明　細　書

発明の名称 ： ＬＰＡ１受容体を拮抗するウレア化合物

技術分野

[0001] 本発明は、ＬＰＡ１受容体拮抗物質を有効成分として含有する医薬に関する。より詳細には、ＬＰＡ１受容体拮抗物質であるウレア化合物を有効成分として含有する医薬に関する。

背景技術

[0002] リゾホスファチジン酸（Ｌｙｓｏｐｈｏｓｐｈａｔｉｄｉｃ ａｃｉｄ；本明細書では、「ＬＰＡ」と記載することもある）は、グリセロール骨格の１位または２位に脂肪酸が、３位にリン酸基が結合した生理活性リン脂質であり、１－アシルＬＰＡ、１－アルキルＬＰＡ、２－アシルＬＰＡなどが含まれる。また、結合する脂肪酸の種類によっても多様性を示し、脂肪酸の炭素鎖長及び不飽和度によりさまざまな化学的、生理学的性質を示す多くのＬＰＡサブタイプが存在する。

[0003] ＬＰＡは生体内において各種産生酵素によって産生され、細胞表面のＧタンパク共役型受容体に結合することにより細胞内にシグナルを伝達し、様々な生理作用を示すことが知られている。ＬＰＡ受容体としてはＬＰＡ１受容体からＬＰＡ６受容体の６種類のサブタイプが知られている。ＬＰＡ１受容体、ＬＰＡ２受容体、及びＬＰＡ３受容体の３種の受容体は、ＥＤＧ（Ｅｎｄｏｔｈｅｒｉａｌ Ｄｉｆｅｒｒｎｔｉａｔｉｏｎ Ｇｅｎｅ）ファミリーに属しており、それぞれＥＤＧ２、ＥＤＧ４、及びＥＤＧ７と呼ばれている。ＬＰＡ４受容体からＬＰＡ６受容体はｎｏｎ－ＥＤＧファミリーであり、前述のＥＤＧファミリーと相同性は低い。ＬＰＡ受容体サブタイプは生体内の随所に分布するが、サブタイプによって局在が異なり、各サブタイプが各組織の生理機能に寄与しているものと考えられる。

[0004] ＬＰＡは各種線維化疾患に関与することが示されており、受容体としては特にＥＤＧ受容体ファミリーの関与が示唆されている。肺線維化に関して、

特発性肺線維症患者やブレオマイシン誘発肺線維症モデルマウスの肺胞洗浄液中においてＬＰＡ濃度が上昇していることが報告されており、同モデルマウスにおいて、Ｌｐａｒ１欠損マウスやＬＰＡ１受容体拮抗薬を投与したマウスでは線維化の進行が著しく抑制されていることが報告されている（非特許文献１参照）。同様に全身性強皮症患者においても血清中ＬＰＡ濃度が上昇しており、ＬＰＡ１受容体拮抗薬及びＬＰＡ１／３受容体拮抗薬がブレオマイシン誘発皮膚線維化モデルマウスにて線維化抑制作用を示すことが報告されている（非特許文献２～４参照）。腎線維化においては、片側尿管結紮モデルマウスにおいてＬＰＡ産生が亢進しており、Ｌｐａｒ１欠損マウス及びＬＰＡ１受容体拮抗薬で線維化形成が抑制されることが報告されている（非特許文献４、５参照）。また、肝線維化関連では、慢性Ｃ型肝炎患者において血中ＬＰＡ濃度が上昇することが報告されており、その程度は線維症の組織学的段階と相関しているとの報告がある（非特許文献６参照）。また、ＬＰＡ産生酵素であるオートタキシンが非アルコール性脂肪性肝疾患（ＮＡＦＬＤ）患者の血中にて発現亢進しており、各種マウス肝障害モデルにてオートタキシン阻害剤が抑制効果を示すことが示されている（非特許文献７、８参照）。その他、アテローム硬化性プラーク内に高濃度でＬＰＡが集積する結果、炎症亢進及びアポトーシス誘導作用を示すが、ＬＰＡ１／３受容体拮抗薬投与によりモデルマウスの病変が改善することが報告されており、循環器疾患へのＬＰＡの関与についても示唆されている（非特許文献９参照）。

また、ＬＰＡは癌細胞の遊走や増殖を誘導することが知られており、様々な癌患者の組織においてＬＰＡ濃度及びＬＰＡ１受容体の発現亢進が認められている（非特許文献１０～１２参照）。

加えて、ＬＰＡは膀胱平滑筋細胞を収縮させることや、前立腺細胞の増殖を促進すること、及びｉｎ　ｖｉｖｏで尿道内圧制御に関わることが報告されており、下部尿路疾患への関与が示唆されている（特許文献１、非特許文献１３、１４参照）。

加えて、ＬＰＡは膀胱平滑筋細胞を収縮させることや、前立腺細胞の増殖を促進すること、及びｉｎ　ｖｉｖｏで尿道内圧制御に関わることが報告されており、下部尿路疾患への関与が示唆されている（特許文献１、非特許文献１３、１４参照）。

他には、ＬＰＡ及びＬＰＡ受容体は神経系に発現しており、ＬＰＡはＬＰＡ１受容体を介して神経因性疼痛発現を誘導することが示されている。Ｌｐａｒ１ノックアウトマウスはマウス神経結紮疼痛モデルにおいて、疼痛症状を示さないことが報告されている（非特許文献１５参照）。

[0005] ＬＰＡ１受容体を拮抗する物質としては、環を有するアルカン酸化合物（特許文献２～４）やトリアゾール環を有するシクロヘキシルカルボン酸化合物（特許文献５）、アミド構造を有するカルボン酸化合物（特許文献６～７）等が報告されているが、本発明のウレア化合物の開示は無い。

先行技術文献

特許文献

[0006] 特許文献1：ＷＯ０２／０６２３８９

特許文献2：ＷＯ０３／０９９７６５

特許文献3：ＷＯ２００４／０３１１１８

特許文献4：ＷＯ２００５／０５８７９０

特許文献5：ＷＯ２０１７／２２３０１６

特許文献6：ＷＯ２０１５／０２５１６４

特許文献7：ＷＯ２０１７／１７７００４

非特許文献

[0007] 非特許文献1：Nat Med. 2008 Jan;14(1):45-54.

非特許文献2：Int J Med Sci. 2009 Jun 5;6(4):168-76.

非特許文献3：Exp Dermatol. 2015 Sep;24(9):698-702.

非特許文献4：Pharmacol Exp Ther. 2011 Mar;336(3):693-700.

非特許文献5：J Am Soc Nephrol. 2007 Dec;18(12):3110-8.

非特許文献6：J Clin Gastroenterol. 2007 Jul;41(6):616-23.

非特許文献7：Obesity (Silver Spring). 2015 May ; 23(5): 965-972.

非特許文献8：J Pharmacol Exp Ther. 2017 Jan;360(1):1-13.

非特許文献9：Sci Rep. 2016 Nov 24;6:37585.

非特許文献10：JAMA. 1998 Aug 26;280(8):719-23.

非特許文献11：Endocrinology. 2006 Oct;147(10):4883-92.

非特許文献12：Proc Natl Acad Sci U S A. 2006 Jun 20;103(25):9643-8.

非特許文献13：J Urol. 1999 Nov;162(5):1779-84.

非特許文献14：J Urol. 2000 Mar;163(3):1027-32.

非特許文献15：Nat Med. 2004 Jul;10(7):712-8.

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0008] 本発明の目的は、ＬＰＡ１受容体を拮抗する新規化合物を提供することである。

課題を解決するための手段

[0009] 本発明者らは、上記課題を達成すべく鋭意検討を重ねた結果、下記式［Ｉ］で表される化合物（以下、化合物［Ｉ］と記載することもある。）が、ＬＰＡ１受容体を拮抗する作用を有することを見出した。

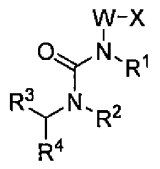
[0010] 以下、本発明を詳細に説明する。

[0011] すなわち、本発明の態様は、以下の通りである。

[0012] （１）本発明のひとつの態様は、

下記式［Ｉ］

[0013] [化1]

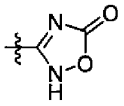
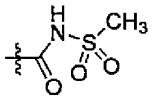
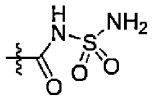
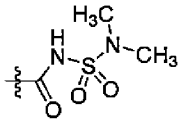
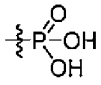


［Ｉ］

｛上記式［Ｉ］中、

Xは、カルボキシ、C_{1-4}アルコキシカルボニル、カルバモイル、テトラゾリル、又は下記式群［II］から選ばれる基

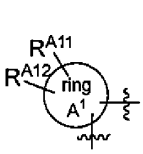
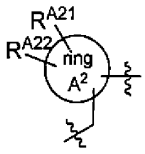
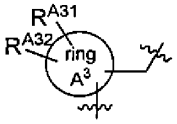
[0014]［化2］


［II－1］,

［II－2］,

［II－3］,

［II－4］,

［II－5］ ［II］

を示し；

Wは、直鎖状のC_{1-3}アルカンジイル、又は下記式群［III］から選ばれる構造

[0015]［化3］


［III－1］,

［III－2］,

［III－3］ ［III］

を示し、

ここで、

該直鎖状のC_{1-3}アルカンジイルは、C_{1-6}アルキル（該C_{1-6}アルキルは、ヒドロキシ及びカルボキシからなる群から選ばれる１個の基で置換されてもよい。）、ハロC_{1-6}アルキル、C_{3-8}シクロアルキル、フェニルC_{1-3}アルキル、及びピリジルC_{1-3}アルキルからなる群から選ばれる１個の基で置換さ

れてもよく、
そして、該直鎖状のC_{1-3}アルカンジイルが１個のメチルで置換されている場合は、さらに、１個のメチルで置換されてもよく、

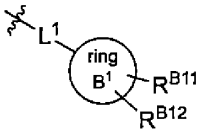
環A^1、環A^2、及び環A^3は、C_{3-8}シクロアルカン、部分的に飽和された９～１０員の縮環の炭化水素芳香環、酸素原子を含む４～８員の飽和のヘテロ環、硫黄原子を含む４～８員の飽和のヘテロ環、又は窒素原子を含む４～８員の飽和のヘテロ環を示し、
ここで、
該硫黄原子を含む４～８員の飽和のヘテロ環の中の硫黄原子は、１～２個のオキソで置換されてもよく、
該窒素原子を含む４～８員の飽和のヘテロ環の中の窒素原子は、C_{1-4}アルキルカルボニル及びC_{1-4}アルコキシカルボニルからなる群から選ばれる１個の基で置換されてもよく、
また、
R^{A11}、R^{A21}、及びR^{A31}は、独立して、水素原子、ヒドロキシ、カルボキシ、ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}アルキルカルボニル、又は窒素原子を含む４～６員の飽和のヘテロシクリル（該窒素原子を含む４～６員の飽和のヘテロシクリルは、１個のC_{1-3}アルキルで置換されてもよい。）を示し、
R^{A12}、R^{A22}、及びR^{A32}は、独立して、水素原子、ハロゲン原子、又はメチルを示し、
また、
R^{A11}及びR^{A12}、R^{A21}及びR^{A22}、並びにR^{A31}及びR^{A32}は、それぞれ、一緒になってオキソを形成してもよく、
さらに、
R^{A11}及びR^{A12}、R^{A21}及びR^{A22}、並びにR^{A31}及びR^{A32}は、それぞれ隣接する環の中の炭素原子と一緒になってC_{3-6}シクロアルカンを形成してもよ

く；

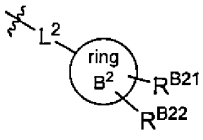
R^1は、水素原子又はメチルを示し；

R^2は、C_{6-10}アルキル、C_{6-10}アルケニル、C_{6-10}アルキニル、又は下記式［IV－１］若しくは［IV－２］で表される基

[0016] [化4]



［IV－１］，



［IV－２］

を示し、

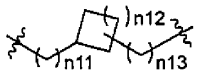
ここで、

環B^1は、C_{3-8}シクロアルキル、窒素原子を含む４～８員の飽和のヘテロシクリル、フェニル、又は窒素原子を含む５～６員のヘテロアリールを示し、

R^{B11}及びR^{B12}は、独立して、水素原子、ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル、又はC_{1-6}アルコキシを示し、

L^1は、C_{3-8}アルカンジイル（該C_{3-8}アルカンジイルは、１～５個のフッ素原子で置換されてもよい。）、式［Ｖ－６］：－CH_2CH_2CH＝C（CH_3）－で表される構造、又は下記式［Ｖ－１］で表される構造

[0017] [化5]



［Ｖ－１］

を示し、

ここで、

ｎ１１は、０～３の整数を示し、

ｎ１２は、０～５の整数を示し、

ｎ１３は、０～３の整数を示し、

また、

C_{3-8}アルカンジイルの中の炭素原子の１つであってR^2が結合する窒素原子から２原子以上離れている当該原子は、式－Ｏ－、式－Ｓ－、又は式－Ｎ（R^{L11}）－で置き換わってもよく、

さらに、

C_{3-8}アルカンジイルの中の連続する炭素原子の２つであってR^2が結合する窒素原子から１原子以上離れている当該原子は、式－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（R^{L12}）－で置き換わってもよく、

R^{L11}は、水素原子又はC_{1-3}アルキルを示し、

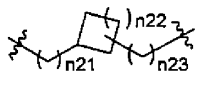
R^{L12}は、水素原子又はC_{1-3}アルキルを示し、

環B^2は、部分的に飽和された９～１０員の縮環のアリール、又は窒素原子を含む９～１０員の縮環のヘテロアリールを示し、

R^{B21}及びR^{B22}は、独立して、水素原子、ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル、又はC_{1-6}アルコキシを示し、

L^2は、C_{1-2}アルカンジイル（該C_{1-2}アルカンジイルは、１～４個のフッ素原子で置換されてもよい。）、C_{3-6}アルカンジイル（該C_{3-6}アルカンジイルは、１～５個のフッ素原子で置換されてもよい。）、又は下記式［Ｖ－２］で表される構造

[0018] [化6]



［Ｖ－２］

を示し、

ここで、

ｎ２１は、０～３の整数を示し、

ｎ２２は、０～５の整数を示し、

ｎ２３は、０～３の整数を示し、

また、

C_{3-6}アルカンジイルの中の炭素原子の１つであってR^2が結合する窒素原子から２原子以上離れている当該原子は、式－Ｏ－、式－Ｓ－、又は式－Ｎ（R^{L21}）－で置き換わってもよく、

さらに、

C_{3-6}アルカンジイルの中の連続する炭素原子の２つであってR^2が結合する窒素原子から１原子以上離れている当該原子は、式－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（R^{L22}）－で置き換わってもよく、

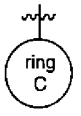
R^{L21}は、水素原子又はC_{1-3}アルキルを示し、

R^{L22}は、水素原子又はC_{1-3}アルキルを示し；

R^3は、水素原子又はC_{1-3}アルキル（該C_{1-3}アルキルは、ヒドロキシ及びメトキシからなる群から選ばれる１個の基で置換されてもよい。）を示し；

R^4は、下記式［VI］で表される基

[0019] [化7]



［VI］

を示し、

ここで、

環Ｃは、フェニル、窒素原子を含む６員のヘテロアリール、又は９～１０員の縮環のヘテロアリールを示し、

該フェニルは、ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、及びC_{1-6}アルキルカルボニルからなる群から選ばれる１個の基で置換され、さらに、ヒドロキシ、カルボキシ、カルバモイル、シアノ、ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル（該C_{1-6}アルキルは、ヒドロキシ及びC_{1-6}アルコキシからなる群から選ばれる１個の基で置換されてもよい。）、ハロC_{1-6}アルキル（該ハロC_{1-6}アルキルは、１個のヒドロキシで置換されてもよい。）、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-8}シクロアルキル（該C_{3-8}シクロアルキルは、１個のヒドロキシで置換されてもよい。）、C_{1-6}アルコキシ、ハロC_{1-6}アルコキシ、C_{3-8}シクロアルコキシ、C_{1-6}アルキルスルファニル、C_{1-6}アルキルスルフィニル、C_{1-6}アルキルスルホニル、モノC_{1-6}アルキルアミノ、ジC_{1-6}アルキルアミノ、C_{1-6}アルキルカルボニル、ハロC_{1-6}アルキルカルボニル、C_{1-6}アルコキシカルボニル、モノC_{1-6}アルキルアミノカルボニル、及びジC_{1-6}アルキルアミノカルボニルからなる群から同一に又は異なって選ばれる１～４個の基で置換されてもよく、

該窒素原子を含む６員のヘテロアリールは、１個のC_{1-6}アルコキシで置換され、さらに、

シアノ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、及びオキソからなる群から同一に又は異なって選ばれる１～２個の基で置換されてもよく、

該９～１０員の縮環のヘテロアリールは、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、及びオキソからなる群から同一に又は異なって選ばれる１～４個の基で置換されてもよく；

また、

R^3及びR^4は、それらが隣接する炭素原子と一緒になって、部分的に飽和された９～１０員の縮環の炭化水素芳香環又は部分的に飽和された酸素原子を含む９～１０員の縮環のヘテロ芳香環を形成してもよく、

ここで、

該部分的に飽和された９～１０員の縮環の炭化水素芳香環は、１～２個のハ

ロゲン原子で置換されてもよく、

該部分的に飽和された酸素原子を含む９～１０員の縮環のヘテロ芳香環は、１～２個のハロゲン原子で置換されてもよい。｝

で表される化合物若しくはその製薬学的に許容される塩又はそれらの水和物を提供することである。

[0020] （２）本発明の他の態様としては、

Ｗに関する式群［III］において、

R^{A11}、R^{A21}、及びR^{A31}は、独立して、水素原子、ヒドロキシ、カルボキシ、ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、又は窒素原子を含む４～６員の飽和のヘテロシクリル（該窒素原子を含む４～６員の飽和のヘテロシクリルは、１個のC_{1-3}アルキルで置換されてもよい。）を示し、

R^{A12}、R^{A22}、及びR^{A32}は、独立して、水素原子、ハロゲン原子、又はメチルを示し、

また、

R^{A11}及びR^{A12}、R^{A21}及びR^{A22}、並びにR^{A31}及びR^{A32}は、それぞれ、一緒になってオキソを形成してもよく、

さらに、

R^{A11}及びR^{A12}、R^{A21}及びR^{A22}、並びにR^{A31}及びR^{A32}は、それぞれ隣接する環の中の炭素原子と一緒になってC_{3-6}シクロアルカンを形成してもよく、

R^{2}に関する式［IV－１］において、

L^{1}は、C_{3-8}アルカンジイル（該C_{3-8}アルカンジイルは、１～５個のフッ素原子で置換されてもよい。）、又は式［Ｖ－１］で表される構造を示し、

ここで、

C_{3-8}アルカンジイルの中の炭素原子の１つであってR^{2}が結合する窒素原子から２原子以上離れている当該原子は、式－Ｏ－、式－Ｓ－、又は式－Ｎ（R^{L11}）－で置き換わってもよく、

さらに、

C_{3-8}アルカンジイルの中の連続する炭素原子の２つであってR^2が結合する窒素原子から１原子以上離れている当該原子は、式－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（R^{L12}）－で置き換わってもよく、

R^{L11}は、水素原子又はC_{1-3}アルキルを示し、

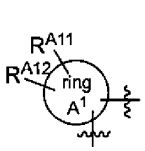
R^{L12}は、水素原子又はC_{1-3}アルキルを示す、（１）に記載の化合物若しくはその製薬学的に許容される塩又はそれらの水和物を提供することである。

[0021] （３）本発明の他の態様としては、

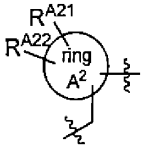
前記式［Ｉ］において、

Ｗが、直鎖状のC_{1-3}アルカンジイル、又は下記式群［III］から選ばれる構造

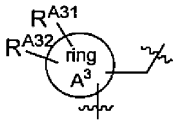
[0022] [化8]



[III－１],



[III－２],



[III－３] [III]

であり、

ここで、

該直鎖状のC_{1-3}アルカンジイルは、C_{1-6}アルキル（該C_{1-6}アルキルは、ヒドロキシ及びカルボキシからなる群から選ばれる１個の基で置換されてもよい。）、ハロC_{1-6}アルキル、C_{3-8}シクロアルキル、フェニルC_{1-3}アルキル、及びピリジルC_{1-3}アルキルからなる群から選ばれる１個の基で置換されてもよく、

そして、該直鎖状のC_{1-3}アルカンジイルが１個のメチルで置換されている場

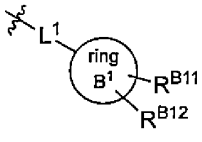
合は、さらに、１個のメチルで置換されてもよく、

環A^1は、C_{3-8}シクロアルカン、ジヒドロインデン、オキセタン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロチオピラン、アゼチジン、ピロリジン、又はピペリジンであり、
環A^2は、C_{3-8}シクロアルカン、又はテトラヒドロピランであり、
環A^3は、C_{3-8}シクロアルカン、ジヒドロインデン、又はテトラヒドロピランであり、
ここで、
該テトラヒドロチオピランの中の硫黄原子は、１～２個のオキソで置換されてもよく、
また、
該アゼチジン、ピロリジン、及びピペリジンの中のそれぞれの窒素原子は、１個のC_{1-4}アルキルカルボニルで置換されてもよく、
そして、
R^{A11}は、水素原子、ヒドロキシ、カルボキシ、ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}アルキルカルボニル、又は窒素原子を含む４～６員の飽和のヘテロシクリル（該窒素原子を含む４～６員の飽和のヘテロシクリルは、１個のC_{1-3}アルキルで置換されてもよい。）であり、
R^{A12}は、水素原子、ハロゲン原子、又はメチルを示し、
また、R^{A11}及びR^{A12}は、それぞれ、一緒になってオキソを形成してもよく、
R^{A21}及びR^{A22}は、ともに、水素原子であり、
R^{A31}及びR^{A32}は、ともに、水素原子であり、
さらに、R^{A11}及びR^{A12}は、それぞれ隣接する環の中の炭素原子と一緒になってC_{3-6}シクロアルカンを形成してもよく；

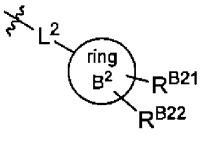
R^2が、C_{6-10}アルキル、又は下記式［IV－１］若しくは［IV－２］で表され

る基

[0023] [化9]



[IV－１]，



[IV－２]

であり、

ここで、

環Ｂ[1]は、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル、ピペリジニル、フェニル、ピラゾリル、又はピリジルであり、

Ｒ[B11]及びＲ[B12]は、独立して、水素原子、ハロゲン原子、Ｃ$_{1-6}$アルキル、又はＣ$_{1-6}$アルコキシであり、

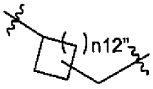
Ｌ[1]は、下記式［Ｖ－３］～［Ｖ－１２］、［Ｖ－１４］～［Ｖ－１９］で表される構造

[0024]

[化10]

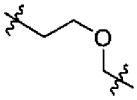
$-(CH_2)_{n4}-$ [V－3]，
$-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2-$ [V－4]，
$-CH_2CH_2CH_2CH(CH_3)-$ [V－5]，
$-CH_2CH_2CH=C(CH_3)-$ [V－6]，
$-CH_2CH_2CF_2CH_2-$ [V－7]，
$-CH_2CH_2CH_2CF_2-$ [V－8]，

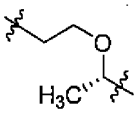
[V－9]，



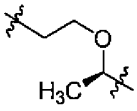
[V－10]，

$-CH_2CH_2CH_2-O-$ [V－11]，

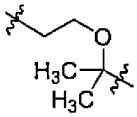

[V－12]，



[V－14]，



[V－15]，



[V－16]，

$-CH_2CH_2CH_2-S-$ [V－17]，
$-CH_2CH_2CH_2-N(CH_3)-$ [V－18]，
$-CH_2-C(=O)NH-CH_2-$ [V－19]

のいずれかであり、

ここで、

ｎ４は、３～５の整数を示し、

ｎ１２’は、０～３の整数を示し、

ｎ１２”は、０～３の整数を示し、

また、

環B^2は、ジヒドロインデニル、インドリル、又はイソインドリニルであり、

R^{B21}及びR^{B22}は、同一に、水素原子であり、

L^2は、下記式［Ｖ－２０］で表される構造

[0025] [化11]

$$-(CH_2)_{n5}-\quad [V-20]$$

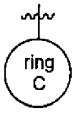
であり、

ここで、

ｎ５は、１～２の整数を示し；

R^4が、下記式［VI］で表される基

[0026] [化12]



[VI]

であって、

ここで、

環Ｃは、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾジオキサニル、インドリル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ピラゾロピリジニル、インドリニル、又はジヒドロキナゾリニルであり、

該フェニルは、ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、及びC_{1-6}アルキルカルボニルからなる群から選ばれる１個の基で置換され、さらに、ヒドロキシ、カルボキシ、カルバモイル、シアノ、ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル（該C_{1-6}アルキルは、ヒドロキシ及びC_{1-6}アルコキシからなる群から選ばれる１個の基で置換されてもよい。）、ハロC_{1-6}アルキル（該ハロC_{1-}

$_6$アルキルは、１個のヒドロキシで置換されてもよい。）、C_{2-6}アルケニル、C_{3-8}シクロアルキル（該C_{3-8}シクロアルキルは、１個のヒドロキシで置換されてもよい。）、C_{1-6}アルコキシ、ハロC_{1-6}アルコキシ、C_{3-8}シクロアルコキシ、C_{1-6}アルキルスルフィニル、C_{1-6}アルキルスルホニル、モノC_{1-6}アルキルアミノ、ジC_{1-6}アルキルアミノ、C_{1-6}アルキルカルボニル、ハロC_{1-6}アルキルカルボニル、C_{1-6}アルコキシカルボニル、及びモノC_{1-6}アルキルアミノカルボニルからなる群から同一に又は異なって選ばれる１～４個の基で置換されてもよく、

該ピリジルは、１個のC_{1-6}アルコキシで置換され、さらに、

シアノ及びC_{1-6}アルコキシからなる群から選ばれる１個の基で置換されてもよく、

該ピリミジニルは、１個のC_{1-6}アルコキシで置換され、さらに、

１個のC_{1-6}アルコキシで置換されてもよく、

該ジヒドロピリジニルは、１個のC_{1-6}アルコキシで置換され、さらに、

C_{1-6}アルキル、及びオキソからなる群から同一に又は異なって選ばれる１～２個の基で置換されてもよく、

該ジヒドロベンゾフラニル及びベンゾジオキサニルは、１個のC_{1}－$_6$アルコキシで置換されてもよく、

該インドリル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ピラゾロピリジニル、及びインドリニルは、C_{1-6}アルキル及びC_{1-6}アルコキシからなる群から同一に又は異なって選ばれる１～２個の基で置換されてもよく、

該ジヒドロキナゾリニルは、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、及びオキソからなる群から同一に又は異なって選ばれる１～４個の基で置換されてもよく；

また、

R^3及びR^4が、それらが隣接する炭素原子と一緒になって形成する縮環は、ジヒドロインデン又はジヒドロベンゾフランであり、

該ジヒドロインデン及びジヒドロベンゾフランは、１～２個のハロゲンで置換されてもよい、

（１）又は（２）に記載の化合物若しくはその製薬学的に許容される塩又はそれらの水和物

を提供することである。

[0027] （４）本発明の他の態様としては、

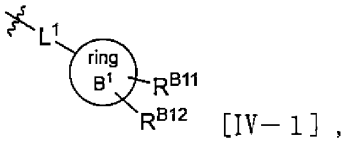
前記式［Ｉ］において、

Ｘが、カルボキシ、C_{1-4}アルコキシカルボニル、又はテトラゾリルであり；

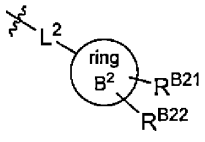
R^1が、水素原子であり；

R^2が、前述の式［IV－１］又は［IV－２］で表される基

[0028] [化13]



［IV－１］，



［IV－２］

である、（１）又は（２）に記載の化合物若しくはその製薬学的に許容される塩又はそれらの水和物

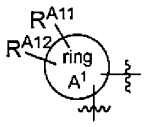
を提供することである。

[0029] （５）本発明の他の態様としては、

前記式［Ｉ］において、

Ｗが、メタンジイル又は下記式［III-１］で表される構造

[0030] [化14]



［III－１］

であり、

ここで、

該メタンジイルは、C_{1-6}アルキル（該C_{1-6}アルキルは、ヒドロキシ及びカルボキシからなる群から選ばれる１個の基で置換されてもよい。）、ハロC_{1-6}アルキル、C_{3-8}シクロアルキル、フェニルC_{1-3}アルキル、及びピリジルC_{1-3}アルキルからなる群から選ばれる１個の基で置換されてもよく、

そして、該メタンジイルが１個のメチルで置換されている場合は、さらに、１個のメチルで置換されてもよく、

また、

該式［III-１］で表される構造において、

環A^1は、C_{3-8}シクロアルカン、部分的に飽和された９～１０員の縮環の炭化水素芳香環、酸素原子を含む４～８員の飽和のヘテロ環、硫黄原子を含む４～８員の飽和のヘテロ環、又は窒素原子を含む４～８員の飽和のヘテロ環であり、

ここで、

該硫黄原子を含む４～８員の飽和のヘテロ環の中の硫黄原子は、１～２個のオキソで置換されてもよく、

また、

該窒素原子を含む４～８員の飽和のヘテロ環の中の窒素原子は、C_{1-4}アルキルカルボニル及びC_{1-4}アルコキシカルボニルからなる群から選ばれる１個の基で置換されてもよく、

そして、

R^{A11}は、水素原子、ヒドロキシ、カルボキシ、ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、又は窒素原子を含む４～６員の飽和のヘテロシクリル（該窒素原子を含む４～６員の飽和のヘテロシクリルは、１個のC_{1-3}アルキルで置換されてもよい。）であり、

R^{A12}は、水素原子、ハロゲン原子、又はメチルであり、

また、

R^{A11}及びR^{A12}は、それぞれ、一緒になってオキソを形成してもよく、

さらに、

R^{A11}及びR^{A12}は、それぞれ隣接する環の中の炭素原子と一緒になってC_{3-6}シクロアルカンを形成してもよい、

（１）、（２）、又は（４）に記載の化合物若しくはその製薬学的に許容される塩又はそれらの水和物

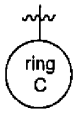
を提供することである。

[0031] （６）本発明の他の態様としては、

前記式［Ｉ］において、

R^4が、下記式［VI］で表される基

[0032] [化15]



[VI]

であって、

ここで、

環Ｃが、フェニルであり、

該フェニルは、ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、及びC_{1-6}アルキルカルボニルからなる群から選ばれる１個の基で置換され、さらに、ヒドロキシ、カルボキシ、カルバモイル、シアノ、ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル（該C_{1-6}アルキルは、ヒドロキシ及びC_{1-6}アルコキシからなる群から選ばれる１個の基で置換されてもよい。）、ハロC_{1-6}アルキル（該ハロC_{1-6}アルキルは、１個のヒドロキシで置換されてもよい。）、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-8}シクロアルキル（該C_{3-8}シクロアルキルは、１個のヒドロキシで置換されてもよい。）、C_{1-6}アルコキシ、ハロC_{1-6}アルコキシ、C_{3-8}シクロアルコキシ、C_{1-6}アルキルスルファニル、C_{1-6}アルキルスルフィニル、C_{1-6}アルキルスルホニル、モノC_{1-6}アルキルアミノ、ジC_{1-6}アルキルアミノ、C_{1-6}アルキルカルボニル、ハロC_{1-6}アルキルカ

ルボニル、C_{1-6}アルコキシカルボニル、モノC_{1-6}アルキルアミノカルボニル、及びジC_{1-6}アルキルアミノカルボニルからなる群から同一に又は異なって選ばれる１～４個の基で置換されてもよい、

（１）、（２）、（４）、又は（５）のいずれかひとつに記載の化合物若しくはその製薬学的に許容される塩又はそれらの水和物

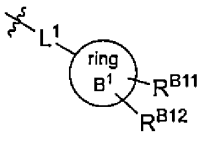
を提供することである。

[0033] （７）本発明の他の態様としては、

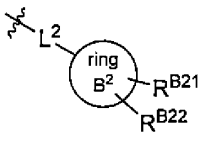
前記式［Ｉ］において、

R^2が、下記式［IV－１］又は［IV－２］で表される基

[0034] [化16]



[IV－１]，



[IV－２]

であり、

ここで、

環B^1は、フェニルであり、

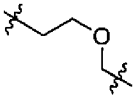
R^{B11}及びR^{B12}は、独立して、水素原子、ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル、又はC_{1-6}アルコキシであり、

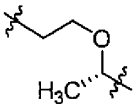
L^1が、下記式［Ｖ－３］～［Ｖ－５］、［Ｖ－７］～［Ｖ－８］、［Ｖ－１１］～［Ｖ－１２］、［Ｖ－１４］～［Ｖ－１６］で表される構造

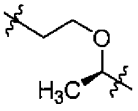
[0035]

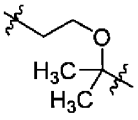
[化17]

$-(CH_2)_{n4}-$ [V－3]，
$-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2-$ [V－4]，
$-CH_2CH_2CH_2CH(CH_3)-$ [V－5]，
$-CH_2CH_2CF_2CH_2-$ [V－7]，
$-CH_2CH_2CH_2CF_2-$ [V－8]，
$-CH_2CH_2CH_2-O-$ [V－11]，


[V－12]，


[V－14]，


[V－15]，


[V－16]

のいずれかであり、

ここで、

ｎ４は、３～５の整数を示し、

環B^2は、ジヒドロインデニル、インドリル、又はイソインドリニルであり、

R^{B21}及びR^{B22}は、同一に、水素原子であり、

L^2は、下記式［Ｖ－２０］で表される構造

[0036] [化18]

$-(CH_2)_{n5}-$ [V－20]

であり、

ここで、

ｎ５は、１～２の整数

である、（１）、（２）、（４）～（６）のいずれかひとつに記載の化合物若しくはその製薬学的に許容される塩又はそれらの水和物

を提供することである。

[0037] （８）本発明の他の態様としては、

前記式［Ｉ］において、

Ｘが、カルボキシであり；

Ｗが、下記式［III－４］～［III－１７］で表される構造

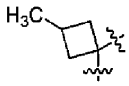
[0038]

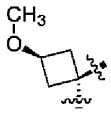
[化19]

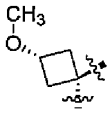
[III－4],

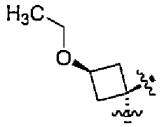
[III－5],

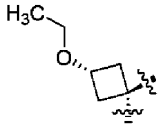
[III－6],

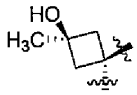

[III－7],

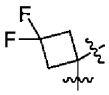

[III－8],

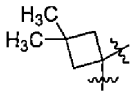

[III－9],


[III－10],


[III－11],


[III－12],


[III－13],


[III－14],

[III－15],

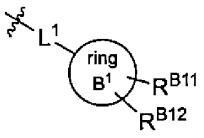
[III－16],

[III－17]

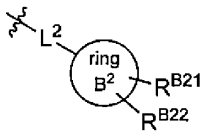
のいずれかであり；

R^2が、下記式［IV－1］又は［IV－2］で表される基

[0039] [化20]



［IV－1］，



［IV－2］

であり、

ここで、

環B^1は、フェニルであり、

R^{B11}及びR^{B12}は、同一に、水素原子

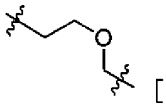
であり、

L^1が、下記式［Ｖ－３］、［Ｖ－８］、［Ｖ－１２］、［Ｖ－１４］、又は［Ｖ－１５］で表される構造

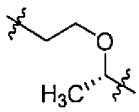
[0040] [化21]

$-(CH_2)_{n4}-$ ［Ｖ－３］，

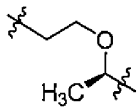
$-CH_2CH_2CH_2CF_2-$ ［Ｖ－８］，



［Ｖ－１２］，



［Ｖ－１４］，



［Ｖ－１５］

であり、

ここで、

ｎ４が、３～４の整数であり、

また、

環B^2は、ジヒドロインデニルであり、

R^{B21}及びR^{B22}は、同一に、水素原子であり、

L^2は、下記式［Ｖ－２０］で表される構造

[0041]

[化22]

$$-(CH_2)_{n5}- \quad [V-20]$$

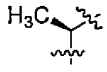
であり、

ここで、

ｎ５は、２であり；

Ｒ^{3}が、下記式［VII］で表される立体配置

[0042] [化23]

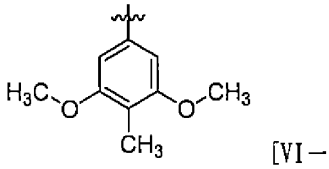

[VII]

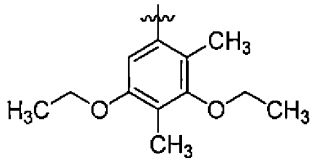
を有するメチルであり；

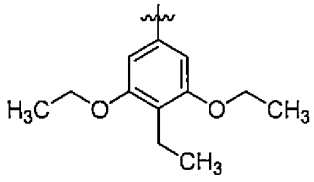
Ｒ^{4}が、下記式［VI－１］～［VI－２１］のいずれかで表される基

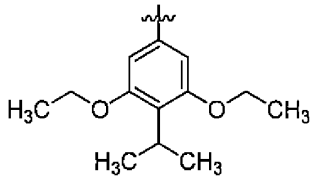
[0043]

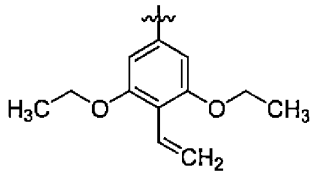
[化24]

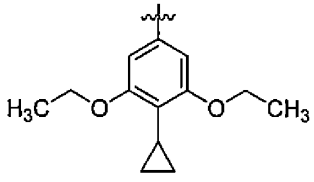

[VI－1],

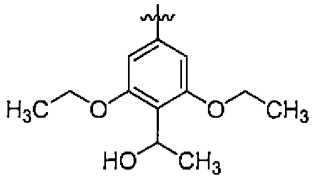

[VI－2],


[VI－3],


[VI－4],

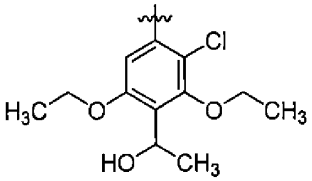

[VI－5],

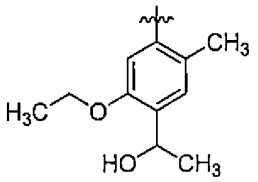

[VI－6],

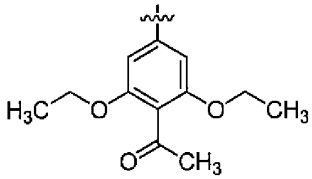

[VI－7],

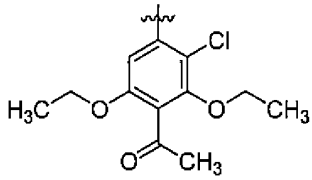
[0044]

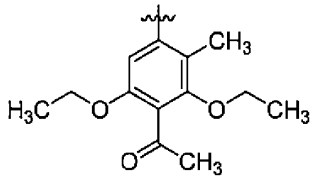
[化25]

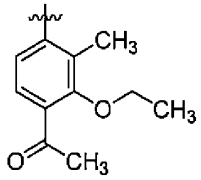

[VI－8],


[VI－9],


[VI－10],

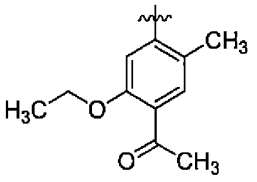

[VI－11],

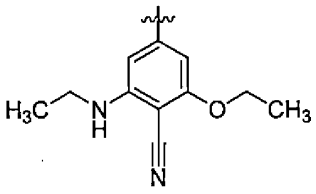

[VI－12],

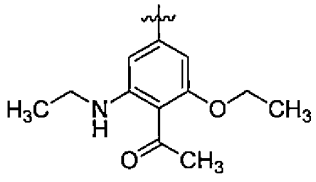

[VI－13],

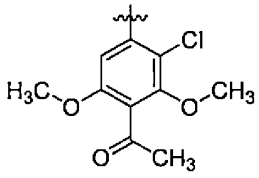
[0045]

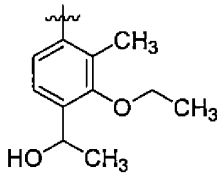
[化26]

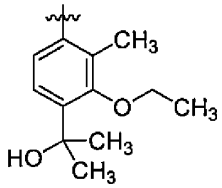

[VI－１４]，

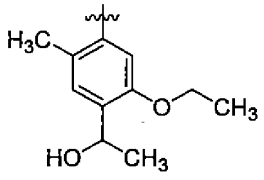

[VI－１５]，

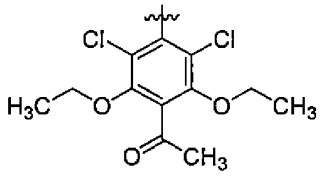

[VI－１６]，


[VI－１７]，


[VI－１８]，


[VI－１９]，


[VI－２０]，


[VI－２１]

である、（４）～（７）のいずれかひとつに記載の化合物若しくはその製薬学的に許容される塩又はそれらの水和物

を提供することである。

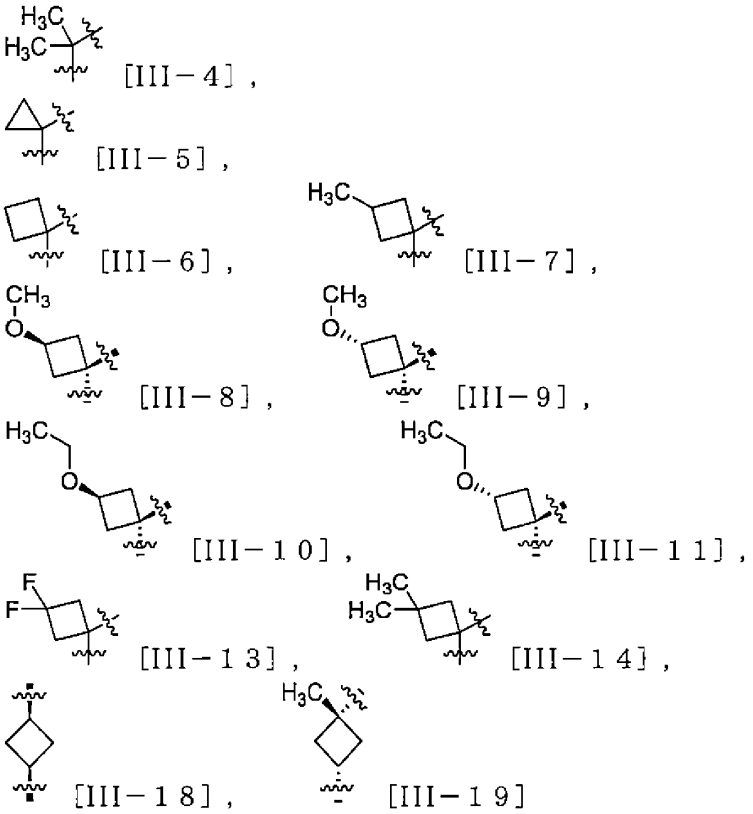
[0046] （９）本発明の他の態様としては、

前記式［Ｉ］において、

Ｘが、カルボキシであり；

Ｗが、下記式［III－４］～［III－１１］、［III－１３］～［III－１４］、又は［III－１８］～［III－１９］で表される構造

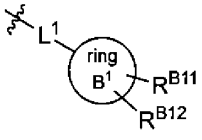
[0047] [化27]



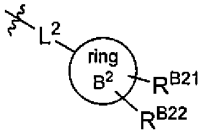
であり；

Ｒ^{2}が、下記式［ＩＶ－１］又は［ＩＶ－２］で表される基

[0048] [化28]



［ＩＶ－１］，



［ＩＶ－２］

であり、

ここで、

環Ｂ^{1}は、フェニルであり、

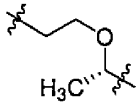
Ｒ^{B11}及びＲ^{B12}は、同一に、水素原子であり、

Ｌ^{1}が、下記式［Ｖ－３］、［Ｖ－８］、又は［Ｖ－１４］で表される構造

[0049] [化29]

$-(CH_2)_{n4}-$ ［Ｖ－３］，

$-CH_2CH_2CH_2CF_2-$ ［Ｖ－８］，



［Ｖ－１４］

であり、

ここで、

ｎ４が、４であり、

また、

環Ｂ^{2}は、ジヒドロインデニルであり、

Ｒ^{B21}及びＲ^{B22}は、同一に、水素原子であり、

Ｌ^{2}は、下記式［Ｖ－２０］で表される構造

[0050]

[化30]

$-(CH_2)_{n5}-$ [V－２０]

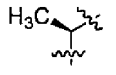
であり、

ここで、

ｎ５は、２であり；

Ｒ[3]が、下記式［VII］で表される立体配置

[0051] [化31]



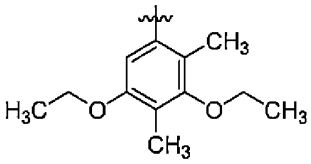
[VII]

を有するメチルであり；

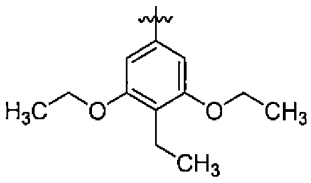
Ｒ[4]が、下記式［VI－２］、［VI－３］、［VI－８］、［VI－１０］～［VI－１２］、［VI－１６］、［VI－１９］、又は［VI－２１］で表される基

[0052]

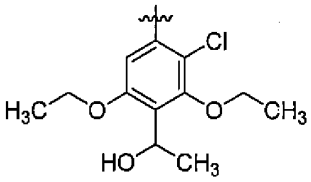
[化32]



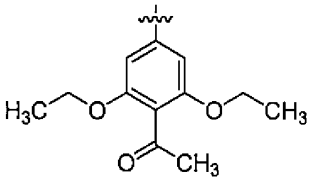
[VI－２]，



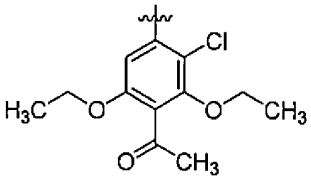
[VI－３]，



[VI－８]，



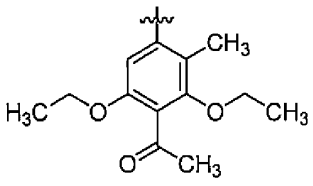
[VI－１０]，



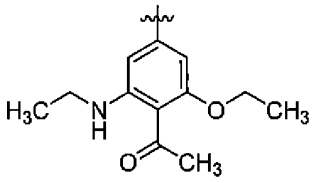
[VI－１１]，

[0053]

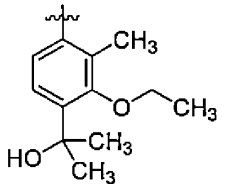
[化33]



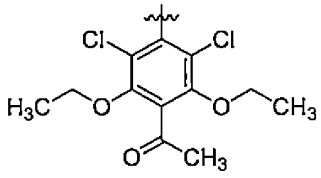
[VI－１２]，



[VI－１６]，



[VI－１９]，



[VI－２１]

である、（４）～（７）のいずれかひとつに記載の化合物若しくはその製薬学的に許容される塩又はそれらの水和物

を提供することである。

[0054] （１０）本発明の他の態様としては、

前記式［Ｉ］において、

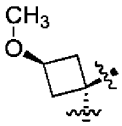
Ｘが、カルボキシ又はテトラゾリルであり；

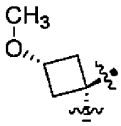
Ｗが、下記式［III－５］、［III－８］～［III－１１］、又は［III－１３］で表される構造

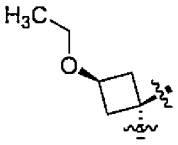
[0055]

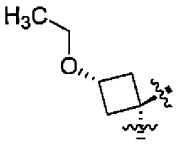
[化34]

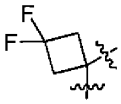
[III－5],


[III－8],


[III－9],


[III－10],

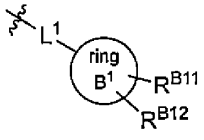

[III－11],

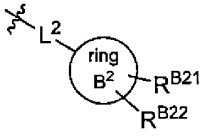

[III－13]

であり；

R^2が、下記式［IV－1］又は［IV－2］で表される基

[0056] [化35]


［IV－1］，


［IV－2］

であり、

ここで、

環B^1は、フェニルであり、

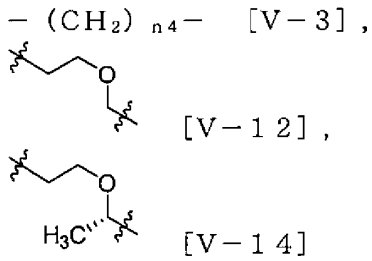
R^{B11}及びR^{B12}は、同一に、水素原子

であり、

L^1が、下記式［V－3］、［V－12］、又は［V－14］で表される構造

[0057]

[化36]



であり、

ここで、

ｎ４が、４の整数であり、

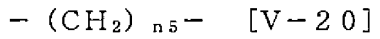
また、

環Ｂ[2]は、ジヒドロインデニルであり、

Ｒ[B21]及びＲ[B22]は、同一に、水素原子であり、

Ｌ[2]は、下記式［Ｖ－２０］で表される構造

[0058] [化37]



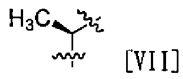
であり、

ここで、

ｎ５は、２であり；

Ｒ[3]が、下記式［VII］で表される立体配置

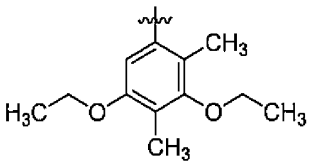
[0059] [化38]



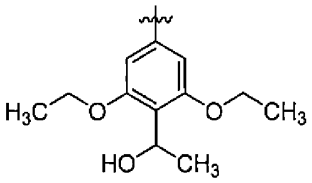
を有するメチルであり；

R^4が、下記式［VI－２］、［VI－７］、［VI－８］、［VI－１０］、［VI－１１］、又は［VI－１２］で表される基

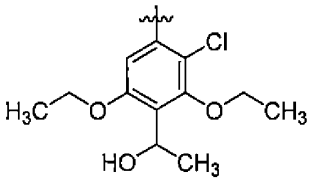
[0060] [化39]



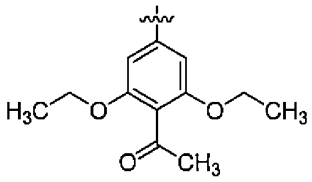
［VI－２］,



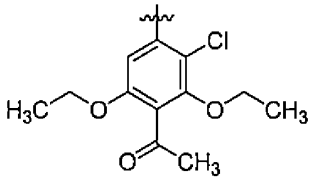
［VI－７］,



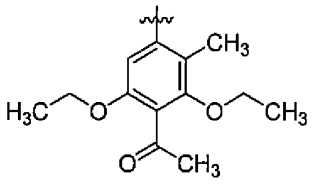
［VI－８］,



［VI－１０］,



［VI－１１］,



［VI－１２］

である、（４）～（７）のいずれかひとつに記載の化合物若しくはその製薬学的に許容される塩又はそれらの水和物

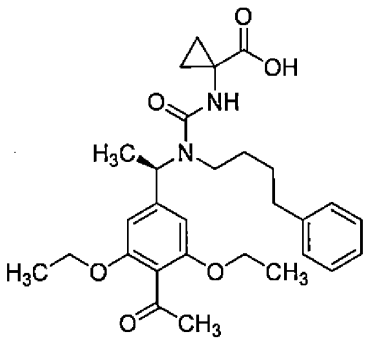
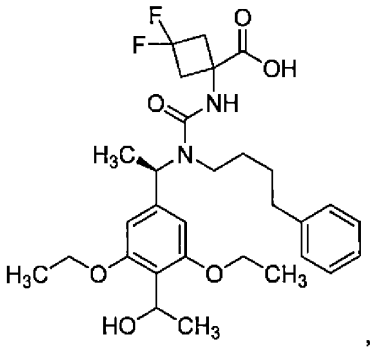
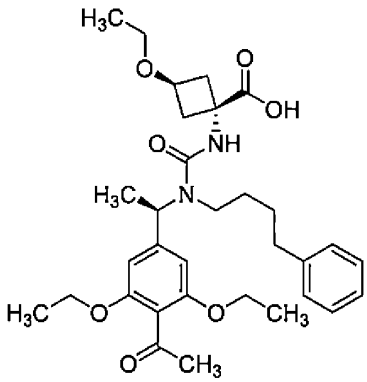
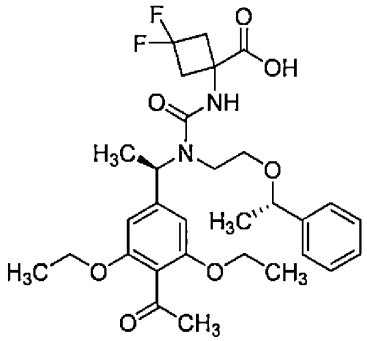
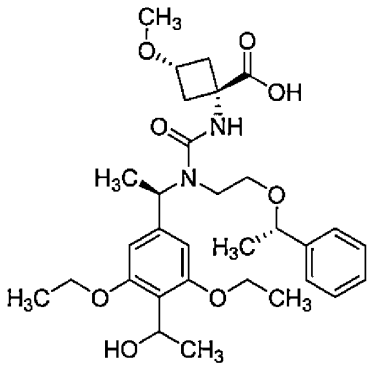
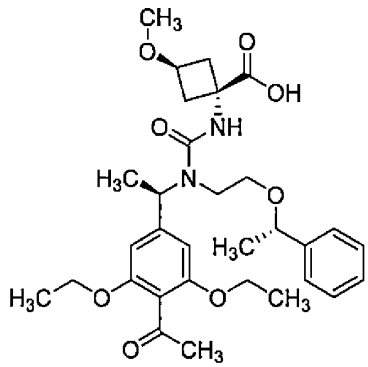
を提供することである。

[0061] （１１）本発明の他の態様としては、

（１）に記載の、以下に示すいずれかの化合物若しくはその製薬学的に許容される塩又はそれらの水和物：

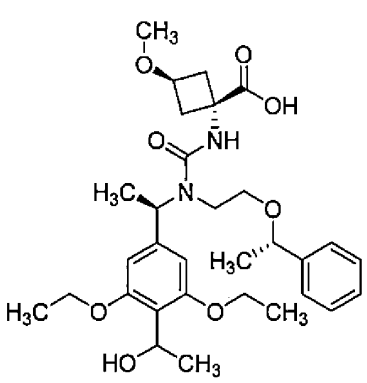
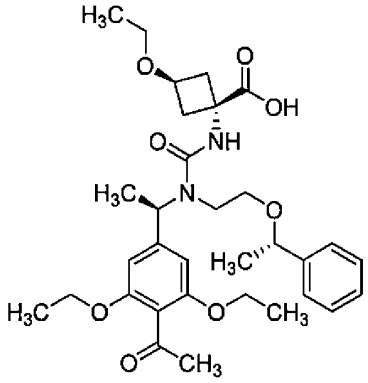
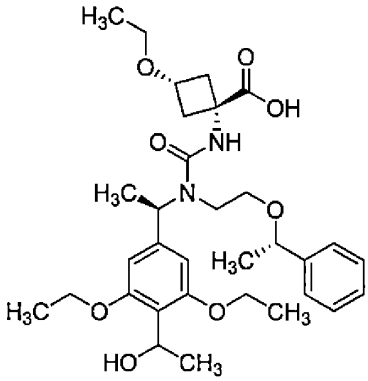
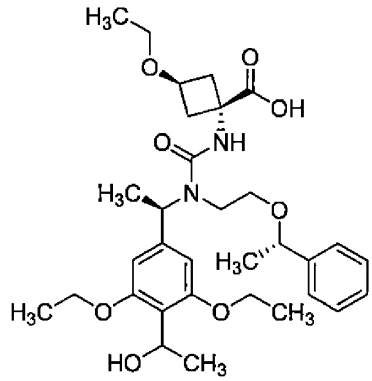
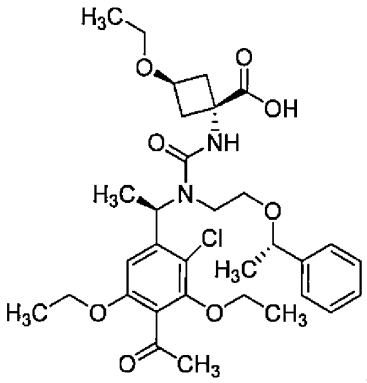
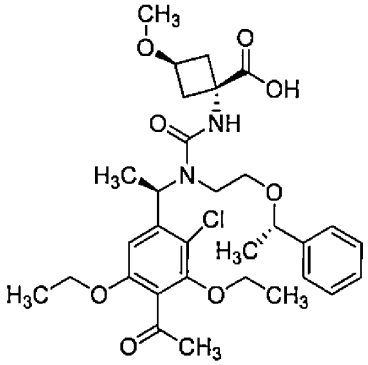
[0062]

[化40]


,

,

,

,

,

,

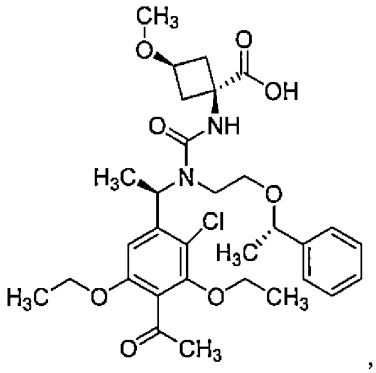
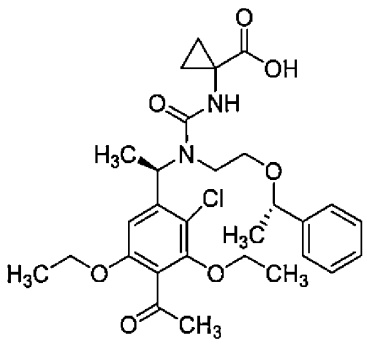
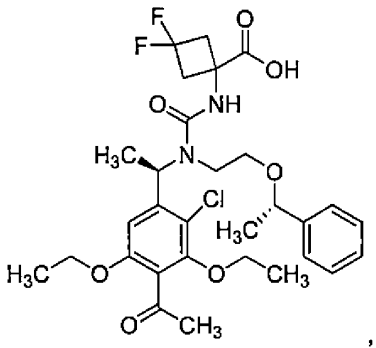
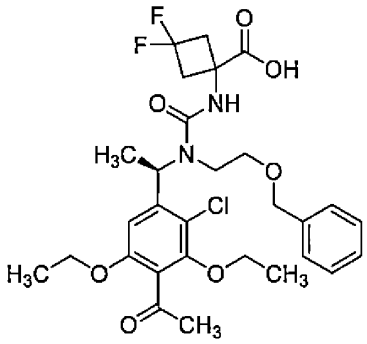
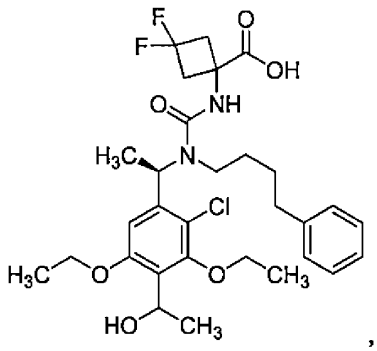
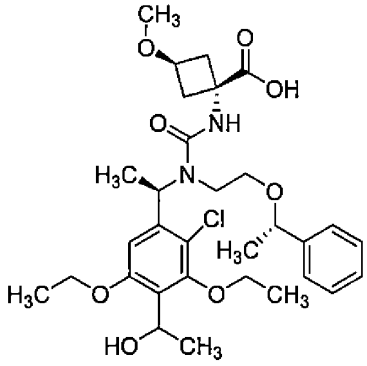
[0063]

[化41]


,

,

,

,

,

,

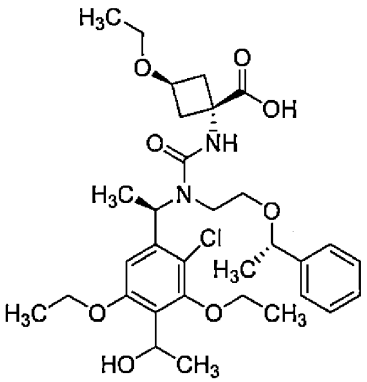
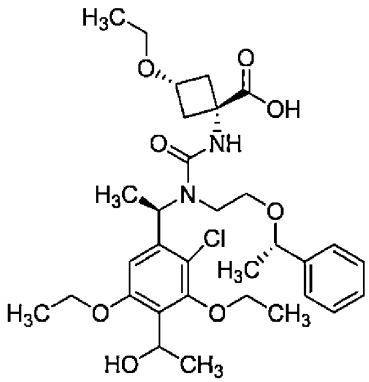
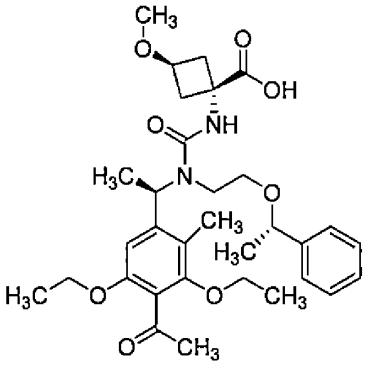
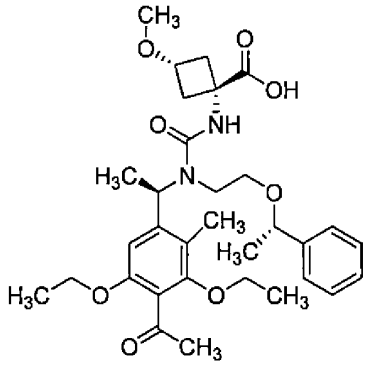
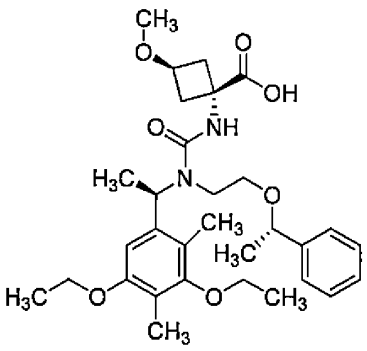
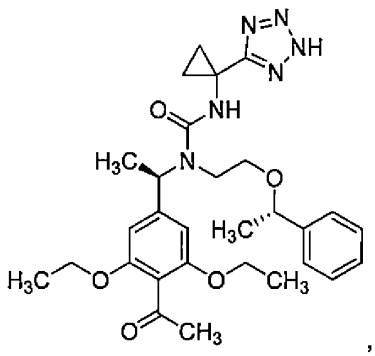
[0064]

[化42]


,

,

,

,

,

,

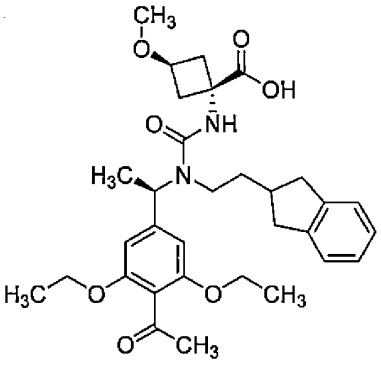
[0065]

[化43]


,

,

,

,

,

,

[0066]

[化44]



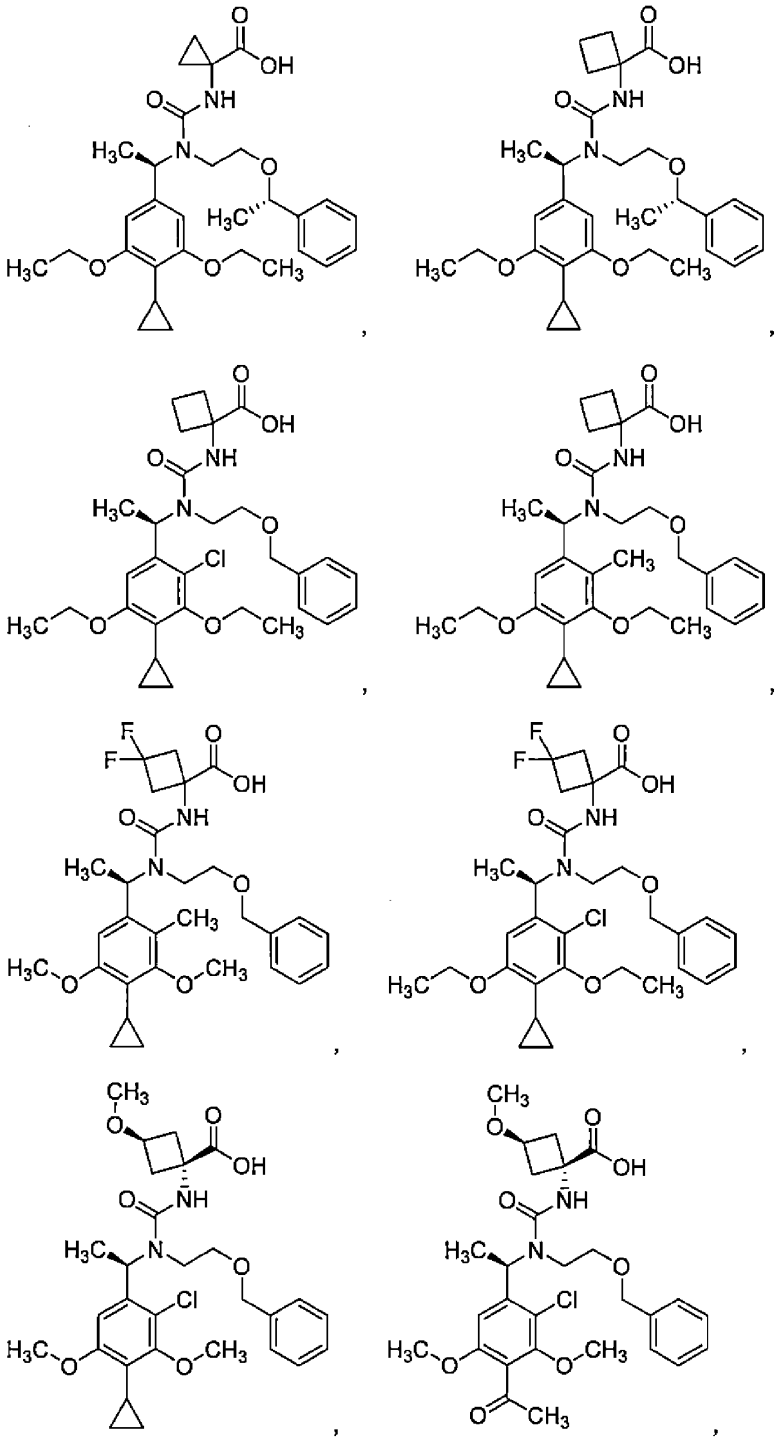
。

[0067] （１２）本発明の他の態様としては、

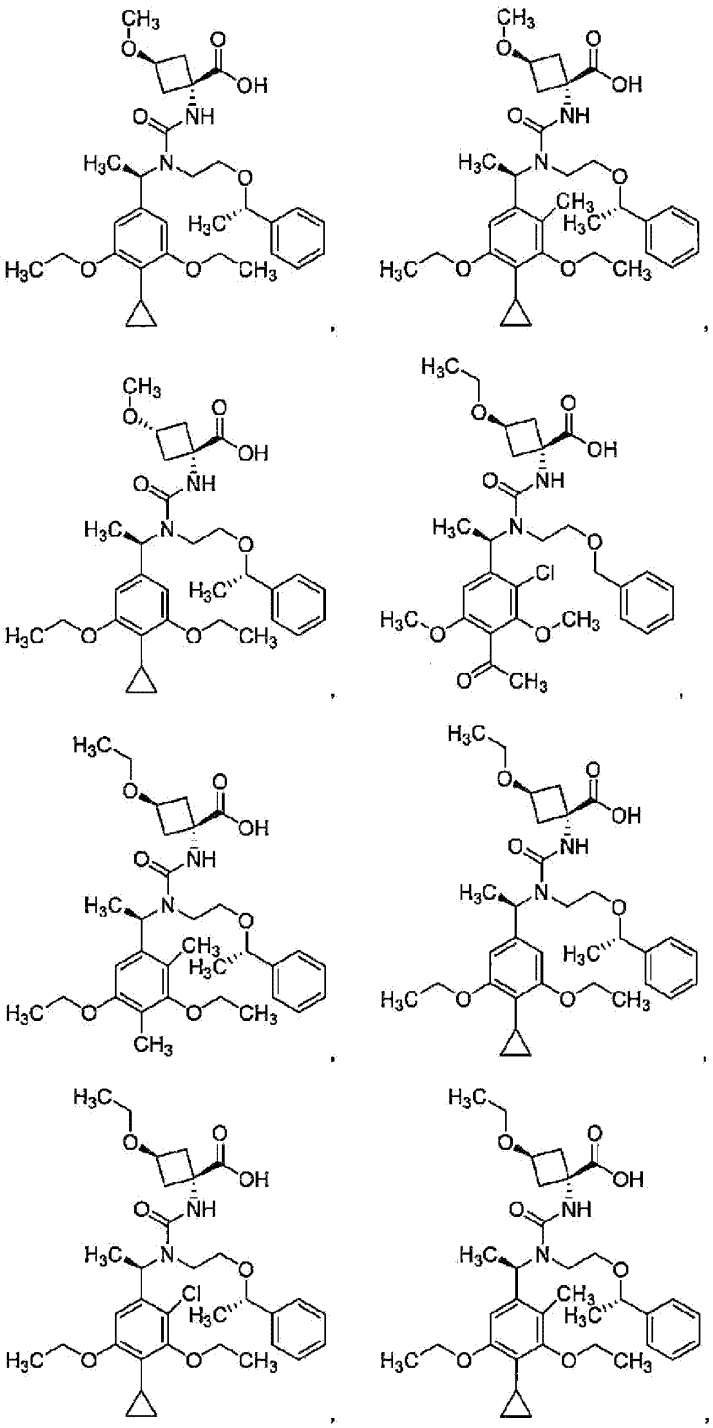
（１）に記載の、以下に示すいずれかの化合物若しくはその製薬学的に許容される塩又はそれらの水和物：

[0068]

[化45]

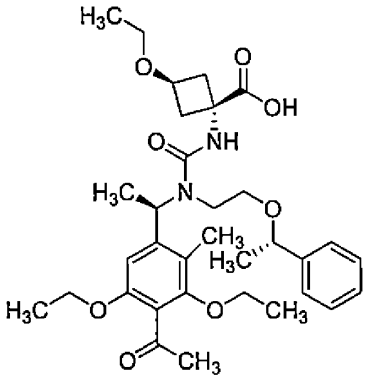
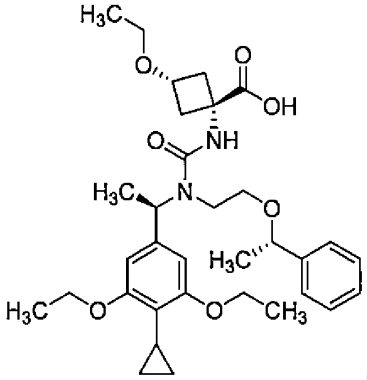


[0069] [化46]



[0070]

[化47]


,

。

[0071] （１３）本発明の他の態様としては、

（１）～（１２）のいずれかひとつに記載の化合物若しくはその製薬学的に許容される塩又はそれらの水和物を有効成分として含有する医薬を提供することである。

（１４）本発明の他の態様としては、

（１）～（１２）のいずれかひとつに記載の化合物若しくはその製薬学的に許容される塩又はそれらの水和物を有効成分として含有するＬＰＡ１受容体拮抗剤を提供することである。

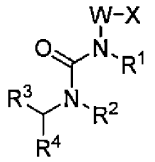
（１５）本発明の他の態様としては、

（１）～（１２）のいずれかひとつに記載の化合物若しくはその製薬学的に許容される塩又はそれらの水和物を有効成分として含有する全身性強皮症の予防又は治療薬を提供することである。

[0072] （１６）本発明の他の態様としては、

下記式［Ｉａ］

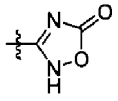
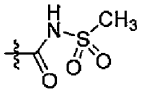
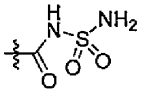
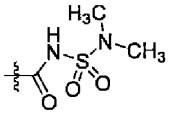
[0073] [化48]


［Ｉａ］

｛上記式［Ｉａ］中、

Ｘは、カルボキシ、Ｃ$_{1-4}$アルコキシカルボニル、カルバモイル、テトラゾリル、又は下記式群［ＩＩａ］から選ばれる構造

[0074] [化49]

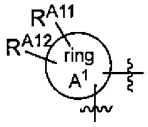
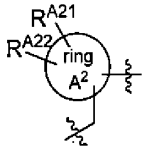
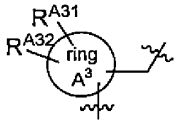

［ＩＩ－１ａ］,

［ＩＩ－２ａ］,

［ＩＩ－３ａ］,

［ＩＩ－４ａ］,

［ＩＩ－５ａ］ ［ＩＩａ］

を示し；

Ｗは、直鎖状のＣ$_{1-3}$アルカンジイル、又は下記式群［ＩＩＩａ］から選ばれる構造

[0075] [化50]


［ＩＩＩ－１ａ］,

［ＩＩＩ－２ａ］,

［ＩＩＩ－３ａ］ ［ＩＩＩａ］

を示し、

ここで、

該直鎖状のＣ$_{1-3}$アルカンジイルは、Ｃ$_{1-6}$アルキル（該Ｃ$_{1-6}$アルキルは、ヒドロキシ及びカルボキシからなる群から選ばれる１個の基で置換されてもよい。）、ハロＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル、フェニルＣ$_{1-3}$アル

キル、及びピリジルC_{1-3}アルキルからなる群から選ばれる１個の基で置換されてもよく、
そして、該直鎖状のC_{1-3}アルカンジイルが１個のメチルで置換されている場合は、さらに、１個のメチルで置換されてもよく、

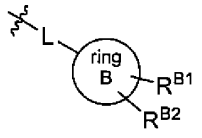
環A^1、環A^2、及び環A^3は、C_{3-8}シクロアルカン、部分的に飽和された９～１０員の縮環の炭化水素芳香環、酸素原子を含む４～８員の飽和のヘテロ環、部分的に飽和された酸素原子を含む９～１０員の縮環の飽和のヘテロ環、硫黄原子を含む４～８員の飽和のヘテロ環、部分的に飽和された窒素原子を含む９～１０員の縮環の飽和のヘテロ環、窒素原子を含む４～８員の飽和のヘテロ環、又は部分的に飽和された硫黄原子を含む９～１０員の縮環の飽和のヘテロ環を示し、
ここで、
該硫黄原子を含む４～８員の飽和のヘテロ環及び部分的に飽和された硫黄原子を含む９～１０員の縮環の飽和のヘテロ環の中のそれぞれの硫黄原子は、１～２個のオキソで置換されてもよく、
また、
該窒素原子を含む４～８員の飽和のヘテロ環及び部分的に飽和された窒素原子を含む９～１０員の縮環の飽和のヘテロ環の中のそれぞれの窒素原子は、C_{1-4}アルキルカルボニル及びC_{1-4}アルコキシカルボニルからなる群から選ばれる１個の基で置換されてもよく、
R^{A11}、R^{A21}、及びR^{A31}は、独立して、水素原子、ヒドロキシ、カルボキシ、ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}アルキルカルボニル、又は窒素原子を含む４～６員の飽和のヘテロシクリル（該窒素原子を含む４～６員の飽和のヘテロシクリルは、１個のC_{1-3}アルキルで置換されてもよい。）を示し、
R^{A12}、R^{A22}、及びR^{A32}は、独立して、水素原子、ハロゲン原子、又はメチルを示し、

また、R^{A11}及びR^{A12}、R^{A21}及びR^{A22}、並びにR^{A31}及びR^{A32}は、それぞれ、一緒になってオキソを形成してもよく、
さらに、R^{A11}及びR^{A12}、R^{A21}及びR^{A22}、並びにR^{A31}及びR^{A32}は、それぞれ隣接する環Ａの中の炭素原子と一緒になってC_{3-6}シクロアルカンを形成してもよく；

R^{1}は、水素原子又はメチルを示し；

R^{2}は、C_{1-10}アルキル、C_{2-10}アルケニル、C_{2-10}アルキニル、又は下記式［IVａ］で表される基

[0076] [化51]

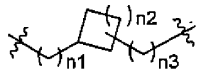


［IVａ］

を示し、

ここで、
環Ｂは、C_{3-8}シクロアルキル、４～８員の飽和のヘテロシクリル、フェニル、９～１０員の縮環のアリール、５～６員のヘテロアリール、又は９～１０員の縮環のヘテロアリールを示し、
R^{B1}及びR^{B2}は、独立して、水素原子、ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシを示し、
Ｌは、C_{1-2}アルカンジイル（該C_{1-2}アルカンジイルは、１～４個のフッ素原子で置換されてもよい。）、C_{3-8}アルカンジイル（該C_{3-8}アルカンジイルは、１～５個のフッ素原子で置換されてもよい。）、式［Ｖ－６］：－CH_2CH_2CH＝Ｃ（CH_3）－で表される構造、又は下記式［Ｖ－１ａ］で表される構造

[0077] [化52]



［Ｖ－１ａ］

を示し、

ここで、

ｎ１は、０～３の整数を示し、

ｎ２は、０～５の整数を示し、

ｎ３は、０～３の整数を示し、

また、

C_{3-8}アルカンジイルの中の炭素原子の１つであってR^2が結合する窒素原子から２原子以上離れている当該原子は、式－Ｏ－、式－Ｓ－、又は式－Ｎ（R^{L1}）－で置き換わってもよく、

さらに、

C_{3-8}アルカンジイルの中の連続する炭素原子の２つであってR^2が結合する窒素原子から１原子以上離れている当該原子は、式－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（R^{L2}）－で置き換わってもよく、

R^{L1}は、水素原子又はC_{1-3}アルキルを示し、

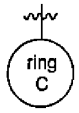
R^{L2}は、水素原子又はC_{1-3}アルキルを示し；

R^3は、水素原子又はC_{1-3}アルキル（該C_{1-3}アルキルは、ヒドロキシ及びメトキシからなる群から選ばれる１個の基で置換されてもよい。）を示し；

R^4は、下記式［ＶＩａ］で表される基

[0078]

[化53]



[VIa]

を示し、

ここで、

環Ｃは、フェニル、９～１０員の縮環のアリール、５～６員のヘテロアリール、又は９～１０員の縮環のヘテロアリールを示し、

該フェニルは、ヒドロキシ、カルボキシ、カルバモイル、シアノ、ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル（該C_{1-6}アルキルは、ヒドロキシ及びC_{1-6}アルコキシからなる群から選ばれる１個の基で置換されてもよい。）、ハロC_{1-6}アルキル（該ハロC_{1-6}アルキルは、ヒドロキシ及びC_{1-6}アルコキシからなる群から選ばれる１個の基で置換されてもよい。）、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-8}シクロアルキル（該C_{3-8}シクロアルキルは、ヒドロキシ及びC_{1-6}アルコキシからなる群から選ばれる１個の基で置換されてもよい。）、C_{1-6}アルコキシ、ハロC_{1-6}アルコキシ（該C_{1-6}アルコキシ及びハロC_{1-6}アルコキシは、ヒドロキシ及びC_{1-6}アルコキシからなる群から選ばれる１個の基で置換されてもよい。）、C_{3-8}シクロアルコキシ（該C_{3-8}シクロアルコキシは、ヒドロキシ及びC_{1-6}アルコキシからなる群から選ばれる１個の基で置換されてもよい。）、C_{1-6}アルキルスルファニル、C_{1-6}アルキルスルフィニル、C_{1-6}アルキルスルホニル（該C_{1-6}アルキルスルファニル、C_{1-6}アルキルスルフィニル、及びC_{1-6}アルキルスルホニルは、ヒドロキシ及びC_{1-6}アルコキシからなる群から選ばれる１個の基で置換されてもよい。）、モノC_{1-6}アルキルアミノ、ジC_{1-6}アルキルアミノ（該モノC_{1-6}アルキルアミノ及びジC_{1-6}アルキルアミノは、ヒドロキシ及びC_{1-6}アルコキシからなる群から選ばれる１個の基で置換されてもよい。）、C_{1-6}アルキルカルボニル、ハロC_{1-6}アルキルカルボニル、C_{1-6}アルコキシカルボニル、モノ

C_{1-6}アルキルアミノカルボニル、及びジC_{1-6}アルキルアミノカルボニル（該C_{1-6}アルキルカルボニル、ハロC_{1-6}アルキルカルボニル、C_{1-6}アルコキシカルボニル、モノC_{1-6}アルキルアミノカルボニル、及びジC_{1-6}アルキルアミノカルボニルは、ヒドロキシ及びC_{1-6}アルコキシからなる群から選ばれる１個の基で置換されてもよい。）からなる群から同一に又は異なって選ばれる１～４個の基で置換されてもよく、

該９～１０員の縮環のアリールは、ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル、及びC_{1-6}アルコキシからなる群から同一に又は異なって選ばれる１～３個の基で置換されてもよく、

該５～６員のヘテロアリールは、ハロゲン原子、シアノ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、及びオキソからなる群から同一に又は異なって選ばれる１～３個の基で置換されてもよく、

該９～１０員の縮環のヘテロアリールは、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、及びオキソからなる群から同一に又は異なって選ばれる１～４個の基で置換されてもよく；

また、R^3及びR^4は、それらが隣接する炭素原子と一緒になって、

部分的に飽和された９～１０員の縮環の炭化水素芳香環又は部分的に飽和された９～１０員の縮環のヘテロ芳香環を形成してもよく、

ここで、

該部分的に飽和された９～１０員の縮環の炭化水素芳香環は、１～２個のハロゲン原子で置換されてもよく、

該部分的に飽和された９～１０員の縮環のヘテロ芳香環は、１～２個のハロゲン原子で置換されてもよい。}

で表される化合物若しくはその製薬学的に許容される塩又はそれらの水和物を有効成分として含有するＬＰＡ１受容体拮抗剤

を提供することである。

（１７）本発明の他の態様としては、

Wに関する式群［IIIa］において、

R^{A11}、R^{A21}、及びR^{A31}は、独立して、水素原子、ヒドロキシ、カルボキシ、ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、又は窒素原子を含む４～６員の飽和のヘテロシクリル（該窒素原子を含む４～６員の飽和のヘテロシクリルは、１個のC_{1-3}アルキルで置換されてもよい。）を示し、

R^{A12}、R^{A22}、及びR^{A32}は、独立して、水素原子、ハロゲン原子、又はメチルを示し、

また、

R^{A11}及びR^{A12}、R^{A21}及びR^{A22}、並びにR^{A31}及びR^{A32}は、それぞれ、一緒になってオキソを形成してもよく、

さらに、

R^{A11}及びR^{A12}、R^{A21}及びR^{A22}、並びにR^{A31}及びR^{A32}は、それぞれ隣接する環Ａの中の炭素原子と一緒になってC_{3-6}シクロアルカンを形成してもよく、

R^{2}に関する式［IVa］において、

Ｌは、C_{1-2}アルカンジイル（該C_{1-2}アルカンジイルは、１～４個のフッ素原子で置換されてもよい。）、C_{3-8}アルカンジイル（該C_{3-8}アルカンジイルは、１～５個のフッ素原子で置換されてもよい。）、又は式［Ｖ－１ａ］で表される構造を示し、ここで、

C_{3-8}アルカンジイルの中の炭素原子の１つであってR^{2}が結合する窒素原子から２原子以上離れている当該原子は、式－Ｏ－、式－Ｓ－、又は式－Ｎ（R^{L1}）－で置き換わってもよく、

さらに、

C_{3-8}アルカンジイルの中の連続する炭素原子の２つであってR^{2}が結合する窒素原子から１原子以上離れている当該原子は、式－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（R^{L2}）－で置き換わってもよく、

R^{L1}は、水素原子又はC_{1-3}アルキルを示し、

R^{L2}は、水素原子又はC_{1-3}アルキルを示す、（１６）に記載のＬＰＡ１受容

体拮抗剤

を提供することである。

[0079] （１８）本発明の他の態様としては、

（１６）又は（１７）に記載の式［Ｉａ］で表される化合物若しくはその製薬学的に許容される塩又はそれらの水和物を有効成分として含有する全身性強皮症の予防又は治療薬を提供することである。

（１９）本発明の他の態様としては、

全身性強皮症を予防又は治療する方法であって、それを必要とする患者に、

（１６）又は（１７）に記載の式［Ｉａ］で表される化合物若しくはその製薬学的に許容される塩又はそれらの水和物の治療有効量を投与することを含む、方法を提供することである。

（２０）本発明の他の態様としては、

（１６）又は（１７）に記載の式［Ｉａ］で表される化合物若しくはその製薬学的に許容される塩又はそれらの水和物を有効成分として含有する医薬を提供することである。

発明の効果

[0080] 本発明の化合物（以下、「本発明化合物」と記載することもある。）は、ＬＰＡ１受容体を拮抗する作用を有する。

発明を実施するための形態

[0081] 本発明は、ＬＰＡ１受容体を拮抗する作用を有する前記式［Ｉ］で表される化合物若しくはその製薬学的に許容される塩又はそれらの水和物を提供する。

[0082] 以下に、本発明の化合物についてさらに詳細に説明するが、本発明は、例示されたものに限定されない。

[0083] 「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を示す。

[0084] 「C_{1-3}アルキル」とは、炭素原子を１～３個有する直鎖状又は分岐状のアルキルを示す。メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピルが挙げられる

。

「C_{1-4}アルキル」とは、炭素原子を１～４個有する直鎖状又は分岐状のアルキルを示す。メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチルが挙げられる。

「C_{1-6}アルキル」とは、炭素原子を１～６個有する直鎖状又は分岐状のアルキルを示す。例えば、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ｎ－ペンチル、ｎ－ヘキシルが挙げられる。

「C_{1-10}アルキル」とは、炭素原子を１～１０個有する直鎖状又は分岐状のアルキルを示す。例えば、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ｎ－ペンチル、ｎ－ヘキシル、ｎ－ヘプチル、ｎ－オクチル、ｎ－ノニル、ｎ－デシル、イソヘプチル、イソオクチルが挙げられる。

「C_{6-10}アルキル」とは、炭素原子を６～１０個有する直鎖状又は分岐状のアルキルを示す。例えば、ｎ－ヘキシル、ｎ－ヘプチル、ｎ－オクチル、ｎ－ノニル、ｎ－デシル、イソヘプチル、イソオクチルが挙げられる。

「C_{5-9}アルキル」とは、炭素原子を５～９個有する直鎖状又は分岐状のアルキルを示す。例えば、ｎ－ペンチル、ｎ－ヘキシル、ｎ－ヘプチル、ｎ－オクチル、ｎ－ノニル、イソヘプチル、イソオクチルが挙げられる。

[0085] 「ハロC_{1-6}アルキル」とは、ハロゲン原子で置換されている、炭素原子を１～６個有する直鎖状又は分岐状のアルキルを示す。ハロゲン原子の好ましい置換数は１～５個であり、好ましいハロゲン原子はフッ素原子である。例えば、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、１－フルオロエチル、１，１－ジフルオロエチル、２－フルオロエチル、２，２，２－トリフルオロエチル、１，１，２，２，２－ペンタフルオロエチル、３，３，３－トリフルオロプロピル、４，４，４－トリフルオロブチル、５，５，５－トリフルオロペンチル、６，６，６－トリフルオロヘキシルが挙げられる。

「ヒドロキシＣ$_{1-6}$アルキル」とは、ヒドロキシ基で置換されている、炭素原子を１～６個有する直鎖状又は分岐状のアルキルを示す。ヒドロキシ基の好ましい置換数は１個である。例えば、モノヒドロキシメチル、１－ヒドロキシエチル、２－ヒドロキシエチル、３－ヒドロキシプロピル、４－ヒドロキシブチル、５－ヒドロキシペンチル、６－ヒドロキシヘキシルが挙げられる。

[0086] 「Ｃ$_{2-3}$アルケニル」とは、炭素原子を２～３個有する直鎖状又は分岐状のアルケニルを示す。エテニル、（Ｅ）－プロパ－１－エン－１－イル、（Ｚ）－プロパ－１－エン－１－イル、プロパ－１－エン－２－イル、プロパ－２－エン－１－イルが挙げられる。

「Ｃ$_{2-6}$アルケニル」とは、炭素原子を２～６個有する直鎖状又は分岐状のアルケニルを示す。例えば、エテニル、（Ｅ）－プロパ－１－エン－１－イル、（Ｚ）－プロパ－１－エン－１－イル、プロパ－２－エン－１－イル、ブタ－３－エン－１－イル、ペンタ－４－エン－１－イル、ヘキサ－５－エン－１－イル、１－メチルエテニルが挙げられる。

「Ｃ$_{2-10}$アルケニル」とは、炭素原子を２～１０個有する直鎖状又は分岐状のアルケニルを示す。例えば、エテニル、ｎ－プロペニル、イソプロペニル、ｎ－ブテニル、イソブテニル、ｓｅｃ－ブテニル、ｔｅｒｔ－ブテニル、ｎ－ペンテニル、ｎ－ヘキセニル、ｎ－ヘプテニル、ｎ－オクテニル、ｎ－ノネニル、ｎ－デセニル等が挙げられる。

「Ｃ$_{5-9}$アルケニル」とは、炭素原子を５～９個有する直鎖状又は分岐状のアルケニルを示す。例えば、ｎ－ペンテニル、ｎ－ヘキセニル、ｎ－ヘプテニル、ｎ－オクテニル、ｎ－ノネニルが挙げられる。

「Ｃ$_{6-10}$アルケニル」とは、炭素原子を６～１０個有する直鎖状又は分岐状のアルケニルを示す。例えば、ｎ－ヘキセニル、ｎ－ヘプテニル、ｎ－オクテニル、ｎ－ノネニル、ｎ－デセニルが挙げられる。

[0087] 「Ｃ$_{2-6}$アルキニル」とは、炭素原子を２～６個有する直鎖状又は分岐状のアルキニルを示す。例えば、エチニル、プロパ－１－イン－１－イル、プロ

パー２－イン－１－イル、ブタ－３－イン－１－イル、ペンタ－４－イン－１－イル、ヘキサ－５－イン－１－イルが挙げられる。

「C_{2-10}アルキニル」とは、炭素原子を２～１０個有する直鎖状又は分岐状のアルキニルを示す。例えば、エチニル、ｎ－プロピニル、ｎ－ブチニル、ｎ－ペンチニル、ｎ－ヘキシニル、ｎ－ヘプチニル、ｎ－オクチニル、ｎ－ノニニル、ｎ－デシニルが挙げられる。

「C_{5-9}アルキニル」とは、炭素原子を５～９個有する直鎖状又は分岐状のアルキニルを示す。例えば、ｎ－ペンチニル、ｎ－ヘキシニル、ｎ－ヘプチニル、ｎ－オクチニル、ｎ－ノニニルが挙げられる。

「C_{6-10}アルキニル」とは、炭素原子を６～１０個有する直鎖状又は分岐状のアルキニルを示す。例えば、ｎ－ヘキシニル、ｎ－ヘプチニル、ｎ－オクチニル、ｎ－ノニニル、ｎ－デシニルが挙げられる。

[0088] 「C_{3-6}シクロアルカン」とは、炭素原子を３～６個有する炭化水素の環を示す。シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサンが挙げられる。

「C_{3-8}シクロアルカン」とは、炭素原子を３～８個有する炭化水素の環を示す。シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタンが挙げられる。

[0089] 「C_{3-8}シクロアルキル」とは、炭素原子を３～８個有する環状のアルキルを示す。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、シクロオクチルが挙げられる。

[0090] 「９～１０員の縮環のアリール」とは、炭素原子を９～１０個有する９～１０員の縮合多環式炭化水素芳香環基を示す。例えば、ナフチルが挙げられる。

また、該９～１０員の縮環のアリールにおいて、部分的に飽和された基も「９～１０員の縮環のアリール」に含まれる。例えば、ジヒドロインデニル、ジヒドロナフチル、テトラヒドロナフチルが挙げられる。

[0091] 「部分的に飽和された９～１０員の縮環の炭化水素芳香環」とは、炭素原

子を９～１０個有する、部分的に飽和された９～１０員の縮合多環式炭化水素芳香環を示す。例えば、ジヒドロインデン、ジヒドロナフタレン、テトラヒドロナフタレンが挙げられる。

[0092] 「部分的に飽和された９～１０員の縮環のアリール」とは、炭素原子を９～１０個有する、部分的に飽和された９～１０員の縮合多環式炭化水素芳香環基を示す。例えば、ジヒドロインデニル、ジヒドロナフチル、テトラヒドロナフチルが挙げられる。

[0093] 「４～８員の飽和のヘテロシクリル」とは、酸素原子、硫黄原子、及び窒素原子からなる群より選ばれる１個の原子と３～７個の炭素原子からなる４～８員の単環式飽和複素環基を示し、ここで、前述の酸素原子、硫黄原子、又は窒素原子の他に、さらに、酸素原子、硫黄原子、及び窒素原子からなる群から選ばれる１個の原子を含んでもよい。例えば、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、イミダゾリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニルが挙げられる。

[0094] 「酸素原子を含む４～８員の飽和のヘテロ環」とは、１個の酸素原子と３～７個の炭素原子からなる４～８員の単環式飽和複素環を示す。例えば、オキセタン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピランが挙げられる。

[0095] 「硫黄原子を含む４～８員の飽和のヘテロ環」とは、１個の硫黄原子と３～７個の炭素原子からなる４～８員の単環式飽和複素環を示す。例えば、チエタン、テトラヒドロチオフェン、テトラヒドロチオピランが挙げられる。

[0096] 「窒素原子を含む４～８員の飽和のヘテロ環」とは、１個の窒素原子と３～７個の炭素原子からなる４～８員の単環式飽和複素環を示し、ここで、前述の窒素原子の他に、さらに、酸素原子、硫黄原子、及び窒素原子からなる群から選ばれる１個の原子を含んでもよい。例えば、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、アゼパン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジンが挙げられる。

[0097] 「窒素原子を含む４～６員の飽和のヘテロシクリル」とは、１個の窒素原子と３～５個の炭素原子からなる４～６員の単環式飽和複素環基を示し、ここで、前述の窒素原子の他に、さらに、酸素原子、硫黄原子、及び窒素原子からなる群から選ばれる１個の原子を含んでもよい。例えば、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニルが挙げられる。

[0098] 「窒素原子を含む４～８員の飽和のヘテロシクリル」とは、１個の窒素原子と３～７個の炭素原子からなる４～８員の単環式飽和複素環基を示し、ここで、前述の窒素原子の他に、さらに、酸素原子、硫黄原子、及び窒素原子からなる群から選ばれる１個の原子を含んでもよい。例えば、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、アゼパニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニルが挙げられる。

[0099] 「５～６員のヘテロアリール」とは、酸素原子、硫黄原子、及び窒素原子からなる群より同一に又は異なって選ばれる１個以上の原子と１～５個の炭素原子からなる５～６員の単環式芳香族複素環基を示す。例えば、フラニル、チオフェニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニルが挙げられる。

また、該５～６員のヘテロアリールにおいて、部分的に飽和された基も「５～６員のヘテロアリール」に含まれる。例えば、ジヒドロチアゾリル、ジヒドロピリジニル、テトラヒドロピリジニルが挙げられる。

[0100] 「窒素原子を含む５～６員のヘテロアリール」とは、１～４個の窒素原子と１～５個の炭素原子からなる５～６員の単環式芳香族複素環基を示し、ここで、該窒素原子の他に、さらに、酸素原子及び硫黄原子からなる群から選ばれる１個の原子を含んでもよい。例えば、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピ

ラジニル、トリアジニルが挙げられる。

また、該窒素原子を含む５～６員のヘテロアリールにおいて、部分的に飽和された基も「窒素原子を含む５～６員のヘテロアリール」に含まれる。例えば、ジヒドロチアゾリル、ジヒドロピリジニル、テトラヒドロピリジニルが挙げられる。

[0101] 「窒素原子を含む６員のヘテロアリール」とは、１～３個の窒素原子と３～５個の炭素原子からなる６員の単環式芳香族複素環基を示す。ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニルが挙げられる。

また、該窒素原子を含む６員のヘテロアリールにおいて、部分的に飽和された基も「窒素原子を含む６員のヘテロアリール」に含まれる。例えば、ジヒドロピリジニル、テトラヒドロピリジニルが挙げられる。

[0102] 「９～１０員の縮環のヘテロアリール」とは、酸素原子、硫黄原子、及び窒素原子からなる群より選ばれる１個の原子と５～９個の炭素原子からなる９～１０員の縮合多環式芳香族複素環基を示し、ここで、前述の酸素原子、硫黄原子、又は窒素原子の他に、さらに、酸素原子、硫黄原子、及び窒素原子からなる群から同一に又は異なって選ばれる１～３個の原子を含んでもよい。例えば、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、インドリル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ピラゾロピリジニルが挙げられる。

また、該９～１０員の縮環のヘテロアリールにおいて、部分的に飽和された基も「９～１０員の縮環のヘテロアリール」に含まれる。例えば、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾチオフェニル、インドリニル、ジヒドロベンゾジオキシニル、ジヒドロキナゾリニル、イソインドリニルが挙げられる。

[0103] 「部分的に飽和された９～１０員の縮環のヘテロ芳香環」とは、酸素原子、硫黄原子、及び窒素原子からなる群より選ばれる１個の原子と５～９個の炭素原子からなる、部分的に飽和された、９～１０員の縮合多環式芳香族複素環を示し、ここで、前述の酸素原子、硫黄原子、又は窒素原子の他に、さらに、酸素原子、硫黄原子、及び窒素原子からなる群から同一に又は異なっ

て選ばれる１～３個の原子を含んでもよい。例えば、ジヒドロベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフェン、インドリン、ジヒドロベンゾジオキシン、ジヒドロキナゾリンが挙げられる。

[0104] 「窒素原子を含む９～１０員の縮環のヘテロアリール」とは、１個の窒素原子と５～９個の炭素原子からなる９～１０員の縮合多環式芳香族複素環基を示し、ここで、該窒素原子の他に、さらに、酸素原子、硫黄原子、及び窒素原子からなる群から同一に又は異なって選ばれる１～３個の原子を含んでもよい。例えば、インドリル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ピラゾロピリジニルが挙げられる。

また、該窒素原子を含む９～１０員の縮環のヘテロアリールにおいて、部分的に飽和された基も「窒素原子を含む９～１０員の縮環のヘテロアリール」に含まれる。例えば、インドリニル、ジヒドロキナゾリニルが挙げられる。

[0105] 「部分的に飽和された酸素原子を含む９～１０員の縮環のヘテロ環」とは、１個の酸素原子と５～９個の炭素原子からなる、部分的に飽和された、９～１０員の縮合多環式芳香族複素環を示し、ここで、該酸素原子の他に、さらに、酸素原子、硫黄原子、及び窒素原子からなる群から同一に又は異なって選ばれる１～３個の原子を含んでもよい。例えば、ジヒドロベンゾフランが挙げられる。

[0106] 「部分的に飽和された硫黄原子を含む９～１０員の縮環のヘテロ環」とは、１個の硫黄原子と５～９個の炭素原子からなる、部分的に飽和された、９～１０員の縮合多環式芳香族複素環を示し、ここで、該硫黄原子の他に、さらに、酸素原子、硫黄原子、及び窒素原子からなる群から同一に又は異なって選ばれる１～３個の原子を含んでもよい。例えば、ジヒドロベンゾチオフェンが挙げられる。

[0107] 「部分的に飽和された窒素原子を含む９～１０員の縮環のヘテロ環」とは、１個の窒素原子と５～９個の炭素原子からなる、部分的に飽和された、９～１０員の縮合多環式芳香族複素環を示し、ここで、該窒素原子の他に、さ

らに、酸素原子、硫黄原子、及び窒素原子からなる群から同一に又は異なって選ばれる１～３個の原子を含んでもよい。例えば、インドリンが挙げられる。

[0108] 「フェニルＣ$_{1-3}$アルキル」とは、フェニルを置換基として１個有する前述の「Ｃ$_{1-3}$アルキル」を示す。例えば、ベンジル、フェネチル、３－フェニルプロピル等が挙げられる。

「ピリジルＣ$_{1-3}$アルキル」とは、ピリジルを置換基として１個有する前述の「Ｃ$_{1-3}$アルキル」を示す。例えば、（ピリジン－２－イル）メチル、（ピリジン－３－イル）メチル、（ピリジン－４－イル）メチル、２－（ピリジン－２－イル）エチル、３－（ピリジン－２－イル）プロピルが挙げられる。

[0109] 「Ｃ$_{1-4}$アルコキシ」とは、炭素原子を１～４個有する直鎖状又は分岐状のアルコキシを示す。メトキシ、エトキシ、ｎ－プロポキシ、イソプロポキシ、ｎ－ブトキシ、イソブトキシ、ｓｅｃ－ブトキシ、ｔｅｒｔ－ブトキシが挙げられる。

「Ｃ$_{1-6}$アルコキシ」とは、炭素原子を１～６個有する直鎖状又は分岐状のアルコキシを示す。例えば、メトキシ、エトキシ、ｎ－プロポキシ、イソプロポキシ、ｎ－ブトキシ、イソブトキシ、ｓｅｃ－ブトキシ、ｔｅｒｔ－ブトキシ、ｎ－ペンチルオキシ、ｎ－ヘキシルオキシが挙げられる。

[0110] 「ハロＣ$_{1-6}$アルコキシ」とは、ハロゲン原子で置換されている、炭素原子を１～６個有する直鎖状又は分岐状のアルコキシを示す。ハロゲン原子の好ましい置換数は１～５個であり、好ましいハロゲン原子はフッ素原子である。例えば、モノフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、１－フルオロエトキシ、１，１－ジフルオロエトキシ、２－フルオロエトキシ、２，２，２－トリフルオロエトキシ、１，１，２，２，２－ペンタフルオロエトキシ、３，３，３－トリフルオロプロポキシ、４，４，４－トリフルオロブトキシ、５，５，５－トリフルオロペンチルオキシ、６，６，６－トリフルオロヘキシルオキシが挙げられる。

[0111] 「C_{3-8}シクロアルコキシ」とは、炭素原子を３～８個有する環状のアルコキシを示す。シクロプロポキシ、シクロブトキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、シクロヘプチルオキシ、シクロオクチルオキシが挙げられる。

[0112] 「C_{1-6}アルキルスルファニル」とは、前述の「C_{1-6}アルキル」とスルファニルが結合した基を示す。例えば、メチルスルファニル、エチルスルファニル、ｎ－プロピルスルファニル、イソプロピルスルファニル、ｎ－ブチルスルファニル、イソブチルスルファニル、ｓｅｃ－ブチルスルファニル、ｔｅｒｔ－ブチルスルファニル、ｎ－ペンチルスルファニル、ｎ－ヘキシルスルファニルが挙げられる。

[0113] 「C_{1-6}アルキルスルフィニル」とは、前述の「C_{1-6}アルキル」とスルフィニルが結合した基を示す。例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、ｎ－プロピルスルフィニル、イソプロピルスルフィニル、ｎ－ブチルスルフィニル、イソブチルスルフィニル、ｓｅｃ－ブチルスルフィニル、ｔｅｒｔ－ブチルスルフィニル、ｎ－ペンチルスルフィニル、ｎ－ヘキシルスルフィニルが挙げられる。

[0114] 「C_{1-6}アルキルスルホニル」とは、前述の「C_{1-6}アルキル」とスルホニルが結合した基を示す。例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、ｎ－プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ｎ－ブチルスルホニル、イソブチルスルホニル、ｓｅｃ－ブチルスルホニル、ｔｅｒｔ－ブチルスルホニル、ｎ－ペンチルスルホニル、ｎ－ヘキシルスルホニルが挙げられる。

「C_{1-4}アルキルスルホニルオキシ」とは、前述の「C_{1-4}アルキル」とスルホニルオキシが結合した基を示す。メチルスルホニルオキシ、エチルスルホニルオキシ、ｎ－プロピルスルホニルオキシ、イソプロピルスルホニルオキシ、ｎ－ブチルスルホニルオキシ、イソブチルスルホニルオキシ、ｓｅｃ－ブチルスルホニルオキシ、ｔｅｒｔ－ブチルスルホニルオキシが挙げられる。

[0115] 「モノC_{1-6}アルキルアミノ」とは、前述の「C_{1-6}アルキル」を置換基とし

て１個有するアミノを示す。例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ｎ－プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ｎ－ブチルアミノ、イソブチルアミノ、ｓｅｃ－ブチルアミノ、ｔｅｒｔ－ブチルアミノ、ｎ－ペンチルアミノ、ｎ－ヘキシルアミノが挙げられる。

[0116] 「ジC_{1-6}アルキルアミノ」とは、前述の「C_{1-6}アルキル」を置換基として同一に又は異なって２個有するアミノを示す。例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジ（ｎ－プロピル）アミノ、ジ（イソプロピル）アミノ、エチルメチルアミノ、メチル（ｎ－プロピル）アミノが挙げられる。

[0117] 「C_{1-4}アルキルカルボニル」とは、前述の「C_{1-4}アルキル」とカルボニルが結合した基を示す。メチルカルボニル、エチルカルボニル、ｎ－プロピルカルボニル、イソプロピルカルボニル、ｎ－ブチルカルボニル、イソブチルカルボニル、ｓｅｃ－ブチルカルボニル、ｔｅｒｔ－ブチルカルボニルが挙げられる。

「C_{1-6}アルキルカルボニル」とは、前述の「C_{1-6}アルキル」とカルボニルが結合した基を示す。例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、ｎ－プロピルカルボニル、イソプロピルカルボニル、ｎ－ブチルカルボニル、イソブチルカルボニル、ｓｅｃ－ブチルカルボニル、ｔｅｒｔ－ブチルカルボニル、ｎ－ペンチルカルボニル、ｎ－ヘキシルカルボニルが挙げられる。

[0118] 「ハロC_{1-6}アルキルカルボニル」とは、前述の「ハロC_{1-6}アルキル」とカルボニルが結合した基を示す。ハロゲン原子の好ましい置換数は１～５個であり、好ましいハロゲン原子はフッ素原子である。例えば、モノフルオロメチルカルボニル、ジフルオロメチルカルボニル、トリフルオロメチルカルボニル、１－フルオロエチルカルボニル、１，１－ジフルオロエチルカルボニル、２－フルオロエチルカルボニル、２，２，２－トリフルオロエチルカルボニル、１，１，２，２，２－ペンタフルオロエチルカルボニル、３，３，３－トリフルオロプロピルカルボニル、４，４，４－トリフルオロブチルカルボニル、５，５，５－トリフルオロペンチルカルボニル、６，６，６－トリフルオロヘキシルカルボニルが挙げられる。

[0119] 「C_{1-4}アルコキシカルボニル」とは、前述の「C_{1-4}アルコキシ」とカルボニルが結合した基を示す。メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、ｎ－プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ｎ－ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、ｓｅｃ－ブトキシカルボニル、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルが挙げられる。

「C_{1-6}アルコキシカルボニル」とは、前述の「C_{1-6}アルコキシ」とカルボニルが結合した基を示す。例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、ｎ－プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ｎ－ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、ｓｅｃ－ブトキシカルボニル、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル、ｎ－ペンチルオキシカルボニル、ｎ－ヘキシルオキシカルボニルが挙げられる。

[0120] 「モノC_{1-6}アルキルアミノカルボニル」とは、前述の「モノC_{1-6}アルキルアミノ」とカルボニルが結合した基を示す。例えば、メチルアミノカルボニル、エチルアミノカルボニル、ｎ－プロピルアミノカルボニル、イソプロピルアミノカルボニル、ｎ－ブチルアミノカルボニル、イソブチルアミノカルボニル、ｓｅｃ－ブチルアミノカルボニル、ｔｅｒｔ－ブチルアミノカルボニル、ｎ－ペンチルアミノカルボニル、ｎ－ヘキシルアミノカルボニルが挙げられる。

[0121] 「ジC_{1-6}アルキルアミノカルボニル」とは、前述の「ジC_{1-6}アルキルアミノ」とカルボニルが結合した基を示す。例えば、ジメチルアミノカルボニル、ジエチルアミノカルボニル、ジ（ｎ－プロピル）アミノカルボニル、ジ（イソプロピル）アミノカルボニル、エチルメチルアミノカルボニル、メチル（ｎ－プロピル）アミノカルボニルが挙げられる。

[0122] 「オキソ」とは、酸素原子が二重結合を介して置換する置換基（＝Ｏ）を示す。したがって、オキソが炭素原子に置換した場合は当該炭素原子と一緒となってカルボニルを形成し、１個のオキソが１個の硫黄原子に置換した場合は当該硫黄原子と一緒となってスルフィニルを形成し、２個のオキソが１個の硫黄原子に置換した場合は当該硫黄原子と一緒になってスルホニルを形

成する。

オキソで置換されている飽和のヘテロシクリルとしては、例えば、２－オキソピロリジニル、２－オキソピペリジニル、２－オキソピペラジニル、１，１－ジオキシドテトラヒドロチオフェニル、１－オキシドテトラヒドロ－２Ｈ－チオピラニル、１，１－ジオキシドテトラヒドロ－２Ｈ－チオピラニル、１，１－ジオキシドイソチアゾリジニル、２－オキソ－１，３－オキサゾリジニル、２－オキソ－１，３－オキサジナニルが挙げられる。

また、オキソで置換されている部分的に飽和されたヘテロアリールとしては、例えば、６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジニル、６－オキソ－１，１－ジヒドロピリダジニル、２－オキソ－１，２－ジヒドロキノリル、２－オキソ－１，２－ジヒドロキナゾリル、１－オキソ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリルが挙げられる。

[0123] 「直鎖状のC_{1-3}アルカンジイル」とは、炭素原子を１～３個有するアルキルから水素原子１個を除去してなる２価の直鎖状の炭化水素基を示す。メタンジイル、エタン－１，２－ジイル、プロパン－１，３－ジイルが挙げられる。

[0124] 「C_{1-2}アルカンジイル」とは、炭素原子を１～２個有するアルキルから水素原子１個を除去してなる２価の直鎖状の炭化水素基を示す。メタンジイル、エタン－１，１－ジイル、エタン－１，２－ジイルが挙げられる。

「C_{1-8}アルカンジイル」とは、炭素原子を１～８個有するアルキルから水素原子１個を除去してなる２価の炭化水素基を示す。例えば、メタンジイル、エタン－１，１－ジイル、エタン－１，２－ジイル、プロパン－１，１－ジイル、プロパン－１，３－ジイル、プロパン－２，２－ジイル、ブタン－１，４－ジイル、ペンタン－１，４－ジイル、ペンタン－１，５－ジイル、ペンタン－２，５－ジイル、ヘキサン－１，６－ジイル、ヘプタン－１，７－ジイル、オクタン－１，８－ジイル、２－メチルブタン－１，４－ジイル、２－メチルペンタン－２，５－ジイル、４－メチルペンタン－１，４－ジイルが挙げられる。

「C_{2-7}アルカンジイル」とは、炭素原子を２～７個有するアルキルから水素原子１個を除去してなる２価の炭化水素基を示す。例えば、エタン－１，１－ジイル、エタン－１，２－ジイル、プロパン－１，１－ジイル、プロパン－１，３－ジイル、プロパン－２，２－ジイル、ブタン－１，４－ジイル、ペンタン－１，４－ジイル、ペンタン－１，５－ジイル、ペンタン－２，５－ジイル、ヘキサン－１，６－ジイル、ヘプタン－１，７－ジイル、２－メチルブタン－１，４－ジイル、２－メチルペンタン－２，５－ジイル、４－メチルペンタン－１，４－ジイルが挙げられる。 「C_{3-6}アルカンジイル」とは、炭素原子を３～６個有するアルキルから水素原子１個を除去してなる２価の炭化水素基を示す。例えば、プロパン－１，１－ジイル、プロパン－１，３－ジイル、プロパン－２，２－ジイル、ブタン－１，４－ジイル、ペンタン－１，４－ジイル、ペンタン－１，５－ジイル、ペンタン－２，５－ジイル、ヘキサン－１，６－ジイル、２－メチルブタン－１，４－ジイル、２－メチルペンタン－２，５－ジイル、４－メチルペンタン－１，４－ジイルが挙げられる。

「C_{3-8}アルカンジイル」とは、炭素原子を３～８個有するアルキルから水素原子１個を除去してなる２価の炭化水素基を示す。例えば、プロパン－１，１－ジイル、プロパン－１，３－ジイル、プロパン－２，２－ジイル、ブタン－１，４－ジイル、ペンタン－１，４－ジイル、ペンタン－１，５－ジイル、ペンタン－２，５－ジイル、ヘキサン－１，６－ジイル、ヘプタン－１，７－ジイル、オクタン－１，８－ジイル、２－メチルブタン－１，４－ジイル、２－メチルペンタン－２，５－ジイル、４－メチルペンタン－１，４－ジイルが挙げられる。

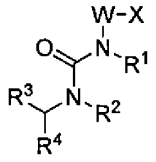
「C_{4}アルカンジイル」とは、炭素原子を４個有するアルキルから水素原子１個を除去してなる２価の炭化水素基を示す。例えば、ブタン－１，４－ジイルが挙げられる。

[0125] 本発明の化合物のひとつの好ましい態様は、以下の態様（Ａ）である。

態様（Ａ）：

前述の式［Ｉ］で表される化合物

[0126] [化54]

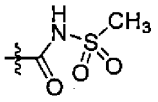


［Ｉ］

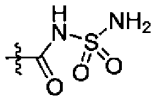
又はその製薬学的に許容される塩において；

Ｘは、カルボキシ、C_{1-4}アルコキシカルボニル、テトラゾリル、又は下記式［II-２］～［II-５］で表される基

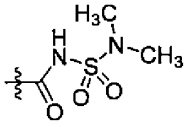
[0127] [化55]



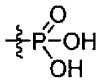
［II－２］,



［II－３］,



［II－４］,



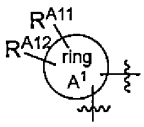
［II－５］

である。

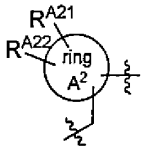
[0128] 本態様において、Ｗは、直鎖状のC_{1-3}アルカンジイル、又は下記式群［III］から選ばれる構造

[0129]

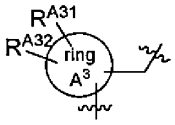
[化56]



[III－1],



[III－2],



[III－3] [III]

であり、

ここで、

該直鎖状のC_{1-3}アルカンジイルは、C_{1-6}アルキル、ハロC_{1-6}アルキル、フェニルC_{1-3}アルキル、及びピリジルC_{1-3}アルキルからなる群から選ばれる１個の基で置換されてもよく、

そして、該直鎖状のC_{1-3}アルカンジイルが１個のメチルで置換されている場合は、さらに、１個のメチルで置換されてもよく、

環A^1、環A^2、及び環A^3は、C_{3-8}シクロアルカン、部分的に飽和された９～１０員の縮環の炭化水素芳香環、酸素原子を含む４～８員の飽和のヘテロ環、硫黄原子を含む４～８員の飽和のヘテロ環、又は窒素原子を含む４～８員の飽和のヘテロ環

であり、

ここで、

該硫黄原子を含む４～８員の飽和のヘテロ環の中の硫黄原子は、１～２個のオキソで置換されてもよく、

該窒素原子を含む４～８員の飽和のヘテロ環の中の窒素原子は、１個のC_{1-4}アルキルカルボニルで置換されてもよく、

また、

R^{A11}、R^{A21}、及びR^{A31}は、独立して、水素原子、ヒドロキシ、ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、又は窒素原子を含む４～６員の飽和のヘテロシクリルであり、

R^{A12}、R^{A22}、及びR^{A32}は、独立して、水素原子、ハロゲン原子、又はメチルであり、

また、

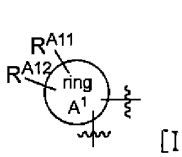
R^{A11}及びR^{A12}、R^{A21}及びR^{A22}、並びにR^{A31}及びR^{A32}は、それぞれ、一緒になってオキソを形成してもよく、

さらに、

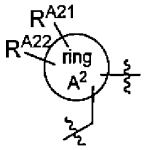
R^{A11}及びR^{A12}、R^{A21}及びR^{A22}、並びにR^{A31}及びR^{A32}は、それぞれ隣接する環の中の炭素原子と一緒になってC_{3-6}シクロアルカンを形成してもよい。

[0130] より好ましいWは、直鎖状のC_{1-3}アルカンジイル、又は下記式群［III］から選ばれる構造

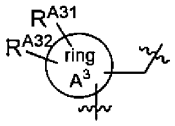
[0131] [化57]



［III－１］,



［III－２］,



［III－３］ ［III］

であり、

ここで、

該直鎖状のC_{1-3}アルカンジイルは、C_{1-4}アルキル、ハロC_2アルキル、フェニルC_{1-2}アルキル、及びピリジルC_1アルキルからなる群から選ばれる１個の基で置換されてもよく、

そして、該直鎖状のC_{1-3}アルカンジイルが１個のメチルで置換されている場合は、さらに、１個のメチルで置換されてもよく、

環A^1は、C_{3-7}シクロアルカン、部分的に飽和された９員の縮環の炭化水素芳香環、酸素原子を含む４～６員の飽和のヘテロ環、硫黄原子を含む６員の飽和のヘテロ環、又は窒素原子を含む４～６員の飽和のヘテロ環であり、
ここで、
該硫黄原子を含む６員の飽和のヘテロ環の中の硫黄原子は、１～２個のオキソで置換されてもよく、
該窒素原子を含む４～６員の飽和のヘテロ環の中の窒素原子は、１個のC_1アルキルカルボニルで置換されてもよく、
また、
R^{A11}は、水素原子、ヒドロキシ、ハロゲン原子、C_1アルキル、C_{1-3}アルコキシ、又は窒素原子を含む６員の飽和のヘテロシクリルであり、
R^{A12}は、水素原子、ハロゲン原子、又はメチルであり、
また、
R^{A11}及びR^{A12}は、一緒になってオキソを形成してもよく、
さらに、
R^{A11}及びR^{A12}は、それぞれ隣接する環の中の炭素原子と一緒になってC_4シクロアルカンを形成してもよく、

環A^2は、C_3シクロアルカン又は酸素原子を含む６員の飽和のヘテロ環であり、
ここで、
R^{A21}は、水素原子であり、
R^{A22}は、水素原子であり、

環A^3は、C_{3-5}シクロアルカン、部分的に飽和された９員の縮環の炭化水素

芳香環、又は酸素原子を含む６員の飽和のヘテロ環であり、

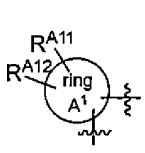
ここで、

R^{A31}は、水素原子であり、

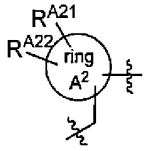
R^{A32}は、水素原子である。

[0132] さらに好ましいWは、メタンジイル、プロパン－１，３－ジイル、又は下記式［III－１］～［III－３］で表される構造

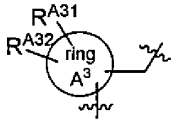
[0133] [化58]



［III－１］,



［III－２］,



［III－３］

であり、

ここで、

該メタンジイルは、メチル、ｎ－ブチル、ハロエチル、ベンジル、フェネチル、及びピリジルメチルからなる群から選ばれる１個の基で置換されてもよく、

そして、該メタンジイルが１個のメチルで置換されている場合は、さらに、１個のメチルで置換されてもよく、

環A^1は、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、ジヒドロインデン、オキセタン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロチオピラン、アゼチジン、ピロリジン、又はピペリジンであり、

ここで、

該テトラヒドロチオピランの中の硫黄原子は、２個のオキソで置換されてもよく、

該アゼチジン、ピロリジン、及びピペリジンの中の窒素原子は、１個のメチルカルボニルで置換されてもよく、

また、

R^{A11}は、水素原子、ヒドロキシ、フッ素原子、メチル、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、又はモルホリニルであり、

R^{A12}は、水素原子、フッ素原子、又はメチルであり、

また、

R^{A11}及びR^{A12}は、一緒になってオキソを形成してもよく、

さらに、

R^{A11}及びR^{A12}は、それぞれ隣接する環の中の炭素原子と一緒になってシクロブタンを形成してもよく、

環A^2は、シクロプロパン又はテトラヒドロピランであり、

ここで、

R^{A21}は、水素原子であり、

R^{A22}は、水素原子であり、

環A^3は、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、ジヒドロインデン、又はテトラヒドロピランであり、

ここで、

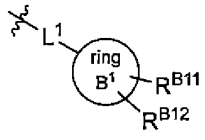
R^{A31}は、水素原子であり、

R^{A32}は、水素原子である。

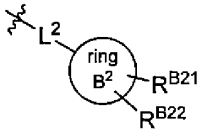
[0134] R^1は、水素原子である。

[0135] R^2は、C_{6-10}アルキル、又は下記式［IV－１］若しくは［IV－２］で表される基

[0136] [化59]



[IV－1]，



[IV－2]

であり、

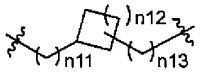
ここで、

環B^1は、C_{3-8}シクロアルキル、フェニル、又は窒素原子を含む５～６員のヘテロアリールであり、

R^{B11}及びR^{B12}は、独立して、水素原子、ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル、又はC_{1-6}アルコキシであり、

L^1は、C_{3-8}アルカンジイル（該C_{3-8}アルカンジイルは、１～５個のフッ素原子で置換されてもよい。）、式［Ｖ－６］：－CH_2CH_2CH＝Ｃ（CH_3）－で表される構造、又は下記式［Ｖ－１］で表される構造

[0137] [化60]



［Ｖ－１］

であり、

ここで、

ｎ１１は、０～３の整数であり、

ｎ１２は、０～５の整数であり、

ｎ１３は、０～３の整数であり、

また、

C_{3-8}アルカンジイルの中の炭素原子の１つであってR^2が結合する窒素原子から２原子以上離れている当該原子は、式－Ｏ－、式－Ｓ－、又は式－Ｎ（

R^{L11}）－で置き換わってもよく、

R^{L1}は、C_{1-3}アルキルであり、

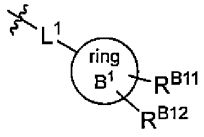
環B^2は、部分的に飽和された９～１０員の縮環のアリール、又は部分的に飽和された窒素原子を含む９～１０員の縮環のヘテロアリールであり、

R^{B1}及びR^{B2}は、独立して、水素原子、ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル、又はC_{1-6}アルコキシであり、

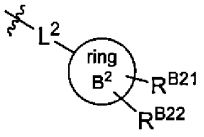
L^2は、C_{1-2}アルカンジイル（該C_{1-2}アルカンジイルは、１～４個のフッ素原子で置換されてもよい。）である。

[0138] より好ましいR^2は、C_{7-8}アルキル又は下記式［IV－１］若しくは［IV－２］で表される基

[0139] [化61]



［IV－１］，



［IV－２］

であり、

ここで、

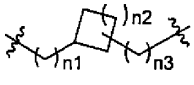
環B^1は、C_6シクロアルキル、フェニル、又は窒素原子を含む６員のヘテロアリールであり、

R^{B11}及びR^{B12}は、独立して、水素原子、ハロゲン原子、C_1アルキル、又はC_1アルコキシであり、

L^1は、C_{3-5}アルカンジイル（該C_{3-5}アルカンジイルは、１～２個のフッ素原子で置換されてもよい。）、式［Ｖ－６］：－CH_2CH_2CH＝Ｃ（CH_3）－で表される構造、又は下記式［Ｖ－１］で表される構造

[0140]

[化62]



[Ｖ－１]

であり、

ここで、

ｎ１は、０～１の整数であり、

ｎ２は、１であり、

ｎ３は、０～１の整数であり、

また、

C_{3-5}アルカンジイルの中の炭素原子の１つであってR^2が結合する窒素原子から２原子以上離れている当該原子は、式－Ｏ－、式－Ｓ－、又は式－Ｎ（R^{L1}）－で置き換わってもよく、

R^{L1}は、C_1アルキルであり、

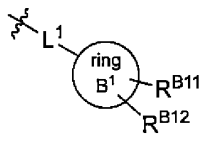
環B^2は、部分的に飽和された９員の縮環のアリール、又は部分的に飽和された窒素原子を含む９員の縮環のヘテロアリールであり、

R^{B1}及びR^{B2}は、同一に、水素原子であり、

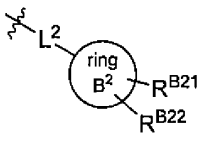
L^2は、C_2アルカンジイルである。

[0141] さらに好ましいR^2は、イソヘプチル、イソオクチル、又は下記式［IV－１］若しくは［IV－２］で表される基

[0142] [化63]



［IV－１］，



［IV－２］

であり、

ここで、

環B^1は、シクロヘキシル、フェニル、又はピリジルであり、

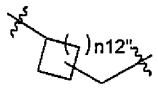
R^{B11}及びR^{B12}は、独立して、水素原子、フッ素原子、メチル、又はメトキシでありL^1は、下記式［Ｖ－３］～［Ｖ－１２］、［Ｖ－１４］～［Ｖ－１９］で表される構造

[0143] [化64]

$-(CH_2)_{n4}-$ ［Ｖ－３］，
$-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2-$ ［Ｖ－４］，
$-CH_2CH_2CH_2CH(CH_3)-$ ［Ｖ－５］，
$-CH_2CH_2CH=C(CH_3)-$ ［Ｖ－６］，
$-CH_2CH_2CF_2CH_2-$ ［Ｖ－７］，
$-CH_2CH_2CH_2CF_2-$ ［Ｖ－８］，

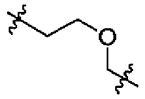
[0144] [化65]

［Ｖ－９］，

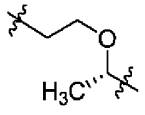


［Ｖ－１０］，

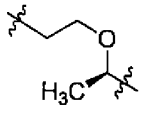
$-CH_2CH_2CH_2-O-$ ［Ｖ－１１］，



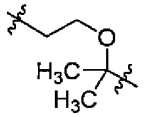
［Ｖ－１２］，



［Ｖ－１４］，



［Ｖ－１５］，



［Ｖ－１６］，

$-CH_2CH_2CH_2-S-$ ［Ｖ－１７］，
$-CH_2CH_2CH_2-N(CH_3)-$ ［Ｖ－１８］，
$-CH_2-C(=O)NH-CH_2-$ ［Ｖ－１９］

のいずれかであり、

ここで、
ｎ４は、３～５の整数であり、
ｎ１２’は、１であり、
ｎ１２”は、１であり、

環Ｂ[2]は、ジヒドロインデニル、又はイソインドリニルであり、
Ｒ[B1]及びＲ[B2]は、同一に、水素原子であり、
Ｌ[2]は、下記式［Ｖ－２０］で表される構造

[0145] [化66]

$$-(CH_2)_{n5}- \quad [V-20]$$

であり、

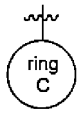
ここで、
ｎ５は、２

である。

[0146] Ｒ[3]は、水素原子又はＣ$_{1-3}$アルキル（該Ｃ$_{1-3}$アルキルは、ヒドロキシ及びメトキシからなる群から選ばれる１個の基で置換されてもよい。）であり、
より好ましいＲ[3]は、水素原子又はＣ$_{1-2}$アルキル（該Ｃ$_{1-2}$アルキルは、ヒドロキシ及びメトキシからなる群から選ばれる１個の基で置換されてもよい。）であり、
さらに好ましいＲ[3]は、水素原子、メチル（該メチルは、ヒドロキシ及びメトキシからなる群から選ばれる１個の基で置換されてもよい。）、又はエチルである。

[0147] R^4は、下記式［VI］で表される基

[0148] [化67]



［VI］

であって、

ここで、

環Ｃは、フェニル、窒素原子を含む６員のヘテロアリール、又は９～１０員の縮環のヘテロアリールであり、

該フェニルは、ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、及びC_{1-6}アルキルカルボニルからなる群から選ばれる１個の基で置換され、さらに、ヒドロキシ、カルバモイル、シアノ、ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル（該C_{1-6}アルキルは、ヒドロキシ及びC_{1-6}アルコキシからなる群から選ばれる１個の基で置換されてもよい。）、ハロC_{1-6}アルキル（該ハロC_{1-6}アルキルは、１個のヒドロキシで置換されてもよい。）、C_{2-6}アルケニル、C_{3-8}シクロアルキル（該C_{3-8}シクロアルキルは、１個のヒドロキシで置換されてもよい。）、C_{1-6}アルコキシ、ハロC_{1-6}アルコキシ、C_{3-8}シクロアルコキシ、C_{1-6}アルキルスルフィニル、C_{1-6}アルキルスルホニル、モノC_{1-6}アルキルアミノ、ジC_{1-6}アルキルアミノ、C_{1-6}アルキルカルボニル、ハロC_{1-6}アルキルカルボニル、C_{1-6}アルコキシカルボニル、及びモノC_{1-6}アルキルアミノカルボニルからなる群から同一に又は異なって選ばれる１～４個の基で置換されてもよく、

該窒素原子を含む６員のヘテロアリールは、１個のC_{1-6}アルコキシで置換され、さらに、

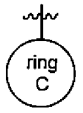
シアノ及びC_{1-6}アルコキシからなる群から選ばれる１個の基で置換されてもよく、

該９～１０員の縮環のヘテロアリールは、C_{1-6}アルキル又はC_{1-6}アルコキ

シからなる群から同一に又は異なって選ばれる１～２個の基で置換されてもよい。

より好ましいＲ^{4}は、下記式［VI］で表される基

[0149]［化68］



［VI］

であって、

ここで、

環Ｃは、フェニル、窒素原子を含む６員のヘテロアリール、又は９～１０員の縮環のヘテロアリールであり、

該フェニルは、ハロゲン原子、Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{1-3}$アルコキシ、及びＣ$_{1-2}$アルキルカルボニルからなる群から選ばれる１個の基で置換され、さらに、ヒドロキシ、カルバモイル、シアノ、ハロゲン原子、Ｃ$_{1-3}$アルキル（該Ｃ$_{1-3}$アルキルは、ヒドロキシ及びＣ$_{1}$アルコキシからなる群から選ばれる１個の基で置換されてもよい。）、ハロＣ$_{2}$アルキル（該ハロＣ$_{2}$アルキルは、１個のヒドロキシで置換されてもよい。）、Ｃ$_{2-3}$アルケニル、Ｃ$_{3}$シクロアルキル（該Ｃ$_{3}$シクロアルキルは、１個のヒドロキシで置換されてもよい。）、Ｃ$_{1-3}$アルコキシ、ハロＣ$_{2}$アルコキシ、Ｃ$_{3}$シクロアルコキシ、Ｃ$_{1}$アルキルスルフィニル、Ｃ$_{1}$アルキルスルホニル、モノＣ$_{2}$アルキルアミノ、ジＣ$_{1-2}$アルキルアミノ、Ｃ$_{1-2}$アルキルカルボニル、ハロＣ$_{1}$アルキルカルボニル、Ｃ$_{1}$アルコキシカルボニル、及びモノＣ$_{1}$アルキルアミノカルボニルからなる群から同一に又は異なって選ばれる１～３個の基で置換されてもよく、

該窒素原子を含む６員のヘテロアリールは、１個のＣ$_{1-2}$アルコキシで置換され、さらに、

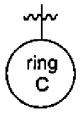
シアノ及びＣ$_{1-2}$アルコキシからなる群から選ばれる１個の基で置換されても

よく、

該９～１０員の縮環のヘテロアリールは、C_{2-3}アルキル又はC_2アルコキシからなる群から同一に又は異なって選ばれる１～２個の基で置換されてもよい。

さらに好ましいR^4は、下記式［VI］で表される基

[0150] [化69]



［VI］

であって、

ここで、

環Ｃは、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、インドリル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ピラゾロピリジル、ジヒドロベンゾフラニル、又はジヒドロインドリルであり、

該フェニルは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、メトキシ、エトキシ、ｎ－プロポキシ、イソプロポキシ、メチルカルボニル、及びエチルカルボニルからなる群から選ばれる１個の基で置換され、さらに、

ヒドロキシ、カルバモイル、シアノ、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル（該メチル、エチル、ｎ－プロピル、及びイソプロピルは、ヒドロキシ及びメトキシからなる群から選ばれる１個の基で置換されてもよい。）、ハロエチル（該ハロエチルは、１個のヒドロキシで置換されてもよい。）、エテニル、イソプロペニル、シクロプロピル（該シクロプロピルは、１個のヒドロキシで置換されてもよい。）、メトキシ、エトキシ、ｎ－プロポキシ、イソプロポキシ、ハロエトキシ、シクロプロポキシ、メチルスルフィニル、メチルスルホニル、エチルアミノ、

エチルメチルアミノ、ジエチルアミノ、メチルカルボニル、エチルカルボニル、ハロメチルカルボニル、メトキシカルボニル、及びメチルアミノカルボニルからなる群から同一に又は異なって選ばれる１～４個の基で置換されてもよく、

該ピリジル、ピリミジニルは、１個のメトキシ又はエトキシで置換され、さらに、

シアノ及びエトキシからなる群から選ばれる１個の基で置換されてもよく、

該ピリミジニルは、１個のメトキシで置換され、さらに、１個のメトキシで置換されてもよく、

該インドリル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ピラゾロピリジル、ジヒドロベンゾフラニル、又はジヒドロインドリルは、エチル、ｎ－プロピル、又はエトキシからなる群から同一に又は異なって選ばれる１～２個の基で置換されてもよい。

[0151] また、R^3及びR^4が、それらが隣接する炭素原子と一緒になって縮環を形成するとき、

好ましい縮環は、部分的に飽和された９～１０員の縮環の炭化水素芳香環（該部分的に飽和された９～１０員の縮環の炭化水素芳香環は、１～２個のハロゲン原子で置換されてもよい。）又は部分的に飽和された酸素原子を含む９～１０員の縮環のヘテロ芳香環（該部分的に飽和された酸素原子を含む９～１０員の縮環のヘテロ芳香環は、１～２個のハロゲン原子で置換されてもよい。）であり、

より好ましい縮環は、部分的に飽和された９員の縮環の炭化水素芳香環（該部分的に飽和された９員の縮環の炭化水素芳香環は、１～２個のハロゲン原子で置換されてもよい。）又は部分的に飽和された酸素原子を含む９員の縮環のヘテロ芳香環（該部分的に飽和された酸素原子を含む９員の縮環のヘテロ芳香環は、１～２個のハロゲン原子で置換されてもよい。）であり、

さらに好ましい縮環は、ジヒドロインデン（該ジヒドロインデンは、１～２個のハロゲン原子で置換されてもよい。）又はジヒドロベンゾフラン（該ジ

ヒドロベンゾフランは、１～２個のハロゲン原子で置換されてもよい。）である。

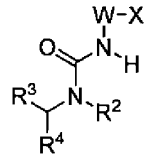
[0152] 本発明の化合物の他の好ましい態様は、以下の態様（Ｂ）である。

態様（Ｂ）：

前述の式［Ｉ］で表される化合物若しくはその製薬学的に許容される塩又はそれらの水和物において、

式［Ｉ］で表される化合物が、下記式［Ｉ－１］で表される化合物

[0153] [化70]



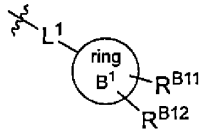
［Ｉ－１］

であって、

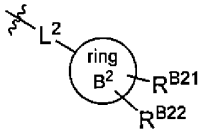
ここで、

R^2は、下記式［IV－１］又は［IV－２］で表される基

[0154] [化71]



［IV－１］，



［IV－２］

である。

この態様において、

Ｘは、カルボキシ、C_{1-4}アルコキシカルボニル、又はテトラゾリルであり、

ひとつのより好ましいＸは、カルボキシ又はテトラゾリルであり、

このとき、ひとつのさらに好ましいＸは、カルボキシであり、

このとき、他のさらに好ましいＸは、テトラゾリルであり、

他のより好ましいＸは、C_{1-4}アルコキシカルボニルであり、

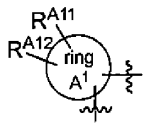
このとき、ひとつのさらに好ましいＸは、C_1アルコキシカルボニルであり、

このとき、他のさらに好ましいＸは、C_2アルコキシカルボニルであり、

このとき、他のさらに好ましいＸは、C_4アルコキシカルボニルである。

[0155] Ｗは、メタンジイル又は下記式［III-１］で表される構造

[0156] [化72]



［III－１］

であり、

ここで、

該メタンジイルは、C_{1-6}アルキル（該C_{1-6}アルキルは、ヒドロキシ及びカルボキシからなる群から選ばれる１個の基で置換されてもよい。）、ハロC_{1-6}アルキル、C_{3-8}シクロアルキル、フェニルC_{1-3}アルキル、及びピリジルC_{1-3}アルキルからなる群から選ばれる１個の基で置換されてもよく、

そして、該メタンジイルが１個のメチルで置換されている場合は、さらに、１個のメチルで置換されてもよく、

また、

該式［III-１］で表される構造中、

好ましい環A^1は、C_{3-8}シクロアルカン、部分的に飽和された９～１０員の縮環の炭化水素芳香環、酸素原子を含む４～８員の飽和のヘテロ環、硫黄原子を含む４～８員の飽和のヘテロ環、又は窒素原子を含む４～８員の飽和のヘテロ環であり、

ここで、

該硫黄原子を含む４～８員の飽和のヘテロ環の中の硫黄原子は、１～２個のオキソで置換されてもよく、

また、

該窒素原子を含む４～８員の飽和のヘテロ環の中の窒素原子は、C_{1-4}アルキルカルボニル及びC_{1-4}アルコキシカルボニルからなる群から選ばれる１個の基で置換されてもよく、

好ましいR^{A11}は、水素原子、ヒドロキシ、カルボキシ、ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、又は窒素原子を含む４～６員の飽和のヘテロシクリル（該窒素原子を含む４～６員の飽和のヘテロシクリルは、１個のC_{1-3}アルキルで置換されてもよい。）であり、

好ましいR^{A12}は、水素原子、ハロゲン原子、又はメチルであり、

また、

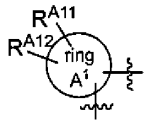
R^{A11}及びR^{A12}は、一緒になってオキソを形成してもよく、

さらに、

R^{A11}及びR^{A12}は、それぞれ隣接する環の中の炭素原子と一緒になってC_{3-6}シクロアルカンを形成してもよい。

[0157] より好ましいWは、メタンジイル又は下記式［III-１］で表される構造

[0158] [化73]



［III－１］

であり、

ここで、

該メタンジイルは、C_{1-4}アルキル（該C_{1-4}アルキルは、ヒドロキシ及びカルボキシからなる群から選ばれる１個の基で置換されてもよい。）、ハロC_{2}

アルキル、フェニルC_{1-2}アルキル、及びピリジルC_1アルキルからなる群から選ばれる１個の基で置換されてもよく、

そして、該メタンジイルが１個のメチルで置換されている場合は、さらに、１個のメチルで置換されてもよく、

また、

該式［III-１］で表される構造中、

好ましい環A^1は、C_{3-7}シクロアルカン、部分的に飽和された９員の縮環の炭化水素芳香環、酸素原子を含む４～６員の飽和のヘテロ環、硫黄原子を含む６員の飽和のヘテロ環、又は窒素原子を含む４～６員の飽和のヘテロ環であり、

ここで、

該硫黄原子を含む６員の飽和のヘテロ環の中の硫黄原子は、１～２個のオキソで置換されてもよく、

また、

該窒素原子を含む４～６員の飽和のヘテロ環の中の窒素原子は、C_1アルキルカルボニルからなる群から選ばれる１個の基で置換されてもよく、

好ましいR^{A11}は、

水素原子、ヒドロキシ、カルボキシ、ハロゲン原子、C_1アルキル、C_{1-3}アルコキシ、又は窒素原子を含む５～６員の飽和のヘテロシクリル（該窒素原子を含む５～６員の飽和のヘテロシクリルは、１個のC_1アルキルで置換されてもよい。）であり、

好ましいR^{A12}は、水素原子、ハロゲン原子、又はメチルであり、

また、

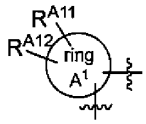
R^{A11}及びR^{A12}は、一緒になってオキソを形成してもよく、

さらに、

R^{A11}及びR^{A12}は、それぞれ隣接する環の中の炭素原子と一緒になってC_4シクロアルカンを形成してもよい。

[0159] さらに好ましいWは、メタンジイル又は下記式［III-１］で表される構造

[0160] [化74]



[III－1]

であり、

ここで、
該メタンジイルは、メチル（該メチルは、ヒドロキシ及びカルボキシからなる群から選ばれる１個の基で置換されてもよい。）、エチル、ｎ－ブチル、イソブチル、ハロエチル、ベンジル、フェネチル、及びピリジルメチルからなる群から選ばれる１個の基で置換されてもよく、
そして、該メタンジイルが１個のメチルで置換されている場合は、さらに、１個のメチルで置換されてもよく、
また、
該式［III-１］で表される構造中、
好ましい環Ａ[1]は、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、ジヒドロインデン、オキセタン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロチオピラン、アゼチジン、ピロリジン、又はピペリジンであり、

ここで、
該テトラヒドロチオピランの中の硫黄原子は、２個のオキソで置換されてもよく、
また、
該アゼチジン、ピロリジン、及びピペリジンの中の窒素原子は、１個のメチルカルボニルで置換されてもよく、
好ましいＲ[A11]は、

水素原子、ヒドロキシ、カルボキシ、フッ素原子、メチル、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、ピロリジニル、モルホリニル、又はピペラジニル（該ピペラジニルは、１個のメチルで置換されてもよい。）であり、

好ましいR^{A12}は、水素原子、フッ素原子、又はメチルであり、

また、

R^{A11}及びR^{A12}は、一緒になってオキソを形成してもよく、

さらに、

R^{A11}及びR^{A12}は、それぞれ隣接する環の中の炭素原子と一緒になってシクロブタンを形成してもよい。

[0161] 環B^1は、フェニルであり、

R^{B11}及びR^{B12}は、独立して、水素原子、ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル、又はC_{1-6}アルコキシであり、

L^1は、C_{3-8}アルカンジイル（該C_{3-8}アルカンジイルは、１～５個のフッ素原子で置換されてもよい。）であり、

また、

C_{3-8}アルカンジイルの中の炭素原子の１つであってR^2が結合する窒素原子から２原子以上離れている当該原子は、式－Ｏ－で置き換わってもよい。

環B^2は、部分的に飽和された９～１０員の縮環のアリール、又は窒素原子を含む９～１０員の縮環のヘテロアリールであり、

R^{B21}及びR^{B22}は、同一に、水素原子であり、

L^2は、C_{1-2}アルカンジイル（該C_{1-2}アルカンジイルは、１～４個のフッ素原子で置換されてもよい。）である。

[0162] より好ましい環B^1は、フェニルであり、

R^{B11}及びR^{B12}は、独立して、水素原子、ハロゲン原子、C_1アルキル、又はC_1アルコキシであり、

L^1は、C_{3-6}アルカンジイル（該C_{3-6}アルカンジイルは、１～２個のフッ素原子で置換されてもよい。）であり、

また、

C_{3-6}アルカンジイルの中の炭素原子の１つであってR^2が結合する窒素原子から２原子以上離れている当該原子は、式－Ｏ－で置き換わってもよい。

より好ましい環B^2は、部分的に飽和された９員の縮環のアリール、又は窒素原子を含む９員の縮環のヘテロアリールであり、

R^{B21}及びR^{B22}は、同一に、水素原子であり、

L^2は、C_{1-2}アルカンジイルである。

[0163] さらに好ましい環B^1は、フェニルであり、

R^{B11}及びR^{B12}は、独立して、水素原子、フッ素原子、メチル、又はメトキシであり、

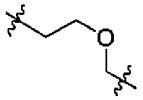
L^1は、下記式［Ｖ－３］～［Ｖ－５］、［Ｖ－７］～［Ｖ－８］、［Ｖ－１１］～［Ｖ－１２］、［Ｖ－１４］～［Ｖ－１６］で表される構造

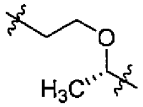
[0164] [化75]

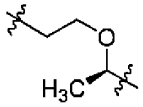
$-(CH_2)_{n4}-$ ［Ｖ－３］，
$-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2-$ ［Ｖ－４］，
$-CH_2CH_2CH_2CH(CH_3)-$ ［Ｖ－５］，
$-CH_2CH_2CF_2CH_2-$ ［Ｖ－７］，
$-CH_2CH_2CH_2CF_2-$ ［Ｖ－８］，
$-CH_2CH_2CH_2-O-$ ［Ｖ－１１］，

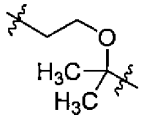
[0165]

[化76]


[Ｖ－１２]，


[Ｖ－１４]，


[Ｖ－１５]，


[Ｖ－１６]

のいずれかであり、

ここで、

ｎ４は、３～５の整数である。

さらに好ましい環Ｂ^{2}は、ジヒドロインデニル、インドリル、又はイソインドリニルであり、

Ｒ^{B21}及びＲ^{B22}は、同一に、水素原子であり、

Ｌ^{2}は、下記式［Ｖ－２０］で表される構造

[0166] [化77]

$$-(CH_2)_{n5}-\quad [V-20]$$

であり、

ここで、

ｎ５は、１～２の整数である。

[0167] Ｒ^{3}は、Ｃ$_{1-3}$アルキル（該Ｃ$_{1-3}$アルキルは、ヒドロキシ及びメトキシから

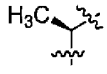
なる群から選ばれる１個の基で置換されてもよい。）であり、

より好ましいＲ^{3}は、メチル（該メチルは、ヒドロキシ及びメトキシからなる群から選ばれる１個の基で置換されてもよい。）又はエチルであり、

さらに好ましいＲ^{3}は、メチルであり

特に好ましいＲ^{3}は、下記式［VII］で表される立体配置

[0168] [化78]

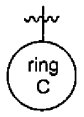


[VII]

を有するメチルである。

[0169] Ｒ^{4}は、下記式［VI］で表される基

[0170] [化79]



[VI]

であって、

ここで、

環Ｃは、フェニルであり、

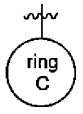
ここで、

該フェニルは、ハロゲン原子、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、及びＣ$_{1-6}$アルキルカルボニルからなる群から選ばれる１個の基で置換され、さらに、ヒドロキシ、カルボキシ、カルバモイル、シアノ、ハロゲン原子、Ｃ$_{1-6}$アルキル（該Ｃ$_{1-6}$アルキルは、ヒドロキシ及びＣ$_{1-6}$アルコキシからなる群から選ばれる１個の基で置換されてもよい。）、ハロＣ$_{1-6}$アルキル（該ハロＣ$_{1-6}$アルキルは、１個のヒドロキシで置換されてもよい。）、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{2-6}$アルキニル、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル（該Ｃ$_{3-8}$シクロアルキルは、１

個のヒドロキシで置換されてもよい。）、C_{1-6}アルコキシ、ハロC_{1-6}アルコキシ、C_{3-8}シクロアルコキシ、C_{1-6}アルキルスルファニル、C_{1-6}アルキルスルフィニル、C_{1-6}アルキルスルホニル、モノC_{1-6}アルキルアミノ、ジC_{1-6}アルキルアミノ、C_{1-6}アルキルカルボニル、ハロC_{1-6}アルキルカルボニル、C_{1-6}アルコキシカルボニル、モノC_{1-6}アルキルアミノカルボニル、及びジC_{1-6}アルキルアミノカルボニルからなる群から同一に又は異なって選ばれる１～４個の基で置換されてもよい。

