

明 細 書

発明の名称：置換基を有するウレア化合物

技術分野

[0001] 本発明は、SIRT6の活性化作用を有する特定の化学構造を有する化合物又はその薬学上許容される塩を提供するものである。

背景技術

[0002] サーチュインは、nicotinamide-adenine dinucleotide (NAD)-依存性の脱アシル化酵素である。原核生物から真核生物まで高度に保存されており、DNA修復、エネルギー代謝制御や老化・寿命等の、様々な生命現象において重要な機能を担っている（非特許文献1）。

[0003] 古くよりカロリー制限は寿命の延長と老化関連疾患とよばれるさまざまな疾患（代謝性疾患、がん、心・神経疾患、炎症性疾患など）を抑制することが知られているが、酵母や線虫などのモデル生物でサーチュインを欠損させるとカロリー制限による寿命の延長がみられなくなることなどから、サーチュインはカロリー制限のメカニズムの中で中心的な役割を持つと考えられている（非特許文献2）。

[0004] ヒトを含めた哺乳類には、SIRT1-7まで7種のサーチュインが存在する。SIRT1, SIRT6, SIRT7は主に核内に局在しており、SIRT1は核質に、SIRT6はヘテロクロマチン領域に、またSIRT7は核小体に主に局在する。SIRT2は細胞質に、SIRT3-5はミトコンドリアに局在する（非特許文献3）。SIRT6は、脱アシル化活性とmono-ADPリボシル化活性を有する。SIRT6によるヒストンH3K9の脱アセチル化活性は、同じく核内に局在するSIRT1と比べて基質特異性が高く、SIRT6をノックアウトした細胞では、H3K9のアセチル化が亢進することから、主要な脱アセチル化酵素として働いていると考えられている（非特許文献4、5）。

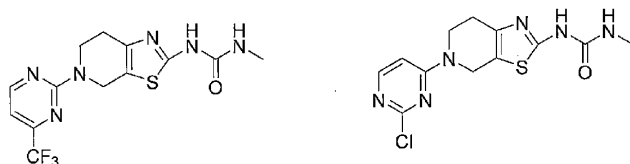
[0005] SIRT6のノックアウトマウスは、生後約2 - 3週までは正常に発育するが、その後急速に、皮下脂肪の低下、骨密度の低下、脊柱彎曲、リンパ球の現象な

どの早期老化様症状を呈する（非特許文献6）。SIRT6はH3K9の脱アセチル化を介して、炎症・免疫応答に関わる転写因子NF- κ Bを制御しており、SIRT6を欠損したマウスでは、NF- κ Bによる炎症性サイトカインなどの発現が恒常的に活性化され慢性的な炎症状態が形成されている。SIRT6ノックアウトマウスの早期老化様症状は、NF- κ Bの抑制により改善される（非特許文献7）。一方、SIRT6を高発現させたSIRT6トランスジェニックマウスでは、カロリー制限と同様に高脂肪食負荷(HFD)に対して耐性となり、寿命が延長する（非特許文献8）。

[0006] 近年、サーチュインに関する研究が飛躍的に進み、特にSIRT6は、テロメアの安定化作用、DNA修復作用、抗老化作用、抗脂肪肝作用、抗肥満作用、抗糖尿病作用、抗アテローム性動脈硬化作用、抗特発性肺線維症(IPF)作用、心保護作用、抗炎症・抗リウマチ作用等、様々な機能を担うことが示唆されている（非特許文献6 - 14）。これらのことから、SIRT6の発現量を増加、或いはSIRT6の活性を亢進する化合物は、上記を含む疾患に対して薬効を示す医薬品となることが期待されている。

[0007] なお、ホスファチジルイノシトール-3-キナーゼの阻害活性を有する化合物として、以下に示す化合物等が知られている（特許文献1及び2）。

[0008] [化1]



先行技術文献

特許文献

[0009] 特許文献1：国際公開第2010/024258号

特許文献2：国際公開第2010/125799号

非特許文献

[0010] 非特許文献1：Imai S and Guarente L. Ten years of NAD-dependent SIR2 f

amily deacetylases: implications for metabolic diseases. Trends Pharmacol Sci. 2010 31(5):212-220.

非特許文献2: Guarente L. Calorie restriction and sirtuins revisited. Genes Dev. 2013 27(19):2072-2085.

非特許文献3: Michishita E, Park JY, Burneskis JM, et al. Evolutionarily conserved and nonconserved cellular localizations and functions of human SIRT proteins. Mol Biol Cell. 2005 16(10):4623-4635.

非特許文献4: Michishita E, McCord RA, Berber E, et al. SIRT6 is a histone H3 lysine 9 deacetylase that modulates telomeric chromatin. Nature. 2008 452(7186):492-496.

非特許文献5: Michishita E, McCord RA, Boxer LD, et al. Cell cycle-dependent deacetylation of telomeric histone H3 lysine K56 by human SIRT6. Cell Cycle. 2009 8(16):2664-2666.

非特許文献6: Mostoslavsky R, Chua KF, Lombard DB, et al. Genomic instability and aging-like phenotype in the absence of mammalian SIRT6. Cell. 2006 124(2):315-329

非特許文献7: Kawahara TL, Michishita E, Adler AS, et al. SIRT6 links histone H3 lysine 9 deacetylation to NF-kappaB-dependent gene expression and organismal life span. Cell. 2009 136(1):62-74.

非特許文献8: Kanfi Y, Naiman S, Amir G, et al. The sirtuin SIRT6 regulates lifespan in male mice. Nature. 2012 483(7388):218-221

非特許文献9: McCord RA, Michishita E, Hong T, et al. SIRT6 stabilizes DNA-dependent protein kinase at chromatin for DNA double-strand break repair. Aging 2009 1(1):109-121

非特許文献10: Kim HS, Xiao C, Wang RH, et al. Hepatic-specific disruption of SIRT6 in mice results in fatty liver formation due to enhanced glycolysis and triglyceride synthesis. Cell Metab. 2010 12(3):224-236

非特許文献11: Kanfi Y, Peshti V, Gil R, et al. SIRT6 protects against pathological damage caused by diet-induced obesity. *Aging Cell*. 2010 9(2):162-173.

非特許文献12: Stohr R, Mavilio M, Marino A, et al. ITCH modulates SIRT6 and SREBP2 to influence lipid metabolism and atherosclerosis in ApoE null mice. *Sci Rep*. 2015 Mar 17; 5: 9023.

非特許文献13: Minagawa S, Araya J, Numata T, et al. Accelerated epithelial cell senescence in IPF and the inhibitory role of SIRT6 in TGF- β -induced senescence of human bronchial epithelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2011 300(3): L391-401

非特許文献14: Sundaresan NR, Vasudevan P, Zhong L, et al. The sirtuin SIRT6 blocks IGF-Akt signaling and development of cardiac hypertrophy by targeting c-Jun. *Nat Med*. 2012 18(11): 1643-1650

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0011] 本発明は、SIRT6の活性化作用を有する特定の化学構造を有する、炎症性の疾患の予防及び治療のための有効成分として有用な化合物、その薬学上許容される塩等、又は、その新規な製造方法及び中間体を提供する。本発明の化合物、その薬学上許容される塩は、様々な面からこれまでに存する抗炎症剤とは異なる特性を有していることから新規な医薬品として有用であると考えられる。

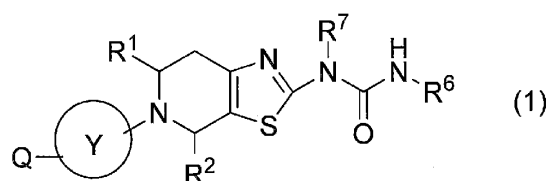
課題を解決するための手段

[0012] 本発明者らは、炎症性の疾患の予防及び治療のための有効成分として有用な化合物、その薬学上許容される塩等について鋭意研究を行った結果、本発明の化合物、その薬学上許容される塩等を見出した。すなわち、本発明は以下に説明するとおりである。

[0013] [1]

式(1)の化合物、又は、その薬学上許容される塩。

[0014] [化2]



[0015] 式(1)中の記号は、以下に示す意義を有する。

R¹、R²：

それぞれ独立して、同一、又は、異なって、水素原子、又は、C1-C6アルキル基、

或いは、R¹とR²は、互いに結合して置換基を形成し、以下から選択されるいずれかの基を示す。

[0016] [化3]

[0017] R¹²：C1-C6アルキル基、ヒドロキシC1-C6アルキル基、C1-C6アルキルカルボニル基、

又は、C1-C6アルコキシカルボニル基

R⁶：

G群から選択される1又は2の基で置換されていてもよいC1-C6アルキル基、

G群から選択される1又は2の基で置換されていてもよいC3-C6シクロアルキル基、又は、

G群から選択される1又は2の基で置換されていてもよい4-7員飽和ヘテロ環基

G群：

水酸基、ハロゲン原子、アミノ基、アミノC1-C6アルキル基、

C1-C6アルキルスルホニル基、

J群から選択される1又は2の基で置換されていてもよいカルバモイル基、

J群から選択される1又は2の基で置換されていてもよいC3-C6シクロアル

キル基、

J群から選択される1又は2の基で置換されていてもよい4-7員飽和ヘテロ環基

J群：

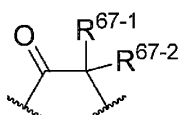
アミノC1-C6アルキル基、アミノ基、C1-C6アルキル基

R⁷：水素原子

或いは、

R⁶とR⁷は、互いに結合して置換基を形成し、以下に示される基を示す。

[0018] [化4]



[0019] 当該基は左右どちらの向きも取り得る。

R⁶⁷⁻¹、R⁶⁷⁻²：

それぞれ独立して、同一、又は、異なって、水素原子、C1-C6アルキル基

、

ヒドロキシC1-C6アルキル基、C1-C4アルキレン基、又は、

C1-C6アルコキシC1-C6アルキル基

Q：

ハロゲン原子、

R⁰³から選択されるいずれかの基で1から3個置換されているC1-C6アルキル基、

R⁰³から選択されるいずれかの基で1から3個置換されているC3-C6シクロアルキル基、

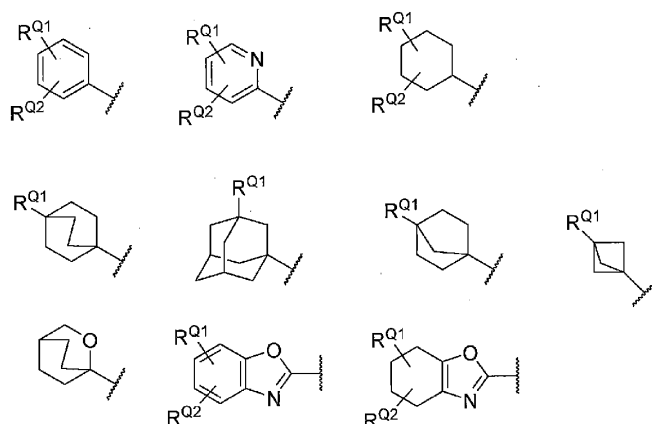
R⁰³から選択されるいずれかの基で1から3個置換されている4-7員飽和ヘテロ環基、

R⁰³から選択されるいずれかの基で1から3個置換されているアミノ基、又は、

以下から選択されるいずれかの基

[0020]

[化5]



[0021]

 R^{Q1} :

ハロゲン原子、シアノ基、C1-C6アルキル基、C1-C6アルコキシ基、
 ハロC1-C6アルキル基、ハロC1-C6アルコキシ基、
 C3-C6シクロアルキルカルボニル基、C1-C6アルキルカルバモイル基、
 C1-C6アルキルスルホニル基、又は、
 モノ(C1-C6アルキル)アミノスルホニル基

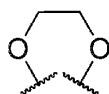
 R^{Q2} :

水素原子、水酸基、又は、ハロゲン原子

或いは、

R^{Q1} と R^{Q2} は、互いに結合して置換基を形成し、以下に示される基を示す。

[0022] [化6]



[0023]

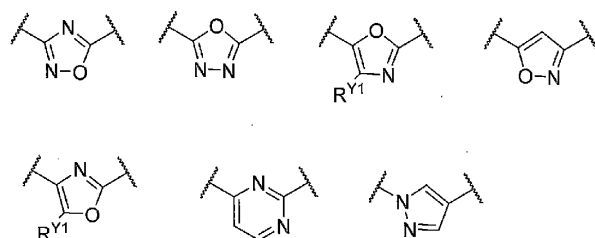
 R^{Q3} :

ハロゲン原子、C1-C6アルコキシ基、ハロC1-C6アルキル基、
 ハロC1-C6アルコキシ基、C3-C6シクロアルコキシ基、フェノキシ基、
 ベンジルオキシ基、C1-C6アルキルカルバモイル基、又は、
 ハロゲン基で置換されていてもよいC1-C4アルキレン基

Y :

以下から選択されるいずれかの基、又は、単結合

[0024] [化7]

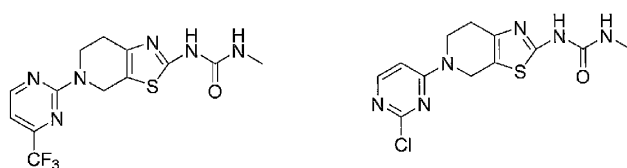


[0025] 当該基は左右どちらの向きも取り得る。

R^{Y1} : 水素原子、又は、C1-C6アルキル基

但し、以下の化合物、又は、その薬学上許容される塩を除く。

[0026] [化8]



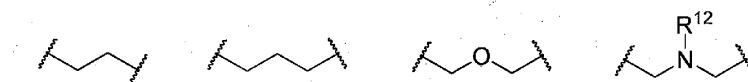
[0027] [2]

R¹、R²が、水素原子、又は、

R¹とR²は、互いに結合して置換基を形成し、以下から選択されるいずれかの基である、

[1]に記載の化合物、又は、その薬学上許容される塩。

[0028] [化9]



[0029] R¹² : メチル基、ヒドロキシエチル基、アセチル基、又は、メトキシカルボニル基

[3]

R⁶が、以下から選択されるいずれかの基である、[1]又は[2]に記載の化合物、又は、その薬学上許容される塩。

C1-C6アルキル基、

ヒドロキシC1-C6アルキル基、

ヒドロキシC3-C6シクロアルキル基、

テトラヒドロフラニル基、

2-オキソピロリジン-3-イル基

[4]

R⁶が、以下から選択されるいずれかの基である、[1]又は[2]に記載の化合物、又は、その薬学上許容される塩。

メチル基、

ヒドロキシプロピル基、

2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル基、

ヒドロキシシクロブチル基、

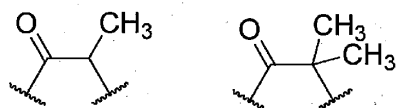
テトラヒドロフラニル基

[5]

R⁶とR⁷が、互いに結合して置換基を形成し、以下から選択されるいずれかの基である、

[1]又は[2]に記載の化合物、又は、その薬学上許容される塩。

[0030] [化10]



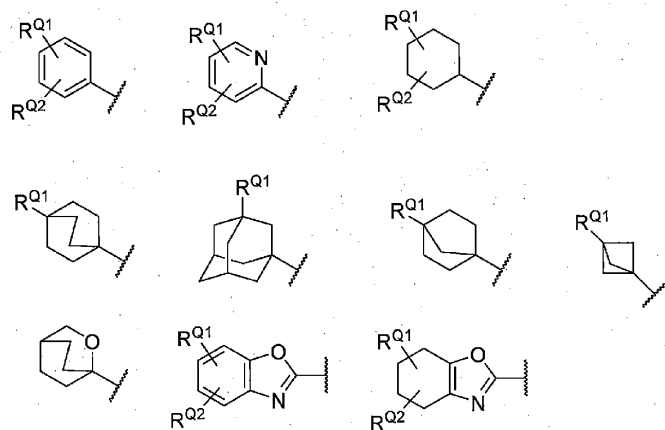
[0031] 当該基は左右どちらの向きも取り得る。

[6]

Qが、以下から選択されるいずれかの基であり、

[0032]

[化11]



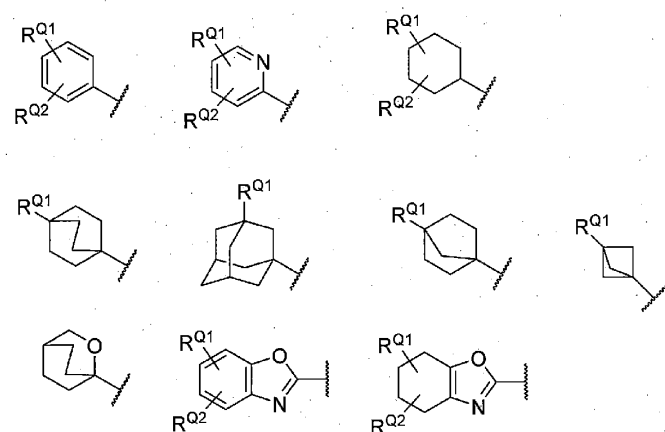
- [0033] R^{Q1} が、以下から選択されるいずれかの基であり、
 ハロゲン原子、C1-C6アルキル基、C1-C6アルコキシ基、
 ハロC1-C6アルキル基、ハロC1-C6アルコキシ基
 R^{Q2} が、以下から選択されるいずれかの基である、
 水素原子、水酸基、フッ素原子

[1]-[5]のいずれか1つに記載の化合物、又は、その薬学上許容される塩。

[7]

Qが、以下から選択されるいずれかの基であり、

[0034] [化12]



- [0035] R^{Q1} が、以下から選択されるいずれかの基であり、

フッ素原子、塩素原子、メチル基、メトキシ基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基

R⁰²が、以下から選択されるいずれかの基である、

水素原子、水酸基、又は、フッ素原子

[1]-[5]のいずれか1つに記載の化合物、又は、その薬学上許容される塩。

[8]

Qが、以下から選択されるいずれかの基であり、

R⁰³から選択されるいずれかの基で1から3個置換されているC3-C6シクロアルキル基、

R⁰³から選択されるいずれかの基で1から3個置換されている4-7員飽和ヘテロ環基

R⁰³が、以下から選択されるいずれかの基である、

フッ素原子、塩素原子、メトキシ基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、

ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、エチレン基

[1]-[5]のいずれか1つに記載の化合物、又は、その薬学上許容される塩。

[9]

Qが、以下から選択されるいずれかの基である、

[1]-[5]のいずれか1つに記載の化合物、又は、その薬学上許容される塩。

ハロゲン原子、ハロC1-C6アルキル基、ハロC1-C6アルコキシC1-C6アルキル基、

C1-C6アルコキシC1-C6アルキル基

[10]

Qが、以下から選択されるいずれかの基である、

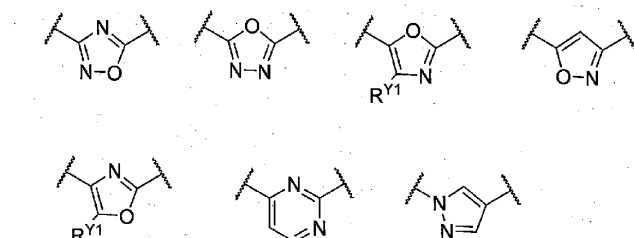
[1]-[5]のいずれか1つに記載の化合物、又は、その薬学上許容される塩。

フッ素原子、トリフルオロメチル基、トリフルオロエトキシエチル基、エトキシエチル基

[11]

Yが、以下から選択されるいずれかの基であり、

[0036] [化13]



[0037] 当該基は左右どちらの向きも取り得、

R^{Y1}が、水素原子、又は、メチル基である、

[1]-[10]のいずれか1つに記載の化合物、又は、その薬学上許容される塩。

[12]

以下の化合物から選択される[1]に記載の化合物、又は、その薬学上許容される塩。

N-{5-[3-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル}-N'-メチルウレア

N-メチル-N'-{5-[5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-オキサゾール-2-イル]-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル}ウレア

N-(5-{5-[(1R)-1-エトキシエチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)-N'-メチルウレア

N-メチル-N'-(5-{3-[1-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)エチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)ウレア

N-{5-[3-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル}-N'-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]ウレア

N-メチル-N'-(10-{3-[cis-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル]-1,2,4

-オキサジアゾール-5-イル}-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル)ウレア

N-{(4S,8S)-10-[3-(4-ジフルオロシクロヘキシル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル}-N'-メチルウレア

N-メチル-N'-(5-{3-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)ウレア

N-{5-[5-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-1,3,4-オキサゾール-2-イル]-4,5,6,7-テトラヒドロ[[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル]-N'-メチルウレア

N-{(5R*,8S*)-9-[3-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-5,8-エピミノシクロヘプタ[d][1,3]チアゾール-2-イル}-N'-メチルウレア

N-{9-[5-(4-フルオロフェニル)-1,2-オキサゾール-3-イル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-5,8-エピミノシクロヘプタ[d][1,3]チアゾール-2-イル}-N'-メチルウレア

N-{(5R*,9S*)-10-[3-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-4,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-5,9-エピミノシクロオクタ[d][1,3]チアゾール-2-イル}-N'-メチルウレア

N-{(4S,8S)-10-[3-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル}-N'-メチルウレア

N-(10-{5-[3-(ジフルオロメチル)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-イル}-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル)-N'-メチルウレア

N-{(4S,8S)-10-[5-(6-メトキシピリジン-2-イル)-1,3-オキサゾール-2-イル]-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾ

ール-2-イル}-N'-メチルウレア

N-{10-[5-(4-フルオロフェニル)-1,2-オキサゾール-3-イル]-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル}-N'-メチルウレア

N-{(4S,8S)-10-[4-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール-2-イル]-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル}-N'-メチルウレア

N-{10-[3-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル}-N'-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]ウレア

N-{6-アセチル-10-[3-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-4,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4,8-エピミノ[1,3]チアゾロ[5,4-d]アゾシン-2-イル}-N'-メチルウレア

(5R)-3-{(4S,8S)-10-[3-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル}-5-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン

[13]

[1]-[12]のいずれか1つに記載の化合物、又は、その薬学上許容される塩を有効成分として含有するSIRT6活性化剤。

[14]

[1]-[12]のいずれか1つに記載の化合物、又は、その薬学上許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。

[15]

経口剤である、[14]に記載の医薬組成物。

[16]

末梢性炎症性疾患を治療及び/又は予防するための、[14]又は[15]に記載の医薬組成物。

[17]

末梢性炎症性疾患の治療及び/又は予防における使用のための、[1]-[12]のいずれか1つに記載の化合物、又は、その薬学上許容される塩。

[18]

末梢性炎症性疾患が、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、強皮症、気管支喘息、喘息性気管支炎、びまん性間質性肺炎、慢性閉塞性肺疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、急性肝炎、慢性肝炎、劇症肝炎、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、アルコール性肝炎、非アルコール性脂肪性肝炎、肝硬変、末梢神経炎、強直性脊椎炎、急性湿疹、亜急性湿疹、慢性湿疹、接触皮膚炎、日光及び/又は紫外線による日光皮膚炎、放射線皮膚炎、アトピー性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、尋常性乾癬、関節症性乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、扁平苔癬、紅斑症、酒さ、蕁麻疹、円形脱毛症、天疱瘡群、紅皮症、尋常性ざ瘡、褥瘡、創傷、熱傷、結膜炎、角膜炎、強膜炎、急性・慢性中耳炎、通年性アレルギー性鼻炎、花粉症、副鼻腔炎、喉頭炎、食道炎、難治性口内炎、舌炎、急性・慢性唾液腺炎、口角炎、口唇炎、ベーチェット病、多発性硬化症、I型糖尿病、II型糖尿病、アテローム性動脈硬化症、肺炎、及び、慢性心不全からなる群より選択されるいずれかである、[16]に記載の医薬組成物。

[19]

末梢性炎症性疾患が、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、強皮症、気管支喘息、急性肝炎、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、アルコール性肝炎、非アルコール性脂肪性肝炎、強直性脊椎炎、接触皮膚炎、日光及び/又は紫外線による日光皮膚炎、放射線皮膚炎、アトピー性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、尋常性乾癬、関節症性乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、扁平苔癬、紅斑症、酒さ、蕁麻疹、円形脱毛症、天疱瘡群、紅皮症、尋常性ざ瘡、褥瘡、創傷、熱傷、副鼻腔炎、喉頭炎、食道炎、難治性口内炎、舌炎、急性・慢性唾液腺炎、口角炎、口唇炎、及び、ベーチェット病からなる群より選択されるいずれかである、[16]に記載の医薬組成物。

[20]

末梢性炎症性疾患が、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、アルコール性肝炎、非アルコール性脂肪性肝炎、接触皮膚炎、日光及び/又は紫外線による日光皮膚炎、放射線皮膚炎、アトピー性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、尋常性乾癬、関節症性乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、扁平苔癬、紅斑症、酒さ、蕁麻疹、円形脱毛症、天疱瘡群、紅皮症、尋常性ざ瘡、褥瘡、創傷、熱傷、難治性口内炎、舌炎、及び、ベーチェット病からなる群より選択されるいずれかである、[16]に記載の医薬組成物。

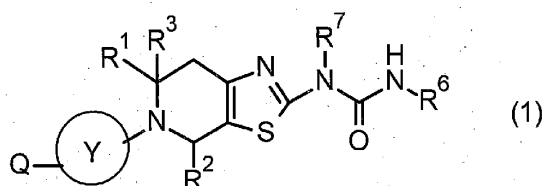
[21]

[14]又は[15]に記載の医薬組成物の有効量を投与する、末梢性炎症性疾患の治療及び/又は予防方法。

[0038] 本発明の別の態様としては以下の [1A] – [32A] に関する。

[1A]式(1)の化合物、又は、その薬学上許容される塩。

[0039] [化14]



[0040] 式(1)中の記号は、以下に示す意義を有する。

R¹、R² :

それぞれ独立して、同一、又は、異なって、水素原子、又は、C1-C6アルキル基、

或いは、R¹とR²は、互いに結合して置換基を形成し、以下から選択されるいずれかの基を示す。

[0041] [化15]



[0042] R¹² : C1-C6アルキル基、ヒドロキシC1-C6アルキル基、C1-C6アルキルカルボ

ニル基、

C1-C6アルコシカルボニル基、又は、C1-C6アルキルスルホニル基

R³ :

水素原子、又は、C1-C6アルキル基を示す。

R⁶ :

G群から選択される1から3の基で置換されていてもよいC1-C6アルキル基、

G群から選択される1又は2の基で置換されていてもよいC3-C6シクロアルキル基、又は、

G群から選択される1又は2の基で置換されていてもよい4-7員ヘテロ環基を示す。

G群:

水酸基、ハロゲン原子、アミノ基、ハロC1-C6アルキル基、

ヒドロキシC1-C6アルキル基、アミノC1-C6アルキル基、C1-C6アルコシ基

、

C1-C6アルキルスルホニル基、ヒドロキシC1-C6アルコシ基、

C1-C6アルキルカルボニル基、

J群から選択される1又は2の基で置換されていてもよいカルバモイル基、

J群から選択される1又は2の基で置換されていてもよいC3-C6シクロアルキル基、

J群から選択される1又は2の基で置換されていてもよい4-7員ヘテロ環基、又は、

J群から選択される1又は2の基で置換されていてもよい5-6員ヘテロアリール基

J群 :

水酸基、オキソ基、アミノC1-C6アルキル基、アミノ基、C1-C6アルキル基

、又は、

C1-C6アルキルカルボニル基

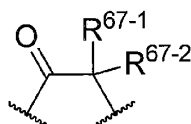
R⁷ :

水素原子を示す。

或いは、

R⁶とR⁷は、互いに結合して置換基を形成し、以下に示される基を示す。

[0043] [化16]



[0044] 当該基は左右どちらの向きも取り得る。

R⁶⁷⁻¹、R⁶⁷⁻²：

それぞれ独立して、同一、又は、異なって、水素原子、C1-C6アルキル基、
ヒドロキシC1-C6アルキル基、C1-C4アルキレン基、又は、
C1-C6アルコキシC1-C6アルキル基

Q：

ハロゲン原子、

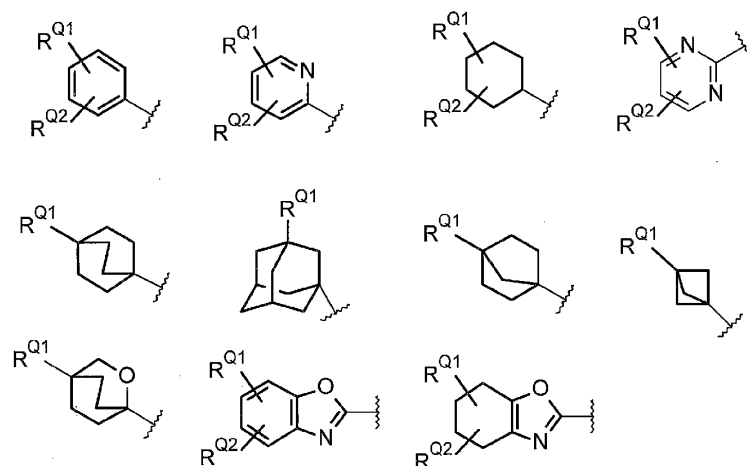
R⁰³から選択されるいずれかの基で1から3個置換されているC1-C6アルキル基、
R⁰³から選択されるいずれかの基で1から3個置換されているC3-C6シクロアルキ
ル基、

R⁰³から選択されるいずれかの基で1から3個置換されている4-7員飽和ヘテロ環
基、

R⁰³から選択されるいずれかの基で1又は2個置換されているアミノ基、又は、
以下から選択されるいずれかの基を示す。

[0045]

[化17]

[0046] R^{Q1} :

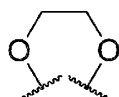
ハロゲン原子、シアノ基、C1-C6アルキル基、C1-C6アルコキシ基、
 ハロC1-C6アルキル基、ハロC1-C6アルコキシ基、
 C3-C6シクロアルキルカルボニル基、C1-C6アルキルカルバモイル基、
 C1-C6アルキルスルホニル基、モノ(C1-C6アルキル)アミノ基、
 ジ(C1-C6アルキル)アミノ基、モノ(C1-C6アルキル)アミノスルホニル基、
 又は、テトラヒドロピラニル基

 R^{Q2} :

水素原子、水酸基、C1-C6アルキル基、又は、ハロゲン原子
 或いは、

R^{Q1} と R^{Q2} は、互いに結合して置換基を形成し、以下に示される基を示す。

[0047] [化18]

[0048] R^{Q3} :

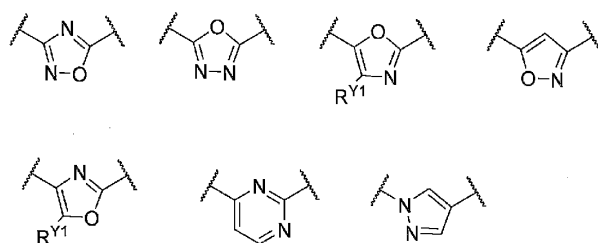
ハロゲン原子、C1-C6アルコキシ基、ハロC1-C6アルキル基、
 ハロC1-C6アルコキシ基、C3-C6シクロアルコキシ基、フェノキシ基、

ベンジルオキシ基、C1-C6アルキルカルバモイル基、又は、
ハロゲン基で置換されていてもよいC1-C4アルキレン基

Y :

以下から選択されるいずれかの基、又は、単結合を示す。

[0049] [化19]

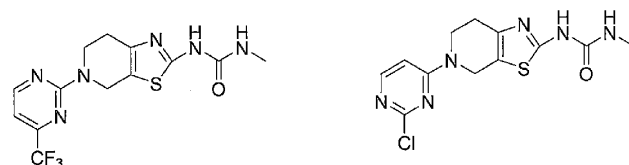


[0050] 当該基は左右どちらの向きも取り得る。

R^{Y1} : 水素原子、又は、C1-C6アルキル基

但し、以下の化合物、又は、その薬学上許容される塩を除く。

[0051] [化20]



[0052] [2A] R¹及びR²が、いずれも水素原子、又は、

R¹とR²が、互いに結合して置換基を形成し、以下から選択されるいずれかの基
を示し、

[0053] [化21]



[0054] R¹² : メチル基、ヒドロキシエチル基、アセチル基、メトキシカルボニル基
、又は、
メタンスルホニル基

R³が、水素原子、又は、メチル基を示す、

[1A]に記載の化合物、又は、その薬学上許容される塩。

[3A]R¹及びR²が、いずれも水素原子、又は、

R¹とR²が、互いに結合して置換基を形成し、以下から選択されるいずれかの基を示し、

[0055] [化22]



[0056] R¹³：アセチル基、又は、メトキシカルボニル基

R³が水素原子を示す、

[1A]に記載の化合物、又は、その薬学上許容される塩。

[4A]R¹及びR³が、いずれもメチル基を示し、R²が、水素原子を示す、[1A]に記載の化合物、又は、その薬学上許容される塩。

[5A]R⁶が、以下から選択されるいずれかの基を示し、

C1-C6アルキル基、

ヒドロキシC1-C6アルキル基、

ヒドロキシC3-C6シクロアルキル基、

C1-C6アルコキシC1-C6アルキル基、

テトラヒドロフラニル基、

テトラヒドロピラニル基、又は、

ジオキサニルメチル基

R⁷が、水素原子を示す、

[1A]から[4A]のいずれか1つに記載の化合物、又は、その薬学上許容される塩。

[6A]R⁶が、以下から選択されるいずれかの基であり、

メチル基、

イソブチル基、

2-ヒドロキシ-1-メチルエチル基、
2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル基、
3-ヒドロキシブチル基、
2-ヒドロキシシクロペンチル基、
4-ヒドロキシシクロヘキシル基、
2-メトキシプロピル基、
3-テトラヒドロフラニル基、
4-テトラヒドロピラニル基、又は、
1, 4-ジオキサン-2-イルメチル基

R⁷が、水素原子である、

[1A]から[4A]のいずれか 1 つに記載の化合物、又は、その薬学上許容される塩。

[7A]Qが、以下から選択されるいずれかの基を示す、[1A]から[6A]のいずれか 1 つに記載の化合物、又は、その薬学上許容される塩。

R⁰⁴から選択されるいずれかの基で1から3個置換されているC3-C6シクロアルキル基、

R⁰⁴から選択されるいずれかの基で1から3個置換されているフェニル基、

R⁰⁴から選択されるいずれかの基で1から3個置換されているピリジル基、又は

、

R⁰⁴から選択されるいずれかの基で1から3個置換されている1, 3-ベンゾオキサゾール-2-イル基

R⁰⁴ :

ハロゲン原子、シアノ基、C1-C6アルキル基、C1-C6アルコキシ基、

ハロC1-C6アルキル基、ハロC1-C6アルコキシ基、

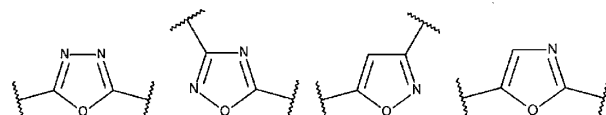
C1-C6アルキルスルホニル基、ジC1-C6アルキルアミノ基、

又は、C3-C6シクロアルキルカルボニル基

[8A]Qが、以下から選択されるいずれかの基を示す、[1A]から[6A]のいずれか 1 つに記載の化合物、又は、その薬学上許容される塩。

2 個のフッ素原子で置換されているシクロヘキシル基、
 フッ素原子、又は、シクロプロピルカルボニル基で置換されているフェニル
 基、
 メトキシ基、エトキシ基、及びジフルオロメトキシ基からなる群より選ば
 れる1つの基で置換されているピリジル基、又は、
 フッ素原子、メチル基、メトキシ基、エトキシ基、ジメチルアミノ基、及び
 、メタンスルホニル基からなる群より独立に選ばれる1又は2個の基で置換さ
 れている1, 3-ベンゾオキサゾール-2-イル基
 [9A]Yが、単結合、又は、以下から選択されるいずれかの基を示し、

[0057] [化23]



[0058] 当該基は左右どちらの向きも取り得る、

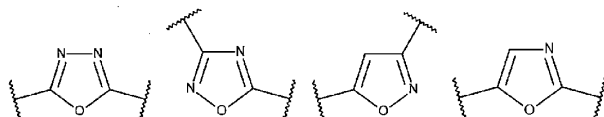
[1A]から[8A]のいずれか1つに記載の化合物、又は、その薬学上許容される塩
 。

[10A]Qが、フッ素原子、メチル基、メトキシ基、エトキシ基、ジメチルアミ
 ノ基、及び、メタンスルホニル基からなる群より独立に選ばれる1又は2個
 の基で置換されている1, 3-ベンゾオキサゾール-2-イル基を示し、
 Yが、単結合である、[1A]から[6A]のいずれか1つに記載の化合物、又は、そ
 の薬学上許容される塩。

[11A]Qが、2 個のフッ素原子で置換されているシクロヘキシル基、
 フッ素原子、又は、シクロプロピルカルボニル基で置換されているフェニル
 基、又は、
 メトキシ基、エトキシ基、及び、ジフルオロメトキシ基からなる群より選ば
 れる1つの基で置換されているピリジル基を示し、
 Yが、以下から選択されるいずれかの基を示す、

[0059]

[化24]



[0060] [1A]から[6A]のいずれか1つに記載の化合物、又は、その薬学上許容される塩

。

[12A]以下の化合物から選択される[1A]に記載の化合物、又は、その薬学上許容される塩。

N-[(4S, 8S)-10-{5-[3-(シクロプロパンカルボニル)フェニル]-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル}-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]-N'-メチルウレア、

(-)-N-{(4R*, 8R*)-6-アセチル-10-[3-(4-フルオロフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-4, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4, 8-エピミノ[1, 3]チアゾロ[5, 4-d]アゾシン-2-イル}-N'-メチルウレア、

(-)-メチル (4R*, 8R*)-10-[3-(4-フルオロフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-2-[(メチルカルバモイル)アミノ]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4, 8-エピミノ[1, 3]チアゾロ[5, 4-d]アゾシン-6(5H)-カルボキシレート、

N-{5-[3-(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ[1, 3]チアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル}-N'-[(1R, 2R)-2-ヒドロキシシクロペンチル]ウレア、

N-{5-[3-(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ[1, 3]チアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル}-N'-[(1r, 4r)-4-ヒドロキシシクロヘキシル]ウレア、

N-{5-[3-(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ[1, 3]チアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル}-N'-(3-メトキシプロピル)ウレア、

N-{[(2S)-1, 4-ジオキサン-2-イル]メチル}-N'-{(4S, 8S)-10-[3-(4-フルオロフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4,

8-エピミノオキシシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル}ウレア、

N-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]-N'-[(4S,8S)-10-(5-メトキシ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキシシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]ウレア、

N-[(4S,8S)-10-(5-フルオロ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキシシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]-N'-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]ウレア、

N-[(4S,8S)-10-(5-エトキシ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキシシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]-N'-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ウレア、

N-{(4S,8S)-10-[5-(ジメチルアミノ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキシシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル}-N'-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ウレア、

N-[(4S,8S)-10-(5,6-ジフルオロ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキシシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]-N'-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]ウレア、

N-{(4S,8S)-10-[5-(メタンスルホニル)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキシシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル}-N'-(2-メチルプロピル)ウレア、

N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-N'-[(4S,8S)-10-(5-メトキシ-6-メチル-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキシシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]ウレア、

N-[(4S,8S)-10-(5-メトキシ-6-メチル-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキシシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]-N'-[(3R)-オキサラン-3-イル]ウレア、

N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-N'-[(4S,8S)-10-(5-メトキシ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキシシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]ウレア、

N-[(4S, 8S)-10-(5-メトキシ-1, 3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]-N'-[(3R)-オキソラン-3-イル]ウレア、

N-[(4S, 8S)-10-(5-メトキシ-1, 3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]-N'-メチルウレア、

N-メチル-N'-[(4S, 8S)-10-(5-メチル-1, 3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]ウレア、

N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-N'-[(4S, 8S)-10-{5-[(²H₃)メチルオキシ]-1, 3-ベンゾオキサゾール-2-イル}-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]ウレア、

N-{(4S, 8S)-10-[5-(4-フルオロフェニル)-1, 2-オキサゾール-3-イル]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル}-N'-[(1s, 4s)-4-ヒドロキシシクロヘキシル]ウレア、

N-{(4S, 8S)-10-[5-(6-メトキシピリジン-2-イル)-1, 2-オキサゾール-3-イル]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル}-N'-オキサン-4-イルウレア、

N-[(4S, 8S)-10-{5-[6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル]-1, 3-オキサゾール-2-イル}-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]-N'-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]ウレア、

N-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]-N'-{(4S, 8S)-10-[5-(6-メトキシピリジン-2-イル)-1, 3-オキサゾール-2-イル]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル}ウレア、

N-{(4S, 8S)-10-[5-(6-エトキシピリジン-2-イル)-1, 3-オキサゾール-2-イル]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル}-N'-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]ウレア、

N-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]-N'-{5-[5-(メタンスルホニル)-1,

3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-6,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル}ウレア、

N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-N'-{5-[5-(メタンスルホニル)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-6,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル}ウレア、

N-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]-N'-[(4S,8S)-10-{5-[(²H₃)メチルオキシ]-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル}-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル}ウレア、

N-[(4S,8S)-10-{5-[(²H₃)メチルオキシ]-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル}-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]-N'-[(3R)-オキソラン-3-イル}ウレア、

N-[(1r,3S)-3-ヒドロキシシクロブチル]-N'-{(4S,8S)-10-[5-(6-メトキシピリジン-2-イル)-1,3-オキサゾール-2-イル]-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル}ウレア、

N-{(4S,8S)-10-[5-(6-エトキシピリジン-2-イル)-1,3-オキサゾール-2-イル]-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル}-N'-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ウレア、

N-{(4S,8S)-10-[5-(6-エトキシピリジン-2-イル)-1,3-オキサゾール-2-イル]-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル}-N'-[(1r,3S)-3-ヒドロキシシクロブチル}ウレア、

N-{(4S,8S)-10-[5-(6-メトキシピリジン-2-イル)-1,3-オキサゾール-2-イル]-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル}-N'-オキサン-4-イルウレア

[12A-1]N-[(4S,8S)-10-{5-[3-(シクロプロパンカルボニル)フェニル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]-N'-メチルウレア、又は、その薬学上許容される塩。

[12A-2] (-)-N-{(4R*,8R*)-6-アセチル-10-[3-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-

オキサジアゾール-5-イル]-4,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4,8-エピミノ[1,3]チアゾロ[5,4-d]アゾシン-2-イル}-N'-メチルウレア、又は、その薬学上許容される塩。

[12A-3] (-)-メチル (4R*, 8R*)-10-[3-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-2-[(メチルカルバモイル)アミノ]-4,7,8,9-テトラヒドロ-4,8-エピミノ[1,3]チアゾロ[5,4-d]アゾシン-6(5H)-カルボキシレート、又は、その薬学上許容される塩。

[12A-4] N-{5-[3-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル}-N'-[(1R, 2R)-2-ヒドロキシシクロペンチル]ウレア、又は、その薬学上許容される塩。

[12A-5] N-{5-[3-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル}-N'-[(1r, 4r)-4-ヒドロキシシクロヘキシル]ウレア、又は、その薬学上許容される塩。

[12A-6] N-{5-[3-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル}-N'-(3-メトキシプロピル)ウレア、又は、その薬学上許容される塩。

[12A-7] N-{[(2S)-1,4-ジオキサン-2-イル]メチル}-N'-{(4S, 8S)-10-[3-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル}ウレア、又は、その薬学上許容される塩。

[12A-8] N-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]-N'-[(4S, 8S)-10-(5-メトキシ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]ウレア、又は、その薬学上許容される塩。

[12A-9] N-[(4S, 8S)-10-(5-フルオロ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イ

ル]-N'-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]ウレア、又は、その薬学上許容される塩。

[12A-10]N-[(4S, 8S)-10-(5-エトキシ-1, 3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]-N'-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ウレア、又は、その薬学上許容される塩。

[12A-11]N-{(4S, 8S)-10-[5-(ジメチルアミノ)-1, 3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル}-N'-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ウレア、又は、その薬学上許容される塩。

[12A-12]N-[(4S, 8S)-10-(5, 6-ジフルオロ-1, 3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]-N'-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]ウレア、又は、その薬学上許容される塩。

[12A-13]N-{(4S, 8S)-10-[5-(メタンスルホニル)-1, 3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル}-N'-(2-メチルプロピル)ウレア、又は、その薬学上許容される塩。

[12A-14]N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-N'-[(4S, 8S)-10-(5-メトキシ-6-メチル-1, 3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]ウレア、又は、その薬学上許容される塩。

[12A-15]N-[(4S, 8S)-10-(5-メトキシ-6-メチル-1, 3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]-N'-[(3R)-オキソラン-3-イル]ウレア、又は、その薬学上許容される塩。

[12A-16]N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-N'-[(4S, 8S)-10-(5-メトキシ-1, 3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオ

キソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]ウレア、又は、その薬学上許容される塩。

[12A-17]N-[(4S,8S)-10-(5-メトキシ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]-N'-[(3R)-オキソラン-3-イル]ウレア、又は、その薬学上許容される塩。

[12A-18]N-[(4S,8S)-10-(5-メトキシ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]-N'-メチルウレア、又は、その薬学上許容される塩。

[12A-19]N-メチル-N'-[(4S,8S)-10-(5-メチル-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]ウレア、又は、その薬学上許容される塩。

[12A-20]N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-N'-[(4S,8S)-10-{5-[(²H₃)メチルオキシ]-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル}-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]ウレア、又は、その薬学上許容される塩。

[12A-21]N-[(4S,8S)-10-[5-(4-フルオロフェニル)-1,2-オキサゾール-3-イル]-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]-N'-[(1s,4s)-4-ヒドロキシシクロヘキシル]ウレア、又は、その薬学上許容される塩。

[12A-22]N-[(4S,8S)-10-[5-(6-メトキシピリジン-2-イル)-1,2-オキサゾール-3-イル]-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]-N'-オキサン-4-イルウレア、又は、その薬学上許容される塩。

[12A-23]N-[(4S,8S)-10-{5-[6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル]-1,3-オキサゾール-2-イル}-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]-N'-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]ウレア、又は、その薬学上許容される塩。

[12A-24]N-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]-N'-[(4S,8S)-10-[5-(6-メ

トキシピリジン-2-イル)-1,3-オキサゾール-2-イル]-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル}ウレア、又は、その薬学上許容される塩。

[12A-25]N-{(4S,8S)-10-[5-(6-エトキシピリジン-2-イル)-1,3-オキサゾール-2-イル]-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル}-N'-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]ウレア、又は、その薬学上許容される塩。

[12A-26]N-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]-N'-{5-[5-(メタンスルホニル)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-6,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル}ウレア、又は、その薬学上許容される塩。

[12A-27]N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-N'-{5-[5-(メタンスルホニル)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-6,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル}ウレア、又は、その薬学上許容される塩。

。
[12A-28]N-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]-N'-[(4S,8S)-10-{5-[(²H₃)メチルオキシ]-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル}-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル}ウレア、又は、その薬学上許容される塩。

[12A-29]N-[(4S,8S)-10-{5-[(²H₃)メチルオキシ]-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル}-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]-N'-[(3R)-オキソラン-3-イル]ウレア、又は、その薬学上許容される塩。

[12A-30]N-[(1r,3S)-3-ヒドロキシシクロブチル]-N'-{(4S,8S)-10-[5-(6-メトキシピリジン-2-イル)-1,3-オキサゾール-2-イル]-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル}ウレア、又は、その薬学上許容される塩。

[12A-31]N-{(4S,8S)-10-[5-(6-エトキシピリジン-2-イル)-1,3-オキサゾール

-2-イル]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル}-N'-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ウレア、又は、その薬学上許容される塩。

[12A-32]N-{(4S, 8S)-10-[5-(6-エトキシピリジン-2-イル)-1, 3-オキサゾール-2-イル]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル}-N'-[(1r, 3S)-3-ヒドロキシシクロブチル]ウレア、又は、その薬学上許容される塩。

[12A-33]N-{(4S, 8S)-10-[5-(6-メトキシピリジン-2-イル)-1, 3-オキサゾール-2-イル]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル}-N'-オキサン-4-イルウレア、又は、その薬学上許容される塩。

[13A][1A]から[12A]のいずれか1つに記載の化合物、又は、その薬学上許容される塩を有効成分として含有するSIRT6活性化剤。

[14A][1A]から[12A]のいずれか1つに記載の化合物、又は、その薬学上許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。

[15A]経口剤である、[14A]に記載の医薬組成物。

[16A]外用剤である、[14A]に記載の医薬組成物。

[17A]末梢性炎症性疾患を治療及び/又は予防するための、[14A]から[16A]のいずれか1つに記載の医薬組成物。

[18A]末梢性炎症性疾患が、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、強皮症、気管支喘息、喘息性気管支炎、びまん性間質性肺炎、慢性閉塞性肺疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、急性肝炎、慢性肝炎、劇症肝炎、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、アルコール性肝炎、非アルコール性脂肪性肝炎、肝硬変、末梢神経炎、強直性脊椎炎、急性湿疹、亜急性性湿疹、慢性湿疹、接触皮膚炎、日光及び/又は紫外線による日光皮膚炎、放射線皮膚炎、アトピー皮膚炎、脂漏性皮膚炎、尋常性乾癬、関節症性乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、扁平苔癬、紅斑症、酒さ、蕁麻疹、円形脱毛症、天疱瘡群、紅皮症、尋常性ざ瘡、褥瘡、創傷、熱傷、結膜炎、角膜炎、強

膜炎、急性・慢性中耳炎、通年性アレルギー性鼻炎、花粉症、副鼻腔炎、喉頭炎、食道炎、難治性口内炎、舌炎、急性・慢性唾液腺炎、口角炎、口唇炎、ベーチェット病、多発性硬化症、I型糖尿病、II型糖尿病、アテローム性動脈硬化症、膵炎、慢性心不全、尋常性白斑、尋常性疣贅、糖尿病性潰瘍、下腿潰瘍、ケロイド、肥厚性瘢痕、脂漏性角化症、男性型脱毛症、女性型脱毛症、老人性脱毛症、ざ瘡瘢痕、色素沈着症、日光角化症、白髪、慢性手湿疹、慢性掻痒、汎発性皮膚掻痒症、緑内障、白内障、加齢黄斑変性、特発性肺線維症、急性糸球体腎炎、慢性糸球体腎炎、糖尿病性腎症、肥大型心筋症、骨粗鬆症、神経原性筋委縮症、筋原性筋委縮症、及び、高血圧症からなる群より選択されるいずれかである、[17A]に記載の医薬組成物。

[19A]末梢性炎症性疾患が、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、強皮症、気管支喘息、急性肝炎、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、アルコール性肝炎、非アルコール性脂肪性肝炎、強直性脊椎炎、接触皮膚炎、日光及び/又は紫外線による日光皮膚炎、放射線皮膚炎、アトピー皮膚炎、脂漏性皮膚炎、尋常性乾癬、関節症性乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、扁平苔癬、紅斑症、酒さ、蕁麻疹、円形脱毛症、天疱瘡群、紅皮症、尋常性ざ瘡、褥瘡、創傷、熱傷、副鼻腔炎、喉頭炎、食道炎、難治性口内炎、舌炎、急性・慢性唾液腺炎、口角炎、口唇炎、ベーチェット病、尋常性白斑、尋常性疣贅、尋常性白斑、尋常性疣贅、糖尿病性潰瘍、下腿潰瘍、ケロイド、肥厚性瘢痕、脂漏性角化症、男性型脱毛症、女性型脱毛症、老人性脱毛症、ざ瘡瘢痕、色素沈着症、日光角化症、白髪、慢性手湿疹、慢性掻痒、汎発性皮膚掻痒症、及び、特発性肺線維症からなる群より選択されるいずれかである、[17A]に記載の医薬組成物。

[20A]末梢性炎症性疾患が、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、アルコール性肝炎、非アルコール性脂肪性肝炎、接触皮膚炎、日光及び/又は紫外線による日光皮膚炎、放射線皮膚炎、アトピー皮膚炎、脂漏性皮膚炎、尋常性乾癬、関節症性乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、扁平苔癬、紅斑症、酒さ、蕁麻疹、円形脱毛症、天疱瘡群、紅皮症、尋常性ざ瘡、褥瘡、創傷、熱傷

、難治性口内炎、舌炎、ベーチェット病、尋常性白斑、尋常性疣贅、糖尿病性潰瘍、下腿潰瘍、ケロイド、肥厚性瘢痕、脂漏性角化症、男性型脱毛症、女性型脱毛症、老人性脱毛症、ざ瘡瘢痕、色素沈着症、日光角化症、白髪、慢性手湿疹、慢性掻痒、汎発性皮膚掻痒症、及び、特発性肺線維症からなる群より選択されるいずれかである、[17A]に記載の医薬組成物。

[21A][14A]から[16A]のいずれか1つに記載の医薬組成物の有効量を投与する、末梢性炎症性疾患の治療及び/又は予防方法。

[22A]末梢性炎症性疾患が、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、強皮症、気管支喘息、喘息性気管支炎、びまん性間質性肺炎、慢性閉塞性肺疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、急性肝炎、慢性肝炎、劇症肝炎、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、アルコール性肝炎、非アルコール性脂肪性肝炎、肝硬変、末梢神経炎、強直性脊椎炎、急性湿疹、亜急性性湿疹、慢性湿疹、接触皮膚炎、日光及び/又は紫外線による日光皮膚炎、放射線皮膚炎、アトピー皮膚炎、脂漏性皮膚炎、尋常性乾癬、関節症性乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、扁平苔癬、紅斑症、酒さ、蕁麻疹、円形脱毛症、天疱瘡群、紅皮症、尋常性ざ瘡、褥瘡、創傷、熱傷、結膜炎、角膜炎、強膜炎、急性・慢性中耳炎、通年性アレルギー性鼻炎、花粉症、副鼻腔炎、喉頭炎、食道炎、難治性口内炎、舌炎、急性・慢性唾液腺炎、口角炎、口唇炎、ベーチェット病、多発性硬化症、I型糖尿病、II型糖尿病、アテローム性動脈硬化症、腭炎、慢性心不全、尋常性白斑、尋常性疣贅、糖尿病性潰瘍、下腿潰瘍、ケロイド、肥厚性瘢痕、脂漏性角化症、男性型脱毛症、女性型脱毛症、老人性脱毛症、ざ瘡瘢痕、色素沈着症、日光角化症、白髪、慢性手湿疹、慢性掻痒、汎発性皮膚掻痒症、緑内障、白内障、加齢黄斑変性、特発性肺線維症、急性糸球体腎炎、慢性糸球体腎炎、糖尿病性腎症、肥大型心筋症、骨粗鬆症、神経原性筋萎縮症、筋原性筋萎縮症、及び、高血圧症からなる群より選択されるいずれかである、[21A]に記載の方法。

[23A]末梢性炎症性疾患が、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、強皮症、気管支喘息、急性肝炎、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬

化性胆管炎、アルコール性肝炎、非アルコール性脂肪性肝炎、強直性脊椎炎、接触皮膚炎、日光及び/又は紫外線による日光皮膚炎、放射線皮膚炎、アトピー皮膚炎、脂漏性皮膚炎、尋常性乾癬、関節症性乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、扁平苔癬、紅斑症、酒さ、蕁麻疹、円形脱毛症、天疱瘡群、紅皮症、尋常性ざ瘡、褥瘡、創傷、熱傷、副鼻腔炎、喉頭炎、食道炎、難治性口内炎、舌炎、急性・慢性唾液腺炎、口角炎、口唇炎、ベーチェット病、尋常性白斑、尋常性疣贅、糖尿病性潰瘍、下腿潰瘍、ケロイド、肥厚性瘢痕、脂漏性角化症、男性型脱毛症、女性型脱毛症、老人性脱毛症、ざ瘡瘢痕、色素沈着症、日光角化症、白髪、慢性手湿疹、慢性掻痒、汎発性皮膚掻痒症、及び、特発性肺線維症からなる群より選択されるいずれかである、[21A]に記載の方法。

[24A]末梢性炎症性疾患が、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、アルコール性肝炎、非アルコール性脂肪性肝炎、接触皮膚炎、日光及び/又は紫外線による日光皮膚炎、放射線皮膚炎、アトピー皮膚炎、脂漏性皮膚炎、尋常性乾癬、関節症性乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、扁平苔癬、紅斑症、酒さ、蕁麻疹、円形脱毛症、天疱瘡群、紅皮症、尋常性ざ瘡、褥瘡、創傷、熱傷、難治性口内炎、舌炎、ベーチェット病、尋常性白斑、尋常性疣贅、糖尿病性潰瘍、下腿潰瘍、ケロイド、肥厚性瘢痕、脂漏性角化症、男性型脱毛症、女性型脱毛症、老人性脱毛症、ざ瘡瘢痕、色素沈着症、日光角化症、白髪、慢性手湿疹、慢性掻痒、汎発性皮膚掻痒症、及び、特発性肺線維症からなる群より選択されるいずれかである、[21A]に記載の方法。

[25A]末梢性炎症性疾患の治療及び/又は予防における使用のための、[1A]から[12A]のいずれか1つに記載の化合物、又は、その薬学上許容される塩。

[26A]末梢性炎症性疾患が、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、強皮症、気管支喘息、喘息性気管支炎、びまん性間質性肺炎、慢性閉塞性肺疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、急性肝炎、慢性肝炎、劇症肝炎、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、アルコール性肝炎、非アルコール性脂肪性肝炎、肝硬変、末梢神経炎、強直性脊椎炎、急性湿疹、亜急

性湿疹、慢性湿疹、接触皮膚炎、日光及び/又は紫外線による日光皮膚炎、放射線皮膚炎、アトピー皮膚炎、脂漏性皮膚炎、尋常性乾癬、関節症性乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、扁平苔癬、紅斑症、酒さ、蕁麻疹、円形脱毛症、天疱瘡群、紅皮症、尋常性ざ瘡、褥瘡、創傷、熱傷、結膜炎、角膜炎、強膜炎、急性・慢性中耳炎、通年性アレルギー性鼻炎、花粉症、副鼻腔炎、喉頭炎、食道炎、難治性口内炎、舌炎、急性・慢性唾液腺炎、口角炎、口唇炎、ベーチェット病、多発性硬化症、I型糖尿病、II型糖尿病、アテローム性動脈硬化症、肺炎、慢性心不全、尋常性白斑、尋常性疣贅、糖尿病性潰瘍、下腿潰瘍、ケロイド、肥厚性瘢痕、脂漏性角化症、男性型脱毛症、女性型脱毛症、老人性脱毛症、ざ瘡瘢痕、色素沈着症、日光角化症、白髪、慢性手湿疹、慢性掻痒、汎発性皮膚掻痒症、緑内障、白内障、加齢黄斑変性、特発性肺線維症、急性糸球体腎炎、慢性糸球体腎炎、糖尿病性腎症、肥大型心筋症、骨粗鬆症、神経原性筋萎縮症、筋原性筋萎縮症、及び、高血圧症からなる群より選択されるいずれかである、[25A]に記載の化合物、又は、その薬学上許容される塩。

[27A]末梢性炎症性疾患が、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、強皮症、気管支喘息、急性肝炎、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、アルコール性肝炎、非アルコール性脂肪性肝炎、強直性脊椎炎、接触皮膚炎、日光及び/又は紫外線による日光皮膚炎、放射線皮膚炎、アトピー皮膚炎、脂漏性皮膚炎、尋常性乾癬、関節症性乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、扁平苔癬、紅斑症、酒さ、蕁麻疹、円形脱毛症、天疱瘡群、紅皮症、尋常性ざ瘡、褥瘡、創傷、熱傷、副鼻腔炎、喉頭炎、食道炎、難治性口内炎、舌炎、急性・慢性唾液腺炎、口角炎、口唇炎、ベーチェット病、尋常性白斑、尋常性疣贅、糖尿病性潰瘍、下腿潰瘍、ケロイド、肥厚性瘢痕、脂漏性角化症、男性型脱毛症、女性型脱毛症、老人性脱毛症、ざ瘡瘢痕、色素沈着症、日光角化症、白髪、慢性手湿疹、慢性掻痒、汎発性皮膚掻痒症、及び、特発性肺線維症からなる群より選択されるいずれかである、[25A]に記載の化合物、又は、その薬学上許容される塩。

[28A]末梢性炎症性疾患が、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、アルコール性肝炎、非アルコール性脂肪性肝炎、接触皮膚炎、日光及び/又は紫外線による日光皮膚炎、放射線皮膚炎、アトピー皮膚炎、脂漏性皮膚炎、尋常性乾癬、関節症性乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、扁平苔癬、紅斑症、酒さ、蕁麻疹、円形脱毛症、天疱瘡群、紅皮症、尋常性ざ瘡、褥瘡、創傷、熱傷、難治性口内炎、舌炎、ベーチェット病、尋常性白斑、尋常性疣贅、糖尿病性潰瘍、下腿潰瘍、ケロイド、肥厚性瘢痕、脂漏性角化症、男性型脱毛症、女性型脱毛症、老人性脱毛症、ざ瘡瘢痕、色素沈着症、日光角化症、白髪、慢性手湿疹、慢性掻痒、汎発性皮膚掻痒症、及び、特発性肺線維症からなる群より選択されるいずれかである、[25A]に記載の化合物、又は、その薬学上許容される塩。

[29A]末梢性炎症性疾患の治療及び/又は予防することに用いるための医薬組成物の製造における、[1A]から[12A]のいずれか1つに記載の化合物、又は、その薬学上許容される塩の使用。

[30A]末梢性炎症性疾患が、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、強皮症、気管支喘息、喘息性気管支炎、びまん性間質性肺炎、慢性閉塞性肺疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、急性肝炎、慢性肝炎、劇症肝炎、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、アルコール性肝炎、非アルコール性脂肪性肝炎、肝硬変、末梢神経炎、強直性脊椎炎、急性湿疹、亜急性湿疹、慢性湿疹、接触皮膚炎、日光及び/又は紫外線による日光皮膚炎、放射線皮膚炎、アトピー皮膚炎、脂漏性皮膚炎、尋常性乾癬、関節症性乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、扁平苔癬、紅斑症、酒さ、蕁麻疹、円形脱毛症、天疱瘡群、紅皮症、尋常性ざ瘡、褥瘡、創傷、熱傷、結膜炎、角膜炎、強膜炎、急性・慢性中耳炎、通年性アレルギー性鼻炎、花粉症、副鼻腔炎、喉頭炎、食道炎、難治性口内炎、舌炎、急性・慢性唾液腺炎、口角炎、口唇炎、ベーチェット病、多発性硬化症、I型糖尿病、II型糖尿病、アテローム性動脈硬化症、膵炎、慢性心不全、尋常性白斑、尋常性疣贅、糖尿病性潰瘍、下腿潰瘍、ケロイド、肥厚性瘢痕、脂漏性角化症、男性型脱毛症、女性型脱毛

症、老人性脱毛症、ざ瘡瘢痕、色素沈着症、日光角化症、白髪、慢性手湿疹、慢性掻痒、汎発性皮膚掻痒症、緑内障、白内障、加齢黄斑変性、特発性肺線維症、急性糸球体腎炎、慢性糸球体腎炎、糖尿病性腎症、肥大型心筋症、骨粗鬆症、神経原性筋委縮症、筋原性筋委縮症、及び、高血圧症からなる群より選択されるいずれかである、[29A]に記載の使用。

[31A]末梢性炎症性疾患が、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、強皮症、気管支喘息、急性肝炎、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、アルコール性肝炎、非アルコール性脂肪性肝炎、強直性脊椎炎、接触皮膚炎、日光及び/又は紫外線による日光皮膚炎、放射線皮膚炎、アトピー皮膚炎、脂漏性皮膚炎、尋常性乾癬、関節症性乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、扁平苔癬、紅斑症、酒さ、蕁麻疹、円形脱毛症、天疱瘡群、紅皮症、尋常性ざ瘡、褥瘡、創傷、熱傷、副鼻腔炎、喉頭炎、食道炎、難治性口内炎、舌炎、急性・慢性唾液腺炎、口角炎、口唇炎、ベーチェット病、尋常性白斑、尋常性疣贅、糖尿病性潰瘍、下腿潰瘍、ケロイド、肥厚性瘢痕、脂漏性角化症、男性型脱毛症、女性型脱毛症、老人性脱毛症、ざ瘡瘢痕、色素沈着症、日光角化症、白髪、慢性手湿疹、慢性掻痒、汎発性皮膚掻痒症、及び、特発性肺線維症からなる群より選択されるいずれかである、[29A]に記載の使用。

[32A]末梢性炎症性疾患が、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、アルコール性肝炎、非アルコール性脂肪性肝炎、接触皮膚炎、日光及び/又は紫外線による日光皮膚炎、放射線皮膚炎、アトピー皮膚炎、脂漏性皮膚炎、尋常性乾癬、関節症性乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、扁平苔癬、紅斑症、酒さ、蕁麻疹、円形脱毛症、天疱瘡群、紅皮症、尋常性ざ瘡、褥瘡、創傷、熱傷、難治性口内炎、舌炎、ベーチェット病、尋常性白斑、尋常性疣贅、糖尿病性潰瘍、下腿潰瘍、ケロイド、肥厚性瘢痕、脂漏性角化症、男性型脱毛症、女性型脱毛症、老人性脱毛症、ざ瘡瘢痕、色素沈着症、日光角化症、白髪、慢性手湿疹、慢性掻痒、汎発性皮膚掻痒症、及び、特発性肺線維症からなる群より選択されるいずれかである、[29A]に記載の使用。

発明の効果

[0061] 本発明の抗炎症作用を有する特定の化学構造を有する化合物又はその薬学上許容される塩は、様々な面からこれまでに存する抗炎症剤とは異なる特性を有していることから新規な医薬品として有用であると考えられる。

[0062] また、本発明の化合物及びその薬学上許容される塩は、抗炎症活性、生物学的利用能、溶解性、細胞膜透過性、経口吸収性、血中濃度、代謝安定性、組織移行性、*in vitro*活性、*in vivo*活性、*ex vivo*活性、薬効発現の早さ、薬効の持続性、物理的安定性、薬物相互作用、安全性（例えば、心毒性又は肝毒性）等の点で優れた性質を有し、医薬として有用であると考えられる。

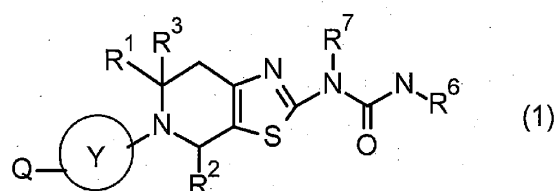
発明を実施するための形態

[0063] 以下に本発明について詳細に説明する。

[0064] (置換基、用語の説明等)

本発明の態様の一つとしては、式(1)の化合物又はその薬学上許容される塩である。

[0065] [化25]



[0066] (式(1)中の各置換基を示す記号は、上記と同一の意義を有する。)

[0067] 本発明の好適な式(1)の化合物の態様としては、以下に示すものがある。

・R¹及びR²としては、R¹及びR²が、いずれも水素原子、又は、互いに結合して置換基を形成し、以下から選択されるいずれかの基が好適である。

[0068] [化26]



[0069] R¹²: メチル基、ヒドロキシエチル基、アセチル基、又は、メトキシカル

ボニル基、又は、メタンスルホニル基

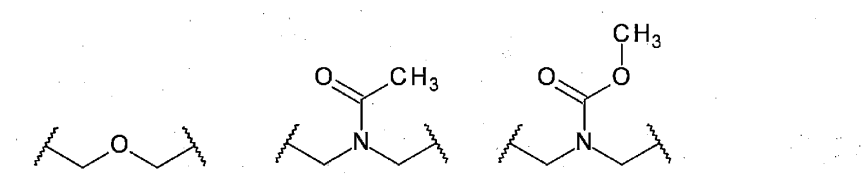
[0070] ・ R³としては、水素原子、又は、C1-C6アルキル基が好適である。

[0071] ・ R¹、R²及びR³の好適な組み合わせとしては、R¹、R²及びR³が、いずれも水素原子である。

[0072] ・ R¹、R²及びR³の別の好適な組み合わせとしては、R¹及びR³が、いずれもメチル基であり、R²が、水素原子である。

[0073] ・ R¹、R²及びR³の別の好適な組み合わせとしては、R¹及びR²が、互いに結合して置換基を形成し、以下から選択されるいずれかの基であり、

[0074] [化27]



[0075] R³が、水素原子である。

[0076] ・ R⁶としては、下記(1)-(2)のいずれかに示される基が好適である。

(1) 以下から選択されるいずれかの基

C1-C6アルキル基、

ヒドロキシC1-C6アルキル基、

ヒドロキシC3-C6シクロアルキル基、

テトラヒドロフラニル基、

テトラヒドロピラニル基

[0077] (2) 以下から選択されるいずれかの基

メチル基、

ヒドロキシプロピル基、

2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル基、

ヒドロキシシクロブチル基、

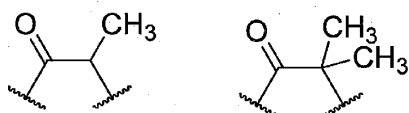
テトラヒドロフラニル基、

テトラヒドロピラニル基

[0078] ・R⁷としては、水素原子が好適である。

[0079] ・R⁶及びR⁷の別の態様としては、R⁶とR⁷が互いに結合し、以下から選択されるいずれかの置換基を形成することが好適である。

[0080] [化28]



[0081] 当該基は左右どちらの向きも取り得る。

[0082] ・R⁶及びR⁷の別の好適な組み合わせとしては、R⁶が、メチル基であり、R⁷が、水素原子である。

[0083] ・R⁶及びR⁷の別の好適な組み合わせとしては、R⁶が、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル基であり、R⁷が、水素原子である。

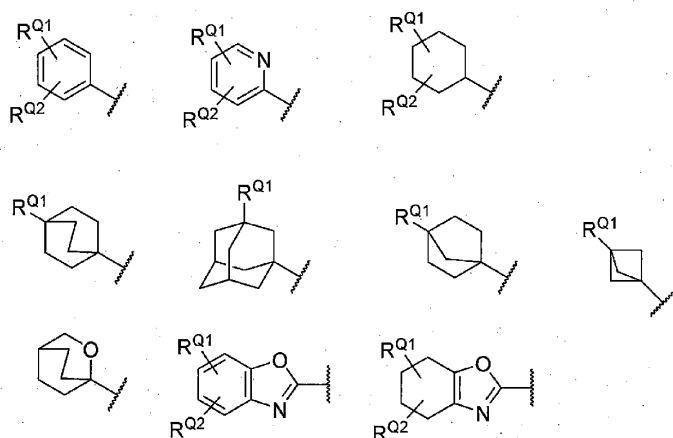
[0084] ・R⁶及びR⁷の別の好適な組み合わせとしては、R⁶が、2-ヒドロキシ-1-メチルエチル基であり、R⁷が、水素原子である。

[0085] ・R⁶及びR⁷の別の好適な組み合わせとしては、R⁶が、4-テトラヒドロピラニル基であり、R⁷が、水素原子である。

[0086] ・Qとしては、下記(1)-(4)のいずれかに示される基が好適である。

(1) 以下から選択されるいずれかの基

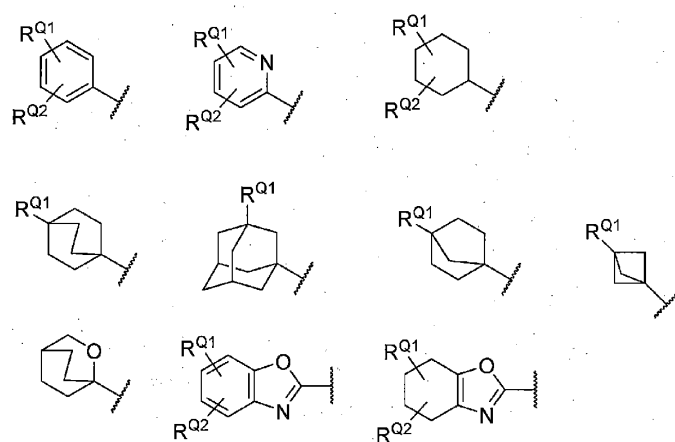
[0087] [化29]



- [0088] R^{Q1} が、以下から選択されるいずれかの基であり、
 ハロゲン原子、C1-C6アルキル基、C1-C6アルコキシ基、
 ハロC1-C6アルキル基、ハロC1-C6アルコキシ基
 R^{Q2} が、以下から選択されるいずれかの基
 水素原子、水酸基、フッ素原子

- [0089] (2) 以下から選択されるいずれかの基

- [0090] [化30]



- [0091] R^{Q1} が、以下から選択されるいずれかの基であり、
 フッ素原子、塩素原子、メチル基、メトキシ基、ジフルオロメチル基、
 トリフルオロメチル基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ
 基

R^{Q2} が、以下から選択されるいずれかの基
 水素原子、水酸基、又は、フッ素原子

- [0092] (3) 以下から選択されるいずれかの基

R^{Q3} から選択されるいずれかの基で1から3個置換されているC3-C6シクロアルキル基、

R^{Q3} から選択されるいずれかの基で1から3個置換されている4-7員飽和ヘテロ環基

R^{Q3} が、以下から選択されるいずれかの基

フッ素原子、塩素原子、メトキシ基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、

ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、エチレン基

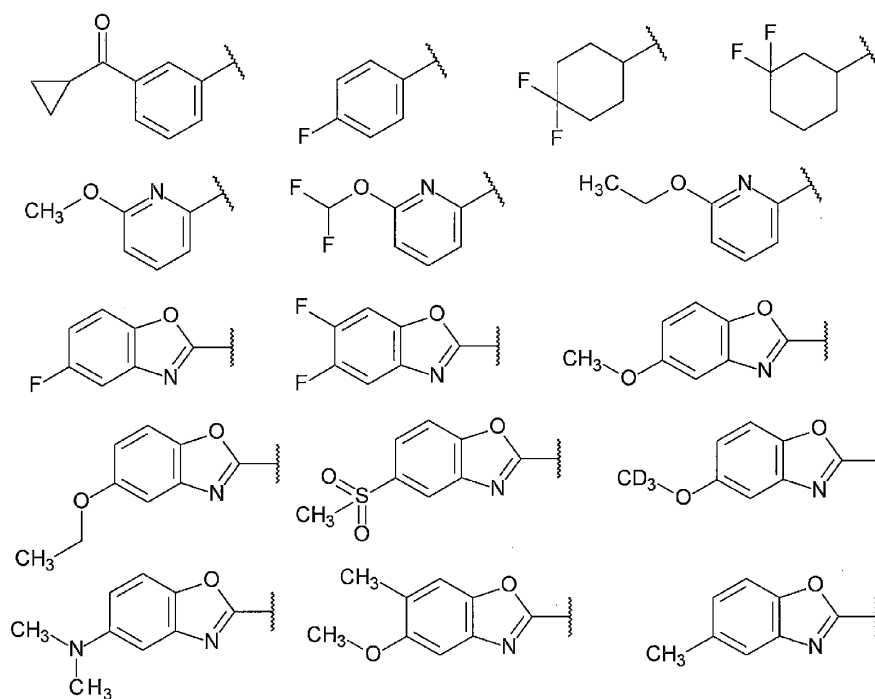
[0093] (4) 以下から選択されるいずれかの基

ハロゲン原子、ハロC1-C6アルキル基、ハロC1-C6アルコキシC1-C6アルキル基、

C1-C6アルコキシC1-C6アルキル基

[0094] ・Qの好適な別の態様としては、下記のいずれかに示される基である。

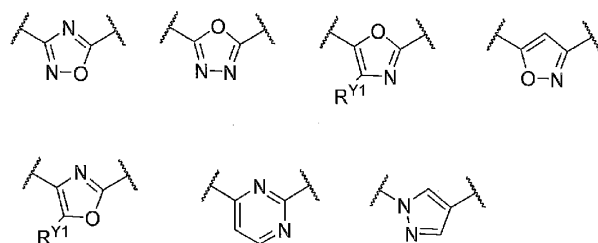
[0095] [化31]



[0096] ・Yとしては、以下から選択されるいずれかの基が好適である。

[0097]

[化32]

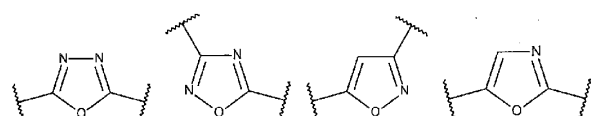


[0098] 当該基は左右どちらの向きも取り得る。

R^{Y1}が、水素原子、又は、メチル基である、

[0099] ・Yの好適な別の態様としては、下記のいずれかに示される基である。

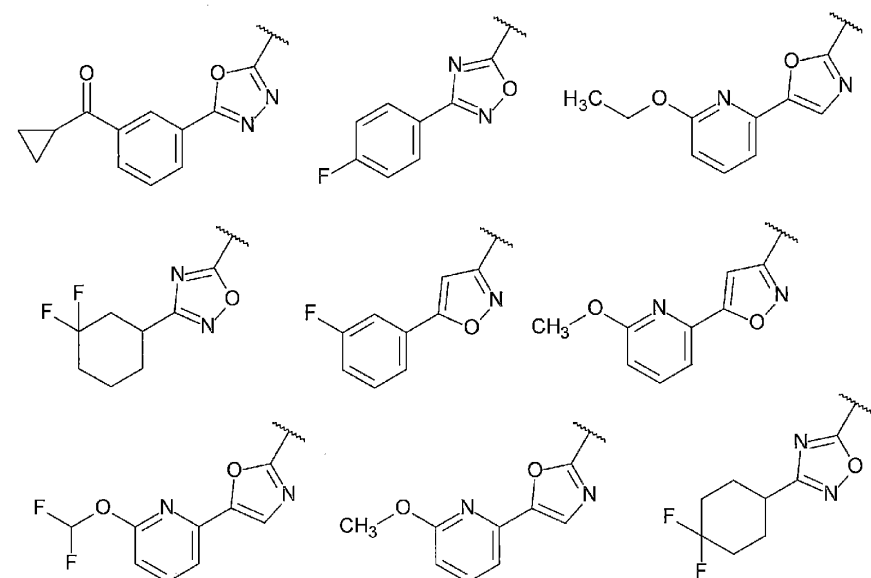
[0100] [化33]



[0101] ・Q及びYの好適な組み合わせとしては、下記のいずれかに示される基である

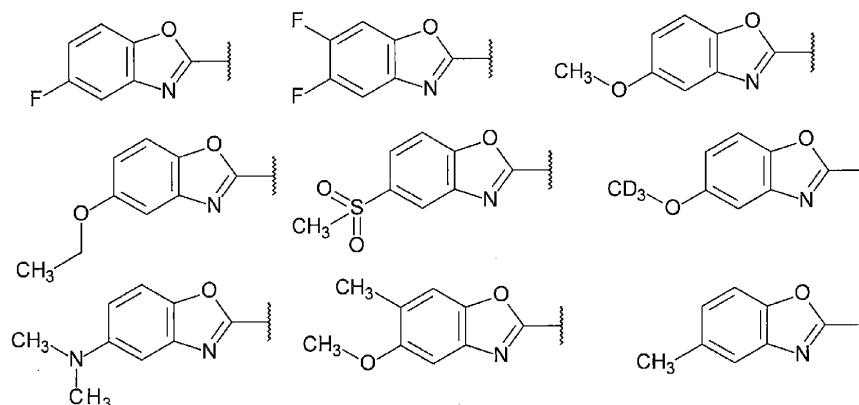
。

[0102] [化34]



[0103] ・Q及びYの別の好適な組み合わせとしては、Yが、単結合であり、Qが、下記のいずれかに示される基である。

[0104] [化35]



[0105] 本発明の別の態様としては、以下から選択される化合物、又は、その薬学上許容される塩である。

[0106] N-{5-[3-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル}-N'-メチルウレア、

N-メチル-N'-(5-[5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)ウレア、

N-(5-{5-[(1R)-1-エトキシエチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)-N'-メチルウレア、

N-メチル-N'-(5-{3-[1-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)エチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)ウレア、

N-{5-[3-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル}-N'-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]ウレア、

N-メチル-N'-(10-{3-[(1s,4s)-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル]-1

, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル}-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル)ウレア、

N-{(4S, 8S)-10-[3-(4-ジフルオロシクロヘキシル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル}-N'-メチルウレア、

N-メチル-N'-(5-{3-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル}-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ[1, 3]チアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)ウレア、

N-{5-[5-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル]-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ[[1, 3]チアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル]-N'-メチルウレア、

N-{(5R*, 8S*)-9-[3-(4-フルオロフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4H-5, 8-エピミノシクロヘプタ[d][1, 3]チアゾール-2-イル}-N'-メチルウレア、

N-{9-[5-(4-フルオロフェニル)-1, 2-オキサゾール-3-イル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4H-5, 8-エピミノシクロヘプタ[d][1, 3]チアゾール-2-イル}-N'-メチルウレア、

N-{(5R*, 9S*)-10-[3-(4-フルオロフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-4, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-5, 9-エピミノシクロオクタ[d][1, 3]チアゾール-2-イル}-N'-メチルウレア、

N-{(4S, 8S)-10-[3-(4-フルオロフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル}-N'-メチルウレア、

N-(10-{5-[3-(ジフルオロメチル)フェニル]-1, 3-オキサゾール-2-イル}-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル)-N'-メチルウレア、

N-{(4S, 8S)-10-[5-(6-メトキシピリジン-2-イル)-1, 3-オキサゾール-2-イル]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾ

ール-2-イル}-N'-メチルウレア、

N-{10-[5-(4-フルオロフェニル)-1,2-オキサゾール-3-イル]-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル}-N'-メチルウレア、

