

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2006年6月15日 (15.06.2006)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2006/062224 A1

- (51) 国際特許分類:
- | | |
|------------------------|------------------------|
| C07D 231/14 (2006.01) | A61K 31/496 (2006.01) |
| A61K 31/415 (2006.01) | A61K 31/497 (2006.01) |
| A61K 31/4245 (2006.01) | A61K 31/5377 (2006.01) |
| A61K 31/433 (2006.01) | A61K 31/541 (2006.01) |
| A61K 31/435 (2006.01) | A61K 31/55 (2006.01) |
| A61K 31/437 (2006.01) | A61P 3/04 (2006.01) |
| A61K 31/4439 (2006.01) | A61P 3/06 (2006.01) |
| A61K 31/454 (2006.01) | A61P 9/00 (2006.01) |
| A61K 31/4709 (2006.01) | A61P 9/04 (2006.01) |
| A61K 31/4725 (2006.01) | A61P 9/12 (2006.01) |

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 武田薬品工業株式会社 (TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED) [JP/JP]; 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 深津 考司 (FUKATSU, Kohji) [JP/JP]; 〒5328686 大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目17番85号 武田薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 國友 潤 (KUNITOMO, Jun) [JP/JP]; 〒3004293 茨城県つくば市和台10番地 武田薬品工業株式会社内 Ibaraki (JP). 川野 泰彦 (KAWANO, Yasuhiko) [JP/JP]; 〒5650806 大阪府吹田市樫切山21番D-402号 Osaka (JP). 山下 敏郎 (YAMASHITA, Toshiro) [JP/JP]; 〒5328686 大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目17番85号 武田薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 山内 朋子 (YAMAUCHI, Tomoko) [JP/JP]; 〒5328686 大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目17番85号 武田薬品工業株式会社内 Osaka (JP).

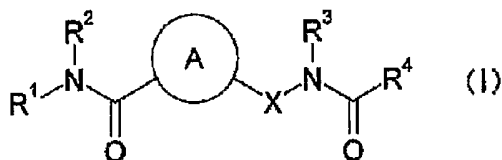
[続葉有]

- (21) 国際出願番号: PCT/JP2005/022726
- (22) 国際出願日: 2005年12月6日 (06.12.2005)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2004-354598 2004年12月7日 (07.12.2004) JP

[続葉有]

(54) Title: CARBOXAMIDE DERIVATIVE

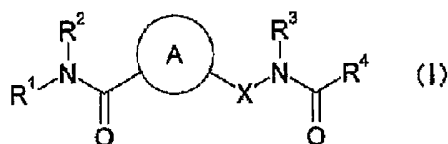
(54) 発明の名称: カルボキサミド誘導体



(57) Abstract: An SGLT inhibitor comprising a compound of the formula: (I) wherein the ring A is an optionally substituted ring; R¹ is an optionally substituted hydrocarbon group, etc.; each of R² and R³ independently is a hydrogen atom, an optionally substituted hydrocarbon group, etc.; R⁴ is an optionally substituted hydrocarbon group, etc.; and X is a bivalent chain group whose main chain consists of 1 to 6 atoms. This SGLT inhibitor is useful as a preventive/therapeutic agent for diabetes mellitus, obesity, hypertension, hyperlipemia, etc.

(57) 要約:

本発明は、



[式中、環Aは置換されていてもよい環を、R¹は置換されていてもよい炭化水素基等を、R²及びR³は独立して水素原子、置換されていてもよい炭化水素基等を、R⁴は置換されていてもよい炭化水素基等を、Xは主鎖の原子数1ないし6の2価の鎖状基を示す。]で表される化合物を含有してなるSGLT阻害剤に関する。本発明のSGLT阻害剤は、糖尿病、肥満症、高血圧症、高脂血症等の予防・治療に有用である。



WO 2006/062224 A1



(74) 代理人: 高島 一 (TAKASHIMA, Hajime); 〒5410044
大阪府大阪市中央区伏見町四丁目1番1号 明治安
田生命大阪御堂筋ビル Osaka (JP).

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

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可
能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD,
SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY,
KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG,

CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE,
IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

(51) 国際特許分類 [続葉有]:

<i>A61P 43/00</i> (2006.01)	<i>C07D 413/12</i> (2006.01)
<i>C07D 249/10</i> (2006.01)	<i>C07D 413/14</i> (2006.01)
<i>C07D 271/06</i> (2006.01)	<i>C07D 417/12</i> (2006.01)
<i>C07D 271/10</i> (2006.01)	<i>C07D 417/14</i> (2006.01)
<i>C07D 285/12</i> (2006.01)	<i>C07D 471/04</i> (2006.01)

添付公開書類:

— 国際調査報告書

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

明細書

カルボキサミド誘導体

技術分野

本発明は、カルボキサミド誘導体を含有し、糖尿病、肥満症、高血圧症、高脂血症、心不全、糖尿病性心筋症、メタボリックシンドロームなどの予防・治療に
5 有用なナトリウム依存性グルコーストランスポーター（本明細書中、SGLTと略記することがある）阻害剤およびグルコース取り込み阻害剤に関する。

さらに、本発明は、SGLT阻害剤およびグルコース取り込み阻害剤として有用な新規カルボキサミド誘導体に関する。

10

背景技術

食事として摂取された炭水化物は、小腸において単糖類に消化された後に吸収される。その際、SGLTおよびグルコーストランスポーター（本明細書中、GLUTと略記することがある）が単糖類の輸送タンパクとして機能することが知られている。フルクトースの吸収にはGLUTが関与し、グルコースの吸収には
15 SGLTが関与している。

現在、SGLTには少なくとも6種類のアイソフォームが知られている。その中で、小腸におけるグルコース吸収にはSGLT1とSGLTホモログ（SGLT4とも称される）が関与していることが明らかとなっている。そのため、糖尿病患者においてSGLT1やSGLTホモログを介した急激なグルコース吸収は、
20 食後過血糖を惹起する可能性がある。食後過血糖はインスリン分泌能の急速な低下をもたらして糖尿病を増悪するだけでなく、血管内皮細胞の障害をもたらして動脈硬化発症のリスクファクターともなり得る。さらに、食後過血糖が心筋梗塞を惹起する可能性も明らかにされつつあることから、食後過血糖は生活習慣病全般の発症および病状の進展に多大な悪影響を及ぼしていると考えられる。

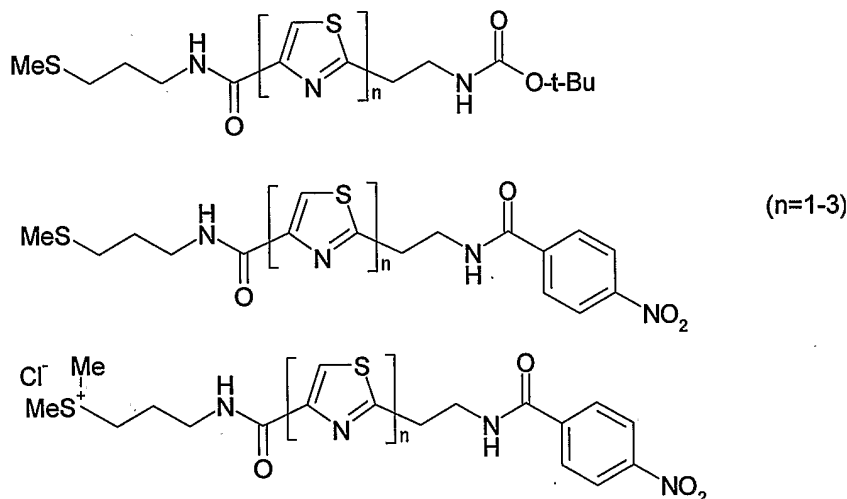
25 1型糖尿病モデル動物であるSTZ（streptozotocin）投与ラットではSGLT1の発現が亢進し、小腸からのグルコース吸収量が増加することが報告されている（メタボリズム（Metabolism）、990頁、2000年）。また、2型糖尿病・肥満症モデル動物であるWistar fattyラットではSGLTホモログの発現が亢進することが知られている（国際公開第2004/039405号パンフレット）。以上のこと

から、糖尿病患者や肥満症患者において、これらタンパク質の発現亢進によるグルコース吸収量の増加は血糖値の上昇や体内に吸収されるエネルギーの増大などをもたらし、さらに病状を悪化させる可能性が考えられる。

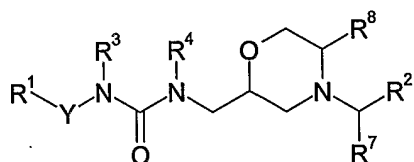
従って、SGLT1やSGLTホモログを介するグルコースの過剰な吸収の抑制、あるいは一過性の急激な吸収の抑制は、糖尿病、肥満症あるいは動脈硬化などの生活習慣病の治療に寄与すると想定される。すなわち、SGLT1やSGLTホモログに選択的な阻害剤は、食後過血糖に誘発される糖尿病、肥満症、高脂血症あるいは高血圧などの集積した状態であるメタボリックシンドロームに対する治療薬に繋がるものと期待される。

10 一方、カルボキサミド誘導体としては以下の化合物が報告されている。

1) DNAのグアニン塩基に結合するスルホニウム化合物の中間体として、下式化合物が報告されている（シンレット（Synlett）、59頁、1992年）。



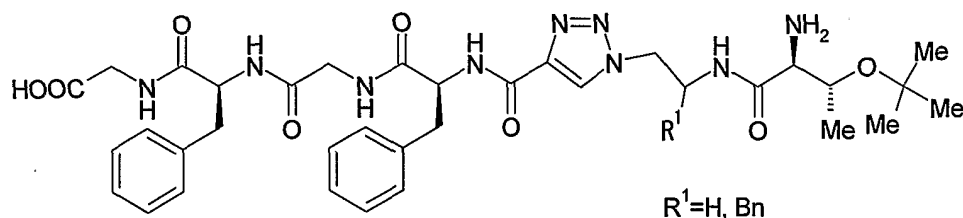
15 2) CCR3拮抗薬として、下式化合物が報告されている（国際公開第03/082861号パンフレット）。



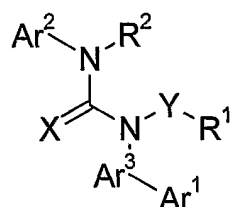
[式中、 R^1 は置換または非置換のヘテロアリールを、 Y は $-(CR^aR^b)_n-$ (R^a および R^b は独立して水素原子または C_{1-6} アルキルを、 n は 0 ないし 5 の整数を示す) を、 R^2 は置換または非置換のアリールまたは置換または非置換のヘテ

ロアリアルを、 R^3 、 R^4 、 R^7 および R^8 は独立して水素原子または C_{1-6} アルキルを示す]

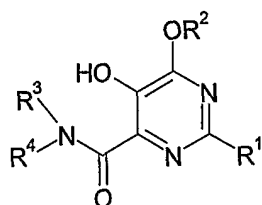
- 3) 銅触媒を用いた新規固相合成法により下式化合物を製造したことが報告されている (ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー (Journal of Organic Chemistry) 、67巻、3057頁、2002年) 。



- 4) MCH受容体拮抗薬として、下式化合物が報告されている (国際公開第02/057233号パンフレット) 。



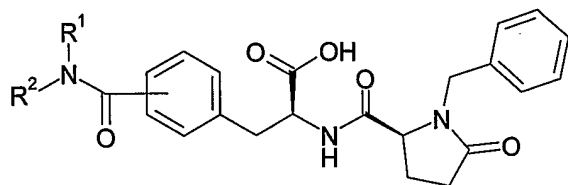
- 10 [式中、 Ar^1 はアリールまたはヘテロアリール基を； Ar^2 はアリール、ヘテロアリールまたはアラルキル基などを； Ar^3 はアリーレンまたはヘテロアリーレン基を； X は O 、 S または $N-CN$ を； Y は結合手または C_{1-4} アルキレン基を； R^1 はチアゾール、アリール、ヘテロアリールなどを； R^2 は水素原子または C_{1-6} アルキルを示す]
- 15 5) HIVインテグラーゼ (integrase) 阻害薬として、下式化合物が報告されている (国際公開第03/035076号パンフレット) 。



[式中、 R^1 、 R^2 および R^4 は独立して水素原子、 C_{1-6} アルキルなどを、 R^3 は水素原子または C_{1-6} アルキルを示す]

- 20 6) VLA-4拮抗薬として、下式化合物が報告されている (バイオオーガニック・アンド・メディシナル・ケミストリー・レターズ (Bioorganic & Medicinal

Chemistry Letters)、12巻、137頁、2002年)。



しかしながら、これらの化合物がSGLT阻害作用あるいはグルコース取り込み阻害作用を有するとの報告はない。

5 発明の開示

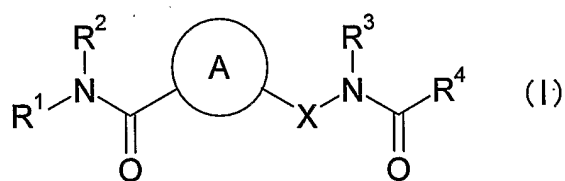
本発明は、糖尿病、肥満症、高血圧症、高脂血症、心不全、糖尿病性心筋症、メタボリックシンドロームなどの予防・治療に有用なSGLT阻害剤およびグルコース取り込み阻害剤を提供することを目的とする。

さらに、本発明は、SGLT阻害剤およびグルコース取り込み阻害剤として有用な新規カルボキサミド誘導体を提供することを目的とする。

本発明者らは、側鎖にアミド結合を含む置換基を有するカルボキサミド誘導体が、その特異的な化学構造に基づいて、優れたSGLT阻害作用およびグルコース取り込み阻害作用を有することを見だし、これらの知見に基づいて本発明を完成するに至った。

15 即ち、本発明は以下の通りである。

(1) 式



[式中、環Aは置換されていてもよい環を、

R¹ は置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよいヒドロキシ基を、

R² およびR³ は独立して水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよいヒドロキシ基を、

R⁴ は置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、置換

されていてもよいアミノ基または置換されたヒドロキシ基を、
Xは主鎖の原子数1ないし6の2価の鎖状基を示す。]で表される化合物もしくはその塩（本明細書中、化合物（I）と略記することがある）またはそのプロドラッグを含有してなるSGLT阻害剤。

5 (2) 化合物（I）またはそのプロドラッグを含有してなるグルコース取り込み阻害剤。

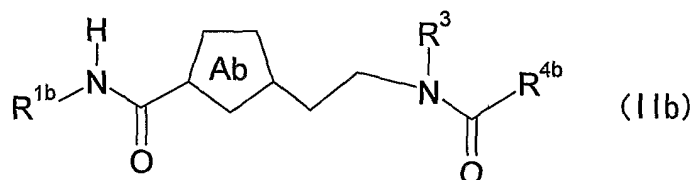
(3) SGLT阻害剤を製造するための、化合物（I）またはそのプロドラッグの使用。

10 (4) グルコース取り込み阻害剤を製造するための、化合物（I）またはそのプロドラッグの使用。

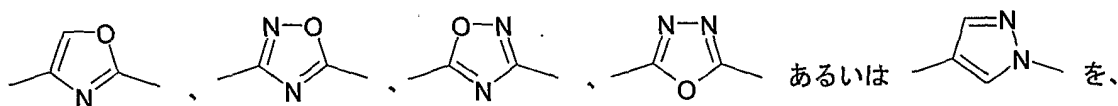
(5) 化合物（I）またはそのプロドラッグを哺乳動物に投与することを特徴とする、該哺乳動物におけるSGLT阻害方法。

(6) 化合物（I）またはそのプロドラッグを哺乳動物に投与することを特徴とする、該哺乳動物におけるグルコース取り込み阻害方法。

15 (7) 式



[式中、環Abは

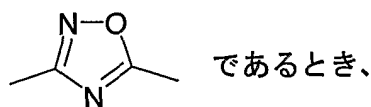


R^{1b} は置換されていてもよい C_{1-10} アルキル基を、

20 R^3 は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよいヒドロキシ基を、

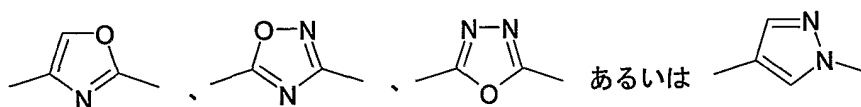
R^{4b} は1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、シアノ基およびハロゲン原子から選ばれる1ないし3個の
25 置換基で置換されていてもよいビフェニル基を示す。

ただし、環A bが



- R^{1b} は3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロピル基、(RS)-2-モルホリノ-3-フェノキシプロピル基、(RS)-2-(ジメチルアミノ)-3-フェニルプロピル基または2-(1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)エチル基でない。) で表される化合物またはその塩 (本明細書中、化合物 (IIb) と略記することがある)。

(8) 環A bが



である化合物 (IIb)。

10 (9) R^{1b} が

(i) ヒドロキシ基、

(ii) C₆₋₁₄ 芳香族炭化水素オキシ基、

- (iii) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、ヒドロキシ基、C₁₋₆アルコキシ基、オキシ基、ハロゲン原子およびC₆₋₁₄芳香族炭化水素基 (該C₆₋₁₄芳香族炭化水素基は1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、ヒドロキシ基、C₁₋₆アルコキシ基およびハロゲン原子から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい) から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい非芳香族複素環基、

(iv) ハロゲン原子およびヒドロキシ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基、

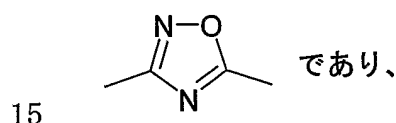
(v) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基でモノあるいはジ置換されていてもよいカルバモイルオキシ基、

- (vi) C₁₋₆アルキル基 (該C₁₋₆アルキル基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、カルボキシル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基およびカルバモイル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい)、C₃₋₁₀シクロアルキル基、C₁₋₆アルキル-カルボニル基およびC₆₋₁₄芳香族炭化水素基 (該C₆₋₁₄芳香族炭化水素基は1ないし3個のハロゲン原子で置換されてい

てもよい C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基およびハロゲン原子から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい) から選ばれる置換基でモノあるいはジ置換されていてもよいアミノ基、

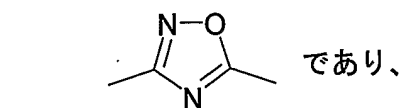
- (vii) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、
 5 ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基、ハロゲン原子および C_{6-14} 芳香族炭化水素基 (該 C_{6-14} 芳香族炭化水素基は1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基およびハロゲン原子から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい) から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい芳香族複素環基および
 10 (viii) C_{7-13} アラルキル基で置換されていてもよい非芳香族複素環カルバモイル基
 から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基である化合物 (IIb) 。

(10) 環A bが



- R^{1b} が1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、
 ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基、ハロゲン原子および C_{6-14} 芳香族炭化水素
 20 基 (該 C_{6-14} 芳香族炭化水素基は1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基およびハロゲン原子から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい) から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい縮合芳香族複素環基
 で置換された C_{1-6} アルキル基である化合物 (IIb) 。

(11) 環A bが



- R^{1b} が C_{1-6} アルキル基 (該 C_{1-6} アルキル基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、
 カルボキシル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基およびカ
 ルバモイル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい) 、C

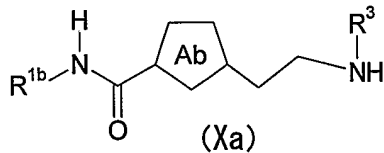
- 3-10 シクロアルキル基、C₁₋₆アルキル-カルボニル基およびC₆₋₁₄芳香族炭化水素基（該C₆₋₁₄芳香族炭化水素基は1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、ヒドロキシ基、C₁₋₆アルコキシ基およびハロゲン原子から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい）から選ばれる
- 5 置換基でモノあるいはジ置換されていてもよいアミノ基で置換されたC₁₋₆アルキル基である化合物（IIb）。
- （12）2-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-N-[2-(ジフェニルアミノ)エチル]-1,3-オキサゾール-4-カルボキサミド、
- 2-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-N-(2-モルホリノ-3-フェノキシプロピル)-1,3-オキサゾール-4-カルボキサミド、
- 10 5-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-N-[2-[(3-メチルフェニル)(フェニル)アミノ]エチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド、
- 5-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-N-[(1-フェニル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)メチル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボキサミド、
- 15 3-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-N-[(1-フェニル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)メチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-カルボキサミド、
- 3-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-N-[(3-フェニル-1-ベンゾフラン-2-イル)メチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-カルボキサミド、
- 3-[2-[[4'-フルオロビフェニル-4-イル)カルボニル]アミノ]エチル]-N-(2-モルホリノ-3-フェノキシプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-カルボキサミド、
- 20 5-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-N-[(1-フェニル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)メチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド、
- 1-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-N-[2-(ジフェニルアミノ)エチル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、
- 25 5-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-N-[2-(ジフェニルアミノ)エチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド、
- 3-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-N-(2-モルホリノ-3-フェノキシプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-カルボキサミド、および
- 5-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-N-[2-(ジフェニルアミノ)エ

チル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-カルボキサミドから選ばれる化合物またはその塩である化合物 (IIb)。

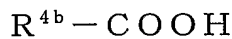
(13) 化合物 (IIb) またはそのプロドラッグ。

(14) 化合物 (IIb) またはそのプロドラッグを含有してなる医薬。

5 (15) 式



[式中の記号は前記 (7) 記載と同意義を示す。] で表される化合物またはその塩と、式



10 [式中、 R^{4b} は前記 (7) 記載と同意義を示す。] で表される化合物またはその塩とを反応させることを特徴とする、化合物 (IIb) の製造方法。

本発明の SGLT 阻害剤およびグルコース取り込み阻害剤は、糖尿病、肥満症、高血圧症、高脂血症、心不全、糖尿病性心筋症、メタボリックシンドロームなどの予防・治療に有用である。

15 また、本発明のカルボキサミド誘導体は、SGLT 阻害剤およびグルコース取り込み阻害剤として有用である。

発明を実施するための最良の形態

以下、本明細書で用いられる各記号の定義について詳述する。

20 なお、本明細書中、「ハロゲン原子」は、特に断りのない限り、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素を意味する。

本明細書中、「 C_{1-6} アルキル基」は、特に断りのない限り、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1, 1-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルブチル、2-エチルブチルなどを意味する。

25

本明細書中、「 C_{1-6} アルコキシ基」は、特に断りのない限り、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキ

シ、tert-ブトキシなどを意味する。

本明細書中、「C₁₋₆アルコキシカルボニル基」は、特に断りのない限り、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなどを意味する。

5 R¹ で示される「置換されていてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」としては、例えば、C₁₋₁₀アルキル基、C₂₋₁₀アルケニル基、C₂₋₁₀アルキニル基、C₃₋₁₀シクロアルキル基、C₃₋₁₀シクロアルケニル基、C₄₋₁₀シクロアルカジエニル基、C₆₋₁₄芳香族炭化水素基、C₇₋₁₃アラルキル基、C₈₋₁₃芳香族炭化水素アルケニル基、C₃₋₁₀シクロアルキル-C₁₋₆アルキル基などが挙げられる。

10 「C₁₋₁₀アルキル基」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1, 1-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルブチル、2-エチルブチル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどが挙げられる。

15 「C₂₋₁₀アルケニル基」としては、例えば、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、3-ヘキセニル、5-ヘキセニル、1-ヘプテニル、1-オクテニルなどが挙げ
20 られる。

「C₂₋₁₀アルキニル基」としては、例えば、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニル、1-ヘプチニル、1-
25 -オクチニルなどが挙げられる。

「C₃₋₁₀シクロアルキル基」としては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、ビスクロ[2. 2. 1]ヘプチル、ビスクロ[3. 1. 1]ヘプチル、ビスクロ[2. 2. 2]オクチル、ビスクロ[3. 2. 1]オクチル、ビスクロ[3. 2. 2]

ノニル、ビシクロ [3. 3. 1] ノニル、ビシクロ [4. 2. 1] ノニル、ビシクロ [4. 3. 1] デシル、アダマンチルなどが挙げられる。

「 C_{3-10} シクロアルケニル基」としては、例えば、2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イルなどが挙げられる。

「 C_{4-10} シクロアルカジエニル基」としては、例えば、2, 4-シクロペンタジエン-1-イル、2, 4-シクロヘキサジエン-1-イル、2, 5-シクロヘキサジエン-1-イルなどが挙げられる。

「 C_{6-14} 芳香族炭化水素基」としては、例えば、フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニル、ビフェニルなどが挙げられる。

「 C_{7-13} アラルキル基」としては、例えば、ベンジル、フェネチル、フェニルプロピル、ナフチルメチル、ビフェニルメチルなどが挙げられる。

「 C_{8-13} 芳香族炭化水素アルケニル基」としては、例えば、スチリルなどが挙げられる。

「 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-6} アルキル基」としては、例えば、シクロヘキシルメチルなどが挙げられる。

上記の「 C_{3-10} シクロアルキル基」、「 C_{3-10} シクロアルケニル基」、「 C_{4-10} シクロアルカジエニル基」は、それぞれベンゼン環と縮合していてもよく、このような縮合環基としては、例えば、インダニル、ジヒドロナフチル、テトラヒドロナフチル、フルオレニルなどが挙げられる。

R^1 で示される「置換されていてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」として例示した C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基および C_{2-10} アルキニル基は、置換可能な位置に1ないし5個、好ましくは1ないし3個の置換基を有していてもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一または異なってもよい。

このような置換基としては、例えば、

(1) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基およびハロゲン原子から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基（例、シクロプロピル、シクロヘキシル、ビシクロ [3. 1. 1] ヘプチル）；

(2) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基およびハロゲン原子から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素基（例、フェニル、ナフチル、ビフェニル）；

- 5 (3) C_{6-14} 芳香族炭化水素基（例、フェニル、ナフチル）でモノあるいはジ置換されていてもよいアミノ基、1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基、ハロゲン原子および C_{6-14} 芳香族炭化水素基（例、フェニル、ナフチル）（該 C_{6-14} 芳香族炭化水素基は1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基およびハロゲン原子から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい）から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい芳香族複素環基（例、チエニル、フリル、ピロリル、ピラゾリル、ピリジル、オキサゾリル、チアゾリル、テトラゾリル、オキサジアゾリル、ピラジニル、イミダゾリル、イソオキサゾリルなどの単環式芳香族複素環基；キノリル、インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ピロロピリジニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、インダゾリルなどの縮合芳香族複素環基）；
- 10
- 15

- (4) C_{6-14} 芳香族炭化水素基（例、フェニル、ナフチル）でモノあるいはジ置換されていてもよいアミノ基、1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基、オキシ基、ハロゲン原子および C_{6-14} 芳香族炭化水素基（例、フェニル、ナフチル）（該 C_{6-14} 芳香族炭化水素基は1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基およびハロゲン原子から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい）から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい非芳香族複素環基（例、テトラヒドロフリル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペリジニル、ピロリジニル、ピペラジニル、ジオキサリル、ジオキサラニル、ジヒドロベンゾフラニル、チアゾリジエニル、ベンゾジオキサラニル、ジヒドロベンゾジオキシニル、ジヒドロイソキノリニル、テトラヒドロベンズアゼピニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノ
- 20
- 25

リニル) ;

- (5) C_{1-6} アルキル基 (該 C_{1-6} アルキル基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、カルボキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基およびカルバモイル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい)、 C_{3-10} シクロアルキル基 (例、シクロプロピル、シクロヘキシル)、 C_{6-14} 芳香族炭化水素基 (例、フェニル、ナフチル) (該 C_{6-14} 芳香族炭化水素基は1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基およびハロゲン原子から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい)、芳香族複素環基 (例、後述する R^1 で示される芳香族複素環基)、 C_{1-6} アルキルカルボニル基 (例、アセチル、イソブタノイル、イソペンタノイル)、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基および C_{6-14} 芳香族炭化水素カルボニル基 (例、ベンゾイル) (該 C_{6-14} 芳香族炭化水素カルボニル基は1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基およびハロゲン原子から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい) から選ばれる置換基でモノあるいはジ置換されていてもよいアミノ基 ;
- (6) C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基 (例、メチルスルホニルアミノ) ;
- (7) アミジノ基 ;
- (8) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルカルボニル基 (例、アセチル、イソブタノイル、イソペンタノイル) ;
- (9) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシカルボニル基 ;
- (10) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基 (例、メチルスルホニル) ;
- (11) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基でモノあるいはジ置換されていてもよいカルバモイル基 ;
- (12) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基でモノあるいはジ置換されていてもよいチオカルバモイル基 ;
- (13) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基で

モノあるいはジ置換されていてもよいスルファモイル基；

(14) カルボキシル基；

(15) ヒドロキシ基；

(16) ハロゲン原子およびヒドロキシ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置

5 換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基；

(17) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₂₋₆アルケニルオキシ基（例、エテニルオキシ）；

(18) C₃₋₁₀シクロアルキルオキシ基（例、シクロヘキシルオキシ）；

(19) C₇₋₁₃アラルキルオキシ基（例、ベンジルオキシ）；

10 (20) C₆₋₁₄芳香族炭化水素オキシ基（例、フェニルオキシ、ナフチルオキシ）；

(21) C₁₋₆アルキル-カルボニルオキシ基（例、アセチルオキシ、tert-ブチルカルボニルオキシ）；

(22) チオール基；

15 (23) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ基（例、メチルチオ、エチルチオ）；

(24) C₇₋₁₃アラルキルチオ基（例、ベンジルチオ）；

(25) C₆₋₁₄芳香族炭化水素チオ基（例、フェニルチオ、ナフチルチオ）；

(26) スルホ基；

20 (27) シアノ基；

(28) アジド基；

(29) ニトロ基；

(30) ニトロソ基；

(31) ハロゲン原子；

25 (32) C₁₋₆アルキルスルフィニル基（例、メチルスルフィニル）；

(33) ハロゲン原子およびC₁₋₆アルキル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₆₋₁₄芳香族炭化水素スルホニル基（例、フェニルスルホニル）；

(34) 非芳香族複素環-C₁₋₆アルキルスルファモイル基（例、テトラヒドロフ

リルメチルスルファモイル) ;

(35) C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基 (例、メチルスルホニルオキシ) ;

(36) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基でモノあるいはジ置換されていてもよいカルバモイルオキシ基 ;

5 (37) C_{7-13} アラルキル基 (例、ベンジル、フェネチル、フェニルプロピル) で置換されていてもよい非芳香族複素環カルバモイル基 (例、ピペリジニルカルバモイル) ;

(38) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基およびハロゲン原子から選ばれる1ないし3
10 個の置換基で置換されていてもよく、ベンゼン環と縮合していてもよい C_{3-10} シクロアルケニル基 (例、1-シクロヘキセン-1-イル、オクタヒドロフェナン
トリル) ;

(39) C_{1-6} アルキル基および C_{6-14} 芳香族炭化水素基 (例、フェニル、ナフチ
15 ル) (該 C_{6-14} 芳香族炭化水素基は1ないし3個のハロゲン原子で置換されてい
てもよい C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基およびハロゲン原
子から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい) から選ばれる1
ないし3個の置換基で置換されていてもよい芳香族複素環チオ基 (例、キノキサ
リルチオ、ベンズイミダゾリルチオ、オキサジアゾリルチオ) ;

(40) オキシ基 ;

20 などが挙げられる。

上記の「芳香族複素環基」、「単環式芳香族複素環基」、「縮合芳香族複素環
基」および「非芳香族複素環基」としては、後述する R^1 で示される「置換され
ていてもよい複素環基」の説明において例示したものと同様のものが挙げられる。

R^1 で示される「置換されていてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」として
25 例示した C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基、 C_{4-10} シクロア
ルカジエニル基、 C_{6-14} 芳香族炭化水素基、 C_{7-13} アラルキル基、 C_{8-13} 芳香族
炭化水素アルケニル基および C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-6} アルキル基は、置換
可能な位置に1ないし5個、好ましくは1ないし3個の置換基を有していてもよ
く、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一または異なってもよい。

このような置換基としては、例えば、

(1) 前記C₁₋₁₀アルキル基などが有していてもよい置換基として例示した置換基；

(2) ハロゲン原子、カルボキシ基、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル基およびカルバモイル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基；

(3) ハロゲン原子、カルボキシ基、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル基およびカルバモイル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₂₋₆アルケニル基（例、エテニル、1-プロペニル）；

(4) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、ヒドロキシ基、C₁₋₆アルコキシ基およびハロゲン原子から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₇₋₁₃アラルキル基（例、ベンジル）；

(5) 1ないし3個のオキシ基で置換されていてもよい非芳香族複素環-C₁₋₆アルキル基（例、チオモルホリニルメチル）；

などが挙げられる。

R¹ で示される「置換されていてもよい複素環基」の「複素環基」としては、芳香族複素環基および非芳香族複素環基が挙げられる。

「芳香族複素環基」としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし3種、1ないし4個含有する5ないし7員の単環式芳香族複素環基および2環または3環式縮合芳香族複素環基が挙げられる。

該「単環式芳香族複素環基」としては、例えば、フリル（例、2-フリル、3-フリル）、チエニル（例、2-チエニル、3-チエニル）、ピリジル（例、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル）、ピリミジニル（例、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル、6-ピリミジニル）、ピリダジニル（例、3-ピリダジニル、4-ピリダジニル）、ピラジニル（例、2-ピラジニル）、ピロリル（例、1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル）、イミダゾリル（例、1-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、5-イミダゾリル）、ピラゾリル（例、1-ピラゾリル、3-ピラゾリル、4-ピラゾ

リル)、チアゾリル(例、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル)、
 イソチアゾリル(例、4-イソチアゾリル)、オキサゾリル(例、2-オキサゾ
 リル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル)、イソオキサゾリル(例、5-イ
 ソオキサゾリル)、オキサジアゾリル(例、1, 2, 4-オキサジアゾール-5
 5 -イル、1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル、1, 2, 5-オキサジアゾ
 ール-3-イル)、チアジアゾリル(例、1, 3, 4-チアジアゾール-2-イ
 ル)、トリアゾリル(例、1, 2, 4-トリアゾール-1-イル、1, 2, 4-
 トリアゾール-3-イル、1, 2, 3-トリアゾール-1-イル、1, 2, 3-
 トリアゾール-2-イル、1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)、テトラゾリ
 10 ル(例、テトラゾール-1-イル、テトラゾール-5-イル)、トリアジニル
 (例、1, 2, 4-トリアジン-3-イル、1, 2, 4-トリアジン-5-イル、
 1, 2, 4-トリアジン-6-イル)などが挙げられる。

該「縮合芳香族複素環基」としては、例えば、キノリル(例、2-キノリル、
 3-キノリル、4-キノリル、6-キノリル)、イソキノリル(例、3-イソキ
 15 ノリル)、キナゾリル(例、2-キナゾリル、4-キナゾリル)、キノキサリル
 (例、2-キノキサリル、6-キノキサリル)、ベンゾフラニル(例、2-ベン
 ゴフラニル、3-ベンゾフラニル)、ベンゾチエニル(例、2-ベンゾチエニル、
 3-ベンゾチエニル)、ベンゾオキサゾリル(例、2-ベンゾオキサゾリル)、
 ベンズイソオキサゾリル(例、7-ベンズイソオキサゾリル、3-ベンズイソオ
 20 キサゾリル)、ベンゾチアゾリル(例、2-ベンゾチアゾリル)、ベンズイソチ
 アゾリル(例、3-ベンズイソチアゾリル)、ベンズイミダゾリル(例、ベンズ
 イミダゾール-1-イル、ベンズイミダゾール-2-イル、ベンズイミダゾール
 -5-イル)、ベンゾトリアゾリル(例、1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾ
 ル-5-イル)、インドリル(例、インドール-1-イル、インドール-2-イ
 25 ル、インドール-3-イル、インドール-5-イル、インドール-6-イル)、
 インダゾリル(例、1H-インダゾール-3-イル)、ピロロピラジニル(例、
 1H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル、1H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-6-
 イル)、イミダゾピリジニル(例、1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル、
 1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル、2H-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-

3-イル)、イミダゾピラジニル(例、1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジニン-2-イル)、ピラゾロピリジニル(例、1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)、ピラゾロチエニル(例、2H-ピラゾロ[3,4-b]チオフェン-2-イル)、ピラゾロトリアジニル(例、ピラゾロ[5,1-c][1,2,4]トリアジン-3-イル)などが挙げられる。

「非芳香族複素環基」としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし3種、1ないし4個含有する5ないし7員の単環式非芳香族複素環基、2環式または3環式縮合非芳香族複素環基および7ないし10員の複素架橋環基などが挙げられる。

10 該「単環式非芳香族複素環基」としては、例えば、テトラヒドロフリル、ピロリジニル(例、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル)、ペリジニル(例、ペリジノ、4-ペリジニル)、モルホリニル(例、モルホリノ)、チオモルホリニル(例、チオモルホリノ)、ピペラジニル(例、1-ピペラジニル)、ヘキサメチレンイミニル(例、ヘキサメチレンイミン-1-イル、ヘキサメチレンイミン-3-イル)、オキサゾリジニル(例、オキサゾリジン-3-イル)、チアゾリジニル(例、チアゾリジン-3-イル、チアゾリジン-2-イル)、イミダゾリジニル(例、イミダゾリジン-3-イル)、ピラゾリジニル(例、ピラゾリジン-1-イル)、ジオキソリル(例、1,3-ジオキソール-4-イル)、ジオキソラニル(例、1,3-ジオキソラン-4-イル)、ジヒドロオキサジアゾリル(例、4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)、オキサゾリジニル(例、1,3-オキサゾリジン-5-イル)、テトラヒドロピラニル(例、4-テトラヒドロピラニル)などが挙げられる。

25 該「縮合非芳香族複素環基」としては、例えば、テトラヒドロベンゾフラニル(例、4,5,6,7-テトラヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)、クロメニル(例、4H-クロメン-2-イル、2H-クロメン-3-イル)、ジヒドロイソキノリニル(例、1,2-ジヒドロイソキノリン-4-イル)、テトラヒドロイソキノリニル(例、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-4-イル)、ジヒドロフタラジニル(例、1,4-ジヒドロフタラジン-4-イル)、ジヒドロイソインドリル(例、1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)、

テトラヒドロキノリニル（例、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-3-イル）、ジヒドロベンゾジオキシニル（例、2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシニル）、テトラヒドロベンズアゼピニル（例、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル）、テトラヒドロインドリル（例、4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル）、クロマニル（例、2-クロマニル）、ジヒドロチアゾピリミジニル、ヘキサヒドロチオキサントニルなどが挙げられる。

該「複素架橋環基」としては、例えば、キヌクリジン-3-イル、7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イルなどが挙げられる。

10 R^1 で示される「置換されていてもよい複素環基」の「複素環基」は、置換可能な位置に1ないし5個、好ましくは1ないし3個の置換基を有していてもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一または異なってもよい。

このような置換基としては、例えば、前記 R^1 で示される「置換されていてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」として例示した C_{3-10} シクロアルキル基などが有していてもよい置換基などが挙げられる。

15 R^1 で示される「置換されていてもよいアミノ基」としては、例えば、それぞれ置換されていてもよい C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基、 C_{6-14} 芳香族炭化水素基、 C_{7-13} アラルキル基および C_{8-13} 芳香族炭化水素アルケニル基などから選ばれる1または2
20 個の置換基で置換されていてもよいアミノ基が挙げられる。

ここで、 C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基、 C_{6-14} 芳香族炭化水素基、 C_{7-13} アラルキル基および C_{8-13} 芳香族炭化水素アルケニル基としては、それぞれ R^1 で示される「置換されていてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」として例示したものが挙げられる。

25 これら C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基、 C_{6-14} 芳香族炭化水素基、 C_{7-13} アラルキル基および C_{8-13} 芳香族炭化水素アルケニル基は、それぞれ置換可能な位置に1ないし3個の置換基を有していてもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一また

は異なってもよい。

このような置換基としては、例えば、

- (1) ハロゲン原子；
 - (2) C₁₋₆アルコキシカルボニル基；
 - 5 (3) C₁₋₆アルキルカルボニル基；
 - (4) シアノ基；
 - (5) C₁₋₁₀アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ネオペンチル）でモノあるいはジ置換されていてもよいカルバモイル基；
 - (6) ヒドロキシ基；
 - 10 (7) カルボキシ基；
 - (8) C₆₋₁₄芳香族炭化水素基（例、フェニル、ナフチル）；
- などが挙げられる。

- R¹ で示される「置換されていてもよいヒドロキシ基」としては、例えば、それぞれ置換されていてもよいC₁₋₁₀アルキル基、C₂₋₁₀アルケニル基、C₃₋₁₀シクロアルキル基、C₃₋₁₀シクロアルケニル基、C₆₋₁₄芳香族炭化水素基、C₇₋₁₃アラルキル基、C₈₋₁₃芳香族炭化水素アルケニル基、C₁₋₆アルキルカルボニル基（例、アセチル、イソブタノイル、イソペンタノイル）、5または6員芳香族複素環基（例、フリル、チエニル、チアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、ピラゾリル、ピリミジニル）、縮合芳香族複素環基（例、インドリル）などから選ばれる置換基で置換されていてもよいヒドロキシ基が挙げられる。