[0171] より好ましいR^4は、下記式［VI］で表される基

[0172] [化80]



［VI］

であって、

ここで、

環Ｃは、フェニルであり、

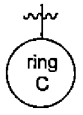
ここで、

該フェニルは、ハロゲン原子、C_{1-3}アルキル、C_{1-3}アルコキシ、及びC_{1-2}アルキルカルボニルからなる群から選ばれる１個の基で置換され、さらに、ヒドロキシ、カルボキシ、カルバモイル、シアノ、ハロゲン原子、C_{1-3}アルキル（該C_{1-3}アルキルは、ヒドロキシ及びC_1アルコキシからなる群から選ばれる１個の基で置換されてもよい。）、ハロC_{1-2}アルキル（該ハロC_{1-2}アルキルは、１個のヒドロキシで置換されてもよい。）、C_{2-3}アルケニル、C_3シクロアルキル（該C_3シクロアルキルは、１個のヒドロキシで置換されてもよい。）、C_{1-3}アルコキシ、ハロC_2アルコキシ、C_3シクロアルコキシ、C_1アルキルスルフィニル、C_1アルキルスルホニル、モノC_2アルキルアミノ、ジC_2アルキルアミノ、C_{1-2}アルキルカルボニル、ハロC_1アルキルカルボニル、C_1アルコキシカルボニル、及びモノC_1アルキルアミノカルボニル

からなる群から同一に又は異なって選ばれる１～４個の基で置換されてもよい。

[0173] さらに好ましいＲ^{4}は、下記式［VI］で表される基

[0174] [化81]



［VI］

であって、

ここで、

環Ｃは、フェニルであり、

ここで、

該フェニルは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、メトキシ、エトキシ、ｎ－プロポキシ、イソプロポキシ、メチルカルボニル、及びエチルカルボニルからなる群から選ばれる１個の基で置換され、さらに、

ヒドロキシ、カルボキシ、カルバモイル、シアノ、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、メチル（該メチルは、ヒドロキシ及びメトキシからなる群から選ばれる１個の基で置換されてもよい。）、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル（該エチル、ｎ－プロピル、及びイソプロピルは、１個のヒドロキシで置換されてもよい。）、ハロメチル、ハロエチル（該ハロエチルは、１個のヒドロキシで置換されてもよい。）、エテニル、イソプロペニル、シクロプロピル（該シクロプロピルは、１個のヒドロキシで置換されてもよい。）、メトキシ、エトキシ、ｎ－プロポキシ、イソプロポキシ、ハロエトキシ、シクロプロポキシ、メチルスルフィニル、メチルスルホニル、モノエチルアミノ、ジエチルアミノ、メチルカルボニル、エチルカルボニル、ハロメチルカルボニル、メトキシカルボニル、及びメチルアミノカルボニルからなる群から同一に又は異なって選ばれる１～４個の基で置換されてもよい。

[0175] 本発明の化合物の他の好ましい態様は、以下の態様（Ｃ）である。

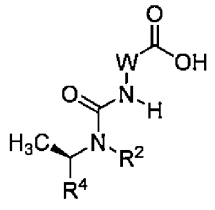
態様（Ｃ）：

[0176] 本態様（Ｃ）において、好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－１］で表される化合物若しくはその製薬学的に許容される塩又はそれらの水和物において、

式［Ｉ－１］で表される化合物が下記式［Ｉ－２］で表される化合物

[0177] [化82]



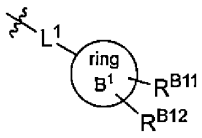
［Ｉ－２］

であって、

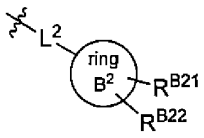
ここで、

R^2は、下記式［IV－１］又は［IV－２］で表される基

[0178] [化83]



［IV－１］，



［IV－２］

であり；

ここで、

W、環B^1、R^{B11}、R^{B12}、L^1、環B^2、R^{B21}、R^{B22}、L^2、及びR^4は、

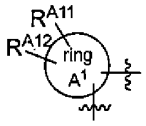
前述の通りである。

[0179] 本態様（Ｃ）において、より好ましい態様は、以下の通りである。

前記式［Ｉ－２］において、

Ｗは、メタンジイル又は前記式［III-１］で表される構造

[0180] [化84]



［III－１］

であって、

ここで、

該メタンジイルは、１個のメチルで置換されてもよく、

そして、さらに、１個のメチルで置換されてもよく、

また、

該式［III-１］で表される構造中、

環Ａ^{1}は、Ｃ$_{3-4}$シクロアルカン又は酸素原子を含む４～５員の飽和のヘテロ環であり、

Ｒ^{A11}は、水素原子、ヒドロキシ、ハロゲン原子、Ｃ$_{1}$アルキル、又はＣ$_{1-2}$アルコキシであり、

Ｒ^{A12}は、水素原子、ハロゲン原子、又はメチルであり；

[0181] 環Ｂ^{1}は、フェニルであり、

Ｒ^{B11}及びＲ^{B12}は、同時に、水素原子であり、

Ｌ^{1}は、Ｃ$_{3-5}$アルカンジイル（該Ｃ$_{3-5}$アルカンジイルは、１～２個のフッ素原子で置換されてもよい。）であり、

ここで、

Ｃ$_{3-5}$アルカンジイルの中の炭素原子の１つであってＲ^{2}が結合する窒素原子

から２原子以上離れている当該原子は、式－Ｏ－で置き換わってもよく、

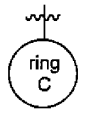
環Ｂ^{2}は、部分的に飽和された９員の縮環のアリールであり、

Ｒ^{B21}及びＲ^{B22}は、同時に、水素原子であり；

Ｌ^{2}は、Ｃ$_{2}$アルカンジイルであり；

[0182] Ｒ^{4}は、下記式［VI］で表される基

[0183] [化85]



[VI]

であって、

ここで、

環Ｃが、フェニルであり、

該フェニルは、ハロゲン原子、Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{1-2}$アルコキシ、及びＣ$_{1}$アルキルカルボニルからなる群から選ばれる１個の基で置換され、さらに、シアノ、ハロゲン原子、Ｃ$_{1-3}$アルキル（該Ｃ$_{1-3}$アルキルは、１個のヒドロキシで置換されてもよい。）、Ｃ$_{2}$アルケニル、Ｃ$_{3}$シクロアルキル、Ｃ$_{1-2}$アルコキシ、モノＣ$_{2}$アルキルアミノ、及びＣ$_{1}$アルキルカルボニルからなる群から同一に又は異なって選ばれる１～４個の基で置換されてもよい。

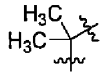
[0184] 本態様（Ｃ）において、さらに好ましい態様は、以下の通りである。

前記式［Ｉ－２］において、

Ｗは、下記式［III－４］～［III－１７］で表される構造

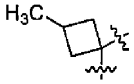
[0185]

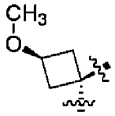
[化86]

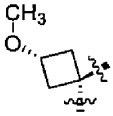

[III－４],

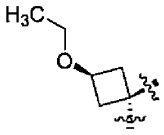
[III－５],

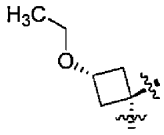
[III－６],

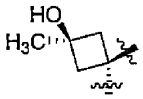

[III－７],

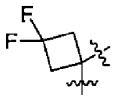

[III－８],

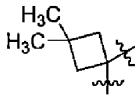

[III－９],


[III－１０],


[III－１１],


[III－１２],


[III－１３],


[III－１４],

[III－１５],

[III－１６],

[III－１７]

のいずれかであり；

環Ｂ[1]は、フェニルであり、

Ｒ[B11]及びＲ[B12]は、同一に、水素原子であり、

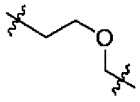
Ｌ[1]は、下記式［Ｖ－３］、［Ｖ－８］、［Ｖ－１２］、［Ｖ－１４］、又は［Ｖ－１５］で表される構造

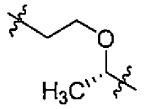
[0186]

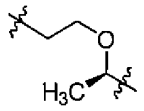
[化87]

$-(CH_2)_{n4}-$ [V－3]，

$-CH_2CH_2CH_2CF_2-$ [V－8]，


[V－１２]，


[V－１４]，


[V－１５]

であり、

ここで、

ｎ４は、３～４の整数であり、

環Ｂ[2]は、ジヒドロインデニルであり、

Ｒ[B21]及びＲ[B22]は、同一に、水素原子であり、

Ｌ[2]は、下記式［Ｖ－２０］で表される構造

[0187] [化88]

$-(CH_2)_{n5}-$ [V－２０]

であり、

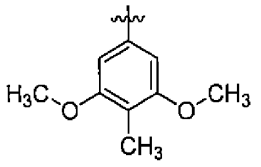
ここで、

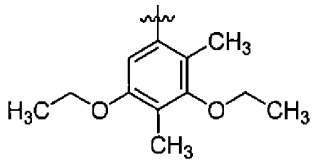
ｎ５は、２であり；

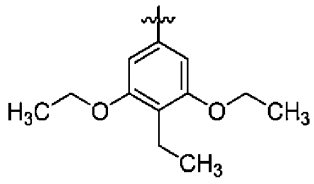
Ｒ[4]は、下記式［VI－１］～［VI－２１］で表される基

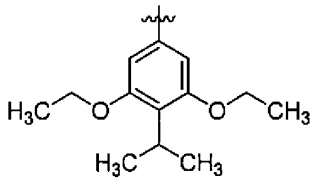
[0188]

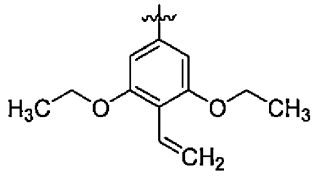
[化89]

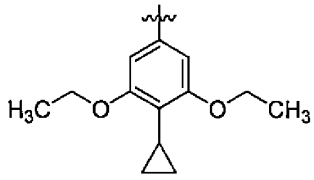

[VI－1],

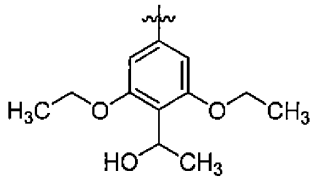

[VI－2],


[VI－3],

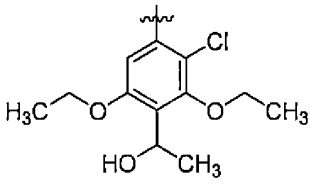

[VI－4],

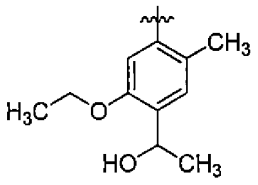

[VI－5],

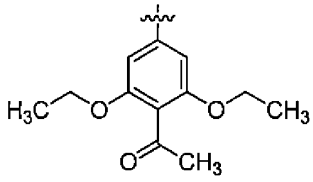

[VI－6],

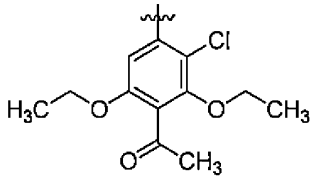

[VI－7],

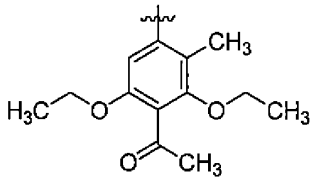
[0189] [化90]

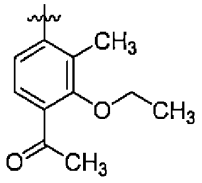

[VI－8],


[VI－9],


[VI－10],

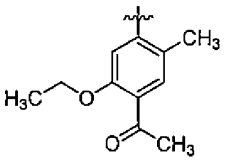

[VI－11],

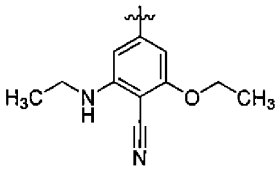

[VI－12],

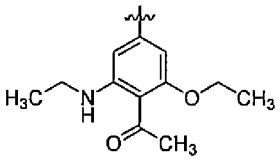

[VI－13],

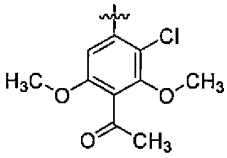
[0190]

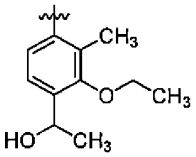
[化91]

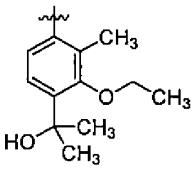

[VI－１４]，

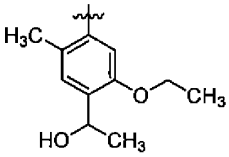

[VI－１５]，

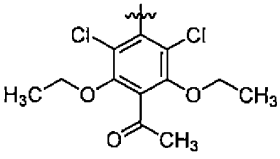

[VI－１６]，


[VI－１７]，


[VI－１８]，


[VI－１９]，


[VI－２０]，


[VI－２１]

のいずれかである。

[0191] 本発明の化合物の他の好ましい態様は、以下の態様（Ｄ）である。

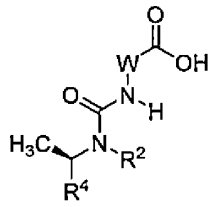
態様（Ｄ）：

[0192] 本態様（Ｄ）において、好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－１］で表される化合物若しくはその製薬学的に許容される塩又はそれらの水和物において、

式［Ｉ－１］で表される化合物が、下記式［Ｉ－３］で表される化合物

[0193] [化92]



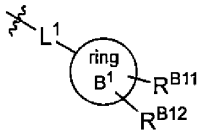
［Ｉ－３］

であって、

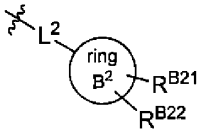
ここで、

R^2は、下記式［IV－１］又は［IV－２］で表される基

[0194] [化93]



［IV－１］，



［IV－２］

であり；

ここで、

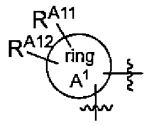
W、環B^1、R^{B11}、R^{B12}、L^1、環B^2、R^{B21}、R^{B22}、L^2、及びR^4は、前述の通りである。

[0195] 本態様（Ｄ）において、より好ましい態様は、以下の通りである。

前記式［Ｉ－３］において、

Ｗは、メタンジイル又は前記式［III-１］で表される構造

[0196] [化94]



［III－１］

であって、

ここで、

該メタンジイルは、１個のメチルで置換されてもよく、

そして、さらに、１個のメチルで置換されてもよく、

また、

該式［III-１］で表される構造中、

環Ａ^{1}は、Ｃ$_{3-4}$シクロアルカンであり、

Ｒ^{A11}は、水素原子、ハロゲン原子、Ｃ$_{1}$アルキル、又はＣ$_{1-2}$アルコキシであり、

Ｒ^{A12}は、水素原子、ハロゲン原子、又はメチルであり；

[0197] 環Ｂ^{1}は、フェニルであり、

Ｒ^{B11}及びＲ^{B12}は、同時に、水素原子であり、

Ｌ^{1}は、Ｃ$_{4-5}$アルカンジイル（該Ｃ$_{4-5}$アルカンジイルは、２個のフッ素原子で置換されてもよい。）であり、

また、

Ｃ$_{4-5}$アルカンジイルの中の炭素原子の１つであってＲ^{2}が結合する窒素原子から２原子以上離れている当該原子は、式－Ｏ－で置き換わってもよく、

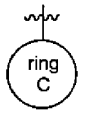
環Ｂ^{2}は、部分的に飽和された９員の縮環のアリールであり、

Ｒ^{B21}及びＲ^{B22}は、同時に、水素原子であり、

L^2は、C_2アルカンジイルであり；

[0198] R^4は、下記式［VI］で表される基

[0199] [化95]



［VI］

であって、

ここで、

環Cが、フェニルであり、

該フェニルは、ハロゲン原子、C_{1-3}アルキル、C_{1-2}アルコキシ、及びC_1アルキルカルボニルからなる群から選ばれる１個の基で置換され、さらに、ハロゲン原子、C_{1-3}アルキル（該C_{1-3}アルキルは、１個のヒドロキシで置換されてもよい。）、C_{1-2}アルコキシ、モノC_2アルキルアミノ、及びC_1アルキルカルボニル、からなる群から同一に又は異なって選ばれる１～４個の基で置換されてもよい。

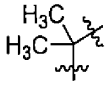
[0200] 本態様（Ｄ）において、さらに好ましい態様は、以下の通りである。

前記式［Ｉ－３］において、

Wは、下記式［III－４］～［III－１１］、［III－１３］～［III－１４］、又は［III－１８］～［III－１９］で表される構造

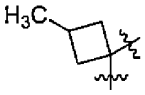
[0201]

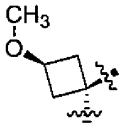
[化96]

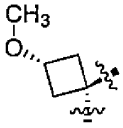

[III－4]，

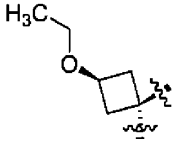
[III－5]，

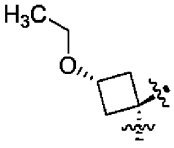
[III－6]，

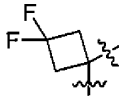

[III－7]，

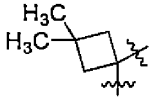

[III－8]，


[III－9]，

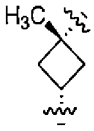

[III－10]，


[III－11]，


[III－13]，


[III－14]，

[III－18]，


[III－19]

であり；

環B^1は、フェニルであり、

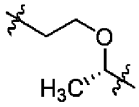
R^{B11}及びR^{B12}は、同一に、水素原子であり、

L^1は、下記式［Ｖ－３］、［Ｖ－８］、又は［Ｖ－１４］で表される構造

[0202] [化97]

$-(CH_2)_{n4}-$ ［Ｖ－３］，

$-CH_2CH_2CH_2CF_2-$ ［Ｖ－８］，


［Ｖ－１４］

であり、

ここで、

ｎ４が、４であり、

環Ｂ[2]は、ジヒドロインデニルであり、

Ｒ[B21]及びＲ[B22]は、同時に、水素原子であり、

Ｌ[2]は、下記式［Ｖ－２０］で表される構造

[0203] [化98]

$$-(CH_2)_{n5}- \quad [V-20]$$

であり、

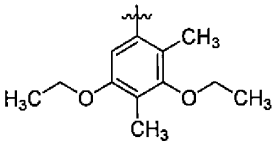
ここで、

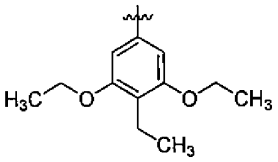
ｎ５は、２であり；

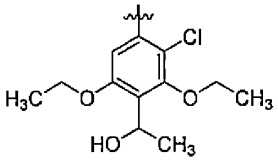
Ｒ[4]は、下記式［VI－２］、［VI－３］、［VI－８］、［VI－１０］～［VI－１２］、［VI－１６］、［VI－１９］、又は［VI－２１］で表される基

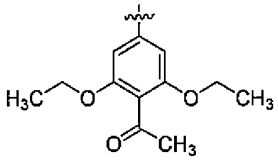
[0204]

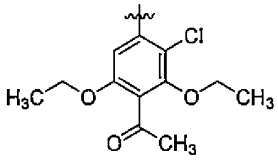
[化99]


[VI－２]，


[VI－３]，

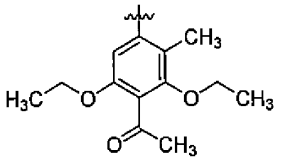

[VI－８]，

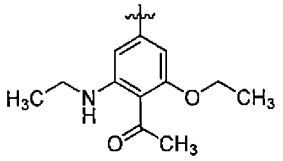

[VI－１０]，

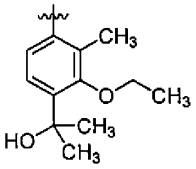

[VI－１１]，

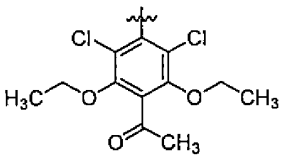
[0205]

[化100]


[VI－１２]，


[VI－１６]，


[VI－１９]，


[VI－２１]

のいずれかである。

[0206] 本発明の化合物の他の好ましい態様は、以下の態様（Ｅ）である。

態様（Ｅ）：

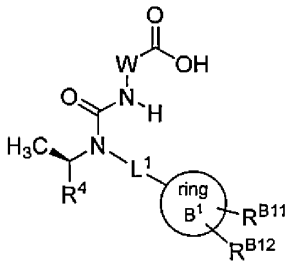
[0207] 本態様（Ｅ）において、好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－１］で表される化合物若しくはその製薬学的に許容される塩又はそれらの水和物において、

式［Ｉ－１］で表される化合物が、下記式［Ｉ－４］で表される化合物

[0208]

[化101]



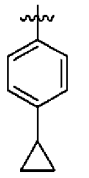
［Ｉ－４］

であって、

ここで、

R^4は、下記式［VI－２２］で表される基

[0209] [化102]



［VI－２２］

であり、

該式［VI－２２］で表される基は、１～２個のC_{1-6}アルコキシで置換されており；

好ましいW、環B^1、R^{B11}、R^{B12}、及びL^1は、前述の通りである。

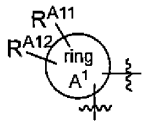
[0210] 本態様（Ｅ）において、より好ましい態様は、以下の通りである。

前記式［Ｉ－４］において、

Wは、下記式［III-１］で表される構造

[0211]

[化103]



[III－1]

であって、

ここで、

該式［III-１］で表される構造中、

環Ａ^{1}は、Ｃ$_{4}$シクロアルカンであり、

Ｒ^{A11}は、Ｃ$_{1-2}$アルコキシであり、

Ｒ^{A12}は、水素原子であり；

環Ｂ^{1}は、フェニルであり、

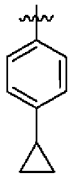
Ｒ^{B11}及びＲ^{B12}は、同一に、水素原子であり、

Ｌ^{1}は、Ｃ$_{5}$アルカンジイルであり、

該Ｃ$_{5}$アルカンジイルの中の炭素原子の１つであってＲ^{2}が結合する窒素原子から２原子以上離れている当該原子は、式－Ｏ－で置き換わってもよく；

Ｒ^{4}は、前記式［VI－２２］で表される基

[0212] [化104]



[VI－２２]

であって、

ここで、

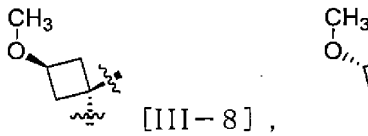
該式［VI－２２］で表される基は、２個のＣ$_{2}$アルコキシで置換されている。

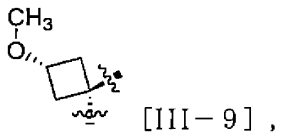
[0213] 本態様（Ｅ）において、さらに好ましい態様は、以下の通りである。

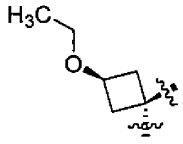
前記式［Ｉ－４］において、

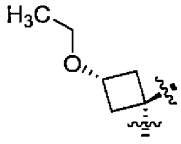
Ｗは、下記式［III－８］～［III－１１］で表される構造

[0214] [化105]


[III－８]，


[III－９]，


[III－１０]，


[III－１１]

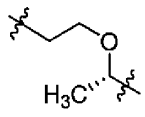
であり；

環Ｂ[1]は、フェニルであり、

Ｒ[B11]及びＲ[B12]は、同一に、水素原子であり、

Ｌ[1]は、下記式［Ｖ－１４］で表される構造

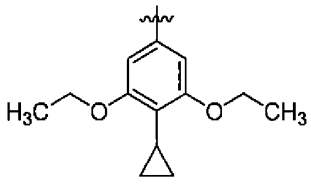
[0215] [化106]


[Ｖ－１４]

であり；

Ｒ[4]は、下記式［VI－６］で表される基

[0216] [化107]

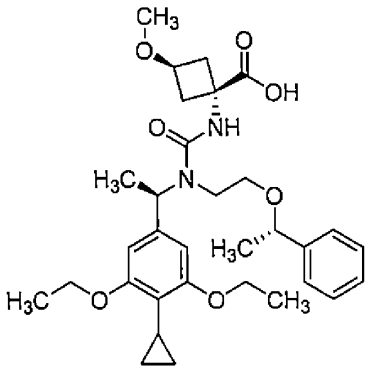
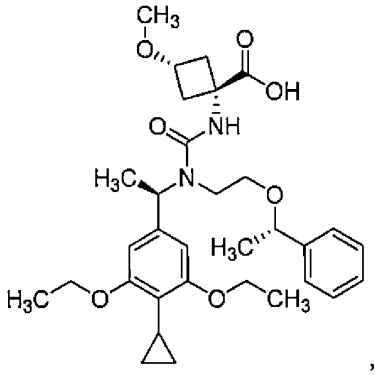
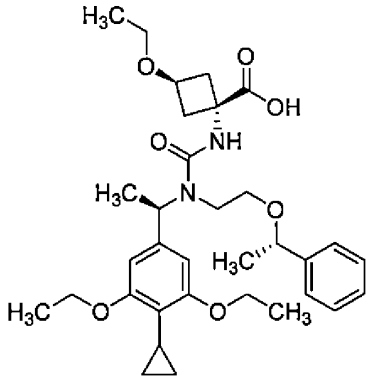
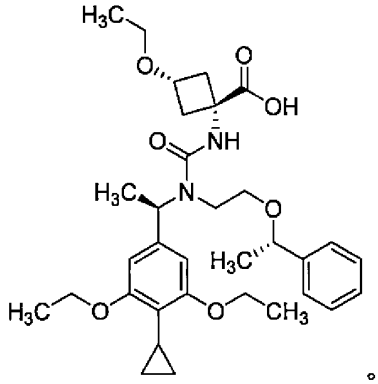

[VI－６]

である。

[0217] そして、本態様（Ｅ）において、ひとつの特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－４］で表される化合物が、以下のいずれかである場合である：

[0218] [化108]

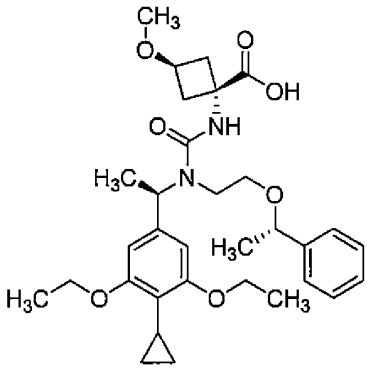

,

,

,

。

[0219] また、本態様（Ｅ）において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－４］で表される化合物が、以下の場合である：

[0220]

[化109]

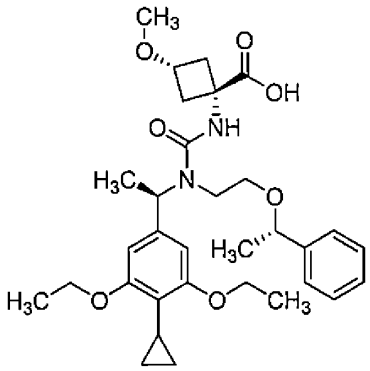


。

[0221] また、本態様（Ｅ）において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－４］で表される化合物が、以下の場合である：

[0222] [化110]



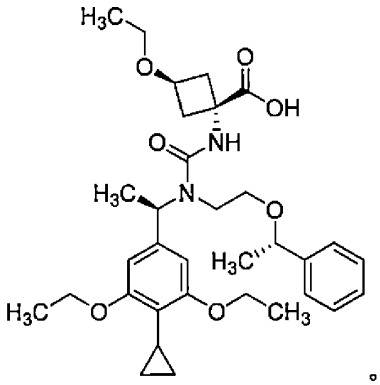
。

[0223] また、本態様（Ｅ）において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－４］で表される化合物が、以下の場合である：

[0224]

[化111]

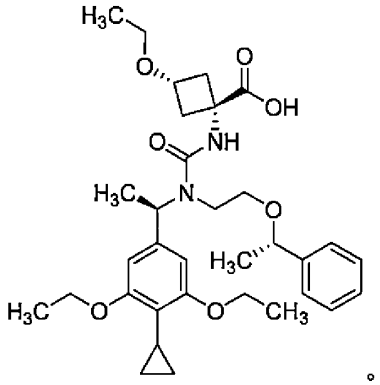


。

[0225] また、本態様（Ｅ）において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－４］で表される化合物が、以下の場合である：

[0226] [化112]



。

[0227] 本発明の化合物の他の好ましい態様は、以下の態様（Ｆ）である。

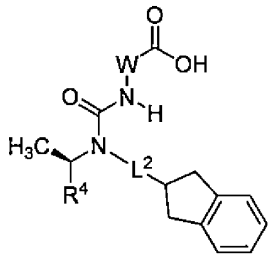
態様（Ｆ）：

[0228] 本態様（Ｆ）において、好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－１］で表される化合物若しくはその製薬学的に許容される塩又はそれらの水和物において、

式［Ｉ－１］で表される化合物が、下記式［Ｉ－５］で表される化合物

[0229] [化113]



［Ｉ－５］

であって、

ここで、

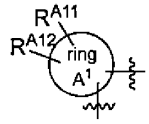
Ｗ、Ｌ^{2}、及びＲ^{4}は、前述の通りである。

[0230] 本態様（Ｆ）において、より好ましい態様は、以下の通りである。

前記式［Ｉ－５］において、

Ｗは、下記式［III-１］で表される構造

[0231] [化114]



［III－１］

であって、

ここで、

該式［III-１］で表される構造中、

環Ａ^{1}は、Ｃ$_{4}$シクロアルカンであり、

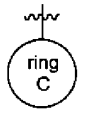
Ｒ^{A11}は、Ｃ$_{1}$アルコキシであり、

Ｒ^{A12}は、水素原子であり；

Ｌ^{2}は、Ｃ$_{2}$アルカンジイルであり；

Ｒ^{4}は、下記式［VI］で表される基

[0232] [化115]



［VI］

であって、

ここで、

環Ｃが、フェニルであり、

該フェニルは、Ｃ$_{2}$アルコキシ及びＣ$_{1}$アルキルカルボニルからなる群から同一に又は異なって選ばれる３個の基で置換され、さらに、

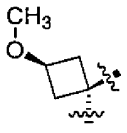
１個のＣ$_{1}$アルキルで置換されてもよい。

[0233] 本態様（Ｆ）において、さらに好ましい態様は、以下の通りである。

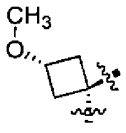
前記式［Ｉ－５］において、

Ｗは、下記式［III－８］又は［III－９］で表される構造

[0234] [化116]



［III－８］，



［III－９］

であり；

Ｌ^{2}は、下記式［Ｖ－２０］で表される構造

[0235]

[化117]

$-(CH_2)_{n5}-$ [V－２０]

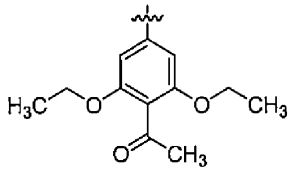
であり、

ここで、

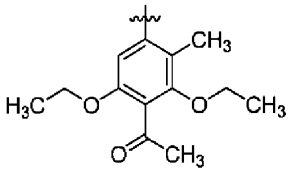
ｎ５は、２であり；

R^4は、下記式［VI－１０］又は［VI－１２］で表される基

[0236] [化118]



［VI－１０］，



［VI－１２］

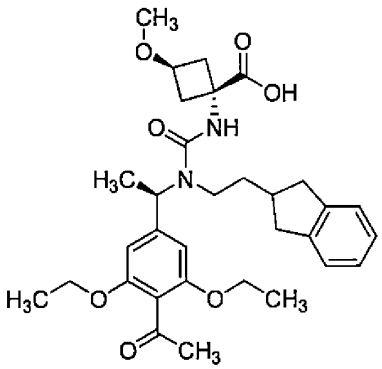
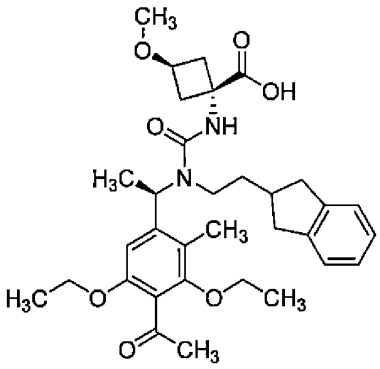
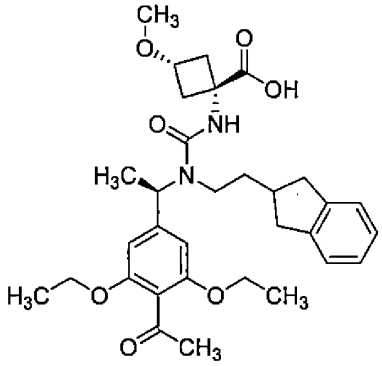
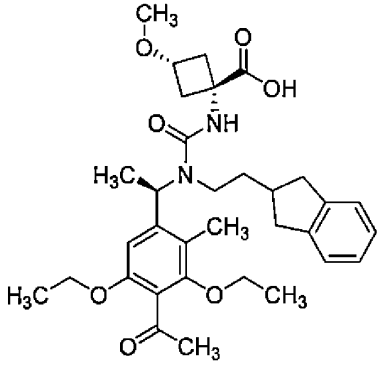
である。

[0237] そして、本態様（Ｆ）において、ひとつの特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－５］で表される化合物が、以下のいずれかである場合である：

[0238]

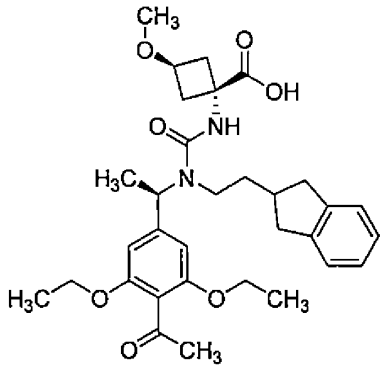
[化119]


,

,

,

。

[0239] また、本態様（Ｆ）において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－５］で表される化合物が、以下の場合である：

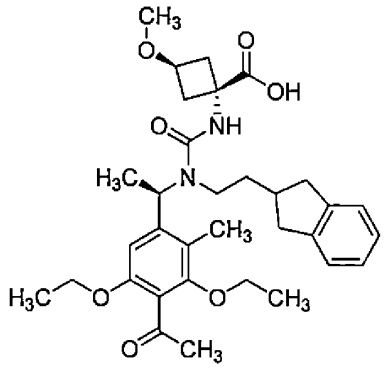
[0240] [化120]


。

[0241] また、本態様（Ｆ）において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－５］で表される化合物が、以下の場合である：

[0242] [化121]

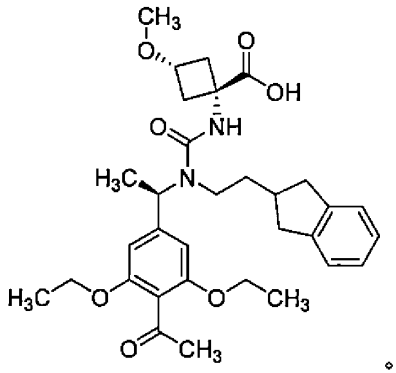


。

[0243] また、本態様（Ｆ）において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－５］で表される化合物が、以下の場合である：

[0244] [化122]



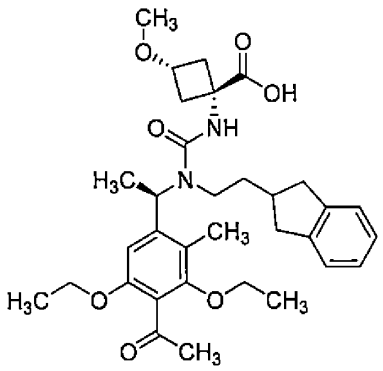
。

[0245] また、本態様（Ｆ）において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－５］で表される化合物が、以下の場合である：

[0246]

[化123]



。

[0247] 本発明の化合物の他の好ましい態様は、以下の態様（Ｆ－２）である。

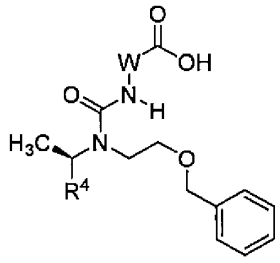
態様（Ｆ－２）：

[0248] 本態様（Ｆ－２）において、好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－１］で表される化合物若しくはその製薬学的に許容される塩又はそれらの水和物において、

式［Ｉ－１］で表される化合物が、下記式［Ｉ－５－２］で表される化合物

[0249] [化124]



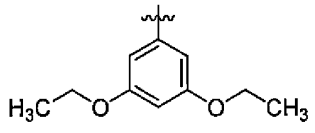
［Ｉ－５－２］

であって、

ここで、

R^4は、下記式［VI－２６］で表される基

[0250] [化125]


［VI－２６］

であり、

該式［VI－２６］で表される基は、C_{1-6}アルキル、C_{3-8}シクロアルキル、及びC_{1-6}アルキルカルボニルからなる群から選ばれる１個の基で置換され、

さらに、

ハロゲン原子及びC_{1-6}アルキルからなる群から選ばれる１個の基で置換されてもよく；

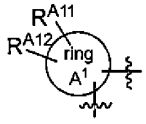
Wは、前述の通りである。

[0251] 本態様（Ｆ－２）において、より好ましい態様は、以下の通りである。

前記式［Ｉ－５－２］において、

Wは、下記式［III-１］で表される構造

[0252] [化126]



［III－１］

であって、

ここで、

該式［III-１］で表される構造中、

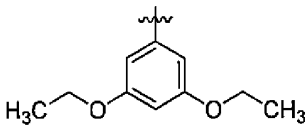
環A^1は、C_4シクロアルカンであり、

R^{A11}は、C_{1-2}アルコキシであり、

R^{A12}は、水素原子であり；

R^4は、前記式［VI－２６］で表される基

[0253] [化127]


［VI－２６］

であって、

ここで、

該式［VI－２６］で表される基は、C_1アルキル、C_3シクロアルキル、及びC_1アルキルカルボニルからなる群から選ばれる１個の基で置換され、さらに、

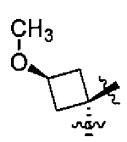
ハロゲン原子及びC_1アルキルからなる群から選ばれる１個の基で置換されてもよい。

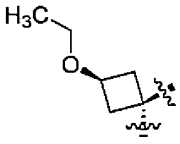
[0254] 本態様（Ｆ－２）において、さらに好ましい態様は、以下の通りである。

前記式［Ｉ－５－２］において、

Wは、下記式［III－８］又は［III－１０］で表される構造

[0255] [化128]


［III－８］，

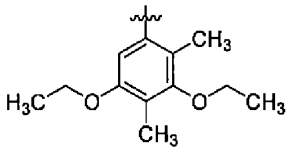
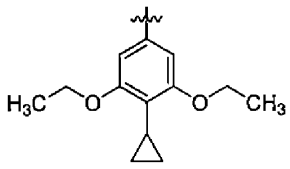
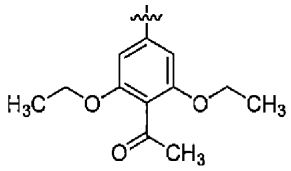
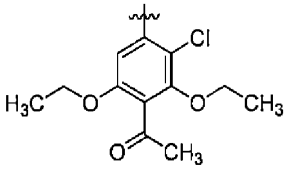
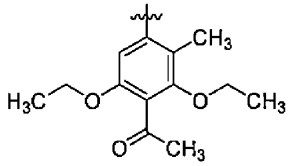
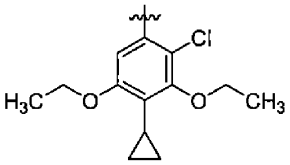
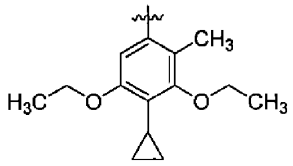

［III－１０］

であり；

R^4は、下記式［VI－２］、［VI－６］、［VI－１０］～［VI－１２］、［VI－２７］、又は［VI－２８］で表される基

[0256]

[化129]


[VI－２]，

[VI－６]，

[VI－１０]，

[VI－１１]，

[VI－１２]，

[VI－２７]，

[VI－２８]

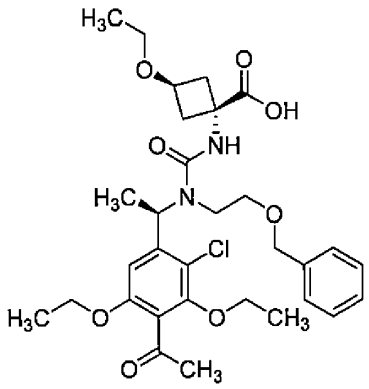
である。

[0257] そして、本態様（Ｆ－２）において、特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－５－２］で表される化合物が、以下である場合である：

[0258]

[化130]



[0259] 本発明の化合物の他の好ましい態様は、以下の態様（Ｇ）である。

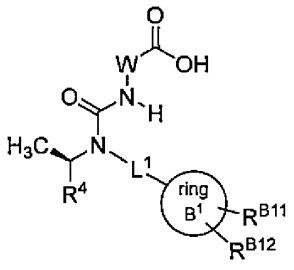
態様（Ｇ）：

[0260] 本態様（Ｇ）において、好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－１］で表される化合物若しくはその製薬学的に許容される塩又はそれらの水和物において、

式［Ｉ－１］で表される化合物が、下記式［Ｉ－６］で表される化合物

[0261] [化131]



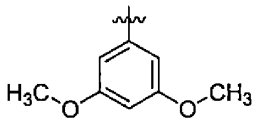
［Ｉ－６］

であって、

ここで、

R^4は、下記式［VI－２３］で表される基

[0262] [化132]


［VI－２３］

であり、

該式［VI－２３］で表される基は、１個のC_{1-6}アルキルカルボニルで置換され、さらに、

１個のハロゲン原子で置換されてもよく；

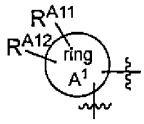
W、環B^1、R^{B11}、R^{B12}、及びL^1は、前述の通りである。

[0263] 本態様（G）において、より好ましい態様は、以下の通りである。

前記式［Ｉ－６］において、

Wは、下記式［III-１］で表される構造

[0264] [化133]



［III－１］

であって、

ここで、

該式［III-１］で表される構造中、

環A^1は、C_4シクロアルカンであり、

R^{A11}は、C_{1-2}アルコキシであり、

R^{A12}は、水素原子であり；

環Ｂ[1]は、フェニルであり、

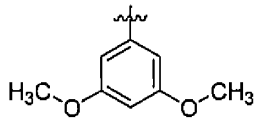
Ｒ[B11]及びＲ[B12]は、同一に、水素原子であり、

Ｌ[1]は、Ｃ$_{4-5}$アルカンジイルであり、

該Ｃ$_{4-5}$アルカンジイルの中の炭素原子の１つであってＲ[2]が結合する窒素原子から２原子以上離れている当該原子は、式－Ｏ－で置き換わってもよく；

Ｒ[4]は、前記式［VI－２３］で表される基

[0265] [化134]


［VI－２３］

であって、

ここで、

該式［VI－２３］で表される基は、１個のＣ$_1$アルキルカルボニルで置換され、さらに、

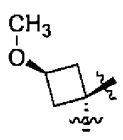
１個のハロゲン原子で置換されてもよい。

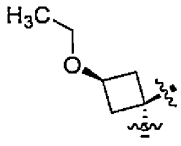
[0266] 本態様（Ｇ）において、さらに好ましい態様は、以下の通りである。

前記式［Ｉ－６］において、

Ｗは、下記式［III－８］又は［III－１０］で表される構造

[0267] [化135]


［III－８］，


［III－１０］

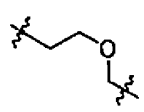
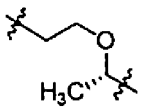
であり；

環Ｂ[1]は、フェニルであり、

R^{B11}及びR^{B12}は、同一に、水素原子であり、

L^1は、下記式［Ｖ－１２］又は［Ｖ－１４］で表される構造

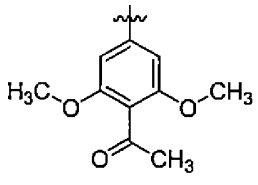
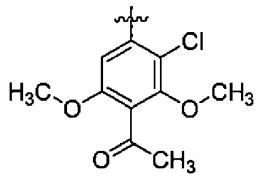
[0268] [化136]


［Ｖ－１２］，

［Ｖ－１４］

であり；

R^4は、下記式［ＶＩ－２４］又は［ＶＩ－２５］で表される基

[0269] [化137]


［ＶＩ－２４］，

［ＶＩ－２５］

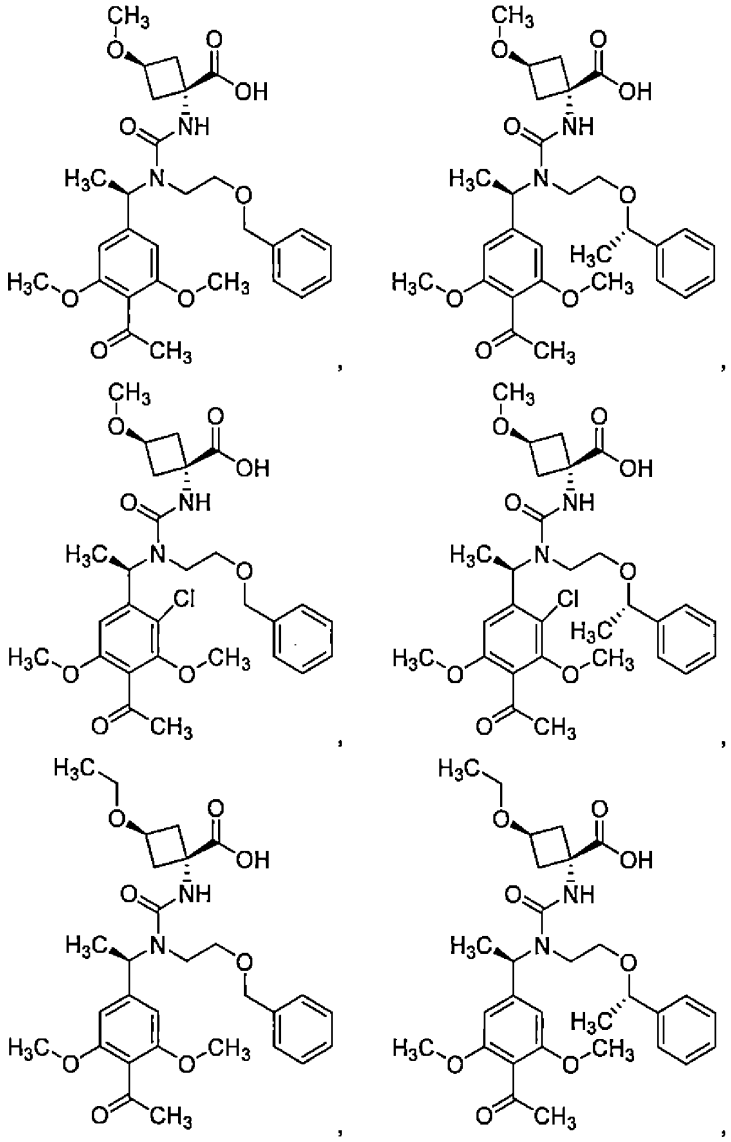
である。

[0270] そして、本態様（Ｇ）において、ひとつの特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－６］で表される化合物が、以下のいずれかである場合である：

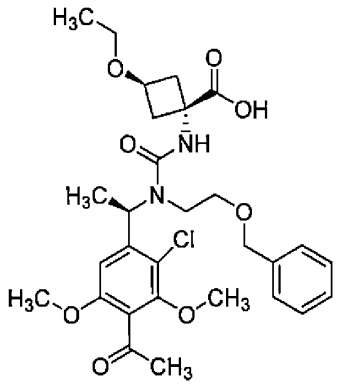
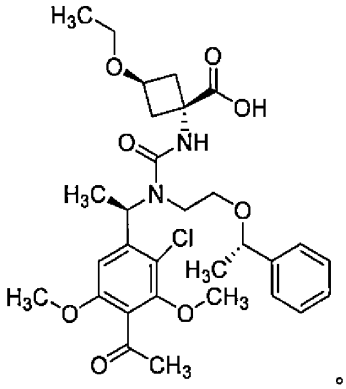
[0271]

[化138]



[0272]

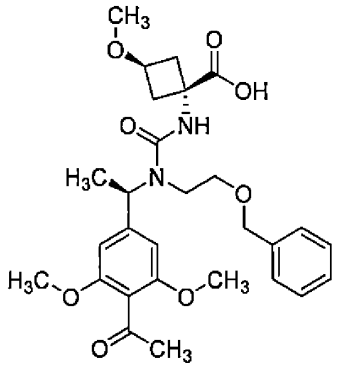
[化139]


,

。

[0273] また、本態様（Ｇ）において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－６］で表される化合物が、以下の場合である：

[0274] [化140]

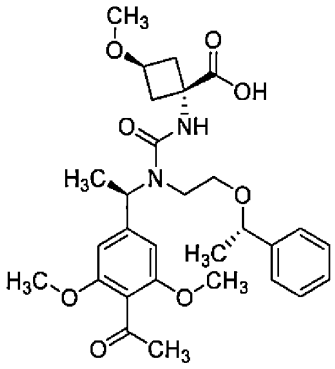

。

[0275] また、本態様（Ｇ）において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－６］で表される化合物が、以下の場合である：

[0276]

[化141]

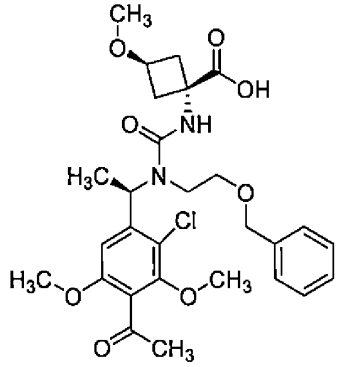


。

[0277] また、本態様（Ｇ）において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－６］で表される化合物が、以下の場合である：

[0278] [化142]



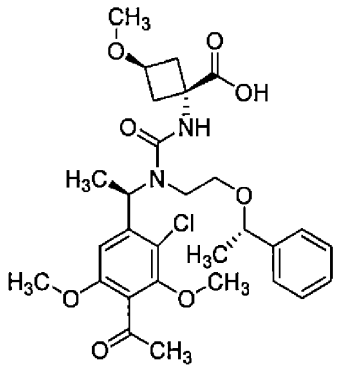
。

[0279] また、本態様（Ｇ）において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－６］で表される化合物が、以下の場合である：

[0280]

[化143]

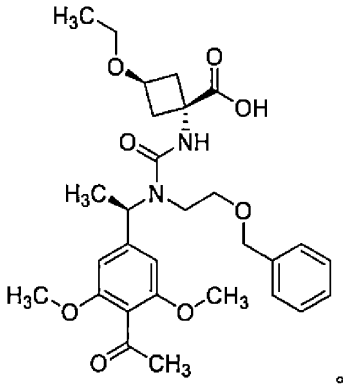


。

[0281] また、本態様（Ｇ）において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－６］で表される化合物が、以下の場合である：

[0282] [化144]



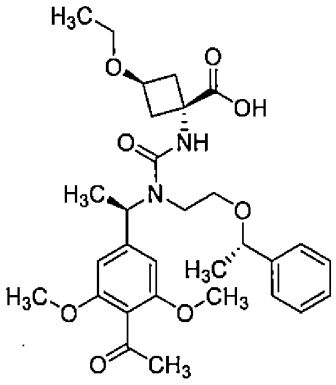
。

[0283] また、本態様（Ｇ）において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－６］で表される化合物が、以下の場合である：

[0284]

[化145]

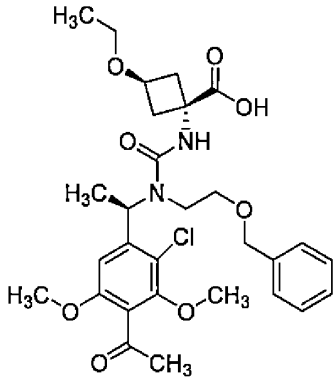


。

[0285] また、本態様（Ｇ）において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－６］で表される化合物が、以下の場合である：

[0286] [化146]



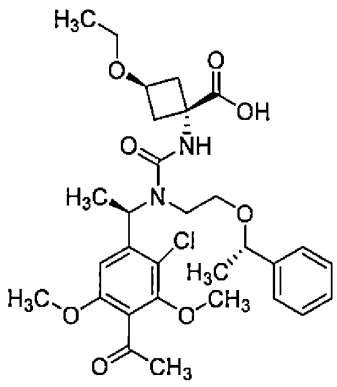
。

[0287] また、本態様（Ｇ）において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－６］で表される化合物が、以下の場合である：

[0288]

[化147]



。

[0289] 本発明の化合物の他の好ましい態様は、以下の態様（Ｇ－２）である。

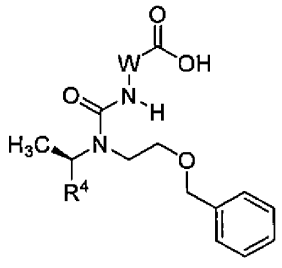
態様（Ｇ－２）：

[0290] 本態様（Ｇ－２）において、好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－１］で表される化合物若しくはその製薬学的に許容される塩又はそれらの水和物において、

式［Ｉ－１］で表される化合物が、下記式［Ｉ－６－２］で表される化合物

[0291] [化148]



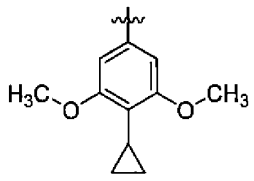
［Ｉ－６－２］

であって、

ここで、

R^4は、下記式［VI－２９］で表される基

[0292] [化149]



［VI－２９］

であり、

該式［VI－２９］で表される基は、ハロゲン原子及びC_{1-6}アルキルからなる群から選ばれる１個の基で置換されていて；

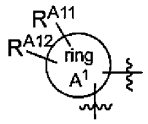
Wは、前述の通りである。

[0293] 本態様（Ｇ－２）において、より好ましい態様は、以下の通りである。

前記式［Ｉ－６－２］において、

Wは、下記式［III-１］で表される構造

[0294] [化150]



［III－１］

であって、

ここで、

該式［III-１］で表される構造中、

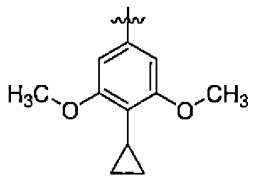
環A^1は、C_4シクロアルカンであり、

R^{A11}は、水素原子、ハロゲン原子、又はC_{1-2}アルコキシであり、

R^{A12}は、水素原子又はハロゲン原子であり；

R^4は、前記式［VI－２９］で表される基

[0295] [化151]



[VI－２９]

であって、

ここで、

該式［VI－２９］で表される基は、ハロゲン原子及びC_1アルキルからなる群から選ばれる１個の基で置換されている。

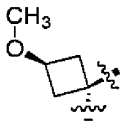
[0296] 本態様（Ｇ－２）において、さらに好ましい態様は、以下の通りである。

前記式［Ｉ－６－２］において、

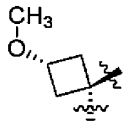
Wは、下記式［III－６］、［III－８］～［III－１１］、又は［III－１３］で表される構造

[0297] [化152]

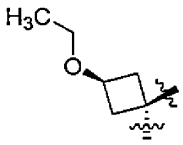
［III－６］，



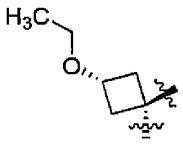
［III－８］，



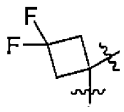
［III－９］，



［III－１０］，



［III－１１］，

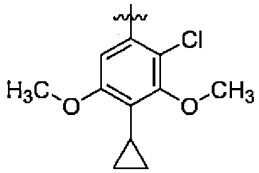


［III－１３］

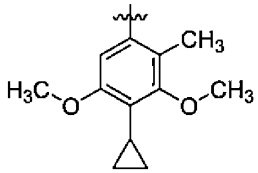
であり；

R^4は、下記式［VI－３０］又は［VI－３１］で表される基

[0298] [化153]



［VI－３０］，



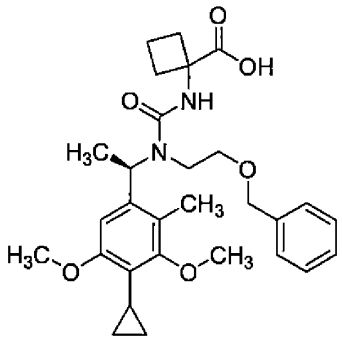
［VI－３１］

である。

[0299] そして、本態様（Ｇ－２）において、ひとつの特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－６－２］で表される化合物が、以下のいずれかである場合である：

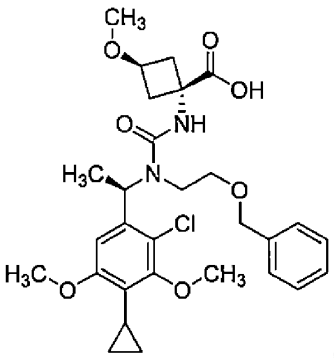
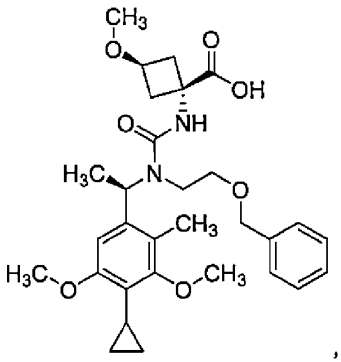
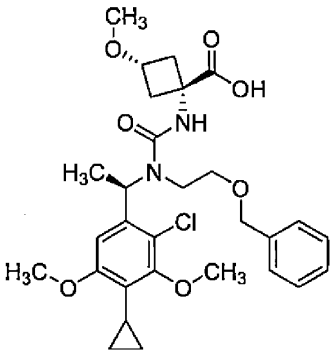
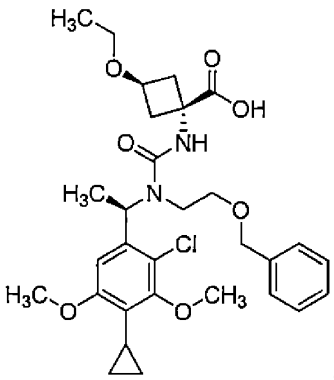
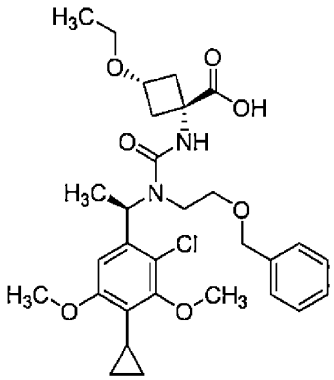
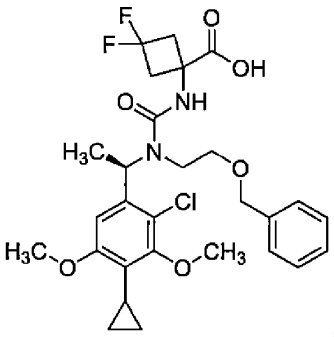
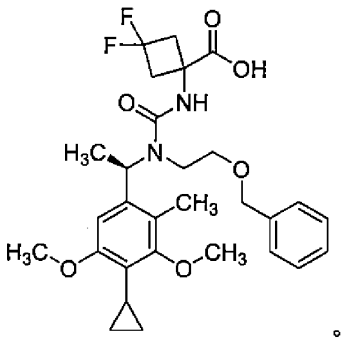
[0300] [化154]



，

[0301]

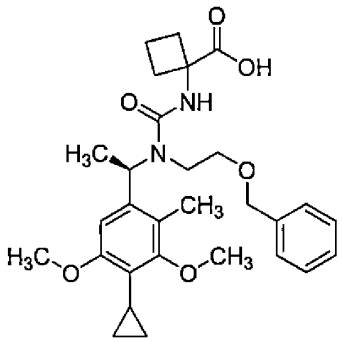
[化155]


,

,

,

,

,

,

。

[0302] また、本態様（Ｇ－２）において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－６－２］で表される化合物が、以下の場合である：

[0303] [化156]

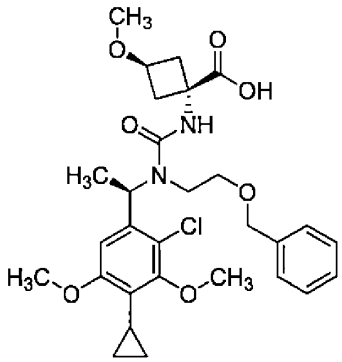


。

[0304] また、本態様（Ｇ－２）において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－６－２］で表される化合物が、以下の場合である：

[0305] [化157]

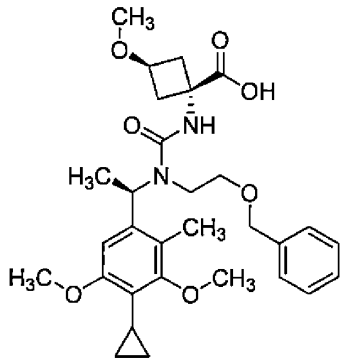


。

[0306] また、本態様（Ｇ－２）において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－６－２］で表される化合物が、以下の場合である：

[0307] [化158]

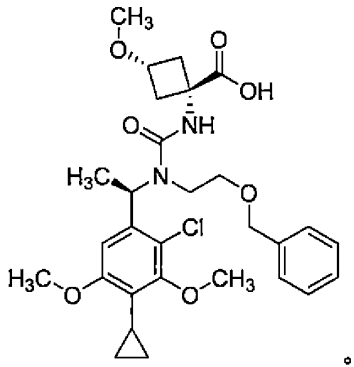


。

[0308] また、本態様（Ｇ－２）において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－６－２］で表される化合物が、以下の場合である：

[0309] [化159]



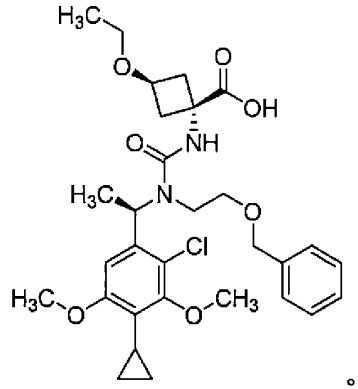
。

[0310] また、本態様（Ｇ－２）において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－６－２］で表される化合物が、以下の場合である：

[0311]

[化160]

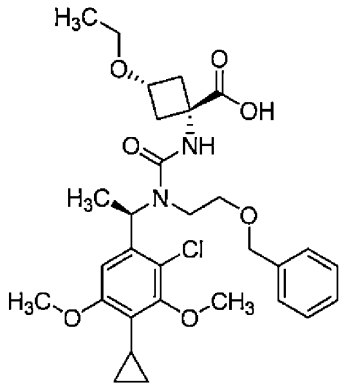


。

[0312] また、本態様（Ｇ－２）において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－６－２］で表される化合物が、以下の場合である：

[0313] [化161]



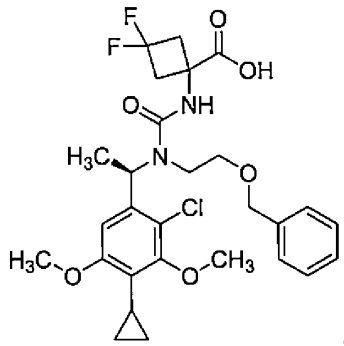
。

[0314] また、本態様（Ｇ－２）において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－６－２］で表される化合物が、以下の場合である：

[0315]

[化162]

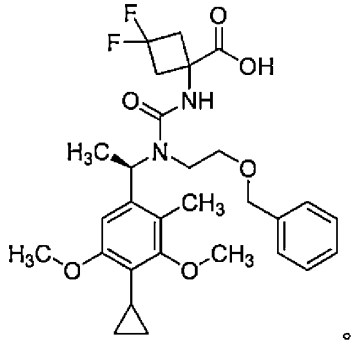


。

[0316] また、本態様（Ｇ－２）において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－６－２］で表される化合物が、以下の場合である：

[0317] [化163]



。

[0318] 本発明の化合物の他の好ましい態様は、以下の態様（Ｈ）である。

態様（Ｈ）：

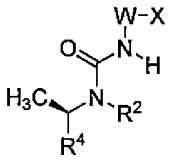
[0319] 本態様（Ｈ）において、好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－１］で表される化合物若しくはその製薬学的に許容される塩

又はそれらの水和物において、

式［Ｉ－１］で表される化合物が、下記式［Ｉ－７］で表される化合物

[0320] [化164]

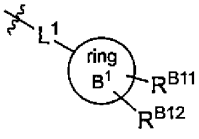

［Ｉ－７］

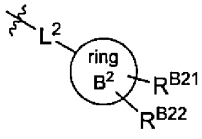
であって、

ここで、

Ｒ^{2}は、下記式［IV－１］又は［IV－２］で表される基

[0321] [化165]


［IV－１］，


［IV－２］

であり；

Ｘ、Ｗ、環Ｂ^{1}、Ｒ^{B11}、Ｒ^{B12}、Ｌ^{1}、環Ｂ^{2}、Ｒ^{B21}、Ｒ^{B22}、Ｌ^{2}、及びＲ^{4}は、前述の通りである。

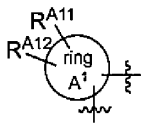
[0322] 本態様（Ｈ）において、より好ましい態様は、以下の通りである。

前記式［Ｉ－７］において、

Ｘは、カルボキシ又はテトラゾリルであり；

[0323] Ｗは、下記式［III-１］で表される構造

[0324] [化166]


［III－１］

であって、

ここで、

該式［III-１］で表される構造中、

環Ａ^{1}は、

Ｃ$_{3-4}$シクロアルカンであり、

Ｒ^{A11}は、

水素原子、ハロゲン原子、又はＣ$_{1-2}$アルコキシであり、

Ｒ^{A12}は、

水素原子又はハロゲン原子であり；

[0325] 環Ｂ^{1}は、フェニルであり、

Ｒ^{B11}及びＲ^{B12}は、同一に、水素原子であり、

Ｌ^{1}は、Ｃ$_{4-5}$アルカンジイル（該Ｃ$_{4-5}$アルカンジイルは、２個のフッ素原子で置換されてもよい。）であり、

また、

Ｃ$_{4-5}$アルカンジイルの中の炭素原子の１つであってＲ^{2}が結合する窒素原子から２原子以上離れている当該原子は、式－Ｏ－で置き換わってもよく、

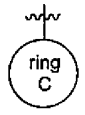
環Ｂ^{2}は、部分的に飽和された９員の縮環のアリールであり、

Ｒ^{B21}及びＲ^{B22}は、同一に、水素原子であり、

Ｌ^{2}は、Ｃ$_{2}$アルカンジイルであり；

[0326] Ｒ^{4}は、下記式［VI］で表される基

[0327] [化167]



[VI]

であって、

ここで、

環Ｃが、フェニルであり、

該フェニルは、ハロゲン原子、C_{1-3}アルキル、C_{1-2}アルコキシ、及びC_1アルキルカルボニルからなる群から選ばれる１個の基で置換され、さらに、ハロゲン原子、C_{1-3}アルキル（該C_{1-3}アルキルは、１個のヒドロキシで置換されてもよい。）、C_{1-2}アルコキシ、C_1アルキルカルボニルからなる群から同一に又は異なって選ばれる１～３個の基で置換されてもよい。

[0328] 本態様（Ｈ）において、さらに好ましい態様は、以下の通りである。

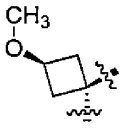
前記式［Ｉ－７］において、

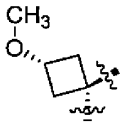
Ｘは、カルボキシ又はテトラゾリルであり；

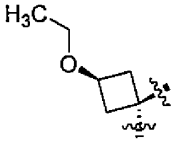
Ｗは、下記式［III－５］、［III－８］～［III－１１］、又は［III－１３］で表される構造

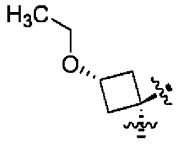
[0329] [化168]

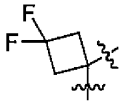
[III－５],


[III－８],


[III－９],


[III－１０],


[III－１１],


[III－１３]

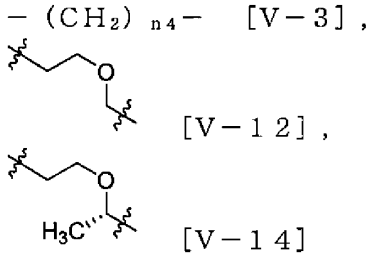
であり；

環Ｂ[1]は、フェニルであり、

Ｒ[B11]及びＲ[B12]は、同一に、水素原子であり、

Ｌ[1]は、下記式［Ｖ－３］、［Ｖ－１２］、又は［Ｖ－１４］で表される構造

[0330] [化169]



［Ｖ－３］，

［Ｖ－１２］，

［Ｖ－１４］

であり、

ここで、

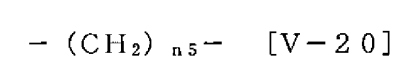
ｎ４は、４の整数であり、

環Ｂ[2]は、ジヒドロインデニルであり、

Ｒ[B21]及びＲ[B22]は、同一に、水素原子であり、

Ｌ[2]は、下記式［Ｖ－２０］で表される構造

[0331] [化170]



［Ｖ－２０］

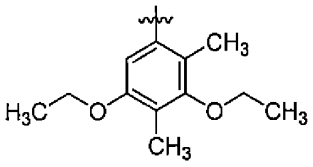
であり、

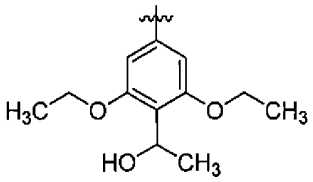
ここで、

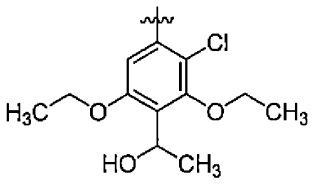
ｎ５は、２であり；

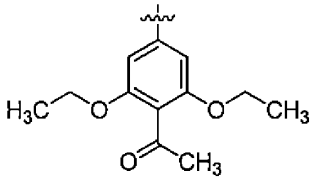
Ｒ[4]は、下記式［VI－２］、［VI－７］、［VI－８］、［VI－１０］、［VI－１１］、又は［VI－１２］で表される基

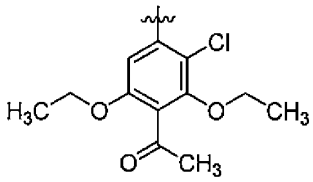
[0332] [化171]

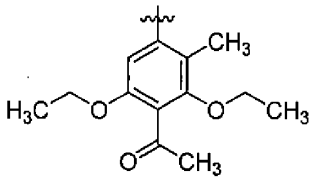

[VI－２],


[VI－７],


[VI－８],


[VI－１０],


[VI－１１],

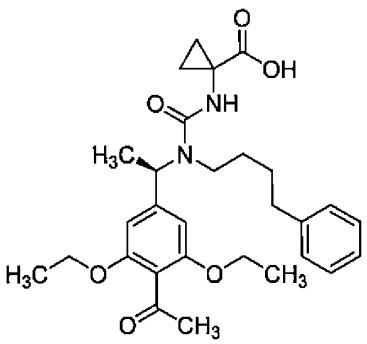
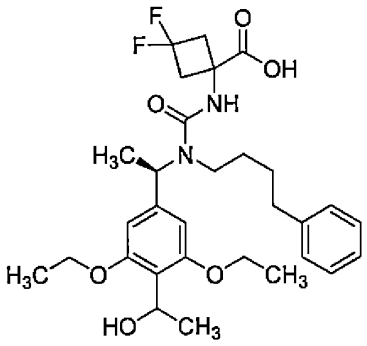
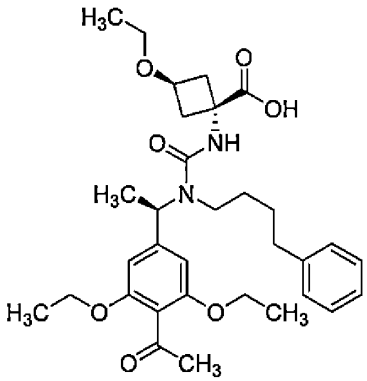
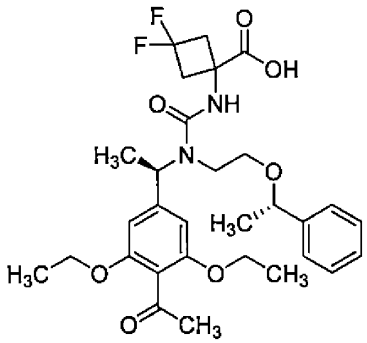
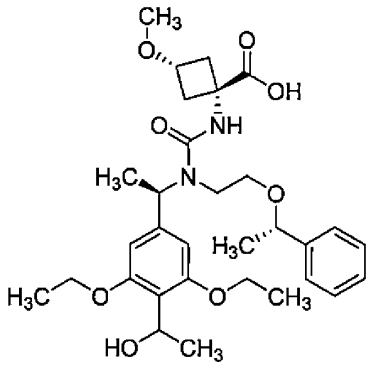
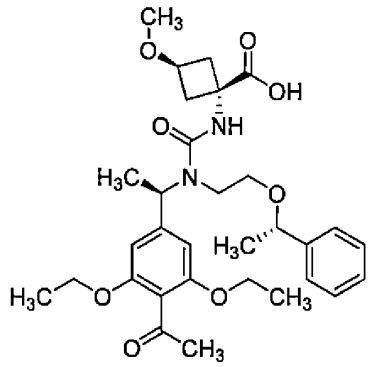

[VI－１２]

である。

[0333] そして、本態様（Ｈ）において、

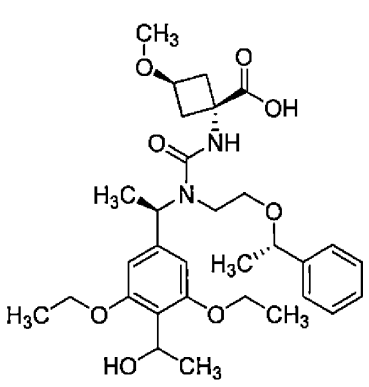
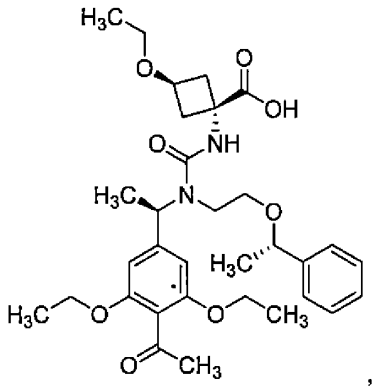
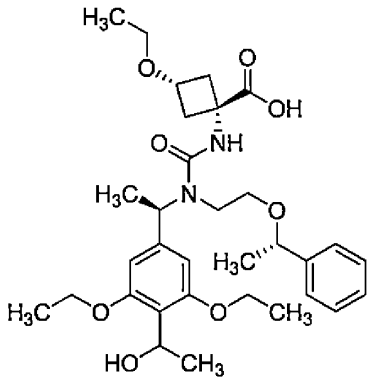
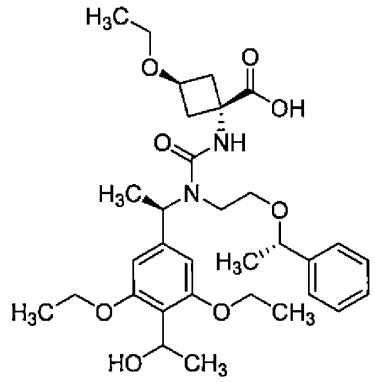
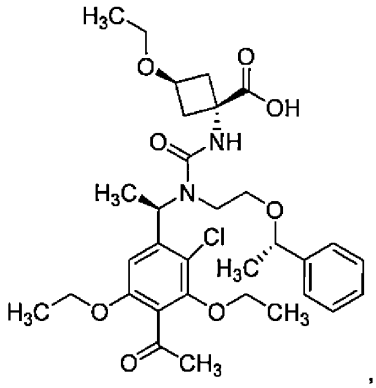
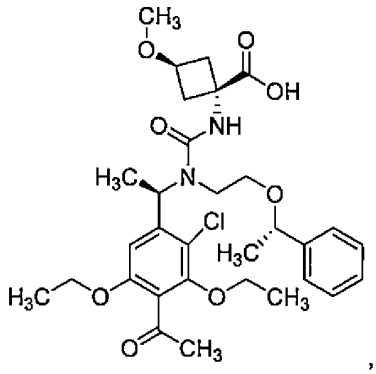
ひとつの特に好ましい態様は、前述の式［Ｉ－７］で表される化合物が、以下のいずれかである場合である：

[0334] [化172]


,

,

,

,

,

,

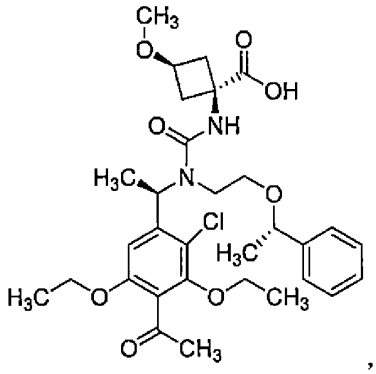
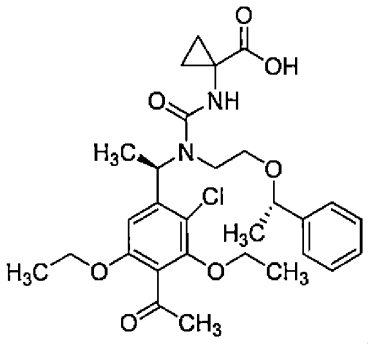
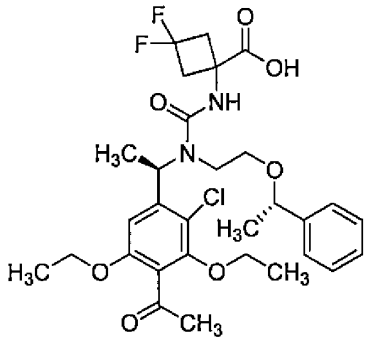
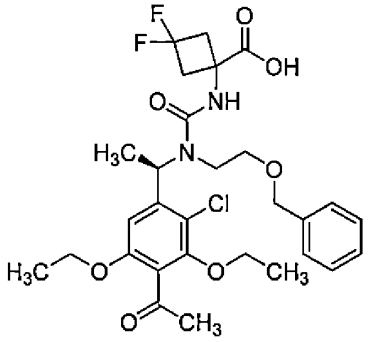
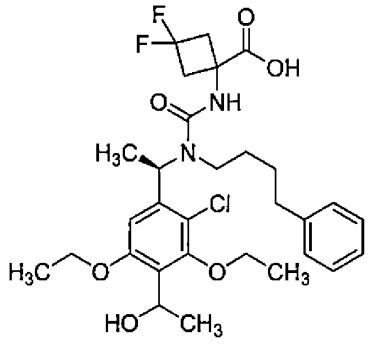
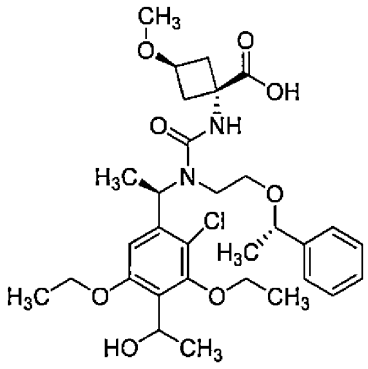
[0335]

[化173]


,

,

,

,

,

,

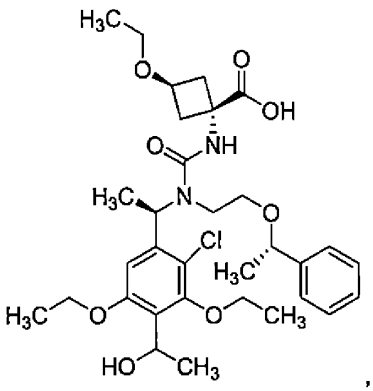
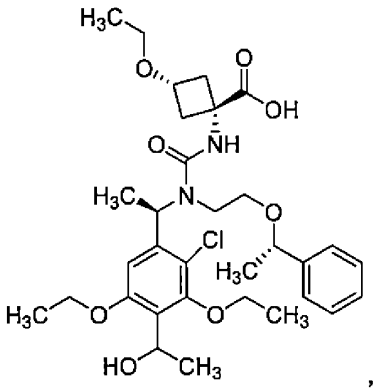
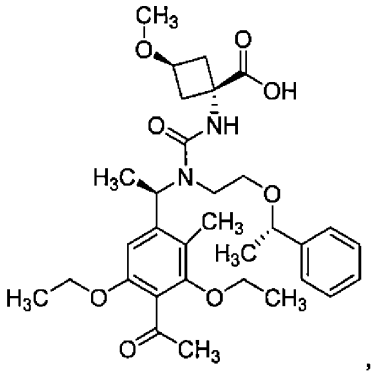
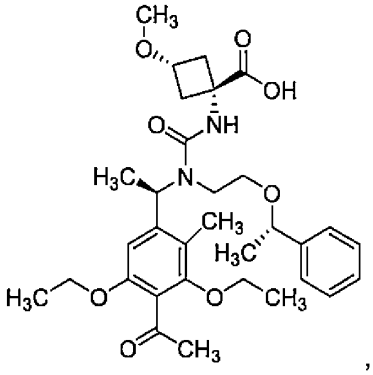
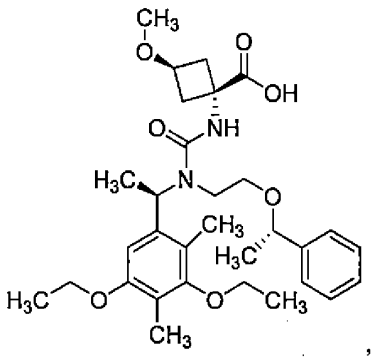
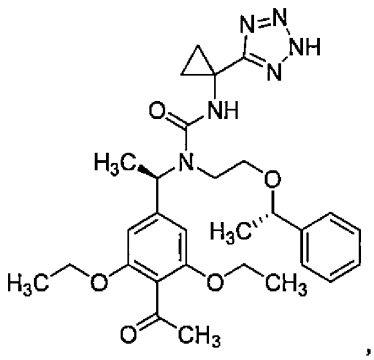
[0336]

[化174]


,

,

,

,

,

,

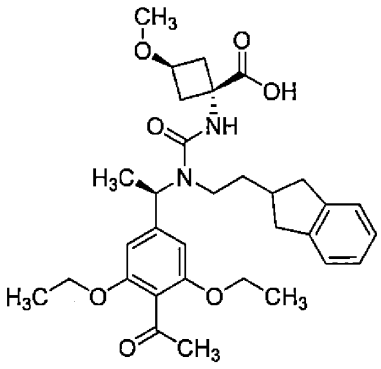
[0337]

[化175]


,

,

,

,

,

,

[0338]

[化176]

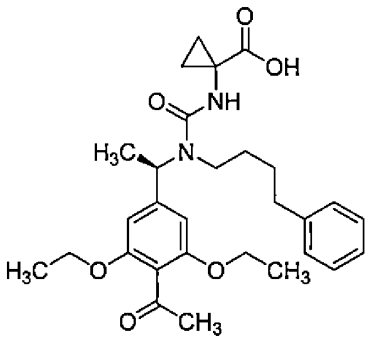


。

[0339] また、本態様（Ｈ）において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－７］で表される化合物が、以下の場合である：

[0340] [化177]



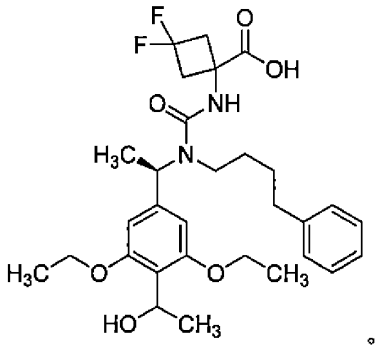
。

[0341] また、本態様（Ｈ）において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－７］で表される化合物が、以下の場合である：

[0342]

[化178]

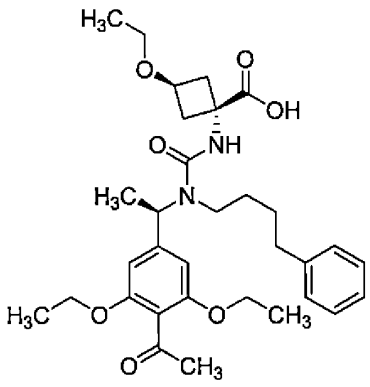


。

[0343] また、本態様（Ｈ）において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－７］で表される化合物が、以下の場合である：

[0344] [化179]



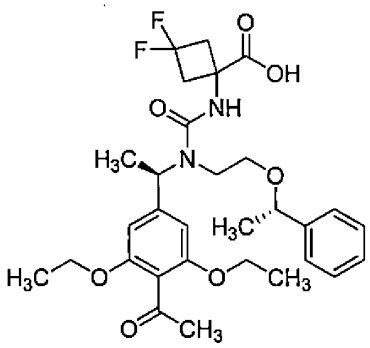
。

[0345] また、本態様（Ｈ）において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－７］で表される化合物が、以下の場合である：

[0346]

[化180]

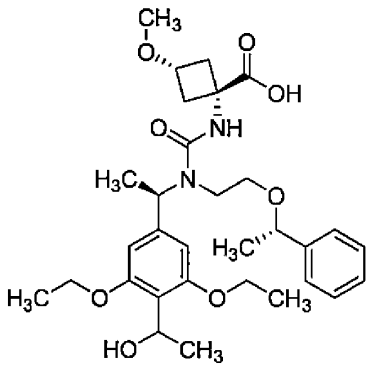


。

[0347] また、本態様（Ｈ）において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－７］で表される化合物が、以下の場合である：

[0348] [化181]



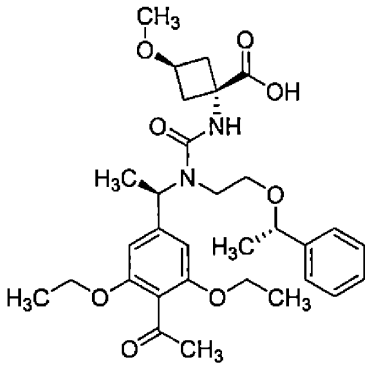
。

[0349] また、本態様（Ｈ）において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－７］で表される化合物が、以下の場合である：

[0350]

[化182]

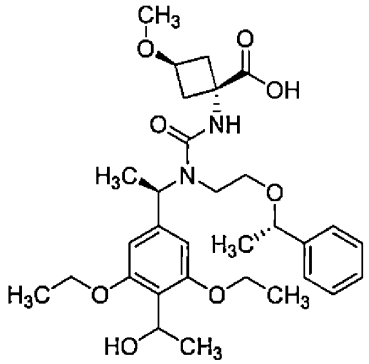


。

[0351] また、本態様（Ｈ）において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－７］で表される化合物が、以下の場合である：

[0352] [化183]



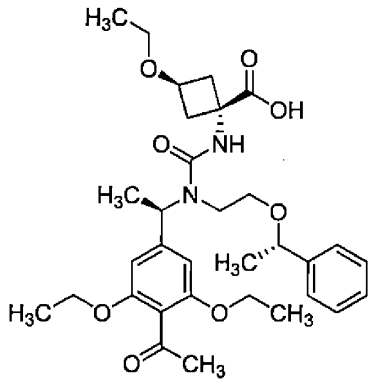
。

[0353] また、本態様（Ｈ）において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－７］で表される化合物が、以下の場合である：

[0354]

[化184]

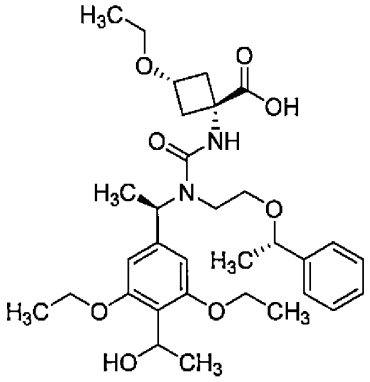


。

[0355] また、本態様（Ｈ）において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－７］で表される化合物が、以下の場合である：

[0356] [化185]



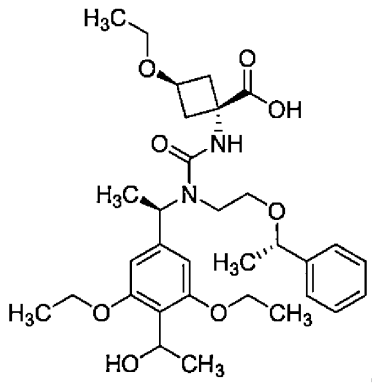
。

[0357] また、本態様（Ｈ）において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－７］で表される化合物が、以下の場合である：

[0358]

[化186]

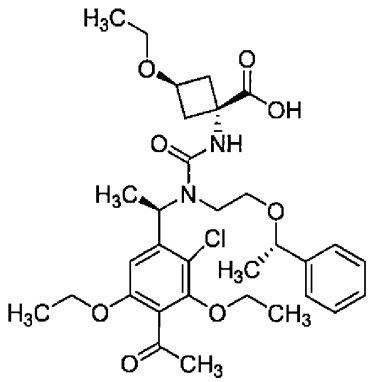


。

[0359] また、本態様（Ｈ）において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－７］で表される化合物が、以下の場合である：

[0360] [化187]



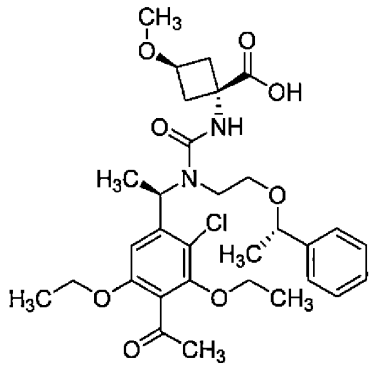
。

[0361] また、本態様（Ｈ）において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－７］で表される化合物が、以下の場合である：

[0362]

[化188]

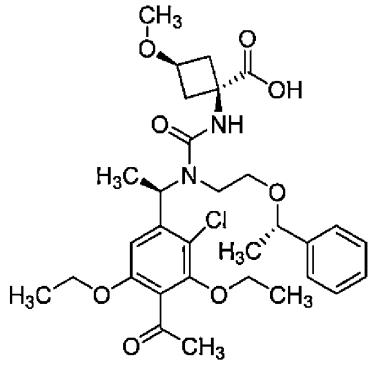


。

[0363] また、本態様（Ｈ）において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－７］で表される化合物が、以下の場合である：

[0364] [化189]



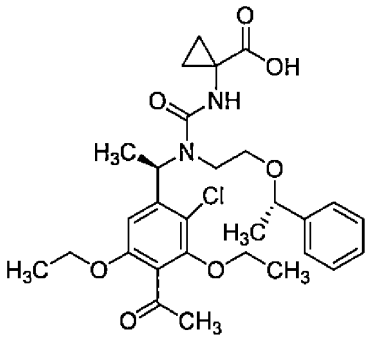
。

[0365] また、本態様（Ｈ）において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－７］で表される化合物が、以下の場合である：

[0366]

[化190]

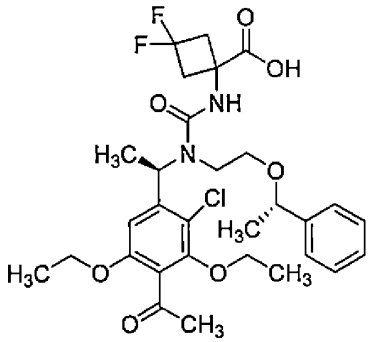


。

[0367] また、本態様（Ｈ）において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－７］で表される化合物が、以下の場合である：

[0368] [化191]



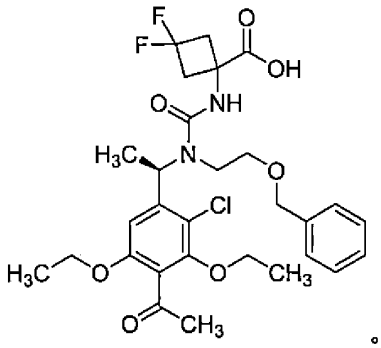
。

[0369] また、本態様（Ｈ）において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－７］で表される化合物が、以下の場合である：

[0370]

[化192]

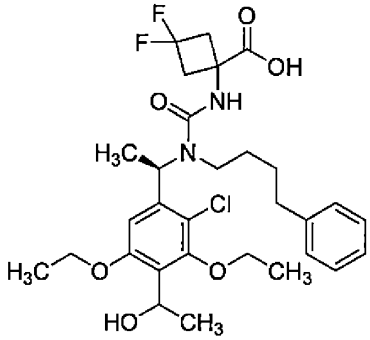


。

[0371] また、本態様（Ｈ）において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－７］で表される化合物が、以下の場合である：

[0372] [化193]



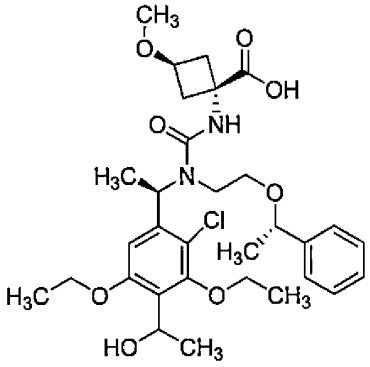
。

[0373] また、本態様（Ｈ）において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－７］で表される化合物が、以下の場合である：

[0374]

[化194]

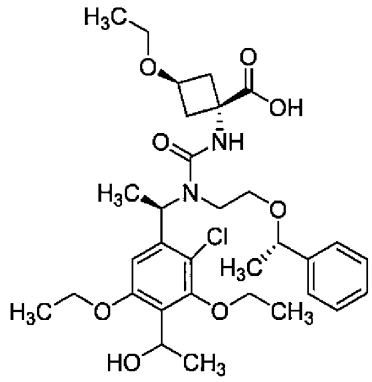


。

[0375] また、本態様（Ｈ）において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－７］で表される化合物が、以下の場合である：

[0376] [化195]



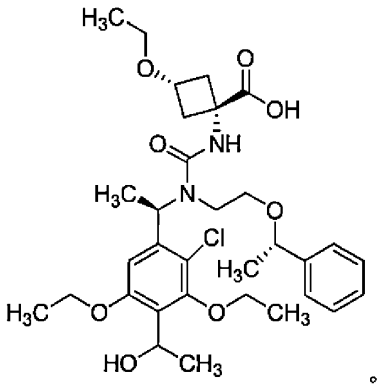
。

[0377] また、本態様（Ｈ）において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－７］で表される化合物が、以下の場合である：

[0378]

[化196]

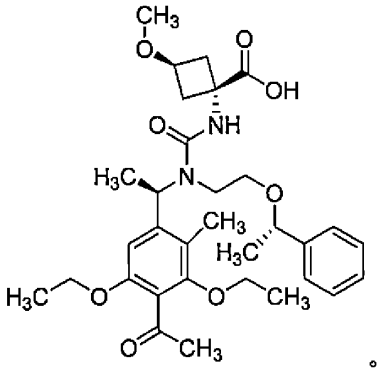


。

[0379] また、本態様（Ｈ）において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－７］で表される化合物が、以下の場合である：

[0380] [化197]



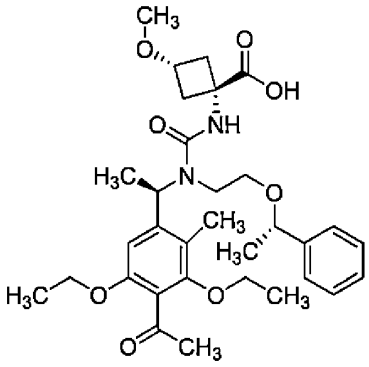
。

[0381] また、本態様（Ｈ）において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－７］で表される化合物が、以下の場合である：

[0382]

[化198]

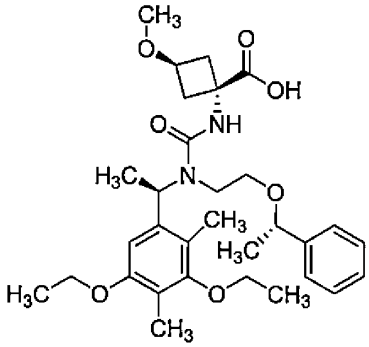


。

[0383] また、本態様（Ｈ）において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－７］で表される化合物が、以下の場合である：

[0384] [化199]



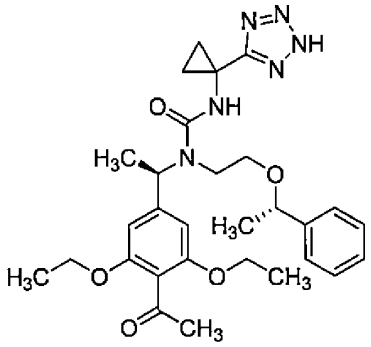
。

[0385] また、本態様（Ｈ）において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－７］で表される化合物が、以下の場合である：

[0386]

[化200]

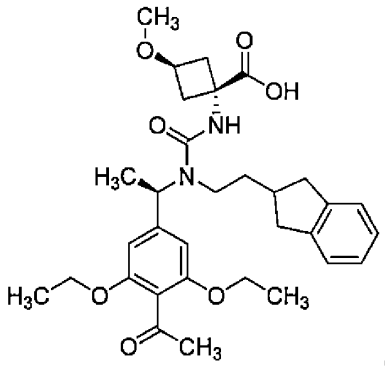


。

[0387] また、本態様（Ｈ）において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－７］で表される化合物が、以下の場合である：

[0388] [化201]



。

[0389] 本発明の化合物の他の好ましい態様は、以下の態様（Ｈ－２）である。

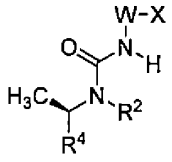
態様（Ｈ－２）：

[0390] 本態様（Ｈ－２）において、好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－１］で表される化合物若しくはその製薬学的に許容される塩又はそれらの水和物において、

式［Ｉ－１］で表される化合物が、下記式［Ｉ－７］で表される化合物

[0391] [化202]



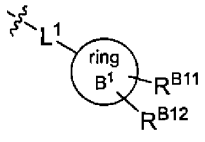
［Ｉ－７］

であって、

ここで、

R^2は、下記式［IV－１］で表される基

[0392] [化203]



［IV－１］

であり、

Ｘ、Ｗ、環B^1、R^{B11}、R^{B12}、L^1、及びR^4は、前述の通りである。

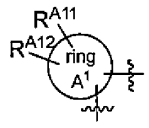
[0393] 本態様（Ｈ－２）において、より好ましい態様は、以下の通りである。

前記式［Ｉ－７］において、

Ｘは、カルボキシであり；

[0394] Ｗは、下記式［III-１］で表される構造

[0395] [化204]



［III－１］

であって、

ここで、

該式［III-１］で表される構造中、

環Ａ^{1}は、

Ｃ$_{3-4}$シクロアルカンであり、

Ｒ^{A11}は、

水素原子、ハロゲン原子、又はＣ$_{1-2}$アルコキシであり、

Ｒ^{A12}は、

水素原子又はハロゲン原子であり；

[0396] 環Ｂ^{1}は、フェニルであり、

Ｒ^{B11}及びＲ^{B12}は、同一に、水素原子であり、

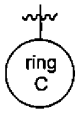
Ｌ^{1}は、Ｃ$_{4-5}$アルカンジイルであり、

また、

Ｃ$_{4-5}$アルカンジイルの中の炭素原子の１つであってＲ^{2}が結合する窒素原子から２原子以上離れている当該原子は、式－Ｏ－で置き換わってもよく、

[0397] Ｒ^{4}は、下記式［VI］で表される基

[0398] [化205]



[VI]

であって、

ここで、

環Ｃが、フェニルであり、

該フェニルは、ハロゲン原子、Ｃ$_{1}$アルキル、Ｃ$_{1-2}$アルコキシ、及びＣ$_{1}$アルキルカルボニルからなる群から選ばれる１個の基で置換され、さらに、

ハロゲン原子、Ｃ$_{1}$アルキル、Ｃ$_{3}$シクロアルキル、Ｃ$_{1-2}$アルコキシ、及びＣ$_{1}$アルキルカルボニルからなる群から同一に又は異なって選ばれる１～３個の基で置換されてもよい。

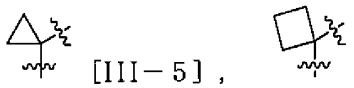
[0399] 本態様（Ｈ－２）において、さらに好ましい態様は、以下の通りである。

前記式［Ｉ－７］において、

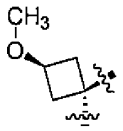
Ｘは、カルボキシであり；

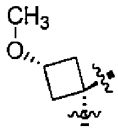
Ｗは、下記式［III－５］、［III－６］、［III－８］～［III－１１］、又は［III－１３］で表される構造

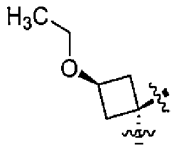
[0400] [化206]

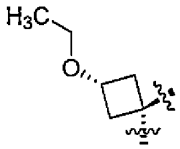

［III－５］，

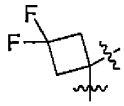
［III－６］，


［III－８］，


［III－９］，


［III－１０］，


［III－１１］，


［III－１３］

であり；

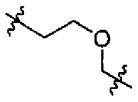
環Ｂ[1]は、フェニルであり、

Ｒ[B11]及びＲ[B12]は、同一に、水素原子であり、

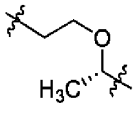
Ｌ[1]は、下記式［Ｖ－１２］又は［Ｖ－１４］で表される構造

[0401]

[化207]



［Ｖ－１２］，



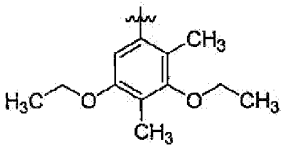
［Ｖ－１４］

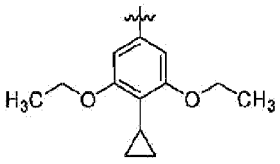
であり、

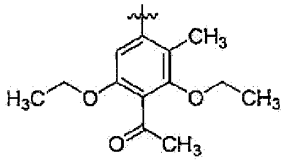
Ｒ^{4}は、下記式［VI－２］、［VI－６］、［VI－１２］、［VI－２５］、［VI－２７］、［VI－２８］、［VI－３０］、又は［VI－３１］で表される基

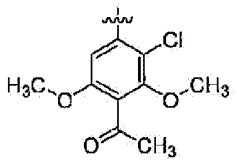
[0402]

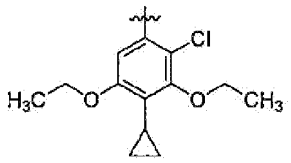
[化208]

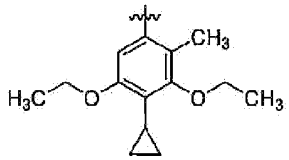

[VI－２]，

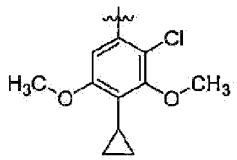

[VI－６]，

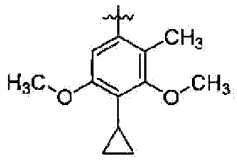

[VI－１２]，


[VI－２５]，


[VI－２７]，


[VI－２８]，


[VI－３０]


[VI－３１]

である。

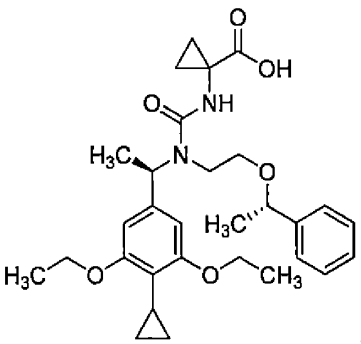
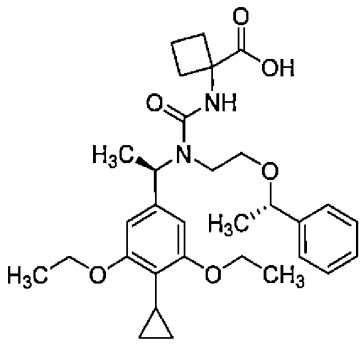
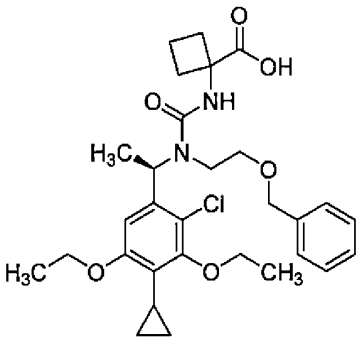
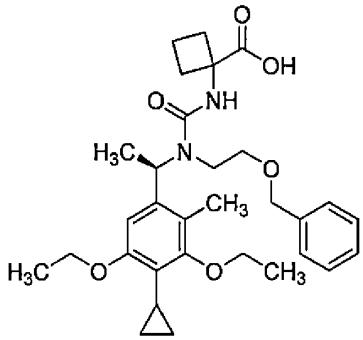
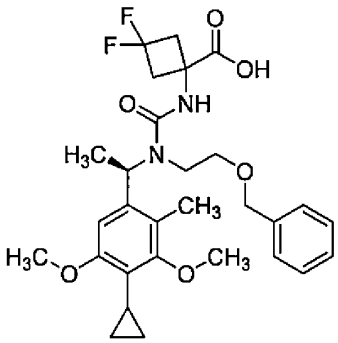
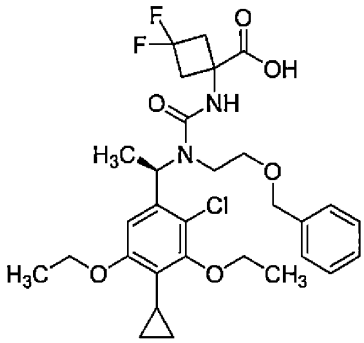
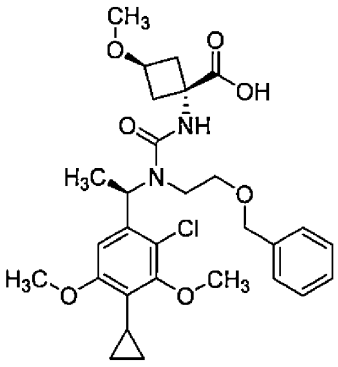
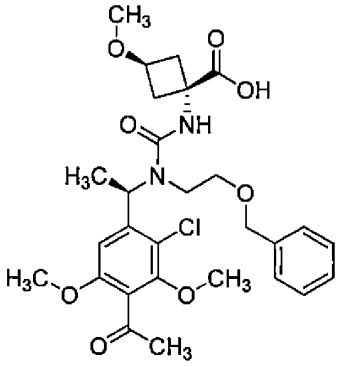
[0403] そして、本態様（Ｈ－２）において、

ひとつの特に好ましい態様は、前述の式［Ｉ－７］で表される化合物が、

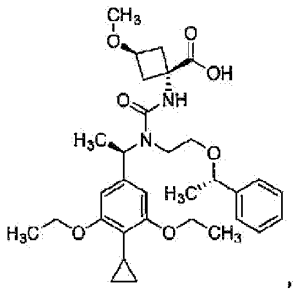
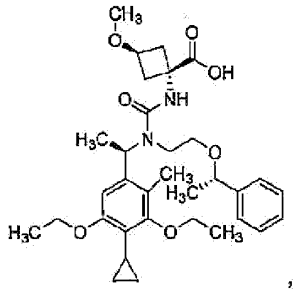
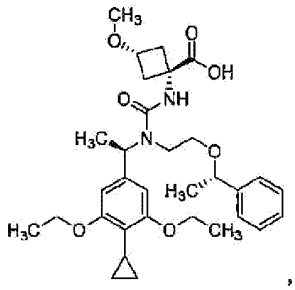
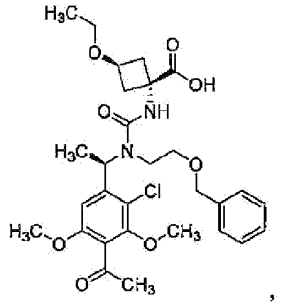
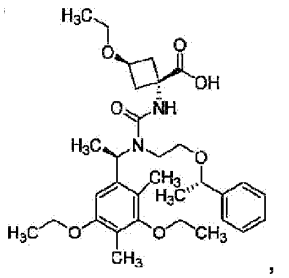
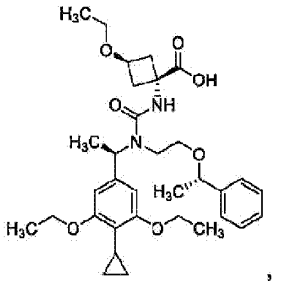
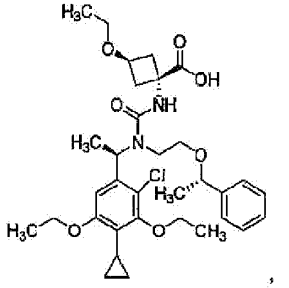
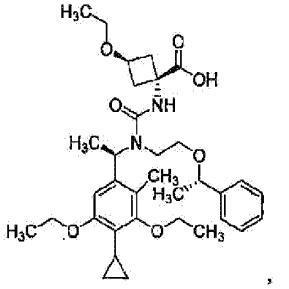
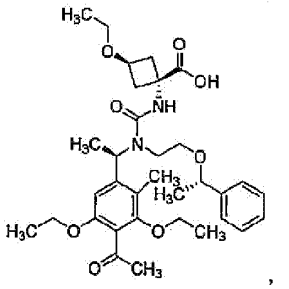
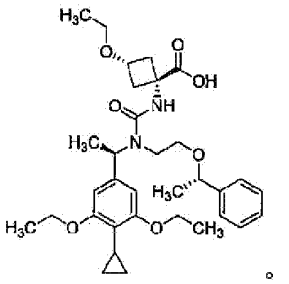
以下のいずれかである場合である：

[0404]

[化209]


,

,

,

,

,

,

,

,

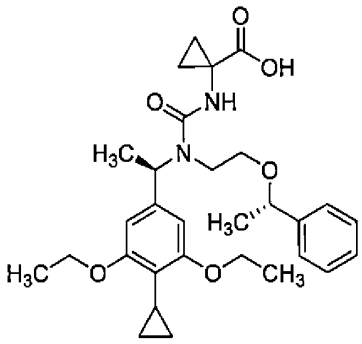
[0405] [化210]


,

,

,

,

,

,

,

,

,

。

[0406] また、本態様（Ｈ－２）において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－７］で表される化合物が、以下の場合である：

[0407] [化211]

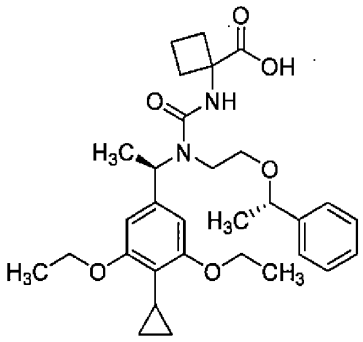


。

[0408] また、本態様（Ｈ－２）において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－７］で表される化合物が、以下の場合である：

[0409] [化212]

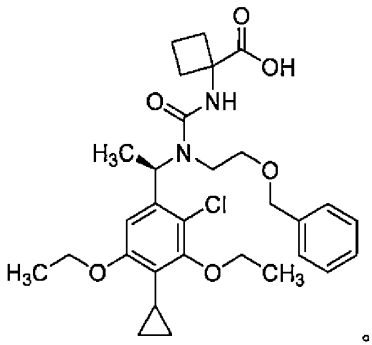


。

[0410] また、本態様（Ｈ－２）において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－７］で表される化合物が、以下の場合である：

[0411] [化213]

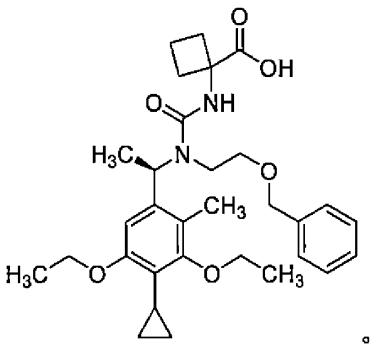


。

[0412] また、本態様（Ｈ－２）において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－７］で表される化合物が、以下の場合である：

[0413] [化214]



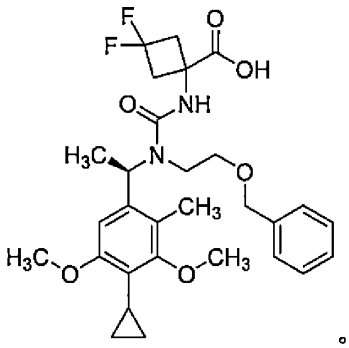
。

[0414] また、本態様（Ｈ－２）において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－７］で表される化合物が、以下の場合である：

[0415]

[化215]

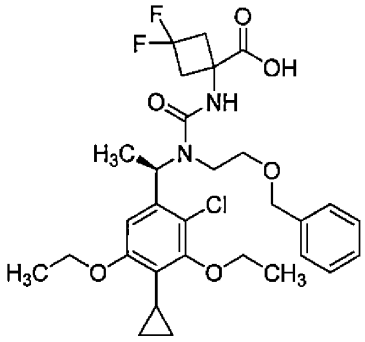


。

[0416] また、本態様（Ｈ－２）において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－７］で表される化合物が、以下の場合である：

[0417] [化216]



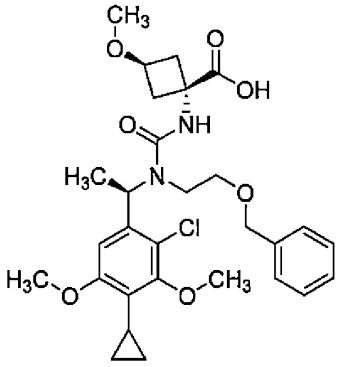
。

[0418] また、本態様（Ｈ－２）において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－７］で表される化合物が、以下の場合である：

[0419]

[化217]

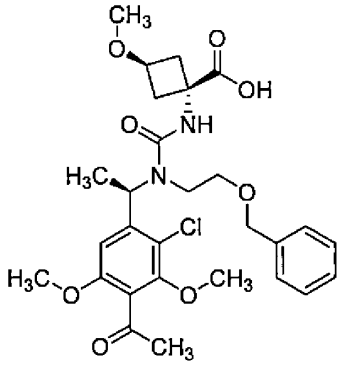


。

[0420] また、本態様（Ｈ－２）において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－７］で表される化合物が、以下の場合である：

[0421] [化218]



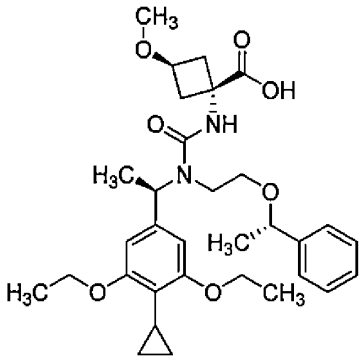
。

[0422] また、本態様（Ｈ－２）において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－７］で表される化合物が、以下の場合である：

[0423]

[化219]

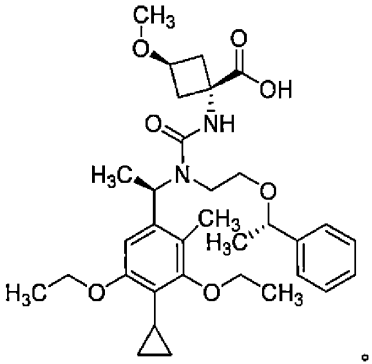


。

[0424] また、本態様（Ｈ－２）において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－７］で表される化合物が、以下の場合である：

[0425] [化220]



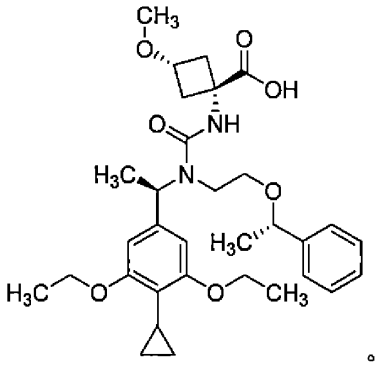
。

[0426] また、本態様（Ｈ－２）において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－７］で表される化合物が、以下の場合である：

[0427]

[化221]

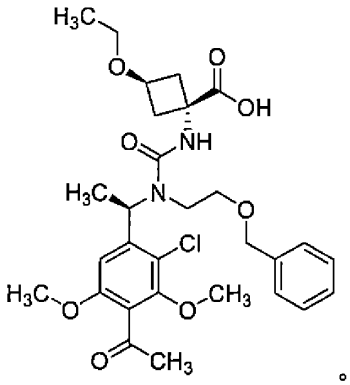


。

[0428] また、本態様（Ｈ－２）において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－７］で表される化合物が、以下の場合である：

[0429] [化222]



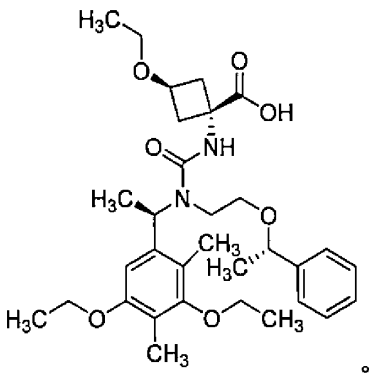
。

[0430] また、本態様（Ｈ－２）において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－７］で表される化合物が、以下の場合である：

[0431]

[化223]

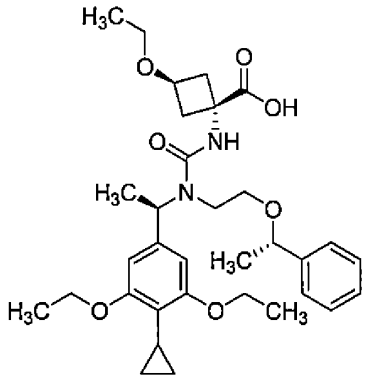


。

[0432] また、本態様（Ｈ－２）において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－７］で表される化合物が、以下の場合である：

[0433] [化224]



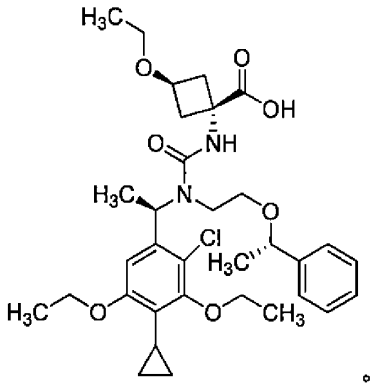
。

[0434] また、本態様（Ｈ－２）において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－７］で表される化合物が、以下の場合である：

[0435]

[化225]



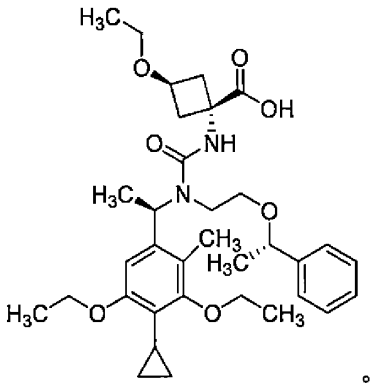
。

[0436]

[0437] また、本態様（Ｈ－２）において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－７］で表される化合物が、以下の場合である：

[0438] [化226]



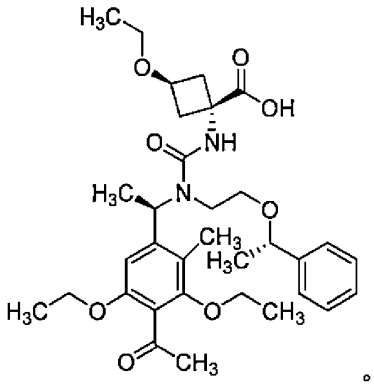
。

[0439] また、本態様（Ｈ－２）において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－７］で表される化合物が、以下の場合である：

[0440]

[化227]

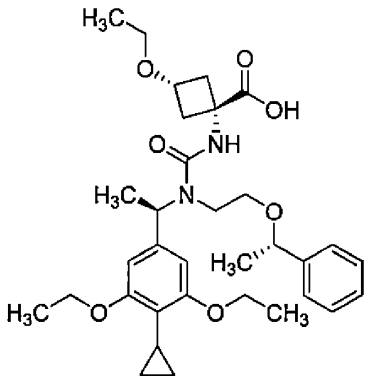


。

[0441] また、本態様（Ｈ－２）において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－７］で表される化合物が、以下の場合である：

[0442] [化228]



。

[0443] 本発明の化合物の他の好ましい態様は、以下の態様（Ｈ－３）である。

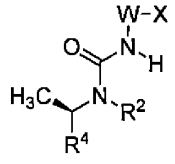
態様（Ｈ－３）：

[0444] 本態様（Ｈ－３）において、好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－１］で表される化合物若しくはその製薬学的に許容される塩又はそれらの水和物において、

式［Ｉ－１］で表される化合物が、下記式［Ｉ－７］で表される化合物

[0445] [化229]



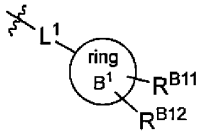
［Ｉ－７］

であって、

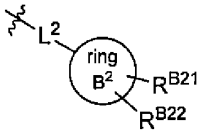
ここで、

Ｒ^{2}は、下記式［IV－１］又は［IV－２］で表される基

[0446] [化230]



［IV－１］，



［IV－２］

であり；

Ｘ、Ｗ、環Ｂ^{1}、Ｒ^{B11}、Ｒ^{B12}、Ｌ^{1}、環Ｂ^{2}、Ｒ^{B21}、Ｒ^{B22}、Ｌ^{2}、及びＲ^{4}は、前述の通りである。

[0447] 本態様（Ｈ－３）において、より好ましい態様は、以下の通りである。

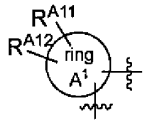
前記式［Ｉ－７］において、

Ｘは、カルボキシ又はテトラゾリルであり；

[0448] Ｗは、下記式［III-１］で表される構造

[0449]

[化231]



[III－1]

であって、

ここで、

該式［III-１］で表される構造中、

環Ａ[1]は、

Ｃ$_{3-4}$シクロアルカンであり、

Ｒ^{A11}は、

水素原子、ハロゲン原子、又はＣ$_{1-2}$アルコキシであり、

Ｒ^{A12}は、

水素原子又はハロゲン原子であり；

[0450] 環Ｂ[1]は、フェニルであり、

Ｒ^{B11}及びＲ^{B12}は、同一に、水素原子であり、

Ｌ[1]は、Ｃ$_{4-5}$アルカンジイル（該Ｃ$_{4-5}$アルカンジイルは、２個のフッ素原子で置換されてもよい。）であり、

また、

Ｃ$_{4-5}$アルカンジイルの中の炭素原子の１つであってＲ[2]が結合する窒素原子から２原子以上離れている当該原子は、式－Ｏ－で置き換わってもよく、

環Ｂ[2]は、部分的に飽和された９員の縮環のアリールであり、

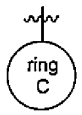
Ｒ^{B21}及びＲ^{B22}は、同一に、水素原子であり、

Ｌ[2]は、Ｃ$_{2}$アルカンジイルであり；

[0451] Ｒ[4]は、下記式［VI］で表される基

[0452]

[化232]



[VI]

であって、

ここで、

環Ｃが、フェニルであり、

該フェニルは、ハロゲン原子、C_{1-3}アルキル、C_{1-2}アルコキシ、及びC_1アルキルカルボニルからなる群から選ばれる１個の基で置換され、さらに、ハロゲン原子、C_{1-3}アルキル（該C_{1-3}アルキルは、１個のヒドロキシで置換されてもよい。）、C_{1-2}アルコキシ、C_1アルキルカルボニルからなる群から同一に又は異なって選ばれる１～３個の基で置換されてもよい。

[0453] 本態様（Ｈ－３）において、さらに好ましい態様は、以下の通りである。

前記式［Ｉ－７］において、

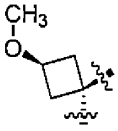
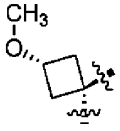
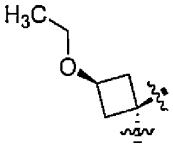
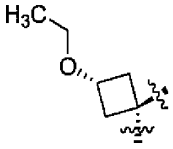
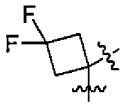
さらに好ましいＸは、カルボキシ又はテトラゾリルであり；

Ｗは、下記式［III－５］、［III－６］、［III－８］～［III－１１］、又は［III－１３］で表される構造

[0454]

[化233]

[III－5]，

[III－6]，

[III－8]，

[III－9]，

[III－10]，

[III－11]，

[III－13]

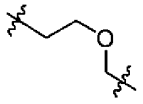
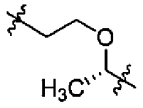
であり；

環B^1は、フェニルであり、

R^{B11}及びR^{B12}は、同一に、水素原子であり、

L^1は、下記式［V－3］、［V－12］、又は［V－14］で表される構造

[0455] [化234]

$-(CH_2)_{n4}-$ ［V－3］，

［V－12］，

［V－14］

であり、

ここで、

ｎ４は、４の整数であり、

環B^2は、ジヒドロインデニルであり、

R^{B21}及びR^{B22}は、同一に、水素原子であり、

L^2は、下記式［Ｖ－２０］で表される構造

[0456] [化235]

$$-(CH_2)_{n5}- \quad [V-20]$$

であり、

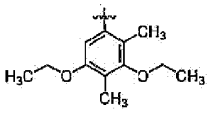
ここで、

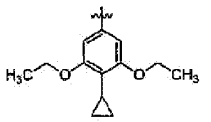
ｎ５は、２であり；

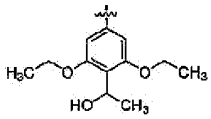
R^4は、下記式［VI－２］、［VI－６］、［VI－７］、［VI－８］、［VI－１０］、［VI－１１］、［VI－１２］、［VI－２５］、［VI－２７］、［VI－２８］、［VI－３０］、又は、又は［VI－３１］で表される基

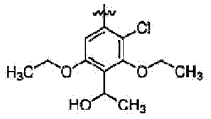
[0457]

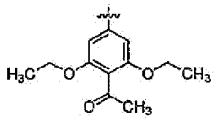
[化236]

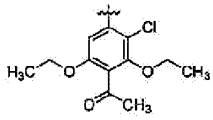

[VI－２]，

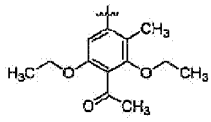

[VI－６]，

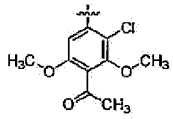

[VI－７]，

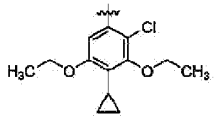

[VI－８]，

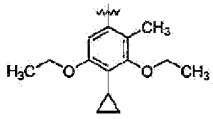

[VI－１０]，

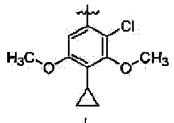

[VI－１１]，

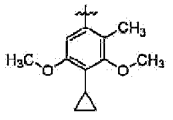

[VI－１２]，


[VI－２５]，


[VI－２７]，


[VI－２８]，


[VI－３０]，


[VI－３１]

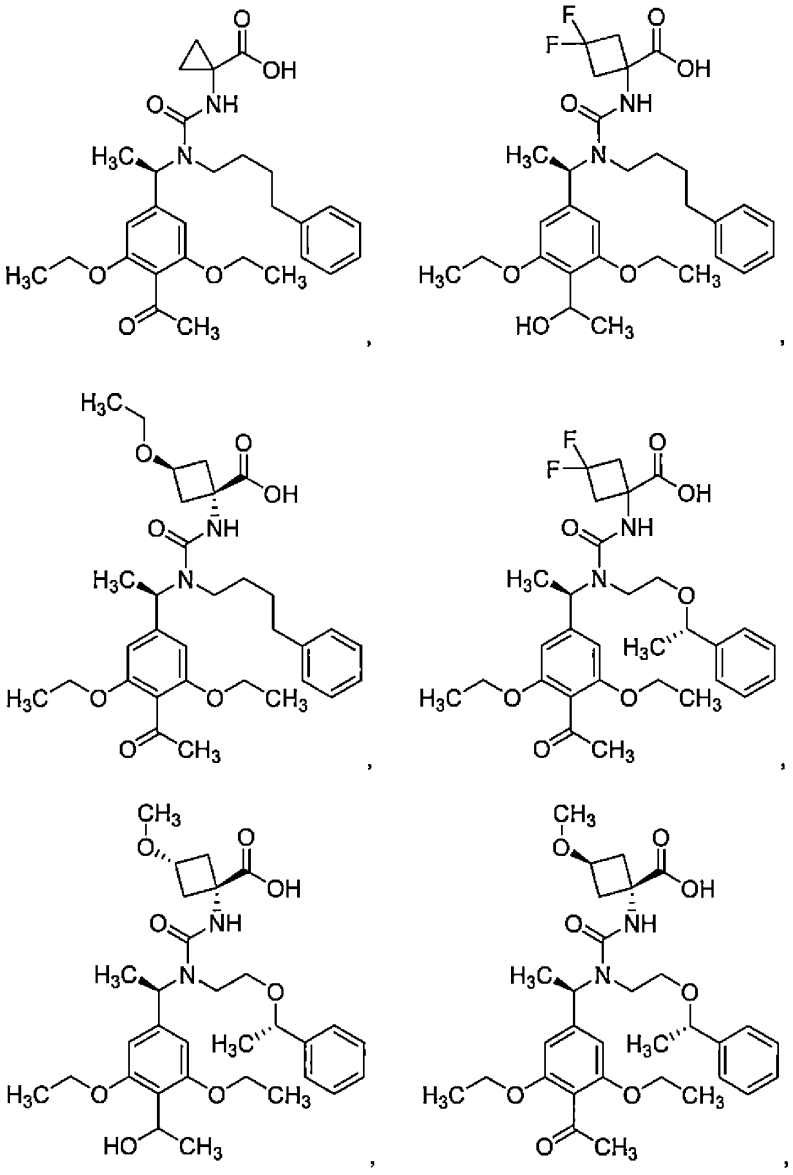
である。

[0458] そして、本態様（Ｈ－３）において、

ひとつの特に好ましい態様は、前述の式［Ｉ－７］で表される化合物が、

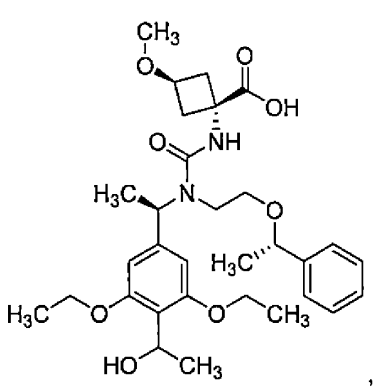
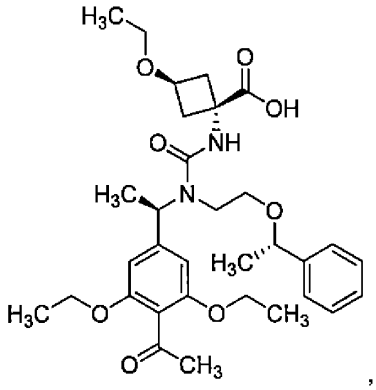
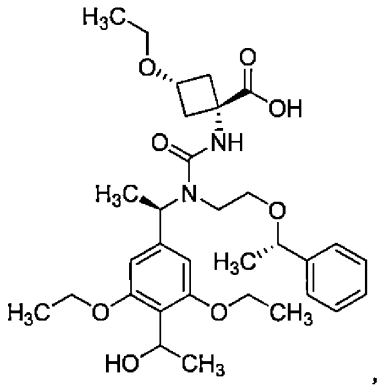
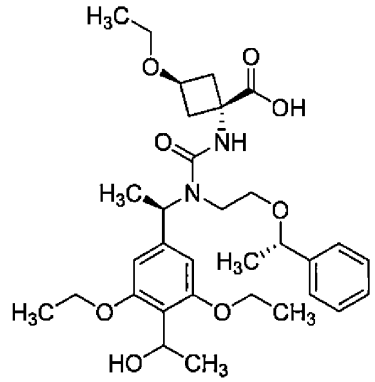
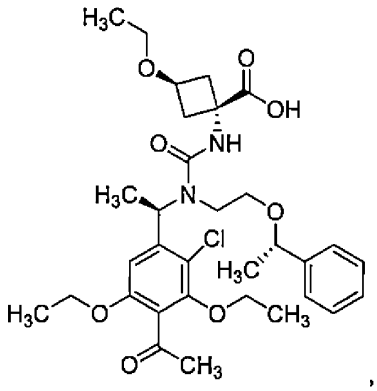
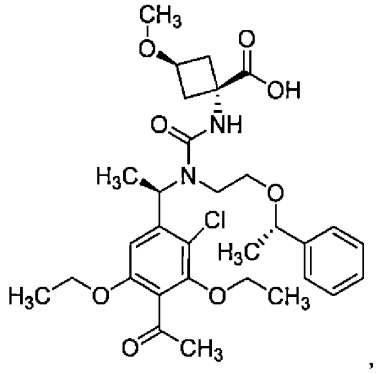
以下のいずれかである場合である：

[0459] [化237]



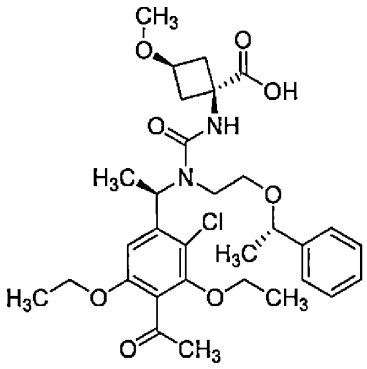
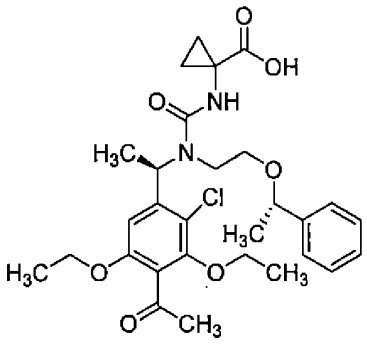
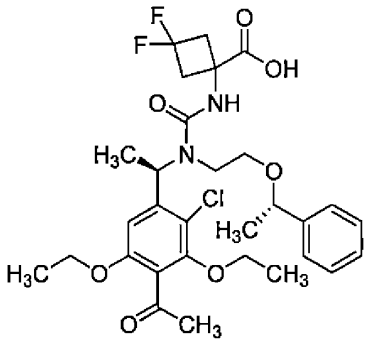
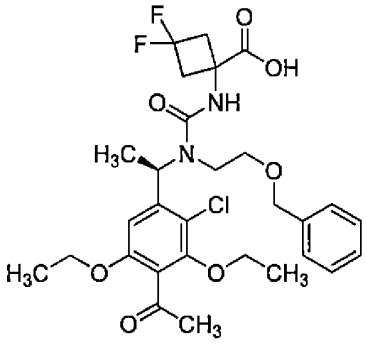
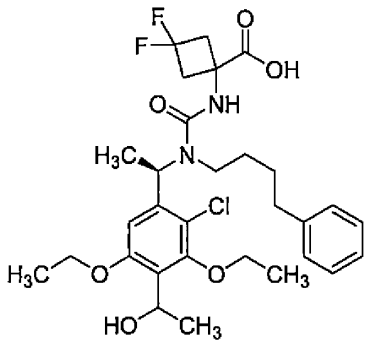
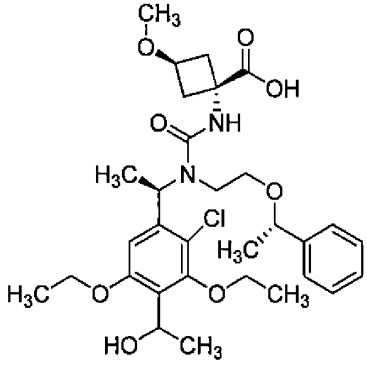
[0460]

[化238]


,

,

,

,

,

,

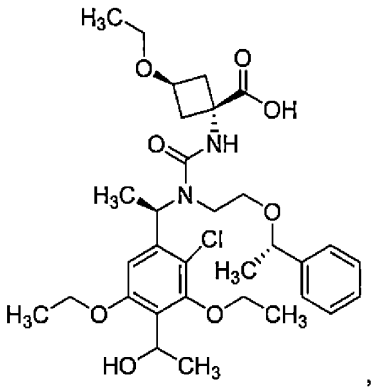
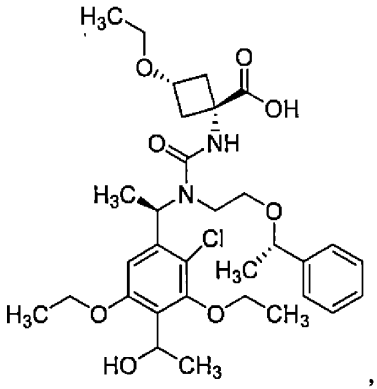
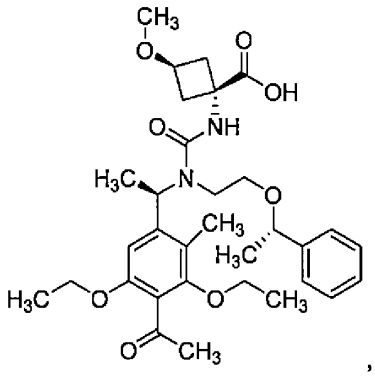
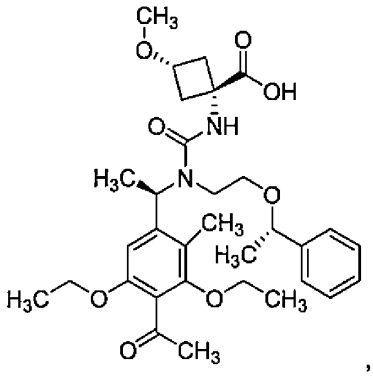
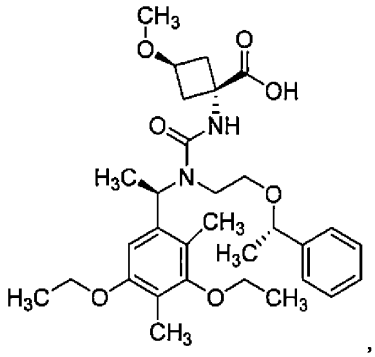
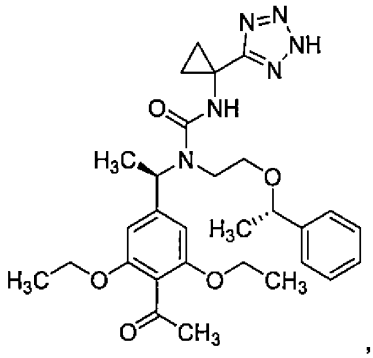
[0461]

[化239]


,

,

,

,

,

,

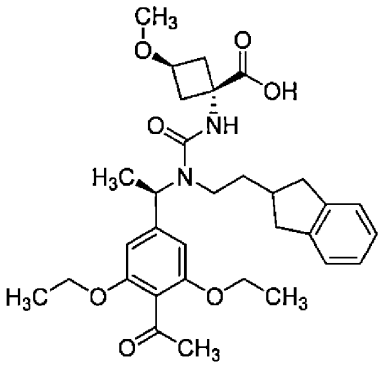
[0462]

[化240]


,

,

,

,

,

,

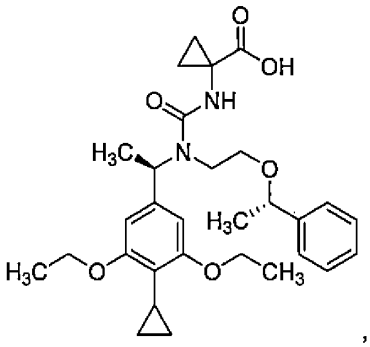
[0463]

[化241]

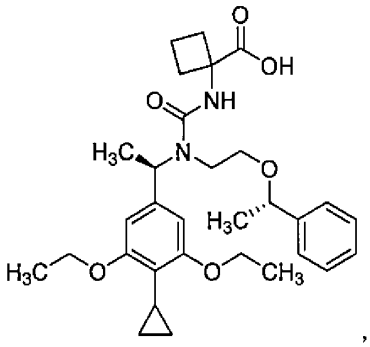


,

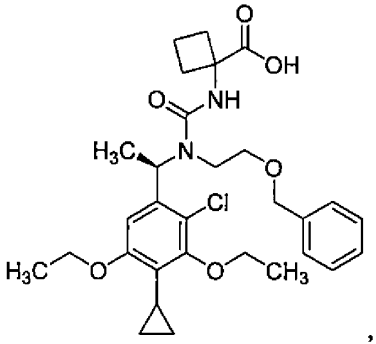
[0464] [化242]



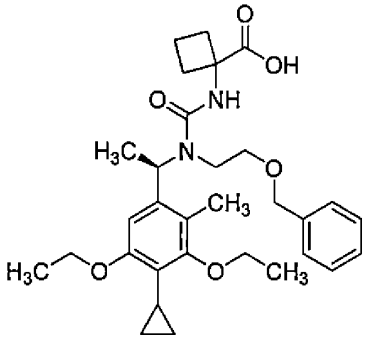
,



,



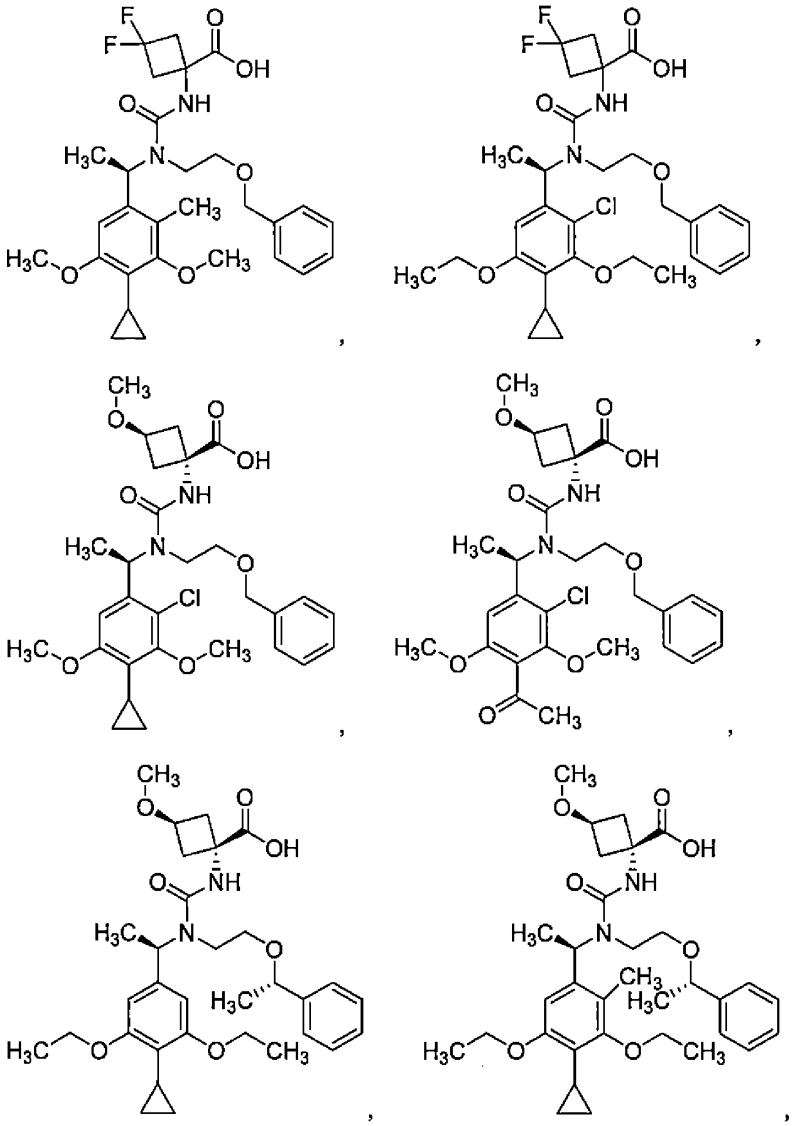
,



,

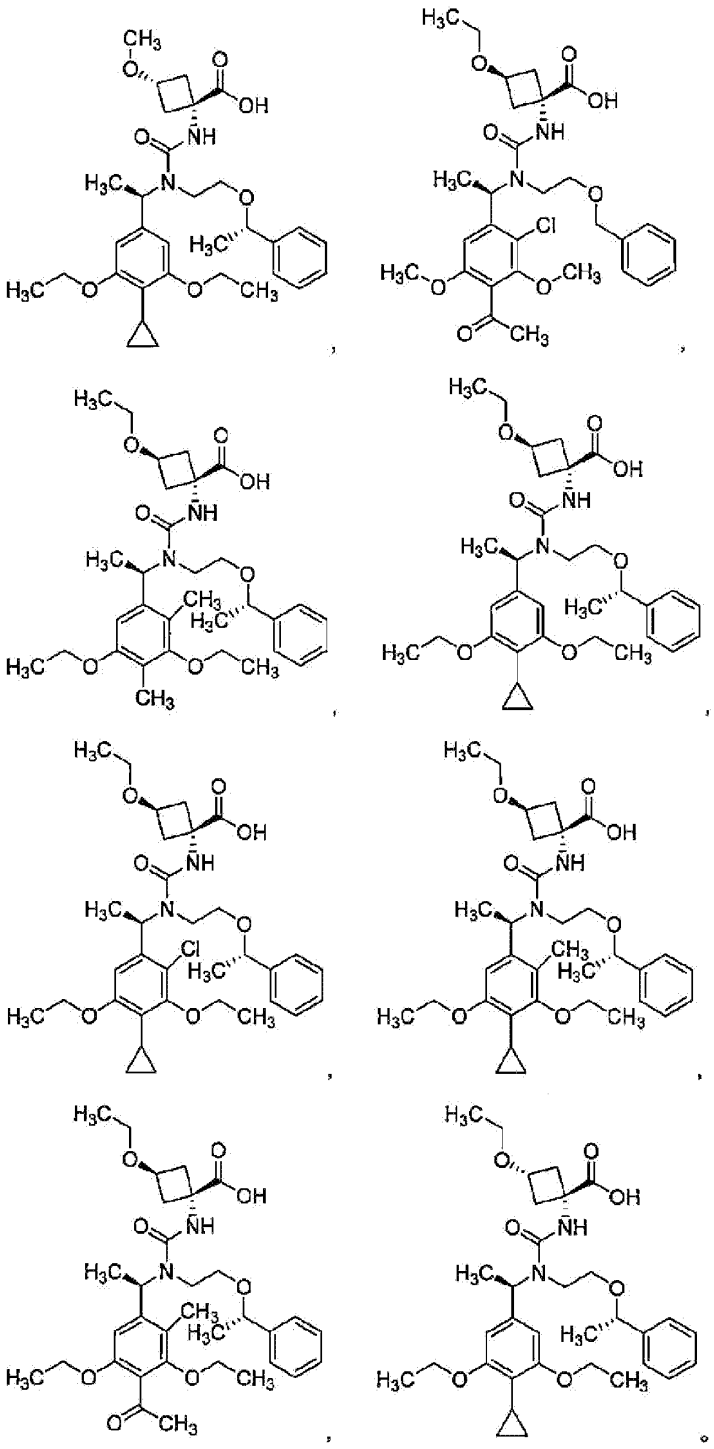
[0465]

[化243]



[0466]

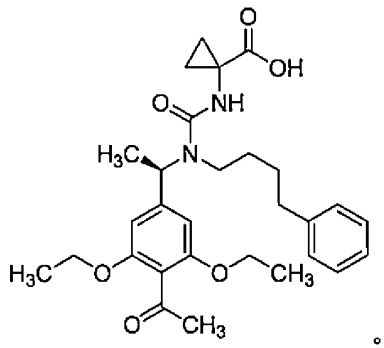
[化244]



[0467] また、本態様（Ｈ－３）において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－７］で表される化合物が、以下の場合である：

[0468] [化245]