N-{(4S,8S)-10-[4-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール-2-イル]-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル}-N'-メチルウレア、

N-{10-[3-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル}-N'-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]ウレア、

N-{6-アセチル-10-[3-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-4,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4,8-エピミノ[1,3]チアゾロ[5,4-d]アゾシン-2-イル}-N'-メチルウレア、

(5R)-3-{(4S,8S)-10-[3-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル}-5-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン、

N-[(4S,8S)-10-{5-[3-(シクロプロパンカルボニル)フェニル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]-N'-メチルウレア、

N-[(4S,8S)-10-{5-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]-N'-メチルウレア、

(-)-N-{(4R*,8R*)-6-アセチル-10-[3-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-4,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4,8-エピミノ[1,3]チアゾロ[5,4-d]アゾシン-2-イル}-N'-メチルウレア、

(-)-メチル (4R*,8R*)-10-[3-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-2-[(メチルカルバモイル)アミノ]-4,7,8,9-テトラヒドロ-4,8-エピミノ[1,3]チアゾロ[5,4-d]アゾシン-6(5H)-カルボキシレート、

N-{5-[3-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル}-N'-[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロペンチル]ウレア、

N-{5-[3-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル}-N'-[(1r,4r)-4-ヒドロキシシクロヘキシル]ウレア、

N-{5-[3-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル}-N'-(3-メトキシプロピル)ウレア、

N-{5-[3-(3,3-ジフルオロシクロヘキシル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル}-N'-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ウレア、

N-{[(2S)-1,4-ジオキサン-2-イル]メチル}-N'-{(4S,8S)-10-[3-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキシシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル}ウレア、

N-{10-[3-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-6-(メタンスルホニル)-4,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4,8-エピミノ[1,3]チアゾロ[5,4-d]アゾシン-2-イル}-N'-オキサン-4-イルウレア、

N-{10-[3-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-6-(メタンスルホニル)-4,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4,8-エピミノ[1,3]チアゾロ[5,4-d]アゾシン-2-イル}-N'-メチルウレア、

プロパン-2-イル 10-[3-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-2-[(メチルカルバモイル)アミノ]-4,7,8,9-テトラヒドロ-4,8-エピミノ[1,3]チアゾロ[5,4-d]アゾシン-6(5H)-カルボキシレート、

メチル (4R*,8R*)-2-{[(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)カルバモイル]アミノ}-10-{3-[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-4,7,8,9-テトラヒドロ-4,8-エピミノ[1,3]チアゾロ[5,4-d]アゾシン-6(5H)-カルボキシレート、

N-{5-[3-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル}-N'-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル]ウレア、

N-{5-[3-(3,3-ジフルオロシクロペンチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル}-N'-[(1r,3r)-3-ヒドロキシシクロブチル]ウレア、

N-{5-[3-(3,3-ジフルオロシクロヘキシル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル}-N'-メチルウレア、

N-[(3R)-オキソラン-3-イル]-N'-[(4S,8S)-10-{3-[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]ウレア、

N-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]-N'-[(4S,8S)-10-(5-メトキシ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]ウレア、

N-[(4S,8S)-10-(5-フルオロ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]-N'-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]ウレア、

N-[(4S,8S)-10-(5-エトキシ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]-N'-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ウレア、

N-{(4S,8S)-10-[5-(ジメチルアミノ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル}-N'-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ウレア、

N-[(4S,8S)-10-(5,6-ジフルオロ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]-N'-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]ウレア、

N-{(4S,8S)-10-[5-(メタンスルホニル)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-

4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル}-N'-(2-メチルプロピル)ウレア、

N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-N'-[(4S, 8S)-10-(5-メトキシ-6-メチル-1, 3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]ウレア、

N-[(4S, 8S)-10-(5-メトキシ-6-メチル-1, 3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]-N'-[(3R)-オキソラン-3-イル]ウレア、

N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-N'-[(4S, 8S)-10-(5-メトキシ-1, 3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]ウレア、

N-[(4S, 8S)-10-(5-メトキシ-1, 3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]-N'-[(3R)-オキソラン-3-イル]ウレア、

N-[(4S, 8S)-10-(5-メトキシ-1, 3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]-N'-メチルウレア、

N-メチル-N'-[(4S, 8S)-10-(5-メチル-1, 3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]ウレア、

N-{(4S, 8S)-10-[5-(メタンスルホニル)-1, 3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル}-N'-プロパン-2-イルウレア、

N-[(4S, 8S)-10-(6-シアノ-5-メチル-1, 3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]-N'-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ウレア、

N-[(4S, 8S)-10-(5-エトキシ-1, 3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]-N'

-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]ウレア、

N-[(4S, 8S)-10-[5-(ジフルオロメチル)-1, 3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]-N'-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ウレア、

N-[(1r, 3S)-3-ヒドロキシシクロブチル]-N'-[(4S, 8S)-10-(5-トリフルオロメトキシ-1, 3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]ウレア、

N-[(4S, 8S)-10-(5-シアノ-6-フルオロ-1, 3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]-N'-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ウレア、

N-[(4S, 8S)-10-[5-(ジフルオロメチル)-1, 3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]-N'-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]ウレア、

N-[(4S, 8S)-10-[5-(フルオロメトキシ)-1, 3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]-N'-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ウレア、

N-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-N'-[(4S, 8S)-10-(5-メトキシ-1, 3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]ウレア、

N-[(4S, 8S)-10-(5-クロロ-1, 3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]-N'-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]ウレア、

N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-N'-[(4S, 8S)-10-{5-[(²H₃)メチルオキシ]-1, 3-ベンゾオキサゾール-2-イル}-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]ウレア、

N-[(4S, 8S)-10-[5-(4-フルオロフェニル)-1, 2-オキサゾール-3-イル]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]-N'-[(1s, 4s)-4-ヒドロキシシクロヘキシル]ウレア、

N-[(4S, 8S)-10-[5-(6-メトキシピリジン-2-イル)-1, 2-オキサゾール-3-イル]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]-N'-オキサン-4-イルウレア、

N-[(4S, 8S)-10-[5-(4-フルオロフェニル)-1, 2-オキサゾール-3-イル]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]-N'-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ウレア、

メチル 10-[5-(4-フルオロフェニル)-1, 2-オキサゾール-3-イル]-2-[(メチルカルバモイル)アミノ]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4, 8-エピミノ[1, 3]チアゾロ[5, 4-d]アゾシン-6(5H)-カルボキシレート、

N-[(4S, 8S)-10-[5-(4-フルオロフェニル)-1, 2-オキサゾール-3-イル]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾロ-2-イル]-N'-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]ウレア、

N-[(4S, 8S)-10-[5-[6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル]-1, 3-オキサゾール-2-イル]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]-N'-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]ウレア、

N-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]-N'-[(4S, 8S)-10-[5-(6-メトキシピリジン-2-イル)-1, 3-オキサゾール-2-イル]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]ウレア、

N-[(4S, 8S)-10-[5-(6-エトキシピリジン-2-イル)-1, 3-オキサゾール-2-イル]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]-N'-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]ウレア、

N-[(4S, 8S)-10-[5-[3-(ジフルオロメチル)フェニル]-1, 3-オキサゾール-2-イル]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]-N'-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)ウレア、

N-[(4S, 8S)-10-[5-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-1, 3-オキサゾール-2-イル]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]-N'-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]ウレア、

N-[(4S, 8S)-10-[5-[3-(ジフルオロメチル)フェニル]-1, 3-オキサゾール-2-

イル}-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]-N'-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]ウレア、

N-[(4S,8S)-10-{5-[3-(ジフルオロメチル)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-イル}-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]-N'-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]ウレア、

N-[(4S,8S)-10-{5-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-イル}-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]-N'-[(3R)-オキソラン-3-イル]ウレア、

N-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]-N'-{5-[5-(メタンスルホニル)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-6,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル}ウレア、

N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-N'-{5-[5-(メタンスルホニル)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-6,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル}ウレア、

N-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]-N'-[(4S,8S)-10-{5-[²H₃]メチルオキシ}-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル}-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]ウレア、

N-[(4S,8S)-10-{5-[²H₃]メチルオキシ}-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル}-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]-N'-[(3R)-オキソラン-3-イル]ウレア、

N-[(1r,3S)-3-ヒドロキシシクロブチル]-N'-{(4S,8S)-10-[5-(6-メトキシピリジン-2-イル)-1,3-オキサゾール-2-イル]-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル}ウレア、

N-{(4S,8S)-10-[5-(6-エトキシピリジン-2-イル)-1,3-オキサゾール-2-イル]-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル}-N'-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ウレア、

N-{(4S,8S)-10-[5-(6-エトキシピリジン-2-イル)-1,3-オキサゾール-2-イル]-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾ

ール-2-イル}-N'-[(1r, 3S)-3-ヒドロキシシクロブチル]ウレア、

N-{10-[3-(4-フルオロフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル}-N'-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル]ウレア、

N-{10-[3-(4-フルオロフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル}-N'-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]ウレア、

N-{10-[3-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル}-N'-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]ウレア、

N-{10-[3-(4-フルオロフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル}-N'-[(1r, 3r)-3-(ヒドロキシメチル)シクロブチル]ウレア、

N-{10-[3-(4-フルオロフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル}-N'-[(1s, 3s)-3-ヒドロキシシクロブチル]ウレア、

N-{(4S, 8S)-10-[3-(4-フルオロフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル}-N'-[(1r, 3S)-3-ヒドロキシシクロブチル]ウレア、

N-{5-[3-(3, 3-ジフルオロシクロヘキシル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ[1, 3]チアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル}-N'-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]ウレア、

N-{5-[3-(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ[1, 3]チアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル}-N'-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ウレア、

N-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]-N'-(5-{3-[1-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)エチル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル}-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ[1, 3]チアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)ウレア、

N-{(4S, 8S)-10-[3-(4-フルオロフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル}-N'-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)ウレア、

N-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]-N'-(5-{3-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)プロパン-2-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル}-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ[1, 3]チアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)ウレア、

N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-N'-(5-{3-[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル}-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ[1, 3]チアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)ウレア、

N-{5-[3-(4-フルオロピシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ[1, 3]チアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル}-N'-メチルウレア、

N-{5-[3-(3, 3-ジフルオロシクロペンチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ[1, 3]チアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル}-N'-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ウレア、

N-{5-[3-(4, 4-ジフルオロオキサン-2-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ[1, 3]チアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル}-N'-[(3R)-オキソラン-3-イル]ウレア、

N-(5-{3-[3-(ジフルオロメチル)ピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル}-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ[1, 3]チアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)-N'-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ウレア、

N-[(1r, 3r)-3-ヒドロキシシクロブチル]-N'-(5-{3-[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル}-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ[1, 3]チアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)ウレア、

N-{5-[3-(4, 4-ジフルオロオキサン-2-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ[1, 3]チアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル}-N'-(2-メトキシエチル)ウレア、

N-{5-[3-(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イ

ル]-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル}-N'-[(ピリジン-5-イル)メチル]ウレア、

N-{5-[3-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル}-N'-[(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル]ウレア、

N-{5-[3-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル}-N'-[(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)メチル]ウレア、

N-{5-[3-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル}-N'-[(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル]ウレア、

N-{5-[3-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル}-N'-[(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]ウレア、

N-{5-[3-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル}-N'-[(1-ヒドロキシシクロプロピル)メチル]ウレア、

N-{5-[3-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル}-N'-[1-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル]ウレア、

N-{5-[3-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル}-N'-[(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル]ウレア、

N-{5-[3-(4-メトキシフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル}-N'-オキサン-4-イルウレア、

N-{5-[3-(3-メトキシフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル}-N'-オキサン-4-イル

ウレア、

N-(10-{5-[3-(ジフルオロメチル)フェニル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキシシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル)-N'-メチルウレア、

N-メチル-N'-(10-{5-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキシシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル)ウレア、

N-{10-[5-(3-tert-ブトキシフェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキシシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル}-N'-メチルウレア、

N-(10-{3-[3-(シクロプロパンカルボニル)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキシシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル)-N'-メチルウレア、

N-(10-{5-[3-(シクロブタンカルボニル)フェニル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキシシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル)-N'-メチルウレア、

N-(10-{5-[3-((シクロプロパンカルボニル)フェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキシシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル)-N'-(2,2-トリフルオロエチル)ウレア、

N-(10-{5-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキシシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル)-N'-[(3S)-オキシラン-3-イル]ウレア、

N-(10-{5-[3-(シクロプロパンカルボニル)-2-フルオロフェニル]-1,3-オキサゾール-2-イル}-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキシシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル)-N'-メチルウレア、

N-[(4S,8S)-10-{5-[3-(シクロプロパンカルボニル)フェニル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキシシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]-N'-プロパン-2-イルウレア、

N-[(4S, 8S)-10-[5-(3-エチルフェニル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]-N'-メチルウレア、

N-メチル-N'-[(4S, 8S)-10-{5-[3-(プロパン-2-イル)フェニル]-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル}-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]ウレア、

N-[(4S, 8S)-10-[5-(3-メトキシフェニル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]-N'-メチルウレア、

N-[(4S, 8S)-10-[5-(3-エトキシフェニル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]-N'-メチルウレア、

N-メチル-N'-[(4S, 8S)-10-(5-{3-[(プロパン-2-イル)オキシ]フェニル}-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]ウレア、

メチル 10-{5-[3-(シクロプロパンカルボニル)フェニル]-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル}-2-[(メチルカルバモイル)アミノ]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4, 8-エピミノ[1, 3]チアゾロ[5, 4-d]アゾシン-6(5H)-カルボキシレート、

N-(10-{3-[3-(ジフルオロメチル)フェニル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル}-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル)-N'-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]ウレア、

N-[(4R, 8R)-10-[3-(4-フルオロフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-6-(2-メチルプロパノイル)-4, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4, 8-エピミノ[1, 3]チアゾロ[5, 4-d]アゾシン-2-イル]-N'-メチルウレア、

N-{6-アセチル-10-[5-(6-メトキシピリジン-2-イル)-1, 3-オキサゾール-2-イル]-4, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4, 8-エピミノ[1, 3]チアゾロ[5, 4-d]アゾシン-2-イル}-N'-メチルウレア、

N-[(4R, 8R)-10-[3-(4-フルオロフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル

] -6-(2-ヒドロキシエチル)-4,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4,8-エピミノ[1,3]チアゾロ[5,4-d]アゾシン-2-イル]-N'-メチルウレア、

N-(6-アセチル-10-{5-[6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル]-1,3-オキサゾール-2-イル}-4,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4,8-エピミノ[1,3]チアゾロ[5,4-d]アゾシン-2-イル)-N'-メチルウレア、

N-{6-アセチル-10-[5-(6-メトキシピリジン-2-イル)-1,3-オキサゾール-2-イル]-4,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4,8-エピミノ[1,3]チアゾロ[5,4-d]アゾシン-2-イル}-N'-メチルウレア、

N-[6-アセチル-10-(5-フルオロ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4,8-エピミノ[1,3]チアゾロ[5,4-d]アゾシン-2-イル]-N'-メチルウレア、

メチル 10-[3-(3,3-ジフルオロシクロペンチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-2-[(メチルカルバモイル)アミノ]-4,7,8,9-テトラヒドロ-4,8-エピミノ[1,3]チアゾロ[5,4-d]アゾシン-6(5H)-カルボキシレート、

メチル 10-[3-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-2-[(メチルカルバモイル)アミノ]-4,7,8,9-テトラヒドロ-4,8-エピミノ[1,3]チアゾロ[5,4-d]アゾシン-6(5H)-カルボキシレート、

メチル 10-[3-(4-フルオロピシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-2-[(メチルカルバモイル)アミノ]-4,7,8,9-テトラヒドロ-4,8-エピミノ[1,3]チアゾロ[5,4-d]アゾシン-6(5H)-カルボキシレート、

エチル 2-[(メチルカルバモイル)アミノ]-10-{3-[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}-4,7,8,9-テトラヒドロ-4,8-エピミノ[1,3]チアゾロ[5,4-d]アゾシン-6(5H)-カルボキシレート、

メチル 10-{3-[3-(ジフルオロメチル)ピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}-2-[(メチルカルバモイル)アミノ]-4,7,8,9-テトラヒドロ-4,8-エピミノ[1,3]チアゾロ[5,4-d]アゾシン-6(5H)-カルボキシレート、

N-{6-アセチル-10-[3-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-4,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4,8-エピミノ[1,3]チアゾロ[5,4-d]アゾシン-2-イル}-N'-エチルウレア、

N-{6-アセチル-10-[3-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-4,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4,8-エピミノ[1,3]チアゾロ[5,4-d]アゾシン-2-イル}-N'-プロパン-2-イルウレア、

N-{6-アセチル-10-[3-(3-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-4,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4,8-エピミノ[1,3]チアゾロ[5,4-d]アゾシン-2-イル}-N'-メチルウレア、

N-{6-アセチル-10-[5-(3-クロロフェニル)-1,3-オキサゾール-2-イル]-4,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4,8-エピミノ[1,3]チアゾロ[5,4-d]アゾシン-2-イル}-N'-メチルウレア、

N-{6-アセチル-10-[3-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-4,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4,8-エピミノ[1,3]チアゾロ[5,4-d]アゾシン-2-イル}-N'-[(3R)-オキソラン-3-イル]ウレア、

メチル 10-(5-メトキシ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-[(メチルカルバモイル)アミノ]-4,7,8,9-テトラヒドロ-4,8-エピミノ[1,3]チアゾロ[5,4-d]アゾシン-6(5H)-カルボキシレート、

メチル 10-[3-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-2-[(メチルカルバモイル)アミノ]-4,7,8,9-テトラヒドロ-4,8-エピミノ[1,3]チアゾロ[5,4-d]アゾシン-6(5H)-カルボキシレート、

プロパン-2-イル 10-[3-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-2-[(オキサン-4-イル)カルバモイル]アミノ}-4,7,8,9-テトラヒドロ-4,8-エピミノ[1,3]チアゾロ[5,4-d]アゾシン-6(5H)-カルボキシレート、

N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-N'-{(4S,8S)-10-[5-(トリフルオロメチル)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル}ウレア、

N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-N'-[(4S,8S)-10-(5-メチル-1,3-ベン

ゾオキサゾール-2-イル)-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキシシノ
[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]ウレア、

N-[(4S,8S)-10-(5,6-ジフルオロ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4,7,8,
9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキシシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル
]-N'-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ウレア、

N-[(4S,8S)-10-(5,7-ジフルオロ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4,7,8,
9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキシシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル
]-N'-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]ウレア、

N-[(4S,8S)-10-(5,6-ジメチル-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4,7,8,9-
テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキシシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]-
N'-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]ウレア、

N-[(4S,8S)-10-(5-クロロ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4,7,8,9-テ
トラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキシシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]-N'-[
(1r,4r)-4-ヒドロキシシクロヘキシル]ウレア、

N-[(4S,8S)-10-(5-クロロ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4,7,8,9-テ
トラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキシシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]-N'-[
(4-ヒドロキシオキサン-4-イル)メチル]ウレア、

N-[(4S,8S)-10-(5-メトキシ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4,7,8,9-テ
トラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキシシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]-N'
-[(3S)-オキソラン-3-イル]ウレア、

N-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]-N'-{9-[5-(メタンスルホニル)-1,
3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-5,8-エピミノシク
ロヘプタ[d][1,3]チアゾール-2-イル}ウレア、

N-{5-[5-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-1,2-オキサゾール-3-イル]-4,5
,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル}-N'-[(2R)-2-ヒド
ロキシプロピル]ウレア、

N-{(4S,8S)-10-[5-(4-フルオロフェニル)-1,2-オキサゾール-3-イル]-4,7,
8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキシシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イ

ル}-N'-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]ウレア、

N-[(4S, 8S)-10-[5-(4-フルオロフェニル)-1, 2-オキサゾール-3-イル]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]-N'-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]ウレア、

N-[(4S, 8S)-10-{5-[3-(ジフルオロメチル)フェニル]-1, 2-オキサゾール-3-イル}-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]-N'-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]ウレア、

N-[(4S, 8S)-10-[5-(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)-1, 2-オキサゾール-3-イル]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]-N'-[(3R)-オキソラン-3-イル]ウレア、

N-[(4S, 8S)-10-[5-(4-フルオロフェニル)-1, 2-オキサゾール-3-イル]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]-N'-[(1s, 3R)-3-ヒドロキシシクロブチル]ウレア、

N-[(4S, 8S)-10-[5-(4-フルオロフェニル)-1, 2-オキサゾール-3-イル]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]-N'-[(1r, 4r)-4-ヒドロキシシクロヘキシル]ウレア、

N-[(4S, 8S)-10-[5-(4-フルオロフェニル)-1, 2-オキサゾール-3-イル]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]-N'-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)ウレア、

N-[(4S, 8S)-10-[5-(4-フルオロフェニル)-1, 2-オキサゾール-3-イル]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]-N'-オキサン-4-イルウレア、

N-[(4S, 8S)-10-[5-(6-メトキシピリジン-2-イル)-1, 2-オキサゾール-3-イル]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]-N'-[(3S)-オキソラン-3-イル]ウレア、

N-[(4S, 8S)-10-[5-(6-メトキシピリジン-2-イル)-1, 2-オキサゾール-3-イル]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]-N'-[(3R)-オキソラン-3-イル]ウレア、

N-[(4S, 8S)-10-[5-(3-メトキシフェニル)-1, 2-オキサゾール-3-イル]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]-N'-[(3R)-オキソラン-3-イル]ウレア、

N-(1, 1-ジオキソ-1λ⁶-チアン-4-イル)-N'-[(4S, 8S)-10-[5-(4-フルオロフェニル)-1, 2-オキサゾール-3-イル]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]ウレア、

N-(10-[5-[3-(ジフルオロメチル)フェニル]-1, 3-オキサゾール-2-イル]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル)-N'-[(1r, 3r)-3-ヒドロキシシクロブチル]ウレア、

N-[(4S, 8S)-10-[5-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-1, 3-オキサゾール-2-イル]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]-N'-[(1r, 3S)-3-ヒドロキシシクロブチル]ウレア、

N-[(4S, 8S)-10-[5-[3-(ジフルオロメチル)フェニル]-1, 3-オキサゾール-2-イル]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]-N'-[(2S)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]ウレア、

N-[(4S, 8S)-10-[5-[6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル]-1, 3-オキサゾール-2-イル]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]-N'-[(2S)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]ウレア、

N-[(4S, 8S)-10-[5-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-1, 3-オキサゾール-2-イル]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]-N'-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)ウレア、

N-[(4S, 8S)-10-[5-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-1, 3-オキサゾール-2-イル]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]-N'-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]ウレア、

N-[(4S, 8S)-10-[5-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-1, 3-オキサゾール-2-イル]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]-N'-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ウレア、

N-[(4S, 8S)-10-[5-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-1, 3-オキサゾール-

2-イル}-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]-N'-[(2S)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]ウレア、

N-[(4S,8S)-10-{5-[6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル]-1,3-オキサゾール-2-イル}-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]-N'-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル]ウレア、

N-[(4S,8S)-10-{5-[6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル]-1,3-オキサゾール-2-イル}-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]-N'-[(3R,4S)-4-ヒドロキシオキソラン-3-イル]ウレア、

N-[(4S,8S)-10-{5-[6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル]-1,3-オキサゾール-2-イル}-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]-N'-[(1r,4r)-4-ヒドロキシシクロヘキシル]ウレア

、

N-[(4S,8S)-10-{5-[6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル]-1,3-オキサゾール-2-イル}-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]-N'-[(2-ヒドロキシピリジン-4-イル)メチル]ウレア

、

N-[(4S,8S)-10-{5-[6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル]-1,3-オキサゾール-2-イル}-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]-N'-[(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)メチル]ウレア、

N-[(4S,8S)-10-{5-[6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル]-1,3-オキサゾール-2-イル}-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]-N'-[(1-ヒドロキシシクロプロピル)メチル]ウレア

、

N-[(4S,8S)-10-{5-[6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル]-1,3-オキサゾール-2-イル}-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]-N'-(1,1-ジオキソ-1 λ ⁶チアン-4-イル)ウレア、

N-[(4S, 8S)-10-{5-[6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル]-1, 3-オキサゾール-2-イル}-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]-N'-[1-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル]ウレア、

N-[(3R)-1-アセチルピロリジン-3-イル]-N'-[(4S, 8S)-10-{5-[6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル]-1, 3-オキサゾール-2-イル}-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]ウレア、

N-(1-アセチルアゼチジン-3-イル)-N'-[(4S, 8S)-10-{5-[6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル]-1, 3-オキサゾール-2-イル}-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]ウレア、

N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-N'-{(4S, 8S)-10-[5-(6-メトキシピリジン-2-イル)-1, 3-オキサゾール-2-イル]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル}ウレア、

N-[(4S, 8S)-10-[5-(6-メトキシピリジン-2-イル)-1, 3-オキサゾール-2-イル]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]-N'-[(3R)-オキソラン-3-イル]ウレア、

N-[(4S, 8S)-10-[5-(6-メトキシピリジン-2-イル)-1, 3-オキサゾール-2-イル]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]-N'-オキサン-4-イルウレア、

N-[(1s, 4s)-4-ヒドロキシシクロヘキシル]-N'-{(4S, 8S)-10-[5-(6-メトキシピリジン-2-イル)-1, 3-オキサゾール-2-イル]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル}ウレア、

N-[(1r, 4r)-4-ヒドロキシシクロヘキシル]-N'-{(4S, 8S)-10-[5-(6-メトキシピリジン-2-イル)-1, 3-オキサゾール-2-イル]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル}ウレア、

N-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]-N'-[5-(5-メトキシ-1, 3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ[1, 3]チアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル]ウレア、

N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-N'-[5-(5-メトキシ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-6,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル]ウレア、

N-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]-N'-{5-[4-(オキサン-3-イル)ピリミジン-2-イル]-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル}ウレア、

N-[(1r,3r)-3-ヒドロキシシクロブチル]-N'-{5-[4-(オキサン-3-イル)ピリミジン-2-イル]-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル}ウレア、

N-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]-N'-{(4S,8S)-10-[5-(6-メトキシ-5-メチルピリジン-2-イル)-1,3-オキサゾール-2-イル]-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル}ウレア

[0107] 本発明の好適な態様としては、以下から選択される化合物、又は、その薬学上許容される塩である。

[0108] N-{5-[3-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル}-N'-メチルウレア、

N-メチル-N'-{5-[5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル}ウレア、

N-(5-{5-[(1R)-1-エトキシエチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)-N'-メチルウレア、

N-メチル-N'-(5-{3-[1-(2,2-トリフルオロエトキシ)エチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)ウレア、

N-{5-[3-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル}-N'-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]ウレア、

N-メチル-N'-(10-{3-[(1s, 4s)-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル}-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル)ウレア、

N-{(4S, 8S)-10-[3-(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル}-N'-メチルウレア、

N-メチル-N'-(5-{3-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル}-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ[1, 3]チアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)ウレア、

N-{5-[5-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル]-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ[[1, 3]チアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル]}-N'-メチルウレア、

N-{(5R*, 8S*)-9-[3-(4-フルオロフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4H-5, 8-エピミノシクロヘプタ[d][1, 3]チアゾール-2-イル}-N'-メチルウレア、

N-{9-[5-(4-フルオロフェニル)-1, 2-オキサゾール-3-イル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4H-5, 8-エピミノシクロヘプタ[d][1, 3]チアゾール-2-イル}-N'-メチルウレア、

N-{(5R*, 9S*)-10-[3-(4-フルオロフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-4, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-5, 9-エピミノシクロオクタ[d][1, 3]チアゾール-2-イル}-N'-メチルウレア、

N-{(4S, 8S)-10-[3-(4-フルオロフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル}-N'-メチルウレア、

N-(10-{5-[3-(ジフルオロメチル)フェニル]-1, 3-オキサゾール-2-イル}-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル)-N'-メチルウレア、

N-{(4S, 8S)-10-[5-(6-メトキシピリジン-2-イル)-1, 3-オキサゾール-2-イ

ル]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル}-N'-メチルウレア、

N-{10-[5-(4-フルオロフェニル)-1, 2-オキサゾール-3-イル]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル}-N'-メチルウレア、

N-{(4S, 8S)-10-[4-(4-フルオロフェニル)-1, 3-オキサゾール-2-イル]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル}-N'-メチルウレア、

N-{10-[3-(4-フルオロフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル}-N'-(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]ウレア、

N-{6-アセチル-10-[3-(4-フルオロフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-4, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4, 8-エピミノ[1, 3]チアゾロ[5, 4-d]アゾシン-2-イル}-N'-メチルウレア、

(5R)-3-{(4S, 8S)-10-[3-(4-フルオロフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル}-5-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン、

N-[(4S, 8S)-10-{5-[3-(シクロプロパンカルボニル)フェニル]-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]-N'-メチルウレア、

N-[(4S, 8S)-10-{5-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]-N'-メチルウレア、

(-)-N-{(4R*, 8R*)-6-アセチル-10-[3-(4-フルオロフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-4, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4, 8-エピミノ[1, 3]チアゾロ[5, 4-d]アゾシン-2-イル}-N'-メチルウレア、

(-)-メチル (4R*, 8R*)-10-[3-(4-フルオロフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-2-[(メチルカルバモイル)アミノ]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4, 8-

エピミノ[1,3]チアゾロ[5,4-d]アゾシン-6(5H)-カルボキシレート、

N-{5-[3-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル}-N'-[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロペンチル]ウレア、

N-{5-[3-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル}-N'-[(1r,4r)-4-ヒドロキシシクロヘキシル]ウレア、

N-{5-[3-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル}-N'-(3-メトキシプロピル)ウレア、

N-{5-[3-(3,3-ジフルオロシクロヘキシル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル}-N'-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ウレア、

N-[(2S)-1,4-ジオキサン-2-イル]メチル}-N'-{(4S,8S)-10-[3-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル}ウレア、

N-{10-[3-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-6-(メタンスルホニル)-4,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4,8-エピミノ[1,3]チアゾロ[5,4-d]アゾシン-2-イル}-N'-オキサン-4-イルウレア、

N-{10-[3-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-6-(メタンスルホニル)-4,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4,8-エピミノ[1,3]チアゾロ[5,4-d]アゾシン-2-イル}-N'-メチルウレア、

プロパン-2-イル 10-[3-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-2-[(メチルカルバモイル)アミノ]-4,7,8,9-テトラヒドロ-4,8-エピミノ[1,3]チアゾロ[5,4-d]アゾシン-6(5H)-カルボキシレート、

メチル (4R*,8R*)-2-[(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)カルバモイル]アミノ}-10-{3-[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-4,7,8,9-テトラヒドロ-4,8-エピミノ[1,3]チアゾロ[5,4-d]ア

ゾシン-6(5H)-カルボキシレート、

N-{5-[3-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル}-N'-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル]ウレア、

N-{5-[3-(3,3-ジフルオロシクロペンチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル}-N'-[(1r,3r)-3-ヒドロキシシクロブチル]ウレア、

N-{5-[3-(3,3-ジフルオロシクロヘキシル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル}-N'-メチルウレア、

N-[(3R)-オキサラン-3-イル]-N'-[(4S,8S)-10-{3-[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキシシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]ウレア、

N-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]-N'-[(4S,8S)-10-(5-メトキシ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキシシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]ウレア、

N-[(4S,8S)-10-(5-フルオロ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキシシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]-N'-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]ウレア、

N-[(4S,8S)-10-(5-エトキシ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキシシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]-N'-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ウレア、

N-{(4S,8S)-10-[5-(ジメチルアミノ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキシシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル}-N'-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ウレア、

N-[(4S,8S)-10-(5,6-ジフルオロ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキシシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]-N'-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]ウレア、

N-[(4S, 8S)-10-[5-(メタンスルホニル)-1, 3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキシシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]-N'-(2-メチルプロピル)ウレア、

N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-N'-[(4S, 8S)-10-(5-メトキシ-6-メチル-1, 3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキシシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]ウレア、

N-[(4S, 8S)-10-(5-メトキシ-6-メチル-1, 3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキシシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]-N'-[(3R)-オキソラン-3-イル]ウレア、

N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-N'-[(4S, 8S)-10-(5-メトキシ-1, 3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキシシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]ウレア、

N-[(4S, 8S)-10-(5-メトキシ-1, 3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキシシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]-N'-[(3R)-オキソラン-3-イル]ウレア、

N-[(4S, 8S)-10-(5-メトキシ-1, 3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキシシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]-N'-メチルウレア、

N-メチル-N'-[(4S, 8S)-10-(5-メチル-1, 3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキシシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]ウレア、

N-[(4S, 8S)-10-[5-(メタンスルホニル)-1, 3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキシシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]-N'-プロパン-2-イルウレア、

N-[(4S, 8S)-10-(6-シアノ-5-メチル-1, 3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキシシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]-N'-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ウレア、

N-[(4S, 8S)-10-(5-エトキシ-1, 3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4, 7, 8, 9-テ

トラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]-N'-
-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]ウレア、

N-[(4S,8S)-10-[5-(ジフルオロメチル)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-
4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-
2-イル]-N'-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ウレア、

N-[(1r,3S)-3-ヒドロキシシクロブチル]-N'-[(4S,8S)-10-(5-トリフルオロ
メトキシ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-
エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]ウレア、

N-[(4S,8S)-10-(5-シアノ-6-フルオロ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4
,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2
-イル]-N'-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ウレア、

N-[(4S,8S)-10-[5-(ジフルオロメチル)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-
4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-
2-イル]-N'-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]ウレア、

N-[(4S,8S)-10-[5-(フルオロメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-
4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-
2-イル]-N'-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ウレア、

N-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-N'-[(4S,8S)-10-(5-メトキシ
-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノ
オキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]ウレア、

N-[(4S,8S)-10-(5-クロロ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4,7,8,9-テト
ラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]-N'-[
(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]ウレア、

N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-N'-[(4S,8S)-10-{5-[(²H₃)メチルオキ
シ]-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル}-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミ
ノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]ウレア、

N-[(4S,8S)-10-[5-(4-フルオロフェニル)-1,2-オキサゾール-3-イル]-4,7,
8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イ

ル}-N'-[(1s, 4s)-4-ヒドロキシシクロヘキシル]ウレア、

N-[(4S, 8S)-10-[5-(6-メトキシピリジン-2-イル)-1, 2-オキサゾール-3-イル]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]-N'-オキサン-4-イルウレア、

N-[(4S, 8S)-10-[5-(4-フルオロフェニル)-1, 2-オキサゾール-3-イル]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]-N'-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ウレア、

メチル 10-[5-(4-フルオロフェニル)-1, 2-オキサゾール-3-イル]-2-[(メチルカルバモイル)アミノ]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4, 8-エピミノ[1, 3]チアゾロ[5, 4-d]アゾシン-6(5H)-カルボキシレート、

N-[(4S, 8S)-10-[5-(4-フルオロフェニル)-1, 2-オキサゾール-3-イル]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾロ-2-イル]-N'-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]ウレア、

N-[(4S, 8S)-10-{5-[6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル]-1, 3-オキサゾール-2-イル}-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]-N'-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]ウレア、

N-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]-N'-[(4S, 8S)-10-[5-(6-メトキシピリジン-2-イル)-1, 3-オキサゾール-2-イル]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]ウレア、

N-[(4S, 8S)-10-[5-(6-エトキシピリジン-2-イル)-1, 3-オキサゾール-2-イル]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]-N'-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]ウレア、

N-[(4S, 8S)-10-{5-[3-(ジフルオロメチル)フェニル]-1, 3-オキサゾール-2-イル}-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]-N'-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)ウレア、

N-[(4S, 8S)-10-{5-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-1, 3-オキサゾール-2-イル}-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]-N'-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]ウレア、

N-[(4S, 8S)-10-{5-[3-(ジフルオロメチル)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-イル}-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]-N'-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]ウレア、

N-[(4S, 8S)-10-{5-[3-(ジフルオロメチル)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-イル}-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]-N'-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]ウレア、

N-[(4S, 8S)-10-{5-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-イル}-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]-N'-[(3R)-オキソラン-3-イル]ウレア、

N-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]-N'-{5-[5-(メタンスルホニル)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-6,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル}ウレア、

N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-N'-{5-[5-(メタンスルホニル)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-6,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル}ウレア、

N-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]-N'-[(4S, 8S)-10-{5-[(²H₃)メチルオキシ]-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル}-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]ウレア、

N-[(4S, 8S)-10-{5-[(²H₃)メチルオキシ]-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル}-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]-N'-[(3R)-オキソラン-3-イル]ウレア、

N-[(1r, 3S)-3-ヒドロキシシクロブチル]-N'-{(4S, 8S)-10-[5-(6-メトキシピリジン-2-イル)-1,3-オキサゾール-2-イル]-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル}ウレア、

N-{(4S, 8S)-10-[5-(6-エトキシピリジン-2-イル)-1,3-オキサゾール-2-イル]-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル}-N'-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ウレア、

N-{(4S, 8S)-10-[5-(6-エトキシピリジン-2-イル)-1,3-オキサゾール-2-イ

ル]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル}-N'-[(1r, 3S)-3-ヒドロキシシクロブチル]ウレア、

[0109] 本発明のより好適な態様としては、以下から選択される化合物、又は、その薬学上許容される塩である。

[0110] N-[(4S, 8S)-10-{5-[3-(シクロプロパンカルボニル)フェニル]-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル}-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]-N'-メチルウレア、

(-)-N-{(4R*, 8R*)-6-アセチル-10-[3-(4-フルオロフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-4, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4, 8-エピミノ[1, 3]チアゾロ[5, 4-d]アゾシン-2-イル}-N'-メチルウレア、

(-)-メチル (4R*, 8R*)-10-[3-(4-フルオロフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-2-[(メチルカルバモイル)アミノ]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4, 8-エピミノ[1, 3]チアゾロ[5, 4-d]アゾシン-6(5H)-カルボキシレート、

N-{5-[3-(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ[1, 3]チアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル}-N'-[(1R, 2R)-2-ヒドロキシシクロペンチル]ウレア、

N-{5-[3-(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ[1, 3]チアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル}-N'-[(1r, 4r)-4-ヒドロキシシクロヘキシル]ウレア、

N-{5-[3-(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ[1, 3]チアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル}-N'-(3-メトキシプロピル)ウレア

N-[(2S)-1, 4-ジオキサン-2-イル]メチル}-N'-{(4S, 8S)-10-[3-(4-フルオロフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル}ウレア、

N-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]-N'-[(4S, 8S)-10-(5-メトキシ-1, 3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]ウレア、

N-[(4S, 8S)-10-(5-フルオロ-1, 3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキシシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]-N'-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]ウレア、

N-[(4S, 8S)-10-(5-エトキシ-1, 3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキシシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]-N'-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ウレア、

N-{(4S, 8S)-10-[5-(ジメチルアミノ)-1, 3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキシシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル}-N'-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ウレア、

N-[(4S, 8S)-10-(5, 6-ジフルオロ-1, 3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキシシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]-N'-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]ウレア、

N-{(4S, 8S)-10-[5-(メタンスルホニル)-1, 3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキシシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル}-N'-(2-メチルプロピル)ウレア、

N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-N'-[(4S, 8S)-10-(5-メトキシ-6-メチル-1, 3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキシシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]ウレア、

N-[(4S, 8S)-10-(5-メトキシ-6-メチル-1, 3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキシシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]-N'-[(3R)-オキソラン-3-イル]ウレア、

N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-N'-[(4S, 8S)-10-(5-メトキシ-1, 3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキシシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]ウレア、

N-[(4S, 8S)-10-(5-メトキシ-1, 3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキシシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]-N'-[(3R)-オキソラン-3-イル]ウレア、

N-[(4S, 8S)-10-(5-メトキシ-1, 3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4, 7, 8, 9-テ

トラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]-N'-メチルウレア、

N-メチル-N'-[(4S,8S)-10-(5-メチル-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]ウレア、

N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-N'-[(4S,8S)-10-{5-[(²H₃)メチルオキシ]-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル}-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]ウレア、

N-{(4S,8S)-10-[5-(4-フルオロフェニル)-1,2-オキサゾール-3-イル]-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]-N'-[(1s,4s)-4-ヒドロキシシクロヘキシル]ウレア、

N-{(4S,8S)-10-[5-(6-メトキシピリジン-2-イル)-1,2-オキサゾール-3-イル]-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]-N'-オキサン-4-イルウレア、

N-[(4S,8S)-10-{5-[6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル]-1,3-オキサゾール-2-イル}-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]-N'-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]ウレア、

N-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]-N'-{(4S,8S)-10-[5-(6-メトキシピリジン-2-イル)-1,3-オキサゾール-2-イル]-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル}ウレア、

N-{(4S,8S)-10-[5-(6-エトキシピリジン-2-イル)-1,3-オキサゾール-2-イル]-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]-N'-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]ウレア、

N-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]-N'-{5-[5-(メタンスルホニル)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-6,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル}ウレア、

N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-N'-{5-[5-(メタンスルホニル)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-6,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チア

ゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル}ウレア、

N-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]-N'-[(4S,8S)-10-{5-[(²H₃)メチルオキシ]-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル}-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル}ウレア、

N-[(4S,8S)-10-{5-[(²H₃)メチルオキシ]-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル}-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]-N'-[(3R)-オキソラン-3-イル}ウレア、

N-[(1r,3S)-3-ヒドロキシシクロブチル]-N'-{(4S,8S)-10-[5-(6-メトキシピリジン-2-イル)-1,3-オキサゾール-2-イル]-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル}ウレア、

N-{(4S,8S)-10-[5-(6-エトキシピリジン-2-イル)-1,3-オキサゾール-2-イル]-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル}-N'-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ウレア、

N-{(4S,8S)-10-[5-(6-エトキシピリジン-2-イル)-1,3-オキサゾール-2-イル]-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル}-N'-[(1r,3S)-3-ヒドロキシシクロブチル}ウレア

[0111] 以下に、式(1)の化合物又はその薬学上許容される塩を表すのに使用される置換基、用語について説明する。

[0112] 本明細書における「C1-C6アルキル基」とは、炭素数1-6個の直鎖若しくは分枝鎖アルキル基であり、例えば、メチル基、エチル基、1-プロピル基、イソプロピル基、1-ブチル基、2-ブチル基、2-メチル-1-プロピル基、2-メチル-2-プロピル基、1-ペンチル基、2-ペンチル基、3-ペンチル基、2-メチル-2-ブチル基、3-メチル-2-ブチル基、1-ヘキシル基、2-ヘキシル基、3-ヘキシル基、2-メチル-1-ペンチル基、3-メチル-1-ペンチル基、2-エチル-1-ブチル基、2,2-ジメチル-1-ブチル基、又は、2,3-ジメチル-1-ブチル基等が挙げられる。

[0113] 本明細書における「C1-C6アルコキシ基」とは、オキシ基にC1-C6アルキル

基が結合した基であり、例えば、メトキシ基、エトキシ基、1-プロポキシ基、2-プロポキシ基、1-ブトキシ基、2-ブトキシ基、2-メチル-1-プロポキシ基、2-メチル-2-プロポキシ基、1-ペンチルオキシ基、2-ペンチルオキシ基、3-ペンチルオキシ基、2-メチル-2-ブトキシ基、3-メチル-2-ブトキシ基、1-ヘキシルオキシ基、2-ヘキシルオキシ基、3-ヘキシルオキシ基、2-メチル-1-ペンチルオキシ基、又は、3-メチル-1-ペンチルオキシ基等が挙げられる。

[0114] 本明細書における「ヒドロキシC1-C6アルキル基」とは、C1-C6アルキル基に任意の数の水酸基が結合した基である。好適には1から3つの水酸基が結合した基であり、より好適には1つの水酸基が結合した基である。具体的な基としては、例えば、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、ヒドロキシプロピル基、ヒドロキシイソプロピル基、又は、ヒドロキシイソブチル基等が挙げられる。

[0115] 本明細書における「C1-C6アルキルカルボニル基」とは、カルボニル基にC1-C6アルキル基が結合した基であり、例えば、アセチル基、エチルカルボニル基、又は、プロピルカルボニル基等が挙げられる。

[0116] 本明細書における「C1-C6アルキルカルバモイル基」とは、カルバモイル基にC1-C6アルキル基が結合した基であり、例えば、メチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、又は、プロピルカルバモイル基等が挙げられる。

[0117] 本明細書における「C1-C6アルキルスルホニル基」とは、スルホニル基にC1-C6アルキル基が結合した基であり、例えば、メタンスルホニル基、エタンスルホニル基、又は、ブタンスルホニル基等が挙げられる。

[0118] 本明細書における「C1-C6アルコキシカルボニル基」とは、カルボニル基にC1-C6アルコキシ基が結合した基であり、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、又は、t-ブトキシカルボニル基等が挙げられる。

[0119] 本明細書における「ヒドロキシC1-C6アルコキシ基」とは、C1-C6アルコキシ基に任意の数の水酸基が結合した基である。好適には1から3個の水酸基が結合した基であり、より好適には1個の水酸基が結合した基である。具体的な

基としては、例えば、ヒドロキシメトキシ基、ヒドロキシエトキシ基、ヒドロキシプロポキシ基、ヒドロキシイソプロポキシ基、又は、ヒドロキシイソブトキシ基等が挙げられる。

[0120] 本明細書における「C3-C6シクロアルキル基」とは、炭素数3-6個の環状アルキル基であり、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、又は、シクロヘキシル基等が挙げられる。

[0121] 本明細書における「C3-C6シクロアルコキシ基」とは、オキシ基にC3-C6シクロアルキル基が結合した基であり、例えば、シクロプロポキシ基、シクロブトキシ基、シクロペンチルオキシ基、又は、シクロヘキシルオキシ基等が挙げられる。

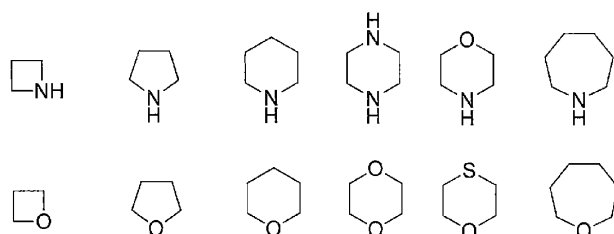
[0122] 本明細書における「C3-C6シクロアルキルカルボニル基」とは、カルボニル基に炭素数3-6個の環状アルキル基が結合した基であり、例えば、シクロプロピルカルボニル基、シクロブチルカルボニル基、シクロペンチルカルボニル基、又は、シクロヘキシルカルボニル基等が挙げられる。

[0123] 本明細書における「ヒドロキシC3-C6シクロアルキル基」とは、C3-C6シクロアルキル基に任意の数の水酸基が結合した基である。好適には1から3個の水酸基が結合した基であり、より好適には1個の水酸基が結合した基である。具体的な基としては、例えば、ヒドロキシシクロプロピル基、ヒドロキシシクロブチル基、ヒドロキシシクロペンチル基、又は、ヒドロキシシクロヘキシル基等が挙げられる。

[0124] 本明細書における「4-7員ヘテロ環基」とは、窒素原子、酸素原子、及び、硫黄原子からなる群より選択される1-3個の原子を含有する単環性の4-7員ヘテロ環の基であり、環に1又は2つの不飽和結合を含んでいてもよい。例えば、アゼチジル基、ピロリジル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、ピペリジニル基、アゼパニル基、ピペラジニル基、ヘキサヒドロピリミジニル基、モルホルル基、チオモルホルル基、オキセタニル基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロピラニル基、ジオキサニル基、チオキサニル基、オキセパニル基、ジヒドロピリジル基等が挙げられる。

。好適には、以下に示すような環が挙げられる。

[0125] [化36]



[0126] 本明細書における「5-6員ヘテロ環基」とは、窒素原子、酸素原子、及び、硫黄原子からなる群より選択される1-3個の原子を含有する単環性の5-6員の芳香族複素環基であり、例えば、イミダゾリル基、トリアゾリル基、ピリジル基、又は、ピリミジル基等が挙げられる。

[0127] 本明細書における「ハロゲン原子」とは、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、又は、ヨウ素原子等が挙げられる。

[0128] 本明細書における「ハロC1-C6アルキル基」とは、C1-C6アルキル基に任意の数のハロゲン原子が置換した基である。好適には1から3個のハロゲン原子が結合した基である。具体的な基としては、例えば、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、又は、ジフルオロエチル基等が挙げられる。

[0129] 本明細書における「ハロC1-C6アルコキシ基」とは、C1-C6アルコキシ基に任意の数のハロゲン原子が置換した基である。好適には1から3個のハロゲン原子が結合した基である。具体的な基としては、例えば、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、又は、ジフルオロエトキシ基等が挙げられる。

[0130] 本明細書における「C1-C6アルコキシC1-C6アルキル基」とは、C1-C6アルキル基に1個のC1-C6アルコキシ基が結合した基であり、例えば、メトキシメチル基、エトキシメチル基、又は、エトキシエチル基等が挙げられる。

[0131] 本明細書における「ハロC1-C6アルコキシC1-C6アルキル基」とは、C1-C6アルキル基に1個のハロC1-C6アルコキシ基が結合した基であり、例えば、ジフルオロメトキシメチル基、トリフルオロメトキシメチル基、又は、ジフルオ

ロエトキシエチル基等が挙げられる。

- [0132] 本明細書における「モノ(C1-C6アルキル)アミノ基」とは、アミノ基に1個のC1-C6アルキル基が結合した基であり、例えば、メチルアミノ基、エチルアミノ基、又は、プロピルアミノ基等が挙げられる。
- [0133] 本明細書における「ジ(C1-C6アルキル)アミノ基」とは、アミノ基に同一又は異なる2個のC1-C6アルキル基が結合した基であり、例えば、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、又は、ジプロピルアミノ基等が挙げられる。
- [0134] 本明細書における「アミノC1-C6アルキル基」とは、C1-C6アルキル基に1個のアミノ基が結合した基であり、例えば、アミノメチル基、アミノエチル基、又は、アミノプロピル基等が挙げられる。
- [0135] 本明細書における「モノ(C1-C6アルキル)アミノスルホニル基」とは、スルホニル基にモノ(C1-C6アルキル)アミノ基が結合した基であり、例えば、メチルアミノスルホニル基、又は、エチルアミノスルホニル基等が挙げられる。
- [0136] 本明細書における「C1-C4アルキレン基」とは、結合手を2個有する炭素数1-4個の飽和鎖状のアルキレン基であり、例えば、メチレン基、エチレン基、プロピレン基、又は、ブチレン基等が挙げられる。
- [0137] 「その薬学上許容される塩」とは、医薬として使用することができる塩を示す。化合物では、酸性基又は塩基性基を有する場合に、塩基又は酸と反応させることにより、塩基性塩又は酸性塩にすることができるので、その塩を示す。
- [0138] 化合物の薬理上許容される「塩基性塩」としては、好適には、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩のようなアルカリ金属塩；マグネシウム塩、カルシウム塩のようなアルカリ土類金属塩；N-メチルモルホリン塩、トリエチルアミン塩、トリブチルアミン塩、ジイソプロピルエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N-メチルピペリジン塩、ピリジン塩、4-ピロリジノピリジン塩、ピコリン塩のような有機塩基塩類又はグリシン塩、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であり、好適には、アルカリ金属塩である。

- [0139] 化合物の薬理上許容される「酸性塩」としては、好適には、フッ化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩のようなハロゲン化水素酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩のような低級アルカンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩のようなアリールスルホン酸塩、酢酸塩、リンゴ酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩、酒石酸塩、蔞酸塩、マレイン酸塩等の有機酸塩；又は、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であり、最も好適には、ハロゲン化水素酸塩（特に、塩酸塩）である。
- [0140] 本発明の化合物又はその薬学上許容される塩は、大気中に放置したり又は再結晶をすることにより、水分を吸収し、吸着水が付いたり、水和物となったりする場合があります、本発明には、そのような各種の水和物、溶媒和物及び結晶多形の化合物も包含する。
- [0141] 本発明の化合物、その薬学上許容される塩又はそれらの溶媒和物は、置換基の種類や組み合わせによって、シス体、トランス体等の幾何異性体、互変異性体、回転異性体又はd体、l体等の光学異性体（エナンチオマー及びジアステレオマーを含む）等の各種異性体が存在し得る。本発明の化合物は、特に限定していない場合はそれら全ての異性体、立体異性体及びいずれの比率のこれら異性体及び立体異性体混合物をも包含するものである。これらの異性体の混合物は、公知の分割手段により分離することができる。
- [0142] 本発明の化合物は、ラベル体、すなわち、化合物の1又は2以上の原子を同位元素（例えば、²H、³H、¹³C、¹⁴C、³⁵S等）で置換した化合物も含まれる。
- [0143] 本発明の化合物は、通常、International Union of Pure and Applied Chemistry(IUPAC)の命名法にしたがって命名を行なっている。
- [0144] 本発明の化合物名において、その化合物の構造中に、不斉中心となる原子を有する場合、その絶対配置をRとS（位置番号と共に記す）によって示す場

合がある。

[0145] 相対配置は、最初に記される不斉中心の配置をR又はSとしたときの配置表示に*印を添える(R*とS*)か、名称の前に接頭辞(記号)rel- (relativeの意)を置いて示す場合がある。

[0146] ラセミ混合物は、通常、特に、その絶対配置をRとSを用いずに示すが、R*とS*の代わりに記号RSとSRを用いるか、名称の前に接頭辞(記号)rac- (racemicの意)を置いて示す場合がある。

[0147] また、本発明には、いわゆる、プロドラッグも包含される。プロドラッグとは、加水分解により、若しくは、生理学的条件下で、化合物のアミノ基、水酸基、カルボキシ基等に変換し得る基を有する化合物であり、このようなプロドラッグを形成する基としては、Prog. Med.、第5巻、2157-2161ページ、1985年等に記載の基である。当該プロドラッグとして、より具体的には、

(1)化合物に、アミノ基が存在する場合には、

そのアミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物(例えば、そのアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物等である。)等を挙げることができる、

(2)化合物に、水酸基が存在する場合には、

その水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物(例えば、その水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物等である。)等を挙げることができる、

(3)また、化合物に、カルボキシ基が存在する場合には、

そのカルボキシ基がエステル化、アミド化された化合物(例えば、そのカルボキシ基がエチル エステル化、フェニル エステル化、カルボキシメチル

エステル化、ジメチルアミノメチル エステル化、ピバロイルオキシメチル エステル化、エトキシカルボニルオキシエチル エステル化、アミド化又はメチルアミド化された化合物等である。)等が挙げられる。

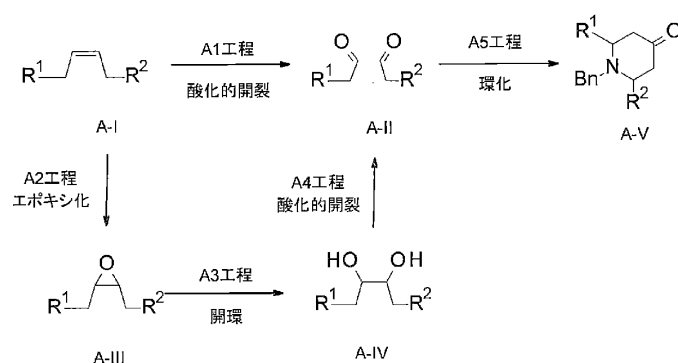
[0148] (製造方法)

以下に製造方法について述べる。ただし、化合物又はその塩の製造方法は、下記の方法に何ら限定されるものではない。

[0149] [A法]

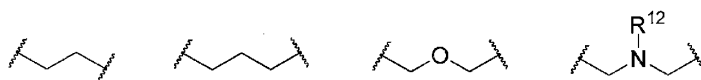
A法は、化合物(A-V)を製造する方法である。

[0150] [化37]



[0151] [式中、Bnは、ベンジル基を示し、R¹とR²は、互いに結合して置換基を形成し、以下から選択されるいずれかの基を示す。

[0152] [化38]



[0153] R¹²: C1-C6アルキル基、ヒドロキシC1-C6アルキル基、C1-C6アルキルカルボニル基、又は、C1-C6アルコキシカルボニル基]

[0154] (A1工程) 酸化的開裂を行なう工程

(オゾンを用いる場合)

化合物(A-I) から、オゾン及び還元剤を用いて、反応を行い、化合物(A-II)を得る工程である。

還元剤としては、トリフェニルホスフィン、ジメチルスルフィド等が挙げられる。

溶媒としては、メタノール、ジクロロメタン等又はこれらの混合物が挙げられる。

反応温度は通常、 -78°C ～室温程度であり、反応時間は通常、0.25～24時間程度である。

[0155] (酸化剤を用いる場合)

化合物(A-I)から、酸化剤を用いて、反応を行い、化合物(A-II)を得る工程である。

酸化剤としては、過マンガン酸カリウム、四酸化オスミウム、過ヨウ素酸ナトリウム等、又はこれらの混合物が挙げられる。

溶媒としては、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、水、ジクロロメタン等、又はこれらの混合物が挙げられる。

反応温度は通常、 0°C ～室温程度で、反応時間は通常、0.5～24時間程度である。

[0156] (A2工程)エポキシ化を行なう工程

化合物(A-I)から、塩基の存在下もしくは不存在下、酸化剤を用いて、反応を行い、化合物(A-III)を得る工程である。

塩基としては、炭酸水素ナトリウム、ピリジン等が挙げられる。

酸化剤としては、3-クロロ過安息香酸(mCPBA)、過酸化水素等が挙げられる。

溶媒としては、ジクロロメタン、アセトニトリル、メタノール、水等又はこれらの混合物が挙げられる。

反応温度は通常、 0°C ～ 60°C 程度であり、反応時間は通常、0.25～24時間程度である。

[0157] (A3工程)エポキシの開環を行なう工程

化合物(A-III)から、酸もしくは塩基の存在下もしくは不存在下、水系の溶媒を用いて、反応を行い、化合物(A-IV)を得る工程である。

酸としては、硫酸等が挙げられる。

塩基としては、水酸化ナトリウムなどが挙げられる。

溶媒としては、テトラヒドロフラン、メタノール、水等又はこれらの混合物が挙げられる。

反応温度は通常、室温～100℃程度であり、反応時間は通常、0.25～24時間程度である。

[0158] (A4工程)酸化の開裂を行なう工程

化合物(A-IV)から、酸化剤を用いて、反応を行い、化合物(A-II)を得る工程である。

酸化剤としては、過ヨウ素酸ナトリウム等が挙げられる。

溶媒としては、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、メタノール、水等、又はこれらの混合物が挙げられる。

反応温度は通常、0℃～室温程度で、反応時間は通常、0.5～24時間程度である。

[0159] (A5工程)環形成を行なう工程

化合物(A-II)から、酸存在下、ベンジルアミン、1,3-アセトンジカルボン酸を用いて、反応を行い、化合物(A-V)を得る工程である。

酸としては、塩酸等が挙げられる。

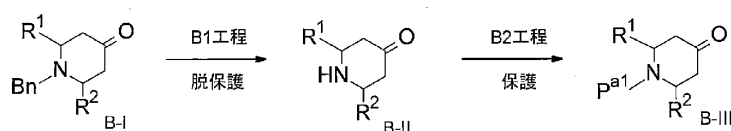
溶媒としては、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、メタノール、水等、又はこれらの混合物が挙げられる。

反応温度は通常、0℃～60℃程度で、反応時間は通常、0.5～24時間程度である。

[0160] [B法]

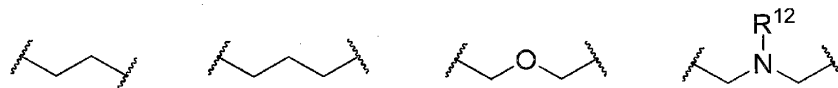
B法は、化合物(B-III)を製造する方法である。

[0161] [化39]



[0162] [式中、Bnは、ベンジル基を示し、 R^1 と R^2 は、互いに結合して置換基を形成し、以下から選択されるいずれかの基を示す。

[0163] [化40]



[0164] R^{12} : C1-C6アルキル基、ヒドロキシC1-C6アルキル基、C1-C6アルキルカルボニル基、又は、

C1-C6アルコキシカルボニル基

Pal は、一般的に用いられるアミノ基の保護基を示す。]

[0165] (B1工程)脱保護を行なう工程

化合物(B-I)から、水素雰囲気下、酸存在下もしくは不存在下、遷移金属触媒を用いて、反応を行い、化合物(B-II)を得る工程である。

酸としては、塩酸、塩化水素-1,4-ジオキサン、又は塩化水素-酢酸エチル等が挙げられる。

遷移金属触媒としては、パラジウム-炭素、水酸化パラジウム-炭素、ラネーニッケル等が挙げられる。

溶媒としては、メタノール、エタノール、酢酸エチル、クロロホルム等又はこれらの混合物が挙げられる。

反応温度は通常、0~100℃程度であり、反応時間は通常、0.5~24時間程度である

[0166] (B2工程)保護を行なう工程

(カルバメート基の場合)

化合物(B-II)から、塩基存在下、カルバメート化試薬を用いて、反応を行い、化合物(B-III)を得る工程である。

本工程で、カルバメート基とは、*t*-ブトキシカルボニル(Boc)基、2-(トリメチルシリル)エトキシカルボニル(Teoc)基、アリルオキシカルボニル(Alloc)基、ベンジルオキシカルボニル(Cbz)基等の一般的に合成にアミノ基

の保護基として用いられるカルバメート基を示す。

塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、炭酸水素ナトリウム、4-ジメチルアミノピリジン等が挙げられる。

カルバメート化試薬としては、クロロギ酸エステル、二炭酸ジエステル、スクシンイミジル炭酸エステル等が挙げられる。

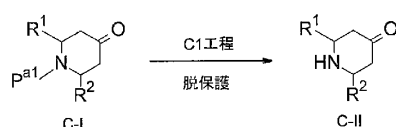
溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、N,N-ジメチルホルムアミド、水等又はこれらの混合物が挙げられる。

反応温度は通常、0～80℃程度であり、反応時間は通常、0.5～24時間程度である。

[0167] [C法]

C法は、化合物(C-II)を製造する方法である。

[0168] [化41]



[0169] [式中、R¹及びR²は、上記式(1)の化合物の場合と同様の意味を示し、Pa¹は、上記と同様の意味を示す。]

[0170] (C1工程)脱保護を行なう工程

(t-ブトキシカルボニル(Boc)基の場合)

t-ブトキシカルボニル基で保護されたアミノ基を含む化合物(C-I)から、酸を用いて、反応を行い、化合物(C-II)を得る工程である。

酸としては、塩酸、塩化水素-1,4-ジオキサン、塩化水素-酢酸エチル、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸等が挙げられる。

溶媒としては、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、水等、又はこれらの混合物が挙げられる。

反応温度は通常、0～100℃程度であり、反応時間は通常、0.5～24時間程度である。

[0171] (ベンジル(Bn)基の場合)

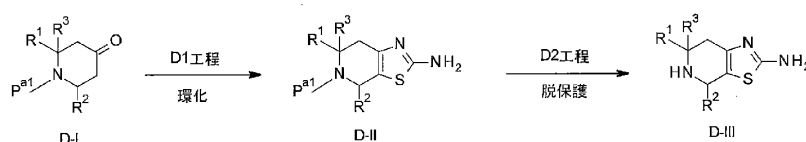
ベンジル基で保護されたアミノ基を含む化合物(C-I)から、水素雰囲気下、酸存在下もしくは不存在下、遷移金属触媒を用いて、反応を行い、化合物(C-II)を得る工程である。

本工程は、(B1工程)と同様の方法によって行うことができる。

[0172] [D法]

D法は、化合物(D-III)を製造する方法である。

[0173] [化42]



[0174] [式中、R¹、R²及びR³は、上記式(1)の化合物の場合と同様の意味を示し、Pa¹は、上記と同様の意味を示す。]

[0175] (D1工程)チアゾール環形成を行なう工程

(硫黄を用いる場合)

化合物(D-I)から、塩基、硫黄、シアナミド、及び酸を用いて、反応を行い、化合物(D-II)を得る工程である。

塩基としては、ピロリジン、ピペリジン、ジエチルアミン、ピリジン等が挙げられる。

酸としては、塩化水素-1,4-ジオキサン、p-トルエンスルホン酸等が挙げられる。

溶媒としては、メタノール、エタノール、イソプロパノール、トルエン等が挙げられる。

反応温度は通常、0~130℃程度であり、反応時間は通常、0.5~24時間程度である。

[0176] (チオウレアを用いる場合)

化合物(D-I)から、ハロゲン化試薬、チオウレアを用い、塩基の存在下もし

くは不存在下、反応を行い、化合物(D-II)を得る工程である。

ハロゲン化試薬としては、N-ブロモスクシンイミド、臭素、臭素-1,4-ジオキサン コンプレックス、ピリジニウムブロミドペルブロミド、沃素、N-ヨードスクシンイミド等が挙げられる。

塩基としては、炭酸水素ナトリウム等が挙げられる。

溶媒としては、クロロホルム、エタノール等、又はこれらの混合物が挙げられる。

反応温度は通常、0～100℃程度であり、反応時間は通常、0.5～24時間程度である。

[0177] (D2工程)脱保護を行なう工程

(t-ブトキシカルボニル(Boc)基の場合)

t-ブトキシカルボニル基で保護されたアミノ基を含む化合物(D-II)から、酸を用いて、反応を行い、化合物(D-III)を得る工程である。

酸としては、塩酸、塩化水素-1,4-ジオキサン、塩化水素-酢酸エチル、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸等が挙げられる。

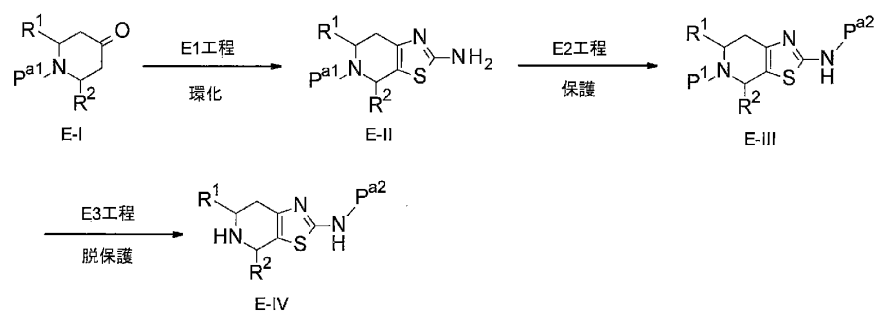
溶媒としては、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、水等、又はこれらの混合物が挙げられる。

反応温度は通常、0～100℃程度であり、反応時間は通常、0.5～24時間程度である。

[0178] [E法]

E法は、化合物(E-IV)を製造する方法である。

[0179] [化43]



[0180] [式中、 R^1 及び R^2 は、上記式(1)の化合物の場合と同様の意味を示し、 Pa^1 は、上記と同様の意味を示し、 Pa^2 は、 Pa^1 とは独立して選択される一般的に用いられるアミノ基の保護基を示す。]

[0181] (E1工程)チアゾール環形成を行なう工程

化合物(E-I)から、化合物(E-II)を得る工程である。

本工程は、(D1工程)と同様の方法によって行うことができる。

[0182] (E2工程)保護を行なう工程

(カルバメート基の場合)

化合物(E-II)から塩基、カルバメート化試薬を用いて、反応を行い、化合物(E-III)を得る工程である。

本工程は、(B2工程)と同様の方法によって行うことができる。

本工程で、カルバメート基とは、*t*-ブトキシカルボニル(Boc)基、2-(トリメチルシリル)エトキシカルボニル(Teoc)基、アリルオキシカルボニル(Alloc)基、ベンジルオキシカルボニル(Cbz)基等の一般的に合成にアミノ基の保護基として用いられるカルバメート基を示す。

[0183] (アシル基の場合)

化合物(E-II)から、塩基、アシル化試薬を用いて、反応を行い、化合物(E-III)を得る工程である。

本工程で、アシル基とは、アセチル基、トリフルオロアセチル基、ベンゾイル基等の一般的に合成にアミノ基の保護基として用いられるアシル基を示す。

塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン等が挙げられる。

アシル化試薬としては、塩化アシル、酸無水物等が挙げられる。

溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、*N,N*-ジメチルホルムアミド等が挙げられる。

反応温度は通常、0~80℃程度であり、反応時間は通常、0.5~24時間程度である。

[0184] (E3工程)脱保護を行なう工程

(*t*-ブトキシカルボニル(Boc)基の場合)

t-ブトキシカルボニル基で保護されたアミノ基を含む化合物(E-III)から、酸を用いて、反応を行い、化合物(E-IV)を得る工程である。

本工程は、(C1工程)と同様の方法によって行うことができる。

[0185] (2-(トリメチルシリル)エトキシカルボニル (Teoc) 基の場合)

2-(トリメチルシリル)エトキシカルボニル基で保護されたアミノ基を含む化合物(E-III)から、脱シリル化試薬もしくは酸を用いて、反応を行い、化合物(E-IV)を得る工程である。

脱シリル化試薬としては、テトラブチルアンモニウムフロリド(TBAF)、フッ化水素、フッ化水素ピリジン等が挙げられる。

酸としては、塩酸、硫酸、塩酸-メタノール、塩酸-1,4-ジオキサン、塩酸-酢酸エチル、酢酸、*p*-トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸等が挙げられて、この場合には触媒量で反応を行うことも可能である。

溶媒としては、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、アセトニトリル、水等、又はこれらの混合物が挙げられる。

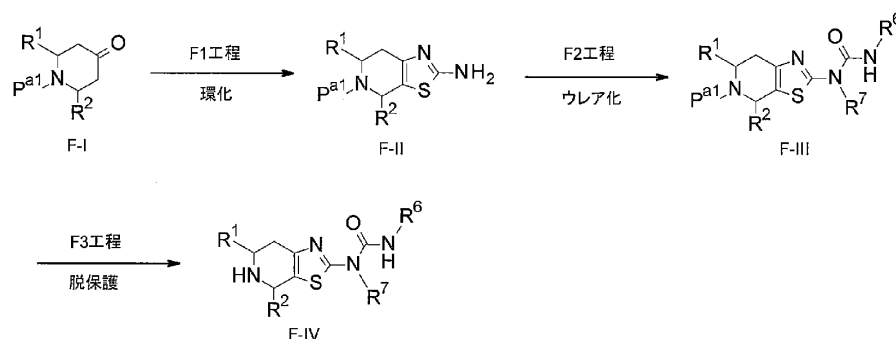
反応温度は通常、0~60℃程度であり、反応時間は通常、0.5~24時間程度である。

[0186] [F法]

F法は、化合物(F-IV)を製造する方法である。

[0187]

[化44]



[0188] [式中、R¹、R²、R⁶及びR⁷は、上記式(1)の化合物の場合と同様の意味を示し、P^{a1}は、上記と同様の意味を示す。]

[0189] (F1工程)チアゾール環形成を行なう工程

化合物(F-I)から、化合物(F-II)を得る工程である。

本工程は、(D1工程)と同様の方法によって行うことができる。

[0190] (F2工程)ウレア化を行なう工程

化合物(F-II)から、ウレア化試薬、対応するアミンもしくはその塩酸塩を用いて、塩基の存在下もしくは不存在下、反応を行い、化合物(F-III)を得る工程である。

ウレア化試薬としては、カルボニルジイミダゾール、トリホスゲン、クロロギ酸フェニル、クロロギ酸4-ニトロフェニル等が挙げられる。

塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等が挙げられる。

溶媒としては、N,N-ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン等が挙げられる。

反応温度は通常、0～60℃程度であり、反応時間は通常、1～48時間程度である。

[0191] (F3工程)脱保護を行なう工程

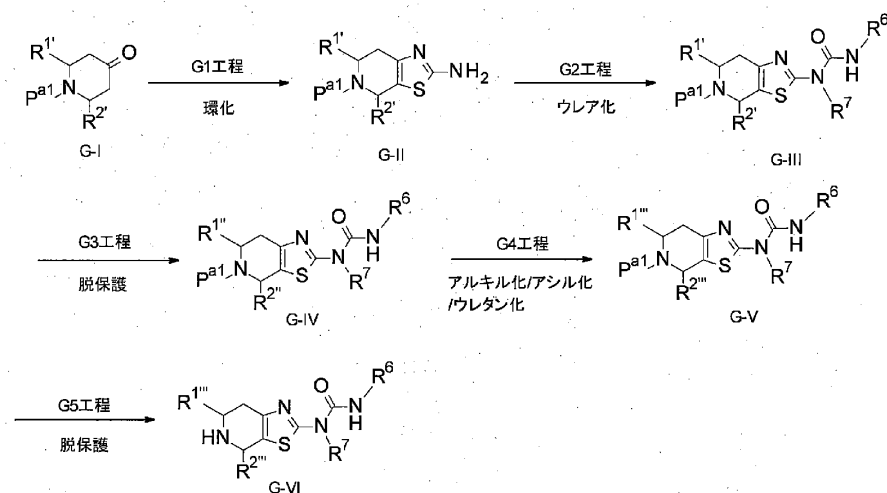
化合物(F-III)から、化合物(F-IV)を得る工程である。

本工程は、(E3工程)と同様の方法によって行うことができる。

[0192] [G法]

G法は、化合物(G-VI)を製造する方法である。

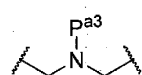
[0193] [化45]



[0194] [式中、R⁶及びR⁷は、上記式(1)の化合物の場合と同様の意味を示し、P^{a1}は、上記と同様の意味を示す。

R^{1'}とR^{2'}は、互いに結合して置換基を形成し、以下に示される基を示す。

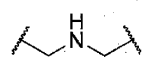
[0195] [化46]



[0196] P^{a3}は、P^{a1}、P^{a2}とは独立して選択される一般的に用いられるアミノ基の保護基を示す。

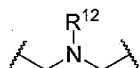
R^{1''}とR^{2''}は、互いに結合して置換基を形成し、以下の基を示す。

[0197] [化47]



[0198] R^{1'''}とR^{2'''}は、互いに結合して置換基を形成し、以下に示される基を示す。

[0199] [化48]



[0200] R^{12} は、C1-C6アルキル基、ヒドロキシC1-C6アルキル基、C1-C6アルキルカルボニル基、

又は、C1-C6アルコキシカルボニル基を示す。]

[0201] (G1工程)チアゾール環形成を行なう工程

化合物(G-I)から、化合物(G-II)を得る工程である。

本工程は、(D1工程)と同様の方法によって行うことができる。

[0202] (G2工程)ウレア化を行なう工程

化合物(G-II)から、化合物(G-III)を得る工程である。

本工程は、(F2工程)と同様の方法によって行うことができる。

[0203] (G3工程)脱保護を行なう工程

化合物(G-III)から、化合物(G-IV)を得る工程である。

本工程は、(E3工程)と同様の方法によって行うことができる。

[0204] (G4工程)アミノ基の修飾を行なう工程

(カルバメート化の場合)

化合物(G-IV)から、塩基、カルバメート化試薬を用いて、反応を行い、化合物(G-V)を得る工程である。

塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、炭酸水素ナトリウム、4-ジメチルアミノピリジン等が挙げられる。

カルバメート化試薬としては、クロロギ酸エステル、二炭酸ジエステル等が挙げられる。

溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、N,N-ジメチルホルムアミド等が挙げられる。

反応温度は通常、0~80℃程度であり、反応時間は通常、0.5~24時間程度である。

[0205] (アシル化の場合)

化合物(G-IV)から、塩基、アシル化試薬を用いて、反応を行い、化合物(G-V)を得る工程である。

塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン等が挙げられる。

アシル化試薬としては、塩化アシル、酸無水物等が挙げられる。

溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、N,N-ジメチルホルムアミド等が挙げられる。

反応温度は通常、0～80℃程度であり、反応時間は通常、0.5～24時間程度である。

[0206] (アルキル化の場合)

(ハロゲン化アルキルを用いる場合)

化合物(G-IV)から、塩基存在下、対応するアルキル化試薬を用いて、反応を行い、化合物(G-V)を得る工程である。

アルキル化試薬としては、アルキルヨード、アルキルブロミド等のハロゲン化アルキル、又はアルキルトシラート、アルキルメシラート等のスルホン酸エステル等が挙げられる。

塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、炭酸カリウム等が挙げられる。

溶媒としては、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド等が挙げられる。反応温度は通常、0～100℃程度であり、反応時間は通常、0.5～24時間程度である。

(還元的アミノ化反応を用いる場合)

化合物(G-IV)から、還元剤及び対応するアルデヒドを用いて、酸存在下もしくは不存在下、反応を行い、化合物(G-V)を得る工程である。

還元剤としては、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド、シアノ水素化ホウ素ナトリウム等が挙げられる。

酸としては、酢酸、オルトチタン酸テトライソプロピル、塩化亜鉛等が挙げられる。

溶媒としては、メタノール、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン等、又はこれらの混合物が挙げられる。

反応温度は通常、0～80℃程度で、反応時間は通常、0.5～24時間程度である。

[0207] (G5工程)脱保護を行なう工程

化合物(G-V)から、化合物(G-VI)を得る工程である。

本工程は、(E3工程)と同様の方法によって行うことができる。

[0208] なお、以下のH法、I法、J法、K法、L法、M法、N法、X法、Y法、Z法においては、便宜的に、以下の化合物を出発物質として製造方法を記載している。

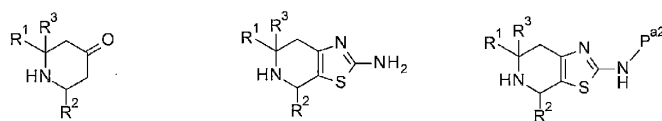
[0209] [化49]



[0210] [式中、R¹、R²、R⁶及びR⁷は、上記式(1)の化合物の場合と同様の意味を示す。]

しかしながら、H法、I法、J法、K法、L法、M法、N法、X法、Y法、Z法の各法では、適宜、以下の化合物等の必要な化合物を出発物質として製造を行なって所望の本発明の化合物を得ることもできる。

[0211] [化50]



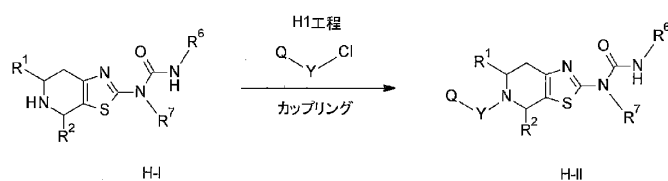
[0212] [式中、R¹、R²及びR³は、上記式(1)の化合物の場合と同様の意味を示し、P^{a2}は、上記と同様の意味を示す。]

[0213] [H法]

H法は、本発明の化合物(H-II)を製造する方法である。

[0214]

[化51]



[0215] [式中、 R^1 、 R^2 、 R^6 、 R^7 、 Q 及び Y は、上記式(1)の化合物の場合と同様の意味を示す。]

[0216] (H1工程)ヘテロ環とカップリングを行なう工程

化合物(H-I)から、塩基存在下、 $Q-Y-Cl$ を用いて、反応を行い、化合物(H-II)を得る工程である。

塩基としてはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム等が挙げられる。

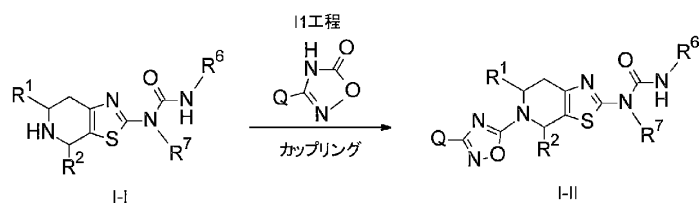
溶媒としては、 N,N -ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等が挙げられる。

反応温度は通常、 $0\sim 140^{\circ}C$ 程度であり、反応時間は通常、 $0.5\sim 48$ 時間程度である。

[0217] [I法]

I法は、本発明の化合物(I-II)を製造する方法である。

[0218] [化52]



[0219] [式中、 R^1 、 R^2 、 R^6 、 R^7 及び Q は、上記式(1)の化合物の場合と同様の意味を示す。]

[0220] (I1工程)ヘテロ環とカップリングを行なう工程

化合物(I-I)から、塩基存在下、縮合剤を用いて、反応を行い、化合物(I-II)

I)を得る工程である。

塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等が挙げられる。

縮合剤としては、窒化塩化りん(トリマー)等が挙げられる。

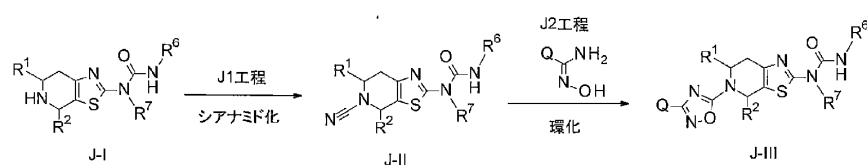
溶媒としては、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等が挙げられる。

反応温度は通常、0～140℃程度であり、反応時間は通常、0.5～48時間程度である。

[0221] [J法]

J法は、本発明の化合物(J-III)を製造する方法である。

[0222] [化53]



[0223] [式中、R¹、R²、R⁶、R⁷及びQは、上記式(1)の化合物の場合と同様の意味を示す。]

[0224] (J1工程)シアナミド化を行なう工程

化合物(J-I)から、塩基存在下もしくは不存在下、ハロゲン化シアンを用いて、反応を行い、化合物(J-II)を得る工程である。

塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム等が挙げられる。

溶媒としては、アセトニトリル、アセトン、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン等が挙げられる。

