、SO₂NHR³、テトラゾール基、5-
オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾール基または5-オキソ-1, 2, 4-チアジ
アゾール基を挙げることができ、好ましくはCOOR³またはテトラゾ
ール基を挙げることができる。ここにおけるR³としては水素原子、ま
25 たは直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキル基が挙げられ、
好ましくは水素原子、メチル基、エチル基またはt-ブチル基を挙げ
ることができる。特に好ましくは水素原子を挙げることができる。

- Gは、置換もしくは無置換の炭素数1～6の直鎖または分岐状のアルキル基を表し、途中にO、S、SO₂、NR³を、一つあるいは複数個含んでもよい。ここでR³は、上記定義に同じである。またここにおける置換基としてはハロゲン原子、OH、NO₂、CN、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキル基、直鎖状もしくは分岐状の炭素数1～6のアルコキシ基（この場合置換基としてお互い隣接する部位でアセタール結合していてもよい。）、トリハロメチル基、トリハロメトキシ基、フェニル基またはオキシ基を表す。具体的には、例えば-CH₂-、-CH₂CH₂-、-CH₂CO-、-CH₂CH₂O-、-CH₂CONH-、-CO-、-
- 5 SO₂-、
- CH₂SO₂-、-CH₂S-、-CH₂CH₂S-等が挙げられ、好ましいものとしては-CH₂-、-CH₂CH₂-、-CH₂CO-または-CH₂CH₂O-を挙げることができる。
- mは、0～2の整数を表し、好ましくは0または2を挙げることができる。
- 15 Jは、mが0かつAが置換もしくは無置換の炭素数1～6の直鎖または分岐上のアルキレン基の場合、置換もしくは無置換の炭素数1～6の直鎖および環状または分岐状のアルキル基、置換もしくは無置換の炭素数7～9のアリール基、置換の炭素数10～11のアリール基、置換もしくは無置換の酸素、窒素および硫黄原子を一つあるいは複数個環上に含んでもよい炭素数4～10のヘテロアリール基を表す。好ましいものとしては置換された炭素数10～11のアリール基、置換もしくは無置換の酸素、窒素および硫黄原子を一つあるいは複数個環上に含んでもよい炭素数4～10のヘテロアリール基が挙げられる。置換もしくは無置換の炭素数1～6の直鎖、環状または分岐状のアルキル基としては、メチル基、エチル基、(n, i-)プロピル基、(n, i, s, t-)ブチル基、(n, i, ne, t-)ペンチル基、シクロヘキシル基等が挙げられる。置換もしくは無置換の炭素数7～9のアリー
- 20
- 25

ル基としてはインデニル基が挙げられ、置換の炭素数10～11のアリール基としてはナフチル基が挙げられる。置換もしくは無置換の酸素、窒素および硫黄原子を一つあるいは複数個環上に含んでもよい炭素数4～10のヘテロアリール基としては、ピリジル基、フランニル基、チオフェニル基、イミダゾール基、チアゾール基、ピリミジン基、オキサゾール基、イソオキサゾール基、ベンゾフラン基、ベンズイミダゾール基、キノリン基、イソキノリン基、キノキサリン基、ベンゾオキサジアゾール基、ベンゾチアジアゾール基、インドール基、N-メチルインドール基、ベンゾチアゾール基、ベンゾチオフェニル基、ベンゾイソオキサゾール基等を挙げることができ、好ましくはベンゾチオフェニル基またはN-メチルインドール基を挙げることができる。

また、mが0かつAが置換もしくは無置換の炭素数6～11のアリーレン基、置換もしくは無置換の酸素、窒素および硫黄原子を一つあるいは複数個環上に含んでもよい炭素数4～10のヘテロアリーレン基の場合は、置換もしくは無置換の炭素数1～6の直鎖、環状または分岐状のアルキル基、置換もしくは無置換の炭素数6～11のアリール基、置換もしくは無置換の酸素、窒素および硫黄原子を一つあるいは複数個環上に含んでもよい炭素数4～10のヘテロアリール基を表し、好ましくは置換もしくは無置換の炭素数6～11のアリール基、置換もしくは無置換の酸素、窒素および硫黄原子を一つあるいは複数個環上に含んでもよい炭素数4～10のヘテロアリール基を挙げることができる。置換もしくは無置換の炭素数6～11のアリール基としてはフェニル基、インデニル基、ナフチル基等を挙げることができ、好ましくはフェニル基またはナフチル基を挙げることができる。置換もしくは無置換の炭素数1～6の直鎖、環状または分岐状のアルキル基、置換もしくは無置換の酸素、

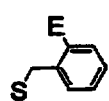
窒素および硫黄原子を一つあるいは複数個環上に含んでいてもよい炭素数4～10のヘテロアリアル基としては前記と同じ物が挙げられる。またここにおける置換基としては、ハロゲン原子、OH、NO₂、CN、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキル基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアルコキシ基（この場合置換基としてお互い隣接する部位でアセタール結合していてもよい。）、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキルチオ基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキルスルホニル基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアシル基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアシルアミノ基、置換もしくは無置換のアニリド基、トリハロメチル基、トリハロメトキシ基、フェニル基、または一つ以上のハロゲン原子で置換されてもよいフェノキシ基が挙げられる。これらは環またはアルキル基の任意の場所で一つあるいは複数個それぞれ独立に置換してもよい。具体的には、例えばOH、クロロ基、ブロモ基、ニトロ基、メトキシ基、シアノ基、メチレンジオキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、メチル基、エチル基、(n, i-)プロピル基、(n, i, s, t-)ブチル基、アニリド基等である。

Xは、CHまたは窒素原子を表し、好ましくはCHを挙げることができる。

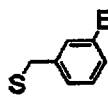
式(1)の化合物としては、具体的には、表1から40に記載されたものが好ましいものとして挙げられる。この中で特に好ましいものとしては、化合物番号37、50、63、64、65、84、115、117、119、121、123、130、143、147、168、174、256、264、272、311、319、320、321、324、349、352、354、355、358、364、380、392、395、398、401、402、444、455、459、460、506、863、866、869の化合物である。

なお、表1～40中のA1～A21およびJ1～J85は以下で表される基で

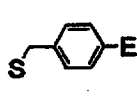
ある。式中、EおよびGは前記に同じである。



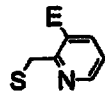
A1



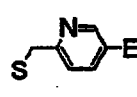
A2



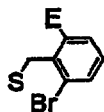
A3



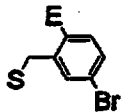
A4



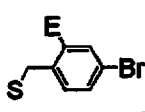
A5



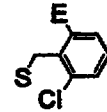
A6



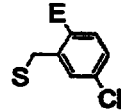
A7



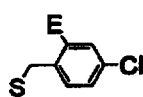
A8



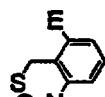
A9



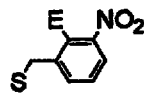
A10



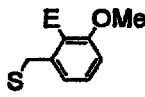
A11



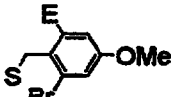
A12



A13



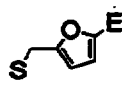
A14



A15



A16



A17



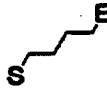
A18



A19

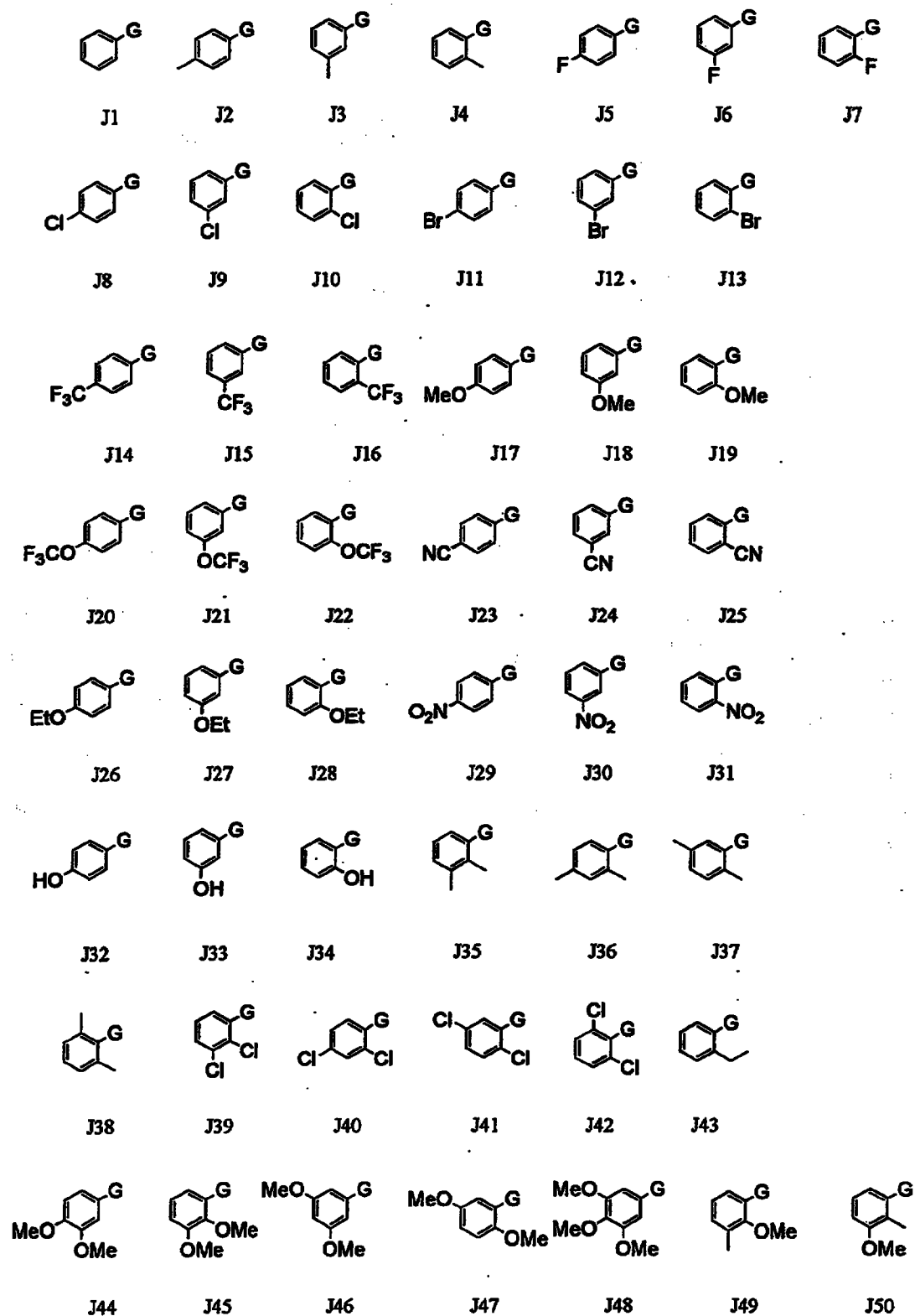


A20

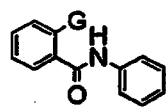


A21

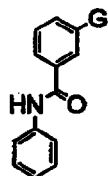
14



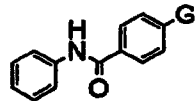
15



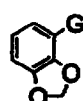
J51



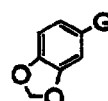
J52



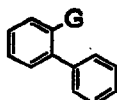
J53



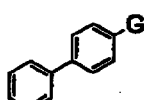
J54



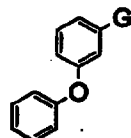
J55



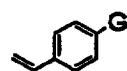
J56



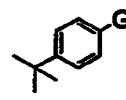
J57



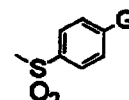
J58



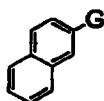
J59



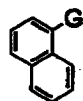
J60



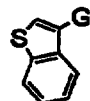
J61



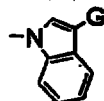
J62



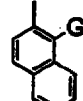
J63



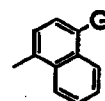
J64



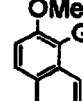
J65



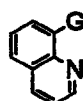
J66



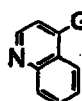
J67



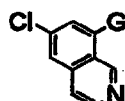
J68



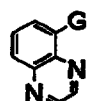
J69



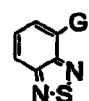
J70



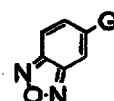
J71



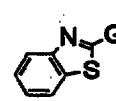
J72



J73



J74



J75



J76



J77



J78



J79



J80



J81



J82



J83



J84



J85

表1

化合物No.	R ¹	R ²	A	E	G	J	m	X
1	H	H	A1	COOH	CH ₂ CH ₂	J1	0	CH
2	H	H	A1	COOH	CH ₂	J2	0	CH
3	H	H	A1	COOH	CH ₂	J3	0	CH
4	H	H	A1	COOH	CH ₂	J4	0	CH
5	H	H	A1	COOH	CH ₂	J5	0	CH
6	H	H	A1	COOH	CH ₂	J6	0	CH
7	H	H	A1	COOH	CH ₂	J7	0	CH
8	H	H	A1	COOH	CH ₂	J8	0	CH
9	H	H	A1	COOH	CH ₂	J9	0	CH
10	H	H	A1	COOH	CH ₂	J10	0	CH
11	H	H	A1	COOH	CH ₂	J11	0	CH
12	H	H	A1	COOH	CH ₂	J12	0	CH
13	H	H	A1	COOH	CH ₂	J13	0	CH
14	H	H	A1	COOH	CH ₂	J14	0	CH
15	H	H	A1	COOH	CH ₂	J15	0	CH
16	H	H	A1	COOH	CH ₂	J16	0	CH
17	H	H	A1	COOH	CH ₂	J17	0	CH
18	H	H	A1	COOH	CH ₂	J18	0	CH
19	H	H	A1	COOH	CH ₂	J19	0	CH
20	H	H	A1	COOH	CH ₂	J20	0	CH
21	H	H	A1	COOH	CH ₂	J21	0	CH
22	H	H	A1	COOH	CH ₂	J22	0	CH
23	H	H	A1	COOH	CH ₂	J23	0	CH
24	H	H	A1	COOH	CH ₂	J24	0	CH
25	H	H	A1	COOH	CH ₂	J25	0	CH

表2

化合物No.	R ¹	R ²	A	E	G	J	m	X
26	H	H	A1	COOH	CH ₂	J26	0	CH
27	H	H	A1	COOH	CH ₂	J27	0	CH
28	H	H	A1	COOH	CH ₂	J28	0	CH
29	H	H	A1	COOH	CH ₂	J29	0	CH
30	H	H	A1	COOH	CH ₂	J30	0	CH
31	H	H	A1	COOH	CH ₂	J31	0	CH
32	H	H	A1	COOH	CH ₂	J32	0	CH
33	H	H	A1	COOH	CH ₂	J33	0	CH
34	H	H	A1	COOH	CH ₂	J34	0	CH
35	H	H	A1	COOH	CH ₂	J35	0	CH
36	H	H	A1	COOH	CH ₂	J36	0	CH
37	H	H	A1	COOH	CH ₂	J37	0	CH
38	H	H	A1	COOH	CH ₂	J38	0	CH
39	H	H	A1	COOH	CH ₂	J39	0	CH
40	H	H	A1	COOH	CH ₂	J40	0	CH
41	H	H	A1	COOH	CH ₂	J41	0	CH
42	H	H	A1	COOH	CH ₂	J42	0	CH
43	H	H	A1	COOH	CH ₂	J43	0	CH
44	H	H	A1	COOH	CH ₂	J44	0	CH
45	H	H	A1	COOH	CH ₂	J45	0	CH
46	H	H	A1	COOH	CH ₂	J46	0	CH
47	H	H	A1	COOH	CH ₂	J47	0	CH
48	H	H	A1	COOH	CH ₂	J48	0	CH
49	H	H	A1	COOH	CH ₂	J49	0	CH
50	H	H	A1	COOH	CH ₂	J50	0	CH

表3

化合物No.	R ¹	R ²	A	E	G	J	m	X
51	H	H	A1	COOH	CH ₂	J51	0	CH
52	H	H	A1	COOH	CH ₂	J52	0	CH
53	H	H	A1	COOH	CH ₂	J53	0	CH
54	H	H	A1	COOH	CH ₂	J54	0	CH
55	H	H	A1	COOH	CH ₂	J55	0	CH
56	H	H	A1	COOH	CH ₂	J56	0	CH
57	H	H	A1	COOH	CH ₂	J57	0	CH
58	H	H	A1	COOH	CH ₂	J58	0	CH
59	H	H	A1	COOH	CH ₂	J59	0	CH
60	H	H	A1	COOH	CH ₂	J60	0	CH
61	H	H	A1	COOH	CH ₂	J61	0	CH
62	H	H	A1	COOH	CH ₂	J62	0	CH
63	H	H	A1	COOH	CH ₂	J63	0	CH
64	H	H	A1	COOH	CH ₂	J64	0	CH
65	H	H	A1	COOH	CH ₂	J65	0	CH
66	H	H	A1	COOH	CH ₂	J66	0	CH
67	H	H	A1	COOH	CH ₂	J67	0	CH
68	H	H	A1	COOH	CH ₂	J68	0	CH
69	H	H	A1	COOH	CH ₂	J69	0	CH
70	H	H	A1	COOH	CH ₂	J70	0	CH
71	H	H	A1	COOH	CH ₂	J71	0	CH
72	H	H	A1	COOH	CH ₂	J72	0	CH
73	H	H	A1	COOH	CH ₂	J73	0	CH
74	H	H	A1	COOH	CH ₂	J74	0	CH
75	H	H	A1	COOH	CH ₂	J75	0	CH

表4

化合物No.	R ¹	R ²	A	E	G	J	m	X
76	H	H	A1	COOH	CH ₂	J76	0	CH
77	H	H	A1	COOH	CH ₂	J77	0	CH
78	H	H	A1	COOH	CH ₂	J78	0	CH
79	H	H	A1	COOH	CH ₂	J79	0	CH
80	H	H	A1	COOH	CH ₂	J80	0	CH
81	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J1	0	CH
82	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J2	0	CH
83	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J3	0	CH
84	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J4	0	CH
85	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J5	0	CH
86	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J6	0	CH
87	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J7	0	CH
88	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J8	0	CH
89	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J9	0	CH
90	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J10	0	CH
91	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J11	0	CH
92	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J12	0	CH
93	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J13	0	CH
94	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J14	0	CH
95	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J15	0	CH
96	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J16	0	CH
97	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J17	0	CH
98	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J18	0	CH
99	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J19	0	CH
100	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J20	0	CH