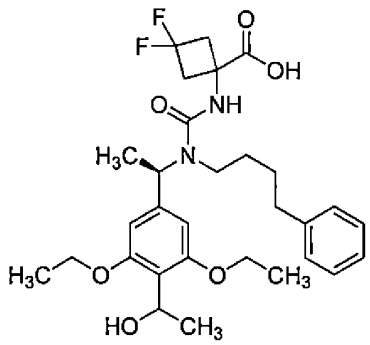


。

[0469] また、本態様（Ｈ－３）において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－７］で表される化合物が、以下の場合である：

[0470] [化246]

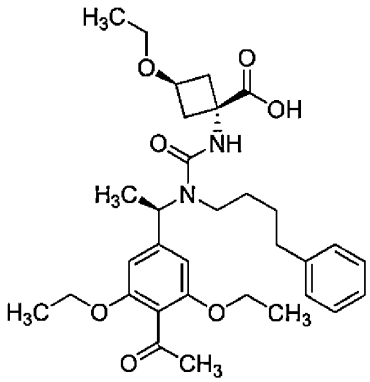


。

[0471] また、本態様（Ｈ－３）において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－７］で表される化合物が、以下の場合である：

[0472] [化247]

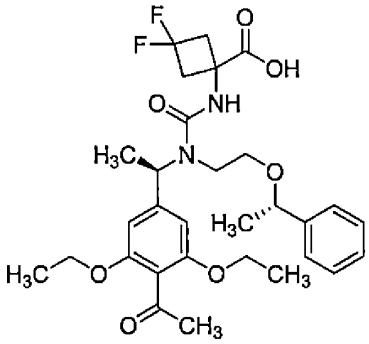


。

[0473] また、本態様（Ｈ－３）において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－７］で表される化合物が、以下の場合である：

[0474] [化248]



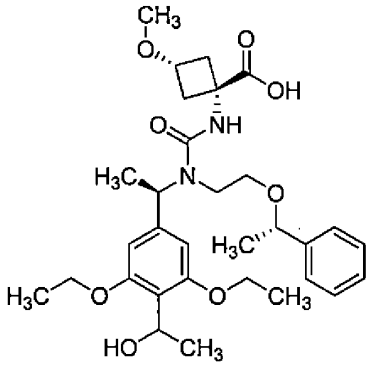
。

[0475] また、本態様（Ｈ－３）において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－７］で表される化合物が、以下の場合である：

[0476]

[化249]

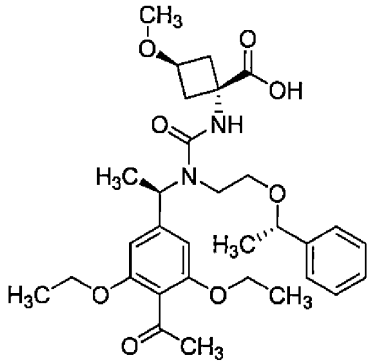


。

[0477] また、本態様（Ｈ－３）において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－７］で表される化合物が、以下の場合である：

[0478] [化250]



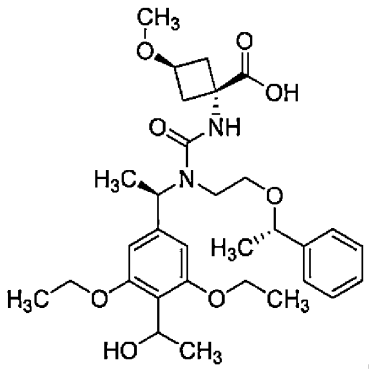
。

[0479] また、本態様（Ｈ－３）において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－７］で表される化合物が、以下の場合である：

[0480]

[化251]

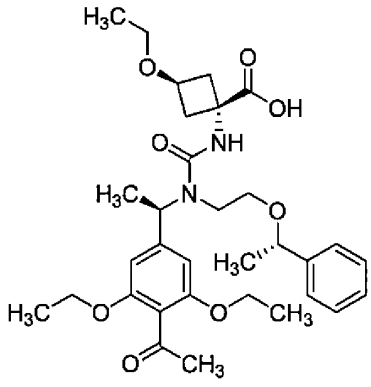


。

[0481] また、本態様（Ｈ－３）において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－７］で表される化合物が、以下の場合である：

[0482] [化252]



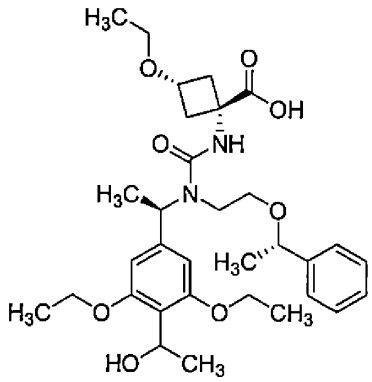
。

[0483] また、本態様（Ｈ－３）において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－７］で表される化合物が、以下の場合である：

[0484]

[化253]

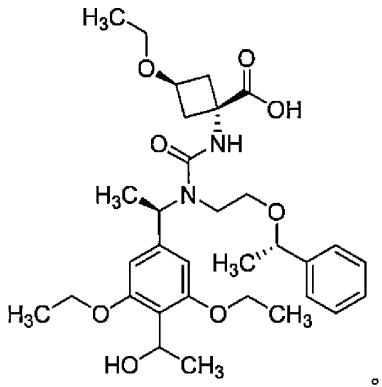


。

[0485] また、本態様（Ｈ－３）において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－７］で表される化合物が、以下の場合である：

[0486] [化254]



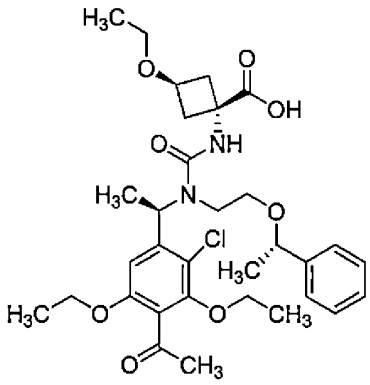
。

[0487] また、本態様（Ｈ－３）において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－７］で表される化合物が、以下の場合である：

[0488]

[化255]

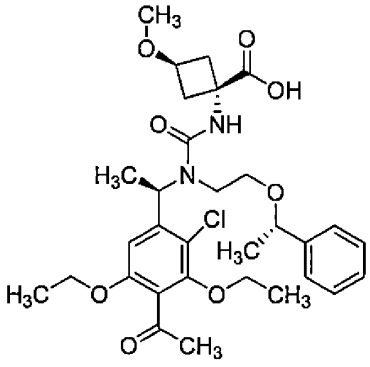


。

[0489] また、本態様（Ｈ－３）において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－７］で表される化合物が、以下の場合である：

[0490] [化256]



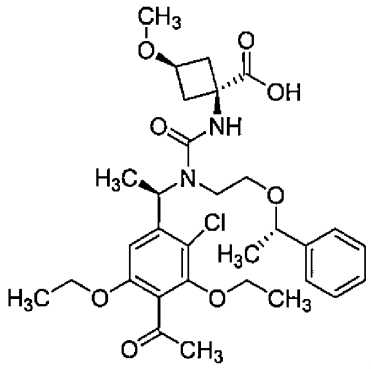
。

[0491] また、本態様（Ｈ－３）において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－７］で表される化合物が、以下の場合である：

[0492]

[化257]

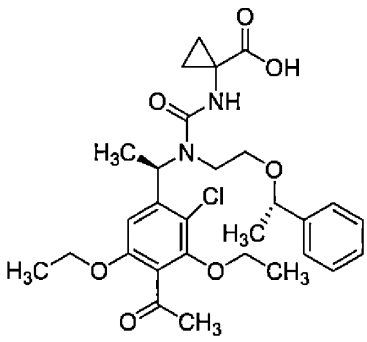


。

[0493] また、本態様（Ｈ－３）において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－７］で表される化合物が、以下の場合である：

[0494] [化258]



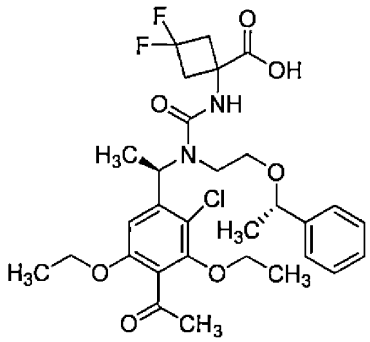
。

[0495] また、本態様（Ｈ－３）において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－７］で表される化合物が、以下の場合である：

[0496]

[化259]

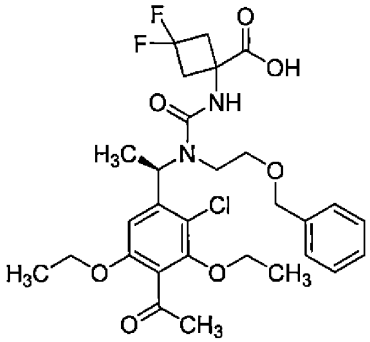


。

[0497] また、本態様（Ｈ－３）において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－７］で表される化合物が、以下の場合である：

[0498] [化260]



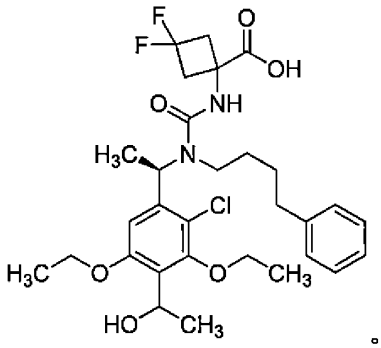
。

[0499] また、本態様（Ｈ－３）において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－７］で表される化合物が、以下の場合である：

[0500]

[化261]

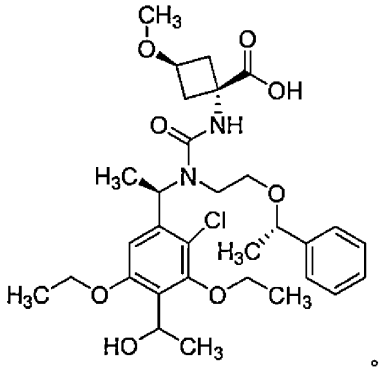


。

[0501] また、本態様（Ｈ－３）において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－７］で表される化合物が、以下の場合である：

[0502] [化262]



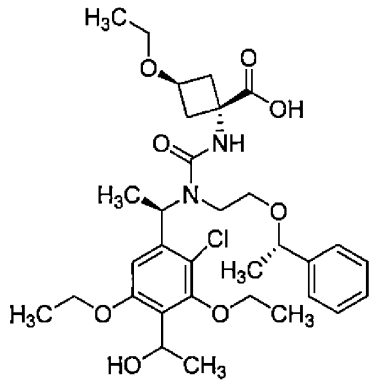
。

[0503] また、本態様（Ｈ－３）において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－７］で表される化合物が、以下の場合である：

[0504]

[化263]

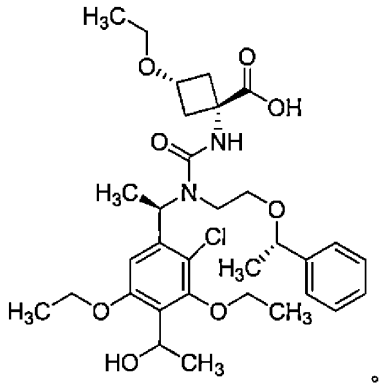


。

[0505] また、本態様（Ｈ－３）において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－７］で表される化合物が、以下の場合である：

[0506] [化264]



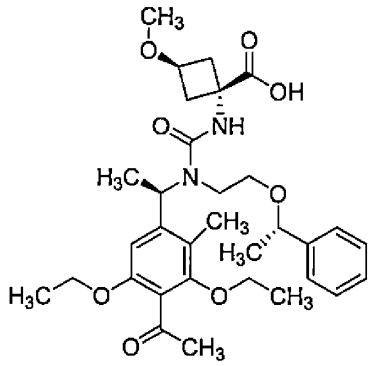
。

[0507] また、本態様（Ｈ－３）において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－７］で表される化合物が、以下の場合である：

[0508]

[化265]

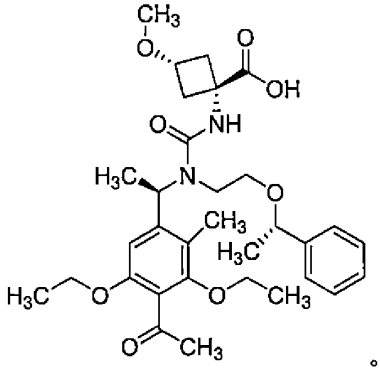


。

[0509] また、本態様（Ｈ－３）において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－７］で表される化合物が、以下の場合である：

[0510] [化266]



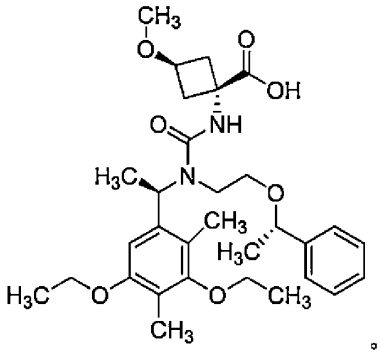
。

[0511] また、本態様（Ｈ－３）において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－７］で表される化合物が、以下の場合である：

[0512]

[化267]

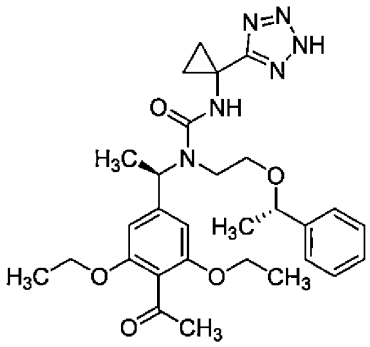


。

[0513] また、本態様（Ｈ－３）において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－７］で表される化合物が、以下の場合である：

[0514] [化268]



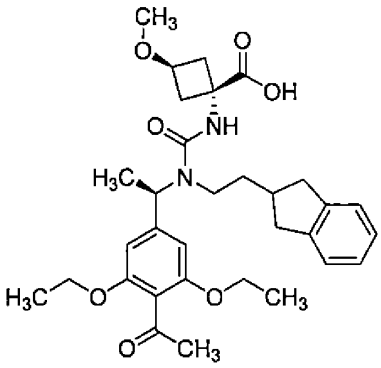
。

[0515] また、本態様（Ｈ－３）において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－７］で表される化合物が、以下の場合である：

[0516]

[化269]

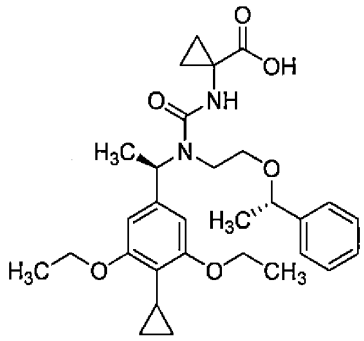


。

[0517] また、本態様（Ｈ－３）において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－７］で表される化合物が、以下の場合である：

[0518] [化270]



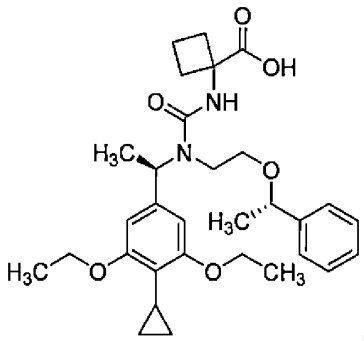
。

[0519] また、本態様（Ｈ－３）において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－７］で表される化合物が、以下の場合である：

[0520]

[化271]

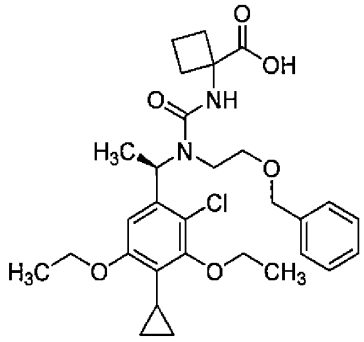


。

[0521] また、本態様（Ｈ－３）において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－７］で表される化合物が、以下の場合である：

[0522] [化272]



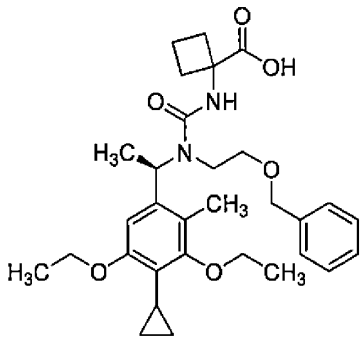
。

[0523] また、本態様（Ｈ－３）において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－７］で表される化合物が、以下の場合である：

[0524]

[化273]

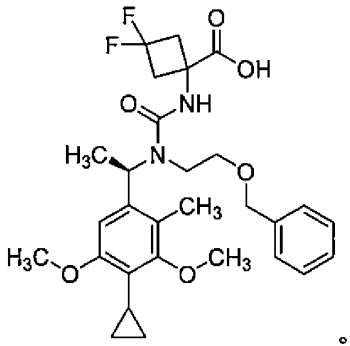


。

[0525] また、本態様（Ｈ－３）において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－７］で表される化合物が、以下の場合である：

[0526] [化274]



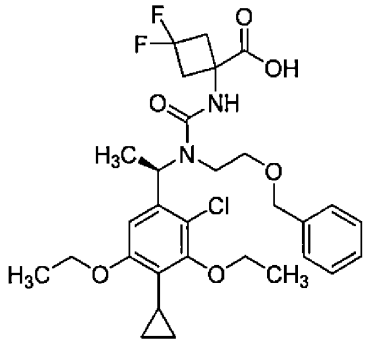
。

[0527] また、本態様（Ｈ－３）において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－７］で表される化合物が、以下の場合である：

[0528]

[化275]

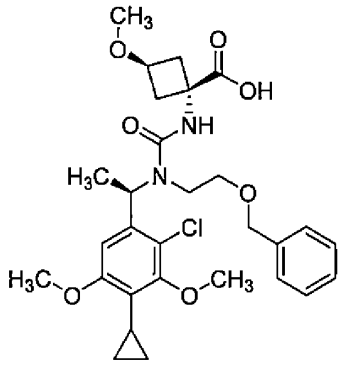


。

[0529] また、本態様（Ｈ－３）において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－７］で表される化合物が、以下の場合である：

[0530] [化276]



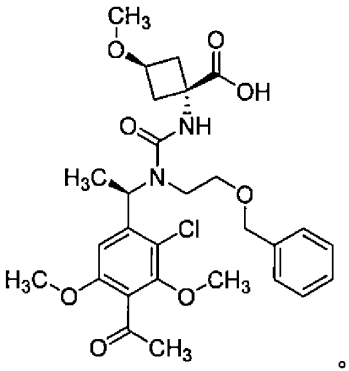
。

[0531] また、本態様（Ｈ－３）において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－７］で表される化合物が、以下の場合である：

[0532]

[化277]

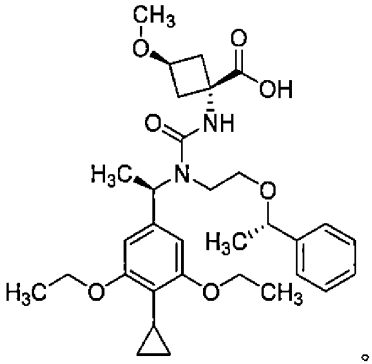


。

[0533] また、本態様（Ｈ－３）において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－７］で表される化合物が、以下の場合である：

[0534] [化278]



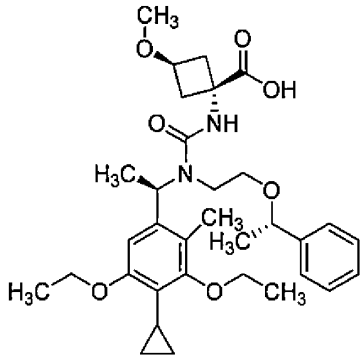
。

[0535] また、本態様（Ｈ－３）において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－７］で表される化合物が、以下の場合である：

[0536]

[化279]

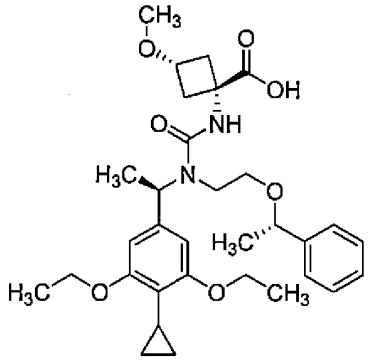


。

[0537] また、本態様（Ｈ－３）において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－７］で表される化合物が、以下の場合である：

[0538] [化280]



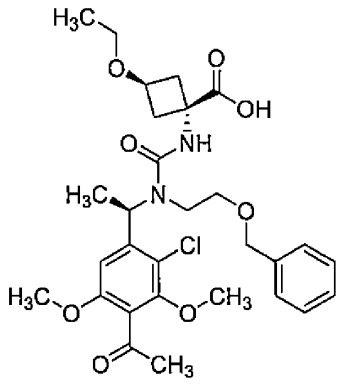
。

[0539] また、本態様（Ｈ－３）において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－７］で表される化合物が、以下の場合である：

[0540]

[化281]

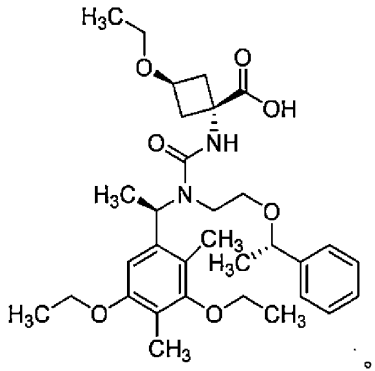


。

[0541] また、本態様（Ｈ－３）において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－７］で表される化合物が、以下の場合である：

[0542] [化282]



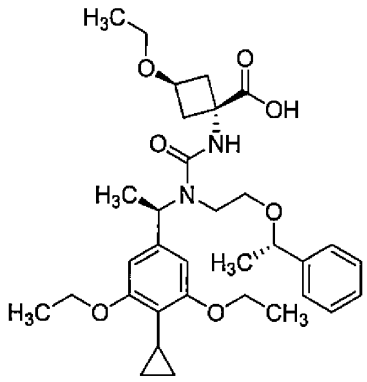
。

[0543] また、本態様（Ｈ－３）において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－７］で表される化合物が、以下の場合である：

[0544]

[化283]

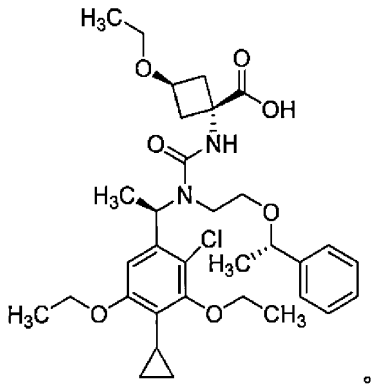


。

[0545] また、本態様（Ｈ－３）において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－７］で表される化合物が、以下の場合である：

[0546] [化284]



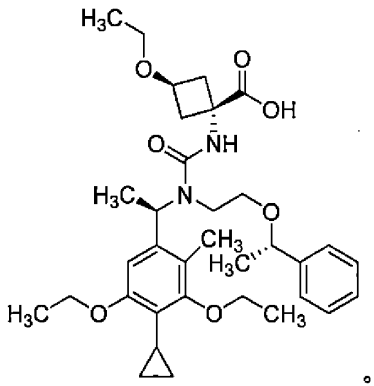
。

[0547] また、本態様（Ｈ－３）において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－７］で表される化合物が、以下の場合である：

[0548]

[化285]

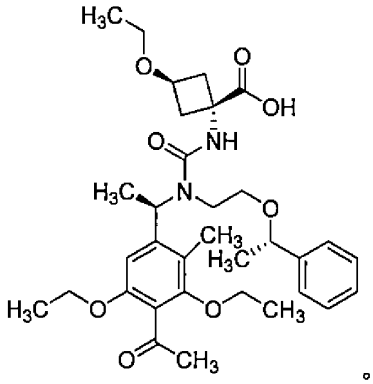


。

[0549] また、本態様（Ｈ－３）において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－７］で表される化合物が、以下の場合である：

[0550] [化286]



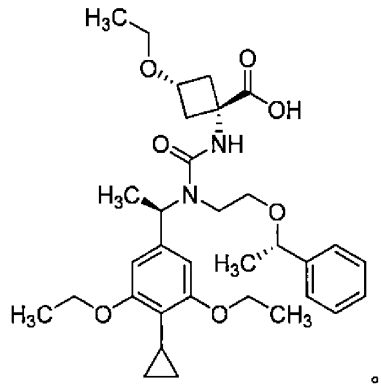
。

[0551] また、本態様（Ｈ－３）において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－７］で表される化合物が、以下の場合である：

[0552]

[化287]



。

[0553] 本発明の化合物の他の好ましい態様は、以下の態様（Ｊ）である。

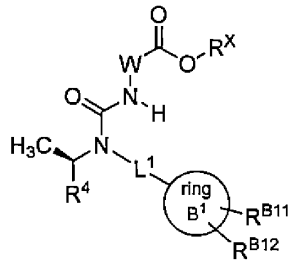
態様（Ｊ）：

[0554] 本態様（Ｊ）において、好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ］で表される化合物若しくはその製薬学的に許容される塩又はそれらの水和物において、

式［Ｉ］で表される化合物が、下記式［Ｉ－８］で表される化合物

[0555] [化288]



［Ｉ－８］

であって、

ここで、

R^Xは、C_{1-4}アルキルであり；

W、環B^1、R^{B11}、R^{B12}、L^1、及びR^4は、前述の通りである。

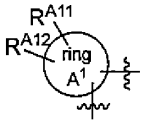
[0556] 本態様（Ｊ）において、より好ましい態様は、以下の通りである。

前記式［Ｉ－８］において、

R^Xは、C_1アルキル、C_2アルキル、又はC_4アルキルであり；

Wは、下記式［III-１］で表される構造

[0557] [化289]



［III－１］

であって、

ここで、

該式［III-１］で表される構造中、

環A^1は、C_{3-4}シクロアルカンであり、

R^{A11}は、水素原子、ハロゲン原子、又はC_2アルコキシであり、

R^{A12}は、水素原子又はハロゲン原子であり；

環B^1は、フェニルであり、

R^{B11}及びR^{B12}は、同一に、水素原子であり、

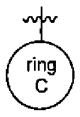
L^1は、C_5アルカンジイルであり、

該C_5アルカンジイルの中の炭素原子の１つであってR^2が結合する窒素原子から２原子以上離れている当該原子は、式－Ｏ－で置き換わってもよく；

R^4は、下記式［VI］で表される基

[0558]

[化290]



[VI]

であって、

ここで、

環Ｃは、フェニルであり、

該フェニルは、C_2アルコキシ及びC_1アルキルカルボニルからなる群から同一に又は異なって選ばれる３個の基で置換され、さらに、

1個のハロゲン原子で置換されてもよい。

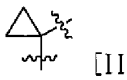
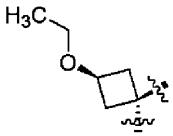
[0559] 本態様（Ｊ）において、さらに好ましい態様は、以下の通りである。

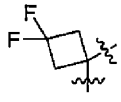
前記式［Ｉ－８］において、

R^Xは、メチル、エチル、又はｔｅｒｔ－ブチルであり；

Ｗは、下記式［III－５］、［III－１０］、又は［III－１３］で表される構造

[0560] [化291]


[III－５]，


[III－１０]，


[III－１３]

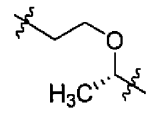
であり；

環B^1は、フェニルであり、

R^{B11}及びR^{B12}は、同一に、水素原子であり、

L^1は、下記式［Ｖ－１４］で表される構造

[0561] [化292]

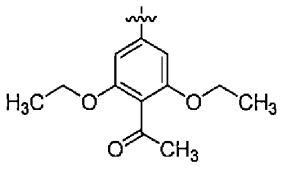


[Ｖ－１４]

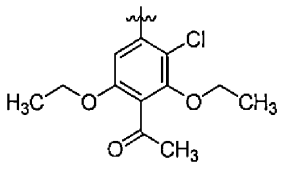
であり；

Ｒ[4]は、下記式［ＶＩ－１０］又は［ＶＩ－１１］で表される基

[0562] [化293]



[ＶＩ－１０]，



[ＶＩ－１１]

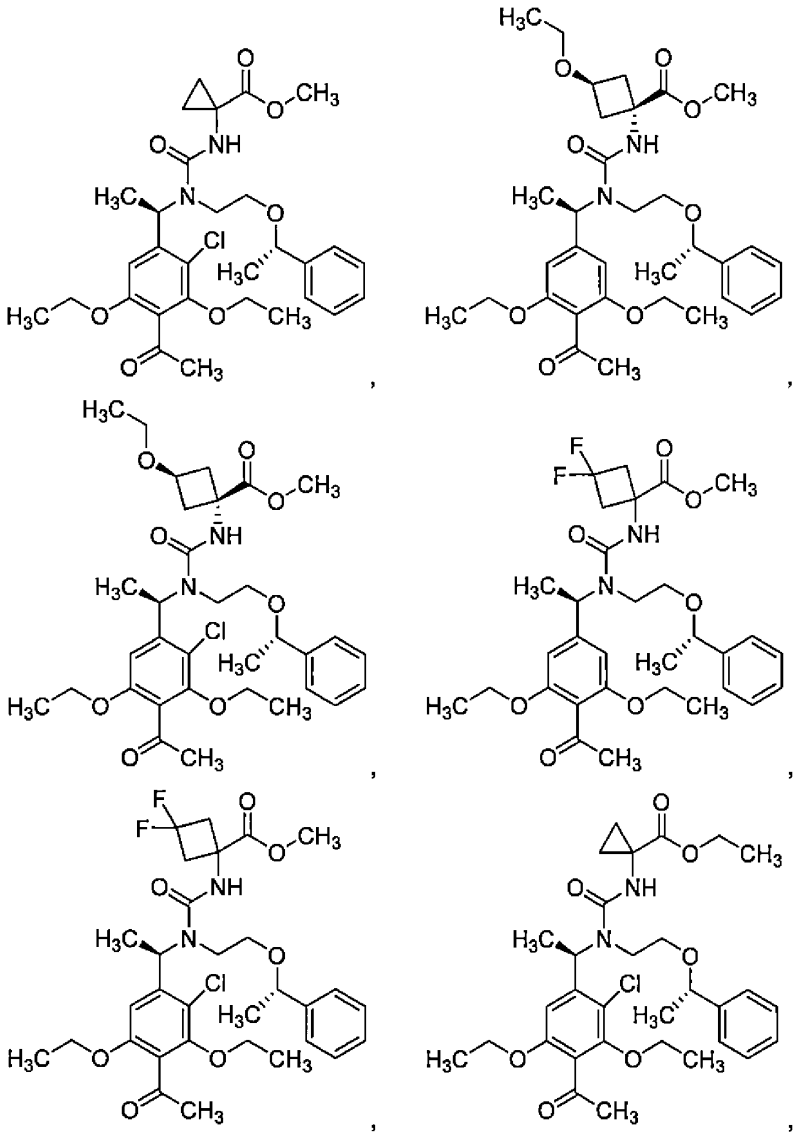
である。

[0563] そして、本態様（Ｊ）において、ひとつの特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－８］で表される化合物が、以下のいずれかである場合である：

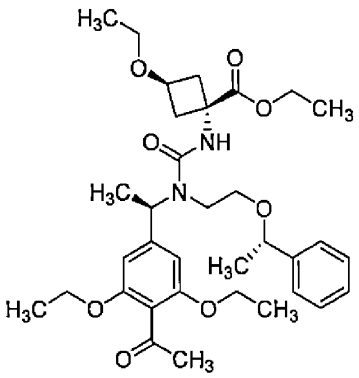
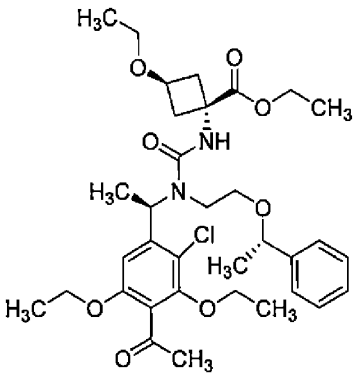
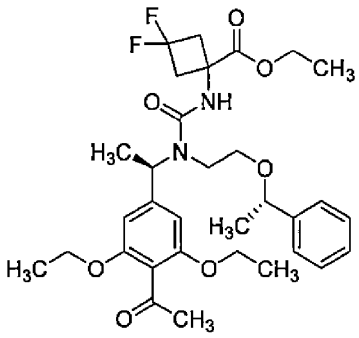
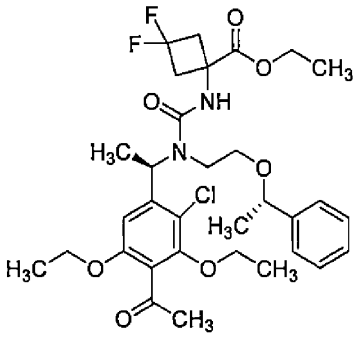
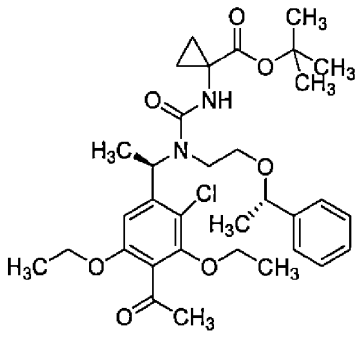
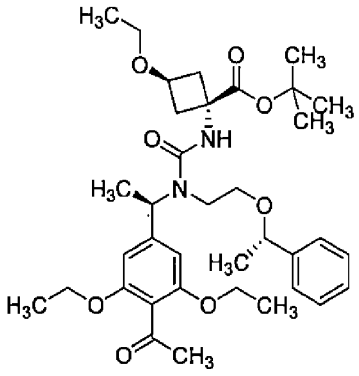
[0564]

[化294]



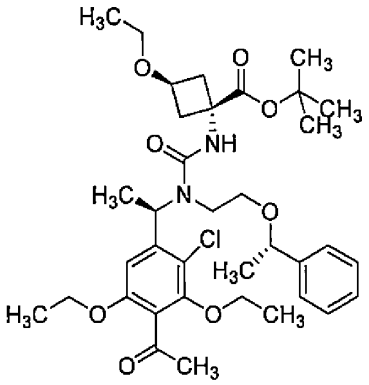
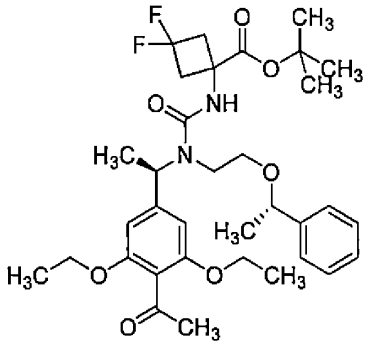
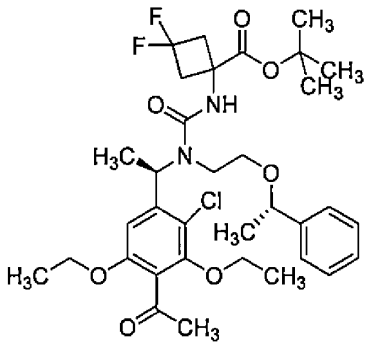
[0565]

[化295]


,

,

,

,

,

,

[0566]

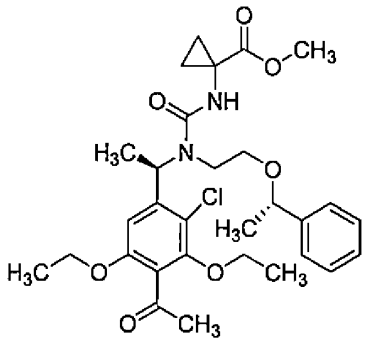
[化296]


,

,

。

[0567] また、本態様（Ｊ）において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－８］で表される化合物が、以下の場合である：

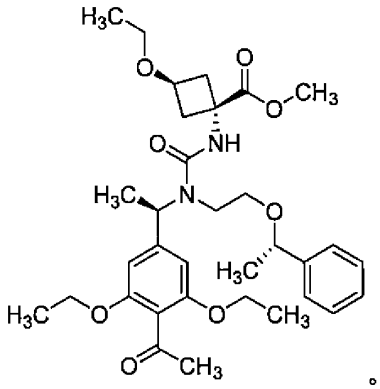
[0568] [化297]


。

[0569] また、本態様（Ｊ）において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－８］で表される化合物が、以下の場合である：

[0570] [化298]

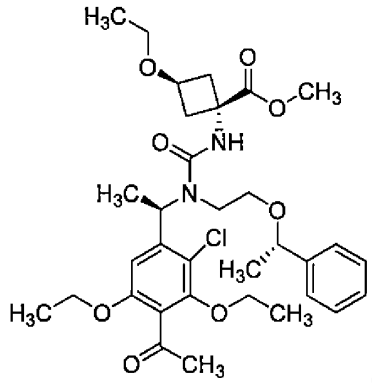


。

[0571] また、本態様（Ｊ）において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－８］で表される化合物が、以下の場合である：

[0572] [化299]



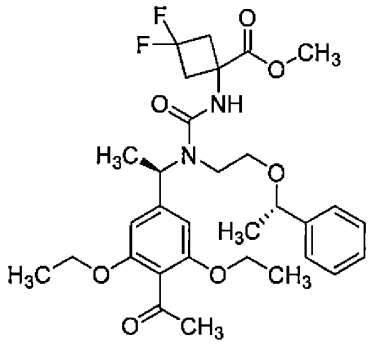
。

[0573] また、本態様（Ｊ）において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－８］で表される化合物が、以下の場合である：

[0574]

[化300]

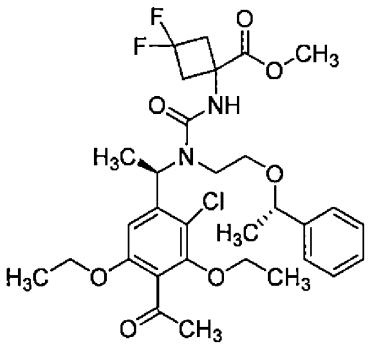


。

[0575] また、本態様（Ｊ）において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－８］で表される化合物が、以下の場合である：

[0576] [化301]



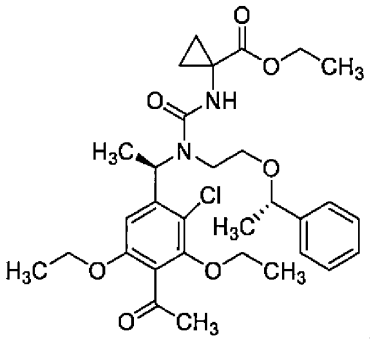
。

[0577] また、本態様（Ｊ）において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－８］で表される化合物が、以下の場合である：

[0578]

[化302]

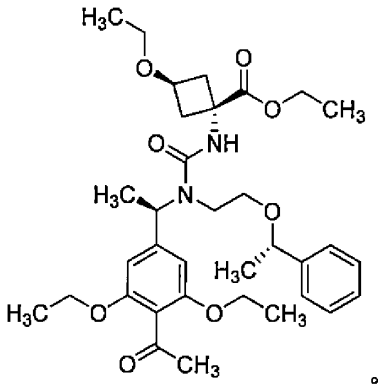


。

[0579] また、本態様（Ｊ）において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－８］で表される化合物が、以下の場合である：

[0580] [化303]



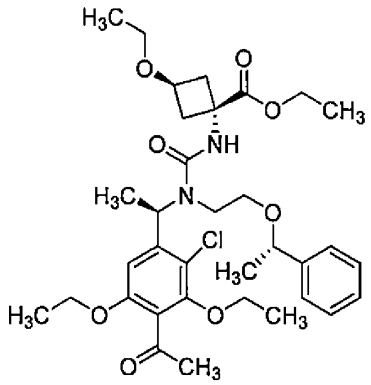
。

[0581] また、本態様（Ｊ）において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－８］で表される化合物が、以下の場合である：

[0582]

[化304]

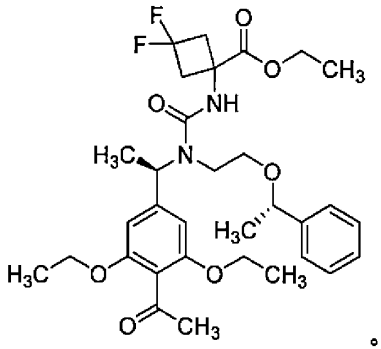


。

[0583] また、本態様（Ｊ）において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－８］で表される化合物が、以下の場合である：

[0584] [化305]



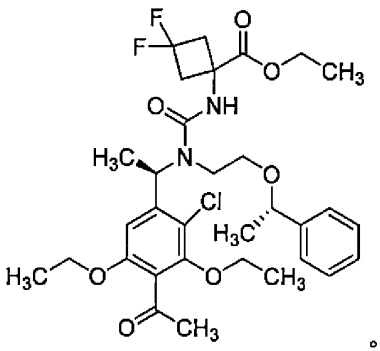
。

[0585] また、本態様（Ｊ）において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－８］で表される化合物が、以下の場合である：

[0586]

[化306]

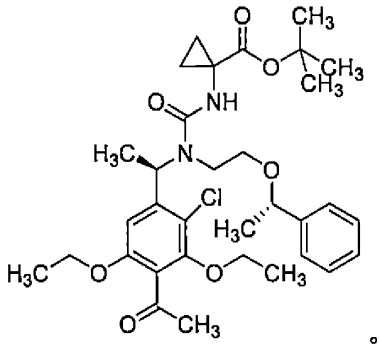


。

[0587] また、本態様（Ｊ）において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－８］で表される化合物が、以下の場合である：

[0588] [化307]



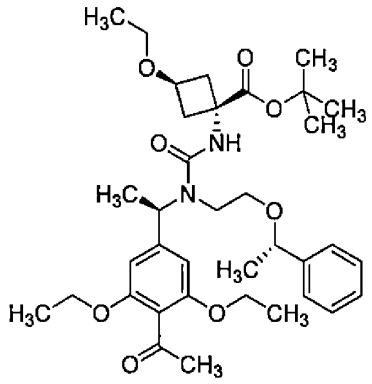
。

[0589] また、本態様（Ｊ）において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－８］で表される化合物が、以下の場合である：

[0590]

[化308]

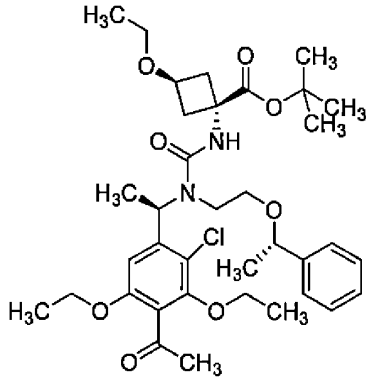


。

[0591] また、本態様（Ｊ）において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－８］で表される化合物が、以下の場合である：

[0592] [化309]



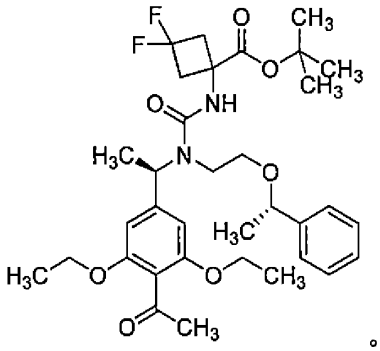
。

[0593] また、本態様（Ｊ）において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－８］で表される化合物が、以下の場合である：

[0594]

[化310]

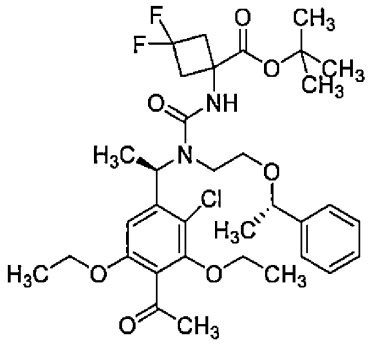


。

[0595] また、本態様（Ｊ）において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式［Ｉ－８］で表される化合物が、以下の場合である：

[0596] [化311]



。

[0597] 本発明の化合物は、ウレア構造を基本骨格として有する化合物であり、その製薬学的に許容される塩、又はそれらの水和物でも良い。

[0598] 製薬学的に許容される塩としては、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、リン酸塩、硫酸塩、硝酸塩のような鉱酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩のようなスルホン酸塩、シュウ酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、安息香酸塩、マンデル酸塩、アスコルビン酸塩、乳酸塩、グルコン酸塩、リンゴ酸塩のような有機酸塩等の酸付加塩、グリシン塩、リジン塩、

アルギニン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩、又は、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩のような無機塩若しくはアンモニウム塩、トリエチルアミン塩、ジイソプロピルアミン塩、シクロヘキシルアミン塩、Ｎ－メチル－Ｄ－グルカミン塩のような有機塩基との塩が挙げられる。なお、塩には、含水塩が含まれる。

[0599] 本発明の化合物は、不斉中心を持つことがあり、その場合種々の光学異性体が存在する。したがって、本発明の化合物は、（Ｒ）及び（Ｓ）の別々の光学活性体として、及びラセミ体又は（ＲＳ）混合物として存在し得る。また、不斉中心を２個以上持つ化合物の場合には、さらにそれぞれの光学異性によるジアステレオマーも存在する。本発明の化合物は、これらすべての型を、任意の割合で含む混合物も含む。たとえば、ジアステレオマーは当業者によく知られた方法、たとえば分別結晶法等によって分離することができ、また、光学活性体はこの目的のためによく知られた有機化学的手法によって得ることができる。また、本発明の化合物には、ｃｉｓ体、ｔｒａｎｓ体などの幾何異性体が存在することがある。さらに、本発明の化合物は、互変異性を有し、種々の互変異性体が存在する。本発明の化合物は、それらの異性体、及びそれらの異性体を任意の割合で含んだ混合物も含む。

さらに、本発明の化合物又はその塩が水和物又は溶媒和物を形成する場合、それらも本発明の範囲内に含まれる。

[0600] さて、前述のように、ＬＰＡ１受容体、ＬＰＡ３受容体などは生体内で多彩な働きをしている。

ＬＰＡ受容体により引き起こされる疾患としては、例えば、線維化を伴う疾患（特発性肺線維症、全身性強皮症、慢性腎臓病、慢性肝炎、臓器移植後の慢性拒絶反応など）、炎症性疾患（関節リウマチ、変形性膝関節症など）、循環器系疾患（動脈硬化など）、癌関連疾患（前立腺癌、乳癌、卵巣癌など）、泌尿器系疾患（前立腺肥大症、過活動膀胱など）、神経疾患（神経因性疼痛、糖尿病性神経障害など）が挙げられる。

[0601] ＬＰＡ受容体の生理活性を抑制する薬剤、特にＬＰＡ１受容体、ＬＰＡ３受容体などのＥＤＧファミリーに対するアンタゴニストは、特発性肺線維症や全身性強皮症、慢性腎臓病、慢性肝炎等の臓器線維化を伴う疾患、動脈硬化等の循環器疾患、種々の癌を含む増殖性疾患、前立腺肥大症などの泌尿器系疾患、又は中枢・末梢の神経疾患等の予防又は治療薬として有用であると考えられる。

[0602] なお、本発明の化合物のＬＰＡ受容体を拮抗する作用を評価するには、例えば、後述の本明細書の試験例に記載した方法など、公知の手法に従って行うことができる。

[0603] 本発明に係る医薬について、含有する本発明の化合物であるＬＰＡ１受容体を拮抗する化合物若しくはその製薬学的に許容される塩又はそれらの水和物は、単独に、又は薬学的或いは薬剤学的に許容される添加剤と共に投与することができる。

[0604] 添加剤としては、常用の賦形剤又は希釈剤、そして、必要に応じて一般に使用される結合剤、崩壊剤、潤滑剤、被覆剤、糖衣剤、pH調整剤、溶解剤又は水性若しくは非水性溶媒を使用することができる。具体的には、水、乳糖、デキストロース、フラクトース、ショ糖、ソルビトール、マンニトール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、デンプン、コーンスターチ、ガム、ゼラチン、アルギネート、ケイ酸カルシウム、リン酸カルシウム、セルロース、水シロップ、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、アルキルパラヒドロキシベンゾエート、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、寒天、ペクチン、アラビアゴム、グリセリン、ゴマ油、オリーブ油、大豆油カカオバター、エチレングリコール、低粘度ヒドロキシプロピルセルロース（ＨＰＣ－Ｌ）、微結晶セルロース、カルボキシメチルセルロース（ＣＭＣ）、カルボキシメチルセルロースナトリウム（ＣＭＣ－Ｎａ）等やその他常用されるものを挙げることができる。

[0605] 本発明に係る医薬は、固体組成物、液体組成物及びその他の組成物のいずれの形態でもよく、必要に応じて最適のものが選択される。

[0606] 本発明に係る医薬は、本発明の化合物に、前述の添加剤を添加し、常用の製剤技術によって、錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、粉剤、散剤、液剤、乳剤、懸濁剤、注射剤等に調製する事ができる。

[0607] また、本発明に係る医薬は、本発明の化合物と、α、β若しくはγ－シクロデキストリン又はメチル化シクロデキストリン等とで包接化合物を形成させて製剤化することができる。

[0608] 本発明に係る医薬は、本発明の化合物と併用可能な化合物について、単一の製剤（配合剤）、又は別々に製剤化して得られる２種以上の製剤（併用剤）とすることができる。

これらの化合物を別々に製剤化して２種以上の製剤とする場合には、個々の製剤を同時又は一定の時間間隔を空けて投与することが可能である。この場合、どちらを先に投与しても構わない。当該２種以上の製剤は、１日にそれぞれ異なる回数で投与することもできる。また、当該２種以上の製剤は、異なる経路で投与することもできる。

[0609] これらの化合物を別々に製剤化して２種の製剤とする場合は、同時に、又は極めて短い間隔で投与する場合もあり、例えば、市販されている医薬の添付文書や販売パンフレット等の文書に、それぞれを併用する旨を記載するのが好ましい。

また、これらの有効成分を別々に製剤化して２種の製剤からなるキットの形態とすることも好ましい。

[0610] 本発明の化合物をＬＰＡ１受容体拮抗剤などとして使用する場合は、本発明の化合物をそのまま経口投与してもよい。また、本発明の化合物を有効成分として含む剤として経口投与してもよい。

[0611] 本発明の化合物を全身性強皮症の予防又は治療薬などとして使用する場合は、本発明の化合物をそのまま経口投与してもよい。また、本発明の化合物を有効成分として含む剤として経口投与してもよい。

[0612] 本発明の化合物の投与量は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状などによっても異なるが、例えば、成人の患者に経口投与する場合、通常１回量

として０．１ｍｇ～１０００ｍｇ、好ましくは１ｍｇ～２００ｍｇであり、この量を、１日に１回～３回、又は２日～３日に１回投与するのが望ましい。

[0613] 以下、本発明に係る化合物［Ｉ］の製造方法を詳細に説明するが、製造方法は例示されたものに特に限定されない。

なお、本発明の化合物［Ｉ］の製造においては、各製造法におけるそれぞれの工程の順序を、適宜入れ替えることが可能である。

[0614] また、反応に使用する溶媒においては、各反応を阻害しない溶媒であればよく、特に以下の記載に限定されない。

[0615] そして、以下の各製造方法において、原料化合物は塩として用いてもよい。また、目的の化合物を塩として製造してもよい。

ここで、用いることができる塩としては、例えば、前述の「製薬学的に許容される塩」が挙げられる。

[0616] なお、本発明に係る化合物［Ｉａ］は、化合物［Ｉ］の製造方法又はこれに準ずる方法により製造することができる。

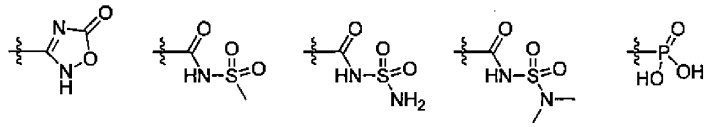
[0617] 本発明の化合物［Ｉ］は、自体公知の方法、例えば、以下に示す製造法１～６又はこれらに準ずる方法により製造することができる。

[0618] 詳細には、本発明の化合物［Ｉ］のうち、Ｘがカルボキシ又はC_{1-4}アルコキシカルボニルである化合物の製造方法を製造法１に、その製造中間体の製造方法を製造法２～８に示す。

また、Ｘがテトラゾリルである化合物、下記式［II－１］で表される基である化合物（以下、化合物［II－１］と記載することもある。）、カルバモイルである化合物、下記式［II－２］、［II－３］、又は［II－４］で表される基である化合物（以下、それぞれ化合物［II－２］、化合物［II－３］、化合物［II－４］と記載することもある。）、及び下記式［II－５］で表される基である化合物（以下、化合物［II－５］と記載することもある。）の製造方法を製造法９に示す。

[0619]

[化312]



[II-1] [II-2] [II-3] [II-4] [II-5]

[0620] ここで、本一般的製造法において、「還元的アミノ化反応」とは、例えば、不活性溶媒中又は無溶媒条件で、氷冷温度から還流温度で、ギ酸、酢酸等の酸存在下又は非存在下、アルデヒド化合物又はケトン化合物とアミン化合物から対応するイミン化合物を形成した後に、ナトリウム　トリアセトキシボロヒドリド、ナトリウムシアノボロヒドリド、ナトリウムボロヒドリド、２－ピコリンボラン、又はクロロ（ペンタメチルシクロペンタジエニル）（８－キノリノラート）イリジウム（III）等のイリジウム触媒（例えば、Ａｄｖａｎｃｅｄ　Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ　ａｎｄ　Ｃａｔａｌｙｓｉｓ、第３６０巻、３２２頁、２０１８年に記載。）等の還元剤を作用させることで、アミン化合物を製造する反応を意味する。

[0621] また、本一般的製造法において、「縮合反応」とは、例えば、不活性溶媒中、室温から還流温度で、塩基及び添加剤の存在下又は非存在下、縮合剤を用いてカルボン酸化合物とアミン化合物を反応させ、アミド化合物を製造する反応を意味する。

[0622] 「縮合反応」に用いる縮合剤としては、例えば、Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩（ＨＡＴＵ）、Ｏ－ベンゾトリアゾール－１－イル－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩（ＨＢＴＵ）、１－（３－ジメチルアミノプロピル）－３－エチルカルボジイミド塩酸塩（ＥＤＣ）、１，１’－カルボニルジイミダゾール（ＣＤＩ）、（１Ｈ－ベンゾトリアゾール－１－イルオキシ）（トリピロリジン－１－イル）ホスホニウムヘキサフルオロリン酸塩（ＰｙＢＯＰ）、無水プロピルホスホン酸（Ｔ３Ｐ）、４－（４，６－ジメトキシ－１，３，５－トリアジン－

２－イル）－４－メチルモルホリニウムクロリド（ＤＭＴ－ＭＭ）が挙げられる。

[0623] 「縮合反応」に用いる添加剤としては、例えば、Ｎ－ヒドロキシベンゾトリアゾール一水和物（ＨＯＢｔ）、Ｎ－ヒドロキシスクシンイミドが挙げられる。

[0624] 「縮合反応」に用いる塩基としては、例えば、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン等の第３級脂肪族アミンやピリジンが挙げられる。

[0625] さらに、本一般的製造法において、「加水分解反応」とは、例えば、不活性溶媒中、氷冷温度から還流温度で、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の塩基を用い、エステル化合物からカルボン酸化合物とアルコール化合物を製造する反応を意味する。

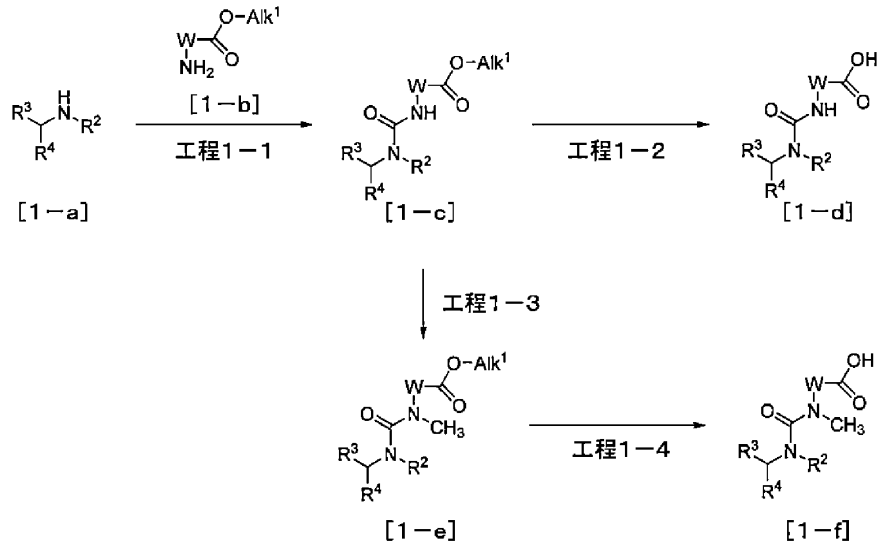
[0626] 本発明の化合物［Ｉ］のうち、Ｘがカルボキシであって、R^1が水素原子である化合物［１－ｄ］及びR^1がメチルである化合物［１－ｆ］は、例えば、下記製造法１又はこれに準ずる方法により製造することができる。

製造法１：

スキーム１（化合物［１－ａ］から化合物［１－ｄ］及び［１－ｆ］の製造法）：

[0627]

[化313]



［スキーム中、

R^2、R^3、R^4、及びWは、前記の定義と同じであり、

Alk^1は、C_{1-4}アルキルを示す。］

[0628] 工程１－１：

化合物［１－ｃ］の製造方法：化合物［１－ａ］を出発物質とし、不活性溶媒中、氷冷温度から還流温度で、トリエチルアミン、ピリジン、４－ジメチルアミノピリジン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン等の塩基、及び４－ニトロフェニルクロロホルメート、ＣＤＩ、トリホスゲン等のウレア化剤存在下、化合物［１－ｂ］を反応させることにより、化合物［１－ｃ］を製造することができる。

工程１－２：

化合物［１－ｄ］の製造方法：化合物［１－ｃ］を出発物質とし、「加水分解反応」を行うことにより、化合物［１－ｄ］を製造することができる。

工程１－３：

化合物［１－ｅ］の製造方法：化合物［１－ｃ］を出発物質とし、不活性溶媒中、氷冷温度から還流温度で、水素化ナトリウム等の塩基存在下、ヨウ

化メチル等のメチル化剤を反応させることにより、化合物［１－ｅ］を製造することができる。

工程１－４：

化合物［１－ｆ］の製造方法：化合物［１－ｅ］を出発物質とし、前述の工程１－２に記載された方法又はこれに準ずる方法で「加水分解反応」を行うことにより、化合物［１－ｆ］を製造することができる。

[0629] このようにして得られる化合物［１－ｄ］及び［１－ｆ］は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、再沈殿、溶媒抽出、結晶化、クロマトグラフィーにより単離精製することができる。

[0630] なお、本発明の化合物［Ｉ］のうち、ＸがＣ$_{1-4}$アルコキシカルボニルである化合物は、例えば、本製造法１又はこれに準ずる方法により、化合物［１－ｃ］又は［１－ｅ］として製造することができる。

[0631] さて、本発明の化合物［Ｉ］の製造中間体のうち、スキーム１に記載の化合物［１－ａ］及び［１－ｂ］は、自体公知の方法により製造又は市販品の購入により入手することができる。

また、化合物［１－ａ］は、例えば、後述の製造法２又はこれに準ずる方法によっても製造することができる。

同様に、化合物［１－ｂ］は、例えば、後述の製造法８又はこれに準ずる方法によっても製造することができる。

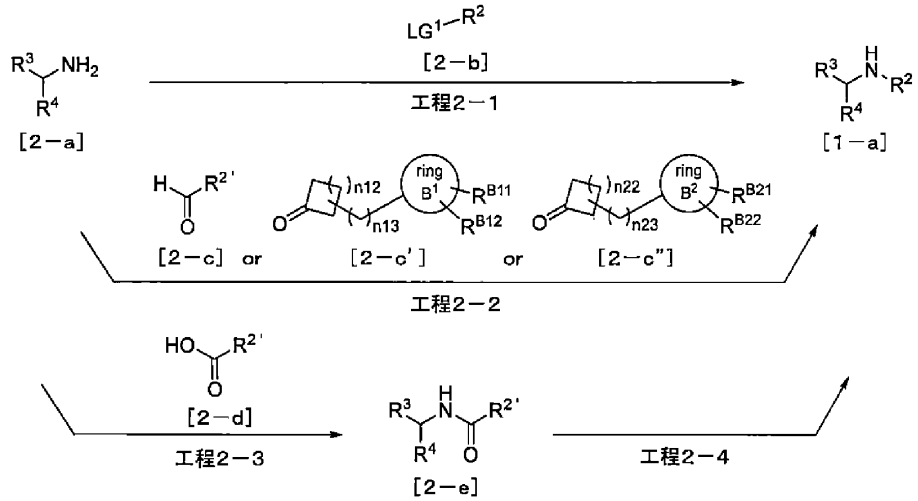
[0632] 本発明の化合物［Ｉ］の製造中間体である化合物［１－ａ］の製造例を、下記製造法２のスキーム２－１に示す。

製造法２：

スキーム２－１（化合物［２－ａ］から化合物［１－ａ］の製造法）：

[0633]

[化314]



［スキーム中、

R^2、R^3、R^4、ｎ１２、ｎ１３、ｎ２２、ｎ２３、環B^1、R^{B11}、R^{B12}、環B^2、R^{B21}、及びR^{B22}は、前記の定義と同じであり；

環B^1は、前述と同様に、C_{3-8}シクロアルキル、窒素原子を含む４～８員の飽和のヘテロシクリル、フェニル、又は窒素原子を含む５～６員のヘテロアリールを示し、

環B^2も、前述と同様に、部分的に飽和された９～１０員の縮環のアリール、又は窒素原子を含む９～１０員の縮環のヘテロアリールを示し、

LG^1は、脱離基を示し、

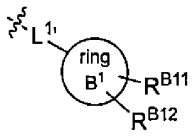
ここで、

LG^1で表される「脱離基」は、例えば、塩素原子、臭素原子等のハロゲン原子；メタンスルホニルオキシ等のC_{1-4}アルキルスルホニルオキシ；又はｐ－トルエンスルホニルオキシ等のアリールスルホニルオキシを示し；

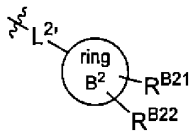
$R^{2'}$は、C_{5-9}アルキル、C_{5-9}アルケニル、C_{5-9}アルキニル、又は下記式［IV－１’］若しくは［IV－２’］で表される基を示し、

[0634]

[化315]



［ＩＶ－１’］，



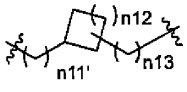
［ＩＶ－２’］

ここで、

環Ｂ^{1}、環Ｂ^{2}、Ｒ^{Ｂ１１}、Ｒ^{Ｂ１２}、Ｒ^{Ｂ２１}、及びＲ^{Ｂ２２}は、前記の定義と同じであり、

Ｌ^{1}’は、Ｃ$_{2-7}$アルカンジイル（該Ｃ$_{2-7}$アルカンジイルは、１～５個のフッ素原子で置換されてもよい。）又は下記式［Ｖ－１’］で表される構造を示し、

[0635] [化316]



［Ｖ－１’］

ここで、

ｎ１２及びｎ１３は、前記の定義と同じであり、

ｎ１１’は、１～２の整数を示し、

また、

Ｌ^{1}’がＣ$_{2-7}$アルカンジイル（該Ｃ$_{2-7}$アルカンジイルは、１～５個のフッ素原子で置換されてもよい。）のとき、該Ｃ$_{2-7}$アルカンジイルの中の炭素原子の１つであってＲ$^{2'}$が結合するカルボキシ又はホルミルから１原子以上離れている当該炭素原子は、式－Ｏ－、式－Ｓ－、又は式－Ｎ（Ｒ^{Ｌ１１}）－で置き換わってもよく、

ここで、

Ｒ^{Ｌ１１}は、前記の定義と同じであり、

また、

Ｌ^{1}’がＣ$_{2-7}$アルカンジイル（該Ｃ$_{2-7}$アルカンジイルは、１～５個のフッ

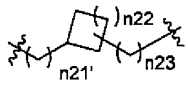
素原子で置換されてもよい。）のとき、該C_{2-7}アルカンジイルの中の連続する炭素原子の２つは、式－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（R^{L12}）－で置き換わってもよく、

ここで、

R^{L12}は、前記の定義と同じであり、

$L^{2'}$は、C_{2-7}アルカンジイル（該C_{2-7}アルカンジイルは、１～５個のフッ素原子で置換されてもよい。）又は下記式［Ｖ－２’］で表される構造を示し、

[0636] [化317]



［Ｖ－２’］

ここで、

ｎ２２及びｎ２３は、前記の定義と同じであり、

ｎ２１’は、１～２の整数を示し、

また、

$L^{2'}$がC_{2-7}アルカンジイル（該C_{2-7}アルカンジイルは、１～５個のフッ素原子で置換されてもよい。）のとき、該C_{2-7}アルカンジイルの中の炭素原子の１つであって$R^{2'}$が結合するカルボキシ又はホルミルから１原子以上離れている当該炭素原子は、式－Ｏ－、式－Ｓ－、又は式－Ｎ（R^{L21}）－で置き換わってもよく、

ここで、

R^{L21}は、前述と同様に、水素原子又はC_{1-3}アルキルを示し、

また、

該C_{2-7}アルカンジイルの中の連続する炭素原子の２つは、式－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（R^{L22}）－で置き換わってもよく、

ここで、

R^{L22}は、前述と同様に、水素原子又はC_{1-3}アルキルを示す。］

[0637] 工程２－１：

化合物［１－ａ］の製造方法：化合物［２－ａ］を出発物質とし、不活性溶媒中、室温から還流温度で、塩基存在下、化合物［２－ｂ］を反応させることにより、化合物［１－ａ］を製造することができる。

本反応において用いられる塩基としては、例えば、トリエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン、１，８－ジアザビシクロ［４，３，０］ウンデカ－７－エン等のアミン化合物、水素化ナトリウム等のアルカリ金属水素化物、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物、炭酸セシウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等のアルカリ金属炭酸塩、ｔｅｒｔ－ブトキシカリウム等のアルコキシアルカリ金属が挙げられる。

工程２－２：

化合物［１－ａ］の別途製造方法：化合物［２－ａ］と、化合物［２－ｃ］、［２－ｃ’］又は［２－ｃ”］との「還元的アミノ化反応」を行うことにより、化合物［１－ａ］を製造することもできる。

工程２－３：

化合物［２－ｅ］の製造方法：化合物［２－ａ］と化合物［２－ｄ］の「縮合反応」を行うことにより、化合物［２－ｅ］を製造することもできる。

工程２－４：

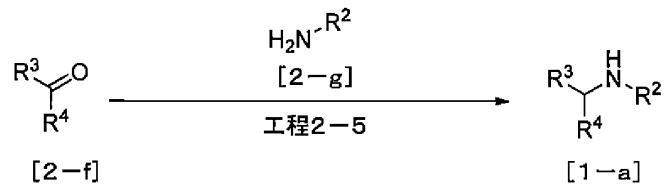
化合物［１－ａ］の別途製造方法：化合物［２－ｅ］を出発物質とし、不活性溶媒中、氷冷温度から還流温度で、ボラン－テトラヒドロフラン錯体、ボラン－ジメチルスルフィド錯体等の還元剤を作用させることにより、化合物［１－ａ］を製造することができる。

[0638] また、化合物［１－ａ］は、例えば、下記スキーム２－２に示す製造法又はこれに準ずる方法により製造することもできる。

スキーム２－２（化合物［２－ｆ］から化合物［１－ａ］の製造法）：

[0639]

[化318]



［スキーム中、
R^2、R^3、及びR^4は、前記の定義と同じである。］

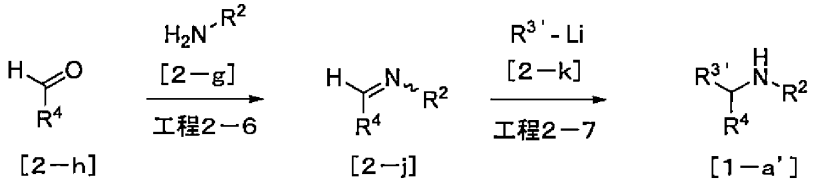
[0640] 工程２－５：

化合物［１－ａ］の別途製造方法：化合物［２－ｆ］と化合物［２－ｇ］の「還元的アミノ化反応」を行うことにより、化合物［１－ａ］を製造することができる。

[0641] さらに、化合物［１－ａ］において、R^3がC_{1-3}アルキルである化合物［１－ａ’］は、例えば、下記スキーム２－３に示す製造法又はこれに準ずる方法により製造することもできる。

スキーム２－３（化合物［２－ｈ］から化合物［１－ａ’］の製造法）：

[0642] [化319]



［スキーム中、
R^2及びR^4は、前記の定義と同じであり、
$R^{3'}$は、C_{1-3}アルキルを示す。］

工程２－６：

化合物［２－ｊ］の製造方法：化合物［２－ｈ］を出発物質とし、ギ酸、酢酸等の酸存在下又は非存在下、不活性溶媒中又は無溶媒条件で、氷冷温度から還流温度で、化合物［２－ｇ］を反応させることにより、化合物［２－ｊ］を製造することができる。

工程２－７：

化合物［１－ａ’］の製造方法：化合物［２－ｊ］を出発物質とし、不活性溶媒中、氷冷温度から室温で、化合物［２－ｋ］を作用させることにより、化合物［１－ａ’］を製造することができる。

また、工程２－６及び工程２－７は、工程２－６で生成するイミンである化合物［２－ｊ］を取り出すことなく（工程２－６の反応を後処理することなく）、連続して実施することもできる。

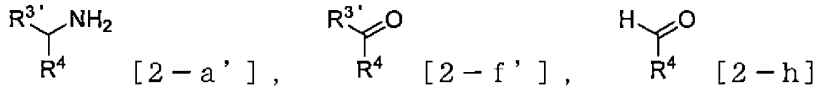
[0643] このようにして得られる化合物［１－ａ］及び［１－ａ’］は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、再沈殿、溶媒抽出、結晶化、クロマトグラフィーにより単離精製することができる。

[0644] なお、工程２－６で得られた化合物［２－ｊ］に、「還元的アミノ化反応」で用いられる還元剤を作用させることにより、化合物［１－ａ］において、R^3が水素原子である化合物を製造することもできる。

[0645] さて、本発明の化合物［Ｉ］の製造中間体のうち、スキーム２－１に記載の化合物［２－ａ］、［２－ｂ］、［２－ｃ］、［２－ｃ’］、［２－ｃ”］、［２－ｄ］、スキーム２－２に記載の化合物［２－ｆ］、［２－ｇ］、スキーム２－３に記載の化合物［２－ｇ］、［２－ｈ］、［２－ｋ］は、自体公知の方法により製造又は市販品の購入により入手することができる。

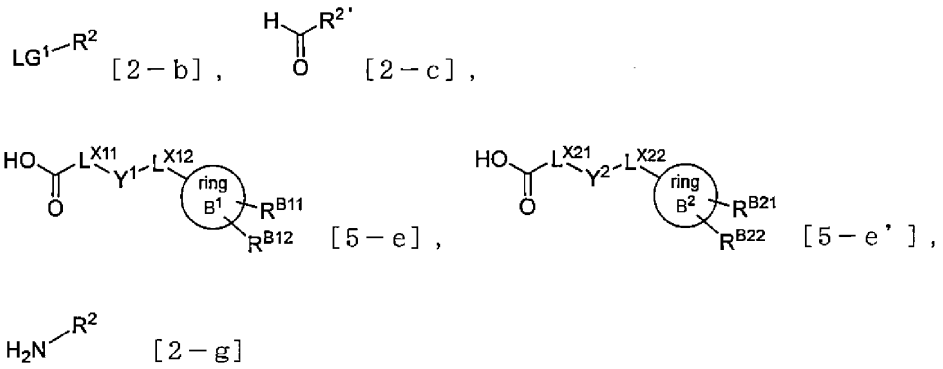
また、これらの化合物の中で、化合物［２－ａ］のうちその構造が後述の［２－ａ’］で表される化合物（以下、化合物［２－ａ’］と表すこともある）は、例えば、後述の製造法３又はこれに準ずる方法により、化合物［２－ｆ］のうちその構造が後述の［２－ｆ’］で表される化合物（以下、化合物［２－ｆ’］と表すこともある）、及び［２－ｈ］は、例えば、後述の製造法６又はこれに準ずる方法により製造することもできる。

[0646] [化320]



同様に、化合物［２－ｂ］、［２－ｃ］、化合物［２－ｄ］のうちその構造が後述の［５－ｅ］で表される化合物（以下、化合物［５－ｅ］と表すこともある）、化合物［２－ｄ］のうちその構造が後述の［５－ｅ’］で表される化合物（以下、化合物［５－ｅ’］と表すこともある）、及び［２－ｇ］は、例えば、後述の製造法４、５若しくは７又はこれらに準ずる方法により製造することもできる。

[0647] [化321]



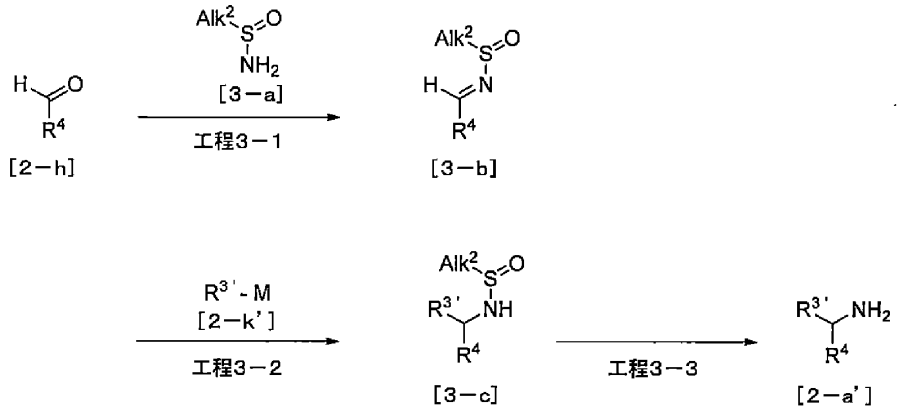
[0648] 本発明の化合物［Ｉ］の製造中間体である化合物［２－ａ’］の製造例を、下記製造法３のスキーム３－１に示す。

製造法３：

スキーム３－１（化合物［２－ｈ］から化合物［２－ａ’］の製造法）：

[0649]

[化322]



［スキーム中、

Ｒ^{3}’及びＲ^{4}は、前記の定義と同じであり、

Ｍは、リチウム原子又は式－ＭｇＸ^{M}を示し、

Ｘ^{M}は、塩素原子、臭素原子、又はヨウ素原子を示し、

化合物［２－ｋ’］（Ｒ^{3}’－Ｍ）は、アルキル金属試薬を示し、

Ａｌｋ^{2}は、ｔｅｒｔ－ブチル等を示す。］

[0650] 工程３－１：

化合物［３－ｂ］の製造方法：化合物［２－ｈ］を出発物質とし、不活性溶媒中、室温から１６０℃で、オルトチタン酸テトラエチル等のルイス酸存在下、化合物［３－ａ］を反応させることにより、化合物［３－ｂ］を製造することができる。

工程３－２：

化合物［３－ｃ］の製造方法：化合物［３－ｂ］を出発物質とし、不活性溶媒中、－２０℃から室温で、化合物［２－ｋ’］を反応させることにより、化合物［３－ｃ］を製造することができる。

工程３－３：

化合物［２－ａ’］の製造方法：化合物［３－ｃ］を出発物質とし、不活性溶媒中、氷冷温度から室温で、塩酸等の酸を作用させることにより、化合物［２－ａ’］を製造することができる。

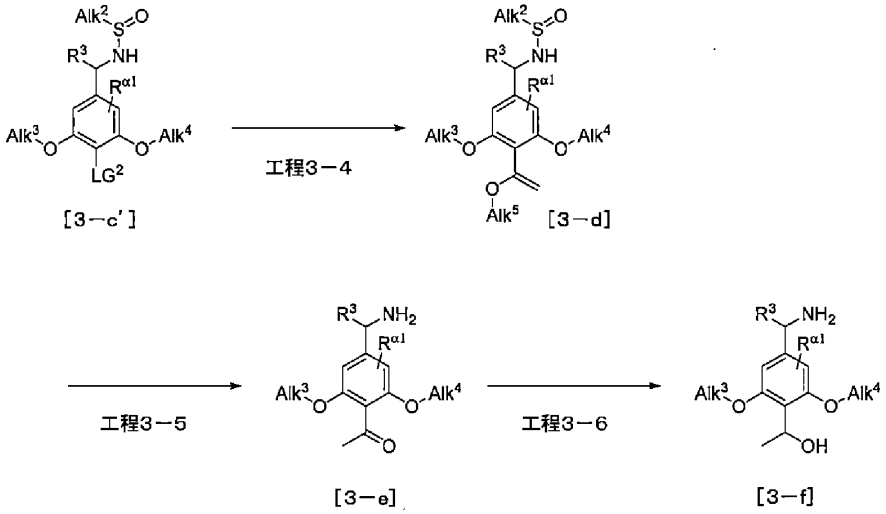
また、工程３－１、３－２、及び３－３は、例えば、Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｃｏｍｂｉｎａｔｏｒｉａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ、第５巻、５９０頁、２００３年；Ｏｒｇａｎｉｃ Ｌｅｔｔｅｒｓ、第３巻、３７０７頁、２００１年に記載の方法を参考にして実施することができる。

また、本スキーム３－１においては、工程３－１において光学活性な化合物［３－ａ］を反応させることで、化合物［２－ａ’］を立体選択的に製造することができる。

[0651] さて、化合物［２－ａ］において、R^4が置換されているフェニルであって、当該フェニルのパラ位にC_{1-6}アルキルカルボニルで置換されている化合物［３－ｅ］、及びヒドロキシで置換されたC_{1-6}アルキルで置換されている化合物［３－ｆ］も、それぞれ、例えば、下記のスキーム３－２に記載の方法又はこれに準ずる方法により製造することもできる。

スキーム３－２（化合物［３－ｃ’］から化合物［３－ｅ］及び［３－ｆ］の製造法）：

[0652] [化323]



［スキーム中、

R^3及びＡｌｋ^{2}は、前記の定義と同じであり、

Alk^3及びAlk^4は、それぞれ独立して、C_{1-6}アルキル、ハロC_{1-6}アルキル、C_{3-8}シクロアルキルを示し、

$R^{\alpha 1}$は、C_{1-6}アルキル（該C_{1-6}アルキルは、１個のヒドロキシで置換されてもよい。）、ハロC_{1-6}アルキル、C_{3-8}シクロアルキル、C_{1-6}アルキルカルボニル、及びハロC_{1-6}アルキルカルボニルを示し、

Alk^5は、C_{1-6}アルキル又はヒドロキシで置換されているC_{1-6}アルキルを示し、

LG^2は、脱離基を示す。

ここで、LG^2で表される「脱離基」は、例えば、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子を示す。］

[0653] 工程３－４：

化合物［３－ｄ］の製造方法：化合物［３－ｃ’］を出発物質とし、不活性溶媒中、氷冷温度から還流温度で、酢酸パラジウム（ＩＩ）等のパラジウム触媒、１，３－ビス（ジフェニルホスフィノ）プロパンや２，２’－ビス（ジフェニルホスフィノ）－１，１’－ビナフチル等のホスフィン配位子、炭酸カリウムやトリエチルアミン等の塩基存在下、エチレングリコールモノビニルエーテルやブチルビニルエーテル等のビニルエーテルを反応させることにより、化合物［３－ｄ］を製造することができる。

本工程は、例えば、Ｔｈｅ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ、第６６巻、４３４０頁、２００１年；Ｔｈｅ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ、第７２巻、６３９０頁、２００７年に記載の方法を参考にして実施することができる。

工程３－５：

化合物［３－ｅ］の製造方法：化合物［３－ｄ］を出発物質とし、不活性溶媒中、氷冷温度から室温で、塩酸等の酸を作用させることにより、化合物［３－ｅ］を製造することができる。

なお、工程３－４、工程３－５はワンポット反応として、連続して実施することもできる。また、本工程はこれ以降の工程で実施してもよい。

工程３－６：

化合物［３－ｆ］の製造方法：化合物［３－ｅ］を出発物質とし、不活性溶媒中、－７８℃から室温で、水素化リチウムアルミニウム（ＬｉＡｌＨ$_4$）又は水素化ほう素リチウム（ＬｉＢＨ$_4$）等の還元剤を作用させることにより、化合物［３－ｆ］を製造することができる。

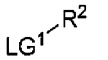
[0654] このようにして得られる化合物［２－ａ’］、［３－ｅ］、及び［３－ｆ］は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、再沈殿、溶媒抽出、結晶化、クロマトグラフィーにより単離精製することができる。

[0655] さて、本発明の化合物［Ｉ］の製造中間体のうち、スキーム３－１に記載の化合物［２－ｈ］及び［３－ａ］、並びにスキーム３－２に記載の化合物［３－ｃ’］は、自体公知の方法により製造又は市販品の購入により入手することができる。

また、これらの化合物のうち、化合物［３－ｃ’］は、例えば、前述の工程３－２に記載された方法又はこれに準ずる方法で製造することもできる。

[0656] 本発明の化合物［Ｉ］の製造中間体のうち、製造法２に記載の下記化合物［２－ｂ］については、例えば、下記製造法４又はこれに準ずる方法によって製造することもできる。

[0657] [化324]



［２－ｂ］

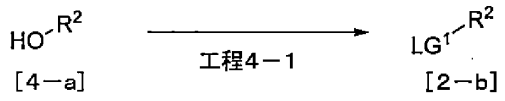
[0658] 本発明の化合物［Ｉ］の製造中間体である化合物［２－ｂ］の製造例を、以下のスキーム４－１に示す。

製造法４：

スキーム４－１：化合物［４－ａ］から化合物［２－ｂ］の製造法

[0659]

[化325]



[4－a] [2－b]

［スキーム中、

R^2及びLG^1は、前記の定義と同じである。］

[0660] 工程４－１：

化合物［２－ｂ］の製造方法：化合物［４－ａ］を出発物質とし、（ｉ）不活性溶媒中、氷冷温度から室温で、トリエチルアミン等の塩基存在下、トリメチルアミン塩酸塩等の添加剤存在下又は非存在下、ｐ－トルエンスルホニルクロリド等のアリールスルホニルクロリドや、メタンスルホニルクロリド等のC_{1-4}アルキルスルホニルクロリドを反応させること、又は（ii）不活性溶媒中、室温から還流温度にて、臭化リチウム等のブロモ化剤を反応させることにより、化合物［２－ｂ］を製造することができる。

本工程は、例えば、Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ、第５５巻、２１８３頁、１９９９年に記載の方法を参考にして実施することができる。

なお、上記工程４－１で原料化合物として用いられる化合物［４－ａ］は、自体公知の方法により製造又は市販品の購入により入手することができる。

また、化合物［４－ａ］のうち、その構造が後述の式［５－ｂ］で表される化合物（以下、化合物［５－ｂ］と表すこともある。）は、例えば、後述の製造法５のスキーム５－１に記載された方法又はこれに準ずる方法で製造することができる。

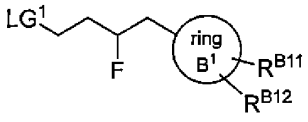
[0661] [化326]

［５－ｂ］

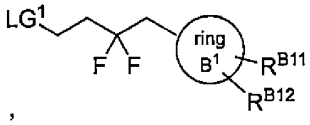
[0662] また、化合物［２－ｂ］において、R^2が前述の式［IV－１］で表される基であって、L^1が１個のフッ素原子で置換されているC_4アルカンジイルであ

る化合物［４－ｍ］、及びＬ^{1}が２個のフッ素原子で置換されているＣ$_{4}$アルカンジイルである化合物［４－ｈ］は、例えば、下記スキーム４－５に記載の製造法又はこれに準ずる方法によって製造することもできる。

[0663] [化327]



［４－ｍ］，



［４－ｈ］

[0664] 前述の化合物［４－ｍ］及び［４－ｈ］の製造例をスキーム４－２に示す。

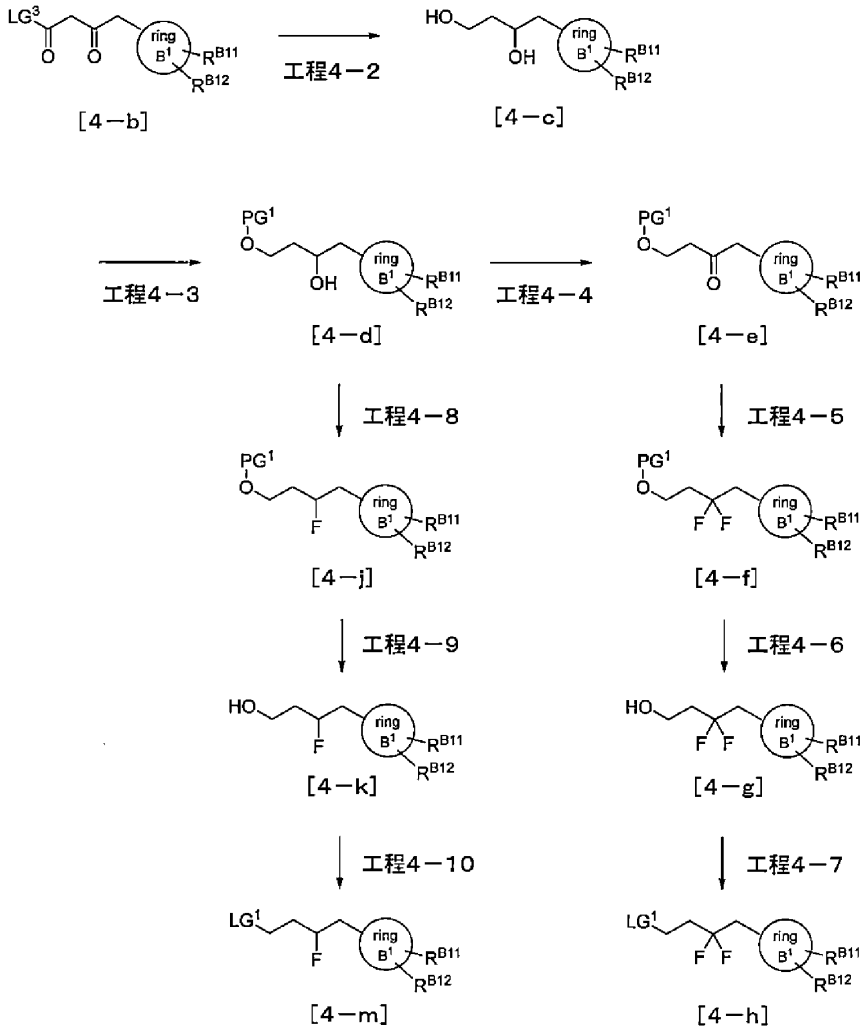
ここで、１個のフッ素原子で置換されている化合物［４－ｍ］は、化合物［４－ｂ］を出発物質として、対応するヒドロキシ化合物［４－ｄ］にフッ素化を行い化合物［４－ｊ］に導くことによって、２個のフッ素原子で置換されている化合物［４－ｈ］は、対応するケトン化合物［４－ｅ］にフッ素化を行い化合物［４－ｆ］に導くことによって、製造することができる。

なお、官能基変換においては、ヒドロキシ等の保護、脱保護を適宜行うことができる。

スキーム４－２（化合物［４－ｂ］から化合物［４－ｈ］又は化合物［４－ｍ］の製造法）：

[0665]

[化328]



［スキーム中、

環Ｂ^{1}、ＬＧ^{1}、Ｒ^{B11}及びＲ^{B12}は、前記の定義と同じであり、

ＰＧ^{1}は、アセチル等のヒドロキシの保護基を示し、

ＬＧ^{3}は、脱離基を示す。

ここで、ＬＧ^{3}で表される「脱離基」は、例えば、Ｃ$_{1-6}$アルコキシを示す。

］

[0666] 工程４－２：

化合物［４－ｃ］の製造方法：化合物［４－ｂ］を出発物質とし、不活性溶媒中、氷冷温度から室温で、還元剤を作用させることで、化合物［４－ｃ］を製造することができる。

還元剤としては、ＬＧ^{3}がC_{1-6}アルコキシであるとき、例えば、水素化リチウムアルミニウムや水素化ほう素リチウムを使用することができる。

工程４－３：

化合物［４－ｄ］の製造方法：化合物［４－ｃ］を出発物質とし、不活性溶媒中、氷冷温度から室温で、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン等の塩基存在下、無水酢酸等を反応させ、１級のヒドロキシを選択的に保護することにより、化合物［４－ｄ］を製造することができる。

工程４－４：

化合物［４－ｅ］の製造方法：化合物［４－ｄ］を出発物質とし、不活性溶媒中、氷冷温度から室温で、二酸化マンガンやデス－マーチンペルヨージナン等の酸化剤を作用させることで、化合物［４－ｅ］を製造することができる。

工程４－５：

化合物［４－ｆ］の製造方法：化合物［４－ｅ］を出発物質とし、不活性溶媒中又は無溶媒条件で、氷冷温度から５０℃で、ビス（２－メトキシエチル）アミノサルファートリフルオリドや（ジエチルアミノ）サルファートリフルオリド等のフッ素化剤を作用させることにより、化合物［４－ｆ］を製造することができる。

工程４－６：

化合物［４－ｇ］の製造方法：化合物［４－ｆ］を出発物質とし、不活性溶媒中、氷冷温度から室温で、水酸化ナトリウム水溶液等の塩基性の水溶液を作用させ、ヒドロキシの保護基を脱保護することにより、化合物［４－ｇ］を製造することができる。

工程４－７：

化合物［４－ｈ］の製造方法：化合物［４－ｇ］を出発物質とし、前述の

工程４－１に記載された方法又はこれに準ずる方法で、化合物［４－ｈ］を製造することができる。

工程４－８：

化合物［４－ｊ］の製造方法：化合物［４－ｄ］を出発物質とし、前述の工程４－５に記載された方法又はこれに準ずる方法で、化合物［４－ｊ］を製造することができる。

工程４－９：

化合物［４－ｋ］の製造方法：化合物［４－ｊ］を出発物質とし、前述の工程４－６に記載された方法又はこれに準ずる方法で、化合物［４－ｋ］を製造することができる。

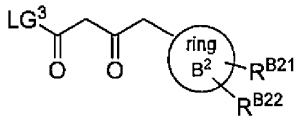
工程４－１０：

化合物［４－ｍ］の製造方法：化合物［４－ｋ］を出発物質とし、前述の工程４－７に記載された方法又はこれに準ずる方法で、化合物［４－ｍ］を製造することができる。

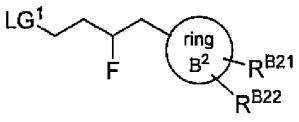
[0667] スキーム４－２において、出発原料として化合物［４－ｂ］の代わりに化合物［４－ｂ’］を用いることで、R^2が前述の式［IV－２］で表される基であって、L^2が１個のフッ素原子で置換されているC_4アルカンジイルである化合物［４－ｍ’］、及びL^2が２個のフッ素原子で置換されているC_4アルカンジイルである化合物［４－ｈ’］を、それぞれ化合物［４－ｈ］及び［４－ｍ］にかかる前述の製造法と同様の方法で製造することができる。なお、化合物［４－ｂ’］は、自体公知の方法により製造又は市販品の購入により入手することができる。

[0668]

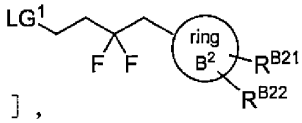
[化329]



[４－ｂ’]，



[４－ｍ’]，



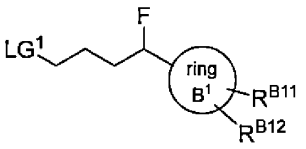
[４－ｈ’]

[式中、

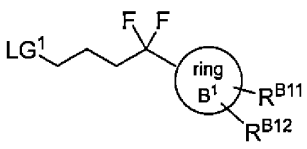
環Ｂ^{2}、Ｒ^{Ｂ２１}、Ｒ^{Ｂ２２}、ＬＧ^{1}、及びＬＧ^{3}は、前記の定義と同じである。]

[0669] また、化合物［２－ｂ］において、Ｒ^{2}が前述の式［IV－１］で表される基であって、Ｌ^{1}が１個のフッ素原子で置換されているＣ$_{4}$アルカンジイルである化合物［４－ｘ］、及びＬ^{1}が２個のフッ素原子で置換されているＣ$_{4}$アルカンジイルである化合物［４－ｕ］は、例えば、下記スキーム４－３に記載の製造法又はこれに準ずる方法によっても製造することができる。

[0670] [化330]



［４－ｘ］，



［４－ｕ］

[0671] 前述の化合物［４－ｘ］及び［４－ｕ］の製造例をスキーム４－３に示す。

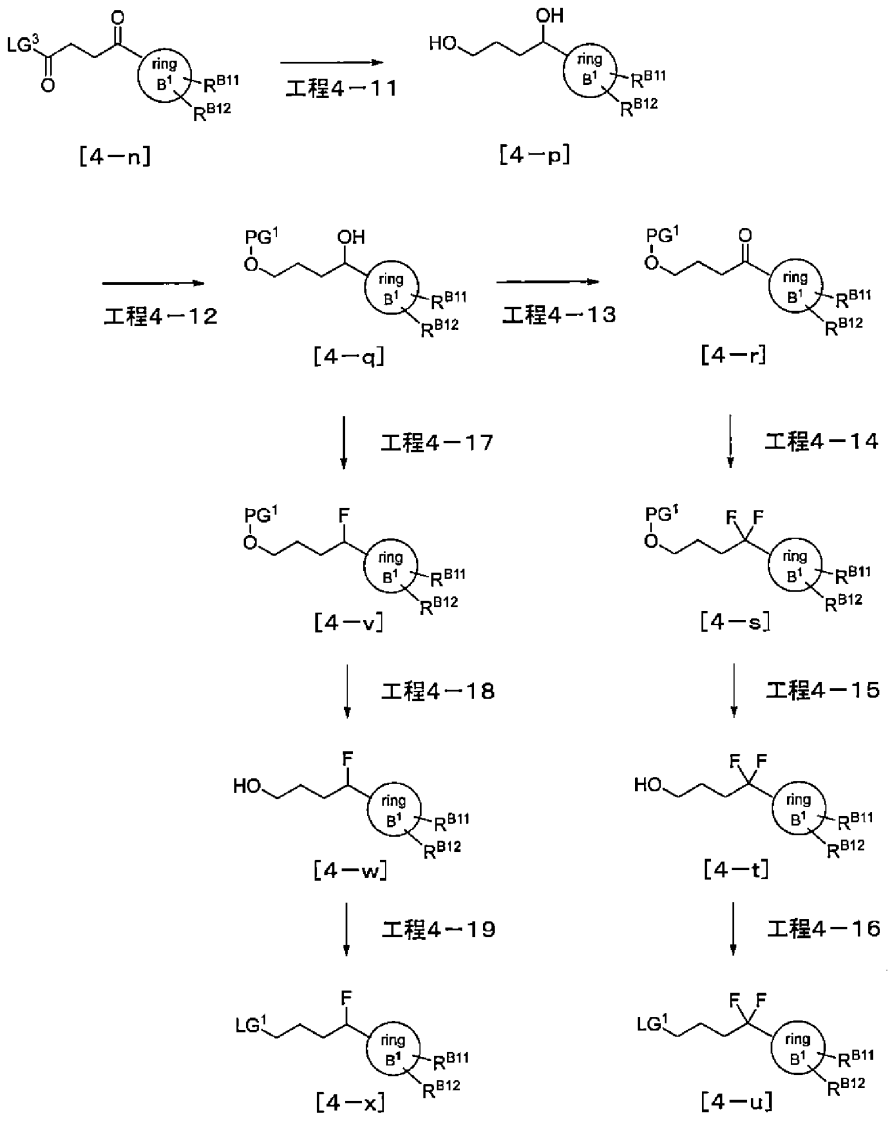
ここで、１個のフッ素原子で置換されている化合物［４－ｘ］は、化合物［４－ｎ］を出発物質として、対応するヒドロキシ化合物［４－ｑ］にフッ素化を行い化合物［４－ｖ］に導くことによって、２個のフッ素原子で置換されている化合物［４－ｕ］は、対応するケトン化合物［４－ｒ］にフッ素化を行い化合物［４－ｓ］に導くことによって、製造することができる。

なお、官能基変換においては、ヒドロキシ等の保護、脱保護を適宜行うこ

とができる。

スキーム４－３（化合物［４－ｎ］から化合物［４－ｕ］又は化合物［４－ｘ］の製造法）：

[0672] [化331]



［スキーム中、

環Ｂ１、ＲＢ１１、ＲＢ１２、ＰＧ１、ＬＧ１、及びＬＧ３は、前記の定義と同じであ

る。］

[0673] 工程４－１１：

化合物［４－ｐ］の製造方法：化合物［４－ｎ］を出発物質とし、前述の工程４－２に記載された方法又はこれに準ずる方法で、化合物［４－ｐ］を製造することができる。

工程４－１２：

化合物［４－ｑ］の製造方法：化合物［４－ｐ］を出発物質とし、前述の工程４－３に記載された方法又はこれに準ずる方法で、化合物［４－ｑ］を製造することができる。

工程４－１３：

化合物［４－ｒ］の製造方法：化合物［４－ｑ］を出発物質とし、前述の工程４－４に記載された方法又はこれに準ずる方法で、化合物［４－ｒ］を製造することができる。

工程４－１４：

化合物［４－ｓ］の製造方法：化合物［４－ｒ］を出発物質とし、前述の工程４－５に記載された方法又はこれに準ずる方法で、化合物［４－ｓ］を製造することができる。

工程４－１５：

化合物［４－ｔ］の製造方法：化合物［４－ｓ］を出発物質とし、前述の工程４－６に記載された方法又はこれに準ずる方法で、化合物［４－ｔ］を製造することができる。

工程４－１６：

化合物［４－ｕ］の製造方法：化合物［４－ｔ］を出発物質とし、前述の工程４－７に記載された方法又はこれに準ずる方法で、化合物［４－ｕ］を製造することができる。

工程４－１７：

化合物［４－ｖ］の製造方法：化合物［４－ｑ］を出発物質とし、前述の工程４－８に記載された方法又はこれに準ずる方法で、化合物［４－ｖ］を

製造することができる。

工程４－１８：

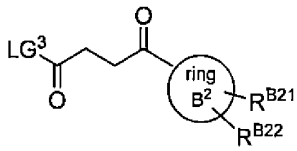
化合物［４－ｗ］の製造方法：化合物［４－ｖ］を出発物質とし、前述の工程４－９に記載された方法又はこれに準ずる方法で、化合物［４－ｗ］を製造することができる。

工程４－１９：

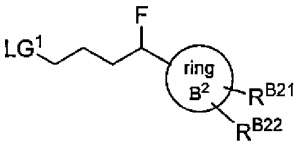
化合物［４－ｘ］の製造方法：化合物［４－ｗ］を出発物質とし、前述の工程４－１０に記載された方法又はこれに準ずる方法で、化合物［４－ｘ］を製造することができる。

[0674] スキーム４－３において、出発原料として化合物［４－ｎ］の代わりに化合物［４－ｎ’］を用いることで、R^2が前述の式［IV－２］で表される基であって、L^2が１個のフッ素原子で置換されているC_4アルカンジイルである化合物［４－ｘ’］、及びL^2が２個のフッ素原子で置換されているC_4アルカンジイルである化合物［４－ｕ’］を、それぞれ化合物［４－ｘ］及び［４－ｕ］にかかる前述の製造法と同様の方法で製造することができる。なお、化合物［４－ｎ’］は、自体公知の方法により製造又は市販品の購入により入手することができる。

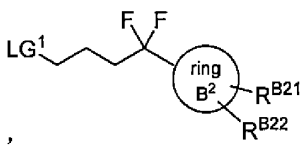
[0675] [化332]



［４－ｎ’］，



［４－ｘ’］，



［４－ｕ’］

［式中、

環B^2、R^{B21}、R^{B22}、LG^1、及びLG^3は、前記の定義と同じである。］

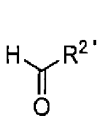
[0676] このようにして得られる化合物［２－ｂ］、［４－ｈ］、［４－ｈ’］、

［４－ｍ］、［４－ｍ’］、［４－ｕ］、［４－ｕ’］、［４－ｘ］、及び［４－ｘ’］は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、再沈殿、溶媒抽出、結晶化、クロマトグラフィーにより単離精製することができる。

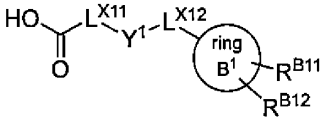
[0677] 本発明の化合物［Ｉ］の製造中間体のうち、スキーム４－１に記載の化合物［４－ａ］、スキーム４－２に記載の化合物［４－ｂ］、及びスキーム４－３に記載の化合物［４－ｎ］は、自体公知の方法により製造又は市販品の購入により入手することができる。

[0678] 本発明の化合物［Ｉ］の製造中間体のうち、製造法２に記載の下記化合物［２－ｃ］及び［５－ｅ］については、例えば、下記製造法５又はこれに準ずる方法によって製造することもできる。

[0679] [化333]



［２－ｃ］，



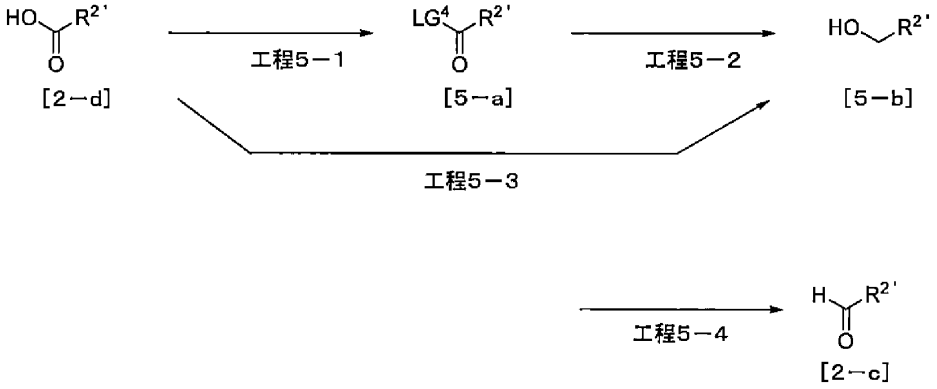
［５－ｅ］

製造法５：

[0680] 本発明の化合物［Ｉ］の製造中間体である化合物［２－ｃ］の製造例を、以下のスキーム５－１に示す。

スキーム５－１（化合物［２－ｄ］から化合物［２－ｃ］の製造法）：

[0681] [化334]



［スキーム中、

$R^{2'}$は、前記の定義と同じであり、

LG^{4}は、脱離基を示す。

ここで、LG^{4}で表される「脱離基」は、例えば、C_{1-6}アルコキシを示す。

］

[0682] 工程５－１：

化合物［５－ａ］の製造方法：化合物［２－ｄ］を出発物質とし、メタノールやエタノール等のアルコール溶媒中、氷冷温度から還流温度で、硫酸等の酸を作用させることにより、化合物［５－ａ］を製造することができる。

工程５－２：

化合物［５－ｂ］の製造方法：化合物［５－ａ］を出発物質とし、前述の工程４－２に記載された方法又はこれに準ずる方法で、化合物［５－ｂ］を製造することができる。

工程５－３：

化合物［５－ｂ］の別途製造方法：化合物［２－ｄ］を出発物質とし、不活性溶媒中、氷冷温度から室温にて、ボラン－テトラヒドロフラン錯体等の還元剤を作用させることで、化合物［５－ｂ］を製造することができる。

工程５－４：

化合物［２－ｃ］の製造方法：化合物［５－ｂ］を出発物質とし、前述の工程４－４に記載された方法又はこれに準ずる方法で、化合物［２－ｃ］を製造することができる。

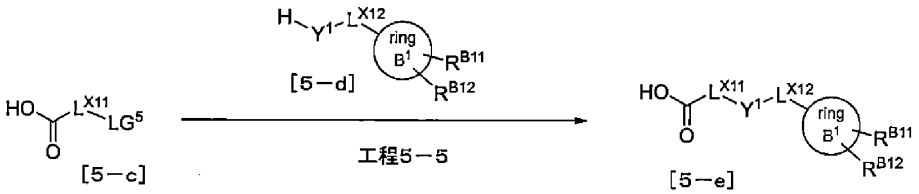
なお、上記工程５－１及び５－３で原料化合物として用いられる化合物［２－ｄ］は、自体公知の方法により製造又は市販品の購入により入手することができる。

[0683] 化合物［５－ｅ］の製造例を、以下のスキーム５－２に示す。

スキーム５－２（化合物［５－ｃ］から化合物［５－ｅ］の製造法）：

[0684]

[化335]



［スキーム中、

環B^{1}、R^{B11}、及びR^{B12}は、前記の定義と同じであり、

LG^{5}は、脱離基を示し、

ここで、LG^{5}で表される「脱離基」は、例えば、塩素原子、臭素原子等のハロゲン原子；メタンスルホニルオキシ等のC_{1-4}アルキルスルホニルオキシ；又はｐ－トルエンスルホニルオキシ等のアリールスルホニルオキシを示し、

Y^{1}は、式－Ｏ－、式－Ｓ－、又は式－Ｎ（R^{L11}）－を示し、

ここで、R^{L11}は、前記の定義と同じであり、

L^{X11}は、C_{1-5}アルカンジイルを示し、

L^{X12}は、単結合又は１～５個のフッ素原子で置換されてもよいC_{1-5}アルカンジイルを示す。］

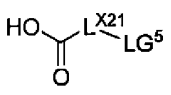
[0685] 工程５－５：

化合物［５－ｅ］の製造方法：化合物［５－ｃ］を出発物質とし、テトラヒドロフラン、Ｎ－メチルピロリドン等の不活性溶媒中、氷冷温度から還流温度で、水素化ナトリウム等の塩基存在下、化合物［５－ｄ］を反応させることにより、化合物［５－ｅ］を製造することができる。

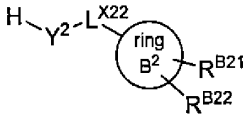
[0686] スキーム５－２において、出発原料として化合物［５－ｃ］のかわりに化合物［５－ｃ’］、化合物［５－ｄ］のかわりに化合物［５－ｄ’］を用いることで、化合物［５－ｅ’］を、化合物［５－ｅ］にかかる前述の製造法と同様の方法で製造することができる。なお、化合物［５－ｃ’］及び［５－ｄ’］は、自体公知の方法により製造又は市販品の購入により入手することができる。

[0687]

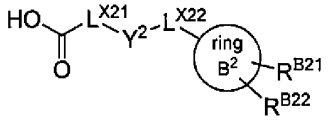
[化336]



［５－ｃ’］，



［５－ｄ’］，



［５－ｅ’］

［式中、

環Ｂ^{2}、Ｒ^{Ｂ２１}、Ｒ^{Ｂ２２}、及びＬＧ^{5}は、前記の定義と同じであり、

Ｙ^{2}は、式－Ｏ－、式－Ｓ－、又は式－Ｎ（Ｒ^{Ｌ２１}）－を示し、

ここで、Ｒ^{Ｌ２１}は、前記の定義と同じであり、

Ｌ^{Ｘ２１}は、Ｃ$_{1-5}$アルカンジイルを示し、

Ｌ^{Ｘ２２}は、単結合又は１～５個のフッ素原子で置換されてもよいＣ$_{1-5}$アルカンジイルを示す。］

[0688] このようにして得られる化合物［２－ｃ］、［５－ｅ］、及び［５－ｅ’］は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、再沈殿、溶媒抽出、結晶化、クロマトグラフィーにより単離精製することができる。

[0689] 本発明の化合物［Ｉ］の製造中間体のうち、スキーム５－１に記載の化合物［２－ｄ］並びにスキーム５－２に記載の化合物［５－ｃ］及び［５－ｄ］は、自体公知の方法により製造又は市販品の購入により入手することができる。

[0690] 本発明の化合物［Ｉ］の製造中間体のうち、製造法２に記載の下記化合物［２－ｆ’］については、例えば、下記製造法６又はこれに準ずる方法によって製造することもできる。

[0691] [化337]

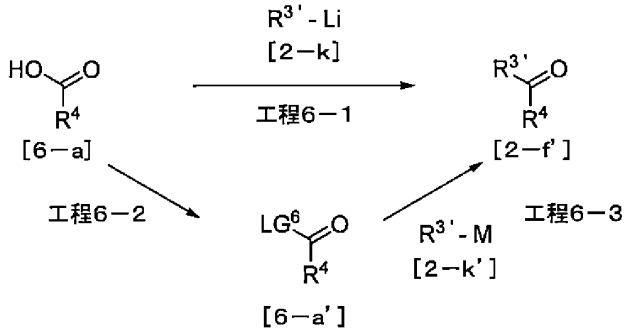
［２－ｆ’］

製造法６：

[0692] 本発明の化合物［Ｉ］の製造中間体である化合物［２－ｆ’］の製造例を、以下のスキーム６－１に示す。

スキーム６－１（化合物［６－ａ］から化合物［２－ｆ’］の製造法）：

[0693] [化338]



［スキーム中、

Ｒ３’、Ｒ４、及びＭは、前記の定義と同じであり、

ＬＧ６は、脱離基を示す。

ここで、

ＬＧ６で表される「脱離基」は、例えば、式－Ｎ（ＣＨ３）ＯＣＨ３で表される基を示す。］

[0694] 工程６－１：

化合物［２－ｆ’］の製造方法：化合物［６－ａ］を出発物質とし、不活性溶媒中、－７８℃から室温で、アルキルリチウム［２－ｋ］を反応させることにより、化合物［２－ｆ’］を製造することができる。

本工程は、例えば、Ｓｙｎｌｅｔｔ、第２６巻、１３９５頁、２０１５年に記載の方法を参考にして実施することができる。

工程６－２：

化合物［６－ａ’］の製造方法：化合物［６－ａ］とＮ，Ｏ－ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩等のアミン化合物との「縮合反応」を行うことによ

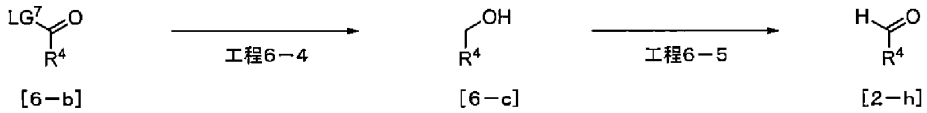
り、化合物［６－ａ’］を製造することができる。

工程６－３：

化合物［２－ｆ’］の別途製造方法：化合物［６－ａ’］を出発物質とし、不活性溶媒中、氷冷温度から室温で、化合物［２－ｋ’］を反応させることにより、化合物［２－ｆ’］を製造することができる。

スキーム６－２（化合物［６－ｂ］から化合物［２－ｈ］の製造法）：

[0695] [化339]



[6−b] [6−c] [2−h]

［スキーム中、

R^4は、前記の定義と同じであり、

LG^7は、脱離基を示す。

ここで、LG^7で表される「脱離基」は、例えば、ヒドロキシ、C_{1-6}アルコキシを示す。］

[0696] 工程６－４：

化合物［６－ｃ］の製造方法：化合物［６－ｂ］を出発物質とし、不活性溶媒中、氷冷温度から室温で、還元剤を作用させることで、化合物［６－ｃ］を製造することができる。

還元剤としては、（ｉ）LG^7がヒドロキシであるとき、例えば、前述の工程５－３と同様に、ボラン－テトラヒドロフラン錯体を使用することができ；（ii）LG^7がC_{1-6}アルコキシであるとき、例えば、前述の工程４－２と同様に、水素化リチウムアルミニウムや水素化ほう素リチウムを使用することができる。

工程６－５：

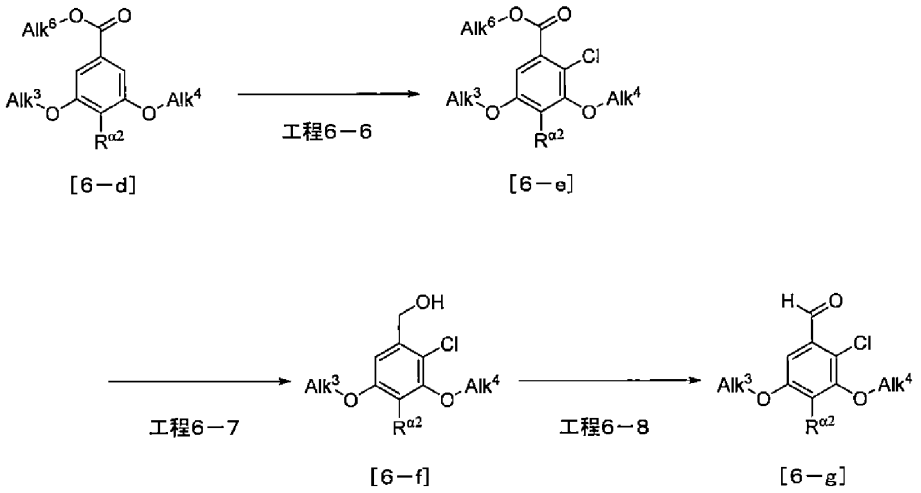
化合物［２－ｈ］の製造方法：化合物［６－ｃ］を出発物質とし、前述の工程４－４に記載された方法又はこれに準ずる方法で、化合物［２－ｈ］を

製造することができる。

[0697] さて、化合物［２－ｈ］において、Ｒ^{4}が置換されているフェニルであって、当該フェニルのオルト位に塩素原子が置換されている化合物［６－ｇ］は、例えば、下記のスキーム６－３に記載の方法又はこれに準ずる方法により製造することもできる。

スキーム６－３（化合物［６－ｄ］から化合物［６－ｇ］の製造法）：

[0698] [化340]



［スキーム中、

Ａｌｋ^{3}及びＡｌｋ^{4}は、前記の定義と同じであり、

Ａｌｋ^{6}は、Ｃ$_{1-6}$アルキルを示し、

Ｒ$^{\alpha 2}$は、Ｃ$_{1-6}$アルキル（該Ｃ$_{1-6}$アルキルは、１個のヒドロキシで置換されてもよい。）、ハロＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル、Ｃ$_{1-6}$アルキルカルボニル、及びハロＣ$_{1-6}$アルキルカルボニルを示す。］

[0699] 工程６－６：

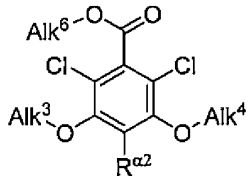
化合物［６－ｅ］の製造方法：化合物［６－ｄ］を出発物質とし、不活性溶媒中、－６０℃から１００℃で、塩化スルフリルやＮ－クロロスクシンイミド（ＮＣＳ）等のクロロ化剤を作用させることにより、化合物［６－ｅ］

を製造することができる。

なお、本クロロ化反応は別の工程で実施することもできる。

[0700] また、本工程において、クロロ化剤を、化合物［６－ｄ］に対して２当量使用することにより、両方のオルト位に塩素原子が置換されている下記化合物［６－ｅ’］を製造することができる。

[0701] [化341]



［６－ｅ’］

工程６－７：

化合物［６－ｆ］の製造方法：化合物［６－ｅ］を出発物質とし、前述の工程４－２に記載された方法又はこれに準ずる方法で、化合物［６－ｆ］を製造することができる。

工程６－８：

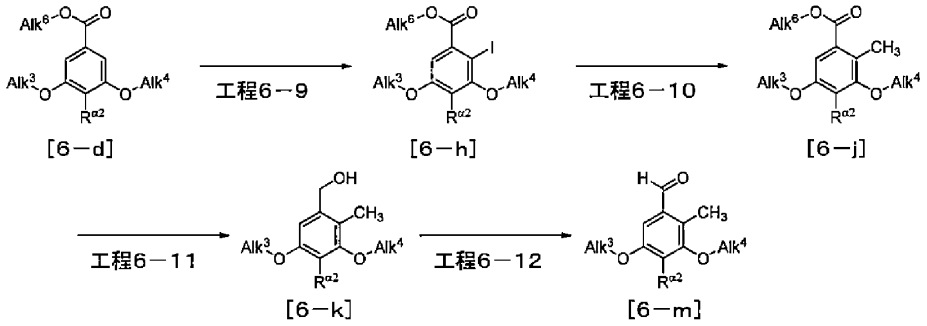
化合物［６－ｇ］の製造方法：化合物［６－ｆ］を出発物質とし、前述の工程４－４に記載された方法又はこれに準ずる方法で、化合物［６－ｇ］を製造することができる。

[0702] また、化合物［２－ｈ］において、R^4が置換されているフェニルであって、当該フェニルのオルト位にメチルが置換されている化合物［６－ｍ］は、例えば、下記のスキーム６－４に記載の方法又はこれに準ずる方法により製造することもできる。

スキーム６－４（化合物［６－ｄ］から化合物［６－ｍ］の製造法）：

[0703]

[化342]



［スキーム中、

Ａｌｋ^{3}、Ａｌｋ^{4}、Ａｌｋ^{6}、及びＲ$^{\alpha 2}$は、前記の定義と同じである。］

[0704] 工程６－９：

化合物［６－ｈ］の製造方法：化合物［６－ｄ］を出発物質とし、不活性溶媒中、氷冷温度から室温で、トリフルオロ酢酸銀等の銀化合物存在下、ヨウ素等のヨウ素化剤を作用させることにより、化合物［６－ｈ］を製造することができる。

なお、本ヨウ素化反応は別の工程で実施することもできる。

工程６－１０：

化合物［６－ｊ］の製造方法：化合物［６－ｈ］を出発物質とし、不活性溶媒中、室温から１６０℃で、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）等のパラジウム触媒と、リン酸三カリウム等の塩基存在下、メチルボロン酸等のメチル化剤を反応させることにより、化合物［６－ｊ］を製造することができる。なお、本メチル化反応は別の工程で実施することもできる。

工程６－１１：

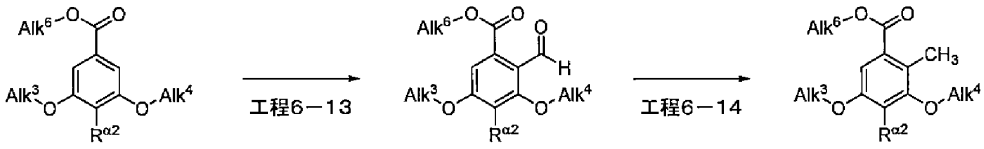
化合物［６－ｋ］の製造方法：化合物［６－ｊ］を出発物質とし、前述の工程６－７に記載された方法又はこれに準ずる方法で、化合物［６－ｋ］を製造することができる。

工程６－１２：

化合物［６－ｍ］の製造方法：化合物［６－ｋ］を出発物質とし、前述の工程６－８に記載された方法又はこれに準ずる方法で、化合物［６－ｍ］を製造することができる。

スキーム６－５（化合物［６－ｄ］から化合物［６－ｊ］の別途製造法）：

[0705] [化343]



[6－d] [6－n] [6－j]

［スキーム中、

Ａｌｋ^{3}、Ａｌｋ^{4}、Ａｌｋ^{6}、及びＲ$^{\alpha 2}$は、前記の定義と同じである。］

[0706] 工程６－１３：

化合物［６－ｎ］の製造方法：化合物［６－ｄ］を出発物質とし、不活性溶媒中、氷冷温度から室温で、塩化チタン（IV）などのルイス酸存在下、ジクロロメチルメチルエーテルを作用させることにより、化合物［６－ｎ］を製造することができる。

なお、本ホルミル化反応は別の工程で実施することもできる。

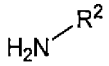
工程６－１４：

化合物［６－ｊ］の別途製造方法：化合物［６－ｎ］を出発物質とし、氷冷温度から室温で、トリフルオロ酢酸などの酸存在下、トリエチルシランなどの還元剤を作用させることにより、化合物［６－ｊ］を製造することができる。なお、本メチル化反応は別の工程で実施することもできる。

[0707] 本発明の化合物［Ｉ］の製造中間体のうち、製造法２に記載の下記化合物［２－ｇ］については、自体公知の方法により製造又は市販品の購入により入手することができるが、例えば、下記製造法７又はこれに準ずる方法によって製造することもできる。

[0708]

[化344]



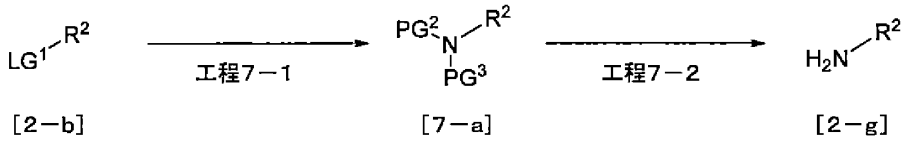
［２－ｇ］

製造法７：

本発明の化合物［Ｉ］の製造中間体である化合物［２－ｇ］の製造例を、以下のスキーム７に示す。

スキーム７（化合物［２－ｂ］から化合物［２－ｇ］の製造法）：

[0709] [化345]



［スキーム中、

Ｒ２及びＬＧ１は、前記の定義と同じであり、

ＰＧ２は、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル等のアミノの保護基を示し、

ＰＧ３は、水素原子又はｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル等のアミノの保護基を示し、

また、

ＰＧ２及びＰＧ３は、隣接する窒素原子と一緒になって、フタルイミド等を形成し、アミノを保護することもできる。］

[0710] 工程７－１：

化合物［７－ａ］の製造方法：化合物［２－ｂ］を出発物質とし、不活性溶媒中、室温から１２０℃で、炭酸カリウム等の塩基存在下又は非存在下、フタルイミドカリウムやイミノジカルボン酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル等を作用させることにより、化合物［７－ａ］を製造することができる。

工程７－２：

化合物［２－ｇ］の製造方法：化合物［７－ａ］を出発物質とし、下記（ｉ）～（ii）のいずれかの反応条件により、化合物［２－ｇ］を製造することができる。

（ｉ）不活性溶媒中、氷冷温度から１００℃で、塩酸等の酸を反応させる条件、又は

（ii）不活性溶媒中、室温から還流温度で、ヒドラジン一水和物等を反応させる条件

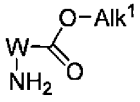
[0711] 上記工程７－１で原料化合物として用いられる化合物［２－ｂ］は、自体公知の方法により製造、前述のスキーム４－１に示す方法で製造、又は市販品の購入により入手することができる。

[0712] このようにして得られる化合物［２－ｇ］は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、再沈殿、溶媒抽出、結晶化、クロマトグラフィーにより単離精製することができる。

[0713] 本発明の化合物［Ｉ］の製造中間体のうち、スキーム７に記載の化合物［２－ｂ］は、自体公知の方法により製造又は市販品の購入により入手することができる。

[0714] 本発明の化合物［Ｉ］の製造中間体のうち、その構造が式［１－ｂ］で表される化合物（以下、化合物［１－ｂ］と表すこともある。）は、例えば、下記製造法８又はこれに準ずる方法により製造することもできる。

[0715] [化346]



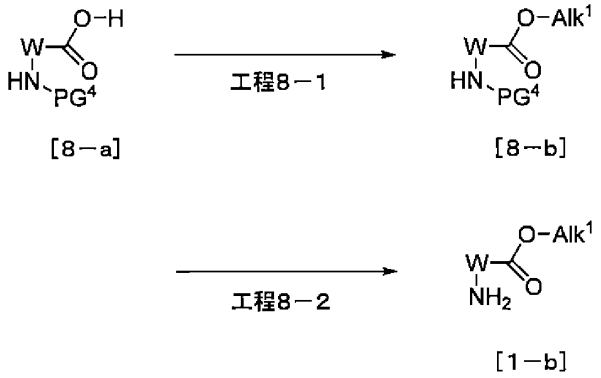
［１－ｂ］

製造法８：

本発明の化合物［Ｉ］の製造中間体である化合物［１－ｂ］は、自体公知の方法により製造又は市販品の購入により入手することができるが、例えば、下記スキーム８－１に記載の方法又はこれに準ずる方法により製造することもできる。

スキーム８－１（化合物［８－ａ］から化合物［１－ｂ］の製造法）：

[0716] [化347]



［スキーム中、

Ｗ及びＡｌｋ[1]は、前記の定義と同じであり、

ＰＧ[4]は、ベンジルオキシカルボニル、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル、アリルオキシカルボニル等のアミノの保護基を示す。］

[0717] 工程８－１：

化合物［８－ｂ］の製造方法：化合物［８－ａ］を出発物質とし、下記（ｉ）～（ｉｉｉ）のいずれかの反応条件により、化合物［８－ｂ］を製造することができる。

（ｉ）不活性溶媒中、室温から還流温度にて、炭酸カリウム等の塩基存在又は非存在下、ヨウ化メチル等のアルキル化剤を反応させる条件、

（ｉｉ）不活性溶媒の存在又は非存在下、室温から還流温度にて、ｐ－トルエンスルホン酸、塩化チオニル等の存在下、メタノール、エタノール等のアルコールを反応させる条件、又は

（ｉｉｉ）不活性溶媒中、室温から還流温度にて、酸化銀等の銀化合物存在下、ヨウ化メチル等のアルキル化剤を反応させる条件

[0718] 工程８－２：

化合物［１－ｂ］の製造方法：化合物［８－ｂ］を出発物質とし、不活性

溶媒中、下記（ｉ）～（iii）の脱保護反応により、化合物［１－ｂ］を製造することができる。

（ｉ）氷冷温度から８０℃で、塩酸、臭化水素酸、トリフルオロ酢酸等の酸を用いた脱保護反応、

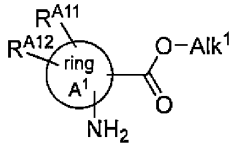
（ii）氷冷温度から室温で、水素雰囲気であって加圧下又は非加圧下、酸の存在又は非存在下、パラジウム炭素等を用いた脱保護反応、又は

（iii）氷冷温度から８０℃で、１，３－ジメチルバルビツル酸等のアリルスカベンジャー存在下、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）等のパラジウム触媒を用いた脱保護反応

[0719] 化合物［１－ｂ］において、Ｗが前述の式［III－１］で表される構造である化合物［８－ｆ］は、自体公知の方法により製造又は市販品の購入により入手することができる。

また、この化合物は、例えば、下記スキーム８－２に記載の方法又はこれに準ずる方法により製造することもできる。

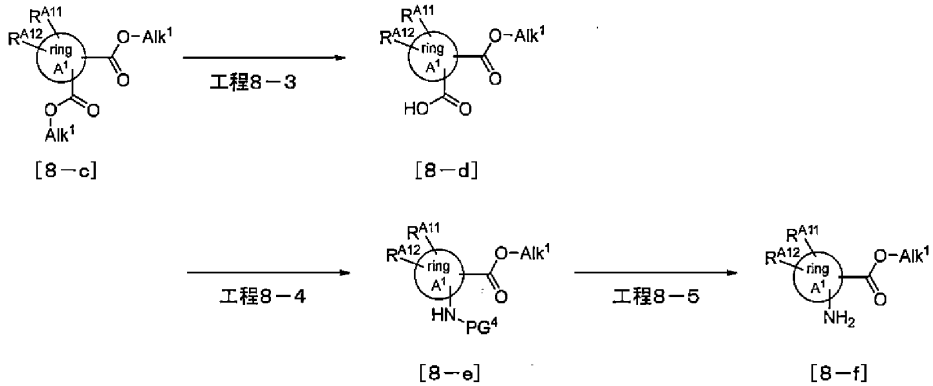
[0720] [化348]



［８－ｆ］

スキーム８－２（化合物［８－ｃ］から化合物［８－ｆ］の製造法）：

[0721] [化349]



［スキーム中、
環A^1、R^{A11}、R^{A12}、Alk^1、及びPG^4は、前記の定義と同じである。
］

[0722] 工程８－３：

化合物［８－ｄ］の製造方法：化合物［８－ｃ］を出発物質とし、不活性溶媒中、氷冷温度から室温で、テトラメチルアンモニウムヒドロキシド、テトラエチルアンモニウムヒドロキシド等を作用させることで、化合物［８－ｃ］の２つのエステルのうち、１つのみを選択的に加水分解することにより、化合物［８－ｄ］を製造することができる。

本工程は、例えば、Ｔｈｅ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ、第８２巻、１２８６３頁、２０１７年に記載の方法を参考にして実施することができる。

工程８－４：

化合物［８－ｅ］の製造方法：化合物［８－ｄ］を出発物質とし、不活性溶媒中、氷冷温度から１００℃で、トリエチルアミン等の塩基存在下、ジフェニルホスホリルアジド等のアジド化剤を作用させることにより、対応するイソシアネートを形成した後に、ベンジルアルコール、ｔｅｒｔ－ブチルアルコール、アリルアルコール等のアルコールを作用させることにより、化合物［８－ｅ］を製造することができる。

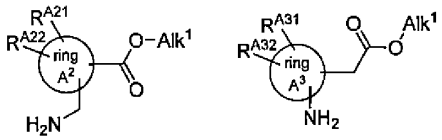
工程８－５：

化合物［８－ｆ］の製造方法：化合物［８－ｅ］を出発物質とし、前述の工程８－２に記載された方法又はこれに準ずる方法で、化合物［８－ｆ］を製造することができる。

[0723] また、化合物［１－ｂ］において、Ｗが前述の式［III－２］又は［III－３］で表される構造である化合物［８－ｆ’］、［８－ｆ”］は、自体公知の方法により製造又は市販品の購入により入手することができる。

また、これらの化合物は、例えば、上記スキーム８－２に記載の方法又はこれに準ずる方法により製造することもできる。

[0724] [化350]



[8－f'] [8－f"]

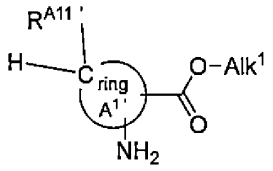
［式中、

環A^2、環A^3、R^{A21}、R^{A22}、R^{A31}、R^{A32}、及びAlk^1は、前記の定義と同じである。］

[0725] 化合物［１－ｂ］において、Ｗが前述の式［III－１］で表される構造であって、その構造中、環A^1が「ヒドロキシ、C_{1-6}アルコキシ、及び窒素原子を含む４～６員の飽和のヘテロシクリル」からなる群から選ばれる１個の基で置換されたC_{3-8}シクロアルカンである化合物［８－ｐ］は、自体公知の方法により製造又は市販品の購入により入手することができる。

また、この化合物は、例えば、オキソで置換されているC_{3-8}シクロアルカン化合物である化合物［８－ｇ］を出発物質として、下記スキーム８－３に記載の方法又はこれに準ずる方法により製造することもできる。

[0726] [化351]

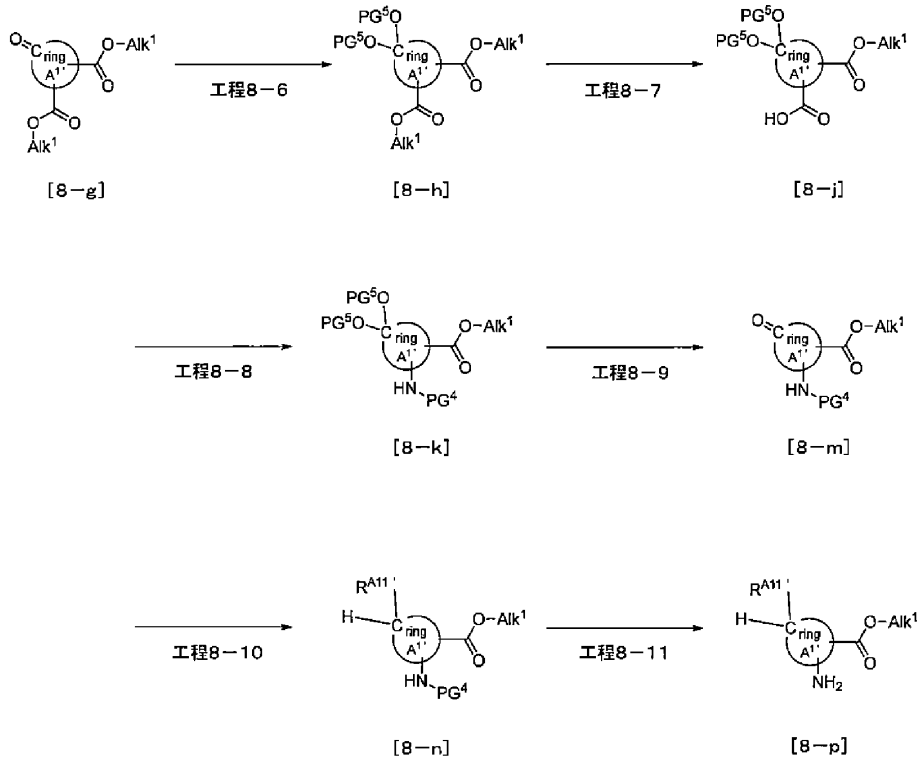


[8－p]

スキーム８－３（化合物［８－ｇ］から化合物［８－ｐ］の製造法）：

[0727]

[化352]



［スキーム中、

Ａｌｋ^{1}及びＰＧ^{4}は、前記の定義と同じであり、

環Ａ^{1}’は、Ｃ$_{3-8}$シクロアルカンであり、

ＰＧ^{5}は、Ｃ$_{1-3}$アルキルを示し、

ここで、

２つのＰＧ^{5}は、結合している酸素原子及び炭素原子と一緒になって５～６員の環（該５～６員の環は、メチル及びフェニルからなる群から選ばれる１～２個の基で置換されてもよい。）を形成して、カルボニルを保護してもよく、

Ｒ^{A11}’は、ヒドロキシ、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、又は窒素原子を含む４～６員の飽和のヘテロシクリル（該窒素原子を含む４～６員の飽和のヘテロシクリルは、１個のＣ$_{1-3}$アルキルで置換されてもよい。）を示す。］

[0728] 工程８－６：

化合物［８－ｈ］の製造方法：化合物［８－ｇ］を出発物質とし、不活性溶媒中、室温から還流温度で、ｐ－トルエンスルホン酸等の酸存在下、メタノール、エチレングリコール、ヒドロベンゾイン等のアルコール、又はオルトギ酸トリエチル等のオルトエステルを反応させることにより、化合物［８－ｈ］を製造することができる。

工程８－７：

化合物［８－ｊ］の製造方法：化合物［８－ｈ］を出発物質とし、前述の工程８－３に記載された方法又はこれに準ずる方法で、化合物［８－ｊ］を製造することができる。

工程８－８：

化合物［８－ｋ］の製造方法：化合物［８－ｊ］を出発物質とし、前述の工程８－４に記載された方法又はこれに準ずる方法で、化合物［８－ｋ］を製造することができる。

工程８－９：

化合物［８－ｍ］の製造方法：化合物［８－ｋ］を出発物質とし、不活性溶媒中、室温から還流温度で、塩酸、トリフルオロ酢酸等の酸を用いた脱保護反応により、化合物［８－ｍ］を製造することができる。

工程８－１０：

化合物［８－ｎ］の製造方法：化合物［８－ｍ］を出発物質とし、下記（ｉ）～（iv）のいずれかの反応を行うことにより、化合物［８－ｎ］を製造することができる。

（ｉ）不活性溶媒中、－８０℃から還流温度で、塩化亜鉛等の添加剤の存在下又は非存在下、水素化ほう素ナトリウム、水素化ほう素リチウム、水素化ジイソブチルアルミニウム、リチウムトリエチルボロヒドリド、リチウムトリ－ｓｅｃ－ブチルボロヒドリド、ボラン－テトラヒドロフラン等の還元剤を用いた還元反応、

（ii）工程８－１０（ｉ）の操作を行った後、不活性溶媒中、氷冷温度から還流温度で、トリフェニルホスフィン等のリン化合物及びアゾジカルボン酸

ビス（２－メトキシエチル）等のアゾジカルボン酸ジエステル存在下、４－ニトロ安息香酸等を反応させた後の、「加水分解反応」、

（iii）工程８－１０（ｉ）又は８－１０（ii）の操作を行った後、不活性溶媒中、室温から還流温度で、酸化銀等の銀化合物存在下、ヨウ化メチル、ヨウ化エチル等のアルキルハライドを用いた反応、又は

（iv）$R^{A11'}$に対応するアミンとの「還元的アミノ化反応」

上記の工程８－１０（ｉ）は、例えば、Ｂｉｏｏｒｇａｎｉｃ　＆　Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ、第１７巻、１９８２頁、２００９年に記載の方法を参考にして実施することができる。

また、本工程８－１０（ｉ）においては、適切な還元剤を選択することで、化合物［８－ｎ］を立体選択的に製造することができる。

工程８－１１：

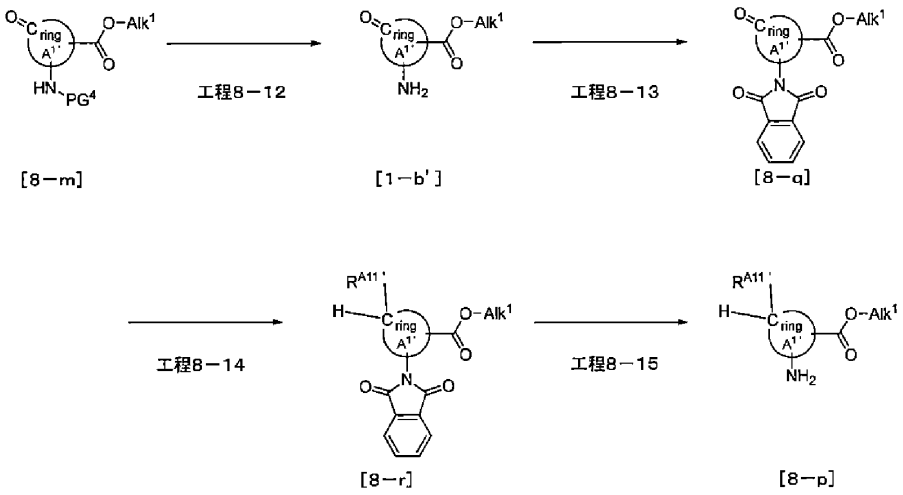
化合物［８－ｐ］の製造方法：化合物［８－ｎ］を出発物質とし、前述の工程８－２に記載された方法又はこれに準ずる方法で、化合物［８－ｐ］を製造することができる。

[0729] また、本化合物［８－ｐ］は、例えば、スキーム８－３で得られる、オキソで置換されているC_{3-8}シクロアルカン化合物である化合物［８－ｍ］を出発物質として、下記スキーム８－４に記載の方法又はこれに準ずる方法により製造することもできる。

スキーム８－４（化合物［８－ｍ］から化合物［８－ｐ］の製造法）：

[0730]

[化353]



［スキーム中、

Ａｌｋ^{1}、ＰＧ^{4}、環Ａ^{1}’、及びＲ^{A11}’は、前記の定義と同じである。］

工程８－１２：

化合物［１－ｂ’］の製造方法：化合物［８－ｍ］を出発物質とし、前述の工程８－２に記載された方法又はこれに準ずる方法で、化合物［１－ｂ’］を製造することができる。

工程８－１３：

化合物［８－ｑ］の製造方法：化合物［１－ｂ’］を出発物質とし、不活性溶媒中、室温から還流温度にて、トリエチルアミン等の塩基存在下、フタル酸無水物等を反応させることで、化合物［８－ｑ］を製造することができる。

工程８－１４：

化合物［８－ｒ］の製造方法：化合物［８－ｑ］を出発物質とし、前述の工程８－１０に記載された方法又はこれに準ずる方法で、化合物［８－ｒ］を製造することができる。

工程８－１５：

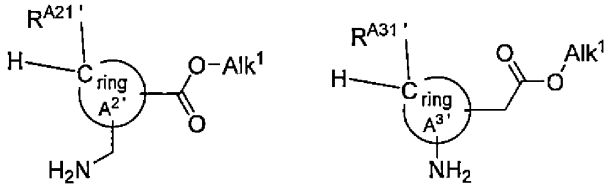
化合物［８－ｐ］の製造方法：化合物［８－ｒ］を出発物質とし、不活性

溶媒中、氷冷温度から還流温度にて、塩酸等の酸やヒドラジン等を作用させることで、化合物［８－ｐ］を製造することもできる。

[0731] また、化合物［１－ｂ］において、Ｗが前述の式［III－２］又は［III－３］で表される構造であって、その構造中、それぞれ、環Ａ^{2}、環Ａ^{3}が「ヒドロキシ、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、及び窒素原子を含む４～６員の飽和のヘテロシクリル」からなる群から選ばれる１個の基で置換されたＣ$_{3-8}$シクロアルカンである化合物［８－ｐ’］、［８－ｐ”］は、自体公知の方法により製造又は市販品の購入により入手することができる。

また、これらの化合物は、例えば、上記スキーム８－３や８－４に記載の方法又はこれに準ずる方法により製造することもできる。

[0732] [化354]



[8－p’] [8－p”]

［式中、

Ａｌｋ^{1}は、前記の定義と同じであり、

環Ａ^{2}’及び環Ａ^{3}’は、環Ａ^{1}’の定義と同じで、Ｃ$_{3-8}$シクロアルカンであり、

Ｒ^{A21}’及びＲ^{A31}’は、Ｒ^{A11}’の定義と同じで、ヒドロキシ、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、又は窒素原子を含む４～６員の飽和のヘテロシクリル（該窒素原子を含む４～６員の飽和のヘテロシクリルは、１個のＣ$_{1-3}$アルキルで置換されてもよい。）である。］

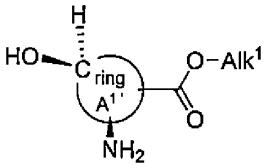
[0733] 化合物［１－ｂ］において、Ｗが前述の式［III－１］で表される構造であって、その構造中、環Ａ^{1}が、１個のヒドロキシで置換されたＣ$_{3-8}$シクロアルカンである化合物［８－ｗ］、及び環Ａ^{1}が、１個のＣ$_{1-6}$アルコキシで置換されたＣ$_{3-8}$シクロアルカンである化合物［８－ｚ］は、自体公知の方法に

より製造又は市販品の購入により入手することができる。

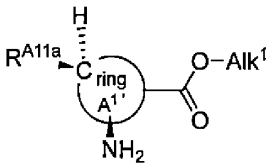
また、これらの化合物は、例えば、オキソで置換されているC_{3-8}シクロアルカン化合物である化合物［８－ｇ］を出発物質として、下記スキーム８－５に記載の方法又はこれに準ずる方法により製造することもできる。

なお、化合物［８－ｗ］及び［８－ｚ］に、それぞれ対応するエナンチオマー又はジアステレオマーが存在する場合、該エナンチオマー又はジアステレオマーも同様に自体公知の方法により製造、スキーム８－５に示す方法で製造、又は市販品の購入により入手することができる。

[0734] [化355]



［８－ｗ］

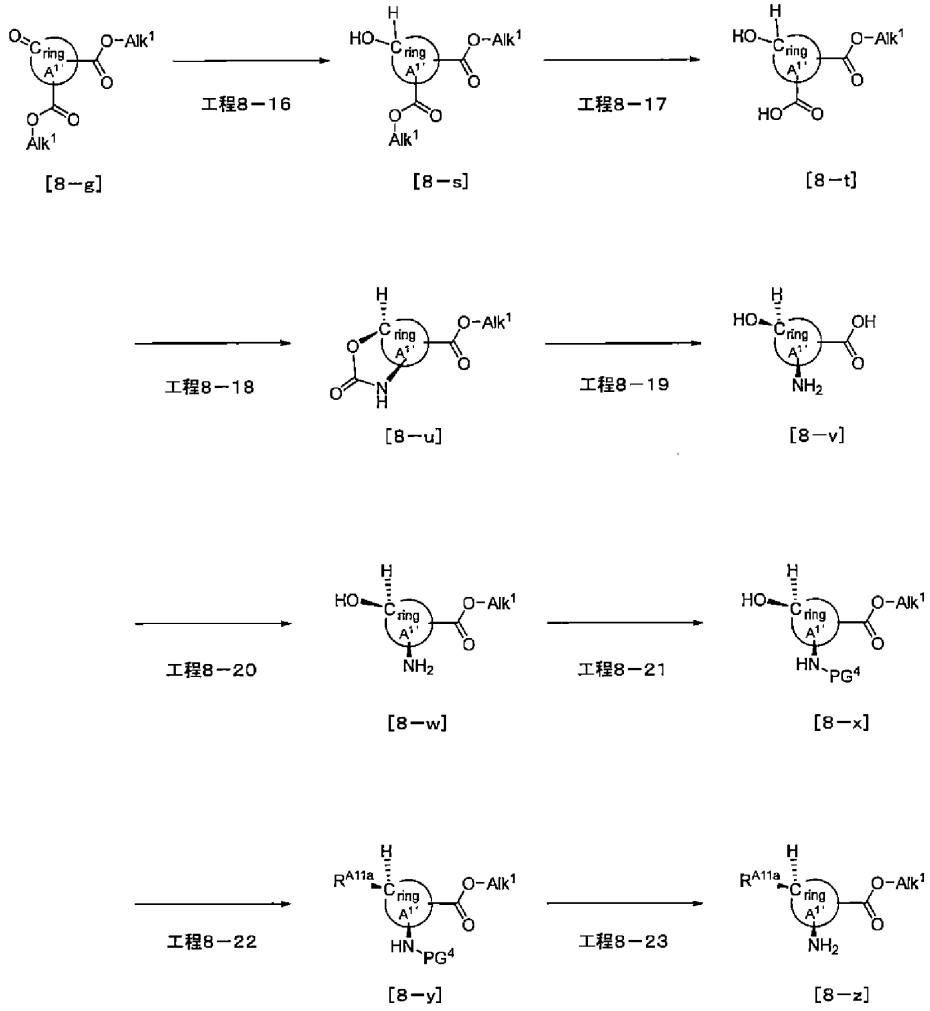


［８－ｚ］

スキーム８－５（化合物［８－ｇ］から化合物［８－ｗ］、［８－ｚ］の製造法）：

[0735]

[化356]



［スキーム中、

Ａｌｋ^{1}、環Ａ^{1}’、及びＰＧ^{4}は、前記の定義と同じであり、

Ｒ^{Ａ11ａ}は、Ｃ$_{1-6}$アルコキシを示す。］

[0736] 工程８－１６：

化合物［８－ｓ］の製造方法：化合物［８－ｇ］を出発物質とし、前述の工程８－１０（ｉ）に記載された方法又はこれに準ずる方法で、化合物［８－ｓ］を製造することができる。

工程８－１７：

化合物［８－ｔ］の製造方法：化合物［８－ｓ］を出発物質とし、前述の工程８－３に記載された方法又はこれに準ずる方法で、化合物［８－ｔ］を製造することができる。

工程８－１８：

化合物［８－ｕ］の製造方法：化合物［８－ｔ］を出発物質とし、不活性溶媒中、氷冷温度から還流温度にて、トリエチルアミン等の塩基存在下、ジフェニルリン酸アジド等のアジ化物を作用させることにより、化合物［８－ｕ］を製造することができる。

上記の工程８－１８は、例えば、Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　ｔｈｅ　Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ、第８２巻、１２８６３頁、２０１７年に記載の方法を参考にして実施することができる。

工程８－１９：

化合物［８－ｖ］の製造方法：化合物［８－ｕ］を出発物質とし、不活性溶媒中、氷冷温度から還流温度にて、水酸化カリウム等の塩基及び水を作用させることにより、化合物［８－ｖ］を製造することができる。

工程８－２０：

化合物［８－ｗ］の製造方法：化合物［８－ｖ］を出発物質とし、前述の工程８－１（ｉｉ）に記載された方法又はこれに準ずる方法で、化合物［８－ｗ］を製造することもできる。

工程８－２１：

化合物［８－ｘ］の製造方法：化合物［８－ｗ］を出発物質とし、不活性溶媒中、氷冷温度から還流温度にて、トリエチルアミン、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム等の塩基存在下、二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル、クロロぎ酸アリル、クロロぎ酸ベンジル等を作用させることにより、化合物［８－ｘ］を製造することができる。