反応温度は通常、0℃～室温程度であり、反応時間は通常、0.5～48時間程度である。

[0225] (J2工程)環形成を行なう工程

化合物(J-II)から、ハロゲン化金属、酸、対応するアミドオキシムを用い

て、反応を行い、化合物(J-III)を得る工程である。

ハロゲン化金属としては、塩化亜鉛、臭化亜鉛等が挙げられる。

酸としては、p-トルエンスルホン酸、硫酸、塩酸等が挙げられる。

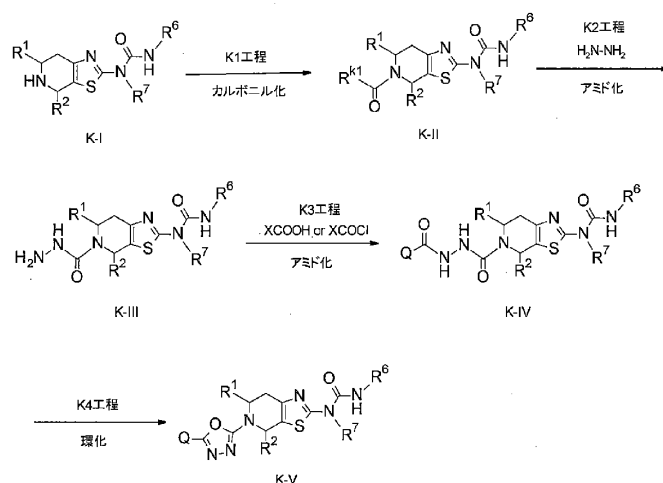
溶媒としては、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、エタノール、水等、又はこれらの混合物が挙げられる。

反応温度は通常、0～100℃程度であり、反応時間は通常、0.5～48時間程度である。

[0226] [K法]

K法は、本発明の化合物(K-V)を製造する方法である。

[0227] [化54]



[0228] [式中、R¹、R²、R⁶、R⁷及びQは、上記式(1)の化合物の場合と同様の意味を示し、R^{k1}は置換基を有してもよいフェノキシ基、又はイミダゾリル基を示す。]

[0229] (K1工程)カルボニル化を行なう工程

化合物(K-I)から、塩基存在下、カルボニル化剤を用いて、反応を行い、化合物(K-II)を得る工程である。

塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、炭酸水素ナトリウム等が挙げられる。

カルボニル化剤としては、カルボニルジイミダゾール、クロロギ酸フェニル、クロロギ酸4-ニトロフェニル等が挙げられる。

溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、水等、又はこれらの混合物が挙げられる。

反応温度は通常、0℃～室温程度であり、反応時間は通常、0.5～24時間程度である。

[0230] (K2工程) ヒドラジンを用いてアミド化を行なう工程

化合物(K-II)から、塩基存在下もしくは不存在下、ヒドラジン水和物を用いて、反応を行い、化合物(K-III)を得る工程である。

塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジメチルアミノピリジン等が挙げられる。

溶媒としては、エタノール、テトラヒドロフラン、アセトニトリル等、又はこれらの混合物が挙げられる。

反応温度は通常、室温～100℃程度であり、反応時間は通常、1～24時間程度である。

[0231] (K3工程) アシルヒドラジンをアミド化する工程

(対応するカルボン酸及び縮合剤を用いる場合)

化合物(K-III)から、塩基存在下、縮合剤、対応するカルボン酸を用いて、反応を行い、化合物(K-IV)を得る工程である。

縮合剤としては、0-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルロニウムヘキサフルオロホスフェイト(HATU)、4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリン(DMT-MM)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド(WSC、又は、EDCI)、1H-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスファート(BOP試薬)等が挙げられる。

塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジメチルアミノピリジン等が挙げられる。

添加剤としては、N-ヒドロキシスクシンイミド(HOSu)、1-ヒドロキシベン

ゾトリアゾール(HOBt)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール(HOAt)等を添加することができる。添加剤により、反応を円滑に進行させることができる場合がある。

溶媒としては、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン等、又は、これらの混合溶媒が挙げられる。

反応温度は通常、0℃～室温程度であり、反応時間は通常、0.5～24時間程度である。

[0232] (対応するカルボン酸から酸クロリドを経由する場合)

化合物(K-III)から、塩基存在下、対応するカルボン酸から脱水塩素化剤を用いて調製したカルボン酸塩化物を用いて、反応を行い、化合物(K-IV)を得る工程である。

脱水塩素化剤としては、塩化オキサリル、塩化チオニル、塩化スルフリル、五塩化リン等が挙げられる。

塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン等が挙げられる。

溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、N, N-ジメチルホルムアミド等、又は、これらの混合溶媒が挙げられる。

反応温度は通常、0～100℃程度であり、反応時間は通常、0.5～24時間程度である。

[0233] (対応する酸クロリドを用いる場合)

化合物(K-III)から、塩基存在下、対応するカルボン酸塩化物を用いて、反応を行い、化合物(K-IV)を得る工程である。

塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン等が挙げられる。

溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、N, N-ジメチルホルムアミド等、又は、これらの混合溶媒が挙げられる。

反応温度は通常、0～100℃程度であり、反応時間は通常、0.5～24時間程度である。

[0234] (K4工程)環形成を行なう工程

化合物(K-IV)から、脱水剤を用いて、反応を行い、化合物(K-V)を得る工程である。

脱水剤としては、(メトキシカルボニルスルファモイル)トリエチルアンモニウムヒドロキッド分子内塩、トシルクロリド等が挙げられる。

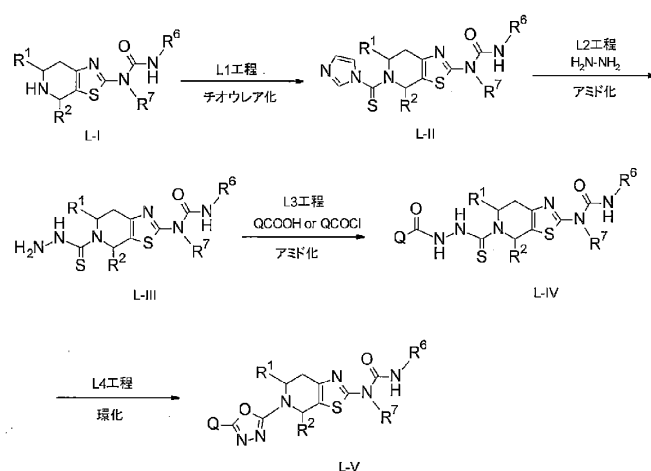
溶媒としては、トルエン、アセトニトリル、ジクロロメタン等が挙げられる。

反応温度は通常、0~100℃程度であり、反応時間は通常、0.5~24時間程度である。

[0235] [L法]

L法は、本発明の化合物(L-V)を製造する方法である。

[0236] [化55]



[0237] [式中、 R^1 、 R^2 、 R^6 、 R^7 及びQは、上記式(1)の化合物の場合と同様の意味を示す。]

[0238] (L1工程)チオウレア化を行なう工程

化合物(L-I)から、塩基存在下もしくは不存在下、1,1'-チオカルボニルジイミダゾールを用いて、反応を行い、化合物(L-II)を得る工程である。

塩基としては、トリエチルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン、炭酸ナトリウム等が挙げられる。

溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、N, N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、水等、又はこれらの混合物が挙げられる。

反応温度は通常、0℃～80℃程度であり、反応時間は通常、0.5～24時間程度である。

[0239] (L2工程)ヒドラジンを用いてアミド化を行なう工程

化合物(L-II)から、塩基存在下もしくは不存在下、ヒドラジン水和物を用いて、反応を行い、化合物(L-III)を得る工程である。

塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジメチルアミノピリジン等が挙げられる。

溶媒としては、エタノール、テトラヒドロフラン、アセトニトリル等、又はこれらの混合物が挙げられる。

反応温度は通常、室温～100℃程度であり、反応時間は通常、1～24時間程度である。

[0240] (L3工程)カルボチオヒドラジドをアミド化する工程

化合物(L-III)から、化合物(L-IV)を得る工程である。

本工程は、(K3工程)と同様の方法によって行うことができる。

[0241] (L4工程)環形成を行なう工程

(縮合剤を用いる場合)

化合物(L-IV)から、塩基存在下もしくは不存在下、縮合剤を用いて、反応を行い、化合物(L-V)を得る工程である。

縮合剤としては、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド(WSC、又は、EDCI)、1H-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスファート(BOP試薬)等が挙げられる。

塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジメチルアミノピリジン等が挙げられる。

溶媒としては、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド等、又は、これらの混合溶媒が挙げられる。

反応温度は通常、室温～100℃程度であり、反応時間は通常、0.5～24時間程度である。

(脱水剤を用いる場合)

化合物(L-IV)から、脱水剤を用いて、反応を行い、化合物(L-V)を得る工程である。

脱水剤としては、(メトキシカルボニルスルファモイル)トリエチルアンモニウムヒドロキッド分子内塩、トシルクロリド等が挙げられる。

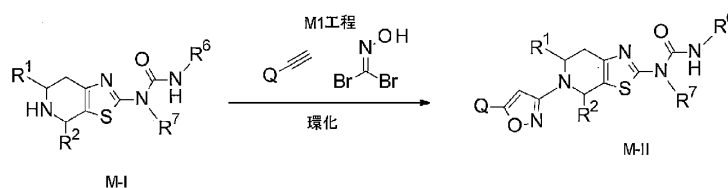
溶媒としては、トルエン、アセトニトリル、ジクロロメタン等が挙げられる。

反応温度は通常、0～100℃程度であり、反応時間は通常、0.5～24時間程度である。

[0242] [M法]

M法は、本発明の化合物(M-II)を製造する方法である。

[0243] [化56]



[0244] [式中、R¹、R²、R⁶、R⁷及びQは、上記式(1)の化合物の場合と同様の意味を示す。]

[0245] (M1工程)環形成を行なう工程

化合物(M-I)から、塩基存在下、1,1-ジブromoホルムアルドキシム、対応するアルキンを用いて、反応を行い、化合物(M-II)を得る工程である。

塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等が挙げられる。

溶媒としては、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド等、又はこれらの混合物が挙げられる。

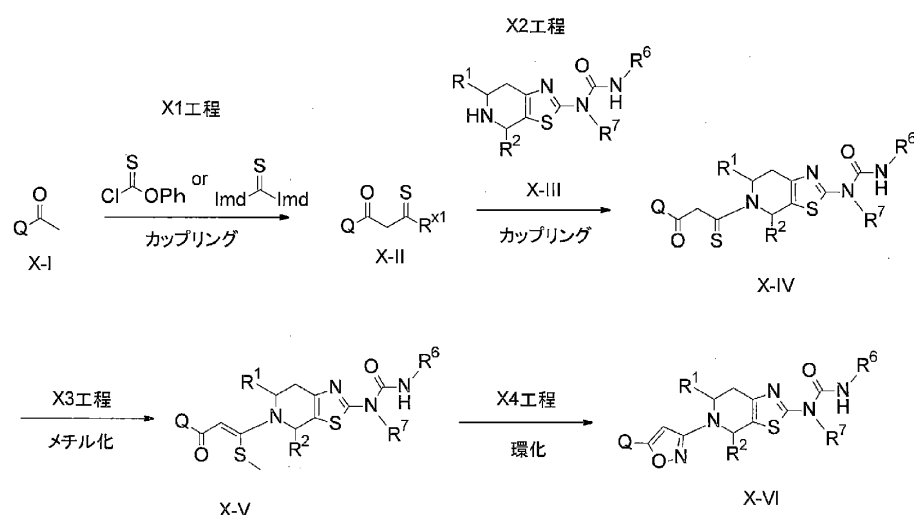
反応温度は通常、0℃～室温程度であり、反応時間は通常、0.5～48時間程

度である。

[0246] [X法]

X法は、本発明の化合物(X-VI)を製造する方法である。

[0247] [化57]



[0248] [式中、R¹、R²、R⁶、R⁷、Qは、上記一般式(1)の化合物の場合と同様の意味を示し、Phは、フェニル基を、Imdは、イミダゾリル基を示し、R^{x1}は、OPh又はImdを示す。]

[0249] (X1工程)カップリングを行なう工程

化合物(X-I)から、塩基存在下、1,1'-チオカルボニルジイミダゾール又はクロロチオノギ酸フェニルを用いて、反応を行い、化合物(X-II)を得る工程である。

塩基としては、ナトリウム tert-ブトキシド、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド等が挙げられる。

溶媒としては、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド等、又はこれらの混合物が挙げられる。

反応温度は通常、0℃～60℃程度であり、反応時間は通常、0.5～24時間程度である。

[0250] (X2工程)カップリングを行なう工程

化合物(X-II)から、塩基存在下もしくは不存在下、化合物(X-III)を用いて、カップリング反応を行い、化合物(X-IV)を得る工程である。

塩基としては、トリエチルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン、炭酸ナトリウム等が挙げられる。

溶媒としては、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、エタノール等、又はこれらの混合物が挙げられる。

反応温度は通常、0℃～100℃程度であり、反応時間は通常、0.5～24時間程度である。

[0251] (X3工程)メチル化を行う工程

化合物(X-IV)から、塩基存在下、メチル化試薬を用いて、反応を行い、化合物(X-V)を得る工程である。

メチル化試薬としては、ヨードメタン、ジメチル硫酸等が挙げられる。

塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、炭酸カリウム等が挙げられる。

溶媒としては、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、又はこれらの混合物が挙げられる。

反応温度は通常、0～100℃程度であり、反応時間は通常、0.5～24時間程度である。

[0252] (X4工程)環化を行なう工程

化合物(X-V)から、塩基存在下もしくは不存在下、ヒドロキシルアミン又はその塩酸塩を用いて、反応を行い、化合物(X-VI)を得る工程である。

塩基としては、トリエチルアミン、酢酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等が挙げられる。

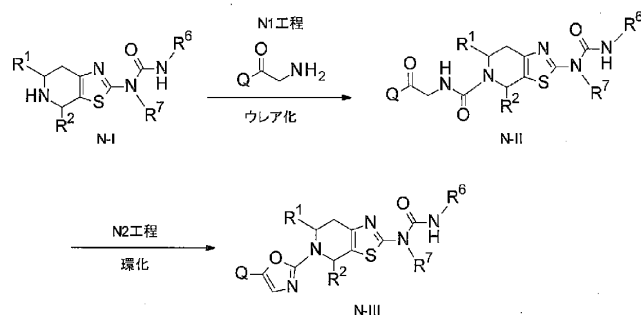
溶媒としては、メタノール、エタノール、水等又は、これらの混合溶媒が挙げられる。

反応温度は通常、室温～100℃程度であり、反応時間は通常、0.5～24時間程度である。

[0253] [N法]

N法は、本発明の化合物(N-III)を製造する方法である。

[化58]



[0254] [式中、R¹、R²、R⁶、R⁷及びQは、上記式(1)の化合物の場合と同様の意味を示す。]

[0255] (N1工程)ウレア化を行う工程

化合物(N-I)から、化合物(N-II)を得る工程である。

本工程は、(F2工程)と同様の方法によって行うことができる。

[0256] (N2工程)環形成を行う工程

化合物(N-II)から、塩基の存在下、もしくは不存在下、脱水剤を用いて、反応を行い、化合物(N-III)を得る工程である。

脱水剤としては、トリフルオロ酢酸無水物、オキシ塩化リン等が挙げられる。

塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジメチルアミノピリジン等が挙げられる。

溶媒としては、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン等、あるいは無溶媒が挙げられる。

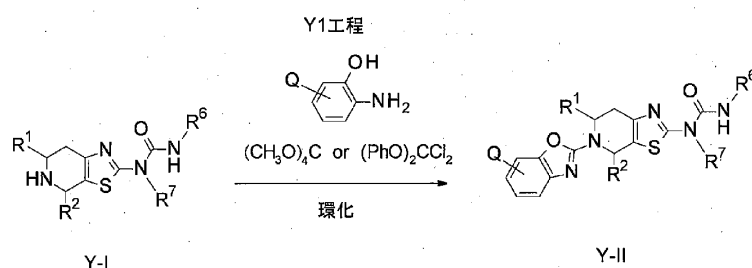
反応温度は通常、0～100℃程度であり、反応時間は通常、0.5～24時間程度である。

[0257] [Y法]

Y法は、本発明の化合物(Y-II)を製造する方法である。

[0258]

[化59]



[0259] [式中、 R^1 、 R^2 、 R^6 、 R^7 、 Q は、上記一般式(1)の化合物の場合と同様の意味を示し、Phは、フェニル基を示す。]

[0260] (Y1工程)ベンゾキサゾール環形成を行なう工程

化合物(Y-I)から酸又は塩基存在下、テトラメトキシメタン又はジクロロジフェノキシメタンの存在下、反応を行い、化合物(Y-II)を得る工程である。

酸としては、酢酸などが挙げられる。

塩基としては、トリエチルアミン等が挙げられる。

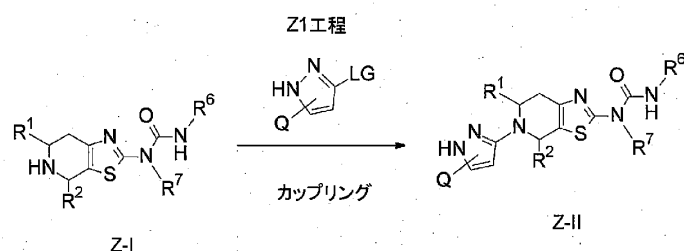
溶媒としては、クロロホルム、トルエン等が挙げられる。

反応温度は通常、 $0\sim 100^{\circ}\text{C}$ 程度であり、反応時間は通常、 $0.5\sim 48$ 時間程度である。

[0261] [Z法]

Z法は、本発明の化合物(Z-II)を製造する方法である。

[0262] [化60]



[0263] [式中、 R^1 、 R^2 、 R^6 、 R^7 、 Q は、上記一般式(1)の化合物の場合と同様の意味を示し、LGは、脱離基を示す。]

[0264] (Z1工程)遷移金属触媒を用いてカップリング反応を行なう工程

化合物(Z-I)から、銅又はパラジウム触媒を用いて、塩基及び配位子の存在下又は不存在下、反応を行い、化合物(Z-II)を得る工程である。

銅触媒としては、ヨウ化銅、塩化銅、酢酸銅、硫酸銅などが挙げられる。

パラジウム触媒としては、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム、酢酸パラジウム、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウムジクロリド等が挙げられる。

塩基としてはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、炭酸カリウム、炭酸セシウム等が挙げられる。

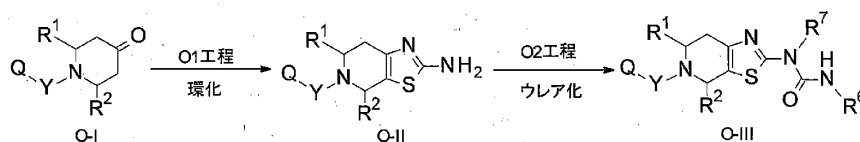
溶媒としては、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、水、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、トルエン等、又はこれらの混合物を挙げることができる。

反応温度は通常、室温～150℃程度であり、反応時間は通常、0.5～48時間程度である。

[0265] [0法]

0法は、本発明の化合物(0-III)を製造する方法である。

[0266] [化61]



[0267] [式中、R¹、R²、R⁶、R⁷、Q及びYは、上記式(1)の化合物の場合と同様の意味を示す。]

[0268] (01工程)チアゾール環形成を行なう工程

化合物(0-I)から、化合物(0-II)を得る工程である。

本工程は、(D1工程)と同様の方法によって行うことができる。

[0269] (02工程)ウレア化を行なう工程

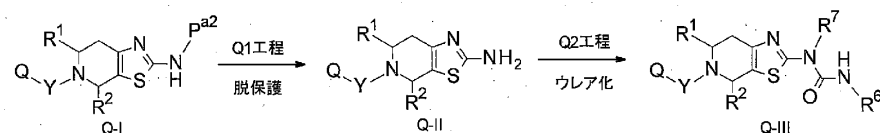
化合物(0-II)から、化合物(0-III)を得る工程である。

本工程は、(F2工程)と同様の方法によって行うことができる。

[0270] [Q法]

Q法は、本発明の化合物(Q-III)を製造する方法である。

[0271] [化62]



[0272] [式中、 R^1 、 R^2 、 R^6 、 R^7 、 Q 及び Y は、上記式(1)の化合物の場合と同様の意味を示し、 $Pa2$ は、上記と同様の意味を示す。]

[0273] (Q1工程)脱保護を行なう工程

(*t*-ブトキシカルボニル(Boc)基の場合)

t-ブトキシカルボニル基で保護されたアミノ基を含む化合物(Q-I)から、酸を用いて、反応を行い、化合物(Q-II)を得る工程である。

本工程は、(C1工程)と同様の方法によって行うことができる。

[0274] (2-(トリメチルシリル)エトキシカルボニル (Teoc) 基の場合)

2-(トリメチルシリル)エトキシカルボニル基で保護されたアミノ基を含む化合物(Q-I)から、脱シリル化試薬もしくは酸を用いて、反応を行い、化合物(Q-II)を得る工程である。

本工程は、(E3工程)と同様の方法によって行うことができる。

[0275] (アリルオキシカルボニル (Alloc) 基の場合)

アリルオキシカルボニル (Alloc) 基で保護されたアミノ基を含む化合物(Q-I)から、パラジウム触媒及びホスフィン配位子の存在下、アミンを用いて、反応を行い、化合物(Q-II)を得る工程である。

パラジウム触媒としては、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム、酢酸パラジウム、アセチルアセトンパラジウム、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウムジクロリド等が挙げられる。

パラジウム触媒と同時に用いるホスフィン配位子としては、4, 5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9, 9-ジメチルキサンテン(xantphos)、1,1'-ビス(ジフ

フェニルホスフィノ)フェロセン(dppf)、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル(BINAP)、ビス(ジフェニルホスフィノ)メタン(DPPM)、トリフェニルホスフィン又は1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン(DPPE)等が挙げられる。

塩基としては、ジエチルアミン、モルホリン等が挙げられる。

溶媒としては、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、水等又はこれらの混合物が挙げられる。

反応温度は通常、室温～60℃程度であり、反応時間は通常、0.5～48時間程度である。

[0276] (ベンジルオキシカルボニル (Cbz) 基の場合)

ベンジルオキシカルボニル (Cbz) 基で保護されたアミノ基を含む化合物(Q-I)から、水素雰囲気下、酸存在下もしくは不存在下、遷移金属触媒を用いて、反応を行い、化合物(Q-II)を得る工程である。

酸としては、塩酸、塩化水素-1,4-ジオキサン、又は塩化水素-酢酸エチル等が挙げられる。

遷移金属触媒としては、パラジウム-炭素、水酸化パラジウム-炭素、又はラネーニッケル等が挙げられる。

溶媒としては、メタノール、エタノール、酢酸エチル、クロロホルム等又はこれらの混合物が挙げられる。

反応温度は通常、0～100℃程度であり、反応時間は通常、0.5～24時間程度である。

[0277] (Q2工程)ウレア化を行なう工程

化合物(Q-II)から、化合物(Q-III)を得る工程である。

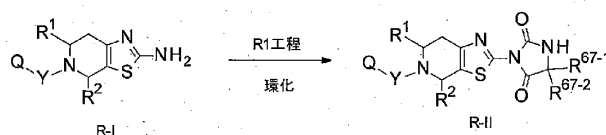
本工程は、(F2工程)と同様の方法によって行うことができる。

[0278] [R法]

R法は、本発明の化合物(R-II)を製造する方法である。

[0279]

[化63]



[0280] [式中、 R^1 、 R^2 、 R^{67-1} 、 R^{67-2} 、 Q 及び Y は、上記式(1)の化合物の場合と同様の意味を示す。]

[0281] (R1工程)ヒダントイン環形成を行なう工程

化合物(R-I)から、ウレア化試薬、対応するアミンもしくはその塩酸塩を用いて、塩基の存在下もしくは不存在下、反応を行い、化合物(R-II)を得る工程である。

ウレア化試薬としては、カルボニルジイミダゾール、トリホスゲン、クロロギ酸フェニル、クロロギ酸4-ニトロフェニル等が挙げられる。

塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等が挙げられる。

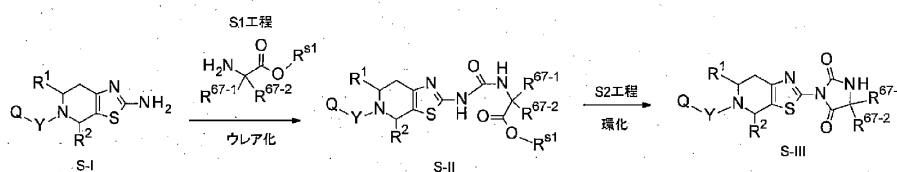
溶媒としては、 N,N -ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン等が挙げられる。

反応温度は通常、 $0\sim 100^{\circ}\text{C}$ 程度であり、反応時間は通常、 $1\sim 48$ 時間程度である。

[0282] [S法]

S法は、本発明の化合物(S-III)を製造する方法である。

[0283] [化64]



[0284] [式中、 R^1 、 R^2 、 R^{67-1} 、 R^{67-2} 、 Q 及び Y は、上記式(1)の化合物の場合と同様の意味を示し、 R^{s1} は、 $C1-C6$ アルキル基を示す。]

[0285] (S1工程)ウレア化を行なう工程

化合物(S-I)から、化合物(S-II)を得る工程である。

本工程は、(F2工程)と同様の方法によって行うことができる。

[0286] (S2工程)環形成を行なう工程

化合物(S-II)から塩基存在下もしくは不存在下、縮合剤を用いて、化合物(S-III)を得る工程である。

縮合剤としては、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド(WSC、又は、EDCI)、1H-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスファート(BOP試薬)等が挙げられる。

塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジメチルアミノピリジン等が挙げられる。

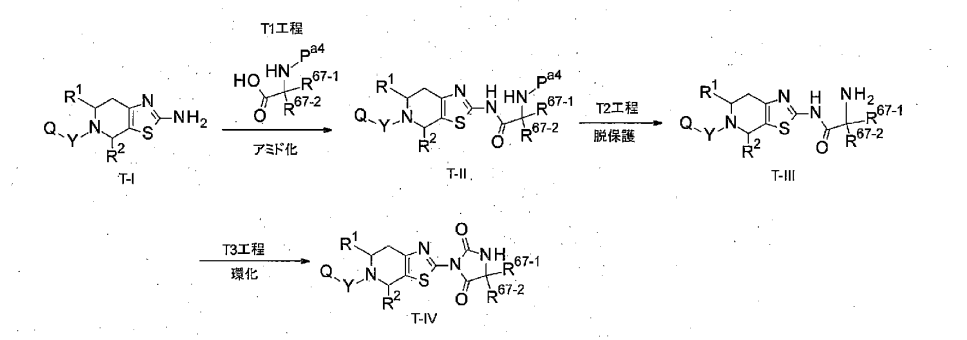
溶媒としては、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン等、又は、これらの混合溶媒を挙げることができる。

反応温度は通常、室温～100℃程度であり、反応時間は通常、0.5～24時間程度である。

[0287] [T法]

T法は、本発明の化合物(T-IV)を製造する方法である。

[0288] [化65]



[0289] [式中、R¹、R²、R⁶⁷⁻¹、R⁶⁷⁻²、Q及びYは、上記式(1)の化合物の場合と同様の意味を示し、P^{a4}は一般的に用いられるアミノ基の保護基を示す。]

[0290] (T1工程)アミド化を行なう工程

化合物(T-I)から、塩基存在下、縮合剤、対応するアミノ酸を用いて、反応を行い、化合物(T-II)を得る工程である。

縮合剤としては、0-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルロニウムヘキサフルオロホスフェイト(HATU)、4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリン(DMT-MM)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド(WSC、又は、EDCI)、1H-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスファート(BOP試薬)等が挙げられる。

塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジメチルアミノピリジン等が挙げられる。

添加剤としては、N-ヒドロキシスクシンイミド(HOSu)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBt)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール(HOAt)等を添加することができる。添加剤により、反応を円滑に進行させることができる場合がある。

溶媒としては、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン等、又は、これらの混合溶媒が挙げられる。

反応温度は通常、0℃～室温程度であり、反応時間は通常、0.5～24時間程度である。

[0291] (T2工程)脱保護を行なう工程

(t-ブトキシカルボニル(Boc)基の場合)

t-ブトキシカルボニル基で保護されたアミノ基を含む化合物(T-II)から、酸を用いて、反応を行い、化合物(T-III)を得る工程である。

本工程は、(C1工程)と同様の方法によって行うことができる。

[0292] (T3工程)環形成を行なう工程

化合物(T-III)から、塩基の存在下もしくは不存在下、ウレア化試薬を用いて、反応を行い、化合物(T-IV)を得る工程である。

ウレア化試薬としては、カルボニルジイミダゾール、トリホスゲン等が挙

げられる。

塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等が挙げられる。

溶媒としては、N,N-ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン等が挙げられる。

反応温度は通常、0～100℃程度であり、反応時間は通常、1～48時間程度である。

[0293] 上記の方法で製造された化合物は、公知の方法、例えば、抽出、沈殿、蒸留、クロマトグラフィー、分別再結晶、再結晶等により単離、精製することができる。

また、化合物又は製造の中間体が不斉炭素を有する場合には光学異性体が存在する。これらの光学異性体は、適切な塩と再結晶する分別再結晶(塩分割)やカラムクロマトグラフィー等の常法によって、それぞれの異性体を単離、精製することができる。ラセミ体から光学異性体を分割する方法の参考文献としては、J. Jacquesらの「Enantiomers, Racemates and Resolution, John Wiley And Sons, Inc.」を挙げることができる。

[0294] (投与形態)

投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与、又は、関節内、静脈内、筋肉内等用の注射剤、坐剤、点眼剤、眼軟膏、経皮用液剤、軟膏剤、経皮用貼付剤、経粘膜液剤、経粘膜貼付剤、吸入剤等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。

[0295] 経口投与のための固体組成物としては、

錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物は、1種又は2種以上の有効成分と、少なくとも1種の不活性な賦形剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、及び/又はメタケイ酸アルミン酸マグネシウム等とからなる。その固体組成物には、常法に従って、不活性な添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような滑沢剤やカルボキシメチルスターチナ

トリウム等のような崩壊剤、安定化剤、溶解補助剤を含有していてもよい。
錠剤又は丸剤は、必要により糖衣又は胃溶性若しくは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。

[0296] 経口投与のための液体組成物としては、

薬剂的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤又はエリキシル剤等が用いられる。このような液体組成物には、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水又はエタノールを添加することが可能である。その液体組成物は不活性な希釈剤以外に可溶化剤、湿潤剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

[0297] 非経口投与のための注射剤としては、

無菌の水性又は非水性の溶液剤、懸濁剤又は乳濁剤等が用いられる。水性の溶剤としては、例えば注射用蒸留水又は生理食塩液等がある。非水性の溶剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール又はオリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、又はポリソルベート80等がある。このような注射剤組成物には、さらに等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、又は溶解補助剤を含んでいてもよい。これら注射剤組成物は、例えばバクテリア保留フィルターを通す過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化することが可能である。また、これら注射剤組成物は、無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解又は懸濁して使用することもできる。

[0298] 外用剤としては、

軟膏剤、硬膏剤、クリーム剤、ゼリー剤、パップ剤、噴霧剤、ローション剤、点眼剤、眼軟膏等が用いられる。これらの外用剤は、一般に用いられる軟膏基剤、ローション基剤、水性又は非水性の液剤、懸濁剤、乳剤等を含有する。例えば、軟膏又はローション基剤としては、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、白色ワセリン、サラシミツロウ、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、モノステアリン酸グリセリン、ステアリルアルコール、セチルアルコール、ラウロマクロゴール、セスキオレイン酸ソルビタン等が使

用される。

[0299] 吸入剤や経鼻剤等の経粘膜剤は固体、液体又は半固体状のものが用いられ、従来公知の方法に従って製造することができる。例えば公知の賦形剤や、更に、pH調整剤、防腐剤、界面活性剤、滑沢剤、安定剤や増粘剤等が適宜添加されていてもよい。これらの経粘膜剤では、その投与方法として、適当な吸入又は吹送のためのデバイスを使用することができる。例えば、計量投与吸入デバイス等の公知のデバイスや噴霧器を使用して、化合物を単独で又は処方された混合物の粉末として、もしくは医薬的に許容し得る担体と組み合わせさせて溶液又は懸濁液として投与することができる。乾燥粉末吸入器等は、単回又は多数回の投与用のものであってもよく、乾燥粉末又は粉末含有カプセルを使用することができる。あるいは、適当な駆出剤を使用することもできる。例えば、クロロフルオロアルカン、ヒドロフルオロアルカン又は二酸化炭素等の好適な気体を使用した加圧エアゾールスプレー等の形態であってもよい。

[0300] (投与量)

通常経口投与の場合、1日の投与量は、体重当たり約0.001-100mg/kg、好ましくは0.1-30mg/kg、更に好ましくは0.1-10mg/kgが適当であり、これを1回で、あるいは2回以上に分けて投与する。静脈内投与される場合は、1日の投与量は、体重当たり約0.0001-10mg/kgが適当で、1日1回又は複数回に分けて投与する。また、経粘膜剤としては、体重当たり約0.001-100mg/kgを1日1回又は複数回に分けて投与する。投与量は症状、年齢、性別等を考慮して個々の場合に応じて適宜決定される。

[0301] (併用)

本発明では、その有効性を示すと考えられる疾患の種々の治療剤又は予防剤と併用することができる。当該併用は、同時投与、或いは別個に連続して、若しくは所望の時間間隔をおいて投与してもよい。同時投与製剤は、配合剤であっても別個に製剤化されていてもよい。

[0302] (製剤例1) 散剤

本発明の化合物又はその塩 5g、乳糖 895g及びトウモロコシデンプン 100gをブレンダーで混合することにより、散剤が得られる。

[0303] (製剤例2) 顆粒剤

本発明の化合物又はその塩 5g、乳糖 865g及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 100gを混合した後、10%ヒドロキシプロピルセルロース水溶液 300gを加えて練合する。これを押出造粒機を用いて造粒し、乾燥すると顆粒剤が得られる。

[0304] (製剤例3) 錠剤

本発明の化合物又はその塩 5g、乳糖 90g、トウモロコシデンプン 34g、結晶セルロース 20g及びステアリン酸マグネシウム 1gをブレンダーで混合した後、打錠機で打錠することにより、錠剤が得られる。

[0305] (製剤例4) 軟膏剤

本発明の化合物又はその塩 5gをプロピレングリコール50 g、ポリエチレングリコール50 g、モノオレイン酸グリセリル(Capmul GM0-50 EP, NF) 50 gの混合物に60℃～80℃で加温溶解させた。白色ワセリン350 gを加え、60℃～80℃で15分間攪拌後、攪拌しながらゆっくりと冷却することで、1.0%軟膏剤が得られる。

実施例

[0306] 以下の実施例によって製造した本発明の化合物又はその薬学上許容される塩の薬理活性は、以下の試験により確認した。

(試験例) 脱アセチル化活性の測定

反応は、白色384 wellプレート (Corning, 3824もしくはPerkinElmer, 6008350) を用い、最終反応液量20.1 μ Lにてduplicateにて実施した。酵素活性算出のコントロールとして、酵素添加 (DMSO(+))、酵素非添加 (DMSO(-)) ウェルをn=8で設定した。100倍濃度の被験物質 (最終濃度例: 0.046, 0.14, 0.41, 1.2, 3.7, 11, 33, 100 μ M)、あるいは、DMSO 0.1 μ Lをプレートに分注し、アッセイバッファー (10 mM Tris-HCl pH 8.0, 0.1% BSA, 0.01% Tween 20, 1mM DTT, 12.5% Glycerol) にて希釈したSIRT6酵素 5 μ L (第一三

共RDノバーレ株式会社にて作製、最終濃度：25 ng/mL) を添加した。酵素反応は、[Lys(Ac)9]-Histone H3 (1-21)-NH₂, H3K9 (Ac), biotin-labeled, amide (AnaSpec, AS-64190, 最終濃度：2 nM) 及びβ-Nicotinamide adenine dinucleotide (Sigma-Aldrich, N8285-15VL, 最終濃度：10 μM) の混合液 5 μLの添加により開始し、30分間室温にて反応させた。AlphaLISA Epigenetics Buffer (PerkinElmer, AL008C)にて調製したNicotinamide (Sigma-Aldrich, 72340-100G、最終濃度：100 mM)、AlphaLISA Anti-unmodified Histone H3 Lysine 9/Lysine 27 (H3K9/K27) Acceptor Beads (PerkinElmer, AL138、最終濃度：10 μg/mL) 及びAlphaScreen Streptavidin Donor beads (PerkinElmer, 6760002、最終濃度：5 μg/mL) の混合液 10 μLを添加し、60分間室温にて反応させ、反応停止及びアセチル化の検出を行なった。発光強度は、EnVision (PerkinElmer) にて測定した。

[0307] 被験物質の相対酵素活性 (%) は、以下の数式から算出した。

相対酵素活性 (%) = [(被験物質添加ウェル発光強度 - DMSO(-)ウェル発光強度) / (DMSO(+)ウェル発光強度 - DMSO(-)ウェル発光強度)] × 100

[0308] 被験物質のEC₁₅₀ (相対酵素活性150%を示す化合物濃度) は、各濃度における相対酵素活性 (%) 値を用い、GraphPad Prism (GraphPad Software) のSigmoidal dose-response (variable slope)より算出し表 1 - 1 ~ 1 - 5 に示した。

[0309]

[表1-1]

実施例番号	EC ₁₅₀ (μ M)
1	1.7
2	1.6
3	3.4
4	1.2
5	1.5
6	4.5
7	5.7
8	3.6
9	1.2
10	1.0
11	4.3
12	1.4
13	1.3
14	0.94
15	1.1
16	4.2
17	1.8
18	0.95
19	0.60
20	2.6
21	1.5
22	1.3
23	0.19
24	0.19
25	0.81
26	0.81
27	2.1
28	2.1
29	0.69
30	0.18
31	2.5
32	0.27
33	1.6
34	1.9
35	1
36	1.9
37	4.6
38	2
39	2.5
40	3.1

[0310]

[表1-2]

41	2.5
42	1.3
43	1.5
44	2.3
45	0.79
46	2.1
47	0.83
48	1.2
49	1.5
50	1.5
51	0.47
52	1.9
53	0.29
54	0.48
55	2.3
56	0.19
57	0.93
58	2.4
59	0.44
60	1.7
61	1.9
62	2.6
63	2.3
64	0.49
65	2.1
66	0.39
67	0.75
68	1
69	0.59
70	0.45
71	0.34
72	0.36
73	0.4
74	0.68
75	0.94
76	1.3
77	0.79
78	0.41
79	1.2
80	0.48

[0311]

[表1-3]

81	1.4
82	1.7
83	0.68
84	0.62
85	0.51
86	0.25
87	2.1
88	1.1
89	2.9
90	2.5
91	0.81
92	3.5
93	0.7
94	1.6
95	2.2
96	1.6
97	1.3
98	2.6
99	1.1
100	2.6
101	1.1
102	0.33
103	1.8
104	1.6
105	2
106	2.4
107	2.3
108	2.4
109	1.4
110	3.7
111	2.2
112	1.4
113	2.6
114	2.4
115	2
116	3.1
117	1
118	1.8
119	2.2
120	2.4

[0312]

[表1-4]

121	2.1
122	1.5
123	0.66
124	0.39
125	2.4
126	1
127	2.1
128	0.43
129	0.38
130	3.7
131	1.4
132	0.39
133	1.4
134	3.5
135	2.1
136	0.34
137	0.36
138	0.46
139	0.36
140	0.16
141	0.58
142	3.3
143	0.62
144	0.61
145	2.2
146	1.9
147	3.3
148	0.95
149	0.45
150	0.43
151	0.78
152	2.7
153	2.1
154	0.82
155	0.51
156	1
157	4.6
158	1.1
159	1.3
160	3.2

[0313]

[表1-5]

161	0.97
162	3.3
163	1.6
164	2.6
165	0.41
166	0.21
167	0.43
168	0.35
169	0.66
170	1.2
171	0.55
172	0.83
173	0.62
174	0.74
175	0.27
176	0.33
177	0.28
178	0.1
179	0.72
180	0.14
181	0.53
182	0.16
183	0.24
184	0.91
185	0.4
186	0.48
187	0.64
188	0.4
189	0.38
190	1.7
191	1.2
192	0.44
193	1.8

[0314] 以下、実施例および試験例を挙げて、本発明をさらに詳細に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。

以下の実施例において、核磁気共鳴（以下、 ^1H NMR）スペクトルは、テトラメチルシランを標準物質として、もしくは使用した重水素化溶媒のケミカル

シフト値を基準値として、ケミカルシフト値を δ 値(ppm)にて記載した。分裂パターンは一重線をs、二重線をd、三重線をt、四重線をq、多重線をm、ブロードをbrで示した。

[0315] (実施例1)

N-{5-[3-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル}-N'-メチルウレア

[0316] (1a)

4,4-ジフルオロシクロヘキサン-1-カルボニトリル

4,4-difluorocyclohexane-1-carbonitrile

[0317] 4-オキシシクロヘキサン-1-カルボニトリル(CAS Registry number : 34916-10-4)(1.0 g)をジクロロメタン(10 mL)に溶解し、0℃にて(ジエチルアミノ)サルファートリフルオリド(1.6 g)のジクロロメタン溶液(10 mL)を加え、0℃にて2時間攪拌した。

反応混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、反応混合物をジクロロメタンで3回抽出した。合わせ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た。ろ過後、減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶出溶媒：石油エーテル／酢酸エチル＝20／1(V/V)〕にて精製し、標記化合物0.70 g(収率：50%)を黄色固体として得た。

[0318] (1b)

4,4-ジフルオロ-N'-ヒドロキシシクロヘキサン-1-カルボキシミダミド

4,4-difluoro-N'-hydroxycyclohexane-1-carboximidamide

[0319] 実施例1(1a)の4,4-ジフルオロシクロヘキサン-1-カルボニトリル(0.70 g)をテトラヒドロフラン(10 mL)に溶解し、ヒドロキシルアミン塩酸塩(0.37 g)、トリエチルアミン(1.24 g)を加え、65℃にて12時間攪拌した。

反応混合物から減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣に水を加え、反応混合物を酢酸エチルで3回抽出した。合わせ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、ろ過後、減圧下にて溶媒を留去することで、標記化合物0.50 g(収率：69%)を白色固体として得た。

[0320] (1c)

N-(5-シアノ-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)-N'-メチルウレア

N-(5-cyano-4,5,6,7-tetrahydro[1,3]thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)-N'-methylurea

[0321] N-メチル-N'-(4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)ウレア(国際公開第2010/024258号)(17 g)、炭酸水素ナトリウム(13 g)をジクロロメタン(500 mL)、水(100 mL)に溶解し、ブロモシアン(10 g)のジクロロメタン溶液(100 mL)を0℃にて滴下して加えた。0℃にて2時間攪拌し、室温にて13時間攪拌した。

反応混合物を水に注ぎ、反応混合物をジクロロメタンで3回抽出した。合わせた有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧下にて溶媒を留去し、標記化合物13.0 g(収率：68%)を黄色固体として得た。

[0322] (1d)

N-{5-[3-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル}-N'-メチルウレア

N-{5-[3-(4,4-difluorocyclohexyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-4,5,6,7-tetrahydro[1,3]thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl}-N'-methylurea

[0323] 実施例1(1b)の4,4-ジフルオロ-N'-ヒドロキシシクロヘキサン-1-カルボキシミダミド(150 mg)をN,N-ジメチルホルムアミド(5 mL)に溶解し、実施例1(1c)のN-(5-シアノ-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)-N'-メチルウレア(222 mg)、塩化亜鉛(34.4 mg)、トシル酸一水和物(48.0 mg)を室温にて順次加え、80℃にて12時間攪拌した。

反応混合物を水に注ぎ、反応混合物を酢酸エチルで3回抽出し、合わせた有

機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣を、高速液体クロマトグラフィー[カラム：Phenomenex luna C18；移動相：アセトニトリル／0.225% ぎ酸水溶液＝30／70－60／40(V/V)]にて精製し、標記化合物111 mg(収率：32%)を白色固体として得た。

[0324] (実施例2)

N-メチル-N'-{5-[5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル}ウレア

[0325] (2a)

N-[5-(1H-イミダゾール-1-カルボチオイル)-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル]-N'-メチルウレア

N-[5-(1H-imidazole-1-carbothieryl)-4,5,6,7-tetrahydro[1,3]thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl]-N'-methylurea

[0326] N-メチル-N'-(4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)ウレア(国際公開第2010/024258号)(5.0 g)をテトラヒドロフラン(50 mL)に懸濁し、1,1'-チオカルボニルジイミダゾール(4.6 g)を加え、室温にて2日間放置した。

析出した固体をろ取後、テトラヒドロフランで洗浄し標記化合物7.5 g(収率：99%)を白色固体として得た。

[0327] (2b)

N-[5-(ヒドラジンカルボチオイル)-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル]-N'-メチルウレア

N-[5-(hydrazinecarbothieryl)-4,5,6,7-tetrahydro[1,3]thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl]-N'-methylurea

[0328] 実施例2(2a)のN-[5-(1H-イミダゾール-1-カルボチオイル)-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル]-N'-メチルウレア(7.5 g)をエタノール(100 mL)に懸濁し、ヒドラジン-水和物(3.4 mL)を加え、室温にて終夜放置した。

析出した固体をろ取し、エタノールで洗浄することで5.7 g(収率：86%)の標記化合物を白色固体として得た。

[0329] (2c)

N-メチル-N'-{5-[2-(トリフルオロアセチル)ヒドラジンカルボチオイル]-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル}ウレア

N-methyl-N'-{5-[2-(trifluoroacetyl)hydrazinecarbothioyl]-4,5,6,7-tetrahydro[1,3]thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl}urea

[0330] 実施例2(2b)のN-[5-(ヒドラジンカルボチオイル)-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル]-N'-メチルウレア(6.54 g)をジクロロメタン(30 mL)に懸濁し、トリフルオロ酢酸無水物(4.80 mL)、トリフルオロ酢酸(5.24 mL)を加え、室温にて3時間攪拌した。

反応液を濃縮し、トルエンで2回共沸後、得られた固体を酢酸エチル／n-ヘキサンでトリチュレーションし、ろ取することで標記化合物8.8 g(収率：定量的)を薄黄色固体として得た。

[0331] (2d)

N-メチル-N'-{5-[5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル}ウレア

N-methyl-N'-{5-[5-(trifluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-4,5,6,7-tetrahydro[1,3]thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl}urea

[0332] 実施例2(2c)のN-メチル-N'-{5-[2-(トリフルオロアセチル)ヒドラジンカルボチオイル]-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル}ウレア(8.8 g)をジメチルスルホキシド(100 mL)に溶解し、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩(5.3 g)を加え、70℃にて2時間攪拌した。

反応混合物に水を加え、析出した固体をろ取し、水および酢酸エチルで洗浄した。得られた固体を酢酸エチル／エタノールに懸濁し、加熱下、しばらく攪拌した。析出している固体を熱時ろ過することで回収し、標記化合物4.1 g(収率：51%)を薄黄色固体として得た。

[0333] (実施例3)

N-(5-{5-[(1R)-1-エトキシエチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)-N'-メチルウレア

[0334] (3a)

メチル (2R)-2-エトキシプロパノエート

methyl (2R)-2-ethoxypropanoate

[0335] D-(+)-乳酸メチル(CAS Registry number : 17392-83-5)(2.0 g)、ヨードエタン(5.99 g)をジエチルエーテル(20 mL)に溶解し、室温にて酸化銀(8.90 g)を加え、室温にて12時間攪拌した。さらに、ヨードエタン(3.00 g)、酸化銀(4.45 g)を加え、室温にて24時間攪拌した。

反応混合物をろ過し、ろ液から減圧下にて溶媒を留去することで、標記化合物1.00 g(収率：32%)を薄黄色油状物として得た。

[0336] (3b)

(2R)-2-エトキシプロパン酸

(2R)-2-ethoxypropanoic acid

[0337] 実施例3(3a)のメチル (2R)-2-エトキシプロパノエート(1.0 g)をテトラヒドロフラン(6 mL)、メタノール(6 mL)、水(3 mL)に溶解し、水酸化リチウム一水和物(0.79 g)を加え、室温にて2時間攪拌した。

反応混合物から減圧下にて溶媒を留去し、得られた残渣に水を加え、反応混合物を酢酸エチルで洗浄した。水層を1 M 塩酸でpHを2に調節し、酢酸エチルで5回抽出した。合わせ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、ろ過後、減圧下にて溶媒を留去することで、標記化合物0.60 g(収率：67%)を薄黄色油状物として得た。

[0338] (3c)

N-(5-{2-[(2R)-2-エトキシプロパノイル]ヒドラジンカルボチオイル}-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)-N'-メチルウレア

N-(5-{2-[(2R)-2-ethoxypropanoyl]hydrazinecarbothioyl}-4,5,6,7-tetrahydro[1,3]thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)-N'-methylurea

[0339] 実施例3(3b)の(2R)-2-エトキシプロパン酸(112 mg)をN,N-ジメチルホルムアミド(5 mL)に溶解し、4-メチルモルホリン(0.208 mL)、1H-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスファート(981 mg)、実施例2(2b)のN-[5-(ヒドラジンカルボチオイル)-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル]-N'-メチルウレア(150 mg)を室温にて加え、40℃にて12時間攪拌した。

反応混合物から減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶出溶媒：酢酸エチル／メタノール＝1／0-30／1 (V/V)] にて精製し、標記化合物110 mg(収率：60%)を黄色固体として得た。

[0340] (3d)

N-(5-{5-[(1R)-1-エトキシエチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)-N'-メチルウレア
N-(5-{5-[(1R)-1-ethoxyethyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-4,5,6,7-tetrahydro[1,3]thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)-N'-methylurea

[0341] 実施例3(3c)のN-(5-{2-[(2R)-2-エトキシプロパノイル]ヒドラジンカルボチオイル}-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)-N'-メチルウレア(90 mg)をジメチルスルホキシド(3 mL)に溶解し、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩(112 mg)を加え、60℃にて15分間攪拌した。

反応混合物をろ過して得られたろ液を高速液体クロマトグラフィー[カラム：Phenomenex Gemini C18；移動相：アセトニトリル／0.05% アンモニア水＝18／82-42／58(V/V)]にて精製し、標記化合物26 mg(収率：32%)を薄黄色固体として得た。

[0342] (実施例4)

N-メチル-N'-(5-{3-[1-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)エチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)ウレア

[0343] (4a)

2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)プロパン酸

2-(2, 2, 2-trifluoroethoxy)propanoic acid

[0344] 2, 2, 2-トリフルオロエタノール(6.54 g)をテトラヒドロフラン(30 mL)に溶解し、0℃にてナトリウム(601 mg)を加えた。ナトリウムが溶解した後に、2-ブロモプロパン酸(CAS Registry number : 598-72-1)(2.00 g)を加え、50℃にて12時間攪拌した。

反応混合物に水を加え、2 M 水酸化ナトリウム水溶液でpHを9に調節し、酢酸エチルで洗浄した。水層を2 M 塩酸でpHを2に調節し、酢酸エチルで3回抽出した。合わせ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、ろ過後、減圧下にて溶媒を留去することで、標記化合物2.20 g(収率：98%)を無色油状物として得た。

[0345] (4b)

2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)プロパンアミド

2-(2, 2, 2-trifluoroethoxy)propanamide

[0346] 実施例4(4a)の2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)プロパン酸(2.2 g)に塩化チオニル(10 mL)を加え、室温にて12時間攪拌した。反応混合物から減圧下にて溶媒を留去し得られた残渣を、テトラヒドロフラン(5 mL)に溶解し、0℃にてアンモニア(4 mol/L テトラヒドロフラン溶液, 14.7 mL)を加え、室温にて12時間攪拌した。

反応液を濃縮して得られた残渣を酢酸エチル／石油エーテルでトリチュレーションし、ろ取することで標記化合物0.78 g(収率：36%)を黄色固体として得た。

[0347] (4c)

2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)プロパンニトリル

2-(2, 2, 2-trifluoroethoxy)propanenitrile

[0348] 実施例4(4b)の2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)プロパンアミド(0.58 g)に塩化チオニル(1.0 mL)を加え、90℃にて12時間攪拌した。

反応混合物から減圧下にて溶媒を留去し、標記化合物0.52 g(収率：定量的

)を黄色油状物として得た。

[0349] (4d)

N-メチル-N'-(5-{3-[1-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)エチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)ウレア

N-methyl-N'-(5-{3-[1-(2,2,2-trifluoroethoxy)ethyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-4,5,6,7-tetrahydro[1,3]thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)urea

[0350] 実施例4(4c)の2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)プロパンニトリルから実施例1(1b)と同様に合成したN'-ヒドロキシ-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)プロパンイミダミド(77 mg)、および実施例1(1c)のN-(5-シアノ-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)-N'-メチルウレア(100 mg)を用いて、実施例1(1d)と同様な方法により、標記化合物52 mg(収率：32%)を白色固体として得た。

[0351] (実施例5)

N-{5-[3-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル}-N'-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]ウレア

[0352] (5a)

tert-ブチル 2-({[(プロプ-2-エン-1-イル)オキシ]カルボニル}アミノ)-6,7-ジヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-5(4H)-カルボキシレート

tert-butyl 2-({[(prop-2-en-1-yl)oxy]carbonyl}amino)-6,7-dihydro[1,3]thiazolo[5,4-c]pyridine-5(4H)-carboxylate

[0353] tert-ブチル 2-アミノ-6,7-ジヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-5(4H)-カルボキシレート(CAS Registry number : 365996-05-0)(10.0 g)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(19.5 mL)をテトラヒドロフラン(100 mL)に溶解し、クロロギ酸アリル(5.90 mL)を加え、室温にて12時間攪拌した。

反応混合物にメタノールを加え、減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶出溶媒：石油エーテル／酢酸

エチル=3/1(V/V)]にて精製し、標記化合物8.40 g(収率:67%)を薄黄色固体として得た。

[0354] (5b)

プロプ-2-エン-1-イル {5-[3-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル}カルバメート

prop-2-en-1-yl {5-[3-(4,4-difluorocyclohexyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-4,5,6,7-tetrahydro[1,3]thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl}carbamate

[0355] 実施例5(5a)のtert-ブチル 2-([(プロプ-2-エン-1-イル)オキシ]カルボニル)アミノ)-6,7-ジヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-5(4H)-カルボキシレートから実施例6(6h), 1(1c)と同様に合成したプロプ-2-エン-1-イル (5-シアノ-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルバメート(282 mg)、および実施例1(1b)の4,4-ジフルオロ-N'-ヒドロキシシクロヘキサン-1-カルボキシミダミド(190 mg)を用いて、実施例1(1d)と同様な方法により、標記化合物160 mg(収率:35%)を薄黄色固体として得た。

[0356] (5c)

5-[3-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-アミン

5-[3-(4,4-difluorocyclohexyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-4,5,6,7-tetrahydro[1,3]thiazolo[5,4-c]pyridin-2-amine

[0357] 窒素雰囲気下、実施例5(5b)のプロプ-2-エン-1-イル {5-[3-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル}カルバメート(150 mg)およびジメドン(240 mg)をジクロロメタン(5 mL)に溶解し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(45 mg)を加え、室温にて12時間攪拌した。

反応混合物から減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶出溶媒:石油エーテル/酢酸エチル/メタノール=1/1/0-0/100/1(V/V/V)]にて精製し、標記化合物100 mg(収率:66%)

を黄色固体として得た。

[0358] (5d)

N-{5-[3-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル}-N'-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]ウレア

N-{5-[3-(4,4-difluorocyclohexyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-4,5,6,7-tetrahydro[1,3]thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl}-N'-[(2R)-1-hydroxypropan-2-yl]urea

[0359] 実施例5(5c)の5-[3-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-アミン(100 mg)をN,N-ジメチルホルムアミド(5 mL)に溶解し、1,1'-カルボニルジイミダゾール(95 mg)を加え、室温にて5.5時間攪拌した。反応混合物に(R)-(-)-2-アミノ-1-プロパノール(0.069 mL)を加え、室温にて12時間攪拌した。

反応混合物を水に注ぎ、反応混合物を酢酸エチルで3回抽出した。合わせ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た。ろ過後、減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣を高速液体クロマトグラフィー[カラム: Phenomenex Synergi C18; 移動相: アセトニトリル/0.225% 酢酸水溶液=28/72-58/42(V/V)]にて精製し、標記化合物23 mg(収率: 17%)を黄色固体として得た。

[0360] (実施例6)

N-メチル-N'-(10-{3-[(1s,4s)-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル)ウレア

[0361] (6a)

(1s,4s)-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド

(1s,4s)-4-(trifluoromethyl)cyclohexane-1-carboxamide

[0362] (1s,4s)-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキサン-1-カルボン酸(CAS Registry number : 1202578-27-5)(1.00 g)およびトリエチルアミン(1.04 mL)をジ

クロロメタン(25 mL)に溶解し、0℃にてクロロギ酸イソブチル(0.87 mL)を滴下して加え、0℃にて1時間攪拌した。反応混合物を0℃にて28%アンモニア水溶液(19 mL)に対して滴下して加え、室温にて2時間攪拌した。

反応混合物を水に注ぎ、ジクロロメタンで3回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧下にて溶媒を留去することで標記化合物1.04 g(収率：定量的)を白色固体として得た。

[0363] (6b)

(1s, 4s)-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキサン-1-カルボニトリル

(1s, 4s)-4-(trifluoromethyl)cyclohexane-1-carbonitrile

[0364] 実施例6(6a)の(1s, 4s)-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド(1.04 g)をジクロロメタン(20 mL)に懸濁し、0℃にてトリエチルアミン(1.41 mL)を加え、次いでトリフルオロ酢酸無水物(0.785 mL)を5分間かけて滴下して加え、0℃にて2時間攪拌した。

反応液を水で希釈し、ジクロロメタンで2回抽出した。合わせた有機層を水、および飽和食塩水で順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶出溶媒：酢酸エチル／n-ヘキサン=1／4-2／1(V/V)〕にて精製し、標記化合物804 mg(収率：89%)を白色固体として得た。

[0365] (6c)

(1s, 4s)-N'-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキサン-1-カルボキシミダミド

(1s, 4s)-N'-hydroxy-4-(trifluoromethyl)cyclohexane-1-carboximidamide

[0366] 実施例6(6b)の(1s, 4s)-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキサン-1-カルボニトリル(278 mg)をエタノール(8 mL)に溶解し、50%ヒドロキシルアミン水溶液(0.15 mL)を加え、50℃にて3.5時間攪拌した。

反応混合物から減圧下にて溶媒を留去して、エタノールで共沸後、残渣にクロロホルムと水を加えて攪拌し、フェーズセパレーター（バイオタージ社

）により有機層を分取し、減圧下にて溶媒を留去した。得られた残渣をエタノール(4 mL)に溶解し、50%ヒドロキシルアミン水溶液(2.0 mL)を加えて60℃にて4時間攪拌した。

反応混合物を室温まで冷却後、減圧下にて溶媒を留去し、エタノールで共沸後、50℃にて真空乾燥することで、標記化合物187 mg(収率：57%)を白色固体として得た。

[0367] (6d)

9-ベンジル-3-オキサ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-7-オン

9-benzyl-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-one

[0368] 3,6-ジオキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン(CAS registry number : 285-69-8)

(2.40 kg)を水(12 L)に溶解し、15℃にて濃硫酸(25.2 g)を加え、95℃にて16時間攪拌した。反応混合物を15℃に冷却し、3 M 水酸化ナトリウム水溶液(97 mL)を加え、pHを7～8に調節した。

続いて、過ヨウ素酸ナトリウム(5.33 kg)を5～10℃にて3時間かけて加え、10～15℃にて16時間攪拌した。反応混合物にアセトニトリル(12 L)を加え、室温にて30分間攪拌し、析出した固体をろ去し、ろ液を減圧下にて濃縮し、大部分のアセトニトリルを留去した。

続いて、1,3-アセトンジカルボン酸(4.47 kg)、アセトニトリル(8 L)、12 M 塩酸(719 mL)を加え、10℃に冷却し、ベンジルアミン(2.98 kg)を10～30℃にて滴下して加えた。10～20℃にて1時間攪拌後、50℃にて16時間攪拌した。

析出した固体をろ取後、エタノール(300 mL)で洗浄し標記化合物2.70 kg(収率:33%)を薄黄色固体として得た。

[0369] (6e)

tert-ブチル 7-オキソ-3-オキサ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-9-カルボキシレート

tert-butyl 7-oxo-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonane-9-carboxylate

[0370] 実施例6e-1

実施例6(6d)の9-ベンジル-3-オキサ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-7-オン

(150 g)を1 M 塩酸(1.0 L)及びエタノール(700 mL)に溶解し、10%パラジウム炭素(20 g)を加え、水素(50 psi)雰囲気下、50℃にて20時間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液を減圧下濃縮することで、大部分のエタノールを留去し、3-オキサ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-7-オン 塩酸塩を含む混合物を得た。

[0371] 実施例6e-2

実施例6e-1で得られた混合物にテトラヒドロフラン(1.2 L)、炭酸水素ナトリウム(327 g)を加え、室温にて1時間攪拌後、二炭酸ジ-tert-ブチル(339 g)を加え、30~40℃にて16時間攪拌した。

反応混合物をろ過後、ろ液を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣を、酢酸エチル/石油エーテルでトリチュレーションし、ろ取することで標記化合物190 g(収率:61%)を黄色固体として得た。

[0372] (6f)

tert-ブチル 2-アミノ-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-10-カルボキシレート
tert-butyl 2-amino-4,7,8,9-tetrahydro-5H-4,8-epiminooxocino[5,4-d][1,3]thiazole-10-carboxylate

[0373] 実施例6(6e)のtert-ブチル 7-オキソ-3-オキサ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-9-カルボキシレート(300 g)をトルエン(1.4 L)に溶解し、ピロリジン(146 mL)、トシル酸一水和物(30.0 g)を室温にて加え、ディーン・スターク装置を使用して135℃にて4時間攪拌した。

反応混合物から減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣をメタノール(1.5 L)に溶解し、硫黄(43.0 g)及びシアナミド(68.0 g)を加え、室温にて18時間攪拌した。

反応混合物を減圧下にて濃縮し、大部分のメタノールを留去して、ジクロロメタンを加えた。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣を、酢

酸エチル/石油エーテルでトリチュレーションし、ろ取することで標記化合物 190 g(収率: 61%)を黄色固体として得た。

[0374] (6g)

tert-ブチル 2-[(メチルカルバモイル)アミノ]-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-10-カルボキシレート

tert-butyl 2-[(methylcarbamoyl)amino]-4,7,8,9-tetrahydro-5H-4,8-epiminoxocino[5,4-d][1,3]thiazole-10-carboxylate

[0375] 実施例6(6f)のtert-ブチル 2-アミノ-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-10-カルボキシレート(95 g)とN,N-ジイソプロピルエチルアミン(133 mL)をテトラヒドロフラン(1 L)に溶解し、N-メチルカルバモイルクロリド(57 g)を0℃にて滴下して加え、60℃にて12時間攪拌した。

反応混合物から減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣を、石油エーテル/酢酸エチルでトリチュレーションし、析出した固体をろ取した。得られた固体をジクロロメタンに溶解し、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去することで標記化合物100 g(収率: 84%)を黄色固体として得た。

[0376] (6h)

N-メチル-N'-(4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル)ウレア 一塩酸塩

N-methyl-N'-(4,7,8,9-tetrahydro-5H-4,8-epiminoxocino[5,4-d][1,3]thiazol-2-yl)urea--hydrogen chloride (1/1)

[0377] 実施例6(6g)のtert-ブチル 2-[(メチルカルバモイル)アミノ]-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-10-カルボキシレート(100 g)をジクロロメタン(1 L)に溶解し、4 M 塩化水素-酢酸エチル溶液(300 mL)を加え、室温にて12時間攪拌した。

減圧下にて溶媒を留去することで、標記化合物83 g(収率:95%)を薄黄色固体として得た。

[0378] (6i)

N-[10-シアノ-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]-N'-メチルウレア

N-[10-cyano-4,7,8,9-tetrahydro-5H-4,8-epiminooxocino[5,4-d][1,3]thiazol-2-yl]-N'-methyleurea

[0379] 実施例6(6h)のN-メチル-N'-(4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル)ウレア 一塩酸塩(2.19 g)を用いて、実施例1(1c)と同様な方法により、標記化合物1.58 g(収率：75%)を白色固体として得た。

[0380] (6j)

N-メチル-N'-(10-{3-[(1s,4s)-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル)ウレア

N-methyl-N'-(10-{3-[(1s,4s)-4-(trifluoromethyl)cyclohexyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-4,7,8,9-tetrahydro-5H-4,8-epiminooxocino[5,4-d][1,3]thiazol-2-yl)urea

[0381] 実施例6(6i)のN-[10-シアノ-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]-N'-メチルウレア(120 mg)、実施例6(6c)の(1s,4s)-N'-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキサン-1-カルボキシミダミド(101 mg)、および塩化亜鉛(77 mg)をN,N-ジメチルホルムアミド(5 mL)に懸濁させ、窒素雰囲気下、60℃にて2時間攪拌した。反応混合物に濃硫酸(0.1 mL)を加え、80℃にてさらに3時間攪拌した。

室温まで冷却後、反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を水で2度、飽和食塩水で1度それぞれ洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶出溶媒：酢酸エチル／メタノール＝1／0－9／1(V/V)〕にて精製し、標記化合物105 mg(収率：52%)を白色固体として得た。

[0382] (実施例7)

N-{(4S, 8S)-10-[3-(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキシシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル}-N'-メチルウレア

[0383] (7a)

tert-ブチル (4S, 8S)-2-アミノ-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキシシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-10-カルボキシレート

tert-butyl (4S, 8S)-2-amino-4, 7, 8, 9-tetrahydro-5H-4, 8-epiminooxocino[5, 4-d][1, 3]thiazole-10-carboxylate

[0384] (キラルカラムによる光学分割)

実施例6(6f)のtert-ブチル 2-アミノ-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキシシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-10-カルボキシレート(160 g)をキラルSFC(カラム: CHIRALPAK AD(250mm*30mm, 10 μ m)) [移動相: 0.1%アンモニア水/イソプロパノール/二酸化炭素] に付し、tert-ブチル (4S, 8S)-2-アミノ-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキシシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-10-カルボキシレート67 g(収率: 42%)(ピーク1、保持時間: 2.370 min)を黄色固体として、また、tert-ブチル (4R, 8R)-2-[(メチルカルバモイル)アミノ]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキシシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-10-カルボキシレート69 g(収率: 43%)(ピーク2、保持時間: 2.573 min)を黄色固体として得た。

なお、tert-ブチル (4S, 8S)-2-アミノ-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキシシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-10-カルボキシレートの絶対配置については、本化合物を用いて合成した中間体(実施例20(20a))のX線結晶解析により決定している。

[0385] (ジアステレオマー塩法による光学分割)

実施例6(6f)のtert-ブチル 2-アミノ-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキシシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-10-カルボキシレート(1.0 kg)および(+)-ジ-p-トルオイル-D-酒石酸(CAS Registry number : 32634-68-7)(580

g)に酢酸エチル(15 L)を加え、70℃にて3時間攪拌した。室温までゆっくり冷却し、析出した固体をろ取後、酢酸エチル(1 L)で洗浄した。

得られた固体を1 M 水酸化ナトリウム水溶液に加え、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて溶媒を留去した。得られた残渣を、60℃にて酢酸エチル(1 L)に溶解し、石油エーテル(1 L)を加えた。60℃にて0.5時間攪拌後、室温までゆっくり冷却し、析出した固体をろ取後、酢酸エチル/石油エーテル(100 mL/100 mL)で洗浄することで標記化合物285 g(収率：29%)を白色固体として得た。

[0386] (7b)

N-メチル-N'-[(4S,8S)-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキシシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]ウレア 一塩酸塩

N-methyl-N'-[(4S,8S)-4,7,8,9-tetrahydro-5H-4,8-epiminooxocino[5,4-d][1,3]thiazol-2-yl]urea--hydrogen chloride (1/1)

[0387] 実施例7(7a)のtert-ブチル (4S,8S)-2-アミノ-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキシシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-10-カルボキシレートから実施例6(6g)と同様に合成したtert-ブチル (4S,8S)-2-[(メチルカルバモイル)アミノ]-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキシシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-10-カルボキシレート(6.0 g)を用いて、実施例6(6h)と同様な方法により、標記化合物6.0 g(収率：定量的)を白色固体として得た。

[0388] (7c)

N-[(4S,8S)-10-[3-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキシシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]-N'-メチルウレア

N-[(4S,8S)-10-[3-(4,4-difluorocyclohexyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-4,7,8,9-tetrahydro-5H-4,8-epiminooxocino[5,4-d][1,3]thiazol-2-yl]-N'-methylurea

[0389] 実施例7(7b)のN-メチル-N'-[(4S,8S)-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキシシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]ウレア 一塩酸塩から実施

例1(1c)と同様に合成したN-[(4S, 8S)-10-シアノ-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]-N'-メチルウレア(80 mg)および実施例1(1b)の4, 4-ジフルオロ-N'-ヒドロキシシクロヘキサン-1-カルボキシミダミド(50 mg)を用いて、実施例1(1d)と同様な方法により、標記化合物39 mg(収率：32%)を白色固体として得た。

[0390] (実施例8)

N-メチル-N'-(5-{3-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル}-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ[1, 3]チアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)ウレア

[0391] (8a)

N'-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン-1-カルボキシミダミド
N'-hydroxy-3-(trifluoromethoxy)benzene-1-carboximidamide

[0392] 3-(トリフルオロメトキシ)ベンゾニトリル(CAS Registry number : 52771-22-9)(500 mg)を用いて、実施例1(1b)と同様な方法により、標記化合物300 mg(収率：46%)を白色固体として得た。

[0393] (8b)

N-メチル-N'-(5-{3-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル}-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ[1, 3]チアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)ウレア

N-methyl-N'-(5-{3-[3-(trifluoromethoxy)phenyl]-1, 2, 4-oxadiazol-5-yl}-4, 5, 6, 7-tetrahydro[1, 3]thiazolo[5, 4-c]pyridin-2-yl)urea

[0394] 実施例1(1c)のN-(5-シアノ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ[1, 3]チアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)-N'-メチルウレア(120 mg)及び実施例8(8a)のN'-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン-1-カルボキシミダミド(167 mg)を酢酸エチル(3 mL)に溶解し、塩化亜鉛(124 mg)のテトラヒドロフラン溶液(3 mL)を加え、60℃にて15時間攪拌した。反応混合物から減圧下にて溶媒を留去し得られた残渣をエタノール(3 mL)に溶解し、濃塩酸(3 mL)を加えて80℃にて1時間攪拌した。

反応混合物から減圧下にて溶媒を留去し得られた残渣にメタノールを加え、析出した固体をろ取後、メタノールで洗浄し標記化合物46 mg(収率: 22%)を白色固体として得た。

[0395] (実施例9)

N-{5-[5-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-4,5,6,7-テトラヒドロ[[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル]}-N'-メチルウレア

N-{5-[5-(4-fluoro-3-methylphenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-4,5,6,7-tetrahydro[1,3]thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl}-N'-methylurea

[0396] 実施例2(2b)のN-[5-(ヒドラジンカルボチオイル)-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル]}-N'-メチルウレア(0.40 g)をジメチルスルホキシド(6 mL)に溶解し、4-フルオロ-3-メチル安息香酸(0.24 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩(0.80 g)を加え、60℃にて7時間攪拌した。

反応混合物に水を加え、析出した固体をろ取し、エタノール、酢酸エチルで順次洗浄し、標記化合物162 mg(収率: 30%)を茶色固体として得た。

[0397] (実施例10)

N-((5R*,8S*)-9-[3-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-5,8-エピミノシクロヘプタ[d][1,3]チアゾール-2-イル]}-N'-メチルウレア

[0398] (10a)

tert-ブチル 2-アミノ-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-5,8-エピミノシクロヘプタ[d][1,3]チアゾール-9-カルボキシレート

tert-butyl 2-amino-5,6,7,8-tetrahydro-4H-5,8-epiminocyclohepta[d][1,3]thiazole-9-carboxylate

[0399] tert-ブチル 3-オキソ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(CAS registry number : 185099-67-6)(110 g)をトルエン(500 mL)に溶解し、ピロリジン(49 mL)、トシル酸一水和物(8.4 g)を室温にて加え、ディー

ン・スターク装置を使用して130℃にて18時間攪拌した。反応混合物から減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣をメタノール(500 mL)に溶解し、0℃に冷却した。硫黄(15.7 g)及びシアナミド(22.6 g)のメタノール溶液(100 mL)を0℃にて加え、室温にて16時間攪拌した。

反応混合物から減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶出溶媒：石油エーテル／酢酸エチル／ジクロロメタン＝20／5／1－5／5／1(V/V/V)〕にて精製し、標記化合物91.8 g(収率：67%)を黄色固体として得た。

[0400] (10b)

tert-ブチル (5R*, 8S*)-2-アミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4H-5, 8-エピミノシクロヘプタ[d][1, 3]チアゾール-9-カルボキシレート
tert-butyl (5R*, 8S*)-2-amino-5, 6, 7, 8-tetrahydro-4H-5, 8-epiminocyclohepta[d][1, 3]thiazole-9-carboxylate

[0401] 実施例10(10a)のtert-ブチル 2-アミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4H-5, 8-エピミノシクロヘプタ[d][1, 3]チアゾール-9-カルボキシレート(150 g)を、キラルSFC(カラム：CHIRALPAK AD(150mm*4.6mm, 3μm))〔移動相：0.05%ジエチルアミン/エタノール/二酸化炭素〕に付し、80 gのピーク1(保持時間：1.962 min)のエナンチオマー及び78 gのピーク2(保持時間：2.183 min)のエナンチオマーを得た。ピーク2のエナンチオマーに石油エーテル／酢酸エチル／ジクロロメタン(100 mL/10 mL/5 mL)を加え、50℃にて20分間攪拌した。室温まで冷却し析出した固体をろ取することで標記化合物35 g(収率：24%)を薄黄色固体として得た。

[0402] (10c)

tert-ブチル (5R*, 8S*)-2-[(メチルカルバモイル)アミノ]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4H-5, 8-エピミノシクロヘプタ[d][1, 3]チアゾール-9-カルボキシレート
tert-butyl (5R*, 8S*)-2-[(methylcarbamoyl)amino]-5, 6, 7, 8-tetrahydro-4H-5, 8-epiminocyclohepta[d][1, 3]thiazole-9-carboxylate

[0403] 実施例10(10b)のtert-ブチル (5R*, 8S*)-2-アミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-

4H-5,8-エピミノシクロヘプタ[d][1,3]チアゾール-9-カルボキシレート(5.0 g)を用いて、実施例6(6g)と同様な方法により、標記化合物5.4 g(収率: 95%)を黄色固体として得た。

[0404] (10d)

N-メチル-N'-[(5R*,8S*)-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-5,8-エピミノシクロヘプタ[d][1,3]チアゾール-2-イル]ウレア 塩酸塩

N-methyl-N'-[(5R*,8S*)-5,6,7,8-tetrahydro-4H-5,8-epiminocyclohepta[d][1,3]thiazol-2-yl]urea--hydrogen chloride (1/1)

[0405] 実施例10(10c)のtert-ブチル (5R*,8S*)-2-[(メチルカルバモイル)アミノ]-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-5,8-エピミノシクロヘプタ[d][1,3]チアゾール-9-カルボキシレート(5.4 g)を用いて、実施例6(6h)と同様な方法により、標記化合物4.2 g(収率: 96%)を黄色固体として得た。

[0406] (10e)

3-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン

3-(4-fluorophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-one

[0407] 4-フルオロ-N'-ヒドロキシベンゼン-1-カルボキシミダミド(CAS registry number : 22179-78-8)(24.0 g)をテトラヒドロフラン(300 mL)に溶解し、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(54.2 mL)を加え、続いてトリホスゲン(18.5 g)のテトラヒドロフラン(50 mL)溶液を滴下して加えた。室温にて1時間攪拌後、60℃にてさらに1時間攪拌した。

反応混合物を室温まで冷却後、減圧下にて溶媒を留去した。得られた残渣をジクロロメタンに溶解し、1 M 水酸化ナトリウム水溶液で3回抽出した。合わせた水層を1 M 塩酸で酸性とし、析出した固体をろ取り、水で洗浄し、50℃にて減圧下乾燥することで標記化合物13.9 g(収率: 50%)を薄黄色固体として得た。

[0408] (10f)

5-クロロ-3-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール

5-chloro-3-(4-fluorophenyl)-1,2,4-oxadiazole

[0409] 実施例10(10e)の3-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン(13.9 g)にオキシ塩化リン(148 g)およびピリジン(7.5 mL)を室温にて加え、130℃にて3時間攪拌した。

反応混合物を室温まで冷却後、減圧下にて溶媒を留去し、得られた残渣をジクロロメタンに溶解し、水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶出溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル＝99／1－80／20 (V/V)〕にて精製し、標記化合物11.2 g(収率:73%)を薄黄色固体として得た。

[0410] (10g)

N-{(5R*, 8S*)-9-[3-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-5,8-エピミノシクロヘプタ[d][1,3]チアゾール-2-イル}-N'-メチルウレア

N-{(5R*, 8S*)-9-[3-(4-fluorophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-5,6,7,8-tetrahydro-4H-5,8-epiminocyclohepta[d][1,3]thiazol-2-yl}-N'-methylurea

[0411] 実施例10(10d)のN-メチル-N'-[(5R*, 8S*)-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-5,8-エピミノシクロヘプタ[d][1,3]チアゾール-2-イル]ウレア 一塩酸塩(800 mg)をN,N-ジメチルホルムアミド(10 mL)に溶解し、実施例10(10f)の5-クロロ-3-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール(609 mg)および炭酸カリウム(2.01 g)を加え、室温にて12時間攪拌した。

反応混合物を水に注ぎ、反応混合物を酢酸エチルで3回抽出した。合わせ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た。ろ過後、減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶出溶媒：メタノール／酢酸エチル＝1／99－20／80(V/V)〕にて精製し、標記化合物560 mg(収率:48%)を黄色固体として得た。

[0412] (実施例11)

N-{9-[5-(4-フルオロフェニル)-1,2-オキサゾール-3-イル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-5,8-エピミノシクロヘプタ[d][1,3]チアゾール-2-イル}-N'-メチ

ルウレア

[0413] (11a)

8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-オン 一塩酸塩

8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-one--hydrogen chloride (1/1)

[0414] tert-ブチル 3-オキソ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(CAS registry number : 185099-67-6)(103 g)をメタノール(300 mL)に溶解し、4 M 塩化水素-1,4-ジオキサン溶液(320 mL)を加え、室温にて20時間攪拌した。

反応混合物から減圧下にて溶媒を留去することで標記化合物81 g(収率：定量的)を薄黄色固体として得た。

[0415] (11b)

8-[5-(4-フルオロフェニル)-1,2-オキサゾール-3-イル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-オン

8-[5-(4-fluorophenyl)-1,2-oxazol-3-yl]-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-one

[0416] 実施例11(11a)の8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-オン 一塩酸塩(2.0 g)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(5.4 mL)をテトラヒドロフラン(15 mL)に溶解し、窒素雰囲気下、-20℃に冷却した1,1-ジブロモホルムアルドキシム(3.7 g)のテトラヒドロフラン溶液(15 mL)に対して滴下して加え、0℃にて30分間攪拌した。続いて、トリエチルアミン(5.2 mL)および1-エチニル-4-フルオロベンゼン(CAS registry number : 766-98-3)(1.8 g)のトルエン溶液(30 mL)を加え、80℃にて9.5時間攪拌した。

反応混合物を水に注ぎ、反応混合物を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶出溶媒：石油エーテル／酢酸エチル=1／0-3／1(V/V)〕にて精製し、標記化合物350 mg(収率：8.4%)を黄色固体として得た。

[0417] (11c)

9-[5-(4-フルオロフェニル)-1,2-オキサゾール-3-イル]-5,6,7,8-テトラヒド

ロ-4H-5,8-エピミノシクロヘプタ[d][1,3]チアゾール-2-アミン

9-[5-(4-fluorophenyl)-1,2-oxazol-3-yl]-5,6,7,8-tetrahydro-4H-5,8-epiminocyclohepta[d][1,3]thiazol-2-amine

[0418] 実施例11(11b)の8-[5-(4-フルオロフェニル)-1,2-オキサゾール-3-イル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-オン(0.15 g)をピリジン(15 mL)に溶解し、硫黄(29 mg)及びシアナミド(340 mg)を加え、130℃にて1.5時間攪拌した。反応混合物から減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣を、薄層シリカゲルクロマトグラフィー〔展開溶媒：石油エーテル／酢酸エチル＝1／1(V/V)〕にて精製し、標記化合物20 mg(収率：12%)を黄色固体として得た。

[0419] (11d)

N-{9-[5-(4-フルオロフェニル)-1,2-オキサゾール-3-イル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-5,8-エピミノシクロヘプタ[d][1,3]チアゾール-2-イル}-N'-メチルウレア

N-{9-[5-(4-fluorophenyl)-1,2-oxazol-3-yl]-5,6,7,8-tetrahydro-4H-5,8-epiminocyclohepta[d][1,3]thiazol-2-yl}-N'-methylurea