- ここで、C₁₋₁₀アルキル基、C₂₋₁₀アルケニル基、C₃₋₁₀シクロアルキル基、C₃₋₁₀シクロアルケニル基、C₆₋₁₄芳香族炭化水素基、C₇₋₁₃アラルキル基およびC₈₋₁₃芳香族炭化水素アルケニル基としては、それぞれR¹ で示される「置換されていてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」として例示したものが挙げられる。

これらC₁₋₁₀アルキル基、C₂₋₁₀アルケニル基、C₃₋₁₀シクロアルキル基、C₃₋₁₀シクロアルケニル基、C₆₋₁₄芳香族炭化水素基、C₇₋₁₃アラルキル基、C₈₋₁₃芳香族炭化水素アルケニル基、C₁₋₆アルキルカルボニル基、5または6員

芳香族複素環基および縮合芳香族複素環基は、それぞれ置換可能な位置に1ないし3個の置換基を有していてもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一または異なっているもよい。

このような置換基としては、例えば、

- 5 (1) ハロゲン原子；
 - (2) ヒドロキシ基；
 - (3) シアノ基；
 - (4) ハロゲン原子、カルボキシル基、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基およびカルバモイル基から選ばれる1または2個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6}
 - 10 アルキル基；
 - (5) ハロゲン原子、カルボキシル基および C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基から選ばれる1または2個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基；
 - (6) C_{1-6} アルキルチオ基（例、メチルチオ、エチルチオ）；
 - (7) C_{1-6} アルキル-カルボニル基（例、アセチル、イソブタノイル、イソペン
 - 15 タノイル）；
 - (8) カルボキシル基；
 - (9) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基；
 - (10) C_{1-10} アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ネオペンチル）でモノあるいはジ置換されていてもよいカルバモイル基；
 - 20 (11) C_{1-10} アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ネオペンチル）でモノあるいはジ置換されていてもよいアミノ基；
 - (12) C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基（例、アセチルアミノ）；
 - (13) C_{1-6} アルキル基、カルボキシル基、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基およびカルバモイル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい芳
 - 25 香族複素環基（例、フリル、チエニル、オキサゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、テトラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル）；
 - (14) C_{1-6} アルキルスルフィニル基（例、メチルスルフィニル）；
 - (15) C_{1-6} アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル）；
- などが挙げられる。

R^1 は好ましくは置換されていてもよい炭化水素基である。ここで、炭化水素基は、好ましくは C_{1-10} アルキル基および C_{7-13} アラルキル基であり、さらに好ましくは C_{1-10} アルキル基である。

5 R^2 で示される「置換されていてもよい炭化水素基」、「置換されていてもよい複素環基」、「置換されていてもよいアミノ基」および「置換されていてもよいヒドロキシ基」としては、例えば、それぞれ前記 R^1 として例示したものが挙げられる。

R^2 は好ましくは水素原子である。

10 R^3 で示される「置換されていてもよい炭化水素基」、「置換されていてもよい複素環基」、「置換されていてもよいアミノ基」および「置換されていてもよいヒドロキシ基」としては、例えば、それぞれ前記 R^1 として例示したものが挙げられる。

R^3 は好ましくは水素原子である。

15 R^4 で示される「置換されていてもよい炭化水素基」、「置換されていてもよい複素環基」および「置換されていてもよいアミノ基」としては、例えば、それぞれ前記 R^1 として例示したものが挙げられる。

R^4 で示される「置換されたヒドロキシ基」としては、例えば前記 R^1 として例示した「置換されていてもよいヒドロキシ基」のうち、ヒドロキシ基以外の基が挙げられる。

20 R^4 は、好ましくは「置換されていてもよい炭化水素基」および「置換されていてもよいアミノ基」、さらに好ましくは、「1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基、シアノ基およびハロゲン原子から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素基」、「置換されていてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素基で置換されていてもよいアミノ基」である。

なかでも、1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、シアノ基およびハロゲン原子から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいビフェニル基が好ましい。

環Aで示される「置換されていてもよい環」の「環」としては、芳香族炭化水

素環、非芳香族炭化水素環、芳香族複素環、非芳香族複素環が挙げられる。

「芳香族炭化水素環」としては、例えば、ベンゼン、ナフタレン、アントラセン、フェナントレン、アセナフチレン、ビフェニルなどが挙げられる。

「非芳香族炭化水素環」としては、例えば、シクロペンタン、シクロペンテン、
5 シクロヘキサン、シクロヘキセン、シクロヘプタン、シクロヘプテン、シクロヘ
プタジエン、インデン、インダン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン、
ベンゾシクロヘプタンなどが挙げられる。

「芳香族複素環」としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に窒素原
子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし3種、1ないし
10 4個含有する5ないし7員の単環式芳香族複素環および2環または3環式縮合芳
香族複素環が挙げられる。

「単環式芳香族複素環」としては、例えば、フラン、チオフェン、ピリジン、
ピリミジン、ピリダジン、ピラジン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チ
アゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、オキサジアゾー
15 ル（例、1, 2, 4-オキサジアゾール、1, 3, 4-オキサジアゾール）、チ
アジアゾール（例、1, 2, 4-チアジアゾール、1, 3, 4-チアジアゾー
ル）、トリアゾール（例、1, 2, 4-トリアゾール、1, 2, 3-トリアゾー
ル）、テトラゾール、トリアジン（例、1, 2, 4-トリアジン）、フラザンな
どが挙げられる。

20 「縮合芳香族複素環」としては、例えば、キノリン、イソキノリン、キナゾリ
ン、キノキサリン、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ベンズオキサゾール、ベ
ンズイソオキサゾール、ベンゾチアゾール、ナフト[2,3-b]チオフェン、ベンズ
イミダゾール、ベンゾトリアゾール、インドール、イソインドール、1H-イン
ダゾール、プリン、4H-キノリジン、フタラジン、ナフチリジン、シンノリン、
25 カルバゾール、 β -カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナジン、
フェノチアジン、フェノキサジン、ピロロピラジン（例、1H-ピロロ[2,3-b]
ピラジン）、イミダゾピリジン（例、1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン、1H-
イミダゾ[4,5-c]ピリジン、2H-イミダゾ[1,2-a]ピリジン）、イミダゾピラジ
ン（例、1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン）、ピラゾロピリジン（例、1H-ピ

ラゾロ [4,3-c] ピリジン)、ピラゾロチオフェン (例、2H-ピラゾロ [3,4-b] チオフェン)、ピラゾロトリアジン (例、ピラゾロ [5,1-c] [1,2,4] トリアジン) などが挙げられる。

「非芳香族複素環」としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし3種、1ないし4個含有する5ないし7員の単環式非芳香族複素環、2環式または3環式縮合非芳香族複素環および7ないし10員の複素架橋環などが挙げられる。

「単環式非芳香族複素環」としては、例えば、ピロリジン、イミダゾリン、ピラゾリジン、ピラゾリン、ペペリジン、ペペラジン、ヘキサメチレンイミン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、ジオキサソール、ジオキサラン、ジヒドロオキサジアゾール (例、4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール)、オキサゾリジン (例、1,3-オキサゾリジン)、テトラヒドロピラン、モルホリン、チオモルホリン、ジオキサゾール、オキサゾリジン、オキサジアゾリン、チアゾリジン、チアジアゾリン、トリアゾリン、ジチアゾールなどが挙げられる。

「縮合非芳香族複素環」としては、例えば、テトラヒドロベンゾフラン (例、4,5,6,7-テトラヒドロベンゾフラン)、クロメン (例、4H-クロメン、2H-クロメン)、ジヒドロイソキノリン (例、1,2-ジヒドロイソキノリン)、テトラヒドロイソキノリン (例、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン)、ジヒドロフタラジン (例、1,4-ジヒドロフタラジン)、ジヒドロイソインドール (例、1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール)、テトラヒドロキノリン (例、1,2,3,4-テトラヒドロキノリン) などが挙げられる。

「複素架橋環」としては、例えば、キヌクリジン、7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタンなどが挙げられる。

環Aで示される「置換されていてもよい環」の「環」は、好ましくは5員芳香族複素環であり、さらに好ましくはフラン、チオフェン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、オキサジアゾール (例、1,2,4-オキサジアゾール、1,3,4-オキサジアゾール)、チアジアゾール (例、1,2,4-チアジアゾール、1,3,4-チアジアゾール)、トリアゾール (例、1,2,4-トリアゾール、1,2,3-トリアゾール)

ル) などである。なかでもピラゾール、オキサゾールおよびオキサジアゾール (例、1, 2, 4-オキサジアゾール、1, 3, 4-オキサジアゾール) が好ましい。

環Aで示される「置換されていてもよい環」の「環」として例示した芳香族炭
 5 化水素環および芳香族複素環は、置換可能な位置に1ないし3個、好ましくは1
 ないし2個の置換基を有していてもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基
 は同一または異なってもよい。

このような置換基としては、例えば、前記R¹で示される「置換されていても
 よい炭化水素基」の「炭化水素基」として例示したC₃₋₁₀シクロアルキル基など
 10 が有していてもよい置換基からオキソ基を除いた置換基などが挙げられる。

環Aで示される「置換されていてもよい環」の「環」として例示した非芳香族
 炭化水素環および非芳香族複素環は、置換可能な位置に1ないし5個、好ましく
 は1ないし3個の置換基を有していてもよく、置換基数が2個以上の場合、各置
 換基は同一または異なってもよい。

15 このような置換基としては、例えば、前記R¹で示される「置換されていても
 よい炭化水素基」の「炭化水素基」として例示したC₃₋₁₀シクロアルキル基など
 が有していてもよい置換基などが挙げられる。

Xで示される「主鎖の原子数1ないし6の2価の鎖状基」としては、例えば、
 C₁₋₆アルキレン基 (例、メチレン、エチレン、-(CH₂)₃-, -CH(CH₃)
 20 ₃)-CH₂-, -CH₂-CH(CH₃)-, -(CH₂)₄-, -CH(CH₃)-
 (CH₂)₂-, -(CH₂)₂-CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂-CH₂-, -C
 H₂-C(CH₃)₂-) ; 該C₁₋₆アルキレン基における-CH₂-が-O-, -N
 H-または-S-で置換された基 ; C₂₋₆アルケニレン基 (例、ビニレン、プロ
 ペニレン、-C(CH₃)=CH-, -CH=C(CH₃)-, 2-ブテン-1-
 25 イレン、4-ペンテン-1-イレン、5-ヘキセン-1-イレン) ; 該C₂₋₆ア
 ルケニレン基における-CH₂-が-O-, -NH-または-S-で置換された
 基 ; などが用いられる。

ここで、C₁₋₆アルキレン基またはC₂₋₆アルケニレン基における-CH₂-が
 -O-, -NH-または-S-に置換される位置は、該アルキレン基または該ア

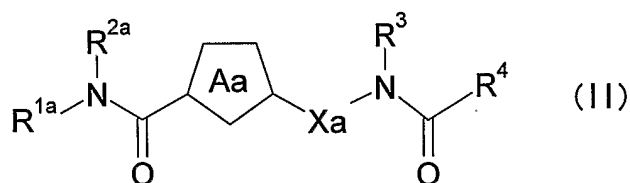
ルケニレン基の末端または鎖中のいずれであってもよい。

また、前記C₁₋₆アルキレン基およびC₂₋₆アルケニレン基は、置換可能な位置に1ないし3個の置換基を有していてもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一または異なってもよい。

- 5 このような置換基としては、例えば、前記R¹で示される「置換されていてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」として例示したC₁₋₁₀アルキル基などが有していてもよい置換基などが挙げられる。

Xは好ましくはエチレン基である。

化合物(I)は、好ましくは式



[式中、環Aaは置換されていてもよい5員芳香族複素環を、

R^{1a}は置換されていてもよいC₁₋₁₀アルキル基、置換されていてもよいC₇₋₁₃アラルキル基、置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよいヒドロキシ基を、

- 15 R^{2a}は水素原子、置換されていてもよいC₁₋₁₀アルキル基または置換されていてもよいC₇₋₁₃アラルキル基を、

R³およびR⁴は前記と同意義を、

Xaは置換されていてもよいエチレン基を示す。]で表される化合物またはその塩(本明細書中、化合物(II)と略記することがある)である。

- 20 R^{1a}で示される「置換されていてもよいC₁₋₁₀アルキル基」の「C₁₋₁₀アルキル基」としては、例えば、前記R¹で示される「置換されていてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」として例示したものが挙げられる。該「C₁₋₁₀アルキル基」は、置換可能な位置に1ないし5個、好ましくは1ないし3個の置換基を有していてもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一または異なってもよい。
- 25

このような置換基としては、例えば、前記R¹で示される「置換されていてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」として例示したC₁₋₁₀アルキル基が有してい

てもよい置換基などが挙げられる。

該置換基は、好ましくは

- (i) ヒドロキシ基、
- (ii) C_{6-14} 芳香族炭化水素オキシ基（好ましくはフェニルオキシ）、
- 5 (iii) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基、オキシ基、ハロゲン原子および C_{6-14} 芳香族炭化水素基（例、フェニル、ナフチル）（該 C_{6-14} 芳香族炭化水素基は1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基およびハロゲン原子から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい）から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい非芳香族複素環基（好ましくはモルホリニル、チオモルホリニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、ピペリジニル、ピペラジニル、ベンゾジオキサニル、ジヒドロベンゾジオキシニル、ジヒドロイソキノリニル、テトラヒドロベンズアゼピニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル）、
- 15 (iv) ハロゲン原子およびヒドロキシ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、
- (v) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基でモノあるいはジ置換されていてもよいカルバモイルオキシ基、
- (vi) C_{1-6} アルキル基（該 C_{1-6} アルキル基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、カルボキシル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基およびカルバモイル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい）、 C_{3-10} シクロアルキル基（例、シクロプロピル、シクロヘキシル）、 C_{1-6} アルキルカルボニル基（例、アセチル、イソブタノイル、イソペンタノイル）および C_{6-14} 芳香族炭化水素基（例、フェニル、ナフチル）（該 C_{6-14} 芳香族炭化水素基は1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基およびハロゲン原子から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい）から選ばれる置換基でモノあるいはジ置換されていてもよいアミノ基、
- 25 (vii) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基、ハロゲン原子および C_{6-14} 芳香族炭化水素基（例、フェニル、ナフチル）（該 C_{6-14} 芳香族炭化水素基は1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基およびハロゲン原子から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい）から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい芳香族複素環基（例、チエニル、フリル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピラジニル、イミダゾリル、イソオキサゾリルなどの単環式芳香族複素環基；インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ピロロピリジニル、キノリニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、インダゾリルなどの縮合芳香族複素環基）、

(viii) C_{7-13} アラルキル基（例、ベンジル、フェネチル、フェニルプロピル）で置換されていてもよい非芳香族複素環カルバモイル基（例、ピペリジニルカルバモイル）などである。

R^1 で示される「置換されていてもよい C_{7-13} アラルキル基」の「 C_{7-13} アラルキル基」としては、例えば、前記 R^1 で示される「置換されていてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」として例示したものが挙げられる。該「 C_{7-13} アラルキル基」は、置換可能な位置に1ないし5個、好ましくは1ないし3個の置換基を有していてもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一または異なってもよい。また、これらの置換基は、「 C_{7-13} アラルキル基」を構成する芳香族炭化水素基およびアルキル基のいずれに置換していてもよい。

このような置換基としては、例えば、前記 R^1 で示される「置換されていてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」として例示した C_{3-10} シクロアルキル基などが有していてもよい置換基などが挙げられる。

該置換基は、好ましくは

- (i) ハロゲン原子、
- (ii) ヒドロキシ基、
- (iii) アミノ基、
- (iv) ハロゲン原子、カルボキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基およびカルバモイル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6}

6 アルキル基、

(v) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基およびハロゲン原子から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素基（好ましくはフェニル）、

5

(vi) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基およびハロゲン原子から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{7-13} アラルキル基（好ましくはベンジル）、

10

(vii) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基、ハロゲン原子および C_{6-14} 芳香族炭化水素基（例、フェニル、ナフチル）（該 C_{6-14} 芳香族炭化水素基は1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基およびハロゲン原子から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい）から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい芳香族複素環基（例、チエニル、フリル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピラジニル、イミダゾリル、イソオキサゾリルなどの単環式芳香族複素環基；インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ピロロピリジニル、キノリニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、インダゾリルなどの縮合芳香族複素環基）、

15

20

(viii) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基、オキソ基、ハロゲン原子および C_{6-14} 芳香族炭化水素基（例、フェニル、ナフチル）（該 C_{6-14} 芳香族炭化水素基は1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基およびハロゲン原子から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい）から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい非芳香族複素環基（好ましくはモルホリニル、チオモルホリニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、ピペリジニル、ピペラジニル、ベンゾジオキサニル、ジヒドロベンゾジオキシニル、ジヒドロイソキノリニル、テトラヒドロベンズアゼピニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル）、

25

(ix) ハロゲン原子およびヒドロキシ基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基などである。

R^{1a} で示される「置換されていてもよいアミノ基」および「置換されていてもよいヒドロキシ基」としては、それぞれ前記 R^1 として例示したものが用いられる。

R^{1a} は、好ましくは「置換されていてもよい C_{1-10} アルキル基」または「置換されていてもよい C_{7-13} アラルキル基」であり、さらに好ましくは「置換されていてもよい C_{1-10} アルキル基」である。

該「置換されていてもよい C_{1-10} アルキル基」は、好ましくは、

- 10 (i) ヒドロキシ基、
- (ii) C_{6-14} 芳香族炭化水素オキシ基（好ましくはフェニルオキシ）、
- (iii) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基、オキシ基、ハロゲン原子および C_{6-14} 芳香族炭化水素基（例、フェニル、ナフチル）（該 C_{6-14} 芳香族炭化水素基は 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基およびハロゲン原子から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい）から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい非芳香族複素環基（好ましくはモルホリニル、チオモルホリニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、ピペリジニル、ピペラジニル、ベンゾジオキサニル、ジヒドロベンゾジオキシニル、ジヒドロイソキノリニル、テトラヒドロベンズアゼピニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル）、
- 15 (iv) ハロゲン原子およびヒドロキシ基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、
- (v) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基でモノあるいはジ置換されていてもよいカルバモイルオキシ基、
- 20 (vi) C_{1-6} アルキル基（該 C_{1-6} アルキル基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、カルボキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基およびカルバモイル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい）、 C_{3-10} シクロアルキル基（例、シクロプロピル、シクロヘキシル）、 C_{1-6} アルキル

ーカルボニル基（例、アセチル、イソブタノイル、イソペンタノイル）およびC₆₋₁₄芳香族炭化水素基（例、フェニル、ナフチル）（該C₆₋₁₄芳香族炭化水素基は1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、ヒドロキシ基、C₁₋₆アルコキシ基およびハロゲン原子から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい）から選ばれる置換基でモノあるいはジ置換されていてもよいアミノ基、

(vii) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、ヒドロキシ基、C₁₋₆アルコキシ基、ハロゲン原子およびC₆₋₁₄芳香族炭化水素基（例、フェニル、ナフチル）（該C₆₋₁₄芳香族炭化水素基は1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、ヒドロキシ基、C₁₋₆アルコキシ基およびハロゲン原子から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい）から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい芳香族複素環基（例、チエニル、フリル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピラジニル、イミダゾリル、イソオキサゾリルなどの単環式芳香族複素環基；インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ピロロピリジニル、キノリニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、インダゾリルなどの縮合芳香族複素環基）および

(viii) C₇₋₁₃アラルキル基（例、ベンジル、フェネチル、フェニルプロピル）で置換されていてもよい非芳香族複素環カルバモイル基（例、ピペリジニルカルバモイル）から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基である。

該「置換されていてもよいC₇₋₁₃アラルキル基」は、好ましくは、

- (i) ハロゲン原子、
- (ii) ヒドロキシ基、
- (iii) アミノ基、
- (iv) ハロゲン原子、カルボキシル基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基およびカルバモイル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、

(v) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基およびハロゲン原子から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素基（好ましくはフェニル）、

5 (vi) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基およびハロゲン原子から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{7-13} アラルキル基（好ましくはベンジル）、

(vii) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基、ハロゲン原子および C_{6-14} 芳香族炭化水素基（例、フェニル、ナフチル）（該 C_{6-14} 芳香族炭化水素基は1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基およびハロゲン原子から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい）から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい芳香族複素環基（例、チエニル、フリル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピラジニル、イミダゾリル、イソオキサゾリルなどの単環式芳香族複素環基；インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ピロロピリジニル、キノリニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、インダゾリルなどの縮合芳香族複素環基）、

15 (viii) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基、オキソ基、ハロゲン原子および C_{6-14} 芳香族炭化水素基（例、フェニル、ナフチル）（該 C_{6-14} 芳香族炭化水素基は1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基およびハロゲン原子から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい）から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい非芳香族複素環基（好ましくはモルホリニル、チオモルホリニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、ペペリジニル、ピペラジニル、ベンゾジオキサニル、ジヒドロベンゾジオキシニル、ジヒドロイソキノリニル、テトラヒドロベンズアゼピニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル）および

(ix) ハロゲン原子およびヒドロキシ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置

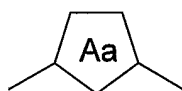
換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基
から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{7-13} アラルキル基
である。

R^{2a} で示される「置換されていてもよい C_{1-10} アルキル基」および「置換さ
5 れられていてもよい C_{7-13} アラルキル基」としては、例えば、それぞれ前記 R^{1a} と
して例示したものが挙げられる。

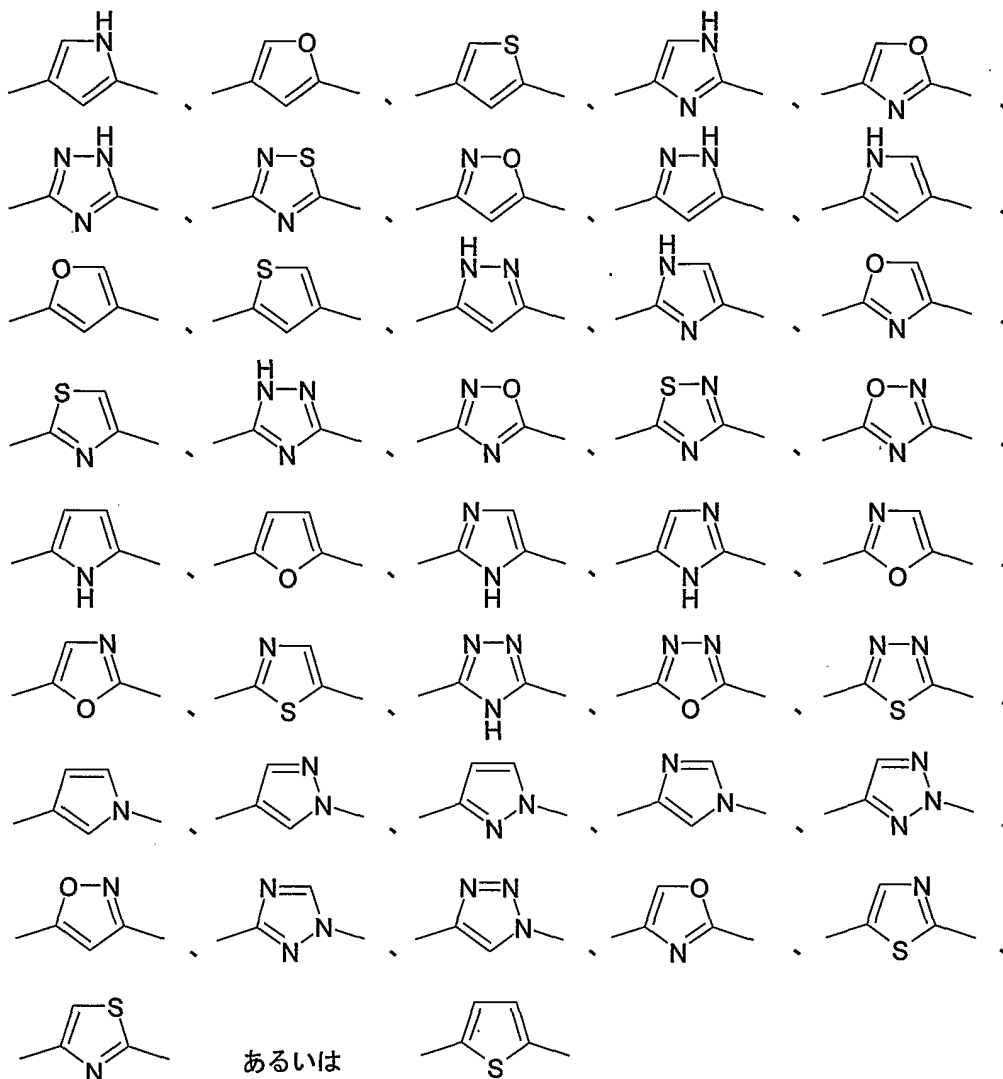
R^{2a} は、好ましくは水素原子または置換されていてもよい C_{1-10} アルキル基、
さらに好ましくは水素原子である。

環Aaで示される「置換されていてもよい5員芳香族複素環」の「5員芳香族
10 複素環」としては、前記環Aで示される「置換されていてもよい環」の「環」と
して例示した芳香族複素環のうち、5員環であるものが用いられる。

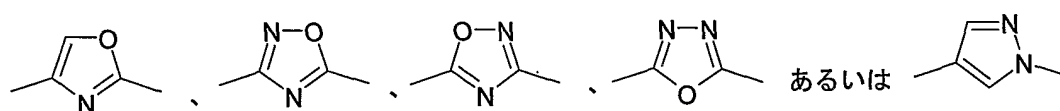
式(II)において、部分構造式



は、好ましくは、



さらに好ましくは、



である。

- 5 環A aで示される「置換されていてもよい5員芳香族複素環」の「5員芳香族複素環」は、置換可能な位置に1ないし2個の置換基を有していてもよく、置換基数が2個の場合、各置換基は同一または異なってもよい。

このような置換基としては、例えば、前記R¹で示される「置換されていてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」として例示したC₃₋₁₀シクロアルキル基などが有していてもよい置換基からオキソ基を除いた置換基などが挙げられる。

X aで示される「置換されていてもよいエチレン基」の「エチレン基」は、置

換可能な位置に 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよく、置換基数が 2 個以上の場合、各置換基は同一または異なっているもよい。

このような置換基としては、例えば、前記 R^1 で示される「置換されていてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」として例示した C_{1-10} アルキル基などが有していてもよい置換基などが挙げられる。

X^a は、好ましくはエチレン基である。

化合物 (II) の好適な例としては、以下の化合物が挙げられる。

R^{1a} が

- (1) (i) ヒドロキシ基、
- 10 (ii) C_{6-14} 芳香族炭化水素オキシ基 (好ましくはフェニルオキシ)、
- (iii) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基、オキシ基、ハロゲン原子および C_{6-14} 芳香族炭化水素基 (例、フェニル、ナフチル) (該 C_{6-14} 芳香族炭化水素基は 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基およびハロゲン原子から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい) から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい非芳香族複素環基 (好ましくはモルホリニル、チオモルホリニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、ピペリジニル、ピペラジニル、ベンゾジオキサニル、ジヒドロベンゾジオキシニル、ジヒドロイソキノリニル、テトラヒドロ
- 15 ベンズアゼピニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル)、
- (iv) ハロゲン原子およびヒドロキシ基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、
- (v) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基でモノあるいはジ置換されていてもよいカルバモイルオキシ基、
- 25 (vi) C_{1-6} アルキル基 (該 C_{1-6} アルキル基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、カルボキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基およびカルバモイル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい)、 C_{3-10} シクロアルキル基 (例、シクロプロピル、シクロヘキシル)、 C_{1-6} アルキルカルボニル基 (例、アセチル、イソブタノイル、イソペンタノイル) および

C_{6-14} 芳香族炭化水素基 (例、フェニル、ナフチル) (該 C_{6-14} 芳香族炭化水素基は 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基およびハロゲン原子から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい) から選ばれる置換基でモノあるいはジ置換されていてもよいアミノ基、

- (vii) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基、ハロゲン原子および C_{6-14} 芳香族炭化水素基 (例、フェニル、ナフチル) (該 C_{6-14} 芳香族炭化水素基は 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基およびハロゲン原子から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい) から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい芳香族複素環基 (例、チエニル、フリル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピラジニル、イミダゾリル、イソオキサゾリルなどの単環式芳香族複素環基；インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ピロロピリジニル、キノリニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、インダゾリルなどの縮合芳香族複素環基) および

- (viii) C_{7-13} アラルキル基 (例、ベンジル、フェネチル、フェニルプロピル) で置換されていてもよい非芳香族複素環カルバモイル基 (例、ピペリジニルカルバモイル) から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基；または

- (2) (i) ハロゲン原子、
 (ii) ヒドロキシ基、
 (iii) アミノ基、
 (iv) ハロゲン原子、カルボキシル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基およびカルバモイル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

(v) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基およびハロゲン原子から選ばれる 1 ないし 3

個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素基（好ましくはフェニル）、

(vi) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基およびハロゲン原子から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{7-13} アラルキル基（好ましくはベンジル）、

(vii) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基、ハロゲン原子および C_{6-14} 芳香族炭化水素基（例、フェニル、ナフチル）（該 C_{6-14} 芳香族炭化水素基は1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基およびハロゲン原子から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい）から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい芳香族複素環基（例、チエニル、フリル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピラジニル、イミダゾリル、イソオキサゾリルなどの単環式芳香族複素環基；インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ピロロピリジニル、キノリニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、インダゾリルなどの縮合芳香族複素環基）、

(viii) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基、オキソ基、ハロゲン原子および C_{6-14} 芳香族炭化水素基（例、フェニル、ナフチル）（該 C_{6-14} 芳香族炭化水素基は1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基およびハロゲン原子から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい）から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい非芳香族複素環基（好ましくはモルホリニル、チオモルホリニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、ピペリジニル、ピペラジニル、ベンゾジオキサニル、ジヒドロベンゾジオキシニル、ジヒドロイソキノリニル、テトラヒドロベンズアゼピニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル）および

(ix) ハロゲン原子およびヒドロキシ基から選ばれる1ないし3個の置換基

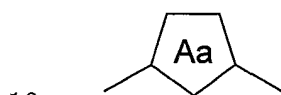
で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基、
から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₇₋₁₃アラルキル
基；

R^{2 a} が水素原子；

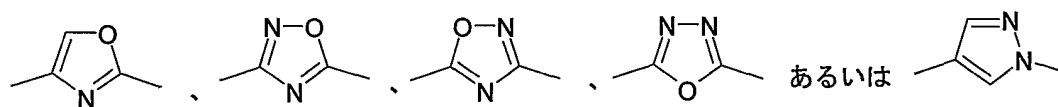
5 R³ が水素原子；

R⁴ が1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、
C₁₋₆アルコキシ基、シアノ基およびハロゲン原子から選ばれる1ないし3個の
置換基で置換されていてもよいビフェニル基；

部分構造式



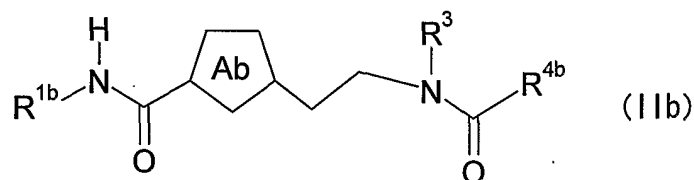
が



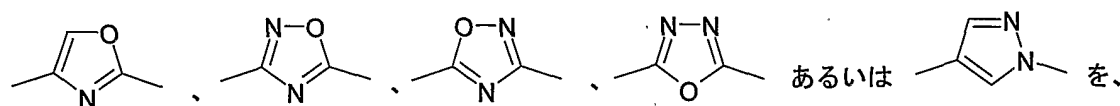
かつ、X_aがエチレン基；

である化合物。

15 化合物 (I) および化合物 (II) は、さらに好ましくは、式



[式中、環A bは



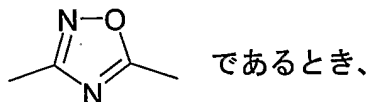
R^{1 b} は置換されていてもよいC₁₋₁₀アルキル基を、

20 R³ は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素
環基、置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよいヒドロキシ基
を、

R^{4 b} は1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、

C₁₋₆アルコキシ基、シアノ基およびハロゲン原子から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいビフェニル基を示す。

ただし、環A bが



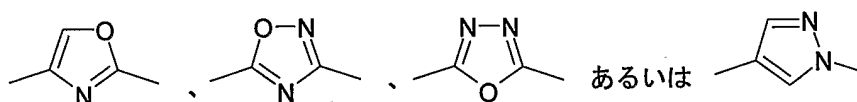
- 5 R^{1b} は3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロピル基、(RS)-2-モルホリノ-3-フェノキシプロピル基、(RS)-2-(ジメチルアミノ)-3-フェニルプロピル基または2-(1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)エチル基でない。)で表される化合物またはその塩である。

- R^{1b} で示される「置換されていてもよいC₁₋₁₀アルキル基」としては、前記
10 R^{1a} として例示したものが挙げられる。

R^{4b} で示される「1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、シアノ基およびハロゲン原子から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいビフェニル基」としては、前記R⁴ として例示したものが挙げられる。

- 15 化合物 (IIb) のなかでも、以下の化合物が好ましい。

1) 環A bが



である化合物 (IIb) 。

2) R^{1b} が

- 20 (i) ヒドロキシ基、
(ii) C₆₋₁₄芳香族炭化水素オキシ基 (好ましくはフェニルオキシ)、
(iii) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、
ヒドロキシ基、C₁₋₆アルコキシ基、オキソ基、ハロゲン原子およびC₆₋₁₄芳香族炭化水素基 (該C₆₋₁₄芳香族炭化水素基は1ないし3個のハロゲン原子で置換
25 されていてもよいC₁₋₆アルキル基、ヒドロキシ基、C₁₋₆アルコキシ基およびハロゲン原子から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい) から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい非芳香族複素環基 (好まし

くはモルホリニル) 、

(iv) ハロゲン原子およびヒドロキシ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、

(v) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基でモノあるいはジ置換されていてもよいカルバモイルオキシ基、

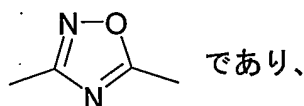
(vi) C_{1-6} アルキル基 (該 C_{1-6} アルキル基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、カルボキシル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基およびカルバモイル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい) 、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基および C_{6-14} 芳香族炭化水素基 (該 C_{6-14} 芳香族炭化水素基は1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基およびハロゲン原子から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい) から選ばれる置換基でモノあるいはジ置換されていてもよいアミノ基、

(vii) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基、ハロゲン原子および C_{6-14} 芳香族炭化水素基 (該 C_{6-14} 芳香族炭化水素基は1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基およびハロゲン原子から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい) から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい芳香族複素環基 (好ましくはベンゾフランニル、ベンズイミダゾリル) および

(viii) C_{7-13} アラルキル基で置換されていてもよい非芳香族複素環カルバモイル基

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基である化合物 (IIb) 。

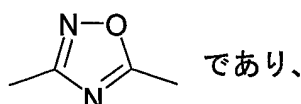
25 3) 環A bが



R^{1b} が1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基、ハロゲン原子および C_{6-14} 芳香族炭化水素

基（該C₆₋₁₄芳香族炭化水素基は1ないし3個のハロゲン原子で置換されていて、
 もよいC₁₋₆アルキル基、ヒドロキシ基、C₁₋₆アルコキシ基およびハロゲン原子
 から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてよい）から選ばれる1ない
 し3個の置換基で置換されていてよい縮合芳香族複素環基（好ましくはベン
 5 ゴフラニル、ベンズイミダゾリル）で置換されたC₁₋₆アルキル基である化合物
 (IIb)。

4) 環A bが



R^{1b}がC₁₋₆アルキル基（該C₁₋₆アルキル基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、
 10 カルボキシル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル基およびカル
 バモイル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてよい）、C
 3-10シクロアルキル基、C₁₋₆アルキル-カルボニル基およびC₆₋₁₄芳香族炭化
 水素基（該C₆₋₁₄芳香族炭化水素基は1ないし3個のハロゲン原子で置換されて
 いてもよいC₁₋₆アルキル基、ヒドロキシ基、C₁₋₆アルコキシ基およびハロゲン
 15 原子から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてよい）から選ばれる
 置換基でモノあるいはジ置換されていてよいアミノ基で置換されたC₁₋₆アル
 キル基である化合物 (IIb)。

5) 2-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-N-[2-(ジフェニルアミ
 ノ)エチル]-1,3-オキサゾール-4-カルボキサミド（実施例161）、

20 2-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-N-(2-モルホリノ-3-フェノ
 キシプロピル)-1,3-オキサゾール-4-カルボキサミド（実施例162）、

5-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-N-[2-[(3-メチルフェニ
 ル)(フェニル)アミノ]エチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド
 (実施例163)、

25 5-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-N-[(1-フェニル-1H-ベンズ
 イミダゾール-2-イル)メチル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボキサミド
 (実施例164)、

3-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-N-[(1-フェニル-1H-ベンズ

イミダゾール-2-イル)メチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-カルボキサミド
(実施例165)、

3-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-N-[(3-フェニル-1-ベンゾフ
ラン-2-イル)メチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-カルボキサミド (実施例
5 166)、

3-[2-[[4'-フルオロビフェニル-4-イル)カルボニル]アミノ]エチル]-N-(2-モル
ホリノ-3-フェノキシプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-カルボキサミド
(実施例167)、

5-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-N-[(1-フェニル-1H-ベンズ
イミダゾール-2-イル)メチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド
10 (実施例169)、

1-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-N-[2-(ジフェニルアミノ)エ
チル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (実施例60)、

5-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-N-[2-(ジフェニルアミノ)エ
チル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド (実施例50)、
15

3-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-N-(2-モルホリノ-3-フェノ
キシプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-カルボキサミド (実施例43)、お
よび

5-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-N-[2-(ジフェニルアミノ)エ
チル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボキサミド (実施例36) から選ばれる
20 化合物またはその塩である化合物 (IIb)。

化合物 (I) (化合物 (II) および化合物 (IIb) を含む。以下同様) が塩で
ある場合、該塩としては、薬理的に許容される塩が好ましく、このような塩と
しては、例えば、無機塩基との塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との
25 塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩などが挙げられる。

無機塩基との塩の好適な例としては、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカ
リ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩；アルミニ
ウム塩；アンモニウム塩などが挙げられる。

有機塩基との塩の好適な例としては、トリメチルアミン、トリエチルアミン、

ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン [トリス (ヒドロキシメチル) メチルアミン]、tert-ブチルアミン、シクロヘキシルアミン、ベンジルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N' -ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。

- 5 無機酸との塩の好適な例としては、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩が挙げられる。

有機酸との塩の好適な例としては、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などとの塩が挙げ

- 10 げられる。

塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、アルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられる。

酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、アスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。

- 15 上記した塩の中でも無機酸との塩および有機酸との塩が好ましく、さらに塩酸塩、トリフルオロ酢酸塩、フマル酸塩などが好ましい。

- 化合物 (I) のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸などによる反応により化合物 (I) に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解などを起こして化合物 (I) に変化する化合物、胃酸などにより加水分解などを起こして化合物 (I) に変化する化合物である。化合物 (I) のプロドラッグとしては、化合物 (I) のアミノ基がアシル化、アルキル化、リン酸化された化合物 (例、化合物 (I) 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など) ; 化合物 (I) の水酸基がアシル化、アルキル化、リン酸化、ホウ酸化された化合物 (例、化合物 (I) 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など) ; 化合物 (I) のカルボキシル基がエステル化、アミ
- 20
- 25

ド化された化合物（例、化合物（I）のカルボキシル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、フタリジルエステル化、（5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル）メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など）などが挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって化合物（I）から製造することができる。

また、化合物（I）のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような、生理的条件下で化合物（I）に変化するものであってもよい。

また、化合物（I）は、同位元素（例、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{35}S 、 ^{125}I など）などで標識されていてもよい。

さらに、化合物（I）は、無水物であっても、水和物であってもよい。

化合物（I）またはそのプロドラッグ（以下、単に本発明化合物と略記することがある）は、毒性が低く、そのまま、または薬理学的に許容し得る担体などと混合して医薬組成物とすることにより、哺乳動物（例、ヒト、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ブタ、サルなど）に対して、後述する各種疾患の予防または治療剤として用いることができる。

ここにおいて、薬理学的に許容し得る担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が用いられ、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤；液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤などとして配合される。また必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤などの製剤添加物を用いることもできる。