表5

化合物No.	R ¹	R ²	A	E	G	J	m	X
101	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J21	0	CH
102	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J22	0	CH
103	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J23	0	CH
104	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J24	0	CH
105	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J25	0	CH
106	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J26	0	CH
107	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J27	0	CH
108	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J28	0	CH
109	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J29	0	CH
110	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J30	0	CH
111	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J31	0	CH
112	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J32	0	CH
113	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J33	0	CH
114	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J34	0	CH
115	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J35	0	CH
116	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J36	0	CH
117	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J37	0	CH
118	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J38	0	CH
119	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J39	0	CH
120	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J40	0	CH
121	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J41	0	CH
122	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J42	0	CH
123	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J43	0	CH
124	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J44	0	CH
125	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J45	0	CH

表6

化合物No.	R ¹	R ²	A	E	G	J	m	X
126	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J46	0	CH
127	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J47	0	CH
128	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J48	0	CH
129	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J49	0	CH
130	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J50	0	CH
131	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J51	0	CH
132	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J52	0	CH
133	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J53	0	CH
134	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J54	0	CH
135	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J55	0	CH
136	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J56	0	CH
137	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J57	0	CH
138	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J58	0	CH
139	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J59	0	CH
140	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J60	0	CH
141	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J61	0	CH
142	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J62	0	CH
143	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J63	0	CH
144	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J64	0	CH
145	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J65	0	CH
146	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J66	0	CH
147	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J67	0	CH
148	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J68	0	CH
149	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J69	0	CH
150	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J70	0	CH

表7

化合物No.	R ¹	R ²	A	E	G	J	m	X
151	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J71	0	CH
152	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J72	0	CH
153	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J73	0	CH
154	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J74	0	CH
155	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J75	0	CH
156	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J76	0	CH
157	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J77	0	CH
158	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J78	0	CH
159	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J79	0	CH
160	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J80	0	CH
161	Cl	Cl	A1	COOH	CH ₂ CH ₂	J1	0	CH
162	Cl	Cl	A1	COOH	CH ₂	J4	0	CH
163	Cl	Cl	A1	COOH	CH ₂	J10	0	CH
164	Cl	Cl	A1	COOH	CH ₂	J18	0	CH
165	Cl	Cl	A1	COOH	CH ₂	J21	0	CH
166	Cl	Cl	A1	COOH	CH ₂	J28	0	CH
167	Cl	Cl	A1	COOH	CH ₂	J35	0	CH
168	Cl	Cl	A1	COOH	CH ₂	J37	0	CH
169	Cl	Cl	A1	COOH	CH ₂	J39	0	CH
170	Cl	Cl	A1	COOH	CH ₂	J43	0	CH
171	Cl	Cl	A1	COOH	CH ₂	J46	0	CH
172	Cl	Cl	A1	COOH	CH ₂	J50	0	CH
173	Cl	Cl	A1	COOH	CH ₂	J54	0	CH
174	Cl	Cl	A1	COOH	CH ₂	J63	0	CH
175	Cl	Cl	A1	COOH	CH ₂	J64	0	CH

表8

化合物No.	R ¹	R ²	A	E	G	J	m	X
176	Cl	Cl	A1	COOH	CH ₂	J65	0	CH
177	Cl	Cl	A1	COOH	CH ₂	J66	0	CH
178	Cl	Cl	A1	COOH	CH ₂	J67	0	CH
179	Cl	Cl	A1	COOH	CH ₂	J71	0	CH
180	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		A1	COOH	CH ₂ CH ₂	J1	0	CH
181	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		A1	COOH	CH ₂	J4	0	CH
182	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		A1	COOH	CH ₂	J10	0	CH
183	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		A1	COOH	CH ₂	J18	0	CH
184	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		A1	COOH	CH ₂	J21	0	CH
185	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		A1	COOH	CH ₂	J28	0	CH
186	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		A1	COOH	CH ₂	J35	0	CH
187	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		A1	COOH	CH ₂	J37	0	CH
188	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		A1	COOH	CH ₂	J39	0	CH
189	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		A1	COOH	CH ₂	J43	0	CH
190	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		A1	COOH	CH ₂	J46	0	CH
191	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		A1	COOH	CH ₂	J50	0	CH
192	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		A1	COOH	CH ₂	J54	0	CH
193	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		A1	COOH	CH ₂	J63	0	CH
194	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		A1	COOH	CH ₂	J64	0	CH
195	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		A1	COOH	CH ₂	J65	0	CH
196	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		A1	COOH	CH ₂	J66	0	CH
197	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		A1	COOH	CH ₂	J67	0	CH
198	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		A1	COOH	CH ₂	J71	0	CH
199	-OCH ₂ O-		A1	COOH	CH ₂ CH ₂	J1	0	CH
200	-OCH ₂ O-		A1	COOH	CH ₂	J4	0	CH

表9

化合物No.	R ¹	R ²	A	E	G	J	m	X
201	-OCH ₂ O-		A1	COOH	CH ₂	J10	0	CH
202	-OCH ₂ O-		A1	COOH	CH ₂	J18	0	CH
203	-OCH ₂ O-		A1	COOH	CH ₂	J21	0	CH
204	-OCH ₂ O-		A1	COOH	CH ₂	J28	0	CH
205	-OCH ₂ O-		A1	COOH	CH ₂	J35	0	CH
206	-OCH ₂ O-		A1	COOH	CH ₂	J37	0	CH
207	-OCH ₂ O-		A1	COOH	CH ₂	J39	0	CH
208	-OCH ₂ O-		A1	COOH	CH ₂	J43	0	CH
209	-OCH ₂ O-		A1	COOH	CH ₂	J46	0	CH
210	-OCH ₂ O-		A1	COOH	CH ₂	J50	0	CH
211	-OCH ₂ O-		A1	COOH	CH ₂	J54	0	CH
212	-OCH ₂ O-		A1	COOH	CH ₂	J63	0	CH
213	-OCH ₂ O-		A1	COOH	CH ₂	J64	0	CH
214	-OCH ₂ O-		A1	COOH	CH ₂	J65	0	CH
215	-OCH ₂ O-		A1	COOH	CH ₂	J66	0	CH
216	-OCH ₂ O-		A1	COOH	CH ₂	J67	0	CH
217	-OCH ₂ O-		A1	COOH	CH ₂	J71	0	CH
218	-OCH ₂ CH ₂ O-		A1	COOH	CH ₂ CH ₂	J1	0	CH
219	-OCH ₂ CH ₂ O-		A1	COOH	CH ₂	J4	0	CH
220	-OCH ₂ CH ₂ O-		A1	COOH	CH ₂	J10	0	CH
221	-OCH ₂ CH ₂ O-		A1	COOH	CH ₂	J18	0	CH
222	-OCH ₂ CH ₂ O-		A1	COOH	CH ₂	J35	0	CH
223	-OCH ₂ CH ₂ O-		A1	COOH	CH ₂	J37	0	CH
224	-OCH ₂ CH ₂ O-		A1	COOH	CH ₂	J39	0	CH
225	-OCH ₂ CH ₂ O-		A1	COOH	CH ₂	J50	0	CH

表10

化合物No.	R ¹	R ²	A	E	G	J	m	X
226	-OCH ₂ CH ₂ O-		A1	COOH	CH ₂	J63	0	CH
227	-OCH ₂ CH ₂ O-		A1	COOH	CH ₂	J64	0	CH
228	-OCH ₂ CH ₂ O-		A1	COOH	CH ₂	J65	0	CH
229	-OCH ₂ CH ₂ O-		A1	COOH	CH ₂	J67	0	CH
230	-OCH ₂ CH ₂ O-		A1	COOH	CH ₂	J71	0	CH
231	OMe	OMe	A1	COOH	CH ₂ CH ₂	J1	0	CH
232	OMe	OMe	A1	COOH	CH ₂	J4	0	CH
233	OMe	OMe	A1	COOH	CH ₂	J10	0	CH
234	OMe	OMe	A1	COOH	CH ₂	J18	0	CH
235	OMe	OMe	A1	COOH	CH ₂	J35	0	CH
236	OMe	OMe	A1	COOH	CH ₂	J37	0	CH
237	OMe	OMe	A1	COOH	CH ₂	J39	0	CH
238	OMe	OMe	A1	COOH	CH ₂	J50	0	CH
239	OMe	OMe	A1	COOH	CH ₂	J63	0	CH
240	OMe	OMe	A1	COOH	CH ₂	J64	0	CH
241	OMe	OMe	A1	COOH	CH ₂	J65	0	CH
242	OMe	OMe	A1	COOH	CH ₂	J67	0	CH
243	OMe	OMe	A1	COOH	CH ₂	J71	0	CH
244	F	F	A1	COOH	CH ₂	J35	0	CH
245	F	F	A1	COOH	CH ₂	J37	0	CH
246	F	F	A1	COOH	CH ₂	J39	0	CH
247	F	F	A1	COOH	CH ₂	J50	0	CH
248	F	F	A1	COOH	CH ₂	J63	0	CH
249	F	F	A1	COOH	CH ₂	J64	0	CH
250	F	F	A1	COOH	CH ₂	J65	0	CH

表11

化合物No.	R ¹	R ²	A	E	G	J	m	X
251	F	F	A1	COOH	CH ₂	J67	0	CH
252	H	H	A1	COOH	CH ₂	J35	0	N
253	H	H	A1	COOH	CH ₂	J37	0	N
254	H	H	A1	COOH	CH ₂	J39	0	N
255	H	H	A1	COOH	CH ₂	J50	0	N
256	H	H	A1	COOH	CH ₂	J63	0	N
257	H	H	A1	COOH	CH ₂	J64	0	N
258	H	H	A1	COOH	CH ₂	J65	0	N
259	H	H	A1	COOH	CH ₂	J67	0	N
260	Me	H	A1	COOH	CH ₂	J35	0	CH
261	Me	H	A1	COOH	CH ₂	J37	0	CH
262	Me	H	A1	COOH	CH ₂	J39	0	CH
263	Me	H	A1	COOH	CH ₂	J50	0	CH
264	Me	H	A1	COOH	CH ₂	J63	0	CH
265	Me	H	A1	COOH	CH ₂	J64	0	CH
266	Me	H	A1	COOH	CH ₂	J65	0	CH
267	Me	H	A1	COOH	CH ₂	J67	0	CH
268	OMe	H	A1	COOH	CH ₂	J35	0	CH
269	OMe	H	A1	COOH	CH ₂	J37	0	CH
270	OMe	H	A1	COOH	CH ₂	J39	0	CH
271	OMe	H	A1	COOH	CH ₂	J50	0	CH
272	OMe	H	A1	COOH	CH ₂	J63	0	CH
273	OMe	H	A1	COOH	CH ₂	J64	0	CH
274	OMe	H	A1	COOH	CH ₂	J65	0	CH
275	OMe	H	A1	COOH	CH ₂	J67	0	CH

表12

化合物No.	R ¹	R ²	A	E	G	J	m	X
276	OE _t	H	A1	COOH	CH ₂	J63	0	CH
277	OE _t	H	A1	COOH	CH ₂	J64	0	CH
278	OE _t	H	A1	COOH	CH ₂	J65	0	CH
279	CF ₃	H	A1	COOH	CH ₂	J63	0	CH
280	CF ₃	H	A1	COOH	CH ₂	J64	0	CH
281	CF ₃	H	A1	COOH	CH ₂	J65	0	CH
282	CN	H	A1	COOH	CH ₂	J63	0	CH
283	CN	H	A1	COOH	CH ₂	J64	0	CH
284	CN	H	A1	COOH	CH ₂	J65	0	CH
285	Cl	H	A1	COOH	CH ₂	J63	0	N
286	Cl	H	A1	COOH	CH ₂	J64	0	N
287	Cl	H	A1	COOH	CH ₂	J65	0	N
288	Me	Me	A2	COOH	CH ₂	J35	0	CH
289	Me	Me	A2	COOH	CH ₂	J37	0	CH
290	Me	Me	A2	COOH	CH ₂	J39	0	CH
291	Me	Me	A2	COOH	CH ₂	J63	0	CH
292	Me	Me	A2	COOH	CH ₂	J64	0	CH
293	Me	Me	A2	COOH	CH ₂	J65	0	CH
294	Me	Me	A2	COOH	CH ₂ CH ₂	J1	0	CH
295	Me	Me	A3	COOH	CH ₂	J1	0	CH
296	Me	Me	A3	COOH	CH ₂	J35	0	CH
297	Me	Me	A3	COOH	CH ₂	J37	0	CH
298	Me	Me	A3	COOH	CH ₂	J39	0	CH
299	Me	Me	A3	COOH	CH ₂	J50	0	CH
300	Me	Me	A3	COOH	CH ₂	J63	0	CH

表13

化合物No.	R ¹	R ²	A	E	G	J	m	X
301	Me	Me	A3	COOH	CH ₂	J64	0	CH
302	Me	Me	A3	COOH	CH ₂	J65	0	CH
303	Me	Me	A3	COOH	CH ₂	J67	0	CH
304	Me	Me	A3	COOH	CH ₂ CH ₂	J1	0	CH
305	Me	Me	A3	COOH	CH ₂ CH ₂	J63	0	CH
306	Me	Me	A4	COOH	CH ₂	J1	0	CH
307	Me	Me	A4	COOH	CH ₂	J35	0	CH
308	Me	Me	A4	COOH	CH ₂	J37	0	CH
309	Me	Me	A4	COOH	CH ₂	J39	0	CH
310	Me	Me	A4	COOH	CH ₂	J50	0	CH
311	Me	Me	A4	COOH	CH ₂	J63	0	CH
312	Me	Me	A4	COOH	CH ₂	J64	0	CH
313	Me	Me	A4	COOH	CH ₂	J65	0	CH
314	Me	Me	A4	COOH	CH ₂	J67	0	CH
315	Me	Me	A4	COOH	CH ₂ CH ₂	J1	0	CH
316	Me	Me	A4	COOH	CH ₂ CH ₂	J63	0	CH
317	H	H	A4	COOH	CH ₂	J37	0	CH
318	H	H	A4	COOH	CH ₂	J39	0	CH
319	H	H	A4	COOH	CH ₂	J63	0	CH
320	H	H	A4	COOH	CH ₂	J64	0	CH
321	H	H	A4	COOH	CH ₂	J65	0	CH
322	Cl	Cl	A4	COOH	CH ₂	J37	0	CH
323	Cl	Cl	A4	COOH	CH ₂	J39	0	CH
324	Cl	Cl	A4	COOH	CH ₂	J63	0	CH
325	Cl	Cl	A4	COOH	CH ₂	J64	0	CH

表14

化合物No.	R ¹	R ²	A	E	G	J	m	X
326	Cl	Cl	A4	COOH	CH ₂	J65	0	CH
327	H	H	A4	COOH	CH ₂	J37	0	N
328	H	H	A4	COOH	CH ₂	J39	0	N
329	H	H	A4	COOH	CH ₂	J63	0	N
330	H	H	A4	COOH	CH ₂	J64	0	N
331	H	H	A4	COOH	CH ₂	J65	0	N
332	Me	Me	A5	COOH	CH ₂	J1	0	CH
333	Me	Me	A5	COOH	CH ₂ CH ₂	J1	0	CH
334	Me	Me	A6	COOH	CH ₂	J1	0	CH
335	Me	Me	A6	COOH	CH ₂ CH ₂	J1	0	CH
336	Me	Me	A7	COOH	CH ₂	J1	0	CH
337	Me	Me	A7	COOH	CH ₂ CH ₂	J1	0	CH
338	Me	Me	A8	COOH	CH ₂	J1	0	CH
339	Me	Me	A8	COOH	CH ₂ CH ₂	J1	0	CH
340	Me	Me	A9	COOH	CH ₂	J1	0	CH
341	Me	Me	A9	COOH	CH ₂ CH ₂	J1	0	CH
342	Me	Me	A10	COOH	CH ₂	J1	0	CH
343	Me	Me	A10	COOH	CH ₂ CH ₂	J1	0	CH
344	Me	Me	A11	COOH	CH ₂	J37	0	CH
345	Me	Me	A11	COOH	CH ₂	J39	0	CH
346	Me	Me	A11	COOH	CH ₂	J50	0	CH
347	Me	Me	A11	COOH	CH ₂	J63	0	CH
348	Me	Me	A11	COOH	CH ₂	J64	0	CH
349	H	H	A11	COOH	CH ₂	J37	0	CH
350	H	H	A11	COOH	CH ₂	J39	0	CH

表15

化合物No.	R ¹	R ²	A	E	G	J	m	X
351	H	H	A11	COOH	CH ₂	J50	0	CH
352	H	H	A11	COOH	CH ₂	J63	0	CH
353	H	H	A11	COOH	CH ₂	J64	0	CH
354	H	H	A11	COOH	CH ₂	J65	0	CH
355	Cl	Cl	A11	COOH	CH ₂	J37	0	CH
356	Cl	Cl	A11	COOH	CH ₂	J39	0	CH
357	Cl	Cl	A11	COOH	CH ₂	J50	0	CH
358	Cl	Cl	A11	COOH	CH ₂	J63	0	CH
359	Cl	Cl	A11	COOH	CH ₂	J64	0	CH
360	Cl	Cl	A11	COOH	CH ₂	J65	0	CH
361	H	H	A11	COOH	CH ₂	J37	0	N
362	H	H	A11	COOH	CH ₂	J39	0	N
363	H	H	A11	COOH	CH ₂	J50	0	N
364	H	H	A11	COOH	CH ₂	J63	0	N
365	H	H	A11	COOH	CH ₂	J64	0	N
366	H	H	A11	COOH	CH ₂	J65	0	N
367	Me	Me	A12	COOH	CH ₂	J1	0	CH
368	Me	Me	A12	COOH	CH ₂ CH ₂	J1	0	CH
369	Me	Me	A13	COOH	CH ₂	J1	0	CH
370	Me	Me	A13	COOH	CH ₂ CH ₂	J1	0	CH
371	Me	Me	A14	COOH	CH ₂	J1	0	CH
372	Me	Me	A14	COOH	CH ₂ CH ₂	J1	0	CH
373	Me	Me	A15	COOH	CH ₂	J1	0	CH
374	Me	Me	A15	COOH	CH ₂ CH ₂	J1	0	CH
375	Me	Me	A16	COOH	CH ₂	J1	0	CH