[0420] 実施例11(11c)の9-[5-(4-フルオロフェニル)-1,2-オキサゾール-3-イル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-5,8-エピミノシクロヘプタ[d][1,3]チアゾール-2-アミン(50 mg)を用いて、実施例6(6g)と同様な方法により、標記化合物4.5 mg(収率：7.9%)を薄黄色固体として得た。

[0421] (実施例12)

N-((5R*,9S*)-10-[3-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-4,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-5,9-エピミノシクロオクタ[d][1,3]チアゾール-2-イル)-N'-メチルウレア

[0422] (12a)

N-{10-[3-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-4,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-5,9-エピミノシクロオクタ[d][1,3]チアゾール-2-イル}-N'-メチルウレア

N-{10-[3-(4-fluorophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-4,5,6,7,8,9-hexahydro

-5, 9-epiminocycloocta[d][1, 3]thiazol-2-yl}-N'-methylurea

[0423] tert-ブチル 3-オキソ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-9-カルボキシレート (CAS Registry number : 512822-27-4) から実施例6(6f), 6(6g), 6(6h) と同様に合成したN-(4, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-5, 9-エピミノシクロオクタ[d][1, 3]チアゾール-2-イル)-N'-メチルウレア 一塩酸塩 (2.5 g) および実施例10(10f) の5-クロロ-3-(4-フルオロフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール (1.5 g) を用いて、実施例10(10g) と同様な方法により、標記化合物2.8 g (収率 : 95%) を黄色固体として得た。

[0424] (12b)

N-{(5R*, 9S*)-10-[3-(4-フルオロフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-4, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-5, 9-エピミノシクロオクタ[d][1, 3]チアゾール-2-イル}-N'-メチルウレア

N-{(5R*, 9S*)-10-[3-(4-fluorophenyl)-1, 2, 4-oxadiazol-5-yl]-4, 5, 6, 7, 8, 9-hexahydro-5, 9-epiminocycloocta[d][1, 3]thiazol-2-yl}-N'-methylurea

[0425] 実施例12(12a) のN-{10-[3-(4-フルオロフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-4, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-5, 9-エピミノシクロオクタ[d][1, 3]チアゾール-2-イル}-N'-メチルウレア (3.8 g) をキラルSFC (カラム : CHIRALPAK AD(100mm*4.6mm, 3 μ m)) [移動相 : 0.05%ジエチルアミン/イソプロパノール/二酸化炭素] に付し、ピーク1 (保持時間 : 1.827 min) のエナンチオマー及びピーク2 (保持時間 : 4.412 min) のエナンチオマーを分取した。標記化合物1.5 g (収率 : 41%、薄黄色固体) をピーク1のエナンチオマーとして得た。

[0426] (実施例13)

N-{(4S, 8S)-10-[3-(4-フルオロフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル}-N'-メチルウレア

[0427] (13a)

N-{10-[3-(4-フルオロフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-4, 7, 8, 9-

テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル}-
N'-メチルウレア

N-{10-[3-(4-fluorophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-4,7,8,9-tetrahydro-5H-
-4,8-epiminooxocino[5,4-d][1,3]thiazol-2-yl}-N'-methylurea

[0428] 実施例6(6h)のN-メチル-N'-(4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル)ウレア一塩酸塩(40 g)および実施例10(10f)の5-クロロ-3-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール(32 g)を用いて、実施例10(10g)と同様な方法により、標記化合物25 g(収率：51%)を白色固体として得た。

[0429] (13b)

N-{(4S,8S)-10-[3-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-
4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-
2-イル}-N'-メチルウレア

N-{(4S,8S)-10-[3-(4-fluorophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-4,7,8,9-tetra-
hydro-5H-4,8-epiminooxocino[5,4-d][1,3]thiazol-2-yl}-N'-methylurea

[0430] 実施例13(13a)のN-{10-[3-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル}-N'-メチルウレア(50 g)をキラルSFC(カラム：CHIRALCEL OD(100mm*4.6mm, 3 μ m)) [移動相：0.05%ジエチルアミン/メタノール/二酸化炭素]に付し、N-{(4R,8R)-10-[3-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル}-N'-メチルウレア22 g(収率：45%)(ピーク1、保持時間：1.054 min)を白色固体として、また、N-{(4S,8S)-10-[3-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル}-N'-メチルウレア20 g(収率：43%)(ピーク2、保持時間：1.599 min)を白色固体として得た。

別途、絶対配置を決定済みの中間体である実施例7(7a)の化合物からも標記化合物を製造していることから、ピーク2のエナンチオマーが、標記化合物の

絶対配置を有することを確認した。

[0431] (実施例14)

N-(10-{5-[3-(ジフルオロメチル)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-イル}-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル)-N'-メチルウレア

[0432] (14a)

3-(ジフルオロメチル)ベンズアルデヒド
3-(difluoromethyl)benzaldehyde

[0433] 窒素雰囲気下、1-ブromo-3-(ジフルオロメチル)ベンゼン(CAS Registry number : 29848-59-7)(2.0 g)をテトラヒドロフラン(40 mL)に溶解し、-78℃にてn-ブチルリチウム(2.5 M n-ヘキサン溶液, 4.1 mL)をゆっくり加えた。-78℃にて30分攪拌後、N,N-ジメチルホルムアミド(2 mL)を加え、室温にて12時間攪拌した。

反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、反応混合物を酢酸エチルで3回抽出した。合わせ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た。ろ過後、減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶出溶媒：石油エーテル／酢酸エチル=1／0-10／1(V/V)〕にて精製し、標記化合物0.30 g(収率：20%)を黄色油状物として得た。

[0434] (14b)

5-[3-(ジフルオロメチル)フェニル]-1,3-オキサゾール
5-[3-(difluoromethyl)phenyl]-1,3-oxazole

[0435] 実施例14(14a)の3-(ジフルオロメチル)ベンズアルデヒド(0.30 g)をメタノール(10 mL)に溶解し、p-トルエンスルホニルメチルイソシアニド(0.38 g)、炭酸カリウム(0.38 g)を加え、70℃にて1時間攪拌した。

反応混合物から減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣に水を加え、反応混合物を酢酸エチルで3回抽出した。合わせ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、ろ過後、減圧下にて溶媒を留去することで標

記化合物0.29 g(収率：77%)を黄色油状物として得た。

[0436] (14c)

2-クロロ-5-[3-(ジフルオロメチル)フェニル]-1,3-オキサゾール

2-chloro-5-[3-(difluoromethyl)phenyl]-1,3-oxazole

[0437] 窒素雰囲気下、実施例14(14b)の5-[3-(ジフルオロメチル)フェニル]-1,3-オキサゾール(0.29 g)をテトラヒドロフラン(10 mL)に溶解し、-78℃にてリチウムビス(トリメチルシリル)アミド(1 M テトラヒドロフラン溶液, 1.8 mL)をゆっくり加えた。-78℃にて30分攪拌後、ヘキサクロロエタン(0.42 g)を加え、-78℃にて30分、室温にて12時間攪拌した。

反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、反応混合物を酢酸エチルで3回抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣を薄層クロマトグラフィー〔展開溶媒：石油エーテル／酢酸エチル=10／1(V/V)〕にて精製し、標記化合物0.16 g(収率：47%)を白色固体として得た。

[0438] (14d)

N-(10-{5-[3-(ジフルオロメチル)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-イル}-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキシシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル)-N'-メチルウレア

N-(10-{5-[3-(difluoromethyl)phenyl]-1,3-oxazol-2-yl}-4,7,8,9-tetrahydro-5H-4,8-epiminooxocino[5,4-d][1,3]thiazol-2-yl)-N'-methylurea

[0439] 実施例6(6h)のN-メチル-N'-(4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキシシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル)ウレア 一塩酸塩(0.24 g)をジメチルスルホキシド(2 mL)に溶解し、実施例14(14c)の2-クロロ-5-[3-(ジフルオロメチル)フェニル]-1,3-オキサゾール(0.16 g)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.61 mL)を加え、100℃にて12時間攪拌した。

反応混合物を水に注ぎ、反応混合物を酢酸エチルで3回抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣を高速液体クロマトグラフィー〔カラム：Waters Xbridge；移

動相：アセトニトリル／0.05% アンモニア水＝25／75－55／45(V/V)]にて精製し、標記化合物97 mg(収率：31%)を白色固体として得た。

[0440] (実施例15)

N-{(4S, 8S)-10-[5-(6-メトキシピリジン-2-イル)-1,3-オキサゾール-2-イル]-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル}-N'-メチルウレア

N-{(4S, 8S)-10-[5-(6-methoxypyridin-2-yl)-1,3-oxazol-2-yl]-4,7,8,9-tetrahydro-5H-4,8-epiminooxocino[5,4-d][1,3]thiazol-2-yl}-N'-methylurea

[0441] 6-メトキシピリジン-2-カルバルデヒド(CAS Registry number : 54221-96-4)から実施例14(14b), 14(14c)と同様に合成した2-(2-クロロ-1,3-オキサゾール-5-イル)-6-メトキシピリジン(0.10 g)および実施例7(7b)のN-メチル-N'-[(4S, 8S)-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]ウレア 一塩酸塩(0.13 g)を用いて、実施例14(14d)と同様な方法により、標記化合物67 mg(収率：35%)を桃色固体として得た。

[0442] (実施例16)

N-{10-[5-(4-フルオロフェニル)-1,2-オキサゾール-3-イル]-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル}-N'-メチルウレア

N-{10-[5-(4-fluorophenyl)-1,2-oxazol-3-yl]-4,7,8,9-tetrahydro-5H-4,8-epiminooxocino[5,4-d][1,3]thiazol-2-yl}-N'-methylurea

[0443] 実施例6(6h)のN-メチル-N'-[(4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル)ウレア 一塩酸塩(0.65 g)を用いて、実施例11(11b)と同様に合成し、標記化合物58 mg(収率：6.3%)を黄色油状物として得た。

[0444] (実施例17)

N-{(4S, 8S)-10-[4-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール-2-イル]-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル}-N'-メチルウレア

[0445] (17a)

4-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール

4-(4-fluorophenyl)-1,3-oxazole

[0446] 2-ブromo-1-(4-フルオロフェニル)エタン-1-オン(CAS Registry number : 403-29-2) (5.0 g) をギ酸(10 mL)に溶解し、ギ酸アンモニウム(14.5 g)を加え130℃にて8時間攪拌した。

反応混合物に水を加え、反応混合物を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶出溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル＝10／0-7／3(V/V)〕にて精製し、標記化合物1.2 g(収率：32%)を黄色固体として得た。

[0447] (17b)

2-クロロ-4-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール

2-chloro-4-(4-fluorophenyl)-1,3-oxazole

[0448] 実施例17(17a)の4-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール(1.2 g)を用いて、実施例14(14c)と同様に合成し、標記化合物1.4 g(収率：96%)を薄黄色固体として得た。

[0449] (17c)

(4S,8S)-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-アミン 二塩酸塩

(4S,8S)-4,7,8,9-tetrahydro-5H-4,8-epiminooxocino[5,4-d][1,3]thiazol-2-amine--hydrogen chloride (1/2)

[0450] 実施例7(7a)のtert-ブチル (4S,8S)-2-アミノ-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-10-カルボキシレート(15 g)をエタノール(100 mL)に溶解し、4 M 塩化水素-1,4-ジオキサン溶液(100 mL)を加え、室温にて5時間攪拌した。

反応混合物から減圧下にて溶媒を留去し、トルエンで2回共沸後、析出した固体を酢酸エチル/n-ヘキサンで洗浄し、標記化合物13.4 g(収率：98%)を薄

黄色固体として得た。

[0451] (17d)

(4S, 8S)-10-[4-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール-2-イル]-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-アミン
(4S, 8S)-10-[4-(4-fluorophenyl)-1,3-oxazol-2-yl]-4,7,8,9-tetrahydro-5H-4,8-epiminooxocino[5,4-d][1,3]thiazol-2-amine

[0452] 実施例17(17c)の(4S, 8S)-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-アミン 二塩酸塩(2.0 g)をジメチルスルホキシド(20 mL)に溶解し、実施例17(17b)の2-クロロ-4-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール(1.4 g)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(6.4 mL)を加え、100℃にて12時間攪拌し、室温にて終夜放置した。その後、100℃にて11時間攪拌し、室温にて終夜放置した。さらに、100℃にて12時間攪拌し、反応混合物を水に注ぎ、反応混合物を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶出溶媒：メタノール／酢酸エチル＝0／10→1／9(V/V)〕にて精製し、標記化合物0.64 g(収率：24%)を黄色固体として得た。

[0453] (17e)

N-{(4S, 8S)-10-[4-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール-2-イル]-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル}-N'-メチルウレア

N-{(4S, 8S)-10-[4-(4-fluorophenyl)-1,3-oxazol-2-yl]-4,7,8,9-tetrahydro-5H-4,8-epiminooxocino[5,4-d][1,3]thiazol-2-yl}-N'-methylurea

[0454] 実施例17(17d)の(4S, 8S)-10-[4-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール-2-イル]-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-アミン(0.20 g)をテトラヒドロフラン(4 mL)に溶解し、1,1'-カルボニルジイミダゾール(0.14 g)を加え室温にて終夜放置した。メチルアミン(2 mol/L テトラヒドロフラン溶液, 0.84 mL)を加え、室温にて8時間攪拌

した。

反応混合物から減圧下にて溶媒を留去し、得られた残渣に酢酸エチルを加え、有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶出溶媒：メタノール／酢酸エチル＝0／10－1／19(V/V)〕にて精製し、標記化合物0.13 g(収率：57%)を薄黄色固体として得た。

[0455] (実施例18)

N-{10-[3-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル}-N'-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]ウレア

[0456] (18a)

2-(トリメチルシリル)エチル 7-オキソ-3-オキサ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-9-カルボキシレート

2-(trimethylsilyl)ethyl 7-oxo-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonane-9-carboxylate

[0457] 2-(トリメチルシリル)エタノール(199 g)、トリエチルアミン(240 mL)をテトラヒドロフラン(800 mL)に溶解し、トリホスゲン(173 g)のテトラヒドロフラン溶液(400 mL)を-10℃～-5℃にて、40分間かけて滴下して加えた。同温にて20分間攪拌後、室温にて2.5時間攪拌した。析出した白色固体をろ去し、ろ液から減圧下にて溶媒を留去し残渣を得た。

実施例6(6e-1)の3-オキサ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-7-オン 塩酸塩(99 g)の水溶液(700 mL)にテトラヒドロフラン(600 mL)、炭酸水素ナトリウム(234 g)を加え、先に得られた残渣のテトラヒドロフラン溶液(450 mL)を30分間かけて加え、室温にて16時間攪拌した。

反応混合物を酢酸エチルで3回抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣を、酢酸エチル/石油エーテルでトリチュレーションし、ろ取することで標記化合物93 g(収率：58%)を薄黄色固体として得た。

[0458] (18b)

2-(トリメチルシリル)エチル 2-アミノ-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピ
ミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-10-カルボキシレート
2-(trimethylsilyl)ethyl 2-amino-4,7,8,9-tetrahydro-5H-4,8-epiminoxoc
ino[5,4-d][1,3]thiazole-10-carboxylate

[0459] 実施例18(18a)の2-(トリメチルシリル)エチル 7-オキソ-3-オキサ-9-アザ
ビシクロ[3.3.1]ノナン-9-カルボキシレート(90 g)を用いて、実施例6(6f)と
同様に合成し、標記化合物90 g(収率：61%)を薄黄色固体として得た。

[0460] (18c)

2-(トリメチルシリル)エチル 2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-4,7,8
,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-10-カ
ルボキシレート
2-(trimethylsilyl)ethyl 2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-4,7,8,9-tetra
hydro-5H-4,8-epiminoxocino[5,4-d][1,3]thiazole-10-carboxylate

[0461] 実施例18(18b)の2-(トリメチルシリル)エチル 2-アミノ-4,7,8,9-テトラ
ヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-10-カルボキシ
レート(180 g)をテトラヒドロフラン(1 L)に溶解し、トリエチルアミン(102
g)、ジメチルアミノピリジン(1.5 g)を加えた。続いて、二炭酸ジ-tert-ブチ
ル(152 g)を35℃～40℃にて5時間かけてゆっくり加え、40℃にて16時間攪拌
した。

反応混合物に飽和食塩水を加え、室温にて30分間攪拌後、反応混合物を酢
酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ
過後、減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト
グラフィー〔溶出溶媒：石油エーテル／酢酸エチル＝5／1－2／1(V/V)〕にて
精製し、標記化合物180 g(収率：77%)を白色固体として得た。

[0462] (18d)

tert-ブチル 4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,
3]チアゾール-2-イルカルバメート

tert-butyl 4, 7, 8, 9-tetrahydro-5H-4, 8-epiminooxocino[5, 4-d][1, 3]thiazol-2-ylcarbamate

[0463] 実施例18(18c)の2-(トリメチルシリル)エチル 2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-10-カルボキシレート(183 g)をテトラヒドロフラン(600 mL)に溶解し、テトラブチルアンモニウムフルオリド(1 mol/Lテトラヒドロフラン溶液, 580 mL)を加え、40℃～45℃にて16時間攪拌した。

反応混合物から減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣に水を加え、反応混合物を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、減圧下にて大部分の溶媒を留去した。析出した固体をろ取後、酢酸エチル(30 mL)で洗浄し、標記化合物98 g(収率：78%)を白色固体として得た。

[0464] (18e)

10-[3-(4-フルオロフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-アミン一塩酸塩

10-[3-(4-fluorophenyl)-1, 2, 4-oxadiazol-5-yl]-4, 7, 8, 9-tetrahydro-5H-4, 8-epiminooxocino[5, 4-d][1, 3]thiazol-2-amine--hydrogen chloride (1/1)

[0465] 実施例18(18d)のtert-ブチル 4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イルカルバメートから実施例10(10g)と同様に合成したtert-ブチル {10-[3-(4-フルオロフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル}カルバメート(1.6 g)を用いて、実施例6(6h)と同様な方法により、標記化合物1.5 g(収率：定量的)を白色固体として得た。

[0466] (18f)

フェニル {10-[3-(4-フルオロフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル}カルバメート

phenyl {10-[3-(4-fluorophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-4,7,8,9-tetrahydro-5H-4,8-epiminooxocino[5,4-d][1,3]thiazol-2-yl}carbamate

- [0467] 実施例18(18e)の10-[3-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-アミン 塩酸塩(1.4 g)をジクロロメタン(50 mL)に懸濁し、トリエチルアミン(2.0 mL)、クロロギ酸フェニル(1.1 g)を加え、40℃にて3時間攪拌した。さらにクロロギ酸フェニル(1.1 g)を加え、40℃にて12時間攪拌した。

反応混合物から減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣に水を加え、反応混合物を酢酸エチルで3回抽出した。合わせ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た。ろ過後、減圧下にて溶媒を留去して、標記化合物3.0 g(収率：定量的)を茶色油状物として得た。

- [0468] (18g)

N-{10-[3-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル}-N'-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]ウレア

N-{10-[3-(4-fluorophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-4,7,8,9-tetrahydro-5H-4,8-epiminooxocino[5,4-d][1,3]thiazol-2-yl}-N'-[(2R)-1-hydroxypropan-2-yl]urea

- [0469] 実施例18(18f)のフェニル {10-[3-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル}カルバメート(192 mg)を1,4-ジオキサン(2 mL)に溶解し、ピリジン(0.128 mL)、(2R)-2-アミノプロパン-1-オール(90 mg)を加え、80℃にて2時間攪拌した。

反応混合物から減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶出溶媒：石油エーテル／酢酸エチル＝5／1－1／1(V/V)〕にて精製し、減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣を、高速液体クロマトグラフィー〔カラム：Phenomenex Luna C18；移動相：アセトニトリ

ル／0.225% ぎ酸水溶液＝36／64－56／44(V/V)]にて精製し、標記化合物84 m g(収率：45%)を白色固体として得た。

[0470] (実施例19)

N-{6-アセチル-10-[3-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-4,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4,8-エピミノ[1,3]チアゾロ[5,4-d]アゾシン-2-イル}-N'-メチルウレア

[0471] (19a)

2,5-ジヒドロ-1H-ピロール 一塩酸塩

2,5-dihydro-1H-pyrrole--hydrogen chloride (1/1)

[0472] tert-ブチル 2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキシレート(CAS Registry number : 73286-70-1)(10 g)を用いて実施例6(6h)と同様に合成し、標記化合物6.8 g(収率:98%)を灰色固体として得た。

[0473] (19b)

1-(2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)エタン-1-オン

1-(2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)ethan-1-one

[0474] 実施例19(19a)の2,5-ジヒドロ-1H-ピロール 一塩酸塩(8.9 g)、トリエチルアミン(23.5 mL)をジクロロメタン(150 mL)に溶解し、塩化アセチル(7.3 mL)を0℃にて滴下して加え、15℃にて2時間攪拌した。

反応混合物をジクロロメタンで希釈し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣を石油エーテル／酢酸エチルでトリチュレーションし、ろ取することで標記化合物8.3 g(収率：80%)を黄色固体として得た。

[0475] (19c)

3-アセチル-9-ベンジル-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-7-オン

3-acetyl-9-benzyl-3,9-diazabicyclo[3.3.1]nonan-7-one

[0476] 実施例19(19b)の1-(2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)エタン-1-オン(7.0 g)をジクロロメタン／メタノール(100 mL／10 mL)に溶解し、炭酸水素ナトリウム(4.8 g)を加えた。反応混合物を-78℃にて攪拌しながら、15分間オゾ

ンガスを吹き込んだ。次に、 -78°C にて15分間窒素ガスを吹き込んだ。続いて、トリフェニルホスフィン(7.4 g)を加え、ゆっくりと昇温し、室温にて12時間攪拌した。反応混合物をろ過し、減圧下にてろ液から半分ほどの溶媒を留去して得られた残渣に、1,3-アセトンジカルボン酸(5.6 g)、12 M 塩酸(1.6 mL)、ベンジルアミン(4.2 mL)を加え、 15°C にて1時間攪拌し、 50°C にて12時間攪拌した。反応混合物から減圧下にて溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶出溶媒：石油エーテル／酢酸エチル＝3／1-0／1(V/V)〕にて精製し、標記化合物2.0 g(収率：12%)を黄色固体として得た。

[0477] (19d)

tert-ブチル 3-アセチル-7-オキソ-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-9-カルボキシレート

tert-butyl 3-acetyl-7-oxo-3,9-diazabicyclo[3.3.1]nonane-9-carboxylate

[0478] 実施例19(19c)の3-アセチル-9-ベンジル-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-7-オン(1.4 g)をエタノール(8 mL)に溶解し、1 M 塩酸(7.1 mL)、10%パラジウム炭素(200 mg)を加え、水素(30psi)雰囲気下、 20°C にて16時間攪拌した。

反応混合物をろ過し、得られたろ液に炭酸水素ナトリウム(333 mg)、二炭酸ジ-tert-ブチル(317 mg)を加え、 15°C にて16時間攪拌した。

反応混合物から減圧下にて溶媒を留去し、得られた残渣に水を加え、反応混合物を酢酸エチルで3回抽出した。合わせ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、ろ過後、減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶出溶媒：石油エーテル／酢酸エチル＝3／1-2／1(V/V)〕にて精製し、標記化合物270 mg(収率：72%)を無色油状物として得た。

[0479] (19e)

N-{6-アセチル-10-[3-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-4,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4,8-エピミノ[1,3]チアゾロ[5,4-d]アゾシン

-2-イル}-N'-メチルウレア

N-{6-acetyl-10-[3-(4-fluorophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-4,5,6,7,8,9-hexahydro-4,8-epimino[1,3]thiazolo[5,4-d]azocin-2-yl}-N'-methylurea

[0480] 実施例19(19d)のtert-ブチル 3-アセチル-7-オキソ-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-9-カルボキシレートから実施例6(6f),6(6g),6(6h)と同様に合成したN-(6-アセチル-4,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4,8-エピミノ[1,3]チアゾロ[5,4-d]アゾシン-2-イル)-N'-メチルウレア 一塩酸塩(50 mg)および実施例10(10f)の5-クロロ-3-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール(30 mg)を用いて、実施例10(10g)と同様な方法により、標記化合物21 mg(収率:30%)を白色固体として得た。

[0481] (実施例20)

(5R)-3-{(4S,8S)-10-[3-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル}-5-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン

[0482] (20a)

(4S,8S)-10-[3-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-アミン

(4S,8S)-10-[3-(4-fluorophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-4,7,8,9-tetrahydro-5H-4,8-epiminoxocino[5,4-d][1,3]thiazol-2-amine

[0483] 実施例17(17c)の(4S,8S)-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-アミン 二塩酸塩(4.59 g)をN,N-ジメチルホルムアミド(100 mL)に溶解し、実施例10(10f)の5-クロロ-3-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール(4.04 g)および炭酸カリウム(7.04 g)を加え、室温にて24時間攪拌した。

反応混合物を水に注ぎ、反応混合物を酢酸エチルで3回抽出した。合わせ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た。ろ過後、減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣を、酢酸エチルでトリチュレーション

し、析出した固体をろ取することで標記化合物4.08 g(収率：67%)を薄黄色固体として得た。

[0484] (20b)

N-({(4S, 8S)-10-[3-(4-フルオロフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル}カルバモイル)-D-アラニン

N-({(4S, 8S)-10-[3-(4-fluorophenyl)-1, 2, 4-oxadiazol-5-yl]-4, 7, 8, 9-tetrahydro-5H-4, 8-epiminooxocino[5, 4-d][1, 3]thiazol-2-yl}carbamoyl)-D-alanine

[0485] 実施例20(20a)の(4S, 8S)-10-[3-(4-フルオロフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-アミン(0.30 g)をN,N-ジメチルホルムアミド(6 mL)に溶解し、1, 1'-カルボニルジイミダゾール(0.20 g)を加え、室温にて終夜放置した。反応混合物にD-アラニン(0.22 g)、トリエチルアミン(0.58 mL)を加え、50℃にて3時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、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た。ろ過後、減圧下にて溶媒を留去して標記化合物0.46 g(収率：定量的)を黄色固体として得た。

[0486] (20c)

(5R)-3-{{(4S, 8S)-10-[3-(4-フルオロフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル}-5-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン

(5R)-3-{{(4S, 8S)-10-[3-(4-fluorophenyl)-1, 2, 4-oxadiazol-5-yl]-4, 7, 8, 9-tetrahydro-5H-4, 8-epiminooxocino[5, 4-d][1, 3]thiazol-2-yl}-5-methylimidazolidine-2, 4-dione

[0487] 実施例20(20b)のN-({(4S, 8S)-10-[3-(4-フルオロフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル}カルバモイル)-D-アラニン(0.46 g)をN,N-ジメチルホルムアミド(8 mL)に溶解し、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)

カルボジイミド 塩酸塩(0.28 g)、4-ジメチルアミノピリジン(0.024 g)を加え、室温にて終夜放置した。

反応混合物に水を加え、反応混合物を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶出溶媒：メタノール／酢酸エチル＝0／10－1／9(V/V)〕にて精製し、得られた固体を酢酸エチル／n-ヘキサンで洗浄し、標記化合物0.21 g(収率：48%)を薄黄色固体として得た。

[0488] (実施例21)

N-[(4S, 8S)-10-{5-[3-(シクロプロパンカルボニル)フェニル]-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル}-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキシシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]-N'-メチルウレア

[0489] (21a)

4-ニトロフェニル (4S, 8S)-2-[(メチルカルバモイル)アミノ]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキシシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-10-カルボキシレート

4-nitrophenyl (4S, 8S)-2-[(methylcarbamoyl)amino]-4, 7, 8, 9-tetrahydro-5H-4, 8-epiminooxocino[5, 4-d][1, 3]thiazole-10-carboxylate

[0490] 実施例7(7b)のN-メチル-N'-[(4S, 8S)-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキシシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]-N'-メチルウレア 一塩酸塩(70 g)をテトラヒドロフラン(600 mL)に懸濁し、トリエチルアミン(107 mL)を加えた。反応混合物を10分間攪拌した後、クロロギ酸4-ニトロフェニル(46 g)を加え、室温で12時間攪拌した。

反応混合物をろ過し、テトラヒドロフラン(200 mL)で洗浄し、ろ液を減圧下で濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶出溶媒：石油エーテル／酢酸エチル＝1／1－0／1(V/V)〕にて精製し、標記化合物60 g(収率：60%)を黄色固体として得た。

[0491] (21b)

N-[(4S, 8S)-10-(ヒドラジンカルボニル)-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]-N'-メチルウレア

N-[(4S, 8S)-10-(hydrazinecarbonyl)-4, 7, 8, 9-tetrahydro-5H-4, 8-epiminooxocino[5, 4-d][1, 3]thiazol-2-yl]-N'-methylurea

[0492] 実施例21(21a)の4-ニトロフェニル (4S, 8S)-2-[(メチルカルバモイル)アミノ]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-10-カルボキシレート(60 g)をテトラヒドロフラン(600 mL)に溶解し、ヒドラジン-水和物(55.6 mL)を加え、70℃にて16時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、析出した固体をろ取り、テトラヒドロフラン(150 mL)で洗浄した。得られた固体を酢酸エチル(150 mL)/メタノール(45 mL)でトリチュレーションし、ろ取することで、標記化合物36 g(収率：81%)を黄色固体として得た。

[0493] (21c)

N-[(4S, 8S)-10-{2-[3-(シクロプロパンカルボニル)ベンゾイル]ヒドラジンカルボニル}-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]-N'-メチルウレア

N-[(4S, 8S)-10-{2-[3-(cyclopropanecarbonyl)benzoyl]hydrazinecarbonyl}-4, 7, 8, 9-tetrahydro-5H-4, 8-epiminooxocino[5, 4-d][1, 3]thiazol-2-yl]-N'-methylurea

[0494] 実施例21(21b)のN-[(4S, 8S)-10-(ヒドラジンカルボニル)-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]-N'-メチルウレア(7.4 g)をN,N-ジメチルホルムアミド(150 mL)に溶解し、3-(シクロプロパンカルボニル)安息香酸(CAS Registry number : 34916-10-4)(5 g)、1H-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスファート(11.5 g)、トリエチルアミン(10 mL)を加え、室温にて終夜放置した。反応混合物を水に注ぎ1N塩酸で酸性にした後、飽和重曹水で中和し反応混合物をジクロロメタンで2回抽出した。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た。減圧下にて溶媒を留去して

得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶出溶媒：メタノール／酢酸エチル＝0／10－1／9(V/V)〕にて精製し、標記化合物12.4 g(収率：定量的)を黄色固体として得た。

[0495] (21d)

N-[(4S, 8S)-10-{5-[3-(シクロプロパンカルボニル)フェニル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]-N'-メチルウレア

N-[(4S, 8S)-10-{5-[3-(cyclopropanecarbonyl)phenyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-4,7,8,9-tetrahydro-5H-4,8-epiminooxocino[5,4-d][1,3]thiazol-2-yl]-N'-methylurea

[0496] 実施例21(21c)のN-[(4S, 8S)-10-{2-[3-(シクロプロパンカルボニル)ベンゾイル]ヒドラジンカルボニル}-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]-N'-メチルウレア(12.4 g)をジクロロメタン(130 mL)に懸濁し、トシルクロリド(7.3 g)、トリエチルアミン(10.7 mL)を加え、室温にて終夜放置した。反応混合物に水を加え、反応混合物をジクロロメタンで抽出した。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た。ろ過後、減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶出溶媒：メタノール／酢酸エチル＝0／10－1／9(V/V)〕にて精製し、標記化合物7.5 g(収率：63%)を薄黄色固体として得た。

[0497] (実施例22)

N-[(4S, 8S)-10-{5-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]-N'-メチルウレア

N-[(4S, 8S)-10-{5-[3-(difluoromethoxy)phenyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-4,7,8,9-tetrahydro-5H-4,8-epiminooxocino[5,4-d][1,3]thiazol-2-yl]-N'-methylurea

[0498] 実施例7(7b)のN-メチル-N'-[(4S, 8S)-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピ

ミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]ウレア 一塩酸塩から実施例2(2a), 2(2b), 3(3c)と同様に合成したN-[(4S, 8S)-10-{2-[3-(ジフルオロメトキシ)ベンゾイル]ヒドラジンカルボチオイル}-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]-N'-メチルウレア(3.8 g)を用いて、実施例2(2d)と同様な方法により、標記化合物970 mg(収率: 27%)を白色固体として得た。

[0499] (実施例23)

(-)-N-{(4R*, 8R*)-6-アセチル-10-[3-(4-フルオロフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-4, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4, 8-エピミノ[1,3]チアゾロ[5,4-d]アゾシン-2-イル]-N'-メチルウレア

[0500] (23a)

2-(トリメチルシリル)エチル 2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキシレート

2-(trimethylsilyl)ethyl 2,5-dihydro-1H-pyrrole-1-carboxylate

[0501] 2-(トリメチルシリル)エタノール(269 g)、トリエチルアミン(330 mL)をテトラヒドロフラン(1.5 L)に溶解し、トリホスゲン(225 g)のテトラヒドロフラン溶液(400 mL)を-10℃~-5℃にて、60分間かけて滴下して加えた。同温にて30分間攪拌後、室温にて1.5時間攪拌した。析出した白色固体をろ去し、ろ液から減圧下にて溶媒を留去し残渣を得た。

実施例19(19a)の2,5-ジヒドロ-1H-ピロール 一塩酸塩をテトラヒドロフラン/水(500 mL/700 mL)に溶解し、炭酸水素ナトリウム(250 g)を加え、先に得られた残渣のテトラヒドロフラン溶液(400 mL)を60分間かけて加え、室温にて16時間攪拌した。有機層を水層から分離し、減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶出溶媒: 石油エーテル〕にて精製し、標記化合物730 g(収率: 定量的)を黄色油状物として得た。

[0502] (23b)

2-(トリメチルシリル)エチル 9-ベンジル-7-オキソ-3,9-ジアザビシクロ[3.

3,1]ノナン-3-カルボキシレート

2-(trimethylsilyl)ethyl 9-benzyl-7-oxo-3,9-diazabicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylate

[0503] 実施例23b-1

実施例23(23a)の2-(トリメチルシリル)エチル 2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキシレート(180 g)をジクロロメタン/メタノール(1.5 L/300 mL)に溶解し、炭酸水素ナトリウム(56.7 g)を加えた。反応混合物を-70℃にて攪拌しながら、8時間オゾンガスを吹き込んだ。次に、窒素ガスを吹き込んで窒素置換した後、-60~-20℃にてトリフェニルホスフィン(155 g)を10分間かけて加え、ゆっくりと昇温し、室温にて16時間攪拌した。混合物をろ過し、ろ液(0.84 mol, 1.8 L)を得た。

[0504] 実施例23b-2

実施例23b-1を2バッチ実施し、ろ液を合わせて以下の反応に用いた。

ろ液に1,3-アセトンジカルボン酸(244 g)、12 M 塩酸(40 mL)を加え、0℃に冷却した。反応混合物にベンジルアミン(200 mL)を加え、10~20℃にて1時間攪拌し、50℃にて16時間攪拌した。

反応混合物から減圧下にて溶媒を留去し、残渣に石油エーテル/酢酸エチル(3 L/600 mL)を加え、沈殿物をろ過後、ろ液から減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶出溶媒：石油エーテル/酢酸エチル=50/1-5/1(V/V)〕にて精製し、標記化合物340 g(収率：54%)を白色固体として得た。

[0505] (23c)

3-アセチル-9-ベンジル-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-7-オン

3-acetyl-9-benzyl-3,9-diazabicyclo[3.3.1]nonan-7-one

[0506] 実施例23(23b)の2-(トリメチルシリル)エチル 9-ベンジル-7-オキソ-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボキシレート(296 g)をテトラヒドロフラン(100 mL)に溶解し、テトラブチルアンモニウムフルオリド(1 mol/Lテトラヒドロフラン溶液, 1.39 L)を加え、窒素雰囲気下、50℃~55℃にて16時間

攪拌した。反応混合物にN,N-ジイソプロピルエチルアミン(280 mL)を加え、5℃に冷却したのち、塩化アセチル(100 mL)を5℃～10℃にて30分間かけてゆっくり加え、15℃にて16時間攪拌した。反応混合物から減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣に酢酸エチルと水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層から減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶出溶媒：石油エーテル／酢酸エチル／＝5／1－0／1(V/V)；ジクロロメタン／酢酸エチル＝1／20(V/V)〕にて精製し、標記化合物298 g(収率：定量的)を黄色油状物として得た。

[0507] (23d)

tert-ブチル 3-アセチル-7-オキソ-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-9-カルボキシレート

tert-butyl 3-acetyl-7-oxo-3,9-diazabicyclo[3.3.1]nonane-9-carboxylate

[0508] 実施例23(23c)の3-アセチル-9-ベンジル-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-7-オン(217 g)をエタノール(700 mL)に溶解し、1 M 塩酸(700 mL)、10%パラジウム炭素(20 g)を加え、水素(50psi)雰囲気下、40℃にて16時間攪拌した。

反応混合物をろ過し、得られたろ液に炭酸水素ナトリウム(134 g)を加えて30分攪拌した後、二炭酸ジ-tert-ブチル(240 g)を加え、25℃にて16時間攪拌した。反応混合物から減圧下にてエタノールを留去し、残渣を酢酸エチルで5回抽出した。合わせた有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶出溶媒：石油エーテル／酢酸エチル＝3／1－1／1(V/V)；石油エーテル／酢酸エチル／ジクロロメタン＝1／1／1(V/V/V)〕にて精製し、標記化合物180 g(収率：80%)を白色固体として得た。

[0509] (23e)

tert-ブチル 6-アセチル-2-アミノ-4,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4,8-エピミノ[1,3]チアゾロ[5,4-d]アゾシン-10-カルボキシレート

tert-butyl 6-acetyl-2-amino-4,5,6,7,8,9-hexahydro-4,8-epimino[1,3]thi

azolo[5,4-d]azocine-10-carboxylate

[0510] 実施例23(23d)のtert-ブチル 3-アセチル-7-オキソ-3,9-ジアザビシクロ[3,3,1]ノナン-9-カルボキシレート(180 g)を用いて、実施例6(6f)と同様な方法により、標記化合物115 g(収率：51%)を薄黄色固体として得た。

[0511] (23f)

tert-ブチル (4R*,8R*)-6-アセチル-2-アミノ-4,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4,8-エピミノ[1,3]チアゾロ[5,4-d]アゾシン-10-カルボキシレート

tert-butyl (4R*,8R*)-6-acetyl-2-amino-4,5,6,7,8,9-hexahydro-4,8-epimino[1,3]thiazolo[5,4-d]azocine-10-carboxylate

[0512] (キラルカラムによる光学分割)

実施例23(23e)のtert-ブチル 6-アセチル-2-アミノ-4,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4,8-エピミノ[1,3]チアゾロ[5,4-d]アゾシン-10-カルボキシレート(115 g)をキラルSFC(カラム：CHIRALPAK OD(250mm*50mm, 10 μm)) [移動相：0.1%アンモニア水/イソプロパノール/二酸化炭素]に付し、ピーク1(保持時間：1.414 min)のエナンチオマー及びピーク2(保持時間：1.676 min)のエナンチオマーを分取した。標記化合物55 g(収率：49%、薄黄色固体)をピーク2のエナンチオマーとして得た。

[0513] (ジアステレオマー塩法による光学分割)

実施例23(23e)のtert-ブチル 6-アセチル-2-アミノ-4,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4,8-エピミノ[1,3]チアゾロ[5,4-d]アゾシン-10-カルボキシレート(80 g)をアセトニトリル(800 mL)に溶解し、(+)-ジ-p-アニソイル-L-酒石酸(CAS Registry number : 50583-51-2)(94 g)に酢酸エチル(15 L)を加え、30℃にて1時間攪拌した後、70℃にて2時間攪拌した。室温までゆっくり冷却しながら16時間攪拌した。析出した固体をろ取後、アセトニトリル(50 mL)で洗浄した。得られた固体(87 g)をアセトニトリル(500 mL)に溶解し、70℃にて2時間攪拌し、室温までゆっくり冷却しながら10時間攪拌した。析出した固体をろ取後、アセトニトリル(50 mL)で洗浄した。得られた固体(80 g)に水(250mL)を加え、2 M 水酸化リチウム水溶液を加えることによりpHを7に調整した。水

層を酢酸エチル(400 mL)で10回抽出した。合わせた有機層を1 M 水酸化リチウム水溶液(500 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて溶媒を留去することで標記化合物31.5 g(収率：41%)を白色固体として得た。

[0514] (23g)

tert-ブチル (4R*, 8R*)-6-アセチル-2-[(メチルカルバモイル)アミノ]-4, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4, 8-エピミノ[1, 3]チアゾロ[5, 4-d]アゾシン-10-カルボキシレート

tert-butyl (4R*, 8R*)-6-acetyl-2-[(methylcarbamoyl)amino]-4, 5, 6, 7, 8, 9-hexahydro-4, 8-epimino[1, 3]thiazolo[5, 4-d]azocine-10-carboxylate

[0515] 実施例23(23f)のtert-ブチル (4R*, 8R*)-6-アセチル-2-アミノ-4, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4, 8-エピミノ[1, 3]チアゾロ[5, 4-d]アゾシン-10-カルボキシレート(20.0 g)を用いて、実施例6(6g)と同様な方法により、標記化合物30 g(収率：定量的)を黄色固体として得た。

[0516] (23h)

N-[(4R*, 8R*)-6-アセチル-4, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4, 8-エピミノ[1, 3]チアゾロ[5, 4-d]アゾシン-2-イル]-N'-メチルウレア 一塩酸塩

N-[(4R*, 8R*)-6-acetyl-4, 5, 6, 7, 8, 9-hexahydro-4, 8-epimino[1, 3]thiazolo[5, 4-d]azocin-2-yl]-N'-methylurea--hydrogen chloride (1/1)

[0517] 実施例23(23g)のtert-ブチル (4R*, 8R*)-6-アセチル-2-[(メチルカルバモイル)アミノ]-4, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4, 8-エピミノ[1, 3]チアゾロ[5, 4-d]アゾシン-10-カルボキシレート(30.0 g)を用いて、実施例6(6h)と同様な方法により、標記化合物31 g(収率：定量的)を黄色固体として得た。

[0518] (23i)

(-)-N-{(4R*, 8R*)-6-アセチル-10-[3-(4-フルオロフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-4, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4, 8-エピミノ[1, 3]チアゾロ[5, 4-d]アゾシン-2-イル]-N'-メチルウレア

(-)-N-{(4R*, 8R*)-6-acetyl-10-[3-(4-fluorophenyl)-1, 2, 4-oxadiazol-5-yl]-4, 5, 6, 7, 8, 9-hexahydro-4, 8-epimino[1, 3]thiazolo[5, 4-d]azocin-2-yl}-N'

-methylurea

[0519] 実施例23(23h)のN-[(4R*, 8R*)-6-アセチル-4, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4, 8-エピミノ[1, 3]チアゾロ[5, 4-d]アゾシン-2-イル]-N'-メチルウレア 塩酸塩(31 g)を用いて、実施例10(10g)と同様な方法により、標記化合物19 g(収率：47%)を黄色固体として得た。

[0520] (実施例24)

(-)-メチル (4R*, 8R*)-10-[3-(4-フルオロフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-2-[(メチルカルバモイル)アミノ]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4, 8-エピミノ[1, 3]チアゾロ[5, 4-d]アゾシン-6(5H)-カルボキシレート

[0521] (24a)

9-tert-ブチル 3-[2-(トリメチルシリル)エチル] 7-オキソ-3, 9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-3, 9-ジカルボキシレート

9-tert-butyl 3-[2-(trimethylsilyl)ethyl] 7-oxo-3, 9-diazabicyclo[3.3.1]nonane-3, 9-dicarboxylate

[0522] 実施例23(23b)の2-(トリメチルシリル)エチル 9-ベンジル-7-オキソ-3, 9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボキシレート(190 g)をエタノール(700 mL)に溶解し、1 M 塩酸(665 mL)、10%パラジウム炭素(10 g)を加え、水素(50psi)雰囲気下、40℃にて16時間攪拌した。

反応混合物をろ過し、得られたろ液に炭酸水素ナトリウム(70 g)を加えて30分攪拌した後、二炭酸ジ-tert-ブチル(152 g)を加え、15℃にて16時間攪拌した。反応混合物から減圧下にてエタノールを留去し、析出している固体をろ取し、標記化合物190 g(収率：98%)を白色固体として得た。

[0523] (24b)

10-tert-ブチル 6-[2-(トリメチルシリル)エチル] 2-アミノ-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4, 8-エピミノ[1, 3]チアゾロ[5, 4-d]アゾシン-6, 10(5H)-ジカルボキシレート

10-tert-butyl 6-[2-(trimethylsilyl)ethyl] 2-amino-4, 7, 8, 9-tetrahydro-4, 8-epimino[1, 3]thiazolo[5, 4-d]azocine-6, 10(5H)-dicarboxylate

[0524] 実施例24(24a)の9-tert-ブチル 3-[2-(トリメチルシリル)エチル] 7-オキソ-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-3,9-ジカルボキシレート(190 g)を用いて、実施例6(6f)と同様な方法により、標記化合物150 g(収率：69%)を白色固体として得た。

[0525] (24c)

メチル 2-アミノ-4,7,8,9-テトラヒドロ-4,8-エピミノ[1,3]チアゾロ[5,4-d]アゾシン-6(5H)-10-カルボキシレート 二塩酸塩

methyl 2-amino-4,7,8,9-tetrahydro-4,8-epimino[1,3]thiazolo[5,4-d]azocine-6(5H)-carboxylate--hydrogen chloride (1/2)

[0526] 実施例24(24b)の10-tert-ブチル 6-[2-(トリメチルシリル)エチル] 2-アミノ-4,7,8,9-テトラヒドロ-4,8-エピミノ[1,3]チアゾロ[5,4-d]アゾシン-6,10(5H)-ジカルボキシレート(50 g)をテトラヒドロフラン(50 mL)に溶解し、テトラブチルアンモニウムフルオリド(1 mol/Lテトラヒドロフラン溶液)(200 mL)を加え、窒素雰囲気下、50℃～55℃にて16時間攪拌した。反応混合物にN,N-ジイソプロピルエチルアミン(30 mL)を加え、5℃に冷却したのち、クロロギ酸メチル(9.4 mL)を5℃～10℃にて30分間かけてゆっくり加え、15℃にて16時間攪拌した。反応混合物から減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣に酢酸エチルを加え、水で3回洗浄した後、4 M 塩化水素-酢酸エチル溶液(120 mL)を加え、15℃にて16時間攪拌した。析出した固体をろ取後、酢酸エチルで洗浄し、標記化合物38 g(収率：定量的)を白色固体として得た。

[0527] (24d)

メチル 2-アミノ-10-シアノ-4,7,8,9-テトラヒドロ-4,8-エピミノ[1,3]チアゾロ[5,4-d]アゾシン-6(5H)-10-カルボキシレート

methyl 2-amino-10-cyano-4,7,8,9-tetrahydro-4,8-epimino[1,3]thiazolo[5,4-d]azocine-6(5H)-carboxylate

[0528] 実施例24(24c)のメチル 2-アミノ-4,7,8,9-テトラヒドロ-4,8-エピミノ[1,3]チアゾロ[5,4-d]アゾシン-6(5H)-10-カルボキシレート 二塩酸塩(36 g)、炭酸水素ナトリウム(37 g)をジクロロメタン(300 mL)、水(50 mL)に溶解し

、ブロモシアン(18 g)を加え、15℃にて16時間攪拌した。反応混合物をろ過後、ジクロロメタン／メタノール(100 mL／10 mL)で洗浄した。水層をジクロロメタンで4回抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝1／0－20／1(V/V)〕にて精製し、標記化合物17 g(収率：60%)を白色固体として得た。

[0529] (24e)

メチル (4R*, 8R*)-2-アミノ-10-シアノ-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4, 8-エピミノ
[1, 3]チアゾロ[5, 4-d]アゾシン-6(5H)-カルボキシレート
methyl (4R*, 8R*)-2-amino-10-cyano-4, 7, 8, 9-tetrahydro-4, 8-epimino[1, 3]thiazolo[5, 4-d]azocine-6(5H)-carboxylate

[0530] 実施例24(24d)のメチル 2-アミノ-10-シアノ-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4, 8-エピミノ[1, 3]チアゾロ[5, 4-d]アゾシン-6(5H)-10-カルボキシレート(32 g)をキラルSFC(カラム：CHIRALPAK IC(250mm*30mm, 10 μm))〔移動相：0.1%アンモニア水/エタノール/二酸化炭素〕に付し、ピーク1(保持時間：0.591 min)のエナンチオマー及びピーク2(保持時間：0.964 min)のエナンチオマーを分取した。標記化合物13.3 g(収率：43%、薄黄色固体)をピーク2のエナンチオマーとして得た。

[0531] (24f)

メチル (4R*, 8R*)-10-シアノ-2-[(メチルカルバモイル)アミノ]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4, 8-エピミノ[1, 3]チアゾロ[5, 4-d]アゾシン-6(5H)-カルボキシレート
methyl (4R*, 8R*)-10-cyano-2-[(methylcarbamoyl)amino]-4, 7, 8, 9-tetrahydro-4, 8-epimino[1, 3]thiazolo[5, 4-d]azocine-6(5H)-carboxylate

[0532] 実施例24(24e)のメチル (4R*, 8R*)-2-アミノ-10-シアノ-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4, 8-エピミノ[1, 3]チアゾロ[5, 4-d]アゾシン-6(5H)-カルボキシレート(500 mg)とN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.312 mL)をテトラヒドロフラン(5 mL)に溶解し、N-メチルカルバモイルクロリド(251 mg)を加え、60℃にて1

2時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルと水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣を高速液体クロマトグラフィー[カラム：Phenomenex Lina C18；移動相：アセトニトリル／0.225% 水酸化アンモニウム水溶液＝3／97－33／67(V/V)]にて精製し、標記化合物321 mg(収率：53%)を白色固体として得た。

[0533] (24g)

(-)-メチル (4R*, 8R*)-10-[3-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-2-[(メチルカルバモイル)アミノ]-4,7,8,9-テトラヒドロ-4,8-エピミノ[1,3]チアゾロ[5,4-d]アゾシン-6(5H)-カルボキシレート
 (-)-methyl (4R*, 8R*)-10-[3-(4-fluorophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-2-[(methylcarbamoyl)amino]-4,7,8,9-tetrahydro-4,8-epimino[1,3]thiazolo[5,4-d]azocine-6(5H)-carboxylate

[0534] 実施例24(24f)のメチル (4R*, 8R*)-10-シアノ-2-[(メチルカルバモイル)アミノ]-4,7,8,9-テトラヒドロ-4,8-エピミノ[1,3]チアゾロ[5,4-d]アゾシン-6(5H)-カルボキシレート(150 mg)をN,N-ジメチルホルムアミド(2 mL)に溶解し、4-フルオロ-N'-ヒドロキシベンゼン-1-カルボキシミダミド(CAS Registry Number : 22179-78-8)(89.4 mg)、塩化亜鉛(12.2 mg)、トシル酸一水和物(15.4 mg)を室温にて順次加え、80℃にて12時間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を高速液体クロマトグラフィー[カラム：Waters Xbridge；移動相：アセトニトリル／10mM 炭酸水素アンモニウム水溶液＝21／79－51／49(V/V)]にて精製し、標記化合物31.4 mg(収率：15%)を白色固体として得た。

[0535] (実施例25)

N-{5-[3-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル}-N'-[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロペンチル]ウレア
 N-{5-[3-(4,4-difluorocyclohexyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-4,5,6,7-tetrahydro[1,3]thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl}-N'-[(1R,2R)-2-hydroxycyclopentyl]urea

l]urea

[0536] 実施例5(5c)の5-[3-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-アミン(150 mg)、および(1R,2R)-2-アミノシクロペンタン-1-オール塩酸塩(CAS Registry number : 68327-11-7)(242 mg)を用いて、実施例5(5d)と同様な方法により、標記化合物66.6 mg(収率 : 32%)を薄黄色固体として得た。

[0537] (実施例26)

N-{5-[3-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル}-N'-(1r,4r)-4-ヒドロキシシクロヘキシル]ウレア

N-{5-[3-(4,4-difluorocyclohexyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-4,5,6,7-tetrahydro[1,3]thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl}-N'-(1r,4r)-4-hydroxycyclohexyl]urea

[0538] 実施例5(5c)の5-[3-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-アミン(150 mg)、およびtrans-4-アミノシクロヘキサン-1-オール(CAS Registry number : 27489-62-9)(202 mg)を用いて、実施例5(5d)と同様な方法により、標記化合物119 mg(収率 : 56%)を橙色固体として得た。

[0539] (実施例27)

N-{5-[3-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル}-N'-(3-メトキシプロピル)ウレア

N-{5-[3-(4,4-difluorocyclohexyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-4,5,6,7-tetrahydro[1,3]thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl}-N'-(3-methoxypropyl)urea

[0540] 実施例5(5c)の5-[3-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-アミン(150 mg)、および3-メトキシプロパン-1-アミン(CAS Registry number : 5332-73-0)(0.179 mL)を用いて、実施例5(5d)と同様な方法により、標記化合物

99.5 mg(収率 : 50%)を薄黄色固体として得た。

[0541] (実施例28)

N-{5-[3-(3,3-ジフルオロシクロヘキシル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル}-N'-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ウレア

N-{5-[3-(3,3-difluorocyclohexyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-4,5,6,7-tetrahydro[1,3]thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl}-N'-(2-hydroxy-2-methylpropyl)urea

[0542] tert-ブチル 4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イルカルバメート(国際公開第2013/134226号)および3-オキソシクロヘキサンカルボニトリル(CAS Registry number : 17983-30-1)から実施例1(1a),1(1b),1(1c),1(1d), 29(29b)と同様に合成した5-[3-(3,3-ジフルオロシクロヘキシル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-アミン(132 mg)、および1-アミノ-2-メチルプロパン-2-オール(0.146 mL)を用いて、実施例5(5d)と同様な方法により、標記化合物84.6 mg(収率 : 48%)を白色固体として得た。

[0543] (実施例29)

N-[(2S)-1,4-ジオキサン-2-イル]メチル}-N'-{(4S,8S)-10-[3-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル}ウレア

[0544] (29a)

tert-ブチル (4S,8S)-2-[({(2S)-1,4-ジオキサン-2-イル}メチル}カルバモイル)アミノ]-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-10-カルボキシレート

tert-butyl (4S,8S)-2-[({(2S)-1,4-dioxan-2-yl)methyl}carbamoyl)amino]-4,7,8,9-tetrahydro-5H-4,8-epiminooxocino[5,4-d][1,3]thiazole-10-carboxylate

[0545] 実施例7(7a)のtert-ブチル (4S,8S)-2-アミノ-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-

4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-10-カルボキシレート(2 g)をN,N-ジメチルホルムアミド(40 mL)に溶解し1,1'-カルボニルジイミダゾール(1.64 g)を加え室温にて終夜放置した。(S)-(1,4-ジオキサン-2-イル)メタンアミン塩酸塩(2.07 g)、トリエチルアミン(4.69 mL)を加え室温にて2時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶出溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル=1／1-0／1(V/V)〕にて精製し標記化合物2.9 g(収率：98%)を薄黄色固体として得た。

[0546] (29b)

N-{[(2S)-1,4-ジオキサン-2-イル]メチル}-N'-[(4S,8S)-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]ウレア
 N-{[(2S)-1,4-dioxan-2-yl]methyl}-N'-[(4S,8S)-4,7,8,9-tetrahydro-5H-4,8-epiminoxocino[5,4-d][1,3]thiazol-2-yl]urea

[0547] 実施例29(29a)のtert-ブチル(4S,8S)-2-[({(2S)-1,4-ジオキサン-2-イル]メチル}カルバモイル)アミノ]-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-10-カルボキシレート(2.9 g)をジクロロメタン(24 mL)に溶解しトリフルオロ酢酸(6 mL)を加え室温にて5時間攪拌した。反応液を濃縮しトルエンで2回共沸し、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〔溶出溶媒：メタノール／酢酸エチル=0／10-25／75(V/V)〕にて精製し標記化合物 1.75 g(収率：78%)を黄色固体として得た。

[0548] (29c)

N-{[(2S)-1,4-ジオキサン-2-イル]メチル}-N'-{(4S,8S)-10-[3-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル}ウレア
 N-{[(2S)-1,4-dioxan-2-yl]methyl}-N'-{(4S,8S)-10-[3-(4-fluorophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-4,7,8,9-tetrahydro-5H-4,8-epiminoxocino[5,4-d][1,3]thiazol-2-yl}urea

[0549] 実施例29(29b)のN-{[(2S)-1,4-ジオキサン-2-イル]メチル}-N'-[(4S,8S)-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]ウレア(300 mg)をN,N-ジメチルホルムアミド(5 mL)に溶解し、実施例10(10f)の5-クロロ-3-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール(210 mg)、炭酸カリウム(365 mg)を加え室温にて6時間攪拌した。反応混合物に水を加え、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶出溶媒：メタノール／酢酸エチル=0/10-15/85(V/V)〕にて精製し標記化合物386 mg(収率：87%)を薄黄色固体として得た。

[0550] (実施例30)

N-{10-[3-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-6-(メタンスルホニル)-4,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4,8-エピミノ[1,3]チアゾロ[5,4-d]アゾシン-2-イル}-N'-オキサン-4-イルウレア

N-{10-[3-(4-fluorophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-6-(methanesulfonyl)-4,5,6,7,8,9-hexahydro-4,8-epimino[1,3]thiazolo[5,4-d]azocin-2-yl}-N'-oxan-4-ylurea

[0551] 実施例31(31b)の2-(トリメチルシリル)エチル 2-アミノ-10-シアノ-4,7,8,9-テトラヒドロ-4,8-エピミノ[1,3]チアゾロ[5,4-d]アゾシン-6(5H)-カルボキシレートおよびテトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミンから、実施例5(5d),1(1d),18(18d)と同様に合成したN-{10-[3-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-4,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4,8-エピミノ[1,3]チアゾロ[5,4-d]アゾシン-2-イル}-N'-オキサン-4-イルウレア(85 mg)を用いて、実施例31(31d)と同様な方法により、標記化合物12.9 mg(収率：13%)を白色固体として得た。

[0552] (実施例31)

N-{10-[3-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-6-(メタンスルホニル)-4,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4,8-エピミノ[1,3]チアゾロ[5,4-

d]アゾシン-2-イル}-N'-メチルウレア

[0553] (31a)

2-(トリメチルシリル)エチル 2-アミノ-4,7,8,9-テトラヒドロ-4,8-エピミノ[1,3]チアゾロ[5,4-d]アゾシン-6(5H)-カルボキシレート

2-(trimethylsilyl)ethyl 2-amino-4,7,8,9-tetrahydro-4,8-epimino[1,3]thiazolo[5,4-d]azocine-6(5H)-carboxylate

[0554] 実施例24(24b)の10-tert-ブチル 6-[2-(トリメチルシリル)エチル] 2-アミノ-4,7,8,9-テトラヒドロ-4,8-エピミノ[1,3]チアゾロ[5,4-d]アゾシン-6,10(5H)-ジカルボキシレート(2.5 g)をエタノール(11 mL)に溶解し、トシル酸一水和物(2.37 g)を加え、65℃にて7時間攪拌した。反応混合物に水を加え、反応混合物をクロロホルムで3回抽出した。合わせた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧下にて溶媒を留去することで、標記化合物1.45 g(収率:74%)を薄黄色固体として得た。

[0555] (31b)

2-(トリメチルシリル)エチル 2-アミノ-10-シアノ-4,7,8,9-テトラヒドロ-4,8-エピミノ[1,3]チアゾロ[5,4-d]アゾシン-6(5H)-カルボキシレート

2-(trimethylsilyl)ethyl 2-amino-10-cyano-4,7,8,9-tetrahydro-4,8-epimino[1,3]thiazolo[5,4-d]azocine-6(5H)-carboxylate

[0556] 実施例31(31a)の2-(トリメチルシリル)エチル 2-アミノ-4,7,8,9-テトラヒドロ-4,8-エピミノ[1,3]チアゾロ[5,4-d]アゾシン-6(5H)-カルボキシレート(1.45 g)を用いて、実施例1(1c)と同様な方法にて、標記化合物1.55 g(収率:定量的)を薄橙色固体として得た。

[0557] (31c)

2-(トリメチルシリル)エチル 10-[3-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-2-[(メチルカルバモイル)アミノ]-4,7,8,9-テトラヒドロ-4,8-エピミノ[1,3]チアゾロ[5,4-d]アゾシン-6(5H)-カルボキシレート

2-(trimethylsilyl)ethyl 10-[3-(4-fluorophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-

2-[(methylcarbamoyl)amino]-4,7,8,9-tetrahydro-4,8-epimino[1,3]thiazolo[5,4-d]azocine-6(5H)-carboxylate

[0558] 実施例31(31b)の2-(トリメチルシリル)エチル 2-アミノ-10-シアノ-4,7,8,9-テトラヒドロ-4,8-エピミノ[1,3]チアゾロ[5,4-d]アゾシン-6(5H)-カルボキシレートおよびメチルアミン一塩酸塩から実施例5(5d)と同様に合成した2-(トリメチルシリル)エチル 10-シアノ-2-[(メチルカルバモイル)アミノ]-4,7,8,9-テトラヒドロ-4,8-エピミノ[1,3]チアゾロ[5,4-d]アゾシン-6(5H)-カルボキシレート(600 mg)、および4-フルオロ-N'-ヒドロキシベンゼン-1-カルボキシミダミド(CAS Registry Number : 22179-78-8)(219 mg)を用いて、実施例1(1d)と同様な方法により、標記化合物207 mg(収率 : 26%)を薄黄色固体として得た。

[0559] (31d)

N-{10-[3-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-6-(メタンスルホニル)-4,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4,8-エピミノ[1,3]チアゾロ[5,4-d]アゾシン-2-イル}-N'-メチルウレア

N-{10-[3-(4-fluorophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-6-(methanesulfonyl)-4,5,6,7,8,9-hexahydro-4,8-epimino[1,3]thiazolo[5,4-d]azocin-2-yl}-N'-methyleurea

[0560] 実施例31(31c)の2-(トリメチルシリル)エチル 10-[3-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-2-[(メチルカルバモイル)アミノ]-4,7,8,9-テトラヒドロ-4,8-エピミノ[1,3]チアゾロ[5,4-d]アゾシン-6(5H)-カルボキシレートから実施例18(18d)と同様な方法を用いて合成したN-{10-[3-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-4,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4,8-エピミノ[1,3]チアゾロ[5,4-d]アゾシン-2-イル}-N'-メチルウレア(51.1 mg)をジクロロメタン(1 mL)に溶解し、0℃にてトリエチルアミン(0.051 mL)とメタンスルホニルクロリド(0.014 mL)を加え、0℃にて1.5時間攪拌した。反応混合物にトリエチルアミン(0.111 mL)とメタンスルホニルクロリド(0.048 mL)を加え、0℃にて3.5時間攪拌した後、トリエチルアミン(0.111 mL

)とメタンスルホニルクロリド(0.048 mL)を加え、0℃にて2時間攪拌した。

反応混合物に水を加え、フェーズセパレーター（バイオタージ社）を用いてクロロホルムで3回抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー[溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル=88／12-0／100(V/V)；酢酸エチル／メタノール=100／0-80／20(V/V)]にて精製し、標記化合物7.1 mg(収率：12%)を白色固体として得た。

[0561] (実施例32)

プロパン-2-イル 10-[3-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-2-[(メチルカルバモイル)アミノ]-4,7,8,9-テトラヒドロ-4,8-エピミノ[1,3]チアゾロ[5,4-d]アゾシン-6(5H)-カルボキシレート
 propan-2-yl 10-[3-(4-fluorophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-2-[(methylcarbamoyl)amino]-4,7,8,9-tetrahydro-4,8-epimino[1,3]thiazolo[5,4-d]azocine-6(5H)-carboxylate

[0562] 実施例31(31c)の2-(トリメチルシリル)エチル 10-[3-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-2-[(メチルカルバモイル)アミノ]-4,7,8,9-テトラヒドロ-4,8-エピミノ[1,3]チアゾロ[5,4-d]アゾシン-6(5H)-カルボキシレートから実施例18(18d)と同様な方法を用いて合成したN-{10-[3-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-4,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4,8-エピミノ[1,3]チアゾロ[5,4-d]アゾシン-2-イル}-N'-メチルウレア(51.1 mg)をジクロロメタン(1 mL)に溶解し、0℃にてトリエチルアミン(0.051 mL)とクロロギ酸イソプロピル(0.021 mL)を加え、0℃にて16 時間攪拌した。反応混合物にトリエチルアミン(0.111 mL)とクロロギ酸イソプロピル(0.070 mL)を加え、0℃にて2.5時間攪拌した。

反応混合物に水を加え、フェーズセパレーター（バイオタージ社）にてクロロホルムで3回抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー[溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル=88／12-0／100(V/V)]にて精製し

、標記化合物26.9 mg(収率：44%)を白色固体として得た。

[0563] (実施例33)

メチル (4R*, 8R*)-2-{[(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)カルバモイル]アミノ}-10-{3-[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}-4,7,8,9-テトラヒドロ-4,8-エピミノ[1,3]チアゾロ[5,4-d]アゾシン-6(5H)-カルボキシレート

[0564] (33a)

メチル (4R*, 8R*)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-10-{3-[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}-4,7,8,9-テトラヒドロ-4,8-エピミノ[1,3]チアゾロ[5,4-d]アゾシン-6(5H)-カルボキシレート

methyl (4R*, 8R*)-2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-10-{3-[1-(trifluoromethyl)cyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-4,7,8,9-tetrahydro-4,8-epimino[1,3]thiazolo[5,4-d]azocine-6(5H)-carboxylate

[0565] 実施例24(24e)のメチル (4R*, 8R*)-2-アミノ-10-シアノ-4,7,8,9-テトラヒドロ-4,8-エピミノ[1,3]チアゾロ[5,4-d]アゾシン-6(5H)-カルボキシレートから実施例18(18c)と同様に合成したメチル (4R*, 8R*)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-10-シアノ-4,7,8,9-テトラヒドロ-4,8-エピミノ[1,3]チアゾロ[5,4-d]アゾシン-6(5H)-カルボキシレート(400 mg)、および実施例37(37a)のN'-ヒドロキシ-1-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボキシミダミド(160 mg)を用いて、実施例1(1d)と同様な方法により、標記化合物300 mg(収率：63%)を黄色固体として得た。

[0566] (33b)

メチル (4R*, 8R*)-2-{[(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)カルバモイル]アミノ}-10-{3-[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}-4,7,8,9-テトラヒドロ-4,8-エピミノ[1,3]チアゾロ[5,4-d]アゾシン-6(5H)-カルボキシレート

methyl (4R*, 8R*)-2-{[(2-hydroxy-2-methylpropyl)carbamoyl]amino}-10-{3-

[1-(trifluoromethyl)cyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-4,7,8,9-tetrahydro-4,8-epimino[1,3]thiazolo[5,4-d]azocine-6(5H)-carboxylate

[0567] 実施例33(33a)のメチル (4R*, 8R*)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-10-{3-[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}-4,7,8,9-テトラヒドロ-4,8-エピミノ[1,3]チアゾロ[5,4-d]アゾシン-6(5H)-カルボキシレートから実施例6(6h)と同様に合成したメチル (4R*, 8R*)-2-アミノ-10-{3-[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}-4,7,8,9-テトラヒドロ-4,8-エピミノ[1,3]チアゾロ[5,4-d]アゾシン-6(5H)-カルボキシレート(130 mg)、および1-アミノ-2-メチルプロパン-2-オール(100 mg)を用いて、実施例5(5d)と同様な方法により、標記化合物40 mg(収率: 24%)を白色固体として得た。

[0568] (実施例34)

N-{5-[3-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル}-N'-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル]ウレア

N-{5-[3-(4,4-difluorocyclohexyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-4,5,6,7-tetrahydro[1,3]thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl}-N'-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]urea

[0569] 実施例5(5c)の5-[3-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-アミン(150 mg)、および2-(2-アミノエトキシ)エタン-1-オール(0.126 mL)を用いて、実施例5(5d)と同様な方法により、標記化合物71.3 mg(収率: 34%)を白色固体として得た。

[0570] (実施例35)

N-{5-[3-(3,3-ジフルオロシクロペンチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル}-N'-(1r,3r)-3-ヒドロキシシクロブチル]ウレア

N-{5-[3-(3,3-difluorocyclopentyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-4,5,6,7-tetra

hydro[1,3]thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl}-N'-[(1r,3r)-3-hydroxycyclobutyl]urea

[0571] 3-オキソシクロペンタンカルボニトリル(CAS Registry number : 41171-91-9)から実施例1(1a), 1(1b), 5(5b), 5(5c)と同様に合成した5-[3-(3,3-ジフルオロシクロペンチル)-1,2,4-オキサゾール-5-イル]-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-アミン(60 mg)、および(1r,3r)-3-アミノシクロブタン-1-オール(CAS Registry number : 1036260-45-3)(50 mg)を用いて、実施例5(5d)と同様な方法により、標記化合物81 mg(収率 : 22%)を白色固体として得た。

[0572] (実施例36)

N-{5-[3-(3,3-ジフルオロシクロヘキシル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル}-N'-メチルウレア

N-{5-[3-(3,3-difluorocyclohexyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-4,5,6,7-tetrahydro[1,3]thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl}-N'-methylurea

[0573] 3-オキソシクロヘキサンカルボニトリル(CAS Registry number : 17983-30-1)から実施例1(1a), 1(1b)と同様に合成した3,3-ジフルオロ-N'-ヒドロキシシクロヘキサン-1-カルボキシミダミド(50 mg)を用いて、実施例1(1d)と同様な方法により、標記化合物44 mg(収率 : 43%)を白色固体として得た。

[0574] (実施例37)

N-[(3R)-オキソラン-3-イル]-N'-[(4S,8S)-10-{3-[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]ウレア

[0575] (37a)

N'-ヒドロキシ-1-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボキシミダミド

N'-hydroxy-1-(trifluoromethyl)cyclopropane-1-carboximidamide

[0576] 1-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド(CAS Registry

number : 1628184-67-7) (38.3 g) を N,N-ジメチルホルムアミド (400 mL) に溶解し、2,4,6-トリクロロ-1,3,5-トリアジン (69 g) を加え、室温にて 12 時間攪拌した。反応混合物を氷水 (2 L) に注ぎ、tert-ブチルメチルエーテル (150 mL) で 3 回抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄した。得られた有機層にエタノール (500 mL) および 50% ヒドロキシルアミン水溶液 (53 g) を加え、混合物を 60°C で 12 時間攪拌した。減圧下にて反応混合物を濃縮後、水 (500 mL) を加え、酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧下にて溶媒を留去して標記化合物 35.5 g (収率 : 84%) を白色固体として得た。

[0577] (37b)

N-[(3R)-オキソラン-3-イル]-N'-[(4S,8S)-10-{3-[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]ウレア
 N-[(3R)-oxolan-3-yl]-N'-[(4S,8S)-10-{3-[1-(trifluoromethyl)cyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-4,7,8,9-tetrahydro-5H-4,8-epiminooxocino[5,4-d][1,3]thiazol-2-yl]urea

[0578] 実施例 7(7a) の tert-ブチル (4S,8S)-2-アミノ-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-10-カルボキシレートおよび (R)-3-アミノテトラヒドロフランから実施例 5(5d), 6(6h), 1(1c) と同様に合成した N-[(4S,8S)-10-シアノ-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]-N'-[(3R)-オキソラン-3-イル]ウレア (2.60 g)、および実施例 37(37a) の N'-ヒドロキシ-1-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボキシミダミド (1.31 g) を用いて、実施例 1(1d) と同様な方法にて、標記化合物 1.73 g (収率 : 46%) を白色固体として得た。

[0579] (実施例 38)

N-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]-N'-[(4S,8S)-10-(5-メトキシ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]ウレア

[0580] (38a)

2-クロロ-5-メトキシ-1,3-ベンゾオキサゾール

2-chloro-5-methoxy-1,3-benzoxazole

[0581] 5-メトキシベンゾオキサゾール(CAS Registry number : 132227-03-3)(2.4 g)をテトラヒドロフラン(50 mL)に懸濁し-78℃下リチウムビス(トリメチルシリル)アミド(1M テトラヒドロフラン溶液, 16 mL)をゆっくり滴下した。-78℃にて20分攪拌後ヘキサクロロエタン(5.7 g)を加え-78℃にて10分、室温にて1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、反応混合物を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た。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶出溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル=1／0-7／3(V/V)〕にて精製し標記化合物2.6 g(収率：88%)を白色固体として得た。

[0582] (38b)

(4S, 8S)-10-(5-メトキシ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-アミン

(4S, 8S)-10-(5-methoxy-1,3-benzoxazol-2-yl)-4,7,8,9-tetrahydro-5H-4,8-epiminooxocino[5,4-d][1,3]thiazol-2-amine

[0583] 実施例17(17c)の(4S, 8S)-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-アミン 二塩酸塩(9 g)をジメチルスルホキシド(50 mL)に溶解し、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(25 mL)および実施例38(38a)の2-クロロ-5-メトキシ-1,3-ベンゾオキサゾール(6.2 g)を加え、20℃で12時間攪拌した。反応混合物を氷水に注ぎ、反応混合物を酢酸エチルで3回抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶出溶媒：石油エーテル／酢酸エチル=1／1(V/V)；ジクロロメタン／メタノール=15／1(V/V)〕にて精製し、標記化合物7.3 g(収率：56%)を茶色固体として得た。

[0584] (38c)

N-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]-N'-[(4S, 8S)-10-(5-メトキシ-1, 3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキシシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]ウレア

N-[(2R)-1-hydroxypropan-2-yl]-N'-[(4S, 8S)-10-(5-methoxy-1, 3-benzoxazol-2-yl)-4, 7, 8, 9-tetrahydro-5H-4, 8-epiminooxocino[5, 4-d][1, 3]thiazol-2-yl]urea

[0585] 実施例38(38b)の(4S, 8S)-10-(5-メトキシ-1, 3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキシシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-アミン(3 g)、および(R)-2-アミノプロパン-1-オール(1.25 g)を用いて、実施例5(5d)と同様な方法により、標記化合物1.95 g(収率：52%)を薄灰色固体として得た。

[0586] (実施例39)

N-[(4S, 8S)-10-(5-フルオロ-1, 3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキシシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]-N'-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]ウレア

[0587] (39a)

(4S, 8S)-10-(5-フルオロ-1, 3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキシシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-アミン
(4S, 8S)-10-(5-fluoro-1, 3-benzoxazol-2-yl)-4, 7, 8, 9-tetrahydro-5H-4, 8-epiminooxocino[5, 4-d][1, 3]thiazol-2-amine

[0588] 実施例17(17c)の(4S, 8S)-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキシシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-アミン 二塩酸塩(6.8 g)、および2-クロロ-5-フルオロベンゾオキサゾール(国際公開第2016/025669号)(3.8 g)を用いて、実施例38(38b)と同様な方法により、標記化合物4.1 g(収率：56%)を茶色固体として得た。

[0589] (39b)

N-[(4S, 8S)-10-(5-フルオロ-1, 3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキシシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]-N'-[

(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]ウレア

N-[(4S, 8S)-10-(5-fluoro-1, 3-benzoxazol-2-yl)-4, 7, 8, 9-tetrahydro-5H-4, 8-epiminooxocino[5, 4-d][1, 3]thiazol-2-yl]-N'-[(2R)-1-hydroxypropan-2-yl]urea

[0590] 実施例39(39a)の(4S, 8S)-10-(5-フルオロ-1, 3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-アミン(2 g)、および(R)-2-アミノプロパン-1-オール(1 g)を用いて、実施例5(5d)と同様な方法により、標記化合物1.5 g(収率：56%)を白色固体として得た。

[0591] (実施例40)

N-[(4S, 8S)-10-(5-エトキシ-1, 3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]-N'-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ウレア

[0592] (40a)

2-アミノ-4-エトキシフェノール

2-amino-4-ethoxyphenol

[0593] 4-エトキシ-2-ニトロフェノール(Synthetic Communications (2009), 39(11), 2053-2057.)(0.3 g)をエタノール(5 mL)に溶解し、10%パラジウム炭素(50 mg)を加え、水素(15 psi)雰囲気下、25℃にて3時間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を減圧下にて濃縮することで、標記化合物0.23 g(収率：92%)を灰色固体として得た。

[0594] (40b)

5-エトキシ-1, 3-ベンゾオキサゾール-2-チオール

5-ethoxy-1, 3-benzoxazole-2-thiol

[0595] 実施例40(40a)の2-アミノ-4-エトキシフェノール(1.5 g)、カルボノジチオ酸カリウムO-エチル(CAS registry number : 140-89-6)(3.27 g)、およびエタノール(10 mL)の混合物を80℃で16時間攪拌した。減圧下にて溶媒を留去し、反応混合物を水(20 mL)で希釈し、さらに2 M 塩酸を加えて酸性とした。酢

酸エチルで3回抽出し、合わせた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で2度洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣を、酢酸エチル／石油エーテルでトリチュレーションし、ろ取することで標記化合物1.6 g(収率：84%)を灰色固体として得た。

[0596] (40c)

2-クロロ-5-エトキシ-1,3-ベンゾオキサゾール

2-chloro-5-ethoxy-1,3-benzoxazole

[0597] 実施例40(40b)の5-エトキシ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-チオール(50 mg)

と塩化チオニル(2 mL)の混合物を80℃で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下にて濃縮し、標記化合物50 mg(収率：定量的)を灰色固体として得た。

[0598] (40d)

(4S, 8S)-10-(5-エトキシ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-アミン

(4S, 8S)-10-(5-ethoxy-1,3-benzoxazol-2-yl)-4,7,8,9-tetrahydro-5H-4,8-epiminooxocino[5,4-d][1,3]thiazol-2-amine

[0599] 実施例17(17c)の(4S, 8S)-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-アミン 二塩酸塩(68 mg)、および実施例40(40c)の2-クロロ-5-エトキシ-1,3-ベンゾオキサゾール(50 mg)を用いて、実施例38(38b)と同様な方法により、標記化合物40 mg(収率：44%)を灰色固体として得た。

[0600] (40e)

N-[(4S, 8S)-10-(5-エトキシ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]-N'-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ウレア

N-[(4S, 8S)-10-(5-ethoxy-1,3-benzoxazol-2-yl)-4,7,8,9-tetrahydro-5H-4,8-epiminooxocino[5,4-d][1,3]thiazol-2-yl]-N'-(2-hydroxy-2-methylpropyl)urea

[0601] 実施例40(40d)の(4S, 8S)-10-(5-エトキシ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル

)-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-アミン(0.20 g)、および1-アミノ-2-メチルプロパン-2-オール(0.20 g)を用いて、実施例5(5d)と同様な方法により、標記化合物101 mg(収率：38%)を薄灰色固体として得た。

[0602] (実施例41)

N-{(4S, 8S)-10-[5-(ジメチルアミノ)-1, 3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル}-N'-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ウレア

[0603] (41a)

(4S, 8S)-10-(5-ニトロ-1, 3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-アミン
(4S, 8S)-10-(5-nitro-1, 3-benzoxazol-2-yl)-4, 7, 8, 9-tetrahydro-5H-4, 8-epiminooxocino[5, 4-d][1, 3]thiazol-2-amine

[0604] 実施例17(17c)の(4S, 8S)-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-アミン 二塩酸塩(1.5 g)、および2-クロロ-5-ニトロ-1, 3-ベンゾオキサゾール(国際公開第2016/207785号)(1.3 g)を用いて、実施例38(38b)と同様な方法により、標記化合物1.8 g(収率：77%)を黄色固体として得た。

[0605] (41b)

tert-ブチル [(4S, 8S)-10-(5-ニトロ-1, 3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]カーバメート

tert-butyl [(4S, 8S)-10-(5-nitro-1, 3-benzoxazol-2-yl)-4, 7, 8, 9-tetrahydro-5H-4, 8-epiminooxocino[5, 4-d][1, 3]thiazol-2-yl]carbamate

[0606] 実施例41(41a)の(4S, 8S)-10-(5-ニトロ-1, 3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-アミン(1.7 g)をジクロロメタン(30 mL)に溶解し、4-ジメチルアミノピリジン(200 mg)および二炭酸ジ-tert-ブチル(1.2 g)を加え、室温にて2時間攪

拌した。反応混合物から減圧下にて溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶出溶媒：石油エーテル／酢酸エチル＝1／0－7／3(V/V)〕にて精製し、標記化合物1.5 g(収率：69%)を黄色固体として得た。

[0607] (41c)

tert-ブチル [(4S, 8S)-10-(5-アミノ-1, 3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]カーバメート

tert-butyl [(4S, 8S)-10-(5-amino-1, 3-benzoxazol-2-yl)-4, 7, 8, 9-tetrahydro-5H-4, 8-epiminooxocino[5, 4-d][1, 3]thiazol-2-yl]carbamate

[0608] 実施例41(41b)のtert-ブチル[(4S, 8S)-10-(5-ニトロ-1, 3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]カーバメート(1.5 g)をメタノール(20 mL)に溶解し、10%パラジウム炭素(0.2 g)を加え、水素(15 psi)雰囲気下、室温にて10時間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を減圧下にて濃縮することで、標記化合物1 g(収率：71%)を茶色固体として得た。