賦形剤の好適な例としては、乳糖、白糖、D-マンニトール、D-ソルビトール、デンプン、 α 化デンプン、デキストリン、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、アラビアゴム、プルラン、軽質無水ケイ酸、合成ケイ酸アルミニウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムなどが挙げられる。

滑沢剤の好適な例としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシ

ウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられる。

結合剤の好適な例としては、 α 化デンプン、ショ糖、ゼラチン、アラビアゴム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、トレハロース、デキストリン、プルラン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドンなどが挙げられる。

崩壊剤の好適な例としては、乳糖、白糖、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、軽質無水ケイ酸、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースなどが挙げられる。

溶剤の好適な例としては、注射用水、生理的食塩水、リンゲル液、アルコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油、綿実油などが挙げられる。

溶解補助剤の好適な例としては、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、トレハロース、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、サリチル酸ナトリウム、酢酸ナトリウムなどが挙げられる。

懸濁化剤の好適な例としては、ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリンなどの界面活性剤；例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性高分子；ポリソルベート類、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油などが挙げられる。

等張化剤の好適な例としては、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール、D-ソルビトール、ブドウ糖などが挙げられる。

緩衝剤の好適な例としては、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液などが挙げられる。

無痛化剤の好適な例としては、ベンジルアルコールなどが挙げられる。

防腐剤の好適な例としては、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが挙げられる。

抗酸化剤の好適な例としては、亜硫酸塩、アスコルビン酸塩などが挙げられる。

- 5 着色剤の好適な例としては、水溶性食用タール色素（例、食用赤色2号および3号、食用黄色4号および5号、食用青色1号および2号などの食用色素）、水不溶性レーキ色素（例、前記水溶性食用タール色素のアルミニウム塩）、天然色素（例、β-カロチン、クロロフィル、ベンガラ）などが挙げられる。

- 10 甘味剤の好適な例としては、サッカリンナトリウム、グリチルリチン酸二カリウム、アスパルテーム、ステビアなどが挙げられる。

- 15 前記医薬組成物の剤形としては、例えば、錠剤（舌下錠、口腔内崩壊錠を含む）、カプセル剤（ソフトカプセル、マイクロカプセルを含む）、顆粒剤、散剤、トローチ剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤などの経口剤；および注射剤（例、皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤、点滴剤）、外用剤（例、経皮製剤、軟膏剤）、坐剤（例、直腸坐剤、膣坐剤）、ペレット、経鼻剤、経肺剤（吸入剤）、点眼剤などの非経口剤が挙げられ、これらはそれぞれ経口的あるいは非経口的に安全に投与できる。

これらの製剤は、速放性製剤または徐放性製剤などの放出制御製剤（例、徐放性マイクロカプセル）であってもよい。

- 20 医薬組成物は、製剤技術分野において慣用の方法、例えば、日本薬局方に記載の方法などにより製造することができる。

なお、医薬組成物中の本発明化合物の含量は、剤形、本発明化合物の投与量などにより異なるが、例えば、約0.1～100重量%である。

- 25 経口剤を製造する際には、必要により、味のマスクング、腸溶性あるいは持続性を目的として、コーティングを行ってもよい。

コーティングに用いられるコーティング基剤としては、例えば、糖衣基剤、水溶性フィルムコーティング基剤、腸溶性フィルムコーティング基剤、徐放性フィルムコーティング基剤などが挙げられる。

糖衣基剤としては、白糖が用いられ、さらに、タルク、沈降炭酸カルシウム、

ゼラチン、アラビアゴム、プルラン、カルナバロウなどから選ばれる1種または2種以上を併用してもよい。

水溶性フィルムコーティング基剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、
5 メチルヒドロキシエチルセルロースなどのセルロース系高分子；ポリビニルアセ
タールジエチルアミノアセテート、アミノアルキルメタアクリレートコポリマー
E〔オイドラギットE（商品名）、ロームファルマ社〕、ポリビニルピロリドン
などの合成高分子；プルランなどの多糖類などが挙げられる。

腸溶性フィルムコーティング基剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルメチ
10 ルセルロース フタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロース アセテート
サクシネート、カルボキシメチルエチルセルロース、酢酸フタル酸セルロースな
どのセルロース系高分子；メタアクリル酸コポリマーL〔オイドラギットL（商
品名）、ロームファルマ社〕、メタアクリル酸コポリマーLD〔オイドラギット
L-30D55（商品名）、ロームファルマ社〕、メタアクリル酸コポリマーS
15 〔オイドラギットS（商品名）、ロームファルマ社〕などのアクリル酸系高分
子；セラックなどの天然物などが挙げられる。

徐放性フィルムコーティング基剤としては、例えば、エチルセルロースなどの
セルロース系高分子；アミノアルキルメタアクリレートコポリマーRS〔オイド
20 ラギットRS（商品名）、ロームファルマ社〕、アクリル酸エチル-メタクリル
酸メチル共重合体懸濁液〔オイドラギットNE（商品名）、ロームファルマ社〕
などのアクリル酸系高分子などが挙げられる。

上記したコーティング基剤は、その2種以上を適宜の割合で混合して用いても
よい。また、コーティングの際に、例えば、酸化チタン、三二酸化鉄などのよう
な遮光剤を用いてもよい。

25 本発明化合物は、優れたSGLT阻害作用を有する。ここで、SGLTとして
は、SGLT1、SGLT2、SGLTホモログなどが挙げられる。本発明化合物
は、SGLT1およびSGLTホモログに対して選択的な阻害作用を有する。

また、本発明化合物は、優れたグルコース取り込み阻害作用、具体的には小腸
でのグルコース取り込み阻害作用を有する。

本発明化合物は、毒性（例、急性毒性、慢性毒性、遺伝毒性、生殖毒性、心毒性、癌原性）が低く、副作用も少なく、哺乳動物（例えば、ヒト、ウシ、ウマ、イヌ、ネコ、サル、マウス、ラットなど、特にヒト）に対し、SGLT阻害剤およびグルコース取り込み阻害剤として用いることができる。

- 5 本発明化合物は、具体的には、糖尿病（例、1型糖尿病、2型糖尿病、妊娠糖尿病）、肥満症、高血圧症、高脂血症（例、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、低HDL血症、食後高脂血症）、心不全、糖尿病性心筋症、メタボリックシンドロームなどの予防・治療剤として用いることができる。

10 糖尿病の判定基準については、1999年に日本糖尿病学会から新たな判定基準が報告されている。

この報告によれば、糖尿病とは、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が 126 mg/dl 以上、 75 g 経口ブドウ糖負荷試験（ 75 g OGT T ）2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が 200 mg/dl 以上、随時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が 200 mg/dl 以上のいずれかを示す状態である。また、上記糖尿病に該当せず、かつ、「空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が 110 mg/dl 未満または 75 g 経口ブドウ糖負荷試験（ 75 g OGT T ）2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が 140 mg/dl 未満を示す状態」（正常型）でない状態を、「境界型」と呼ぶ。

20 また、糖尿病の判定基準については、1997年にADA（米国糖尿病学会）から、1998年にWHOから、新たな判定基準が報告されている。

これらの報告によれば、糖尿病とは、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が 126 mg/dl 以上であり、かつ、 75 g 経口ブドウ糖負荷試験2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が 200 mg/dl 以上を示す状態である。

25 また、上記報告によれば、耐糖能不全とは、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が 126 mg/dl 未満であり、かつ、 75 g 経口ブドウ糖負荷試験2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が 140 mg/dl 以上 200 mg/dl 未満を示す状態である。さらに、ADAの報告によれば、空腹時

血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が 110 mg/dl 以上 126 mg/dl 未満の状態を I F G (Impaired Fasting Glucose) と呼ぶ。一方、WHO の報告によれば、該 I F G (Impaired Fasting Glucose) のうち、 75 g 経口ブドウ糖負荷試験 2 時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が 140 mg/dl 未満である状態を I F G (Impaired Fasting Glycemia) と呼ぶ。

本発明化合物は、上記した新たな判定基準により決定される糖尿病、境界型、耐糖能不全、I F G (Impaired Fasting Glucose) および I F G (Impaired Fasting Glycemia) の予防・治療剤としても用いられる。さらに、本発明化合物は、境界型、耐糖能不全、I F G (Impaired Fasting Glucose) または I F G (Impaired Fasting Glycemia) から糖尿病への進展を防止することもできる。

本発明化合物は、例えば、糖尿病性合併症 [例、神経障害、腎症、網膜症、白内障、大血管障害、骨減少症、糖尿病性高浸透圧昏睡、感染症（例、呼吸器感染症、尿路感染症、消化器感染症、皮膚軟部組織感染症、下肢感染症）、糖尿病性壊疽、口腔乾燥症、聴覚の低下、脳血管障害、末梢血行障害]、骨粗鬆症、悪液質（例、癌性悪液質、結核性悪液質、糖尿病性悪液質、血液疾患性悪液質、内分泌疾患性悪液質、感染症性悪液質または後天性免疫不全症候群による悪液質）、脂肪肝、多嚢胞性卵巣症候群、腎臓疾患（例、糖尿病性ネフロパシー、糸球体腎炎、糸球体硬化症、ネフローゼ症候群、高血圧性腎硬化症、末期腎臓疾患）、筋ジストロフィー、心筋梗塞、狭心症、脳血管障害（例、脳梗塞、脳卒中）、アルツハイマー病、パーキンソン病、不安症、痴呆症、インスリン抵抗性症候群、シンドローム X、高インスリン血症、高インスリン血症における知覚障害、腫瘍（例、白血病、乳癌、前立腺癌、皮膚癌）、過敏性腸症候群、急性または慢性下痢、炎症性疾患（例、慢性関節リウマチ、変形性脊椎炎、変形性関節炎、腰痛、痛風、手術または外傷後の炎症、腫脹、神経痛、咽喉頭炎、膀胱炎、肝炎（非アルコール性脂肪性肝炎を含む）、肺炎、膵炎、腸炎、炎症性腸疾患（炎症性大腸疾患を含む）、潰瘍性大腸炎、胃粘膜損傷（アスピリンにより引き起こされた胃粘膜損傷を含む））、小腸粘膜損傷、吸収不良、精巣機能障害、内臓肥満症候群、筋肉減少症などの予防・治療剤としても用いることができる。

本発明化合物は、上記した各種疾患（例、心筋梗塞などの心血管イベント）の2次予防および進展抑制にも用いられる。

本発明化合物の投与量は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状などによっても異なるが、例えば、成人の糖尿病患者に経口投与する場合、通常1回量として約0.01~100mg/kg体重、好ましくは0.05~30mg/kg体重、さらに好ましくは0.1~10mg/kg体重であり、この量を1日1回~3回投与するのが望ましい。

本発明化合物は、該化合物の作用の増強または該化合物の投与量の低減などを目的として、糖尿病治療剤、糖尿病性合併症治療剤、抗高脂血症剤、降圧剤、抗肥満剤、利尿剤、抗血栓剤などの薬剤（以下、併用薬剤と略記する）と組み合わせて用いることができる。この際、本発明化合物と併用薬剤の投与時期は限定されず、これらを投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。さらに、本発明化合物と併用薬剤とは、それぞれの活性成分を含む2種類の製剤として投与されてもよいし、両方の活性成分を含む単一の製剤として投与されてもよい。

併用薬剤の投与量は、臨床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本発明化合物と併用薬剤の配合比は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状、組み合わせなどにより適宜選択することができる。例えば、投与対象がヒトである場合、本発明化合物1重量部に対し、併用薬剤を0.01~100重量部用いればよい。

なお、糖尿病治療剤としては、例えばインスリン製剤（例、ウシ、ブタの膵臓から抽出された動物インスリン製剤；大腸菌またはイーストを用い、遺伝子工学的に合成したヒトインスリン製剤；インスリン亜鉛；プロタミンインスリン亜鉛；インスリンのフラグメントまたは誘導体（例、INS-1）、経口インスリン製剤）、インスリン抵抗性改善剤（例、ピオグリタゾンまたはその塩（好ましくは塩酸塩）、ロシグリタゾンまたはその塩（好ましくはマレイン酸塩）、レグリキサン(Reglixane)(JTT-501)、ネトグリタゾン(Netoglitazone)(MCC-555)、DRF-2593、KRP-297、R-119702、リボグリタゾン(Rivoglitazone)(CS-011)、FK-614、W099/58510に記載の化合物（例えば(E)-4-[4-(5-メチル-2-フェニル-4-オ

キサゾリルメトキシ)ベンジルオキシイミノ]-4-フェニル酪酸)、W001/38325に
記載の化合物、テサグリタザール (Tesaglitazar) (AZ-242)、ラガグリタザ
ール (Ragaglitazar) (NN-622)、ムラグリタザール (Muraglitazar) (BMS-
298585)、ONO-5816、エダグリタゾン (Edaglitazone) (BM-13-1258)、LM-4156、
5 MBX-102、ナベグリタザール (Naveglitazar) (LY-519818)、MX-6054、LY-
510929、バラグリタゾン (Balaglitazone) (NN-2344)、T-131またはその塩、THR-
0921)、PPAR γ アゴニスト、PPAR γ アンタゴニスト、PPAR γ/α デュアルアゴニ
スト、 α -グルコシダーゼ阻害剤 (例、ボグリボース、アカルボース、ミグリト
ール、エミグリテート)、ビグアナイド剤 (例、フェンホルミン、メトホルミン、
10 ブホルミンまたはそれらの塩 (例、塩酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩))、イン
スリン分泌促進剤 [スルホニルウレア剤 (例、トルブタミド、グリベンクラミド、
グリクラジド、クロルプロパミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピ
ラミド、グリメピリド、グリピザイド、グリブゾールなど)、レパグリニド、セ
ナグリニド、ナテグリニド、ミチグリニドまたはそのカルシウム塩水和物]、
15 GPR40アゴニスト、GLP-1受容体アゴニスト [例、GLP-1、GLP-1MR剤、NN-2211、
AC-2993 (exendin-4)、BIM-51077、Aib(8,35)hGLP-1(7,37)NH₂、CJC-1131]、ア
ミリンアゴニスト (例、プラムリンチド)、フォスフォチロシンフォスファター
ゼ阻害剤 (例、バナジン酸ナトリウム)、ジペプチジルペプチダーゼ I V阻害剤
(例、NVP-DPP-278、PT-100、P32/98、ヴィダグリプチ
20 ン (Vidagliptin) (LAF-237)、P93/01、TS-021、MK-431、サクサグリ
プチン (Saxagliptin) (BMS-477118)、T-6666など)、 β 3アゴニスト (例、AJ-
9677、AZ40140)、糖新生阻害剤 (例、グリコーゲンホスホリラー
ゼ阻害剤、グルコース-6-ホスファターゼ阻害剤、グルカゴン拮抗剤)、11 β -
ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ阻害薬 (例、BVT-3498)、アジポネク
チンまたはその作動薬、IKK阻害薬 (例、AS-2868)、レプチン抵抗性改善薬、ソ
マトスタチン受容体作動薬 (例、W001/25228、W003/42204、W098/44921、
W098/45285およびW099/22735記載の化合物)、グルコキナーゼ活性化薬 (例、
25 Ro-28-1675) が挙げられる。

糖尿病性合併症治療剤としては、例えばアルドース還元酵素阻害剤 (例、トル

レスタット、エパルレスタット、ゼナレスタット、ゾボルレスタット、ミナルレスタット、フィダレスタット、CT-112、ラニレスタット (AS-3201))、
 神経栄養因子およびその増加薬 (例、NGF、NT-3、BDNF、WO 01/
 14372に記載のニューロトロフィン産生・分泌促進剤 (例えば、4-(4-
 5 クロロフェニル)-2-(2-メチル-1-イミダゾリル)-5-[3-(2-
 メチルフェノキシ)プロピル]オキサゾール))、神経再生促進薬 (例、Y-1
 28)、PKC阻害剤 (例、ルボキシスタウリン メシレート (ruboxistaurin
 mesylate; LY-333531))、AGE阻害剤 (例、ALT946、ピマゲジン、
 ピラトキサチン、N-フェナシルチアゾリウム ブロマイド (ALT766)、ALT-711、
 10 EXO-226、ピリドリン (Pyridorin)、ピリドキサミン)、活性酸素消去薬 (例、
 チオクト酸)、脳血管拡張剤 (例、チアプリド、メキシレチン)、ソマトスタチ
 ン受容体作動薬 (例、BIM23190)、アポトーシスシグナルレギュレーティングキ
 ナーゼ-1 (ASK-1) 阻害薬が挙げられる。

抗高脂血症剤としては、例えばスタチン系化合物 (例、プラバスタチン、シン
 15 バスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、イタバスタチ
 ン、ロスバスタチン、ピタバスタチンまたはそれらの塩 (例、ナトリウム塩、カ
 ルシウム塩))、スクアレン合成酵素阻害剤 (例、WO 97/10224に記載
 の化合物、例えば、N-[[[(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2, 2-ジ
 20 メチルプロピル)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキ
 ソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]
 アセチル]ピペリジン-4-酢酸)、フィブラート系化合物 (例、ベザフィブラ
 ート、クロフィブラート、シムフィブラート、クリノフィブラート)、ACAT
 阻害剤 (例、アバシマイブ (Avasimibe)、エフルシマイブ (Eflucimibe))、
 陰イオン交換樹脂 (例、コレステラミン)、プロブコール、ニコチン酸系薬剤
 25 (例、ニコモール (nicomol)、ニセリトロール (niceritrol))、イコサペント酸
 エチル、植物ステロール (例、ソイステロール (soysterol)、ガンマオリザノ
 ル (γ -oryzanol)) が挙げられる。

降圧剤としては、例えばアンジオテンシン変換酵素阻害剤 (例、カプトプリル、
 エナラプリル、デラプリル)、アンジオテンシンII拮抗剤 (例、カンデサルタン

シレキセチル、ロサルタン、エプロサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、
 イルベサルタン、タソサルタン、1-[[2'-(2,5-ジヒドロ-5-オキソ-
 4H-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ビフェニル-4-イル]メチ
 5 ム拮抗剤(例、マニジピン、ニフェジピン、アムロジピン、エホニジピン、ニカ
 ルジピン)、カリウムチャンネル開口薬(例、レブクロマカリム、L-27152、AL
 0671、NIP-121)、クロニジンが挙げられる。

抗肥満剤としては、例えば中枢性抗肥満薬(例、デキスフェンフルラミン、フ
 ェンフルラミン、フェンテルミン、シブトラミン、アンフェプラモン、デキサン
 10 フェタミン、マジンドール、フェニルプロパノールアミン、クロベンゾレック
 ス；MCH受容体拮抗薬(例、SB-568849；SNAP-7941；W001/82925および
 W001/87834に記載の化合物)；ニューロペプチドY拮抗薬(例、CP-422935)；カ
 ンナビノイド受容体拮抗薬(例、SR-141716、SR-147778)；グレリン拮抗薬；11
 β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ阻害薬(例、BVT-3498)、腓リパ
 15 ーゼ阻害薬(例、オルリスタット、ATL-962)、 β 3アゴニスト(例、AJ-9677、
 AZ40140)、アセチルCoAカルボキシラーゼ阻害薬(例、CP-610431、CP-640186)、
 ペプチド性食欲抑制薬(例、レプチン、CNTF(毛様体神経栄養因子))、コレシ
 ストキニンアゴニスト(例、リンチトリプト、FPL-15849)、摂食抑制薬(例、
 P-57)が挙げられる。

20 利尿剤としては、例えば、キサンチン誘導体(例、サリチル酸ナトリウムテオ
 ブロミン、サリチル酸カルシウムテオブロミン)、チアジド系製剤(例、エチア
 ジド、シクロペンチアジド、トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒ
 ドロフルメチアジド、ベンチルヒドロクロロチアジド、ペンフルチジド、ポリチ
 アジド、メチクロチアジド)、抗アルドステロン製剤(例、スピロノラクトン、
 25 トリアムテレン)、炭酸脱水酵素阻害剤(例、アセタゾラミド)、クロルベンゼ
 ンスルホンアミド系製剤(例、クロルタリドン、メフルシド、インダパミド)、
 アゾセミド、イソソルビド、エタクリン酸、ピレタニド、ブメタニド、フロセミ
 ドが挙げられる。

抗血栓剤としては、例えば、ヘパリン(例、ヘパリンナトリウム、ヘパリンカ

ルシウム、ダルテパリンナトリウム(dalteparin sodium)など)、ワルファリン(例、ワルファリンカリウム)、抗トロンビン薬(例、アルガトロバン(argatroban))、血栓溶解薬(例、ウロキナーゼ(urokinase)、チソキナーゼ(tisokinase)、アルテプラーゼ(alteplase)、ナテプラーゼ(nateplase)、モンテプラーゼ(montepase)、パミテプラーゼ(pamiteplase))、血小板凝集抑制薬(例、塩酸チクロピジン(ticlopidine hydrochloride)、シロスタゾール(cilostazol)、イコサペント酸エチル、ベラプロストナトリウム(beraprost sodium)、塩酸サルポグレラート(sarpogrelate hydrochloride))などが挙げられる。

10 本発明化合物の製造法について以下に述べる。

化合物(I)は、自体公知の方法、例えば以下に詳述する化合物(II)の製造法あるいはこれに準じた方法に従って製造することができる。

化合物(II)は、以下の反応式1で示される方法またはこれに準じた方法に従って製造することができる。

15 化合物(II)の製造に用いられる化合物(III)、(V)および(IX)は、市販品として容易に入手でき、また、自体公知の方法またはこれらに準じた方法に従って製造することができる。

反応式1における各記号は、特に記載のない限り前記と同意義を示す。また、化合物(II)の製造に用いられる各原料化合物は塩を形成していてもよく、該塩
20 としては、化合物(I)における塩と同様のものが挙げられる。

本発明化合物の製造法で用いられる溶媒、酸および塩基を以下に説明する。

「アルコール類」としては、例えばメタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、tert-ブチルアルコールなどが用いられる。

「エーテル類」としては、例えばジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、
25 ジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどが用いられる。

「炭化水素類」としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレン、シクロヘキサン、ヘキサンなどが用いられる。

「アミド類」としては、例えばN,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメ

チルアセトアミド、ヘキサメチルホスホリックトリアミドなどが用いられる。

「ハロゲン化炭化水素類」としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタンなどが用いられる。

「ニトリル類」としては、例えばアセトニトリル、プロピオニトリルなどが用いられる。

「ケトン類」としては、例えばアセトン、エチルメチルケトンなどが用いられる。

「エステル類」としては、例えば酢酸エチルなどが用いられる。

「スルホキシド類」としては、例えばジメチルスルホキシドなどが用いられる。

10 「有機酸類」としては、例えばギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、メタンカルボン酸などが用いられる。

「鉱酸類」としては、例えば塩酸、硫酸などが用いられる。

「ルイス酸類」としては、例えば三塩化ホウ素、三臭化ホウ素などが用いられる。

15 「無機塩基類」としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウムなどが用いられる。

「塩基性塩類」としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム、酢酸アンモニウムなどが用いられる。

「芳香族アミン類」としては、例えばピリジン、ルチジンなどが用いられる。

20 「第3級アミン類」としては、例えばトリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N, N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリンなどが用いられる。

25 「アルカリ金属水素化物類」としては、例えば水素化ナトリウム、水素化カリウムなどが用いられる。

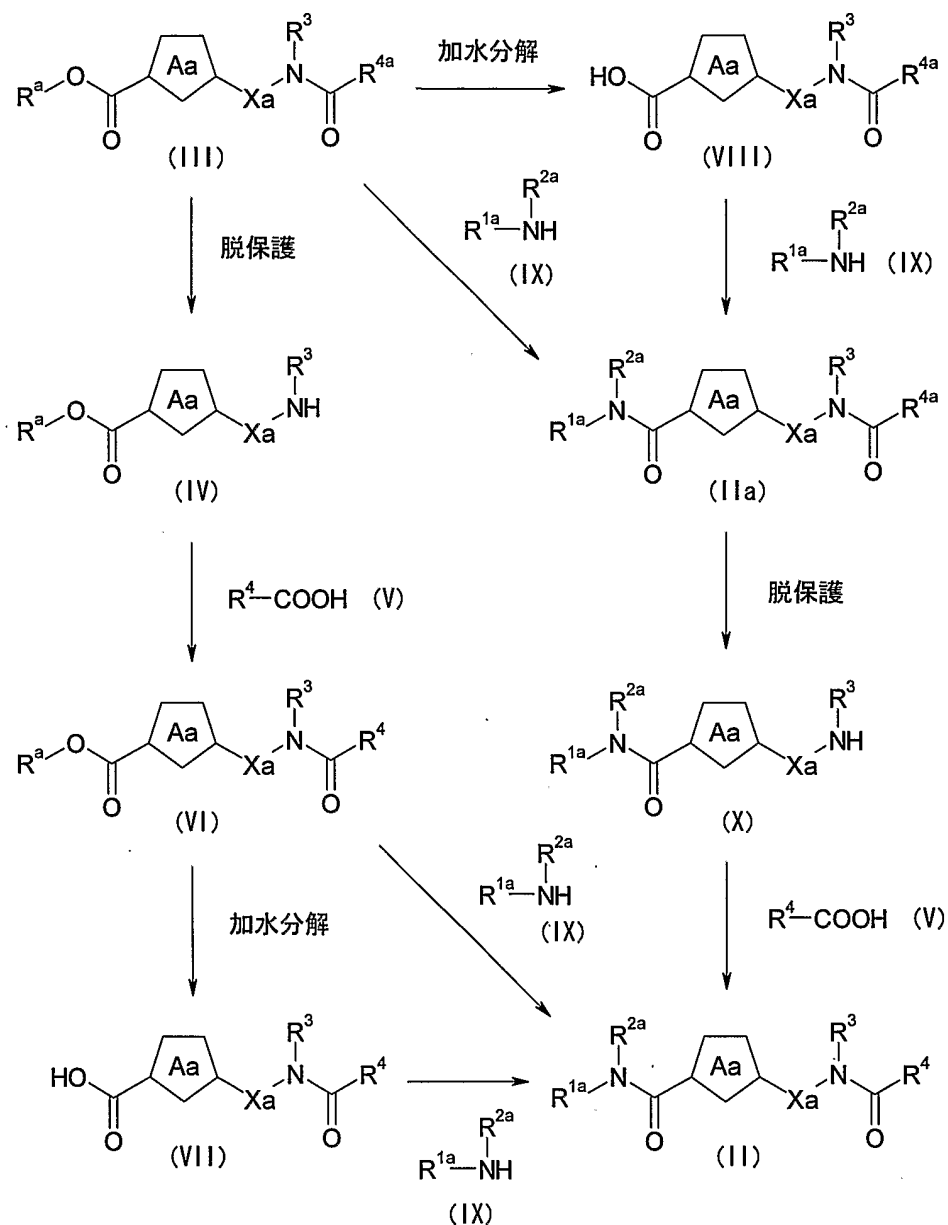
「金属アミド類」としては、例えばナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジドなどが用いられる。

「アルキル金属類」としては、例えばブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウムなどが用いられる。

「アリール金属類」としては、例えばフェニルリチウムなどが用いられる。

「金属アルコキシド類」としては、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウム tert-ブトキシド、カリウム tert-ブトキシドなどが用いられる。

5 反応式1



[式中、R^a は置換されていてもよい炭化水素基を、R^{4a} は置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基または置換されたヒドロキシ基を示す。]

10 R^a で示される「置換されていてもよい炭化水素基」としては、例えば前記R

¹ として例示したものが挙げられる。

R^{4a} で示される「置換されていてもよい炭化水素基」、「置換されていてもよい複素環基」および「置換されたヒドロキシ基」としては、前記R⁴として例示したものがそれぞれ挙げられる。

- 5 化合物 (IV) は、化合物 (III) を脱保護反応に付すことにより製造することができる。本反応は自体公知の方法、例えばProtective Groups in Organic Synthesis 第三版 (1999年)、「Protection for the Amino Group」の章などに記載の方法、またはこれらに準じた方法に従って行うことができる。脱保護反応は、例えば、酸、塩基、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N-メチル
- 10 ジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウム、トリアルキルシリルハライド (例、トリメチルシリルヨージド、トリメチルシリルブロミド) などを使用する方法、還元法などによって行われる。

化合物 (VI) は、化合物 (IV) と化合物 (V) またはその反応性誘導体とを反応させることにより製造することができる。

- 15 化合物 (V) の反応性誘導体としては、例えば酸ハロゲン化物 (例、酸塩化物、酸臭化物)、酸アミド (例、ピラゾール、イミダゾール、ベンゾトリアゾールなどとの酸アミド)、酸無水物 (例、無水酢酸、無水プロピオン酸、無水酪酸などのC₁₋₆脂肪族カルボン酸無水物)、酸アジド、活性エステル (例、ジエトキシリン酸エステル、ジフェノキシリン酸エステル、p-ニトロフェニルエステル、
- 20 2, 4-ジニトロフェニルエステル、シアノメチルエステル、ペンタクロロフェニルエステル、N-ヒドロキシスクシンイミドとのエステル、N-ヒドロキシフタルイミドとのエステル、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールとのエステル、6-クロロ-1-ヒドロキシベンゾトリアゾールとのエステル、1-ヒドロキシ-1H-2-ピリドンとのエステル)、活性チオエステル (例、2-ピリジルチオ
- 25 エステル、2-ベンゾチアゾリルチオエステル)、イソシアン酸エステルなどが挙げられる。

また、化合物 (VI) は、化合物 (IV) と化合物 (V) とを適当な縮合剤の存在下に直接反応させることによっても製造することができる。該「縮合剤」としては、例えばN, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、N, N'-ジイソプロピ

ルカルボジイミド、3-(3-ジメチルアミノプロピル)-1-エチルカルボジイミドまたはその塩酸塩などのN, N'-ジ置換カルボジイミド類; N, N'-カルボニルジイミダゾールなどのアゾライド類; 2-エトキシ-N-エトキシカルボニル-1, 2-ジヒドロキノリン、オキシ塩化リン、アルコキシアセチレンなどの脱水剤; ヨウ化2-クロロメチルピリジニウム、ヨウ化2-フルオロ-1-メチルピリジニウムなどの2-ハロゲノピリジニウム塩; シアノりん酸ジエチル、アジ化ジフェニルホスホリルなどのりん酸エステル類などが用いられる。これらの縮合剤を用いた場合、反応は化合物(V)の反応性誘導体を経て進行すると考えられる。

10 化合物(V)またはその反応性誘導体は、化合物(IV)1モルに対し通常約1.0~5.0モル、好ましくは約1.0~2.0モル用いられる。

化合物(V)の反応性誘導体として酸ハロゲン化物を用いる場合は、放出されるハロゲン化水素を反応系内から除去する目的で、脱酸剤の存在下に反応を行うことができる。このような脱酸剤としては、例えば塩基性塩類、芳香族アミン類、第3級アミン類などが好ましい。これらの脱酸剤は、化合物(V)1モルに対し通常約1.0~20.0モル、好ましくは約1.0~10.0モル用いられる。

縮合剤として前記N, N'-ジ置換カルボジイミド類を用いる場合、必要に応じて適当な縮合促進剤(例、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、N-ヒドロキシコハク酸イミド、N-ヒドロキシフタルイミド)を用いることにより反応効率を向上させることができる。

また、縮合剤として前記りん酸エステル類を用いる場合、通常芳香族アミン類、第3級アミン類などを添加することにより反応効率を向上させることができる。これらの縮合促進剤、芳香族アミン類、第3級アミン類などの使用量は、化合物(IV)に対し通常0.1~10モル当量、好ましくは0.3~3モル当量である。

25 化合物(IV)と化合物(V)またはその反応性誘導体との反応は、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えばエーテル類、炭化水素類、アミド類、ハロゲン化炭化水素類、ニトリル類、スルホキシド類、水などの溶媒もしくはそれらの混合溶媒などが好ましい。

反応時間は用いる試薬や溶媒により異なるが、通常30分～24時間、好ましくは30分～4時間である。反応温度は通常0～100℃、好ましくは0～70℃である。

化合物 (VII) は、化合物 (VI) を加水分解反応に付すことにより製造することができる。該反応は、通常、酸あるいは塩基を用いて行われる。該「酸」としては、例えば鉍酸類、ルイス酸類、有機酸類などが挙げられる。該「塩基」としては、例えば無機塩基類、塩基性塩類、金属アルコキシド類、芳香族アミン類、第3級アミン類などが挙げられる。これら酸および塩基は、化合物 (VI) 1モルに対して通常約0.5～10モル、好ましくは約0.5～6モル用いられる。

本反応は所望により反応に不活性な溶媒を用いて行われる。このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えばアルコール類、エーテル類、炭化水素類、アミド類、ハロゲン化炭化水素類、ニトリル類、ケトン類、有機酸類、水などの溶媒もしくはそれらの混合溶媒などが好ましい。

反応時間は通常10分～60時間、好ましくは10分～12時間である。反応温度は通常-10～200℃、好ましくは0～120℃である。

化合物 (VIII) は、化合物 (III) を加水分解反応に付すことによって製造することができる。本反応は、化合物 (VI) の加水分解反応と同様にして行われる。

化合物 (IIa) は、化合物 (III) と化合物 (IX) とを反応させることにより製造することができる。

化合物 (IX) は、化合物 (III) 1モルに対し通常約1.0～10.0モル、好ましくは約1.0～5.0モル用いられる。

該反応は所望により、塩基の存在下に行うことができる。このような塩基としては、例えば塩基性塩類、芳香族アミン類、第3級アミン類などが好ましい。これらの塩基は、化合物 (III) 1モルに対し通常約1.0～20.0モル、好ましくは約1.0～10.0モル用いられる。

本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えばエーテル類、炭化水素類、アミド類、ハロゲン化炭化水素類、ニトリル類、スルホキシド類などの溶媒もしくはそれらの混合溶媒などが好ましい。

反応時間は用いる試薬や溶媒により異なるが、通常12時間～120時間、好まし

くは12時間～60時間である。反応温度は通常60～200℃、好ましくは60～150℃である。

化合物 (IIa) は、化合物 (VIII) またはその反応性誘導体と化合物 (IX) とを反応させることによっても製造することができる。本反応は、化合物 (IV) と
5 化合物 (V) またはその反応性誘導体との反応と同様にして行われる。

化合物 (IX) は、化合物 (VIII) またはその反応性誘導体1モルに対し通常約1.0～5.0モル、好ましくは約1.0～2.0モル用いられる。

該反応は所望により、脱酸剤の存在下に行うことができる。このような脱酸剤としては、例えば塩基性塩類、芳香族アミン類、第3級アミン類などが好ましい。
10 これらの脱酸剤は、化合物 (VIII) 1モルに対し通常約1.0～20.0モル、好ましくは約1.0～10.0モル用いられる。

化合物 (X) は、化合物 (IIa) を脱保護反応に付すことによっても製造することができる。本反応は、化合物 (III) の脱保護反応と同様にして行われる。

化合物 (II) は、化合物 (X) と化合物 (V) またはその反応性誘導体とを反応させることによっても製造することができる。本反応は、化合物 (IV) と化合物
15 (V) またはその反応性誘導体との反応と同様にして行われる。

化合物 (II) は、化合物 (VI) と化合物 (IX) とを反応させることによっても製造することができる。本反応は、化合物 (III) と化合物 (IX) との反応と同様にして行われる。

20 化合物 (II) は、化合物 (VII) と化合物 (IX) とを反応させることによっても製造することができる。本反応は、化合物 (VIII) またはその反応性誘導体と化合物 (IX) との反応と同様にして行われる。

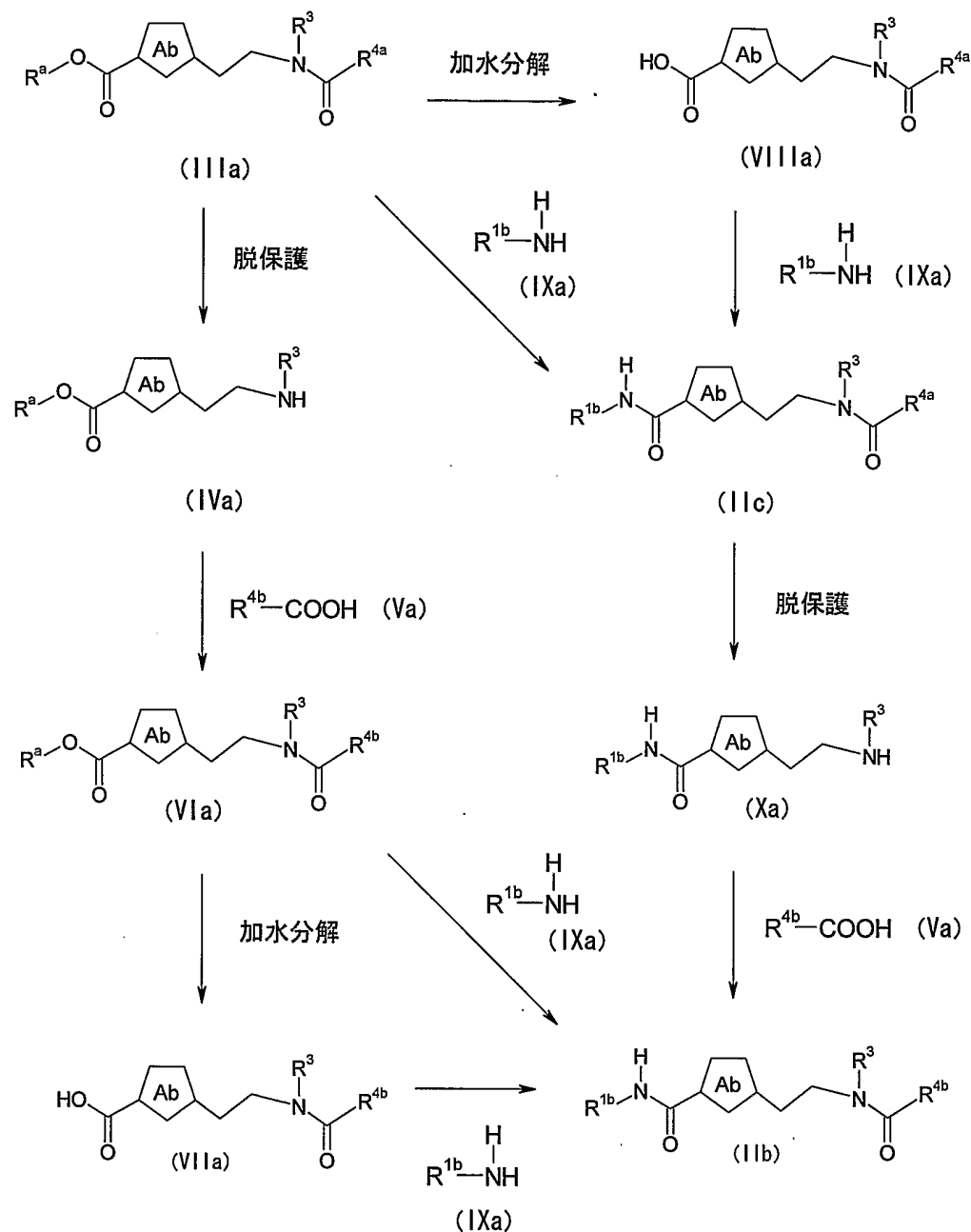
化合物 (IIb) は、以下の反応式2で示される方法またはこれに準じた方法に従って製造することができる。また、反応式2で示される方法は、前記した反応
25 式1で示される方法と同様にして実施できる。

化合物 (IIb) の製造に用いられる化合物 (IIIa)、(Va) および (IXa) は、市販品として容易に入手でき、また、自体公知の方法またはこれらに準じた方法に従って製造することができる。

反応式2における各記号は、特に記載のない限り前記と同意義を示す。また、

化合物 (IIb) の製造に用いられる各原料化合物は塩を形成していてもよく、該塩としては、化合物 (I) における塩と同様のものが挙げられる。

反応式2



- 5 このようにして得られる化合物 (I)、(II)、(IIb) は、公知の手段、例えば溶媒抽出、液性変換、転溶、晶出、再結晶、クロマトグラフィーなどによって単離精製することができる。

また、化合物 (I)、(II)、(IIb) の製造に用いられる各原料化合物は、前記と同様の公知の手段などによって単離精製することができるが、単離するこ

となくそのまま反応混合物として次の工程の原料として供されてもよい。

上記再結晶に用いられる溶媒としては、例えば水、アルコール類、エーテル類、炭化水素類、アミド類、ハロゲン化炭化水素類、ニトリル類、ケトン類、エステル類、スルホキシド類、有機酸類などが挙げられる。これら溶媒は、単独で用い
5 ることもできるし、二種以上の溶媒を適当な割合、例えば1:1~1:10の割合で混合して用いてもよい。

化合物 (I)、(II)、(IIb) がコンフィギュレーションナルアイソマー (配置異性体)、ジアステレオマー、コンフォーマーなどとして存在する場合には、公知の手段によりそれぞれを単離することができる。また、化合物 (I)、
10 (II)、(IIb) が光学活性体である場合には、ラセミ体を通常の光学分割手段により+体、-体に分離することができる。

化合物 (I)、(II)、(IIb) が、光学異性体、立体異性体、位置異性体、回転異性体を含有する場合には、これらも化合物 (I)、(II)、(IIb) として含有されるとともに、自体公知の合成手法、分離手法によりそれぞれを単品として得ることができる。
15

例えば光学分割法としては、自体公知の方法、例えば分別再結晶法、キラルカラム法、ジアステレオマー法などが用いられる。

1) 分別再結晶法：ラセミ体と光学活性な化合物 (例、(+)-マンデル酸、(-)-マンデル酸、(+)-酒石酸、(-)-酒石酸、(+)-1-フェネチルアミン、(-)-1-フェネチルアミン、シンコニン、(-)-シンコニジン、ブルシンなど) の塩を形成させ、これを分別再結晶法によって分離し、所望により、中和工程を経てフリーの光学異性体を得る方法。
20

2) キラルカラム法：ラセミ体またはその塩を光学異性体分離用カラム (キラルカラム) にかけて分離する方法。例えば液体クロマトグラフィーの場合、
25 ENALTIO-OVM (トーソー社製) あるいは、ダイセル化学工業社製CHIRALシリーズなどのキラルカラムに光学異性体の混合物を添加し、水、種々の緩衝液 (例、リン酸緩衝液)、有機溶媒 (例、エタノール、メタノール、イソプロパノール、アセトニトリル、トリフルオロ酢酸、ジエチルアミン) を単独あるいは混合した溶液として展開させることにより、光学異性体を分離する。また、例えばガスクロ

マトグラフィーの場合、CP-Chirasil-DeX CB (ジーエルサイエンス社製) などのキラルカラムを使用して分離する。

- 3) ジアステレオマー法：ラセミ体の混合物を光学活性な試薬と化学反応によってジアステレオマーの混合物とし、これを通常の方法(例えば、分別再結晶、クロマトグラフィー法など)などを経て単一物質とした後、加水分解反応などの化学的な処理により光学活性な試薬部位を切り離すことにより光学異性体を得る方法。例えば、化合物 (I)、(II)、(IIb) が分子内にヒドロキシ基または1級、2級アミノ基を有する場合、該化合物と光学活性な有機酸(例えば、MTPA [α -メトキシ- α -(トリフルオロメチル)フェニル酢酸]、(-)-メントキシ酢酸など)などとを縮合反応に付すことにより、それぞれエステル体またはアミド体のジアステレオマーが得られる。一方、化合物 (I)、(II)、(IIb) がカルボキシル基を有する場合、該化合物と光学活性アミンまたはアルコール試薬とを縮合反応に付すことにより、それぞれアミド体またはエステル体のジアステレオマーが得られる。分離されたジアステレオマーは、酸加水分解あるいは塩基性加水分解反応に付すことにより、元の化合物の光学異性体に変換される。

実施例

以下に参考例、実施例、製剤例および実験例を挙げて、本発明をさらに具体的に説明するが、これによって本発明が限定されるものではない。

- 以下の参考例、実施例中の「%」は特記しない限り重量パーセントを意味する。
25 ^1H NMRスペクトルは内部標準としてテトラメチルシランを用いた。 δ 値をppmで示す。

その他の本文中で用いられている略号は下記の意味を表す。

- s : シングレット (singlet)
d : ダブルレット (doublet)
25 t : トリプレット (triplet)
q : カルテット (quartet)
m : マルチプレット (multiplet)
brs : ブロードシングレット (broad singlet)
J : カップリング定数 (coupling constant)

Hz : ヘルツ (Hertz)

CDCl_3 : 重クロロホルム

DMSO-d_6 : ジメチルスルホキシド- d_6

室温とは、通常約 10°C ないし 35°C の範囲を示すが、特に厳密に限定される
5 ものではない。

本明細書中、融点は、例えば、微量融点測定器 (ヤナコ、MP-500D型または Buchi、B-545型) または DSC (示差走査熱量分析) 装置 (SEIKO、EXSTAR6000) などを用いて測定される融点を意味する。

一般に、融点は、測定機器、測定条件などによって変動する場合がある。本明
10 細書中の結晶は、通常の誤差範囲内であれば、本明細書に記載の融点と異なる値を示す結晶であってもよい。

参考例 74~144 および実施例 61~160 で得られた化合物は、ギ酸との塩を形成している場合がある。

参考例 1 5-[2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]エチル]-1,2,4-オキサジア
15 ゴール-3-カルボン酸エチル

Boc- β -アラニン (13.6 g, 72.0 mmol) のテトラヒドロフラン (150 mL) 溶液に N,N'-カルボニルジイミダゾール (11.7 g, 72.0 mmol) を 0°C で少しずつ加え、得られる混合物を室温で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣にアミノ(ヒドロキシイミノ)酢酸エチル (7.96 g, 60.0 mmol) とピリジン (100 mL) を加え、
20 得られる混合物を2時間加熱還流した。冷却後、反応液を減圧濃縮し、残渣を酢酸エチルで希釈した。得られる溶液を 0.5 M 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 2/1) で精製した後、ヘキサン/酢酸エチルから結晶化させて、表題化合物 (12.2 g, 収率
25 71%) を得た。

融点 $60\text{--}61^\circ\text{C}$ 。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.43 (9H, s), 1.45 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.19 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 3.65 (2H, q, $J = 6.1$ Hz), 4.52 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 5.00 (1H, brs).