工程８－２２：

化合物［８－ｙ］の製造方法：化合物［８－ｘ］を出発物質とし、不活性溶媒中、室温から還流温度で、酸化銀等の銀化合物存在下、ヨウ化メチル、

ヨウ化エチル等のアルキルハライドを反応させることにより、化合物［８－ｙ］を製造することができる。

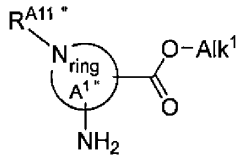
工程８－２３：

化合物［８－ｚ］の製造方法：化合物［８－ｙ］を出発物質とし、前述の工程８－２に記載された方法又はこれに準ずる方法によって、化合物［８－ｚ］を製造することもできる。

[0737] 化合物［１－ｂ］において、Ｗが前述の式［III－１］で表される構造であって、その構造中、環Ａ^{1}が「Ｃ$_{1-4}$アルキルカルボニル及びＣ$_{1-4}$アルコキシカルボニル」からなる群から選ばれる１個の基で置換された窒素原子を含む４～８員の飽和のヘテロ環である化合物［８－ａｃ］は、自体公知の方法により製造又は市販品の購入により入手することができる。

また、この化合物は、例えば、窒素原子を含む４～８員の飽和のヘテロ環化合物である化合物［８－ａａ］を出発物質として、下記スキーム８－６に記載の方法又はこれに準ずる方法により製造することもできる。

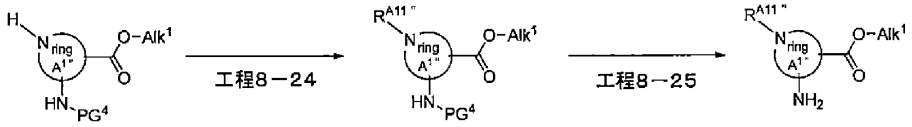
[0738] [化357]



［８－ａｃ］

スキーム８－６（化合物［８－ａａ］から化合物［８－ａｃ］の製造法）：

[0739] [化358]



［8－aa］ ［8－ab］ ［8－ac］

［スキーム中、

Ａｌｋ^{1}及びＰＧ^{4}は、前記の定義と同じであり、

環A^1”は、窒素原子を含む４～８員の飽和のヘテロ環であり、

R^{A11}”は、C_{1-4}アルキルカルボニル又はC_{1-4}アルコキシカルボニルを示す。］

工程８－２４：

化合物［８－ａｃ］の製造方法：化合物［８－ａａ］を出発物質とし、下記（ｉ）又は（ii）の反応を行うことにより、化合物［８－ａｂ］を製造することができる。

（ｉ）不活性溶媒中、氷冷温度から５０℃で、塩基存在下、塩化アセチル等の$R^{A11''}$に対応するアシルクロリド又は無水酢酸等の$R^{A11''}$に対応する酸無水物を用いた反応、又は

（ii）不活性溶媒中、氷冷温度から５０℃で、塩基存在または非存在下、クロロギ酸エチル等の$R^{A11''}$に対応するクロロギ酸エステルを用いた反応

工程８－２５：

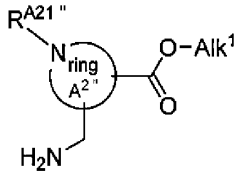
化合物［８－ａｃ］の製造方法：化合物［８－ａｂ］を出発物質とし、前述の工程８－２に記載された方法又はこれに準ずる方法で、化合物［８－ａｃ］を製造することができる。

[0740] また、化合物［１－ｂ］において、Ｗが前述の式［III－２］又は［III－３］で表される構造であって、その構造中、それぞれ、環A^2、環A^3が「C_{1-4}アルキルカルボニル及びC_{1-4}アルコキシカルボニル」からなる群から選ばれる１個の基で置換された窒素原子を含む４～８員の飽和のヘテロ環である化合物［８－ａｃ’］、［８－ａｃ”］は、自体公知の方法により製造又は市販品の購入により入手することができる。

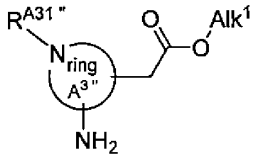
また、これらの化合物は、例えば、上記スキーム８－６に記載の方法又はこれに準ずる方法により製造することもできる。

[0741]

[化359]



[8－ac']



[8－ac"]

［式中、

ＡＩｋ^{1}は、前記の定義と同じであり、

環Ａ$^{2"}$及び環Ａ$^{3"}$は、環Ａ$^{1"}$の定義と同じで、窒素原子を含む４～８員の飽和のヘテロ環であり、

Ｒ$^{A21"}$及びＲ$^{A31"}$は、Ｒ$^{A11"}$の定義と同じで、Ｃ$_{1-4}$アルキルカルボニル又はＣ$_{1-4}$アルコキシカルボニルである。］

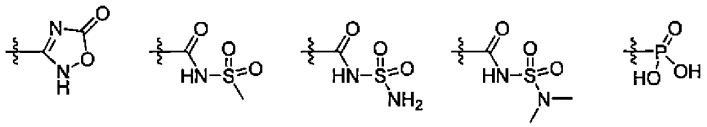
[0742] このようにして得られる化合物［１－ｂ］、［８－ｆ］、［８－ｆ’］、［８－ｆ”］、［８－ｐ］、［８－ｐ’］、［８－ｐ”］、［８－ｗ］、［８－ｚ］、［８－ａｃ］、［８－ａｃ’］、及び［８－ａｃ”］は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、再沈殿、溶媒抽出、結晶化、クロマトグラフィーにより単離精製することができる。

[0743] 本発明の化合物［Ｉ］の製造中間体のうち、スキーム８－１に記載の化合物［８－ａ］、スキーム８－２に記載の化合物［８－ｃ］、スキーム８－３、８－５に記載の化合物［８－ｇ］、及びスキーム８－６に記載の化合物［８－ａａ］は、自体公知の方法により製造又は市販品の購入により入手することができる。

[0744] 本発明の化合物［Ｉ］のうち、Ｘがカルバモイルである化合物、Ｘが下記式［II－２］、［II－３］、［II－４］、［II－５］、又は［II－１］で表される基である化合物、及びＸがテトラゾリルである化合物は、例えば、下記製造法９又はこれに準ずる方法により製造することができる。

[0745]

[化360]



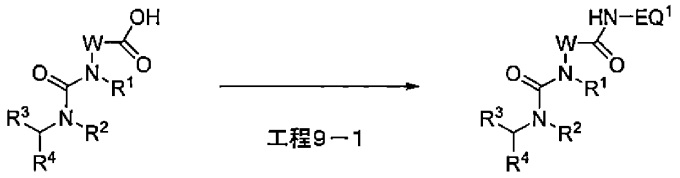
[II-1] [II-2] [II-3] [II-4] [II-5]

[0746] 本発明の化合物［Ｉ］のうち、Ｘがカルバモイル、又は式［II－２］、［II－３］、若しくは［II－４］で表される基である化合物［９－ａ］の製造例を、以下のスキーム９－１に示す。

製造法９：

スキーム９－１（化合物［１－ｄ］から化合物［９－ａ］の製造法）：

[0747] [化361]



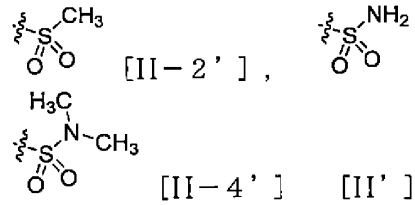
[1－d] [9－a]

［スキーム中、

Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、及びＷは、前記の定義と同じであり、

ＥＱ^{1}は、水素原子又は下記式群［II’］から選ばれる基

[0748] [化362]



［II－２’］，［II－３’］，［II－４’］［II’］

を示す。］

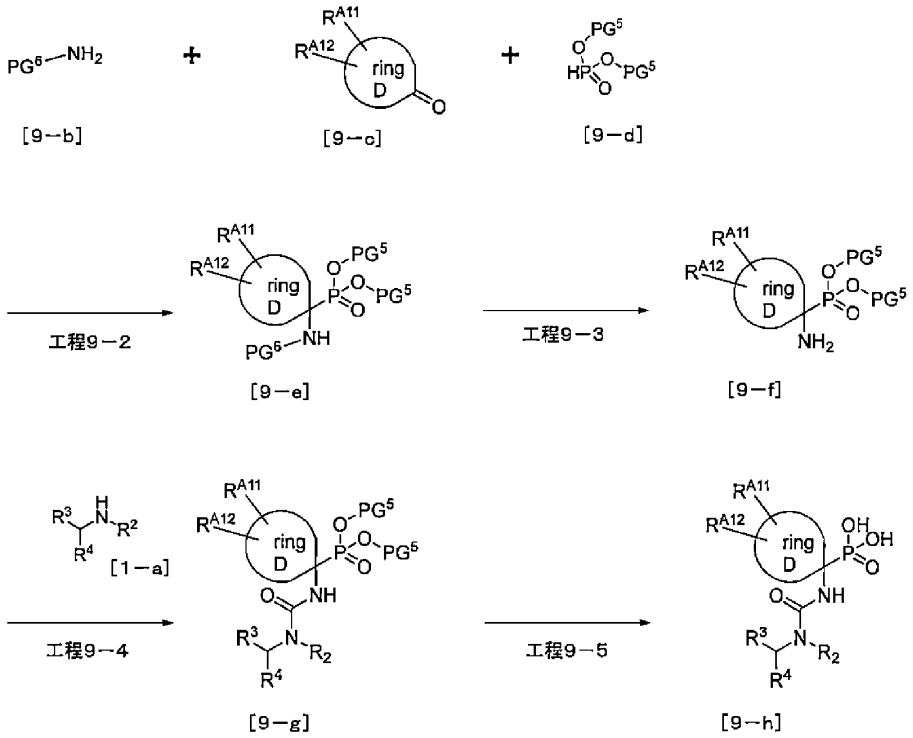
[0749] 工程９－１：

［９－ａ］の製造方法：化合物［１－ｄ］を出発物質とし、不活性溶媒中、氷冷温度から還流温度で、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン等の塩基存在下又は非存在下、４－ジメチルアミノピリジンやＨＯＢｔ等の添加剤存在下又は非存在下、ＥＤＣやＣＤＩ等の縮合剤存在下、メタンスルホンアミド、スルファミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルスルファミド、又は塩化アンモニウム等のアミン化合物を反応させることで、化合物［９－ａ］を製造することができる。

[0750] 本発明の化合物［Ｉ］のうち、Ｘが式［II－５］で表される基である化合物［９－ｈ］の製造例を、以下のスキーム９－２に示す。

スキーム９－２（化合物［９－ｂ］から化合物［９－ｈ］の製造法）：

[0751] [化363]



［スキーム中、

R^2、R^3、R^4、R^{A11}及びR^{A12}は、前記の定義と同じであり、

環Ｄは、C_{3-8}シクロアルカン、部分的に飽和された９～１０員の縮環の炭化水素芳香環、酸素原子を含む４～８員の飽和のヘテロ環、硫黄原子を含む４～８員の飽和のヘテロ環、又は窒素原子を含む４～８員の飽和のヘテロ環を示し、

ここで、

該硫黄原子を含む４～８員の飽和のヘテロ環の中の硫黄原子は、１～２個のオキソで置換されてもよく、

該窒素原子を含む４～８員の飽和のヘテロ環の中の窒素原子は、C_{1-4}アルキルカルボニル及びC_{1-4}アルコキシカルボニルからなる群から選ばれる１個の基で置換されてもよく、

PG^5は、ベンジル等のリン酸基の保護基を示し、

PG^6は、ジフェニルメチル等のアミノの保護基を示す。］

[0752] 工程９－２：

化合物［９－ｅ］の製造方法：化合物［９－ｂ］、［９－ｃ］、及び［９－ｄ］を出発物質とし、不活性溶媒中、室温から１２０℃で、塩化ビスマス（III）等のルイス酸を作用させることで、化合物［９－ｅ］を製造することができる。

本工程は、例えば、Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｌｅｔｔｅｒｓ、第１巻、１３９５頁、１９９９年に記載の方法を参考にして実施することができる。

また、本反応は、マイクロ波照射下でも行うことができる。

工程９－３：

化合物［９－ｆ］の製造方法：化合物［９－ｅ］を出発物質とし、不活性溶媒中、室温から１００℃で、２，３－ジクロロ－５，６－ジシアノ－１，４－ベンゾキノン等の酸化剤を作用させ、対応するイミンを形成した後、不活性溶媒中、室温から６０℃で、塩酸等の酸性の水溶液を作用させることで、化合物［９－ｆ］を製造することができる。

本工程は、例えば、Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｌｅｔｔｅｒｓ、第１巻、１３９５

頁、１９９９年に記載の方法を参考にして実施することができる。

工程９－４：

化合物［９－ｇ］の製造方法：化合物［９－ｆ］を出発物質とし、不活性溶媒中、氷冷温度から還流温度で、トリエチルアミン、ピリジン、４－ジメチルアミノピリジン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン等の塩基、及び４－ニトロフェニルクロロホルメート、ＣＤＩ、トリホスゲン等のウレア化剤存在下、化合物［１－ａ］を反応させることにより、化合物［９－ｇ］を製造することができる。

工程９－５：

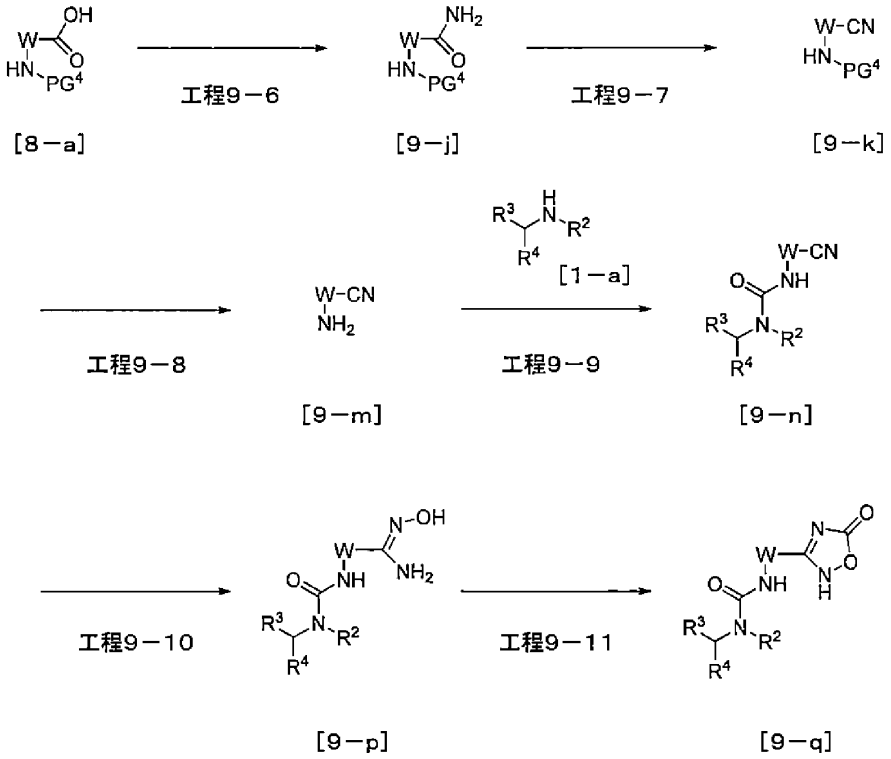
化合物［９－ｈ］の製造方法：化合物［９－ｇ］を出発物質とし、不活性溶媒中、氷冷温度から室温で、水素雰囲気であって加圧下又は非加圧下、酸の存在又は非存在下、パラジウム炭素等を用いた脱保護反応により、化合物［９－ｈ］を製造することができる。

[0753] 本発明の化合物［Ｉ］のうち、Ｘが式［II－１］で表される基である化合物［９－ｒ］の製造例を、以下のスキーム９－３に示す。

スキーム９－３（化合物［８－ａ］から化合物［９－ｑ］の製造法）：

[0754]

[化364]



[8－a] [9－j] [9－k] [9－m] [9－n] [9－p] [9－q]

［スキーム中、

ＰＧ^4、Ｒ^2、Ｒ^3、Ｒ^4、及びWは、前記の定義と同じである。］

[0755] 工程９－６：

化合物［９－ｊ］の製造方法：化合物［８－ａ］と塩化アンモニウム等のアミン化合物の「縮合反応」を行うことにより、化合物［９－ｊ］を製造することができる。

工程９－７：

化合物［９－ｋ］の製造方法：化合物［９－ｊ］を出発物質とし、不活性溶媒中、氷冷温度から５０℃で、ピリジン等の塩基存在下、ｐ－トルエンスルホニルクロリド等のアリールスルホニルクロリド又はメタンスルホニルクロリド等のＣ$_{1-4}$アルキルスルホニルクロリドを作用させることにより、化合物［９－ｋ］を製造することができる。

工程９－８：

化合物［９－ｍ］の製造方法：化合物［９－ｋ］を出発物質とし、前述の工程８－２に記載された方法又はこれに準ずる方法で、化合物［９－ｍ］を製造することができる。

工程９－９：

化合物［９－ｎ］の製造方法：化合物［９－ｍ］を出発物質とし、前述の工程９－４に記載された方法又はこれに準ずる方法で、化合物［９－ｎ］を製造することができる。

工程９－１０：

化合物［９－ｐ］の製造方法：化合物［９－ｎ］を出発物質とし、不活性溶媒中、氷冷温度から９０℃で、炭酸ナトリウム、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン等の塩基存在下又は非存在下、ヒドロキシルアミン塩酸塩を反応させることにより、化合物［９－ｐ］を製造することができる。

工程９－１１：

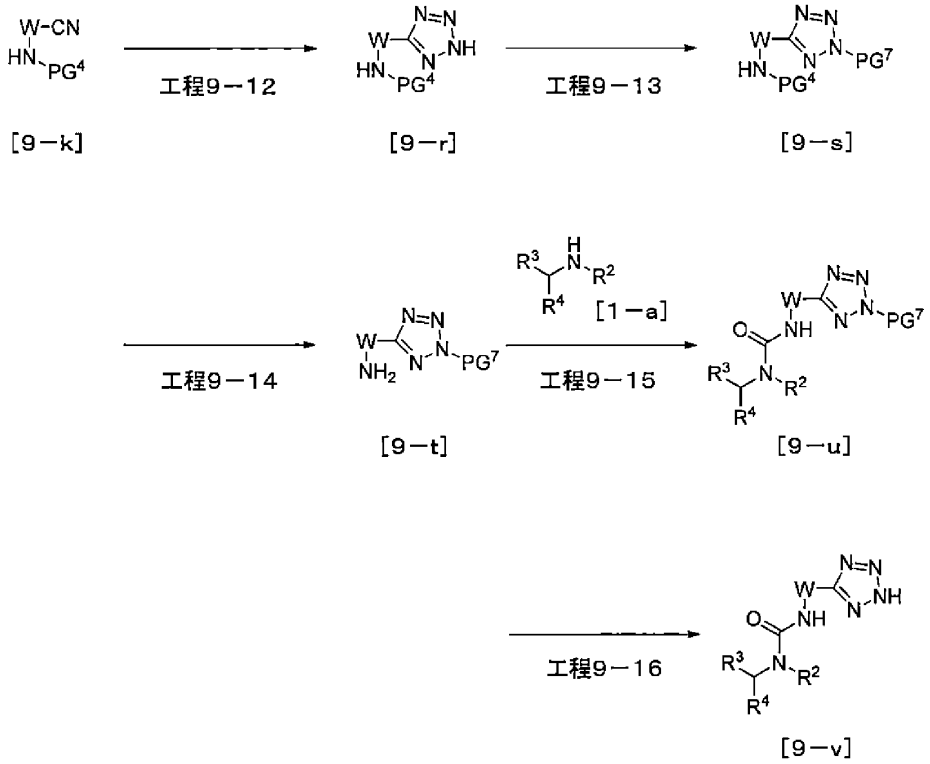
化合物［９－ｑ］の製造方法：化合物［９－ｐ］を出発物質とし、不活性溶媒中、氷冷温度から室温で、１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］－７－ウンデセン等の塩基存在下、ＣＤＩ等を反応させることにより、化合物［９－ｑ］を製造することができる。

[0756] 本発明の化合物［Ｉ］のうち、Ｘがテトラゾリルである化合物［９－ｖ］の製造例を、以下のスキーム９－４に示す。

スキーム９－４（化合物［９－ｋ］から化合物［９－ｖ］の製造法）：

[0757]

[化365]



［スキーム中、

ＰＧ[4]、Ｒ[2]、Ｒ[3]、Ｒ[4]、及びWは、前記の定義と同じであり、

ＰＧ[7]は、トリフェニルメチル、ベンジル等のテトラゾリルの保護基を示す。

］

[0758] 工程９－１２：

化合物［９－ｒ］の製造方法：化合物［９－ｋ］を出発物質とし、不活性溶媒中、室温から１５０℃で、塩化アンモニウム、トリメチルアミン塩酸塩等のアミン化合物の無機酸塩存在下、銅触媒の存在下又は非存在下、アジ化ナトリウム等のアジ化物を反応させることにより、化合物［９－ｒ］を製造することができる。また、本反応は、マイクロ波照射下でも行うことができる。

工程９－１３：

化合物［９－ｓ］の製造方法：化合物［９－ｒ］を出発物質とし、不活性

溶媒中、氷冷温度から室温で、トリエチルアミン、炭酸カリウム等の塩基存在下、トリチルクロリド、ベンジルブロミド等を作用させることにより、化合物［９－ｓ］を製造することができる。

工程９－１４：

化合物［９－ｔ］の製造方法：化合物［９－ｓ］を出発物質とし、前述の工程８－２に記載された方法又はこれに準ずる方法で、化合物［９－ｔ］を製造することができる。

工程９－１５：

化合物［９－ｕ］の製造方法：化合物［９－ｔ］を出発物質とし、前述の工程９－４に記載された方法又はこれに準ずる方法で、化合物［９－ｕ］を製造することができる。

工程９－１６：

化合物［９－ｖ］の製造方法：化合物［９－ｕ］を出発物質とし、不活性溶媒中、氷冷温度から室温で、（ｉ）塩酸等の酸を作用させることで；又は（ii）水素雰囲気であって加圧下又は非加圧下、酸の存在又は非存在下、パラジウム炭素等を用いた脱保護反応により、化合物［９－ｖ］を製造することができる。

[0759] このようにして得られる化合物［９－ａ］、［９－ｈ］、［９－ｑ］、及び［９－ｖ］は、分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、再沈殿、溶媒抽出、結晶化、クロマトグラフィーにより単離精製することができる。

[0760] 本発明の化合物［Ｉ］の製造中間体のうち、スキーム９－２に記載の化合物［９－ｂ］、［９－ｃ］、［９－ｄ］、及びスキーム９－３に記載の化合物［８－ａ］は、自体公知の方法により製造又は市販品の購入により入手することができる。

[0761] 本発明は、以下の参考例、実施例、及び試験例によってさらに詳しく説明されるが、これらは本発明を限定するものではなく、また、本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

また、以下の参考例、実施例において、残留溶媒などの影響で理論量を超

える収量となっている場合がある。

[0762] 以下の参考例及び実施例において、シリカゲルカラムクロマトグラフィーには、パックドカラム（グレース社製Ｒｅｖｅｌｅｒｉｓ（登録商標）Ｆｌａｓｈ Ｃａｒｔｒｉｄｇｅｓ Ｓｉｌｉｃａ、又はバイオタージ社製Ｂｉｏｔａｇｅ（登録商標）ＳＮＡＰ Ｃａｒｔｒｉｄｇｅ ＨＰ－Ｓｐｈｅｒｅ）を使用した。ＮＨシリカゲルカラムクロマトグラフィーには、パックドカラム（グレース社製Ｒｅｖｅｌｅｒｉｓ（登録商標）Ｆｌａｓｈ Ｃａｒｔｒｉｄｇｅｓ Ａｍｉｎｏ、又はバイオタージ社製Ｂｉｏｔａｇｅ（登録商標）ＳＮＡＰ Ｃａｒｔｒｉｄｇｅ ＫＰ－ＮＨ）を使用した。分取薄層クロマトグラフィーには、メルク社製ＰＬＣプレート２０×２０ｃｍシリカゲル６０Ｆ２５４，２ｍｍを用いた。溶出溶媒の比は特に断らない限り容量比を示す。フェーズセパレーターは、バイオタージ社製ＩＳＯＬＵＴＥ（登録商標）Ｐｈａｓｅ Ｓｅｐａｒａｔｏｒを使用した。

[0763] 本明細書中で用いられている略語は下記の意味を示す。

ｓ ： シングレット（ｓｉｎｇｌｅｔ）

ｄ ： ダブレット（ｄｏｕｂｌｅｔ）

ｔ ： トリプレット（ｔｒｉｐｌｅｔ）

ｑ ： クァルテット（ｑｕａｒｔｅｔ）

ｑｕｉｎ： クインテット（ｑｕｉｎｔｅｔ）

ｓｘｔ： セクテット（ｓｅｘｔｅｔ）

ｓｐｔ： セプテット（ｓｅｐｔｅｔ）

ｄｄ ： ダブルダブレット（ｄｏｕｂｌｅ ｄｏｕｂｌｅｔ）

ｄｔ ： ダブルトリプレット（ｄｏｕｂｌｅ ｔｒｉｐｌｅｔ）

ｔｄ ： トリプルダブレット（ｔｒｉｐｌｅ ｄｏｕｂｌｅｔ）

ｔｔ ： トリプルトリプレット（ｔｒｉｐｌｅ ｔｒｉｐｌｅｔ）

ｑｄ ： クォーターダブレット（ｑｕａｒｔｅｒ ｄｏｕｂｌｅｔ）

ｍ ： マルチプレット（ｍｕｌｔｉｐｌｅｔ）

ｂｒ ： ブロード（ｂｒｏａｄ）

Ｊ　：　カップリング定数（ｃｏｕｐｌｉｎｇ　ｃｏｎｓｔａｎｔ）

Ｈｚ　：　ヘルツ（Ｈｅｒｔｚ）

ＣＨＬＯＲＯＦＯＲＭ－ｄ　：　重クロロホルム

ＤＭＳＯ－$ｄ_6$：　重ジメチルスルホキシド

ＭＥＴＨＡＮＯＬ－$ｄ_4$　：　重メタノール

ＡＣＥＴＯＮＥ－$ｄ_6$：重アセトン

$Ｄ_2Ｏ$　：　重水

[0764] ＨＡＴＵ：　Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩

ＥＤＣ：　１－（３－ジメチルアミノプロピル）－３－エチルカルボジイミド塩酸塩

ＣＤＩ：　１，１’－カルボニルジイミダゾール

ＤＭＴ－ＭＭ：　４－（４，６－ジメトキシ－１，３，５－トリアジン－２－イル）－４－メチルモルホリニウムクロリド

ＨＯＢｔ：　Ｎ－ヒドロキシベンゾトリアゾール一水和物

ＤＢＵ：　１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］－７－ウンデセン

[0765] Ｒｆ　：　遅延係数（ｒｅｔａｒｄａｔｉｏｎ　ｆａｃｔｏｒ）

ｐｏｓｉ　：　ｐｏｓｉｔｉｖｅ（ｍｏｄｅ）

ｎｅｇａ　：　ｎｅｇａｔｉｖｅ（ｍｏｄｅ）

[0766] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（プロトン核磁気共鳴スペクトル）は、内部標準としてテトラメチルシランを用いて下記のフーリエ変換型ＮＭＲで測定し、全δ値をｐｐｍで示した。

２００ＭＨｚ：　Ｇｅｍｉｎｉ２０００　（Ａｇｉｌｅｎｔ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）

３００ＭＨｚ：　Ｉｎｏｖａ３００　（Ａｇｉｌｅｎｔ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）

４００ＭＨｚ：　ＡＶＡＮＣＥ　ＩＩＩ　ＨＤ４００　（Ｂｒｕｋｅｒ）

５００ＭＨｚ：　ＪＮＭ－ＥＣＡ５００　（ＪＥＯＬ）

６００ＭＨｚ：　ＪＮＭ－ＥＣＡ６００　（ＪＥＯＬ）

解析にはＡＣＤ／Ｓｐｅｃｔｒｕｓ　Ｐｒｏｃｅｓｓｏｒ　２０１５　ＡＣＤ／Ｌａｂｓ　２０１５　Ｒｅｌｅａｓｅ（Ｆｉｌｅ　Ｖｅｒｓｉｏｎ　Ｓ３０Ｓ４１，　Ｂｕｉｌｄ　７６３２７，　２８　Ｆｅｂ　２０１５）（商品名）などを用いた。ヒドロキシやアミノ、アミド、ピラゾール、ウレア、カルボキシなどのプロトンが非常に緩やかなピークについては記載していないこともある。

なお、化合物の解析において、水又は溶媒のピークと重なって同定できていないプロトンが存在する場合もある。

[0767] ＭＳ（マススペクトル）は以下の装置にて測定した。

ＰｌａｔｆｏｒｍＬＣ　（Ｗａｔｅｒｓ）

ＬＣＭＳ－２０１０ＥＶ　（Ｓｈｉｍａｄｚｕ）

ＬＣＭＳ－ＩＴ－ＴＯＦ　（Ｓｈｉｍａｄｚｕ）

Ａｇｉｌｅｎｔ６１３０　（Ａｇｉｌｅｎｔ）

Ａｇｉｌｅｎｔ６１５０　（Ａｇｉｌｅｎｔ）

イオン化法としては、ＥＳＩ（Ｅｌｅｃｔｒｏｓｐｒａｙ　Ｉｏｎｉｚａｔｉｏｎ、エレクトロスプレーイオン化）法、ＥＩ（Ｅｌｅｃｔｒｏｎ　Ｉｏｎｉｚａｔｉｏｎ、電子イオン化法）、又は、ＥＳＩ及びＡＰＣＩ（Ａｔｍｏｓｐｈｅｒｉｃ　Ｐｒｅｓｓｕｒｅ　Ｃｈｅｍｉｃａｌ　Ｉｏｎｉｚａｔｉｏｎ、大気圧化学イオン化）法とのデュアルイオン化法を用いた。データは実測値（ｆｏｕｎｄ）を記載した。通常、分子イオンピークが観測されるが、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル（－Ｂｏｃ）を有する化合物の場合、フラグメントイオンとして、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル或いはｔｅｒｔ－ブチルが脱離したピークが観測されることもある。また、テトラヒドロピラニル（ＴＨＰ）を有する化合物の場合、フラグメントイオンとして、テトラヒドロピラニルが脱離したピークが観測されることもある。また、ヒドロキシ（－ＯＨ）を有する化合物の場合、フラグメントピークとしてH_2OやＯＨラジカルが脱離したピークが観測されることもある。塩の場合は、通常、

フリー体の分子イオンピーク若しくはフラグメントイオンピークが観測される。

分析データの測定条件について、下記条件の場合、ｍｏｄｅ　Ｍと記載した。

装置：ＬＣＭＳ－ＩＴ－ＴＯＦ　（Ｓｈｉｍａｄｚｕ）

イオン化法：ＥＳＩ／ＡＰＣＩマルチモード

[0768]　実施例、参考例におけるＬＣ－ＭＳは以下の条件により測定した。

ＨＰＬＣ：Ａｇｉｌｅｎｔ　１２９０　Ｉｎｆｉｎｉｔｙ

ＭＳ：Ａｇｉｌｅｎｔ　６１３０　又は　６１５０

［ＨＰＬＣ条件］

カラム：Ａｃｑｕｉｔｙ　ＵＰＬＣ　ＣＳＨ　Ｃ１８、１．７μｍ、２．１Ｘ５０ｍｍ（ＷＡＴＥＲＳ）

溶媒：Ａ液；０．１％ギ酸含有水、Ｂ液；０．１％ギ酸含有アセトニトリル

[0769]（方法Ａ、Ｎｏｒｍａｌモード）

グラジエント：０．００分（Ａ液／Ｂ液＝８０／２０）、１．２０分（Ａ液／Ｂ液＝１／９９）、１．４０分（Ａ液／Ｂ液＝１／９９）、１．４１分（Ａ液／Ｂ液＝８０／２０）、１．５０分（Ａ液／Ｂ液＝８０／２０）

（方法Ｂ、ＨＰモード）

グラジエント：０．００分（Ａ液／Ｂ液＝９５／５）、０．８０分（Ａ液／Ｂ液＝６０／４０）、１．０８分（Ａ液／Ｂ液＝１／９９）、１．３８分（Ａ液／Ｂ液＝１／９９）、１．４１分（Ａ液／Ｂ液＝９５／５）、１．５０分（Ａ液／Ｂ液＝８０／２０）

（方法Ｃ、ＬＰモード）

グラジエント：０．００分（Ａ液／Ｂ液＝７０／３０）、０．８０分（Ａ液／Ｂ液＝１／９９）、１．４０分（Ａ液／Ｂ液＝１／９９）、１．４２分（Ａ液／Ｂ液＝７０／３０）、１．５０分（Ａ液／Ｂ液＝７０／３０）

[0770] 注入量：０．５μＬ、流速：０．８ｍＬ／ｍｉｎ

検出法：ＵＶ２１０ｎｍ、２５４ｎｍ

蒸発光散乱検出器（ＥＬＳＤ）が付属する場合　Ａｇｉｌｅｎｔ　３８５－ＥＬＳＤ

ＭＳ条件

イオン化法：ＥＳＩ　又は　ＥＳＩ／ＡＰＣＩマルチモード

分析データの測定条件について、下記のように記載した。

[0771] [表1-1]

イオン化法	mode		
	LP	normal	HP
ＥＳＩ	A	B	C
ＥＳＩ／ＡＰＣＩマルチモード	D	E	F

[0772] 実施例、参考例における分取ＨＰＬＣによる精製は以下の条件により行った。

機器：ギルソン社ハイスループット精製システム

カラム：Ｔｒｉａｒｔ　Ｃ１８、５μｍ、３０×５０ｍｍ（ＹＭＣ）、又はＸ－Ｂｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　Ｃ１８　５ｕｍ　ＯＢＤ、３０ｘ５０（Ｗａｔｅｒｓ）

溶媒：Ａ液；０．１％ギ酸含有水、Ｂ液；０．１％ギ酸含有アセトニトリル、又はＡ液；０．１％トリフルオロ酢酸含有水、Ｂ液；０．１％トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル

[0773] （方法Ａ）

グラジエント：０．００分（Ａ液／Ｂ液＝９０／１０）、２．００分（Ａ液／Ｂ液＝９０／１０）、１１．０分（Ａ液／Ｂ液＝２０／８０）、１２．０分（Ａ液／Ｂ液＝５／９５）、１３．５２分（Ａ液／Ｂ液＝５／９５）、１５．０分（Ａ液／Ｂ液＝９０／１０）

（方法Ｂ）

グラジエント：０．００分（Ａ液／Ｂ液＝９５／５）、３．００分（Ａ液／Ｂ液＝９５／５）、８．５３分（Ａ液／Ｂ液＝８０／２０）、１０．０分

（Ａ液／Ｂ液＝８０／２０）、１１．０分（Ａ液／Ｂ液＝５０／５０）、１２．０２分（Ａ液／Ｂ液＝５／９５）、１３．５分（Ａ液／Ｂ液＝５／９５）、１３．６５分（Ａ液／Ｂ液＝９５／５）、１５．０分（Ａ液／Ｂ液＝９５／５）

（方法Ｃ）

グラジエント：０．００分（Ａ液／Ｂ液＝８０／２０）、２．００分（Ａ液／Ｂ液＝８０／２０）、１０．０分（Ａ液／Ｂ液＝５／９５）、１１．０分（Ａ液／Ｂ液＝１／９９）、１３．５分（Ａ液／Ｂ液＝１／９９）、１３．５５分（Ａ液／Ｂ液＝８０／２０）、１５．０分（Ａ液／Ｂ液＝８０／２０）

[0774] 流速：４０ｍＬ/ｍｉｎ

検出法：ＵＶ２１０ｎｍ、ＵＶ２５４ｎｍ

ＥＬＳＤが付属する場合　ＳｏｆＴＡ ＭＯＤＥＬ　３００Ｓ　ＥＬＳＤ

[0775] 以下の実施例において分取ＨＰＬＣにより、ジアステレオマー分離を行った。

［ＨＰＬＣ条件］

[0776] [表2-1]

	条件
実施例５－５２ 実施例５－５３	カラム：YMC Triart C18 5μm, 30x50 mm 溶媒：A液；0.1%ギ酸－水、B液；0.1%ギ酸－アセトニトリル 溶出条件：A液／B液＝８０／２０→１／９９ 流速：４０mL／ｍｉｎ，温度：室温
実施例５－６５ 実施例５－６６	カラム：YMC Triart C18 5μm, 30x50 mm 溶媒：A液；0.1%ギ酸－水、B液；0.1%ギ酸－アセトニトリル 溶出条件：A液／B液＝８０／２０→１／９９ 流速：４０mL／ｍｉｎ，温度：室温
実施例５－６７ 実施例５－６８	カラム：YMC Triart C18 5μm, 30x50 mm 溶媒：A液；0.1%ギ酸－水，B液；0.1%ギ酸－アセトニトリル 溶出条件：A液／B液＝８０／２０→１／９９ 流速：４０mL／ｍｉｎ，温度：室温
実施例５－６９ 実施例５－７０	カラム：YMC Triart C18 5μm, 30x50 mm 溶媒：A液；0.1%ギ酸－水，B液；0.1%ギ酸－アセトニトリル 溶出条件：A液／B液＝８０／２０→１／９９ 流速：４０mL／ｍｉｎ，温度：室温
実施例１０－１０ 実施例１０－１１	カラム：YMC Triart C18 5μm, 30x50 mm 溶媒：A液；0.1%ギ酸－水、B液；0.1%ギ酸－アセトニトリル 溶出条件：A液／B液＝８０／２０→１／９９ 流速：４０mL／ｍｉｎ，温度：室温

検出法：ＵＶ２１０ｎｍ、２５４ｎｍ

[0777] 実施例におけるキラルＨＰＬＣ分取は以下の条件により実施した。

ＨＰＬＣ：ギルソン社ハイスループット精製システム　又は　Ｗａｔｅｒｓ社分取ＬＣシステム

［ＨＰＬＣ条件］

[0778]

[表3-1]

	条件
実施例１－２１（２）	カラム：CHIRALPAK IF、５μm、20x250 mm 溶媒：A液；２－プロパノール、B液；ｎ－ヘキサン 溶出条件：A液／B液＝１５／８５ 流速：１０mL／ｍｉｎ、温度：室温
実施例１－３０（２）	カラム：CHIRALPAK ID3、５μm、20x250 mm 溶媒：A液；エタノール、B液；ｎ－ヘキサン 溶出条件：A液／B液＝１０／９０ 流速：１０mL／ｍｉｎ、温度：室温
実施例１－３５ 実施例１－３６	カラム：CHIRALPAK IF3、５μm、20x250 mm 溶媒：A液；２－プロパノール、B液；ｎ－ヘキサン 溶出条件：A液／B液＝１０／９０ 流速：１０mL／ｍｉｎ、温度：室温
実施例１－４４ 実施例１－４５	カラム：CHIRALPAK ID3、５μm、20x250 mm 溶媒：A液；２－プロパノール、B液；ｎ－ヘキサン 溶出条件：A液／B液＝８／９２ 流速：１０mL／ｍｉｎ、温度：室温
実施例１－７８ 実施例１－７９	カラム：CHIRALPAK IE、５μm、20x250 mm 溶媒：A液；エタノール、B液；ｎ－ヘキサン 溶出条件：A液／B液＝２０／８０ 流速：１０mL／ｍｉｎ、温度：室温
実施例１－８６（１）	カラム：CHIRALPAK AD-H、５μm、20x250 mm 溶媒：A液；エタノール、B液；ｎ－ヘキサン 溶出条件：A液／B液＝１０／９０ 流速：１０mL／ｍｉｎ、温度：室温
実施例１－８８ 実施例１－８９	カラム：CHIRALPAK IF、５μm、20x250 mm 溶媒：A液；２－プロパノール、B液；ｎ－ヘキサン 溶出条件：A液／B液＝１５／８５ 流速：１０mL／ｍｉｎ、温度：室温
実施例１－９８ 実施例１－９９	カラム：CHIRALPAK IF、５μm、20x250 mm 溶媒：A液；２－プロパノール、B液；ｎ－ヘキサン 溶出条件：A液／B液＝１５／８５ 流速：１０mL／ｍｉｎ、温度：室温
実施例１－１１７	カラム：CHIRALPAK ID、５μm、20x250 mm 溶媒：A液；２－プロパノール、B液；ｎ－ヘキサン 溶出条件：A液／B液＝１０／９０ 流速：１０mL／ｍｉｎ、温度：室温
実施例１－１２３ 実施例１－１２４	カラム：CHIRALPAK ID、５μm、20x250 mm 溶媒：A液；２－プロパノール、B液；ｎ－ヘキサン 溶出条件：A液／B液＝５／９５ 流速：２０mL／ｍｉｎ、温度：室温
実施例４－４７ 実施例４－４８	カラム：CHIRALPAK ID、５μm、20x250 mm 溶媒：A液；２－プロパノール、B液；ｎ－ヘキサン 溶出条件：A液／B液＝２０／８０ 流速：１０mL／ｍｉｎ、温度：室温
実施例４－５２ 実施例４－５３	カラム：CHIRALPAK ID、５μm、20x250 mm 溶媒：A液；２－プロパノール、B液；ｎ－ヘキサン 溶出条件：A液／B液＝２０／８０ 流速：１０mL／ｍｉｎ、温度：室温

[0779]

[表3-2]

	条件
実施例４－６１ 実施例４－６２	カラム：CHIRALPAK IF、５μm、20x250 mm 溶媒：A液；２－プロパノール、B液；ｎ－ヘキサン 溶出条件：A液／B液＝１５／８５ 流速：１０mL／ｍｉｎ、温度：室温
実施例４－７６ 実施例４－７７	カラム：CHIRALPAK ID、５μm、20x250 mm 溶媒：A液；２－プロパノール、B液；ｎ－ヘキサン 溶出条件：A液／B液＝３０／７０ 流速：１０mL／ｍｉｎ、温度：室温
実施例４－８５ 実施例４－８６	カラム：CHIRALPAK ID、５μm、20x250 mm 溶媒：A液；２－プロパノール、B液；ｎ－ヘキサン 溶出条件：A液／B液＝１０／９０ 流速：１０mL／ｍｉｎ、温度：室温
実施例４－１０３ 実施例４－１０４	カラム：CHIRALPAK ID、５μm、20x250 mm 溶媒：A液；２－プロパノール、B液；ｎ－ヘキサン 溶出条件：A液／B液＝３０／７０ 流速：１０mL／ｍｉｎ、温度：室温
実施例４－１２３ 実施例４－１２４	カラム：CHIRALPAK IF、５μm、20x250 mm 溶媒：A液；２－プロパノール、B液；ｎ－ヘキサン 溶出条件：A液／B液＝２０／８０ 流速：１０mL／ｍｉｎ、温度：室温
実施例４－１２５ 実施例４－１２６	カラム：CHIRALPAK IF、５μm、20x250 mm 溶媒：A液；２－プロパノール、B液；ｎ－ヘキサン 溶出条件：A液／B液＝２０／８０ 流速：１０mL／ｍｉｎ、温度：室温
実施例４－１３３ 実施例４－１３４	カラム：CHIRALPAK ID、５μm、20x250 mm 溶媒：A液；２－プロパノール、B液；ｎ－ヘキサン 溶出条件：A液／B液＝２０／７０ 流速：１０mL／ｍｉｎ、温度：室温
実施例４－１３５ 実施例４－１３６	カラム：CHIRALPAK ID、５μm、20x250 mm 溶媒：A液；２－プロパノール、B液；ｎ－ヘキサン 溶出条件：A液／B液＝３０／７０ 流速：１０mL／ｍｉｎ、温度：室温
実施例４－１４３ 実施例４－１４４	カラム：CHIRALPAK IF、５μm、20x250 mm 溶媒：A液；２－プロパノール、B液；ｎ－ヘキサン 溶出条件：A液／B液＝２０／８０ 流速：１０mL／ｍｉｎ、温度：室温
実施例５－５９ 実施例５－６０	カラム：CHIRALPAK IF、５μm、20x250 mm 溶媒：A液；２－プロパノール、B液；ｎ－ヘキサン 溶出条件：A液／B液＝８２／１８ 流速：１０mL／ｍｉｎ、温度：室温
実施例５－６１ 実施例５－６２	カラム：CHIRALPAK IF3、５μm、20x250 mm 溶媒：A液；２－プロパノール、B液；ｎ－ヘキサン 溶出条件：A液／B液＝２０／８０ 流速：１０mL／ｍｉｎ、温度：室温
実施例５－６３ 実施例５－６４	カラム：CHIRALPAK IF、５μm、20x250 mm 溶媒：A液；２－プロパノール、B液；ｎ－ヘキサン 溶出条件：A液／B液＝８２／１８ 流速：１０mL／ｍｉｎ、温度：室温

[0780]

[表3-3]

	条件
実施例５－１０８ 実施例５－１０９	カラム：CHIRALPAK IDS、５μm、20x250 mm 溶媒：A液；エタノール、B液；ｎ－ヘキサン 溶出条件：A液／B液＝５／９５ 流速：１１mL／ｍｉｎ、温度：室温
実施例５－１１０ 実施例５－１１１	カラム：CHIRALPAK IDS、５μm、20x250 mm 溶媒：A液；ノール、B液；ｎ－ヘキサン 溶出条件：A液／B液＝２０／８０ 流速：１１mL／ｍｉｎ、温度：室温
実施例５－１１５	カラム：CHIRALPAK IDS、５μm、20x250 mm 溶媒：A液；エタノール、B液；ｎ－ヘキサン 溶出条件：A液／B液＝１０／９０ 流速：１０mL／ｍｉｎ、温度：室温
実施例５－５７ 実施例５－５８	カラム：CHIRALPAK IFS、５μm、20x250 mm 溶媒：A液；エタノール、B液；ｎ－ヘキサン 溶出条件：A液／B液＝１５／８５ 流速：１０mL／ｍｉｎ、温度：室温

検出法：ＵＶ２１０ｎｍ、２５４ｎｍ

[0781] 実施例におけるキラル超臨界流体クロマトグラフィー（ＳＦＣ）分取は以下の条件により実施した。

ＳＦＣ：ＷＡＴＥＲＳ社製ＳＦＣ３０

［ＳＦＣ条件］

[0782] [表4-1]

	条件
実施例５－５５ 実施例５－５６	カラム：CHIRALCEL IC、20x250 mm 溶媒：A液；エタノール、B液；二酸化炭素 溶出条件：A液／B液＝１２／８８ 流速：３０mL／ｍｉｎ、温度：４０℃

検出法：ＵＶ２１０ｎｍ、２５４ｎｍ

[0783] 旋光度測定装置はＲｕｄｏｌｐｈ Ｒｅｓｅａｒｃｈ Ａｎａｌｙｔｉｃａｌ社製Ａｕｔｏｐｏｌ Ｖを用い、光源としてナトリウムＤ線（５８９ｎｍ）を使用した。

[0784] Ｘ線結晶構造解析にはＲ－ＡＸＩＳ ＲＡＰＩＤII（メーカー：リガク）装置を用いた。

[0785] マイクロウェーブ反応装置はＢｉｏｔａｇｅ社Ｉｎｉｔｉａｔｏｒ、又はＡｎｔｏｎ－Ｐａａｒ社ＭＯＮＯＷＡＶＥ３００を用いた。

[0786] 示差熱分析／熱質量測定（ＴＧ／ＤＴＡ）は、Ｔｈｅｒｍｏ Ｐｌｕｓ Ｅｖｏ ＴＧ８１２０（Ｒｉｇａｋｕ）にて測定した。

[0787] 化合物名はＡＣＤ／Ｎａｍｅ（ＡＣＤ／Ｎａｍｅ２０１７．１．３及びＡＣＤ／Ｎａｍｅ ２０１９．１．２，Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ Ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ，Ｉｎｃ．）及びＯｐｅｎＥｙｅ社製、ＰｉｐｅｌｉｎｅＰｉｌｏｔ９．１のコンポーネント、ＬｅｘｉＣｈｅｍ（ｖｅｒｓｉｏｎ０．９５）により命名した。

[0788] 参考例及び実施例の化合物における不斉炭素について、本明細書で示されている立体構造は、絶対配置を示す。なお、メソ体については相対配置を示す。

不斉炭素について、絶対配置の表記のなされている化合物は、光学活性体である。

また、構造式中の不斉炭素にアスタリスク（*）が表記されている化合物においては、アスタリスクは、それが表記された不斉炭素における立体異性に関し、一方の絶対配置の比率が大きいことを意味する。なお、当該化合物において、実質的に単一の絶対配置を有することが好ましい。また、当該不斉炭素の絶対配置は不明であっても構わない。

[0789] 本明細書において、「室温」とは、特に断りが無い限り、２０～３０℃を指す。「氷冷温度」とは、特に断りが無い限り、０～５℃を指す。

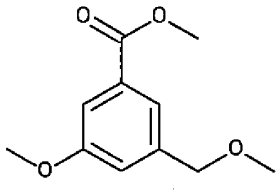
[0790] 本発明は、以下の参考例、実施例、及び試験例によってさらに詳しく説明されるが、これらは本発明を限定するものではなく、また、本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

[0791] 参考例１－１－１

メチル　３－メトキシ－５－（メトキシメチル）ベンゾエート

[0792]

[化366]



メチル　３－（ブロモメチル）－５－メトキシベンゾエート（１５０ｍｇ）のメタノール－テトラヒドロフランの混合溶液（２．９ｍＬ－２．９ｍＬ）に炭酸カリウム（１６８ｍｇ）を加え、５５℃で３時間、室温で終夜撹拌した。反応液をセライト（登録商標）濾過し、濾液を濃縮し、標題化合物を含む混合物（３２７ｍｇ）を無色固体として得た。

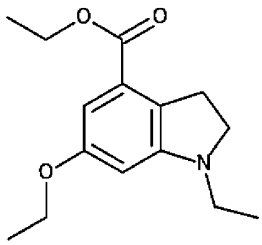
MS ESI posi: 211[M+H]+.

保持時間： 0.912 min (method B)

参考例１－１－２

エチル　６－エトキシ－１－エチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インドール－４－カルボキシラート

[0793] [化367]



（１）エチル　６－エトキシ－１Ｈ－インドール－４－カルボキシラート（０．４８８ｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（４．２ｍＬ）溶液を氷冷し、水素化ナトリウム（６０％鉱油分散物、９２．０ｍｇ）を加え、同温で３０分間撹拌した。ヨードエタン（０．２５４ｍＬ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３ｍＬ）溶液を滴下し、室温に戻しながら３０分間撹拌した。

反応液を氷冷し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別後、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサンのみ～酢酸エチルのみ）で精製し、エチル　６－エトキシ－１－エチル－１Ｈ－インドール－４－カルボキシラート（０．４０２ｇ）を無色粉末として得た。

（２）上記（１）で得られた化合物（０．２ｇ）の酢酸（１ｍＬ）溶液にシアノ水素化ほう素ナトリウム（０．１４４ｇ）をゆっくり加え、室温で１時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別後、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサンのみ～ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝８０：２０）で精製し、標題化合物（０．１４２ｇ）を淡黄色油状物質として得た。

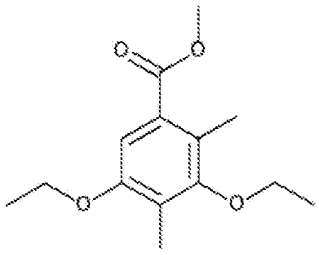
MS ESI posi: 264[M+H]$^+$.

保持時間： 1.264 min (method B)

参考例１－２－１

メチル　３，５－ジエトキシ－２，４－ジメチルベンゾエート

[0794] [化368]



（１）メチル　３，５－ジヒドロキシ－４－メチルベンゾエート（５ｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５５ｍＬ）溶液に、炭酸カリウム（３．７９ｇ）、ヨードエタン（２．６６ｍＬ）を加え、室温で１８時間撹拌した。反応液に水を加えてｎ－ヘキサン－酢酸エチルの混合溶媒（２：１）で抽出

した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別後、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサンのみ～ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝７０：３０）で精製し、メチル　３，５－ジエトキシ－４－メチルベンゾエート（２．１６ｇ）とメチル　３－エトキシ－５－ヒドロキシ－４－メチルベンゾエート（２．０２ｇ）をそれぞれ無色粉末として得た。

（２）窒素雰囲気下、上記（１）で得られたメチル　３，５－ジエトキシ－４－メチルベンゾエート（０．５ｇ）のクロロホルム（０．８ｍＬ）溶液を氷冷し、塩化チタン（IV）（０．５０６ｍＬ）を滴下した。同温で３０分間撹拌し、ジクロロメチルメチルエーテル（０．１８７ｍＬ）を滴下した。反応液にクロロホルム（０．８ｍＬ）を追加し、室温に戻しながら３０分間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、１時間撹拌し、水を追加し、クロロホルムで抽出した。有機層を０．１ｍｏｌ／Ｌ塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、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、乾燥剤を濾別後、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサンのみ～ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝８５：１５）で精製し、メチル　３，５－ジエトキシ－２－ホルミル－４－メチルベンゾエート（０．５２７ｇ）を黄色油状物質として得た。

（３）上記（２）で得られた化合物（０．１ｇ）のトリフルオロ酢酸（０．３ｍＬ）溶液にトリエチルシラン（０．７２ｍＬ）を加え、室温で１時間撹拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別後、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサンのみ～ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝８０：２０）で精製し、標題化合物（０．０６２ｇ）を無色油状物質として得た。

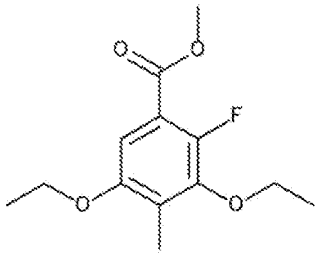
MS ESI posi: 253[M+H]$^+$.

保持時間： 1.057 min (method A)

参考例１－２－２

メチル　３，５－ジエトキシ－２－フルオロ－４－メチルベンゾエート

[0795] [化369]



窒素雰囲気下、参考例１－２－１（１）で得られたメチル　３，５－ジエトキシ－４－メチルベンゾエート（０．５ｇ）のアセトニトリル（１．０ｍＬ）溶液を氷冷し、Ｎ－フルオロ－Ｎ’－（クロロメチル）トリエチレンジアミンビス（テトラフルオロボラート）（１．１２ｇ）のアセトニトリル（２１ｍＬ）溶液を加え、室温で２３時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別後、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサンのみ～ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝９０：１０）で精製し、標題化合物（０．３２ｇ）を黄色油状物質として得た。

MS ESI posi: 257[M+H]$^+$、279[M+Na]$^+$.

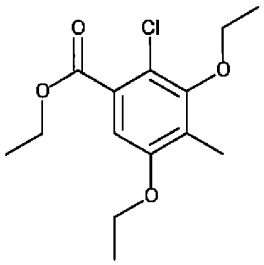
保持時間： 0.953 min (method A)

参考例１－２－３

エチル　２－クロロ－３，５－ジエトキシ－４－メチルベンゾエート

[0796]

[化370]



（１）３，５－ジヒドロキシ－４－メチル安息香酸（２ｇ）のメタノール（３０ｍＬ）溶液にＮ－クロロスクシンイミド（１．７５ｇ）を加え、６０℃で４時間、室温で１５時間撹拌した。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、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別後、濾液を濃縮し、２－クロロ－３，５－ジヒドロキシ－４－メチル安息香酸（２．５５ｇ）を淡黄色粉末として得た。

（２）上記（１）で得られた化合物（２．４１ｇ）、炭酸カリウム（８．２２ｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２４ｍＬ）溶液に、ヨードエタン（４．８１ｍＬ）を加え、室温で１８時間撹拌した。反応液に水を加えてｎ－ヘキサン－酢酸エチルの混合溶媒（２：１）で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別後、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサンのみ～ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝９０：１０）で精製し、標題化合物（２．９９ｇ）を無色油状物質として得た。

MS ESI posi: 287[M+H]$^+$、309[M+Na]$^+$.

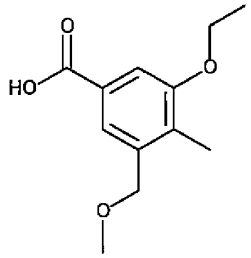
保持時間： 1.023 min (method A)

参考例１－３－１

３－エトキシ－５－（メトキシメチル）－４－メチル安息香酸

[0797]

[化371]



（１）窒素雰囲気下、参考例１－２－１（１）で得られたメチル　３－エトキシ－５－ヒドロキシ－４－メチルベンゾエート（３００ｍｇ）のクロロホルム（５．７ｍＬ）溶液に、ピリジン（０．２３ｍＬ）、トリフルオロメタンスルホン酸無水物（０．２８８ｍＬ）を加え、室温で３時間撹拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝９５：５～２０：８０）で精製し、メチル　３－エトキシ－４－メチル－５－［（トリフルオロメタンスルホニル）オキシ］ベンゾエート（４５０ｍｇ）を無色油状物質として得た。

（２）本反応は、文献（Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｌｅｔｔｅｒｓ、第１４巻、１２７８頁、２０１２年）に記載の方法を参考に行った。窒素雰囲気下、上記（１）で得られた化合物（４００ｍｇ）の１，４－ジオキサン－水の混合溶液（２ｍＬ－０．２ｍＬ）に、炭酸ナトリウム（０．１８６ｇ）、カリウム（アセトキシメチル）トリフルオロボラート（０．３１６ｇ）、（２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，６’－ジイソプロポキシ－１，１’－ビフェニル）［２－（２’－アミノ－１，１’－ビフェニル）］パラジウム（II）　メタンスルホネート（ＲｕＰｈｏｓＰｄＧ３、シグマアルドリッチ、９７．７ｍｇ）を加えて、１００℃で５時間撹拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝９５：５～２０：８０）で精製し、メチル　３－エトキシ－５－（ヒドロキシメチル）－４－メチルベンゾエート（２５０ｍｇ）を無色油状物質として得た。

（３）上記（２）で得られた化合物（２５０ｍｇ）のテトラヒドロフラン（１１ｍL）溶液に水素化ナトリウム（６０％鉱油分散物、６７ｍｇ）を加え、氷冷下で１時間撹拌した。ヨードメタン（０．１ｍL）を加え、室温にて終夜撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を水、飽和食塩水にて順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムを加えた。乾燥剤を濾別し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサンのみ～酢酸エチルのみ）にて精製し、メチル　３－エトキシ－５－（メトキシメチル）－４－メチルベンゾエート（８４ｍｇ）を褐色油状物質として得た。

（４）上記（３）で得られた化合物（８４ｍｇ）のテトラヒドロフラン（３．５ｍＬ）溶液に、１ｍｏｌ／Ｌ水酸化ナトリウム水溶液（３．５ｍＬ）、メタノール（１．８ｍＬ）を加え、６０℃で３０分間撹拌した。反応液を濃縮し、１ｍｏｌ／Ｌ塩酸を加え酸性とし、クロロホルムで抽出した。有機層をフェーズセパレーターで濾過、濃縮し、標題化合物（８５ｍｇ）を無色粉末として得た。

MS ESI posi: 225$[M+H]^+$.

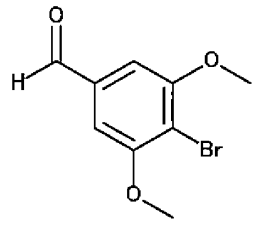
MS ESI nega: 223$[M-H]^-$.

保持時間： 1.128 min (method B)

参考例１－４－１

４－ブロモ－３，５－ジメトキシベンズアルデヒド

[0798] [化372]



（１）４－ブロモ－３，５－ジメトキシ安息香酸（３．０ｇ）のテトラヒドロフラン（７．７ｍＬ）溶液を氷冷し、ボラン－テトラヒドロフラン錯体（

０．９ｍｏｌ／Ｌテトラヒドロフラン溶液、２０ｍＬ）をゆっくり加え、同温で３０分間撹拌し、室温で２時間撹拌した。反応液を氷冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層をフェーズセパレーターで濾過、濃縮し、（４－ブロモ－３，５－ジメトキシフェニル）メタノール（２．８ｇ）を無色粉末として得た。

（２）上記（１）で得られた化合物（２．３ｇ）のトルエン（６２ｍＬ）溶液に、二酸化マンガン（８．１ｇ）を加え、室温で１６時間撹拌した。反応液をセライト（登録商標）濾過し、濾液を濃縮し、標題化合物（２．１８ｇ）を淡黄色粉末として得た。

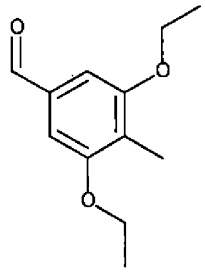
MS ESI posi: 254[M+H]$^+$.

保持時間： 0.996 min (method B)

参考例１－４－２

３，５－ジエトキシ－４－メチルベンズアルデヒド

[0799] [化373]



（１）参考例１－２－１（１）で得られたメチル　３，５－ジエトキシ－４－メチルベンゾエート（１．１ｇ）のテトラヒドロフラン（１８ｍＬ）溶液を氷冷し、水素化リチウムアルミニウム（０．２６ｇ）を加え、室温で１時間撹拌した。硫酸ナトリウム十水和物（３ｇ）を加え、２時間撹拌した。反応液をセライト（登録商標）濾過し、濾液を濃縮し、（３，５－ジエトキシ－４－メチルフェニル）メタノール（０．９８ｇ）を淡黄色固体として得た。

（２）上記（１）で得られた化合物（０．９８ｇ）を用いて、参考例１－４－１（２）に記載の方法に準じて反応及び後処理を行い、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝９５：５～６０：４０）で精製し、標題化合物（２０５ｍｇ）を黄色固体として得た。

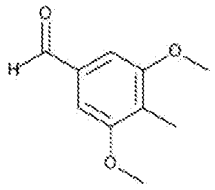
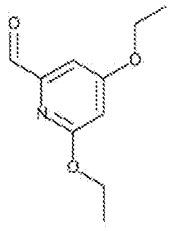
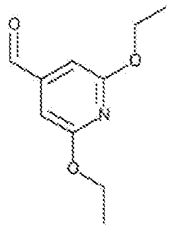
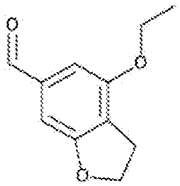
MS ESI posi: 209[M+H]$^+$.

保持時間： 1.196 min (method B)

[0800] 以下の参考例１－４－３～１－４－６は、市販の化合物、又は文献記載の方法若しくはこれに準ずる方法に従って合成し得られる化合物を用い、参考例１－４－１又は参考例１－４－２に記載の方法又はこれに準ずる方法にて、合成した。化合物の構造、ＬＣＭＳデータを表５－１に示す。

[0801]

[表5-1]

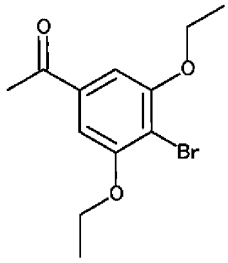
参考例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間（分）	method
1－4－3		181 [M+H]+	1.031	B
1－4－4		196 [M+H]+	0.976	E
1－4－5		196 [M+H]+	1.036	E
1－4－6		193 [M+H]+	0.939	B

参考例１－５－１

１－（４－ブロモ－３，５－ジエトキシフェニル）エタン－１－オン

[0802]

[化374]



（１）４－ブロモ－３，５－ジヒドロキシ安息香酸（４ｇ）を用いて、参考例１－２－３（２）に記載の方法に準じて反応及び後処理した。得られた残渣にｎ－ヘキサン－酢酸エチルの混合溶液（４：３、７ｍＬ）を加えて溶解させ、さらにｎ－ヘキサン（１２ｍＬ）を加えた。析出した固体を濾取し、濾液を濃縮した。得られた残渣に酢酸エチル（３ｍＬ）を加えて溶解させ、さらにｎ－ヘキサン（１６ｍＬ）を加え、析出した固体を濾取した。得られた固体を合わせ、エチル　４－ブロモ－３，５－ジエトキシベンゾエート（５．１１ｇ）を無色固体として得た。

（２）上記（１）で得られた化合物（５．１１ｇ）を用いて、参考例１－３－１（４）に記載の方法に準じて反応を行い、４－ブロモ－３，５－ジエトキシ安息香酸（４．６８ｇ）を無色固体として得た。

（３）上記（２）で得られた化合物（４．６８ｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２６ｍＬ）溶液に、Ｎ，Ｏ－ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩（１．６５ｇ）、ＨＡＴＵ（９．１９ｇ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１１．２ｍＬ）を加え、室温で３時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（１５０ｍＬ）を加え、ｎ－ヘキサン－酢酸エチルの混合溶媒（２：１、１００ｍＬ）で２回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、フェーズセパレーターで濾過、濃縮した。得られた残渣をＮＨシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサンのみ～ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝６０：４０）で精製し、４－ブロモ－３，５－ジエトキシ－Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド（６．２ｇ）を淡黄色油状物質として得た。

（４）窒素雰囲気下、上記（３）で得られた化合物（５．３６ｇ）のテトラヒドロフラン（５４ｍＬ）溶液を氷冷し、メチルマグネシウムブロミド（３ｍｏｌ／Ｌジエチルエーテル溶液、１６．１ｍＬ）を加え、同温で３０分間、室温で４．５時間撹拌した。反応液を氷冷し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、フェーズセパレーターで濾過、濃縮した。得られた残渣に、ｎ－ヘキサン－酢酸エチルの混合溶媒（２：１、６０ｍＬ）を加え、析出した固体を濾取し、標題化合物（３．１８ｇ）を無色固体として得た。

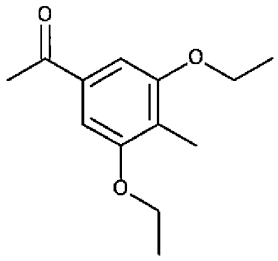
MS ESI posi: 287, 289$[M+H]^+$.

保持時間： 1.149 min (method B)

参考例１－５－２

１－（３，５－ジエトキシ－４－メチルフェニル）エタン－１－オン

[0803] [化375]



（１）３，５－ジヒドロキシ－４－メチル安息香酸（３ｇ）を用いて、参考例１－２－３（２）に記載の方法に準じて反応を行い、エチル　３，５－ジエトキシ－４－メチルベンゾエート（４．４５ｇ）を淡褐色固体として得た。

（２）上記（１）で得られた化合物（４．２ｇ）を用いて、参考例１－３－１（４）に記載の方法に準じて反応を行い、３，５－ジエトキシ－４－メチル安息香酸（３．７４ｇ）を無色粉末として得た。

（３）本反応は、文献（Ｓｙｎｌｅｔｔ、第２６巻、１３９５頁、２０１５

年）に記載の方法を参考に行った。窒素雰囲気下、上記（２）で得られた化合物（３．７ｇ）のジエチルエーテル（１３０ｍＬ）溶液を氷冷し、メチルリチウム（１ｍｏｌ／Ｌジエチルエーテル溶液、５０ｍＬ）を加え、同温で１０分間、室温で終夜撹拌した。反応液を氷冷し、水をゆっくり加え、２ｍｏｌ／Ｌ塩酸で酸性にして、３０分間撹拌し、ジエチルエーテルで３回抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（６０ｍＬ）、飽和食塩水（６０ｍＬ）で順次洗浄し、フェーズセパレーターで濾過、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝８８：１２～酢酸エチルのみ）で精製し、標題化合物（２．０ｇ）を、無色粉末として得た。

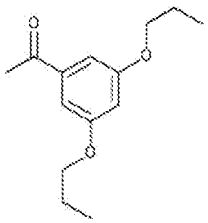
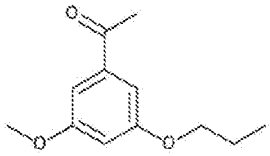
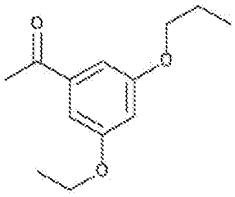
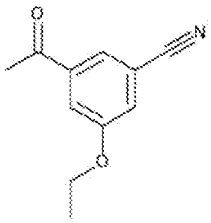
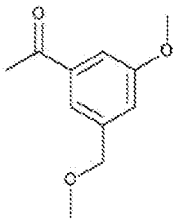
MS ESI posi: 223[M+H]$^+$.

保持時間： 0.931 min (method A)

[0804] 以下の参考例１－５－３～１－５－３０は、参考例１－１－１～１－１－２、参考例１－２－１～１－２－３、参考例１－３－１で得られた化合物、市販の化合物、又は文献記載の方法若しくはこれに準ずる方法に従って合成し得られる化合物を用い、参考例１－５－１若しくは参考例１－５－２に記載の方法又はこれらに準ずる方法にて、合成した。化合物の構造、ＬＣＭＳデータを表６－１～表６－６に示す。

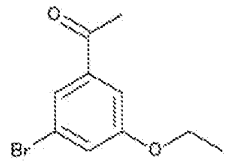
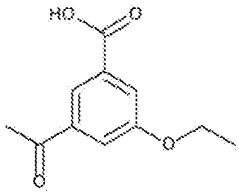
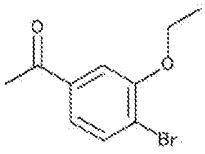
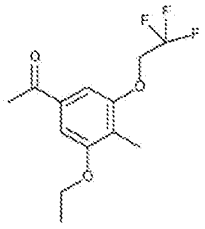
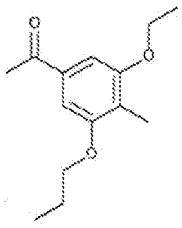
[0805]

[表6-1]

参考例番号		MS posi m/z MS nega m/z	保持時間（分）	method
1－5－3		237 [M+H]+	1.189	E
1－5－4		209 [M+H]+	1.006	E
1－5－5		223 [M+H]+	1.159	B
1－5－6		190 [M+H]+	1.003	B
1－5－7		165 [M+H]+	0.851	B

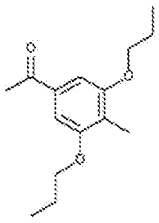
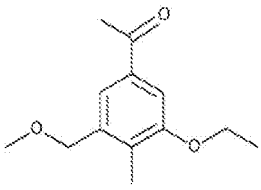
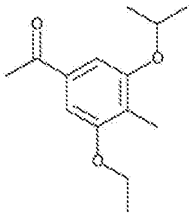
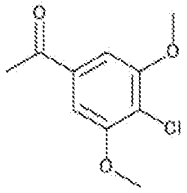
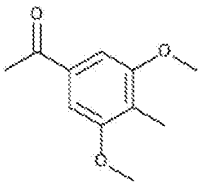
[0806]

[表6-2]

参考例番号		MS posi m/z MS nega m/z	保持時間（分）	method
1－5－8		243 [M+H]+	1.171	B
1－5－9		207 [M-H]-	0.695	E
1－5－10		243 [M+H]+	1.014	B
1－5－11		277 [M+H]+	0.893	A
1－5－12		237 [M+H]+	1.285	B

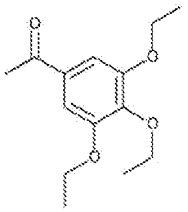
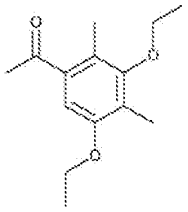
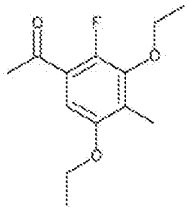
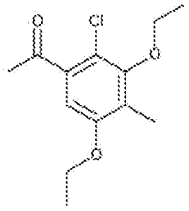
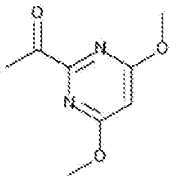
[0807]

[表6-3]

参考例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 （分）	method
1－5－13		251 [M+H]+	1.029	A
1－5－14		223 [M+H]+	1.235	B
1－5－15		237 [M+H]+	0.988	A
1－5－16		215 [M+H]+	0.711	A
1－5－17		195 [M+H]+	0.743	D

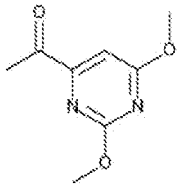
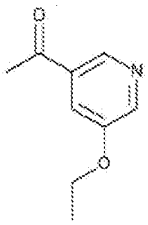
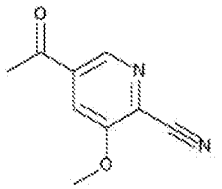
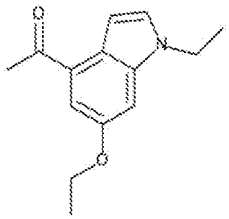
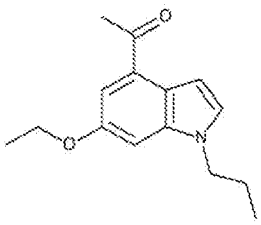
[0808]

[表6-4]

参考例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間（分）	method
1－5－18		253 [M+H]+	0.997	B
1－5－19		237 [M+H]+	1.020	A
1－5－20		241 [M+H]+	0.947	A
1－5－21		257 [M+H]+ 279 [M+Na]+	0.908	A
1－5－22		183 [M+H]+	0.697	B

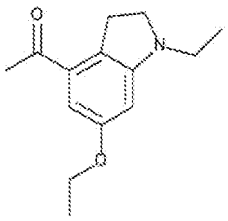
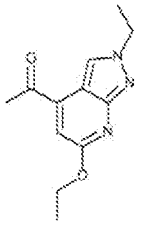
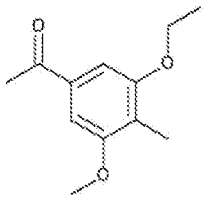
[0809]

[表6-5]

参考例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間（分）	method
1－5－23		183 [M+H]+	0.791	B
1－5－24		166 [M+H]+	0.567	B
1－5－25		177 [M+H]+	0.660	B
1－5－26		232 [M+H]+ 254 [M+Na]+	1.052	B
1－5－27		246 [M+H]+	0.985	A

[0810]

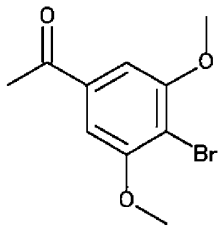
[表6-6]

参考例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間（分）	method
1－5－28		234 [M+H]+	1.100	B
1－5－29		234 [M+H]+	0.715	A
1－5－30		209 [M+H]+	1.098	B

参考例１－６－１

１－（４－ブロモ－３，５－ジメトキシフェニル）エタン－１－オン

[0811] [化376]



（１）参考例１－４－１で得られた化合物（５０６ｍｇ）のテトラヒドロフ

ラン（４．１ｍＬ）溶液を氷冷し、メチルマグネシウムブロミド（３ｍｏｌ／Ｌジエチルエーテル溶液、６８８μＬ）を加え、室温で２．５時間撹拌した。反応液を氷冷し、飽和塩化アンモニウム水溶液（５ｍＬ）加え、クロロホルムで抽出し、フェーズセパレーターで濾過、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝９５：５～３５：６５）で精製し、１－（４－ブロモ－３，５－ジメトキシフェニル）エタン－１－オール（４４３ｍｇ）を無色固体として得た。

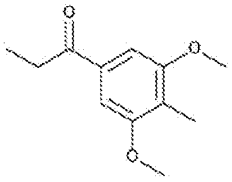
（２）上記（１）で得られた化合物（４４３ｍｇ）を用い、参考例１－４－１（２）に記載の方法に準じて反応を行い、標題化合物（３９４ｍｇ）を無色粉末として得た。

MS ESI posi: 259[M+H]+.

保持時間： 1.012 min (method B)

[0812] 以下の参考例１－６－２は、参考例１－４－３で得られた化合物、市販の化合物、又は文献記載の方法若しくはこれに準ずる方法に従って合成し得られる化合物を用い、参考例１－６－１に記載の方法又はこれに準ずる方法にて、合成した。化合物の構造、ＬＣＭＳデータを表７－１に示す。

[0813] [表7-1]

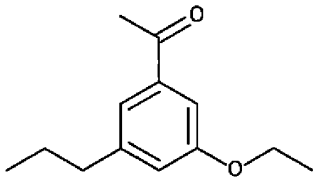
参考例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間（分）	method
1－6－2		209 [M+H]+	1.090	E

参考例１－７－１

１－（３－エトキシ－５－プロピルフェニル）エタン－１－オン

[0814]

[化377]



本反応は、文献（Ｔｈｅ　Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ、第７４巻、３６２６頁、２００９年）に記載の方法を参考に行った。参考例１－５－８で得られた化合物（０．０５ｇ）、エチルボロン酸（２２．８ｍｇ）、炭酸カリウム（８５．３ｍｇ）、酢酸パラジウム（II）（９．２３ｍｇ）、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－2’，6’－ジイソプロポキシビフェニル（ＲｕＰｈｏｓ、３８．４ｍｇ）にトルエン（２．１ｍＬ）及び水（０．２０６ｍＬ）を加え、マイクロウェーブ照射下、１２０℃で７０分間撹拌した。反応液の不溶物を濾別し、濾液を濃縮した。得られた残渣をＮＨシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサンのみ～ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝８０：２０）で精製し、標題化合物（３２．３ｍｇ）を無色油状物質として得た。

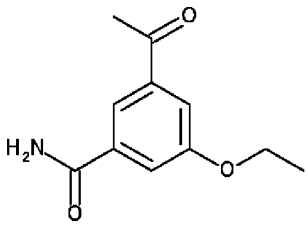
MS ESI posi: 207[M+H]$^+$.

保持時間： 1.265 min (method B)

参考例１－７－２

３－アセチル－５－エトキシベンズアミド

[0815] [化378]



参考例１－５－６で得られた化合物（５３．６ｍｇ）のジメチルスルホキ

シド（１ｍＬ）溶液に１ｍｏｌ／Ｌ水酸化ナトリウム水溶液（２．８３ｍＬ）、過酸化水素（３０％水溶液、８６．８μＬ）、エタノール（１ｍＬ）を加え、室温で４時間撹拌した。反応液に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液－水の混合溶液（１：１）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、フェーズセパレーターで濾過、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝７０：３０～酢酸エチルのみ）で精製し、標題化合物（６６．１ｍｇ）を無色固体として得た。

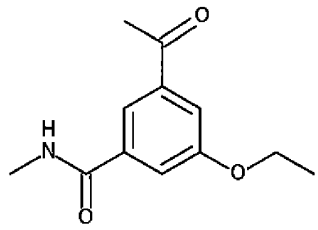
MS ESI posi: 208[M+H]$^+$.

保持時間： 0.741 min (method B)

参考例１－７－３

３－アセチル－５－エトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド

[0816] [化379]



参考例１－５－９で得られた化合物（１．５ｇ）のテトラヒドロフラン（２３ｍＬ）溶液を氷冷し、メチルアミン（２ｍｏｌ／Ｌテトラヒドロフラン溶液、２５ｍＬ）、ＥＤＣ（２．８ｇ）、ＨＯＢｔ（２．２ｇ）を加え、室温で１７時間撹拌した。反応液を氷冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水を加え、酢酸エチルで３回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、フェーズセパレーターで濾過、濃縮した。得られた残渣を分取ＨＰＬＣで精製し、標題化合物（３５ｍｇ）を淡黄色油状物質として得た。

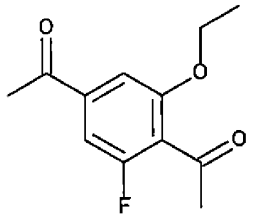
MS ESI/APCI Multi posi: 222[M+H]$^+$.

保持時間： 0.965 min (method F)

参考例１－７－４

１，１’－（２－エトキシ－６－フルオロ－１，４－フェニルエン）ジ（エタン－１－オン）

[0817] [化380]



（１）本反応は、文献（ＷＯ２０１４／１９１５３５）に記載の方法を参考に行った。４－ブロモ－２，６－ジフルオロベンズアルデヒド（３ｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１４ｍＬ）溶液に炭酸カリウム（３．３８ｇ）、水（１．２ｍＬ）を加え、９０℃で１１時間、室温で終夜撹拌した。反応液に炭酸カリウム（１．７８ｇ）、ヨードエタン（３．９１ｍＬ）を追加し、６５℃で７時間撹拌した。反応液をセライト（登録商標）濾過し、濾液に水を加え、酢酸エチルで２回抽出した。有機層を０．５ｍｏｌ／Ｌ塩酸で３回、飽和食塩水で１回洗浄し、フェーズセパレーターで濾過、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサンのみ～ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝８０：２０）で精製し、４－ブロモ－２－エトキシ－６－フルオロベンズアルデヒド（０．７５２ｇ）を無色固体として得た。

（２）上記（１）で得られた化合物（０．２ｇ）を用いて、参考例１－６－１（１）に記載の方法に準じて反応を行い、１－（４－ブロモ－２－エトキシ－６－フルオロフェニル）エタン－１－オール（２１８ｍｇ）を淡桃色油状物質として得た。

（３）上記（２）で得られた化合物（２１８ｍｇ）のｎ－ヘキサン（１０ｍＬ）溶液に二酸化マンガン（０．８ｇ）を加え、室温で終夜撹拌した。反応

液をセライト（登録商標）濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサンのみ～ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝７０：３０）で精製し、１－（４－ブロモ－２－エトキシ－６－フルオロフェニル）エタン－１－オン（８１．３ｍｇ）を無色油状物質として得た。

（４）上記（３）で得られた化合物（８１．３ｍｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド－水の混合溶液（１．５６ｍＬ－０．１５６ｍＬ）にブチルビニルエーテル（２００μＬ）、酢酸パラジウム（II）（２．１０ｍｇ）、１，３－ビス（ジフェニルホスフィノ）プロパン（７．７０ｍｇ）、炭酸カリウム（０．１２９ｇ）を加えマイクロウェーブ照射下、１２０℃で１時間撹拌した。ブチルビニルエーテル（２００μＬ）、酢酸パラジウム（II）（６．９９ｍｇ）、１，３－ビス（ジフェニルホスフィノ）プロパン（２５．７ｍｇ）を追加し、マイクロウェーブ照射下、１２０℃で１時間撹拌した。反応液に１ｍｏｌ／Ｌ塩酸（３ｍＬ）、酢酸エチルを加え、室温で１．５時間撹拌した。反応液を１０％炭酸カリウム水溶液に加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、フェーズセパレーターで濾過、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサンのみ～ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝７０：３０）で精製し、標題化合物（１８．３ｍｇ）を淡黄色油状物質として得た。

MS ESI posi: 225[M+H]$^+$.

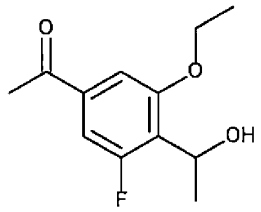
保持時間： 0.879 min (method B)

参考例１－７－５

１－［３－エトキシ－５－フルオロ－４－（１－ヒドロキシエチル）フェニル］エタン－１－オン

[0818]

[化381]



参考例１－７－４（２）で得られた化合物（９５．３ｍｇ）を用い、参考例１－７－４（４）に記載の方法に準じて反応を行い、標題化合物（２２．４ｍｇ）を無色固体として得た。

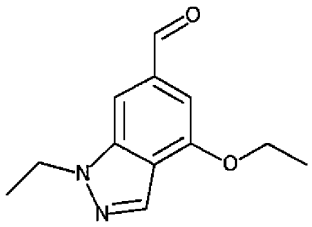
MS ESI posi: 209[M-OH]+.

保持時間： 0.773 min (method B)

参考例１－７－６

４－エトキシ－１－エチル－１Ｈ－インダゾール－６－カルバルデヒド

[0819] [化382]



（１）参考例１－７－４（１）で得られた化合物（５．８ｇ）のＮ－メチルピロリドン（８．７ｍＬ）溶液に、エチルヒドラジンシュウ酸塩（３．９ｇ）を加え、室温で２４時間撹拌した。反応液にＮ－メチルピロリドン（７８ｍＬ）を加え、２００℃で２．５時間撹拌した。反応液にｎ－ヘキサン、酢酸エチル、水、飽和食塩水を加えて二層に分配した。水層をｎ－ヘキサン－酢酸エチルの混合溶媒で抽出した。有機層を合わせて、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、乾燥剤を濾別後、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン：

酢酸エチル＝９５：５～６０：４０）で精製した。残渣にｎ－ヘキサンを加え、不溶物を濾別し濃縮した。得られた残渣をＮＨシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝９８：２～６０：４０）で精製し、６－ブロモ－４－エトキシ－１－エチルインダゾール（２．４８ｇ）を淡緑色油状物質として得た。

（２）窒素雰囲気下、上記（１）で得られた化合物（２．４８ｇ）、シアン化銅（Ｉ）（１．５７ｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルアセトアミド（３１ｍＬ）溶液に、１５０℃で３０時間撹拌した。室温に冷却し、反応液に１０％アンモニア水、飽和食塩水、水を加え、酢酸エチルで抽出し、濃縮した。得られた残渣をＮＨシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝９５：５～酢酸エチルのみ）で精製した。得られた残渣にｎ－ヘキサン－酢酸エチルの混合溶媒を加えた。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、乾燥剤を濾別後、濾液を濃縮し、４－エトキシ－１－エチルインダゾール－６－カルボニトリル（８００ｍｇ）を淡黄色粉末として得た。

（３）窒素雰囲気下、上記（２）で得られた化合物（１．５４ｇ）のトルエン（３６ｍＬ）溶液を－４０℃に冷却し、水素化ジイソブチルアルミニウム（１．０ｍｏｌ／Ｌトルエン溶液、８．６ｍＬ）を加え、同温で１時間撹拌した。さらに水素化ジイソブチルアルミニウム（１．０ｍｏｌ／Ｌトルエン溶液、３．０ｍＬ）を追加し、同温で１０分間撹拌した。反応液にイソプロピルアルコール（６ｍＬ）を滴下し、シリカゲルを加え５分間撹拌した。反応液を室温に戻し、セライト（登録商標）濾過し、濾液を濃縮し、標題化合物（１．３７ｇ）を淡黄色油状物質として得た。

MS ESI/APCI Multi posi: 219 $[M+H]^+$.

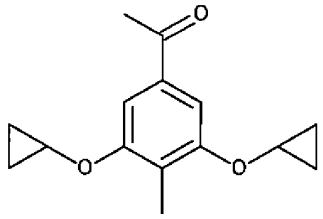
保持時間： 0.980 min (method E)

参考例１－７－７

１－［３，５－ビス（シクロプロピルオキシ）－４－メチルフェニル］エタ

ン－１－オン

[0820] [化383]



（１）３，５－ジヒドロキシ－４－メチル安息香酸メチル（７００ｍｇ）、炭酸セシウム（３．７６ｇ）、ヨウ化カリウム（３２ｍｇ）、臭化シクロプロピル（１．８６ｇ）にＮ－メチルピロリドン（１５ｍＬ）を加え、マイクロウェーブ照射下、２００℃で２時間撹拌した。反応液に水を加え、ｎ－ヘキサン－酢酸エチルの混合溶媒で抽出し、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（ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝９８：２～８０：２０）で精製し、３，５－ビス（シクロプロポキシ）－４－メチル安息香酸メチルを含む混合物（５４０ｍｇ）を無色固体として得た。

（２）上記（１）で得られた混合物（５４０ｍｇ）のテトラヒドロフラン（２１ｍＬ）溶液に、１ｍｏｌ／Ｌ水酸化ナトリウム水溶液（２１ｍＬ）、メタノール（１０ｍＬ）を加え、室温で５日間撹拌した。反応液を濃縮し、水層をｎ－ヘキサンで洗浄した。水層に３ｍｏｌ／Ｌ塩酸を滴下してｐＨを５～６にし、不溶物を濾取した。得られた残渣を分取ＨＰＬＣで精製し、３，５－ビス（シクロプロポキシ）－４－メチル安息香酸（７５ｍｇ）を無色粉末として得た。

（３）上記（２）で得られた化合物（７２ｍｇ）のテトラヒドロフラン（１．５ｍＬ）溶液を氷冷し、メチルリチウム（１ｍｏｌ／Ｌジエチルエーテル溶液、０．８７ｍＬ）を滴下し、室温で５時間撹拌した。反応液を氷冷し、イソプロピルアルコールを滴下し、１ｍｏｌ／Ｌ塩酸を加えて酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別後、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラ

ムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサンのみ～ｎ－ヘキサン：酢酸エチル～７０：３０）で精製し、標題化合物（９２ｍｇ）を無色油状物質として得た。

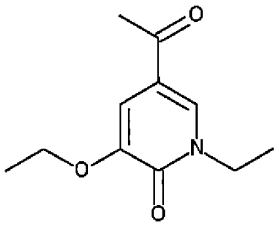
MS ESI posi: 247 $[M+H]^+$.

保持時間： 0.942 min (method A)

参考例１－７－８

５－アセチル－３－エトキシ－１－エチルピリジン－２（１Ｈ）－オン

[0821] [化384]



（１）窒素雰囲気下、５－ブロモピリジン－２，３－ジオール（２ｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３５ｍＬ）溶液を氷冷し、水素化ナトリウム（６０％鉱油分散物、１．０ｇ）を加え、同温で４５分間撹拌した。ヨードエタン（２．０ｍＬ）を滴下し、室温で３日間撹拌した。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、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別後、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝９２：８～３４：６６）で精製し、５－ブロモ－３－エトキシ－１－エチルピリジン－２－オン（２．３１ｇ）を淡黄色油状物質として得た。

（２）上記（１）で得られた化合物（０．５１２ｇ）を用い、参考例１－７－６（２）に記載の方法に準じて反応を行った。ただし、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミドのかわりにＮ－メチルピロリドンを用い、反応温度は１８０℃で実施した。５－エトキシ－１－エチル－６－オキソピリジン－３－カルボニトリル（０．３ｇ）を無色油状物質として得た。

（３）本反応は、文献（Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ　Ｃｈ

ｅｍｉｓｔｒｙ、第５９巻、１５５６頁、２０１６年）に記載の方法を参考に行った。窒素雰囲気下、上記（２）で得られた化合物（０．４３９ｇ）のジエチルエーテル（２３ｍＬ）溶液を氷冷し、メチルマグネシウムブロミド（３ｍｏｌ／Ｌジエチルエーテル溶液、１．５ｍＬ）を滴下した。同温で３時間撹拌し、徐々に室温に戻しながら１２時間撹拌した。反応液にトルエン（１０ｍＬ）を加え、６５℃で２時間撹拌した。反応液を氷冷し、メチルマグネシウムブロミド（３ｍｏｌ／Ｌジエチルエーテル溶液、０．５３ｍＬ）を追加し、室温で４０分間、６０℃で５０分間撹拌した。反応液を氷冷し、メチルマグネシウムブロミド（３ｍｏｌ／Ｌジエチルエーテル溶液、０．５３ｍＬ）を追加し、室温で１０分間、６０℃で８０分間撹拌し室温に戻した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。水層に２ｍｏｌ／Ｌ塩酸、１ｍｏｌ／Ｌ水酸化ナトリウム水溶液を加えてｐＨを６～７に調整し、酢酸エチルで抽出した。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、乾燥剤を濾別後、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝８５：１５～酢酸エチルのみ）で精製し、標題化合物（０．０６９ｇ）を無色粉末として得た。

MS ESI/APCI Multi posi: 210 $[M+H]^+$.

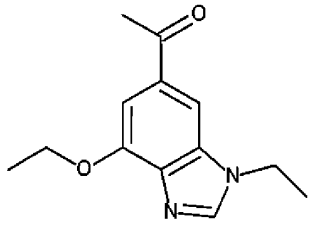
保持時間： 1.156 min (method F)

参考例１－７－９

１－（４－エトキシ－１－エチル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－６－イル）エタン－１－オン

[0822]

[化385]



（１）５－ブロモ－１，３－ジフルオロ－２－ニトロベンゼン（１．５ｇ）のエタノール（２０ｍＬ）溶液に水酸化カリウム（０．３８ｇ）を加え、室温で２．５日間、９０℃で４５分間撹拌した。反応液を濃縮し、酢酸エチルを加え、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、乾燥剤を濾別後、濾液を濃縮し、５－ブロモ－１－エトキシ－３－フルオロ－２－ニトロベンゼン（１．６３ｇ）を橙色油状物質として得た。

（２）上記（１）で得られた化合物（１．６３ｇ）のテトラヒドロフラン（１２ｍＬ）溶液を氷冷し、１２ｍｏｌ／Ｌエチルアミン水溶液（２．１ｍＬ）を加え、室温で２３時間撹拌した。反応液を濃縮し、ジエチルエーテルを加え、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、乾燥剤を濾別後、濾液を濃縮し、５－ブロモ－３－エトキシ－Ｎ－エチル－２－ニトロアニリン（１．７９ｇ）を橙色粉末として得た。

（３）上記（２）で得られた化合物（１．６２ｇ）を用い、参考例１－７－８（２）に記載の方法に準じて反応を行い、３－エトキシ－５－（エチルアミノ）－４－ニトロベンゾニトリル（１．０ｇ）を赤色粉末として得た。

（４）上記（３）で得られた化合物（０．５ｇ）、鉄粉（０．５９３ｇ）、飽和塩化アンモニウム水溶液（５ｍＬ）及びエタノール（１６ｍＬ）の混合物を室温で１１時間撹拌し、６５℃で８０分間撹拌した。反応液に１ｍｏｌ／Ｌ水酸化ナトリウム水溶液を加えてｐＨを９～１０に調整し、セライト（登録商標）濾過し、濾液を濃縮した。残渣に水、酢酸エチルを加えて二層に分配し、水層に１ｍｏｌ／Ｌ水酸化ナトリウム水溶液を加えてｐＨを９～１０に調整し、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄、

無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別後、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサンのみ～ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝５０：５０）で精製し、４－アミノ－３－エトキシ－５－（エトキシアミノ）ベンゾニトリル（２２２ｍｇ）をベージュ色粉末として得た。

（５）上記（４）で得られた化合物（０．１ｇ）、オルトギ酸トリエチル（２．４ｍＬ）溶液に、ｐ－トルエンスルホン酸一水和物（９ｍｇ）を加え、室温で１７時間撹拌した。反応液に酢酸エチルを加えて希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて洗浄した。水層を酢酸エチルで抽出し、濃縮した。得られた残渣を分取ＨＰＬＣで精製し、７－エトキシ－３－エチルベンズイミダゾール－５－カルボニトリル（８２ｍｇ）を無色ガム状物質として得た。

（６）上記（５）で得られた化合物（８２ｍｇ）のジエチルエーテル（３．８ｍＬ）溶液を氷冷し、メチルマグネシウムブロミド（３ｍｏｌ／Ｌジエチルエーテル溶液、０．２５４ｍＬ）を滴下し、同温で２５分間、室温で２０時間撹拌した。反応液にテトラヒドロフラン（３．８ｍＬ）を加えて氷冷し、メチルマグネシウムブロミド（３ｍｏｌ／Ｌジエチルエーテル溶液、０．２５４ｍＬ）を追加し、同温で３０分間、室温で９０分間撹拌した。反応液を氷冷し、メチルマグネシウムブロミド（３ｍｏｌ／Ｌジエチルエーテル溶液、１ｍＬ）を追加し、室温で１時間撹拌する操作を２回繰り返した。反応液に水を加え、濃縮した。得られた残渣を分取ＨＰＬＣで精製し、標題化合物（３５ｍｇ）を無色固体として得た。

MS ESI posi: 233 $[M+H]^+$.

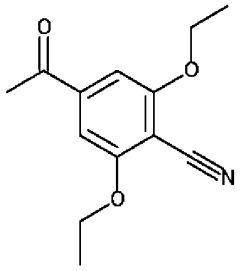
保持時間： 0.752 min (method C)

参考例１－８－１

４－アセチル－２，６－ジエトキシベンゾニトリル

[0823]

[化386]



参考例１－５－１で得られた化合物（２３２ｍｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルアセトアミド（３．２ｍＬ）溶液にシアン化銅（Ｉ）（２１７ｍｇ）を加え、マイクロウェーブ照射下、１５０℃で１時間撹拌した。反応液に酢酸エチルを加えた後、これを１０％アンモニウム水溶液に加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、フェーズセパレーターで濾過、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサンのみ～ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝５０：５０）で精製し、標題化合物（３１．７ｍｇ）を無色固体として得た。

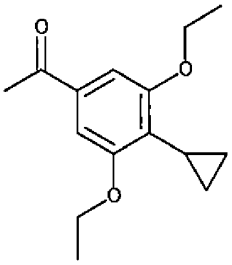
MS ESI posi: 234$[M+H]^+$.

保持時間： 1.004 min (method B)

参考例１－８－２

１－（４－シクロプロピル－３，５－ジエトキシフェニル）エタン－１－オン

[0824] [化387]



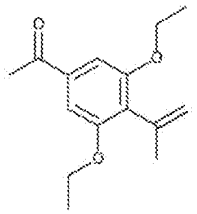
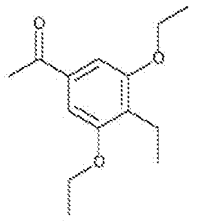
参考例１－５－１で得られた化合物（５０ｍｇ）及びシクロプロピルボロン酸（２２．４ｍｇ）を用いて、参考例１－７－１に記載の方法に準じて反応を行い、標題化合物（３４ｍｇ）を無色固体として得た。

MS ESI posi: 249[M+H]+.

保持時間： 1.199 min (method B)

[0825] 以下の参考例１－８－３～１－８－４は、参考例１－５－１で得られた化合物、市販の化合物、又は文献記載の方法若しくはこれに準ずる方法に従って合成し得られる化合物を用い、参考例１－８－２に記載の方法又はこれに準ずる方法にて、合成した。化合物の構造、ＬＣＭＳデータを表８－１に示す。

[0826] [表8-1]

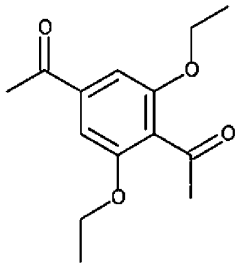
参考例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間（分）	method
1－8－3		249 [M+H]+	1.203	B
1－8－4		237 [M+H]+	0.976	A

参考例１－８－５

１，１’－（２，６－ジエトキシ－１，４－フェニルエン）ジ（エタン－１－オン）

[0827]

[化388]



本反応は、文献（Ｔｈｅ　Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ、第６６巻、４３４０頁、２００１年）に記載の方法を参考に行った。窒素雰囲気下、参考例１－５－１で得られた化合物（０．５ｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（８．７ｍＬ）溶液にブチルビニルエーテル（１．１２ｍＬ）、酢酸パラジウム（II）（１１．７ｍｇ）、１，３－ビス（ジフェニルホスフィノ）プロパン（４３．１ｍｇ）、炭酸カリウム（７２２ｍｇ）、水（０．８７ｍＬ）を加え、マイクロウェーブ照射下、１２０℃で１時間撹拌した。反応液に１ｍｏｌ／Ｌ塩酸（１０ｍＬ）を加え、室温で３時間撹拌し、１０％炭酸カリウム水溶液（５０ｍＬ）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、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別後、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサンのみ～ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝６０：４０）で精製し、標題化合物（４０７ｍｇ）を無色固体として得た。

MS ESI posi: 251$[M+H]^+$.

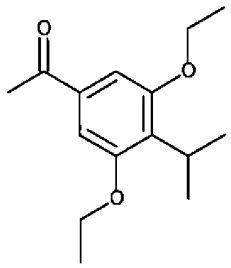
保持時間： 0.994 min (method B)

参考例１－８－６

１－［３，５－ジエトキシ－４－（プロパン－２－イル）フェニル］エタン－１－オン

[0828]

[化389]



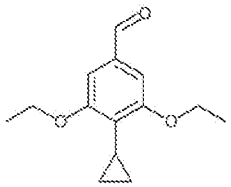
参考例１－８－３で得られた化合物（３７ｍｇ）のメタノール（３ｍＬ）溶液にパラジウム炭素（１９ｍｇ）を加え、水素雰囲気下、室温で３時間撹拌した。不溶物を濾別し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサンのみ～ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝７５：２５）で精製し、標題化合物（２９ｍｇ）を無色固体として得た。

MS ESI posi: 251[M+H]+.

保持時間： 1.338 min (method B)

[0829] 以下の参考例１－８－７は、参考例１－１４－６で得られた化合物、シクロプロピルボロン酸を用い、参考例１－８－２に記載の方法又はこれに準ずる方法にて、合成した。化合物の構造、ＬＣＭＳデータを表８－２に示す。

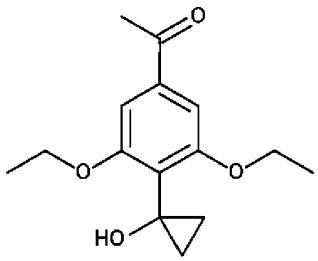
[0830] [表8-2]

参考例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間（分）	method
1－8－7		235 [M+H]+	0.938	A

参考例１－９－１

１－［３，５－ジエトキシ－４－（１－ヒドロキシシクロプロピル）フェニル］エタン－１－オン

[0831] [化390]



（１）参考例１－５－１で得られた化合物（０．６０４ｇ）のトルエン（２１ｍＬ）溶液にエチレングリコール（８．４２ｍＬ）、ｐ－トルエンスルホン酸一水和物（４０．０ｍｇ）を加え、加熱還流下で３時間撹拌した。反応液を氷冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、フェーズセパレーターで濾過、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝９５：５～９０：１０）で精製し、２－（４－ブロモ－３，５－ジエトキシフェニル）－２－メチル－１，３－ジオキソラン（０．６３３ｇ）を無色固体として得た。

（２）本反応は、文献（ＷＯ２０１５／１５９２３３）に記載の方法を参考に行った。窒素雰囲気下、マグネシウム（６６ｍｇ）、ヨウ素（１４ｍｇ）のジエチルエーテル（３．６ｍＬ）懸濁液に、上記（１）で得られた化合物（９００ｍｇ）のジエチルエーテル－テトラヒドロフランの混合溶液（１：１、１．８ｍＬ）、及びテトラヒドロフラン（３．６ｍＬ）を加え、徐々に昇温し、加熱還流下で５時間撹拌した。反応液を氷冷し、１，３－ジクロロアセトン（３４５ｍｇ）のテトラヒドロフラン（３．６ｍＬ）溶液を加え、室温で８０分間撹拌した。反応液を氷冷し、塩化鉄（III）（９ｍｇ）のテトラヒドロフラン（１．８ｍＬ）溶液、及びエチルマグネシウムブロミド（３ｍｏｌ／Ｌジエチルエーテル溶液、４．５ｍＬ）を５分間かけて加え、室温で１２時間撹拌した。反応液を氷冷し、飽和塩化アンモニウム水溶液（１８ｍＬ）を加え、１ｍｏｌ／Ｌ塩酸を加えて酸性に調整し、酢酸エチルを加え

て二層に分配した。水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせて、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別後、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝９４：６～６０：４０）で精製し、１－［２，６－ジエトキシ－４－（２－メチル－１，３－ジオキソラン－２－イル）フェニル］シクロプロパン－１－オール（２２０ｍｇ）を淡黄色固体として得た。

（３）上記（２）で得られた化合物（０．１１ｇ）のテトラヒドロフラン（２．５ｍＬ）溶液を氷冷し、１ｍｏｌ／Ｌ塩酸（２．５ｍＬ）を加え、室温で３０分間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。フェーズセパレーターで濾過、濃縮し、標題化合物（０．０８８ｇ）を淡黄色油状物質として得た。

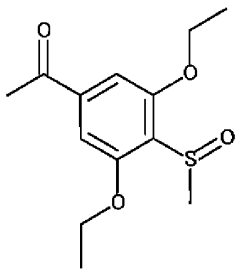
MS ESI posi: 247[M-OH]$^+$.

保持時間： 0.742 min (method A)

参考例１－９－２

１－［３，５－ジエトキシ－４－（メタンスルフィニル）フェニル］エタン－１－オン

[0832] [化391]



（１）本反応は、文献（Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ、第５９巻、６７７２頁、２０１６年）に記載の方法を参考に行った。窒素雰囲気下、参考例１－９－１（１）得られた化合物（０．１ｇ）のジエチルエーテル－テトラヒドロフランの混合溶液（２ｍＬ－１ｍＬ

）を－７８℃に冷却し、ｎ－ブチルリチウム（１．６０ｍｏｌ／Ｌ　ｎ－ヘキサン溶液、０．３８ｍＬ）を加えた。反応液を氷冷下で３０分間撹拌し、－７８℃に冷却しジメチルジスルフィド（６８．０μＬ）を加え、同温で１時間撹拌した。反応液を氷冷し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、ジエチルエーテル抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、フェーズセパレーターで濾過、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサンのみ～ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝８０：２０）で精製し、２－［３，５－ジエトキシ－４－（メチルスルファニル）フェニル］－２－メチル－１，３－ジオキソラン（７５．８ｍｇ）を無色固体として得た。

（２）窒素雰囲気下、上記（１）で得られた化合物（４０．８ｍｇ）のメタノール（１．４ｍＬ）溶液を氷冷し、過ヨウ素酸ナトリウム（２９．２ｍｇ）の水（１．４ｍＬ）溶液を加えた。同温で１時間撹拌し、室温で７時間撹拌した。反応液に飽和食塩水を加え、クロロホルムで抽出、フェーズセパレーターで濾過、濃縮した。得られた残渣をＮＨシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝７０：３０～酢酸エチルのみ）で精製し、２－［３，５－ジエトキシ－４－（メタンスルフィニル）フェニル］－２－メチル－１，３－ジオキソラン（３３．８ｍｇ）を無色固体として得た。

（３）上記（２）で得られた化合物（３３．８ｍｇ）を用いて、参考例１－９－１（３）に記載の方法に準じて反応を行い、標題化合物（３４．０ｍｇ）を無色固体として得た。

MS ESI posi: 271[M+H]$^+$.

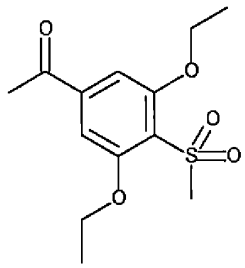
保持時間： 0.636 min (method B)

参考例１－９－３

１－［３，５－ジエトキシ－４－（メタンスルホニル）フェニル］エタン－１－オン

[0833]

[化392]



（１）参考例１－９－２（１）で得られた化合物（３５ｍｇ）のクロロホルム（１．２ｍＬ）溶液を氷冷し、メタクロロ過安息香酸（６４．８ｍｇ）を加え、同温で１０分、室温で２０分間撹拌した。反応液を氷冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで３回抽出した。有機層を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液で洗浄、フェーズセパレーターで濾過、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサンのみ～酢酸エチルのみ）で精製し、２－［３，５－ジエトキシ－４－（メタンスルホニル）フェニル］－２－メチル－１，３－ジオキソラン（３７．６ｍｇ）を無色固体として得た。

（２）上記（１）で得られた化合物（３７．６ｍｇ）を用いて、参考例１－９－１（３）に記載の方法に準じて反応を行い、標題化合物（３５．６ｍｇ）を無色固体として得た。

MS ESI posi: 287[M+H]$^+$.

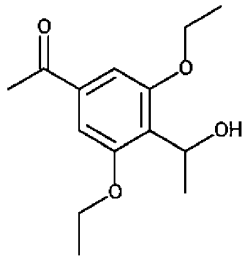
保持時間： 0.696 min (method B)

参考例１－１０－１

１－［２，６－ジエトキシ－４－（２－メチル－１，３－ジオキソラン－２－イル）フェニル］エタン－１－オール

[0834]

[化393]



（１）窒素雰囲気下、参考例１－９－１（１）で得られた化合物（１ｇ）のジエチルエーテル－テトラヒドロフランの混合溶液（２０ｍＬ－１０ｍＬ）を－７８℃に冷却し、ｎ－ブチルリチウム（１．６０ｍｏｌ／Ｌ　ｎ－ヘキサン溶液、２．５ｍＬ）を加え、氷冷下で３０分間撹拌した。－７８℃に冷却し、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（０．３５ｍＬ）を加え、同温で１時間撹拌した。反応液を氷冷に戻し、飽和塩化アンモニウム水溶液（３０ｍＬ）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、フェーズセパレーターで濾過、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサンのみ～ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝７５：２５）で精製し、２，６－ジエトキシ－４－（２－メチル－１，３－ジオキソラン－２－イル）ベンズアルデヒド（０．６０２ｇ）を無色固体として得た。

（２）上記（１）で得られた化合物（０．１ｇ）を用い、参考例１－６－１（１）に記載の方法に準じて反応を行い、１－［２，６－ジエトキシ－４－（２－メチル－１，３－ジオキソラン－２－イル）フェニル］エタン－１－オール（８３．３ｍｇ）を無色固体として得た。

（３）上記（２）で得られた化合物（８３．３ｍｇ）を用い、参考例１－９－１（３）に記載の方法に準じて反応を行い、標題化合物（６８．０ｍｇ）を無色固体として得た。

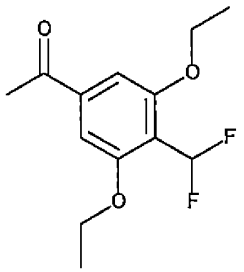
MS ESI posi: 235[M-OH]$^{+}$.

保持時間： 0.965 min (method B)

参考例１－１０－２

１－［４－（ジフルオロメチル）－３，５－ジエトキシフェニル］エタン－１－オン

[0835] [化394]



（１）参考例１－１０－１（１）で得られた化合物（０．０７ｇ）のクロロホルム（１．７ｍＬ）溶液にビス（２－メトキシエチル）アミノサルファートリフルオリド（１３８μＬ）を加え、室温で１時間撹拌し、ビス（２－メトキシエチル）アミノサルファートリフルオリド（１３８μＬ）を追加し、６０℃で１０時間、室温で終夜撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出、フェーズセパレーターで濾過、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサンのみ～ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝５０：５０）で精製し、２－［４－（ジフルオロメチル）－３，５－ジエトキシフェニル］－２－メチル－１，３－ジオキソラン（３１．３ｍｇ）を淡黄色固体として得た。

（２）上記（１）で得られた化合物（３１．３ｍｇ）を用い、参考例１－９－１（３）に記載の方法に準じて反応を行い、標題化合物（６０．６ｍｇ）を無色固体として得た。

MS ESI posi: 259$[M+H]^+$.

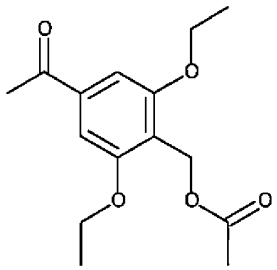
保持時間： 1.115 min (method B)

参考例１－１０－３

（４－アセチル－２，６－ジエトキシフェニル）メチル　アセテート

[0836]

[化395]



（１）参考例１－１０－１（１）で得られた化合物（５０．０ｍｇ）のメタノール（２ｍＬ）溶液を氷冷し、水素化ほう素ナトリウム（１０．１ｍｇ）を加えた。同温で４０分間撹拌した。氷冷し、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。有機層を飽和食塩水で洗浄、フェーズセパレーターで濾過、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサンのみ～ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝６０：４０）で精製し、［２，６－ジエトキシ－４－（２－メチル－１，３－ジオキソラン－２－イル）フェニル］メタノール（４３．４ｍｇ）を無色固体として得た。

（２）上記（１）で得られた化合物（４３．４ｍｇ）のクロロホルム（１．５ｍＬ）溶液にトリエチルアミン（６４．３μＬ）、塩化アセチル（６６．０μＬ）を加え、室温で４時間撹拌した。反応液を氷冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出、フェーズセパレーターで濾過、濃縮し、［２，６－ジエトキシ－４－（２－メチル－１，３－ジオキソラン－２－イル）フェニル］メチル アセテート（５９．７ｍｇ）を淡黄色油状物質として得た。

（３）上記（２）で得られた化合物（５９．７ｍｇ）を用い、参考例１－９－１（３）に記載の方法に準じて反応を行い、標題化合物（３０．７ｍｇ）を無色固体として得た。

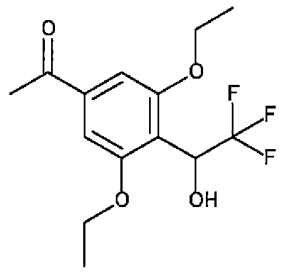
MS ESI posi: 303[M+Na]$^+$.

保持時間： 0.975 min (method B)

参考例１－１０－４

１－［３，５－ジエトキシ－４－（２，２，２－トリフルオロ－１－ヒドロキシエチル）フェニル］エタン－１－オン

[0837] [化396]



（１）本反応は、文献（Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　ｔｈｅ　Ａｍｅｒｉｃａｎ　Ｃｈｅｍｉｃａｌ　Ｓｏｃｉｅｔｙ、第１１１巻、３９３頁、１９８９年）に記載の方法を参考に行った。窒素雰囲気下、参考例１－１０－１（１）で得られた化合物（７０ｍｇ）のテトラヒドロフラン（２．５ｍＬ）溶液を氷冷し、（トリフルオロメチル）トリメチルシラン（５５．４μＬ）、テトラブチルアンモニウムフルオリド（１ｍｏｌ／Ｌテトラヒドロフラン溶液、２５．０μＬ）を加え、室温で１．５時間撹拌し、１ｍｏｌ／Ｌ塩酸（１ｍＬ）を追加し、室温で３時間撹拌した。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、フェーズセパレーターで濾過、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサンのみ～ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝５０：５０）で精製し、１－［２，６－ジエトキシ－４－（２－メチル－１，３－ジオキソラン－２－イル）フェニル］－２，２，２－トリフルオロエタン－１－オール（４２ｍｇ）を無色油状物質として得た。

（２）上記（１）で得られた化合物（９０ｍｇ）を用い、参考例１－９－１（３）に記載の方法に準じて反応を行い、標題化合物（６１ｍｇ）を無色固体として得た。

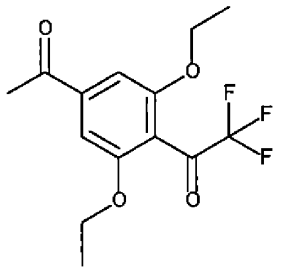
MS ESI posi: 307$[M+H]^+$.

保持時間： 1.053 min (method B)

参考例１－１０－５

１－（４－アセチル－２，６－ジエトキシフェニル）－２，２，２－トリフルオロエタン－１－オン

[0838] [化397]



（１）参考例１－１０－４（１）で得られた化合物（４２ｍｇ）のｎ－ヘキサン（３ｍＬ）溶液に二酸化マンガン（０．８ｇ）を加え、室温で３．５時間、６０度で２時間撹拌した。反応液をセライト（登録商標）濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサンのみ～ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝５０：５０）で精製し、１－［２，６－ジエトキシ－４－（２－メチル－１，３－ジオキソラン－２－イル）フェニル］－２，２，２－トリフルオロエタン－１－オン（３１ｍｇ）を無色固体として得た。

（２）上記（１）で得られた化合物（３１ｍｇ）を用い、参考例１－９－１（３）に記載の方法に準じて反応を行い、標題化合物（３４ｍｇ）を無色固体として得た。

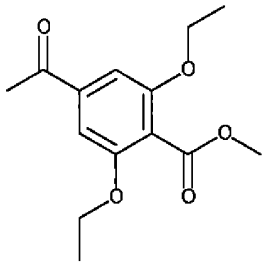
MS ESI posi: 305[M+H]$^+$.

保持時間： 1.145 min (method B)

参考例１－１０－６

メチル　４－アセチル－２，６－ジエトキシベンゾエート

[0839] [化398]



（１）参考例１－１０－１（１）で得られた化合物（２６６ｍｇ）の２－メチル－２－ブテン（０．８１ｍＬ）溶液にリン酸二水素ナトリウム（４５６ｍｇ）、ｔｅｒｔ－ブチルアルコール（３．８ｍＬ）、水（１．３ｍＬ）、テトラヒドロフラン（３．８ｍＬ）を加え、氷冷し、亜塩素酸ナトリウム（３４４ｍｇ）をゆっくり加え、室温で１．５時間撹拌した。反応液を氷冷し、水（５０ｍＬ）、クエン酸（１ｇ）を加え、酸性（ｐＨは１～２）とし、酢酸エチルで２回抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（３０ｍＬ）で２回抽出し、水層にクエン酸（４ｇ）を加えて酸性（ｐＨは５）とし、酢酸エチルで２回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、フェーズセパレーターで濾過、濃縮し、２，６－ジエトキシ－４－（２－メチル－１，３－ジオキソラン－２－イル）安息香酸（２０５ｍｇ）を無色固体として得た。

（２）窒素雰囲気下、上記（１）で得られた化合物（３２ｍｇ）のクロロホルム－メタノールの混合溶液（２ｍＬ－１ｍＬ）を氷冷し、トリメチルシリルジアゾメタン（２ｍｏｌ／Ｌジエチルエーテル溶液、１６２μｍＬ）を加え、室温で２時間撹拌した。反応液を氷冷し、水を加えてクロロホルムで抽出、フェーズセパレーターで濾過、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサンのみ～ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝５０：５０）で精製し、メチル２，６－ジエトキシ－４－（２－メチル－１，３－ジオキソラン－２－イル）ベンゾエート（２８．６ｍｇ）を無色固体として得た。

（３）上記（２）で得られた化合物（２８．６ｍｇ）のアセトン－水の混合溶液（９２０μＬ－９２０μＬ）にｐ－トルエンスルホン酸一水和物（１７．５ｍｇ）を加え、２．５時間撹拌した。さらにｐ－トルエンスルホン酸一水和物（１７．５ｍｇ）を追加し、室温で終夜撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、フェーズセパレーターで濾過、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサンのみ～ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝５０：５０）で精製し、標題化合物（２４．２ｍｇ）を無色固体として得た。

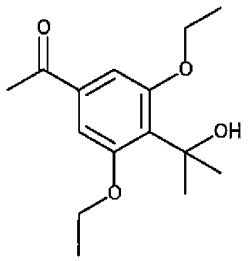
MS ESI posi: 267[M+H]$^+$、289[M+Na]$^+$.

保持時間： 0.995 min (method B)

参考例１－１１－１

１－［３，５－ジエトキシ－４－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）フェニル］エタン－１－オン

[0840] [化399]



（１）参考例１－８－５で得られた化合物（１１１ｍｇ）を用いて、参考例１－９－１（１）に記載の方法に準じて反応を行い、１－［２，６－ジエトキシ－４－（２－メチル－１，３－ジオキソラン－２－イル）フェニル］エタン－１－オン（１１０ｍｇ）を無色固体として得た。

（２）上記（１）で得られた化合物（４５．５ｍｇ）を用いて、参考例１－６－１（１）に記載の方法に準じて反応を行い、２－［２，６－ジエトキシ

－４－（２－メチル－１，３－ジオキソラン－２－イル）フェニル］プロパン－２－オール（４１．９ｍｇ）を無色油状物質として得た。

（３）上記（２）で得られた化合物（４１．９ｍｇ）を用いて、参考例１－９－１（３）に記載の方法に準じて反応を行い、標題化合物（１９．７ｍｇ）を無色固体として得た。

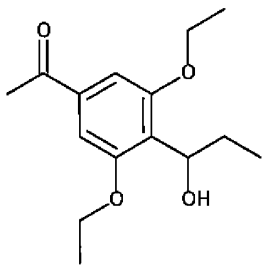
MS ESI posi: 249[M-OH]+.

保持時間： 1.037 min (method B)

参考例１－１１－２

１－［３，５－ジエトキシ－４－（１－ヒドロキシプロピル）フェニル］エタン－１－オン

[0841] [化400]



（１）参考例１－１０－１（１）で得られた化合物（８０ｍｇ）及びエチルマグネシウムブロミド（３ｍｏｌ／Ｌジエチルエーテル溶液、１４３μＬ）を用い、参考例１－６－１（１）に記載の方法に準じて反応を行い、１－［２，６－ジエトキシ－４－（２－メチル－１，３－ジオキソラン－２－イル）フェニル］プロパン－１－オール（８５．０ｍｇ）を無色油状物質として得た。

（２）上記（１）で得られた化合物（８５．０ｍｇ）を用い、参考例１－１０－６（３）に記載の方法に準じて反応を行い、標題化合物（７１．４ｍｇ）を無色油状物質として得た。

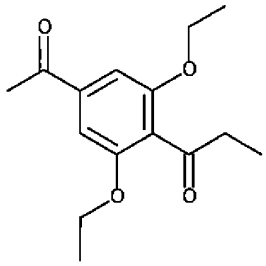
MS ESI posi: 249[M-OH]+.

保持時間： 0.994 min (method B)

参考例１－１１－３

１－（４－アセチル－２，６－ジエトキシフェニル）プロパン－１－オン

[0842] [化401]



参考例１－１１－２で得られた化合物（３４．６ｍｇ）を用い、参考例１－１０－５（１）に記載の方法に準じて反応を行い、標題化合物（１９．２ｍｇ）を無色固体として得た。

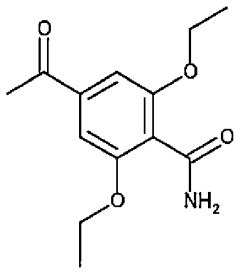
MS ESI posi: 265[M+H]$^+$.

保持時間： 1.018 min (method B)

参考例１－１２－１

４－アセチル－２，６－ジエトキシベンズアミド

[0843] [化402]



（１）参考例１－１０－６（１）で得られた化合物（５０．０ｍｇ）のテトラヒドロフラン－メタノールの混合溶液（１．１ｍＬ－０．２２ｍＬ）に塩

化アンモニウム（１３．５ｍｇ）、トリエチルアミン（７０．６μＬ）、ＤＭＴ－ＭＭ（９３．４ｍｇ）を加え、室温で６時間、４０℃で３時間、室温で終夜撹拌した。塩化アンモニウム（１３．５ｍｇ）、トリエチルアミン（７０．６μＬ）、ＤＭＴ－ＭＭ（９３．４ｍｇ）を追加し、４０℃で４時間撹拌した。反応液に０．５ｍｏｌ／Ｌ塩酸を加え、クロロホルムで抽出、フェーズセパレーターで濾過、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝５０：５０～酢酸エチルのみ、次いでクロロホルムのみ～クロロホルム：メタノール＝８０：２０）で精製し、２，６－ジエトキシ－４－（２－メチル－１，３－ジオキソラン－２－イル）ベンズアミド（６４．０ｍｇ）を無色固体として得た。

（２）上記（１）で得られた化合物（６４．０ｍｇ）を用い、参考例１－９－１（３）に記載の方法に準じて反応を行い、標題化合物（３４．８ｍｇ）を無色固体として得た。

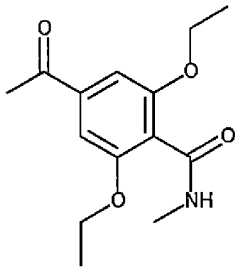
^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.38 - 1.48 (m, 6 H) 2.59 (s, 3 H) 4.11 - 4.20 (m, 4 H) 7.12 (s, 2 H).

MS ESI/APCI Multi posi: 252[M+H]$^+$.

参考例１－１２－２

４－アセチル－２，６－ジエトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド

[0844] [化403]



（１）参考例１－１０－６（１）で得られた化合物（４７．７ｍｇ）を用い、参考例１－７－３に記載の方法に準じて反応及び後処理した。得られた残

渣をＮＨシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝７０：３０～１０：９０）で精製し、２，６－ジエトキシ－Ｎ－メチル－４－（２－メチル－１，３－ジオキソラン－２－イル）ベンズアミド（４７．４ｍｇ）を無色固体として得た。

（２）上記（１）で得られた化合物（４７．４ｍｇ）を用い、参考例１－９－１（３）に記載の方法に準じて反応を行い、標題化合物（４０．７ｍｇ）を無色固体として得た。

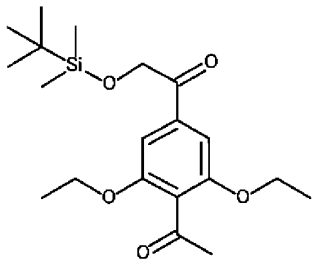
^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.36 - 1.46 (m, 6 H) 2.58 (s, 3 H) 2.97 - 3.05 (m, 3 H) 4.07 - 4.18 (m, 4 H) 5.61 - 5.73 (m, 1 H) 7.10 (s, 2 H).

MS ESI/APCI Multi posi: 266[M+H]$^+$.

参考例１－１３－１

１－（４－アセチル－３，５－ジエトキシフェニル）－２－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝エタン－１－オン

[0845] [化404]



（１）参考例１－８－５で得られた化合物（１．６ｇ）のメタノール（３２ｍＬ）溶液に、水酸化カリウム（１．６ｇ）を加えて５分間撹拌した。反応液を氷冷し、ヨードベンゼンジアセタート（３．１ｇ）を加え、同温で１時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）を加え、クロロホルムで抽出し、フェーズセパレーターで濾過、濃縮し、１－［２，６－ジエトキシ－４－（２－ヒドロキシ－１，１－ジメトキシエチル）フェ

ニル］エタン－１－オンを含む混合物を得た。

（２）上記（１）で得られた混合物のテトラヒドロフラン（２１ｍＬ）溶液に、水（７．１ｍＬ）、ｐ－トルエンスルホン酸一水和物（２．４ｇ）を加え、室温で２日間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで３回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、フェーズセパレーターで濾過、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝９０：１０～３０：７０）で精製し、１－（４－アセチル－３，５－ジエトキシフェニル）－２－ヒドロキシエタン－１－オン（１．１５ｇ）を淡黄色固体として得た。

（３）上記（２）で得られた化合物（１．１５ｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１７ｍＬ）溶液を氷冷し、イミダゾール（０．８８２ｇ）、ｔｅｒｔ－ブチルジメチルクロロシラン（１．９５ｇ）を加え、同温で１．５時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで３回抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄、フェーズセパレーターで濾過、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝９５：５～６０：４０）で精製し、標題化合物（１．８５ｇ）を淡黄色油状物質として得た。

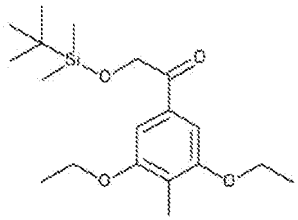
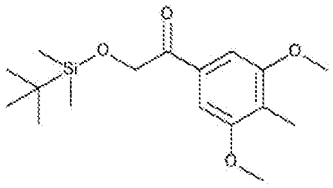
MS ESI posi: 381[M+H]$^+$.

保持時間： 1.021 min (method A)

[0846] 以下の参考例１－１３－２～１－１３－３は、参考例１－５－２、参考例１－５－１７で得られた化合物、市販の化合物、又は文献記載の方法若しくはこれに準ずる方法に従って合成し得られる化合物を用い、参考例１－１３－１に記載の方法又はこれに準ずる方法にて、合成した。化合物の構造、ＬＣＭＳデータを表９－１に示す。

[0847]

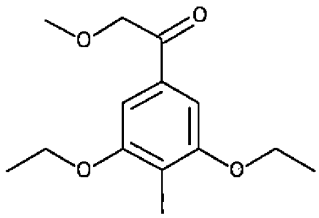
[表9-1]

参考例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間（分）	method
1－13－2		353 [M+H]+ 375 [M+Na]+	1.135	A
1－13－3		325 [M+H]+ 347 [M+Na]+	1.114	A

参考例１－１３－４

１－（３，５－ジエトキシ－４－メチルフェニル）－２－メトキシエタン－１－オン

[0848] [化405]



参考例１－１３－１（２）で得られた化合物（１００ｍｇ）のアセトニトリル（２．１ｍＬ）溶液に、ヨードメタン（１５７μＬ）、酸化銀（Ｉ）（０．４８６ｇ）を加え、室温で終夜撹拌した。反応液をセライト（登録商標）濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝９５：５～６０：４０）で精製し、標

題化合物（７７ｍｇ）を無色固体得として得た。

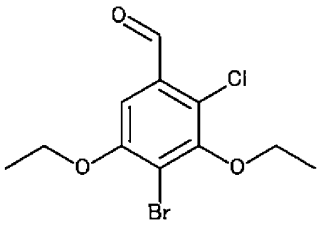
MS ESI posi: 253[M+H]+、275[M+Na]+.

保持時間： 0.820 min (method A)

参考例１－１４－１

４－ブロモ－２－クロロ－３，５－ジエトキシベンズアルデヒド

[0849] [化406]



（１）窒素雰囲気下、参考例１－５－１（１）で得られた化合物（１０ｇ）のアセトニトリル（１０５ｍＬ）溶液を塩化ナトリウム－氷の混合物で冷却し、塩化スルフリル（２．５５ｍＬ）を加え（内温－１８℃～－１６℃）、１時間撹拌した（内温－１７℃～－１２℃）。同温で、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（７５ｍＬ）を加え（内温－１７℃～－１０℃、ｐＨは７）、酢酸エチル（５０ｍＬ）で抽出した。有機層を飽和食塩水（５０ｍＬ）で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別後、濾液を濃縮し、エチル４－ブロモ－２－クロロ－３，５－ジエトキシベンゾエート（１０．４ｇ）を無色油状物質として得た。

（２）上記（１）で得られた化合物（１２．５ｇ）のテトラヒドロフラン（５９ｍＬ）溶液を氷冷し、水素化ほう素リチウム（１．９３ｇ）、エタノール（３．０ｍＬ）をゆっくり加え、同温で１．５時間撹拌した。同温で飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出、フェーズセパレーターで濾過、濃縮し、（４－ブロモ－２－クロロ－３，５－ジエトキシフェニル）メタノール（１０．５ｇ）を無色油状物質として得た。

（３）上記（２）で得られた化合物（９ｇ）のトルエン（９７ｍＬ）溶液に

、二酸化マンガン（５０．５ｇ）を加え、室温で１時間撹拌した。反応液をセライト（登録商標）濾過し、濾液を濃縮し、標題化合物（８．１ｇ）を黄色粉末として得た。

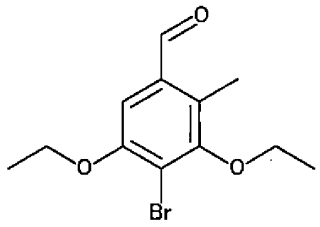
MS ESI posi: 307[M+H]+.

保持時間： 0.974 min (method A)

参考例１－１４－２

４－ブロモ－３，５－ジエトキシ－２－メチルベンズアルデヒド

[0850] [化407]



（１）参考例１－５－１（１）で得られた化合物（２５ｇ）のクロロホルム（１９７ｍＬ）溶液を氷冷し、トリフルオロ酢酸銀（２２．６ｇ）、ヨウ素（２４．０ｇ）を加え、同温で１時間撹拌した。同温で１０％チオ硫酸ナトリウム水溶液－飽和炭酸水素ナトリウム水溶液の混合溶液（１：１、２６０ｍＬ）を加え、セライト（登録商標）濾過し、濾液をクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別後、濾液を濃縮し、エチル　４－ブロモ－３，５－ジエトキシ－２－ヨードベンゾエート（３５．６ｇ）を薄黄色油状物質として得た。

（２）上記（１）で得られた化合物（３２．２ｇ）の１，４－ジオキサン（１２１ｍＬ）溶液に、メチルボロン酸（４．５７ｇ）、リン酸三カリウム（４６．３ｇ）を加え、減圧脱気した。テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（４．２０ｇ）を加え、減圧脱気後、窒素雰囲気下、２．５時間加熱還流した。同温で３０分かけて水（２ｍＬ）を滴下後、１．５時間加熱還流した。同温で３０分かけて水（２ｍＬ）を滴下後、５時間加熱

還流した。反応液を放冷し、セライト（登録商標）濾過し、濾液に水を加え、酢酸エチルで２回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別後、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサンのみ～ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝９３：７）で精製し、エチル　４－ブロモ－３，５－ジエトキシ－２－メチルベンゾエート（１９．２ｇ）を無色油状物質として得た。

（３）上記（２）で得られた化合物（２１．４ｇ）を用い、参考例１－１４－１（２）に記載の方法に準じて反応を行い、（４－ブロモ－３，５－ジエトキシ－２－メチルフェニル）メタノールを含む混合物（１９．０ｇ）を無色油状物質として得た。

（４）上記（３）で得られた混合物（１９．０ｇ）を用い、参考例１－１４－１（３）に記載の方法に準じて反応を行い、標題化合物（１５．６ｇ）を薄黄色油状物質として得た。

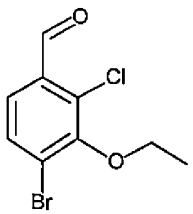
MS ESI posi: 287, 289$[M+H]^+$、309$[M+Na]^+$.

保持時間： 0.926 min (method A)

参考例１－１４－３

４－ブロモ－２－クロロ－３－エトキシベンズアルデヒド

[0851] [化408]



（１）２－クロロ－３－ヒドロキシベンズアルデヒド（１０．０ｇ）のメタノール（１０６ｍＬ）溶液に、オルトギ酸トリメチル（１１．２ｍＬ）、テトラブチルアンモニウムトリブロミド（１．５４ｇ）を加え、室温で１７時間撹拌した。反応液に酢酸エチル（５００ｍｌ）、０．０１ｍｏｌ／Ｌ炭酸

水素ナトリウム水溶液（５００ｍｌ）を加えて二層に分配した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を濾別後、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝９２：８～７０：３０）で精製し、２－クロロ－３－（ジメトキシメチル）フェノール（１４．８ｇ）を無色油状物質として得た。

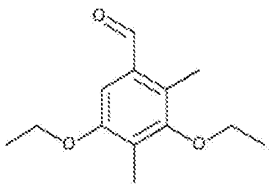
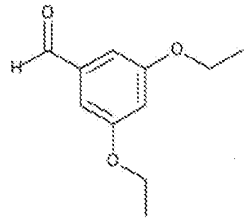
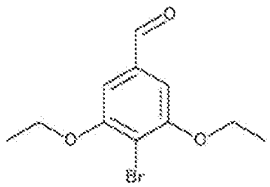
（２）本反応は、文献（ＷＯ２０１０／０１６２３０）に記載の方法を参考に行った。上記（１）で得られた化合物（１２．９ｇ）のクロロホルム（８０ｍＬ）溶液を氷冷し、臭素（２．７８ｍＬ）のクロロホルム（１１ｍＬ）溶液を１時間かけて加え、室温で１７時間撹拌した。反応液を氷冷し、５％亜硫酸水素ナトリウム水溶液（１１０ｍＬ）を加え、クロロホルムで抽出した（水層のｐＨは１）。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別後、濾液を濃縮し、４－ブロモ－２－クロロ－３－ヒドロキシベンズアルデヒド（１４．９ｇ）を淡黄色固体として得た。

（３）上記（２）で得られた化合物（１４．９ｇ）、炭酸カリウム（１７．５ｇ）にＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（６３ｍＬ）、ヨードエタン（７．６７ｍＬ）を加え、室温で２時間撹拌した。反応液を氷冷し、水（１４０ｍＬ）を加え、ｎ－ヘキサン－酢酸エチルの混合溶媒（３：１）で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別後、濾液を濃縮し、標題化合物（１７．４ｇ）を淡黄色油状物質として得た。

^{1}H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.51 - 1.54 (m, 3 H) 4.12 - 4.16 (m, 2 H) 7.55 - 7.57 (m, 1 H) 7.59 - 7.61 (m, 1 H) 10.43 (s, 1 H).

[0852] 以下の参考例１－１４－４～１－１４－６は、参考例１－２－１、参考例１－５－１（１）で得られた化合物、市販の化合物、又は文献記載の方法若しくはこれに準ずる方法に従って合成し得られる化合物を用い、参考例１－１４－１（２）～（３）又は参考例１－１４－２に記載の方法又はこれに準ずる方法にて、合成した。化合物の構造、ＬＣＭＳデータを表１０－１に示す。

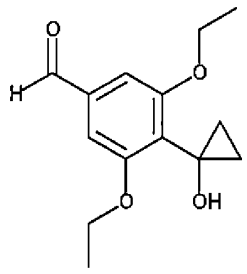
[0853] [表10-1]

参考例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間（分）	method
1－14－4		223 [M+H]+	0.926	A
1－14－5		195 [M+H]+	1.208	B
1－14－6		273 [M+H]+	1.126	B

参考例１－１４－７

３，５－ジエトキシ－４－（１－ヒドロキシシクロプロピル）ベンズアルデヒド

[0854] [化409]



（１）参考例１－１４－６で得られた化合物（８．０ｇ）を用い、参考例１－９－１（１）に記載の方法に準じて反応を行い、２－（４－ブロモ－３，５－ジエトキシフェニル）－１，３－ジオキソラン（９．１ｇ）を淡紫色油状物質として得た。

（２）上記（１）で得られた化合物（３．５ｇ）を用い、参考例１－９－１（２）に記載の方法に準じて反応を行い、１－［４－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－２，６－ジエトキシフェニル］シクロプロパン－１－オール（４６０ｍｇ）を淡黄色固体として得た。

（３）上記（２）で得られた化合物（４６０ｍｇ）を用い、参考例１－９－１（３）に記載の方法に準じて反応を行い、標題化合物（４００ｍｇ）を淡黄色油状物質として得た。

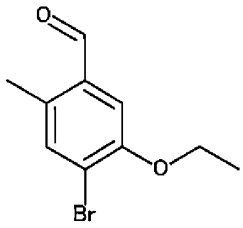
MS ESI posi: 233[M-OH]$^+$、273 [M+Na]$^+$.

保持時間： 0.733 min (method A)

参考例１－１４－８

４－ブロモ－５－エトキシ－２－メチルベンズアルデヒド

[0855] [化410]



（１）５－ヒドロキシ－２－メチル安息香酸（１ｇ）、酢酸（４ｍＬ）のクロロホルム（３２ｍＬ）溶液を氷冷し、臭素（１ｍＬ）を加え、同温で１時間、室温で２０時間撹拌した。反応液を氷冷し、飽和亜硫酸ナトリウム水溶液に加え、酢酸エチル、クロロホルムで順次抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、フェーズセパレーターで濾過、濃縮し、４－ブロモ－５－ヒドロキシ－２－メチル安息香酸を含む混合物（２．４ｇ）を淡黄色粉末として得た

。

（２）上記（１）で得られた混合物（２．４ｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（６．６ｍＬ）溶液に、炭酸カリウム（２．７ｇ）を加え、室温で５分間撹拌した。ヨードエタン（１．６mL）を加え、６０℃で４時間撹拌した。反応液に水を加え、ｎ－ヘキサン－酢酸エチルの混合溶媒（１：１）で抽出し、フェーズセパレーターで濾過、濃縮した。残渣にジエチルエーテルを加え、析出した固体を濾別し、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝９８：２～７５：２５）で精製し、４－ブロモ－５－エトキシ－２－メチル安息香酸エチルを含む混合物（２．０ｇ）を淡黄色油状物質として得た。

（３）上記（２）で得られた混合物（２．０ｇ）のテトラヒドロフラン（２６ｍＬ）溶液を氷冷し、水素化ほう素リチウム（０．４２９ｇ）を加え、室温で１２時間、５０℃で３時間撹拌した。反応液を氷冷し、飽和塩化アンモニウム水溶液（２０ｍＬ）をゆっくり加え、室温で０．５時間撹拌した。クロロホルムで抽出し、フェーズセパレーターで濾過、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝９８：２～６０：４０）で精製し、（４－ブロモ－５－エトキシ－２－メチルフェニル）メタノール（０．７５ｇ）を無色油状物質として得た。

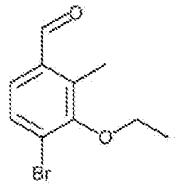
（４）上記（３）で得られた化合物（０．７５ｇ）のトルエン（１２ｍＬ）溶液に、二酸化マンガン（３．２ｇ）を加え、室温で１６時間撹拌した。不溶物をセライト（登録商標）にて濾別し、濾液を濃縮し、標題化合物（０．７５ｇ）を無色油状物質として得た。

MS ESI posi: 243, 245$[M+H]^+$.

保持時間： 1.138 min (method B)

[0856] 以下の参考例１－１４－９は、メチル　４－ブロモ－３－ヒドロキシ－２－メチルベンゾエートを用い、参考例１－１４－８（２）～（４）に記載の方法又はこれに準ずる方法にて、合成した。化合物の構造、ＬＣＭＳデータを表１０－２に示す。

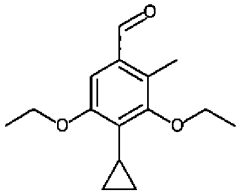
[0857] [表10-2]

参考例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間（分）	method
1－14－9		243, 245 [M+H]+	0.878	A

参考例１－１４－１０

４－シクロプロピル－３，５－ジエトキシ－２－メチルベンズアルデヒド

[0858] [化411]



（１）参考例１－８－７で得られた化合物（２．２７ｇ）のクロロホルム（２４ｍＬ）溶液を氷冷し、トリフルオロ酢酸銀（２．７８ｇ）、ヨウ素（２．９５ｇ）を加え、同温で５０分間撹拌した。反応液に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を滴下し、セライト（登録商標）濾過し、濾液を二層に分配した。有機層をフェーズセパレーターで濾過、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝９８：２～８０：２０）で精製し、４－シクロプロピル－３，５－ジエトキシ－２－ヨードベンズアルデヒド（７５１ｍｇ）を橙色油状物質として得た。

（２）窒素雰囲気下、上記（１）で得られた化合物（１．５ｇ）の１，４－ジオキサン（２１ｍＬ）溶液にメチルボロン酸（０．３７ｇ）、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（II）ジクロリドジクロロメタン付加物（０．３４ｇ）、リン酸三カリウム（２．７ｇ）、水

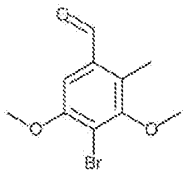
（２．１ｍＬ）を加え、１００℃で７時間、室温で１５時間撹拌した。反応液に酢酸エチル、水を加え、セライト（登録商標）濾過し、濾液を二層に分配した。有機層を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝９５：５～６０：４０）で精製し、標題化合物（６１７ｍｇ）を無色油状物質として得た。

MS ESI posi: 249[M+H]+.

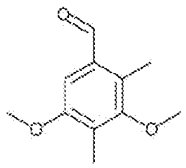
保持時間： 0.968 min (method A)

[0859] 以下の参考例１－１４－１１～１－１４－１２は、参考例１－４－１、参考例１－４－３で得られた化合物を用い、参考例１－１４－１０に記載の方法又はこれに準ずる方法にて、合成した。化合物の構造、ＮＭＲデータ、ＬＣＭＳデータを表１０－３～表１０－４に示す。

[0860] [表10-3]

参考例番号	構造式	分析データ
1－14－11		1H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 2.60 (s, 3 H) 3.83 (s, 3 H) 3.95 (s, 3 H) 7.18 (s, 1 H) 10.32 (s, 1 H).

[0861] [表10-4]

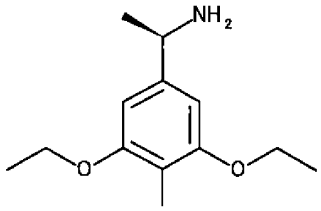
参考例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間（分）	method
1－14－12		195 [M+H]+	0.748	A

参考例１－１５－１

（１Ｒ）－１－（３，５－ジエトキシ－４－メチルフェニル）エタン－１－

アミン

[0862] [化412]



（１）本反応は、文献（Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｃｏｍｂｉｎａｔｏｒｉａｌ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ、第５巻、５９０頁、２００３年；Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｌｅｔｔｅｒｓ、第３巻、３７０７頁、２００１年）に記載の方法を参考に行った。（Ｓ）－（－）－ｔｅｒｔ－ブチルスルフィンアミド（１ｇ）と参考例１－４－２で得られた化合物（１．８０ｇ）のクロロホルム（２１ｍＬ）溶液に、オルトチタン酸テトラエチル（３５％以下のオルトチタン酸テトライソプロピルを含む）（３．７４ｍＬ）を加え、マイクロウェーブ照射下、１１０℃で１５分間撹拌した。反応液をセライト（登録商標）－硫酸ナトリウム十水和物の混合パッド（２：１、２０ｇ）で濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサンのみ～ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝７０：３０）で精製し、（ＳＳ）－Ｎ－［（Ｅ）－（３，５－ジエトキシ－４－メチルフェニル）メチリデン］－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（２．５２ｇ）を淡黄色固体として得た。

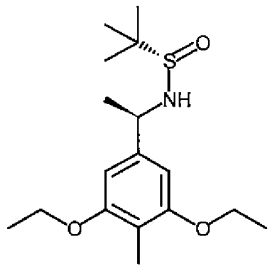
（２）本反応は、文献（Ｃｈｅｍｉｃａｌ　Ｒｅｖｉｅｗｓ、第１１０巻、３６００頁、２０１０年）に記載の方法を参考に行った。窒素雰囲気下、上記（１）で得られた化合物（３．４０ｇ）の１，２－ジクロロエタン（５５ｍＬ）溶液を氷冷し、メチルマグネシウムブロミド（３ｍｏｌ／Ｌジエチルエーテル溶液、１８．２ｍＬ）をゆっくり加え、室温で１５時間撹拌した。反応液を氷冷し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで２回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別後、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグ

ラフィー（ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝９５：５～５０：５０）で精製し、（ＳＳ）－Ｎ－［（１Ｒ）－１－（３，５－ジエトキシ－４－メチルフェニル）エチル］－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（２．８１ｇ）を無色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.21 (s, 9 H) 1.37 - 1.44 (m, 6 H) 1.49 - 1.57 (m, 3 H) 2.08 (s, 3 H) 3.24 - 3.29 (m, 1 H) 3.95 - 4.06 (m, 4 H) 4.46 - 4.53 (m, 1 H) 6.49 (s, 2 H).

得られた無色固体を酢酸エチルから再結晶し、単結晶を取得し、Ｘ線構造解析より目的の下記構造であることを確認した。

[0863] [化413]



（３）上記（２）で得られた化合物（２．８１ｇ）のメタノール（４３ｍＬ）溶液を氷冷し、４ｍｏｌ／Ｌ塩化水素－１，４－ジオキサン溶液（６．４ｍＬ）を加え、室温で１．５時間撹拌した。反応液を濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルム－メタノールの混合溶媒（９：１）で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別後、濾液を濃縮し、標題化合物（２．１０ｇ）を淡黄色油状物質として得た。

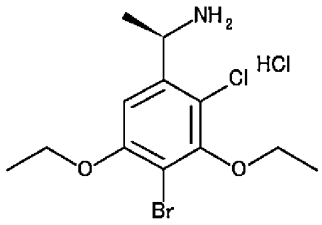
^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δppm 1.35 - 1.44 (m, 9 H) 2.08 (s, 3 H) 4.01 - 4.08 (m, 5 H) 6.51 (s, 2 H).

参考例１－１５－２

（１Ｒ）－１－（４－ブロモ－２－クロロ－３，５－ジエトキシフェニル）

エタン－１－アミン塩酸塩

[0864] [化414]



（１）参考例１－１４－１で得られた化合物（６．００ｇ）のトルエン（３９ｍＬ）溶液に（Ｓ）－（－）－ｔｅｒｔ－ブチルスルフィンアミド（２．４８ｇ）、オルトチタン酸テトラエチル（３５％以下のオルトチタン酸テトライソプロピルを含む）（６．４３ｍＬ）を加え、１００℃で３時間撹拌し、室温で終夜静置した。反応液に１０％クエン酸二ナトリウム１．５水和物水溶液を加え、３０分間撹拌後、セライト（登録商標）濾過し、濾液を酢酸エチルで抽出した。有機層を１０％クエン酸二ナトリウム１．５水和物水溶液、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別後、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサンのみ～ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝９０：１０）で精製し、（ＳＳ）－Ｎ－［（Ｅ）－（４－ブロモ－２－クロロ－３，５－ジエトキシフェニル）メチリデン］－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（７．０６ｇ）を無色粉末として得た。

（２）上記（１）で得られた化合物（７．０６ｇ）を用いて、参考例１－１５－１（２）に記載の方法に準じて反応を行い、（ＳＳ）－Ｎ－［（１Ｒ）－１－（４－ブロモ－２－クロロ－３，５－ジエトキシフェニル）エチル］－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（５．９３ｇ）を無色アモルファスとして得た。

（３）上記（２）で得られた化合物（２ｇ）のメタノール（１６ｍＬ）溶液に、４ｍｏｌ／Ｌ塩化水素－１，４－ジオキサン溶液（３．５ｍＬ）を加え、室温で３０分間撹拌した。反応液を濃縮し、標題化合物（１．３６ｇ）を

無色粉末として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.41 - 1.52 (m, 6 H) 1.56 - 1.66 (m, 3 H) 4.03 - 4.21 (m, 4 H) 4.88 - 4.97 (m, 1 H) 6.99 (s, 1 H).