[0609] (41d)

tert-ブチル {(4S, 8S)-10-[5-(ジメチルアミノ)-1, 3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル}カーバメート

tert-butyl {(4S, 8S)-10-[5-(dimethylamino)-1, 3-benzoxazol-2-yl]-4, 7, 8, 9-tetrahydro-5H-4, 8-epiminooxocino[5, 4-d][1, 3]thiazol-2-yl}carbamate

[0610] 実施例41(41c)のtert-ブチル[(4S, 8S)-10-(5-アミノ-1, 3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]カーバメート(500 mg)をメタノール(30 mL)に溶解し、ホルムアルデヒド(164 mg)およびオルトチタン酸テトライソプロピル(385 mg)を加え、室温にて10時間攪拌した。ここにシアノ水素化ほう素ナトリウム(150 mg)を加え、室温にて1時間攪拌した。反応混合物から減圧下にて溶媒を留

去し、得られた残渣に水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧下にて溶媒を留去して標記化合物500 mg(収率：94%)を灰色固体として得た。

[0611] (41e)

(4S, 8S)-10-[5-(ジメチルアミノ)-1, 3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキシシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-アミン

(4S, 8S)-10-[5-(dimethylamino)-1, 3-benzoxazol-2-yl]-4, 7, 8, 9-tetrahydro-5H-4, 8-epiminooxocino[5, 4-d][1, 3]thiazol-2-amine

[0612] 実施例41(41d)のtert-ブチル{(4S, 8S)-10-[5-(ジメチルアミノ)-1, 3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキシシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル}カーバメート(600 mg)をジクロロメタン(40 mL)に溶解し、4 M 塩化水素-酢酸エチル溶液(18 mL)を加え、室温にて1時間攪拌した。反応混合物から減圧下にて溶媒を留去し、得られた残渣にジクロロメタン(30 mL)および3 M 炭酸水素ナトリウム水溶液(20 mL)を加え、20℃にて30分間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、ジクロロメタンで3回抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧下にて溶媒を留去して、標記化合物400 mg(収率：84%)を薄灰色固体として得た。

[0613] (41f)

N-{(4S, 8S)-10-[5-(ジメチルアミノ)-1, 3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキシシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル}-N'-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ウレア

N-{(4S, 8S)-10-[5-(dimethylamino)-1, 3-benzoxazol-2-yl]-4, 7, 8, 9-tetrahydro-5H-4, 8-epiminooxocino[5, 4-d][1, 3]thiazol-2-yl}-N'-(2-hydroxy-2-methylpropyl)urea

[0614] 実施例41(41e)の(4S, 8S)-10-[5-(ジメチルアミノ)-1, 3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキシシノ[5, 4-d][1, 3]

チアゾール-2-アミン(150 mg)、および1-アミノ-2-メチルプロパン-2-オール(75 mg)を用いて、実施例5(5d)と同様な方法により、標記化合物87 mg(収率 : 43%)を薄灰色固体として得た。

[0615] (実施例42)

N-[(4S, 8S)-10-(5, 6-ジフルオロ-1, 3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキシシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]-N'-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]ウレア

[0616] (42a)

(4S, 8S)-10-(5, 6-ジフルオロ-1, 3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキシシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-アミン
(4S, 8S)-10-(5, 6-difluoro-1, 3-benzoxazol-2-yl)-4, 7, 8, 9-tetrahydro-5H-4, 8-epiminooxocino[5, 4-d][1, 3]thiazol-2-amine

[0617] 実施例17(17c)の(4S, 8S)-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキシシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-アミン 二塩酸塩(180 mg)、および2-クロロ-5, 6-ジフルオロ-1, 3-ベンゾオキサゾール(国際公開第2018/037223号)(110 mg)を用いて、実施例38(38b)と同様な方法にて、標記化合物150 mg(収率 : 74%)を黄色固体として得た。

[0618] (42b)

N-[(4S, 8S)-10-(5, 6-ジフルオロ-1, 3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキシシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]-N'-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]ウレア

N-[(4S, 8S)-10-(5, 6-difluoro-1, 3-benzoxazol-2-yl)-4, 7, 8, 9-tetrahydro-5H-4, 8-epiminooxocino[5, 4-d][1, 3]thiazol-2-yl]-N'-[(2R)-1-hydroxypropyl]urea

[0619] 実施例42(42a)の(4S, 8S)-10-(5, 6-ジフルオロ-1, 3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキシシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-アミン(150 mg)、および(R)-2-アミノプロパン-1-オール(35 mg)を用いて、実施例5(5d)と同様な方法により、標記化合物96 mg(収率 : 49%)を白

色固体として得た。

[0620] (実施例43)

N-{(4S, 8S)-10-[5-(メタンスルホニル)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル}-N'-(2-メチルプロピル)ウレア

[0621] (43a)

(4S, 8S)-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-アミン

(4S, 8S)-4,7,8,9-tetrahydro-5H-4,8-epiminooxocino[5,4-d][1,3]thiazol-2-amine

[0622] 実施例7(7a)のtert-ブチル(4S, 8S)-2-アミノ-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-10-カルボキシレート(30 g)をジクロロメタン(240 mL)に溶解しトリフルオロ酢酸(60 mL)を加え室温にて2時間攪拌した。反応液を濃縮しトルエンで2回共沸し、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〔溶出溶媒：メタノール／酢酸エチル＝0／10-3／7(V/V)〕にて精製し得られた固体を酢酸エチル-ヘキサンで洗浄し標記化合物18.1 g(収率：91%)を薄黄色固体として得た。

[0623] (43b)

(4S, 8S)-10-[5-(メタンスルホニル)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-アミン

(4S, 8S)-10-[5-(methanesulfonyl)-1,3-benzoxazol-2-yl]-4,7,8,9-tetrahydro-5H-4,8-epiminooxocino[5,4-d][1,3]thiazol-2-amine

[0624] 実施例43(43a)の(4S, 8S)-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-アミン(2 g)をクロロホルム(40 mL)に溶解し、酢酸(3.48 mL)、3-アミノ-4-ヒドロキシフェニル メチルスルホン(CAS Registry number : 98-30-6)(2.85 g)、テトラメトキシメタン(4.06 mL)を加え60℃にて29時間攪拌した。反応混合物に水を加え、反応混合物を酢酸エチルで

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た。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶出溶媒：メタノール／酢酸エチル＝0／10－1／9(V/V)〕にて精製し標記化合物0.98 g(収率：25%)を黄色固体として得た。

[0625] (43c)

N-{(4S, 8S)-10-[5-(メタンスルホニル)-1, 3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル}-N'-(2-メチルプロピル)ウレア

N-{(4S, 8S)-10-[5-(methanesulfonyl)-1, 3-benzoxazol-2-yl]-4, 7, 8, 9-tetrahydro-5H-4, 8-epiminooxocino[5, 4-d][1, 3]thiazol-2-yl}-N'-(2-methylpropyl)urea

[0626] 実施例43(43b)の(4S, 8S)-10-[5-(メタンスルホニル)-1, 3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-アミン (150 mg)をN, N-ジメチルホルムアミド(3 mL)に溶解し、1, 1'-カルボニルジイミダゾール (124 mg)を加え室温にて終夜放置した。イソブチルアミン(0.09 mL)を加え室温にて5時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶出溶媒：メタノール／酢酸エチル＝0／10－1／9(V/V)〕にて精製し標記化合物132 mg(収率：70%)を薄黄色固体として得た。

[0627] (実施例44)

N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-N'-[(4S, 8S)-10-(5-メトキシ-6-メチル-1, 3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]ウレア

[0628] (44a)

5-メトキシ-6-メチル-1, 3-ベンゾオキサゾール

5-methoxy-6-methyl-1, 3-benzoxazole

[0629] 2-アミノ-4-メトキシ-5-メチル-フェノール(Chemistry - A European Jour

nal (2017), 23(50), 12363-12371)(2.4 g)をN,N-ジメチルホルムアミド(40 mL)に溶解し、トリメチルオルトホルメート(13 mL)、トシル酸一水和物 (0.30 g)を加え60℃にて3時間攪拌した。反応混合物に水を加え、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶出溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル=9／1-7／3(V/V)] にて精製し標記化合物2.2 g(収率：86%)を赤色固体として得た。

[0630] (44b)

2-クロロ-5-メトキシ-6-メチル-1,3-ベンゾオキサゾール

2-chloro-5-methoxy-6-methyl-1,3-benzoxazole

[0631] 実施例44(44a)の5-メトキシ-6-メチル-1,3-ベンゾオキサゾール(2.70 g)をテトラヒドロフラン(50 mL)に溶解し-78℃下リチウムビス(トリメチルシリル)アミド(1M テトラヒドロフラン溶液, 16.5 mL)をゆっくり滴下した。-78℃にて20分攪拌後ヘキサクロロエタン(5.88 g)を加え-78℃にて20分、室温にて3時間攪拌した。反応混合物に水を加え、反応混合物を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た。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶出溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル=10／0-7／3(V/V)] にて精製し標記化合物3.05 g(収率：93%)を黄色固体として得た。

[0632] (44c)

(4S,8S)-10-(5-メトキシ-6-メチル-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-アミン

(4S,8S)-10-(5-methoxy-6-methyl-1,3-benzoxazol-2-yl)-4,7,8,9-tetrahydro-5H-4,8-epiminooxocino[5,4-d][1,3]thiazol-2-amine

[0633] 実施例17(17c)の(4S,8S)-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-アミン 二塩酸塩 (2 g)をジメチルスルホキシド(30 mL)に溶解し実施例44(44b)の2-クロロ-5-メトキシ-6-メチル-1,3-ベン

ゾオキサゾール(1.46 g)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(6.45 mL)を加え、60℃にて10時間攪拌した後、室温にて終夜放置した。反応混合物に水を加え、析出した固体をろ取し、得られた固体を酢酸エチル-ヘキサンで洗浄し標記化合物2.2 g(収率：83%)を薄黄色固体として得た。

[0634] (44d)

N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-N'-[(4S,8S)-10-(5-メトキシ-6-メチル-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]ウレア

N-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-N'-[(4S,8S)-10-(5-methoxy-6-methyl-1,3-benzoxazol-2-yl)-4,7,8,9-tetrahydro-5H-4,8-epiminooxocino[5,4-d][1,3]thiazol-2-yl]urea

[0635] 実施例44(44c)の(4S,8S)-10-(5-メトキシ-6-メチル-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-アミン (200 mg)をN,N-ジメチルホルムアミド(4 mL)に溶解し1,1'-カルボニルジイミダゾール (181 mg)を加え室温にて終夜放置した。1-アミノ-2-メチル-2-プロパノール(0.159 mL)を加え室温にて3時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶出溶媒：メタノール／酢酸エチル=0／10→1／9(V/V)〕にて精製し標記化合物208 mg(収率：79%)を薄黄色固体として得た。

[0636] (実施例45)

N-[(4S,8S)-10-(5-メトキシ-6-メチル-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]-N'-[(3R)-オキソラン-3-イル]ウレア

N-[(4S,8S)-10-(5-methoxy-6-methyl-1,3-benzoxazol-2-yl)-4,7,8,9-tetrahydro-5H-4,8-epiminooxocino[5,4-d][1,3]thiazol-2-yl]-N'-[(3R)-oxolan-3-yl]urea

[0637] 実施例44(44c)の(4S, 8S)-10-(5-メトキシ-6-メチル-1, 3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-アミン (200 mg)をN, N-ジメチルホルムアミド(4 mL)に溶解し1, 1'-カルボニルジイミダゾール (181 mg)を加え室温にて終夜放置した。(R)-3-アミノテトラヒドロフラン(146 mg)を加え室温にて5時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶出溶媒：メタノール／酢酸エチル=0／10-1／9 (V/V)] にて精製し 標記化合物181 mg(収率：69%)を薄黄色固体として得た。

[0638] (実施例46)

N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-N'-[(4S, 8S)-10-(5-メトキシ-1, 3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]ウレア

N-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-N'-[(4S, 8S)-10-(5-methoxy-1, 3-benzoxazol-2-yl)-4, 7, 8, 9-tetrahydro-5H-4, 8-epiminooxocino[5, 4-d][1, 3]thiazol-2-yl]urea

[0639] 実施例38(38b)の(4S, 8S)-10-(5-メトキシ-1, 3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-アミン(200 mg)をN, N-ジメチルホルムアミド(4 mL)に溶解し1, 1'-カルボニルジイミダゾール(190 mg)を加え室温にて終夜放置した。1-アミノ-2-メチル-2-プロパノール(0.17 mL)を加え室温にて5時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶出溶媒：メタノール／酢酸エチル=0／10-1／9(V/V)] にて精製し標記化合物194 mg(収率：73%)を薄黄色固体として得た。

[0640] (実施例47)

N-[(4S, 8S)-10-(5-メトキシ-1, 3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4, 7, 8, 9-テ

ラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]-N'-[(3R)-オキソラン-3-イル]ウレア

N-[(4S,8S)-10-(5-methoxy-1,3-benzoxazol-2-yl)-4,7,8,9-tetrahydro-5H-4,8-epiminooxocino[5,4-d][1,3]thiazol-2-yl]-N'-[(3R)-oxolan-3-yl]urea

[0641] 実施例38(38b)の(4S,8S)-10-(5-メトキシ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-アミン(200 mg)をN,N-ジメチルホルムアミド(4 mL)に溶解し、1,1'-カルボニルジイミダゾール(188 mg)を加え室温にて終夜放置した。(R)-3-アミノテトラヒドロフラン(152 mg)を加え室温にて5時間撹拌した。反応液に酢酸エチルを加え有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶出溶媒：メタノール／酢酸エチル=0／10-1／9(V/V)〕にて精製し標記化合物 181 mg(収率：68%)を薄黄色固体として得た。

[0642] (実施例48)

N-[(4S,8S)-10-(5-メトキシ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]-N'-メチルウレア

N-[(4S,8S)-10-(5-methoxy-1,3-benzoxazol-2-yl)-4,7,8,9-tetrahydro-5H-4,8-epiminooxocino[5,4-d][1,3]thiazol-2-yl]-N'-methylurea

[0643] 実施例7(7b)のN-メチル-N'-[(4S,8S)-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]ウレア 一塩酸塩(200 mg)をジメチルスルホキシド(4 mL)に溶解し、実施例38(38a)の2-クロロ-5-メトキシ-1,3-ベンゾオキサゾール(110 mg)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.53 mL)を加え室温にて終夜放置した。反応混合物に水を加え、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶出溶媒：メタノール／酢酸エチル=0／10-1／9(V/V)〕にて精製し標記化合物142 mg(収率：58%)を白色固体として得た。

[0644] (実施例49)

N-メチル-N'-[(4S, 8S)-10-(5-メチル-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]ウレア

N-methyl-N'-[(4S, 8S)-10-(5-methyl-1,3-benzoxazol-2-yl)-4,7,8,9-tetrahydro-5H-4,8-epiminooxocino[5,4-d][1,3]thiazol-2-yl]urea

[0645] 実施例7(7b)のN-メチル-N'-[(4S, 8S)-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]ウレア 一塩酸塩 (200 mg) をジメチルスルホキシド (4 mL) に溶解し、2-クロロ-5-メチル-1,3-ベンゾオキサゾール(CAS Registry number : 3770-60-3)(102 mg)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.53 mL)を加え室温にて終夜放置した。反応混合物に水を加え、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶出溶媒：メタノール／酢酸エチル=0/10-1/9(V/V)] にて精製し、得られた固体を酢酸エチル-ヘキサンで洗浄し標記化合物111 mg(収率：47%)を白色固体として得た。

[0646] (実施例50)

N-[(4S, 8S)-10-[5-(メタンスルホニル)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]-N'-プロパン-2-イルウレア

N-[(4S, 8S)-10-[5-(methanesulfonyl)-1,3-benzoxazol-2-yl]-4,7,8,9-tetrahydro-5H-4,8-epiminooxocino[5,4-d][1,3]thiazol-2-yl]-N'-propan-2-ylurea

[0647] 実施例43(43b)の(4S, 8S)-10-[5-(メタンスルホニル)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-アミン(150 mg)およびイソブチルアミン(0.1 mL)を用いて、実施例5(5d)と同様な方法により、標記化合物112 mg(収率：61%)を薄黄色固体として得た。

[0648] (実施例51)

N-[(4S, 8S)-10-(6-シアノ-5-メチル-1, 3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]-N'-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ウレア

N-[(4S, 8S)-10-(6-cyano-5-methyl-1, 3-benzoxazol-2-yl)-4, 7, 8, 9-tetrahydro-5H-4, 8-epiminooxocino[5, 4-d][1, 3]thiazol-2-yl]-N'-(2-hydroxy-2-methylpropyl)urea

[0649] 5-ヒドロキシ-2-メチルベンゾニトリル(CAS Registry number :101349-82-0)(4.1 g)から国際公開第2009/037296号及び実施例40(40b), 40(40c), 38(38b)と同様な方法により合成された2-[(4S, 8S)-2-アミノ-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-10-イル]-5-メチル-1, 3-ベンゾオキサゾール-6-カルボニトリル(100 mg)と1-アミノ-2-メチル-2-プロパノール(0.11 mL)を用いて、実施例5(5d)と同様な方法により、標記化合物83 mg(収率 : 63%)を薄黄色固体として得た。

[0650] (実施例52)

N-[(4S, 8S)-10-(5-エトキシ-1, 3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]-N'-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]ウレア

N-[(4S, 8S)-10-(5-ethoxy-1, 3-benzoxazol-2-yl)-4, 7, 8, 9-tetrahydro-5H-4, 8-epiminooxocino[5, 4-d][1, 3]thiazol-2-yl]-N'-[(2R)-1-hydroxypropan-2-yl]urea

[0651] 実施例40(40d)の(4S, 8S)-10-(5-エトキシ-1, 3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-アミン(200 mg)および(2R)-2-アミノプロパン-1-オール(166 mg)を用いて、実施例5(5d)と同様な方法により、標記化合物78 mg(収率 : 30%)を薄灰色固体として得た。

[0652] (実施例53)

N-{(4S, 8S)-10-[5-(ジフルオロメチル)-1, 3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-4,

7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル}-N'-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ウレア

[0653] (53a)

1-(ベンジルオキシ)-4-(ジフルオロメチル)-2-ニトロベンゼン

1-(benzyloxy)-4-(difluoromethyl)-2-nitrobenzene

[0654] 4-ベンジルオキシ-3-ニトロ-ベンズアルデヒド(CAS Registry number : 22955-07-3) (4.6 g)をジクロロメタン(90 mL)に溶解し、0℃にてビス(2-メトキシエチル)アミノ サルファー トリフルオリド(8.8 mL)をゆっくり加え、0℃にて1時間攪拌した後、室温にて4時間攪拌した。反応混合物に水を加えジクロロメタンで抽出し、合わせ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た。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶出溶媒 : n-ヘキサン/酢酸エチル=10/0-7/3(V/V)] にて精製し標記化合物4.7 g(収率 : 94%)を薄黄色液体として得た。

[0655] (53b)

2-アミノ-4-(ジフルオロメチル)フェノール

2-amino-4-(difluoromethyl)phenol

[0656] 実施例53(53a)の1-(ベンジルオキシ)-4-(ジフルオロメチル)-2-ニトロベンゼン(4.7 g)をエタノール(50 mL)に溶解し、20%水酸化パラジウム炭素(Wet, 0.5 g)を加え水素雰囲気下室温にて2時間激しく攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液から減圧下にて溶媒を留去して得られた固体を酢酸エチル-ヘキサンで洗浄し標記化合物2.6 g(収率97%)を茶色固体として得た。

[0657] (53c)

N-{(4S,8S)-10-[5-(ジフルオロメチル)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル}-N'-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ウレア

N-{(4S,8S)-10-[5-(difluoromethyl)-1,3-benzoxazol-2-yl]-4,7,8,9-tetrahydro-5H-4,8-epiminooxocino[5,4-d][1,3]thiazol-2-yl}-N'-(2-hydroxy-2-m

ethylpropyl)urea

[0658] 実施例53(53b)の2-アミノ-4-(ジフルオロメチル)フェノール(2.6 g)から実施例44(44a), 44(44b), 38(38b)と同様に合成した(4S, 8S)-10-[5-(ジフルオロメチル)-1, 3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキシシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-アミン(200 mg)、および1-アミノ-2-メチル-2-プロパノール(0.16 mL)を用いて、実施例5(5d)と同様な方法により、標記化合物215 mg(収率：82%)を薄黄色固体として得た。

[0659] (実施例54)

N-[(1r, 3S)-3-ヒドロキシシクロブチル]-N'-[(4S, 8S)-10-(5-トリフルオロメトキシ-1, 3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキシシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]ウレア

N-[(1r, 3S)-3-hydroxycyclobutyl]-N'-{(4S, 8S)-10-[5-(trifluoromethoxy)-1, 3-benzoxazol-2-yl]-4, 7, 8, 9-tetrahydro-5H-4, 8-epiminooxocino[5, 4-d][1, 3]thiazol-2-yl}urea

[0660] 2-アミノ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノール(CAS Registry number : 461699-34-3)から実施例43(43b)と同様に合成した(4S, 8S)-10-[5-(トリフルオロメトキシ)-1, 3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキシシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-アミン(200 mg)をN, N-ジメチルホルムアミド(4 mL)に溶解し、1, 1'-カルボニルジイミダゾール(163 mg)を加え室温にて終夜放置した。トリエチルアミン(0.35 mL)、trans-3-アミノシクロブタン-1-オール 塩酸塩(186 mg)を加え室温にて4時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶出溶媒：メタノール／酢酸エチル=0／10-1／9(V/V)] にて精製し標記化合物186 mg(収率：72%)を薄黄色固体として得た。

[0661] (実施例55)

N-{(4S, 8S)-10-(5-シアノ-6-フルオロ-1, 3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4, 7

, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル}-N'-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ウレア

N-[(4S, 8S)-10-(5-cyano-6-fluoro-1, 3-benzoxazol-2-yl)-4, 7, 8, 9-tetrahydro-5H-4, 8-epiminooxocino[5, 4-d][1, 3]thiazol-2-yl]-N'-(2-hydroxy-2-methylpropyl)urea

[0662] 5-アミノ-2-フルオロ-4-ヒドロキシベンゾニトリル(CAS Registry number : 388091-38-1)から実施例43(43b)と同様に合成した2-[(4S, 8S)-2-アミノ-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-10-イル]-6-フルオロ-1, 3-ベンゾオキサゾール-5-カルボニトリル(100 mg)、および1-アミノ-2-メチル-2-プロパノール(0.08 mL)を用いて、実施例5(5d)と同様な方法により、標記化合物68 mg(収率 : 51%)を薄黄色固体として得た。

[0663] (実施例56)

N-[(4S, 8S)-10-[5-(ジフルオロメチル)-1, 3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル}-N'-(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル)ウレア

N-[(4S, 8S)-10-[5-(difluoromethyl)-1, 3-benzoxazol-2-yl]-4, 7, 8, 9-tetrahydro-5H-4, 8-epiminooxocino[5, 4-d][1, 3]thiazol-2-yl]-N'-(2R)-1-hydroxypropan-2-yl]urea

[0664] 実施例53(53b)の2-アミノ-4-(ジフルオロメチル)フェノール(2.6 g)から実施例44(44a), 44(44b), 38(38b)と同様に合成した(4S, 8S)-10-[5-(ジフルオロメチル)-1, 3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-アミン(200 mg)、および(R)-(-)-2-アミノ-1-プロパノール(0.13 mL)を用いて、実施例5(5d)と同様な方法により、標記化合物200 mg(収率 : 78%)を薄黄色固体として得た。

[0665] (実施例57)

N-[(4S, 8S)-10-[5-(フルオロメトキシ)-1, 3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル}-N'-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ウレア

[0666] (57a)

5-(フルオロメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール

5-(fluoromethoxy)-1,3-benzoxazole

[0667] 5-ヒドロキシベンゾオキサゾール(CAS Registry number : 180716-28-3)(1.7 g)、炭酸カリウム(3.48 g)、およびN,N-ジメチルホルムアミド(30 mL)の混合物に、室温にてフルオロヨードメタン(3.23 g)を加え30分間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶出溶媒：石油エーテル／酢酸エチル＝30／1－10／1(V/V)〕にて精製し、標記化合物1.2 g(収率：57%)を黄色固体として得た。

[0668] (57b)

N-{(4S, 8S)-10-[5-(フルオロメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル}-N'-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ウレア

N-{(4S, 8S)-10-[5-(fluoromethoxy)-1,3-benzoxazol-2-yl]-4, 7, 8, 9-tetrahydro-5H-4, 8-epiminooxocino[5, 4-d][1, 3]thiazol-2-yl}-N'-(2-hydroxy-2-methylpropyl)urea

[0669] 実施例57(57a)の5-(フルオロメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾールから実施例14(14c), 69(69a)と同様に合成した(4S, 8S)-10-[5-(フルオロメトキシ)-1, 3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-アミン(300 mg)、および1-アミノ-2-メチルプロパン-2-オール(160 mg)を用いて、実施例5(5d)と同様な方法により、標記化合物75.3 mg(収率：38%)を白色固体として得た。

[0670] (実施例58)

N-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-N'-[(4S, 8S)-10-(5-メトキシ-1, 3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]ウレア

N-(1-hydroxy-2-methylpropan-2-yl)-N'-[(4S, 8S)-10-(5-methoxy-1, 3-benzoxazol-2-yl)-4, 7, 8, 9-tetrahydro-5H-4, 8-epiminooxocino[5, 4-d][1, 3]thiazol-2-yl]urea

[0671] 実施例38(38b)の(4S, 8S)-10-(5-メトキシ-1, 3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-アミン(150 mg)および2-アミノ-2-メチルプロパン-1-オール(120 mg)を用いて、実施例5(5d)と同様な方法により、標記化合物70.5 mg(収率: 35%)を白色固体として得た。

[0672] (実施例59)

N-[(4S, 8S)-10-(5-クロロ-1, 3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]-N'-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]ウレア

N-[(4S, 8S)-10-(5-chloro-1, 3-benzoxazol-2-yl)-4, 7, 8, 9-tetrahydro-5H-4, 8-epiminooxocino[5, 4-d][1, 3]thiazol-2-yl]-N'-[(2R)-1-hydroxypropan-2-yl]urea

[0673] 2, 5-ジクロロベンゾオキサゾール(CAS Registry number : 3621-81-6)から実施例38(38b)と同様に合成した(4S, 8S)-10-(5-クロロ-1, 3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-アミン(1.8 g)、および(R)-2-アミノプロパン-1-オール(800 mg)を用いて、実施例5(5d)と同様な方法にて、標記化合物969 mg(収率: 41%)を白色固体として得た。

[0674] (実施例60)

N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-N'-[(4S, 8S)-10-{5-[(²H₃)メチルオキシ]-1, 3-ベンゾオキサゾール-2-イル}-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]ウレア

[0675] (60a)

5-[(²H₃)メチルオキシ]-1, 3-ベンゾオキサゾール

5-[(²H₃)methyloxy]-1, 3-benzoxazole

[0676] 5-ヒドロキシベンゾオキサゾール(CAS Registry number : 180716-28-3)(3 g)、およびヨード($^2\text{H}_3$)メタン(2.4 mL)を用いて、実施例57(57a)と同様な方法にて、標記化合物2.57 g(収率 : 76%)を白色固体として得た。

[0677] (60b)

2-クロロ-5-[($^2\text{H}_3$)メチルオキシ]-1,3-ベンゾオキサゾール

2-chloro-5-[($^2\text{H}_3$)methyloxy]-1,3-benzoxazole

[0678] 実施例60(60a)の5-[($^2\text{H}_3$)メチルオキシ]-1,3-ベンゾオキサゾール(1.5 g)を用いて、実施例14(14c)と同様な方法にて、標記化合物1.31 g(収率 : 71%)を桃色固体として得た。

[0679] (60c)

(4S, 8S)-10-{5-[($^2\text{H}_3$)メチルオキシ]-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル}-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-アミン

(4S, 8S)-10-{5-[($^2\text{H}_3$)methyloxy]-1,3-benzoxazol-2-yl}-4,7,8,9-tetrahydro-5H-4,8-epiminooxocino[5,4-d][1,3]thiazol-2-amine

[0680] 実施例17(17c)の(4S, 8S)-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-アミン 二塩酸塩 (641 mg)および実施例60(60b)の2-クロロ-5-[($^2\text{H}_3$)メチルオキシ]-1,3-ベンゾオキサゾール(0.3 g)を用いて、実施例38(38b)と同様な方法にて、標記化合物0.4 g(収率 : 72%)を黄色固体として得た。

[0681] (60d)

N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-N'-[(4S, 8S)-10-{5-[($^2\text{H}_3$)メチルオキシ]-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル}-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]ウレア

N-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-N'-[(4S, 8S)-10-{5-[($^2\text{H}_3$)methyloxy]-1,3-benzoxazol-2-yl}-4,7,8,9-tetrahydro-5H-4,8-epiminooxocino[5,4-d][1,3]thiazol-2-yl]urea

[0682] 実施例60(60c)の(4S, 8S)-10-{5-[($^2\text{H}_3$)メチルオキシ]-1,3-ベンゾオキサゾール

ール-2-イル}-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-アミン(133 mg)および2-アミノ-2-メチルプロパン-1-オール(136 mg)を用いて、実施例5(5d)と同様な方法により、標記化合物112 mg(収率：62%)を灰白色固体として得た。

[0683] (実施例61)

N-{(4S,8S)-10-[5-(4-フルオロフェニル)-1,2-オキサゾール-3-イル]-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル}-N'-[(1s,4s)-4-ヒドロキシシクロヘキシル]ウレア

[0684] (61a)

2-(トリメチルシリル)エチル (4S,8S)-2-アミノ-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-10-カルボキシレート
2-(trimethylsilyl)ethyl (4S,8S)-2-amino-4,7,8,9-tetrahydro-5H-4,8-epiminooxocino[5,4-d][1,3]thiazole-10-carboxylate

[0685] 実施例17(17c)の(4S,8S)-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-アミン 二塩酸塩(120 g)を用いて、実施例18(18a)と同様な方法にて、標記化合物101 g(収率：67%)を黄色固体として得た。

[0686] (61b)

2-(トリメチルシリル)エチル (4S,8S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-10-カルボキシレート
2-(trimethylsilyl)ethyl (4S,8S)-2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-4,7,8,9-tetrahydro-5H-4,8-epiminooxocino[5,4-d][1,3]thiazole-10-carboxylate

[0687] 実施例61(61a)の2-(トリメチルシリル)エチル (4S,8S)-2-アミノ-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-10-カルボキシレート(110 g)を用いて、実施例18(18c)と同様な方法にて、標記化合物90 g(収率：57%)を黄色油状物として得た。

[0688] (61c)

tert-ブチル (4S, 8S)-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イルカーバメート

tert-butyl (4S, 8S)-4, 7, 8, 9-tetrahydro-5H-4, 8-epiminooxocino[5, 4-d][1, 3]thiazol-2-ylcarbamate

[0689] 実施例61(61b)の2-(トリメチルシリル)エチル (4S, 8S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-10-カルボキシレート (18 g)を用いて、実施例18(18d)と同様な方法にて、標記化合物8.6 g(収率：57%)を黄色固体として得た。

[0690] (61d)

tert-ブチル {(4S, 8S)-10-[5-(4-フルオロフェニル)-1, 2-オキサゾール-3-イル]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル}カーバメート

tert-butyl {(4S, 8S)-10-[5-(4-fluorophenyl)-1, 2-oxazol-3-yl]-4, 7, 8, 9-tetrahydro-5H-4, 8-epiminooxocino[5, 4-d][1, 3]thiazol-2-yl}carbamate

[0691] 実施例61(61c)のtert-ブチル(4S, 8S)-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イルカーバメート(4.84 g)を用いて、実施例11(11b)と同様な方法にて、標記化合物900 mg(収率：12%)を黄色固体として得た。

[0692] (61e)

(4S, 8S)-10-[5-(4-フルオロフェニル)-1, 2-オキサゾール-3-イル]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-アミン
(4S, 8S)-10-[5-(4-fluorophenyl)-1, 2-oxazol-3-yl]-4, 7, 8, 9-tetrahydro-5H-4, 8-epiminooxocino[5, 4-d][1, 3]thiazol-2-amine

[0693] 実施例61(61d)のtert-ブチル{(4S, 8S)-10-[5-(4-フルオロフェニル)-1, 2-オキサゾール-3-イル]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル}カーバメート(1.2 g)を酢酸エチル(5 mL)に溶解し、4 M 塩化水素-酢酸エチル溶液(20 mL)を加え、20℃にて12時間攪拌した。反応混合物から減圧下にて溶媒を留去し、得られた残渣に飽和炭酸水素

ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧下にて溶媒を留去し表記化合物850 mg(収率：91%)を黄色固体として得た。

[0694] (61f)

N-{(4S, 8S)-10-[5-(4-フルオロフェニル)-1,2-オキサゾール-3-イル]-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル}-N'-[(1s, 4s)-4-ヒドロキシシクロヘキシル]ウレア
 N-{(4S, 8S)-10-[5-(4-fluorophenyl)-1,2-oxazol-3-yl]-4,7,8,9-tetrahydro-5H-4,8-epiminooxocino[5,4-d][1,3]thiazol-2-yl}-N'-[(1s, 4s)-4-hydroxycyclohexyl]urea

[0695] 実施例61(61e)の(4S, 8S)-10-[5-(4-フルオロフェニル)-1,2-オキサゾール-3-イル]-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-アミン(60 mg)、およびシス-4-アミノシクロヘキサノール(58 mg)を用いて、実施例5(5d)と同様な方法にて、表記化合物38.8 mg(収率：46%)を白色固体として得た。

[0696] (実施例62)

N-{(4S, 8S)-10-[5-(6-メトキシピリジン-2-イル)-1,2-オキサゾール-3-イル]-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル}-N'-オキサン-4-イルウレア

[0697] (62a)

tert-ブチル (4S, 8S)-2-{[(オキサン-4-イル)カルバモイル]アミノ}-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-10-カルボキシレート
 tert-butyl (4S, 8S)-2-{[(oxan-4-yl)carbamoyl]amino}-4,7,8,9-tetrahydro-5H-4,8-epiminooxocino[5,4-d][1,3]thiazole-10-carboxylate

[0698] 実施例7(7a)のtert-ブチル (4S, 8S)-2-アミノ-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-10-カルボキシレート(1.34 g)をN,N-ジメチルホルムアミド(12 mL)に溶解し、カルボニルジイミダゾー

ル(1.51 g)を加え、3時間攪拌した。反応混合物にテトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン(CAS Registry number : 38041-19-9)(1.39 mL)を加え、65時間攪拌した。反応液を5%食塩水で希釈し、酢酸エチル／ヘキサン=1／1の混合液で2回抽出し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶出溶媒：酢酸エチル／ヘキサン=24／76-100／0(V/V)]にて精製し、標記化合物 2.01 g(収率：定量的)を白色固体として得た。

[0699] (62b)

N-オキサン-4-イル-N'-[(4S, 8S)-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]ウレア 一塩酸塩

N-oxan-4-yl-N'-[(4S, 8S)-4, 7, 8, 9-tetrahydro-5H-4, 8-epiminoxocino[5, 4-d][1, 3]thiazol-2-yl]urea--hydrogen chloride (1/1)

[0700] 実施例62(62a)のtert-ブチル (4S, 8S)-2-[(オキサン-4-イル)カルバモイル]アミノ}-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-10-カルボキシレート(1.91 g)を酢酸エチル(15 mL)に溶解し、室温にて4 M塩化水素-酢酸エチル溶液(15 mL)を加え18時間攪拌した。反応混合物をろ過し、標記化合物1.68 g(収率：定量的)を薄黄色固体として得た。

[0701] (62c)

N-{(4S, 8S)-10-[5-(6-メトキシピリジン-2-イル)-1, 2-オキサゾール-3-イル]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル}-N'-オキサン-4-イルウレア

N-{(4S, 8S)-10-[5-(6-methoxypyridin-2-yl)-1, 2-oxazol-3-yl]-4, 7, 8, 9-tetrahydro-5H-4, 8-epiminoxocino[5, 4-d][1, 3]thiazol-2-yl}-N'-oxan-4-yl urea

[0702] 6-メトキシ-2-アセチルピリジン(CAS Registry number: 21190-93-2)(728 mg)をテトラヒドロフラン(15 mL)及びN,N-ジメチルホルムアミド(3 mL)に溶解し、室温にてナトリウムtert-ブトキシド(926 mg)を加え1時間攪拌した後

、1,1'-チオカルボニルジイミダゾール(858 mg)を加え6時間攪拌した。反応混合物に実施例62(62b)のN-オキサン-4-イル-N'-[(4S,8S)-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]ウレアー塩酸塩(1.74 g)を加え19時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル及び5%食塩水で希釈し、有機層と水層を分液した。有機層を1M塩酸及び水で洗浄した。合わせた水層を2回酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を水及び飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧下で溶媒を留去して残渣を得た。

残渣(1.85 g)をアセトニトリル(20mL)及びN,N-ジメチルホルムアミド(4 mL)に溶解し、炭酸ナトリウム(947 mg)及びヨウ化メチル(0.358 mL)を加え、室温にて5時間攪拌した後、炭酸ナトリウム(475 mg)及びヨウ化メチル(0.180 mL)を加え、さらに19時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル及び水で希釈し、有機層と水層を分液した。水層を2回酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を水及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、減圧下にて溶媒を留去して残渣を得た。

残渣(1.90 g)をエタノール(20 mL)及び水(4 mL)に溶解し、室温にて酢酸ナトリウム(1.78 g)及びヒドロキシルアミン塩酸塩(1.53 g)を加え、80℃に加熱し19時間攪拌した。反応混合物を室温まで放冷し、溶媒を留去した。残渣に水及び酢酸エチルを加え、水層と有機層を分液した。水層を酢酸エチルで2回抽出し、合わせた有機層を水及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶出溶媒：酢酸エチル／ヘキサン／メタノール=24／76／0-90／0／10 (V/V)]で精製後、標記化合物を含む分画をさらに高速液体クロマトグラフィー[カラム：YMC-Actus Triart C18移動相：0.1%ギ酸水溶液／0.1%ギ酸メタノール溶液=0／50-30／70(V/V)]にて精製し、標記化合物237 mg(収率：13%)を白色固体として得た。

[0703] (実施例63)

N-{(4S,8S)-10-[5-(4-フルオロフェニル)-1,2-オキサゾール-3-イル]-4,7,8,

9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル
}-N'-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ウレア

N-{(4S,8S)-10-[5-(4-fluorophenyl)-1,2-oxazol-3-yl]-4,7,8,9-tetrahydro-
-5H-4,8-epiminooxocino[5,4-d][1,3]thiazol-2-yl}-N'-(2-hydroxy-2-methy
lpropyl)urea

[0704] 実施例61(61e)の(4S,8S)-10-[5-(4-フルオロフェニル)-1,2-オキサゾール-
3-イル]-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チ
アゾール-2-アミン(100 mg)、および1-アミノ-2-メチルプロパン-2-オール(1
00 mg)を用いて、実施例5(5d)と同様な方法により、標記化合物105 mg(収率
: 79%)を白色固体として得た。

[0705] (実施例64)

メチル 10-[5-(4-フルオロフェニル)-1,2-オキサゾール-3-イル]-2-[(メチ
ルカルバモイル)アミノ]-4,7,8,9-テトラヒドロ-4,8-エピミノ[1,3]チアゾロ
[5,4-d]アゾシン-6(5H)-カルボキシレート

[0706] (64a)

10-tert-ブチル 6-[2-(トリメチルシリル)エチル] 2-[(ベンジルオキシ)
カルボニル]アミノ}-4,7,8,9-テトラヒドロ-4,8-エピミノ[1,3]チアゾロ[5,4
-d]アゾシン-6,10(5H)-ジカルボキシレート

10-tert-butyl 6-[2-(trimethylsilyl)ethyl] 2-[(benzyloxy)carbonyl]ami
no}-4,7,8,9-tetrahydro-4,8-epimino[1,3]thiazolo[5,4-d]azocine-6,10(5H
)-dicarboxylate

[0707] 実施例24(24b)の10-tert-ブチル 6-[2-(トリメチルシリル)エチル] 2-ア
ミノ-4,7,8,9-テトラヒドロ-4,8-エピミノ[1,3]チアゾロ[5,4-d]アゾシン-6,
10(5H)-ジカルボキシレート(3 g)、トリエチルアミン(3 mL)、およびジクロ
ロメタン(50 mL)の混合物に9~16℃にてクロロギ酸ベンジル(2 mL)を加え、4
0℃にて12時間攪拌した。反応液を水で3回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾
燥した。ろ過後、減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラ
ムクロマトグラフィー〔溶出溶媒：石油エーテル／酢酸エチル=5／1-3／1(

V/V)] にて精製し、標記化合物3 g(収率：77%)を黄色固体として得た。

[0708] (64b)

メチル 2-アミノ-10-[5-(4-フルオロフェニル)-1,2-オキサゾール-3-イル]-4,7,8,9-テトラヒドロ-4,8-エピミノ[1,3]チアゾロ[5,4-d]アゾシン-6(5H)-カルボキシレート

methyl 2-amino-10-[5-(4-fluorophenyl)-1,2-oxazol-3-yl]-4,7,8,9-tetrahydro-4,8-epimino[1,3]thiazolo[5,4-d]azocine-6(5H)-carboxylate

[0709] 実施例64(64a)の10-tert-ブチル 6-[2-(トリメチルシリル)エチル] 2-[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}-4,7,8,9-テトラヒドロ-4,8-エピミノ[1,3]チアゾロ[5,4-d]アゾシン-6,10(5H)-ジカルボキシレートから実施例24(24c), 11(11b)と同様に合成したメチル 2-[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}-10-[5-(4-フルオロフェニル)-1,2-オキサゾール-3-イル]-4,7,8,9-テトラヒドロ-4,8-エピミノ[1,3]チアゾロ[5,4-d]アゾシン-6(5H)-カルボキシレート(1.5 g)、およびトリフルオロ酢酸(15 mL)の混合物を80℃で2時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、炭酸ナトリウムを加えて中和し、酢酸エチルで4回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶出溶媒：石油エーテル／酢酸エチル／エタノール=12／3／1-4／3／1(V/V)〕にて精製し、標記化合物1 g(収率：88%)を黄色固体として得た。

[0710] (64c)

メチル 10-[5-(4-フルオロフェニル)-1,2-オキサゾール-3-イル]-2-[(メチルカルバモイル)アミノ]-4,7,8,9-テトラヒドロ-4,8-エピミノ[1,3]チアゾロ[5,4-d]アゾシン-6(5H)-カルボキシレート

methyl 10-[5-(4-fluorophenyl)-1,2-oxazol-3-yl]-2-[(methylcarbamoyl)amino]-4,7,8,9-tetrahydro-4,8-epimino[1,3]thiazolo[5,4-d]azocine-6(5H)-carboxylate

[0711] 実施例64(64b)のメチル 2-アミノ-10-[5-(4-フルオロフェニル)-1,2-オキ

サゾール-3-イル]-4,7,8,9-テトラヒドロ-4,8-エピミノ[1,3]チアゾロ[5,4-d]アゾシン-6(5H)-カルボキシレート(100 mg)を用いて、実施例6(6g)と同様な方法にて、標記化合物82.7 mg(収率：73%)を白色固体として得た。

[0712] (実施例65)

N-{(4S,8S)-10-[5-(4-フルオロフェニル)-1,2-オキサゾール-3-イル]-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾロ-2-イル}-N'-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]ウレア
 N-{(4S,8S)-10-[5-(4-fluorophenyl)-1,2-oxazol-3-yl]-4,7,8,9-tetrahydro-5H-4,8-epiminooxocino[5,4-d][1,3]thiazol-2-yl}-N'-[(2R)-2-hydroxypropyl]urea

[0713] 実施例61(61e)の(4S,8S)-10-[5-(4-フルオロフェニル)-1,2-オキサゾール-3-イル]-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-アミン(60 mg)、および(R)-1-アミノプロパン-2-オール(37.7 mg)を用いて、実施例5(5d)と同様な方法により、標記化合物38.3 mg(収率：50%)を白色固体として得た。

[0714] (実施例66)

N-[(4S,8S)-10-{5-[6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル]-1,3-オキサゾール-2-イル}-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]-N'-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]ウレア

[0715] (66a)

2-(ジフルオロメトキシ)-6-(1,3-オキサゾール-5-イル)ピリジン
 2-(difluoromethoxy)-6-(1,3-oxazol-5-yl)pyridine

[0716] 6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-2-カルバルデヒド(国際公開第2013/150416号)(3.6 g)を用いて、実施例14(14b)と同様な方法にて、標記化合物3.6 g(収率：82%)を黄色固体として得た。

[0717] (66b)

2-(2-クロロ-1,3-オキサゾール-5-イル)-6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン
 2-(2-chloro-1,3-oxazol-5-yl)-6-(difluoromethoxy)pyridine

[0718] 実施例66(66a)の2-(ジフルオロメトキシ)-6-(1,3-オキサゾール-5-イル)ピリジン(3.6 g)を用いて、実施例14(14c)と同様な方法にて、標記化合物3 g(収率：72%)を白色固体として得た。

[0719] (66c)

(4S, 8S)-10-{5-[6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル]-1,3-オキサゾール-2-イル}-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-アミン

(4S, 8S)-10-{5-[6-(difluoromethoxy)pyridin-2-yl]-1,3-oxazol-2-yl}-4,7,8,9-tetrahydro-5H-4,8-epiminoxocino[5,4-d][1,3]thiazol-2-amine

[0720] 実施例17(17c)の(4S, 8S)-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-アミン 二塩酸塩(366 mg)、および実施例66(66b)の2-(2-クロロ-1,3-オキサゾール-5-イル)-6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン(300 mg)を用いて、実施例14(14d)と同様な方法にて、標記化合物300 mg(収率：60%)を茶色固体として得た。

[0721] (66d)

N-[(4S, 8S)-10-{5-[6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル]-1,3-オキサゾール-2-イル}-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]-N'-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]ウレア

N-[(4S, 8S)-10-{5-[6-(difluoromethoxy)pyridin-2-yl]-1,3-oxazol-2-yl}-4,7,8,9-tetrahydro-5H-4,8-epiminoxocino[5,4-d][1,3]thiazol-2-yl]-N'-[(2R)-1-hydroxypropan-2-yl]urea

[0722] 実施例66(66c)の(4S, 8S)-10-{5-[6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル]-1,3-オキサゾール-2-イル}-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-アミン(150 mg)、および(R)-2-アミノプロパン-1-オール(60 mg)を用いて、実施例5(5d)と同様な方法により、標記化合物120 mg(収率：64%)を白色固体として得た。

[0723] (実施例67)

N-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]-N'-{(4S, 8S)-10-[5-(6-メトキシピ

リジン-2-イル)-1,3-オキサゾール-2-イル]-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-
エピミノオキシシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル}ウレア

[0724] (67a)

6-メトキシピリジン-2-カルバルデヒド

6-methoxypyridine-2-carbaldehyde

[0725] (6-メトキシピリジン-2-イル)メタノール(国際公開第2011/106114号)(36 g)
)、二酸化マンガン(300 g)、およびジクロロメタン(800 mL)の混合物を酸素(
15 psi)雰囲気下、室温にて48時間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を減
圧下にて濃縮して標記化合物23 g(収率：65%)を黄色油状物として得た。

[0726] (67b)

2-メトキシ-6-(1,3-オキサゾール-5-イル)ピリジン

2-methoxy-6-(1,3-oxazol-5-yl)pyridine

[0727] 実施例67(67a)の6-メトキシピリジン-2-カルバルデヒド(46 g)を用いて、
実施例14(14b)と同様な方法により、標記化合物50 g(収率：85%)を白色固体
として得た。

[0728] (67c)

2-(2-クロロ-1,3-オキサゾール-5-イル)-6-メトキシピリジン

2-(2-chloro-1,3-oxazol-5-yl)-6-methoxypyridine

[0729] 実施例67(67b)の2-メトキシ-6-(1,3-オキサゾール-5-イル)ピリジン(25 g)
を用いて、実施例14(14c)と同様な方法により、標記化合物24.5 g(収率：82%
)を黄色固体として得た。

[0730] (67d)

(4S,8S)-10-[5-(6-メトキシピリジン-2-イル)-1,3-オキサゾール-2-イル]-4,
7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキシシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-
アミン

(4S,8S)-10-[5-(6-methoxypyridin-2-yl)-1,3-oxazol-2-yl]-4,7,8,9-tetrahy
dro-5H-4,8-epiminooxocino[5,4-d][1,3]thiazol-2-amine

[0731] 実施例17(17c)の(4S,8S)-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキシシ

ノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-アミン 二塩酸塩(1.5 g)、および実施例67(67c)の2-(2-クロロ-1,3-オキサゾール-5-イル)-6-メトキシピリジン(1 g)を用いて、実施例14(14d)と同様な方法により、標記化合物1.6 g(収率：91%)を黄色固体として得た。

[0732] (67e)

N-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]-N'-{(4S,8S)-10-[5-(6-メトキシピリジン-2-イル)-1,3-オキサゾール-2-イル]-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル}ウレア

N-[(2R)-1-hydroxypropan-2-yl]-N'-{(4S,8S)-10-[5-(6-methoxypyridin-2-yl)-1,3-oxazol-2-yl]-4,7,8,9-tetrahydro-5H-4,8-epiminooxocino[5,4-d][1,3]thiazol-2-yl}urea

[0733] 実施例67(67d)の(4S,8S)-10-[5-(6-メトキシピリジン-2-イル)-1,3-オキサゾール-2-イル]-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-アミン(600 mg)、および(R)-2-アミノプロパン-1-オール(150 mg)を用いて、実施例5(5d)と同様な方法により、標記化合物460 mg(収率：57%)を黄色固体として得た。

[0734] (実施例68)

N'-{(4S,8S)-10-[5-(6-エトキシピリジン-2-イル)-1,3-オキサゾール-2-イル]-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル}-N-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]ウレア

[0735] (68a)

6-エトキシピリジン-2-カルバルデヒド

6-ethoxypyridine-2-carbaldehyde

[0736] (6-エトキシピリジン-2-イル)メタノール(国際公開第2012/082689号)(640 mg)を用いて、実施例67(67a)と同様な方法により、標記化合物360 mg(収率：57%)を白色固体として得た。

[0737] (68b)

2-エトキシ-6-(1,3-オキサゾール-5-イル)ピリジン

2-ethoxy-6-(1,3-oxazol-5-yl)pyridine

[0738] 実施例68(68a)の6-エトキシピリジン-2-カルバルデヒド(360 mg)を用いて、実施例14(14b)と同様な方法により、標記化合物420 mg(収率：93%)を黄色油状物として得た。

[0739] (68c)

2-(2-クロロ-1,3-オキサゾール-5-イル)-6-エトキシピリジン

2-(2-chloro-1,3-oxazol-5-yl)-6-ethoxypyridine

[0740] 実施例68(68b)の2-エトキシ-6-(1,3-オキサゾール-5-イル)ピリジン(420 mg)を用いて、実施例14(14c)と同様な方法により、標記化合物240 mg(収率：48%)を白色固体として得た。

[0741] (68d)

(4S,8S)-10-[5-(6-エトキシピリジン-2-イル)-1,3-オキサゾール-2-イル]-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-アミン

(4S,8S)-10-[5-(6-ethoxypyridin-2-yl)-1,3-oxazol-2-yl]-4,7,8,9-tetrahydro-5H-4,8-epiminooxocino[5,4-d][1,3]thiazol-2-amine

[0742] 実施例17(17c)の(4S,8S)-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-アミン 二塩酸塩(430 mg)、および実施例68(68c)の2-(2-クロロ-1,3-オキサゾール-5-イル)-6-エトキシピリジン(240 mg)を用いて、実施例14(14d)と同様な方法により、標記化合物110 mg(収率：27%)を黄色固体として得た。

[0743] (68e)

N-{(4S,8S)-10-[5-(6-エトキシピリジン-2-イル)-1,3-オキサゾール-2-イル]-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル}-N'-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]ウレア

N-{(4S,8S)-10-[5-(6-ethoxypyridin-2-yl)-1,3-oxazol-2-yl]-4,7,8,9-tetrahydro-5H-4,8-epiminooxocino[5,4-d][1,3]thiazol-2-yl}-N'-[(2R)-1-hydroxypropan-2-yl]urea

[0744] 実施例68(68d)の(4S, 8S)-10-[5-(6-エトキシピリジン-2-イル)-1, 3-オキサゾール-2-イル]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-アミン(110 mg)、および(R)-2-アミノプロパン-1-オール(42.6 mg)を用いて、実施例5(5d)と同様な方法により、標記化合物31.8 mg(収率：23%)を薄灰色固体として得た。

[0745] (実施例69)

N-[(4S, 8S)-10-{5-[3-(ジフルオロメチル)フェニル]-1, 3-オキサゾール-2-イル}-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]-N'-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)ウレア

[0746] (69a)

(4S, 8S)-10-{5-[3-(ジフルオロメチル)フェニル]-1, 3-オキサゾール-2-イル}-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-アミン

(4S, 8S)-10-{5-[3-(difluoromethyl)phenyl]-1, 3-oxazol-2-yl}-4, 7, 8, 9-tetrahydro-5H-4, 8-epiminooxocino[5, 4-d][1, 3]thiazol-2-amine

[0747] 実施例43(43a)の(4S, 8S)-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-アミン(990 mg)および実施例14(14c)の2-クロロ-5-[3-(ジフルオロメチル)フェニル]-1, 3-オキサゾール(1.10 g)を用いて、実施例14(14d)と同様な方法により、標記化合物850 mg(収率：45%)を褐色固体として得た。

[0748] (69b)

N-[(4S, 8S)-10-{5-[3-(ジフルオロメチル)フェニル]-1, 3-オキサゾール-2-イル}-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]-N'-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)ウレア

N-[(4S, 8S)-10-{5-[3-(difluoromethyl)phenyl]-1, 3-oxazol-2-yl}-4, 7, 8, 9-tetrahydro-5H-4, 8-epiminooxocino[5, 4-d][1, 3]thiazol-2-yl]-N'-(1-hydroxy-2-methylpropan-2-yl)urea

[0749] 実施例69(69a)の(4S, 8S)-10-{5-[3-(ジフルオロメチル)フェニル]-1, 3-オ

キサゾール-2-イル}-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-アミン(142 mg)、および2-アミノ-2-メチルプロパン-1-オール(0.1 mL)を用いて、実施例5(5d)と同様な方法により、標記化合物38 mg(収率：21%)を薄黄色固体として得た。

[0750] (実施例70)

N-[(4S,8S)-10-{5-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-イル}-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]-N'-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]ウレア

N-[(4S,8S)-10-{5-[3-(difluoromethoxy)phenyl]-1,3-oxazol-2-yl}-4,7,8,9-tetrahydro-5H-4,8-epiminooxocino[5,4-d][1,3]thiazol-2-yl]-N'-[(2R)-1-hydroxypropan-2-yl]urea

[0751] 3-(ジフルオロメトキシ)ベンズアルデヒド(CAS Registry number : 85684-61-3)から実施例14(14b), 14(14c), 69(69a)と同様に合成した(4S,8S)-10-{5-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-イル}-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-アミン(100 mg)、および(R)-2-アミノプロパン-1-オール(60 mg)を用いて、実施例5(5d)と同様な方法により、標記化合物80 mg(収率：64%)を黄色固体として得た。

[0752] (実施例71)

N-[(4S,8S)-10-{5-[3-(ジフルオロメチル)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-イル}-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]-N'-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]ウレア

N-[(4S,8S)-10-{5-[3-(difluoromethyl)phenyl]-1,3-oxazol-2-yl}-4,7,8,9-tetrahydro-5H-4,8-epiminooxocino[5,4-d][1,3]thiazol-2-yl]-N'-[(2R)-1-hydroxypropan-2-yl]urea

[0753] 実施例69(69a)の(4S,8S)-10-{5-[3-(ジフルオロメチル)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-イル}-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-アミン(425 mg)、および(R)-(-)-2-アミノプロパン-1-オール(0.32 mL)を用いて、実施例5(5d)と同様な方法により、標記化合物32

2 mg(収率 : 60 mg)を薄黄色固体として得た。

[0754] (実施例72)

N-[(4S, 8S)-10-{5-[3-(ジフルオロメチル)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-イル}-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]-N'-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]ウレア

N-[(4S, 8S)-10-{5-[3-(difluoromethyl)phenyl]-1,3-oxazol-2-yl}-4,7,8,9-tetrahydro-5H-4,8-epiminooxocino[5,4-d][1,3]thiazol-2-yl]-N'-[(2R)-2-hydroxypropyl]urea

[0755] 実施例69(69a)の(4S, 8S)-10-{5-[3-(ジフルオロメチル)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-イル}-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-アミン(142 mg)、および(R)-(-)-1-アミノプロパン-2-オール(0.1 mL)を用いて、実施例5(5d)と同様な方法により、標記化合物94 mg(収率 : 53%)を薄黄色固体として得た。

[0756] (実施例73)

N-[(4S, 8S)-10-{5-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-イル}-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]-N'-[(3R)-オキソラン-3-イル]ウレア

N-[(4S, 8S)-10-{5-[3-(difluoromethoxy)phenyl]-1,3-oxazol-2-yl}-4,7,8,9-tetrahydro-5H-4,8-epiminooxocino[5,4-d][1,3]thiazol-2-yl]-N'-[(3R)-oxolan-3-yl]urea

[0757] 3-(ジフルオロメトキシ)ベンズアルデヒド(CAS Registry number : 85684-61-3)から実施例14(14b), 14(14c), 69(69a)と同様に合成した(4S, 8S)-10-{5-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-イル}-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-アミン(100 mg)、および(R)-テトラヒドロフラン-3-アミン(60 mg)を用いて、実施例5(5d)と同様な方法により、標記化合物52 mg(収率 : 41%)を黄色固体として得た。

[0758] (実施例74)

N-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]-N'-{5-[5-(メタンスルホニル)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-6,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル}ウレア

[0759] (74a)

tert-ブチル 2-アミノ-6,6-ジメチル-6,7-ジヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-5(4H)-カルボキシレート

tert-butyl 2-amino-6,6-dimethyl-6,7-dihydro[1,3]thiazolo[5,4-c]pyridine-5(4H)-carboxylate

[0760] tert-ブチル 2,2-ジメチル-4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート (3.50 g) をトルエン (70 mL) に溶解しピロリジン (1.91 mL)、トシル酸一水和物 (0.146 g) を加え 120°C にて 2 時間攪拌した。反応液を濃縮し得られた残渣をメタノール (70 mL) に溶解し、硫黄 (0.494 g)、シアナミド (0.647 g) を加え室温にて終夜放置した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル = 7/3-2/8 (V/V)] にて精製し、標記化合物 3.5 g (収率: 80%) を黄色固体として得た。

[0761] (74b)

6,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-アミン 二塩酸塩

6,6-dimethyl-4,5,6,7-tetrahydro[1,3]thiazolo[5,4-c]pyridin-2-amine--hydrogen chloride (1/2)

[0762] 実施例 74(74a) の tert-ブチル 2-アミノ-6,6-ジメチル-6,7-ジヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-5(4H)-カルボキシレート (3.5 g) をエタノール (35 mL) に溶解し、4 M 塩化水素-1,4-ジオキサン溶液 (35 mL) を加え、室温にて 2 時間攪拌後トルエンを加え濃縮した。得られた残渣をトルエンで共沸し、得られた残渣をろ取り酢酸エチルで洗浄し、標記化合物 3.1 g (収率: 98%) を黄色固体として得た。

[0763] (74c)

5-(メタンスルホニル)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-チオール

5-(methanesulfonyl)-1,3-benzoxazole-2-thiol

[0764] 2-アミノ-4-(メタンスルホニル)フェノール(CAS registry number : 98-30-6)(1.99 g)およびカルボノジチオ酸カリウム0-エチル(CAS registry number : 140-89-6)(3.43 g)をエタノール(25 mL)に懸濁させて9時間加熱還流した。放冷後、反応液に水(50 mL)を加え、ここにpH 4程度になるまで酢酸を滴下し、ジクロロメタンを加えて攪拌し、フェーズセパレーター (バイオタージ社)により有機層を分取し、減圧下濃縮、乾燥することで標記化合物2.16 g(収率 : 88%)を灰色固体として得た。

[0765] (74d)

2-クロロ-5-(メタンスルホニル)-1,3-ベンゾオキサゾール

2-chloro-5-(methanesulfonyl)-1,3-benzoxazole

[0766] 実施例74(74c)の5-(メタンスルホニル)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-チオール(1.14 g)の塩化チオニル(25 mL)懸濁液にN,N-ジメチルホルムアミド(0.575 mL)を加え、80℃にて5時間攪拌した。室温まで冷却後、反応液を減圧下濃縮し、トルエンで2回共沸することで、標記化合物1.33 g(収率 : 定量的)を褐色固体として得た。

[0767] (74e)

5-[5-(メタンスルホニル)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-6,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-アミン

5-[5-(methanesulfonyl)-1,3-benzoxazol-2-yl]-6,6-dimethyl-4,5,6,7-tetrahydro[1,3]thiazolo[5,4-c]pyridin-2-amine

[0768] 実施例74(74b)の6,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-アミン 二塩酸塩(798 mg)、および実施例74(74d)の2-クロロ-5-(メタンスルホニル)-1,3-ベンゾオキサゾール(784 mg)を用いて、実施例44(44c)と同様な方法により、標記化合物160 mg(収率 : 14%)を淡黄色固体として得た。

[0769] (74f)

N-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]-N'-{5-[5-(メタンスルホニル)-1,3-

ベンゾオキサゾール-2-イル]-6,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル}ウレア

N-[(2R)-1-hydroxypropan-2-yl]-N'-{5-[5-(methanesulfonyl)-1,3-benzoxazol-2-yl]-6,6-dimethyl-4,5,6,7-tetrahydro[1,3]thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl}urea

[0770] 実施例74(74e)の5-[5-(メタンスルホニル)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-6,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-アミン(80 mg)、および(R)-2-アミノプロパン-1-オール(0.070 mL)を用いて、実施例5(5d)と同様な方法により、標記化合物46 mg(収率：45%)を淡黄色固体として得た。

[0771] (実施例75)

N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-N'-{5-[5-(メタンスルホニル)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-6,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル}ウレア

N-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-N'-{5-[5-(methanesulfonyl)-1,3-benzoxazol-2-yl]-6,6-dimethyl-4,5,6,7-tetrahydro[1,3]thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl}urea

[0772] 実施例74(74e)の5-[5-(メタンスルホニル)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-6,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-アミン(80 mg)、および1-アミノ-2-メチルプロパン-2-オール(0.090 mL)を用いて、実施例5(5d)と同様な方法により、標記化合物62 mg(収率：59%)を淡黄色固体として得た。

[0773] (実施例76)

N-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]-N'-[(4S,8S)-10-{5-[(²H₃)メチルオキシ]-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル}-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル}ウレア

N-[(2R)-1-hydroxypropan-2-yl]-N'-[(4S,8S)-10-{5-[(²H₃)methyloxy]-1,3-benzoxazol-2-yl}-4,7,8,9-tetrahydro-5H-4,8-epiminooxocino[5,4-d][1,3]t

thiazol-2-yl]urea

[0774] 実施例60(60c)の(4S, 8S)-10-{5-[(²H₃)メチルオキシ]-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル}-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-アミン(133 mg)および(R)-2-アミノプロパン-1-オール(87 mg)を用いて、実施例5(5d)と同様な方法により、標記化合物61.8 mg(収率: 36%)を灰白色固体として得た。

[0775] (実施例77)

N-[(4S, 8S)-10-{5-[(²H₃)メチルオキシ]-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル}-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]-N'-[(3R)-オキソラン-3-イル]ウレア

N-[(4S, 8S)-10-{5-[(²H₃)methyloxy]-1,3-benzoxazol-2-yl}-4,7,8,9-tetrahydro-5H-4,8-epiminooxocino[5,4-d][1,3]thiazol-2-yl]-N'-[(3R)-oxolan-3-yl]urea

[0776] 実施例60(60c)の(4S, 8S)-10-{5-[(²H₃)メチルオキシ]-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル}-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-アミン(133 mg)および(R)-3-アミノテトラヒドロフラン(133 mg)を用いて、実施例5(5d)と同様な方法により、標記化合物117 mg(収率: 6%)を灰白色固体として得た。

[0777] (実施例78)

N-[(1r, 3S)-3-ヒドロキシシクロブチル]-N'-{(4S, 8S)-10-[5-(6-メトキシピリジン-2-イル)-1,3-オキサゾール-2-イル]-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル}ウレア

N-[(1r, 3S)-3-hydroxycyclobutyl]-N'-{(4S, 8S)-10-[5-(6-methoxypyridin-2-yl)-1,3-oxazol-2-yl]-4,7,8,9-tetrahydro-5H-4,8-epiminooxocino[5,4-d][1,3]thiazol-2-yl}urea

[0778] 実施例67(67d)の(4S, 8S)-10-[5-(6-メトキシピリジン-2-イル)-1,3-オキサゾール-2-イル]-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-アミン(160 mg)、およびトランス-3-アミノシクロブタン-

1-オール 塩酸塩(220 mg)を用いて、実施例5(5d)と同様の方法により、標記化合物177 mg(収率：83%)を灰白色固体として得た。

[0779] (実施例79)

N-{(4S, 8S)-10-[5-(6-エトキシピリジン-2-イル)-1, 3-オキサゾール-2-イル]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル}-N'-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ウレア

N-{(4S, 8S)-10-[5-(6-ethoxypyridin-2-yl)-1, 3-oxazol-2-yl]-4, 7, 8, 9-tetrahydro-5H-4, 8-epiminooxocino[5, 4-d][1, 3]thiazol-2-yl}-N'-(2-hydroxy-2-methylpropyl)urea

[0780] 実施例68(68d)の(4S, 8S)-10-[5-(6-エトキシピリジン-2-イル)-1, 3-オキサゾール-2-イル]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-アミン(161 mg)、および1-アミノ-2-メチルプロパン-2-オール(150 mg)を用いて、実施例5(5d)と同様の方法により、標記化合物107 mg(収率：50%)を薄灰色固体として得た。

[0781] (実施例80)

N-{(4S, 8S)-10-[5-(6-エトキシピリジン-2-イル)-1, 3-オキサゾール-2-イル]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル}-N'-[(1r, 3S)-3-ヒドロキシシクロブチル]ウレア

N-{(4S, 8S)-10-[5-(6-ethoxypyridin-2-yl)-1, 3-oxazol-2-yl]-4, 7, 8, 9-tetrahydro-5H-4, 8-epiminooxocino[5, 4-d][1, 3]thiazol-2-yl}-N'-[(1r, 3S)-3-hydroxycyclobutyl]urea

[0782] 実施例68(68d)の(4S, 8S)-10-[5-(6-エトキシピリジン-2-イル)-1, 3-オキサゾール-2-イル]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-アミン(160 mg)、およびトランス-3-アミノシクロブタン-1-オール 塩酸塩(210 mg)を用いて、実施例5(5d)と同様の方法により、標記化合物113 mg(収率：54%)を薄灰色固体として得た。

[0783] 実施例1-80の化合物の化学構造及び機器データを表2-1～2-32に示す。

[0784] (実施例81-193)

上述の一般製造方法及び実施例1-80に従って実施例81-193の化合物を合成した。合成した化合物名称を下記に示す。なお、合成した化合物の構造を表3-1～3-24に示す。

[0785] (実施例81)

N-{10-[3-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル}-N'-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル]ウレア

[0786] (実施例82)

N-{10-[3-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル}-N'-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]ウレア

[0787] (実施例83)

N-{10-[3-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル}-N'-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]ウレア

[0788] (実施例84)

N-{10-[3-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル}-N'-[(1r,3r)-3-(ヒドロキシメチル)シクロブチル]ウレア

[0789] (実施例85)

N-{10-[3-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル}-N'-[(1s,3s)-3-ヒドロキシシクロブチル]ウレア

[0790] (実施例86)

N-{(4S,8S)-10-[3-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル}-N'-[(1r,3S)-3-ヒドロキシシクロブチル]ウレア

[0791] (実施例87)

N-{5-[3-(3,3-ジフルオロシクロヘキシル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル}-N'-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]ウレア

[0792] (実施例88)

N-{5-[3-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル}-N'-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ウレア

[0793] (実施例89)

N-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]-N'-(5-{3-[1-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)エチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)ウレア

[0794] (実施例90)

N-{(4S,8S)-10-[3-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル}-N'-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)ウレア

[0795] (実施例91)

N-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]-N'-(5-{3-[2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)プロパン-2-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)ウレア

[0796] (実施例92)

N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-N'-(5-{3-[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)ウレア

[0797] (実施例93)

N-{5-[3-(4-フルオロピシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル}-N'-メチルウレア

[0798] (実施例94)

N-{5-[3-(3,3-ジフルオロシクロペンチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル}-N'-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ウレア

[0799] (実施例95)

N-{5-[3-(4,4-ジフルオロオキササン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル}-N'-[(3R)-オキソラン-3-イル]ウレア

[0800] (実施例96)

N-(5-{3-[3-(ジフルオロメチル)ピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)-N'-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ウレア

[0801] (実施例97)

N-[(1r,3r)-3-ヒドロキシシクロブチル]-N'-(5-{3-[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)ウレア

[0802] (実施例98)

N-{5-[3-(4,4-ジフルオロオキササン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル}-N'-(2-メトキシエチル)ウレア

[0803] (実施例99)

N-{5-[3-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル}-N'-[(ピリミジン-5-イル)メチル]ウレア

[0804] (実施例100)

N-{5-[3-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル}-N'-[(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル]ウレア

[0805] (実施例101)

N-{5-[3-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル}-N'-[(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)メチル]ウレア

[0806] (実施例102)

N-{5-[3-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル}-N'-[(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル]ウレア

[0807] (実施例103)

N-{5-[3-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル}-N'-[(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]ウレア

[0808] (実施例104)

N-{5-[3-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル}-N'-[(1-ヒドロキシシクロプロピル)メチル]ウレア

[0809] (実施例105)

N-{5-[3-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル}-N'-[1-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル]ウレア

[0810] (実施例106)

N-{5-[3-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル}-N'-[(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル]ウレア

[0811] (実施例107)

N-{5-[3-(4-メトキシフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル}-N'-オキサン-4-イルウレア

[0812] (実施例108)

N-{5-[3-(3-メトキシフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル}-N'-オキサン-4-イルウレア

[0813] (実施例109)

N-(10-{5-[3-(ジフルオロメチル)フェニル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル)-N'-メチルウレア

[0814] (実施例110)

N-メチル-N'-(10-{5-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル)ウレア

[0815] (実施例111)

N-{10-[5-(3-tert-ブトキシフェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル}-N'-メチルウレア

[0816] (実施例112)

N-(10-{3-[3-(シクロプロパンカルボニル)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル)-N'-メチルウレア

[0817] (実施例113)

N-(10-{5-[3-(シクロブタンカルボニル)フェニル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル)-N'-メチルウレア

[0818] (実施例114)

N-(10-{5-[3-((シクロプロパンカルボニル)フェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル)-N'-(2,2,2-トリフルオロエチル)ウレア

[0819] (実施例115)

N-(10-{5-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル)-N'-[(3S)-オキソラン-3-イル]ウレア

[0820] (実施例116)

N-(10-{5-[3-(シクロプロパンカルボニル)-2-フルオロフェニル]-1,3-オキサゾール-2-イル}-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル)-N'-メチルウレア

[0821] (実施例117)

N-[(4S,8S)-10-{5-[3-(シクロプロパンカルボニル)フェニル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]-N'-プロパン-2-イルウレア

[0822] (実施例118)

N-[(4S,8S)-10-[5-(3-エチルフェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]-N'-メチルウレア

[0823] (実施例119)

N-メチル-N'-[(4S,8S)-10-{5-[3-(プロパン-2-イル)フェニル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]ウレア

[0824] (実施例120)

N-[(4S,8S)-10-[5-(3-メトキシフェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]-N'-メチルウレア

[0825] (実施例121)

N-[(4S,8S)-10-[5-(3-エトキシフェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]-N'-メチルウレア

[0826] (実施例122)

N-メチル-L-N'-[(4S, 8S)-10-(5-{3-[(プロパン-2-イル)オキシ]フェニル}-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]ウレア

[0827] (実施例123)

メチル 10-{5-[3-(シクロプロパンカルボニル)フェニル]-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル}-2-[(メチルカルバモイル)アミノ]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4, 8-エピミノ[1, 3]チアゾロ[5, 4-d]アゾシン-6(5H)-カルボキシレート

[0828] (実施例124)

N-(10-{3-[3-(ジフルオロメチル)フェニル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル}-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル)-N'-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]ウレア

[0829] (実施例125)

N-[(4R, 8R)-10-[3-(4-フルオロフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-6-(2-メチルプロパノイル)-4, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4, 8-エピミノ[1, 3]チアゾロ[5, 4-d]アゾシン-2-イル]-N'-メチルウレア

[0830] (実施例126)

N-{6-アセチル-10-[5-(6-メトキシピリジン-2-イル)-1, 3-オキサゾール-2-イル]-4, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4, 8-エピミノ[1, 3]チアゾロ[5, 4-d]アゾシン-2-イル}-N'-メチルウレア

[0831] (実施例127)

N-[(4R, 8R)-10-[3-(4-フルオロフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-6-(2-ヒドロキシエチル)-4, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4, 8-エピミノ[1, 3]チアゾロ[5, 4-d]アゾシン-2-イル]-N'-メチルウレア

[0832] (実施例128)

N-(6-アセチル-10-{5-[6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル]-1, 3-オキサゾール-2-イル}-4, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4, 8-エピミノ[1, 3]チアゾロ[5, 4-d]アゾシン-2-イル)-N'-メチルウレア

[0833] (実施例129)

N-{6-アセチル-10-[5-(6-メトキシピリジン-2-イル)-1,3-オキサゾール-2-イル]-4,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4,8-エピミノ[1,3]チアゾロ[5,4-d]アゾシン-2-イル}-N'-メチルウレア

[0834] (実施例130)

N-[6-アセチル-10-(5-フルオロ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4,8-エピミノ[1,3]チアゾロ[5,4-d]アゾシン-2-イル]-N'-メチルウレア

[0835] (実施例131)

メチル 10-[3-(3,3-ジフルオロシクロペンチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-2-[(メチルカルバモイル)アミノ]-4,7,8,9-テトラヒドロ-4,8-エピミノ[1,3]チアゾロ[5,4-d]アゾシン-6(5H)-カルボキシレート

[0836] (実施例132)

メチル 10-[3-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-2-[(メチルカルバモイル)アミノ]-4,7,8,9-テトラヒドロ-4,8-エピミノ[1,3]チアゾロ[5,4-d]アゾシン-6(5H)-カルボキシレート

[0837] (実施例133)

メチル 10-[3-(4-フルオロピシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-2-[(メチルカルバモイル)アミノ]-4,7,8,9-テトラヒドロ-4,8-エピミノ[1,3]チアゾロ[5,4-d]アゾシン-6(5H)-カルボキシレート

[0838] (実施例134)

エチル 2-[(メチルカルバモイル)アミノ]-10-{3-[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}-4,7,8,9-テトラヒドロ-4,8-エピミノ[1,3]チアゾロ[5,4-d]アゾシン-6(5H)-カルボキシレート

[0839] (実施例135)

メチル 10-{3-[3-(ジフルオロメチル)ピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}-2-[(メチルカルバモイル)アミノ]-4,7,8,9-テトラヒドロ-4,8-エピミノ[1,3]チアゾロ[5,4-d]アゾシン-6(5H)-カルボキシ

レート

[0840] (実施例136)

N-{6-アセチル-10-[3-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-4,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4,8-エピミノ[1,3]チアゾロ[5,4-d]アゾシン-2-イル}-N'-エチルウレア

[0841] (実施例137)

N-{6-アセチル-10-[3-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-4,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4,8-エピミノ[1,3]チアゾロ[5,4-d]アゾシン-2-イル}-N'-プロパン-2-イルウレア

[0842] (実施例138)

N-{6-アセチル-10-[3-(3-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-4,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4,8-エピミノ[1,3]チアゾロ[5,4-d]アゾシン-2-イル}-N'-メチルウレア

[0843] (実施例139)

N-{6-アセチル-10-[5-(3-クロロフェニル)-1,3-オキサゾール-2-イル]-4,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4,8-エピミノ[1,3]チアゾロ[5,4-d]アゾシン-2-イル}-N'-メチルウレア

[0844] (実施例140)

N-{6-アセチル-10-[3-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-4,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4,8-エピミノ[1,3]チアゾロ[5,4-d]アゾシン-2-イル}-N'-[(3R)-オキソラン-3-イル]ウレア

[0845] (実施例141)

メチル 10-(5-メトキシ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-[(メチルカルバモイル)アミノ]-4,7,8,9-テトラヒドロ-4,8-エピミノ[1,3]チアゾロ[5,4-d]アゾシン-6(5H)-カルボキシレート

[0846] (実施例142)

メチル 10-[3-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-2-[(メチルカルバモイル)アミノ]-4,7,8,9-テトラヒドロ-4,8-エピミノ[

1,3]チアゾロ[5,4-d]アゾシン-6(5H)-カルボキシレート

[0847] (実施例143)

プロパン-2-イル 10-[3-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-2-[(オキサン-4-イル)カルバモイル]アミノ-4,7,8,9-テトラヒドロ-4,8-エピミノ[1,3]チアゾロ[5,4-d]アゾシン-6(5H)-カルボキシレート

[0848] (実施例144)

N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-N'-{(4S,8S)-10-[5-(トリフルオロメチル)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキシシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル}ウレア

[0849] (実施例145)

N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-N'-[(4S,8S)-10-(5-メチル-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキシシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]ウレア

[0850] (実施例146)

N-[(4S,8S)-10-(5,6-ジフルオロ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキシシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]-N'-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ウレア

[0851] (実施例147)

N-[(4S,8S)-10-(5,7-ジフルオロ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキシシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]-N'-(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]ウレア

[0852] (実施例148)

N-[(4S,8S)-10-(5,6-ジメチル-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキシシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]-N'-(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]ウレア

[0853] (実施例149)

N-[(4S,8S)-10-(5-クロロ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキシシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]-N'-(1

r, 4r)-4-ヒドロキシシクロヘキシル]ウレア

[0854] (実施例150)

N-[(4S, 8S)-10-(5-クロロ-1, 3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]-N'-[(4-ヒドロキシオキサン-4-イル)メチル]ウレア

[0855] (実施例151)

N-[(4S, 8S)-10-(5-メトキシ-1, 3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]-N'-[(3S)-オキソラン-3-イル]ウレア

[0856] (実施例152)

N-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]-N'-{9-[5-(メタンスルホニル)-1, 3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4H-5, 8-エピミノシクロヘプタ[d][1, 3]チアゾール-2-イル}ウレア

[0857] (実施例153)

N-{5-[5-(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)-1, 2-オキサゾール-3-イル]-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ[1, 3]チアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル]-N'-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]ウレア

[0858] (実施例154)

N-{(4S, 8S)-10-[5-(4-フルオロフェニル)-1, 2-オキサゾール-3-イル]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル}-N'-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]ウレア

[0859] (実施例155)

N-{(4S, 8S)-10-[5-(4-フルオロフェニル)-1, 2-オキサゾール-3-イル]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル}-N'-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]ウレア

[0860] (実施例156)

N-[(4S, 8S)-10-{5-[3-(ジフルオロメチル)フェニル]-1, 2-オキサゾール-3-イル}-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾ

ール-2-イル]-N'-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]ウレア

[0861] (実施例157)

N-[(4S, 8S)-10-[5-(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)-1, 2-オキサゾール-3-イル]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]-N'-[(3R)-オキソラン-3-イル]ウレア

[0862] (実施例158)

N-[(4S, 8S)-10-[5-(4-フルオロフェニル)-1, 2-オキサゾール-3-イル]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]-N'-[(1s, 3R)-3-ヒドロキシシクロブチル]ウレア

[0863] (実施例159)

N-[(4S, 8S)-10-[5-(4-フルオロフェニル)-1, 2-オキサゾール-3-イル]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]-N'-[(1r, 4r)-4-ヒドロキシシクロヘキシル]ウレア

[0864] (実施例160)

N-[(4S, 8S)-10-[5-(4-フルオロフェニル)-1, 2-オキサゾール-3-イル]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]-N'-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)ウレア

[0865] (実施例161)

N-[(4S, 8S)-10-[5-(4-フルオロフェニル)-1, 2-オキサゾール-3-イル]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]-N'-オキサン-4-イルウレア

[0866] (実施例162)

N-[(4S, 8S)-10-[5-(6-メトキシピリジン-2-イル)-1, 2-オキサゾール-3-イル]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]-N'-[(3S)-オキソラン-3-イル]ウレア

[0867] (実施例163)

N-[(4S, 8S)-10-[5-(6-メトキシピリジン-2-イル)-1, 2-オキサゾール-3-イル]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール

-2-イル}-N'-[(3R)-オキソラン-3-イル]ウレア

[0868] (実施例164)

N-[(4S, 8S)-10-[5-(3-メトキシフェニル)-1,2-オキサゾール-3-イル]-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル}-N'-[(3R)-オキソラン-3-イル]ウレア

[0869] (実施例165)