参考例 2 5-(2-アミノエチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボン酸エチル塩
酸塩

5-[2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]エチル]-1,2,4-オキサジアゾール-
3-カルボン酸エチル (2.85 g, 10.0 mmol) の酢酸エチル (15 mL) 溶液に4 N塩
5 化水素酢酸エチル溶液 (15 mL) を加え、得られる混合物を室温で1時間攪拌した。
析出した結晶をろ取し、酢酸エチルで洗浄して、表題化合物 (2.05 g, 収率
92%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.33 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.27-3.33 (2H, m), 3.40
(2H, t, $J = 7.0$ Hz), 4.42 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 8.27 (3H, brs).

10 参考例 3 5-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-1,2,4-オキサジ
アゾール-3-カルボン酸エチル

5-(2-アミノエチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボン酸エチル塩酸塩
(2.05 g, 9.23 mmol) とトリエチルアミン (2.58 mL, 18.5 mmol) のテトラヒ
ドロフラン (35 mL) 懸濁液に塩化4-ビフェニルカルボニル (2.00 g, 9.23
15 mmol) を室温で少しずつ加え、得られる混合物を30分間攪拌した。反応液を酢酸
エチルで希釈し、水と飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧
濃縮した。残渣をヘキサン/酢酸エチルから再結晶して、表題化合物 (3.13 g,
収率93%) を得た。

融点158-159°C。

20 $^1\text{H NMR}$ (CDCl $_3$) δ 1.45 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.36 (2H, t, $J = 6.0$ Hz),
4.01 (2H, q, $J = 6.0$ Hz), 4.52 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 6.87 (1H, t, $J = 5.7$
Hz), 7.37-7.41 (1H, m), 7.45-7.49 (2H, m), 7.59-7.62 (2H, m), 7.65-7.68
(2H, m), 7.82-7.85 (2H, m).

参考例 4 2-(2-ヒドロキシ-3-フェノキシプロピル)-1H-イソインドール-
25 1,3(2H)-ジオン

グリシジルフェニルエーテル (11.5 mL, 85.0 mmol)、フタルイミド (12.5 g,
85.0 mmol) および炭酸カリウム (1.17 g, 8.50 mmol) のエタノール (100 mL)
懸濁液を終夜加熱還流した。冷却後、反応液をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残
渣を酢酸エチルで希釈し、水と飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した

後、減圧濃縮した。残渣をヘキサン/酢酸エチルから再結晶して、表題化合物 (19.9 g, 収率79%) を得た。

融点116-117°C。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2.85 (1H, d, $J = 6.1$ Hz), 3.96 (1H, dd, $J = 4.2, 14.4$ Hz), 4.01-4.09 (3H, m), 4.26-4.35 (1H, m), 6.90-6.94 (2H, m), 6.95-6.99 (1H, m), 7.26-7.31 (2H, m), 7.72-7.77 (2H, m), 7.85-7.90 (2H, m).

参考例5 トリフルオロメタンスルホン酸[2-(1,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-2H-イソインドール-2-イル)-1-(フェノキシメチル)エチル]

2-(2-ヒドロキシ-3-フェノキシプロピル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン (8.92 g, 30.0 mmol) とピリジン (2.91 mL, 36.0 mmol) のジクロロメタン (100 mL) 溶液に無水トリフルオロメタンスルホン酸 (5.55 mL, 33.0 mmol) を-78°Cで滴下し、得られる混合物を0°Cまで昇温した。反応液を水と飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をヘキサン/酢酸エチルから結晶化させて、表題化合物 (12.5 g, 収率97%) を得た。

15 融点105-106°C。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 4.09 (1H, dd, $J = 3.8, 15.0$ Hz), 4.25 (1H, dd, $J = 6.0, 11.1$ Hz), 4.32-4.39 (2H, m), 5.46-5.51 (1H, m), 6.90-6.94 (2H, m), 7.00-7.04 (1H, m), 7.29-7.34 (2H, m), 7.76-7.80 (2H, m), 7.89-7.94 (2H, m).

参考例6 2-(2-モルホリノ-3-フェノキシプロピル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン

トリフルオロメタンスルホン酸[2-(1,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-2H-イソインドール-2-イル)-1-(フェノキシメチル)エチル] (12.0 g, 27.9 mmol) と炭酸水素ナトリウム (3.52 gm 41.9 mmol) のN,N-ジメチルホルミアミド (100 mL) 懸濁液にモルホリン (3.65 mL, 41.9 mmol) を0°Cで滴下し、得られる混合物を室温で1.5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水で2回、飽和食塩水で1回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 2/1) で精製した後、ヘキサン/酢酸エチルから再結晶して、表題化合物 (4.88 g, 収率48%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2.52-2.57 (2H, m), 2.93-2.98 (2H, m), 3.37-3.43 (1H,

m), 3.49-3.57 (4H, m), 3.77 (1H, dd, J = 5.7, 14.0 Hz), 4.03-4.10 (2H, m), 4.15 (1H, dd, J = 5.7, 9.8 Hz), 6.86-6.91 (2H, m), 6.94-6.98 (1H, m), 7.25-7.31 (2H, m), 7.71-7.76 (2H, m), 7.84-7.89 (2H, m).

参考例 7 2-モルホリノ-3-フェノキシプロピルアミン

- 5 2-(2-モルホリノ-3-フェノキシプロピル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン (4.87 g, 13.3 mmol)、ヒドラジーン水和物 (3.23 mL, 66.5 mmol) およびエタノール (100 mL) の混合物を1時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残渣に 2 M水酸化ナトリウム水溶液と28%アンモニア水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮して、表題化合物 (7.63 g, 収率96%) を油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.05-1.57 (2H, brs), 2.57-2.66 (2H, m), 2.80-2.90 (5H, m), 3.64-3.77 (4H, m), 3.93-4.00 (1H, m), 4.08-4.15 (1H, m), 6.87-7.00 (3H, m), 7.25-7.33 (2H, m).

参考例 8 2-モルホリノ-3-フェノキシプロピルアミン二塩酸塩

- 15 2-(2-モルホリノ-3-フェノキシプロピル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン (4.87 g, 13.3 mmol)、ヒドラジーン水和物 (3.23 mL, 66.5 mmol) およびエタノール (100 mL) の混合物を1時間加熱還流した。冷却後、反応液をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をジクロロメタンで希釈し、1 M水酸化ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗い、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。

- 20 得られた残渣に10%塩化水素メタノール溶液 (20 mL) を加え、得られる混合物を減圧濃縮した。残渣をエタノールから再結晶して、表題化合物 (3.96 g, 収率96%) を得た。

融点236-237°C。

参考例 9 1-アミノ-3-フェノキシ-2-プロパノール

- 25 参考例 7 と同様の方法により、2-(2-モルホリノ-3-フェノキシプロピル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオンの代わりに2-(2-ヒドロキシ-3-フェノキシプロピル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオンを用いて表題化合物を得た。収率77%。融点146-147°C (酢酸エチルから再結晶)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.83 (3H, brs), 2.84-2.88 (1H, m), 2.96-3.00 (1H, m),

3.93-4.02 (3H, m), 6.90-6.98 (3H, m), 7.26-7.32 (2H, m).

参考例 10 [2-[3-[[2-ヒドロキシ-3-フェノキシプロピル)アミノ]カルボニル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]エチル]カルバミン酸tert-ブチル

5 5-[2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]エチル]-1,2,4-オキサジアゾール-
3-カルボン酸エチル (285 mg, 1.00 mmol)、1-アミノ-3-フェノキシ-2-プロパ
ノール (167 mg, 1.00 mmol) およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン (129 mg,
1.00 mmol) のトルエン (5 mL) 溶液を窒素雰囲気下で16時間加熱還流した。冷
却後、反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキ
サン/酢酸エチル = 1/4) で精製して、表題化合物 (260 mg, 収率64%) を油状物
10 として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.43 (9H, s), 2.96 (1H, brs), 3.17 (2H, t, $J = 6.0$ Hz),
3.60-3.67 (3H, m), 3.84-3.90 (1H, m), 3.97-4.01 (1H, m), 4.06-4.10 (1H,
m), 4.22-4.30 (1H, m), 5.01 (1H, brs), 6.92 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.99
(1H, t, $J = 7.2$ Hz), 7.28-7.32 (2H, m), 7.46 (1H, brs).

15 参考例 11 [2-[3-[[2-モルホリノエチル)アミノ]カルボニル]-1,2,4-オキサ
ジアゾール-5-イル]エチル]カルバミン酸tert-ブチル

参考例 10 と同様の方法により、1-アミノ-3-フェノキシ-2-プロパノールの代
わりにN-(2-アミノエチル)モルホリンを用いて表題化合物を油状物として得た。
収率51%。

20 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.43 (9H, s), 2.50-2.52 (4H, m), 2.60 (2H, t, $J = 6.0$
Hz), 3.17 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.56-3.60 (2H, m), 3.62-3.67 (2H, m),
3.72-3.75 (4H, m), 5.02 (1H, brs), 7.43 (1H, brs).

参考例 12 2-[3-フェノキシ-2-(1-ピロリジニル)プロピル]-1H-イソインドー
ル-1,3(2H)-ジオン

25 参考例 6 と同様の方法により、モルホリンの代わりにピロリジンを用いて表題
化合物を油状物として得た。収率40%。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.68-1.82 (4H, m), 2.76-2.90 (4H, m), 3.26-3.35 (1H,
m), 3.95-4.17 (4H, m), 6.77-7.00 (3H, m), 7.18-7.31 (2H, m), 7.68-7.73
(2H, m), 7.80-7.85 (2H, m).

参考例 1 3 [3-フェノキシ-2-(1-ピロリジニル)プロピル]アミン

参考例 7 と同様の方法により、2-(2-モルホリノ-3-フェノキシプロピル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオンの代わりに2-[3-フェノキシ-2-(1-ピロリジニル)プロピル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオンを用いて表題化合物を得た。

5 この化合物は精製せずに次の反応（実施例 1 9）に用いた。

参考例 1 4 2-(2-ヒドロキシ-3-イソプロポキシプロピル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン

参考例 4 と同様の方法により、グリシジルフェニルエーテルの代わりにグリシジリイソプロピルエーテルを用いて表題化合物を油状物として得た。収率86%。

10 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.15 (6H, d, $J = 4.5$ Hz), 2.70 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 3.44 (1H, dd, $J = 3.8, 7.1$ Hz), 3.54 (1H, dd, $J = 2.9, 7.4$ Hz), 3.55-3.64 (1H, m), 3.80 (1H, dd, $J = 3.2, 7.7$ Hz), 3.92 (1H, dd, $J = 5.7, 10.5$ Hz), 4.01-4.09 (1H, m), 7.68-7.77 (2H, m), 7.82-7.90 (2H, m).

参考例 1 5 トリフルオロメタンスルホン酸[2-(1,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-2H-イソインドール-2-イル)-1-(イソプロポキシメチル)エチル]

参考例 5 と同様の方法により、2-(2-ヒドロキシ-3-フェノキシプロピル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオンの代わりに2-(2-ヒドロキシ-3-イソプロポキシプロピル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオンを用いて表題化合物を油状物として得た。収率97%。

20 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.17 (6H, dd, $J = 1.4, 4.7$ Hz), 3.57-3.72 (2H, m), 3.77 (1H, dd, $J = 2.7, 8.4$ Hz), 3.94 (1H, dd, $J = 2.7, 11.1$ Hz), 4.23 (1H, dd, $J = 6.3, 11.1$ Hz), 5.20-5.29 (1H, m), 7.76 (2H, dd, $J = 2.3, 4.1$ Hz), 7.90 (2H, dd, $J = 2.3, 4.1$ Hz).

参考例 1 6 2-(3-イソプロポキシ-2-モルホリノプロピル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン

参考例 6 と同様の方法により、トリフルオロメタンスルホン酸[2-(1,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-2H-イソインドール-2-イル)-1-(フェノキシメチル)エチル]の代わりにトリフルオロメタンスルホン酸[2-(1,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-2H-イソインドール-2-イル)-1-(イソプロポキシメチル)エチル]を用いて表題化合物を

油状物として得た。収率56%。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.17 (6H, dd, $J = 4.5, 8.4$ Hz), 2.44-2.53 (2H, m),
2.83-2.92 (2H, m), 3.07-3.16 (1H, m), 3.44-3.61 (7H, m), 3.67 (1H, dd, J
= 4.5, 10.5 Hz), 3.89 (1H, dd, $J = 7.1, 10.4$ Hz), 7.72 (2H, dd, $J = 2.4,$
5 5.2 Hz), 7.85 (2H, dd, $J = 2.1, 5.2$ Hz).

参考例 17 3-イソプロポキシ-2-モルホリノプロピルアミン

参考例7と同様の方法により、2-(2-モルホリノ-3-フェノキシプロピル)-1H-
イソインドール-1,3(2H)-ジオンの代わりに2-(3-イソプロポキシ-2-モルホリノ
プロピル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオンを用いて表題化合物を油状物とし
10 て得た。収率79%。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.15 (6H, t, $J = 5.2$ Hz), 1.48 (2H, brs), 2.50-2.60
(3H, m), 2.65-2.83 (4H, m), 3.36 (1H, dd, $J = 5.2, 7.2$ Hz), 3.47-3.60
(2H, m), 3.62-3.75 (4H, m).

参考例 18 5-[2-[[4-ビフェニルアミノ]カルボニル]アミノ]エチル]-
15 1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボン酸エチル

5-(2-アミノエチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボン酸エチル塩酸塩
(200 mg, 0.902 mmol) とトリエチルアミン (0.240 mL, 1.72 mmol) のテトラ
ヒドロフラン (10 mL) 懸濁液にイソシアン酸4-ビフェニル (190 mg, 0.973
mmol) を加え、得られる混合物を室温で30分間攪拌した。反応液を酢酸エチルで
20 希釈し、水で洗い、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣を酢酸エ
チルから再結晶して、表題化合物 (290 mg, 収率84%) を得た。

融点188-189°C。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.45 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 3.27 (2H, t, $J = 6.0$ Hz),
3.25-3.35 (2H, m), 4.50 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 6.30 (1H, t, $J = 6.0$ Hz),
25 7.32-7.65 (9H, m), 8.23 (1H, s).

参考例 19 2-[2-[(2-メトキシエチル)(メチル)アミノ]-3-フェノキシプロピ
ル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン

参考例6と同様の方法により、モルホリンの代わりに(2-メトキシエチル)メチ
ルアミンを用いて表題化合物を油状物として得た。収率44%。

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.45 (3H, s), 2.74-2.91 (2H, m), 3.14 (3H, s), 3.25-3.38 (2H, m), 3.51-3.61 (1H, m), 3.77 (1H, dd, $J = 4.8, 10.2$ Hz), 3.94-4.06 (2H, m), 4.15 (1H, dd, $J = 4.4, 7.4$ Hz), 6.80-6.86 (2H, m), 6.93 (1H, t, $J = 5.6$ Hz), 7.24 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 7.67-7.74 (2H, m), 7.80-7.86 (2H, m).

参考例 20 N^2 -(2-メトキシエチル)- N^2 -メチル-3-フェノキシプロパン-1,2-ジアミン

参考例 7 と同様の方法により、2-(2-モルホリノ-3-フェノキシプロピル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオンの代わりに2-[2-[(2-メトキシエチル)(メチル)アミノ]-3-フェノキシプロピル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオンを用いて表題化合物を油状物として得た。収率97%。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.54 (2H, brs), 2.44 (3H, s), 2.70-2.86 (3H, m), 2.88-3.03 (2H, m), 3.36 (3H, s), 3.41-3.54 (2H, m), 3.91 (1H, dd, $J = 4.2, 7.2$ Hz), 4.09 (1H, dd, $J = 4.5, 7.2$ Hz), 6.87-6.98 (3H, m), 7.24-7.31 (2H, m).

参考例 21 2-(3-ベンジルオキシ-2-ヒドロキシプロピル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン

参考例 4 と同様の方法により、グリシジルフェニルエーテルの代わりにベンジルグリシジルエーテルを用いて表題化合物を油状物として得た。収率77%。

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.69 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 3.52 (1H, dd, $J = 3.9, 7.2$ Hz), 3.60 (1H, dd, $J = 3.2, 7.4$ Hz), 3.82 (1H, dd, $J = 3.3, 10.5$ Hz), 3.93 (1H, dd, $J = 5.7, 10.8$ Hz), 4.07-4.15 (1H, m), 4.56 (2H, s), 7.26-7.36 (5H, m), 7.69-7.75 (2H, m), 7.82-7.88 (2H, m).

参考例 22 トリフルオロメタンスルホン酸[1-ベンジルオキシメチル-2-(1,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-2H-イソインドール-2-イル)エチル]

参考例 5 と同様の方法により、2-(2-ヒドロキシ-3-フェノキシプロピル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオンの代わりに2-(3-ベンジルオキシ-2-ヒドロキシプロピル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオンを用いて表題化合物を油状物として得た。収率100%。

^1H NMR (CDCl_3) δ 3.72-3.85 (2H, m), 3.93 (1H, dd, $J = 2.3, 11.3$ Hz), 4.27 (1H, dd, $J = 6.2, 11.0$ Hz), 4.59 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 4.63 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 5.26-5.36 (1H, m), 7.26-7.40 (5H, m), 7.72-7.80 (2H, m), 7.86-7.94 (2H, m).

5 参考例 2 3 2-(3-ベンジルオキシ-2-モルホリノプロピル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン

参考例 6 と同様の方法により、トリフルオロメタンスルホン酸[2-(1,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-2H-イソインドール-2-イル)-1-(フェノキシメチル)エチル]の代わりにトリフルオロメタンスルホン酸[1-ベンジルオキシメチル-2-(1,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-2H-イソインドール-2-イル)エチル]を用いて表題化合物を得た。この化合物は精製せずに次の反応に用いた。

参考例 2 4 3-ベンジルオキシ-2-モルホリノプロピルアミン

参考例 7 と同様の方法により、2-(2-モルホリノ-3-フェノキシプロピル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオンの代わりに2-(3-ベンジルオキシ-2-モルホリノプロピル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオンを用いて表題化合物を油状物として得た。収率46% (トリフルオロメタンスルホン酸[1-ベンジルオキシメチル-2-(1,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-2H-イソインドール-2-イル)エチル]からの収率)。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.47 (2H, brs), 2.50-2.58 (2H, m), 2.59-2.67 (1H, m), 2.69-2.81 (4H, m), 3.44 (1H, dd, $J = 4.1, 7.4$ Hz), 3.59-3.75 (5H, m), 4.50 (2H, s), 7.26-7.40 (5H, m).

参考例 2 5 2-(3-フェノキシ-2-チオモルホリノプロピル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン

参考例 6 と同様の方法により、モルホリンの代わりにチオモルホリンを用いて表題化合物を油状物として得た。収率28%。

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.47 (4H, t, $J = 3.8$ Hz), 2.73-2.83 (2H, m), 3.17-3.26 (2H, m), 3.38-3.47 (1H, m), 3.71 (1H, dd, $J = 4.1, 10.8$ Hz), 4.00-4.17 (3H, m), 6.85-6.99 (3H, m), 7.24-7.32 (2H, m), 7.70-7.76 (2H, m), 7.82-7.89 (2H, m).

参考例 2 6 3-フェノキシ-2-チオモルホリノプロピルアミン

参考例7と同様の方法により、2-(2-モルホリノ-3-フェノキシプロピル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオンの代わりに2-(3-フェノキシ-2-チオモルホリノプロピル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオンを用いて表題化合物を油状物として得た。収率99%。

- 5 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.64 (2H, brs), 2.58-2.74 (4H, m), 2.74-2.94 (5H, m), 3.10-3.22 (2H, m), 3.89 (1H, dd, $J = 3.9, 7.2$ Hz), 4.09 (1H, dd, $J = 4.5, 7.2$ Hz), 6.86-7.01 (3H, m), 7.28 (2H, t, $J = 5.9$ Hz).

参考例27 (2-モルホリノ-2-フェニルエチル)カルバミン酸tert-ブチル

- 10 (2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)カルバミン酸tert-ブチル (9.49 g, 40.0 mmol) とトリエチルアミン (6.13 mL, 44.0 mmol) の酢酸エチル (250 mL) 溶液に塩化メタンスルホン (3.41 mL, 40.0 mmol) を室温で滴下し、得られる混合物を15分間攪拌した。反応液を水と飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。

- 15 得られた残渣とモルホリン (7.85 mL, 90.0 mmol) のテトラヒドロフラン (100 mL) 懸濁液を4時間加熱還流した。冷却後、反応液を酢酸エチルで希釈し、水と飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 1/1) で精製した後、ヘキサン/酢酸エチルから再結晶して、表題化合物 (5.24 g, 収率43%) を得た。

- 20 融点106-107°C。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.42 (9H, s), 2.37-2.48 (4H, m), 3.32-3.38 (1H, m), 3.42 (1H, t, $J = 6.5$ Hz), 3.64-3.73 (5H, m), 4.69 (1H, t, $J = 5.1$ Hz), 7.21-7.24 (2H, m), 7.27-7.37 (3H, m).

参考例28 2-モルホリノ-2-フェニルエチルアミン

- 25 (2-モルホリノ-2-フェニルエチル)カルバミン酸tert-ブチル (4.99 g, 16.3 mmol) のジクロロメタン (50 mL) 溶液にトリフルオロ酢酸 (25 mL) を加え、得られる混合物を室温で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をジクロロメタンで希釈した。得られる溶液を1 M水酸化ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗い、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮して、表題化合物 (3.11 g, 収率

92%) を油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.12 (2H, s), 2.39-2.47 (4H, m), 2.98 (1H, dd, $J = 6.6, 13.0$ Hz), 3.10 (1H, dd, $J = 5.6, 13.0$ Hz), 3.28 (1H, t, $J = 6.1$ Hz), 3.64-3.75 (4H, m), 7.25-7.30 (3H, m), 7.31-7.37 (2H, m).

5 参考例 29 (3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)アセトニトリル

1,2,3,4-テトラヒドロキノリン (3.77 mL, 30.0 mmol)、ブromoアセトニトリル (4.18 mL, 60.0 mmol) および炭酸カリウム (8.29 g, 60.0 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (50 mL) 懸濁液を60°Cで4時間攪拌した。冷却後、反応液を酢酸エチルで希釈し、水で2回、飽和食塩水で1回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 5/1) で精製して、表題化合物 (4.74 g, 収率92%) を油状物として得た。

10 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2.02-2.08 (2H, m), 2.80 (2H, t, $J = 6.5$ Hz), 3.29-3.31 (2H, m), 4.16 (2H, s), 6.67 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 6.78 (1H, dt, $J = 1.0, 7.5$ Hz), 7.01-7.04 (1H, m), 7.12-7.16 (1H, m).

15 参考例 30 2-(3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)エチルアミン二塩酸塩

水素化リチウムアルミニウム (1.14 g, 30.0 mmol) のジエチルエーテル (30 mL) 懸濁液に塩化アルミニウム (4.00 g, 30.0 mmol) のジエチルエーテル (30 mL) 溶液を室温で滴下した。5分後、反応液に(3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)アセトニトリル (4.74 g, 27.5 mmol) のジエチルエーテル (30 mL) 溶液を滴下し、得られる混合物を30分間攪拌した。反応液に水を少しずつ加えて反応を止め、さらに8 M水酸化ナトリウム水溶液を加えて不溶物を溶解した。得られる混合物をジエチルエーテルで3回抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗い、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。

25 得られた残渣に10%塩化水素メタノール溶液 (50 mL) を加え、得られる混合物を減圧濃縮した。残渣をエタノールで洗浄した後、メタノールから再結晶して、表題化合物 (4.27 g, 収率62%) を得た。

融点213-214°C。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ 1.84-1.90 (2H, m), 2.68 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 2.89-

2.97 (2H, m), 3.25-3.28 (2H, m), 3.51 (2H, t, J = 7.1 Hz), 6.53 (1H, t, J = 7.3 Hz), 6.90 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.90 (1H, d, J = 7.3 Hz), 6.96-7.00 (1H, m), 8.18 (3H, s).

5 参考例 3 1 (2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル)アセトニトリル

参考例 2 9 と同様の方法により、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリンの代わりに 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピンを用いて表題化合物を油状物として得た。収率57%。

10 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.60-1.66 (2H, m), 1.77-1.83 (2H, m), 2.77-2.80 (2H, m), 3.08-3.11 (2H, m), 4.06 (2H, s), 6.97 (1H, dt, J = 1.0, 7.3 Hz), 7.07 (1H, dd, J = 1.0, 7.8 Hz), 7.14 (1H, dd, J = 1.5, 7.3 Hz), 7.20 (1H, dt, J = 1.5, 7.8 Hz).

参考例 3 2 2-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル)エチルアミン

15 水素化リチウムアルミニウム (0.474 g, 12.5 mmol) のジエチルエーテル (10 mL) 懸濁液に塩化アルミニウム (1.67 g, 12.5 mmol) のジエチルエーテル (10 mL) 溶液を室温で滴下した。5分後、反応液に(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル)アセトニトリル (2.10 g, 11.3 mmol) のジエチルエーテル (10 mL) 溶液を滴下し、得られる混合物を1時間攪拌した。反応液に水を少しづつ加えて反応を止め、さらに8 M水酸化ナトリウム水溶液を加えて不溶物を溶解した。得られる混合物をジクロロメタンで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗い、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/テトラヒドロフラン = 1/0-0/1) で精製して、表題化合物 (1.92 g, 収率89%) を油状物として得た。

25 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.31 (2H, brs), 1.58-1.64 (2H, m), 1.70-1.75 (2H, m), 2.78-2.81 (2H, m), 2.82-2.85 (2H, m), 2.90-2.93 (2H, m), 3.20-3.23 (2H, m), 6.88 (1H, dt, J = 1.1, 7.4 Hz), 6.94-6.98 (1H, m), 7.11-7.16 (2H, m).

参考例 3 3 5-[3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]プロピル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-カルボン酸エチル

参考例 1 と同様の方法により、Boc- β -アラニンの代わりに4-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノ)酪酸を用いて表題化合物を油状物として得た。収率50%。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.44 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.44 (9H, s), 2.02-2.10 (2H, m), 3.03 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 3.15-3.28 (2H, m), 4.51 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.63 (1H, brs),

参考例 3 4 5-(3-アミノプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボン酸エチル塩酸塩

参考例 2 と同様の方法により、5-[2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]エチル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボン酸エチルの代わりに5-[3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]プロピル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボン酸エチルを用いて表題化合物を得た。

融点144-145°C (酢酸エチル/エタノールから再結晶)。

参考例 3 5 5-[3-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]プロピル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボン酸エチル

参考例 3 と同様の方法により、5-(2-アミノエチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボン酸エチル塩酸塩の代わりに5-(3-アミノプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボン酸エチル塩酸塩を用いて表題化合物を得た。

融点158-159°C (酢酸エチルから再結晶)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.43 (3H, t, $J = 6.8$ Hz), 2.15-2.28 (2H, m), 3.13 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.57-3.66 (2H, m), 4.49 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 6.53 (1H, brs), 7.33-7.48 (3H, m), 7.57-7.72 (4H, m), 7.82-7.88 (2H, m).

参考例 3 6 [(2-モルホリノ-3-フェノキシプロピル)アミノ](オキソ)酢酸エチル

2-モルホリノ-3-フェノキシプロピルアミン (390 mg, 1.65 mmol)、しゅう酸ジエチル (265 mg, 1.82mmol) のエタノール (5 mL) 溶液に、20%ナトリウムエトキシドエタノール溶液 (122 mg, 0.36 mmol) を加え、得られる混合物を室温で6時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 1/1) で精製し

て、表題化合物 (400 mg, 収率72%) を油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.40 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.61-2.66 (2H, m), 2.82-2.87 (2H, m), 3.03-3.07 (1H, m), 3.36-3.43 (1H, m), 3.68-3.76 (5H, m), 4.01-4.05 (1H, m), 4.11-4.17 (1H, m), 4.37 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 6.90 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.98 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 7.28-7.32 (2H, m), 7.80 (1H, brs).
5 参考例 37 2-ヒドラジノ-N-(2-モルホリノ-3-フェノキシプロピル)-2-オキソアセトアミド

[(2-モルホリノ-3-フェノキシプロピル) アミノ] (オキソ) 酢酸エチル (380 mg, 1.13 mmol) のエタノール (5 mL) 溶液に、ヒドラジン-水和物 (85 mg, 1.69 mmol) を加え、得られる混合物を室温で4時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をジイソプロピルエーテルから結晶化させて、表題化合物 (348 mg, 収率96%) を得た。

融点148-149°C。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2.61-2.66 (2H, m), 2.81-2.86 (2H, m), 3.02-3.05 (1H, m), 3.37-3.44 (1H, m), 3.64-3.77 (5H, m), 3.96 (2H, d, $J = 4.8$ Hz), 4.01-4.05 (1H, m), 4.13-4.17 (1H, m), 6.90 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.98 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.28-7.32 (2H, m), 7.96 (1H, brs), 8.47 (1H, brs).

参考例 38 [2-(メチルカルバモイル)エチル]カルバミン酸tert-ブチル

N-(tert-ブトキシカルボニル)- β -アラニン (1.89 g, 10.0 mmol) および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ェイト (4.42 g, 10.0 mol) のアセトニトリル (20 mL) 溶液に40%メチルアミンメタノール溶液 (2.33 g, 30.0 mmol) を加え、得られる混合物を室温で16時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をジイソプロピルエーテルから結晶化させて、表題化合物 (1.10 g, 収率54%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.43 (9H, s), 2.39 (2H, t, $J = 5.6$ Hz), 2.65 (3H, d, $J = 9.6$ Hz), 3.38-3.43 (2H, m), 5.18 (1H, brs), 5.76 (1H, brs).

参考例 39 [2-(メチルチオカルバモイル)エチル]カルバミン酸tert-ブチル

[2-(メチルカルバモイル)エチル]カルバミン酸tert-ブチル (600 mg, 3.00 mmol) とローソン試薬 (607 mg, 1.50 mmol) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液を窒素雰囲気下、室温で16時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 6/4) で精製して、表
5 題化合物 (660 mg, 収率100%) を油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.43 (9H, s), 2.87 (2H, t, $J = 5.6$ Hz), 3.19 (3H, d, $J = 4.8$ Hz), 3.52-3.57 (2H, m), 5.08 (1H, brs), 7.99 (1H, brs).

参考例 40 [2-[4-メチル-5-[[2-(2-モルホリノ-3-フェノキシプロピル)アミノ]カルボニル]-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]エチル]カルバミン酸tert-ブチル

10 [2-(メチルチオカルバモイル)エチル]カルバミン酸tert-ブチル (109 mg, 0.500 mmol) とヨウ化メチル (5 mL) の混合物を窒素雰囲気下、室温で16時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。

15 得られた残渣と2-ヒドラジノ-N-(2-モルホリノ-3-フェノキシプロピル)-2-オキソアセトアミド (161 mg, 0.500 mmol) のトルエン (10 mL) 溶液を窒素雰囲気下、100°Cで16時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をヘキサン/酢酸エチルから結晶化させて、
20 表題化合物 (173 mg, 収率71%) を得た。

融点135-136°C。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.42 (9H, s), 2.65-2.69 (2H, m), 2.86-2.94 (4H, m), 3.07-3.11 (1H, m), 3.45-3.53 (1H, m), 3.65-3.83 (7H, m), 3.92 (3H, s), 4.03-4.07 (1H, m), 4.16-4.20 (1H, m), 5.35 (1H, brs), 6.92 (2H, d, $J =$
25 8.0 Hz), 6.98 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 7.28-7.32 (2H, m), 7.99 (1H, brs).

参考例 41 N-(2-シアノエチル)ビフェニル-4-カルボキサミド

3-アミノプロピオニトリル (7.38 mL, 100 mmol) とトリエチルアミン (13.9 mL, 100 mmol) のテトラヒドロフラン (400 mL) 溶液に塩化4-ビフェニルカルボニル (21.7 g, 100 mmol) を室温で少しずつ加え、得られる混合物を30

分間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水と飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をヘキサン/酢酸エチル (1/1) で洗浄して、表題化合物 (24.4 g, 収率97%) を得た。

融点170-171°C。

- 5 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2.78 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 3.75 (2H, q, $J = 6.4$ Hz), 6.67 (1H, t, $J = 5.0$ Hz), 7.38-7.42 (1H, m), 7.45-7.50 (2H, m), 7.60-7.63 (2H, m), 7.66-7.69 (2H, m), 7.85-7.88 (2H, m).

参考例 4 2 N-[3-アミノ-3-(ヒドロキシイミノ)プロピル]ビフェニル-4-カルボキサミド

- 10 N-(2-シアノエチル)ビフェニル-4-カルボキサミド (11.8 g, 47.3 mmol)、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (4.93 g, 71.0 mmol) および酢酸ナトリウム (5.82 g, 71.0 mmol) のエタノール (150 mL) 懸濁液を18時間加熱還流した。冷却後、反応液を水に注ぎ、結晶をろ取した。ろ液を酢酸エチルで3回抽出し、合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルで洗浄し、先程ろ取した結晶と合わせてメタノールから再結晶して、表題化合物 (6.10 g, 収率46%) を得た。

融点239-240°C。

- 15 $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ 2.28 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 3.44-3.49 (2H, m), 5.43 (2H, s), 7.39-7.43 (1H, m), 7.48-7.52 (2H, m), 7.72-7.75 (2H, m), 7.75-7.78 (2H, m), 7.92-7.95 (2H, m), 8.49 (1H, t, $J = 5.5$ Hz), 8.86 (1H, s).

参考例 4 3 3-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-カルボン酸エチル

- 25 N-[3-アミノ-3-(ヒドロキシイミノ)プロピル]ビフェニル-4-カルボキサミド (2.83 g, 10.0 mmol) のピリジン (30 mL) 溶液にクロロオキシ酢酸エチル (1.68 mL, 15.0 mmol) を室温で滴下し、得られる混合物を90°Cで30分間攪拌した。冷却後、反応液を減圧濃縮し、残渣を酢酸エチルで希釈した。得られる溶液を水、1 M塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製した後、酢酸エチルから再結晶して、表題化合物

(2.54 g, 収率70%) を得た。

融点140-141°C。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.47 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.22 (2H, t, $J = 6.1$ Hz),
3.96 (2H, q, $J = 6.1$ Hz), 4.54 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 6.75 (1H, t, $J = 5.0$
5 Hz), 7.37-7.41 (1H, m), 7.45-7.48 (2H, m), 7.59-7.62 (2H, m), 7.64-7.67
(2H, m), 7.83-7.86 (2H, m).

参考例 4 4 N-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)エチル]ビフェニル-4-カルボキサ
ミド

N-(2-シアノエチル)ビフェニル-4-カルボキサミド (2.50 g, 10.0 mmol)、ア
10 ジ化トリメチルシリル (2.65 mL, 20.0 mmol) および酸化n-ジブチルスズ(IV)
(0.747 g, 3.00 mmol) のトルエン (50 mL) 懸濁液を窒素雰囲気下で3時間加熱
還流した。冷却後、反応液を1 M水酸化ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで
洗浄した後、水層を6 M塩酸で酸性にした。析出した結晶をろ取り、エタノール
から再結晶して、表題化合物 (1.99 g, 収率68%) を得た。

15 融点251-252°C。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ 3.18 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.63-3.68 (2H, m), 7.39-
7.43 (1H, m), 7.47-7.52 (2H, m), 7.71-7.74 (2H, m), 7.75-7.79 (2H, m),
7.90-7.93 (2H, m), 8.73 (1H, t, $J = 5.6$ Hz).