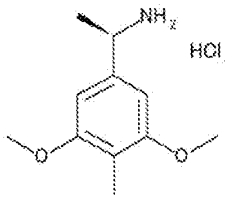
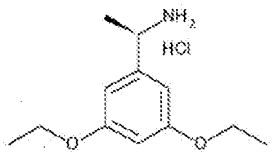
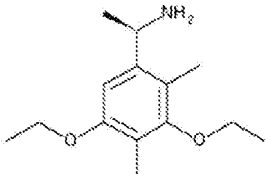
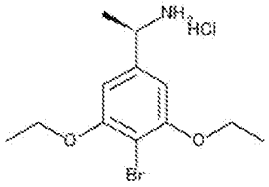
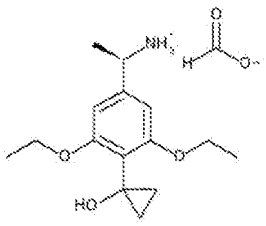
MS ESI posi: 322, 324[M+H]$^+$.

保持時間： 0.953 min (method C)

[0865] 以下の参考例１－１５－３～１－１５－１３は、参考例１－４－１、参考例１－４－３、参考例１－１４－４～１－１４－１２で得られた化合物、市販の化合物、又は文献記載の方法若しくはこれに準ずる方法に従って合成し得られる化合物を用い、参考例１－１５－１～１－１５－２、又は参考例１－１６－１に記載の方法又はこれに準ずる方法にて、合成した。化合物の構造、ＮＭＲデータを表１１－１～表１１－３に示す。

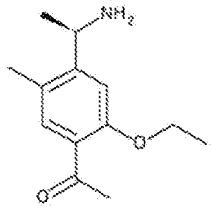
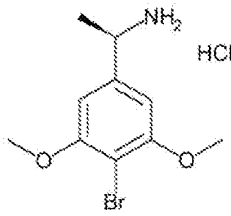
[0866]

[表11-1]

参考例番号	構造式	分析データ
1－15－3		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.47 - 1.54 (m, 3 H) 1.98 (s, 3 H) 3.79 (s, 6 H) 4.28 - 4.38 (m, 1 H) 6.82 (s, 2 H) 8.39 (br s, 3 H).
1－15－4		^{1}H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.21 - 1.90 (m, 9 H) 3.84 - 4.13 (m, 5 H) 6.38 (br s, 1 H) 6.62 (br s, 2 H) 8.52 - 9.01 (m, 3 H).
1－15－5		^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.36 - 1.46 (m, 6 H) 1.51 - 1.62 (m, 3 H) 2.12 (s, 3 H) 2.24 (s, 3 H) 3.72 - 3.85 (m, 2 H) 3.99 - 4.14 (m, 2 H) 4.64 - 4.74 (m, 1 H) 6.79 (s, 1 H).
1－15－6		^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.34 - 1.39 (m, 6 H) 1.48 - 1.52 (m, 3 H) 4.08 - 4.15 (m, 4 H) 4.30 - 4.42 (m, 1 H) 6.88 - 6.97 (m, 2 H) 8.37 - 8.55 (m, 3 H).
1－15－7		^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.81 - 0.95 (m, 2 H) 1.05 - 1.20 (m, 2 H) 1.37 - 1.47 (m, 6 H) 1.47 - 1.60 (m, 3 H) 3.93 - 4.09 (m, 4 H) 4.09 - 4.24 (m, 1 H) 6.15 (br s, 3 H) 6.58 (s, 2 H) 8.24 (br s, 1 H).

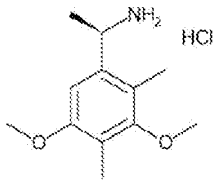
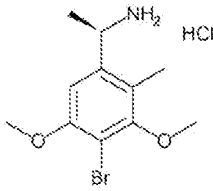
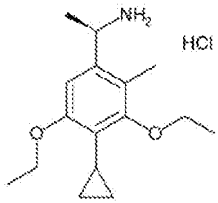
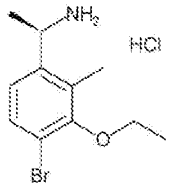
[0867]

[表11-2]

参考例番号	構造式	分析データ
1－15－8		^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.23 - 1.39 (m, 3 H) 1.40 - 1.50 (m, 3 H) 2.27 (s, 3 H) 2.62 (s, 3 H) 4.07 - 4.23 (m, 2 H) 4.31 - 4.43 (m, 1 H) 7.13 - 7.76 (m, 4 H).
1－15－9		1H NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.40 - 1.64 (m, 3 H) 3.86 (s, 6 H) 4.26 - 4.53 (m, 1 H) 6.79 - 7.14 (m, 2 H) 8.18 - 8.70 (m, 3 H)

[0868]

[表11-3]

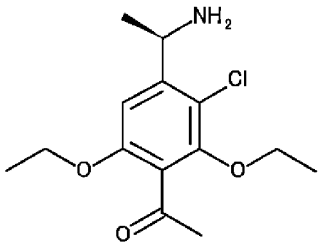
参考例番号	構造式	分析データ
1－15－10		1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.53 - 1.62 (m, 3 H) 2.13 (s, 3 H) 2.20 (s, 3 H) 3.59 (s, 3 H) 3.87 (s, 3 H) 4.59 - 4.73 (m, 1 H) 6.96 (s, 1 H) 8.60 (br s, 3 H).
1－15－11		1H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.57 - 1.60 (m, 3 H) 2.26 (s, 3 H) 3.72 - 3.83 (m, 6 H) 4.59 - 4.69 (m, 1 H) 7.06 (s, 1 H) 8.78 (br s, 3 H).
1－15－12		1H NMR (400 MHz, METHANOL-d4) δ ppm 0.80 - 0.89 (m, 2 H) 0.90 - 1.00 (m, 2 H) 1.34 - 1.45 (m, 6 H) 1.52 - 1.57 (m, 3 H) 1.78 - 1.88 (m, 1 H) 2.22 (s, 3 H) 3.84 - 3.96 (m, 2 H) 3.98 - 4.07 (m, 2 H) 4.62 - 4.70 (m, 1 H) 6.74 (s, 1 H).
1－15－13		1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.40 - 1.51 (m, 3 H) 1.53 - 1.74 (m, 3 H) 2.33 (s, 3 H) 3.85 - 4.02 (m, 2 H) 4.60 - 4.69 (m, 1 H) 7.29 - 7.30 (m, 1 H) 7.39 - 7.48 (m, 1 H) 8.71 (br s, 3 H).

参考例１－１６－１

１－｛４－［（１Ｒ）－１－アミノエチル］－３－クロロ－２，６－ジエトキシフェニル｝エタン－１－オン

[0869]

[化415]



（１）参考例１－１５－２（２）で得られた化合物（５００ｍｇ）を用い、参考例１－８－５に記載の方法に準じて反応を行った。ただし、１０％炭酸カリウム水溶液のかわりに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を用いて後処理した。以上の方法により、（ＳＳ）－Ｎ－［（１Ｒ）－１－（４－アセチル－２－クロロ－３，５－ジエトキシフェニル）エチル］－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（４５７ｍｇ）を褐色油状物質として得た。

（２）上記（１）で得られた化合物（４５７ｍｇ）のメタノール（３．９ｍＬ）溶液に、４ｍｏｌ／Ｌ塩化水素－１，４－ジオキサン溶液（０．８８ｍＬ）を加え、室温で４５分間撹拌した。反応液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルムのみ～クロロホルム：メタノール＝９５：５）で精製し、標題化合物（３２０ｍｇ）を褐色アモルファスとして得た。

^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.23 - 1.41 (m, 6 H) 1.63 - 1.72 (m, 3 H) 2.48 (s, 3 H) 3.89 - 4.10 (m, 4 H) 4.92 - 5.01 (m, 1 H) 7.20 (s, 1 H) 8.99 (br s, 2 H).

MS ESI posi: 286, 288$[M+H]^+$.

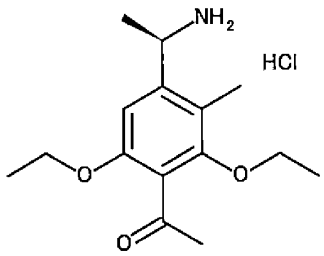
保持時間： 0.813 min (method C)

参考例１－１６－２

１－｛４－［（１Ｒ）－１－アミノエチル］－２，６－ジエトキシ－３－メチルフェニル｝エタン－１－オン塩酸塩

[0870]

[化416]



（１）参考例１－１４－２で得られた化合物（１５．４ｇ）を用い、参考例１－１５－２（１）に記載の方法に準じて反応を行い、（ＳＳ）－Ｎ－［（Ｅ）－（４－ブロモ－３，５－ジエトキシ－２－メチルフェニル）メチリデン］－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（１９．５ｇ）を黄色油状物質として得た。

（２）上記（１）で得られた化合物（１９．５ｇ）を用い、参考例１－１５－１（２）に記載の方法に準じて反応及び後処理を行い、得られた残渣に酢酸エチル（５ｍＬ）、ヘキサン（３０ｍＬ）を加え、加熱撹拌し溶解させた。ここに酢酸エチル（５ｍＬ）、ヘキサン（１６０ｍＬ）を追加し、室温で２時間、氷冷下で１時間撹拌した。析出した固体を濾取し、得られた固体に酢酸エチル（６ｍＬ）、ヘキサン（１４ｍＬ）を加え、加熱撹拌し溶解させた。ここにヘキサン（１５０ｍＬ）を加え、氷冷下で３０分間撹拌した。析出した固体を濾取し、（ＳＳ）－Ｎ－［（１Ｒ）－１－（４－ブロモ－３，５－ジエトキシ－２－メチルフェニル）エチル］－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（１０．８ｇ）を無色粉末として得た。

（３）上記（２）で得られた化合物（２．００ｇ）のメタノール（１６ｍＬ）溶液を氷冷し、４ｍｏｌ／Ｌ塩化水素－１，４－ジオキサン溶液（３．６９ｍＬ）を加え、同温で１時間撹拌した。反応液を濃縮し、（１Ｒ）－１－（４－ブロモ－３，５－ジエトキシ－２－メチルフェニル）エタン－１－アミン塩酸塩（１．６０ｇ）を無色粉末として得た。

（４）上記（３）で得られた化合物（１．６０ｇ）のクロロホルム（１２ｍ

Ｌ）溶液を氷冷し、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１．７１ｍＬ）、二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（１．２９ｇ）のクロロホルム（４ｍＬ）溶液を加え、室温で１時間撹拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層をフェーズセパレーターで濾過、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン：酢酸エチル：クロロホルム＝９３：２：５～７１：２４：５）で精製し、ｔｅｒｔ－ブチル　［（１Ｒ）－１－（４－ブロモ－３，５－ジエトキシ－２－メチルフェニル）エチル］カルバマート（１．６３ｇ）を無色固体として得た。

（５）上記（４）で得られた化合物（１．６３ｇ）、ブチルビニルエーテル（４．０５ｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１３ｍＬ）溶液に、水（１．３ｍＬ）、酢酸パラジウム（II）（９０．８ｍｇ）、１，３－ビス（ジフェニルホスフィノ）プロパン（３５０ｍｇ）、炭酸カリウム（１．６８ｇ）を加え、マイクロウェーブ照射下、１２０℃で３時間撹拌した。反応液に水を加え、セライト（登録商標）濾過し、濾液に水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液－水の混合溶液（１：１）及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別後、濾液を濃縮し、ｔｅｒｔ－ブチル　｛（１Ｒ）－１－［４－（１－ブトキシエテニル）－３，５－ジエトキシ－２－メチルフェニル］エチル｝カルバマートを含む混合物（２．１ｇ）を得た。

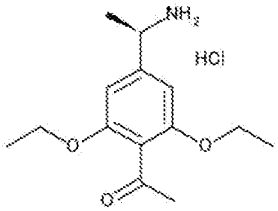
（６）上記（５）で得られた混合物（２．１ｇ）のテトラヒドロフラン（１０ｍＬ）溶液を氷冷し、１ｍｏｌ／Ｌ塩酸（２ｍＬ）を加え、同温で１時間撹拌した。反応液に１ｍｏｌ／Ｌ塩酸（４ｍＬ）を追加し、同温で３０分間撹拌した。反応液をジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、フェーズセパレーターで濾過、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサンのみ～ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝７５：２５）で精製し、ｔｅｒｔ－ブチル　［（１Ｒ）－１－（４－アセチル－３，５－ジエトキシ－２－メチルフェニル）エチル］カルバマート（１．２１ｇ）を無色固体として得た。

（７）上記（６）で得られた化合物（１．２１ｇ）の１，４－ジオキサン（４ｍＬ）溶液を氷冷し、４ｍｏｌ／Ｌ塩化水素－１，４－ジオキサン溶液（３．３ｍＬ）を加え、室温で２時間撹拌した。反応液を濃縮し、標題化合物（１．０１ｇ）を薄茶色粉末として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.18 - 1.38 (m, 6 H) 1.41 - 1.51 (m, 3 H) 2.15 (s, 3 H) 2.39 (s, 3 H) 3.69 - 3.82 (m, 2 H) 4.03 - 4.15 (m, 2 H) 4.50 - 4.59 (m, 1 H) 7.18 (s, 1 H) 8.43 (br s, 2 H).

[0871] 以下の参考例１－１６－３は、参考例１－１５－６で得られた化合物、市販の化合物、又は文献記載の方法若しくはこれに準ずる方法に従って合成し得られる化合物を用い、参考例１－１６－２に記載の方法又はこれに準ずる方法にて、合成した。化合物の構造、ＮＭＲデータを表１２－１に示す。

[0872] [表12-1]

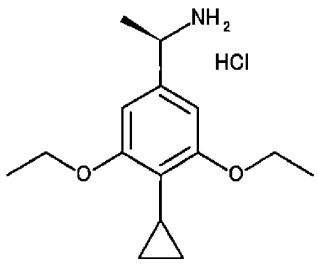
参考例番号	構造式	分析データ
1－16－3		^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.26 - 1.40 (m, 6 H) 1.60 - 1.67 (m, 3 H) 2.45 (s, 3 H) 3.97 - 4.12 (m, 4 H) 4.17 - 4.36 (m, 1 H) 6.72 (s, 2 H) 8.70 (br s, 2 H).

参考例１－１７－１

（１Ｒ）－１－（４－シクロプロピル－３，５－ジエトキシフェニル）エタン－１－アミン塩酸塩

[0873]

[化417]



（１）参考例１－１５－６で得られた化合物（５００ｍｇ）のクロロホルム（４ｍＬ）溶液にＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（５３７μＬ）を加え、氷冷し、二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（４０３μｇ）のクロロホルム（２ｍＬ）溶液を加え、室温で１時間撹拌した。反応液に水を加え、有機層を分離し、フェーズセパレーターで濾過、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサンのみ～ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝７５：２５）で精製し、ｔｅｒｔ－ブチル　［（１Ｒ）－１－（４－ブロモ－３，５－ジエトキシフェニル）エチル］カルバマート（５８４ｍｇ）を無色固体として得た。

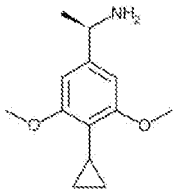
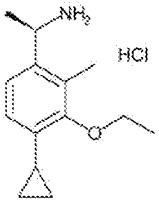
（２）上記（１）で得られた化合物（５９８ｍｇ）及び、シクロプロピルボロン酸（１９８ｍｇ）を用い、参考例１－７－１に記載の方法に準じて反応を行い、ｔｅｒｔ－ブチル　［（１Ｒ）－１－（４－シクロプロピル－３，５－ジエトキシフェニル）エチル］カルバマート（６４４ｍｇ）を黄色固体として得た。

（３）上記（２）で得られた化合物（６４４ｍｇ）のクロロホルム（２．５ｍＬ）溶液を氷冷し、４ｍｏｌ／Ｌ塩化水素－１，４－ジオキサン溶液（１．２ｍＬ）を加え、室温で１時間撹拌した。クロロホルム（３ｍＬ）、メタノール（２ｍＬ）、４ｍｏｌ／Ｌ塩化水素－１，４－ジオキサン溶液（０．７７ｍＬ）を追加し、同温で６時間撹拌した。反応液を濃縮し、クロロホルムを加え、室温で１０分間撹拌し、析出した固体を濾取し、標題化合物（３８０ｍｇ）を無色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.65 - 0.81 (m, 2 H) 0.91 - 1.12 (m, 2 H) 1.33 (t, J=6.90 Hz, 6 H) 1.41 - 1.54 (m, 3 H) 1.83 - 1.94 (m, 1 H) 4.00 (q, J=6.90 Hz, 4 H) 4.19 - 4.36 (m, 1 H) 6.73 (s, 2 H) 8.32 (br s, 2 H).

[0874] 以下の参考例１－１７－２～１－１７－３は、参考例１－１５－９、参考例１－１５－１３で得られた化合物を用い、参考例１－１７－１に記載の方法又はこれに準ずる方法にて、合成した。化合物の構造、ＮＭＲデータを表１２－２に示す。

[0875] [表12-2]

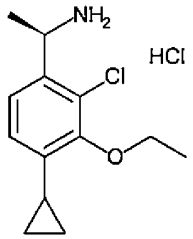
参考例番号	構造式	分析データ
1－17－2		1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.77 - 0.84 (m, 2 H) 0.89 - 0.96 (m, 2 H) 1.36 - 1.41 (m, 3 H) 1.76 - 1.85 (m, 1 H) 3.82 (s, 6 H) 4.03 - 4.10 (m, 1 H) 6.53 (s, 2 H).
1－17－3		1H NMR (400 MHz, METHANOL-d4) δ ppm 0.59 - 0.73 (m, 2 H) 0.91 - 1.05 (m, 2 H) 1.37 - 1.48 (m, 3 H) 1.50 - 1.63 (m, 3 H) 2.14 - 2.24 (m, 1 H) 2.29 - 2.37 (m, 3 H) 3.88 - 3.99 (m, 2 H) 4.62 - 4.72 (m, 1 H) 6.73 - 6.83 (m, 1 H) 7.05 - 7.16 (m, 1 H).

参考例１－１７－４

（１Ｒ）－１－（２－クロロ－４－シクロプロピル－３－エトキシフェニル）エタン－１－アミン塩酸塩

[0876]

[化418]



（１）参考例１－１４－３で得られた化合物（４．００ｇ）のトルエン（３０ｍＬ）溶液に（Ｓ）－（－）－ｔｅｒｔ－ブチルスルフィンアミド（１．９３ｇ）、オルトチタン酸テトラエチル（３５％以下のオルトチタン酸テトライソプロピルを含む）（５．００ｍＬ）を加え、１００℃で１時間撹拌した。反応液を室温に戻し、飽和食塩水（４ｍＬ）を加えた。反応液をセライト（登録商標）－珪藻土の混合パッド（１：１、１５０ｍＬ）で濾過し、濾液を濃縮し、（ＳＳ）－Ｎ－［（Ｅ）－（４－ブロモ－２－クロロ－３－エトキシフェニル）メチリデン］－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（５．９０ｇ）を淡黄色油状物質として得た。

（２）上記（１）で得られた化合物（５．５７ｇ）を用いて、参考例１－１５－１（２）に記載の方法に準じて反応を行い、（ＳＳ）－Ｎ－［（１Ｒ）－１－（４－ブロモ－２－クロロ－３－エトキシフェニル）エチル］－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（２．５８ｇ）を無色固体として得た。

（３）窒素雰囲気下、上記（２）で得られた化合物（２．５７ｇ）のトルエン－水の混合溶液（６７ｍＬ－６．７ｍＬ）溶液に、炭酸セシウム（６．５６ｇ）、シクロプロピルボロン酸（８６５ｍｇ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（７７６ｍｇ）を加え、１００℃で１４時間、１２０℃で２０分間、１３０℃で１時間撹拌した。反応液を室温に戻し、シクロプロピルボロン酸（４０４ｍｇ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（３８８ｍｇ）を追加し、１３０℃で２時間撹拌した。反応液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ

ー（ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝８０：２０～酢酸エチルのみ）で精製し、（ＳＳ）－Ｎ－［（１Ｒ）－１－（２－クロロ－４－シクロプロピル－３－エトキシフェニル）エチル］－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（１．８９ｇ）を淡黄色固体として得た。

（３）上記（２）で得られた化合物（１．８９ｇ）のメタノール（３ｍＬ）溶液に２ｍｏｌ／Ｌ塩化水素－メタノール（５．５０ｍＬ）を加え、室温で８０分間撹拌した。反応液を濃縮し、得られた残渣にイソプロピルエーテルを加えて懸濁させ、固体を濾取し、標題化合物（１．２９ｇ）を淡黄色粉末として得た。

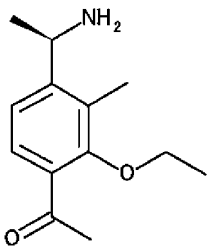
MS ESI posi: 240[M+H]$^+$.

保持時間： 0.876 min (method C)

参考例１－１８－１

１－｛４－［（１Ｒ）－１－アミノエチル］－２－エトキシ－３－メチルフェニル｝エタン－１－オン

[0877] [化419]



（１）１－（４－ベンジロキシ－２－ヒドロキシ－３－メチルフェニル）エタノン（１４．９ｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５８ｍＬ）溶液に、炭酸カリウム（１２．０ｇ）、ヨードエタン（９．３ｍＬ）を加え、６０℃で１０時間、室温で終夜撹拌した。炭酸カリウム（８．０ｇ）、ヨードエタン（４．６ｍＬ）を追加し、６０℃で２０時間撹拌した。反応液に水を加え、ｎ－ヘキサン－酢酸エチルの混合溶媒で抽出した。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、乾燥剤を濾別後、濾液

を濃縮し、１－［４－（ベンジルオキシ）－２－エトキシ－３－メチルフェニル］エタン－１－オンを含む混合物（１８．０ｇ）を茶色油状物質として得た。

（２）上記（１）で得られた混合物（１８．０ｇ）のエタノール（５８ｍＬ）溶液にパラジウム炭素（３．３ｇ）を加え、水素雰囲気下、室温で２０時間撹拌した。反応液をセライト（登録商標）濾過し、濾液を濃縮し、１－（２－エトキシ－４－ヒドロキシ－３－メチルフェニル）エタン－１－オンを含む混合物（１２．８ｇ）を淡茶色油状物質として得た。

（３）窒素雰囲気下、上記（２）で得られた混合物（１１．３ｇ）のクロロホルム（２３２ｍＬ）溶液に、ピリジン（１０ｍＬ）を加えて氷冷し、トリフルオロメタンスルホン酸無水物（１１．７ｍＬ）を加え、徐々に室温に戻しながら２時間撹拌した。室温でピリジン（１ｍＬ）を加え、同温で８０分間撹拌した。反応液を氷冷し、ピリジン（２ｍＬ）、トリフルオロメタンスルホン酸無水物（２．３ｍＬ）を加え、室温で８０分間撹拌した。反応液を濃縮し、酢酸エチルを加えて氷冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を滴下し、室温で発泡しなくなるまで撹拌した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別後、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝９７：３～６５：３５）で精製し、４－アセチル－３－エトキシ－２－メチルフェニル　トリフルオロメタンスルホナート（１５．９ｇ）を淡黄色油状物質として得た。

（４）上記（３）で得られた化合物（１５．９ｇ）のトルエン（３２５ｍＬ）溶液にエチレングリコール（１２２ｍＬ）、ｐ－トルエンスルホン酸一水和物（０．９ｇ）を加え、１２５℃で４．５時間、室温で終夜撹拌した。反応液を氷冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄、フェーズセパレーターで濾過、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝９７：３～７８：２２）で精製し、３－エトキシ－２－メ

チル－４－（２－メチル－１，３－ジオキソラン－２－イル）フェニル　トリフルオロメタンスルホナート（１７．３ｇ）を無色油状物質として得た。

（５）窒素雰囲気下、上記（４）で得られた化合物（１７．３ｇ）の１，４－ジオキサン－水の混合溶液（９３ｍＬ－９．３ｍＬ）に、炭酸ナトリウム（７．４３ｇ）、カリウム（アセトキシメチル）トリフルオロボラート（１２．６ｇ）、（２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，６’－ジイソプロポキシ－１，１’－ビフェニル）［２－（２’－アミノ－１，１’－ビフェニル）］パラジウム（II）　メタンスルホネート（ＲｕＰｈｏｓＰｄＧ３、シグマアルドリッチ、１．９５ｇ）を加え、１００℃で２０時間撹拌した。反応液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝９８：２～６０：４０）で精製し、［３－エトキシ－２－メチル－４－（２－メチル－１，３－ジオキソラン－２－イル）フェニル］メタノール（８．３ｇ）及び１－［２－エトキシ－４－（ヒドロキシメチル）－３－メチルフェニル］エタン－１－オン（１．５９ｇ）をそれぞれ淡黄色油状物質として得た。

（６）上記（５）で得られた［３－エトキシ－２－メチル－４－（２－メチル－１，３－ジオキソラン－２－イル）フェニル］メタノール（８．３ｇ）のトルエン（８２ｍＬ）溶液に、酸化マンガン（IV）（２９ｇ）を加え、室温で１６時間撹拌した。酸化マンガン（IV）（２９ｇ）、トルエン（５０ｍＬ）を追加し、室温で４時間撹拌した。反応液をセライト（登録商標）濾過し、濾液を濃縮し、３－エトキシ－２－メチル－４－（２－メチル－１，３－ジオキソラン－２－イル）ベンズアルデヒドを含む混合物（７．８９ｇ）を淡黄色油状物質として得た。

（７）上記（６）で得られた混合物（７．８９ｇ）及び（Ｓ）－（－）－ｔｅｒｔ－ブチルスルフィンアミド（３．８２ｇ）のトルエン（６３ｍＬ）溶液に、オルトチタン酸テトラエチル（３５％以下のオルトチタン酸テトライソプロピルを含む）（１０．４ｍＬ）を加え、室温で４５分間撹拌した。オルトチタン酸テトラエチル（３５％以下のオルトチタン酸テトライソプロピ

ルを含む）（３．９ｍＬ）を追加し、室温で１４時間撹拌した。反応液をセライト（登録商標）と硫酸ナトリウム十水和物の混合物で濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝９４：６～５０：５０）で精製し、（ＳＳ）－Ｎ－｛（Ｅ）－［３－エトキシ－２－メチル－４－（２－メチル－１，３－ジオキソラン－２－イル）フェニル］メチリデン｝－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（９．５６ｇ）を淡黄色油状物質として得た。

（８）上記（７）で得られた化合物（９．５６ｇ）の１，２－ジクロロエタン（９０ｍＬ）溶液を氷冷し、メチルマグネシウムブロミド（３ｍｏｌ／Ｌジエチルエーテル溶液、２７．０ｍＬ）を滴下し、同温で１時間、室温で３時間撹拌した。反応液を氷冷し、メチルマグネシウムブロミド（３ｍｏｌ／Ｌジエチルエーテル溶液、４．５ｍＬ）を滴下し、同温で１０分間、室温に戻し５０分間撹拌した。反応液を氷冷し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、徐々に室温に戻しながら終夜撹拌した。反応液に水を加え、有機層と水層を分離した。水層をクロロホルムで抽出し、有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄、フェーズセパレーターで濾過、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン：酢酸エチル：メタノール＝８４：１６：０～０：１００：０～０：９０：１０）で精製し、（ＳＳ）－Ｎ－｛（１Ｒ）－１－［３－エトキシ－２－メチル－４－（２－メチル－１，３－ジオキソラン－２－イル）フェニル］エチル｝－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（７．５２ｇ）を無色ガム状物質として得た。

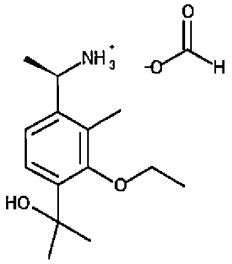
（９）上記（８）で得られた化合物（７．５ｇ）のメタノール（１００ｍＬ）溶液を氷冷し、２ｍｏｌ／Ｌ塩酸（１００ｍＬ）を加え、徐々に室温まで昇温しながら２．５日間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてｐＨを８～９に調整し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、フェーズセパレーターで濾過、濃縮した。得られた残渣をメタノールに溶解し、不溶物を濾別後、濾液を濃縮し、標題化合物（５．１ｇ）を、淡黄色油状物質として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δppm 1.16 - 1.48 (m, 8 H) 2.30 (s, 3 H) 2.62 (s, 3 H) 3.77 - 3.86 (m, 2 H) 4.38 - 4.46 (m, 1 H) 7.34 (d, J=8.07 Hz, 1 H) 7.46 (d, J=8.07 Hz, 1 H).

参考例１－１８－２

（１Ｒ）－１－［３－エトキシ－４－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）－２－メチルフェニル］エタン－１－アミン　ギ酸塩

[0878] [化420]



（１）参考例１－１８－１（５）で得られた１－［２－エトキシ－４－（ヒドロキシメチル）－３－メチルフェニル］エタン－１－オン（５０ｍｇ）のトルエン（１．２ｍＬ）溶液に二酸化マンガン（２０９ｍｇ）を加え、室温で１８時間、４０℃で２時間撹拌した。二酸化マンガン（１０４ｍｇ）を追加し、４０℃で４時間撹拌した。セライト（登録商標）濾過し、濾液を濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサンのみ～ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝８０：２０）で精製し、４－アセチル－３－エトキシ－２－メチルベンズアルデヒド（３０．５ｍｇ）を黄色油状物質として得た。

（２）上記（１）で得られた化合物（０．７０ｇ）のトルエン（６．８ｍＬ）溶液に（Ｓ）－（－）－ｔｅｒｔ－ブチルスルフィンアミド（０．４１ｇ）、オルトチタン酸テトラエチル（３５％以下のオルトチタン酸テトライソプロピルを含む）（１．１ｍＬ）を加え、室温で１８時間撹拌した。反応液をセライト（登録商標）と硫酸ナトリウム十水和物の混合パッド（２：１，１５ｇ）で濾過し、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラ

フィー（ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝９４：６～６０：４０）で精製し、（ＳＳ）－Ｎ－［（Ｅ）－（４－アセチル－３－エトキシ－２－メチルフェニル）メチリデン］－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（０．２７９ｇ）を黄色油状物質として得た。

（３）窒素雰囲気下、上記（２）で得られた化合物（０．２７９ｇ）の１，２－ジクロロエタン（３．０ｍＬ）溶液を氷冷し、メチルマグネシウムブロミド（０．９ｍＬ）をゆっくり滴下した。１，２－ジクロロエタン（３．０ｍＬ）を追加し、０℃で１時間撹拌した。テトラヒドロフラン（３．０ｍＬ）を加え、メチルマグネシウムブロミド（０．９ｍＬ）を滴下し、同温で１時間撹拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液をゆっくり加え、クロロホルムで抽出した。有機層を集めてフェーズセパレーターで濾過、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝９０：１０～酢酸エチルのみ）で精製し、（ＳＳ）－Ｎ－｛（１Ｒ）－１－［３－エトキシ－４－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）－２－メチルフェニル］エチル｝－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（０．１７６ｇ）を無色ガム状物質として得た。

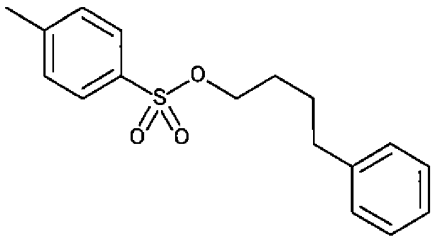
（４）上記（３）で得られた化合物（１７４ｍｇ）のメタノール（２．５ｍＬ）溶液を氷冷し、２ｍｏｌ／Ｌ塩酸（２．５ｍＬ）を加え、同温で２０分間、室温で２２時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてｐＨを８～９に調整し、塩化ナトリウムを加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、フェーズセパレーターで濾過、濃縮した。分取ＨＰＬＣで精製し、標題化合物（（５３ｍｇ）を無色油状物質として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.34 - 1.69 (m, 12 H) 2.32 (s, 3 H) 3.78 - 3.97 (m, 2 H) 4.60 - 4.80 (m, 1 H) 7.19 (d, J=8.0 Hz, 1 H) 7.54 (d, J=8.0 Hz, 1 H) 8.53 (br s, 1 H).

参考例２－１－１

４－フェニルブチル　４－メチルベンゼン－１－スルホナート

[0879] [化421]



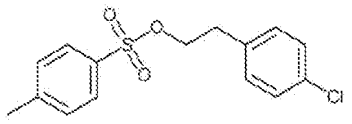
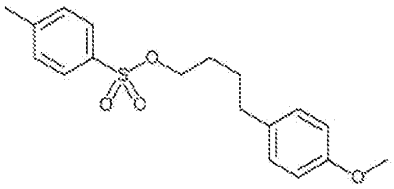
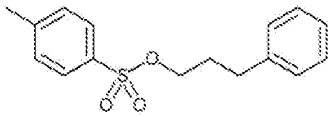
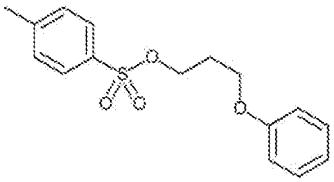
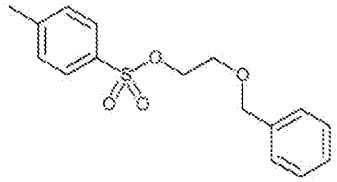
４－フェニル－１－ブタノール（３ｇ）のクロロホルム（８０ｍＬ）溶液を氷冷し、トリメチルアミン塩酸塩（０．４７７ｇ）、トリエチルアミン（４．１８ｍＬ）、ｐ－トルエンスルホニルクロリド（４．３８ｇ）を加え、室温で４５分間撹拌した。反応液を氷冷し、水－飽和塩化アンモニウム水溶液の混合溶液（５０ｍＬ－５０ｍＬ）を加え、クロロホルムで抽出、フェーズセパレーターで濾過、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサンのみ～ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝６５：３５）で精製し、標題化合物（６．２４ｇ）を無色油状物質として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.60 - 1.70 (m, 4 H) 2.44 (s, 3 H) 2.53 - 2.59 (m, 2 H) 4.01 - 4.06 (m, 2 H) 7.07 - 7.13 (m, 2 H) 7.14 - 7.21 (m, 1 H) 7.22 - 7.29 (m, 2 H) 7.30 - 7.35 (m, 2 H) 7.76 - 7.80 (m, 2 H).

[0880] 以下の参考例２－１－２～２－１－６は、市販の化合物、又は文献記載の方法若しくはこれに準ずる方法に従って合成し得られる化合物を用い、参考例２－１－１に記載の方法又はこれに準ずる方法にて合成した。化合物の構造、ＬＣＭＳデータを表１３－１に示す。

[0881]

[表13-1]

参考例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間（分）	method
2－1－2		333 [M+Na]+	0.881	A
2－1－3		357 [M+Na]+	1.181	B
2－1－4		313 [M+Na]+	-	M
2－1－5		329 [M+Na]+	1.126	B
2－1－6		307 [M+H]+ 329 [M+Na]+	1.052	B

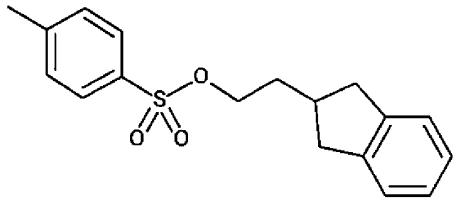
参考例２－１－４のＮＭＲデータを以下に示す。

^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.92 - 2.01 (m, 2 H) 2.46 (s, 3 H) 2.60 - 2.68 (m, 2 H) 4.00 - 4.07 (m, 2 H) 7.03 - 7.11 (m, 2 H) 7.15 - 7.25 (m, 3 H) 7.31 - 7.38 (m, 2 H) 7.75 - 7.84 (m, 2 H).

参考例２－２－１

２－（２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－２－イル）エチル ４－メチルベンゼン－１－スルホナート

[0882] [化422]



（１）（２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－２－イル）酢酸（２．６０ｇ）のテトロヒドロフラン（２０ｍＬ）溶液を氷冷し、ボラン－テトラヒドロフラン錯体（１ｍｏｌ／Ｌテトラヒドロフラン溶液、４４．３ｍＬ）を加え、室温で３日間撹拌した。反応液にメタノールを加え、濃縮し、２－（２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－２－イル）エタン－１－オール（２．５８ｇ）を無色油状物質として得た。

（２）上記（１）で得られた化合物（２．５８ｇ）を用いて、参考例２－１－１に記載の方法に準じて反応を行い、標題化合物（４．１５ｇ）を無色固体として得た。

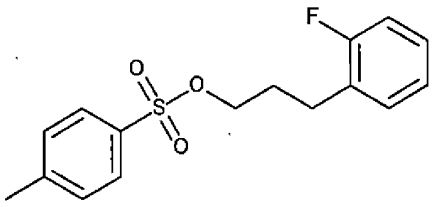
MS ESI posi: 339[M+Na]$^+$.

保持時間： 1.276 min (method B)

参考例２－３－１

３－（２－フルオロフェニル）プロピル　４－メチルベンゼン－１－スルホナート

[0883] [化423]



（１）１－フルオロ－２－ヨードベンゼン（１５０ｍｇ）のアセトニトリル（１．７ｍＬ）溶液に、トリエチルアミン（０．４７１ｍＬ）、２－プロピ

ン－１－オール（０．０４６８ｍＬ）、トリス｛トリス［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］ホスフィン｝パラジウム（０）（ＳＵＰＥＲＳＴＡＢＬＥパラジウム（０）触媒：富士フイルム和光純薬、７１．５ｍｇ）、ヨウ化銅（Ｉ）（１２．９ｍｇ）を加えて室温で３０分間撹拌した。６０℃で５時間撹拌後、室温で終夜撹拌した。反応液を濃縮し、得られた残渣をＮＨシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝９５：５～４０：６０）で精製し、３－（２－フルオロフェニル）プロプ－２－イン－１－オールを淡褐色油状物質として得た。

（２）上記（１）で得られた化合物のメタノール（３．４ｍＬ）溶液に、パラジウム炭素（５０ｍｇ）を加え、水素雰囲気下、室温で終夜撹拌した。反応液をセライト（登録商標）及びＮＨシリカゲル濾過し、濾液を濃縮した。

（３）上記（２）で得られた残渣を用いて、参考例２－１－１に記載の方法に準じて反応を行い、標題化合物（１５０ｍｇ）を無色油状物質として得た。

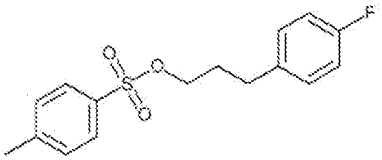
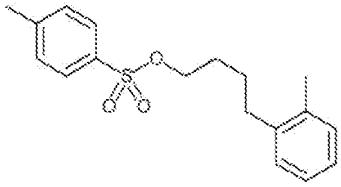
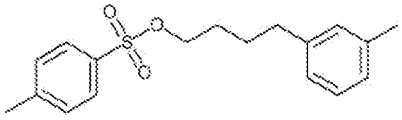
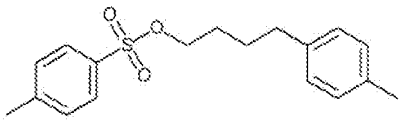
MS ESI posi: 331[M+Na]$^+$.

保持時間： 0.883 min (method A)

[0884] 以下の参考例２－３－２～２－３－５は、市販の化合物、又は文献記載の方法若しくはこれに準ずる方法に従って合成し得られる化合物を用い、参考例２－３－１に記載の方法又はこれに準ずる方法にて合成した。化合物の構造、ＬＣＭＳデータを表１４－１に示す。

[0885]

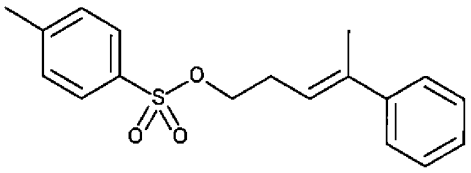
[表14-1]

参考例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間(分)	method
2－3－2		331 [M+Na]+	0.876	A
2－3－3		341 [M+Na]+	0.949	A
2－3－4		341 [M+Na]+	0.958	A
2－3－5		341 [M+Na]+	0.959	A

参考例２－４－１

（３Ｅ）－４－フェニルペント－３－エン－１－イル　４－メチルベンゼン－１－スルホナート

[0886] [化424]



（１）ホスホノ酢酸トリエチル（３．５５ｍＬ）のアセトニトリル（５０ｍＬ）溶液を氷冷し、ＤＢＵ（２．２２ｍＬ）、塩化リチウム（０．７５８ｇ）、２－フェニルプロピオンアルデヒド（２ｇ）を加え、室温で終夜撹拌し

た。反応液を氷冷し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサンのみ～ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝９０：１０）で精製し、エチル （３Ｅ）－４－フェニルペント－３－エノエート（２．６４ｇ）を無色油状物質として、エチル （３Ｚ）－４－フェニルペント－３－エノエート（５３ｍｇ）を無色油状物質として得た。

（２）上記（１）で得られたエチル （３Ｅ）－４－フェニルペント－３－エノエート（１．５１ｇ）のテトラヒドロフラン（１２ｍＬ）溶液を氷冷し、水素化ほう素リチウム（０．４８３ｇ）を加え、室温で２日間撹拌した。反応液を氷冷し、飽和塩化アンモニウム水溶液をゆっくり加えた。クロロホルムで抽出し、フェーズセパレーターで濾過、濃縮し、（３Ｅ）－４－フェニルペント－３－エン－１－オール（１．２１ｇ）を無色油状物質として得た。

（３）上記（２）で得られた化合物（１．２１ｇ）を用いて、参考例２－１－１に記載の方法に準じて反応を行い、標題化合物（１．６１ｇ）を淡黄色油状物質として得た。

MS ESI posi: 339[M+Na]$^+$.

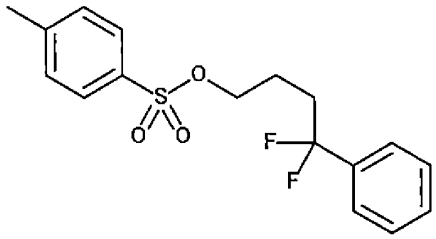
保持時間： 1.224 min (method B)

参考例２－５－１

４，４－ジフルオロ－４－フェニルブチル　４－メチルベンゼン－１－スルホナート

[0887]

[化425]



（１）３－ベンゾイルプロピオン酸メチル（１．３３ｇ）のテトラヒドロフラン（１１．５ｍＬ）溶液を氷冷し、水素化ほう素リチウム（０．４５２ｇ）を加え、室温で２日間撹拌した。氷冷し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、泡が出なくなるまで撹拌した。クロロホルムで抽出し、フェーズセパレーターで濾過、濃縮し１－フェニルブタン－１，４－ジオール（１．０６ｇ）を得た。

（２）上記（１）で得られた化合物（１．０６ｇ）のトルエン－酢酸エチルの混合溶液（２３ｍＬ－８ｍＬ）に、酸化マンガン（IV）（６．０２ｇ）を加え、室温で２４時間撹拌した。セライト（登録商標）濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサンのみ～酢酸エチルのみ）で精製し、４－ヒドロキシ－１－フェニルブタン－１－オン（５０２ｍｇ）を無色油状物質として得た。

（３）上記（２）で得られた化合物（２００ｍｇ）のクロロホルム（３．０ｍＬ）溶液を氷冷し、トリエチルアミン（０．３４０ｍＬ）、無水酢酸（０．１３８ｍＬ）を加え、室温で４０時間撹拌した。氷冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出、フェーズセパレーターで濾過、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサンのみ～ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝７５：２５）で精製し、４－オキソ－４－フェニルブチルアセテート（１９０ｍｇ）を無色油状物質として得た。

（４）上記（３）で得られた化合物（１９０ｍｇ）のクロロホルム（３．０

ｍＬ）溶液を氷冷し、ビス（２－メトキシエチル）アミノサルファートリフルオリド（０．６７４ｍＬ）を加え、室温で３時間、加熱還流下で３時間撹拌した。ビス（２－メトキシエチル）アミノサルファートリフルオリド（１．１２ｍＬ）を追加し、加熱還流下で２４時間撹拌した。氷冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、フェーズセパレーターで濾過、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサンのみ～ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝８８：１２）で精製し、４，４－ジフルオロ－４－フェニルブチルアセテート（１０４ｍｇ）を無色油状物質として得た。

（５）上記（４）で得られた化合物（１０４ｍｇ）のメタノール（２ｍＬ）溶液に水酸化ナトリウム水溶液（１ｍｏｌ／Ｌ、０．５ｍＬ）を加え、室温で１時間撹拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、フェーズセパレーターで濾過、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサンのみ～ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝６０：４０）で精製し、４，４－ジフルオロ－４－フェニルブタン－１－オール（７２．８ｍｇ）を無色油状物質として得た。

（６）上記（５）で得られた化合物（７２．８ｍｇ）を用いて、参考例２－１－１に記載の方法に準じて反応を行い、標題化合物（１０８ｍｇ）を薄黄色油状物質として得た。

MS ESI posi: 363[M+Na]$^+$.

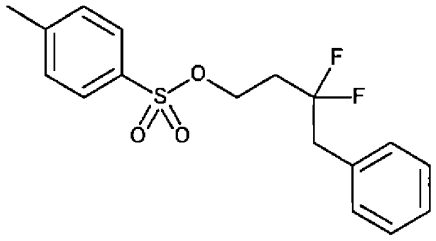
保持時間： 1.155 min (method B)

参考例２－６－１

３，３－ジフルオロ－４－フェニルブチル　４－メチルベンゼン－１－スルホナート

[0888]

[化426]



（１）３－オキソ－４－フェニル酪酸メチル（２ｇ）のテトラヒドロフラン（１０ｍＬ）溶液を氷冷し、水素化ほう素リチウム（１．１３ｇ）、エタノール（１．０ｍＬ）をそれぞれゆっくり加え、室温で１７時間撹拌した。反応液を氷冷し、２ｍｏｌ／Ｌ塩酸（８ｍＬ）を加え、ｐＨを１に調整し、５０℃で１時間撹拌し、クロロホルムで抽出した。有機層をフェーズセパレーターで濾過、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルムのみ～クロロホルム：メタノール＝９５：５）で精製し、４－フェニルブタン－１，３－ジオール（８７５ｍｇ）を無色油状物質として得た。

（２）上記（１）で得られた化合物（２００ｍｇ）を用いて、参考例２－５－１（３）に記載の方法に準じて反応を行い、３－ヒドロキシ－４－フェニルブチルアセテート（１８８ｍｇ）を無色油状物質として得た。

（３）上記（２）で得られた化合物（１８８ｍｇ）のクロロホルム（１．０ｍＬ）溶液を氷冷し、デス－マーチン試薬（０．５３６ｇ）を加え、徐々に室温にし、室温で２時間撹拌した。反応液を氷冷し、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液－飽和炭酸水素ナトリウム水溶液の混合溶液（１：１）を加え、クロロホルムで抽出後、フェーズセパレーターで濾過、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝７５：２５）で精製し、３－オキソ－４－フェニルブチルアセテート（１７５ｍｇ）を無色油状物質として得た。

（４）上記（３）で得られた化合物（１７５ｍｇ）を用いて、参考例２－５－１（４）に記載の方法に準じて反応を行い、３，３－ジフルオロ－４－フ

ェニルブチルアセテート（１５９ｍｇ）を無色油状物質として得た。

（５）上記（４）で得られた化合物（１５９ｍｇ）を用いて、参考例２－５－１（５）に記載の方法に準じて反応を行い、３，３－ジフルオロ－４－フェニルブタン－１－オール（１２４ｍｇ）を無色油状物質として得た。

（６）上記（５）で得られた化合物（１２４ｍｇ）を用いて、参考例２－１－１に記載の方法に準じて反応を行い、標題化合物（２０９ｍｇ）を無色油状物質として得た。

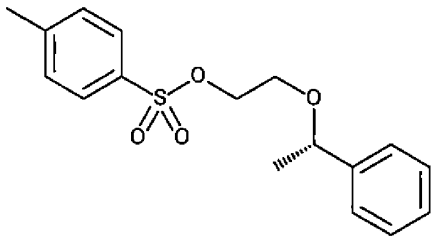
MS ESI posi: 363[M+Na]$^+$.

保持時間： 1.150 min (method B)

参考例２－７－１

２－［（１Ｓ）－１－フェニルエトキシ］エチル　４－メチルベンゼン－１－スルホナート

[0889] [化427]



（１）水素化ナトリウム（６０％鉱油分散物、１．９６ｇ）のテトラヒドロフラン（６０ｍＬ）懸濁液を氷冷し、（Ｓ）－（－）－１－フェニルエチルアルコール（２ｇ）のテトラヒドロフラン（１５ｍＬ）溶液をゆっくり加え、室温で１時間撹拌した。反応液を氷冷し、ブロモ酢酸（２．５０ｇ）のテトラヒドロフラン（１５ｍＬ）溶液を加え、室温で２日間撹拌した。反応液にテトラヒドロフラン（２０ｍＬ）を追加して氷冷し、水（６０ｍＬ）をゆっくり加えた。ジエチルエーテル（４０ｍＬ）を加え、水酸化ナトリウム水溶液を追加して、ｐＨを１２以上とし、水で３回抽出した。水層を合わせて、濃塩酸（４ｍＬ）を加え、ｐＨを１以下に調整し、酢酸エチルで２回抽出

した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、フェーズセパレーターで濾過、濃縮した。［（１Ｓ）－１－フェニルエトキシ］酢酸を含む混合物（３．３９ｇ）を橙色油状物質として得た。

（２）上記（１）で得られた混合物（３．３９ｇ）のテトラヒドロフラン（３３ｍＬ）溶液を氷冷し、ボラン－テトラヒドロフラン錯体（１ｍｏｌ／Ｌテトラヒドロフラン溶液、４９．１ｍＬ）を加え、室温で２時間撹拌した。反応液を氷冷し、イソプロピルアルコール（１０ｍＬ）をゆっくり加え、室温でメタノールを加え、１７時間撹拌した。溶媒を留去し、酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄した。有機層を濃縮し、２－［（１Ｓ）－１－フェニルエトキシ］エタン－１－オールを含む混合物（２．９２ｇ）を黄色油状物質として得た。

（３）上記（２）で得られた混合物（２．９２ｇ）を用いて、参考例２－１－１に記載の方法に準じて反応を行った。ただし、反応溶媒としてクロロホルムのかわりにテトラヒドロフランを用いた。以上の方法により、標題化合物（４．２０ｇ）を黄色油状物質として得た。

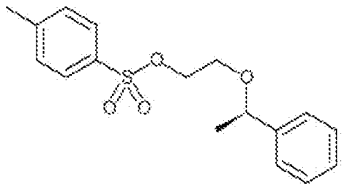
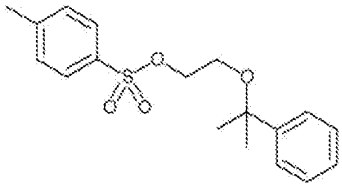
MS ESI posi: 343[M+Na]$^+$.

保持時間： 1.141 min (method B)

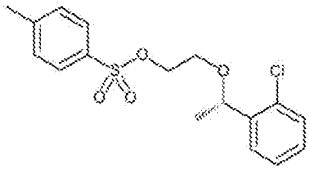
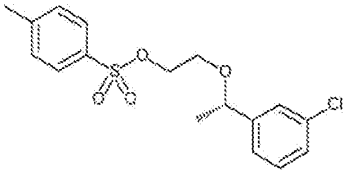
[0890] 以下の参考例２－７－２～２－７－５は、市販の化合物、又は文献記載の方法若しくはこれに準ずる方法に従って合成し得られる化合物を用い、参考例２－７－１に記載の方法又はこれに準ずる方法にて合成した。化合物の構造、ＬＣＭＳデータを表１５－１～１５－２に示す。

[0891]

[表15-1]

参考例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間（分）	method
2－7－2		343 [M+Na]+	1.143	B
2－7－3		357 [M+Na]+	1.195	B

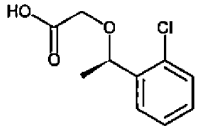
[0892] [表15-2]

参考例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間（分）	method
2－7－4		377 [M+Na]+	1.226	B
2－7－5		377 [M+Na]+	1.214	B

参考例２－８－１

［（１Ｒ）－１－（２－クロロフェニル）エトキシ］酢酸

[0893] [化428]



水素化ナトリウム（６０％鉱油分散物、１９２ｍｇ）のテトラヒドロフラン（４．８ｍＬ）懸濁液を氷冷し、ブロモ酢酸（２６６ｍｇ）のテトラヒドロフラン（１．２ｍＬ）溶液をゆっくり加え、室温で１０分間撹拌した。反応液を氷冷し、（１Ｒ）－１－（２－クロロフェニル）エタン－１－オール（３００ｍｇ）のテトラヒドロフラン（０．６４ｍＬ）溶液を加え、室温で７時間撹拌した。反応液を氷冷し、水（０．６ｍＬ）をゆっくり加え、同温で３０分間撹拌し、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（クロロホルム：メタノール＝９９：１～メタノールのみ）で精製し、標題化合物（３４０ｍｇ）を無色固体として得た。

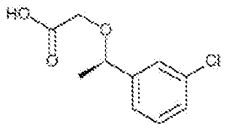
MS ESI posi: 237[M+Na]$^+$.

MS ESI nega: 213[M-H]$^-$.

保持時間： 0.858 min (method B)

[0894] 以下の参考例２－８－２は、市販の化合物を用い、参考例２－８－１に記載の方法又はこれに準ずる方法にて合成した。化合物の構造、ＬＣＭＳデータを表１５－３に示す。

[0895] [表15-3]

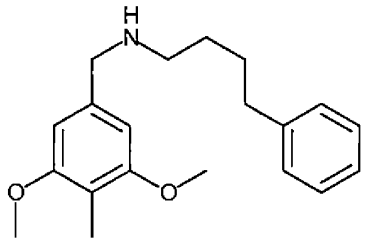
参考例番号	構造式	MS posi: m/z MS nega: m/z	保持時間（分）	method
2－8－2		237 [M+Na]+ 213 [M-H]-	0.850	B

参考例３－１－１

Ｎ－［（３，５－ジメトキシ－４－メチルフェニル）メチル］－４－フェニルブタン－１－アミン

[0896]

[化429]



参考例１－４－３で得られた化合物（１ｇ）のクロロホルム（１１ｍＬ）溶液に、４－フェニルブチルアミン（１．３２ｍＬ）、ナトリウム　トリアセトキシボロヒドリド（１．７６ｇ）を加え、室温で終夜撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液（５ｍＬ）、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（５ｍＬ）を加え、クロロホルム（２０ｍＬ）で抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で２回洗浄し、フェーズセパレーターで濾過、濃縮した。得られた残渣をＮＨシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝９５：５～５０：５０）で精製し、標題化合物（１．６５ｇ）を無色油状物質として得た。

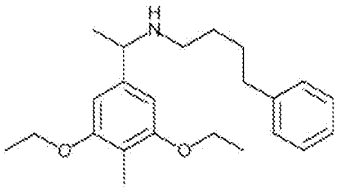
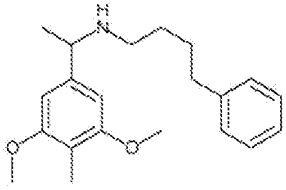
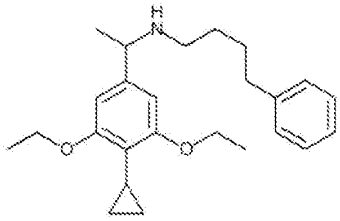
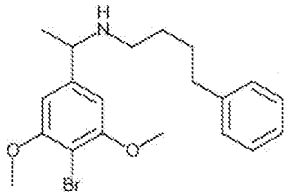
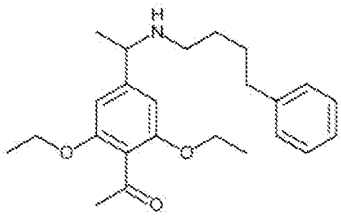
MS ESI posi: 314[M+H]$^+$.

保持時間： 0.706 min (method B)

[0897] 以下の参考例３－１－２～３－１－２１、参考例３－１－２３～３－１－７９は、参考例１－４－２、参考例１－５－１～１－５－２９、参考例１－６－１～１－６－２、参考例１－７－１～１－７－５、参考例１－８－１～１－８－６、参考例１－９－２～１－９－３、参考例１－１０－１～１－１０－６、参考例１－１１－１～１－１１－２、参考例１－１２－２、参考例１－１３－１～１－１３－４、参考例１－１５－１、参考例１－１５－４で得られた化合物、市販の化合物、又は文献記載の方法若しくはこれに準ずる方法に従って合成し得られる化合物を用い、参考例３－１－１に記載の方法又はこれに準ずる方法にて、合成した。化合物の構造、ＬＣＭＳデータを表１６－１～１６－１５に示す。

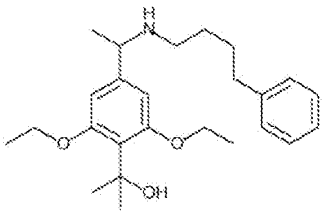
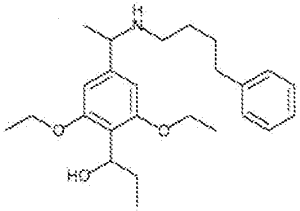
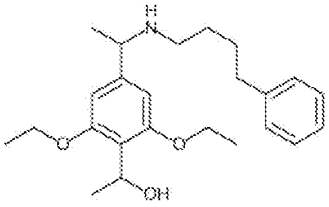
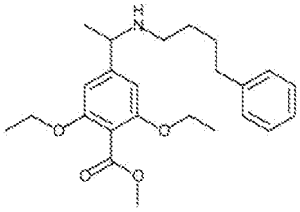
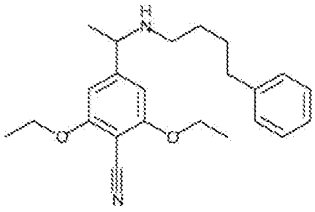
[0898]

[表16-1]

参考例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間（分）	method
3－1－2		356 [M+H]+	0.631	D
3－1－3		328 [M+H]+	0.761	B
3－1－4		352 [M+H]+	0.927	B
3－1－5		392 [M+H]+	0.816	B
3－1－6		384 [M+H]+	0.743	B

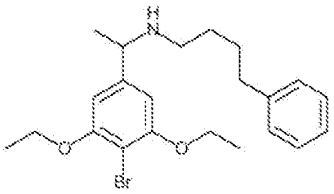
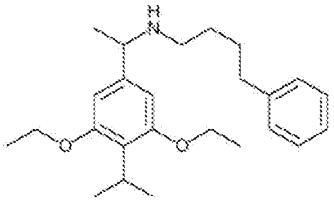
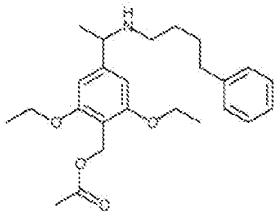
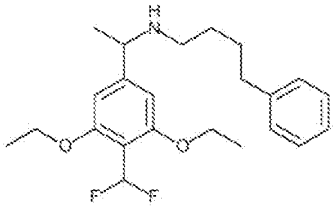
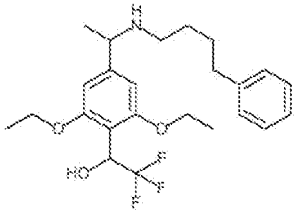
[0899]

[表16-2]

参考例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間（分）	method
3－1－7		400 [M+H]+	0.771	B
3－1－8		400 [M+H]+	0.725	B
3－1－9		386 [M+H]+	0.729	B
3－1－10		400 [M+H]+	0.743	B
3－1－11		367 [M+H]+	0.708	B

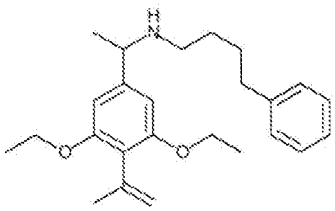
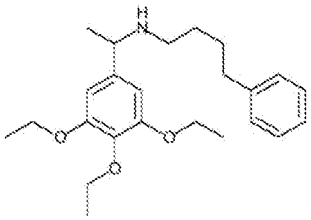
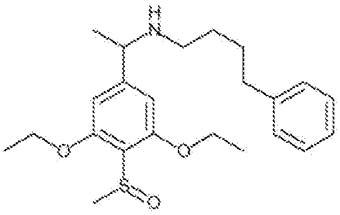
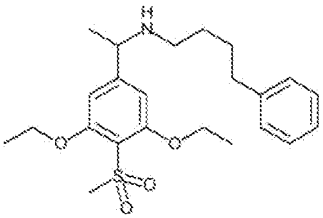
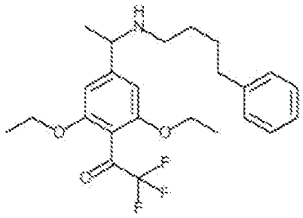
[0900]

[表16-3]

参考例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
3－1－12		420 [M+H]+	0.767	E
3－1－13		384 [M+H]+	0.969	B
3－1－14		414 [M+H]+	0.891	B
3－1－15		392 [M+H]+	0.823	B
3－1－16		440 [M+H]+	0.944	B

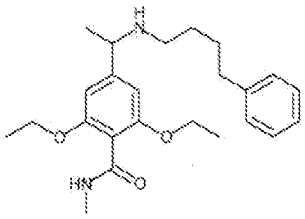
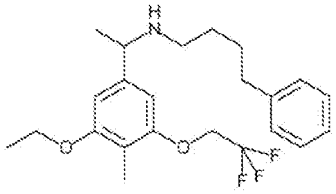
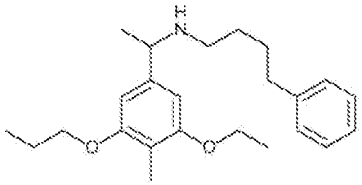
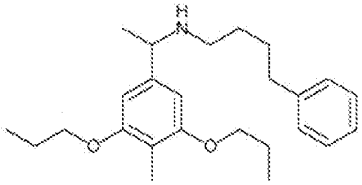
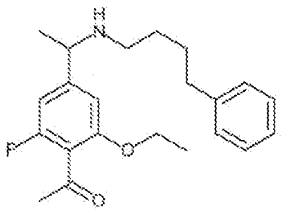
[0901]

[表16-4]

参考例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間（分）	method
3－1－17		382 [M+H]+	0.875	B
3－1－18		386 [M+H]+	0.718	B
3－1－19		404 [M+H]+	0.622	B
3－1－20		420 [M+H]+	0.546	B
3－1－21		438 [M+H]+	0.831	B

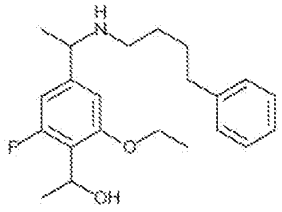
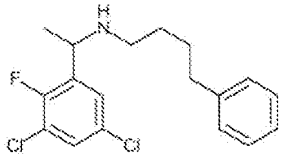
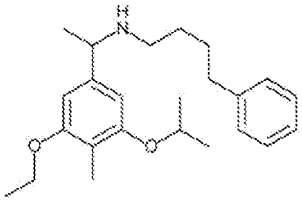
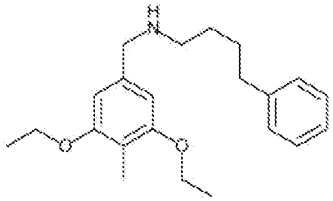
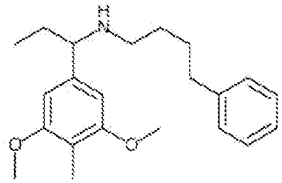
[0902]

[表16-5]

参考例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間(分)	method
3－1－23		399 [M+H]+	0.515	B
3－1－24		410 [M+H]+	0.669	A
3－1－25		370 [M+H]+	0.923	B
3－1－26		384 [M+H]+	0.719	A
3－1－27		358 [M+H]+	0.652	B

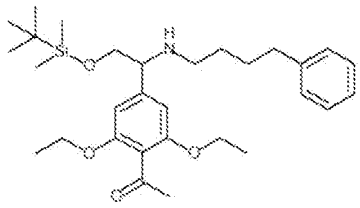
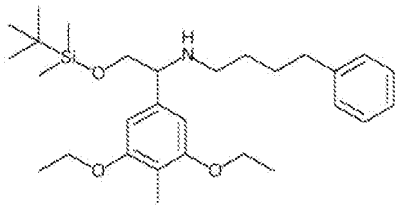
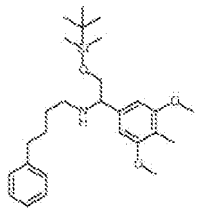
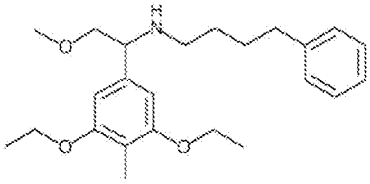
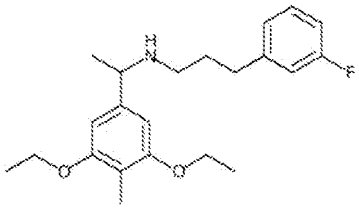
[0903]

[表16-6]

参考例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間（分）	method
3－1－28		360 [M+H]+	0.599	B
3－1－29		340 [M+H]+	0.697	B
3－1－30		370 [M+H]+	0.958	B
3－1－31		342 [M+H]+	1.020	B
3－1－32		342 [M+H]+	0.779	B

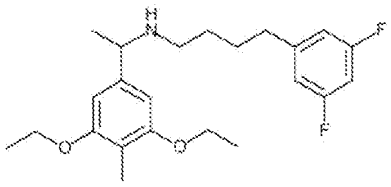
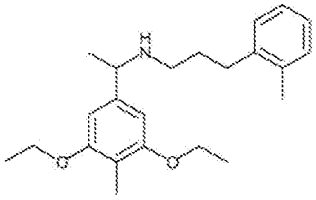
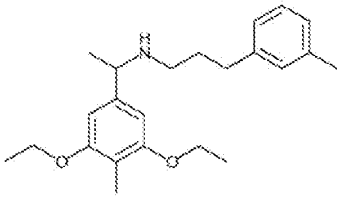
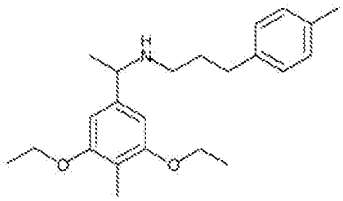
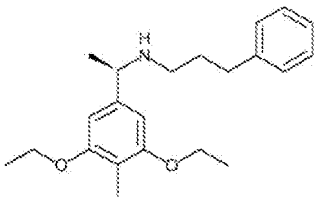
[0904]

[表16-7]

参考例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
3－1－33		514 [M+H]+	0.761	A
3－1－34		488 [M+H]+	0.835	D
3－1－35		458 [M+H]+	0.750	D
3－1－36		386 [M+H]+	0.605	A
3－1－37		360 [M+H]+	0.766	B

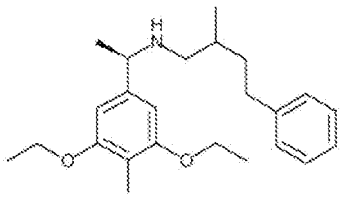
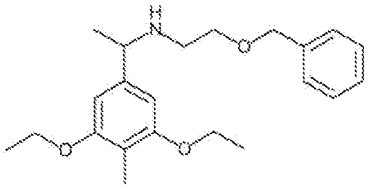
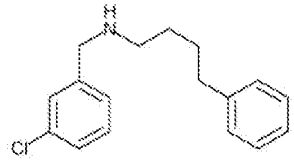
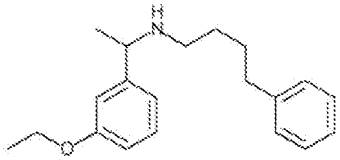
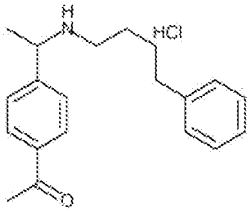
[0905]

[表16-8]

参考例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
3－1－38		392 [M+H]+	0.947	B
3－1－39		356 [M+H]+	0.863	B
3－1－40		356 [M+H]+	0.871	B
3－1－41		356 [M+H]+	0.871	B
3－1－42		342 [M+H]+	0.809	B

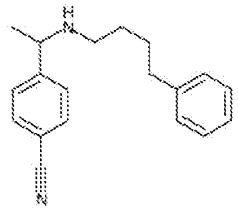
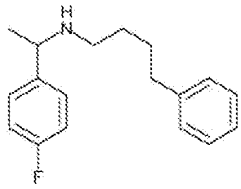
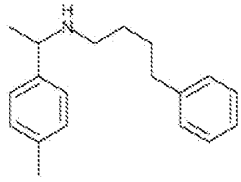
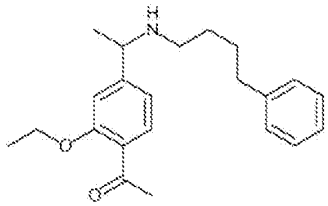
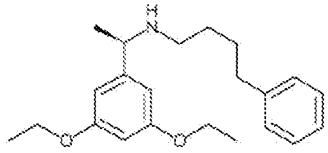
[0906]

[表16-9]

参考例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間（分）	method
3－1－43		370 [M+H]+	0.886	B
3－1－44		358 [M+H]+	0.696	A
3－1－45		274 [M+H]+	0.715	B
3－1－46		298 [M+H]+ 296 [M-H]-	0.637	B
3－1－47		296 [M+H]+	0.568	B

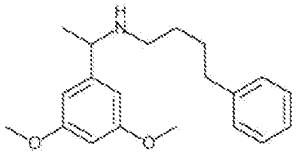
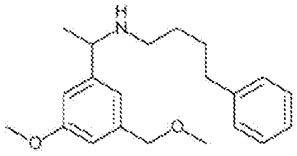
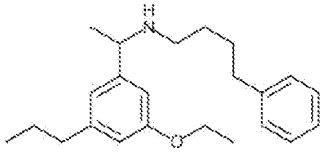
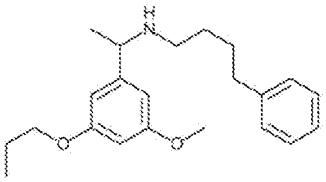
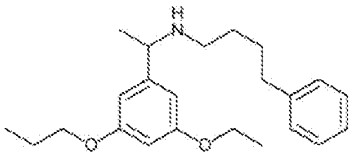
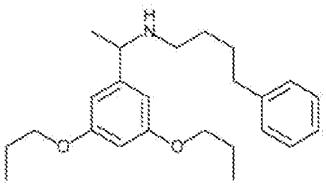
[0907]

[表16-10]

参考例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間(分)	method
3－1－48		279 [M+H]+	0.625	B
3－1－49		272 [M+H]+	0.738	B
3－1－50		268 [M+H]+	0.719	B
3－1－51		340 [M+H]+	0.705	B
3－1－52		342 [M+H]+	0.710	B

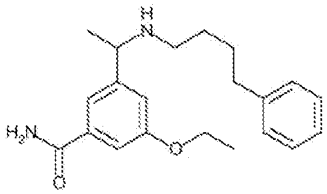
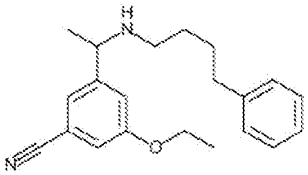
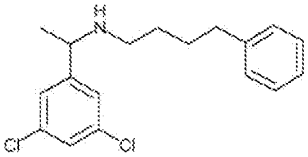
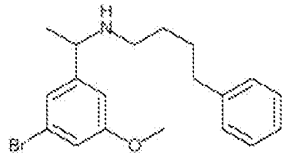
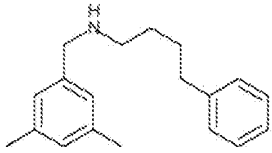
[0908]

[表16-11]

参考例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間(分)	method
3－1－5 3		314 [M+H]+	0.885	B
3－1－5 4		328 [M+H]+	0.872	B
3－1－5 5		340 [M+H]+	0.898	B
3－1－5 6		342 [M+H]+	0.720	B
3－1－5 7		356 [M+H]+	0.822	B
3－1－5 8		370 [M+H]+	0.868	B

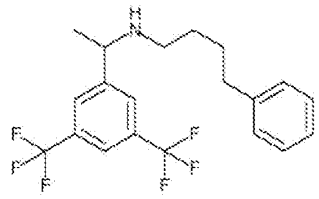
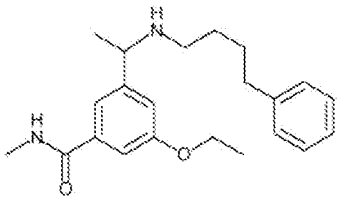
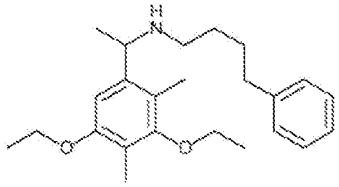
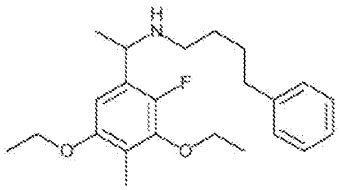
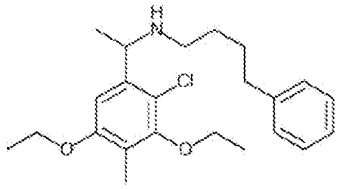
[0909]

[表16-12]

参考例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間(分)	method
3－1－59		341 [M+H]+	0.923	B
3－1－60		323 [M+H]+	0.660	A
3－1－61		322 [M+H]+	0.730	B
3－1－62		382 [M+H]+	0.687	B
3－1－63		268 [M+H]+	0.735	B

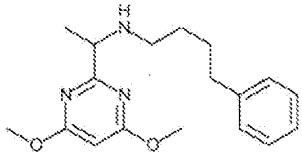
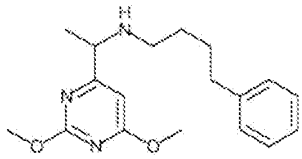
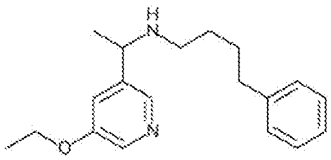
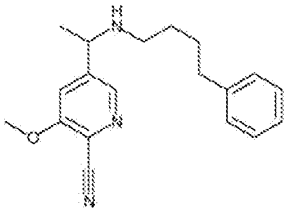
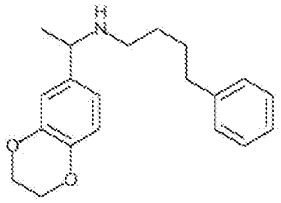
[0910]

[表16-13]

参考例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間(分)	method
3－1－64		390 [M+H]+	0.734	E
3－1－65		355 [M+H]+	0.860	F
3－1－66		370 [M+H]+	0.818	A
3－1－67		374 [M+H]+	0.636	A
3－1－68		390 [M+H]+	0.623	A

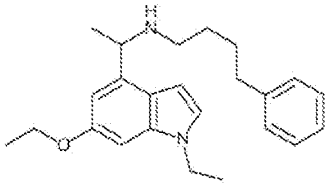
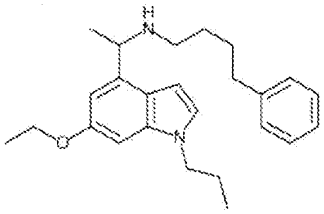
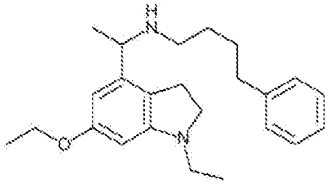
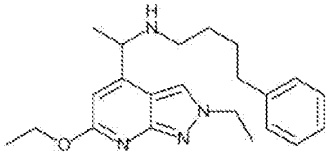
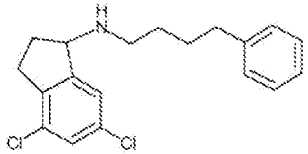
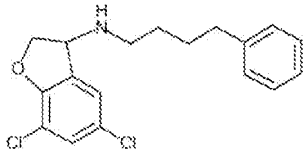
[0911]

[表16-14]

参考例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間(分)	method
3－1－69		316 [M+H]+	1.051	C
3－1－70		316 [M+H]+	1.004	C
3－1－71		299 [M+H]+	0.631	B
3－1－72		310 [M+H]+	0.663	B
3－1－73		312 [M+H]+	0.566	B

[0912]

[表16-15]

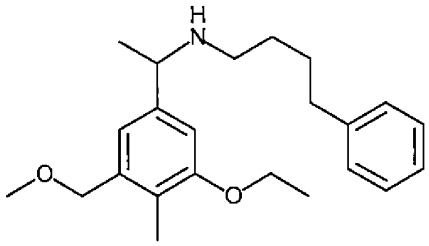
参考例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間（分）	method
3－1－74		365 [M+H]+	0.783	B
3－1－75		379 [M+H]+	0.891	A
3－1－76		367 [M+H]+	0.804	B
3－1－77		367 [M+H]+	0.459	A
3－1－78		334 [M+H]+	0.592	A
3－1－79		336 [M+H]+	0.837	B

参考例３－１－８０

Ｎ－｛１－［３－エトキシ－５－（メトキシメチル）－４－メチルフェニル］エチル｝－４－フェニルブタン－１－アミン

[0913]

[化430]



参考例１－５－１４で得られた化合物（３０ｍｇ）、４－フェニルブチルアミン（２３．５μＬ）のエタノール（０．６７ｍＬ）溶液に、酢酸を加えてｐＨを５に調整し、６０℃で１２時間撹拌した。反応液にｐ－トルエンスルホン酸一水和物（１ｍｇ）を加え、加熱還流下で２時間撹拌した。反応液にエタノール（１ｍＬ）を加え氷冷し、シアノ水素化ほう素ナトリウム（２５ｍｇ）を加えた。酢酸を加え、ｐＨを４～５に調整し、室温で３時間撹拌し、同温で２日間静置した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別後、濾液を濃縮し、標題化合物（５８ｍｇ）を黄色油状物質として得た。

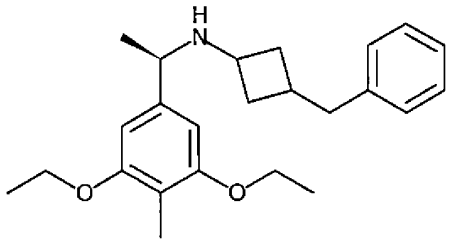
MS ESI posi: 356[M+H]$^+$.

保持時間： 0.914 min (method B)

参考例３－２－１

３－ベンジル－Ｎ－［（１Ｒ）－１－（３，５－ジエトキシ－４－メチルフェニル）エチル］シクロブタン－１－アミン

[0914] [化431]



参考例１－１５－１で得られた化合物（５０ｍｇ）のクロロホルム（１．９ｍＬ）溶液に、トリエチルアミン（８０．５μＬ）、３－ベンジルシクロブタン－１－オン（３３．９ｍｇ）を加え、室温で１０分間撹拌した。反応液を氷冷し、ナトリウム　トリアセトキシボロヒドリド（２０４ｍｇ）を加え、同温で２０分間撹拌し、室温で終夜撹拌した。反応液を氷冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液加え、室温で１時間撹拌し、クロロホルム（４ｍＬ）で３回抽出した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝９８：２～７０：３０）で精製し、標題化合物（５０ｍｇ）を得た。

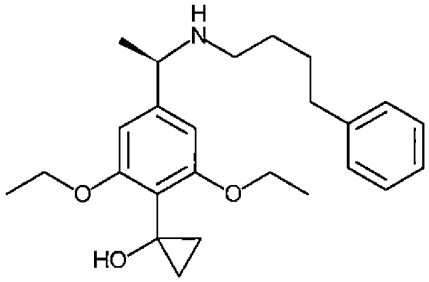
MS ESI posi: 368[M+H]$^+$.

保持時間： 0.592 min (method A)

参考例３－２－２

１－（２，６－ジエトキシ－４－｛（１Ｒ）－１－［（４－フェニルブチル）アミノ］エチル｝フェニル）シクロプロパン－１－オール

[0915] [化432]



参考例１－１５－７で得られた化合物（３０ｍｇ）、４－フェニルブタナール（１７ｍｇ）のエタノール（０．５７ｍＬ）溶液に、酢酸を加えてｐＨを５～６に調整し、室温で２０分間撹拌した。反応液を氷冷し、シアノ水素化ほう素ナトリウム（２１ｍｇ）を加え、室温で１時間撹拌した。反応液を氷冷し、シアノ水素化ほう素ナトリウム（２１ｍｇ）を加え、室温で１５時間撹拌した。反応液を氷冷し、４－フェニルブタナール（１３ｍｇ）を加え

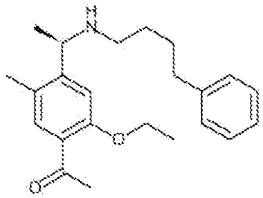
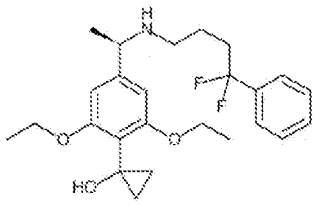
、同温で４時間撹拌した。同温で４－フェニルブタナール（３ｍｇ）を加え、同温で１時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（２ｍＬ）を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、フェーズセパレーターで濾過、濃縮し、標題化合物（５１ｍｇ）を無色油状物質として得た。

MS ESI posi: 398[M+H]+.

保持時間： 1.062 min (method C)

[0916] 以下の参考例３－２－３～３－２－４は、参考例２－１－１、参考例２－６－１、参考例１－１５－７～１－１５－８で得られた化合物、市販の化合物、又は文献記載の方法若しくはこれに準ずる方法に従って合成し得られる化合物を用い、参考例３－２－２に記載の方法又はこれに準ずる方法にて、合成した。化合物の構造、ＬＣＭＳデータを表１７－１に示す。

[0917] [表17-1]

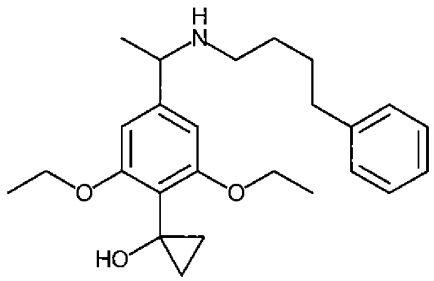
参考例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
3－2－3		354 [M+H]+	1.022	F
3－2－4		434 [M+H]+	1.055	F

参考例３－３－１

１－（２，６－ジエトキシ－４－｛１－［（４－フェニルブチル）アミノ］エチル｝フェニル）シクロプロパン－１－オール

[0918]

[化433]



本反応は、文献（関東化学； ＴＨＥ ＣＨＥＭＩＣＡＬ ＴＩＭＥＳ、第２２８巻、１９頁、２０１３年）に記載の方法を参考に行った。参考例１－９－１で得られた化合物（８４ｍｇ）、４－フェニルブチルアミン（４５．１ｍｇ）、ギ酸（３６．３μＬ）、クロロ（ペンタメチルシクロペンタジエニル）（８－キノリノラート）イリジウム（III）（８．０７ｍｇ）の酢酸エチル（１．６ｍＬ）溶液を、４０℃で１１時間撹拌した。反応液を室温に戻し、濃縮し、標題化合物を橙色油状物質として得た。

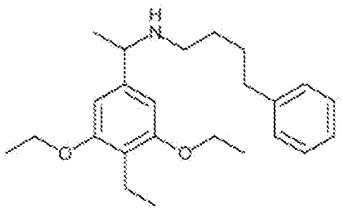
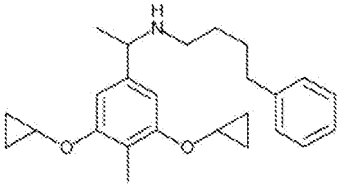
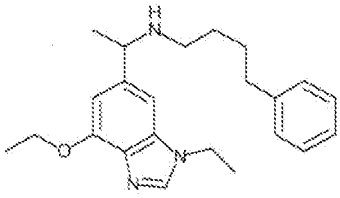
MS ESI posi: 398[M+H]+.

保持時間： 0.713 min (method B)

[0919] 以下の参考例３－３－２～３－３－４は、参考例１－７－７、参考例１－７－９、参考例１－８－４で得られた化合物、市販の化合物、又は文献記載の方法若しくはこれに準ずる方法に従って合成し得られる化合物を用い、参考例３－３－１に記載の方法又はこれに準ずる方法にて、合成した。化合物の構造、ＬＣＭＳデータを表１８－１に示す。

[0920]

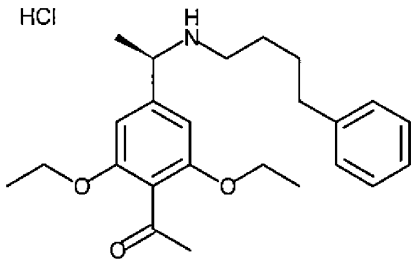
[表18-1]

参考例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間（分）	method
3－3－2		370 [M+H]+	0.899	B
3－3－3		380 [M+H]+	0.878	B
3－3－4		366 [M+H]+	0.707	C

参考例３－４－１

１－（２，６－ジエトキシ－４－｛（１Ｒ）－１－［（４－フェニルブチル）アミノ］エチル｝フェニル）エタン－１－オン塩酸塩

[0921] [化434]



（１）参考例１－１６－３で得られた化合物（２３６ｍｇ）のクロロホルム（２ｍＬ）溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、室温で撹拌した。

有機層をフェーズセパレーターで濾過、濃縮し、１－｛４－［（１Ｒ）－１－アミノエチル］－２，６－ジエトキシフェニル｝エタン－１－オン（２１７ｍｇ）を得た。

（２）上記（１）で得られた化合物（５．２５ｇ）のアセトニトリル（１０５ｍＬ）溶液に参考例２－１－１で得られた化合物（７．００ｇ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１０．９ｍＬ）を加え、８０℃で３９時間撹拌した。反応液を氷冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで２回抽出、フェーズセパレーターで濾過、濃縮した。得られた残渣をＮＨシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサンのみ～酢酸エチルのみ）及びシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサンのみ～ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝５０：５０、次いでクロロホルムのみ～クロロホルム：メタノール＝８０：２０）で精製し、１－（２，６－ジエトキシ－４－｛（１Ｒ）－１－［（４－フェニルブチル）アミノ］エチル｝フェニル）エタン－１－オン（４．８４ｇ）を淡黄色油状物質として得た。

（３）上記（２）で得られた化合物（１．８７ｇ）の酢酸エチル（１６ｍＬ）溶液を氷冷し、４ｍｏｌ／Ｌ塩化水素－酢酸エチル溶液（４．９ｍＬ）を加え、室温で５０分間撹拌した。反応液を濃縮し、ｎ－ヘキサン－酢酸エチルの混合溶液（１：１、２０ｍＬ）を加えて、析出した固体を濾取し、標題化合物（２．０５ｇ）を無色粉末として得た。

MS ESI posi: 384[M+H]$^+$.

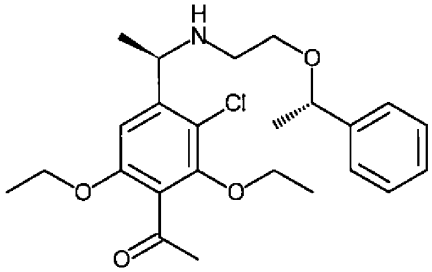
保持時間： 0.732 min (method B)

参考例３－４－２

１－｛３－クロロ－２，６－ジエトキシ－４－［（１Ｒ）－１－（｛２－［（１Ｓ）－１－フェニルエトキシ］エチル｝アミノ）エチル］フェニル｝エタン－１－オン

[0922]

[化435]



参考例１－１６－１で得られた化合物（２１４ｍｇ）及び参考例２－７－１で得られた化合物（２６４ｍｇ）を用い、参考例３－４－１（２）に記載の方法に準じて反応を行い、標題化合物（９６ｍｇ）を淡黄色油状物質として得た。

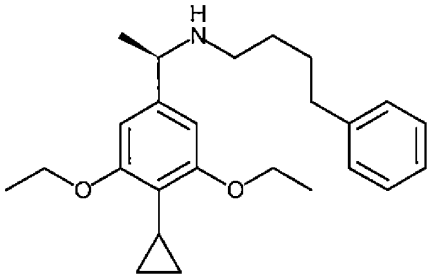
MS ESI posi: 434[M+H]+.

保持時間： 0.794 min (method B)

参考例３－４－３

Ｎ－［（１Ｒ）－１－（４－シクロプロピル－３，５－ジエトキシフェニル）エチル］－４－フェニルブタン－１－アミン

[0923] [化436]



（１）参考例１－１７－１で得られた化合物（１８０ｍｇ）のクロロホルム（５ｍＬ）溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（５ｍＬ）を加え、５０℃で１０分間撹拌した。有機層を分離後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、フェーズセパレーターで濾過、濃縮し、（１Ｒ）－１－（４－シクロプロピル

－３，５－ジエトキシフェニル）エタン－１－アミン（１２６ｍｇ）を無色油状物質として得た。

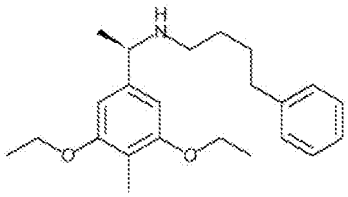
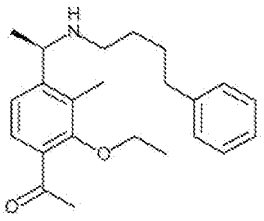
（２）上記（１）で得られた化合物（６３ｍｇ）及び参考例２－１－１で得られた化合物（８４．６ｍｇ）を用い、参考例３－４－１（２）に記載の方法に準じて反応を行い、標題化合物（７４．２ｍｇ）を茶色油状物質として得た。

MS ESI posi: 382[M+H]$^+$.

保持時間： 0.862 min (method B)

[0924] 以下の参考例３－４－４～３－４－５は、参考例１－１５－１、参考例１－１８－１、参考例２－１－１で得られた化合物、市販の化合物、又は文献記載の方法若しくはこれに準ずる方法に従って合成し得られる化合物を用い、参考例３－１－１、参考例３－４－１、参考例３－４－２、若しくは参考例３－４－３に記載の方法又はこれらに準ずる方法にて、合成した。化合物の構造、ＬＣＭＳデータを表１９－１に示す。

[0925] [表19-1]

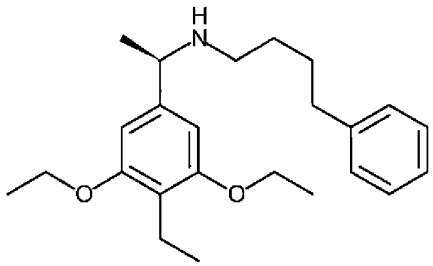
参考例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
3－4－4		356 [M+H]+	0.796	E
3－4－5		354 [M+H]+	1.012	F

参考例３－４－６

Ｎ－［（１Ｒ）－１－（３，５－ジエトキシ－４－エチルフェニル）エチル

］－４－フェニルブタン－１－アミン

[0926] [化437]



（１）参考例１－１５－６で得られた化合物（２．９６ｇ）及び参考例２－１－１で得られた化合物（３．３０ｇ）を用い、参考例３－４－３に記載の方法に準じて反応を行い、Ｎ－［（１Ｒ）－１－（４－ブロモ－３，５－ジエトキシフェニル）エチル］－４－フェニルブタン－１－アミン（３．７８ｇ）を無色油状物質として得た。

（２）上記（１）で得られた化合物（３．７８ｇ）の酢酸エチル（３０ｍＬ）溶液を氷冷し、４ｍｏｌ／Ｌ塩化水素－酢酸エチル溶液（９．０ｍＬ）を加え、室温で３０分間撹拌した。反応液に、酢酸エチル（２０ｍＬ）を追加した。反応液を濃縮し、ｎ－ヘキサン－酢酸エチルの混合溶液（１：１、２０ｍＬ）を加え、析出した固体を濾取し、Ｎ－［（１Ｒ）－１－（４－ブロモ－３，５－ジエトキシフェニル）エチル］－４－フェニルブタン－１－アミン塩酸塩（２．９１ｇ）を無色固体として得た。

（３）上記（２）で得られた化合物（１．０ｇ）のクロロホルム溶液に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで２回抽出した。有機層をフェーズセパレーターで濾過、濃縮し、Ｎ－［（１Ｒ）－１－（４－ブロモ－３，５－ジエトキシフェニル）エチル］－４－フェニルブタン－１－アミンを含む混合物を得た。

（４）上記（３）で得られた混合物のクロロホルム（１１ｍＬ）溶液に二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（０．５３ｇ）を加え、室温で２時間撹拌した。反応液にトリエチルアミン（０．６１ｍＬ）を追加し室温で終夜撹拌した。反

応液に０．５ｍｏｌ／Ｌ塩酸を加え、クロロホルムで抽出した。有機層をフェーズセパレーターで濾過、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサンのみ～ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝８０：２０）で精製し、ｔｅｒｔ－ブチル　［（１Ｒ）－１－（４－ブロモ－３，５－ジエトキシフェニル）エチル］（４－フェニルブチル）カルバマート（１．３０ｇ）を無色油状物質として得た。

（５）本反応は、文献（Ｔｈｅ　Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ、第７４巻、３６２６頁、２００９年）に記載の方法を参考に行った。上記（４）で得られた化合物（２００ｍｇ）のトルエン（３．８ｍＬ）溶液にエチルボロン酸（４２．６ｍｇ）、炭酸カリウム（１５９ｍｇ）、酢酸パラジウム（II）（１７．３ｍｇ）、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，６’－ジイソプロポキシビフェニル（７１．７ｍｇ）に水（３８４μＬ）を加え、１１０℃で５時間撹拌した。反応液をセライト（登録商標）濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサンのみ～ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝８０：２０）で精製し、ｔｅｒｔ－ブチル　［（１Ｒ）－１－（３，５－ジエトキシ－４－エチルフェニル）エチル］（４－フェニルブチル）カルバマート（１３３ｍｇ）を無色油状物質として得た。

（６）上記（５）で得られた化合物（１３３ｍｇ）の酢酸エチル（２ｍＬ）溶液に４ｍｏｌ／Ｌ塩化水素－酢酸エチル溶液（２ｍＬ）を加え、室温で１時間撹拌した。反応液を濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層をフェーズセパレーターで濾過、濃縮し、標題化合物（１１０ｍｇ）を得た。

MS ESI posi: 370 $[M+H]^+$.

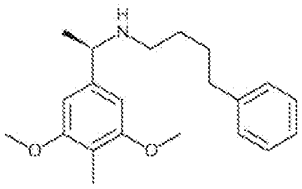
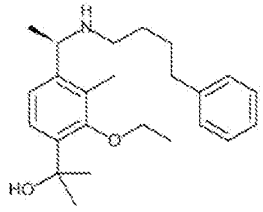
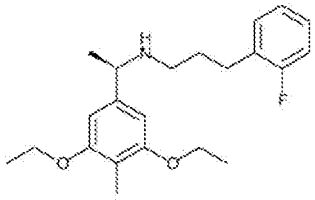
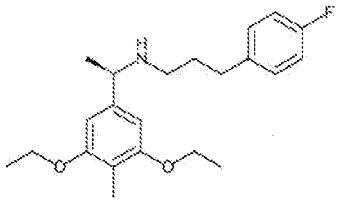
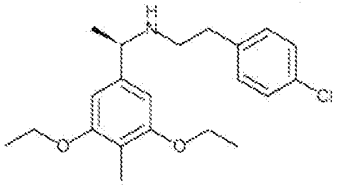
保持時間： 0.827 min (method A)

[0927] 以下の参考例３－４－７～３－４－５１は、参考例１－１５－１、参考例１－１５－３、参考例１－１５－５、参考例１－１５－７、参考例１－１６－１～１－１６－３、参考例１－１７－１、参考例１－１８－１～１－１８

－２、参考例２－１－１～２－１－６、参考例２－２－１、参考例２－３－１～２－３－５、参考例２－４－１、参考例２－５－１、参考例２－６－１、参考例２－７－１～２－７－５で得られた化合物、市販の化合物、又は文献記載の方法若しくはこれに準ずる方法に従って合成し得られる化合物を用い、参考例３－４－１～３－４－３、若しくは参考例３－４－６に記載の方法又はこれらに準ずる方法にて、合成した。化合物の構造、ＬＣＭＳデータを表２０－１～表２０－１０に示す。

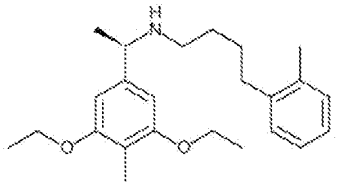
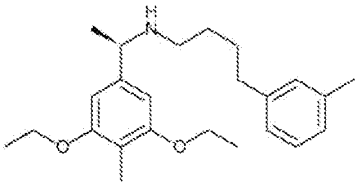
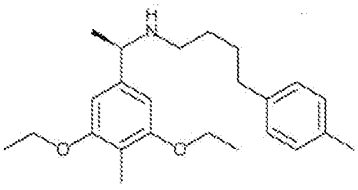
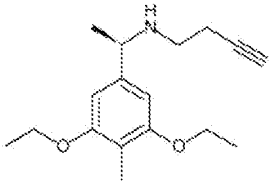
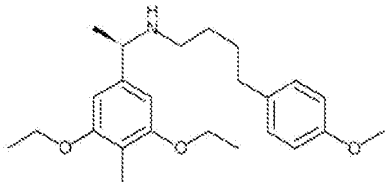
[0928]

[表20-1]

参考例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間(分)	method
3－4－7		328 [M+H]+	0.693	E
3－4－8		370 [M+H]+	1.008	F
3－4－9		360 [M+H]+	0.560	A
3－4－10		360 [M+H]+	0.561	A
3－4－11		362 [M+H]+	0.579	A

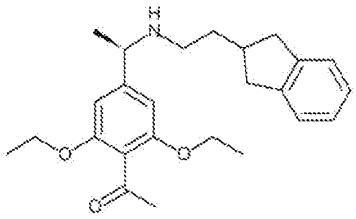
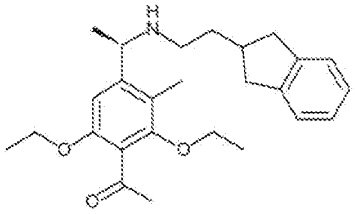
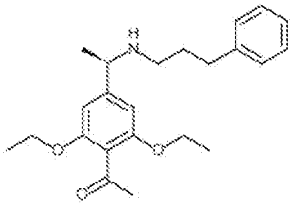
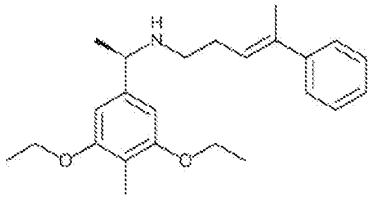
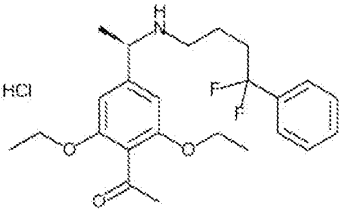
[0929]

[表20-2]

参考例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
3－4－12		370 [M+H]+	0.616	A
3－4－13		370 [M+H]+	0.619	A
3－4－14		370 [M+H]+	0.621	A
3－4－15		276 [M+H]+	0.604	B
3－4－16		386 [M+H]+	0.790	B

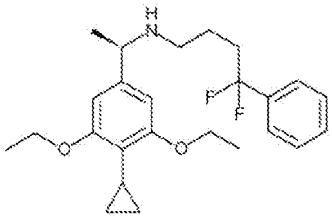
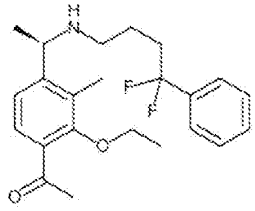
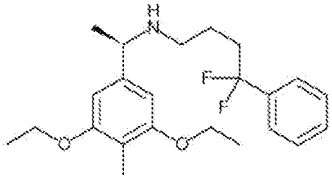
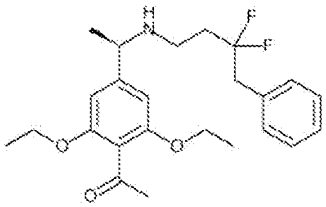
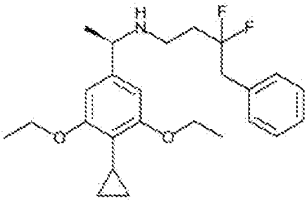
[0930]

[表20-3]

参考例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
3－4－17		396 [M+H]+	0.742	B
3－4－18		410 [M+H]+	0.769	B
3－4－19		370 [M+H]+	0.640	B
3－4－20		368 [M+H]+	0.645	A
3－4－21		420 [M+H]+	0.766	B

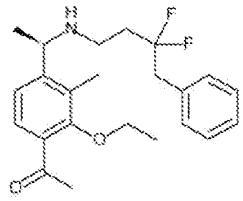
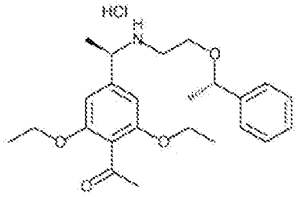
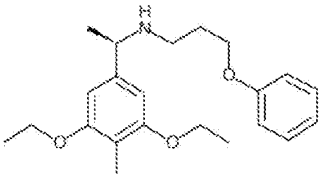
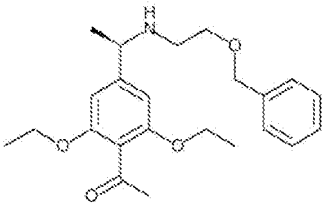
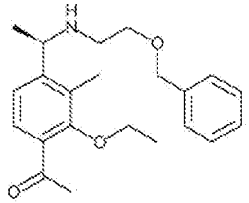
[0931]

[表20-4]

参考例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間（分）	method
3－4－22		418 [M+H]+	1.157	F
3－4－23		390 [M+H]+	1.011	F
3－4－24		392 [M+H]+	0.608	A
3－4－25		420 [M+H]+	0.675	B
3－4－26		418 [M+H]+	1.151	F

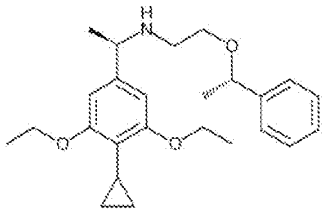
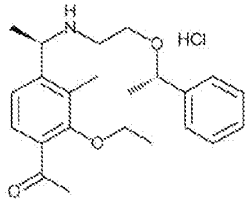
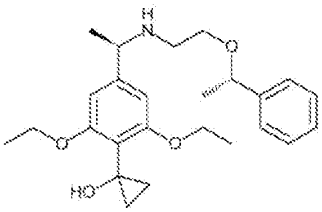
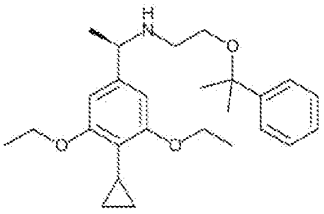
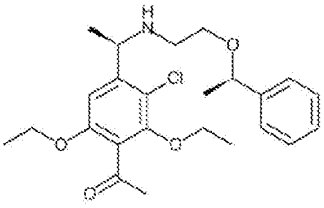
[0932]

[表20-5]

参考例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間(分)	method
3－4－27		390 [M+H]+	1.133	C
3－4－28		408 [M+H]+	0.823	B
3－4－29		358 [M+H]+	0.759	B
3－4－30		388 [M+H]+	0.833	B
3－4－31		358 [M+H]+	0.925	F

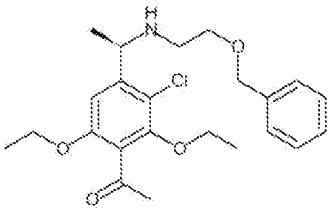
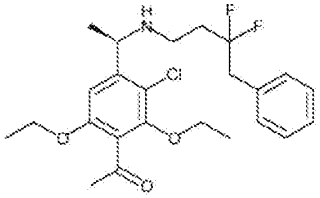
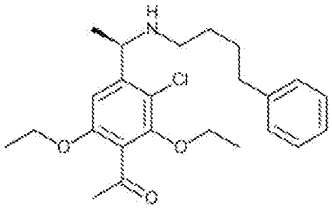
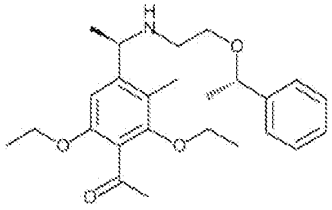
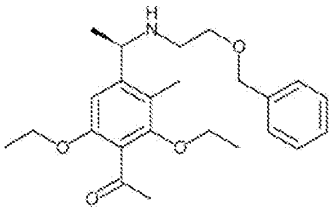
[0933]

[表20-6]

参考例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間（分）	method
3－4－3 2		398 [M+H]+	0.869	B
3－4－3 3		370 [M+H]+	0.967	F
3－4－3 4		414 [M+H]+	1.041	F
3－4－3 5		412 [M+H]+	0.927	B
3－4－3 6		434 [M+H]+	0.801	B

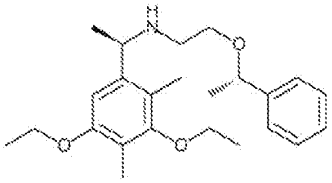
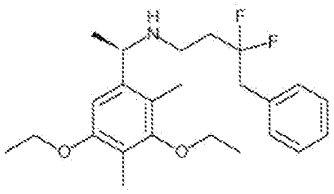
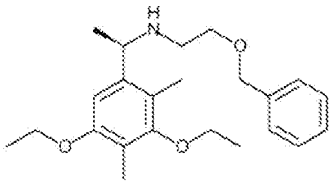
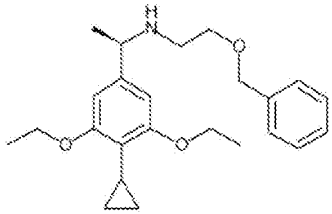
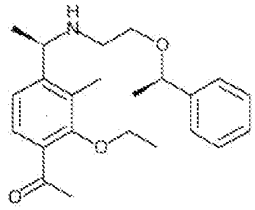
[0934]

[表20-7]

参考例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
3－4－37		420 [M+H]+	0.634	B
3－4－38		454 [M+H]+	1.224	C
3－4－39		416 [M+H]+	1.181	C
3－4－40		414 [M+H]+	0.746	B
3－4－41		400 [M+H]+	0.705	B

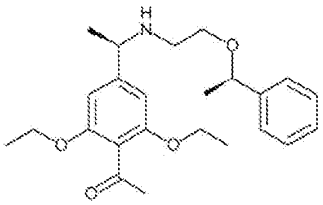
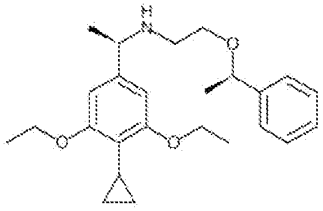
[0935]

[表20-8]

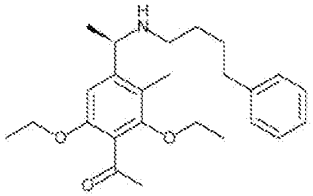
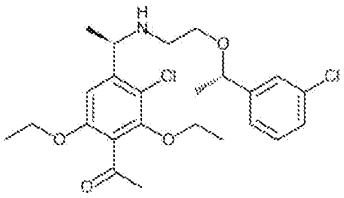
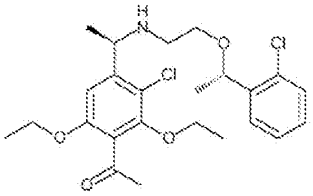
参考例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
3－4－42		336 [M+H]+	0.629	A
3－4－43		406 [M+H]+	0.843	B
3－4－44		372 [M+H]+	0.800	B
3－4－45		384 [M+H]+	0.811	B
3－4－46		370 [M+H]+	0.981	F

[0936]

[表20-9]

参考例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
3－4－47		400 [M+H]+	0.727	B
3－4－48		398 [M+H]+	0.863	B

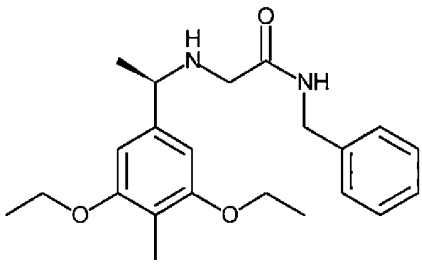
[0937] [表20-10]

参考例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
3－4－49		398 [M+H]+	0.887	B
3－4－50		466 [M+H]+	0.891	B
3－4－51		466 [M+H]+	0.792	B

参考例３－５－１

Ｎ－ベンジル－Ｎ～２～－［（１Ｒ）－１－（３，５－ジエトキシ－４－メチルフェニル）エチル］グリシンアミド

[0938] [化438]



参考例１－１５－１で得られた化合物（６０ｍｇ）及び炭酸カリウム（９５．８ｍｇ）のアセトニトリル（１ｍＬ）懸濁液にＮ－ベンジル－２－クロロアセトアミド（５０．９ｍｇ）を加えて、８０℃で９時間撹拌した。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、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（ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝９０：１０～酢酸エチルのみ）で精製し、標題化合物（７８．８ｍｇ）を無色固体として得た。

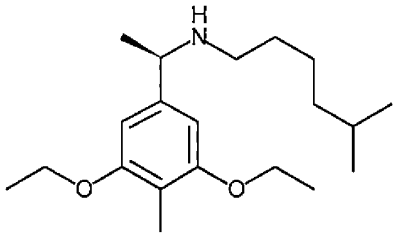
MS ESI posi: 371[M+H]$^+$.

保持時間： 0.571 min (method A)

参考例３－６－１

Ｎ－［（１Ｒ）－１－（３，５－ジエトキシ－４－メチルフェニル）エチル］－５－メチルヘキサン－１－アミン

[0939] [化439]



（１）参考例１－１５－１で得られた化合物（３０ｍｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（０．５８ｍＬ）溶液に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（８０．５μＬ）、５－メチルヘキサン酸（１６．４μＬ）を加え、氷冷下で２０分間撹拌した。反応液にＨＡＴＵ（８７．８ｍｇ）を加え、同温で３０分間撹拌し、室温で終夜撹拌した。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、フェーズセパレーターで濾過、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝９０：１０～２０：８０）で精製し、Ｎ－［（１Ｒ）－１－（３，５－ジエトキシ－４－メチルフェニル）エチル］－５－メチルヘキサンアミド（３８ｍｇ）を無色粉末として得た。

（２）上記（１）で得られた化合物（３５ｍｇ）のテトラヒドロフラン（１．０ｍＬ）溶液を氷冷し、１０分間撹拌した。同温でボラン－テトラヒドロフラン錯体（０．９ｍｏｌ／Ｌテトラヒドロフラン溶液、０．３ｍＬ）を加え、同温で３０分間、室温で終夜撹拌した。反応液を氷冷しメタノールを加えて室温で２時間撹拌した。反応液を濃縮し、標題化合物を得た。

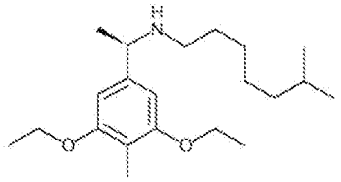
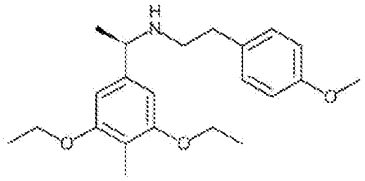
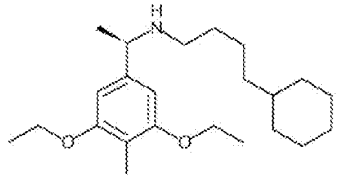
MS ESI posi: 322[M+H]$^+$.

保持時間： 0.603 min (method A)

[0940] 以下の参考例３－６－２～３－６－４は、参考例１－１５－１で得られた化合物、市販の化合物、又は文献記載の方法若しくはこれに準ずる方法に従って合成し得られる化合物を用い、参考例３－６－１に記載の方法又はこれに準ずる方法にて、合成した。化合物の構造、ＬＣＭＳデータを表２１－１に示す。

[0941]

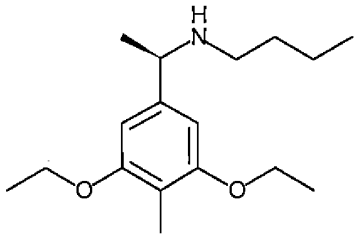
[表21-1]

参考例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間（分）	method
3－6－2		336 [M+H]+	0.636	A
3－6－3		358 [M+H]+	0.634	A
3－6－4		362 [M+H]+	1.152	A

参考例３－６－５

Ｎ－［（１Ｒ）－１－（３，５－ジエトキシ－４－メチルフェニル）エチル］ブタン－１－アミン

[0942] [化440]



（１）参考例１－１５－１で得られた化合物（８８．５ｍｇ）及び酪酸（３０ｍｇ）を用い、参考例３－６－１（１）に記載の方法に準じて反応を行い、Ｎ－［（１Ｒ）－１－（３，５－ジエトキシ－４－メチルフェニル）エチル］ブタンアミド（８７ｍｇ）を無色油状物質として得た。

（２）水素化リチウムアルミニウム（１０４ｍｇ）のテトラヒドロフラン（１．７ｍＬ）溶液を氷冷し、同温で１０分間撹拌し、上記（１）で得られた化合物（８０ｍｇ）のテトラヒドロフラン（１ｍＬ）溶液を加えた。同温で１０分間、加熱還流下で８時間、室温で終夜、加熱還流下で４時間撹拌した。反応液を氷冷し１０分間撹拌し、水を加えた。反応液をセライト（登録商標）濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をＮＨシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝９０：１０～５０：５０）で精製し、標題化合物（６４ｍｇ）を得た。

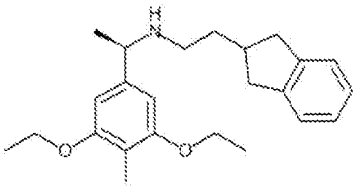
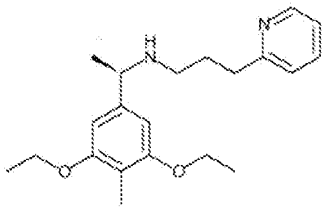
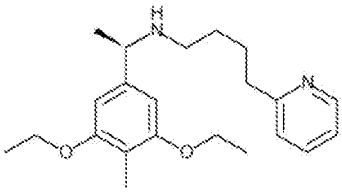
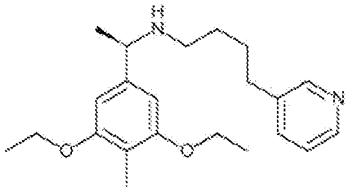
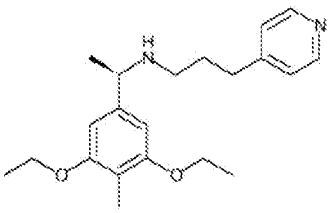
MS ESI posi: 280[M+H]$^+$.

保持時間： 0.486 min (method A)

[0943] 以下の参考例３－６－６～３－６－１３は、参考例１－１５－１で得られた化合物、市販の化合物、又は文献記載の方法若しくはこれに準ずる方法に従って合成し得られる化合物を用い、参考例３－６－５に記載の方法又はこれに準ずる方法にて、合成した。化合物の構造、ＬＣＭＳデータを表２２－１～表２２－２に示す。

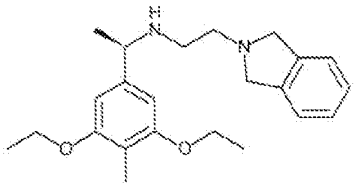
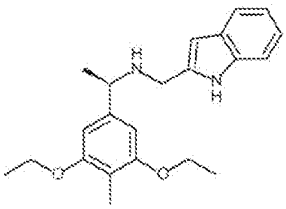
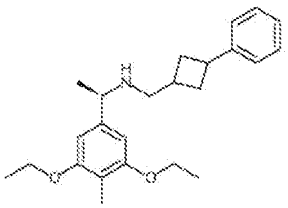
[0944]

[表22-1]

参考例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間（分）	method
3－6－6		368 [M+H]+	0.596	A
3－6－7		343 [M+H]+	0.859	C
3－6－8		357 [M+H]+	0.426	B
3－6－9		357 [M+H]+	0.393	B
3－6－10		343 [M+H]+	0.718	C

[0945]

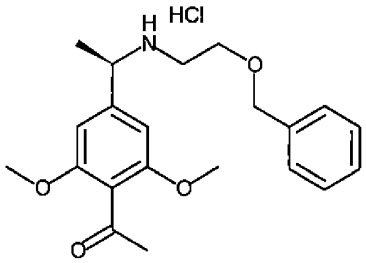
[表22-2]

参考例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
3－6－11		389 [M+H]+	0.577	B
3－6－12		353 [M+H]+	0.548	A
3－6－13		368 [M+H]+	0.812	B

参考例３－６－１４

１－｛４－［（１Ｒ）－１－｛［２－（ベンジルオキシ）エチル］アミノ｝エチル］－２，６－ジメトキシフェニル｝エタン－１－オン塩酸塩

[0946][化441]



（１）窒素雰囲気下、（ベンジルオキシ）酢酸（６１６ｍｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３．５ｍＬ）溶液に、参考例１－１５－９で得られた

化合物（１ｇ）、ＨＯＢｔ（６２０ｍｇ）を加え、反応液を水冷し、ＥＤＣ（７７６ｍｇ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１．４７ｍＬ）を加え、室温で２時間撹拌した。反応液にトルエン（３ｍＬ）を加えて氷冷し、水（６ｍＬ）をゆっくり加えた。反応液を室温で１０分間撹拌し、トルエンで抽出した。有機層を５％炭酸カリウム水溶液、５％硫酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別後、濾液を濃縮した。得られた残渣にメタノール（２０ｍＬ）を加え、６５℃で溶解させ、室温で１４時間撹拌した。析出した固体を濾取し、２－（ベンジルオキシ）－Ｎ－［（１Ｒ）－１－（４－ブロモ－３，５－ジメトキシフェニル）エチル］アセトアミド（８１７ｍｇ）を無色粉末として得た。

（２）窒素雰囲気下、ボラン－テトラヒドロフラン錯体（１ｍｏｌ／Ｌテトラヒドロフラン溶液、６．００ｍＬ）を氷冷し、上記（１）で得られた化合物（８１７ｍｇ）のテトラヒドロフラン（１．８ｍＬ）懸濁液を滴下し、室温で２時間撹拌した。反応液を水冷し、２ｍｏｌ／Ｌ塩酸（１．２ｍＬ）を滴下し、６０℃で１．５時間撹拌した。反応液にエタノール（５ｍＬ）、水（１０ｍＬ）を加え、８０℃で溶解させ、室温で１４時間、氷冷下で３０分間撹拌した。析出した固体を濾取し、（１Ｒ）－Ｎ－［２－（ベンジルオキシ）エチル］－１－（４－ブロモ－３，５－ジメトキシフェニル）エタン－１－アミン塩酸塩（６１２ｍｇ）を無色粉末として得た。

（３）窒素雰囲気下、エチレングリコールモノビニルエーテル（２５５μＬ）、炭酸カリウム（５８９ｍｇ）のトルエン（３．７ｍＬ）溶液に、上記（２）で得られた化合物（６１２ｍｇ）を加え、減圧脱気し、酢酸パラジウム（II）（６．３８ｍｇ）、１，３－ビス（ジフェニルホスフィノ）プロパン（２３．４ｍｇ）を加え、減圧脱気し、加熱還流下で１８時間撹拌した。室温で水（１ｍＬ）を加え、１時間撹拌した。反応液をセライト（登録商標）濾過し、濾液に２ｍｏｌ／Ｌ塩化水素－エタノール溶液（１．４２ｍＬ）を加え、室温で３０分間撹拌した。反応液を１５％炭酸カリウム水溶液で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を濾別後、濾液を濃縮し

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（ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝７８：２２～酢酸エチルのみ）で精製し、１－｛４－［（１Ｒ）－１－｛［２－（ベンジルオキシ）エチル］アミノ｝エチル］－２，６－ジメトキシフェニル｝エタン－１－オンを含む混合物（４７９ｍｇ）を黄色油状物質として得た。

（４）上記（３）で得られた混合物（４７９ｍｇ）のエタノール（１ｍＬ）溶液に、２ｍｏｌ／Ｌ塩化水素－エタノール溶液（７３７μＬ）を加え、濃縮した。得られた残渣にイソプロピルエーテル（２ｍＬ）、エタノール（０．８ｍＬ）を加え、析出した固体を濾取し、標題化合物（４１２ｍｇ）を無色粉末として得た。

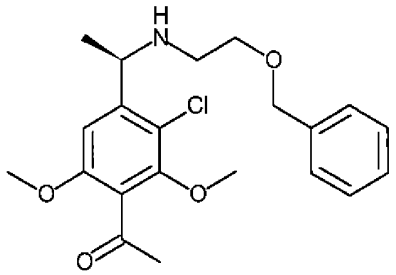
MS ESI posi: 358[M+H]$^+$.

保持時間： 0.556 min (method B)

参考例３－６－１５

１－｛４－［（１Ｒ）－１－｛［２－（ベンジルオキシ）エチル］アミノ｝エチル］－３－クロロ－２，６－ジメトキシフェニル｝エタン－１－オン

[0947] [化442]



窒素雰囲気下、参考例３－６－１４で得られた化合物（３０１ｍｇ）のクロロホルム（３．８ｍＬ）溶液を塩化ナトリウム－氷の混合物で冷却し、塩化スルフリル（６４．８μＬ）を滴下し、同温で１時間撹拌した。同温で、水をゆっくり加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、フェーズセパレーターで濾過、濃縮した。得られた残

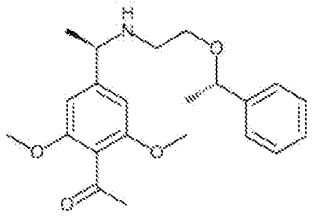
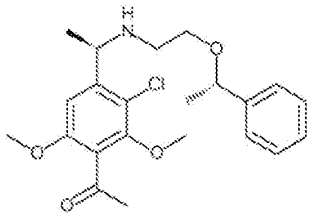
渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝８８：１２～酢酸エチルのみ、次いでクロロホルム：メタノール＝９５：５～８０：２０）及び分取ＨＰＬＣで精製し、標題化合物（４２ｍｇ）を無色油状物質として得た。

MS ESI posi: 392[M+H]+.

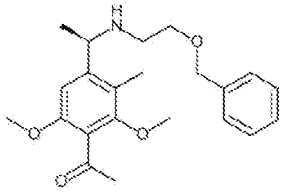
保持時間： 0.622 min (method B)

[0948] 以下の参考例３－６－１６～３－６－１８は、参考例１－１５－９、参考例１－１５－１１で得られた化合物、市販の化合物、又は文献記載の方法若しくはこれに準ずる方法に従って合成し得られる化合物を用い、参考例３－６－１４～３－６－１５に記載の方法又はこれに準ずる方法にて、合成した。化合物の構造、ＬＣＭＳデータを表２２－３～２２－４に示す。

[0949] [表22-3]

参考例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間（分）	method
3－6－16		372 [M+H]+	0.595	B
3－6－17		406 [M+H]+	0.670	B

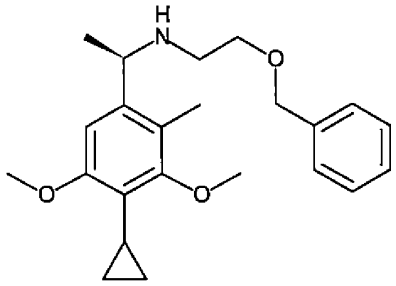
[0950] [表22-4]

参考例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間（分）	method
3－6－18		372 [M+H]+	0.646	B

参考例３－６－１９

（１Ｒ）－Ｎ－［２－（ベンジルオキシ）エチル］－１－（４－シクロプロピル－３，５－ジメトキシ－２－メチルフェニル）エタン－１－アミン

[0951] [化443]



（１）参考例１－１５－１１で得られた化合物（１ｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１３ｍＬ）溶液に（ベンジルオキシ）酢酸（４７５ｍｇ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１．１３ｍＬ）を加え、反応液を氷冷して５分間撹拌後、ＨＡＴＵ（１．１８ｇ）を加え、室温で終夜撹拌した。反応液に水（３０ｍＬ）、酢酸エチル（３０ｍＬ）、ｎ－ヘキサン（１ｍＬ）を加え、二層に分配した。有機層に水（４０ｍＬ）、酢酸エチル（１０ｍＬ）、ｎ－ヘキサン（１ｍＬ）を加え、二層に分配した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別後、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝５０：５０～酢酸エチルのみ）で精製し、２－（ベンジルオキシ）－Ｎ－［（１Ｒ）－１－（４－ブロモ－３，５－ジメトキシ－２－メチルフェニル）エチル］アセトアミド（９６０ｍｇ）を無色粉末として得た。

（２）上記（１）で得られた化合物（９６０ｍｇ）を用いて、参考例３－６－２６（２）に記載の方法に準じて反応を行い、（１Ｒ）－Ｎ－［２－（ベンジルオキシ）エチル］－１－（４－ブロモ－３，５－ジメトキシ－２－メチルフェニル）エタン－１－アミン（８５４ｍｇ）を淡黄色油状物質として得た。

（３）上記（２）で得られた化合物（４２７ｍｇ）に、トルエン（３．０ｍＬ）、水（０．３０ｍＬ）を加えて窒素ガスでバブリング後、窒素雰囲気下、シクロプロピルボロン酸（１１８ｍｇ）、炭酸カリウム（３７９ｍｇ）、酢酸パラジウム（ＩＩ）（２０．５ｍｇ）、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，６’－ジイソプロポキシビフェニル（ＲｕＰｈｏｓ、８５．３ｍｇ）を加え、マイクロウェーブ照射下、１２０℃で２時間撹拌した。反応液に水を加え、セライト（登録商標）濾過し、濾液を二層に分配した。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、乾燥剤を濾別後、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝８２：１８～酢酸エチルのみ）で精製し、標題化合物（１９９ｍｇ）を黄色油状物質として得た。

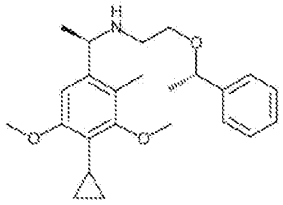
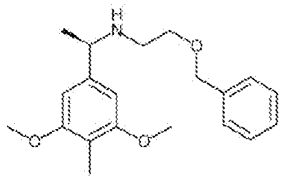
MS ESI posi: 370[M+H]$^+$.

保持時間： 0.789 min (method B)

[0952] 以下の参考例３－６－２０～３－６－２１は、参考例１－１５－９、参考例１－１５－１１で得られた化合物、シクロプロピルボロン酸、メチルボロン酸、市販の化合物、又は文献記載の方法若しくはこれに準ずる方法に従って合成し得られる化合物を用い、参考例３－６－１９に記載の方法又はこれに準ずる方法にて、合成した。化合物の構造、ＬＣＭＳデータを表２２－５に示す。

[0953]

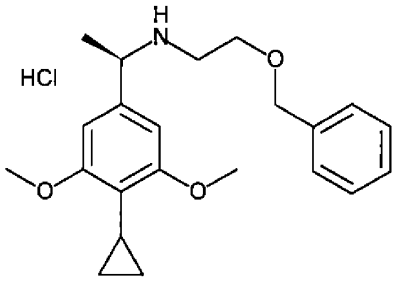
[表22-5]

参考例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間（分）	method
3－6－20		384 [M+H]+	0.601	A
3－6－21		330 [M+H]+	0.697	B

参考例３－６－２２

（１Ｒ）－Ｎ－［２－（ベンジルオキシ）エチル］－１－（４－シクロプロピル－３，５－ジメトキシフェニル）エタン－１－アミン塩酸塩

[0954] [化444]



（１）参考例３－６－１４（２）で得られた化合物（３．２９ｇ）にクロロホルム、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え撹拌し、クロロホルムで抽出した。有機層をフェーズセパレーターで濾過、濃縮し、（１Ｒ）－Ｎ－［２－（ベンジルオキシ）エチル］－１－（４－ブロモ－３，５－ジメトキシフェニル）エタン－１－アミン（３．３４ｇ）を淡黄色油状物質として得た。

（２）上記（１）で得られた化合物（３．３４ｇ）のクロロホルム（２６ｍ

Ｌ）溶液を氷冷し、トリエチルアミン（２．１３ｍＬ）、二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（１．８３ｇ）を順次加え、室温で１時間撹拌した。反応液にトリエチルアミン（６３９μＬ）、二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（５００ｍｇ）を追加し、室温で１時間撹拌した。反応液に４－ジメチルアミノピリジン（４６．７ｍｇ）を追加し、室温で３０分間撹拌した。反応液に０．５ｍｏｌ／Ｌ塩酸（２０ｍＬ）を加え、クロロホルムで抽出した。有機層をフェーズセパレーターで濾過、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサンのみ～ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝８０：２０）で精製し、ｔｅｒｔ－ブチル　［２－（ベンジルオキシ）エチル］［（１Ｒ）－１－（４－ブロモ－３，５－ジメトキシフェニル）エチル］カルバマート（３．５８ｇ）を無色油状物質として得た。

（３）上記（２）で得られた化合物（３．５０ｇ）及びシクロプロピルボロン酸（９１３ｍｇ）を用いて、参考例１－７－１に記載の方法に準じて反応を行い、ｔｅｒｔ－ブチル　［２－（ベンジルオキシ）エチル］［（１Ｒ）－１－（４－シクロプロピル－３，５－ジメトキシフェニル）エチル］カルバマート（３．００ｇ）を淡褐色油状物質として得た。

（４）上記（３）で得られた化合物（２．７５ｇ）の１，４－ジオキサン－メタノールの混合溶液（３６ｍＬ－１２ｍＬ）溶液を氷冷し、４ｍｏｌ／Ｌ塩化水素－１，４－ジオキサン溶液（１８ｍＬ）を加え、室温で１５時間撹拌した。反応液を濃縮し、標題化合物（２．１３ｇ）を淡黄色粉末として得た。

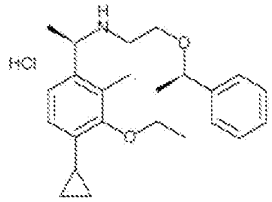
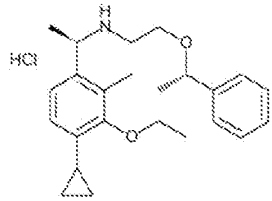
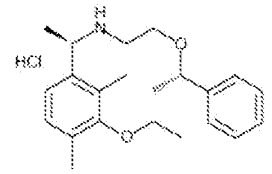
MS ESI posi: 356[M+H]$^+$.

保持時間： 0.582 min (method A)

[0955]　以下の参考例３－６－２３～３－６－２５は、参考例１－１５－１３で得られた化合物、シクロプロピルボロン酸、メチルボロン酸、市販の化合物、又は文献記載の方法若しくはこれに準ずる方法に従って合成し得られる化合物を用い、参考例３－６－１４（１）～（２）、参考例３－６－２２（２）～（４）に記載の方法又はこれに準ずる方法にて、合成した。化合物の構造

、ＬＣＭＳデータを表２２－６に示す。

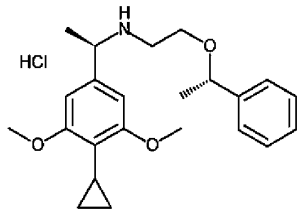
[0956] [表22-6]

参考例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
3－6－23		368 [M+H]+	0.590	A
3－6－24		368 [M+H]+	0.594	A
3－6－25		342 [M+H]+	0.561	A

参考例３－６－２６

（１Ｒ）－１－（４－シクロプロピル－３，５－ジメトキシフェニル）－Ｎ－｛２－［（１Ｓ）－１－フェニルエトキシ］エチル｝エタン－１－アミン塩酸塩

[0957] [化445]



（１）参考例１－１７－２で得られた化合物（１．３４ｇ）に［（１Ｓ）－

１－フェニルエトキシ］酢酸（１．２０ｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３０ｍＬ）溶液、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（２．６３ｍＬ）、ＨＡＴＵ（２．７６ｇ）を加え、室温で５．５時間撹拌した。反応液に水（３０ｍＬ）、ｎ－ヘキサン－酢酸エチルの混合溶媒（１：１、６０ｍＬ）を加え、二層に分配した。水層をｎ－ヘキサン－酢酸エチルの混合溶媒（１：１、６０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、０．５ｍｏｌ／Ｌ塩酸、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、乾燥剤を濾別後、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝９０：１０～酢酸エチルのみ）で精製し、Ｎ－［（１Ｒ）－１－（４－シクロプロピル－３，５－ジメトキシフェニル）エチル］－２－［（１Ｓ）－１－フェニルエトキシ］アセトアミド（２．２８ｇ）を淡黄色固体として得た。

（２）窒素雰囲気下、ボラン－テトラヒドロフラン錯体（１ｍｏｌ／Ｌテトラヒドロフラン溶液、１７．８ｍＬ）を氷冷し、上記（１）で得られた化合物（２．２８ｇ）のテトラヒドロフラン（２０ｍＬ）溶液を滴下した。室温で２時間撹拌した。反応液を水冷し、２ｍｏｌ／Ｌ塩酸（３．６ｍＬ）をゆっくり滴下し、６０度で５時間撹拌した。反応液を氷冷し、１ｍｏｌ／Ｌ水酸化ナトリウム水溶液（２３．８ｍＬ）を加えた。室温に戻し、トルエンで抽出した。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、乾燥剤を濾別後、濾液を濃縮した。得られた残渣をＮＨシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサンのみ～ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝１５：８５）で精製し、（１Ｒ）－１－（４－シクロプロピル－３，５－ジメトキシフェニル）－Ｎ－｛２－［（１Ｓ）－１－フェニルエトキシ］エチル｝エタン－１－アミン（１．９５ｇ）を無色オイルとして得た。

（３）上記（２）で得られた化合物（１．９５ｇ）の酢酸エチル（１９．８ｍＬ）溶液を氷冷し、４ｍｏｌ／Ｌ塩化水素－酢酸エチル溶液（５．９５ｍＬ）を加え、室温で３０分間撹拌した。反応液を濃縮し、ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル（１０ｍＬ）、酢酸エチル（５ｍＬ）を加えて懸濁させ、濃

縮した。得られた残渣にｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル（１０ｍＬ）を加えて懸濁させ、固体を濾取し、標題化合物（１．６１ｇ）を無色固体として得た。

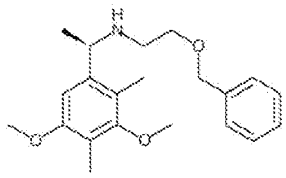
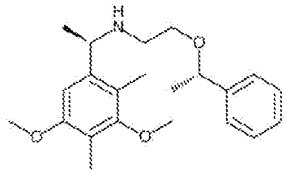
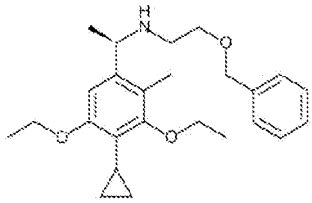
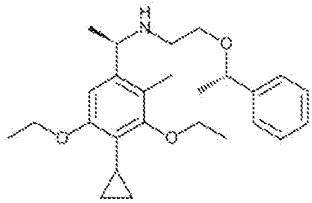
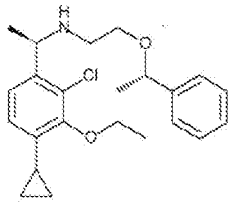
MS ESI posi: 370[M+H]+.

保持時間： 0.802 min (method B)

[0958] 以下の参考例３－６－２７～３－６－３３は、参考例１－１５－１０、参考例１－１５－１２、参考例１－１７－３～１－１７－４、参考例２－８－１～２－８－２で得られた化合物、市販の化合物、又は文献記載の方法若しくはこれに準ずる方法に従って合成し得られる化合物を用い、参考例３－６－２６に記載の方法又はこれに準ずる方法にて、合成した。化合物の構造、ＬＣＭＳデータを表２２－７～２２－８に示す。

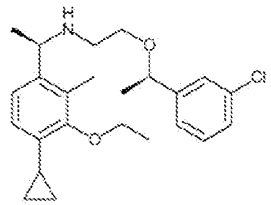
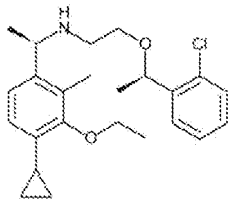
[0959]

[表22-7]

参考例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間（分）	method
3－6－27		344 [M+H]+	0.717	D
3－6－28		358 [M+H]+	0.770	B
3－6－29		398 [M+H]+	0.880	B
3－6－30		412 [M+H]+	0.699	A
3－6－31		388 [M+H]+	0.593	A

[0960]

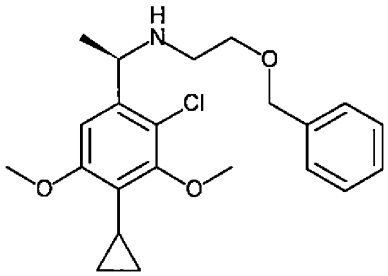
[表22-8]

参考例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間（分）	method
3－6－32		402 [M+H]+	0.602	A
3－6－33		402 [M+H]+	0.600	A

参考例３－６－３４

（１Ｒ）－Ｎ－［２－（ベンジルオキシ）エチル］－１－（２－クロロ－４－シクロプロピル－３，５－ジメトキシフェニル）エタン－１－アミン

[0961] [化446]



参考例３－６－２２で得られた化合物（１．５０ｇ）のトルエン（２３ｍＬ）懸濁液を氷冷し、１，３－ジクロロ－５，５－ジメチルヒダントイン（８３０ｍｇ）のトルエン（１５ｍＬ）溶液を滴下し、同温で２時間撹拌した。反応液に２０％アスコルビン酸ナトリウム水溶液（１２ｍＬ）を加え、室温まで昇温しながら、終夜撹拌した。反応液に５％炭酸水素ナトリウム水溶液（１５ｍＬ）を加え、室温で１５分撹拌し、二層に分配した。有機層を５

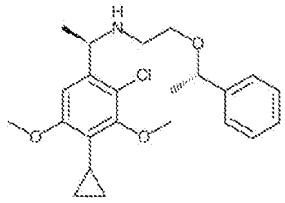
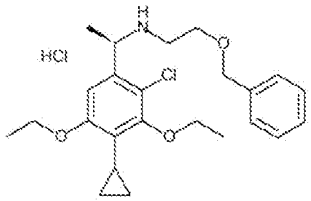
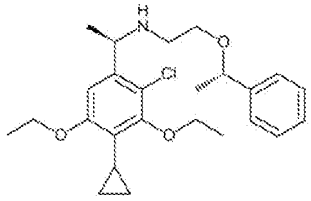
％炭酸水素ナトリウム水溶液（１５ｍｌ）、水（１５ｍＬ）で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別後、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝８４：１６～酢酸エチルのみ）で精製し、標題化合物（１．３０ｇ）を黄色油状物質として得た。

MS ESI posi: 390[M+H]+.

保持時間： 0.798 min (method B)

[0962] 以下の参考例３－６－３５～３－６－３７は、参考例３－４－３２、参考例３－４－４５、参考例３－６－２６で得られた化合物を用い、参考例３－６－１５、参考例３－６－３４に記載の方法又はこれに準ずる方法にて、合成した。化合物の構造、ＬＣＭＳデータを表２２－９に示す。

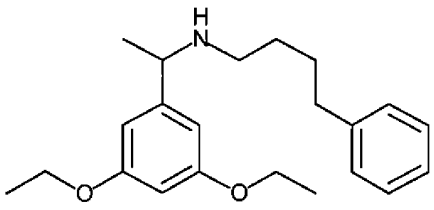
[0963] [表22-9]

参考例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
3－6－35		404 [M+H]+	0.840	B
3－6－36		418 [M+H]+	0.939	B
3－6－37		432 [M+H]+	0.705	A

参考例３－７－１

Ｎ－［１－（３，５－ジエトキシフェニル）エチル］－４－フェニルブタン－１－アミン

[0964] [化447]



参考例１－１４－５で得られた化合物（４９５ｍｇ）、４－フェニルブチルアミン（４０６μＬ）を混合し、ドライヤーで加熱し、室温で３０分間撹拌した。ジエチルエーテル（６．４ｍＬ）を加え、氷冷し、メチルリチウム（１ｍｏｌ／ＬジエチルエーテルＬ溶液、３．０６ｍＬ）を加え、同温で１０分間、室温で２０分間撹拌した。反応液を氷冷し、水を加え、濃縮した。得られた残渣を分取ＨＰＬＣで精製し、標題化合物（５９９ｍｇ）を無色油状物質として得た。

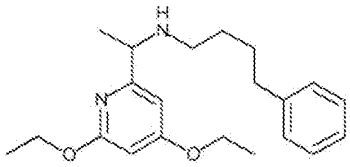
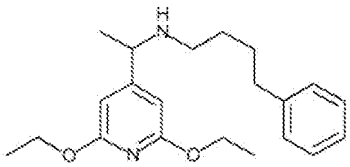
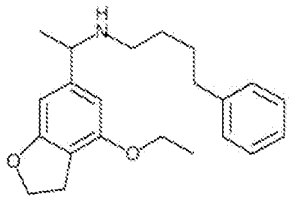
MS ESI/APCI Multi posi: 342[M+H]+.

保持時間： 0.751 min (method E)

[0965] 以下の参考例３－７－２～３－７－４は、参考例１－４－４～１－４－６で得られた化合物、市販の化合物、又は文献記載の方法若しくはこれに準ずる方法に従って合成し得られる化合物を用い、参考例３－７－１に記載の方法又はこれに準ずる方法にて、合成した。化合物の構造、ＬＣＭＳデータを表２３－１に示す。

[0966]

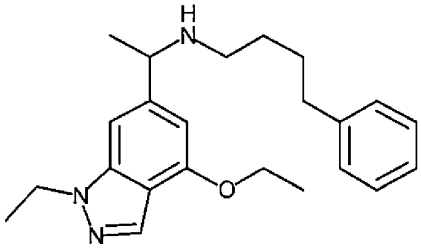
[表23-1]

参考例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
3－7－2		343 [M+H]+	0.719	E
3－7－3		343 [M+H]+	0.703	E
3－7－4		340 [M+H]+	0.665	B

参考例３－８－１

Ｎ－［１－（４－エトキシ－１－エチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）エチル］－４－フェニルブタン－１－アミン

[0967] [化448]



参考例１－７－６で得られた化合物（１００ｍｇ）、４－フェニルブチルアミン（７３．０μＬ）を混合し、減圧しながら室温で３時間撹拌した。反応液にジエチルエーテル（２．３ｍＬ）を加え、氷冷し、メチルリチウム（１ｍｏｌ／Ｌジエチルエーテル溶液、５５０μＬ）を加え、同温で１時間撹

拌した。反応液に水を加え、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（クロロホルム：メタノール＝９８：２～８０：２０）及びシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝７０：３０～５０：５０、次いでクロロホルムのみ～クロロホルム：メタノール＝９０：１０）で精製し、標題化合物（６８ｍｇ）を淡橙色油状物質として得た。

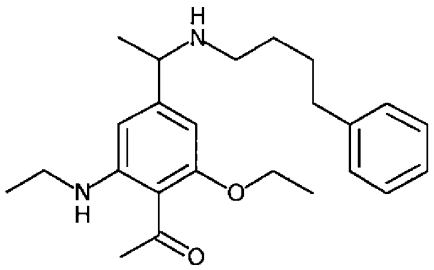
MS ESI posi: 366[M+H]$^+$.

保持時間： 0.698 min (method B)

参考例３－８－２

１－［２－エトキシ－６－（エチルアミノ）－４－｛１－［（４－フェニルブチル）アミノ］エチル｝フェニル］エタン－１－オン

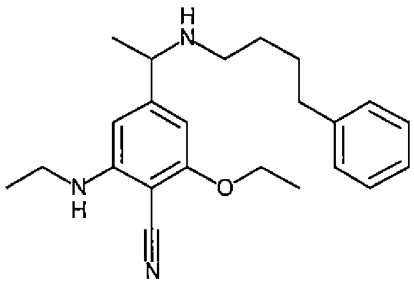
[0968] [化449]



参考例３－８－３

２－エトキシ－６－（エチルアミノ）－４－｛１－［（４－フェニルブチル）アミノ］エチル｝ベンゾニトリル

[0969] [化450]



参考例１－７－６で得られた化合物（３４０ｍｇ）、４－フェニルブチルアミン（０．２４８ｍＬ）を混合し、減圧しながら室温で１時間撹拌した。ジエチルエーテル（７．８ｍＬ）を加え、氷冷し、メチルリチウム（１ｍｏｌ／ＬジエチルエーテルＬ溶液、３．７４ｍＬ）を加え、同温で２．５日間撹拌した。反応液に水を加え、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（クロロホルム：メタノール＝９８：２～８０：２０）及び、分取ＨＰＬＣで精製し、標題の１－［２－エトキシ－６－（エチルアミノ）－４－｛１－［（４－フェニルブチル）アミノ］エチル｝フェニル］エタン－１－オン（７ｍｇ）（参考例３－８－２）及び２－エトキシ－６－（エチルアミノ）－４－｛１－［（４－フェニルブチル）アミノ］エチル｝ベンゾニトリル（８ｍｇ）（参考例３－８－３）をそれぞれ淡褐色油状物質として得た。

参考例３－８－２

MS ESI posi: 383[M+H]+.

保持時間： 0.781 min (method B)

参考例３－８－３

MS ESI posi: 366[M+H]+.

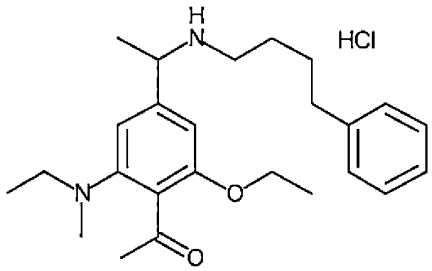
保持時間： 0.708 min (method B)

参考例３－８－４

１－（２－エトキシ－６－［エチル（メチル）アミノ］－４－｛１－［（４－フェニルブチル）アミノ］エチル｝フェニル）エタン－１－オン塩酸塩

[0970]

[化451]



（１）参考例３－８－２で得られた化合物（３０ｍｇ）を用い、参考例１－１７－１（１）に記載の方法に準じて反応を行い、ｔｅｒｔ－ブチル　{１－［４－アセチル－３－エトキシ－５－（エチルアミノ）フェニル］エチル}（４－フェニルブチル）カルバマート（２２ｍｇ）を無色油状物質として得た。

（２）上記（１）で得られた化合物（１１ｍｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（０．１ｍＬ）溶液に、炭酸カリウム（６．９３ｍｇ）、ヨードメタン（８．５１μＬ）を加え、７５℃で１７時間撹拌した。ヨードメタン（８．５１μＬ）を追加し、７５℃で１．５時間撹拌した。反応液を室温に戻し、分取ＨＰＬＣで精製し、ｔｅｒｔ－ブチル　（１－｛４－アセチル－３－エトキシ－５－［エチル（メチル）アミノ］フェニル｝エチル）（４－フェニルブチル）カルバマート（８ｍｇ）を無色油状物質として得た。

（３）上記（２）で得られた化合物（８ｍｇ）の酢酸エチル（０．５ｍＬ）溶液に、４ｍｏｌ／Ｌ塩化水素－酢酸エチル溶液（０．２ｍＬ）を加え、室温で２０時間撹拌した。反応液を濃縮し、標題化合物（８ｍｇ）を淡黄色油状物質として得た。

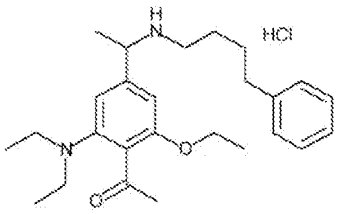
MS ESI posi: 397[M+H]$^+$.