N-(1,1-ジオキソ-1λ⁶-チアン-4-イル)-N'-[(4S, 8S)-10-[5-(4-フルオロフェニル)-1,2-オキサゾール-3-イル]-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]ウレア

[0870] (実施例166)

N-(10-[5-[3-(ジフルオロメチル)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-イル]-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル)-N'-[(1r, 3r)-3-ヒドロキシシクロブチル]ウレア

[0871] (実施例167)

N-[(4S, 8S)-10-[5-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-イル]-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]-N'-[(1r, 3S)-3-ヒドロキシシクロブチル]ウレア

[0872] (実施例168)

N-[(4S, 8S)-10-[5-[3-(ジフルオロメチル)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-イル]-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]-N'-[(2S)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]ウレア

[0873] (実施例169)

N-[(4S, 8S)-10-[5-[6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル]-1,3-オキサゾール-2-イル]-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]-N'-[(2S)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]ウレア

[0874] (実施例170)

N-[(4S, 8S)-10-[5-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-イル]-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チア

ゾール-2-イル]-N'-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)ウレア

[0875] (実施例171)

N-[(4S, 8S)-10-{5-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-イル}-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]-N'-(2R)-2-ヒドロキシプロピル]ウレア

[0876] (実施例172)

N-[(4S, 8S)-10-{5-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-イル}-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]-N'-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ウレア

[0877] (実施例173)

N-[(4S, 8S)-10-{5-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-イル}-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]-N'-(2S)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]ウレア

[0878] (実施例174)

N-[(4S, 8S)-10-{5-[6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル]-1,3-オキサゾール-2-イル}-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]-N'-(2S)-2-ヒドロキシプロピル]ウレア

[0879] (実施例175)

N-[(4S, 8S)-10-{5-[6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル]-1,3-オキサゾール-2-イル}-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]-N'-(3R,4S)-4-ヒドロキシオキソラン-3-イル]ウレア

[0880] (実施例176)

N-[(4S, 8S)-10-{5-[6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル]-1,3-オキサゾール-2-イル}-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]-N'-(1r,4r)-4-ヒドロキシシクロヘキシル]ウレア

[0881] (実施例177)

N-[(4S, 8S)-10-{5-[6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル]-1,3-オキサゾール-2-イル}-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,

3]チアゾール-2-イル]-N'-[(2-ヒドロキシピリジン-4-イル)メチル]ウレア

[0882] (実施例178)

N-[(4S, 8S)-10-{5-[6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル]-1,3-オキサゾール-2-イル}-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]-N'-[(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)メチル]ウレア

[0883] (実施例179)

N-[(4S, 8S)-10-{5-[6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル]-1,3-オキサゾール-2-イル}-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]-N'-[(1-ヒドロキシシクロプロピル)メチル]ウレア

[0884] (実施例180)

N-[(4S, 8S)-10-{5-[6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル]-1,3-オキサゾール-2-イル}-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]-N'-(1,1-ジオキソ-1 λ ⁶チアン-4-イル)ウレア

[0885] (実施例181)

N-[(4S, 8S)-10-{5-[6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル]-1,3-オキサゾール-2-イル}-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]-N'-[1-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル]ウレア

[0886] (実施例182)

N-[(3R)-1-アセチルピロリジン-3-イル]-N'-[(4S, 8S)-10-{5-[6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル]-1,3-オキサゾール-2-イル}-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]ウレア

[0887] (実施例183)

N-(1-アセチルアゼチジン-3-イル)-N'-[(4S, 8S)-10-{5-[6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル]-1,3-オキサゾール-2-イル}-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]ウレア

[0888] (実施例184)

N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-N'-{(4S, 8S)-10-[5-(6-メトキシピリジ

ン-2-イル)-1,3-オキサゾール-2-イル]-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピ
ミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル}ウレア

[0889] (実施例185)

N-{(4S,8S)-10-[5-(6-メトキシピリジン-2-イル)-1,3-オキサゾール-2-イル]
-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール
-2-イル}-N'-[(3R)-オキソラン-3-イル]ウレア

[0890] (実施例186)

N-{(4S,8S)-10-[5-(6-メトキシピリジン-2-イル)-1,3-オキサゾール-2-イル]
-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール
-2-イル}-N'-オキサン-4-イルウレア

[0891] (実施例187)

N-[(1s,4s)-4-ヒドロキシシクロヘキシル]-N'-{(4S,8S)-10-[5-(6-メトキシ
ピリジン-2-イル)-1,3-オキサゾール-2-イル]-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8
-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル}ウレア

[0892] (実施例188)

N-[(1r,4r)-4-ヒドロキシシクロヘキシル]-N'-{(4S,8S)-10-[5-(6-メトキシ
ピリジン-2-イル)-1,3-オキサゾール-2-イル]-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8
-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル}ウレア

[0893] (実施例189)

N-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]-N'-[5-(5-メトキシ-1,3-ベンゾオキ
サゾール-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-
イル]ウレア

[0894] (実施例190)

N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-N'-[5-(5-メトキシ-1,3-ベンゾオキサ
ゾール-2-イル)-6,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]
ピリジン-2-イル]ウレア

[0895] (実施例191)

N-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]-N'-{5-[4-(オキサン-3-イル)ピリミ

ジン-2-イル]-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ[1, 3]チアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル}
ウレア

[0896] (実施例192)

N-[(1*r*, 3*r*)-3-ヒドロキシシクロブチル]-N'-{5-[4-(オキサン-3-イル)ピリミ
ジン-2-イル]-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ[1, 3]チアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル}
ウレア

[0897] (実施例193)

N-[(2*R*)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]-N'-{(4*S*, 8*S*)-10-[5-(6-メトキシ-5-
メチルピリジン-2-イル)-1, 3-オキサゾール-2-イル]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-
5*H*-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-*d*][1, 3]チアゾール-2-イル}ウレア

[0898] 以下に、実施例に記載の化合物の構造式とその物理化学的データをまとめ
た。

[0899]

[表2-1]

No.	Structure	Data
1(1a)		^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 2.86-2.74 (1 H, m), 2.50-1.92 (8H, m).
1(1c)		^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm)= 10.43 (1H, br s), 6.43 (1H, br s), 4.37 (2H, s), 3.50 (2H, t, J = 6.0 Hz), 2.71-2.67 (5H, m).
1(1d)		^1H NMR(500MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm)= 10.62-10.34 (1H, br s), 6.56-6.35 (1H, m), 4.65 (2H, s), 3.84 (2H, t, J =5.6 Hz), 2.86-2.75 (1H, m), 2.73-2.63 (5H, m), 2.32-1.86 (6H, m), 1.84-1.61 (2H, m). MS(ESI) m/z : 399 ($M + H$) $^+$
2(2a)		^1H NMR(500MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm)= 10.53 (1H, br s), 8.10 (1H, br s), 7.57 (1H, s), 7.06 (1H, br s), 6.59 (1H, br s), 4.97 (2H, br s), 4.27 (1H, br s), 3.86 (1H, br s), 2.89-2.84 (2H, m), 2.67 (3H, d, J = 4.9 Hz). MS(APCI) m/z : 323 ($M + H$) $^+$
2(2b)		^1H NMR(500MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm)= 9.25 (1H, br s), 7.07 (1H, br s), 6.45 (1H, br s), 4.81 (2H, br s), 4.03 (2H, t, J = 5.6 Hz), 2.67 (3H, d, J = 4.9 Hz), 2.64-2.59 (2H, m). MS(APCI) m/z : 287 ($M + H$) $^+$
2(2c)		^1H NMR(500MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm)= 11.56 (1H, s), 10.40 (1H, s), 10.02 (1H, s), 6.42 (1H, s), 4.94 (2H, s), 4.13 (2H, t, J = 5.4 Hz), 2.71-2.65 (5H, m). MS(APCI) m/z : 383 ($M + H$) $^+$
2(2d)		^1H NMR(500MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm)= 10.42 (1H, s), 6.41 (1H, s), 4.66 (2H, s), 3.85 (2H, t, J = 5.7 Hz), 2.75 (2H, t, J = 5.7 Hz), 2.68 (3H, d, J = 4.4 Hz). MS(APCI) m/z : 349 ($M + H$) $^+$

[0900]

[表2-2]

3(3a)		^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 3.94-3.88 (1 H, m), 3.68 (3H, s), 3.56-3.52 (1H, m), 3.40-3.36 (1H, m), 1.33 (3H, d, J = 7.6 Hz), 1.16 (3H, t, J = 7.2 Hz).
3(3b)		^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 10.13 (1H, br s), 4.04-3.99 (1H, m), 3.69-3.62 (1H, m), 3.57-3.49 (1H, m), 1.46 (3H, d, J = 7.2 Hz), 1.25 (3H, t, J = 7.2 Hz).
3(3c)		MS(ESI) m/z :387 ($M + H$) $^+$
3(3d)		^1H NMR(400MHz, DMSO-d_6): δ (ppm)= 6.87 (1H, br s), 4.61-4.55 (3H, m), 3.76 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.47-3.42 (2H, m), 2.71-2.66 (5H, m), 1.44 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.09 (3H, t, J = 7.2 Hz). MS(ESI) m/z :353 ($M + H$) $^+$.
4(4a)		^1H NMR(400MHz, DMSO-d_6): δ (ppm)= 12.85 (1H, br s), 4.22-4.04 (3H, m), 1.33 (3H, d, J = 6.8 Hz).
4(4b)		^1H NMR(400MHz, DMSO-d_6): δ (ppm)= 7.25 (2H, d, J = 16.8 Hz), 4.14-3.93 (3H, m), 1.28 (3H, d, J = 6.8 Hz).
4(4c)		^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 4.82-4.77 (1H, m), 4.32-4.21 (2H, m), 1.52 (3H, d, J = 6.8 Hz).
4(4d)		^1H NMR(400MHz, DMSO-d_6): δ (ppm)= 10.45 (1H, br s), 6.48-6.40 (1H, m), 4.72-4.63 (3H, m), 4.15-4.02 (2H, m), 3.88 (2H, t, J = 5.6 Hz), 2.73 (2H, t, J = 5.6 Hz), 2.68 (3H, d, J = 4.4 Hz), 1.46 (3H, d, J = 6.8 Hz). MS(ESI) m/z :407 ($M + H$) $^+$

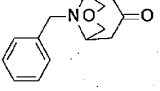
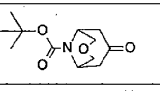
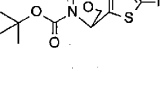
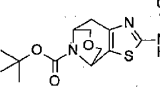
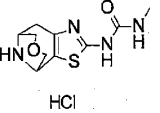
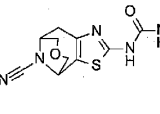
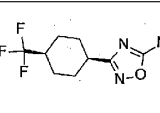
[0901]

[表2-3]

5(5a)		^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6): δ (ppm)= 11.70 (1H, br s), 6.02-5.90 (1H, m), 5.41-5.32 (1H, m), 5.28-5.23 (1H, m), 4.67 (2H, d, J = 5.6 Hz), 4.46 (2H, s), 3.62 (2H, t, J = 5.6 Hz), 2.59 (2H, t, J = 5.6 Hz), 1.42 (9H, s).
5(5b)		^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6): δ (ppm)= 11.76 (1H, br s), 6.03-5.90 (1H, m), 5.37 (1H, dd, J = 17.2, 1.6 Hz), 5.31-5.19 (1H, m), 4.74-4.63 (4H, m), 3.86 (2H, t, J = 5.6 Hz), 2.87-2.69 (3H, m), 2.10-1.87 (6H, m), 1.77-1.61 (2H, m). MS(ESI) m/z :426 ($M + H$) $^+$
5(5c)		^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6): δ (ppm)= 6.90 (2H, s), 4.53 (2H, s), 3.81 (2H, t, J = 5.6 Hz), 2.87-2.74 (1H, m), 2.62-2.55 (2H, m), 2.31-1.85 (6H, m), 1.81-1.62 (2H, m). MS(APCI) m/z : 342 ($M + H$) $^+$
5(5d)		^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6): δ (ppm)= 10.21 (1H, br s), 6.57 (1H, d, J = 8.0 Hz), 4.88-4.84 (1H, m), 4.65 (2H, s), 3.84 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.75-3.63 (1H, m), 3.36 (2H, t, J = 4.4 Hz), 2.85-2.77 (1H, m), 2.73-2.68 (2H, m), 2.11-1.85 (6H, m), 1.77-1.64 (2H, m), 1.08 (3H, d, J = 6.6 Hz). MS(APCI) m/z :443 ($M + H$) $^+$
6(6a)		MS(APCI/ESI) m/z :196 ($M + H$) $^+$
6(6b)		^1H NMR(500MHz,CDCl $_3$): δ (ppm)= 2.98-2.94 (1H, m), 2.12-2.06 (2H, m), 2.06-1.96 (1H, m), 1.96-1.90 (2H, m), 1.74-1.65 (2H, m), 1.60-1.52 (2H, m).
6(6c)		^1H NMR(500MHz,CDCl $_3$): δ (ppm)= 6.43 (1H, br s), 4.46 (2H, br s), 2.41-2.37 (1H, m), 2.15-2.05 (1H, m), 1.97-1.90 (2H, m), 1.84-1.76 (2H, m), 1.70-1.63 (2H, m), 1.63-1.56 (2H, m).

[0902]

[表2-4]

6(6d)		$^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3): \delta(\text{ppm}) = 7.50\text{--}7.30$ (5 H, m), $4.00\text{--}3.79$ (4H, m), $3.78\text{--}3.64$ (2H, m), 3.19 (2H, d, $J = 4.8$ Hz), 2.77 (2H, dd, $J = 15.2, 4.8$ Hz), $2.42\text{--}2.26$ (2H, m). MS(ESI) m/z : 232 (M + H) ⁺
6(6e)		$^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3): \delta(\text{ppm}) = 4.54\text{--}4.35$ (2 H, m), $3.89\text{--}3.61$ (4H, m), $2.75\text{--}2.39$ (4H, m), $1.57\text{--}1.46$ (9H, m).
6(6f)		$^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3): \delta(\text{ppm}) = 5.11\text{--}4.86$ (3 H, m), $4.42\text{--}4.20$ (1H, m), $3.95\text{--}3.77$ (2H, m), $3.76\text{--}3.57$ (2H, m), $3.22\text{--}3.02$ (1H, m), 2.64 (1H, dd, $J = 17.2, 5.6$ Hz), 1.46 (9H, d, $J = 6.0$ Hz). MS(ESI) m/z : 298 (M + H) ⁺
6(6g)		$^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3): \delta(\text{ppm}) = 10.47$ (1H, br s), $5.20\text{--}4.95$ (1H, m), $4.47\text{--}4.25$ (1H, m), $3.97\text{--}3.70$ (3H, m), $3.68\text{--}3.57$ (1H, m), $3.33\text{--}3.07$ (1H, m), 2.92 (3H, d, $J = 4.8$ Hz), $2.79\text{--}2.67$ (1H, m), $1.52\text{--}1.37$ (9H, m). MS(ESI) m/z : 355 (M + H) ⁺
6(6h)		$^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6): \delta(\text{ppm}) = 10.63$ (1H, d, $J = 10.0$ Hz), 9.57 (1H, d, $J = 10.0$ Hz), 6.95 (1H, br s), 6.48 (1H, br s), 4.80 (1H, s), $4.09\text{--}3.88$ (3H, m), 3.82 (1H, d, $J = 6.4$ Hz), 3.59 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), $3.22\text{--}3.09$ (1H, m), 2.86 (1H, d, $J = 17.6$ Hz), 2.68 (3H, s). MS(ESI) m/z : 255 (M + H) ⁺
6(6i)		$^1\text{H NMR}(500\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6): \delta(\text{ppm}) = 10.43$ (1H, s), 6.39 (1H, br s), 4.73 (1H, s), $3.84\text{--}3.81$ (2H, m), $3.79\text{--}3.76$ (1H, m), $3.75\text{--}3.72$ (1H, m), $3.49\text{--}3.45$ (1H, m), 3.10 (1H, dd, $J = 17.6, 7.3$ Hz), 2.69 (1H, d, $J = 17.6$ Hz), 2.65 (3H, d, $J = 4.4$ Hz). MS(APCI/ESI) m/z : 280 (M + H) ⁺
6(6j)		$^1\text{H NMR}(500\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6): \delta(\text{ppm}) = 10.36$ (1H, s), 6.36 (1H, br s), 5.18 (1H, s), 4.30 (1H, d, $J = 6.3$ Hz), 3.90 (1H, d, $J = 11.7$ Hz), $3.82\text{--}3.78$ (1H, m), $3.76\text{--}3.73$ (1H, m), $3.57\text{--}3.54$ (1H, m), 3.04 (1H, dd, $J = 17.3, 7.1$ Hz), $2.96\text{--}2.91$ (1H, m), 2.70 (1H, d, $J = 17.3$ Hz), 2.64 (3H, d, $J = 4.4$ Hz), $2.36\text{--}2.26$ (1H, m), $2.05\text{--}1.97$ (2H, m), $1.71\text{--}1.63$ (4H, m), $1.50\text{--}1.38$ (2H, m). MS(APCI/ESI) m/z : 473 (M + H) ⁺

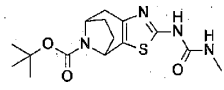
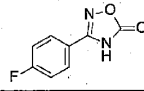
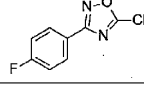
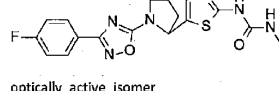
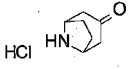
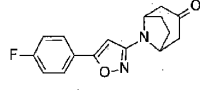
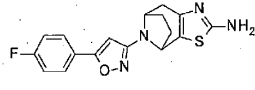
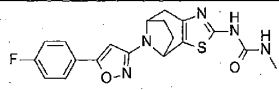
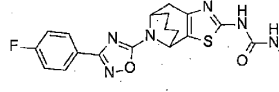
[0903]

[表2-5]

7(7a)		^1H NMR(400MHz,CDCl ₃): δ (ppm)= 5.08-4.88 (1 H, m), 4.83-4.77 (2H, m), 4.40-4.21 (1H, m), 3.95-3.77 (2H, m), 3.76-3.56 (2H, m), 3.22-3.03 (1H, m), 2.65 (1H, dd, J= 17.2, 5.6 Hz), 1.45 (9H, d, J= 6.0 Hz). MS(ESI) m/z:298 (M + H) ⁺
7(7b)		^1H NMR(400MHz,DMSO-d ₆): δ (ppm)= 10.54 (1H, d, J =10.0 Hz), 9.52 (1H, d, J =9.6 Hz), 6.86 (1H, s), 5.36-5.23 (2H, m), 4.80 (1H, s), 4.00-3.88 (2H, m), 3.82 (1H, d, J =6.0 Hz), 3.65-3.55 (1H, m), 3.23-3.10 (1H, m), 2.90-2.82 (1H, m), 2.68 (3H, s). MS(ESI) m/z:255 (M + H) ⁺
7(7c)		^1H NMR (400MHz,CD ₃ OD): δ (ppm)= 5.23 (1H, s), 4.43 (1H, d, J =6.8 Hz), 4.04-3.84 (3H, m), 3.72 (1H, d, J =11.2 Hz), 3.22 (1H, dd, J = 17.2, 7.2 Hz), 2.86-2.71 (5H, m), 2.39-2.20 (1H, m), 2.17-1.75 (7H, m). MS(ESI) m/z:441 (M + H) ⁺
8(8a)		^1H NMR(400MHz,CDCl ₃): δ (ppm)= 8.41 (1H, br s), 7.50-7.48 (1H, m), 7.44 (1H, s), 7.37 (1H, t, J = 8.4 Hz), 7.25-7.21 (1H, m), 4.83 (2H, s).
8(8b)		^1H NMR (400 MHz,CD ₃ OD): δ (ppm)= 8.04-7.97 (1H, m), 7.87 (1H, s), 7.62 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.47-7.46 (1H, m), 4.87 (2H, s), 4.11 (2H, t, J = 5.8 Hz), 2.95 (2H, t, J = 5.8 Hz), 2.88 (3H, s). MS(ESI) m/z:441 (M + H) ⁺
9		^1H NMR(500MHz,DMSO-d ₆): δ (ppm)= 10.41 (1H, s), 7.87 (1H, dd, J = 7.3, 1.5 Hz), 7.80-7.76 (1H, m), 7.32 (1H, t, J = 9.3 Hz), 6.41 (1H, s), 4.67 (2H, s), 3.86 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.75 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.68 (3H, d, J = 4.4 Hz), 2.31 (3H, d, J = 1.0 Hz). MS(APCI) m/z :389 (M + H) ⁺
10(10a)		^1H NMR(400MHz,CDCl ₃): δ (ppm)= 5.12-4.96 (2H, m), 4.94-4.69 (1H, m), 4.61-4.32 (1H, m), 3.34-3.04 (1H, m), 2.44-2.19 (2H, m), 2.16-2.02 (1H, m), 2.01-1.90 (1H, m), 1.70-1.60 (1H, m), 1.43 (9H, s). MS(ESI) m/z:282 (M + H) ⁺
10(10b)		^1H NMR(400MHz,CDCl ₃): δ (ppm)= 4.96-4.83 (3H, m), 4.59-4.36 (1H, m), 3.34-3.07 (1H, m), 2.44-2.19 (2H, m), 2.16-2.04 (1H, m), 1.98 (1H, t, J= 9.6 Hz), 1.70-1.61 (1H, m), 1.43 (9H, s). MS(ESI) m/z:282 (M + H) ⁺

[0904]

[表2-6]

10(10c)	 optically active isomer	¹ H NMR(400MHz,CDCl ₃):δ(ppm)= 5.13-4.86 (1 H, m), 4.67-4.44 (1H, m), 3.43-3.07 (1H, m), 2.92 (3H, d, J= 4.8 Hz), 2.45 (1H, d, J= 16.4 Hz), 2.36-2.09 (2H, m), 2.00 (1H, t, J= 9.6 Hz), 1.68-1.62 (1H, m), 1.41 (9H, s). MS(ESI) m/z:339 (M + H) ⁺
10(10e)		¹ H NMR(500MHz,DMSO-d ₆):δ(ppm)= 12.99 (1H, s), 7.90-7.85 (2H, m), 7.48-7.43 (2H, m). MS(APCI) m/z:179 (M - H) ⁻
10(10f)		¹ H NMR(500MHz,CDCl ₃):δ(ppm)= 8.06-8.04 (2 H, m), 7.19 (2H, t, J = 8.5 Hz).
10(10g)	 optically active isomer	¹ H NMR(400MHz,CDCl ₃):δ(ppm)= 10.24 (1H, br s), 8.03-7.91 (2H, m), 7.16-7.06 (2H, m), 5.24 (1H, d, J= 5.6 Hz), 4.83 (1H, dd, J= 7.6, 4.4 Hz), 3.54-3.42 (1H, m), 2.89 (3H, d, J= 4.8 Hz), 2.60 (1H, d, J= 16.4 Hz), 2.55-2.43 (1H, m), 2.42-2.30 (1H, m), 2.25-2.14 (1H, m), 1.92-1.83 (1H, m). MS(ESI) m/z:401 (M + H) ⁺
11(11a)	 HCl	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) :δ(ppm)= 4.37 (2 H, br s), 3.11-2.94 (2H, m), 2.66-2.49 (2H, m), 2.33-2.25 (2H, m), 2.04-1.97 (2H, m).
11(11b)		¹ H NMR(400MHz,CDCl ₃):δ(ppm)= 7.78-7.75 (2 H, m), 7.20-7.16 (2H, m), 6.22 (1H, s), 4.45-4.42 (2H, m), 2.92-2.88 (2H, m), 2.43-2.40 (2 H, m), 2.25-2.18 (2H, m), 1.79-1.78 (2H, m).
11(11c)		¹ H NMR(400MHz,CDCl ₃):δ(ppm)= 7.64-7.60 (2 H, m), 7.07-7.02 (2H, m), 6.06 (1H, s), 4.93-4.90 (2H, m), 4.70-4.69 (1H, m), 4.38-4.35 (1 H, m), 3.24-3.20 (1H, m), 2.08-2.03 (1H, m), 1.80-1.73 (2H, m), 1.28-1.19 (2H, m).
11(11d)		¹ H NMR(400MHz,CDCl ₃):δ(ppm)= 7.72-7.69 (2 H, m), 7.13 (2H, t, J= 8.6 Hz), 6.14 (1H, s), 4.84 (1H, d, J= 5.6 Hz), 4.55-4.52 (1H, m), 3.48-3.43 (1H, m), 2.90 (3H, d, J= 4.8 Hz), 2.48-2.44 (2H, m), 2.38-2.33 (1H, m), 2.17-2.12 (1H, m), 1.88-1.80 (1H, m). MS(ESI) m/z:400 (M + H) ⁺
12(12b)	 optically active isomer	¹ H NMR(400MHz,DMSO-d ₆):δ(ppm)= 10.38 (1H, s), 8.03-7.86 (2H, m), 7.40-7.30 (2H, m), 6.40 (1H, d, J= 4.4 Hz), 5.45 (1H, s), 4.69-4.63 (1H, m), 3.13 (1H, dd, J= 17.2, 7.6 Hz), 2.67 (3H, d, J= 4.8 Hz), 2.61 (1H, d, J= 17.6 Hz), 1.99-1.82 (2H, m), 1.82-1.73 (1H, m), 1.71-1.63 (1H, m), 1.57-1.46 (1H, m), 1.48-1.31 (1 H, m). MS(ESI) m/z:415 (M + H) ⁺

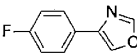
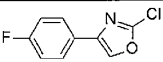
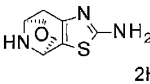
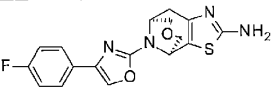
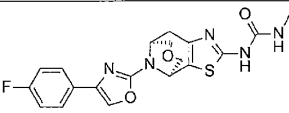
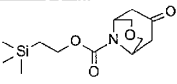
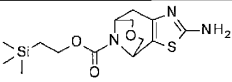
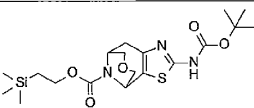
[0905]

[表2-7]

13(13a)		MS(ESI) m/z:417 (M + H) ⁺
13(13b)		¹ H NMR(400MHz,DMSO-d ₆):δ(ppm)= 10.41 (1H, s), 8.00-7.83 (2H, m), 7.35 (2H, t, J= 8.8 Hz), 6.39 (1H, s), 5.33 (1H, s), 4.45 (1H, d, J= 6.4 Hz), 4.00-3.90 (1H, m), 3.94-3.78 (2H, m), 3.63 (1H, d, J= 11.2 Hz), 3.15 (1H, dd, J= 17.2, 7.2 Hz), 2.77 (1H, d, J= 17.2 Hz), 2.67 (3H, d, J= 4.4 Hz). MS(ESI) m/z:417 (M + H) ⁺
14(14a)		¹ H NMR(400MHz,DMSO-d ₆):δ(ppm)= 10.08 (1H, s), 8.14-8.04 (2H, m), 7.91 (1H, d, J= 7.6 Hz), 7.81-7.74 (1H, m), 7.17 (1H, t, J= 55.6 Hz).
14(14b)		¹ H NMR(400MHz,CDCl ₃):δ(ppm)= 7.96 (1H, s), 7.84-7.75 (2H, m), 7.57-7.47 (2H, m), 7.44 (1H, s), 6.70 (1H, t, J= 56.4 Hz).
14(14c)		¹ H NMR(400MHz,CDCl ₃):δ(ppm)= 7.77-7.69 (2H, m), 7.58-7.48 (2H, m), 7.37 (1H, s), 6.70 (1H, t, J= 56.4 Hz).
14(14d)		¹ H NMR(400MHz,DMSO-d ₆):δ(ppm)= 10.45 (1H, br s), 7.76-7.70 (2H, m), 7.54 (1H, t, J= 8.0 Hz), 7.47 (1H, s), 7.43 (1H, d, J= 8.0 Hz), 7.04 (1H, t, J= 56 Hz), 6.57 (1H, br s), 5.26 (1H, s), 4.36 (1H, d, J= 6.4 Hz), 4.00-3.93 (1H, m), 3.90-3.78 (2H, m), 3.63 (1H, d, J= 10.8 Hz), 3.13 (1H, dd, J= 17.2, 7.2 Hz), 2.73-2.64 (4H, m). MS(ESI) m/z:448 (M + H) ⁺
15		¹ H NMR(400MHz,CDCl ₃):δ(ppm)= 10.36 (1H, br s), 7.74-7.68 (1H, m), 7.39 (1H, s), 7.13 (1H, d, J= 7.6 Hz), 6.66-6.62 (1H, m), 6.41 (1H, d, J= 4.8 Hz), 5.25 (1H, s), 4.36 (1H, d, J= 6.8 Hz), 3.99-3.93 (1H, m), 3.89-3.78 (5H, m), 3.62-3.59 (1H, m), 3.12 (1H, dd, J= 17.2, 7.2 Hz), 2.73-2.63 (4H, m).
16		¹ H NMR(400MHz,DMSO-d ₆):δ(ppm)= 10.28 (1H, br s), 7.86-7.71 (2H, m), 7.37 (2H, t, J=8.8 Hz), 6.95 (1H, s), 6.53-6.35 (1H, m), 4.88 (1H, s), 4.09-4.02 (1H, m), 3.99-3.78 (4H, m), 3.66-3.57 (1H, m), 3.15-3.03 (1H, m), 2.66 (3H, d, J=4.8 Hz). MS(ESI) m/z:416 (M + H) ⁺

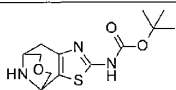
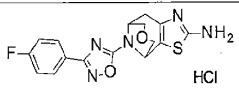
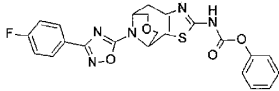
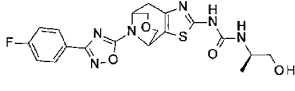
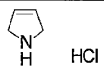
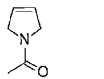
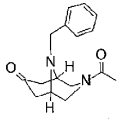
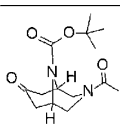
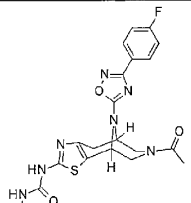
[0906]

[表2-8]

17(17a)		¹ H NMR(500MHz,CDCl ₃):δ(ppm)= 7.93 (1H, s), 7.91 (1H, s), 7.75-7.70 (2H, m), 7.14-7.08 (2H, m). MS(APCI) m/z:164 (M + H) ⁺
17(17b)		¹ H NMR(500MHz,CDCl ₃):δ(ppm)= 7.85 (1H, s), 7.70-7.64 (2H, m), 7.14-7.08 (2H, m). MS(APCI) m/z:198 (M + H) ⁺
17(17c)	 2HCl	¹ H NMR(500MHz,DMSO-d ₆):δ(ppm)= 11.37-11.25 (1H, m), 5.19-5.10 (1H, m), 4.30-3.99 (4H, m), 3.92-3.81 (1H, m), 3.69-3.49 (3H, m), 2.99-2.91 (1H, m), 2.70-2.60 (1H, m). MS(APCI) m/z:198 (M + H) ⁺
17(17d)		¹ H NMR(500MHz,DMSO-d ₆):δ(ppm)= 8.12 (1H, s), 7.72-7.67 (2H, m), 7.25-7.20 (2H, m), 6.81 (2H, s), 4.99 (1H, s), 4.24 (1H, d, J = 6.8 Hz), 3.92 (1H, d, J = 11.2 Hz), 3.82 (1H, d, J = 9.8 Hz), 3.75 (1H, d, J = 9.8 Hz), 3.57 (1H, d, J = 11.2 Hz), 3.03 (1H, dd, J = 17.1, 6.8 Hz), 2.53 (1H, d, J = 17.1 Hz). MS(APCI) m/z:359 (M + H) ⁺
17(17e)		¹ H NMR(500MHz,DMSO-d ₆):δ(ppm)= 10.35 (1H, s), 8.12 (1H, s), 7.72-7.66 (2H, m), 7.26-7.19 (2H, m), 6.38 (1H, s), 5.16 (1H, s), 4.30 (1H, d, J = 7.1 Hz), 3.95 (1H, d, J = 11.2 Hz), 3.85 (1H, d, J = 11.2 Hz), 3.80 (1H, d, J = 11.2 Hz), 3.61 (1H, d, J = 11.2 Hz), 3.13 (1H, dd, J = 17.3, 7.1 Hz), 2.70-2.65 (4H, m). MS(APCI) m/z:416 (M + H) ⁺
18(18a)		¹ H NMR(400MHz,CDCl ₃):δ(ppm)= 4.58-4.33 (2H, m), 4.25-4.12 (2H, m), 3.87-3.54 (4H, m), 2.68-2.33 (4H, m), 1.03-0.92 (2H, m), 0.00 (9H, s).
18(18b)		¹ H NMR(400MHz,CDCl ₃):δ(ppm)= 5.36 (2H, br s), 5.12-4.85 (1H, m), 4.45-3.97 (3H, m), 3.9-3.46 (4H, m), 3.15-2.96 (1H, m), 2.60 (1H, dd, J = 17.2, 4.8 Hz), 0.96 (2H, t, J = 8.4 Hz), 0.00 (9H, s).
18(18c)		¹ H NMR(400MHz,CDCl ₃):δ(ppm)= 10.4 (1H, br s), 5.32-5.08 (1H, m), 4.50-4.31 (1H, m), 4.2-9-4.15 (2H, m), 3.96-3.74 (3H, m), 3.72-3.60 (1H, m), 3.36-3.10 (1H, m), 2.83 (1H, dd, J = 16.8, 2.8 Hz), 1.56 (9H, s), 1.05-0.94 (2H, m), 0.04 (9H, s).

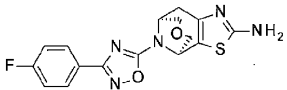
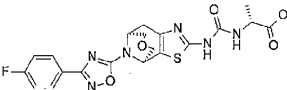
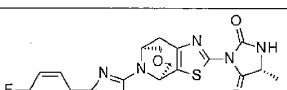
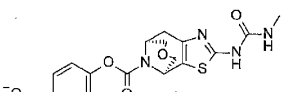
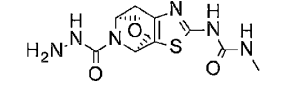
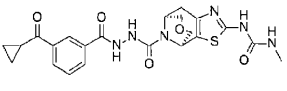
[0907]

[表2-9]

18(18d)		$^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3): \delta(\text{ppm}) = 11.74\text{--}9.55$ (1 H, m), 4.09 (1 H, s), 4.01 (1H, dd, $J = 11.2$, 2.4 Hz), 3.95 (1H, dd, $J = 10.8$, 2.0 Hz), 3.85 (1 H, d, $J = 11.2$ Hz), 3.62 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 3.51-3.30 (1H,m), 3.20-3.04 (1H, m), 2.88 (1H, d, $J = 17.2$ Hz), 1.56 (9H, s).
18(18e)	 HCl	MS(ESI) m/z :360 ($M + H$) $^+$
18(18f)		MS(ESI) m/z :480 ($M + H$) $^+$
18(18g)		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) : $\delta(\text{ppm}) = 7.98$ (2 H, dd, $J = 5.6$, 8.4 Hz), 7.20 (2H, t, $J = 8.4$ Hz), 5.32 (1H, s), 4.52 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 4.06-3.91 (3H, m), 3.90-3.81 (1H, m), 3.74 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 3.58-3.46 (2H, m), 3.26 (1 H, d, $J = 7.2$ Hz), 2.84 (1H, d, $J = 17.6$ Hz), 1.22-1.12 (3H, m). MS(ESI) m/z :461 ($M + H$) $^+$
19(19a)	 HCl	$^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6): \delta(\text{ppm}) = 9.94$ (2H, br s), 5.88 (2H, s), 3.89 (4H, br s).
19(19b)		$^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3): \delta(\text{ppm}) = 5.90\text{--}5.86$ (1 H, m), 5.83-5.72 (1H, m), 4.24 (4H, d, $J = 7.6$ Hz), 2.07 (3H, s).
19(19c)		$^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3): \delta(\text{ppm}) = 7.44\text{--}7.27$ (5 H, m), 4.45 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 3.93 (2H, s), 3.64-3.55 (1H, m), 3.52-3.43 (1H, m), 3.34 (2H, s), 2.92 (1H, d, $J = 12.8$ Hz), 2.83-2.60 (2H, m), 2.24 (2H, t, $J = 16.8$ Hz), 1.99 (3H, s).
19(19d)		$^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3): \delta(\text{ppm}) = 4.80\text{--}4.48$ (3 H, m), 3.73-3.69 (1H, m), 3.42-3.30 (1H, m), 2.77 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 2.71-2.43 (2H, m), 2.35 (2H, dd, $J = 16.0$, 5.6 Hz), 2.01 (3H, s), 1.52 (9H, s).
19(19e)		$^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3): \delta(\text{ppm}) = 8.01\text{--}7.95$ (2 H, m), 7.17-7.09 (2H, m), 5.52 (1H, s), 4.91 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 4.77-4.63 (1H, m), 4.02-3.88 (1H, m), 3.84-3.70 (2H, m), 3.27 (1H, d, $J = 17.2$, 6.8 Hz), 3.11 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 2.96-2.83 (4H, m), 2.13-2.08 (1H, m), 1.80 (3H, s). MS(APCI) m/z :458 ($M + H$) $^+$

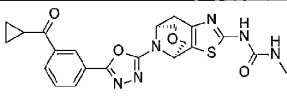
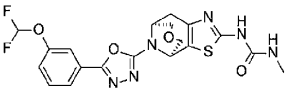
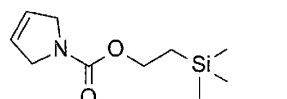
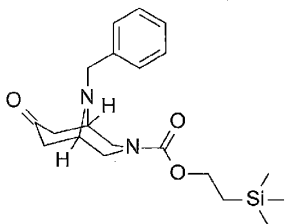
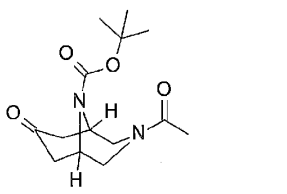
[0908]

[表2-10]

20(20a)		^1H NMR(500MHz,CDCl ₃): δ (ppm)= 8.00-7.93 (2 H, m), 7.12 (2H, t, J = 8.8 Hz), 5.13 (1H, s), 4.90 (2H, s), 4.48 (1H, d, J = 6.8 Hz), 4.05-3.98 (2H, m), 3.93 (1H, dd, J = 11.0, 1.7 Hz), 3.75 (1H, d, J = 11.2 Hz), 3.33 (1H, dd, J = 17.3, 7.1 Hz), 2.80 (1H, d, J = 17.6 Hz). MS(APCI) m/z:360 (M + H) ⁺
20(20b)		^1H NMR(500MHz,DMSO-d ₆): δ (ppm)= 12.83 (1H, s), 10.34 (1H, s), 7.97-7.91 (2H, m), 7.39-7.33 (2H, m), 6.91-6.86 (1H, m), 5.35 (1H, s), 4.45 (1H, d, J = 6.8 Hz), 4.24-4.16 (1H, m), 3.98 (1H, d, J = 11.7 Hz), 3.91-3.80 (2H, m), 3.63 (1H, d, J = 10.3 Hz), 3.15 (1H, dd, J = 17.6, 6.8 Hz), 2.79 (1H, d, J = 17.6 Hz), 1.32 (3H, d, J = 6.8 Hz). MS(APCI) m/z:475 (M + H) ⁺
20(20c)		^1H NMR(500MHz,DMSO-d ₆): δ (ppm)= 8.77 (1H, s), 7.97-7.92 (2H, m), 7.39-7.33 (2H, m), 5.58 (1H, s), 4.54 (1H, d, J = 6.8 Hz), 4.04 (1H, d, J = 11.2 Hz), 3.96-3.88 (2H, m), 3.71 (1H, d, J = 11.2 Hz), 3.34-3.27 (2H, m), 2.99 (1H, d, J = 17.6 Hz), 1.34 (3H, d, J = 6.8 Hz). MS(APCI) m/z:457 (M + H) ⁺
21(21a)		^1H NMR(400MHz,CDCl ₃): δ (ppm)= 8.25 (2H, dd, J=9.1, 3.6 Hz), 7.21-7.39 (2H, m), 5.24-5.37 (1H, m), 4.49-4.66 (1H, m), 3.83-4.06 (3H, m), 3.74 (1H, d, J=11.0 Hz), 3.34 (1H, dt, J=17.0, 8.3 Hz), 2.81-2.99 (4H, m). MS(ESI) m/z: 420 (M + H) ⁺
21(21b)		^1H NMR(400MHz,DMSO-d ₆): δ (ppm)= 9.72-10.22 (1H, m), 7.93 (1H, br s), 6.41 (1H, br d, J = 4.5 Hz), 5.05 (1H, s), 4.18 (1H, br d, J=6.6 Hz), 3.91 (2H, br s), 3.83 (1H, d, J=11.1 Hz), 3.55-3.67 (2H, m), 3.47-3.54 (1H, m), 2.94 (1H, dd, J=17.0, 7.0 Hz), 2.67 (3H, d, J=4.7 Hz), 2.54 (1H, s). MS(ESI) m/z:313 (M + H) ⁺
21(21c)		^1H NMR(400MHz,DMSO-d ₆): δ (ppm)= 10.36-10.34 (2H, m), 9.03 (1H, s), 8.52 (1H, s), 8.19 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.11 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.66 (1H, t, J = 7.6 Hz), 6.56-6.43 (1H, m), 5.17 (1H, s), 4.34 (1H, d, J = 6.4 Hz), 3.91 (1H, d, J = 11.2 Hz), 3.76-3.64 (2H, m), 3.57 (1H, d, J = 10.8 Hz), 3.11-3.05 (1H, m), 2.97-2.88 (1H, m), 2.68 (3H, d, J = 4.8 Hz), 2.61 (1H, d, J = 16.8 Hz), 1.11-1.02 (4H, m). MS(ESI) m/z:485 (M + H) ⁺

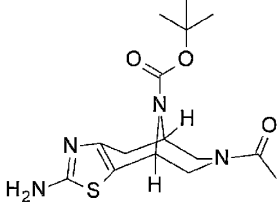
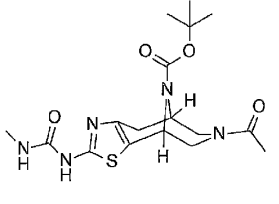
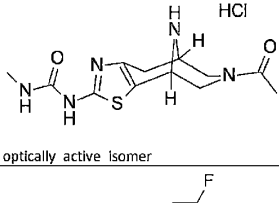
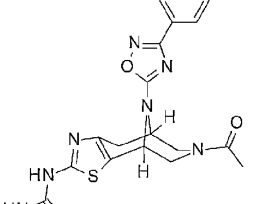
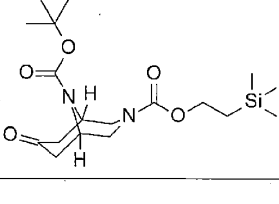
[0909]

[表2-11]

21(21d)		^1H NMR(400MHz,CDCl ₃): δ (ppm)= 10.06 (1H, br s), 8.49 (1H, s), 8.11 (2H, dd, J = 7.6, 1.6 Hz), 7.58 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.20 (1H, br s), 5.16 (1H, s), 4.48 (1H, d, J = 6.8 Hz), 4.11-4.04 (2H, m), 4.02 (1H, dd, J = 11.2, 1.6 Hz), 3.79 (1H, d, J = 10.0 Hz), 3.50 (1H, dd, J = 17.2, 7.2 Hz), 2.90 (3H, d, J = 4.8 Hz), 2.85 (1H, d, J = 17.2 Hz), 2.75-2.66 (1H, m), 1.32-1.27 (2H, m), 1.15-1.08 (2H, m). MS(ESI) m/z:467 (M + H) ⁺
22		^1H NMR(500MHz,DMSO-d ₆): δ (ppm)= 10.38 (1H, s), 7.77 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.67-7.65 (1H, m), 7.61 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.36 (1H, dd, J = 8.1, 2.4 Hz), 7.35 (1H, t, J = 73.7 Hz), 6.42-6.36 (1H, m), 5.26 (1H, s), 4.35 (1H, d, J = 7.1 Hz), 3.97 (1H, d, J = 11.7 Hz), 3.90 (1H, dd, J = 11.7, 2.0 Hz), 3.85 (1H, dd, J = 11.0, 1.7 Hz), 3.63 (1H, d, J = 11.0 Hz), 3.18 (1H, dd, J = 17.3, 7.1 Hz), 2.73 (1H, d, J = 17.3 Hz), 2.66 (3H, d, J = 4.9 Hz). MS(AP CI) m/z:465 (M + H) ⁺
23(23a)		^1H NMR(400MHz,CDCl ₃): δ (ppm)= 5.87-5.65 (1H, m), 5.86-5.62 (1H, m), 4.19-4.11 (4H, m), 4.11-4.06 (2H, m), 1.00-0.94 (2H, m), 0.00 (9H, s).
23(23b)		^1H NMR(400MHz,CDCl ₃): δ (ppm)= 7.50-7.24 (5H, m), 4.27-4.14 (2H, m), 4.10-3.84 (4H, m), 3.39-3.07 (4H, m), 2.71 (2H, dd, J = 15.6, 6.0 Hz), 2.27 (2H, d, J = 15.6 Hz), 1.11-0.94 (2H, m), 0.08-0.03 (9H, m). MS(ESI) m/z:375 (M + H) ⁺
23(23d)		^1H NMR(400MHz,CDCl ₃): δ (ppm)= 4.80-4.48 (3H, m), 3.73-3.69 (1H, m), 3.42-3.30 (1H, m), 2.77 (1H, d, J = 13.2 Hz), 2.71-2.43 (2H, m), 2.35 (2H, dd, J = 16.0, 5.6 Hz), 2.01 (3H, s), 1.52 (9H, s). MS(ESI) m/z:283 (M + H) ⁺

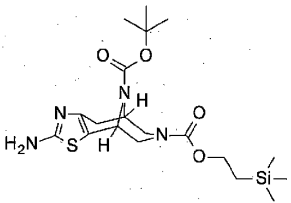
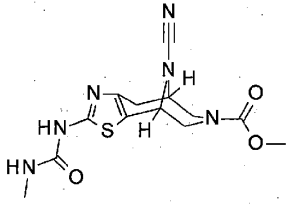
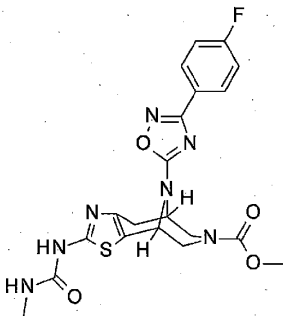
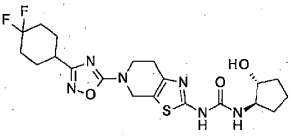
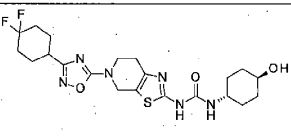
[0910]

[表2-12]

23(23e))		$^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3): \delta(\text{ppm}) = 5.36\text{--}5.05$ (1 H, m), $5.01\text{--}4.82$ (2H, m), $4.71\text{--}4.37$ (2H, m), $3.85\text{--}3.61$ (1H, m), $3.51\text{--}3.39$ (1H, m), $3.21\text{--}2.93$ (1H, m), 2.87 (1H, d, $J = 12.8$ Hz), $2.64\text{--}2.45$ (1H, m), 2.04 (1H, s), 1.81 (2H, s), 1.47 (9H, s). MS(ESI) m/z : 339 ($M + H$) $^+$
23(23g))	 optically active isomer	$^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3): \delta(\text{ppm}) = 5.42\text{--}5.12$ (1 H, m), 4.67 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), $4.55\text{--}4.29$ (1H, m), 3.56 (1H, d, $J = 12.4$ Hz), $3.50\text{--}3.34$ (1H, m), 3.28 (1H, s), $2.88\text{--}2.77$ (4H, m), 2.61 (1H, d, $J = 17.6$ Hz), 1.66 (3H, s), 1.39 (9H, s). MS(ESI) m/z : 396 ($M + H$) $^+$
23(23h))	 optically active isomer	MS(ESI) m/z : 296 ($M + H$) $^+$
23(23i))	 optically active isomer	$^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3): \delta(\text{ppm}) = 8.01\text{--}7.95$ (2 H, m), $7.17\text{--}7.09$ (2H, m), 5.52 (1H, s), 4.91 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), $4.77\text{--}4.63$ (1H, m), $4.02\text{--}3.88$ (1H, m), $3.84\text{--}3.70$ (2H, m), 3.27 (1H, d, $J = 17.2, 6.8$ Hz), 3.11 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), $2.96\text{--}2.83$ (4H, m), $2.13\text{--}2.08$ (1H, m), 1.80 (3H, s). MS(APCI) m/z : 458 ($M + H$) $^+$, $[\alpha]^{20}_D - 207.8$ (c 1.005, CHCl_3)
24(24a))		$^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3): \delta(\text{ppm}) = 4.73\text{--}4.41$ (2 H, m), $4.24\text{--}3.83$ (4H, m), 2.98 (2H, br s), $2.62\text{--}2.19$ (4H, m), 1.46 (9H, s), 0.95 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 0.00 (9H, s).

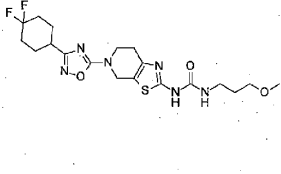
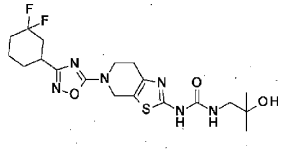
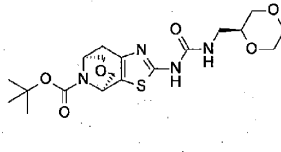
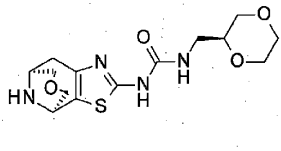
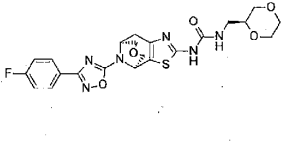
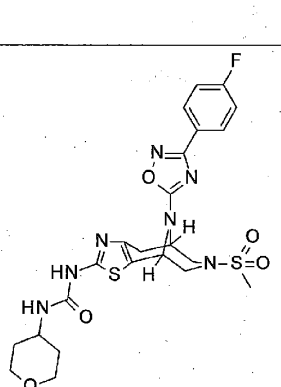
[0911]

[表2-13]

24(24b)		^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 5.29-4.98 (1H, m), 4.82 (2H, s), 4.58-3.81 (5H, m), 3.28-2.91 (3H, m), 2.70-2.49 (1H, m), 1.44 (9H, s), 1.02-0.75 (2H, m), 0.10-0.00 (9H, m).
24(24f)	 optically active isomer	^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 4.63 (1H, s), 4.35 (1H, d, J = 14.0 Hz), 3.97 (1H, d, J = 14.8 Hz), 3.85 (1H, s), 3.61 (1H, s), 3.51-3.46 (1H, m), 3.43 (3H, s), 3.40-3.30 (1H, m), 2.93 (3H, d, J = 4.8 Hz), 2.85 (1H, d, J = 17.2 Hz). MS (ESI) m/z : 337 ($M + H$) $^+$
24(24g)	 optically active isomer	^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 7.97 (2H, dd, J = 8.8, 5.4 Hz), 7.12 (2H, t, J = 8.8 Hz), 6.45 (1H, br m), 5.44 (1H, s), 5.85-5.16 (1H, m), 4.47-4.05 (3H, m), 3.65 (1H, s), 3.53-3.41 (3H, m), 3.39-3.23 (2H, m), 3.01-2.69 (4H, m). MS (ESI) m/z : 474 ($M + H$) $^+$, $[\alpha]^{20}_D$ -133.0 (c 0.967, CHCl_3)
25		^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm)= 10.03 (1H, s), 6.56 (1H, d, J = 6.4 Hz), 4.81 (1H, s), 4.61 (2H, s), 3.81-3.75 (3H, m), 3.66-3.64 (1H, m), 2.77 (1H, t, J = 11.4 Hz), 2.66 (2H, t, J = 5.7 Hz), 2.05-1.27 (14H, m). MS(ESI) m/z : 469 ($M + H$) $^+$
26		^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm)= 10.03 (1H, s), 6.40 (1H, d, J = 7.8 Hz), 4.61 (2H, s), 4.51-4.50 (1H, m), 3.80 (2H, t, J = 5.7 Hz), 3.37-3.36 (2H, m), 2.76 (1H, s), 2.67-2.64 (2H, m), 2.05-1.64 (12H, m), 1.20-1.10 (4H, m). MS(ESI) m/z : 483 ($M + H$) $^+$

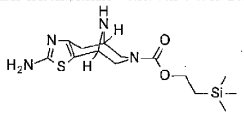
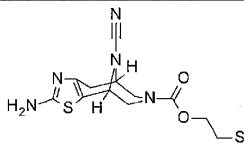
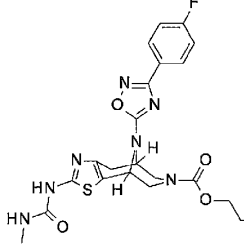
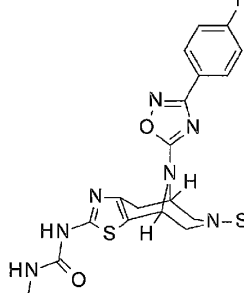
[0912]

[表2-14]

27		^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6): δ (ppm)= 10.28 (1H, s), 6.53 (1H, t, J = 5.5 Hz), 4.61 (2H, s), 3.80 (2H, t, J = 5.9 Hz), 3.32-3.31 (2H, m), 3.19 (3H, s), 3.15-3.10 (2H, m), 2.79-2.73 (1H, m), 2.68-2.65 (2H, m), 2.04-1.83 (6H, m), 1.71-1.59 (4H, m). MS(ESI) m/z: 457.4 (M + H) $^+$
28		^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6): δ (ppm)= 10.22 (1H, s), 6.61 (1H, s), 4.61 (2H, s), 4.55 (1H, s), 3.80 (2H, t, J = 5.5 Hz), 3.02 (2H, d, J = 5.5 Hz), 2.81-2.75 (1H, m), 2.68-2.61 (2H, m), 2.29-1.38 (8H, m), 1.04 (6H, s). MS(ESI) m/z: 457 (M + H) $^+$
29(29a)		^1H NMR(500MHz,DMSO- d_6): δ (ppm)= 10.20 (1H, s), 6.68 (1H, s), 5.08-5.01 (1H, m), 4.22-4.15 (1H, m), 3.88-3.80 (1H, m), 3.78-3.68 (2H, m), 3.67-3.42 (7H, m), 3.28-3.17 (2H, m), 3.15-3.05 (1H, m), 2.99-2.89 (1H, m), 2.64-2.57 (1H, m), 1.42-1.31 (9H, m).
29(29b)		^1H NMR(500MHz,DMSO- d_6): δ (ppm)= 10.12 (1H, s), 6.71 (1H, s), 3.92 (1H, s), 3.77-3.53 (9H, m), 3.48-3.41 (1H, m), 3.40-3.35 (1H, m), 3.25-3.19 (2H, m), 3.14-3.06 (2H, m), 2.88-2.82 (1H, m), 2.50-2.47 (1H, m). MS(APCI) m/z: 341 (M + H) $^+$
29(29c)		^1H NMR(500MHz,DMSO- d_6): δ (ppm)= 10.27 (1H, s), 7.96-7.91 (2H, m), 7.38-7.33 (2H, m), 6.66 (1H, s), 5.34 (1H, s), 4.45 (1H, d, J = 6.3 Hz), 3.97 (1H, d, J = 11.7 Hz), 3.88 (1H, d, J = 11.7 Hz), 3.83 (1H, d, J = 11.0 Hz), 3.76-3.67 (2H, m), 3.65-3.51 (4H, m), 3.48-3.39 (1H, m), 3.26-3.06 (4H, m), 2.78 (1H, d, J = 17.1 Hz). MS(APCI) m/z: 503 (M + H) $^+$
30		^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6): δ (ppm)= 10.07 (1H, br s), 7.91 (2H, dd, J = 8.9, 5.5 Hz), 7.32 (2H, t, J = 8.9 Hz), 6.60-6.58 (1H, m), 5.58 (1H, s), 4.70-4.68 (1H, m), 3.78-3.61 (4H, m), 3.49 (1H, d, J = 11.4 Hz), 3.36-3.24 (4H, m), 3.14 (1H, dd, J = 17.4, 7.3 Hz), 2.74 (3H, s), 2.67 (1H, d, J = 17.4 Hz), 1.74 (2H, m), 1.40-1.31 (2H, m). MS(ESI) m/z: 564 (M + H) $^+$

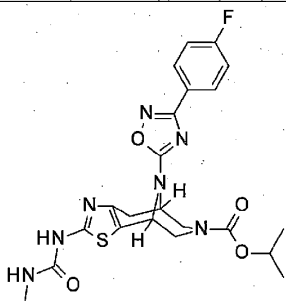
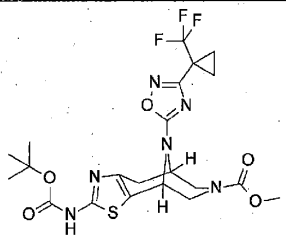
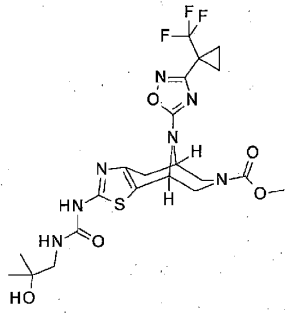
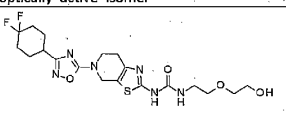
[0913]

[表2-15]

31(31a))		^1H NMR(400MHz,CDCl ₃): δ (ppm)= 4.77 (2H, s), 4.24-3.83 (5H, m), 3.41-3.37 (1H, m), 3.30-3.17 (2H, m), 2.93-2.88 (1H, m), 2.68-2.57 (1H, m), 1.86 (1H, br s), 0.93-0.80 (2H, m), -0.01 (9H, s). MS(ESI) m/z:341 (M + H) ⁺
31(31b))		^1H NMR(400MHz,CDCl ₃): δ (ppm)= 4.86-4.85 (2H, m), 4.49-4.43 (1H, m), 4.36-4.25 (1H, m), 4.10-3.91 (3H, m), 3.78-3.74 (1H, m), 3.39-3.36 (1H, m), 3.28-3.20 (2H, m), 2.77-2.65 (1H, m), 0.93-0.78 (2H, m), -0.01 (9H, s). MS(ESI) m/z:366 (M + H) ⁺
31(31c))		^1H NMR(400MHz,CDCl ₃): δ (ppm)= 10.41 (1H, br s), 7.95 (2H, dd, J = 8.7, 5.5 Hz), 7.10 (2H, t, J = 8.0 Hz), 5.99 (1H, br s), 5.40 (1H, br s), 4.61 (1H, br s), 4.47-3.81 (4H, m), 3.48-3.23 (3H, m), 2.90-2.87 (4H, m), 0.93-0.73 (2H, m), -0.01--0.06 (9H, m). MS(ESI) m/z:558 (M - H) ⁻
31(31d))		^1H NMR (400MHz,CD ₃ OD): δ (ppm)= 7.97 (2H, t, J = 5.9 Hz), 7.18 (2H, dd, J = 8.7, 6.4 Hz), 5.57 (1H, s), 4.77 (1H, d, J = 4.6 Hz), 3.89 (1H, d, J = 12.3 Hz), 3.70 (1H, d, J = 12.3 Hz), 3.36 (2H, d, J = 12.3 Hz), 3.28-3.24 (1H, m), 2.82-2.72 (7H, m). MS(ESI) m/z:494 (M + H) ⁺

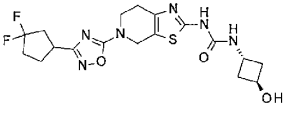
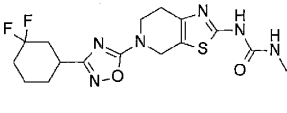
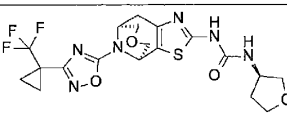
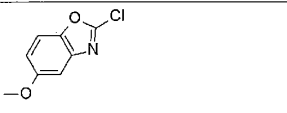
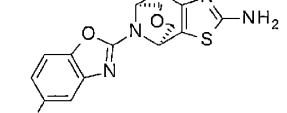
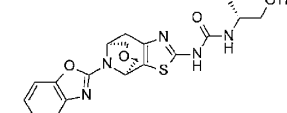
[0914]

[表2-16]

32		^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6): δ (ppm)= 10.36 (1H, br s), 7.92-7.88 (2H, m), 7.31 (2H, t, J = 8.7 Hz), 6.33 (1H, br s), 5.44 (1H, br s), 4.57-4.46 (2H, m), 4.25-4.11 (1H, m), 3.97-3.88 (1H, m), 3.27-3.22 (2H, m), 3.10-3.02 (1H, m), 2.63-2.59 (4H, m), 1.11-0.73 (6H, m). MS (ESI) m/z:502 (M + H) $^+$
33(33a)	 optically active isomer	MS (ESI) m/z:531 (M + H) $^+$
33(33b)	 optically active isomer	^1H NMR(400MHz,CDCl $_3$): δ (ppm)= 5.31 (1H, s), 4.52 (1H, br s), 4.41-3.95 (2H, m), 3.63 (1H, br s), 3.46 (2H, s), 3.44-3.18 (5H, m), 2.90 (1H, d, J = 17.2 Hz), 1.46-1.35 (4H, m), 1.26 (6H, d, J = 2.0 Hz). MS (ESI) m/z:546 (M + H) $^+$
34		^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6): δ (ppm)= 10.29 (1H, s), 6.62 (1H, s), 4.61 (2H, s), 4.57-4.55 (1H, m), 3.80 (2H, t, J = 5.7 Hz), 3.49-3.38 (6H, m), 3.27-3.22 (2H, m), 2.79-2.74 (1H, m), 2.68-2.65 (2H, m), 2.05-1.83 (6H, m), 1.71-1.62 (2H, m). MS(ESI) m/z:473 (M + H) $^+$

[0915]

[表2-17]

35		^1H NMR(400MHz,CDCl ₃): δ (ppm)= 4.73 (2H, s), 4.63-4.55 (1H, m), 4.52-4.42 (1H, m), 3.96 (2H, t, J = 5.6 Hz), 3.40-3.29 (1H, m), 2.94-2.84 (2H, m), 2.60-2.07 (10H, m). MS (ESI) m/z:441 (M + H) ⁺
36		^1H NMR(400MHz,DMSO-d ₆): δ (ppm)= 10.65-10.30 (1H, br s), 6.56 (1H, s), 4.66 (2H, s), 3.85 (2H, t, J = 5.6 Hz), 2.82 (1H, t, J = 11.6 Hz), 2.74-2.69 (2H, m), 2.68 (3H, d, J = 4.8 Hz), 2.37-2.21 (1H, m), 2.17-1.99 (2H, m), 1.96-1.73 (3H, m), 1.67-1.40 (2H, m). MS(ESI) m/z:399 (M + H) ⁺
37(37b)		^1H NMR(500MHz,DMSO-d ₆): δ (ppm)= 10.08 (1H, s), 6.83 (1H, d, J = 6.8 Hz), 5.24 (1H, s), 4.33 (1H, d, J = 7.1 Hz), 4.27-4.18 (1H, m), 3.93 (1H, d, J = 11.2 Hz), 3.85-3.67 (5H, m), 3.58 (1H, d, J = 10.7 Hz), 3.50 (1H, dd, J = 9.0, 3.2 Hz), 3.08 (1H, dd, J = 17.3, 7.1 Hz), 2.74 (1H, d, J = 17.3 Hz), 2.19-2.09 (1H, m), 1.76-1.67 (1H, m), 1.49-1.43 (2H, m), 1.43-1.35 (2H, m). MS (APCI/ESI) m/z:487 (M + H) ⁺
38(38a)		^1H NMR(500MHz,CDCl ₃): δ (ppm)= 7.38 (1H, d, J = 9.3 Hz), 7.15 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.95 (1H, dd, J = 9.3, 2.4 Hz), 3.85 (3H, s). MS(APCI) m/z:184 (M + H) ⁺
38(38b)		^1H NMR(400MHz,CDCl ₃): δ (ppm)= 7.07 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.87 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.55 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 5.10 (1H, s), 4.89 (2H, s), 4.44 (1H, d, J = 6.8 Hz), 3.94 (2H, s), 3.85 (1H, dd, J = 11.2, 2.0 Hz), 3.73 (3H, s), 3.69-3.65 (1H, m), 3.26 (1H, dd, J = 17.2, 7.2 Hz), 2.69 (1H, d, J = 17.2 Hz).
38(38c)		^1H NMR(400MHz,CDCl ₃): δ (ppm)= 7.16 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.94 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.64 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 5.27 (1H, s), 4.55 (1H, d, J = 7.2 Hz), 4.05-3.95 (4H, m), 3.81 (3H, s), 3.76 (1H, d, J = 10.0 Hz), 3.70 (1H, dd, J = 11.2, 4.0 Hz), 3.57 (1H, dd, J = 11.2, 5.6 Hz), 3.41 (1H, dd, J = 17.2, 7.2 Hz), 2.81 (1H, d, J = 17.2 Hz), 1.20 (3H, d, J = 6.8 Hz). MS (ESI) m/z:446 (M + H) ⁺

[0916]

[表2-18]

39(39a)		^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6): δ (ppm)= 7.43 (1H, dd, J = 8.8, 4.4 Hz), 7.19 (1H, dd, J = 8.8, 2.8 Hz), 6.92-6.82 (3H, m), 5.17 (1H, s), 4.40 (1H, d, J = 6.4 Hz), 3.95 (1H, d, J = 11.6 Hz), 3.85 (1H, dd, J = 11.6, 2.4 Hz), 3.77 (1H, dd, J = 11.2, 1.6 Hz), 3.60 (1H, d, J = 11.2 Hz), 3.04 (1H, dd, J = 17.2, 6.4 Hz), 2.61 (1H, d, J = 17.2 Hz). MS(ESI) m/z :333 ($M + H$) $^+$
39(39b)		^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6): δ (ppm)= 7.44 (1H, dd, J = 8.8, 4.4 Hz), 7.18 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 6.91-6.83 (1H, m), 6.47 (1H, d, J = 8.0 Hz), 5.34 (1H, s), 4.85-4.82 (1H, m), 4.45 (1H, d, J = 7.2 Hz), 3.97 (1H, d, J = 11.6 Hz), 3.89-3.78 (2H, m), 3.73-3.62 (2H, m), 3.37-3.31 (2H, m), 3.15 (1H, dd, J = 17.2, 6.8 Hz), 2.74 (1H, d, J = 17.6 Hz), 1.05 (3H, d, J = 6.8 Hz). MS(ESI) m/z :434 ($M + H$) $^+$
40(40a)		^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6): δ (ppm)= 8.43 (1H, br s), 6.50 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.19 (1H, d, J = 2.8 Hz), 5.94 (1H, dd, J = 8.4, 2.8 Hz), 4.51 (2H, br s), 3.84 (2H, q, J = 7.2 Hz), 1.25 (3H, t, J = 7.2 Hz).
40(40b)		^1H NMR(400MHz,CDCl $_3$): δ (ppm)= 10.93 (1H, br s), 7.16 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.71 (1H, dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz), 6.66 (1H, d, J = 2.4 Hz), 3.97 (2H, q, J = 7.2 Hz), 1.36 (3H, t, J = 7.2 Hz). MS (ESI) m/z :196 ($M + H$) $^+$
40(40c)		MS (ESI) m/z :198 ($M + H$) $^+$
40(40d)		^1H NMR (400 MHz,CD $_3$ OD): δ (ppm)= 7.24 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.88(1H, d, J = 2.4 Hz), 6.68 (1H, dd, J = 8.8Hz, 2.4 Hz), 5.16 (1H, s), 4.48 (1H, d, J = 6.0 Hz), 4.06-3.96 (4H, m), 3.92-3.89 (1H, m), 3.74 - 3.72 (1H, m), 3.24 - 3.18 (1H, m), 2.71 (1H, d, J = 7.2 Hz), 1.39 (3H, t, J = 6.8 Hz). MS (ESI) m/z :359 ($M + H$) $^+$
40(40e)		^1H NMR (400 MHz,CD $_3$ OD): δ (ppm)= 7.24 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.88 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.67 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 5.32 (1H, s), 4.56 - 4.50 (1H, m), 4.09 - 3.94 (5H, m), 3.77 (1H, d, J = 10.0 Hz), 3.28 (1H, d, J = 7.2 Hz), 3.23 (2H, s), 2.84 (1H, d, J = 17.6 Hz), 1.39 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.21 (6H, d, J = 2.0 Hz). MS (ESI) m/z :474 ($M + H$) $^+$

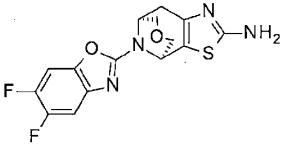
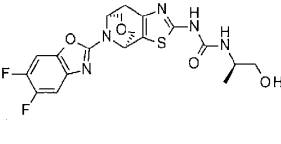
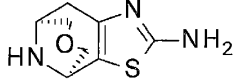
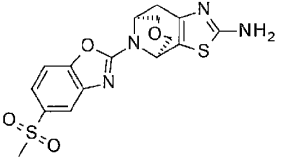
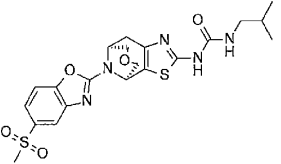
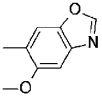
[0917]

[表2-19]

41(41a))		$^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6): \delta(\text{ppm}) = 8.13 (1\text{H}, \text{d}, J = 2.4 \text{ Hz}), 8.04-8.00 (1\text{H}, \text{m}), 7.67 (1\text{H}, \text{d}, J = 8.8 \text{ Hz}), 6.87 (2\text{H}, \text{s}), 5.26 (1\text{H}, \text{s}), 4.48 (1\text{H}, \text{d}, J = 6.4 \text{ Hz}), 4.00-3.95 (1\text{H}, \text{m}), 3.89-3.84 (1\text{H}, \text{m}), 3.79 (1\text{H}, \text{d}, J = 10.8 \text{ Hz}), 3.62 (1\text{H}, \text{d}, J = 10.8 \text{ Hz}), 3.07 (1\text{H}, \text{dd}, J = 17.2, 7.2 \text{ Hz}), 2.66 (1\text{H}, \text{d}, J = 17.2 \text{ Hz}).$
41(41b))		$^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3): \delta(\text{ppm}) = 9.63 (1\text{H}, \text{s}), 8.19 (1\text{H}, \text{d}, J = 2.4 \text{ Hz}), 8.05 (1\text{H}, \text{dd}, J = 8.8, 2.4 \text{ Hz}), 7.34 (1\text{H}, \text{d}, J = 8.8 \text{ Hz}), 5.36 (1\text{H}, \text{s}), 4.61 (1\text{H}, \text{d}, J = 6.8 \text{ Hz}), 4.05 (2\text{H}, \text{s}), 4.00 (1\text{H}, \text{dd}, J = 11.2, 1.6 \text{ Hz}), 3.81 (1\text{H}, \text{d}, J = 10.8 \text{ Hz}), 3.45 (1\text{H}, \text{dd}, J = 17.2, 7.2 \text{ Hz}), 2.95 (1\text{H}, \text{d}, J = 17.2 \text{ Hz}), 1.54 (9\text{H}, \text{s}).$
41(41c))		$^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3): \delta(\text{ppm}) = 10.11 (1\text{H}, \text{d}, J = 1.2 \text{ Hz}), 7.02 (1\text{H}, \text{d}, J = 8.4 \text{ Hz}), 6.69 (1\text{H}, \text{d}, J = 2.4 \text{ Hz}), 6.39 (1\text{H}, \text{dd}, J = 8.4, 2.4 \text{ Hz}), 5.29 (1\text{H}, \text{s}), 4.53 (1\text{H}, \text{d}, J = 6.8 \text{ Hz}), 4.02-3.95 (3\text{H}, \text{m}), 3.77 (1\text{H}, \text{dd}, J = 10.8, 1.2 \text{ Hz}), 3.60 (2\text{H}, \text{s}), 3.44 (1\text{H}, \text{dd}, J = 17.2, 7.2 \text{ Hz}), 2.90 (1\text{H}, \text{d}, J = 17.2 \text{ Hz}), 1.53 (9\text{H}, \text{s}).$
41(41d))		MS (ESI) m/z : 458 ($M + H$) ⁺
41(41e))		$^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3): \delta(\text{ppm}) = 7.05 (1\text{H}, \text{d}, J = 8.8 \text{ Hz}), 6.75 (1\text{H}, \text{d}, J = 2.4 \text{ Hz}), 6.43 (1\text{H}, \text{dd}, J = 8.8, 2.4 \text{ Hz}), 5.10 (1\text{H}, \text{s}), 4.82 (2\text{H}, \text{s}), 4.44-4.41 (1\text{H}, \text{m}), 3.95-3.80 (3\text{H}, \text{m}), 3.70-3.60 (1\text{H}, \text{m}), 3.27 (1\text{H}, \text{dd}, J = 17.2, 7.2 \text{ Hz}), 2.84 (6\text{H}, \text{s}), 2.68 (1\text{H}, \text{d}, J = 17.2 \text{ Hz}).$ MS (ESI) m/z : 358 ($M + H$) ⁺
41(41f))		$^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3): \delta(\text{ppm}) = 7.14 (1\text{H}, \text{d}, J = 8.8 \text{ Hz}), 6.83 (1\text{H}, \text{d}, J = 2.4 \text{ Hz}), 6.53 (1\text{H}, \text{dd}, J = 8.8, 2.4 \text{ Hz}), 5.27 (1\text{H}, \text{s}), 4.55 (1\text{H}, \text{d}, J = 6.8 \text{ Hz}), 4.10-3.92 (3\text{H}, \text{m}), 3.76 (1\text{H}, \text{dd}, J = 11.2, 1.2 \text{ Hz}), 3.41 (1\text{H}, \text{dd}, J = 17.2, 7.2 \text{ Hz}), 3.31 (2\text{H}, \text{d}, J = 6.0 \text{ Hz}), 2.93 (6\text{H}, \text{s}), 2.80 (1\text{H}, \text{s}), 1.24 (6\text{H}, \text{d}, J = 2.0 \text{ Hz}).$ MS (ESI) m/z : 473 ($M + H$) ⁺

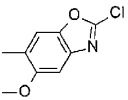
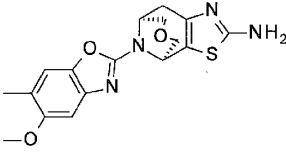
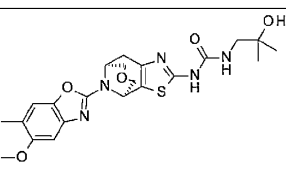
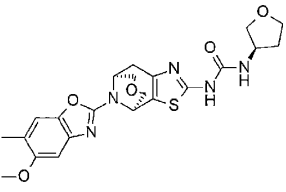
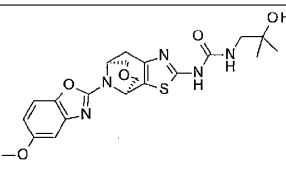
[0918]

[表2-20]

42(42a))		MS(ESI) m/z: 351 (M + H) ⁺
42(42b))		¹ H NMR(400MHz,CDCl ₃):δ(ppm)= 7.21-7.11 (2 H, m), 5.25 (1H, s), 4.53 (1H, d, J = 6.8 Hz), 4.10-3.91 (4H, m), 3.83-3.67 (2H, m), 3.59 (1H, dd, J = 10.8, 5.6 Hz), 3.40 (1H, dd, J = 17.2, 7.2 Hz), 2.84 (1H, d, J = 17.2 Hz), 1.23 (3H, d, J = 6.8 Hz) MS(ESI) m/z: 452 (M + H) ⁺
43(43a))		¹ H NMR(500MHz,DMSO-d ₆):δ(ppm)= 6.63 (2H, s), 3.75 (1H, s), 3.71 (1H, dd, J = 10.8, 2.5 Hz), 3.66 (1H, d, J = 10.8 Hz), 3.61 (1H, dd, J = 10.3, 1.9 Hz), 3.33 (1H, d, J = 10.3 Hz), 3.07 (1H, d, J = 7.0 Hz), 2.75 (1H, dd, J = 16.7, 7.0 Hz), 2.67-2.59 (1H, m), 2.37 (1H, d, J = 16.7 Hz). MS(APCI) m/z:198 (M + H) ⁺
43(43b))		¹ H NMR(500MHz,DMSO-d ₆):δ(ppm)= 7.84 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.70 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 8.3, 1.5 Hz), 7.10 (2H, s), 5.26 (1H, s), 4.48 (1H, d, J = 6.8 Hz), 3.98 (1H, d, J = 11.2 Hz), 3.86 (1H, d, J = 11.2 Hz), 3.79 (1H, d, J = 11.2 Hz), 3.62 (1H, d, J = 11.2 Hz), 3.20 (3H, s), 3.07 (1H, dd, J = 17.1, 6.8 Hz), 2.65 (1H, d, J = 17.1 Hz). MS(APCI) m/z:393 (M + H) ⁺
43(43c))		¹ H NMR(500MHz,DMSO-d ₆):δ(ppm)= 10.17 (1H, s), 7.83 (1H, s), 7.70 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.64 (1H, dd, J = 8.3, 1.5 Hz), 6.57 (1H, s), 5.41 (1H, s), 4.53 (1H, d, J = 6.8 Hz), 3.99 (1H, d, J = 11.7 Hz), 3.89 (1H, d, J = 11.7 Hz), 3.84 (1H, d, J = 10.7 Hz), 3.65 (1H, d, J = 10.7 Hz), 3.20 (3H, s), 3.17 (1H, dd, J = 17.1, 6.8 Hz), 2.95 (2H, t, J = 5.4 Hz), 2.77 (1H, d, J = 17.1 Hz), 1.72-1.66 (1H, m), 0.85 (6H, d, J = 6.8 Hz). MS(APCI) m/z:492 (M + H) ⁺
44(44a))		¹ H NMR(500MHz,CDCl ₃):δ(ppm)= 8.00 (1H, s), 7.35 (1H, s), 7.18 (1H, s), 3.89 (3H, s), 2.34 (3H, s). MS(APCI) m/z:164 (M + H) ⁺

[0919]

[表2-21]

44(44b)		$^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 7.26 (1H, s), 7.07 (1H, s), 3.90-3.86 (3H, m), 2.31 (3H, s). MS(APCI) m/z:198 (M + H) $^+$
44(44c)		$^1\text{H NMR}$ (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm)= 7.24 (1H, s), 6.97 (1H, s), 6.82 (2H, s), 5.11 (1H, s), 4.35 (1H, d, J = 6.7 Hz), 3.95 (1H, d, J = 11.2 Hz), 3.84 (1H, d, J = 11.2 Hz), 3.80-3.74 (4H, m), 3.59 (1H, d, J = 11.2 Hz), 3.03 (1H, dd, J = 17.3, 6.7 Hz), 2.58 (1H, d, J = 17.1 Hz), 2.17 (3H, s). MS(APCI) m/z:359 (M + H) $^+$
44(44d)		$^1\text{H NMR}$ (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm)= 10.21 (1H, s), 7.23 (1H, s), 6.96 (1H, s), 6.59 (1H, s), 5.27 (1H, s), 4.56 (1H, s), 4.40 (1H, d, J = 7.1 Hz), 3.97 (1H, d, J = 11.2 Hz), 3.86 (1H, d, J = 11.2 Hz), 3.81 (1H, d, J = 10.7 Hz), 3.76 (3H, s), 3.63 (1H, d, J = 10.7 Hz), 3.13 (1H, dd, J = 17.3, 7.1 Hz), 3.05 (2H, d, J = 5.4 Hz), 2.71 (1H, d, J = 17.3 Hz), 2.16 (3H, s), 1.06 (6H, d, J = 2.0 Hz). MS(APCI) m/z:474 (M + H) $^+$
45		$^1\text{H NMR}$ (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm)= 10.02 (1H, s), 7.23 (1H, s), 6.96 (1H, s), 6.81 (1H, d, J = 6.8 Hz), 5.28 (1H, s), 4.41 (1H, d, J = 7.1 Hz), 4.22 (1H, s), 3.97 (1H, d, J = 11.2 Hz), 3.89-3.61 (9H, m), 3.49 (1H, dd, J = 9.0, 3.2 Hz), 3.13 (1H, dd, J = 17.2, 7.1 Hz), 2.72 (1H, d, J = 17.2 Hz), 2.16 (3H, s), 2.15-2.08 (1H, m), 1.74-1.66 (1H, m). MS(APCI) m/z:472 (M + H) $^+$
46		$^1\text{H NMR}$ (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm)= 10.22 (1H, s), 7.31 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.93 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.62 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 6.59 (1H, s), 5.31 (1H, s), 4.56 (1H, s), 4.44 (1H, d, J = 6.9 Hz), 3.97 (1H, d, J = 11.7 Hz), 3.86 (1H, d, J = 11.7 Hz), 3.81 (1H, d, J = 10.7 Hz), 3.73 (3H, s), 3.64 (1H, d, J = 10.7 Hz), 3.13 (1H, dd, J = 17.1, 6.9 Hz), 3.05 (2H, d, J = 5.4 Hz), 2.73 (1H, d, J = 17.1 Hz), 1.07 (6H, s). MS(APCI) m/z:460 (M + H) $^+$

[0920]

[表2-22]