20 参考例 4 5 5-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-1,3,4-オキサ
ジアゾール-2-カルボン酸エチル

N-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)エチル]ビフェニル-4-カルボキサミド (2.93
g, 10.0 mmol) とトリエチルアミン (4.18 mL, 30.0 mmol) のテトラヒドロフラ
ン (100 mL) 懸濁液にクロロオキシ酢酸エチル (3.35 mL, 30.0 mmol) を室温で
滴下し、得られる混合物を60°Cで2時間攪拌した。冷却後、反応液を酢酸エチル
25 で希釈し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗い、硫酸マ
グネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルから再結晶して、表
題化合物 (1.99 g, 収率54%) を得た。

融点145-146°C。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.45 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.29 (2H, t, $J = 5.9$ Hz),

4.03 (2H, q, J = 6.1 Hz), 4.52 (2H, q, J = 7.1 Hz), 6.99 (1H, t, J = 5.6 Hz), 7.37-7.41 (1H, m), 7.44-7.49 (2H, m), 7.59-7.62 (2H, m), 7.64-7.67 (2H, m), 7.83-7.86 (2H, m).

参考例 4 6 (3-ヒドラジノ-3-オキソプロピル)カルバミン酸tert-ブチル

- 5 Boc-β-アラニンエチルエステル (21.3 g, 98.0 mmol) とヒドラジン-水和物 (23.8 mL, 490 mmol) のエタノール (200 mL) 溶液を24時間加熱還流した。冷却後、反応液を減圧濃縮し、残渣をヘキサン/酢酸エチル (2/1) で洗浄した後、酢酸エチルから再結晶して、表題化合物 (16.3 g, 収率82%) を得た。

融点105-106°C。

- 10 ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.44 (9H, s), 2.39 (2H, t, J = 5.9 Hz), 3.42 (2H, q, J = 6.1 Hz), 3.90 (2H, d, J = 3.9 Hz), 5.10 (1H, brs), 7.02 (1H, brs).

参考例 4 7 [N'-[3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]プロピオニル]ヒドラジノ]オキソ酢酸エチル

- 15 (3-ヒドラジノ-3-オキソプロピル)カルバミン酸tert-ブチル (10.0 g, 49.2 mmol) とトリエチルアミン (6.86 mL, 49.2 mmol) のテトラヒドロフラン (200 mL) 溶液にクロロオキソ酢酸エチル (5.50 mL, 49.2 mmol) を室温で滴下し、得られる混合物を1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水と飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮して、表題化合物 (12.2 g, 収率81%) を油状物として得た。

- 20 ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.40 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.43 (9H, s), 2.56 (2H, t, J = 5.9 Hz), 3.47 (2H, q, J = 6.3 Hz), 4.39 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.13 (1H, brs), 8.89 (1H, brs), 9.31 (1H, brs).

参考例 4 8 5-[2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]エチル]-1,3,4-チアジアゾール-2-カルボン酸エチル

- 25 [N'-[3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]プロピオニル]ヒドラジノ]オキソ酢酸エチル (12.1 g, 40.0 mmol) とローソン試薬 (16.2 g, 40.0 mmol) のアセトニトリル (200 mL) 懸濁液を室温で24時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水で1回、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で6回、飽和食塩水で1回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマ

トグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル = 1/1）で精製して、表題化合物（6.57 g, 収率55%）を油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.43 (9H, s), 1.46 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.38 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 3.63 (2H, q, $J = 6.1$ Hz), 4.51 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 5.05 (1H, 5 brs).

参考例 49 5-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-1,3,4-チアジアゾール-2-カルボン酸エチル

5-[2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]エチル]-1,3,4-チアジアゾール-2-カルボン酸エチル (6.54 g, 21.7 mmol) の酢酸エチル (50 mL) 溶液に4 N塩化水素酢酸エチル溶液 (50 mL) を加え、得られる混合物を室温で1時間攪拌した。析出した結晶をろ取し、酢酸エチルで洗浄して、5-(2-アミノエチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-カルボン酸エチル塩酸塩を吸湿性の結晶として得た。

得られた塩酸塩、テトラヒドロフラン (150 mL) および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (150 mL) の混合溶液に塩化4-ビフェニルカルボニル (4.70 g, 21.7 mmol) を室温で少しずつ加え、得られる混合物を1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水と飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール = 10/1）で精製した後、テトラヒドロフランから再結晶して、表題化合物 (6.02 g, 収率73%) を得た。

20 融点135-136°C

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.45 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.51 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 4.03 (2H, q, $J = 6.0$ Hz), 4.51 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 7.10 (1H, t, $J = 5.6$ Hz), 7.37-7.41 (1H, m), 7.45-7.49 (2H, m), 7.59-7.62 (2H, m), 7.64-7.67 (2H, m), 7.84-7.87 (2H, m).

25 参考例 50 1-(4-ビフェニルカルボニル)アジリジン

2-プロモエチルアミン臭化水素酸塩 (6.15 g, 30.0 mmol)、テトラヒドロフラン (150 mL) および1 M炭酸ナトリウム水溶液 (150 mL) の混合溶液に塩化4-ビフェニルカルボニル (6.50 g, 30.0 mmol) を室温で少しずつ加え、得られる混合物を18時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水と飽和食塩水で洗い、

硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル = 2/1-1/1）で精製して、表題化合物（5.17 g, 収率77%）を得た。

融点123-124°C。

- 5 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 4.09 (2H, t, $J = 9.5$ Hz), 4.46 (2H, q, $J = 9.5$ Hz), 7.36-7.40 (1H, m), 7.44-7.48 (2H, m), 7.61-7.67 (4H, m), 8.00-8.03 (2H, m).

参考例 5 1 1-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル

- 10 1-(4-ビフェニルカルボニル)アジリジン (4.96 g, 22.2 mmol) と1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (3.11 g, 22.2 mmol) のトルエン (30 mL) 溶液を7日間加熱還流した。冷却後、反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル = 1/1-0/1）で精製した後、酢酸エチルから再結晶して、表題化合物 (1.04 g, 収率13%) を得た。

- 15 融点144-145°C。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.33 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.93-3.97 (2H, m), 4.29 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.39-4.42 (2H, m), 6.89 (1H, t, $J = 5.4$ Hz), 7.37-7.42 (1H, m), 7.45-7.49 (2H, m), 7.59-7.62 (2H, m), 7.65-7.68 (2H, m), 7.80-7.83 (2H, m), 7.92 (1H, s), 7.99 (1H, s).

- 20 参考例 5 2 1-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸

1-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (909 mg, 2.50 mmol)、1 M水酸化ナトリウム水溶液 (7.5 mL)、テトラヒドロフラン (7.5 mL) およびエタノール (7.5 mL) の混合溶液を室温で終夜攪拌した。反応液を水に注ぎ、1 M塩酸 (7.5 mL) を加えた。析出した結晶をろ取し、メタノールから再結晶して、表題化合物 (775 mg, 収率92%) を得た。

融点242-243°C。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ 3.69 (2H, q, $J = 5.9$ Hz), 4.35 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), 7.39-7.43 (1H, m), 7.47-7.52 (2H, m), 7.71-7.74 (2H, m), 7.75-7.78 (2H,

m), 7.82 (1H, s), 7.88-7.91 (2H, m), 8.24 (1H, s), 8.64 (1H, t, $J = 5.4$ Hz), 12.30 (1H, brs).

参考例 5 3 [2-[3-[[2-モルホリノ-3-フェノキシプロピル)アミノ]カルボニル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]エチル]カルバミン酸tert-ブチル

- 5 実施例 1 と同様の方法により、5-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボン酸エチルの代わりに5-[2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]エチル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボン酸エチルを、2,2-ジフェニルエチルアミンの代わりに2-モルホリノ-3-フェノキシプロピルアミンを用いて表題化合物を得た。収率77%。

- 10 融点107-108°C (酢酸エチル/ジイソプロピルエーテルから結晶化)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.43 (9H, s), 2.62-2.72 (2H, m), 2.83-2.93 (2H, m), 3.06-3.23 (3H, m), 3.45-3.55 (1H, m), 3.59-3.80 (6H, m), 3.82-4.92 (1H, m), 4.06 (1H, dd, $J = 4.1, 7.4$ Hz), 4.18 (1H, dd, $J = 4.2, 7.2$ Hz), 5.01 (1H, brs), 6.92 (2H, t, $J = 5.7$ Hz), 6.99 (1H, t, $J = 5.6$ Hz), 7.30 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 7.70 (1H, brs).

参考例 5 4 5-(2-アミノエチル)-N-(2-モルホリノ-3-フェノキシプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボキサミド

- 20 [2-[3-[[2-モルホリノ-3-フェノキシプロピル)アミノ]カルボニル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]エチル]カルバミン酸tert-ブチル (2.50 g, 5.26 mmol) のジクロロメタン (20 mL) 溶液にトリフルオロ酢酸 (10 mL) を加え、得られる混合物を室温で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をジクロロメタンで希釈した。この溶液を1 M水酸化ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗い、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮して、表題化合物 (1.87 g, 収率95%) を得た。

- 25 融点93-94°C。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.44 (2H, brs), 2.64-2.69 (2H, m), 2.85-2.90 (2H, m), 3.09-3.15 (3H, m), 3.25 (2H, t, $J = 6.5$ Hz), 3.50 (1H, ddd, $J = 3.7, 9.3, 13.9$ Hz), 3.68-3.78 (4H, m), 3.86 (1H, ddd, $J = 5.7, 6.7, 13.9$ Hz), 4.06 (1H, dd, $J = 5.4, 9.8$ Hz), 4.18 (1H, dd, $J = 5.4, 9.8$ Hz), 6.90-6.94 (2H,

m), 6.97-7.01 (1H, m), 7.28-7.33 (2H, m), 7.73 (1H, brs).

参考例 5 5 5-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-N-(2-モルホリ
ノ-3-フェノキシプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボキサミド

後述の実施例 5 と同様の方法により、4'-エチルビフェニル-4-カルボン酸の代
5 わりに4-ビフェニルカルボン酸を用いて表題化合物を得た。収率54%。

融点168-169°C (酢酸エチルから結晶化)。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.53-2.63 (2H, m), 2.69-2.79 (2H, m), 3.05-3.15 (1H,
m), 3.29 (2H, t, J = 5.1 Hz), 3.33-3.59 (6H, m), 3.73 (2H, q, J = 4.7
Hz), 4.02 (1H, dd, J = 3.6, 7.8 Hz), 4.12 (1H, dd, J = 4.5, 7.8 Hz),
10 6.89-6.98 (3H, m), 7.24-7.32 (2H, m), 7.41 (1H, t, J = 5.4 Hz), 7.49 (2H,
t, J = 5.7 Hz), 7.20 (2H, d, J = 5.7 Hz), 7.76 (2H, d, J = 6.3 Hz), 7.90
(2H, d, J = 6.3 Hz), 8.77 (1H, t, J = 4.4 Hz), 8.81 (1H, t, J = 4.4 Hz).

参考例 5 6 [[3-[(2-モルホリノ-3-フェノキシプロピル)アミノ]カルボニル]-
1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]メチル]カルバミン酸tert-ブチル

15 5-[[tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-
カルボン酸エチル (1.36 g, 5.00 mmol)、2-モルホリノ-3-フェノキシプロピル
アミン (1.18 g, 5.00 mmol) およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン (1.74 mL,
10.0 mmol) のアセトニトリル (10 mL) 溶液を窒素雰囲気下で10時間加熱還流し
た。冷却後、反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー
20 (ヘキサン/酢酸エチル = 1/4-0/1) で精製して、表題化合物 (1.67 g, 収率
72%) を得た。

非晶質。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.46 (9H, s), 2.64-2.69 (2H, m), 2.85-2.90 (2H, m),
3.07-3.14 (1H, m), 3.47-3.54 (1H, m), 3.68-3.78 (4H, m), 3.83-3.89 (1H,
25 m), 4.06 (1H, dd, J = 5.4, 9.8 Hz), 4.17 (1H, dd, J = 5.4, 9.8 Hz), 4.66
(2H, d, J = 5.1 Hz), 5.23 (1H, brs), 6.90-6.93 (2H, m), 6.97-7.01 (1H,
m), 7.29-7.33 (2H, m), 7.69 (1H, brs).

参考例 5 7 5-[[3-(4-ビフェニル)ウレイド]メチル]-N-(2-モルホリノ-3-フ
ェノキシプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボキサミド

[[3-[[2-モルホリノ-3-フェノキシプロピル)アミノ]カルボニル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]メチル]カルバミン酸tert-ブチル (462 mg, 1.00 mmol) のジクロロメタン (4 mL) 溶液にトリフルオロ酢酸 (2 mL) を加え、得られる混合物を室温で1時間攪拌した。反応液をジクロロメタンで希釈し、2 M水酸化ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗い、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。

得られた残渣のテトラヒドロフラン (3 mL) 溶液にイソシアン酸4-ビフェニル (195 mg, 1.00 mmol) を室温に加え、得られる混合物を10分間かくはんした。析出した結晶をろ取し、ヘキサン/テトラヒドロフラン (2/1) で洗浄して、表題化合物 (443 mg, 収率80%) を得た。

10 融点217-218°C。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ 2.56-2.61 (2H, m), 2.73-2.78 (2H, m), 3.08-3.14 (1H, m), 3.38-3.45 (1H, m), 3.49-3.62 (5H, m), 4.02 (1H, dd, $J = 4.8, 10.4$ Hz), 4.13 (1H, dd, $J = 6.0, 10.4$ Hz), 4.68 (2H, d, $J = 5.6$ Hz), 6.91-6.96 (4H, m), 7.26-7.32 (3H, m), 7.41-7.45 (2H, m), 7.49-7.52 (2H, m), 7.55-7.58 (2H, m), 7.61-7.63 (2H, m), 8.84 (1H, t, $J = 5.6$ Hz), 9.06 (1H, s).

参考例 58 5-[2-[(3-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-N-(2-モルホリノ-3-フェノキシプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボキサミド

実施例 4 と同様の方法により、4-(2-チエニル)安息香酸の代わりに3-ビフェニルカルボン酸を用いて表題化合物を得た。収率34%。

非晶質。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2.60-2.65 (2H, m), 2.81-2.86 (2H, m), 3.03-3.10 (1H, m), 3.36 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 3.48 (1H, ddd, $J = 3.4, 9.3, 13.9$ Hz), 3.64-3.73 (4H, m), 3.84 (1H, ddd, $J = 5.6, 6.6, 13.9$ Hz), 3.99-4.05 (3H, m), 4.15 (1H, dd, $J = 5.4, 9.8$ Hz), 6.91-6.98 (3H, m), 6.96-7.00 (1H, m), 7.27-7.32 (2H, m), 7.35-7.40 (1H, m), 7.43-7.51 (3H, m), 7.59-7.62 (2H, m), 7.67-7.74 (3H, m), 7.99 (1H, t, $J = 1.6$ Hz).

参考例 59 5-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-N-(ジフェニルメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボキサミド

実施例 2 と同様の方法により、3,3-ジフェニルプロピルアミンの代わりにジフェニルメチルアミンを、アセトニトリルの代わりにp-キシレンを用いて表題化合物を得た。収率58%。

融点193-194°C (酢酸エチルから再結晶)。

- 5 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 3.33 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), 3.97 (2H, q, $J = 6.1$ Hz), 6.46 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.84 (1H, t, $J = 6.0$ Hz), 7.27-7.41 (11H, m), 7.45-7.51 (3H, m), 7.57-7.60 (2H, m), 7.61-7.64 (2H, m), 7.80-7.83 (2H, m).

- 10 参考例 60 5-[2-[(ジフェニルアセチル)アミノ]エチル]-N-(2-モルホリノ-3-フェノキシプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボキサミド

- [2-[3-[[2-モルホリノ-3-フェノキシプロピル)アミノ]カルボニル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]エチル]カルバミン酸tert-ブチル (190 mg, 0.400 mmol) のジクロロメタン (2 mL) 溶液にトリフルオロ酢酸 (1 mL) を加え、得られる混合物を室温で30分間攪拌した。反応液をジクロロメタンで希釈し、1 M水酸化ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗い、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。

- 20 得られた残渣とトリエチルアミン (61.3 μL , 0.440 mmol) のテトラヒドロフラン (3 mL) 溶液に塩化ジフェニルアセチル (113 mg, 0.440 mmol) を室温で少しずつ加え、得られる混合物を30分間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水と飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製して、表題化合物 (134 mg, 収率59%) を得た。

非晶質。

- 25 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2.64-2.69 (2H, m), 2.84-2.89 (2H, m), 3.07-3.13 (1H, m), 3.22 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 3.48-3.55 (1H, m), 3.67-3.89 (7H, m), 4.07 (1H, dd, $J = 5.5, 9.9$ Hz), 4.18 (1H, dd, $J = 5.5, 9.9$ Hz), 4.90 (1H, s); 6.08 (1H, t, $J = 6.2$ Hz), 6.90-6.94 (2H, m), 6.97-7.01 (1H, m), 7.18-7.33 (11H, m), 7.59-7.62 (2H, m).

参考例 61 5-[2-[(3,3-ジフェニルプロピオニル)アミノ]エチル]-N-(2-モルホ

リノ-3-フェノキシプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボキサミド

実施例4と同様の方法により、4-(2-チエニル)安息香酸の代わりに3,3-ジフェニルプロピオン酸を用いて表題化合物を得た。収率45%。

非晶質。

- 5 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2.65-2.70 (2H, m), 2.86-2.91 (6H, m), 3.09-3.15 (1H, m), 3.51-3.57 (1H, m), 3.61 (2H, q, $J = 6.1$ Hz), 3.69-3.78 (4H, m), 3.88 (1H, td, $J = 6.2, 13.7$ Hz), 4.08 (1H, dd, $J = 5.4, 9.8$ Hz), 4.19 (1H, dd, $J = 5.4, 9.8$ Hz), 4.51 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 5.91 (1H, t, $J = 6.1$ Hz), 6.91-6.94 (2H, m), 6.97-7.01 (1H, m), 7.11-7.15 (2H, m), 7.17-7.24 (8H, m), 7.28-7.33 (2H, m), 7.64-7.66 (1H, m).

参考例62 5-(4-ビフェニルアミノ)-5-オキシ吉草酸エチル

- 4-ビフェニルカルバミン酸tert-ブチル (2.15 g, 8.00 mmol) の酢酸エチル (25 mL) 溶液に4 N塩化水素酢酸エチル溶液 (25 mL) を加え、得られる混合物を室温で2時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、1 M水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。

- 得られた残渣とトリエチルアミン (1.15 mL, 8.00 mmol) のテトラヒドロフラン (35 mL) 溶液に5-クロロ-5-オキシ吉草酸エチル (1.25 mL, 8.00 mmol) を室温で滴下し、得られる混合物を30分間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水と飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/テトラヒドロフラン = 1/1) で精製した後、ヘキサン/テトラヒドロフランから再結晶して、表題化合物 (2.32 g, 収率93%) を得た。

融点133-134°C。

- 25 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.28 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.08 (2H, quintet, $J = 7.1$ Hz), 2.44-2.48 (4H, m), 4.16 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 7.31-7.35 (1H, m); 7.41-7.45 (2H, m), 7.50 (1H, brs), 7.55-7.61 (6H, m).

参考例63 5-(4-ビフェニルアミノ)-5-オキシ吉草酸

参考例52と同様の方法により、1-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]

エチル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルの代わりに5-(4-ビフェニルアミノ)-5-オキソ吉草酸エチルを用いて表題化合物を得た。収率98%。

融点205-206°C (酢酸エチルから再結晶)。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.82 (2H, quintet, J = 7.3 Hz), 2.29 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.38 (2H, t, J = 7.3 Hz), 7.30-7.34 (1H, m), 7.42-7.46 (2H, m), 7.59-7.65 (4H, m), 7.67-7.71 (2H, m), 10.00 (1H, s), 12.10 (1H, brs).

参考例 6 4 5-[4-(4-ビフェニルアミノ)-4-オキソブチル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボン酸エチル

参考例 1 と同様の方法により、Boc-β-アラニンの代わりに5-(4-ビフェニルアミノ)-5-オキソ吉草酸を用いて表題化合物を得た。収率29%。

融点152-153°C (酢酸エチルから再結晶)。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.45 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.32 (2H, quintet, J = 7.2 Hz), 2.54 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.15 (2H, t, J = 7.2 Hz), 4.51 (2H, q, J = 7.1 Hz), 7.31-7.35 (1H, m), 7.41-7.45 (2H, m), 7.35-7.62 (7H, m).

参考例 6 5 5-[4-(4-ビフェニルアミノ)-4-オキソブチル]-N-(2-モルホリノ-3-フェノキシプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボキサミド

実施例 3 と同様の方法により、5-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボン酸エチルの代わりに5-[4-(4-ビフェニルアミノ)-4-オキソブチル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボン酸エチルを、4,4-ジフェニルブチルアミン塩酸塩の代わりに2-モルホリノ-3-フェノキシプロピルアミン二塩酸塩を用いて表題化合物を得た。収率58%。

融点117-118°C (ヘキサン/酢酸エチルから結晶化)。

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.32 (2H, quintet, J = 7.2 Hz), 2.57 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.63-2.68 (2H, m), 2.84-2.89 (2H, m), 3.07-3.15 (3H, m), 3.50 (1H, ddd, J = 3.7, 9.3, 14.0 Hz), 3.68-3.78 (4H, m), 3.84 (1H, td, J = 6.1, 14.0 Hz), 4.05 (1H, dd, J = 5.4, 9.8 Hz), 4.16 (1H, dd, J = 5.6, 9.8 Hz), 6.90-6.93 (2H, m), 6.96-7.00 (1H, m), 7.28-7.34 (3H, m), 7.40-7.44 (2H, m), 7.54-7.58 (4H, m), 7.60-7.63 (2H, m), 7.68 (1H, brs), 7.74 (1H, dd, J = 2.9, 4.6 Hz).

参考例 6 6 N-[2-(2-チエニル)エチル]ビフェニル-4-カルボキサミド

2-(2-アミノエチル)チオフェン (3.18 g, 25.0 mmol) とトリエチルアミン (3.48 mL, 25.0 mmol) のテトラヒドロフラン (75 mL) 溶液に塩化4-ビフェニルカルボニル (5.42 g, 25.0 mmol) を室温で少しずつ加え、得られる混合物を
5 30分間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水と飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をヘキサン/酢酸エチル (1/1) で洗淨して、表題化合物 (7.40 g, 収率96%) を得た。

融点164-165°C。

¹H NMR (CDCl₃) δ 3.18 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.77 (2H, q, J = 6.4 Hz),
10 6.31 (1H, t, J = 4.9 Hz), 6.90 (1H, dd, J = 1.2, 3.4 Hz), 6.98 (1H, dd, J = 3.4, 5.1 Hz), 7.20 (1H, dd, J = 1.2, 5.1 Hz), 7.37-7.41 (1H, m), 7.44-7.48 (2H, m), 7.59-7.62 (2H, m), 7.63-7.66 (2H, m), 7.79-7.82 (2H, m).

参考例 6 7 5-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]チオフェン-2-
15 カルボン酸

N-[2-(2-チエニル)エチル]ビフェニル-4-カルボキサミド (7.38 g, 24.0 mmol) とN,N,N',N'-テトラメチルエチレンジアミン (7.97 mL, 52.8 mmol) のテ
トラヒドロフラン (100 mL) 溶液に1.6 M n-ブチルリチウムヘキサン溶液 (33.0 mL, 52.8 mmol) を-78°Cで滴下し、得られる混合物を20分間攪拌した。反応液に
20 二炭酸ジ-tert-ブチル (12.6 mL, 55.0 mmol) を-78°Cで加え、得られる混合物を室温まで昇温した。反応液を酢酸エチルで希釈し、0.5 M塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。

得られた残渣のジクロロメタン (100 mL) 溶液にトリフルオロ酢酸 (50 mL)
25 を加え、得られる混合物を室温で64時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣を酢酸エチルで希釈した。析出した結晶をろ取し、テトラヒドロフランに溶解した。得られる溶液を活性炭で処理し、減圧濃縮した。残渣をテトラヒドロフランから再結晶して、表題化合物 (1.66 g, 収率20%) を得た。

融点223-224°C。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3.13 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 3.56 (2H, q, $J = 6.4$ Hz), 7.00 (1H, d, $J = 3.7$ Hz), 7.39-7.43 (1H, m), 7.48-7.52 (2H, m), 7.58 (1H, d, $J = 3.7$ Hz), 7.72-7.75 (2H, m), 7.77-7.80 (2H, m), 7.92-7.95 (2H, m), 8.71 (1H, t, $J = 5.5$ Hz), 12.92 (1H, brs).

5 参考例 68 5-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-N-(2-モルホリノ-3-フェノキシプロピル)チオフェン-2-カルボキサミド

実施例 59 と同様の方法により、1-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸の代わりに5-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]チオフェン-2-カルボン酸を用いて表題化合物を得た。収率

10 55%。

融点178-179°C (アセトンから再結晶)。

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.63-2.68 (2H, m), 2.85-2.90 (2H, m), 3.07-3.13 (1H, m), 3.20 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.41 (1H, ddd, $J = 3.2, 9.5, 13.7$ Hz), 3.67-3.83 (7H, m), 4.05 (1H, dd, $J = 5.1, 9.9$ Hz), 4.16 (1H, dd, $J = 5.6, 9.9$ Hz), 6.38 (1H, t, $J = 5.7$ Hz), 6.77 (1H, dd, $J = 2.7, 6.1$ Hz), 6.88-6.92 (2H, m), 6.96-7.00 (1H, m), 7.28-7.32 (2H, m), 7.37-7.41 (2H, m), 7.45-7.49 (2H, m), 7.59-7.62 (2H, m), 7.64-7.67 (2H, m), 7.80-7.83 (3H, m).

15

参考例 69 5-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-N-[2-(ジフェニルアミノ)エチル]チオフェン-2-カルボキサミド

20

実施例 59 と同様の方法により、1-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸の代わりに5-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]チオフェン-2-カルボン酸を、2-モルホリノ-3-フェノキシプロピルアミン二塩酸塩の代わりにN,N-ジフェニルエタン-1,2-ジアミン塩酸塩

25 を用いて表題化合物を得た。収率68%。

融点228-229°C (酢酸エチルから再結晶)。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3.09 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 3.39-3.44 (2H, m), 3.54 (2H, q, $J = 6.6$ Hz), 3.79-3.83 (2H, m), 6.91-6.95 (3H, m), 7.02-7.05 (4H, m), 7.24-7.30 (4H, m), 7.39-7.43 (1H, m), 7.48-7.52 (3H, m), 7.72-7.75

(2H, m), 7.76-7.80 (2H, m), 7.92-7.95 (2H, m), 8.55 (1H, t, J = 5.7 Hz),
8.70 (1H, t, J = 5.5 Hz).

参考例 70 2-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]チアゾール-4-
カルボン酸エチル

- 5 参考例 3 と同様の方法により、5-(2-アミノエチル)-1,2,4-オキサジアゾール-
3-カルボン酸エチル塩酸塩の代わりに2-(2-アミノエチル)チアゾール-4-カルボ
ン酸エチル塩酸塩を用いて表題化合物を得た。収率56%。

融点124-125°C (ヘキサン/酢酸エチルから再結晶)。

- ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.42 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.38 (2H, t, J = 6.0 Hz),
10 3.95 (2H, q, J = 6.0 Hz), 4.44 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.28-7.33 (1H, m),
7.37-7.42 (1H, m), 7.46 (2H, t, J = 7.5 Hz), 7.60-7.63 (2H, m), 7.66 (2H,
d, J = 8.2 Hz), 7.91 (2H, d, J = 8.2 Hz), 8.09 (1H, s).

参考例 71 2-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]チアゾール-4-
カルボン酸

- 15 参考例 52 と同様の方法により、1-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]
エチル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルの代わりに2-[2-[(4-ビフェニル
カルボニル)アミノ]エチル]チアゾール-4-カルボン酸エチルを用いて表題化合物
を得た。収率97%。

融点219-220°C (ヘキサン/酢酸エチルから再結晶)。

- 20 ¹H NMR (CDCl₃ + DMSO-d₆) δ 3.40 (2H, t, J = 6.5 Hz), 3.86 (2H, q, J =
6.5 Hz), 7.38 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.45-7.48 (2H, m), 7.62 (2H, d, J =
7.8 Hz), 7.65 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.95 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.10 (1H,
s), 8.18-8.21 (1H, m).

- 25 参考例 72 2-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-N-(2-モルホリ
ノ-3-フェノキシプロピル)チアゾール-4-カルボキサミド

実施例 59 と同様の方法により、1-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]
エチル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸の代わりに2-[2-[(4-ビフェニルカルボ
ニル)アミノ]エチル]チアゾール-4-カルボン酸を用いて表題化合物を得た。収率
96%。

融点143-144°C (ヘキサン/酢酸エチルから再結晶)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2.57-2.65 (2H, m), 2.78-2.86 (2H, m), 3.06-3.14 (1H, m), 3.37 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 3.48-3.57 (1H, m), 3.61-3.70 (4H, m), 3.76-3.83 (1H, m), 3.95 (2H, q, $J = 6.1$ Hz), 4.03 (1H, dd, $J = 5.1, 9.8$ Hz), 4.10-4.16 (1H, m), 6.67-6.71 (1H, m), 6.90 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 6.97 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.26-7.30 (2H, m), 7.37-7.41 (1H, m), 7.45 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.59 (2H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.64 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.79 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.90-7.95 (1H, m), 8.03 (1H, s).

参考例 7 3 2-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-N-[2-(ジフェニルアミノ)エチル]チアゾール-4-カルボキサミド

実施例 5 9 と同様の方法により、1-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸の代わりに2-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]チアゾール-4-カルボン酸を、2-モルホリノ-3-フェノキシプロピルアミン二塩酸塩の代わりにN,N-ジフェニルエタン-1,2-ジアミン塩酸塩を用いて表題化合物を得た。収率75%。

融点169-170°C (ヘキサン/酢酸エチルから再結晶)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 3.29-3.33 (2H, m), 3.47-3.52 (2H, m), 3.69 (2H, q, $J = 6.6$ Hz), 3.82-3.85 (2H, m), 6.93 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 7.07 (4H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.27 (4H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.41 (1H, t, $J = 7.3$ Hz), 7.49 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.71 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.77 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.93 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.14 (1H, s), 8.60 (1H, t, $J = 6.1$ Hz), 8.75 (1H, t, $J = 5.6$ Hz).

参考例 7 4 ~ 1 3 1

5-(2-アミノエチル)-N-(2-モルホリノ-3-フェノキシプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボキサミドの0.06 Mジクロロメタン溶液 (500 μL) と各種カルボン酸試薬の0.09 M N,N-ジメチルホルムアミド溶液 (500 μL) の混合液に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 (0.045 mmol) と1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.045 mmol) を混合したジクロロメタン溶液 (500 μL) を加え、室温で18時間攪拌した。ジクロロメタン (2 mL)、5%炭酸水

- 素ナトリウム水溶液 (2 mL) を加えて抽出し、上層のアルカリ性水層を除き、さらに水 (2 mL) を加えて洗浄した。フェーズセップ (ワットマン社製) を用いて水層を除き、有機層を留去し、残渣をジメチルスルホキシド/メタノール = 1/1 (500 μ L) に溶解し、分取HPLCを用いて精製して、目的化合物を純度80%以上 (LC/MS分析) で得た。

参考例 1 3 2 ~ 1 4 4

- 5-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-カルボン酸エチルの0.06 Mプロピオニトリル溶液 (500 μ L) と各種アミン試薬の0.18 Mプロピオニトリル溶液 (500 μ L) を加え、混合物を18時間加熱還流した。
- 10 有機層を留去し、残渣をジメチルスルホキシド/メタノール = 1/1 (500 μ L) に溶解した後、分取HPLCを用いて精製して、目的化合物を純度80%以上 (LC/MS分析) で得た。

参考例 7 4 ~ 1 4 4 のLC/MS分析は以下の条件により実施した。

測定機器：ウォータース社 LC/MSシステム

- 15 HPLC部：アジレント社 HP1100

MS部：マイクロマス社 ZMD

カラム：CAPCELL PAK c18UG120 S-3 μ m、1.5 \times 35 mm (資生堂製)

溶媒：A液；0.05%トリフルオロ酢酸水溶液、B液；0.04%トリフルオロ酢酸アセトニトリル溶液

- 20 グラジエントサイクル：0分 (A液/B液=90/10)、2.00分 (A液/B液=5/95)、2.75分 (A液/B液=5/95)、2.76分 (A液/B液=90/10)、3.60分 (A液/B液=90/10)

注入量：2 μ L、流速：0.5 mL/min、検出法：UV 220 nm

MS条件 イオン化法：ESI

参考例 7 4 ~ 1 4 4 の分取HPLCによる精製は以下の条件により実施した。

- 25 機器：ギルソン社ハイスループレット精製システム

カラム：YMC CombiPrep ODS-A S-5 μ m、50 \times 20 mm

溶媒：A液；0.1% ギ酸水溶液、B液；0.1% ギ酸アセトニトリル溶液

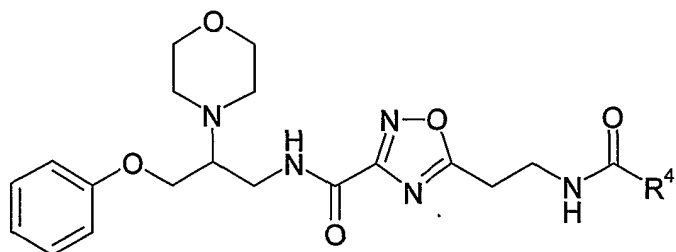
グラジエントサイクル：0分 (A液/B液=95/5)、1.00分 (A液/B液=95/5)、5.20分 (A液/B液=5/95)、6.40分 (A液/B液=5/95)、6.50分 (A液/B液=95/5)、6.60

分 (A液/B液=95/5)

流速 : 20 mL/min、検出法 : UV 220 nm

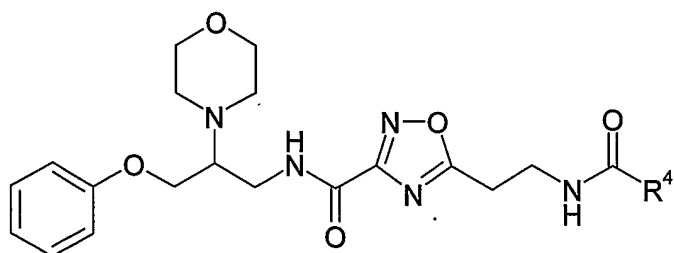
参考例 74 ~ 131 で得られた化合物の構造式およびマススペクトルのデータを表 1 ~ 表 5 に示す。

表 1



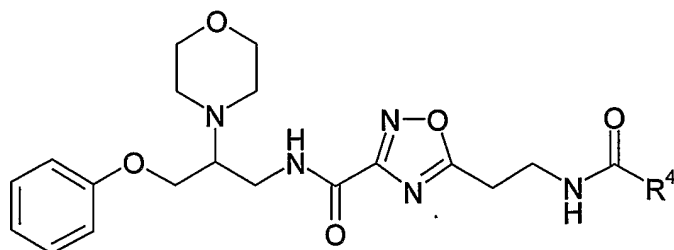
参考例番号	R ⁴	MS (m/Z)
74	-CH ₃	418.2
75		472.3
76		500.3
77		506.2
78		516.3
79		520.2
80		524.2
81		526.2
82		533.2
83	-CH ₂ CH ₂ OC ₂ H ₅	476.2
84		486.3
85	-(CH ₂) ₅ CH ₃	483.3
86		500.2
87	-CH(CH ₂ CH ₂ CH ₃) ₂	502.3
88		510.2
89		510.2

表 2



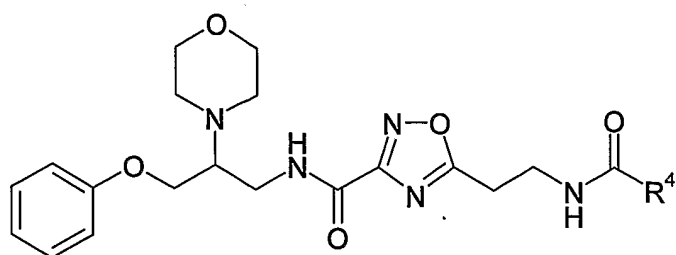
参考例番号	R ⁴	MS (m/Z)
90		528.2
91		528.3
92		531.2
93		531.3
94		550.3
95		551.3
96		561.3
97		562.3
98		568.3
99		687.2
100		470.2
101		519.2

表 3



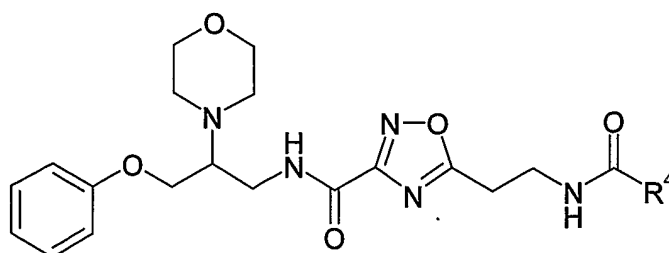
参考例番号	R ⁴	MS (m/Z)
102		586.3
103		568.3
104		481.2
105		509.2
106		515.3
107		520.2
108		484.2
109	$-(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_3)_2$	489.3
110		531.2
111		495.2
112		531.2
113		486.2
114		521.2

表 4



参考例番号	R ⁴	MS (m/Z)
115		523.3
116		527.3
117		534.2
118		535.2
119		536.2
120		538.2
121		548.3
122		549.3
123		556.2
124		563.3
125		575.3

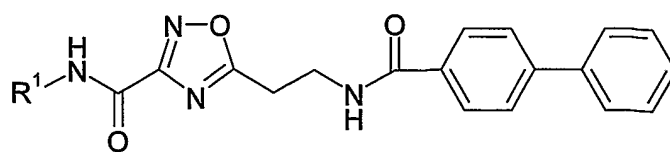
表 5



参考例番号	R ⁴	MS (m/Z)
126		578.2
127		580.2
128		608.2
129		627.3
130		653.3
131		646.2

参考例 132～144 で得られた化合物の構造式およびマススペクトルのデータを表 6 に示す。

表 6



参考例番号	R ¹	MS (m/z)
132		448.2
133		453.2
134		467.2
135		475.3
136		435.2
137		447.2
138		491.2
139		476.3
140		478.3
141		496.2
142		496.2
143		572.9
144		501.3

参考例 1 4 5 [2-[(2-アミノフェニル)(フェニル)アミノ]-2-オキシエチル]カルバミン酸ベンジル

N-フェニル-1,2-フェニレンジアミン (4.79 g, 26.0 mmol)、Z-グリシン (5.98 g, 28.6 mmol)、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (5.98 g, 31.2 mmol) および4-(ジメチルアミノ)ピリジン (3.81 g, 31.2 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (50 mL) 溶液を室温で24時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水で2回、飽和食塩水で1回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 1/1) で精製した後、ヘキサン/酢酸エチルから結晶化させて、表題化合物 (7.21 g, 収率74%) を得た。

融点90-92°C。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 3.92 (2H, d, $J = 5.9$ Hz), 5.06 (2H, s), 5.21 (1H, brs), 5.58 (1H, brs), 6.75 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 6.87 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.10-7.26 (5H, m), 7.30-7.38 (5H, m), 7.92-7.94 (1H, m), 8.14 (1H, brs).

15 参考例 1 4 6 [(1-フェニル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)メチル]カルバミン酸ベンジル

[2-[(2-アミノフェニル)(フェニル)アミノ]-2-オキシエチル]カルバミン酸ベンジル (7.02 g, 18.7 mmol) の酢酸 (50 mL) 溶液を100°Cで1時間攪拌した。冷却後、反応液を減圧濃縮し、残渣を酢酸エチルに溶解した。この溶液を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 1/2~0/1) で精製して、表題化合物 (6.58 g, 収率98%) を得た。

油状物。

25 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 4.52 (2H, d, $J = 4.9$ Hz), 5.10 (2H, s), 5.97 (1H, brs), 7.16 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.22-7.39 (9H, m), 7.51-7.59 (3H, m), 7.78 (1H, d, $J = 8.1$ Hz).

参考例 1 4 7 [(1-フェニル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)メチル]アミン

[(1-フェニル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)メチル]カルバミン酸ベンジル

(6.43 g, 18.0 mmol) の酢酸 (15 mL) 溶液に25%臭化水素酢酸溶液 (15 mL) を加え、この溶液を室温で30分間攪拌した。反応液を水で希釈し、クロロホルムで3回洗浄した。水層を8 M水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性にし、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、
5 減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/テトラヒドロフラン = 2/1~0/1) で精製して、表題化合物 (3.47 g, 収率86%) を得た。油状物。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.70 (2H, brs), 3.99 (2H, s), 7.15-7.18 (1H, m), 7.21-7.25 (1H, m), 7.28-7.32 (1H, m), 7.39-7.42 (2H, m), 7.51-7.55 (1H, m),
10 7.57-7.62 (2H, m), 7.79-7.81 (1H, m).