保持時間： 0.645 min (method B)

[0971]　以下の参考例３－８－５は、参考例３－８－２で得られた化合物、市販の化合物、又は文献記載の方法若しくはこれに準ずる方法に従って合成し得られる化合物を用い、参考例３－８－４に記載の方法又はこれに準ずる方法に

て、合成した。化合物の構造、ＬＣＭＳデータを表２４－１に示す。

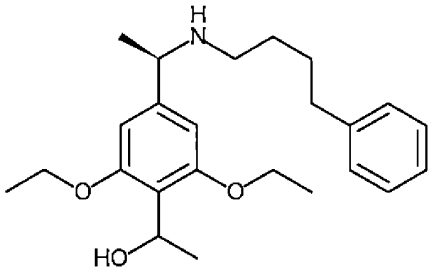
[0972] [表24-1]

参考例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間（分）	method
3－8－5		411 [M+H]+	0.607	B

参考例３－９－１

１－（２，６－ジエトキシ－４－｛（１Ｒ）－１－［（４－フェニルブチル）アミノ］エチル｝フェニル）エタン－１－オール

[0973] [化452]



窒素雰囲気下、水素化リチウムアルミニウム（０．５８８ｇ）のテトラヒドロフラン（５０ｍＬ）溶液を氷冷し、参考例３－４－１（２）で得られた化合物（２．９７ｇ）のテトラヒドロフラン（２７ｍＬ）溶液を滴下し、同温で１５分間撹拌した。反応液を氷冷し、テトラヒドロフラン－水の混合溶媒（９５：５、６０ｍＬ）を滴下し、室温で３０分間撹拌した。反応液をセライト（登録商標）濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をＮＨシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサンのみ～ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝１０：９０）で精製し、標題化合物（３．０３ｇ）を無色油状物質として得た。

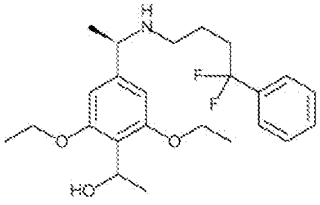
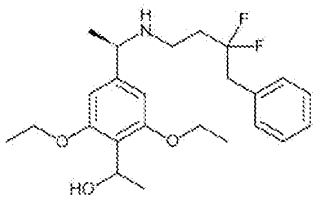
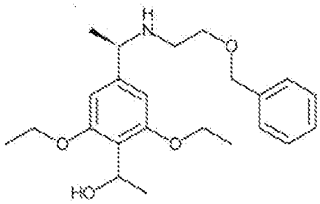
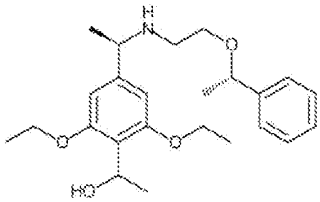
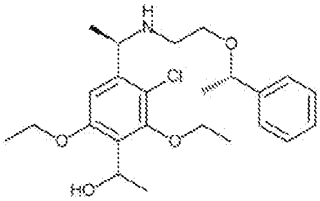
MS ESI posi: 386[M+H]+.

保持時間： 0.719 min (method B)

[0974] 以下の参考例３－９－２～３－９－９は、参考例３－１－５１、参考例３－４－２、参考例３－４－２１、参考例３－４－２５、参考例３－４－３０、参考例３－４－２８、参考例３－４－３７～３－４－３８で得られた化合物、市販の化合物、又は文献記載の方法若しくはこれに準ずる方法に従って合成し得られる化合物を用い、参考例３－９－１に記載の方法又はこれに準ずる方法にて、合成した。化合物の構造、ＬＣＭＳデータを表２５－１～表２５－２に示す。

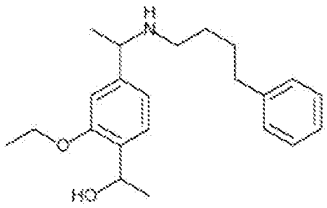
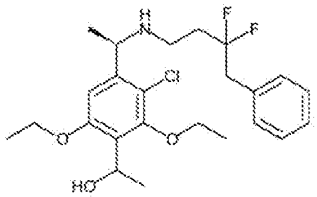
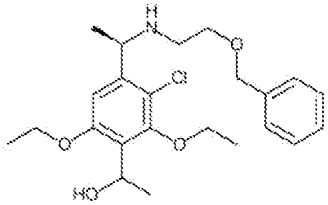
[0975]

[表25-1]

参考例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間(分)	method
3－9－2		422 [M+H]+	0.707 0.721	B
3－9－3		422 [M+H]+	0.705 0.723	B
3－9－4		388 [M+H]+	0.860	B
3－9－5		402 [M+H]+	0.711	B
3－9－6		436 [M+H]+	0.736 0.746	B

[0976]

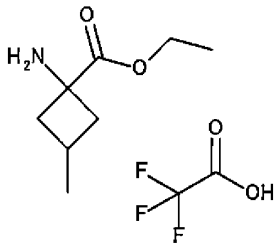
[表25-2]

参考例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間（分）	method
3－9－7		342 [M+H]+	0.708	B
3－9－8		456 [M+H]+	1.214	C
3－9－9		422 [M+H]+	0.504	A

参考例４－１－１

エチル　１－アミノ－３－メチルシクロブタン－１－カルボキシラートトリフルオロ酢酸塩

[0977] [化453]



（１）窒素雰囲気下、メチルトリフェニルホスホニウムブロミド（０．４４４ｇ）を、減圧しながら１０分間加熱乾燥し、テトラヒドロフラン（１．６

ｍＬ）、カリウム ｔｅｒｔ－ブトキシド（０．１４０ｇ）を加えた。反応液を氷冷し、エチル １－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－３－オキソシクロブタン－１－カルボキシラート（２００ｍｇ）のテトラヒドロフラン（１．６ｍＬ）溶液を加え、同温で１時間、室温で終夜撹拌した。反応液を氷冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、フェーズセパレーターで濾過、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝９０：１０～４０：６０）で精製し、エチル １－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－３－メチリデンシクロブタン－１－カルボキシラート（５０ｍｇ）を無色油状物質として得た。

（２）上記（１）で得られた化合物（５０ｍｇ）のメタノール（３．９ｍＬ）溶液に、パラジウム炭素（１００ｍｇ）を加え、水素雰囲気下、室温で終夜撹拌した。セライト（登録商標）－ＮＨシリカゲルの混合パッドで濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝９５：５～６０：４０）で精製し、エチル １－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－３－メチルシクロブタン－１－カルボキシラートを含む混合物を得た。

（３）上記（２）で得られた混合物のクロロホルム（０．９８ｍＬ）溶液に、トリフルオロ酢酸（０．１５０ｍＬ）を加えて６０℃で１０時間、室温で終夜撹拌した。反応液を濃縮し、標題化合物（３８ｍｇ）を得た。

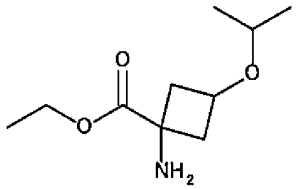
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.89 - 1.47 (m, 6 H) 1.90 - 2.10 (m, 1 H) 2.15 - 2.81 (m, 4 H) 4.18 - 4.31 (m, 2 H) 8.10 - 8.94 (m, 3 H).

参考例４－２－１

エチル １－アミノ－３－［（プロパン－２－イル）オキシ］シクロブタン－１－カルボキシラート

[0978]

[化454]



（１）エチル　１－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－３－オキソシクロブタン－１－カルボキシラート（２ｇ）のエタノール（３９ｍＬ）溶液を氷冷し、水素化ほう素ナトリウム（０．５８８ｇ）を加えた。同温で１時間、室温で２時間撹拌した。反応液を氷冷し、飽和塩化アンモニウム水溶液（８ｍＬ）及び水（１５ｍＬ）をゆっくり加えた。反応液中のエタノールを減圧留去し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、フェーズセパレーターで濾過、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルムのみ～クロロホルム：メタノール＝８８：１２）で精製し、エチル　１－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－３－ヒドロキシシクロブタン－１－カルボキシラート（１．９４ｇ）を無色固体として得た。

（２）上記（１）で得られた化合物（１００ｍｇ）のアセトニトリル（７．７ｍＬ）溶液に、酸化銀（Ｉ）（１．７９ｇ）、２－ヨードプロパン（３８５μＬ）を加え、７０℃で１２時間、室温で終夜撹拌した。反応液をセライト（登録商標）濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をＮＨシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝９６：４～６０：４０）で精製し、エチル　１－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－３－［（プロパン－２－イル）オキシ］シクロブタン－１－カルボキシラート（３９ｍｇ）を無色油状物質として得た。

（３）上記（２）で得られた化合物（３５ｍｇ）のクロロホルム（０．５８ｍＬ）溶液に、トリフルオロ酢酸（８８．９μＬ）を加えて、室温で終夜撹拌した。反応液を濃縮し、得られた残渣をＮＨシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルムのみ～クロロホルム：メタノール＝８０：２０）で

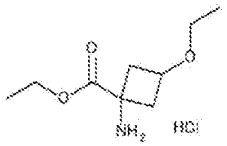
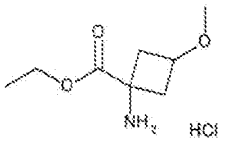
精製し、標題化合物（３４ｍｇ）を無色油状物質として得た。

MS ESI/APCI Multi posi: 202[M+H]+.

保持時間： 0.213 min (method F)

[0979] 以下の参考例４－２－２～４－２－３は、市販の化合物、又は文献記載の方法若しくはこれに準ずる方法に従って合成し得られる化合物を用い、参考例４－２－１に記載の方法又はこれに準ずる方法にて合成した。化合物の構造、ＬＣＭＳデータを表２６－１に示す。

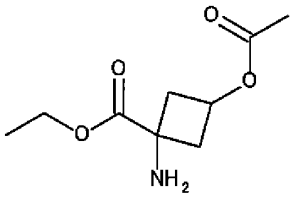
[0980] [表26-1]

参考例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
4－2－2		188 [M+H]+	0.245-0.298 0.396-0.464	F
4－2－3		174 [M+H]+	0.246	C

参考例４－２－４

エチル ３－（アセトキシ）－１－アミノシクロブタン－１－カルボキシラート

[0981] [化455]



（１）参考例４－２－１（１）で得られた化合物（５０ｍｇ）のクロロホルム（１．９ｍＬ）溶液に、Ｎ,Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．１０１

ｍＬ）、４－ジメチルアミノピリジン（２．３６ｍｇ）を加え氷冷し、無水酢酸（３６．５μＬ）を加えて３時間撹拌し、室温で終夜撹拌した。氷水を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で２回洗浄、フェーズセパレーターで濾過、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝９５：５～酢酸エチルのみ）で精製し、エチル ３－（アセトキシ）－１－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］シクロブタン－１－カルボキシラート（４１ｍｇ）を無色粉末として得た。

（２）上記（１）で得られた化合物（４０ｍｇ）を用いて、参考例４－２－１（３）に記載の方法に準じて反応を行い、標題化合物（６０ｍｇ）を無色油状物質として得た。

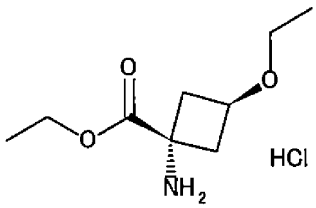
MS ESI posi: 202[M+H]+.

保持時間： 0.211 min (method B)

参考例４－３－１

エチル　ｔｒａｎｓ－１－アミノ－３－エトキシシクロブタン－１－カルボキシラート塩酸塩

[0982] [化456]



本反応は、文献（Ｂｉｏｏｒｇａｎｉｃ ＆ Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ、第１７巻、１９８２頁、２００９年）に記載の方法を参考に行った。

（１）エチル　１－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－３－オキソシクロブタン－１－カルボキシラート（１５ｇ）の１，４－ジオキサン

（３０ｍＬ）溶液に、４ｍｏｌ／Ｌ塩化水素－１，４－ジオキサン溶液（１２０ｍＬ）を加えて室温で１４時間撹拌した。析出した固体を濾取し、エチル　１－アミノ－３－オキソシクロブタン－１－カルボキシラート塩酸塩（１１．０ｇ）を無色固体として得た。

（２）上記（１）で得られた化合物（２００ｍｇ）のトルエン（５．２ｍＬ）溶液にフタル酸無水物（３０６ｍｇ）、トリエチルアミン（２８８μＬ）を加え、加熱還流下で４．５時間撹拌した。反応液を室温に戻し、水及び１ｍｏｌ／Ｌ塩酸を加え、ｐＨを２に調整し、酢酸エチルで２回抽出した。有機層をフェーズセパレーターで濾過、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサンのみ～ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝５０：５０）で精製し、エチル　１－（１，３－ジオキソ－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－イソインドール－２－イル）－３－オキソシクロブタン－１－カルボキシラート（４０４ｍｇ）を無色固体として得た。

（３）窒素雰囲気下、上記（２）で得られた化合物（２００ｍｇ）のテトラヒドロフラン（２ｍＬ）溶液に、塩化亜鉛（０．５ｍｏｌ／Ｌテトラヒドロフラン溶液、２．７８ｍＬ）を加え、室温で３０分間撹拌した。反応液を－７８℃に冷却し、リチウム　トリ－ｓｅｃ－ブチルボロヒドリド（Ｌ－Ｓｅｌｅｃｔｒｉｄｅ（登録商標）、１ｍｏｌ／Ｌテトラヒドロフラン溶液、１．０４ｍＬ）をゆっくり滴下し、同温で２時間、室温で５０分間撹拌した。反応液を氷冷し、飽和塩化アンモニウム水溶液（１０ｍＬ）を加え、酢酸エチルで２回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、フェーズセパレーターで濾過、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサンのみ～ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝５０：５０）で精製し、エチル　ｔｒａｎｓ－１－（１，３－ジオキソ－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－イソインドール－２－イル）－３－ヒドロキシシクロブタン－１－カルボキシラート（１７９ｍｇ）を無色油状物質として得た。

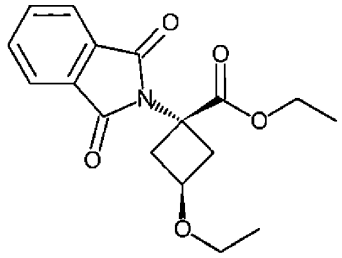
（４）上記（３）で得られた化合物（２．０ｇ）のアセトニトリル（３５ｍＬ）溶液に、酸化銀（Ｉ）（１６ｇ）、ヨードエタン（２．８ｍＬ）を加え

、８０℃で２４時間、室温で２日間、８０℃で１２時間、室温で終夜撹拌した。反応液をセライト（登録商標）濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をＮＨシリカゲルカラムカートリッジ及びシリカゲルカラムカートリッジを連結したカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝９５：５～５０：５０、次いでクロロホルム：メタノール＝９０：１０）で精製し、エチル　ｔｒａｎｓ－１－（１，３－ジオキソ－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－イソインドール－２－イル）－３－エトキシシクロブタン－１－カルボキシラート（１．３８ｇ）を淡黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.16 - 1.30 (m, 6 H) 2.76 - 2.96 (m, 2 H) 3.38 - 3.51 (m, 2 H) 3.51 - 3.66 (m, 2 H) 4.05 - 4.26 (m, 3 H) 7.71 - 7.79 (m, 2 H) 7.79 - 7.91 (m, 2 H).

得られた淡黄色固体をエタノールから再結晶し、単結晶を取得し、Ｘ線構造解析より目的の下記構造であることを確認した。

[0983] [化457]



（５）上記（４）で得られた化合物（２．００ｇ）のエタノール（２１ｍＬ）溶液に、ヒドラジン一水和物（３１３μＬ）を加え、４０℃で１．２時間撹拌した。ヒドラジン一水和物（６．１４μＬ）を追加し、４０℃で０．８時間、加熱還流下で６．５時間、室温で終夜撹拌した。不溶物を濾別し、濾液を濃縮した。得られた残渣にエタノールを加え、不溶物を濾別し、濾液を濃縮した。得られた残渣にクロロホルム（１５ｍＬ）、１ｍｏｌ／Ｌ塩酸（１２ｍＬ）を加え、水層をクロロホルムで洗浄した。有機層を合わせ、１ｍｏｌ／Ｌ塩酸（１０ｍＬ）で抽出した。水層を合わせ、水酸化ナトリウム

（１．４ｇ）の水（３．５ｍＬ）溶液を加え、ｐＨを１０に調整し、クロロホルムで抽出した。有機層をフェーズセパレーターで濾過、濃縮し、エチル　ｔｒａｎｓ－１－アミノ－３－エトキシシクロブタン－１－カルボキシラート（４７５ｍｇ）を淡褐色油状物質として得た。

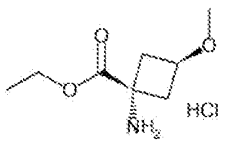
（６）上記（５）で得られた化合物（４００ｍｇ）の２ｍｏｌ／Ｌ塩化水素－エタノール（３．２０ｍＬ）溶液を室温で１時間撹拌した。反応液を濃縮し、得られた残渣にトルエンを加えて濃縮し、標題化合物（４６９ｍｇ）を無色固体として得た。

MS ESI posi: 188[M+H]+.

保持時間： 0.415 min (method C)

[0984]　以下の参考例４－３－２は、市販の化合物、又は文献記載の方法若しくはこれに準ずる方法に従って合成し得られる化合物を用い、参考例４－３－１に記載の方法又はこれに準ずる方法にて合成した。化合物の構造、ＬＣＭＳデータを表２７－１に示す。

[0985] [表27-1]

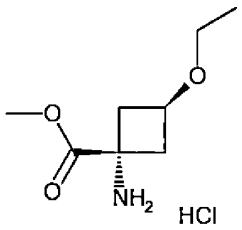
参考例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
4－3－2		174 [M+H]+	0.352	C

参考例４－３－３

メチル　ｔｒａｎｓ－１－アミノ－３－エトキシシクロブタン－１－カルボキシラート塩酸塩

[0986]

[化458]



（１）参考例４－３－１で得られた化合物（１００ｍｇ）の酢酸エチル（４．５ｍＬ）懸濁液を氷冷し、炭酸水素ナトリウム（３０８ｍｇ）の水（３．５ｍＬ）溶液をゆっくり加え、クロロギ酸ベンジル（８９．０μＬ）を滴下した。室温で１４時間撹拌した。反応液に酢酸エチル、水を加えて二層に分配した。有機層を１ｍｏｌ／Ｌ塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、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、乾燥剤を濾別後、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝８８：１２～酢酸エチルのみ）で精製し、エチル　ｔｒａｎｓ－１－｛［（ベンジルオキシ）カルボニル］アミノ｝－３－エトキシシクロブタン－１－カルボキシラート（１２４ｍｇ）を無色粉末として得た。

（２）上記（１）で得られた化合物（１０．０ｇ）のメタノール（３９ｍＬ）溶液に、テトラヒドロフラン（３９ｍＬ）、１ｍｏｌ／Ｌ水酸化ナトリウム水溶液（３１．１ｍＬ）を加え、室温で３時間撹拌した。メタノール、テトラヒドロフランを減圧留去し、水層をトルエン（３０ｍＬ）で洗浄した後、４ｍｏｌ／Ｌ塩酸を加えた。水層をクロロホルム（３０ｍＬ）で２回抽出し、有機層を合わせてフェーズセパレーターで濾過、濃縮した。得られた残渣にトルエン（５０ｍＬ）を加えて濃縮し、ｔｒａｎｓ－１－｛［（ベンジルオキシ）カルボニル］アミノ｝－３－エトキシシクロブタン－１－カルボン酸を含む混合物（８．３５ｇ）を得た。

（３）上記（２）で得られた混合物（２．００ｇ）のメタノール（２．８ｍＬ）溶液に、トルエン（１７ｍＬ）、ｐ－トルエンスルホン酸一水和物（１

３１ｍｇ）を加え、１００℃で３時間、室温で終夜、１００℃で２時間撹拌した。反応液にトルエン（１０ｍＬ）を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（８ｍＬ）で２回、飽和食塩水（８ｍＬ）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、乾燥剤を濾別後、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝９０：１０～２０：８０）で精製し、メチル　ｔｒａｎｓ－１－｛［（ベンジルオキシ）カルボニル］アミノ｝－３－エトキシシクロブタン－１－カルボキシラート（１．６５ｇ）を薄茶色固体として得た。

（４）上記（３）で得られた化合物（１．００ｇ）のメタノール（７．９ｍＬ）溶液に、パラジウム炭素（０．１ｇ）を加え、水素雰囲気下、室温で２時間撹拌した。反応液をＫＣフロック（登録商標）濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をＮＨシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝７０：３０、次いでクロロホルムのみ～クロロホルム：メタノール＝８０：２０）で精製し、メチル　ｔｒａｎｓ－１－アミノ－３－エトキシシクロブタン－１－カルボキシラートを含む混合物を得た。

（５）上記（４）で得られた混合物に２ｍｏｌ／Ｌ塩化水素－メタノール溶液（３．１５ｍＬ）を加えて濃縮した。得られた残渣にトルエン（１０ｍＬ）を加えて濃縮し、標題化合物（５５２ｍｇ）を無色ガム状物質として得た。

MS ESI posi: 174[M+H]$^+$.

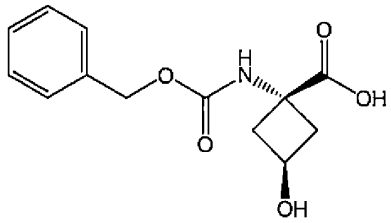
保持時間： 0.239 min (method C)

参考例４－３－４

ｔｒａｎｓ－１－｛［（ベンジルオキシ）カルボニル］アミノ｝－３－ヒドロキシシクロブタン－１－カルボン酸

[0987]

[化459]



（１）ジプロパン－２－イル　３，３－ジメトキシシクロブタン－１，１－ジカルボキシラート（２０．０ｇ）のイソプロピルアルコール（５２．９ｇ）溶液に３５％テトラエチルアンモニウムヒドロキシド水溶液（３０．７ｇ）を加え、６０℃で６時間、室温で３８時間撹拌した。反応液を濃縮し、残渣にトルエン（６０ｍＬ）を加えて二層に分配した。水層に５０％クエン酸水溶液（２３．５ｇ）を加えてｐＨ４に調整した後、酢酸エチルで２回抽出した。有機層を１０％硫酸ナトリウム水溶液で洗浄、濃縮した。得られた残渣にトルエンを加えて濃縮して、３，３－ジメトキシ－１－｛［（プロパン－２－イル）オキシ］カルボニル｝シクロブタン－１－カルボン酸（１３．９ｇ）を淡黄色油状物質として得た。

（２）上記（１）で得られた化合物（４．５８ｇ）のトルエン（４７．０ｇ）溶液に、トリエチルアミン（２．４７ｇ）を加え、９０℃でジフェニルホスホリルアジド（５．４２ｇ）のトルエン（１７．０ｇ）溶液をゆっくりと滴下し、９０℃で２時間撹拌した。続いて反応液にベンジルアルコール（２．４２ｇ）を滴下し、同温で７時間、室温で８０時間撹拌した。反応液に１０％炭酸カリウム水溶液（１６．６ｇ）を加え抽出した。有機層を１０％クエン酸水溶液、１０％硫酸ナトリウム水溶液で順次洗浄後、濃縮してプロパン－２－イル　１－｛［（ベンジルオキシ）カルボニル］アミノ｝－３，３－ジメトキシシクロブタン－１－カルボキシラートを含む混合物（６．７１ｇ）を黄色油状物質として得た。

（３）上記（２）で得られた混合物（５．９４ｇ）のイソプロピルアルコール（３３．２ｇ）溶液に、室温にて濃塩酸（４．２２ｇ）と水（４．２２ｇ

）の混合溶液を滴下し、５０℃で２時間、室温で２２．５時間撹拌した。反応液に炭酸カリウム（３．５０ｇ）の水（２１．３ｇ）溶液を加え、イソプロピルアルコールを減圧留去し、酢酸イソプロピル（３７．７ｇ）を加え抽出した。有機層を１０％硫酸ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別後、濾液を濃縮して残渣（４．６０ｇ）を得た。得られた残渣（１．００ｇ）を酢酸イソプロピル－ｎ－ヘプタンの混合溶媒から再結晶し、析出物を濾取して、プロパン－２－イル　１－｛［（ベンジルオキシ）カルボニル］アミノ｝－３－オキソシクロブタン－１－カルボキシラート（０．８３０ｇ）を無色固体として得た。

（４）水素化ほう素ナトリウム（０．１２８ｇ）のエタノール（３．７９ｇ）溶液を氷冷し、上記（３）で得られた化合物（２．００ｇ）のエタノール（５．２２ｇ）溶液を滴下し、同温で２．５時間撹拌した。反応液に塩化アンモニウム（０．５３０ｇ）の水（３．６１ｇ）溶液を加え、エタノールを減圧留去し、酢酸エチルで抽出した。有機層を１０％炭酸水素ナトリウム水溶液、１０％硫酸ナトリウム水溶液で順次洗浄し、濃縮してプロパン－２－イル　ｔｒａｎｓ－１－｛［（ベンジルオキシ）カルボニル］アミノ｝－３－ヒドロキシシクロブタン－１－カルボキシラートを含む混合物（１．９４ｇ）を無色固体として得た。

（５）上記（４）で得られた化合物（１．８０ｇ）のメタノール（５．７９ｇ）溶液に、８ｍｏｌ／Ｌ水酸化ナトリウム水溶液（１．４６ ｍＬ）と水（１．４６ ｍＬ）の混合溶液を加え、室温で１７．５時間撹拌した。反応液に濃塩酸（０．６０７ｇ）を加え、ｐＨを５．５とし、メタノールを減圧留去した。得られた残渣に水（４．００ｇ）、濃塩酸（０．６０ｇ）を加え、ｐＨを１．９とした後、水（３．００ｇ）を加え、酢酸イソプロピルで２回抽出した。合わせた有機層を１０％硫酸ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別後、濾液を濃縮し、残渣（１．５５ｇ）を得た。得られた残渣（１．１３ｇ）を酢酸イソプロピル－ｎ－ヘプタンの混合溶媒から再結晶し、析出物を濾取して標題化合物（０．７１０ｇ）を

無色固体として得た。

MS ESI posi: 266 $[M+H]^+$、288 $[M+Na]^+$.

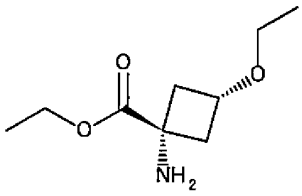
MS ESI nega: 264 $[M-H]^-$.

保持時間： 0.539 min (method B)

参考例４－４－１

エチル　ｃｉｓ－１－アミノ－３－エトキシシクロブタン－１－カルボキシラート塩酸塩

[0988] [化460]



（１）ジプロパン－２－イル　３－オキソシクロブタン－１，１－ジカルボキシラート（６．０５ｇ）を用いて、参考例４－２－１（１）に記載の方法に準じて反応及び後処理を行い、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝９０：１０～４０：６０）で精製し、ジプロパン－２－イル　３－ヒドロキシシクロブタン－１，１－ジカルボキシラート（３．８ｇ）を無色油状物質として得た。

（２）本反応は、文献（Ｔｈｅ　Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ、第８２巻、１２８６３頁、２０１７年）に記載の方法を参考に行った。上記（１）で得られた化合物（３．８ｇ）のイソプロピルアルコール（７８ｍＬ）溶液に３５％テトラエチルアンモニウムヒドロキシド水溶液（７．８ｍＬ）を加え、室温で終夜撹拌した。３５％テトラエチルアンモニウムヒドロキシド水溶液（１．１ｍＬ）を追加し、室温で終夜撹拌した。反応液を濃縮し、１０％硫酸水素ナトリウム水溶液（７０ｍＬ）を加えて酸性にした後、酢酸エチルで３回抽出した。有機層を１０％硫酸水素ナ

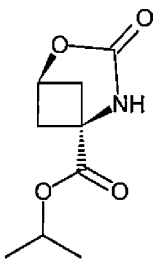
トリウム水溶液（７０ｍＬ）、飽和食塩水（７０ｍＬ）で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を濾別した。濾液を濃縮し、３－ヒドロキシ－１－｛［（プロパン－２－イル）オキシ］カルボニル｝シクロブタン－１－カルボン酸（２．３４ｇ）を、淡黄色固体として得た。

（３）上記（２）で得られた化合物（１００ｍｇ）及びトリエチルアミン（１０３μＬ）にｔｅｒｔ－ブチルアルコール（４６６μＬ）、トルエン（９．９ｍＬ）、ジフェニルホスホリルアジド（１１７μＬ）を加え、１００℃で５時間、室温で終夜撹拌した。反応液に１０％硫酸水素ナトリウム水溶液を加え酸性にし、酢酸エチルで３回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、フェーズセパレーターで濾過、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝９０：１０～２０：８０）で精製し、プロパン－２－イル（１ｓ，５ｓ）－３－オキソ－２－オキサ－４－アザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－５－カルボキシラート（８６．３ｍｇ）を無色粉末として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.24 - 1.37 (m, 6 H) 1.95 - 2.07 (m, 2 H) 2.65 - 2.78 (m, 2 H) 4.96 - 5.03 (m, 1 H) 5.05 - 5.20 (m, 1 H) 6.17 (br s, 1 H).

得られた無色粉末をエタノールから再結晶し、単結晶を取得し、Ｘ線構造解析より目的の下記構造であることを確認した。

[0989] [化461]



（４）上記（３）で得られた化合物（９７０ｍｇ）の水－エタノールの混合

溶液（１２ｍＬ－６．１ｍＬ）に水酸化カリウム（１．３７ｇ）を加えて８０℃で１０時間撹拌した。室温に戻し、エタノールを減圧留去し、水層をジエチルエーテルで２回洗浄した後、濃塩酸を少しずつ加えて中和した。水層を濃縮し、ｃｉｓ－１－アミノ－３－ヒドロキシシクロブタン－１－カルボン酸を含む混合物を得た。

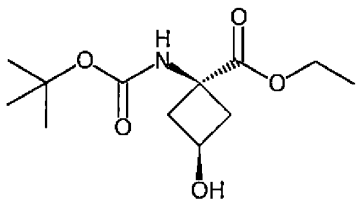
（５）上記（４）で得られた混合物のエタノール（２４ｍＬ）溶液を氷冷し、塩化チオニル（１．０７ｍＬ）を加え、７０℃で２時間撹拌し、濃縮した。得られた残渣をＮＨシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝６０：４０～酢酸エチルのみ、次いでクロロホルム：メタノール＝９５：５～６０：４０）で精製し、エチル　ｃｉｓ－１－アミノ－３－ヒドロキシシクロブタン－１－カルボキシラート（８２６ｍｇ）を無色固体として得た。

（６）上記（５）で得られた化合物（８２６ｍｇ）のアセトニトリル－水の混合溶液（１０ｍＬ－１０ｍＬ）溶液を氷冷し、トリエチルアミン（３．５９ｍＬ）、二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（２．２８ｇ）を加え、室温で２時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで３回抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、フェーズセパレーターで濾過、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝９０：１０～酢酸エチルのみ）で精製し、エチル　ｃｉｓ－１－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－３－ヒドロキシシクロブタン－１－カルボキシラート（９８２ｍｇ）を無色粉末として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.19 - 1.35 (m, 3 H) 1.35 - 1.48 (m, 9 H) 2.00 - 2.15 (m, 2 H) 2.81 - 2.94 (m, 2 H) 4.09 - 4.22 (m, 2 H) 4.22 - 4.34 (m, 1 H).

得られた無色粉末をアセトン－ｎ－ヘキサンの混合溶媒から再結晶し、単結晶を取得し、Ｘ線構造解析より目的の下記構造であることを確認した。

[0990] [化462]



（７）上記（６）で得られた化合物（５００ｍｇ）を用いて、参考例４－３－１（４）に記載の方法に準じて反応を行い、エチル　ｃｉｓ－１－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－３－エトキシシクロブタン－１－カルボキシラート（４８７ｍｇ）を無色油状物質として得た。

（８）上記（７）で得られた化合物（４７０ｍｇ）に４ｍｏｌ／Ｌ塩化水素－酢酸エチル（２．０ｍＬ）を加え、室温で３０分間撹拌し、濃縮した。ここに４ｍｏｌ／Ｌ塩化水素－１，４－ジオキサン溶液（２．０ｍＬ）を加え、室温で３０分間撹拌した。反応液を濃縮し、標題化合物（３３６ｍｇ）を淡褐色粉末として得た。

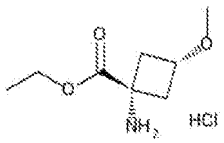
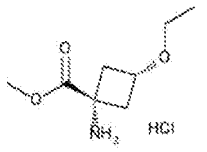
MS ESI/APCI Multi posi: 188[M+H]$^+$.

保持時間： 0.375 min (method F)

[0991] 以下の参考例４－４－２～４－４－３は、市販の化合物、又は文献記載の方法若しくはこれに準ずる方法に従って合成し得られる化合物を用い、参考例４－４－１に記載の方法又はこれに準ずる方法にて合成した。化合物の構造、ＬＣＭＳデータを表２８－１に示す。

[0992]

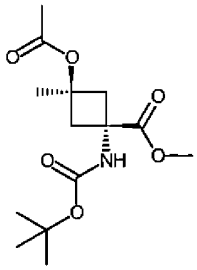
[表28-1]

参考例番号	構造式	MS pos: m/z MS nega: m/z	保持時間 (分)	method
4－4－2		174 [M+H]+	0.234	P
4－4－3		174 [M+H]+	0.337-0.378	C

参考例４－５－１

メチル　ｔｒａｎｓ－３－アセトキシ－１－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－３－メチルシクロブタン－１－カルボキシラート

[0993] [化463]



（１）文献（Ｔｈｅ　Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ、第８２巻、１２８６３頁、２０１７年）に記載の方法により得られた、ｔｒａｎｓ－１－アミノ－３－ヒドロキシ－３－メチルシクロブタン－１－カルボン酸（２００ｍｇ）に２ｍｏｌ／Ｌ塩化水素－メタノール溶液（０．２７６ｍＬ）を加え、６０℃で終夜撹拌し、さらに室温で終夜撹拌した。反応液を濃縮し、メチル　ｔｒａｎｓ－１－アミノ－３－ヒドロキシ－３－メチルシクロブタン－１－カルボキシラートを含む混合物を得た。

（２）上記（１）で得られた混合物のアセトニトリル（２．８ｍＬ）溶液にトリエチルアミン（９６．０μＬ）、二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（９０．

２ｍｇ）を加え、室温で４時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、室温で１時間撹拌し、クロロホルムで抽出した。有機層をフェーズセパレーターで濾過、濃縮し、メチル　ｔｒａｎｓ－１－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－３－ヒドロキシ－３－メチルシクロブタン－１－カルボキシラートを含む混合物を得た。

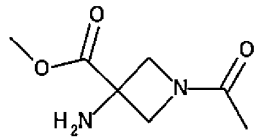
（３）上記（２）で得られた混合物を用いて、参考例４－２－４（１）に記載の方法に準じて反応を行い、標題化合物（５ｍｇ）を無色油状物質として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.39 - 1.54 (m, 12 H) 1.99 (s, 3 H) 2.28 - 2.43 (m, 2 H) 2.85 - 3.00 (m, 2 H) 3.68 (s, 3 H).

参考例４－６－１

メチル　１－アセチル－３－アミノアゼチジン－３－カルボキシラート

[0994] [化464]



（１）メチル　３－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］アゼチジン－３－カルボキシラート塩酸塩（１００ｍｇ）を用いて、参考例４－２－４（１）に記載の方法に準じて反応を行い、メチル　１－アセチル－３－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］アゼチジン－３－カルボキシラート（７９ｍｇ）を無色粉末として得た。

（２）上記（１）で得られた化合物（７４ｍｇ）を用いて、参考例４－２－１（３）に記載の方法に準じて反応を行い、標題化合物（４２ｍｇ）を黄色油状物質として得た。

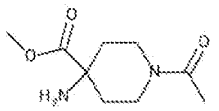
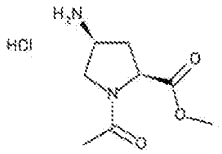
MS ESI posi: 173[M+H]$^+$.

保持時間：　0.209 min (method C)

[0995]　以下の参考例４－６－２～４－６－３は、市販の化合物、又は文献記載の

方法若しくはこれに準ずる方法に従って合成し得られる化合物を用い、参考例４－６－１に記載の方法又はこれに準ずる方法にて合成した。化合物の構造、ＬＣＭＳデータを表２９－１に示す。

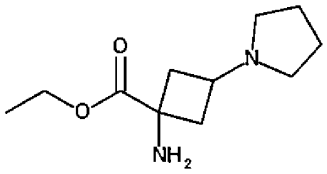
[0996] [表29-1]

参考例番号	構造式	MS pos: m/z MS nega: m/z	保持時間 (分)	method
4－6－2		201 [M+H]+ 236 [M+Cl]-	0.178	C
4－6－3		187 [M+H]+	0.233	C

参考例４－７－１

エチル　１－アミノ－３－（ピロリジン－１－イル）シクロブタン－１－カルボキシラート

[0997] [化465]



（１）エチル　１－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－３－オキソシクロブタン－１－カルボキシラート（１００ｍｇ）のクロロホルム（２．０ｍＬ）溶液にピロリジン（４８．７μＬ）を加えて室温で１時間撹拌した。反応液を氷冷し、ナトリウム トリアセトキシボロヒドリド（２４７ｍｇ）を加え、室温で終夜撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出、フェーズセパレーターで濾過、濃縮した。得られた残渣をＮＨシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン：酢酸

エチル＝９５：５、次いでクロロホルムのみ～クロロホルム：メタノール＝８０：２０）で精製し、エチル １－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－３－（ピロリジン－１－イル）シクロブタン－１－カルボキシラート（１３０ｍｇ）を無色油状物質して得た。

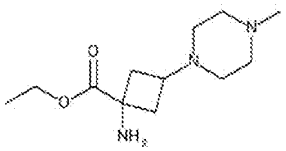
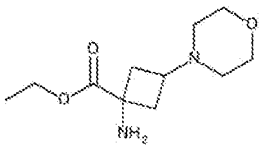
（２）上記（１）で得られた化合物（９３．０ｍｇ）に２ｍｏｌ／Ｌ塩化水素－エタノール溶液（０．７４４ｍＬ）を加え、６０℃で２９時間、室温で終夜撹拌した。反応液を濃縮し、標題化合物（６４ｍｇ）を得た。

MS ESI posi: 213[M+H]+.

保持時間： 0.329 min (method C)

[0998] 以下の参考例４－７－２～４－７－３は、市販の化合物、又は文献記載の方法若しくはこれに準ずる方法に従って合成し得られる化合物を用い、参考例４－７－１に記載の方法又はこれに準ずる方法にて合成した。化合物の構造、ＬＣＭＳデータを表３０－１に示す。

[0999] [表30-1]

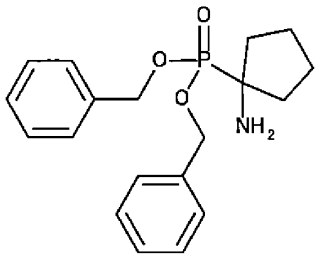
参考例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
4－7－2		242 [M+H]+	0.152	C
4－7－3		229 [M+H]+	0.217	C

参考例４－８－１

ジベンジル （１－アミノシクロペンチル）ホスホネート

[1000]

[化466]



（１）亜りん酸ジベンジル（５００ｍｇ）、シクロペンタノン（０．１６０ｇ）、ベンズヒドリルアミン（０．３４９ｇ）のアセトニトリル（９．５ｍＬ）溶液に塩化ビスマス（III）（６０．１ｍｇ）を加え、マイクロウェーブ照射下、１００℃で１時間撹拌した。反応液をセライト（登録商標）濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサンのみ～ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝７０：３０）で精製し、ジベンジル｛１－［（ジフェニルメチル）アミノ］シクロペンチル｝ホスホネート（３０１ｍｇ）を茶色油状物質として得た。

（２）本反応は、文献（Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｌｅｔｔｅｒｓ、第１巻、１３９５頁、１９９９年）に記載の方法を参考に行った。上記（１）で得られた化合物（３００ｍｇ）のトルエン（２ｍＬ）溶液にモレキュラーシーブス４Å（３００ｍｇ）を加えて、室温で２０分間撹拌した。反応液に２，３－ジクロロ－５，６－ジシアノ－１，４－ベンゾキノン（０．１４６ｇ）を加えて、遮光して６０℃で３時間撹拌した。２，３－ジクロロ－５，６－ジシアノ－１，４－ベンゾキノン（６６．６ｍｇ）を追加し、遮光して６０℃で２時間撹拌した。反応液をＮＨシリカゲルパッドで濾過し、濾液を濃縮した。

（３）上記（２）で得られた混合物のジエチルエーテル（２ｍＬ）溶液に、０．５ｍｏｌ／Ｌ塩酸（２ｍＬ）を加え、室温で１８時間、４０℃で２時間撹拌した。反応液にジエチルエーテルを加え、水で抽出した。水層を濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を濃縮し、ジベンジル　（１－アミノシクロペンチル）ホスホネート（２０．

２ｍｇ）を薄黄色油状物質として得た。

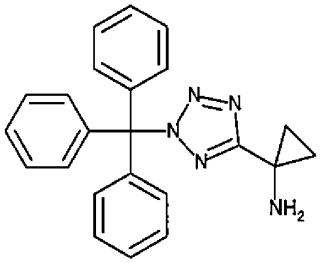
MS ESI/APCI Multi posi: 346[M+H]+.

保持時間： 0.934 min (method F)

参考例４－９－１

１－［２－（トリフェニルメチル）－２Ｈ－テトラゾール－５－イル］シクロプロパン－１－アミン

[1001] [化467]



（１）１－アミノシクロプロパンカルボニトリル塩酸塩（２．８１ｇ）の１，４－ジオキサン－水の混合溶液（５９ｍＬ－３０ｍＬ）に、炭酸カリウム（９．８３ｇ）を加え、氷冷し、クロロギ酸アリル（２．７６ｍＬ）を加え、同温で２時間撹拌した。同温で２ｍｏｌ／Ｌ塩酸、水を加えてｐＨを８とし、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、乾燥剤を濾別後、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルムのみ～クロロホルム：メタノール＝９０：１０）で精製し、プロプ－２－エン－１－イル （１－シアノシクロプロピル）カルバマート（３．８６ｇ）を無色固体として得た。

（２）上記（１）で得られた化合物（３．８６ｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３９ｍＬ）溶液に塩化アンモニウム（１．７４ｇ）、アジ化ナトリウム（２．１１ｇ）を加え、マイクロウェーブ照射下、１２０℃で１時間撹拌した。反応液を氷冷し、２ｍｏｌ／Ｌ塩酸（１７．４ｍＬ）を加え、ｐＨを３に調整し、酢酸エチルで３回抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順

次洗浄し、濃縮し、プロプ－２－エン－１－イル　［１－（２Ｈ－テトラゾール－５－イル）シクロプロピル］カルバマートを含む混合物（１０．３ｇ）を得た。

（３）上記（２）で得られた混合物（１０．３ｇ）のテトラヒドロフラン（１１６ｍＬ）溶液を氷冷し、トリエチルアミン（９．７１ｍＬ）、トリチルクロリド（７．１２ｇ）を加え、室温で１８時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、フェーズセパレーターで濾過、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサンのみ～ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝６０：４０）で精製し、プロプ－２－エン－１－イル　｛１－［２－（トリフェニルメチル）－２Ｈ－テトラゾール－５－イル］シクロプロピル｝カルバマート（５．４５ｇ）を無色固体として得た。

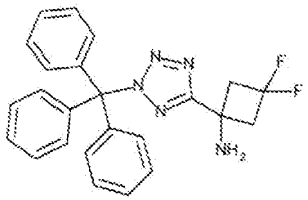
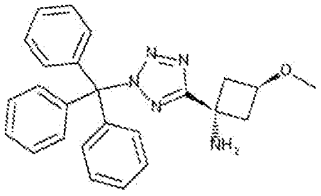
（４）上記（３）で得られた化合物（５．４５ｇ）のテトラヒドロフラン（１２１ｍＬ）溶液に１，３－ジメチルバルビツル酸（２．０７ｇ）を加え、減圧脱気した。テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（０．６９７ｇ）を加え、窒素雰囲気下、６０℃で１時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで３回抽出した。有機層を飽和食塩水－飽和炭酸水素ナトリウム水溶液の混合溶液（２：１）で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別後、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝９９：１～９２：８）、及びＮＨシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝９５：５～６０：４０）で精製し、標題化合物（２．３２ｇ）を無色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.00 - 1.13 (m, 4 H) 6.96 - 7.08 (m, 6 H) 7.34 - 7.44 (m, 9 H).

[1002] 以下の参考例４－９－２～４－９－３は、参考例４－３－２で得られた化合物、市販の化合物、又は文献記載の方法若しくはこれに準ずる方法に従って合成し得られる化合物を用い、参考例４－９－１に記載の方法又はこれに

準ずる方法にて合成した。化合物の構造、ＬＣＭＳデータを表３１－１に示す。

[1003] [表31-1]

参考例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
4－9－2		440 [M+Na]+	-	M
4－9－3		434 [M+Na]+	-	M

参考例４－９－２～４－９－３のＮＭＲデータを以下に示す。

参考例４－９－２

^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δppm 2.75 - 2.89 (m, 2 H) 3.21 - 3.38 (m, 2 H) 7.05 - 7.12 (m, 6 H) 7.28 - 7.42 (m, 9 H).

参考例４－９－３

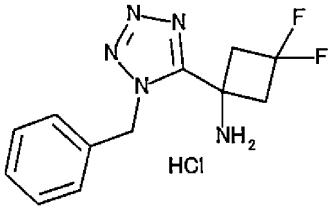
^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δppm 2.41 - 2.63 (m, 4 H) 3.26 (s, 3 H) 4.06 - 4.35 (m, 1 H) 6.91 - 7.63 (m, 15 H).

参考例４－１０－１

１－（１－ベンジル－１Ｈ－テトラゾール－５－イル）－３，３－ジフルオロシクロブタン－１－アミン塩酸塩

[1004]

[化468]



（１）１－アミノ－３，３－ジフルオロシクロブタン－１－カルボン酸（１．０３ｇ）を用いて、参考例４－５－１（２）に記載の方法に準じて反応を行い、１－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－３，３－ジフルオロシクロブタン－１－カルボン酸を無色固体として得た。

（２）上記（１）で得られた化合物のクロロホルム（１５ｍＬ）溶液にＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（３．５５ｍＬ）、塩化アンモニウム（０．５０９ｇ）を加え、氷冷し、ＨＡＴＵ（３．８８ｇ）、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（４ｍＬ）を加え、室温で４日間撹拌した。酢酸エチルで抽出し、有機層を水で洗浄、濃縮した。得られた残渣に、酢酸エチル（７ｍＬ）、ｎ－ヘキサン（１０ｍＬ）を加え、６０℃で懸濁させ、クロロホルム（５ｍＬ）、ｎ－ヘキサン（６０ｍＬ）を加え、室温で１時間撹拌し、固体を濾取し、ｔｅｒｔ－ブチル （１－カルバモイル－３，３－ジフルオロシクロブチル）カルバマート（９０５ｍｇ）を無色粉末として得た。

（３）上記（２）で得られた化合物（３００ｍｇ）のクロロホルム（４．０ｍＬ）懸濁液を氷冷し、ピリジン（０．４８４ｍＬ）、ｐ－トルエンスルホニルクロリド（０．４５７ｇ）を加え、室温で１８時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、二層に分配した。有機層をフェーズセパレーターで濾過、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサンのみ～ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝５０：５０）で精製し、ｔｅｒｔ－ブチル （１－シアノ－３，３－ジフルオロシクロブチル）カルバマート（１６３ｍｇ）を無色固体として得た。

（４）上記（３）で得られた化合物（４９０ｍｇ）を用いて、参考例４－９

－１（２）に記載の方法に準じて反応及び後処理し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルムのみ～クロロホルム：メタノール＝８０：２０）で精製し、ｔｅｒｔ－ブチル［３，３－ジフルオロ－１－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）シクロブチル］カルバマート（１．０２ｇ）を無色油状物質として得た。

（５）上記（４）で得られた化合物（１．０２ｇ）のアセトン（５．８ｍＬ）溶液を氷冷し、炭酸カリウム（０．４７８ｇ）、ベンジルブロミド（０．２４６ｍＬ）を加え、室温で１８時間撹拌した。反応液の不溶物を濾別し、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（ｎ－ヘキサンのみ～ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝６０：４０）で精製し、ｔｅｒｔ－ブチル［１－（１－ベンジル－１Ｈ－テトラゾール－５－イル）－３，３－ジフルオロシクロブチル］カルバマートとその位置異性体混合物（６５２ｍｇ）を無色固体として得た。

（６）上記（５）で得られた化合物（６５２ｍｇ）のクロロホルム（３．６ｍＬ）溶液に４ｍｏｌ／Ｌ塩化水素－１，４－ジオキサン溶液（１．７８ｍＬ）を加え、室温で２時間撹拌した。懸濁液を濃縮し、クロロホルムを加え、析出した固体を濾取し、標題化合物（４４１ｍｇ）を無色粉末として得た。

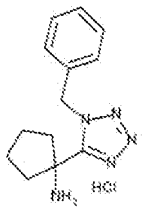
MS ESI posi: 266[M+H]$^+$.

保持時間： 0.318 min (method B)

[1005] 以下の参考例４－１０－２は、市販の化合物、又は文献記載の方法若しくはこれに準ずる方法に従って合成し得られる化合物を用い、参考例４－１０－１に記載の方法又はこれに準ずる方法にて合成した。化合物の構造、ＬＣＭＳデータを表３２－１に示す。

[1006]

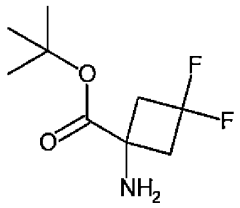
[表32-1]

参考例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
4－10－2		244 [M+H]+	0.328	E

参考例４－１１－１

ｔｅｒｔ－ブチル　１－アミノ－３，３－ジフルオロシクロブタン－１－カルボキシラート

[1007] [化469]



（１）１－アミノ－３，３－ジフルオロシクロブタン－１－カルボン酸（１．００ｇ）、炭酸ナトリウム（２．１０ｇ）の水（２２ｍＬ）溶液を氷冷し、クロロギ酸ベンジル（１．０３ｍＬ）の１，４－ジオキサン（６．６２ｍＬ）溶液をゆっくり加え、徐々に室温まで昇温しながら１２時間撹拌した。反応液を氷冷し、クロロギ酸ベンジル（０．４７ｍＬ）を加え、室温で１時間撹拌した。反応液に水、ジエチルエーテルを加えて二層に分配した。水層を氷冷し、１ｍｏｌ／Ｌ塩酸を加え、ｐＨを１にし、、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせて無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別後、濾液を濃縮し、１－｛［（ベンジルオキシ）カルボニル］アミノ｝－３，３－ジフルオロシクロブタン－１－カルボン酸を含む混合物（１．６９ｇ）を得た。

（２）本反応は、文献（ＷＯ２００９／０７０４８５Ａ１）に記載の方法を

参考に行った。上記（１）で得られた混合物（１．６９ｇ）、ｔｅｒｔ－ブチルアルコール（６７５μＬ）、４－ジメチルアミノピリジン（３６２ｍｇ）のクロロホルム（２０ｍＬ）溶液を氷冷し、ＥＤＣ（１．２５ｇ）を加え、徐々に室温まで昇温しながら終夜撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別後、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝９５：５～６０：４０）で精製し、ｔｅｒｔ－ブチル　１－｛［（ベンジルオキシ）カルボニル］アミノ｝－３，３－ジフルオロシクロブタン－１－カルボキシラート（７０８ｍｇ）を無色粉末として得た。

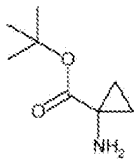
（３）上記（２）で得られた化合物（２００ｍｇ）のメタノール（１．５ｍＬ）溶液にパラジウム炭素（２０．０ｍｇ）を加え、水素雰囲気下、室温で１．５時間撹拌した。反応液をＫＣフロック（登録商標）濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣にメタノールを加え、不溶物を濾別後、濾液を濃縮し、標題化合物（９２．０ｍｇ）を無色油状物質として得た。

^{1}H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.50 (br s, 9 H) 2.46 - 2.56 (m, 2 H) 3.06 - 3.16 (m, 2 H).

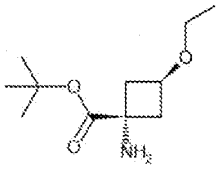
[1008] 以下の参考例４－１１－２～４－１１－３は、参考例４－３－３（１）で得られた化合物、市販の化合物、又は文献記載の方法若しくはこれに準ずる方法に従って合成し得られる化合物を用い、参考例４－１１－１に記載の方法又はこれらに準ずる方法にて、合成した。化合物の構造、ＮＭＲデータ、ＬＣＭＳデータを表３２－２～表３２－３に示す。

[1009]

[表32-2]

参考例番号	構造式	分析データ
4－11－2		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.47 - 1.54 (m, 3 H) 1.98 (s, 3 H) 3.79 (s, 6 H) 4.28 - 4.38 (m, 1 H) 6.82 (s, 2 H) 8.39 (br s, 3 H)

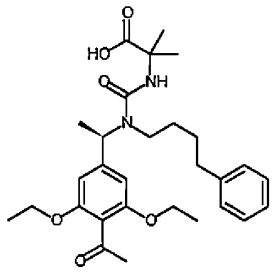
[1010] [表32-3]

参考例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
4－11－3		216 [M+H]+	0.623	C

実施例１－１

Ｎ－｛［（１Ｒ）－１－（４－アセチル－３，５－ジエトキシフェニル）エチル］（４－フェニルブチル）カルバモイル｝－２－メチルアラニン

[1011] [化470]



（１）エチル ２－メチルアラニネート塩酸塩（１３．０ｍｇ）のテトラヒドロフラン（０．５ｍＬ）溶液にＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（７２．６μＬ）を加えて室温で５分間撹拌した。反応液を氷冷し、クロロギ酸４

－ニトロフェニル（１５．６ｍｇ）のテトラヒドロフラン（０．５ｍＬ）溶液を加え、室温で３０分間撹拌した。参考例３－４－１で得られた化合物（２５ｍｇ）を加えて６０℃で２時間撹拌した。

（２）上記（１）の反応液に１ｍｏｌ／Ｌ水酸化ナトリウム水溶液（５９５μＬ）、メタノール（１ｍＬ）を加えて６０℃で１時間撹拌した。反応液を濃縮し、得られた残渣を分取ＨＰＬＣで精製し、凍結乾燥し、標題化合物（２６．２ｍｇ）を無色粉末として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.29 - 1.37 (m, 6 H) 1.40 - 1.55 (m, 13 H) 2.41 (s, 3 H) 2.46 - 2.60 (m, 2 H) 2.86 - 3.02 (m, 1 H) 3.04 - 3.18 (m, 1 H) 3.96 - 4.11 (m, 4 H) 5.34 - 5.42 (m, 1 H) 6.57 (s, 2 H) 7.08 - 7.16 (m, 3 H) 7.16 - 7.28 (m, 2 H).

MS ESI/APCI Multi posi: 513$[M+H]^+$.

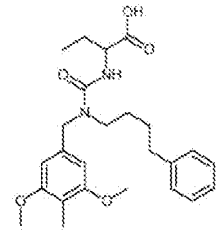
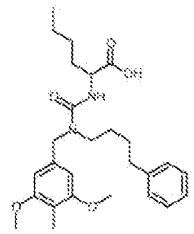
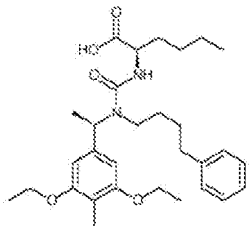
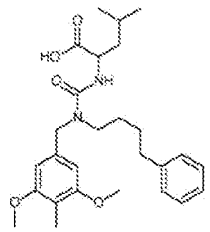
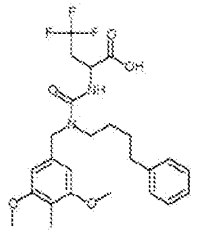
MS ESI/APCI Multi nega: 511$[M-H]^-$.

保持時間：　0.816 min (method D)

[1012]　以下の実施例１－２～１－１５は、参考例３－１－１～３－１－２、参考例３－４－４で得られた化合物、市販の化合物、又は文献記載の方法若しくはこれに準ずる方法に従って合成し得られる化合物を用い、実施例１－１に記載の方法又はこれに準ずる方法にて合成した。化合物の構造、ＬＣＭＳデータを表３３－１～表３３－３に示す。

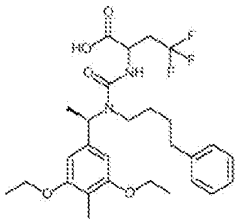
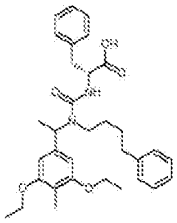
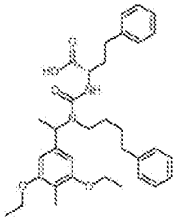
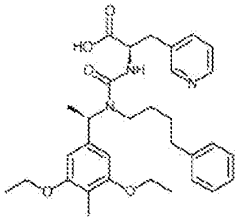
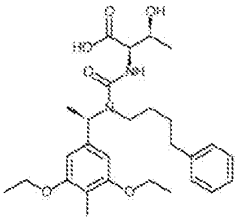
[1013]

[表33-1]

実施例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
1－2		443 [M+H]+ 465 [M+Na]+ 441 [M-H]-	0.969	A
1－3		471 [M+H]+ 493 [M+Na]+ 469 [M-H]-	1.066	A
1－4		513 [M+H]+ 511 [M-H]-	1.062	D
1－5		471 [M+H]+ 493 [M+Na]+ 469 [M-H]-	1.025	A
1－6		497 [M+H]+ 519 [M+Na]+ 495 [M-H]-	1.011	A

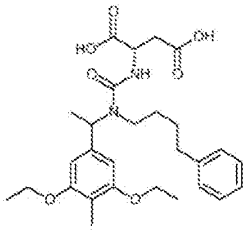
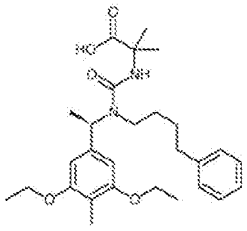
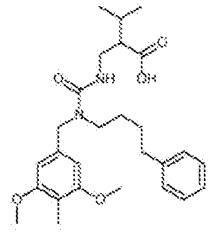
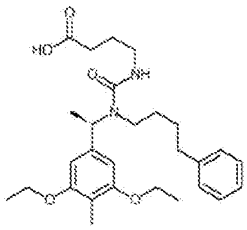
[1014]

[表33-2]

実施例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
1－7		539 [M+H]+ 537 [M-H]-	1.013	D
1－8		547 [M+H]+ 545 [M-H]-	1.086	D
1－9		561 [M+H]+ 559 [M-H]-	1.105	D
1－10		548 [M+H]+ 546 [M-H]-	0.973	D
1－11		501 [M+H]+ 499 [M-H]-	0.877	D

[1015]

[表33-3]

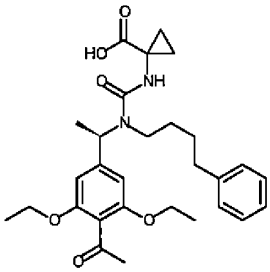
実施例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
1－12		515 [M+H]+ 513 [M-H]-	0.893	D
1－13		485 [M+H]+ 483 [M-H]-	1.001	D
1－14		471 [M+H]+ 469 [M-H]-	0.926	D
1－15		485 [M+H]+ 483 [M-H]-	0.898	D

実施例１－１６

１－（｛［（１Ｒ）－１－（４－アセチル－３，５－ジエトキシフェニル）エチル］（４－フェニルブチル）カルバモイル｝アミノ）シクロプロパン－１－カルボン酸

[1016]

[化471]



エチル　１－アミノシクロプロパン－１－カルボキシラート塩酸塩（１７．８ｍｇ）及び参考例３－４－１で得られた化合物（３０ｍｇ）を用い、実施例１－１に記載の方法に準じて反応を行い、標題化合物（３２ｍｇ）を無色粉末として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.01 - 1.10 (m, 2 H) 1.26 - 1.39 (m, 6 H) 1.39 - 1.57 (m, 9 H) 2.41 (s, 3 H) 2.47 - 2.56 (m, 2 H) 2.83 - 2.92 (m, 1 H) 3.03 - 3.14 (m, 1 H) 3.99 - 4.10 (m, 4 H) 5.43 - 5.50 (m, 1 H) 6.60 (s, 2 H) 7.08 - 7.16 (m, 3 H) 7.17 - 7.26 (m, 2 H).

MS ESI posi: 511[M+H]$^+$、533[M+Na]$^+$.

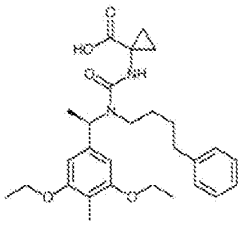
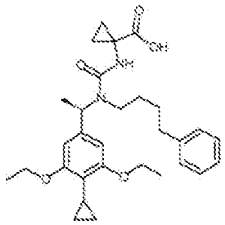
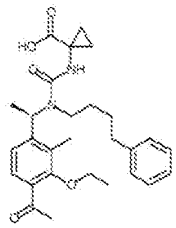
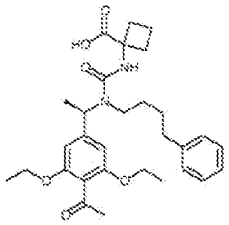
MS ESI nega: 509[M-H]$^-$.

保持時間：　0.841 min (method A)

[1017]　以下の実施例１－１７～１－２０は、参考例３－４－１～３－４－５で得られた化合物、市販の化合物、又は文献記載の方法若しくはこれに準ずる方法に従って合成し得られる化合物を用い、実施例１－１に記載の方法又はこれに準ずる方法にて合成した。化合物の構造、ＬＣＭＳデータを表３４－１に示す。

[1018]

[表34-1]

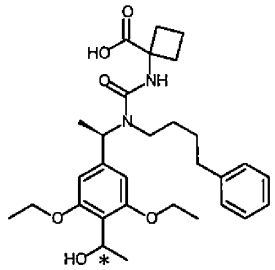
実施例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
1－17		483 [M+H]+ 505 [M+Na]+ 481 [M-H]-	1.004	A
1－18		509 [M+H]+ 507 [M-H]-	1.249	B
1－19		481 [M+H]+ 479 [M-H]-	0.974	B
1－20		525 [M+H]+ 547 [M+Na]+ 523 [M-H]-	0.888	A

実施例１－２１

実施例１－２２

１－｛［｛（１Ｒ）－１－［３，５－ジエトキシ－４－（１－ヒドロキシエチル）フェニル］エチル｝（４－フェニルブチル）カルバモイル］アミノ｝シクロブタン－１－カルボン酸

[1019] [化472]



（１）メチル　１－アミノシクロブタン－１－カルボキシラート塩酸塩（３２．９ｍｇ）のテトラヒドロフラン（０．５ｍＬ）溶液にＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．１７３ｍＬ）を加え、室温で１０分間撹拌した。反応液にクロロギ酸４－ニトロフェニル（４０．１ｍｇ）を加え、室温で１時間撹拌した。反応液に参考例３－９－１で得られた化合物（５４．７ｍｇ）のテトラヒドロフラン（１．５ｍＬ）溶液を加え、６０℃で２時間撹拌し、反応液を濃縮した。得られた残渣をＮＨシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサンのみ～酢酸エチルのみ）で精製し、メチル　１－｛［｛（１Ｒ）－１－［３，５－ジエトキシ－４－（１－ヒドロキシエチル）フェニル］エチル｝（４－フェニルブチル）カルバモイル］アミノ｝シクロブタン－１－カルボキシラート（７２．１ｍｇ）を無色油状物質として得た。

（２）上記（１）で得られた化合物（７２．１ｍｇ）を、キラルカラムを備えた分取ＨＰＬＣを用い光学異性体を分離した。保持時間の短い異性体（実施例１－２１（２））（３５．５ｍｇ）を無色油状物質として、保持時間の長い異性体（実施例１－２２（２））（３９．７ｍｇ）を無色油状物質としてそれぞれ得た。

（３）上記（２）で得られた実施例１－２１（２）（３５．５ｍｇ）のメタノール（１ｍＬ）溶液に１ｍｏｌ／Ｌ水酸化ナトリウム水溶液（０．５ｍＬ）を加え、６０℃で２時間撹拌した。反応液を分取ＨＰＬＣで精製し、凍結乾燥し、標題化合物の一方の光学異性体（実施例１－２１）（１９．３ｍｇ）を無色アモルファスとして得た。

^{1}H NMR (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.32 - 1.56 (m, 16 H) 1.88 - 2.06 (m, 2 H) 2.18 - 2.28 (m, 2 H) 2.45 - 2.54 (m, 2 H) 2.55 - 2.66 (m, 2 H) 2.84 - 2.94 (m, 1 H) 3.07 - 3.16 (m, 1 H) 4.01 - 4.12 (m, 4 H) 4.57 (br s, 1 H) 5.27 - 5.35 (m, 1 H) 5.35 - 5.43 (m, 1 H) 6.57 (s, 2 H) 7.06 - 7.17 (m, 3 H) 7.17 - 7.27 (m, 2 H).

MS ESI posi: 509[M-OH]$^+$、549[M+Na]$^+$.

MS ESI nega: 525[M-H]$^-$.

保持時間： 0.936 min (method A)

（４）上記（２）で得られた実施例１－２２（２）（３９．７ｍｇ）を用いて、上記（３）に記載の方法に準じて反応を行い、標題化合物の他方の光学異性体（実施例１－２２）（１８．９ｍｇ）を無色アモルファスとして得た。

^{1}H NMR (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.30 - 1.55 (m, 16 H) 1.87 - 2.08 (m, 2 H) 2.18 - 2.30 (m, 2 H) 2.43 - 2.54 (m, 2 H) 2.54 - 2.65 (m, 2 H) 2.85 - 2.95 (m, 1 H) 3.05 - 3.15 (m, 1 H) 3.94 - 4.18 (m, 4 H) 4.57 (br s, 1 H) 5.27 - 5.35 (m, 1 H) 5.35 - 5.42 (m, 1 H) 6.57 (s, 2 H) 7.07 - 7.15 (m, 3 H) 7.18 - 7.26 (m, 2 H).

MS ESI posi: 509[M-OH]$^+$、549[M+Na]$^+$.

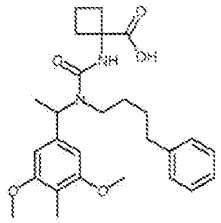
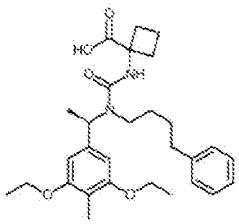
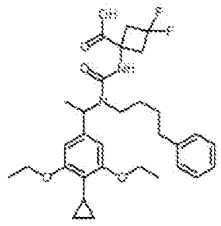
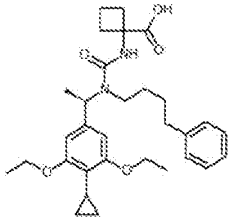
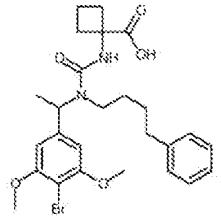
MS ESI nega: 525[M-H]$^-$.

保持時間： 0.931 min (method A)

[1020] 以下の実施例１－２３～１－２９は、参考例３－１－３～３－１－６、参考例３－４－３～３－４－５で得られた化合物、市販の化合物、又は文献記載の方法若しくはこれに準ずる方法に従って合成し得られる化合物を用い、実施例１－１に記載の方法又はこれに準ずる方法にて合成した。化合物の構造、ＬＣＭＳデータを表３５－１～表３５－２に示す。

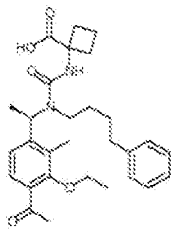
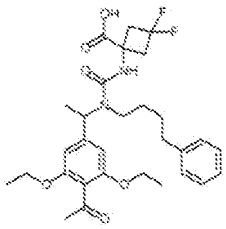
[1021]

[表35-1]

実施例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
1－23		469 [M+H]+ 467 [M-H]-	0.959	D
1－24		497 [M+H]+ 495 [M-H]-	1.015	D
1－25		559 [M+H]+	1.099	A
1－26		523 [M+H]+ 521 [M-H]-	1.327	E
1－27		533 [M+H]+ 531 [M-H]-	1.284	B

[1022]

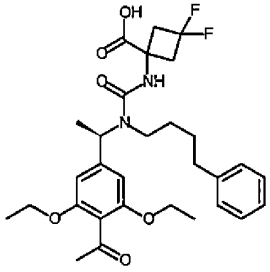
[表35-2]

実施例番号	構造式	MS pos: m/z MS nega: m/z	保持時間 (分)	method
1－28		495 [M+H]+ 493 [M-H]-	1.071	E
1－29		561 [M+H]+ 583 [M+Na]+ 559 [M-H]-	1.234	B

実施例１－３０

１－（｛［（１Ｒ）－１－（４－アセチル－３，５－ジエトキシフェニル）エチル］（４－フェニルブチル）カルバモイル｝アミノ）－３，３－ジフルオロシクロブタン－１－カルボン酸

[1023] [化473]



（１）メチル　１－アミノ－３，３－ジフルオロシクロブタン－１－カルボキシラート塩酸塩（３２８ｍｇ）及び参考例３－１－６で得られた化合物（理論量として６２４ｍｇを含む混合物）を用い、実施例１－２１（１）に記載の方法に準じて反応を行い、メチル　１－（｛［１－（４－アセチル－３

，５－ジエトキシフェニル）エチル］（４－フェニルブチル）カルバモイル｝アミノ）－３，３－ジフルオロシクロブタン－１－カルボキシラート（４４３ｍｇ）を無色アモルファスとして得た。

（２）上記（１）で得られた化合物（４４３ｍｇ）を、キラルカラムを備えた分取ＨＰＬＣを用い光学異性体を分離した。保持時間の短い異性体（実施例１－３０（２）－１）（１８０ｍｇ）を無色アモルファスとして、保持時間の長い異性体（実施例１－３０（２）－２）（１８１ｍｇ）を無色アモルファスとしてそれぞれ得た。

（３）上記（２）で得られた実施例１－３０（２）－１（１８０ｍｇ）のメタノール－テトラヒドロフラン混合溶液（３ｍＬ－３ｍＬ）に１ｍｏｌ／Ｌ水酸化ナトリウム水溶液（３ｍＬ）を加え、室温で２時間撹拌した。反応液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝５０：５０～酢酸エチルのみ、次いでクロロホルムのみ～クロロホルム：メタノール＝８０：２０）で精製し、標題化合物（１５４ｍｇ）を無色アモルファスとして得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.21 - 1.29 (m, 6 H) 1.35 - 1.52 (m, 7 H) 2.33 (s, 3 H) 2.65 - 3.24 (m, 8 H) 3.94 - 4.09 (m, 4 H) 5.26 - 5.36 (m, 1 H) 6.52 (s, 2 H) 7.09 - 7.20 (m, 3 H) 7.21 - 7.30 (m, 2 H) 12.68 (br s, 1 H).

MS ESI posi: 561[M+H]$^+$、583[M+Na]$^+$.

MS ESI nega: 559[M-H]$^-$.

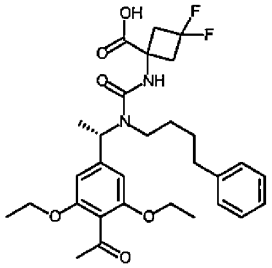
保持時間： 1.233 min (method B)

実施例１－３１

１－（｛［（１Ｓ）－１－（４－アセチル－３，５－ジエトキシフェニル）エチル］（４－フェニルブチル）カルバモイル｝アミノ）－３，３－ジフルオロシクロブタン－１－カルボン酸

[1024]

[化474]



実施例１－３０（２）－２で得られた化合物（１８１ｍｇ）を用い、実施例１－３０（３）に記載の方法に準じて反応を行い、標題化合物（１５４ｍｇ）を無色アモルファスとして得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.20 - 1.29 (m, 6 H) 1.40 - 1.48 (m, 7 H) 2.33 (s, 3 H) 2.64 - 3.22 (m, 8 H) 3.94 - 4.08 (m, 4 H) 5.27 - 5.37 (m, 1 H) 6.52 (s, 2 H) 7.07 - 7.18 (m, 3 H) 7.19 - 7.28 (m, 2 H) 12.70 (br s, 1 H).

MS ESI posi: 561[M+H]$^+$、583[M+Na]$^+$.

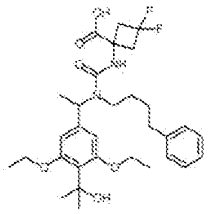
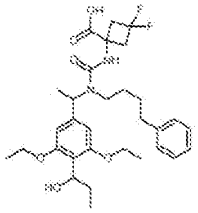
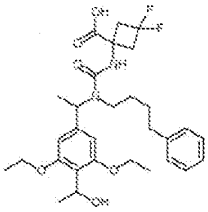
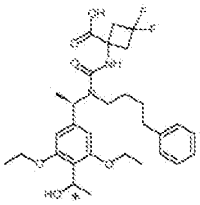
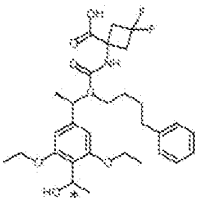
MS ESI nega: 559[M-H]$^-$.

保持時間： 1.228 min (method B)

[1025] 以下の実施例１－３２～１－３９は、参考例３－１－７～３－１－１０、参考例３－２－２、参考例３－３－１、参考例３－９－１で得られた化合物、市販の化合物、又は文献記載の方法若しくはこれに準ずる方法に従って合成し得られる化合物を用い、実施例１－１、若しくは実施例１－２１に記載の方法又はこれらに準ずる方法にて合成した。化合物の構造、ＬＣＭＳデータを表３６－１～３６－２に示す。なお、実施例１－３５（保持時間の短い異性体）と実施例１－３６（保持時間の長い異性体）は光学活性な化合物である。

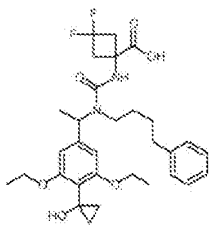
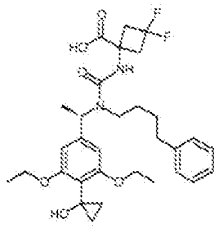
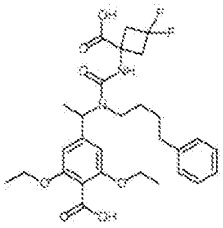
[1026]

[表36-1]

実施例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
1－32		599 [M+Na]+ 559 [M-OH]+ 575 [M-H]-	0.921	A
1－33		599 [M+Na]+ 559 [M-OH]+ 575 [M-H]-	0.923	A
1－34		589 [M+Na]+ 545 [M-OH]+ 561 [M-H]-	0.946	A
1－35		589 [M+Na]+ 545 [M-OH]+ 561 [M-H]-	1.006	A
1－36		585 [M+Na]+ 545 [M-OH]+ 561 [M-H]-	0.996	A

[1027]

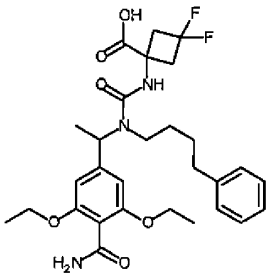
[表36-2]

実施例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
1－37		597 [M+Na]+ 557 [M-OH]+ 573 [M-H]-	1.236	B
1－38		557 [M-OH]+ 573 [M-H]-	1.125	B
1－39		563 [M+H]+ 585 [M+Na]+ 561 [M-H]-	1.033	B

実施例１－４０

１－（｛［１－（４－カルバモイル－３，５－ジエトキシフェニル）エチル］（４－フェニルブチル）カルバモイル｝アミノ）－３，３－ジフルオロシクロブタン－１－カルボン酸

[1028] [化475]



（１）参考例１－１２－１で得られた化合物（３４．８ｍｇ）のクロロホルム（１ｍＬ）溶液に４－フェニルブチルアミン（１９．６ｍｇ）と酢酸（１．５８μＬ）を加え、６０℃で２時間撹拌した。反応液を氷冷し、ナトリウム　トリアセトキシボロヒドリド（４４．０ｍｇ）を加え、６０℃で１時間撹拌した。反応液を氷冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層をフェーズセパレーターで濾過、濃縮し、２，６－ジエトキシ－４－｛１－［（４－フェニルブチル）アミノ］エチル｝ベンズアミドを含む混合物を無色油状物質として得た。

（２）メチル　１－アミノ－３，３－ジフルオロシクロブタン－１－カルボキシラート塩酸塩（２７．９ｍｇ）のテトラヒドロフラン（０．５ｍＬ）溶液にＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１２１μＬ）を加え室温で１０分間撹拌した。反応液を氷冷し、クロロギ酸４－ニトロフェニル（２７．９ｍｇ）を加え、室温で１時間撹拌した。反応液を氷冷し、上記（１）で得られた混合物のテトラヒドロフラン（１．５ｍＬ）溶液を加え、６０℃で４時間、室温で終夜撹拌した。

（３）反応液にメタノール（１．４ｍＬ）、１ｍｏｌ／Ｌ水酸化ナトリウム水溶液（１．４ｍＬ）を加え、６０℃で２．５時間撹拌した。反応液を濃縮し、得られた残渣を分取ＨＰＬＣで精製し、凍結乾燥し、標題化合物（１７．１ｍｇ）を無色アモルファスとして得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.21 - 1.28 (m, 6 H) 1.36 - 1.59 (m, 7 H) 2.71 - 3.21 (m, 8 H) 3.93 - 4.02 (m, 4 H) 5.28 - 5.36 (m, 1 H) 6.49 (s, 2 H) 7.13 - 7.30 (m, 5 H) 8.33 (s, 1 H) 8.78 (s, 1 H).

MS ESI posi: 562[M+H]$^+$、584[M+Na]$^+$.

MS ESI nega: 560[M-H]$^-$.

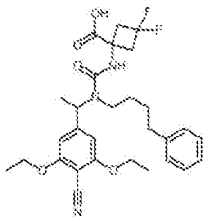
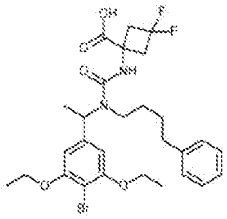
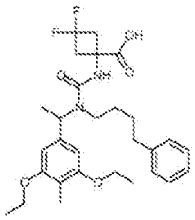
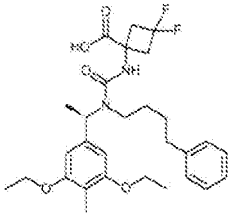
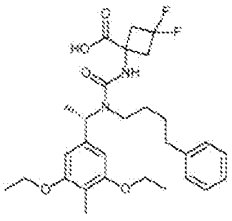
保持時間： 0.976 min (method B)

[1029]　以下の実施例１－４１～１－４５は、参考例３－１－２、参考例３－１－１１～３－１－１２で得られた化合物、市販の化合物、又は文献記載の方法若しくはこれに準ずる方法に従って合成し得られる化合物を用い、実施例１

－１ 、若しくは実施例１－３０に記載の方法又はこれらに準ずる方法にて合成した。化合物の構造、ＬＣＭＳデータを表３７－１に示す。なお、実施例１－４４（保持時間の短い異性体）と実施例１－４５（保持時間の長い異性体）は光学活性な化合物である。

[1030]

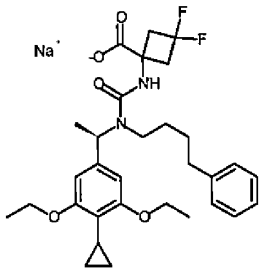
[表37-1]

実施例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
1－41		544 [M+H]+ 542 [M-H]-	1.156	B
1－42		597 [M+H]+ 595 [M-H]-	1.268	B
1－43		533 [M+H]+ 531 [M-H]-	1.086	D
1－44		533 [M+H]+ 531 [M-H]-	1.087	D
1－45		533 [M+H]+ 531 [M-H]-	1.087	D

実施例１－４６

１－（｛［（１Ｒ）－１－（４－シクロプロピル－３，５－ジエトキシフェニル）エチル］（４－フェニルブチル）カルバモイル｝アミノ）－３，３－ジフルオロシクロブタン－１－カルボン酸ナトリウム塩

[1031] [化476]



（１）メチル　１－アミノ－３，３－ジフルオロシクロブタン－１－カルボキシラート塩酸塩（７２．０ｍｇ）及び参考例３－４－３で得られた化合物（理論量として１３６ｍｇを含む混合物）を用い、実施例１－２１（１）に記載の方法に準じて反応を行い、メチル　１－（｛［（１Ｒ）－１－（４－シクロプロピル－３，５－ジエトキシフェニル）エチル］（４－フェニルブチル）カルバモイル｝アミノ）－３，３－ジフルオロシクロブタン－１－カルボキシラート（１２４ｍｇ）を無色油状物質として得た。

（２）上記（１）で得られた化合物（１２４ｍｇ）のメタノール－テトラヒドロフランの混合溶液（２．２ｍＬ－２．２ｍＬ）に１ｍｏｌ／Ｌ水酸化ナトリウム水溶液（２．２ｍＬ）を加え、室温で２時間撹拌し、反応液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝７０：３０～酢酸エチルのみ、次いでクロロホルムのみ～クロロホルム：メタノール＝８０：２０）、及び分取ＨＰＬＣで精製し、１－（｛［（１Ｒ）－１－（４－シクロプロピル－３，５－ジエトキシフェニル）エチル］（４－フェニルブチル）カルバモイル｝アミノ）－３，３－ジフルオロシクロブタン－１－カルボン酸（７４．９ｍｇ）を無色アモルファスとして得た。

（３）上記（２）で得られた化合物（７４．９ｍｇ）のテトラヒドロフラン

（５３６μＬ）溶液に０．１ｍｏｌ／Ｌ水酸化ナトリウム水溶液（１．３４ｍＬ）を加え、室温で３０分間撹拌した。反応液を濃縮し、凍結乾燥し、標題化合物（７７．４ｍｇ）を無色アモルファスとして得た。

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.65 - 0.73 (m, 2 H) 0.97 - 1.06 (m, 2 H) 1.26 - 1.31 (m, 6 H) 1.34 - 1.46 (m, 7 H) 1.84 - 1.93 (m, 1 H) 2.44 - 2.49 (m, 2 H) 2.77 - 3.19 (m, 6 H) 3.88 - 3.98 (m, 4 H) 5.25 - 5.37 (m, 1 H) 6.43 (s, 2 H) 6.90 (s, 1 H) 7.09 - 7.16 (m, 3 H) 7.20 - 7.28 (m, 2 H).

MS ESI posi: 559$[M+H]^+$、581$[M+Na]^+$.

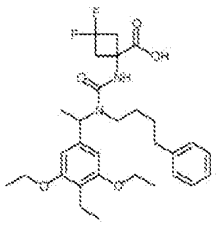
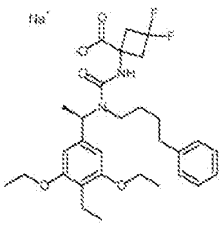
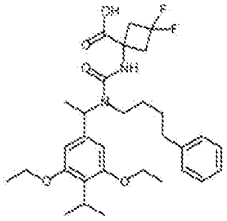
MS ESI nega: 557$[M-H]^-$.

保持時間： 1.087 min (method A)

[1032] 以下の実施例１－４７～１－４９は、参考例３－１－１３、参考例３－３－２、参考例３－４－６で得られた化合物、市販の化合物、又は文献記載の方法若しくはこれに準ずる方法に従って合成し得られる化合物を用い、実施例１－１ 、若しくは実施例１－４６に記載の方法又はこれらに準ずる方法にて合成した。化合物の構造、ＬＣＭＳデータを表３８－１に示す。

[1033]

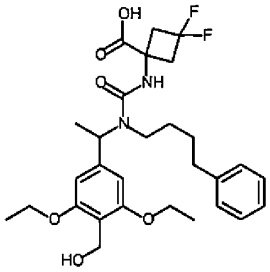
[表38-1]

実施例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
1－47		547 [M+H]+ 569 [M+Na]+ 545 [M-H]-	1.368	B
1－48		547 [M+H]+ 545 [M-H]-	1.080	D
1－49		561 [M+H]+ 583 [M+Na]+ 559 [M-H]-	1.062	A

実施例１－５０

１－｛［｛１－［３，５－ジエトキシ－４－（ヒドロキシメチル）フェニル］エチル｝（４－フェニルブチル）カルバモイル］アミノ｝－３，３－ジフルオロシクロブタン－１－カルボン酸

[1034] [化477]



（１）メチル　１－アミノ－３，３－ジフルオロシクロブタン－１－カルボキシラート塩酸塩（２８．７ｍｇ）及び参考例３－１－１４で得られた化合物（理論量として４５．３ｍｇを含む混合物）を用い、実施例１－２１（１）に記載の方法に準じて反応を行い、メチル　１－｛［（１－｛４－［（アセトキシ）メチル］－３，５－ジエトキシフェニル｝エチル）（４－フェニルブチル）カルバモイル］アミノ｝－３，３－ジフルオロシクロブタン－１－カルボキシラート（６３．３ｍｇ）を無色油状物質として得た。

（２）上記（１）で得られた化合物（６３．３ｍｇ）のメタノール－テトラヒドロフラン（１ｍＬ－１ｍＬ）溶液に１ｍｏｌ／Ｌ水酸化ナトリウム水溶液（１ｍＬ）を加え、室温で１時間撹拌した。反応液を氷冷し、酢酸（３５．９μＬ）を加え、クロロホルムで３回抽出した。有機層をフェーズセパレーターで濾過、濃縮した。得られた残渣を分取ＨＰＬＣで精製し、凍結乾燥し、標題化合物（１７．３ｍｇ）を無色アモルファスとして得た。

^{1}H NMR (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.34 - 1.43 (m, 6 H) 1.43 - 1.52 (m, 7 H) 2.44 - 2.53 (m, 2 H) 2.78 - 2.93 (m, 3 H) 3.05 - 3.26 (m, 3 H) 4.00 - 4.10 (m, 4 H) 4.67 (s, 2 H) 5.35 - 5.46 (m, 1 H) 6.55 (s, 2 H) 7.04 - 7.16 (m, 3 H) 7.16 - 7.26 (m, 2 H).

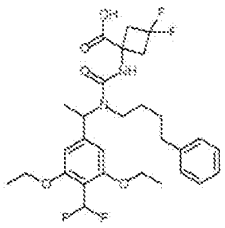
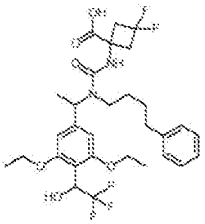
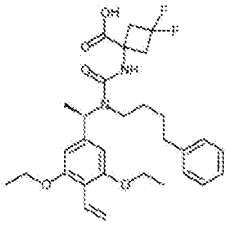
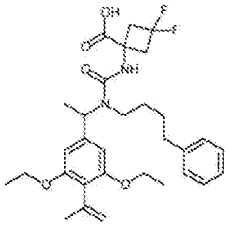
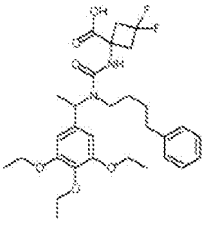
MS ESI posi: 531[M-OH]$^+$.

保持時間： 0.838 min (method A)

[1035] 以下の実施例１－５１～１－６１は、参考例１－１１－３、参考例２－１－１、参考例３－１－１０、参考例３－１－１５～３－１－２３、参考例３－９－１で得られた化合物、市販の化合物、又は文献記載の方法若しくはこれに準ずる方法に従って合成し得られる化合物を用い、実施例１－１、若しくは実施例１－４０に記載の方法又はこれらに準ずる方法にて合成した。化合物の構造、ＬＣＭＳデータを表３９－１～３９－３に示す。

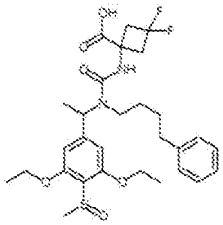
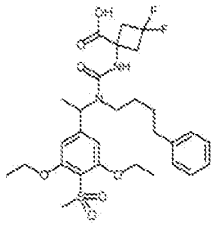
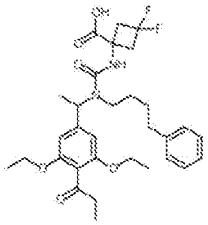
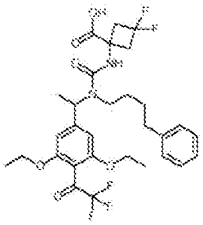
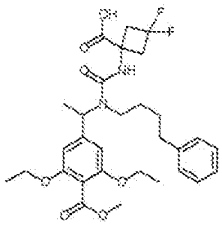
[1036]

[表39-1]

実施例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
1－51		569 [M+H]+ 591 [M+Na]+ 567 [M-H]-	1.299	B
1－52		617 [M+H]+ 615 [M-H]-	0.937	A
1－53		545 [M+H]+ 567 [M+Na]+ 543 [M-H]-	1.065	A
1－54		559 [M+H]+ 581 [M+Na]+ 557 [M-H]-	1.042	A
1－55		563 [M+H]+ 585 [M+Na]+ 561 [M-H]-	1.281	B

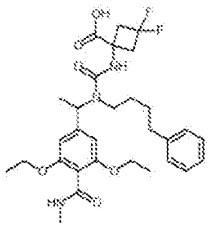
[1037]

[表39-2]

実施例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
1－56		581 [M+H]+ 579 [M-H]-	1.004	B
1－57		597 [M+H]+ 595 [M-H]-	1.039	B
1－58		575 [M+H]+ 597 [M+Na]+ 573 [M-H]-	0.922	A
1－59		615 [M+H]+ 613 [M-H]-	0.970	A
1－60		577 [M+H]+ 599 [M+Na]+ 575 [M-H]-	1.153	B

[1038]

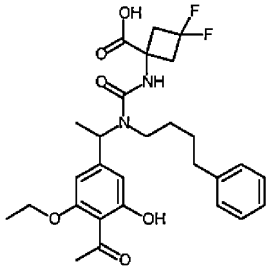
[表39-3]

実施例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
1－61		576 [M+H]+ 574 [M-H]-	1.012	B

実施例１－６２

１－（｛［１－（４－アセチル－３－エトキシ－５－ヒドロキシフェニル）エチル］（４－フェニルブチル）カルバモイル｝アミノ）－３，３－ジフルオロシクロブタン－１－カルボン酸

[1039] [化478]



本反応は、文献（ＵＳ２０１４－０１４８４４３）に記載の方法を参考に行った。実施例１－２９で得られた化合物（１２．８ｍｇ）のクロロホルム（２２８μＬ）溶液を氷冷し、三臭化ほう素（１ｍｏｌ／Ｌ　ｎ－ヘキサン溶液、１１４μＬ）を加え、室温で終夜撹拌した。反応液を氷冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（３ｍＬ）を加え、同温で１０分間撹拌した。反応液を濃縮し、分取ＨＰＬＣで精製し、凍結乾燥し、標題化合物（６．７ｍｇ）を無色アモルファスとして得た。

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.33 - 1.51 (m, 10 H) 2.43 - 2.54 (m, 2 H) 2.58 (s, 3 H) 2.74 - 2.95 (m, 3 H) 3.01 - 3.21 (m, 3 H) 3.98 -

4.14 (m, 2 H) 5.22 - 5.33 (m, 1 H) 6.37 (s, 1 H) 6.41 (s, 1 H) 7.08 - 7.18 (m, 3 H) 7.18 - 7.30 (m, 2 H) 12.55 (s, 1 H) 12.75 (br s, 1 H).

MS ESI posi: 533[M+H]$^+$、555[M+Na]$^+$.

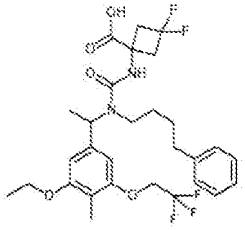
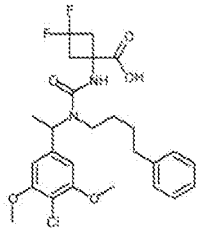
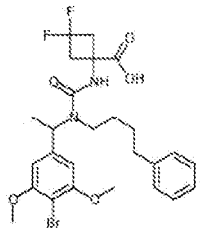
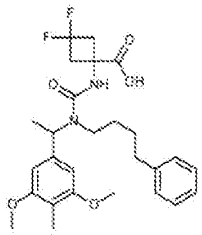
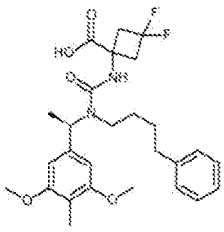
MS ESI nega: 531[M-H]$^-$.

保持時間： 1.201 min (method B)

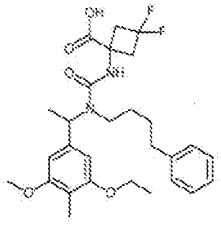
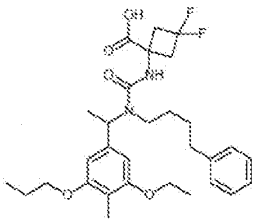
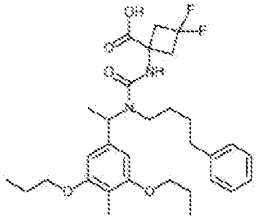
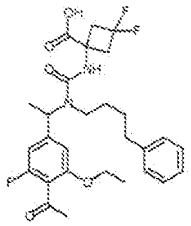
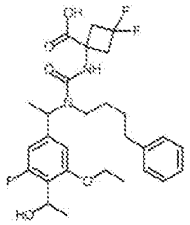
[1040] 以下の実施例１－６３～１－７６は、参考例１－５－１６、参考例１－５－３０、参考例２－１－１、参考例３－１－３、参考例３－１－５、参考例３－１－２４～３－１－２８、参考例３－１－８０、参考例３－３－３、参考例３－４－５～参考例３－４－８で得られた化合物、市販の化合物、又は文献記載の方法若しくはこれに準ずる方法に従って合成し得られる化合物を用い、実施例１－１、若しくは実施例１－４０に記載の方法又はこれらに準ずる方法にて合成した。化合物の構造、ＬＣＭＳデータを表４０－１～４０－３に示す。

[1041]

[表40-1]

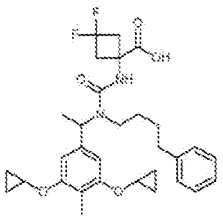
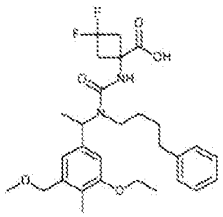
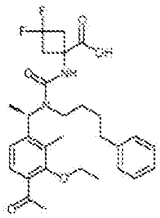
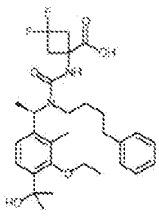
実施例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
1－63		587 [M+H]+ 609 [M+Na]+ 585 [M-H]-	1.064	A
1－64		525 [M+H]+ 523 [M-H]-	0.925	A
1－65		569 [M+H]+ 567 [M-H]-	0.911	D
1－66		505 [M+H]+ 503 [M-H]-	0.950	A
1－67		505 [M+H]+ 527 [M+Na]+ 503 [M-H]-	0.989	A

[1042] [表40-2]

実施例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
1－68		519 [M+H]+ 541 [M+Na]+ 517 [M-H]-	1.020	A
1－69		547 [M+H]+ 569 [M+Na]+	1.097	A
1－70		561 [M+H]+	1.160	A
1－71		535 [M+H]+ 557 [M+Na]+ 533 [M-H]-	0.875	A
1－72		519 [M-OH]+ 535 [M-H]-	0.842	A

[1043]

[表40-3]

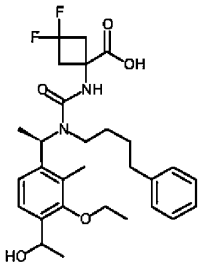
実施例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
1－73		557 [M+H]+ 555 [M-H]-	1.285	B
1－74		533 [M+H]+ 555 [M+Na]+ 531 [M-H]-	1.198	A
1－75		531 [M+H]+ 529 [M-H]-	1.075	E
1－76		569 [M+Na]+ 529 [M-OH]+ 545 [M-H]-	1.188	B

実施例１－７７

１－｛［｛（１Ｒ）－１－［３－エトキシ－４－（１－ヒドロキシエチル）－２－メチルフェニル］エチル｝（４－フェニルブチル）カルバモイル］アミノ｝－３，３－ジフルオロシクロブタン－１－カルボン酸

[1044]

[化479]



実施例１－７５で得られた化合物（１５ｍｇ）のメタノール（０．３ｍＬ）溶液を氷冷し、水素化ほう素ナトリウム（９ｍｇ）を加え、同温で１０分間撹拌し、水素化ほう素ナトリウム（５ｍｇ）を追加した。反応液に水を加え、分取ＨＰＬＣで精製し、標題化合物（１３ｍｇ）を無色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 0.65 - 1.71 (m, 13 H) 2.07 - 2.22 (m, 3 H) 2.23 - 2.42 (m, 2 H) 2.73 - 3.41 (m, 6 H) 3.68 - 3.88 (m, 2 H) 5.09 - 5.23 (m, 1 H) 5.33 - 5.54 (m, 1 H) 6.77 - 7.52 (m, 7 H).

MS ESI posi: 515[M-OH]$^+$、555[M+Na]$^+$.

MS ESI nega: 531[M-H]$^-$.

保持時間： 1.102-1.113 min (method B)

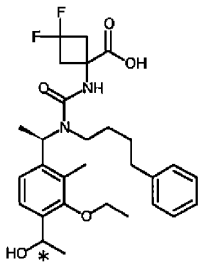
実施例１－７８

実施例１－７９

１－｛［｛（１Ｒ）－１－［３－エトキシ－４－（１－ヒドロキシエチル）－２－メチルフェニル］エチル｝（４－フェニルブチル）カルバモイル］アミノ｝－３，３－ジフルオロシクロブタン－１－カルボン酸

[1045]

[化480]



実施例１－７７で得られた化合物（９ｍｇ）を、キラルカラムを備えた分取ＨＰＬＣを用い、光学異性体を分離した。保持時間の短い標題化合物の一方の光学異性体（実施例１－７８）（５．５ｍｇ）を無色油状物質として、保持時間の長い標題化合物の他方の光学異性体（実施例１－７９）（１．５ｍｇ）を無色油状物質としてそれぞれ得た。

実施例１－７８

^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 0.66 - 1.55 (m, 13 H) 2.18 (s, 3 H) 2.23 - 2.33 (m, 2 H) 2.81 - 3.03 (m, 4 H) 3.08 - 3.43 (m, 2 H) 3.69 - 3.87 (m, 2 H) 5.13 - 5.21 (m, 1 H) 5.42 - 5.52 (m, 1 H) 6.98 - 7.04 (m, 2 H) 7.07 - 7.13 (m, 1 H) 7.15 - 7.27 (m, 3 H) 7.35 - 7.40 (m, 1 H).

MS ESI posi: 515[M-OH]$^+$、555[M+Na]$^+$.

MS ESI nega: 531[M-H]$^-$.

保持時間： 0.841 min (method A)

実施例１－７９

^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 0.92 - 1.54 (m, 13 H) 2.17 (s, 3 H) 2.31 - 2.42 (m, 2 H) 2.78 - 3.37 (m, 6 H) 3.69 - 3.80 (m, 2 H) 5.11 - 5.20 (m, 1 H) 5.35 - 5.49 (m, 1 H) 7.01 - 7.07 (m, 2 H) 7.07 - 7.14 (m, 1 H) 7.16 - 7.25 (m, 3 H) 7.36 - 7.43 (m, 1 H).

MS ESI posi: 515[M-OH]$^+$、555[M+Na]$^+$.

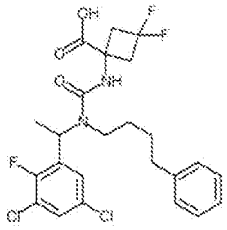
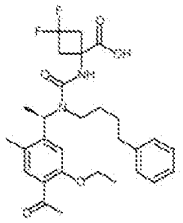
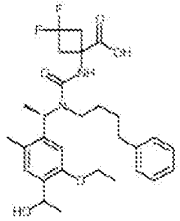
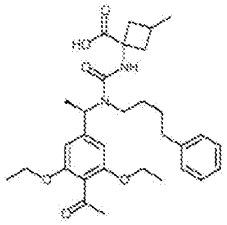
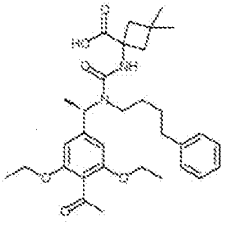
MS ESI nega: 531[M-H]$^-$.

保持時間： 0.850 min (method A)

[1046] 以下の実施例１－８０～１－８４は、参考例３－１－２９、参考例３－２－３、参考例３－４－１、参考例４－１－１で得られた化合物、市販の化合物、又は文献記載の方法若しくはこれに準ずる方法に従って合成し得られる化合物を用い、実施例１－１、実施例１－４０、若しくは実施例１－７７に記載の方法又はこれらに準ずる方法にて合成した。化合物の構造、ＬＣＭＳデータを表４１－１に示す。

[1047]

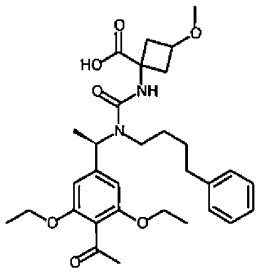
[表41-1]

実施例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
1－80		617 [M+H]+ 615 [M-H]-	1.253	E
1－81		631 [M+H]+ 629 [M-H]-	1.086	E
1－82		515 [M-OH]+ 565 [M+Na]+ 631 [M-H]-	1.137-1.152	B
1－83		529 [M+H]+ 551 [M+Na]+ 527 [M-H]-	0.958	A
1－84		553 [M+H]+ 551 [M-H]-	0.959	D

実施例１－８５

１－（｛［（１Ｒ）－１－（４－アセチル－３，５－ジエトキシフェニル）エチル］（４－フェニルブチル）カルバモイル｝アミノ）－３－メトキシシクロブタン－１－カルボン酸

[1048] [化481]



（１）参考例４－２－３で得られた化合物（６４．９ｍｇ）及び参考例３－４－１で得られた化合物（１００ｍｇ）を用い、実施例１－２１（１）に記載の方法に準じて反応を行い、エチル　１－（｛［（１Ｒ）－１－（４－アセチル－３，５－ジエトキシフェニル）エチル］（４－フェニルブチル）カルバモイル｝アミノ）－３－メトキシシクロブタン－１－カルボキシラート（１１８ｍｇ）を無色固体として得た。

（２）上記（１）で得られた化合物（理論量として２７．８ｍｇを含む混合物）を用い、実施例１－３０（３）に記載の方法に準じて反応を行い、標題化合物（１９．７ｍｇ）を無色粉末として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.28 - 1.55 (m, 13 H) 2.14 - 3.66 (m, 14 H) 3.84 - 3.97 (m, 1 H) 3.97 - 4.12 (m, 4 H) 5.37 - 5.45 (m, 1 H) 6.58 (s, 2 H) 7.08 - 7.17 (m, 3 H) 7.17 - 7.28 (m, 2 H).

MS ESI/APCI Multi posi: 555[M+H]+.

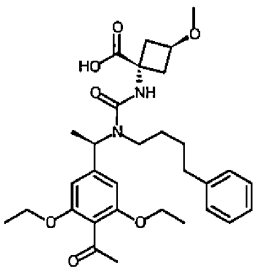
MS ESI/APCI Multi nega: 553[M-H]-.

保持時間：　0.812 min (method D)

実施例１－８６

ｔｒａｎｓ－１－（｛［（１Ｒ）－１－（４－アセチル－３，５－ジエトキシフェニル）エチル］（４－フェニルブチル）カルバモイル｝アミノ）－３－メトキシシクロブタン－１－カルボン酸

[1049] [化482]



（１）実施例１－８５（１）で得られた化合物（１７０ｍｇ）を、キラルカラムを備えた分取ＨＰＬＣを用い光学異性体を分離した。保持時間の短い異性体（実施例１－８６（１）－１）（１１１ｍｇ）を無色ガム状物質として、保持時間の長い異性体（実施例１－８６（１）－２）（３１ｍｇ）を淡褐色ガム状物質としてそれぞれ得た。

（２）上記（１）で得られた実施例１－８６（１）－１（１０７ｍｇ）のメタノール（４５９μＬ）溶液に、テトラヒドロフラン（４５９μＬ）、４ｍｏｌ／Ｌ水酸化ナトリウム水溶液（４５９μＬ）を加え、６０℃で１時間撹拌した。反応液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝９８：２～８０：２０）で精製し、標題化合物（９８ｍｇ）を無色粉末として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.25 - 1.39 (m, 6 H) 1.41 - 1.59 (m, 7 H) 2.38 - 2.59 (m, 9 H) 2.85 - 3.00 (m, 1 H) 3.08 - 3.26 (m, 4 H) 3.83 - 3.94 (m, 1 H) 3.96 - 4.12 (m, 4 H) 5.35 - 5.48 (m, 1 H) 6.58 (s, 2 H) 7.08 - 7.17 (m, 3 H) 7.17 - 7.28 (m, 2 H).

MS ESI posi: 555[M+H]$^+$.

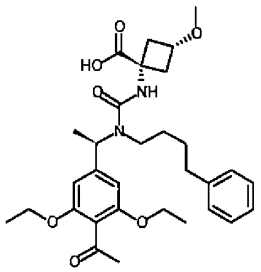
MS ESI nega: 553[M-H]$^-$.

保持時間： 0.850 min (method A)

実施例１－８７

ｃｉｓ－１－（｛［（１Ｒ）－１－（４－アセチル－３，５－ジエトキシフェニル）エチル］（４－フェニルブチル）カルバモイル｝アミノ）－３－メトキシシクロブタン－１－カルボン酸

[1050] [化483]



実施例１－８６（１）－２で得られた化合物（２８ｍｇ）を用い、実施例１－８６（２）に記載の方法に準じて反応を行い、標題化合物（２６ｍｇ）を淡褐色粉末として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.26 - 1.38 (m, 6 H) 1.42 - 1.56 (m, 7 H) 2.12 - 2.28 (m, 2 H) 2.41 (s, 3 H) 2.46 - 2.58 (m, 2 H) 2.81 - 3.01 (m, 3 H) 3.04 - 3.17 (m, 1 H) 3.25 (s, 3 H) 3.96 - 4.11 (m, 5 H) 5.34 - 5.45 (m, 1 H) 6.58 (s, 2 H) 7.08 - 7.16 (m, 3 H) 7.17 - 7.26 (m, 2 H).

MS ESI posi: 555[M+H]$^+$.

MS ESI nega: 553[M-H]$^-$.

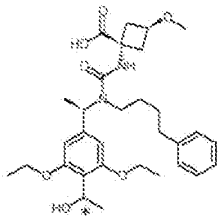
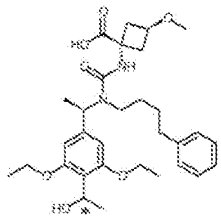
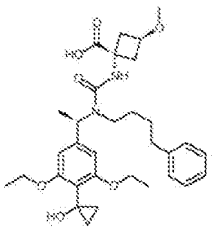
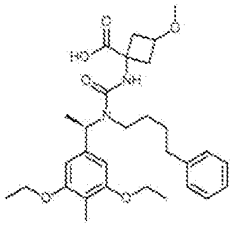
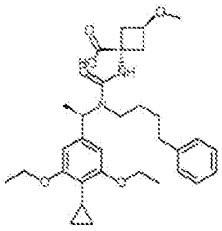
保持時間： 0.842 min (method A)

[1051] 以下の実施例１－８８～１－１２２は、参考例３－１－２～３－１－５、参考例３－１－３０、参考例３－２－２、参考例３－４－１～３－４－８、参考例３－９－１、参考例４－２－１～４－２－４、参考例４－３－１～参考例４－３－２、参考例４－４－１～４－４－２、参考例４－５－１、参考例４－７－１～４－７－３で得られた化合物、市販の化合物、又は文献記載

の方法若しくはこれに準ずる方法に従って合成し得られる化合物を用い、実施例１－１、実施例１－２１、実施例１－３０、実施例１－４０、実施例１－４６、若しくは実施例１－５０に記載の方法又はこれらに準ずる方法にて合成した。化合物の構造、ＬＣＭＳデータを表４２－１～４２－７に示す。なお、実施例１－８８（保持時間の短い異性体）と実施例１－８９（保持時間の長い異性体）、実施例１－９８（保持時間の短い異性体）と実施例１－９９（保持時間の長い異性体）はそれぞれ光学活性な化合物である。また、実施例１－１１７はキラルカラムを備えたＨＰＬＣ分取において保持時間の短い光学異性体である。

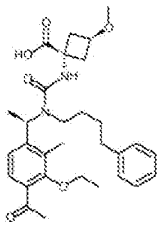
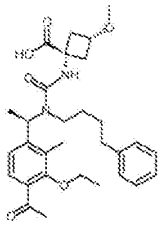
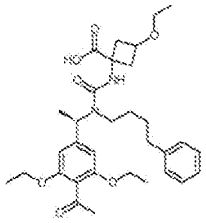
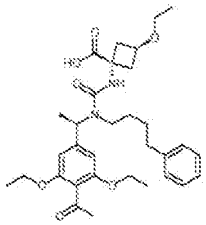
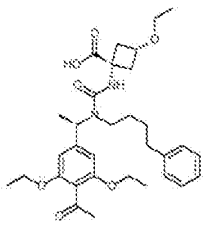
[1052]

[表42-1]

実施例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
1－88		579 [M+Na]+ 539 [M-OH]+ 555 [M-H]-	0.893	A
1－89		579 [M+Na]+ 539 [M-OH]+ 555 [M-H]-	0.892	A
1－90		551 [M-OH]+ 567 [M-H]-	1.076	E
1－91		527 [M+H]+ 549 [M+Na]+ 525 [M-H]-	0.980	A
1－92		553 [M+H]+ 551 [M-H]-	1.283	E

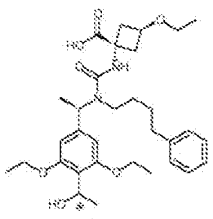
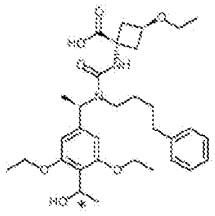
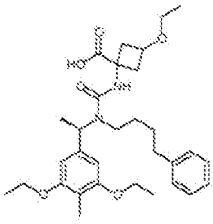
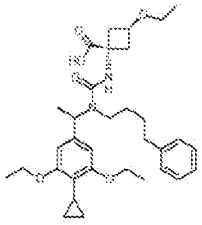
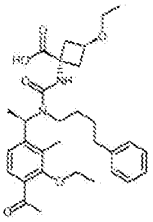
[1053]

[表42-2]

実施例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
1－93		525 [M+H]+ 547 [M+Na]+ 523 [M-H]-	0.866	A
1－94		525 [M+H]+ 547 [M+Na]+ 523 [M-H]-	0.857	A
1－95		569 [M+H]+ 567 [M-H]-	0.858	D
1－96		569 [M+H]+ 567 [M-H]-	0.880	A
1－97		569 [M+H]+ 567 [M-H]-	0.874	A

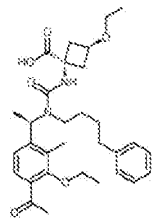
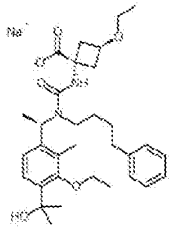
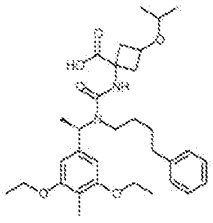
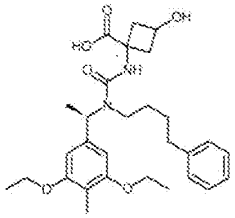
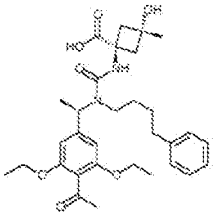
[1054]

[表42-3]

実施例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
1－98		553 [M-OH]+ 569 [M-H]-	0.925	A
1－99		593 [M+Na]+ 553 [M-OH]+ 569 [M-H]-	0.925	A
1－100		541 [M+H]+ 539 [M-H]-	0.967	A
1－101		567 [M+H]+ 565 [M-H]-	1.320	E
1－102		539 [M+H]+ 561 [M+Na]+ 537 [M-H]-	0.987	A

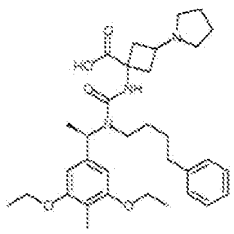
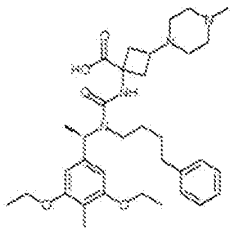
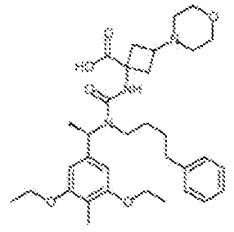
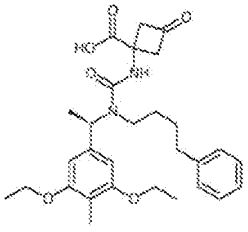
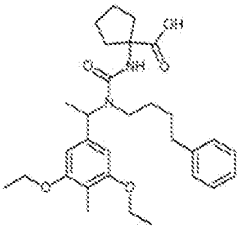
[1055]

[表42-4]

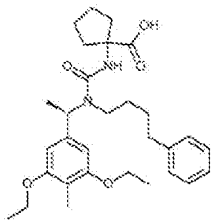
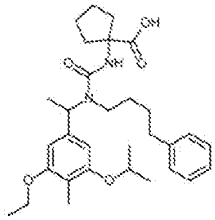
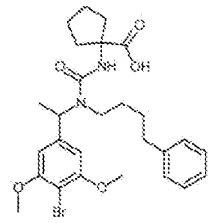
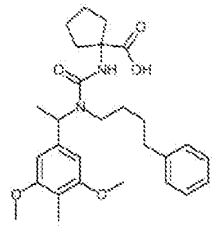
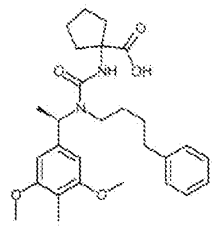
実施例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
1－103		539 [M+H]+ 537 [M-H]-	0.784	D
1－104		537 [M-OH]+ 553 [M-H]-	1.059	E
1－105		553 [M+H]+ 551 [M-H]-	0.997	D
1－106		513 [M+H]+ 511 [M-H]-	0.892	A
1－107		553 [M+H]+ 551 [M-H]-	0.754	D

[1056]

[表42-5]

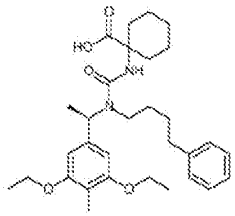
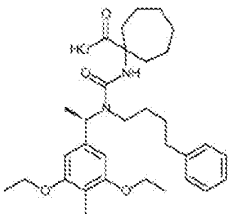
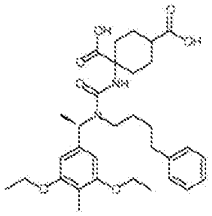
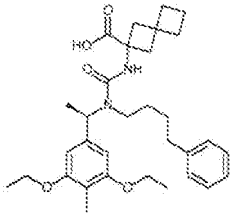
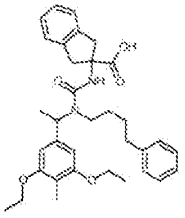
実施例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
1－108		566 [M+H]+ 564 [M-H]-	0.641	D
1－109		595 [M+H]+ 593 [M-H]-	0.793	B
1－110		582 [M+H]+ 580 [M-H]-	0.890	B
1－111		511 [M+H]+ 509 [M-H]-	0.972	D
1－112		511 [M+H]+	1.423	B

[1057] [表42-6]

実施例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
1－113		511 [M+H]+	1.424	B
1－114		525 [M+H]+ 523 [M-H]-	1.105	B
1－115		547 [M+H]+	1.309	B
1－116		483 [M+H]+	1.035	B
1－117		483 [M+H]+	1.017	A

[1058]

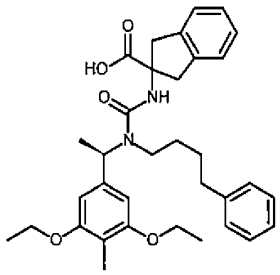
[表42-7]

実施例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
1－118		525 [M+H]+ 523 [M-H]-	1.069	D
1－119		539 [M+H]+ 537 [M-H]-	1.108	D
1－120		569 [M+H]+ 567 [M-H]-	1.183	B
1－121		537 [M+H]+ 535 [M-H]-	1.048	D
1－122		559 [M+H]+ 557 [M-H]-	1.096	D

実施例１－１２３

２－（｛［（１Ｒ）－１－（３，５－ジエトキシ－４－メチルフェニル）エチル］（４－フェニルブチル）カルバモイル｝アミノ）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－２－カルボン酸

[1059] [化484]



（１）メチル　２－アミノ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－２－カルボキシラート塩酸塩（８０ｍｇ）及び参考例３－４－４で得られた化合物（１５０ｍｇ）を用い、実施例１－２１（１）に記載の方法に準じて反応を行いメチル　２－（｛［１－（３，５－ジエトキシ－４－メチルフェニル）エチル］（４－フェニルブチル）カルバモイル｝アミノ）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－２－カルボキシラート（１２８ｍｇ）を無色ガム状物質として得た。

（２）上記（１）で得られた化合物（１０ｍｇ）を、キラルカラムを備えた分取ＨＰＬＣを用い光学異性体を分離した。保持時間の短い異性体（実施例１－１２３（２）－１）（４．０ｍｇ）を無色油状物質として、保持時間の長い異性体（実施例１－１２３（２）－２）（４．２ｍｇ）を無色油状物質としてそれぞれ得た。

（３）上記（２）で得られた実施例１－１２３（２）－１（３．０ｍｇ）を用い、実施例１－３０（３）に記載の方法に準じて反応を行い、標題化合物（１．８ｍｇ）を無色ガム状物質として得た。

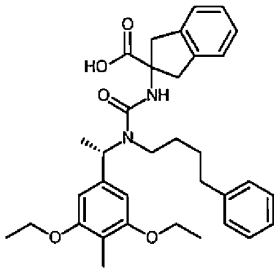
^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 0.76 - 1.48 (m, 13 H) 2.00 (s, 3 H) 2.31 - 2.45 (m, 2 H) 2.81 - 3.46 (m, 4 H) 3.50 - 3.65 (m, 2 H) 3.86 - 4.03 (m, 4 H) 5.21 - 5.35 (m, 1 H) 6.46 (s, 2 H) 6.96 - 7.29 (m,

9 H).

実施例１－１２４

２－（｛［（１Ｓ）－１－（３，５－ジエトキシ－４－メチルフェニル）エチル］（４－フェニルブチル）カルバモイル｝アミノ）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－２－カルボン酸

[1060] [化485]



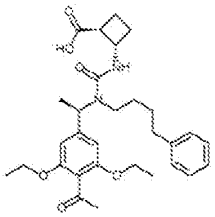
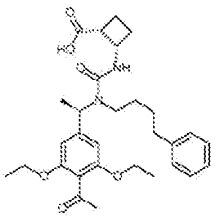
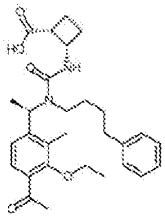
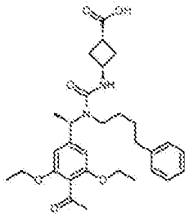
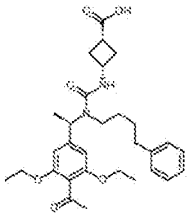
実施例１－１２３（２）－２（４．２ｍｇ）で得られた化合物を用い、実施例１－３０（３）に記載の方法に準じて反応を行い、標題化合物（３．５ｍｇ）を無色ガム状物質として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.08 - 1.50 (m, 13 H) 1.99 (s, 3 H) 2.29 - 2.44 (m, 2 H) 2.82 - 3.43 (m, 4 H) 3.51 - 3.67 (m, 2 H) 3.85 - 4.03 (m, 4 H) 5.21 - 5.38 (m, 1 H) 6.44 (s, 2 H) 6.96 - 7.30 (m, 9 H).

[1061] 以下の実施例１－１２５～１－１４８は、参考例３－１－２、参考例３－４－１～３－４－５で得られた化合物、市販の化合物、又は文献記載の方法若しくはこれに準ずる方法に従って合成し得られる化合物を用い、実施例１－１、実施例１－２１、実施例１－３０、実施例１－４０、実施例１－４６、若しくは実施例１－５０に記載の方法又はこれらに準ずる方法にて合成した。化合物の構造、ＬＣＭＳデータを表４３－１～４３－５に示す。

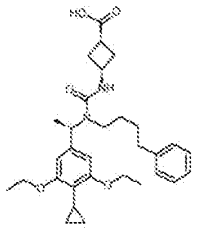
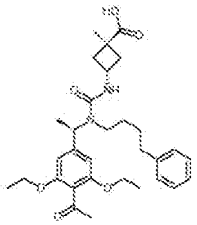
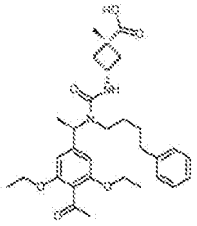
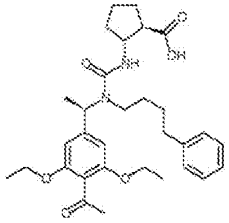
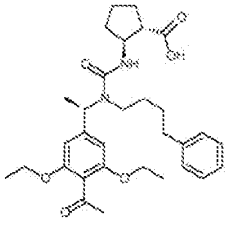
[1062]

[表43-1]

実施例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
1－125		525 [M+H]+ 547 [M+Na]+	0.879	A
1－126		525 [M+H]+ 523 [M-H]-	0.865-0.870	A
1－127		495 [M+H]+ 493 [M-H]-	0.783	B
1－128		525 [M+H]+ 523 [M-H]-	0.817	A
1－129		525 [M+H]+	0.820	A

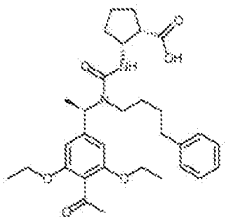
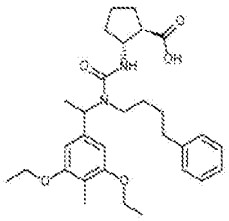
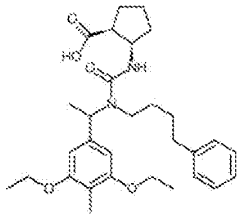
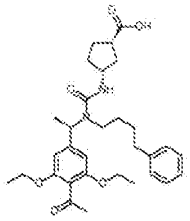
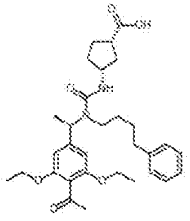
[1063]

[表43-2]

実施例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
1－130		523 [M+H]+ 521 [M-H]-	1.223	E
1－131		539 [M+H]+ 537 [M-H]-	0.817	D
1－132		539 [M+H]+ 537 [M-H]-	0.881	D
1－133		539 [M+H]+ 537 [M-H]-	0.850	D
1－134		539 [M+H]+ 537 [M-H]-	0.854	D

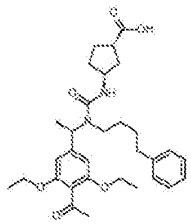
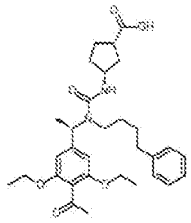
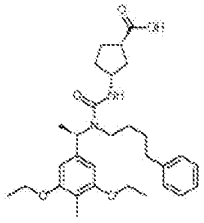
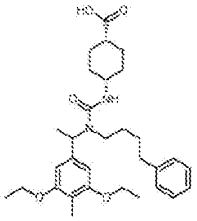
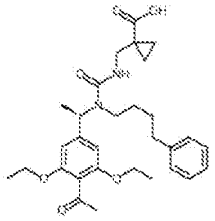
[1064]

[表43-3]

実施例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
1－135		539 [M+H]+ 537 [M-H]-	0.811	D
1－136		511 [M+H]+ 509 [M-H]-	1.089	D
1－137		511 [M+H]+ 509 [M-H]-	1.029	D
1－138		539 [M+H]+	0.788	D
1－139		539 [M+H]+ 561 [M+Na]+ 537 [M-H]-	0.801	A

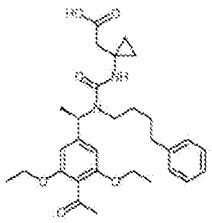
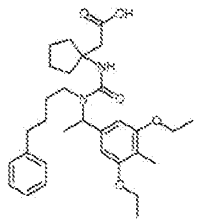
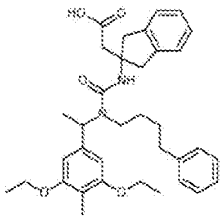
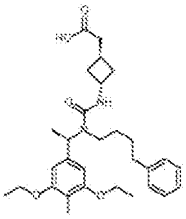
[1065]

[表43-4]

実施例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
1－140		539 [M+H]+ 537 [M-H]-	0.807	D
1－141		539 [M+H]+ 537 [M-H]-	0.799	D
1－142		511 [M+H]+ 509 [M-H]-	0.963	D
1－143		525 [M+H]+ 523 [M-H]-	0.972	D
1－144		525 [M+H]+ 523 [M-H]-	0.796	D

[1066]

[表43-5]

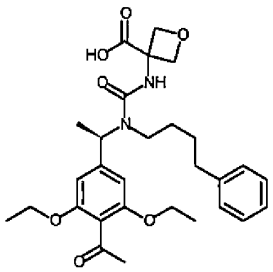
実施例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
1－145		525 [M+H]+ 523 [M-H]-	0.786	D
1－146		525 [M+H]+ 523 [M-H]-	1.082	D
1－147		573 [M+H]+ 571 [M-H]-	1.102	D
1－148		511 [M+H]+ 509 [M-H]-	0.955	D

実施例１－１４９

３－（｛［（１Ｒ）－１－（４－アセチル－３，５－ジエトキシフェニル）エチル］（４－フェニルブチル）カルバモイル｝アミノ）オキセタン－３－カルボン酸

[1067]

[化486]



メチル　３－アミノオキセタン－３－カルボキシラート（８．１２ｍｇ）及び参考例３－４－１で得られた化合物（２０ｍｇ）を用い、実施例１－１に記載の方法に準じて反応を行い、標題化合物（２６．２ｍｇ）を無色粉末として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.24 - 1.42 (m, 6 H) 1.43 - 1.60 (m, 7 H) 2.41 (s, 3 H) 2.47 - 2.59 (m, 2 H) 2.84 - 3.02 (m, 1 H) 3.05 - 3.25 (m, 1 H) 3.96 - 4.13 (m, 4 H) 4.67 - 4.80 (m, 2 H) 4.88 - 5.04 (m, 2 H) 5.33 - 5.48 (m, 1 H) 6.58 (s, 2 H) 7.08 - 7.16 (m, 3 H) 7.16 - 7.28 (m, 2 H).

MS ESI posi: 527[M+H]$^+$、549[M+Na]$^+$.

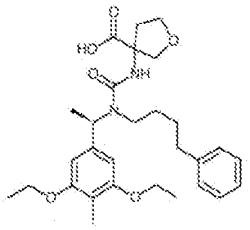
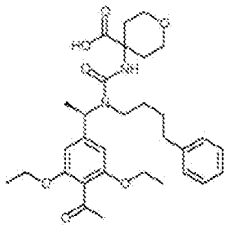
MS ESI nega: 525[M-H]$^-$.

保持時間： 0.850 min (method A)

[1068] 以下の実施例１－１５０～１－１５１は、参考例３－４－１、参考例３－４－４で得られた化合物、市販の化合物、又は文献記載の方法若しくはこれに準ずる方法に従って合成し得られる化合物を用い、実施例１－１に記載の方法又はこれに準ずる方法にて合成した。化合物の構造、ＬＣＭＳデータを表４４－１に示す。

[1069]

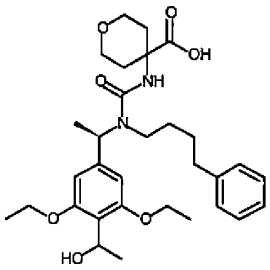
[表44-1]

実施例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
1－150		513 [M+H]+ 511 [M-H]-	0.941	D
1－151		555 [M+H]+ 553 [M-H]-	0.783	D

実施例１－１５２

４－｛［｛（１Ｒ）－１－［３，５－ジエトキシ－４－（１－ヒドロキシエチル）フェニル］エチル｝（４－フェニルブチル）カルバモイル］アミノ｝オキサン－４－カルボン酸

[1070] [化487]



実施例１－１５１で得られた化合物（７２．６ｍｇ）のテトラヒドロフラン－エタノールの混合溶液（３ｍＬ－０．１５ｍＬ）を氷冷し、水素化ほう素リチウム（１７．１ｍｇ）を加え、同温で３．５時間撹拌した。同温で飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層をフェ

ーズセパレーターで濾過、濃縮した。得られた残渣を分取ＨＰＬＣで精製し、凍結乾燥し、標題化合物（６１．９ｍｇ）を無色アモルファスとして得た。

^{1}H NMR (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.36 - 1.43 (m, 6 H) 1.44 - 1.56 (m, 10 H) 1.87 - 1.95 (m, 1 H) 1.97 - 2.07 (m, 2 H) 2.07 - 2.14 (m, 1 H) 2.50 - 2.58 (m, 2 H) 2.91 - 3.02 (m, 1 H) 3.20 - 3.27 (m, 1 H) 3.39 - 3.50 (m, 2 H) 3.68 - 3.75 (m, 2 H) 4.00 - 4.12 (m, 4 H) 5.28 - 5.38 (m, 2 H) 6.57 (s, 2 H) 7.10 - 7.16 (m, 3 H) 7.19 - 7.25 (m, 2 H).

MS ESI posi: 539[M-OH]$^+$.

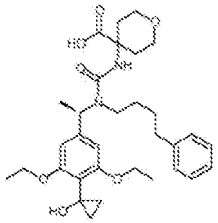
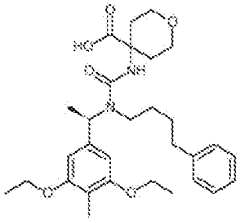
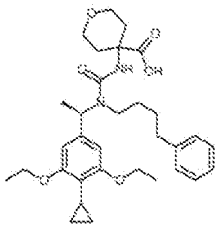
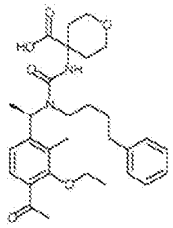
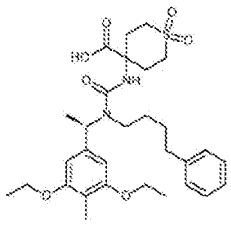
MS ESI nega: 555[M-H]$^-$.

保持時間： 0.822 min (method A)

[1071] 以下の実施例１－１５３～１－１５７は、参考例３－２－２、参考例３－４－３～３－４－５で得られた化合物、市販の化合物、又は文献記載の方法若しくはこれに準ずる方法に従って合成し得られる化合物を用い、実施例１－１に記載の方法又はこれに準ずる方法にて合成した。化合物の構造、ＬＣＭＳデータを表４５－１に示す。

[1072]

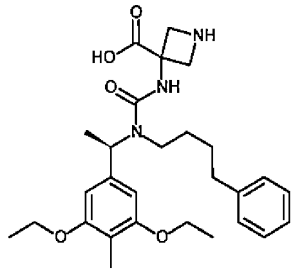
[表45-1]

実施例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
1－153		591 [M+H]+ 567 [M-H]-	1.041	E
1－154		527 [M+H]+ 525 [M-H]-	0.953	D
1－155		553 [M+H]+ 551 [M-H]-	1.254	E
1－156		525 [M+H]+ 523 [M-H]-	0.972	E
1－157		575 [M+H]+ 597 [M+Na]+ 573 [M-H]-	0.976	A

実施例１－１５８

３－（｛［（１Ｒ）－１－（３，５－ジエトキシ－４－メチルフェニル）エチル］（４－フェニルブチル）カルバモイル｝アミノ）アゼチジン－３－カルボン酸

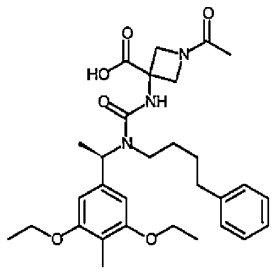
[1073] [化488]



実施例１－１５９

１－アセチル－３－（｛［（１Ｒ）－１－（３，５－ジエトキシ－４－メチルフェニル）エチル］（４－フェニルブチル）カルバモイル｝アミノ）アゼチジン－３－カルボン酸

[1074] [化489]



（１）参考例４－６－１で得られた化合物（１９．７ｍｇ）及び参考例３－４－４で得られた化合物（３２ｍｇ）を用い、実施例１－２１（１）に記載の方法に準じて反応を行い、メチル　１－アセチル－３－（｛［（１Ｒ）－１－（３，５－ジエトキシ－４－メチルフェニル）エチル］（４－フェニルブチル）カルバモイル｝アミノ）アゼチジン－３－カルボキシラート（５０ｍｇ）を無色油状物質として得た。

（２）上記（１）で得られた化合物（５０ｍｇ）のメタノール（１ｍＬ）溶液に、テトラヒドロフラン（１ｍＬ）、水（０．８ｍＬ）、水酸化リチウム（３９．１ｍｇ）を加え、室温で終夜撹拌した。反応液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝９５：５～６０：４０）及び分取ＨＰＬＣで精製し、標題の３－（｛［（１Ｒ）－１－（３，５－ジエトキシ－４－メチルフェニル）エチル］（４－フェニルブチル）カルバモイル｝アミノ）アゼチジン－３－カルボン酸（実施例１－１５８）（５ｍｇ）を無色ガム状物質として、１－アセチル－３－（｛［（１Ｒ）－１－（３，５－ジエトキシ－４－メチルフェニル）エチル］（４－フェニルブチル）カルバモイル｝アミノ）アゼチジン－３－カルボン酸（実施例１－１５９）（３６ｍｇ）を無色ガム状物質としてそれぞれ得た。

実施例１－１５８

^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.28 - 1.54 (m, 13 H) 2.03 (s, 3 H) 2.43 - 2.54 (m, 2 H) 3.02 - 3.19 (m, 2 H) 3.91 - 4.07 (m, 4 H) 4.28 - 4.37 (m, 2 H) 4.56 - 4.68 (m, 2 H) 5.36 - 5.52 (m, 1 H) 6.52 (s, 2 H) 7.05 - 7.15 (m, 3 H) 7.15 - 7.27 (m, 2 H) 8.47 (br s, 1 H).

MS ESI posi: 498[M+H]$^+$.

MS ESI nega: 496[M-H]$^-$.

保持時間： 0.720 min (method A)

実施例１－１５９

^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.30 - 1.54 (m, 13 H) 1.90 (s, 3 H) 2.04 (s, 3 H) 2.36 - 2.57 (m, 2 H) 2.82 - 3.01 (m, 1 H) 3.02 - 3.17 (m, 1 H) 3.90 - 4.12 (m, 5 H) 4.16 - 4.37 (m, 2 H) 4.56 - 4.70 (m, 1 H) 5.26 - 5.49 (m, 1 H) 6.41 - 6.62 (m, 2 H) 7.00 - 7.15 (m, 3 H) 7.15 - 7.26 (m, 2 H).

MS ESI posi: 540[M+H]$^+$.

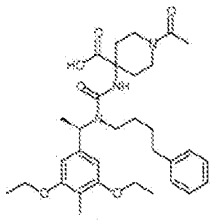
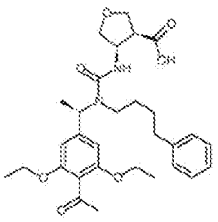
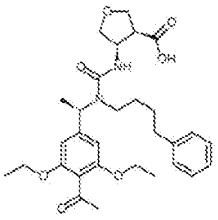
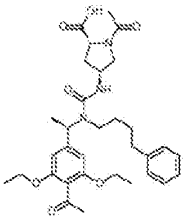
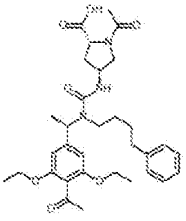
MS ESI nega: 538[M-H]⁻.

保持時間： 0.941 min (method A)

[1075] 以下の実施例１－１６０～１－１６７は、参考例３－４－１～３－４－２、参考例３－４－４、参考例４－６－２～４－６－３で得られた化合物、市販の化合物、又は文献記載の方法若しくはこれに準ずる方法に従って合成し得られる化合物を用い、実施例１－１、若しくは実施例１－１５８に記載の方法又はこれらに準ずる方法にて合成した。化合物の構造、ＬＣＭＳデータを表４６－１～４６－３に示す。

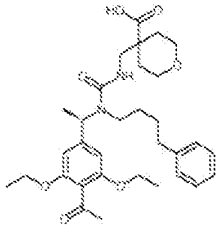
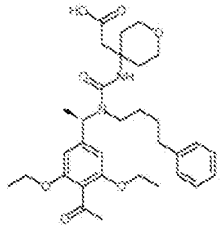
[1076]

[表46-1]

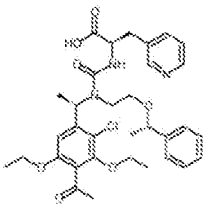
実施例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
1－160		590 [M+Na]+ 566 [M-H]-	0.948	A
1－161		541 [M+H]+ 539 [M-H]-	0.842	D
1－162		541 [M+H]+ 539 [M-H]-	0.866	D
1－163		582 [M+H]+ 580 [M-H]-	0.725	D
1－164		582 [M+H]+ 580 [M-H]-	0.706	D

[1077]

[表46-2]

実施例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
1－165		569 [M+H]+ 567 [M-H]-	0.757	D
1－166		569 [M+H]+ 567 [M-H]-	0.771	D

[1078] [表46-3]

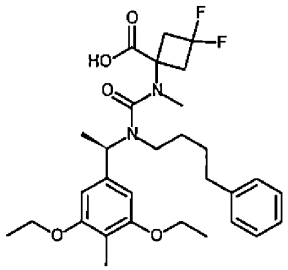
実施例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
1－167		626 [M+H]+ 624 [M-H]-	0.858	B

実施例２－１

１－［｛［（１Ｒ）－１－（３，５－ジエトキシ－４－メチルフェニル）エチル］（４－フェニルブチル）カルバモイル｝（メチル）アミノ］－３，３－ジフルオロシクロブタン－１－カルボン酸

[1079]

[化490]



（１）メチル　１－アミノ－３，３－ジフルオロシクロブタン－１－カルボキシラート塩酸塩（１６２ｍｇ）及び参考例３－４－４で得られた化合物（３００ｍｇ）を用い、実施例１－２１（１）に記載の方法に準じて反応を行い、メチル　１－（｛［（１Ｒ）－１－（３，５－ジエトキシ－４－メチルフェニル）エチル］（４－フェニルブチル）カルバモイル｝アミノ）－３，３－ジフルオロシクロブタン－１－カルボキシラート（２９０ｍｇ）を無色油状物質として得た。

（２）上記（１）で得られた化合物（１０ｍｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（０．３７ｍＬ）溶液を氷冷し、窒素雰囲気下、水素化ナトリウム（５０％鉱油分散物、１．７６ｍｇ）を加え、ヨードメタン（２．２８μＬ）を加え、同温で１０分間、室温で２時間撹拌した。反応液を氷冷し、水を加え、酢酸エチルで３回抽出し、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層をフェーズセパレーターで濾過、濃縮し、メチル　１－［｛［（１Ｒ）－１－（３，５－ジエトキシ－４－メチルフェニル）エチル］（４－フェニルブチル）カルバモイル｝（メチル）アミノ］－３，３－ジフルオロシクロブタン－１－カルボキシラート（７．４ｍｇ）を無色ガム状物質として得た。

（３）上記（２）で得られた化合物（７．２ｍｇ）を用いて、実施例１－２１（３）に記載の方法に準じて反応、及び後処理し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝９８：２～９０：１０）で精製し、標題化合物（７．０ｍｇ）を無色ガム状物質として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 0.82 - 0.93 (m, 2 H) 1.26 - 1.31 (m, 2 H) 1.31 - 1.43 (m, 6 H) 1.43 - 1.50 (m, 2 H) 1.55 (d, J=7.0 Hz, 3 H) 2.03 (s, 3 H) 2.45 - 2.53 (m, 2 H) 2.57 - 2.76 (m, 1 H) 2.76 - 2.92 (m, 2 H) 2.92 - 3.03 (m, 1 H) 3.07 (s, 3 H) 3.91 - 4.04 (m, 4 H) 4.98 (q, J=7.0 Hz, 1 H) 6.49 (s, 2 H) 7.04 - 7.16 (m, 3 H) 7.16 - 7.27 (m, 2 H).

MS ESI/APCI Multi posi: 547[M+H]$^+$.

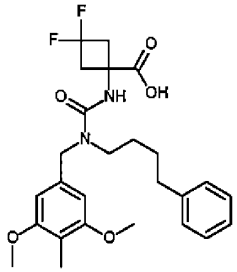
MS ESI/APCI Multi nega: 545[M-H]$^-$.

保持時間： 1.081 min (method D)

実施例３－１

１－（｛［（３，５－ジメトキシ－４－メチルフェニル）メチル］（４－フェニルブチル）カルバモイル｝アミノ）－３，３－ジフルオロシクロブタン－１－カルボン酸

[1080] [化491]



（１）メチル １－アミノ－３，３－ジフルオロシクロブタン－１－カルボキシラート塩酸塩（３０ｍｇ）のテトラヒドロフラン（０．５ｍＬ）溶液に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．１３０ｍＬ）を加え、室温で１０分間撹拌した。反応液を氷冷し、クロロギ酸４－ニトロフェニル（３０．０ｍｇ）のテトラヒドロフラン（０．５ｍＬ）溶液を加え、室温で１時間撹拌した。反応液に参考例３－１－１で得られた化合物（５６．０ｍｇ）を加え、６０℃で４時間撹拌した。

（２）上記（１）の反応液に、１ｍｏｌ／Ｌ水酸化ナトリウム水溶液（１．５ｍＬ）、メタノール（１．５ｍＬ）を加えて６０℃で２時間撹拌した。反応液を濃縮し、１ｍｏｌ／Ｌ塩酸を加えて酸性にし、クロロホルムで２回抽出し、有機層を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝９８：２～９０：１０）で精製し、標題化合物（２１ｍｇ）を無色粉末として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.50 - 1.63 (m, 4 H) 2.00 (s, 3 H) 2.53 - 2.61 (m, 2 H) 2.78 - 2.91 (m, 2 H) 3.16 - 3.28 (m, 4 H) 3.77 (s, 6 H) 4.44 (s, 2 H) 6.48 (s, 2 H) 7.09 - 7.16 (m, 3 H) 7.16 - 7.27 (m, 2 H).

MS ESI/APCI Multi posi: 491[M+H]$^+$.

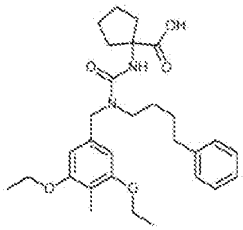
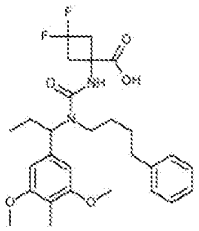
MS ESI/APCI Multi nega: 489[M-H]$^-$.

保持時間：　0.929 min (method D)

[1081] 以下の実施例３－２～３－３は、参考例３－１－３１～３－１－３２で得られた化合物、市販の化合物、又は文献記載の方法若しくはこれに準ずる方法に従って合成し得られる化合物を用い、実施例３－１に記載の方法又はこれに準ずる方法にて合成した。化合物の構造、ＬＣＭＳデータを表４７－１に示す。

[1082]

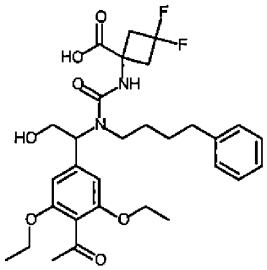
[表47-1]

実施例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
3－2		497 [M+H]+ 519 [M+Na]+	1.081	A
3－3		519 [M+H]+ 517 [M-H]-	1.080	A

実施例３－４

１－（｛［１－（４－アセチル－３，５－ジエトキシフェニル）－２－ヒドロキシエチル］（４－フェニルブチル）カルバモイル｝アミノ）－３，３－ジフルオロシクロブタン－１－カルボン酸

[1083] [化492]



（１）クロロギ酸４－ニトロフェニル（３８．３ｍｇ）のクロロホルム（１ｍＬ）溶液を氷冷し、メチル １－アミノ－３，３－ジフルオロシクロブタン－１－カルボキシラート塩酸塩（３６．５ｍｇ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピル

エチルアミン（６９．４μＬ）を加え、室温で１時間撹拌し、反応液を濃縮した。得られた残渣のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２ｍＬ）溶液に、参考例３－１－３３で得られた化合物（８８ｍｇ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（３２．８μＬ）を加え、６０℃で１時間、室温で終夜撹拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで３回抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、フェーズセパレーターで濾過、濃縮した。得られた残渣を分取ＨＰＬＣで精製し、メチル １－（｛［１－（４－アセチル－３，５－ジエトキシフェニル）－２－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝エチル］（４－フェニルブチル）カルバモイル｝アミノ）－３，３－ジフルオロシクロブタン－１－カルボキシラート（３０ｍｇ）を淡黄色油状物質として得た。

（２）上記（１）で得られた化合物（３０ｍｇ）のテトラヒドロフラン（０．５ｍＬ）溶液を氷冷し、１ｍｏｌ／Ｌテトラブチルアンモニウム フルオリド－テトラヒドロフラン溶液（０．１２８ｍＬ）を加え、同温で３時間撹拌した。

（３）上記（２）で得られた反応液に、メタノール（０．４３ｍＬ）、１ｍｏｌ／Ｌ水酸化ナトリウム水溶液（０．４３ｍＬ）を加えて、６５℃で１時間撹拌した。反応液を濃縮し、分取ＨＰＬＣで精製し、標題化合物（１６ｍｇ）を無色アモルファスとして得た。

^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.14 - 1.45 (m, 10 H) 2.35 - 2.57 (m, 6 H) 2.60 - 2.77 (m, 1 H) 2.84 - 3.05 (m, 1 H) 3.05 - 3.29 (m, 2 H) 3.33 - 3.54 (m, 1 H) 3.75 - 4.14 (m, 6 H) 5.24 - 5.51 (m, 1 H) 6.23 - 6.41 (m, 2 H) 6.96 - 7.09 (m, 2 H) 7.09 - 7.23 (m, 3 H).