47		^1H NMR(500MHz,DMSO- d_6): δ (ppm)= 10.03 (1H, s), 7.32 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.94 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.81 (1H, d, J = 6.8 Hz), 6.62 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 5.32 (1H, s), 4.44 (1H, d, J = 7.1 Hz), 4.22 (1H, s), 3.98 (1H, d, J = 11.7 Hz), 3.91-3.61 (9H, m), 3.51-3.47 (1H, m), 3.14 (1H, dd, J = 17.3, 7.1 Hz), 2.74 (1H, d, J = 17.3 Hz), 2.18-2.08 (1H, m), 1.75-1.67 (1H, m). MS(APCI) m/z:458 (M + H) $^+$
48		^1H NMR(500MHz,DMSO- d_6): δ (ppm)= δ : 10.37 (1H, s), 7.32 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.93 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.62 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 6.38 (1H, s), 5.31 (1H, s), 4.44 (1H, d, J = 7.3 Hz), 3.97 (1H, d, J = 11.2 Hz), 3.86 (1H, d, J = 11.2 Hz), 3.82 (1H, d, J = 10.7 Hz), 3.73 (3H, s), 3.64 (1H, d, J = 10.7 Hz), 3.14 (1H, dd, J = 17.1, 7.3 Hz), 2.73 (1H, d, J = 17.1 Hz), 2.66 (3H, d, J = 4.9 Hz). MS(APCI) m/z:402 (M + H) $^+$
49		^1H NMR(500MHz,DMSO- d_6): δ (ppm)= 10.37 (1H, s), 7.30 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.14 (1H, s), 6.87 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.38 (1H, s), 5.32 (1H, s), 4.45 (1H, d, J = 7.1 Hz), 3.97 (1H, d, J = 11.5 Hz), 3.87 (1H, d, J = 11.5 Hz), 3.82 (1H, d, J = 11.2 Hz), 3.64 (1H, d, J = 11.2 Hz), 3.14 (1H, dd, J = 17.3, 7.1 Hz), 2.73 (1H, d, J = 17.1 Hz), 2.66 (3H, d, J = 4.9 Hz), 2.33 (3H, s). MS(APCI) m/z:386 (M + H) $^+$
50		^1H NMR(500MHz,DMSO- d_6): δ (ppm)= 10.04 (1H, s), 7.83 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.70 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.64 (1H, dd, J = 8.5, 1.7 Hz), 6.38 (1H, d, J = 7.3 Hz), 5.41 (1H, s), 4.53 (1H, d, J = 7.3 Hz), 3.99 (1H, d, J = 11.2 Hz), 3.88 (1H, d, J = 11.2 Hz), 3.84 (1H, d, J = 11.2 Hz), 3.80-3.72 (1H, m), 3.65 (1H, d, J = 11.2 Hz), 3.21-3.13 (4H, m), 2.77 (1H, d, J = 17.6 Hz), 1.09 (6H, t, J = 5.9 Hz). MS(APCI) m/z:478 (M + H) $^+$
51		^1H NMR(500MHz,DMSO- d_6): δ (ppm)= 10.24 (1H, s), 7.90 (1H, s), 7.36 (1H, s), 6.60 (1H, s), 5.41 (1H, s), 4.55 (1H, s), 4.52 (1H, d, J = 7.1 Hz), 3.98 (1H, d, J = 11.6 Hz), 3.87 (1H, dd, J = 11.6, 2.6 Hz), 3.82 (1H, dd, J = 11.2, 1.8 Hz), 3.64 (1H, d, J = 11.2 Hz), 3.15 (1H, dd, J = 17.3, 7.1 Hz), 3.09-3.01 (2H, m), 2.77 (1H, d, J = 17.3 Hz), 2.48 (3H, s), 1.07 (6H, d, J = 1.4 Hz). MS(APCI) m/z:469 (M + H) $^+$

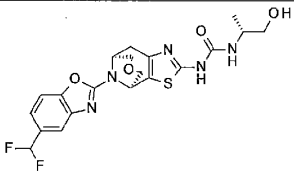
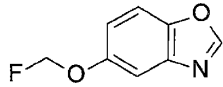
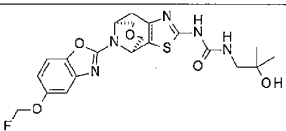
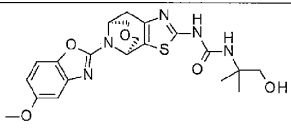
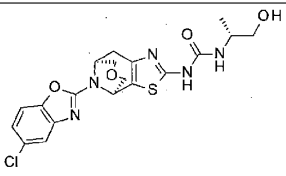
[0921]

[表2-23]

52		^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ (ppm)= 7.22 (1H, d, J =8.8 Hz), 6.86 (1H, d, J =2.4 Hz), 6.65 (1H, dd, J =8.8, 2.4 Hz), 5.30 (1H, s), 4.51 (1H, br d, J =7.2 Hz), 4.06-3.91 (5H, m), 3.90-3.81 (1H, m), 3.75 (1H, dd, J =11.2, 1.2 Hz), 3.58-3.48 (2H, m), 3.30-3.23 (1H, m), 2.81 (1H, d, J =17.2 Hz), 1.37 (3H, t, J =7.2 Hz), 1.17 (3H, d, J =6.8 Hz). MS(ESI) m/z :460 ($M + H$) $^+$
53(53a)		^1H NMR(500MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 8.01 (1H, s), 7.64 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.47-7.32 (5H, m), 7.20 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.63 (1H, t, J = 5.6 Hz), 5.28 (2H, s).
53(53b)		^1H NMR(500MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm)= 9.52 (1H, s), 6.76 (1H, s), 6.74 (1H, t, J = 56.6 Hz), 6.69 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.58 (1H, d, J = 7.8 Hz), 4.79 (2H, s).
53(53c)		^1H NMR(500MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm)= 10.23 (1H, s), 7.57 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.52 (1H, s), 7.29 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.04 (1H, t, J = 56.1 Hz), 6.59 (1H, s), 5.38 (1H, s), 4.56 (1H, s), 4.50 (1H, d, J = 7.1 Hz), 3.99 (1H, d, J = 11.7 Hz), 3.88 (1H, d, J = 11.7 Hz), 3.83 (1H, d, J = 10.7 Hz), 3.65 (1H, d, J = 10.7 Hz), 3.16 (1H, dd, J = 17.3, 7.1 Hz), 3.10-3.01 (2H, m), 2.75 (1H, d, J = 17.3 Hz), 1.07-1.07 (6H, m). MS(APCI) m/z :480 ($M + H$) $^+$
54		^1H NMR(500MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm)= 10.08 (1H, s), 7.54 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.37 (1H, s), 7.06 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.80 (1H, d, J = 5.9 Hz), 5.37 (1H, s), 5.03 (1H, d, J = 5.4 Hz), 4.49 (1H, d, J = 7.1 Hz), 4.27-4.12 (2H, m), 3.98 (1H, d, J = 11.2 Hz), 3.87 (1H, d, J = 11.2 Hz), 3.82 (1H, d, J = 10.7 Hz), 3.64 (1H, d, J = 10.7 Hz), 3.16 (1H, dd, J = 17.3, 7.1 Hz), 2.76 (1H, d, J = 17.3 Hz), 2.16-2.05 (4H, m). MS(APCI) m/z :512 ($M + H$) $^+$
55		^1H NMR(500MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm)= 10.24 (1H, s), 7.91-7.88 (1H, m), 7.86-7.82 (1H, m), 6.59 (1H, s), 5.36 (1H, s), 4.57 (1H, s), 4.48 (1H, d, J = 7.1 Hz), 3.98 (1H, d, J = 11.7 Hz), 3.87 (1H, d, J = 11.7 Hz), 3.82 (1H, d, J = 11.2 Hz), 3.64 (1H, d, J = 11.2 Hz), 3.15 (1H, dd, J = 17.3, 7.1 Hz), 3.08-3.03 (2H, m), 2.77 (1H, d, J = 17.3 Hz), 1.07 (6H, s). MS(APCI) m/z :473 ($M + H$) $^+$

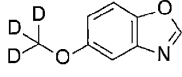
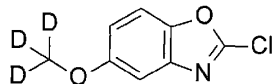
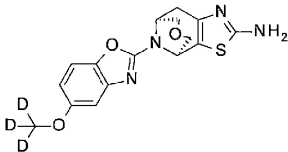
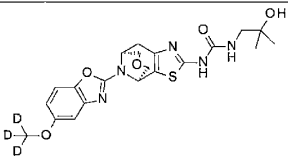
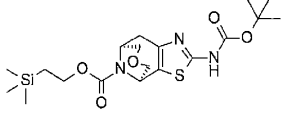
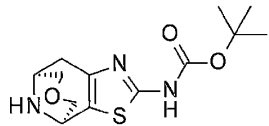
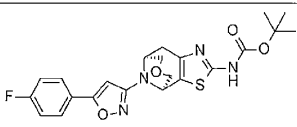
[0922]

[表2-24]

56		^1H NMR(500MHz,DMSO- d_6): δ (ppm)= 10.13 (1H, s), 7.57 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.53 (1H, s), 7.29 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.04 (1H, t, J = 5.9 Hz), 6.47 (1H, d, J = 8.3 Hz), 5.38 (1H, s), 4.50 (1H, d, J = 7.3 Hz), 3.98 (1H, d, J = 11.2 Hz), 3.88 (1H, d, J = 11.2 Hz), 3.83 (1H, d, J = 10.7 Hz), 3.73-3.66 (1H, m), 3.64 (1H, d, J = 10.7 Hz), 3.37-3.34 (2H, m), 3.16 (1H, dd, J = 17.1, 7.3 Hz), 2.75 (1H, d, J = 7.1 Hz), 1.22 (1H, br s), 1.05 (3H, d, J = 6.3 Hz). MS(APCI) m/z:466 (M + H) $^+$
57(57a)		^1H NMR(400MHz,CDCl $_3$): δ (ppm)= 8.11 (1H, s), 7.57-7.49 (2H, m), 7.16 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 5.75 (2H, d, J = 54.4 Hz).
57(57b)		^1H NMR(400MHz,CDCl $_3$): δ (ppm)= 7.19 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.13 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.81 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 5.75 (1H, s), 5.61 (1H, s), 5.26 (1H, s), 4.55 (1H, d, J = 7.2 Hz), 4.02 (2H, s), 3.96 (1H, dd, J = 11.2, 2.0 Hz), 3.78-3.73 (1H, m), 3.40 (1H, dd, J = 17.2, 7.2 Hz), 3.35-3.24 (2H, m), 2.83 (1H, d, J = 17.2 Hz), 1.25-1.20 (6H, m). MS (ESI) m/z: 478 (M + H) $^+$
58		^1H NMR(400MHz,CDCl $_3$): δ (ppm)= 7.16 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.94 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.64 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 5.26 (1H, s), 4.55 (1H, d, J = 6.4 Hz), 4.03 (2H, d, J = 1.6 Hz), 3.97 (1H, dd, J = 11.2, 1.6 Hz), 3.81 (3H, s), 3.76 (1H, dd, J = 10.8, 1.2 Hz), 3.62 (2H, s), 3.44 (1H, dd, J = 17.2, 7.2 Hz), 2.84 (1H, d, J = 17.2 Hz), 1.35 (6H, s). MS (ESI) m/z: 460 (M + H) $^+$
59		^1H NMR(400MHz,CDCl $_3$): δ (ppm)= 7.32 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.17 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.03 (1H, dd, J = 8.4, 2.0 Hz), 5.26 (1H, s), 4.53 (1H, d, J = 7.2 Hz), 4.03-3.93 (4H, m), 3.76-3.66 (2H, m), 3.58-3.53 (1H, m), 3.41-3.34 (1H, dd, J = 17.2, 6.8 Hz), 2.80 (1H, d, J = 17.2 Hz), 1.19 (3H, d, J = 6.8 Hz). MS(ESI) m/z:450 (M + H) $^+$

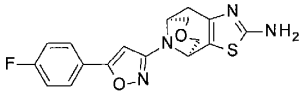
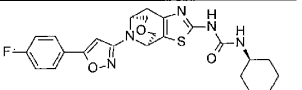
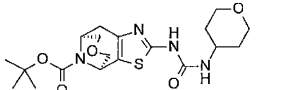
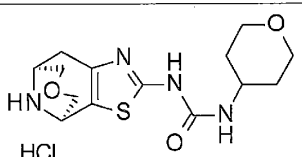
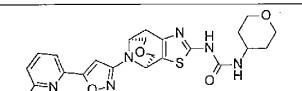
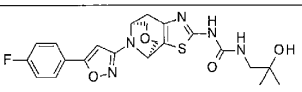
[0923]

[表2-25]

60(60a))		^1H NMR(400MHz,CDCl ₃): δ (ppm)= 8.06 (1H, s), 7.47 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.27 (1H, m), 7.00 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz). MS (ESI) m/z:153 (M + H) ⁺
60(60b))		^1H NMR(400MHz,CDCl ₃): δ (ppm)= 7.38 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.15 (1H, s), 6.94 (1H, d, J = 8.8 Hz). MS (ESI) m/z:187 (M + H) ⁺
60(60c))		^1H NMR(400MHz,CDCl ₃): δ (ppm)= 7.19 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.07 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.55 (1H, dd, J = 8.4, 2.4 Hz), 5.11 (1H, s), 4.77 (2H, s), 4.44 (1H, d, J = 6.8 Hz), 3.95-3.93(2H, m), 3.87-3.84 (1H, m), 3.67 (1H, d, J = 10.8 Hz), 3.27 (1H, dd, J = 17.2, 7.2 Hz), 2.70 (1H, d, J = 17.2 Hz). MS (ESI) m/z:348 (M + H) ⁺
60(60d))		^1H NMR (400MHz,CD ₃ OD): δ (ppm)= 7.23 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.88 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.66 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 5.31 (1H, s), 4.52 (1H, d, J = 6.8 Hz), 4.06-3.93 (3H, m), 3.76 (1H, d, J = 10.8 Hz), 3.26-3.32 (1H, m), 3.23 (2H, s), 2.83 (1H, d, J = 17.2 Hz), 1.21 (6H, s). MS (ESI) m/z:463 (M + H) ⁺
61(61b))		^1H NMR(400MHz,CDCl ₃): δ (ppm)= 10.83 (1H, br s), 5.46-5.06 (1H, m), 4.50-4.31 (1H, m), 4.28-4.14 (2H, m), 3.94-3.59 (4H, m), 3.34-3.14 (1H, m), 2.83 (1H, d, J = 17.2 Hz), 1.51-1.36 (9H, m), 1.25 (2H, t, J = 7.2 Hz), 0.02 (9H, s). MS(ESI) m/z:442 (M + H) ⁺
61(61c))		^1H NMR(400MHz,CDCl ₃): δ (ppm)= 10.58-9.18 (1H, m), 5.32 (1H, s), 4.08 (1H, s), 4.02 (1H, dd, J = 11.2, 2.4 Hz), 3.95 (1H, dd, J = 10.4, 1.6 Hz), 3.86 (1H, d, J = 11.2 Hz), 3.63 (1H, d, J = 10.8 Hz), 3.41-3.33 (1H, m), 3.17-3.04 (1H, m), 2.87 (1H, d, J = 17.2 Hz), 1.56 (9H, s). MS(ESI) m/z:298 (M + H) ⁺
61(61d))		^1H NMR(400MHz,DMSO-d ₆): δ (ppm)= 11.25 (1H, br s), 7.86-7.73 (2H, m), 7.42-7.26 (2H, m), 6.93 (1H, s), 4.91 (1H, s), 4.06 (1H, br s), 3.98-3.92 (1H, m), 3.90-3.82 (2H, m), 3.67-3.58 (1H, m), 3.10 (1H, dd, J = 17.2, 7.2 Hz), 2.65 (1H, d, J = 17.2 Hz), 1.46 (9H, s). MS(ESI) m/z:459 (M + H) ⁺

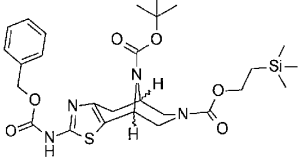
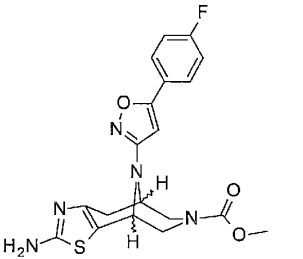
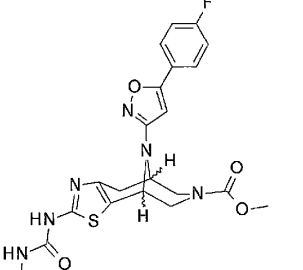
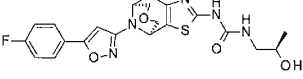
[0924]

[表2-26]

61(61e)		$^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6): \delta(\text{ppm}) = 7.83-7.75$ (2H, m), 7.42-7.29 (2H, m), 6.92 (1H, s), 6.76 (2H, s), 4.71 (1H, s), 3.98-3.71 (4H, m), 3.55 (1H, d, $J = 10.4$ Hz), 2.98 (1H, dd, $J = 17.6, 7.2$ Hz), 2.60-2.40 (1H, m).
61(61f)		$^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6): \delta(\text{ppm}) = 9.97$ (1H, br s), 7.83-7.73 (2H, m), 7.35 (2H, t, $J = 8.8$ Hz), 6.93 (1H, s), 6.82-6.71 (1H, m), 4.87 (1H, s), 4.46 (1H, br s), 4.04 (1H, d, $J = 6.0$ Hz), 3.99-3.77 (3H, m), 3.67-3.54 (3H, m), 3.07 (1H, dd, $J = 17.2, 7.2$ Hz), 2.69-2.58 (1H, m), 1.60-1.43 (8H, m). MS(ESI) m/z : 500 ($M + H$) $^+$
62(62a)		$^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3): \delta(\text{ppm}) = 5.16-5.01$ (1H, m), 4.42-4.29 (1H, m), 3.98-3.74 (6H, m), 3.66-3.50 (3H, m), 3.28-3.11 (1H, m), 2.76-2.70 (1H, m), 2.00-1.97 (2H, m), 1.62-1.56 (2H, m), 1.46-1.44 (9H, m). MS (ESI) m/z : 425 ($M + H$) $^+$
62(62b)		$^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6): \delta(\text{ppm}) = 10.5$ (1H, d, $J = 10.4$ Hz), 9.52 (1H, d, $J = 10.0$ Hz), 7.20 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 4.97 (1H, br s), 4.80 (1H, s), 4.02-3.91 (3H, m), 3.82-3.79 (3H, m), 3.73-3.66 (1H, m), 3.59 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 3.37 (1H, t, $J = 10.0$ Hz), 3.14 (1H, dd, $J = 6.8, 17.0$ Hz), 2.86 (1H, d, $J = 18.0$ Hz), 1.79-1.76 (2H, m), 1.44-1.34 (2H, m). MS (ESI) m/z : 325 ($M + H$) $^+$
62(62c)		$^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3): \delta(\text{ppm}) = 9.16$ (1H, br s), 7.64 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.39 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.77 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.54 (1H, s), 4.78 (1H, s), 4.15-4.07 (3H, m), 4.03-4.10 (4H, m), 3.97 (3H, s), 3.95-3.91 (1H, m), 3.74 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 3.54-3.47 (2H, m), 3.39 (1H, dd, $J = 7.2, 16.8$ Hz), 2.78 (1H, d, $J = 16.8$ Hz), 1.98-1.91 (2H, m), 1.57-1.47 (2H, m). MS (APCI/ESI) m/z : 499 ($M + H$) $^+$
63		$^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3): \delta(\text{ppm}) = 7.68-7.64$ (2H, m), 7.13-7.09 (2H, m), 6.13 (1H, s), 4.67 (1H, s), 4.14-3.95 (4H, m), 3.71 (1H, d, $J = 10.8$ Hz), 3.41-3.21 (3H, m), 2.72 (1H, d, $J = 16.4$ Hz), 1.20 (6H, d, $J = 5.6$ Hz). MS (ESI) m/z : 474 ($M + H$) $^+$

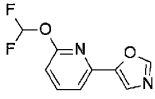
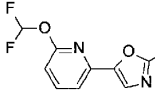
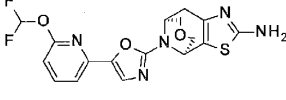
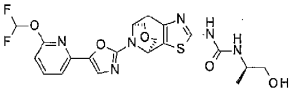
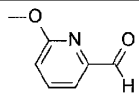
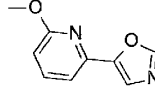
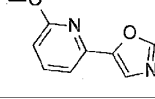
[0925]

[表2-27]

64(64a))		$^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3): \delta(\text{ppm}) = 7.44\text{--}7.36$ (5 H, m), $5.36\text{--}5.10$ (3H, m), $4.25\text{--}3.75$ (5H, m), $3.23\text{--}2.67$ (3H, m), $2.56\text{--}2.32$ (1H, m), $1.50\text{--}1.35$ (9H, m), $0.93\text{--}0.67$ (2H, m), 0.06 (9H, s). MS(ESI) $m/z: 575$ (M+H) $^+$
64(64b))		$^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3): \delta(\text{ppm}) = 7.78\text{--}7.64$ (2 H, m), $7.12\text{--}7.07$ (2H, m), 6.15 (1H, s), 4.99 (2H, br s), 4.83 (1H, s), $4.42\text{--}3.90$ (3H, m), $3.67\text{--}3.09$ (6H, m), $2.72\text{--}2.55$ (1H, m). MS(ESI) $m/z: 416$ (M+H) $^+$
64(64c))		$^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3): \delta(\text{ppm}) = 7.72\text{--}7.63$ (2 H, m), $7.16\text{--}7.08$ (2H, m), 6.15 (1H, s), 4.89 (1H, s), $4.43\text{--}3.95$ (3H, m), $3.67\text{--}3.22$ (6H, m), 2.90 (3H, d, $J = 4.4$ Hz), $2.79\text{--}2.62$ (1H, m). MS(ESI) $m/z: 473$ (M + H) $^+$
65		$^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6): \delta(\text{ppm}) = 10.20$ (1H, br s), $7.83\text{--}7.73$ (2H, m), 7.35 (2H, t, $J = 8.8$ Hz), 6.93 (1H, s), $6.74\text{--}6.62$ (1H, m), $4.91\text{--}4.73$ (2H, m), 4.04 (1H, d, $J = 6.4$ Hz), $3.98\text{--}3.80$ (3H, m), $3.71\text{--}3.56$ (2H, m), $3.18\text{--}3.05$ (2H, m), $3.01\text{--}2.90$ (1H, m), $2.70\text{--}2.59$ (1H, m), 1.03 (3H, d, $J = 6.4$ Hz). MS (ESI) $m/z: 460$ (M + H) $^+$

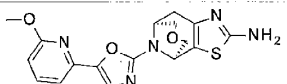
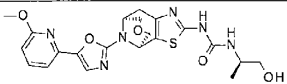
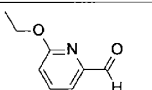
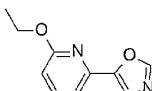
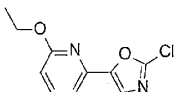
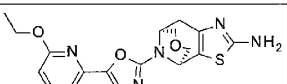
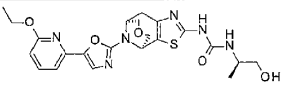
[0926]

[表2-28]

66(66a))		$^1\text{H NMR}$ (400MHz,CDCl ₃): δ (ppm)= 7.97 (1H, s), 7.83-7.79 (1H, m), 7.65 (1H, s), 7.55 (1H, t, J = 72.8 Hz), 7.48-7.45 (1H, m), 6.86 (1H, d, J = 8.4 Hz).
66(66b))		$^1\text{H NMR}$ (400MHz,CDCl ₃): δ (ppm)= 7.84-7.79 (1H, m), 7.58 (1H, s), 7.52 (1H, t, J = 72.6 Hz), 7.42-7.39 (1H, m), 6.87 (1H, d, J = 8.4 Hz).
66(66c))		$^1\text{H NMR}$ (400MHz,CDCl ₃): δ (ppm)= 7.73-7.31 (3H, m), 7.18 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.71 (1H, d, J = 8.0 Hz), 5.08 (1H, s), 4.84 (2H, s), 4.42 (1H, d, J = 6.8 Hz), 4.04-4.01 (2H, m), 3.95 (1H, dd, J = 11.0, 2.0 Hz), 3.75 (1H, dd, J = 11.0, 1.6 Hz), 3.32 (1H, dd, J = 17.2, 7.2 Hz), 2.76 (1H, d, J = 17.2 Hz). MS(ESI) m/z: 408 (M + H) ⁺
66(66d))		$^1\text{H NMR}$ (400MHz,CDCl ₃): δ (ppm)= 7.74-7.29 (3H, m), 7.16 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.71 (1H, d, J = 8.0 Hz), 5.15 (1H, s), 4.42 (1H, d, J = 7.2 Hz), 4.08-3.91 (4H, m), 3.80-3.63 (2H, m), 3.54 (1H, dd, J = 11.2, 5.6Hz), 3.37 (1H, d, J = 17.2, 7.2 Hz), 2.77 (1H, d, J = 17.2 Hz), 1.19 (3H, d, J = 6.8 Hz). MS(ESI) m/z: 509 (M + H) ⁺
67(67a))		$^1\text{H NMR}$ (400MHz,CDCl ₃): δ (ppm)= 9.89 (1H, s), 7.69-7.62 (1H, m), 7.52-7.47 (1H, m), 6.93-6.88 (1H, m), 3.95 (3H, s).
67(67b))		$^1\text{H NMR}$ (400MHz,CDCl ₃): δ (ppm)= 7.95 (1H, s), 7.68-7.61 (2H, m), 7.27 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.75-6.69 (1H, m), 4.00 (s, 3H).
67(67c))		$^1\text{H NMR}$ (400MHz,CDCl ₃): δ (ppm)= 7.68-7.62 (1H, m), 7.59 (1H, s), 7.21 (1H, d, J = 7.4 Hz), 6.74 (1H, d, J = 8.0 Hz), 3.99 (3H, s).

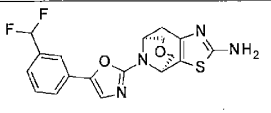
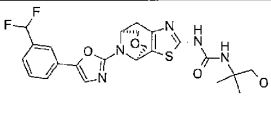
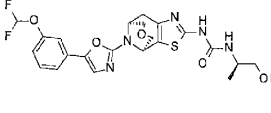
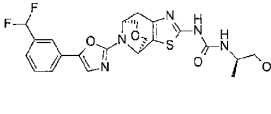
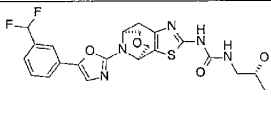
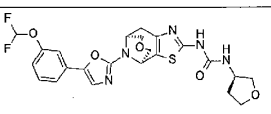
[0927]

[表2-29]

67(67d))		$^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3): \delta(\text{ppm}) = 7.58\text{--}7.54$ (1 H, m), 7.37 (1H, s), 6.99 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 6.58 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 5.11-5.03 (3H, m), 4.42 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 4.03-4.01 (2H, m), 3.97-3.93 (4H, m), 3.7-3.71 (1H, m), 3.33 (1H, dd, $J = 17.2, 7.2$ Hz), 2.75 (1H, d, $J = 17.2$ Hz). MS(ESI) m/z : 372 (M + H) ⁺
67(67e))		$^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6): \delta(\text{ppm}) = 10.13$ (1 H, br s), 7.75-7.69 (1H, m), 7.41 (1H, s), 7.14 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 6.66 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.50 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 5.26 (1H, s), 4.84 (1H, br s), 4.37 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 4.00-3.94 (1H, m), 3.89-3.81 (5H, m), 3.74-3.61 (2H, m), 3.39-3.32 (2H, m), 3.13 (1H, dd, $J = 17.2, 7.2$ Hz), 2.70 (1H, d, $J = 17.2$ Hz), 1.06 (3H, d, $J = 6.8$ Hz). MS(ESI) m/z : 473 (M + H) ⁺
68(68a))		$^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3): \delta(\text{ppm}) = 9.94$ (1H, s), 7.77-7.70 (1H, m), 7.55 (1H, dd, $J = 7.2, 0.8$ Hz), 6.96 (1H, dd, $J = 8.0, 0.8$ Hz), 4.48 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 1.44 (3H, t, $J = 7.2$ Hz).
68(68b))		$^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3): \delta(\text{ppm}) = 7.93$ (1H, s), 7.66-7.59 (2H, m), 7.23 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.68 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 4.42 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 1.43 (3H, t, $J = 7.2$ Hz).
68(68c))		$^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3): \delta(\text{ppm}) = 7.62$ (1H, dd, $J = 8.4, 7.2$ Hz), 7.57-7.53 (1H, m), 7.17 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 6.69 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 4.40 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 1.45-1.39 (3H, m).
68(68d))		$^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3): \delta(\text{ppm}) = 7.60\text{--}7.49$ (1 H, m), 7.34 (1H, s), 6.97 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 6.55 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 5.08 (1H, s), 4.89 (2H, br s), 4.46-4.30 (3H, m), 4.08-3.88 (3H, m), 3.74 (1H, dd, $J = 10.8, 1.2$ Hz), 3.33 (1H, dd, $J = 17.2, 7.2$ Hz), 2.75 (1H, d, $J = 17.2$ Hz), 1.40 (3H, t, $J = 7.2$ Hz). MS(ESI) m/z : 386 (M + H) ⁺
68(68e))		$^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3): \delta(\text{ppm}) = 7.57\text{--}7.52$ (1 H, m), 7.31 (1H, s), 6.96 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 6.55 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 5.16 (1H, s), 4.46-4.30 (3H, m), 4.07-3.92 (4H, m), 3.79-3.66 (2H, m), 3.56 (1H, dd, $J = 11.2, 6.0$ Hz), 3.41 (1H, dd, $J = 17.2, 7.2$ Hz), 2.79 (1H, d, $J = 17.2$ Hz), 1.40 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.20 (3H, d, $J = 6.8$ Hz). MS(ESI) m/z : 487 (M + H) ⁺

[0928]

[表2-30]

69(69a)		^1H NMR(500MHz,DMSO- d_6): δ (ppm)= 7.72-7.68 (2H, m), 7.56-7.52 (1H, m), 7.46 (1H, s), 7.40 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.01 (1H, t, J = 55.9 Hz), 6.78 (2H, s), 5.06 (1H, s), 4.27 (1H, d, J = 6.3 Hz), 3.91 (1H, d, J = 11.2 Hz), 3.85-3.81 (1H, m), 3.78-3.75 (1H, m), 3.56 (1H, d, J = 10.7 Hz), 3.05-3.00 (1H, m), 2.53 (1H, d, J = 17.1 Hz). MS(APCI/ESI) m/z: 391 (M + H) $^+$
69(69b)		^1H NMR(500MHz,CDCl $_3$): δ (ppm)= 7.58 (1H, s), 7.56 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.46-7.42 (1H, m), 7.36 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.10 (1H, s), 6.65 (1H, t, J = 56.4 Hz), 5.14 (1H, s), 4.42 (1H, d, J = 6.8 Hz), 4.03 (2H, s), 3.97 (1H, d, J = 10.7 Hz), 3.74 (1H, d, J = 10.7 Hz), 3.61 (2H, s), 3.42 (1H, dd, J = 17.1, 6.8 Hz), 2.82 (1H, d, J = 17.1 Hz), 1.34 (6H, s).
70		^1H NMR (400MHz,CD $_3$ OD): δ (ppm)= 7.47-7.39 (2H, m), 7.32 (1H, s), 7.27 (1H, s), 7.09-6.68 (2H, m), 5.24 (1H, s), 4.43 (1H, d, J = 6.4 Hz), 4.08-3.93 (3H, m), 3.92-3.81 (1H, m), 3.78-3.71 (1H, m), 3.56-3.51 (2H, m), 3.30-3.22 (1H, m), 2.80 (1H, d, J = 17.2 Hz), 1.19 (3H, d, J = 6.8 Hz). MS (ESI) m/z: 508 (M + H) $^+$
71		^1H NMR (400MHz,CD $_3$ OD): δ (ppm)= 7.77-7.63 (2H, m), 7.56-7.46 (1H, m), 7.41 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.28 (1H, s), 6.97-6.56 (1H, m), 5.23 (1H, s), 4.42 (1H, d, J = 7.2 Hz), 4.07-3.93 (3H, m), 3.91-3.80 (1H, m), 3.74 (1H, d, J = 10.4 Hz), 3.58-3.40 (2H, m), 3.29-3.23 (1H, m), 2.78 (1H, d, J = 17.2 Hz), 1.17 (3H, d, J = 6.8 Hz). MS (ESI) m/z: 492 (M + H) $^+$
72		^1H NMR(500MHz,CDCl $_3$): δ (ppm)= 7.55 (1H, s), 7.52 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.41 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.32 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.06 (1H, s), 6.62 (1H, t, J = 56.4 Hz), 5.12 (1H, s), 4.39 (1H, d, J = 6.8 Hz), 3.99 (2H, s), 3.96-3.87 (2H, m), 3.73-3.68 (1H, m), 3.45-3.32 (2H, m), 3.19-3.11 (1H, m), 2.78 (1H, d, J = 17.1 Hz), 1.18 (4H, d, J = 6.3 Hz).
73		^1H NMR (400MHz,CD $_3$ OD): δ (ppm)= 7.43-7.36 (2H, m), 7.31 (1H, s), 7.25 (1H, s), 7.05-6.68 (2H, m), 5.22 (1H, s), 4.45-4.38 (1H, m), 4.37-4.27 (1H, m), 4.75-4.02 (7H, m), 3.65 (1H, dd, J = 9.2, 3.2 Hz), 3.28-3.21 (1H, m), 2.78 (1H, d, J = 17.2 Hz), 2.27-2.22 (1H, m), 1.85-1.82 (1H, m). MS (ESI) m/z: 520 (M + H) $^+$

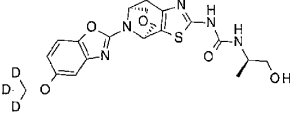
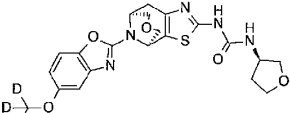
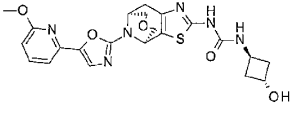
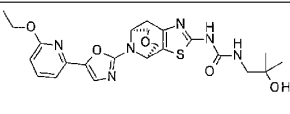
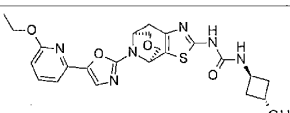
[0929]

[表2-31]

74(74a))		^1H NMR(500MHz,DMSO- d_6): δ (ppm)= 6.79 (2H, s), 4.31 (2H, s), 2.48 (2H, s), 1.41-1.36 (15 H, m). MS(APCI) m/z:284 (M + H) $^+$
74(74b))		^1H NMR(500MHz,DMSO- d_6): δ (ppm)= 9.91-9.76 (2H, m), 8.84-8.58 (1H, m), 4.06 (2H, s), 2.68 (2H, s), 1.38 (6H, s). MS(APCI) m/z:184 (M + H) $^+$
74(74c))		^1H NMR(500MHz,DMSO- d_6): δ (ppm)= 7.81 (1H, dd, J = 8.3, 1.5 Hz), 7.73 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.65 (1H, d, J = 1.5 Hz), 3.24 (3H, s). MS(APCI/ESI) m/z:228 (M - H) $^-$
74(74d))		^1H NMR(500MHz,DMSO- d_6): δ (ppm)= 8.30 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.04 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.01 (1H, dd, J = 8.3, 1.5 Hz), 3.28 (3H, s).
74(74e))		^1H NMR(500MHz,CDCl $_3$): δ (ppm)= 7.93-7.91 (1 H, m), 7.69-7.66 (1H, m), 7.39 (1H, d, J = 8.3 Hz), 4.78 (2H, br s), 4.75 (2H, s), 3.03 (3H, s), 2.79 (2H, s), 1.66 (6H, s). MS(APCI/ESI) m/z:379 (M + H) $^+$
74(74f))		^1H NMR(500MHz,DMSO- d_6): δ (ppm)= 10.14 (1H, s), 7.85-7.84 (1H, m), 7.67 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.64-7.61 (1H, m), 6.46 (1H, d, J = 7.8 Hz), 4.83 (1H, t, J = 5.1 Hz), 4.78 (2H, s), 3.72-3.64 (1H, m), 3.35-3.32 (2H, m), 3.18 (3H, s), 2.77 (2H, s), 1.59 (6H, s), 1.04 (3H, d, J = 6.8 Hz). MS(APCI/ESI) m/z:480 (M + H) $^+$
75		^1H NMR(500MHz,DMSO- d_6): δ (ppm)= 10.24 (1H, s), 7.85-7.84 (1H, m), 7.67 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.64-7.61 (1H, m), 6.58 (1H, br s), 4.78 (2H, s), 4.55 (1H, br s), 3.18 (3H, s), 3.03 (2H, d, J = 5.4 Hz), 2.77 (2H, s), 1.59 (6H, s), 1.05 (6H, s). MS(APCI/ESI) m/z:494 (M + H) $^+$

[0930]

[表2-32]

76		^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ (ppm)= 7.24 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.89 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.67 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 5.32 (1H, s), 4.52 (1H, d, J = 6.8 Hz), 4.07-3.94 (3H, m), 3.89-3.85 (1H, m), 3.76 (1H, d, J = 11.2 Hz), 3.56-3.52 (2H, m), 3.31-3.27 (1H, m), 2.83 (1H, d, J = 17.2 Hz), 1.19 (3H, d, J = 6.8 Hz). MS (ESI) m/z : 449 ($M + H$) $^+$
77		^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ (ppm)= 7.24 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.89 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.67 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 5.32 (1H, s), 4.52 (1H, d, J = 6.8 Hz), 4.38 - 4.32 (1H, m), 4.04 - 3.75 (7H, m), 3.67 (1H, dd, J = 10.4, 2.4 Hz), 3.31 - 3.27 (1H, m), 2.84 (1H, d, J = 17.2 Hz), 2.31- 2.22 (1H, m), 1.88- 1.82 (1H, m). MS (ESI) m/z : 461 ($M + H$) $^+$
78		^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 7.55 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.34 (1H, s), 6.98 (1H, d, J = 7.2 Hz), 6.58 (1H, d, J = 8.4 Hz), 5.16 (1H, s), 4.55-4.43 (2H, m), 4.38 (1H, d, J = 6.2 Hz), 4.03 (2H, s), 3.98 (1H, dd, J = 11.2, 1.6 Hz), 3.93 (3H, s), 3.75 (1H, d, J = 9.9 Hz), 3.41 (1H, dd, J = 17.2, 7.2 Hz), 2.82 (1H, d, J = 17.2 Hz), 2.41-2.24 (4H, m). MS(ESI) m/z : 485 ($M + H$) $^+$
79		^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 7.54 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.32 (1H, s), 6.96 (1H, d, J = 7.2 Hz), 6.55 (1H, d, J = 8.0 Hz), 5.15 (1H, s), 4.43 (1H, d, J = 7.2 Hz), 4.36 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.09-3.90 (3H, m), 3.74 (1H, d, J = 10.0 Hz), 3.39 (1H, dd, J = 17.2, 7.2 Hz), 3.30 (2H, d, J = 6.0 Hz), 2.79 (1H, d, J = 17.2 Hz), 1.39 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.30-1.18 (6H, m). MS(ESI) m/z : 501 ($M + H$) $^+$
80		^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 7.55 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.32 (1H, s), 6.96 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.55 (1H, d, J = 8.4 Hz), 5.15 (1H, s), 4.51 (1H, q, J = 6.0 Hz), 4.45 (1H, d, J = 6.8 Hz), 4.45-4.30 (3H, m), 4.07-3.94 (3H, m), 3.75 (1H, d, J = 10.0 Hz), 3.39 (1H, dd, J = 17.2, 7.2 Hz), 2.81 (1H, d, J = 17.2 Hz), 2.38-2.26 (4H, m), 1.39 (3H, t, J = 7.2 Hz). MS(ESI) m/z : 499 ($M + H$) $^+$

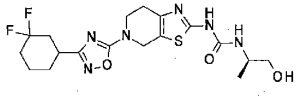
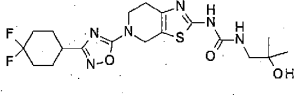
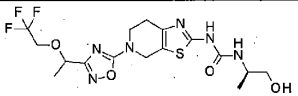
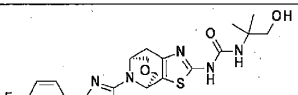
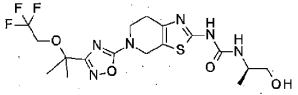
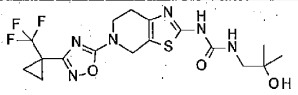
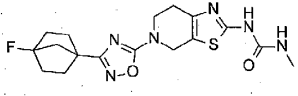
[0931]

[表3-1]

No.	Structure	Data
81		^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ (ppm)= 7.98 (2H, dd, J = 5.6, 8.4 Hz), 7.20 (2H, t, J = 8.4 Hz), 5.32 (1H, s), 4.52 (1H, d, J = 7.2 Hz), 4.07-3.90 (3H, m), 3.89-3.80 (1H, m), 3.73 (1H, d, J = 11.2 Hz), 3.36-3.33 (1H, m), 3.26 (1H, d, J = 7.2 Hz), 3.10 (1H, dd, J = 7.2, 13.6 Hz), 2.84 (1H, d, J = 17.2 Hz), 1.16 (3H, d, J = 6.0 Hz). MS(ESI) m/z : 461 ($M + H$) $^+$
82		^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ (ppm)= 7.98 (2H, dd, J = 5.6, 8.4 Hz), 7.20 (2H, t, J = 8.4 Hz), 5.32 (1H, s), 4.52 (1H, d, J = 6.8 Hz), 4.06-3.90 (3H, m), 3.80-3.89 (1H, m), 3.73 (1H, d, J = 11.2 Hz), 3.37-3.34 (1H, m), 3.26 (1H, d, J = 7.2 Hz), 3.10 (1H, dd, J = 7.2, 13.6 Hz), 2.84 (1H, d, J = 17.6 Hz), 1.16 (3H, d, J = 6.4 Hz). MS(ESI) m/z : 461 ($M + H$) $^+$
83		^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 7.62-7.50 (2H, m), 7.13 (1H, dd, J = 10.4, 8.8 Hz), 5.25 (1H, br s), 4.57-4.44 (1H, m), 4.08-3.99 (3H, m), 3.98-3.91 (4H, m), 3.78-3.66 (2H, m), 3.62-3.52 (1H, m), 3.43-3.31 (1H, m), 2.85 (1H, d, J = 16.8 Hz), 1.23 (3H, d, J = 6.8 Hz). MS(ESI) m/z : 491 ($M + H$) $^+$
84		^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm)= 10.13 (1H, br s), 7.93 (2H, dd, J = 8.8, 5.2 Hz), 7.34 (2H, t, J = 8.8 Hz), 6.79 (1H, d, J = 5.6 Hz), 5.32 (1H, s), 4.55 (1H, t, J = 5.2 Hz), 4.44 (1H, d, J = 7.2 Hz), 4.22-4.07 (1H, m), 4.00-3.93 (1H, m), 3.90-3.76 (2H, m), 3.61 (1H, d, J = 11.2 Hz), 3.38-3.46 (2H, m), 3.14 (1H, dd, J = 17.2, 7.2 Hz), 2.77 (1H, d, J = 17.2 Hz), 2.26-2.12 (1H, m), 2.10-1.99 (2H, m), 1.98-1.84 (2H, m). MS(ESI) m/z : 487 ($M + H$) $^+$
85		^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ (ppm)= 8.06-7.90 (2H, m), 7.21 (2H, t, J = 8.8 Hz), 5.32 (1H, s), 4.53 (1H, d, J = 6.8 Hz), 4.09-3.89 (4H, m), 3.82-3.68 (2H, m), 3.30-3.22 (1H, m), 2.84 (1H, d, J = 17.2 Hz), 2.78-2.65 (2H, m), 1.89-1.75 (2H, m). MS(ESI) m/z : 473 ($M + H$) $^+$
86		^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 7.93-7.84 (2H, m), 7.08-7.01 (2H, m), 5.17 (1H, s), 4.47-4.39 (2H, m), 4.38-4.27 (1H, m), 3.95 (2H, d, J = 0.8 Hz), 3.88 (1H, dd, J = 11.2, 2.0 Hz), 3.72-3.65 (1H, m), 3.35-3.28 (1H, m), 2.80 (1H, d, J = 17.2 Hz), 2.35-2.16 (4H, m). MS(ESI) m/z : 473 ($M + H$) $^+$

[0932]

[表3-2]

87		^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6): δ (ppm)= 10.15 (1H, br s), 6.49 (1H, d, J = 8.0 Hz), 4.66 (2H, s), 3.85 (2H, t, J = 5.8 Hz), 3.75-3.66 (1H, m), 3.37 (2H, d, J = 4.8 Hz), 2.87-2.78 (1H, m), 2.74-2.69 (2H, m), 2.31-2.21 (1H, m), 2.11-1.70 (6H, m), 1.61-1.41 (2H, m), 1.08 (3H, d, J = 6.8 Hz). MS(ESI) m/z:443 (M + H) $^+$
88		^1H NMR (400MHz,CD $_3$ OD): δ (ppm)= 4.73 (2H, s), 3.96 (2H, t, J = 5.6 Hz), 3.24 (2H, s), 2.81 (3H, t, J = 5.6 Hz), 2.18-2.02 (4H, m), 2.01-1.80 (4H, m), 1.23 (6H, s). MS(ESI) m/z:457 (M + H) $^+$
89		^1H NMR(400MHz,CDCl $_3$): δ (ppm)= 4.74 (2H, s), 4.63 (1H, q, J = 6.8 Hz), 4.07 (1H, s), 4.01-3.91 (3H, m), 3.89-3.78 (1H, m), 3.76-3.69 (1H, m), 3.66-3.57 (1H, m), 2.86 (2H, s), 1.59 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.27 (3H, d, J = 6.4 Hz). MS(ESI) m/z:451 (M + H) $^+$
90		^1H NMR(500MHz,DMSO- d_6): δ (ppm)= 10.13 (1H, s), 7.97-7.91 (2H, m), 7.39-7.33 (2H, m), 6.39 (1H, s), 5.33 (1H, s), 4.97 (1H, t, J = 5.6 Hz), 4.44 (1H, d, J = 7.1 Hz), 3.97 (1H, d, J = 11.2 Hz), 3.87 (1H, d, J = 11.2 Hz), 3.83 (1H, d, J = 11.2 Hz), 3.62 (1H, d, J = 11.2 Hz), 3.36 (2H, d, J = 5.5 Hz), 3.14 (1H, dd, J = 17.3, 7.1 Hz), 2.77 (1H, d, J = 17.3 Hz), 1.22 (6H, s). MS(APCI) m/z:475 (M + H) $^+$
91		^1H NMR(400MHz,CDCl $_3$): δ (ppm)= 4.72 (2H, s), 4.06 (1H, d, J = 4.8 Hz), 3.99-3.91 (2H, m), 3.81 (2H, q, J = 8.4 Hz), 3.74 (1H, dd, J = 11.2, 4.0 Hz), 3.63-3.55 (1H, m), 2.85 (2H, s), 1.62 (6H, s), 1.25 (3H, d, J = 6.8 Hz). MS (ESI) m/z:465 (M + H) $^+$
92		^1H NMR(400MHz,CDCl $_3$): δ (ppm)= 4.69 (2H, s), 3.93 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.36 (2H, d, J = 6.0 Hz), 2.85 (2H, t, J = 5.6 Hz), 1.43 (4H, s), 1.28 (6H, s). MS(ESI) m/z:447 (M + H) $^+$
93		^1H NMR(400MHz,CDCl $_3$): δ (ppm)= 5.89 (1H, br s), 4.70 (2H, s), 3.97 (2H, t, J = 5.6 Hz), 3.02-2.89 (5H, m), 2.28-2.17 (2H, m), 2.11-1.96 (4H, m), 1.92-1.78 (4H, m). MS(ESI) m/z:393 (M + H) $^+$

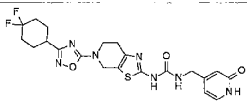
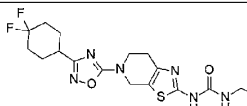
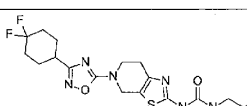
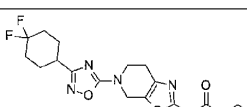
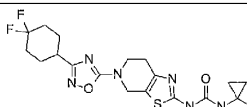
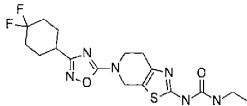
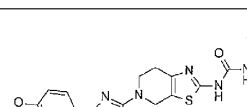
[0933]

[表3-3]

94		^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6): δ (ppm)= 10.29 (1H, br s), 6.62 (1H, br s), 4.67-4.55 (3H, m), 3.87-3.79 (2H, m), 3.06 (2H, d, J = 6.0 Hz), 2.72-2.67 (2H, m), 2.60-2.40 (1H, m), 2.37-1.88 (6H, m), 1.08 (6H, s). MS(ESI) m/z:443 (M + H) $^+$
95		^1H NMR(400MHz,CDCl $_3$): δ (ppm)= 4.75 (2H, s), 4.64 (1H, dd, J = 11.2, 2.0 Hz), 4.56-4.48 (1H, m), 4.27-4.18 (1H, m), 4.03-3.93 (3H, m), 3.93-3.84 (2H, m), 3.83-3.75 (2H, m), 2.87 (2H, t, J = 5.6 Hz), 2.41-2.08 (5H, m), 1.93 (1H, m). MS(ESI) m/z:457 (M + H) $^+$
96		^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6): δ (ppm)= 6.68 (1H, br s), 6.11 (1H, t, J = 56.4 Hz), 4.66-4.56 (3H, m), 3.83 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.05 (2H, d, J = 5.6 Hz), 2.73-2.67 (2H, m), 2.14 (6H, s), 1.07 (6H, s). MS(ESI) m/z:455 (M + H) $^+$
97		^1H NMR(400MHz,CDCl $_3$): δ (ppm)= 4.72 (2H, s), 4.64-4.42 (2H, m), 3.96 (2H, t, J = 6.0 Hz), 2.90-2.87 (2H, m), 2.52-2.32 (4H, m), 1.45 (4H, s). MS(ESI) m/z:445 (M + H) $^+$
98		^1H NMR(400MHz,CDCl $_3$): δ (ppm)= 4.77 (2H, s), 4.68-4.64 (1H, m), 4.29-4.20 (1H, m), 3.99 (2H, t, J = 5.6 Hz), 3.88-3.75 (1H, m), 3.60-3.51 (4H, m), 3.42 (3H, s), 2.94-2.86 (2H, m), 2.46-2.08 (4H, m). MS(ESI) m/z:445 (M + H) $^+$
99		^1H NMR (400MHz,DMSO- d_6): δ (ppm)=10.63 (1H, s), 9.05-9.04 (1H, m), 8.71-8.70 (2H, m), 7.16-7.15 (1H, m), 4.61 (2H, s), 4.32 (2H, d, J = 5.5 Hz), 3.81-3.78 (2H, m), 2.76 (1H, s), 2.67 (2H, s), 2.07-1.86 (6H, m), 1.71-1.65 (2H, m). MS(ESI) m/z:477 (M + H) $^+$
100		^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6): δ (ppm)= 8.15 (1H, s), 7.61-7.57 (1H, m), 7.55-7.49 (1H, m), 7.39-7.32 (1H, m), 7.11-7.06 (2H, m), 6.84 (1H, s), 4.76 (2H, s), 4.39 (2H, 5.6 Hz), 3.91 (3H, s), 3.62 (3H, s), 2.77 (2H, t, J= 5.2 Hz). MS(ESI) m/z:485 (M + H) $^+$

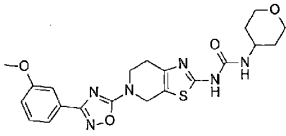
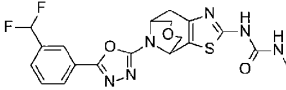
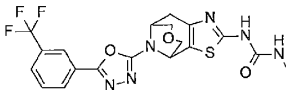
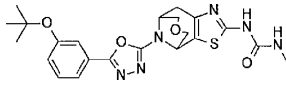
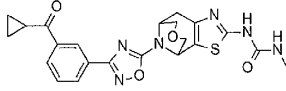
[0934]

[表3-4]

101		^1H NMR (400MHz,DMSO- d_6): δ (ppm)= 11.36 (1 H, s), 10.57 (1H, s), 7.26 (1H, d, J = 6.9 Hz), 7.03-7.01 (1H, m), 6.09-6.02 (2H, m), 4.61 (2H, s), 4.11 (2H, d, J = 5.9 Hz), 3.81 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.79-2.74 (1H, m), 2.67 (2H, d, J = 5.9 Hz), 2.05-1.62 (8H, m). MS(ESI) m/z:492 (M + H) $^+$
102		^1H NMR (400MHz,DMSO- d_6): δ (ppm)= 7.03 (1H, s), 4.62 (2H, s), 4.37 (2H, d, J = 5.7 Hz), 3.80 (2H, t, J = 5.7 Hz), 2.76-2.66 (3H, m), 2.02-1.86 (6H, m), 1.71-1.65 (2H, m). MS(ESI) m/z:466 (M + H) $^+$
103		^1H NMR (400 MHz,DMSO- d_6): δ (ppm)= 11.66 (1H, s), 10.48 (1H, s), 7.29-7.28 (2H, m), 7.08 (1H, s), 6.15-6.12 (1H, m), 4.60 (2H, s), 4.03 (2H, d, J = 5.7 Hz), 3.80 (2H, t, J = 5.7 Hz), 2.79-2.66 (3H, m), 2.02-1.62 (8H, m). MS(ESI) m/z:492 (M + H) $^+$
104		^1H NMR (400MHz,DMSO- d_6): δ (ppm)= 10.19 (1H, s), 6.69-6.68 (1H, m), 5.40 (1H, s), 4.61 (2H, s), 3.80 (2H, t, J = 5.9 Hz), 3.18 (2H, d, J = 5.5 Hz), 2.80-2.65 (3H, m), 2.05-1.82 (6H, m), 1.71-1.62 (2H, m), 0.55-0.43 (4H, m). MS(ESI) m/z:455 (M + H) $^+$
105		^1H NMR (400MHz,DMSO- d_6): δ (ppm)= 10.16 (1H, s), 6.88 (1H, s), 4.77 (1H, s), 4.61 (2H, s), 3.80 (2H, t, J = 5.7 Hz), 3.43-3.32 (2H, m), 2.80-2.74 (1H, m), 2.66-2.61 (2H, m), 2.02-1.83 (6H, m), 1.71-1.62 (2H, m), 0.67-0.62 (4H, m). MS(ESI) m/z:455 (M + H) $^+$
106		^1H NMR (400MHz,DMSO- d_6): δ (ppm)= 10.43 (1H, s), 8.36 (1H, s), 7.03 (1H, s), 4.62 (2H, s), 4.30 (2H, d, J = 5.9 Hz), 3.82-3.76 (5H, m), 2.80-2.63 (3H, m), 2.05-1.86 (6H, m), 1.71-1.65 (2H, m). MS(ESI) m/z:480 (M + H) $^+$
107		^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6): δ (ppm)= 10.14 (1H, br s), 7.85 (2H, d, J= 8.8 Hz), 7.06 (2H, d, J= 8.8 Hz), 6.64 (1H, J= 7.2 Hz, d), 4.74 (2H, s), 3.92 (2H, t, J= 5.6 Hz), 3.83-3.79 (5H, m), 3.73-3.65 (1H, m), 3.42-3.35 (2H, m), 2.76-2.71 (2H, m), 1.79 (2H, d, J= 10.4 Hz), 1.45-1.35 (2H, m). MS(ESI) m/z:457 (M + H) $^+$

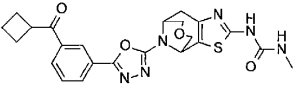
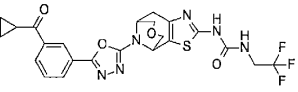
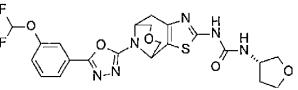
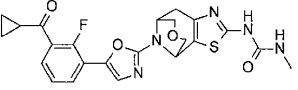
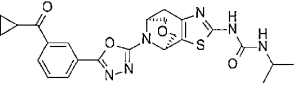
[0935]

[表3-5]

108		^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6): δ (ppm)= 10.14 (1H, s), 7.52-7.49 (1H, m), 7.46-7.40 (2H, m), 7.14-7.10 (1H, m), 6.63 (1H, d, J = 6.8 Hz), 4.75 (2H, s), 3.94 (2H, t, J = 5.6 Hz), 3.85-3.78 (5H, m), 3.74-3.65 (1H, m), 3.41-3.36 (2H, m), 2.76 (2H, s), 1.79 (2H, d, J = 11.6 Hz), 1.45-1.35 (2H, m). MS(ESI) m/z:457 (M + H) $^+$
109		^1H NMR(500MHz,DMSO- d_6): δ (ppm)= 10.39 (1H, s), 8.08-8.04 (2H, m), 7.77-7.67 (2H, m), 7.14 (1H, t, J = 55.4 Hz), 6.38 (1H, s), 5.26 (1H, s), 4.36 (1H, d, J = 7.2 Hz), 3.98 (1H, d, J = 11.7 Hz), 3.90 (1H, dd, J = 11.7, 2.7 Hz), 3.86 (1H, dd, J = 11.2, 2.0 Hz), 3.63 (1H, d, J = 11.2 Hz), 3.19 (1H, dd, J = 17.3, 7.1 Hz), 2.73 (1H, d, J = 17.3 Hz), 2.66 (3H, d, J = 4.9 Hz). MS(APCI) m/z:449 (M + H) $^+$
110		^1H NMR(500MHz,DMSO- d_6): δ (ppm)= 10.39 (1H, s), 8.20 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.16 (1H, s), 7.92 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.79 (1H, t, J = 7.8 Hz), 6.38 (1H, s), 5.29 (1H, s), 4.39 (1H, d, J = 7.1 Hz), 3.98 (1H, d, J = 11.7 Hz), 3.90 (1H, dd, J = 11.7, 2.4 Hz), 3.86 (1H, dd, J = 11.2, 2.0 Hz), 3.63 (1H, d, J = 11.2 Hz), 3.20 (1H, dd, J = 17.6, 7.1 Hz), 2.74 (1H, d, J = 17.6 Hz), 2.66 (3H, d, J = 4.9 Hz). MS(APCI) m/z:467 (M + H) $^+$
111		^1H NMR(500MHz,DMSO- d_6): δ (ppm)= 10.37 (1H, s), 7.59 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.45 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.42 (1H, t, J = 2.0 Hz), 7.17 (1H, dd, J = 8.1, 2.0 Hz), 6.38 (1H, s), 5.23 (1H, s), 4.33 (1H, d, J = 6.6 Hz), 3.97 (1H, d, J = 11.2 Hz), 3.89 (1H, d, J = 11.2 Hz), 3.85 (1H, d, J = 11.0 Hz), 3.63 (1H, d, J = 11.0 Hz), 3.17 (1H, dd, J = 17.1, 6.6 Hz), 2.72 (1H, d, J = 17.1 Hz), 2.66 (3H, d, J = 4.4 Hz), 1.33 (9H, s). MS(APCI) m/z:471 (M + H) $^+$
112		^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6): δ (ppm)= 10.75-10.40 (1H, br s), 8.45 (1H, s), 8.25 (1H, d, J = 7.2 Hz), 8.15 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.75-7.66 (1H, m), 6.69-6.65 (1H, br s), 5.38 (1H, s), 4.49 (1H, d, J = 6.4 Hz), 4.03-3.95 (1H, m), 3.93-3.80 (2H, m), 3.64 (1H, d, J = 11.2 Hz), 3.17 (1H, dd, J = 17.2, 7.2 Hz), 2.97-2.88 (1H, m), 2.79 (1H, d, J = 17.2 Hz), 2.67 (3H, d, J = 4.4 Hz), 1.16-1.02 (4H, m). MS(ESI) m/z:467 (M + H) $^+$

[0936]

[表3-6]

113		$^1\text{H NMR}(500\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6): \delta(\text{ppm}) = 10.39$ (1H, s), 8.30 (1H, s), 8.11 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.03 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.69 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 6.38 (1H, s), 5.26 (1H, s), 4.36 (1H, d, $J = 6.3$ Hz), 4.24-4.17 (1H, m), 3.98 (1H, d, $J = 11.7$ Hz), 3.91 (1H, dd, $J = 11.7, 2.4$ Hz), 3.86 (1H, dd, $J = 11.0, 1.7$ Hz), 3.64 (1H, d, $J = 11.0$ Hz), 3.19 (1H, dd, $J = 17.8, 7.1$ Hz), 2.74 (1H, d, $J = 17.8$ Hz), 2.68-2.65 (4H, m), 2.31-2.22 (4H, m), 2.11-2.02 (1H, m). MS(APCI) $m/z: 481$ (M + H) $^+$
114		$^1\text{H NMR}(500\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6): \delta(\text{ppm}) = 10.59$ (1H, s), 8.42 (1H, t, $J = 1.5$ Hz), 8.22 (1H, dt, $J = 7.8, 1.5$ Hz), 8.15 (1H, dt, $J = 7.8, 1.5$ Hz), 7.73 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.09 (1H, s), 5.30 (1H, s), 4.38 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 4.02-3.85 (5H, m), 3.65 (1H, d, $J = 11.0$ Hz), 3.22 (1H, dd, $J = 17.1, 7.3$ Hz), 3.00-2.93 (1H, m), 2.76 (1H, d, $J = 17.1$ Hz), 1.14-1.05 (4H, m). MS(APCI) $m/z: 535$ (M + H) $^+$
115		$^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3): \delta(\text{ppm}) = 7.77$ (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.68 (1H, s), 7.47 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.25 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.85-6.42 (1H, m), 5.20 (1H, br s), 4.51 (2H, br s), 4.12-3.99 (3H, m), 3.98-3.70 (5H, m), 3.49 (1H, d, $J = 17.2, 5.2$ Hz), 2.85 (1H, d, $J = 17.2$ Hz), 2.34-2.22 (1H, m), 1.97-1.84 (1H, m). MS(ESI) $m/z: 521$ (M + H) $^+$
116		$^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3): \delta(\text{ppm}) = 7.76$ -7.66 (1H, m), 7.63-7.53 (1H, m), 7.28-7.27 (1H, m), 7.27-7.21 (1H, m), 5.18 (1H, s), 4.47 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 4.05 (2H, s), 4.00 (1H, d, $J = 10.8$ Hz), 3.77 (1H, d, $J = 10.8$ Hz), 3.43 (1H, dd, $J = 17.2, 6.8$ Hz), 2.91 (3H, d, $J = 4.8$ Hz), 2.85 (1H, d, $J = 17.2$ Hz), 2.72-2.59 (1H, m), 1.36-1.27 (2H, m), 1.21-1.07 (2H, m). MS(ESI) $m/z: 484$ (M + H) $^+$
117		$^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3): \delta(\text{ppm}) = 8.51$ (1H, t, $J = 1.6$ Hz), 8.20-8.05 (2H, m), 7.60 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 5.17 (1H, s), 4.50 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 4.12-3.97 (4H, m), 3.81 (1H, d, $J = 10.0$ Hz), 3.51 (1H, dd, $J = 17.2, 7.2$ Hz), 2.87 (1H, d, $J = 17.2$ Hz), 2.76-2.70 (1H, m), 1.32-1.29 (2H, m), 1.28-1.20 (6H, m), 1.15-1.10 (2H, m). MS(ESI) $m/z: 495$ (M + H) $^+$

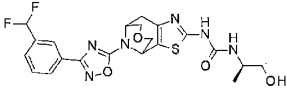
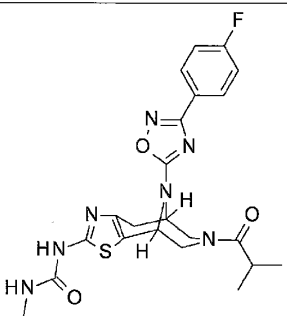
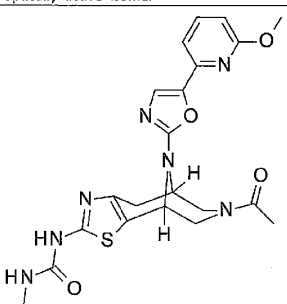
[0937]

[表3-7]

118		^1H NMR(400MHz,CDCl ₃): δ (ppm)= 7.74 (1H, s), 7.70 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.41-7.34 (1H, m), 7.33-7.29 (1H, m), 5.12 (1H, s), 4.47 (1H, d, J = 6.8 Hz), 4.14-3.97 (3H, m), 3.79 (1H, d, J = 10.8 Hz), 3.51 (1H, dd, J = 17.2, 7.2 Hz), 2.91 (3H, d, J = 4.8 Hz), 2.83 (1H, d, J = 17.3 Hz), 2.70 (2H, q, J = 7.6 Hz), 1.27 (3H, t, J = 7.6 Hz). MS(ESI) m/z:427 (M + H) ⁺
119		^1H NMR(400MHz,CDCl ₃): δ (ppm)= 7.69 (1H, s), 7.61 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.32-7.25 (2H, m), 5.03 (1H, s), 4.37 (1H, br d, J = 6.4 Hz), 4.02-3.93 (3H, m), 3.70 (1H, d, J = 10.4 Hz), 3.42 (1H, dd, J = 17.2, 7.2 Hz), 2.89 (1H, dt, J = 13.8, 6.8 Hz), 2.83 (3H, d, J = 4.8 Hz), 2.76 (1H, d, J = 17.6 Hz), 1.21 (6H, d, J = 6.8 Hz). MS(ESI) m/z:441 (M + H) ⁺
120		^1H NMR(400MHz,CDCl ₃): δ (ppm)= 7.49-7.44 (2H, m), 7.37 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.03 (1H, dd, J = 8.2, 2.4 Hz), 5.12 (1H, s), 4.47 (1H, d, J = 6.8 Hz), 4.12-4.01 (3H, m), 3.88 (3H, s), 3.80 (1H, d, J = 10.4 Hz), 3.52 (1H, dd, J = 17.6, 7.2 Hz), 2.92 (3H, d, J = 4.8 Hz), 2.86 (1H, d, J = 17.2 Hz). MS(ESI) m/z:429 (M + H) ⁺
121		^1H NMR(400MHz,CD ₃ OD): δ (ppm)= 7.51-7.40 (3H, m), 7.11-7.10 (1H, m), 5.22 (1H, s), 4.41 (1H, d, J = 7.4 Hz), 4.12 (2H, q, J = 6.8 Hz), 4.05-3.99 (3H, m), 3.77 (1H, dd, J = 1.6, 1.2 Hz), 3.42-3.35 (1H, m), 2.86-2.80 (4H, m), 1.43 (3H, t, J = 7.0 Hz). MS(ESI) m/z:443 (M + H) ⁺
122		^1H NMR(400MHz,CD ₃ OD): δ (ppm)= 7.57-7.30 (3H, m), 7.08 (1H, d, J=8.0 Hz), 5.21 (1H, s), 4.81-4.63(1H, m), 4.40 (1H, d, J=6.8 Hz), 4.10-3.99 (3H, m), 3.76 (1H, d, J=11.00 Hz), 3.41-3.32 (1H, m), 2.86-2.82(4H, m), 1.35 (6H, d, J=6.0 Hz). MS(ESI) m/z:457 (M + H) ⁺
123		^1H NMR(400MHz,CDCl ₃): δ (ppm)= 8.51 (1H, s), 8.14 (2H, dd, J = 7.6, 1.6 Hz), 7.62 (1H, t, J = 8.0 Hz), 5.46-5.34 (1H, m), 4.63-4.58 (1H, m), 4.51-4.07 (2H, m), 3.72-3.33 (6H, m), 2.97-2.77 (4H, m), 2.74-2.66 (1H, m), 1.34-1.28 (2H, m), 1.17-1.12 (2H, m). MS(ESI) m/z:524 (M + H) ⁺

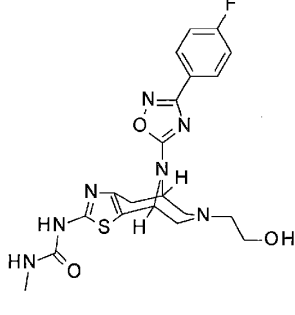
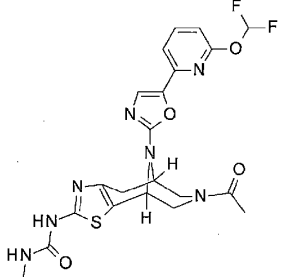
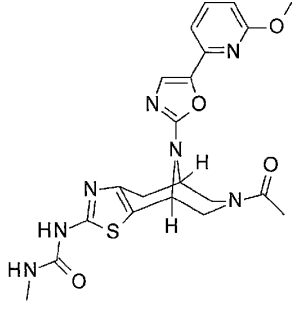
[0938]

[表3-8]

124		¹ H NMR(400MHz,CDCl ₃):δ(ppm)= 8.16-8.05 (2 H, m), 7.66-7.60 (1H, m), 7.58-7.51 (1H, m), 6.69 (1H, t, J = 56.4 Hz), 5.25 (1H, d, J = 4.4 Hz), 4.52 (1H, s), 4.07-3.90 (4H, m), 3.79-3.64 (2H, m), 3.62-3.52 (1H, m), 3.45-3.31 (1H, m), 2.86 (1H, dd, J = 17.2, 3.6 Hz), 1.22 (3H, d, J = 6.8 Hz). MS(ESI) m/z:493 (M + H) ⁺
125	 optically active isomer	¹ H NMR(400MHz,CDCl ₃):δ(ppm)= 8.02-7.95 (2 H,m), 7.13 (2H, t, J= 8.8 Hz), 5.50 (1H, s), 4.95 (1H, d, J= 13.6 Hz), 4.68 (1H, br s), 3.96-3.85 (1H, m), 3.75 (1H, d, J= 11.6 Hz), 3.25 (1H, dd, J= 17.2, 6.85 Hz), 3.17-3.07 (1H, m), 3.03-2.86(4H, m), 2.52-2.39 (1H, m), 1.02 (3H, d, J= 6.8 Hz), 0.70 (3H, d, J= 6.8 Hz). MS(ESI) m/z:486 (M + H) ⁺
126		¹ H NMR(400MHz,CDCl ₃):δ(ppm)= 7.60-7.53 (1 H, m), 7.37-7.33 (1H, m), 7.03-6.97 (1H, m), 6.62-6.55 (1H, m), 5.49-5.40 (1H, m), 4.88 (1H, d, J= 12.8 Hz), 4.73-4.56 (1H, m), 3.94 (3H, s), 3.77 (2H, s), 3.27 (1H, dd, J= 17.2, 7.2 Hz), 3.18-3.06 (1H, m), 2.97-2.87 (3H, m), 2.80 (1H, d, J= 17.2Hz), 1.78 (3H, s). MS(E SI) m/z:470 (M + H) ⁺

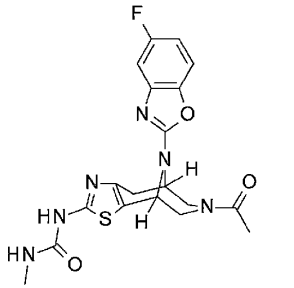
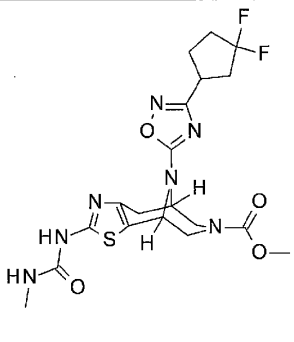
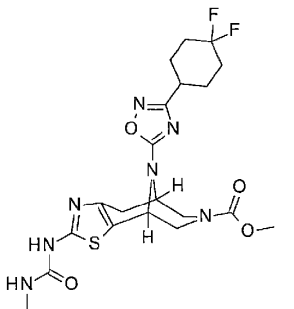
[0939]

[表3-9]

127	 optically active isomer	¹ H NMR(400MHz,CDCl ₃):δ(ppm)= 8.01-7.95 (2 H, dd, J= 8.8, 5.4 Hz), 7.15 (2H, t, J= 8.4 Hz), 5.40 (1H, s), 4.77 (1H, br s), 3.70-3.58 (2 H, m), 3.41 (1H, dd, J= 17.2, 7.2 Hz), 3.16-2.69 (10H, m). MS(ESI) m/z:460 (M + H) ⁺
128		¹ H NMR(400MHz,CDCl ₃):δ(ppm)= 7.76-7.30 (3 H, m), 7.23-7.16 (1H, m), 6.75-6.68 (1H, m), 5.48-5.38 (1H, m), 4.93-4.67 (1H, m), 4.61 (1H, d, J = 5.6 Hz), 4.01-3.68 (2H, m), 3.47-3.21 (1H, m), 3.19-3.06 (1H, m), 2.97-2.87 (3H, m), 2.85-2.60 (1H, m), 2.11-1.78 (3H, m). MS(ESI) m/z:506 (M + H) ⁺
129		¹ H NMR(400MHz,CDCl ₃):δ(ppm)= 7.61-7.53 (1 H, m), 7.39-7.34 (1H, m), 7.05-6.97 (1H, m), 6.62-6.57 (1H, m), 5.50-5.39 (1H, m), 4.89 (1H, d, J = 13.2 Hz), 4.72-4.53 (1H, m), 3.95 (3H, s), 3.82-3.69 (2H, m), 3.46-3.22 (1H, m), 3.21-3.08 (1H, m), 2.97-2.89 (3H, m), 2.87-2.69 (1H, m), 1.79 (3H, s). MS(ESI) m/z:470 (M + H) ⁺

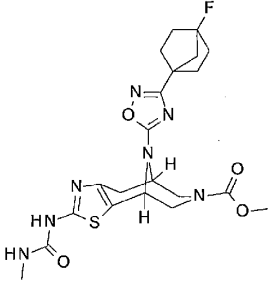
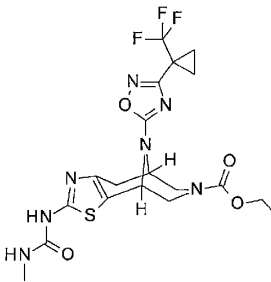
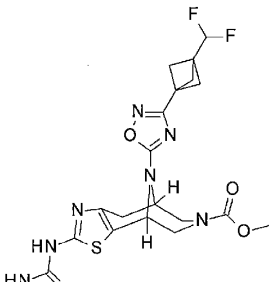
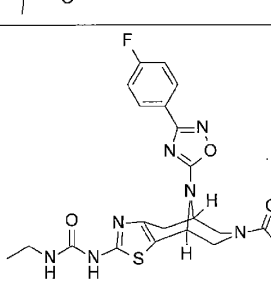
[0940]

[表3-10]

130		¹ H NMR(400MHz,CDCl ₃):δ(ppm)= 7.20 (1H, dd, J = 8.8, 4.4 Hz), 7.07 (1H, dd, J = 8.8, 2.8 Hz), 6.84-6.74 (1H, m), 5.60-5.49 (1H, m), 4.90 (1H, d, J = 13.6 Hz), 4.76-4.66 (1H, m), 3.84-3.67 (2H, m), 3.28 (1H, dd, J = 17.2, 7.2 Hz), 3.10 (1H, dd, J = 13.2, 3.2 Hz), 2.92 (3H, d, J = 4.8 Hz), 2.90-2.82 (1H, m), 1.80 (3H, s). MS(ESI) m/z:431 (M + H) ⁺
131		¹ H NMR (400 MHz,DMSO-d ₆):δ(ppm)= 5.40-5.31 (1H, m), 4.59-4.49 (1H, m), 4.44-4.02 (2H, m), 3.65-3.63 (1H, m), 3.49-3.39 (3H, m), 3.33-3.20 (3H, m), 2.94-2.89 (3H, m), 2.86-2.74 (1H, m), 2.52-2.30 (3H, m), 2.18-2.04 (3H, m). MS(ESI) m/z:484 (M + H) ⁺
132		¹ H NMR (400 MHz,CD ₃ OD):δ(ppm)= 5.39-5.21 (1H, m), 4.45 (1H, br s), 4.30-4.12 (1H, m), 4.05-3.91 (1H, m), 3.47 (1H, s), 3.39-3.22 (4H, m), 3.05 (1H, dd, J = 17.2, 6.4 Hz), 2.70 (3H, s), 2.68-2.58 (2H, m), 2.03-1.89 (4H, m), 1.82-1.68 (4H, m). MS(ESI) m/z:498 (M + H) ⁺

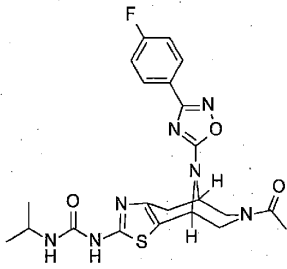
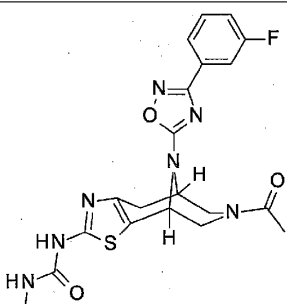
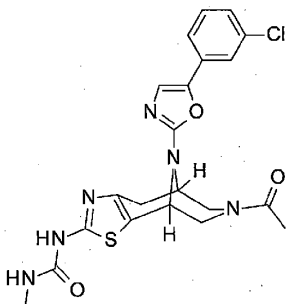
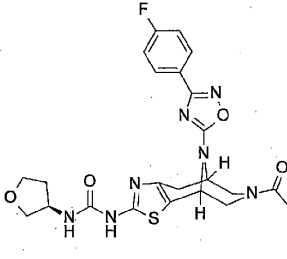
[0941]

[表3-11]

133		^1H NMR(400MHz,CDCl ₃): δ (ppm)= 5.38-5.29 (1 H, m), 4.57-4.50 (1H, m), 4.44-3.98 (2H, m), 3.68-3.38 (4H, m), 3.35-3.17 (2H, m), 2.92 (3H, d, J = 4.8 Hz), 2.86-2.72 (1H, m), 2.24-2.13 (2H, m), 2.05-1.95 (4H, m), 1.90-1.77 (4H, m). MS(ESI) m/z:492 (M + H) ⁺
134		^1H NMR(400MHz,CDCl ₃): δ (ppm)= 5.39-5.28 (1 H, m), 4.55-4.53 (1H, m), 4.47-4.19 (1H, m), 4.16-3.84 (3H, m), 3.47-3.19 (3H, m), 2.93-2.75 (3H, m), 2.89-2.71 (1H, m), 1.52-1.36 (4H, m), 1.31-1.14 (1H, m), 1.05 (2H, t, J = 7.2 Hz). MS(ESI) m/z:502 (M + H) ⁺
135		^1H NMR(400MHz,CDCl ₃): δ (ppm)= 5.77 (1H, t, J = 56.4 Hz), 5.45-5.31 (1H, m), 4.56 (1H, br s), 4.45-3.58 (3H, m), 3.50-3.37 (3H, m), 3.35-3.18 (2H, m), 2.94 (3H, d, J = 4.4 Hz), 2.89-2.74 (1H, m), 2.25 (6H, s). MS(ESI) m/z:496 (M + H) ⁺
136		^1H NMR(500MHz,DMSO-d ₆): δ (ppm)= 10.32-10.17 (1H, m), 7.99-7.92 (2H, m), 7.41-7.33 (2H, m), 6.50 (1H, s), 5.53 (1H, s), 4.68-4.37 (2H, m), 4.09-3.80 (1H, m), 3.68-3.56 (1H, m), 3.18-2.99 (4H, m), 2.84-2.52 (1H, m), 1.97-1.59 (3H, m), 1.08-1.02 (3H, m). MS(APCI) m/z :472 (M + H) ⁺

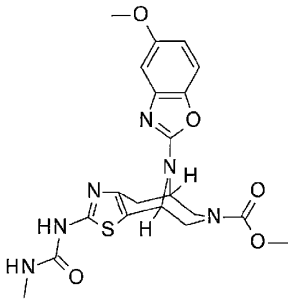
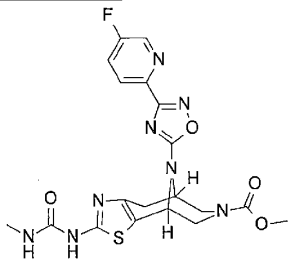
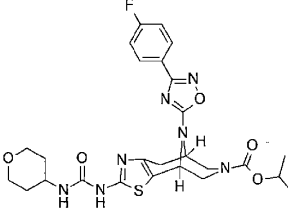
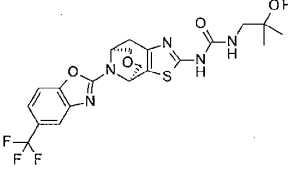
[0942]

[表3-12]