参考例 1 4 8 N-(2-シアノエチル)-4'-フルオロビフェニル-4-カルボキサミド
4'-フルオロビフェニル-4-カルボン酸 (168 mg, 0.500 mmol)、3-アミノプロ
ピオノニトリル (4.36 mL, 59.1 mmol)、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-
エチルカルボジイミド塩酸塩 (12.3 g, 64.4 mmol) および1-ヒドロキシベンゾ
15 トリアゾール (9.86 g, 64.4 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (100 mL) 溶
液を室温で終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水で2回、飽和食塩水
で1回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリ
カゲルカラムクロマトグラフィー (テトラヒドロフラン) で精製した後、酢酸エ
チルから再結晶して、表題化合物 (13.8 g, 収率95%) を得た。

20 融点173-174°C。

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.77-2.80 (2H, m), 3.73-3.77 (2H, m), 6.64 (1H, t, J =
5.1 Hz), 7.13-7.19 (2H, m), 7.55-7.60 (2H, m), 7.61-7.64 (2H, m), 7.84-
7.87 (2H, m).

参考例 1 4 9 N-[3-アミノ-3-(ヒドロキシイミノ)プロピル]-4'-フルオロビフ
25 エニル-4-カルボキサミド

N-(2-シアノエチル)-4'-フルオロビフェニル-4-カルボキサミド (13.5 g,
50.3 mmol)、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (5.25 g, 75.5 mmol) および酢酸ナト
リウム (6.19 g, 75.5 mmol) のエタノール (200 mL) 懸濁液を18時間加熱還流
した。冷却後、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層

を硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をメタノールから再結晶して、表題化合物 (7.74 g, 収率51%) を得た。

融点243-245°C。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.26-2.30 (2H, m), 3.43-3.48 (2H, m), 5.44 (2H, s),
5 7.29-7.35 (2H, m), 7.74-7.81 (4H, m), 7.91-7.94 (2H, m), 8.49 (1H, t, J = 5.5 Hz), 8.86 (1H, s).

参考例 150 3-[2-[[4'-フルオロビフェニル-4-イル)カルボニル]アミノ]エチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-カルボン酸エチル

10 N-[3-アミノ-3-(ヒドロキシイミノ)プロピル]-4'-フルオロビフェニル-4-カルボキサミド (7.53 g, 25.0 mmol) のピリジン (50 mL) 溶液にクロロオキシ酢酸エチル (3.35 mL, 30.0 mmol) を室温で滴下し、得られる混合物を60°Cで30分間攪拌した。冷却後、反応液を水に注ぎ、析出した結晶を濾取し、テトラヒドロフランから再結晶して、表題化合物 (6.13 g, 収率64%) を得た。

融点184-185°C。

15 ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.47 (3H, t, J = 7.1 Hz), 3.20-3.23 (2H, m), 3.93-3.98 (2H, m), 4.54 (2H, q, J = 7.1 Hz), 6.74 (1H, t, J = 5.5 Hz), 7.12-7.18 (2H, m), 7.54-7.62 (4H, m), 7.82-7.85 (2H, m).

参考例 151 メチル N-(tert-ブトキシカルボニル)-β-アラニルセリナート

20 N-(tert-ブトキシカルボニル)-β-アラニン (10.0 g, 52.9 mmol) とトリエチルアミン (14.6 mL, 105 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (150 mL) 溶液にL-セリンメチルエステル塩酸塩 (8.22 g, 52.9 mmol)、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 (11.2 g, 58.2 mmol) および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (7.86 g, 58.2 mmol) を室温に加え、混合物を14時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水と飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製して、表題化合物 (3.98 g, 収率26%) を油状物として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.61 (9H, s), 2.45-2.55 (2H, m), 2.81-2.87 (1H, m), 3.37-3.45 (1H, m), 3.46-3.53 (1H, m), 3.80 (3H, s), 3.93-4.00 (2H, m),

4.64-4.67 (1H, m), 5.11 (1H, brs), 6.60 (1H, brs).

参考例 1 5 2 2-[2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]エチル]-1,3-オキサゾール-4-カルボン酸メチル

メチル N-(tert-ブトキシカルボニル)- β -アラニルセリナート (3.98 g, 13.7
5 mmol) のジクロロメタン (60 mL) 溶液にジエチルアミノ硫黄三フッ化物 (2.4
mL, 16.5 mmol) を加え、混合物を-78°Cで1時間攪拌した。反応液を0°Cまで昇温
した後、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン (7.2 mL, 48.0 mmol) とブ
ロモトリクロロメタン (4.7 mL, 48.0 mmol) を加えて同温度で2時間攪拌した。
反応液をジクロロメタンで希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液と飽和食塩水で
10 洗い、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムク
ロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 2/3から0/1) で精製して、表題化合
物 (2.38 g, 収率64%) を油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.42 (9H, s), 3.01 (2H, t, J = 6.2 Hz), 3.53-3.64 (2H,
m), 3.91 (3H, s), 5.01 (1H, brs), 8.18 (1H, s).

15 参考例 1 5 3 2-(2-アミノエチル)-1,3-オキサゾール-4-カルボン酸メチル塩酸
塩

2-[2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]エチル]-1,3-オキサゾール-4-カル
ボン酸メチル (1.48 g, 5.48 mmol) の4規定塩化水素-酢酸エチル溶液 (15
mL) を室温で30分間攪拌した。析出した固体をろ取り、ジエチルエーテルで洗浄
20 して表題化合物 (1.04 g, 収率78%) を得た。

^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.10-3.27 (4H, m), 3.78-3.81 (3H, m), 8.20 (3H, brs),
8.84-8.85 (1H, m).

参考例 1 5 4 2-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-1,3-オキサ
ゾール-4-カルボン酸メチル

25 2-(2-アミノエチル)-1,3-オキサゾール-4-カルボン酸メチル塩酸塩 (1.04 g,
4.11 mmol) とトリエチルアミン (1.15 mL, 8.23 mmol) のテトラヒドロフラン
(30 mL) 懸濁液に塩化4-ビフェニルカルボニル (892 mg, 4.11 mmol) を室温で
少しずつ加え、混合物を1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水と飽
和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた固体

をろ取し、酢酸エチルで洗浄して表題化合物 (1.22 g, 収率85%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 3.17 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), 3.92 (3H, s), 3.97 (2H, q, $J = 6.1$ Hz), 7.08 (1H, brs), 7.36-7.41 (1H, m), 7.44-7.49 (2H, m), 7.59-7.62 (2H, m), 7.64-7.68 (2H, m), 7.84-7.88 (2H, m), 8.19 (1H, s).

- 5 参考例 1 5 5 2-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-1,3-オキサゾール-4-カルボン酸

2-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-1,3-オキサゾール-4-カルボン酸メチル (1.12 g, 3.20 mmol) から参考例 5 2 と同様の方法を用いて、表題化合物 (920 mg, 収率85%) を白色固体として得た。

- 10 $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ 3.07 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.65 (2H, q, $J = 6.8$ Hz), 7.38-7.43 (1H, m), 7.48-7.53 (1H, m), 7.71-7.74 (2H, m), 7.76-7.80 (2H, m), 7.90-7.94 (2H, m), 8.67 (1H, s), 8.72 (1H, t, $J = 5.6$ Hz), 12.99 (1H, brs).

- 15 参考例 1 5 6 [2-[(3-メチルフェニル)(フェニル)アミノ]-2-オキシエチル]カルバミン酸ベンジル

3-メチル-N-フェニルアニリン (5.00 g, 27.3 mmol) のN,N-ジメチルアセトアミド (50 mL) 溶液に(2-クロロ-2-オキシエチル)カルバミン酸ベンジル (14.9 g, 65.6 mmol) のN,N-ジメチルアセトアミド (20 mL) 溶液を室温で加え、混合物を1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水と飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (ヘキサン/酢酸エチル = 3/7から3/5) で精製して、表題化合物 (10.7 g, 収率99%) を油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2.34 (3H, brs), 3.88 (2H, d, $J = 4.6$ Hz), 5.09 (2H, s), 5.69 (1H, brs), 7.02-7.47 (14H, m).

- 25 参考例 1 5 7 [2-[(3-メチルフェニル)(フェニル)アミノ]エチル]カルバミン酸ベンジル

[2-[(3-メチルフェニル)(フェニル)アミノ]-2-オキシエチル]カルバミン酸ベンジル (10.7 g, 28.5 mmol) のテトラヒドロフラン (60 mL) 溶液にボラン-テトラヒドロフラン錯体のテトラヒドロフラン溶液 (1.0 M, 38.5 mL, 38.5

mmol) を室温で少しずつ加え、混合物を1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、1規定水酸化ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル = 3/17から3/7）で精製して、表題化合物（6.49 g, 収率 5 63%）を油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2.28 (3H, s), 3.43 (2H, q, $J = 6.3$ Hz), 3.87 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 4.92 (1H, brs), 5.10 (2H, s), 6.79–7.02 (6H, m), 7.13–7.28 (3H, m), 7.30–7.40 (5H, m).

参考例 1 5 8 N-(3-メチルフェニル)-N-フェニルエタン-1,2-ジアミン

10 [2-[(3-メチルフェニル)(フェニル)アミノ]エチル]カルバミン酸ベンジル (6.46 g, 17.9 mmol) とパラジウム炭素 (10%, 1.90 g, 1.79 mmol) のメタノール (50 mL) 懸濁液を水素雰囲気下、室温で50分間攪拌した。反応液をろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣 (3.46 g, 収率74%) を精製することなく次の反応 (実施例 1 6 3) に使用した。

15 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2.29 (3H, s), 2.95 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.78 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 6.79–6.85 (2H, m), 6.92–6.95 (1H, m), 6.98–7.03 (2H, m), 7.14–7.18 (1H, m), 7.23–7.29 (2H, m), 7.36–7.38 (1H, m).

参考例 1 5 9 2-[(3-フェニル-1-ベンゾフラン-2-イル)メチル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン

20 3-フェニル-1-ベンゾフラン-2-カルボン酸エチル (2.00 g, 7.51 mmol) のトルエン (30 mL) 溶液に水素化ジイソブチルアルミニウムのトルエン溶液 (1.5 M, 15 mL, 22.5 mmol) を氷冷下で少しずつ加え、混合物を1時間攪拌した。反応液に硫酸ナトリウム10水和物 (7.25 g, 22.5 mmol) を加え、混合物を1時間攪拌した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣とフタルイミド (1.33 g, 9.01 25 mmol)、トリフェニルホスフィン (2.37 g, 9.01 mmol) のテトラヒドロフラン (30 mL) 溶液にアゾジカルボン酸ジエチルのトルエン溶液 (40%, 3.9 mL, 9.01 mmol) を室温で少しずつ加え、混合物を15分間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、得られた固体を酢酸エチルで洗浄して、表題化合物 (1.94, 収率88%) を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 5.11 (2H, s), 7.30-7.24 (1H, m), 7.25-7.30 (1H, m), 7.35-7.40 (1H, m), 7.44 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.48-7.55 (3H, m), 7.68-7.73 (4H, m), 7.86 (2H, dd, $J = 5.4, 3.2$ Hz).

参考例 160 1-(3-フェニル-1-ベンゾフラン-2-イル)メタンアミン

- 5 2-[(3-フェニル-1-ベンゾフラン-2-イル)メチル]-1*H*-イソインドール-1,3(2*H*)-ジオン (1.97 g, 5.57 mmol) のエタノール (20 mL) 溶液にヒドラジン 1水和物 (1.2 mL, 22.3 mmol) を室温で加え、混合物を1.5時間加熱還流した。反応液をろ過し、ろ液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣 (1.29 g, 収率99%) はこれ以上精製することなく次の反応 (実施例 166) に使用した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 4.06 (2H, s), 7.23-7.27 (1H, m), 7.29-7.34 (1H, m), 7.37-7.43 (1H, m), 7.48-7.53 (5H, m), 7.59-7.62 (1H, m).

実施例 1 5-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-*N*-(2,2-ジフェニルエチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボキサミド

- 15 5-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボン酸エチル (201 mg, 0.550 mmol)、2,2-ジフェニルエチルアミン (109 mg, 0.550 mmol) および*N,N*-ジイソプロピルエチルアミン (0.192 mL, 1.10 mmol) のアセトニトリル (2 mL) 溶液を窒素雰囲気下で24時間加熱還流した。冷却後、結晶をろ取し、テトラヒドロフランから再結晶して、表題化合物
20 (132 mg, 収率46%) を得た。

融点223-224°C。

- $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 3.24 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.68 (2H, q, $J = 6.4$ Hz), 3.91 (2H, dd, $J = 6.1, 7.6$ Hz), 4.44 (1H, t, $J = 8.1$ Hz), 7.15-7.20 (2H, m), 7.26-7.34 (8H, m), 7.40-7.43 (1H, m), 7.48-7.52 (2H, m), 7.72-7.75
25 (2H, m), 7.76-7.79 (2H, m), 7.87-7.90 (2H, m), 8.74 (1H, t, $J = 5.6$ Hz), 8.97 (1H, t, $J = 5.9$ Hz).

実施例 2 5-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-*N*-(3,3-ジフェニルプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボキサミド

5-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-1,2,4-オキサジアゾール-

3-カルボン酸エチル (201 mg, 0.550 mmol) と3,3-ジフェニルプロピルアミン (349 mg, 1.65 mmol) のアセトニトリル (3 mL) 溶液を窒素雰囲気下で24時間加熱還流した。冷却後、反応液を減圧濃縮し、残渣をヘキサン/酢酸エチルから結晶化させて、表題化合物 (268 mg, 収率92%) を得た。

5 融点133-134°C。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2.38-2.43 (2H, m), 3.32 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), 3.43-3.48 (2H, m), 3.96-4.02 (3H, m), 6.80 (1H, t, $J = 6.1$ Hz), 6.84 (1H, t, $J = 6.0$ Hz), 7.15-7.20 (2H, m), 7.22-7.31 (8H, m), 7.37-7.41 (1H, m), 7.44-7.48 (2H, m), 7.56-7.61 (2H, m), 7.63-7.67 (2H, m), 7.81-7.84 (2H, m).

10 実施例3 5-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-N-(4,4-ジフェニルブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボキサミド

5-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボン酸エチル (183 mg, 0.500 mmol)、4,4-ジフェニルブチルアミン塩酸塩 (393 mg, 1.50 mmol) およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.261 mL, 1.50 mmol) のアセトニトリル (2 mL) 懸濁液を窒素雰囲気下で24時間加熱還流した。冷却後、反応液を酢酸エチルで希釈し、水と飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルから再結晶して、表題化合物 (227 mg, 収率82%) を得た。

融点183-184°C。

20 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.54-1.63 (2H, m), 2.12 (2H, ddd, $J = 5.5, 7.9, 10.3$ Hz), 3.32 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), 3.49 (2H, d, $J = 7.1$ Hz), 3.91 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 3.98 (2H, q, $J = 6.1$ Hz), 6.79-6.85 (2H, m), 7.14-7.18 (2H, m), 7.21-7.29 (8H, m), 7.37-7.42 (1H, m), 7.45-7.49 (2H, m), 7.58-7.61 (2H, m), 7.63-7.66 (2H, m), 7.80-7.83 (2H, m).

25 実施例4 N-(2-モルホリノ-3-フェノキシプロピル)-5-[2-[[4-(2-チエニル)ベンゾイル]アミノ]エチル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボキサミド

[2-[3-[[2-モルホリノ-3-フェノキシプロピル)アミノ]カルボニル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]エチル]カルバミン酸tert-ブチル (238 mg, 0.500 mmol) のジクロロメタン (2 mL) 溶液にトリフルオロ酢酸 (1 mL) を加え、得ら

れる混合物を室温で1時間攪拌した。反応液をジクロロメタンで希釈し、1 M水酸化ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗い、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。

得られた残渣、4-(2-チエニル)安息香酸 (102 mg, 0.500 mmol)、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (105 mg, 0.550 mmol) および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (84.2 mg, 0.550 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (4 mL) 溶液を室温で3時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水で2回、飽和食塩水で1回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/テトラヒドロフラン = 1/2) で精製した後、ヘキサン/テトラヒドロフランから結晶化させて、表題化合物 (172 mg, 収率61%) を得た。

融点157-158°C。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 2.55-2.60 (2H, m), 2.72-2.77 (2H, m), 3.07-3.13 (1H, m), 3.29 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.39-3.45 (1H, m), 3.47-3.57 (5H, m), 3.69-3.74 (2H, m), 4.02 (1H, dd, $J = 4.6, 10.2$ Hz), 4.12 (1H, dd, $J = 6.4, 10.2$ Hz), 6.91-6.98 (3H, m), 7.18 (1H, dd, $J = 3.9, 4.9$ Hz), 7.25-7.31 (2H, m), 7.63-7.64 (2H, m), 7.73-7.77 (2H, m), 7.83-7.86 (2H, m), 8.75 (1H, t, $J = 5.6$ Hz), 8.81 (1H, t, $J = 5.7$ Hz).

実施例 5 5-[2-[[4'-エチルビフェニル-4-イル)カルボニル]アミノ]エチル]-N-(2-モルホリノ-3-フェノキシプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボキサミド

[2-[3-[[2-モルホリノ-3-フェノキシプロピル)アミノ]カルボニル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]エチル]カルバミン酸tert-ブチル (190 mg, 0.400 mmol) のジクロロメタン (1.5 mL) 溶液にトリフルオロ酢酸 (1 mL) を加え、得られる混合物を室温で10分間攪拌した。反応液をジクロロメタンで希釈し、1 M水酸化ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗い、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮して残渣を得た。

4'-エチルビフェニル-4-カルボン酸 (103 mg, 0.440 mmol) のテトラヒドロフラン (3 mL) 溶液に炭酸N,N'-ジスクシンイミジル (72.8 mg, 0.440 mmol) を加

え、得られる混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応液に、上記残渣のテトラヒドロフラン (1.5 mL) 溶液を加え、室温でさらに 5 時間攪拌した。反応液を 1 M 水酸化ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗い、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール = 100/01-98/2) で精製した後、酢酸エチル/ジエチルエーテルから結晶化させて、表題化合物 (100 mg, 収率43%) を得た。

融点177-178°C。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.21 (3H, t, $J = 5.7$ Hz), 2.53-2.61 (2H, m), 2.65 (2H, q, $J = 5.7$ Hz), 2.70-2.79 (2H, m), 3.05-3.14 (1H, m), 3.29 (2H, t, $J = 5.0$ Hz), 3.36-3.58 (6H, m), 3.72 (2H, q, $J = 4.8$ Hz), 4.02 (1H, dd, $J = 3.5, 7.6$ Hz), 4.12 (1H, dd, $J = 4.5, 7.8$ Hz), 6.90-6.97 (3H, m), 7.28 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 7.33 (2H, d, $J = 6.3$ Hz), 7.64 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 7.74 (2H, d, $J = 6.3$ Hz), 7.88 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 8.75 (1H, t, $J = 4.2$ Hz), 8.81 (1H, t, $J = 4.4$ Hz).

15 実施例 6 5-[2-[[4'-フルオロビフェニル-4-イル)カルボニル]アミノ]エチル]-N-(2-モルホリノ-3-フェノキシプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボキサミド

実施例 5 と同様の方法により、4'-エチルビフェニル-4-カルボン酸の代わりに 4'-フルオロビフェニル-4-カルボン酸を用いて表題化合物を得た。収率72%。

20 融点156-157°C (酢酸エチル/ジエチルエーテルから結晶化)。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 2.53-2.62 (2H, m), 2.70-2.79 (2H, m), 3.05-3.14 (1H, m), 3.29 (2H, t, $J = 5.0$ Hz), 3.37-3.58 (6H, m), 3.72 (2H, q, $J = 4.5$ Hz), 4.02 (1H, dd, $J = 3.6, 7.8$ Hz), 4.12 (1H, dd, $J = 4.8, 7.5$ Hz), 6.89-6.97 (3H, m), 7.23-7.37 (4H, m), 7.71-7.80 (4H, m), 7.89 (2H, d, $J = 6.3$ Hz), 8.77 (1H, t, $J = 4.1$ Hz), 8.81 (1H, t, $J = 4.4$ Hz).

25 実施例 7 5-[2-[[4'-シアノビフェニル-4-イル)カルボニル]アミノ]エチル]-N-(2-モルホリノ-3-フェノキシプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボキサミド

実施例 5 と同様の方法により、4'-エチルビフェニル-4-カルボン酸の代わりに

4'-シアノビフェニル-4-カルボン酸を用いて表題化合物を得た。収率73%。

融点184-185°C (酢酸エチル/ジエチルエーテルから結晶化)。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.53-2.62 (2H, m), 2.69-2.79 (2H, m), 3.05-3.14 (1H, m), 3.30 (2H, t, J = 5.0 Hz), 3.37-3.58 (6H, m), 3.73 (2H, q, J = 4.6 Hz), 4.01 (1H, dd, J = 3.5, 8.0 Hz), 4.12 (1H, dd, J = 4.7, 7.7 Hz), 6.88-6.97 (3H, m), 7.28 (2H, t, J = 5.9 Hz), 7.86 (2H, d, J = 6.3 Hz), 7.89-7.99 (6H, m), 8.76-8.86 (2H, m).

5 実施例 8 N-(2-モルホリノ-3-フェノキシプロピル)-5-[2-[[[4'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-4-イル]カルボニル]アミノ]エチル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボキサミド

実施例 5 と同様の方法により、4'-エチルビフェニル-4-カルボン酸の代わりに4'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-4-カルボン酸を用いて表題化合物を得た。収率15%。

融点189-190°C (酢酸エチル/ジエチルエーテルから結晶化)。

15 ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.53-2.62 (2H, m), 2.69-2.79 (2H, m), 3.06-3.16 (1H, m), 3.30 (2H, t, J = 5.0 Hz), 3.37-3.58 (6H, m), 3.74 (2H, q, J = 4.7 Hz), 4.02 (1H, dd, J = 3.5, 7.7 Hz), 4.13 (1H, dd, J = 4.7, 7.7 Hz), 6.88-6.98 (3H, m), 7.28 (2H, t, J = 6.0 Hz), 7.85 (4H, d, J = 6.3 Hz), 7.90-7.98 (4H, m), 8.76-8.86 (2H, m).

20 実施例 9 5-[2-[[[4'-メチルビフェニル-4-イル]カルボニル]アミノ]エチル]-N-(2-モルホリノ-3-フェノキシプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボキサミド

実施例 5 と同様の方法により、4'-エチルビフェニル-4-カルボン酸の代わりに4'-メチルビフェニル-4-カルボン酸を用いて表題化合物を得た。収率36%。

25 融点175-176°C (酢酸エチル/ジエチルエーテルから結晶化)。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.35 (3H, s), 2.53-2.61 (2H, m), 2.69-2.78 (2H, m), 3.05-3.14 (1H, m), 3.29 (2H, t, J = 5.0 Hz), 3.37-3.58 (6H, m), 3.72 (2H, q, J = 4.7 Hz), 4.01 (1H, dd, J = 3.6, 7.8 Hz), 4.12 (1H, dd, J = 4.8, 7.8 Hz), 6.88-6.98 (3H, m), 7.23-7.33 (4H, m), 7.62 (2H, d, J = 6.0 Hz),

7.73 (2H, d, J = 6.3 Hz), 7.87 (2H, d, J = 6.3 Hz), 8.75 (1H, t, J = 4.1 Hz), 8.81 (1H, t, J = 4.2 Hz).

実施例 10 5-[2-[[4'-クロロビフェニル-4-イル)カルボニル]アミノ]エチル]-N-(2-モルホリノ-3-フェノキシプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボキサミド

実施例 5 と同様の方法により、4'-エチルビフェニル-4-カルボン酸の代わりに 4'-クロロビフェニル-4-カルボン酸を用いて表題化合物を得た。収率52%。

融点184-185°C (酢酸エチル/ジエチルエーテルから結晶化)。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.53-2.62 (2H, m), 2.68-2.78 (2H, m), 3.05-3.14 (1H, m), 3.30 (2H, t, J = 5.0 Hz), 3.36-3.59 (6H, m), 3.74 (2H, q, J = 4.7 Hz), 4.02 (1H, dd, J = 3.6, 7.8 Hz), 4.13 (1H, dd, J = 4.7, 8.0 Hz), 6.88-6.97 (3H, m), 7.28 (2H, t, J = 6.6 Hz), 7.55 (2H, d, J = 6.6 Hz), 7.76 (2H, d, J = 6.6 Hz), 7.77 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.91 (2H, d, J = 6.3 Hz), 8.75-8.85 (2H, m).

15 実施例 11 5-[2-[(4-ビフェニル)カルボニル]アミノ]エチル]-N-(2-モルホリノ-3-フェノキシプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボキサミドの光学活性体 (保持時間小)

5-[2-[(4-ビフェニル)カルボニル]アミノ]エチル]-N-(2-モルホリノ-3-フェノキシプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボキサミド(約70 mg)を高速液体クロマトグラフィー [カラム: CHIRALCEL AD、50 (i. d.) × 500 (L) mm、ダイセル化学工業製; 移動相: ヘキサン/エタノール=3/7; 流速: 80 mL/minから120 mL/min; カラム温度: 30°C; 1回の注入量: 約30 mg] を用いて分取して、表題化合物 (28 mg, 収率49%) を得た。光学純度99.7% ee。

25 実施例 12 5-[2-[(4-ビフェニル)カルボニル]アミノ]エチル]-N-(2-モルホリノ-3-フェノキシプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボキサミドの光学活性体 (保持時間大)

実施例 11 と同様の方法により、表題化合物 (36 mg, 収率36%) を得た。光学純度99.3% ee。

実施例 13 N-[2-[3-[[2-モルホリノ-3-フェノキシプロピル]アミノ]カルボニ

ル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]エチル]-6-フェニルニコチンアミド

実施例 5 と同様の方法により、4'-エチルビフェニル-4-カルボン酸の代わりに 6-フェニルニコチン酸を用いて表題化合物を得た。収率56%。

融点178-179°C (酢酸エチル/ジエチルエーテルから結晶化)。

- 5 $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 2.53-2.62 (2H, m), 2.69-2.78 (2H, m), 3.05-3.14 (1H, m), 3.31 (2H, t, $J = 5.1$ Hz), 3.38-3.59 (6H, m), 3.75 (2H, q, $J = 4.7$ Hz), 4.02 (1H, dd, $J = 3.6, 7.8$ Hz), 4.12 (1H, dd, $J = 4.7, 7.7$ Hz), 6.88-6.98 (3H, m), 7.28 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 7.45-7.56 (3H, m), 8.08 (1H, d, $J = 6.6$ Hz), 8.12-8.17 (2H, m), 8.23 (1H, dd, $J = 1.7, 6.2$ Hz), 8.82
- 10 (1H, t, $J = 4.2$ Hz), 8.95 (1H, t, $J = 4.2$ Hz), 9.04 (1H, d, $J = 1.8$ Hz).

実施例 1 4 N-(2-モルホリノ-3-フェノキシプロピル)-5-[2-[[4-(3-チエニル)ベンゾイル]アミノ]エチル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボキサミド

実施例 5 と同様の方法により、4'-エチルビフェニル-4-カルボン酸の代わりに 4-(3-チエニル)安息香酸を用いて表題化合物を得た。収率48%。

- 15 融点163-164°C (酢酸エチル/ジエチルエーテルから結晶化)。
- $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 2.53-2.63 (2H, m), 2.69-2.79 (2H, m), 3.04-3.15 (1H, m), 3.29 (2H, t, $J = 5.0$ Hz), 3.36-3.59 (6H, m), 3.72 (2H, q, $J = 4.6$ Hz), 4.02 (1H, dd, $J = 3.5, 7.7$ Hz), 4.12 (1H, dd, $J = 4.8, 7.8$ Hz), 6.89-6.98 (3H, m), 7.28 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 7.60-7.70 (2H, m), 7.82 (2H,
- 20 d, $J = 6.3$ Hz), 7.85 (2H, d, $J = 6.3$ Hz), 8.01 (1H, s), 8.74 (1H, t, $J = 4.1$ Hz), 8.82 (1H, t, $J = 4.2$ Hz).

実施例 1 5 5-[2-[[4-(3-フリル)ベンゾイル]アミノ]エチル]-N-(2-モルホリノ-3-フェノキシプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボキサミド

- 25 実施例 5 と同様の方法により、4'-エチルビフェニル-4-カルボン酸の代わりに 4-(3-フリル)安息香酸を用いて表題化合物を得た。収率56%。

融点140-141°C (酢酸エチル/ジエチルエーテルから結晶化)。

- $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 2.54-2.63 (2H, m), 2.70-2.78 (2H, m), 3.05-3.14 (1H, m), 3.28 (2H, t, $J = 5.1$ Hz), 3.37-3.59 (6H, m), 3.71 (2H, q, $J = 4.8$ Hz), 4.02 (1H, dd, $J = 3.6, 7.8$ Hz), 4.12 (1H, dd, $J = 4.5, 7.8$ Hz),

6.88-6.97 (3H, m), 7.03 (1H, d, J = 0.6 Hz), 7.28 (2H, t, J = 5.9 Hz),
7.71 (2H, d, J = 6.3 Hz), 7.78 (1H, d, J = 0.6 Hz), 7.82 (2H, d, J = 6.3
Hz), 8.29 (1H, s), 8.72 (1H, t, J = 4.2 Hz), 8.81 (1H, t, J = 4.2 Hz).

実施例 16 5-[2-[[4-[(2,2-ジメチルプロピオニル)アミノ]ベンゾイル]アミ
5 ノ]エチル]-N-(2-モルホリノ-3-フェノキシプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-
3-カルボキサミド

実施例 5 と同様の方法により、4'-エチルビフェニル-4-カルボン酸の代わりに
4-[(2,2-ジメチルプロピオニル)アミノ]安息香酸を用いて表題化合物を得た。収
率46%。

10 融点193-195°C (酢酸エチル/ジエチルエーテルから結晶化)。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.23 (9H, s), 2.54-2.63 (2H, m), 2.70-2.78 (2H, m),
3.04-3.14 (1H, m), 3.26 (2H, t, J = 5.0 Hz), 3.37-3.59 (6H, m), 3.69 (2H,
q, J = 4.7 Hz), 4.02 (1H, dd, J = 4.1, 7.7 Hz), 4.12 (1H, dd, J = 4.5,
7.5 Hz), 6.90-6.97 (3H, m), 7.28 (2H, t, J = 6.0 Hz), 7.73 (2H, d, J =
15 7.2 Hz), 7.76 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.60 (1H, t, J = 4.4 Hz), 8.81 (1H, t,
J = 4.4 Hz), 9.40 (1H, s).

実施例 17 5-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-N-(2-ヒドロキシ
シ-3-フェノキシプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボキサミド

[2-[3-[[2-ヒドロキシシ-3-フェノキシプロピル)アミノ]カルボニル]-1,2,4-オ
20 キサジアゾール-5-イル]エチル]カルバミン酸tert-ブチル (170 mg, 0.418
mmol) と10%塩化水素メタノール溶液 (5 mL) の混合物を室温で1時間攪拌し、反
応液を減圧濃縮した。

得られた残渣とトリエチルアミン (101 mg, 1.00 mmol) のアセトニトリル (5
mL) 溶液に塩化4-ビフェニルカルボニル (91 mg, 0.418 mmol) を加え、得られ
25 る混合物を室温で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣に水を加え、酢酸
エチルで抽出した。有機層を水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃
縮した。残渣を酢酸エチルから結晶化させて、表題化合物 (97 mg, 収率48%) を
得た。

融点177-178°C。

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.93 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 3.34 (2H, t, $J = 5.6$ Hz),
 3.61-3.67 (1H, m), 3.85-3.89 (1H, m), 3.97-4.02 (3H, m), 4.06-4.10 (1H,
 m), 4.23-4.30 (1H, m), 6.84 (1H, brs), 6.90-6.92 (2H, m), 6.98 (1H, t, J
 = 7.6 Hz), 7.27-7.31 (2H, m), 7.37-7.41 (1H, m), 7.44-7.48 (3H, m),
 5 7.59-7.60 (2H, m), 7.65 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.83 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

実施例 18 5-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-N-(2-モルホリ
 ノエチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボキサミド

実施例 17 と同様の方法により、[2-[3-[[2-ヒドロキシ-3-フェノキシプロピ
 ル)アミノ]カルボニル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]エチル]カルバミン酸
 10 tert-ブチルの代わりに[2-[3-[[2-モルホリノエチル)アミノ]カルボニル]-
 1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]エチル]カルバミン酸tert-ブチルを用いて表題
 化合物を得た。収率49%。

融点181-182°C (酢酸エチルから結晶化)。

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.48-2.50 (4H, m), 2.59 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.35 (2H,
 15 t, $J = 6.0$ Hz), 3.56-3.60 (2H, m), 3.70-3.72 (4H, m), 3.98-4.01 (2H, m),
 6.85 (1H, brs), 7.36-7.43 (2H, m), 7.45-7.48 (2H, m), 7.59-7.62 (2H, m),
 7.66 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.83 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

実施例 19 5-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-N-[3-フェノキ
 シ-2-(1-ピロリジニル)プロピル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボキサミド

20 実施例 1 と同様の方法により、2,2-ジフェニルエチルアミンの代わりに[3-フ
 ェノキシ-2-(1-ピロリジニル)プロピル]アミンを用いて表題化合物を得た。収率
 51%。

融点160-161°C (酢酸エチル/ジエチルエーテルから結晶化)。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.65 (4H, brs), 2.60-2.73 (4H, m), 2.91-2.99 (1H, m),
 25 3.28 (2H, t, $J = 5.1$ Hz), 3.42-3.52 (1H, m), 3.54-3.64 (1H, m), 3.72 (2H,
 q, $J = 4.6$ Hz), 4.00-4.11 (2H, m), 6.87-6.96 (3H, m), 7.26 (2H, t, $J =$
 6.0 Hz), 7.41 (1H, t, $J = 5.6$ Hz), 7.49 (2H, t, $J = 5.6$ Hz), 7.72 (2H, d,
 $J = 5.7$ Hz), 7.76 (2H, d, $J = 6.6$ Hz), 7.89 (2H, d, $J = 6.3$ Hz), 8.76
 (1H, t, $J = 4.4$ Hz), 8.80 (1H, t, $J = 4.2$ Hz).

実施例 20 5-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-N-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イルメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボキサミド

5- [2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボン酸エチル (183 mg, 0.500 mmol)、2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イルメチルアミン (124 mg, 0.750 mmol) および20%ナトリウムエトキシドエタノール溶液 (0.34 mL, 1.00 mmol) のエタノール/テトラヒドロフラン (2/2 mL) 溶液を窒素雰囲気下、室温で30分間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をジイソプロピルエーテルから結晶化させた後、ヘキサン/酢酸エチルから再結晶して、表題化合物 (130 mg, 収率54%) を得た。

融点174-176°C。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 3.34-3.37 (2H, m), 3.65-3.75 (1H, m), 3.87-3.95 (1H, m), 3.99-4.04 (3H, m), 4.32-4.35 (1H, m), 4.37-4.44 (1H, m), 6.78 (1H, brs), 6.83-6.90 (4H, m), 7.32 (1H, brs), 7.37-7.41 (1H, m), 7.44-7.48 (2H, m), 7.59-7.61 (2H, m), 7.65 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.83 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

実施例 21 メタンスルホン酸[2-[[[5-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]カルボニル]アミノ]-1-(フェノキシメチル)エチル]

5-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-N-(2-ヒドロキシ-3-フェノキシプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボキサミド (250 mg, 0.514 mmol) のピリジン (10 mL) 溶液に塩化メタンスルホニル (59 mg, 0.514 mmol) を加え、得られる混合物を室温で3時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をジイソプロピルエーテルから結晶化させた後、酢酸エチルから再結晶して、表題化合物 (180 mg, 収率62%) を得た。

融点150-151°C。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 3.10 (3H, s), 3.26-3.35 (2H, m), 3.75-3.82 (1H, m), 3.90-4.10 (3H, m), 4.18-4.27 (2H, m), 5.14-5.20 (1H, m), 6.90 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.96 (1H, brs), 7.01 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.30 (2H, m), 7.38 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 7.46 (2H, m), 7.59-7.66 (5H, m), 7.84 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).

実施例 22 5-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-N-(3-イソプロポキシ-2-モルホリノプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボキサミド

実施例 1 と同様の方法により、2,2-ジフェニルエチルアミンの代わりに(3-イソプロポキシ-2-モルホリノプロピル)アミンを用いて表題化合物を得た。収率 35%。

融点138-139°C (酢酸エチル/ジエチルエーテルから結晶化)。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ 1.07 (6H, t, $J = 4.2$ Hz), 2.44-2.54 (2H, m), 2.63-2.71 (2H, m), 2.75-2.84 (1H, m), 3.24-3.54 (11H, m), 3.73 (2H, q, $J = 4.7$ Hz), 7.41 (1H, t, $J = 5.4$ Hz), 7.50 (2H, t, $J = 5.6$ Hz), 7.73 (2H, d, $J = 5.4$ Hz), 7.77 (2H, d, $J = 6.3$ Hz), 7.90 (2H, d, $J = 6.3$ Hz), 8.60 (1H, t, $J = 4.4$ Hz), 8.77 (1H, t, $J = 4.2$ Hz).

実施例 23 プロピルカルバミン酸[2-[[[5-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]カルボニル]アミノ]-1-(フェノキシメチル)エチル]

5-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-N-(2-ヒドロキシ-3-フェノキシプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボキサミド (60 mg, 0.123 mmol) およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(16 mg, 0.123 mmol)のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液にイソシアン酸プロピル (160 mg, 1.85 mmol) を加え、得られる混合物を70°Cで72時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をヘキサン/酢酸エチルから結晶化させて、表題化合物 (51 mg, 収率73%) を得た。

融点157-158°C。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.87 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.43-1.51 (2H, m), 3.08-3.13

(2H, m), 3.34 (2H, t, J = 2.4 Hz), 3.76-3.83 (1H, m), 3.95-4.07 (3H, m),
 4.16-4.17 (2H, m), 4.87 (1H, brs), 5.23 (1H, brs), 6.92-6.99 (4H, m),
 7.26-7.31 (2H, m), 7.39 (1H, t, J = 7.2 Hz), 7.44-7.48 (2H, m), 7.60 (2H,
 d, J = 7.6 Hz), 7.65 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.71 (1H, brs), 7.85 (2H, d, J
 5 = 8.4 Hz).

実施例 24 5-[2-[3-(4-ビフェニル)ウレイド]エチル]-N-(2-モルホリノ-3-
 フェノキシプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボキサミド

実施例 1 と同様の方法により、5-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エ
 チル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボン酸エチルの代わりに5-[2-[3-(4-ビフ
 10 フェニル)ウレイド]エチル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボン酸エチルを、
 2,2-ジフェニルエチルアミンの代わりに(2-モルホリノ-3-フェノキシプロピル)
 アミンを用いて表題化合物を得た。収率47%。

融点192-193°C (酢酸エチルから結晶化)。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.55-2.63 (2H, m), 2.70-2.79 (2H, m), 3.05-3.14 (1H,
 15 m), 3.21 (2H, q, J = 5.0 Hz), 3.38-3.62 (8H, m), 4.02 (1H, dd, J = 3.5,
 7.7 Hz), 4.13 (1H, dd, J = 4.7, 7.7 Hz), 6.45 (1H, t, J = 4.5 Hz), 6.89-
 6.99 (3H, m), 7.24-7.33 (3H, m), 7.42 (2H, t, J = 5.7 Hz), 7.46 (2H, d,
 J = 6.3 Hz), 7.54 (2H, d, J = 6.3 Hz), 7.60 (2H, d, J = 5.4 Hz), 8.73
 (1H, s), 8.84 (1H, t, J = 4.2 Hz).

20 実施例 25 5-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-N-[2-[(2-メト
 キシエチル)(メチル)アミノ]-3-フェノキシプロピル]-1,2,4-オキサジアゾール-
 3-カルボキサミド

実施例 1 と同様の方法により、2,2-ジフェニルエチルアミンの代わりにN²-(2-
 メトキシエチル)-N²-メチル-3-フェノキシプロパン-1,2-ジアミンを用いて表題
 25 化合物を得た。収率60%。

融点91-92°C (酢酸エチル/ジイソプロピルエーテルから結晶化)。

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.46 (3H, s), 2.69-2.78 (1H, m), 2.96-3.06 (1H, m),
 3.21-3.54 (9H, m), 3.92-4.06 (4H, m), 4.12 (1H, dd, J = 4.1, 7.4 Hz),
 6.90 (2H, d, J = 5.7 Hz), 6.93-7.04 (2H, m), 7.29 (2H, t, J = 5.4 Hz),

7.39 (1H, t, J = 5.6 Hz), 7.46 (2H, t, J = 5.9 Hz), 7.60 (2H, d, J = 5.4 Hz), 7.65 (2H, d, J = 6.3 Hz), 7.84 (2H, d, J = 6.3 Hz), 8.12-8.19 (1H, m).