表16

化合物No.	R ¹	R ²	A	E	G	J	m	X
376	Me	Me	A16	COOH	CH ₂ CH ₂	J1	0	CH
377	Me	Me	A16	COOH	CH ₂	J37	0	CH
378	Me	Me	A16	COOH	CH ₂	J39	0	CH
379	Me	Me	A16	COOH	CH ₂	J50	0	CH
380	Me	Me	A16	COOH	CH ₂	J63	0	CH
381	Me	Me	A16	COOH	CH ₂	J64	0	CH
382	Me	Me	A16	COOH	CH ₂	J65	0	CH
383	H	H	A16	COOH	CH ₂	J37	0	CH
384	H	H	A16	COOH	CH ₂	J39	0	CH
385	H	H	A16	COOH	CH ₂	J50	0	CH
386	H	H	A16	COOH	CH ₂	J63	0	CH
387	H	H	A16	COOH	CH ₂	J64	0	CH
388	H	H	A16	COOH	CH ₂	J65	0	CH
389	Me	Me	A17	COOH	CH ₂	J1	0	CH
390	Me	Me	A17	COOH	CH ₂ CH ₂	J1	0	CH
391	Me	Me	A18	COOH	CH ₂ CH ₂	J1	0	CH
392	Me	Me	A18	COOH	CH ₂	J37	0	CH
393	Me	Me	A18	COOH	CH ₂	J39	0	CH
394	Me	Me	A18	COOH	CH ₂	J50	0	CH
395	Me	Me	A18	COOH	CH ₂	J63	0	CH
396	Me	Me	A18	COOH	CH ₂	J64	0	CH
397	Me	Me	A18	COOH	CH ₂	J65	0	CH
398	H	H	A18	COOH	CH ₂	J37	0	CH
399	H	H	A18	COOH	CH ₂	J39	0	CH
400	H	H	A18	COOH	CH ₂	J50	0	CH

表17

化合物No.	R ¹	R ²	A	E	G	J	m	X
401	H	H	A18	COOH	CH ₂	J63	0	CH
402	H	H	A18	COOH	CH ₂	J64	0	CH
403	H	H	A18	COOH	CH ₂	J65	0	CH
404	Cl	Cl	A18	COOH	CH ₂	J37	0	CH
405	Cl	Cl	A18	COOH	CH ₂	J63	0	CH
406	Cl	Cl	A18	COOH	CH ₂	J64	0	CH
407	Cl	Cl	A18	COOH	CH ₂	J65	0	CH
408	H	H	A18	COOH	CH ₂	J37	0	N
409	H	H	A18	COOH	CH ₂	J39	0	N
410	H	H	A18	COOH	CH ₂	J63	0	N
411	H	H	A18	COOH	CH ₂	J64	0	N
412	H	H	A18	COOH	CH ₂	J65	0	N
413	Me	H	A18	COOH	CH ₂	J37	0	CH
414	Me	H	A18	COOH	CH ₂	J39	0	CH
415	Me	H	A18	COOH	CH ₂	J63	0	CH
416	Me	H	A18	COOH	CH ₂	J64	0	CH
417	Me	H	A18	COOH	CH ₂	J65	0	CH
418	OMe	H	A18	COOH	CH ₂	J37	0	CH
419	OMe	H	A18	COOH	CH ₂	J39	0	CH
420	OMe	H	A18	COOH	CH ₂	J63	0	CH
421	OMe	H	A18	COOH	CH ₂	J64	0	CH
422	OMe	H	A18	COOH	CH ₂	J65	0	CH
423	OE _t	H	A18	COOH	CH ₂	J63	0	CH
424	OE _t	H	A18	COOH	CH ₂	J64	0	CH
425	OE _t	H	A18	COOH	CH ₂	J65	0	CH

表18

化合物No.	R ¹	R ²	A	E	G	J	m	X
426	CF ₃	H	A18	COOH	CH ₂	J63	0	CH
427	CF ₃	H	A18	COOH	CH ₂	J64	0	CH
428	CF ₃	H	A18	COOH	CH ₂	J65	0	CH
429	CN	H	A18	COOH	CH ₂	J63	0	CH
430	CN	H	A18	COOH	CH ₂	J64	0	CH
431	CN	H	A18	COOH	CH ₂	J65	0	CH
432	F	H	A18	COOH	CH ₂	J63	0	CH
433	F	H	A18	COOH	CH ₂	J64	0	CH
434	F	H	A18	COOH	CH ₂	J65	0	CH
435	Cl	H	A18	COOH	CH ₂	J63	0	N
436	Cl	H	A18	COOH	CH ₂	J64	0	N
437	Cl	H	A18	COOH	CH ₂	J65	0	N
438	H	H	A18	COOH	CH ₂	J37	0	N
439	Me	Me	A19	COOH	CH ₂	J1	0	CH
440	Me	Me	A19	COOH	CH ₂ CH ₂	J1	0	CH
441	Me	Me	A19	COOH	CH ₂	J37	0	CH
442	Me	Me	A19	COOH	CH ₂	J39	0	CH
443	Me	Me	A19	COOH	CH ₂	J50	0	CH
444	Me	Me	A19	COOH	CH ₂	J63	0	CH
445	Me	Me	A19	COOH	CH ₂	J64	0	CH
446	Me	Me	A19	COOH	CH ₂	J65	0	CH
447	H	H	A19	COOH	CH ₂	J1	0	CH
448	H	H	A19	COOH	CH ₂ CH ₂	J1	0	CH
449	H	H	A19	COOH	CH ₂	J37	0	CH
450	H	H	A19	COOH	CH ₂	J39	0	CH

表19

化合物No.	R ¹	R ²	A	E	G	J	m	X
451	H	H	A19	COOH	CH ₂	J50	0	CH
452	H	H	A19	COOH	CH ₂	J63	0	CH
453	H	H	A19	COOH	CH ₂	J64	0	CH
454	H	H	A19	COOH	CH ₂	J65	0	CH
455	Me	Me	A20	COOH	CH ₂	J64	0	CH
456	Me	Me	A20	COOH	CH ₂	J65	0	CH
457	Me	Me	A20	COOH	CH ₂	J67	0	CH
458	Me	Me	A20	COOH	CH ₂	J71	0	CH
459	H	H	A20	COOH	CH ₂	J64	0	CH
460	H	H	A20	COOH	CH ₂	J65	0	CH
461	H	H	A20	COOH	CH ₂	J67	0	CH
462	H	H	A20	COOH	CH ₂	J71	0	CH
463	Cl	Cl	A20	COOH	CH ₂	J64	0	CH
464	Cl	Cl	A20	COOH	CH ₂	J65	0	CH
465	Cl	Cl	A20	COOH	CH ₂	J67	0	CH
466	Cl	Cl	A20	COOH	CH ₂	J71	0	CH
467	H	H	A20	COOH	CH ₂	J64	0	N
468	H	H	A20	COOH	CH ₂	J65	0	N
469	H	H	A20	COOH	CH ₂	J67	0	N
470	H	H	A20	COOH	CH ₂	J71	0	N
471	Me	H	A20	COOH	CH ₂	J64	0	CH
472	Me	H	A20	COOH	CH ₂	J65	0	CH
473	Me	H	A20	COOH	CH ₂	J67	0	CH
474	Me	H	A20	COOH	CH ₂	J71	0	CH
475	OMe	H	A20	COOH	CH ₂	J64	0	CH

表20

化合物No.	R ¹	R ²	A	E	G	J	m	X
476	OMe	H	A20	COOH	CH ₂	J65	0	CH
477	OMe	H	A20	COOH	CH ₂	J67	0	CH
478	OMe	H	A20	COOH	CH ₂	J71	0	CH
479	OEt	H	A20	COOH	CH ₂	J64	0	CH
480	OEt	H	A20	COOH	CH ₂	J65	0	CH
481	OEt	H	A20	COOH	CH ₂	J67	0	CH
482	OEt	H	A20	COOH	CH ₂	J71	0	CH
483	F	H	A20	COOH	CH ₂	J64	0	CH
484	F	H	A20	COOH	CH ₂	J65	0	CH
485	F	H	A20	COOH	CH ₂	J67	0	CH
486	F	H	A20	COOH	CH ₂	J71	0	CH
487	CF ₃	H	A20	COOH	CH ₂	J64	0	CH
488	CF ₃	H	A20	COOH	CH ₂	J65	0	CH
489	CF ₃	H	A20	COOH	CH ₂	J67	0	CH
490	CF ₃	H	A20	COOH	CH ₂	J71	0	CH
491	CN	H	A20	COOH	CH ₂	J64	0	CH
492	CN	H	A20	COOH	CH ₂	J65	0	CH
493	CN	H	A20	COOH	CH ₂	J67	0	CH
494	CN	H	A20	COOH	CH ₂	J71	0	CH
495	Cl	H	A20	COOH	CH ₂	J64	0	N
496	Cl	H	A20	COOH	CH ₂	J65	0	N
497	Cl	H	A20	COOH	CH ₂	J67	0	N
498	Cl	H	A20	COOH	CH ₂	J71	0	N
499	H	H	A21	COOH	CH ₂	J63	0	CH
500	H	H	A21	COOH	CH ₂	J65	0	CH

表21

化合物No.	R ¹	R ²	A	E	G	J	m	X
501	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CH ₂	J1	0	CH
502	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CH ₂	J37	0	CH
503	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CH ₂	J39	0	CH
504	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CH ₂	J50	0	CH
505	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CH ₂	J62	0	CH
506	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CH ₂	J63	0	CH
507	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CH ₂	J64	0	CH
508	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CH ₂	J65	0	CH
509	H	H	A1	COOH	CH ₂ CH ₂	J1	0	CH
510	H	H	A1	COOH	CH ₂ CH ₂	J37	0	CH
511	H	H	A1	COOH	CH ₂ CH ₂	J39	0	CH
512	H	H	A1	COOH	CH ₂ CH ₂	J50	0	CH
513	H	H	A1	COOH	CH ₂ CH ₂	J62	0	CH
514	H	H	A1	COOH	CH ₂ CH ₂	J63	0	CH
515	H	H	A1	COOH	CH ₂ CH ₂	J64	0	CH
516	H	H	A1	COOH	CH ₂ CH ₂	J65	0	CH
517	Me	Me	A4	COOH	CH ₂ CH ₂	J37	0	CH
518	Me	Me	A4	COOH	CH ₂ CH ₂	J39	0	CH
519	Me	Me	A4	COOH	CH ₂ CH ₂	J67	0	CH
520	Me	Me	A4	COOH	CH ₂ CH ₂	J64	0	CH
521	Me	Me	A4	COOH	CH ₂ CH ₂	J65	0	CH
522	H	H	A4	COOH	CH ₂ CH ₂	J37	0	CH
523	H	H	A4	COOH	CH ₂ CH ₂	J39	0	CH
524	H	H	A4	COOH	CH ₂ CH ₂	J63	0	CH
525	H	H	A4	COOH	CH ₂ CH ₂	J64	0	CH

表22

化合物No.	R ¹	R ²	A	E	G	J	m	X
526	H	H	A4	COOH	CH ₂ CH ₂	J65	0	CH
527	H	H	A11	COOH	CH ₂ CH ₂	J37	0	CH
528	H	H	A11	COOH	CH ₂ CH ₂	J39	0	CH
529	H	H	A11	COOH	CH ₂ CH ₂	J63	0	CH
530	H	H	A11	COOH	CH ₂ CH ₂	J64	0	CH
531	H	H	A11	COOH	CH ₂ CH ₂	J65	0	CH
532	H	H	A18	COOH	CH ₂ CH ₂	J37	0	CH
533	H	H	A18	COOH	CH ₂ CH ₂	J39	0	CH
534	H	H	A18	COOH	CH ₂ CH ₂	J63	0	CH
535	H	H	A18	COOH	CH ₂ CH ₂	J64	0	CH
536	H	H	A18	COOH	CH ₂ CH ₂	J65	0	CH
537	Me	Me	A20	COOH	CH ₂ CH ₂	J37	0	CH
538	Me	Me	A20	COOH	CH ₂ CH ₂	J39	0	CH
539	Me	Me	A20	COOH	CH ₂ CH ₂	J63	0	CH
540	Me	Me	A20	COOH	CH ₂ CH ₂	J64	0	CH
541	Me	Me	A20	COOH	CH ₂ CH ₂	J65	0	CH
542	H	H	A20	COOH	CH ₂ CH ₂	J37	0	CH
543	H	H	A20	COOH	CH ₂ CH ₂	J39	0	CH
544	H	H	A20	COOH	CH ₂ CH ₂	J63	0	CH
545	H	H	A20	COOH	CH ₂ CH ₂	J64	0	CH
546	H	H	A20	COOH	CH ₂ CH ₂	J65	0	CH
547	Me	Me	A1	COOH	CO	J1	0	CH
548	Me	Me	A1	COOH	CO	J63	0	CH
549	H	H	A1	COOH	CO	J1	0	CH
550	H	H	A1	COOH	CO	J63	0	CH

表23

化合物No.	R ¹	R ²	A	E	G	J	m	X
551	Me	Me	A4	COOH	CO	J1	0	CH
552	Me	Me	A4	COOH	CO	J63	0	CH
553	H	H	A4	COOH	CO	J1	0	CH
554	H	H	A4	COOH	CO	J63	0	CH
555	H	H	A11	COOH	CO	J1	0	CH
556	H	H	A11	COOH	CO	J63	0	CH
557	H	H	A18	COOH	CO	J1	0	CH
558	H	H	A18	COOH	CO	J63	0	CH
559	H	H	A20	COOH	CO	J1	0	CH
560	H	H	A20	COOH	CO	J63	0	CH
561	Me	Me	A1	COOH	SO ₂	J1	0	CH
562	Me	Me	A1	COOH	SO ₂	J63	0	CH
563	H	H	A1	COOH	SO ₂	J1	0	CH
564	H	H	A1	COOH	SO ₂	J63	0	CH
565	H	H	A4	COOH	SO ₂	J1	0	CH
566	H	H	A4	COOH	SO ₂	J63	0	CH
567	H	H	A11	COOH	SO ₂	J1	0	CH
568	H	H	A11	COOH	SO ₂	J63	0	CH
569	H	H	A18	COOH	SO ₂	J1	0	CH
570	H	H	A18	COOH	SO ₂	J63	0	CH
571	H	H	A20	COOH	SO ₂	J1	0	CH
572	H	H	A20	COOH	SO ₂	J63	0	CH
573	H	H	A1	COOH	CH ₂ CO	J1	0	CH
574	H	H	A1	COOH	CH ₂ CO	J2	0	CH
575	H	H	A1	COOH	CH ₂ CO	J3	0	CH

表24

化合物No.	R ¹	R ²	A	E	G	J	m	X
576	H	H	A1	COOH	CH ₂ CO	J4	0	CH
577	H	H	A1	COOH	CH ₂ CO	J5	0	CH
578	H	H	A1	COOH	CH ₂ CO	J6	0	CH
579	H	H	A1	COOH	CH ₂ CO	J7	0	CH
580	H	H	A1	COOH	CH ₂ CO	J8	0	CH
581	H	H	A1	COOH	CH ₂ CO	J9	0	CH
582	H	H	A1	COOH	CH ₂ CO	J10	0	CH
583	H	H	A1	COOH	CH ₂ CO	J11	0	CH
584	H	H	A1	COOH	CH ₂ CO	J12	0	CH
585	H	H	A1	COOH	CH ₂ CO	J13	0	CH
586	H	H	A1	COOH	CH ₂ CO	J17	0	CH
587	H	H	A1	COOH	CH ₂ CO	J18	0	CH
588	H	H	A1	COOH	CH ₂ CO	J19	0	CH
589	H	H	A1	COOH	CH ₂ CO	J23	0	CH
590	H	H	A1	COOH	CH ₂ CO	J24	0	CH
591	H	H	A1	COOH	CH ₂ CO	J25	0	CH
592	H	H	A1	COOH	CH ₂ CO	J36	0	CH
593	H	H	A1	COOH	CH ₂ CO	J47	0	CH
594	H	H	A1	COOH	CH ₂ CO	J57	0	CH
595	H	H	A1	COOH	CH ₂ CO	J62	0	CH
596	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CO	J1	0	CH
597	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CO	J2	0	CH
598	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CO	J3	0	CH
599	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CO	J4	0	CH
600	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CO	J5	0	CH

表25

化合物No.	R ¹	R ²	A	E	G	J	m	X
601	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CO	J6	0	CH
602	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CO	J7	0	CH
603	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CO	J8	0	CH
604	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CO	J9	0	CH
605	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CO	J10	0	CH
606	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CO	J11	0	CH
607	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CO	J12	0	CH
608	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CO	J13	0	CH
609	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CO	J17	0	CH
610	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CO	J18	0	CH
611	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CO	J19	0	CH
612	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CO	J23	0	CH
613	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CO	J24	0	CH
614	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CO	J25	0	CH
615	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CO	J36	0	CH
616	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CO	J47	0	CH
617	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CO	J57	0	CH
618	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CO	J62	0	CH
619	H	H	A1	COOH	CH ₂ CONH	J1	0	CH
620	H	H	A1	COOH	CH ₂ CONH	J2	0	CH
621	H	H	A1	COOH	CH ₂ CONH	J3	0	CH
622	H	H	A1	COOH	CH ₂ CONH	J4	0	CH
623	H	H	A1	COOH	CH ₂ CONH	J5	0	CH
624	H	H	A1	COOH	CH ₂ CONH	J6	0	CH
625	H	H	A1	COOH	CH ₂ CONH	J7	0	CH