MS ESI/APCI Multi posi: 577[M+H]$^+$.

MS ESI/APCI Multi nega: 575[M-H]$^-$.

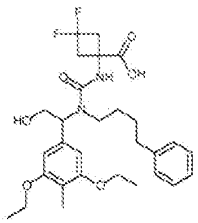
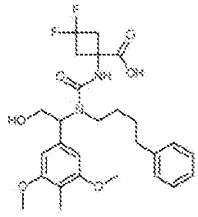
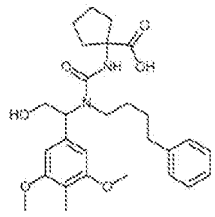
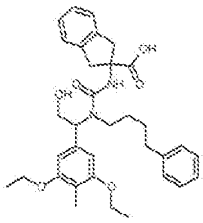
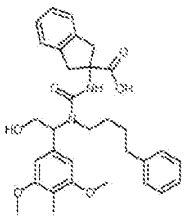
保持時間：　0.794 min (method D)

[1084]　以下の実施例３－５～３－１０は、参考例３－１－３４～３－１－３６で得られた化合物、市販の化合物、又は文献記載の方法若しくはこれに準ずる

方法に従って合成し得られる化合物を用い、実施例３－１、若しくは実施例３－４に記載の方法又はこれらに準ずる方法にて合成した。化合物の構造、ＬＣＭＳデータを表４８－１～４８－２に示す。

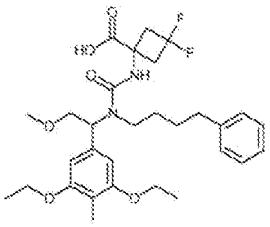
[1085]

[表48-1]

実施例番号	構造式	MS pos1 m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
3－5		549 [M+H]+ 547 [M-H]-	0.938	D
3－6		521 [M+H]+ 519 [M-H]-	0.854	D
3－7		499 [M+H]+ 497 [M-H]-	0.882	D
3－8		575 [M+H]+ 573 [M-H]-	1.003	D
3－9		547 [M+H]+ 545 [M-H]-	0.916	D

[1086]

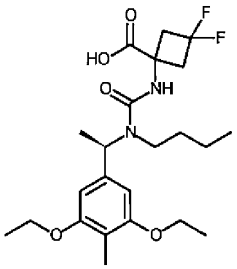
[表48-2]

実施例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
3－10		563 [M+H]+ 585 [M+Na]+ 561 [M-H]-	0.977	A

実施例４－１

１－（｛ブチル［（１Ｒ）－１－（３，５－ジエトキシ－４－メチルフェニル）エチル］カルバモイル｝アミノ）－３，３－ジフルオロシクロブタン－１－カルボン酸

[1087] [化493]



メチル　１－アミノ－３，３－ジフルオロシクロブタン－１－カルボキシラート塩酸塩（４４ｍｇ）及び参考例３－６－５で得られた化合物（６４ｍｇ）を用い、実施例１－１に記載の方法に準じて反応を行い、標題化合物（４８ｍｇ）を無色粉末として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 0.75 - 0.85 (m, 3 H) 1.11 - 1.24 (m, 2 H) 1.38 (t, J=6.9 Hz, 6 H) 1.48 - 1.57 (m, 3 H) 2.03 (s, 3 H) 2.78 - 2.92 (m, 3 H) 3.02 - 3.12 (m, 1 H) 3.16 - 3.37 (m, 4 H) 4.02 (q, J=6.9 Hz, 4 H) 5.34 - 5.47 (m, 1 H) 6.52 (s, 2 H).

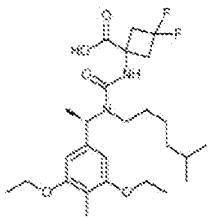
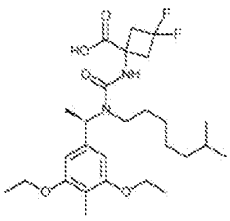
MS ESI posi: 457[M+H]$^+$、479[M+Na]$^+$.

MS ESI nega: 455[M-H]$^-$.

保持時間： 0.929 min (method A)

[1088] 以下の実施例４－２～４－３は、参考例３－６－１～３－６－２で得られた化合物、市販の化合物、又は文献記載の方法若しくはこれに準ずる方法に従って合成し得られる化合物を用い、実施例１－１に記載の方法又はこれに準ずる方法にて合成した。化合物の構造、ＬＣＭＳデータを表４９－１に示す。

[1089] [表49-1]

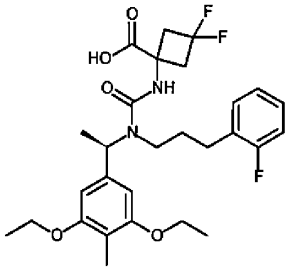
実施例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
4－2		459 [M+H]+ 521 [M+Na]+ 457 [M-H]-	1.035	A
4－3		511 [M-H]-	1.072	A

実施例４－４

１－（｛［（１Ｒ）－１－（３，５－ジエトキシ－４－メチルフェニル）エチル］［３－（２－フルオロフェニル）プロピル］カルバモイル｝アミノ）－３，３－ジフルオロシクロブタン－１－カルボン酸

[1090]

[化494]



メチル　１－アミノ－３，３－ジフルオロシクロブタン－１－カルボキシラート塩酸塩（２７．９ｍｇ）及び参考例３－４－９で得られた化合物（理論量として４１．５ｍｇを含む混合物）を用い、実施例１－１に記載の方法に準じて反応を行い、標題化合物（１９ｍｇ）を無色粉末として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.37 (t, J=6.9 Hz, 6 H) 1.40 -1.46 (m, 3 H) 1.52 - 1.69 (m, 1 H) 1.69 - 1.83 (m, 1 H) 2.03 (s, 3 H) 2.41 - 2.57 (m, 2 H) 2.77 - 2.99 (m, 3 H) 2.99 - 3.13 (m, 1 H) 3.14 - 3.29 (m, 2 H) 3.96 (q, J=6.9 Hz, 4 H) 5.32 - 5.46 (m, 1 H) 6.44 (s, 2 H) 6.91 - 7.08 (m, 3 H) 7.11 - 7.23 (m, 1 H).

MS ESI posi: 537[M+H]$^+$、559[M+Na]$^+$.

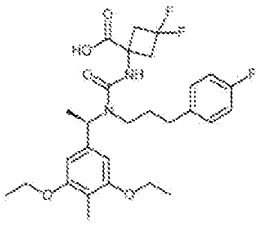
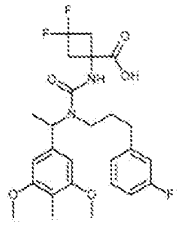
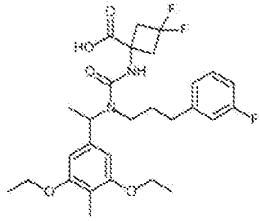
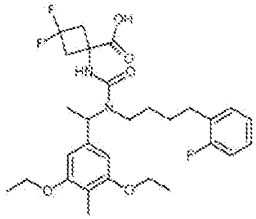
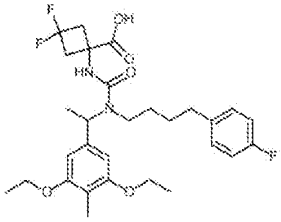
MS ESI nega: 535[M-H]$^-$.

保持時間： 0.963 min (method A)

[1091] 以下の実施例４－５～４－１７は、参考例１－５－２、参考例１－５－１７、参考例３－１－３７～３－１－４１、参考例３－４－１０～３－４－１４で得られた化合物、市販の化合物、又は文献記載の方法若しくはこれに準ずる方法に従って合成し得られる化合物を用い、実施例１－１、若しくは実施例１－４０に記載の方法又はこれらに準ずる方法にて合成した。化合物の構造、ＬＣＭＳデータを表５０－１～５０－３に示す。

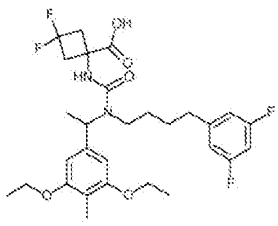
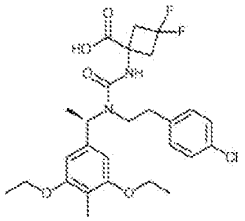
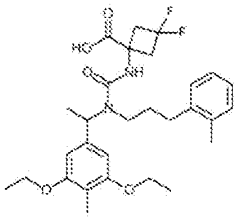
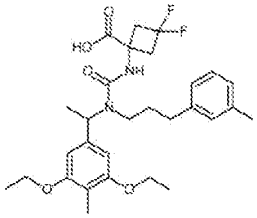
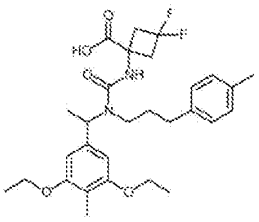
[1092]

[表50-1]

実施例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
4－5		537 [M+H]+ 559 [M+Na]+ 535 [M-H]-	0.957	A
4－6		509 [M+H]+	0.934	A
4－7		537 [M+H]+ 559 [M+Na]+ 535 [M-H]-	0.961	A
4－8		551 [M+H]+ 549 [M-H]-	1.076	A
4－9		551 [M+H]+ 549 [M-H]-	1.044	A

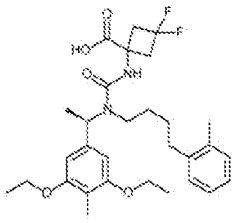
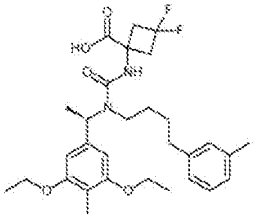
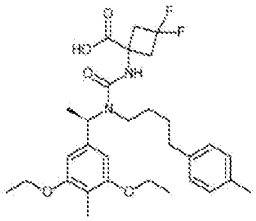
[1093]

[表50-2]

実施例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
4－10		569 [M+H]+	1.084	A
4－11		539 [M+H]+ 561 [M+Na]+ 537 [M-H]-	0.995	A
4－12		533 [M+H]+ 555 [M+Na]+ 531 [M-H]-	0.991	A
4－13		533 [M+H]+ 555 [M+Na]+ 531 [M-H]-	1.000	A
4－14		533 [M+H]+ 555 [M+Na]+ 531 [M-H]-	1.002	A

[1094]

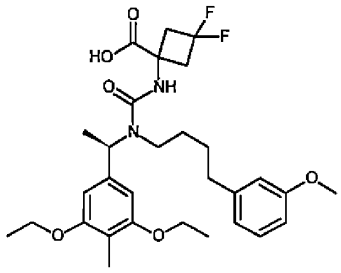
[表50-3]

実施例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
4－15		547 [M+H]+ 569 [M+Na]+ 545 [M-H]-	1.022	A
4－16		547 [M+H]+ 569 [M+Na]+ 545 [M-H]-	1.030	A
4－17		547 [M+H]+ 569 [M+Na]+ 545 [M-H]-	1.031	A

実施例４－１８

１－（｛［（１Ｒ）－１－（３，５－ジエトキシ－４－メチルフェニル）エチル］［４－（３－メトキシフェニル）ブチル］カルバモイル｝アミノ）－３，３－ジフルオロシクロブタン－１－カルボン酸

[1095] [化495]



（１）メチル　１－アミノ－３，３－ジフルオロシクロブタン－１－カルボキシラート塩酸塩（１１９ｍｇ）及び参考例３－４－１５で得られた化合物（１４８ｍｇ）を用い、実施例１－２１（１）に記載の方法に準じて反応を行い、メチル　１－（｛（ブタ－３－イン－１－イル）［（１Ｒ）－１－（３，５－ジエトキシ－４－メチルフェニル）エチル］カルバモイル｝アミノ）－３，３－ジフルオロシクロブタン－１－カルボキシラート（２１４ｍｇ）を無色アモルファスとして得た。

（２）上記（１）で得られた化合物（３０ｍｇ）、３－ヨードアニソール（１８．１ｍｇ）、ヨウ化銅（Ｉ）（１．２３ｍｇ）、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）ジクロリド（４．５１ｍｇ）のアセトニトリル（１ｍＬ）溶液にトリエチルアミン（２６．９μＬ）を加え、８０℃で２時間撹拌した。反応液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサンのみ～ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝７５：２５）で精製し、メチル　１－（｛［（１Ｒ）－１－（３，５－ジエトキシ－４－メチルフェニル）エチル］［４－（３－メトキシフェニル）ブタ－３－イン－１－イル］カルバモイル｝アミノ）－３，３－ジフルオロシクロブタン－１－カルボキシラート（２３．８ｍｇ）を褐色油状物質として得た。

（３）上記（２）で得られた化合物（２３．８ｍｇ）のメタノール（２ｍＬ）溶液に、パラジウム炭素（５ｍｇ）を加え、水素雰囲気下、室温で３日間撹拌した。

（４）上記（３）で得られた反応液に、１ｍｏｌ／Ｌ水酸化ナトリウム水溶液（０．５ｍＬ）を加え、室温で１８時間撹拌した。反応液に２ｍｏｌ／Ｌ塩酸を加えて中和し、セライト（登録商標）濾過し、フェーズセパレーターを通し、濾液を濃縮した。得られた残渣を分取ＨＰＬＣで精製し、凍結乾燥し、標題化合物（８．３３ｍｇ）を無色粉末として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.41 (t, J=6.81 Hz, 6 H) 1.49 - 1.71 (m, 7 H) 2.09 (s, 3 H) 2.32 - 2.54 (m, 2 H) 2.54 - 2.67 (m, 2 H) 2.99 - 3.47 (m, 4 H) 3.79 (s, 3 H) 3.97 (q, J=6.81 Hz, 4 H) 4.68 - 5.

29 (m, 2 H) 6.41 (s, 2 H) 6.66 - 6.77 (m, 3 H) 7.15 - 7.23 (m, 1 H).

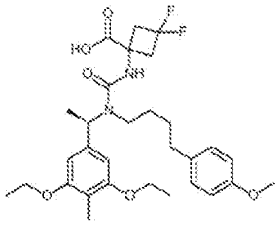
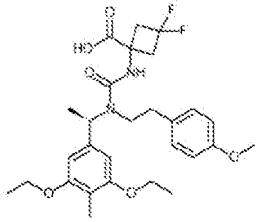
MS ESI posi: 563[M+H]$^+$、585[M+Na]$^+$.

MS ESI nega: 561[M-H]$^-$.

保持時間： 0.985 min (method A)

[1096] 以下の実施例４－１９～４－２０は、参考例３－４－１６、参考例３－６－３で得られた化合物、市販の化合物、又は文献記載の方法若しくはこれに準ずる方法に従って合成し得られる化合物を用い、実施例１－１に記載の方法又はこれに準ずる方法にて合成した。化合物の構造、ＬＣＭＳデータを表５１－１に示す。

[1097] [表51-1]

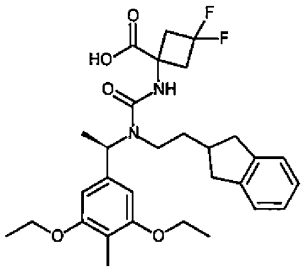
実施例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
4－19		563 [M+H]+ 585 [M+Na]+ 561 [M-H]-	0.979	A
4－20		535 [M+H]+ 557 [M+Na]+ 533 [M-H]-	0.934	A

実施例４－２１

１－（｛［（１Ｒ）－１－（３，５－ジエトキシ－４－メチルフェニル）エチル］［２－（２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－２－イル）エチル］カルバモイル｝アミノ）－３，３－ジフルオロシクロブタン－１－カルボン酸

[1098]

[化496]



メチル　１－アミノ－３，３－ジフルオロシクロブタン－１－カルボキシラート塩酸塩（２２ｍｇ）及び参考例３－６－６で得られた化合物（３５ｍｇ）を用い、実施例１－１に記載の方法に準じて反応を行い、標題化合物（２８ｍｇ）を無色ガム状物質として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.31 - 1.41 (m, 6 H) 1.42 - 1.57 (m, 4 H) 1.59 - 1.72 (m, 1 H) 2.02 (s, 3 H) 2.17 - 2.27 (m, 1 H) 2.29 - 2.47 (m, 2 H) 2.79 - 2.94 (m, 4 H) 2.95 - 3.06 (m, 1 H) 3.08 - 3.18 (m, 1 H) 3.20 - 3.28 (m, 2 H) 3.90 - 4.11 (m, 4 H) 5.34 - 5.45 (m, 1 H) 6.55 (s, 2 H) 6.98 - 7.16 (m, 4 H).

MS ESI posi: 545[M+H]$^+$、567[M+Na]$^+$.

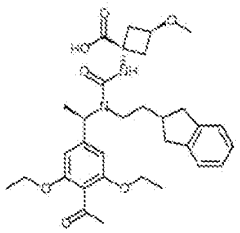
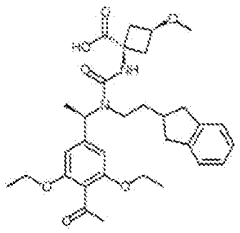
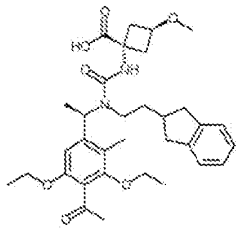
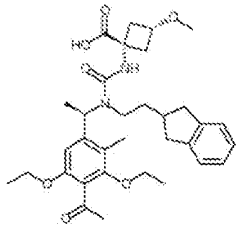
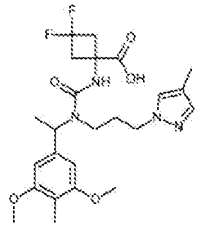
MS ESI nega: 543[M-H]$^-$.

保持時間： 1.011 min (method A)

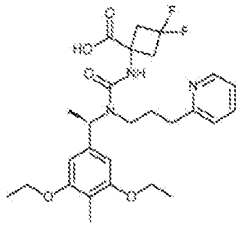
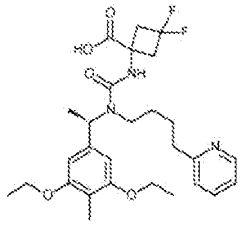
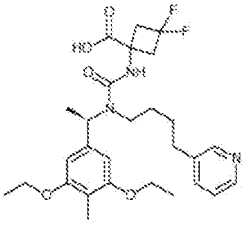
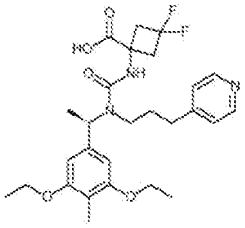
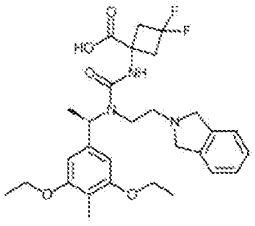
[1099] 以下の実施例４－２２～４－３３は、参考例１－５－１７、参考例３－４－１７～３－４－１８、参考例３－６－４、参考例３－６－７～３－６－１２、参考例４－３－２、参考例４－４－２で得られた化合物、市販の化合物、又は文献記載の方法若しくはこれに準ずる方法に従って合成し得られる化合物を用い、実施例１－１、若しくは実施例１－４０に記載の方法又はこれらに準ずる方法にて合成した。化合物の構造、ＬＣＭＳデータを表５２－１～５２－３に示す。

[1100]

[表52-1]

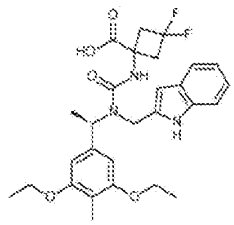
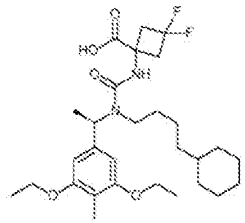
実施例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
4－22		587 [M+H]+ 589 [M+Na]+ 585 [M-H]-	0.910	A
4－23		587 [M+H]+ 589 [M+Na]+ 585 [M-H]-	0.909	A
4－24		581 [M+H]+ 603 [M+Na]+ 579 [M-H]-	0.925	A
4－25		581 [M+H]+ 603 [M+Na]+ 579 [M-H]-	0.917	A
4－26		495 [M+H]+ 493 [M-H]-	0.822	A

[1101] [表52-2]

実施例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
4－27		520 [M+H]+ 518 [M-H]-	0.765	B
4－28		534 [M+H]+ 532 [M-H]-	0.742	B
4－29		534 [M+H]+ 532 [M-H]-	0.752	B
4－30		520 [M+H]+ 518 [M-H]-	0.690	B
4－31		546 [M+H]+ 544 [M-H]-	0.746	B

[1102]

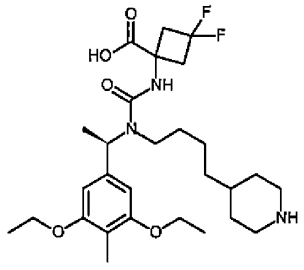
[表52-3]

実施例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
4－32		539 [M+H]+ 561 [M+Na]+ 537 [M-H]-	0.851	A
4－33		539 [M+H]+ 561 [M+Na]+ 537 [M-H]-	1.128	A

実施例４－３４

１－（｛［（１Ｒ）－１－（３，５－ジエトキシ－４－メチルフェニル）エチル］［４－（ピペリジン－４－イル）ブチル］カルバモイル｝アミノ）－３，３－ジフルオロシクロブタン－１－カルボン酸

[1103][化497]



（１）実施例４－１８（１）で得られた化合物（３０ｍｇ）、４－ヨードピリジン（１５．８ｍｇ）のアセトニトリル（０．３ｍＬ）溶液に、トリス｛トリス［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］ホスフィン｝パラジウム（０）（ＳＵＰＥＲＳＴＡＢＬＥパラジウム（０）触媒；富士フイル

ム和光純薬製、６．８１ｍｇ）、ヨウ化銅（Ｉ）（１．２３ｍｇ）、トリエチルアミン（４４．８μＬ）を加え、８０℃で２時間撹拌した。反応液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサンのみ～ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝４０：６０）で精製し、メチル　１－（｛［（１Ｒ）－１－（３，５－ジエトキシ－４－メチルフェニル）エチル］［４－（ピリジン－４－イル）ブタ－３－イン－１－イル］カルバモイル｝アミノ）－３，３－ジフルオロシクロブタン－１－カルボキシラート（９．１ｍｇ）を黄色アモルファスとして得た。

（２）上記（１）で得られた化合物（９．１ｍｇ）のメタノール溶液に、パラジウム炭素（１０ｍｇ）を加え、水素雰囲気下、室温で６時間撹拌した。

（３）上記（２）で得られた反応液に、１ｍｏｌ／Ｌ水酸化ナトリウム水溶液（０．５ｍＬ）を加え、室温で１８時間撹拌した。反応液に２ｍｏｌ／Ｌ塩酸を加えて中和し、セライト（登録商標）濾過し、フェーズセパレーターを通し、濾液を濃縮した。得られた残渣を分取ＨＰＬＣで精製し、凍結乾燥し、標題化合物（４．７０ｍｇ）を無色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.01 - 2.01 (m, 11 H) 1.39 (br t, J=6.81 Hz, 4 H) 1.50 (s, 3 H) 2.06 (s, 3 H) 2.62 - 3.22 (m, 11 H) 3.26 - 3.38 (m, 2 H) 3.99 (q, J=6.81 Hz, 4 H) 5.23 - 5.51 (m, 1 H) 5.82 - 6.03 (m, 1 H) 6.46 (s, 2 H).

MS ESI posi: 540[M+H]$^+$.

MS ESI nega: 538[M-H]$^-$.

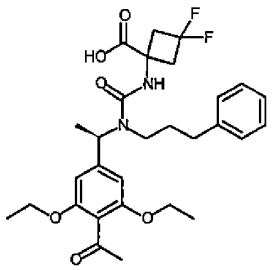
保持時間： 0.691 min (method B)

実施例４－３５

１－（｛［（１Ｒ）－１－（４－アセチル－３，５－ジエトキシフェニル）エチル］（３－フェニルプロピル）カルバモイル｝アミノ）－３，３－ジフルオロシクロブタン－１－カルボン酸

[1104]

[化498]



メチル　１－アミノ－３，３－ジフルオロシクロブタン－１－カルボキシラート塩酸塩（２７．５ｍｇ）及び参考例３－４－１９で得られた化合物（４５．８ｍｇ）を用い、実施例１－１に記載の方法に準じて反応を行い、標題化合物（３８．５ｍｇ）を無色粉末として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.36 (t, J=6.89 Hz, 6 H) 1.48 - 1.54 (m, 3 H) 1.62 - 1.94 (m, 2 H) 2.25 - 2.43 (m, 2 H) 2.44 - 2.65 (m, 2 H) 2.48 (s, 3 H) 2.86 - 3.08 (m, 2 H) 3.13 - 3.32 (m, 2 H) 3.99 (q, J=6.89 Hz, 4 H) 4.41 - 4.56 (m, 1 H) 5.26 - 5.62 (m, 1 H) 6.40 (s, 2 H) 7.11 - 7.17 (m, 2 H) 7.22 - 7.27 (m, 1 H) 7.29 - 7.35 (m, 2 H).

MS ESI posi: 547[M+H]$^+$、569[M+Na]$^+$.

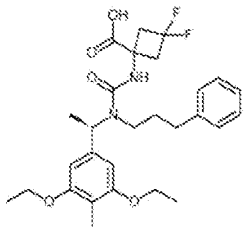
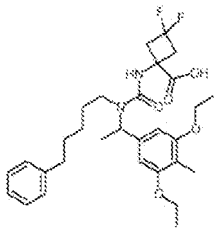
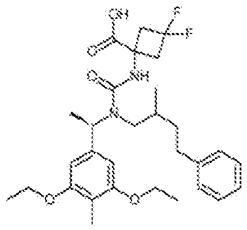
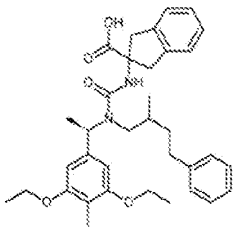
MS ESI nega: 545[M-H]$^-$.

保持時間： 1.123 min (method B)

[1105]　以下の実施例４－３６～４－３９は、参考例１－５－２、参考例３－１－４２～３－１－４３で得られた化合物、市販の化合物、又は文献記載の方法若しくはこれに準ずる方法に従って合成し得られる化合物を用い、実施例１－１、若しくは実施例１－４０に記載の方法又はこれらに準ずる方法にて合成した。化合物の構造、ＬＣＭＳデータを表５３－１に示す。

[1106]

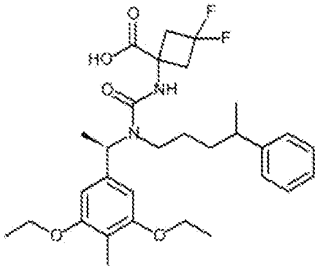
[表53-1]

実施例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
4－36		519 [M+H]+ 517 [M-H]-	1.306	E
4－37		547 [M+H]+ 545 [M-H]-	1.394	E
4－38		547 [M+H]+ 545 [M-H]-	1.388	E
4－39		573 [M+H]+ 571 [M-H]-	1.122	D

実施例４－４０

１－（｛［（１Ｒ）－１－（３，５－ジエトキシ－４－メチルフェニル）エチル］（４－フェニルペンチル）カルバモイル｝アミノ）－３，３－ジフルオロシクロブタン－１－カルボン酸

[1107] [化499]



（１）メチル　１－アミノ－３，３－ジフルオロシクロブタン－１－カルボキシラート塩酸塩（６９．９ｍｇ）及び参考例３－４－２０で得られた化合物（１１６ｍｇ）を用い、実施例１－２１（１）に記載の方法に準じて反応を行い、メチル　１－（｛［（１Ｒ）－１－（３，５－ジエトキシ－４－メチルフェニル）エチル］［（３Ｅ）－４－フェニルペント－３－エン－１－イル］カルバモイル｝アミノ）－３，３－ジフルオロシクロブタン－１－カルボキシラート（１２４ｍｇ）を無色アモルファスとして得た。

（２）上記（１）で得られた化合物（１６ｍｇ）のメタノール（２ｍＬ）溶液に、パラジウム炭素（４ｍｇ）を加え、水素雰囲気下、室温で１７時間撹拌した。不溶物を濾別後、濾液を濃縮し、メチル　１－（｛［（１Ｒ）－１－（３，５－ジエトキシ－４－メチルフェニル）エチル］（４－フェニルペンチル）カルバモイル｝アミノ）－３，３－ジフルオロシクロブタン－１－カルボキシラートを含む混合物を得た。

（３）上記で得られた混合物のメタノール（１ｍＬ）溶液に１ｍｏｌ／Ｌ水酸化ナトリウム水溶液（０．４ｍＬ）水溶液を加え、６０℃で１時間撹拌した。反応液に２ｍｏｌ／Ｌ塩酸を加え、ｐＨを３に調整し、クロロホルムで抽出した。有機層をフェーズセパレーターで濾過、濃縮した。得られた残渣を分取ＨＰＬＣで精製し、凍結乾燥し、標題化合物（１２．１ｍｇ）を無色粉末として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.00 - 1.79 (m, 13 H) 1.18 - 1.28 (m, 3 H) 2.08 (s, 3 H) 2.22 - 2.54 (m, 2 H) 2.55 - 2.73 (m, 1 H) 2.9

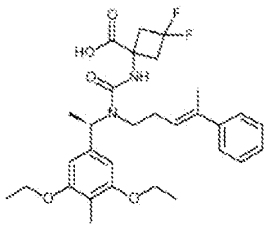
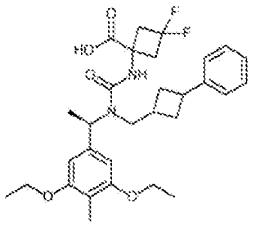
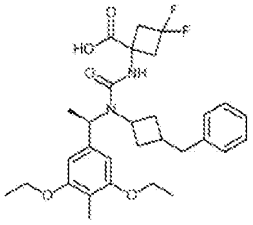
2 - 3.14 (m, 1 H) 3.14 - 3.44 (m, 3 H) 3.84 - 4.06 (m, 4 H) 4.61 - 4.79 (m, 1 H) 4.79 - 5.33 (m, 1 H) 6.37 (s, 2 H) 7.02 (s, 5 H).

MS ESI posi: 547[M+H]+.

保持時間： 1.080 min (method A)

[1108] 以下の実施例４－４１～４－４３は、参考例３－２－１、参考例３－４－２０、参考例３－６－１３で得られた化合物、市販の化合物、又は文献記載の方法若しくはこれに準ずる方法に従って合成し得られる化合物を用い、実施例１－１に記載の方法又はこれに準ずる方法にて合成した。化合物の構造、ＬＣＭＳデータを表５４－１に示す。

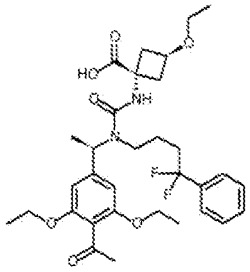
[1109] [表54-1]

実施例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
4－41		545 [M+H]+ 567 [M+Na]+ 543 [M-H]-	1.092	A
4－42		545 [M+H]+ 567 [M+Na]+ 543 [M-H]-	1.092	A
4－43		545 [M+H]+ 567 [M+Na]+ 543 [M-H]-	1.024	A

実施例４－４４

ｔｒａｎｓ－１－（｛［（１Ｒ）－１－（４－アセチル－３，５－ジエトキシフェニル）エチル］（４，４－ジフルオロ－４－フェニルブチル）カルバモイル｝アミノ）－３－エトキシシクロブタン－１－カルボン酸

[1110] [化500]



参考例４－３－１で得られた化合物（２０．６ｍｇ）及び参考例３－４－２１で得られた化合物（３０ｍｇ）を用い、実施例１－１に記載の方法に準じて反応を行い、標題化合物（３２．１ｍｇ）を無色アモルファスとして得た。

^{1}H NMR (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.18 (t, J=7.02 Hz, 3 H) 1.30 - 1.36 (m, 6 H) 1.46 - 1.58 (m, 5 H) 2.00 - 2.11 (m, 2 H) 2.41 (s, 3 H) 2.46 - 2.50 (m, 1 H) 2.50 - 2.57 (m, 3 H) 2.94 - 3.02 (m, 1 H) 3.12 - 3.20 (m, 1 H) 3.41 (q, J=7.02 Hz, 2 H) 3.94 - 3.99 (m, 1 H) 3.99 - 4.08 (m, 4 H) 5.36 - 5.44 (m, 1 H) 6.57 (s, 2 H) 7.40 - 7.44 (m, 5 H).

MS ESI posi: 605[M+H]$^+$.

MS ESI nega: 603[M-H]$^-$.

保持時間： 0.891 min (method A)

[1111] 以下の実施例４－４５～４－９６は、参考例３－２－４、参考例３－４－２１～３－４－２７、参考例３－９－２～３－９－３、参考例４－３－１～４－３－２、参考例４－４－１～４－４－２で得られた化合物、市販の化合物、又は文献記載の方法若しくはこれに準ずる方法に従って合成し得られる化合物を用い、実施例１－１、若しくは実施例１－２１に記載の方法又はこ

れらに準ずる方法にて合成した。化合物の構造、ＬＣＭＳデータを表５５－１～５５－１１に示す。なお、

実施例４－４７（保持時間の短い異性体）と実施例４－４８（保持時間の長い異性体）、

実施例４－５２（保持時間の短い異性体）と実施例４－５３（保持時間の長い異性体）、

実施例４－６１（保持時間の短い異性体）と実施例４－６２（保持時間の長い異性体）、

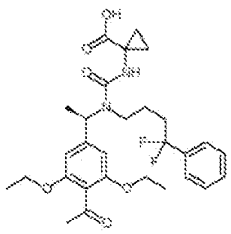
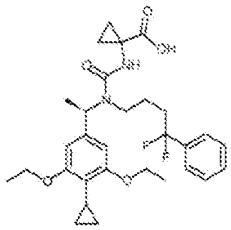
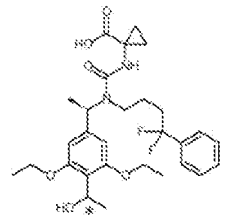
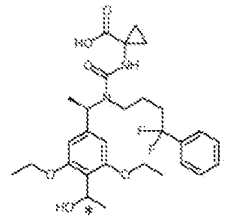
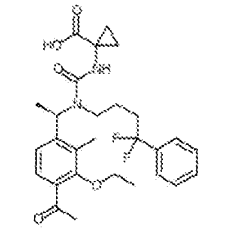
実施例４－７６（保持時間の短い異性体）と実施例４－７７（保持時間の長い異性体）、

実施例４－８５（保持時間の短い異性体）と実施例４－８６（保持時間の長い異性体）、

はそれぞれ光学活性な化合物である。

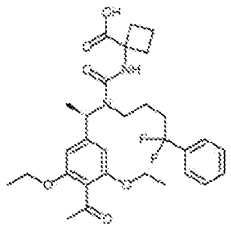
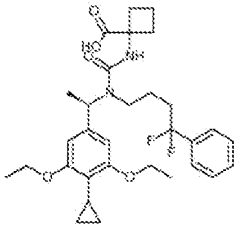
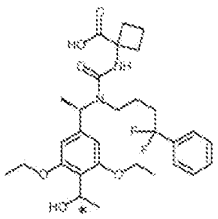
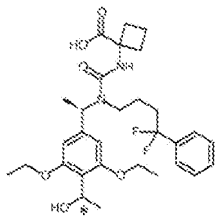
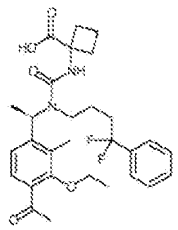
[1112]

[表55-1]

実施例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
4－45		547 [M+H]+ 569 [M+Na]+ 545 [M-H]-	0.843	A
4－46		545 [M-H]+ 543 [M-H]-	1.195	E
4－47		531 [M-OH]+ 547 [M-H]-	0.835	A
4－48		531 [M-OH]+ 547 [M-H]-	0.834	A
4－49		517 [M+H]+ 515 [M-H]-	0.936	E

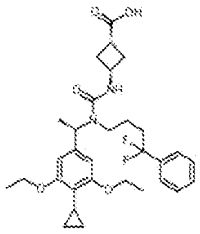
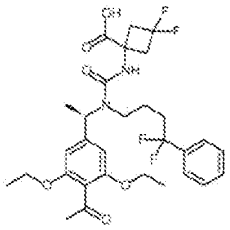
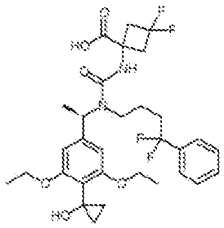
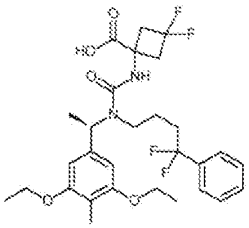
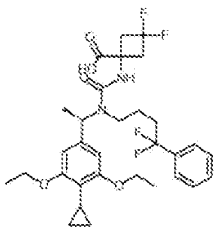
[1113]

[表55-2]

実施例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
4－50		561 [M+H]+ 583 [M+Na]+ 559 [M-H]-	0.895	A
4－51		559 [M+H]+ 557 [M-H]-	1.268	E
4－52		545 [M-OH]+ 561 [M-H]-	0.891	A
4－53		585 [M+Na]+ 545 [M-OH]+ 561 [M-H]-	0.892	A
4－54		531 [M+H]+ 529 [M-H]-	1.023	E

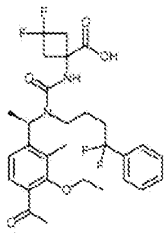
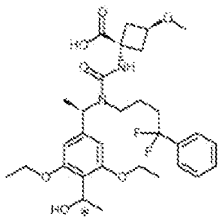
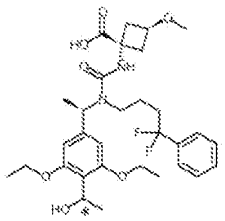
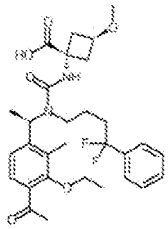
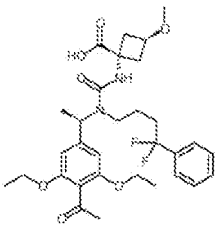
[1114]

[表55-3]

実施例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
4－55		559 [M+H]+ 557 [M-H]-	1.188	E
4－56		597 [M+H]+ 619 [M+Na]+ 595 [M-H]-	0.960	A
4－57		593 [M-OH]+ 609 [M-H]-	1.070	E
4－58		569 [M+H]+ 591 [M+Na]+ 567 [M-H]-	1.035	A
4－59		595 [M+H]+ 593 [M-H]-	1.256	E

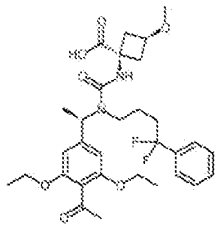
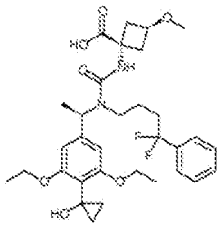
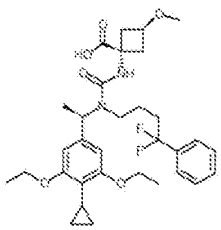
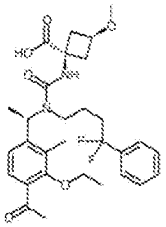
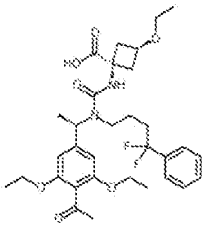
[1115]

[表55-4]

実施例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
4－60		567 [M+H]+ 565 [M-H]-	1.117	E
4－61		575 [M+H]+ 591 [M-H]-	0.855	A
4－62		575 [M+H]+ 591 [M-H]-	0.854	A
4－63		561 [M+H]+ 559 [M-H]-	0.968	E
4－64		591 [M+H]+ 613 [M+Na]+ 589 [M-H]-	0.861	A

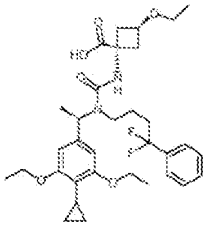
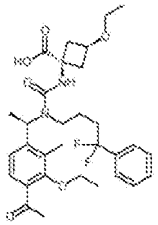
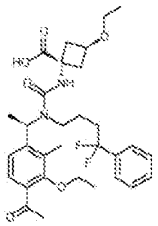
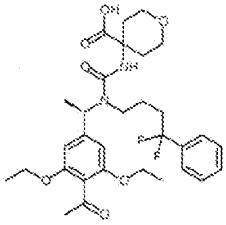
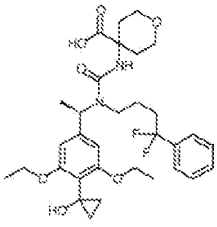
[1116]

[表55-5]

実施例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
4－65		591 [M+H]+ 589 [M-H]-	0.746	D
4－66		587 [M-OH]+ 603 [M-H]-	1.020	E
4－67		589 [M+H]+ 587 [M-H]-	1.227	E
4－68		561 [M+H]+ 559 [M-H]-	0.711	D
4－69		605 [M+H]+ 603 [M-H]-	0.777	D

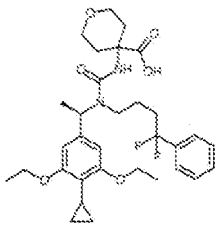
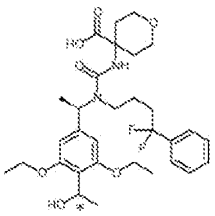
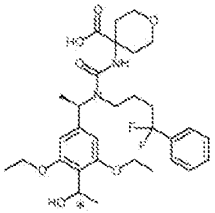
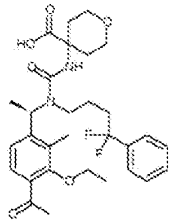
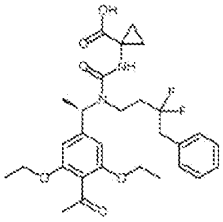
[1117]

[表55-6]

実施例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
4－70		603 [M+H]+ 601 [M-H]-	1.264	E
4－71		575 [M+H]+ 573 [M-H]-	0.748	D
4－72		575 [M+H]+ 573 [M-H]-	1.013	E
4－73		591 [M+H]+ 613 [M+Na]+ 589 [M-H]-	0.839	A
4－74		587 [M+H]+ 603 [M-H]-	0.901	E

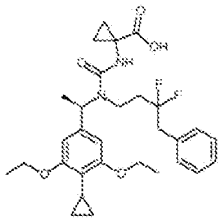
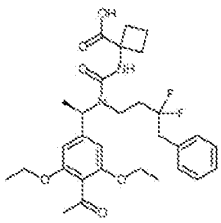
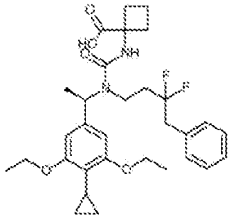
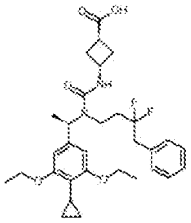
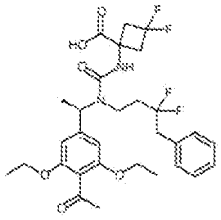
[1118]

[表55-7]

実施例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
4－75		589 [M+H]+ 587 [M-H]-	1.200	E
4－76		579 [M+H]+ 591 [M-H]-	0.822	A
4－77		575 [M+H]+ 591 [M-H]-	0.851	A
4－78		561 [M+H]+ 559 [M-H]-	0.926	E
4－79		547 [M+H]+ 569 [M+Na]+ 545 [M-H]-	0.849	A

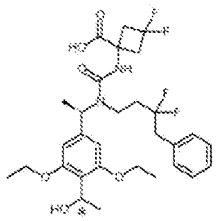
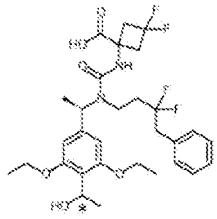
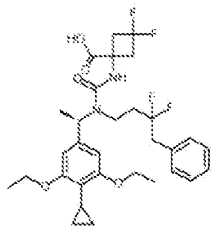
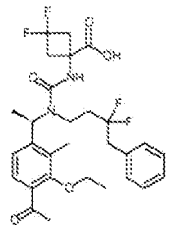
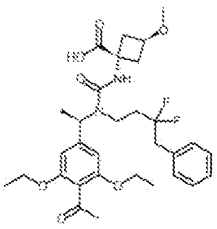
[1119]

[表55-8]

実施例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
4－80		545 [M+H]+ 543 [M-H]-	1.207	E
4－81		561 [M+H]+ 583 [M+Na]+ 559 [M-H]-	0.900	A
4－82		559 [M+H]+ 557 [M-H]-	1.275	E
4－83		559 [M+H]+ 557 [M-H]-	1.198	E
4－84		597 [M+H]+ 619 [M+Na]+ 595 [M-H]-	1.132	E

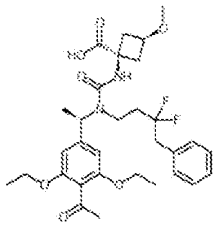
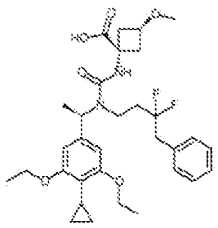
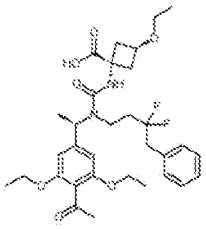
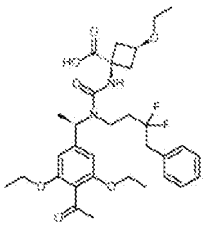
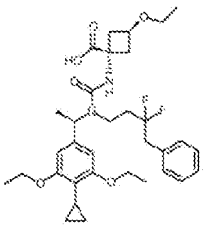
[1120]

[表55-9]

実施例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
4－85		621 [M+Na]+ 581 [M-OH]+ 597 [M-H]-	0.900	A
4－86		581 [M-OH]+ 597 [M-H]-	0.899	A
4－87		566 [M+H]+ 595 [M-H]-	1.266	E
4－88		567 [M+H]+ 565 [M-H]-	1.373	C
4－89		591 [M+H]+ 613 [M+Na]+ 589 [M-H]-	0.867	A

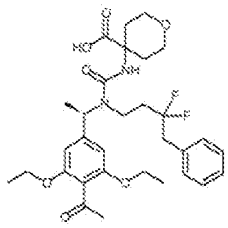
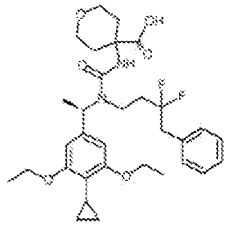
[1121]

[表55-10]

実施例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
4－90		591 [M+H]+ 589 [M-H]-	0.750	D
4－91		589 [M+H]+ 587 [M-H]-	1.238	E
4－92		605 [M+H]+ 627 [M+Na]+ 603 [M-H]-	0.897	A
4－93		605 [M+H]+ 603 [M-H]-	0.782	D
4－94		603 [M+H]+ 601 [M-H]-	1.272	E

[1122]

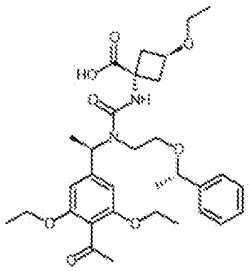
[表55-11]

実施例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
4－95		591 [M+H]+ 613 [M+Na]+ 589 [M-H]-	1.059	B
4－96		589 [M+H]+ 587 [M-H]-	1.211	B

実施例４－９７

ｔｒａｎｓ－１－［（［（１Ｒ）－１－（４－アセチル－３，５－ジエトキシフェニル）エチル］｛２－［（１Ｓ）－１－フェニルエトキシ］エチル｝カルバモイル）アミノ］－３－エトキシシクロブタン－１－カルボン酸

[1123] [化501]



参考例４－３－１で得られた化合物（２３．３ｍｇ）及び参考例３－４－２８で得られた化合物（２９．７ｍｇ）を用い、実施例１－１に記載の方法に準じて反応を行い、標題化合物（３０．４ｍｇ）を無色アモルファスとして得た。

^{1}H NMR (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.13 - 1.20 (m, 3 H) 1.27 - 1.51 (m, 12 H) 2.34 - 2.60 (m, 7 H) 3.12 - 3.37 (m, 4 H) 3.37 - 3.46 (m, 3 H) 3.91 - 4.14 (m, 5 H) 5.47 - 5.56 (m, 1 H) 6.51 - 6.62 (m, 2 H) 7.22 - 7.38 (m, 5 H).

MS ESI posi: 585[M+H]$^+$、607[M+Na]$^+$.

MS ESI nega: 583[M-H]$^-$.

保持時間： 0.924 min (method A)

[1124] なお、標題化合物は以下に示す方法によっても得ることができる。

（１）参考例４－３－１で得られた化合物（６７２ｍｇ）のテトラヒドロフラン（１５ｍＬ）溶液にＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（２．１８ｍＬ）を加え室温で５分間撹拌した。反応液を氷冷し、クロロギ酸４－ニトロフェニル（６０５ｍｇ）のテトラヒドロフラン溶液（５ｍＬ）をゆっくり加え、室温で１時間撹拌した。反応液を氷冷し、参考例３－４－２８で得られた化合物（１．００ｇ）のテトラヒドロフラン（５ｍＬ）溶液を加え、６０℃で３０分間、室温に戻しながら終夜撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別後、濾液を濃縮した。得られた残渣に酢酸エチルを加え、析出した固体を濾取し、エチル　ｔｒａｎｓ－１－［（［（１Ｒ）－１－（４－アセチル－３，５－ジエトキシフェニル）エチル］｛２－［（１Ｓ）－１－フェニルエトキシ］エチル｝カルバモイル）アミノ］－３－エトキシシクロブタン－１－カルボキシラート（６４８ｍｇ）を無色粉末として得た。

（２）上記（１）で得られた化合物（４２２ｍｇ）にエタノール（３．４ｍＬ）を加え、６０℃で溶解させ、３ｍｏｌ／Ｌ水酸化カリウム水溶液（６８９μＬ）を加え、室温で３日間撹拌した。反応液を氷冷し、０．５ｍｏｌ／Ｌクエン酸水溶液（３ｍＬ）を加え（ｐＨは３～４）、濃縮した。得られた残渣に水を加え、析出した固体を濾取し、標題化合物（３７１ｍｇ）を無色粉末として得た。得られた粉末の示差熱分析／熱質量測定（ＴＧ／ＤＴＡ）

を測定したところ、９５．５℃に吸熱ピークが認められた。

[1125] 以下の実施例４－９８～４－１６３は、参考例１－５－２、参考例３－１－４４、参考例３－４－２８～３－４－３５、参考例３－４－４６～３－４－４８、参考例３－５－１、参考例３－９－４～３－９－５、参考例４－３－１～４－３－２、参考例４－４－１～４－４－２で得られた化合物、市販の化合物、又は文献記載の方法若しくはこれに準ずる方法に従って合成し得られる化合物を用い、実施例１－１、実施例１－２１、実施例１－４０、若しくは実施例１－４６に記載の方法又はこれらに準ずる方法にて合成した。化合物の構造、ＬＣＭＳデータを表５６－１～５６－１４に示す。なお、

実施例４－１０３（保持時間の短い異性体）と実施例４－１０４（保持時間の長い異性体）、

実施例４－１２３（保持時間の短い異性体）と実施例４－１２４（保持時間の長い異性体）、

実施例４－１２５（保持時間の短い異性体）と実施例４－１２６（保持時間の長い異性体）、

実施例４－１３３（保持時間の短い異性体）と実施例４－１３４（保持時間の長い異性体）、

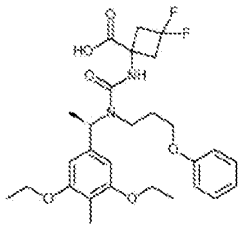
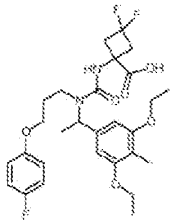
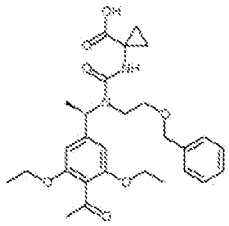
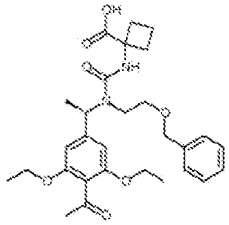
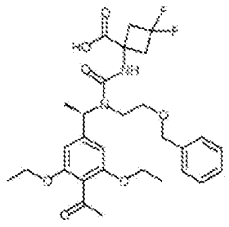
実施例４－１３５（保持時間の短い異性体）と実施例４－１３６（保持時間の長い異性体）、

実施例４－１４３（保持時間の短い異性体）と実施例４－１４４（保持時間の長い異性体）、

はそれぞれ光学活性な化合物である。

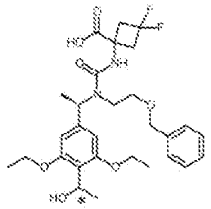
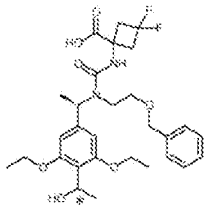
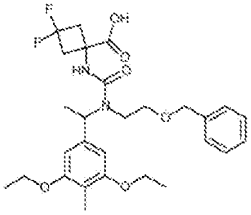
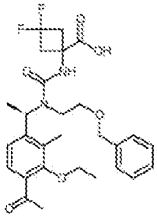
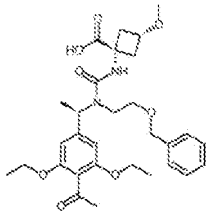
[1126]

[表56-1]

実施例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
4－98		535 [M+H]+ 557 [M+Na]+ 533 [M-H]-	0.985	A
4－99		583 [M+H]+ 581 [M-H]-	1.290	B
4－100		513 [M+H]+ 535 [M+Na]+ 511 [M-H]-	0.831	A
4－101		527 [M+H]+ 549 [M+Na]+ 525 [M-H]-	0.897	A
4－102		563 [M+H]+ 585 [M+Na]+ 561 [M-H]-	1.119	B

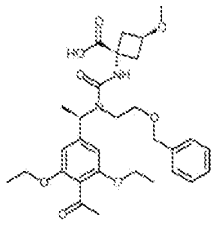
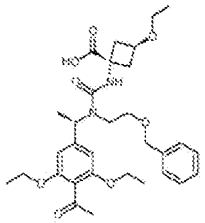
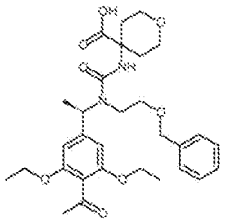
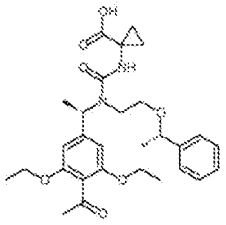
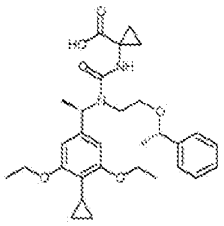
[1127]

[表56-2]

実施例番号	構造式	MS pos: m/z MS nega: m/z	保持時間 (分)	method
4－103		587 [M+Na]+ 547 [M-OH]+ 563 [M-H]-	0.889	A
4－104		587 [M+Na]+ 547 [M-OH]+ 563 [M-H]-	0.888	A
4－105		533 [M+H]+ 557 [M+Na]+ 529 [M-H]-	1.023	A
4－106		533 [M+H]+ 555 [M+Na]+ 531 [M-H]-	1.174	B
4－107		557 [M+H]+ 555 [M-H]-	0.796	A

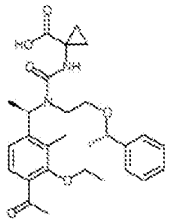
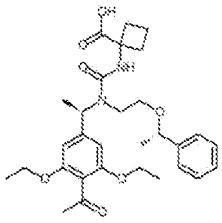
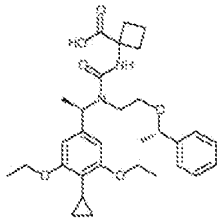
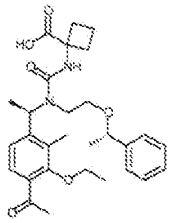
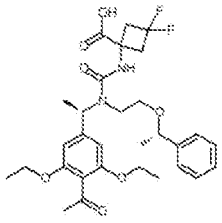
[1128]

[表56-3]

実施例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
4－108		557 [M+H]+ 579 [M+Na]+ 555 [M-H]-	0.797	A
4－109		571 [M+H]+ 593 [M+Na]+ 569 [M-H]-	0.891	A
4－110		557 [M+H]+ 579 [M+Na]+ 555 [M-H]-	0.822	A
4－111		527 [M+H]+ 549 [M+Na]+ 525 [M-H]-	0.866	A
4－112		525 [M+H]+ 523 [M-H]-	1.216	B

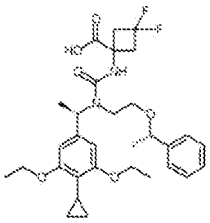
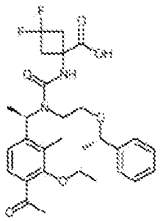
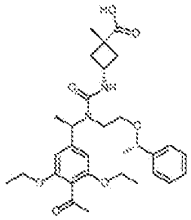
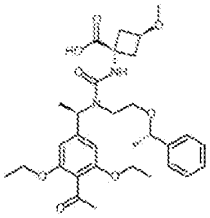
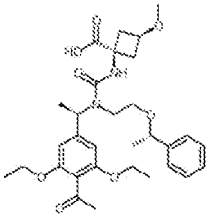
[1129]

[表56-4]

実施例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間（分）	method
4－113		497 [M+H]+ 495 [M-H]-	0.956	E
4－114		541 [M+H]+ 563 [M+Na]+ 539 [M-H]-	0.881	A
4－115		539 [M+H]+ 537 [M-H]-	1.295	E
4－116		511 [M+H]+ 509 [M-H]-	1.055	E
4－117		577 [M+H]+ 599 [M+Na]+ 575 [M-H]-	0.923	A

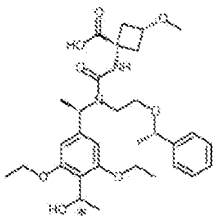
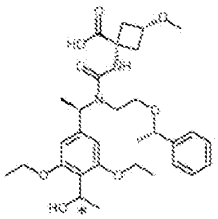
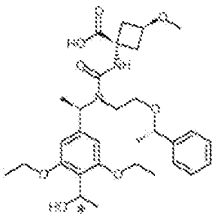
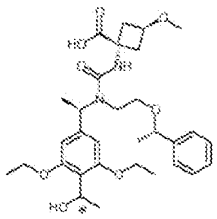
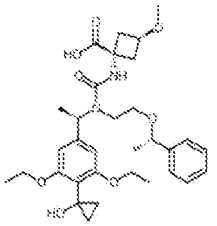
[1130]

[表56-5]

実施例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
4－118		575 [M+H]+ 597 [M+Na]+ 573 [M-H]-	1.117	A
4－119		547 [M+H]+ 569 [M+Na]+ 545 [M-H]-	1.165	B
4－120		555 [M+H]+ 553 [M-H]-	0.760	D
4－121		571 [M+H]+ 593 [M+Na]+ 569 [M-H]-	0.887	A
4－122		571 [M+H]+ 569 [M-H]-	0.776	D

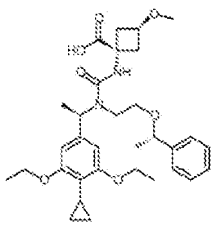
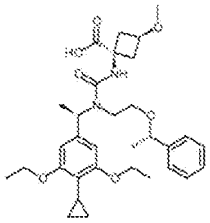
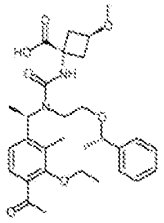
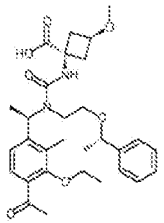
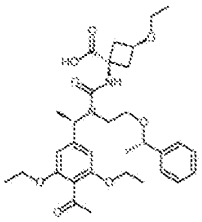
[1131]

[表56-6]

実施例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
4－123		595 [M+Na]+ 555 [M-OH]+ 571 [M-H]-	0.888	A
4－124		555 [M-OH]+ 571 [M-H]-	0.887	A
4－125		555 [M-OH]+ 571 [M-H]-	0.884	A
4－126		555 [M-OH]+ 571 [M-H]-	0.884	A
4－127		567 [M-OH]+ 583 [M-H]-	1.044	B

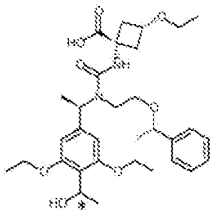
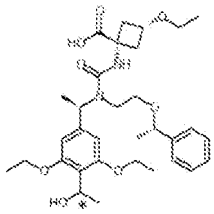
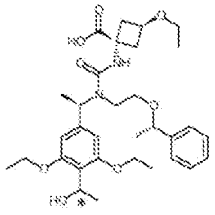
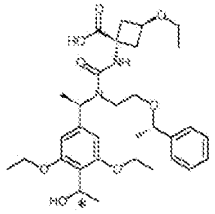
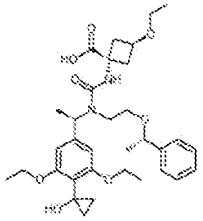
[1132]

[表56-7]

実施例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
4－128		569 [M+H]+ 591 [M+Na]+ 567 [M-H]-	1.009	A
4－129		569 [M+H]+ 567 [M-H]-	0.933	D
4－130		541 [M+H]+ 539 [M-H]-	0.990	E
4－131		541 [M+H]+ 539 [M-H]-	0.733	D
4－132		585 [M+H]+ 583 [M-H]-	0.812	D

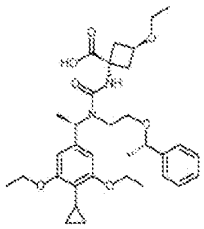
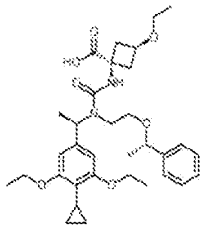
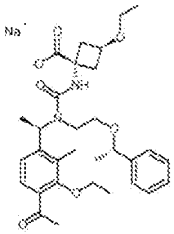
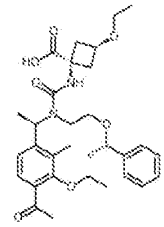
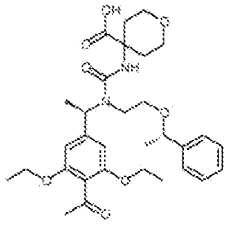
[1133]

[表56-8]

実施例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
4－133		609 [M+Na]+ 569 [M-OH]+ 585 [M-H]-	0.930	A
4－134		609 [M+Na]+ 569 [M-OH]+ 585 [M-H]-	0.929	A
4－135		569 [M-OH]+ 585 [M-H]-	0.921	A
4－136		569 [M-OH]+ 585 [M-H]-	0.921	A
4－137		581 [M+H]+ 597 [M-H]-	1.093	E

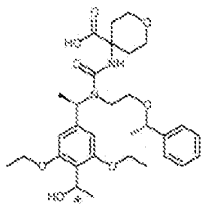
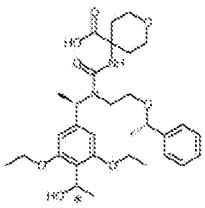
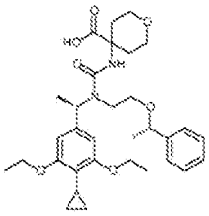
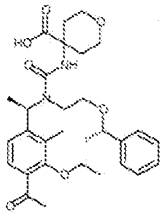
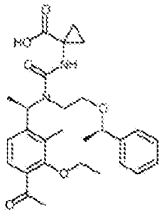
[1134]

[表56-9]

実施例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
4－138		583 [M+H]+ 581 [M-H]-	1.287	E
4－139		583 [M+H]+ 581 [M-H]-	0.966	D
4－140		555 [M+H]+ 553 [M-H]-	1.044	E
4－141		555 [M+H]+ 553 [M-H]-	0.776	D
4－142		571 [M+H]+ 593 [M+Na]+ 569 [M-H]-	0.865	A

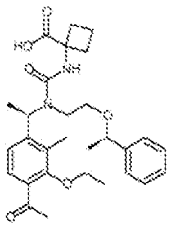
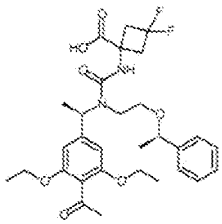
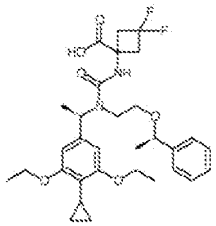
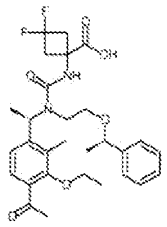
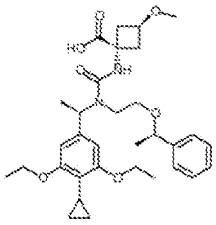
[1135]

[表56-10]

実施例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
4－143		595 [M+Na]+ 555 [M-OH]+ 571 [M-H]-	0.860	A
4－144		555 [M-OH]+ 571 [M-H]-	0.860	A
4－145		569 [M+H]+ 567 [M-H]-	1.222	E
4－146		541 [M+H]+ 539 [M-H]-	0.955	E
4－147		497 [M+H]+ 495 [M-H]-	0.956	E

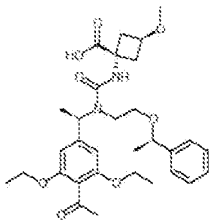
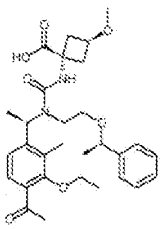
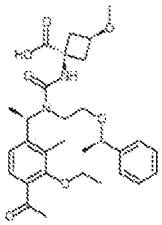
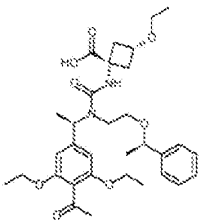
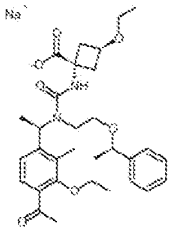
[1136]

[表56-11]

実施例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
4－148		511 [M+H]+ 509 [M-H]-	1.052	E
4－149		577 [M+H]+ 599 [M+Na]+ 575 [M-H]-	0.922	A
4－150		575 [M+H]+ 597 [M+Na]+ 573 [M-H]-	1.038	A
4－151		547 [M+H]+ 569 [M+Na]+ 545 [M-H]-	1.253	B
4－152		569 [M+H]+ 591 [M+Na]+ 567 [M-H]-	1.027	A

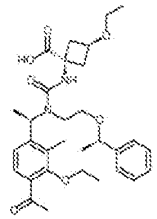
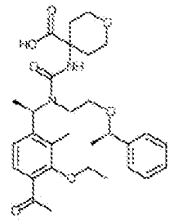
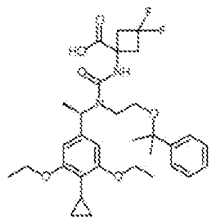
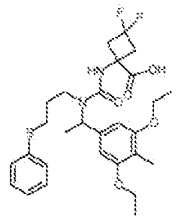
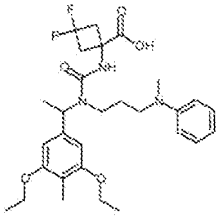
[1137]

[表56-12]

実施例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
4－153		571 [M+H]+ 593 [M+Na]+ 569 [M-H]-	0.882	A
4－154		541 [M+H]+ 539 [M-H]-	0.985	E
4－155		541 [M+H]+ 539 [M-H]-	0.730	D
4－156		585 [M+H]+ 607 [M+Na]+ 583 [M-H]-	0.916	A
4－157		555 [M+H]+ 553 [M-H]-	1.040	E

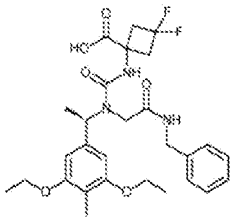
[1138]

[表56-13]

実施例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
4－158		565 [M+H]+ 563 [M-H]-	0.775	D
4－159		541 [M+H]+ 539 [M-H]-	0.946	E
4－160		589 [M+H]+ 611 [M+Na]+ 587 [M-H]-	1.047	A
4－161		549 [M-H]-	1.317	E
4－162		548 [M+H]+ 546 [M-H]-	0.892	A

[1139]

[表56-14]

実施例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
4－163		548 [M+H]+ 570 [M+Na]+ 546 [M-H]-	0.828	A

[1140] なお、実施例４－１２９で得られたｃｉｓ－１－［（［（１Ｒ）－１－（４－シクロプロピル－３，５－ジエトキシフェニル）エチル］｛２－［（１Ｓ）－１－フェニルエトキシ］エチル｝カルバモイル）アミノ］－３－メトキシシクロブタン－１－カルボン酸のナトリウム塩を以下に示す方法で得ることができる。

（１）実施例４－１２９で得られた化合物（４９．８ｍｇ）のアセトニトリル（０．５ｍＬ）溶液に、１ｍｏｌ／Ｌ水酸化ナトリウム水溶液（８７．６μＬ）、水（０．５ｍＬ）を加え、凍結乾燥し、黄色アモルファス（５３．７ｍｇ）を得た。

（２）上記（１）で得られた化合物（３９ｍｇ）にｎ－ヘプタン（０．２ｍＬ）、テトラヒドロフラン（１０μＬ）を加え、４５℃で溶解させ、室温に戻しながら終夜撹拌した。溶液にｎ－ヘプタン（１ｍＬ）を加え、析出した固体を濾取し、無色粉末（２３ｍｇ）を得た。得られた粉末の示差熱分析／熱質量測定（ＴＧ／ＤＴＡ）を測定したところ、７７．０℃に吸熱ピークが認められた。

[1141] また、実施例４－１３８で得られたｔｒａｎｓ－１－［（［（１Ｒ）－１－（４－シクロプロピル－３，５－ジエトキシフェニル）エチル］｛２－［（１Ｓ）－１－フェニルエトキシ］エチル｝カルバモイル）アミノ］－３－エトキシシクロブタン－１－カルボン酸は以下に示す方法によっても得ることができる。

（１）参考例４－３－１で得られた化合物（７５．５ｍｇ）及び参考例３－４－３２で得られた化合物（１１４ｍｇ）を用い、実施例４－９７（１）に記載の方法に準じて反応を行い、エチル　ｔｒａｎｓ－１－［（［（１Ｒ）－１－（４－シクロプロピル－３，５－ジエトキシフェニル）エチル］｛２－［（１Ｓ）－１－フェニルエトキシ］エチル｝カルバモイル）アミノ］－３－エトキシシクロブタン－１－カルボキシラート（１４５ｍｇ）を無色粉末として得た。

（２）上記（１）で得られた化合物（１４５ｍｇ）にエタノール（３．６ｍＬ）を加え、６０℃で溶解させ、３ｍｏｌ／Ｌ水酸化カリウム水溶液（２３７μＬ）を加え、室温で１８時間、５０℃で１時間、６０℃で１時間撹拌した。反応液を氷冷し、０．５ｍｏｌ／Ｌクエン酸水溶液（１ｍＬ）を加えた。反応液を濃縮し、得られた残渣に水（１０ｍＬ）を加え（ｐＨは４）、室温で１５分間撹拌した。析出した固体を濾取し、無色粉末（１２１ｍｇ）を得た。得られた粉末の示差熱分析／熱質量測定（ＴＧ／ＤＴＡ）を測定したところ、８６．９℃に吸熱ピークが認められた。

[1142]　さらに、実施例４－１３９で得られたｃｉｓ－１－［（［（１Ｒ）－１－（４－シクロプロピル－３，５－ジエトキシフェニル）エチル］｛２－［（１Ｓ）－１－フェニルエトキシ］エチル｝カルバモイル）アミノ］－３－エトキシシクロブタン－１－カルボン酸のカリウム塩を以下に示す方法で得ることができる。

（１）実施例４－１３９で得られた化合物（３２．１ｍｇ）のアセトニトリル（０．５ｍＬ）溶液に、３ｍｏｌ／Ｌ水酸化カリウム水溶液（１８．４μＬ）、水（０．５ｍＬ）を加え、凍結乾燥し、無色アモルファス（３６．４ｍｇ）を得た。

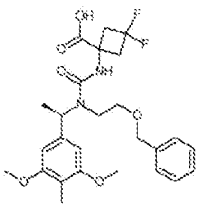
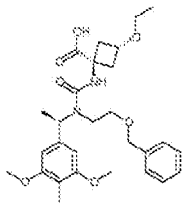
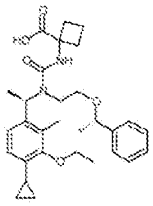
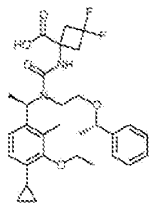
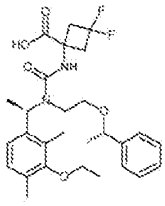
（２）上記（１）で得られた化合物（２７ｍｇ）にテトラヒドロフラン（１０μＬ）、ｎ－ヘプタン（２００μＬ）を加え、室温で撹拌した。溶液にテトラヒドロフラン（５０μＬ）、ｎ－ヘプタン（１mL）を加え、６０℃で溶解させた。室温で１６．５時間撹拌した。析出した固体を濾取し、無色粉末

（２２ｍｇ）を得た。得られた粉末の示差熱分析／熱質量測定（ＴＧ／ＤＴＡ）を測定したところ、８１．１℃に吸熱ピークが認められた。

[1143] 以下の実施例４－１６４～４－１８１は、参考例３－４－５０～３－４－５１、参考例３－６－２１、参考例３－６－２３～３－６－２５、参考例３－６－３１～３－６－３３、参考例４－３－１で得られた化合物、市販の化合物、又は文献記載の方法若しくはこれに準ずる方法に従って合成し得られる化合物を用い、実施例１－１に記載の方法又はこれらに準ずる方法にて合成した。化合物の構造、ＬＣＭＳデータを表５６－１５～５６－１８に示す。

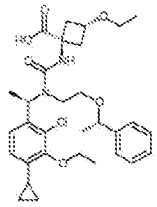
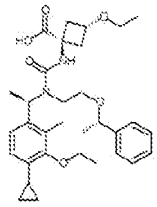
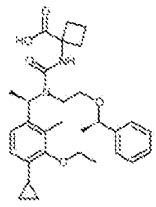
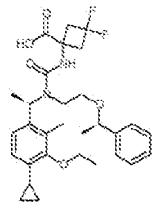
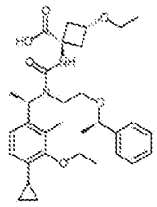
[1144]

[表56-15]

実施例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
4－164		507 [M+H]+ 529 [M+Na]+ 505 [M-H]-	0.884	A
4－165		515 [M+H]+ 537 [M+Na]+ 513 [M-H]-	0.874	A
4－166		509 [M+H]+ 507 [M-H]-	0.937	B
4－167		545 [M+H]+ 543 [M-H]-	0.920	B
4－168		519 [M+H]+ 517 [M-H]-	0.886	B

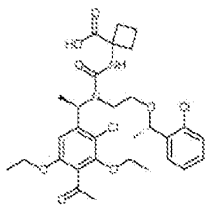
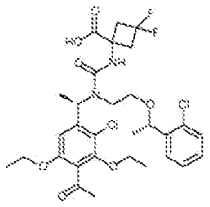
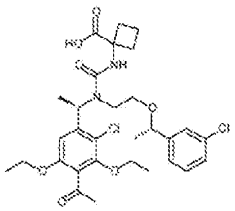
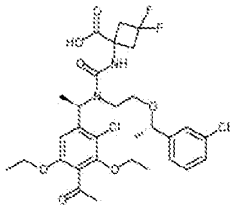
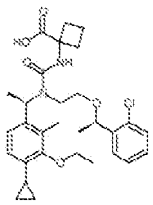
[1145]

[表56-16]

実施例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
4－169		573 [M+H]+ 571 [M-H]-	0.912	D
4－170		553 [M+H]+ 551 [M-H]-	0.930	D
4－171		589 [M+H]+ 587 [M-H]-	0.961	D
4－172		545 [M+H]+ 543 [M-H]-	0.943	D
4－173		553 [M+H]+ 551 [M-H]-	0.952	D

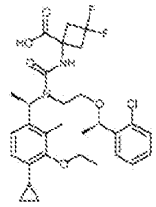
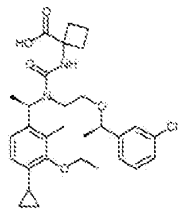
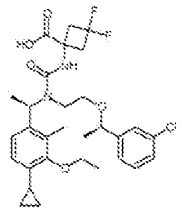
[1146]

[表56-17]

実施例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
4－174		609 [M+H]+ 631 [M+Na]+ 607 [M-H]-	0.965	A
4－175		645 [M+H]+ 667 [M+Na]+ 643 [M-H]-	0.953	A
4－176		609 [M+H]+ 631 [M+Na]+ 607 [M-H]-	0.963	A
4－177		645 [M+H]+ 667 [M+Na]+ 643 [M-H]-	0.953	A
4－178		543 [M+H]+ 565 [M+Na]+ 541 [M-H]-	1.057	A

[1147]

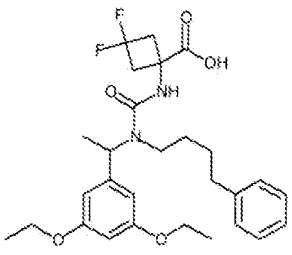
[表56-18]

実施例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
4－179		579 [M+H]+ 577 [M-H]-	1.037	A
4－180		543 [M+H]+ 565 [M+Na]+ 541 [M-H]-	1.034	A
4－181		579 [M+H]+ 601 [M+Na]+ 577 [M-H]-	1.016	A

実施例５－１

１－（｛［１－（３，５－ジエトキシフェニル）エチル］（４－フェニルブチル）カルバモイル｝アミノ）－３，３－ジフルオロシクロブタン－１－カルボン酸

[1148] [化502]



（１）メチル　１－アミノ－３，３－ジフルオロシクロブタン－１－カルボ

キシラート塩酸塩（１０１ｍｇ）及び参考例３－７－１で得られた化合物（１３２ｍｇ）を用い、実施例１－２１（１）に記載の方法に準じて反応及び後処理を行い、分取ＨＰＬＣで精製し、メチル　１－（｛［１－（３，５－ジエトキシフェニル）エチル］（４－フェニルブチル）カルバモイル｝アミノ）－３，３－ジフルオロシクロブタン－１－カルボキシラート（１１０ｍｇ）を無色油状物質として得た。

（２）上記（１）で得られた化合物（１５ｍｇ）を用い、実施例１－２１（３）に記載の方法に準じて反応を行い、標題化合物（１３ｍｇ）を無色油状物質として得た。

^{1}H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.41 (t, J=7.02 Hz, 6 H) 1.49 - 1.56 (m, 3 H) 1.56 - 1.65 (m, 4 H) 2.39 - 2.55 (m, 2 H) 2.56 - 2.65 (m, 2 H) 3.03 - 3.18 (m, 1 H) 3.21 - 3.36 (m, 3 H) 3.98 (q, J=7.02 Hz, 4 H) 4.74 - 5.33 (m, 1 H) 4.81 - 4.89 (m, 1 H) 6.37 - 6.39 (m, 1 H) 6.39 - 6.41 (m, 2 H) 7.14 (d, J=7.20 Hz, 2 H) 7.19 (t, J=7.20 Hz, 1 H) 7.28 (t, J=7.20 Hz, 2 H).

MS ESI/APCI Multi posi: 519[M+H]$^+$.

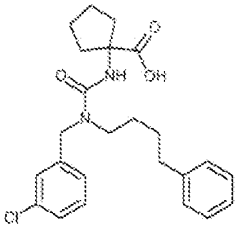
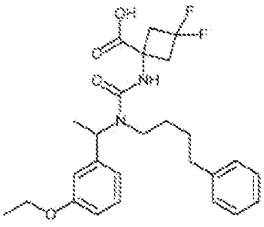
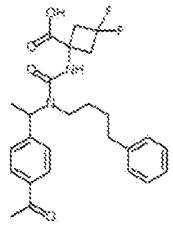
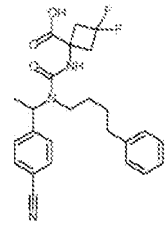
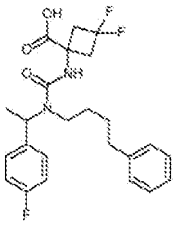
MS ESI/APCI Multi nega: 517[M-H]$^-$.

保持時間： 1.260 min (method E)

[1149]　以下の実施例５－２～５－２５は、参考例３－１－４５～３－１－６５、参考例３－９－７で得られた化合物、市販の化合物、又は文献記載の方法若しくはこれに準ずる方法に従って合成し得られる化合物を用い、実施例１－１、若しくは実施例１－４０に記載の方法又はこれらに準ずる方法にて合成した。化合物の構造、ＬＣＭＳデータを表５７－１～５７－５に示す。

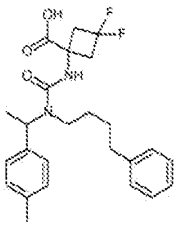
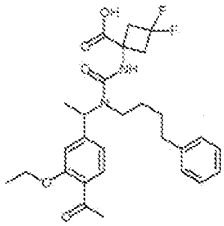
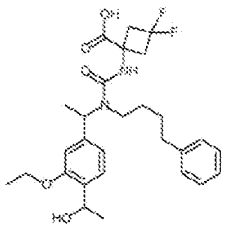
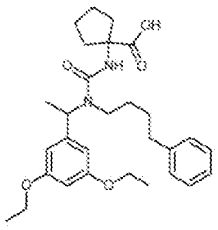
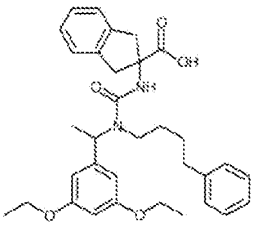
[1150]

[表57-1]

実施例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
5－2		429 [M+H]+ 451 [M+Na]+ 427 [M-H]-	1.343	B
5－3		475 [M+H]+ 473 [M-H]-	1.186	E
5－4		473 [M+H]+ 495 [M+Na]+ 471 [M-H]-	1.124	B
5－5		456 [M+H]+ 454 [M-H]-	0.813	D
5－6		449 [M+H]+ 471 [M+Na]+ 447 [M-H]-	1.220	B

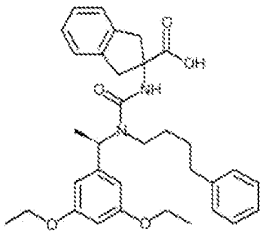
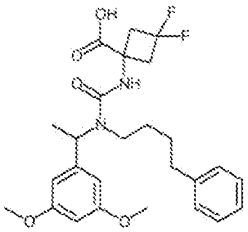
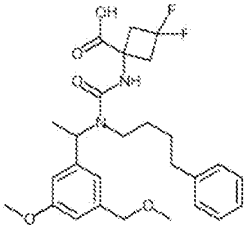
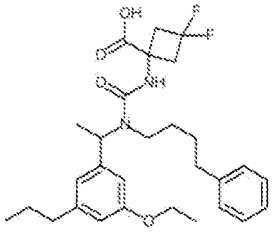
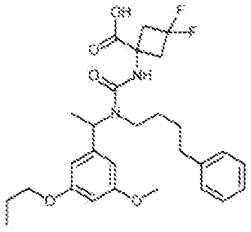
[1151]

[表57-2]

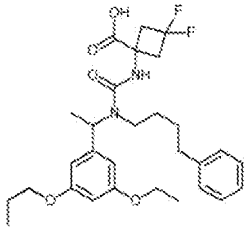
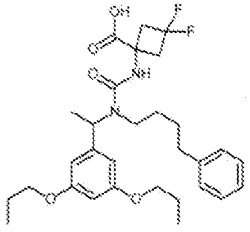
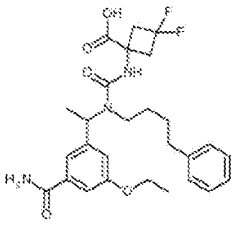
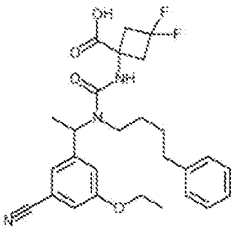
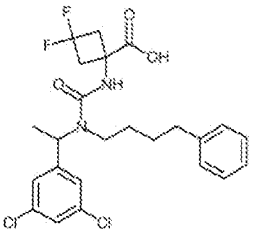
実施例番号	構造式	MS post m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
5－7		445 [M+H]+ 467 [M+Na]+ 443 [M-H]-	1.029	A
5－8		517 [M+H]+ 515 [M-H]-	1.020	A
5－9		503 [M+Na]+ 541 [M-OH]+ 517 [M-H]-	0.968	A
5－10		497 [M+H]+	1.328	B
5－11		545 [M+H]+ 543 [M-H]-	1.339	B

[1152]

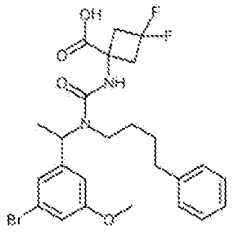
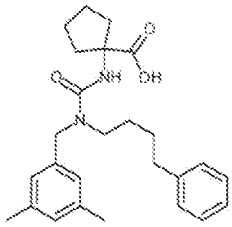
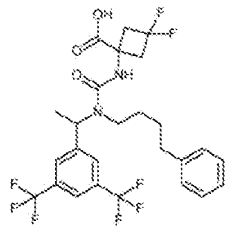
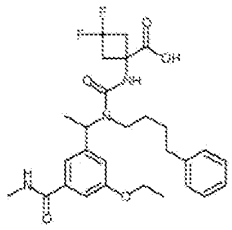
[表57-3]

実施例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
5－12		545 [M+H]+ 543 [M-H]-	1.313	E
5－13		489 [M-H]-	1.192	B
5－14		505 [M+H]+ 527 [M+Na]+ 503 [M-H]-	0.971	A
5－15		517 [M+H]+ 539 [M+Na]+ 515 [M-H]-	1.009	A
5－16		519 [M+H]+ 517 [M-H]-	1.239	E

[1153] [表57-4]

実施例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
5－17		533 [M+H]+ 555 [M+Na]+ 531 [M-H]-	1.345	B
5－18		547 [M+H]+ 545 [M-H]-	1.342	B
5－19		518 [M+H]+ 540 [M+Na]+ 516 [M-H]-	0.990	B
5－20		500 [M+H]+ 522 [M+Na]+ 498 [M-H]-	0.995	D
5－21		499 [M+H]+ 497 [M-H]-	1.273	B

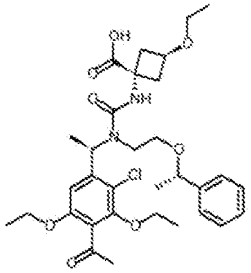
[1154] [表57-5]

実施例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
5－22		539 [M+H]+ 537 [M-H]-	1.224	E
5－23		423 [M+H]+ 445 [M+Na]+ 421 [M-H]-	1.343	B
5－24		567 [M+H]+ 565 [M-H]-	0.963	D
5－25		522 [M+H]+ 554 [M+Na]+ 520 [M-H]-	1.244	F

実施例５－２６

ｔｒａｎｓ－１－［（［（１Ｒ）－１－（４－アセチル－２－クロロ－３，５－ジエトキシフェニル）エチル］｛２－［（１Ｓ）－１－フェニルエトキシ］エチル｝カルバモイル）アミノ］－３－エトキシシクロブタン－１－カルボン酸

[1155] [化503]



参考例４－３－１で得られた化合物（２４．７ｍｇ）及び参考例３－４－２で得られた化合物（４０ｍｇ）を用い、実施例１－１に記載の方法に準じて反応を行い、標題化合物（３１．２ｍｇ）を無色粉末として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.14 - 1.20 (m, 3 H) 1.30 - 1.37 (m, 6 H) 1.38 - 1.42 (m, 3 H) 1.44 - 1.48 (m, 3 H) 2.32 - 2.50 (m, 6 H) 2.54 - 2.63 (m, 1 H) 2.64 - 2.76 (m, 1 H) 3.03 - 3.16 (m, 1 H) 3.23 - 3.47 (m, 4 H) 3.94 - 4.03 (m, 2 H) 4.03 - 4.13 (m, 3 H) 4.27 - 4.37 (m, 1 H) 5.55 - 5.63 (m, 1 H) 6.86 (s, 1 H) 7.20 - 7.34 (m, 5 H).

MS ESI posi: 619[M+H]$^+$、641[M+Na]$^+$.

MS ESI nega: 617[M-H]$^-$.

保持時間： 0.947 min (method A)

[1156] なお、標題化合物のＮ－メチル－Ｄ－グルカミン塩水和物を以下に示す方法で得ることができる。

（１）標題化合物（５００ｍｇ）、Ｎ－メチル－Ｄ－グルカミン（１５８ｍｇ）にアセトニトリル（２ｍＬ）、水（２ｍＬ）を加え、凍結乾燥し、無色粉末（６５４ｍｇ）を得た。

（２）上記（１）で得られた化合物（５０ｍｇ）にｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル－水の混合溶媒（１００：１、５００μＬ）、ｎ－ヘプタン（５０μＬ）を加え、４０℃で溶解させ、室温で終夜撹拌した。析出した固体を濾取し、無色固体（４６ｍｇ）を得た。得られた固体の示差熱分析／熱質量測定（ＴＧ／ＤＴＡ）を測定したところ、５０．１℃、７６．３℃に吸熱ピー

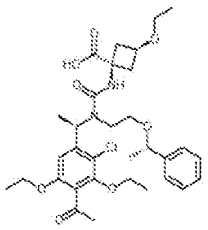
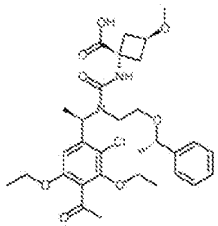
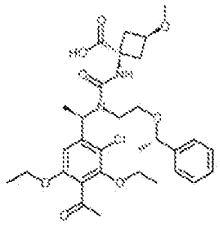
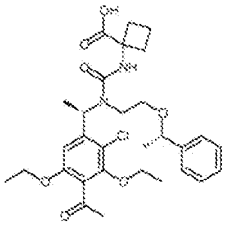
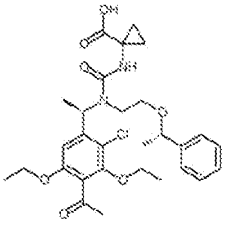
クが認められた。

なお、上記の標題化合物の固体は、Ｘ線構造解析より、水和物であると同定した。

[1157] 以下の実施例５－２７～５－５１は、参考例３－４－２、参考例３－４－３６～３－４－３９、参考例４－２－３、参考例４－３－２、参考例４－４－１～４－４－２で得られた化合物、市販の化合物、又は文献記載の方法若しくはこれに準ずる方法に従って合成し得られる化合物を用い、実施例１－１に記載の方法又はこれに準ずる方法にて合成した。化合物の構造、ＬＣＭＳデータを表５８－１～５８－５に示す。

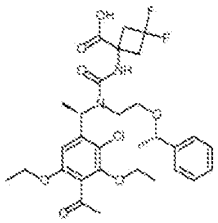
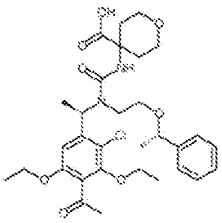
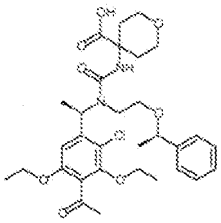
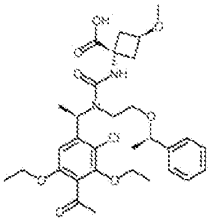
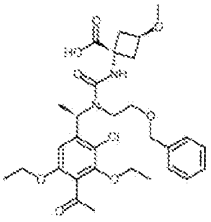
[1158]

[表58-1]

実施例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
5－27		619 [M+H]+ 617 [M-H]-	0.841	D
5－28		605 [M+H]+ 627 [M+Na]+ 603 [M-H]-	0.921	A
5－29		605 [M+H]+ 603 [M-H]-	0.805	D
5－30		573 [M+H]+ 597 [M+Na]+ 573 [M-H]-	0.957	A
5－31		561 [M+H]+ 583 [M+Na]+ 559 [M-H]-	0.889	A

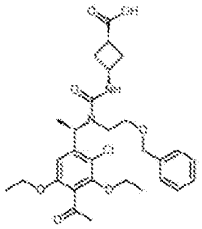
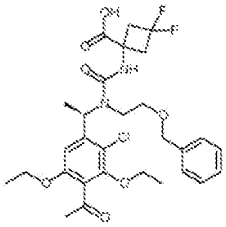
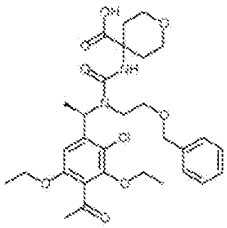
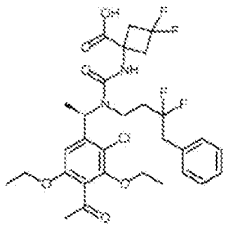
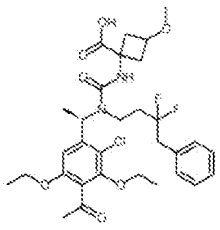
[1159]

[表58-2]

実施例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
5－32		611 [M+H]+ 633 [M+Na]+ 609 [M-H]-	0.950	A
5－33		605 [M+H]+ 627 [M+Na]+ 603 [M-H]-	0.892	A
5－34		605 [M+H]+ 627 [M+Na]+ 603 [M-H]-	0.882	A
5－35		605 [M+H]+ 627 [M+Na]+ 603 [M-H]-	0.910	A
5－36		591 [M+H]+ 613 [M+Na]+ 589 [M-H]-	0.888	A

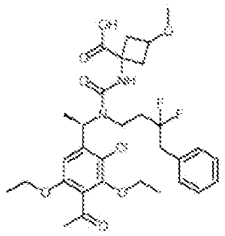
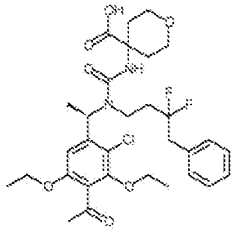
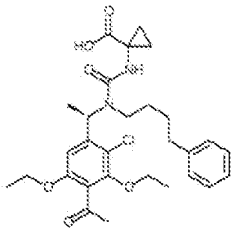
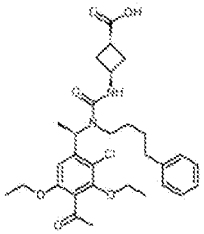
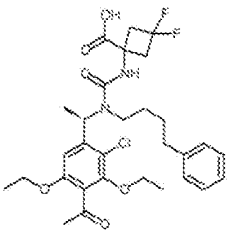
[1160]

[表58-3]

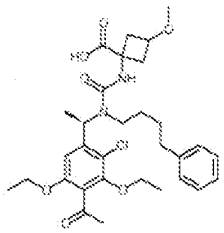
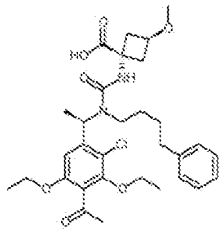
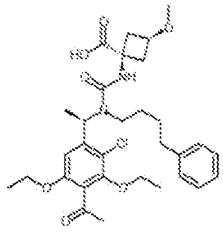
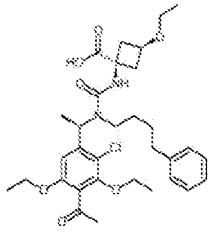
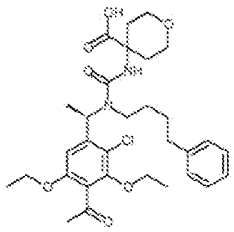
実施例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
5－37		561 [M+H]+ 583 [M+Na]+ 559 [M-H]-	0.882	A
5－38		597 [M+H]+	0.874	A
5－39		591 [M+H]+	0.804	A
5－40		631 [M+H]+ 653 [M+Na]+ 629 [M-H]-	0.936	A
5－41		625 [M+H]+ 647 [M+Na]+ 623 [M-H]-	0.897	A

[1161]

[表58-4]

実施例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
5－42		625 [M+H]+ 647 [M+Na]+ 623 [M-H]-	0.903	A
5－43		625 [M+H]+ 647 [M+Na]+ 623 [M-H]-	0.884	A
5－44		543 [M+H]+ 567 [M+Na]+ 543 [M-H]-	0.906	A
5－45		559 [M+H]+ 581 [M+Na]+ 557 [M-H]-	0.920	A
5－46		596 [M+H]+ 617 [M+Na]+ 593 [M-H]-	0.912	A

[1162] [表58-5]

実施例番号	構造式	MS pos: m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
5－47		589 [M+H]+ 611 [M+Na]+ 587 [M-H]-	0.878	A
5－48		589 [M+H]+ 611 [M+Na]+ 587 [M-H]-	0.940	A
5－49		589 [M+H]+ 587 [M-H]-	0.814	D
5－50		603 [M+H]+ 601 [M-H]-	0.847	D
5－51		589 [M+H]+ 611 [M+Na]+ 587 [M-H]-	0.912	A

[1163] なお、実施例５－３１で得られた１－［（［（１Ｒ）－１－（４－アセチル－２－クロロ－３，５－ジエトキシフェニル）エチル］｛２－［（１Ｓ）－１－フェニルエトキシ］エチル｝カルバモイル）アミノ］シクロプロパン－１－カルボン酸のカリウム塩を以下に示す方法で得ることができる。

（１）実施例５－３１で得られた化合物（６０３ｍｇ）のテトラヒドロフラン－水（１１ｍＬ－２．７ｍＬ）混合溶液に３ｍｏｌ／Ｌ水酸化カリウム水溶液（３５８μＬ）を加え、室温で１時間撹拌し、反応液を濃縮した。得られた残渣にアセトニトリル－水（３ｍＬ－３ｍＬ）混合溶媒を加え、凍結乾燥し、無色アモルファス（６４８ｍｇ）を得た。

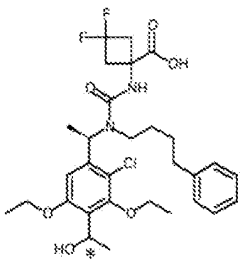
（２）上記（１）で得られた化合物（６４８ｍｇ）にアセトニトリル（０．５ｍＬ）、ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル（１０ｍＬ）、酢酸エチル（１ｍＬ）を加え、室温で終夜撹拌した。析出した固体を濾取し、無色固体（３１５ｍｇ）を得た。得られた固体の示差熱分析／熱質量測定（ＴＧ／ＤＴＡ）を測定したところ、９５．９℃に吸熱ピークが認められた。

実施例５－５２

実施例５－５３

１－｛［｛（１Ｒ）－１－［２－クロロ－３，５－ジエトキシ－４－（１－ヒドロキシエチル）フェニル］エチル｝（４－フェニルブチル）カルバモイル］アミノ｝－３，３－ジフルオロシクロブタン－１－カルボン酸

[1164] [化504]



実施例５－４６で得られた化合物（９ｍｇ）のテトラヒドロフラン－エタ

ノールの混合溶液（０．３ｍＬ－１５μＬ）を氷冷し、水素化ほう素リチウム（０．９８８ｍｇ）を加え、同温で２時間撹拌した。同温で水素化ほう素リチウム（０．９８８ｍｇ）を追加し、同温で２時間撹拌した。反応液に、同温で飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルム－メタノールの混合溶媒（４：１）で抽出した。有機層をフェーズセパレーターで濾過、濃縮した。得られた残渣を分取ＨＰＬＣで精製し、保持時間の短い標題化合物の一方の光学異性体（実施例５－５２）（３．４０ｍｇ）を無色アモルファスとして、保持時間の長い標題化合物の他方の光学異性体（実施例５－５３）（４．１１ｍｇ）を無色アモルファスとしてそれぞれ得た。

実施例５－５２

^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 0.90 - 1.62 (m, 16 H) 2.28 - 2.45 (m, 2 H) 2.76 - 2.94 (m, 2 H) 2.95 - 3.10 (m, 2 H) 3.11 - 3.27 (m, 2 H) 3.87 - 4.01 (m, 2 H) 4.07 - 4.23 (m, 2 H) 5.22 - 5.33 (m, 1 H) 5.44 - 5.59 (m, 1 H) 6.89 (s, 1 H) 7.01 - 7.16 (m, 3 H) 7.16 - 7.29 (m, 2 H).

MS ESI posi: 579[M-OH]$^+$、619[M+Na]$^+$.

MS ESI nega: 595[M-H]$^-$.

保持時間： 0.864 min (method A)

実施例５－５３

^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 0.99 - 1.60 (m, 16 H) 2.32 - 2.48 (m, 2 H) 2.76 - 2.94 (m, 2 H) 2.95 - 3.10 (m, 2 H) 3.10 - 3.28 (m, 2 H) 3.88 - 4.03 (m, 2 H) 4.07 - 4.23 (m, 2 H) 5.21 - 5.32 (m, 1 H) 5.43 - 5.55 (m, 1 H) 6.88 (s, 1 H) 6.99 - 7.15 (m, 3 H) 7.15 - 7.29 (m, 2 H).

MS ESI posi: 579[M-OH]$^+$、619[M+Na]$^+$.

MS ESI nega: 595[M-H]$^-$.

保持時間： 0.895 min (method A)

[1165] 以下の実施例５－５４～５－６６は、参考例３－４－３７～３－４－３９、参考例３－９－６、参考例３－９－９、参考例４－３－１～４－３－２、参考例４－４－１～４－４－２で得られた化合物、市販の化合物、又は文献記載の方法若しくはこれに準ずる方法に従って合成し得られる化合物を用い、実施例１－１、実施例１－２１、実施例１－１５２、若しくは実施例５－５２に記載の方法又はこれらに準ずる方法にて合成した。化合物の構造、ＬＣＭＳデータを表５９－１～５９－３に示す。なお、

実施例５－５５（保持時間の短い異性体）と実施例５－５６（保持時間の長い異性体）、

実施例５－５７（保持時間の短い異性体）と実施例５－５８（保持時間の長い異性体）、

実施例５－５９（保持時間の短い異性体）と実施例５－６０（保持時間の長い異性体）、

実施例５－６１（保持時間の短い異性体）と実施例５－６２（保持時間の長い異性体）、

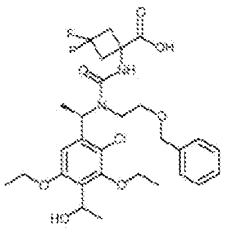
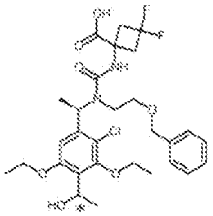
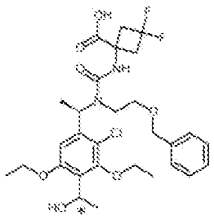
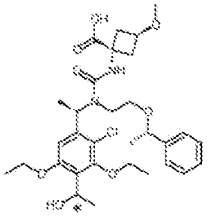
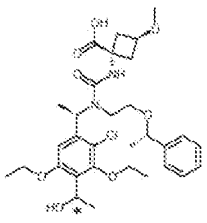
実施例５－６３（保持時間の短い異性体）と実施例５－６４（保持時間の長い異性体）、

実施例５－６５（保持時間の短い異性体）と実施例５－６６（保持時間の長い異性体）、

はそれぞれ光学活性な化合物である。

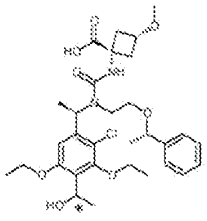
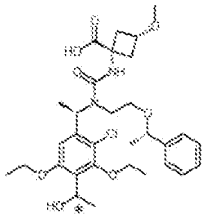
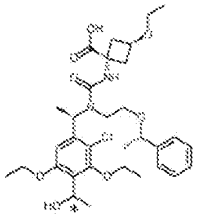
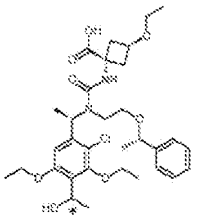
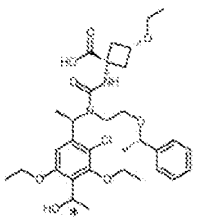
[1166]

[表59-1]

実施例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
5－5 4		599 [M+H]+ 621 [M+Na]+ 581 [M-OH]+ 597 [M-H]-	0.828-0.839	A
5－5 5		599 [M+H]+ 621 [M+Na]+ 581 [M-OH]+ 597 [M-H]-	0.840	A
5－5 6		581 [M-OH]+ 597 [M-H]-	0.787	D
5－5 7		629 [M+Na]+ 589 [M-OH]+ 605 [M-H]-	0.883	A
5－5 8		629 [M+Na]+ 589 [M-OH]+ 605 [M-H]-	0.867	A

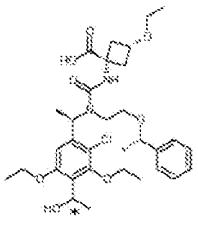
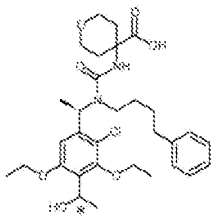
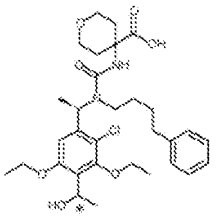
[1167]

[表59-2]

実施例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
5－59		607 [M+H]+ 629 [M+Na]+ 605 [M-H]-	0.890	A
5－60		607 [M+H]+ 629 [M+Na]+ 605 [M-H]-	0.873	A
5－61		643 [M+Na]+ 603 [M-OH]+	0.920	A
5－62		643 [M+Na]+ 603 [M-OH]+	0.907	A
5－63		621 [M+H]+ 619 [M-H]-	0.967	A

[1168]

[表59-3]

実施例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
5－64		621 [M+H]+ 619 [M-H]-	0.953	A
5－65		589 [M-H]-	0.806	A
5－66		613 [M+Na]+ 573 [M-OH]+ 589 [M-H]-	0.856	A

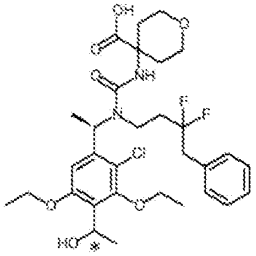
実施例５－６７

実施例５－６８

４－｛［｛（１Ｒ）－１－［２－クロロ－３，５－ジエトキシ－４－（１－ヒドロキシエチル）フェニル］エチル｝（３，３－ジフルオロ－４－フェニルブチル）カルバモイル］アミノ｝オキサン－４－カルボン酸

[1169]

[化505]



（１）メチル　４－アミノオキサン－４－カルボキシラート塩酸塩（２６ｍｇ）及び参考例３－９－８で得られた化合物（５０ｍｇ）を用い、実施例１－２１（１）に記載の方法に準じて反応及び後処理を行い、分取ＨＰＬＣで精製し、保持時間の短い異性体（実施例５－６７（１））（１８ｍｇ）を無色アモルファスとして、保持時間の長い異性体（実施例５－６８（１））（２２ｍｇ）を無色アモルファスとしてそれぞれ得た。

（２）上記（１）で得られた実施例５－６７（１）（１８ｍｇ）を用い、実施例１－２１（３）に記載の方法に準じて反応を行い、標題化合物の一方の異性体（実施例５－６７）（１２ｍｇ）を無色粉末として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δppm 1.43 - 1.57 (m, 12 H) 1.78 - 1.87 (m, 2 H) 2.18 - 2.32 (m, 2 H) 2.98 - 3.12 (m, 2 H) 3.32 - 3.50 (m, 4 H) 3.59 - 3.67 (m, 1 H) 3.69 - 3.81 (m, 2 H) 3.89 - 3.99 (m, 1 H) 3.99 - 4.15 (m, 3 H) 4.54 (s, 1 H) 5.13 - 5.26 (m, 1 H) 5.35 - 5.50 (m, 1 H) 6.63 (s, 1 H) 7.12 - 7.19 (m, 2 H) 7.28 - 7.34 (m, 3 H).

MS ESI posi: 609[M-OH]$^+$、649[M+Na]$^+$.

MS ESI nega: 625[M-H]$^-$.

保持時間： 0.832 min (method A)

（３）上記（１）で得られた実施例５－６８（１）（２２ｍｇ）を用い、実施例１－２１（３）に記載の方法に準じて反応を行い、標題化合物の他方の異性体（実施例５－６８）（１３ｍｇ）を無色粉末として得た。

MS ESI posi: 609[M-OH]$^+$、649[M+Na]$^+$.

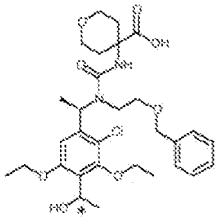
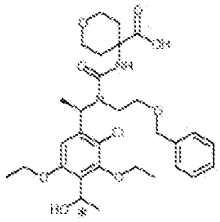
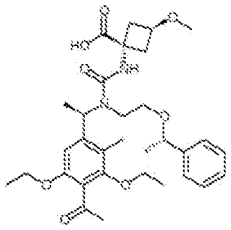
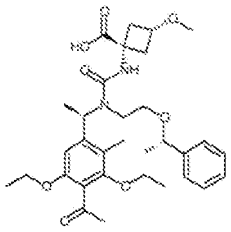
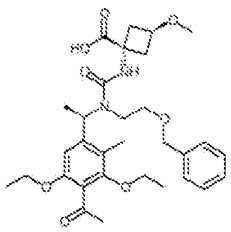
MS ESI nega: 625[M-H]$^-$.

保持時間： 0.858 min (method A)

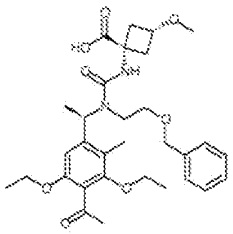
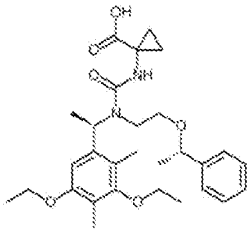
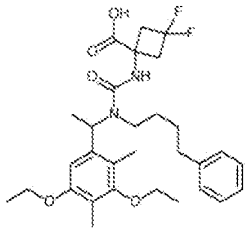
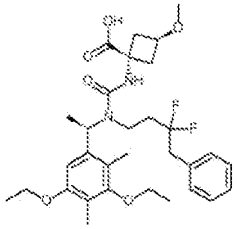
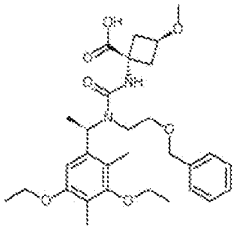
[1170] 以下の実施例５－６９～５－８４は、参考例３－１－６７～３－１－６８、参考例３－４－３７～３－４－４４、参考例４－３－１～４－３－２、参考例４－４－２で得られた化合物、市販の化合物、又は文献記載の方法若しくはこれに準ずる方法に従って合成し得られる化合物を用い、実施例１－１、若しくは実施例５－５２に記載の方法又はこれらに準ずる方法にて合成した。化合物の構造、ＬＣＭＳデータを表６０－１～６０－４に示す。なお、実施例５－６９（保持時間の短い異性体）と実施例５－７０（保持時間の長い異性体）は光学活性な化合物である。

[1171]

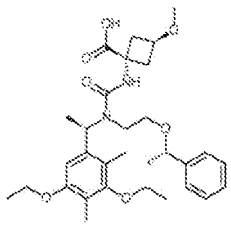
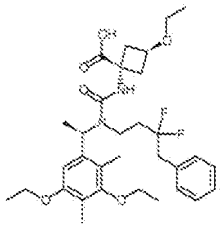
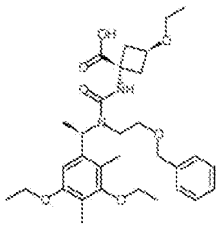
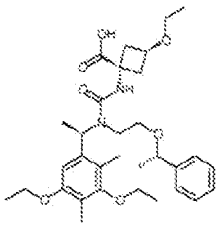
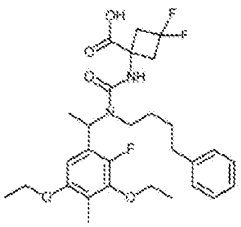
[表60-1]

実施例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
5－69		593 [M+H]+ 615 [M+Na]+ 591 [M-H]-	0.765-0.767	A
5－70		593 [M+H]+ 615 [M+Na]+	0.771	A
5－71		585 [M+H]+ 607 [M+Na]+ 583 [M-H]-	0.912	A
5－72		585 [M+H]+ 607 [M+Na]+ 583 [M-H]-	0.908	A
5－73		571 [M+H]+ 593 [M+Na]+ 569 [M-H]-	0.875	A

[1172] [表60-2]

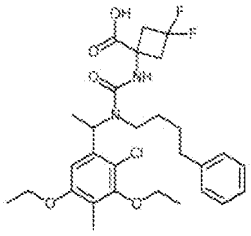
実施例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
5－74		571 [M+H]+ 593 [M+Na]+ 569 [M-H]-	0.871	A
5－75		513 [M+H]+ 535 [M+Na]+ 511 [M-H]-	0.980	A
5－76		547 [M+H]+	1.050	A
5－77		577 [M+H]+ 599 [M+Na]+ 575 [M-H]-	0.980	A
5－78		543 [M+H]+ 565 [M+Na]+	0.977	A

[1173] [表60-3]

実施例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
5－79		557 [M+H]+ 579 [M+Na]+	1.012	A
5－80		591 [M+H]+	1.010	A
5－81		557 [M+H]+ 579 [M+Na]+	1.010	A
5－82		571 [M+H]+ 593 [M+Na]+	1.043	A
5－83		551 [M+H]+ 549 [M-H]-	1.039	A

[1174]

[表60-4]

実施例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間（分）	method
5－84		567 [M+H]+ 589 [M+Na]+ 565 [M-H]-	0.992	A

[1175] なお、実施例５－８２で得られたｔｒａｎｓ－１－［（［（１Ｒ）－１－（３，５－ジエトキシ－２，４－ジメチルフェニル）エチル］｛２－［（１Ｓ）－１－フェニルエトキシ］エチル｝カルバモイル）アミノ］－３－エトキシシクロブタン－１－カルボン酸のカリウム塩を以下に示す方法で得ることができる。

（１）実施例５－８２で得られた化合物（１０１ｍｇ）のアセトニトリル（０．５ｍＬ）溶液に３ｍｏｌ／Ｌ水酸化カリウム水溶液（５９μＬ）、水（０．５ｍＬ）を加えて溶解させ、凍結乾燥し、無色アモルファス（１１０ｍｇ）を得た。

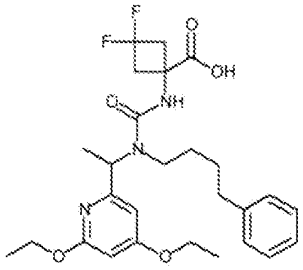
（２）ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテルと水を混合後、二層に分配した。

（３）上記（１）で得られた化合物（８０ｍｇ）に上記（２）で得られた有機層（２４０μＬ）、ｎ－ヘプタン（１．２mL）を加え、室温で１４時間撹拌した。溶液にｎ－ヘプタン（２mL）を加え、析出した固体を濾取し、無色粉末（７１ｍｇ）を得た。得られた粉末の示差熱分析／熱質量測定（ＴＧ／ＤＴＡ）を測定したところ、７６．２℃に吸熱ピークが認められた。

実施例５－８５

１－（｛［１－（４，６－ジエトキシピリジン－２－イル）エチル］（４－フェニルブチル）カルバモイル｝アミノ）－３，３－ジフルオロシクロブタン－１－カルボン酸

[1176] [化506]



メチル　１－アミノ－３，３－ジフルオロシクロブタン－１－カルボキシラート塩酸塩（３６ｍｇ）及び参考例３－７－２で得られた化合物（４１ｍｇ）を用い、実施例１－１に記載の方法に準じて反応を行い、標題化合物（４８ｍｇ）を無色ガム状物質として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.36 (t, J=7.03 Hz, 3 H) 1.42 (t, J=7.03 Hz, 3 H) 1.48 - 1.57 (m, 4 H) 1.58 - 1.66 (m, 3 H) 2.50 - 2.63 (m, 2 H) 2.63 - 2.84 (m, 2 H) 3.16 - 3.27 (m, 1 H) 3.27 - 3.48 (m, 3 H) 4.03 (q, J=6.97 Hz, 4 H) 4.45 - 4.77 (m, 1 H) 6.10 (d, J=1.71 Hz, 1 H) 6.36 (d, J=1.71 Hz, 1 H) 7.08 - 7.33 (m, 5 H) 8.51 - 9.38 (m, 1 H).

MS ESI/APCI Multi posi: 520[M+H]$^+$.

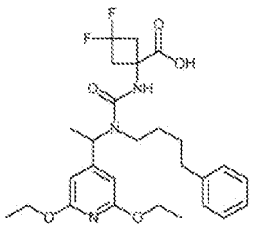
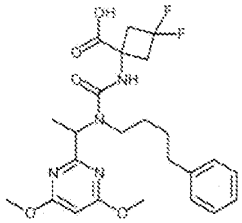
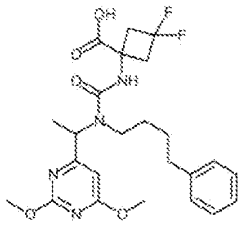
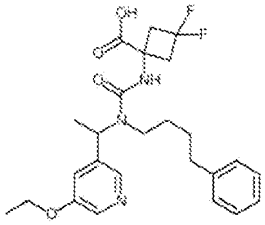
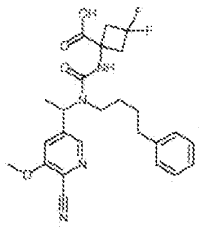
MS ESI/APCI Multi nega: 518[M-H]$^-$.

保持時間： 1.225 min (method E)

[1177] 以下の実施例５－８６～５－９８は、参考例１－７－８、参考例３－１－６９～３－１－７７、参考例３－３－４、参考例３－７－３～３－７－４で得られた化合物、市販の化合物、又は文献記載の方法若しくはこれに準ずる方法に従って合成し得られる化合物を用い、実施例１－１、若しくは実施例１－４０に記載の方法又はこれらに準ずる方法にて合成した。化合物の構造、ＬＣＭＳデータを表６１－１～６１－３に示す。

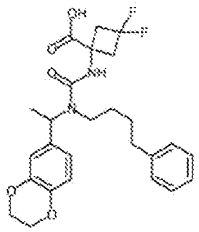
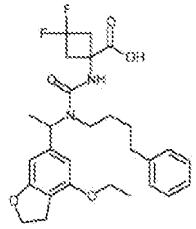
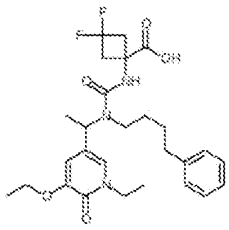
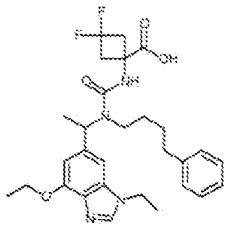
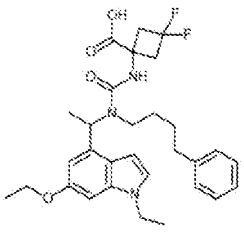
[1178]

[表61-1]

実施例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
5－86		520 [M+H]+ 518 [M-H]-	1.259	E
5－87		493 [M+H]+ 491 [M-H]-	1.226	B
5－88		493 [M+H]+ 491 [M-H]-	1.161	B
5－89		476 [M+H]+ 474 [M-H]-	0.903	B
5－90		487 [M+H]+ 503 [M+Na]+ 485 [M-H]-	1.092	B

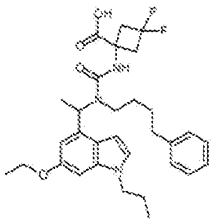
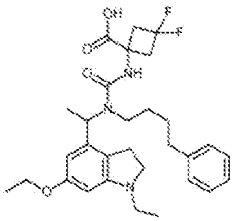
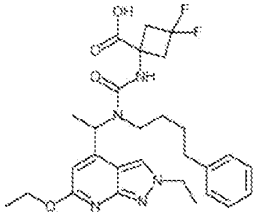
[1179]

[表61-2]

実施例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
5－91		489 [M+H]+ 487 [M-H]-	1.101	E
5－92		617 [M+H]+ 639 [M+Na]+ 615 [M-H]-	1.192	B
5－93		520 [M+H]+ 542 [M+Na]+ 518 [M-H]-	0.979	B
5－94		543 [M+H]+ 541 [M-H]-	0.718	B
5－95		542 [M+H]+ 564 [M+Na]+ 540 [M-H]-	0.979	A

[1180]

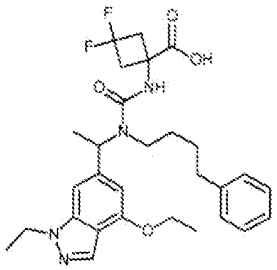
[表61-3]

実施例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
5－96		555 [M+H]+	1.019	A
5－97		544 [M+H]+ 542 [M-H]-	0.970	A
5－98		544 [M+H]+ 542 [M-H]-	0.986	A

実施例５－９９

１－（｛［１－（４－エトキシ－１－エチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）エチル］（４－フェニルブチル）カルバモイル｝アミノ）－３，３－ジフルオロシクロブタン－１－カルボン酸

[1181] [化507]



メチル　１－アミノ－３，３－ジフルオロシクロブタン－１－カルボキシラート塩酸塩（６．６ｍｇ）及び参考例３－８－１で得られた化合物（８ｍｇ）を用い、実施例１－１に記載の方法に準じて反応を行い、標題化合物（２．５ｍｇ）を無色油状物質として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.22 - 1.53 (m, 10 H) 1.60 - 1.70 (m, 3 H) 2.37 - 2.62 (m, 4 H) 2.89 - 3.16 (m, 1 H) 3.16 - 3.37 (m, 3 H) 4.04 - 4.22 (m, 2 H) 4.33 - 4.43 (m, 2 H) 4.83 - 4.94 (m, 1 H) 5.13 - 5.53 (m, 1 H) 6.33 (s, 1 H) 6.86 (s, 1 H) 7.05 - 7.12 (m, 2 H) 7.15 - 7.25 (m, 3 H) 8.04 (s, 1 H).

MS ESI/APCI Multi posi: 543[M+H]$^+$.

MS ESI/APCI Multi nega: 541[M-H]$^-$.

保持時間： 1.140 min (method E)

[1182]　以下の実施例５－１００～５－１１５は、参考例３－８－１～３－８－５で得られた化合物、市販の化合物、又は文献記載の方法若しくはこれに準ずる方法に従って合成し得られる化合物を用い、実施例１－１、実施例１－３０、実施例１－４０、若しくは実施例１－６２に記載の方法又はこれらに準ずる方法にて合成した。化合物の構造、ＬＣＭＳデータを表６２－１～６２－４に示す。なお、

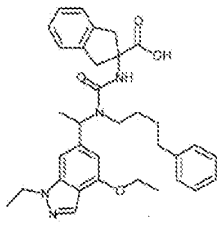
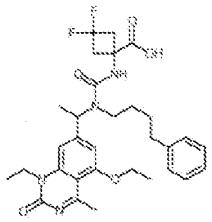
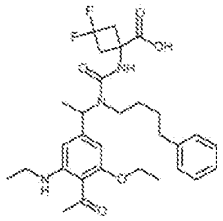
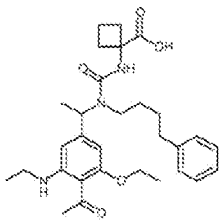
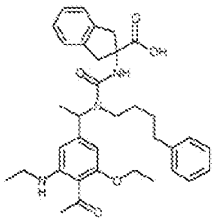
実施例５－１０８（保持時間の短い異性体）と実施例５－１０９（保持時間の長い異性体）、

実施例５－１１０（保持時間の短い異性体）と実施例５－１１１（保持時間の長い異性体）、

はそれぞれ光学活性な化合物である。また、実施例５－１１５はキラルカラムを備えたＨＰＬＣ分取において保持時間の短い光学異性体である。

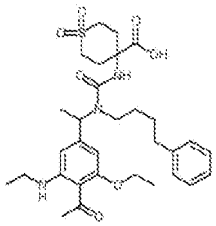
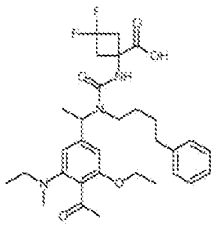
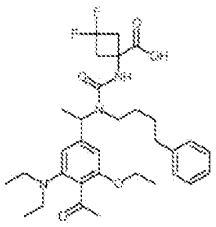
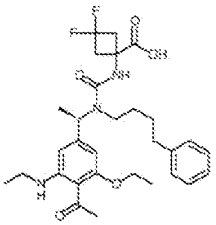
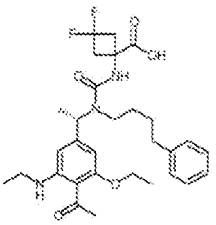
[1183]

[表62-1]

実施例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
5－100		569 [M+H]+	1.288	B
5－101		585 [M+H]+ 583 [M-H]-	0.986	B
5－102		580 [M+H]+ 578 [M-H]-	1.301	B
5－103		524 [M+H]+ 522 [M-H]-	1.263	B
5－104		556 [M+H]+ 586 [M-H]-	1.332	B

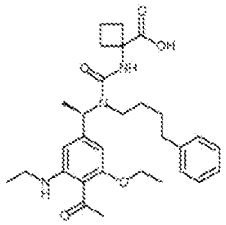
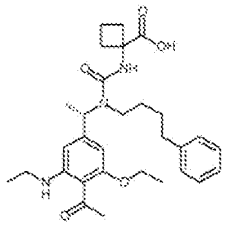
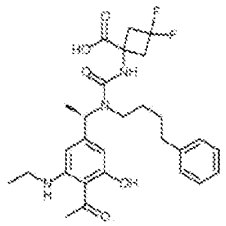
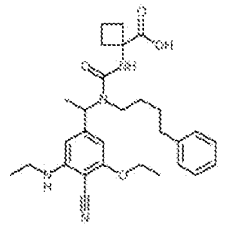
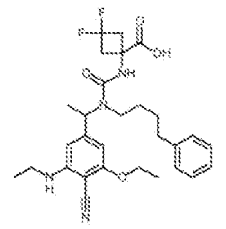
[1184]

[表62-2]

実施例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
5－105		602 [M+H]+ 600 [M-H]-	1.140	B
5－106		574 [M+H]+ 572 [M-H]-	0.941	B
5－107		588 [M+H]+ 586 [M-H]-	0.852	B
5－108		560 [M+H]+ 558 [M-H]-	1.257	B
5－109		560 [M+H]+ 558 [M-H]-	1.250	B

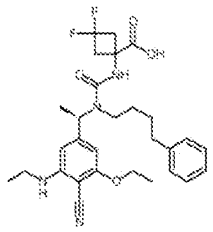
[1185]

[表62-3]

実施例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
5－110		524 [M+H]+ 522 [M-H]-	1.261	B
5－111		524 [M+H]+ 522 [M-H]-	1.264	B
5－112		532 [M+H]+ 530 [M-H]-	1.116	B
5－113		507 [M+H]+ 505 [M-H]-	1.164	B
5－114		543 [M+H]+ 541 [M-H]-	1.160	B

[1186]

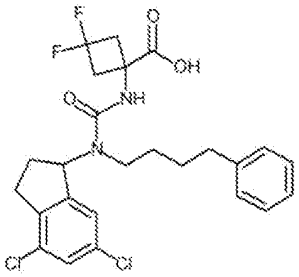
[表62-4]

実施例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 （分）	method
5－115		543 [M+H]+ 541 [M-H]-	1.166	B

実施例５－１１６

１－｛［（４，６－ジクロロ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－１－イル）（４－フェニルブチル）カルバモイル］アミノ｝－３，３－ジフルオロシクロブタン－１－カルボン酸

[1187] [化508]



メチル　１－アミノ－３，３－ジフルオロシクロブタン－１－カルボキシラート塩酸塩（１２ｍｇ）及び参考例３－１－７８で得られた化合物（２０ｍｇ）を用い、実施例１－１に記載の方法に準じて反応及び後処理を行った。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝１０：９０～酢酸エチルのみ、次いでクロロホルムのみ～クロロホルム：メタノール＝８０：２０）で精製し、標題化合物（３ｍｇ）を無色アモルファスとして得た。

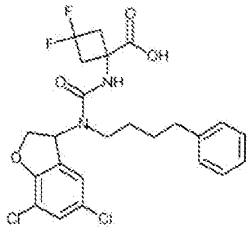
MS ESI posi: 511[M+H]+.

MS ESI nega: 509[M-H]-.

保持時間： 1.054 min (method A)

[1188] 以下の実施例５－１１７は、参考例３－１－７９で得られた化合物、市販の化合物、又は文献記載の方法若しくはこれに準ずる方法に従って合成し得られる化合物を用い、実施例１－１に記載の方法又はこれらに準ずる方法にて合成した。化合物の構造、ＬＣＭＳデータを表６３－１に示す。

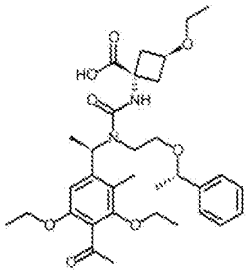
[1189] [表63-1]

実施例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間（分）	method
5－117		513 [M+H]+ 511 [M-H]-	0.891	A

実施例５－１１８

ｔｒａｎｓ－１－［（［（１Ｒ）－１－（４－アセチル－３，５－ジエトキシ－２－メチルフェニル）エチル］｛２－［（１Ｓ）－１－フェニルエトキシ］エチル｝カルバモイル）アミノ］－３－エトキシシクロブタン－１－カルボン酸

[1190] [化509]



（１）参考例４－３－１で得られた化合物（２７２ｍｇ）、クロロギ酸４－ニトロフェニル（２９２ｍｇ）のテトラヒドロフラン（１２ｍＬ）溶液を塩

化ナトリウム－氷の混合物で冷却し、５分間撹拌後、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１．０５ｍＬ）を滴下し、同温で３時間撹拌した。反応液に参考例３－４－４０で得られた化合物（５００ｍｇ）のテトラヒドロフラン（１ｍＬ）溶液を加え、室温で２２時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、トルエンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別後、濾液を濃縮した。得られた残渣をＮＨシリカゲルカラムカートリッジ及びシリカゲルカラムカートリッジを連結したカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝５０：５０）で精製し、エチル　ｔｒａｎｓ－１－［（［（１Ｒ）－１－（４－アセチル－３，５－ジエトキシ－２－メチルフェニル）エチル］｛２－［（１Ｓ）－１－フェニルエトキシ］エチル｝カルバモイル）アミノ］－３－エトキシシクロブタン－１－カルボキシラート（６１７ｍｇ）を無色粉末として得た。

（２）上記（１）で得られた化合物（６１７ｍｇ）のエタノール（４．９ｍＬ）溶液に３ｍｏｌ／Ｌ水酸化カリウム水溶液（９８４μＬ）を加え、室温で３日間撹拌した。反応液を氷冷し、０．５ｍｏｌ／Ｌクエン酸水溶液（３ｍＬ）を加えて濃縮した。得られた残渣にクロロホルム、水を加えてクロロホルムで抽出した。有機層をフェーズセパレーターで濾過、濃縮した。得られた残渣を分取ＨＰＬＣで精製し、凍結乾燥し、標題化合物（５１３ｍｇ）を無色アモルファスとして得た。

^{1}H NMR (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.10 - 1.24 (m, 3 H) 1.24 - 1.53 (m, 12 H) 2.18 (s, 3 H) 2.28 - 2.40 (m, 2 H) 2.40 - 2.50 (m, 5 H) 2.64 - 2.69 (m, 1 H) 2.99 - 3.04 (m, 1 H) 3.18 - 3.24 (m, 1 H) 3.28 - 3.48 (m, 3 H) 3.79 - 3.87 (m, 2 H) 3.97 - 4.15 (m, 3 H) 4.19 - 4.24 (m, 1 H) 5.55 - 5.60 (m, 1 H) 6.79 (s, 1 H) 7.14 - 7.36 (m, 5 H).

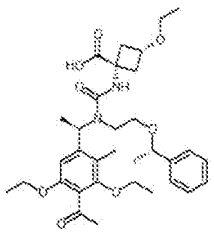
MS ESI/APCI Multi posi: 599[M+H]$^+$.

MS ESI/APCI Multi nega: 597[M-H]$^-$.

保持時間： 0.830 min (method D)

[1191] 以下の実施例５－１１９は、参考例３－４－４０、参考例４－４－３で得られた化合物、市販の化合物、又は文献記載の方法若しくはこれに準ずる方法に従って合成し得られる化合物を用い、実施例５－１１８に記載の方法又はこれらに準ずる方法にて合成した。化合物の構造、ＬＣＭＳデータを表６４－１に示す。

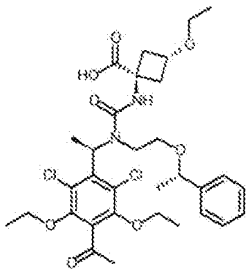
[1192] [表64-1]

実施例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間（分）	method
5－119		599 [M+H]+ 597 [M-H]-	0.828	D

実施例５－１２０

ｔｒａｎｓ－１－［（［（１Ｒ）－１－（４－アセチル－２，６－ジクロロ－３，５－ジエトキシフェニル）エチル］｛２－［（１Ｓ）－１－フェニルエトキシ］エチル｝カルバモイル）アミノ］－３－エトキシシクロブタン－１－カルボン酸

[1193] [化510]



（１）参考例４－３－１で得られた化合物（１８．５ｍｇ）及び参考例３－４－２８で得られた化合物（３０ｍｇ）を用い、実施例５－１１８（１）に

記載の方法に準じて反応及び後処理を行った。得られた残渣を分取ＨＰＬＣで精製し、凍結乾燥し、エチル　ｔｒａｎｓ－１－［（［（１Ｒ）－１－（４－アセチル－３，５－ジエトキシフェニル）エチル］｛２－［（１Ｓ）－１－フェニルエトキシ］エチル｝カルバモイル）アミノ］－３－エトキシシクロブタン－１－カルボキシラート（２０ｍｇ）を無色粉末として得た。

（２）窒素雰囲気下、上記（１）で得られた化合物（１００ｍｇ）のクロロホルム（０．８ｍＬ）溶液を氷冷し、塩化スルフリル（１４．４μＬ）のクロロホルム（０．８ｍＬ）溶液を滴下し、同温で３０分間撹拌した。反応液を塩化ナトリウム－氷の混合物で冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層をフェーズセパレーターで濾過、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサンのみ～ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝５０：５０）で精製し、エチル　ｔｒａｎｓ－１－［（［（１Ｒ）－１－（４－アセチル－２，６－ジクロロ－３，５－ジエトキシフェニル）エチル］｛２－［（１Ｓ）－１－フェニルエトキシ］エチル｝カルバモイル）アミノ］－３－エトキシシクロブタン－１－カルボキシラート（４６ｍｇ）を無色アモルファスとして得た。

（３）上記（２）で得られた化合物（１７ｍｇ）のエタノール（０．５ｍＬ）溶液に、３ｍｏｌ／Ｌ水酸化カリウム水溶液（２４．９μＬ）を加え、室温で１６時間撹拌した。反応液に３ｍｏｌ／Ｌ水酸化カリウム水溶液（１２．５μＬ）を追加し、室温で５５時間撹拌した。反応液を氷冷し、クエン酸（１０．５ｍｇ）の水（０．５ｍＬ）溶液を加えた。反応液を濃縮し、トルエンで抽出した。有機層を水で洗浄し、フェーズセパレーターで濾過、濃縮、凍結乾燥し、標題化合物（１２ｍｇ）を無色アモルファスとして得た。

^{1}H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.14 - 1.20 (m, 3 H) 1.31 - 1.44 (m, 9 H) 1.51 - 1.62 (m, 3 H) 2.22 - 2.32 (m, 1 H) 2.45 - 2.61 (m, 6 H) 3.05 - 3.15 (m, 1 H) 3.29 - 3.43 (m, 3 H) 3.55 - 3.69 (m, 2 H) 3.90 - 4.03 (m, 5 H) 4.27 - 4.35 (m, 1 H) 5.71 - 5.81 (m, 1 H) 7.14 - 7.22 (m, 2 H) 7.27 - 7.32 (m, 1 H) 7.32 - 7.39 (m, 2 H).

MS ESI posi: 653, 655[M+H]+.

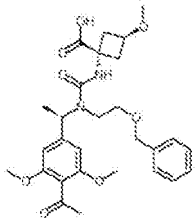
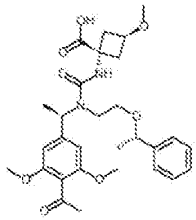
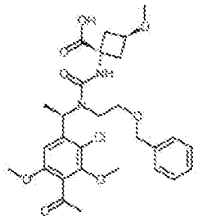
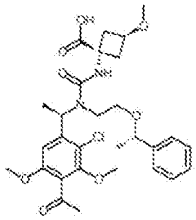
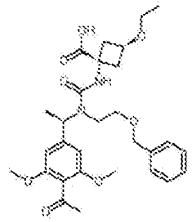
MS ESI nega: 651, 653[M-H]-.