実施例 26 N-(3-ベンジルオキシ-2-モルホリノプロピル)-5-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボキサミド

実施例 1 と同様の方法により、2,2-ジフェニルエチルアミンの代わりに(3-ベンジルオキシ-2-モルホリノプロピル)アミンを用いて表題化合物を得た。収率 21%。

非晶質。

10 ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.45-2.55 (2H, m), 2.63-2.72 (2H, m), 2.87-2.96 (1H, m), 3.30 (2H, t, J = 5.0 Hz), 3.31-3.54 (7H, m), 3.59 (1H, dd, J = 4.7, 7.7 Hz), 3.73 (2H, q, J = 4.7 Hz), 4.46 (2H, s), 7.24-7.37 (5H, m), 7.41 (1H, t, J = 5.4 Hz), 7.49 (2H, d, J = 5.7 Hz), 7.72 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.77 (2H, d, J = 6.3 Hz), 7.91 (2H, d, J = 6.0 Hz), 8.68 (1H, t, J = 4.2 Hz), 8.78 (1H, t, J = 4.2 Hz).

実施例 27 5-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-N-[3-[4-(4-メトキシフェニル)ピペリジノ]プロピル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボキサミド

20 実施例 2 と同様の方法により、3,3-ジフェニルプロピルアミンの代わりに[3-[4-(4-メトキシフェニル)ピペリジノ]プロピル]アミンを用いて表題化合物を得た。収率48%。

融点159-160°C (ヘキサン/酢酸エチルから再結晶)。

25 ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.73-2.18 (8H, m), 2.44-2.54 (1H, m), 2.55-2.69 (2H, m), 3.05-3.20 (2H, m), 3.28 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.64 (2H, q, J = 5.5 Hz), 3.77 (3H, s), 3.93 (2H, q, J = 6.0 Hz), 6.80-6.69 (3H, m), 7.19-7.22 (2H, m), 7.37-7.41 (1H, m), 7.44-7.48 (2H, m), 7.58-7.61 (2H, m), 7.62-7.65 (2H, m), 7.80-7.83 (2H, m), 9.47 (1H, brs).

実施例 28 5-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-N-[3-(3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)プロピル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボ

キサミド

実施例 2 と同様の方法により、3,3-ジフェニルプロピルアミンの代わりに [3-(3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)プロピル]アミンを用いて表題化合物を得た。収率51%。

5 融点151-152°C (ヘキサン/酢酸エチルから再結晶)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.85-1.91 (2H, m), 2.72-2.74 (2H, m), 2.76-2.79 (2H, m), 2.97 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.04 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.61-3.67 (4H, m), 3.72 (2H, q, $J = 6.0$ Hz), 6.56 (1H, brs), 6.96 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.05-7.17 (3H, m), 7.37-7.41 (1H, m), 7.44-7.49 (2H, m), 7.59-7.62 (2H, m), 7.64-7.67 (2H, m), 7.77-7.80 (2H, m), 9.06 (1H, brs).

実施例 2 9 5-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-N-(3-フェノキシ-2-チオモルホリノプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボキサミド

実施例 1 と同様の方法により、2,2-ジフェニルエチルアミンの代わりに (3-フェノキシ-2-チオモルホリノプロピル)アミンを用いて表題化合物を得た。収率
15 52%。

融点136-137°C (酢酸エチル/ジエチルエーテルから結晶化)。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ 2.46-2.56 (4H, m), 2.76-2.85 (2H, m), 3.01-3.09 (2H, m), 3.10-3.19 (1H, m), 3.30 (2H, t, $J = 5.0$ Hz), 3.33-3.41 (1H, m), 3.46-3.56 (1H, m), 3.73 (2H, q, $J = 4.7$ Hz), 3.98 (1H, dd, $J = 3.8, 7.7$ Hz), 4.11 (1H, dd, $J = 5.0, 7.7$ Hz), 6.90-6.97 (3H, m), 7.24-7.32 (2H, m), 7.41 (1H, t, $J = 5.6$ Hz), 7.49 (2H, t, $J = 5.7$ Hz), 7.72 (2H, d, $J = 5.1$ Hz), 7.77 (2H, d, $J = 6.6$ Hz), 7.90 (2H, d, $J = 6.3$ Hz), 8.73-8.81 (2H, m).

実施例 3 0 N-(2-ベンジル-3-フェニルプロピル)-5-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボキサミド
25

実施例 3 と同様の方法により、4,4-ジフェニルブチルアミン塩酸塩の代わりに 2-ベンジル-3-フェニルプロピルアミン塩酸塩を用いて表題化合物を得た。収率 93%。

融点127-128°C (ヘキサン/酢酸エチルから結晶化)。

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.28-2.38 (1H, m), 2.62 (2H, dd, $J = 7.6, 13.9$ Hz), 2.71 (2H, dd, $J = 6.6, 13.9$ Hz), 3.31 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), 3.44 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), 3.97 (2H, q, $J = 6.1$ Hz), 6.70 (1H, t, $J = 6.1$ Hz), 6.83 (1H, t, $J = 6.0$ Hz), 7.16-7.21 (6H, m), 7.23-7.29 (4H, m), 7.37-7.41 (1H, m), 7.43-7.48 (2H, m), 7.56-7.59 (2H, m), 7.62-7.66 (2H, m), 7.81-7.85 (2H, m).

実施例 3 1 5-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-N-(2-フェニルエチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボキサミド

実施例 2 と同様の方法により、3,3-ジフェニルプロピルアミンの代わりにフェネチルアミンを用いて表題化合物を得た。収率93%。

融点199-200°C (アセトニトリルから結晶化)。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.84 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.28 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.46-3.51 (2H, m), 3.72 (2H, q, $J = 6.3$ Hz), 7.17-7.23 (3H, m), 7.26-7.30 (2H, m), 7.39-7.43 (1H, m), 7.48-7.52 (2H, m), 7.72-7.74 (2H, m), 7.76-7.80 (2H, m), 7.89-7.92 (2H, m), 8.78 (1H, t, $J = 5.5$ Hz), 9.04 (1H, t, $J = 5.6$ Hz).

実施例 3 2 5-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-N-(2-フェニルプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボキサミド

実施例 2 と同様の方法により、3,3-ジフェニルプロピルアミンの代わりに β -メチルフェネチルアミンを用いて表題化合物を得た。収率89%。

融点159-160°C (酢酸エチルから再結晶)。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.34 (3H, d, $J = 7.1$ Hz), 3.02-3.10 (1H, m), 3.30 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), 3.50 (1H, ddd, $J = 5.4, 8.4, 13.6$ Hz), 3.76-3.83 (1H, m), 3.96 (2H, q, $J = 6.2$ Hz), 6.77-6.83 (2H, m), 7.22-7.26 (3H, m), 7.31-7.35 (2H, m), 7.37-7.41 (1H, m), 7.44-7.49 (2H, m), 7.59-7.62 (2H, m), 7.64-7.67 (2H, m), 7.80-7.83 (2H, m).

実施例 3 3 5-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-N-(2-モルホリノ-2-フェニルエチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボキサミド

実施例 2 と同様の方法により、3,3-ジフェニルプロピルアミンの代わりに2-モ

ルホリノ-2-フェニルエチルアミンを用いて表題化合物を得た。収率63%。

融点152-153°C (酢酸エチルから結晶化)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2.39-2.47 (2H, m), 2.48-2.53 (2H, m), 3.34 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), 3.60 (1H, dd, $J = 6.4, 7.3$ Hz), 3.65-3.73 (4H, m), 3.78 (1H, td, $J = 5.9, 13.9$ Hz), 3.90 (1H, ddd, $J = 4.7, 7.7, 13.9$ Hz), 3.99 (2H, q, $J = 6.2$ Hz), 6.81 (1H, t, $J = 5.7$ Hz), 7.21-7.41 (7H, m), 7.45-7.49 (2H, m), 7.59-7.62 (2H, m), 7.64-7.68 (2H, m), 7.81-7.84 (2H, m).

実施例 34 N-[2-[3-[[2-モルホリノ-3-フェノキシプロピル)アミノ]カルボニル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]エチル]-4-フェニルピペリジン-1-カルボキサミド

[2-[3-[[2-モルホリノ-3-フェノキシプロピル)アミノ]カルボニル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]エチル]カルバミン酸tert-ブチル (250 mg, 0.525 mmol) のジクロロメタン (2 mL) 溶液にトリフルオロ酢酸 (1 mL) を加え、得られる混合物を室温で30分間攪拌した。反応液をジクロロメタンで希釈し、1 M水酸化ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗い、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。

得られた残渣とN,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.101 mL, 0.578 mmol) のアセトニトリル (3 mL) 溶液に炭酸N,N'-ジスクシンイミジル (148 mg, 0.578 mmol) を0°Cで少しずつ加えた。1時間後、4-フェニルピペリジン (93.2 mg, 0.578 mmol) を加え、得られる混合物を室温で終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水と飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製して、表題化合物 (169 mg, 収率57%) を得た。

非晶質。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.58-1.69 (2H, m), 1.81-1.89 (2H, m), 2.62-2.70 (3H, m), 2.83-2.90 (4H, m), 3.07-3.13 (1H, m), 3.25 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), 3.48-3.55 (1H, m), 3.68-3.80 (6H, m), 3.85 (1H, td, $J = 6.1, 13.9$ Hz), 4.03-4.08 (3H, m), 4.17 (1H, dd, $J = 5.5, 9.9$ Hz), 5.13 (1H, t, $J = 5.7$ Hz), 6.90-6.93 (2H, m), 6.97-7.01 (1H, m), 7.18-7.23 (3H, m), 7.28-7.33

(4H, m), 7.68 (1H, dd, J = 3.4, 6.0 Hz).

実施例 35 N-[2-[3-[[2-モルホリノ-3-フェノキシプロピル)アミノ]カルボニル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]エチル]-4-フェニルピペラジン-1-カルボキサミド

- 5 実施例 34 と同様の方法により、4-フェニルピペリジンの代わりに1-フェニルピペラジンを用いて表題化合物を得た。収率72%。

非晶質。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2.63-2.68 (2H, m), 2.84-2.89 (2H, m), 3.07-3.20 (5H, m), 3.25 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.48-3.55 (5H, m), 3.68-3.80 (6H, m), 3.85
10 (1H, td, J = 6.1, 13.9 Hz), 4.06 (1H, dd, J = 5.5, 9.9 Hz), 4.17 (1H, dd, J = 5.5, 9.9 Hz), 5.23 (1H, t, J = 5.9 Hz), 6.87-6.94 (5H, m), 6.97-7.01 (1H, m), 7.25-7.33 (4H, m), 7.69 (1H, dd, J = 3.3, 6.0 Hz).

実施例 36 5-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-N-[2-(ジフェニルアミノ)エチル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボキサミド

- 15 実施例 3 と同様の方法により、4,4-ジフェニルブチルアミン塩酸塩の代わりにN,N-ジフェニルエタン-1,2-ジアミン塩酸塩を用いて表題化合物を得た。収率88%。
融点172-173°C (ヘキサン/テトラヒドロフランから再結晶)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 3.32 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.73 (2H, q, J = 6.5 Hz), 3.95-4.01 (4H, m), 6.80 (1H, t, J = 6.0 Hz), 6.94-6.98 (1H, m), 7.02-
20 7.05 (4H, m), 7.11 (1H, t, J = 5.7 Hz), 7.23-7.28 (5H, m), 7.37-7.41 (1H, m), 7.44-7.48 (2H, m), 7.58-7.60 (2H, m), 7.62-7.65 (2H, m), 7.80-7.83 (2H, m).

実施例 37 5-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-N-(2,3-ジフェニルプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボキサミド

- 25 実施例 3 と同様の方法により、4,4-ジフェニルブチルアミン塩酸塩の代わりに2,3-ジフェニルプロピルアミン塩酸塩を用いて表題化合物を得た。収率83%。
融点179-180°C (ヘキサン/酢酸エチルから結晶化)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2.94-3.04 (2H, m), 3.17-3.25 (1H, m), 3.27 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.61 (1H, ddd, J = 5.3, 8.8, 13.8 Hz), 3.88 (1H, dd, J = 6.6,

13.2 Hz), 3.94 (2H, q, J = 5.8 Hz), 6.69 (1H, t, J = 5.7 Hz), 6.79 (1H, t, J = 6.0 Hz), 7.07-7.08 (2H, m), 7.13-7.23 (6H, m), 7.27-7.31 (2H, m), 7.37-7.41 (1H, m), 7.45-7.49 (2H, m), 7.58-7.61 (2H, m), 7.64-7.67 (2H, m), 7.79-7.82 (2H, m).

- 5 実施例 38 5-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-N-[3-[(メチル)(フェニル)アミノ]プロピル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボキサミド

実施例 2 と同様の方法により、3,3-ジフェニルプロピルアミンの代わりにN-(3-アミノプロピル)-N-メチルアニリンを用いて表題化合物を得た。収率95%。

融点179-180°C (ヘキサン/酢酸エチルから再結晶)。

- 10 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 + DMSO-d_6) δ 1.89-1.96 (2H, m), 2.92 (3H, s), 3.32 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.41 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.52 (2H, q, J = 6.8 Hz), 3.95 (2H, q, J = 6.3 Hz), 6.69-6.75 (3H, m), 7.20-7.24 (2H, m), 7.33 (1H, t, J = 5.7 Hz), 7.37-7.48 (4H, m), 7.59-7.65 (4H, m), 7.85 (2H, d, J = 8.3 Hz).

- 15 実施例 39 5-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-N-[2-(3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)エチル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボキサミド

実施例 3 と同様の方法により、4,4-ジフェニルブチルアミン塩酸塩の代わりに2-(3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)エチルアミン二塩酸塩を用いて表題化合物を得た。収率51%。

融点129-130°C (ヘキサン/酢酸エチルから結晶化)。

- 25 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.92-1.98 (2H, m), 2.76 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.30-3.34 (4H, m), 3.53 (2H, t, J = 6.5 Hz), 3.70 (2H, q, J = 6.3 Hz), 3.97 (2H, q, J = 6.1 Hz), 6.60 (1H, dt, J = 1.0, 7.3 Hz), 6.68 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.79 (1H, t, J = 6.0 Hz), 6.94-6.97 (1H, m), 7.02-7.07 (1H, m), 7.12 (1H, t, J = 5.7 Hz), 7.37-7.41 (1H, m), 7.44-7.49 (2H, m), 7.58-7.61 (2H, m), 7.64-7.67 (2H, m), 7.80-7.83 (2H, m).

実施例 40 5-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-N-[2-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル)エチル]-1,2,4-オキサジ

アゾール-3-カルボキサミド

実施例 2 と同様の方法により、3,3-ジフェニルプロピルアミンの代わりに2-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル)エチルアミンを用いて表題化合物を得た。収率81%。

5 融点140-141°C (酢酸エチルから結晶化)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.57-1.63 (2H, m), 1.70-1.76 (2H, m), 2.83-2.86 (2H, m), 2.92-2.95 (2H, m), 3.30-3.34 (2H, m), 3.40 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.64 (2H, q, $J = 5.5$ Hz), 3.99 (2H, q, $J = 6.1$ Hz), 6.80 (1H, t, $J = 6.0$ Hz), 6.92 (1H, dt, $J = 1.2, 7.3$ Hz), 6.97 (1H, dd, $J = 1.2, 7.6$ Hz), 7.12 (1H, dd, $J = 1.5, 7.3$ Hz), 7.16 (1H, dt, $J = 1.5, 7.6$ Hz), 7.37-7.41 (1H, m), 7.44-7.48 (2H, m), 7.53 (1H, t, $J = 4.9$ Hz), 7.58-7.64 (4H, m), 7.78-7.81 (2H, m).

実施例 4 1 5-[3-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]プロピル]-N-(2-モルホリノ-3-フェノキシプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボキサミド

15 実施例 1 と同様の方法により、5-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボン酸エチルの代わりに5-[3-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]プロピル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボン酸エチルを、2,2-ジフェニルエチルアミンの代わりに2-モルホリノ-3-フェノキシプロピルアミンを用いて表題化合物を得た。収率70%。

20 非晶質。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.01-2.12 (2H, m), 2.53-2.63 (2H, m), 2.70-2.79 (2H, m), 3.03-3.14 (3H, m), 3.36-3.46 (3H, m), 3.47-3.58 (5H, m), 4.02 (1H, dd, $J = 3.3, 7.5$ Hz), 4.13 (1H, dd, $J = 4.7, 7.7$ Hz), 6.89-6.97 (3H, m), 7.23-7.31 (2H, m), 7.41 (1H, t, $J = 5.6$ Hz), 7.50 (2H, t, $J = 5.7$ Hz), 7.30 (2H, d, $J = 5.7$ Hz), 7.77 (2H, d, $J = 6.3$ Hz), 7.93 (2H, d, $J = 6.3$ Hz), 8.62 (1H, t, $J = 4.2$ Hz), 8.78 (1H, t, $J = 4.4$ Hz).

実施例 4 2 5-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-4-メチル-N-(2-モルホリノ-3-フェノキシプロピル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド

実施例 17 と同様の方法により、[2-[3-[[2-ヒドロキシ-3-フェノキシプロピル)アミノ]カルボニル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]エチル]カルバミン酸 tert-ブチルの代わりに[2-[4-メチル-5-[[2-モルホリノ-3-フェノキシプロピル)アミノ]カルボニル]-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]エチル]カルバミン酸

5 tert-ブチルを用いて表題化合物を得た。収率86%。

融点157-158°C (ヘキサン/酢酸エチルから結晶化)。

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.65-2.69 (2H, m), 2.85-2.90 (2H, m), 3.04-3.15 (3H, m), 3.43-3.50 (1H, m), 3.70-3.83 (5H, m), 3.94 (3H, s), 4.03-4.10 (3H, m), 4.16-4.19 (1H, m), 6.91 (2H, d, J = 8.0 Hz), 6.97 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.27-7.31 (2H, m), 7.38-7.42 (2H, m), 7.44-7.48 (2H, m), 7.60 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.64 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.86 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.97 (1H, brs).

実施例 43 3-[2-[4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-N-(2-モルホリノ-3-フェノキシプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-カルボキサミド

15 実施例 2 と同様の方法により、5-[2-[4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボン酸エチルの代わりに3-[2-[4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-カルボン酸エチルを、3,3-ジフェニルプロピルアミンの代わりに2-モルホリノ-3-フェノキシプロピルアミンを用いて表題化合物を得た。収率97%。

20 融点155-156°C (ヘキサン/酢酸エチルから結晶化)。

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.62-2.67 (2H, m), 2.83-2.88 (2H, m), 3.06-3.13 (1H, m), 3.21 (2H, t, J = 6.1 Hz), 3.48-3.55 (1H, m), 3.66-3.76 (4H, m), 3.85 (1H, ddd, J = 5.6, 6.5, 14.2 Hz), 3.96 (2H, q, J = 6.2 Hz), 4.06 (1H, dd, J = 5.6, 9.8 Hz), 4.18 (1H, dd, J = 5.1, 9.8 Hz), 6.88 (1H, t, J = 5.7 Hz), 6.89-6.93 (2H, m), 6.99 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.28-7.33 (2H, m), 7.37-7.41 (1H, m), 7.44-7.48 (2H, m), 7.59-7.62 (2H, m), 7.64-7.67 (2H, m), 7.79-7.85 (3H, m).

実施例 44 3-[2-[4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-N-(2,2-ジフェニルエチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-カルボキサミド

実施例 2 と同様の方法により、5-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボン酸エチルの代わりに3-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-カルボン酸エチルを、3,3-ジフェニルプロピルアミンの代わりに2,2-ジフェニルエチルアミンを用いて表題化合物を得た。収率95%。

融点196-197°C (ヘキサン/テトラヒドロフランから再結晶)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 3.11 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 3.89 (2H, q, $J = 6.1$ Hz), 4.10 (2H, dd, $J = 6.1, 7.8$ Hz), 4.30 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 6.63 (1H, t, $J = 5.7$ Hz), 6.99 (1H, t, $J = 5.4$ Hz), 7.22-7.27 (6H, m), 7.31-7.35 (4H, m), 7.37-7.41 (1H, m), 7.45-7.49 (2H, m), 7.59-7.62 (2H, m), 7.63-7.66 (2H, m), 7.78-7.82 (2H, m).

実施例 4 5 3-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-N-(3,3-ジフェニルプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-カルボキサミド

実施例 2 と同様の方法により、5-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボン酸エチルの代わりに3-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-カルボン酸エチルを用いて表題化合物を得た。収率90%。

融点134-135°C (ヘキサン/酢酸エチルから結晶化)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2.41 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 3.15 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 3.43-3.48 (2H, m), 3.93 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 3.99 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 6.65 (1H, t, $J = 5.9$ Hz), 6.96 (1H, t, $J = 5.6$ Hz), 7.16-7.20 (2H, m), 7.23-7.30 (8H, m), 7.37-7.41 (1H, m), 7.44-7.48 (2H, m), 7.59-7.61 (2H, m), 7.63-7.66 (2H, m), 7.81-7.84 (2H, m).

実施例 4 6 3-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-N-[2-(ジフェニルアミノ)エチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-カルボキサミド

実施例 3 と同様の方法により、5-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボン酸エチルの代わりに3-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-カルボン酸エチルを、4,4-ジフェニルブチルアミン塩酸塩の代わりにN,N-ジフェニルエタン-

1, 2-ジアミン塩酸塩を用いて表題化合物を得た。収率89%。

融点180-181°C (酢酸エチルから再結晶)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 3.15 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 3.73 (2H, q, $J = 6.4$ Hz),
3.92 (2H, q, $J = 6.1$ Hz), 4.00 (2H, t, $J = 6.5$ Hz), 6.64 (1H, t, $J = 6.0$
5 Hz), 6.95-6.99 (2H, m), 7.01-7.04 (4H, m), 7.22-7.29 (5H, m), 7.37-7.41
(1H, m), 7.44-7.48 (2H, m), 7.58-7.61 (2H, m), 7.62-7.65 (2H, m), 7.80-
7.83 (2H, m).

実施例 47 3-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-N-[2-(3, 4-ジ
ヒドロキノリン-1(2H)-イル)エチル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-カルボキサミ
10 ド

実施例 3 と同様の方法により、5-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エ
チル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-カルボン酸エチルの代わりに3-[2-[(4-ビフェ
ニルカルボニル)アミノ]エチル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-カルボン酸エチ
ルを、4, 4'-ジフェニルブチルアミン塩酸塩の代わりに2-(3, 4-ジヒドロキノリン-
15 1(2H)-イル)エチルアミン二塩酸塩を用いて表題化合物を得た。収率81%。

融点140-141°C (ヘキサン/酢酸エチルから再結晶)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.92-1.98 (2H, m), 2.76 (2H, t, $J = 6.5$ Hz), 3.14-3.17
(2H, m), 3.30-3.32 (2H, m), 3.53 (2H, t, $J = 6.5$ Hz), 3.69 (2H, q, $J =$
6.4 Hz), 3.92 (2H, q, $J = 6.3$ Hz), 6.59-6.67 (3H, m), 6.94-6.97 (1H, m),
20 7.02-7.06 (1H, m), 7.24-7.28 (1H, m), 7.37-7.41 (1H, m), 7.44-7.48 (2H,
m), 7.58-7.61 (2H, m), 7.63-7.66 (2H, m), 7.80-7.83 (2H, m).

実施例 48 3-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-N-[2-
(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル)エチル]-1, 2, 4-オキサジ
アゾール-5-カルボキサミド

実施例 2 と同様の方法により、5-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エ
チル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-カルボン酸エチルの代わりに3-[2-[(4-ビフェ
ニルカルボニル)アミノ]エチル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-カルボン酸エチ
ルを、3, 3'-ジフェニルプロピルアミンの代わりに2-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-
1-ベンズアゼピン-1-イル)エチルアミンを用いて表題化合物を得た。収率83%。

融点126-127°C (ヘキサン/酢酸エチルから再結晶)。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.59-1.65 (2H, m), 1.71-1.76 (2H, m), 2.83-2.86 (2H, m), 2.93-2.95 (2H, m), 3.15-3.18 (2H, m), 3.41 (2H, t, J = 5.9 Hz), 3.63 (2H, q, J = 5.5 Hz), 3.94 (2H, q, J = 6.1 Hz), 6.65 (1H, t, J = 5.9 Hz),
5 6.92-6.97 (2H, m), 7.13-7.19 (2H, m), 7.37-7.41 (1H, m), 7.44-7.48 (2H, m), 7.58-7.65 (5H, m), 7.79-7.82 (2H, m).

実施例 49 5-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-N-(2-モルホリノ-3-フェノキシプロピル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド

実施例 3 と同様の方法により、5-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボン酸エチルの代わりに5-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボン酸エチルを、4,4-ジフェニルブチルアミン塩酸塩の代わりに2-モルホリノ-3-フェノキシプロピルアミン二塩酸塩を用いて表題化合物を得た。収率59%。

融点137-138°C (ヘキサン/酢酸エチルから結晶化)。

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.63-2.68 (2H, m), 2.85-2.90 (2H, m), 3.07-3.14 (1H, m), 3.29 (2H, t, J = 5.9 Hz), 3.51 (1H, ddd, J = 3.5, 9.6, 13.8 Hz), 3.69-3.79 (4H, m), 3.85 (1H, ddd, J = 5.6, 6.6, 13.8 Hz), 4.00-4.08 (3H, m), 4.18 (1H, dd, J = 5.6, 9.8 Hz), 6.89-6.93 (2H, m), 6.97-7.00 (2H, m),
15 7.28-7.33 (2H, m), 7.37-7.41 (1H, m), 7.45-7.49 (2H, m), 7.59-7.62 (2H, m), 7.65-7.68 (2H, m), 7.80-7.87 (3H, m).

実施例 50 5-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-N-[2-(ジフェニルアミノ)エチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド

実施例 3 と同様の方法により、5-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボン酸エチルの代わりに5-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボン酸エチルを、4,4-ジフェニルブチルアミン塩酸塩の代わりにN,N-ジフェニルエタン-1,2-ジアミン塩酸塩を用いて表題化合物を得た。収率89%。

融点203-204°C (酢酸エチルから再結晶)。

¹H NMR (CDCl₃) δ 3.27 (2H, t, J = 5.9 Hz), 3.73 (2H, q, J = 6.5 Hz),

3.98-4.02 (4H, m), 6.92-6.99 (3H, m), 7.02-7.05 (4H, m), 7.25-7.30 (5H, m), 7.37-7.41 (1H, m), 7.44-7.48 (2H, m), 7.58-7.61 (2H, m), 7.63-7.67 (2H, m), 7.82-7.86 (2H, m).

実施例 5 1 5-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-N-(2,2-ジフェニルエチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド

実施例 2 と同様の方法により、5-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボン酸エチルの代わりに5-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボン酸エチルを、3,3-ジフェニルプロピルアミンの代わりに2,2-ジフェニルエチルアミンを用いて表題化合物を得た。収率90%。

融点198-199°C (ヘキサン/テトラヒドロフランから再結晶)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 3.24 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.98 (2H, q, $J = 6.3$ Hz), 4.11 (2H, dd, $J = 6.0, 7.9$ Hz), 4.29 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 6.90 (1H, t, $J = 6.0$ Hz), 7.00 (1H, t, $J = 5.7$ Hz), 7.22-7.28 (6H, m), 7.31-7.35 (4H, m), 7.37-7.41 (1H, m), 7.45-7.48 (2H, m), 7.58-7.61 (2H, m), 7.63-7.66 (2H, m), 7.81-7.84 (2H, m).

実施例 5 2 5-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-N-(3,3-ジフェニルプロピル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド

実施例 2 と同様の方法により、5-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボン酸エチルの代わりに5-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボン酸エチルを用いて表題化合物を得た。収率95%。

融点157-158°C (酢酸エチルから結晶化)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2.41 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 3.27 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.44 (2H, q, $J = 6.6$ Hz), 3.98-4.02 (3H, m), 6.92 (1H, t, $J = 5.9$ Hz), 7.00 (1H, t, $J = 5.9$ Hz), 7.16-7.21 (2H, m), 7.24-7.31 (8H, m), 7.37-7.41 (1H, m), 7.44-7.48 (2H, m), 7.59-7.61 (2H, m), 7.64-7.67 (2H, m), 7.83-7.86 (2H, m).

実施例 5 3 5-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-N-[2-(3,4-ジ

ヒドロキノリン-1(2H)-イル)エチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド

実施例3と同様の方法により、5-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボン酸エチルの代わりに5-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボン酸エチルを、4,4-ジフェニルブチルアミン塩酸塩の代わりに2-(3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)エチルアミン二塩酸塩を用いて表題化合物を得た。収率71%。

融点173-174°C (酢酸エチルから再結晶)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.93-1.99 (2H, m), 2.77 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 3.26-3.29 (2H, m), 3.31-3.34 (2H, m), 3.53 (2H, t, $J = 6.5$ Hz), 3.70 (2H, q, $J = 6.4$ Hz), 4.00 (2H, q, $J = 6.0$ Hz), 6.61 (1H, dt, $J = 1.0, 7.3$ Hz), 6.67 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 6.92-6.97 (2H, m), 7.03-7.07 (1H, m), 7.28 (1H, t, $J = 6.1$ Hz), 7.37-7.41 (1H, m), 7.44-7.49 (2H, m), 7.59-7.62 (2H, m), 7.64-7.67 (2H, m), 7.82-7.85 (2H, m).

15 実施例54 5-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-N-[2-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル)エチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド

実施例2と同様の方法により、5-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボン酸エチルの代わりに5-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボン酸エチルを、3,3-ジフェニルプロピルアミンの代わりに2-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル)エチルアミンを用いて表題化合物を得た。収率91%。

融点136-137°C (ヘキサン/酢酸エチルから結晶化)。

25 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.59-1.65 (2H, m), 1.72-1.78 (2H, m), 2.85-2.88 (2H, m), 2.93-2.96 (2H, m), 3.25-3.28 (2H, m), 3.39-3.42 (2H, m), 3.63 (2H, q, $J = 5.5$ Hz), 4.00 (2H, q, $J = 6.1$ Hz), 6.92-6.97 (3H, m), 7.14-7.19 (2H, m), 7.37-7.41 (1H, m), 7.44-7.48 (2H, m), 7.59-7.62 (3H, m), 7.63-7.67 (2H, m), 7.82-7.85 (2H, m).

実施例55 5-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-N-(2-モルホリ

ノ-3-フェノキシプロピル)-1,3,4-チアジアゾール-2-カルボキサミド

実施例 2 と同様の方法により、5-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボン酸エチルの代わりに5-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-1,3,4-チアジアゾール-2-カルボン酸エチルを、3,3-ジフェニルプロピルアミンの代わりに2-モルホリノ-3-フェノキシプロピルアミンを用いて表題化合物を得た。収率81%。

融点165-166°C (酢酸エチルから再結晶)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2.65-2.70 (2H, m), 2.86-2.91 (2H, m), 3.09-3.15 (1H, m), 3.49-3.56 (3H, m), 3.70-3.80 (4H, m), 3.85 (1H, ddd, $J = 5.6, 6.6, 13.9$ Hz), 4.00-4.08 (3H, m), 4.19 (1H, dd, $J = 5.4, 9.8$ Hz), 6.91-7.00 (4H, m), 7.27-7.33 (2H, m), 7.37-7.41 (1H, m), 7.45-7.49 (2H, m), 7.59-7.62 (2H, m), 7.65-7.68 (2H, m), 7.84-7.87 (2H, m), 7.97 (1H, dd, $J = 3.5, 6.0$ Hz).

実施例 5 6 5-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-N-(2,2-ジフェニルエチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-カルボキサミド

実施例 2 と同様の方法により、5-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボン酸エチルの代わりに5-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-1,3,4-チアジアゾール-2-カルボン酸エチルを、3,3-ジフェニルプロピルアミンの代わりに2,2-ジフェニルエチルアミンを用いて表題化合物を得た。収率96%。

融点223-224°C (テトラヒドロフランから再結晶)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 3.45 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.97 (2H, q, $J = 5.9$ Hz), 4.11 (2H, dd, $J = 6.1, 7.8$ Hz), 4.31 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 6.91 (1H, t, $J = 5.7$ Hz), 7.21-7.29 (7H, m), 7.31-7.35 (4H, m), 7.37-7.41 (1H, m), 7.45-7.49 (2H, m), 7.59-7.62 (2H, m), 7.63-7.66 (2H, m), 7.81-7.84 (2H, m).

実施例 5 7 5-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-N-(3,3-ジフェニルプロピル)-1,3,4-チアジアゾール-2-カルボキサミド

実施例 2 と同様の方法により、5-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エ

チル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボン酸エチルの代わりに5-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-1,3,4-チアジアゾール-2-カルボン酸エチルを用いて表題化合物を得た。収率66%。

融点220-221°C (テトラヒドロフランから再結晶)。

- 5 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2.39-2.44 (2H, m), 3.41-3.50 (4H, m), 3.97-4.04 (3H, m), 6.95 (1H, t, $J = 6.0$ Hz), 7.16-7.20 (2H, m), 7.24-7.31 (9H, m), 7.37-7.41 (1H, m), 7.44-7.49 (2H, m), 7.59-7.62 (2H, m), 7.64-7.67 (2H, m), 7.83-7.86 (2H, m).

- 10 実施例 58 5-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-N-[2-(ジフェニルアミノ)エチル]-1,3,4-チアジアゾール-2-カルボキサミド

- 15 実施例 3 と同様の方法により、5-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボン酸エチルの代わりに5-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-1,3,4-チアジアゾール-2-カルボン酸エチルを、4,4-ジフェニルブチルアミン塩酸塩の代わりにN,N-ジフェニルエタン-1,2-ジアミン塩酸塩を用いて表題化合物を得た。収率86%。

融点206-207°C (テトラヒドロフランから再結晶)。

- 20 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 3.49 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.73 (2H, q, $J = 6.6$ Hz), 3.98-4.02 (4H, m), 6.93-6.98 (3H, m), 7.03-7.06 (4H, m), 7.24-7.30 (4H, m), 7.37-7.41 (1H, m), 7.45-7.50 (3H, m), 7.59-7.62 (2H, m), 7.64-7.67 (2H, m), 7.83-7.86 (2H, m).

実施例 59 1-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-N-(2-モルホリノ-3-フェノキシプロピル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

- 25 1-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (168 mg, 0.500 mmol)、2-モルホリノ-3-フェノキシプロピルアミン二塩酸塩 (170 mg, 0.550 mmol)、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (115 mg, 0.600 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (91.9 mg, 0.600 mmol) およびトリエチルアミン (0.153 mL, 1.10 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (3 mL) 溶液を室温で2時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水で2回、飽和食塩水で1回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した

後、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (テトラヒドロフラン) で精製した後、酢酸エチルから再結晶して、表題化合物 (208 mg, 収率75%) を得た。

融点188-189°C。

- 5 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2.62-2.67 (2H, m), 2.84-2.89 (2H, m), 3.04-3.10 (1H, m), 3.40 (1H, ddd, $J = 3.2, 9.1, 13.7$ Hz), 3.65-3.80 (5H, m), 3.93-3.97 (2H, m), 4.04 (1H, dd, $J = 5.0, 10.0$ Hz), 4.15 (1H, dd, $J = 5.6, 10.0$ Hz), 4.40-4.43 (2H, m), 6.53 (1H, dd, $J = 2.9, 6.1$ Hz), 6.87-6.92 (3H, m), 6.96-7.00 (1H, m), 7.27-7.32 (2H, m), 7.37-7.41 (1H, m), 7.44-7.49
- 10 (2H, m), 7.59-7.62 (2H, m), 7.64-7.67 (2H, m), 7.81-7.84 (3H, m), 7.85 (1H, s).