表26

化合物No.	R ¹	R ²	A	E	G	J	m	X
626	H	H	A1	COOH	CH ₂ CONH	J8	0	CH
627	H	H	A1	COOH	CH ₂ CONH	J9	0	CH
628	H	H	A1	COOH	CH ₂ CONH	J10	0	CH
629	H	H	A1	COOH	CH ₂ CONH	J11	0	CH
630	H	H	A1	COOH	CH ₂ CONH	J12	0	CH
631	H	H	A1	COOH	CH ₂ CONH	J13	0	CH
632	H	H	A1	COOH	CH ₂ CONH	J14	0	CH
633	H	H	A1	COOH	CH ₂ CONH	J15	0	CH
634	H	H	A1	COOH	CH ₂ CONH	J16	0	CH
635	H	H	A1	COOH	CH ₂ CONH	J17	0	CH
636	H	H	A1	COOH	CH ₂ CONH	J18	0	CH
637	H	H	A1	COOH	CH ₂ CONH	J19	0	CH
638	H	H	A1	COOH	CH ₂ CONH	J20	0	CH
639	H	H	A1	COOH	CH ₂ CONH	J21	0	CH
640	H	H	A1	COOH	CH ₂ CONH	J22	0	CH
641	H	H	A1	COOH	CH ₂ CONH	J23	0	CH
642	H	H	A1	COOH	CH ₂ CONH	J24	0	CH
643	H	H	A1	COOH	CH ₂ CONH	J25	0	CH
644	H	H	A1	COOH	CH ₂ CONH	J26	0	CH
645	H	H	A1	COOH	CH ₂ CONH	J27	0	CH
646	H	H	A1	COOH	CH ₂ CONH	J28	0	CH
647	H	H	A1	COOH	CH ₂ CONH	J29	0	CH
648	H	H	A1	COOH	CH ₂ CONH	J30	0	CH
649	H	H	A1	COOH	CH ₂ CONH	J31	0	CH
650	H	H	A1	COOH	CH ₂ CONH	J32	0	CH

表27

化合物No.	R ¹	R ²	A	E	G	J	m	X
651	H	H	A1	COOH	CH ₂ CONH	J33	0	CH
652	H	H	A1	COOH	CH ₂ CONH	J34	0	CH
653	H	H	A1	COOH	CH ₂ CONH	J35	0	CH
654	H	H	A1	COOH	CH ₂ CONH	J37	0	CH
655	H	H	A1	COOH	CH ₂ CONH	J39	0	CH
656	H	H	A1	COOH	CH ₂ CONH	J62	0	CH
657	H	H	A1	COOH	CH ₂ CONH	J63	0	CH
658	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CONH	J1	0	CH
659	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CONH	J2	0	CH
660	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CONH	J3	0	CH
661	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CONH	J4	0	CH
662	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CONH	J5	0	CH
663	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CONH	J6	0	CH
664	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CONH	J7	0	CH
665	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CONH	J8	0	CH
666	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CONH	J9	0	CH
667	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CONH	J10	0	CH
668	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CONH	J11	0	CH
669	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CONH	J12	0	CH
670	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CONH	J13	0	CH
671	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CONH	J14	0	CH
672	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CONH	J15	0	CH
673	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CONH	J16	0	CH
674	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CONH	J17	0	CH
675	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CONH	J18	0	CH

表28

化合物No.	R ¹	R ²	A	E	G	J	m	X
676	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CONH	J19	0	CH
677	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CONH	J20	0	CH
678	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CONH	J21	0	CH
679	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CONH	J22	0	CH
680	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CONH	J23	0	CH
681	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CONH	J24	0	CH
682	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CONH	J25	0	CH
683	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CONH	J26	0	CH
684	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CONH	J27	0	CH
685	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CONH	J28	0	CH
686	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CONH	J29	0	CH
687	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CONH	J30	0	CH
688	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CONH	J31	0	CH
689	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CONH	J32	0	CH
690	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CONH	J33	0	CH
691	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CONH	J34	0	CH
692	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CONH	J35	0	CH
693	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CONH	J37	0	CH
694	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CONH	J39	0	CH
695	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CONH	J62	0	CH
696	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CONH	J63	0	CH
697	H	H	A1	COOH	CH ₂ CH ₂ O	J1	0	CH
698	H	H	A1	COOH	CH ₂ CH ₂ O	J2	0	CH
699	H	H	A1	COOH	CH ₂ CH ₂ O	J3	0	CH
700	H	H	A1	COOH	CH ₂ CH ₂ O	J4	0	CH

表29

化合物No.	R ¹	R ²	A	E	G	J	m	X
701	H	H	A1	COOH	CH ₂ CH ₂ O	J5	0	CH
702	H	H	A1	COOH	CH ₂ CH ₂ O	J6	0	CH
703	H	H	A1	COOH	CH ₂ CH ₂ O	J7	0	CH
704	H	H	A1	COOH	CH ₂ CH ₂ O	J8	0	CH
705	H	H	A1	COOH	CH ₂ CH ₂ O	J9	0	CH
706	H	H	A1	COOH	CH ₂ CH ₂ O	J10	0	CH
707	H	H	A1	COOH	CH ₂ CH ₂ O	J11	0	CH
708	H	H	A1	COOH	CH ₂ CH ₂ O	J12	0	CH
709	H	H	A1	COOH	CH ₂ CH ₂ O	J13	0	CH
710	H	H	A1	COOH	CH ₂ CH ₂ O	J14	0	CH
711	H	H	A1	COOH	CH ₂ CH ₂ O	J15	0	CH
712	H	H	A1	COOH	CH ₂ CH ₂ O	J16	0	CH
713	H	H	A1	COOH	CH ₂ CH ₂ O	J17	0	CH
714	H	H	A1	COOH	CH ₂ CH ₂ O	J18	0	CH
715	H	H	A1	COOH	CH ₂ CH ₂ O	J19	0	CH
716	H	H	A1	COOH	CH ₂ CH ₂ O	J20	0	CH
717	H	H	A1	COOH	CH ₂ CH ₂ O	J21	0	CH
718	H	H	A1	COOH	CH ₂ CH ₂ O	J22	0	CH
719	H	H	A1	COOH	CH ₂ CH ₂ O	J23	0	CH
720	H	H	A1	COOH	CH ₂ CH ₂ O	J24	0	CH
721	H	H	A1	COOH	CH ₂ CH ₂ O	J25	0	CH
722	H	H	A1	COOH	CH ₂ CH ₂ O	J26	0	CH
723	H	H	A1	COOH	CH ₂ CH ₂ O	J27	0	CH
724	H	H	A1	COOH	CH ₂ CH ₂ O	J28	0	CH
725	H	H	A1	COOH	CH ₂ CH ₂ O	J29	0	CH

表30

化合物No.	R ¹	R ²	A	E	G	J	m	X
726	H	H	A1	COOH	CH ₂ CH ₂ O	J30	0	CH
727	H	H	A1	COOH	CH ₂ CH ₂ O	J31	0	CH
728	H	H	A1	COOH	CH ₂ CH ₂ O	J32	0	CH
729	H	H	A1	COOH	CH ₂ CH ₂ O	J33	0	CH
730	H	H	A1	COOH	CH ₂ CH ₂ O	J34	0	CH
731	H	H	A1	COOH	CH ₂ CH ₂ O	J35	0	CH
732	H	H	A1	COOH	CH ₂ CH ₂ O	J37	0	CH
733	H	H	A1	COOH	CH ₂ CH ₂ O	J39	0	CH
734	H	H	A1	COOH	CH ₂ CH ₂ O	J62	0	CH
735	H	H	A1	COOH	CH ₂ CH ₂ O	J63	0	CH
736	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CH ₂ O	J1	0	CH
737	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CH ₂ O	J2	0	CH
738	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CH ₂ O	J3	0	CH
739	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CH ₂ O	J4	0	CH
740	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CH ₂ O	J5	0	CH
741	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CH ₂ O	J6	0	CH
742	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CH ₂ O	J7	0	CH
743	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CH ₂ O	J8	0	CH
744	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CH ₂ O	J9	0	CH
745	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CH ₂ O	J10	0	CH
746	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CH ₂ O	J11	0	CH
747	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CH ₂ O	J12	0	CH
748	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CH ₂ O	J13	0	CH
749	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CH ₂ O	J14	0	CH
750	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CH ₂ O	J15	0	CH

表31

化合物No.	R ¹	R ²	A	E	G	J	m	X
751	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CH ₂ O	J15	0	CH
752	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CH ₂ O	J16	0	CH
753	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CH ₂ O	J17	0	CH
754	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CH ₂ O	J18	0	CH
755	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CH ₂ O	J19	0	CH
756	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CH ₂ O	J20	0	CH
757	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CH ₂ O	J21	0	CH
758	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CH ₂ O	J22	0	CH
759	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CH ₂ O	J23	0	CH
760	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CH ₂ O	J24	0	CH
761	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CH ₂ O	J25	0	CH
762	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CH ₂ O	J26	0	CH
763	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CH ₂ O	J27	0	CH
764	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CH ₂ O	J28	0	CH
765	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CH ₂ O	J29	0	CH
766	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CH ₂ O	J30	0	CH
767	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CH ₂ O	J31	0	CH
768	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CH ₂ O	J32	0	CH
769	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CH ₂ O	J33	0	CH
770	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CH ₂ O	J34	0	CH
771	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CH ₂ O	J35	0	CH
772	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CH ₂ O	J37	0	CH
773	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CH ₂ O	J39	0	CH
774	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CH ₂ O	J62	0	CH
775	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CH ₂ O	J63	0	CH

表32

化合物No.	R ¹	R ²	A	E	G	J	m	X
776	H	H	A1	COOH	CH ₂ S	J1	0	CH
777	H	H	A1	COOH	CH ₂ S	J2	0	CH
778	H	H	A1	COOH	CH ₂ S	J3	0	CH
779	H	H	A1	COOH	CH ₂ S	J4	0	CH
780	H	H	A1	COOH	CH ₂ S	J8	0	CH
781	H	H	A1	COOH	CH ₂ S	J9	0	CH
782	H	H	A1	COOH	CH ₂ S	J10	0	CH
783	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ S	J1	0	CH
784	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ S	J2	0	CH
785	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ S	J3	0	CH
786	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ S	J4	0	CH
787	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ S	J8	0	CH
788	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ S	J9	0	CH
789	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ S	J10	0	CH
790	H	H	A1	COOH	CH ₂ SO ₂	J1	0	CH
791	H	H	A1	COOH	CH ₂ SO ₂	J2	0	CH
792	H	H	A1	COOH	CH ₂ SO ₂	J3	0	CH
793	H	H	A1	COOH	CH ₂ SO ₂	J4	0	CH
794	H	H	A1	COOH	CH ₂ SO ₂	J8	0	CH
795	H	H	A1	COOH	CH ₂ SO ₂	J9	0	CH
796	H	H	A1	COOH	CH ₂ SO ₂	J10	0	CH
797	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ SO ₂	J1	0	CH
798	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ SO ₂	J2	0	CH
799	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ SO ₂	J3	0	CH
800	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ SO ₂	J4	0	CH

表33

化合物No.	R ¹	R ²	A	E	G	J	m	X
801	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ SO ₂	J8	0	CH
802	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ SO ₂	J9	0	CH
803	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ SO ₂	J10	0	CH
804	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J81	0	CH
805	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J82	0	CH
806	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J83	0	CH
807	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J84	0	CH
808	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J85	0	CH
809	H	H	A1	COOH	CH ₂	J81	0	CH
810	H	H	A1	COOH	CH ₂	J82	0	CH
811	H	H	A1	COOH	CH ₂	J83	0	CH
812	H	H	A1	COOH	CH ₂	J84	0	CH
813	H	H	A1	COOH	CH ₂	J85	0	CH
814	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CH ₂	J1	1	CH
815	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J1	1	CH
816	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J37	1	CH
817	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J39	1	CH
818	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J50	1	CH
819	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J63	1	CH
820	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J64	1	CH
821	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J65	1	CH
822	H	H	A1	COOH	CH ₂	J37	1	CH
823	H	H	A1	COOH	CH ₂	J39	1	CH
824	H	H	A1	COOH	CH ₂	J50	1	CH
825	H	H	A1	COOH	CH ₂	J63	1	CH

表34

化合物No.	R ¹	R ²	A	E	G	J	m	X
826	H	H	A1	COOH	CH ₂	J64	1	CH
827	H	H	A1	COOH	CH ₂	J65	1	CH
828	Cl	Cl	A1	COOH	CH ₂	J37	1	CH
829	Cl	Cl	A1	COOH	CH ₂	J39	1	CH
830	Cl	Cl	A1	COOH	CH ₂	J50	1	CH
831	Cl	Cl	A1	COOH	CH ₂	J63	1	CH
832	Cl	Cl	A1	COOH	CH ₂	J64	1	CH
833	Cl	Cl	A1	COOH	CH ₂	J65	1	CH
834	H	H	A4	COOH	CH ₂	J37	1	CH
835	H	H	A4	COOH	CH ₂	J39	1	CH
836	H	H	A4	COOH	CH ₂	J50	1	CH
837	H	H	A4	COOH	CH ₂	J63	1	CH
838	H	H	A4	COOH	CH ₂	J64	1	CH
839	H	H	A4	COOH	CH ₂	J65	1	CH
840	H	H	A11	COOH	CH ₂	J37	1	CH
841	H	H	A11	COOH	CH ₂	J39	1	CH
842	H	H	A11	COOH	CH ₂	J50	1	CH
843	H	H	A11	COOH	CH ₂	J63	1	CH
844	H	H	A11	COOH	CH ₂	J64	1	CH
845	H	H	A11	COOH	CH ₂	J65	1	CH
846	H	H	A18	COOH	CH ₂	J37	1	CH
847	H	H	A18	COOH	CH ₂	J39	1	CH
848	H	H	A18	COOH	CH ₂	J50	1	CH
849	H	H	A18	COOH	CH ₂	J63	1	CH
850	H	H	A18	COOH	CH ₂	J64	1	CH

表35

化合物No.	R ¹	R ²	A	E	G	J	m	X
851	H	H	A18	COOH	CH ₂	J65	1	CH
852	H	H	A20	COOH	CH ₂	J37	1	CH
853	H	H	A20	COOH	CH ₂	J39	1	CH
854	H	H	A20	COOH	CH ₂	J50	1	CH
855	H	H	A20	COOH	CH ₂	J63	1	CH
856	H	H	A20	COOH	CH ₂	J64	1	CH
857	H	H	A20	COOH	CH ₂	J65	1	CH
858	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CH ₂	J1	2	CH
859	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J1	2	CH
860	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J37	2	CH
861	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J39	2	CH
862	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J50	2	CH
863	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J63	2	CH
864	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J64	2	CH
865	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J65	2	CH
866	H	H	A1	COOH	CH ₂	J37	2	CH
867	H	H	A1	COOH	CH ₂	J39	2	CH
868	H	H	A1	COOH	CH ₂	J50	2	CH
869	H	H	A1	COOH	CH ₂	J63	2	CH
870	H	H	A1	COOH	CH ₂	J64	2	CH
871	H	H	A1	COOH	CH ₂	J65	2	CH
872	Cl	Cl	A1	COOH	CH ₂	J37	2	CH
873	Cl	Cl	A1	COOH	CH ₂	J39	2	CH
874	Cl	Cl	A1	COOH	CH ₂	J50	2	CH
875	Cl	Cl	A1	COOH	CH ₂	J63	2	CH

表36

化合物No.	R ¹	R ²	A	E	G	J	m	X
876	Cl	Cl	A1	COOH	CH ₂	J64	2	CH
877	Cl	Cl	A1	COOH	CH ₂	J65	2	CH
878	H	H	A1	COOH	CH ₂	J37	2	N
879	H	H	A1	COOH	CH ₂	J39	2	N
880	H	H	A1	COOH	CH ₂	J50	2	N
881	H	H	A1	COOH	CH ₂	J63	2	N
882	H	H	A1	COOH	CH ₂	J64	2	N
883	H	H	A1	COOH	CH ₂	J65	2	N
884	Me	H	A1	COOH	CH ₂	J37	2	CH
885	Me	H	A1	COOH	CH ₂	J63	2	CH
886	Me	H	A1	COOH	CH ₂	J64	2	CH
887	Me	H	A1	COOH	CH ₂	J65	2	CH
888	H	H	A4	COOH	CH ₂	J37	2	CH
889	H	H	A4	COOH	CH ₂	J63	2	CH
890	H	H	A4	COOH	CH ₂	J64	2	CH
891	H	H	A4	COOH	CH ₂	J65	2	CH
892	Me	Me	A4	COOH	CH ₂	J37	2	CH
893	Me	Me	A4	COOH	CH ₂	J63	2	CH
894	Me	Me	A4	COOH	CH ₂	J64	2	CH
895	Me	Me	A4	COOH	CH ₂	J65	2	CH
896	Cl	Cl	A4	COOH	CH ₂	J37	2	CH
897	Cl	Cl	A4	COOH	CH ₂	J63	2	CH
898	Cl	Cl	A4	COOH	CH ₂	J64	2	CH
899	Cl	Cl	A4	COOH	CH ₂	J65	2	CH
900	H	H	A4	COOH	CH ₂	J37	2	N

表37

化合物No.	R ¹	R ²	A	E	G	J	m	X
901	H	H	A4	COOH	CH ₂	J63	2	N
902	H	H	A4	COOH	CH ₂	J64	2	N
903	H	H	A4	COOH	CH ₂	J65	2	N
904	H	H	A11	COOH	CH ₂	J37	2	CH
905	H	H	A11	COOH	CH ₂	J63	2	CH
906	H	H	A11	COOH	CH ₂	J64	2	CH
907	H	H	A11	COOH	CH ₂	J65	2	CH
908	Me	Me	A11	COOH	CH ₂	J37	2	CH
909	Me	Me	A11	COOH	CH ₂	J63	2	CH
910	Me	Me	A11	COOH	CH ₂	J64	2	CH
911	Me	Me	A11	COOH	CH ₂	J65	2	CH
912	Cl	Cl	A11	COOH	CH ₂	J37	2	CH
913	Cl	Cl	A11	COOH	CH ₂	J63	2	CH
914	Cl	Cl	A11	COOH	CH ₂	J64	2	CH
915	Cl	Cl	A11	COOH	CH ₂	J65	2	CH
916	H	H	A11	COOH	CH ₂	J37	2	N
917	H	H	A11	COOH	CH ₂	J63	2	N
918	H	H	A11	COOH	CH ₂	J64	2	N
919	H	H	A11	COOH	CH ₂	J65	2	N
920	Me	Me	A18	COOH	CH ₂	J37	2	CH
921	Me	Me	A18	COOH	CH ₂	J63	2	CH
922	Me	Me	A18	COOH	CH ₂	J64	2	CH
923	Me	Me	A18	COOH	CH ₂	J65	2	CH
924	H	H	A18	COOH	CH ₂	J37	2	CH
925	H	H	A18	COOH	CH ₂	J63	2	CH