137		^1H NMR(500MHz,DMSO- d_6): δ (ppm)= 10.07-9.95 (1H, m), 7.99-7.91 (2H, m), 7.41-7.31 (2H, m), 6.45-6.34 (1H, m), 5.53 (1H, s), 4.67-4.35 (2H, m), 4.08-3.81 (1H, m), 3.81-3.71 (1H, m), 3.68-3.55 (1H, m), 3.16-3.01 (2H, m), 2.84-2.52 (1H, m), 1.99-1.56 (3H, m), 1.13-1.07 (6H, m). MS(APCI) m/z :486 ($M + H$) $^+$
138		^1H NMR(400MHz,CDCl $_3$): δ (ppm)= 7.77 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.68 (1H, dd, $J = 9.6, 1.6$ Hz), 7.42 (1H, td, $J = 8.0, 5.6$ Hz), 7.18 (1H, td, $J = 8.4, 2.4$ Hz), 5.53 (1H, s), 4.91 (1H, d, $J = 13.6$ Hz), 4.79-4.64 (1H, m), 4.04-3.69 (2H, m), 3.46-3.22 (1H, m), 3.19-3.07 (1H, m), 3.00-2.71 (4H, m), 2.11-1.79 (3H, m). MS(ESI) m/z :458 ($M + H$) $^+$
139		^1H NMR(400MHz,CDCl $_3$): δ (ppm)= 7.47-7.43 (1H, m), 7.37-7.32 (1H, m), 7.32-7.28 (1H, m), 7.23-7.19 (1H, m), 7.09-7.06 (1H, m), 5.49-5.39 (1H, m), 4.95-4.67 (1H, m), 4.64-4.54 (1H, m), 4.01-3.67 (2H, m), 3.49-3.21 (1H, m), 3.19-3.07 (1H, m), 2.97-2.86 (3H, m), 2.85-2.62 (1H, m), 2.11-1.78 (3H, m). MS(ESI) m/z :473 ($M + H$) $^+$
140		^1H NMR(500MHz,DMSO- d_6): δ (ppm)= 10.12-9.94 (1H, m), 7.97-7.92 (2H, m), 7.39-7.33 (2H, m), 6.87-6.80 (1H, m), 5.53 (1H, s), 4.67-4.37 (2H, m), 4.26-4.19 (1H, m), 4.08-3.46 (6H, m), 3.17-3.00 (2H, m), 2.84-2.53 (1H, m), 2.19-2.08 (1H, m), 1.96-1.59 (4H, m). MS(APCI) m/z :514 ($M + H$) $^+$

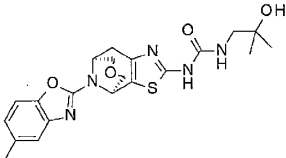
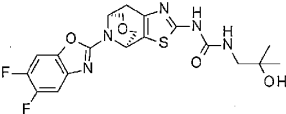
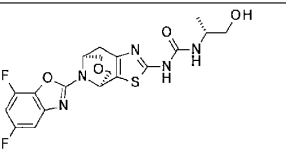
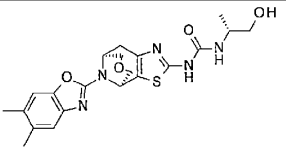
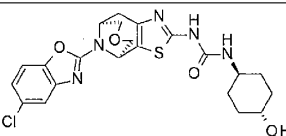
[0943]

[表3-13]

141		^1H NMR(400MHz,CDCl ₃): δ (ppm)= 7.16 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.94 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.64 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 5.47 (1H, s), 4.70 (1H, s), 4.53-3.98 (2H, m), 3.81 (3H, s), 3.63 (1H, s), 3.54-3.43 (3H, m), 3.39-3.24 (2H, m), 2.91 (3H, d, J = 4.4 Hz), 2.83 (1H, d, J = 17.2 Hz). MS(ESI) m/z:459 (M + H) ⁺
142		^1H NMR(400MHz,CDCl ₃): δ (ppm)= 8.60 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.07-8.04 (1H, m), 7.53-7.48 (1H, m), 5.51 (1H, s), 4.72 (1H, s), 4.45-4.04 (2H, m), 3.61 (1H, s), 3.46-3.26 (5H, m), 2.91-2.84 (4H, m). MS(ESI) m/z:475 (M + H) ⁺
143		^1H NMR (400MHz,DMSO-d ₆): δ (ppm)= 10.05 (1H, br s), 7.92-7.89 (2H, m), 7.31 (2H, t, J = 8.7 Hz), 6.54 (1H, br s), 5.45 (1H, s), 4.52-4.46 (2H, m), 4.25-4.12 (1H, m), 3.97-3.64 (4H, m), 3.36-3.21 (4H, m), 3.09-3.04 (1H, m), 2.61 (1H, m), 1.74-1.71 (2H, m), 1.38-1.31 (2H, m), 1.11-0.74 (6H, m). MS(ESI) m/z:572 (M + H) ⁺
144		^1H NMR(500MHz,DMSO-d ₆): δ (ppm)= 10.24 (1H, s), 7.69 (1H, s), 7.66 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.44 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.60 (1H, s), 5.40 (1H, s), 4.57 (1H, s), 4.52 (1H, d, J = 6.8 Hz), 4.00 (1H, d, J = 11.7 Hz), 3.89 (1H, d, J = 11.7 Hz), 3.84 (1H, d, J = 11.2 Hz), 3.66 (1H, d, J = 11.2 Hz), 3.17 (1H, dd, J = 17.1, 6.8 Hz), 3.10-3.02 (2H, m), 2.77 (1H, d, J = 17.1 Hz), 1.07 (6H, d, J = 1.5 Hz). MS(APCI) m/z:498 (M + H) ⁺

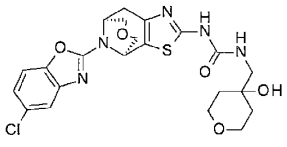
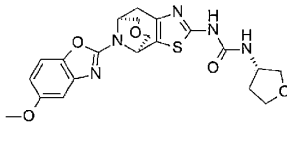
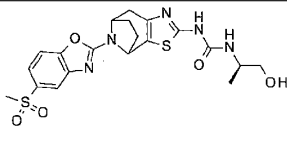
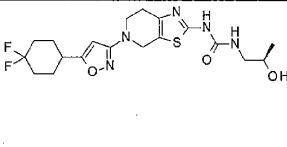
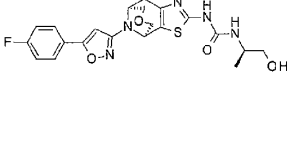
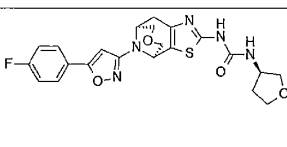
[0944]

[表3-14]

145		^1H NMR(500MHz,DMSO- d_6): δ (ppm)= 10.22 (1H, s), 7.30 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.15 (1H, s), 6.87 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.60 (1H, s), 5.32 (1H, s), 4.57 (1H, s), 4.45 (1H, d, J = 7.1 Hz), 3.98 (1H, d, J = 11.2 Hz), 3.87 (1H, d, J = 11.2 Hz), 3.82 (1H, d, J = 10.7 Hz), 3.64 (1H, d, J = 10.7 Hz), 3.14 (1H, dd, J = 17.1, 7.1 Hz), 3.09-3.01 (2H, m), 2.73 (1H, d, J = 17.1 Hz), 2.33 (3H, s), 1.07 (6H, d, J = 2.0 Hz). MS(APCI) m/z:444 (M + H) $^+$
146		^1H NMR (400MHz,CD $_3$ OD): δ (ppm)= 7.41 (1H, dd, J = 9.6, 6.8 Hz), 7.21 (1H, dd, J = 10.4, 7.2 Hz), 5.33 (1H, s), 4.54 (1H, d, J = 6.8 Hz), 4.10-3.92 (3H, m), 3.77 (1H, d, J = 10.4 Hz), 3.28 (1H, d, J = 7.2 Hz), 3.23 (2H, s), 2.84 (1H, d, J = 17.6 Hz), 1.21 (6H, d, J = 2.0 Hz). MS(ESI) m/z:466 (M + H) $^+$
147		^1H NMR(500MHz,DMSO- d_6): δ (ppm)= 10.14 (1H, s), 7.13-7.10 (1H, m), 7.07-7.02 (1H, m), 6.47 (1H, d, J = 7.8 Hz), 5.40 (1H, s), 4.50 (1H, d, J = 7.1 Hz), 3.98 (1H, d, J = 11.2 Hz), 3.87 (1H, d, J = 11.2 Hz), 3.82 (1H, d, J = 10.7 Hz), 3.70 (1H, s), 3.63 (1H, d, J = 10.7 Hz), 3.50 (1H, s), 3.39-3.32 (2H, m), 3.16 (1H, dd, J = 17.3, 7.1 Hz), 2.76 (1H, d, J = 17.3 Hz), 1.06 (3H, d, J = 6.3 Hz). MS(APCI) m/z:452 (M + H) $^+$
148		^1H NMR(500MHz,DMSO- d_6): δ (ppm)= 10.10 (1H, s), 7.22 (1H, s), 7.12 (1H, s), 6.46 (1H, d, J = 7.8 Hz), 5.29 (1H, s), 4.41 (1H, d, J = 7.1 Hz), 3.96 (1H, d, J = 11.7 Hz), 3.86 (1H, d, J = 11.7 Hz), 3.81 (1H, d, J = 10.7 Hz), 3.73-3.65 (1H, m), 3.62 (1H, d, J = 10.7 Hz), 3.53-3.40 (1H, m), 3.37-3.32 (2H, m), 3.13 (1H, dd, J = 17.3, 7.1 Hz), 2.71 (1H, d, J = 17.3 Hz), 2.23 (3H, s), 2.22 (3H, s), 1.05 (3H, d, J = 6.3 Hz). MS(APCI) m/z:444 (M + H) $^+$
149		^1H NMR(400MHz,CDCl $_3$): δ (ppm)= 7.34 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.19 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.04 (1H, dd, J = 8.4, 2.0 Hz), 5.28 (1H, s), 4.57 (1H, d, J = 6.8 Hz), 4.05 (2H, s), 4.00-3.94 (1H, m), 3.78 (1H, d, J = 10.8 Hz), 3.73-3.60 (2H, m), 3.42 (1H, dd, J = 17.2, 7.2 Hz), 2.86 (1H, d, J = 17.2 Hz), 2.11-1.96 (4H, m), 1.45-1.26 (4H, m). MS(ESI) m/z:490 (M + H) $^+$

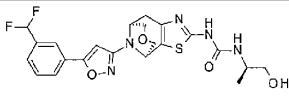
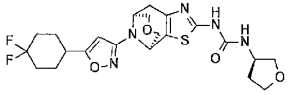
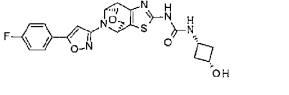
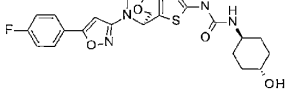
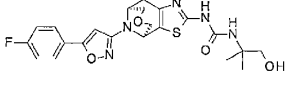
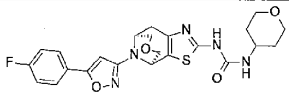
[0945]

[表3-15]

150		^1H NMR(400MHz,CDCl ₃): δ (ppm)= 7.34 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.18 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.04 (1H, dd, J = 8.4, 2.0 Hz), 5.27 (1H, s), 4.56 (1H, d, J = 7.2 Hz), 4.03 (2H, s), 3.96 (1H, d, J = 11.2 Hz), 3.79-3.73 (5H, m), 3.45-3.32 (3H, m), 2.83 (1H, d, J = 17.2 Hz), 1.72-1.61 (2H, m), 1.59-1.51 (2H, m). MS(ESI) m/z:506 (M + H) ⁺
151		^1H NMR(400MHz,CDCl ₃): δ (ppm)= 7.16 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.94 (1H, d, J = 2.8 Hz), 6.64 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 5.28 (1H, s), 4.65-4.36 (2H, m), 4.04 (2H, d, J = 1.6 Hz), 4.01-3.91 (2H, m), 3.91-3.82 (2H, m), 3.80 (3H, s), 3.76 (1H, dd, J = 11.2, 1.2 Hz), 3.71 (1H, dd, J = 9.2, 2.8 Hz), 3.42 (1H, dd, J = 17.2, 7.2 Hz), 2.85 (1H, d, J = 17.2 Hz), 2.36-2.22 (2H, m). MS(ESI) m/z:458 (M + H) ⁺
152		^1H NMR(400MHz,CD ₃ OD): δ (ppm)= 7.82 (1H, s), 7.69 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.55 (1H, d, J = 8.4 Hz), 5.37 (1H, d, J = 5.2 Hz), 4.87-4.86 (1H, m), 3.89-3.82 (1H, m), 3.63-3.45 (2H, m), 3.42-3.38 (1H, m), 3.12 (3H, s), 2.61-2.38 (3H, m), 2.20 (1H, t, J = 10.8 Hz), 1.93-1.86 (1H, m), 1.18 (3H, t, J = 6.8 Hz). MS(ESI) m/z:478 (M + H) ⁺
153		^1H NMR(400MHz,CDCl ₃): δ (ppm)= 5.73 (1H, s), 4.38 (2H, s), 4.00-3.91 (1H, m), 3.66-3.58 (2H, m), 3.54-3.41 (1H, m), 3.29-3.16 (1H, m), 2.85-2.71 (3H, m), 2.23-2.07 (4H, m), 1.95-1.74 (6H, m), 1.32-1.18 (4H, m). MS(APCI) m/z:442 (M + H) ⁺
154		^1H NMR(400MHz,CDCl ₃): δ (ppm)= 7.78-7.54 (2H, m), 7.13-7.09 (2H, m), 6.13 (1H, s), 4.69 (1H, s), 4.23-3.88 (5H, m), 3.78-3.64 (2H, m), 3.55 (1H, dd, J = 11.2, 5.9 Hz), 3.36 (1H, d, J = 17.2, 6.8 Hz), 2.71 (1H, d, J = 17.2 Hz), 1.18 (3H, d, J = 6.8 Hz). MS(ESI) m/z:460 (M + H) ⁺
155		^1H NMR(400MHz,CDCl ₃): δ (ppm)= 7.71-7.64 (2H, m), 7.14-7.10 (2H, m), 6.14 (1H, s), 4.71 (1H, s), 4.54-4.40 (1H, m), 4.14-3.98 (4H, m), 3.95-3.70 (5H, m), 3.38 (1H, dd, J = 17.2, 6.8 Hz), 2.76 (1H, d, J = 17.2 Hz), 2.33-2.21 (1H, m), 1.88-1.84 (1H, m). MS(ESI) m/z:472 (M + H) ⁺

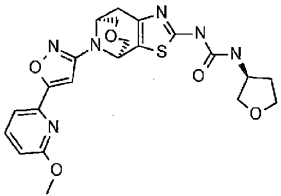
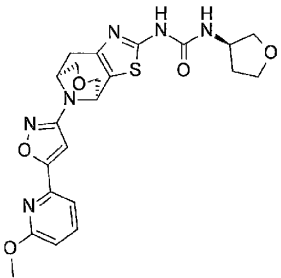
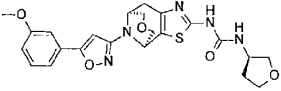
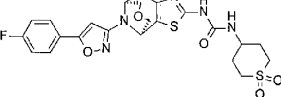
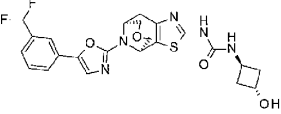
[0946]

[表3-16]

156		^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6): δ (ppm)= 10.09 (1H, br s), 7.96-7.84 (2H, m), 7.73-7.62 (2H, m), 7.30-6.92 (2H, m), 6.51 (1H, d, J = 7.6 Hz), 4.93-4.74 (2H, m), 4.09-4.02 (1H, m), 3.98-3.80 (3H, m), 3.75-3.56 (2H, m), 3.33-3.27 (2H, m), 3.15-3.03 (1H, m), 2.69-2.58 (1H, m), 1.05 (3H, d, J = 6.4 Hz). MS(ESI) m/z:492 (M + H) $^+$
157		^1H NMR(400MHz,CDCl $_3$): δ (ppm)= 5.68 (1H, s), 4.65 (1H, s), 4.54-4.43 (1H, m), 4.08-3.65 (1H, m), 3.40-3.27 (1H, m), 2.80-2.66 (2H, m), 2.35-2.03 (5H, m), 1.96-1.63 (6H, m). MS(APCI) m/z:496 (M + H) $^+$
158		^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6): δ (ppm)= 10.04 (1H, br s), 7.83-7.73 (2H, m), 7.35 (2H, t, J = 8.8 Hz), 6.93 (1H, s), 6.76 (1H, d, J = 7.6 Hz), 5.05 (1H, br s), 4.87 (1H, s), 4.04 (1H, d, J = 6.4 Hz), 3.97-3.75 (4H, m), 3.66-3.56 (2H, m), 3.07 (1H, dd, J = 17.2, 7.2 Hz), 2.69-2.53 (3H, m), 1.72-1.61 (2H, m). MS(ESI) m/z:472 (M + H) $^+$
159		^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6): δ (ppm)= 10.03 (1H, br s), 7.83-7.73 (2H, m), 7.35 (2H, t, J = 8.8 Hz), 6.93 (1H, s), 6.50 (1H, d, J = 7.6 Hz), 4.87 (1H, s), 4.44 (1H, br s), 4.04 (1H, d, J = 6.0 Hz), 3.98-3.76 (3H, m), 3.60 (1H, d, J = 10.4 Hz), 3.39-3.36 (2H, m), 3.07 (1H, dd, J = 16.8, 6.8 Hz), 2.68-2.58 (1H, m), 1.85-1.74 (4H, m), 1.27-1.14 (4H, m). MS(ESI) m/z:500 (M + H) $^+$
160		^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6): δ (ppm)= 10.11 (1H, br s), 7.83-7.73 (2H, m), 7.35 (2H, t, J = 8.8 Hz), 6.93 (1H, s), 6.49 (1H, s), 4.98 (1H, br s), 4.85 (1H, s), 4.04 (1H, d, J = 6.4 Hz), 3.98-3.79 (3H, m), 3.60 (1H, d, J = 10.4 Hz), 3.50-3.34 (2H, m), 3.07 (1H, dd, J = 17.2, 7.2 Hz), 2.72-2.56 (1H, m), 1.21 (6H, s). MS(ESI) m/z:474 (M + H) $^+$
161		^1H NMR(400MHz,CDCl $_3$): δ (ppm)= 7.68 (2H, dd, J = 5.2, 8.8 Hz), 7.12 (2H, t, J = 8.8 Hz), 6.14 (1H, s), 4.71 (1H, s), 4.13-4.09 (1H, m), 4.07-4.00 (3H, m), 3.97-3.88 (4H, m), 3.75 (1H, d, J = 10.4 Hz), 3.54-3.46 (2H, m), 3.39 (1H, dd, J = 6.8, 17.2 Hz), 2.77 (1H, d, J = 17.2 Hz), 1.98-1.91 (2H, m), 1.60-1.47 (2H, m). MS(APCI/ESI) m/z:486 (M + H) $^+$

[0947]

[表3-17]

162		^1H NMR(400MHz,Acetone- d_6): δ (ppm)= 9.34 (1 H, br s), 7.80 (1H, dd, J = 7.9, 7.0 Hz), 7.39 (1H, d, J = 7.0 Hz), 6.90 (1H, s), 6.83 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.78 (1H, br s), 4.98 (1H, s), 4.38-4.28 (1H, m), 4.18 (1H, d, J = 6.9 Hz), 4.01-3.93 (6H, m), 3.87-3.70 (4H, m), 3.60-3.55 (1H, m), 3.25 (1H, dd, J = 17.2, 7.1 Hz), 2.67 (1H, d, J = 17.4 Hz), 2.26-2.17 (1H, m), 1.85-1.78 (1H, m). MS(APCI/ESI) m/z :485 ($M + H$) $^+$
163		^1H NMR(400MHz,Acetone- d_6): δ (ppm)= 9.33 (1 H, br s), 7.80 (1H, dd, J = 8.4, 7.4 Hz), 7.40 (1H, d, J = 7.4 Hz), 6.90 (1H, s), 6.84 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.76 (1H, br s), 4.98 (1H, s), 4.38-4.32 (1H, m), 4.18 (1H, d, J = 7.3 Hz), 3.98-3.91 (6H, m), 3.85-3.79 (2H, m), 3.75-3.69 (2H, m), 3.58 (1H, dd, J = 9.1, 3.2 Hz), 3.25 (1H, dd, J = 17.2, 7.1 Hz), 2.73-2.65 (1 H, m), 2.24-2.14 (1H, m), 1.83-1.76 (1H, m). MS(ESI) m/z :485 ($M + H$) $^+$
164		^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6): δ (ppm)= 10.31-10.02 (1H, br s), 7.41 (1H, dd, J = 8.0, 7.8 Hz), 7.29 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.24 (1H, s), 7.03 (1H, J = 8.0, 3.0 Hz), 6.98 (1H, br s), 6.97 (1H, s), 4.86 (1H, s), 4.19 (1H, s), 4.03 (1H, d, J = 7.5 Hz), 3.94-3.58 (10H, m), 3.48-3.45 (1H, m), 3.07 (1H, dd, J = 16.7, 7.1 Hz), 2.61 (1H, d, J = 17.4 Hz), 2.13-2.06 (1H, m), 1.71-1.68 (1H, m). MS(APCI/ESI) m/z :484 ($M + H$) $^+$
165		^1H NMR(400MHz,Acetone- d_6): δ (ppm)= 9.54 (1 H, br s), 7.84-7.79 (2H, m), 7.29-7.24 (2H, m), 6.88 (1H, br s), 6.77 (1H, s), 4.93 (1H, s), 4.14 (1H, d, J = 6.9 Hz), 4.06-3.90 (4H, m), 3.71 (1H, dd, J = 11.0, 1.8 Hz), 3.27-3.17 (3H, m), 3.09-3.01 (2H, m), 2.68 (1H, dd, J = 17.2, 5.7 Hz), 2.33-2.24 (2H, m), 2.15-2.09 (2H, m). MS(ESI) m/z :534 ($M + H$) $^+$
166		^1H NMR(400MHz,CDCl $_3$): δ (ppm)= 7.61-7.51 (2 H, m), 7.44 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.36 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.10 (1H, s), 6.66 (1H, t, J = 5.8 Hz), 5.16 (1H, s), 4.58-4.33 (3H, m), 4.09-3.94 (3H, m), 3.76 (1H, d, J = 10.8 Hz), 3.40 (1H, dd, J = 7.6, 17.6 Hz), 2.83 (1H, d, J = 17.6 Hz), 2.44-2.21 (5H, m). MS(ESI) m/z : 504 ($M + H$) $^+$

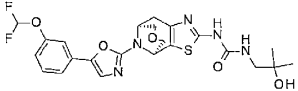
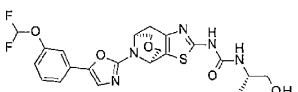
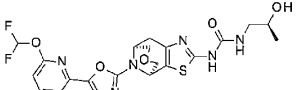
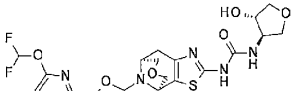
[0948]

[表3-18]

167		^1H NMR(400MHz,CD ₃ OD): δ (ppm)= 7.46-7.39 (2 H, m), 7.35-7.30 (1H, m), 7.26 (1H, s), 7.09-6.64 (2H, m), 5.24 (1H, s), 4.45-4.37 (2H, m), 4.34-4.24 (1H, m), 4.09-3.91 (3H, m) 3.76 (1H, d, J =10.8 Hz), 3.31-3.25 (1H, m), 2.80 (1H, d, J =17.2 Hz), 2.37-2.21 (4H, m). MS(E SI) m/z:520 (M + H) ⁺
168		^1H NMR(500MHz,CDCl ₃): δ (ppm)= 7.58 (1H, s), 7.55 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.43 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.35 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.10 (1H, s), 6.65 (1H, t, J = 56.4 Hz), 5.13 (1H, s), 4.41 (1H, d, J = 7.1 Hz), 4.04-3.97 (3H, m), 3.94 (1H, d, J = 11.2 Hz), 3.70 (1H, d, J = 11.2 Hz), 3.65 (1H, dd, J = 11.2, 3.8 Hz), 3.55 (1H, dd, J = 11.2, 5.9 Hz), 3.37 (1H, dd, J = 17.3, 7.1 Hz), 2.79 (1H, d, J = 17.3 Hz), 2.32-1.76 (3H, m), 1.21 (3H, d, J = 6.8 Hz). MS(APCI) m/z:492 (M + H) ⁺
169		^1H NMR (400MHz,DMSO-d ₆): δ (ppm)= 10.25 (1 H, br s), 7.93 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.81 (1H, t, J = 72.8 Hz), 7.54 (1H, s), 7.40 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.88 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.62 (1H, t, J = 5.5 Hz), 5.29 (1H, s), 4.80 (1H, d, J = 4.1 Hz), 4.39 (1H, d, J = 6.4 Hz), 3.97 (1H, d, J = 11.4 Hz), 3.86 (1H, dd, J = 11.4, 2.3 Hz), 3.82 (1H, dd, J = 11.4, 2.3 Hz), 3.69-3.62 (2H, m), 3.18-3.09 (2H, m), 2.98-2.91 (1 H, m), 2.71 (1H, d, J = 17.4 Hz), 1.02 (3H, d, J = 6.4 Hz). MS(ESI) m/z:509 (M + H) ⁺
170		^1H NMR(500MHz,CDCl ₃): δ (ppm)= 9.94 (1H, s), 7.34 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.30 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.20 (1H, s), 7.07 (1H, s), 6.98 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.54 (1H, t, J = 73.7 Hz), 5.11 (1H, s), 4.48 (1H, s), 4.40 (1H, d, J = 7.3 Hz), 4.02 (2H, s), 3.96 (1H, d, J = 10.7 Hz), 3.73 (1H, d, J = 10.7 Hz), 3.64-3.55 (2H, m), 3.41 (1H, dd, J = 17.1, 7.3 Hz), 2.80 (1H, d, J = 17.1 Hz), 1.33 (6H, s), 1.13 (1H, d, J = 6.3 Hz).
171		^1H NMR(500MHz,CDCl ₃): δ (ppm)= 9.40 (1H, s), 7.36-7.27 (2H, m), 7.19 (1H, s), 7.06 (1H, s), 6.97 (1H, d, J = 7.3 Hz), 6.53 (1H, t, J = 73.7 Hz), 5.13 (1H, s), 4.41 (1H, d, J = 7.3 Hz), 4.01 (2H, s), 3.96 (1H, d, J = 11.2 Hz), 3.92 (1H, s), 3.73 (1H, d, J = 11.2 Hz), 3.44 (1H, d, J = 11.7 Hz), 3.37 (1H, dd, J = 17.1, 7.3 Hz), 3.18 (1H, s), 2.80 (1H, d, J = 17.1 Hz), 1.21 (3H, d, J = 5.9 Hz).

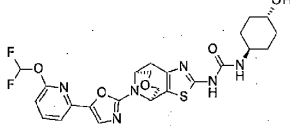
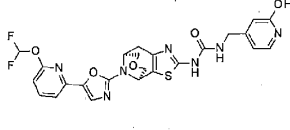
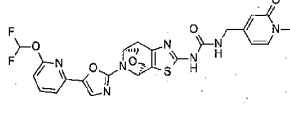
[0949]

[表3-19]

172		$^1\text{H NMR}(500\text{MHz}, \text{CDCl}_3): \delta(\text{ppm}) = 9.55 (1\text{H}, \text{s}), 7.37\text{--}7.27 (2\text{H}, \text{m}), 7.19 (1\text{H}, \text{s}), 7.06 (1\text{H}, \text{s}), 6.97 (1\text{H}, \text{d}, J = 7.8 \text{ Hz}), 6.53 (1\text{H}, \text{t}, J = 73.7 \text{ Hz}), 5.13 (1\text{H}, \text{s}), 4.41 (1\text{H}, \text{d}, J = 7.1 \text{ Hz}), 4.02 (2\text{H}, \text{s}), 3.96 (1\text{H}, \text{d}, J = 11.2 \text{ Hz}), 3.74 (1\text{H}, \text{d}, J = 10.7 \text{ Hz}), 3.38 (1\text{H}, \text{dd}, J = 17.3, 7.1 \text{ Hz}), 3.33\text{--}3.29 (2\text{H}, \text{m}), 2.80 (1\text{H}, \text{d}, J = 17.3 \text{ Hz}), 1.23 (6\text{H}, \text{d}, J = 4.9 \text{ Hz}).$
173		$^1\text{H NMR}(500\text{MHz}, \text{CDCl}_3): \delta(\text{ppm}) = 9.67 (1\text{H}, \text{s}), 7.37\text{--}7.28 (2\text{H}, \text{m}), 7.20 (1\text{H}, \text{s}), 7.07 (1\text{H}, \text{s}), 6.97 (1\text{H}, \text{d}, J = 7.8 \text{ Hz}), 6.53 (1\text{H}, \text{t}, J = 73.7 \text{ Hz}), 5.11 (1\text{H}, \text{s}), 4.39 (1\text{H}, \text{d}, J = 6.8 \text{ Hz}), 4.03\text{--}3.96 (3\text{H}, \text{m}), 3.93 (1\text{H}, \text{d}, J = 9.8 \text{ Hz}), 3.69 (1\text{H}, \text{d}, J = 10.7 \text{ Hz}), 3.64 (1\text{H}, \text{dd}, J = 11.0, 4.1 \text{ Hz}), 3.54 (1\text{H}, \text{dd}, J = 11.0, 5.6 \text{ Hz}), 3.36 (1\text{H}, \text{dd}, J = 17.1, 6.8 \text{ Hz}), 2.79 (1\text{H}, \text{d}, J = 17.1 \text{ Hz}), 1.20 (3\text{H}, \text{d}, J = 6.8 \text{ Hz}).$
174		$^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6): \delta(\text{ppm}) = 10.14 (1\text{H}, \text{br s}), 7.93 (1\text{H}, \text{t}, J = 7.8 \text{ Hz}), 7.81 (1\text{H}, \text{t}, J = 72.8 \text{ Hz}), 7.54 (1\text{H}, \text{s}), 7.40 (1\text{H}, \text{d}, J = 7.8 \text{ Hz}), 6.88 (1\text{H}, \text{d}, J = 7.8 \text{ Hz}), 6.49 (1\text{H}, \text{d}, J = 8.2 \text{ Hz}), 5.29 (1\text{H}, \text{s}), 4.84 (1\text{H}, \text{br s}), 4.39 (1\text{H}, \text{d}, J = 6.4 \text{ Hz}), 3.97 (1\text{H}, \text{d}, J = 11.4 \text{ Hz}), 3.87\text{--}3.80 (2\text{H}, \text{m}), 3.73\text{--}3.62 (2\text{H}, \text{m}), 3.12 (1\text{H}, \text{dd}, J = 17.4, 6.4 \text{ Hz}), 2.70 (1\text{H}, \text{d}, J = 17.4 \text{ Hz}), 1.06 (3\text{H}, \text{d}, J = 6.9 \text{ Hz}). MS(ESI) m/z: 509 (M + H)^+$
175		$^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6): \delta(\text{ppm}) = 10.05 (1\text{H}, \text{br s}), 7.93 (1\text{H}, \text{t}, J = 7.3 \text{ Hz}), 7.81 (1\text{H}, \text{t}, J = 72.8 \text{ Hz}), 7.54 (1\text{H}, \text{s}), 7.40 (1\text{H}, \text{d}, J = 7.3 \text{ Hz}), 6.89 (1\text{H}, \text{d}, J = 7.3 \text{ Hz}), 6.83 (1\text{H}, \text{d}, J = 6.9 \text{ Hz}), 5.35 (1\text{H}, \text{d}, J = 3.7 \text{ Hz}), 5.30 (1\text{H}, \text{s}), 4.39 (1\text{H}, \text{d}, J = 5.9 \text{ Hz}), 4.05 (1\text{H}, \text{s}), 3.98\text{--}3.92 (2\text{H}, \text{m}), 3.89\text{--}3.81 (4\text{H}, \text{m}), 3.63 (1\text{H}, \text{d}, J = 10.1 \text{ Hz}), 3.54\text{--}3.48 (2\text{H}, \text{m}), 3.12 (1\text{H}, \text{dd}, J = 17.4, 5.9 \text{ Hz}), 2.71 (1\text{H}, \text{d}, J = 17.4 \text{ Hz}). MS(ESI) m/z: 537 (M + H)^+$

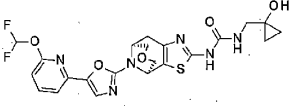
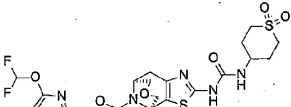
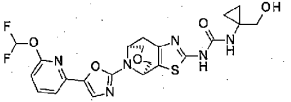
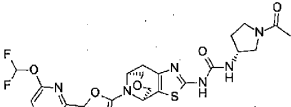
[0950]

[表3-20]

176		¹ H NMR(400MHz,DMSO-d ₆):δ(ppm)= 10.04 (1H, s), 7.93 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.81 (1H, t, J = 72.8 Hz), 7.54 (1H, s), 7.40 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.89 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.44 (1H, d, J = 7.3 Hz), 5.29 (1H, s), 4.54 (1H, d, J = 3.7 Hz), 4.39 (1H, d, J = 6.4 Hz), 3.97 (1H, d, J = 11.4 Hz), 3.85 (1H, dd, J = 11.4, 2.5 Hz), 3.81 (1H, dd, J = 10.1, 2.5 Hz), 3.63 (1H, d, J = 10.1 Hz), 3.49-3.36 (2H, m), 3.11 (1H, dd, J = 16.9, 6.4 Hz), 2.70 (1H, d, J = 16.9 Hz), 1.85-1.73 (4H, m), 1.26-1.11 (4H, m). MS(ESI) m/z:549 (M + H) ⁺
177		¹ H NMR(400MHz,DMSO-d ₆):δ(ppm)= 11.43 (1H, br s), 10.61 (1H, br s), 7.93 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.81 (1H, t, J = 72.8 Hz), 7.54 (1H, s), 7.40 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.28 (1H, d, J = 6.9 Hz), 7.03 (1H, t, J = 5.9 Hz), 6.88 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.11 (1H, s), 6.05 (1H, dd, J = 6.9, 1.6 Hz), 5.30 (1H, s), 4.40 (1H, d, J = 6.4 Hz), 4.14 (2H, d, J = 5.9 Hz), 3.98 (1H, d, J = 11.0 Hz), 3.86 (1H, dd, J = 11.0, 2.3 Hz), 3.82 (1H, dd, J = 10.1, 2.3 Hz), 3.63 (1H, d, J = 10.1 Hz), 3.13 (1H, dd, J = 17.4, 6.4 Hz), 2.72 (1H, d, J = 17.4 Hz). MS(ESI) m/z:558 (M + H) ⁺
178		¹ H NMR(400MHz,DMSO-d ₆):δ(ppm)= 10.57 (1H, br s), 7.93 (1H, t, J = 7.8), 7.81 (1H, t, J = 72.8 Hz), 7.60 (1H, d, J = 6.9 Hz), 7.54 (1H, s), 7.40 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.04 (1H, t, J = 5.9 Hz), 6.88 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.18 (1H, s), 6.09 (1H, dd, J = 6.9, 1.8 Hz), 5.30 (1H, s), 4.40 (1H, d, J = 6.4 Hz), 4.14 (2H, d, J = 5.9 Hz), 3.98 (1H, d, J = 11.4 Hz), 3.86 (1H, dd, J = 11.4, 2.7 Hz), 3.83-3.81 (1H, d, J = 10.5, 2.7), 3.63 (1H, d, J = 10.5 Hz), 3.36 (3H, s), 3.13 (1H, dd, J = 17.4, 6.4 Hz), 2.72 (1H, d, J = 17.4 Hz). MS(ESI) m/z:572 (M + H) ⁺

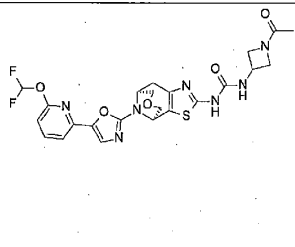
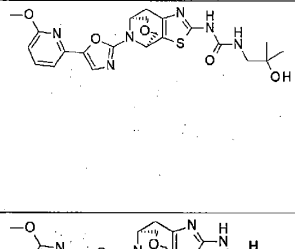
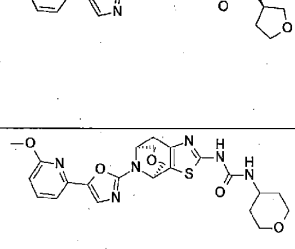
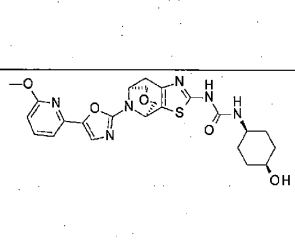
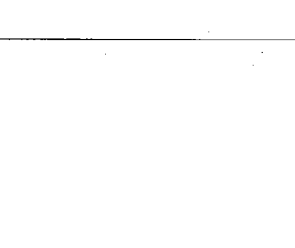
[0951]

[表3-21]

179		^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6): δ (ppm)= 10.21 (1H, br s), 7.93 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.81 (1H, t, J = 72.8 Hz), 7.54 (1H, s), 7.40 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.88 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.71 (1H, t, J = 5.5 Hz), 5.42 (1H, s), 5.29 (1H, s), 4.39 (1H, d, J = 6.4 Hz), 3.97 (1H, d, J = 11.4 Hz), 3.86 (1H, dd, J = 11.4, 2.5 Hz), 3.82 (1H, dd, J = 10.5, 2.5 Hz), 3.63 (1H, d, J = 10.5 Hz), 3.21 (2H, d, J = 5.5 Hz), 3.12 (1H, dd, J = 17.4, 6.4 Hz), 2.71 (1H, d, J = 17.4 Hz), 0.57-0.53 (2H, m), 0.50-0.46 (2H, m) MS(ESI) m/z:521 (M + H) $^+$
180		^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6): δ (ppm)= 10.14 (1H, s), 7.93 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.81 (1H, t, J = 73.2 Hz), 7.54 (1H, s), 7.40 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.88 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.82 (1H, d, J = 7.3 Hz), 5.30 (1H, s), 4.39 (1H, d, J = 6.4 Hz), 3.97 (1H, d, J = 11.4 Hz), 3.88-3.81 (3H, m), 3.63 (1H, d, J = 10.5 Hz), 3.30-3.24 (2H, m), 3.12 (1H, dd, J = 16.9, 6.4 Hz), 3.05-3.02 (2H, m), 2.71 (1H, d, J = 16.9 Hz), 2.16-2.08 (2H, m), 1.96-1.87 (2H, m). MS(ESI) m/z:583 (M + H) $^+$
181		^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6): δ (ppm)= 10.13 (1H, s), 7.93 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.81 (1H, t, J = 72.8 Hz), 7.54 (1H, s), 7.40 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.88 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.88 (1H, br s), 5.29 (1H, s), 4.79 (1H, br s), 4.39 (1H, d, J = 6.9 Hz), 3.97 (1H, d, J = 11.4 Hz), 3.85 (1H, dd, J = 11.4, 2.7 Hz), 3.82 (1H, dd, J = 10.5, 2.7 Hz), 3.63 (1H, d, J = 10.5 Hz), 3.39 (2H, s), 3.12 (1H, dd, J = 16.9, 6.9 Hz), 2.71 (1H, d, J = 16.9 Hz), 0.80-0.52 (4H, m). MS(ESI) m/z:521 (M + H) $^+$
182		^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6): δ (ppm)= 10.12 (1H, s), 7.93 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.81 (1H, t, J = 72.8 Hz), 7.54 (1H, s), 7.40 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.93-6.88 (1H, m), 6.89 (1H, d, J = 7.8 Hz), 5.30 (1H, s), 4.39 (1H, d, J = 6.4 Hz), 4.26-4.12 (1H, m), 3.97 (1H, d, J = 11.4 Hz), 3.87-3.81 (2H, m), 3.69-3.46 (3H, m), 3.39-3.15 (2H, m), 3.12 (1H, dd, J = 17.2, 6.4 Hz), 2.71 (1H, d, J = 17.2 Hz), 2.16-1.99 (1H, m), 1.94-1.92 (3H, m), 1.90-1.71 (1H, m). MS(ESI) m/z:562 (M + H) $^+$

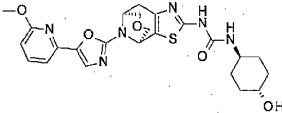
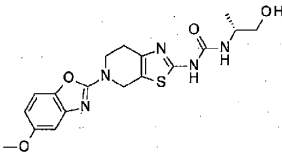
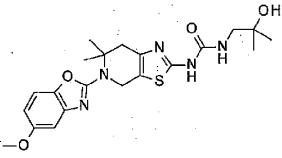
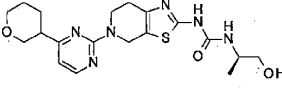
[0952]

[表3-22]

183		^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6): δ (ppm)= 10.55 (1H, s), 7.93 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.81 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.54 (1H, s), 7.40 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.23 (1H, d, J = 6.9 Hz), 6.89 (1H, d, J = 7.8 Hz), 5.30 (1H, s), 4.46-4.39 (2H, m), 4.35-4.30 (1H, m), 4.07-4.03 (1H, m), 3.99-3.93 (2H, m), 3.87-3.79 (2H, m), 3.70-3.62 (2H, m), 3.13 (1H, dd, J = 17.4, 7.1 Hz), 2.72 (1H, d, J = 17.4 Hz), 1.744-1.739 (3H, m) MS(ESI) m/z:548 (M + H) ⁺
184		^1H NMR(400MHz,CDCl ₃): δ (ppm)= 7.60-7.50 (1H, m), 7.34 (1H, s), 6.98 (1H, d, J = 7.2 Hz), 6.57 (1H, d, J = 8.4 Hz), 5.15 (1H, s), 4.44 (1H, d, J = 7.2 Hz), 4.07-3.90 (6H, m), 3.74 (1H, d, J = 9.6 Hz), 3.40 (1H, dd, J = 17.2, 7.2 Hz), 3.35-3.24 (2H, m), 2.80 (1H, d, J = 17.2 Hz), 1.22 (6H, d, J = 5.2 Hz). MS(ESI) m/z:487 (M + H) ⁺
185		^1H NMR(400MHz,CDCl ₃): δ (ppm)= 7.55 (1H, dd, J = 8.4, 7.6 Hz), 7.35 (1H, s), 6.99 (1H, d, J = 7.2 Hz), 6.58 (1H, d, J = 8.4 Hz), 5.17 (1H, s), 4.56-4.39 (2H, m), 4.12-3.65 (11H, m), 3.40 (1H, dd, J = 17.2, 7.2 Hz), 2.82 (1H, d, J = 17.2 Hz), 2.34-2.19 (1H, m), 1.94-1.77 (1H, m). MS(ESI) m/z:485 (M + H) ⁺
186		^1H NMR(400MHz,CDCl ₃): δ (ppm)= 7.55 (1H, dd, J = 7.5, 8.2 Hz), 7.35 (1H, s), 6.99 (1H, d, J = 7.3 Hz), 6.58 (1H, d, J = 8.3 Hz), 5.17 (1H, s), 4.47 (1H, d, J = 7.0 Hz), 4.04 (2H, s), 4.00-3.89 (7H, m), 3.79-3.72 (1H, m), 3.56-3.36 (3H, m), 2.91-2.76 (1H, m), 2.03-1.89 (2H, m), 1.63-1.47 (2H, m). MS(ESI) m/z:499 (M + H) ⁺
187		^1H NMR(400MHz,CDCl ₃): δ (ppm)= 7.55 (1H, dd, J = 7.6, 8.0 Hz), 7.34 (1H, s), 6.99 (1H, d, J = 7.2 Hz), 6.57 (1H, d, J = 8.4 Hz), 5.17 (1H, s), 4.45 (1H, d, J = 6.8 Hz), 4.03 (2H, s), 3.98 (1H, dd, J = 10.8, 1.6 Hz), 3.93 (3H, s), 3.85 (2H, s), 3.75 (1H, d, J = 10.0 Hz), 3.41 (1H, dd, J = 17.2, 7.2 Hz), 2.82 (1H, d, J = 17.2 Hz), 1.82-1.52 (8H, m). MS(ESI) m/z:513 (M + H) ⁺

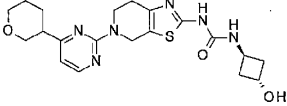
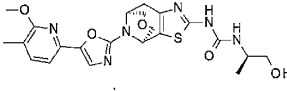
[0953]

[表3-23]

188		^1H NMR(400MHz,CDCl ₃): δ (ppm)= 7.61-7.51 (1 H, m), 7.35 (1H, s), 6.99 (1H, d, J = 7.2 Hz), 6.58 (1H, d, J = 8.2 Hz), 5.17 (1H, s), 4.46 (1H, d, J = 6.8 Hz), 4.03-3.97 (3H, m), 3.93 (3H, s), 3.75 (1H, d, J = 10.0 Hz), 3.72-3.55 (2H, m), 3.40 (1H, dd, J = 17.2, 7.2 Hz), 2.82 (1H, d, J = 17.2 Hz), 2.10-1.91 (4H, m), 1.47-1.14 (4H, m). MS(ESI) m/z:513 (M + H) ⁺
189		^1H NMR(500MHz,DMSO-d ₆): δ (ppm)= 10.15 (1H, s), 7.31 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.91 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.59 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 6.49 (1H, d, J = 7.8 Hz), 4.88-4.85 (1H, m), 4.73 (2H, s), 3.93 (2H, t, J = 5.6 Hz), 3.74 (3H, s), 3.73-3.67 (1H, m), 3.37 (2H, t, J = 5.1 Hz), 2.76-2.71 (2H, m), 1.08 (3H, d, J = 6.8 Hz). MS(APCI) m/z:404 (M + H) ⁺
190		^1H NMR(500MHz,DMSO-d ₆): δ (ppm)= 10.26 (1H, s), 7.33 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.98 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.65 (1H, dd, J = 8.3, 2.4 Hz), 6.62 (1H, s), 4.72 (2H, s), 3.75 (3H, s), 3.50 (1H, s), 3.06 (2H, d, J = 5.4 Hz), 2.77 (2H, s), 1.58 (6H, s), 1.08 (6H, s). MS(APCI) m/z:446 (M + H) ⁺
191		^1H NMR(400MHz,CDCl ₃): δ (ppm)= 8.23 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.43 (1H, d, J = 5.2 Hz), 4.92-4.78 (2H, m), 4.23-4.02 (4H, m), 3.98 (1H, d, J = 11.2 Hz), 3.71 (1H, dd, J = 11.2, 4.0 Hz), 3.63-3.52 (2H, m), 3.47 (1H, td, J = 10.8, 3.6 Hz), 2.88-2.75 (3H, m), 2.07-2.01 (1H, m), 1.89-1.70 (3H, m), 1.24 (3H, d, J = 6.8 Hz). MS(ESI) m/z:419 (M + H) ⁺

[0954]

[表3-24]

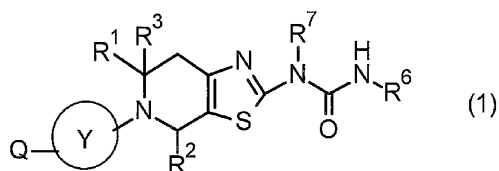
192		¹ H NMR(400MHz,CDCl ₃):δ(ppm)= 8.25 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.44 (1H, d, J = 5.2 Hz), 4.87 (2H, s), 4.60-4.52 (1H, m), 4.50-4.40 (1H, m), 4.17 (2H, t, J = 5.6 Hz), 4.13-4.04 (1H, m), 3.98 (1H, d, J = 11.2 Hz), 3.58 (1H, t, J = 10.8 Hz), 3.48 (1H, td, J = 10.8, 3.6 Hz), 2.88-2.78 (3H, m), 2.47-2.30 (5H, m), 2.08-2.02 (1H, m), 1.92-1.72 (3H, m). MS(ESI) m/z:431 (M + H) ⁺
193		¹ H NMR(400 MHz,CD ₃ OD):δ(ppm)= 7.45 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.27 (1H, s), 7.02 (1H, d, J = 7.6 Hz), 5.23 (1H, s), 4.42 (1H, br d, J = 6.8 Hz), 4.06-3.94 (6H, m), 3.92-3.82 (1H, m), 3.76 (1H, d, J = 12.0 Hz), 3.59-3.50 (2H, m), 3.31-3.25 (1H, m), 2.80 (1H, d, J = 17.2 Hz), 2.17 (3H, s), 1.19 (3H, d, J = 6.8 Hz). MS(ESI) m/z:487 (M + H) ⁺

[0955] 本発明を詳細にまた特定の実施態様を参照して説明したが、本発明の精神と範囲を逸脱することなく様々な変更や修正を加えることができることは当業者にとって明らかである。本出願は2019年1月24日出願の日本特許出願（特願2019-010252）に基づくものであり、その内容はここに参照として取り込まれる。

請求の範囲

[請求項1] 式(1)の化合物、又は、その薬学上許容される塩。

[化1]



式(1)中の記号は、以下に示す意義を有する。

R¹、R²：

それぞれ独立して、同一、又は、異なって、水素原子、又は、C1-C6アルキル基、

或いは、R¹とR²は、互いに結合して置換基を形成し、以下から選択されるいずれかの基を示す。

[化2]



R¹²：C1-C6アルキル基、ヒドロキシC1-C6アルキル基、C1-C6アルキルカルボニル基、

C1-C6アルコキシカルボニル基、又は、C1-C6アルキルスルホニル基

R³：

水素原子、又は、C1-C6アルキル基を示す。

R⁶：

G群から選択される1から3の基で置換されていてもよいC1-C6アルキル基、

G群から選択される1又は2の基で置換されていてもよいC3-C6シクロアルキル基、又は、

G群から選択される1又は2の基で置換されていてもよい4-7員ヘテロ環

基を示す。

G群:

水酸基、ハロゲン原子、アミノ基、ハロC1-C6アルキル基、

ヒドロキシC1-C6アルキル基、アミノC1-C6アルキル基、C1-C6アルコキシ基、

C1-C6アルキルスルホニル基、ヒドロキシC1-C6アルコキシ基、

C1-C6アルキルカルボニル基、

J群から選択される1又は2の基で置換されていてもよいカルバモイル基、

J群から選択される1又は2の基で置換されていてもよいC3-C6シクロアルキル基、

J群から選択される1又は2の基で置換されていてもよい4-7員ヘテロ環基、又は、

J群から選択される1又は2の基で置換されていてもよい5-6員ヘテロアリール基

J群:

水酸基、オキソ基、アミノC1-C6アルキル基、アミノ基、C1-C6アルキル基、又は、

C1-C6アルキルカルボニル基

R⁷:

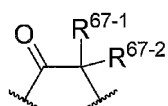
水素原子を示す。

或いは、

R⁶とR⁷は、互いに結合して置換基を形成し、以下に示される基を示す。

。

[化3]



当該基は左右どちらの向きも取り得る。

R^{67-1} 、 R^{67-2} :

それぞれ独立して、同一、又は、異なって、水素原子、C1-C6アルキル基、

ヒドロキシC1-C6アルキル基、C1-C4アルキレン基、又は、

C1-C6アルコキシC1-C6アルキル基

Q :

ハロゲン原子、

R^{Q3} から選択されるいずれかの基で1から3個置換されているC1-C6アルキル基、

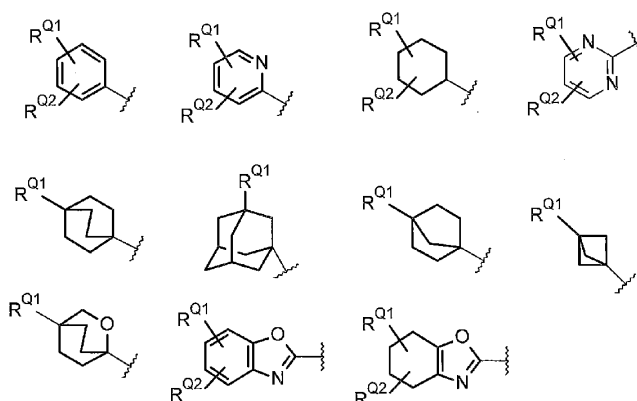
R^{Q3} から選択されるいずれかの基で1から3個置換されているC3-C6シクロアルキル基、

R^{Q3} から選択されるいずれかの基で1から3個置換されている4-7員飽和ヘテロ環基、

R^{Q3} から選択されるいずれかの基で1又は2個置換されているアミノ基、又は、

以下から選択されるいずれかの基を示す。

[化4]



R^{Q1} :

ハロゲン原子、シアノ基、C1-C6アルキル基、C1-C6アルコキシ基、

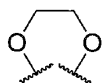
ハロC1-C6アルキル基、ハロC1-C6アルコキシ基、
C3-C6シクロアルキルカルボニル基、C1-C6アルキルカルバモイル基
、
C1-C6アルキルスルホニル基、モノ(C1-C6アルキル)アミノ基、
ジ(C1-C6アルキル)アミノ基、モノ(C1-C6アルキル)アミノスルホニ
ル基、
又は、テトラヒドロピラニル基

R^{Q2} :

水素原子、水酸基、C1-C6アルキル基、又は、ハロゲン原子
或いは、

R^{Q1}とR^{Q2}は、互いに結合して置換基を形成し、以下に示される基を
示す。

[化5]



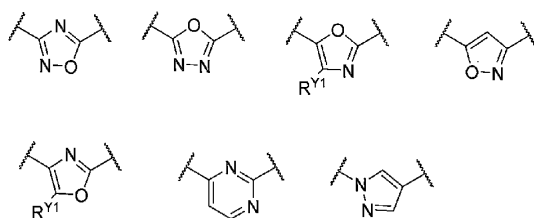
R^{Q3} :

ハロゲン原子、C1-C6アルコキシ基、ハロC1-C6アルキル基、
ハロC1-C6アルコキシ基、C3-C6シクロアルコキシ基、フェノキシ基
、
ベンジルオキシ基、C1-C6アルキルカルバモイル基、又は、
ハロゲン基で置換されていてもよいC1-C4アルキレン基

Y :

以下から選択されるいずれかの基、又は、単結合を示す。

[化6]

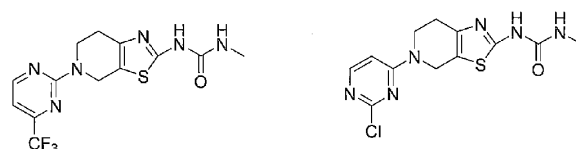


当該基は左右どちらの向きも取り得る。

R^{Y1}：水素原子、又は、C1-C6アルキル基

但し、以下の化合物、又は、その薬学上許容される塩を除く。

[化7]



[請求項2]

R¹及びR²が、いずれも水素原子、又は、

R¹とR²が、互いに結合して置換基を形成し、以下から選択されるいずれかの基を示し、

[化8]



R¹²：メチル基、ヒドロキシエチル基、アセチル基、メトキシカルボニル基、又は、

メタンスルホニル基

R³が、水素原子、又は、メチル基を示す、

請求項1に記載の化合物、又は、その薬学上許容される塩。

[請求項3]

R¹及びR²が、いずれも水素原子、又は、

R¹とR²が、互いに結合して置換基を形成し、以下から選択されるいずれかの基を示し、

[化9]



R^{13} : アセチル基、又は、メトキシカルボニル基

R^3 が水素原子を示す、

請求項1に記載の化合物、又は、その薬学上許容される塩。

[請求項4] R^1 及び R^3 が、いずれもメチル基を示し、 R^2 が、水素原子を示す、請求項1に記載の化合物、又は、その薬学上許容される塩。

[請求項5] R^6 が、以下から選択されるいずれかの基を示し、

C1-C6アルキル基、

ヒドロキシC1-C6アルキル基、

ヒドロキシC3-C6シクロアルキル基、

C1-C6アルコキシC1-C6アルキル基、

テトラヒドロフラニル基、

テトラヒドロピラニル基、又は、

ジオキサニルメチル基

R^7 が、水素原子を示す、

請求項1から4のいずれか1項に記載の化合物、又は、その薬学上許容される塩。

[請求項6] R^6 が、以下から選択されるいずれかの基であり、

メチル基、

イソブチル基、

2-ヒドロキシ-1-メチルエチル基、

2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル基、

3-ヒドロキシブチル基、

2-ヒドロキシシクロペンチル基、

4-ヒドロキシシクロヘキシル基、

2-メトキシプロピル基、
3-テトラヒドロフラニル基、
4-テトラヒドロピラニル基、又は、
1, 4-ジオキサソ-2-イルメチル基

R⁷が、水素原子である、

請求項1から4のいずれか1項に記載の化合物、又は、その薬学上許容される塩。

[請求項7]

Qが、以下から選択されるいずれかの基を示す、請求項1から6のいずれか1項に記載の化合物、又は、その薬学上許容される塩。

R⁰⁴から選択されるいずれかの基で1から3個置換されているC3-C6シクロアルキル基、

R⁰⁴から選択されるいずれかの基で1から3個置換されているフェニル基、

R⁰⁴から選択されるいずれかの基で1から3個置換されているピリジル基、又は、

R⁰⁴から選択されるいずれかの基で1から3個置換されている1, 3-ベンゾキサゾール-2-イル基

R⁰⁴ :

ハロゲン原子、シアノ基、C1-C6アルキル基、C1-C6アルコキシ基、
ハロC1-C6アルキル基、ハロC1-C6アルコキシ基、
C1-C6アルキルスルホニル基、ジC1-C6アルキルアミノ基、
又は、C3-C6シクロアルキルカルボニル基

[請求項8]

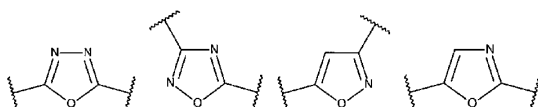
Qが、以下から選択されるいずれかの基を示す、請求項1から6のいずれか1項に記載の化合物、又は、その薬学上許容される塩。

2個のフッ素原子で置換されているシクロヘキシル基、

フッ素原子、又は、シクロプロピルカルボニル基で置換されているフェニル基、

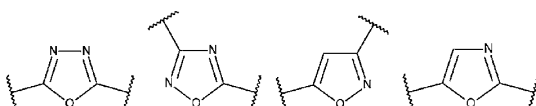
メトキシ基、エトキシ基、及びジフルオロメトキシ基からなる群より

選ばれる1つの基で置換されているピリジル基、又は、
 フッ素原子、メチル基、メトキシ基、エトキシ基、ジメチルアミノ基
 、及び、メタンスルホニル基からなる群より独立に選ばれる1又は2個
 の基で置換されている1, 3-ベンゾオキサゾール-2-イル基
 [請求項9] Yが、単結合、又は、以下から選択されるいずれかの基を示し、
 [化10]



当該基は左右どちらの向きも取り得る、
 請求項1から8のいずれか1項に記載の化合物、又は、その薬学上許容
 される塩。
 [請求項10] Qが、フッ素原子、メチル基、メトキシ基、エトキシ基、ジメチルア
 ミノ基、及び、メタンスルホニル基からなる群より独立に選ばれる1
 又は2個の基で置換されている1, 3-ベンゾオキサゾール-2-イル基
 を示し、
 Yが、単結合である、請求項1から6のいずれか1項に記載の化合物、又
 は、その薬学上許容される塩。

[請求項11] Qが、2個のフッ素原子で置換されているシクロヘキシル基、
 フッ素原子、又は、シクロプロピルカルボニル基で置換されているフ
 ェニル基、又は、
 メトキシ基、エトキシ基、及び、ジフルオロメトキシ基からなる群よ
 り選ばれる1つの基で置換されているピリジル基を示し、
 Yが、以下から選択されるいずれかの基を示す、
 [化11]



請求項1から6のいずれか1項に記載の化合物、又は、その薬学上許容される塩。

[請求項12] 以下の化合物から選択される請求項1に記載の化合物、又は、その薬学上許容される塩。

N-[(4S, 8S)-10-{5-[3-(シクロプロパンカルボニル)フェニル]-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル}-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]-N'-メチルウレア、

(-)-N-{(4R*, 8R*)-6-アセチル-10-[3-(4-フルオロフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-4, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4, 8-エピミノ[1, 3]チアゾロ[5, 4-d]アゾシン-2-イル]-N'-メチルウレア、

(-)-メチル (4R*, 8R*)-10-[3-(4-フルオロフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-2-[(メチルカルバモイル)アミノ]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4, 8-エピミノ[1, 3]チアゾロ[5, 4-d]アゾシン-6(5H)-カルボキシレート、

N-{5-[3-(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ[1, 3]チアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル]-N'-[(1R, 2R)-2-ヒドロキシシクロペンチル]ウレア、

N-{5-[3-(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ[1, 3]チアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル]-N'-[(1r, 4r)-4-ヒドロキシシクロヘキシル]ウレア、

N-{5-[3-(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ[1, 3]チアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル]-N'-(3-メトキシプロピル)ウレア

N-{[(2S)-1, 4-ジオキサン-2-イル]メチル}-N'-{(4S, 8S)-10-[3-(4-フルオロフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル}ウレア、

N-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]-N'-[(4S, 8S)-10-(5-メト

キシ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキシシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]ウレア、

N-[(4S,8S)-10-(5-フルオロ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキシシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]-N'-(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]ウレア、

N-[(4S,8S)-10-(5-エトキシ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキシシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]-N'-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ウレア、

N-{(4S,8S)-10-[5-(ジメチルアミノ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキシシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル}-N'-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ウレア、

N-[(4S,8S)-10-(5,6-ジフルオロ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキシシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]-N'-(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]ウレア、

N-{(4S,8S)-10-[5-(メタンスルホニル)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキシシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル}-N'-(2-メチルプロピル)ウレア、

N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-N'-(4S,8S)-10-(5-メトキシ-6-メチル-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキシシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]ウレア、

N-[(4S,8S)-10-(5-メトキシ-6-メチル-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキシシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]-N'-(3R)-オキソラン-3-イル]ウレア、

N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-N'-(4S,8S)-10-(5-メトキシ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキシシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル]ウレア、

N-[(4S, 8S)-10-(5-メトキシ-1, 3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]-N'-[(3R)-オキソラン-3-イル]ウレア、

N-[(4S, 8S)-10-(5-メトキシ-1, 3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]-N'-メチルウレア、

N-メチル-N'-[(4S, 8S)-10-(5-メチル-1, 3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]ウレア、

N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-N'-[(4S, 8S)-10-{5-[(²H₃)メチルオキシ]-1, 3-ベンゾオキサゾール-2-イル}-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]ウレア、

N-{(4S, 8S)-10-[5-(4-フルオロフェニル)-1, 2-オキサゾール-3-イル]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル}-N'-[(1s, 4s)-4-ヒドロキシシクロヘキシル]ウレア、

N-{(4S, 8S)-10-[5-(6-メトキシピリジン-2-イル)-1, 2-オキサゾール-3-イル]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル}-N'-オキサン-4-イルウレア、

N-[(4S, 8S)-10-{5-[6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル]-1, 3-オキサゾール-2-イル}-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]-N'-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]ウレア、

N-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]-N'-{(4S, 8S)-10-[5-(6-メトキシピリジン-2-イル)-1, 3-オキサゾール-2-イル]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル}ウレア、

N-[(4S, 8S)-10-[5-(6-エトキシピリジン-2-イル)-1, 3-オキサゾール-2-イル]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル}-N'-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]ウレア、

N-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]-N'-{5-[5-(メタンスルホニル)-1, 3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-6, 6-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ[1, 3]チアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル}ウレア、

N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-N'-{5-[5-(メタンスルホニル)-1, 3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-6, 6-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ[1, 3]チアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル}ウレア、

N-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]-N'-[(4S, 8S)-10-{5-[(²H₃)メチルオキシ]-1, 3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]ウレア、

N-[(4S, 8S)-10-{5-[(²H₃)メチルオキシ]-1, 3-ベンゾオキサゾール-2-イル}-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]-N'-[(3R)-オキソラン-3-イル]ウレア、

N-[(1r, 3S)-3-ヒドロキシシクロブチル]-N'-{(4S, 8S)-10-[5-(6-メトキシピリジン-2-イル)-1, 3-オキサゾール-2-イル]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル}ウレア、

N-[(4S, 8S)-10-[5-(6-エトキシピリジン-2-イル)-1, 3-オキサゾール-2-イル]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル}-N'-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ウレア、

N-[(4S, 8S)-10-[5-(6-エトキシピリジン-2-イル)-1, 3-オキサゾール-2-イル]-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-4, 8-エピミノオキソシノ[5, 4-d][1, 3]チアゾール-2-イル]-N'-[(1r, 3S)-3-ヒドロキシシクロブチル

]ウレア、

N-{(4S, 8S)-10-[5-(6-メトキシピリジン-2-イル)-1,3-オキサゾール-2-イル]-4,7,8,9-テトラヒドロ-5H-4,8-エピミノオキソシノ[5,4-d][1,3]チアゾール-2-イル}-N'-オキサン-4-イルウレア

- [請求項13] 請求項1から12のいずれか1項に記載の化合物、又は、その薬学上許容される塩を有効成分として含有するSIRT6活性化剤。
- [請求項14] 請求項1から12のいずれか1項に記載の化合物、又は、その薬学上許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。
- [請求項15] 経口剤である、請求項14に記載の医薬組成物。
- [請求項16] 外用剤である、請求項14に記載の医薬組成物。
- [請求項17] 末梢性炎症性疾患を治療及び/又は予防するための、請求項14から16のいずれか1項に記載の医薬組成物。
- [請求項18] 末梢性炎症性疾患が、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、強皮症、気管支喘息、喘息性気管支炎、びまん性間質性肺炎、慢性閉塞性肺疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、急性肝炎、慢性肝炎、劇症肝炎、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、アルコール性肝炎、非アルコール性脂肪性肝炎、肝硬変、末梢神経炎、強直性脊椎炎、急性湿疹、亜急性湿疹、慢性湿疹、接触皮膚炎、日光及び/又は紫外線による日光皮膚炎、放射線皮膚炎、アトピー皮膚炎、脂漏性皮膚炎、尋常性乾癬、関節症性乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、扁平苔癬、紅斑症、酒さ、蕁麻疹、円形脱毛症、天疱瘡群、紅皮症、尋常性ざ瘡、褥瘡、創傷、熱傷、結膜炎、角膜炎、強膜炎、急性・慢性中耳炎、通年性アレルギー性鼻炎、花粉症、副鼻腔炎、喉頭炎、食道炎、難治性口内炎、舌炎、急性・慢性唾液腺炎、口角炎、口唇炎、ベーチェット病、多発性硬化症、I型糖尿病、II型糖尿病、アテローム性動脈硬化症、膵炎、慢性心不全、尋常性白斑、尋常性疣贅、糖尿病性潰瘍、下腿潰瘍、ケロイド、肥厚性瘢痕、脂漏性角化症、男性型脱毛症、女性型脱毛症、老人性脱毛症、ざ瘡瘢痕、色素沈着症、

日光角化症、白髪、慢性手湿疹、慢性掻痒、汎発性皮膚掻痒症、緑内障、白内障、加齢黄斑変性、特発性肺線維症、急性糸球体腎炎、慢性糸球体腎炎、糖尿病性腎症、肥大型心筋症、骨粗鬆症、神経原性筋萎縮症、筋原性筋萎縮症、及び、高血圧症からなる群より選択されるいずれかである、請求項17に記載の医薬組成物。

[請求項19] 末梢性炎症性疾患が、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、強皮症、気管支喘息、急性肝炎、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、アルコール性肝炎、非アルコール性脂肪性肝炎、強直性脊椎炎、接触皮膚炎、日光及び/又は紫外線による日光皮膚炎、放射線皮膚炎、アトピー皮膚炎、脂漏性皮膚炎、尋常性乾癬、関節症性乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、扁平苔癬、紅斑症、酒さ、蕁麻疹、円形脱毛症、天疱瘡群、紅皮症、尋常性ざ瘡、褥瘡、創傷、熱傷、副鼻腔炎、喉頭炎、食道炎、難治性口内炎、舌炎、急性・慢性唾液腺炎、口角炎、口唇炎、ベーチェット病、尋常性白斑、尋常性疣贅、尋常性白斑、尋常性疣贅、糖尿病性潰瘍、下腿潰瘍、ケロイド、肥厚性瘢痕、脂漏性角化症、男性型脱毛症、女性型脱毛症、老人性脱毛症、ざ瘡瘢痕、色素沈着症、日光角化症、白髪、慢性手湿疹、慢性掻痒、汎発性皮膚掻痒症、及び、特発性肺線維症からなる群より選択されるいずれかである、請求項17に記載の医薬組成物。

[請求項20] 末梢性炎症性疾患が、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、アルコール性肝炎、非アルコール性脂肪性肝炎、接触皮膚炎、日光及び/又は紫外線による日光皮膚炎、放射線皮膚炎、アトピー皮膚炎、脂漏性皮膚炎、尋常性乾癬、関節症性乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、扁平苔癬、紅斑症、酒さ、蕁麻疹、円形脱毛症、天疱瘡群、紅皮症、尋常性ざ瘡、褥瘡、創傷、熱傷、難治性口内炎、舌炎、ベーチェット病、尋常性白斑、尋常性疣贅、糖尿病性潰瘍、下腿潰瘍、ケロイド、肥厚性瘢痕、脂漏性角化症、男性型脱毛症、女性型脱毛症、老人性脱毛症、ざ瘡瘢痕、色素沈着症、日光角化症、白髪、慢性手湿疹、慢性

掻痒、汎発性皮膚掻痒症、及び、特発性肺線維症からなる群より選択されるいずれかである、請求項17に記載の医薬組成物。

[請求項21] 請求項14から16のいずれか1項に記載の医薬組成物の有効量を投与する、末梢性炎症性疾患の治療及び/又は予防方法。

[請求項22] 末梢性炎症性疾患が、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、強皮症、気管支喘息、喘息性気管支炎、びまん性間質性肺炎、慢性閉塞性肺疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、急性肝炎、慢性肝炎、劇症肝炎、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、アルコール性肝炎、非アルコール性脂肪性肝炎、肝硬変、末梢神経炎、強直性脊椎炎、急性湿疹、亜急性湿疹、慢性湿疹、接触皮膚炎、日光及び/又は紫外線による日光皮膚炎、放射線皮膚炎、アトピー皮膚炎、脂漏性皮膚炎、尋常性乾癬、関節症性乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、扁平苔癬、紅斑症、酒さ、蕁麻疹、円形脱毛症、天疱瘡群、紅皮症、尋常性ざ瘡、褥瘡、創傷、熱傷、結膜炎、角膜炎、強膜炎、急性・慢性中耳炎、通年性アレルギー性鼻炎、花粉症、副鼻腔炎、喉頭炎、食道炎、難治性口内炎、舌炎、急性・慢性唾液腺炎、口角炎、口唇炎、ベーチェット病、多発性硬化症、I型糖尿病、II型糖尿病、アテローム性動脈硬化症、膵炎、慢性心不全、尋常性白斑、尋常性疣贅、糖尿病性潰瘍、下腿潰瘍、ケロイド、肥厚性瘢痕、脂漏性角化症、男性型脱毛症、女性型脱毛症、老人性脱毛症、ざ瘡瘢痕、色素沈着症、日光角化症、白髪、慢性手湿疹、慢性掻痒、汎発性皮膚掻痒症、緑内障、白内障、加齢黄斑変性、特発性肺線維症、急性糸球体腎炎、慢性糸球体腎炎、糖尿病性腎症、肥大型心筋症、骨粗鬆症、神経原性筋萎縮症、筋原性筋萎縮症、及び、高血圧症からなる群より選択されるいずれかである、請求項21に記載の方法。

[請求項23] 末梢性炎症性疾患が、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、強皮症、気管支喘息、急性肝炎、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、アルコール性肝炎、非アルコール性脂肪性肝炎

、強直性脊椎炎、接触皮膚炎、日光及び/又は紫外線による日光皮膚炎、放射線皮膚炎、アトピー皮膚炎、脂漏性皮膚炎、尋常性乾癬、関節症性乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、扁平苔癬、紅斑症、酒さ、蕁麻疹、円形脱毛症、天疱瘡群、紅皮症、尋常性ざ瘡、褥瘡、創傷、熱傷、副鼻腔炎、喉頭炎、食道炎、難治性口内炎、舌炎、急性・慢性唾液腺炎、口角炎、口唇炎、ベーチェット病、尋常性白斑、尋常性疣贅、糖尿病性潰瘍、下腿潰瘍、ケロイド、肥厚性瘢痕、脂漏性角化症、男性型脱毛症、女性型脱毛症、老人性脱毛症、ざ瘡瘢痕、色素沈着症、日光角化症、白髪、慢性手湿疹、慢性掻痒、汎発性皮膚掻痒症、及び、特発性肺線維症からなる群より選択されるいずれかである、請求項21に記載の方法。

[請求項24] 末梢性炎症性疾患が、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、アルコール性肝炎、非アルコール性脂肪性肝炎、接触皮膚炎、日光及び/又は紫外線による日光皮膚炎、放射線皮膚炎、アトピー皮膚炎、脂漏性皮膚炎、尋常性乾癬、関節症性乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、扁平苔癬、紅斑症、酒さ、蕁麻疹、円形脱毛症、天疱瘡群、紅皮症、尋常性ざ瘡、褥瘡、創傷、熱傷、難治性口内炎、舌炎、ベーチェット病、尋常性白斑、尋常性疣贅、糖尿病性潰瘍、下腿潰瘍、ケロイド、肥厚性瘢痕、脂漏性角化症、男性型脱毛症、女性型脱毛症、老人性脱毛症、ざ瘡瘢痕、色素沈着症、日光角化症、白髪、慢性手湿疹、慢性掻痒、汎発性皮膚掻痒症、及び、特発性肺線維症からなる群より選択されるいずれかである、請求項21に記載の方法。

[請求項25] 末梢性炎症性疾患の治療及び/又は予防における使用のための、請求項1から12のいずれか1項に記載の化合物、又は、その薬学上許容される塩。

[請求項26] 末梢性炎症性疾患が、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、強皮症、気管支喘息、喘息性気管支炎、びまん性間質性肺炎、慢性閉塞性肺疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、急性肝炎、慢性肝炎、劇症肝炎

、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、アルコール性肝炎、非アルコール性脂肪性肝炎、肝硬変、末梢神経炎、強直性脊椎炎、急性湿疹、亜急性湿疹、慢性湿疹、接触皮膚炎、日光及び/又は紫外線による日光皮膚炎、放射線皮膚炎、アトピー皮膚炎、脂漏性皮膚炎、尋常性乾癬、関節症性乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、扁平苔癬、紅斑症、酒さ、蕁麻疹、円形脱毛症、天疱瘡群、紅皮症、尋常性ざ瘡、褥瘡、創傷、熱傷、結膜炎、角膜炎、強膜炎、急性・慢性中耳炎、通年性アレルギー性鼻炎、花粉症、副鼻腔炎、喉頭炎、食道炎、難治性口内炎、舌炎、急性・慢性唾液腺炎、口角炎、口唇炎、ベーチェット病、多発性硬化症、I型糖尿病、II型糖尿病、アテローム性動脈硬化症、膵炎、慢性心不全、尋常性白斑、尋常性疣贅、糖尿病性潰瘍、下腿潰瘍、ケロイド、肥厚性瘢痕、脂漏性角化症、男性型脱毛症、女性型脱毛症、老人性脱毛症、ざ瘡瘢痕、色素沈着症、日光角化症、白髪、慢性手湿疹、慢性掻痒、汎発性皮膚掻痒症、緑内障、白内障、加齢黄斑変性、特発性肺線維症、急性糸球体腎炎、慢性糸球体腎炎、糖尿病性腎症、肥大型心筋症、骨粗鬆症、神経原性筋萎縮症、筋原性筋萎縮症、及び、高血圧症からなる群より選択されるいずれかである、請求項25に記載の化合物、又は、その薬学上許容される塩。

[請求項27] 末梢性炎症性疾患が、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、強皮症、気管支喘息、急性肝炎、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、アルコール性肝炎、非アルコール性脂肪性肝炎、強直性脊椎炎、接触皮膚炎、日光及び/又は紫外線による日光皮膚炎、放射線皮膚炎、アトピー皮膚炎、脂漏性皮膚炎、尋常性乾癬、関節症性乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、扁平苔癬、紅斑症、酒さ、蕁麻疹、円形脱毛症、天疱瘡群、紅皮症、尋常性ざ瘡、褥瘡、創傷、熱傷、副鼻腔炎、喉頭炎、食道炎、難治性口内炎、舌炎、急性・慢性唾液腺炎、口角炎、口唇炎、ベーチェット病、尋常性白斑、尋常性疣

贅、糖尿病性潰瘍、下腿潰瘍、ケロイド、肥厚性瘢痕、脂漏性角化症、男性型脱毛症、女性型脱毛症、老人性脱毛症、ざ瘡瘢痕、色素沈着症、日光角化症、白髪、慢性手湿疹、慢性掻痒、汎発性皮膚掻痒症、及び、特発性肺線維症からなる群より選択されるいずれかである、請求項25に記載の化合物、又は、その薬学上許容される塩。

[請求項28] 末梢性炎症性疾患が、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、アルコール性肝炎、非アルコール性脂肪性肝炎、接触皮膚炎、日光及び/又は紫外線による日光皮膚炎、放射線皮膚炎、アトピー皮膚炎、脂漏性皮膚炎、尋常性乾癬、関節症性乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、扁平苔癬、紅斑症、酒さ、蕁麻疹、円形脱毛症、天疱瘡群、紅皮症、尋常性ざ瘡、褥瘡、創傷、熱傷、難治性口内炎、舌炎、ベーチェット病、尋常性白斑、尋常性疣贅、糖尿病性潰瘍、下腿潰瘍、ケロイド、肥厚性瘢痕、脂漏性角化症、男性型脱毛症、女性型脱毛症、老人性脱毛症、ざ瘡瘢痕、色素沈着症、日光角化症、白髪、慢性手湿疹、慢性掻痒、汎発性皮膚掻痒症、及び、特発性肺線維症からなる群より選択されるいずれかである、請求項25に記載の化合物、又は、その薬学上許容される塩。

[請求項29] 末梢性炎症性疾患の治療及び/又は予防することに用いるための医薬組成物の製造における、請求項1から12のいずれか1項に記載の化合物、又は、その薬学上許容される塩の使用。

[請求項30] 末梢性炎症性疾患が、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、強皮症、気管支喘息、喘息性気管支炎、びまん性間質性肺炎、慢性閉塞性肺疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、急性肝炎、慢性肝炎、劇症肝炎、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、アルコール性肝炎、非アルコール性脂肪性肝炎、肝硬変、末梢神経炎、強直性脊椎炎、急性湿疹、亜急性湿疹、慢性湿疹、接触皮膚炎、日光及び/又は紫外線による日光皮膚炎、放射線皮膚炎、アトピー皮膚炎、脂漏性皮膚炎、尋常性乾癬、関節症性乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾

癬、扁平苔癬、紅斑症、酒さ、蕁麻疹、円形脱毛症、天疱瘡群、紅皮症、尋常性ざ瘡、褥瘡、創傷、熱傷、結膜炎、角膜炎、強膜炎、急性・慢性中耳炎、通年性アレルギー性鼻炎、花粉症、副鼻腔炎、喉頭炎、食道炎、難治性口内炎、舌炎、急性・慢性唾液腺炎、口角炎、口唇炎、ベーチェット病、多発性硬化症、I型糖尿病、II型糖尿病、アテローム性動脈硬化症、膵炎、慢性心不全、尋常性白斑、尋常性疣贅、糖尿病性潰瘍、下腿潰瘍、ケロイド、肥厚性瘢痕、脂漏性角化症、男性型脱毛症、女性型脱毛症、老人性脱毛症、ざ瘡瘢痕、色素沈着症、日光角化症、白髪、慢性手湿疹、慢性掻痒、汎発性皮膚掻痒症、緑内障、白内障、加齢黄斑変性、特発性肺線維症、急性糸球体腎炎、慢性糸球体腎炎、糖尿病性腎症、肥大型心筋症、骨粗鬆症、神経原性筋萎縮症、筋原性筋萎縮症、及び、高血圧症からなる群より選択されるいずれかである、請求項29に記載の使用。

[請求項31] 末梢性炎症性疾患が、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、強皮症、気管支喘息、急性肝炎、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、アルコール性肝炎、非アルコール性脂肪性肝炎、強直性脊椎炎、接触皮膚炎、日光及び/又は紫外線による日光皮膚炎、放射線皮膚炎、アトピー皮膚炎、脂漏性皮膚炎、尋常性乾癬、関節症性乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、扁平苔癬、紅斑症、酒さ、蕁麻疹、円形脱毛症、天疱瘡群、紅皮症、尋常性ざ瘡、褥瘡、創傷、熱傷、副鼻腔炎、喉頭炎、食道炎、難治性口内炎、舌炎、急性・慢性唾液腺炎、口角炎、口唇炎、ベーチェット病、尋常性白斑、尋常性疣贅、糖尿病性潰瘍、下腿潰瘍、ケロイド、肥厚性瘢痕、脂漏性角化症、男性型脱毛症、女性型脱毛症、老人性脱毛症、ざ瘡瘢痕、色素沈着症、日光角化症、白髪、慢性手湿疹、慢性掻痒、汎発性皮膚掻痒症、及び、特発性肺線維症からなる群より選択されるいずれかである、請求項29に記載の使用。

[請求項32] 末梢性炎症性疾患が、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、アル

コール性肝炎、非アルコール性脂肪性肝炎、接触皮膚炎、日光及び/又は紫外線による日光皮膚炎、放射線皮膚炎、アトピー皮膚炎、脂漏性皮膚炎、尋常性乾癬、関節症性乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、扁平苔癬、紅斑症、酒さ、蕁麻疹、円形脱毛症、天疱瘡群、紅皮症、尋常性ざ瘡、褥瘡、創傷、熱傷、難治性口内炎、舌炎、ベーチェット病、尋常性白斑、尋常性疣贅、糖尿病性潰瘍、下腿潰瘍、ケロイド、肥厚性瘢痕、脂漏性角化症、男性型脱毛症、女性型脱毛症、老人性脱毛症、ざ瘡瘢痕、色素沈着症、日光角化症、白髪、慢性手湿疹、慢性掻痒、汎発性皮膚掻痒症、及び、特発性肺線維症からなる群より選択されるいずれかである、請求項29に記載の使用。