実施例 60 1-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-N-[2-(ジフェニルアミノ)エチル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

- 実施例 59 と同様の方法により、2-モルホリノ-3-フェノキシプロピルアミン
- 15 二塩酸塩の代わりにN,N-ジフェニルエタン-1,2-ジアミン塩酸塩を用いて表題化合物を得た。収率84%。

融点221-222°C (テトラヒドロフランから再結晶)。

- $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 3.36-3.41 (2H, m), 3.66 (2H, q, $J = 5.8$ Hz), 3.76-3.80 (2H, m), 4.33 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 6.90-6.94 (2H, m), 7.01-7.04 (4H,
- 20 m), 7.23-7.28 (4H, m), 7.39-7.43 (1H, m), 7.47-7.51 (2H, m), 7.70-7.73 (2H, m), 7.74-7.77 (2H, m), 7.83 (1H, d, $J = 0.5$ Hz), 7.86-7.91 (2H, m), 8.11 (1H, s), 8.23 (1H, t, $J = 5.9$ Hz), 8.64 (1H, t, $J = 5.6$ Hz)。

実施例 61 ~ 82

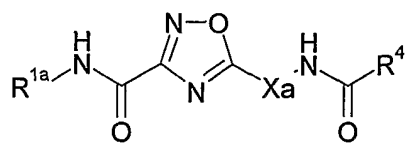
参考例 74 ~ 131 と同様の方法により、目的化合物を得た。

- 25 実施例 83 ~ 160

参考例 132 ~ 144 と同様の方法により、目的化合物を得た。

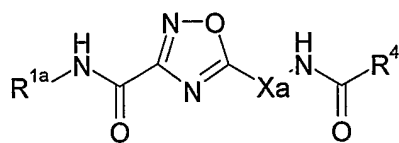
実施例 1 ~ 60 で得られた化合物の構造式を表 7 ~ 表 13 に示す。

表 7



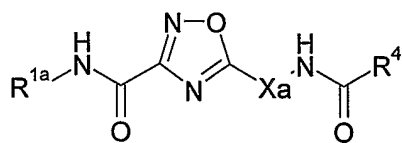
実施例番号	R ^{1a}	Xa	R ⁴
1		-CH ₂ CH ₂ -	
2		-CH ₂ CH ₂ -	
3		-CH ₂ CH ₂ -	
4		-CH ₂ CH ₂ -	
5		-CH ₂ CH ₂ -	
6		-CH ₂ CH ₂ -	
7		-CH ₂ CH ₂ -	
8		-CH ₂ CH ₂ -	

表 8



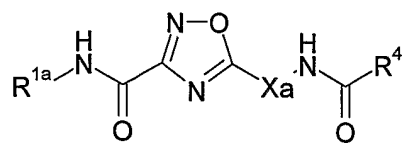
実施例番号	R ^{1a}	Xa	R ⁴
9		-CH ₂ CH ₂ -	
10		-CH ₂ CH ₂ -	
11		-CH ₂ CH ₂ -	 (光学活性体：保持時間小)
12		-CH ₂ CH ₂ -	 (光学活性体：保持時間大)
13		-CH ₂ CH ₂ -	
14		-CH ₂ CH ₂ -	
15		-CH ₂ CH ₂ -	
16		-CH ₂ CH ₂ -	

表 9



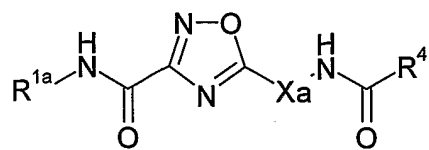
実施例番号	R ^{1a}	Xa	R ⁴
17		-CH ₂ CH ₂ -	
18		-CH ₂ CH ₂ -	
19		-CH ₂ CH ₂ -	
20		-CH ₂ CH ₂ -	
21		-CH ₂ CH ₂ -	
22		-CH ₂ CH ₂ -	
23		-CH ₂ CH ₂ -	
24		-CH ₂ CH ₂ -	
25		-CH ₂ CH ₂ -	

表 10



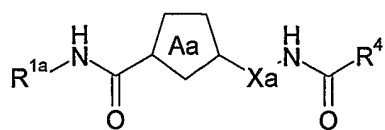
実施例番号	R ^{1a}	Xa	R ⁴
26		-CH ₂ CH ₂ -	
27		-CH ₂ CH ₂ -	
28		-CH ₂ CH ₂ -	
29		-CH ₂ CH ₂ -	
30		-CH ₂ CH ₂ -	
31		-CH ₂ CH ₂ -	
32		-CH ₂ CH ₂ -	
33		-CH ₂ CH ₂ -	
34		-CH ₂ CH ₂ -	
35		-CH ₂ CH ₂ -	

表 1 1



実施例番号	R ^{1a}	Xa	R ⁴
36		-CH ₂ CH ₂ -	
37		-CH ₂ CH ₂ -	
38		-CH ₂ CH ₂ -	
39		-CH ₂ CH ₂ -	
40		-CH ₂ CH ₂ -	
41		-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	

表 1 2



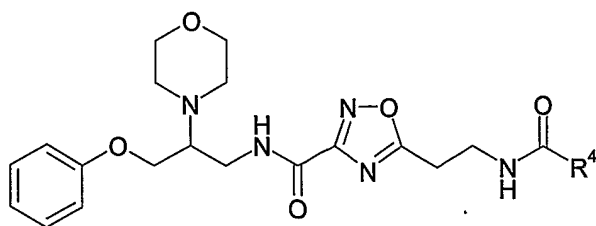
実施例番号	R ^{1a}	環Aa	Xa	R ⁴
42			-CH ₂ CH ₂ -	
43			-CH ₂ CH ₂ -	
44			-CH ₂ CH ₂ -	
45			-CH ₂ CH ₂ -	
46			-CH ₂ CH ₂ -	
47			-CH ₂ CH ₂ -	
48			-CH ₂ CH ₂ -	
49			-CH ₂ CH ₂ -	
50			-CH ₂ CH ₂ -	
51			-CH ₂ CH ₂ -	

表 1 3

実施例番号	R ^{1a}	環Aa	Xa	R ⁴
52			-CH ₂ CH ₂ -	
53			-CH ₂ CH ₂ -	
54			-CH ₂ CH ₂ -	
55			-CH ₂ CH ₂ -	
56			-CH ₂ CH ₂ -	
57			-CH ₂ CH ₂ -	
58			-CH ₂ CH ₂ -	
59			-CH ₂ CH ₂ -	
60			-CH ₂ CH ₂ -	

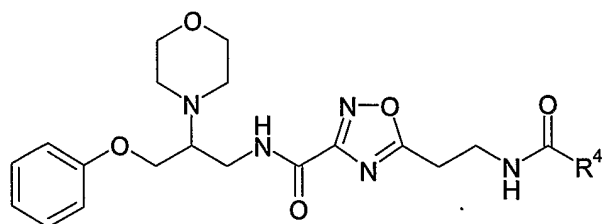
実施例 61～82 で得られた化合物の構造式およびマススペクトルのデータを
5 表 14～表 15 に示す。

表 1 4



实施例番号	R ⁴	MS (m/Z)
61		537.2
62		572.2
63		589.3
64		544.2
65		545.2
66		547.2
67		547.2
68		547.2
69		563.2
70		564.2
71		564.3

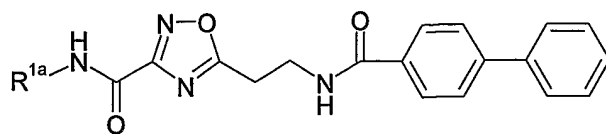
表 1 5



実施例番号	R ⁴	MS (m/z)
72		577.2
73		578.2
74		581.2
75		583.2
76		587.3
77		605.2
78		643.3
79		645.2
80		647.2
81		651.3
82		654.2

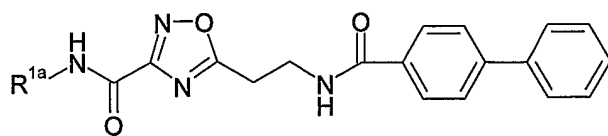
実施例 83 ~ 160 で得られた化合物の構造式およびマススペクトルのデータ
5 を表 16 ~ 表 21 に示す。

表 1 6



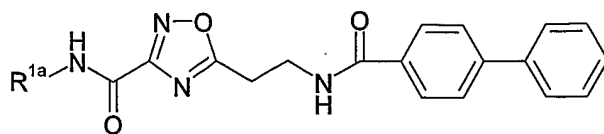
実施例番号	R ^{1a}	MS (m/Z)
83	HC≡CCH ₂ —	375.1
84	HOCH ₂ CH ₂ CH ₂ —	395.2
85		421.2
86	H ₃ CCONHCH ₂ CH ₂ —	422.2
87		423.2
88		457.2
89		457.2
90		457.2
91		457.2
92		462.2
93		471.2
94		480.2
95		501.2
96		503.2
97		510.2

表 1 7



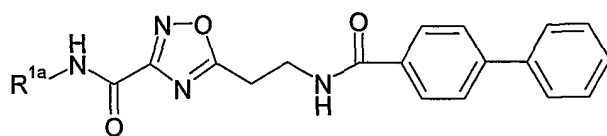
実施例番号	R ^{1a}	MS (m/z)
98	HOCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ —	425.2
99		437.2
100	HO(CH ₂) ₆ —	437.2
101		441.2
102		445.2
103		447.1
104		441.2
105		455.2
106		457.2
107		461.1
108		463.2
109		471.2
110		471.2
111		473.3
112		477.2

表 1 8



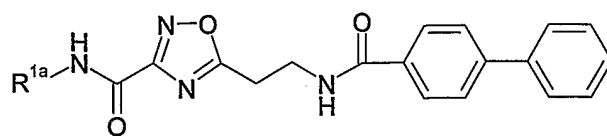
実施例番号	R ^{1a}	MS (m/Z)
113		483.2
114		487.2
115		517.2
116		605.3
117	(CH ₃) ₂ NCH ₂ CH ₂ —	408.2
118	(CH ₃) ₂ N(CH ₂) ₃ —	422.2
119		428.2
120		434.2
121	(CH ₃ CH ₂) ₂ NCH ₂ CH ₂ —	436.2
122		442.2
123		442.2
124		443.2
125		428.2
126		448.2
127		448.2

表 1 9



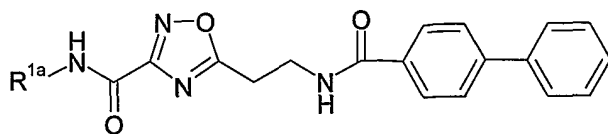
実施例番号	R ^{1a}	MS (m/Z)
128		448.2
129		450.2
130	$(C_2H_5)_2N(CH_2)_3-$	450.2
131		456.2
132		456.2
133		464.2
134	$[(CH_3)_2CH]_2NCH_2CH_2-$	464.3
135		476.3
136		477.3
137	$(HOCH_2CH_2)_2N(CH_2)_3-$	482.2
138		498.2
139	$[CH_3(CH_2)_3]_2N(CH_2)_3-$	506.3
140		417.2
141		508.2
142		467.3

表 2 0



実施例番号	R ^{1a}	MS (m/Z)
143		521.2
144		445.4
145		483.4
146		524.4
147		529.6
148		476.3
149		595.6
150		545.6
151		568.5
152		521.2

表 2 1



実施例番号	R ^{1a}	MS (m/Z)
153		457.3
154		461.2
155		487.2
156		495.3
157		495.2
158		455.2
159		441.4
160		455.2

実施例 161 2-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-N-[2-(ジフェニルアミノ)エチル]-1,3-オキサゾール-4-カルボキサミド

2-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-1,3-オキサゾール-4-カルボン酸 (169 mg, 0.500 mmol) とトリエチルアミン (77 μ L, 0.550 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液に N,N-ジフェニルエタン-1,2-ジアミン塩酸塩 (131 mg, 0.525 mmol)、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 (116 mg, 0.600 mmol) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (81.1 mg, 0.600 mmol) を室温に加え、混合物を 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水と飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をヘキサン/酢酸エチルから再結晶して、表題化合物 (214 mg,

収率81%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 3.12 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 3.68 (2H, q, $J = 6.6$ Hz), 3.91 (2H, q, $J = 6.3$ Hz), 3.97 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 6.66 (1H, t, $J = 5.4$ Hz), 6.92-6.96 (2H, m), 7.02-7.08 (5H, m), 7.21-7.28 (4H, m), 7.37-7.42 (1H, m), 7.44-7.49 (2H, m), 7.56-7.63 (4H, m), 7.75-7.78 (2H, m).

実施例 162 2-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-N-(2-モルホリノ-3-フェノキシプロピル)-1,3-オキサゾール-4-カルボキサミド

2-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-1,3-オキサゾール-4-カルボン酸 (169 mg, 0.500 mmol) とトリエチルアミン (77 μL , 0.550 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液に2-モルホリノ-3-フェノキシプロピルアミン塩酸塩 (163 mg, 0.525 mmol)、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 (116 mg, 0.600 mmol) および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (81.1 mg, 0.600 mmol) を室温で加え、混合物を1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水と飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をヘキサン/酢酸エチルから再結晶して、表題化合物 (202 mg, 収率73%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2.61-2.66 (2H, m), 2.81-2.86 (2H, m), 3.06-3.12 (1H, m), 3.16 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 3.45-3.53 (1H, m), 3.61-3.71 (4H, m), 3.75-3.82 (1H, m), 3.95 (2H, q, $J = 6.1$ Hz), 4.05 (1H, dd, $J = 9.9, 5.3$ Hz), 4.16 (1H, dd, $J = 9.9, 5.5$ Hz), 6.72-6.76 (1H, m), 6.90-6.92 (2H, m), 6.97 (1H, t, $J = 7.3$ Hz), 7.28-7.31 (2H, m), 7.37-7.41 (1H, m), 7.44-7.49 (2H, m), 7.52-7.57 (1H, m), 7.58-7.61 (2H, m), 7.63-7.66 (2H, m), 7.80 (2H, d, $J = 8.3$ Hz).

実施例 163 5-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-N-[2-[(3-メチルフェニル)(フェニル)アミノ]エチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド

N-(3-メチルフェニル)-N-フェニルエタン-1,2-ジアミン (263 mg, 1.00 mmol) と5-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボン酸エチル (183 mg, 0.500 mmol) から実施例 1 と同様の方法

を用いて、表題化合物 (183 mg, 収率67%) を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ 2.23 (3H, s), 3.20 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.46-3.53 (2H, m), 3.69 (2H, q, $J = 6.0$ Hz), 3.84 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 6.77 (1H, d, $J = 7.1$ Hz), 6.82 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.87-6.95 (2H, m), 7.13-7.17 (1H, m), 7.23-7.31 (2H, m), 7.39-7.44 (1H, m), 7.46-7.53 (2H, m), 7.70-7.79 (4H, m), 7.86-7.94 (2H, m), 8.69-8.76 (1H, m), 9.37 (1H, brs).

実施例 164 5-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-N-[(1-フェニル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)メチル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボキサミド

10 実施例 2 と同様の方法により、3,3-ジフェニルプロピルアミンの代わりに[(1-フェニル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)メチル]アミンを用いて表題化合物を得た。収率18%。

融点204-205°C (酢酸エチルから再結晶)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 3.24-3.27 (2H, m), 3.87-3.91 (2H, m), 4.77 (2H, d, $J = 5.1$ Hz), 7.17-7.31 (4H, m), 7.35-7.40 (3H, m), 7.41-7.45 (2H, m), 7.52-7.61 (7H, m), 7.73-7.78 (1H, m), 7.88-7.91 (2H, m), 9.26 (1H, t, $J = 5.1$ Hz).

20 実施例 165 3-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-N-[(1-フェニル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)メチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-カルボキサミド

実施例 2 と同様の方法により、5-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボン酸エチルの代わりに3-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-カルボン酸エチルを、3,3-ジフェニルプロピルアミンの代わりに[(1-フェニル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)メチル]アミンを、アセトニトリルの代わりにp-キシレンを用いて表題化合物を得た。収率81%。

融点224-225°C (酢酸エチルから再結晶)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 3.10-3.13 (2H, m), 3.81-3.85 (2H, m), 4.76 (2H, d, $J = 5.1$ Hz), 7.02 (1H, t, $J = 5.9$ Hz), 7.18-7.23 (1H, m), 7.25-7.32 (2H, m),

7.34-7.45 (5H, m), 7.54-7.62 (7H, m), 7.74-7.79 (1H, m), 7.86-7.89 (2H, m), 9.40 (1H, t, J = 4.4 Hz).

実施例 166 3-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-N-[(3-フェニル-1-ベンゾフラン-2-イル)メチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-カルボキサミド

1-(3-フェニル-1-ベンゾフラン-2-イル)メタンアミン (335 mg, 1.50 mmol) と 3-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-カルボン酸エチル (183 mg, 0.500 mmol) から参考例 59 と同様の方法を用いて、表題化合物 (187 mg, 収率69%) を白色固体として得た。

10 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 3.04-3.14 (2H, m), 3.62-3.73 (2H, m), 4.74 (2H, d, J = 4.4 Hz), 7.30-7.64 (10H, m), 7.69-7.76 (6H, m), 7.89 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.66 (1H, brs), 10.12 (1H, brs).

実施例 167 3-[2-[[4'-フルオロビフェニル-4-イル)カルボニル]アミノ]エチル]-N-(2-モルホリノ-3-フェノキシプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-カルボキサミド

実施例 2 と同様の方法により、5-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボン酸エチルの代わりに 3-[2-[[4'-フルオロビフェニル-4-イル)カルボニル]アミノ]エチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-カルボン酸エチルを、3,3-ジフェニルプロピルアミンの代わりに 2-モルホリノ-3-フェノキシプロピルアミンを用いて表題化合物を得た。収率89%。

融点139-140°C (エタノールから再結晶)。

25 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2.62-2.67 (2H, m), 2.83-2.88 (2H, m), 3.07-3.13 (1H, m), 3.19-3.22 (2H, m), 3.48-3.55 (1H, m), 3.67-3.76 (4H, m), 3.85 (1H, ddd, J = 5.5, 6.7, 14.0 Hz), 3.94-3.98 (2H, m), 4.07 (1H, dd, J = 5.4, 9.8 Hz), 4.18 (1H, dd, J = 5.4, 9.8 Hz), 6.88 (1H, t, J = 5.9 Hz), 6.89-6.93 (2H, m), 6.97-7.01 (1H, m), 7.12-7.18 (2H, m), 7.28-7.33 (2H, m), 7.54-7.62 (4H, m), 7.79-7.84 (3H, m).

実施例 168 3-[2-[[4'-フルオロビフェニル-4-イル)カルボニル]アミノ]エチル]-N-(2-モルホリノ-3-フェノキシプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-カ

ルボキサミド塩酸塩

3-[2-[[4'-フルオロビフェニル-4-イル)カルボニル]アミノ]エチル]-N-(2-モ
ルホリノ-3-フェノキシプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-カルボキサミド
(1.49 g, 2.60 mmol) の酢酸エチル (50 mL) 溶液に4 N塩化水素酢酸エチル溶
5 液 (5 mL) を加え、この混合物を減圧濃縮した。残渣をエタノールから結晶化さ
せて、表題化合物 (1.54 g, 収率97%) を得た。

融点201-202°C。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 3.09 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.32-4.10 (13H, m), 4.34-
3.54 (2H, m), 6.99-7.03 (3H, m), 7.30-7.35 (4H, m), 7.74-7.80 (4H, m),
10 7.90-7.93 (2H, m), 8.73 (1H, t, J = 5.6 Hz), 9.79 (1H, brs), 10.97 (1H,
brs).

実施例 169 5-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-N-[(1-フェ
ニル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)メチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-カル
ボキサミド

15 実施例 2 と同様の方法により、5-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エ
チル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボン酸エチルの代わりに5-[2-[(4-ビフェ
ニルカルボニル)アミノ]エチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボン酸エチ
ルを、3,3-ジフェニルプロピルアミンの代わりに[(1-フェニル-1H-ベンズイミダ
ゾール-2-イル)メチル]アミンを、アセトニトリルの代わりにp-キシレンを用い
20 て表題化合物を得た。収率73%。

融点213-214°C (アセトンから再結晶)。

¹H NMR (CDCl₃) δ 3.18-3.22 (2H, m), 3.87-3.92 (2H, m), 4.76 (2H, d, J =
4.9 Hz), 7.18-7.22 (2H, m), 7.25-7.29 (1H, m), 7.30-7.34 (1H, m), 7.35-
7.40 (1H, m), 7.40-7.47 (4H, m), 7.53-7.64 (7H, m), 7.77-7.80 (1H, m),
25 7.86-7.89 (2H, m), 8.98 (1H, t, J = 4.9 Hz).

実施例 161 ~ 169 で得られた化合物の構造式を表 22 に示す。

表 2 2

实施例番号	6
161	
162	
163	
164	
165	
166	
167	
168	
169	

製剤例 1 (カプセルの製造)

	1) 実施例 1 の化合物	3 0 mg
	2) 微粉末セルロース	1 0 mg
	3) 乳糖	1 9 mg
5	4) ステアリン酸マグネシウム	1 mg
		計 6 0 mg

1) 、 2) 、 3) および 4) を混合して、ゼラチンカプセルに充填する。

製剤例 2 (錠剤の製造)

	1) 実施例 1 の化合物	3 0 g
10	2) 乳糖	5 0 g
	3) トウモロコシデンプン	1 5 g
	4) カルボキシメチルセルロースカルシウム	4 4 g
	5) ステアリン酸マグネシウム	1 g
		1 0 0 0 錠 計 1 4 0 g

15 1) 、 2) 、 3) の全量および 3 0 g の 4) を水で練合し、真空乾燥後、整粒を行う。得られる整粒末に 1 4 g の 4) および 1 g の 5) を混合し、打錠機により打錠する。このようにして、1 錠あたり実施例 1 の化合物 3 0 mg を含有する錠剤 1 0 0 0 錠を得る。

実験例 1 SGLT ホモログを介する糖取り込み抑制作用の測定

20 WO 04/39405 の実施例 1 に記載のヒト SGLT ホモログ発現 CHO 細胞株を用い、SGLT によって選択的に細胞内に取り込まれる α -methylglucose の取り込み実験を、American Journal of Physiology、G833 頁、1996 年および Journal of Clinical Investigation、397 頁、1994 年の方法に従って行った。

25 まず、ヒト SGLT ホモログ発現 CHO(dhfr-) 細胞を、10% FBS、核酸添加 DMEM 培地 100 μ L/ウェルを含有する 96 穴の CytoStar-T プレート (アマシャムバイオサイエンス社) に 3×10^4 細胞/ウェルとなるように播種し、37°C で 2 日培養した。培養後の細胞を緩衝液 (125 mM N-methyl-D-glucamine, 1.2 mM KH_2PO_4 , 2.5 mM CaCl_2 , 1.2 mM MgSO_4 , 4 mM glutamine, 10 mM HEPES (pH 7.2), 0.1 mg/mL BSA) 150 μ L で 3 回洗浄後、同緩衝液でさらに 1 時間培養することにより、細胞に

残存するグルコースを除去した。

次に、緩衝液を除去し、Naに非依存的な糖取り込み能を調べるためには同緩衝液を40 μ L、総糖取り込み能または化合物添加時の糖取り込み能を調べるためには、N-methyl-D-glucamineをNaClに置き換えた前記緩衝液を40 μ L添加した。さらに、Naに非依存的な糖取り込み能または総糖取り込み能を調べるためにはジメチルスルホキシド希釈液を5 μ L、化合物添加時の糖取り込み能を調べるためには化合物希釈液を5 μ L加え、全ウェルに0.08 μ Ciの 14 C α -methylglucose (アマシヤムバイオサイエンス社)を含有する10 mM α -methylglucoseを5 μ L添加し、37°Cで2時間インキュベートすることにより、 α -methylglucoseの取り込み反応を行った。

ついで、各ウェルから上清を除去し、 14 Cの放射活性をTopCount (パーキンエルマー社)にて測定した。Na依存的な糖取り込み能は、総糖取り込み能からNaに非依存的な糖取り込み能を減じた値である。化合物添加時のNa依存的な糖取り込み能の、化合物無添加時のNa依存的な糖取り込み能に対する比率(% of control)を算出し、50%の糖取り込み能を示す化合物濃度 (IC₅₀値)を、用量反応曲線からPRISM3.0 (グラフパッド、ソフトウェア社)にて算出した。

その結果、参考例55および65、および実施例1、2、4、6、9~12、14、19、21、24、29、36、37、43~46、49~52、58~60、114、138、141および161~169で得られた化合物は、0.5 μ M以下のIC₅₀値を示した。

産業上の利用可能性

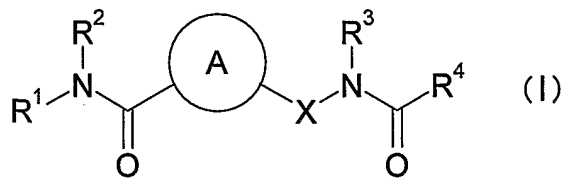
本発明のSGLT阻害剤は、糖尿病、肥満症、高血圧症、高脂血症、心不全、糖尿病性心筋症、メタボリックシンドロームなどの予防・治療に有用である。

また、本発明のカルボキサミド誘導体は、SGLT阻害剤およびグルコース取り込み阻害剤として有用である。

本出願は、日本で出願された特願2004-354598を基礎としており、その内容は本明細書に包含されるものである。

請求の範囲

1. 式



[式中、環Aは置換されていてもよい環を、

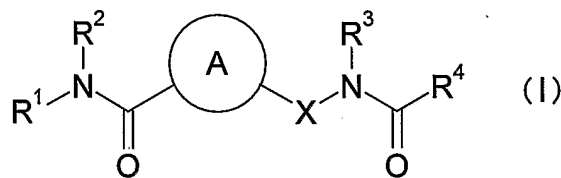
5 R¹ は置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよいヒドロキシ基を、

R² およびR³ は独立して水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよいヒドロキシ基を、

10 R⁴ は置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいアミノ基または置換されたヒドロキシ基を、

Xは主鎖の原子数1ないし6の2価の鎖状基を示す。] で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有してなるSGLT阻害剤。

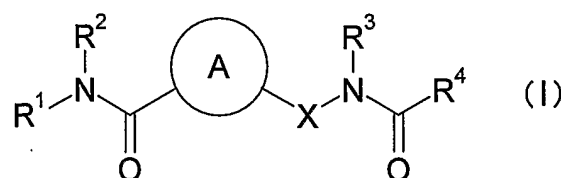
2. 式



15

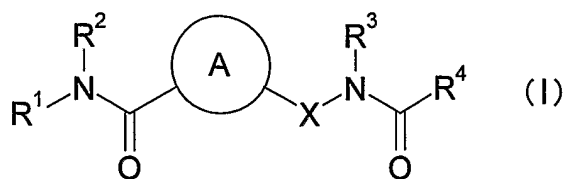
[式中の記号は請求項1記載と同意義を示す。] で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有してなるグルコース取り込み阻害剤。

3. SGLT阻害剤を製造するための、式



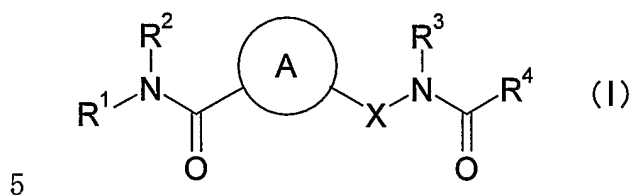
20 [式中の記号は請求項1記載と同意義を示す。] で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの使用。

4. グルコース取り込み阻害剤を製造するための、式



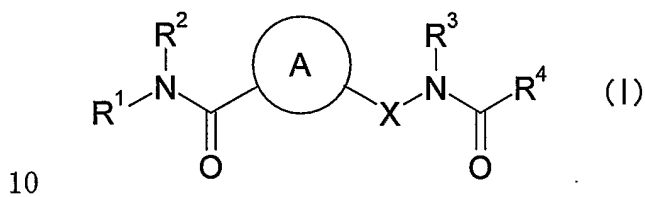
[式中の記号は請求項1記載と同意義を示す。]で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの使用。

5. 式



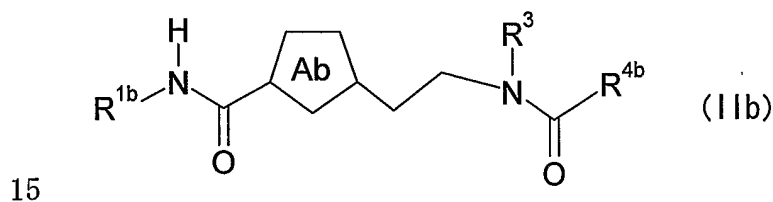
[式中の記号は請求項1記載と同意義を示す。]で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを哺乳動物に投与することを特徴とする、該哺乳動物におけるSGLT阻害方法。

6. 式

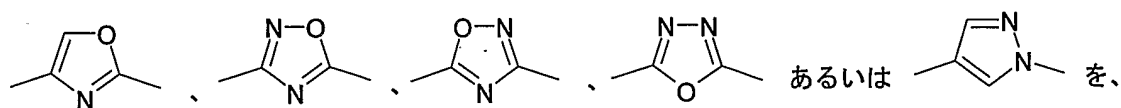


[式中の記号は請求項1記載と同意義を示す。]で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを哺乳動物に投与することを特徴とする、該哺乳動物におけるグルコース取り込み阻害方法。

7. 式



[式中、環Abは

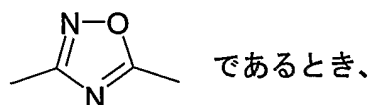


R^{1b}は置換されていてもよいC₁₋₁₀アルキル基を、

R³ は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよいヒドロキシ基を、

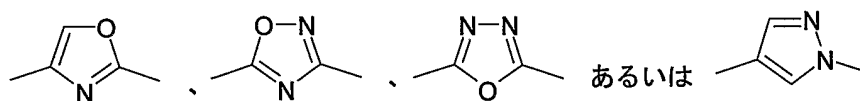
R^{4b} は1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、
5 C₁₋₆アルコキシ基、シアノ基およびハロゲン原子から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいビフェニル基を示す。

ただし、環A bが



R^{1b} は3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロピル基、(RS)-2-モルホリノ-3-フェノ
10 キシプロピル基、(RS)-2-(ジメチルアミノ)-3-フェニルプロピル基または2-(1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)エチル基でない。)で表される化合物またはその塩。

8. 環A bが



15 である請求項7記載の化合物。

9. R^{1b} が

- (i) ヒドロキシ基、
- (ii) C₆₋₁₄芳香族炭化水素オキシ基、
- (iii) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、
20 ヒドロキシ基、C₁₋₆アルコキシ基、オキシ基、ハロゲン原子およびC₆₋₁₄芳香族炭化水素基（該C₆₋₁₄芳香族炭化水素基は1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、ヒドロキシ基、C₁₋₆アルコキシ基およびハロゲン原子から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい）から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい非芳香族複素環基、
- 25 (iv) ハロゲン原子およびヒドロキシ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基、
- (v) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基でモ

ノあるいはジ置換されていてもよいカルバモイルオキシ基、

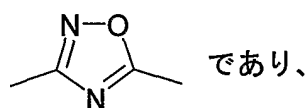
(vi) C_{1-6} アルキル基（該 C_{1-6} アルキル基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、カルボキシル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基およびカルバモイル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい）、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基および C_{6-14} 芳香族炭化水素基（該 C_{6-14} 芳香族炭化水素基は1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基およびハロゲン原子から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい）から選ばれる置換基でモノあるいはジ置換されていてもよいアミノ基、

10 (vii) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基、ハロゲン原子および C_{6-14} 芳香族炭化水素基（該 C_{6-14} 芳香族炭化水素基は1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基およびハロゲン原子から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい）から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい芳香族複素環基および

15 (viii) C_{7-13} アラルキル基で置換されていてもよい非芳香族複素環カルバモイル基

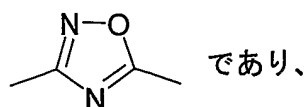
から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基である請求項7記載の化合物。

20 10. 環Abが



25 R^{1b} が1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基、ハロゲン原子および C_{6-14} 芳香族炭化水素基（該 C_{6-14} 芳香族炭化水素基は1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基およびハロゲン原子から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい）から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい縮合芳香族複素環基で置換された C_{1-6} アルキル基である請求項7記載の化合物。

1 1. 環 A b が



R^{1b} が C₁₋₆ アルキル基 (該 C₁₋₆ アルキル基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、カルボキシル基、C₁₋₆ アルコキシ基、C₁₋₆ アルコキシカルボニル基およびカルバモイル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい)、C₃₋₁₀ シクロアルキル基、C₁₋₆ アルキルカルボニル基および C₆₋₁₄ 芳香族炭化水素基 (該 C₆₋₁₄ 芳香族炭化水素基は 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C₁₋₆ アルキル基、ヒドロキシ基、C₁₋₆ アルコキシ基およびハロゲン原子から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい) から選ばれる置換基でモノあるいはジ置換されていてもよいアミノ基で置換された C₁₋₆ アルキル基である請求項 7 記載の化合物。

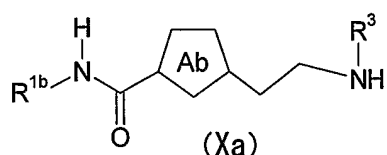
1 2. 2-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-N-[2-(ジフェニルアミノ)エチル]-1,3-オキサゾール-4-カルボキサミド、
 2-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-N-(2-モルホリノ-3-フェノキシプロピル)-1,3-オキサゾール-4-カルボキサミド、
 5-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-N-[2-[(3-メチルフェニル)(フェニル)アミノ]エチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド、
 5-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-N-[(1-フェニル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)メチル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボキサミド、
 3-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-N-[(1-フェニル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)メチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-カルボキサミド、
 3-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-N-[(3-フェニル-1-ベンゾフラン-2-イル)メチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-カルボキサミド、
 3-[2-[[4'-フルオロビフェニル-4-イル)カルボニル]アミノ]エチル]-N-(2-モルホリノ-3-フェノキシプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-カルボキサミド、
 5-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-N-[(1-フェニル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)メチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド、
 1-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-N-[2-(ジフェニルアミノ)エ

- チル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、
 5-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-N-[2-(ジフェニルアミノ)エチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド、
 3-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-N-(2-モルホリノ-3-フェノ
 5 キシプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-カルボキサミド、および
 5-[2-[(4-ビフェニルカルボニル)アミノ]エチル]-N-[2-(ジフェニルアミノ)エチル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボキサミドから選ばれる化合物またはその塩である請求項7記載の化合物。

13. 請求項7記載の化合物またはそのプロドラッグ。

- 10 14. 請求項7記載の化合物またはそのプロドラッグを含有してなる医薬。

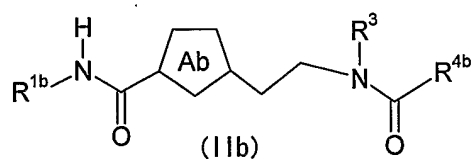
15. 式



[式中の記号は請求項7記載と同意義を示す。] で表される化合物またはその塩と、式

- 15 R^{4b}-COOH

[式中、R^{4b}は請求項7記載と同意義を示す。] で表される化合物またはその塩とを反応させることを特徴とする、式



- 20 [式中の記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物またはその塩の製造方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/022726

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
C07D231/14 (2006.01), **A61K31/415** (2006.01), **A61K31/4245** (2006.01), **A61K31/433** (2006.01), **A61K31/435** (2006.01), **61K31/437** (2006.01), **A61K31/4439** (2006.01), **A61K31/454** (2006.01), **A61K31/4709** (2006.01), **A61K31/4725** (2006.01),
 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
 Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D231/14 (2006.01), **A61K31/415** (2006.01), **A61K31/4245** (2006.01), **A61K31/433** (2006.01), **A61K31/435** (2006.01), **61K31/437** (2006.01), **A61K31/4439** (2006.01), **A61K31/454** (2006.01), **A61K31/4709** (2006.01), **A61K31/4725** (2006.01),

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
 Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2006
 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2006 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2006

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 2005/011685 A1 (APPLIED RESEARCH SYSTEMS ARS HOLDING N.V.), 10 February, 2005 (10.02.05), Claims; page 1; examples (Family: none)	1-4
X	JP 2001-505585 A (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.), 24 April, 2001 (24.04.01), Claims; page 18; examples 28 to 31, 169 to 170, 173 & JP 2000-511173 A & US 6069162 A & EP 914322 A & EP 946587 A & WO 1998/027108 A2 & WO 1997/045425 A1	1-4

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 13 February, 2006 (13.02.06)	Date of mailing of the international search report 21 February, 2006 (21.02.06)
---	--

Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/022726

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2004-137245 A (Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.), 13 May, 2004 (13.05.04), Claims & EP 1548024 A1 & WO 2004/018491 A1 & CA 2496329 A	1-4
A	JP 10-212271 A (Zeria Pharmaceutical Co., Ltd.), 11 August, 1998 (11.08.98), Claims (Family: none)	7-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/022726

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

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

1. Claims Nos.: 5, 6
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 5 and 6 pertain to methods for treatment of the human body by therapy.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

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

Remark on Protest
the

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/022726

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

A61K31/496(2006.01), **A61K31/497**(2006.01), **A61K31/5377**(2006.01),
A61K31/541
(2006.01), **A61K31/55**(2006.01), **A61P3/04**(2006.01), **A61P3/06**(2006.01),
A61P9/00(2006.01), **A61P9/04**(2006.01), **A61P9/12**(2006.01), **A61P43/00**
(2006.01), **C07D249/10**(2006.01), **C07D271/06**(2006.01), **C07D271/10**(2006.01),
C07D285/12(2006.01), **C07D413/12**(2006.01), **C07D413/14**(2006.01), **C07D417/12**
(2006.01), **C07D417/14**(2006.01), **C07D471/04**(2006.01)

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

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

A61K31/496(2006.01), **A61K31/497**(2006.01), **A61K31/5377**(2006.01),
A61K31/541
(2006.01), **A61K31/55**(2006.01), **A61P3/04**(2006.01), **A61P3/06**(2006.01),
A61P9/00(2006.01), **A61P9/04**(2006.01), **A61P9/12**(2006.01), **A61P43/00**
(2006.01), **C07D249/10**(2006.01), **C07D271/06**(2006.01), **C07D271/10**(2006.01),
C07D285/12(2006.01), **C07D413/12**(2006.01), **C07D413/14**(2006.01), **C07D417/12**
(2006.01), **C07D417/14**(2006.01), **C07D471/04**(2006.01)

Minimum documentation searched (classification system followed by
classification symbols)

<Subject of international search>

The general formula shown in claims 1-4 covers a wide spectrum of
compounds. However, only some of such compounds are disclosed within
the meaning of PCT Article 5. Consequently, the claims 1-4 fail to satisfy
the requirement of full support within the meaning of PCT Article 6.
Therefore, international search on the claims 1-4 has been restricted
to rational scope based on particular compounds that can be found as
being disclosed in the description.

<p>A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int.Cl. C07D231/14 (2006.01), A61K31/415 (2006.01), A61K31/4245 (2006.01), A61K31/433 (2006.01), A61K31/435 (2006.01), A61K31/437 (2006.01), A61K31/4439 (2006.01), A61K31/454 (2006.01), A61K31/4709 (2006.01), A61K31/4725 (2006.01), A61K31/496 (2006.01), A61K31/497 (2006.01), 続きあり</p>																					
<p>B. 調査を行った分野</p> <p>調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int.Cl. C07D231/14 (2006.01), A61K31/415 (2006.01), A61K31/4245 (2006.01), A61K31/433 (2006.01), A61K31/435 (2006.01), A61K31/437 (2006.01), A61K31/4439 (2006.01), A61K31/454 (2006.01), A61K31/4709 (2006.01), A61K31/4725 (2006.01), A61K31/496 (2006.01), A61K31/497 (2006.01), 続きあり</p> <p>最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの</p> <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922-1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971-2006年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2006年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2006年</td> </tr> </table> <p>国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)</p> <p>CAplus (STN), REGISTRY (STN)</p>			日本国実用新案公報	1922-1996年	日本国公開実用新案公報	1971-2006年	日本国実用新案登録公報	1996-2006年	日本国登録実用新案公報	1994-2006年											
日本国実用新案公報	1922-1996年																				
日本国公開実用新案公報	1971-2006年																				
日本国実用新案登録公報	1996-2006年																				
日本国登録実用新案公報	1994-2006年																				
<p>C. 関連すると認められる文献</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の カテゴリー*</th> <th>引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示</th> <th>関連する 請求の範囲の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>P X</td> <td>WO 2005/011685 A1 (APPLIED RESEARCH SYSTEMS ARS HOLDING N.V.) 2005.02.10, 特許請求の範囲, 第1頁, 実施例(ファミリーなし)</td> <td>1-4</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>JP 2001-505585 A (藤沢薬品工業株式会社) 2001.04.24, 特許請求の範囲, 第18頁, 実施例 28-31, 169-170, 173 & JP 2000-511173 A & US 6069162 A & EP 914322 A & EP 946587 A & WO 1998/027108 A2 & WO 1997/045425 A1</td> <td>1-4</td> </tr> </tbody> </table> <p><input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。</p> <p>* 引用文献のカテゴリー</p> <table border="0"> <tr> <td>「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの</td> <td>「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの</td> </tr> <tr> <td>「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの</td> <td>「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの</td> </tr> <tr> <td>「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)</td> <td>「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの</td> </tr> <tr> <td>「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</td> <td>「&」 同一パテントファミリー文献</td> </tr> <tr> <td>「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願</td> <td></td> </tr> </table>			引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号	P X	WO 2005/011685 A1 (APPLIED RESEARCH SYSTEMS ARS HOLDING N.V.) 2005.02.10, 特許請求の範囲, 第1頁, 実施例(ファミリーなし)	1-4	X	JP 2001-505585 A (藤沢薬品工業株式会社) 2001.04.24, 特許請求の範囲, 第18頁, 実施例 28-31, 169-170, 173 & JP 2000-511173 A & US 6069162 A & EP 914322 A & EP 946587 A & WO 1998/027108 A2 & WO 1997/045425 A1	1-4	「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの	「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの	「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの	「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの	「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)	「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの	「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献	「&」 同一パテントファミリー文献	「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願	
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号																			
P X	WO 2005/011685 A1 (APPLIED RESEARCH SYSTEMS ARS HOLDING N.V.) 2005.02.10, 特許請求の範囲, 第1頁, 実施例(ファミリーなし)	1-4																			
X	JP 2001-505585 A (藤沢薬品工業株式会社) 2001.04.24, 特許請求の範囲, 第18頁, 実施例 28-31, 169-170, 173 & JP 2000-511173 A & US 6069162 A & EP 914322 A & EP 946587 A & WO 1998/027108 A2 & WO 1997/045425 A1	1-4																			
「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの	「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの																				
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの	「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの																				
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)	「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの																				
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献	「&」 同一パテントファミリー文献																				
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願																					
<p>国際調査を完了した日</p> <p>13.02.2006</p>	<p>国際調査報告の発送日</p> <p>21.02.2006</p>																				
<p>国際調査機関の名称及びあて先</p> <p>日本国特許庁 (ISA/J P)</p> <p>郵便番号 100-8915</p> <p>東京都千代田区霞が関三丁目4番3号</p>	<p>特許庁審査官 (権限のある職員)</p> <p>關 政立</p> <p>電話番号 03-3581-1101 内線 3452</p>	<table border="1"> <tr> <td>4C</td> <td>8619</td> </tr> </table>	4C	8619																	
4C	8619																				

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) の続き.

Int.Cl. *A61K31/5377* (2006.01), *A61K31/541* (2006.01), *A61K31/55* (2006.01), *A61P3/04* (2006.01), *A61P3/06* (2006.01), *A61P9/00* (2006.01), *A61P9/04* (2006.01), *A61P9/12* (2006.01), *A61P43/00* (2006.01), *C07D249/10* (2006.01), *C07D271/06* (2006.01), *C07D271/10* (2006.01), *C07D285/12* (2006.01), *C07D413/12* (2006.01), *C07D413/14* (2006.01), *C07D417/12* (2006.01), *C07D417/14* (2006.01), *C07D471/04* (2006.01)

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) の続き

Int.Cl. *A61K31/5377* (2006.01), *A61K31/541* (2006.01), *A61K31/55* (2006.01), *A61P3/04* (2006.01), *A61P3/06* (2006.01), *A61P9/00* (2006.01), *A61P9/04* (2006.01), *A61P9/12* (2006.01), *A61P43/00* (2006.01), *C07D249/10* (2006.01), *C07D271/06* (2006.01), *C07D271/10* (2006.01), *C07D285/12* (2006.01), *C07D413/12* (2006.01), *C07D413/14* (2006.01), *C07D417/12* (2006.01), *C07D417/14* (2006.01), *C07D471/04* (2006.01)

(国際調査の範囲)

請求の範囲 1-4 に記載の一般式は広範囲の化合物を包含するものであるが、明細書に PCT 第 5 条の意味における開示がされているのは、ごく一部の化合物のみである。したがって、請求の範囲 1-4 は、PCT 第 6 条の意味における十分な裏付けを欠く。よって、請求の範囲 1-4 についての国際調査は、明細書に開示されていると認められる具体的な化合物に基づき、合理的な範囲において行った。

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 2004-137245 A(キッセイ薬品工業株式会社)2004. 05. 13, 特許請求の範囲 & EP 1548024 A1 & WO 2004/018491 A1 & CA 2496329 A	1-4
A	JP 10-212271 A(ゼリア新薬工業株式会社)1998. 08. 11, 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	7-15

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

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

1. 請求の範囲 5, 6 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、請求の範囲 5、6 は治療による人体の処置方法に関するものである。
2. 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

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

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

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

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