表38

化合物No.	R ¹	R ²	A	E	G	J	m	X
926	H	H	A18	COOH	CH ₂	J64	2	CH
927	H	H	A18	COOH	CH ₂	J65	2	CH
928	Cl	Cl	A18	COOH	CH ₂	J37	2	CH
929	Cl	Cl	A18	COOH	CH ₂	J63	2	CH
930	Cl	Cl	A18	COOH	CH ₂	J64	2	CH
931	Cl	Cl	A18	COOH	CH ₂	J65	2	CH
932	H	H	A18	COOH	CH ₂	J37	2	N
933	H	H	A18	COOH	CH ₂	J63	2	N
934	H	H	A18	COOH	CH ₂	J64	2	N
935	H	H	A18	COOH	CH ₂	J65	2	N
936	Me	Me	A20	COOH	CH ₂	J37	2	CH
937	Me	Me	A20	COOH	CH ₂	J63	2	CH
938	Me	Me	A20	COOH	CH ₂	J64	2	CH
939	Me	Me	A20	COOH	CH ₂	J65	2	CH
940	H	H	A20	COOH	CH ₂	J37	2	CH
941	H	H	A20	COOH	CH ₂	J63	2	CH
942	H	H	A20	COOH	CH ₂	J64	2	CH
943	H	H	A20	COOH	CH ₂	J65	2	CH
944	Cl	Cl	A20	COOH	CH ₂	J37	2	CH
945	Cl	Cl	A20	COOH	CH ₂	J63	2	CH
946	Cl	Cl	A20	COOH	CH ₂	J64	2	CH
947	Cl	Cl	A20	COOH	CH ₂	J65	2	CH
948	H	H	A20	COOH	CH ₂	J37	2	N
949	H	H	A20	COOH	CH ₂	J63	2	N
950	H	H	A20	COOH	CH ₂	J64	2	N

表39

化合物No.	R ¹	R ²	A	E	G	J	m	X
951	H	H	A20	COOH	CH ₂	J65	2	N
952	Me	Me	A1	tetrazol	CH ₂	J37	0	CH
953	Me	Me	A1	tetrazol	CH ₂	J63	0	CH
954	Me	Me	A1	tetrazol	CH ₂	J64	0	CH
955	Me	Me	A1	tetrazol	CH ₂	J65	0	CH
956	H	H	A1	tetrazol	CH ₂	J37	0	CH
957	H	H	A1	tetrazol	CH ₂	J63	0	CH
958	H	H	A1	tetrazol	CH ₂	J64	0	CH
959	H	H	A1	tetrazol	CH ₂	J65	0	CH
960	Cl	Cl	A1	tetrazol	CH ₂	J37	0	CH
961	Cl	Cl	A1	tetrazol	CH ₂	J63	0	CH
962	Cl	Cl	A1	tetrazol	CH ₂	J64	0	CH
963	Cl	Cl	A1	tetrazol	CH ₂	J65	0	CH
964	H	H	A1	tetrazol	CH ₂	J37	0	N
965	H	H	A1	tetrazol	CH ₂	J63	0	N
966	H	H	A1	tetrazol	CH ₂	J64	0	N
967	H	H	A1	tetrazol	CH ₂	J65	0	N
968	H	H	A4	tetrazol	CH ₂	J37	0	CH
969	H	H	A4	tetrazol	CH ₂	J63	0	CH
970	H	H	A4	tetrazol	CH ₂	J64	0	CH
971	H	H	A4	tetrazol	CH ₂	J65	0	CH
972	H	H	A18	tetrazol	CH ₂	J37	0	CH
973	H	H	A18	tetrazol	CH ₂	J63	0	CH
974	H	H	A18	tetrazol	CH ₂	J64	0	CH
975	H	H	A18	tetrazol	CH ₂	J65	0	CH

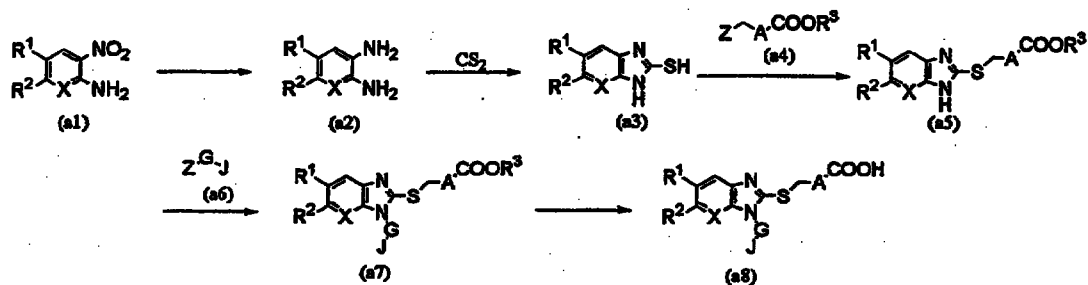
表40

化合物No.	R ¹	R ²	A	E	G	J	m	X
976	Me	Me	A19	tetrazol	CH ₂	J37	0	CH
977	Me	Me	A19	tetrazol	CH ₂	J63	0	CH
978	Me	Me	A19	tetrazol	CH ₂	J64	0	CH
979	Me	Me	A19	tetrazol	CH ₂	J65	0	CH
980	H	H	A19	tetrazol	CH ₂	J37	0	CH
981	H	H	A19	tetrazol	CH ₂	J63	0	CH
982	H	H	A19	tetrazol	CH ₂	J64	0	CH
983	H	H	A19	tetrazol	CH ₂	J65	0	CH
984	Me	Me	A20	tetrazol	CH ₂	J37	0	CH
985	Me	Me	A20	tetrazol	CH ₂	J63	0	CH
986	Me	Me	A20	tetrazol	CH ₂	J64	0	CH
987	Me	Me	A20	tetrazol	CH ₂	J65	0	CH
988	H	H	A20	tetrazol	CH ₂	J37	0	CH
989	H	H	A20	tetrazol	CH ₂	J63	0	CH
990	H	H	A20	tetrazol	CH ₂	J64	0	CH
991	H	H	A20	tetrazol	CH ₂	J65	0	CH

本発明のチオベンズイミダゾール誘導体(1)において、EがCOOH、mが0の場合、以下に示す合成法(A)または(B)により製造することができる。

合成法(A)

5



【式中、Zはハロゲンを示し、R¹、R²、R³、A、G、JおよびXは前記に同じである。】

すなわち、2-ニトロアニリン誘導体(a1)のニトロ基を還元しオルトフェニレンジアミン誘導体(a2)を得る。これにCS₂を反応させ、化合物(a3)とした後、これにハライドエステル誘導体(a4)を反応させ(a5)を得、さらにこれにハライド誘導体(a6)を反応させ(a7)を得、これを加水分解することにより本発明のベンズイミダゾール誘導体(a8)を得ることができる。

15 ニトロ基の還元は通常の接触還元反応の条件に従い、例えばPd-C等の触媒存在下、室温～100℃の温度で水素ガスと反応させることにより行うことができる。また、酸性条件下で、亜鉛やスズを用いて処理する方法、中性またはアルカリ性条件下で亜鉛末を用いる方法により行うことができる。

20 オルトフェニレンジアミン誘導体(a2)とCS₂の反応は例えば
 ザ・ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー
 (J. Org. Chem.) 1954年19巻631-637頁(Pyridine solution)または
 ザ・ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー

(J. Med. Chem) 1993年36巻1175～1187頁 (EtOH solution) 記載の方法により行うことができる。

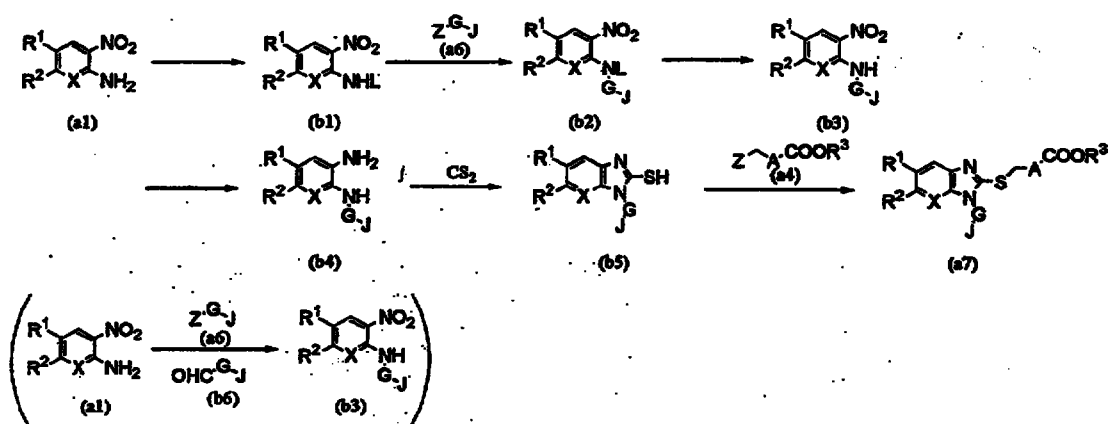
チオベンズイミダゾール類 (a3) とハライドエステル (a4) との反応は、通常のS-アルキル化反応の条件に従い、例えばNaH、Et₃N、
5 NaOH、K₂CO₃等の塩基の存在下に0℃～200℃の温度で攪拌することにより行うことができる。

チオベンズイミダゾール類 (a5) とハライド誘導体 (a6) との反応は、通常のN-アルキル化もしくはN-アシル化反応の条件に従い、
例えばNaH、Et₃N、NaOH、K₂CO₃等の塩基の存在下に0℃～200℃
10 の温度で攪拌することにより行うことができる。

カルボキシ保護基R³の脱離反応としては、水酸化リチウム等のアルカリまたは塩酸、トリフルオロ酢酸等の酸を用いて加水分解する方法を用いることが好ましい。

合成法 (B)

15



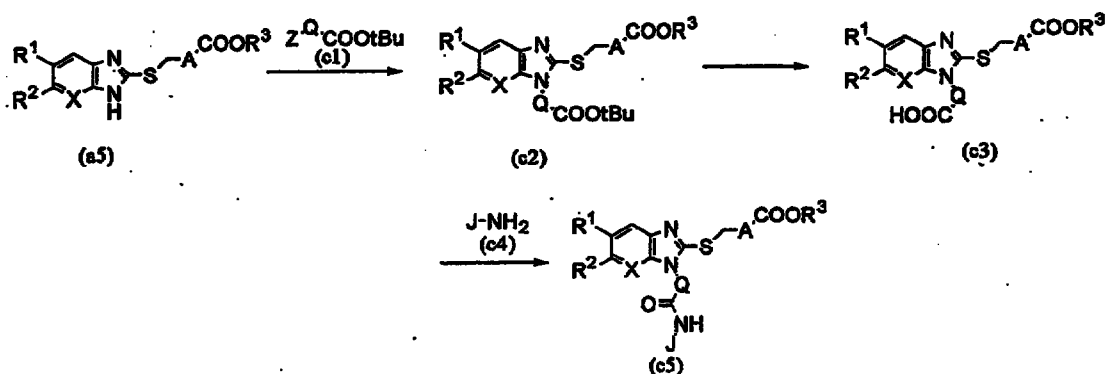
すなわち、2-ニトロアニリン誘導体 (a1) のアミノ基をLにより保護し(b1)得る。これにハライド誘導体 (a6) を反応させ (b2) を得、Lを脱保護することにより(b3)を得る。(b3)のニトロ基を還元
20 しオルトフェニレンジアミン誘導体 (b4) を得る。これにCS₂を反応させ、化合物 (b5) とした後、これにハライドエステル誘導体

(a4) を反応させ (a7) を得、これを加水分解することにより本発明のベンズイミダゾール誘導体を得ることができる。また、2-ニトロアニリン誘導体 (a1) に対して無保護のままハライド誘導体

(a6) またはアルデヒド誘導体 (b6) を反応させることにより化合物 (b3) を直接得ることも可能である。保護基Lとしては、トリフルオロアセチル基、アセチル基、t-ブトキシカルボニル基、ベンジル基等が挙げられる。2-ニトロアニリン誘導体 (a1) とアルデヒド誘導体 (b6) の反応は、 LiAlH_4 、 NaBH_4 、 NaBH_3CN 、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ などの複合水素化合物やジボラン等の還元剤を用い、エタノール、メタノール、ジクロロメタン等の溶媒中、 $0^\circ\text{C} \sim 200^\circ\text{C}$ の温度条件下によって通常の還元アミノ化の方法により行なうことができる。その他の反応は合成法 (A) と同様に行なうことができる。

本発明のチオベンズイミダゾール誘導体 (1) においてEが COOH 、mが0、Gがアミド結合である場合、以下に示す合成法 (C) により製造することができる。

合成法 (C)



[式中、Qはメチレン基、フェニレン基等を示し、Zはハロゲンを示す。 R^1 、 R^2 、 R^3 、A、JおよびXは前記に同じである。ただしここで R^3 は、メチル基、エチル基等の酸性においては不活性な保護基とす

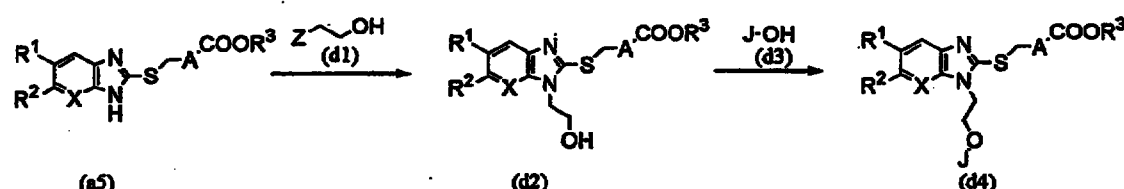
る。]

すなわち、チオベンズイミダゾール化合物(a5)にtert-ブチルエステルハライド誘導体(c1)を反応させ化合物(c2)を得、これを酸性条件下加水分解することにより(c3)を得る。これにアミン誘導体(c4)を縮合させ(c5)を得、これを加水分解することにより本発明のベンズイミダゾール誘導体を得られる。

縮合アミド化の条件は縮合剤を用いる一般的な方法が用いられる。縮合剤としてはDCC、DIPC、EDC=WSCl、WSCl・HCl、BOP、DPPA等が挙げられ、これらを単独で用いるかまたはHONSu、HOBt、HOOBt等と組み合わせて用いる。反応はTHF、クロロホルム、t-ブタノール等の適当な溶媒中、0℃～200℃の温度条件下で行われる。その他の反応については合成法(A)と同様に行なうことができる。

本発明のチオベンズイミダゾール誘導体(1)においてEがCOOH、mが0、Gがエーテル結合を有する場合においては、以下に示す合成法(D)により製造することができる。

合成法(D)



[式中、Zはハロゲンを示す。R¹、R²、R³、A、JおよびXは前記に同じである。]

すなわち、チオベンズイミダゾール化合物(a5)に、たとえばハライドアルコール誘導体(d1)を反応させ、化合物(d2)を得る。これにフェノール誘導体(d3)を反応させ、エーテル体(d4)を得、これを加水分解することにより本発明のベンズイミダゾール誘導体を得られ

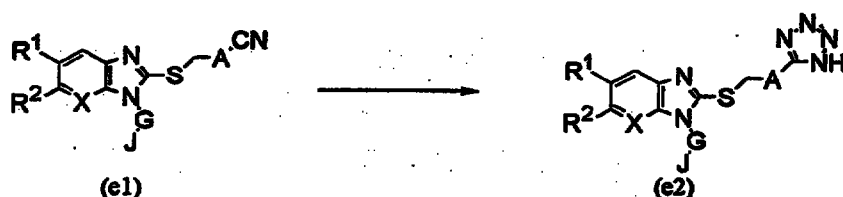
る。

エーテル化反応はトリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン等のホスフィン化合物およびDEAD、TMAD等のアゾ化合物を用い、
N-メチルモルホリン、THFなどの適当な溶媒中、0℃～200℃の温
5 度条件下で光延反応及びその類似反応により行われる。

その他の反応については合成法(A)と同様に行なうことができる。

本発明のチオベンズイミダゾール誘導体(1)において、Eがテ
トラゾール、mが0である場合においては、以下に示す合成法(E)
により製造することができる。

10 合成法(E)



[式中R¹、R²、A、G、JおよびXは前記に同じである。]

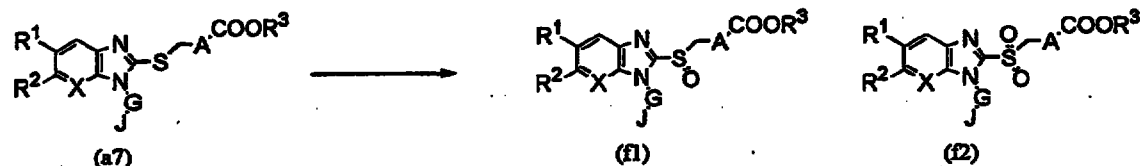
15 ニトリル体(e1)を種々のアジ化合物と反応させてテトラゾール体(e2)に変換する。

アジ化合物としてはトリメチルスズアジド等のトリアルキルスズアジド化合物、アジ化水素酸またはそのアンモニウム塩などが挙げられる。有機スズアジド化合物を用いるときは化合物(e1)に対し
20 て1～4倍モル量程度用いるのがよい。またアジ化水素酸またはそのアンモニウム塩を用いるときはアジ化ナトリウムと塩化アンモニウムまたはトリエチルアミン等の3級アミンを化合物(e1)に対し
て1～5倍モル量程度用いるのがよい。各反応は0℃～200℃の温度で、トルエン、ベンゼン、DMF等の溶媒を用いることにより行われ
25 る。

本発明のチオベンズイミダゾール誘導体 (1) において、 m が 1 または 2 の場合は以下に示す合成法 (F) により製造することができる。

合成法 (F)

5



[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 A 、 G 、 J および X は前記に同じ。]

すなわち、チオベンズイミダゾール化合物 (a7) を過酸化化合物
 10 と適当な溶媒中で反応させることによりスルホキシド誘導体 (f1)
 および／またはスルホン誘導体 (f2) が得られる。用いられる過酸化
 化合物としては例えば過安息香酸、 m -クロロ過安息香酸、過酢
 酸、過酸化水素等が挙げられ、用いられる溶媒としては例えばクロ
 ロホルム、ジクロロメタン等が挙げられる。化合物 (a7) と過酸化
 15 化合物との使用割合としては、特に限定が無く広い範囲で適宜選択
 すればよいが、一般的に1.2倍モル～5倍モル量程度用いることが好
 ましい。各反応は通常0～50℃程度、好ましくは0℃～室温で行われ、
 一般的に4～20時間程度で終了する。