保持時間： 1.024 min (method A)

[1194] 以下の実施例５－１２１～５－１２８は、参考例３－６－１４～３－６－１７、参考例４－３－１～４－３－２で得られた化合物、市販の化合物、又は文献記載の方法若しくはこれに準ずる方法に従って合成し得られる化合物を用い、実施例１－１、実施例５－１１８に記載の方法又はこれらに準ずる方法にて合成した。化合物の構造、ＬＣＭＳデータを表６５－１～６５－２に示す。

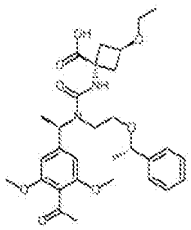
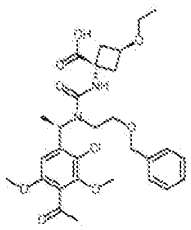
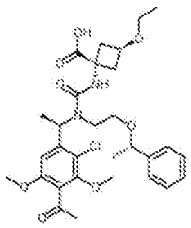
[1195]

[表65-1]

実施例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
5－121		529 [M+H]+ 527 [M-H]-	0.736	A
5－122		543 [M+H]+ 565 [M+Na]+ 541 [M-H]-	0.779	A
5－123		563 [M+H]+ 561 [M-H]-	0.767	A
5－124		577 [M+H]+ 599 [M+Na]+ 575 [M-H]-	0.889	A
5－125		543 [M+H]+ 541 [M-H]-	0.778	A

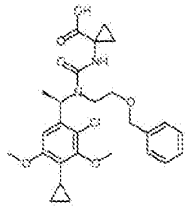
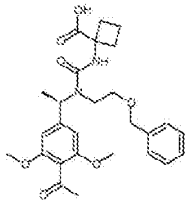
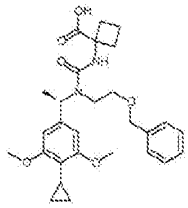
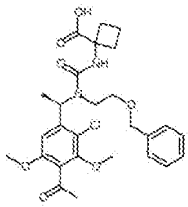
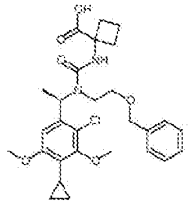
[1196]

[表65-2]

実施例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
5－126		557 [M+H]+ 579 [M+Na]+ 555 [M-H]-	0.823	A
5－127		577 [M+H]+ 575 [M-H]-	0.897	A
5－128		591 [M+H]+ 613 [M+Na]+ 589 [M-H]-	0.848	A

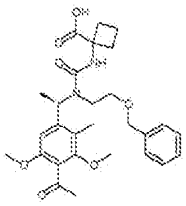
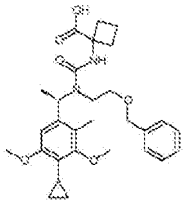
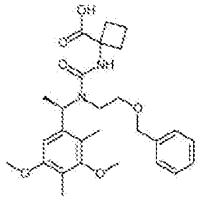
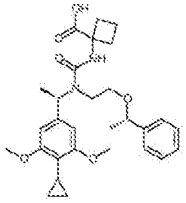
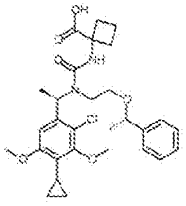
[1197] 以下の実施例５－１２９～５－２２８は参考例３－４－３６～３－４－３７、参考例３－４－３９、参考例３－４－４１～３－４－４２、参考例３－４－４４～３－４－４５、参考例３－４－４９、参考例３－６－１４～３－６－１５、参考例３－６－１８～３－６－２０、参考例３－６－２２、参考例３－６－２６～３－６－３０、参考例３－６－３４～３－６－３７、参考例４－３－１～４－３－２、参考例４－４－１～４－４－２で得られた化合物、市販の化合物、又は文献記載の方法若しくはこれに準ずる方法に従って合成し得られる化合物を用い、実施例１－１に記載の方法又はこれらに準ずる方法にて合成した。化合物の構造、ＬＣＭＳデータを表６６－１～６６－２０に示す。

[1198] [表66-1]

実施例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
5－129		517 [M+H]+ 515 [M-H]-	0.868	A
5－130		499 [M+H]+ 521 [M+Na]+ 497 [M-H]-	0.778	A
5－131		497 [M+H]+ 519 [M+Na]+ 495 [M-H]-	0.930	A
5－132		533 [M+H]+ 555 [M+Na]+ 531 [M-H]-	0.853	A
5－133		531 [M+H]+ 553 [M+Na]+ 529 [M-H]-	0.942	A

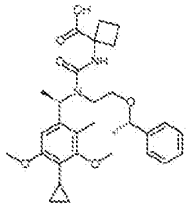
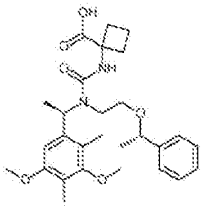
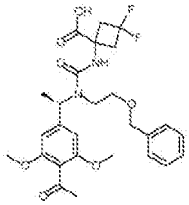
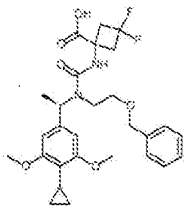
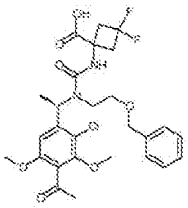
[1199]

[表66-2]

実施例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
5－134		513 [M+H]+ 535 [M+Na]+ 511 [M-H]-	0.847	A
5－135		511 [M+H]+ 533 [M+Na]+ 509 [M-H]-	0.998	A
5－136		485 [M+H]+ 507 [M+Na]+ 483 [M-H]-	1.219	B
5－137		511 [M+H]+ 533 [M+Na]+ 509 [M-H]-	0.979	A
5－138		545 [M+H]+ 567 [M+Na]+ 543 [M-H]-	0.979	A

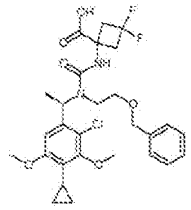
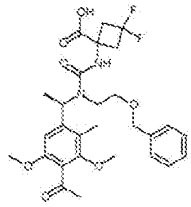
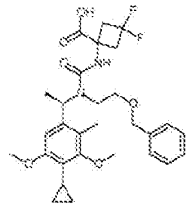
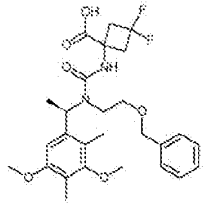
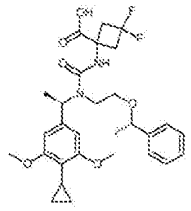
[1200]

[表66-3]

実施例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
S－139		525 [M+H]+ 547 [M+Na]+ 523 [M-H]-	0.982	A
S－140		499 [M+H]+ 521 [M+Na]+ 497 [M-H]-	1.267	B
S－141		535 [M+H]+ 557 [M+Na]+ 533 [M-H]-	0.788	A
S－142		533 [M+H]+ 555 [M+Na]+ 531 [M-H]-	0.926	A
S－143		569 [M+H]+ 591 [M+Na]+ 567 [M-H]-	0.859	A

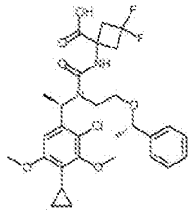
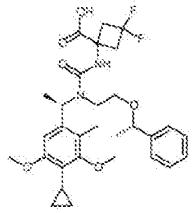
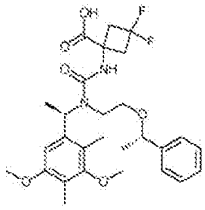
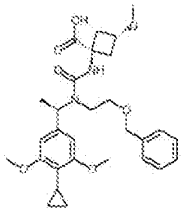
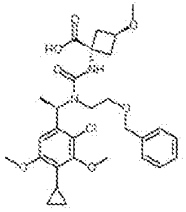
[1201]

[表66-4]

実施例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
5－144		567 [M+H]+ 589 [M+Na]+ 565 [M-H]-	0.933	A
5－145		549 [M+H]+ 571 [M+Na]+ 547 [M-H]-	0.953	A
5－146		547 [M+H]+ 569 [M+Na]+ 545 [M-H]-	0.986	A
5－147		521 [M+H]+ 543 [M+Na]+ 519 [M-H]-	1.214	B
5－148		547 [M+H]+ 569 [M+Na]+ 545 [M-H]-	0.959	A

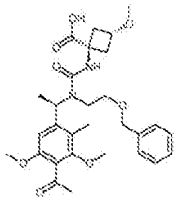
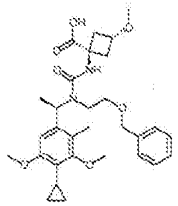
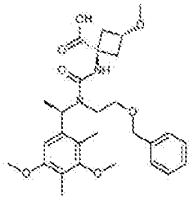
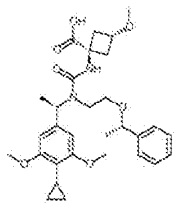
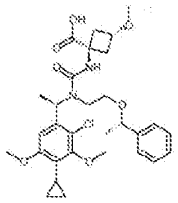
[1202]

[表66-5]

実施例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
5－149		581 [M+H]+ 603 [M+Na]+ 579 [M-H]-	0.963	A
5－150		561 [M+H]+ 583 [M+Na]+ 559 [M-H]-	0.987	A
5－151		535 [M+H]+ 557 [M+Na]+ 533 [M-H]-	1.285	B
5－152		527 [M+H]+ 549 [M+Na]+ 525 [M-H]-	0.885	A
5－153		551 [M+H]+ 583 [M+Na]+ 559 [M-H]-	0.899	A

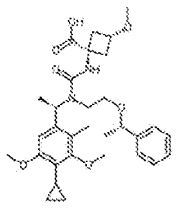
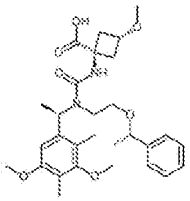
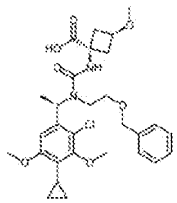
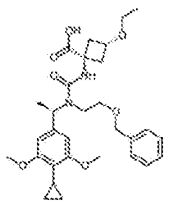
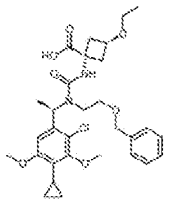
[1203]

[表66-6]

実施例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
5－154		543 [M+H]+ 565 [M+Na]+ 541 [M-H]-	0.796	A
5－155		541 [M+H]+ 563 [M+Na]+ 539 [M-H]-	0.948	A
5－156		515 [M+H]+ 537 [M+Na]+ 513 [M-H]-	1.157	B
5－157		541 [M+H]+ 563 [M+Na]+ 539 [M-H]-	0.924	A
5－158		575 [M+H]+ 597 [M+Na]+ 573 [M-H]-	0.951	A

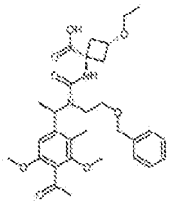
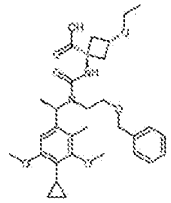
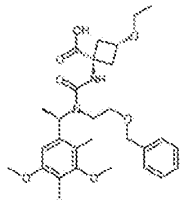
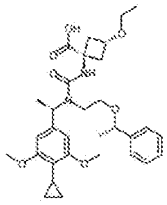
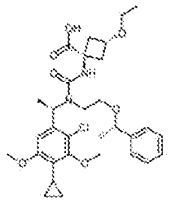
[1204]

[表66-7]

実施例番号	構造式	MS pos: m/z MS nega: m/z	保持時間 (分)	method
5－159		655 [M+H]+ 677 [M+Na]+ 653 [M-H]-	0.932	A
5－160		529 [M+H]+ 551 [M+Na]+ 527 [M-H]-	1.207	B
5－161		561 [M+H]+ 583 [M+Na]+ 559 [M-H]-	0.891	A
5－162		541 [M+H]+ 563 [M+Na]+ 539 [M-H]-	0.921	A
5－163		575 [M+H]+ 573 [M-H]-	0.930	A

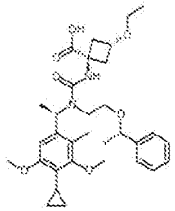
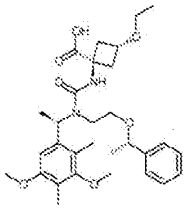
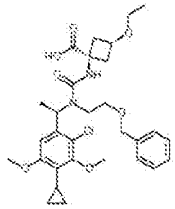
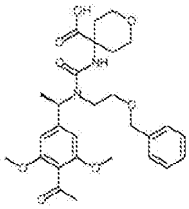
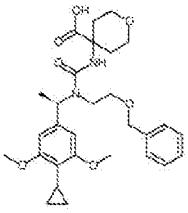
[1205]

[表66-8]

実施例番号	構造式	MS pos: m/z MS nega: m/z	保持時間 (分)	method
5－164		657 [M+H]+ 679 [M+Na]+ 655 [M-H]-	0.843	A
5－165		555 [M+H]+ 577 [M+Na]+ 553 [M-H]-	0.985	A
5－166		529 [M+H]+ 551 [M+Na]+ 527 [M-H]-	1.206	B
5－167		555 [M+H]+ 577 [M+Na]+ 553 [M-H]-	0.960	A
5－168		569 [M+H]+ 611 [M+Na]+ 567 [M-H]-	0.966	A

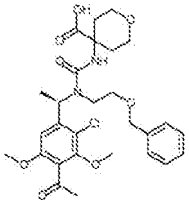
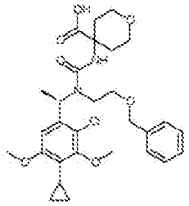
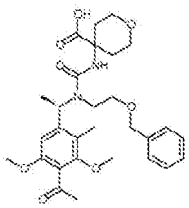
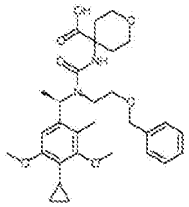
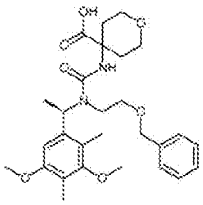
[1206]

[表66-9]

実施例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
S－169		589 [M+H]+ 591 [M+Na]+ 587 [M-H]-	0.968	A
S－170		543 [M+H]+ 565 [M+Na]+ 541 [M-H]-	1.258	B
S－171		575 [M+H]+ 573 [M-H]-	0.929	A
S－172		529 [M+H]+ 551 [M+Na]+ 527 [M-H]-	0.706	A
S－173		527 [M+H]+ 549 [M+Na]+ 525 [M-H]-	0.865	A

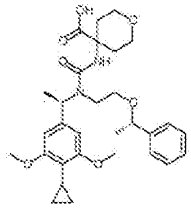
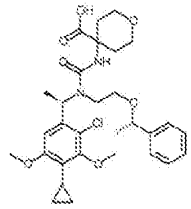
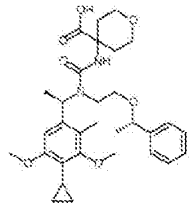
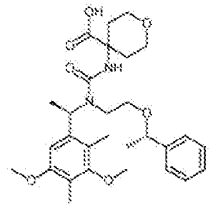
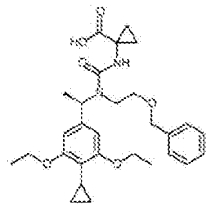
[1207]

[表66-10]

実施例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
S－１７４		583 [M+H]+ 585 [M+Na]+ 581 [M-H]-	0.783	A
S－１７５		581 [M+H]+ 579 [M-H]-	0.875	A
S－１７６		583 [M+H]+ 585 [M+Na]+ 581 [M-H]-	0.788	A
S－１７７		581 [M+H]+ 583 [M+Na]+ 579 [M-H]-	0.922	A
S－１７８		615 [M+H]+ 637 [M+Na]+ 613 [M-H]-	1.121	B

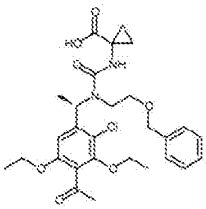
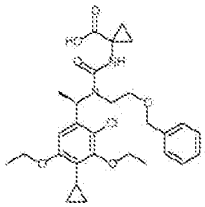
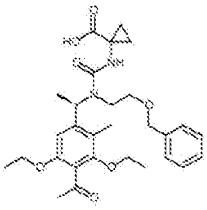
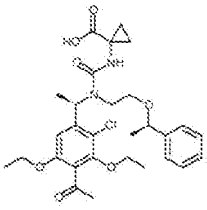
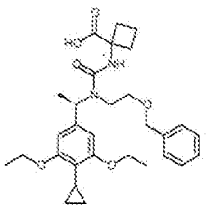
[1208]

[表66-11]

実施例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
5－179		541 [M+H]+ 539 [M-H]-	0.903	A
5－180		575 [M+H]+ 573 [M-H]-	0.908	A
5－181		555 [M+H]+ 553 [M-H]-	0.908	A
5－182		529 [M+H]+ 527 [M-H]-	0.860	A
5－183		511 [M+H]+ 533 [M+Na]+ 509 [M-H]-	0.957	A

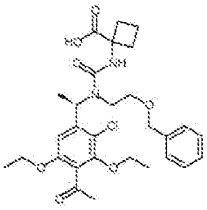
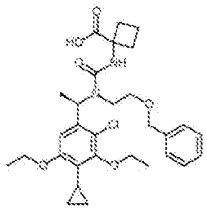
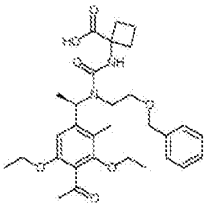
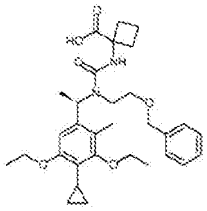
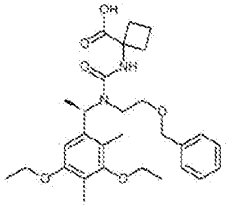
[1209]

[表66-12]

実施例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
5－184		547 [M+H]+ 569 [M+Na]+ 545 [M-H]-	0.830	A
5－185		545 [M+H]+ 567 [M+Na]+ 543 [M-H]-	0.965	A
5－186		527 [M+H]+ 525 [M-H]-	0.726	B
5－187		561 [M+H]+ 583 [M+Na]+ 559 [M-H]-	0.897	A
5－188		525 [M+H]+ 547 [M+Na]+ 523 [M-H]-	1.019	A

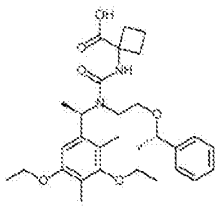
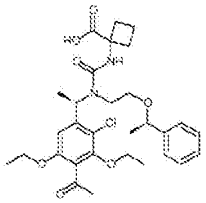
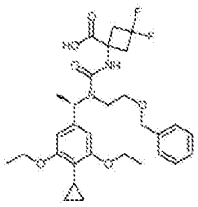
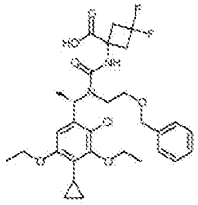
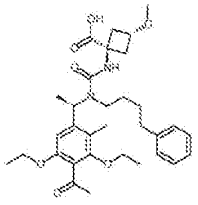
[1210]

[表66-13]

実施例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
5－189		561 [M+H]+ 583 [M+Na]+ 559 [M-H]-	0.892	A
5－190		559 [M+H]+ 581 [M+Na]+ 557 [M-H]-	1.029	A
5－191		541 [M+H]+ 539 [M-H]-	0.799	D
5－192		539 [M+H]+ 561 [M+Na]+ 537 [M-H]-	1.035	A
5－193		513 [M+H]+ 535 [M+Na]+ 511 [M-H]-	0.991	A

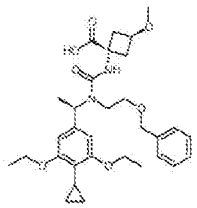
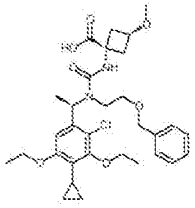
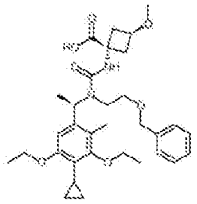
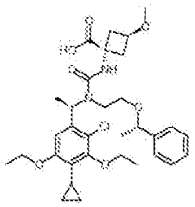
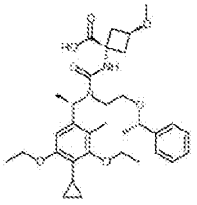
[1211]

[表66-14]

実施例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
5－194		527 [M+H]+ 549 [M+Na]+ 525 [M-H]-	1.022	A
5－195		575 [M+H]+ 597 [M+Na]+ 573 [M-H]-	0.964	A
5－196		561 [M+H]+ 583 [M+Na]+ 559 [M-H]-	1.010	A
5－197		595 [M+H]+ 617 [M+Na]+ 593 [M-H]-	1.016	A
5－198		569 [M+H]+ 591 [M+Na]+ 567 [M-H]-	0.884	A

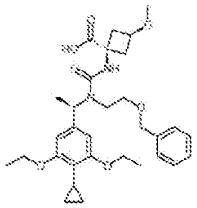
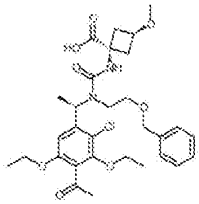
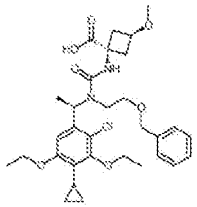
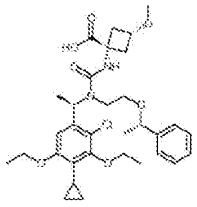
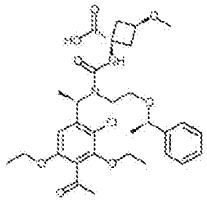
[1212]

[表66-15]

実施例番号	構造式	MS pos) m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
S－１９９		555 [M+H]+ 577 [M+Na]+ 553 [M-H]-	0.981	A
S－２００		589 [M+H]+ 611 [M+Na]+ 587 [M-H]-	0.990	A
S－２０１		569 [M+H]+ 591 [M+Na]+ 567 [M-H]-	0.990	A
S－２０２		603 [M+H]+ 625 [M+Na]+ 601 [M-H]-	1.079	A
S－２０３		583 [M+H]+ 605 [M+Na]+ 581 [M-H]-	1.029	A

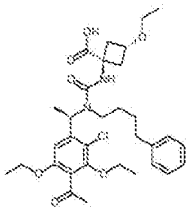
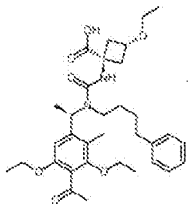
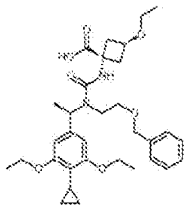
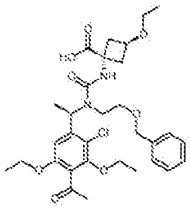
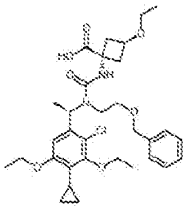
[1213]

[表66-16]

実施例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
5－204		555 [M+H]+ 577 [M+Na]+ 553 [M-H]-	0.983	A
5－205		591 [M+H]+ 613 [M+Na]+ 589 [M-H]-	0.846	A
5－206		589 [M+H]+ 611 [M+Na]+ 587 [M-H]-	0.987	A
5－207		603 [M+H]+ 625 [M+Na]+ 601 [M-H]-	1.075	A
5－208		605 [M+H]+ 627 [M+Na]+ 603 [M-H]-	0.918	A

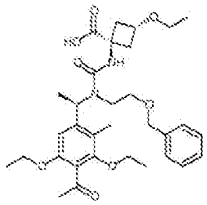
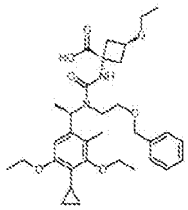
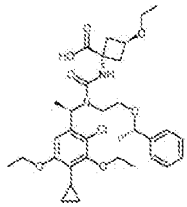
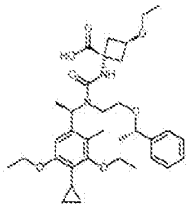
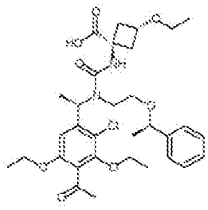
[1214]

[表66-17]

実施例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
5－209		603 [M+H]+ 625 [M+Na]+ 601 [M-H]-	0.940	A
5－210		583 [M+H]+ 605 [M+Na]+ 581 [M-H]-	0.918	A
5－211		569 [M+H]+ 591 [M+Na]+	1.016	A
5－212		605 [M+H]+ 627 [M+Na]+ 603 [M-H]-	0.883	A
5－213		603 [M+H]+ 601 [M-H]-	1.021	A

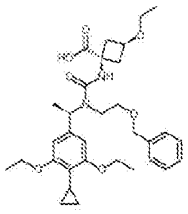
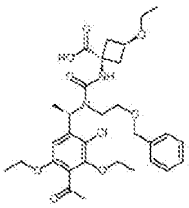
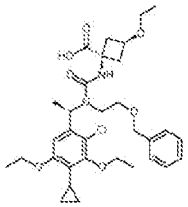
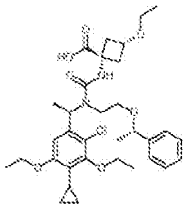
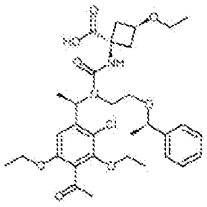
[1215]

[表66-18]

実施例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
5－214		585 [M+H]+ 583 [M-H]-	0.790	D
5－215		583 [M+H]+ 605 [M+Na]+ 581 [M-H]-	1.022	A
5－216		617 [M+H]+ 639 [M+Na]+ 615 [M-H]-	1.117	A
5－217		597 [M+H]+ 595 [M-H]-	1.055	A
5－218		619 [M+H]+ 641 [M+Na]+ 617 [M-H]-	1.246	B

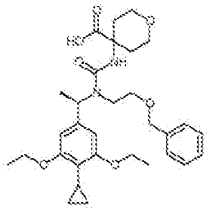
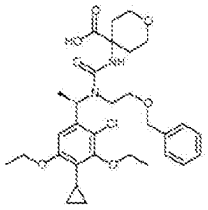
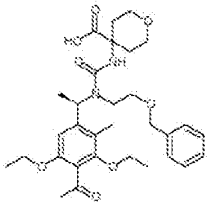
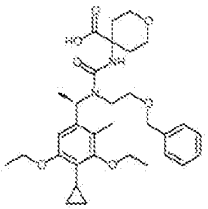
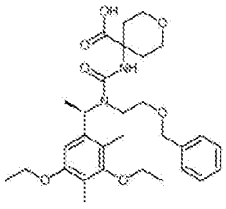
[1216]

[表66-19]

実施例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
5－219		569 [M+H]+ 591 [M+Na]+ 567 [M-H]-	1.013	A
5－220		605 [M+H]+ 627 [M+Na]+ 603 [M-H]-	0.885	A
5－221		603 [M+H]+ 625 [M+Na]+ 601 [M-H]-	1.021	A
5－222		617 [M+H]+ 639 [M+Na]+ 615 [M-H]-	1.119	A
5－223		619 [M+H]+ 641 [M+Na]+ 617 [M-H]-	0.969	A

[1217]

[表66-20]

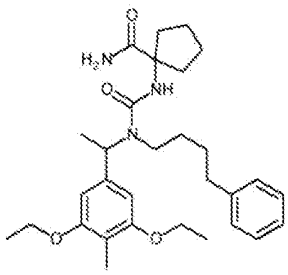
実施例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
5－224		555 [M+H]+ 577 [M+Na]+ 553 [M-H]-	0.964	A
5－225		589 [M+H]+ 611 [M+Na]+ 587 [M-H]-	0.971	A
5－226		571 [M+H]+ 569 [M-H]-	0.726	B
5－227		569 [M+H]+ 567 [M-H]-	0.970	A
5－228		543 [M+H]+ 541 [M-H]-	0.921	A

実施例６－１

１－（｛［１－（３，５－ジエトキシ－４－メチルフェニル）エチル］（４

－フェニルブチル）カルバモイル｝アミノ）シクロペンタン－１－カルボキサミド

[1218] [化511]



実施例１－１１２で得られた化合物（５０ｍｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１ｍＬ）溶液に塩化アンモニウム（２６．２ｍｇ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（７５．９ｍｇ）を加え、室温で３０分間撹拌した。反応液にＥＤＣ（３７．５ｍｇ）、ＨＯＢｔ（３０．０ｍｇ）を追加し、室温で７時間撹拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルムのみ～クロロホルム：メタノール＝９５：５）で精製し、標題化合物（３０．７ｍｇ）を無色固体として得た。

^{1}H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.24 - 1.81 (m, 20 H) 2.03 - 2.14 (m, 3 H) 2.14 - 2.27 (m, 2 H) 2.54 - 2.66 (m, 2 H) 3.01 - 3.19 (m, 1 H) 3.25 - 3.38 (m, 1 H) 3.92 - 4.03 (m, 4 H) 4.36 - 4.51 (m, 1 H) 4.96 - 5.11 (m, 1 H) 5.11 - 5.27 (m, 1 H) 6.41 - 6.48 (m, 2 H) 7.07 - 7.32 (m, 5 H).

MS ESI/APCI Multi posi: 510[M+H]$^+$、532[M+Na]$^+$.

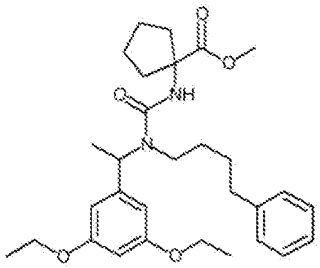
保持時間： 0.968 min (method D)

実施例６－２

メチル　１－（｛［１－（３，５－ジエトキシフェニル）エチル］（４－フェニルブチル）カルバモイル｝アミノ）シクロペンタン－１－カルボキシラ

ート

[1219] [化512]



１－アミノシクロペンタンカルボン酸メチル塩酸塩（１３９ｍｇ）及び参考例３－７－１で得られた化合物（１８９ｍｇ）を用い、実施例１－２１（１）に記載の方法に準じて反応及び後処理を行い、分取ＨＰＬＣで精製し、標題化合物（１１５ｍｇ）を無色油状物質として得た。

^{1}H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.39 (t, J=7.02 Hz, 6 H) 1.47 - 1.57 (m, 5 H) 1.58 - 1.60 (m, 2 H) 1.61 - 1.78 (m, 5 H) 1.80 - 1.97 (m, 1 H) 2.11 - 2.25 (m, 2 H) 2.53 - 2.61 (m, 2 H) 2.92 - 3.06 (m, 1 H) 3.11 - 3.24 (m, 1 H) 3.68 (s, 3 H) 3.99 (q, J=7.02 Hz, 4 H) 4.54 - 4.59 (m, 1 H) 5.19 - 5.35 (m, 1 H) 6.34 (t, J=2.27 Hz, 1 H) 6.45 (d, J=2.27 Hz, 2 H) 7.11 - 7.18 (m, 3 H) 7.24 - 7.29 (m, 2 H).

MS ESI/APCI Multi posi: 511[M+H]$^+$.

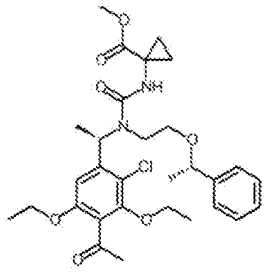
保持時間： 1.374 min (method E)

実施例６－３

メチル　１－［（［（１Ｒ）－１－（４－アセチル－２－クロロ－３，５－ジエトキシフェニル）エチル］｛２－［（１Ｓ）－１－フェニルエトキシ］エチル｝カルバモイル）アミノ］シクロプロパン－１－カルボキシラート

[1220]

[化513]



メチル　１－アミノシクロプロパン－１－カルボキシラート塩酸塩（２７．１ｍｇ）、クロロギ酸４－ニトロフェニル（３６．０ｍｇ）のテトラヒドロフラン（１．５ｍＬ）溶液を氷冷し、１０分間撹拌後、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１３０μＬ）を加え、同温で２時間撹拌した。反応液に参考例３－４－２で得られた化合物（７０ｍｇ）を加え、室温で１８時間撹拌した。反応液を濃縮し、分取ＨＰＬＣで精製し、凍結乾燥し、標題化合物（６４．３ｍｇ）を無色アモルファスとして得た。

^{1}H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.03 - 1.13 (m, 2 H) 1.31 - 1.64 (m, 14 H) 2.47 (s, 3 H) 2.70 - 2.78 (m, 1 H) 3.04 - 3.17 (m, 2 H) 3.28 - 3.37 (m, 1 H) 3.71 (s, 3 H) 3.97 - 4.05 (m, 4 H) 4.29 - 4.37 (m, 1 H) 5.63 - 5.72 (m, 1 H) 6.69 (s, 1 H) 7.11 - 7.36 (m, 6 H).

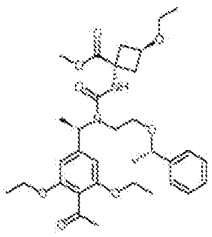
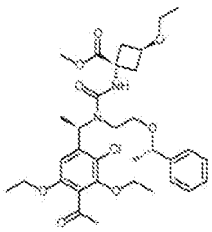
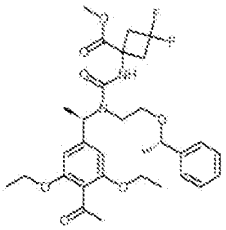
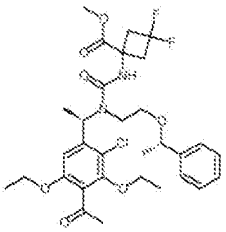
MS ESI posi: 575[M+H]$^+$、597[M+Na]$^+$.

保持時間： 0.936 min (method A)

[1221]　以下の実施例６－４～６－１７は、参考例３－４－２、参考例３－４－２８、参考例４－３－１～４－３－３、参考例４－１１－１～４－１１－３で得られた化合物、市販の化合物、又は文献記載の方法若しくはこれに準ずる方法に従って合成し得られる化合物を用い、実施例６－２に記載の方法又はこれらに準ずる方法にて合成した。化合物の構造、ＬＣＭＳデータを表６７－１～６７－３に示す。

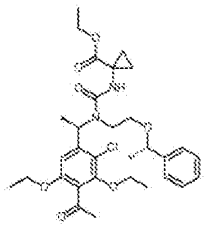
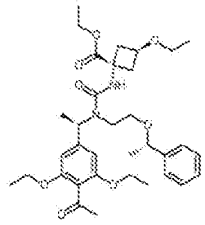
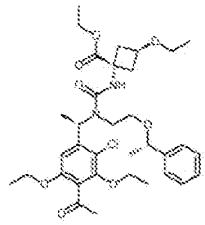
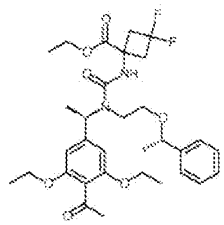
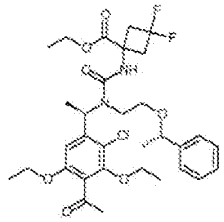
[1222]

[表67-1]

実施例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
6－4		599 [M+H]+ 621 [M+Na]+	0.963	A
6－5		633 [M+H]+ 655 [M+Na]+	0.984	A
6－6		591 [M+H]+ 613 [M+Na]+	0.961	A
6－7		625 [M+H]+ 647 [M+Na]+	0.981	A

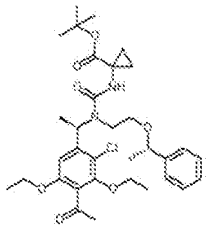
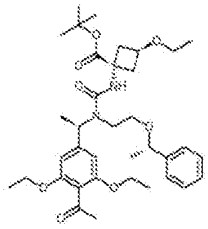
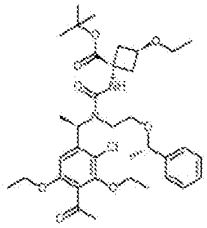
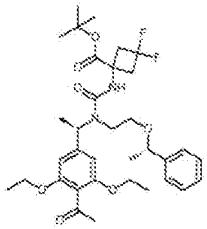
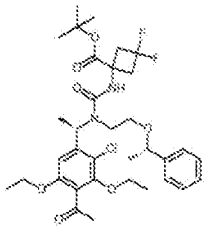
[1223]

[表67-2]

実施例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
6－8		589 [M+H]+ 611 [M+Na]+	0.969	A
6－9		613 [M+H]+ 635 [M+Na]+	0.995	A
6－10		647 [M+H]+ 669 [M+Na]+	1.063	A
6－11		605 [M+H]+ 627 [M+Na]+	0.990	A
6－12		639 [M+H]+ 661 [M+Na]+	1.068	A

[1224]

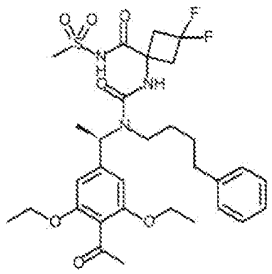
[表67-3]

実施例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
6－13		617 [M+H]+ 639 [M+Na]+	1.038	A
6－14		641 [M+H]+ 663 [M+Na]+	1.053	A
6－15		675 [M+H]+ 697 [M+Na]+	1.079	A
6－16		633 [M+H]+ 655 [M+Na]+	1.048	A
6－17		667 [M+H]+ 689 [M+Na]+	1.067	A

実施例７－１

１－（｛［（１Ｒ）－１－（４－アセチル－３，５－ジエトキシフェニル）エチル］（４－フェニルブチル）カルバモイル｝アミノ）－３，３－ジフルオロ－Ｎ－（メタンスルホニル）シクロブタン－１－カルボキサミド

[1225] [化514]



実施例１－３０で得られた化合物（３１ｍｇ）のテトラヒドロフラン（０．８ｍＬ）溶液を氷冷し、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（７７．１μＬ）、ＣＤＩ（１７．９ｍｇ）を加え、５０℃で１間撹拌した。反応液にメタンスルホンアミド（２１．０ｍｇ）のテトラヒドロフラン（０．４ｍＬ）溶液を加え、６０℃で５時間撹拌した。Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（７７．１μＬ）、ＣＤＩ（１７．９ｍｇ）を追加し、６０℃で１時間撹拌後、メタンスルホンアミド（２１．０ｍｇ）を追加し、６０℃で２時間撹拌した。反応液に２ｍｏｌ／Ｌ塩酸を加え、ｐＨを３に調整し、分取薄層クロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝８５：１５、Ｒｆ＝０．５５）及び分取ＨＰＬＣで精製し、標題化合物（１５．５ｍｇ）を無色固体として得た。

^{1}H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.24 - 1.39 (m, 6 H) 1.48 - 1.68 (m, 7 H) 2.44 - 2.62 (m, 7 H) 2.97 - 3.05 (m, 1 H) 3.07 - 3.20 (m, 1 H) 3.20 - 3.35 (m, 5 H) 3.95 - 4.03 (m, 4 H) 4.81 - 4.93 (m, 1 H) 5.04 - 5.50 (m, 1 H) 6.40 (s, 2 H) 7.12 - 7.16 (m, 2 H) 7.18 - 7.32 (m, 3 H) 11.21 (br s, 1 H).

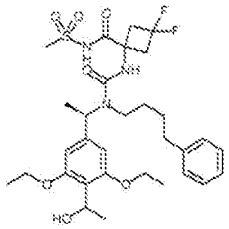
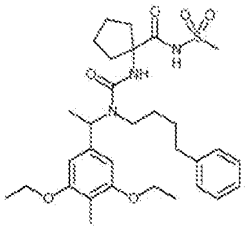
MS ESI posi: 638[M+H]$^+$、660[M+Na]$^+$.

MS ESI nega: 636[M-H]$^-$.

保持時間： 0.951 min (method A)

[1226] 以下の実施例７－２～７－３は、参考例３－９－１、実施例１－１１２で得られた化合物、市販の化合物、又は文献記載の方法若しくはこれに準ずる方法に従って合成し得られる化合物を用い、実施例１－１、若しくは実施例７－１に記載の方法又はこれに準ずる方法にて合成した。化合物の構造、ＬＣＭＳデータを表６８－１に示す。

[1227] [表68-1]

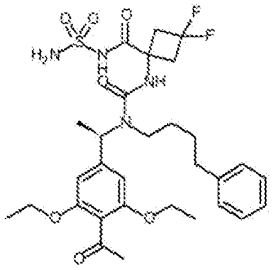
実施例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
7－2		662 [M+Na]+	0.952	A
7－3		588 [M+H]+ 586 [M-H]-	1.057	D

実施例７－４

１－（｛［（１Ｒ）－１－（４－アセチル－３，５－ジエトキシフェニル）エチル］（４－フェニルブチル）カルバモイル｝アミノ）－３，３－ジフルオロ－Ｎ－スルファモイルシクロブタン－１－カルボキサミド

[1228]

[化515]



実施例１－３０で得られた化合物（３１ｍｇ）及びスルファミド（４２．５ｍｇ）を用い、実施例７－１に記載の方法に準じて反応を行い、２ｍｏｌ／Ｌ塩酸を加え、ｐＨを１に調整し、クロロホルムで抽出した。有機層をフェーズセパレーターで濾過、濃縮した。得られた残渣を分取ＨＰＬＣ及び分取薄層クロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝８５：１５、Ｒｆ＝０．５５）で精製し、凍結乾燥し、標題化合物（５．６３ｍｇ）を無色粉末として得た。

^{1}H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.32 - 1.40 (m, 6 H) 1.49 - 1.54 (m, 3 H) 1.54 - 1.69 (m, 4 H) 2.42 - 2.57 (m, 5 H) 2.59 - 2.63 (m, 2 H) 2.92 - 3.09 (m, 1 H) 3.10 - 3.19 (m, 1 H) 3.19 - 3.36 (m, 3 H) 3.95 - 4.05 (m, 4 H) 4.84 (br s, 1 H) 5.17 - 5.35 (m, 2 H) 6.41 (s, 2 H) 7.13 - 7.16 (m, 2 H) 7.17 - 7.25 (m, 1 H) 7.27 - 7.33 (m, 2 H) 11.03 (br s, 1 H).

MS ESI posi: 639[M+H]$^+$、661[M+Na]$^+$.

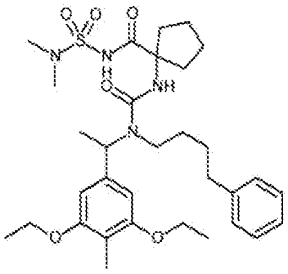
MS ESI nega: 637[M-H]$^-$.

保持時間： 0.919 min (method A)

実施例７－５

１－（｛［１－（３，５－ジエトキシ－４－メチルフェニル）エチル］（４－フェニルブチル）カルバモイル｝アミノ）－Ｎ－（ジメチルスルファモイル）シクロペンタン－１－カルボキサミド

[1229] [化516]



実施例１－１１２で得られた化合物（８０ｍｇ）、Ｎ，Ｎ－ジメチルスルファミド（３８．９ｍｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１ｍＬ）溶液を氷冷し、ＥＤＣ（９０．１ｍｇ）、４－ジメチルアミノピリジン（５７．４ｍｇ）を加え、６０℃で１４時間撹拌した。反応液に水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別後、濾液を濃縮した。得られた残渣を分取ＨＰＬＣで精製し、凍結乾燥し、標題化合物（１１．１ｍｇ）を無色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.38 - 1.44 (m, 6 H) 1.49 - 1.65 (m, 13 H) 2.08 (s, 3 H) 2.13 - 2.27 (m, 2 H) 2.55 - 2.65 (m, 2 H) 2.93 (s, 6 H) 3.01 - 3.15 (m, 1 H) 3.24 - 3.41 (m, 1 H) 3.92 - 4.02 (m, 4 H) 4.38 - 4.44 (m, 1 H) 4.94 - 5.13 (m, 1 H) 6.41 (s, 2 H) 7.11 - 7.24 (m, 3 H) 7.27 - 7.33 (m, 2 H) 10.52 (br s, 1 H).

MS ESI/APCI Multi posi: 617[M+H]$^+$、639[M+Na]$^+$.

MS ESI/APCI Multi nega: 615[M-H]$^-$.

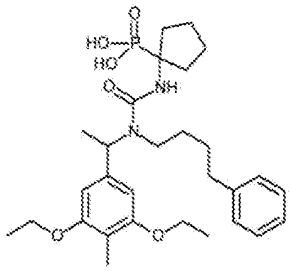
保持時間： 1.061 min (method D)

実施例８－１

［１－（｛［１－（３，５－ジエトキシ－４－メチルフェニル）エチル］（４－フェニルブチル）カルバモイル｝アミノ）シクロペンチル］ホスホン酸

[1230]

[化517]



（１）参考例４－８－１で得られた化合物（２０ｍｇ）のテトラヒドロフラン（１ｍＬ）溶液に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（５０．４μＬ）、クロロギ酸４－ニトロフェニル（１１．７ｍｇ）、及び参考例３－１－２で得られた化合物（２２．６ｍｇ）のテトラヒドロフラン（０．５ｍＬ）溶液を加え、室温で３時間撹拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を濃縮した。得られた残渣をＮＨシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサンのみ～ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝６０：４０）で精製し、ジベンジル　［１－（｛［１－（３，５－ジエトキシ－４－メチルフェニル）エチル］（４－フェニルブチル）カルバモイル｝アミノ）シクロペンチル］ホスホネート（７．９ｍｇ）を無色ガム状物質として得た。

（２）上記（１）で得られた化合物（７．９ｍｇ）のメタノール（２ｍＬ）溶液に、パラジウム炭素（４ｍｇ）を加え、水素雰囲気下、室温で２時間撹拌した。反応液をセライト（登録商標）濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝７０：３０、Ｒｆ＝０．１５）及び分取ＨＰＬＣで精製し、標題化合物（３．０８ｍｇ）を無色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.06 - 1.32 (m, 3 H) 1.37 (t, J=6.60 Hz, 6 H) 1.47 (br s, 8 H) 1.74 - 1.96 (m, 2 H) 1.99 - 2.18 (m, 5 H) 2.43 - 2.59 (m, 2 H) 2.89 - 3.07 (m, 1 H) 3.07 - 3.25 (m, 1 H) 3.95 (q, J=6.60 Hz, 4 H) 4.40 - 4.68 (m, 1 H) 5.03 - 5.29 (m, 1 H) 6.40 (s, 2 H) 7.05 - 7.24 (m, 5 H).

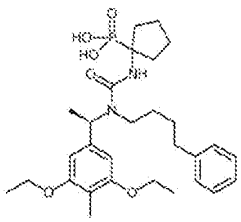
MS ESI/APCI Multi posi: 547[M+H]+.

MS ESI/APCI Multi nega: 545[M-H]-.

保持時間： 1.020 min (method D)

[1231] 以下の実施例８－２は、参考例３－４－４、参考例４－８－１で得られた化合物、市販の化合物、又は文献記載の方法若しくはこれに準ずる方法に従って合成し得られる化合物を用い、実施例８－１に記載の方法又はこれらに準ずる方法にて合成した。化合物の構造、ＬＣＭＳデータを表６９－１に示す。

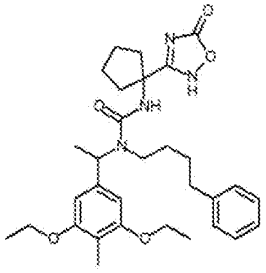
[1232] [表69-1]

実施例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
8－2		547 [M+H]+ 569 [M+Na]+ 545 [M-H]-	1.039	D

実施例９－１

Ｎ－［１－（３，５－ジエトキシ－４－メチルフェニル）エチル］－Ｎ’－［１－（５－オキソ－２，５－ジヒドロ－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）シクロペンチル］－Ｎ－（４－フェニルブチル）ウレア

[1233] [化518]



（１）１－アミノシクロペンタン－１－カルボニトリル塩酸塩（１９３ｍｇ

）及び参考例３－１－２で得られた化合物（４００ｍｇ）を用い、実施例１－２１（１）に記載の方法に準じて反応を行い、Ｎ’－（１－シアノシクロペンチル）－Ｎ－［１－（３，５－ジエトキシ－４－メチルフェニル）エチル］－Ｎ－（４－フェニルブチル）ウレア（２７８ｍｇ）を無色油状物質として得た。

（２）上記（１）で得られた化合物（９６．０ｍｇ）のエタノール（９７６μＬ）溶液に、水（２４４μＬ）、塩酸ヒドロキシルアミン（４０．７ｍｇ）、炭酸ナトリウム（６２．１ｍｇ）を加え、８０℃で１時間撹拌した。反応液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサンのみ～ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝３０：７０）で精製し、１－（｛［１－（３，５－ジエトキシ－４－メチルフェニル）エチル］（４－フェニルブチル）カルバモイル｝アミノ）－Ｎ’－ヒドロキシシクロペンタン－１－カルボキシミドアミド、（２２．４ｍｇ）を無色油状物質として得た。

（３）上記（２）で得られた化合物（２２．４ｍｇ）のテトラヒドロフラン（４２７μＬ）溶液にＣＤＩ（８．３１ｍｇ）、ＤＢＵ（７．０１μＬ）を加え、室温で１７時間撹拌した。反応液を濃縮し、得られた残渣を分取ＨＰＬＣで精製し、標題化合物（１１．４ｍｇ）を無色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.20 - 1.64 (m, 16 H) 1.65 - 1.78 (m, 2 H) 1.81 - 1.99 (m, 2 H) 2.08 (s, 3 H) 2.11 - 2.31 (m, 2 H) 2.52 - 2.69 (m, 2 H) 2.95 - 3.20 (m, 1 H) 3.20 - 3.45 (m, 1 H) 3.87 - 4.04 (m, 4 H) 4.39 - 4.54 (m, 1 H) 4.87 - 5.14 (m, 1 H) 6.40 (s, 2 H) 7.08 - 7.23 (m, 3 H) 7.23 - 7.31 (m, 2 H).

MS ESI/APCI Multi posi: 551[M+H]$^+$.

MS ESI/APCI Multi nega: 549[M-H]$^-$.

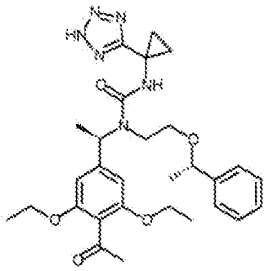
保持時間： 1.051 min (method D)

実施例１０－１

Ｎ－［（１Ｒ）－１－（４－アセチル－３，５－ジエトキシフェニル）エチ

ル］－Ｎ－｛２－［（１Ｓ）－１－フェニルエトキシ］エチル｝－Ｎ’－［１－（２Ｈ－テトラゾール－５－イル）シクロプロピル］ウレア

[1234] [化519]



（１）参考例４－９－１で得られた化合物（２５．３ｍｇ）のテトラヒドロフラン（１ｍＬ）溶液を氷冷し、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（５９．９μＬ）、クロロギ酸４－ニトロフェニル（１３．９ｍｇ）を加え、室温で１．５時間撹拌した。反応液に参考例３－４－２８で得られた化合物（２５ｍｇ）を加え、６０℃で１．５時間撹拌した。反応液を氷冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水でそれぞれ洗浄後、フェーズセパレーターで濾過、濃縮し、Ｎ－［（１Ｒ）－１－（４－アセチル－３，５－ジエトキシフェニル）エチル］－Ｎ－｛２－［（１Ｓ）－１－フェニルエトキシ］エチル｝－Ｎ’－｛１－［２－（トリフェニルメチル）－２Ｈ－テトラゾール－５－イル］シクロプロピル｝ウレアを含む混合物を得た。

（２）上記（１）で得られた混合物（１１．４ｍｇ）のイソプロピルアルコール（０．５ｍＬ）溶液を氷冷し、２ｍｏｌ／Ｌ塩化水素－イソプロピルアルコール溶液（０．２ｍＬ）を加え、徐々に室温に戻しながら１時間撹拌した。反応液を氷冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和後（ｐＨは７以上）、２ｍｏｌ／Ｌ塩酸を加え（ｐＨは５～３）、クロロホルムで抽出した。有機層をフェーズセパレーターで濾過、濃縮した。得られた残渣を分取ＨＰＬＣで精製し、凍結乾燥し、標題化合物（６．７ｍｇ）を無色粉末として得た。

^{1}H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.13 - 1.19 (m, 1 H) 1.22 - 1.27 (m, 1 H) 1.30 - 1.38 (m, 12 H) 1.50 - 1.63 (m, 2 H) 2.46 (s, 3 H) 3.00 - 3.07 (m, 1 H) 3.09 - 3.19 (m, 2 H) 3.19 - 3.25 (m, 1 H) 3.90 - 4.05 (m, 4 H) 4.20 - 4.30 (m, 1 H) 5.65 - 5.75 (m, 1 H) 6.43 (s, 2 H) 7.01 - 7.11 (m, 2 H) 7.22 - 7.36 (m, 3 H) 7.70 (br s, 1 H) 13.84 - 14.30 (m, 1 H).

MS ESI posi: 551[M+H]$^+$、573[M+Na]$^+$.

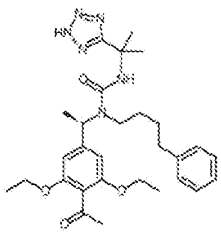
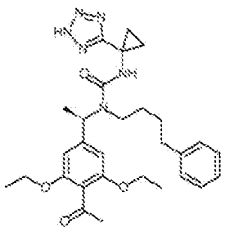
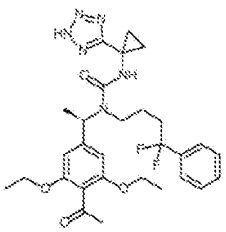
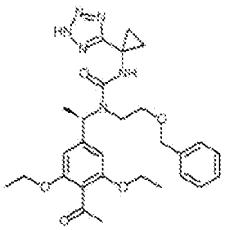
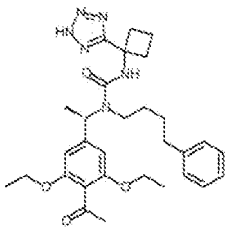
MS ESI nega: 549[M-H]$^-$.

保持時間： 0.802 min (method A)

[1235] 以下の実施例１０－２～１０－６は、参考例３－４－１、参考例３－４－２１、参考例３－４－３０、参考例４－９－１で得られた化合物、市販の化合物、又は文献記載の方法若しくはこれに準ずる方法に従って合成し得られる化合物を用い、実施例１０－１に記載の方法又はこれに準ずる方法にて合成した。化合物の構造、ＬＣＭＳデータを表７０－１に示す。

[1236]

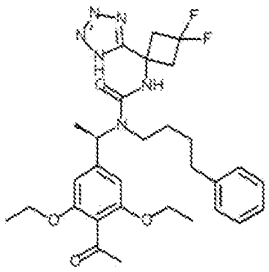
[表70-1]

実施例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
10－2		537 [M+H]+ 535 [M-H]-	0.839	A
10－3		535 [M+H]+ 533 [M-H]-	0.816	A
10－4		571 [M+H]+ 569 [M-H]-	0.788	A
10－5		537 [M+H]+ 535 [M-H]-	0.765	A
10－6		549 [M+H]+ 581 [M+Na]+ 547 [M-H]-	1.049	A

実施例１０－７

Ｎ－［（１Ｒ）－１－（４－アセチル－３，５－ジエトキシフェニル）エチル］－Ｎ’－［３，３－ジフルオロ－１－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）シクロブチル］－Ｎ－（４－フェニルブチル）ウレア

[1237] [化520]



（１）参考例４－１０－１で得られた化合物（４０ｍｇ）及び参考例３－４－１で得られた化合物（５０ｍｇ）を用い、実施例１０－１（１）に記載の方法に準じて反応を行い、Ｎ－［（１Ｒ）－１－（４－アセチル－３，５－ジエトキシフェニル）エチル］－Ｎ’－［１－（２－ベンジル－２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－３，３－ジフルオロシクロブチル］－Ｎ－（４－フェニルブチル）ウレア（６４ｍｇ）を無色油状物質として得た。

（２）上記（１）で得られた化合物（６４ｍｇ）のメタノール（４ｍＬ）溶液に、パラジウム炭素（３２ｍｇ）を加え、水素雰囲気下、室温で２０時間撹拌した。反応液をセライト（登録商標）濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣を分取ＨＰＬＣで精製し、凍結乾燥し、標題化合物（２３ｍｇ）を無色粉末として得た。

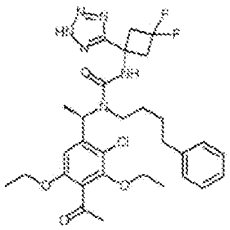
^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.30 - 1.40 (m, 6 H) 1.45 - 1.66 (m, 7 H) 2.46 (s, 3 H) 2.56 - 2.65 (m, 2 H) 2.81 - 3.07 (m, 3 H) 3.07 - 3.23 (m, 1 H) 3.41 - 3.61 (m, 2 H) 3.84 - 4.04 (m, 4 H) 4.91 - 5.05 (m, 1 H) 5.10 - 5.35 (m, 1 H) 6.36 (s, 2 H) 7.26 (s, 5 H).

MS ESI posi: 585[M+H]$^+$.

保持時間： 0.873 min (method A)

[1238] 以下の実施例１０－８は、参考例３－４－３９、参考例４－１０－１で得られた化合物、市販の化合物、又は文献記載の方法若しくはこれに準ずる方法に従って合成し得られる化合物を用い、実施例１０－７に記載の方法又はこれに準ずる方法にて合成した。化合物の構造、ＬＣＭＳデータを表７１－１に示す。

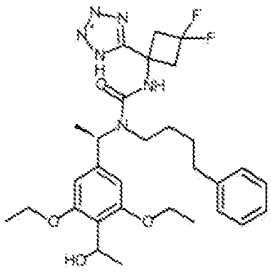
[1239] [表71-1]

実施例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
１０－８		819 [M+H]+ 841 [M+Na]+ 817 [M-H]-	0.898	A

実施例１０－９

Ｎ－｛（１Ｒ）－１－［３，５－ジエトキシ－４－（１－ヒドロキシエチル）フェニル］エチル｝－Ｎ’－［３，３－ジフルオロ－１－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）シクロブチル］－Ｎ－（４－フェニルブチル）ウレア

[1240] [化521]



実施例１０－７で得られた化合物（１０ｍｇ）のテトラヒドロフラン（２ｍＬ）溶液を氷冷し、水素化ほう素リチウム（７．４５ｍｇ）を加え、室温

で２時間撹拌した。反応液を氷冷し、メタノール、水、酢酸を加え、しばらく撹拌し、濃縮した。得られた残渣を、分取ＨＰＬＣで精製し、凍結乾燥し、標題化合物（６．６９ｍｇ）を無色粉末として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.15 - 1.57 (m, 16 H) 2.56 - 2.64 (m, 2 H) 2.77 - 2.91 (m, 2 H) 2.95 - 3.08 (m, 2 H) 3.15 - 3.21 (m, 1 H) 3.42 - 3.57 (m, 2 H) 3.80 - 3.89 (m, 1 H) 3.89 - 4.06 (m, 4 H) 4.88 - 4.97 (m, 1 H) 5.24 - 5.36 (m, 1 H) 6.38 (s, 2 H) 7.08 - 7.15 (m, 2 H) 7.17 - 7.32 (m, 3 H).

MS ESI posi: 569[M-OH]$^+$、609[M+Na]$^+$.

MS ESI nega: 585[M-H]$^-$.

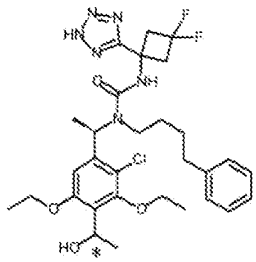
保持時間： 0.869 min (method A)

実施例１０－１０

実施例１０－１１

Ｎ－｛（１Ｒ）－１－［３，５－ジエトキシ－４－（１－ヒドロキシエチル）フェニル］エチル｝－Ｎ’－［３，３－ジフルオロ－１－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）シクロブチル］－Ｎ－（４－フェニルブチル）ウレア

[1241] [化522]



実施例１０－８で得られた化合物（８．５ｍｇ）を用い、実施例１０－９に記載の方法に準じて反応を行い、分取ＨＰＬＣで精製し、凍結乾燥し、保持時間の短い標題化合物の一方の光学異性体（実施例１０－１０）（２．６７ｍｇ）を無色粉末として、保持時間の長い標題化合物の他方の光学異性体（実施例１０－１１）（３．５９ｍｇ）を無色粉末として得た。

実施例１０－１０

^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δppm 1.20 - 1.59 (m, 16 H) 2.45 - 2.57 (m, 2 H) 2.81 - 2.99 (m, 2 H) 3.03 - 3.17 (m, 2 H) 3.35 - 3.51 (m, 1 H) 3.53 - 3.69 (m, 1 H) 3.88 - 4.15 (m, 5 H) 4.90 - 5.00 (m, 1 H) 5.14 - 5.24 (m, 1 H) 5.35 - 5.48 (m, 1 H) 6.62 (s, 1 H) 7.08 - 7.14 (m, 2 H) 7.16 - 7.30 (m, 3 H).

MS ESI posi: 603[M-OH]$^+$、643[M+Na]$^+$.

MS ESI nega: 619[M-H]$^-$.

保持時間： 0.848 min (method A)

実施例１０－１１

^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δppm 1.17 - 1.60 (m, 16 H) 2.45 - 2.57 (m, 2 H) 2.81 - 3.11 (m, 5 H) 3.37 - 3.54 (m, 1 H) 3.54 - 3.72 (m, 1 H) 3.89 - 3.99 (m, 2 H) 4.02 - 4.16 (m, 2 H) 4.96 - 5.04 (m, 1 H) 5.10 - 5.30 (m, 1 H) 5.40 - 5.53 (m, 1 H) 6.64 (s, 1 H) 7.06 - 7.13 (m, 2 H) 7.16 - 7.30 (m, 3 H).

MS ESI posi: 603[M-OH]$^+$、643[M+Na]$^+$.

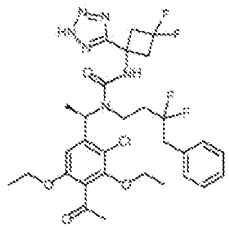
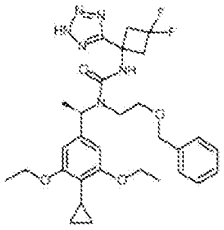
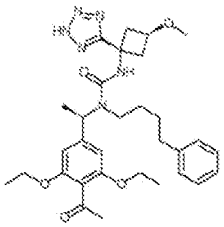
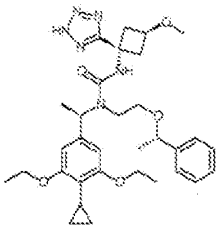
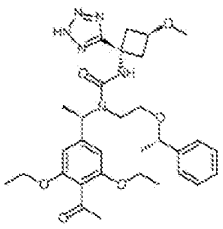
MS ESI nega: 619[M-H]$^-$.

保持時間： 0.868 min (method A)

[1242] 以下の実施例１０－１２～１０－１８は、参考例３－１－２、参考例３－４－１、参考例３－４－２８、参考例３－４－３２、参考例３－４－３８、参考例３－４－４５、参考例４－９－２～４－９－３、参考例４－１０－１～４－１０－２で得られた化合物、市販の化合物、又は文献記載の方法若しくはこれに準ずる方法に従って合成し得られる化合物を用い、実施例１－１５２、実施例１０－１、実施例１０－７、若しくは実施例１０－９に記載の方法又はこれらに準ずる方法にて合成した。化合物の構造、ＬＣＭＳデータを表７２－１～７２－２に示す。

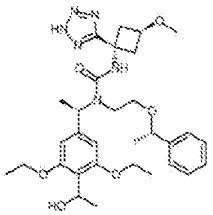
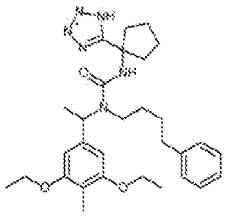
[1243]

[表72-1]

実施例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
10－12		655 [M+H]+ 653 [M-H]-	0.924	A
10－13		585 [M+H]+ 607 [M+Na]+ 583 [M-H]-	0.996	A
10－14		579 [M+H]+ 601 [M+Na]+ 577 [M-H]-	0.831	A
10－15		593 [M+H]+ 615 [M+Na]+ 591 [M-H]-	1.020	A
10－16		595 [M+H]+ 617 [M+Na]+ 593 [M-H]-	0.868	A

[1244]

[表72-2]

実施例番号	構造式	MS posi m/z MS nega m/z	保持時間 (分)	method
１０－１７		619 [M+Na]+ 579 [M-OH]+ 595 [M-H]-	0.826	A
１０－１８		525 [M+H]+ 523 [M-H]-	1.050	B

以下の試験例１に示す方法により、本願発明化合物のＬＰＡ１受容体拮抗活性を評価した。

[1245] 試験例１

（１）ヒトＬＰＡＲ１を安定に発現するＲＨ７７７７細胞の作成

ヒトＬＰＡＲ１発現ベクターをＲＨ７７７７細胞へトランスフェクションし、ヒトＬＰＡＲ１発現細胞を取得した。

（２）ＬＰＡ誘発細胞内Ca^{2+}濃度上昇反応に対する拮抗試験

ヒトＬＰＡＲ１を安定に発現する細胞をＬＰＡ誘発細胞内Ca^{2+}濃度上昇反応に対する拮抗試験に用いた。

Ｐｏｌｙ－Ｄ－Ｌｙｓｉｎｅ ９６ ｗｅｌｌ ｂｌａｃｋ ｐｌａｔｅに細胞を播種し、一晩培養した。ＦＢＳなしの培地で２時間以上培養した後吸引除去し、Ｌｏａｄｉｎｇ Ｂｕｆｆｅｒ（１ｘＨＢＳＳ、２０ｍＭ ＨＥＰＥＳ、２．５ｍＭ Ｐｒｏｂｅｎｅｃｉｄ、０．０５％ ＢＳＡ、０．２５ｍｇ／ｍＬ Ａｍａｒａｎｔｈ、０．０５％ Ｐｌｕｒｏｎｉｃ Ｆ－１２７、２μＭ Ｆｌｕｏ－４、ｐＨ７．４）１００μＬを加え、６０分間インキュベーションした。試験化合物を含むＢａｓａｌ Ｂｕｆｆｅｒ（１ｘ

ＨＢＳＳ、２０ｍＭ ＨＥＰＥＳ、２．５ｍＭ Ｐｒｏｂｅｎｅｃｉｄ、０．０５％ ＢＳＡ、０．２５ｍｇ／ｍＬ Ａｍａｒａｎｔｈ、ｐＨ７．４）を５０μＬ加え、３７℃にて３０分培養した。ＦＤＳＳ６０００（浜松ホトニクス）内でＬＰＡを添加し、励起波長４８０ｎｍにおける波長５４０ｎｍの蛍光値を指標に細胞内Ca^{2+}濃度変化を検出し、基礎蛍光値と最大蛍光値との比（Ｒｍａｘ）を求め、ＬＰＡ誘発細胞内Ca^{2+}濃度上昇反応に対する５０％拮抗濃度（IC_{50}値）を算出した。試験化合物を含まないＢａｓａｌ Ｂｕｆｆｅｒ刺激下のＲｍａｘを対照値とした。ＬＰＡおよび試験化合物を含まないＢａｓａｌ Ｂｕｆｆｅｒ刺激下のＲｍａｘを基礎値とした。

細胞内Ca^{2+}濃度上昇率（％）はＬＰＡおよび各濃度の試験化合物存在下でのＲｍａｘから基礎値を引いた値を対照値から基礎値を引いた値で除することで算出した。各試験化合物濃度をＸ軸、細胞内Ca^{2+}濃度上昇率（％）をＹ軸にプロットし、ＸＬｆｉｔを用いた非線形回帰によりIC_{50}値を算出した。試験結果を表７３－１～表７３－６に示す。

[1246]

[表73-1]

実施例番号	IC_{50}値 (nM)	実施例番号	IC_{50}値 (nM)	実施例番号	IC_{50}値 (nM)
1－1	3.17	1－41	6.16	1－81	0.944
1－2	7360	1－42	4.02	1－82	0.961
1－3	1800	1－43	5.72	1－83	2.44
1－4	25.5	1－44	1.99	1－84	3.12
1－5	4680	1－45	139	1－85	2.58
1－6	1580	1－46	1.00	1－86	2.33
1－7	11.6	1－47	2.71	1－87	1.37
1－8	125	1－48	2.47	1－88	3.35
1－9	129	1－49	5.21	1－89	2.21
1－10	88.5	1－50	3.68	1－90	9.18
1－11	352	1－51	3.52	1－91	1.99
1－12	3600	1－52	7.96	1－92	0.991
1－13	20.4	1－53	3.00	1－93	4.00
1－14	5690	1－54	3.25	1－94	11.8
1－15	230	1－55	7.44	1－95	3.09
1－16	2.23	1－56	33.0	1－96	2.11
1－17	23.7	1－57	26.6	1－97	3.94
1－18	1.09	1－58	4.24	1－98	4.33
1－19	4.10	1－59	14.9	1－99	2.58
1－20	0.621	1－60	5.46	1－100	3.13
1－21	3.38	1－61	106	1－101	1.44
1－22	1.47	1－62	6.76	1－102	2.03
1－23	13.0	1－63	10.9	1－103	4.57
1－24	3.54	1－64	3.18	1－104	10.3
1－25	2.71	1－65	2.42	1－105	4.92
1－26	0.998	1－66	3.96	1－106	8.72
1－27	2.30	1－67	1.60	1－107	3.34
1－28	2.82	1－68	3.78	1－108	512
1－29	3.12	1－69	5.04	1－109	312
1－30	1.75	1－70	8.22	1－110	20.2
1－31	177	1－71	3.48	1－111	2.31
1－32	8.93	1－72	4.22	1－112	18.7
1－33	7.13	1－73	7.43	1－113	4.09
1－34	1.90	1－74	7.15	1－114	128
1－35	1.81	1－75	1.24	1－115	12.4
1－36	1.04	1－76	3.05	1－116	57.4
1－37	3.45	1－77	3.12	1－117	16.8
1－38	5.40	1－78	5.87	1－118	42.8
1－39	5640	1－79	7.86	1－119	53.6
1－40	106	1－80	13.1	1－120	1670

[1247]

[表73-2]

実施例番号	IC_{50}値 (nM)	実施例番号	IC_{50}値 (nM)	実施例番号	IC_{50}値 (nM)
1－121	9.23	1－161	9.64	4－23	7.17
1－122	12.7	1－162	3.92	4－24	6.57
1－123	12.7	1－163	20.5	4－25	10.4
1－124	237	1－164	38.4	4－26	1830
1－125	3.09	1－165	64.8	4－27	220
1－126	3.13	1－166	11.0	4－28	27.1
1－127	33.7	1－167	16.7	4－29	17.6
1－128	6.38	2－1	608	4－30	178
1－129	9.98	3－1	110	4－31	28.4
1－130	6.48	3－2	85.8	4－32	733
1－131	6.56	3－3	30.1	4－33	30.7
1－132	7.10	3－4	4.62	4－34	7630
1－133	1.21	3－5	4.88	4－35	2.26
1－134	14.5	3－6	7.07	4－36	5.70
1－135	2.17	3－7	74.5	4－37	30.6
1－136	18.2	3－8	33.5	4－38	10.5
1－137	102	3－9	62.7	4－39	46.4
1－138	11.8	3－10	114	4－40	3.15
1－139	3.09	4－1	2500	4－41	4.16
1－140	65.9	4－2	8.34	4－42	25.2
1－141	42.9	4－3	31.5	4－43	37.2
1－142	49.2	4－4	9.64	4－44	3.34
1－143	200	4－5	6.91	4－45	1.59
1－144	28.7	4－6	42.0	4－46	1.21
1－145	1.72	4－7	25.2	4－47	10.5
1－146	24.3	4－8	8.87	4－48	2.55
1－147	40.6	4－9	11.6	4－49	4.94
1－148	25.5	4－10	26.4	4－50	1.21
1－149	2.24	4－11	126	4－51	1.11
1－150	8.00	4－12	192	4－52	2.68
1－151	3.57	4－13	59.8	4－53	1.72
1－152	5.17	4－14	19.7	4－54	3.75
1－153	173	4－15	32.7	4－55	3.17
1－154	11.3	4－16	4.05	4－56	1.33
1－155	0.997	4－17	9.68	4－57	4.47
1－156	3.68	4－18	18.1	4－58	1.15
1－157	3.24	4－19	60.8	4－59	1.62
1－158	294	4－20	145	4－60	2.90
1－159	2.56	4－21	2.74	4－61	3.99
1－160	11.9	4－22	7.62	4－62	5.15

[1248]

[表73-3]

実施例番号	IC_{50}値 (nM)	実施例番号	IC_{50}値 (nM)	実施例番号	IC_{50}値 (nM)
4－63	3.94	4－103	1.98	4－143	47.4
4－64	2.69	4－104	1.31	4－144	8.19
4－65	5.30	4－105	6.42	4－145	1.37
4－66	10.6	4－106	1.04	4－146	10.9
4－67	1.27	4－107	4.08	4－147	11.6
4－68	8.85	4－108	3.60	4－148	3.22
4－69	4.90	4－109	1.59	4－149	3.40
4－70	1.27	4－110	4.31	4－150	1.55
4－71	8.06	4－111	3.07	4－151	2.62
4－72	3.34	4－112	1.49	4－152	1.34
4－73	3.68	4－113	8.95	4－153	4.07
4－74	50.5	4－114	2.54	4－154	3.68
4－75	0.992	4－115	1.23	4－155	8.39
4－76	10.7	4－116	3.91	4－156	5.16
4－77	5.87	4－117	2.52	4－157	3.71
4－78	8.44	4－118	0.948	4－158	4.39
4－79	34.6	4－119	3.13	4－159	6.22
4－80	23.6	4－120	15.2	4－160	10.4
4－81	7.89	4－121	3.35	4－161	3.81
4－82	4.10	4－122	4.53	4－162	13.2
4－83	80.8	4－123	7.82	4－163	384
4－84	2.88	4－124	5.44	4－164	3.26
4－85	16.1	4－125	7.11	4－165	4.85
4－86	2.75	4－126	3.91	4－166	2.02
4－87	2.53	4－127	21.3	4－167	2.50
4－88	15.4	4－128	1.08	4－168	6.29
4－89	7.59	4－129	1.03	4－169	2.17
4－90	10.1	4－130	6.66	4－170	3.33
4－91	1.97	4－131	10.3	4－171	3.38
4－92	7.79	4－132	5.62	4－172	2.43
4－93	10.1	4－133	5.70	4－173	3.51
4－94	3.61	4－134	3.92	4－174	3.40
4－95	37.4	4－135	5.33	4－175	3.47
4－96	8.25	4－136	3.43	4－176	15.3
4－97	3.63	4－137	21.9	4－177	4.02
4－98	5.48	4－138	2.91	4－178	24.0
4－99	36.0	4－139	1.32	4－179	10.4
4－100	2.29	4－140	5.67	4－180	6.22
4－101	1.25	4－141	7.62	4－181	3.27
4－102	0.815	4－142	5.90	5－1	99.6

[1249]

[表73-4]

実施例番号	IC_{50}値 (nM)	実施例番号	IC_{50}値 (nM)	実施例番号	IC_{50}値 (nM)
5－2	4520	5－42	7.46	5－82	1.75
5－3	45.5	5－43	22.1	5－83	3.36
5－4	128	5－44	3.38	5－84	3.36
5－5	39.7	5－45	32.9	5－85	5.12
5－6	164	5－46	1.36	5－86	11.0
5－7	132	5－47	2.10	5－87	195
5－8	3.62	5－48	3.77	5－88	43.1
5－9	2.82	5－49	3.88	5－89	55.3
5－10	35.4	5－50	2.10	5－90	143
5－11	79.7	5－51	2.56	5－91	711
5－12	45.4	5－52	1.95	5－92	23.1
5－13	4.32	5－53	2.54	5－93	1530
5－14	19.1	5－54	1.00	5－94	190
5－15	6.10	5－55	1.09	5－95	7.22
5－16	8.97	5－56	1.04	5－96	142
5－17	8.86	5－57	4.08	5－97	10.1
5－18	11.0	5－58	2.82	5－98	38.3
5－19	104	5－59	8.01	5－99	5.60
5－20	3.92	5－60	9.06	5－100	36.2
5－21	17.1	5－61	3.17	5－101	2120
5－22	7.13	5－62	1.56	5－102	7.35
5－23	3930	5－63	8.05	5－103	1.71
5－24	75.8	5－64	4.21	5－104	20.7
5－25	43.2	5－65	3.62	5－105	12.2
5－26	1.46	5－66	3.84	5－106	5.05
5－27	3.84	5－67	43.4	5－107	90.9
5－28	2.31	5－68	31.0	5－108	1.81
5－29	4.63	5－69	3.30	5－109	191
5－30	2.15	5－70	4.29	5－110	1.78
5－31	2.59	5－71	2.51	5－111	128
5－32	2.04	5－72	3.62	5－112	15.1
5－33	2.77	5－73	1.42	5－113	3.58
5－34	4.18	5－74	1.93	5－114	4.19
5－35	3.97	5－75	4.74	5－115	2.34
5－36	1.62	5－76	2.47	5－116	22.2
5－37	292	5－77	14.0	5－117	5.59
5－38	0.468	5－78	1.05	5－118	1.86
5－39	0.516	5－79	1.21	5－119	2.91
5－40	4.63	5－80	43.5	5－120	11.1
5－41	10.3	5－81	1.07	5－121	12.1

[1250]

[表73-5]

実施例番号	IC_{50}値 (nM)	実施例番号	IC_{50}値 (nM)	実施例番号	IC_{50}値 (nM)
5－122	30.3	5－162	3.66	5－202	1.62
5－123	4.33	5－163	1.84	5－203	1.33
5－124	10.8	5－164	4.84	5－204	0.882
5－125	10.9	5－165	2.05	5－205	2.74
5－126	26.1	5－166	5.99	5－206	0.853
5－127	3.94	5－167	5.26	5－207	1.36
5－128	10.3	5－168	5.97	5－208	3.50
5－129	38.4	5－169	7.97	5－209	2.75
5－130	7.90	5－170	6.25	5－210	2.44
5－131	10.8	5－171	1.63	5－211	1.10
5－132	4.97	5－172	54.2	5－212	1.98
5－133	3.50	5－173	34.7	5－213	0.847
5－134	4.55	5－174	30.0	5－214	1.92
5－135	1.88	5－175	4.93	5－215	1.01
5－136	30.7	5－176	20.9	5－216	2.56
5－137	8.18	5－177	2.77	5－217	1.65
5－138	3.21	5－178	55.7	5－218	1.99
5－139	2.95	5－179	32.5	5－219	0.813
5－140	10.8	5－180	6.40	5－220	2.13
5－141	3.49	5－181	3.51	5－221	0.695
5－142	1.74	5－182	30.0	5－222	1.79
5－143	3.11	5－183	1.68	5－223	2.08
5－144	1.11	5－184	2.53	5－224	0.949
5－145	2.43	5－185	0.919	5－225	0.809
5－146	1.02	5－186	2.63	5－226	4.00
5－147	3.62	5－187	4.16	5－227	0.851
5－148	3.40	5－188	0.855	5－228	3.17
5－149	2.58	5－189	1.46	6－1	1890
5－150	3.37	5－190	0.817	6－2	3760
5－151	4.46	5－191	1.45	6－3	672
5－152	2.36	5－192	0.470	6－4	344
5－153	0.961	5－193	2.00	6－5	272
5－154	4.30	5－194	2.15	6－6	435
5－155	1.10	5－195	2.07	6－7	443
5－156	7.52	5－196	1.41	6－8	2840
5－157	3.54	5－197	1.04	6－9	1010
5－158	3.51	5－198	2.90	6－10	1040
5－159	4.59	5－199	0.761	6－11	1360
5－160	4.55	5－200	0.548	6－12	1270
5－161	1.46	5－201	0.712	6－13	3040

[1251]

[表73-6]

実施例番号	IC_{50}値 (nM)	実施例番号	IC_{50}値 (nM)	実施例番号	IC_{50}値 (nM)
6－14	3530	8－2	20.0	10－9	4.69
6－15	3340	9－1	506	10－10	7.98
6－16	13000	10－1	3.22	10－11	8.10
6－17	10200	10－2	2.48	10－12	21.5
7－1	2.75	10－3	1.90	10－13	3.17
7－2	9.55	10－4	2.69	10－14	5.08
7－3	88.3	10－5	2.85	10－15	2.38
7－4	3.42	10－6	1.88	10－16	4.86
7－5	272	10－7	2.97	10－17	16.7
8－1	52.1	10－8	9.30	10－18	58.4

[1252] また、以下の試験例２に示す方法により、本願発明化合物のＬＰＡ３受容体拮抗活性を評価することもできる。

試験例２

（１）ＬＰＡ誘発細胞内Ca^{2+}濃度上昇反応に対する拮抗試験

ヒトＬＰＡＲ３を安定に発現する細胞を、ＬＰＡ誘発細胞内Ca^{2+}濃度上昇反応に対する拮抗試験に用いる。

Ｐｏｌｙ－Ｄ－Ｌｙｓｉｎｅ ９６ ｗｅｌｌ ｂｌａｃｋ ｐｌａｔｅに細胞を播種し、一晩培養する。ＰＢＳで洗浄後、Ｌｏａｄｉｎｇ Ｂｕｆｆｅｒ（１×ＨＢＳＳ、２０ｍＭ ＨＥＰＥＳ、２．５ｍＭ Ｐｒｏｂｅｎｅｃｉｄ、０．０５％ ＢＳＡ、０．２５ｍｇ／ｍＬ Ａｍａｒａｎｔｈ、０．０５％ Ｐｌｕｒｏｎｉｃ Ｆ－１２７、２００ｎＭ Ｆｌｕｏ－８、ｐＨ７．４）１００μＬを加え、６０分間インキュベーションする。試験化合物を含むＢａｓａｌ Ｂｕｆｆｅｒ（１×ＨＢＳＳ、２０ｍＭ ＨＥＰＥＳ、２．５ｍＭ Ｐｒｏｂｅｎｅｃｉｄ、０．０５％ ＢＳＡ、０．２５ｍｇ／ｍＬ Ａｍａｒａｎｔｈ、ｐＨ７．４）を５０μＬ加え、３７℃にて３０分培養する。ＦＤＳＳ７０００（浜松ホトニクス）内でＬＰＡを添加し、励起波長４８０ｎｍにおける波長５４０ｎｍの蛍光値を指標に細胞内Ca^{2+}濃度変化を検出し、基礎蛍光値と最大蛍光値との比（Ｒｍａｘ）を求め、ＬＰＡ誘発細胞内Ca^{2+}濃度上昇反応に対する５０％拮抗濃度（IC_{50}値）を算

出する。試験化合物を含まないＢａｓａｌ　Ｂｕｆｆｅｒ刺激下のＲｍａｘを対照値とする。ＬＰＡおよび試験化合物を含まないＢａｓａｌ　Ｂｕｆｆｅｒ刺激下のＲｍａｘを基礎値とする。

細胞内Ca^{2+}濃度上昇率（％）はＬＰＡおよび各濃度の試験化合物存在下でのＲｍａｘから基礎値を引いた値を対照値から基礎値を引いた値で除することで算出する。各試験化合物濃度をＸ軸、細胞内Ca^{2+}濃度上昇率（％）をＹ軸にプロットし、ＸＬｆｉｔを用いた非線形回帰によりIC_{50}値を算出する。

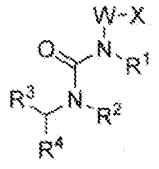
産業上の利用可能性

[1253] 本発明の化合物は優れたＬＰＡ１受容体拮抗活性を有し、本発明により、全身性強皮症など線維化を伴う疾患等の予防又は治療に有効な医薬品を提供することが可能となり、患者の負担を軽減し、医薬品産業の発達に寄与することが期待される。

請求の範囲

[請求項1] 下記式［Ｉ］

[化1]

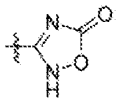


［Ｉ］

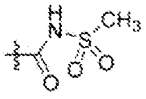
{上記式［Ｉ］中、

Ｘは、カルボキシ、Ｃ$_{1-4}$アルコキシカルボニル、カルバモイル、テトラゾリル、又は下記式群［II］から選ばれる基

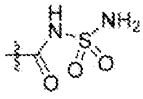
[化2]



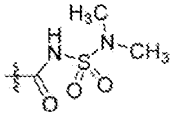
［II－１］、



［II－２］、



［II－３］、



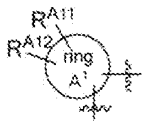
［II－４］、

［II－５］ ［II］

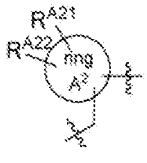
を示し；

Ｗは、直鎖状のＣ$_{1-3}$アルカンジイル、又は下記式群［III］から選ばれる構造

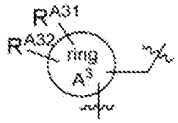
[化3]



［III－１］、



［III－２］、



［III－３］ ［III］

を示し、

ここで、
該直鎖状のＣ$_{1-3}$アルカンジイルは、Ｃ$_{1-6}$アルキル（該Ｃ$_{1-6}$アルキルは、ヒドロキシ及びカルボキシからなる群から選ばれる１個の基で置換されてもよい。）、ハロＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル、フェニルＣ$_{1-3}$アルキル、及びピリジルＣ$_{1-3}$アルキルからなる群から選ばれる１個の基で置換されてもよく、
そして、該直鎖状のＣ$_{1-3}$アルカンジイルが１個のメチルで置換されている場合は、さらに、１個のメチルで置換されてもよく、

環Ａ^{1}、環Ａ^{2}、及び環Ａ^{3}は、Ｃ$_{3-8}$シクロアルカン、部分的に飽和された９～１０員の縮環の炭化水素芳香環、酸素原子を含む４～８員の飽和のヘテロ環、硫黄原子を含む４～８員の飽和のヘテロ環、又は窒素原子を含む４～８員の飽和のヘテロ環を示し、
ここで、
該硫黄原子を含む４～８員の飽和のヘテロ環の中の硫黄原子は、１～２個のオキソで置換されてもよく、
該窒素原子を含む４～８員の飽和のヘテロ環の中の窒素原子は、Ｃ$_{1-4}$アルキルカルボニル及びＣ$_{1-4}$アルコキシカルボニルからなる群から選ばれる１個の基で置換されてもよく、
また、
Ｒ^{A11}、Ｒ^{A21}、及びＲ^{A31}は、独立して、水素原子、ヒドロキシ、カルボキシ、ハロゲン原子、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、Ｃ$_{1-6}$アルキルカルボニル、又は窒素原子を含む４～６員の飽和のヘテロシクリル（該窒素原子を含む４～６員の飽和のヘテロシクリルは、１個のＣ$_{1-3}$アルキルで置換されてもよい。）を示し、
Ｒ^{A12}、Ｒ^{A22}、及びＲ^{A32}は、独立して、水素原子、ハロゲン原子

、又はメチルを示し、

また、

R^{A11}及びR^{A12}、R^{A21}及びR^{A22}、並びにR^{A31}及びR^{A32}は、それぞれ、一緒になってオキソを形成してもよく、

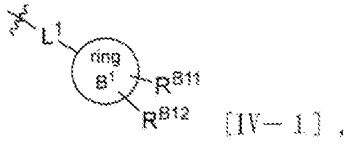
さらに、

R^{A11}及びR^{A12}、R^{A21}及びR^{A22}、並びにR^{A31}及びR^{A32}は、それぞれ隣接する環の中の炭素原子と一緒になってC_{3-6}シクロアルカンを形成してもよく；

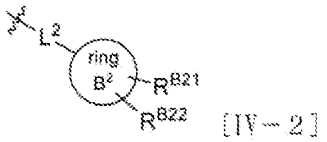
R^{1}は、水素原子又はメチルを示し；

R^{2}は、C_{6-10}アルキル、C_{6-10}アルケニル、C_{6-10}アルキニル、又は下記式［IV－１］若しくは［IV－２］で表される基

[化4]



［IV－１］，



［IV－２］

を示し、

ここで、

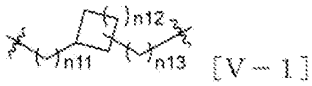
環B^{1}は、C_{3-8}シクロアルキル、窒素原子を含む４～８員の飽和のヘテロシクリル、フェニル、又は窒素原子を含む５～６員のヘテロアリールを示し、

R^{B11}及びR^{B12}は、独立して、水素原子、ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル、又はC_{1-6}アルコキシを示し、

L^{1}は、C_{3-8}アルカンジイル（該C_{3-8}アルカンジイルは、１～５個のフッ素原子で置換されてもよい。）、式［Ｖ－６］：－CH_2CH

$_2$ＣＨ＝Ｃ（ＣＨ$_3$）－で表される構造、又は下記式［Ｖ－１］で表される構造

[化5]



［Ｖ－１］

を示し、

ここで、

ｎ１１は、０～３の整数を示し、

ｎ１２は、０～５の整数を示し、

ｎ１３は、０～３の整数を示し、

また、

Ｃ$_{3-8}$アルカンジイルの中の炭素原子の１つであってＲ^{2}が結合する窒素原子から２原子以上離れている当該原子は、式－Ｏ－、式－Ｓ－、又は式－Ｎ（Ｒ^{L11}）－で置き換わってもよく、

さらに、

Ｃ$_{3-8}$アルカンジイルの中の連続する炭素原子の２つであってＲ^{2}が結合する窒素原子から１原子以上離れている当該原子は、式－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{L12}）－で置き換わってもよく、

Ｒ^{L11}は、水素原子又はＣ$_{1-3}$アルキルを示し、

Ｒ^{L12}は、水素原子又はＣ$_{1-3}$アルキルを示し、

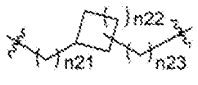
環Ｂ^{2}は、部分的に飽和された９～１０員の縮環のアリール、又は窒素原子を含む９～１０員の縮環のヘテロアリールを示し、

Ｒ^{B21}及びＲ^{B22}は、独立して、水素原子、ハロゲン原子、Ｃ$_{1-6}$アルキル、又はＣ$_{1-6}$アルコキシを示し、

Ｌ^{2}は、Ｃ$_{1-2}$アルカンジイル（該Ｃ$_{1-2}$アルカンジイルは、１～４個

のフッ素原子で置換されてもよい。）、C_{3-6}アルカンジイル（該C_{3-6}アルカンジイルは、１～５個のフッ素原子で置換されてもよい。）、又は下記式［Ｖ－２］で表される構造

[化6]



［Ｖ－２］

を示し、

ここで、

ｎ２１は、０～３の整数を示し、

ｎ２２は、０～５の整数を示し、

ｎ２３は、０～３の整数を示し、

また、

C_{3-6}アルカンジイルの中の炭素原子の１つであってR^2が結合する窒素原子から２原子以上離れている当該原子は、式－Ｏ－、式－Ｓ－、又は式－Ｎ（R^{L21}）－で置き換わってもよく、

さらに、

C_{3-6}アルカンジイルの中の連続する炭素原子の２つであってR^2が結合する窒素原子から１原子以上離れている当該原子は、式－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（R^{L22}）－で置き換わってもよく、

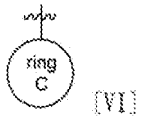
R^{L21}は、水素原子又はC_{1-3}アルキルを示し、

R^{L22}は、水素原子又はC_{1-3}アルキルを示し；

R^3は、水素原子又はC_{1-3}アルキル（該C_{1-3}アルキルは、ヒドロキシ及びメトキシからなる群から選ばれる１個の基で置換されてもよい。）を示し；

R^4は、下記式［VI］で表される基

[化7]



［VI］

を示し、

ここで、

環Ｃは、フェニル、窒素原子を含む６員のヘテロアリール、又は９～１０員の縮環のヘテロアリールを示し、

該フェニルは、ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、及びC_{1-6}アルキルカルボニルからなる群から選ばれる１個の基で置換され、さらに、

ヒドロキシ、カルボキシ、カルバモイル、シアノ、ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル（該C_{1-6}アルキルは、ヒドロキシ及びC_{1-6}アルコキシからなる群から選ばれる１個の基で置換されてもよい。）、ハロC_{1-6}アルキル（該ハロC_{1-6}アルキルは、１個のヒドロキシで置換されてもよい。）、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-8}シクロアルキル（該C_{3-8}シクロアルキルは、１個のヒドロキシで置換されてもよい。）、C_{1-6}アルコキシ、ハロC_{1-6}アルコキシ、C_{3-8}シクロアルコキシ、C_{1-6}アルキルスルファニル、C_{1-6}アルキルスルフィニル、C_{1-6}アルキルスルホニル、モノC_{1-6}アルキルアミノ、ジC_{1-6}アルキルアミノ、C_{1-6}アルキルカルボニル、ハロC_{1-6}アルキルカルボニル、C_{1-6}アルコキシカルボニル、モノC_{1-6}アルキルアミノカルボニル、及びジC_{1-6}アルキルアミノカルボニルからなる群から同一に又は異なって選ばれる１～４個の基で置換されてもよく、

該窒素原子を含む６員のヘテロアリールは、１個のC_{1-6}アルコキシ

で置換され、さらに、
シアノ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、及びオキソからなる群から同一に又は異なって選ばれる１～２個の基で置換されてもよく、
該９～１０員の縮環のヘテロアリールは、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、及びオキソからなる群から同一に又は異なって選ばれる１～４個の基で置換されてもよく；

また、
R^3及びR^4は、それらが隣接する炭素原子と一緒になって、部分的に飽和された９～１０員の縮環の炭化水素芳香環又は部分的に飽和された酸素原子を含む９～１０員の縮環のヘテロ芳香環を形成してもよく、
ここで、
該部分的に飽和された９～１０員の縮環の炭化水素芳香環は、１～２個のハロゲン原子で置換されてもよく、
該部分的に飽和された酸素原子を含む９～１０員の縮環のヘテロ芳香環は、１～２個のハロゲン原子で置換されてもよい。}
で表される化合物若しくはその製薬学的に許容される塩又はそれらの水和物。

[請求項2] Wに関する式群［III］において、
R^{A11}、R^{A21}、及びR^{A31}は、独立して、水素原子、ヒドロキシ、カルボキシ、ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、又は窒素原子を含む４～６員の飽和のヘテロシクリル（該窒素原子を含む４～６員の飽和のヘテロシクリルは、１個のC_{1-3}アルキルで置換されてもよい。）を示し、
R^{A12}、R^{A22}、及びR^{A32}は、独立して、水素原子、ハロゲン原子、又はメチルを示し、

また、

R^{A11}及びR^{A12}、R^{A21}及びR^{A22}、並びにR^{A31}及びR^{A32}は、それぞれ、一緒になってオキソを形成してもよく、

さらに、

R^{A11}及びR^{A12}、R^{A21}及びR^{A22}、並びにR^{A31}及びR^{A32}は、それぞれ隣接する環の中の炭素原子と一緒になってC_{3-6}シクロアルカンを形成してもよく、

R^{2}に関する式［IV－１］において、

L^{1}は、C_{3-8}アルカンジイル（該C_{3-8}アルカンジイルは、１～５個のフッ素原子で置換されてもよい。）、又は式［Ｖ－１］で表される構造を示し、

ここで、

C_{3-8}アルカンジイルの中の炭素原子の１つであってR^{2}が結合する窒素原子から２原子以上離れている当該原子は、式－Ｏ－、式－Ｓ－、又は式－Ｎ（R^{L11}）－で置き換わってもよく、

さらに、

C_{3-8}アルカンジイルの中の連続する炭素原子の２つであってR^{2}が結合する窒素原子から１原子以上離れている当該原子は、式－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（R^{L12}）－で置き換わってもよく、

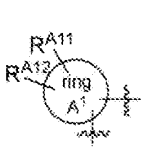
R^{L11}は、水素原子又はC_{1-3}アルキルを示し、

R^{L12}は、水素原子又はC_{1-3}アルキルを示す、請求項１に記載の化合物若しくはその製薬学的に許容される塩又はそれらの水和物。

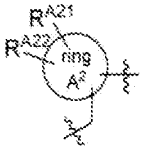
［請求項3］ 前記式［Ｉ］において、

Ｗが、直鎖状のC_{1-3}アルカンジイル、又は下記式群［III］から選ばれる構造

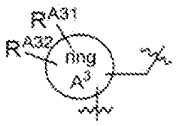
[化8]



[III－1]、



[III－2]、



[III－3]　　[III]

であり、

ここで、

該直鎖状のC_{1-3}アルカンジイルは、C_{1-6}アルキル（該C_{1-6}アルキルは、ヒドロキシ及びカルボキシからなる群から選ばれる１個の基で置換されてもよい。）、ハロC_{1-6}アルキル、C_{3-8}シクロアルキル、フェニルC_{1-3}アルキル、及びピリジルC_{1-3}アルキルからなる群から選ばれる１個の基で置換されてもよく、

そして、該直鎖状のC_{1-3}アルカンジイルが１個のメチルで置換されている場合は、さらに、１個のメチルで置換されてもよく、

環A^1は、C_{3-8}シクロアルカン、ジヒドロインデン、オキセタン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロチオピラン、アゼチジン、ピロリジン、又はピペリジンであり、

環A^2は、C_{3-8}シクロアルカン、又はテトラヒドロピランであり、

環A^3は、C_{3-8}シクロアルカン、ジヒドロインデン、又はテトラヒドロピランであり、

ここで、

該テトラヒドロチオピランの中の硫黄原子は、１～２個のオキソで置換されてもよく、

また、

該アゼチジン、ピロリジン、及びピペリジンの中のそれぞれの窒素原子は、１個のC_{1-4}アルキルカルボニルで置換されてもよく、

そして、

R^{A11}は、水素原子、ヒドロキシ、カルボキシ、ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}アルキルカルボニル、又は窒素原子を含む４～６員の飽和のヘテロシクリル（該窒素原子を含む４～６員の飽和のヘテロシクリルは、１個のC_{1-3}アルキルで置換されてもよい。）であり、

R^{A12}は、水素原子、ハロゲン原子、又はメチルを示し、

また、R^{A11}及びR^{A12}は、それぞれ、一緒になってオキソを形成してもよく、

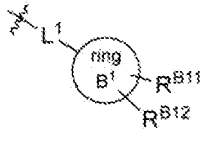
R^{A21}及びR^{A22}は、ともに、水素原子であり、

R^{A31}及びR^{A32}は、ともに、水素原子であり、

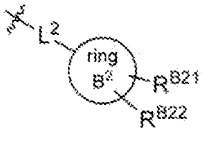
さらに、R^{A11}及びR^{A12}は、それぞれ隣接する環の中の炭素原子と一緒になってC_{3-6}シクロアルカンを形成してもよく；

R^2が、C_{6-10}アルキル、又は下記式［IV－１］若しくは［IV－２］で表される基

[化9]



［IV－１］，



［IV－２］

であり、

ここで、

環B^1は、C_{3-8}シクロアルキル、ピペリジニル、フェニル、ピラゾリル、又はピリジルであり、

R^{B11}及びR^{B12}は、独立して、水素原子、ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル、又はC_{1-6}アルコキシであり、

L^1は、下記式［Ｖ－３］～［Ｖ－１２］、［Ｖ－１４］～［Ｖ－１９］で表される構造

[化10]

$-(CH_2)_{n4}-$ ［Ｖ－３］，

$-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2-$ ［Ｖ－４］，

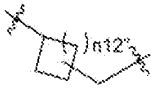
$-CH_2CH_2CH_2CH(CH_3)-$ ［Ｖ－５］，

$-CH_2CH_2CH=C(CH_3)-$ ［Ｖ－６］，

$-CH_2CH_2CF_2CH_2-$ ［Ｖ－７］，

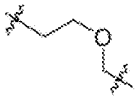
$-CH_2CH_2CH_2CF_2-$ ［Ｖ－８］，

［Ｖ－９］，

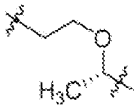


［Ｖ－１０］，

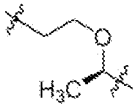
$-CH_2CH_2CH_2-O-$ ［Ｖ－１１］，



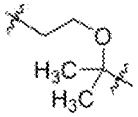
［Ｖ－１２］，



［Ｖ－１４］，



［Ｖ－１５］，



［Ｖ－１６］，

$-CH_2CH_2CH_2-S-$ ［Ｖ－１７］，

$-CH_2CH_2CH_2-N(CH_3)-$ ［Ｖ－１８］，

$-CH_2-C(=O)NH-CH_2-$ ［Ｖ－１９］

のいずれかであり、

ここで、

ｎ４は、３～５の整数を示し、

ｎ１２’は、０～３の整数を示し、

ｎ１２”は、０～３の整数を示し、

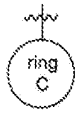
また、
環Ｂ[2]は、ジヒドロインデニル、インドリル、又はイソインドリニルであり、
Ｒ[B21]及びＲ[B22]は、同一に、水素原子であり、
Ｌ[2]は、下記式［Ｖ－２０］で表される構造
[化11]

$$-(CH_2)_{n5}-\quad [V-20]$$

であり、

ここで、
ｎ５は、１～２の整数を示し；

Ｒ[4]が、下記式［VI］で表される基
[化12]



[VI]

であって、

ここで、
環Ｃは、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾジオキサニル、インドリル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ピラゾロピリジニル、インドリニル、又はジヒドロキナゾリニルであり、
該フェニルは、ハロゲン原子、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、

及びC_{1-6}アルキルカルボニルからなる群から選ばれる１個の基で置換され、さらに、

ヒドロキシ、カルボキシ、カルバモイル、シアノ、ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル（該C_{1-6}アルキルは、ヒドロキシ及びC_{1-6}アルコキシからなる群から選ばれる１個の基で置換されてもよい。）、ハロC_{1-6}アルキル（該ハロC_{1-6}アルキルは、１個のヒドロキシで置換されてもよい。）、C_{2-6}アルケニル、C_{3-8}シクロアルキル（該C_{3-8}シクロアルキルは、１個のヒドロキシで置換されてもよい。）、C_{1-6}アルコキシ、ハロC_{1-6}アルコキシ、C_{3-8}シクロアルコキシ、C_{1-6}アルキルスルフィニル、C_{1-6}アルキルスルホニル、モノC_{1-6}アルキルアミノ、ジC_{1-6}アルキルアミノ、C_{1-6}アルキルカルボニル、ハロC_{1-6}アルキルカルボニル、C_{1-6}アルコキシカルボニル、及びモノC_{1-6}アルキルアミノカルボニルからなる群から同一に又は異なって選ばれる１～４個の基で置換されてもよく、

該ピリジルは、１個のC_{1-6}アルコキシで置換され、さらに、

シアノ及びC_{1-6}アルコキシからなる群から選ばれる１個の基で置換されてもよく、

該ピリミジニルは、１個のC_{1-6}アルコキシで置換され、さらに、

１個のC_{1-6}アルコキシで置換されてもよく、

該ジヒドロピリジニルは、１個のC_{1-6}アルコキシで置換され、さらに、

C_{1-6}アルキル、及びオキソからなる群から同一に又は異なって選ばれる１～２個の基で置換されてもよく、

該ジヒドロベンゾフラニル及びベンゾジオキサニルは、１個のC_{1-6}アルコキシで置換されてもよく、

該インドリル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ピラゾロピリジニル、及びインドリニルは、C_{1-6}アルキル及びC_{1-6}アルコキシからなる群から同一に又は異なって選ばれる１～２個の基で置換されて

もよく、

該ジヒドロキナゾリニルは、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、及びオキソからなる群から同一に又は異なって選ばれる１～４個の基で置換されてもよく；

また、

R^3及びR^4が、それらが隣接する炭素原子と一緒になって形成する縮環は、ジヒドロインデン又はジヒドロベンゾフランであり、

該ジヒドロインデン及びジヒドロベンゾフランは、１～２個のハロゲンで置換されてもよい、

請求項１又は２に記載の化合物若しくはその製薬学的に許容される塩又はそれらの水和物。

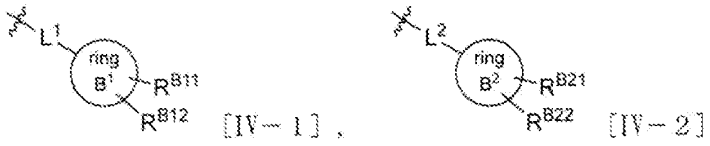
[請求項4] 前記式［Ｉ］において、

Ｘが、カルボキシ、C_{1-4}アルコキシカルボニル、又はテトラゾリルであり；

R^1が、水素原子であり；

R^2が、前述の式［IV－１］又は［IV－２］で表される基

[化13]

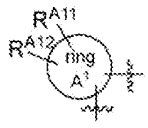


である、請求項１又は２に記載の化合物若しくはその製薬学的に許容される塩又はそれらの水和物。

[請求項5] 前記式［Ｉ］において、

Ｗが、メタンジイル又は下記式［III-１］で表される構造

[化14]



[III－1]

であり、

ここで、

該メタンジイルは、Ｃ$_{1-6}$アルキル（該Ｃ$_{1-6}$アルキルは、ヒドロキシ及びカルボキシからなる群から選ばれる１個の基で置換されてもよい。）、ハロＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル、フェニルＣ$_{1-3}$アルキル、及びピリジルＣ$_{1-3}$アルキルからなる群から選ばれる１個の基で置換されてもよく、

そして、該メタンジイルが１個のメチルで置換されている場合は、さらに、１個のメチルで置換されてもよく、

また、

該式［III-１］で表される構造において、

環Ａ^{1}は、Ｃ$_{3-8}$シクロアルカン、部分的に飽和された９～１０員の縮環の炭化水素芳香環、酸素原子を含む４～８員の飽和のヘテロ環、硫黄原子を含む４～８員の飽和のヘテロ環、又は窒素原子を含む４～８員の飽和のヘテロ環であり、

ここで、

該硫黄原子を含む４～８員の飽和のヘテロ環の中の硫黄原子は、１～２個のオキソで置換されてもよく、

また、

該窒素原子を含む４～８員の飽和のヘテロ環の中の窒素原子は、Ｃ$_{1-4}$アルキルカルボニル及びＣ$_{1-4}$アルコキシカルボニルからなる群から選ばれる１個の基で置換されてもよく、

そして、

R^{A11}は、水素原子、ヒドロキシ、カルボキシ、ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、又は窒素原子を含む４～６員の飽和のヘテロシクリル（該窒素原子を含む４～６員の飽和のヘテロシクリルは、１個のC_{1-3}アルキルで置換されてもよい。）であり、

R^{A12}は、水素原子、ハロゲン原子、又はメチルであり、

また、

R^{A11}及びR^{A12}は、それぞれ、一緒になってオキソを形成してもよく、

さらに、

R^{A11}及びR^{A12}は、それぞれ隣接する環の中の炭素原子と一緒になってC_{3-6}シクロアルカンを形成してもよい、

請求項１、２、又は４に記載の化合物若しくはその製薬学的に許容される塩又はそれらの水和物。

[請求項6] 前記式［Ｉ］において、

R^{4}が、下記式［VI］で表される基

[化15]

［VI］

であって、

ここで、

環Ｃが、フェニルであり、

該フェニルは、ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、及びC_{1-6}アルキルカルボニルからなる群から選ばれる１個の基で置換され、さらに、

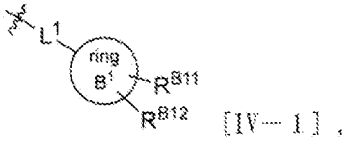
ヒドロキシ、カルボキシ、カルバモイル、シアノ、ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル（該C_{1-6}アルキルは、ヒドロキシ及びC_{1-6}アルコキシからなる群から選ばれる１個の基で置換されてもよい。）、ハロC_{1-6}アルキル（該ハロC_{1-6}アルキルは、１個のヒドロキシで置換されてもよい。）、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-8}シクロアルキル（該C_{3-8}シクロアルキルは、１個のヒドロキシで置換されてもよい。）、C_{1-6}アルコキシ、ハロC_{1-6}アルコキシ、C_{3-8}シクロアルコキシ、C_{1-6}アルキルスルファニル、C_{1-6}アルキルスルフィニル、C_{1-6}アルキルスルホニル、モノC_{1-6}アルキルアミノ、ジC_{1-6}アルキルアミノ、C_{1-6}アルキルカルボニル、ハロC_{1-6}アルキルカルボニル、C_{1-6}アルコキシカルボニル、モノC_{1-6}アルキルアミノカルボニル、及びジC_{1-6}アルキルアミノカルボニルからなる群から同一に又は異なって選ばれる１～４個の基で置換されてもよい、

請求項１、２、４、又は５のいずれか１項に記載の化合物若しくはその製薬学的に許容される塩又はそれらの水和物。

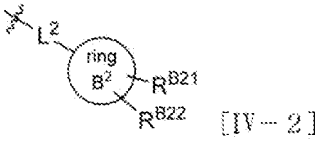
[請求項7] 前記式［Ｉ］において、

R^2が、下記式［IV－１］又は［IV－２］で表される基

[化16]



［IV－１］，



［IV－２］

であり、

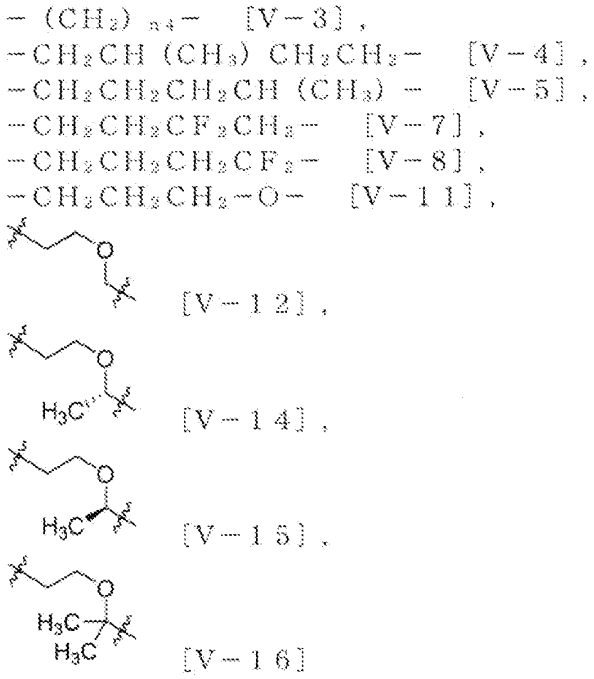
ここで、

環B^1は、フェニルであり、

R^{B11}及びR^{B12}は、独立して、水素原子、ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル、又はC_{1-6}アルコキシであり、

L^1が、下記式［Ｖ－３］～［Ｖ－５］、［Ｖ－７］～［Ｖ－８］、［Ｖ－１１］～［Ｖ－１２］、［Ｖ－１４］～［Ｖ－１６］で表される構造

[化17]



のいずれかであり、

ここで、

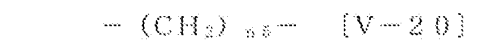
ｎ４は、３～５の整数を示し、

環B^2は、ジヒドロインデニル、インドリル、又はイソインドリニルであり、

R^{B21}及びR^{B22}は、同一に、水素原子であり、

Ｌ^{2}は、下記式［Ｖ－２０］で表される構造

[化18]



［Ｖ－２０］

であり、

ここで、

ｎ５は、１～２の整数

である、請求項１、２、４～６のいずれか１項に記載の化合物若しくはその製薬学的に許容される塩又はそれらの水和物。

[請求項8] 前記式［Ｉ］において、

Ｘが、カルボキシであり；

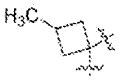
Ｗが、下記式［III－４］～［III－１７］で表される構造

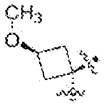
[化19]

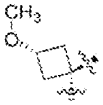
[III－4],

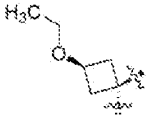
[III－5],

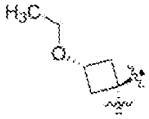
[III－6],

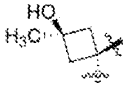

[III－7],

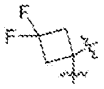

[III－8],

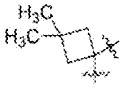

[III－9],


[III－10],


[III－11],


[III－12],


[III－13],


[III－14],

[III－15],

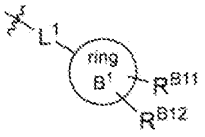
[III－16],

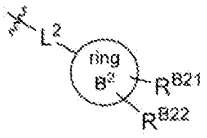
[III－17]

のいずれかであり；

R^2が、下記式［IV－１］又は［IV－２］で表される基

[化20]


[IV－1]，


[IV－2]

であり、

ここで、

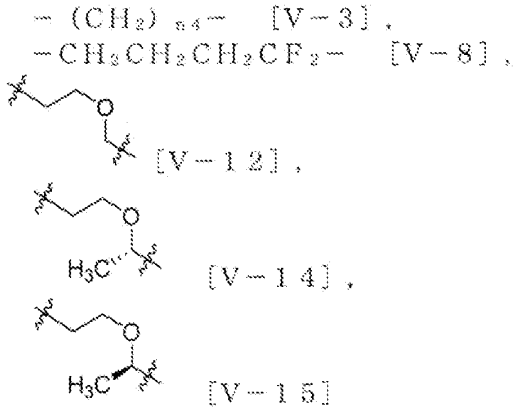
環Ｂ[1]は、フェニルであり、

Ｒ[B11]及びＲ[B12]は、同一に、水素原子

であり、

Ｌ[1]が、下記式［Ｖ－３］、［Ｖ－８］、［Ｖ－１２］、［Ｖ－１４］、又は［Ｖ－１５］で表される構造

[化21]



であり、

ここで、

ｎ４が、３～４の整数であり、

また、

環Ｂ[2]は、ジヒドロインデニルであり、

Ｒ[B21]及びＲ[B22]は、同一に、水素原子であり、

Ｌ[2]は、下記式［Ｖ－２０］で表される構造

[化22]

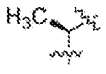
であり、

ここで、

ｎ５は、２であり；

Ｒ^{3}が、下記式［VII］で表される立体配置

［化23］

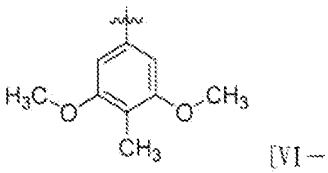


［VII］

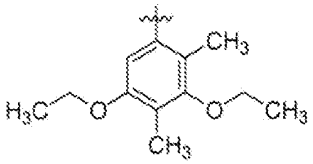
を有するメチルであり；

Ｒ^{4}が、下記式［VI－１］～［VI－２１］のいずれかで表される基

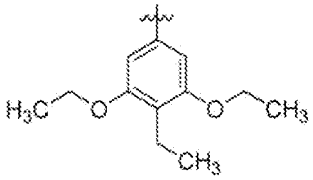
[化24]



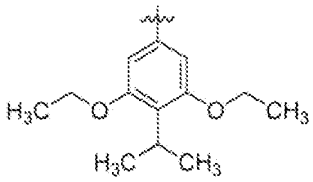
[VI－1],



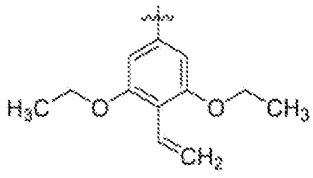
[VI－2],



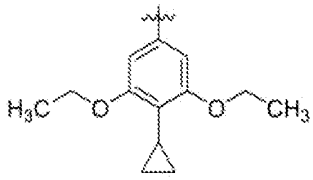
[VI－3],



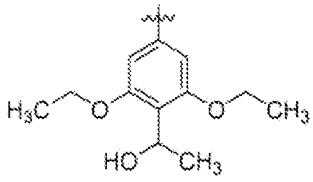
[VI－4],



[VI－5],

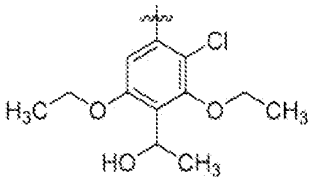


[VI－6],

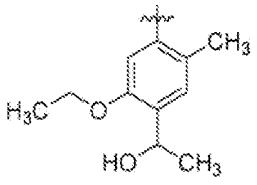


[VI－7],

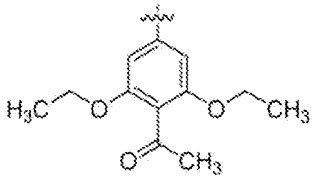
[化25]



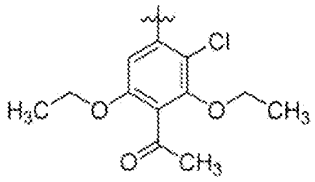
[VI－8],



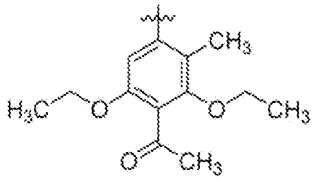
[VI－9],



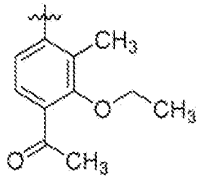
[VI－10],



[VI－11],

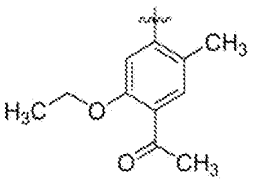


[VI－12],

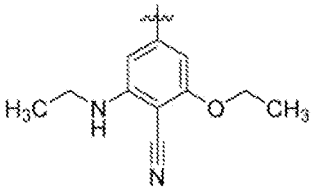


[VI－13],

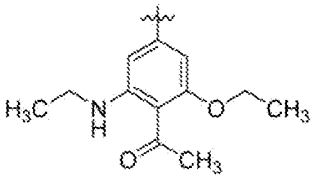
[化26]



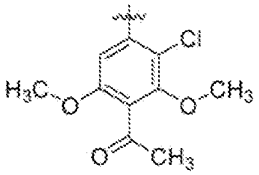
[VI－１４]，



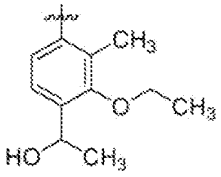
[VI－１５]，



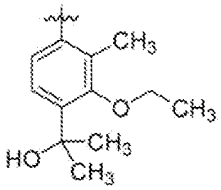
[VI－１６]，



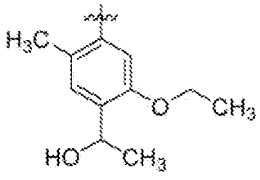
[VI－１７]，



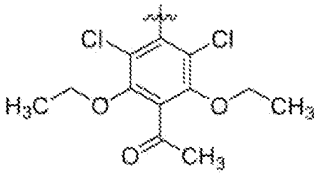
[VI－１８]，



[VI－１９]，



[VI－２０]，



[VI－２１]

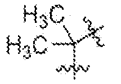
である、請求項４～７のいずれか１項に記載の化合物若しくはその製薬学的に許容される塩又はそれらの水和物。

[請求項9] 前記式［Ｉ］において、

Ｘが、カルボキシであり；

Ｗが、下記式［III－４］～［III－１１］、［III－１３］～［III－１４］、又は［III－１８］～［III－１９］で表される構造

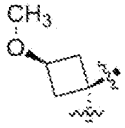
[化27]

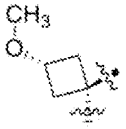

［III－４］，

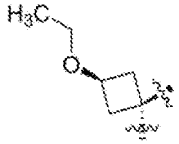
［III－５］，

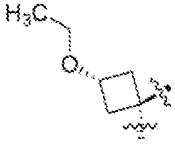
［III－６］，

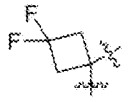
［III－７］，

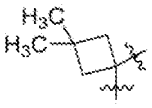

［III－８］，


［III－９］，


［III－１０］，


［III－１１］，


［III－１３］，


［III－１４］，

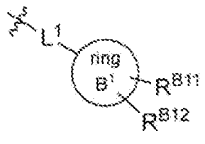
［III－１８］，

［III－１９］

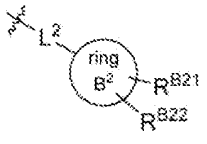
であり；

Ｒ²が、下記式［IV－１］又は［IV－２］で表される基

[化28]



[IV－1]，



[IV－2]

であり、

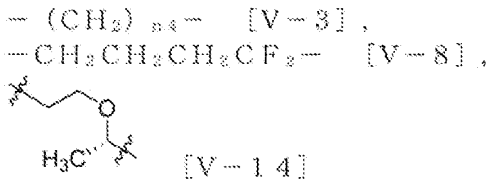
ここで、

環Ｂ[1]は、フェニルであり、

Ｒ[Ｂ１１]及びＲ[Ｂ１２]は、同一に、水素原子であり、

Ｌ[1]が、下記式［Ｖ－３］、［Ｖ－８］、又は［Ｖ－１４］で表される構造

[化29]



であり、

ここで、

ｎ４が、４であり、

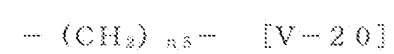
また、

環Ｂ[2]は、ジヒドロインデニルであり、

Ｒ[Ｂ２１]及びＲ[Ｂ２２]は、同一に、水素原子であり、

Ｌ[2]は、下記式［Ｖ－２０］で表される構造

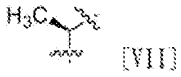
[化30]



であり、

ここで、
ｎ５は、２であり；

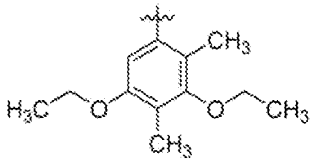
Ｒ[3]が、下記式［VII］で表される立体配置
[化31]


[VII]

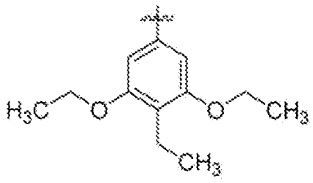
を有するメチルであり；

Ｒ[4]が、下記式［VI－２］、［VI－３］、［VI－８］、［VI－１０］～［VI－１２］、［VI－１６］、［VI－１９］、又は［VI－２１］で表される基

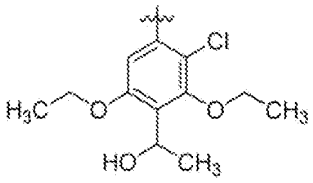
[化32]



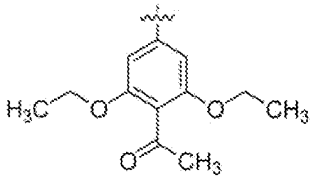
[VI－2]，



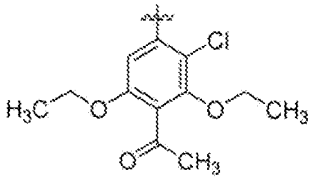
[VI－3]，



[VI－8]，

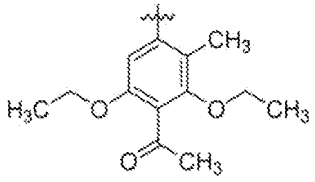


[VI－10]，

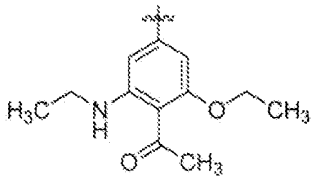


[VI－11]，

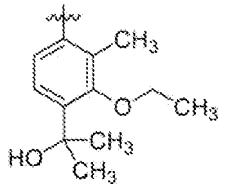
[化33]



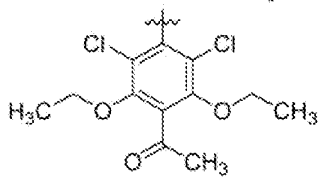
[VI－１２]，



[VI－１６]，



[VI－１９]，



[VI－２１]

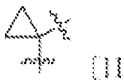
である、請求項４～７のいずれか１項に記載の化合物若しくはその製薬学的に許容される塩又はそれらの水和物。

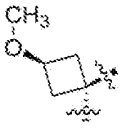
[請求項10] 前記式［Ｉ］において、

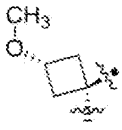
Ｘが、カルボキシ又はテトラゾリルであり；

Ｗが、下記式［III－５］、［III－８］～［III－１１］、又は［III－１３］で表される構造

[化34]

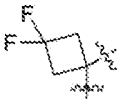

[III－5],


[III－8],


[III－9],

[III－10],

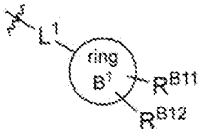
[III－11],

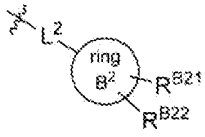

[III－13]

であり；

R^2が、下記式［IV－１］又は［IV－２］で表される基

[化35]


[IV－1]，


[IV－2]

であり、

ここで、

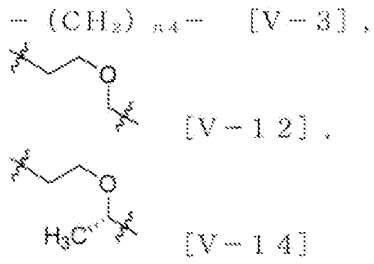
環B^1は、フェニルであり、

R^{B11}及びR^{B12}は、同一に、水素原子

であり、

L^1が、下記式［V－３］、［V－１２］、又は［V－１４］で表される構造

[化36]



[V－３]，

[V－１２]，

[V－１４]

であり、

ここで、

ｎ４が、４の整数であり、

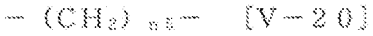
また、

環Ｂ[2]は、ジヒドロインデニルであり、

Ｒ[B21]及びＲ[B22]は、同一に、水素原子であり、

Ｌ[2]は、下記式［Ｖ－２０］で表される構造

[化37]



[V－２０]

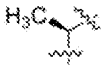
であり、

ここで、

ｎ５は、２であり；

Ｒ[3]が、下記式［VII］で表される立体配置

[化38]

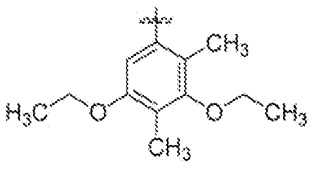


[VII]

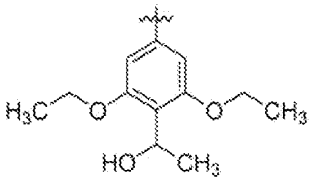
を有するメチルであり；

R^4が、下記式［VI－２］、［VI－７］、［VI－８］、［VI－１０］、［VI－１１］、又は［VI－１２］で表される基

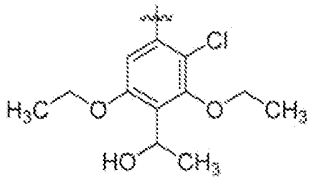
[化39]



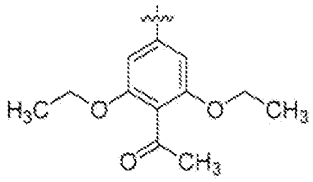
［VI－２］，



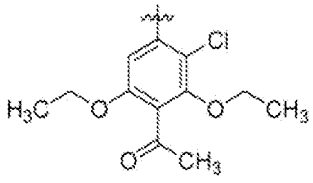
［VI－７］，



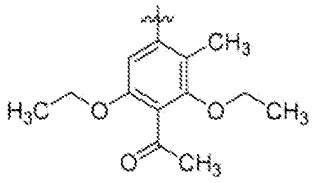
［VI－８］，



［VI－１０］，



［VI－１１］，

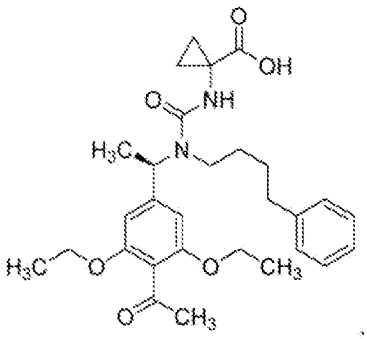


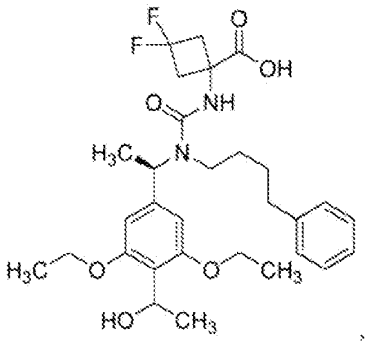
［VI－１２］

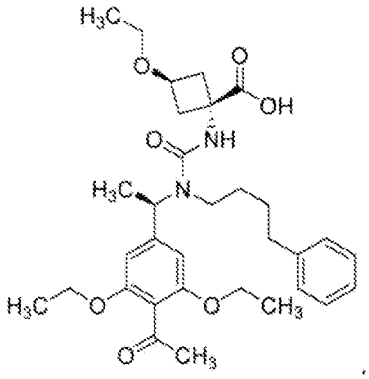
である、請求項４～７のいずれか１項に記載の化合物若しくはその製薬学的に許容される塩又はそれらの水和物。

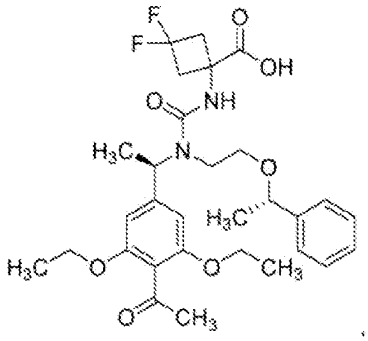
[請求項11] 請求項１に記載の、以下に示すいずれかの化合物若しくはその製薬学的に許容される塩又はそれらの水和物：

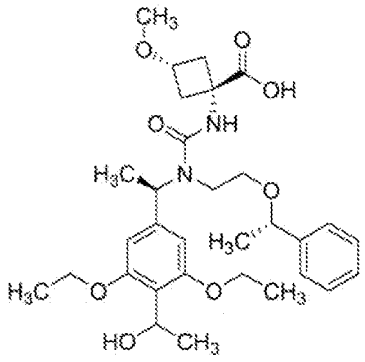
[化40]

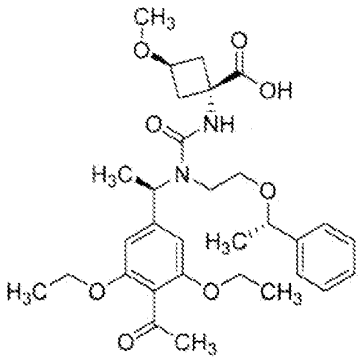




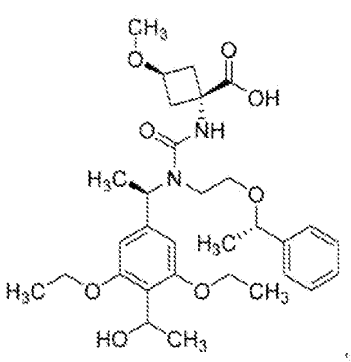


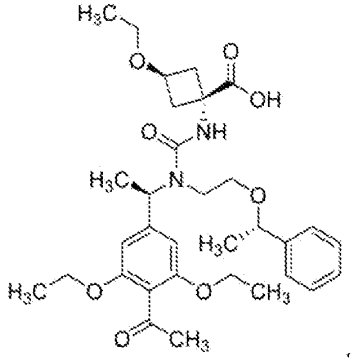


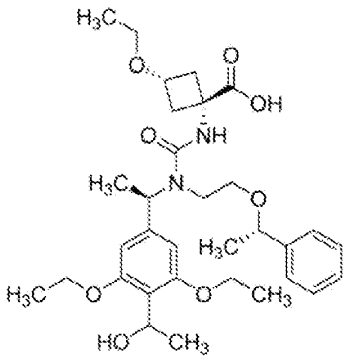


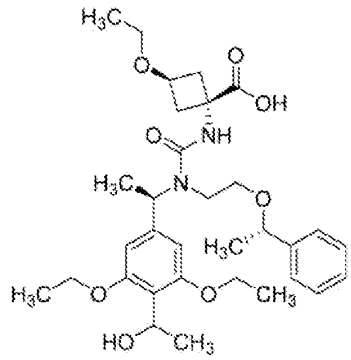


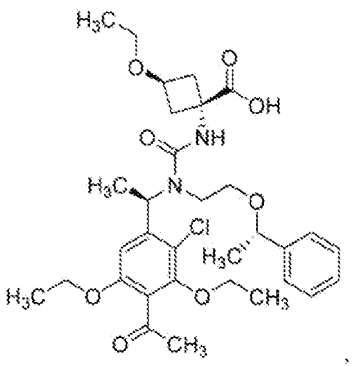
[化41]

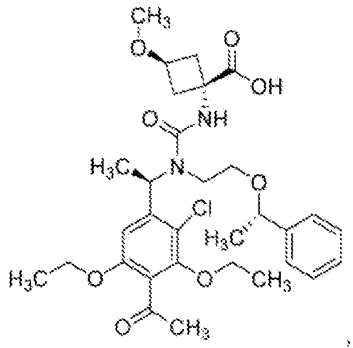




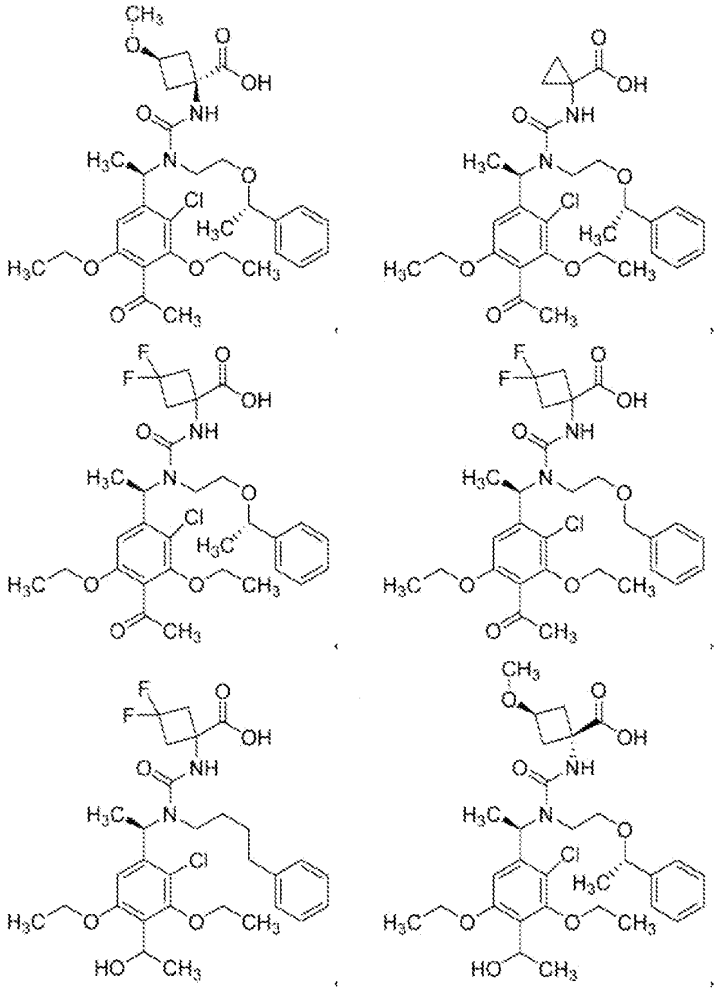




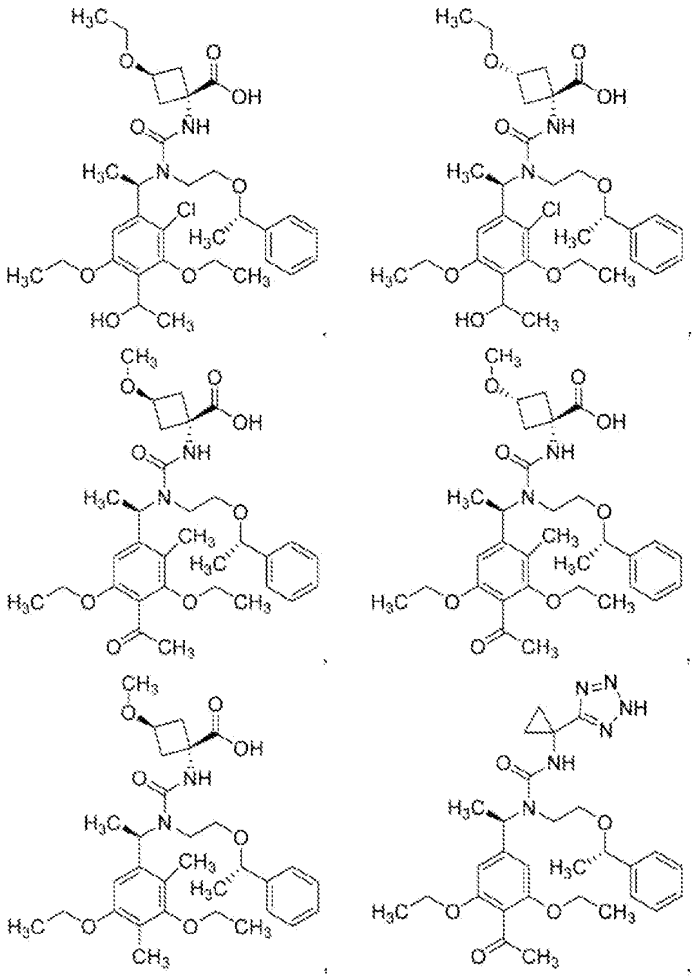




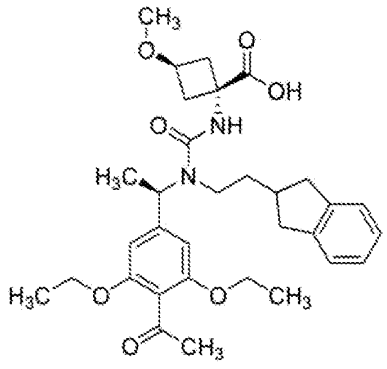
[化42]



[化43]

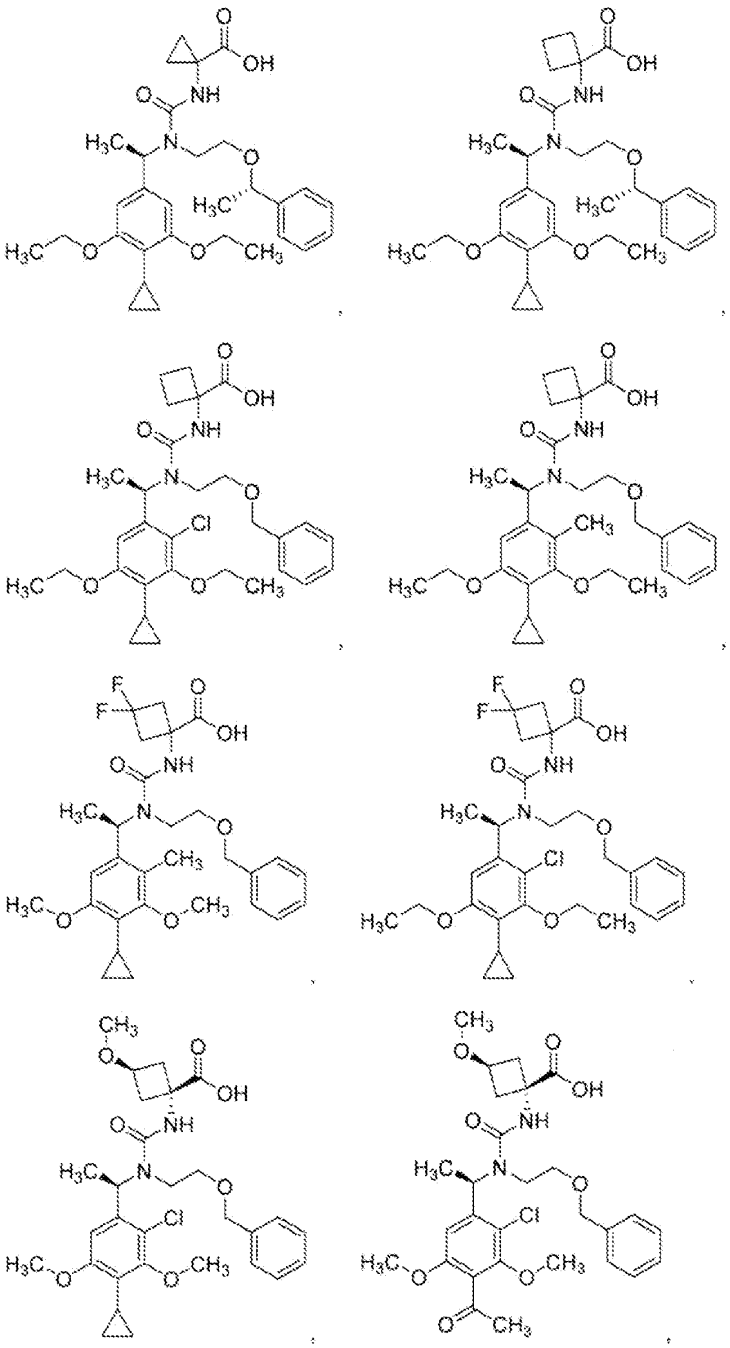


[化44]

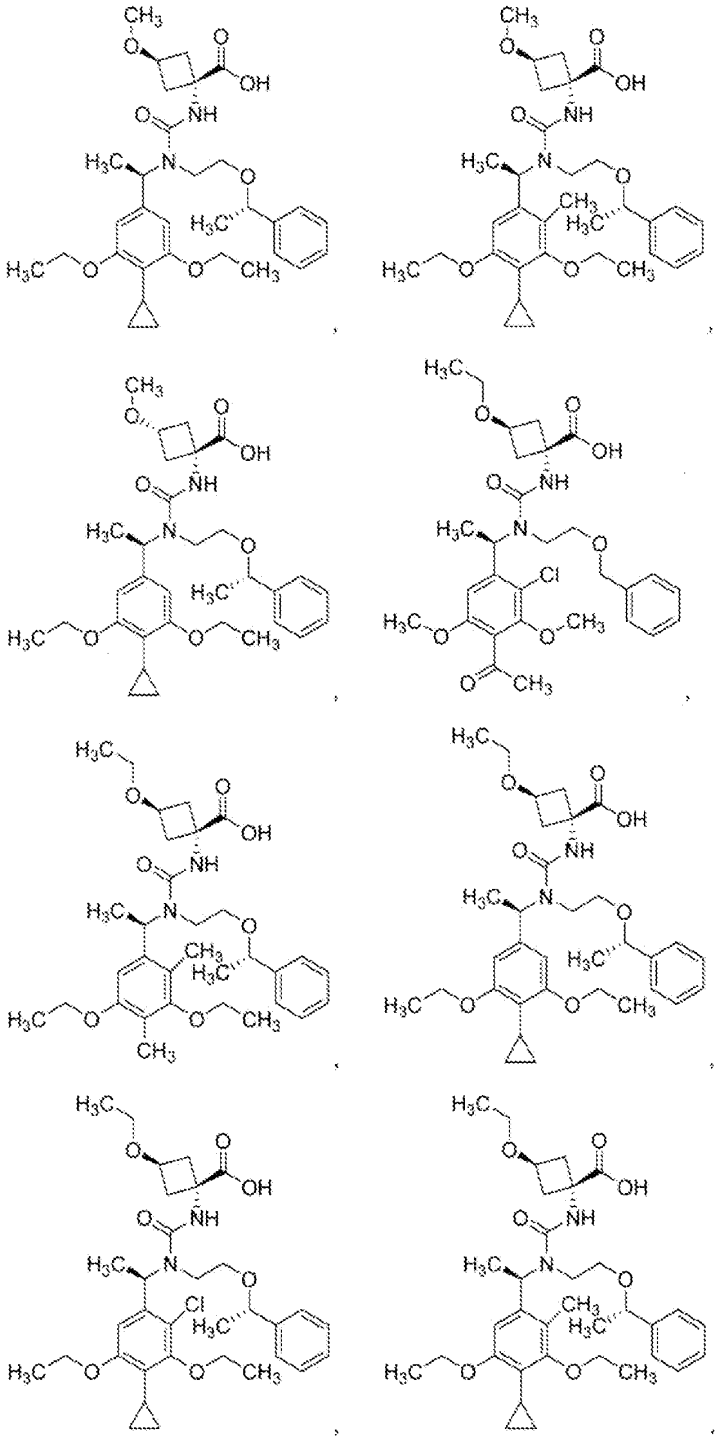


[請求項12] 請求項１に記載の、以下に示すいずれかの化合物若しくはその製薬学的に許容される塩又はそれらの水和物：

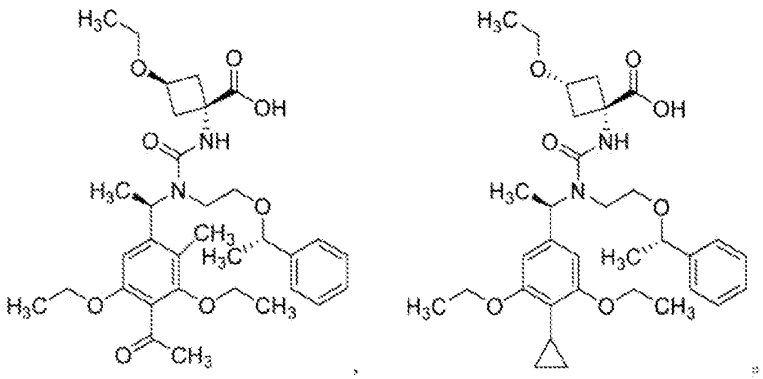
[化45]



[化46]



[化47]



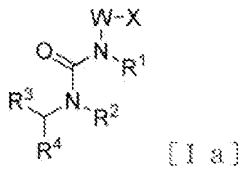
[請求項13] 請求項１～１２のいずれか１項に記載の化合物若しくはその製薬学的に許容される塩又はそれらの水和物を有効成分として含有する医薬。

[請求項14] 請求項１～１２のいずれか１項に記載の化合物若しくはその製薬学的に許容される塩又はそれらの水和物を有効成分として含有するＬＰＡ１受容体拮抗剤。

[請求項15] 請求項１～１２のいずれか１項に記載の化合物若しくはその製薬学的に許容される塩又はそれらの水和物を有効成分として含有する全身性強皮症の予防又は治療薬。

[請求項16] 下記式［Ｉａ］

[化48]

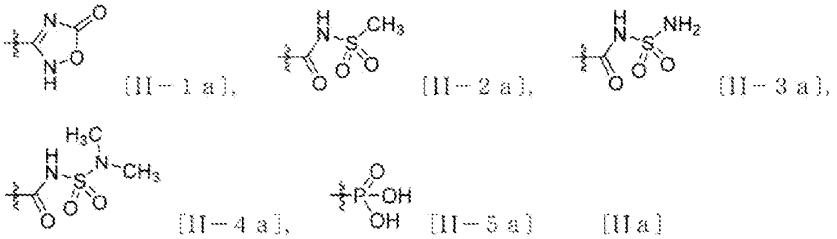


［Ｉａ］

｛上記式［Ｉａ］中、

Ｘは、カルボキシ、C_{1-4}アルコキシカルボニル、カルバモイル、テトラゾリル、又は下記式群［IIａ］から選ばれる構造

[化49]



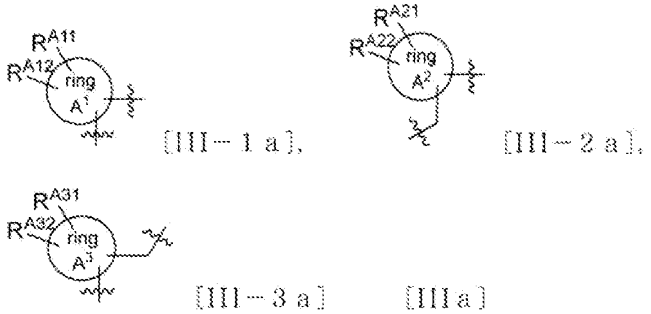
[II－1ａ]、 [II－2ａ]、 [II－3ａ]、

[II－4ａ]、 [II－5ａ] [IIａ]

を示し；

Wは、直鎖状のＣ$_{1-3}$アルカンジイル、又は下記式群［IIIａ］から選ばれる構造

[化50]



[III－1ａ]、 [III－2ａ]、

[III－3ａ] [IIIａ]

を示し、

ここで、

該直鎖状のＣ$_{1-3}$アルカンジイルは、Ｃ$_{1-6}$アルキル（該Ｃ$_{1-6}$アルキルは、ヒドロキシ及びカルボキシからなる群から選ばれる１個の基で置換されてもよい。）、ハロＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル、フェニルＣ$_{1-3}$アルキル、及びピリジルＣ$_{1-3}$アルキルからなる群から選ばれる１個の基で置換されてもよく、

そして、該直鎖状のＣ$_{1-3}$アルカンジイルが１個のメチルで置換されている場合は、さらに、１個のメチルで置換されてもよく、

環A^1、環A^2、及び環A^3は、C_{3-8}シクロアルカン、部分的に飽和された９～１０員の縮環の炭化水素芳香環、酸素原子を含む４～８員の飽和のヘテロ環、部分的に飽和された酸素原子を含む９～１０員の縮環の飽和のヘテロ環、硫黄原子を含む４～８員の飽和のヘテロ環、部分的に飽和された窒素原子を含む９～１０員の縮環の飽和のヘテロ環、窒素原子を含む４～８員の飽和のヘテロ環、又は部分的に飽和された硫黄原子を含む９～１０員の縮環の飽和のヘテロ環を示し、

ここで、

該硫黄原子を含む４～８員の飽和のヘテロ環及び部分的に飽和された硫黄原子を含む９～１０員の縮環の飽和のヘテロ環の中のそれぞれの硫黄原子は、１～２個のオキソで置換されてもよく、

また、

該窒素原子を含む４～８員の飽和のヘテロ環及び部分的に飽和された窒素原子を含む９～１０員の縮環の飽和のヘテロ環の中のそれぞれの窒素原子は、C_{1-4}アルキルカルボニル及びC_{1-4}アルコキシカルボニルからなる群から選ばれる１個の基で置換されてもよく、

R^{A11}、R^{A21}、及びR^{A31}は、独立して、水素原子、ヒドロキシ、カルボキシ、ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}アルキルカルボニル、又は窒素原子を含む４～６員の飽和のヘテロシクリル（該窒素原子を含む４～６員の飽和のヘテロシクリルは、１個のC_{1-3}アルキルで置換されてもよい。）を示し、

R^{A12}、R^{A22}、及びR^{A32}は、独立して、水素原子、ハロゲン原子、又はメチルを示し、

また、R^{A11}及びR^{A12}、R^{A21}及びR^{A22}、並びにR^{A31}及びR^{A32}は、それぞれ、一緒になってオキソを形成してもよく、

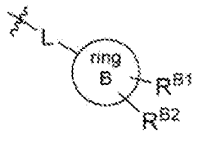
さらに、R^{A11}及びR^{A12}、R^{A21}及びR^{A22}、並びにR^{A31}及びR^{A32}は、それぞれ隣接する環Ａの中の炭素原子と一緒になってC_{3-6}シ

クロアルカンを形成してもよく；

R^1は、水素原子又はメチルを示し；

R^2は、C_{1-10}アルキル、C_{2-10}アルケニル、C_{2-10}アルキニル、又は下記式［IVａ］で表される基

[化51]



［IVａ］

を示し、

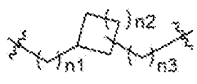
ここで、

環Ｂは、C_{3-8}シクロアルキル、４～８員の飽和のヘテロシクリル、フェニル、９～１０員の縮環のアリール、５～６員のヘテロアリール、又は９～１０員の縮環のヘテロアリールを示し、

R^{B1}及びR^{B2}は、独立して、水素原子、ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシを示し、

Ｌは、C_{1-2}アルカンジイル（該C_{1-2}アルカンジイルは、１～４個のフッ素原子で置換されてもよい。）、C_{3-8}アルカンジイル（該C_{3-8}アルカンジイルは、１～５個のフッ素原子で置換されてもよい。）、式［Ｖ－６］：－CH_2CH_2CH＝Ｃ（CH_3）－で表される構造、又は下記式［Ｖ－１ａ］で表される構造

[化52]



［Ｖ－１ａ］

を示し、

ここで、

ｎ１は、０～３の整数を示し、

ｎ２は、０～５の整数を示し、

ｎ３は、０～３の整数を示し、

また、

C_{3-8}アルカンジイルの中の炭素原子の１つであってR^2が結合する窒素原子から２原子以上離れている当該原子は、式－Ｏ－、式－Ｓ－、又は式－Ｎ（R^{L1}）－で置き換わってもよく、

さらに、

C_{3-8}アルカンジイルの中の連続する炭素原子の２つであってR^2が結合する窒素原子から１原子以上離れている当該原子は、式－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（R^{L2}）－で置き換わってもよく、

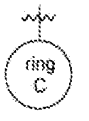
R^{L1}は、水素原子又はC_{1-3}アルキルを示し、

R^{L2}は、水素原子又はC_{1-3}アルキルを示し；

R^3は、水素原子又はC_{1-3}アルキル（該C_{1-3}アルキルは、ヒドロキシ及びメトキシからなる群から選ばれる１個の基で置換されてもよい。）を示し；

R^4は、下記式［ＶＩａ］で表される基

[化53]



［ＶＩａ］

を示し、

ここで、

環Ｃは、フェニル、９～１０員の縮環のアリール、５～６員のヘテロアリール、又は９～１０員の縮環のヘテロアリールを示し、
該フェニルは、ヒドロキシ、カルボキシ、カルバモイル、シアノ、ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル（該C_{1-6}アルキルは、ヒドロキシ及びC_{1-6}アルコキシからなる群から選ばれる１個の基で置換されてもよい。）、ハロC_{1-6}アルキル（該ハロC_{1-6}アルキルは、ヒドロキシ及びC_{1-6}アルコキシからなる群から選ばれる１個の基で置換されてもよい。）、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-8}シクロアルキル（該C_{3-8}シクロアルキルは、ヒドロキシ及びC_{1-6}アルコキシからなる群から選ばれる１個の基で置換されてもよい。）、C_{1-6}アルコキシ、ハロC_{1-6}アルコキシ（該C_{1-6}アルコキシ及びハロC_{1-6}アルコキシは、ヒドロキシ及びC_{1-6}アルコキシからなる群から選ばれる１個の基で置換されてもよい。）、C_{3-8}シクロアルコキシ（該C_{3-8}シクロアルコキシは、ヒドロキシ及びC_{1-6}アルコキシからなる群から選ばれる１個の基で置換されてもよい。）、C_{1-6}アルキルスルファニル、C_{1-6}アルキルスルフィニル、C_{1-6}アルキルスルホニル（該C_{1-6}アルキルスルファニル、C_{1-6}アルキルスルフィニル、及びC_{1-6}アルキルスルホニルは、ヒドロキシ及びC_{1-6}アルコキシからなる群から選ばれる１個の基で置換されてもよい。）、モノC_{1-6}アルキルアミノ、ジC_{1-6}アルキルアミノ（該モノC_{1-6}アルキルアミノ及びジC_{1-6}アルキルアミノは、ヒドロキシ及びC_{1-6}アルコキシからなる群から選ばれる１個の基で置換されてもよい。）、C_{1-6}アルキルカルボニル、ハロC_{1-6}アルキルカルボニル、C_{1-6}アルコキシカルボニル、モノC_{1-6}アルキルアミノカルボニル、及びジC_{1-6}アルキルアミノカルボニル（該C_{1-6}アルキルカルボニル、ハロC_{1-6}アルキルカルボニル、C_{1-6}アルコキシカルボニル、モノC_{1-6}アルキルアミノカルボニル、及びジC_{1-6}アルキルアミノカルボニルは、ヒドロキシ及びC_{1-6}アルコキシからなる群から選ばれる

１個の基で置換されてもよい。）からなる群から同一に又は異なって選ばれる１～４個の基で置換されてもよく、
該９～１０員の縮環のアリールは、ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル、及びC_{1-6}アルコキシからなる群から同一に又は異なって選ばれる１～３個の基で置換されてもよく、
該５～６員のヘテロアリールは、ハロゲン原子、シアノ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、及びオキソからなる群から同一に又は異なって選ばれる１～３個の基で置換されてもよく、
該９～１０員の縮環のヘテロアリールは、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、及びオキソからなる群から同一に又は異なって選ばれる１～４個の基で置換されてもよく；

また、R^3及びR^4は、それらが隣接する炭素原子と一緒になって、部分的に飽和された９～１０員の縮環の炭化水素芳香環又は部分的に飽和された９～１０員の縮環のヘテロ芳香環を形成してもよく、
ここで、
該部分的に飽和された９～１０員の縮環の炭化水素芳香環は、１～２個のハロゲン原子で置換されてもよく、
該部分的に飽和された９～１０員の縮環のヘテロ芳香環は、１～２個のハロゲン原子で置換されてもよい。}
で表される化合物若しくはその製薬学的に許容される塩又はそれらの水和物を有効成分として含有するＬＰＡ１受容体拮抗剤。

[請求項17] Wに関する式群［IIIa］において、
R^{A11}、R^{A21}、及びR^{A31}は、独立して、水素原子、ヒドロキシ、カルボキシ、ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、又は窒素原子を含む４～６員の飽和のヘテロシクリル（該窒素原子を含む４～６員の飽和のヘテロシクリルは、１個のC_{1-3}アルキルで置換されてもよい。）を示し、

R^{A12}、R^{A22}、及びR^{A32}は、独立して、水素原子、ハロゲン原子、又はメチルを示し、

また、

R^{A11}及びR^{A12}、R^{A21}及びR^{A22}、並びにR^{A31}及びR^{A32}は、それぞれ、一緒になってオキソを形成してもよく、

さらに、

R^{A11}及びR^{A12}、R^{A21}及びR^{A22}、並びにR^{A31}及びR^{A32}は、それぞれ隣接する環Ａの中の炭素原子と一緒になってC_{3-6}シクロアルカンを形成してもよく、

R^{2}に関する式［IVa］において、

Ｌは、C_{1-2}アルカンジイル（該C_{1-2}アルカンジイルは、１～４個のフッ素原子で置換されてもよい。）、C_{3-8}アルカンジイル（該C_{3-8}アルカンジイルは、１～５個のフッ素原子で置換されてもよい。）、又は式［Ｖ－１ａ］で表される構造を示し、ここで、

C_{3-8}アルカンジイルの中の炭素原子の１つであってR^{2}が結合する窒素原子から２原子以上離れている当該原子は、式－Ｏ－、式－Ｓ－、又は式－Ｎ（R^{L1}）－で置き換わってもよく、

さらに、

C_{3-8}アルカンジイルの中の連続する炭素原子の２つであってR^{2}が結合する窒素原子から１原子以上離れている当該原子は、式－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（R^{L2}）－で置き換わってもよく、

R^{L1}は、水素原子又はC_{1-3}アルキルを示し、

R^{L2}は、水素原子又はC_{1-3}アルキルを示す、請求項１６に記載のＬＰＡ１受容体拮抗剤。