本発明のベンズイミダゾール誘導体は必要に応じて医学上許容さ
 20 れる非毒性のカチオン塩に変換することができる。かかる塩として
 は、 Na^+ 、 K^+ 等のアルカリ金属イオン； Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 等のアルカリ土
 類金属イオン； Al^{3+} 、 Zn^{2+} 等の金属イオン；あるいはアンモニア、
 トリエチルアミン、エチレンジアミン、プロパレンジアミン、ピロリ
 ジン、ピペリジン、ピペラジン、ピリジン、リシン (Lysine)、コ
 25 リン、エタノールアミン、 N 、 N -ジメチルエタノールアミン、4-

ヒドロキシピペリジン、グルコサミン、N-メチルグルカミン等の有機塩基が挙げられる。なかでも、 Na^+ 、 Ca^{2+} 、リシン (Lysine)、コリン、N, N-ジメチルエタノールアミン、N-メチルグルカミンが好ましい。

- 5 本発明のベンズイミダゾール誘導体は、ヒトキマーゼ活性を阻害する。具体的には、 IC_{50} が1000以下、好ましくは0.01以上1000未満、更に好ましくは0.05以上500未満である。このような優れたヒトキマーゼ阻害活性を有する本発明のベンズイミダゾール誘導体は、種々の疾患に対する臨床応用可能な予防剤および/または治療剤として使用することが可能である。

- 本発明のベンズイミダゾール誘導体は、製薬学的に許容される担体とともに医薬組成物として、該医薬組成物を種々の剤型に成型して経口あるいは非経口によって投与することができる。非経口投与としては、例えば、静脈、皮下、筋肉、経皮、直腸、経鼻、点眼内
15 への投与が挙げられる。

該医薬組成物の剤型としては、以下のようなものが挙げられる。例えば、経口投与剤の場合は、錠剤、丸剤、顆粒剤、散剤、液剤、懸濁剤、シロップ剤、カプセル剤等の剤型が挙げられる。

- ここで、錠剤の成型方法としては、賦形剤、結合剤、崩壊剤等の製薬学的に許容される担体を用いて通常の方法により成型することができる。丸剤、顆粒剤、散剤も錠剤の場合と同様に賦形剤等を用いて通常の方法により成型することができる。液剤、懸濁剤、シロップ剤の成型方法は、グリセリンエステル類、アルコール類、水、植物油等を用いて通常の方法により成型することができる。カプセル
20 ル剤の成型方法は、顆粒剤、散剤、あるいは液剤等を、ゼラチン等のカプセルに充填することによって成型することができる。

非経口投与剤のうち、静脈、皮下、筋肉内投与の場合には、注射

剤として投与することができる。注射剤としては、安息香酸誘導体を、例えば生理食塩水など水溶性液剤の溶解する場合、あるいは、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、植物油等の有機エステルからなる非水溶性液剤に溶解する場合等が挙げられる。

経皮投与の場合には、例えば軟膏剤、クリーム剤などの剤型として用いることができる。軟膏剤は、安息香酸誘導体を油脂類、ワセリン等と混合して用いて、クリーム剤は安息香酸誘導体を乳化剤と混合して成型することができる。

10 直腸投与の場合には、ゼラチンソフトカプセルなどを用いて坐剤とすることができる。

経鼻投与の場合には、液状または粉末状の組成物からなる製剤として用いることができる。液状剤の基剤としては、水、食塩水、リン酸緩衝液、酢酸緩衝液等が用いられ、更に、界面活性剤、酸化防止剤、安定剤、保存剤、粘性付与剤を含んでいてもよい。粉末状剤

15 の基剤としては、例えば、水易溶性のポリアクリル酸塩類、セルロース低級アルキルエーテル類、ポリエチレングリコールポリビニルピロリドン、アミロース、プルラン等の水吸収性のもの、あるいは、例えば、セルロース類、澱粉類、タンパク類、ガム類、架橋ビニル

20 重合体類等の水難溶性ものが挙げられ、水吸収性のものが好ましい。また、これらを混合して用いてもよい。さらに粉末状剤には、酸化防止剤、着色剤、保存剤、防腐剤、矯腐剤等を添加してもよい。かかる液状剤、粉末状剤は、例えばスプレー器具等を用いて投与することができる。

25 点眼内投与の場合は、水性あるいは非水性の点眼剤として使用することができる。水性点眼剤としては、溶剤に滅菌精製水、生理食塩水等を用いることができる。溶剤として滅菌精製水のみを用いた

場合、界面活性剤、高分子増粘剤等の懸濁剤を加えて水性懸濁点眼液として用いることができ、また、非イオン性界面活性剤等の可溶化剤を加えて可溶化点眼液として用いることもできる。非水性点眼剤としては、溶剤に注射用非水性溶剤を用いることができ、非水性
5 懸濁点眼液として用いることができる。

点眼剤以外の方法で眼に投与する場合としては、眼軟膏剤、塗布液剤、散布剤、インサート剤等の剤型とすることができる。

また、鼻、口等から吸入する場合においては、本発明のベンズイミダゾール誘導体と一般的に用いられる製薬賦形剤との溶液または
10 懸濁液として、例えば、吸入用エアゾルスプレー等を用いて吸入される。また、乾燥粉末状とした本発明のベンズイミダゾール誘導体を、肺と直接接触させる吸入器等を用いて投与することができる。

これら種々の製剤には、必要に応じて、等張化剤、保存剤、防腐剤、湿潤剤、緩衝剤、乳化剤、分散剤、安定剤等の製薬学的の許容
15 される担体を添加することができる。

また、これら種々の製剤には、必要に応じて、殺菌剤の配合、バクテリア保留フィルターを用いた濾過、加熱、照射等の処置を行い無菌化することができる。あるいは、無菌の固形製剤を製造し、使用直前に適当な無菌溶液に溶解あるいは懸濁して使用することも
20 できる。

本発明のベンズイミダゾール誘導体の投与量は、疾患の種類、投与経路、患者の症状、年齢、性別、体重等により異なるが、一般的に、経口投与では1～500mg/日/人程度であり、好ましくは10～300mg/日/人である。静脈、皮下、筋肉、経皮、直腸、
25 鼻、点眼、吸入などの非経口的投与では、0.1～100mg/日/人程度であり、好ましくは0.3～30mg/日/人である。

また、本発明のベンズイミダゾール誘導体を予防剤として用いる

場合には、各症状に応じて、予め公知の方法に従い投与することができる。

本発明の予防剤および／または治療剤の対象疾患としては、気管支喘息等の呼吸器疾患、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹等の炎症／アレルギー疾患；硬化性血管病変、血管内狭窄、末梢循環障害、腎不全、心不全等の循環器疾患；リウマチ、変形性関節症等の骨／軟骨代謝疾患が挙げられる。

実施例

- 10 本発明を以下に製造例、実施例及び試験例によって具体的に説明する。しかし、本発明の範囲がこれらの実施例によっていかなる意味においても制限されるものではない。

[参考例1]

5,6-ジメチルベンズイミダゾール-2-チオールの製造

- 15 5,6-ジメチルオルトフェニレンジアミン 4.5 g (33 mmol) のピリジン溶液 (40 ml) に二硫化炭素 40 ml (0.66 mol) を添加した。得られた溶液を加熱還流下 18 時間攪拌した後、水を加え酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル相を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、濃縮し、減圧下 80℃ にて 6 時間乾燥させ表題化合物を 4.1 g 得た。(収率 70%)

[参考例2]

2-((5,6-ジメチルベンズイミダゾール-2-イルチオ)メチル)安息香酸メチルエステルの製造

- 25 得られた 5,6-ジメチルベンズイミダゾール-2-チオール 89 mg (0.50 mmol) のジメチルホルムアミド (2 ml) 溶液にトリエチルアミン 84 μ l (0.6 mmol) 及び 2-ブロモメチル安息香酸メチルエステル 137 mg (0.6 mmol) を添加した。得られた溶液を 80℃ で 1.5 時間攪拌

した後、水を加え酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル相を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、濃縮し残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 3:1）で精製し、表題化合物を146 mg得た。（収率 90%） 化合物の確認はLC-MSを用いて分子量から同定を行った。

計算値M=326.11 実測値(M+H)⁺=327.2

[参考例3]

参考例2と同様の方法により、下記化合物を合成した。化合物の確認はLC-MSを用いて分子量から同定を行った。

- 10 3-((5,6-ジメチルベンズイミダゾール-2-イルチオ)メチル)ピリジン-2-カルボン酸エチルエステル

計算値M=341.12 実測値(M+H)⁺=342.2

- 2-((5,6-ジメチルベンズイミダゾール-2-イルチオ)メチル)フラン-3-カルボン酸メチルエステル

- 15 計算値M=316.09 実測値(M+H)⁺=317.2

- 3-((5,6-ジメチルベンズイミダゾール-2-イルチオ)メチル)チオフエン-2-カルボン酸メチルエステル

計算値M=332.07 実測値(M+H)⁺=333.2

- 2-(ベンズイミダゾール-2-イルチオメチル)安息香酸メチルエス

- 20 ル

計算値M=298.08 実測値(M+H)⁺=299.2

- 3-(ベンズイミダゾール-2-イルチオメチル)ピリジン-2-カルボン酸エチルエステル

計算値M=313.09 実測値(M+H)⁺=314.2

- 25 3-(ベンズイミダゾール-2-イルチオメチル)チオフエン-2-カルボン酸メチルエステル

計算値M=304.03 実測値(M+H)⁺=305.2

2-(ベンズイミダゾール-2-イルチオメチル)フラン-3-カルボン酸メチルエステル

計算値 $M=288.06$ 実測値 $(M+H)^+=289.2$

4-ベンズイミダゾール-2-イルチオブタン酸メチルエステル

5 計算値 $M=264.09$ 実測値 $(M+H)^+=265.2$

2-((5,6-ジクロロベンズイミダゾール-2-イルチオ)メチル)-5-クロロ安息香酸メチルエステル

計算値 $M=399.96$ 実測値 $(M+H)^+=401.2$

2-(ベンズイミダゾール-2-イルチオメチル)-5-クロロ安息香酸メチルエステル

10

計算値 $M=332.04$ 実測値 $(M+H)^+=333.2$

4-(5,6-ジメチルベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸エチルエステル

計算値 $M=292.12$ 実測値 $(M+H)^+=293.40$

15 2-((5,6-ジクロロベンズイミダゾール-2-イルチオ)メチル)-安息香酸メチルエステル

計算値 $M=366.00$ 実測値 $(M+H)^+=367.0$

2-((5,6-ジクロロベンズイミダゾール-2-イルチオ)メチル)ピリジン-3-カルボン酸メチルエステル

20 計算値 $M=366.99$ 実測値 $(M+H)^+=368.0$

[実施例1]

化合物No.143の製造

あらかじめ乾燥した反応容器に水素化ナトリウム 11 mg(0.306 mmol)、テトラヒドロフラン 2 mlを加えた。参考例2で得られた2-
25 ((5,6-ジメチルベンズイミダゾール-2-イルチオ)メチル)安息香酸メチルエステル 50 mg(0.153 mmol) 及び1-クロロメチルナフタレン 69 μ l(0.459 mmol)を加え、60℃で45分間攪拌した。水を加え酢

酸エチルで抽出した。酢酸エチル相を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮し残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 4:1）で精製し、2-((5,6-ジメチル-1-(1-ナフチルメチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)メチル)安息香酸メチルエステルを得た。（収率 32%）

得られた2-((5,6-ジメチル-1-(1-ナフチルメチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)メチル)安息香酸メチルエステル 23 mg (0.08 mmol) のテトラヒドロフラン (1 ml)、メタノール (0.5 ml) 溶液に4規定水酸化リチウム水溶液 (0.25 ml) を加えた。室温で5時間攪拌した後、6規定塩酸水溶液を加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル相を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、表題化合物を24 mg得た。（収率 定量的）

化合物の確認はLC-MSを用いて分子量から同定を行った。

15 計算値 $M=452.16$ 実測値 $(M+H)^+=453.2$

〔実施例2〕

実施例1と同様の方法により、参考例2または3に示した化合物および種々のハライド誘導体を用いて、表41～表45の化合物を合成した。化合物の確認はLC-MSを用いて分子量から同定を行った。

表41

化合物 No.	計算値 M	実測値 (M+H) ⁺	収率(全行程) %
390	406. 14	407. 2	29
391	422. 11	423. 2	16
315	417. 15	418. 2	32
376	406. 14	407. 2	25
333	417. 15	418. 2	6
82	416. 16	417. 2	12
83	416. 16	417. 2	9
84	416. 16	417. 2	33
97	432. 15	433. 2	18
98	432. 15	433. 2	26
99	432. 15	433. 2	8
94	470. 13	471. 2	14
95	470. 13	471. 2	10
96	470. 13	471. 2	13
100	486. 12	487. 2	26
101	486. 12	487. 2	8
85	420. 13	421. 2	9
86	420. 13	421. 0	12
87	420. 13	421. 2	44
88	436. 10	437. 2	42
89	436. 10	437. 2	40
90	436. 10	437. 2	28
91	480. 07	481. 0	12
103	427. 14	428. 2	12
104	427. 14	428. 2	6
105	427. 14	428. 2	11
784	434. 11	435. 2	36

表42

化合物 No.	計算値 M	実測値 (M+H) ⁺	収率(全行程) %
787	468.07	469.2	31
112	418.14	419.2	40
141	480.12	481.0	72
138	494.17	495.2	34
135	446.13	447.2	19
137	478.17	479.2	6
143	452.16	453.2	35
142	452.16	453.0	30
139	428.16	429.4	22
140	458.20	459.2	5
63	424.12	425.2	25
311	453.15	454.5	21
115	430.17	431.5	68
116	430.17	431.5	52
117	430.17	431.5	41
118	430.17	431.5	56
125	462.16	463.0	59
126	462.16	463.0	25
128	492.17	493.0	27
134	446.13	447.0	34
108	446.17	447.0	75
107	446.17	447.0	57
119	470.06	471.0	36
120	470.06	471.0	57
121	470.06	471.0	60
122	470.06	471.0	37
123	430.17	431.3	57

表43

化合物 No.	計算値 M	実測値 (M+H) ⁺	収率(全行程) %
124	462. 16	463. 3	67
127	462. 16	463. 3	62
129	446. 17	447. 3	47
130	446. 17	447. 3	40
319	425. 12	426. 3	30
506	466. 17	467. 2	16
505	466. 17	467. 0	14
93	480. 07	481. 0	45
136	478. 17	479. 2	60
37	402. 14	403. 4	25
39	442. 03	443. 0	51
317	403. 14	404. 0	56
318	443. 03	444. 0	46
380	442. 14	443. 2	51
377	420. 15	421. 2	34
378	460. 04	461. 0	30
386	414. 10	415. 2	37
383	392. 12	393. 2	30
384	432. 01	433. 0	29
395	458. 11	459. 2	23
392	436. 13	437. 2	15
393	476. 02	477. 0	15
401	430. 08	431. 2	50
398	408. 10	409. 2	20
399	447. 99	449. 0	7

表44

化合物 No.	計算値 M	実測値 (M+H) ⁺	収率(全行程) %
544	476.18	377.2	62
50	418.14	419.2	42
459	382.08	383.2	65
402	436.04	437.2	50
1	388.12	389.0	38
161	456.05	457.0	54
81	402.14	403.3	57
154	444.13	445.0	32
160	408.10	409.0	72
159	421.15	422.2	84
148	482.17	483.5	64
149	453.15	454.5	71
155	459.11	460.0	64
150	453.15	454.2	36
151	487.11	488.1	62
153	460.10	461.0	69
152	454.15	455.0	62
64	430.08	431.2	85
455	410.11	411.2	17
596	430.14	431.2	56
539	418.17	419.2	20
349	436.10	437.1	50
352	458.09	459.2	74
168	470.06	471.1	57
355	504.02	505.0	26
174	492.05	493.0	89
358	526.01	527.1	38

表45

化合物 No.	計算値 M	実測値 (M+H) ⁺	収率(全行程) %
324	493. 04	494. 2	32
320	431. 08	432. 1	15
147	466. 17	467. 2	72
616	490. 16	491. 2	22
805	382. 17	383. 2	52
804	368. 16	369. 2	56
66	438. 14	440. 2	54
592	430. 14	432. 3	5
811	380. 16	382. 2	72
582	436. 06	437. 1	59
580	436. 06	437. 1	59
584	480. 03	483. 1	37
583	480. 03	483. 0	52
578	420. 09	421. 2	30
574	416. 12	417. 2	39
595	452. 12	453. 2	22
594	478. 14	479. 1	23
588	432. 11	433. 1	65
587	432. 11	433. 2	48
586	432. 11	433. 1	50
590	427. 10	428. 2	24
589	427. 10	428. 3	17

[実施例3]

化合物No. 547の製造

5,6-ジメチルベンズイミダゾール-2-チオール 236 mg (1.32 mmol) のジメチルホルムアミド 2 ml 溶液にトリエチルアミン 276 μ l (1.98 mmol) 及び 2-(プロモエチル)安息香酸 t-ブチルエステル 538 mg (1.99 mmol) を加えて、80℃で3時間攪拌した。反応終了後、水を加え酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル相を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮し残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル = 3:1)で精製し、2-((5,6-ジメチル
10 ベンズイミダゾール-2-イルチオ)メチル)安息香酸 t-ブチルエステルを 288 mg 得た。(収率 59%)

2-((5,6-ジメチルベンズイミダゾール-2-イルチオ)メチル)安息香酸 t-ブチルエステル 30mg (0.082 mmol) をクロロホルム 3ml に溶解し、トリエチルアミン 17 μ l (0.123 mmol)、ベンゾイルクロ
15 リド 14 μ l (0.123 mmol) を順に加えて室温で2時間攪拌した。反応終了後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮し、2-((5,6-ジメチル-1-(フェニルカルボニル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)メチル)安息香酸 t-ブチルエステルを 38mg 得た。(収率 定量的)

20 2-((5,6-ジメチル-1-(フェニルカルボニル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)メチル)安息香酸 t-ブチルエステルをジクロロメタン 1ml に溶解し、トリフルオロ酢酸 1ml を加えて6時間室温で攪拌した。反応終了後、溶媒留去し減圧下、終夜乾燥し、表題化合物を 33 mg 得た。(収率 定量的)

25 化合物の確認はLC-MSを用いて分子量から同定を行った。

計算値 $M=416.12$ 実測値 $(M+H)^+=417.0$

[実施例4]

化合物No. 561の製造

実施例3と同様の方法により、表題化合物を得た。

化合物の確認はLC-MSを用いて分子量から同定を行った。

5 計算値 $M=452.09$ 測定値 $(M+H)^+=453.2$

[参考例4]

3-(ナフチルメチル)イミダゾロ (5,4-b) ピリジン-2-チオール
の製造

2-アミノ3-ニトロピリジン 1680 mg (12 mmol) のジメチルホルム
10 アミド (20 ml) 溶液に水素化ナトリウム 75 mg (0.55 mmol) 及び1-クロ
ロメチルナフタレン 74 μ l (0.55 mmol) を添加した。得られた溶
液を80℃で17時間攪拌した後、水を加えエチルエーテルで抽出した。
エチルエーテル相を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、濃縮し残
さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル =
15 4:1) で精製し、ナフチルメチル (3-ニトロ (2-ピリジル)) アミン
を903 mg得た。(収率 27%)

得られたナフチルメチル (3-ニトロ (2-ピリジル)) アミン 900
mg (3.2 mmol) のエタノール (40 ml) 溶液に、10% Pd-C 90.0 mg を添
加した。得られた溶液を水素雰囲気下にて50℃で8時間攪拌した後、
20 セライト濾過しPd-Cを取り除いた。得られた溶液を濃縮し(3-アミ
ノ (2-ピリジル)) ナフチルメチルアミンを860 mg得た。(収率 99%)
得られた (3-アミノ (2-ピリジル)) ナフチルメチルアミン 860
mg (3.2 mmol) のエタノール溶液 (20 ml) に二硫化炭素 6.1 ml (102
mmol) を添加した。得られた溶液を加熱還流下12時間攪拌した後、
25 室温にて5時間静置した。析出した沈殿を濾取し、エタノール (5
ml) にて3回洗浄した。減圧下80℃にて5時間乾燥させ表題化合物を
555 mg得た。

(収率 56%)

化合物の確認はLC-MSを用いて分子量から同定を行った。

計算値M=291.08 実測値(M+H)⁺=292.3

[参考例5]

5 3-((2,5-ジメチルフェニル)メチル)イミダゾロ(5,4-b)ピリジン-2-チオールの製造

参考例4と同様の方法により、表題化合物を合成した。

化合物の確認はLC-MSを用いて分子量から同定を行った。

計算値M=269.10 実測値(M+H)⁺=270.2

10 [実施例5]

化合物No. 256の製造

参考例2と同様の方法により、参考例4で得られた3-(ナフチルメチル)イミダゾロ(5,4-b)ピリジン-2-チオール 30 mg(0.1 mmol)を用いて2-((3-(ナフチルメチル)イミダゾロ(5,4-b))ピリジン-2-イルチオ)メチル)安息香酸メチルエステルを30 mg得た。(収率 70%)

得られた2-((3-(ナフチルメチル)イミダゾロ(5,4-b)ピリジン-2-イルチオ)メチル)安息香酸メチルエステル 30 mg(0.068 mmol)を実施例1と同様の方法により加水分解反応を行い、表題化合物を18.3 mg 20 得た。(収率 66%)

化合物の確認はLC-MSを用いて分子量から同定を行った。

計算値M=425.12 実測値(M+H)⁺=426.1

[実施例6]

実施例5と同様の方法により、参考例4および5で得られた化合物 25 および種々のハライドエステル誘導体を用いて、表46の化合物を合成した。

化合物の確認はLC-MSを用いて分子量から同定を行った。

表46

化合物 No.	計算値 M	実測値 (M+H) ⁺	収率(全行程) %
253	403.14	407.2	67
327	404.13	423.2	46
329	426.12	418.2	58
361	437.10	438.0	52
364	459.08	460.0	66

表47

化合物 No.	計算値 M	実測値 (M+H) ⁺	収率(全行程) %
321	428.13	429.2	27
354	461.10	462.2	20
460	379.14	380.2	19

表48

化合物 No.	計算値 M	実測値 (M+H) ⁺	収率(全行程) %
52	493.15	494.2	12
53	493.15	494.2	11

[実施例7]

化合物No. 264の製造

4-メチル-2-ニトロアニリン 913 mg (6 mmol)をアセトニトリル (18 ml)に溶解させ、無水トリフルオロ酢酸 1.00 ml (7.2 mmol)を加えて、1.5時間還流した。室温まで冷却後、減圧濃縮、乾燥させて、4-メチル-2-ニトロトリフルオロアセトアニリド 1.396gを得た。(収率 94%)

4-メチル-2-ニトロトリフルオロアセトアニリド 1.396 g (5.63 mmol)をジメチルホルムアミド(14ml)に溶解させ、炭酸カリウム 940 mg (6.80 mmol)、1-クロロメチルナフタレン 1.15 g (6.51 mmol)を室温下で順に加え、100℃で加熱した。1時間40分後、5規定水酸化ナトリウム水溶液 (7.5 ml)を加えて、15分間そのまま還流した。15分後、室温まで冷却し、水 (180 ml)を加えて4℃で一晩保存した。生じた結晶をろ別し、乾燥させて、((1-ナフチル)メチル)(4-メチル-2-ニトロフェニル)アミン 1.587 gを得た。(収率 96%)

((1-ナフチル)メチル)(4-メチル-2-ニトロフェニル)アミン 1.0021 g (3.43 mmol)にエタノール (5ml)、1,4-ジオキサン (5ml)を加え、さらに2.058 M水酸化ナトリウム水溶液 (1 ml)を加えて、油浴で還流した。15分後、オイルバスから外し、亜鉛粉末 897 mg (13.72 mmol)を分割投入した。その後再び油浴にて2時間還流した。2時間後、減圧濃縮し、酢酸エチル (50 ml)に溶かし、飽和食塩水 (25 ml)で2回洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮乾燥させ、褐色オイル状の((1-ナフチル)メチル)(2-アミノ-4-メチル-フェニル)アミン 943.1 mgを得た。

引き続き、((1-ナフチル)メチル)(2-アミノ-4-メチル-フェニル)アミン 943.1 mg (3.59 mmol)をエタノール (6.4 ml)に溶かし、

二硫化炭素 7ml(116mmol)を加えて、還流した。10時間後、室温に戻し、減圧濃縮し、残渣にエタノール (2 ml)を加えて室温で30分間攪拌、さらに氷冷下で30分攪拌した。生じた結晶をろ別、乾燥して、1-((1-ナフチル)メチル) -6-メチル-ベンズイミダゾール-2-チオールを 459.1 mg得た。(収率 44% 2steps)

1-((1-ナフチル)メチル) -6-メチル-ベンズイミダゾール-2-チオール 431.1 mg(1.42 mmol)をジメチルホルムアミド(12 ml)に溶かし、トリエチルアミン 0.296 ml(2.12 mmol)、2-ブロモメチル安息香酸メチルエステル 390.1 mg(1.70 mmol)を加え、80℃で加熱した。5時間50分後、さらにトリエチルアミン 0.296 ml(2.12 mmol)、2-ブロモメチル安息香酸メチルエステル 325 mg(1.42 mmol)を加え、1時間10分加熱した。この後、減圧濃縮し、酢酸エチル(80 ml)に溶かし、水(30 ml)で2回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、残渣から酢酸エチルーヘキサンで結晶化させて410 mg、また母液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 6:1) で精製し、結晶と同じ画分を回収し87 mg、合計497 mgの2-((1-((1-ナフチル)メチル) -6-メチル-ベンズイミダゾール-2-イルチオ)メチル) 安息香酸メチルエステルを得た。

(収率 78%)

2-((1-((1-ナフチル)メチル) -6-メチル-ベンズイミダゾール-2-イルチオ)メチル) 安息香酸メチルエステル 497 mg(1.098 mmol)をメタノール(10 ml)、テトラヒドロフラン(10 ml)に溶かして4規定水酸化リチウム水溶液(6.86 ml)を加えた。更にメタノール(10 ml)、テトラヒドロフラン(10 ml)を加えた。室温で2時間30分攪拌した後、飽和クエン酸水溶液を(10 ml)加えて反応を停止、減圧濃縮して溶媒量を1/3程度まで減らし、酢酸エチル(80 ml)に溶かして、水(20 ml)で5回洗浄した。有機層を減圧濃縮し、残渣にアセトニ

トリル (10 ml) を加えて溶解させ、再度濃縮、生じた結晶をろ別、乾燥させ、表題化合物を 439.1 mg 得た。(収率 91%)

化合物の確認は LC-MS を用いて分子量から同定を行った。

計算値 $M=438.14$ 測定値 $(M+H)^+=439.3$

5 [実施例 8]

化合物 No. 272 の製造

実施例 7 と同様の方法により、表題化合物を得た。

化合物の確認は LC-MS を用いて分子量から同定を行った。

計算値 $M=454.14$ 測定値 $(M+H)^+=455.3$

10 [実施例 9]

化合物 No. 65 の製造

2-ニトロアニリン 829 mg (6 mmol) と 1-メチルインドールカルボキサルデヒド 1242 mg (7.8 mmol) をテトラヒドロフラン 20 ml に溶解し、酢酸 200 μ l、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 5087 mg (24 mmol) を順に加え、
15 て室温で終夜攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。
シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 95:5) で精製し、((1-メチルインドール-3-イル)メチル)(2-ニトロフェニル)アミンを 264 mg 得た。(収率 18%)

20 ((1-メチルインドール-3-イル)メチル)(2-アミノフェニル)アミン 264 mg (0.939 mmol) をエタノール (10 ml) に溶解し、Pd-C 50 mg (10%Pd, 0.047 mmol) を加えて水素雰囲気下、室温で 6 時間攪拌した。反応終了後、Pd-C をろ別し溶媒を留去し、((1-メチルインドール-3-イル)メチル)(2-アミノフェニル)アミンを 212 mg 得た。

25 (収率 90%)

((1-メチルインドール-3-イル)メチル)(2-アミノフェニル)アミン 212 mg (0.845 mmol) をピリジン (1 ml) に溶解し、二硫化炭素 1

ml(16.9 mmol)を加えて、窒素雰囲気下、1時間還流した。溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル = 2:1)で精製し、1-((1-メチルインドール-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-チオールを96 mg得た。(収率 39%)

- 5 あらかじめ乾燥した反応容器に水素化ナトリウム 12 mg(0.342 mmol)、ジメチルホルムアミド(2 ml)を加えた。1-((1-メチルインドール-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-チオール 50 mg(0.171 mmol)及び2-ブロモメチル安息香酸メチルエステル 59 mg(0.257 mmol)を加え、60℃で1時間攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル相を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮し残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル = 2:1)で精製し、2-((1-((1-メチルインドール-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)メチル)安息香酸メチルエステル 54 mgを得た。(収率 74%)
- 15 2-((1-((1-メチルインドール-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)メチル)安息香酸メチルエステル 54 mg (0.122 mmol)のテトラヒドロフラン(2 ml)、メタノール(1 ml)溶液に4規定水酸化リチウム水溶液(0.5 ml)を加えた。室温で一晩攪拌した後、6規定塩酸水溶液を加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。
- 20 酢酸エチル相を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、表題化合物を48 mg得た。(収率 92%)

化合物の確認はLC-MSを用いて分子量から同定を行った。

計算値M=427.14 実測値(M+H)⁺=428.2

[実施例10]

- 25 実施例9と同様の方法により、種々のハライドエステル誘導体を用いて、前記表47の化合物を合成した。化合物の確認はLC-MSを用いて分子量から同定を行った。

[実施例11]

化合物No. 51の製造

あらかじめ乾燥した反応容器に水素化ナトリウム 104 mg (2.86 mmol)、テトラヒドロフラン 16 mlを加えた。2-(ベンズイミダゾール-2-イルチオメチル)安息香酸メチルエステル 428 mg (1.43 mmol) 及び2-(プロモエチル)安息香酸 t-ブチルエステル 466 mg (3.46 mmol)を加え、60℃で50分間攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル相を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮し残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル = 3:1)で精製し、2-((1-((2-((t-ブチル)オキシカルボニル)フェニル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)メチル)安息香酸メチルエステル 495 mgを得た。(収率 71%)

2-((1-((2-((t-ブチル)オキシカルボニル)フェニル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)メチル)安息香酸メチルエステル 248 mg (0.51 mmol)に4規定塩酸ジオキサン溶液 1.28 ml (5.1 mmol)を加えて室温で一晩攪拌した。溶媒留去した後、減圧下で乾燥し、2-((2-((2-(メトキシカルボニル)フェニル)メチルチオ)ベンズイミダゾリル)メチル)安息香酸を220 mg得た。(収率 定量的)

2-((2-((2-(メトキシカルボニル)フェニル)メチルチオ)ベンズイミダゾリル)メチル)安息香酸 180 mg (0.42 mmol)をクロロホルム (6 ml)に溶解し、順にHOBt 68 mg (0.504 mmol)、アニリン 46 μ l (0.504 mmol)、t-ブタノール (1.2 ml) とEDCI 97 mg (0.504 mmol)を加えて室温で一晩攪拌した。水を加えてジクロロメタンで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後ろ別し、溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル = 3:2)により精製し、2-((1-((2-(N-フェニルカルバモイル)フェニル)メチルチオ)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)メチル)安息香酸メチ

ルエステルを86 mg得た。(収率 40%)

得られた2-((1-((2-(N-フェニルカルバモイル)フェニル)メチルチオ)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)メチル)安息香酸メチルエステル 86 mg (0.169 mmol) のテトラヒドロフラン (2 ml)、メタノール (1 ml) 溶液に4規定水酸化リチウム水溶液 (0.5 ml) を加えた。60度でおよそ2時間攪拌した後、6規定塩酸水溶液を加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル相を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、表題化合物を83 mg得た。(収率 定量的)

10 化合物の確認はLC-MSを用いて分子量から同定を行った。

計算値 $M = 493.15$ 実測値 $(M+H)^+ = 494.2$

[実施例12]

実施例11と同様の方法により、種々の安息香酸エステル誘導体を用いて、前記表48に示す化合物を得た。

15 化合物の確認はLC-MSを用いて分子量から同定を行った。

[実施例13]

化合物No. 619の製造

あらかじめ乾燥した反応容器に水素化ナトリウム 400 mg (10.0 mmol)、ジメチルホルムアミド (30 ml) を加えた。2-(ベンズイミダゾール-2-イルチオメチル)安息香酸メチルエステル 1500 mg (5.0 mmol) 及びプロモ酢酸 *t*-ブチルエステル 1463 mg (7.5 mmol) を加え、80℃で2時間攪拌した。水を加えエーテルで抽出した。エーテル相を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮し残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 5:1) で精製し、25 2-(2-((2-(メトキシカルボニル)フェニル)メチルチオ)ベンズイミダゾリル)酢酸 *t*-ブチルエステルを1298 mgを得た。(収率 63%)

2-(2-((2-(メトキシカルボニル)フェニル)メチルチオ)ベンズイ

ミダゾリル)酢酸t-ブチルエステル 1290 mg(3.13 mmol)にトリフル
オロ酢酸(15 ml)を加えて室温で終夜攪拌した。溶媒留去した後、
減圧下で乾燥し、2-(2-((2-(メトキシカルボニル)フェニル)メチル
チオ)ベンズイミダゾリル)酢酸を715 mg得た。(収率 64%)

- 5 2-(2-((2-(メトキシカルボニル)フェニル)メチルチオ)ベンズイ
ミダゾリル)酢酸 35 mg(0.1 mmol)をテトラヒドロフラン(3 ml)に
溶解し、アニリン 11.2 mg(0.12 mmol)、EDCI 23 mg (0.12 mmol)
を加えて室温で終夜攪拌した。水を加えて酢酸エチルで抽出し、無
水硫酸ナトリウムで乾燥後ろ別し、溶媒を留去した。シリカゲルカ
10 ラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル = 3:2)により精製
し、2-((1-((N-フェニルカルバモイル)メチル)ベンズイミダゾール
-2-イルチオ)メチル)安息香酸メチルエステルを27.5 mg得た。(収
率 64%)

- 得られた2-((1-((N-フェニルカルバモイル)メチル)ベンズイミダ
15 ザール-2-イルチオ)メチル)安息香酸メチルエステル 20 mg(0.046
mmol)を実施例1と同様に加水分解を行い表題化合物を6.9 mg得た。
(収率 36%)

化合物の確認はLC-MSを用いて分子量から同定を行った。

計算値M=417.11 実測値(M+H)⁺=418.0

20 [実施例14]

実施例13と同様の方法により、種々のアニリン誘導体を用いて、
表49に示す化合物を得た。

化合物の確認はLC-MSを用いて分子量から同定を行った。

表49

化合物 No.	計算値 M	実測値 (M+H) ⁺	収率(全行程) %
622	431.13	432.3	5
621	431.13	432.3	5
620	431.13	432.3	21
637	447.13	448.2	13
636	447.13	448.1	23
635	447.13	448.3	44
642	442.11	443.2	27
657	467.13	468.1	19

表50

化合物 No.	計算値 M	実測値 (M+H) ⁺	収率(全行程) %
765	457.15	458.2	5
767	457.15	458.2	32

表51

化合物 No.	計算値 M	実測値 (M+H) ⁺	収率(全行程) %
866	434.13	435.2	76
869	456.11	457.3	83
904	468.09	469.1	52
937	436.15	437.2	61

表52

化合物 No.	計算値 M	実測値 (M+H) ⁺	収率(全行程) %
953	476.18	477.2	36
985	428.18	429.2	67
977	400.15	401.4	2

[参考例6]

2-((1-(2-ヒドロキシエチル)-5,6-ジメチルベンゾイミダゾール-2-イルチオ)メチル)安息香酸メチルエステルの製造

参考例2で得られた2-((5,6-ジメチルベンゾイミダゾール-2-イルチオ)メチル)安息香酸メチルエステル 326 mg (1 mmol)のジメチルホルムアミド溶液に、炭酸カリウム 207 mg (1.5 mmol)と2-ブロモエタノール 150 mg (1.2 mmol)を添加し、80度で加熱しながら12時間撹拌した。反応終了後、エーテルで抽出し、溶媒を留去した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 4:1) で精製し表題化合物を248 mg得た。(収率 67%)

化合物の確認はLC-MSを用いて分子量から同定を行った。

計算値M=370.14 実測値(M+H)⁺=371.2

[実施例15]

化合物No. 736の製造

参考例6で得られた2-((1-(2-ヒドロキシエチル)-5,6-ジメチルベンゾイミダゾール-2-イルチオ)メチル)安息香酸メチルエステル 45 mg (0.12 mmol)のN-メチルモルホリン (3 ml) 溶液に、Pph₃ 62 mg (0.24 mmol)、DEAD 10.6 ml (40% in toluene, 0.24 mmol)を加えて、室温で撹拌した。10分後、フェノール 11.3 mg (0.12 mmol)を加えて、室温で12時間撹拌した。溶媒を留去し、薄層クロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 1:1)により精製し2-((5,6-ジメチル-1-(2-フェノキシエチル)ベンゾイミダゾール-2-イルチオ)メチル)安息香酸メチルエステルを44 mg得た。(収率 81%)

得られた2-((5,6-ジメチル-1-(2-フェノキシエチル)ベンゾイミダゾール-2-イルチオ)メチル)安息香酸メチルエステル 35 mg (0.078 mmol)を用いて、実施例1と同様の方法にて加水分解反応を行い、表題化合物31 mgを得た。(収率 94%)化合物の確認はLC-MS

を用いて分子量から同定を行った。

計算値 $M=432.15$ 実測値 $(M+H)^+=433.2$

[実施例16]

実施例15と同様の方法により、種々のフェノール誘導体を用いて、
5 前記表50に示す化合物を得た。

化合物の確認はLC-MSを用いて分子量から同定を行った。

[実施例17]

化合物No. 825の製造

実施例2で得られた化合物No. 68のエステル体 33 mg (0.075 mmol)
10 のジクロロメタン溶液に氷冷下にて50~60% m-クロロ過安息香酸
26 mg (0.083 mmol)を添加した。得られた溶液を氷冷下にて2時間攪
拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液に注ぎクロロホルムで抽出
した。クロロホルム相を水洗後、濃縮し残さを薄層クロマトグラフ
ィー(ヘキサン:酢酸エチル = 1:1)により精製し2-(((5,6-ジメチル
15 -1-(1-ナフチルメチル)ベンズイミダゾール-2-イル)スルフィニル)
メチル)安息香酸メチルエステルを7.1 mg(収率 21%)得た。

これを実施例1と同様に加水分解して、標題化合物を5.2 mg得た。
(収率 76%)

化合物の確認はLC-MSを用いて分子量から同定を行った。

20 計算値 $M=440.12$ 実測値 $(M+H)^+=441.3$

[実施例18]

化合物No. 869の製造

実施例2で得られた化合物No. 37のエステル体 39 mg (0.094 mmol)
のジクロロメタン(5 ml)溶液に氷冷下にて50~60% m-クロロ過安息
25 香酸 64 mg (0.374 mmol)を添加した。得られた溶液を室温にて4時
間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液に注ぎクロロホルムで
抽出した。クロロホルム相を水洗後、濃縮し残さをフラッシュカラ

ムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル = 5:1)で精製し2-(((1-((2,5-ジメチルフェニル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イル)スルホニル)メチル)安息香酸メチルエステルを37 mg得た。(収率87%)

- 5 2-(((1-((2,5-ジメチルフェニル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イル)スルホニル)メチル)安息香酸メチルエステル 64 mg(0.14 mmol)を実施例1と同様に加水分解して、標題化合物を53 mg得た。(収率 87%)

化合物の確認はLC-MSを用いて分子量から同定を行った。

- 10 計算値M=434.13 実測値(M+H)⁺=435.2

[実施例19]

実施例18と同様の方法により、実施例2で得られた化合物のエステル体を用い、前記表51の化合物を合成した。化合物の確認はLC-MSを用いて分子量から同定を行った。

- 15 [実施例20]

化合物No. 952の製造

- 5,6-ジメチルベンズイミダゾール-2-チオール 713 mg(4 mmol)のジメチルホルムアミド(10 ml)溶液にトリエチルアミン 836 μ l(6 mmol)及び2-ブロモメチルベンゾニトリル 1176 mg(6 mmol)を加えた。80℃で一晩攪拌した後、水を加え酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル相を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮し残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル = 3:2)で精製し、2-((5,6-ジメチルベンズイミダゾール-2-イルチオ)メチル)ベンゼンカルボニトリルを1159 mg得た。(収率 99%)
- 25 あらかじめ乾燥した反応容器に水素化ナトリウム 178 mg(4.90 mmol)、テトラヒドロフラン(30 ml)を加えた。2-((5,6-ジメチルベンズイミダゾール-2-イルチオ)メチル)ベンゼンカルボニトリル

719 mg (2.45 mmol) 及び 2,5-ジクロロベンジルクロリド 543 μ l (4.90 mmol) を加え、60℃で40分間攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル相を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮し残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル = 3:1)で精製し、2-((1-((2,5-ジメチルフェニル)メチル)-5,6-ジメチルベンズイミダゾール-2-イルチオ)メチル)ベンゼンカルボニトリル 370 mgを得た。(収率 37%)

2-((1-((2,5-ジメチルフェニル)メチル)-5,6-ジメチルベンズイミダゾール-2-イルチオ)メチル)ベンゼンカルボニトリル 165 mg (0.401 mmol) をトルエン (3 ml) に溶解し、 Me_3SnN_3 124 mg (0.602 mmol) を加え、窒素雰囲気下、一晚還流した。反応終了後、溶媒を留去しシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール = 19:1)により精製し、表題化合物を75mg得た。(収率 41%)

15 化合物の確認はLC-MSを用いて分子量から同定を行った。

計算値 $M=454.19$ 実測値 $(M+H)^+=455.2$

[実施例21]

実施例20と同様の方法により、前記表52に示す化合物を得た。

化合物の確認はLC-MSを用いて分子量から同定を行った。

20 [実施例22]

組換えヒトマストセルキマーゼの調製

組換えプロ型ヒトマストセルキマーゼは、浦田らの報告(ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー第266巻、17173頁

(1991年))に従って調製した。すなわちヒトマストセルキマーゼをコードするcDNAを含有する組換えバキュロウイルスを感染させた昆虫細胞(Tn5)の培養液上清から、ヘパリンセファロース(ファルマシア)により精製した。さらに村上らの報告(ジャーナル・オブ・

バイオロジカル・ケミストリー第270巻、2218頁（1995年））に従い活性化した後、ヘパリンセファロースで精製し、活性型ヒトマストセルキマーゼを得た。

[実施例23]

5 組換えヒトマストセルキマーゼの酵素活性阻害測定

実施例22で得られた1～5 ngの活性型ヒトマストセルキマーゼを含む50 μ LのバッファーA（0.5～3.0 M NaCl、50 mMトリス塩酸 pH 8.0）に本発明の化合物を含むDMSO溶液2 μ Lを加えた後、基質として0.5 mM スクシニルーアラニルーヒスチジループロリルルー
10 エニルアラニルパラニトロアニリド（パッケム社）を含む50 μ LのバッファーAを加え室温にて5分間反応させた。405 nmの吸光度の経時変化を測定し、阻害活性を調べた。

その結果、化合物No. 63、64、65、143、174、256、264、272、311、354、319、349、358、395、401、402、にIC₅₀ = 1 nM以上10
15 nM未満、化合物No. 37、50、84、115、117、119、121、123、130、147、168、256、320、321、324、352、355、364、380、392、398、444、455、459、460、506、863、866、869にIC₅₀ = 10 nM以上100 nM以下の阻害活性を認めた。

以上のように本発明のベンズイミダゾール誘導体は強いキマーゼ
20 阻害活性を示す。従って、本発明のベンズイミダゾール誘導体はヒトキマーゼが関与する各種疾患の予防および／または治療に用いられる臨床応用可能なヒトキマーゼ活性阻害物質であることが明らかとなった。

[実施例24]

25 錠剤の製造

1錠が次の組成からなる錠剤を製造した。

化合物（No. 37）

50mg

乳糖	230m g
じゃがいもデンプン	80m g
ポリビニルピロリドン	11m g
ステアリン酸マグネシウム	5m g

- 5 本発明化合物（実施例 2 の化合物）、乳糖およびジャガイモデンプンを混合し、これをポリビニルピロリドンの 20% エタノール溶液で均等に湿潤させ、20 n m メッシュのふるいを通し、45℃で乾燥させ、かつ再び 15 n m メッシュを通した。こうして得られた顆粒をステアリン酸マグネシウムと混和して錠剤に圧縮した。

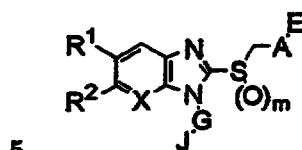
10

産業上の利用可能性

- 本発明のチオベンズイミダゾール誘導体またはその医学上許容される塩は強いヒトキマーゼ阻害活性を示す。したがって、該チオベンズイミダゾール誘導体またはその医学上許容される塩は、ヒトキマーゼ阻害剤として、炎症疾患、アレルギー疾患、呼吸器疾患、循環器疾患または骨・軟骨代謝疾患に対して臨床応用可能な予防剤および／または治療剤として使用することが可能である。
- 15

請求の範囲

1. 下記式(1)



(1)

[式(1)中、 R^1 及び R^2 は、同時にまたはそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、トリハロメチル基、シアノ基、水酸基、炭素数1～4のアルキル基もしくは炭素数1～4のアルコキシ基、または

10 R^1 及び R^2 は一緒になって $-O-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-CH_2-O-$ もしくは $-CH_2-CH_2-$ （この場合その炭素は、1つもしくは複数の炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよい。）を表す。；

Aは、単結合、置換もしくは無置換の炭素数1～6の直鎖または分岐状のアルキレン基、置換もしくは無置換の炭素数6～11のア

15 リーレン基、または置換もしくは無置換の酸素、窒素および硫黄原子を一つもしくは複数個環上に含んでもよい炭素数4～10のヘテロアリーレン基（またここにおける置換基としては、ハロゲン原子、OH、 NO_2 、CN、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキル基、直鎖状もしくは分岐状の炭素数1～6のアルコキシ基（この場

20 合置換基としては、お互い隣接する部位でアセタール結合していてもよい。）、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキルチオ基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキルスルホニル基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアシル基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアシルアミノ基、トリハロメチル基、トリハロメト

25 キシ基、フェニル基、オキシ基、または一つ以上のハロゲン原子で置換されてもよいフェノキシ基を表す。これらは環またはアルキレ



ン基の任意の場所で一つもしくは複数個それぞれ独立に置換されていてもよい。}を表す。;

Eは、 COOR^3 、 SO_3R^3 、 CONHR^3 、 SO_2NHR^3 、テトラゾール基、5-オキソ-1,2,4-オキサジアゾール基または5-オキソ-1,2,4-チアジアゾール
5 基 (R^3 は、水素原子または直鎖もしくは分岐上の炭素数1~6のア
ルキル基を表す。)を表す。;

Gは、置換もしくは無置換の炭素数1~6の直鎖または分岐状の
アルキレン基を表し、途中にO、S、 SO_2 、 NR^3 を、一つもしくは複数
個含んでいてもよい。{ここで R^3 は、上記定義に同じである。また
10 ここにおける置換基としてはハロゲン原子、OH、 NO_2 、CN、直鎖も
しくは分岐状の炭素数1~6のア
ルキル基、直鎖状もしくは分岐状
の炭素数1~6のア
ルコキシ基 (この場合置換基としてお互い隣接
する部位でアセタール結合していてもよい。)、トリハロメチル基、
トリハロメトキシ基、フェニル基またはオキソ基を表す。};

15 mは、0~2の整数を表す。;

Jは、mが0かつAが置換もしくは無置換の炭素数1~6の直鎖ま
たは分岐状のアルキレン基の場合、置換もしくは無置換の炭素数1
~6の直鎖、環状または分岐状のア
ルキル基、置換もしくは無置換
の炭素数7~9のア
リール基、置換の炭素数10~11のア
リール基、
20 置換もしくは無置換の酸素あるいは窒素および硫黄原子を一つまた
は複数個環上に含んでいてもよい炭素数4~10のヘテロアリール
基を表す。

Jは、mが0かつAが置換もしくは無置換の炭素数6~11のア
リレン基、置換もしくは無置換の酸素、窒素および硫黄原子を一つ
または複数個環上に含んでいてもよい炭素数4~10のヘテロアリ
25 レン基の場合、置換もしくは無置換の炭素数1~6の直鎖、環状
または分岐状のア
ルキル基、置換もしくは無置換の炭素数6~11



のアリール基あるいは置換もしくは無置換の酸素、窒素および硫黄原子を一つあるいは複数個環上に含んでもよい炭素数4～10のヘテロアリール基を表す。

- Jは、mが0かつAが単結合、またはmが1もしくは2の場合、置換もしくは無置換の炭素数1～6の直鎖、環状または分岐状のアルキル基、置換もしくは無置換の炭素数6～11のアリール基あるいは置換もしくは無置換の酸素、窒素および硫黄原子を一つまたは複数個環上に含んでもよい炭素数4～10のヘテロアリール基を表す。〔またここにおける置換基としては、ハロゲン原子、OH、
- 10 NO₂、CN、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキル基、直鎖状もしくは分岐状の炭素数1～6のアルコキシ基（この場合置換基としてお互い隣接する部位でアセタール結合していてもよい。）、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキルチオ基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキルスルホニル基、直鎖もしくは分岐
- 15 状の炭素数1～6のアシル基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアシルアミノ基、置換もしくは無置換のアニリド基、トリハロメチル基、トリハロメトキシ基、フェニル基、オキシ基、COOR³基、または一つ以上のハロゲン原子で置換されてもよいフェノキシ基を表す。これらは、環もしくはアルキル基の任意の場所で一つもしくは
- 20 は複数個それぞれ独立に置換されていてもよい。〕；

Xは、CHまたは窒素原子を表す。〕

で表されるチオベンズイミダゾール誘導体またはその医学上許容される塩。

2. 上記式(1)において、

- 25 Aが、置換もしくは無置換の炭素数1～6の直鎖または分岐状のアルキレン基、置換もしくは無置換の炭素数6～11のアリーレン基、または置換もしくは無置換の酸素、窒素および硫黄原子を一つある



* C L M S *

いは複数個環上に含んでいてもよい炭素数4～10のヘテロアリーレン基

である請求の範囲第1項記載のチオベンズイミダゾール誘導体またはその医学上許容される塩。

5 3. 上記式(1)において、

Aが、置換もしくは無置換の酸素、窒素および硫黄原子を一つあるいは複数個環上に含んでいてもよい炭素数4～10のヘテロアリーレン基

である請求の範囲第1項または第2項記載のチオベンズイミダゾール誘導体またはその医学上許容される塩。

4. 上記式(1)において、

mが1である請求の範囲第1項、第2項および第3項いずれか1項記載のチオベンズイミダゾール誘導体またはその医学上許容される塩。

15 5. 上記式(1)において、

mが2である請求の範囲第1項、第2項および第3項いずれか1項記載のチオベンズイミダゾール誘導体またはその医学上許容される塩。

6. 上記式(1)において、

20 mが0、Aが置換もしくは無置換の炭素数1～6の直鎖または分岐上のアルキレン基、かつJが置換もしくは無置換の炭素数7～9のアリール基、置換された炭素数10～11のアリール基、または置換もしくは無置換の酸素、窒素および硫黄原子を一つあるいは複数個環上に含んでいてもよい炭素数4～10のヘテロアリール基

25 である請求の範囲第1項、第2項および第3項いずれか1項記載のチオベンズイミダゾール誘導体またはその医学上許容される塩。

7. 上記式(1)において、



- m が 0、A が置換もしくは無置換の炭素数 6 ～ 11 のアリーレン基、
または置換もしくは無置換の酸素、窒素および硫黄原子を一つある
いは複数個環上に含んでいてもよい炭素数 4 ～ 10 のヘテロアリー
レン基、かつ J が置換もしくは無置換の炭素数 6 ～ 11 のアリアル
5 基または置換もしくは無置換の酸素、窒素および硫黄原子を一つあ
るいは複数個環上に含んでいてもよい炭素数 4 ～ 10 のヘテロアリ
ール基

である請求の範囲第 1 項、第 2 項および第 3 項いずれか 1 項記載の
チオベンズイミダゾール誘導体またはその医学上許容される塩。

- 10 8. 上記式 (1) において、

G が、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CO}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CONH}-$ 、 $-\text{CO}-$ 、
 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{SO}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}-$ または $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}-$ である請求の範囲第 1 項～
第 7 項いずれか 1 項記載のチオベンズイミダゾール誘導体またはそ
の医学上許容される塩。

- 15 9. 上記式 (1) において、

R^1 及び R^2 が、同時に水素原子、ハロゲン原子、炭素数 1 ～ 4 のア
ルキル基もしくは炭素数 1 ～ 4 のアルコキシ基であるか、または R^1
 1 及び R^2 がそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、炭素数 1 ～ 4
のアルキル基、炭素数 1 ～ 4 のアルコキシ基、トリハロメチル基、

- 20 シアノ基もしくは水酸基である請求の範囲第 1 項～第 8 項いずれか
1 項記載のチオベンズイミダゾール誘導体またはその医学上許容さ
れる塩。

10. 上記式 (1) において、

E が COOH またはテトラゾール基である請求の範囲第 1 項～第 9 項い

- 25 ずれか 1 項記載のチオベンズイミダゾール誘導体またはその医学上
許容される塩。

11. 上記式 (1) において、



XがCHである請求の範囲第1項～第10項いずれか1項記載のチオベンズイミダゾール誘導体またはその医学上許容される塩。

12. ヒトキマーゼ阻害作用を有することを特徴とする請求の範囲第1項～第11項いずれか1項記載のチオベンズイミダゾール誘導体またはその医学上許容される塩。

13. 少なくとも請求の範囲第1項～第12項いずれか1項記載のチオベンズイミダゾール誘導体またはその医学上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。

14. 該医薬組成物が、疾患の予防剤および／または治療剤である請求の範囲第13項記載の医薬組成物。

15. 該疾患が、炎症疾患、アレルギー疾患、呼吸器疾患、循環器疾患または骨・軟骨代謝疾患である請求の範囲第14記載の予防剤および／または治療剤。



* C L M S *